

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

II. Medizinische Klinik und Poliklinik

Klinikum rechts der Isar

(Direktor: Univ.- Prof. Dr. R. M. Schmid)

Eine prospektive, klinische Studie zur Validierung von Prädiktoren der Abweichung des Pulskonturherzindex von dem Thermodilutionsherzindex nach definierten, kalibrationsfreien Intervallen sowie ohne Vorgabe definierter, kalibrationsfreier Intervalle

Sebastian Mair

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. R. M. Schmid

Die Dissertation wurde am 26.06.2013 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 29.01.2014 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

<u>1 Einleitung</u>	14
<u>1.1 Überwachung der Hämodynamik durch unterschiedliche Methoden</u>	15
<u>1.2 Hämodynamische Monitoring-Systeme</u>	16
<u>1.2.1 Pulmonalarterienkatheter (PAK)</u>	17
<u>1.2.2 LiDCOplus®</u>	18
<u>1.2.3 FloTrac/Vigileo®</u>	18
<u>1.2.4 PiCCO®</u>	19
<u>1.3 Parameterkategorien des PiCCO®-Systems</u>	21
<u>1.4 Indikatordilutionsverfahren</u>	23
<u>1.4.1 Temperatur als Indikatorsubstanz</u>	24
<u>1.4.2 Berechnung des Herzzeitvolumens mit der Stewart-Hamilton Gleichung</u> 25	
<u>1.4.3 Mean Transit Time und Berechnung des ITTV</u>	26
<u>1.4.4 Ermittlung von PTV und GEDVI durch die Down Slope Time</u>	27
<u>1.4.5 Berechnung des PBV und des EVLWI</u>	28
<u>1.5 Kontinuierliche arterielle Pulskonturanalyse (PCA)</u>	29
<u>1.6 Fragestellung</u>	31
<u>2 Material und Methoden</u>	34
<u>2.1 Beschreibung der Patienten-Kollektive</u>	34
<u>2.2 Anzahl der Messreihen und der transpulmonalen Thermodilutionen</u>	35
<u>2.3 Studieneinschluss und -ablauf</u>	36
<u>2.4 Ethikantrag und Datenschutzerklärung</u>	39
<u>2.5 Statistische Methoden</u>	39
<u>3. Ergebnisse</u>	41
<u>3.1 Patientencharakteristika</u>	41
<u>3.1.1 Interventionen und therapeutische Maßnahmen</u>	42
<u>3.1.2 Erhobene Datenkategorien</u>	43
<u>3.2 Zeitunabhängige univariate Korrelation von Cl_{td} vs. Cl_{pc}</u>	45
<u>3.3 Zeitabhängige univariate Korrelation von Cl_{td} vs. Cl_{pc}</u>	47

<u>3.4 Bias – Die Differenz „Cltd-Clpc“</u>	49
<u>3.5 Absoluter und relativer Bias – Zeitunabhängige Untersuchung</u>	50
<u>3.6 Absoluter und relativer Bias – Zeitabhängige Untersuchung</u>	51
<u>3.6.1 Absoluter und relativer Bias – Mittelwerte in den einzelnen Intervallen</u> ..	51
<u>3.6.2 Absoluter Bias – „Notched“-Boxplots in den einzelnen Intervallen</u>	53
<u>3.6.3 Absoluter Bias – Percentage Error in den einzelnen Intervallen</u>	54
<u>3.6.4 Absoluter Bias – Bland-Altman-Analyse der einzelnen Intervalle</u>	55
<u>3.7 Absoluter und relativer Bias – Überschreitung definierter Grenzwerte</u>	56
<u>3.8 Absoluter und relativer Bias – Anzahl der Grenzwertüberschreitungen in den einzelnen Intervallen</u>	57
<u>3.9 Anwendung und Überprüfung von Cut-Off-Werten aus dem Evaluierungs- Kollektiv im Validierungs-Kollektiv</u>	59
<u>3.10 Korrelationsanalysen potenzieller Prädiktoren des absoluten und des relativen Bias</u>	61
<u>3.11 Multivariate GLMM-Analyse zur Vorhersage des absoluten und des relativen Bias</u>	65
<u>3.12 ROC-Kurven-Analysen</u>	66
<u>3.12.1 ROC-Kurven-Analysen für einen relativen Bias $\geq 15\%$</u>	68
<u>3.12.2 ROC-Kurven-Analysen für einen relativen Bias $\leq -15\%$</u>	70
<u>3.12.3 ROC-Kurven-Analysen für einen relativen Bias $\geq 20\%$</u>	72
<u>3.12.4 ROC-Kurven-Analysen für einen relativen Bias $\leq -20\%$</u>	74
<u>3.12.5 ROC-Kurven-Analysen für einen absoluten Bias $\geq 0.5 \text{ L/min/m}^2$</u>	76
<u>3.12.6 ROC-Kurven-Analysen für einen absoluten Bias $\leq -0.5 \text{ L/min/m}^2$</u>	78
<u>3.12.7 Verbesserung der AUCs mittels multivariater GLMM-Analyse</u>	82
<u>3.13 Der Kalibrationsindex</u>	83
<u>3.14 ROC-Kurven-Analysen für die Vorhersage des absoluten und des relativen Bias durch den Kalibrationsindex im Datenbank-Kollektiv</u>	84
<u>4 Diskussion</u>	90
<u>4.1 Statische und dynamische Einflussfaktoren der arteriellen Pulsdruckkurve</u> ...	91
<u>4.2 Verbesserung der arteriellen Pulsconturanalyse und Berücksichtigung der statischen sowie dynamischen Parameter</u>	91

Inhaltsverzeichnis

<u>4.3 Mögliche Nachteile durch die Volumengabe bei der Thermodilution</u>	92
<u>4.4 Notwendigkeit der Studie</u>	94
<u>4.5 Die zum Vergleich der Messmethoden angewendete Statistik</u>	95
<u>4.6 Vergleich der Ergebnisse der Validierungs-Studie mit den Ergebnissen der Evaluierungs-Studie</u>	97
<u>4.7 Vergleich mit Ergebnissen anderer Studien</u>	105
<u>4.8 Ein Ausblick in die Zukunft</u>	112
<u>4.9 Limitationen der Studie</u>	113
5. Zusammenfassung	115
Appendix	118
Literaturverzeichnis	119
Danksagung	131

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Parameterkategorien und Normwerte des PiCCO®	23
Tabelle 2: Patientencharakteristika (bei Mehrfacheinschlüssen nur Berücksichtigung der 1. Messreihe).....	41
Tabelle 3: Interventionen und Medikation pro Messreihe	42
Tabelle 4: Zu Beginn einer Messreihe erhobene Daten.....	43
Tabelle 5: Unmittelbar vor einer TPTD erhobene hämodynamische Parameter	43
Tabelle 6: Unmittelbar nach einer TPTD erhobene hämodynamische Parameter	44
Tabelle 7: Minimum, Maximum, Mittelwert und SD von Cl _{pc} und Cl _{td} im Validierungs-Kollektiv	47
Tabelle 8: Minimum, Maximum, Mittelwert und SD von Cl _{pc} und Cl _{td} im Merged-Kollektiv	47
Tabelle 9: r-Werte nach Spearman und p-Werte in den einzelnen Intervallen des Validierungs-Kollektivs	47
Tabelle 10: r-Werte nach Spearman und p-Werte in den einzelnen Intervallen des Merged-Kollektivs.....	47
Tabelle 11: Minimum, Maximum, Mittelwert und SD des absoluten und des relativen Bias im Validierungs-Kollektiv	50
Tabelle 12: Minimum, Maximum, Mittelwert und SD des absoluten und des relativen Bias im Merged-Kollektiv	50
Tabelle 13: Mittelwerte des absoluten und des relativen Bias nach 1h, 2h, 4h, 6h und 8h ohne TPTD-Messung (eine Messreihe pro Patient).....	51
Tabelle 14: Percentage Error-Werte in den einzelnen Intervallen (eine Messreihe pro Patient)	54
Tabelle 15: Überschreitungen kritischer Bias-Grenzen von $\pm 20\%$, $\pm 15\%$ und ± 0.5 L/min/m ²	57
Tabelle 16: Percentage Error bei Anwendung des Cut-Offs aus dem Evaluierungs-Kollektiv im Validierungs-Kollektiv nach 1h, 2h, 4h, 6h und 8h ohne TPTD-Messung (eine Messreihe pro Patient)	60
Tabelle 17: PPW und NPW bei Anwendung des Cut-Offs aus dem Evaluierungs-Kollektiv im Validierungs-Kollektiv nach 1h, 2h, 4h, 6h und 8h ohne TPTD-Messung (eine Messreihe pro Patient)	61
Tabelle 18: Partiale Korrelation potenzieller Prädiktoren des absoluten und des relativen Bias	62
Tabelle 19: ROC-AUC-Werte für die Vorhersage eines relativen Bias $\geq 15\%$ durch die drei stärksten Prädiktoren des Merged-Kollektivs Cl _{pc} -Cl _{td} (base%), Cl _{pc} -Cl _{td} (base) und Cl _{pc} im Validierungs-Kollektiv	69

Tabellenverzeichnis

Tabelle 20: ROC-AUC-Werte für die Vorhersage eines relativen Bias $\geq 15\%$ durch die drei stärksten Prädiktoren des Merged-Kollektivs Clpc-CItd(base%), Clpc-CItd(base) und Clpc im Merged-Kollektiv.....	69
Tabelle 21: ROC-AUC-Werte für die Vorhersage eines relativen Bias $\leq -15\%$ durch die drei stärksten Prädiktoren des Merged-Kollektivs Clpc-CItd(base%), Clpc-CItd(base) und DeltaPP im Validierungs-Kollektiv	71
Tabelle 22: ROC-AUC-Werte für die Vorhersage eines relativen Bias $\leq -15\%$ durch die drei stärksten Prädiktoren des Merged-Kollektivs Clpc-CItd(base%), Clpc-CItd(base) und DeltaPP im Merged-Kollektiv	71
Tabelle 23: ROC-AUC-Werte für die Vorhersage eines relativen Bias $\geq 20\%$ durch die drei stärksten Prädiktoren des Merged-Kollektivs Clpc-CItd(base%), Clpc-CItd(base) und Clpc im Validierungs-Kollektiv	73
Tabelle 24: ROC-AUC-Werte für die Vorhersage eines relativen Bias $\geq 20\%$ durch die drei stärksten Prädiktoren des Merged-Kollektivs Clpc-CItd(base%), Clpc-CItd(base) und Clpc im Merged-Kollektiv.....	73
Tabelle 25: ROC-AUC-Werte für die Vorhersage eines relativen Bias $\leq -20\%$ durch die drei stärksten Prädiktoren des Merged-Kollektivs Clpc-CItd(base%), Clpc-CItd(base) und SVRIpc-SVRItd(base%) im Validierungs-Kollektiv	75
Tabelle 26: ROC-AUC-Werte für die Vorhersage eines relativen Bias $\leq -20\%$ durch die drei stärksten Prädiktoren des Merged-Kollektivs Clpc-CItd(base%), Clpc-CItd(base) und SVRIpc-SVRItd(base%) im Merged-Kollektiv.....	75
Tabelle 27: ROC-AUC-Werte für die Vorhersage eines absoluten Bias ≥ 0.5 L/min/m ² durch die drei stärksten Prädiktoren des Merged-Kollektivs Clpc-CItd(base%), Clpc-CItd(base) und DeltadPmax% im Validierungs-Kollektiv	77
Tabelle 28: ROC-AUC-Werte für die Vorhersage eines absoluten Bias ≥ 0.5 L/min/m ² durch die drei stärksten Prädiktoren des Merged-Kollektivs Clpc-CItd(base%), Clpc-CItd(base) und DeltadPmax% im Merged-Kollektiv	77
Tabelle 29: ROC-AUC-Werte für die Vorhersage eines absoluten Bias ≤ -0.5 L/min/m ² durch die drei stärksten Prädiktoren des Merged-Kollektivs Clpc-CItd(base), Clpc-CItd(base%) und Clpc im Validierungs-Kollektiv.....	79
Tabelle 30: ROC-AUC-Werte für die Vorhersage eines absoluten Bias ≤ -0.5 L/min/m ² durch die drei stärksten Prädiktoren des Merged-Kollektivs Clpc-CItd(base), Clpc-CItd(base%) und Clpc im Merged-Kollektiv	79
Tabelle 31: Trennwerte für das Validierungs-Kollektiv gemäß Youden-Index.....	80
Tabelle 32: Trennwerte für das Merged-Kollektiv gemäß Youden-Index	80
Tabelle 33: ROC-AUC-Werte für die Vorhersage eines relativen Bias $\geq 15\%$ durch Clpc, Clpc-CItd(base) und Kalibrationsindex im Datenbank-Kollektiv	84
Tabelle 34: ROC-AUC-Werte für die Vorhersage eines relativen Bias $\leq -15\%$ durch Clpc, Clpc-CItd(base) und Kalibrationsindex im Datenbank-Kollektiv	85

Tabellenverzeichnis

Tabelle 35: ROC-AUC-Werte für die Vorhersage eines relativen Bias $\geq 20\%$ durch C_{Ipc}, C_{Ipc}-C_{Itd}(base) und Kalibrationsindex im Datenbank-Kollektiv 86

Tabelle 36: ROC-AUC-Werte für die Vorhersage eines relativen Bias $\leq -20\%$ durch C_{Ipc}, C_{Ipc}-C_{Itd}(base) und Kalibrationsindex im Datenbank-Kollektiv 87

Tabelle 37: ROC-AUC-Werte für die Vorhersage eines absoluten Bias ≥ 0.5 L/min/m² durch C_{Ipc}, C_{Ipc}-C_{Itd}(base) und Kalibrationsindex im Datenbank-Kollektiv..... 88

Tabelle 38: ROC-AUC-Werte für die Vorhersage eines absoluten Bias ≤ -0.5 L/min/m² durch C_{Ipc}, C_{Ipc}-C_{Itd}(base) und Kalibrationsindex im Datenbank-Kollektiv..... 89

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Verteilungsflächen der gekühlten NaCl-Lösung	24
Abbildung 2: Thermodilutionskurve im zeitlichen Verlauf (T_b =Bluttemperatur, t =Zeit) [80]	25
Abbildung 3: MTt und DSt in der Thermodilutionskurve (T_b = Bluttemperatur, t = Zeit) [80]	27
Abbildung 4: Verlauf der Pulsdruckkurve bei der Pulsconturanalyse (P = Blutdruck, t = Zeit) [80]	29
Abbildung 5: Messprinzip und Aufbau des PiCCO [®] [80]	37
Abbildung 6: Univariante Korrelation von Clpc vs. Cltd im Validierungs-Kollektiv	45
Abbildung 7: Univariante Korrelation von Clpc vs. Cltd im Merged-Kollektiv	46
Abbildung 8: Univariante Korrelation von Clpc vs. Cltd pro Intervall im Validierungs-Kollektiv (links) und im Merged-Kollektiv (rechts).....	48
Abbildung 9: „Notched“-Boxplots für den absoluten Bias nach 1h, 2h, 4h, 6h und 8h ohne TPTD-Messung.....	53
Abbildung 10: Bland-Altman-Diagramm nach 1h, 2h, 4h, 6h und 8h ohne TPTD-Messung (eine Messreihe pro Patient)	55
Abbildung 11: Anzahl der Grenzwertüberschreitungen der relativen Bias-Grenze von 15% und prozentuale Menge der Grenzwertüberschreitungen in Bezug auf die gesamten TPTD-Messungen pro Intervall.....	57
Abbildung 12: Anzahl der Grenzwertüberschreitungen der relativen Bias-Grenze von 20% und prozentuale Menge der Grenzwertüberschreitungen in Bezug auf die gesamten TPTD-Messungen pro Intervall.....	58
Abbildung 13: Anzahl der Grenzwertüberschreitungen der absoluten Bias-Grenze von 0.5 L/min/m ² und prozentuale Menge der Grenzwertüberschreitungen in Bezug auf die gesamten TPTD-Messungen pro Intervall	58
Abbildung 14: Absoluter Bias Cltd-Clpc vs. Clpc-Cltd(base) im Merged-Kollektiv (rote durchgezogene Linie = Regressionsgerade, rote gestrichelte Linie = 95%-Bootstrap-Konfidenzband)	64
Abbildung 15: Absoluter Bias Cltd-Clpc vs. Clpc im Merged-Kollektiv (rote durchgezogene Linie = Regressionsgerade, rote gestrichelte Linie = 95%-Bootstrap-Konfidenzband)	64
Abbildung 16: ROC-Kurven für die Vorhersage eines relativen Bias $\geq 15\%$ durch Clpc-Cltd(base%), Clpc-Cltd(base) und Clpc im Validierungs-Kollektiv	68
Abbildung 17: ROC-Kurven für die Vorhersage eines relativen Bias $\geq 15\%$ durch Clpc-Cltd(base%), Clpc-Cltd(base) und Clpc im Merged-Kollektiv.....	68
Abbildung 18: ROC-Kurven für die Vorhersage eines relativen Bias $\leq -15\%$ durch Clpc-Cltd(base%), Clpc-Cltd(base) und DeltaPP im Validierungs-Kollektiv.....	70

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 19: ROC-Kurven für die Vorhersage eines relativen Bias $\leq -15\%$ durch Clpc-CItd(base%), Clpc-CItd(base) und DeltaPP im Merged-Kollektiv	70
Abbildung 20: ROC-Kurven für die Vorhersage eines relativen Bias $\geq 20\%$ durch Clpc-CItd(base%), Clpc-CItd(base) und Clpc im Validierungs-Kollektiv	72
Abbildung 21: ROC-Kurven für die Vorhersage eines relativen Bias $\geq 20\%$ durch Clpc-CItd(base%), Clpc-CItd(base) und Clpc im Merged-Kollektiv.....	72
Abbildung 22: ROC-Kurven für die Vorhersage eines relativen Bias $\leq -20\%$ durch Clpc-CItd(base%), Clpc-CItd(base) und SVRIpc-SVRItd(base%) im Validierungs-Kollektiv	74
Abbildung 23: ROC-Kurven für die Vorhersage eines relativen Bias $\leq -20\%$ durch Clpc-CItd(base%), Clpc-CItd(base) und SVRIpc-SVRItd(base%) im Merged-Kollektiv	74
Abbildung 24: ROC-Kurven für die Vorhersage eines absoluten Bias ≥ 0.5 L/min/m ² durch Clpc-CItd(base%), Clpc-CItd(base) und DeltadPmax% im Validierungs-Kollektiv	76
Abbildung 25: ROC-Kurven für die Vorhersage eines absoluten Bias ≥ 0.5 L/min/m ² durch Clpc-CItd(base%), Clpc-CItd(base) und DeltadPmax% im Merged-Kollektiv ...	76
Abbildung 26: ROC-Kurven für die Vorhersage eines absoluten Bias ≤ -0.5 L/min/m ² durch Clpc-CItd(base), Clpc-CItd(base%) und Clpc im Validierungs-Kollektiv	78
Abbildung 27: ROC-Kurven für die Vorhersage eines absoluten Bias ≤ -0.5 L/min/m ² durch Clpc-CItd(base), Clpc-CItd(base%) und Clpc im Merged-Kollektiv	78
Abbildung 28: Thermoplot für die relativen Biasgrenzen $\geq 20\%$ und $\leq -20\%$ (hellrot bis dunkelrot entspricht großer ROC-AUC, dunkelblau bis hellblau entspricht kleiner ROC-AUC)	81
Abbildung 29: ROC-Kurven für die Vorhersage eines relativen Bias $\geq 15\%$: Clpc-CItd(base%) im Evaluierungs-Kollektiv (rote durchgezogene ROC-Kurve); Clpc-CItd(base%), DeltadPmax und DeltaPP kombiniert im Evaluierungs-Kollektiv (rote gestrichelte ROC-Kurve); Clpc-CItd(base%) im Validierungs-Kollektiv (blaue durchgezogene ROC-Kurve); Clpc-CItd(base%) inklusive DeltadPmax und DeltaPP im Validierungs-Kollektiv (blaue gestrichelte ROC-Kurve)	82
Abbildung 30: ROC-Kurven für die Vorhersage eines relativen Bias $\geq 15\%$ durch Clpc, Clpc-CItd(base) und Kalibrationsindex im Datenbank-Kollektiv	84
Abbildung 31: ROC-Kurven für die Vorhersage eines relativen Bias $\leq -15\%$ durch Clpc, Clpc-CItd(base) und Kalibrationsindex im Datenbank-Kollektiv	85
Abbildung 32: ROC-Kurven für die Vorhersage eines relativen Bias $\geq 20\%$ durch Clpc, Clpc-CItd(base) und Kalibrationsindex im Datenbank-Kollektiv	86
Abbildung 33: ROC-Kurven für die Vorhersage eines relativen Bias $\leq -20\%$ durch Clpc, Clpc-CItd(base) und Kalibrationsindex im Datenbank-Kollektiv	87
Abbildung 34: ROC-Kurven für die Vorhersage eines absoluten Bias ≥ 0.5 L/min/m ² durch Clpc, Clpc-CItd(base) und Kalibrationsindex im Datenbank-Kollektiv.....	88

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 35: ROC-Kurven für die Vorhersage eines absoluten Bias ≤ -0.5 L/min/m² durch C_{lpc}, C_{lpc}-C_{ltd}(base) und Kalibrationsindex im Datenbank-Kollektiv.....89

Abkürzungsverzeichnis

AD	Arterieller Blutdruck
AUC	Fläche unter der ROC-Kurve (engl. Area Under the Curve)
Bias	Differenz „Cltd-Clpc“ bzw. Abweichung des Clpc vom direkt folgenden neukalibrierten Cltd
BMI	Body Mass Index
BP	Blutdruck
Cal	Patientenspezifischer Kalibrationsfaktor
CI	Herzindex
Clpc	Pulskonturherzindex unmittelbar vor neuer TPTD
Cltd	Thermodilutionsherzindex der aktuellen TPTD
Cltd(base)	Thermodilutionsherzindex der vorangegangenen TPTD
Clpc-Cltd(base)	Differenz aus dem aktuellen Pulskonturherzindex und dem Thermodilutionsherzindex der vorangegangenen TPTD
Clpc-Cltd(base%)	Prozentuale Differenz aus dem aktuellen Pulskonturherzindex und dem Thermodilutionsherzindex der vorangegangenen TPTD
CPI	Herzleistungsindex (eng. Cardiac Power Index)
DeltadPmax oder Δ -dPmax	Differenz aus dPmax direkt vor aktueller TPTD und dPmax direkt nach vorangegangener TPTD
DeltadPmax% oder Δ -dPmax%	Prozentuale Differenz aus dPmax direkt vor aktueller TPTD und dPmax direkt nach vorangegangener TPTD
DeltaPP oder Δ -PP	Differenz aus Pulsdruck direkt vor aktueller TPTD und Pulsdruck direkt nach vorangegangener TPTD
dPmax	Maximale Druckerhöhungsgeschwindigkeit
DSt	Exponentielle Abfall- und Auswaschzeit (engl. Down Slope time)
GEDV	Globales Enddiastolisches Volumen
GEDVI	Globaler Enddiastolischer Volumenindex
GEF	Globale Ejektionsfraktion

Abkürzungsverzeichnis

EVLW	Extravaskuläres Lungenwasser
EVLWI	Extravaskulärer Lungenwasserindex
h	Stunde
HR	Herzfrequenz
HZV	Herzzeitvolumen
IAP	Intraabdominaler Druck
ICU	Intensivstation
ITBV	Intrathorakales Blutvolumen
ITTV	Intrathorakales Thermovolumen
ITP	Intrathorakaler Druck
KOF	Körperoberfläche
MAD	Mittlerer Arterieller Druck
MTt	Mittlere Durchgangszeit (engl. Mean Transit time)
NPW	Negativer Prädiktiver Wert
PAK	Pulmonalarterienkatheter
PAP	Pulmonalarterieller Druck
PBV	Intravasales Pulmonales Blutvolumen
PCA	Pulskonturanalyse
PCHZV	Pulskonturherzzeitvolumen
PCWP	Pulmonalkapillärer Verschlussdruck (engl. Pulmonary Capillary Wedge Pressure)
Pdia	Diastolischer Blutdruck
PE	Percentage Error
PiCCO	Pulse Contour Cardiac Output
PP	Pulsdruck (engl. Pulse Pressure): Differenz des systolischen und des diastolischen Blutdrucks
PPV	Pulsdruckvariation
PPW	Positiver Prädiktiver Wert

Abkürzungsverzeichnis

Psys	Systolischer Blutdruck
PTV	Pulmonales Thermovolumen
PVP	Pulmonale Vaskuläre Permeabilität
PVPI	Pulmonaler Vaskulärer Permeabilitätsindex
PVRI	Pulmonaler Vaskulärer Widerstandsindex
ROC	Receiver Operating Characteristic
SD	Standardabweichung (engl. Standard Deviation)
SV	Schlagvolumen
SVI	Schlagvolumenindex
SVR	Systemischer Vaskulärer Widerstand
SVRI	Systemischer Vaskulärer Widerstandsindex
SVRI _{pc} – SVRI _{td} (base%)	Prozentuale Differenz aus SVRI direkt vor aktueller TPTD und SVRI direkt nach vorangegangener TPTD
SVV	Schlagvolumenvariation
TD	Thermodilution
TPTD	Transpulmonale (= Transkardiopulmonale) Thermodilution
TPTD-Messung	Transpulmonale Thermodilutionsmessung
ZVD	Zentralvenöser Druck
ZVK	Zentraler Venenkatheter

1. Einleitung

1 Einleitung

Eine Hauptaufgabe der Intensivmedizin ist das Überwachen und Aufrechterhalten von lebenswichtigen Organfunktionen. Grundliegende Voraussetzung einer intakten Organfunktion ist eine ausreichende Oxygenation und Perfusion. Eine Möglichkeit zur Überwachung der Perfusion und Einschätzung der Hämodynamik eines Patienten bieten minimal invasive Monitoring-Systeme, wie das **PiCCO®-System (Pulsion Medical Systems, München)**.

Die physiologische Hämodynamik eines Patienten kann durch Erkrankungen unterschiedlichster Ätiologie und ihrer Folgen stark beeinflusst werden. So beeinflussen Lungenödeme, Perikardergüsse, Aszites sowie Sepsis die physiologische Blutzirkulation. Neben Krankheitssymptomen beeinflussen auch therapeutische Volumengaben und vasoaktive Medikamente, wie Dobutamin und Noradrenalin, die Hämodynamik [2, 42, 57, 68]. Eine weitere Einflussgröße auf der Intensivstation ist die maschinelle Beatmung. Durch kontrollierte, mechanische Beatmung kann die Hämodynamik beeinflusst und die Herzauswurfleistung vermindert sein [13, 60, 75, 103]. Zur adäquaten Einschätzung der klinischen Situation bezüglich des zirkulierenden Blutvolumens sind klassische, hämodynamische Überwachungsparameter, wie der zentralvenöse Druck (ZVD), oft nicht ausreichend und mit speziellen hämodynamischen Monitorgeräten bestimmbare Parameter hilfreich [57, 93].

Idealerweise sollte ein hämodynamisches Monitoringsystem nicht invasiv, untersucherunabhängig, unmittelbar und kosteneffektiv sein [22]. Es sollte verlässlich und kontinuierlich messen [22]. Überdies sollte es auf ein breites Patientengut anwendbar sein. Um diesem Anspruch gerecht zu werden, sind die Methoden zur Überwachung der Hämodynamik, wie das durch Wesseling beschriebene Modell der Pulskonturanalyse, im Laufe der Zeit immer wieder verfeinert und die ihnen zugrunde liegenden Konzepte überarbeitet worden [38, 102, 107-109].

Der Beginn des invasiven hämodynamischen Monitorings liegt circa 40 Jahre zurück, als 1972 der standardmäßige **Pulmonalarterienkatheter (PAK)** auf Thermodilutionsbasis von Dr. Jeremy Swan und Dr. William Ganz eingeführt wurde [65]. Der PAK war Gegenstand zahlreicher Studien und wird heute noch als

1. Einleitung

Goldstandard bei der Beurteilung anderer hämodynamischer Überwachungsgeräte angesehen [26, 88, 89].

In einer kurzen Zeitspanne brachte die medizintechnische Entwicklung weitere Monitoringsysteme hervor, die das hämodynamische Monitoring zum Teil ausweiteten und einfacher machten. Diese neuen Verfahren sind weniger invasiv als der PAK und verringern den für das Monitoring nötigen Zeit- und Arbeitsaufwand. Zudem reduziert die geringere Invasivität der neueren Monitoringsysteme, wie PiCCO[®] und FloTrac/Vigileo[®], durch Verzicht auf einen PAK und zum Teil auch auf einen zentralen Venenkatheter (ZVK) das Gefährdungsrisiko für den einzelnen Patienten [6, 26, 76, 89, 100].

1.1 Überwachung der Hämodynamik durch unterschiedliche Methoden

Im Folgenden werden unterschiedliche Methoden des hämodynamischen Monitorings vorgestellt. Prinzipiell kann unterschieden werden zwischen Methoden, die **intermittierende Momentaufnahmen des Herzkreislaufs** gestatten, und solchen, die eine **kontinuierliche Beurteilung der Herzkreislauffunktion** erlauben. Weiter unterscheidet man zwischen invasiven, minimal invasiven und nicht invasiven Methoden [22, 76]. Dabei ist der PAK mit der Katheterisierung der Pulmonalarterie als invasiv zu bewerten, und der PiCCO[®] sowie der FloTrac/Vigileo[®] sind mit der Katheterisierung peripherer Arterien als minimal invasiv anzusehen.

Bei invasiven Methoden wird oft mit der Technik der **Indikatordilution** gearbeitet, um eine intermittierende Momentaufnahme der Herz Kreislaufsituation zu ermöglichen. Monitoringsysteme, die dieses Verfahren anwenden, sind der **PAK-Monitor**, der **LiDCOplus[®] (LiDCO Group plc)** und der **PiCCO[®] (Pulsion Medical Systems, München)**. Wobei beim PAK und beim PiCCO[®] die Temperatur in Form von eisgekühlter, 0.9%iger NaCl-Lösung als Indikator verwendet wird. Beim LiDCOplus[®] dient hingegen eine Lithiumlösung als Indikator. Diesen Geräten ist gemeinsam, dass es zur Gewinnung von exakten Untersuchungsdaten eines geschulten Arztes bedarf, der mit der jeweiligen Untersuchungstechnik und der Dateninterpretation vertraut ist. Durch die Notwendigkeit der Durchführung von Indikatordilutionsmessungen stellen diese Untersuchungsmethoden einen nicht zu vernachlässigenden Personal- und Zeitaufwand dar, der die Routinearbeit eines Arztes auf einer Intensivstation (ICU) deutlich beeinträchtigen kann.

1. Einleitung

Den Techniken der intermittierenden Momentaufnahme kann man jene Methoden gegenüberstellen, die eine kontinuierliche Überwachung der Herzkreislauffunktion offerieren. Ein Beispiel für eine Methode des kontinuierlichen hämodynamischen Monitorings ist die **Pulskonturanalyse (PCA)**.

Die kontinuierlichen Methoden bieten den Vorteil, dass bei ihrer Anwendung kein oder nur ein geringer Personal- und Zeitaufwand entstehen. Zudem geben sie fortwährend die aktuelle Kreislaufsituation eines Patienten wieder. Unterschieden werden kontinuierliche Überwachungsmöglichkeiten, die vor ihrer ersten Anwendung und im Verlauf kalibriert werden müssen, von Geräten, die unkalibriert arbeiten. Die bei den Momentaufnahmen schon angesprochenen Geräte PAK, PiCCO[®] und LiDCOplus[®] bieten neben der intermittierenden Indikatorndilution auch die Möglichkeit der kontinuierlichen Überwachung nach Kalibration [58, 65, 80]. Die kontinuierliche Überwachung erfolgt bei weiter entwickelteren Modellen des PAK mittels kontinuierlicher Thermodilution [112], beim PiCCO[®] mittels PCA [80], und beim LiDCOplus[®] mittels Volumenkurvenanalyse [14, 23, 43, 44, 58].

Sowohl bei dem PAK und bei dem PiCCO[®] als auch bei dem LiDCOplus[®] muss das kontinuierliche hämodynamische Monitoring durch Kalibration geeicht werden [58, 65, 80]. Der **FloTrac/Vigileo[®] (Edwards Life Science)** ist ein Gerät, das die Möglichkeit der unkalibrierten, kontinuierlichen Kreislaufüberwachung bietet. Bei der Verwendung dieses Gerätes entsteht kein personeller und zeitlicher Zusatzaufwand, da es an einen bereits vorhandenen arteriellen Zugang angeschlossen werden kann [65].

1.2 Hämodynamische Monitoring-Systeme

Vier der momentan zur Verfügung stehenden hämodynamischen Monitoringsysteme werden hier kurz vorgestellt. Drei dieser Geräte bedienen sich der Technik der Indikatorndilution zur intermittierenden Momentaufnahme der Hämodynamik und bieten darüber hinaus auch die Möglichkeit des kontinuierlichen hämodynamischen Monitorings. Diese Geräte sind der PAK, der LiDCOplus[®] und der PiCCO[®]. Neben diesen Systemen ermöglicht der FloTrac/Vigileo[®] ein unkalibriertes, kontinuierliches hämodynamisches Monitoring.

Die Beurteilung der Genauigkeit der kontinuierlichen Kreislaufüberwachung mittels Pulskonturanalyse im PiCCO[®] ist Gegenstand dieser Dissertation. Demzufolge

1. Einleitung

wird das PiCCO[®]-System ausführlicher beschrieben als die anderen drei Geräte. Die Beschreibung des PiCCO[®]-Systems erfolgt am Ende dieses Abschnitts.

1.2.1 Pulmonalarterienkatheter (PAK)

Der **Pulmonalarterienkatheter (PAK, Edwards Life Science)** wurde 1972 präsentiert [65]. Der PAK ist ein mehrlumiger Ballonkatheter mit integrierter Thermistorsonde. Die Verwendung des nach seinen Entwicklern benannten Standard Swan-Ganz-Katheters basiert auf der Technik der pulmonalen **Thermodilution (TD)**, da sich der Thermistor zur Temperaturerfassung in der Pulmonalarterie befindet. In Verbindung mit der Thermistorsonde ermöglicht der mehrlumige Ballonkatheter die Messung des Herzzeitvolumens (HZV) mittels Thermodilution [63, 65]. Um den Swan-Ganz-Katheter an seinen Zielort zu bringen wird die V. jugularis interna oder die V. subclavia als Punktionsstelle verwendet. Der Swan-Ganz-Katheter wird dann geblockt über die V. cava superior in das rechte Atrium und den rechten Ventrikel eingeführt. Mit dem Blutstrom wird der geblockte Katheter dann in die Pulmonalarterie eingespült. Nach korrekter Positionierung wird der Katheter entblockt und nur zur Messung des **Pulmonal Capillary Wedge Pressure (PCWP)** kurzfristig geblockt [63]. Der ZVD und der pulmonalarterielle Druck (PAP) werden kontinuierlich erfasst. Die anderen Parameter werden intermittierend, manuell mittels Thermodilution und Blocken des Katheterballons durch den Arzt bestimmt [63]. Edwards Life Science entwickelte neben dem Standard Swan-Ganz-Katheter verschiedene Advanced Swan-Ganz-Katheter [65]. Diese Advanced-Modelle sind in unterschiedlichem Ausmaß um Funktionen erweitert worden. Die Funktionen reichen vom venösen Infusionsanschluss bis hin zur Möglichkeit der ventrikulären, atrialen oder atrioventrikulären Schrittmacher-Stimulation und bieten auch die Möglichkeit der kontinuierlichen Thermodilution [65]. Parameter, die mit dem Standard-PAK bestimmt werden können, sind der Systemische Vaskuläre Widerstandsindex (SVRI), der Pulmonale Vaskuläre Widerstandsindex (PVRI), der ZVD, der PCWP, der PAP, der Schlagvolumenindex (SVI) und der Herzindex (CI) [63-65].

Aufgrund der großen Invasivität und der mit ihr verbundenen Risiken, wie z.B. Pulmonalarterienruptur, findet der PAK zugunsten von weniger invasiven Methoden zunehmend seltener Anwendung [6, 76, 89, 100].

1. Einleitung

1.2.2 LiDCOplus®

Ein anderes Gerät, das auch auf der Technik der Indikator dilution beruht ist der **LiDCOplus® (LiDCO Group plc)**. Dieses System bietet die Möglichkeit der intermittierenden und der kontinuierlichen Überwachung. Zur intermittierenden Messung des HZV wird ein Bolus mit einer isotonen Lithiumchloridlösung (150mM) als Indikator verwendet [58]. Diese Lösung wird über eine zentrale oder eine periphere Vene injiziert. Im Anschluss daran wird die zeitabhängige Lithiumkonzentrationskurve gemessen, indem man Blut über einen arteriellen Zugang, der an einem Lithiumsensor angeschlossen ist, abnimmt [58]. Die für eine Messung einer erwachsenen Person benötigte Lithiummenge beträgt durchschnittlich zwischen 0.15 und 0.30 mmol [58]. Lithiummengen in dieser Größenordnung haben keinen bekannten pharmakologischen Effekt [58]. Jedoch ist ein hämodynamisches Monitoring mit dem LiDCOplus® bei Patienten, die therapeutisch mit Lithium behandelt werden, kontraindiziert [58]. Zum kontinuierlichen hämodynamischen Monitoring verwendet der LiDCOplus® die Volumenkurvenanalyse [14, 23, 43, 44, 58]. Dabei wandelt die im LiDCOplus® integrierte Software, **PulseCO® (LiDCO Group plc)**, die arterielle Druckkurve in eine Volumenzeitkurve um [58]. Ausgehend von dieser Volumenzeitkurve wird das aktuelle Schlagvolumen (SV) unter Berücksichtigung der Dauer des Herzschlags und des durch Lithiumdilution gemessenen HZV bestimmt [58]. Die Volumenkurvenanalyse wird somit durch die Lithiumdilution kalibriert.

1.2.3 FloTrac/Vigileo®

Der **FloTrac/Vigileo® (Edwards Life Science)** besteht insofern, als dass er keine Indikator dilution zur anfänglichen Kalibration benötigt und auch im weiteren Monitoringverlauf auf eine durch den Arzt durchgeführte Rekalibration gänzlich verzichtet werden kann [65]. Wenn das Gerät an einen Patienten angeschlossen wird, erfolgt die Kalibration des FloTrac/Vigileo® einmalig durch die Eingabe des Alters, des Geschlechts, der Größe und des Gewichts des Patienten. Nach Eingabe dieser Faktoren kalibriert sich das Gerät automatisch und kontinuierlich durch Gefäßtonusanalyse [65]. Das Gerät ist in seiner Handhabung äußerst einfach, da das System sich zu jeder Zeit an einen schon vorhandenen arteriellen Katheter anschließen lässt und kein zusätzlicher Zugang gelegt werden muss [65]. Dieser Umstand und der Wegfall der manuellen Rekalibration bedeuten einen

1. Einleitung

enormen Zeitgewinn. Nach dem Aufbau des Gerätes können die Herzfrequenz (HR), der arterielle Blutdruck (AD), das HZV und andere Parameter wie das SV und die Schlagvolumenvariation (SVV) kontinuierlich gemessen werden [65].

1.2.4 PiCCO®

Der **PiCCO® (Pulsion Medical Systems, München)** findet seit seiner Einführung breite Anwendung in der hämodynamischen Überwachung intensivpflichtiger Patienten. Das PiCCO®-System ist für erwachsene Patienten und Kinder geeignet [34, 77]. Es bietet die Möglichkeit der intermittierenden Thermodilution und der kontinuierlichen Pulsconturanalyse.

Um das PiCCO®-System zu verwenden bedarf es eines venösen Zugangs in Form eines möglichst mehrlumigen ZVK, der vorzugsweise über die V. jugularis interna oder über die V. femoralis gelegt wird. An diesen Katheter wird ein **sog. Injektat-Temperatur-Sensor** zwischengeschaltet, welcher an dem PiCCO®-Monitor über ein Kabel angeschlossen ist. Über diesen Sensor wird bei der Thermodilution die Temperatur der injizierten Flüssigkeit erstmals erfasst, bevor sie in den Körperkreislauf gelangt. Zusätzlich zu diesem venösen Zugang wird ein spezieller, arterieller Thermodilutionskatheter, **Pulsiocath® (Pulsion Medical Systems, München)**, der neben einem Drucksensor auch eine Thermistorsonde enthält, idealer Weise über die A. femoralis eingeführt. Andere Platzierungsmöglichkeiten sind die A. subclavia, die A. axillaris und die A. radialis. Die arterielle Thermistorsonde ist sozusagen die Empfängersonde des PiCCO®-Systems, welche die Temperaturänderungen des Blutes erfasst. Diese Temperaturänderungen entstehen durch die Vermischung des Indikators mit dem Blut [34, 54, 80].

Anders als bei dem PAK erfolgt die Thermodilution beim PiCCO® nicht pulmonal sondern transkardiopulmonal, als **transpulmonale Thermodilution (TPTD) [34]**, da der Thermistor in einer peripheren Arterie liegt. Folglich wird kein Pulmonalarterienkatheter benötigt, dessen Verhältnis von Patientensicherheit zu Patientennutzen bei großer Invasivität immer wieder diskutiert wird [46, 76, 85, 89]. Dennoch bergen die Notwendigkeit eines arteriellen Katheters und eines ZVK immer noch Restrisiken, welche die Anwendung des PiCCO®-Monitors auf intensivpflichtige und hämodynamisch instabile Patienten beschränken [59].

1. Einleitung

Das hämodynamische Monitoring mit dem PiCCO[®] bietet neben besagter intermittierender transpulmonaler Thermodilution auch den Vorteil der kontinuierlichen Pulsconturanalyse der arteriellen Druckkurve. Vor der ersten Thermodilution müssen das Geschlecht, die Größe und das Gewicht des Patienten manuell in das System eingegeben werden. Die Pulsconturanalyse wird dann mittels Thermodilution kalibriert. Bei der Thermodilution wird unmittelbar hintereinander drei Mal eine definierte Menge einer eisgekühlten 0,9%igen NaCl-Lösung über den mehrlumigen ZVK injiziert. Die aus diesen drei Injektionen resultierenden Parameter werden von dem PiCCO[®]-System gemittelt und die Mittelwerte dienen dann als Bezugsreferenz für die fortwährende, kontinuierliche Pulsconturanalyse [34, 54, 80]. Zur Veranschaulichung sei hier der **Thermodilutionsherzindex (Cltd)** angeführt, der mittels dreifacher Bolusinjektion pro Thermodilution bestimmt wird und als Referenzwert für den **Pulsconturherzindex (Clpc)** dient, den der PiCCO[®] kontinuierlich durch Analyse der Fläche und der Form der arteriellen Druckkurve ermittelt. Der Hersteller empfiehlt im Allgemeinen bei stabilen Patienten eine Rekalibration der Pulsconturanalyse mittels Thermodilution alle acht Stunden (h), um die Messgenauigkeit der Pulsconturanalyse zu wahren [79, 80].

Mittels Thermodilution werden folgende Parameter ermittelt [34, 54, 55, 80]:

- **Herzzeitvolumen (HZV)** nicht indiziert und indiziert als **Thermodilutionsherzindex (Cltd)**
- **Globales Enddiastolisches Volumen (GEDV)** nicht indiziert und indiziert als **Globaler Enddiastolischer Volumenindex (GEDVI)**
- **Extravaskuläres Lungenwasser (EVLW)** nicht indiziert und indiziert als **Extravaskulärer Lungenwasserindex (EVLWI)**
- **Globale Ejektionsfraktion (GEF)**
- **Pulmonaler Vaskulärer Permeabilitätsindex (PVPI)**

Die Parameter der kontinuierlichen Pulsconturanalyse sind folgende [34, 54, 55, 80]:

- **Pulsconturherzzeitvolumen (PCHZV)** nicht indiziert und indiziert als **Pulsconturherzindex (Clpc)**
- **Arterieller Blutdruck (AD)**
- **Herzfrequenz (HR)**

1. Einleitung

- **Schlagvolumen (SV)** nicht indiziert und indiziert als **Schlagvolumenindex (SVI)**
- **Schlagvolumenvariation (SVV)**
- **Systemischer Vaskulärer Widerstand (SVR)** nicht indiziert und indiziert als **Systemischer Vaskulärer Widerstandsindex (SVRI)**
- **Maximale Druckerhöhungsgeschwindigkeit (dPmax)**

1.3 Parameterkategorien des PiCCO®-Systems

Im folgenden Abschnitt werden einige Parameter beschrieben, die man mit dem PiCCO®-System ermitteln kann. Die Parameter werden in **drei unterschiedliche Kategorien** eingeteilt.

Die **erste Parameterkategorie** sind **Druckparameter**. Zu den Druckparametern gehören der **ZVD**, der **SVRI** sowie die **dPmax**. Der **ZVD** gibt den Druck im rechten Vorhof wieder, der von dem venös zum Herzen zurückströmenden Blut verursacht wird [18]. Der ZVD ist ein Parameter zur Bestimmung der Vorlast [57]. Bei einem gesunden Herz beeinflusst die Vorlast die Kontraktilität der Myokardmuskulatur und somit die Auswurfleistung der Ventrikel positiv über den sog. Frank-Starling-Mechanismus [96]. Ein gesundes Herz reagiert bei einer Vorlasterhöhung mit einer Erhöhung der Herzleistung bzw. einer Erhöhung des HZV [96]. Dementsprechend kann man mithilfe des ZVD in Kombination mit dem HZV die Volumenreagibilität der Ventrikel beurteilen. Wobei ein hoher ZVD eine große Vorlast anzeigt und umgekehrt. Der ZVD ist zur Beurteilung der Vorlast und der Volumenreagibilität jedoch nicht immer verlässlich, da er von der transmuralen Druckdifferenz und somit vom intrathorakalen Druck in seiner Aussagekraft beeinflusst wird [64, 93]. Ein weiterer Druckparameter, den das PiCCO®-System liefert ist der **SVRI**, der systemische Gefäßwiderstand bezogen auf die **Körperoberfläche (KOF)**. Er ist ein Maß für die Nachlast [80]. Der systemische Gefäßwiderstand wird im PiCCO®-System anhand der unten stehenden Formel berechnet [80].

$$SVR = \frac{(MAD - ZVD) \times 80}{HZV}$$

1. Einleitung

Der dritte Druckparameter ist die **maximale Druckerhöhungsgeschwindigkeit (dPmax)**. Sie zeigt die Stärke der Kontraktion des Herzens im zeitlichen Verlauf und in Abhängigkeit vom Füllungszustand der Ventrikel an. Das Ausmaß der Kontraktilität des Herzens spiegelt die Leistungsfähigkeit des Herzens wieder [80].

Die **zweite Parameterkategorie** sind **Volumen- bzw. Flächenparameter**. Genauer gesagt sind es Volumen, die mithilfe der Fläche unter der Thermodilutionskurve, oder im Fall von Clpc mithilfe der Fläche unter der Pulskonturkurve, berechnet werden. Zu ihnen gehören der **Cltd** und der **Clpc**, der **GEDVI**, der **EVLWI**, der **SVI** und der **PVPI**. Die hier angeführten Volumenparameter können vom PiCCO[®]-Monitor auch nicht indiziert als **HZV** und **PCHZV**, **GEDV**, **EVLW**, **SV** und **PVP** angezeigt werden. Üblicherweise verwendet man im klinischen Alltag jedoch die indizierten Formen dieser Parameter. Zur Indizierung werden Größe, Gewicht und KOF des Patienten herangezogen. Die Indizierung wird bei der Beschreibung der Parameter durch die Verwendung des Begriffs „**Index**“ signalisiert und wird in den Abkürzungen mit einem „**I**“ angezeigt. So wird z.B. das GEDV durch die Indizierung auf die KOF zu GEDVI [34, 54, 55, 80]. Der Cltd und der Clpc entsprechen dem auf die KOF indizierten HZV. Sie repräsentieren die Arbeit des Herzens im zeitlichen Verlauf. Der SVI ist das durch Thermodilution ermittelte Schlagvolumen bezogen auf die KOF. Der GEDVI ist ein Vorlastparameter und zeigt die Füllung der beiden Atrien sowie der Ventrikel zum Ende der Diastole an. Er ist ein wichtiger Parameter zur Beurteilung der Volumenreagibilität eines Patienten [9, 80, 82, 93]. Der EVLWI sowie der PVPI zeigen die pulmonale Hydrierung an. So werden die im Lungenparenchym und im Interstitium befindliche Flüssigkeit und ein evtl. vorhandenes Lungenödem durch den EVLWI erfasst. Der EVLWI ist auf das Gewicht indiziert. Der PVPI gibt als Quotient aus dem EVLWI und dem **intravaskulären pulmonalen Blutvolumen (PBV)** das Ausmaß der Permeabilität der Lungengefäße wieder und dient damit zur Klassifikation eines Lungenödems [34, 80].

Die **dritte Parameterkategorie** sind die **Variabilitäten**. Zu ihnen gehören die **Schlagvolumenvariation (SVV)** und die **Pulsdruckvariation (PPV)**. Mithilfe dieser Variabilitäten können Veränderungen des Schlagvolumens und des Pulsdrucks in Bezug auf den zeitlichen Verlauf beobachtet werden. Durch die Dynamik dieser Parameter ist der Effekt von Therapiemaßnahmen wie

1. Einleitung

Volumensubstitution unter bestimmten Voraussetzungen kontinuierlich beurteilbar [9, 34, 62, 115].

Unten stehende **Tabelle 1** fasst die genannten Parameterkategorien und ihre Normwerte zusammen [80].

Tabelle 1: Parameterkategorien und Normwerte des PiCCO®

Kategorie	Parameter	Normwert
Drücke	ZVD	2 – 10 mmHg
	SVRI	1700 – 2400 dyn*s*cm ⁻⁵ *m ²
	dPmax	Kein Normwert
Volumen	Cltd, Clpc	3.0 – 5.0 L/min/m ²
	SVI	40 – 60 ml/m ²
	GEDVI	680 – 800 ml/m ²
	EVLWI	3.0 – 7.0 ml/kg
	PVPI	1.0 – 3.0
Variabilitäten	SVV	≤10%
	PPV	≤10%

Im Anschluss an die obige Beschreibung der einzelnen Zielparameter werden in den folgenden Kapiteln 1.4 und 1.5 die Thermodilution und die Pulskonturanalyse veranschaulicht.

1.4 Indikatordilutionsverfahren

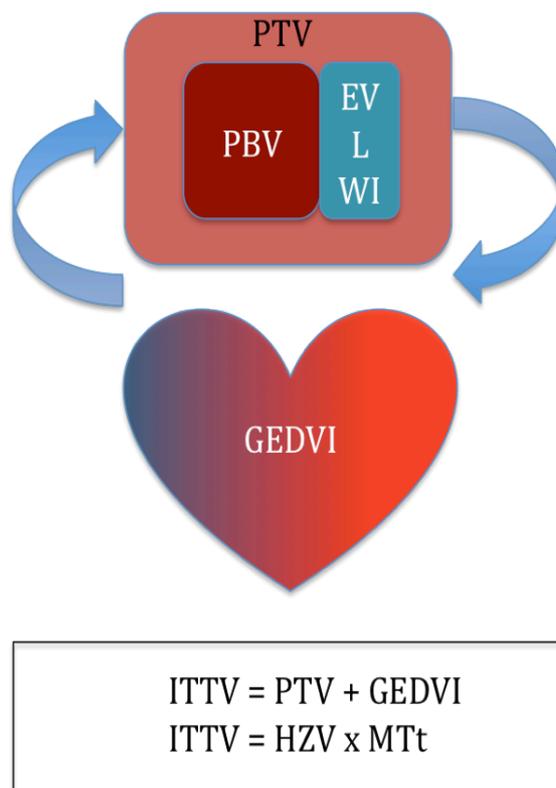
Indikatordilutionsverfahren können mit unterschiedlichen Indikatorsubstanzen wie Farbstoff, Lithium und im Falle des PiCCO®-Systems mit eisgekühlter NaCl-Lösung durchgeführt werden. Im letzten Fall spricht man dann von **Thermodilution (TD)**, da der eigentliche Indikator die Temperatur ist [34, 80]. Unmittelbar nach der Injektion des Indikators wird dieser mit dem Blutvolumen des Patienten vermischt und verdünnt. Da der vaskuläre Raum ein geschlossenes System ist, erwartet man idealer Weise, dass die gleiche Indikatormenge die über den ZVK verabreicht wird, distal die arterielle Sensorsonde passiert. Die Sensorsonde misst den Grad der Verdünnung in Abhängigkeit von der Zeit. Anhand der Verdünnungsgeschwindigkeit kann die Höhe des Blutflusses und des HZV errechnet werden. Eine schnelle Verdünnung spricht für eine hohe Flussrate und ein großes HZV. Eine langsame Verdünnung zeigt hingegen eine niedrige Blutflussrate und ein kleines HZV an [80].

1. Einleitung

1.4.1 Temperatur als Indikatorsubstanz

Das Besondere an der Thermodilution ist, dass der eigentliche Indikator die Temperaturdifferenz ist. Die bei der Injektion von eiskalter NaCl-Lösung angewendete Kälte verbleibt nicht im Gefäßraum, sondern verteilt sich durch Wärmediffusion und -konvektion in kurzer Zeit im Intra- und Extravasalraum. Bei einer NaCl-Injektion über die Vena jugularis interna und die Vena cava superior verteilt sich die Kälte nicht nur in den zwei Atrien und den zwei Ventrikeln in Form des GEDVI sowie in der Lungenstrombahn in Form des Pulmonalen Blutvolumens (PBV) [80]. Durch die Kälte ändert sich die thorakale Körpertemperatur auch über das vaskuläre System hinaus. Diese Temperaturänderung jenseits des vaskulären Systems wird im **pulmonalen Thermovolumen (PTV)** miterfasst [80]. Das PTV setzt sich aus dem intravasalen PBV und dem extravasalen EVLWI zusammen. Der GEDVI und das PTV bilden das **intrathorakale Thermovolumen (ITTV)**. In **Abbildung 1** sind die Indikatorverteilungsräume und die Formel, die das PiCCO[®]-System zur Berechnung des ITTV verwendet [80], eingetragen.

Abbildung 1: Verteilungsflächen der gekühlten NaCl-Lösung



1. Einleitung

In den nächsten Abschnitten wird die Ermittlung der in Abbildung 1 enthaltenen Parameter durch das PiCCO[®]-System besprochen.

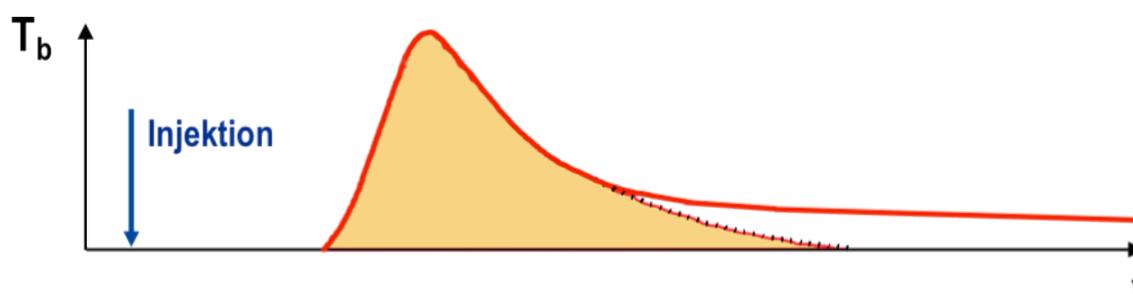
1.4.2 Berechnung des Herzzeitvolumens mit der Stewart-Hamilton Gleichung

Der PiCCO[®] verwendet zur Bestimmung des HZV unter anderem die Thermodilution. Der Indikator für dieses Verfahren ist die Temperaturdifferenz. Der Temperaturfühler hierfür liegt in einer Arterie des Körperkreislaufs. Je nach Zugangsweg liegt er entweder in der A. iliaca, eingeführt über die A. femoralis, oder er wird durch Punktion der A. radialis oder durch Punktion der A. axillaris in der A. subclavia plaziert [34, 54].

Bei der **transpulmonalen Thermodilution (TPTD)** wird die kalte Kochsalzlösung als Bolus über einen jugularen oder femoralen **zentralvenösen Katheter (ZVK)** mit zwischengeschaltetem Temperatursensor injiziert. Nach der Bolusinjektion und der Passage des kardiopulmonalen Systems misst ein spezieller, arterieller Katheter mit integriertem Thermistor, der **Pulsiocath[®] (Pulsion Medical Systems, München)**, die Temperaturveränderung im arteriellen Gefäßsystem [80].

Wird der Temperaturverlauf über die Zeit aufgetragen, ergibt sich der charakteristische Verlauf einer Thermodilutionskurve, die in unten stehender **Abbildung 2** gezeigt wird.

Abbildung 2: Thermodilutionskurve im zeitlichen Verlauf (T_b =Bluttemperatur, t =Zeit) [80]



1. Einleitung

Aus der Form der Thermodilutionskurve kann das HZV errechnet werden. Es wird aus der Fläche unter der transpulmonalen Thermodilutionskurve nach modifizierten Stewart-Hamilton Algorithmus berechnet [80].

$$HZV_{td} = \frac{(T_b - T_i) \times V_i \times K}{\int \Delta T_b \times dt}$$

(HZV_{td} = HZV ermittelt durch TD, T_b = Bluttemperatur, T_i = Injektattemperatur, V_i = Injektatvolumen, $\int \Delta T_b \times dt$ = Fläche unter der Thermodilutionskurve, K = Korrekturfaktor aus spezifischem Gewicht und spezifischer Wärmekapazität von Blut und Injektat [80])

1.4.3 Mean Transit Time und Berechnung des ITTV

Wie man in der Formel in der Abbildung 1 sehen kann, benötigt man bei der transpulmonalen Thermodilution zur Ermittlung des ITTV die **sog. Mittlere Durchgangszeit (Mean Transit time, MTt)**. Die MTt ist die durchschnittliche Zeitspanne, die von der Injektion des Indikators bis zu seiner Erfassung am arteriellen Messpunkt vergeht [80]. Sie kann aus der Indikatordilutionskurve abgeleitet werden.

Mit der MTt und dem Herzzeitvolumen kann man das **Verteilungsvolumen (V_i)** des Indikators berechnen. Das V_i entspricht im Fall der transpulmonalen Thermodilution dem ITTV. Der Zusammenhang zwischen den drei Größen ist wie folgt [80]:

$$V_i = ITTV = HZV \times MTt$$

Demnach ist die MTt direkt proportional zu dem ITTV des Indikators und indirekt proportional zur Flussrate. Bei einem hohen HZV und einem kleinen ITTV erreicht der Indikator sehr schnell die Messsonde, die MTt ist kurz. Umgekehrt verhält es sich bei einer kleinen Flussrate und einem großen ITTV [80].

Das ITTV repräsentiert das **sog. „Nadel-zu-Nadel-Volumen“ [80]** und ist wie in Abbildung 1 ersichtlich die Summe aller an der transpulmonalen Thermodilution teilnehmenden Verteilungsräume. Um den Anteil der einzelnen Verteilungsräume am ITTV zu bestimmen, braucht man einen weiteren Parameter, die **Down Slope time (DSt) [72, 80]**.

1. Einleitung

ermittelnden Parameter. Die Berechnung von PBV und EVLWI wird im folgenden Kapitel beschrieben.

1.4.5 Berechnung des PBV und des EVLWI

Die Bestimmung des PBV sowie des EVLWI ist mit der alleinigen transpulmonalen Thermodilution und den Parametern aus Abbildung 1 nicht möglich. Zur Ermittlung dieser beiden Verteilungsflächen ist ein weiterer Parameter nötig, der mit der transpulmonalen Thermodilution nicht bestimmt werden kann, das **Intrathorakale Blutvolumen (ITBV) [80]**.

Das ITBV entspricht der Summe aus GEDV und PBV. Es kann mit der Doppelindikatorenmethode bestimmt werden. Die Doppelindikatorenmethode verwendet im Unterschied zur Einzelindikatorenmethode mittels Thermodilution zwei Indikatoren. Hierfür werden zwei Indikatoren mit unterschiedlichem Verteilungsverhalten gewählt. Im Jahr 2000 führten Sakka et al eine Studie durch, in der die Einzelindikatorenmethode des PiCCO[®] mit der Doppelindikatorenmethode verglichen wurde [90]. Diese Studie beleuchtete unter anderem den Zusammenhang zwischen dem mit PiCCO[®] gemessenen GEDV und dem mit der Doppelindikatorenmethode gemessenem ITBV. Sie zeigte, dass der Zusammenhang dieser beiden Parameter der Gleichung $ITBV = 1,25 \times GEDV - 28,4$ (ml) entspricht [90]. Im PiCCO[®] wird das ITBV anlehnend an das Ergebnis aus dieser Studie wie folgt bestimmt [80]:

$$ITBV = 1.25 \times GEDV$$

Anschließend nach Ermittlung des ITBV kann das EVLW aus der Differenz von ITBV und ITTV berechnet werden [80].

$$EVLW = ITBV - ITTV$$

Das PBV entspricht dann abschließend der Differenz aus PTV und EVLW [80].

$$PBV = PTV - EVLW$$

In diesem Abschnitt wurden die Thermodilution und die aus ihr hervorgehenden, am häufigsten klinisch gebrauchten Parameter CI, GEDVI und EVLWI erklärt. Im nächsten Abschnitt wird die zweite Messtechnik des PiCCO[®] erläutert, die Pulskonturanalyse.

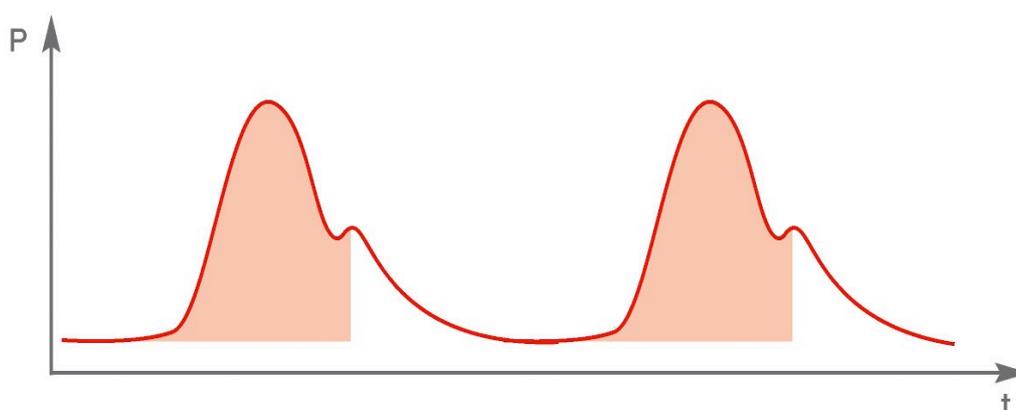
1. Einleitung

1.5 Kontinuierliche arterielle Pulsconturanalyse (PCA)

Das PiCCO[®]-System verwendet neben der Thermodilution noch ein zweites Verfahren, um die hämodynamische Überwachung eines Patienten zu optimieren, die **kontinuierliche arterielle Pulsconturanalyse (PCA)**. Anders als die Thermodilution, die intermittierend die volumetrischen Parameter ermittelt, bietet die Pulsconturanalyse den Vorteil der kontinuierlichen Parameterbestimmung [80].

Die kontinuierliche arterielle Pulsconturanalyse beruht auf der Analyse der charakteristischen arteriellen Pulsdruckkurve. Der Arzt und Physiologe Otto Frank beschrieb im Jahr 1899 die Grundform der Pulsdruckkurve [31]. Während der Systole, der Austreibungsphase des Herzens, werden die Aorta und die davon abgehenden großen arteriellen Gefäße passiv gedehnt und füllen sich mit dem im Schlagvolumen enthaltenen Blut. Ein Teil dieses Schlagvolumens verbleibt in der Systole in der Aorta und den großen arteriellen Gefäßen. Nach dem Schließen der Aortenklappe entlassen diese Gefäße dann das gespeicherte Blutvolumen mit Beginn der Diastole wieder in den Kreislauf. Somit wird ein kontinuierlicher Blutfluss gewährleistet. Dieses Phänomen der Blutspeicherung in der Aorta und den proximalen Arterien wird als **Windkesselfunktion** bezeichnet. Die Windkesselfunktion beeinflusst maßgeblich den charakteristischen Verlauf der Blutdruckkurve [35, 36]. Der charakteristische Verlauf der Pulsdruckkurve bei der Pulsconturanalyse wird in unten stehender **Abbildung 4** gezeigt. Die rote Fläche in der Abbildung 4 gibt den systolischen Anteil der Pulsdruckkurve wieder.

Abbildung 4: Verlauf der Pulsdruckkurve bei der Pulsconturanalyse (P = Blutdruck, t = Zeit) [80]



1. Einleitung

Bedingt durch den Auswurf des Schlagvolumens in der Systole steigt die arterielle Pulsdruckkurve steil an bis sie mit dem Schluss der Aortenklappe ein Maximum erreicht, den **systolischen Blutdruck (Psys)**. Unmittelbar nach dem Klappenschluss fällt die Druckkurve bis kurzzeitig ein kleiner zweiter Druckanstieg erfolgt, die **Dikrotie**. Ursache der Dikrotie ist eine Reflexion der Pulswelle in der Kreislaufperipherie. Anschließend sinkt der Blutdruck durch das Entleeren des in den großen Arterien während der Systole gespeicherten Bluts weiter bis zum **diastolischen Blutdruck (Pdia)** ab [35, 36].

Der Verlauf und die Charakteristik der arteriellen Pulsdruckkurve werden in der Pulskonturanalyse kontinuierlich untersucht und anhand der aus der Pulskonturanalyse hervorgehenden Parameter dokumentiert. Im PiCCO® ist unten stehende Formel zur Ermittlung des Clpc integriert [80].

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

(cal = Patientenspezifischer Kalibrationsfaktor (wird mit Thermodilution ermittelt), HR = Herzfrequenz, P(t)/SVR = Fläche unter der Pulsdruckkurve, C(p) = Aortale Compliance, dP/dt = Form der Pulsdruckkurve [80])

Die Formel zur Bestimmung des Clpc setzt sich aus drei Hauptkomponenten zusammen. Zunächst beschreibt der **Patientenspezifische Kalibrationsfaktor (cal)** die Informationen, die aus der Kalibration durch die Thermodilution in die Pulskonturanalyse einfließen. Da die in dem cal enthaltenen Patientendaten nicht bekannt sind, kann über die Zusammensetzung des cal nur spekuliert werden. Neben biometrischen Daten wie Alter, Geschlecht, Größe und Gewicht ist es wahrscheinlich, dass die in der Thermodilution gemessenen Werte des SV, des Cltd, des GEDVI und des EVLWI in dem cal berücksichtigt werden. Der Cal wird mit der **Herzfrequenz (HR)** als zweiten Faktor multipliziert. Der dritte und wichtigste Faktor der Pulskonturanalyse ist die **systolische arterielle Pulsdruckkurve** selbst. Dabei wird die systolische arterielle Pulsdruckkurve durch drei Komponenten beschrieben. Zum einen wird die **Fläche unter der Pulsdruckkurve (P(t)/SVR)** durch den Quotienten aus dem **Druck P(t)**, der den Fluss gegen den **systemischen Widerstand (SVR)** ermöglicht, und SVR erfasst. Zum anderen ist die **Aortale Compliance C(p)** eine wichtige Komponente. Sie gibt die

1. Einleitung

Dehnfähigkeit der Aorta wieder und ist maßgebend für die Windkesselfunktion der Aorta. Die dritte Komponente ist die Form der Pulscurve. Sie wird durch den **Druckverlauf (dP)** über die **Zeitdauer der Systole (dt)** bestimmt. Nach Kalibration der Pulsconturanalyse durch die Thermodilution bestimmt der PiCCO[®] durch oben erläuterte Formel den Clpc kontinuierlich. Zur Unterscheidung zwischen den durch Thermodilution gemessenen Cltd von dem mittels Pulsconturanalyse berechneten Clpc wird der Cltd in der deutschsprachigen Softwareversion des PiCCO[®] mit der Abkürzung **HI** am Monitor angezeigt, wohingegen der Clpc mit **PCHI** betitelt wird [80].

1.6 Fragestellung

Durch eine Vielzahl an unterschiedlichen Parametern gibt der PiCCO[®] dem behandelnden Arzt einen guten Überblick über die Kreislagsituation des Patienten. Bei minimaler Invasivität ist der PiCCO[®] ein Instrument, das der behandelnde Arzt als Entscheidungshilfe in der Therapie heranziehen kann. Durch die Kombination der Techniken der transpulmonalen Thermodilution (TPTD) und der Pulsconturanalyse (PCA) werden dem Anwender die Möglichkeiten der intermittierenden wie auch der kontinuierlichen Herzkreislaufüberwachung geboten.

Vergleicht man die Techniken der transpulmonalen Thermodilution und der Pulsconturanalyse in Bezug auf die Ermittlung des Herzindex (CI) miteinander, dann sind die Vor- und Nachteile beider Techniken offensichtlich.

Die Bestimmung des CI in Form von Cltd durch den PAK mittels pulmonaler Thermodilution gilt als Goldstandard [26, 88, 89]. Die weniger invasive transpulmonale Thermodilution wurde seit ihrer Einführung mehrfach mit der pulmonalen Thermodilution verglichen und in einem Großteil der Studien zeigte sich eine gute Übereinstimmung der beiden Methoden in der Ermittlung des Cltd [33, 47, 66, 98, 110]. Die transpulmonale Thermodilution stellt somit ein etabliertes Verfahren in der Bestimmung des Cltd dar. Die Nachteile der transpulmonalen Thermodilution sind der personelle und zeitliche Aufwand, den diese Technik in sich birgt, sowie die Limitierung dieses Verfahrens auf die intermittierende Herzkreislaufüberwachung. Ferner besteht durch die transpulmonale

1. Einleitung

Thermodilution theoretisch die Gefahr einer Überwässerung des Patienten. Um eine akzeptable Präzision mit einer Abweichung von $\leq 10\%$ zu gewährleisten und um klinisch relevante Änderungen des CI von $\geq 15\%$ zu detektieren, ist pro Thermodilution eine dreimalige Indikatorinjektion notwendig [71]. Dies hat zur Folge, dass bei der Durchführung mehrerer Thermodilutionen in kurzer zeitlicher Abfolge theoretisch klinisch relevante Volumenbelastungen auftreten können.

Im Vergleich zur transpulmonalen Thermodilution bietet die Pulskonturanalyse den Vorteil der kontinuierlichen Herzkreislaufüberwachung. Überdies ist sie weder zeit- noch personalaufwendig. Der Nachteil der Pulskonturanalyse ist ihre fragliche Genauigkeit. So ist man sich einig, dass die Pulskonturanalyse unmittelbar nach einer Thermodilution den CI in Form von Clpc genau ermittelt [11, 25, 26, 29, 38, 86]. Über die Genauigkeit dieser Technik im zeitlichen Verlauf und bei Veränderungen der Hämodynamik gibt die momentane Studienlage jedoch kontroverse Ergebnisse wieder [2, 7, 42, 43, 45, 79]. Aus diesem Grund wird die Empfehlung des Herstellers, das PiCCO[®]-System alle 8h zu kalibrieren [79], momentan als Konsenslösung praktiziert. Bei akuter Krankheitsverschlechterung oder bei Schockzuständen empfiehlt der Hersteller auch häufigere Rekalibrationen [79].

In Anbetracht des momentanen Ärztemangels in den Kliniken, der auch anästhesiologische und internistische Intensivstationen betrifft [73], gewinnt die erweiterte, kontinuierliche Herzkreislaufüberwachung immer mehr an Bedeutung. Aufgrund des Zeit- und Personalaufwands ist eine Limitierung der Anzahl der Rekalibrationen der Pulskonturanalyse auf ein klinisch notwendiges Minimum erstrebenswert. Die momentane Datenlage bezüglich des richtigen Zeitpunkts einer Rekalibration der kontinuierlichen Pulskonturanalyse ist nicht eindeutig [2, 7, 42, 43, 45, 79]. Die Praxis einer achtstündigen Rekalibration der Pulskonturanalyse beruht auf der Empfehlung des Herstellers [79]. Diese Empfehlung wurde unseres Wissens bisher nicht in Studien belegt. Aus diesem Grund wurde eine Studie durchgeführt, die die Überprüfung der Genauigkeit des Clpc im zeitlichen Verlauf und die Optimierung der Indikationstellung zur Rekalibration als Zielsetzung hatte. Dazu wurden in einem prospektiven Setting die Akkuratheit und die Präzision des Clpc in zuvor festgelegten kalibrationsfreien Intervallen von 1h, 2h, 4h, 6h und 8h ohne TPTD-Messung untersucht.

1. Einleitung

In einer Vorgängerarbeit wurden Einflussgrößen der Präzision und der Akkurarität des Clpc bereits untersucht [50]. Ziel der vorliegenden Arbeit war es nun die Ergebnisse der Vorgängerarbeit zu überprüfen und weiterzuentwickeln. Hierfür wurden mögliche Einflussgrößen der Genauigkeit des Clpc an einem unabhängigen Patientenkollektiv und an einem aus beiden Arbeiten fusionierten Patientenkollektiv untersucht. Überdies wurde ein Kalibrationsindex zur Vorhersage der Abweichung des Clpc vom Cltd erarbeitet. Abschließend wurde dieser Kalibrationsindex in einem weiteren unabhängigen Kollektiv angewendet und sein Potenzial zur Optimierung der Indikationsstellung der Rekalibration getestet.

2 Material und Methoden

2.1 Beschreibung der Patienten-Kollektive

Die vorliegende Arbeit ist eine Validierungsstudie mit prospektivem und retrospektivem Anteil. Ziel war es Ergebnisse aus einem **Evaluierungs-Kollektiv** einer Vorgängerarbeit der gleichen Arbeitsgruppe an einem unabhängigen **Validierungs-Kollektiv** zu überprüfen. Neben der einzelnen Auswertung des Validierungs-Kollektivs wurden das Evaluierungs-Kollektiv und das Validierungs-Kollektiv als zusammengefügtes **Merged-Kollektiv** analysiert. Das Evaluierungs-Kollektiv wurde in dieser Studie mit Ausnahme von Kapitel 3.9 und Kapitel 3.12.7 nicht eigens untersucht. In den Analysen des Merged-Kollektivs war es als Bestandteil dieses Kollektivs jedoch enthalten. Ein aus dem Merged-Kollektiv entwickelter Kalibrationsindex wurde abschließend an einem weiteren, retrospektiv erhobenen Kollektiv aus einer prospektiv angelegten Datenbank getestet. Dieses Kollektiv wurde **Datenbank-Kollektiv** genannt.

Die Daten des Validierungs-Kollektivs und des Datenbank-Kollektivs wurden auf der gastroenterologischen Intensivstation der II. Medizinischen Klinik des Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München erhoben. Das Evaluierungs-Kollektiv beinhaltet sowohl Patienten aus der gastroenterologischen als auch aus der toxikologischen Intensivstation der II. Medizinischen Klinik. Alle drei Kollektive sind unabhängig und es liegt keine Überschneidung der eingeschlossenen Patienten vor. Das Evaluierungs-Kollektiv stammt aus dem Zeitraum Februar bis August 2009, das Validierungs-Kollektiv wurde prospektiv zwischen Februar und Juli 2010 ermittelt. Das Datenbank-Kollektiv stammt aus einer Datenbank, die seit Oktober 2008 die PiCCO[®]-Daten aller mit einem PiCCO[®]-Gerät überwachten Patienten auf der gastroenterologischen Intensivstation dokumentiert. Diese Datenbank wird ständig erneuert. Die Zeitspanne, die das Datenbank-Kollektiv umfasst, beträgt wie auch bei den anderen beiden Kollektiven sechs Monate, von Oktober 2008 bis Mai 2009.

Dem Evaluierungs-Kollektiv und dem Validierungs-Kollektiv lag ein Studienprotokoll zugrunde, wonach TPTD-Messungen zu definierten Zeitintervallen (0h, 1h, 2h, 4h, 6h, 8h), die in der Summe eine Zeitspanne von 21 Stunden umfassten, durchgeführt wurden. Im dritten und größten Kollektiv, dem Datenbank-Kollektiv, gab es keine festgesetzten Zeitintervalle. Die Messdaten

2. Material und Methoden

dieses Kollektivs unterlagen keinem festgeschriebenen Protokoll. Hier wurden die TPTD-Messungen zeitunabhängig, gemäß der Stationsroutine oder bei unmittelbarem therapeutischen Bedarf durchgeführt. Insgesamt wurden 150 Patienten in die Studie eingeschlossen, die Aufteilung dieser Patienten war wie folgt: Evaluierungs-Kollektiv mit n=28, Validierungs-Kollektiv mit n=49, folglich n=77 im Merged-Kollektiv und Datenbank-Kollektiv mit n= 81.

2.2 Anzahl der Messreihen und der transpulmonalen Thermodilutionen

Aufgrund der unterschiedlichen Schwere ihrer Erkrankungen variierte bei den in die Studie eingeschlossenen Patienten die Liegedauer zum Teil stark. Folglich unterschied sich bei den Patienten auch die Anzahl der TPTD-Messungen. Diese divergierende Anzahl der TPTD-Messungen beruht zum einen auf der klinischen Situation der Patienten; kardiopulmonal stabile Patienten benötigten eine geringere Anzahl von TPTD-Messungen als kreislaufinstabile Patienten; zum anderen auf der variierenden Liegedauer der Patienten auf der Intensivstation. Diese Tatsache äußerte sich in dem Validierungs-Kollektiv und dem Merged-Kollektiv durch die unterschiedliche Anzahl der Messreihen pro Patient und im Datenbank-Kollektiv in der Häufigkeit der TPTD-Messungen an sich.

So wurden im Validierungs-Kollektiv 17 Patienten zweifach und 1 Patient dreifach eingeschlossen. Im Merged-Kollektiv kam es zu 29 zweifachen, 5 dreifachen und 3 vierfachen Einschlüssen. Im Validierungs-Kollektiv fehlt in einer Messreihe das 4h-Intervall, in zwei Messreihen das 6h-Intervall und in zwei Messreihen das 8h-Intervall. In diesen Fällen mussten aufgrund von Überlappungen mit der medizinischen Versorgung oder aufgrund von diagnostischen Untersuchungen, zumeist bildgebenden Verfahren, die Messreihen vorzeitig abgebrochen werden. Daher beträgt die Anzahl der TPTD-Messungen des Validierungs-Kollektivs 397 in 67 Messreihen anstelle von den zu erwartenden 402 TPTD-Messungen.

Das Datenbank-Kollektiv beinhaltet 73 unterschiedliche Patienten. Von diesen 73 Patienten wurden 8 im Beobachtungszeitraum zweimal auf die Intensivstation aufgenommen und somit zweimal in das Datenbank-Kollektiv eingeschlossen. Die Gesamtanzahl von TPTD-Messungen im Datenbank-Kollektiv ist 1569. Bei 81 Einschlüssen wurden pro Einschluss durchschnittlich 19 ± 25 TPTD-Messungen durchgeführt. Das Minimum lag bei 2 TPTD-Messungen und das Maximum bei 126 TPTD-Messungen.

2. Material und Methoden

2.3 Studieneinschluss und -ablauf

In die Studie wurden nur Patienten mit medizinisch indizierter Notwendigkeit einer erweiterten hämodynamischen Überwachung mittels PiCCO[®]-Monitoring eingeschlossen. Patienten, die keiner erweiterten hämodynamischen Überwachung bedurften, wurden von der Studie ausgeschlossen. Andere Ausschlusskriterien bestanden nicht. Die Grunderkrankungen, die Krankheitsschwere und die Beatmungsart sowie die in der Therapie verwendeten Medikamente hatten keinen Einfluss auf den Studieneinschluss.

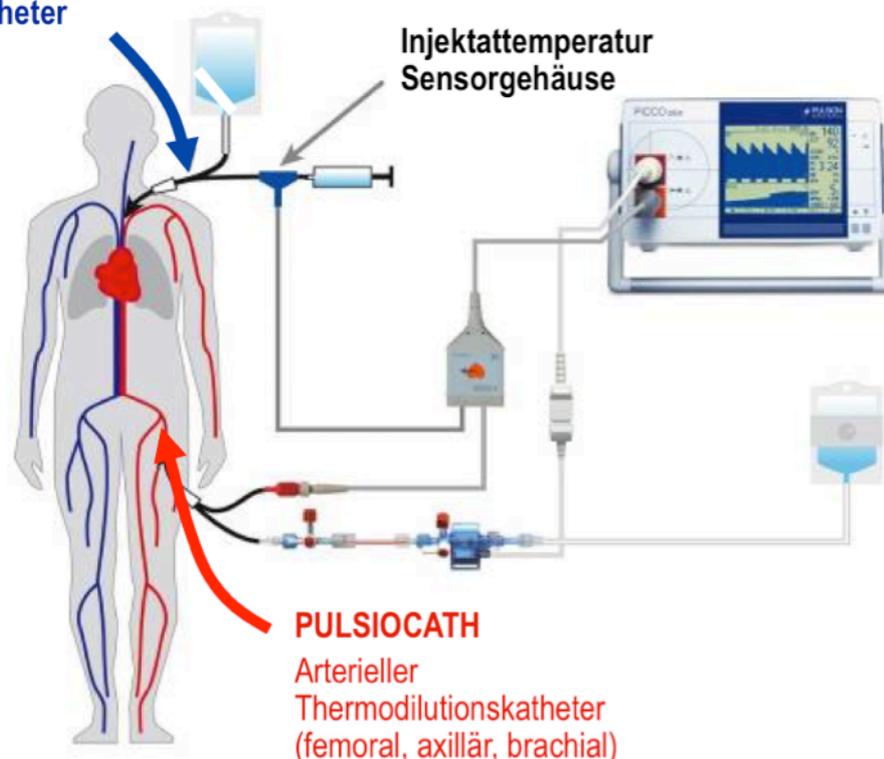
Auf der gastroenterologischen Intensivstation, auf der diese Studie durchgeführt wurde, stehen für das hämodynamische Monitoring an zwei Betten **PiCCOplus[®]-Monitore** zur Verfügung. An den restlichen sechs Betten der Station werden die Patienten jeweils mit einem **PiCCO2[®]-Monitor** überwacht. Folglich waren die in der Studie eingeschlossenen Patienten größtenteils an einen PiCCO2[®]-Monitor angeschlossen und nur ein kleiner Anteil an einen PiCCOplus[®]-Monitor. Beide Geräte sind mit unterschiedlichen Software-Versionen ausgestattet, die jedoch den gleichen Algorithmus zur Datenermittlung nutzen. Somit sind die Messergebnisse der zwei unterschiedlichen Geräte vergleichbar.

Beim PiCCO[®]-Monitoring haben die Patienten einen drei- oder fünf-lumigen ZVK, entweder am Hals über die V. jugularis interna oder femoral über die V. femoralis, und einen arteriellen Zugang, der üblicher Weise über die A. femoralis eingeführt wird. Dem distalen Schenkel des ZVK ist hinter einem Dreiwegehahn ein Thermosensor zwischengeschaltet. Bei dem arteriellen Katheter handelt es sich um einen Pulsicath[®] (Pulsion Medical Systems, München). Der Pulsicath[®] ist an seiner Spitze mit einer Thermistorsonde ausgestattet, die Temperaturänderungen des zirkulierenden Bluts registriert. Diese Temperaturänderungen werden von dem PiCCO[®]-Monitor zur Berechnung der Thermodilutionswerte herangezogen. Der prinzipielle Aufbau des PiCCO[®]-Systems am Patienten wird in **Abbildung 5** dargestellt.

2. Material und Methoden

Abbildung 5: Messprinzip und Aufbau des PiCCO® [80]

Zentralvenöser Katheter



Pro Patient beinhaltet eine Messreihe sechs TPTD-Messungen zu definierten Zeitintervallen von 0h, 1h, 2h, 4h, 6h und 8h. Die Reihenfolge der Intervalle pro Messreihe wurde in den einzelnen Messreihen variiert. Eine TPTD-Messung besteht aus drei direkt aufeinanderfolgenden Injektionen von 15 ml auf 8 °C Grad gekühlter 0,9%-er NaCl-Lösung. Jede von dem PiCCO®-Gerät registrierte Injektion wird am PiCCO®-Monitor mit einer Thermodilutionskurve visualisiert.

Nach jeder NaCl-Injektion berechnet das PiCCO®-Gerät die mittels TPTD ermittelbaren Werte und zeigt diese an. Bei beiden Geräten, PiCCOplus® und PiCCO2®, werden diese Werte in einer Spalte rechts auf dem Monitor angezeigt. Die Thermodilution wird initial vor der ersten Injektion mit dem Betätigen des Startbuttons eingeleitet. Anschließend an eine erfolgte Injektion muss vor der nächsten Injektion kurz gewartet werden bis das Gerät wieder bereit ist für die nächste Bolusinjektion. Bei dem PiCCOplus®-Gerät wird auf die erforderliche Wartezeit durch die Monitoranzeige „instabil“ hingewiesen. Erst wenn die Anzeige von „instabil“ zu „stabil“ wechselt, ist die nächste Thermodilution möglich, die durch erneutes Drücken des Startbuttons eingeleitet wird. Bei dem PiCCO2® verhält es sich ähnlich. Hier zeigt der Monitor nach Abschluss der ersten Injektion die Thermodilutionskurve der erfolgten Thermodilution an. Mit Drücken

2. Material und Methoden

der Starttaste kann die nächste Thermodilutionsmessung begonnen werden. Das Gerät zeigt zunächst „**Warten**“ an. Sobald es stabil ist, fordert das Gerät mit „**15 ml injizieren**“ zur Durchführung der nächsten Injektion auf. Ferner besteht bei dem PiCCO2[®]-Gerät die Möglichkeit unter dem Menüpunkt „**Messungen**“ die Anzahl der Injektionen pro Thermodilutionseinheit voreinzustellen. Wählt man „**3x**“, so muss nur einmalig zu Beginn der ersten Injektion der Thermodilution der Startbutton gedrückt werden. Auch in diesem Fall weist das Gerät mit den genannten Aufforderungen auf die durchzuführenden Aktionen hin. Sobald drei Injektionen erfolgt sind, ermittelt das PiCCO[®]-Gerät; beide Versionen gleichermaßen; die Mittelwerte des GEDVI, des EVLWI und des Cltd aus den drei Einzelmessungen. Optional können bei beiden Geräteversionen auch andere Injektatvolumina wie z.B. 20 ml ausgewählt werden.

Im Rahmen des Studienprotokolls des Validierungs- und des Merged-Kollektivs wurden vor jeder TPTD-Messung zunächst die aktuellen Pulskonturparameter und die Thermodilutionswerte der zurückliegenden TPTD-Messung ausgedruckt, bzw. mittels USB-Stick gespeichert und dann ausgedruckt, oder notiert. Dann erfolgte die TPTD-Messung mit den drei beschriebenen Einzelmessungen. Im Anschluss an jede TPTD-Messung wurden die neu ermittelten Werte beim PiCCOplus[®]-Gerät sofort über den im Gerät integrierten Drucker ausgedruckt. Beim PiCCO2[®] wurden die Werte zunächst auf einem USB-Stick gespeichert und zu einem anderen Zeitpunkt ausgedruckt. Sofern aus technischen Gründen, der Drucker des PiCCOplus[®] bzw. die USB-Übertragung beim PiCCO2[®] nicht funktionierte, wurden die entsprechenden Werte handschriftlich notiert.

Zusätzlich zu den mit dem PiCCO[®]-Gerät ermittelten Daten wurden für die Patienten des Validierungs-Kollektivs und für die Patienten des Merged-Kollektivs einmalig pro Messreihe bei der ersten TPTD-Messung die zeitnahen Blutgaswerte (pH, arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck (pCO₂), arterieller Sauerstoffpartialdruck (pO₂), Bikarbonat (HCO₃⁻), Basenüberschuss (BE), Hämatokrit (Hkt), Hämoglobin (Hb), arterielle Sauerstoffsättigung (SaO₂)) dokumentiert. Ferner wurden bei jeder TPTD-Messung einer Messreihe die Beatmungseinstellung (Spontanatmung (SA), druckunterstützte Beatmung (DU), druckkontrollierte Beatmung (DK)) und die Konzentrationen der zum Zeitpunkt der Messung über die Perfusoren verabreichten vasoaktiven Medikamente erfasst.

2. Material und Methoden

Im Validierungs- und im Merged-Kollektiv wurde mit Hilfe der Blutgasanalysewerte und des Beatmungsprotokolls, sowie der täglich gemäß der Stationsroutine abgenommenen Laborwerte ein Mal pro Patient zu Beginn jeder Messreihe der **APACHE II Score (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II Score)** berechnet. Es ist anzumerken, dass hierbei, um den momentanen Krankheitsgrad des Patienten zu dokumentieren, für den APACHE II Score, anders als in der Originalpublikation von Knaus et al. beschrieben [49], anstelle der schlechtesten Parameterwerte aus den letzten 24h vor der Patientenaufnahme auf die ICU stets die aktuellsten Patientenparameter Berücksichtigung fanden. Für die Patienten des Datenbank-Kollektivs wurde der APACHE II Score nachträglich mit Hilfe der zur Verfügung stehenden Patientendaten zeitnah zur ersten TPTD-Messung erhoben. Mit Ausnahme der Mehrfachmessreihen, erfolgte die Erhebung des APACHE II Scores zeitlich nahe zur Aufnahme der Patienten auf die Intensivstation.

2.4 Ethikantrag und Datenschutzerklärung

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 von dieser Studie gestellt. Die Kalibrationsmessungen vorliegender Studie wurden weder in über das etablierte 8h-Intervall [79] hinausgehenden Zeitabständen, noch in sehr kurzen Zeitabständen, wie von anderen Autoren gefordert [45, 92], durchgeführt. 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.

2.5 Statistische Methoden

Alle statistischen Analysen wurden in Zusammenarbeit mit dem Institut für medizinische Statistik und Epidemiologie (IMSE) des Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München durchgeführt. Grundlage für die Berechnungen bildete das Statistikprogramm SPSS für Windows (Version 20.0) und die frei zugängliche Programmiersprache und Statistik-Software R. Alle Daten wurden zunächst deskriptiv analysiert und auf fehlerhafte Eingaben sowie Extremwerte

2. Material und Methoden

und Ausreißer untersucht. Für kategoriale Daten wurden absolute und relative (%) Häufigkeiten einzelner Merkmalsausprägungen tabelliert. Für quantitative Merkmale wurden Mittelwert, Median und Standardabweichung (SD) berechnet. Um den Zusammenhang zwischen metrischen Messgrößen zu quantifizieren, wurden die Korrelationen mittels des Statistikprogramms SPSS (Version 20.0) errechnet. Für die Analyse von signifikanten Unterschieden zwischen den Ergebnissen, wurde die Randhomogenitäts-Analyse verwendet. Alle statistischen Auswertungen erfolgten im Sinne einer explorativen Datenanalyse zum zweiseitigen Signifikanzniveau von 5%.

In der Bland-Altman-Analyse wurde graphisch die Übereinstimmung der gemessenen Clpc- und Cltd-Werte untersucht und Grenzen der Übereinstimmung (Limits of Agreement) ergo die Verteilung erwarteter individueller Abweichungen der Messgrößen abgeschätzt [4]. Mit der Receiver-Operating-Characteristic-Analyse (ROC-Analyse) konnte eine Grenzwertoptimierung durchgeführt werden. In der multivariablen Analyse von Zusammenhängen zwischen dem Ausmaß der relativen sowie absoluten Abweichung (Bias) zwischen Cltd- und Clpc-Werten und hämodynamischen Parametern wurden lineare gemischte Regressionsmodelle (GLMM) verwendet. Durch das Heranziehen dieser Modelle werden korrelierte 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, adäquat berücksichtigt. Anhand des partiellen Bestimmtheitsmaßes („partial R^2 “) wurde das Ausmaß zugrundeliegender Zusammenhänge quantifiziert. Anders als durch das klassische Bestimmtheitsmaß R^2 , wird durch die partielle Variante der Gegenstand wiederholter Messungen pro Individuum adäquat erfasst. Die Wurzel des partiellen R^2 -Wertes gibt überdies die „Innersubjekt-Korrelation“ an, welche insbesondere bei der zugrunde liegenden klinischen Fragestellung (Prädiktion relevanter Messabweichungen von der Referenzmethode für individuell gemessene Verlaufsdaten aus dem PiCCO[®]-Monitoring) der alternativen Zwischensubjekt-Korrelation (Korrelation von Mittelwerten longitudinaler Messreihen) vorzuziehen ist.

3. Ergebnisse

3. Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristika

Die jeweiligen Patienten wurden unabhängig von der Studie aus medizinischen Gründen mit einem PiCCO2®- oder PiCCOplus®-Monitor hämodynamisch überwacht. Anhand des APACHE II Scores wurden die einzelnen Patienten des Validierungs-Kollektivs und des Merged-Kollektivs zu Beginn jeder Messreihe und die Patienten des Datenbank-Kollektivs bei der ersten TPTD-Messung, zeitnah zur Aufnahme auf die Intensivstation, bezüglich ihres Krankheitsgrades beurteilt. Mit Durchschnittswerten für den APACHE II Score von 21.3 ± 8.6 für das Validierungs-Kollektiv, 22.4 ± 7.7 für das Merged-Kollektiv und 22.5 ± 7.7 für das Datenbank-Kollektiv glichen sich die Patienten aller Kollektive im Schweregrad ihrer Erkrankung. Das Durchschnitts-Alter und der Durchschnitts-BMI der Patienten waren für das Validierungs-Kollektiv 61 ± 15 Jahre und $25 \pm 5.40 \text{ kg/m}^2$; 61 ± 14 Jahre und $25 \pm 4.79 \text{ kg/m}^2$ für das Merged-Kollektiv und 62 ± 14 Jahre und $26 \pm 6.77 \text{ kg/m}^2$ für das Datenbank-Kollektiv. Die Ätiologien der Grunderkrankungen der Patienten wurden in sechs Gruppen eingeteilt und die Patienten jeweils einer dieser sechs Kategorien zugeordnet.

Tabelle 2: Patientencharakteristika (bei Mehrfacheinschlüssen nur Berücksichtigung der 1. Messreihe)

Parameter	Validierungs-Kollektiv	Merged-Kollektiv	Datenbank-Kollektiv
Anzahl der Patienten	49	77	81
Männlich	20 (40.8%)	39 (50.6%)	50 (61.7%)
Weiblich	29 (59.2%)	38 (49.4%)	31 (38.3%)
Größe [m]	1.68 ± 0.08 (N=49)	1.70 ± 0.08 (N=76)	1.72 ± 0.09 (N=81)
Gewicht [kg]	70.65 ± 17.10 (N=49)	72.7 ± 15.9 (N=76)	77.25 ± 22.45 (N=81)
Alter [Jahre]	61 ± 15 (N=49)	61 ± 14 (N=75)	62 ± 14 (N=81)
APACHE II Score	21.3 ± 8.6 (N=49)	22.4 ± 7.7 (N=75)	22.5 ± 7.7 (N=81)
Pulmonologische Erkrankungen	17/49 (34.7%)	25/77 (32.5%)	23/81 (28.4%)
Hepatologische Erkrankungen	10/49 (20.4%)	18/77 (23.4%)	28/81 (34.6%)
Gastroenterologische Erkrankungen	3/49 (6.1%)	6/77 (7.8%)	9/81 (11.1%)
Sepsis	11/49 (22.4%)	14/77 (18.2%)	8/81 (9.9%)
Kardiologische Erkrankungen	4/49 (8.2%)	7/77 (9.1%)	6/81 (7.4%)
Andere Erkrankungen	4/49 (8.2%)	7/77 (9.1%)	7/81 (8.6%)

3. Ergebnisse

3.1.1 Interventionen und therapeutische Maßnahmen

Die Studie war observativer Natur. Sämtliche Interventionen, die in der **Tabelle 3** aufgeführt sind, wurden studienunabhängig durchgeführt. Diese Behandlungen wurden bei der statistischen Auswertung abgesehen von der deskriptiven Aufzählung in unten stehender Tabelle 3 nicht berücksichtigt. Sie dienen hier dazu, ein möglichst genaues Bild vom Schweregrad der Erkrankungen der in die Studie eingeschlossenen Patienten zu ermöglichen. Patienten mit instabiler Kreislauffunktion bedurften teilweise einer fortwährenden Therapie mit vasoaktiven Medikamenten oder Flüssigkeitszufuhr in Form von Volume Challenges.

Tabelle 3: Interventionen und Medikation pro Messreihe

Interventionen und Medikation	Validierungs-Kollektiv	Merged-Kollektiv
Mechanische Beatmung	33/67 (49.3%)	72/122 (59.0%)
Einsatz von Katecholaminen	31/67 (46.3%)	61/123 (49.6%)
Dosisänderung Katecholamine	29/67 (43.3%)	58/123 (47.2%)
Terlipressin	5/67 (7.5%)	9/123 (7.3%)
Dosisänderung Terlipressin	3/67 (4.5%)	6/123 (4.9%)
Andere vasoaktive Medikamente	1/67 (1.5%)	11/123 (8.9%)
Dosisänderung anderer vasoaktiver Medikamente	1/67 (1.5%)	11/123 (8.9%)
Vasoaktive Medikamente insgesamt	33/67 (49.3%)	71/123 (57.7%)
Dosisänderung vasoaktiver Medikamente insgesamt	31/67 (46.3%)	68/123 (55.3%)
Nierenersatztherapie (Dialyse)	7/67 (10.4%)	19/123 (15.4%)
Änderung der Dialyse	7/67 (10.4%)	18/123 (14.6%)
Lageänderung (Rückenlage/Bauchlage)	3/67 (4.5%)	4/123 (3.3%)
Pleurapunktion	2/67 (3.0%)	3/123 (2.4%)
Transfusion	2/67 (3.0%)	7/123 (5.7%)
Kardioversion	1/67 (1.5%)	2/123 (1.6%)
Kardiopulmonale Reanimation	2/67 (3.0%)	2/123 (1.6%)
Volume Challenge	1/67 (1.5%)	1/123 (0.8%)
Änderung des Herzrhythmus	3/67 (4.5%)	7 /123 (5.7%)
Änderung des Beatmungsmodus	1/67 (1.5%)	11/123 (8.9%)

Im Validierungs-Kollektiv wurden Katecholamine zeitgleich bei 46.3% der TPTD-Messungen verabreicht und 49.3% der TPTD-Messungen erfolgten während mechanischer Beatmung. In den insgesamt 67 Messreihen des Validierungs-Kollektivs kam es bei 46.3% zu Änderungen in der vasoaktiven Medikation, bei 4.5% wurde die Patientenlagerung geändert (Bauchlage vs. Rückenlage). Die Dialysetherapie wurde bei 10.4% im Laufe einer Messreihe entweder begonnen oder terminiert und in 13.4% kamen andere Interventionen wie Volume Challenge, Kardioversion, Kardiopulmonale Reanimation, Änderung der Beatmung,

3. Ergebnisse

Pleurapunktion und Transfusion zum Tragen. Die korrespondierenden Werte für das Merged-Kollektiv bestehend aus dem Validierungs-Kollektiv und dem Evaluierungs-Kollektiv, sind wie auch die Werte des Validierungs-Kollektivs der Tabelle 3 zu entnehmen.

3.1.2 Erhobene Datenkategorien

Tabellen 4, 5 und 6 zeigen alle pro Messreihe erhobenen Datenkategorien und ihre Mittelwerte mit Standardabweichung (SD) für das Validierungs-Kollektiv und das Merged-Kollektiv.

Tabelle 4: Zu Beginn einer Messreihe erhobene Daten

Parameter	Mittelwert		SD	
	Validierungs-Kollektiv	Merged-Kollektiv	Validierungs-Kollektiv	Merged-Kollektiv
Gewicht [kg]	71.27	72.16	18.16	15.83
Größe [m]	1.68	1.70	0.08	0.08
BMI [kg/m²]	25	25	5.78	4.89
APACHE II Score	21.30	22.43	8.60	7.75

Tabelle 5: Unmittelbar vor einer TPTD erhobene hämodynamische Parameter

Parameter	Mittelwert		SD	
	Validierungs-Kollektiv	Merged-Kollektiv	Validierungs-Kollektiv	Merged-Kollektiv
Psys [mmHg]	135	134	22.82	22.71
Pdia [mmHg]	63	64	13.18	14.98
PP [mmHg]	73	70	18.29	16.86
MAD [mmHg]	90	89	16.08	17.71
HR [min⁻¹]	93	93	15.19	17.55
ZVD(base) [mmHg]	16	18	7.09	55.58
Clpc (vor TPTD) [L/min/m²]	4.1	4.1	1.27	1.36
SVRI (vorTPTD) [dyn*s*cm⁻⁵*m²]	1558	1624	597.21	835.99
SVI (vorTPTD) [ml/m²]	43	44	13.51	13.99
dPmax (vor TPTD) [dyn*s*cm⁻²]	1441	1366	501.07	490.82
Cltd(base) [L/min/m²]	4.1	4.1	1.25	1.32
GEDVI(base) [ml/m²]	846	825	232.51	201.84
SVV (vor TPTD) [%]	14	14	6.83	6.44
PPV (vor TPTD) [%]	13	14	7.08	55.24
EVLWI(base) [ml/kg]	12	12	7.14	6.01
GEF(base) [%]	22	23	7.06	7.41
PVPI(base)	2	2	1.23	1.09
CPI(base)	0.7	0.8	0.28	0.31

3. Ergebnisse

Tabelle 6: Unmittelbar nach einer TPTD erhobene hämodynamische Parameter

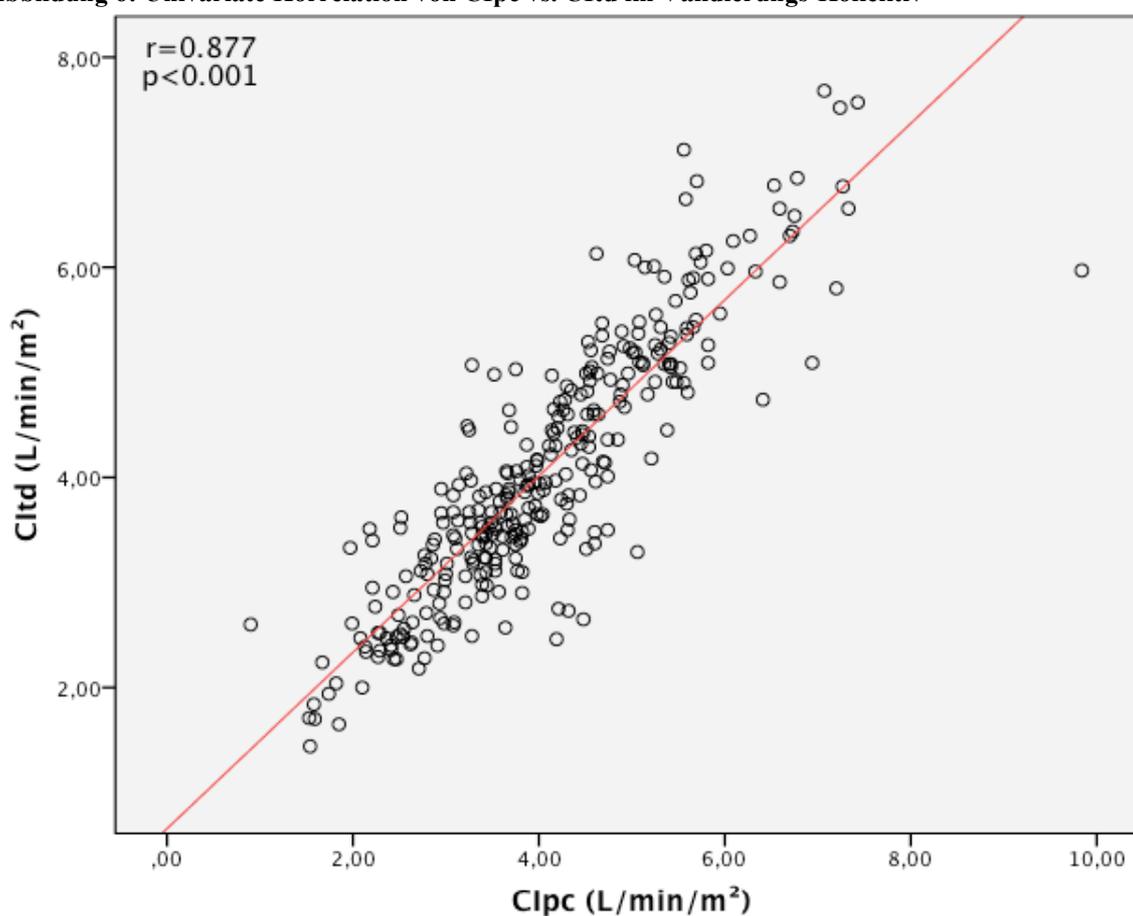
Parameter	Mittelwert		SD	
	Validierungs-Kollektiv	Merged-Kollektiv	Validierungs-Kollektiv	Merged-Kollektiv
ZVD [mmHg]	16	16	6.56	6.18
Clpc [L/min/m²]	4.1	4.1	1.27	1.36
SVRI [dyn*s*cm⁻⁵*m²]	1545	1622	555.25	743.52
SVI [ml/m²]	44	45	13.37	13.78
dPmax [dyn*s*cm⁻²]	1458	1376	510.32	504.00
Cltd [L/min/m²]	4.1	4.1	1.23	1.32
GEDVI [ml/m²]	848	824	232.27	202.22
SVV [%]	14	13	6.83	6.69
PPV [%]	12	11	6.80	6.34
EVLWI [ml/kg]	12	12	6.91	5.85
GEF [%]	23	23	7.13	7.41
PVPI	2	2	1.21	1.01
CPI	0.8	0.8	0.30	0.30

3. Ergebnisse

3.2 Zeitunabhängige univariate Korrelation von Cltd vs. Clpc

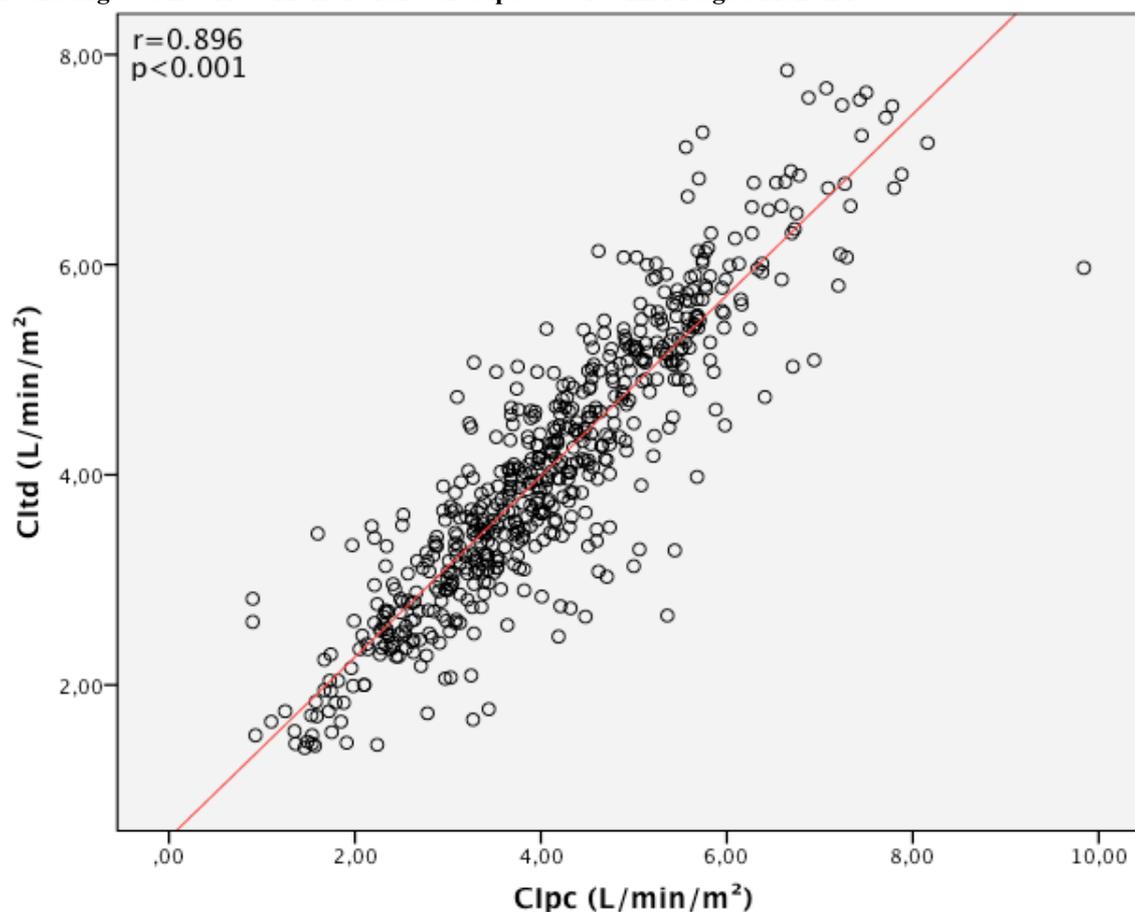
Zur Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Clpc und Cltd wurde Clpc zunächst mit Cltd in einer einfachen univariaten Korrelationsanalyse verglichen. In diese Analyse wurden alle Messungen des Validierungs-Kollektivs und alle Messungen des Merged-Kollektivs eingeschlossen. Hierbei fand die kalibrationsfreie Zeit, erfasst in Form der Intervalle 1h bis 8h, keine Berücksichtigung.

Abbildung 6: Univariate Korrelation von Clpc vs. Cltd im Validierungs-Kollektiv



3. Ergebnisse

Abbildung 7: Univariate Korrelation von Clpc vs. Cltd im Merged-Kollektiv



In den Punktdiagrammen der **Abbildungen 6 und 7** kann man sehen, dass Clpc und Cltd stark miteinander korrelierten. Der zweiseitige Korrelationskoeffizient nach Spearman betrug im Validierungs-Kollektiv $r=0.877$ bei einem p-Wert von $p<0.001$. Im Merged-Kollektiv war $r=0.896$ bei einem p-Wert von $p<0.001$. Der Zusammenhang zwischen den beiden Parametern war demnach in beiden Kollektiven statistisch signifikant.

Berechnete man nun die Mittelwerte, die SD sowie die minimalen und maximalen Werte von Clpc und Cltd, so zeigte sich, dass Clpc und Cltd ähnliche Werte annahmen. Clpc hatte mit etwas kleineren Minimum- und etwas größeren Maximum-Werten als Cltd eine weitere Spannweite. Clpc unterschätzte niedrige Cltd-Werte und überschätzte hohe Cltd-Werte. Diese Über- bzw. Unterschätzung wird auch in den **Abbildungen 14 und 15** im Kapitel 3.10 deutlich. Die **Tabellen 7 und 8** zeigen die entsprechenden Werte.

3. Ergebnisse

Tabelle 7: Minimum, Maximum, Mittelwert und SD von Clpc und Cltd im Validierungs-Kollektiv

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
Clpc (L/min/m²)	314	0.90	9.84	4.07	1.268
Cltd (L/min/m²)	327	1.44	7.78	4.10	1.233
Gültige Werte (Listenweise)	314				

Tabelle 8: Minimum, Maximum, Mittelwert und SD von Clpc und Cltd im Merged-Kollektiv

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
Clpc (L/min/m²)	594	0.90	9.84	4.11	1.362
Cltd (L/min/m²)	607	1.40	7.85	4.10	1.316
Gültige Werte (Listenweise)	594				

3.3 Zeitabhängige univariate Korrelation von Cltd vs. Clpc

In der zeitunabhängigen Analyse aller Messungen des Validierungs-Kollektivs und des Merged-Kollektivs korrelierten Cltd und Clpc gut miteinander. In den folgenden Kapiteln wird die Untersuchung des Einflusses der Zeit auf die Genauigkeit der Pulskonturanalyse geschildert.

Auch hier wurden Clpc und Cltd zunächst univariat miteinander korreliert. Unten sind in den **Tabellen 9 und 10** die r- und die p-Werte der einzelnen Intervalle für das Validierungs-Kollektiv und das Merged-Kollektiv aufgeführt. Anschließend werden die Korrelationen in **Abbildung 8** je in einem Streudiagramm pro Intervall veranschaulicht. In den Streudiagrammen sind rote Anpassungslinien eingefügt. Diese Anpassungslinien deuten auf die Art des Zusammenhangs von Clpc und Cltd hin.

Tabelle 9: r-Werte nach Spearman und p-Werte in den einzelnen Intervallen des Validierungs-Kollektivs

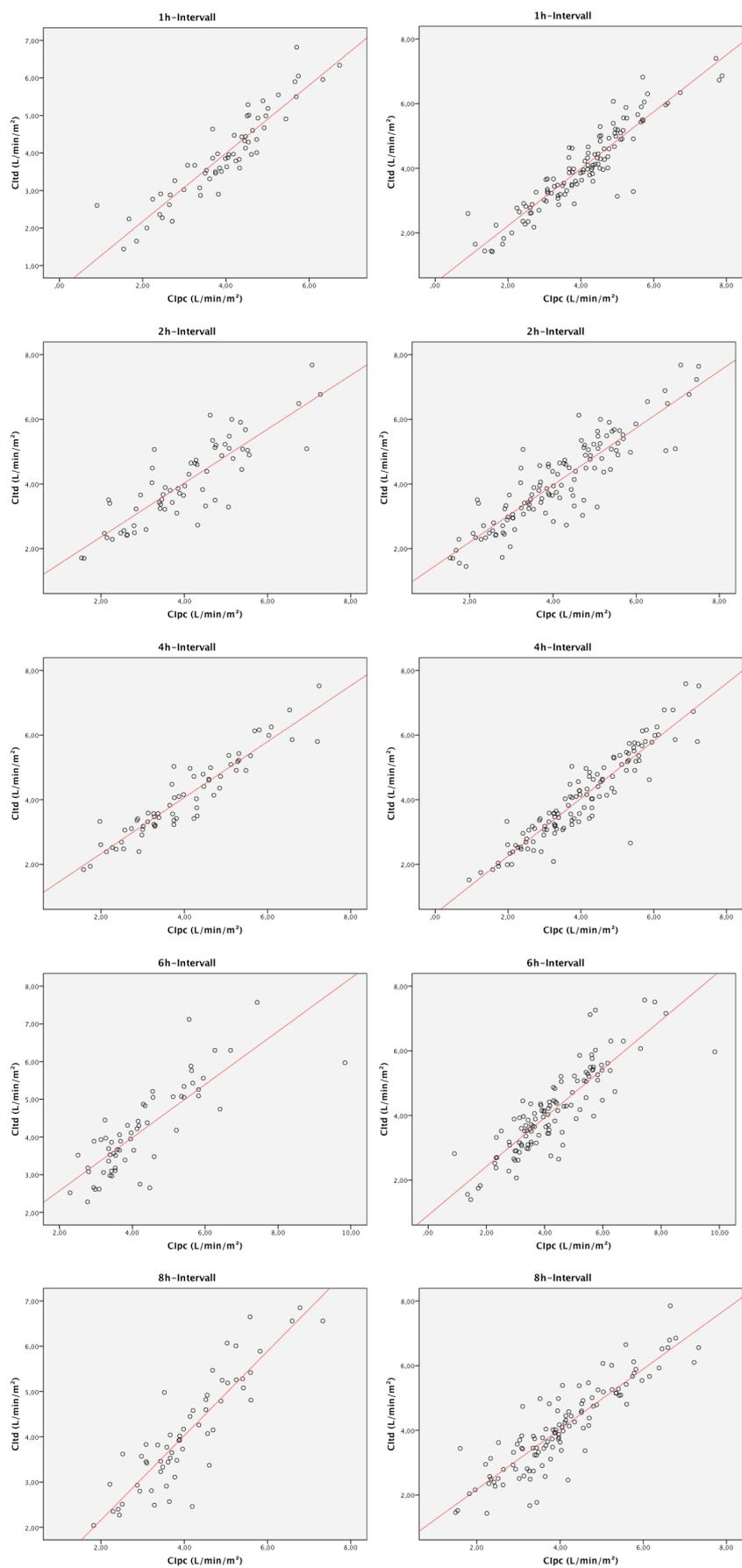
Validierungs-Kollektiv					
Intervall	1 h	2 h	4 h	6 h	8 h
r	0.932	0.825	0.929	0.809	0.857
p	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

Tabelle 10: r-Werte nach Spearman und p-Werte in den einzelnen Intervallen des Merged-Kollektivs

Merged-Kollektiv					
Intervall	1 h	2 h	4 h	6 h	8 h
r	0.915	0.878	0.925	0.869	0.885
p	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

3. Ergebnisse

Abbildung 8: Univariate Korrelation von Clpc vs. Cltd pro Intervall im Validierungs-Kollektiv (links) und im Merged-Kollektiv (rechts)



3. Ergebnisse

Betrachtet man die Streudiagramme in Abbildung 8 und die in den Tabellen 9 und 10 angegebenen r- und p-Werte, sieht man das Clpc und Cltd in allen fünf Intervallen, wie auch schon in der zeitunabhängigen Korrelation, stark korrelierten. Dennoch kann man mit einer einfachen Korrelation nicht feststellen, ob die Werte den gleichen Sachverhalt messen, und wenn dem so ist, ob die gemessenen Werte identisch sind. Die Korrelation sagt lediglich aus, dass ein Zusammenhang zwischen Clpc und Cltd besteht [114]. Um den Unterschied oder die Gleichheit der beiden Parameter, Clpc und Cltd, zu zeigen, bildeten wir zunächst die Differenz aus Cltd und Clpc. Zur Beschreibung der Differenz wird an dieser Stelle der Begriff **Bias** eingeführt.

3.4 Bias – Die Differenz „Cltd-Clpc“

Clpc und Cltd stellen in dieser Arbeit ein Datenpaar dar. Um die Differenz des mittels der Pulskonturanalyse direkt vor einer TPTD-Messung ermittelten Clpc und des in der darauf folgenden TPTD-Messung gemessenen Cltd zu beschreiben, wird in dieser Studie der Begriff **Bias** verwendet.

Der Bias wird in zwei Formen unterteilt. Man kann ihn als absolute Differenz darstellen:

$$\text{AbsoluterBias} = \text{Cltd} - \text{Clpc}$$

Eine andere Darstellungsweise des Bias ist der relative Bias:

$$\text{RelativerBias} = \frac{(\text{Cltd} - \text{Clpc})}{\text{Cltd}}$$

Die Aussagekraft des **absoluten Bias** ist eingeschränkt, da der absolute Bias stets im Zusammenhang mit der Höhe des Cltd betrachtet werden muss. So ist bei einem Patienten, der einen hohen Cltd von 7.0 L/min/m² und einen dazugehörigen Clpc von 7.5 L/min/m² hat, der Bias von 0.5 L/min/m² nicht klinisch relevant. Tritt der gleiche absolute Bias-Wert bei einem Patienten mit einem sehr niedrigen Cltd von 2.0 L/min/m² auf und beträgt der Clpc 2.5 L/min/m², so wäre diese Differenz hingegen klinisch bedeutsam.

Bei dem relativen Bias wird die Differenz aus Clpc und Cltd durch den mittels Referenzmethode errechneten CI, hier also Cltd, dividiert. Dadurch ist der Bias

3. Ergebnisse

immer zur Größe des Cltd in Bezug gesetzt. Die Frage nach der klinischen Relevanz des Bias, die bei der Verwendung des absoluten Bias noch offen ist, wird hier durch eine prozentuale Darstellung des Bias geklärt.

In den folgenden Abschnitten wird der absolute Bias gemeinhin als Bias bezeichnet. Nur wenn sowohl von der absoluten als auch von der relativen Form gesprochen wird, dann wird die absolute Form auch als absoluter Bias bezeichnet, um den Unterschied deutlich zu machen.

3.5 Absoluter und relativer Bias – Zeitunabhängige Untersuchung

Tabelle 11: Minimum, Maximum, Mittelwert und SD des absoluten und des relativen Bias im Validierungs-Kollektiv

Validierungs-Kollektiv					
	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
Absoluter Bias (L/min/m²)	314	-3.87	1.79	0.0026	0.610
Relativer Bias (%)	314	-70	65	-0.64	16.038
Gültige Werte (Listenweise)	314				

Tabelle 12: Minimum, Maximum, Mittelwert und SD des absoluten und des relativen Bias im Merged-Kollektiv

Merged-Kollektiv					
	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
Absoluter Bias (L/min/m²)	594	-3.87	1.92	-0.027	0.607
Relativer Bias (%)	594	-102	68	-1.55	17.542
Gültige Werte (Listenweise)	594				

In Tabellen 7 und 8 ist schon ersichtlich, dass die Mittelwerte von Clpc und Cltd mit 4.07 und 4.10 L/min/m² bzw. mit 4.11 und 4.10 L/min/m² nahe beieinander lagen. Demzufolge waren auch die in obigen **Tabellen 11 und 12** für den relativen und den absoluten Bias angegebenen Mittelwerte und Standardabweichungen (SD) klein.

Wenn man sich die Maximalwerte des absoluten und des relativen Bias ansieht, fällt dennoch auf, dass trotz der niedrigen Mittelwerte in Einzelfällen starke Abweichungen des Clpc von Cltd vorkamen. So zeigten das Minimum und das Maximum für den relativen Bias im Validierungs-Kollektiv mit -70 und 65 % wie auch im Merged-Kollektiv mit -102 und 68% eine deutliche Abweichung des Clpc vom Cltd an. In diesen Fällen würden die mittels Pulskonturanalyse geschätzten Werte nicht mehr verlässlich für den klinischen Gebrauch sein und eine TPTD-Messung wäre indiziert. In dem Kapitel 3.7 werden diese starken Abweichungen

3. Ergebnisse

genauer beschrieben. Zunächst wurde jedoch der Bias in den einzelnen Intervallen untersucht.

3.6 Absoluter und relativer Bias – Zeitabhängige Untersuchung

3.6.1 Absoluter und relativer Bias – Mittelwerte in den einzelnen Intervallen

Die **Tabelle 13** zeigt die Mittelwerte und die SD für den absoluten Bias und den relativen Bias in den einzelnen Intervallen.

Tabelle 13: Mittelwerte des absoluten und des relativen Bias nach 1h, 2h, 4h, 6h und 8h ohne TPTD-Messung (eine Messreihe pro Patient)

Intervall	Validierungs-Kollektiv		Merged-Kollektiv	
	Abs. Bias (L/min/m ²)	Rel. Bias (%)	Abs. Bias (L/min/m ²)	Rel. Bias (%)
1h	+0.026±0.465	+0.63%±14.132	-0.039±0.483	-0.66%±14.033
2h	+0.112±0.660	+2.14%±16.315	+0.061±0.576	+0.70%±15.452
4h	+0.097±0.490	+2.94%±12.730	+0.054±0.539	+1.19%±16.536
6h	-0.200±0.861	-5.91%±20.385	-0.218±0.794	-6.03%±18.613
8h	+0.033±0.632	-1.04%±18.767	+0.062±0.615	-0.16%±17.236

In der Betrachtung der in diesem Kapitel angeführten Ergebnisse und ihrer Größenverteilung wird stets vom Betrag der Werte ausgegangen. Positive und negative Vorzeichen werden in diesem Teil der Datenanalyse zwar angeführt, aber nicht berücksichtigt.

Generell war der Mittelwert des absoluten Bias niedrig und lag im Validierungs-Kollektiv zwischen minimal +0.026±0.465 L/min/m² (nach 1h) und maximal -0.200±0.861 L/min/m² (nach 6h). Im Merged-Kollektiv hatten die Werte mit minimal -0.039±0.483 L/min/m² (nach 1h) und maximal -0.218±0.794 L/min/m² (nach 6h) eine ähnliche Größenordnung. Ferner waren das Minimum und das Maximum der Mittelwerte in beiden Kollektiven in den gleichen Intervallen, 1h-Intervall für das Minimum und 6h-Intervall für das Maximum, zu finden. Anhand der Verteilung der Mittelwerte des absoluten Bias in den einzelnen Zeitintervallen lässt sich keine Abhängigkeit des absoluten Bias von der Zeit erkennen. Wäre der Bias zeitabhängig, so müssten sich die Mittelwerte von Intervall zu Intervall gleichsinnig ändern. Das taten sie allerdings nicht. So waren die stärksten

3. Ergebnisse

Unterschiede zwischen Clpc und Cltd mit -0.200 ± 0.861 L/min/m² im Validierungs-Kollektiv und mit -0.218 ± 0.794 L/min/m² im Merged-Kollektiv jeweils im 6h-Intervall zu finden. Die zweitstärkste Abweichung der Mittelwerte von $+0.112 \pm 0.660$ L/min/m² zeigte sich im Validierungs-Kollektiv bereits im 2h-Intervall. Auch im Merged-Kollektiv war mit $+0.061 \pm 0.576$ L/min/m² die zweitgrößte Abweichung im 2h-Intervall zu finden. Demgegenüber fielen die Mittelwerte des absoluten Bias im 8h-Intervall mit $+0.033 \pm 0.632$ L/min/m² im Validierungs-Kollektiv und mit $+0.062 \pm 0.615$ L/min/m² im Merged-Kollektiv klein aus. Diese niedrigen Mittelwerte des absoluten Bias im 8h-Intervall sprechen gegen eine Zeitabhängigkeit der Genauigkeit der Pulskonturanalyse.

Für den relativen Bias waren die Ergebnisse ähnlich. Diese Werte sind für den klinischen Alltag jedoch relevanter als die absoluten Biaswerte, da sie direkt zu Cltd in Bezug gesetzt sind. Im Validierungs-Kollektiv war die maximale Abweichung im 6h-Intervall zu sehen. Ihr Mittelwert war $-5.91 \pm 20.385\%$. Die zweitgrößte Abweichung zeigte mit $+2.94 \pm 12.730\%$ das 4h-Intervall. Das 8h-Intervall brachte mit $-1.04 \pm 18.767\%$ nach dem 1h-Intervall mit $+0.63 \pm 14.132\%$ die zweitkleinste Abweichung hervor.

Im Merged-Kollektiv lag die größte Differenz mit $-6.03 \pm 18.613\%$ im 6h-Intervall, die zweitgrößte mit $+1.19 \pm 16.536\%$ im 4h-Intervall. Das 8h-Intervall zeigte hier mit $-0.16 \pm 17.236\%$ sogar den kleinsten Mittelwert für den relativen Bias an.

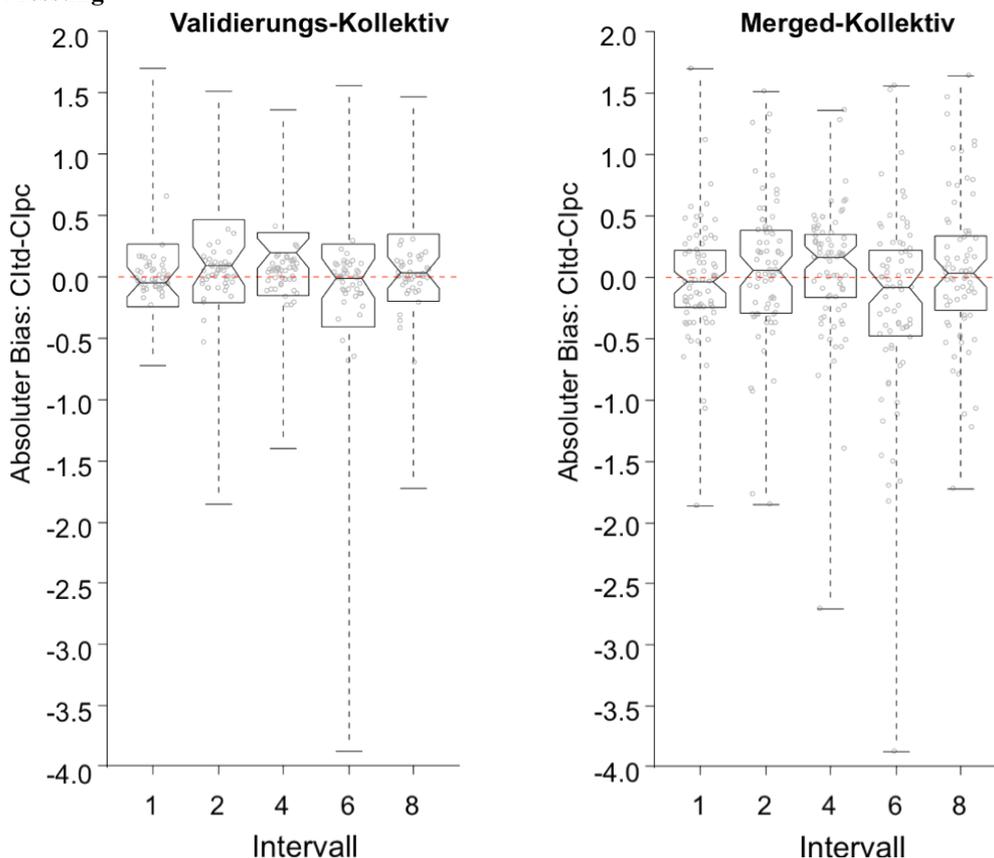
Die heterogene Verteilung der Mittelwerte des absoluten Bias wie auch des relativen Bias lässt keinen zeitlichen Zusammenhang zu der Höhe der Abweichungen von Clpc zu Cltd erkennen.

3. Ergebnisse

3.6.2 Absoluter Bias – „Notched“-Boxplots in den einzelnen Intervallen

In unten stehender **Abbildung 9** werden anhand von „Notched“-Boxplots (eingekerbte Boxplots) die Werteverteilungen des absoluten Bias sowohl für das Validierungs-Kollektiv als auch für das Merged-Kollektiv dargestellt.

Abbildung 9: „Notched“-Boxplots für den absoluten Bias nach 1h, 2h, 4h, 6h und 8h ohne TPTD-Messung



Die unsystematische Anordnung der Boxplots über die Intervall-Skala bestärkt die Annahme, dass die Größe des absoluten Bias nicht von der verstrichenen Zeit abhängig war. Ein „Notched“-Boxplot ist eine Sonderform des einfachen Boxplots, anhand dessen graphisch gezeigt werden kann, ob Mediane sich signifikant unterscheiden oder nicht. Wenn die Einkerbungen zweier „Notched“-Boxplots sich nicht überlappen besteht Evidenz, dass zwei Mediane signifikant differieren [16]. Die Kerben der „Notched“-Boxplots der Intervalle 1h, 2h, 4h und 8h überlappen sich. Lediglich die Kerbe des „Notched“-Boxplots im 6h-Intervall überlappt sich nicht mit denen der übrigen Intervalle. Gemäß Abbildung 9 änderte sich der Median des absoluten Bias in den verschiedenen Zeitintervallen nicht signifikant.

3. Ergebnisse

3.6.3 Absoluter Bias – Percentage Error in den einzelnen Intervallen

In diesem Kapitel wurde der **Percentage Error (PE)** zur Überprüfung der Genauigkeit der Pulskonturanalyse herangezogen. Der PE wurde gemäß den Ergebnissen einer von Critchley & Critchley im Jahr 1999 durchgeführten Metaanalyse berechnet und gemäß der Grenze für eine ausreichende Genauigkeit eines hämodynamischen Monitoringverfahrens von PE=30% interpretiert [19].

Für die hier vorliegende Fragestellung wurde der PE wie folgt berechnet:

$$PE = \frac{2 \times SD(CI_{td} - CI_{pc})}{[(MittelwertCI_{pc} + MittelwertCI_{td})/2]}$$

In unten stehender **Tabelle 14** sind die PE-Werte für das Validierungs-Kollektiv und das Merged-Kollektiv in jedem Intervall angegeben. Bei der Errechnung des PE wurde jeweils nur die erste Messreihe pro Patient berücksichtigt und Mehrfachmessungen wurden ausgeschlossen.

Tabelle 14: Percentage Error-Werte in den einzelnen Intervallen (eine Messreihe pro Patient)

	Validierungs-Kollektiv	Merged-Kollektiv
Intervall	Percentage Error	Percentage Error
1h	23.4%	23.5%
2h	32.5%	27.7%
4h	24.4%	26.1%
6h	40.3%	36.6%
8h	31.0%	29.6%

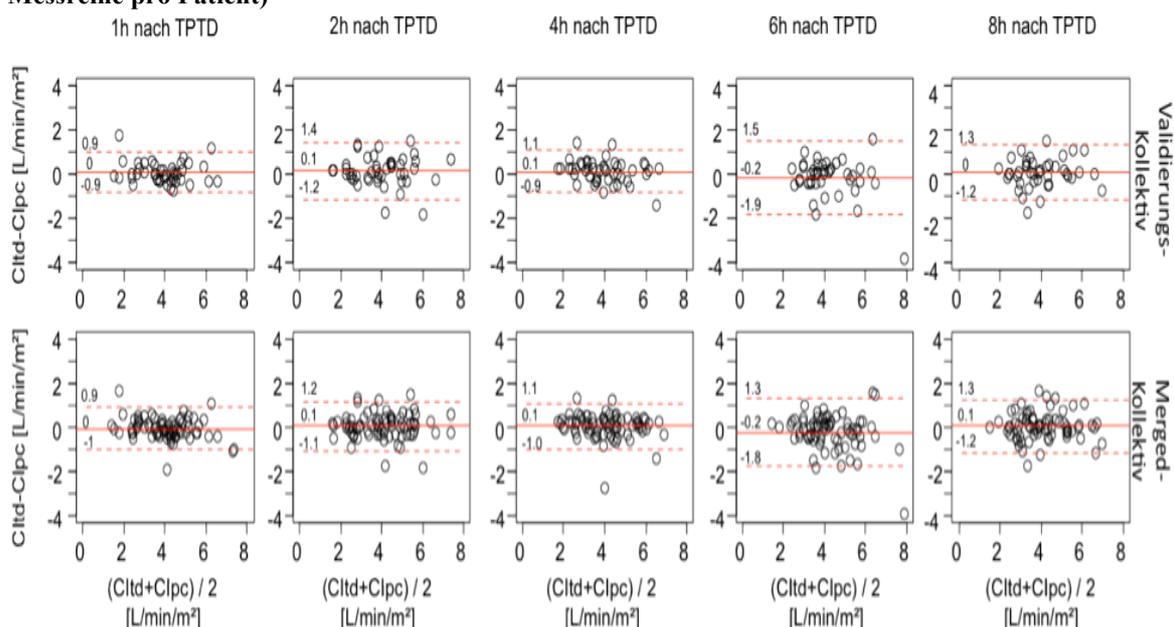
Der PE lag im Validierungs-Kollektiv maximal bei 40.3% (nach 6h) und minimal bei 23.4% (nach 1h), im Merged-Kollektiv maximal bei 36.6% (nach 6h) und minimal bei 23.5% (nach 1h). Die Verteilung des PE mit maximalen Werten nach 6h im Validierungs- und im Merged-Kollektiv und minimalen Werten nach 1h in beiden Kollektiven lassen einen zeitlichen Zusammenhang der Genauigkeit der Pulskonturanalyse möglich erscheinen. Betrachtet man jedoch alle fünf Intervalle in der Zusammenschau, so sieht man, dass im Validierungs- und im Merged-Kollektiv die PE-Werte im 8h-Intervall mit 31.0% und 29.6% zum einen deutlich niedriger waren als im 6h-Intervall, zum anderen, dass die Werte des 8h-Intervalls sich von denen des 2h-Intervalls nur minimal unterschieden. Eine Abhängigkeit des PE von der verstrichenen Zeit lässt sich nicht zeigen.

3. Ergebnisse

3.6.4 Absoluter Bias – Bland-Altman-Analyse der einzelnen Intervalle

Mit Hilfe der Bland-Altman-Analyse kann man graphisch die Übereinstimmung der gemessenen Clpc- und Cltd-Werte untersuchen und Grenzen der Übereinstimmung (Limits of Agreement) ergo die Verteilung erwarteter individueller Abweichungen der Messgrößen abschätzen [4]. Bei den Bland-Altman-Diagrammen der fünf einzelnen Intervalle in **Abbildung 10** werden die Mittelwerte der Summe aus Cltd und Clpc, $(Cltd+Clpc)/2$, gegen den absoluten Bias, $Cltd-Clpc$, aufgetragen. Die rot gestrichelten Linien geben den Mittelwert des absoluten Bias, plus $1,96 \times SD$ des absoluten Bias bzw. minus $1,96 \times SD$ des absoluten Bias an. Diese Linien repräsentieren die 95%-Verteilungsgrenzen der individuellen Abweichungen, d.h. innerhalb dieser Grenzen (Limits of Agreement) können 95% der Einzeldifferenzen, $Cltd-Clpc$, erwartet werden. Die durchgezogene rote Linie entspricht dem berechneten Bias (Mittelwert aller Einzelabweichungen). Die dazugehörigen Zahlenwerte werden jeweils auf eine Dezimalstelle gerundet über den gestrichelten roten Linien bzw. über der durchgezogenen roten Linie angegeben. Um die unterschiedliche Anzahl von Messreihen pro Patient nicht berücksichtigen zu müssen, wurden Bland-Altman-Analysen separat für jedes Intervall (1h, 2h, 4h, 6h, 8h) nur für die erste Messreihe jedes Patienten durchgeführt.

Abbildung 10: Bland-Altman-Diagramm nach 1h, 2h, 4h, 6h und 8h ohne TPTD-Messung (eine Messreihe pro Patient)



3. Ergebnisse

Die Übereinstimmung der beiden Messverfahren, der Thermodilution und der Pulskonturanalyse, war in den jeweiligen Intervallen im Validierungs-Kollektiv und im Merged-Kollektiv vergleichbar. Die Diagramme der Abbildung 10 zeigen, dass der Bias in allen Intervallen gering war. Abgesehen von einzelnen Ausreißern streuten die individuellen Abweichungen in den Intervallen kaum. Lediglich im 6h-Intervall war der Unterschied der beiden Messmethoden etwas größer und die Verteilung der Bias-Werte war etwas heterogener. Der in diesem Intervall größer ausfallende Mittelwert des Bias wurde stark durch einen extrem großen Bias-Wert bedingt. Insgesamt zeigen die Bland-Altman-Diagramme in allen Zeitintervallen eine gute Übereinstimmung der Pulskonturanalyse mit der Thermodilution.

3.7 Absoluter und relativer Bias – Überschreitung definierter Grenzwerte

Für die folgenden Analysen wurden der absolute Bias und der relative Bias entsprechend der Stärke ihrer Abweichung in Gruppen eingeteilt. Für den absoluten Bias wurden Grenzwerte von $\pm 0,5$ L/min/m² festgelegt und für den relativen Bias wurden Grenzwerte von $\pm 20\%$ und $\pm 15\%$ gewählt. Bei den nachfolgenden Betrachtungen ist es wichtig sich zu vergegenwärtigen, dass einzelne Bias-Werte in mehr als nur einer Gruppe beinhaltet sein können. So fielen alle Bias-Werte, die die kritischen Grenzen von $\pm 20\%$ erreichten oder überstiegen, automatisch auch in die Gruppe der Werte, die die Grenzen von $\pm 15\%$ erreichten bzw. überschritten. Zwar waren die Bias-Mittelwerte des absoluten und des relativen Bias mit 0.0026 ± 0.610 L/min/m² und $-0.64 \pm 16.04\%$ im Validierungs-Kollektiv und mit -0.027 ± 0.607 L/min/m² und $-1.55 \pm 17.54\%$ im Merged-Kollektiv niedrig. In einer relevanten Anzahl von Einzelfällen wurden jedoch kritische Grenzwerte überschritten. Diese Grenzwertüberschreitungen werden in der **Tabelle 15** veranschaulicht. Für das Validierungs-Kollektiv betrug die Anzahl der Überschreitungen um $\pm 20\%$ und $\pm 15\%$ sowie $\pm 0,5$ L/min/m² bei insgesamt 314 TPTD-Messungen 47 (15.0%), 72 (22.9%) und 86 (27.4%). Im Merged-Kollektiv waren es bei insgesamt 594 TPTD-Messungen respektive 85 (14.3%), 138 (23.2%) und 166 (27.9%).

3. Ergebnisse

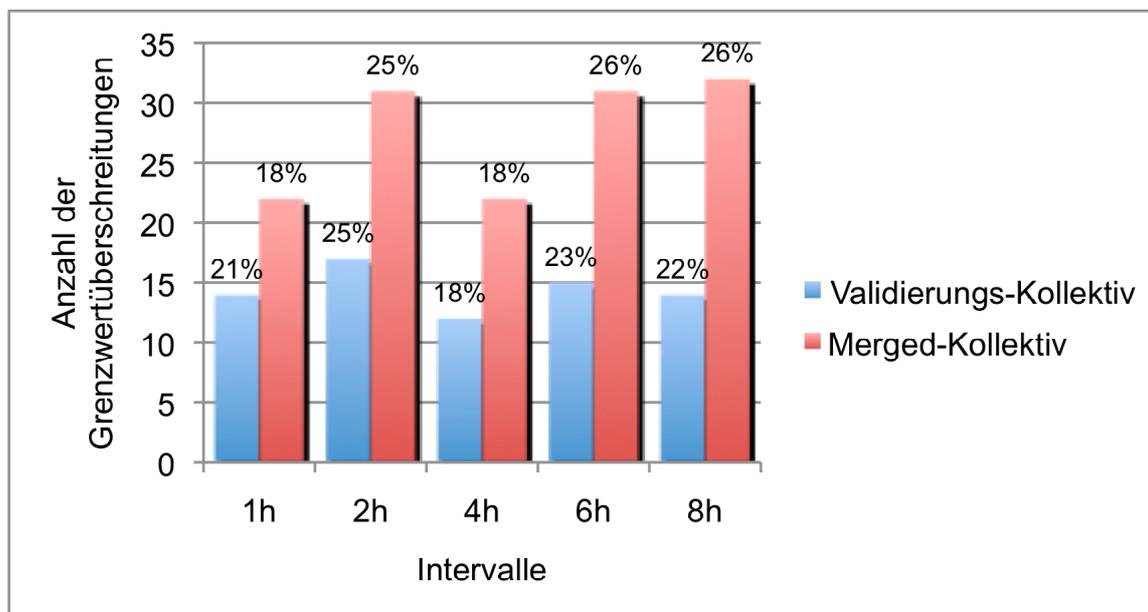
Tabelle 15: Überschreitungen kritischer Bias-Grenzen von $\pm 20\%$, $\pm 15\%$ und $\pm 0.5 \text{ L/min/m}^2$

Grenzwerte des Bias Cltd-Clpc	Validation-Kollektiv	Merged-Kollektiv
Bias Cltd-Clpc $> 20\%$	20/314 (6.4%)	33/594 (5.6%)
Bias Cltd-Clpc $< -20\%$	27/314 (8.6%)	52/594 (8.8%)
$ \text{Bias Cltd-Clpc} > 20\%$	47/314 (15.0%)	85/594 (14.3%)
Bias Cltd-Clpc $> 15\%$	36/314 (11.5%)	62/594 (10.4%)
Bias Cltd-Clpc $< -15\%$	36/314 (11.5%)	76/594 (12.8%)
$ \text{Bias Cltd-Clpc} > 15\%$	72/314 (22.9%)	138/594 (23.2%)
Bias Cltd-Clpc $> 0.5 \text{ L/min/m}^2$	43/314 (13.7%)	77/594 (13.0%)
Bias Cltd-Clpc $< -0.5 \text{ L/min/m}^2$	43/314 (13.7%)	89/594 (15.0%)
$ \text{Bias Cltd-Clpc} > 0.5 \text{ L/min/m}^2$	86/314 (27.4%)	166/594 (27.9%)

3.8 Absoluter und relativer Bias – Anzahl der Grenzwertüberschreitungen in den einzelnen Intervallen

In der graphischen Darstellung der kritischen Grenzwertüberschreitungen für die Beträge des absoluten und des relativen Bias in den **Abbildungen 11 bis 13** wird ersichtlich, dass kein Zusammenhang zur verstrichenen Zeit bestand. Zwar waren die kritischen Grenzwertüberschreitungen im Validierungs-Kollektiv und im Merged-Kollektiv in den 6h- und 8h-Intervallen häufig. Das 2h-Intervall wies jedoch auch eine große Anzahl von Grenzwertüberschreitungen auf. Das 1h- und das 4h-Intervall waren in beiden Kollektiven stabiler.

Abbildung 11: Anzahl der Grenzwertüberschreitungen der relativen Bias-Grenze von $|15\%|$ und prozentuale Menge der Grenzwertüberschreitungen in Bezug auf die gesamten TPTD-Messungen pro Intervall



3. Ergebnisse

Abbildung 12: Anzahl der Grenzwertüberschreitungen der relativen Bias-Grenze von $|20\%|$ und prozentuale Menge der Grenzwertüberschreitungen in Bezug auf die gesamten TPTD-Messungen pro Intervall

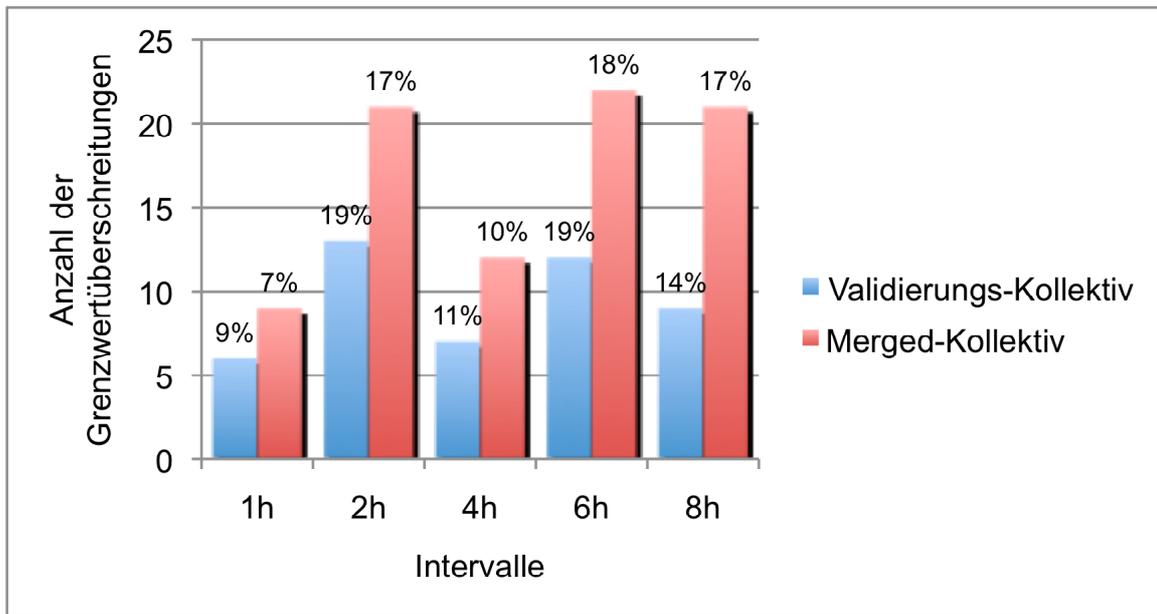
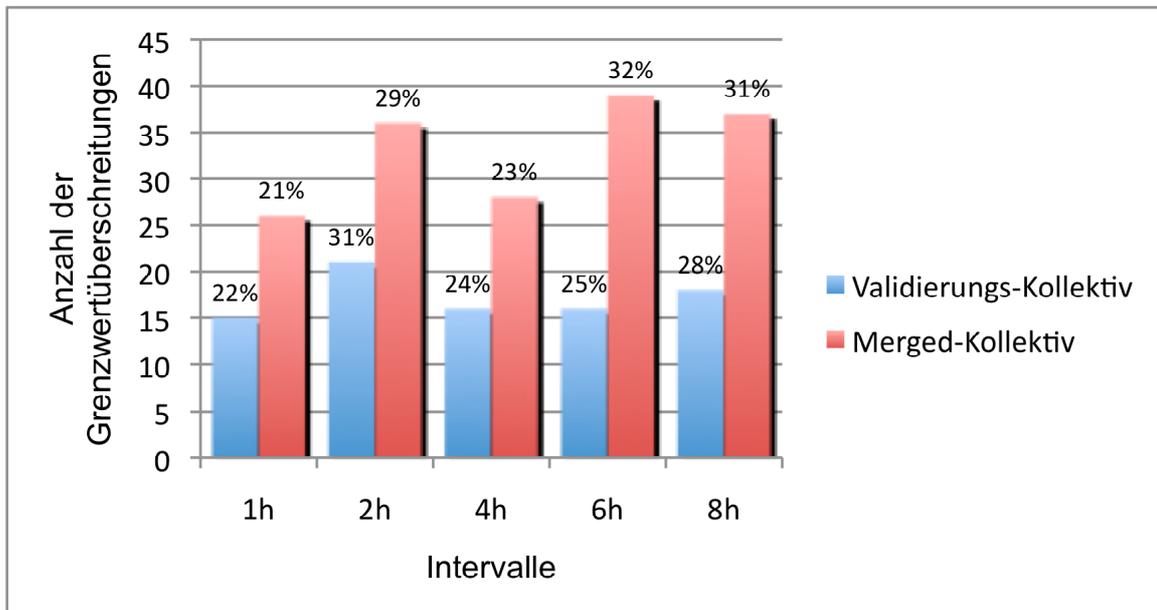


Abbildung 13: Anzahl der Grenzwertüberschreitungen der absoluten Bias-Grenze von $|0.5 \text{ L/min/m}^2|$ und prozentuale Menge der Grenzwertüberschreitungen in Bezug auf die gesamten TPTD-Messungen pro Intervall



3. Ergebnisse

3.9 Anwendung und Überprüfung von Cut-Off-Werten aus dem Evaluierungs-Kollektiv im Validierungs-Kollektiv

Für das Evaluierungs-Kollektiv, dessen Daten in der vorliegenden Arbeit nur im Rahmen des Merged-Kollektivs angeführt wurden, wurden mittels **Receiver Operating Characteristic-Analyse (ROC-Analyse)** Prädiktoren von kritischen Bias-Grenzüberschreitungen von $\geq 20\%$ und $\leq -20\%$ ermittelt.

Sinn der ROC-Analyse ist es unter anderem festzustellen, ob ein Ereignis durch ein anderes Ereignis vorhergesagt werden kann. Im Kapitel 3.12 wird die ROC-Analyse genauer erläutert.

In der Evaluierungs-Studie waren die relative und die absolute Differenz aus Clpc und dem Herzindex aus der zuverigen Thermodilution (Cltd(base)), Clpc-Cltd(base%) und Clpc-Cltd(base), als stärkste Prädiktoren von Bias-Grenzüberschreitungen von $\geq 20\%$ und $\leq -20\%$ hervorgegangen [51]. Die relative Differenz, Clpc-Cltd(base%), wurde dabei zu Cltd(base) in Bezug gesetzt. Einer nochmals durchgeführten ROC-Analyse des Evaluierungs-Kollektivs entsprechend sagte eine Differenz Clpc-Cltd(base%) von $\leq -11.62\%$ mit einer Sensitivität von 85% und einer Spezifität von 89% einen Bias von $\geq 20\%$ vorher. Für die Vorhersage eines Bias von $\leq -20\%$ waren im Evaluierungs-Kollektiv bei einer Differenz Clpc-Cltd(base%) von $\geq 7.43\%$ die Sensitivität 76% und die Spezifität 76%. Diese hier für das Evaluierungs-Kollektiv berechneten Grenzwerte eines „Zuverlässigkeitsbereichs“ der Pulskonturanalyse differierten geringfügig zu den von König berechneten Grenzwerten [51].

Um den potenziellen Nutzen dieser Ergebnisse aus dem Evaluierungs-Kollektiv zu testen, wendeten wir den Cut-Off-Bereich von $-11.62\% < \text{Clpc-Cltd(base\%)} < 7.43\%$ im Validierungs-Kollektiv an und berechneten den PE, sowie den **Positiv Prädiktiven Wert (PPW)** und den **Negativ Prädiktiven Wert (NPW)** für jedes Intervall, wobei nur eine Messreihe pro Patient berücksichtigt wurde.

Der PE wurde im Validierungs-Kollektiv jeweils getrennt berechnet für Patienten, deren Clpc-Cltd(base%)-Werte innerhalb des Cut-Off-Bereichs lagen und für Patienten, deren Clpc-Cltd(base%)-Werte außerhalb des Cut-Off-Bereichs lagen. Die berechneten PE-Werte sind nachfolgend der **Tabelle 16** zu entnehmen.

3. Ergebnisse

Tabelle 16: Percentage Error bei Anwendung des Cut-Offs aus dem Evaluierungs-Kollektiv im Validierungs-Kollektiv nach 1h, 2h, 4h, 6h und 8h ohne TPTD-Messung (eine Messreihe pro Patient)

	Innerhalb des Cut-Offs	Außerhalb des Cut-Offs
Intervall	Percentage Error	Percentage Error
1h	9.7%	36.7%
2h	22.8%	51.1%
4h	18.7%	31.9%
6h	18.8%	52.7%
8h	22.6%	44.0%
Alle Intervalle	21.1%	44.8%

Vergleicht man die PE-Werte in den jeweiligen Intervallen sieht man, dass der PE im 8h-Intervall für Patienten innerhalb des Cut-Offs mit 22.6% deutlich besser war als für Patienten außerhalb des Cut-Offs mit 44.0%.

Auch in allen anderen Intervallen sowie in der Gesamtheit der Messungen war der PE innerhalb der Cut-Off-Werte unter den von Critchley & Critchley postulierten 30% [19]. Jenseits der Cut-Off-Werte war der PE deutlich schlechter und überstieg in allen Intervallen die 30%-Marke.

Der PPW beschreibt wie groß der Anteil der mittels eines Verfahrens richtig als positiv gewerteten Ergebnisse an der Gesamtheit der durch das Verfahren positiv gewerteten Ergebnisse ist. Anhand des PPW kann festgestellt werden, mit welcher Genauigkeit ein zu erkennendes Ereignis tatsächlich durch das gewählte Verfahren detektiert wird [1].

Komplementär zum PPW gibt der NPW an, wie groß der Anteil der mittels eines Verfahrens richtig als negativ gewerteten Ergebnisse an der Gesamtheit der durch das Verfahren negativ gewerteten Ergebnisse ist. Der NPW ist somit ein Maß für die Trennfähigkeit eines Verfahrens [1].

Ein gutes Messverfahren bzw. in unserem Fall ein guter Prädiktor sollte sowohl einen hohen PPW als auch einen hohen NPW haben, um im klinischen Alltag praktikabel eingesetzt werden zu können. Den PPW und den NPW berechnet man folgendermaßen [1]:

$$\text{PPW} = \text{richtig positiv} / (\text{richtig positiv} + \text{falsch positiv})$$

$$\text{NPW} = \text{richtig negativ} / (\text{richtig negativ} + \text{falsch negativ})$$

3. Ergebnisse

In **Tabelle 17** werden der PPW und der NPW für die aus dem Evaluierungs-Kollektiv bestimmten Cut-Off-Werte in den einzelnen Intervallen des Validierungs-Kollektivs und im Validierungs-Kollektiv insgesamt gezeigt.

Tabelle 17: PPW und NPW bei Anwendung des Cut-Offs aus dem Evaluierungs-Kollektiv im Validierungs-Kollektiv nach 1h, 2h, 4h, 6h und 8h ohne TPTD-Messung (eine Messreihe pro Patient)

Intervalle	PPW	NPW
Gesamt	0.31	0.96
1h	0.19	1.00
2h	0.42	0.91
4h	0.18	0.92
6h	0.36	1.00
8h	0.44	0.96

Der NPW war in allen Intervallen hoch und akzeptabel. Der PPW war im Gegensatz dazu in allen Intervallen des Validierungs-Kollektivs sehr niedrig. Demnach war die Genauigkeit der Pulskonturanalyse innerhalb des Cut-Off-Bereichs mit der der Thermodilution vergleichbar, außerhalb des Cut-Off-Bereichs wurde die Genauigkeit der Pulskonturanalyse jedoch unterschätzt.

3.10 Korrelationsanalysen potenzieller Prädiktoren des absoluten und des relativen Bias

Die Analysen der Kapitel 3.6 bis 3.9 deuteten darauf hin, dass der absolute und der relative Bias nicht zeitabhängig sind. Allerdings konnte man auch sehen, dass in einzelnen Intervallen eine deutliche Ungenauigkeit des Clpc gegenüber dem Cltd vorlag. Im folgenden Abschnitt wird die Untersuchung der Pulskonturparameter, die als Prädiktoren eines kritischen Bias-Werts in Frage kommen, beschrieben.

Um potenzielle Prädiktoren des absoluten Bias, Cltd-Clpc, sowie des relativen Bias, $(Cltd-Clpc)/Cltd$, zu finden, wurden Korrelationsanalysen potenzieller Prädiktoren und derer Änderungen durchgeführt. Dabei wurden alle Messreihen inklusive Mehrfachmessreihen mit einbezogen. Die Mehrfachmessreihen wurden durch die Berechnung des partialen Korrelationskoeffizienten (r_{part}) berücksichtigt. Einen Überblick über die in der Korrelationsanalyse enthaltenen Parameter, Differenzen der Parameter und die partialen Korrelationskoeffizienten inklusive p-Werte zeigt **Tabelle 18**. Bei den prozentualen Angaben dienten immer die Basiswerte der Parameter als Bezugspunkte.

3. Ergebnisse

Tabelle 18: Partiale Korrelation potenzieller Prädiktoren des absoluten und des relativen Bias

Parameter	Korrelation mit dem absoluten Bias		Korrelation mit dem relativen Bias	
	Validierungs-Kollektiv	Merged-Kollektiv	Validierungs-Kollektiv	Merged-Kollektiv
Intervall	+0.083 (p=0.605)	+0.076 (p=0.363)	+0.083 (p=0.597)	+0.039 (p=0.836)
Clpc	-0.573 (p<0.001)	-0.466 (p<0.001)	-0.529 (p<0.001)	-0.422 (p<0.001)
Clpc-Cltd(base)	-0.630 (p<0.001)	-0.606 (p<0.001)	-0.577 (p<0.001)	-0.547 (p<0.001)
Clpc-Cltd(base%)	-0.632 (p<0.001)	-0.574 (p<0.001)	-0.612 (p<0.001)	-0.583 (p<0.001)
Δ-dPmax	-0.115 (p=0.325)	-0.170 (p=0.001)	-0.136 (p=0.173)	-0.168 (p=0.001)
Δ-dPmax%	-0.091 (p=0.533)	-0.162 (p=0.002)	-0.110 (p=0.353)	-0.166 (p=0.002)
Δ-MAP	-0.114 (p=0.324)	-0.179 (p=0.001)	-0.137 (p=0.164)	-0.180 (p<0.001)
Δ-MAP%	-0.119 (p=0.286)	-0.165 (p=0.002)	-0.157 (p=0.080)	-0.162 (p=0.002)
Δ-PP	-0.188 (p=0.023)	-0.260 (p<0.001)	-0.222 (p=0.004)	-0.262 (p<0.001)
Δ-PP%	-0.179 (p=0.036)	-0.239 (p<0.001)	-0.202 (p=0.011)	-0.243 (p<0.001)
Δ-Psys	-0.155 (p=0.093)	-0.227 (p<0.001)	-0.205 (p=0.009)	-0.233 (p<0.001)
Δ-Psys%	-0.151 (p=0.106)	-0.223 (p<0.001)	-0.197 (p=0.013)	-0.226 (p<0.001)
Δ-Pdias	-0.085 (p=0.587)	-0.090 (p=0.214)	-0.096 (p=0.476)	-0.096 (p=0.162)
Δ-Pdias%	-0.089 (p=0.549)	-0.114 (p=0.068)	-0.102 (p=0.420)	-0.118 (p=0.051)

Ähnlich den Ergebnissen der vorherigen Kapitel war auch in den Korrelationsanalysen die Intervalllänge zur letzten TPTD-Messung weder mit dem absoluten Bias noch mit dem relativen Bias assoziiert. Im Validierungs-Kollektiv wie auch im Merged-Kollektiv gingen aus der univariaten Korrelation zwischen dem absoluten Bias und der in den Intervallen verstrichenen Zeit nur schwache partielle Korrelationskoeffizienten und nicht signifikante p-Werte hervor. Für das Validierungs-Kollektiv waren die Werte $r_{\text{part}}=+0.083$; $p=0.605$ und für das Merged-Kollektiv $r_{\text{part}}=+0.076$; $p=0.363$. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich in der Korrelation der Intervalle und des relativen Bias mit $r_{\text{part}}=+0.083$; $p=0.597$ für das Validierungs-Kollektiv und $r_{\text{part}}=+0.039$; $p=0.836$ für das Merged-Kollektiv.

Starke Prädiktoren des absoluten Bias sowie des relativen Bias waren Clpc, die absolute Differenz aus Clpc und Cltd(base), Clpc-Cltd(base), sowie die relative Differenz Clpc-Cltd(base%). Der absolute Bias korrelierte sowohl im Validierungs-

3. Ergebnisse

Kollektiv mit r_{part} -Werten von -0.630 als auch im Merged-Kollektiv mit r_{part} -Werten von -0.606 am stärksten mit der Differenz Clpc-CItd(base). Die p-Werte waren dabei für beide Kollektive signifikant bei $p < 0.001$. Als zweitstärkster Prädiktor des absoluten Bias nach Clpc-CItd(base) und dessen relativen Wert, Clpc-CItd(base%) (Validierungs-Kollektiv: $r_{\text{part}} = -0.632$; $p < 0.001$; Merged-Kollektiv: $r_{\text{part}} = -0.574$; $p < 0.001$), stellte sich Clpc mit $r_{\text{part}} = -0.573$ im Validierungs-Kollektiv und $r_{\text{part}} = -0.466$ im Merged-Kollektiv heraus. Auch hier waren die p-Werte jeweils $p < 0.001$.

Der relative Bias korrelierte am stärksten mit Clpc-CItd(base%) mit $r_{\text{part}} = -0.612$ für das Validierungs-Kollektiv und $r_{\text{part}} = -0.583$ für das Merged-Kollektiv. Die p-Werte waren jeweils $p < 0.001$. Auch hier folgte Clpc an zweiter Stelle mit $r_{\text{part}} = -0.583$ und $r_{\text{part}} = -0.422$ sowie p-Werten von jeweils $p < 0.001$. Für Clpc-CItd(base) betrugen die Werte in Bezug auf den relativen Bias $r_{\text{part}} = -0.577$; $p < 0.001$ für das Validierungs-Kollektiv und $r_{\text{part}} = -0.547$; $p < 0.001$ für das Merged-Kollektiv.

Andere als mögliche Prädiktoren getestete Differenzen, wie Delta-dPmax, Delta-MAP, Delta-PP und Delta-Psys sowie deren relative Werte waren mit p-Werten von $p < 0.001$; $p = 0.001$ und $p = 0.002$ im Merged-Kollektiv zwar signifikant mit dem absoluten Bias assoziiert, doch zeigten sie alle nur schwache r_{part} -Werte. Im Merged-Kollektiv zeigten von den absoluten Differenzen Delta-PP und Delta-dPmax sowie Delta-Psys mit $r_{\text{part}} = -0.260$; $p < 0.001$ und $r_{\text{part}} = -0.170$; $p = 0.001$ und $r_{\text{part}} = -0.227$; $p < 0.001$ die stärksten signifikanten Assoziationen zum absoluten Bias. Im Validierungs-Kollektiv waren die p-Werte dieser Differenzen teilweise nicht signifikant und die r_{part} -Werte waren auch hier schwach. Nimmt man einen allgemein üblichen Signifikanzniveaugrenzwert von $p = 0.05$ an, so waren im Validierungs-Kollektiv lediglich Delta-PP und Delta-PP% signifikant mit dem absoluten Bias assoziiert. Die Werte betrugen hier $r_{\text{part}} = -0.188$; $p = 0.023$ und $r_{\text{part}} = -0.179$; $p = 0.036$. Wie die Tabelle 18 zeigt, erzielten diese Differenzen bei Korrelationen mit dem relativen Bias ähnliche Werte.

So kann zusammengefasst werden, dass Clpc sowie Clpc-CItd(base) und Clpc-CItd(base%) als starke Prädiktoren im Rahmen eines Kalibrationsindex in Frage kommen, wohingegen die anderen getesteten Kandidaten wie Delta-dPmax bzw. Delta-dPmax%, Delta-PP bzw. Delta-PP% und Delta-Psys bzw. Delta-Psys% nur einen schwachen Erklärungsgehalt liefern.

3. Ergebnisse

In den unten stehenden **Abbildungen 14 und 15** ist für das Merged-Kollektiv der Bias zum einen gegenüber $Cl_{pc}-Cl_{td}(\text{base})$ und zum anderen gegenüber Cl_{pc} aufgetragen.

Abbildung 14: Absoluter Bias $Cl_{td}-Cl_{pc}$ vs. $Cl_{pc}-Cl_{td}(\text{base})$ im Merged-Kollektiv (rote durchgezogene Linie = Regressionsgerade, rote gestrichelte Linie = 95%-Bootstrap-Konfidenzband)

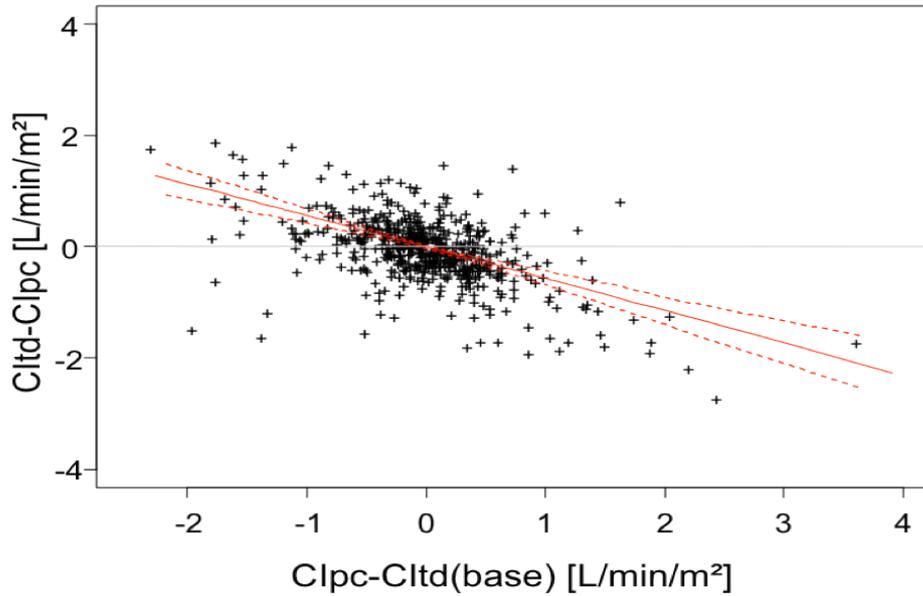
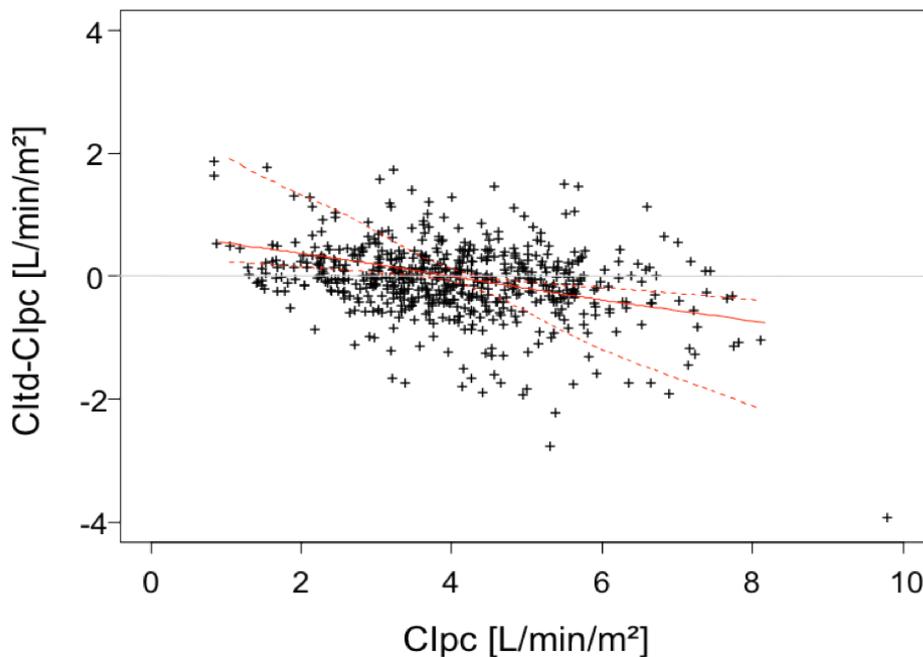


Abbildung 15: Absoluter Bias $Cl_{td}-Cl_{pc}$ vs. Cl_{pc} im Merged-Kollektiv (rote durchgezogene Linie = Regressionsgerade, rote gestrichelte Linie = 95%-Bootstrap-Konfidenzband)



3. Ergebnisse

Die roten gestrichelten Linien entsprechen 95% Bootstrap-Konfidenzbändern für die Regressionsgerade. Da individuenweise Bootstrapstichproben gezogen wurden, ist der Abstand der Konfidenzintervall-Grenzen zur Regressionsgeraden nicht in jedem Fall symmetrisch. Diese Abbildungen deuten den Zusammenhang an, in dem der Bias zum einen mit der Differenz Clpc-Cltd(base) und zum anderen mit dem Clpc steht. In beiden Abbildungen wird mithilfe einer Regressionsgeraden (durchgezogene rote Gerade) ein inverser Zusammenhang beschrieben, der für Clpc-Cltd(base) stärker ausfiel als für Clpc. Die in Kapitel 3.2 erwähnte Unterschätzung von niedrigen Cltd-Werten und Überschätzung von hohen Cltd-Werten durch Clpc können anhand von Abbildung 14 gut nachvollzogen werden. Nahm der Bias einen hoch positiven Wert an, so fiel Clpc-Cltd(base) negativ aus. Bei hoch negativen Werten des Bias verhielt es sich genau umgekehrt.

3.11 Multivariate GLMM-Analyse zur Vorhersage des absoluten und des relativen Bias

In der Korrelationsanalyse waren Clpc-Cltd(base), sein relativer Wert Clpc-Cltd(base%) und Clpc mit signifikanten p-Werten sowohl mit dem absoluten Bias als auch mit dem relativen Bias assoziiert. Um die Unabhängigkeit dieser Parameter von anderen Parametern zu prüfen, wurden multivariate GLMM-Analysen (Generalized Linear Mixed Model-Analysen) mit den Zielgrößen absoluter Bias und relativer Bias durchgeführt. In diesen Analysen wurden alle Messungen inklusive Mehrfachmessreihen berücksichtigt. Diese Analysen enthielten als zu prüfende Parameter Clpc-Cltd(base), Clpc, Intervall, Delta-PP% und Delta-dPmax%. In der multivariaten GLMM-Analyse war der absolute Bias unabhängig signifikant mit Clpc-Cltd(base%) und mit Clpc assoziiert. Die p-Werte lagen jeweils bei $p < 0.001$. Für Clpc-Cltd(base%) waren die Werte für den Anstieg der Regressionsgeraden (β) im Validierungs-Kollektiv $\beta = -2.444$; $p < 0.001$ und im Merged-Kollektiv $\beta = -1.667$; $p < 0.001$. Die Werte für Clpc waren im Validierungs-Kollektiv $\beta = -0.072$; $p < 0.001$ und im Merged-Kollektiv $\beta = -0.071$; $p < 0.001$.

Auch der relative Bias war in der GLMM-Analyse unabhängig signifikant mit Clpc-Cltd(base%) und mit Clpc assoziiert. In Bezug auf den relativen Bias ergaben sich im Validierungs-Kollektiv und im Merged-Kollektiv für Clpc-Cltd(base%) folgende Werte: $\beta = -0.629$; $p < 0.001$ und $\beta = -0.508$; $p < 0.001$. Für Clpc waren die Ergebnisse

3. Ergebnisse

im Validierungs-Kollektiv und im Merged-Kollektiv $\beta=-0.018$; $p=0.0018$ sowie $\beta=-0.014$; $p=0.0013$.

Eine unabhängige Assoziation des absoluten Bias bzw. des relativen Bias mit der Zeit konnte in keinem der Kollektive gezeigt werden. Die Intervalle wurden als bi-spline Funktion übergeben, um eine mögliche Nicht-Linearität zu berücksichtigen. Die β -Werte hierfür waren in beiden Kollektiven nicht signifikant. Diese und alle anderen Werte der multivariaten GLMM-Analysen können den Tabellen im Appendix (Appendix I bis Appendix IV) dieser Dissertation entnommen werden.

3.12 ROC-Kurven-Analysen

In der multivariaten Analyse zeigte sich, welche Parameter mit dem absoluten Bias und dem relativen Bias unabhängig signifikant assoziiert waren. Im nächsten Schritt wurde eine **Receiver Operating Characteristic-Analyse (ROC-Analyse)** durchgeführt. Sinn dieser Analyse ist es unter anderem festzustellen, ob ein Ereignis durch ein anderes Ereignis vorhergesagt werden kann. Für die Vorhersagekraft ist die **Area under the Curve (AUC)**, die von der Sensitivität und der Spezifität bestimmt wird [30, 67, 106], entscheidend. Die Sensitivität sagt aus, in welchem Maß ein zu erkennendes Ereignis richtig erkannt und als positiv ausgegeben wird. Je höher die Sensitivität ist, umso sicherer ist, dass ein zu erkennendes Ereignis nicht übersehen wird. Die Spezifität wiederum kann als Gegenspieler der Sensitivität verstanden werden. Sie zeigt an wie groß der Anteil der als negativ gewerteten Ereignisse an der Gesamtheit der negativen Ereignisse ist. Je höher die Spezifität ist, desto weniger falsch positive Ereignisse gibt es und umso genauer ist ein Vorhersageparameter. Ein idealer Vorhersageparameter hat demnach sowohl eine hohe Sensitivität als auch eine hohe Spezifität.

Mit der AUC wird die Stärke der Vorhersagekraft festgestellt. Bei einer ROC-Kurve wird die Differenz 1-Spezifität auf der x-Achse gegen die Sensitivität auf der y-Achse aufgetragen. Je größer die Fläche unter der Kurve ist bzw. je weiter die Kurve an den oberen linken Rand des ROC-Kurven-Diagramms reicht, umso größer sind die Spezifität und die Sensitivität eines Parameters und umso stärker ist die Vorhersagekraft dieses Parameters [30, 67, 106]. Im ROC-Diagramm ist eine Diagonale eingetragen, die Bezugslinie. Sie repräsentiert mit einer AUC von 0.5 die dem Zufall entsprechende Vorhersagekraft. Ab einem AUC-Wert von >0.5 ist die Vorhersagekraft eines Parameters also besser als der Zufall.

3. Ergebnisse

Die Grenzwerte für den relativen Bias legten wir bei $\pm 15\%$ und $\pm 20\%$ an. Für den absoluten Bias wurden Grenzwerte bei $\pm 0.5 \text{ L/min/m}^2$ festgesetzt. Daraus ergaben sich sechs vorherzusagende Ereignisse, Bias $\geq 15\%$, Bias $\leq -15\%$, Bias $\geq 20\%$, Bias $\leq -20\%$ und Bias $\geq 0.5 \text{ L/min/m}^2$ sowie Bias $\leq -0.5 \text{ L/min/m}^2$. Wir führten die ROC-Analyse für alle in der einfachen und der multivariaten Korrelation signifikanten Parameter durch. Überdies errechneten wir mit dem Youden-Index die Trennwerte für eine optimale Vorhersage. Der Youden-Index gibt an, bei welchem Wert eines Parameters dessen Spezifität und Sensitivität die höchste Summe bilden [113]. Der auf diese Weise ermittelte Wert hat die optimale Vorhersagekraft.

In den folgenden Kapiteln 3.12.1 bis 3.12.6 werden die ROC-Analysen zur Vorhersage des jeweiligen Bias durch die drei im Merged-Kollektiv stärksten Prädiktoren für das Validierungs-Kollektiv und das Merged-Kollektiv dargestellt und beschrieben. Die Trennwerte der Parameter werden im Text genannt und in den **Tabellen 31 und 32** noch einmal tabellarisch zusammengefasst. Abschließend werden am Ende des Kapitels 3.12.6 die AUC-Werte für den relativen Bias von $\geq 20\%$ und $\leq -20\%$ in **Abbildung 28** in Form eines Thermoplots dargestellt. Die AUC-Werte werden im Thermoplot durch eine farbliche Kodierung veranschaulicht. Dabei entsprechen hellrot bis dunkelrot hinterlegte Werte einer guten bis sehr guten Vorhersagekraft und hellblaue bis dunkelblaue Werte einer schwachen bis zu keiner Vorhersagekraft. Werte, die in etwa eine AUC von 0.5 haben, also dem Zufall entsprechende Werte, sind dunkelblau hinterlegt.

3. Ergebnisse

3.12.1 ROC-Kurven-Analysen für einen relativen Bias $\geq 15\%$

Abbildung 16: ROC-Kurven für die Vorhersage eines relativen Bias $\geq 15\%$ durch Cipc-CItD(base%), Cipc-CItD(base) und Cipc im Validierungs-Kollektiv

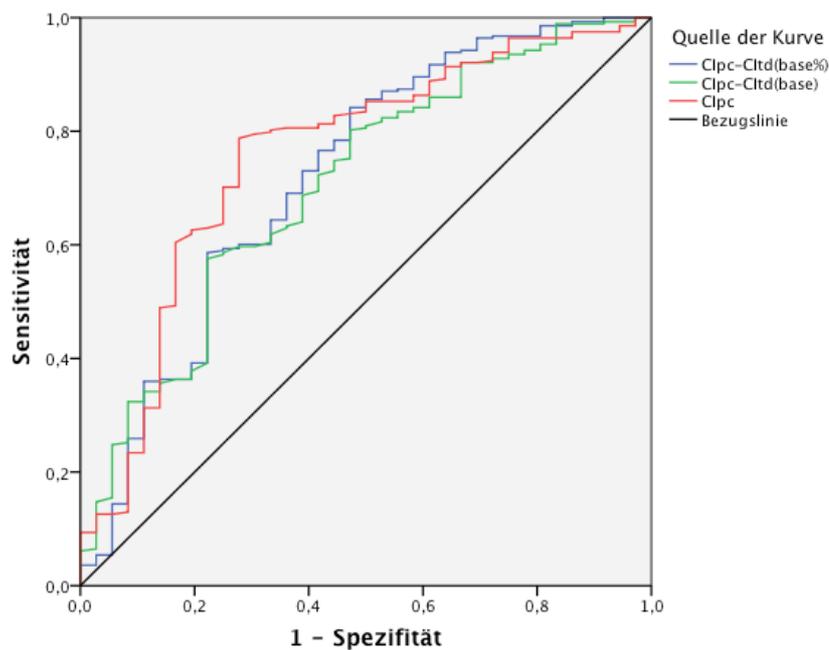
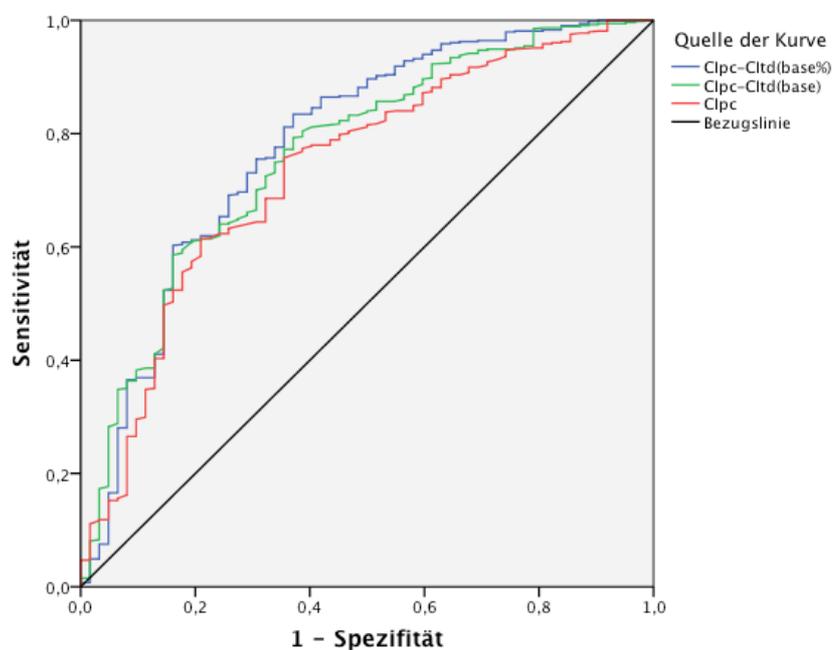


Abbildung 17: ROC-Kurven für die Vorhersage eines relativen Bias $\geq 15\%$ durch Cipc-CItD(base%), Cipc-CItD(base) und Cipc im Merged-Kollektiv



3. Ergebnisse

Tabelle 19: ROC-AUC-Werte für die Vorhersage eines relativen Bias $\geq 15\%$ durch die drei stärksten Prädiktoren des Merged-Kollektivs Clpc-Cltd(base%), Clpc-Cltd(base) und Clpc im Validierungs-Kollektiv

Variable(n) für Testergebnis	AUC	Standardfehler	Asymptotische Signifikanz	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
Clpc-Cltd(base%)	0.720	0.050	<0.001	0.622	0.819
Clpc-Cltd(base)	0.706	0.047	<0.001	0.615	0.798
Clpc	0.756	0.046	<0.001	0.666	0.845

Tabelle 20: ROC-AUC-Werte für die Vorhersage eines relativen Bias $\geq 15\%$ durch die drei stärksten Prädiktoren des Merged-Kollektivs Clpc-Cltd(base%), Clpc-Cltd(base) und Clpc im Merged-Kollektiv

Variable(n) für Testergebnis	AUC	Standardfehler	Asymptotische Signifikanz	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
Clpc-Cltd(base%)	0.780	0.035	<0.001	0.713	0.848
Clpc-Cltd(base)	0.765	0.033	<0.001	0.701	0.829
Clpc	0.737	0.034	<0.001	0.670	0.804

Für den Grenzwert von $\geq 15\%$ des relativen Bias waren im Merged-Kollektiv wie auch im Validierungs-Kollektiv Clpc-Cltd(base%), Clpc-Cltd(base) und Clpc die stärksten Prädiktoren. Die AUCs waren für jeden dieser Parameter > 0.7 bei einer Signifikanz von $p < 0.001$. Die mittels Youden-Index errechneten Trennwerte waren im Validierungs-Kollektiv für Clpc-Cltd(base%) -7.65% , für Clpc-Cltd(base) -0.03 L/min/m² und für Clpc 3.29 L/min/m². Im Merged-Kollektiv lagen die Trennwerte der entsprechenden Parameter bei -7.64% , -0.03 L/min/m² und 3.77 L/min/m².

3. Ergebnisse

3.12.2 ROC-Kurven-Analysen für einen relativen Bias $\leq -15\%$

Abbildung 18: ROC-Kurven für die Vorhersage eines relativen Bias $\leq -15\%$ durch Clpc-Cltd(base%), Clpc-Cltd(base) und DeltaPP im Validierungs-Kollektiv

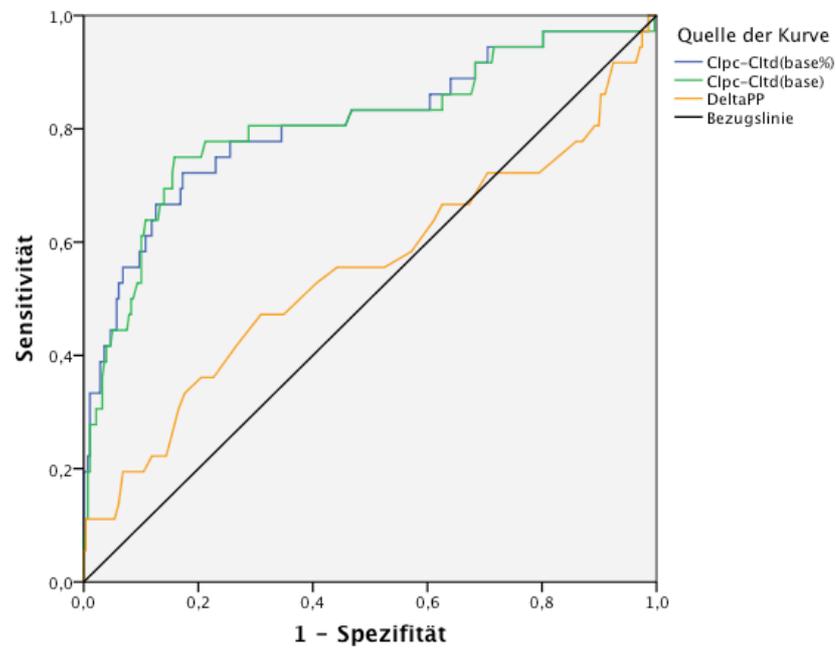
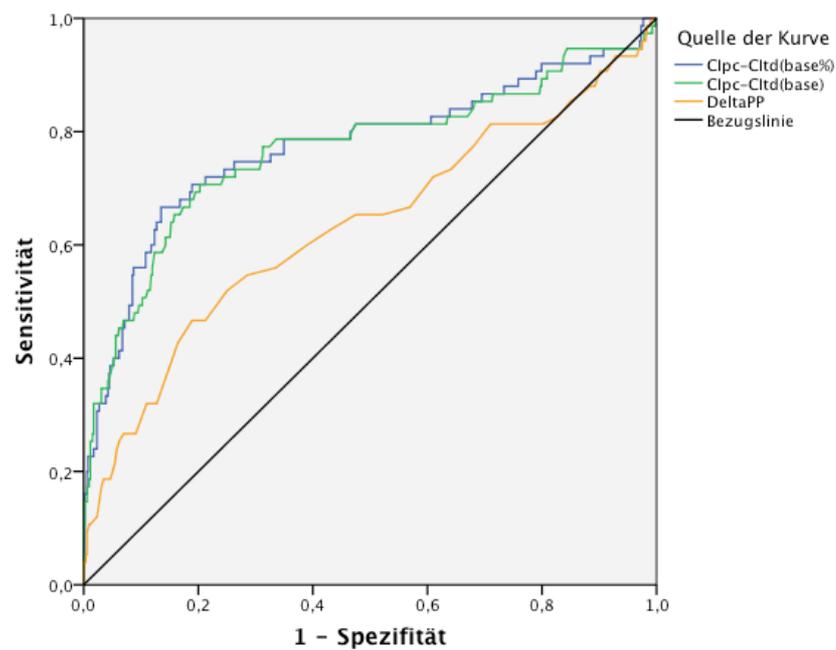


Abbildung 19: ROC-Kurven für die Vorhersage eines relativen Bias $\leq -15\%$ durch Clpc-Cltd(base%), Clpc-Cltd(base) und DeltaPP im Merged-Kollektiv



3. Ergebnisse

Tabelle 21: ROC-AUC-Werte für die Vorhersage eines relativen Bias $\leq -15\%$ durch die drei stärksten Prädiktoren des Merged-Kollektivs Clpc-CItd(base%), Clpc-CItd(base) und DeltaPP im Validierungs-Kollektiv

Variable(n) für Testergebnis	AUC	Standardfehler	Asymptotische Signifikanz	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
Clpc-CItd(base%)	0.807	0.046	<0.001	0.717	0.897
Clpc-CItd(base)	0.806	0.046	<0.001	0.716	0.897
DeltaPP	0.550	0.059	0.331	0.434	0.665

Tabelle 22: ROC-AUC-Werte für die Vorhersage eines relativen Bias $\leq -15\%$ durch die drei stärksten Prädiktoren des Merged-Kollektivs Clpc-CItd(base%), Clpc-CItd(base) und DeltaPP im Merged-Kollektiv

Variable(n) für Testergebnis	AUC	Standardfehler	Asymptotische Signifikanz	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
Clpc-CItd(base%)	0.774	0.036	<0.001	0.703	0.844
Clpc-CItd(base)	0.767	0.036	<0.001	0.696	0.838
DeltaPP	0.632	0.040	<0.001	0.555	0.710

Für den Grenzwert von $\leq -15\%$ des relativen Bias waren im Merged-Kollektiv Clpc-CItd(base%), Clpc-CItd(base) und DeltaPP die stärksten Prädiktoren. Auch im Validierungs-Kollektiv waren Clpc-CItd(base%) und Clpc-CItd(base) am stärksten. Jedoch war DeltaPP hier mit einer AUC von 0.550 deutlich schwächer und gleich in seiner Vorhersagekraft eher dem Zufall. DeltaPP war im Merged-Kollektiv zwar der drittstärkste Prädiktor, doch auch hier war die AUC mit 0.632 schwach. Clpc-CItd(base%) und Clpc-CItd(base) waren im Validierungs-Kollektiv mit AUCs von 0.807 und 0.806 etwas stärker als im Merged-Kollektiv mit AUCs von 0.774 und 0.767. Die Signifikanz betrug für DeltaPP im Validierungs-Kollektiv $p=0.331$. Somit waren die Werte für DeltaPP in diesem Kollektiv nicht signifikant. Alle anderen Parameter waren mit $p<0.001$ signifikant. Die mittels Youden-Index errechneten Trennwerte waren im Validierungs-Kollektiv 8.29% für Clpc-CItd(base%), -0.34 L/min/m^2 für Clpc-CItd(base) und 4.50 mmHg für DeltaPP. Im Merged-Kollektiv lagen die Trennwerte der entsprechenden Parameter bei 10.47%, 0.32 L/min/m^2 und 7.50 mmHg.

3. Ergebnisse

3.12.3 ROC-Kurven-Analysen für einen relativen Bias $\geq 20\%$

Abbildung 20: ROC-Kurven für die Vorhersage eines relativen Bias $\geq 20\%$ durch Cipc-CItD(base%), Cipc-CItD(base) und Cipc im Validierungs-Kollektiv

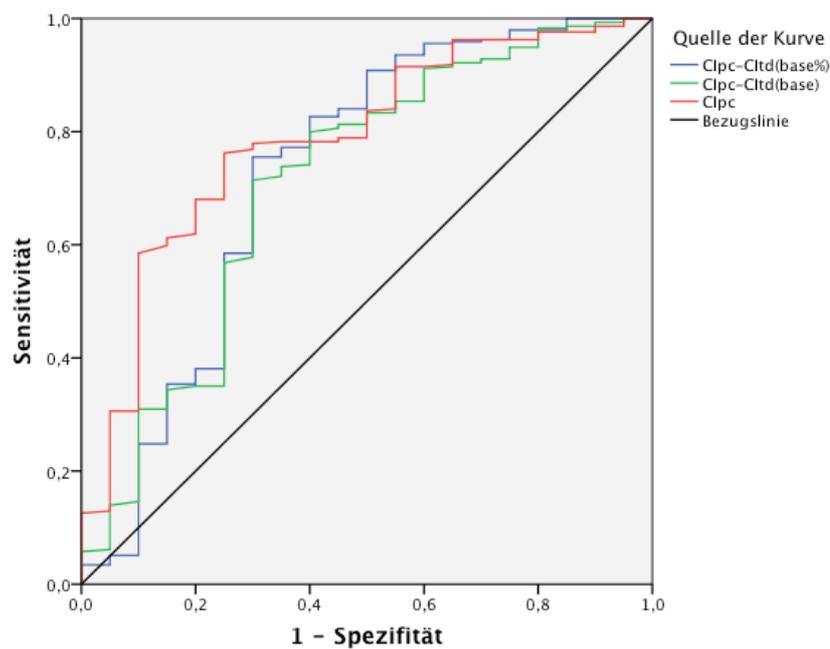
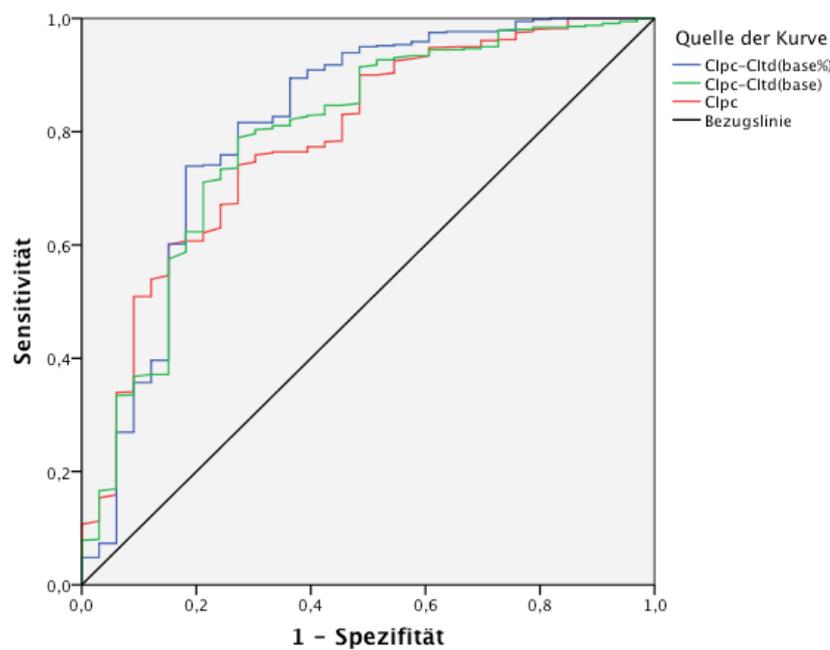


Abbildung 21: ROC-Kurven für die Vorhersage eines relativen Bias $\geq 20\%$ durch Cipc-CItD(base%), Cipc-CItD(base) und Cipc im Merged-Kollektiv



3. Ergebnisse

Tabelle 23: ROC-AUC-Werte für die Vorhersage eines relativen Bias $\geq 20\%$ durch die drei stärksten Prädiktoren des Merged-Kollektivs Clpc-CItd(base%), Clpc-CItd(base) und Clpc im Validierungs-Kollektiv

Variable(n) für Testergebnis	AUC	Standardfehler	Asymptotische Signifikanz	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
Clpc-CItd(base%)	0.726	0.073	0.001	0.584	0.869
Clpc-CItd(base)	0.711	0.067	0.002	0.579	0.843
Clpc	0.786	0.053	<0.001	0.683	0.889

Tabelle 24: ROC-AUC-Werte für die Vorhersage eines relativen Bias $\geq 20\%$ durch die drei stärksten Prädiktoren des Merged-Kollektivs Clpc-CItd(base%), Clpc-CItd(base) und Clpc im Merged-Kollektiv

Variable(n) für Testergebnis	AUC	Standardfehler	Asymptotische Signifikanz	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
Clpc-CItd(base%)	0.812	0.047	<0.001	0.719	0.905
Clpc-CItd(base)	0.791	0.044	<0.001	0.704	0.878
Clpc	0.787	0.042	<0.001	0.704	0.869

Für den Grenzwert von $\geq 20\%$ des relativen Bias waren im Merged-Kollektiv wie auch im Validierungs-Kollektiv Clpc-CItd(base%), Clpc-CItd(base) und Clpc die stärksten Prädiktoren. Die AUCs lagen in beiden Kollektiven in einem ähnlich hohen Bereich. Im Validierungs-Kollektiv waren die AUCs für Clpc-CItd(base%), Clpc-CItd(base) und Clpc 0.726; 0.711 und 0.786. Im Merged-Kollektiv waren die AUC-Werte respektive 0.812; 0.791 und 0.787. Alle Werte waren bei einem 95%-Konfidenzintervall signifikant. Die p-Werte waren für Clpc-CItd(base%) und Clpc-CItd(base) im Validierungs-Kollektiv $p=0.001$ und $p=0.002$. Für alle anderen Parameter betragen die p-Werte $p<0.001$. Die mittels Youden-Index errechneten Trennwerte waren im Validierungs-Kollektiv für Clpc-CItd(base%) -4.96% , für Clpc-CItd(base) -0.17 L/min/m^2 und für Clpc 3.29 L/min/m^2 . Im Merged-Kollektiv lagen die Trennwerte der entsprechenden Parameter bei -4.91% , -0.27 L/min/m^2 und 3.29 L/min/m^2 .

3. Ergebnisse

3.12.4 ROC-Kurven-Analysen für einen relativen Bias $\leq -20\%$

Abbildung 22: ROC-Kurven für die Vorhersage eines relativen Bias $\leq -20\%$ durch Clpc-Cltd(base%), Clpc-Cltd(base) und SVRIpc-SVRItD(base%) im Validierungs-Kollektiv

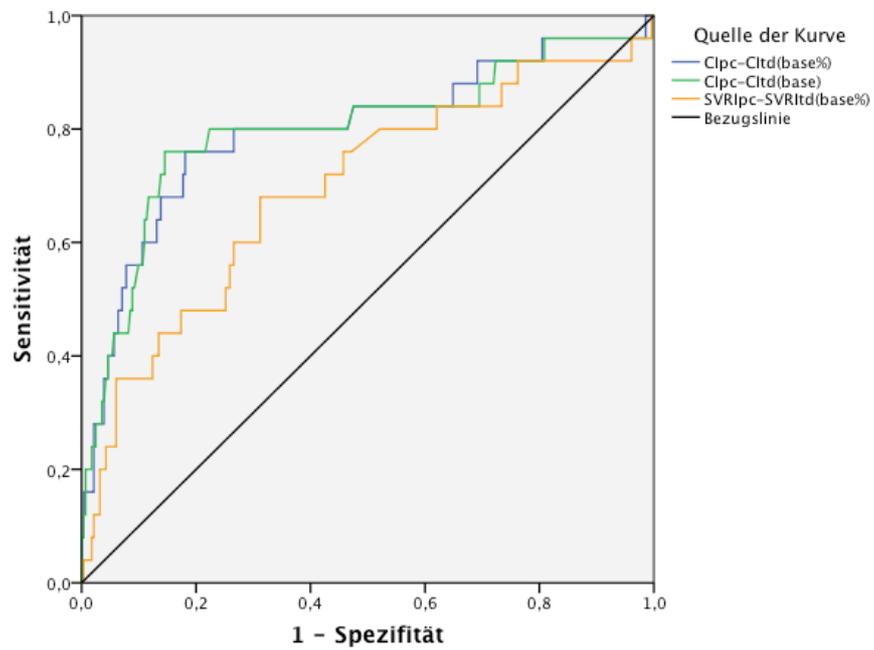
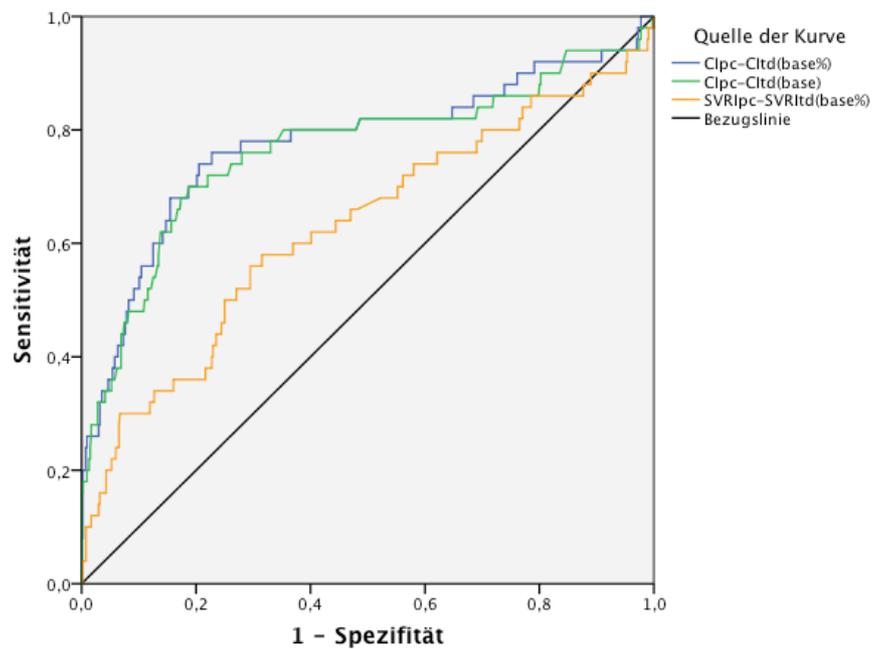


Abbildung 23: ROC-Kurven für die Vorhersage eines relativen Bias $\leq -20\%$ durch Clpc-Cltd(base%), Clpc-Cltd(base) und SVRIpc-SVRItD(base%) im Merged-Kollektiv



3. Ergebnisse

Tabelle 25: ROC-AUC-Werte für die Vorhersage eines relativen Bias $\leq -20\%$ durch die drei stärksten Prädiktoren des Merged-Kollektivs Clpc-Cltd(base%), Clpc-Cltd(base) und SVRIpc-SVRltd(base%) im Validierungs-Kollektiv

Variable(n) für Testergebnis	AUC	Standardfehler	Asymptotische Signifikanz	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
Clpc-Cltd(base%)	0.797	0.056	<0.001	0.687	0.908
Clpc-Cltd(base)	0.799	0.058	<0.001	0.686	0.912
SVRIpc-SVRltd(base%)	0.695	0.061	0.001	0.576	0.815

Tabelle 26: ROC-AUC-Werte für die Vorhersage eines relativen Bias $\leq -20\%$ durch die drei stärksten Prädiktoren des Merged-Kollektivs Clpc-Cltd(base%), Clpc-Cltd(base) und SVRIpc-SVRltd(base%) im Merged-Kollektiv

Variable(n) für Testergebnis	AUC	Standardfehler	Asymptotische Signifikanz	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
Clpc-Cltd(base%)	0.775	0.043	<0.001	0.690	0.860
Clpc-Cltd(base)	0.765	0.044	<0.001	0.678	0.851
SVRIpc-SVRltd(base%)	0.628	0.047	0.003	0.536	0.720

Für den Grenzwert von $\leq -20\%$ des relativen Bias waren im Merged-Kollektiv wie auch im Validierungs-Kollektiv Clpc-Cltd(base%) und Clpc-Cltd(base) die stärksten Prädiktoren. Die AUCs lagen in beiden Kollektiven in einem ähnlich hohen Bereich. Im Validierungs-Kollektiv waren die AUCs für Clpc-Cltd(base%) und Clpc-Cltd(base) 0.797 und 0.799. Im Merged-Kollektiv waren die AUC-Werte respektive 0.775 und 0.765. Als drittbester Parameter erwies sich im Merged-Kollektiv SVRIpc-SVRltd(base%). Die AUC war hierfür im Merged-Kollektiv 0.628. Im Validierungs-Kollektiv betrug die AUC für SVRIpc-SVRltd(base%) 0.695. Alle Werte waren bei einem 95%-Konfidenzintervall signifikant. Der p-Wert für SVRIpc-SVRltd(base%) war im Merged-Kollektiv $p=0.003$ und im Validierungs-Kollektiv $p=0.001$. Die p-Werte aller anderen Parameter lagen bei $p<0.001$. Die mittels Youden-Index errechneten Trennwerte waren im Validierungs-Kollektiv für Clpc-Cltd(base%) 8.29%, für Clpc-Cltd(base) 0.37 L/min/m² und für SVRIpc-SVRltd(base%) 7.35%. Im Merged-Kollektiv lagen die Trennwerte für Clpc-Cltd(base%) bei 8.29%, für Clpc-Cltd(base) bei 0.37 L/min/m² und für SVRIpc-SVRltd(base%) bei 7.35% sowie 6.96%.

3. Ergebnisse

3.12.5 ROC-Kurven-Analysen für einen absoluten Bias $\geq 0.5 \text{ L/min/m}^2$

Abbildung 24: ROC-Kurven für die Vorhersage eines absoluten Bias $\geq 0.5 \text{ L/min/m}^2$ durch Clpc-CItD(base%), Clpc-CItD(base) und DeltadPmax% im Validierungs-Kollektiv

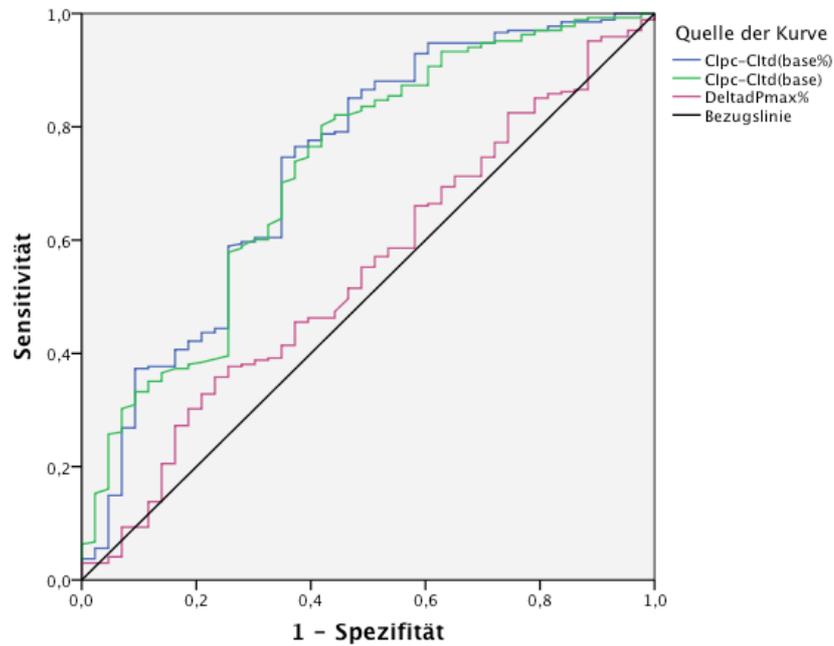
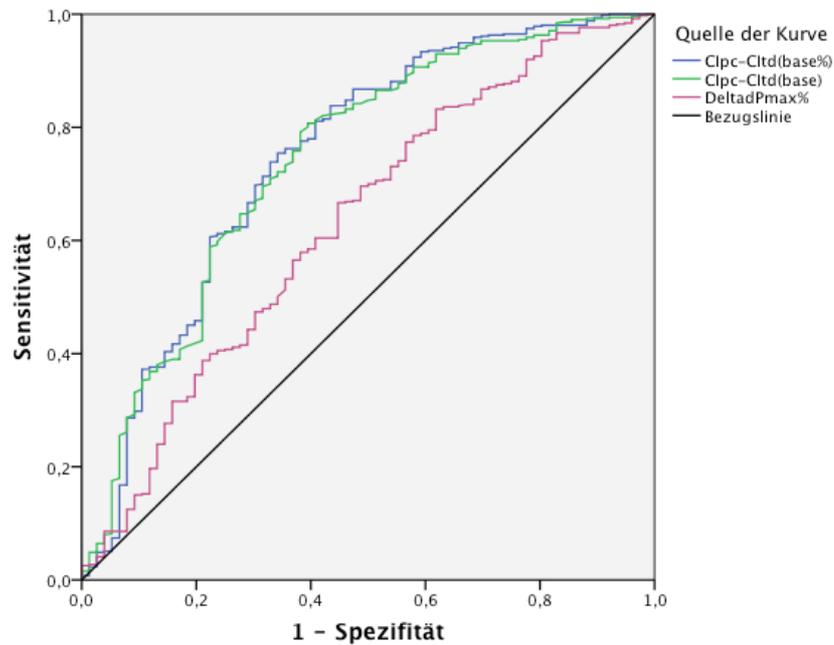


Abbildung 25: ROC-Kurven für die Vorhersage eines absoluten Bias $\geq 0.5 \text{ L/min/m}^2$ durch Clpc-CItD(base%), Clpc-CItD(base) und DeltadPmax% im Merged-Kollektiv



3. Ergebnisse

Tabelle 27: ROC-AUC-Werte für die Vorhersage eines absoluten Bias ≥ 0.5 L/min/m² durch die drei stärksten Prädiktoren des Merged-Kollektivs Clpc-Cltd(base%), Clpc-Cltd(base) und DeltadPmax% im Validierungs-Kollektiv

Variable(n) für Testergebnis	AUC	Standardfehler	Asymptotische Signifikanz	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
Clpc-Cltd(base%)	0.731	0.045	<0.001	0.642	0.820
Clpc-Cltd(base)	0.724	0.044	<0.001	0.638	0.810
DeltadPmax%	0.544	0.047	0.353	0.452	0.636

Tabelle 28: ROC-AUC-Werte für die Vorhersage eines absoluten Bias ≥ 0.5 L/min/m² durch die drei stärksten Prädiktoren des Merged-Kollektivs Clpc-Cltd(base%), Clpc-Cltd(base) und DeltadPmax% im Merged-Kollektiv

Variable(n) für Testergebnis	AUC	Standardfehler	Asymptotische Signifikanz	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
Clpc-Cltd(base%)	0.746	0.034	<0.001	0.680	0.813
Clpc-Cltd(base)	0.742	0.033	<0.001	0.678	0.807
DeltadPmax%	0.631	0.036	<0.001	0.560	0.701

Für den Grenzwert von ≥ 0.5 L/min/m² des absoluten Bias waren im Merged-Kollektiv wie auch im Validierungs-Kollektiv Clpc-Cltd(base%) und Clpc-Cltd(base) die stärksten Prädiktoren. Die AUCs waren für jeden dieser Parameter >0.7 bei einer Signifikanz von $p < 0.001$. DeltadPmax% war im Merged-Kollektiv drittstärkster Parameter und hatte bei einem signifikanten p-Wert von $p < 0.001$ eine AUC von 0.631. Im Validierungs-Kollektiv war DeltadPmax% jedoch mit einer AUC von 0.544 schwach und bei einem p-Wert von $p = 0.353$ nicht signifikant. Die mittels Youden-Index errechneten Trennwerte waren im Validierungs-Kollektiv für Clpc-Cltd(base%) -4.37%, für Clpc-Cltd(base) -0.25 L/min/m² und für DeltadPmax% 4.71%. Im Merged-Kollektiv lagen die Trennwerte der entsprechenden Parameter bei -4.63%, -0.26 L/min/m² und -5.86%.

3. Ergebnisse

3.12.6 ROC-Kurven-Analysen für einen absoluten Bias ≤ -0.5 L/min/m²

Abbildung 26: ROC-Kurven für die Vorhersage eines absoluten Bias ≤ -0.5 L/min/m² durch Cipc-CItD(base), Cipc-CItD(base%) und Cipc im Validierungs-Kollektiv

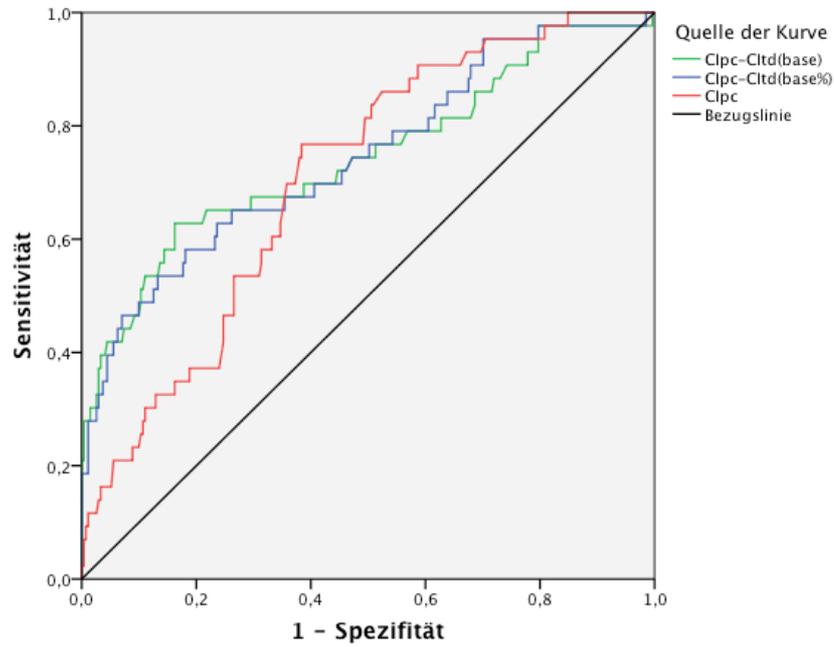
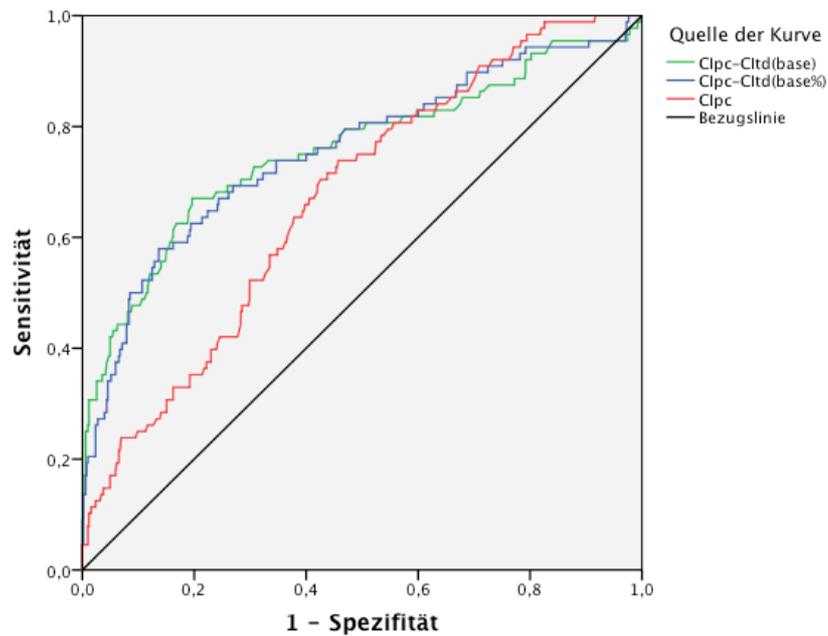


Abbildung 27: ROC-Kurven für die Vorhersage eines absoluten Bias ≤ -0.5 L/min/m² durch Cipc-CItD(base), Cipc-CItD(base%) und Cipc im Merged-Kollektiv



3. Ergebnisse

Tabelle 29: ROC-AUC-Werte für die Vorhersage eines absoluten Bias ≤ -0.5 L/min/m² durch die drei stärksten Prädiktoren des Merged-Kollektivs Clpc-CItd(base), Clpc-CItd(base%) und Clpc im Validierungs-Kollektiv

Variable(n) für Testergebnis	AUC	Standardfehler	Asymptotische Signifikanz	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
Clpc-CItd(base)	0.745	0.047	<0.001	0.653	0.837
Clpc-CItd(base%)	0.745	0.045	<0.001	0.657	0.832
Clpc	0.708	0.038	<0.001	0.633	0.783

Tabelle 30: ROC-AUC-Werte für die Vorhersage eines absoluten Bias ≤ -0.5 L/min/m² durch die drei stärksten Prädiktoren des Merged-Kollektivs Clpc-CItd(base), Clpc-CItd(base%) und Clpc im Merged-Kollektiv

Variable(n) für Testergebnis	AUC	Standardfehler	Asymptotische Signifikanz	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
Clpc-CItd(base)	0.757	0.033	<0.001	0.692	0.822
Clpc-CItd(base%)	0.755	0.032	<0.001	0.693	0.818
Clpc	0.671	0.029	<0.001	0.613	0.728

Für den Grenzwert von ≤ -0.5 L/min/m² des absoluten Bias waren im Merged-Kollektiv wie auch im Validierungs-Kollektiv Clpc-CItd(base), Clpc-CItd(base%) und Clpc die stärksten Prädiktoren. Die AUCs waren für Clpc-CItd(base), Clpc-CItd(base%) und Clpc 0.745; 0.745 und 0.708 im Validierungs-Kollektiv. Im Merged-Kollektiv waren die entsprechenden Werte 0.757; 0.755 und 0.671. Die p-Werte aller Parameter lagen bei $p < 0.001$. Somit waren alle Parameter signifikant. Die mittels Youden-Index errechneten Trennwerte waren im Validierungs-Kollektiv 0.34 L/min/m² für Clpc-CItd(base), 10.49% für Clpc-CItd(base%) und für Clpc 4.19L/min/m². Im Merged-Kollektiv lagen die Trennwerte der entsprechenden Parameter bei 0.32 L/min/m², 10.47% und 4.01 L/min/m².

3. Ergebnisse

Tabelle 31: Trennwerte für das Validierungs-Kollektiv gemäß Youden-Index

Parameter	Bias	Trennwert
Clpc-Cltd(base%)	Bias ≥15%	-7.65%
Clpc-Cltd(base)		-0.03 L/min/m ²
Clpc		3.29 L/min/m ²
Clpc-Cltd(base%)	Bias ≤-15%	8.29%
Clpc-Cltd(base)		0.34 L/min/m ²
DeltaPP		4.50 mmHg
Clpc-Cltd(base%)	Bias ≥20%	-4.96%
Clpc-Cltd(base)		-0.17 L/min/m ²
Clpc		3.29 L/min/m ²
Clpc-Cltd(base%)	Bias ≤-20%	8.29%
Clpc-Cltd(base)		0.37 L/min/m ²
SVRIpc-SVRItd (base%)		7.35%
Clpc-Cltd(base%)	Bias ≥0.5	-4.37%
Clpc-Cltd(base)		-0.25 L/min/m ²
DeltadPmax%		4.71%
Clpc-Cltd(base)	Bias ≤-0.5	0.34 L/min/m ²
Clpc-Cltd(base%)		10.49%
Clpc		4.19 L/min/m ²

Tabelle 32: Trennwerte für das Merged-Kollektiv gemäß Youden-Index

Parameter	Bias	Trennwert
Clpc-Cltd(base%)	Bias ≥15%	-7.64%
Clpc-Cltd(base)		-0.03 L/min/m ²
Clpc		3.77 L/min/m ²
Clpc-Cltd(base%)	Bias ≤-15%	10.47%
Clpc-Cltd(base)		0.32 L/min/m ²
DeltaPP		7.50 mmHg
Clpc-Cltd(base%)	Bias ≥20%	-4.91%
Clpc-Cltd(base)		-0.27 L/min/m ²
Clpc		3.29 L/min/m ²
Clpc-Cltd(base%)	Bias ≤-20%	8.29%
Clpc-Cltd(base)		0.37 L/min/m ²
SVRIpc-SVRItd (base%)		7.35% 6.96%
Clpc-Cltd(base%)	Bias ≥0.5	-4.63%
Clpc-Cltd(base)		-0.26 L/min/m ²
DeltadPmax%		-5.86%
Clpc-Cltd(base)	Bias ≤-0.5	0.32 L/min/m ²
Clpc-Cltd(base%)		10.47%
Clpc für Bias		4.01 L/min/m ²

3. Ergebnisse

Abbildung 28: Thermoplot für die relativen Biasgrenzen $\geq 20\%$ und $\leq -20\%$ (hellrot bis dunkelrot entspricht großer ROC-AUC, dunkelblau bis hellblau entspricht kleiner ROC-AUC)

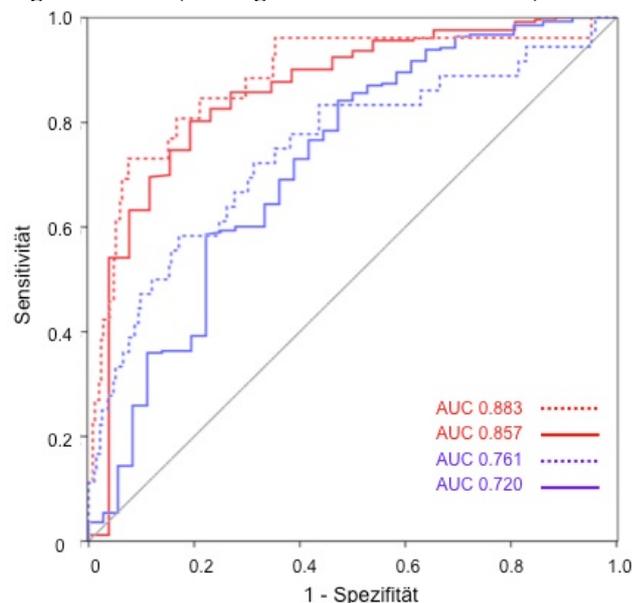
	Validierungs-Kollektiv	Merged-Kollektiv	Validierungs-Kollektiv	Merged-Kollektiv	
Clpc-CltD(base%)	0.726	0.812	0.812	0.783	Clpc-CltD(base%)
Clpc-CltD(base)	0.711	0.791	0.812	0.773	Clpc-CltD(base)
Clpc	0.786	0.787	0.545	0.61	Δ -PP
Δ -dPmax	0.574	0.645	0.542	0.61	Δ -PP%
Δ -dPmax%	0.575	0.641	0.514	0.58	Δ -Psys
Δ -PP%	0.606	0.629	0.514	0.58	Δ -Psys%
Δ -PP	0.608	0.626	0.538	0.564	Δ -dPmax%
Δ -Psys	0.558	0.584	0.555	0.563	Intervall
Δ -Psys%	0.554	0.58	0.609	0.563	Clpc
Intervall	0.504	0.574	0.538	0.557	Δ -dPmax
Δ -MAP	0.518	0.54	0.519	0.54	Δ -MAP
Δ -MAP%	0.523	0.537	0.512	0.532	Δ -MAP%
Δ -HR%	0.573	0.536	0.522	0.532	Δ -Pdias
Δ -HR	0.578	0.532	0.554	0.53	Δ -HR%
Δ -Pdias%	0.503	0.503	0.514	0.529	Δ -Pdias%
Δ -Pdias	0.502	0.502	0.552	0.527	Δ -HR
CltD-Clpc $\geq 20\%$			CltD-Clpc $\leq -20\%$		

3. Ergebnisse

3.12.7 Verbesserung der AUCs mittels multivariater GLMM-Analyse

Um die Vorhersagekraft einzelner Parameter zu steigern, wurde im Rahmen dieser Studie ein multivariates GLMM-Modell für das Evaluierungs-Kollektiv erstellt. In diesem Modell wurden neben Clpc-CItd(base%) zusätzlich DeltadPmax und DeltaPP berücksichtigt. Hierdurch wurde im Evaluierungs-Kollektiv die Vorhersagekraft für das Vorliegen eines relativen Bias von $\geq 15\%$ durch Clpc-CItd(base%) von einer AUC=0.857 auf eine AUC=0.883 gesteigert. Auch im Validierungs-Kollektiv konnte durch die Berücksichtigung von DeltadPmax und DeltaPP die Vorhersagekraft von Clpc-CItd(base%) bezüglich eines relativen Bias $\geq 15\%$ von AUC=0.720 auf AUC=0.761 verbessert werden. In **Abbildung 29** werden die geschilderten Verbesserungen der Vorhersagekraft dargestellt.

Abbildung 29: ROC-Kurven für die Vorhersage eines relativen Bias $\geq 15\%$: Clpc-CItd(base%) im Evaluierungs-Kollektiv (rote durchgezogene ROC-Kurve); Clpc-CItd(base%), DeltadPmax und DeltaPP kombiniert im Evaluierungs-Kollektiv (rote gestrichelte ROC-Kurve); Clpc-CItd(base%) im Validierungs-Kollektiv (blaue durchgezogene ROC-Kurve); Clpc-CItd(base%) inklusive DeltadPmax und DeltaPP im Validierungs-Kollektiv (blaue gestrichelte ROC-Kurve)



3. Ergebnisse

3.13 Der Kalibrationsindex

Eines der Ziele dieser Arbeit war es, eine Formel zu entwickeln, die ausgehend von Pulskonturparametern eine Beurteilung der Notwendigkeit einer Rekalibration erlaubt. Um eine mögliche Kalibrationsindex-Formel vorschlagen zu können, wurde eine multiple Regressions-Analyse der Daten des Merged-Kollektivs durchgeführt. In dieser multiplen Regression waren nur CI_{pc} - $CI_{td}(base)$ mit $p < 0.001$ und CI_{pc} mit $p = 0.003$ unabhängig signifikant mit dem Bias, CI_{td} - CI_{pc} , assoziiert. Die anderen Parameter waren nicht assoziiert.

Von der multiplen Regressions-Analyse wurde eine Formel abgeleitet, die eine Beurteilung des Bias, CI_{td} - CI_{pc} , erlaubt. Diese Formel ist wie folgt:

$$Bias = 0.208 - 0.528 \times (CI_{pc} - CI_{td}(base)) - 0.052 \times CI_{pc}$$

Diese Formel ist ein Ansatz, allein mit dem aus der letzten TPTD-Messung stammenden $CI_{td}(base)$ -Wert und dem aktuellen CI_{pc} -Wert die Notwendigkeit einer Rekalibration der Pulskonturanalyse zu beurteilen. Wäre diese Formel allgemein anwendbar, würde dies einen großen Fortschritt in der Indikationsstellung der Rekalibration der Pulskonturanalyse bedeuten. Anders als bei der gängigen Praxis einer achtstündigen Rekalibration der Pulskonturanalyse würden durch Indikationsstellung mittels Kalibrationsindex Rekalibrationen individuell und situationsabhängig durchgeführt werden. Es würden weniger unnötige Rekalibrationen anfallen. Der Personal- und der Zeitaufwand, sowie die Patientenbelastung würden dadurch reduziert werden.

3. Ergebnisse

3.14 ROC-Kurven-Analysen für die Vorhersage des absoluten und des relativen Bias durch den Kalibrationsindex im Datenbank-Kollektiv

Um zu überprüfen, ob der Kalibrationsindex allgemein anwendbar ist, wurde er in ROC-Analysen für verschiedene Grenzwerte des absoluten und des relativen Bias im Datenbank-Kollektiv untersucht.

Das Datenbank-Kollektiv war das dritte, unabhängige Kollektiv dieser Studie. TPTD-Messungen wurden in diesem Kollektiv routinemäßig ohne Vorgabe von festen Zeitintervallen durchgeführt. In den **Abbildungen 30 bis 35** werden ROC-Kurven für die Bias-Grenzwerte von $\geq 15\%$, $\leq -15\%$, $\geq 20\%$, $\leq -20\%$ und ≥ 0.5 L/min/m² sowie ≤ -0.5 L/min/m² für die Parameter Clpc, Clpc-Cltd(base) und Kalibrationsindex dargestellt. Die zugehörigen AUC-Werte sind den **Tabellen 33 bis 38** zu entnehmen.

Abbildung 30: ROC-Kurven für die Vorhersage eines relativen Bias $\geq 15\%$ durch Clpc, Clpc-Cltd(base) und Kalibrationsindex im Datenbank-Kollektiv

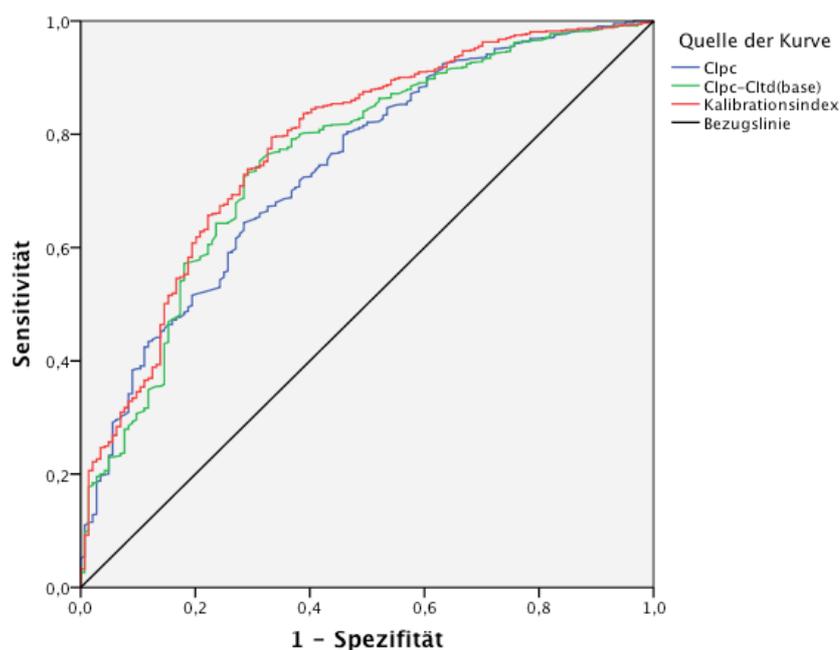


Tabelle 33: ROC-AUC-Werte für die Vorhersage eines relativen Bias $\geq 15\%$ durch Clpc, Clpc-Cltd(base) und Kalibrationsindex im Datenbank-Kollektiv

Variable(n) für Testergebnis	AUC	Standardfehler	Asymptotische Signifikanz	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
Clpc	0.742	0.022	<0.001	0.698	0.785
Clpc-Cltd(base)	0.758	0.022	<0.001	0.715	0.802
Kalibrationsindex	0.781	0.021	<0.001	0.739	0.823

3. Ergebnisse

Abbildung 31: ROC-Kurven für die Vorhersage eines relativen Bias $\leq -15\%$ durch Clpc, Clpc-CItd(base) und Kalibrationsindex im Datenbank-Kollektiv

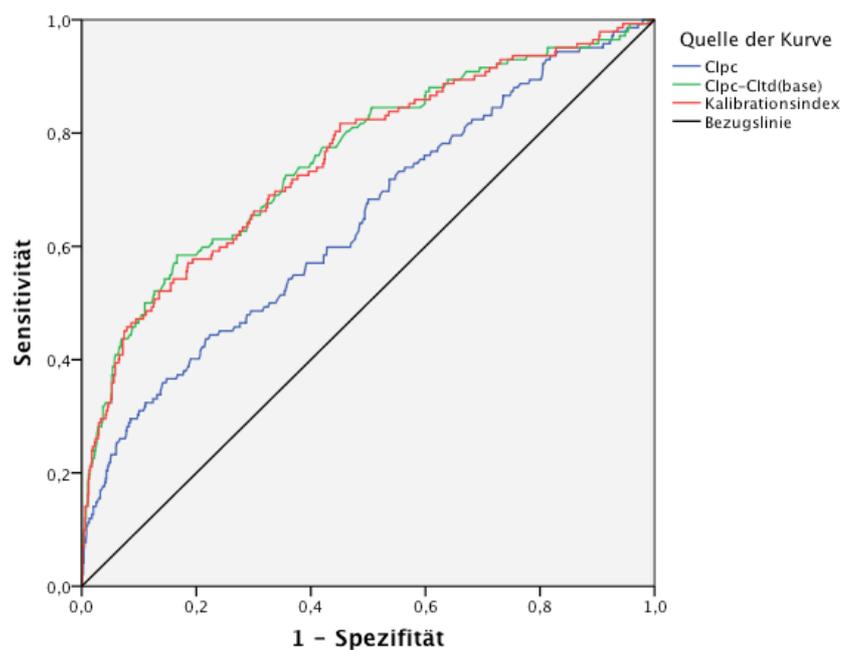


Tabelle 34: ROC-AUC-Werte für die Vorhersage eines relativen Bias $\leq -15\%$ durch Clpc, Clpc-CItd(base) und Kalibrationsindex im Datenbank-Kollektiv

Variable(n) für Testergebnis	AUC	Standardfehler	Asymptotische Signifikanz	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
Clpc	0.643	0.026	<0.001	0.592	0.695
Clpc-CItd(base)	0.757	0.024	<0.001	0.711	0.804
Kalibrationsindex	0.754	0.024	<0.001	0.707	0.800

3. Ergebnisse

Abbildung 32: ROC-Kurven für die Vorhersage eines relativen Bias $\geq 20\%$ durch Clpc, Clpc-CItd(base) und Kalibrationsindex im Datenbank-Kollektiv

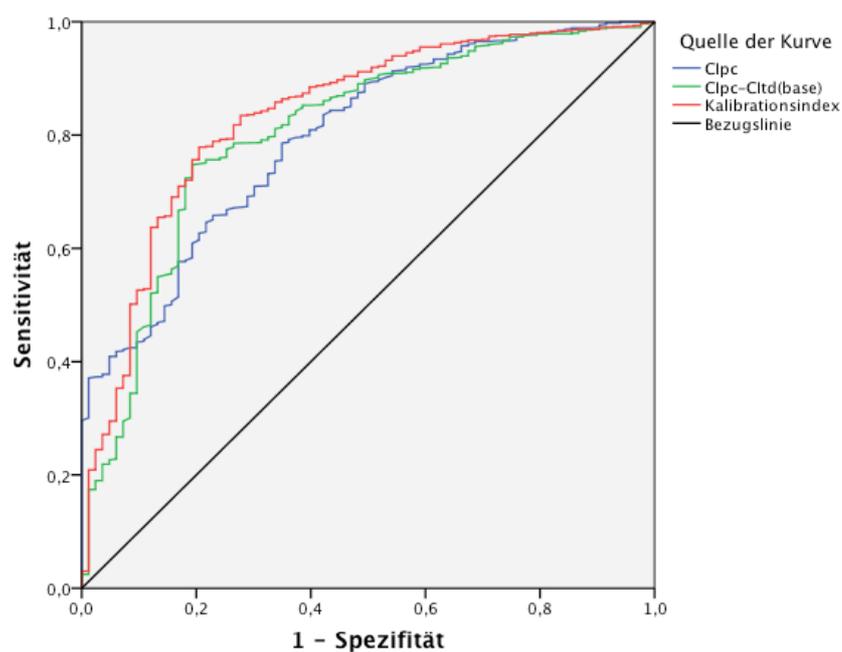


Tabelle 35: ROC-AUC-Werte für die Vorhersage eines relativen Bias $\geq 20\%$ durch Clpc, Clpc-CItd(base) und Kalibrationsindex im Datenbank-Kollektiv

Variable(n) für Testergebnis	AUC	Standardfehler	Asymptotische Signifikanz	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
Clpc	0.797	0.024	<0.001	0.751	0.844
Clpc-CItd(base)	0.805	0.026	<0.001	0.753	0.856
Kalibrationsindex	0.835	0.024	<0.001	0.788	0.883

3. Ergebnisse

Abbildung 33: ROC-Kurven für die Vorhersage eines relativen Bias $\leq -20\%$ durch Clpc, Clpc-CItd(base) und Kalibrationsindex im Datenbank-Kollektiv

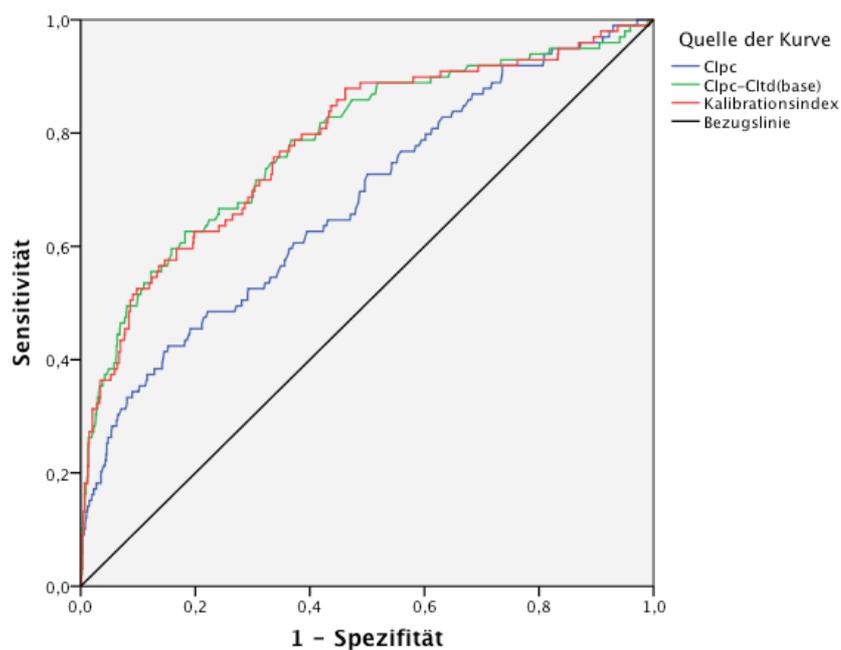


Tabelle 36: ROC-AUC-Werte für die Vorhersage eines relativen Bias $\leq -20\%$ durch Clpc, Clpc-CItd(base) und Kalibrationsindex im Datenbank-Kollektiv

Variable(n) für Testergebnis	AUC	Standardfehler	Asymptotische Signifikanz	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
Clpc	0.678	0.030	<0.001	0.619	0.736
Clpc-CItd(base)	0.783	0.027	<0.001	0.730	0.836
Kalibrationsindex	0.783	0.027	<0.001	0.730	0.835

3. Ergebnisse

Abbildung 34: ROC-Kurven für die Vorhersage eines absoluten Bias ≥ 0.5 L/min/m² durch Clpc, Clpc-CItd(base) und Kalibrationsindex im Datenbank-Kollektiv

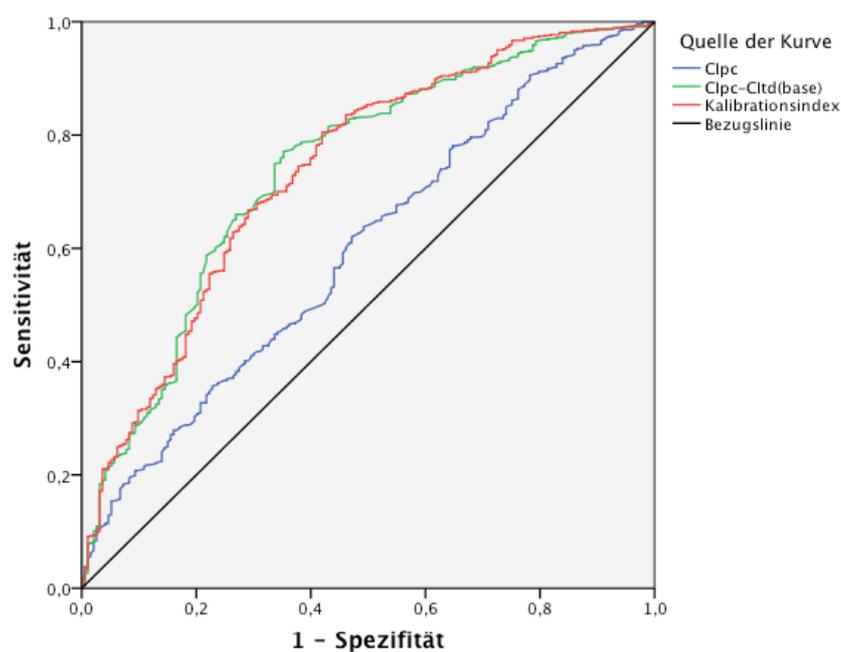


Tabelle 37: ROC-AUC-Werte für die Vorhersage eines absoluten Bias ≥ 0.5 L/min/m² durch Clpc, Clpc-CItd(base) und Kalibrationsindex im Datenbank-Kollektiv

Variable(n) für Testergebnis	AUC	Standardfehler	Asymptotische Signifikanz	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
Clpc	0.598	0.023	<0.001	0.554	0.642
Clpc-CItd(base)	0.740	0.021	<0.001	0.700	0.780
Kalibrationsindex	0.738	0.021	<0.001	0.697	0.778

3. Ergebnisse

Abbildung 35: ROC-Kurven für die Vorhersage eines absoluten Bias ≤ 0.5 L/min/m² durch Clpc, Clpc-Cltd(base) und Kalibrationsindex im Datenbank-Kollektiv

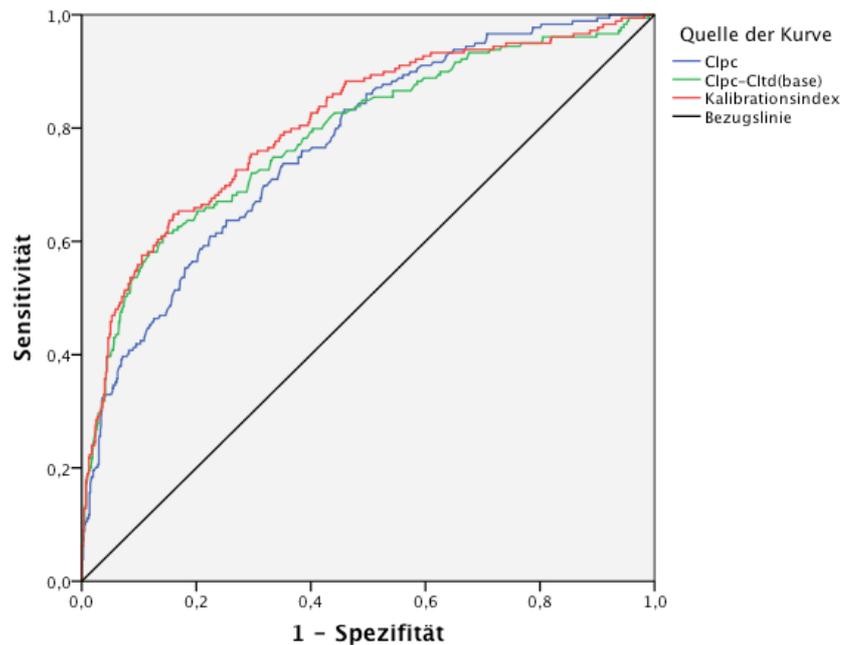


Tabelle 38: ROC-AUC-Werte für die Vorhersage eines absoluten Bias ≤ 0.5 L/min/m² durch Clpc, Clpc-Cltd(base) und Kalibrationsindex im Datenbank-Kollektiv

Variable(n) für Testergebnis	AUC	Standardfehler	Asymptotische Signifikanz	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
Clpc	0.771	0.019	<0.001	0.734	0.808
Clpc-Cltd(base)	0.789	0.020	<0.001	0.749	0.829
Kalibrationsindex	0.809	0.019	<0.001	0.771	0.846

In den ROC-Analysen des Datenbank-Kollektivs betragen die AUCs des Kalibrationsindexes minimal 0.738 (für absoluter Bias ≥ 0.5 L/min/m²) und maximal 0.835 (für relativer Bias $\geq 20\%$). Diese AUC-Werte lagen, wie man an den Abbildungen 30 bis 35 sehen kann, nahe an denen der in den anderen Analysen starken Prädiktoren Clpc und Clpc-Cltd(base).

4 Diskussion

Der Herzindex (CI) ist wesentliche Zielgröße des erweiterten hämodynamischen Monitorings und der frühen zielgerichteten Kreislauf-Therapie. In den letzten beiden Jahrzehnten kamen zum klassischen Messinstrument, dem Pulmonalarterienkatheter, eine Reihe weiterer Messverfahren hinzu. Die meisten Verfahren sind weniger invasiv als der Pulmonalarterienkatheter, wodurch sich der Einsatzbereich erheblich erweitert hat. Je nach Erfordernis kann der CI mittels TPTD oder anderen Indikatorverdünnungsmethoden exakt bestimmt werden, oder z.B. mit der Pulskonturanalyse geschätzt werden. Im PiCCO[®]-System (Pulsion Medical Systems, München) wurden beide Konzepte verwirklicht, wobei die CI-Schätzung mittels Pulskonturanalyse durch TPTD-Messungen in regelmäßigen Abständen rekaliert wird und somit die Genauigkeit der CI-Schätzung gewahrt wird. Wann und unter welchen Voraussetzungen eine Rekalibration der Pulskonturanalyse mittels TPTD-Messung erfolgen sollte, ist unklar. Mangels belastbarer Daten gilt eine Rekalibration nach 8 Stunden (h) als Minimalkonsens. Im Hinblick auf die Bedienerfreundlichkeit wäre eine automatisierte Entscheidungshilfe basierend auf der letzten Kalibration und der seither aufgetretenen mittels Pulskonturanalyse erfassbaren hämodynamischen Änderungen das Idealziel. Daher wurden in dieser Studie die Genauigkeit des mittels Pulskonturanalyse bestimmten Herzindexes (CI_{pc}) und die Abhängigkeit dieser Genauigkeit von der verstrichenen Zeit sowie von mittels Pulskonturanalyse erfassbaren Parametern untersucht. Dabei konnten die Ergebnisse einer Vorgängerarbeit teilweise reproduziert werden. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigten, dass für die Genauigkeit der Pulskonturanalyse keine Zeitabhängigkeit besteht. Als starke Prädiktoren der Genauigkeit der Pulskonturanalyse erwiesen sich CI_{pc} und die absolute sowie die relative Differenz aus CI_{pc} und dem Herzindexwert der zurückliegenden TPTD-Messung, CI_{pc}-CI_{td}(base) und CI_{pc}-CI_{td}(base%). Um die Entscheidungsfindung für oder wider eine Rekalibration der Pulskonturanalyse zu erleichtern, wurde eine Formel, die diese Prädiktoren beinhaltet, als Kalibrationsindex entwickelt. Dieser Kalibrationsindex erzielte in einem unabhängigen Kollektiv bezüglich der Vorhersage von relevanten Abweichungen des CI_{pc} vom aktuellen Thermodilutionsherzindexwert (CI_{td}) in der ROC-Analyse AUC-Werte von >0.7 und könnte somit in Zukunft als Entscheidungshilfe für Rekalibrationen dienen.

4. Diskussion

4.1 Statische und dynamische Einflussfaktoren der arteriellen Pulsdruckkurve

Bei der Berechnung des Clpc wird davon ausgegangen, dass das Schlagvolumen des linken Ventrikels proportional zur Fläche unter dem systolischen Anteil der arteriellen Pulsdruckkurve (Area Under the Systolic Portion of the Pressure Curve, AUSPC) ist [27, 45, 48, 101, 108]. Je nach Ausprägung der Impedanz der Aorta, der Compliance und des SVR ergeben sich unterschiedliche AUSPC-Werte und unterschiedliche Schlagvolumina. Diese Gefäßeigenschaften sind dynamische Parameter, die von vasoaktiven Medikamenten sowie von individuellen Faktoren wie Alter und Gewicht beeinflusst werden [42, 86, 102, 111]. So ist bei einem alten Menschen die Compliance kleiner als bei einem jungen Menschen gleicher Statur. Mit dem SVR verhält es sich genau umgekehrt. Im Alter wird aufgrund der schon im Kindesalter beginnenden arteriosklerotischen Umwandlung der Gefäße und der daraus folgenden Versteifung von Gefäßen der SVR größer und die Compliance geringer [99].

Das Alter, das Geschlecht, die Größe und das Gewicht eines Menschen sind individuelle biometrische Daten. Zusätzlich zu ihrem Einfluss auf die dynamischen Parameter hat die individuelle Biometrie eines Menschen an sich Einfluss auf die Morphologie der arteriellen Pulsdruckkurve. In Bezug auf die zeitlich begrenzte Anwendung des hämodynamischen Monitorings stellen biometrische Daten statische Parameter dar. Bei Monitorgeräten wie dem PiCCO[®] und dem FloTrac/Vigileo[®], die den Clpc aus der arteriellen Pulsdruckkurve ableiten, versucht man in der Auswertung der Pulsdruckkurve die individuellen dynamischen und statischen Parameter zu berücksichtigen [65, 80].

4.2 Verbesserung der arteriellen Pulskonturanalyse und Berücksichtigung der statischen sowie dynamischen Parameter

Bei der arteriellen Pulskonturanalyse mittels PiCCO[®] werden die unterschiedlichen Einflussfaktoren des Clpc und deren Änderungen durch kontinuierliche Korrektur der Pulskonturanalyse sowie durch intermittierende Readjustierung der Pulskonturanalyse durch TPTD-Messung berücksichtigt. Durch Verbesserung der Analyse der Kurvenform der arteriellen Pulsdruckkurve sowie durch Auswertung von Patientendaten in empirischen Datenbanken wurden kontinuierliche Korrekturalgorithmen ermöglicht [101]. Neben dem PiCCO[®] gibt es andere

4. Diskussion

Varianten der minimal invasiven Pulskonturanalyse sowie nicht invasive Verfahren, die mithilfe von integrierten Korrekturalgorithmen ausschließlich eine kontinuierliche Beurteilung des HZV bzw. des CI anbieten und auf eine Rekalibration mittels TPTD verzichten [10, 12, 21, 87, 101].

Bei der kontinuierlichen Korrektur der Pulskonturanalyse im PiCCO[®] werden die Position der Dikrotie und der postsystolische Anteil der Pulsdruckkurve in die Analyse miteinbezogen und fortwährend neu beurteilt [38]. Entsprechend des Windkessel-Effekts repräsentiert der postsystolische Anteil der arteriellen Pulsdruckkurve die passive Entleerung der Aorta und der großen von ihr abgehenden Gefäße [35, 36, 38].

Neben der kontinuierlichen Korrektur dienen Kalibrationen mittels TPTD-Messungen zur Wahrung der Genauigkeit der Pulskonturanalyse. Allgemein wird davon ausgegangen, dass durch wiederholte Rekalibration mittels Thermodilution die Akkuratheit und die Präzision der Pulskonturanalyse verbessert werden [2, 38, 40, 43, 45, 86]. Jedoch hat die regelmäßige Durchführung von Rekalibrationen nicht nur Vorteile.

4.3 Mögliche Nachteile durch die Volumengabe bei der Thermodilution

Rekalibrationen der Pulskonturanalyse sind sowohl für den behandelnden Arzt als auch für den einzelnen Patienten theoretisch mit Nachteilen verbunden. Zum einen sind häufige Rekalibrationen sehr zeit- und personalaufwendig. Zum anderen ist die Genauigkeit der zur Rekalibration genutzten TPTD-Messung nicht in jedem Fall ausreichend [71].

So genügten in einer Studie von Gondos et al. zwar pro TPTD-Messung zwei gut durchgeführte Indikatorinjektionen, um eine ausreichende Genauigkeit der TPTD-Messung zu gewährleisten [41]. Monnet et al. zeigten jedoch in einer Studie mit 91 hämodynamisch stabilen Patienten, dass zur Gewährleistung einer akzeptablen Präzision mit einer Abweichung von $\leq 10\%$ und zur Detektion von klinisch relevanten Änderungen des CI von $\geq 15\%$ pro TPTD-Messung eine dreimalige Indikatorinjektion notwendig ist [71]. Bezüglich der Präzision von TPTD-Messungen kamen zwei weitere Studien zu vergleichbaren Ergebnissen [39, 70]. In einer Studie von Goedje et al. lag der Koeffizient der Variation für CI_{td} bei dreifacher Bolusinjektion bei 6.7% [39] und in einer weiteren Studie von Monnet et

4. Diskussion

al. bei 6.8% [70]. In Bezug auf die Genauigkeit von TPTD-Messungen zeigen diese Studiendaten eine Überlegenheit einer dreimaligen Bolusinjektion gegenüber einer zweimaligen Bolusinjektion pro TPTD-Messung.

In Folge einer dreimaligen Bolusinjektion pro Messung können bei mehrmaligen TPTD-Messungen in zeitlich kurzer Abfolge theoretisch klinisch relevante Volumenbelastungen auftreten. Mit jeder TPTD-Messung wird einem Patienten eine Volumenmenge von 45 bis 60 ml NaCl injiziert. Bei instabilen Patienten werden teilweise Rekalibrationen in Abständen von bis zu 1h gefordert [45]. Eine derartig hohe Frequenz von Rekalibrationen bei kreislaufinstabilen Patienten kann somit in ihren Auswirkungen einer therapeutischen Volumengabe gleichkommen.

Bei der therapeutischen Volumentherapie werden kristalloide oder kolloide Flüssigkeitslösungen verwendet. Die applizierte Volumenmenge rangiert dabei zwischen 500 und 1000 ml für kristalloide Lösungen und zwischen 300 und 500 ml für kolloide Lösungen [56]. Schierhout et al. zeigten in einer Metaanalyse von 37 Studien, dass in der Volumentherapie bei der Verwendung von Kolloiden das Mortalitätsrisiko um 4% höher ist als bei der Verwendung von Kristalloiden [94]. Dennoch ist festzuhalten, dass auch bei der Verwendung von Kristalloiden die Möglichkeit einer Patientengefährdung besteht [95, 104]. Bei der Volumentherapie mit Kristalloiden kann es unter anderem zu einem Hirnödem, zu gastrointestinalen Ödemen, zu Zellschwellungen, zur Dekompensation einer Herzinsuffizienz und zu einer metabolischen Verschiebung im Sinne einer hyperchlorämischen, metabolischen Azidose kommen [95, 104].

Ein Ziel der therapeutischen Volumengabe ist es unter Nutzung des Frank-Starling-Mechanismus [31, 80] durch Steigerung der Vorlast eine optimale Überlappung der Myosinfilamente der Herzmuskulatur zu erreichen und somit die Auswurfleistung des Herzens zu verbessern [96]. Ist jedoch die Kontraktilität des Herzens bereits pathologisch verändert, so kann gerade in diesem Fall eine Volumengabe schwere Folgen haben. Zu diesen Folgen gehören neben den bereits genannten Komplikationen das Lungenödem, die Verschlechterung des Gasaustauschs und das Herzversagen [83].

Bei der transpulmonalen Thermodilution wird gekühltes 0.9%iges NaCl, also eine kristalloide Lösung, verwendet. Führt man nun bei hämodynamisch instabilen Patienten in kurzen Zeitabständen viele TPTD-Messungen zur vermeintlich

4. Diskussion

notwendigen Rekalibration der Pulskonturanalyse durch, kann es theoretisch zu Komplikationen ähnlich denen einer Volumetherapie mit Kristalloiden kommen. Demnach ist eine durch eine hohe Anzahl von TPTD-Messungen verursachte Patientengefährdung nicht mit letzter Sicherheit auszuschließen. Aus diesem Grund sollte die Entscheidung zur Rekalibration der Pulskonturanalyse mittels Thermodilution auf einer klaren Indikation beruhen, deren Grundlage nicht allein die seit der letzten TPTD-Messung verstrichene Zeit sein sollte.

4.4 Notwendigkeit der Studie

Die Genauigkeit der Pulskonturanalyse wurde unter verschiedenen Bedingungen mit der pulmonalen Thermodilution sowie der transpulmonalen Thermodilution (TPTD) verglichen und zeigte in vielen Studien eine gute Übereinstimmung mit diesen Methoden [11, 25-27, 48, 69, 81]. Für den Einfluss der Zeit auf die Genauigkeit der Pulskonturanalyse liegen nur wenige Studien vor [37, 45]. Mangels Evidenz-basierter Alternativen wird die Empfehlung des Herstellers, die Pulskonturanalyse bei stabilen Patienten alle 8h mittels Thermodilution zu rekalibrieren [79], angewendet. Ferner können durch TPTD-Messungen die klinisch wichtigen Parameter GEDVI und EVLWI bestimmt werden [90]. Diese Parameter sind für den behandelnden Arzt wichtig, um die Vorlast und den Volumenstatus eines Patienten richtig beurteilen zu können. Daher erscheint eine TPTD-Messung pro Schicht - anlehnend an die Empfehlung des Herstellers - als plausibler Kompromiss.

Es gibt allerdings Studien, in denen häufigere TPTD-Messungen als sinnvoll erachtet wurden [7, 45]. In einer Studie von Hamzaoui et al. wurden sogar Rekalibrationen in stündlichen Abständen gefordert [45]. Ein unabhängiger Zusammenhang der Akkuratheit und der Präzision der Pulskonturanalyse mit dem zur letzten TPTD-Messung verstrichenen Zeitintervall wurde in Hamzaouis Studie jedoch nicht gezeigt [45].

Der Einfluss der Zeit oder anderer Faktoren auf die Akkuratheit und die Präzision der Pulskonturanalyse ist unseres Wissens nach nicht endgültig geklärt. Aus diesem Grund wurden in der vorliegenden Studie an zwei unabhängigen, prospektiven Kollektiven und einem daraus fusionierten Kollektiv die Akkuratheit und die Präzision der Pulskonturanalyse sowie ihre Einflussfaktoren untersucht.

4. Diskussion

Ein dabei entwickelter Kalibrationsindex wurde in einem dritten Kollektiv angewendet.

4.5 Die zum Vergleich der Messmethoden angewendete Statistik

Bei der Einführung von medizinischen Geräten ist es üblich, dass neue Verfahren zur Erfassung von physiologischen Variablen, wie dem CI, mit etablierten Techniken in Studien verglichen werden [61]. Diese Studien sind wichtig, da sie dem Kliniker ermöglichen aus ihren Ergebnissen substantielle Schlussfolgerungen zur Akkurarität sowie zur Präzision der neuen Techniken abzuleiten, und somit helfen medizinische Fehlentscheidungen zu vermeiden [61, 91, 114].

Die statistischen Methoden zur Überprüfung der Akkurarität und der Präzision sind vielfältig und bergen bei falscher Anwendung ein nicht zu vernachlässigendes Fehlinterpretationspotenzial in sich [3, 8, 19, 61, 91, 114]. Bei dem Vergleich der Methode der Pulskonturanalyse mit der Methode der Thermodilution wurde in dieser Studie mit einfachen, linearen Korrelationen begonnen. Lineare Korrelationen reichen zur Beurteilung der Äquivalenz von unterschiedlichen Messverfahren jedoch nicht aus und können häufig zu Fehlinterpretationen von Ergebnissen führen [3, 114]. Diese Korrelationen zeigen lediglich das Bestehen und die Stärke eines linearen Zusammenhangs an und sind nur eine Komponente von einer zu zeigenden Übereinstimmung [30, 91, 114]. Um in der vorliegenden Studie zu aussagekräftigen Ergebnissen zu gelangen, wurden unterschiedliche statistische Methoden stufenweise angewendet.

Ein oft angewendetes, zitiertes und in Studien bewertetes statistisches Verfahren ist die Bland-Altman-Methode [3-5, 8, 15, 19, 30, 61, 91, 114]. Dabei wird die Übereinstimmung zweier Messmethoden graphisch geprüft, indem die Differenz der Werte der zu vergleichenden Messmethoden, also der Bias, auf der y-Achse gegenüber der Summe der Werte der beiden Methoden auf der x-Achse aufgetragen wird [3]. Neben anderen Verfahren zeigte diese Methode eine gute Übereinstimmung der Pulskonturanalyse mit der TPTD-Messung in unserer Studie (vgl. Kapitel 3.6.4).

Critchley und Critchley zeigten in einer Metaanalyse 1999, dass ein CI-Messverfahren im Vergleich zu einem anderen CI-Messverfahren ausreichend genau ist, wenn ein Percentage Error (PE) von 30% nicht überschritten wird [19].

4. Diskussion

Auch das Heranziehen dieser 30%-Marke für den PE erbrachte in dieser Studie ausreichend genaue Ergebnisse für die Pulskonturanalyse im zeitlichen Verlauf (vgl. Kapitel 3.6.3). Es ist jedoch festzuhalten, dass die von Critchley und Critchley postulierte 30%-Marke nicht unumstritten ist und für die Wertigkeit im klinischen Alltag Limitationen aufweist [30, 74]. In einer Metaanalyse von Peyton et al., die Studien zur minimal invasiven Messung des CI während Operationen und bei intensivpflichtigen Patienten im Vergleich mit Thermodilutionsverfahren analysierte, stellte sich heraus, dass für viele minimal invasive Verfahren eher ein PE von $\pm 45\%$ zu erwarten ist [74]. Überdies betonten Peyton et al., dass der Nutzen eines medizinischen Gerätes nicht alleine von seiner Akkuratität abhängt, sondern die Handhabung, die Sicherheit und die Kosten auch eine wichtige Rolle spielen [74]. So könnte es sein, dass Kliniker trotz geringerer Genauigkeit aus Gründen der Sicherheit vorzugsweise ein weniger invasives Verfahren anwenden [74]. Unter Berücksichtigung der Metaanalyse von Peyton et al. sind die Ergebnisse für die Pulskonturanalyse in der vorliegenden Studie bezüglich des PE als gut zu werten (vgl. Kapitel 3.6.3).

Auch wenn in der vorliegenden Studie mit den Methoden der Bland-Altman-Analyse und des PE eine ausreichende Genauigkeit der Pulskonturanalyse im zeitlichen Verlauf gezeigt werden konnte, so sind diese Methoden für eine erleichterte, klinische Entscheidungsfindung für oder wider eine Rekalibration nur bedingt hilfreich [30]. Aus diesen Analysemethoden kann keine konkrete Entscheidungsempfehlung abgeleitet werden. Jedoch war gerade die Optimierung der klinischen Entscheidungsfindung ein Ziel dieser Studie. Konkretere Hilfestellung bietet die ROC-Analyse.

Die ROC-Analyse bietet mit der graphischen Gegenüberstellung von Sensitivität und Spezifität von gewählten Parametern Grenzwerte dieser Parameter als Hilfestellung für klinische Entscheidungen [30, 67, 106]. Durch ROC-Analysen konnten in der vorliegenden Studie geeignete Parameter und geeignete Werte dieser Parameter als Entscheidungshilfe für die Rekalibration der Pulskonturanalyse identifiziert werden. Diese Parameter wurden schließlich in einem Kalibrationsindex integriert.

4.6 Vergleich der Ergebnisse der Validierungs-Studie mit den Ergebnissen der Evaluierungs-Studie

In einer Vorgängerarbeit, der Evaluierungs-Studie, wurde in zuvor festgesetzten Zeitintervallen von 1h, 2h, 4h, 6h und 8h ein Kollektiv von 28 Patienten untersucht [50]. Aufgabe der vorliegenden Dissertation war es unter anderem die Ergebnisse der Evaluierungs-Studie in einem zweiten unabhängigen Kollektiv mit 49 Patienten, dem Validierungs-Kollektiv, in dem gleichen Setting zu überprüfen.

Durch die Untersuchung des aus den beiden Studien fusionierten Kollektivs, dem Merged-Kollektiv, wurde versucht eine akzeptable Kollektivgröße für allgemein gültige Aussagen zu gewährleisten. In der Analyse des Merged-Kollektivs wurde ein Kalibrationsindex als Entscheidungshilfe für die Notwendigkeit einer Rekalibration der Pulskonturanalyse entwickelt.

Anschließend wurde der Kalibrationsindex an einem weiteren unabhängigen Kollektiv, dem Datenbank-Kollektiv, getestet. Das Datenbank-Kollektiv stammt aus einer prospektiv angelegten Datenbank, die retrospektiv ausgewertet wird.

Hauptkriterien für die Beurteilung der Übereinstimmung von Clpc und Cltd sind die Akkurarität und die Präzision [4, 15]. Eine gute Akkurarität bedeutet, dass die Pulskonturanalyse den richtigen Sachverhalt erfasst, also dass sie tatsächlich den CI bestimmt. Die Präzision zeigt hingegen an, mit welcher Genauigkeit der tatsächliche CI erfasst wird [15]. Die Akkurarität wurde in dieser Studie durch den Mittelwert des Bias beurteilt und die Präzision wurde durch die SD um den Bias, den Limits of Agreement, sowie dem schon genannten PE beschrieben. Mit zeitunabhängigen Mittelwerten des Bias von $+0.0026 \pm 0.610$ L/min/m² im Validierungs-Kollektiv und -0.027 ± 0.607 L/min/m² im Merged-Kollektiv war der Bias in der Validierungs-Studie zum einen gering und zeigte eine gute Akkurarität. Zum anderen waren diese niedrigen Bias-Mittelwerte mit dem zeitunabhängigen Bias-Mittelwert von -0.06 ± 0.60 L/min/m² aus der Evaluierungs-Studie [53] im Einklang. Neben dieser guten Akkurarität in der Gesamtheit der Messungen, waren auch für die einzelnen Intervalle die Bias-Mittelwerte mit Werten von $+0.026 \pm 0.465$ L/min/m² (1h) bis -0.200 ± 0.861 L/min/m² (6h) im Validierungs-Kollektiv und von -0.039 ± 0.483 L/min/m² (1h) bis -0.218 ± 0.794 L/min/m² (6h) im Merged-Kollektiv niedrig. Auch diese Werte deckten sich gut mit den Ergebnissen der Evaluierungs-Studie. Dort lagen die Mittelwerte des Bias in den einzelnen

4. Diskussion

Intervallen zwischen -0.003 ± 0.56 L/min/m² (4h) und -0.18 ± 0.68 L/min/m² (6h) [53]. Die niedrigen Bias-Werte in den einzelnen Intervallen zeigten eine gute Akkuratheit im zeitlichen Verlauf an.

Ein Maß zur Beurteilung der Präzision einer Messmethode ist der PE. Der PE wurde in dieser Studie gemäß den Ergebnissen einer von Critchley & Critchley im Jahr 1999 durchgeführten Metaanalyse berechnet und interpretiert [19]. Die in der vorliegenden Studie, anlehnend an die Publikation von Critchley & Critchley, verwendete Formel zur Berechnung des PE ist auf Seite 52 angegeben. Unter Berücksichtigung nur der ersten Messreihe pro Patient hatte der PE im Validierungs-Kollektiv und im Merged-Kollektiv ein Maximum von 40.3% bzw. 36.6% nach 6h, das Minimum lag in beiden Kollektiven mit 23.4% und 23.5% nach 1h. Für das längste Zeitintervall von 8h war der PE im Validierungs-Kollektiv 31.0% und im Merged-Kollektiv 29.6%. In diesem Intervall lagen die PE-Werte also unter bzw. knapp über der von Critchley & Critchley postulierten Grenze von 30% [19]. Auf den ersten Blick unterschieden sich diese Ergebnisse von denen der Evaluierungs-Studie. In der Evaluierungs-Studie betrug der PE nach 1h 26.2%, nach 2h 25.3%, nach 4h 26.8%, nach 6h 31.8% und nach 8h 32.4% [53]. In der Evaluierungs-Studie schien der PE mit Werten über 30% nach 6h und 8h also eine zeitliche Abhängigkeit der Genauigkeit der Pulskonturanalyse anzudeuten. Es ist jedoch anzumerken, dass in der Evaluierungs-Studie bei der Berechnung des PE anstelle der auf Seite 54 angeführten Formel folgende Formel verwendet wurde [53]:

$$PE = \frac{1.96 \times SD(CI_{td} - CI_{pc})}{(\text{Mittelwert}CI_{td} + \text{Mittelwert}CI_{pc})}$$

Ferner wurden anders als in der Validierungs-Studie alle Messreihen pro Patient berücksichtigt [53]. Wendete man jedoch dieselbe Formel wie in der Validierungs-Studie an und berechnete man den PE nur für die erste Messreihe pro Patient, so glichen die Ergebnisse für das Kollektiv aus der Evaluierungs-Studie den Ergebnissen der Validierungs-Studie. Für das Kollektiv aus der Evaluierungs-Studie betrugen die PE-Werte dann 23.2% nach 1h, 18.6% nach 2h, 28.5% nach 4h, 30.9% nach 6h und 27.9% nach 8h. Unter Berechnung des PE nach Critchley & Critchley und bei Ausschluss von Mehrfachmessungen konnte anhand des PE

4. Diskussion

weder im Evaluierungs-Kollektiv noch in der Validierungs-Studie eine Abhängigkeit der Präzision der Pulskonturanalyse von der Zeit gezeigt werden.

Eine andere statistische Methode zur Beurteilung der Präzision im Vergleich zweier Messverfahren ist die Bland-Altman-Analyse [3-5]. Für das Validierungs-Kollektiv wie auch für das Merged-Kollektiv lagen die Mittelwerte des Bias für die erste Messreihe pro Patient in den einzelnen Intervallen zwischen 0.1 L/min/m² (2h, 4h, beide Kollektive) und -0.2 L/min/m² (6h, beide Kollektive) und waren somit sehr klein. Die Ober- und Untergrenzen der Limits of Agreement deuteten mit Werten zwischen 0.9; -0.9 L/min/m² (1h, Merged-Kollektiv) und 1.5; -1.9 L/min/m² (6h, Validierungs-Kollektiv) auf eine geringe Streubreite und somit eine gute Präzision der Pulskonturanalyse hin. Speziell die Grenzwerte für das 8h-Intervall waren mit 1.3; -1.2 L/min/m² (beide Kollektive) nahe an den Werten für das 1h-, 2h- und 4h-Intervall. Lediglich das 6h-Intervall wich mit Werten von 1.5; -1.9 L/min/m² (Validierungs-Kollektiv) und 1.3; -1.8 L/min/m² (Merged-Kollektiv) stärker von den anderen Intervallen ab. Wie man in Abbildung 9 auf der Seite 53 sehen kann, kam diese Abweichung durch einen einzelnen extrem stark abweichenden Wert zustande. Dies zeigt eine Anfälligkeit der Bland-Altman-Analyse gegenüber Ausreißern. Dennoch konnte anhand der Bland-Altman-Analyse festgestellt werden, dass die Präzision der Pulskonturanalyse sowohl im Validierungs-Kollektiv als auch im Merged-Kollektiv gut war und sich im zeitlichen Verlauf nicht verschlechterte. Führt man die Bland-Altman-Analyse für das Kollektiv aus der Evaluierungs-Studie durch, so erhielt man ähnliche Ergebnisse. Für die Daten der Evaluierungs-Studie lagen die Mittelwerte des Bias in den einzelnen Intervallen zwischen 0.1 L/min/m² und -0.2 L/min/m². Auch die Limits of Agreement in den einzelnen Intervallen waren mit 0.8; -1.1 L/min/m² (1h), 0.8; -0.8 L/min/m² (2h), 1.2; -1.2 L/min/m² (4h), 1.1; -1.6 L/min/m² (6h) und 1.3; -1.1 L/min/m² (8h) sehr gut.

Folglich wurden an zwei unabhängigen Kollektiven, dem Validierungs-Kollektiv und dem Kollektiv aus der Evaluierungs-Studie, sowie am fusionierten Merged-Kollektiv eine akzeptable Akkurarität und eine akzeptable Präzision der Pulskonturanalyse gezeigt. Die Akkurarität und die Präzision waren dabei unabhängig von der verstrichenen Zeit. Die Berechnung des Bias, des PE und die Bland-Altman-Analyse zeigten sowohl in der Evaluierungs-Studie [50, 53] als auch

4. Diskussion

in der Validierungs-Studie in der Gesamtheit eine gute Übereinstimmung der Pulskonturanalyse mit der Thermodilution.

Trotz der insgesamt guten Übereinstimmung der beiden Messmethoden in der vorliegenden Arbeit kam es sowohl im Validierungs-Kollektiv als auch im Merged-Kollektiv vereinzelt zu starken Abweichungen von Cl_{pc} gegenüber Cl_{td}. Um diese Abweichungen zu verdeutlichen, wurden Bias-Grenzwerte von $\pm 20\%$ und $\pm 15\%$ sowie $\pm 0.5 \text{ L/min/m}^2$ definiert und deren Erreichen bzw. Überschreiten gezählt. Dabei wurden alle Messungen insgesamt, ohne Berücksichtigung der einzelnen Intervalle, sowie unter Berücksichtigung der einzelnen Intervalle beurteilt. Für das Validierungs-Kollektiv betrug die Anzahl der Grenzwertüberschreitungen um $\pm 20\%$, um $\pm 15\%$ und um $\pm 0.5 \text{ L/min/m}^2$ 47 (14.9%), 72 (22.9%) und 86 (27.3%). Im Merged-Kollektiv war die Anzahl respektive 85 (14.3%), 138 (23.2%) und 166 (27.9%).

Die Grenzwertüberschreitungen für die Grenzen von $\pm 15\%$ waren mit 22.9% und 23.2% vermeintlich hoch. Ob Grenzwerte von $\pm 15\%$ zur Beurteilung der Genauigkeit der Pulskonturanalyse geeignet sind, ist jedoch fraglich. In einer Studie von Monnet et al. mit 91 hämodynamisch stabilen ICU-Patienten lag bei TPTD-Messungen mit dreifacher Bolusinjektion die Präzision der TPTD-Messungen knapp unter 10% und die kleinste, signifikante, detektierbare Änderung des CI betrug 12% [71]. Die Präzision wurde in Monnets Studie für einzelne Bolusinjektionen durch den zweifachen Wert des Variationskoeffizienten (SD dividiert durch die Anzahl der Bolusinjektionen) und für die gemittelten Werte der Bolusinjektionen durch den zweifachen Wert des Fehlerkoeffizienten (Variationskoeffizient dividiert durch die Wurzel aus der Anzahl an Bolusinjektionen) beschrieben [71]. Demnach drücken Monnet et al. mit dem Begriff Präzision die Abweichung der einzelnen Bolusinjektionen einer TPTD-Messung unter einander aus. Die kleinste signifikante Änderung bezeichnet die durch eine Messmethode bestimmbare minimale Änderung, ab der mit der jeweiligen Methode eine tatsächlich vorhandene Änderung festzustellen ist [15]. Wenn die Abweichung innerhalb einer TPTD-Messung mit drei Bolusinjektionen knapp unterhalb von 10% angesiedelt ist und die kleinste durch eine TPTD-Messung erfassbare Änderung des CI bei 12% liegt, scheinen die Bias-Grenzen von $\pm 15\%$ nicht zur Beurteilung der Präzision der Pulskonturanalyse geeignet zu sein. Der Unterschied zur Präzision der TPTD-Messung sowie zu mittels TPTD-

4. Diskussion

Messung erfassbarer Änderungen des CI würde zu gering ausfallen. Auch die Grenzen von $\pm 0.5 \text{ L/min/m}^2$ sind ohne Bezug zum Cltd eher ungeeignet.

Aus diesen Gründen sind die Grenzen von $\pm 20\%$ besser zur Beurteilung der Genauigkeit der Pulskonturanalyse geeignet, und wurden hier als klinisch relevante Grenzen angesehen. Bei Anwendung der $\pm 20\%$ -Grenzen kam es im Validierungs-Kollektiv und im Merged-Kollektiv prozentual zu einem fast identischen Anteil von Grenzwertüberschreitungen, 14.9% vs. 14.3%. In der Evaluierungs-Studie kam es in 56 verschiedenen Messreihen bei Betrachtung aller Intervalle, also insgesamt 280 Intervallen, zu 38 (13.6%) Grenzwertüberschreitungen in der Höhe von $\pm 20\%$ [53]. So ließ sich anhand der Ergebnisse der Evaluierungs-Studie und der Validierungs-Studie feststellen, dass trotz einer guten allgemeinen Übereinstimmung der Clpc- mit den Cltd-Werten in einem Prozentsatz von $>10\%$ relevante Abweichungen der beiden Messmethoden voneinander vorkamen.

Teilte man die Grenzwertüberschreitungen entsprechend des Vorkommens in den einzelnen Intervallen auf, zeigte sich kein Zusammenhang zur verstrichenen Zeit. Für die Grenzen von $\pm 20\%$ war die Anzahl der kritischen Grenzwertüberschreitungen im 6h- und im 8h-Intervall zwar groß. Im 6h-Intervall kam es in 19% der Fälle im Validierungs-Kollektiv und in 18% der Fälle im Merged-Kollektiv zu $\pm 20\%$ -Grenzwertüberschreitungen. Für das 8h-Intervall lag der Anteil dieser Grenzwertüberschreitungen bei 14% im Validierungs-Kollektiv und bei 17% im Merged-Kollektiv. Das 2h-Intervall beinhaltete mit 19% im Validierungs-Kollektiv und 17% im Merged-Kollektiv jedoch auch eine große Anzahl von $\pm 20\%$ -Grenzwertüberschreitungen. Demnach gab es, bezogen auf die Grenzen von $\pm 20\%$, im 8h-Intervall weniger Grenzwertüberschreitungen als im 6h-Intervall und sogar weniger Grenzwertüberschreitungen als im 2h-Intervall. Im Vergleich dazu zeigte sich in der Evaluierungs-Studie mit steigendem Zeitabstand zwischen den TPTD-Messungen eine Tendenz zu häufigeren Überschreitungen des Bias-Grenzwerts von $\geq 20\%$ [53]. In der Evaluierungs-Studie wurden bei 56 Messreihen für das 1h-Intervall 3 (5%), für das 2h-Intervall 8 (14%), für das 4h-Intervall 5 (9%), für das 6h-Intervall 10 (18%) und für das 8h-Intervall 12 (21%) Grenzwertüberschreitungen von $\geq 20\%$ gezählt [53]. Anders als in der Validierungs-Studie zeigten sich Grenzwertüberschreitungen im 8h-Intervall am

4. Diskussion

häufigsten. Die zeitliche Tendenz der Grenzwertüberschreitungen war in der Evaluierungs-Studie jedoch nicht statistisch signifikant [53].

Ein sich aus dem Evaluierungs-Kollektiv ergebender „Zuverlässigkeitsbereich“ für die Differenz $Cl_{pc}-Cl_{td}(\text{base}\%)$ als Prädiktor der Bias-Grenzen von $\pm 20\%$ wurde im Validierungs-Kollektiv mit Hilfe des PE sowie des PPW und des NPW überprüft. Im Evaluierungs-Kollektiv lagen die Cut-Off-Grenzen dieses „Zuverlässigkeitsbereichs“ bei $-11.62\% < Cl_{pc}-Cl_{td}(\text{base}\%) < 7.43\%$. Innerhalb dieses Bereichs sollte der Bias die $\pm 20\%$ -Grenzen nicht überschreiten. Im Validierungs-Kollektiv wurde dieser „Zuverlässigkeitsbereich“ angewendet und überprüft. Hier zeigten die PE-Werte für Cl_{pc} innerhalb dieses Cut-Off-Bereichs im Vergleich zu den PE-Werten für Cl_{pc} außerhalb dieses Cut-Off-Bereichs eine gemäß Critchley & Critchley ausreichende Genauigkeit der Pulskonturanalyse [19] mit PE-Werten unterhalb von 30% an (vgl. Tabelle 16). Der PPW und der NPW zeigten jedoch, dass die Präzision der Pulskonturanalyse zwar innerhalb des Cut-Off-Bereichs gut war, dass aber auch außerhalb des Cut-Off-Bereichs zum Teil eine ausreichende Genauigkeit der Pulskonturanalyse vorhanden war. So war der NPW mit Werten zwischen 0.91 und 1.00 sehr gut. Der PPW lag allerdings stets unter 0.5 bis hin zu 0.18. In einfachen Worten ausgedrückt würde demnach, bei Anwendung dieses Cut-Off-Bereichs, die Genauigkeit der Pulskonturanalyse unterschätzt werden. Als Indikationshilfestellung zur Durchführung einer Thermodilution würde anhand dieses Cut-Off-Bereichs zu oft eine Rekalibration der Pulskonturanalyse durchgeführt werden, ohne dass tatsächlich eine relevante Abweichung des Cl_{pc} vom Cl_{td} bestünde. Der gewählte Cut-Off-Bereich ist somit sehr sensitiv. Für eine Optimierung des Monitorings ist eine Reduktion der Rekalibrationen auf eine klinisch notwendige Anzahl wünschenswert. Der niedrige PPW zeigte hier jedoch, dass mit dem gewählten „Zuverlässigkeitsbereich“ die gewünschte Reduktion der Rekalibrationen unwahrscheinlich wäre. Zur Erörterung und Präzisierung von Prädiktoren eines relevanten Bias wurden die Daten des Validierungs-Kollektivs und des Merged-Kollektivs daher weiter untersucht.

Neben der Berechnung des Bias, des PE und der Durchführung von Bland-Altman-Analysen wurden Korrelationsanalysen und multivariate Analysen zur Suche von Prädiktoren des absoluten und des relativen Bias durchgeführt. Dabei standen durch die Pulskonturanalyse bestimmbare Parameter im Vordergrund. Die zwischen den Kalibrationen verstrichene Zeit stellte sich dabei sowohl im

4. Diskussion

Validierungs-Kollektiv als auch im Merged-Kollektiv nicht als unabhängiger Prädiktor heraus (vgl. Kapitel 3.10 und 3.11). In der Evaluierungs-Studie wurden ähnliche Ergebnisse erzielt. In der Korrelation mit der verstrichenen Zeit ergaben sich in der Evaluierungs-Studie Korrelationswerte von $r=-0.023$; $p=0.705$ für den absoluten Bias und von $r=-0.016$; $p=0.790$ für den relativen Bias [53].

Die Unabhängigkeit der Präzision der Pulskonturanalyse von der Zeit bestätigte sich in der Validierungs-Studie ferner in einer „Notched“-Boxplot-Analyse in der anstelle von Mittelwerten die Mediane des Bias analysiert wurden (vgl. Kapitel 3.6.2). Der Vorteil in der Verwendung von Medianen gegenüber Mittelwerten liegt in ihrer Robustheit gegenüber Ausreißern [105]. Mittelwerte sind durch einzelne Ausreißer stark beeinflussbar. Dadurch kann eine Fehlinterpretation der Verteilung der Werte erfolgen. Durch die Kombination von Mittelwerten und Medianen lassen sich stabilere Aussagen treffen [105]. Weder in der Analyse der Mediane noch in der Analyse der Mittelwerte des Bias konnte in der Validierungs-Studie eine Zeitabhängigkeit der Präzision der Pulskonturanalyse gezeigt werden (vgl. Kapitel 3.6.1 und Kapitel 3.6.2).

Aus den einfachen Korrelationsanalysen gingen Clpc, Clpc-CItd(base) und Clpc-CItd(base%) als geeignete Prädiktoren eines relevanten Bias hervor. Der absolute Bias korrelierte sowohl im Validierungs-Kollektiv als auch im Merged-Kollektiv am stärksten mit der Differenz Clpc-CItd(base). Als zweitstärkster Prädiktor des absoluten Bias nach Clpc-CItd(base) und dessen relativem Wert Clpc-CItd(base%) stellte sich Clpc heraus. Der relative Bias korrelierte im Validierungs-Kollektiv und im Merged-Kollektiv am stärksten mit Clpc-CItd(base%). Auch hier folgte Clpc an zweiter Stelle. In der GLMM-Analyse wurde dann die Unabhängigkeit der Korrelation dieser Parameter mit dem Bias gezeigt (vgl. Kapitel 3.10 und 3.11). Diese Ergebnisse glichen denen der Evaluierungs-Studie, in der Clpc-CItd(base) mit $r=-0.504$; $p<0.01$ signifikant mit dem absoluten Bias korrelierte und Clpc-CItd(base%) mit $r=-0.524$; $p<0.01$ signifikant mit dem relativen Bias korrelierte [52]. Demgegenüber korrelierte Clpc bei konservativer Signifikanzanalyse in der Evaluierungs-Studie nicht mit dem Bias [52]. Lediglich unter Einschluss von Mehrfachmessreihen korrelierte Clpc mit $r=-0.275$; $p<0.001$ auch in der Evaluierungs-Studie schwach aber signifikant mit dem Bias [52].

4. Diskussion

Um die Stärke der Vorhersagekraft der getesteten Parameter zu bestimmen, wurden im Validierungs-Kollektiv und im Merged-Kollektiv ROC-Analysen für die Biasgrenzen von $\pm 15\%$, $\pm 20\%$ und $\pm 0.5 \text{ L/min/m}^2$ durchgeführt. Bei ROC-Analysen wird die Stärke der Vorhersagekraft eines Parameters durch die AUC ausgedrückt [30]. Hierbei waren Clpc, Clpc-Cltd(base) sowie Clpc-Cltd(base%) für alle Bias-Grenzen in beiden Kollektiven mit AUC-Werten von >0.7 die stärksten Prädiktoren. Daneben waren DeltaPP, DeltadPmax% und Clpc weitere aussagekräftige Prädiktoren eines relevanten Bias (vgl. Kapitel 3.12). Auch in der Evaluierungs-Studie schnitten diese Parameter in der ROC-Analyse gut ab. Für die Vorhersage eines Bias von $\geq 20\%$ betrug in der Evaluierungs-Studie die AUC für Clpc 0.799, für Clpc-Cltd(base) 0.912, für DeltadPmax% 0.749 und für DeltaPP 0.622 [51]. Für einen Bias von $\leq -20\%$ waren die AUC-Werte in der Evaluierungs-Studie respektive 0.520; 0.774; 0.594 und 0.680 [51].

Ein am Evaluierungs-Kollektiv erarbeitetes multivariates GLMM-Modell, das neben Clpc-Cltd(base%) zusätzlich DeltadPmax und DeltaPP berücksichtigte, steigerte im Evaluierungs-Kollektiv die Vorhersagekraft von Clpc-Cltd(base%) für das Vorliegen eines relativen Bias von $\geq 15\%$ von $\text{AUC}=0.857$ auf $\text{AUC}=0.883$. Die Anwendung desselben Modells im Validierungs-Kollektiv führte auch dort zu einer Verbesserung der AUC-Werte von 0.720 auf 0.761. Auch wenn der statistische Zugewinn gering war, und Clpc-Cltd(base%) der dominante Prädiktor blieb, zeigte dieses Modell den potenziellen Nutzen eines Kalibrationsindexes, der mehrere Parameter berücksichtigt. Der aus den Daten des Merged-Kollektivs entwickelte Kalibrationsindex zeigte dann mit AUC-Werten von >0.7 für unterschiedliche Bias-Grenzen im Datenbank-Kollektiv einen auf den klinischen Alltag übertragbaren Nutzen an (vgl. Kapitel 3.13 und 3.14).

Die Ergebnisse der Validierungs-Studie sowie die darin gezeigte Reproduzierbarkeit der Ergebnisse der Evaluierungs-Studie führen zu folgender Schlussfolgerung: **Die Präzision der Pulskonturanalyse ist nicht abhängig von der verstrichenen Zeit zur letzten Thermodilution. Vielmehr kann die Präzision der Pulskonturanalyse mit aktuellen Werten der Pulskonturanalyse in Kombination mit dem CI aus der zurückliegenden Thermodilution beurteilt werden.**

4.7 Vergleich mit Ergebnissen anderer Studien

Unseren Ergebnissen zufolge besteht kein Grund TPTD-Messungen nach einem festen Zeitschema durchzuführen, da die zwischen den TPTD-Messungen verstrichene Zeit keinen wesentlichen Einfluss auf die Genauigkeit der Pulskonturanalyse hat. In einem Teil anderer Studien wurden ähnliche Ergebnisse erzielt. Daneben gibt es Studien, die zu anderen Schlussfolgerungen kamen. Auf diese Studien wird im Folgenden eingegangen.

Frühe Studien, die sich mit der Pulskonturanalyse beschäftigten, beurteilten die Validität der Pulskonturanalyse an sich. Diese Studien beinhalteten oft selektierte Patientenkollektive. Im Vordergrund stand die Zielgabe, das Verfahren allgemein für gebräuchlich oder nicht gebräuchlich zu befinden [11, 28, 40, 86, 109]. In späteren Studien wurde die Pulskonturanalyse an heterogeneren Kollektiven analysiert und die Beurteilung der Präzision in Subgruppenanalysen möglich gemacht [7, 42]. In vielen Studien wurde eine gute Akkurarität der Pulskonturanalyse, d.h. ein im Allgemeinen geringer Bias zwischen Thermodilution und Pulskonturanalyse, gezeigt [11, 25, 26, 28, 29, 32, 40]. Jedoch ist die Präzision der Pulskonturanalyse unklar.

Eine gute Akkurarität bedeutet, dass die Pulskonturanalyse „im Durchschnitt“ den richtigen Sachverhalt erfasst, also dass sie tatsächlich den CI bestimmt. Die Präzision zeigt hingegen an mit welcher Genauigkeit der zu erfassende CI „im Einzelfall“ erfasst wird [15]. Als Bezugsreferenz fungiert dabei der mittels Thermodilution gemessene Cltd. In Zusammenhang mit der Präzision wird immer wieder die Notwendigkeit einer zeitnahen Rekalibration der Pulskonturanalyse angeführt [7, 45, 92].

So erachten Boyle et al. sowie Hamzaoui et al. Rekalibrationen in kürzeren Intervallen als 8h für sinnvoll und notwendig [7, 45]. Boyle et al. untersuchten an 21 hämodynamisch stabilen Patienten den Einfluss der Zeit auf die Genauigkeit der Pulskonturanalyse [7]. Dabei wurden insgesamt 60 Rekalibrationsintervalle untersucht. Die kalibrationsfreien Intervalle erstreckten sich über 2h, 4h, 6h, 8h, 10h und 12h. Es wurde sowohl die absolute als auch die relative Differenz zwischen Clpc vor einer Thermodilution und Clpc nach einer Thermodilution berechnet. Bei der relativen Differenz wurde der Wert vor der Thermodilution als Bezugswert verwendet. Die absolute Differenz wurde als Betrag angegeben. Die

4. Diskussion

mittlere absolute Differenz lag in Boyles Studie bei 0.36 ± 0.31 L/min/m². Die mittlere prozentuale Differenz lag bei $8.9 \pm 7.7\%$. Insgesamt zeigte sich bei 11 Rekalibrationen eine prozentuale Differenz von 15% oder mehr. Das 2h-Intervall war das einzige Intervall ohne eine Differenz von 15% oder mehr. Aus diesen Ergebnissen leiteten Boyle et al. ab, dass selbst bei hämodynamisch stabilen Patienten Rekalibrationen vor einer Therapieänderung empfehlenswert sind [7]. Es ist festzuhalten, dass es in Boyles Studie in insgesamt nur 18% der untersuchten Fälle zu Unterschieden von $\geq 15\%$ zwischen dem Clpc vor einer Thermodilution und dem Clpc nach einer Thermodilution kam, und dass die Anzahl dieser Ereignisse im Verlauf der Zeit nicht zunahm. So kam es im 4h- und im 8h-Intervall jeweils nur ein Mal zu Differenzen von $\geq 15\%$. In den 6h-, 10h- und 12h-Intervallen kam es jeweils drei Mal zu Differenzen von $\geq 15\%$ [7]. Auch wenn in Boyles Studie kein Vergleich mit Cltd vorgenommen wurde, kann man die Ergebnisse mit denen aus der vorliegenden Studie vergleichen, denn Clpc direkt nach einer Thermodilution müsste annähernd dem Cltd aus der vorliegenden Studie entsprechen. Ähnlich wie in unserer Studie war der Bias bzw. die Differenz gering und die Anzahl der Differenzen von $\geq 15\%$ nahmen im zeitlichen Verlauf nicht zu [7].

Hamzaoui untersuchte an einem Kollektiv von 59 kritisch kranken Patienten die Übereinstimmung von Clpc und Cltd nach kalibrationsfreien Intervallen von 0 bis zu 30 min, von 30 min bis zu 1h, und dann in stündlichen Abständen bis hin zu 6h ohne Rekalibration [45]. Bei insgesamt 400 Messungen unter Berücksichtigung aller Intervalle lag der Bias \pm SD bei 0.12 ± 0.61 L/min/m² und der PE bei 35%. In der Untersuchung der einzelnen Intervalle zeigten nur die ersten beiden Untersuchungsintervalle mit Rekalibrationen binnen 1h einen PE von $< 30\%$. In allen anderen Intervallen war der PE $> 30\%$, wobei der Bias \pm SD in diesen Intervallen mit einem Maximalwert von 0.16 ± 0.66 L/min/m² niedrig war. Dieser Maximalwert fand sich in dem Intervall von 2h bis 3h. In der multivariaten Analyse war die verstrichene Zeit zur letzten TPTD-Messung in Hamzaouis Studie nicht unabhängig mit der Präzision der Pulskonturanalyse assoziiert [45]. Von den Ergebnissen aus Hamzaouis Studie eine Notwendigkeit von Rekalibrationen binnen einer Stunde abzuleiten [45], ist eine Fehlinterpretation, denn ein unabhängiger zeitlicher Zusammenhang der Genauigkeit der Pulskonturanalyse

4. Diskussion

lag nicht vor. Unklar bleibt, warum in Hamzaouis Studie bei bestimmten Patienten Rekalibrationen in sehr kurzen Zeitabständen von bis zu 30 min stattfanden.

Die Studien von Boyle et al. und Hamzaoui et al. zeigten zwar; wie auch die vorliegende Arbeit; dass Ungenauigkeiten der Pulskonturanalyse durchaus vorkommen. Jedoch konnte in beiden Studien kein unabhängiger Zusammenhang der Genauigkeit der Pulskonturanalyse mit der verstrichenen Zeit gezeigt werden [7, 45]. Die Vorhersagekraft des in der vorliegenden Arbeit vorgestellten Kalibrationsindex mit ROC-AUCs zwischen 0.75 und 0.84 sowie die Vorhersagekraft eines Kalibrationsindex aus der Evaluierungs-Studie, der nur C_{lpc}-C_{ltd}(base) als Prädiktor enthielt, mit ROC-AUCs zwischen 0.75 und 0.81 [51], bekräftigen, dass vielmehr die aktuellen Werte aus der Pulskonturanalyse und der zurückliegende C_{ltd}-Wert maßgebend sind für die Genauigkeit der Pulskonturanalyse. **Anders als die rigide Beobachtung der verstrichenen Zeit, spiegeln diese Parameter und ihre Veränderungen „relevante hämodynamische“ Ereignisse in diesem Zeitraum wider.**

Die Genauigkeit der Pulskonturanalyse kann durch zahlreiche klinische, hämodynamische und nicht hämodynamische Ereignisse beeinflusst werden. Zu ihnen gehören die Vasopressorentherapie [2, 42], der intraabdomineller Druck (IAP) [43] und die Hämorrhagie [2]. In welchem Ausmaß diese Ereignisse die Genauigkeit der Pulskonturanalyse beeinflussen, ist noch nicht endgültig geklärt. So wurde in Studien zuletzt der Einfluss der Vasopressorentherapie auf die Akkuratheit und die Präzision der Pulskonturanalyse untersucht [2, 42]. Auch in der Validierungs-Studie wurden die Patienten zum Großteil mit Vasopressoren behandelt (vgl. Kapitel 3.1). Die Ergebnisse der einzelnen Studien bezüglich des Einflusses der Vasopressorentherapie sind zum Teil divergierend.

So stellten Bein et al. in einer Studie an einem Tiermodell fest, dass die Akkuratheit und die Präzision der Pulskonturanalyse nach Hämorrhagien und Applikation von Noradrenalin deutlich nachlassen [2]. Gruenewald et al. zeigten in einer Studie mit 73 Intensivpatienten hingegen, dass die Genauigkeit der Pulskonturanalyse bestimmten HZV im Zusammenhang mit der Höhe der Dosierung von Noradrenalin steht und nicht Noradrenalin an sich die Genauigkeit der Pulskonturanalyse verschlechtert [42]. In Gruenewalds Studie wurde neben dem Einfluss der Noradrenalintherapie auf die Genauigkeit der Pulskonturanalyse

4. Diskussion

der Einfluss der zwischen den Kalibrationen verstrichenen Zeit analysiert. Um diese zwei unterschiedlichen Aspekte beurteilen zu können, wurden Subgruppen gebildet. Für die Noradrenalintherapie waren die Subgruppen wie folgt: keine Noradrenalintherapie, niedrig dosierte Noradrenalintherapie ($<0.1 \mu\text{g/kg/min}$), hoch dosierte Noradrenalintherapie ($\geq 0.1 \mu\text{g/kg/min}$). Für die Beurteilung des Einflusses der Zeit wurden Subgruppen von $<2\text{h}$, 2 bis 4h, 4 bis 8h, 8 bis 16h und 16 bis 24h gebildet. Es wurden 330 Datenpaare aus mittels TPTD bestimmten HZV und mittels Pulskonturanalyse geschätztem HZV untersucht. Der Mittelwert des Bias betrug in der Gesamtheit der Daten 0.16 L/min, die Limits of Agreement lagen bei -2.81 und 3.15 L/min und der PE betrug 38%. Bezüglich der Höhe des Bias gab es in den untersuchten Subgruppen keine signifikanten Unterschiede [42]. Allerdings waren die PE-Werte bei Patienten, die mit Noradrenalin in einer Dosierung von $\geq 0.1 \mu\text{g/kg/min}$ therapiert wurden, gegenüber den PE-Werten von Patienten mit niedrigerer Noradrenalin-dosierung oder gar keiner Noradrenalintherapie deutlich besser [42]. So lag der PE-Wert für Patienten ohne Noradrenalintherapie bei 40%, für Patienten mit Noradrenalintherapie in einer Dosierung von $<0.1 \mu\text{g/kg/min}$ bei 47% und für Patienten mit Noradrenalintherapie in einer Dosierung von $\geq 0.1 \mu\text{g/kg/min}$ bei 28%. Überdies war der Quotient PP/SV in der Subgruppe mit hoch dosierter Noradrenalintherapie signifikant höher als in den anderen beiden Gruppen und zeigte eine erhöhte Steifheit des arteriellen Gefäßsystems an [42]. Für die unterschiedlichen Zeitintervalle konnte der als Grenzwert angesehene PE-Wert von 30% in keiner der Subgruppen erreicht werden. Allerdings war der höchste PE-Wert mit 54% in der Subgruppe von 0 bis 2h zu finden und der mit 31% niedrigste PE-Wert in der Subgruppe von 4 bis 8h. Der Bias hing nicht von der verstrichenen Zeit ab. So betrug der Bias innerhalb von 2h 0.25 L/m und in der Zeitspanne von 16 bis 24h 0.23 L/min. Die Ergebnisse bezüglich des Einflusses der Zeit aus Gruenwalds Studie deckten sich demnach mit den Ergebnissen der Validierungs-Studie. Ein von Gruenewald et al. angeführter Erklärungsansatz für die Ergebnisse unter hochdosierter Noradrenalintherapie ist die Abnahme der Gefäßcompliance unter hoch dosierter Noradrenalintherapie [42]. Möglicherweise ist durch diese verstärkte Steifheit der tatsächliche CI und somit seine Abschätzung durch die Pulskonturanalyse stabiler. Leider gibt Gruenewalds Studie keine Auskunft darüber, inwieweit diese Faktoren durch die Pulskonturanalyse hätten erkannt werden können.

4. Diskussion

Demgegenüber zeigte eine Studie von Rodig et al., in der die kontinuierliche Thermodilutionstechnik des Pulmonalarterienkatheters und die Pulskonturanalyse mit der intermittierenden pulmonalen Thermodilution verglichen wurden, dass bei Erhöhungen des SVR um >60% die Präzision der Pulskonturanalyse sinkt [86]. Es wurden 26 Patienten während und nach Bypass-Operation untersucht. Insgesamt war bei 10 Patienten postoperativ aufgrund von niedrigen SVR-Werten eine Steigerung des SVR mittels Phenylephidrin notwendig. Dabei wurde der SVR im Durchschnitt um >60% erhöht. Innerhalb von 20 min nach der Gabe von Phenylephidrin nahm der Mittelwert des Bias zwischen dem mittels Pulskonturanalyse ermitteltem HZV und dem mittels pulmonalarterieller Thermodilution gemessenem HZV von <1L/min auf >3L/min zu. Bei Steigerungen des SVR zeigte sich in der Studie von Rodig et al. demnach eine deutliche Verschlechterung der Präzision der Pulskonturanalyse sowie eine Zunahme des Bias [86].

Auch eine Studie von Yamashita et al. zeigte bei Veränderungen des SVR eine Zunahme der Ungenauigkeit der Pulskonturanalyse [111]. Anders als bei Rodigs Studie kam es nicht durch Erhöhung sondern durch Senkung des SVR zur Abnahme der Genauigkeit der Pulskonturanalyse. In der Studie von Yamashita et al. wurden 20 kardiochirurgische Patienten untersucht. Vor Beginn einer geplanten Bypass-Operation wurde bei diesen Patienten mit Prostaglandin E1 (PGE1) eine Vasodilatation induziert. Dabei wurde das mittels Pulskonturanalyse geschätzte HZV zu den Zeitpunkten vor Gabe des PGE1, nach Gabe von 0.01 µg/kg/min PGE1, von 0.02 µg/kg/min PGE1 und von 0.04 µg/kg/min PGE1 sowie 15 min nach Beendigung von PGE1-Gabe mit dem mittels pulmonalarterieller Thermodilution gemessenen HZV verglichen. In diesen Vergleichen zeigte sich, dass bei Gaben von PGE1 in Dosierungen von 0.02 µg/kg/min und von 0.04 µg/kg/min der PE mit 40% sowie 34% jeweils jenseits der 30%-Marke lag. Ferner waren zu diesen Untersuchungszeitpunkten die Limits of Agreement mit -0.62 ± 1.41 L/min und -0.61 ± 1.26 L/min deutlich höher als zu den Zeitpunkten ohne PGE1 oder mit PGE1 in niedrigerer Dosierung [111].

In der schon erwähnten Studie von Hamzaoui hingegen konnten weder die Ergebnisse von Rodig et al. noch die Ergebnisse von Yamashita et al. bestätigt werden [45]. In einer Subgruppenanalyse in Hamzaouis Studie mit 129 Messungen bei 43 Patienten, bei denen sich der SVR um >15% änderte,

4. Diskussion

korrelierten Cl_{pc} und Cl_{td} mit $r^2=0.64$ signifikant miteinander und der Bias \pm SD lag bei 0.16 ± 0.62 L/min/m². Trotz einer stärkeren Änderung des SVR war der Bias zwischen Cl_{pc} und Cl_{td} klein. Weder in der univariaten noch in der multivariaten Analyse bestand in Hamzaouis Studie ein Zusammenhang zwischen Veränderungen des SVR und der Übereinstimmung von Cl_{pc} und Cl_{td} [45].

Veränderungen des SVR und der Kreislaufsituation werden nicht nur durch Medikamente induziert, sondern sind hauptsächlich Folge von „Krankheitsbildern“. Eines dieser „Krankheitsbilder“, das auch bei Intensivpatienten häufig vorkommt, ist die Sepsis. Schuerholz et al. untersuchten in einer prospektiven Studie an 17 Schweinen die Verlässlichkeit des durch Pulskonturanalyse bestimmten Cl_{pc} nach Induktion einer Sepsis [97]. Drei der 17 Schweine fungierten dabei als Kontrolle, um den möglichen Einfluss der Zeit sowie der Experimentmaßnahmen auf die Genauigkeit der Pulskonturanalyse zu überprüfen. Der Beobachtungszeitraum umfasste neun Stunden. Im Unterschied zur hier vorliegenden Arbeit wurde in der Studie von Schuerholz der Cl_{pc} mit ml/kg/min auf das Körpergewicht und nicht auf die KOF bezogen. In der Studie wurden zwei PiCCO[®]-Monitore verwendet. Einer der Monitore wurde stündlich rekaliert, der andere wurde nur einmalig zum Baselinezeitpunkt kalibriert. Es wurden 170 TPTD-Messungen mit jeweils dreifacher Bolusinjektion durchgeführt und Cl_{pc_{kalibriert}} unmittelbar vor einer TPTD-Messung mit Cl_{pc_{unkalibriert}} verglichen. Die Korrelation zwischen Cl_{pc_{kalibriert}} und Cl_{pc_{unkalibriert}} war dabei $r=0.74$; $p<0.01$ nach drei Stunden, $r=0.59$; $p<0.05$ nach fünf Stunden und $r=0.002$ bei nicht signifikantem p-Wert nach neun Stunden. In der Bland-Altman-Analyse betrug der Bias \pm SD zwischen Cl_{pc_{kalibriert}} und Cl_{pc_{unkalibriert}} 1.6 ± 15.5 ml/kg/min nach drei Stunden, -15.0 ± 24.3 ml/kg/min nach fünf Stunden und -87.0 ± 90.8 ml/kg/min nach neun Stunden. Prozentual ausgedrückt, bezogen auf Cl_{pc_{kalibriert}}, betrug der Bias nach drei Stunden $1.2\pm 14.0\%$, nach fünf Stunden $-11.6\pm 19.3\%$ und nach neun Stunden $-49.8\pm 45.6\%$. Aus den Werten für den prozentualen Bias folgerten Schuerholz et al., dass die Bestimmung des Cl_{pc} durch die Pulskonturanalyse bis zu fünf Stunden ohne Rekalibration bei septischem Schock in Schweinen verlässlich ist [97]. In der Kontrollgruppe änderte sich Cl_{pc_{unkalibriert}} minimal, zum Baselinezeitpunkt betrug Cl_{pc_{unkalibriert}} 99 ± 29 ml/kg/min und nach neun Stunden 94 ± 12 ml/kg/min. Für Cl_{pc_{kalibriert}} waren die Werte in der Kontrollgruppe zum Baselinezeitpunkt 96 ± 25 ml/kg/min und nach neun Stunden 88 ± 14 ml/kg/min. Die Bias-Werte in der Kontrollgruppe wurden von

4. Diskussion

Schuerholz et al. leider nicht angegeben. Anhand der vorhandenen Mittelwerte für $Cl_{pc_{kalibriert}}$ und $Cl_{pc_{unkalibriert}}$ zu den Zeitpunkten Baseline, drei Stunden, fünf Stunden und neun Stunden nach Sepsisinduktion war ersichtlich, dass der maximale Bias zwischen $Cl_{pc_{kalibriert}}$ und $Cl_{pc_{unkalibriert}}$ in der Kontrollgruppe ungefähr bei -6 ml/kg/min lag. Zum Baselinezeitpunkt lag ein Bias von ungefähr -3 ml/kg/min vor und nach neun Stunden ein Bias von ungefähr -6 ml/kg/min. Die SD war jeweils nicht eruiert. Prozentual, bezogen auf $Cl_{pc_{kalibriert}}$, betrug der Bias in der Kontrollgruppe dann ungefähr 3% zum Baselinezeitpunkt und ungefähr 6% nach neun Stunden. Diese Beobachtungen in einem Tiermodell bestärken die Ergebnisse der hier vorliegenden Arbeit. Anhand der Studiendaten von Schuerholz et al. kann man sehen, dass sich $Cl_{pc_{unkalibriert}}$ in der Kontrollgruppe über einen Zeitraum von neun Stunden nicht änderte und der Bias zu $Cl_{pc_{kalibriert}}$ in diesem Zeitraum gering war, wohingegen $Cl_{pc_{unkalibriert}}$ und der Bias zu $Cl_{pc_{kalibriert}}$ sich bei septischen Schweinen in diesem Zeitraum stark veränderte. Diese Änderungen waren in der Studie nicht zeitabhängig, sondern resultierten aus der Sepsis [97]. In der Studie von Schuerholz et al. konnte, wie in der vorliegenden Arbeit, keine Abhängigkeit der Genauigkeit der Pulskonturanalyse von der Zeit gezeigt werden [97].

Wie die oben geschilderten Studien zeigen ist die momentane Studienlage bezüglich des Einflusses verschiedener Faktoren auf die Präzision der Pulskonturanalyse nicht eindeutig. Ein permanentes Screening prädiktiver Parameter scheint bei der Fülle der möglichen Prädiktoren nicht praktikabel zu sein. Aus diesem Grund wäre eine von zugrunde liegenden Ursachen möglichst unabhängige Vorhersage einer klinisch relevanten Ungenauigkeit der Pulskonturanalyse erstrebenswert. Ein Kalibrationsindex, der sich in der Vorhersage auf wenige, aber aussagekräftige Parameter bezieht, würde eine deutliche Hilfestellung im klinischen Alltag darstellen.

Bei der Erstellung eines Kalibrationsindexes muss neben der Prädiktivität die Praktikabilität für den Kliniker im Vordergrund stehen. Aus diesem Grund sollte sich der Kalibrationsindex auf die kontinuierlich mittels Pulskonturanalyse bestimmbaren Parameter und nicht auf die erst durch die folgende Thermodilution messbaren Parameter beziehen. Die Parameter der folgenden Thermodilution bestätigen lediglich im Nachhinein, dass eine Ungenauigkeit der Pulskonturanalyse vorlag. Zur Antezipation des behandelnden Arztes tragen sie

4. Diskussion

jedoch nicht bei. Überdies ist anzunehmen, dass durch die Beeinflussung des Kreislaufs durch die unterschiedlichen Faktoren wie Vasopressoren [2], Hämorrhagien [2], IAP [43], intrathorakalen Druck (ITP) [20] und SVR [86, 111] die arterielle Pulskurve an sich alteriert wird. Daher ist es naheliegend, dass mit einem Kalibrationsindex, der sich auf die Daten der Pulskonturanalyse stützt, auch die Einflüsse dieser unterschiedlichen Faktoren hinreichend erfasst werden.

4.8 Ein Ausblick in die Zukunft

Einen Ausblick für die Zukunft mit neuen, möglichen Entwicklungsansätzen bietet der aus dem Merged-Kollektiv abgeleitete **Kalibrationsindex**. Dieser Kalibrationsindex beinhaltet mit Clpc-CItd(base) und Clpc die in der Evaluierungs-Studie und der Validierungs-Studie stärksten Prädiktoren eines Bias. Überdies deutete seine Anwendung im Datenbank-Kollektiv seinen möglichen Nutzen für die Zukunft an. Dem Datenbank-Kollektiv lag kein Studienprotokoll mit a priori festgesetzten Zeitintervallen zugrunde. Die Werte des Datenbank-Kollektivs bildeten den Einsatz des PiCCO[®]-Monitors mit den Komponenten der Thermodilution und der Pulskonturanalyse im alltäglichen klinischen Gebrauch ab. Aus diesem Grund sind die für den Kalibrationsindex in der ROC-Analyse bezüglich der Vorhersage eines Bias in diesem Kollektiv erzielten Werte als aussagekräftig für zukünftige Entwicklungen zu deuten. Der im Rahmen dieser Arbeit vorgeschlagene Kalibrationsindex erzielte in der ROC-Analyse im Datenbank-Kollektiv für die Bias-Grenzen von $\pm 20\%$, $\pm 15\%$ und $\pm 0.5 \text{ L/min/m}^2$ ROC-AUC-Werte von >0.7 . Ferner erzielten auch Clpc und Clpc-CItd(base) hohe ROC-AUC-Werte im Datenbank-Kollektiv. Die Analysen des Datenbank-Kollektivs bestärken somit die Ergebnisse aus den Analysen des Evaluierungs-Kollektivs, des Validierungs-Kollektivs und des Merged-Kollektivs.

Möglicherweise kann in Zukunft die Indikation zur Thermodilution anhand eines Kalibrationsindexes gestellt werden. Aus den Ergebnissen der vorliegenden Studie würde sich als Kalibrationsindex eine Kombination aus mehreren Pulskonturparametern und dem Herzindex-Wert der zurückliegenden TPTD-Messung eignen. Dies könnte zu einer Reduktion der durchzuführenden TPTD-Messungen, des Zeit- und des Personalaufwands sowie der Patientenbelastung führen. Somit hätte ein geeigneter Kalibrationsindex einen über das alleinige Assessment der Hämodynamik

eines Patienten hinausgehenden medizinisch und ökonomisch positiven Effekt.

4.9 Limitationen der Studie

Es ist zu beachten, dass in dieser Studie die aus dem Evaluierungs-Kollektiv abgeleiteten Cut-Off-Werte nicht zufriedenstellende Ergebnisse im Validierungs-Kollektiv bezüglich des PPW lieferten. Die Folge wären zu häufige, falsche Alarmer, obwohl sich die Pulskonturanalyse noch in einem akzeptablen Bereich der Genauigkeit befindet. Die Auswertung der Daten bezüglich des PPW und des NPW wurde in dieser Studie nicht weiter verfolgt. Eine Anregung für zukünftige Studien zur Erarbeitung von Kalibrationsformeln bzw. Prädiktoren der Genauigkeit der Pulskonturanalyse wäre daher die Optimierung des PPW und des NPW. Eine mögliche Perspektive für diese Optimierung ist die Berücksichtigung von den Parametern GEDVI und EVLWI in den Analysen. Der GEDVI und der EVLWI sind verlässliche Marker für Volumenreagibilität und Volumenverteilung [9, 17, 82, 93]. Aus diesem Grund bieten sie sich als weitere Prädiktoren der Genauigkeit der Pulskonturanalyse an, unter deren Berücksichtigung der PPW verbessert werden könnte. Ferner wäre es sinnvoll, in weiteren Validierungsstudien zu untersuchen, ob durch IAP, Hämorrhagien und Volumengaben verursachte Veränderungen der Hämodynamik durch die Anwendung des hier präsentierten Kalibrationsindex ausreichend erfasst werden.

Ein möglicher Kritikpunkt an der Studie ist die mangelnde Allgemeingültigkeit ihrer Ergebnisse aufgrund des monozentrischen Settings. In dieser Studie wurden zwar drei unabhängige Kollektive ausgewertet. Allerdings stammen die Daten lediglich aus zwei Intensivstationen eines Krankenhauses.

Eine andere Limitation der Studie ist ihr observativer Charakter. Im Protokoll der Validierungs-Studie waren keine geplanten Interventionen vorgesehen. Dennoch wurden bei einem Großteil der Patienten im Beobachtungszeitraum von 21h pro Messreihe eine oder mehrere Interventionen durchgeführt. Dies veranschaulicht Tabelle 3 auf Seite 40. Der Studiencharakter war zwar primär observativ, jedoch beeinflussten die während der Dauer der Studie durchgeführten Interventionen die Ergebnisse. Da die Interventionen pro Patient ausschließlich unabhängig von der Studie notwendige Therapiemaßnahmen waren, denen kein Protokoll zugrunde

4. Diskussion

lag, wurden sie nicht unabhängig analysiert. Ausgehend von den dynamischen Kreislaufänderungen, die mit den Interventionen einhergingen, war es eine Intention dieser Studie, die Auswirkungen von Therapiemaßnahmen durch die Thermodilutionsparameter, Pulskonturparameter und deren Änderungen zu erfassen.

Als weiterer Kritikpunkt an dieser Studie kann der fehlende Vergleich der Pulskonturanalyse mit dem Goldstandard der pulmonalen Thermodilution angeführt werden. Die transpulmonale Thermodilution wird im klinischen Bereich zwar immer häufiger verwendet [84]. Seit ihrer Einführung wurde die transpulmonale Thermodilution mehrfach mit der pulmonalen Thermodilution verglichen und in einem Großteil der Studien zeigte sich eine gute Übereinstimmung der beiden Methoden in der Ermittlung des CI [24, 33, 47, 66, 98, 110]. Dennoch gilt nach wie vor die pulmonale Thermodilution mit dem Pulmonalarterienkatheter als der Goldstandard zur Bestimmung des CI [78, 84, 85]. Die in die Studie eingeschlossenen Patienten waren bereits vor Studienbeginn an einen PiCCO[®]-Monitor angeschlossen. Somit war die zusätzliche Verwendung eines Pulmonalarterienkatheters weder medizinisch indiziert noch ethisch vertretbar. Ferner war die Fragestellung der Studie explizit auf den Vergleich der Pulskonturanalyse mit der transpulmonalen Thermodilution ausgerichtet. Nur dieser Vergleich machte im Hinblick auf die Frage nach dem richtigen Zeitpunkt für eine notwendige Rekalibration der Pulskonturanalyse und die Entwicklung eines Kalibrationsindexes Sinn.

5. Zusammenfassung

Eine Hauptaufgabe der Intensivmedizin ist das Überwachen und Aufrechterhalten von lebenswichtigen Organfunktionen. Grundlegende Voraussetzung einer intakten Organfunktion ist eine ausreichende Oxygenation und Perfusion. Eine Möglichkeit zur Überwachung der Perfusion und Einschätzung der Hämodynamik eines Patienten bieten minimal invasive Monitoring-Systeme wie das **PiCCO[®]-System (Pulsion Medical Systems, München)**.

Das hämodynamische Monitoring mit dem PiCCO[®] beruht einerseits auf der transpulmonalen Thermodilution (TPTD) und andererseits auf der kontinuierlichen Pulskonturanalyse (PCA) der arteriellen Druckkurve. Bei der TPTD wird unmittelbar hintereinander dreimal eine definierte Menge einer eisgekühlten 0,9%igen NaCl-Lösung über einen ZVK injiziert. Anhand einer charakteristischen Thermodilutionskurve, die durch eine Thermistorsonde an einem speziellen, arteriellen über die A. femoralis eingeführten Katheter (Pulsiocath[®], Pulsion München) erfasst wird, wird neben anderen Parametern pro Bolusinjektion der Herzindex (CI_{td}) berechnet und anschließend aus drei Bolusinjektionen gemittelt. Der aus den drei Bolusinjektionen der TPTD gemittelte CI_{td} dient als Bezugsreferenz für die fortwährende Pulskonturanalyse. In der Pulskonturanalyse wird der Pulskonturherzindex (CI_{pc}) kontinuierlich durch Analyse der Fläche und der Form der arteriellen Druckkurve geschätzt. Der Hersteller empfiehlt eine Rekalibration der Pulskonturanalyse mittels Thermodilution alle acht Stunden, um die Messgenauigkeit der Pulskonturanalyse zu wahren.

Ein unabhängiger Zusammenhang der Akkurarität und der Präzision der Pulskonturanalyse mit dem zur letzten TPTD-Messung vestrichenen Zeitintervall wurde jedoch in prospektiven Studien bislang nicht gezeigt.

Aus diesem Grund wurden in dieser Studie an zwei unabhängigen, prospektiven Kollektiven und einem daraus fusionierten Kollektiv die Akkurarität und die Präzision der Pulskonturanalyse im zeitlichen Verlauf untersucht. Ein dabei entwickelter Kalibrationsindex wurde in einem dritten Kollektiv angewendet.

In einer Vorgängerarbeit, der Evaluierungs-Studie, wurde in zuvor festgesetzten Zeitintervallen von 1h, 2h, 4h, 6h und 8h ein Kollektiv von 28 Patienten untersucht. Aufgabe der vorliegenden Dissertation war es die Ergebnisse der Evaluierungs-

Zusammenfassung

Studie in einem zweiten unabhängigen Kollektiv mit 49 Patienten, dem Validierungs-Kollektiv, in dem gleichen Setting zu überprüfen und weiterzuentwickeln.

Durch die Untersuchung des aus den beiden Studien fusionierten Kollektivs, dem Merged-Kollektiv, wurde versucht eine akzeptable Kollektivgröße für allgemein gültige Aussagen zu gewährleisten. In der Analyse des Merged-Kollektivs wurde ein Kalibrationsindex als Entscheidungshilfe zur Beurteilung der Notwendigkeit einer Rekalibration der Pulskonturanalyse entwickelt.

Anschließend wurde der Kalibrationsindex an einem weiteren unabhängigen Kollektiv, dem Datenbank-Kollektiv, getestet. Das Datenbank-Kollektiv stammte aus einer prospektiv angelegten Datenbank, die retrospektiv ausgewertet wird.

Hauptkriterien für die Beurteilung der Übereinstimmung von Clpc und Cltd sind die Akkuratheit und die Präzision. Die Akkuratheit entspricht dem Mittelwert des Bias und die Präzision wird durch die Standardabweichung (SD) um den Bias herum, den Limits of Agreement, sowie dem Percentage Error (PE) beschrieben.

In der Analyse des Validierungs-Kollektivs mit 49 Patienten und des Merged-Kollektivs mit 77 Patienten konnten die Ergebnisse der Evaluierungs-Studie im Wesentlichen bestätigt werden. Die Clpc-Werte korrelierten in allen Intervallen (1h, 2h, 4h, 6h, 8h) stark signifikant mit den Cltd-Werten. Der Bias, die Abweichung von Clpc gegenüber Cltd, war in allen Intervallen gering und veränderte sich im zeitlichen Verlauf nicht. Mittels unterschiedlicher statistischer Methoden konnte gezeigt werden, dass kein unabhängiger, signifikanter Zusammenhang der Genauigkeit des Clpc mit der zur letzten TPTD-Messung verstrichenen Zeit bestand. Die in der Evaluierungs-Studie beschriebene Tendenz zu einer zunehmenden Ungenauigkeit der Pulskonturanalyse in den 6h- und 8h-Intervallen bestätigte sich im Validierungs-Kollektiv und im Merged-Kollektiv nicht. Anhand von einfachen Korrelationen, multipler Regression und ROC-Analysen konnte festgestellt werden, dass Clpc und die absolute sowie die relative Differenz aus Clpc und dem Herzindexwert der zurückliegenden TPTD-Messung, Clpc-Cltd(base) und Clpc-Cltd(base%), die stärksten unabhängigen Prädiktoren eines relevanten Bias von $\pm 20\%$ waren.

Zusammenfassung

Ein aus der multiplen Regression der Daten des Merged-Kollektivs entwickelter Kalibrationsindex erzielte in der ROC-Analyse im Datenbank-Kollektiv für Bias-Grenzen von $\pm 15\%$, $\pm 20\%$ und $\pm 0.5 \text{ L/min/m}^2$ AUC-Werte von >0.7 . Die Formel für diesen Kalibrationsindex ist wie folgt:

$$\text{Bias} = 0.208 - 0.528 \times (CI_{pc} - CI_{td}(\text{base})) - 0.052 \times CI_{pc}$$

In der Analyse des Validierungs-Kollektivs, des Merged-Kollektivs sowie des Datenbank-Kollektivs konnten die Ergebnisse der Evaluierungs-Studie reproduziert und weiterentwickelt werden. Aufgrund dieser Ergebnisse sollte in Zukunft die Indikation zur Thermodilution anhand eines Kalibrationsindexes gestellt werden. Dies würde zu einer Reduktion der durchzuführenden TPTD-Messungen, des Zeit- und des Personalaufwands sowie der Patientenbelastung führen. Ausgehend von den Ergebnissen der vorliegenden Studie eignet sich als Kalibrationsindex eine Kombination aus mehreren Pulsconturparametern und dem Herzindex-Wert der zurückliegenden TPTD-Messung.

Die klinische Relevanz dieser Daten ist dadurch unterstrichen, dass der Hersteller aufgrund dieser Ergebnisse in der aktuellen Softwareversion des PiCCO2[®]-Monitors eine Alarmfunktion integriert hat. In dieser Alarmfunktion wird, ähnlich dem hier vorgestellten Kalibrationsindex, die relative Differenz aus CI_{pc} und dem Herzindex der zurückliegenden TPTD-Messung als Entscheidungskriterium für eine Rekalibration angeboten.

Appendix

Appendix I: Multivariate GLMM-Analyse bezüglich des absoluten Bias im Validierungs-Kollektiv

	β-Wert	Standardfehler	DF	t-Wert	p-Wert
(Intercept)	+0.256	0.1009	237	+2.538	0.0118
Clpc-CIttd(base)%	-2.444	0.207	237	-11.797	0.0000
Clpc	-0.072	0.021	237	-3.461	0.0006
bs(Intervalle)1	+0.183	0.232	237	+0.790	0.4303
bs(Intervalle)2	-0.013	0.187	237	-0.071	0.9434
bs(Intervalle)3	+0.091	0.087	237	+1.048	0.2959
Δ-PP%	+0.074	0.182	237	+0.405	0.6855
Δ-dPmax%	+0.129	0.116	237	+1.108	0.2689

Appendix II: Multivariate GLMM-Analyse bezüglich des absoluten Bias im Merged-Kollektiv

	β-Wert	Standardfehler	DF	t-Wert	p-Wert
(Intercept)	+0.275	0.075	459	+3.689	0.0003
Clpc-CIttd(base)%	-1.667	0.123	459	-13.524	<0.0001
Clpc	-0.071	0.015	459	-4.763	<0.0001
bs(Intervalle)1	+0.067	0.171	459	+0.392	0.6950
bs(Intervalle)2	-0.049	0.138	459	-0.354	0.7238
bs(Intervalle)3	+0.064	0.064	459	+0.999	0.3183
Δ-PP%	-0.170	0.113	459	-1.511	0.1316
Δ-dPmax%	+0.114	0.093	459	+1.220	0.2230

Appendix III: Multivariate GLMM-Analyse bezüglich des relativen Bias im Validierungs-Kollektiv

	β-Wert	Standardfehler	DF	t-Wert	p-Wert
(Intercept)	+0.057	0.028	237	+2.066	0.0399
Clpc-CIttd(base)%	-0.629	0.055	237	-11.356	0.0000
Clpc	-0.018	0.006	237	-3.156	0.0018
bs(Intervalle)1	+0.051	0.061	237	+0.847	0.3977
bs(Intervalle)2	+0.010	0.049	237	+0.213	0.8315
bs(Intervalle)3	+0.014	0.023	237	+0.622	0.5347
Δ-PP%	+0.012	0.048	237	+0.243	0.8079
Δ-dPmax%	+0.029	0.031	237	+0.929	0.3539

Appendix IV: Multivariate GLMM-Analyse bezüglich des relativen Bias im Merged-Kollektiv

	β-Wert	Standardfehler	DF	t-Wert	p-Wert
(Intercept)	+0.050	0.022	459	+2.309	0.0214
Clpc-CIttd(base)%	-0.508	0.036	459	-14.197	0.0000
Clpc	-0.014	0.004	459	-3.236	0.0013
bs(Intervalle)1	-0.011	0.050	459	-0.218	0.8277
bs(Intervalle)2	+0.031	0.040	459	+0.777	0.4374
bs(Intervalle)3	-0.004	0.019	459	-0.213	0.8315
Δ-PP%	-0.039	0.033	459	-1.197	0.2319
Δ-dPmax%	+0.026	0.027	459	+0.952	0.3414

Literaturverzeichnis

- 1 "Beurteilung eines Klassifikators", [http://de.wikipedia.org/wiki/Positiver_prädiktiver Wert#Positiver und negativer Vorhersagewert](http://de.wikipedia.org/wiki/Positiver_pr%C3%A4diktiver_Wert#Positiver_und_negativer_Vorhersagewert), abgerufen am 15.06.2012.
- 2 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.
- 3 Bland, J. M., Altman, D. G. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet.* 1 (1986), 307-310.
- 4 Bland, J. M., Altman, D. G. Measuring agreement in method comparison studies. *Stat Methods Med Res.* 8 (1999), 135-160.
- 5 Bland, J. M., Altman, D. G. Agreed statistics: measurement method comparison. *Anesthesiology.* 116 (2012), 182-185.
- 6 Bowdle, T. A. Complications of invasive monitoring. *Anesthesiol Clin North America.* 20 (2002), 571-588.
- 7 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.
- 8 Brazdionyte, J., Macas, A. Bland-Altman analysis as an alternative approach for statistical evaluation of agreement between two methods for measuring hemodynamics during acute myocardial infarction. *Medicina (Kaunas).* 43 (2007), 208-214.
- 9 Broch, O., Renner, J., Gruenewald, M., Meybohm, P., Hocker, J., Schottler, J., Steinfath, M., Bein, B. Variation of left ventricular outflow tract velocity and global end-diastolic volume index reliably predict fluid responsiveness in cardiac surgery patients. *J Crit Care.* 27 (2012), 325 e327-313.
- 10 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.

- 11 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.
- 12 Button, D., Weibel, L., Reuthebuch, O., Genoni, M., Zollinger, A., Hofer, C. K. Clinical evaluation of the FloTrac/Vigileo system and two established continuous cardiac output monitoring devices in patients undergoing cardiac surgery. *Br J Anaesth.* 99 (2007), 329-336.
- 13 Cao, F., Chen, R. L., Liu, X. F., He, R. [Effect of positive end-expiratory pressure on the pressure gradient of venous return in hypovolemic patients under mechanical ventilation]. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* 21 (2009), 583-586.
- 14 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.
- 15 Cecconi, M., Rhodes, A., Poloniecki, J., Della Rocca, G., Grounds, R. M. Bench-to-bedside review: the importance of the precision of the reference technique in method comparison studies--with specific reference to the measurement of cardiac output. *Crit Care.* 13 (2009), 201.
- 16 Chambers, J. M., Cleveland, W. S., Kleiner, B., Tukey, P. A. *Graphical Methods for Data Analysis*, Springer US (Hrsg.), Published, Place, 1983, 1. Auflage, 62.
- 17 Cordemans, C., De Laet, I., Van Regenmortel, N., Schoonheydt, K., Dits, H., Huber, W., Malbrain, M. L. Fluid management in critically ill patients: the role of extravascular lung water, abdominal hypertension, capillary leak, and fluid balance. *Ann Intensive Care.* 2 Suppl 1 (2012), S1.
- 18 Cornock, M. Making sense of central venous pressure. *Nurs Times.* 92 (1996), 38-39.
- 19 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.
- 20 Daly, C. M., Swalec-Tobias, K., Tobias, A. H., Ehrhart, N. Cardiopulmonary effects of intrathoracic insufflation in dogs. *J Am Anim Hosp Assoc.* 38 (2002), 515-520.

Literaturverzeichnis

- 21 De Backer, D., Marx, G., Tan, A., Junker, C., Van Nuffelen, M., Huter, L., Ching, W., Michard, F., Vincent, J. L. Arterial pressure-based cardiac output monitoring: a multicenter validation of the third-generation software in septic patients. *Intensive Care Med.* 37 (2011), 233-240.
- 22 De Waal, E. E., Wappler, F., Buhre, W. F. Cardiac output monitoring. *Curr Opin Anaesthesiol.* 22 (2009), 71-77.
- 23 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.
- 24 Della Rocca, G., Costa, M. G., Chiarandini, P., Bertossi, G., Lugano, M., Pompei, L., Coccia, C., Sainz-Barriga, M., Pietropaoli, P. Arterial pulse cardiac output agreement with thermodilution in patients in hyperdynamic conditions. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 22 (2008), 681-687.
- 25 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.
- 26 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.
- 27 Felbinger, T. W., Goepfert, M. S., Goresch, T., Goetz, A. E., Reuter, D. A. [Accuracy of pulse contour cardiac index measurements during changes of preload and aortic impedance]. *Anaesthesist.* 54 (2005), 755-762.
- 28 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.
- 29 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.
- 30 Feldman, J. M. Is it a bird? Is it a plane? The role of patient monitors in medical decision making. *Anesth Analg.* 108 (2009), 707-710.

- 31 Frank, O. Die Grundform des arteriellen Pulses. Zeitschrift für Biologie. 37 (1899), 483.
- 32 Friedman, Z., Berkenstadt, H., Margalit, N., Segal, E., Perel, A. Cardiac output assessed by arterial thermodilution during exsanguination and fluid resuscitation: experimental validation against a reference technique. Eur J Anaesthesiol. 19 (2002), 337-340.
- 33 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.
- 34 Furger, P. Intensivmedizin, PiCCO-Technologie. In: "Innere Medizin quick", Furger, P. (Hrsg.), Georg Thieme Verlag, Stuttgart und New York, 2011, 3. Auflage, 49-53.
- 35 Gaehtgens, P. Das Kreislaufsystem, Das geschlossene Gefäßsystem und seine Funktionselemente. In: "Lehrbuch der Physiologie", Klinker, R., Silbernagl, S. (Hrsg.), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2001, 4. Auflage, 151-153.
- 36 Gaehtgens, P. Das Kreislaufsystem; Ohm, Poiseuille, Newton: drei wichtige Gesetze für die Blutströmung. In: "Lehrbuch der Physiologie", Klinker, R., Silbernagl, S. (Hrsg.), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2001, 4. Auflage, 153-154.
- 37 Godje, 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.
- 38 Godje, O., Hoke, K., Goetz, A. E., Felbinger, T. W., Reuter, D. A., Reichart, B., Friedl, R., Hannekum, A., Pfeiffer, U. J. Reliability of a new algorithm for continuous cardiac output determination by pulse-contour analysis during hemodynamic instability. Crit Care Med. 30 (2002), 52-58.
- 39 Godje, O., Thiel, C., Lamm, P., Reichenspurner, H., Schmitz, C., Schutz, A., Reichart, B. Less invasive, continuous hemodynamic monitoring during minimally invasive coronary surgery. Ann Thorac Surg. 68 (1999), 1532-1536.
- 40 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.

- 41 Gondos, T., Marjanek, Z., Kisvarga, Z., Halasz, G. Precision of transpulmonary thermodilution: how many measurements are necessary? *Eur J Anaesthesiol.* 26 (2009), 508-512.
- 42 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.
- 43 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.
- 44 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.
- 45 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.
- 46 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.
- 47 Holm, C., Melcer, B., Horbrand, F., Henckel Von Donnersmarck, G., Muhlbauer, W. Arterial thermodilution: an alternative to pulmonary artery catheter for cardiac output assessment in burn patients. *Burns.* 27 (2001), 161-166.
- 48 Jansen, J. R., Wesseling, K. H., Settels, J. J., Schreuder, J. J. Continuous cardiac output monitoring by pulse contour during cardiac surgery. *Eur Heart J.* 11 Suppl I (1990), 26-32.
- 49 Knaus, W. A., Draper, E. A., Wagner, D. P., Zimmerman, J. E. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med.* 13 (1985), 818-829.

- 50 König, J. K. "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", Technische Universität München, München, 2012, 1-121.
- 51 König, J. K. ROC-Kurven Analysen. In: "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", Technische Universität München, München, 2012, 73-77.
- 52 König, J. K. Univariable Analysen: Abhängigkeit des Bias von anderen beeinflussenden hämodynamischen Parametern. In: "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", Technische Universität München, München, 2012, 65-68.
- 53 König, J. K. Zeitabhängige Analysen: HIPC versus HITD. In: "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", Technische Universität München, München, 2012, 49-61.
- 54 Leuwer, M., Marx, G., Trappe H.-J., Zuzan, O. Herz-Kreislauf-Monitoring, PiCCO-Monitor. In: "Checkliste Intensivmedizin", Georg Thieme Verlag, Stuttgart und New York, 2010, 3. Auflage, 47-48.
- 55 Leuwer, M., Marx, G., Trappe H.-J., Zuzan, O. Überwachung und Therapie bei hämodynamischer Instabilität und Schock, Einschätzung und Überwachung der Hämodynamik. In: "Checkliste Intensivmedizin", Georg Thieme Verlag, Stuttgart und New York, 2010, 3. Auflage, 192-195.
- 56 Leuwer, M., Marx, G., Trappe H.-J., Zuzan, O. Überwachung und Therapie bei hämodynamischer Instabilität und Schock, Volumenersatztherapie. In: "Checkliste Intensivmedizin", Georg Thieme Verlag, Stuttgart und New York, 2010, 3. Auflage, 195-197.
- 57 Lichtwarck-Aschoff, M., Beale, R., Pfeiffer, U. J. Central venous pressure, pulmonary artery occlusion pressure, intrathoracic blood volume, and right ventricular end-diastolic volume as indicators of cardiac preload. *J Crit Care*. 11 (1996), 180-188.

- 58 Lidco Ltd. "LiDCOplus Continuous, real-time cardiovascular monitoring", http://www.lidco.com/archives/LiDCOplus_brochure_1914.pdf, abgerufen am 09.12.2012.
- 59 Litton, E., Morgan, M. The PiCCO monitor: a review. *Anaesth Intensive Care*. 40 (2012), 393-409.
- 60 Luecke, T., Roth, H., Herrmann, P., Joachim, A., Weisser, G., Pelosi, P., Quintel, M. Assessment of cardiac preload and left ventricular function under increasing levels of positive end-expiratory pressure. *Intensive Care Med*. 30 (2004), 119-126.
- 61 Mantha, S., Roizen, M. F., Fleisher, L. A., Thisted, R., Foss, J. Comparing methods of clinical measurement: reporting standards for bland and altman analysis. *Anesth Analg*. 90 (2000), 593-602.
- 62 Marik, P. E., Cavallazzi, R., Vasu, T., Hirani, A. Dynamic changes in arterial waveform derived variables and fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: a systematic review of the literature. *Crit Care Med*. 37 (2009), 2642-2647.
- 63 Marino, P. L. Der Pulmonalarterienkatheter. In: "Das ICU-Buch", Taeger, K. (Hrsg.), Urban & Fischer, München und Jena, 2002, 3. Auflage, 109-117.
- 64 Marino, P. L. Zentraler Venendruck und Wedge-Druck. In: "Das ICU-Buch", Taeger, K. (Hrsg.), Urban & Fischer, München und Jena, 2002, 3. Auflage, 118-124.
- 65 McGee, W. T., Headley, J.M., Frazier, J.A. (2009). "*Kurzanleitung zum Hämodynamischen Management*", ht.edwards.com/scin/edwards/de/sitecollectionimages/products/mininvasive/ewquickguide2edde.pdf, abgerufen am 20.08.2012.
- 66 McLuckie, A., Murdoch, I. A., Marsh, M. J., Anderson, D. A comparison of pulmonary and femoral artery thermodilution cardiac indices in paediatric intensive care patients. *Acta Paediatr*. 85 (1996), 336-338.
- 67 Metz, C. E. Basic principles of ROC analysis. *Semin Nucl Med*. 8 (1978), 283-298.
- 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., Persichini, R., Ktari, M., Jozwiak, M., Richard, C., Teboul, J. L. Precision of the transpulmonary thermodilution measurements. *Crit Care.* 15 (2011), R204.
- 72 Newman, E. V., Merrell, M., Genecin, A., Monge, C., Milnor, W. R., McKeever Wp. The dye dilution method for describing the central circulation. An analysis of factors shaping the time-concentration curves. *Circulation.* 4 (1951), 735-746.
- 73 Papenfuss, T., Roch, C. [Shortage of physicians in anaesthesiology and intensive care medicine - Causes, consequences and solutions]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 47 (2012), 352-357.
- 74 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.
- 75 Pinsky, M. R. Cardiovascular effects of ventilatory support and withdrawal. *Anesth Analg.* 79 (1994), 567-576.
- 76 Porhomayon, J., El-Solh, A., Papadakos, P., Nader, N. D. Cardiac output monitoring devices: an analytic review. *Intern Emerg Med.* 7 (2012), 163-171.
- 77 Proulx, F., Lemson, J., Choker, G., Tibby, S. M. Hemodynamic monitoring by transpulmonary thermodilution and pulse contour analysis in critically ill children. *Pediatr Crit Care Med.* 12 (2011), 459-466.
- 78 Pugsley, J., Lerner, A. B. Cardiac output monitoring: is there a gold standard and how do the newer technologies compare? *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* 14 (2010), 274-282.
- 79 Pulsion Medical Systems AG. "FAQ: Pulskonturanalyse", <http://www.pulsion.com/index.php?id=433>, abgerufen am 20.08.2012.

- 80 Pulsion Medical Systems AG. "PiCCO-Schulungsmaterial Hämodynamik", <http://www.pulsion.de/index.php?id=2570>, abgerufen am 20.08.2012.
- 81 Rauch, H., Müller, M., Fleischer, F., Bauer, H., Martin, E., Bottiger, B. W. Pulse contour analysis versus thermodilution in cardiac surgery patients. *Acta Anaesthesiol Scand.* 46 (2002), 424-429.
- 82 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.
- 83 Reuter, D. A., Goetz, A. E., Peter, K. [Assessment of volume responsiveness in mechanically ventilated patients]. *Anaesthesist.* 52 (2003), 1005-1007, 1010-1003.
- 84 Reuter, D. A., Huang, C., Edrich, T., Shernan, S. K., Eltzschig, H. K. Cardiac output monitoring using indicator-dilution techniques: basics, limits, and perspectives. *Anesth Analg.* 110 (2010), 799-811.
- 85 Richard, C., Monnet, X., Teboul, J. L. Pulmonary artery catheter monitoring in 2011. *Curr Opin Crit Care.* 17 (2011), 296-302.
- 86 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.
- 87 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.
- 88 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.
- 89 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.
- 90 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.

Literaturverzeichnis

- 91 Sanchez, M. M., Binkowitz, B. S. Guidelines for measurement validation in clinical trial design. *J Biopharm Stat.* 9 (1999), 417-438.
- 92 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.
- 93 Saugel, B., Ringmaier, S., Holzapfel, K., Schuster, T., Phillip, V., Schmid, R. M., Huber, W. Physical examination, central venous pressure, and chest radiography for the prediction of transpulmonary thermodilution-derived hemodynamic parameters in critically ill patients: a prospective trial. *J Crit Care.* 26 (2011), 402-410.
- 94 Schierhout, G., Roberts, I. Fluid resuscitation with colloid or crystalloid solutions in critically ill patients: a systematic review of randomised trials. *BMJ.* 316 (1998), 961-964.
- 95 Scholz, L., Vater, J., Keppler, P., Krämer, M. Pharmakologie, Infusionslösungen. In: "Basics Anästhesie und Intensivmedizin", Urban & Fischer, München, 2008, 1. Auflage, 30.
- 96 Schrader, J. Das Herz, Regulation der Pumpleistung des Herzens. In: "Lehrbuch der Physiologie", Klinker, R., Silbernagl, S. (Hrsg.), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2001, 4. Auflage, 120-122.
- 97 Schuerholz, T., Meyer, M. C., Friedrich, L., Przemeczek, M., Sumpelmann, R., Marx, G. Reliability of continuous cardiac output determination by pulse-contour analysis in porcine septic shock. *Acta Anaesthesiol Scand.* 50 (2006), 407-413.
- 98 Segal, E., Katzenelson, R., Berkenstadt, H., Perel, A. Transpulmonary thermodilution cardiac output measurement using the axillary artery in critically ill patients. *J Clin Anesth.* 14 (2002), 210-213.
- 99 Silbernagl, S. Herz und Kreislauf, Arteriosklerose. In: "Taschenatlas Pathophysiologie", Silbernagl, S., Lang, F. (Hrsg.), 2009, 3. Auflage, 252-255.
- 100 Stubbe, H., Schmidt, C., Hinder, F. [Invasive cardiovascular monitoring--four methods compared]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 41 (2006), 550-555.

Literaturverzeichnis

- 101 Thiele, R. H., Durieux, M. E. Arterial waveform analysis for the anesthesiologist: past, present, and future concepts. *Anesth Analg.* 113 (2011), 766-776.
- 102 Van Lieshout, J. J., Wesseling, K. H. Continuous cardiac output by pulse contour analysis? *Br J Anaesth.* 86 (2001), 467-469.
- 103 Venus, B., Cohen, L. E., Smith, R. A. Hemodynamics and intrathoracic pressure transmission during controlled mechanical ventilation and positive end-expiratory pressure in normal and low compliant lungs. *Crit Care Med.* 16 (1988), 686-690.
- 104 Weinstein, P. D., Doerfler, M. E. Systemic complications of fluid resuscitation. *Crit Care Clin.* 8 (1992), 439-448.
- 105 Weiß, C. Die Beschreibung eines Merkmals, Lagemaße, Der Median. In: "Basiswissen Medizinische Statistik", Weiß, C. (Hrsg.), Springer Medizin Verlag, Heidelberg, 2008, 4. Auflage, 57-58.
- 106 Weiß, C. Studien zur Diagnostik und Prävention, Diagnosestudien, Die ROC-Analyse In: "Basiswissen Medizinische Statistik", Weiß, C. (Hrsg.), Springer Medizin Verlag, Heidelberg, 2008, 4. Auflage, 282-285.
- 107 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.
- 108 Wesseling, K. H., Jansen, J. R., Settels, J. J., Schreuder, J. J. Computation of aortic flow from pressure in humans using a nonlinear, three-element model. *J Appl Physiol.* 74 (1993), 2566-2573.
- 109 Wesseling, K. H., Purschke, R., Smith, N. T., Wust, H. J., De Wit, B., Weber, H. A. A computer module for the continuous monitoring of cardiac output in the operating theatre and the ICU. *Acta Anaesthesiol Belg.* 27 suppl (1976), 327-341.
- 110 Wiesenack, C., Prasser, C., Keyl, C., Rodig, G. Assessment of intrathoracic blood volume as an indicator of cardiac preload: single transpulmonary thermodilution technique versus assessment of pressure preload parameters derived from a pulmonary artery catheter. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 15 (2001), 584-588.

Literaturverzeichnis

- 111 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.
- 112 Yelderman, M. L., Ramsay, M. A., Quinn, M. D., Paulsen, A. W., McKown, R. C., Gillman, P. H. Continuous thermodilution cardiac output measurement in intensive care unit patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 6 (1992), 270-274.
- 113 Youden, W. J. Index for rating diagnostic tests. *Cancer.* 3 (1950), 32-35.
- 114 Zaki, R., Bulgiba, A., Ismail, R., Ismail, N. A. Statistical methods used to test for agreement of medical instruments measuring continuous variables in method comparison studies: a systematic review. *PLoS One.* 7 (2012), e37908.
- 115 Zhang, Z., Lu, B., Sheng, X., Jin, N. Accuracy of stroke volume variation in predicting fluid responsiveness: a systematic review and meta-analysis. *J Anesth.* 25 (2011), 904-916.

Danksagung

Der größte Dank gilt meinem Doktorvater, Prof. Dr. med. Wolfgang Huber. Mit seiner ansteckenden Begeisterung für die Intensivmedizin und hierin vor allem für die Hämodynamik stand er mir bei der Dissertation stets mit Rat und Tat zu Seite.

Mein weiterer Dank gilt Univ.-Prof. Dr. med. Roland M. Schmid, dem ärztlichen Direktor der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik der TUM. Im Rahmen meiner Dissertation durfte ich seine renommierte Abteilung kennen und schätzen lernen.

Überdies bedanke ich mich bei allen Ärzten, Schwestern und Pflegern der Station 2/11. Ohne ihre geduldige Unterstützung wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Ein ganz wichtiger Dank gilt auch allen Patientinnen und Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden. Erst die Bereitschaft von Patienten, an Studien teilzunehmen, ermöglicht die klinische Forschung und eine immer währende medizinische Weiterentwicklung.

Ganz herzlich bedanke ich mich auch bei Dipl. Ing. Tibor Schuster vom Institut für Statistik und Epidemiologie der TUM. Seine Hilfestellung bei der statistischen Bearbeitung und Auswertung der Studiendaten war unerlässlich und sehr gut. So half er mir, die für mich zunächst komplexen statistischen Analysen zu verstehen und nachzuvollziehen. Durch seine Hilfe war es mir möglich, einen Großteil der Analysen eigenständig durchzuführen.

Abschließend danke ich ganz besonders meinen Eltern. Sie haben es mir ermöglicht, Medizin zu studieren und damit einen Traum zu verwirklichen. Mein Vater hat die Begeisterung für den Beruf des Arztes in mir geweckt und mich stets ermutigt diesen Beruf zu ergreifen. Für sein Vertrauen in mich und seine Unterstützung danke ich ihm sehr.

Die Dissertation widme ich meinem Vater, Dr. med. Werner Mair.