

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

II. Medizinische Klinik und Poliklinik
Klinikum rechts der Isar
(Direktor: Univ.- Prof. Dr. med. R. M. Schmid)

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

Jonas Alexander König

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

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

Prüfer der Dissertation:

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

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

Die Dissertation wurde am 02.02.2012 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 18.09.2013 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	5
1 Einleitung	7
1.1 Hämodynamisches Monitoring in der Intensivmedizin	7
1.2 Ziele des erweiterten hämodynamischen Monitoring.....	7
1.2.1 Diagnostik und Therapieoptionen bei Schockzuständen	7
1.2.2 Vier physiologische Zielgrößen	8
1.3 Methoden der HZV-Messung	11
1.3.1 Indikatordilution: Grundprinzip der HZV-Messung.....	11
1.3.2 Pulmonale und transkardiopulmonale Thermodilution.....	12
1.3.3 Arterielle Pulskonturanalyse	14
1.4 Der Pulmonalarterienkatheter.....	16
1.5 Minimal-invasive Techniken zur kontinuierlichen HZV-Bestimmung.....	18
1.5.1 Das Vigileo [®] - (FloTrac [®]) System	18
1.5.2 Das LiDCOplus [®] -System.....	19
1.5.3 EV 1000 Plattform	20
1.5.4 Echokardiographie	20
1.6 Das PiCCO [®] -System	22
1.6.1 Volumetrische Parameter ermittelt durch die TPTD	22
1.6.2 Extravaskuläres Lungenwasser.....	25
1.6.3 Pulskonturanalyse des PiCCO [®] -Systems.....	25
1.7 Fragestellung.....	27
2 Material und Methoden	30
2.1 Studienart	30
2.2 Ein- und Ausschlusskriterien	31
2.3 Ethikantrag und Datenschutz	32
2.4 Studienablauf	32
2.4.1 Anschluss zwischen Patient und PiCCO [®] -Monitor	32
2.4.2 Messungsablauf	34
2.4.3 Zeitintervall Abfolge	34
2.4.4 TD-Messung: Kalibrierung mittels TPTD	35

2.5	Erhobene Daten	37
2.5.1	Patientendaten	37
2.5.2	Hämodynamische Parameter	37
2.5.3	Herz-Kreislaufparameter	38
2.5.4	Beatmungsparameter, Blutgaswerte, Nierenwerte	38
2.5.5	Medikamente	39
2.5.6	Besondere Ereignisse	39
2.5.7	Definierte Parameter für die statistische Auswertung	39
2.6	Statistische Methoden	40
3	Ergebnisse	42
3.1	Patientencharakteristika	42
3.2	Übersicht über die erhobenen hämodynamischen Werte aller 280 TD-Messungen	44
3.3	Begleitumstände der Studienpatienten	45
3.4	Zeitunabhängige Analysen: HI_{PC} versus HI_{TD}	46
3.5	Zeitabhängige Analysen: HI_{PC} versus HI_{TD}	49
3.5.1	Deskriptive Statistik des absoluten Bias	49
3.5.2	Korrelationsanalyse: Kalibrationsfreie Zeit versus Bias	52
3.5.3	Zeitabhängige relative HI_{PC} -Abweichungen	52
3.5.4	Zeitabhängige Korrektur des HI_{PC} durch Neukalibrierung	56
3.5.5	„Percentage Error“ zweier Messmethoden	60
3.6	Univariable Analysen: Abhängigkeit des Bias von anderen beeinflussenden hämodynamischen Parametern	61
3.6.1	Abhängigkeit des absoluten Bias von absoluten Änderungen der neuen TD-Werte gegenüber den alten TD-Werten ($TD_{neu} - TD_{alt}$)	62
3.6.2	Abhängigkeit des Bias von Änderungen der PC-Werte unmittelbar vor der neuer TPTD gegenüber den alten TD-Werten	65
3.7	ROC-Kurven Analysen	72
3.7.1	ROC-Kurven Analyse für einen relativen Bias von $\geq +20\%$	73
3.7.2	ROC-Kurven Analyse für einen relativen Bias von $\leq -20\%$	75
3.7.3	ROC-Kurven Analyse für einen absoluten Bias von $\geq +0,5$ l/min/m ²	77
3.7.4	ROC-Kurven Analyse für einen absoluten Bias von $\leq -0,5$ l/min/m ²	78

3.7.5	Zusammenfassung der ROC-Kurven Analysen.....	80
3.8	Multivariable Analysen.....	82
4	Diskussion	89
4.1	Einflussfaktor: Kalibrationsfreie Zeit zur letzten TPTD.....	91
4.2	Einflussfaktor: Änderungen von hämodynamischen PC-Parametern gegenüber den alten TD-Werten	99
4.3	Ausblick und Limitationen	105
5	Zusammenfassung	109
6	Literaturverzeichnis	111
	Danksagung	121

Abkürzungsverzeichnis

ALI	Acute Lung Injury
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
Bias	Systematischer Fehler der Pulskontur bzw. Abweichung des HI_{PC} zum direkt folgenden neukalibrierten HI_{TD}
BMI	Body Mass Index
DSt	Exponentielle Abfall- und Auswaschzeit (engl. Downslope time)
EDV	Enddiastolisches Volumen
EKG	Elektrokardiogramm
ELWI	Extravaskulärer Lungenwasserindex
EVLW	Extravaskuläres Lungenwasser
GEDI	Globalenddiastolischer Volumenindex
GEDV	Globalenddiastolisches Volumen
HF	Herzfrequenz
HI	Herzindex
HI_{PC}	Pulskontur-Herzindex unmittelbar vor neuer Kalibrierung
HI_{TD}	Thermodilution-Herzindex (mittels transpulmonaler Thermodilution)
HI_{TDalt}	Thermodilutions-Herzindex der vorangegangenen (alten) Kalibrierung
HI_{TDneu}	Thermodilutions-Herzindex zum Zeitpunkt der neuen Kalibrierung
HZV	Herzzeitvolumen
HZV_{PC}	Herzzeitvolumen bestimmt mittels Pulskonturanalyse
HZV_{TD}	Herzzeitvolumen bestimmt mittels transpulmonaler Thermodilution
ITBV	Intrathorakales Blutvolumen
ITTV	Intrathorakales Thermovolumen
LA	Linkes Atrium bzw. linker Herzvorhof
LV	Linker Ventrikel bzw. linke Herzkammer
MAP	Mittlerer arterieller Druck (engl. Mean arterial pressure)
MTt	Mittlere Durchgangszeit (engl. Mean transit time)
NA	Noradrenalin
PAK	Pulmonalarterienkatheter bzw. Pulmonaliskatheter
PATD	Pulmonalarterielle Thermodilution
PAOP	Pulmonalarterieller Verschlussdruck (engl. Pulmonary artery occlusion pressure)
PBV	Pulmonales Blutvolumen
PC	Pulskontur bzw. Pulskonturanalyse

Abkürzungsverzeichnis

PCWP	Pulmonalkapillärer Verschlussdruck (engl. Pulmonary capillary wedge pressure)
PiCCO	Pulse Contour Cardiac Output
PP	Pulsdruck (engl. Pulse pressure) = Differenz des systolischen und des diastolischen Blutdrucks
PPV	Pulsdruck-Variation
PTV	Pulmonales Thermovolumen
PVPI	Pulmonalvaskulärer Permeabilitätsindex
RA	Rechtes Atrium bzw. rechter Vorhof
RV	Rechter Ventrikel bzw. rechte Kammer
RR	Blutdruck
SD	Standardabweichung (engl. Standard deviation)
SV	Schlagvolumen
SVI	Schlagvolumenindex
SVR	Systemisch vaskulärer Widerstand
SVRI	Systemischer vaskulärer Widerstand Index
SVRI _{PC}	Systemischer vaskulärer Widerstand Index bestimmt mittels Pulskontur
SVRI _{TD}	Systemischer Vaskulärer Widerstand Index bestimmt mittels transpulmonaler Thermodilution
SVV	Schlagvolumen-Variation
TD	Thermodilution
TPTD	Transpulmonale (= transkardiopulmonale) Thermodilution
ZVD	Zentraler Venendruck
ZVK	Zentraler Venenkatheter

1 Einleitung

1.1 Häodynamisches Monitoring in der Intensivmedizin

Das häodynamische Monitoring ist ein wichtiger Bestandteil der Überwachung von schwerkranken Patienten auf der Intensivstation. Aufgabe davon ist es, anhand bestimmter Parameter die kardiovaskuläre Funktion, den Flüssigkeitshaushalt und die adäquate Sauerstoffversorgung der einzelnen Organe sowie die Herz-Kreislaufsituation des Patienten zu beurteilen. Wenn eine fundierte klinische Untersuchung, nicht invasive Methoden (z.B. EKG und Pulsoximetrie), invasive Blutdruck- sowie zentrale Venendruck- (ZVD) Messung den kardiozirkulären Zustand des Patienten nicht mehr erfassen können, stellt sich die Indikation für ein erweitertes invasives häodynamisches Monitoring. Damit können insbesondere das Herzzeitvolumen (HZV) und dessen Determinanten besser beurteilt werden und somit bei Bedarf rechtzeitig und kausal therapeutisch eingegriffen werden. Einige Beispiele hierfür sind: schwere Schockzustände mit hohem Katecholaminbedarf, schwere kardiale oder respiratorische Insuffizienz, Polytraumen, massive Verbrennungen sowie die Herz-Kreislauf-Überwachung bei großen operativen Eingriffen (z.B. Organtransplantationen oder Eingriffe bei kardialen Hochrisikopatienten). Diese Einleitung soll zunächst einen kurzen Überblick über die heutzutage gängigen Herz-Kreislauf-Monitoring-Systeme und deren zugrunde liegenden Messprinzipien geben.

1.2 Ziele des erweiterten häodynamischen Monitoring

1.2.1 Diagnostik und Therapieoptionen bei Schockzuständen

Bei multimorbiden und kritisch kranken Patienten auf der Intensivstation genügt die klinische Einschätzung und das Basismonitoring der Herz-Kreislauffunktion (EKG, arterieller Blutdruck, ZVD, Sauerstoffsättigung) oft nicht aus, den wahren häodynamischen Status des Patienten adäquat einzuschätzen [50]. Oft steht der Arzt vor der therapeutischen Frage, ob der Blutdruck und die Herzfrequenz (HF) des Patienten durch Flüssigkeitszufuhr stabilisiert werden können oder ob der Patient bereits flüssigkeitsüberladen ist. Darüber hinaus besteht die Frage nach dem Einsatz von beispielsweise vasoaktiven oder positiv inotropen Medikamenten. Deshalb müssen zur besseren Beurteilbarkeit der

kardiovaskulären Situation vier wichtige Zielgrößen bestimmt werden, welche das HZV beeinflussen: die Vorlast, die Nachlast, die myokardiale Kontraktilität und die HF. In der klinischen Praxis wird meist der Herzindex (HI), entspricht dem HZV indiziert auf die Körperoberfläche des Patienten, verwendet. Der HI im Besonderen, aber auch viele weitere Funktionsparametern (vgl. Seite 37 Kapitel 2.5.2), geben Rückschlüsse auf die systemische Sauerstoffversorgung und Perfusion von Gewebe und Organen bei Kreislauf-instabilen Patienten. Dies unterstützt den Arzt sowohl perioperativ als auch auf der Intensivstation bei therapeutischen Entscheidungen und Interventionen.

Eine Reihe von Studien und Metaanalysen belegen, dass ein frühzeitiges therapeutisches Eingreifen nach festen Therapiealgorithmen, aufgrund von erweitertem hämodynamischen Monitoring, die Prognose von kritisch kranken Patienten verbessert [55]. Dies verdeutlicht auch das bessere Outcome von Patienten im septischen Schock [88] oder die verkürzte Liegedauer, der geringere Beatmungs-, Katecholamin- und Vasopressorbedarf [42] und die geringeren postoperativen Komplikationen [74] bei kardiochirurgischen Patienten.

1.2.2 Vier physiologische Zielgrößen

Die vier wichtigsten physiologischen Messgrößen (Vorlast, Nachlast, myokardiale Kontraktilität, HF) lassen sich nun mit Hilfe eines erweiterten hämodynamischen Monitoring durch verschiedene Funktionsparameter erfassen. Die Funktionsweise der unterschiedlichen hämodynamischen Überwachungssysteme, wie z.B. der Pulmonalarterienkatheter (PAK) oder das PiCCO[®]-System, zur Erfassung dieser Parameter werden anschließend ab Seite 11, Kapitel 1.3 genau erklärt.

Die vier wichtigsten Zielgrößen sind:

Vorlast

Unter dem Begriff der kardialen Vorlast versteht man das zentrale Blutvolumen der venösen Kapazitätsgefäße, der Lungenstrombahn und der vier Herzhöhlen. Durch eine Erhöhung der Vorlast kommt es zu einer stärkeren Vordehnung der Herzmuskelfasern (das heißt erhöhten enddiastolischen Wandspannung), was eine Zunahme der Kontraktionskraft und des Schlagvolumens (SV) bedeutet. Diesem Vorgang liegt das Prinzip des Frank-Starling Mechanismus zugrunde. Im

Wesentlichen wird die Vorlast von drei Faktoren beeinflusst: das Blutvolumen, die Verteilung des Blutvolumens sowie die Vorhofskontraktionen.

Die Vorlast kann zum einen indirekt durch Füllungsdrücke geschätzt werden. Als druckbasierte Parameter stehen der ZVD und der durch den PAK bestimmte pulmonalarterielle Verschlussdruck (PAOP) zur Verfügung. Zum anderen können das Blutvolumen der vier Herzhöhlen durch das globale enddiastolische Volumen (GEDV) und das pulmonale Blutvolumen (PBV) direkt bestimmt werden. Die Summe aus GEDV und PBV wird als intrathorakales Blutvolumen (ITBV) bezeichnet. Dies wird mittels transpulmonaler Thermodilution (vgl. Seite 12, Kapitel 1.3.2) berechnet [1, 49, 89]. Des Weiteren sind dynamische Kreislaufvariablen, die mittels arterieller Pulskonturanalyse (vgl. Seite 14, Kapitel 1.3.3) bestimmt werden, eine gute Möglichkeit zur Vorhersage der Volumenreagibilität des Herzens. Diese Variablen sind die Schlagvolumen-Variation (SVV) und die Pulsdruck-Variation (PPV). Studien haben gezeigt, dass die SVV und PPV einen hohen Stellenwert bei der Vorlasteinschätzung und der Vorhersage der Antwort auf Flüssigkeitstherapie haben. Sie sind allerdings nur bei maschinell kontrolliert beatmeten Patienten mit Sinusrhythmus aussagekräftig [6, 79, 85]. Diese Tatsache schränkt die routinemäßige Anwendung der SVV und PPV auf einer Intensivstation mit überwiegend beatmeten Patienten ein.

Nachlast

Die Nachlast des Herzens entspricht einerseits dem Druck gegen den der linke Ventrikel während der Systole arbeiten muss und andererseits der Ventrikelwandspannung selbst. Sie ist ein wichtiger Faktor für die Auswurfleistung des Herzens. Beeinflusst wird die Nachlast besonders durch den Blutdruck (z.B. bei arterieller Hypertonie), Ventrikelgröße, Gefäßwiderstand, Shunts und Blutviskosität. Der Gefäßwiderstand kann therapeutisch mit Katecholaminen und Vasodilatoren erhöht oder erniedrigt werden. Als Beurteilungsparameter der Nachlast dienen vor allem der arterielle Mitteldruck (MAP) und der systemische vaskuläre Widerstand (SVR). Der SVR ist eine errechnete Größe aus dem MAP, dem ZVD und dem HZV und variiert vor allem bei den unterschiedlichen Schockformen. Er berechnet sich aus der Formel:

$$SVR = (MAP - ZVD) / HZV \times 80$$

Um Aussagen über die „Nachlast des rechten Herzens“ zu erhalten, kann der pulmonalarterielle Druck mittels PAK gemessen werden. Dieser erlaubt beispielsweise Aussagen über die Schwere einer primären oder sekundären pulmonalen Hypertonie [1, 49].

Myokardiale Kontraktilität

Die myokardiale Kontraktilität ist ein direktes Maß für die Fähigkeit des Herzens Blut auszuwerfen und bezieht sich dabei auf eine Änderung der Geschwindigkeit der Muskelverkürzung bei einem beliebigen Spannungsniveau. Die Zunahme bzw. Abnahme der Kontraktilität ist dabei unabhängig von Vor- und Nachlast und myokardialer Faserlänge. Deswegen ist sie auch durch positiv und negativ inotrop wirkende Medikamente (z.B. Katecholamine, Digitalis, etc.) steuerbar. Ein Anstieg der myokardialen Kontraktilität bewirkt eine Erhöhung des SV bzw. Schlagkraft und damit auch des HZV. Umgekehrt geht eine Abnahme der Kontraktilität mit einer reduzierten Schlagkraft und erniedrigten HZV bei identischen Füllungsdrücken einher. Bei pathologischen Zuständen (z.B. Azidose), myokardialer Sauerstoff Minderversorgung (z.B. Myokardinfarkt) oder bei Verlust der Herzmuskelmasse kommt es zur Abnahme der Kontraktilität. Beim PiCCO[®]-System wird linksventrikuläre Kontraktilität indirekt durch die Steilheit des Druckerstiegs in der Aorta während der Systole gemessen und als Funktionsparameter dPmax wiedergegeben. Je steiler der Anstieg, desto größer ist die kardiale Kontraktilität im linken Ventrikel. Des Weiteren können Rückschlüsse auf die Kontraktilität durch errechnete Parameter aus SV, HZV, GEDV und MAP gezogen werden. Dazu zählen die globale Auswurfraction (GEF) und der kardiale Funktionsindex (CFI) [1, 49, 89].

Herzfrequenz

Die HF ist einfach über den Puls oder das EKG zu bestimmen und wird benötigt, um zusammen mit dem SV das HZV zu bestimmen:

$$HZV = SV \times HF$$

Das SV wird hierbei meist durch Indikator-dilutionsmethoden (vgl. Seite 11, Kapitel 1.3.1) ermittelt. Die Erhöhung oder Erniedrigung der HF ist das einfachste Mittel

das HZV anzuheben oder zu senken und wird therapeutisch durch Medikamente mit positiv bzw. negativ chronotroper Wirkung erreicht. Allerdings ist die Steigerung der HF nach oben hin limitiert, da durch eine verkürzte Diastolendauer Störungen in der Ventrikelfüllung und der Koronargefäßperfusion entstehen [1, 49].

1.3 Methoden der HZV-Messung

Um die oben genannten Zielgrößen und deren Funktionsparameter zur Beurteilung der Herz-Kreislaufsituation des Patienten zu erhalten, ist es zunächst einmal wichtig, auf die Ermittlung des HZV einzugehen. In den letzten 20 Jahren haben sich viele Systeme zur Herz-Kreislauf-Überwachung mit unterschiedlichen HZV-Messmethoden entwickelt (vgl. ab Seite 16, Kapitel 1.4, 1.5, 1.6). Die verschiedenen Grundprinzipien der HZV-Messung werden nun im Folgenden erklärt.

1.3.1 Indikatordilution: Grundprinzip der HZV-Messung

Die meisten Verfahren beruhen auf dem Prinzip der Indikatordilution. Die Indikatordilution wird zur Messung von Blutflüssen und Verteilungsvolumina eingesetzt. Dabei wird über einen Katheter eine definierte Menge eines Indikators in das strömende Blut abgegeben. „Stromabwärts“ wird dann an einem Messort der zeitliche Konzentrationsverlauf des Indikators bestimmt. Je nachdem wie schnell bzw. wie langsam diese Verdünnung stattfindet, kann man auf die Höhe des Blutflusses schließen und somit das HZV errechnen. Kälte, Wärme, Farbstoffe (z.B. Indozyaningrün) sind gängige Indikatoren, die in den verschiedenen hämodynamischen Monitoring-Verfahren Verwendung finden. Meist dient als Indikator eine 0,9%ige NaCl-Lösung, deren Temperatur mindestens unter 8°C sein sollte. Da hierbei als Indikator der Temperaturunterschied „stromabwärts“ dient, wird diese Methode Thermodilution (TD) genannt [16, 49]. Die TD wird heutzutage als häufigstes HZV-Messverfahren eingesetzt.

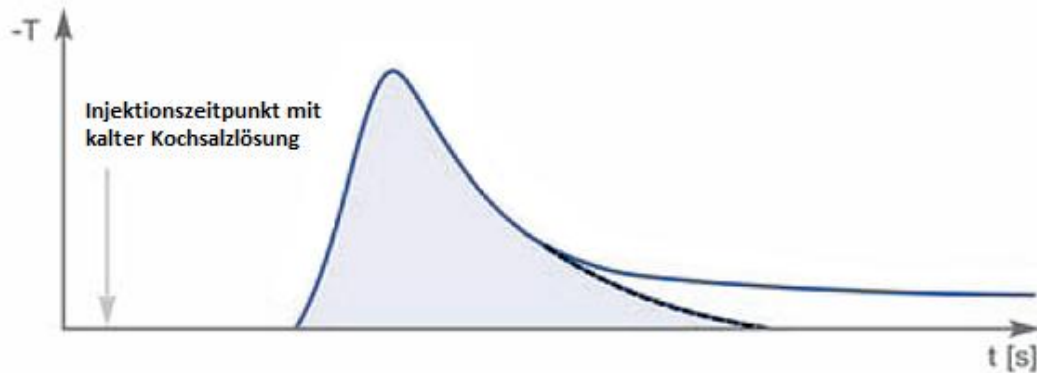


Abbildung 1: Verlauf einer Thermodilutionskurve mit typischer Temperaturveränderung über die Zeit [80].

1.3.2 Pulmonale und transkardiopulmonale Thermodilution

Die TD und damit die HZV-Messung wurde erstmals im Jahre 1954 durch den Physiologen George Fegler [31] im Tierversuch beschrieben. Branthwaite und Bradley [13] entwickelten Feglers Methode für den Menschen weiter. Doch vor allem die klinische Einführung des PAK im Jahr 1970 durch Swan und Ganz [106] stellte den wesentlichen Meilenstein in der Entwicklung der Kreislaufüberwachungsverfahren dar. Der PAK, an dessen Ende sich eine Thermistorsonde und ein Ballon befinden, wird unter kontinuierlichem Druckmonitoring über die Vena cava, den rechten Vorhof, den rechten Ventrikel bis in die Pulmonalarterie gebracht. Diese Position bezeichnet man als „Wedge“-Position (engl. wedge = verkeilen). Dem HZV-Messverfahren liegt nun das Prinzip der TD zugrunde. Über das proximale Lumen des PAK wird ein definiertes Volumen einer kalten Kochsalzlösung in die Vena cava superior injiziert. Dabei kommt es zu einer vorübergehenden Abnahme der Bluttemperatur, die durch den sich am Ende des Katheters befindenden Thermistor in der Pulmonalarterie erfasst wird. Der Temperaturverlauf in der Pulmonalarterie über die Zeit zeigt eine typische charakteristische Kurvenform (vgl. Abbildung 2, A. pulmonalis). Dieser Vorgang wird als die pulmonalarterielle Thermodilution (PATD) bezeichnet [1, 49]. Demgegenüber steht die transkardiopulmonale (= transpulmonale) Thermodilution (TPTD). Dabei durchströmt die kalte Flüssigkeit vollständig durch alle vier Herzhöhlen und den Lungenkreislauf. Die kalte Flüssigkeit wird über einen gewöhnlichen zentralen Venenkatheter (ZVK) direkt vor den rechten Vorhof injiziert und der Temperaturunterschied wird anschließend meist in der Arteria

femoralis der Leiste erfasst. Damit ergibt sich eine etwas verzögerte Temperaturverlaufskurve. Sie tritt typischerweise gegenüber der PATD-Kurve zeitlich später auf, verläuft flacher und protrahierter (siehe Abbildung 2, A.femoralis). Dabei werden durch die längere zeitliche und örtliche Passage der Flüssigkeit die physiologischen atemabhängigen HZV-Schwankungen besser gemittelt [1, 16, 49]. Eine ausführliche Beschreibung des PiCCO[®]-Systems, welches die TPTD als HZV-Messungsmethode und zur Kalibrierung der Pulskonturanalyse verwendet ist in Kapitel 1.6 (Seite 22) zu lesen. Die Evaluierung des PiCCO[®]-Systems und dessen beider HZV-Messungsprinzipien stehen im Hauptinteresse dieser Dissertation.

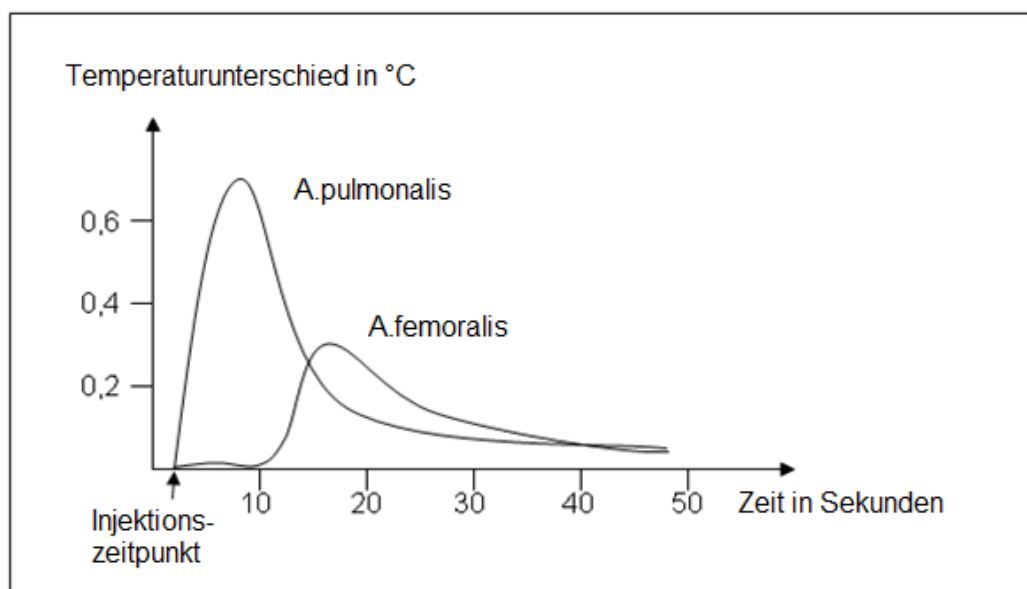


Abbildung 2: Charakteristischer Unterschied der pulmonalen (PATD) und der trans-(kardio-)pulmonalen (TPTD) Thermodilutionskurven mit den Detektionsorten in Arteria pulmonalis und Arteria femoralis.

Beiden Verfahren, der PATD sowie der TPTD, liegt das gleiche Prinzip der HZV-Berechnung zugrunde. Das HZV ist indirekt proportional zur Fläche unter der Thermodilutionskurve, das heißt je höher das HZV, desto kleiner ist die Fläche und umgekehrt. Aus dieser Fläche, den Erkenntnissen von Swan und Ganz sowie mit Hilfe des Stewart-Hamilton Verfahrens [105] kann nun das HZV wie folgt berechnet werden:

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

(T_b = Bluttemperatur, T_i = Injektionstemperatur, V_i = Injektatvolumen, $\int \Delta T_b dt$ = Fläche unter der Thermodilutionskurve, K = Korrekturfaktor aus spezifischem Gewicht und spezifischer Wasserkapazität von Blut und Injektat [80])

1.3.3 Arterielle Pulskonturanalyse

Eine kontinuierliche HZV-Messung erfolgt über die arterielle Pulskonturanalyse (PC). Diesem Messverfahren liegen die Prinzipien der sogenannten „Windkesseltheorie“ des deutschen Physiologen Otto Frank zugrunde [35]. Dabei werden Aorta und die proximalen Arterien als eine Kammer („Windkessel“) betrachtet, die während der Systole des Herzens mit dem ausgeworfenen Blut gefüllt und gedehnt werden. Die Energie wird damit in Form von elastischer Spannung in den großen Gefäßen gespeichert und während der Diastole allmählich wieder abgegeben. Dadurch werden die erzeugten Druckschwankungen gedämpft bzw. ausgeglichen.

In Analogie zum Ohm'schen Gesetz beschreibt das Pulskonturverfahren einen Zusammenhang zwischen dem arteriellem Druck bzw. Druckdifferenz und dem arteriellem Fluss, der vom Gesamtwiderstand (Impedanz) bestimmt wird. Das SV kann demnach aus dem Druck als treibende Kraft für den Fluss während der Systole (A_{Sys} = Fläche unter dem systolischen Teil der Blutdruckkurve) und der charakteristischen Impedanz der Aorta (Z_{Ao}) bestimmt werden [49]:

$$SV = A_{Sys} / Z_{Ao}$$

Multipliziert man nun das SV mit der HF, so erhält man das HZV aus der Pulskonturanalyse (HZV_{PC}). Da sich dieses Modell für den menschlichen Körper als zu einfach erwies, entwickelten Wesseling und seine Mitarbeiter [108, 109] in den 80er und 90er Jahren eine verbesserte Formel, die auch heute noch angewandt wird. Wesslings Modell berücksichtigt die druckabhängigen Änderungen des Aortenquerschnitts, indem der MAP in die Rechnung aufgenommen wird. Zudem wird die HF mit einbezogen, um die Reflektionen der peripheren Gefäße auszugleichen. HF und die Impedanz der Aorta (Z_{Ao}) werden

dabei altersentsprechend (a,b,c,d) korrigiert und es ergibt sich die Formel für das HZV_{PC} :

$$HZV_{PC} = HF \times A_{sys} / Z_{Ao}$$
$$Z_{Ao} = a / [b + (c \times MAP) + (d \times HF)]$$

Aufgrund der verschiedenen Korrekturfaktoren kann nun auch der peripherarterielle Druck anstatt des Aortendruckes verwendet werden. Da jedoch die tatsächliche Impedanz der Aorta und die Größe der großen Arterien unbekannt und von Patient zu Patient unterschiedlich sind, muss das absolute HZV initial für jeden Patienten durch eine Referenzmethode ermittelt werden. Dies war früher in der Regel die PATD mittels PAK doch heutzutage wird meist die TPTD als Referenz herangezogen. Das ergibt für die individuelle Aortenimpedanz (Z_{Aoi}) folgende Formel [16, 49]:

$$Z_{Aoi} = HZV_{PC} / HZV_{Ref} \times Z_{AO*Ref}$$

(HZV_{Ref} = Referenz HZV, Z_{AO*Ref} = Referenz Aortenimpedanz)

Da die PC-Werte trotz dieser individuellen Anpassung weiter Abweichungen zu den erhobenen Thermodilutionswerten (TD-Werten) hatten, wurde der Wessling-Algorithmus noch weiter modifiziert. Darauf wird in Kapitel 1.6. „Das PiCCO[®]-System“ (Seite 22) nochmals näher eingegangen. Das PiCCO[®]-System ist ein Herz-Kreislauf-Überwachungssystem, das sowohl die PC als auch die TPTD (als Referenzmethode) miteinander kombiniert.

1.4 Der Pulmonalarterienkatheter

Der PAK, mit seinem Swan und Ganz Katheter, gilt als der Urahn des hämodynamischen Monitoring [106] und ermittelt neben dem HZV auch Vorlastparameter des Herzens. In seiner „Wedge“-Position in der Arteria pulmonalis wird durch kurzzeitiges Aufblasen des Ballons der PAOP erfasst. Dieser wird oft auch als pulmonalkapillärer Verschlussdruck (PCWP = „pulmonary capillary wedge pressure“) bezeichnet. Der PCWP bzw. PAOP entspricht dem Druck im linken Vorhof und dient als Vorlastparameter. Mit diesem Füllungsdruck lässt sich das linksventrikuläre enddiastolische Volumen und somit die linksventrikuläre Füllung und Funktion abschätzen. Des Weiteren wird in der Pulmonalarterie der systolische, diastolische und mittlere Pulmonalarteriendruck (PAP) gemessen [1, 49].

Jedoch liegen seit der Einführung dieser Methode vor mehr als 30 Jahren, noch keine überzeugenden Daten vor, die belegen, dass ein PAK-orientiertes Hämodynamik-Management zu einem besseren Outcome der Patienten führt. Die im Jahre 1996 von Connors et al. publizierte Studie, attestiert dem PAK nicht nur Nutzlosigkeit sondern auch eine Zunahme der Patientensterblichkeit, Liegedauer und Therapiekosten [22]. Diese sehr umstrittene retrospektive Studie führte zu einer Reihe von prospektiven Studien und Metaanalysen, die sich mit dem Outcome, Mortalität und Morbidität bezüglich der invasiven Kreislaufüberwachung mittels PAK beschäftigten [48, 86, 87, 100]. Die Ergebnisse zeigten keine Zunahme der Mortalität und Morbidität durch die Verwendung eines PAK, bestätigten jedoch auch keinen eindeutigen Nutzen. Eine Metaanalyse über 13 randomisierte kontrollierte Studien mit 5051 Patienten aus dem Jahre 2005 [103] zeigte, dass aktuell für das Monitoring mittels PAK zwar kein Schaden, jedoch auch keinen Vorteil für den Patienten vorzuliegen scheint.

Ein wesentlicher Nachteil des PAK ist die Einschätzung der Vorlast anhand von druckbasierten Parameter (POAP, PAP). Studien haben insbesondere belegt, dass ZVD und PAOP keine zuverlässigen Prädiktoren der Volumen-Reagibilität des Herzens sind [57, 73]. Weder ZVD noch PAOP korrelieren mit Änderungen des SV und des HI und sind somit ungeeignet den Volumenstatus und die Vorlast des Herzens zu beurteilen [57].

Auch beim PAK ist eine Methode zur kontinuierlichen HZV-Messung entwickelt worden. Beispielhaft soll an dieser Stelle der Vigilance[®]-PAK [29] genannt werden,

dessen Anlage wie beim „gewöhnlichen“ PAK erfolgt und der kontinuierlich SV, HZV, SVR und enddiastolische Volumen (EDV) misst. Das Messprinzip unterliegt dabei auch der Thermodilutionsmethode. Allerdings wird der Temperaturunterschied, anstelle von kalter Flüssigkeit, durch eine vollautomatische kurzzeitige Erhitzung des Blutstroms durch einen Heizwendel circa 20 cm vor dem Katheterende erreicht. Durch den gemessenen Temperatur- und Zeitunterschied an der Spitze werden das HZV und das EDV berechnet. Eine Studie von Bein et al., die die Vergleichbarkeit dreier kontinuierlicher HZV-Messmethoden (PAK, PiCCO[®], Dopplersonde) vergleicht, spricht allen gleiche klinische Akzeptanz zu [4]. Eine weitere Studie bestätigte eine gute Übereinstimmung des kontinuierlichen PAK gemessenen HZV zur TPTD [104]. Allerdings ist der PAK ein sehr invasives Verfahren mit hohem Komplikationspotential von Blutungen bis hin zu Arrhythmien während der Katheter Anlage. Außerdem ist die Verweildauer des Katheters (Wechsel bzw. Entfernung nach 3-5 Tagen) aufgrund von Infektionen, Katheter-assoziiertes Sepsis, venöser Thrombose, Perforation der Pulmonalarterie, etc. sehr beschränkt [10].

Dagegen zeigte eine Metaanalyse aus dem Jahre 2000, dass bei erfahrenem Intensivpersonal eine Therapie unter PAK Kontrolle einen positiven Effekt auf die Morbidität von Patienten hat [52]. Und eine große retrospektive Studie (n= 53.312) über das Management von Traumapatienten von Friese et al. im Jahre 2006 ergab sogar einen Überlebensvorteil bei PAK gesteuerter Therapie [36].

All diese Tatsachen, die bisher ungeklärte Nutzen-Risiko-Analyse und die hohen Kosten führten dazu, dass der PAK heutzutage meist nur noch bei spezifischen hämodynamischen Fragestellungen (z.B. bei pulmonal arterieller Hypertension) Anwendung findet. Im klinischen Alltag einer Intensivstation ist der PAK heute meist von minimal-invasiven Systemen und anderen Methoden zur kontinuierlichen HZV-Bestimmung (wie transpulmonale Indikatorverfahren in Verbindung mit der PC) abgelöst.

1.5 Minimal-invasive Techniken zur kontinuierlichen HZV-Bestimmung

Im Folgenden werden einige minimal-invasive Systeme zur kontinuierlichen HZV-Messung beschrieben. Allen Techniken liegt das Prinzip der PC zugrunde. Sie müssen zum Teil kalibriert werden oder haben den Vorteil, ohne externe Eichung (wie beispielsweise der Vigileo[®]-Monitor) auszukommen.

1.5.1 Das Vigileo[®] - (FloTrac[®]) System

Der Vigileo[®]-Monitor mit dem FloTrac[®]-Sensor der Firma Edwards Lifescience (Irvine, USA) beruht im Wesentlichen auf der Analyse der arteriellen Pulscurve. Die Berechnung des kontinuierlichen HZV kommt ohne initiale oder regelmäßige externe Kalibrierungen aus. Dieses neue Verfahren basiert auf physikalischen Gesetzmäßigkeiten und der Anwendung eines komplexen mathematischen Algorithmus, der Alter, Geschlecht, Größe und Gewicht des Patienten einbezieht und sich laut Hersteller kontinuierlich an den sich ständig veränderten Gefäßtonus des Patienten anpasst [28]. Somit misst der Vigileo[®]-Monitor fortlaufend die wichtigsten Flussparameter wie HI, SVV, SV oder SVR. Das Vigileo[®]-System gilt als minimal-invasiv, weil es keine zusätzlichen speziellen Katheter benötigt, sondern nur an einem bestehenden arteriellen Zugang angeschlossen werden kann. Allerdings können keine volumetrischen Parameter ermittelt werden, so dass eine zielorientierte, differenzierte Volumen- und Katecholamintherapie eines schwerkranken Patienten gegebenenfalls nicht ausreichend möglich ist [42].

Das System wurde erstmals 2005 [63] beschrieben und zeigt in verschiedenen klinischen Studien eine gute Übereinstimmung seiner HI-Werte mit der durch TD bestimmten HI-Werten [64, 66, 78, 102]. Diese Datenlage wird jedoch kontrovers diskutiert, da mehrere Studien auch eine unzureichende HI-Übereinstimmung mit den Goldstandardmethoden feststellen konnten [7, 8, 77]. Selbst bei der neu entwickelten FloTac[®]-Software, unterschätzt das FloTac[®]-System meist den Referenz-HI (TPTD mittels PiCCO[®]) und zeigt große Ungenauigkeiten bei Kreislaufinstabilitäten [21, 70, 95]. So bleibt in Zukunft noch abzuwarten, ob sich dieses System vor allem bei hämodynamisch instabilen Patienten als hinreichend verlässlich erweist.

1.5.2 Das LiDCOplus[®]-System

Das LiDCOplus[®] (= Lithium- Dilution- Cardiac- Output- Measurement System) wird von der Firma LiDCO Group Plc (London, GB) entwickelt sowie vertrieben und ist eine Kombination von PC und transpulmonaler Lithiumdilution [61]. Der HZV-Berechnung liegt das Prinzip der Indikator dilution zugrunde. Anstelle eines Kältebolus wird jedoch eine isotone Lithiumchloridlösung in eine periphere oder zentrale Vene injiziert und stromabwärts wird die Lithiumkonzentration mit einer lithiumselektiven Elektrode in einer peripheren Arterie gemessen. Da man hierbei gewöhnliche Gefäßzugänge benutzen kann, gilt diese Methode als minimal-invasiv. Mit dem initial gemessenen HZV wird die arterielle PC kalibriert und damit kontinuierlich der HI angegeben. Des Weiteren wird die SVV und der SVR errechnet und am Monitor angezeigt. Der Hersteller empfiehlt eine Kalibrierung des Systems mindestens alle 8 Stunden mit nur einer einzigen Lithiumdilutionsmessung (Lithiummarker Dosis für Erwachsene: 0,15- 0,33 mmol) [61]. Im Gegensatz zum PiCCO[®]-System wird nicht die Fläche unter der systolischen Blutdruckkurve zur Bestimmung des kontinuierlichen HZV verwendet, sondern die gesamte arterielle Druckkurve in eine Volumenkurve umgewandelt und daraus das SV kalkuliert [61, 89]. Dies bedeutet Studien zufolge eine höhere Messgenauigkeit [53].

Nachteile dieses Systems liegen auf der Hand. Durch die Gefahr einer Lithiumintoxikation ist diese Methode bei Vorbehandlung mit Lithiumsalzen, Anurie, Schwangerschaft und einem Körpergewicht unter 40 kg kontraindiziert [61]. Primäre Evaluationen des LiDCOplus[®] zeigten eine gute Übereinstimmung der LiDCO[®] HI-Werte im Vergleich zu den durch TPTD ermittelten HI-Werten [46, 62, 75]. Auch die durch LiDCO[®]-Methoden ermittelten dynamischen Parameter SSV und PPV sind gute Indikatoren für die Volumenreagibilität des Herzens [5]. Allerdings ergab eine aktuelle Studie aus dem Jahre 2009 von Cecconi et al., dass der Unterschied bei einzelnen Lithiumdilutionsmessungen bis zu 24% betragen und dieser beim Durchschnitt einer dreimaligen Messung auf 14% reduziert werden kann. Die Autoren empfehlen deshalb den Durchschnittswert einer dreimaligen Lithiumdilution [17]. Das entspricht nicht der Herstellerempfehlung (siehe oben), wäre jedoch vergleichbar mit der dreimaligen Messung bei der TPTD. Zudem gibt es weitere Studien, die die LiDCO[®]-Methode sehr kritisch, als ungenau und als unzureichend ansehen [14, 25, 65].

1.5.3 EV 1000 Plattform

Die EV 1000 Plattform, welche von der Firma Edwards Lifesciences (Irvine, USA) seit 2010 angeboten wird, ist ein Monitor, an welchen verschiedene hämodynamische Überwachungssysteme der Firma Edwards angeschlossen werden können. Diese werden am Monitor in einem klinisch übersichtlichen Kontext visuell kombiniert und angezeigt. Unter anderem werden der FloTrac[®]-Sensor (vgl. Kapitel 1.5.1) und das VolumeView[®]-System angeschlossen. Dieses neu entwickelte System ermittelt mit Hilfe der TPTD die Volumenparameter (wie z.B. GEDV und extravaskuläre Lungenwasser (EVLW)), die insbesondere bei der Behandlung von Lungenödem und akuten Lungenerkrankungen (ALI und ARDS) als Therapiekontrolle eingesetzt werden können. Das VolumeView[®]-Set liefert zudem kontinuierliche und kalibrierte hämodynamischen Parameter (HI, SV, SVR und SVV). Dieser von der Firma Edwards patentierte VolumeView[®]-Algorithmus liefert eine kontinuierliche Trendanalyse zwischen den Kalibrierungen dieser hämodynamischen Parameter basierend auf Formvariablen [28].

Für dieses VolumeView[®]-Set ist ein spezieller VolumeView[®]-Katheter mit Sensor in der Arteria femoralis des Patienten sowie ein gewöhnlicher ZVK, an den ein VolumeView[®]-Thermistor angeschlossen ist, notwendig. Darüber werden analog zu dem seit 1997 erstmals entwickelten PiCCO[®]-System (vgl. Kapitel 1.6), die Parameter manuell durch eine intermittierende TPTD kalibriert. Klinische Evaluationsstudien zu diesem System und dem speziellen Edwards-Algorithmus stehen bisher noch aus.

1.5.4 Echokardiographie

Vollständigkeitshalber muss an dieser Stelle kurz auf die transösophageale Doppler-Echokardiographie eingegangen werden, die als visuelle Methode klinisch häufig angewendet wird. Neben der Darstellung morphologischer und struktureller kardialer Pathologien (z.B. Herzvitien, Herzwandveränderungen, Perikardergüssen), können mittels Doppler-Effekt der Ultraschalltechnologie funktionelle Blutflusseigenschaften ermittelt werden. Hierzu zählen vor allem das HZV, das SV, das EDV und die Ejektionsfraktion. Die Ejektionsfraktion ist derjenige Prozentsatz an Blut, der während der Systole ausgeworfen wird und somit auch Aussagen über die Kontraktilität gibt. Des Weiteren können

Druckgradienten, Klappenöffnungsflächen und Regurgitationsvolumen bestimmt werden, die wiederum genaue Aussagen über die Schwere von Herzklappenanomalien haben [1, 89]. Studien haben gezeigt, dass das durch die Echokardiographie bestimmte Links-, Rechtsventrikuläre enddiastolische Volumen nicht mit Drücken (ZVD, PAOP) korrelieren und daher Volumenparameter besser zur Einschätzung des Volumenstatus und der Vorlast eines Patienten geeignet sind als druckbasierte Parameter [57, 85].

Zur kontinuierlichen HZV-Messung kann eine Dopplersonde benutzt werden, die fixiert im Ösophagus liegt und dort in der Nähe zur Aorta den aortalen Blutfluss über die Zeit ermittelt. Das HZV sowie die daraus abgeleiteten Parameter (SVR; SVRI, etc.) werden dann kontinuierlich an einem Patientenmonitor angezeigt [89]. Klinische Evaluationsstudien stellen die Dopplersonde als eine gute weniger invasive Alternative zu TD-HZV-Messungen [59, 91, 101, 107] und zu anderen kontinuierlichen HZV-Messungen dar [4]. Eine Metaanalyse spricht der Ösophagealen Dopplersonde auch eine gute Übereinstimmung des HZV mit der PATD zu [24]. Wohingegen andere Studien der Dopplersonde Ungenauigkeiten einräumen [19]. Jedoch ist auf die eingeschränkte Benutzbarkeit der Sonde bei Ösophaguserkrankungen, bekannten Blutungsneigungen, fortgeschrittenen Leberkrankungen und bei nicht sedierten Patienten hinzuweisen [101].

1.6 Das PiCCO[®]-System

Dieses Monitoring-System der Firma Pulsion Medical System (München) kombiniert die TPTD und die arterielle PC (PCCO = „Pulse Contour Cardiac Output“). Das HZV kann deshalb diskontinuierlich als auch kontinuierlich gemessen werden. Die Evaluierung dieses Monitoring-Systems und die Genauigkeit der HI-Messung stehen im Mittelpunkt vorliegender Arbeit. Anstelle eines PAK wird ein spezieller PiCCO[®]-Katheter, der eine arterielle Druckmesssonde und einen Thermistor enthält, vorzugsweise in die Arteria femoralis (alternativ auch Arteria radialis) platziert. Über einen gewöhnlichen ZVK wird eine definierte Menge an kalter Kochsalzlösung als Bolus appliziert. Im Thermistor an der Spitze des Katheters, der in einer peripheren Arterie liegt, wird dann der Temperaturunterschied über die Zeit erfasst. Aus dieser Temperaturverlaufskurve errechnet sich das Gerät nach der Stewart- Hamilton-Gleichung das HZV [105] (vgl. Seite 12, Kapitel 1.3.2), welches dann als Referenzwert zur Kalibrierung der PC verwendet wird (vgl. Seite 25, Kapitel 1.6.3). Vorteile dieses Verfahrens sind die geringe Invasivität und die Errechnung spezifische Volumenparameter aus der TPTD, wie z.B.: GEDV, ITBV und EVLW [49, 80, 89].

1.6.1 Volumetrische Parameter ermittelt durch die TPTD

Der wesentliche Hauptunterschied zum PAK ist, dass bei der TPTD der Indikator Kälte nicht in der Pulmonalarterie gemessen wird, sondern das rechte Herz, die Lungenstrombahn, das linke Herz, die Aorta durchfließt und erst peripher in einer großen Arterie (bevorzugt Arteria femoralis) detektiert wird. Damit kann nicht nur das HZV bestimmt werden, sondern auch auf das Volumen der sechs am thermischen Austausch teilhabenden Räume rückgeschlossen werden (siehe folgende Abbildung 3). Die Gesamtheit dieser Mischkammern bezeichnet man als intrathorakales Thermovolumen (ITTV), das heißt das gesamte intrathorakale Volumen, welches am Kälteaustausch beteiligt ist. Den größten Anteil macht das pulmonale Thermovolumen (PTV) aus, das sich aus dem pulmonalen Blutvolumen (PBV), also dem Blutvolumen der Lungenstrombahn, und dem EVLW zusammensetzt [16, 49, 89].

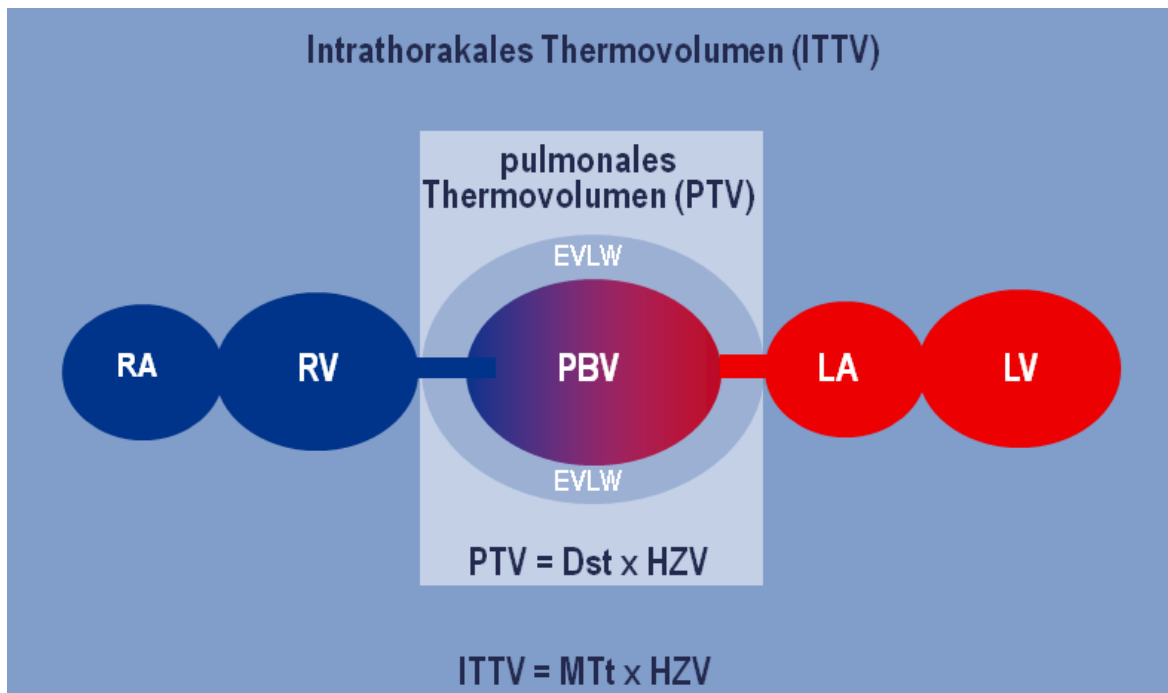


Abbildung 3: Schematische Darstellung der sechs am thermischen Austausch teilhabenden Räume [80].

(RA = rechtes Atrium, RV = rechter Ventrikel, PBV = pulmonales Blutvolumen, EVLW = extravaskuläres Lungenwasser, LA = linkes Atrium, LV = linker Ventrikel, PTV = pulmonales Thermovolumen, MTt = Mean transit time, DSt = Downslope time)

Um die genauen Volumen dieser Räume berechnen zu können, wird die Thermodilutionskurve einer erweiterten Analyse unterzogen und es werden zwei Zeitparameter daraus bestimmt (siehe Abbildung 4):

- Mittlere Durchgangszeit (MTt = Mean transit time)
Dies ist die vergangene Zeit von der Injektion bis zu dem Punkt, an dem die Thermodilutionskurve bis auf 75% ihres Maximums abgefallen ist, und entspricht der durchschnittlichen Zeit, die der Indikator von der Injektion bis zum arteriellen Messungspunkt benötigt.
- Exponentielle Abfall- und Auswaschzeit (DSt = Downslope time)
Während dieser Zeit, fällt die Thermodilutionskurve von 75% ihres Maximums auf 25% ihres Maximums ab. Dieser Zeitraum repräsentiert das Mischverhalten des Indikators in der größten einzelnen Mischkammer.

Aus diesen beiden Zeitparametern der Thermodilutionskurve und dem HZV können nun das ITTV und das PTV berechnet werden (siehe oben Abbildung 3).

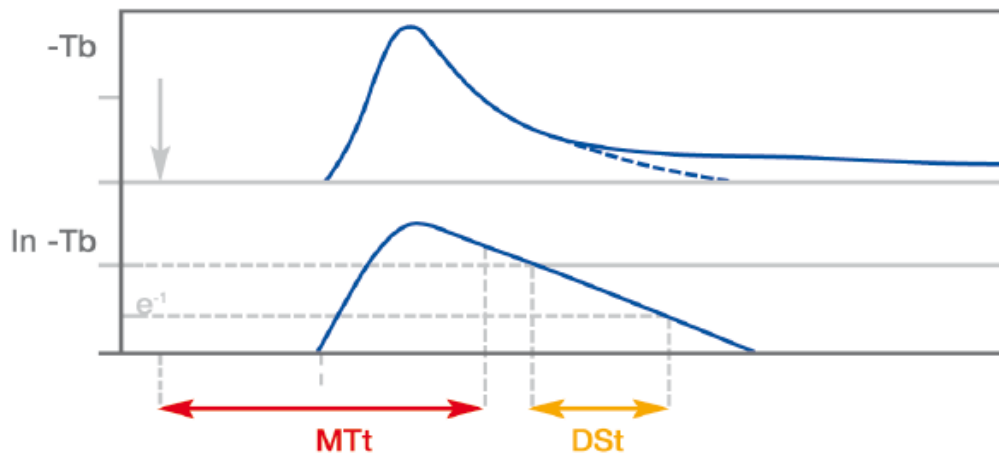


Abbildung 4: Ermittelte Zeitparameter aus der TPTD-Kurve: mittlere Durchgangszeit (MTt) und exponentielle Abfall- und Auswaschzeit (DSt) [80].

(Pfeil = Injektionsstart, T_b = Bluttemperatur, $\ln T_b$ = logarithmische Bluttemperatur)

Aus der Differenz von intrathorakalem und pulmonalem Thermovolumen berechnet sich nun einer der wichtigsten Vorlastparameter [16, 49, 80, 89]:

$$GEDV = ITTV - PTV = (HZV \times MTt) - (HZV \times DSt)$$

Es ist bekannt, dass druckbasierte Parameter wie ZVD und PAOP den Volumenstatus des Herzens nicht hinreichend abschätzen können [57, 73]. Einige Studien an schwerkranken Patienten zeigen, dass die volumenbasierten Parameter wie GEDV und ITBV in Bezug auf die Einschätzung der kardialen Vorlast, Volumen-Reagibilität und Korrelation mit dem kardialen Auswurf dem ZVD bzw. dem PAOP deutlich überlegen sind [41, 68, 83, 84, 93]. Eine Studie von Goepfert et al. mit Patienten nach Herzoperation im Jahre 2007, präsentiert sogar eine Reduzierung von Vasopressoren und Katecholaminen sowie eine Verkürzung der intensivmedizinischen Therapie bei GEDV orientiertem Therapiemanagement [42]. Auch zur Einschätzung des Flüssigkeitsdefizits bei Patienten mit einer nekrotisierenden Pankreatitis, welcher ein unabhängiger Prognosefaktor des Überlebens ist, zeigt sich in einer Studie von Huber et al. aus dem Jahre 2008 [51], der intrathorakale Blutvolumenindex dem ZVD sowie dem Hämatokritwert überlegen.

1.6.2 Extravaskuläres Lungenwasser

Das EVLW bezeichnet den Wassergehalt der Lunge außerhalb der Blutgefäße. Das EVLW setzt sich also zusammen aus dem interstitiellem und dem intrazellulären Wasser des Lungengewebes. Bezogen auf die Körperoberfläche erhält man den extravaskulären Lungenwasserindex (ELWI). Dieser fungiert als Warnparameter einer Volumenüberladung der Lunge und ist damit ein bettseitig verfügbarer Parameter zur Erfassung und Quantifizierung eines Lungenödems oder ARDS [54, 56, 67]. Errechnet wird das EVLW aus der Differenz des ITTV und der Summe von PBV und dem GEDV (siehe Seite 23, Abbildung 3) [80]:

$$EVLW = ITTV - (PBV + GEDV)$$

Das PBV des Menschen setzt sich aus circa 25% des GEDV zusammen [98] und ergibt damit:

$$EVLW = ITTV - (0,25 \times GEDV + GEDV) = ITTV - 1,25 \times GEDV$$

Die Studie von Fernandez –Mondejar et al. [34] aus dem Jahre 2007 zeigt, dass das EVLW gerade bei Sepsis und ARDS Patienten ein sensitiver Marker (im Gegensatz zu Röntgen Thorax oder Oxygenierung) zur Beurteilung der Lungenfunktion ist und damit beginnende Lungenödeme besser erkennt. Desweiteren eignet sich das EVLW bei kritisch Kranken zur Kontrolle bei einer Therapie mit Flüssigkeit oder vasoaktiven Medikamenten [34], bei der Hämodialyse [20] und präsentiert sich sogar als ein unabhängiger Prognoseparameter für das Überleben der Patienten [94]. Aber auch dieser Parameter darf nie allein sondern immer nur im Kontext zu anderen Parametern und dem klinischen Aspekt betrachtet werden.

1.6.3 Pulskonturanalyse des PiCCO®-Systems

Die untere Abbildung 5 zeigt eine Blutdruckkurve und den modifizierten Wessling-Algorithmus [108, 109] der im PiCCO®-System die Formel zur Berechnung des HZV_{PC} ist. Hiermit wird nicht nur die Fläche unter der systolischen Druckkurve berechnet, sondern auch die Form dieser Fläche und der diastolische

Blutdruckabfall mit einbezogen. Damit werden, neben der ständigen „Schlag für Schlag“-HZV-Messung, auch die Änderungen der Gefäßwiderstände und die aortale Compliance berücksichtigt und berechnet [40].

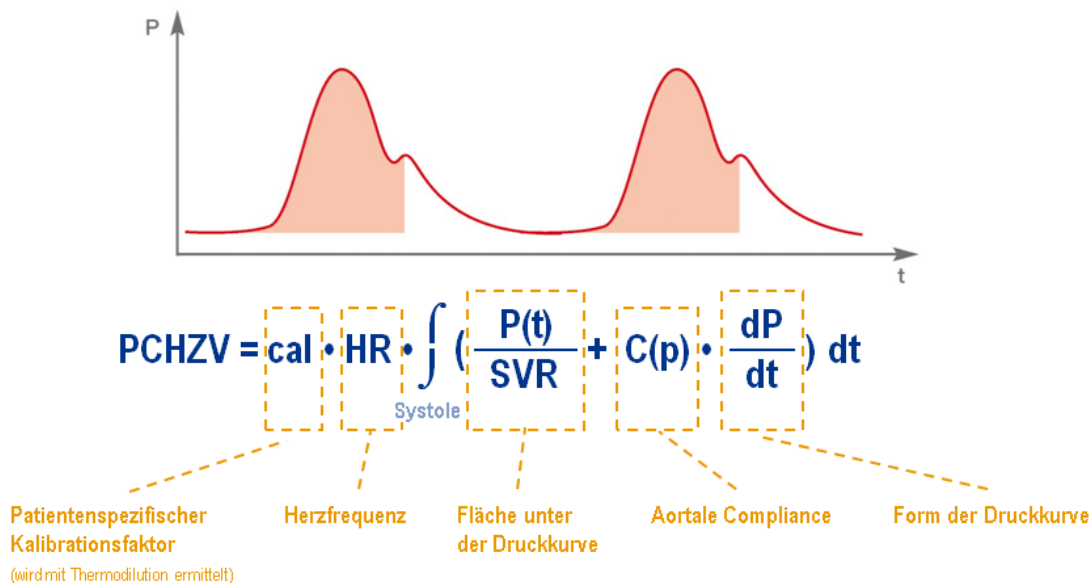


Abbildung 5: Kalibrierung der Pulsconturkurve: Prinzip und Formel der arteriellen Pulsconturanalyse [80].

Durch die TPTD-Messung wird die kontinuierliche PC der PiCCO[®]-Technologie kalibriert. Der patientenspezifische Kalibrierungsfaktor der PC ist das mit der TD ermittelte Schlagvolumen (SV_{TD}) (vgl. Seite 14, Kapitel 1.3.3):

$$SV_{TD} = HZV_{TD} / HF$$

Dieses wird in Relation zur Fläche unter dem systolischen Teil der arteriellen Pulskurve gesetzt. Mit Hilfe dieser Kalibrierung kann somit kontinuierlich aus der arteriellen Druckkurve (Pulscontur) das HZV geschätzt werden. Der Hersteller Pulsion empfiehlt auch bei stabilen Patienten eine Kalibrierung der PC spätestens nach 8 Stunden [81]. Aus dieser notwendigen Kalibrierung ergeben sich zwei HI-Werte:

- **Thermodilutions-Herzindex (HI_{TD})** ist der diskontinuierliche (konstante, exakte) HI-Wert (Referenzwert), der bei der TPTD Kalibrierung ermittelt wird.
- **Pulscontur-Herzindex (HI_{PC})** ist der kontinuierlich („Schlag für Schlag“) in Echtzeit geschätzte HI-Wert, der mittels arterieller PC bestimmt wird.

Einige klinische Studien haben gezeigt, dass auch bei hämodynamisch instabilen Patienten eine gute Übereinstimmung zwischen dem HZV_{TD} und dem HZV_{PC} ist [15, 40]. Auch in Studien, die als Validierungsmethode die PATD mittels PAK benutzen, erweist sich das kontinuierliche HZV_{PC} als gleichwertig [27, 32, 33, 111]. Allerdings ergeben etliche Studien keine Zuverlässigkeit des HI_{PC} bei Kreislaufinstabilen Patienten und empfehlen daher eine schnelle Neukalibrierung der PC [3, 45, 99]. Ebenfalls empfiehlt die Firma Pulsion häufigere Kalibrierungen bei Schocksituationen, Gefäßwiderstandsänderungen oder Herzrhythmusstörungen sowie bei großen Therapieänderungen, jedoch spätestens alle 8 Stunden bei stabilen Patienten [81].

1.7 Fragestellung

Wie bereits in den vorangegangenen Kapiteln erwähnt, haben sich in den letzten Jahren zahlreiche neue Kreislaufüberwachungssysteme für intensivpflichtige Patienten etabliert, die gleiche oder „verwandte“ hämodynamische Parameter messen. Besonders Systeme, die eine kontinuierliche Überwachung gewährleisten, finden zunehmend Verwendung auf Intensivstationen und in Operationssälen. Neue Methoden zur Bestimmung dieser hämodynamischen Parameter müssen sich dabei immer am Goldstandard messen. Eine der wichtigsten Zielgrößen ist das HZV bzw. der HI. Die Goldstandardmethode zur HZV-Bestimmung ist die Indikatorverdünnungsmethode (Indikator dilution, vgl. Seite 11, Kapitel 1.3) mit kalter Kochsalzlösung. In der klinischen Praxis haben sich bisher die Monitoring-Systeme bewiesen, die zum einen die Goldstandardmethode beinhalten und zum anderen mittels PC die weiteren HI-Werte kontinuierlich abschätzen.

Das PiCCO[®]-System der Firma Pulsion Medical Systems (München) besitzt eine geringe Invasivität und kombiniert diese zwei Methoden. Über die TPTD erfasst es eine exakte Momentaufnahme des HI und kalibriert damit die HI-Messung der PC. Im weiteren Verlauf können auf diese Weise kontinuierlich hämodynamische Parameter (HI, SVRI, etc.) in Echtzeit, jedoch immer nur als Schätzwerte, wiedergegeben werden. Es ergeben sich damit als Referenzwerte der exakte HI_{TD} und der kontinuierliche HI_{PC} (vgl. Seite 25, Kapitel 1.6.3). Diese Kalibrierung des HI_{PC} legt nahe, dass die Genauigkeit des HI_{PC} initial nach der TD sehr exakt ist

und sich im weiteren zeitlichen Verlauf verschlechtern kann, jedoch nicht zwingend muss. Ungenauigkeiten der PC erscheinen daher besonders bei Patienten mit deutlichen Änderungen in der Herz-Kreislaufsituation nachvollziehbar. Im klinischen Alltag auf einer Intensivstation oder während der perioperativen Überwachung von Patienten können jedoch nur geringe HI_{PC} -Ungenauigkeiten toleriert werden. Eine Reihe von Studien haben bisher gezeigt, dass der kontinuierliche HI_{PC} (PiCCO[®]) sowohl mit dem durch PATD als auch TPTD ermittelten HI signifikant korreliert und über kürzere Zeitabstände nicht relevant abweicht [4, 32, 40, 69].

Allerdings gibt es bisher nur wenige Studien, die die Langzeitgenauigkeit des HI_{PC} untersucht haben, weshalb der Zeitpunkt für nötige Neukalibrierungen [3, 47, 99] sowie der Einfluss anderer hämodynamischer Parameter (z.B. SVR) [47, 90] auf die HI_{PC} -Genauigkeit kontrovers diskutiert wird.

Hamzaoui et al. untersuchten den Einfluss der Zeit auf die Genauigkeit des HI_{PC} und verglichen diese abhängig von unterschiedlich langen kalibrationsfreien Zeitintervallen von bis zu 6 Stunden [47]. Leider sind die Angaben der Methodik ungenau, insbesondere ist fraglich, nach welchen Kriterien (Einteilung nach klinischer Notwendigkeit oder in feste Zeitintervalle? Pro- oder retrospektive Einteilung?) eine neue TPTD vorgenommen wurde. Basierend auf ihren Daten empfehlen die Autoren aufgrund von HI_{PC} -Ungenauigkeiten bereits nach der ersten kalibrationsfreien Stunde eine Neukalibrierung der PC bei kritisch instabilen Patienten [47].

Jedoch sprechen einige medizinische sowie klinisch ökonomische Gründe gegen eine zu häufige routinemäßige TPTD. Zum einen erfordert dies einen zusätzlichen Zeitaufwand bei qualifiziertem Klinikpersonal. Zum anderen kann eine zu häufige TPTD mit jeweils mindestens 45ml Kochsalzlösung zu einer Volumenüberladung des Patienten führen. Ferner besteht die Gefahr, dass es bei jeder dreifachen TPTD, die untereinander Abweichungen von bis zu 12% haben können [72], auch zu einem „falsch positiven“ Ergebnis kommen kann, welches eine erneute TD nach sich ziehen würde. Deswegen ist generell die Optimierung der Kalibrierungsabstände und ihre Anpassung an potenziell andere Einflussgrößen als nur an fixe Zeitabstände von großer klinischer Bedeutung.

Aufgrund dessen und dem Mangel an Forschungsdaten über die HI_{PC} -Langzeitgenauigkeit bei kritisch Kranken wurde in der vorliegenden prospektiven

Studie nach a priori festgelegten Zeitintervallen wiederholte TD-Messungen durchgeführt, damit die HI_{PC} -Genauigkeit in Abhängigkeit der kalibrationsfreien Zeit evaluiert werden kann. Die TD-Messzeitpunkte wurden nach 1, 2, 4, 6 und 8 Stunden kalibrationsfreier Zeit gewählt. Die Abfolge war bei jeder Messreihe randomisiert. Da die Münchner Herstellerfirma des PiCCO[®]-Systems eine Kalibrierung der PC durch TPTD bei stabilen Patienten spätestens nach 8 Stunden empfiehlt [81], wurde dies als längstes kalibrationsfreies Intervall gewählt. Unmittelbar vor Ende des jeweiligen Intervalls wurde der HI_{PC} aufgezeichnet und mit dem HI_{TD} der direkt folgenden TPTD verglichen. Durch dieses Studiendesign, welches in den klinischen Alltag einer internistischen Intensivstation integriert wurde, sollten folgende Fragen beantwortet werden:

- Wie gut korreliert der kontinuierliche HI_{PC} direkt vor der TPTD mit dem folgenden neukalibrierten HI_{TDneu} ?
- Hat die vergangene Zeit zur letzten TPTD (= kalibrationsfreie bzw. TD-freie Zeit) einen Einfluss auf die Genauigkeit des HI_{PC} zum HI_{TDneu} ?
- Bleibt der HI_{PC} besonders nach längerer Zeit genau und damit verlässlich?
- Gibt es andere Faktoren und Parameter (z.B. der SVR), welche die HI_{PC} -Genauigkeit beeinflussen?
- Gibt es bestimmte Prädiktoren, die vorhersagen, ob eine klinisch relevante Abweichung (Bias) des HI_{PC} - zum HI_{TDneu} -Wert erfolgt und damit eine sinnvolle Neukalibrierung der arteriellen PC erforderlich ist?

2 Material und Methoden

2.1 Studienart

Dem Interesse dieser klinisch prospektiven Studie galt besonders die Langzeitgenauigkeit des kontinuierlich gemessenen HI_{PC} im Vergleich zum neukalibrierten HI_{TD} in Abhängigkeit der vergangen Zeit zur letzten TPTD. Insbesondere sollte die Exaktheit des HI_{PC} in ganz bestimmten kalibrationsfreien Zeitintervallen unterschiedlicher Dauer während des klinischen Alltags einer Intensivstation untersucht und nach Prädiktoren für klinisch relevante Abweichungen der beiden Herzindizes gesucht werden. Dazu wurde im Rahmen dieser Dissertation eine prospektive Studie in dem Zeitraum vom Februar bis August 2009 auf der internistischen Intensivstation 2/11 sowie der toxikologischen Intensivstation der II. Medizinischen Klinik des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München durchgeführt.

Bei Patienten, die aufgrund strenger medizinischer Indikation erweitert hämodynamisch überwacht werden mussten, wurden mittels PiCCO[®]-Technologie verschiedene hämodynamische und funktionelle Parameter ermittelt. Die notwendigen Kalibrierungsmessungen des PiCCO[®]-Systems erfolgten mittels TPTD in a priori festgelegten Abständen von 1, 2, 4, 6 und 8 Stunden kalibrationsfreier (= TD-freie) Zeit. Dies bedeutete, dass auf jede TPTD zuerst ein kalibrationsfreies Zeitintervall der vorgegebenen Dauer folgte und dann zum exakten Zeitpunkt eine neue TPTD zur Eichung der PC durchgeführt wurde. Die Abfolge der Zeitintervalle war randomisiert, nur die Dauer der TD-freien Zeit blieb unverändert. Ferner blieb die Anzahl der Messungen in jedem Intervall identisch (siehe Seite 35, Abbildung 7). Die Messungsabfolge wurde in die Routine des klinischen Alltags einer Intensivstation integriert und nur in Einzelfällen, falls erforderlich, an Therapie und Zustand des Patienten angepasst.

Einige Messreihen wurden mit dem PiCCO_{PLUS}, dem Vorgängermodell, durchgeführt. Die Mehrzahl der Messungen hingegen wurde mit dem neuen Modell PiCCO₂ vorgenommen. Da die PiCCO_{PLUS}-Messungen den wesentlich kleineren Anteil ausmachen und System, Aufbau, PC-Algorithmus und TD-Messungen identisch sind, wird im Folgenden nur noch der PiCCO₂ genannt.

2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

In diese klinisch prospektive Studie wurden 28 Patienten einbezogen, die intensivpflichtig waren und entweder auf der Intensivstation 2/11 oder auf der toxikologischen Intensivstation der II. Medizinischen Klinik des Klinikums rechts der Isar medizinisch versorgt wurden. Es wurden nur Patienten in die Studie eingeschlossen, bei denen die medizinische Notwendigkeit der intensiven Überwachung der kardiovaskulären Organfunktionen mittels PiCCO®-Monitor indiziert war. Die Art der Krankheit, deren Schwere und das Alter des Patienten hatten keinen Einfluss auf den Einschluss des Patienten. Zudem spielten Beatmungsmodalitäten, Katecholamin- oder Dialysepflicht keine Rolle. Bei allen Patienten, die über einen PiCCO®-Monitor hämodynamisch überwacht wurden, und bei denen die Erstkalibrierung durchgeführt worden war, konnten Messreihen mit jeweils fünf TD-Einzelmessungen an den definierten Zeitpunkten durchgeführt werden. Derselbe Patient konnte mehrmals in bis zu vier Messungsreihen in die Studie eingeschlossen werden. Dies war insbesondere dann der Fall, wenn es sich um einen Patienten handelte, der entweder längere Zeit erweitert hämodynamisch überwacht werden musste oder dessen Kreislaufinstabilität ohnehin eine intensivere Kalibrierungsfrequenz des PiCCO®-Systems erforderte. Im Falle aufeinanderfolgender Mehrfachmessung eines Patienten, wurden nach Ende einer Messreihe, 24 Stunden lang keine vermehrten Studienmessungen an diesem Patienten durchgeführt, bevor eine neue Messreihe beginnen konnte. Selbstverständlich wurde in dieser Zeit das PiCCO®-Gerät regelmäßig, in den vom Hersteller empfohlenen 8 Stundenfenstern oder bei sonstiger Notwendigkeit (z.B. Therapieänderungen) kalibriert.

Ausgeschlossen wurden Patienten, bei denen keine medizinische Indikation zur invasiven hämodynamischen Überwachung bestand. Ein weiteres Ausschlusskriterium war die Notwendigkeit häufiger Kalibrierungen außerhalb von den definierten Studienintervallen. Beispielsweise wurden extrem kreislaufinstabilen Patienten ausgeschlossen, um durch erforderliche Mehrkalibrierung deren Überwachung und Therapiekontrolle zu gewährleisten. Außerdem wurden keine Patienten eingeschlossen, deren Flüssigkeitshaushalt (z.B. Volumenüberladung bei Lungenödem) keine vermehrten TPTD mit jeweils 45ml Kochsalzlösung zuließen.

2.3 Ethikantrag und Datenschutz

Die Überwachung von Patienten durch PiCCO[®]-Monitoring ist ein gängiges Routineverfahren in der Intensivmedizin. Die Indikation zum erweiterten hämodynamischen Monitoring mittels PiCCO[®] der Patienten wurde streng nach medizinischer Notwendigkeit und unabhängig dieser Studie gestellt. Die Kalibrierungsmessungen vorliegender Studie wurden weder über das geforderte 8 Stundenintervall [81], noch häufiger als von anderen Autoren gefordert durchgeführt [47, 99]. Häufigere Neukalibrierungen bedeuten für den Patienten eine hochwertigere Überwachung mit größerer therapeutischer Sicherheit. Ein Ethikantrag zur vorliegenden Studie wurde von der Ethikkommission der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München unter der Projektnummer 3049/11 genehmigt. Die Patientendaten wurden ausschließlich anonymisiert zur statistischen Auswertung weitergegeben.

2.4 Studienablauf

2.4.1 Anschluss zwischen Patient und PiCCO[®]-Monitor

Bei der Aufnahme des Patienten auf die Intensivstation und der Indikation zum erweiterten hämodynamischen Monitoring wurde ein arterieller Thermodilutionskatheter in die Arteria femoralis der Leiste platziert. Es wurde stets der für Erwachsene und die Femoralarterie gebräuchliche Pulsicatch Katheter (der Firma Pulsion Medical Systems München, Katheterbezeichnung: PV2015L20, Durchmesser 5 French, Länge 20cm) mit dem sich an der Katheterspitze befindenden Temperatur-Sensor verwendet. Die Katheterspitze zeigte zum Blutfluss. Des Weiteren wurde ein Standard ZVK über die Vena jugularis interna in die Vena cava superior gelegt. Die Seite wurde beliebig gewählt. Anschließend wurde der Thermofühler des arteriellen Katheters und des ZVK an den bettseitigen PiCCO₂ Monitor angeschlossen. Das Lumen des arteriellen Katheters wurde über eine Druckleitung mit dem arteriellen Druckaufnehmer (PiCCO[®]-Monitoring Kit z.B. PV8115) des PiCCO₂ Gerätes verbunden. Die Druckleitung wurde kontinuierlich mit 0,9%iger Kochsalzlösung durchspült. Der Druckbeutel wurde mit mindestens 300 mmHg aufgepumpt. Die Genauigkeit der Blutdruckkurve wurde mit dem Flush-Test (vgl. Seite 35, Kapitel 2.4.4) überprüft. Der Druckaufnehmer befand sich durch eine Haltevorrichtung immer in Höhe des linken Vorhofs des Patienten.

Alle Komponenten wurden vollständig mit Flüssigkeit (0,9% NaCl) gefüllt und von Luftblasen befreit. Über das Adapterkabel wurde die arterielle Druckkurve des PiCCO₂-Gerätes zusätzlich an den bettseitigen Patientenmonitor weitergeleitet und dort kontinuierlich angezeigt. Von diesem Monitor konnte Blutdruck, HF, ZVD, Körpertemperatur und das EKG abgelesen werden.

Nach dem korrekten Anschließen aller Komponenten wurde der PiCCO₂ eingeschaltet und die Patientendaten (Name, Geschlecht, Körpergröße, -gewicht) eingegeben. Um eine Vergleichbarkeit herzustellen, indiziert das PiCCO[®]-System die hämodynamischen Parameter automatisch auf die Körperoberfläche des Patienten.

Darauf folgte der Druck-Nullabgleich am PiCCO₂ sowie am bettseitigen Patientenmonitor mit anschließender Erstkalibrierung (Initialmessung) der PC mittels dreifacher TPTD (vgl. Seite 35, Kapitel 2.4.4).

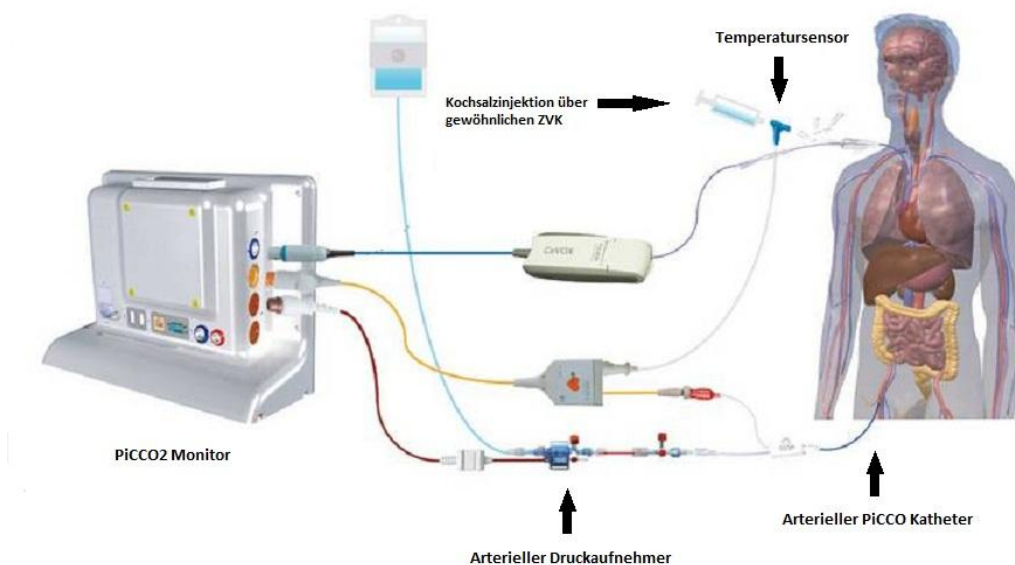


Abbildung 6: Schematische Darstellung des Aufbaus des PiCCO₂ Systems und der Anschluss an den Patienten [82].

2.4.2 Messungsablauf

Da bei dieser prospektiv angelegten Studie das besondere Anliegen die Genauigkeit der Herzindizes (HI_{PC} versus HI_{TD}) in Abhängigkeit der Zeit ist, wurden ganz bestimmte Zeitintervalle gewählt. Diese wurden in 1, 2, 4, 6 und 8 kalibrationsfreie Stundenintervalle eingeteilt. Damit folgte auf jede TPTD zuerst ein TD-freies Zeitintervall der vorgegebenen Dauer und anschließend wurde zum genauen Zeitpunkt (± 10 min) die Neukalibrierung mittels TPTD ausgeführt.

Insofern ergab jeder TD-Zeitpunkt ein Datenpaar der kontinuierlichen PC-Werte, die direkt vor der TD (< 30 Sekunden) notiert wurden und den diskontinuierlichen Kalibrierungswerten (TD-Werte). Damit wurde eine insgesamt 21 Stunden dauernde Messungsphase erreicht, welche mit zusätzlicher Nachkontrolle von zwei bis drei Stunden eine 24-Stunden-Überwachung des Patienten ergab. So wurde gewährleistet, dass sich die Studie in den drei Schichten Alltag einer Intensivstation einfügte. Das längste TD-freie Zeitintervall wurde mit 8 Stunden festgelegt, welche als Maximum durch die Firma Pulsion Medical Systems, München bei stabilen Patienten empfohlen ist [81].

Falls eine sehr instabile Kreislaufsituation des Patienten in einem längeren Zeitintervall eine Neukalibrierung der PC zwingend nötig machte, wurde diese selbstverständlich zur Sicherheit des Patienten durchgeführt, um exakte Daten des HZV oder des Volumenstatus zu erhalten und um gegebenenfalls therapeutisch einzugreifen. In diesem besonderen Falle versuchte man, wenn es die Situation zuließ, die Messreihe fortzusetzen, indem die erforderliche TD-Zwischenmessung als Initialmessung für ein neues kalibrationsfreies Intervall genutzt wurde. Damit konnte das geplante Messintervallschema weitergeführt und die bislang gesammelten Daten noch verwendet werden. Falls sich jedoch nochmals eine notwendige Zwischenmessung ereignete wurde die Messreihe an diesem Patienten komplett, ohne Verwendung der Daten, abgebrochen.

2.4.3 Zeitintervall Abfolge

Die kalibrationsfreie Zeitintervallabfolgen von 1, 2, 4, 6 und 8 Stunden wurden randomisiert und nur falls erforderlich auf die Situation des Patienten (Pflege, Diagnostik, etc.) angepasst. Das bedeutet, die Dauer des jeweiligen kalibrationsfreien Intervalls blieb stets identisch, nur die Reihenfolge der Intervalle änderte

sich von Messreihe zu Messreihe. Daraus ergab sich jeweils ein unterschiedliches Messungsschema. Ein Beispiel wird in Abbildung 7 dargestellt.

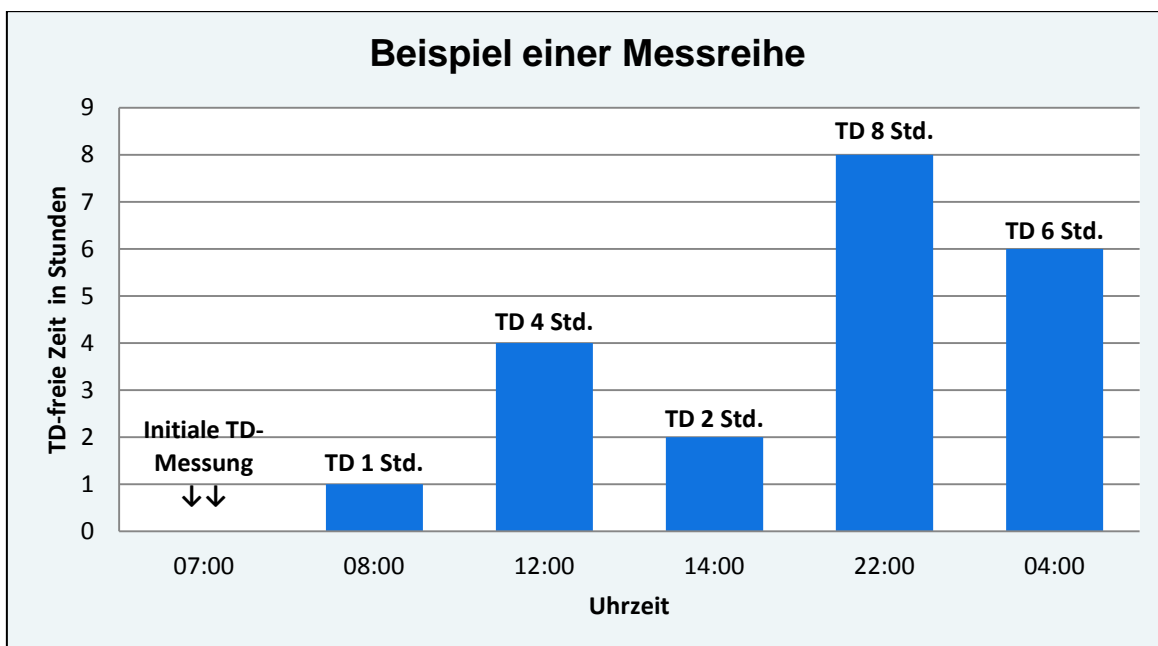


Abbildung 7: Beispielhafte Messreihe eines Patienten über 21 Stunden mit insgesamt sechs Thermodilutions (TD)-Messungen.

2.4.4 TD-Messung: Kalibrierung mittels TPTD

Zu jedem der oben genannten Zeitpunkte wurde eine TD-Messung zur Kalibrierung der PC durchgeführt. Die Vorgehensweise der zeitgenauen Messungen verlief jeweils wie folgt:

1) Vorbereitung des Injektats für die TD-Messung

Zur Verwendung kam eine kalte 0,9%ige Kochsalzlösung (Temperatur < 8°C), die zu je 15 ml unter sterilen Bedingungen in drei Einwegspritzen aufgezogen wurde.

2) Überprüfung des Blutdrucksignals (Flush-Test)

Die Blutdruckkurve wurde visuell am Monitor überprüft und falls nötig wurde eine über eine Spülung des PiCCO®-Katheters in der Arteria femoralis mit Kochsalzlösung wieder hergestellt.

3) Aufzeichnung der kontinuierlichen PC-Werte zum Zeitpunkt direkt vor der folgenden TD (Neukalibrierung)

Dafür wurde beim PiCCO₂- als auch beim PiCCO_{plus}-Monitor auf die Taste „Drucken“ gedrückt. Dadurch wurden die Daten entweder auf den

angeschlossenen USB-Stick gespeichert (PiCCO₂) oder auf Papier gedruckt (PiCCO_{plus}).

4) Stellung des Patient in eine Null-Grad-Liegeposition

Der Patient wurde in Rückenlage und das Patientenbett in eine Null-Position gebracht. Davon ausgeschlossen waren Patienten mit erhöhtem intrakraniellen Druck oder im kardiogenen Schock. Bei ihnen wurde während der TD-Messung aus medizinischer Notwendigkeit eine 15-30° Oberkörperhaltung beibehalten.

5) Ausführung des Druck-Nullabgleichs und ZVD-Messung

Dabei wurde der 3-Wege-Hahn zwischen Druckaufnehmer und Druckleitung zur Atmosphäre hin (Umgebungsdruck) geöffnet und auf einen stabilen Nullwert gewartet. Dieser wurde zuerst am PiCCO- und dann am Patientenmonitor durch die Nulltaste bestätigt. Danach wurde der 3-Wege-Hahn Richtung ZVK geöffnet, der aktuelle ZVD abgelesen und manuell neu ins System eingegeben. Anschließend wurde der 3-Wege-Hahn wieder in Ausgangsposition gedreht.

6) Injektion der vorbereiteten Kochsalzlösung zur TPTD

Sobald nach dem drücken der Starttaste die Meldung „15ml injizieren“ erschien, wurde die kalte 0,9%ige Kochsalzlösung gleichmäßig schnell (< 7 Sekunden) durch den 3-Wege-Hahn, der mit dem distalen Lumen des ZVK verbunden war, verabreicht. Danach wurde auf das Ende der TD-Messung gewartet und erst wieder injiziert, wenn das System „bereit“ oder „stabil“ anzeigte. Von diesen TD-Messungen wurden immer drei innerhalb von maximal 10 Minuten durchgeführt. Messungen, die eine hohe Streuung oder eine unregelmäßige Kurvenform aufwiesen oder vom Monitor als ungültig bezeichnet wurden, wurden überprüft und gegebenenfalls als ungültig verworfen und wiederholt. Die PiCCO[®]-Technologie errechnet aus den drei TD-Messungen den Mittelwert und setzt diesen dann für die weiteren PC-Berechnungen als Referenzwert ein.

7) Aufzeichnung der neuen TD-Werte nach Kalibrierung

Dafür wurde direkt nach der Beendigung der dritten gültigen TD-Messung (< 5 Sekunden) wieder auf die Taste „Drucken“ gedrückt, um die gemittelten Messwerte zu speichern (siehe oben).

8) Ausrichtung des Patienten in die Ausgangsposition

2.5 Erhobene Daten

Folgende Daten wurden zu jeder Patientenmessungsreihe erhoben und zunächst in Microsoft Excel 2007 in Tabellen gespeichert und zu einem späteren Zeitpunkt statistisch ausgewertet.

2.5.1 Patientendaten

Zunächst wurde vom Patienten jeweils Geschlecht, Alter, Größe, Gewicht, BMI, Aufnahme datum, Diagnose und Gesundheitszustand notiert. Um den Gesundheitszustand des Patienten zu erfassen, wurden jeweils ein Apache II Score („Acute Physiology And Chronic Health Evaluation Score“) und ein SAPS II Score („New Simplified Acute Physiology Score“) über die gesamten 21 Stunden der Versuchsdurchführung ermittelt.

Der Apache II Score ist ein etabliertes intensivmedizinisches Scoring-System bei dem die Überlebenswahrscheinlichkeit des Patienten vorhergesehen werden kann. Es werden Punkte zu 12 Akutparameter (z.B. Blutdruck, Temperatur, Atemfrequenz, Oxygenierung, etc.) mit Alterspunkten und Punkten zu Vorerkrankungen addiert. Es werden maximal 71 Punkte vergeben. Der darin eingehende Wert der Glasgow Koma Skala (GCS) wurde immer für den genauen Zeitraum der Messreihe bestimmt. Bei sedierten Patienten wurde der GCS-Wert vor der Sedierung verwendet.

Der SAPS II Score ist ebenfalls ein Punktwert, der den physiologischen Zustand des Patienten angibt und Prognosen zur Sterblichkeit des Patienten berechnet. Zu seiner Bestimmung gehören z.B. Werte wie das Alter, Blutdruck, HF, Temperatur, medizinische Erkrankung und Vorgeschichte, GCS, bestimmte Blutwerte und Beatmungsparameter. Bei beiden Scoring-Systemen wurden immer jeweils die schlechtesten Werte über den 21 Stunden Messungszeitraum verwendet.

2.5.2 Hämodynamische Parameter

Mittels der PiCCO[®]-Technologie wurden folgende hämodynamische und funktionelle Parameter jeweils unmittelbar vor der Kalibrierung als PC- Wert und direkt nach der TD als TD-Wert bestimmt, gespeichert und aufgezeichnet:

- Flussparameter
Pulskontur-HI (HI_{PC}) und Thermodilutions-HI (HI_{TD}) in l/min/m²
- Vorlastparameter
Globalenddiastolischer Volumenindex (GEDI) in ml/m²
Zentralvenöser Druck (ZVD) in mmHg
- Volumenreagibilitätsparameter
Schlagvolumen-Variation (SVV) in %
Pulsdruck-Variation (PPV) in %
- Nachlastparameter
Systemisch vaskulärer Widerstandsindex (SVRI) in dyn*sec*cm⁻⁵*m²
- Kontraktilitätsparameter
Kardialer Funktions Index (CFI) in 1/min
Globale Auswurffraktion (GEF) in %
Linksventrikuläre Kontraktilität (dPmx) in mmHg/s
Cardiac Power Index (CPI) in W/m²
- Pulmonale Parameter
Extravaskulärer Lungenwasserindex (ELWI) in ml/kg
Pulmonalvaskulärer Permeabilitätsindex (PVPI)

2.5.3 Herz-Kreislaufparameter

Zu Beginn jeder TPTD wurden folgende Kreislaufparameter notiert:

- Herzrhythmus (Sinusrhythmus oder Absolute Arrhythmie)
- Herzfrequenz (HF) in Schläge/min
- Blutdruck (RR) (Systolisch/diastolisch) in mmHg
- Mittlerer Arterieller Blutdruck (MAP) in mmHg
- Körpertemperatur (arteriell gemessen) in °C

2.5.4 Beatmungsparameter, Blutgaswerte, Nierenwerte

In den ersten 4 Stunden nach Versuchsbeginn wurden beim Patienten folgende Beatmungsparameter und zugleich folgende Blutgaswerte erfasst und notiert:

- Spontanatmung ohne/ mit (wie viel) Sauerstoff
- NIV Beatmung mit Beatmungsdrücken, -volumina, -frequenz und Sauerstoffanteil

- Endotracheale Beatmung (druckunterstützt bzw. druckkontrolliert) mit Beatmungsdrücken, -volumina, -frequenz und Sauerstoffkonzentration
- Blutgaswerte: pH Wert, pCO₂, pO₂, Bikarbonat (HCO₃⁻), Base Excess, Hämatokrit, Hämoglobin, Sauerstoffsättigung.
- Nierenwerte: Der Kreatinin Wert des Tages wurde erfasst und im Verlauf beurteilt. Es wurde in vier Kategorien unterteilt: normale Nierenfunktion, akutes oder chronisches Nierenversagen und Nierenersatztherapie (Dialyse).

2.5.5 Medikamente

Es wurden folgende vasoaktive Medikamente, die kontinuierlich über Perfusoren während der Messreihe dem Patienten infundiert wurden, dokumentiert:

- Vasokonstriktoren : Noradrenalin in mg/h, Adrenalin in µg/h
- Positiv inotrope, positiv chronotrope Medikamente: Dobutamin in mg/h
- Vasodilatoren: Clonidin in µg/h, Dihydralazin in mg/h
- Antihypertensivum: Urapidil in mg/h
- Vasopressor: Terlipressin in mg/h

2.5.6 Besondere Ereignisse

Als besondere Ereignisse zählten:

- Laufende Dialyse oder Plasmapherese
- Umstellungen der Beatmungsmodalitäten (spontan, invasiv, Maske)
- Diagnostische Maßnahmen (Bronchoskopie, Gastroskopie)
- Therapeutische Maßnahmen (Erythrozyten Konzentrat Gabe)
- Katheterwechsel

2.5.7 Definierte Parameter für die statistische Auswertung

Um die direkt vor und nach der Kalibrierung erhobenen hämodynamischen Werte vergleichen und statistisch analysieren zu können, wurden bestimmte Parameter definiert. Hauptziel der Studie ist es Abweichungen zwischen dem HI_{PC} (direkt vor der TPTD) mit dem folgenden exakten HI_{TDneu} festzustellen. Diesen systematischen Fehler der Abweichung zwischen dem geschätzten HI_{PC} und dem folgenden neukalibrierten HI_{TDneu} wird als Bias bezeichnet. Der Bias wurde sowohl

für absolute als auch für relative (prozentuale) Abweichungen zwischen den beiden Herzindizes gebildet:

- **absoluter Bias** = $(HI_{TDneu} - HI_{PC})$
- **relativer Bias** = $(HI_{TDneu} - HI_{PC}) / HI_{TDneu}$

Dieser Bias wurde dann mit verschiedenen hämodynamischen Parametern verglichen. Für diese Berechnungen wurden zwei Kategorien gebildet:

- **absolute Differenz** $(XY_{TDneu} - XY_{TDalt})$ = Änderungen von neuen TD-Werten zu vorangegangenen alten TD-Werten
- **absolute Differenz** $(XY_{PC} - XY_{TDalt})$ = Änderungen von PC-Werten direkt vor der Neukalibrierung zu vorangegangenen alten TD-Werten
- **relative (prozentuale) Differenz** $(XY_{PC} - XY_{TDalt}) / XY_{TDalt}$ = prozentuale Änderungen von PC-Werten direkt vor der Neukalibrierung zu vorangegangenen alten TD-Werten

2.6 Statistische Methoden

Alle statistischen Analysen wurden in Zusammenarbeit mit dem Institut für medizinische Statistik und Epidemiologie des Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München durchgeführt. Grundlage für die Berechnungen bildete das Statistikprogramm SPSS für Windows (Version 19.0) und die frei zugängliche Programmiersprache und Statistik-Software R. Alle Daten wurden zunächst deskriptiv analysiert und auf fehlerhafte Eingaben sowie Extremwerte und Ausreißer untersucht. Für kategoriale Daten wurden absolute und relative (%) Häufigkeiten einzelner Merkmalsausprägungen tabelliert. Für quantitative Merkmale wurden Mittelwert, Median, Standardabweichung (SD) und die Quantilen berechnet. Um den Zusammenhang zwischen metrischen Messgrößen zu quantifizieren, wurden die Korrelationen mittels des Statistikprogramms SPSS (Version 19.0) errechnet. Für die Analyse von signifikanten Unterschieden zwischen den Ergebnissen, wurde die Randhomogenitäts-Analyse verwendet.

Da einzelne Patienten mit mehreren Messreihen in den Datensatz eingingen, wurden die p-Werte der Korrelationsanalysen im Sinne einer konservativen

Datenanalyse aus den tabellarischen Signifikanz-Skalen für den Spearman Korrelationskoeffizienten nach Lothar Sachs „Angewandte Statistik“ [92] entnommen. Die Signifikanz-Werte der Korrelationsanalysen basieren damit auf die tatsächliche Anzahl der unabhängigen Beobachtungseinheiten (28 Patienten) und nicht auf die zu optimistischen Ergebnissen führende Gesamtzahl aller TD-Messungen (280). Alle statistischen Auswertungen erfolgten im Sinne einer explorativen Datenanalyse zum zweiseitigen Signifikanzniveau 5%.

Im Rahmen der Receiver-Operating-Characterstic-Kurve (ROC-Kurve) konnte eine Trennwertoptimierung mittels Youden-Index durchgeführt werden. Die dabei angegebenen Signifikanz-Werte und die Konfidenzintervallschätzungen basieren hierbei auf alle erhobenen 280 TD-Messpunkte.

Um Zusammenhänge zwischen hämodynamischen Parametern und dem Ausmaß der relativen sowie absoluten Abweichung (Bias) zwischen der HI_{PC} - und dem HI_{TD} -Wert zu analysieren, wurden lineare gemischtes Regressionsmodelle in der Multivariablen Analyse verwendet. Diese Modellklasse ermöglicht eine adäquate Berücksichtigung korrelierter Messwerte multipler Messungen innerhalb eines Patienten, welche bei nicht Beachtung zu liberalen Schätzungen von Standardfehlern und damit zur Inflation des Fehlers erster Art (überoptimistische Testergebnisse) führen. Um mögliche nichtlineare Zusammenhänge adäquat mit den Regressionsmodellen abbilden zu können, wurden polynomiale Anpassungskurven für die funktionellen Dependancen der Zielgrößen und potentieller Erklärungsvariablen verwendet. Mittels *Bootstrap-Resampling* wurden zudem 95% Konfidenzbänder für die resultierenden Anpassungsfunktionen berechnet. Die Stärke zugrundeliegender Zusammenhänge wurde Anhand des partiellen Bestimmtheitsmaßes („partial R^2 “) quantifiziert. Im Gegensatz zum klassischen Bestimmtheitsmaß R^2 , berücksichtigt die partielle Variante adäquat den Gegenstand wiederholter Messungen je Individuum. Ferner entspricht die Wurzel des partiellen R^2 -Wertes der „Innersubjekt-Korrelation“, welche insbesondere bei der zugrunde liegenden klinischen Fragestellung (Prädiktion relevanter Messabweichungen vom Goldstandard für individuell gemessene Verlaufsdaten aus dem PiCCO[®]-Monitoring) der alternativen Zwischensubjekt-Korrelation (Korrelation von Mittelwerten longitudinaler Messreihen) vorzuziehen ist.

3 Ergebnisse

Für die vorliegende Arbeit wurden in dem Zeitraum von Februar bis August 2009 auf der internistischen sowie toxikologischen Intensivstation der II. Medizinischen Klinik des Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München an insgesamt 28 Patienten mittels PiCCO®-Technologie TD-Messungen vorgenommen. Die TD-Messungen wurden in festen randomisierten Zeitabständen von 1, 2, 4, 6 und 8 Stunden jeweils zur letzten TPTD durchgeführt. Jede dieser TD-Messungen bestand aus drei kurz aufeinanderfolgenden Einzelthermodilutionen, aus denen der Mittelwert für weitere Berechnungen (insbesondere als Kalibrierungswert für die PC) bestimmt wurde. Die 28 Patienten wurden zwischen ein bis vier Mal in eine Messreihe eingeschlossen (siehe Seite 44, Abbildung 8). Jede Messreihe beinhaltet eine Initial-TD und die fünf festen TD-Messungen nach den TD-freien Zeitintervallen (siehe Seite 35 Abbildung 7). Dies ergibt für jedes Intervall eine Anzahl von insgesamt 56 Messreihen. Bezogen auf die fünf Intervalle sind das damit insgesamt 280 TD-Datenpaare, bestehend aus jeweils einem PC-Wert und einem TD-Wert. Diese Daten werden nun anschließend analysiert.

3.1 Patientencharakteristika

Es wurden insgesamt 28 Patienten (19 Männer, 9 Frauen) mit einem durchschnittlichen Alter von $60,2 \pm 11$ Jahren, Median 63 Jahre und einem BMI Mittelwert von $25,2 \pm 4$ kg/m² untersucht. Der Hauptanteil der Grunderkrankungen waren zehn hepatische, sechs pulmonale und fünf septische Ursachen. Die Schwere der Erkrankung der Patienten über den gesamten Messungszeitraum wurde mit den zwei intensivmedizinisch etablierten Scoring-Systemen, dem Apache II Score ($23,7 \pm 6,3$ Punkte) und dem SAPS II Score ($50,6 \pm 13,7$ Punkte) erfasst. Da diese Scores immer zum jeweiligen Messungstag neu berechnet wurden, bezieht sich dieser Mittelwert auf alle Messungen (n=280). Dies macht deutlich, dass es sich bei der Patientengruppe um Schwerstkranke, mit einer wahrscheinlichen Krankenhausmortalität von circa 40% im Durchschnitt, handelte. Dieser Durchschnittswert aller Messungen unterscheidet sich jedoch kaum von den Score-Werten, die jeweils bei der ersten Messreihe jedes einzelnen Patienten ermittelt wurden: Apache II = $23,2 \pm 5,6$ und SAPS II = $48,4 \pm 13,2$ Punkte.

Tabelle 1 : Patientencharakteristika

Anzahl der Patienten	n = 28
Geschlecht	9 weiblich (32%)
	19 männlich (68%)
Alter	60,2 ± 11,8 Jahre
Gewicht	75,4 ± 14,1 kg
Größe	1,73 ± 0,08 cm
BMI	25,2 ± 4,0 kg/m ²
Scores bei Erstmessung:	
Apache II Score	23,2 ± 5,6 Punkte
SAPS II Score	48,4 ± 13,2 Punkte
Krankenhausmortalität	circa 40%
Ursache der Grunderkrankung für die intensivmedizinische Betreuung	10 hepatische Ursachen (davon 8 Leberzirrhosen)
	6 Pulmonale Ursachen
	5 Septische Ursachen
	2 Kardiale Ursachen
	2 Pankreatitiden
	2 Vaskuläre Ursachen
	1 Neurologische Ursache

Die Patienten wurden unterschiedlich oft in eine Messreihe eingeschlossen (ein bis vier Mal). Der Grund für diese Mehrfachmessungen eines einzelnen Patienten war beispielsweise die lange Liegedauer auf der Intensivstation oder die Notwendigkeit, der ohnehin schon häufigen TD-Messungen zur Therapiekontrolle bei instabiler Kreislaufsituation. Damit wurden zehn Patienten in einer sowie zehn Patienten in zwei Messreihen erfasst. Sechs Patienten wurden in jeweils drei und zwei Patienten in jeweils vier Messreihen eingeschlossen. Dies sind insgesamt 56 Messreihen für jedes Zeitintervall und ergibt insgesamt 280 TD-Datenpaare. Abbildung 8 verdeutlicht die individuell unterschiedliche Anzahl der Patientenmessungen.

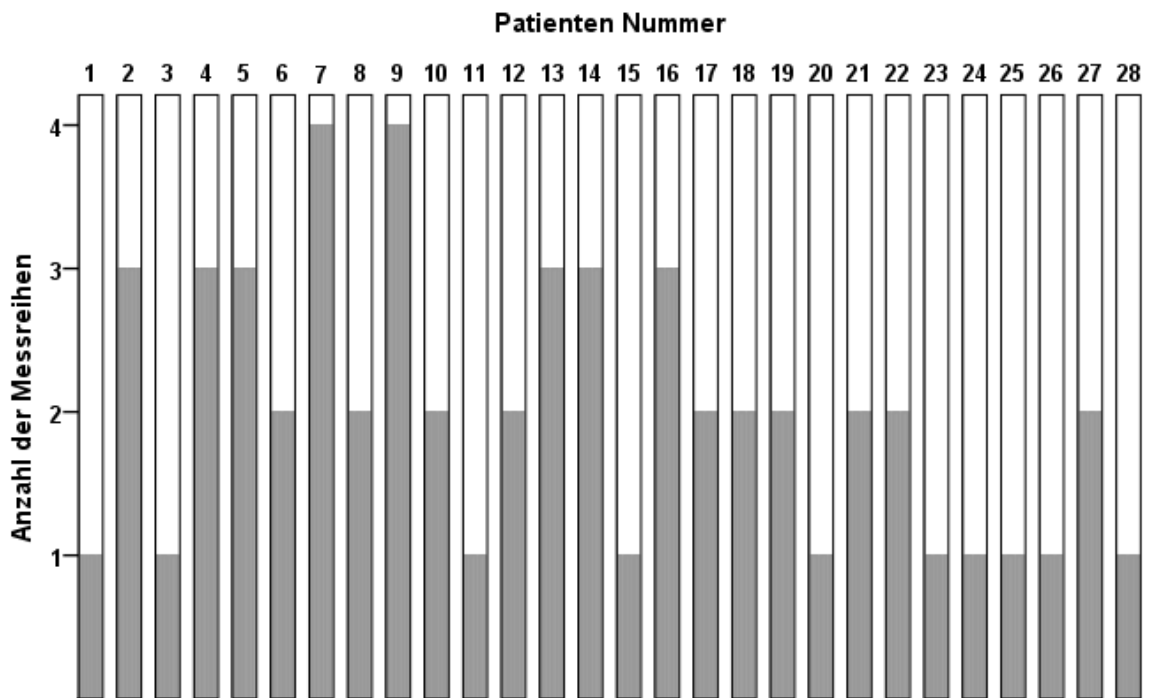


Abbildung 8: Balkendiagramm zur grafischen Darstellung der Anzahl der erhobenen Messreihen pro Patient/in.

3.2 Übersicht über die erhobenen hämodynamischen Werte aller 280 TD-Messungen

Die Tabelle 2 gibt einen Überblick über die deskriptive Statistik aller 280 erhobenen TD-Werte zum Zeitpunkt der neuen TPTD.

Tabelle 2 : Hämodynamische Parameter zur neuen TPTD

	N	Mittelwert	SD	Median	Minimum	Maximum
HF	280	92	20	93	47	150
RR systolisch	280	133	23	128	87	223
RR diastolisch	280	65	18	61	36	125
MAP	280	89	19	84	21	151
Pulse Pressure	280	67	15	67	19	109
Temperatur	280	36,8	1,5	36,9	21,0	40,2
ZVD	280	15	5,7	15	1	29

	N	Mittelwert	SD	Median	Minimum	Maximum
HI _{TD} (l/min/m ²)	280	4,09	1,41	4,08	1,40	7,85
GEDI (ml/m ²)	280	796	156	768	8	1343
ELWI (ml/kg)	280	11	4	11	4	38
SVRI (mmHg/s)	280	1710	908	1497	356	5051
dPmax (dyn*s*cm ⁻⁵)	280	1280	480	1185	5	2651
SVI (ml/m ²)	280	45	14	10	17	81
SVV in %	248	12	6	9	2	37
PPV in %	232	11	6	24	2	31
GEF in %	280	24	8	45	9	43
PVPI	280	2,0	0,7	2	0,5	6,3
CPI	185	0,8	0,3	0,8	0,2	1,9

3.3 Begleitumstände der Studienpatienten

Zu den TD-Messungen wurden die Begleitumstände, die einen Einfluss auf die Kreislaufsituation des Patienten haben, notiert. Nennenswert sind: Kreislaufstabilisierende Medikamente, Beatmungs- und Dialysetherapie. Insgesamt wurden während den 280 TD-Messungen bei 200 Messungen (71,4%) die Patienten maschinell beatmet, davon 52,5% druckunterstützt und 47,5% druckkontrolliert. Während 121 der TD-Messungen (43,3%) wurden die Patienten zeitgleich mit Katecholaminen (z.B. Noradrenalin) Kreislauf stabilisiert. Eine zeitgleiche Dialysetherapie erhielten Patienten bei 33 der 280 TD-Messungen.

Tabelle 3: Begleitumstände während der TD-Messungen

TD-Messreihen	n= 280	
Mechanische Beatmung insgesamt	200/280	71,4%
Druckunterstützt beatmet	105/280	37,5%
Druckkontrolliert beatmet	95/280	33,9%
Spontanatmung	80/280	28,6%
Vasopressorische Therapie (Katecholamine, Terlipressin)	121/280	43,3%
Dialyse	33/280	11,8%

3.4 Zeitunabhängige Analysen: HI_{PC} versus HI_{TD}

Ein besonderes Anliegen der Studie ist es, die Abweichung (Bias) zwischen HI_{PC} und HI_{TDneu} in Abhängigkeit der Zeit zu betrachten. Zunächst werden diese beiden Variablen zeitunabhängig analysiert. Das bedeutet, es wird unabhängig vom vorhergehenden TD-freien Zeitintervall mit dem gesamten Datensatz von 280 TD-Messungen, bestehend aus jeweils einem Datenpaar (HI_{PC} und direkt folgenden HI_{TDneu}), gerechnet.

HI_{PC} versus HI_{TDneu} :

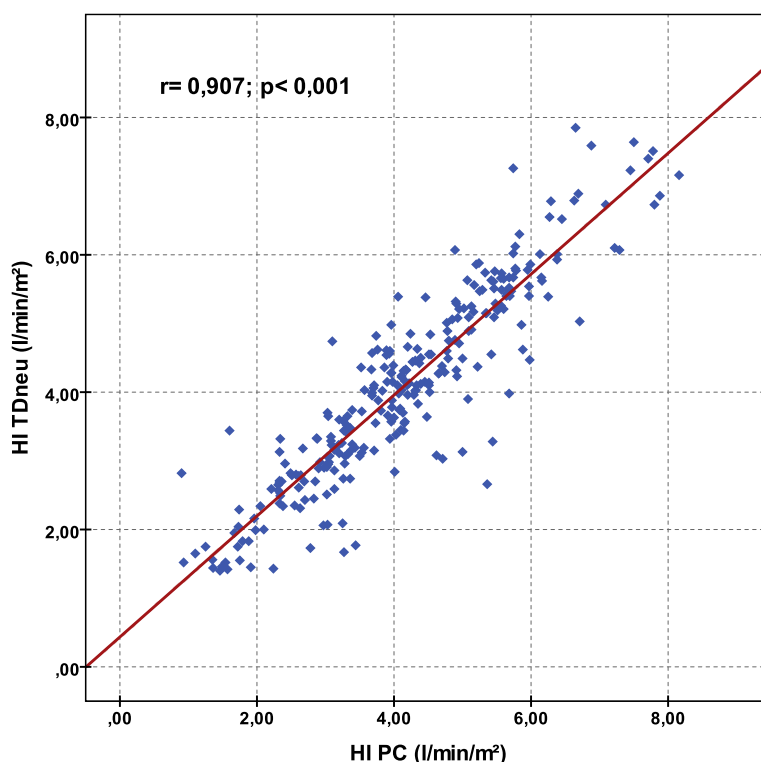
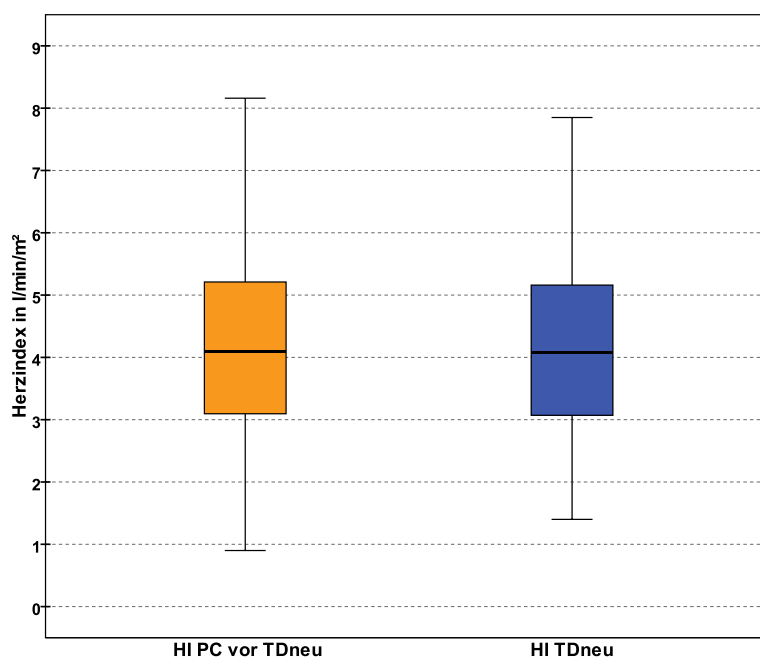


Abbildung 9: Streudiagramm: Korrelation zwischen dem HI_{PC} direkt vor der neuen TD und dem folgenden HI_{TDneu} mit linearer Anpassungslinie.

Erwartungsgemäß zeigt das Streudiagramm mit der linearen Anpassungsgeraden einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen HI_{PC} und HI_{TDneu} . Dies spiegelt sich im Korrelationskoeffizienten nach Spearman von $r = +0,907$ bei einer Signifikanz von $p < 0,001$ wider. Das bedeutet: Der angezeigte Echtzeit- HI_{PC} unmittelbar vor der TD korreliert signifikant mit den folgenden neukalibrierten HI_{TD} -Werten.

Tabelle 4: Deskriptive Statistik der Variablen HI_{PC} und HI_{TDneu}

	N	Mittelwert	SD	Median	25 Perzentile	75 Perzentile	Min.	Max.
HI_{PC} direkt vor TD ($l/min/m^2$)	280	4,15	1,46	4,10	3,09	5,22	0,90	8,16
HI_{TDneu} ($l/min/m^2$)	280	4,09	1,41	4,08	3,07	5,17	1,40	7,85

 HI_{PC} versus HI_{TDneu} :**Abbildung 10:** Boxplot Diagramm: Zeitunabhängige Darstellung aller 280 Datenpaare der Variablen HI_{PC} und HI_{TDneu} .

Die Tabelle 4 und Abbildung 10 veranschaulichen deutlich, dass die Boxplots der beiden Variablen keine relevanten Unterschiede aufweisen. Die Mittelwerte \pm SD aller 280 Messungen liegen beim HI_{PC} bei $4,09 \pm 1,41$ und beim HI_{TD} bei $4,15 \pm 1,46$ $l/min/m^2$. Der Median (das heißt die Hälfte der Verteilung) liegt beim HI_{PC} bei 4,10 mit einer 25 Perzentile von 3,09 und einer 75 Perzentile von 5,22 $l/min/m^2$. Der Median liegt beim HI_{TD} bei 4,08 mit einer 25 Perzentile von 3,07 und einer 75 Perzentile von 5,17. Damit sind beide Variablen nahezu identisch.

Auffallend ist die etwas höhere Spannweite der HI_{PC} -Werte (Minimum 0,90 und Maximum 8,16 $l/min/m^2$) gegenüber den HI_{TD} -Werte (Minimum 1,40 und Maximum 7,85 $l/min/m^2$). Dies gibt Anlass zu Vermutung, dass die PC extrem niedrige HI-

Werte eher unterschätzt und extrem hohe HI-Werte eher überschätzt. Diese Annahme wird in späteren Analysen bestätigt (siehe Tabellen 5 und 6 sowie Seite 69, Abbildung 19).

Als Normwerte werden HI-Werte zwischen 2,5 und 5 l/min/m² angesehen. Die zwei folgenden Tabellen geben die Verteilung der HI-Werte und den Anteil der Patienten in diesen Bereichen wieder.

Tabelle 5: Aufteilung der HI_{TD}-Werte in unter 2,5 und über 5 l/min/m²

	N	Patienten- anzahl	Mittel- wert	SD	Median	Min.	Max.
HI_{TD} Gesamt	280	28	4,09	1,41	4,08	1,40	7,85
HI_{TD} < 2,5	35	8	1,90	0,36	1,83	1,40	2,49
2,5 ≤ HI_{TD} < 5	167	24	3,72	0,68	3,73	2,51	4,98
HI_{TD} ≥ 5	78	13	5,86	0,72	5,64	5,01	7,85

Tabelle 6: Aufteilung der HI_{PC}-Werte in unter 2,5 und über 5 l/min/m²

	N	Patienten- anzahl	Mittel- wert	SD	Median	Min.	Max.
HI_{PC} Gesamt	280	28	4,15	1,46	4,10	0,90	8,16
HI_{PC} < 2,5	38	8	1,89	0,45	1,94	0,90	2,49
2,5 ≤ HI_{PC} < 5	160	25	3,78	0,66	3,89	2,51	4,95
HI_{PC} ≥ 5	82	18	5,91	0,77	5,68	5,00	8,16

Die Verteilung von sehr niedrigen, normalen und erhöhten HI-Werten ist für den HI_{TD} und den HI_{PC} sehr ähnlich. Betrachtet man nun die HI_{PC}- und HI_{TD}-Werte aufgeteilt in unter 2,5 l/min/m² und über 5 l/min/m², erkennt man eine gering höhere Anzahl von PC-Werten unter und über der Norm. Dies bekräftigt die These, dass die PC sehr niedrige HI-Werte eher unterschätzt und extrem hohe HI-Werte eher überschätzt. Insbesondere der Anteil an Patienten mit hohem HI (≥ 5 l/min/m²) ist bei den PC-Werten größer (n=18) als bei den TD-Werten (n=13). Damit überschätzt die PC zum Teil auch Patienten, die mit ihrem HI_{TD} noch im Normbereich liegen würden. Im vorliegenden Falle fallen fünf Patienten damit in den höheren klinisch kritischen Bereich. Insgesamt betrachtet sind beide HI-Werte jedoch nahezu identisch.

3.5 Zeitabhängige Analysen: HI_{PC} versus HI_{TD}

Das wesentliche Ziel vorliegender Studie ist es, den Unterschied zwischen dem HI_{PC} und dem direkt folgenden HI_{TDneu} in Abhängigkeit von der TD-freien Zeit zu untersuchen. Um den ungewissen Einfluss der Zeit auf die HI_{PC} -Genauigkeit nachzuweisen, wurden unterschiedliche Analysemodelle angewandt:

3.5.1 Deskriptive Statistik des absoluten Bias

Der Bias (systematischer Fehler bzw. Abweichung des geschätzten HI_{PC} gegenüber des unmittelbar folgenden HI_{TDneu}) ist die Differenz von HI_{TDneu} und HI_{PC} und wird zunächst deskriptiv getrennt nach den einzelnen TD-freien Zeitintervallen (1, 2, 4, 6, und 8 Stunden) analysiert. Jedes Intervall umfasst 56 Messungen mit einem Datenpaar des HI_{PC} (direkt vor der neuen TD notiert) und des unmittelbar folgenden HI_{TDneu} . Für deren Bias wurde der Mittelwert \pm SD, der Median und dessen Quantilen sowie der Minimal- und Maximalwert berechnet. Des Weiteren wurden die Korrelationen zwischen HI_{PC} und HI_{TDneu} für die unterschiedlichen Zeitintervalle berechnet.

Tabelle 7: Deskriptive Statistik des absoluten Bias ($HI_{TDneu} - HI_{PC}$) ($l/min/m^2$) aufgeteilt nach den TD-freien Zeitintervallen

	N	Mittelwert	SD	Median	25 Perzentile	75 Perzentile	Min.	Max.
Bias 1 Std.	56	0,04	0,55	0,01	0,24	0,27	-2,16	1,18
Bias 2 Std.	56	-0,12	0,53	-0,06	-0,33	0,21	-1,68	0,89
Bias 4 Std.	56	-0,003	0,56	0,11	-0,31	0,37	-2,70	0,71
Bias 6 Std.	56	-0,18	0,68	-0,14	-0,57	0,20	-1,70	1,92
Bias 8 Std.	56	0,04	0,67	-0,02	-0,36	0,26	-1,67	1,84
Bias Gesamt	280	-0,06	0,60	-0,01	-0,32	0,28	-2,70	1,92

TD-freie Zeit versus Bias:

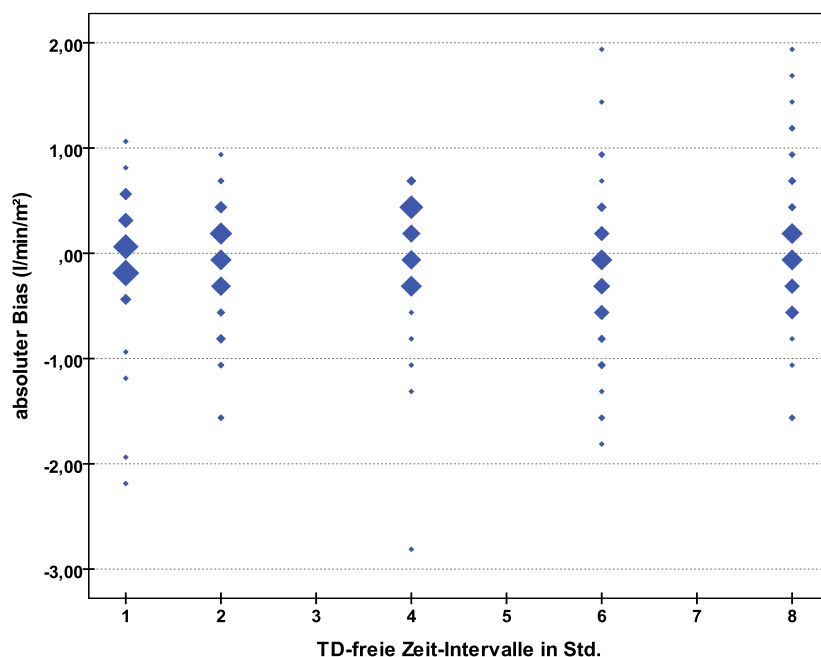


Abbildung 11: Punktediagramm: Verteilung des absoluten Bias ($HI_{TDneu} - HI_{PC}$) getrennt für die jeweiligen Zeitintervalle. Je größer das Quadrat desto höher ist die Anzahl der darin befindenden Werte.

TD-freie Zeit versus Bias:

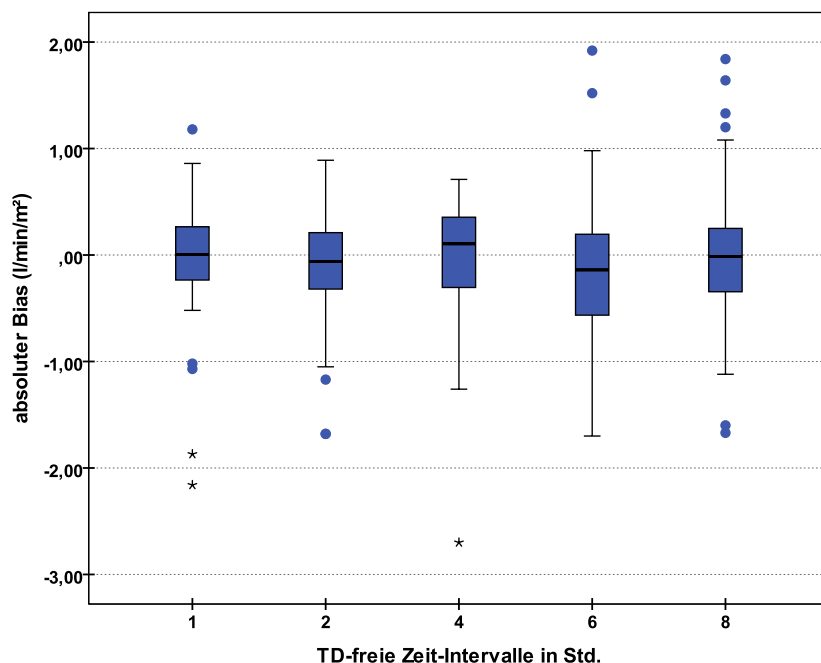


Abbildung 12: Boxplot Diagramm: Verteilung des absoluten Bias ($HI_{TDneu} - HI_{PC}$) getrennt für die jeweiligen Zeitintervalle mit Ausreißer (Punkte) und extremen Ausreißer (Sterne).

Die Tabelle 7 sowie die Abbildungen 11 und 12 verdeutlichen, dass der absolute Bias mit der Zeit nicht systematisch zunimmt. Man erkennt keine relevante Zunahme der HI-Abweichungen nach verlängerter TD-freier Zeit (z.B. Bias 1 Std. und Bias 8 Std. ist jeweils 0,04 l/min/m²). Es gibt statistisch gesehen keine Unterschiede in Mittelwert und Median über die Zeit. Der Mittelwert und der Median liegen sowohl im 1 Stunden- als auch im 8 Stundenintervall fast bei null (-0,01 und -0,02 l/min/m²). In den 2 ,4 ,6 Stundenintervallen sind die Mittelwerte (-0,12 ± 0,53, -0,003 ± 0,56, -0,18 ± 0,68 l/min/m²) und die Mediane (-0,06, 0,11, -0,14) wechselnd um die erwünschte Marke Null verteilt. Unabhängig von der Zeit befinden sich in jedem Intervall einzelne Ausreißer (*Punkte*) und extreme Ausreißer (*Sterne*) (siehe Abbildung 12). An diesen Stellen unter- bzw. überschätzt die PC, die eigentlich exakten HI_{TD}-Werte. Die vergangene Zeit zur vorangegangenen (alten) TPTD scheint demzufolge kein Ungenauigkeitsfaktor der PC zu sein.

Tabelle 8: Korrelationen des direkt vor der neuen TD aufgezeichneten HI_{PC} und dem folgenden HI_{TDneu} aufgeteilt nach den TD-freien Zeitintervallen, nach Spearman Rho.

TD-freie Zeitintervalle	N	Korrelationskoeffizient	p- Wert Sig.(2-seitig)
1 Stunde	56	r= +0,895	p < 0,001
2 Stunden	56	r= +0,918	p < 0,001
4 Stunden	56	r= +0,921	p < 0,001
6 Stunden	56	r= +0,907	p < 0,001
8 Stunden	56	r= +0,899	p < 0,001
Gesamtkorrelation	280	r= +0,907	p < 0,001

Aus der Tabelle 8 wird deutlich, dass die Korrelationen der einzelnen TD-freien Zeitintervalle zwischen HI_{PC} und HI_{TDneu} statistisch hochsignifikant sind und sich nicht wesentlich voneinander unterscheiden. Es kommt zu keiner Abnahme der Korrelation über die Zeit. Dies spricht gegen einen entscheidenden Einfluss der kalibrationsfreien Zeit auf die Genauigkeit des HI_{PC}.

3.5.2 Korrelationsanalyse: Kalibrationsfreie Zeit versus Bias

Korreliert man den Bias (absolut und relativ, vgl. Seite 52, Kapitel 3.5.3) mit der vergangenen Zeit zur letzten TPTD (gesamte Zeitintervalle), so ist kein Zusammenhang (absolut: $r = -0,023$, $p = 0,705$; relativ: $r = -0,016$, $p = 0,790$) erkennbar. Auch dies spricht gegen die TD-freie Zeit als unabhängiger Einflussfaktor auf den Bias. Die kalibrationsfreie Zeit erhöht damit nicht den Fehler des geschätzten HI_{PC} gegenüber dem HI_{TDneu} .

Tabelle 9: Korrelation des absoluten Bias und relativen Bias mit der Zeit (über alle Zeitintervalle) nach Spearman Rho.

	N	Korrelationskoeffizient	p- Wert Sig.(2-seitig)
absoluter Bias	280	$r = -0,023$	$p = 0,705$
relativer Bias	280	$r = -0,016$	$p = 0,790$

3.5.3 Zeitabhängige relative HI_{PC} -Abweichungen

Der relative Bias berechnet sich aus $(HI_{TDneu} - HI_{PC}) / HI_{TDneu}$ % und zeigt die prozentuale Abweichung des HI_{PC} gegenüber des exakten, neukalibrierten HI_{TDneu} auf. In folgenden Analysen wurde der Frage nachgegangen, inwiefern sich diese prozentuale Abweichung über die Zeit ändert und wie häufig es zu klinisch relevanten Abweichungen kommt.

In einer aktuellen Studie von Monnet et al. [72] aus dem Jahre 2011 wird gezeigt, dass der Mittelwert von drei aufeinanderfolgender TPTD mit 95%iger Wahrscheinlichkeit eine 12% Änderung des HI entdeckt. Um HI-Abweichungen folglich mit hoher Sicherheit in unserer Studie entdecken zu können und so dieser innerhalb der TPTD vorhandenen Variabilität zu entgehen, wurde deshalb eine allgemein als klinisch relevant anerkannte Abweichung des HI_{PC} gegenüber des HI_{TDneu} von $\pm 20\%$ als Endpunkt unserer Analyse gewählt.

Die folgende Tabelle 10 gibt einen Überblick über die deskriptive Statistik des relativen Bias. Zudem werden die Anzahl von Bias-Überschreitungen von $\geq 20\%$ in den jeweiligen Zeitintervallen gezählt und der prozentuale Anteil dieser Überschreitungen an der Gesamtzahl der Messungen ($n=56$) angegeben.

Tabelle 10: Deskriptive Statistik des relativen Bias (%) für die jeweiligen Zeitintervalle mit der Anzahl von klinisch relevanten relativen Bias-Überschreitungen von $\geq 20\%$.

	N	Mittelwert in %	SD in %	Median in %	Maximum in %	Anzahl Bias \geq 20%	%-Anteil der Bias Überschr- eitungen
relativer Bias 1 Std.	56	9,48	11,88	6,39	65,85	3	5%
relativer Bias 2 Std.	56	11,72	13,37	6,83	60,69	8	14%
relativer Bias 4 Std.	56	11,61	15,56	7,70	101,50	5	9%
relativer Bias 6 Std.	56	13,15	13,51	10,05	68,09	10	18%
relativer Bias 8 Std.	56	14,21	19,57	7,45	95,81	12	21%
relativer Bias Gesamt	280	12,03	14,99	7,44	101,50	38	13,6%

Aus Tabelle 10 wird ersichtlich, dass der Median des relativen Bias, abgesehen von dem 6 Stundenintervall (10,05%), mit einem Prozent Unterschied sehr stabil bleibt. Die diskret erhöhten Bias-Werte nach 2, 4, 6, und 8 Stunden gegenüber nach 1 Stunde TD-freier Zeit sind statistisch nicht relevant. Lediglich bei 38 der 280 Messungen (13,6%) überschreitet der relative Bias die 20%-Grenze. In den jeweiligen TD-freien Zeitintervallen von 1, 2, 4, 6, 8 Stunden sind es 3, 8, 5, 10, 12 Überschreitungen. Damit lässt sich eine geringfügige Zunahme von Grenzüberschreitungen insbesondere in den 6 und 8 Stundenintervallen erkennen. Betrachtet man jedoch die maximalen prozentualen Abweichungen (Spannweite: 60,98 – 101,50%), so sind deren Höhe nicht mit der Dauer des Zeitintervalls assoziiert. Grafisch dargestellt werden diese Abweichungen in Abbildung 13. Die graue Anpassungslinie, die die Verteilung der Messwerte widerspiegelt, zeigt eine geringfügige Zunahme des relativen Bias, bleibt allerdings deutlich unterhalb der kritischen 20%-Grenze. Außerdem sind noch die prozentualen Anteile der 20%-Grenzüberschreitungen bezogen auf die Gesamtzahl der TD-Messungen (n=56) für das jeweilige Intervall angegeben.

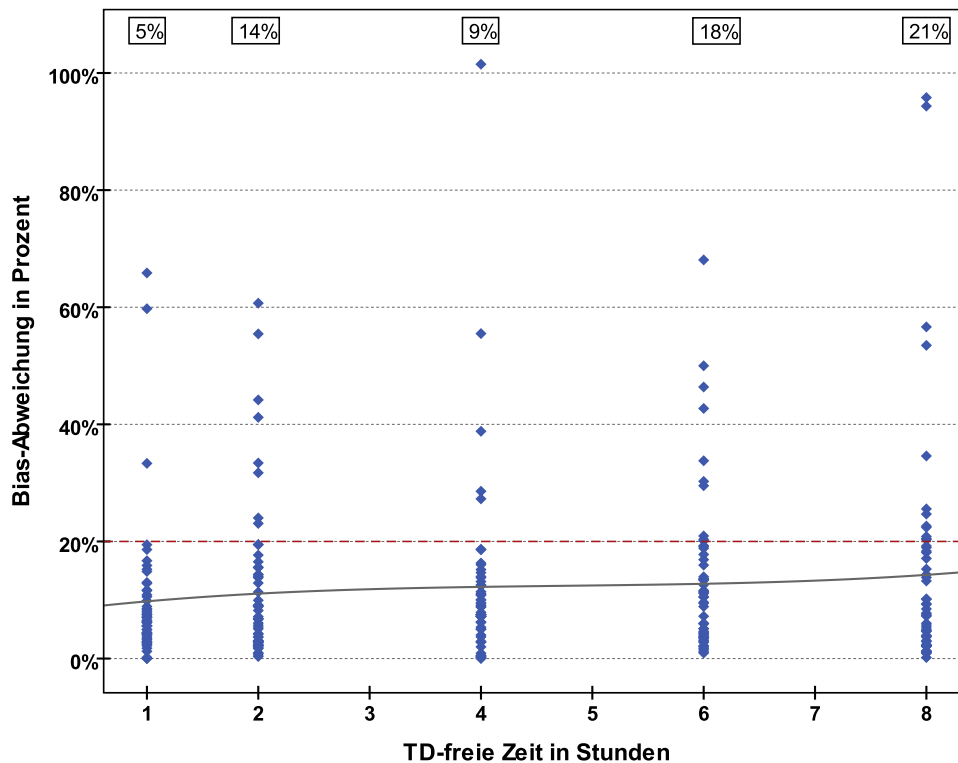
TD-freie Zeit versus relativen Bias:

Abbildung 13: Punktediagramm der prozentualen Abweichungen (relativer Bias) in den einzelnen Zeitintervallen mit Grenzzlinie (rot gestrichelt) bei 20%, kubischer Anpassungslinie (grau) und den prozentualen Anteilen an Grenzüberschreitungen (Kästchen).

Zusätzlich wurde geprüft, ob die unterschiedliche Anzahl der Mehrfachmessungen pro Patient (Einschluss in bis zu vier Messreihen) einen Einfluss auf die Anzahl der Bias-Überschreitungen hatte. Die Ergebnisse werden in Tabelle 11 zusammengefasst. Es zeigt zum einen die Anzahl von relativen Bias-Überschreitungen $\geq 20\%$ in den jeweiligen Zeitintervallen und zum anderen die Anzahl der Patienten, bei denen es zu Überschreitungen von $\geq 20\%$ kam. Zusätzlich wird noch der Prozentwert der Bias-Überschreitungen, die aus Messreihen stammen, in denen die kritische 20%-Grenze mehrmals in verschiedenen Zeitintervallen überschritten wurde, angegeben. Es handelt sich folglich um den prozentualen Anteil von Grenzüberschreitungen aus Messreihen sehr instabiler Patienten.

Tabelle 11: 38 Abweichungen (Bias) von $\geq 20\%$ bei $n = 29$ verschiedenen Messreihen davon sechs Messreihen mit Mehrfachabweichungen über das Grenzmaß.

TD-freie Zeitintervalle	Anzahl Bias $\geq 20\%$	Patientenanzahl mit Bias $\geq 20\%$	Prozentualer Anteil von Bias-Überschreitungen $\geq 20\%$, die sich innerhalb einer gleichen Messreihe in anderen Zeitintervallen wiederholen
1 Stunde	3	3	66 %
2 Stunden	8	6	38 %
4 Stunden	5	4	40 %
6 Stunden	10	8	30 %
8 Stunden	12	10	33 %
Gesamt	38	18	37 %

Es wurden insgesamt 38 Abweichungen von $\geq 20\%$ in 29 Messreihen (von 56) bei insgesamt 18 verschiedenen Patienten gemessen. 37% der Abweichungen über $\geq 20\%$ sind Messungen, die von einzelnen Messreihen stammen, die in mehreren Zeitintervallen abweichen.

Bei den 29 abweichenden Messreihen mit Bias $\geq 20\%$ lassen sich in insgesamt 6 Messreihen von vier unterschiedlichen Patienten wiederholte (zwei bis vier) Bias-Überschreitungen von $\geq 20\%$ nachweisen. Damit überschreitet der Bias die 20%-Grenze zweimal in 3 von 4 Messreihen eines selben Patienten, zweimal in 2 Messreihen zweier unterschiedlicher Patienten und viermal in 1 von 4 Messreihen eines Patienten. Die restlichen 23 Messreihen zeigten lediglich eine einzige 20%-Überschreitung. Daraus resultiert, dass Mehrfachmessungen von Patienten nicht die Ursache erhöhter Grenzüberschreitungen sind.

Mit zunehmender Zahl der Grenzüberschreitungen steigt auch die Patientenzahl, die daran beteiligt ist, tendenziell an (vgl. Tabelle 11). Dies legt ebenfalls nahe, dass durch den Mehrfacheinschluss eines Patienten nicht überdurchschnittliche viele HI_{PC} -Abweichungen in einem bestimmten Intervall produziert werden. Die Überschreitungen verteilen sich offensichtlich auf unterschiedliche Patienten. Bei längerer Zeitdauer zur letzten TPTD (ab der 6 Stunde) zeigt sich ein statistisch nicht signifikanter Trend zu einer Zunahme von klinisch relevanten Abweichungen von $\geq 20\%$.

Betrachtet man die Messreihen mit häufigen 20%-Bias-Überschreitungen nun im Einzelfall, sollten zwei Beispiele genannt werden, die verdeutlichen, dass die HI_{PC} -Genauigkeit vor allem von der Kreislaufsituation des Patienten abhängig ist: Beide Patienten wurden in jeweils vier Messreihen eingeschlossen, zum einen wegen der langen intensivmedizinischen Liegedauer und zum anderen aufgrund ihrer Kreislaufinstabilität, die wiederholte TD-Messungen studienunabhängig nahe legte:

- Patient/in Nummer 9 hatte in einer einzelnen Messreihe in 4 von 5 TD-Messungen einen Bias von $\geq 20\%$ während einer septischen Phase bei systemischen Lupus erythematodes.
- Patient/in Nummer 7 zeigte in 3 von 4 Messreihen jeweils zweimal einen Bias von $\geq 20\%$ bei respiratorischer Insuffizienz und Zustand nach Reanimation bei Kammerflimmern.

In den Abbildungen 29 und 30 (Seite 87 und 88) werden die TD-Messungen und die Bias-Überschreitungen in Streudiagrammen individuell für jeden der 28 Patienten dargestellt. Dabei zeigen Patient/in Nummer 7 und 9 häufige Messungen mit deutlichen HI_{PC} -Ungenauigkeiten. Zudem wird der Zusammenhang zwischen dem relativen und absoluten Bias und der Differenz ($HI_{PC} - HI_{TDalt}$) (relativ und absolut) in diesen Abbildungen für jeden Patienten separat grafisch abgebildet.

Schlussfolgernd lässt sich sagen, dass naturgemäß über eine längere Zeitdauer Patienten, die bereits hämodynamisch instabil sind, häufiger Kreislaufzustände erleben, die zu HI_{PC} -Ungenauigkeiten führen können. Daneben ereignen sich auch bei scheinbar klinisch stabilen Patienten Situationen, die zu klinisch relevanten Bias-Überschreitungen führen. Ausschlaggebend für einen klinisch relevanten Bias über 20% ist damit nicht primär die kalibrationsfreie Zeit per se, da deutliche Abweichungen in jedem Intervall stattfinden, sondern es sind vielmehr hämodynamische Änderungen innerhalb eines Zeitintervalls.

3.5.4 Zeitabhängige Korrektur des HI_{PC} durch Neukalibrierung

Im oben erwähnten relativen Bias wurde die Abweichung des HI_{PC} vom nachfolgenden HI_{TD} auf den HI_{TD} bezogen. Daneben kann man den Bias auch auf den unmittelbar vor der TD gemessenen HI_{PC} beziehen und erhält so ein Maß

dafür, wie stark die neue TD den HI_{PC} korrigiert. Boyle et al. [12] haben im Jahre 2007 die prozentuale Korrektur des HI_{PC} durch die TPTD wie folgt definiert:

$$(postHI_{PC} - präHI_{PC}) / präHI_{PC} \times 100$$

Dabei entspricht „post HI_{PC} “ dem neuen HI_{TD} unmittelbar nach der TPTD. Damit wird der Bias ($HI_{TDneu} - HI_{PC}$) nicht auf HI_{TDneu} bezogen, wie beim relativen Bias (vgl. Seite 52, Kapitel 3.5.3), sondern auf den HI_{PC} unmittelbar vor der neuen TD („prä HI_{PC} “) [12]. Um eine Vergleichbarkeit vorliegender Studie mit einer der wenigen Studien über die Langzeitgenauigkeit des HI_{PC} zu erhalten, wurde im Folgenden die prozentuale Korrektur des HI_{PC} durch die Neukalibrierung getestet. Boyle et al. halten eine Korrektur des HI_{PC} durch die neue TD um 15% für klinisch relevant [12]. Diese Annahme dient nun als Grundlage der folgenden Analysen. Tabelle 12 gibt einen Überblick über die deskriptive Statistik der prozentualen Korrektur des HI_{PC} . Zudem wird zum einen die Anzahl von prozentualen HI_{PC} -Korrekturen von $\geq 15\%$ in den jeweiligen Zeitintervallen gezählt und zum anderen die Anzahl der Patienten angegeben, bei denen es zu Überschreitungen ($\geq 15\%$) kam.

Tabelle 12: Prozentuale Korrektur des HI_{PC} nach Kalibrierung mittels TPTD und Anzahl der Überschreitungen einer Korrektur von $\geq 15\%$ sowie Patientenzahl mit klinisch relevanten Korrekturen in den jeweiligen Zeitintervallen.

	N	Mittelwert in %	SD in %	Median	Maximum in %	Anzahl Korrektur $\geq 15\%$	Anzahl der Patienten Korrektur $\geq 15\%$
Korrektur (%) 1 Std.	56	9,44	11,43	5,73	67,27	8	5
Korrektur (%) 2 Std.	56	10,65	9,77	8,05	51,08	15	12
Korrektur (%) 4 Std.	56	10,82	9,86	8,80	48,88	11	9
Korrektur (%) 6 Std.	56	15,86	29,24	9,27	210,00	18	14
Korrektur (%) 8 Std.	56	12,19	11,00	7,65	48,93	18	12
Korrektur (%) Gesamt	280	11,79	16,32	8,21	210,00	70	23

Aus Tabelle 12 wird ersichtlich, dass der Mittelwert \pm SD und der Median der prozentualen Korrekturmaßnahme mittels TPTD nur im 6 Stundenintervall um mehr als 15% erhöht ist. Grund dafür ist der extreme Ausreißer von 210% (in Abbildung 14 allerdings nicht dargestellt), bei dem der HI_{PC} von 0,9 auf 2,8 l/min/m² nach der TD korrigiert wurde. Gegenüber einzelnen Ausreißer stabiler und damit im Sinne der Fragestellung relevanter, ist gegenüber dem Mittelwert der Median der prozentualen Korrektur. Dieser ist mit Werten von 6-9% niedrig und zeigt damit eine gleichmäßige Verteilung der Werte in allen Zeitintervallen an. Die Anzahl der Korrekturmaßnahmen und deren Höhe sind nicht mit bestimmten Zeitintervallen assoziiert. Die Gesamtzahl der einzelnen Korrekturmaßnahmen über 15% liegt bei 70 und macht damit auf die Gesamtzahl der 280 Messungen bezogen einen Anteil von 25% aus. Vergleicht man die einzelnen kalibrationsfreien Intervalle miteinander, so war eine Korrektur um mindestens 15% in der ersten Stunde am seltensten und danach für die verschiedenen Zeiträume vergleichbar ähnlich. Insgesamt wurde an 23 Patienten ein PC-Korrektur \geq 15% festgestellt. Die Anzahl der PC-Korrekturen über 15% und die Anzahl der Patienten, bei denen diese geschieht, zeigen keine besonderen Auffälligkeiten. Offensichtlich hatte damit die Anzahl der Mehrfachmessung eines Patienten keinen wesentlichen Einfluss auf erhöhte und vermehrte HI_{PC} -Korrekturmaßnahmen.

Grafisch dargestellt wird dies in Abbildung 14. Die graue Anpassungslinie, die die Verteilung der Messpunkte angibt, zeigt einen diskreten aber keineswegs signifikanten Trend zur Zunahme der Korrekturmaßnahmen zum 6 Stundenintervall hin an (Intervall mit dem größtem Ausreißer von 210%), bleibt jedoch insgesamt unter der 15%-Grenze. Außerdem sind noch die prozentualen Anteile der 15%-Grenzüberschreitungen bezogen auf die Gesamtzahl der TD-Messungen (n=56) für das jeweilige Intervall angegeben.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass beim Vergleich der PC-Korrekturmaßnahmen und deren 15%-Grenzüberschreitung kein eindeutiger Zusammenhang mit der vergangenen Zeit zur letzten TPTD besteht. Vergleichend mit den 20%-Grenzüberschreitungen bezogen auf den HI_{TD} (vgl. Seite 52, Kapitel 3.5.3) ist die Gesamtanzahl bei einer niedrigeren 15%-Grenze selbstverständlicher Weise höher.

Es lässt sich jedoch dieselbe Schlussfolgerung wie aus den Berechnungen in Kapitel 3.5.3 ziehen: Naturgemäß erhöhen sich über eine längere Zeit die Chancen an instabilen Patientenzuständen als auch die Möglichkeiten der Verbesserung eines Kreislaufzustands. Damit ändert sich auch der Einfluss anderer hämodynamischer Faktoren und Parameter (wie Vorlast, Nachlast, Schlagvolumen und Kontraktilität). Diese Faktoren beeinflussen die PC voraussichtlich weitaus mehr als die kalibrationsfreie Zeit zur letzten TPTD.

TD-freie Zeit versus prozentuale HI_{PC} -Korrektur:

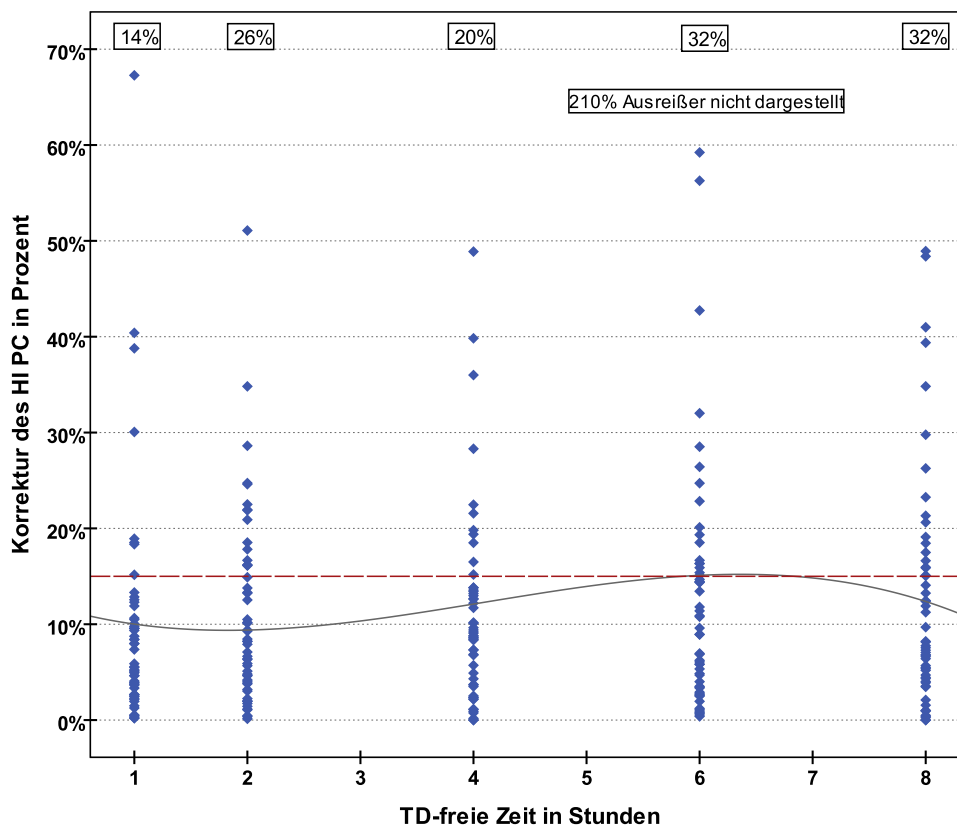


Abbildung 14: Punktediagramm der prozentualen HI_{PC} -Korrektur in den einzelnen Zeitintervallen mit Grenzlinie (rot gestrichelt) bei 15%, kubischer Anpassungslinie (grau) und den prozentualen Anteilen an Grenzüberschreitungen (Kästchen).

3.5.5 „Percentage Error“ zweier Messmethoden

Um die Genauigkeit zweier Messmethoden zur HI-Messung überprüfen zu können, haben Critchley und Critchley in ihrer Metaanalyse im Jahre 1999 [23] den „Percentage Error“ eingeführt. Dieser prozentuale Fehler errechnet sich in diesem Falle:

$$1,96 \times \text{Standardabweichung des Bias } (HI_{TDneu} - HI_{PC}) / (\text{Mittelwert von } HI_{TDneu} + \text{Mittelwert von } HI_{PC})$$

und wurde in der Metanalyse bei einer akzeptablen Größe von $\pm 30\%$ festgelegt [23].

Der „Percentage Error“ aller Messungen liegt bei 28,5% und damit unter der von Critchley und Critchley geforderten Grenze von 30%. Zusätzlich wurden die „Percentage Error“-Werte nach den verschiedenen TD-freien Intervallen bestimmt. In Abhängigkeit der TD-freien Zeit ergaben sich in dieser Studie folgende Größen: nach 1 Stunde 26,2%, nach 2 Stunden 25,3%, nach 4 Stunden 26,8%, nach 6 Stunden 31,8% und nach 8 Stunden 32,4%.

TD-freie Zeit versus „Percentage Error“:

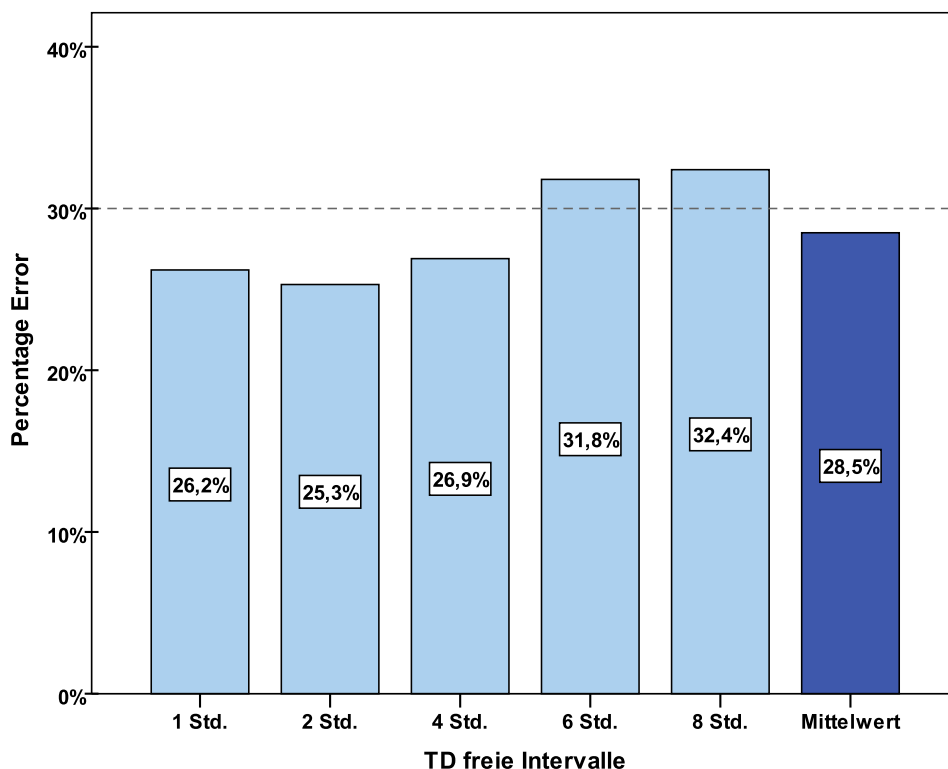


Abbildung 15: Balkendiagramm des „Percentage Errors“ für die einzelnen TD-freien Zeitintervalle mit 30%-Grenze (grau gestrichelt).

Rein statistisch unterscheiden sich die „Percentage Error“-Werte nach verschiedenen Intervalllängen nicht. Allerdings lässt sich ein Trend zu höheren Werten nach 6 und 8 Stunden kalibrationsfreier Zeit erkennen. Ungeachtet statistischer Signifikanzen liegen die „Percentage-Error“-Werte im 6 und 8 Stundenintervall über 30%, so dass die derzeitige Hersteller Empfehlung einer Neukalibrierung der PC nach 8 Stunden plausibel erscheint [81]. Auch wenn die Zeit erneut per se kein signifikanter univariabler Einflussfaktor ist, ergeben sich diskrete Hinweise, dass bei instabilen Patienten über die Zeit mehr Kreislaufschwankungen und Ereignisse passieren, die bei der PC nach längerer kalibrationsfreier Zeitdauer zu Ungenauigkeiten führen können. Der Einfluss dieser anderen hämodynamischen Faktoren wird in den folgenden Kapiteln untersucht.

3.6 Univariable Analysen: Abhängigkeit des Bias von anderen beeinflussenden hämodynamischen Parametern

Im vorherigen Kapitel 3.5 wird deutlich gezeigt, dass HI_{PC} -Ungenauigkeiten allein durch die TD-freie Zeit nur ungenügend erklärt werden können. Dies führt zur Annahme, dass vielmehr hämodynamische Schwankungen der Patienten (wie Instabilität oder auch Kreislaufverbesserung) der Grund für HI_{PC} -Abweichungen zum HI_{TD} sind.

Deshalb werden nun in den folgenden Kapiteln die hämodynamischen Parameter und ihre Änderungen analysiert, die signifikanten Einfluss auf die Genauigkeit der PC haben könnten. Es wurden besonders die Änderungen zur vorangegangenen letzten TD-Messung folgender Parameter untersucht: HI, globalenddiastolischer Volumenindex (GEDV), extravaskulärer Lungenwasserindex (ELWI), systemisch vaskulärer Widerstandsindex (SVRI), myokardiale Kontraktilität (dPmax), Schlagvolumenindex (SVI) und Pulsdruck (PP= Differenz des systolischen und des diastolischen Blutdrucks).

Die Signifikanz-Werte der Korrelationsanalysen basieren in diesem Kapitel allein auf der tatsächlichen Anzahl der unabhängigen Beobachtungseinheiten (28 Patienten) und nicht auf die Gesamtanzahl aller 280 TD-Messungen, die Mehrfachmessungen einzelner Patienten miteinschließen. Die p-Werte sind im Sinne einer konservativen Datenanalyse aus den tabellarischen Signifikanz-

Skalen für den Spearman Korrelationskoeffizienten nach Lothar Sachs [92] entnommen und fallen deshalb weniger optimistisch aus.

3.6.1 Abhängigkeit des absoluten Bias von absoluten Änderungen der neuen TD-Werte gegenüber den alten TD-Werten ($TD_{neu} - TD_{alt}$)

Zunächst sollte der Einfluss der absoluten Änderung zwischen alten und neuen gemessenen TD-Werten auf den absoluten Bias ($HI_{TD_{neu}} - HI_{PC}$) untersucht werden. Tabelle 13 zeigt die untersuchten hämodynamischen Einflussparameter mit Korrelationskoeffizienten und Signifikanzniveau.

Tabelle 13: Korrelationen des absoluten Bias ($HI_{TD_{neu}} - HI_{PC}$) mit absoluten Änderungen der neuen TD-Werte gegenüber den alten TD-Werten ($TD_{neu} - TD_{alt}$) nach Spearman- Rho.

	N	Korrelationskoeffizient	p- Wert, Sig.(2-seitig)
$HI_{TD_{neu}} - HI_{TD_{alt}}$	279	$r = +0,409$	$p < 0,05$
$GEDI_{TD_{neu}} - GEDI_{TD_{alt}}$	280	$r = +0,246$	$p > 0,10$
$ELWI_{TD_{neu}} - ELWI_{TD_{alt}}$	280	$r = -0,037$	$p > 0,10$
$SVRI_{TD_{neu}} - SVRI_{TD_{alt}}$	279	$r = -0,466$	$p < 0,01$

In der univariablen Analyse zeigt sich eine moderate, statistisch signifikante Korrelation zwischen dem absoluten Bias und tatsächlichen Änderungen des HI_{TD} ($HI_{TD_{neu}} - HI_{TD_{alt}}$; $r = +0,409$, $p < 0,05$). Statistisch signifikant korrelieren mit dem absoluten Bias zudem auch Änderungen im SVRI ($SVRI_{TD_{neu}} - SVRI_{TD_{alt}}$; $r = -0,466$; $p < 0,01$). Keinen statistischen Zusammenhang zeigt der Bias zu Änderungen im ELWI oder GEDI. Abbildung 16 und 17 stellen die Korrelationen des Bias in Abhängigkeit von HI_{TD} - bzw. $SVRI_{TD}$ -Änderungen in Streudiagrammen dar.

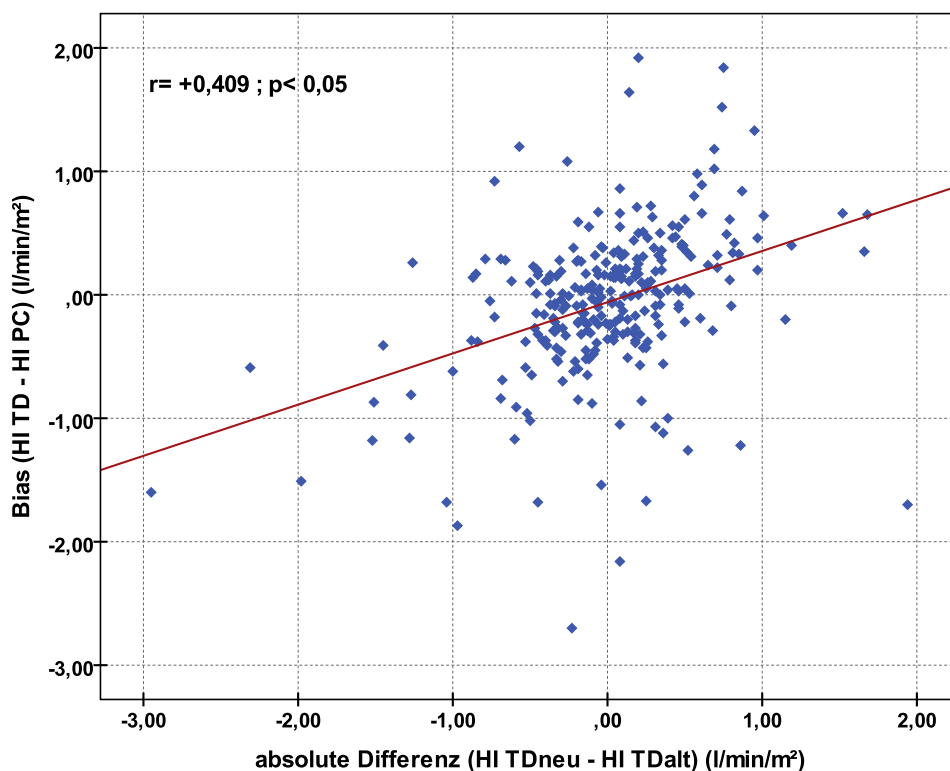
HI_{TD}-Änderungen versus absoluter Bias:

Abbildung 16: Streudiagramm mit linearer Anpassungslinie:

Zusammenhang zwischen dem absoluten Bias ($HI_{TDneu} - HI_{PC}$) und der absoluten Differenz ($HI_{TDneu} - HI_{TDalt}$).

Aus Abbildung 16 ist ersichtlich, dass bei Steigerungen des HI_{TD}, also bei tatsächlichen HI-Steigerungen, der HI_{PC} den neuen HI_{TD}-Wert eher unterschätzt. Umkehrt neigt der HI_{PC} zur Überschätzung des eigentlichen HI_{TD}-Wertes, wenn sich der neue HI_{TD} gegenüber dem alten HI_{TD} verringert. Die Genauigkeit der PC ist demnach von starken HI-Änderungen abhängig. Das heißt, je größer die Änderung des neuen HI_{TD}-Wertes zum alten HI_{TD}-Wert ist, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit für größere HI_{PC}-Abweichungen zum exakten HI_{TD}-Wert.

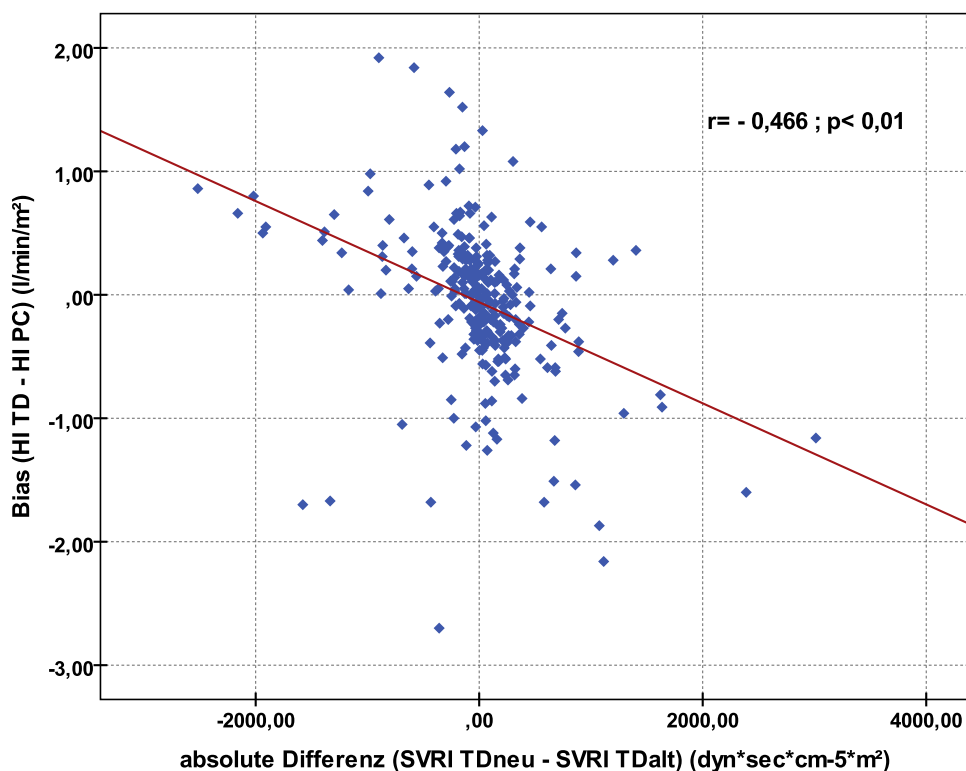
SVRI_{TD}-Änderungen versus absoluter Bias:

Abbildung 17: Streudiagramm mit linearer Anpassungslinie:
Zusammenhang zwischen absoluten Bias ($HI_{TD} - HI_{PC}$) und der absoluten Differenz ($SVRI_{TDneu} - SVRI_{TDalt}$).

Abbildung 17 zeigt einen negativen Zusammenhang ($r = -0,466$; $p < 0,01$) zwischen dem Bias und absoluten Änderungen im $SVRI_{TD}$. Eine hohe Zunahme des $SVRI_{TD}$ bewirkt, dass der HI_{PC} den HI_{TD} -Wert eher überschätzt. Und umgekehrt bewirkt eine $SVRI_{TD}$ -Abnahme eine Unterschätzung der HI_{TD} -Werte durch die PC. Die PC-Genauigkeit ist folglich auch von Änderungen im SVR abhängig. Zu berücksichtigen ist, dass der $SVRI_{TD}$ eine errechnete Größe ist und deshalb HI_{TD} und $SVRI_{TD}$ indirekt proportional zueinander sind:

$$SVRI_{TD} = (MAP - ZVD) / HI_{TD} \times 80$$

Damit ist die Korrelation zwischen $SVRI_{TD}$ - Änderungen und dem Bias vermutlich erklärbar.

3.6.2 Abhängigkeit des Bias von Änderungen der PC-Werte unmittelbar vor der neuer TPTD gegenüber den alten TD-Werten

Die oben genannter Änderungen von TD-Parametern auf den Bias haben einen hohen (patho-) physiologischen Erklärungsgehalt, allerdings erst "ex-post", das heißt nach durchgeführter neuer TD. Für die praktische Anwendung im Sinne einer Entwicklung eines "Kalibrationsindex", der HI_{PC} -Ungenauigkeiten vorhersagt, ist es ein Hauptziel dieser Studie, allein mit der PC bestimmbare Prädiktoren einer klinisch relevanten Abweichung (Bias) des HI_{PC} - zum neuen HI_{TD} -Wert zu charakterisieren.

Dazu können nur die in Echtzeit wiedergegebenen PC-Parameter und bekannte Werte vorangegangener (alter) TD verwendet werden. Es wurde nun untersucht, ob Änderungen zwischen aktuellen PC-Parametern und vorangegangener TD-Messung die Genauigkeit zwischen HI_{PC} und HI_{TD} beeinflussen. Insofern stellt sich die Frage, ob sich also allein anhand von PC-Parametern und deren Änderung gegenüber alter TD-Werten Rückschlüsse auf die Höhe des Bias ziehen lassen. Untersucht wurden folgende PC-Parameter, die jeweils immer direkt vor der neuen TPTD aufgezeichnet wurden: HI_{PC} selbst, $SVRI_{PC}$, dP_{max} , SVI_{PC} und PP und ihre Änderungen gegenüber dem Zeitpunkt zur letzten TPTD.

Es wurden die Differenzen zwischen den PC-Werten (Echtzeitwerten direkt vor der neuen TD) und den vorangegangenen (alten) TD-Werten (=TDalt) gebildet und mit dem Bias ($HI_{TDneu} - HI_{PC}$) korreliert. Diese Variablen werden zum einen als absolute Werte und zum andern als relative (prozentuale) Werte, bezogen auf den vorangegangenen Wert, dargestellt und dann jeweils mit dem absoluten oder relativen Bias korreliert. Die relativen Werte ergeben sich aus der Differenz der Parameter dividiert durch den alten TD-Referenzwert (z.B. $(HI_{PC} - HI_{TDalt} / HI_{TDalt})$), sofern dieser Wert durch die TD bestimmbar war (HI und SVRI, aber nicht dP_{max} und PP) (vgl. Seite 39, Kapitel 2.5.7). Da einzelne Patienten mit mehreren Messreihen in den Datensatz eingingen, wurden die Signifikanz-Werte der Korrelationsanalysen im Sinne einer konservativen Datenanalyse aus den tabellarischen Signifikanz-Skalen nach Lothar Sachs [92] entnommen. Der p-Wert wurde somit konservativ auf die tatsächliche Anzahl der unabhängigen Beobachtungseinheiten (28 Patienten) bezogen.

Tabelle 14: Korrelationen des absoluten Bias mit den absoluten Änderungen der PC-Werte direkt vor der neuen TPTD gegenüber den alten Werten zum Zeitpunkt der vorangegangenen TD nach Spearman- Rho.

Variable (Absolutwerte)	N	Korrelationskoeffizient	p- Wert Sig.(2-seitig)
HI_{PC} (vor TD_{neu})	280	$r = -0,275$	$p > 0,10$
$HI_{PC} - HI_{TDalt}$	280	$r = -0,504$	$p < 0,01$
$SVRI_{PC} - SVRI_{TDalt}$	280	$r = +0,076$	$p > 0,10$
$dPmax_{neu} - dPmax_{alt}$	280	$r = -0,240$	$p > 0,10$
$PP_{neu} - PP_{alt}$	280	$r = -0,344$	$p < 0,10$
$SVI/PP - (SVI/PP)_{alt}$	280	$r = -0,037$	$p > 0,10$

Tabelle 15: Korrelationen des relativen Bias mit den relativen Änderungen der PC-Werte direkt vor der neuen TPTD gegenüber den alten Werten zum Zeitpunkt der vorangegangenen TD nach Spearman- Rho.

Variable (relative Werte)	N	Korrelationskoeffizient	p- Wert Sig.(2-seitig)
$HI_{PC} - HI_{TDalt}$	280	$r = -0,524$	$p < 0,01$
$SVRI_{PC} - SVRI_{TDalt}$	280	$r = +0,090$	$p > 0,10$
$dPmax_{neu} - dPmax_{alt}$	280	$r = -0,255$	$p > 0,10$
$PP_{neu} - PP_{alt}$	280	$r = -0,344$	$p < 0,10$
$SVI/PP - (SVI/PP)_{alt}$	280	$r = -0,050$	$p > 0,10$

Aus den Tabellen 14 und 15 zeigt sich, dass der Bias statistisch signifikant mit der absoluten Differenz ($HI_{PC} - HI_{TDalt}$) ($r = -0,504$, $p < 0,01$) korreliert. Die Korrelation der relativen Werte präsentiert sich noch geringfügig besser ($r = -0,524$ und $p < 0,01$). Damit bestätigt sich ein Zusammenhang zwischen dem Bias und Änderungen des HI_{PC} gegenüber dem alten HI_{TD} . Dies führt zur Hypothese, dass bei starken Veränderungen des HI_{PC} zum HI_{TDalt} es eher zu Fehlern und Ungenauigkeiten in der HI-Messung mittels PC kommen kann. Es zeigen sich in der Korrelationsanalyse nach konservativer Signifikanzanalyse [92], weder signifikante Zusammenhänge des Bias mit der Höhe des kontinuierlichen direkt vor der TD-Messung bestimmten HI_{PC} noch mit Änderungen des $SVRI_{PC}$ oder des $dPmax_{PC}$.

Außerdem wurde untersucht, inwiefern der PP einen Einfluss auf den Bias hat. Es ist bekannt, dass der PP zum einen von der Compliance der Aorta als auch vom ventrikulären SV abhängt und auch in die PiCCO®-Kalibrierungsformel (siehe Seite 26, Abbildung 5) mit eingeht. Kardiogener und hypovolämischer Schock führen beispielsweise zu verringertem SV und folglich zu geringerem PP. Damit hängen PP und HZV direkt voneinander ab [58]. Der Quotient Schlagvolumenindex / Pulsdruck (SVI/PP) spiegelt ebenfalls die Compliance des arteriellen Systems wider. Anhand dieses Parameters sollte analysiert werden, inwiefern die Änderung von SVI/PP die Genauigkeit des HI_{PC} beeinflussen. Der PP und das SV werden allein durch die PC ermittelt.

In den Korrelationsanalysen zeigt sich ein schwacher inverser Zusammenhang der PP-Änderungen mit dem Bias ($PP_{neu} - PP_{alt}$, absolut und relativ; $r = -0,344$, $p < 0,10$). Nur bei konservativer Datenanalyse, bezogen auf die tatsächlich gemessene Anzahl (28 Patienten) nach den tabellarischen Signifikanz-Skalen für den Spearman Korrelationskoeffizienten nach Lothar Sachs [92], ist es nicht statistisch signifikant. Betrachtet man den Zusammenhang der PP-Änderungen versus Bias unter Berücksichtigung aller 280 Messwerte, so erhält man ein Signifikanzniveau von $p < 0,001$. Daraus lässt sich schließen, dass Schwankungen im PP vermutlich Auswirkungen auf die HI_{PC} -Genauigkeit haben, allerdings bei vorliegender relativ geringer Patientenzahl und konservativer Datenanalyse, nicht im Sinne einer statistischen Signifikanz. Der Einfluss von PP-Änderungen auf die Höhe des Bias ist gerade deshalb besonders interessant, da in aktuellen Studien Änderungen im PP als Prädiktor für flüssigkeitsinduzierte HI-Änderungen beschrieben wurden [71]. Deshalb wird der Zusammenhang PP-Änderung versus Bias trotz nicht eindeutiger Signifikanz grafisch weiter unten dargestellt (siehe Seite 70, Abbildung 20). Die Differenz ($SVI/PP - (SVI/PP)_{alt}$), das heißt Änderungen in der aortalen Compliance, zeigt hingegen in keiner Analyse einen Zusammenhang ($r = -0,037$, $p > 0,10$) mit dem Bias.

Zur Vollständigkeit und im Hinblick auf möglicher Variablen für Regressionsanalysen sei darauf hingewiesen, dass folgende Zusammenhänge, der ausschließlich absoluten Werte bei Berücksichtigung aller 280 Messdaten signifikant waren:

- HI_{PC} versus Bias ($r = -0,275$; $p < 0,001$)
- $dP_{max_{neu}} - dP_{max_{alt}}$ versus Bias ($r = -0,240$; $p < 0,001$)
- $PP_{neu} - PP_{alt}$ versus Bias ($r = -0,344$; $p < 0,001$)

In den folgenden Abbildungen werden nun die statistisch signifikanten Korrelationen grafisch dargestellt. Zusätzlich wird der Zusammenhang PP-Änderung versus Bias in einem Diagramm (siehe Abbildung 20) gezeigt.

Absolute HI_{PC} -Änderungen versus absoluter Bias:

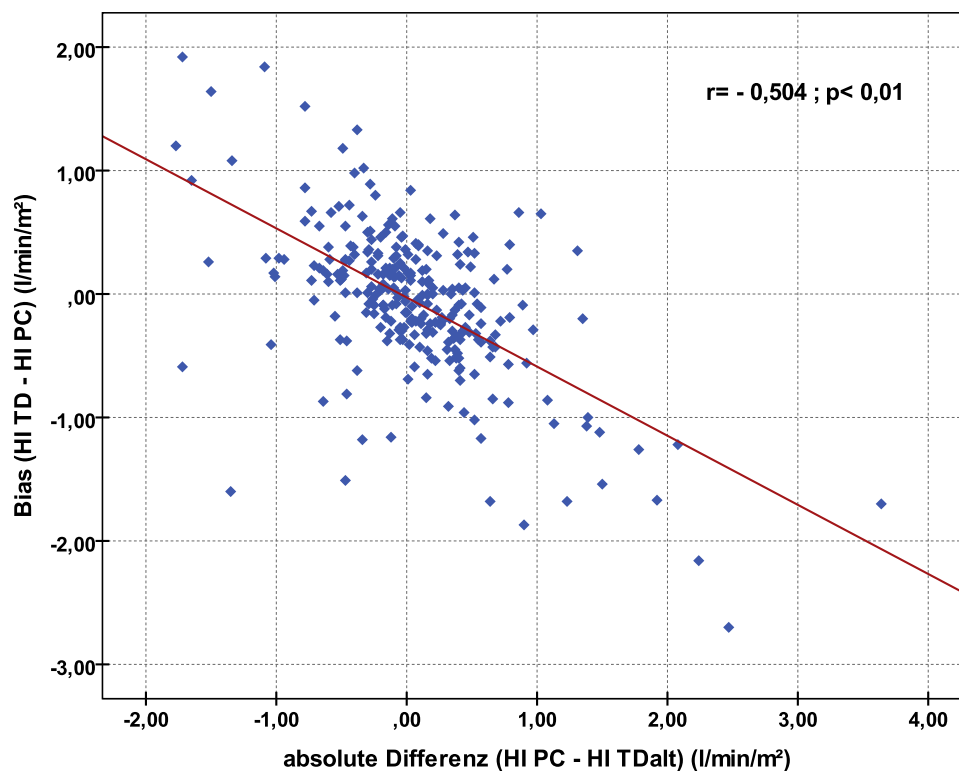
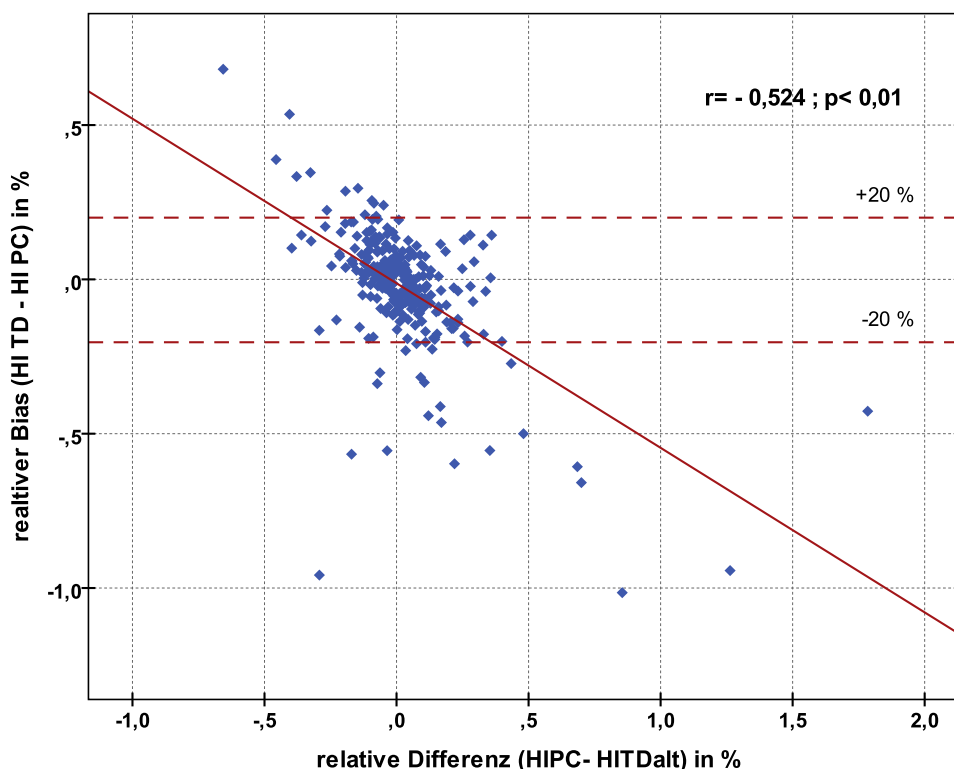


Abbildung 18: Streudiagramm mit linearer Anpassungslinie:
Zusammenhang zwischen dem absoluten Bias ($HI_{TD} - HI_{PC}$) und der absoluten Differenz ($HI_{PC} - HI_{TDalt}$).

Relative HI_{PC} -Änderungen versus relativer Bias:**Abbildung 19:** Streudiagramm mit linearer Anpassungslinie:

Zusammenhang zwischen dem relativen Bias und der relativen Differenz ($HI_{PC} - HI_{TDalt}$) mit klinisch relevanten $\pm 20\%$ -Bias-Grenzen (rot gestrichelte Linien).

Die Abbildungen 18 und 19 verdeutlichen den statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen Bias (absolut und relativ) und der Differenz ($HI_{PC} - HI_{TD}$) (absolut und relativ) ($r = -0,504$; $p < 0,01$ und $r = -0,524$; $p < 0,01$). Die relativen Werte (%) zeigen hierbei den höheren Erklärungsgehalt. Für eine einfache Einordnung der Messpunkte in klinisch akzeptable versus klinisch relevante Bias-Werte wurde die als kritisch definierten relativen Bias-Grenzen von $\pm 20\%$ als rot gestrichelte Linie eingetragen. Die Messpunkte über- bzw. unterhalb der roten Linie sind Messungen, an denen der HI_{PC} gegenüber dem Referenzwert HI_{TD} dementsprechend erniedrigt bzw. erhöht ist, so dass eine prozentuale Abweichung von über $+20\%$ bzw. von unter -20% erfolgt.

Es wird deutlich, dass bei Steigerungen des HI_{PC} gegenüber dem alten HI_{TD} die PC den HI_{TD} -Wert eher überschätzt, das heißt die HI_{PC} -Werte sind tendenziell höher als die der TD. Umkehrt unterschätzt der HI_{PC} den eigentlichen HI_{TD} -Wert eher, wenn der HI_{PC} gegenüber der alten TD-Wert abnimmt.

Schlussfolgernd führen starke Veränderungen des HI_{PC} zum vorangegangenen HI_{TDalt} eher zu Fehlern und Ungenauigkeiten in der HI-Messung mittels PC.

Absolute PP-Änderungen versus absoluter Bias:

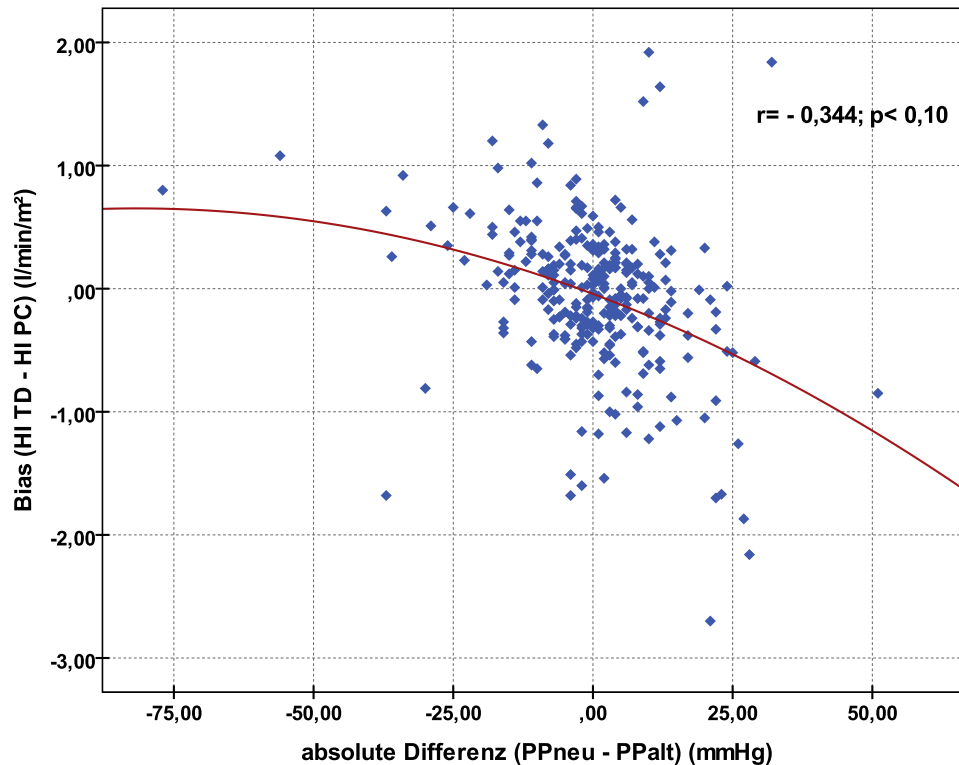


Abbildung 20: Streudiagramm mit kubischer Anpassungslinie:
Zusammenhang zwischen dem absoluten Bias ($HI_{TD} - HI_{PC}$) und der absoluten Differenz ($PP_{neu} - PP_{alt}$).

Abbildung 20 verdeutlicht den Zusammenhang zwischen dem absoluten Bias und absoluten PP-Änderungen. Wie allerdings oben erwähnt, ergibt sich keine statistische Signifikanz bei konservativer Auslegung [92]. Die kubische Anpassungslinie spiegelt an dieser Stelle eine bessere Verteilung der Werte wider als eine lineare Anpassungslinie. Daraus kann folgendes geschlussfolgert werden: Erhöht sich der PP, führt dies eher zu einer Überschätzung des HI_{TD} durch die PC. Die HI_{PC} -Werte sind tendenziell höher als die HI_{TD} -Werte. Andererseits führt eine Abnahme des PP eher zum Gegenteil, das heißt der HI_{PC} ist tendenziell niedriger als der HI_{TD} . Schwankungen im PP beeinflussen demzufolge den Bias.

Um nochmals den Zusammenhang von PP-Änderungen mit HI-Änderungen genauer zu analysieren, wurden die Differenzen ($PP_{\text{neu}} - PP_{\text{alt}}$) und ($HI_{\text{PC}} - HI_{\text{TDalt}}$) miteinander korreliert. Dabei zeigte sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang der absoluten Werte von $r = 0,403$; $p < 0,05$ und der relativen Werte von $r = 0,429$; $p < 0,05$. Abbildung 21 stellt diese Korrelation grafisch dar. Man erkennt, dass es bei einer Zunahme des PP tendenziell zu relativen Steigerungen des HI_{PC} gegenüber dem alten HI_{TD} - Wert kommt. Umgekehrt sinkt auch der HI_{PC} gegenüber dem alten HI_{TD} - Wert, wenn sich der PP gegenüber dem alten Wert verringert. Der PP ist folglich ein wesentlicher Teil des HI_{PC} -Algorithmus und es können damit Aussagen über HI_{PC} -Änderungen gemacht werden.

Relative HI_{PC} -Änderungen versus relative PP-Änderungen:

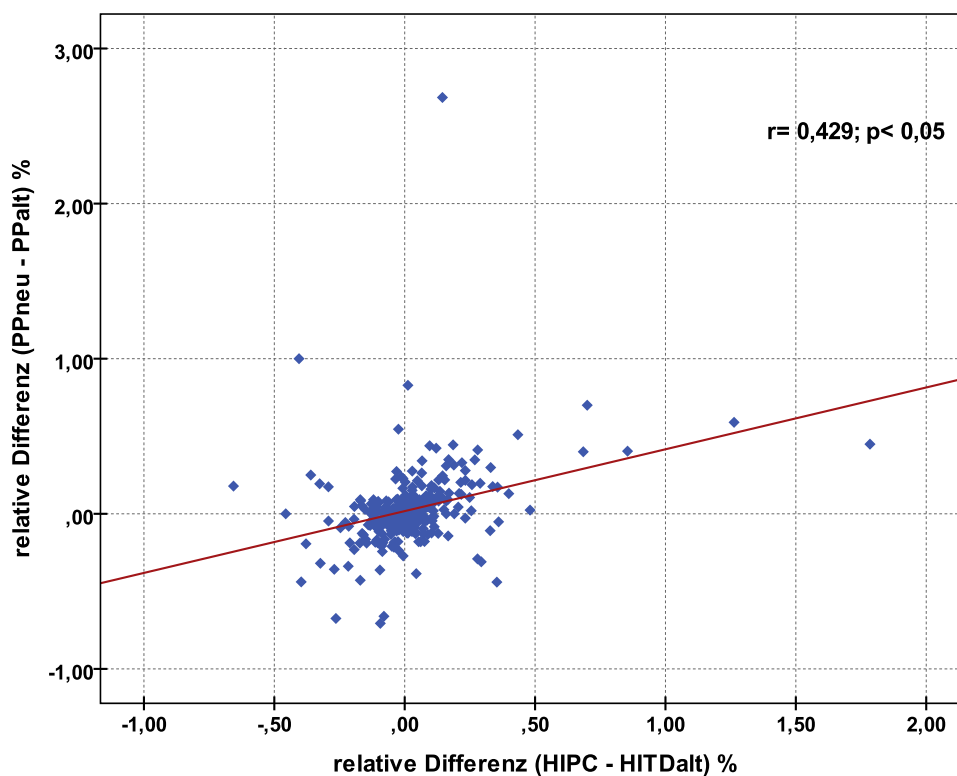


Abbildung 21: Streudiagramm mit linearer Anpassungslinie: Zusammenhang zwischen der relativen Differenz ($PP_{\text{neu}} - PP_{\text{alt}}$) und der relativen Differenz ($HI_{\text{PC}} - HI_{\text{TDalt}}$).

3.7 ROC-Kurven Analysen

Das ROC-Verfahren („Receiver Operating Characteristic“) wird zur Quantifizierung und zum Vergleich von Sensitivität und Spezifität von Tests bezüglich dichotomer Endpunkte benutzt.

In dieser Studie wurde die Vorhersage des Überschreitens einer klinisch kritischen Bias-Grenze durch andere hämodynamische PC-Parameter untersucht. Die Frage war: Welche PC-Parameter (bzw. deren Änderung gegenüber dem vorangegangenen TD-Wert) sind zur Prädiktion von HI_{PC} -Abweichungen gegenüber dem unmittelbar folgenden HI_{TDneu} (Bias) am besten geeignet?

Durch eine gute Bias-Vorhersage kann die Notwendigkeit einer Neukalibrierung der PC im Sinne eines Kalibrationsindex angezeigt werden. Für diese Studie wurden deshalb a priori klinisch relevante Bias-Grenzen von $\pm 20\%$ (relativer Bias) und $\pm 0,5$ l/min/m² (absoluter Bias) festgelegt. Dies sind HI_{PC} -Abweichungen vom HI_{TD} -Wert, die medizinisch nicht tolerierbar sind und eine Neukalibrierung aus therapeutischen Gründen notwendig machen. Die Grenze wurde überdies auf 20% gesetzt, da HI-Änderungen erst ab 15 % mit großer Sicherheit erfasst werden und die Streuung der drei einzelnen TPTD-Messungen allein schon 6-12 % betragen kann [72].

Ein guter Prädiktor für Bias-Grenzüberschreitungen sollte in der vorliegenden Studie eine hohe Sensitivität bei gleichzeitig hoher Spezifität haben. Das heißt im konkreten Beispiel: Die Trefferquote = Sensitivität (Wahrscheinlichkeit für richtig positive Ergebnisse) sollte bei einem Bias von $\geq +20\%$ sehr hoch sein, was gleichzeitig eine niedrige Verpasserquote (niedrige Wahrscheinlichkeit für falsch negative Ergebnisse) ergibt. Eine hohe Spezifität bedeutet eine hohe Quote an korrekten Ablehnungen (hohe Wahrscheinlichkeit für richtig negative Ergebnisse), wenn der Bias beispielsweise im Normbereich liegt. Gleichzeitig resultiert dies in eine niedrige Quote für falsche Alarme, das heißt die Wahrscheinlichkeit für falsch positive Ergebnisse ist gering.

Neben der Eignung zur Vorhersage von dichotomen Endpunkten dient die ROC-Analyse außerdem zur Ermittlung eines objektiven Trennwertes („cut off value“). Ein optimaler Trennwert ist insbesondere der Wert, für den Sensitivität und Spezifität möglichst hoch sind. In der ROC-Kurve sollte dieser Wert möglichst in der oberen linken Ecke liegen. Das bedeutet: Je größer die Fläche unter der ROC-Kurve (AUC= „Area under curve“) desto besser trennt der Test. Die AUC ist damit

ein Maß für die Güte des Tests bzw. im Falle dieser Studie ein Qualitätsmaß eines Vorhersageparameters für einen festgelegten Bias-Wert. Die Fläche kann Werte zwischen 0,5 (Winkelhalbierende), entspricht dem Zufallsprinzip, und 1, entspricht einer 100%igen Sensitivität und Spezifität, annehmen. Rechnerisch lässt sich der optimale Trennwert (c) aus dem maximalen Youden-Index bestimmen [92]:

$$J_c = \max. (\text{Sensitivität}(c) + \text{Spezifität}(c) - 1)$$

Dieser Trennwert wurde im Folgenden für die Parameter mit den statistisch signifikanten AUC (entspricht der höchsten Vorhersage-Qualität) bestimmt und die dazugehörige Sensitivität und Spezifität ermittelt. In den folgenden ROC-Kurven Abbildungen werden nur die statistisch signifikanten Vorhersageparameter mit den größten AUC grafisch dargestellt. Signifikanz-Werte und die Konfidenzintervall-Schätzungen dieser Analysen basieren auf alle erhobenen 280 TD-Messpunkte.

3.7.1 ROC-Kurven Analyse für einen relativen Bias von $\geq +20\%$

In Kapitel 3.6.2 zeigen bestimmte PC-Parameter (vgl. Seite 66, Tabelle 14 und 15) eine statistisch signifikante Korrelation mit der HI_{PC} -Abweichungen zum folgenden HI_{TD} (z.B. die Differenz $HI_{PC} - HI_{TDalt}$). Dieser Zusammenhang führt zu der Annahme, dass diese Parameter-Änderungen eventuell auch HI_{PC} -Abweichungen über bestimmte Grenzwerte vorhersagen können. Im Folgenden wurde deshalb die Vorhersagekraft verschiedener hämodynamischer PC-Parameter (vgl. Tabelle 14 und 15) über einen klinisch relevanten Bias mittels ROC-Analysen geprüft.

Zunächst wurden die Vorhersageparameter für einen relativen Bias von $\geq +20\%$ bestimmt. Die Anzahl dieser Grenzüberschreitungen beträgt $n=13$ und macht bei 280 TD-Messungen einen prozentualen Anteil von 4,6% aus.

ROC-Kurven für Bias $\geq +20\%$:

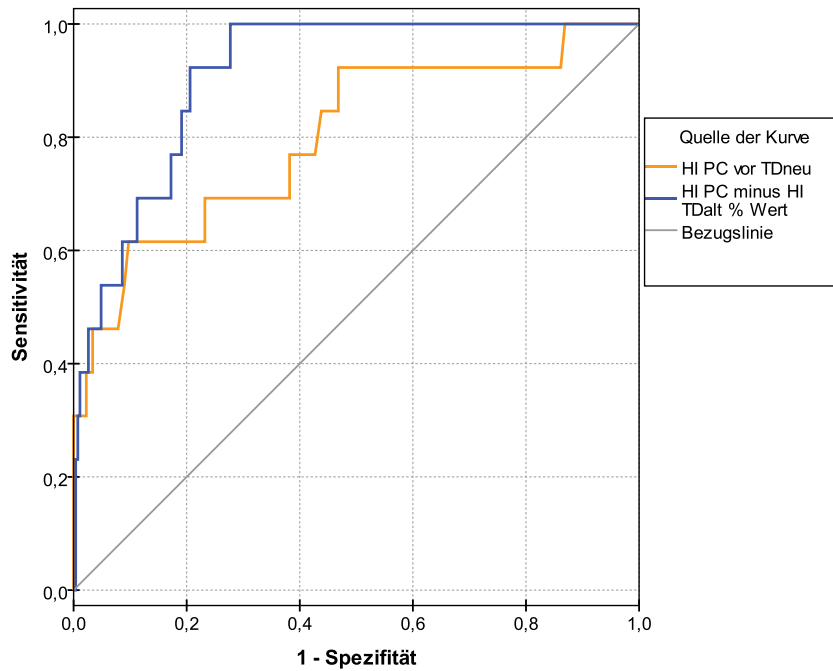


Abbildung 22: ROC-Kurven für die Vorhersage von $n=13$ Abweichungen $\geq +20\%$ durch HI_{PC} direkt vor der neuer TD und der relativen Differenz ($HI_{PC} - HI_{TDalt}$).

ROC-Kurven für Bias $\geq +20\%$:

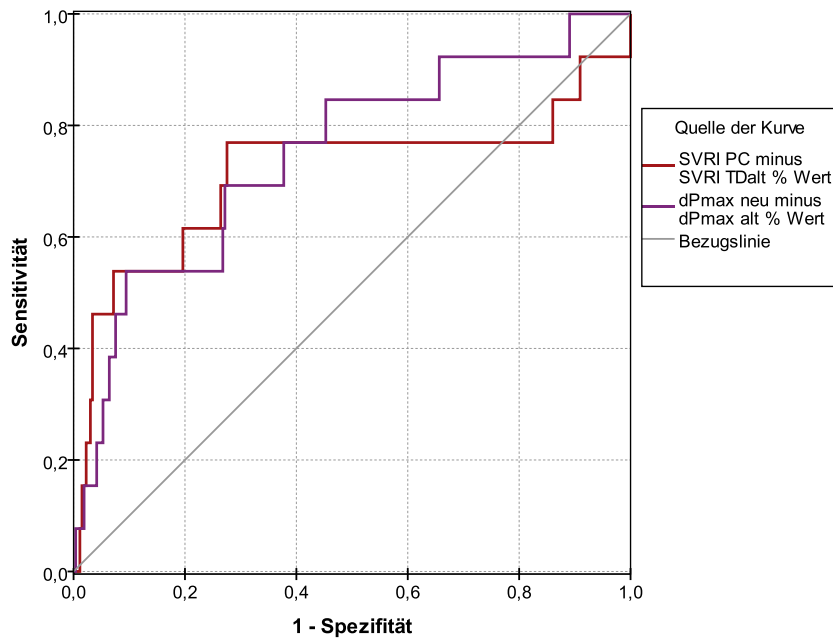


Abbildung 23: ROC-Kurven für die Vorhersage von $n=13$ Abweichungen $\geq +20\%$ durch die relativen Differenzen ($SVRI_{PC} - SVRI_{TDalt}$) und ($dPmax_{neu} - dPmax_{alt}$).

Tabelle 16: Flächen unter den ROC-Kurven (AUC) für die Vorhersage eines relativen Bias von $\geq +20\%$, bei $n=13$ positiven Messungen.

Variable	AUC	Standard- fehler	Signifikanz	95% Konfidenz- intervall	
				Ober- grenze	Unter- grenze
HI_{PC} vor TD_{neu}	,799	,072	,000	,658	,940
$HI_{PC} - HI_{TDalt}$ %	,912	,028	,000	,857	,966
$SVRI_{PC} - SVRI_{TDalt}$ %	,713	,101	,009	,516	,911
$dP_{max,neu} - dP_{max,alt}$ %	,749	,075	,002	,601	,896
$PP_{neu} - PP_{alt}$ %	,662	,103	,049	,459	,865
$SVI/PP - (SVI/PP)_{alt}$ %	,562	,119	,451	,329	,795

Aus den Abbildungen 22 und 23 und der Tabelle 16 wird ersichtlich, dass sowohl der HI_{PC} vor der neuer TD als auch die relativen Differenzen ($HI_{PC} - HI_{TDalt}$), ($SVRI_{PC} - SVRI_{TDalt}$) und ($dP_{max,neu} - dP_{max,alt}$) hohe Vorhersage-Qualitäten für einen Bias von $\geq +20\%$ haben. Mit den größten AUC von 0,912 und 0,799 präsentieren sich folgende Parameter: die relative Differenz ($HI_{PC} - HI_{TDalt}$) und der HI_{PC} selbst.

Ermittelt man jene Trennwerte für welche jeweils der höchste Youden-Index erzielt wird, so resultieren folgende Klassifikationsgüten: Wenn der HI_{PC} gegenüber dem HI_{TDalt} um mehr als 4,9% abnimmt, wird ein Bias von $\geq +20\%$ mit einer Sensitivität von 100% und einer Spezifität von 72,3% erfasst. Außerdem werden bei einer HI_{PC} -Abnahme unter den Trennwert von 2,35 l/min/m² ein Bias von $\geq +20\%$ mit einer Sensitivität von 61,5% und einer Spezifität von 90,3 % detektiert.

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

Weitere ROC-Kurven Analysen wurden für klinisch relevante HI_{PC} -Abweichungen zum folgenden HI_{TDneu} (relativer Bias) von $\leq -20\%$ gemacht. Demnach waren es 25 Grenzüberschreitungen und bei 280 TD-Messungen beträgt dies einen prozentualen Anteil von 8,9%.

ROC-Kurven für Bias $\leq -20\%$:

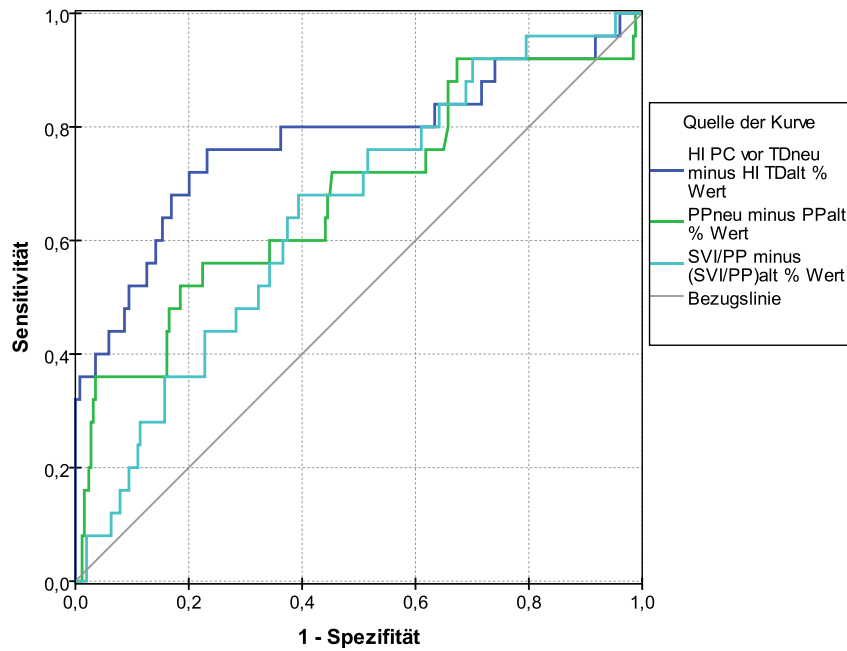


Abbildung 24: ROC-Kurven für die Vorhersage von $n=25$ relativen Abweichungen (Bias) $\leq -20\%$ durch die relativen Differenzen ($HI_{PC} - HI_{TDalt}$), ($PP_{neu} - PP_{alt}$) und ($SVI/PP - (SVI/PP)_{alt}$).

Tabelle 17: Flächen unter den ROC-Kurven (AUC) für die Vorhersage eines relativen Bias von $\leq -20\%$, bei $n=25$ positiven Messungen.

Variable	AUC	Standardfehler	Signifikanz	95% Konfidenzintervall	
				Obergrenze	Untergrenze
HI_{PC} vor TD_{neu}	,520	,061	,745	,400	,639
$HI_{PC} - HI_{TDalt}$ %	,774	,061	,000	,654	,895
$SVRI_{PC} - SVRI_{TDalt}$ %	,573	,077	,226	,423	,724
$dP_{max_{neu}} - dP_{max_{alt}}$ %	,594	,074	,120	,450	,739
$PP_{neu} - PP_{alt}$ %	,680	,063	,003	,555	,804
$SVI/PP - (SVI/PP)_{alt}$ %	,649	,055	,014	,542	,757

Abbildung 24 und Tabelle 17 veranschaulichen, dass die relative Differenz ($HI_{PC} - HI_{TDalt}$) mit einer AUC von 0,774 die höchste Vorhersagegüte für einen relativen Bias von $\leq -20\%$ besitzt. Ermittelt man nun jene Trennwerte, die den höchsten Youden-Index haben, so ergibt sich, dass bei einer HI_{PC} -Zunahme von über 7,43%

gegenüber dem HI_{TDalt} ein relativer Bias von $\leq -20\%$ mit einer Sensitivität von 76,0% und Spezifität von 76,9% erfasst werden kann.

3.7.3 ROC-Kurven Analyse für einen absoluten Bias von $\geq +0,5$ l/min/m²

Weitere ROC-Kurven Analysen wurden für klinisch relevante HI_{PC} -Abweichungen zum folgenden HI_{TDneu} (absoluter Bias) von $\geq +0,5$ l/min/m² durchgeführt. Der Anteil dieser Grenzüberschreitungen beträgt 33. Das entspricht einem Anteil von 11,8% bei 280 TD-Messungen.

ROC-Kurven Bias $\geq +0,5$ l/min/m²:

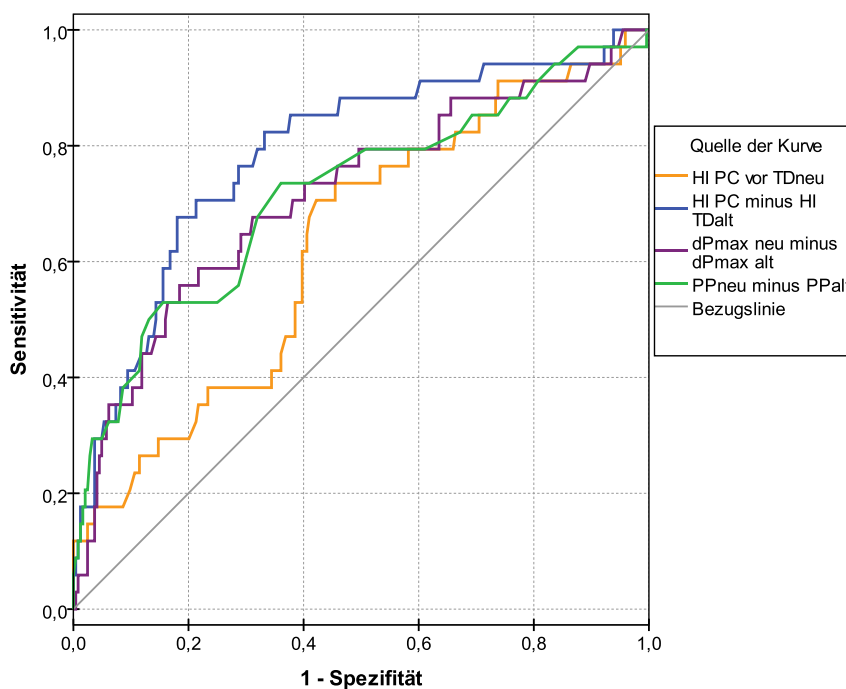


Abbildung 25: ROC-Kurven für die Vorhersage von $n=33$ absoluten Abweichungen (Bias) $\geq +0,5$ l/min/m² durch den HI_{PC} vor der neuer TD und die absoluten Differenzen ($HI_{PC} - HI_{TDalt}$), ($dPmax_{neu} - dPmax_{alt}$) und ($PP_{neu} - PP_{alt}$).

Tabelle 18: Flächen unter den ROC-Kurven (AUC) für die Vorhersage eines absoluten Bias von $\geq +0,5$ l/min/m², bei n=33 positiven Messungen.

Variable Absolute Werte	AUC	Standard- fehler	Signifikanz	95% Konfidenz- intervall	
				Ober- grenze	Unter- grenze
HI _{PC} vor TD _{neu}	,630	,052	,015	,528	,732
HI _{PC} - HI _{TDalt}	,784	,045	,000	,695	,873
SVRI _{PC} - SVRI _{TDalt}	,514	,064	,795	,389	,638
dPmax _{neu} - dPmax _{alt}	,736	,053	,000	,633	,839
PP _{neu} - PP _{alt}	,709	,053	,000	,605	,814
SVI/PP - (SVI/PP) _{alt}	,547	,062	,374	,425	,669

Aus der Abbildung 25 und der Tabelle 18 wird ersichtlich, dass die absoluten Differenzen (HI_{PC} - HI_{TDalt}), (dPmax_{neu} - dPmax_{alt}) und (PP_{neu} - PP_{alt}) Prädiktoren mit hohen Erklärungsgüten für einen Bias von $\geq +0,5$ l/min/m² sind. Am deutlichsten mit statistischer Signifikanz zeigen sich dabei die absoluten Differenzen (HI_{PC} - HI_{TDalt}) und (PP_{neu} - PP_{alt}) mit einer AUC von 0,784 und 0,709. Die Differenz (dPmax_{neu} - dPmax_{alt}) zeigt zwar eine hohe diagnostische Güte (AUC = 0,736), in der univariablen Analyse ergab sich hingegen kein statistisch signifikanter Zusammenhang ($r = -0,240$, $p > 0,10$).

Ermittelt man jene Trennwerte, für welche jeweils der höchste Youden-Index zutrifft, so resultieren folgende Klassifikationsgüten: Wenn der HI_{PC} gegenüber dem HI_{TDalt} um mehr als 0,28 l/min/m² abnimmt, wird ein Bias von $\geq +0,5$ l/min/m² mit einer Sensitivität von 67,6% und einer Spezifität von 81,6% erfasst. Außerdem werden bei einer PP-Abnahme von mehr als 2,0 mmHg gegenüber dem alten PP-Wert ein Bias von $\geq +0,5$ l/min/m² mit einer Sensitivität von 73,5% und einer Spezifität von 63,8% detektiert.

3.7.4 ROC-Kurven Analyse für einen absoluten Bias von $\leq -0,5$ l/min/m²

Weitere ROC-Kurven Analysen wurden für klinisch relevante HI_{PC}-Abweichungen gegenüber dem HI_{TDneu} (absoluter Bias) von $\leq -0,5$ l/min/m² durchgeführt. Dabei ergaben sich 45 Grenzüberschreitungen. Das entspricht einem prozentualen Anteil von 16,1%.

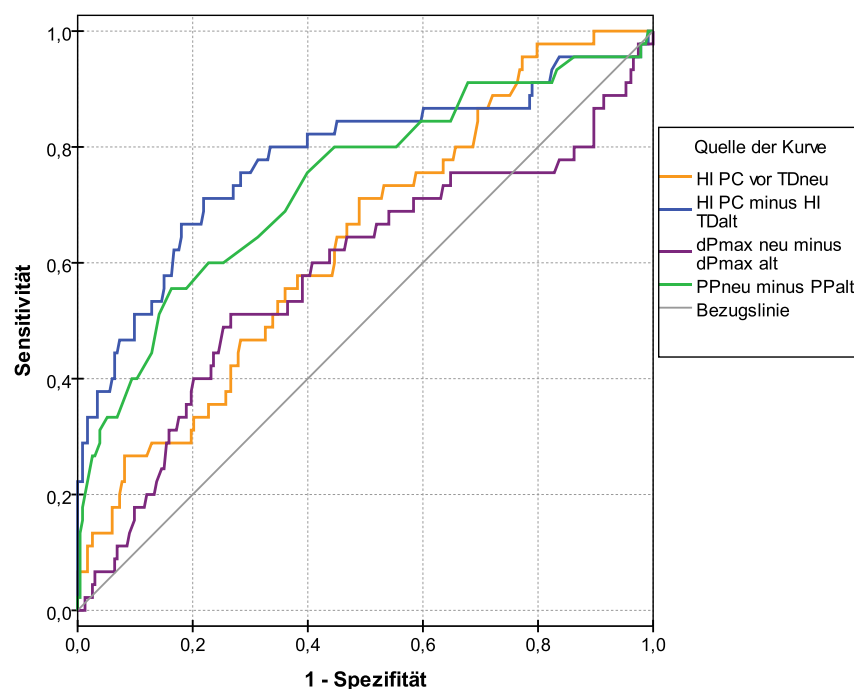
ROC-Kurven Bias $\leq -0,5$ l/min/m²:

Abbildung 26: ROC-Kurven für die Vorhersage von $n=45$ absoluten Abweichungen (Bias) $\leq -0,5$ l/min/m² durch den HI_{PC} vor der neuer TD und die absoluten Differenzen ($HI_{PC} - HI_{TDalt}$), ($dPmax_{neu} - dPmax_{alt}$) und ($PP_{neu} - PP_{alt}$).

Tabelle 19: Flächen unter den ROC-Kurven (AUC) für die Vorhersage eines absoluten Bias von $\leq -0,5$ l/min/m², bei $n=45$ positiven Messungen.

Variable Absolute Werte	AUC	Standard- fehler	Signifikanz	95% Konfidenz- intervall	
				Ober- grenze	Unter- grenze
HI_{PC} vor TD_{neu}	,637	,044	,004	,551	,722
$HI_{PC} - HI_{TDalt}$,778	,044	,000	,691	,865
$SVRI_{PC} - SVRI_{TDalt}$,560	,053	,202	,457	,664
$dPmax_{neu} - dPmax_{alt}$,633	,050	,005	,535	,731
$PP_{neu} - PP_{alt}$,736	,045	,000	,648	,824
$SVI/PP - (SVI/PP)_{alt}$,515	,050	,747	,417	,613

Die Abbildung 26 und die Tabelle 19 veranschaulichen, dass sowohl die Differenzen ($HI_{PC} - HI_{TDalt}$) als auch ($PP_{neu} - PP_{alt}$) hohe Vorhersagegüten für einen Bias von $\leq -0,5$ l/min/m² mit einer AUC von 0,778 und 0,738 besitzen. Ermittelt man jene Trennwerte, die jeweils den höchsten Youden-Index haben, so resultieren folgende Klassifikationsgüten:

Demzufolge besitzt die absolute Differenz ($HI_{PC} - HI_{TDalt}$) eine Sensitivität und Spezifität von 69,6% und 78,1% bei einer Zunahme des HI_{PC} von $\geq 0,32$ l/min/m² gegenüber dem HI_{TDalt} -Wert, einen Bias von $\leq -0,5$ l/min/m² zu detektieren. Außerdem wird bei einer PP-Zunahme von mehr als 7,5 mmHg gegenüber dem alten PP-Wert einen Bias von $\leq -0,5$ l/min/m² mit einer Sensitivität von 54,3% und einer Spezifität von 83,8% erfasst.

3.7.5 Zusammenfassung der ROC-Kurven Analysen

Ein wesentliches Ziel der Studie ist es anhand von PC-Parametern und deren Änderungen Rückschlüsse bzw. Vorhersagen für klinisch relevante Abweichungen (Bias) des HI_{PC} - zum neuen HI_{TD} - Wertes zu treffen, um damit die Notwendigkeit einer sinnvollen Neukalibrierung der arteriellen PC frühzeitig zu erkennen.

Fasst man nun alle ROC-Analysen zusammen, dann zeigt sich die Differenz ($HI_{PC} - HI_{TDalt}$) als bester Prädiktor für relative und absolute HI_{PC} -Abweichungen von $\geq +20$ und $\leq -20\%$ sowie von $\geq +0,5$ und $\leq -0,5$ l/min/m². Änderungen im PP hingegen stellen sich nur bei einem absoluten Bias von $\geq +0,5$ und $\leq -0,5$ l/min/m² als geeigneter Vorhersagewert heraus. Der Kontraktilitätsparameter (dP_{maxPC}) ist ebenfalls ein Prädiktor für die Überschreitung der a priori festgelegten klinisch kritischen Bias-Grenzen. In der univariablen Korrelationsanalyse zeigt er jedoch keine statistisch signifikante generelle Korrelation mit dem Bias. Gleiches gilt für den HI_{PC} . Tabelle 20 stellt eine Übersicht der Vorhersage-Qualität der einzelnen PC-Parameter dar. Die Sensitivitäten und Spezifitäten der besten Vorhersageparameter wurden für den optimalen Trennwerts des maximalen Youden-Index (vgl. Seite 73) bestimmt und werden in Tabelle 21 zusammengefasst.

Tabelle 20: Übersicht über die Vorhersage-Qualität von PC-Parameter für die Überschreitung der relativen und absoluten Bias-Grenzen. (Legende: + + + = AUC $\geq 0,8$; + + = AUC $\geq 0,7$ bis $< 0,8$; + = AUC $\geq 0,6$ bis $< 0,7$; – = AUC $< 0,6$).

Variable	Bias			
	Relativ $\geq +20\%$	Relativ $\leq -20\%$	Absolut $\geq +0,5$ l/min/m ²	Absolut $\leq -0,5$ l/min/m ²
HI _{PC} vor TD _{neu}	+ + +	–	+	+
HI _{PC} - HI _{TDalt}	+ + +	+ +	+ +	+ +
SVRI _{PC} - SVRI _{TDalt}	+ +	–	–	–
dPmax _{neu} - dPmax _{alt}	+ +	+	+ +	+
PP _{neu} - PP _{alt}	+	+	+ +	+ +
SVI/PP - (SVI/PP) _{alt}	–	+	–	–

Tabelle 21: Übersicht der Sensitivitäten und Spezifitäten der besten Prädiktoren (optimaler Trennwert wurde mittels höchsten Youden-Index ermittelt).

Vorhersage-Parameter	Vorher-zusehendes Ereignis	Trennwert	Sensitivität	Spezifität
HI _{PC} - HI _{TDalt}	Bias $\geq +20\%$	$\leq 4,9\%$	100%	72,3%
HI _{PC} - HI _{TDalt}	Bias $\leq -20\%$	$\geq +7,4\%$	76,0%,	76,9%,
HI _{PC} - HI _{TDalt}	Bias $\geq +0,5$ l/min/m ²	$\leq -0,275$ l/min/m ²	67,6%,	81,6%,
HI _{PC} - HI _{TDalt}	Bias $\leq -0,5$ l/min/m ²	$\geq +0,32$ l/min/m ²	69,6%,	78,1%,
PP _{neu} - PP _{alt}	Bias $\geq +0,5$ l/min/m ²	$\leq -2,0$ mmHg	73,5%,	63,8%,
PP _{neu} - PP _{alt}	Bias $\leq -0,5$ l/min/m ²	$\geq 7,5$ mmHg	54,3%,	83,8%,
HI _{PC} vor TD _{neu}	Bias $\geq +20\%$	$\leq 2,35$ l/min/m ²	61,5%	90,3%

3.8 Multivariable Analysen

Als Zielgrößen wurde sowohl die absolute als auch die relative (prozentuale) Abweichung des HI_{PC} vom folgenden neukalibrierten HI_{TDneu} (Bias) untersucht. Von allen potentiell beeinflussenden hämodynamischen PC-Parametern (vgl. Seite 81, Tabelle 20) konnten in den univariablen Analysen mittels der gemischten linearen Regressionsmodelle, die multiple Messungen einzelner Patienten berücksichtigten (vgl. Seite 40, Kapitel 2.6), folgende Variablen als statistisch prädiktiv ($p < 0,05$) befunden werden:

- Differenz ($HI_{PC} - HI_{TDalt}$) (relativ und absolut)
- Differenz ($PP_{neu} - PP_{alt}$) (relativ und absolut)
- Differenz ($dP_{max_{neu}} - dP_{max_{alt}}$) (relativ und absolut)
- HI_{PC} direkt vor TD

In der multivariablen Analyse wurden diese Variablen zusammen mit der TD-freien Zeit und den Variablen aus den univariablen Analysen (vgl. Seite 66, Tabelle 14 und 15) eingeschlossen. Dabei zeigt sich die Variable Zeit (Intervalle) mit einem p-Wert von 0,993 als schlechtester Prädiktor für den Bias. Auf diese Weise werden die vorherigen Ergebnisse bestätigt, dass die TD-freie Zeit keinen unabhängigen Einfluss auf HI_{PC} -Ungenauigkeiten hat.

Nach weiterem schrittweisem Variablenausschluss in der multivariablen Analyse bestätigte sich nur der Parameter, die Differenz ($HI_{PC} - HI_{TDalt}$) (relativ und absolut) als einziger unabhängiger Prädiktor für HI_{PC} -Abweichungen mit der höchsten Erklärungsgüte. Dabei wurden die absoluten bzw. relativen Werte immer jeweils mit dem absoluten bzw. relativen Bias verglichen.

Die Stärke zugrundeliegender Zusammenhänge wurde anhand des partiellen Bestimmtheitsmaßes („partial R^2 “) quantifiziert. Im Gegensatz zum klassischen Bestimmtheitsmaß R^2 berücksichtigt die partielle Variante adäquat den Gegenstand wiederholter Messungen je Patient. Ferner entspricht die Wurzel des partiellen R^2 -Wertes der „Innersubjekt-Korrelation“, welche insbesondere bei der zugrunde liegenden Frage nach Prädiktoren für klinisch relevante HI_{PC} -Abweichungen zum HI_{TD} -Wert für die individuell gemessene Monitoring-Daten, der alternativen Zwischensubjekt-Korrelation vorzuziehen ist.

Als Ergebnis ergab sich hierbei mit einem partiellen R^2 von 0,392 ($p < 0,001$) ein etwas stärkerer Erklärungsgehalt bei Modellierung des Zusammenhangs des relativen Bias versus relativer Differenz ($HI_{PC} - HI_{TDalt}$) im Vergleich zu den Ergebnissen bei Verwendung der absoluten Werte (partial $R^2 = 0,372$). Allerdings wurde für den Zusammenhang der relativen Werte auch eine komplexere Regressionsgleichung (kubische Funktion) im Vergleich zum Modell basierend auf den Absolutwerten (quadratische Funktion) im Zuge der Modelloptimierung angepasst.

Insgesamt zeigt sich ein inverser Zusammenhang zwischen dem Bias ($HI_{TDneu} - HI_{PC}$) (relativ und absolut) und der Differenz ($HI_{PC} - HI_{TDalt}$) (relativ und absolut). Die korrespondierenden partiellen Korrelationskoeffizienten von -0,627 ($-\sqrt{0,392}$) und -0,601 ($-\sqrt{0,372}$) verweisen auf einen substantiellen monotonen Zusammenhang.

In den folgenden Abbildungen 27 und 28 sind die Streudiagramme basierend auf allen 280 TD-Einzelmessungen mit den jeweils resultierenden Anpassungsfunktionen sowie den 95% Konfidenzbändern aus den linearen gemischten Modellen für den relativen und absoluten Bias dargestellt. Für eine einfache Einteilung von Messpunkten in klinisch akzeptable versus klinisch relevante Bias-Werte, wurden die als kritisch definierten Bias-Grenzen $\pm 20\%$ (relativer Bias) und $\pm 0,5$ l/min/m² (absoluter Bias) als rote gestrichelte Linie eingetragen. Die in den Abbildungen 27 und 28 angegebenen Regressionsgleichungen, entsprechen den Anpassungsfunktionen und ermöglichen die Vorhersage des erwarteten Bias (Y in der Gleichung) bei einer beobachteten Differenz des HI_{PC} gegenüber des HI_{TDalt} (X in der Gleichung). Dabei zeigt die kubische Anpassungsfunktion der relativen Werte eine genauere Vorhersage als die quadratische Anpassungsfunktion der absoluten Werte.

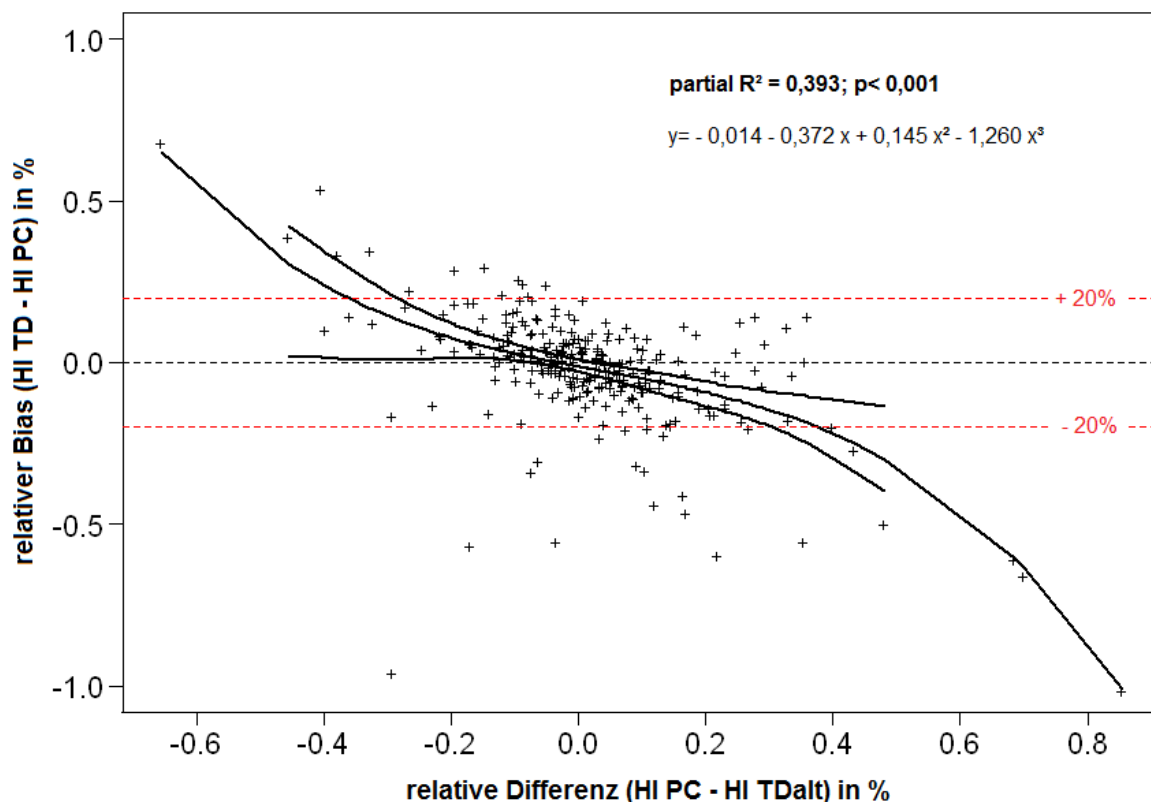
Relative Differenz ($HI_{PC} - HI_{TDalt}$) versus relativer Bias:

Abbildung 27: Streudiagramm: Zusammenhang zwischen relativer Differenz ($HI_{PC} - HI_{TDalt}$) und dem relativen Bias basierend auf allen 280 TD-Einzelmessungen mit kubischer Anpassungsfunktion (y) aus den linearen gemischten Modellen und den $\pm 20\%$ -Grenzen. Die oberen und unteren Kurven zeigen die 95% Konfidenzbänder der resultierenden kubischen Anpassungsfunktion.

Der substantielle monotone Zusammenhang der Variablen zeigt:

Verringert sich der HI_{PC} gegenüber des alten HI_{TD} -Wertes, unterschätzt die PC den eigentlichen HI_{TD} eher und umgekehrt überschätzt die PC bei Steigerungen des HI_{PC} den neuen wahren HI_{TD} . Dieser Zusammenhang wird sowohl in den relativen als auch in den absoluten Messwerten deutlich.

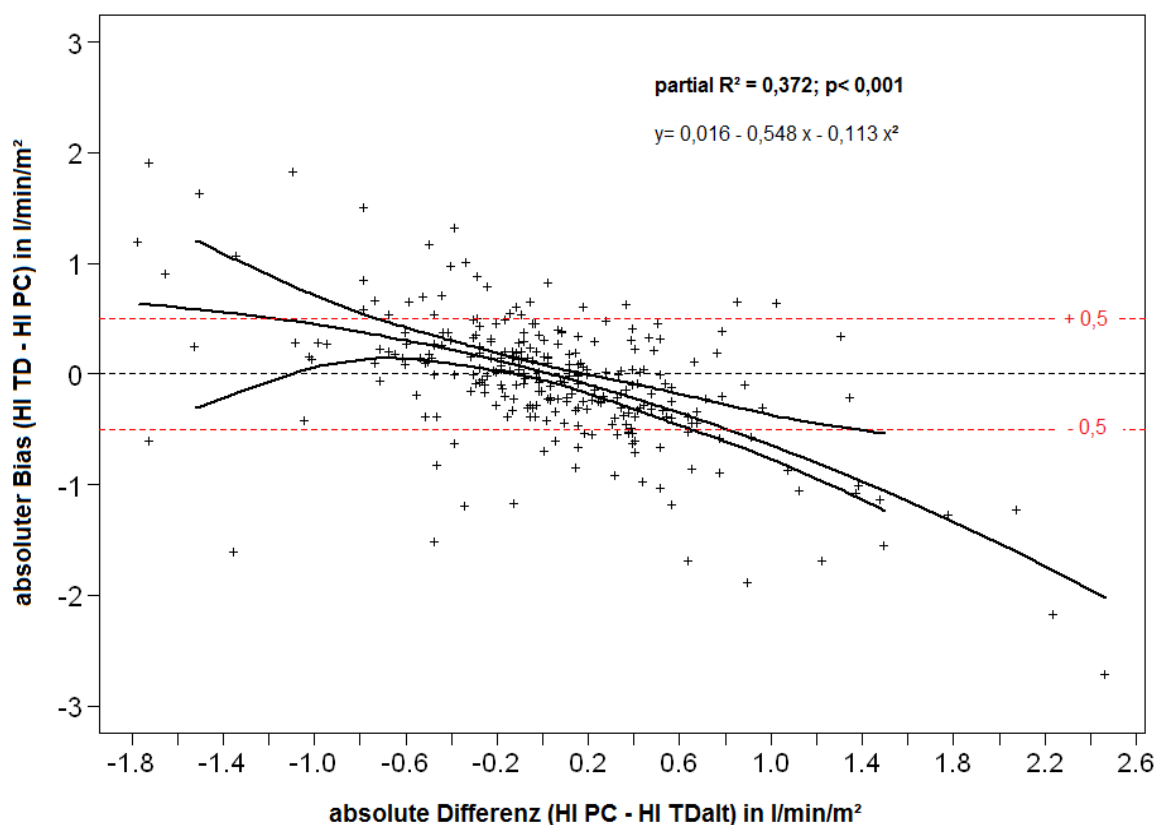
Absolute Differenz ($HI_{PC} - HI_{TDalt}$) versus absoluter Bias:

Abbildung 28: Streudiagramm: Zusammenhang zwischen der absoluten Differenz ($HI_{PC} - HI_{TDalt}$) und dem absoluten Bias basierend auf allen 280 TD-Einzelmessungen mit quadratischer Anpassungsfunktion (y) aus den linearen gemischten Modellen und den $\pm 0,5$ l/min/m² Grenzen. Die oberen und unteren Kurven zeigen die 95% Konfidenzbänder der resultierenden quadratischen Anpassungsfunktion.

Da die unterschiedlichen Wertenniveaus der Patientenmessreihen (ein bis vier Messreihen pro Patient), sowohl bezüglich der Differenz ($HI_{PC} - HI_{TDalt}$) (relativ und absolut) als auch bezüglich des Bias, in der Gesamtdarstellung zu einem Auslöschen der tatsächlich zugrunde liegenden Inner-Subjekt-Korrelation führt, werden in den Abbildungen 29 und 30 noch einmal die Streudiagramme mit den Anpassungskurven, die aus der Gesamtpopulation berechnet wurden, individuell für jeden der 28 Patienten dargestellt.

Aus diesen Abbildungen, welche inhaltlich mit der durch das partielle Bestimmtheitsmaß (partial R^2) ausgedrückten Inner-Subjekt-Korrelation konkordant sind, geht zumindest für die relative Differenz ($HI_{PC} - HI_{TDalt}$) eine durchaus gute

Bias-Annäherung für einen Großteil der Patienten hervor. Für eine einfache Einteilung von Messpunkten in klinisch akzeptable versus klinisch relevante Bias-Werte wurden auch in den individuenspezifischen Darstellungen die als kritisch definierten Bias-Grenzen von $\pm 20\%$ (relativer Bias) und $\pm 0,5$ l/min/m² (absoluter Bias), als rote gestrichelte Linie eingetragen.

Zusammenfassend lässt sich aus der multivariablen Analyse sagen, dass die kalibrationsfreie Zeit per se keinen unabhängigen Einfluss hat und der beste Prädiktor mit der höchsten Erklärungsgüte für HI_{PC}-Abweichungen zum folgenden HI_{TDneu} die relative Differenz zwischen HI_{PC} und vorangegangenen HI_{TDalt} ist. Damit treten HI_{PC}-Ungenauigkeiten am ehesten bei HI-Änderungen auf. Entscheidend dabei ist nicht die Richtung der HI-Änderung (Verbesserung bzw. Verschlechterung des HI gegenüber dem HI_{TDalt}), sondern die Höhe der Abweichung an sich. Der erwartete relative Bias kann am besten über die Regressionsgleichung:

$$y = \text{Bias} = - 1,014 - 0,372x + 0,145x^2 - 1,260x^3$$

mit dem Parameter $x =$ relative Differenz (HI_{PC} - HI_{TDalt}) vorhergesagt werden.

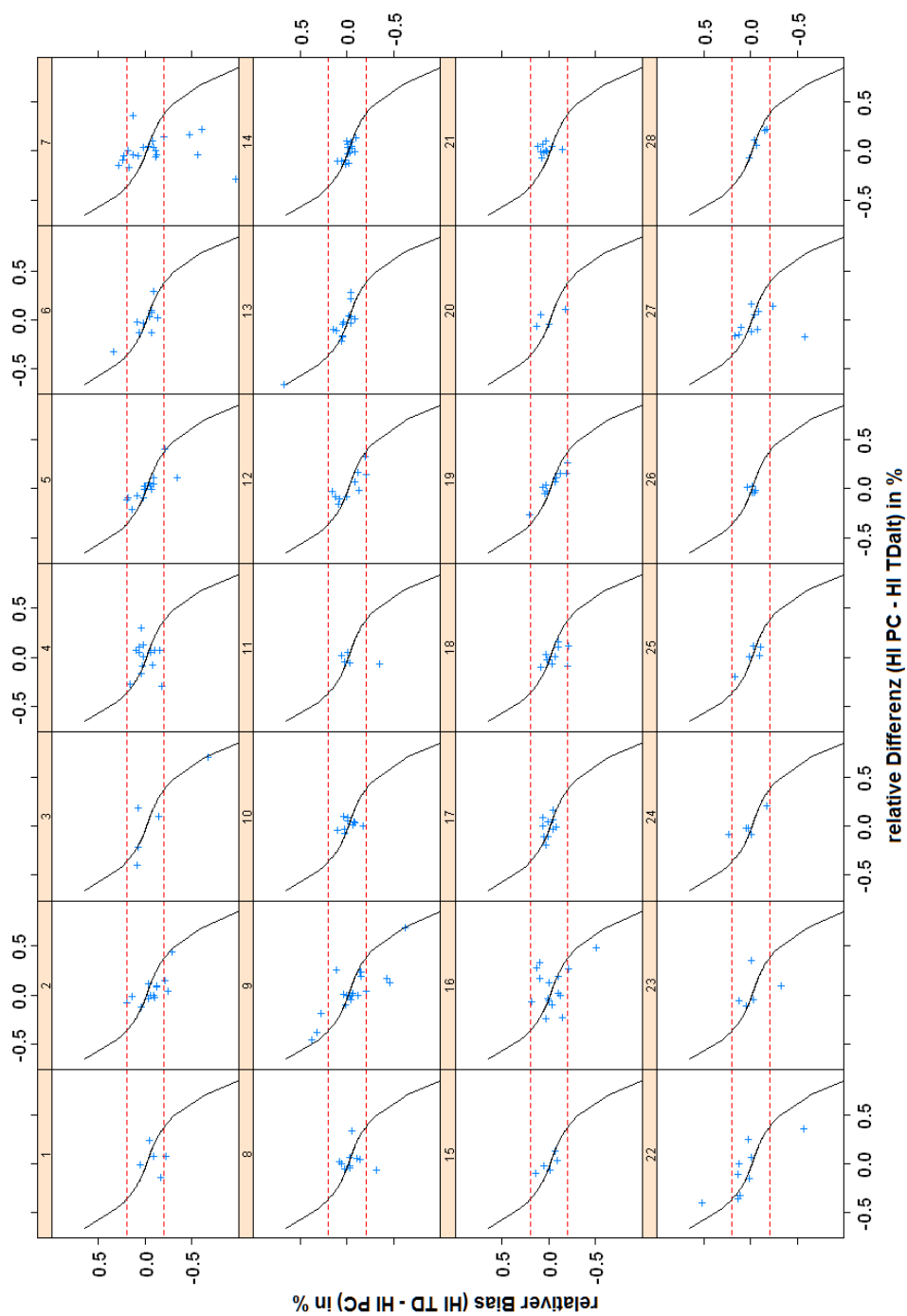


Abbildung 29: Relative Differenz versus relativer Bias: Individuelle Streudiagramme für jeden der 28 Patienten mit der kubischen Anpassungskurve aus der Gesamtpopulation und mit den kritischen Bias-Grenzen von $\pm 20\%$ (rote gestrichelte Linien).

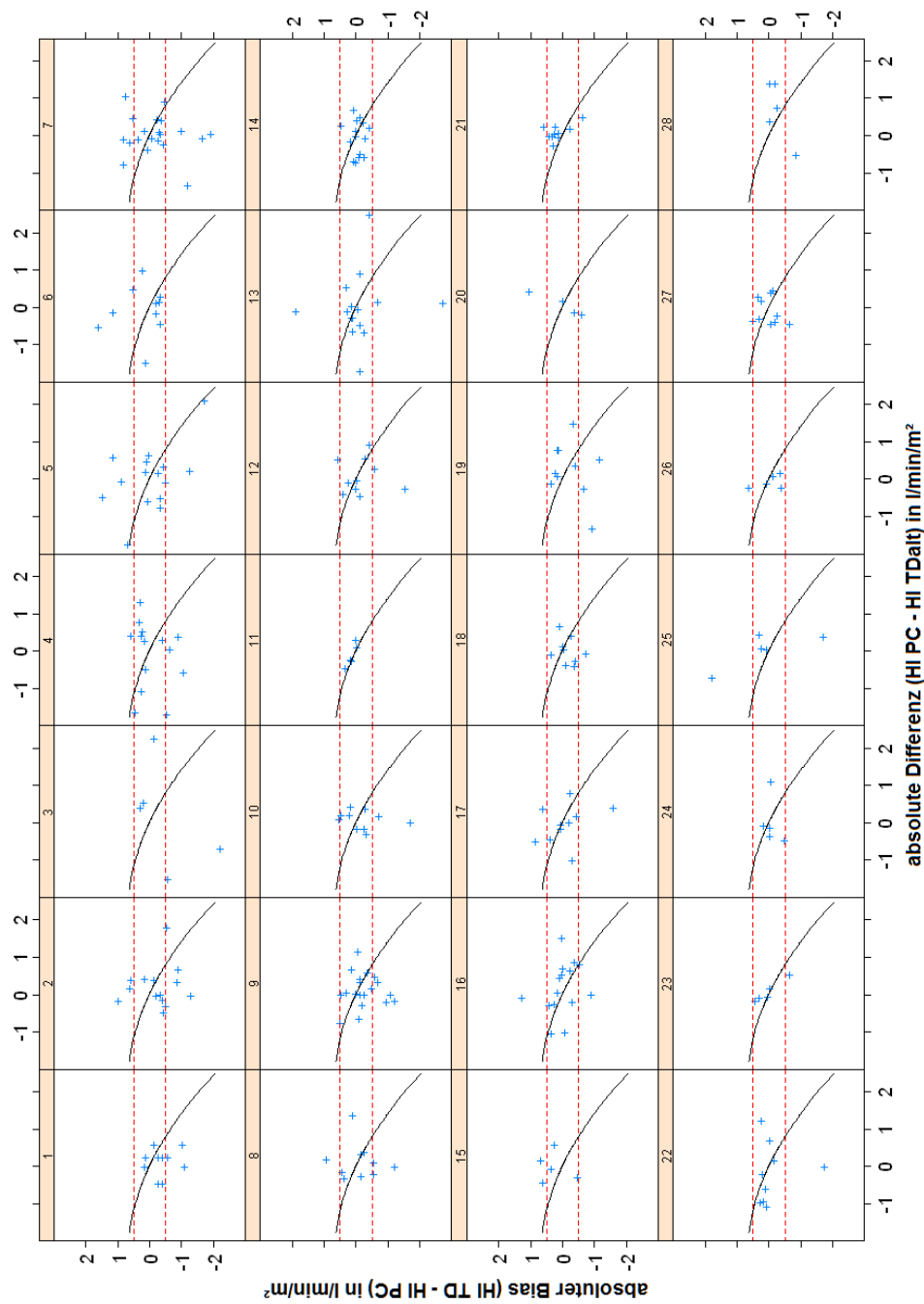


Abbildung 30: Absolute Differenz versus absoluter Bias: Individuelle Streudiagramme für jeden der 28 Patienten mit der quadratischen Anpassungskurve aus der Gesamtpopulation und mit den kritischen Bias-Grenzen von $\pm 0,5$ l/min/m² (rote gestrichelte Linien).

4 Diskussion

Das HZV ist einer der wichtigsten Parameter bei Patienten mit akutem Kreislaufversagen und im Schockzustand [2]. Für viele Kliniker stellt es die wichtigste Zielgröße des erweiterten hämodynamischen Monitorings dar. Unter den in der Einleitung dargestellten verschiedenen HZV-Messmethoden und hämodynamischen Monitoring-Systemen werden auf Intensivstationen und Operationssälen zunehmend Systeme mit der Möglichkeit zur kontinuierlichen Überwachung verwendet. Die kontinuierliche Messung des HZV mittels Pulskonturanalyse (PC) ist seit ihrer Entwicklung durch Wessling et al. [108, 109] ständig weiterentwickelt worden. Die PC ist ein Verfahren, das mittels der Fläche unter dem systolischen Teil einer invasiv gemessenen arteriellen Blutdruckkurve kontinuierlich das HZV abschätzen kann. In das Berechnungsmodell gehen Änderungen des Gefäßwiderstandes und die aortale Compliance des Patienten mit ein. Diese Daten werden aus der Kalibrierung mittels Thermodilution (TD) erhalten (vgl. Seite 14, Kapitel 1.3.3).

Das PiCCO[®]-System ("Pulse Contour Cardiac Output") der Firma Pulsion Medical Systems (München) kombiniert die kalibrierungspflichtige PC mit der transpulmonalen Thermodilution (TPTD). Durch dieses Verfahren können die wichtigsten hämodynamischen Zielgrößen, wie der Herzindex (HI), der globalenddiastolische Volumenindex (GEDV), der extravaskuläre Lungenwasserindex (ELWI) oder der systemisch vaskuläre Widerstandsindex (SVRI) ermittelt werden. Durch die Einführung des PiCCO[®]-Monitors im Jahre 1997 erweiterten sich deshalb einerseits die Möglichkeiten der hämodynamischen Überwachung von operativen, postoperativen und intensivpflichtigen Patienten, andererseits begann eine kontroverse wissenschaftliche Diskussion über die Genauigkeit dieser HZV-Messungsmethode.

Inzwischen zeigten jedoch viele Studien, dass die TPTD und die pulmonalarterielle Thermodilution (PATD), die mittels Pulmonalarterienkatheter (PAK) durchgeführt wird, zur Bestimmung von HZV bzw. HI als gleichwertig anzusehen sind [27, 96, 97]. Zielgröße und damit Vergleichsgröße war hierbei stets der HI, das heißt das HZV indiziert auf die Körperoberfläche des Patienten. Selbst bei schwerer linksventrikulärer Dysfunktion liefert die TPTD gegenüber der PATD gleich valide HZV-Daten [37]. Neben geringerer Invasivität und längerer Anwendbarkeit gegenüber dem PAK, bietet der PiCCO[®]-Monitor die Vorteile zusätzlicher nicht

mittels PATD bestimmbarer Parameter (z.B. GEDI, ELWI) sowie die kontinuierliche Schätzung des Pulskontur-HI (HI_{PC}). Mehrere Studien zeigen, dass auch der HI_{PC} eine gute Übereinstimmung zum mittels TPTD und PATD ermittelten HI hat [15, 26, 33, 39, 111]. Mittlerweile wird deswegen die TPTD neben der PATD auch als Goldstandardmethode der HZV-Messung angesehen. Zahlreiche Studien über die PiCCO[®]-Messung mit unterschiedlichsten Patienten belegen eine akzeptable Kurzzeitgenauigkeit des HI_{PC} gegenüber dem Thermodilutions-HI (HI_{TD}). Die Studien reichen von kardiochirurgischen [69, 111], pulmonalchirurgischen [26] über pädiatrische [30] bis hin zu hämodynamisch instabilen Patienten [32, 40]. Diese Studien zeigen alle eine sehr gute Übereinstimmung der HI_{PC} -Werte mit den HI_{TD} -Werten. Jedoch gibt es nur sehr wenige Studien zur Untersuchung der Langzeitgenauigkeit des HI_{PC} zum direkt folgenden HI_{TD} [38, 47]. Der PiCCO[®]-Hersteller empfiehlt eine Neukalibrierung bei stabilen Patienten mittels TPTD alle 8 Stunden [81]. Aber bislang fehlen Validationsstudien, die die Notwendigkeit dieser Herstellervorgabe eindeutig bestätigen. Der Zeitpunkt für eine sinnvolle Neukalibrierung der PC, der sich nicht nur nach fixen Zeitabständen, sondern auch nach hämodynamischen Änderungen des Patienten richtet, ist daher bisher unbekannt.

Deshalb wurde in dieser vorliegenden prospektiven Studie an 28 Patienten während des klinischen Alltags auf einer internistischen Intensivstation die Genauigkeit des HI_{PC} gegenüber dem HI_{TD} über längere Zeiträume untersucht. Dazu wurden a priori klar definierte kalibrationsfreie (= TD-freie) Zeitintervalle von 1, 2, 4, 6 und 8 Stunden festgelegt, nach denen an der jeweiligen TD, der HI_{PC} -Wert direkt vor der TPTD sowie der unmittelbar folgende HI_{TD} -Wert als ein Datenpaar erfasst und miteinander verglichen wurden. Die Reihenfolge der Zeitintervalle war bei jeder neuen Messreihe randomisiert. Die erhobenen 280 Datensätze wurden dann, in ihrer Gesamtheit sowie unterteilt in die einzelnen Zeitintervalle, auf Abweichungen des HI_{PC} zum direkt folgenden neukalibrierten HI_{TDneu} (Bias) in Abhängigkeit der vergangenen Zeit zu der letzten TPTD untersucht. Damit sollte besonders der Einfluss der kalibrationsfreien Zeit auf den Bias erfasst werden. Darüber hinaus ist eine wesentliche Frage der Studie, inwiefern andere Faktoren, hämodynamische Parameter und deren Änderungen die HI_{PC} -Genauigkeit beeinflussen und ob es Prädiktoren gibt, die einen klinisch

relevanten Bias vorhersagen können. Auf diese Weise sollte der möglichst sinnvollste Zeitpunkt einer medizinisch notwendigen Neukalibrierung der arteriellen PC mittels TPTD bestimmt werden.

4.1 Einflussfaktor: Kalibrationsfreie Zeit zur letzten TPTD

Das Hauptziel der Studie ist es herauszufinden, inwiefern die Dauer der kalibrationsfreien Zeit die Genauigkeit des HI_{PC} beeinflusst. Die vorliegende Studie untersuchte erstmals prospektiv die HI_{PC} -Genauigkeit in fest definierten von 1 bis zu 8 Stunden kalibrationsfreien Zeitintervallen. In der aktuellen Literatur lassen sich keine weiteren prospektiven Studien zu diesem Thema mit ähnlichem Studiendesign finden. Es zeigen sich folgende Ergebnisse:

Es wurden an insgesamt 28 Patienten (19 Männer, 9 Frauen) mit einem durchschnittlichen Alter von $60,2 \pm 11$ Jahren jeweils ein bis vier TD-Messreihen (insgesamt 280 TD-Datenpaare) durchgeführt. Der Hauptanteil der Grunderkrankungen sind hepatischer, pulmonaler und septischer Ursache, mit einer Schwere der Erkrankung über den gesamten Messungszeitraum von Apache II Score $23,7 \pm 6,3$ und dem SAPS $50,6 \pm 13,7$ Punkten. Damit liegt die prognostizierte Krankenhausmortalität der eingeschlossenen Patienten bei circa 40%. Die Mittelwerte \pm SD aller 280 TD-Messungen liegen beim HI_{PC} bei $4,09 \pm 1,41$ und beim HI_{TD} bei $4,15 \pm 1,46$ l/min/m². Die Spannweite der HI_{PC} -Werte von 0,90 bis 8,16 l/min/m² ist etwas größer als die der HI_{TD} -Werte von 1,40 bis 7,85 l/min/m² und führt zur Annahme, dass die PC extrem niedrige HI-Werte eher unterschätzt und extrem hohe HI-Werte eher überschätzt. Dies bestätigt zudem auch eine gering höhere Anzahl von Werten unter ($< 2,5$ l/min/m²) und über (≥ 5 l/min/m²) der HI-Norm bei den HI_{PC} -Werten im Gegensatz zu den HI_{TD} -Werten. In den univariablen Analysen zeigt sich eine starke, statistisch signifikante Korrelation über alle 280 TD-Messpunkten unabhängig von der TD-freien Zeit zwischen dem HI_{PC} und folgenden HI_{TDneu} ($r = +0,907$, $p < 0,001$). Der Mittelwert des Bias (systematischer Fehler des geschätzten HI_{PC} gegenüber dem unmittelbar folgenden HI_{TDneu}) war $-0,06 \pm 0,6$ l/min/m².

Darüber hinaus lassen sich keine deutlichen Unterschiede oder eine relevante Zunahme des Bias betreffend der einzelnen kalibrationsfreien Zeitintervalle finden. Weder der absolute Bias (Mittelwerte in l/min/m² nach 1Std.: $0,04 \pm 0,55$; 2Std.:

-0,12 ± 0,53; 4Std.: -0,003 ± 0,53; 6Std.: -0,18 ± 0,68; 8Std.: 0,04 ± 0,67) noch die statistisch signifikanten Korrelationskoeffizienten (HI_{PC} versus HI_{TDneu}) der einzelnen Intervalle deuten auf einen Zusammenhang mit verlängerter kalibrationsfreier Zeit hin. Außerdem zeigt sich kein Zusammenhang des Bias (absolut und relativ) zur TD-freien Zeit. Auch in den multivariablen Analysen ergibt sich kein Anhalt auf einen Zeiteinfluss. Schlussfolgernd aus diesen Ergebnissen ist die kalibrationsfreie Zeit zur letzten TPTD kein unabhängiger Einflussfaktor auf die Genauigkeit des HI_{PC} .

Des Weiteren wurden der relative Bias ($(HI_{TDneu} - HI_{PC}) / HI_{TDneu}$) und dessen Abweichungen ausführlich untersucht. Dabei ergeben die Mittelwerte ± SD des relativen Bias diskret höhere Bias-Werte nach 2, 4, 6 und 8 TD-freien Stunden gegenüber dem 1 Stundenwert. Sie sind statistisch jedoch nicht relevant (1Std.: 9,48 ± 11,88%; 2Std.: 11,72 ± 13,37%; 4Std.: 11,61 ± 15,56%; 6Std.: 13,15 ± 13,51%; 8Std.: 14,21 ± 19,57%). Der Median des relativen Bias bleibt dagegen insgesamt über die Zeit stabil. Lediglich bei 38 der 280 TD-Messungen (13,6%) bei insgesamt 18 verschiedenen Patienten aus 29 Messreihen ist der relative Bias ≥ 20%. Diese klinisch relevante 20%-Abweichung des HI_{PC} gegenüber dem HI_{TDneu} ist aus medizinischer Sicht kritisch und nicht tolerierbar und wurde deshalb als relativer Bias-Grenzwert in der gegenwärtigen Studie herangezogen. Grenzwerte deutlich unter 20% erscheinen auch deswegen weniger sinnvoll, weil die Streuung der drei einzelnen TPTD-Messungen 6-12 % beträgt [72] und damit HI_{TD} -Änderungen erst ab 15% mit ausreichender Sicherheit erfasst werden können. Trotz vieler Analysen im Rahmen dieser Studie, die gegen eine reine Zeitabhängigkeit der Qualität des HI_{PC} sprechen, war ein Trend zu 20%-Grenzüberschreitungen und damit auch zu HI_{PC} -Ungenauigkeiten, insbesondere in den 6 und 8 Stundenintervallen, zu erkennen (nach 1, 2, 4, 6, 8 TD-freien Stunden jeweils 3, 8, 5, 10, 12 Überschreitungen). Dieser Trend ist allerdings nicht statistisch signifikant und die Grenzüberschreitungen verteilen sich auf unterschiedliche Patienten. Die Mehrfachmessungen einzelner Patienten hatten somit keinen Einfluss auf eine höhere Anzahl von 20%-Überschreitungen.

Ein Maß für die Genauigkeit zwischen zwei HI-Messmethoden ist die Berechnung des „Percentage Error“ [23]. Dieser darf allerdings nicht mit der in unserer Studie herangezogenen 20%-Bias-Grenzwert verwechselt werden. Der „Percentage Error“ liegt bei den vorliegenden Daten insgesamt bei 28,5% und damit unter der

von Critchley und Critchley geforderten $\pm 30\%$ Grenze [23]. Allerdings zeigt sich auch hier eine Tendenz zu höheren Werten nach der 6ten und 8ten TD-freien Stunde (TD-freie Intervalle nach 1 Std.: 26,2%, 2 Std.: 25,3%, 4 Std.: 26,8%, 6 Std.: 31,8%, 8 Std.: 32,4%). Damit erscheint die Herstellerempfehlung einer Neukalibrierung der PC nach spätestens 8 Stunden plausibel [81]. Jedoch wird dieses Maß von $\pm 30\%$ in einem Leitartikel über die Methodik, zur Abschätzung der Genauigkeit zwischen zwei klinischen HZV-Messmethoden, von Cecconi et al [18] sehr kritisch betrachtet. So sollten diese $\pm 30\%$ nicht blind als letzte klinische Akzeptanz bei der Genauigkeit einer neuen Messmethode angenommen werden, sondern vielmehr in Relation betrachtet werden, wann, wie und in welchem klinischen Protokoll die damit erhobenen Daten benutzt werden [18]. Auch eine Metaanalyse über die Genauigkeit von minimal-invasiven HI-Messungen aus dem Jahre 2010 sieht dieses $\pm 30\%$ Maß für die klinische Praxis als evaluierungsbedürftig an [76].

Für die eigenen Daten ist zu diskutieren, dass die vorgeschlagene 30%-Grenze des „Percentage Errors“ im 6 und 8 Stundenintervall jeweils nur geringfügig (um circa 2%) überschritten und bei den kürzeren Intervallen nur relativ knapp (um circa 3-5%) unterschritten wird. Den nicht signifikanten Trend zur H_{PC} -Ungenauigkeit, die diskrete Zunahme von klinisch relevanten 20%-Abweichungen und der über das Grenzmaß erhöhte „Percentage Error“ ab der 6 TD-freien Stunde lassen sich am ehesten wie folgt erklären: Je länger die Zeitdauer, desto höher ist naturgemäß auch die Wahrscheinlichkeit insbesondere für instabile Patienten Kreislaufrschwankungen zu erlangen. Daneben erhöht sich über die Zeit auch die Chance, dass Patienten durch therapeutische Maßnahmen (z.B. Katecholamingabe) Kreislauf stabiler werden können. Diese Herz-Kreislauf Verschlechterung als auch Verbesserung des Patienten führt zu hämodynamischen Änderungen (beispielsweise HI-Änderungen), die vermutlich am ehesten der Grund für die hohen Schätzfehler der PC sind. Demzufolge lautet unsere Annahme, dass die Kreislaufinstabilität des Patienten und die damit sich ändernden anderen hämodynamischen Parameter einen wesentlich größeren Einfluss auf die H_{PC} -Exaktheit haben als die kalibrationsfreie Zeit selbst.

Entscheidend für die Interpretation der Daten ist hier besonders, dass die Zeit zur letzten TPTD keine unabhängige Erklärungsgröße des Bias ist. In der Summe ist die TD-freie Zeit weder ein signifikanter univariabler noch ein unabhängig

multivariabler Einflussfaktor auf die Genauigkeit des HI_{PC} . Ein hoher Bias und damit große HI_{PC} -Ungenauigkeiten sind nicht mit bestimmten Intervallen assoziiert, sondern finden sich in Einzelfällen mit unterschiedlicher Höhe in jedem Zeitintervall.

Die Abhängigkeit der PC-Genauigkeit in Bezug auf die Kreislaufinstabilität des Patienten wurde über die Jahre kontrovers diskutiert. Während einige Studien eine präzise PiCCO[®]-Pulskonturanalyse auch bei instabilen Patienten bestätigen [32, 38, 47, 70], zeigen andere Studien, dass klinische Instabilität des Patienten, vaskuläre Druckänderungen und Katecholamingabe Ungenauigkeiten des HI_{PC} hervorrufen [11, 45, 90, 99, 110]. Einige dieser Studien sowie die Annahme über den Einfluss der Kreislaufstabilität auf die HI_{PC} -Genauigkeit werden nachfolgend und besonders im nächsten Kapitel 4.2 diskutiert.

Die wesentliche Frage vorliegender Studie ist vor allem die Untersuchung der HI_{PC} -Langzeitgenauigkeit gegenüber dem folgenden HI_{TD} . Die Studienlage dazu ist leider sehr beschränkt. Trotzdem werden nun im Folgenden einige ähnliche Studien vorgestellt und Gemeinsamkeiten, Unterschiede, Anknüpfungs- und Kritikpunkte im Vergleich zur vorgelegten Dissertation angeführt.

Eine entsprechende Studie zur HI_{PC} -Exaktheit wurde im Jahre 2007 von Boyle et al. [12] durchgeführt. Sie beurteilten die Zuverlässigkeit des HI_{PC} (PiCCO[®]-Algorithmus) über unterschiedliche kalibrationsfreie Intervalle an 21 klinisch stabilen Patienten. Es wurden 60 randomisierte TPTD, ein bis sechsmal je Patient, in festen Zeitabständen durchgeführt: zehn nach 2, 4, 8, 10 Stunden, neun nach 6 Stunden und elf nach 12 Stunden. Damit wurden bei stärkerer Variabilität der TD-Messungszahl (ein bis sechsmal pro Patient) auch längere TD-freie Intervalle (bis zu 10 Stunden) als in unserer Studie untersucht. Aus dem direkt vor der TD gemessenen HI_{PC} ($präHI_{PC}$) und dem korrigierten nach der Neukalibrierung gemessenen HI_{PC} ($postHI_{PC}$) wurde eine proportionale PC-Korrekturmaßnahme ($((postHI_{PC} - präHI_{PC}) / präHI_{PC} \times 100)$) ermittelt. Diese wurde bei 15% als klinisch relevant angesehen [12]. Elf der Neukalibrierungen liegen über dieser Grenze. In dem 2 Stundenintervall gibt es keine Korrekturmaßnahme über 15%, wohingegen es 1-, 3-, 1-, 3- und 3-mal zu PC-Korrekturen über 15 % durch die TPTD in den 4, 6, 8, 10 und 12 Stundenintervallen kommt. Die höchste PC-Korrektur mit 38,7% liegt im 10 Stundenintervall. Die Autoren empfehlen deshalb auch bei scheinbar

hämodynamisch stabilen Patienten vor Therapieänderungen die PC mittels TPTD zu kalibrieren [12].

Um eine Vergleichbarkeit herzustellen, wurde diese auf den neukalibrierten HI_{PC} bezogene prozentuale PC-Korrektur auch in der bestehenden Studie berechnet. Es sei erwähnt, dass im Gegensatz dazu sich der relative (prozentuale) Bias, auf den exakten HI_{TD} der neuen TPTD bezieht. Bei diesen Berechnungen zeigen sich in jedem der Intervalle (Anzahl der Messungen pro Intervall: $n=56$) Grenzüberschreitungen über 15%, ohne deutlichen Trend der Zunahme über eine längere TD-freie Zeit (8-, 15-, 11-, 18- und 18-malige Überschreitungen nach 1, 2, 4, 6 und 8 TD-freien Stunden). Die Zahl der Patienten, bei denen es zu relevanten Korrekturen des $HI_{PC} \geq 15\%$ kommt, steigt über die Zeit tendenziell an. Die Gesamtzahl der einzelnen Korrekturmaßnahmen über 15% sind 70 und machen damit auf die Gesamtzahl der 280 Messungen bezogen einen Anteil von 25% aus. Zusammenfassend und vergleichend mit Boyle et al. Ergebnissen zeigt sich, dass ebenso wie bei den 20%-Bias-Grenzüberschreitungen, bei den PC-Korrekturmaßnahmen und deren 15%-Grenzüberschreitung kein eindeutiger Zusammenhang mit der vergangenen Zeit zur letzten TPTD besteht. Zu berücksichtigen ist, dass HI-Abweichungen um 15% nur knapp über der Messgenauigkeit bei dreifacher TPTD liegen [72]. Ein wesentlicher Unterschied der vorliegenden Studie und ein möglicher Vorteil zu Boyle et al. Untersuchungen [12] sind die größere Anzahl der TD-Messungen (280 versus 60) und der Zustand der Patienten (instabil versus stabil). Darüber hinaus sollte diese von Boyle et al. aufgestellte Korrekturformel des HI_{PC} [12] als Vergleichsmaß sehr kritisch betrachtet werden, da als Messwerte der prä HI_{PC} und der post HI_{PC} dienen, welche unter kontinuierlicher (Schlag für Schlag) Veränderung stehen. Die genauere Methode ist den konstanten exakten HI_{TD} als Referenzwert zu verwenden, um daraus den relativen Bias (vgl. vorliegende Berechnungen, Seite 39, Kapitel 2.5.7) in % zu ermitteln. Überdies entdeckt eine dreimalige TPTD (empfohlene Standard-TD) erst ab 15 % eine HI-Änderung mit akzeptabler Sicherheit [72]. Demzufolge wurde in vorliegender Studie der spezifischere Wert von $\pm 20\%$ als relative Bias-Grenze festgelegt.

Gegenüberstellend zur vorliegenden Dissertation sei besonders eine retrospektive Studie aus dem Jahre 2008 von Hamzaoui et al. [47] erwähnt. Die Autoren untersuchten darin retrospektiv an 59 Patienten einer Intensivstation mit 400 TD-

Messungen die Genauigkeit des HI_{PC} zum folgenden HI_{TD} (mittels PiCCO[®]-System) ebenso in 7 definierten kalibrationsfreien Zeitintervallen (0,5 bis 6 Stunden) [47]. Da ab einer Stunde ohne Kalibrierung der „Percentage Error“ über 30% steigt [23], argumentieren die Autoren, dass eine Neukalibrierung der PC schon ab einer Stunde empfehlenswert ist. Jedoch stellen sie diese $\pm 30\%$ als absolutes Grenzmaß für die Akzeptanz im klinischen Alltag in Frage [47]. Weitere Studien sehen diese Grenze von $\pm 30\%$ ebenfalls als evaluierungsbedürftig [18, 76]. Im Gegensatz zur vorgelegten Studie zeigen sich bei Hamzaoui et al. [18, 47] eine Zunahme des Bias und des Korrelationskoeffizienten über die vergangene Zeit zur letzten TPTD. Leider sind die Angaben zur Methodik, insbesondere nach welchen Kriterien neue TPTD vorgenommen wurden, sehr ungenau beschrieben. Deshalb sei sehr kritisch erwähnt, dass die Zeitintervalle vermutlich erst retrospektiv in die Abstände 0 - 0,5 Std., 0,5 - 1 Std., 1 - 2 Std., 2 - 3 Std. 3 - 4 Std. 4 - 5 Std. unterteilt wurden. Diese retrospektive Zeiteinteilung von TD-freien Zeitabständen bis zu einer Stunde ist wenig präzise. Zudem bleibt es unklar, ob geplant, zufällig oder nach klinischem Erfordernis (z.B. Instabilität des Patienten) eine TPTD nach diesen Zeitintervallen durchgeführt wurde. Insbesondere Letzteres würde einen methodischen Bias darstellen, der erklären könnte, warum bereits nach einer TD-freien Stunde der „Percentage Error“ über 30% vorliegt [47]. Umgekehrt wäre dies eine Bestätigung unserer Schlussfolgerung, dass eine Neukalibrierung eher nach klinischen Aspekten (Kreislaufinstabilität, Änderung der Katecholamindosis etc.) als nach einem Standardintervall von 8 Stunden durchgeführt werden sollte. Außerdem gibt es in der Hamazoui et al. Studie keinen definierten TD-Messungsablauf innerhalb desselben Patienten, was folglich zu sehr unterschiedlichen Anzahlen der Messungen in den einzelnen Intervallen führt. Die Anzahl variiert von $n = 51$ zu $n = 72$ Messungen [47]. Schlussfolgernd können die Daten aus der Studie von Hamzaoui et al. und der vorgelegten Dissertation trotz ähnlicher Fragestellung aufgrund des unterschiedlichen Studiendesigns nicht exakt miteinander verglichen werden. Eine notwendige Neukalibrierung des PiCCO[®]-Geräts nach der ersten kalibrationsfreien Stunde [47], allein aufgrund der Zeit, kann jedoch nach unseren Erkenntnissen nicht bestätigt werden.

Eine im Jahre 2001 durchgeführte Studie mit verwandter Fragestellung von Gődje et al. [38] untersucht die Genauigkeit des HZV_{PC} bei hämodynamisch instabilen

Patienten in einem TD-freien Zeitraum von 8 - 44 Stunden. Diese Studie ist eine der wenigen Untersuchungen auf Exaktheit des HZV_{PC} mit einer solchen langen kalibrationsfreien Dauer. Leider wird weder ein genaues Messintervallschema erwähnt, noch weshalb die Patienten bis zu 44 Stunden ohne zwischenzeitliche TPTD überwacht wurden. Der initial hämodynamisch instabile Zustand der Patienten und damit das Einschlusskriterium in die Studie wird durch HZV-Abweichungen von $\pm 20\%$ innerhalb von drei Stunden definiert [38]. Dies entspricht auch unserer Definition. Es wurden 24 postoperativ kardiochirurgische Patienten im normalen klinischen Alltag untersucht und insgesamt 517 HZV-Messungen ausgewertet. Dabei wird laut Autoren zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter HZV-Unterschied zwischen PC und TD gefunden (Mittelwert Bias $(\text{HZV}_{\text{TD}} - \text{HZV}_{\text{PC}}) = -0,2 \text{ l/min}$). Daneben ergibt die Korrelationsanalyse HZV_{PC} versus HZV_{TD} : $r^2 = 0,78$, $r = +0,88$, $p < 0,001$ bei $n = 517$ [38]. Die Daten von Gődje et al. entsprechen damit sehr gut unseren Ergebnissen (Mittelwert Bias $-0,06 \text{ l/min/m}^2$), dass die kalibrationsfreie Zeit keinen primären Einfluss auf die HI_{PC} -Zuverlässigkeit hat. Im Gegensatz dazu ist der Vorteil unserer Studie, das prospektive Studiendesign mit genauem Messungsschema und die Einhaltung der vom Hersteller empfohlenen maximalen 8 Stunden kalibrationsfreien Zeit [81], zu nennen. Diese nach 8 Stunden vorgegebene Neukalibrierung wird von Gődje et al weiterhin empfohlen, obwohl kein Zeiteinfluss festgestellt wurde [38].

Eine weitere Veröffentlichung von Gődje et al. mit denselben Patienten und ähnlichem Studiendesign, jedoch anderer Fragestellung, zeigt eine deutliche Abweichung des HZV_{PC} des früheren (alten) $\text{PiCCO}^{\text{®}}$ -Algorithmus zum HZV_{TD} über die Zeit. Doch mit dem neuen verbesserten Algorithmus des $\text{PiCCO}^{\text{®}}$ -Systems, der die Compliance der Aorta mit einrechnet, kann eine deutliche Verbesserung und kein wesentlicher Unterschied zum HZV_{TD} gezeigt werden [40]. Dieser verbesserte neue Algorithmus ist Grundlage der in unserer Studie verwendeten Software.

Eine aktuelle prospektive Studie von Gruenewald et al. [43] aus dem Jahre 2011 mit 73 Patienten einer nicht kardiochirurgischen Intensivstation, untersuchte die Genauigkeit des HI_{PC} zum HI_{TD} in Bezug auf die Noradrenalin- (NA) Therapie und die vergangene Zeit zur letzten Kalibrierung. Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass nicht die kalibrationsfreie Zeit (bis zu jedoch nicht standardisierte 24 Stundenintervalle) der wichtigste Faktor für die HI_{PC} -Exaktheit ist, sondern vor

allem die NA-Therapie zwischen den TPTD entscheidend ist [43]. Einerseits bestätigt diese These des geringen Zeiteinfluss, die hier in der vorliegenden Arbeit präsentierten Ergebnisse, andererseits ist die Erfassung medikamentöser Änderungen zur Indikationsstellung einer TPTD eine wichtige Anregung. Dieser Ansatz sollte bei zukünftigen Auswertungen berücksichtigt und validiert werden. Exakte Änderungen der kreislaufaktiven Medikation wurden jedoch in unserem Protokoll und auch im Hinblick auf die Entwicklung eines Kalibrationsindex bewusst nicht berücksichtigt. Gründe dafür sind zum einen unsere Annahme, dass Änderungen der kreislaufaktiven Medikation und Ursachen für diese Änderungen durch das umfassende Monitoring von Vorlast (GEDI), Nachlast (MAP, SVRI_{PC}), HF und Kontraktilität (HI_{PC}, dP_{max}) größtenteils online bzw. über die PC erfasst werden sollten. Zum anderen ist ein wesentlicher Grund die Eingliederung unserer Studie in den klinischen Alltag, in dem therapeutische Maßnahmen mit Katecholaminen andauernd der Patientensituation angepasst werden müssen. Gruenewald et. al. [43] entdeckten insbesondere, dass nur in der Patientengruppe mit hohen NA-Therapiedosen $\geq 0,1$ ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) eine Austauschbarkeit des HI_{PC} und des HI_{TD} bei einem „Percentage Error“ von $< \pm 30\%$ (28%) möglich ist. In den Patientengruppen ohne oder mit wenig ($< 0,1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) NA-Therapiedosen, zeigen die „Limits of agreement“ [9] und der „Percentage Error“ zu hohe Ungenauigkeiten im Bias. Mehrfachmessungen einzelner Patienten waren möglich. Die Autoren begründen ihre Ergebnisse mit der Steifigkeit des arteriellen Gefäßsystems, die bei höheren NA-Dosen zunimmt. Auf diese Weise nimmt die Variabilität der arteriellen Compliance ab und hemmt somit auch die Abweichung der Compliance zum Zeitpunkt der Kalibrierung, was laut Autoren die bessere HI-Übereinstimmung erklärt. Demzufolge sind beide Herzindizes ohne oder bei geringer NA-Therapie nicht austauschbar und die Zuverlässigkeit des HI_{PC} nur unter bestimmten klinischen Umständen möglich [43]. Allerdings würde die Anwendbarkeit der PC in diesem Falle auf nur wenige Patienten zutreffen. Im Gegensatz dazu postulieren Monnet et al., dass der HI_{PC} auch bei NA-Gabe verlässlich ist [70].

Insgesamt verfestigt sich mit unserer Studie die Datenlage, dass ausschlaggebend für HI_{PC}-Ungenauigkeiten nicht primär die TD-freie Zeit ist, sondern vielmehr hämodynamische Änderungen und damit gekoppelte Instabilitäten oder auch Kreislaufverbesserungen des Patienten Ursachen dafür

sind. Mit Blick auf die aktuelle Forschungslage beeinflusst darüber hinaus vermutlich auch die Katecholamintherapie die PC. Es sei nochmals erwähnt, dass sich naturgemäß über eine längere Zeit die Chancen für Kreislaufveränderungen bei Patienten in jede Richtung erhöhen und demzufolge die PC beeinflussen können.

4.2 Einflussfaktor: Änderungen von hämodynamischen PC-Parametern gegenüber den alten TD-Werten

Mit der gegenwärtigen Studie wird gezeigt, dass die kalibrationsfreie Zeit keine statistisch signifikante Einflussgröße auf die HI_{PC} -Genauigkeit ist. Unsere Hypothese ist deshalb: Abweichungen zwischen HI_{PC} und folgenden HI_{TDneu} sind an bestimmte hämodynamische Änderungen des Patienten gekoppelt und können damit vorhergesagt werden.

Es gibt bereits einige Studien, die die HI_{PC} -Verlässlichkeit in bestimmten Szenarien anzweifeln, wie z.B. bei akuten starken Blutungen und NA-Gabe [3], bei Änderungen im SVR [90, 110], bei hohem intra-abdominalen Druck (im Tierversuch) [44] oder in postoperativen instabilen Phasen nach kardiochirurgischen Eingriffen [11, 99]. In der vorliegenden Arbeit wurde daher untersucht, welche hämodynamischen Parameter und deren Änderungen die Genauigkeit des HI_{PC} beeinflussen und welche Prädiktoren es gibt, die einen klinisch relevanten Bias ($HI_{TDneu} - HI_{PC}$) vorhersagen können. Zunächst wurden Korrelationsanalysen zwischen dem absoluten Bias und den absoluten Differenzen zwischen neuen TD-Werten und alten TD-Werten durchgeführt. Als statistisch signifikante Zusammenhänge bestätigen sich besonders HI_{TD} -Änderungen ($HI_{TDneu} - HI_{TDalt}$; $r = +0,409$, $p < 0,05$) sowie $SVRI_{TD}$ -Änderungen ($SVRI_{TDneu} - SVRI_{TDalt}$; $r = -0,466$; $p < 0,01$). Letzteres ist plausibel, da zu berücksichtigen ist, dass der HI_{TD} und der $SVRI_{TD}$ indirekt proportional zueinander sind ($SVRI_{TD} = (MAP - ZVD) / HI_{TD} \times 80$). Damit ist eine Korrelation von $SVRI_{TD}$ -Änderungen zu HI_{TD} -Änderungen schlüssig. Keinen statistischen Zusammenhang zeigt der Bias zu Änderungen im ELWI oder GEDI.

Da der SVR zur Bestimmung des systolischen Anteils der Blutdruckkurve in den PiCCO®-Algorithmus (siehe Seite 26, Abbildung 5) mit eingeht, ist es ziemlich

bedeutsam zu untersuchen, welche Einwirkung der SVR auf den HI_{PC} hat. Dieser Zusammenhang ist jedoch nach aktueller Forschungslage weiterhin sehr unklar.

Rodig et al. zeigen, dass eine circa 20%-Änderung im SVR keinen Einfluss auf die HI_{PC} -Genauigkeit hat. Jedoch scheinen größere SVR-Abweichungen $> 50\%$ sehr wohl Auswirkungen haben zu können und machen somit eine Neukalibrierung der PC notwendig [90]. Leider bleibt unklar ob die Autoren sich auf den gemessenen SVR_{TD} oder kontinuierlichen SVR_{PC} beziehen.

In einer 2008 veröffentlichten Studie, in der die Einwirkung der Vasodilatation, induziert durch Prostaglandingabe, untersucht wurde [110], stellt sich heraus, dass bei verringertem Gefäßwiderstand der HI_{PC} den eigentlichen HI_{TD} -Wert bis zu 40% unterschätzt. Hamzaoui et al. [47] widersprechen mit ihrer Studie jedoch dieser Annahme und zeigen eine Übereinstimmung des HI_{PC} und des HI_{TD} auch bei Abweichungen des SVR größer und kleiner 15% (SVR $> 15\%$: 129 Fälle, SVR $< 15\%$: 271 Fälle). Eine weitere Studie zwei Jahre später (2010) derselben Forschungsgruppe bestätigt nochmals diese Annahme [70].

Ebenso berichten Gødje et al., dass weder die TD-freie Zeit, der SVR (Schwankungen bis zu $1290 \text{ dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}$) noch der Blutdruck oder die HF die Genauigkeit der PC beeinflussen [38]. Daher bleibt der genaue Einfluss des SVR auf die Exaktheit des HI_{PC} noch weiter evaluierungsbedürftig.

Auch in der vorliegenden Arbeit wurde der SVR-Einfluss untersucht. Die Ergebnisse ergeben einen statistisch signifikanten Zusammenhang des Bias mit dem $SVRI_{TD}$ ($r = -0,466$; $p < 0,01$). Damit führt eine Zunahme des $SVRI_{TD}$ eher zu einer Überschätzung des HI_{TD} durch den HI_{PC} und umgekehrt bewirkt eine $SVRI_{TD}$ -Abnahme tendenziell eine Unterschätzung der wahren HI_{TD} -Werte durch die PC. Allerdings ist zu erwähnen, dass der $SVRI_{TD}$ eine errechnete Größe (siehe oben) und damit indirekt proportional zum HI ist. Diese Proportionalität erklärt vermutlich den Zusammenhang zwischen $SVRI_{TD}$ und dem Bias.

Zum festgestellten Zusammenhang des Bias mit HI_{TD} -Änderungen, konnten keine vergleichenden Studien gefunden werden.

Ein wichtiges Ziel gegenwärtiger Studie ist es zu analysieren, ob allein PC-Parameter als Prädiktoren für einen klinisch relevanten Bias dienen können und wie hoch deren Vorhersagekraft ist. Dazu wurde der Bias mit verschiedenen Änderungen von PC-Parameter gegenüber alter TD-Werte korreliert. Diese

univariablen Analysen wurden für absolute und relative (prozentuale) Werte erstellt. Dabei ergibt sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Bias und der Differenz ($HI_{PC} - HI_{TDalt}$) (absolut: $r = -0,504$, $p < 0,01$ und relativ: $r = -0,524$, $p < 0,01$). Dieser Zusammenhang wird auch in den linearen Regressionsmodellen und in multivariablen Analysen bestätigt. Aus diesem Ergebnis lässt sich zusammengefasst ableiten, dass starke Veränderungen des HI_{PC} zum vorherigen HI_{TDalt} eher zu Fehlern und Ungenauigkeiten in der HI -Messung mittels PC führen. Entscheidend ist dabei die Höhe der HI_{PC} -Änderung zum alten HI_{TD} und nicht, ob sich der HI insgesamt verbessert oder verschlechtert (Normbereich des HI zwischen 2,5 und 5 l/min/m²) hat. Dies unterstreicht den Einfluss hämodynamischer Instabilitäten bzw. Kreislaufveränderungen (auch Verbesserungen) eines Patienten auf den Bias.

Der zunächst als paradox empfundene Zusammenhang zwischen der Differenz ($HI_{PC} - HI_{TDalt}$) versus Bias (absolut: $r = -0,504$, $p < 0,01$) und der Differenz ($HI_{TDneu} - HI_{TDalt}$) versus Bias ($r = +0,409$, $p < 0,05$) steht trotz der Korrelation zwischen HI_{PC} und direkt folgenden HI_{TDneu} ($r = +0,907$, $p < 0,001$) klinisch nicht im Widerspruch zueinander. Beispielsweise schließt ein HI_{PC} -Anstieg gegenüber dem alten HI_{TD} -Wert und damit eine tendenzielle Überschätzung der wahren HI -Werte durch die PC eine gleichzeitige HI_{TDneu} -Erniedrigung gegenüber dem HI_{TDalt} generell nicht aus, sondern ist eher die Regel. Ebenso wird bei tatsächlichem Anstieg des HI_{TD} gegenüber dem alten HI_{TD} das Risiko einer Überschätzung des HI_{TDneu} durch den HI_{PC} niedriger, was das negative Vorzeichen des Korrelationskoeffizienten erklärt.

Da sich die Signifikanz-Werte in den univariablen Analysen auf die tatsächliche Anzahl der unabhängigen Beobachtungseinheiten (28 Patienten) beziehen und nach konservativer Datenanalyse, streng aus den tabellarischen Signifikanz-Skalen nach Lothar Sachs „Angewandte Statistik“ [92] entnommen wurden, wird die Korrelation Bias versus PP -Änderungen nicht als eindeutig statistisch signifikant im Sinne des 5% Signifikanzniveau angesehen ($PP_{neu} - PP_{alt}$ versus Bias, absolut und relativ: $r = -0,344$, $p < 0,10$). Betrachtet man jedoch den Zusammenhang der PP -Änderungen versus Bias unter Berücksichtigung aller 280 Messwerte, so erhält man ein Signifikanzniveau von $p < 0,001$. Außerdem zeigt sich in den gemischten linearen Regressionsmodellen, welche multiple Patientmessungen berücksichtigten, eine statistische Signifikanz bei Bias versus PP -

Änderungen. Daraus lässt sich schließen, dass PP-Schwankungen vermutlich einen wichtigen Einfluss auf die HI_{PC} -Genauigkeit haben. Allerdings muss diese Hypothese in einem Datensatz mit größerer Patientenzahl bestätigt werden. Andererseits korrelieren die Differenzen ($PP_{neu} - PP_{alt}$) und ($HI_{PC} - HI_{TDalt}$) statistisch signifikant miteinander (absolut: $r = 0,403$; $p < 0,05$ und relativ: $r = 0,429$; $p < 0,05$). Dies bestätigt wiederholt, dass der PP ein wesentlicher Teil des HI_{PC} -Algorithmus ist und über PP-Änderungen höchstwahrscheinlich Aussagen über HI_{PC} -Abweichung gemacht werden können. Der Einfluss von PP-Änderungen auf die Höhe des Bias ist gerade deshalb interessant, da in aktuellen Studien Änderungen des PP als Prädiktor für flüssigkeitsinduzierte HI-Änderungen beschrieben werden [71].

Ein Zusammenhang des Bias mit SVRI-Änderungen ist bei Verwendung von $SVRI_{TD}$ -Werten deutlich zu erkennen ($r = -0,466$; $p < 0,01$), kann aber durch Änderungen im $SVRI_{PC}$ nicht festgestellt werden ($r = +0,076$; $p > 0,10$). Demzufolge lassen sich über Änderungen des $SVRI_{PC}$ zum $SVRI_{TDalt}$, welche einen vermeintlichen Zusammenhang mit dem HI_{PC} haben, keine Aussagen über den Bias treffen. Da der $SVRI_{PC}$ kontinuierlich aus der Formel $((MAP - ZVD) / HI_{PC} \times 80)$ berechnet wird, und damit indirekt proportional zum HI_{PC} ist, lässt sich annehmen, dass der MAP die validen Aussagen des HI_{PC} für eine Bias-Vorhersage überlagert. Zudem wird der $SVRI_{PC}$ unter Verwendung des alten ZVD bestimmt, was ein weiterer Confounder ist. Damit lassen der $SVRI_{PC}$ und dessen Änderung keine Rückschlüsse auf Abweichungen zwischen HI_{PC} und folgendem HI_{TD} zu. Daneben zeigt sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang des Bias zu den restlichen PC-Parametern wie Kontraktilität (dPmax) oder aortalen Compliance (SVI/PP).

Um die Vorhersagekraft der einzelnen Parameter zu beurteilen, wurden ROC-Kurven Analysen mit klinisch relevanten Bias-Grenzen von $\pm 20\%$ und $\pm 0,5 \text{ l/min/m}^2$ gebildet. Als bester Prädiktor mit der größten Vorhersage-Qualität stellt sich dabei die Differenz ($HI_{PC} - HI_{TDalt}$) heraus. Die Differenz ($HI_{PC} - HI_{TDalt}$) besitzt die größten Flächen unter den Kurven (AUC) sowohl für den relativen Bias von $\geq +20\%$ (AUC = 0,912) und $\leq -20\%$ (AUC = 0,774) als auch für den absoluten Bias von $\geq +0,5 \text{ l/min/m}^2$ (AUC = 0,784) und $\leq -0,5 \text{ l/min/m}^2$ (AUC = 0,778) mit statistischer Signifikanz. Mit diesem Prädiktor lassen sich klinisch relevante Bias-

Überschreitungen ($\pm 20\%$ und $\pm 0,5$ l/min/m²) mit einer Sensitivität von 67,6% bis 100% und einer Spezifität von 72,3% bis 81,6% vorhersagen. Änderungen im Pulsdruck ($PP_{\text{neu}} - PP_{\text{alt}}$) zeigen sich in den ROC-Analysen beim absoluten Bias von $\geq +0,5$ l/min/m² (AUC = 0,709) und $\leq -0,5$ l/min/m² (AUC = 0,736) als signifikante Vorhersageparameter. Die Bias-Überschreitung der klinisch relevanten Bias-Grenze von $\pm 0,5$ l/min/m² kann mit PP-Änderungen, mit einer Sensitivität zwischen 53,3% bis 73,5% und einer Spezifität zwischen 63,8% bis 83,3% vorhergesagt werden (vgl. Seite 81, Tabelle 21).

In den multivariablen Analysen wurden alle Parameter eingeschlossen, die auch in univariablen Analysen getestet wurden. Im schrittweisen Variablenausschluss, entfiel zuallererst die TD-freie Zeit an sich und ist damit per se kein primärer Einflussfaktor auf HI_{PC} -Ungenauigkeiten. Im weiteren Vorgehen bestätigte sich die absolute und relative Differenz ($HI_{\text{PC}} - HI_{\text{TDalt}}$) (absolut: partial $R^2 = 0,392$ und relativ: partial $R^2 = 0,392$; $p < 0,001$) als bester und einziger Prädiktor mit der höchsten Erklärungsgüte für einen absoluten sowie relativen Bias. Mit der Regressionsgleichung:

$$y = \text{Bias} = - 1,014 - 0,372x + 0,145x^2 - 1,260x^3$$

kann mit dem Prädiktor, der relativen Differenz ($HI_{\text{PC}} - HI_{\text{TDalt}}$) (entspricht dem x in der Gleichung) der erwartete relative Bias (y) am besten vorhergesagt werden. Die damit erreichbare gute Bias-Vorhersage bestätigt sich anschaulich durch die akzeptable Annäherung der relativen Messwerte an die resultierende kubische Anpassungsfunktion in den individuellen Streudiagrammen der 28 Patienten (vgl. Seite 87 und 88, Abbildung 29 und 30).

Zur Vorhersagegüte des HI_{PC} und des PP gibt es zwei sehr aktuelle Studien aus den Jahren 2010 und 2011 der französischen Forschungsgruppe von Monnet und Teboul: In zwei Gruppen von jeweils 40 septischen Patienten mit Kreislaufversagen untersuchten Monnet et al. [70], inwiefern der HI_{PC} die Änderungen des HI_{TD} , die in der ersten Gruppe durch Flüssigkeitsgabe und in der zweiten durch NA-Gabe induziert waren, erkennt und vorhersagt. Dabei zeigt sich in ROC-Analysen, dass der HI_{PC} sowohl bei Volumen als auch bei NA-induzierten HI-Änderungen $\geq 15\%$ unabhängig vom SVR eine gute Vorhersagekraft besitzt.

Sensitivität, Spezifität, AUC, Korrelationskoeffizient und Signifikanz sind bei Volumen induzierter HI-Änderung 74%, 95%, 0,878, $r = 0,78$, $p < 0,05$ und bei NA induzierter 93%, 88%, 0,924, $r = 0,78$, $p < 0,05$. Damit werden durch den HI_{PC} sehr genau Änderungen im zukünftigen HI_{TD} erfasst, die durch therapeutische Interventionen wie Flüssigkeits- oder NA-Substitution erreicht werden [70]. Allerdings bezieht sich diese Studie nur auf die HI_{PC} -Kurzzeitgenauigkeit (circa 30 min vor und nach der therapeutischen Intervention). Die Studie von Monnet et al. [70] unterscheidet sich im wesentlichen von der vorliegenden Arbeit wie folgt:

In unserer Studie wurde die Abweichung des HI_{PC} zum HI_{TD} -Wert im klinischen Alltag mit allen abhängigen Kreislaufschwankungen und mit notwendigen therapeutischen Interventionen der Patienten in definierten Zeitabständen untersucht und nicht gezielt die Steigerung des HI vor und nach Flüssigkeits- oder Katecholamintherapie gemessen. Vorliegende Studie spiegelt somit den wahren Ist-Zustand der Kreislaufsituation von gewöhnlichen internistischen Intensivpatienten wider. Darüber hinaus wurden die HI_{PC} -Langzeitgenauigkeit und insbesondere die Änderungen des HI_{PC} gegenüber dem $HI_{TD,alt}$ zur Bias-Vorhersage untersucht. Monnet et al. [70] hingegen beobachteten methodisch, ob HI_{PC} -Änderungen zur Vorhersage von HI_{TD} -Steigerungen über 15% dienen können. Allerdings beweisen grundsätzlich beide Studienergebnisse, dass mit dem HI_{PC} , der nur aus der PC ermittelt wird, Aussagen und Vorhersagen über den HI_{TD} und dessen Änderungen getroffen werden können.

Diese Annahme belegt auch eine weitere Studie von Monnet et al. [71], die den Einfluss des PP auf HI_{TD} -Änderungen $\geq 15\%$ untersuchte. Dazu wurde an Patienten mit akutem Kreislaufversagen vor und nach therapeutischer Interventionen (Patienten nach Volumengabe $n = 228$ und NA-Gabe $n = 145$) HI-Steigerungen $\geq 15\%$ gemessen. In ROC-Analysen zeigen flüssigkeitsinduzierte PP-Änderungen $\geq 17\%$ eine gute Fähigkeit, HI-Steigerungen $\geq 15\%$ zu entdecken (Sensitivität 65%, Spezifität 85%, $AUC = 0,784$). Zudem korrelieren die durch Volumengabe induzierten HI- und PP-Änderungen statistisch signifikant ($r = 0,56$, $p < 0,001$). NA induzierte HI-Änderungen konnten vom PP nicht entdeckt werden. Monnet et al. zeigen damit, dass nur der PP und der systolische arterielle Druck Vorhersagen über das Ansprechen der Therapie eines Patienten auf Flüssigkeit, nicht jedoch auf NA, treffen können [71].

Zusammenfassend lässt sich sagen: Obwohl einige Studien für eine akzeptable Genauigkeit des HI_{PC} auch bei Kreislaufinstabilitäten sprechen [40, 47, 70], zeigen unsere Ergebnisse, dass primär hämodynamische Änderungen, insbesondere des HI selbst, die Ursache für HI_{PC} -Ungenauigkeiten sind. Dies erklärt die heterogene Datenlage mit Studien, die die Verlässlichkeit des HI_{PC} bei kritisch instabilen Patienten nicht bewiesen haben [3, 11, 45, 99]. Die vergangene Zeit zur letzten TPTD ist nach vorliegenden Erkenntnissen primär kein unabhängiger Einflussfaktor auf die Genauigkeit des HI_{PC} , obwohl einzelne von mehreren univariablen Analysen einen Trend zu Ungenauigkeiten, jedoch ohne statistische Signifikanz, aufweisen. Die größte Vorhersage-Qualität für HI_{PC} -Ungenauigkeiten hat besonders die Differenz ($HI_{PC} - HI_{TDalt}$) und mit Abstrichen PP-Änderungen. Mithilfe der ermittelten Regressionsgleichung (siehe oben) und dem Prädiktor, der relativen Differenz ($HI_{PC} - HI_{TDalt}$), kann eine gute Vorhersage über den relativen Bias getroffen werden. Diese Erkenntnisse sollten noch in weiteren klinischen Studien evaluiert werden. Zukünftige Fragestellungen könnten daneben noch den Einfluss von vasoaktiven Substanzen (z.B. Noradrenalin, Vasopressin, Terlipressin, Dobutamin, Vasodilatoren etc.) sowie die HI_{PC} -Langzeitgenauigkeit jenseits von 8 Stunden beinhalten.

4.3 Ausblick und Limitationen

Von Beginn an hatten die Untersuchungen dieser klinischen Studie das Ziel der verbesserten praktischen Anwendbarkeit des PiCCO[®]-Systems im klinischen Alltag. Laut Hersteller sollte bei stabiler Kreislaufsituation nach mindestens 8 Stunden eine Kalibrierung mittels TPTD durchgeführt werden [81]. Dies erscheint zunächst in einem drei Schichten Arbeitsalltag einer Intensivstation sinnvoll, ist jedoch nach unseren Analysen nicht zweckmäßig, da andere Parameter größeren Einfluss auf die PC haben als allein die Zeit. Zudem lässt sich in der Literatur für diese 8 Stundengrenze keine aussagekräftige Validationsstudie finden.

Bei zunehmend breiterer Anwendung der PiCCO[®]-Systems auf Intensivstationen ist natürlich eine zweckmäßige Kalibrierungsfrequenz ökonomischer und vor allem zum Wohle des Patienten (sinnvolle Therapiekontrollen, Überwachungssicherheit, Risiko der Volumenüberladung, etc.). Aus diesem Grunde sollte der Weg eher weg von starren Vorgaben (wie Zeitaspekte) führen. Es sollten stattdessen

Kriterien und Algorithmen entwickelt werden, die bei gleicher oder geringerer Anzahl von TD-Messungen eine höhere Ausbeute an Therapie-relevanten hämodynamischen Änderungen erbringt. Für den intensivmedizinisch arbeitenden Arzt wäre dies deshalb in Zukunft ein sogenannter „Decision support“, ein integriertes Alarmsystem im PiCCO®-Gerät, welches allein durch die PC erfassbare hämodynamische Änderungen anzeigen würde. Dieses Alarmsystem würde somit signalisieren, ob es durch sattgefundene hämodynamische Ereignisse (z.B.: Vasokonstriktion bei Katecholamingabe, Kontraktilitätsänderung bei Schockformen, HI-Änderung bei Volumengabe oder -verlust, etc.) zu möglichen HI_{PC} -Ungenauigkeiten gekommen ist und ob eine Neukalibrierung mittels TPTD deshalb notwendig wäre.

Wie mit der vorliegenden Studie gezeigt wird, können diese „Ereignisse über die Zeit“ am besten durch den Parameter die relative Differenz ($HI_{PC} - HI_{TDalt}$) erfasst werden. Dieser Prädiktor, eingesetzt in die aus der multivariablen Analyse ermittelte Regressionsgleichung zur Vorhersage des relativen Bias (siehe oben), könnte in Zukunft als Grundlage eines Kalibrationsindex mit integriertem Alarm dienen. Dies wäre ein Kalibrationsindex der allein durch PC-Parameter und den vorangegangenen (alten) TD-Werten mit hoher Sensitivität und hoher Spezifität Vorhersagen über HI_{PC} -Abweichungen gegenüber dem aktuellen HI_{TD} -Wert treffen kann. Selbstverständlich müsste dieser Alarm einen hohen positiv prädiktiven Wert haben, das heißt die Trefferquote für einen klinisch relevanten Bias muss hoch sein und die Anzahl falscher Alarme (falsch positiver Ergebnisse) relativ niedrig. Dies hat einen praktikablen Sinn, da zum einen bei richtig positiven Ergebnissen gegebenenfalls notwendige Therapieänderungen vorgenommen werden müssen und zum anderen bei einer zu hohen Anzahl von falschen Alarmen der ärztliche Arbeitsablauf überflüssig gestört würde. Es sei jedoch darauf hingewiesen, dass diese These und der bisherige Prädiktor, die Differenz ($HI_{PC} - HI_{TDalt}$), mit entsprechender Regressionsgleichung zur Bias-Vorhersage noch durch Validationsstudien mit größerer Patientenzahl in unterschiedlichen Fachgebieten überprüft werden sollte, bevor daraus ein wertvoller alltagstauglicher Kalibrationsindex entwickelt werden kann.

Einige Limitationen der vorgelegten Dissertation sind nennenswert:

Ein relevantes Problem bei der statistischen Analyse vorliegender TD-Daten ergab sich aus der Vielzahl von Mehrfachmessungen einzelner Patienten. So stellten diese multiplen Messungen sogenannte „geclusterte“ Daten dar, für welche die elementare Unabhängigkeitsannahme, die von den konventionellen inferenzstatistischen Verfahren wie der Korrelations- und Regressionsanalyse vorausgesetzt wird, verletzt ist. Eine einfache Möglichkeit um mit dieser Problematik umzugehen, wäre gewesen, die individuellen Datensätze auf einen Wert (z.B. Anfangswert, Mittelwert oder nur eine Messreihe pro Patient) zu reduzieren. Dieses Vorgehen hätte jedoch einen substantiellen Informationsverlust zur Folge gehabt. Stattdessen wurde auf fortgeschrittene statistische Modellierungsansätze zurückgegriffen, welche die Korrelationsstruktur multipler Messungen innerhalb der Patienten berücksichtigten. So wurden für die Berechnung von Regressionsgleichungen im Zuge der multivariablen Zusammenhangsuntersuchungen lineare gemischte Modelle verwendet, welche den Gegenstand multipler individueller Messungen, adäquat berücksichtigen und damit valide Aussagen liefern. Hingegen wurden im Zuge explorativer Korrelationsanalysen mittels des Spearman-Korrelationskoeffizienten, in welche alle Einzelmessungen eingingen, konservative, lediglich auf der tatsächlichen Anzahl unabhängiger Erhebungseinheiten (28 Patienten) beruhende Signifikanzwerte verwendet [92]. Infolge dessen wird beispielsweise der Zusammenhang zwischen PP-Änderungen und Bias nicht als statistisch signifikant gewertet. Mit diesem konservativen Vorgehen schränkt man einerseits die eigenen Ergebnisse ein, erhält aber andererseits trotz der Kritik von Mehrfachmessungen eines Patienten sehr korrekte, statistisch signifikante Aussagen.

Des Weiteren wurde der Einsatz von Katecholaminen (zeitgleich bei 43,3% der TD-Messungen) und deren Einflussnahme auf die PC nicht separat analysiert. Aktuell wird die Wirkung von Noradrenalin auf die PC-Genauigkeit sehr kontrovers diskutiert. Monnet et al. [70] sprechen dem HI_{PC} Exaktheit bei NA-Gabe zu, dagegen zeigen Gruenewald et al. in ihrer Studie eine Beeinflussung der PC durch NA [43]. In Folge dieser heterogenen Datenlage bleibt unklar, inwiefern vorliegende Daten durch Katecholamintherapie während einiger Kalibrierungen beeinflusst wurden. Selbst wenn dieser NA-Einfluss mit hoher Wahrscheinlichkeit durch Änderungen von PC-Parametern (RR, MAP und HI_{PC}) relativiert wird, wäre

infolge der aktuellen Forschungslage eine neue Studie mit identischem Aufbau unter Berücksichtigung der Katecholamintherapie zum endgültigen Beweis sinnvoll.

Darüber hinaus wäre es interessant und von Vorteil, eine Studie zu entwickeln, die über die 8 Stundenmarke die HI_{PC} -Langzeitgenauigkeit prospektiv untersucht. Kalibrationsfreie Zeitintervalle von 12 oder 24 Stunden wären zu erreichen, wenn zur Überwachungssicherheit des Patienten beispielsweise ein nicht kalibrationsnötiger Vilgileo[®]-Monitor (vgl. Seite 18, Kapitel 1.5.1) mit angeschlossen wird. Dabei besteht jedoch das Problem, dass der Vilgileo[®]-Monitor Studien zufolge HI-Änderungen nicht adäquat erfasst [70]. Eine weitere Möglichkeit wäre deshalb zusätzlich einen modifizierten PiCCO[®]-Monitor zu benutzen, der nach der TPTD keine Neukalibrierung der PC vornimmt, sondern stattdessen die kontinuierliche PC-Überwachung mit dem ersten Kalibrierungswert fortführt. Damit ließe sich der HI_{PC} über die 8 Stundenmarke hinweg mit dem HI_{TD} vergleichen.

Zuletzt sei noch erwähnt, dass als HI_{PC} -Referenzmethode in unserer Studie die TPTD mittels PiCCO[®], anstatt des bis heute trotz kontroverser Datenlage zur Genauigkeit, Komplikationsrate und Outcome der Patienten noch immer geltenden Goldstandards, die PATD (PAK) [60], benutzt wurde. Obwohl ausreichend Studien die Austauschbarkeit beider Methoden belegen [27, 96, 97], wird dieser Punkt immer wieder von Befürwortern des PAK angebracht.

Zusammenfassend lässt sich sagen: Der wissenschaftliche Diskurs über die Exaktheit der PC bei der HI-Messung und eine sinnvolle Modifizierung des PiCCO[®]-Monitors mit Alarmsystem in Hinblick auf nötige Kalibrierungen wird weiter andauern. Es werden zukünftig noch weitere multizentrische Studien mit heterogenen Patientenkollektiven notwendig sein, um das erstrebenswerte Ziel eines Kalibrationsindex, dessen klinische Alltagstauglichkeit und Optimierung, zu erreichen.

5 Zusammenfassung

Das hämodynamische Monitoring zur Überwachung schwerkranker Patienten nimmt einen sehr hohen Stellenwert in der Intensivmedizin ein. Einer der Schlüsselparameter ist der Herzindex (HI), mithilfe dessen sich Rückschlüsse auf die Kreislaufsituation (z.B. Schockform) des Patienten ziehen und notwendige Therapiemaßnahmen rechtzeitig einleiten lassen. In Deutschland ist der PiCCO[®]-Monitor (Pulsion Medical Systems, München) ein weit verbreitetes Herz-Kreislaufüberwachungssystem. Die PiCCO[®]-Technologie misst zum einen über die transpulmonale Thermodilutions- (TPTD) Methode und zum anderen schätzt sie anschließend, aus dem durch die Thermodilution (TD) gewonnenen Kalibrierungswert, mittels Pulsconturanalyse (PC) den HI und weitere hämodynamische Parameter kontinuierlich („Schlag für Schlag“) ab. Damit ergeben sich einerseits die konstante, exakte Momentaufnahme, der Thermodilutions-Herzindex (HI_{TD}), und andererseits die kontinuierliche Echtzeitaufnahme, der Pulscontur-Herzindex (HI_{PC}). Die Exaktheit des HI_{PC} gegenüber dem HI_{TD} wurde wiederholt, allerdings meist nur über eine kurze Zeitdauer, in Studien getestet. Es ist dagegen wenig über die Langzeitgenauigkeit des HI_{PC} bekannt. Unter der Annahme einer gewissen Zeitabhängigkeit der Genauigkeit empfiehlt der Hersteller bei stabilen Patienten mindestens alle acht Stunden eine Neukalibrierung der PC.

Um exakte und systematische Daten zur Abhängigkeit der HI_{PC}-Genauigkeit von der kalibrationsfreien Zeit und anderen Faktoren zu erhalten, wurde diese vorliegende prospektive Studie auf zwei internistischen Intensivstationen des Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München durchgeführt. An 28 Patienten, die mittels des PiCCO[®]-Systems überwacht wurden, wurde die Genauigkeit des HI_{PC} gegenüber dem direkt folgenden neukalibrierten HI_{TD} über längere Zeiträume im klinischen Alltag getestet. Hierzu wurden exakt definierte kalibrationsfreie Zeitintervalle von 1, 2, 4, 6 und 8 Stunden festgelegt und damit insbesondere der Frage nachgegangen, ob die vergangene Zeit zur letzten TPTD die Genauigkeit des HI_{PC} beeinflusst oder nicht. Darüber hinaus war es ein wesentliches Ziel dieser Studie, bestimmte hämodynamische Prädiktoren zu ermitteln, die vorhersagen, dass eine klinisch relevante Abweichung (Bias) des HI_{PC}- zum HI_{TD}-Wert erfolgt ist. Mit dieser Studie wurde damit erstmals die HI_{PC}-Langzeitgenauigkeit in definierten Zeitintervallen an unterschiedlichen internistischen Patienten prospektiv untersucht. Die Auswertungen der 56

Messreihen mit den jeweils fünf randomisierten, definierten TD-Messpunkten ergeben folgende Resultate:

An allen 280 TD-Messpunkten zeigt sich erwartungsgemäß eine starke, statistisch signifikante Korrelation zwischen dem direkt vor der TD aufgezeichneten HI_{PC} und dem unmittelbar folgenden neukalibrierten HI_{TD} . Zudem zeigen verschiedene statistische Analysen keinen direkten Einfluss der kalibrationsfreien Zeit auf die Genauigkeit des HI_{PC} . Die nicht signifikante numerische Zunahme des „Percentage Error“ und die Anzahl klinisch relevanter Abweichungen des HI_{PC} zum HI_{TD} über 20% nach der 6ten und 8ten kalibrationsfreien Stunde, lassen sich am ehesten durch hämodynamische Änderungen des Patienten (z.B. Kreislaufinstabilitäten) erklären, deren Auftretenswahrscheinlichkeit über die Zeit naturgemäß höher ist. Die Anzahl der TD-Messungen, bei denen ein klinisch relevanter Bias über 20% festgestellt wurde, sind verhältnismäßig gering (13,6%) und nicht mit bestimmten Zeitintervallen assoziiert. Dennoch ist diese Ungenauigkeit im Einzelfall ein ernstzunehmendes Problem.

Eine Vorhersage klinisch relevanter HI_{PC} -Messfehler, unabhängig von der vergangenen kalibrationsfreien Zeit, würde daher eine deutliche Verbesserung der klinischen Anwendbarkeit des PiCCO[®]-Systems bedeuten. Deswegen wurde besonders nach PC-Parameter gesucht, die Abweichungen des HI_{PC} zum HI_{TD} über 20% vorhersagen können. Bester unabhängiger Prädiktor für diese hohen HI_{PC} -Ungenauigkeiten ist sowohl in ROC-Kurven Analysen als auch in univariablen und multivariablen Analysen die Änderung zwischen dem HI_{PC} und dem letzten vorangegangenen HI_{TDalt} . Dieser Parameter, die Differenz ($HI_{PC} - HI_{TDalt}$), lässt sich allein mittels PC und den bereits bekannten alten HI_{TD} -Werten bestimmen.

Aus diesem Parameter wurde in unserer Studie eine statistisch signifikante Vorhersageformel entwickelt, die valide prädiktive Angaben über den voraussichtlichen Bias liefert. Daraus könnte zukünftig ein Kalibrationsindex entwickelt werden, der Alarm auslöst, falls der kritische Wert des HI_{PC} zum alten HI_{TD} -Wert überschritten ist und deshalb davon ausgegangen werden kann, dass eine Neukalibrierung aufgrund einer zu hohen HI_{PC} -Ungenauigkeit notwendig ist. Dieser integrierte Alarm im PiCCO[®]-System wäre in Zukunft eine bedeutende Verbesserung des hämodynamischen Monitorings, in Bezug auf die Kalibrierungsfrequenz der PC, die ärztliche Therapieentscheidung sowie -kontrolle und damit ein Fortschritt für eine verlässlichere Kreislaufüberwachung der Patienten.

6 Literaturverzeichnis

- [1] Abdulla, W. "*Interdisziplinäre Intensivmedizin*", Elsevier, Urban & Fischer Verlag, München [u.a.], 2007, 3. Aufl., S. 173 - 188, 423 - 429.
- [2] 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. 33 (2007) 575-590.
- [3] 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*. Anesth Analg. 105 (2007) 107-113.
- [4] 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*. J Cardiothorac Vasc Anesth. 18 (2004) 185-189.
- [5] 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 echochardiography, and pulmonary artery catheter*. J Cardiothorac Vasc Anesth. 22 (2008) 243-248.
- [6] Berkenstadt, H., Friedman, Z., Preisman, S., Keidan, I., Livingstone, D., Perel, A., *Pulse pressure and stroke volume variations during severe haemorrhage in ventilated dogs*. Br J Anaesth. 94 (2005) 721-726.
- [7] Biais, M., Nouette-Gaulain, K., Cottenceau, V., Vallet, A., Cochard, J.F., Revel, P., Sztark, F., *Cardiac output measurement in patients undergoing liver transplantation: pulmonary artery catheter versus uncalibrated arterial pressure waveform analysis*. Anesth Analg. 106 (2008) 1480-1486, table of contents.
- [8] Biancofiore, G., Critchley, L.A., Lee, A., Bindi, L., Bisa, M., Esposito, M., Meacci, L., Mozzo, R., DeSimone, P., Urbani, L., Filipponi, F., *Evaluation of an uncalibrated arterial pulse contour cardiac output monitoring system in cirrhotic patients undergoing liver surgery*. Br J Anaesth. 102 (2009) 47-54.
- [9] Bland, J.M., Altman, D.G., *Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement*. Lancet. 1 (1986) 307-310.
- [10] Bowdle, T.A., *Complications of invasive monitoring*. Anesthesiol Clin North America. 20 (2002) 571-588.
- [11] Boyle, M., Lawrence, J., Belessis, A., Murgu, M., Shehabi, Y., *Comparison of dynamic measurements of pulse contour with pulsed heat continuous cardiac output in postoperative cardiac surgical patients*. Aust Crit Care. 20 (2007) 27-32.

- [12] Boyle, M., Murgo, M., O'Brien, M., *Assessment of drift of pulse contour cardiac output over varying recalibration intervals*. Intensive Care Med. 33 (2007) 2032-2033.
- [13] Branthwaite, M.A., Bradley, R.D., *Measurement of cardiac output by thermal dilution in man*. J Appl Physiol. 24 (1968) 434-438.
- [14] Broch, O., Renner, J., Hocker, J., Gruenewald, M., Meybohm, P., Schottler, J., Steinfath, M., Bein, B., *Uncalibrated pulse power analysis fails to reliably measure cardiac output in patients undergoing coronary artery bypass surgery*. Crit Care. 15 (2011) R76.
- [15] Buhre, W., Weyland, A., Kazmaier, S., Hanekop, G.G., Baryalei, M.M., Sydow, M., Sonntag, H., *Comparison of cardiac output assessed by pulse-contour analysis and thermodilution in patients undergoing minimally invasive direct coronary artery bypass grafting*. J Cardiothorac Vasc Anesth. 13 (1999) 437-440.
- [16] Burchardi, H., Larsen, R., Marx, G., Muhl, E., Schölmerich, J. "*Die Intensivmedizin*", Springer Verlag, Berlin [u.a.], 2011, 11. überarb. und erw. Aufl., S. 160 - 170
- [17] Cecconi, M., Dawson, D., Grounds, R.M., Rhodes, A., *Lithium dilution cardiac output measurement in the critically ill patient: determination of precision of the technique*. Intensive Care Med. 35 (2009) 498-504.
- [18] 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?* Curr Opin Crit Care. 13 (2007) 294-296.
- [19] 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*. Can J Anaesth. 52 (2005) 978-985.
- [20] Compton, F., Hoffmann, C., Zidek, W., Schmidt, S., Schaefer, J.H., *Volumetric hemodynamic parameters to guide fluid removal on hemodialysis in the intensive care unit*. Hemodial Int. 11 (2007) 231-237.
- [21] Compton, F.D., 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*. Br J Anaesth. 100 (2008) 451-456.
- [22] Connors, A.F., Jr., Speroff, T., Dawson, N.V., Thomas, C., Harrell, F.E., Jr., Wagner, D., Desbiens, N., Goldman, L., Wu, A.W., Califf, R.M., Fulkerson, W.J., Jr., Vidaillet, H., Broste, S., Bellamy, P., Lynn, J., Knaus, W.A., *The effectiveness of right heart catheterization in the initial care of critically ill patients. SUPPORT Investigators*. Jama. 276 (1996) 889-897.
- [23] Critchley, L.A., Critchley, J.A., *A meta-analysis of studies using bias and precision statistics to compare cardiac output measurement techniques*. J Clin Monit Comput. 15 (1999) 85-91.

- [24] Dark, P.M., Singer, M., *The validity of trans-esophageal Doppler ultrasonography as a measure of cardiac output in critically ill adults.* Intensive Care Med. 30 (2004) 2060-2066.
- [25] de Wilde, R.B., Schreuder, J.J., van den Berg, P.C., Jansen, J.R., *An evaluation of cardiac output by five arterial pulse contour techniques during cardiac surgery.* Anaesthesia. 62 (2007) 760-768.
- [26] 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. 50 (2003) 707-711.
- [27] Della Rocca, G., Costa, M.G., Pompei, L., Coccia, C., Pietropaoli, P., *Continuous and intermittent cardiac output measurement: pulmonary artery catheter versus aortic transpulmonary technique.* Br J Anaesth. 88 (2002) 350-356.
- [28] Edwards Lifesciences: "*Hämodynamische Überwachung*", <http://www.edwards.com/de/procedures/hemodynamicmonitoring/Pages/HMProducts.aspx>, (abgerufen am 12.08.2011).
- [29] Edwards Lifesciences: "*Vigilance Monitor*", <http://www.edwards.com/products/pacatheters/pages/vigilancemonitor.aspx>, (abgerufen am 14.11.2011).
- [30] Fakler, U., Pauli, C., Balling, G., Lorenz, H.P., Eicken, A., Hennig, M., Hess, J., *Cardiac index monitoring by pulse contour analysis and thermodilution after pediatric cardiac surgery.* J Thorac Cardiovasc Surg. 133 (2007) 224-228.
- [31] Fegler, G., *Measurement of cardiac output in anaesthetized animals by a thermodilution method.* Q J Exp Physiol Cogn Med Sci. 39 (1954) 153-164.
- [32] 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. 17 (2005) 241-248.
- [33] Felbinger, T.W., Reuter, D.A., Eltzschig, H.K., Moerstedt, K., Goedje, O., Goetz, A.E., *Comparison of pulmonary arterial thermodilution and arterial pulse contour analysis: evaluation of a new algorithm.* J Clin Anesth. 14 (2002) 296-301.
- [34] Fernandez-Mondejar, E., Guerrero-Lopez, F., Colmenero, M., *How important is the measurement of extravascular lung water?* Curr Opin Crit Care. 13 (2007) 79-83.
- [35] Frank, O., *Schätzung des Schlagvolumens des menschlichen Herzens auf Grund der Wellen- und Windkesseltheorie.* Zeitschr Biol. 90 (1930) 405-409.

- [36] Friese, R.S., Shafi, S., Gentilello, L.M., *Pulmonary artery catheter use is associated with reduced mortality in severely injured patients: a National Trauma Data Bank analysis of 53,312 patients*. Crit Care Med. 34 (2006) 1597-1601.
- [37] 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. 37 (2009) 119-123.
- [38] Goedje, O., Friedl, R., Hannekum, A., *Accuracy of beat-to-beat cardiac output monitoring by pulse contour analysis in hemodynamical unstable patients*. Med Sci Monit. 7 (2001) 1344-1350.
- [39] 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. 27 (1999) 2407-2412.
- [40] Goedje, 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. 30 (2002) 52-58.
- [41] Goedje, O., Seebauer, T., Peyerl, M., Pfeiffer, U.J., Reichart, B., *Hemodynamic monitoring by double-indicator dilution technique in patients after orthotopic heart transplantation*. Chest. 118 (2000) 775-781.
- [42] Goepfert, M.S., Reuter, D.A., Akyol, D., Lamm, P., Kilger, E., Goetz, A.E., *Goal-directed fluid management reduces vasopressor and catecholamine use in cardiac surgery patients*. Intensive Care Med. 33 (2007) 96-103.
- [43] Gruenewald, M., Meybohm, P., Renner, J., Broch, O., Caliebe, A., Weiler, N., Steinfath, M., Scholz, J., Bein, B., *Effect of norepinephrine dosage and calibration frequency on accuracy of pulse contour-derived cardiac output*. Crit Care. 15 (2011) R22.
- [44] 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. 12 (2008) R132.
- [45] Halvorsen, P.S., Sokolov, A., Cvancarova, M., Hol, P.K., Lundblad, R., Tonnessen, T.I., *Continuous cardiac output during off-pump coronary artery bypass surgery: pulse-contour analyses vs pulmonary artery thermodilution*. Br J Anaesth. 99 (2007) 484-492.
- [46] Hamilton, T.T., Huber, L.M., Jessen, M.E., *PulseCO: a less-invasive method to monitor cardiac output from arterial pressure after cardiac surgery*. Ann Thorac Surg. 74 (2002) S1408-1412.

- [47] Hamzaoui, O., Monnet, X., Richard, C., Osman, D., Chemla, D., Teboul, J.L., *Effects of changes in vascular tone on the agreement between pulse contour and transpulmonary thermodilution cardiac output measurements within an up to 6-hour calibration-free period.* Crit Care Med. 36 (2008) 434-440.
- [48] Harvey, S., Harrison, D.A., Singer, M., Ashcroft, J., Jones, C.M., Elbourne, D., Brampton, W., Williams, D., Young, D., Rowan, K., *Assessment of the clinical effectiveness of pulmonary artery catheters in management of patients in intensive care (PAC-Man): a randomised controlled trial.* Lancet. 366 (2005) 472-477.
- [49] Hintzenstern, U.v., Sakka, S.G. "*Praxisbuch Invasives hämodynamisches Monitoring*", Elsevier, Urban & Fischer Verlag, München [u.a.], 2006, 1. Aufl., S. 9 - 27, 61 - 102.
- [50] Huber, W., Ringmaier, S., Umgeltinger, A., Holzzapfel, K., Reindl, W., Franzen, M., Gaa, J., Schmid, R.M., *The role of clinical examination, chest X-ray and central venous pressure in volume assessment in critically ill patients: a comparison with PiCCO-derived data.* Crit Care. 11 (2007) P283.
- [51] Huber, W., Umgeltinger, A., Reindl, W., Franzen, M., Schmidt, C., von Delius, S., Geisler, F., Eckel, F., Fritsch, R., Siveke, J., Henschel, B., Schmid, R.M., *Volume assessment in patients with necrotizing pancreatitis: a comparison of intrathoracic blood volume index, central venous pressure, and hematocrit, and their correlation to cardiac index and extravascular lung water index.* Crit Care Med. 36 (2008) 2348-2354.
- [52] Ivanov, R., Allen, J., Calvin, J.E., *The incidence of major morbidity in critically ill patients managed with pulmonary artery catheters: a meta-analysis.* Crit Care Med. 28 (2000) 615-619.
- [53] Jonas, M.M., Tanser, S.J., *Lithium dilution measurement of cardiac output and arterial pulse waveform analysis: an indicator dilution calibrated beat-by-beat system for continuous estimation of cardiac output.* Curr Opin Crit Care. 8 (2002) 257-261.
- [54] Katzenelson, R., Perel, A., Berkenstadt, H., Preisman, S., Kogan, S., Sternik, L., Segal, E., *Accuracy of transpulmonary thermodilution versus gravimetric measurement of extravascular lung water.* Crit Care Med. 32 (2004) 1550-1554.
- [55] Kern, J.W., Shoemaker, W.C., *Meta-analysis of hemodynamic optimization in high-risk patients.* Crit Care Med. 30 (2002) 1686-1692.
- [56] Khan, S., Trof, R.J., Groeneveld, A.J., *Transpulmonary dilution-derived extravascular lung water as a measure of lung edema.* Curr Opin Crit Care. 13 (2007) 303-307.

- [57] Kumar, A., Anel, R., Bunnell, E., Habet, K., Zanotti, S., Marshall, S., Neumann, A., Ali, A., Cheang, M., Kavinsky, C., Parrillo, J.E., *Pulmonary artery occlusion pressure and central venous pressure fail to predict ventricular filling volume, cardiac performance, or the response to volume infusion in normal subjects*. Crit Care Med. 32 (2004) 691-699.
- [58] Lamia, B., Chemla, D., Richard, C., Teboul, J.L., *Clinical review: interpretation of arterial pressure wave in shock states*. Crit Care. 9 (2005) 601-606.
- [59] Laupland, K.B., Bands, C.J., *Utility of esophageal Doppler as a minimally invasive hemodynamic monitor: a review*. Can J Anaesth. 49 (2002) 393-401.
- [60] Lee, A.J., Cohn, J.H., Ranasinghe, J.S., *Cardiac output assessed by invasive and minimally invasive techniques*. Anesthesiol Res Pract. 2011 (2011) 475151.
- [61] LiDCO Group Plc: "LiDCO Technology", <http://www.lidco.com/html/technology/lidcotechnology.asp>, (abgerufen am 14.11.2011).
- [62] Linton, R.A., Jonas, M.M., Tibby, S.M., Murdoch, I.A., O'Brien, T.K., Linton, N.W., Band, D.M., *Cardiac output measured by lithium dilution and transpulmonary thermodilution in patients in a paediatric intensive care unit*. Intensive Care Med. 26 (2000) 1507-1511.
- [63] Manecke, G.R., *Edwards FloTrac sensor and Vigileo monitor: easy, accurate, reliable cardiac output assessment using the arterial pulse wave*. Expert Rev Med Devices. 2 (2005) 523-527.
- [64] 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*. J Cardiothorac Vasc Anesth. 21 (2007) 3-7.
- [65] McCoy, J.V., Hollenberg, S.M., Dellinger, R.P., Arnold, R.C., Ruoss, L., Lotano, V., Peters, P., Parrillo, J.E., Trzeciak, S., *Continuous cardiac index monitoring: A prospective observational study of agreement between a pulmonary artery catheter and a calibrated minimally invasive technique*. Resuscitation. 80 (2009) 893-897.
- [66] 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*. Crit Care. 11 (2007) R105.
- [67] Michard, F., *Bedside assessment of extravascular lung water by dilution methods: temptations and pitfalls*. Crit Care Med. 35 (2007) 1186-1192.
- [68] Michard, F., Alaya, S., Zarka, V., Bahloul, M., Richard, C., Teboul, J.L., *Global end-diastolic volume as an indicator of cardiac preload in patients with septic shock*. Chest. 124 (2003) 1900-1908.

- [69] Mielck, F., Buhre, W., Hanekop, G., Tirilomis, T., Hilgers, R., Sonntag, H., *Comparison of continuous cardiac output measurements in patients after cardiac surgery*. J Cardiothorac Vasc Anesth. 17 (2003) 211-216.
- [70] 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. 14 (2010) R109.
- [71] Monnet, X., Letierce, A., Hamzaoui, O., Chemla, D., Anguel, N., Osman, D., Richard, C., Teboul, J.L., *Arterial pressure allows monitoring the changes in cardiac output induced by volume expansion but not by norepinephrine*. Crit Care Med. 39 (2011) 1394-1399.
- [72] Monnet, X., Persichini, R., Ktari, M., Jozwiak, M., Richard, C., Teboul, J.L., *Precision of the transpulmonary thermodilution measurements*. Crit Care. 15 (2011) R204.
- [73] Osman, D., Ridet, C., Ray, P., Monnet, X., Anguel, N., Richard, C., Teboul, J.L., *Cardiac filling pressures are not appropriate to predict hemodynamic response to volume challenge*. Crit Care Med. 35 (2007) 64-68.
- [74] Pearse, R., Dawson, D., Fawcett, J., Rhodes, A., Grounds, R.M., Bennett, E.D., *Early goal-directed therapy after major surgery reduces complications and duration of hospital stay. A randomised, controlled trial [ISRCTN38797445]*. Crit Care. 9 (2005) R687-693.
- [75] Pearse, R.M., Ikram, K., Barry, J., *Equipment review: an appraisal of the LiDCO plus method of measuring cardiac output*. Crit Care. 8 (2004) 190-195.
- [76] Peyton, P.J., Chong, S.W., *Minimally invasive measurement of cardiac output during surgery and critical care: a meta-analysis of accuracy and precision*. Anesthesiology. 113 (2010) 1220-1235.
- [77] Prasser, C., Bele, S., Keyl, C., Schweiger, S., Trabold, B., Amann, M., Welhofer, J., Wiesenack, C., *Evaluation of a new arterial pressure-based cardiac output device requiring no external calibration*. BMC Anesthesiol. 7 (2007) 9.
- [78] Pratt, B., Roteliuk, L., Hatib, F., Frazier, J., Wallen, R.D., *Calculating arterial pressure-based cardiac output using a novel measurement and analysis method*. Biomed Instrum Technol. 41 (2007) 403-411.
- [79] Preisman, S., Kogan, S., Berkenstadt, H., Perel, A., *Predicting fluid responsiveness in patients undergoing cardiac surgery: functional haemodynamic parameters including the Respiratory Systolic Variation Test and static preload indicators*. Br J Anaesth. 95 (2005) 746-755.
- [80] Pulsion Medical Systems AG: "*PiCCO - Schulungsmaterial Hämodynamik*", <http://www.pulsion.de/index.php?id=2570>, (abgerufen am 09.02.2010).
- [81] Pulsion Medical Systems AG: "*Pulskonturanalyse Kalibrierung*", <http://www.pulsion.com/index.php?id=433>, (abgerufen am 11.11.2011).

- [82] Pulsion Medical Systems AG: "*PiCCO2 Aufbau*", <http://www3.pulsion.de/index.php?id=2143>, (abgerufen am 14.09.2011).
- [83] Renner, J., Gruenewald, M., Brand, P., Steinfath, M., Scholz, J., Lutter, G., Bein, B., *Global end-diastolic volume as a variable of fluid responsiveness during acute changing loading conditions*. J Cardiothorac Vasc Anesth. 21 (2007) 650-654.
- [84] Reuter, D.A., Felbinger, T.W., Moerstedt, K., Weis, F., Schmidt, C., Kilger, E., Goetz, A.E., *Intrathoracic blood volume index measured by thermodilution for preload monitoring after cardiac surgery*. J Cardiothorac Vasc Anesth. 16 (2002) 191-195.
- [85] Reuter, D.A., Felbinger, T.W., Schmidt, C., Kilger, E., Goedje, O., Lamm, P., Goetz, A.E., *Stroke volume variations for assessment of cardiac responsiveness to volume loading in mechanically ventilated patients after cardiac surgery*. Intensive Care Med. 28 (2002) 392-398.
- [86] Rhodes, A., Cusack, R.J., Newman, P.J., Grounds, R.M., Bennett, E.D., *A randomised, controlled trial of the pulmonary artery catheter in critically ill patients*. Intensive Care Med. 28 (2002) 256-264.
- [87] Richard, C., Warszawski, J., Anguel, N., Deye, N., Combes, A., Barnoud, D., Boulain, T., Lefort, Y., Fartoukh, M., Baud, F., Boyer, A., Brochard, L., Teboul, J.L., *Early use of the pulmonary artery catheter and outcomes in patients with shock and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial*. Jama. 290 (2003) 2713-2720.
- [88] Rivers, E., Nguyen, B., Havstad, S., Ressler, J., Muzzin, A., Knoblich, B., Peterson, E., Tomlanovich, M., *Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock*. N Engl J Med. 345 (2001) 1368-1377.
- [89] Rockmann, F. "*Taschenbuch Monitoring Intensivmedizin*", Med.-Wiss. Verl.-Ges. Verlag, Berlin, 2011, 2. Auflage, S. 49 - 111.
- [90] Rodig, G., Prasser, C., Keyl, C., Liebold, A., Hobbhahn, J., *Continuous cardiac output measurement: pulse contour analysis vs thermodilution technique in cardiac surgical patients*. Br J Anaesth. 82 (1999) 525-530.
- [91] Royse, C.F., Royse, A.G., Blake, D.W., Grigg, L.E., *Measurement of cardiac output by transoesophageal echocardiography: a comparison of two Doppler methods with thermodilution*. Anaesth Intensive Care. 27 (1999) 586-590.
- [92] Sachs, L., Hedderich, J. "*Angewandte Statistik, Methodensammlung mit R*", Springer Verlag, Berlin [u.a.], 2009, 13. aktualisierte und erw. Aufl., S. 155-160, 646.
- [93] Sakka, S.G., Bredle, D.L., Reinhart, K., Meier-Hellmann, A., *Comparison between intrathoracic blood volume and cardiac filling pressures in the early phase of hemodynamic instability of patients with sepsis or septic shock*. J Crit Care. 14 (1999) 78-83.

- [94] Sakka, S.G., Klein, M., Reinhart, K., Meier-Hellmann, A., *Prognostic value of extravascular lung water in critically ill patients*. Chest. 122 (2002) 2080-2086.
- [95] Sakka, S.G., Kozieras, J., Thuemer, O., van Hout, N., *Measurement of cardiac output: a comparison between transpulmonary thermodilution and uncalibrated pulse contour analysis*. Br J Anaesth. 99 (2007) 337-342.
- [96] Sakka, S.G., Reinhart, K., Meier-Hellmann, A., *Comparison of pulmonary artery and arterial thermodilution cardiac output in critically ill patients*. Intensive Care Med. 25 (1999) 843-846.
- [97] Sakka, S.G., Reinhart, K., Wegscheider, K., Meier-Hellmann, A., *Is the placement of a pulmonary artery catheter still justified solely for the measurement of cardiac output?* J Cardiothorac Vasc Anesth. 14 (2000) 119-124.
- [98] Sakka, S.G., Ruhl, C.C., Pfeiffer, U.J., Beale, R., McLuckie, A., Reinhart, K., Meier-Hellmann, A., *Assessment of cardiac preload and extravascular lung water by single transpulmonary thermodilution*. Intensive Care Med. 26 (2000) 180-187.
- [99] Sander, M., von Heymann, C., Foer, A., von Dossow, V., Grosse, J., Dushe, S., Konertz, W.F., Spies, C.D., *Pulse contour analysis after normothermic cardiopulmonary bypass in cardiac surgery patients*. Crit Care. 9 (2005) R729-734.
- [100] Sandham, J.D., Hull, R.D., Brant, R.F., Knox, L., Pineo, G.F., Doig, C.J., Laporta, D.P., Viner, S., Passerini, L., Devitt, H., Kirby, A., Jacka, M., *A randomized, controlled trial of the use of pulmonary-artery catheters in high-risk surgical patients*. N Engl J Med. 348 (2003) 5-14.
- [101] Schober, P., Loer, S.A., Schwarte, L.A., *Perioperative hemodynamic monitoring with transesophageal Doppler technology*. Anesth Analg. 109 (2009) 340-353.
- [102] Senn, A., Button, D., Zollinger, A., Hofer, C.K., *Assessment of cardiac output changes using a modified FloTrac/Vigileo algorithm in cardiac surgery patients*. Crit Care. 13 (2009) R32.
- [103] 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. 294 (2005) 1664-1670.
- [104] Spohr, F., Hettrich, P., Bauer, H., Haas, U., Martin, E., Bottiger, B.W., *Comparison of two methods for enhanced continuous circulatory monitoring in patients with septic shock*. Intensive Care Med. 33 (2007) 1805-1810.
- [105] Stewart, G., *The pulmonary circulation firme, the quantity of blood in the lungs, and the output of the heart*. Am J Physiol. 58 (1951) 20-44.

- [106] Swan, H.J., Ganz, W., Forrester, J., Marcus, H., Diamond, G., Chonette, D., *Catheterization of the heart in man with use of a flow-directed balloon-tipped catheter*. N Engl J Med. 283 (1970) 447-451.
- [107] Valtier, B., Cholley, B.P., Belot, J.P., de la Coussaye, J.E., Mateo, J., Payen, D.M., *Noninvasive monitoring of cardiac output in critically ill patients using transesophageal Doppler*. Am J Respir Crit Care Med. 158 (1998) 77-83.
- [108] Wesseling, K.H., de Wit, B., Weber, J.A.P., *A simple device for the continuous measurement of cardiac output*. Adv Cardiovasc Phys. 5 (1983) 16-52.
- [109] 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*. Journal of Applied Physiology. 74 (1993) 2566-2573.
- [110] Yamashita, K., Nishiyama, T., Yokoyama, T., Abe, H., Manabe, M., *The effects of vasodilation on cardiac output measured by PiCCO*. J Cardiothorac Vasc Anesth. 22 (2008) 688-692.
- [111] Zollner, C., Haller, M., Weis, M., Morstedt, 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*. J Cardiothorac Vasc Anesth. 14 (2000) 125-129.

Danksagung

Danken möchte ich Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Roland M. Schmid dem ärztlichen Direktor der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik der TUM. Durch Ihn hatte ich die Möglichkeit, meine Dissertation in seiner renommierten Abteilung zu erstellen.

Der größte Dank gilt meinem Doktorvater und Leiter der Intensivstation 2/11 Herrn Prof. Dr. med. Wolfgang Huber für die freundliche Überlassung des Themas und seiner exzellenten Betreuung. Seine Begeisterung für die Hämodynamik, seine professionellen Anregungen und seine stetige Unterstützung trugen wesentlich zur Planung und erfolgreichen Durchführung dieser Arbeit bei.

Weiteren aufrichtigen Dank möchte ich allen Patientinnen und Patienten aussprechen, die während ihrer intensivmedizinischen Betreuung am Klinikum rechts der Isar in diese Studie eingeschlossen wurden und deren hämodynamische Daten dieser wissenschaftlichen Arbeit als Grundlage dienen.

Darüber hinaus danke ich herzlich allen Ärzten, PJ-lern, Famulanten und besonders dem gesamten Pflegepersonal der Intensivstation 2/11 der II. Medizinischen Klinik am Klinikum rechts der Isar, die mich vor allem bei meiner Datenerhebung im Jahre 2009 immer hervorragend unterstützt und damit diese Arbeit ermöglicht haben. Namentlich erwähnen möchte ich an dieser Stelle Herrn Prof. Dr. med. Florian Eyer für seine hilfreiche Unterstützung bei der Datenerhebung.

Für die erstklassige Beratung beim statistischen Ergebnisteil und für die statistische Auswertung bestimmter Studiendaten, danke ich herzlich Herrn Dipl. Ing. Tibor Schuster vom Institut für Statistik und Epidemiologie der TUM.

Nicht zuletzt gilt mein Dank meinen Eltern, Großeltern und Geschwistern, die mir stets das Vertrauen und die Kraft geben meinen Lebensweg und meine Ziele zu verfolgen. Besonderen Dank geht dabei an meinen Vater, der mir mein Medizinstudium überhaupt erst ermöglicht hat.