

Universitätsklinik für Allgemeine, Viszeral- und
Transplantationschirurgie
Experimentelle Medizin, Medizintechnik und Training

**Vergleich verschiedener Methoden zur Messung des
Herzzeitvolumens im Großtiermodell**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Wolf, geb. Schlechtriemen, Jan-Niklas

2020

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Privatdozent Dr. M. Schenk

2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. B. Drexler

Tag der Disputation: 15.05.2019

Inhaltsverzeichnis

INHALTSVERZEICHNIS	I
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	IV
TABELLENVERZEICHNIS	VI
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	VII
1 EINLEITUNG	1
1.1 Das Herz-Zeit-Volumen	1
1.1.1 Definition und Normwerte	1
1.1.2 Medizinische Bedeutung.....	2
1.2 Messmethoden zur Bestimmung des HZVs	4
1.2.1 Überblick.....	4
1.2.1.1 Invasive Methoden	4
1.2.1.2 Minimal-invasive Methoden	5
1.2.1.3 Non-invasive Methoden.....	7
1.2.2 Anforderungen an ein optimales Messverfahren	8
1.2.3 Das PiCCO-Verfahren	9
1.2.3.1 Thermodilution.....	9
1.2.3.2 Pulskonturanalyse	13
1.2.4 Unkalibrierte Pulskonturanalyse	15

1.2.5	Elektrische Kardiometrie.....	17
1.3	Statistisches Vorgehen beim Messmethodenvergleich.....	22
1.3.1	Regressions- und Korrelationsanalyse	22
1.3.2	Genauigkeit und Präzision.....	22
1.3.3	Trendverlauf.....	23
1.4	Fragestellung.....	25
2	<u>MATERIAL UND METHODEN</u>	26
2.1	Tiermodell	26
2.2	Prämedikation und Anästhesie.....	26
2.3	Chirurgisches Vorgehen.....	28
2.3.1	Etablierung der HZV-Messmethodik	28
2.3.2	Einbringen des Urinkatheters	29
2.4	Versuchsablauf	30
2.5	Intensivmedizinische Betreuung	31
2.6	Statistik	33
3	<u>ERGEBNISSE</u>	35
3.1	Ermittlung der Intervallbreite	35
3.2	HZV-Werte.....	37
3.3	Verteilung der Werte	38
3.4	Vergleich der Genauigkeit	42

3.5	Ermittlung der Trending Ability	49
3.6	Trendelenburg-Manöver	52
3.7	Apnoe-Manöver	55
4	<u>DISKUSSION</u>	58
5	<u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	76
6	<u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	78
7	<u>ERKLÄRUNG ZUM EIGENANTEIL</u>	89

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Thermodilutionskurve, verändert nach [28]	10
Abbildung 2:	Dilutionskurven bei unterschiedlich hohem HZV [31]	11
Abbildung 3:	Oben: Fläche unter dem systolischen Teil der Druckkurve. Unten: Pulskontur-Algorithmus im PiCCO-System, verändert nach [10]	14
Abbildung 4:	Unkalibrierte Pulskonturanalyse mittels ProAQT® [40]	15
Abbildung 5:	Links: Anordnung der Elektroden; Rechts: Orientierung der Erythrozyten während des Herzzyklus. [48].....	18
Abbildung 6:	Elektrische Kardiometrie: Kurven:	19
Abbildung 7:	Elektrodenposition des ICON™ am Schweinemodell.....	29
Abbildung 8:	Delta vom Vorwert bei verschiedenen Intervallbreiten.....	36
Abbildung 9:	Verteilung PiCCO – ICON™ in l/min	39
Abbildung 10:	Verteilung ICON™ – ProAQT® in l/min	40
Abbildung 11:	Verteilung PiCCO – ProAQT® in l/min	41
Abbildung 12:	Bland-Altman-Diagramm ICON™ – PiCCO in l/min.....	42
Abbildung 13:	Bland-Altman-Diagramm ICON™ – ProAQT® in l/min	43
Abbildung 14:	Bland-Altman-Diagramm PiCCO – ProAQT® in l/min	44
Abbildung 15:	Bland-Altman-Diagramm PiCCO – Z-Statistik in l/min	45
Abbildung 16:	Bland-Altman-Diagramm ICON™ – Z-Statistik in l/min.....	46
Abbildung 17:	Bland-Altman-Diagramm ProAQT® – Z-Statistik in l/min	47
Abbildung 18:	Trendverlauf PiCCO – ICON™ in l/min.....	49
Abbildung 19:	Trendverlauf ICON™ – ProAQT® in l/min	50
Abbildung 20:	Trendverlauf PiCCO – ProAQT® in l/min	51
Abbildung 21:	HZV-Verlauf während Trendelenburg-Manöver im hypovolämen Zustand.....	52

Abbildung 22: HZV-Verlauf während Trendelenburg-Manöver im euvolämen/hypervolämen Zustand.....	54
Abbildung 23: HZV-Verlauf während Apnoe-Manöver im hypovolämen Zustand.....	55
Abbildung 24: HZV-Verlauf während Apnoe-Manöver im euvolämen/hypervolämen Zustand.....	57

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Range der HZV-Werte	33
Tabelle 2: HZV-Werte.....	37
Tabelle 3: Bland-Altman-Analyse Direktvergleiche.....	48
Tabelle 4: Bland-Altman-Analyse Z-Statistik	48

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Erklärung
$(-dZ(t)/dt)$	Zeitliche Änderung der Impedanzänderung
\bar{v}_{FT}	Index der mittleren Blutflussgeschwindigkeit
°C	Grad Celsius
µg	Mikrogramm
Abt.	Abteilung
ACT	activated clotting time
AG	Aktiengesellschaft
ALT	Alanin-Aminotransferase
AP	Alkalische Phosphatase
AST	Aspartat-Aminotransferase
A_{sys}	Fläche unter dem systolischen Anteil der Druckkurve
avDO ₂	arteriovenöse Sauerstoffdifferenz
bspw.	beispielsweise
C(p)	aortale Compliance
caCO ₂	arterielle CO ₂ -Konzentration
cal	patientenspezifischer Kalibrierungsfaktor
CCO	engl.: continous cardiac output; kontinuierliches Herzzeitvolumen
CI	engl.: cardiac index, Herzindex
CO	Cardiac output, s. HZV
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
C _P	Patientenkonstante
dl	Deziliter
dZ(t)	Siehe ΔZ_c
EKG	Elektrokardiogramm
engl.	Englisch
et al.	lat.: et alii; und Andere
etc.	lat.: et cetera; und so weiter
etCO ₂	endtidales CO ₂

EV	engl.: electrical velocimetry; elektrische Geschwindigkeitsmessung
FT	Flusszeit
FT_c	Korrektur der Flusszeit
GGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transferase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
h	Stunde
HF	Herzfrequenz
HI_{Kal}	Herzindex kalibriert
HI_{Trend}	Herzindex-Trend
Hz	Hertz
HZV	Herz-Zeit-Volumen
i. d. R.	in der Regel
ICON	Nichtinvasiver HZV-Monitor der Firma Osypka Medical GmbH
Inc.	engl.: incorporation
INR	International Normalized Ratio
ITBVI	intrathorakaler Blutvolumen Index
K	Korrekturfaktor
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
kHz	Kilohertz
l	Liter
lat.	lateinisch
LDH	Laktatdehydrogenase
LoA	Limits of agreement
LVET	linksventrikuläre Ejektionszeit
mA	Milliampere
MAD	Mittlerer arterieller Druck
mg	Milligramm
min	1. Minute 2. Minimum

ml	Milliliter
OP	Operation
PAK	Pulmonalarterieller Katheter, Pulmonaliskatheter
PAOP	pulmonalarterieller Verschlussdruck
PE	Prozentualer Fehler
PLR	passive leg raising test
PTT	Partielle Thromboplastinzeit
s	Sekunde
s.	siehe
SD	Standardabweichung
SpO₂	Sauerstoffsättigung
SV	Schlagvolumen
SV_{pc}	Schlagvolumen gemessen mittels Pulskonturanalyse
SVR	Systemischer vaskulärer Widerstand
SV_{td}	Schlagvolumen gemessen mittels Thermodilution
SVV	Schlagvolumen-Varianz
t	Zeit
T_B	Bluttemperatur
TEB	transthorakale elektrische Bioimpedanz
TEE	Transösophageale Echokardiographie
T_i	Injektattemperatur
TPR	Totaler peripherer Widerstand
T_{RR}	Intervall zwischen zwei R-Zacken im EKG
TTE	Transthorakale Echokardiographie
UK	United Kingdom, Vereinigtes Königreich
USA	United States of America
v.d.H.	vor der Höhe
VCO₂	CO ₂ -Volumen
V_{EPT}	Volumen des elektrisch beteiligten Gewebes
vgl.	vergleiche
V_i	Injektatvolumen
VO₂	aufgenommenes Sauerstoffvolumen
Z(t)	über die Zeit gemessene Bioimpedanz

z. B.	zum Beispiel
Z₀	Basisimpedanz
Z_{ao}	aortale Impedanz
ZVD	Zentralvenöser Druck
ZVK	Zentralvenöser Katheter
$\Delta T_B(t)dt$	Fläche unter der extrapolierten Thermodilutionskurve
ΔZ_c	Impedanzänderung aufgrund des Herzzyklus
ΔZ_R	Impedanzänderung durch Atmung

1 Einleitung

1.1 Das Herz-Zeit-Volumen

1.1.1 Definition und Normwerte

Das Herz-Zeit-Volumen (HZV, englisch: cardiac output CO) ist dasjenige Blutvolumen, welches pro Zeiteinheit vom Herzen in den Körperkreislauf ausgeworfen wird. Üblicherweise wird das HZV in Litern pro Minute (l/min) angegeben und daher auch als Herzminutenvolumen bezeichnet. Das HZV ist das Produkt aus dem Herzschlagvolumen SV (Blutauswurf durch eine einzelne Herzkontraktion) und der Herzfrequenz (HF), sodass gilt:

$$HZV = SV \times HF \quad (1)$$

Zudem ist das Herzzeitvolumen der Quotient aus arteriovenöser Druckdifferenz (mittlerer arterieller Druck MAD minus zentralvenösem Druck ZVD) und dem totalen peripheren Widerstand (TPR), sodass gilt:

$$HZV = \frac{(MAD - ZVD)}{TPR} \quad (2)$$

Für das HZV gibt es keinen exakten Normwert, sondern lediglich einen recht breiten Normbereich. In gängigen Lehrbüchern der Physiologie [1,2] wird das HZV eines gesunden Erwachsenen in Ruhe mit 4,5 – 6 l/min angegeben und kann unter Belastung auf den vier- bis fünffachen Wert (20-25 l/min) gesteigert werden. Abhängig von der jeweiligen Grunderkrankung variiert jedoch der optimale Bereich des HZV stark. So benötigt beispielsweise ein Patient im septischen Schock mit einer peripher schlechten Sauerstoffausschöpfung ein erhöhtes HZV, um den Sauerstoffbedarf des Gewebes zu decken. Ein HZV-Wert

im niedrigen Normbereich würde hier nicht ausreichen. Der tolerierbare Bereich sollte deshalb individuell auf den Patienten angepasst und regelmäßig reevaluiert werden [3].

1.1.2 Medizinische Bedeutung

Das HZV zählt heute, besonders in der Intensivmedizin und der Anästhesie, zu den wichtigsten Parametern des erweiterten hämodynamischen Monitorings. Gerade bei Patienten mit instabilem Kreislauf reicht das Standardmonitoring, mittels Blutdruckmessung und Bestimmung der Herzfrequenz, nicht aus, um den Zustand des Patienten adäquat wiederzugeben.

Anhand des HZVs kann die Organperfusion und damit die Sauerstoffversorgung der Organe abgeschätzt werden.

Ein pathologisch vermindertes Herzzeitvolumen wird häufig verursacht durch ein reduziertes Schlagvolumen infolge verminderter kardialer Pumpleistung z.B. im Rahmen einer Herzinsuffizienz. Aber auch Herzklappenvitien (Stenosen wie Insuffizienzen) können das Schlagvolumen und damit das HZV vermindern. Bradykarde Rhythmusstörungen wie z.B. ein AV-Block III° reduzieren über einen Abfall der Herzfrequenz ebenfalls das HZV genauso wie eine Hypothyreose.

Zu einer Erhöhung des Herzzeitvolumens kann es, wie oben bereits beschrieben, in hyperdynamen Schockzuständen, wie beispielsweise dem septischen Schock, kommen. Auch eine Anämie, eine Hyperthyreose, eine fortgeschrittene Lebererkrankung oder ein erhöhtes Blutvolumen in der Schwangerschaft kann zu einem erhöhten HZV führen.

Die HZV-Messung wird sowohl in der akuten Situation zur ersten Einschätzung und Einleitung einer Therapie verwendet, als auch zur Überwachung von Patienten, um Änderungen so früh wie möglich zu erkennen und eine schnelle

Therapie einleiten zu können. Des Weiteren kann das HZV Aufschluss über die Wirksamkeit einer laufenden Therapie geben.

In seiner Veröffentlichung „Invasive and minimally invasive hemodynamic monitoring“ (2016) gibt Hansen eine Hilfe zur Therapieentscheidung anhand der erhobenen hämodynamischen Parameter. Dabei zeigt er auf, dass eine Betrachtung des HZV als Herzindex (CI, engl.: cardiac index), also das HZV bezogen auf die Körperoberfläche des Patienten, sinnvoll ist [4].

In der Therapieentscheidung sollte zunächst der Herzindex betrachtet werden. Liegt der CI über $2,5 \text{ l/min/m}^2$ (Normalwert: $2,5\text{-}4,0 \text{ l/min/m}^2$) ist keine Intervention erforderlich. Im anderen Fall soll dann anhand weiterer hämodynamischer Parameter (SVV, ZVD, PAOP, ITBVI, PLR-Effekt auf CI) die Vorlast abgeschätzt werden. Bei niedriger Vorlast profitiert der Patient von einer adäquaten Volumentherapie. Im Falle eines erniedrigten Herzindex und ausreichender Vorlast sollten reversible Ursachen, wie Perikarderguss, Myokardischämie oder Lungenembolie, ausgeschlossen und eine Therapie mit Katecholaminen in Betracht gezogen werden. Des Weiteren kann eine Optimierung der Herzfrequenz und des systemischen vaskulären Widerstands (SVR) zu einer Erhöhung des HZV beitragen. Eine Volumentherapie kann aber auch dann indiziert sein, wenn die erhobenen Parameter keine erniedrigte Vorlast anzeigen, da manche Patienten eine höhere Vorlast benötigen [4].

Die Auswirkungen der Therapie sollten dann im Verlauf anhand des Herzindex reevaluiert werden [4].

1.2 Messmethoden zur Bestimmung des HZVs

1.2.1 Überblick

Der Arzt in der Klinik kann heutzutage auf eine große Bandbreite an Messmethoden für das Herzzeitvolumen zurückgreifen. In den letzten Jahrzehnten wurde eine Vielzahl an neuen Methoden entwickelt. Im Folgenden sollen nun gängige Messmethoden als Übersicht aufgezeigt werden, bevor in den folgenden Kapiteln auf die in dieser Arbeit verwendeten Methoden genauer eingegangen wird.

Grundsätzlich lassen sich die Messmethoden in invasive, minimal-invasive und non-invasive Methoden einteilen.

1.2.1.1 Invasive Methoden

Als Goldstandard zur Messung des HZV gilt das Fick-Prinzip, welches das HZV aus dem Verhältnis des über die Lungen aufgenommenen Sauerstoffs (VO_2) und der arteriovenösen Sauerstoffkonzentrationsdifferenz ($avDO_2$) berechnet [5,6]. Dabei wird VO_2 spirometrisch gemessen oder über Formeln geschätzt (indirektes Fick-Prinzip), wobei die Messung aufgrund der Genauigkeit bevorzugt werden sollte [7,8]. Zur Berechnung der $avDO_2$ wird die Sauerstoffkonzentration aus einer peripheren Arterie und der Pulmonalarterie, mittels eines Pulmonalkatheters, benötigt. Aufgrund der Komplexität dieser Methode wird sie im klinischen Alltag nur selten angewendet.

Eine weitere invasive Methode stellt die pulmonalarterielle Thermodilution mittels eines pulmonalarteriellen Katheters (PAK) dar. Dieser wurde 1970 von Swan und Ganz erstbeschrieben [9] und galt lange Jahre als *klinischer* „Goldstandard“ [10]. Dabei wird ein Ballonkatheter über eine zentrale Vene eingebracht und über das rechte Atrium und den rechten Ventrikel bis in einen Teilstück der Pulmonalarterie vorgeschoben. Durch zentralvenöse Gabe von gekühlter Kochsalzlösung und Detektion der Temperaturänderung über die Zeit durch einen Thermistor in der Katheterspitze, kann das HZV ermittelt werden.

Eine kontinuierliche Messung des HZV ist mit dem PAK nicht möglich, allerdings gibt es mit den sogenannten CCO-Pulmonalkathetern („continuous cardiac output“) eine Weiterentwicklung, die mittels abgegebener Wärme über eine Spule im rechten Vorhof, durch wiederholte Messungen kontinuierliche Werte liefert. Den Hauptnachteil des Pulmonalkatheters stellt seine Invasivität und die damit verbundenen, teils schwerwiegenden Komplikationen (z.B. kardiale Arrhythmien, Verletzung von Herzklappen, Pulmonalarterienruptur, etc.) dar [11-13].

1.2.1.2 Minimal-invasive Methoden

Weniger invasiv stellt sich die transpulmonale Thermodilutionsmethode dar. Dabei wird über einen zentralvenösen Zugang eine vorgegebene Menge kalter Kochsalzlösung injiziert und über je einen Thermistor, am Injektionsort und weiter distal in der absteigenden Aorta, die Temperatur registriert. Durch die so erhaltene Dilutionskurve kann das HZV berechnet werden. Diese Methode wird unter anderem vom PiCCO-System verwendet, auf das im Kapitel 1.2.3 auf Seite 9 noch einmal genauer eingegangen wird.

Neben den thermischen Dilutionstechniken stehen mit der Lithiumdilution und der Farbstoffdilution mittels Indozyaningrün weitere Dilutionsverfahren zur Verfügung.

Bei der Lithiumdilution wird über einen peripheren oder zentralen venösen Zugang Lithium injiziert und über einen arteriellen Zugang eine kleine Blutprobe an einem Lithiumsensor vorbeigeführt. Mittels der gemessenen Konzentration über die Zeit kann das HZV berechnet werden. Im LiDCOplus[®]-System (LiDCO, Cambridge, UK) wird dieses Verfahren zur Kalibrierung verwendet. Eine kontinuierliche Messung findet dann mittels einer arteriellen Pulsconturanalyse statt [14].

Die Farbstoffdilution verwendet als Indikator Indozyaningrün, welches an α 1-Lipoproteine bindet und streng intravasal verbleibt. Es kann über einen periphervenösen Zugang injiziert werden und die Konzentration im Blut mittels Spektralphotometrie über einen Sensor am Finger oder der Nase detektiert

werden. Das HZV berechnet sich dann aus der Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve. [10,15,16]

Ein weiteres minimal-invasives Verfahren steht mit der arteriellen Pulskonturanalyse zur Verfügung. Grundlegend geht man dabei von einer direkten Beziehung des zeitlichen Verlaufs des arteriellen Blutdrucks und des zeitlichen Verlaufs des arteriellen Blutflusses aus. Ausgehend von dieser Überlegung kann das Schlagvolumen aus dem Verhältnis aus Fläche unter der systolischen Druckkurve und der aortalen Impedanz berechnet werden [10]. In vielen Systemen (vgl. PiCCO, LiDCO) dient diese Methode, nach initialer Kalibrierung, zur kontinuierlichen Darstellung des HZVs. Zudem finden sich mit dem FloTrac®-System (Edwards Lifesciences, USA) und dem ProAQT® (Pulsion Medical Systems, München, Germany) Systeme, welche ohne initiale Kalibrierung ein HZV berechnen können. Auf das ProAQT® wird als Teil dieser Arbeit gesondert in Kapitel 1.2.4 auf Seite 15 eingegangen.

Mit der transösophagealen Echokardiographie (TEE) kann der Kliniker auf ein weiteres Instrument zur Bestimmung des HZVs zurückgreifen. Dabei können sowohl Doppler-, als auch non-Doppler-Verfahren verwendet werden. Aus der gemessenen Blutflussgeschwindigkeit kann ein Geschwindigkeits-Zeit-Integral ermittelt werden. Multipliziert mit der Querschnittsfläche des linksventrikulären Ausflusstraktes ergibt sich das Schlagvolumen [17,18]. Mit dem USCOM® (Ultrasonic cardiac output monitor, Uscom Ltd., Sydney, Australien) steht zudem ein Gerät zur Verfügung, welches das HZV mittels transthorakaler Echokardiographie (TTE) ermitteln kann [19].

Eine Modifikation des bereits vorgestellten Fick-Prinzips stellt die partielle CO₂-Rückatmungsmethode dar, wie sie beispielsweise im NiCO®-System (Novamatrix Medical Systems Inc., Wallingford, USA) zum Einsatz kommt. Diese Methode ist nur bei maschinell beatmeten Patienten anwendbar. Das HZV ergibt sich dabei aus dem Verhältnis von ausgeatmetem CO₂ (VCO₂) und der arteriovenösen CO₂-Konzentrationsdifferenz. Dabei ergibt sich die arterielle CO₂-Konzentration (caCO₂) aus der Änderung des endtidalen CO₂ (EtCO₂) unter

Normalatmung, während die gemischt-venöse CO₂-Konzentration mit Hilfe der partiellen CO₂-Rückatmung geschätzt wird [20].

1.2.1.3 Non-invasive Methoden

Die kardiale Magnetresonanztomographie stellt eine völlig non-invasive Methode dar. Dabei kann das HZV auf zwei unterschiedlichen Wegen berechnet werden. Die erste Möglichkeit beruht auf einer modifizierten Volumenberechnung nach Simpson. Das Schlagvolumen ergibt sich dann aus der geometrisch gemessenen Differenz der enddiastolischen und endsystolischen Volumina [21]. Eine weitere Möglichkeit besteht darin, den aortalen Blutfluss über einen Herzzyklus zu integrieren. Der aortale Blutfluss ergibt sich dabei aus dem Produkt der gemessenen Blutflussgeschwindigkeit und der Querschnittsfläche der Aorta [22].

Eine ebenfalls non-invasive Methode ist die transthorakale elektrische Bioimpedanz (TEB). Sie beruht auf der Messung der Impedanzänderung während des kardialen Zyklus, ausgelöst durch die Änderung des intrathorakalen Volumens [23]. Ausgehend von dieser Überlegung wurden verschiedenste Verfahren entwickelt. Eines dieser Verfahren stellt die elektrische Kardiometrie dar, welche im ICONTM-Monitor und AESCULONTM-Monitor (Osypka Medical GmbH, Berlin, Germany) Verwendung findet. Dieses Verfahren ist Teil dieser Arbeit und wird aus diesem Grund in Kapitel 1.2.5 auf Seite 17 noch einmal genauer besprochen.

1.2.2 Anforderungen an ein optimales Messverfahren

Vincent et al. kommt in seiner Arbeit zu der Erkenntnis, dass ein ideales Messverfahren die folgenden Eigenschaften besitzen sollte [3]:

- Bereitstellen von relevanten und interpretierbaren Parametern
- präzise und reproduzierbare Messungen
- einfache Anwendung
- gute Verfügbarkeit
- Benutzerunabhängigkeit
- Daten stehen in kurzer Zeit zur Verfügung
- komplikationslos /-arm
- kosteneffektiv
- Bereitstellen von Informationen, die zur Lenkung der Therapie dienen

Eine Messmethode die alle diese Faktoren in sich vereint, steht bisher allerdings nicht zu Verfügung. Welche Messmethode für den jeweiligen Patienten optimal ist, sollte individuell entschieden werden [3].

In den folgenden Kapiteln werden nun, die in dieser Arbeit verwendeten Methoden genauer beschrieben. Diese Messmethoden wurden aufgrund der Entwicklung, hin zu kontinuierlichen und weniger invasiven Verfahren, ausgewählt.

1.2.3 Das PiCCO-Verfahren

Das PiCCO-System (Pulsion Medical Systems, München, Germany) vereint in sich zwei Messmethoden zur Berechnung des HZVs. Zunächst wird das Gerät durch die transpulmonale Thermodilution kalibriert. Eine kontinuierliche Messung beat-by-beat erfolgt dann mittels Pulskonturanalyse. Im Verlauf sollte das System in regelmäßigen Abständen (i. d. R. alle 8 Stunden) oder bei akuter Änderung der Hämodynamik rekali­briert werden.

1.2.3.1 Thermodilution

Das Indikatordilutionsverfahren ist eines der ältesten bestehenden Verfahren zur Bestimmung des Herzzeitvolumens. Es beruht auf den Gesetzmäßigkeiten der Massenerhaltung, wonach ein Stoff, abgegeben in ein fließendes System, vollständig an einem weiter stromabwärts liegenden Ort wiedererscheinen muss. Dabei ergibt sich das HZV aus dem Verhältnis von injizierter Indikatormenge und der Fläche unter der, am Detektionsort bestimmten, Dilutionskurve:

$$HZV = \frac{\text{Indikatormenge}}{\text{Fläche unter der Dilutionskurve}} \quad (3)$$

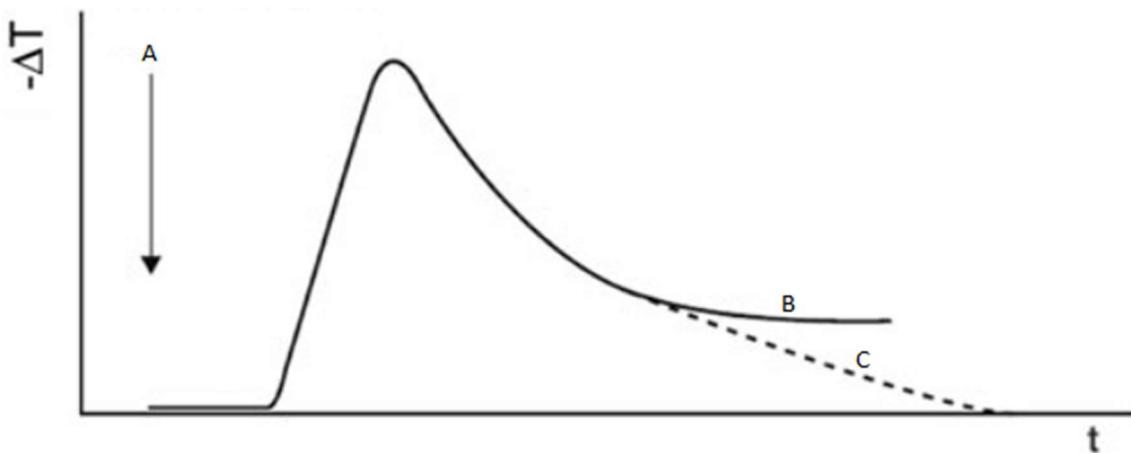
Die Grundlagen des Indikatordilutionsverfahrens lieferte George Neil Stewart bereits 1897 [24]. Er nutzte erstmals das Dilutionsverfahren zur Berechnung von Fluss und Volumen am Herzen. Er injizierte einen Indikator in das venöse System und nahm im Verlauf Proben von einem arteriellen Zugang. Die Konzentration des Indikators wurde dann photometrisch bestimmt und über die Zeit aufgetragen. William F. Hamilton nahm die Idee Stewarts einige Jahre später auf. Er zeigte in seiner Veröffentlichung „Simultaneous determination of the pulmonary and systemic circulation times in man and of a figure related to cardiac output“ (1928) die Möglichkeit auf, das Herzzeitvolumen aus der Menge des Blutes zu berechnen, welches eine bekannte Menge an Indikator über einen bestimmten Zeitraum verdünnt hat [25]. Hamilton löste weiterhin das Problem der

Indikator-Rezirkulation, indem er eine monoexponentielle Extrapolation der Dilutionskurve durchführte (s. Abbildung 1 Punkt C) [26].

Durch ihre Arbeiten konnten Stewart und Hamilton die grundlegende Beziehung zwischen Volumen, Fluss und mittlerer Transitzeit aufzeigen [26]:

$$\text{Volumen} = \text{Fluss} \times \text{mittlerer Transitzeit}$$

Das Indikator-dilutionsverfahren mittels Temperatur ist das heute üblichste Dilutionsverfahren und wird auch im PiCCO-System verwendet. Dies stellte George Fegler 1954 in seiner Arbeit „Measurement of cardiac output in anaesthetized animals by a thermodilution method“ zum ersten Mal vor. Er injizierte anästhesierten Hunden 13-15° C gekühlte Kochsalzlösung in die untere Hohlvene. Über Thermoelemente im rechten Ventrikel und im Aortenbogen konnte eine Thermodilutionskurve im zeitlichen Verlauf aufgezeichnet werden und das HZV aus der Fläche unter der Kurve berechnet werden [27].



- A: Injektion des Indikators
- B: Dilutionskurve mit Rezirkulationsphänomen
- C: Monoexponentielle Extrapolation

Abbildung 1 Thermodilutionskurve, verändert nach [28]

1 Einleitung

Auch im PiCCO-System wird 10-15 ml gekühlte Kochsalzlösung über einen zentralvenösen Katheter in das rechte Atrium injiziert. Die Injektion sollte dabei möglichst rasch erfolgen. Die Temperatur der injizierten Flüssigkeit wird am Injektionsort über einen am Katheter installierten Thermistor registriert. Im Blut kommt es zu einer Verteilung (Dispersion) und Verdünnung (Dilution) der Kochsalzlösung. Durch das rechte Herz, die Lungenstrombahn und das linke Herz gelangt sie in die zentralen Arterien. Ein weiterer Thermistor an der Spitze eines arteriellen Katheters registriert die Temperaturänderung über die Zeit. Die Spitze des arteriellen Katheters wird bis in die distale Aorta vorgeschoben und in den meisten Fällen über die Femoralarterie implementiert. Als weitere Möglichkeiten bieten sich auch die Axillararterie, die Brachialarterie oder ein langer Katheter über die Radialarterie an. Die Messung über einen kurzen Katheter in der Radialarterie ist dagegen zu anfällig für äußere Einflüsse, die insbesondere starken Einfluss auf die arterielle Druckkurve nehmen. Dazu gehören unter anderem Vasopressoren und Medikamente zur Anästhesie. [29,30].

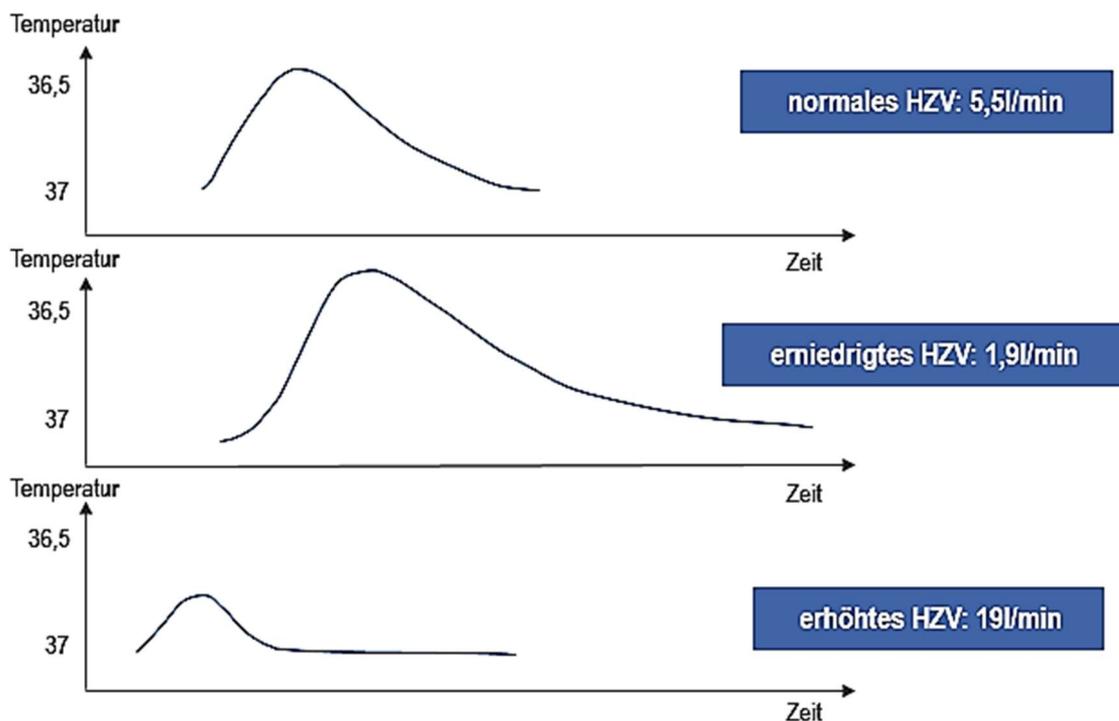


Abbildung 2: Dilutionskurven bei unterschiedlich hohem HZV [31]

Eine grobe Einschätzung über das Herzzeitvolumen gibt bereits die Form der Dilutionskurve. Die Fläche unter der Dilutionskurve verhält sich dabei umgekehrt proportional zur Höhe des HZVs (vgl. Abbildung 2). Bei hohem HZV kommt es zu einer schnelleren Verteilung der Kochsalzlösung, woraus eine kleine Fläche unter der Kurve resultiert. Durch den erhöhten Fluss kommt es zudem zu einem schnelleren An- und Abstieg der Kurve. Im umgekehrten Fall kommt es bei niedrigem HZV zu einer langsameren Verteilung des Kochsalzbolus. Es resultiert ein langsames An- und Abfluten des Indikators am Detektionspunkt und somit eine größere Fläche unter der Dilutionskurve [29].

Zur Berechnung des HZVs findet im PiCCO-System eine modifizierte Stewart-Hamilton-Formel ihre Anwendung (vgl. Gleichung 4). Diese Formel ist nicht spezifisch für dieses System, sondern wird beispielsweise auch zur HZV-Berechnung bei der pulmonalarteriellen Thermodilution mittels Pulmonalkatheter verwendet [32]:

$$HZV_{TD} = \frac{(T_B - T_I) \times V_I \times K}{\int_0^{\infty} \Delta T_B(t) dt} \quad (4)$$

Mit T_B : Bluttemperatur; T_I : Injektattemperatur; V_I : Injektatvolumen; K : Korrekturfaktor aus spezifischem Gewicht und spezifischer Wärmekapazität von Blut und Injektat; $\Delta T_B(t)dt$: Fläche unter der extrapolierten Thermodilutionskurve

Zur Kalibrierung sollten mehrere Messungen (i. d. R. drei) durchgeführt und der Mittelwert aus diesen Messungen verwendet werden. Die kontinuierliche Messung findet dann weiter mittels Pulsconturanalyse statt und wird im Folgenden erklärt.

1.2.3.2 Pulskonturanalyse

Im Jahre 1930 stellte Otto Frank seine Theorie zur Abschätzung des Schlagvolumens anhand der arteriellen Druckkurve vor, indem er die Beziehung von arteriellem Blutdruck und Blutfluss im Lungen- und Systemkreislauf aufzeigte [33]. Die Basis zu seiner Annahme lieferte er selbst bereits 1899 in seiner Arbeit „Die Grundform des arteriellen Pulses“ in der er seine Wellen- und Windkesseltheorie vorstellte [34].

Erlanger und Hooker argumentierten zudem, dass die Höhe des Pulsdruckes davon abhängig sei, wie viel Blut vom Herzen ausgeworfen werde. So zeigten sie, dass sich das HZV proportional zum arteriellen Pulsdruck verhält [35].

Die erste Formel zur Berechnung des HZVs durch Analyse der Pulskontur, lieferten Wesseling und Kollegen 1974 [36-38]. Dabei ergab sich das Schlagvolumen aus dem Verhältnis der Fläche unter dem systolischen Teil der arteriellen Druckkurve (A_{sys}) und der aortalen Impedanz (Z_{ao}):

$$SV = \frac{A_{sys}}{Z_{ao}} \quad (5)$$

Um die aortale Impedanz zu berechnen, benötigt man eine Messung des Schlagvolumens mittels Thermodilution zur Kalibrierung. Z_{ao} ergibt sich dabei aus dem Quotienten aus dem Schlagvolumen, gemessen mittels Pulskontur (SV_{pc}) und dem Schlagvolumen, gemessen mittels Thermodilution (SV_{td}):

$$Z_{ao} = \frac{SV_{pc}}{SV_{td}} \quad (6)$$

Vor Einführung des PiCCO-Systems musste die Kalibrierung mit der pulmonalarteriellen Thermodilution durchgeführt werden. Aufgrund der hohen

Invasivität dieses Verfahrens, fand die Pulsconturanalyse deshalb nur schleppend ihren Weg in den klinischen Alltag [39].

Das aktuelle PiCCO-System verwendet einen erweiterten Algorithmus zur Berechnung des HZVs mittels Pulsconturanalyse. Neben der Fläche unter dem systolischen Teil der Druckkurve, wird auch die aktuelle Wellenform, sowohl des systolischen, als auch des diastolischen Teils, in die Formel miteinbezogen. Um dem Windkessel-Model noch präziser Rechnung zu tragen, wird zudem die aortale Impedanz durch die aortale Compliance (C(p)) und den systemischen vaskulären Widerstand (SVR) präzisiert (s. Abbildung 3). Die Berechnung von C(p), SVR, sowie dem patientenspezifischen Kalibrierungsfaktor (cal) erfolgt mit Hilfe der Kalibrierung durch die transpulmonale Thermodilution [39].

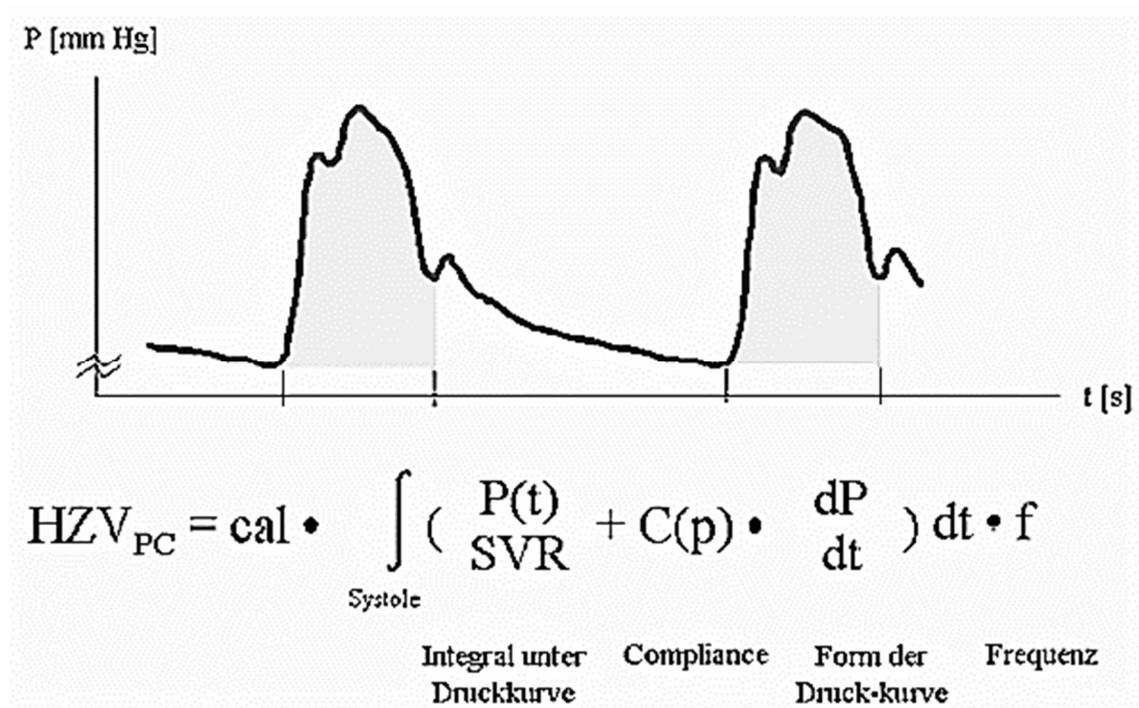


Abbildung 3: Oben: Fläche unter dem systolischen Teil der Druckkurve. Unten: Pulscontur-Algorithmus im PiCCO-System, verändert nach [10]

1.2.4 Unkalibrierte Pulskonturanalyse

Seit einiger Zeit stehen auch Systeme zur Verfügung, die das HZV ebenfalls mittels der Pulskonturanalyse berechnen, dabei allerdings keine externe Kalibrierung benötigen. Eines dieser Systeme ist das ProAQT® (Professional Arterial Flow Trending, Pulsion Medical Systems, München, Germany). Anders als das PiCCO-System benötigt dieses Verfahren nur einen Sensor, der an einen peripheren arteriellen Zugang über die Radialarterie angeschlossen wird. Damit stellt es einen weniger invasiven Ansatz dar. Es kann aber auch über andere arterielle Zugänge, beispielsweise über die Femoralarterie, implementiert werden.

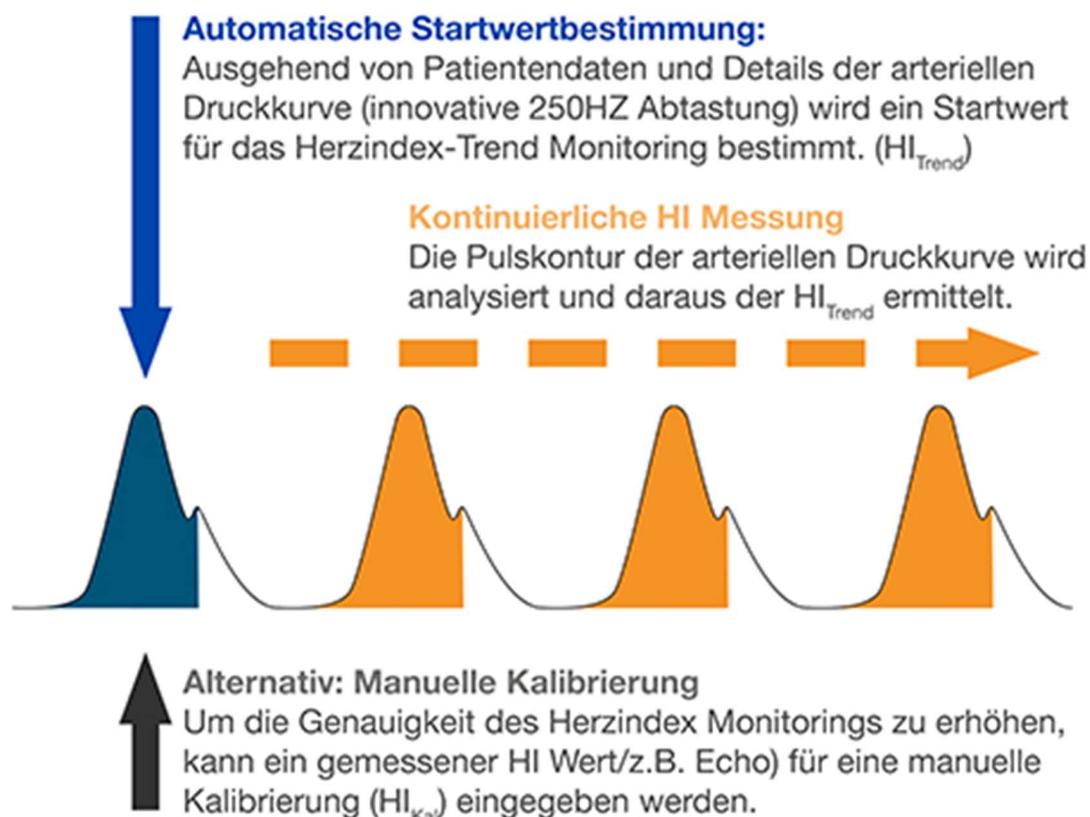


Abbildung 4: Unkalibrierte Pulskonturanalyse mittels ProAQT® [40]

Der Algorithmus zur Berechnung des HZVs ist dabei identisch zum Pulskontur-Algorithmus des PiCCO-Systems (vgl. Abbildung 3, Seite 14). Da jedoch keine Kalibrierung mittels Thermodilution erfolgt, müssen für eine initiale Auto-Kalibrierung die Werte für $C(p)$, SVR und cal im ProAQT[®] auf anderem Weg bestimmt werden, um einen Referenzwert für die folgende kontinuierliche Messung zu erhalten [41]. $C(p)$ wird dabei aus demographischen Daten des Patienten geschätzt, die zuvor in das ProAQT[®]-System eingegeben werden müssen. Dabei werden Alter, Geschlecht, Körpergewicht und Körpergröße betrachtet. Der SVR wird aus geometrischen Charakteristika der arteriellen Druckkurve bestimmt, welche die Änderungen des Gefäßtonus reflektieren. Zur Berechnung werden sowohl die Schiefe der Kurve (Grad der Asymmetrie), als auch die Wölbung (Grad der Ausprägung des Gipfels der Kurve) herangezogen [42]. Die arterielle Druckkurve wird dabei mit einer Frequenz von 250 Hz analysiert. Neben der Auto-Kalibrierung besteht zudem die Möglichkeit, das ProAQT[®]-System mit einer externen Methode (bspw. der Doppler-Sonographie) zu kalibrieren. Das System führt automatisch bei der ersten Konnektierung des Sensors mit dem arteriellen Zugang eine Auto-Kalibrierung durch. Durch Betätigung eines Buttons auf dem angeschlossenen Monitor, kann der Anwender zusätzlich das System nach Belieben rekalisieren.

1.2.5 Elektrische Kardiometrie

Die Elektrische Kardiometrie stellt im Gegensatz zu den anderen, in dieser Studie verwendeten Methoden, einen komplett nicht-invasiven Ansatz dar. Sie beruht auf der transthorakalen elektrischen Geschwindigkeitsmessung (engl.: electrical velocimetry, EV) und wurde auf Grundlage der transthorakalen elektrischen Bioimpedanz (TEB) unter anderen von Bernstein und Osypka über mehrere Entwicklungsstufen weiterentwickelt [43-45]. Heute findet diese Technik beispielsweise im *AESCULON™-Monitor* oder dem *ICON™-Monitor* (Osypka Medical GmbH, Berlin, Germany) ihre Anwendung.

Die Technik der transthorakalen elektrischen Bioimpedanz wurde 1966 von Kubicek et al. [46] erstbeschrieben. Dabei wird das Schlagvolumen über eine Änderung der Impedanz berechnet, welche von Elektroden auf der Thoraxoberfläche gemessen wird. Dabei gingen Kubicek et al. davon aus, dass sich die gemessene Impedanzänderung auf eine Flächenänderung der Aorta ascendens, begründet durch eine Volumenänderung während der Systole, zurückführen lässt. Bereits Nyboer [47] konnte in seiner Veröffentlichung 1950 zeigen, dass sich die Änderung der Impedanz direkt proportional zur Änderung des Volumens verhält.

Um die thorakale Bioimpedanz zu messen, werden je zwei Oberflächenelektroden am Hals und auf dem unteren Thorax des Patienten angebracht (s. Abbildung 5). Die Äußeren senden einen konstanten hochfrequenten Wechselstrom (50 kHz) mit niedriger Stromstärke (2 mA) aus und erzeugen so ein elektrisches Feld. Dabei fließt der Strom bevorzugt über das leitfähigste Gewebe des Thorax – die Aorta ascendens und Aorta descendens. [23]

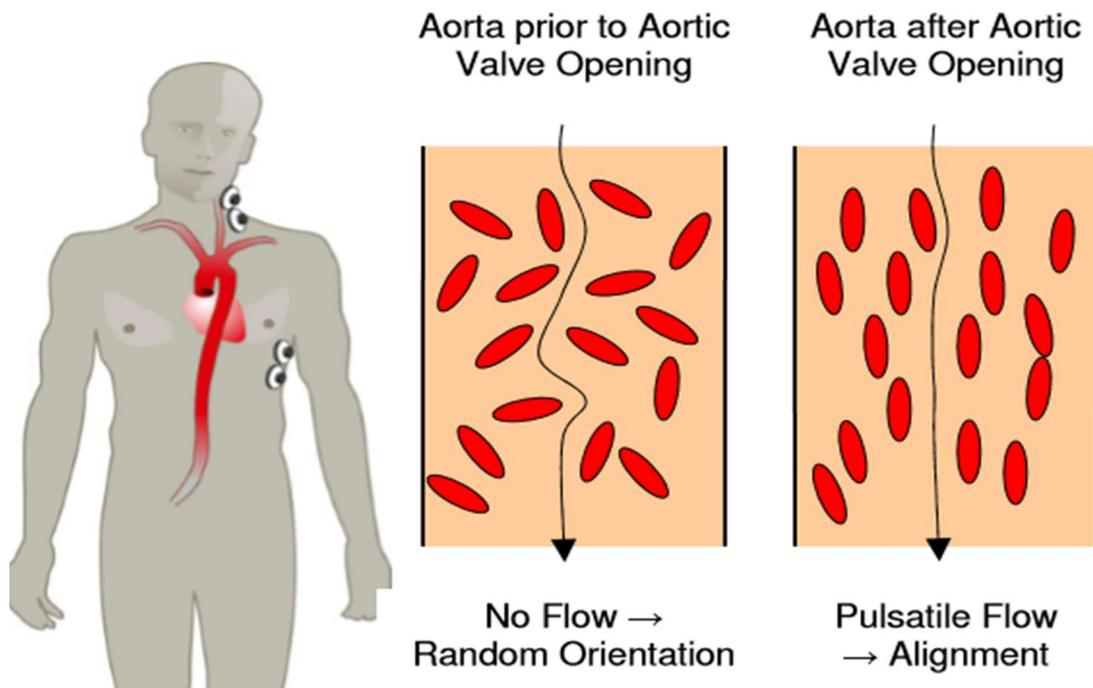


Abbildung 5: Links: Anordnung der Elektroden; Rechts: Orientierung der Erythrozyten während des Herzzyklus. [48]

Die über die Zeit gemessene Bioimpedanz ergibt sich aus drei Komponenten [48]:

$$Z(t) = Z_0 + \Delta Z_R + \Delta Z_C \quad (7)$$

Mit Z_0 : quasi-statischer Anteil der Impedanz oder auch Basisimpedanz durch thorakale Flüssigkeiten inklusive Blutvolumen; ΔZ_R : Impedanzänderung durch Atmung; ΔZ_C : Impedanzänderung aufgrund des Herzzyklus

Ausgehend von der Überlegung, dass die Impedanzänderung nicht nur von einer Volumenänderung der großen Gefäße herrührt, sondern auch auf die Änderung der Leitfähigkeit des Blutes während des Herzzyklus begründet ist, entwickelten Bernstein und Osypka im Jahre 2001 einen neuen Algorithmus [44,45].

Dieser beruht auf einer Änderung der Anordnung der Erythrozyten in der aufsteigenden Aorta. Vor Öffnung der Aortenklappe befinden sich die Erythrozyten in einer ungeordneten und zufälligen Anordnung zueinander. Durch

Öffnen der Aortenklappe und Auswurf des Blutes aus dem linken Ventrikel, kommt es zu einer Beschleunigung des Blutes und die Erythrozyten ordnen sich parallel zueinander an (s. Abbildung 5). Dies führt zu einem charakteristischen Anstieg der elektrischen Leitfähigkeit und einem Abfall der Impedanz.

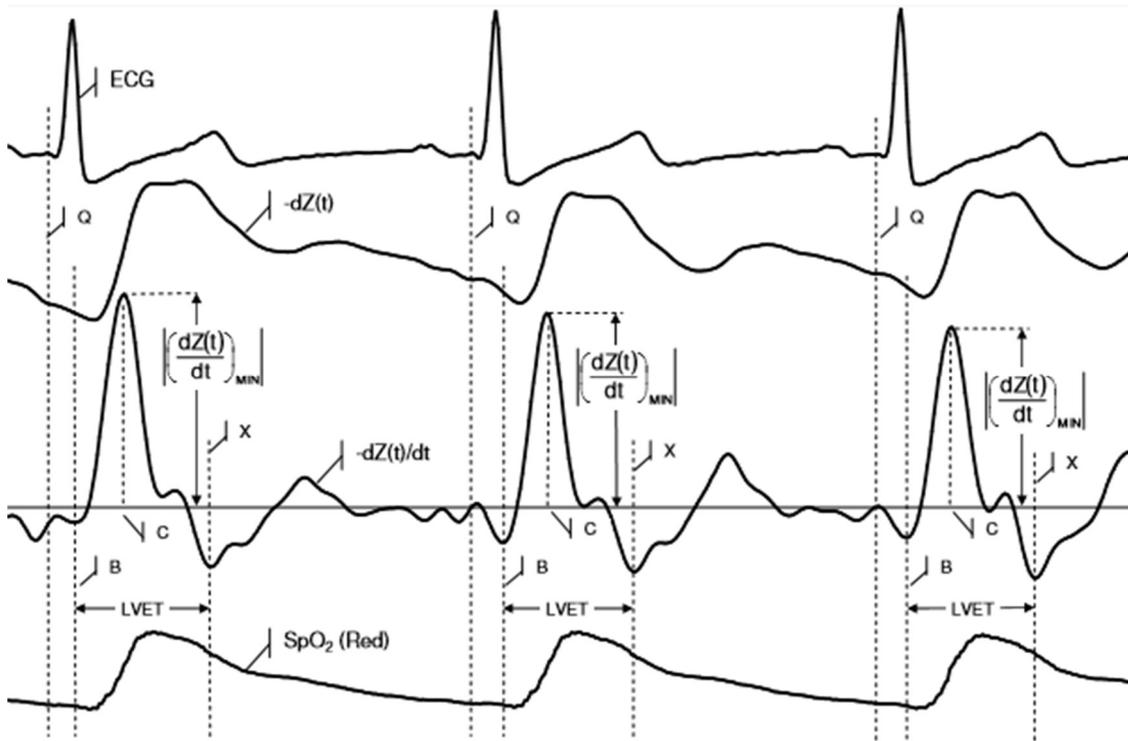


Abbildung 6: Elektrische Kardiometrie: Kurven: EKG (1. Kurve); Kehrwert der Impedanzänderung (ΔZ_C , hier $-dZ(t)$) (2. Kurve); Änderungsrate der Impedanz (3. Kurve; Anmerkung: Diese Kurve wird durch Berechnung erhalten und nicht abgeleitet); Sauerstoffsättigungskurve (4. Kurve). Punkt B: Öffnung der Aortenklappe und Beginn der linksventrikulären Ejektionszeit (LVET); Punkt C: Maximale aortale Blutbeschleunigung; Punkt X: Schluss der Aortenklappe und Ende der LVET. [48]

Bezogen auf die obige Gleichung (Gleichung 7) kommt es nur zu einer Änderung von ΔZ_C . Die Impedanzänderung aufgrund von Atembewegungen ΔZ_R stellt ein Artefakt dar und wird deshalb herausgerechnet. Z_0 als Basisimpedanz bleibt während des Herzzyklus unverändert. Im Model von Bernstein und Osypka wird ΔZ_C als $dZ(t)$ bezeichnet und erhält aufgrund des Abfalls der Impedanz ein negatives Vorzeichen ($-dZ(t)$). Zur Berechnung wird dann die erste zeitliche Ableitung, als zeitliche Änderung der Impedanz bestimmt ($-dZ(t)/dt$). (s.

Abbildung 6). Dabei gilt, je steiler der Abfall von $-dZ(t)$ oder je höher der Peak der Amplitude von $-dZ(t)/dt$, desto schneller ereignet sich die parallele Anordnung der Erythrozyten und umso höher ist die Kontraktilität des Herzens [48].

In der transthorakalen elektrischen Bioimpedanzmessung wird das Schlagvolumen (SV) aus dem Produkt einer Patientenkonstanten (C_P), dem Index der mittleren Blutflussgeschwindigkeit (\bar{v}_{FT}) und der Flusszeit (FT) berechnet [49]:

$$SV = C_P \times \bar{v}_{FT} \times FT \quad (9)$$

Die Elektrische Kardiometrie ermittelt den Index der mittleren Blutflussgeschwindigkeit aus der Wurzel des gemessenen Index der maximalen aortalen Blutflussbeschleunigung, welcher sich wiederum aus dem Verhältnis aus zeitlicher Änderung der Impedanz zur Basisimpedanz berechnet [49]:

$$\bar{v}_{FT} = \sqrt{\frac{\left(\frac{dZ(t)}{dt}\right)_{min}}{Z_0}} \quad (10)$$

Des Weiteren wird eine Korrektur der Flusszeit (FT_C) durchgeführt [21]:

$$FT_C = \frac{LVET}{\sqrt{T_{RR}}} \quad (11)$$

Mit LVET: linksventrikuläre Ejektionszeit; T_{RR} : gemessenes RR-Intervall im EKG.

Als Patientenkonstante verwendet die Elektrische Kardiometrie das Volumen des elektrisch beteiligten Gewebes (V_{EPT}), das sich in erster Linie aus dem Body-Mass-Index berechnet [49].

So ergibt sich für das Schlagvolumen die endgültige Formel [21]:

$$SV = V_{EPT} \times \sqrt{\frac{\left| \left(\frac{dZ(t)}{dt} \right)_{min} \right|}{Z_0}} \times FT_C \quad (12)$$

1.3 Statistisches Vorgehen beim Messmethodenvergleich

1.3.1 Regressions- und Korrelationsanalyse

Lange Jahre war es üblich zwei Messmethoden miteinander zu vergleichen, indem man Regressions- und Korrelationsanalysen durchführte. Bereits im Jahre 1986 stellten Bland und Altman in ihrer Veröffentlichung „Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement“ fest, dass diese Analysen alleine nicht ausreichend seien [50]. Dass die Regressionsanalyse und der Korrelationskoeffizient keine geeigneten Maße zum Vergleich zweier Messmethoden darstellen, wird deutlich, wenn man betrachtet, dass diese Analysen lediglich einen Zusammenhang untersuchen. Die Genauigkeit und Präzision wird dabei nicht untersucht. Als Beispiel sei eine Messmethode genannt, die das HZV konstant 2 l/min höher misst, als eine zweite Messmethode. In diesem Fall wären sowohl der Regressionskoeffizient, als auch der Korrelationskoeffizient gleich 1. Eine Abweichung um 2 l/min wäre allerdings klinisch nicht akzeptabel, würde also keine gute Genauigkeit bei gleichzeitig guter Regression und Korrelation liefern. In dieser Arbeit wurden diese Analysen vor der Bestimmung der Genauigkeit und Präzision durchgeführt. Sie sollen nur eine erste grobe Einschätzung geben.

1.3.2 Genauigkeit und Präzision

Bland und Altman liefern mit ihrer Kritik aber auch einen Lösungsansatz. In ihrem vorgestellten Diagramm wird die Differenz der Messmethoden (Messmethode 1 – Messmethode 2) auf der y-Achse gegen die Mittelwerte der Messmethoden ($(\text{Messmethode 1} + \text{Messmethode 2}) / 2$) auf der x-Achse aufgetragen. Der Mittelwert der Unterschiede wird als Bias bezeichnet. Der Bias sollte sich im besten Falle nahe 0 befinden. Das Vorzeichen des Bias gibt zudem Aufschluss darüber, welche Messmethode im Schnitt höhere Messwerte liefert, als die andere. Ein weiteres wichtiges Maß stellen die Limits of Agreement (LoA) dar. Sie berechnen sich aus $\text{Bias} \pm 1,96 \times \text{Standardabweichungen}$. Innerhalb dieser

Limits of Agreement liegen 95% der berechneten Differenzen. Die Entscheidung, ob diese Grenzen eine ausreichende Genauigkeit liefern, ist letztendlich keine statistische Entscheidung. Vielmehr sollten die Limits of Agreement in einem klinisch akzeptablen Bereich liegen [50]. Für das HZV gelten in der Regel Limits of Agreement von ≤ 1 l/min als klinisch akzeptabel [51].

Darüber hinaus wird der prozentuale Fehler (PE: percentage error) wie folgt berechnet:

$$PE = \frac{1,96 \times \textit{Standardabweichung der Differenzen}}{\textit{Mittelwert der Herzminutenvolumina}} \quad (13)$$

Nach den Critchley-Kriterien gelten prozentuale Fehler von $\pm 30\%$ als klinisch akzeptabel [51]

1.3.3 Trendverlauf

Um die Fähigkeit zur Darstellung des Trendverlaufs einer Messmethode gegenüber einer anderen Messmethode zu untersuchen, werden häufig sogenannte 4-Quadranten-Diagramme erstellt. Dabei werden die Differenzen gegenüber den vorherigen Messwerten der einzelnen Methoden gegeneinander aufgetragen. Die beiden Quadranten, in denen beide Messmethoden eine negative oder positive Änderung zum Vorwert hatten, sind im Diagramm grün eingezeichnet. Haben die beiden Messmethoden ein unterschiedliches Vorzeichen bei der Änderung zum Vorwert, liegt der Wert in einem roten Quadranten. So kann optisch bereits grob der Trendverlauf eingeschätzt werden. Sehr niedrige Änderungswerte werden von der Berechnung ausgeschlossen, da sie auf zufälligem Rauschen beruhen. Es resultiert die sogenannte Exclusion Zone.

Um die Fähigkeit zur Abbildung des Trendverlaufs zu quantifizieren, wird die Konkordanz berechnet. Die Konkordanz besagt, wie viele der Differenzen zum Vorwert bei beiden Messmethoden das gleiche Vorzeichen besitzen (grüne Quadranten). Bisher gibt es allerdings keine einheitlich festgelegten Cut-off-Werte für die Konkordanz, die eine genaue Einstufung in gute, moderate oder schlechte Darstellung des Trendverlaufs bieten würden [52].

1.4 Fragestellung

Der praktisch tätige Arzt, vor allem in der Anästhesie und Intensivmedizin, sieht sich in den letzten Jahren einer zunehmenden Vielfalt von möglichen Messmethoden des HZVs gegenübergestellt. Dabei gibt es immer mehr den Trend zu wenig invasiven bzw. non-invasiven Methoden, sowie einer kontinuierlichen Bereitstellung von Messwerten. Die Validität einzelner Messmethoden ist Gegenstand der Forschung und wird zum Teil stark kontrovers diskutiert. Die Angaben zur Genauigkeit und damit letztlich der Frage, ob Messmethoden untereinander austauschbar sind, konnte für viele Methoden bisher nicht abschließend geklärt werden.

Meine vorliegende Arbeit vergleicht drei unterschiedliche Messmethoden zur Messung des HZVs miteinander und soll klären, ob diese Methoden untereinander austauschbar sind und verlässlich gleiche Werte liefern. Alle drei Messmethoden entsprechen dem Trend hin zu weniger invasiven Methoden. Gleichzeitig ist mit diesen Methoden eine kontinuierliche Aufzeichnung des HZVs möglich. Das PiCCO-System (Pulsion Medical Systems SE, München, Germany) gilt dabei, unter den drei Methoden, als am besten validiert. Mit dem gleichen Algorithmus, aber ohne Kalibrierung und somit weniger invasiv, soll in dieser Studie auch das ProAQT® (Pulsion Medical Systems SE, München, Germany) validiert werden. Die Studienlage zu diesem Gerät ist bisher nur sehr klein. Um auch ein völlig non-invasives Messverfahren zu evaluieren, wird zusätzlich das ICON™ (Osypka Medical GmbH, Berlin, Germany) untersucht.

Die Messmethoden sollen auf ihre Genauigkeit und Präzision hin untersucht werden. Des Weiteren soll auch geklärt werden, inwieweit es diesen drei Messmethoden möglich ist, das HZV im Trend-Verlauf abzubilden. Als Besonderheit dieser Arbeit, wird über dies hinaus die Fähigkeit der drei Messmethoden untersucht, schnelle Volumenänderungen zu detektieren.

2 Material und Methoden

2.1 Tiermodell

Die Versuchsreihe wurde an 10 Schweinen der deutschen Landrasse durchgeführt. Die Tiere hatten ein Anfangsgewicht von 45 ± 10 kg. Die Haltung erfolgte unter standardisierten Bedingungen.

Alle Versuchstiere wurden gemäß den geltenden europäischen Tierschutzrichtlinien artgerecht gehalten. Die Tierversuche wurden von der Tierschutzkommission des Regierungspräsidiums Tübingen unter dem Aktenzeichen C1/16 genehmigt. Die Versuchsdauer pro Tier betrug 96 Stunden.

2.2 Prämedikation und Anästhesie

Die Versuchstiere wurden einen Tag vor Beginn der Narkose nüchtern gehalten. Wasser stand zur freien Aufnahme zur Verfügung.

Die initiale Behandlung der Versuchstiere und die Einleitung der Anästhesie wurde zunächst durch intramuskuläre Injektionen durchgeführt. Zur Prämedikation erfolgte die Gabe von 0,05 mg/kg KG Atropinsulfat 100 mg (Atropinsulfat, Dr. F. Köhler Chemie GmbH, Bensheim, Germany) und zur Sedierung die Gabe von 2,0 – 4,0 mg / kg KG Azaperonum 40 mg/ml (Stresnil™, Lilly Deutschland GmbH, Abt. Elanco Animal Health, Bad Homburg, Germany). Die Narkose wurde eingeleitet mit 0,5-2,0 mg/kg KG Midazolamhydrochlorid 5 mg/ml (Midazolam-hamel, hameln pharma plus GmbH, Hameln, Germany) und 14 mg/kg KG Ketaminhydrochlorid (Ursotamin®, Serumwerk Bernburg AG, Bernburg, Germany).

Die endotracheale Intubation erfolgte durch einen Veterinärmediziner mit einem Manschettentubus (Mallinckrodt Hi-Contour Oral/Nasal Tracheal Tube Cuffed, Covidien Ireland Limited, Tullamore, Ireland). Die maschinelle Beatmung erfolgte

2 Material und Methoden

druckkontrolliert durch ein Beatmungsgerät (Evita XL, Drägerwerk, Lübeck, Germany). Die Atemfrequenz und das Tidalvolumen wurden automatisiert durch einen Algorithmus so eingestellt, dass das endexpiratorische CO₂ bei 40 mmHg konstant gehalten wurde. Zudem wurden die Beatmungsparameter durch Blutgasanalysen, über die gesamte Versuchsreihe hinweg, angepasst um eine ausreichende Beatmung des Versuchstieres sicherzustellen.

Die weitere Anästhesie erfolgte zunächst über einen 18 Gauge peripheren venösen Zugang (Vasofix® Safety, B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Germany), welcher über die Ohrvene des Versuchstieres implementiert wurde, bis ein zentralvenöser Katheter (Blue FlexTip ARROWg+ard Blue Katheter, Arrow International Inc., Reading, USA) gelegt werden konnte. Zur kontinuierlichen Anästhesie wurden 15 mg/kg KG/h Ketaminhydrochlorid 100mg/ml (Ursotamin®, Serumwerk Bernburg AG, Bernburg, Germany), 5-8 µg/kg KG/h Fentanylcitrat 50 µg/ml (Fentanyl-ratiopharm®, ratiopharm GmbH, Ulm, Germany) und 900 µg/kg KG/h Midazolamhydrochlorid 5 mg/ml (Midazolam-hameln, hameln pharma plus GmbH, Hameln, Germany) verwendet. Um eine ausreichende Narkosetiefe zu gewährleisten und die Anästhesie gegebenenfalls zu verstärken, erfolgte eine strenge Beobachtung der Beatmungsparameter, der Herzfrequenz sowie der Augenbewegungen und Schmerzreaktionen.

Eine antibiotische Prophylaxe wurde alle 24 Stunden mit 2g Ceftriaxon-Dinatrium (cefTRIAXon Eberth, Dr. Friedrich Eberth Arzneimittel GmbH, Ursensollen, Germany) durchgeführt.

2.3 Chirurgisches Vorgehen

2.3.1 Etablierung der HZV-Messmethodik

Zur Implementierung des PiCCO-Systems wurde ein 20 cm langer zentralvenöser Katheter (Blue FlexTip ARROWg+ard Blue Katheter, Arrow International Inc., Reading, USA) mit einem Durchmesser von 8,5 French und 5 Lumen über die Vena jugularis externa in die Vena cava eingeführt. An einem Arm des Zugangs wurde der Thermistor (Injectate temperature sensor, Pulsion Medical Systems AG, München, Germany) zur Injektion der gekühlten Kochsalzlösung angebracht. Die Femoralarterie wurde mit einem 20 cm 5 French Thermodilutions-Katheter (PiCCO Catheter, Pulsion Medical Systems SE, München, Germany) kanüliert, der einen weiteren Thermistor in der Katheterspitze beinhaltet. Diese Zugänge wurden mit dem Monitorsystem (Intellivue MP50, Philips Medizin Systeme Böblingen GmbH, Böblingen, Germany) verbunden. Die Kalibrierung mittels Thermodilution erfolgte mit 7-8° kalter Kochsalzlösung (Infusionslösung Natriumchlorid 0,9%, Isotonische Kochsalzlösung Fresenius, Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Bad Homburg v.d.H., Germany). Es wurden jeweils drei Messungen durchgeführt und der Mittelwert aus diesen Messungen zur Kalibrierung verwendet.

Zur Ermittlung des HZVs mittels des ProAQT® wurde ein spezieller Sensor (ProAQT Sensor, Pulsion Medical Systems SE, München, Germany) an den bestehenden arteriellen Zugang in der Femoralarterie angebracht. Dieser Sensor wurde mit einem zusätzlichen Monitor (PulsioFlex Monitor, Pulsion Medical Systems SE, München, Germany) verbunden.

Zur Bestimmung des HZVs durch die Elektrische Kardiometrie, wurden vier Oberflächenelektroden (iSense™, Osypka Medical GmbH, Berlin, Germany) auf die linke Hals- und Thoraxseite des Versuchstieres aufgebracht. Diese waren mit dem ICON™-Monitor (ICON™ Monitor, Osypka Medical GmbH, Berlin, Germany) verbunden.



Abbildung 7: Elektrodenposition des ICON™ am Schweinemodell

2.3.2 Einbringen des Urinkatheters

Um eine genaue Bilanzierung der Versuchstiere zu gewährleisten, wurde ein suprapubischer Katheter (Cystofix® PUR Katheter, B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Germany) chirurgisch implementiert.

2.4 Versuchsablauf

Die Versuchstiere wurden auf einem speziellen OP-Tisch in Rückenlage gelagert. Durch Betätigung eines Hebels, war es möglich, den OP-Tisch um bis zu 15° zu verkippen, sodass das Versuchstier in Schocklage verbracht werden konnte. Des Weiteren beinhaltete der Tisch eine Präzisionswaage, mit der es möglich war, eine genaue Gewichtsbilanzierung durchzuführen.

Zu Beginn der jeweiligen Versuchsreihe wurde jedes Versuchstier zunächst in seiner Flüssigkeitsbilanz stabilisiert. Um verschiedene Stadien des Volumenstatus und somit die Simulation eines hämodynamisch instabilen Patienten zu erhalten, wurde das Tier im Folgenden entweder durch Volumengabe mit bis zu 200ml/h Infusionslösung (Jonosteril® Infusionslösung 1000ml, Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Bad Homburg v.d.H., Germany) hydriert (Füllungszyklus) oder durch Boli-Gabe von Diuretika (Furosemid-ratiopharm® 250 mg / 25 ml Infusionslösung, ratiopharm GmbH, Ulm, Germany) dehydriert (Leerungszyklus). Ein festbestimmt ablaufender Versuchszyklus wurde alle 200 ml Erhöhung bzw. Abnahme der Bilanz durchgeführt (im Folgenden Versuchspunkt genannt). Die HZV-Messung erfolgte kontinuierlich in einer 1-Sekunden-Taktung. Die Messwerte wurden in einer Datenbank gespeichert.

Zu Beginn jedes Versuchspunktes wurde eine arterielle und venöse Blutgasanalyse durch ein Blutgasanalysegerät (BGA, ABL 800, Radiometer, Copenhagen, Denmark) zur Bestimmung der Serumelektrolyte, Säure-Base-Status, Blutglukose, Hämoglobin und Hämatokrit, Laktat sowie Sauerstoffgehalt im Blut durchgeführt. Zudem wurde eine weitere venöse Blutprobe entnommen. Aus dieser Probe wurde das Blutplasma abzentrifugiert (Minifuge RF, Heraeus Holding GmbH, Hanau, Germany) und für spätere Analysen bei -31° C eingefroren.

Anschließend wurde ein Apnoe-Manöver zur Bestimmung des aktuellen Volumenstatus durchgeführt. Dafür wurde die Beatmung in Inspirationsstellung

für 20 Sekunden unterbrochen und sowohl der Verlauf des mittleren arteriellen Druckes (MAP), als auch der Verlauf des HZVs betrachtet.

Um die Vorlast kurzfristig zu erhöhen, wurde das Versuchstier anschließend für 120 Sekunden in eine 15° Oberkörpertiefe flage gebracht. Dieses Manöver wird in der Praxis nur durch Anheben der Beine, als sogenannter „passive leg raising test“ durchgeführt. Da die unteren Extremitäten der Versuchstiere nur wenig Blutvolumen speichern, wurde daher ein modifiziertes Trendelenburg-Manöver angewandt.

Als letzter Punkt wurde eine Sonographie (Vivid i, General Electric Healthcare, Wauwatosa, USA) der Vena cava durchgeführt. Dabei wurde die Querschnittsfläche durch Messung der Querschnittslänge und Querschnittsbreite in Inspirations- sowie in Expirationsstellung gemessen.

Eine Rekalibrierung des PiCCO-Systems mittels Thermodilution wurde alle zwei Versuchspunkte durchgeführt.

Zu jedem Zykluswechsel, also von Füllungszyklus zu Leerungszyklus oder umgekehrt, erfolgte eine Blutentnahme zur laborchemischen Untersuchung. Die laborchemische Untersuchung wurde im Zentrallabor der Universitätsklinik Tübingen (Zentrallabor CRONA, Innere Medizin IV, Universitätsklinikum Tübingen, Germany) durchgeführt. Die Analyse der Blutprobe erfolgte innerhalb der ersten Stunde nach der Entnahme und beinhaltete die folgenden Parameter: Differentialblutbild, Gerinnungsanalyse (Quick, INR, PTT), Serumelektrolyte (Natrium, Kalium, Calcium), Substratanalyse (Kreatinin, Billirubin, Gesamteiweiß, Albumin) und Enzymanalyse (GOT/AST, GPT/ALT, AP, LDH, GGT).

2.5 Intensivmedizinische Betreuung

Alle zehn Versuchstiere blieben über den gesamten Zeitraum (96h) der Versuchsreihe in Narkose und wurden druckkontrolliert beatmet. Die Überwachung der Beatmung erfolgte durch Erhebung der Beatmungsparameter

2 Material und Methoden

auf dem Monitor des Beatmungsgerätes (Evita XL, Drägerwerk, Lübeck, Germany). Sie wurden durch regelmäßige Überprüfung durch arterielle Blutgasanalysen angepasst.

Die Überwachung des Herz-Kreislauf-Systems erfolgte durch Erfassung der folgenden Parameter: Ableitung eines Elektrokardiogramms (EKG) mit Bestimmung von Herzrhythmus und Herzfrequenz (HF), Ableitung einer arteriellen Druckkurve über einen arteriellen Katheter in der Femoralarterie (PiCCO Catheter, Pulsion Medical Systems SE, München, Germany) mit Messung des mittleren arteriellen Druckes (MAP), Messung des zentralvenösen Druckes (ZVD) über einen zentralvenösen Katheter (ZVK), Ermittlung der Körperkerntemperatur über eine rektale Temperatursonde, sowie die Bestimmung der Sauerstoffsättigung im Blut (SpO₂) mittels eines Infrarot-Sensors am Ohr des Tieres.

Eine aktuelle Gerinnungsanalyse erfolgte alle acht Stunden mittels einer arteriellen Blutentnahme und Bestimmung der aktivierten Gerinnungszeit (activated clotting time, ACT) (ACT Plus™ Automated Coagulation Timer, Medtronic Inc., Minneapolis, USA). Die Rate des Heparins wurde durch diese Messung stetig dem aktuellen Gerinnungsstatus angepasst.

Die Flüssigkeits- und Gewichtsbilanz wurde durch Waagen am Urinbeutel und am OP-Tisch bestimmt und in Bezug zur Volumen- und Medikamentengabe gesetzt. Es erfolgte eine kontinuierliche Aufzeichnung durch den Computer.

Die Einstellung des Blutzuckers erfolgte ebenfalls standardisiert. Die durch venöse Blutgasanalyse bestimmten Blutzuckerwerte wurden an den Computer übermittelt. Dieser steuerte den Infusomaten (Infusomat® Space, B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Germany) für die Glukosegabe (Glucosteril® 20% 500ml, Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Bad Homburg v.d.H., Germany) um die Blutzuckerwerte konstant bei 100 mg/dl zu halten.

Nach Ablauf von 96 Stunden wurden die Versuchstiere durch die Gabe von 10 ml T61 (Firma Intervet, Unterschleißheim, Germany) getötet.

2.6 Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm JMP, Version 13.0.0 (SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, USA).

Um eine Störung durch Ausreißer zu verringern, wurden zunächst die oberen und unteren 10% der Daten der einzelnen Messmethoden eliminiert. Für das ICON™ veränderte sich damit die Range (Intervall zwischen Minimum und Maximum) von 0,83 l/min – 45,18 l/min zu einer Range von 3,07 l/min – 8,06 l/min. Beim PiCCO-System verkleinerte sich die Range von 0,1 l/min – 24,8 l/min auf 3,4 l/min – 6,8 l/min und beim ProAQT® von 0,25 l/min – 20,71 l/min auf 2,61 l/min – 6,34 l/min. Diese Werte sind in Tabelle 1 noch einmal übersichtlich dargestellt.

Tabelle 1: Range der HZV-Werte

	ICON™	PiCCO	ProAQT®
Ursprüngliche Range [l/min]	0,83 - 45,18	0,1 – 24,8	0,25 – 20,71
Neue Range [l/min]	3,07 – 8,06	3,4 – 6,8	2,61 – 6,34

Um die HZV-Werte zu geeigneten Zeitintervallen zu mitteln, wurden die Unterschiede zum jeweiligen Vorwert gegen die einzelnen Zeitintervalle graphisch aufgetragen.

Um eine erste grobe Übersicht über die Verteilung der Messwerte und ihren Zusammenhang zueinander zu geben, wurden die Messwerte der einzelnen Messmethoden gegeneinander aufgetragen. Eine Korrelationsanalyse nach

2 Material und Methoden

Pearson und eine Regressionsanalyse wurden durchgeführt. p-Werte $<0,05$ wurden als statistisch signifikant angesehen.

Zur Ermittlung der Genauigkeit und Präzision wurden Bland-Altman-Analysen durchgeführt. Dabei wurden die Mittelwerte (Mean), die Limits of agreement ($= \pm 1,96$ Standardabweichungen) sowie der prozentuale Fehler (PE= percentage error) bestimmt. Zudem wurde jede Messmethode gegen eine gepoolte Z-Statistik, bestehend aus der Mittelung aller verwendeten Messmethoden, verglichen.

Die Fähigkeit den Trendverlauf darzustellen, wurde durch ein Vier-Quadranten-Diagramm und Berechnung der Konkordanz (Prozentualer Anteil an Messwerten mit richtigem Trend an allen Messwerten) dargestellt. Die Exclusion Zone wurde auf 0,2 l/min festgelegt. Eine Konkordanz von $\geq 90\%$ wurde, gemäß Critchley et al., als klinisch ausreichende Trendfähigkeit angesehen [53]. Zudem wurde eine Unterteilung in „gut“ ($\geq 95\%$) und „akzeptabel“ (90-95%) getroffen.

Des Weiteren wurde betrachtet, inwieweit die drei Versuchsmethoden eine schnelle Volumenänderung detektieren können. Hierzu wurden die drei Messmethoden in Bezug auf den Verlauf des Herzzeitvolumens während eines Trendelenburg-Manövers und eines Apnoe-Manövers verglichen. Dieser Vergleich wurde sowohl in einem Zustand des Volumenmangels (hypovolämer Zustand), als auch im Zustand der Volumenüberladung (euvolämer/hypervolämer Zustand) durchgeführt und stellvertretend für ein Versuchstier über je fünf Versuchspunkte graphisch dargestellt.

3 Ergebnisse

3.1 Ermittlung der Intervallbreite

Die Messung der Werte durch die einzelnen Messmethoden erfolgte mit einer Taktung von 1 Sekunde. Da es bei dieser Taktung zu einer größeren Schwankung der Werte kam, musste ein Zeitintervall gefunden werden, in dem sich die Werte in ihrer Variation angeglichen hatten. Dazu wurden die Werte zu verschiedenen Zeitintervallen (1s - 1800s) gemittelt.

Um eine Glättung der Kurve vorzunehmen, wurde die Differenz des jeweiligen Wertes und des zuvor ermittelten Wertes betrachtet.

Es zeigte sich, dass das ICONTM-Gerät bei niedrig gewählten Zeitintervallen eine große Variation in seinen Werten bot. Diese nahm mit Zunahme des Zeitintervalls stetig ab. Das PiCCO-System, sowie das ProAQT[®], zeigten bei niedrig gewählten Zeitintervallen eine nur sehr geringe Variation. Die Variation stieg mit Vergrößerung der Messintervalle an. Dabei näherten sich die Werte aller drei Messmethoden mit zunehmender Vergrößerung der Messintervalle einander an und konnten bei einem Zeitintervall von 900 Sekunden, als praktisch gleich angesehen werden. In Abbildung 8 ist der Verlauf des Deltas zum Vorwert zu verschiedenen Intervallbreiten graphisch dargestellt.

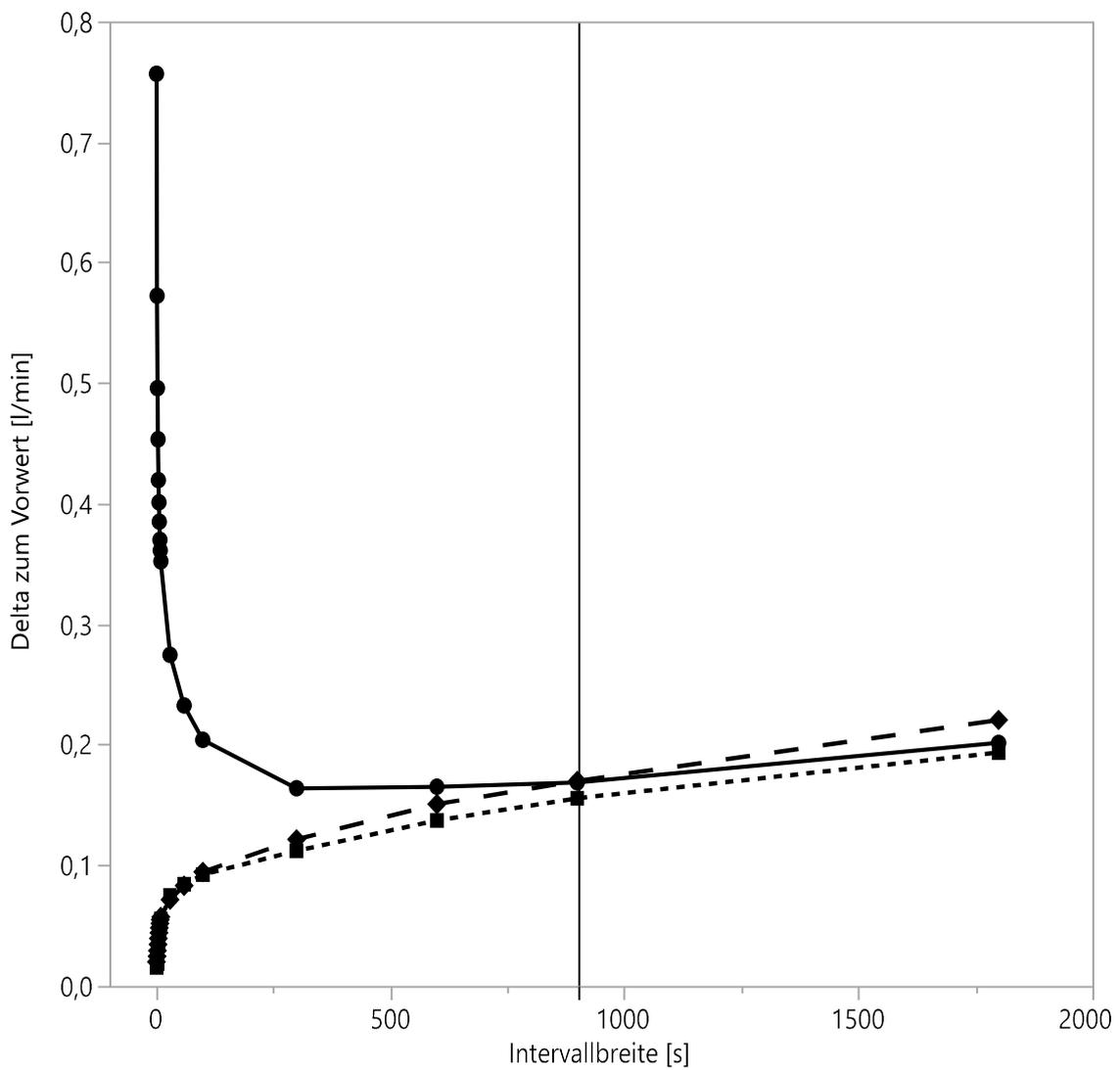


Abbildung 8: Delta vom Vorwert bei verschiedenen Intervallbreiten

● Delta zum Vorwert des ICON™-Geräts, ◆ Delta zum Vorwert des Picco-Systems, ■ Delta zum Vorwert des ProAQT®

3.2 HZV-Werte

Für die über 15 Minuten gemittelten HZV-Werte ergaben sich die in Tabelle 2 aufgeführten Mittelwerte, Standardabweichungen und die Range von Minimum zu Maximum. Dabei zeigte sich, dass das ICON™ im Schnitt die höchsten Werte für das HZV lieferte und dabei zusätzlich die größte Range zeigte.

Tabelle 2: HZV-Werte

Messmethode	Mean	Standardabweichung	Range
PiCCO	4,72 l/min	0,9 l/min	3,4 - 6,8 l/min
ICON™	5,14 l/min	1,24 l/min	3,07 - 8,0 l/min
ProAQT®	4,07 l/min	0,98 l/min	2,61 – 6,34 l/min

3.3 Verteilung der Werte

Für die erste grobe Übersicht wurden die Werte der einzelnen Messmethoden in einem Koordinatensystem gegeneinander aufgetragen (vgl. Abbildung 9, Abbildung 10, Abbildung 11). Dabei wurde die Verteilung der einzelnen Messwerte deutlich. Um die optimale Übereinstimmung aufzuzeigen, wurde eine Ursprungsgerade durch den Nullpunkt mit der Steigung 1 in der Graphik hinterlegt (blaue Linie). Im Falle einer vollständigen Übereinstimmung der beiden Messmethoden, würden alle Messwerte auf dieser Geraden zum Liegen kommen.

Des Weiteren wurde eine Regressions- und Korrelationsanalyse durchgeführt. Die Regressionsgerade wurde in der Graphik als rote Linie hinterlegt. Der Korrelationskoeffizient nach Pearson wurde berechnet.

In Abbildung 9 ist die Verteilung der HZV-Werte des PiCCO-Systems und des ICON™ gegeneinander aufgetragen. Es fiel eine breite Streuung der Werte über die gesamte Breite der Messung auf. Auf den ersten Blick wurde deutlich, dass ein größerer Teil der Werte oberhalb der Ursprungsgeraden liegt. Dies zeigte, dass das ICON™ im Schnitt höhere Werte lieferte, als das PiCCO-System. Für die Regressionsgerade ergab sich die folgende Gleichung: $ICON = 1,401 + 0,7877 \times PiCCO$. Der Korrelationskoeffizient nach Pearson lag bei $r=0,589$, der p-Wert war kleiner als $0,0001$.

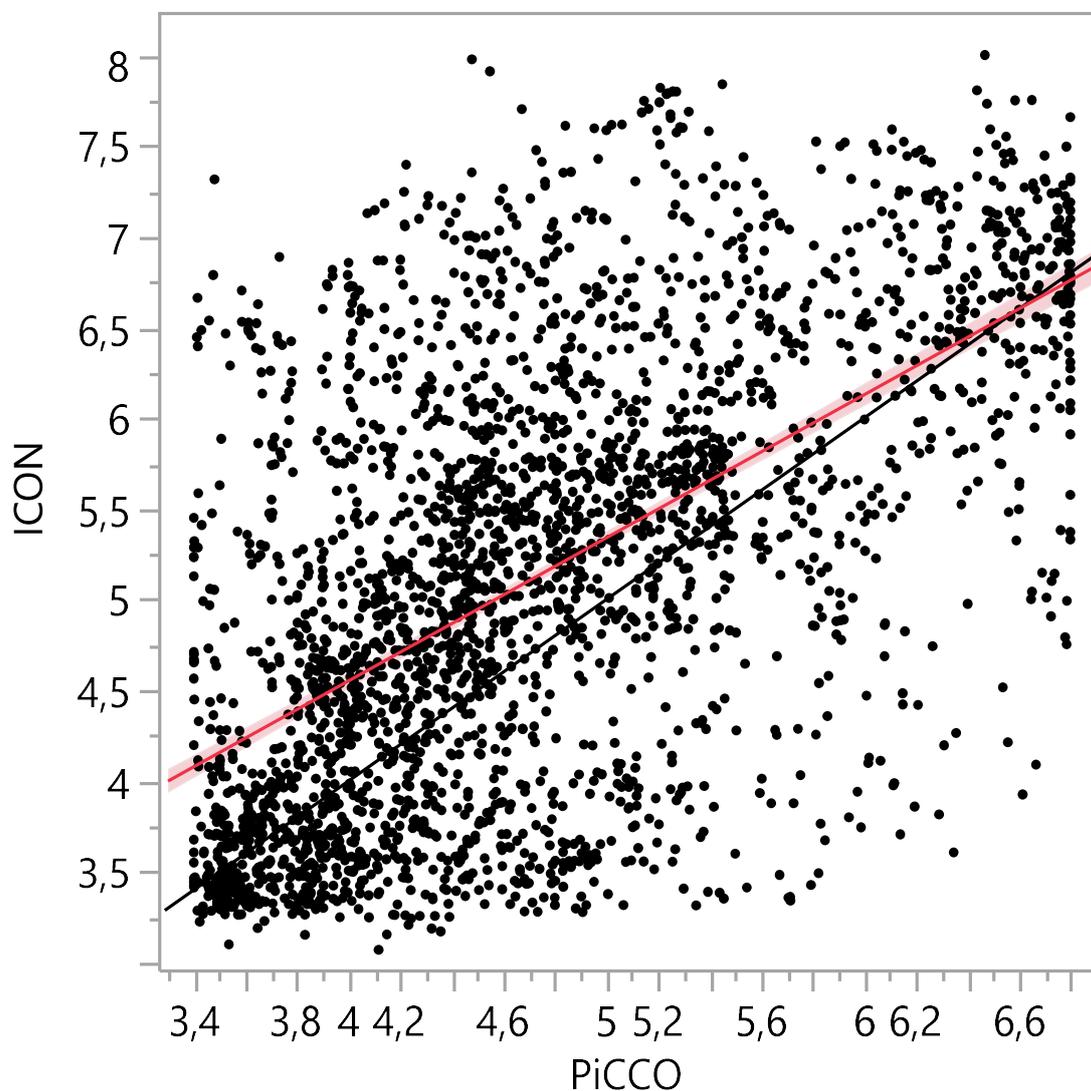


Abbildung 9: Verteilung PiCCO – ICON™ in l/min

Abbildung 10 zeigt die Verteilung der HZV-Werte des ICON™ gegenüber des ProAQT®. Auch bei diesem Vergleich fiel eine große Streuung der Werte über die gesamte Messbreite auf. Der Großteil der Werte lag dabei unterhalb der Ursprungsgeraden auf Seiten des ICON™. Damit lieferte das ICON™ im Schnitt höhere Werte, als das ProAQT®. Die Regressionsgerade wurde durch die Gleichung $ProAQT = 2,177 + 0,371 \times ICON$ erhalten. Der Korrelationskoeffizient lag bei $r = 0,467$ mit einem p-Wert von $< 0,0001$.

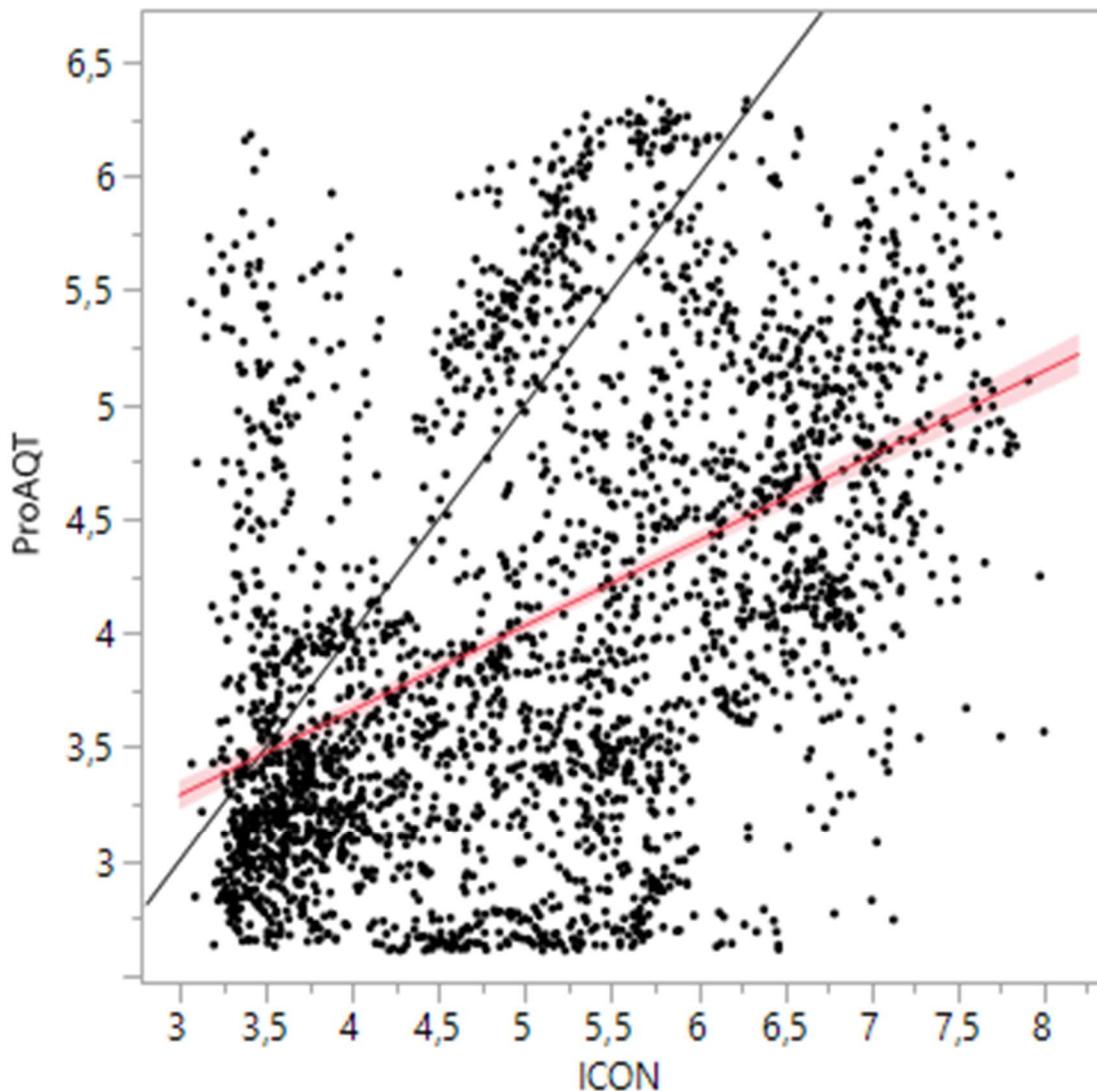


Abbildung 10: Verteilung ICON™ – ProAQT® in l/min

In Abbildung 11 ist die Verteilung der Werte von ProAQT® gegen die Werte des PiCCO-Systems aufgetragen. Wie in den beiden vorangegangenen Vergleichen waren auch hier die HZV-Werte über die gesamte Messbreite breit verteilt. Der überwiegende Teil der Werte verteilte sich dabei unterhalb der Ursprungsgeraden und somit auf der Seite des PiCCO-Systems. Damit lieferte das PiCCO-System im Schnitt höhere Werte, als das ProAQT®. Die Regressionsgerade wurde durch die Gleichung $ProAQT = 2,153 + 0,402 \times PiCCO$ beschrieben. Der Korrelationskoeffizient lag bei $r = 0,369$ mit einem p-Wert $< 0,0001$.

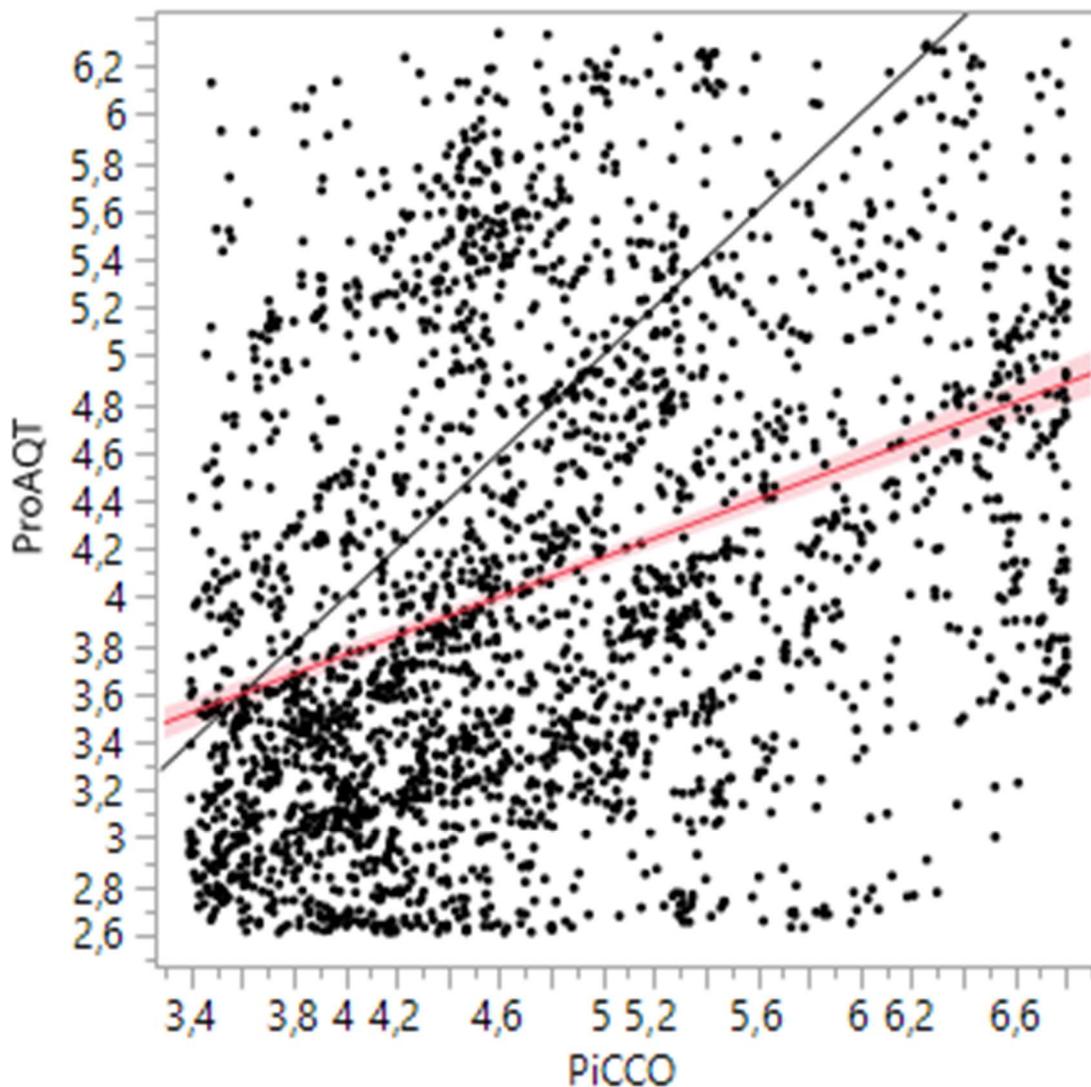


Abbildung 11: Verteilung PiCCO – ProAQT® in l/min

3.4 Vergleich der Genauigkeit

Um die Genauigkeit und Präzision der Messmethoden zu berechnen, wurde eine Bland-Altman-Analyse durchgeführt. Klinisch akzeptable Limits of agreement wurden als <1 l/min festgelegt. Zudem wurde für jeden Vergleich auch der prozentuale Fehler berechnet.

Beim Vergleich des ICON™ mit dem PiCCO-System ergab sich ein Bias von 0,399 l/min mit einer Standardabweichung von $\pm 0,979$ l/min. Daraus ergaben sich Limits of agreement von -1,520 l/min bis 2,318 l/min. Der prozentuale Fehler lag bei 39%.

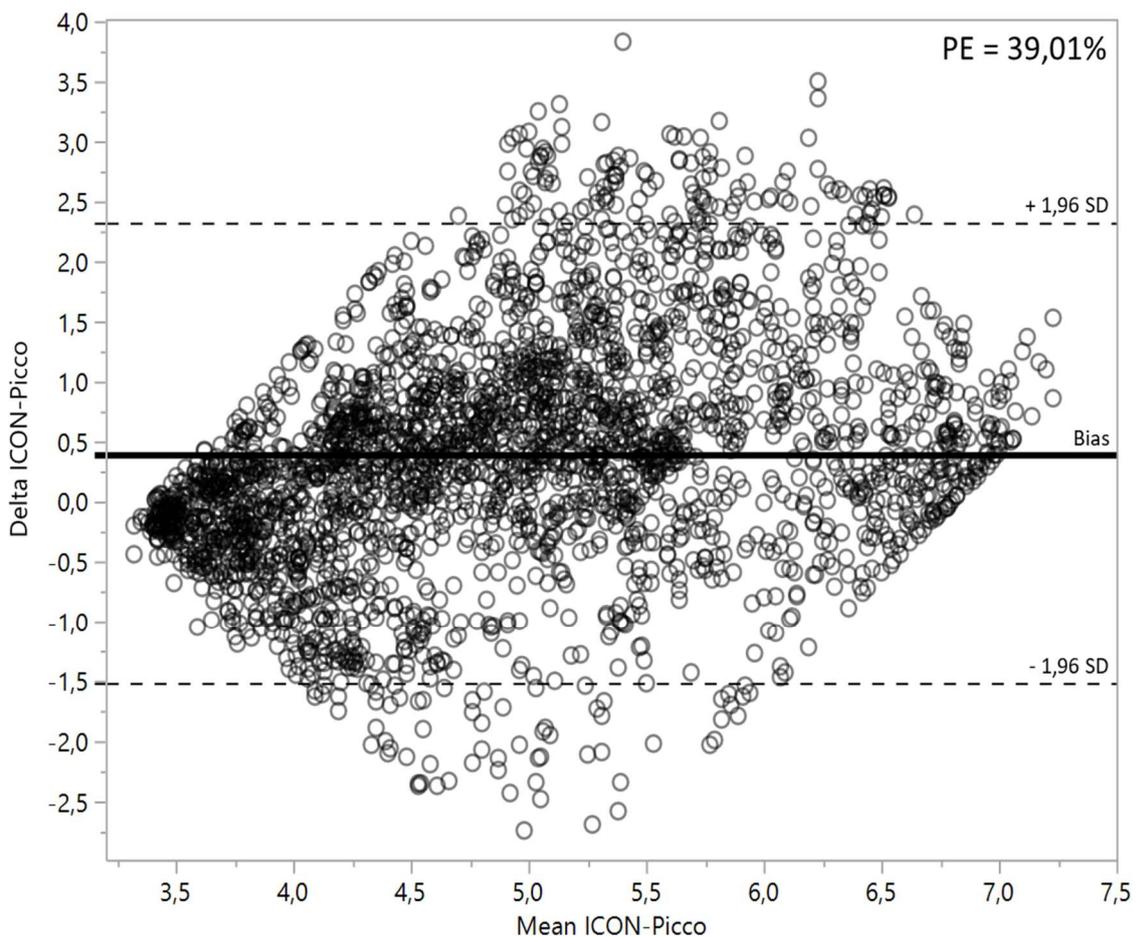


Abbildung 12: Bland-Altman-Diagramm ICON™ – PiCCO in l/min

3 Ergebnisse

Der Vergleich von ICON™ und ProAQT® ergab ein Bias von 1,020 l/min mit einer Standardabweichung von $\pm 1,171$ l/min und daraus resultierenden Limits of agreement von -1,275 l/min bis 3,315 l/min. Der prozentuale Fehler lag bei 50%.

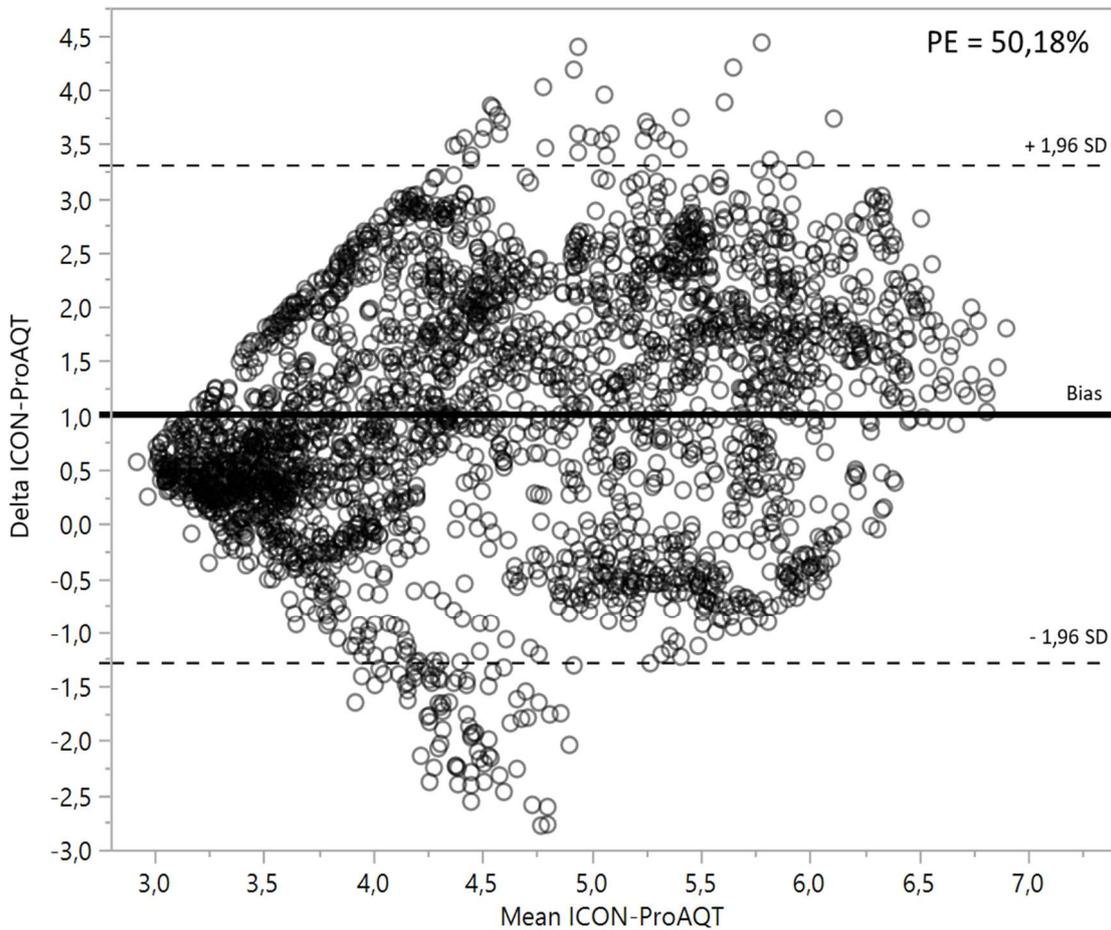


Abbildung 13: Bland-Altman-Diagramm ICON™ – ProAQT® in l/min

3 Ergebnisse

Der Vergleich des ProAQT[®] und des PiCCO-Systems ergab ein Bias von 0,684 l/min mit einer Standardabweichung von $\pm 1,045$ l/min und Limits of agreement von -1,364 l/min bis 2,732 l/min. Der prozentuale Fehler lag bei 30,5%.

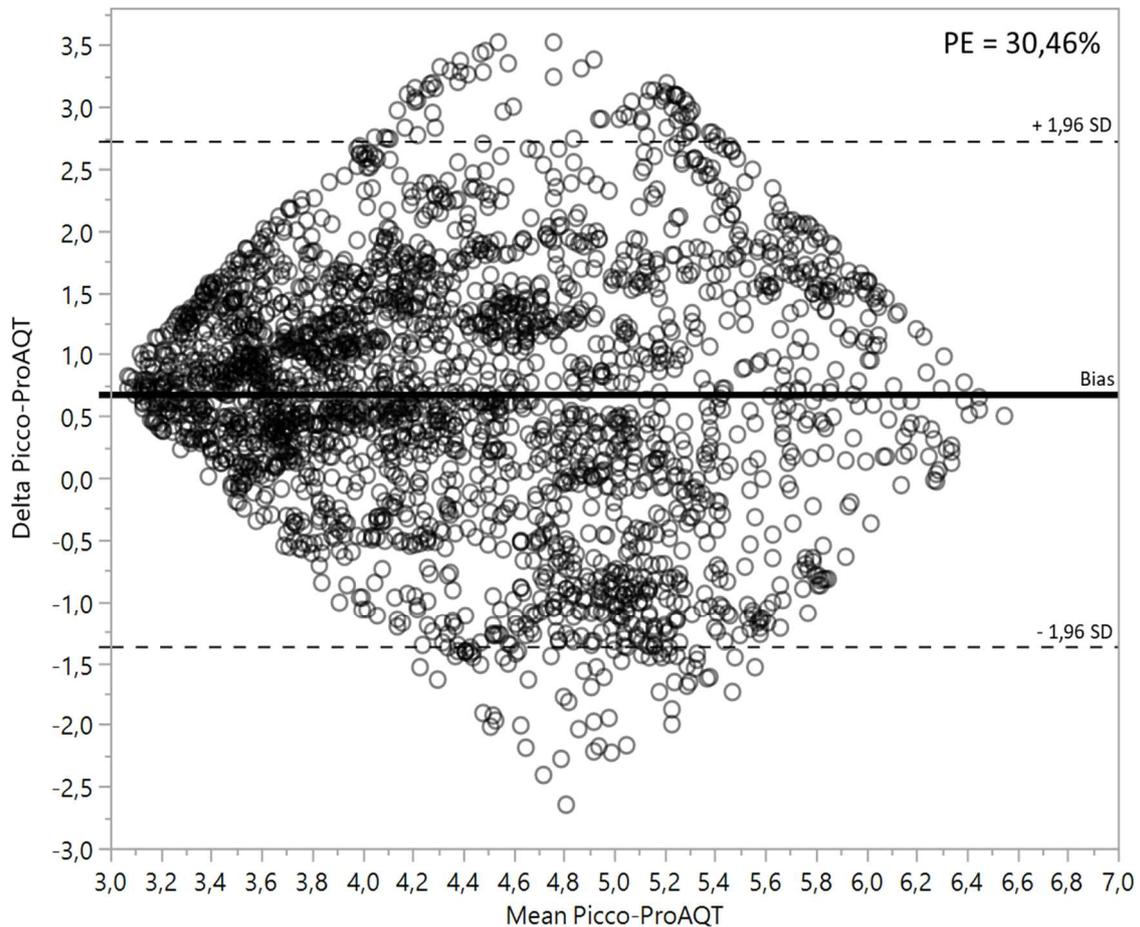


Abbildung 14: Bland-Altman-Diagramm PiCCO – ProAQT[®] in l/min

3 Ergebnisse

Gegen eine gepoolte Z-Statistik erzielte das PiCCO-System einen Bias von 0,11 l/min mit einer Standardabweichung von $\pm 0,55$ l/min und Limits of agreement von -0,968 l/min und 1,188 l/min. Der prozentuale Fehler lag bei 23%.

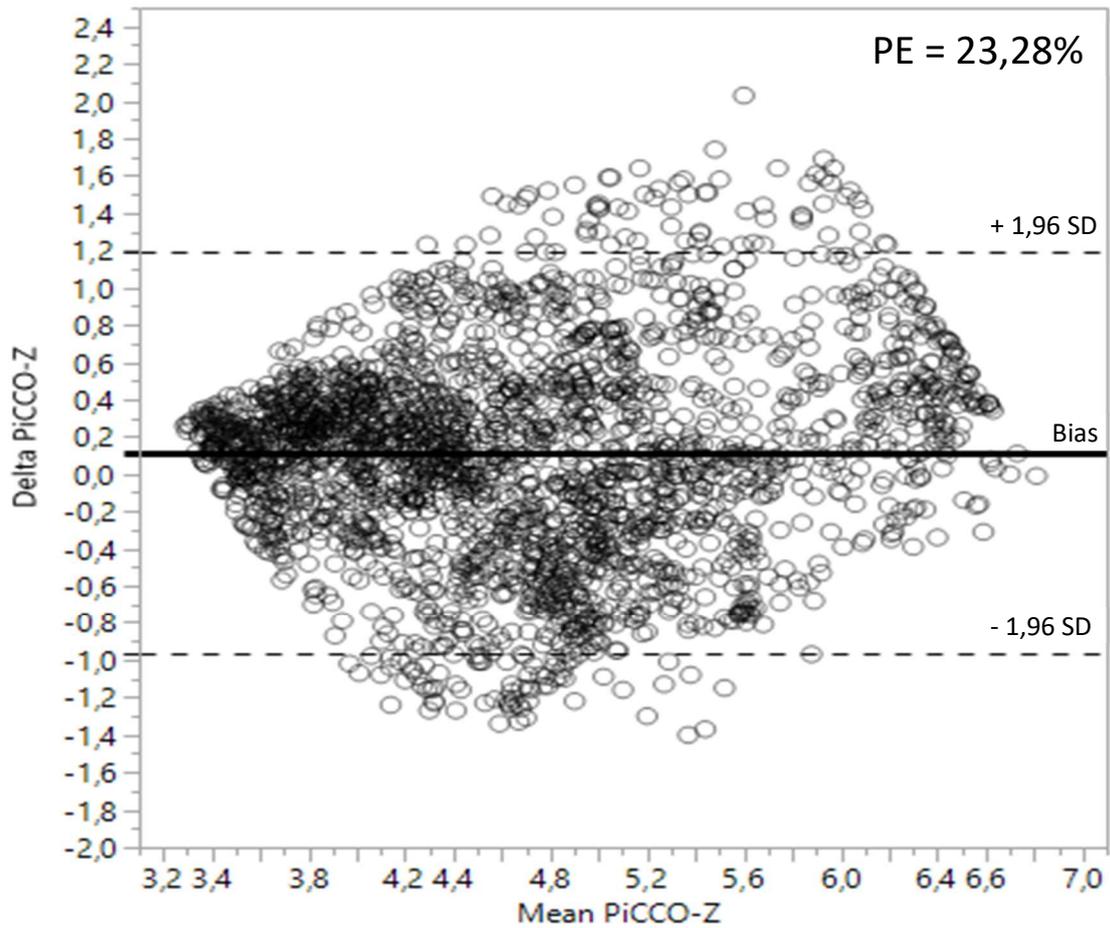


Abbildung 15: Bland-Altman-Diagramm PiCCO – Z-Statistik in l/min

3 Ergebnisse

Der Vergleich des ICON™ zur Z-Statistik erzielte einen Bias von 0,47 l/min mit einer Standardabweichung von $\pm 0,63$ l/min und Limits of agreement von -0,765 l/min und 1,705 l/min. Der prozentuale Fehler ergab 27%.

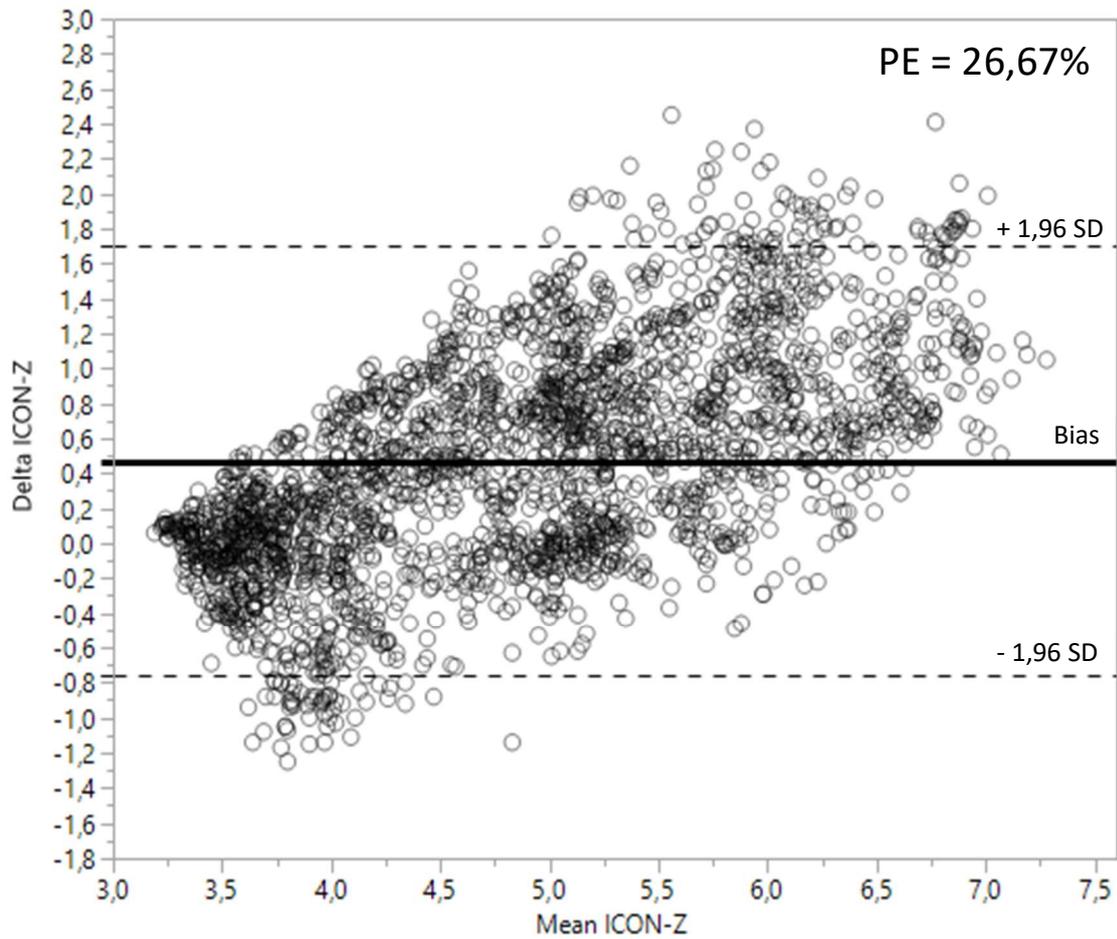


Abbildung 16: Bland-Altman-Diagramm ICON™ – Z-Statistik in l/min

3 Ergebnisse

Der Vergleich des ProAQT® mit der gepoolten Z-Statistik zeigte einen Bias von -0,58 l/min mit einer Standardabweichung von $\pm 0,66$ l/min und Limits of agreement von -1,874 und 0,714. Der prozentuale Fehler lag bei 28%.

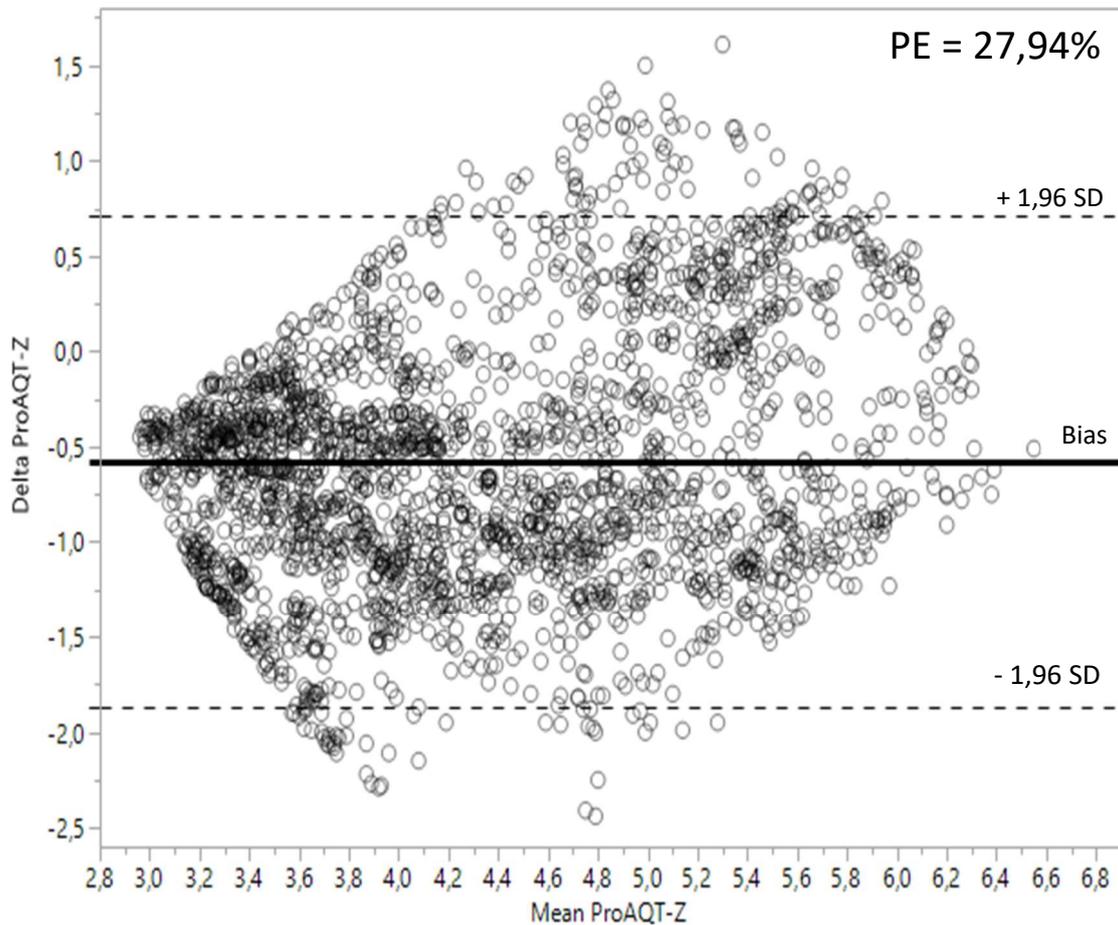


Abbildung 17: Bland-Altman-Diagramm ProAQT® – Z-Statistik in l/min

3 Ergebnisse

In den folgenden Tabellen sind die, durch die Bland-Altman-Analyse, ermittelten Werte noch einmal übersichtlich aufgeführt. Zudem ist der Mittelwert der jeweiligen verglichenen Messmethoden dargestellt, welcher zur Ermittlung des prozentualen Fehlers wichtig ist. Der Mittelwert der Z-Statistik lag bei 4,63 l/min.

Tabelle 3: Bland-Altman-Analyse Direktvergleiche

	Bias	SD	LoA	Mittelwert	PE
PiCCO – ICON™	0,399 l/min	0,979 l/min	-1,520 l/min – 2,318 l/min	4,919 l/min	39,01%
ICON™ - ProAQT®	1,020 l/min	1,171 l/min	-1,277 l/min – 3,315 l/min	4,574 l/min	50,18%
PiCCO – ProAQT®	0,684 l/min	1,045 l/min	-1,364 l/min – 2,732 l/min	4,403 l/min	30,46 %

Tabelle 4: Bland-Altman-Analyse Z-Statistik

	Bias	SD	LoA	PE
PiCCO – Z	0,11 l/min	0,55 l/min	-0,968 l/min – 1,188 l/min	23,28%
ICON™ - Z	0,47 l/min	0,63 l/min	-0,765 l/min – 1,705 l/min	26,67%
ProAQT® - Z	-0,58 l/min	0,66 l/min	-1,874 l/min – 0,714 l/min	27,94 %

3.5 Ermittlung der Trending Ability

Um herauszufinden, ob die Messverfahren die Fähigkeit besitzen, den Trend im Verlauf korrekt darzustellen, wurde, als Maß der Trend-Fähigkeit, die Konkordanz berechnet. Graphisch wurden die Unterschiede der HZV Werte gegenüber ihres Vorwertes gegeneinander aufgetragen. Dabei wurden die Werte nicht über 15 Minuten gemittelt, sondern zu Intervallen von je einer Stunde zusammengefasst. Die Exclusion Zone wurde auf 0,2 l/min festgelegt.

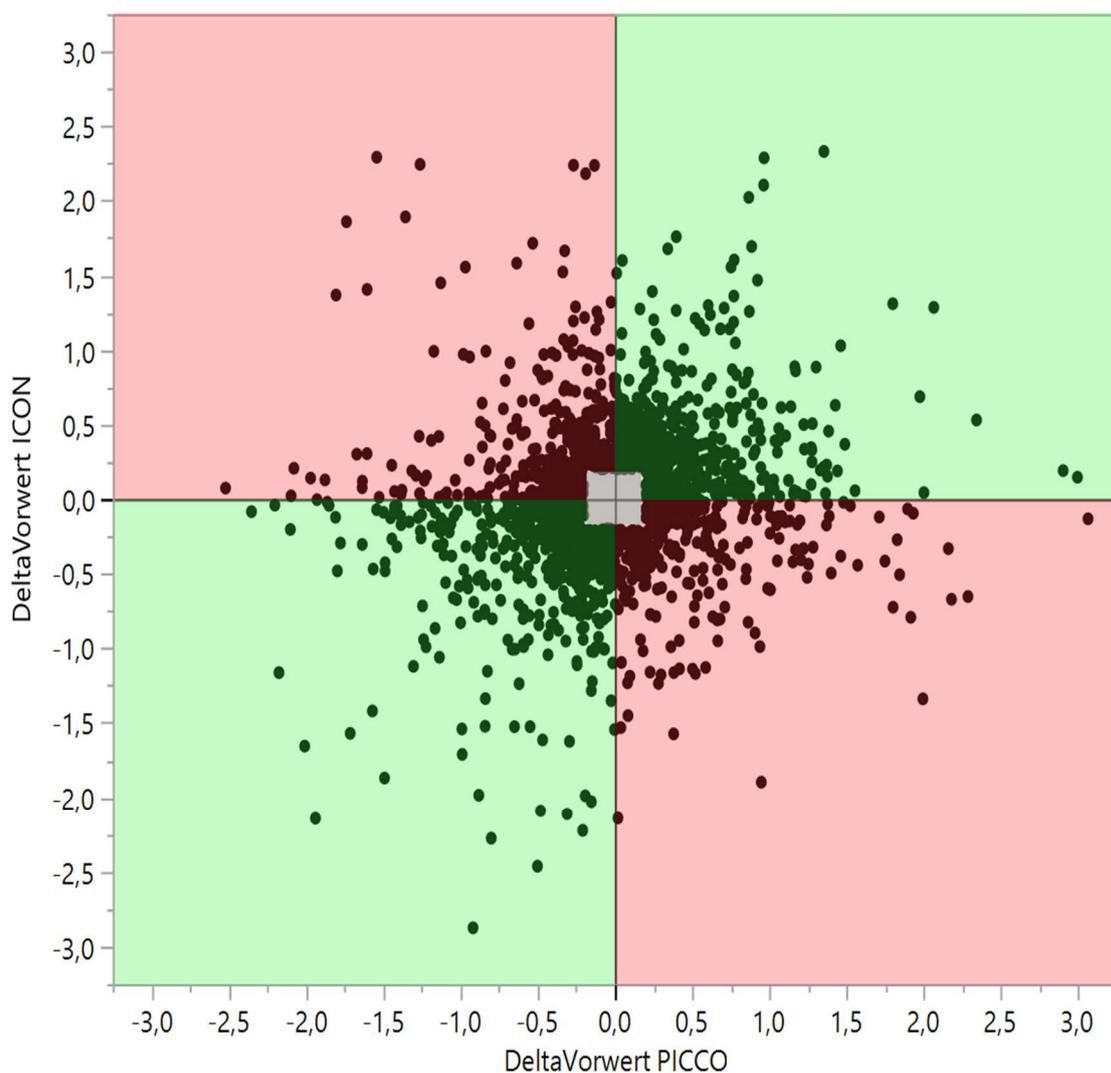


Abbildung 18: Trendverlauf PiCCO – ICON™ in l/min

Für den Vergleich von PiCCO-System und ICON™ ergab sich eine Konkordanz von 61%

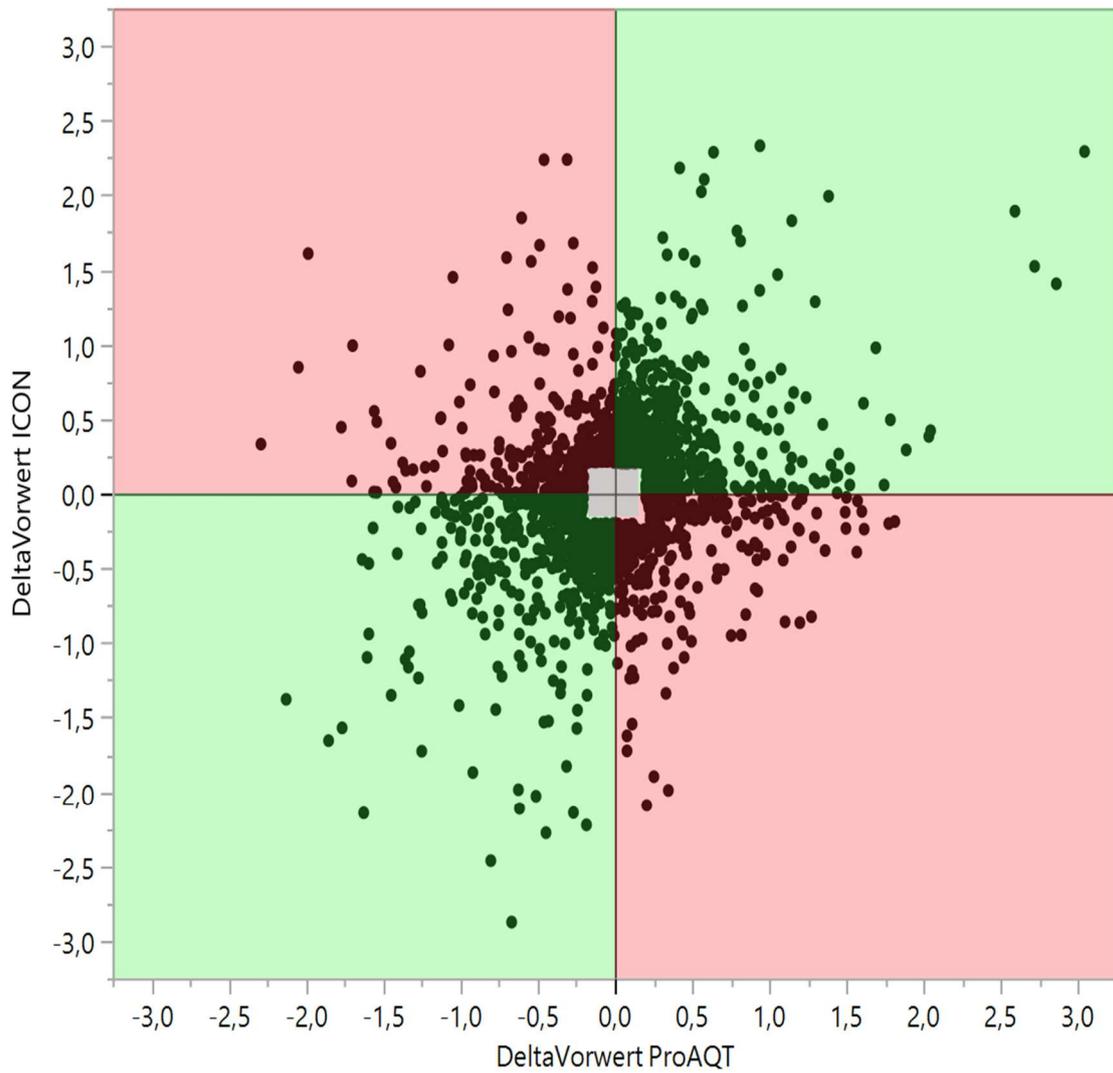


Abbildung 19: Trendverlauf ICON™ – ProAQT® in l/min

Die Konkordanz beim Vergleich von ICON™ und ProAQT® lag bei 65%.

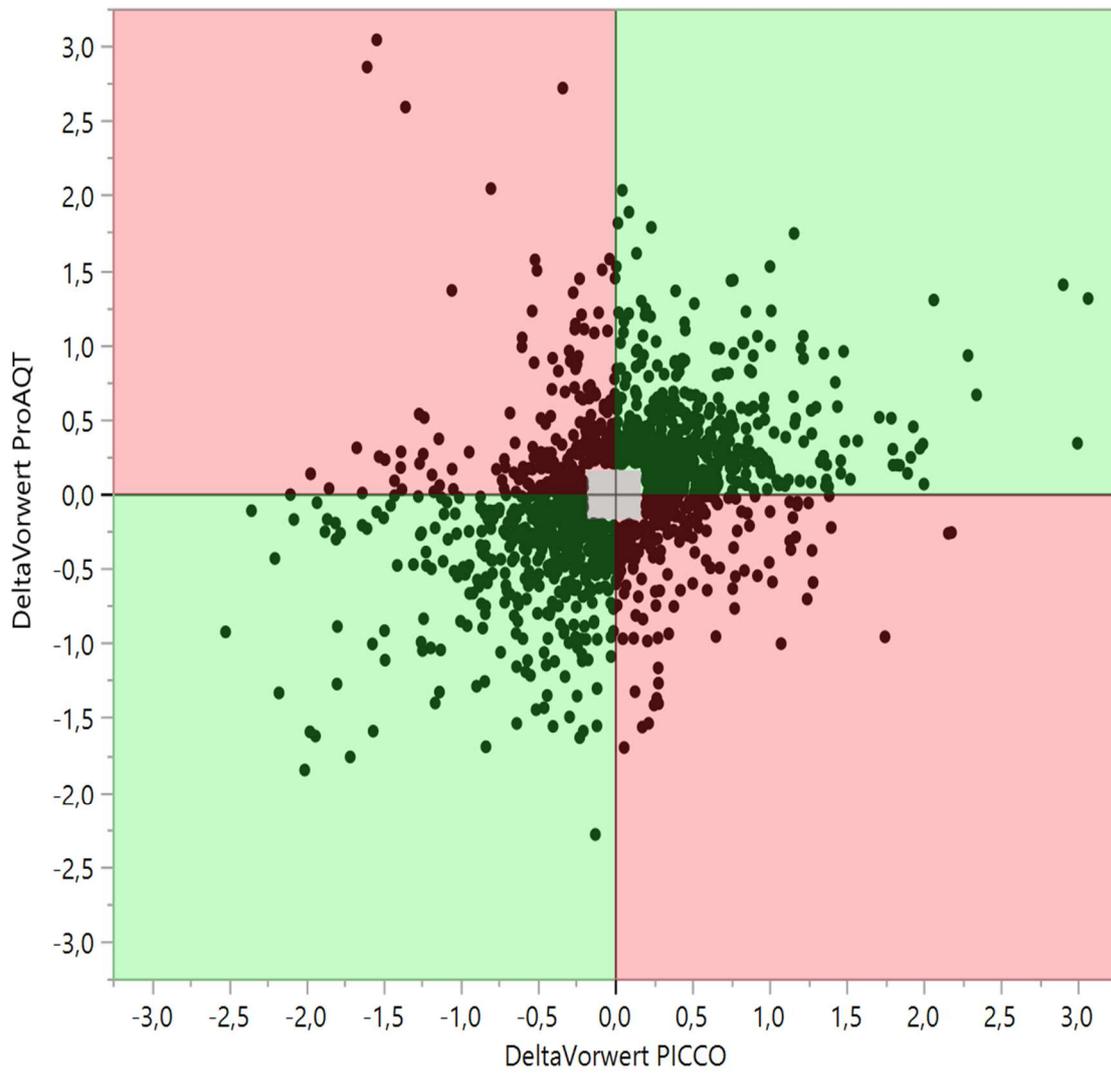


Abbildung 20: Trendverlauf PiCCO – ProAQT® in l/min

Beim Vergleich von PiCCO-System mit dem ProAQT® lag die Konkordanz bei 71%.

3.6 Trendelenburg-Manöver

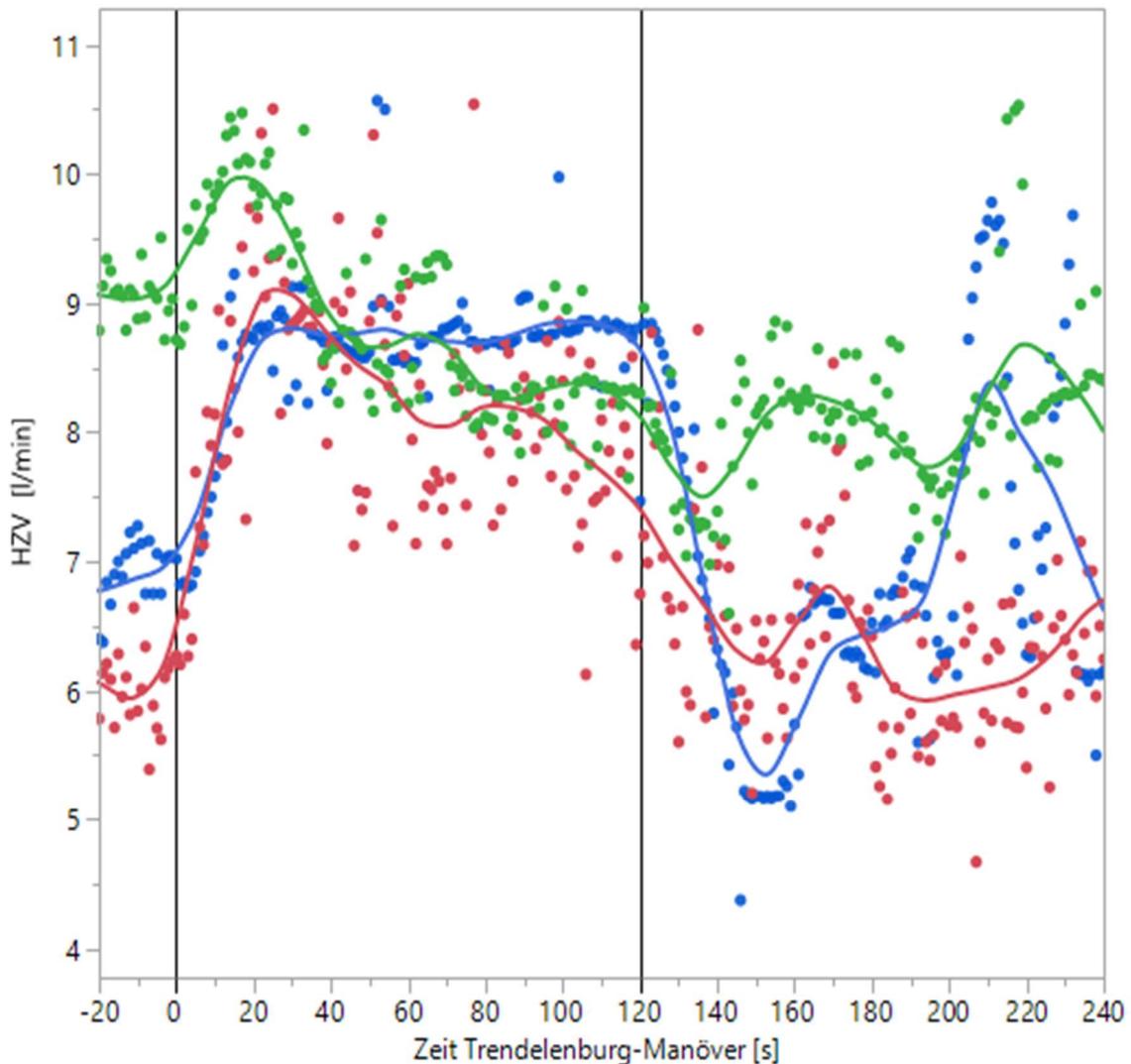


Abbildung 21: HZV-Verlauf während Trendelenburg-Manöver im hypovolämen Zustand
Rot: ICON™, Blau: PiCCO, Grün: ProAQT®

In Abbildung 21 ist der Verlauf des HZVs während der Durchführung der Trendelenburg-Manöver dargestellt. Das betrachtete Versuchstier befand sich dabei im Zustand des Volumenmangels. Der Beginn und das Beenden des Manövers sind mit schwarzen Strichen markiert. Bei Betrachtung des HZV-Verlaufs des ICON™ und des PiCCO zeigte sich eine deutliche Erhöhung des HZVs während des Manövers. Der Abfall des ICON™ begann dabei jedoch

schon während des Trendelenburg-Manövers, wohingegen das PiCCO ein Plateau während des Manövers erreichte und mit Zurückführung des Versuchstieres in die Horizontale, relativ schnell wieder auf den Ausgangswert fiel. Das ProAQT® zeigte nur in den ersten 20 Sekunden des Manövers einen Anstieg des HZVs um 1 l/min und fiel dann schnell wieder auf den Ausgangswert zurück.

In Abbildung 22 ist erneut der Verlauf des HZVs während der Trendelenburg-Manöver dargestellt. Dabei befand sich das betrachtete Versuchstier in einem ausgeglichenen bis erhöhten Volumenzustand. Der Zeitraum des Manövers ist mit schwarzen Strichen markiert. Es zeigte sich ein Abfall des HZVs bei allen drei Messmethoden. Das PiCCO-System zeigte den stärksten Abfall, der sich zudem wieder streng auf die Dauer des Manövers beschränkte und anschließend zu seinem Ausgangswert zurückkehrte. Das ICON™ zeigte nur einen sehr geringen Abfall des HZVs und eine schnelle Rückkehr zum Ausgangswert. Das HZV, dargestellt durch das ProAQT® fiel ähnlich stark ab, wie das HZV des PiCCO. Das Plateau bei niedrigeren Werten hielt allerdings länger an und das HZV kehrte erst nach 240 Sekunden auf seinen Ausgangswert zurück.

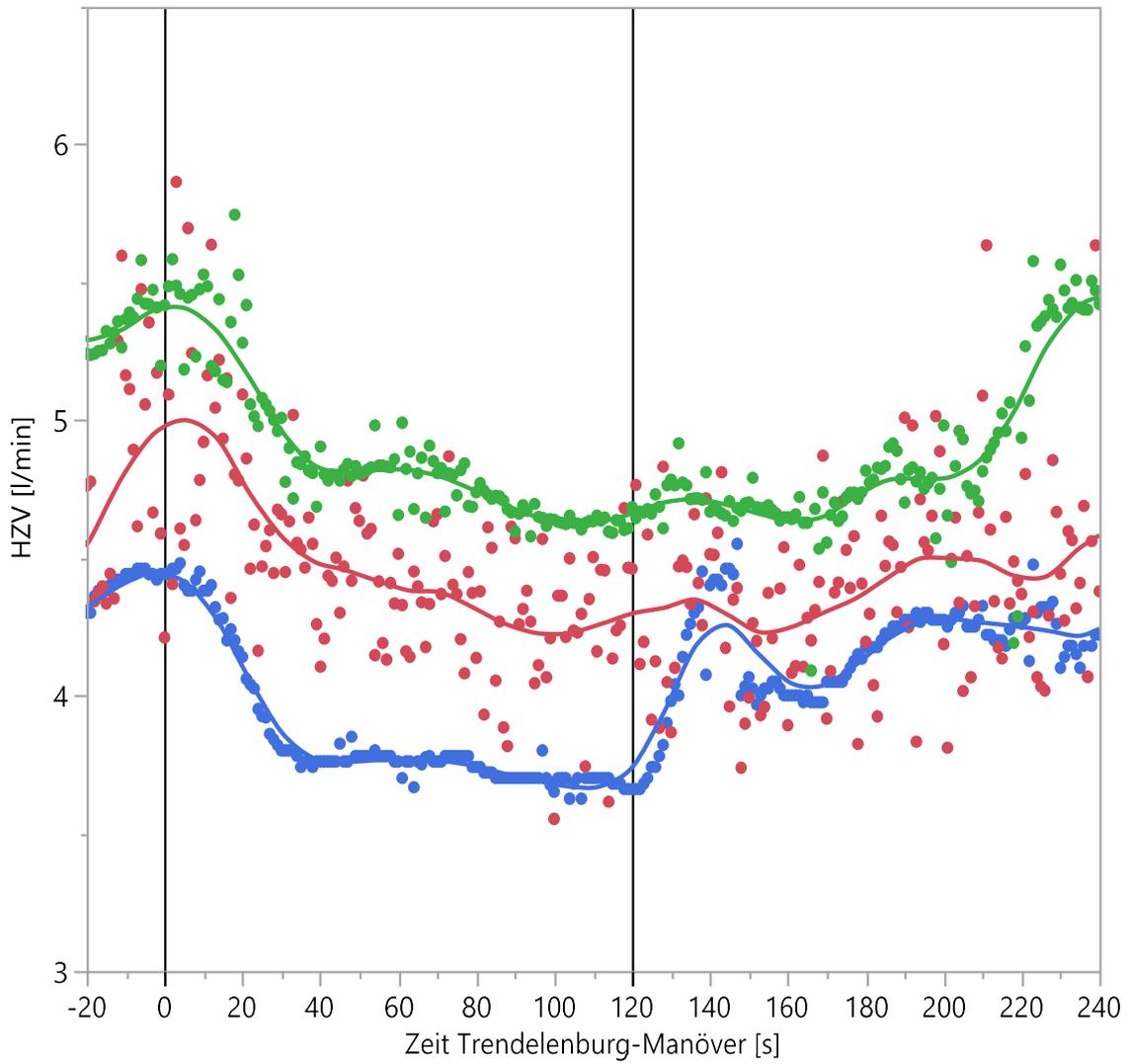


Abbildung 22: HZV-Verlauf während Trendelenburg-Manöver im euvolämen/hypervolämen Zustand
Rot: ICON™, Blau: PiCCO, Grün: ProAQT®

3.7 Apnoe-Manöver

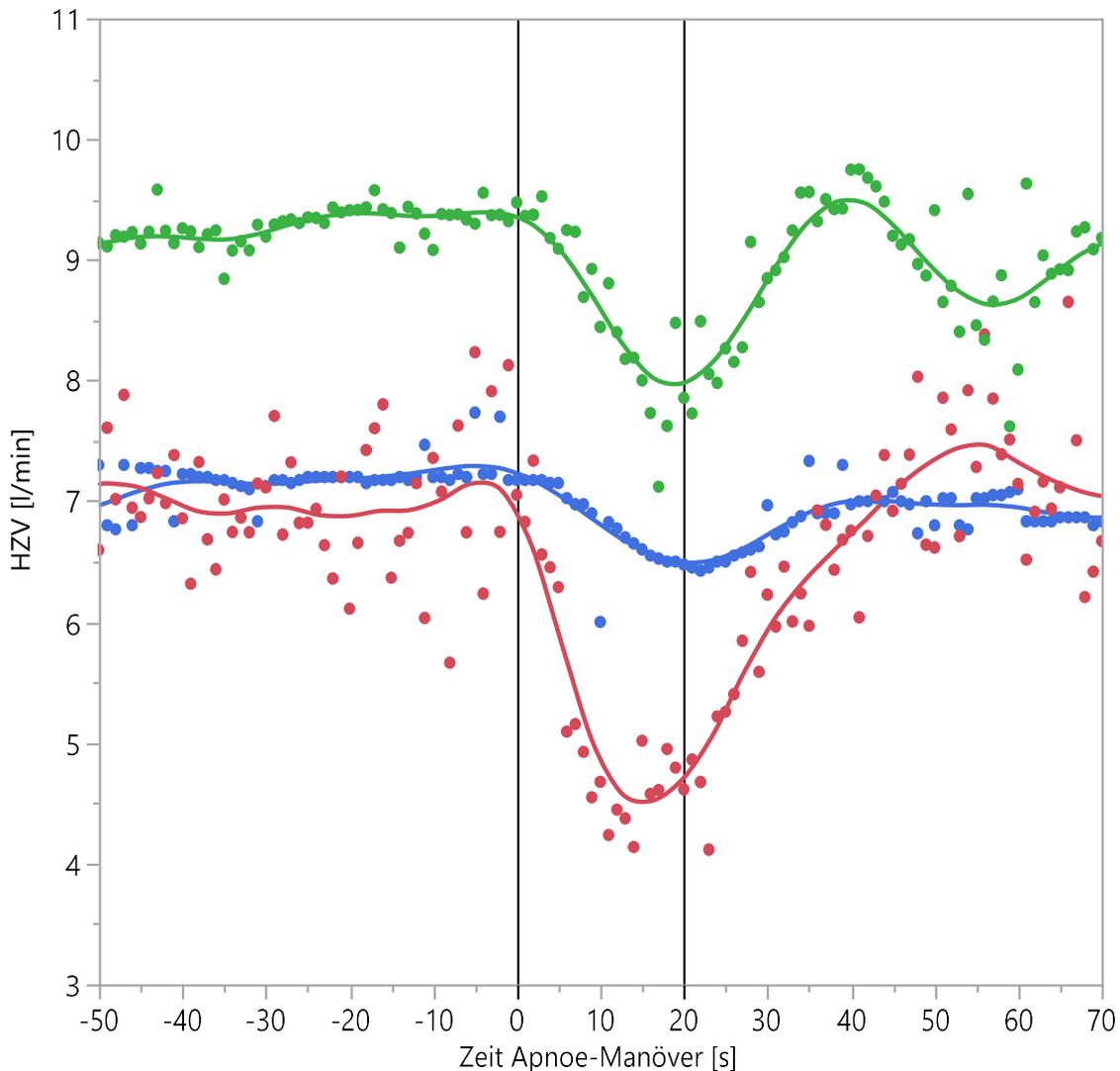


Abbildung 23: HZV-Verlauf während Apnoe-Manöver im hypovolämen Zustand
 Rot: ICON™, Blau: PiCCO, Grün: ProAQT®

In Abbildung 23 ist der Verlauf des HZVs während der Apnoe-Manöver im hypovolämen Zustand des Versuchstieres gezeigt. Der Beginn und das Beenden des Manövers sind mit schwarzen Markierungen gekennzeichnet. Während des Apnoe-Manövers im Volumenmangel zeigte sich ein Abfall des HZVs in allen drei Messmethoden. Dabei zeigte sich der stärkste Abfall im ICON™, wobei dieser Abfall über die gesamte Dauer des Manövers anhielt und im Anschluss innerhalb

von 20 Sekunden zum Ausgangswert zurückkehrte. Das PiCCO-System zeigte einen nur geringen Abfall des HZVs mit einer ebenfalls schnellen Rückkehr zum Ausgangswert nach Beenden des Manövers. Beim ProAQT® konnte ein kontinuierlicher Abfall des HZVs um ca. 1 l/min über den gesamten Zeitraum des Manövers festgestellt werden. Im Anschluss stieg das HZV schnell wieder auf den Wert vor dem Manöver an.

In Abbildung 24 ist der Verlauf des HZVs während der Apnoe-Manöver im euvolämen/hypervolämen Zustand des Versuchstieres aufgezeigt. Der Beginn und das Beenden des Manövers wurden wieder mit schwarzen Strichen markiert. Hierbei zeigte das ICON™ einen leichten Abfall des HZVs während der Apnoe-Phase und ein deutlicher Anstieg um ca. 1 l/min mit langsamer Rückkehr zur Ausgangsposition nach Beenden des Manövers. Das PiCCO-System blieb während des Manövers konstant und stieg im Anschluss um ca. 1 l/min an. Innerhalb von 40 Sekunden nach Beenden der Apnoe-Phase hatte das PiCCO-System den Ausgangswert wieder erreicht. Das ProAQT® zeigte während des Manövers ebenfalls einen konstanten Verlauf und stieg danach innerhalb von 20 Sekunden um ca. 2 l/min an. Nach weiteren 20 Sekunden hatte das ProAQT® seinen Ausgangswert wieder erreicht.

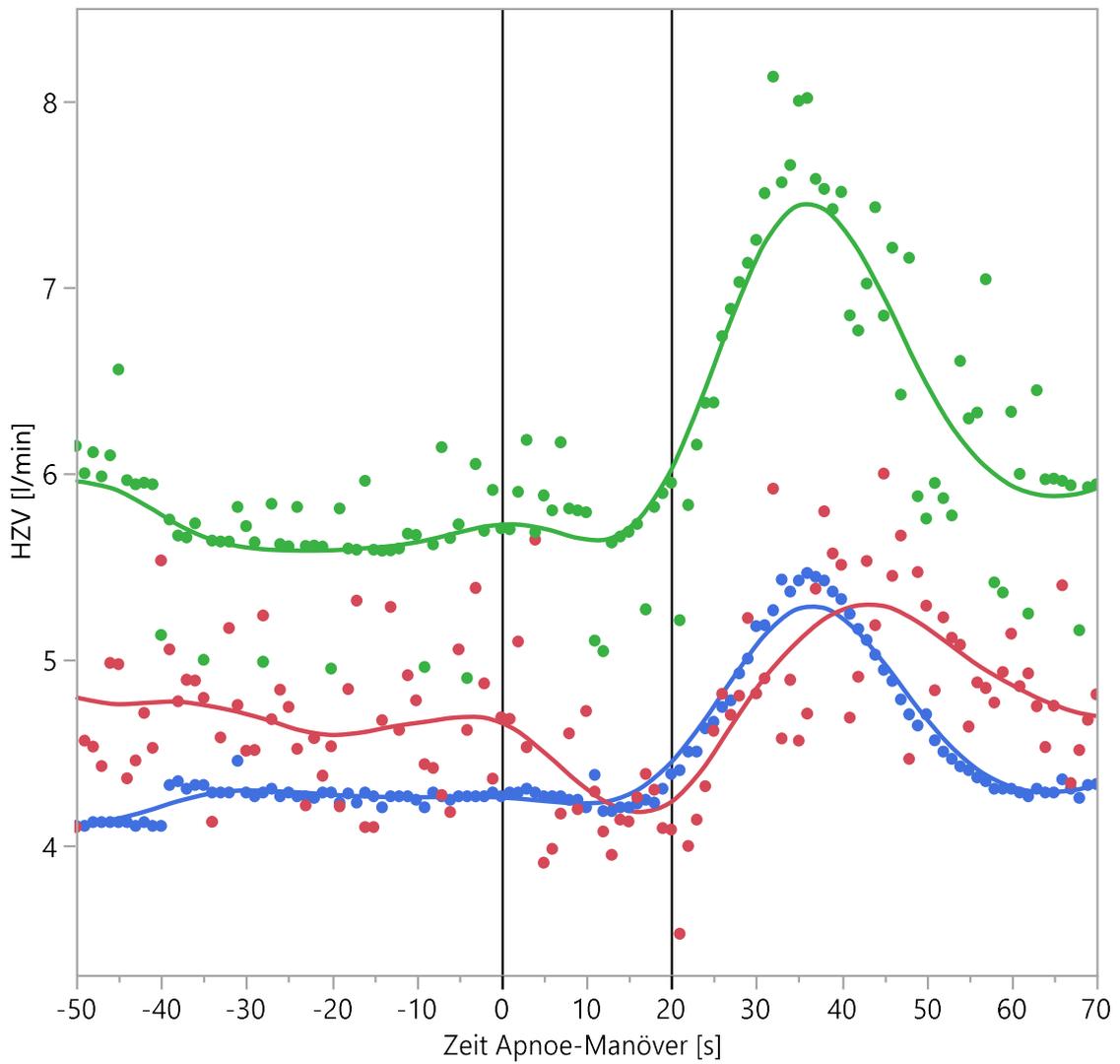


Abbildung 24: HZV-Verlauf während Apnoe-Manöver im euvolämen/hypervolämen Zustand
Rot: ICON™, Blau: PiCCO, Grün: ProAQT®

4 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden die Messung des Herzzeitvolumens durch drei verschiedene Messmethoden in 10 Versuchstieren über 96 Stunden miteinander verglichen. Dabei zeigte sich für den Vergleich des ICON™ mit dem PiCCO-System nur eine mäßige Korrelation von 0,589 bei unzureichender Genauigkeit mit einem Bias von 0,399 l/min und einem prozentualen Fehler von 39%. Auch der Trendverlauf war nur in 61% der Fälle übereinstimmend. Ein ähnliches Ergebnis lieferte auch der Vergleich des ProAQT® mit dem PiCCO-System. Der Korrelationskoeffizient lag hier bei nur 0,369. Mit einem Bias von 0,684 l/min, einem prozentualen Fehler von 30,5% und einer Konkordanz von 71% zeigte aber auch dieser Vergleich zu geringe Übereinstimmung. So überrascht es nicht, dass auch der Vergleich von ICON™ und ProAQT® mit einem Bias von 1,02 l/min, einem hohen prozentualen Fehler von 50% und einer schlechten Abbildung des Trends, eine schlechte Übereinstimmung der beiden Messmethoden aufzeigte.

Die Studie wurde an zehn Schweinen der deutschen Landrasse durchgeführt. Der Vorteil der Versuchsdurchführung an einem Versuchstier, ergibt sich aus der Möglichkeit, mehrere Szenarien zu simulieren, die in Studien am Menschen zu riskant und daher ethisch nicht vertretbar wären. So war es in dieser Studie möglich, sowohl einen niedrigen Volumenstatus, als auch eine Volumenüberladung zu simulieren und damit HZV-Werte über eine größere Range zu erheben. Damit ließ sich die Situation eines hämodynamisch instabilen Patienten durchspielen. Als Kritikpunkt muss hier angebracht werden, dass es trotz Provokation durch verstärkte Diurese nie zu einer Situation des drohenden Kreislaufversagens kam. Die Hintergründe hierzu sind nicht abschließend geklärt. Die untersuchten Methoden auch in der Situation des drohenden Kreislaufversagens zu evaluieren, kann daher ein Ansatzpunkt für zukünftige Studien sein. Ein weiterer möglicher limitierender Faktor für diese Studie, könnte

in der Übertragbarkeit der Ergebnisse vom Tiermodell auf den Menschen bestehen [49].

Ziel dieser Arbeit ist es, drei Messmethoden des HZVs in Bezug auf ihre Genauigkeit und ihre Fähigkeit zur Abbildung des Trends zu untersuchen und miteinander zu vergleichen. Hierbei wurden, der aktuellen klinischen Entwicklung folgend, minimal-invasive bzw. non-invasive Methoden gewählt, die zudem eine kontinuierliche HZV-Messung gewährleisten. In den meisten bisherigen Studien, wurden neue HZV-Messmethoden immer erst gegen die Goldstandards, pulmonalarterielle Thermodilution mittels Pulmonalkatheter oder die Fick-Methode, abgeglichen. Dabei bleibt zu beachten, dass auch diese Methoden nicht exakt den wahren Wert für das HZV wiedergeben [51]. Da man, aufgrund des intrinsischen Fehlers der pulmonalarteriellen Thermodilution [54], diese Methode nicht ohne weiteres als Referenzmethode verwenden kann, kommen Hadian et al. in ihrer Veröffentlichung 2010 zu dem Erkenntnis, dass es vielmehr notwendig sei, alle zu untersuchenden HZV-Messmethoden in einem sogenannten Kreuz-Vergleich untereinander zu vergleichen [55]. Auch in der hier diskutierten Studie wurde keine der verwendeten Methoden als Referenzmethode deklariert und ein Kreuz-Vergleich aller drei Methoden untereinander durchgeführt. Es benötigt allerdings noch weitere Studien, um zu evaluieren, ob die Durchführung eines Kreuz-Vergleichs für die Praxis sinnvoll und valide ist.

Unter den drei verwendeten Messmethoden gilt das PiCCO-System als am stärksten evaluiert und in der Praxis am weitesten verbreitet. Im Vergleich zum Fick-Prinzip [56,57] und der pulmonalarteriellen Thermodilution mittels Pulmonalkatheter [58-65], zeigte das PiCCO-System unter verschiedenen

klinischen Bedingungen (Verbrennungen, Lungen- und Lebertransplantation, herzchirurgische Eingriffe, Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion, sowie schnelle Änderungen der Vorlast) bereits eine gute Übereinstimmung. Dabei ist anzumerken, dass es in den meisten der genannten Studien zu einer geringen bis mäßigen Überschätzung der HZV-Werte durch das PiCCO-System kam. In vielen weiteren Studien wurde das PiCCO-System zudem bereits als Referenzmethode verwendet [66,67].

Das ProAQT[®] ist ein neueres Gerät, welches das HZV, nach initialer Autokalibrierung, mittels Pulskonturanalyse kontinuierlich ermittelt. Die Studienlage zu diesem Gerät ist bisher allerdings nur sehr klein. Dabei zeigten die Studien meist jedoch eine unzureichende Präzision bei unterschiedlichen Aussagen zur Abbildung des Trendverlaufs [41,68-71]. Laut Hersteller ist das ProAQT[®] in der Lage, das HZV sowohl über die Radialarterie, als auch über die Femoralarterie zu berechnen. In der hier betrachteten Studie wurde das ProAQT[®] zusammen mit dem PiCCO-System über die Femoralarterie implementiert. Dabei zeigten die Messung über die Arteria femoralis bisher bessere Ergebnisse. So verglichen van Drumpt et al. in ihrer Studie die HZV-Werte, erhoben über die Radialarterie, gegenüber den Messwerten, erhoben über die Femoralarterie. Dabei zeigte sich ein nur geringfügig besserer, aber nicht signifikanter prozentualer Fehler des femoralarteriellen Zugangs. Die Fähigkeit HZV-Änderungen über die Zeit abzubilden (trending ability), war allerdings signifikant besser, wenn die Messungen über die Femoralarterie getätigt wurden. Dabei bleibt zu erwähnen, dass die Trending ability, gemessen über die Radialarterie nur eine geringe Konkordanz aufzeigte und durch die Messung über die Femoralarterie nur zu einer mäßigen Konkordanzrate gesteigert werden konnte [41].

Die Elektrische Kardiometrie ist aufgrund ihrer fehlenden Invasivität gerade in der Pädiatrie beliebt und in diesem Fachgebiet hinreichend evaluiert [72-78]. Aus diesem Grund hat der Hersteller des ICON™, Osypka Medical GmbH Berlin, die Elektrodenposition sowohl für Erwachsene als auch für Kleinkinder in seiner Broschüre beschrieben [79]. Eine vorgegebene Elektrodenposition für die hier verwendeten Versuchstiere existiert dabei nicht, weshalb die Elektrodenposition analog zu der Elektrodenposition für Erwachsene gewählt wurde. In einer Studie aus dem Jahr 2007 verglichen Osthaus et al. die elektrische Kardiometrie mit der transpulmonalen Thermodilution an sechs Wochen alten Ferkeln. Die resultierende geringe Übereinstimmung (Genauigkeit und Präzision) der beiden Messmethoden führten sie auf die Unterschiede zwischen Tier und Mensch zurück. Dabei gaben sie mehrere Punkte als mögliche Fehlerquellen an. Zum einen argumentierten sie mit einer eventuell anderen anatomischen Lage der Aorta. Als zweiten Punkt zeigten sie die dickere und derbere Hautschicht auf, welche sie durch Verwendung von Nadeln, anstelle von Elektroden, zu umgehen versuchten. Ein weiterer Unterschied zwischen dem Schweinmodell und dem Menschen stellt zudem die ausgeprägte Fett- und Muskelschicht am Nacken der Tiere dar, welche das Signal der Elektroden abschwächen kann. Osthaus et al. forderten daher einen Korrekturfaktor für Tiermodelle, um die Vergleichbarkeit zu erhöhen [49]. Ein solcher Korrekturfaktor ist bis zum aktuellen Zeitpunkt nicht bekannt. Als Kritik an der hier vorliegenden Arbeit muss daher die Möglichkeit der fehlenden Übertragbarkeit vom Tiermodell auf den Menschen, speziell in Bezug auf die Elektrische Kardiometrie, beachtet werden.

Lange Zeit galt die Regressions- und Korrelationsanalyse im Vergleich von Messmethoden als statistischer Standard. Im Jahre 1986 stellten Bland und Altman in ihrer Veröffentlichung klar, dass diese Analysen lediglich einen Zusammenhang zweier Messmethoden untersuchen können. Eine Untersuchung auf Genauigkeit und Präzision könne durch dieses statistische Verfahren nicht durchgeführt werden. Als Lösungsansatz stellten sie ein

Diagramm vor, in dem sie die Differenzen der beiden Messmethoden zueinander (y-Achse), den Mittelwerten der beiden Methoden (x-Achse) gegenüberstellten. Als Maß für die Genauigkeit und Präzision definierten sie den Mittelwert der Differenzen als Bias und die Limits of agreement, als $\pm 1,96$ mal die Standardabweichung (95% Konfidenzintervall). Die Entscheidung, ob eine Messmethode ausreichend genau ist, um mit der anderen untersuchten Methode austauschbar zu sein, legten Bland und Altman in die Hände der Kliniker. Diese sollten entscheiden, ob die Limits of agreement in einem klinisch vertretbaren Rahmen liegen [50]. Die hohe Subjektivität in der Auswertung und das Fehlen von klaren Cut-off-Werten stellen auch heute noch den größten Kritikpunkt an der Bland-Altman-Methode dar [80].

Einen weiteren Kritikpunkt zeigen Critchley und Critchley in ihrer Arbeit von 1999 auf. Sie zeigten in einer Metaanalyse, dass bereits, die oft als Referenzmethode verwendete, pulmonalarterielle Thermodilution einen prozentualen Fehler von bis zu 20% aufweist. Sie führten daher, als weitere statistische Größe im Messmethodenvergleich, den prozentualen Fehler (*engl.: PE = percentage error*) ein. Dieser berechnet sich aus dem Verhältnis der Limits of agreement zum mittleren Herzzeitvolumen. Sie argumentierten, dass sich, aufgrund der bestehenden intrinsischen Fehler der Messmethoden von bis zu 20%, ein akzeptabler prozentualer Fehler von 28,3% ergebe, welcher aus Gründen der Vereinfachung auf 30% aufgerundet wurde [51].

Preiss et al. kritisierten zudem, dass die Bland-Altman-Methode anfällig für Fehlinterpretationen sei, wenn das gemessene HZV nur über eine geringe Range miteinander verglichen werde. Sie zeigten auf, dass bei einer niedrigen Range der HZV-Werte die Möglichkeit bestehe, dass eine gute Übereinstimmung nur durch Zufall zustande komme [81]. Bezogen auf die hier vorliegende Arbeit, wird bei der Anzahl der erhobenen Messwerte und einer minimalen Range von 2,61 l/min – 6,8 l/min (ICON™ - PiCCO: 3,07 - 8,06 l/min; ICON™ - ProAQT®: 2,61 - 8,06 l/min; ProAQT® - PiCCO: 2,61 – 6,8 l/min) von einer ausreichenden Verteilung der Werte ausgegangen.

Auch die 30%-Marke von Critchley und Critchley [51] ist nach wie vor Gegenstand wissenschaftlicher Diskussionen, auch wenn sie sich in den letzten beiden Jahrzehnten als statistisches Maß, im Vergleich von Messmethoden, etabliert hat. Peyton et al. kamen in ihrer Metaanalyse zu dem Schluss, dass ein prozentualer Fehler von bis zu $\pm 45\%$ eine realistischere Einschätzung für den klinischen Alltag wäre [82]. In einer direkten Antwort auf die Arbeit von Peyton et al. erklärt Critchley, dass eine Erhöhung des prozentualen Fehlers auf $\pm 45\%$ zwar eine „gute Nachricht für die Hersteller“ [83] darstelle, dies aber dazu führe, dass Geräte im klinischen Alltag als messgenau deklariert würden, obwohl diese in Wahrheit keine ausreichende Genauigkeit zeigten. Aus diesem Grund solle weiter an der 30%-Marke festgehalten werden [83].

Eine neuere Arbeit von Lorne et al. kritisiert zudem, dass weder die Bland-Altman-Methode, noch die Ermittlung des prozentualen Fehlers auf die Verteilung der Messwerte eingeht und zudem nicht klar wird, in welchem Bereich (Range) die untersuchten Methoden vergleichbar gute Ergebnisse zeigen. Sie liefern einen komplett neuen Lösungsansatz, indem sie einen „Auswechselbarkeits-Wert“ („interchangeability rate“) berechnen und die Ergebnisse mit genauen Cut-off-Werten in die Kategorien „exzellent“, „gut“, „gering“ und „nicht klinisch relevant“ einteilen [80]. Welchen Stellenwert diese statistische Methode in der Zukunft im Messmethodenvergleich einnehmen wird, bleibt in weiteren Studien abzuwarten.

Trotz des kritischen Stellenwertes der Bland-Altman-Analyse und des prozentualen Fehlers, stellen diese statistischen Maße bis zum heutigen Stand den Goldstandard im Vergleich zweier Messmethoden dar, und wurden aus diesem Grund auch zur Auswertung in dieser Arbeit herangezogen. Der letzte Abschnitt zeigt jedoch, dass diese Ergebnisse zumindest kritisch zu hinterfragen sind.

Die meisten Arbeiten zum Vergleich von HZV-Messmethoden, nutzen Daten, die zu vorher festgelegten Zeitpunkten erhoben wurden. Dabei werden meist nur wenige punktuelle Einzelmessungen durchgeführt. Im Gegensatz zu diesen Arbeiten, wurde in der hier vorliegenden Studie eine kontinuierliche Datenerhebung über den Zeitraum von 96 Stunden pro Versuchstier vorgenommen. Eine solche Fülle an Daten ist bisher in der Literatur nicht zu finden. Die Rohdaten für das HZV wurden zunächst in der Taktung von einer Sekunde erhoben. Bei der Betrachtung der Rohdaten zeigte sich eine größere Schwankung in der Höhe der Werte, wenn die Intervallbreite bei einer Sekunde lag. Um eine Glättung der Werte vorzunehmen und somit eine bessere Vergleichbarkeit zu erzielen, wurden die Daten über 15 Minuten (900 Sekunden) gemittelt. Es konnte gezeigt werden, dass sich bei dieser Intervallbreite die Unterschiede der HZV-Werte, der einzelnen Methoden, zu ihren Vorwerten einander angleichen. Für den klinischen Alltag kann man aus diesen Daten schließen, dass eine Betrachtung für zu enge Intervallbreiten, aufgrund zu hoher Schwankungen und damit entstehender Messungenauigkeiten, nicht empfehlenswert erscheint.

Zur besseren graphischen Darstellung der Messwert-Verteilung wurden die einzelnen Messmethoden zunächst in einem Diagramm gegeneinander aufgetragen. Zudem wurde eine Regressions- und Korrelationsanalyse durchgeführt. Dabei korrelierten die Messmethoden nur gering bis mäßig miteinander, erzielten jedoch alle das zuvor festgelegte statistische Signifikanzniveau von $<0,05$. Der Vergleich von PiCCO und ICON[®] zeigte, mit einem Korrelationskoeffizienten von $r = 0,589$, die stärkste Korrelation zueinander. Gegenüber dem ProAQT[®] zeigte das ICON[®] eine etwas geringere, aber dennoch signifikante, Korrelation ($r = 0,467$). Die geringste Korrelation zeigte der Vergleich von PiCCO mit dem ProAQT[®] mit $r = 0,369$. Diese Ergebnisse stimmen nur teilweise mit einem kürzlich durchgeführten Kreuzvergleich von Lamia et al. überein [54]. In deren Arbeit zeigte lediglich die

Regressionsanalyse von PiCCO und der unkalibrierten Pulskonturanalyse einen signifikanten Zusammenhang. Die verwendete Methode zur transthorakalen elektrischen Bioimpedanzmessung konnte weder zu PiCCO, noch zur unkalibrierten Pulskonturanalyse eine signifikante Korrelation zeigen. Dabei ist allerdings zu beachten, dass in dieser Arbeit, abgesehen vom PiCCO-System, Geräte anderer Hersteller mit modifizierten Algorithmen, sowohl für die unkalibrierte Pulskonturanalyse, als auch für die Bioimpedanzmessung, zum Einsatz kamen [54]. Die hier vorliegende Arbeit stellt den ersten Kreuzvergleich zwischen PiCCO, ICON™ und ProAQT® dar. In einem Einzelvergleich von ICON™ und der transpulmonalen Thermodilution mit PiCCO an Schweinen, konnte eine ebenfalls signifikante, wenn auch stärkere Korrelation gezeigt werden [49]. Der niedrige Korrelationskoeffizient zwischen ProAQT® und PiCCO bestätigt zudem die Ergebnisse der Studie von Broch et al., welche ebenfalls eine geringe, aber signifikante Korrelation der beiden Methoden zeigen konnten [68]. Im Gegensatz zu den Ergebnissen der hier vorliegenden Studie und Broch et al., konnten Smetkin et al. eine gute und signifikante Korrelation aufzeigen [95]. Dabei bleibt zu erwähnen, dass sowohl Broch, als auch Smetkin, lediglich die transpulmonale Thermodilution des PiCCO-Systems nutzten und auf die kontinuierliche Messung durch Pulskonturanalyse verzichteten. Dies stellt einen Unterschied zu der hier vorliegenden Studie dar.

Die Berechnung des Korrelationskoeffizienten soll in dieser Studie zum Überblick und der Vollständigkeit halber aufgezeigt werden. Wie bereits zuvor erwähnt, reicht die Korrelationsanalyse, als Betrachtung des Zusammenhangs, alleine nicht aus [50]. Eine Ermittlung der Genauigkeit und Präzision durch eine Bland-Altman-Analyse und Berechnung des prozentualen Fehlers ist daher notwendig [51].

Zur Ermittlung der Genauigkeit und Präzision wurde eine Bland-Altman-Analyse durchgeführt und der prozentuale Fehler berechnet. Dabei wurde keine der verwendeten Methoden als Referenzmethode bestimmt. Betrachtet man die Bias der Bland-Altman-Analysen, so zeigt sich, dass das ICONTM mit einem Bias von 0,3993 l/min gegenüber PiCCO, beziehungsweise 1,02 l/min gegenüber des ProAQT[®], über die gesamte Breite der Messung die höheren Messwerte liefert. Der Vergleich des PiCCO mit dem ProAQT[®] zeigte zudem, dass das ProAQT[®] über die gesamte Messbreite durchschnittlich 0,68 l/min geringere Werte anzeigt, als das PiCCO. Dabei kann keine Aussage darüber getroffen werden, ob es zur Überschätzung des Einen, oder zur Unterschätzung des Anderen kommt. Selbst eine Kombination aus Über- und Unterschätzung ist möglich. Aufgrund der erhaltenen Bias lassen sich allerdings die Messmethoden in eine Rangfolge bringen. So liefert das ICON[®] über die Breite der Messung die höchsten Werte, das ProAQT[®] die kleinsten.

Als entscheidendes Kriterium für die Austauschbarkeit der Methoden untereinander, wird vor allem aber der prozentuale Fehler betrachtet. Dieser sollte, gemäß den Kriterien von Critchley und Critchley, nicht größer als 30% sein [51]. Diese Marke wurde beim Vergleich des PiCCO mit dem ProAQT[®] nur knapp überschritten (30,5%). Ein Verfehlen der Genauigkeit und Präzision in diesem Vergleich scheint besonders interessant, da beide Methoden den gleichen Algorithmus zur Pulskonturanalyse verwenden. Der Unterschied liegt hierbei lediglich in der Art, sowie der Häufigkeit der Kalibrierung. Der Algorithmus der Auto-Kalibrierung des ProAQT[®] wurde in erster Linie für den Gebrauch am Menschen konzipiert und benötigt patientenbezogene Daten, wie Alter, Geschlecht, Körpergröße und -gewicht. Der genaue Algorithmus wurde vom Hersteller jedoch nicht veröffentlicht. Eine mögliche fehlende Übertragbarkeit zwischen Versuchstier und Mensch könnte als bedingender Faktor für die fehlende Präzision in Betracht kommen. Zudem wurde in der vorliegenden Studie keine Rekalibrierung des ProAQT[®] durchgeführt. Für zukünftige Vergleiche scheint daher eine häufigere Rekalibrierung sinnvoll. Um eine bessere Vergleichbarkeit zu schaffen, kann zudem zu Beginn die Möglichkeit der externen Kalibrierung genutzt werden, indem beide Geräte mit der transpulmonalen

Thermodilution kalibriert werden und somit von einem gleichen Anfangswert starten.

Ein Vergleich der drei gewählten Methoden wurde bisher noch nicht durchgeführt. Daher ist ein direkter Vergleich mit anderen Studien nicht möglich. In Studien von Lamia et al. [54] und Hadian et al. [55] wurde das PiCCO-System aber bereits gegen ein anderes unkalibriertes Pulskonturanalyse-System verglichen. Dabei konnte, analog zu der vorliegenden Studie, keine ausreichende Genauigkeit und Präzision erzielt werden. Broch et al. [68], Monnet et al. [69], sowie Grensemann et al. [71] verglichen zudem das ProAQT® mit der transpulmonalen Thermodilution des PiCCO in kritisch kranken und herzchirurgischen Patienten. Mit prozentualen Fehlern von 49% bzw. 62% [68], 40% bzw. 59% [69] und 70% [71] konnten diese Studien die 30%-Marke ebenfalls nicht erreichen und zeigten zudem eine noch schwächere Präzision, als die vorliegende Arbeit.

Die Vergleiche von ICON™ mit PiCCO (39%) und ICON™ mit ProAQT® (50%) verfehlten die 30%-Marke deutlich. Eine mögliche Erklärung kann, wie bereits weiter oben erläutert, die fehlende Übertragbarkeit der ICON™-Werte auf den Menschen sein.

Die Elektrische Kardiometrie ist aufgrund ihrer Non-Invasivität besonders in der Pädiatrie und Neonatologie beliebt und stellt dort eine sinnvolle Erweiterung des bestehenden hämodynamischen Monitorings dar [84-86]. Dies zeigt sich auch in der aktuellen Studienlage, in denen überwiegend Kinder und Neugeborene untersucht wurden.

So zeigten Grollmuss et al. [73,74] und Noori et al. [72] bei Neugeborenen, dass HZV-Werte, gemessen durch Elektrische Kardiometrie, eine gute Präzision verglichen mit Werten, gemessen durch die Doppler-Methode, aufzeigen. Dies wurde sowohl an gesunden Neugeborenen [72], Neugeborenen mit geringem Geburtsgewicht [73] und Neugeborenen nach herzchirurgischem Eingriff nachgewiesen [74]. Auch bei älteren Kindern, nach chirurgischen Eingriffen am Herzen, zeigten sich gute Übereinstimmungen der Messwerte zur Doppler-

Echokardiographie [75] und zum Fick-Prinzip [76]. Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen konnten Schubert et al. keine ausreichende Genauigkeit gegenüber der transoesophagealen Echokardiographie finden [77]. Auch Trinkmann et al. konnten bei ihrem Vergleich mit der Magnetresonanztomographie keine Übereinstimmung zeigen [21]. Aktuellere Studien kommen zu dem Schluss, dass die Elektrische Kardiometrie ihre Stärken eher im Vergleich von Trends und im 2-Gruppen-Vergleich hat [78].

Gegenüber der pulmonalarteriellen Thermodilution in Erwachsenen zeigte die Elektrische Kardiometrie eine gute Übereinstimmung [87-89]. Tomaske et al. konnten diese Ergebnisse in einer Studie mit Kindern jedoch nicht zeigen [90].

Sucht man in der Literatur nach Vergleichen des ICON™ mit dem PiCCO-System, so beschränken sich diese Studien lediglich auf die transpulmonale Thermodilution. Osthaus et al. führten ihre Studie, vergleichbar mit der hier vorliegenden Arbeit, unter verschiedenen hämodynamischen Bedingungen an einem Schweinmodell durch. Mit einem prozentualen Fehler von 82,8% zeigte ihr Vergleich jedoch eine extrem schlechte Präzision. Das Ergebnis führten sie unter anderem auf die anatomischen Unterschiede zwischen Mensch und Versuchstier zurück [49]. Raue et al. konnten dieses Ergebnis in einer Studie am Menschen jedoch bestätigen [91]. Zu einem gegensätzlichen Ergebnis kamen Zoremba et al.. Sie verglichen die Elektrische Kardiometrie sowohl mit der pulmonalarteriellen, als auch mit der transpulmonalen Thermodilution an kritisch kranken Patienten. In beiden Vergleichen konnte eine Präzision innerhalb der 30%-Marke erreicht werden [92]. Die durch transpulmonale Thermodilution kalibrierte kontinuierliche Pulskonturanalyse wurde bisher nur mit einer Methode zur Impedanzkardiographie eines anderen Herstellers verglichen. Squara et al. ermittelten einem geringen prozentualen Fehler und konnten so eine gute Präzision der beiden Methoden zueinander aufzeigen. Dabei muss kritisch betrachtet werden, dass diese Studie nur an einem sehr kleinen Patientenkollektiv vorgenommen wurde [93]. In einer neueren Studie konnten diese Ergebnisse nicht bestätigt werden. So zeigten Lamia et al. in ihrem Vergleich der Impedanzkardiographie mit der kalibrierten Pulskonturanalyse des

PiCCO nur eine unzureichende Präzision mit einem prozentualen Fehler von 55% [54]. Die hier vorliegende Studie konnte diese Ergebnisse bestätigen.

Am deutlichsten verfehlte der Vergleich der Elektrischen Kardiometrie (ICON™) mit der unkalibrierten Pulskonturanalyse (ProAQT®), eine ausreichende Genauigkeit und Präzision zu erzielen. Dieses Ergebnis bestätigt weitere Ergebnisse der Arbeit von Lamia et al. [54]. Die von ihnen untersuchte unkalibrierte Pulskonturanalyse-Methode erzielte im Vergleich mit der Bioimpedanzmessung mit einem Bias von -1 l/min und einem prozentualen Fehler von 55% ein sehr vergleichbares Ergebnis zu der hier vorliegenden Arbeit.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die verwendeten Methoden nicht untereinander austauschbar sind. Es kann in dieser Analyse allerdings keine Aussage darüber getroffen werden, ob und wenn ja welche Methode die zuverlässigsten und genauesten Werte liefert. Dabei können die Vergleiche der Messmethoden mit der Z-Statistik helfen. Dazu wurden alle drei verwendeten Messmethoden zu einer Referenzmethode (Z-Statistik) gemittelt. Dabei zeigten sich für alle Methoden eine ausreichende Genauigkeit und eine Präzision innerhalb der 30%-Marke. Dies bestätigt die Ergebnisse von Hadian et al. [55] und Lamia et al. [54], die ebenfalls eine Verbesserung der Genauigkeit und Präzision zeigen konnten, wenn sie ihre Methoden gegen eine gepoolte Z-Statistik verglichen. Anders als in der hier vorliegenden Arbeit, konnte in ihren Studien jedoch keine ausreichende Präzision erzielt werden. Ein Kritikpunkt an der in dieser Studie durchgeführten Z-Statistik ist die Verwendung von nur drei Messmethoden. Dadurch nimmt die jeweils untersuchte Messmethode einen großen Einfluss auf die Z-Statistik. Das Ergebnis des durchgeführten Kreuzvergleichs muss daher mit gewisser Vorsicht betrachtet werden. Eine Verwendung von möglichst vielen Methoden beim Kreuzvergleich scheint daher zukünftig sinnvoll, um den Einfluss der jeweils untersuchten Messmethode auf die Z-Statistik zu minimieren und somit einer höheren Reliabilität des Ergebnisses zu erzielen.

Betrachtet man den Vergleich des ICON™ gegen die Z-Statistik, so fällt auf, dass es im höheren Wertebereich zu einer deutlichen Überschätzung des HZVs durch

das ICON™ kommt. Trotz des ausreichenden prozentualen Fehlers, ist es möglich, dass das ICON™ bei hohen HZV-Werten zu ungenaue Werte liefert. Damit ist fraglich, ob dieses Messinstrument bei erhöhtem Herzzeitvolumen zum Einsatz kommen sollte. In welchem Wertebereich das ICON™ ausreichend genaue Werte liefert, kann durch die verwendeten statistischen Methoden nicht bestimmt werden. Dieses Ergebnis bestätigt die Kritik von Lorne et al., wonach die Bland-Altman-Analyse und der prozentuale Fehler nicht ausreichend auf die Verteilung der Werte eingehen und zudem kein Wertebereich definiert werden kann, in dem die jeweilige Methode eine verlässliche Genauigkeit und Präzision aufweist [80]. Für zukünftige Studien scheint daher, wie von Lorne et al. vorgeschlagen, die Ermittlung eines „Austauschbarkeits-Wertes“ („interchangeability rate“) sinnvoll zu sein [80]. In der hier vorliegenden Arbeit wurde die statistische Methode von Lorne et al. nicht angewendet, da für dieses Verfahren die Deklaration einer Methode als Referenzmethode notwendig ist.

Die Fähigkeit einer Messmethode, den Trendverlauf (engl.: „trending ability“) richtig darzustellen wird mit dem 4-Quadranten-Plot und der Berechnung der Konkordanz ermittelt. Saugel et al. kamen in ihrer Studie zu dem Fazit, dass diese statistische Methode zur Ermittlung des Trendverlaufes anderen Methoden, beispielsweise dem Polar Plot, überlegen zu sein scheint [52]. Ein großer Kritikpunkt an diesem Verfahren besteht allerdings in den fehlenden Cut-off-Werten. In der hier vorliegenden Studie wurde, analog zu einigen anderen Studien [41,53,68], eine Konkordanzrate von $\geq 95\%$ als gute trending ability eingestuft und Werte zwischen 90% und 95% als akzeptabel angesehen. Die Konkordanz ist zudem vom gewählten Zeitintervall für die Deltas des HZV abhängig. Aus diesem Grund wurde die Konkordanz sowohl für das Zeitintervall von 15 Minuten, als auch für das Zeitintervall von 60 Minuten berechnet. Dabei zeigte sich bei der Zusammenfassung zu 60-Minuten-Intervallen eine minimale Verbesserung der Konkordanz. In der hier vorliegenden Studie konnte jedoch keiner der drei durchgeführten Vergleiche eine ausreichende Trenddarstellung

erzielen. Die Konkordanz der Vergleiche lag dabei bei 61% (ICON™-PiCCO), 65% (ICON™-ProAQT®) und 71% (ProAQT®-PiCCO). Dieses Ergebnis bestätigt die Arbeit von van Drumpt et al. [41], welche eine Trendanalyse des ProAQT®, verglichen mit der transpulmonalen Thermodilution des PiCCO, durchführten. Auch sie erhielten mit 75% eine ähnlich unzureichende Konkordanz. In ihrer Arbeit konnten sie jedoch auch zeigen, dass die trending ability durch regelmäßige Rekalibrierung, durch die im ProAQT® vorhandene Autokalibration, gesteigert werden konnte. Diese Autokalibration wurde in der hier betrachteten Studie nicht angewandt. Im Unterschied dazu konnten Broch et al. in ihrem Vergleich des ProAQT® mit der transpulmonalen Thermodilution des PiCCO eine akzeptable Konkordanz mit über 90% ermitteln. Aufgrund ihrer geringen Patientenzahl und dem Ausschluss hämodynamisch instabiler Patienten sollte dieses Ergebnis allerdings mit Vorsicht betrachtet werden [68]. Die Fähigkeit zur Abbildung des Trendverlaufs des ICON™ wurde bislang weder gegenüber dem PiCCO-System noch gegenüber dem ProAQT® untersucht. In einem Vergleich der elektrischen Kardiometrie mit der pulmonalarteriellen Thermodilution konnten Cox et al. jedoch ebenfalls keine ausreichende Konkordanz erreichen [94]. In einer Metaanalyse von über 200 HZV-Vergleichsstudien kommen Critchley et al. zu der Schlussfolgerung, dass bisher nur eine Minderheit der Studien die Trendfähigkeit der Messmethoden untersucht haben [53].

Um den Volumenstatus eines Patienten besser beurteilen zu können, kann in der Praxis der sogenannte „passive leg raising test“, also das passive Anheben der Beine des Patienten, verwendet werden, welcher aufgrund des Tiermodells in dieser Arbeit als Trendelenburg-Manöver durchgeführt wurde. Dadurch erhöht sich für einen kurzen Zeitraum die Vorlast des Herzens. Bei einem Volumendefizit sollte die Vorlasterhöhung – und daraus folgend, die Erhöhung des HZVs – deutlicher ausfallen, als im euvolämen bzw. hypervolämen Zustand. Honore et al. kommen in ihrer Arbeit zu der Schlussfolgerung, dass der passive-leg-raising-Test im Zusammenspiel mit einem hämodynamischen Monitoring, welches Daten

in Echtzeit liefert, am ehesten für die Volumetherapie des septischen Schocks geeignet sei. Dabei steht vor allem das HZV im Fokus [96].

Das Apnoe-Verfahren stellt einen weiteren Ansatz dar, der allerdings nur experimentell verwendet wird. In dieser Arbeit wurden diese beiden Manöver sowohl im hypovolämen, als auch im euvolämen/hypervolämen Zustand durchgeführt. Der Fokus der Betrachtung liegt dabei auf dem unterschiedlichen Ansprechen der drei verwendeten Messmethoden auf diese Manöver.

Während des Trendelenburg-Manövers in der hypovolämen Phase, zeigte sich bei allen drei betrachteten Messmethoden eine Erhöhung des HZVs über die gesamte Zeit der Oberkörpertieflage mit anschließendem Rückgang auf die Ausgangswerte. Dabei war auffällig, dass das ProAQT[®] nur zu Beginn des Manövers einen geringen Anstieg zeigte und schon währenddessen sich wieder dem Ausgangswert annäherte. Über dies hinaus zeigte diese Methode ein relativ großes Rauschen und damit eine breitere Streuung der Werte. Betrachtet man diese beiden Aspekte zusammen, kann in der Praxis der nur geringe Anstieg des HZVs im bestehenden Rauschen untergehen. Damit scheint das ProAQT[®] für das Trendelenburg-Manöver im hypovolämen Zustand nicht die geeignete Messmethode zu sein. Das ICON[™] zeigte ebenfalls ein größeres Rauschen der Werte. Im Gegensatz zum ProAQT[®] ist der Anstieg des HZVs über den gesamten Zeitraum des Manövers deutlich zu erkennen. Das PiCCO-System zeigte das geringste Rauschen bei gleichzeitig deutlichem Anstieg des HZVs über die gesamten 120 Sekunden des Manövers. Für die praktische Durchführung des Trendelenburg-Manövers scheinen daher sowohl das ICON[™], als auch das PiCCO-System im hypovolämen Zustand geeignet zu sein.

Im euvolämen/hypervolämen Zustand zeigte sich ein umgekehrtes Bild. Hierbei kam es zu einer Verringerung des HZVs über den Zeitraum des Trendelenburg-Manövers. Hierbei zeigte wiederum das PiCCO-System den deutlichsten Abfall bei kaum wahrnehmbarem Rauschen. Den Abfall des HZVs detektierte das PiCCO-System zudem nur über den Zeitraum des Manövers und kehrte im Anschluss rasch wieder zum Ausgangswert zurück. Damit scheint das PiCCO-System auch im eu- bzw. hypervolämen Zustand geeignet zu sein, die HZV-

Änderungen, hervorgerufen durch das Trendelenburg-Manöver, zufriedenstellend darzustellen. Das ProAQT[®] zeigte im Gegensatz zum hypovolämen Zustand nur ein geringes Rauschen. Der Abfall des HZVs wurde zwar deutlich dargestellt, die Rückkehr zum Ausgangswert stellte dieses Verfahren jedoch nur mit einer Verzögerung von über einer Minute dar. Durch das schnelle Ansprechen auf die kurzfristige Volumenerhöhung, kann das ProAQT[®] ebenfalls als geeignetes Verfahren zur Volumendetektion nach einem Trendelenburg-Manöver im euvolämen/hypervolämen Zustand angesehen werden. Allerdings bleibt zu beachten, dass der Beobachtungszeitraum über den Versuchszeitraum hinaus ausgedehnt werden muss. Betrachtete man den HZV-Verlauf des ICON[™], so fiel die Verringerung des HZVs während des Trendelenburg-Manövers nur gering aus. Zudem zeigt sich in Abbildung 22 ein deutliches Rauschen der Werte. Daraus lässt sich ableiten, dass das ICON[™] im euvolämen/hypervolämen Zustand nicht geeignet erscheint, um den HZV-Verlauf und damit die Volumeneinschätzung des Patienten, nach einem Trendelenburg-Manöver ausreichend darzustellen. Auffällig erschien zudem, dass alle drei Messmethoden vor Beginn des Manövers einen Anstieg des Herzzeitvolumens aufzeigten. Dies konnte damit erklärt werden, dass dem Trendelenburg-Versuch das Apnoe-Manöver vorrausgegangen war. Für zukünftige Versuchsreihen sollte daher eine geeignete Latenzzeit zwischen diesen Versuchen gewählt werden, sodass sich das Herzzeitvolumen auf einen Basiswert einpendeln kann.

Im Zuge der Durchführung des Apnoe-Manövers in der Inspirationsstellung im hypovolämen Zustand, kam es zu einem Abfall des Herzzeitvolumens. Hierbei zeigte das ProAQT[®] einen deutlichen Abfall während des Manövers, mit einer schnellen Rückkehr zum Ausgangswert. Dabei verursachte das ProAQT[®] fast keinerlei Rauschen. Bei Betrachtung der HZV-Werte des ICON[™] stellte sich ebenfalls ein deutlicher Abfall dar. Allerdings kam es durch ein stärkeres Rauschen zu größeren Ungenauigkeiten, verglichen zum ProAQT[®]. Zusammengefasst kann man daraus ableiten, dass beide Verfahren gut geeignet sind, kurzfristige Volumenänderungen nach einem Apnoe-Manöver darzustellen, wenn sich das Versuchstier im Zustand des Volumenmangels befindet. Wirft man einen Blick auf die HZV-Kurve des PiCCO-Systems, fällt der glatte Verlauf der

Messpunkte auf. Dies ist auf einen Glättungsalgorithmus des Gerätes zurückzuführen, welcher ein starkes Rauschen unterdrücken soll. Im Falle des Apnoe-Manövers, welches nur 20 Sekunden dauert, führt dieser Algorithmus jedoch dazu, dass es nur zu einer geringen Detektion der Volumenänderung kommt. Diese wird in Abbildung 23 anhand des nur geringen Abfalls des HZVs deutlich. Daraus lässt sich schließen, dass das PiCCO-System, bei nur sehr kurz andauernden Volumenänderungen, nicht geeignet erscheint um einen Volumenmangel zu detektieren.

Im euvolämen/hypervolämen Zustand kam es während des Apnoe-Manövers quasi zu keiner Veränderung des HZVs. Im Anschluss des Manövers kam es allerdings reflektorisch zu einem Anstieg des Herzzeitvolumens. Dabei zeigten sowohl das ProAQT[®], als auch das PiCCO-System einen deutlichen Anstieg des HZVs in Bezug auf den Ausgangswert. Beide Methoden zeigten dabei nur geringe Ungenauigkeiten durch Rauschen. Das ICON[™] zeigte hingegen eine nur geringe Erhöhung des HZVs, verglichen mit dem Basiswert. Die Erhöhung wird vor allem dadurch deutlich, da es zu einem leichten Abfall des Herzzeitvolumens während des Apnoe-Manövers kam. Einen solchen Abfall konnte bei den beiden anderen Methoden nicht registriert werden. In Bezug auf den Ausgangswert vor der Apnoe-Phase, kam es jedoch zu keinem deutlichen Anstieg des Herzzeitvolumens nach dem Manöver. Zusätzlich zeigte sich erneut ein stärkeres Rauschen des ICON[™], sodass resümiert werden kann, dass sowohl das ProAQT[®], als auch das PiCCO-System geeignet sind, einen euvolämen/hypervolämen Zustand nach einem Apnoe-Manöver zu detektieren, während das ICON[™] in diesem Setting nicht verwendet werden sollte.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass zur Detektion verschiedener Volumenzustände durch kurzfristige Vorlasterhöhung, jede betrachtete Messmethode ihre Vor- und Nachteile hat. Der Einsatz des jeweiligen Messverfahrens muss daher sowohl nach der Art des Manövers zur Vorlasterhöhung, als auch vom erwarteten Volumenstatus abhängig gemacht werden. Diese Schlussfolgerung widerspricht den Ergebnissen von Cherpanath et al., welche eine Metaanalyse von Versuchen zur Bestimmung der

Volumenreagibilität durch den passive-leg-raising-Test durchgeführt haben. Sie untersuchten inwieweit es vier HZV-Messmethoden (Transoesophagealer Doppler, Echokardiographie, kalibrierte Pulskonturanalyse und Bioreactance) möglich war, zwischen Volumenrespondern und Nonrespondern zu unterscheiden. In ihrer Studie kamen sie zu der Schlussfolgerung, dass die Methoden keinen Unterschied in ihrer diagnostischen Performance aufzeigten [97].

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass drei kontinuierliche minimal- bzw. non-invasive Messmethoden des HZVs im Vergleich untereinander weder eine ausreichende Genauigkeit und Präzision, noch eine gute Trendfähigkeit aufweisen konnten. Dabei muss allerdings beachtet werden, dass die verwendeten statistischen Methoden für den Vergleich mit einer Referenzmethode konzipiert wurden. Ein Vergleich mit einer gepoolten Z-Statistik konnte für alle drei untersuchten Methoden eine ausreichende Präzision zeigen. Diese Ergebnisse sollten in zukünftigen Studien mit einer größeren Anzahl an Vergleichsmessmethoden bestätigt werden. Möglicherweise haben die verwendeten Methoden ihre Stärken in bestimmten Settings und Patientengruppen. So zeigte sich in der Betrachtung der kurzfristigen Erhöhung des Volumenangebots, dass die jeweiligen Methoden, je nach durchgeführten Manöver und Volumenstatus, ihre Vor- und Nachteile gegenüber den anderen Methoden hatten. Der uneingeschränkte Gebrauch dieser Messmethoden kann auf Grundlage dieser Studie jedoch nicht empfohlen werden.

5 Zusammenfassung

Das HZV zählt zu den wichtigsten Parametern des erweiterten hämodynamischen Monitorings. Dabei folgt die Messung dieses Parameters dem aktuellen Trend, weniger invasive Verfahren zu verwenden. Dem Kliniker steht dabei eine Vielzahl an unterschiedlichen Messmethoden zur Verfügung, deren Stellenwert im klinischen Alltag, aufgrund von fraglicher Genauigkeit und Präzision, unklar ist. Diese Studie vergleicht daher drei minimal- bzw. non-invasive Messmethoden (PiCCO, ICON™, ProAQT®) in Bezug auf ihre Genauigkeit, Präzision, Trendfähigkeit sowie Fähigkeit zur Detektion kurzfristiger Volumenänderungen miteinander.

Die kontinuierliche HZV-Messung wurde an zehn maschinell beatmeten Schweinen der deutschen Landrasse zu unterschiedlichen Volumenzuständen über je 96 Stunden durchgeführt. Zur Bestimmung der Genauigkeit und Präzision wurde eine Bland-Altman-Analyse durchgeführt und der prozentuale Fehler ermittelt. Dabei wurden sowohl die einzelnen Methoden untereinander, als auch gegen ein zusammengefasstes HZV aus allen verwendeten Methoden (Z-Statistik), verglichen. Um die Trendfähigkeit der Methoden zu untersuchen, wurde ein 4-Quadranten-Plot angefertigt und die Konkordanz berechnet. Des Weiteren wurde der HZV-Verlauf während der Apnoe- und Trendelenburgmanöver untersucht.

Die Auswertung ergab ein Bias von 0,399 l/min (ICON™-PiCCO), 1,02 l/min (ICON™-ProAQT®) und 0,68 l/min (ProAQT®-PiCCO) mit Limits of agreement von $\pm 0,98$ l/min, $\pm 1,17$ l/min und $\pm 1,04$ l/min. Die zugehörigen prozentualen Fehler lagen bei 39%, 50% und 30,5%. Die Untersuchung der Trendfähigkeit ergab niedrige Konkordanzraten von 61%, 65% und 71%. Im Vergleich zur Z-Statistik konnte für alle Messmethoden eine akzeptable Präzision erzielt werden. Hier ergaben sich ein Bias und Limits of agreement von $0,11 \pm 0,55$ l/min (PiCCO), $0,47 \pm 0,63$ l/min (ICON™) und $-0,58 \pm 0,66$ l/min (ProAQT®). Die prozentualen Fehler lagen bei 23%, 27% und 28%. Bei der Betrachtung der kurzfristigen Volumenerhöhung durch das Trendelenburg- und das Apnoe-Manöver konnte

keine der Messmethoden eine kontinuierliche Performance zeigen. Sie sollten je nach durchgeführtem Manöver und Volumenstatus individuell ausgewählt werden.

Es konnte gezeigt werden, dass die untersuchten Methoden untereinander nicht austauschbar sind. Für zukünftige Studien sollte eine größere Anzahl an Messmethoden für die Z-Statistik gewählt werden, um das Ergebnis dieser Studie zu bestätigen.

6 Literaturverzeichnis

- [1] Klinker R, Pape HC, Silbernagel S (Hrsg.) (2005). Physiologie, 5. Auflage, Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 155-161, 212-215.
- [2] Schmidt R, Lang F (Hrsg.) (2007). Physiologie des Menschen, 30. Auflage, Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 566-602, 668-674.
- [3] Vincent J. L., et al. (2011). "Clinical review: Update on hemodynamic monitoring--a consensus of 16." Crit Care 15(4): 229.
- [4] Hansen M. (2016). "[Invasive and minimally invasive hemodynamic monitoring]." Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 51(10): 616-625.
- [5] Fick A (1870) Über die Messung des Blutquantums in den Herzventrikeln. Sitzung der Phys Med Ges Würzburg
- [6] Neuhof H. (1983) Herzzeitvolumen-Bestimmung nach der Methode von Fick. In: Jesch F., Peter K. (eds) Hämodynamisches Monitoring. Anaesthesiologie und Intensivmedizin / Anaesthesiology and Intensive Care Medicine (vormals „Anaesthesiologie und Wiederbelebung“ begründet von R. Frey, F. Kern und O. Mayrhofer), vol 156. Springer, Berlin, Heidelberg
- [7] Narang N., et al. (2012). "Accuracy of estimating resting oxygen uptake and implications for hemodynamic assessment." Am J Cardiol 109(4): 594-598.
- [8] Narang N., et al. (2014). "Inaccuracy of estimated resting oxygen uptake in the clinical setting." Circulation 129(2): 203-210.
- [9] Swan H.J., Ganz W., Forrester J., Marcus H., Diamond G., Chonette D. (1970). Catheterization of the heart in man with use of a flow-directed balloon-tipped catheter. N Engl J Med. 283:447–51.

- [10] Reuter D. A., Goetz A. E. (2005). "[Measurement of cardiac output]." *Anaesthesist* 54(11): 1135-1151.
- [11] Evans D. C., et al. (2009). "Complications associated with pulmonary artery catheters: a comprehensive clinical review." *Scand J Surg* 98(4): 199-208.
- [12] Gidwani U. K., et al. (2013). "The pulmonary artery catheter: a critical reappraisal." *Cardiol Clin* 31(4): 545-565, viii.
- [13] Xu Y., Stout L. C. (2017). "Complete step section microscopic study of a Swan-Ganz catheter-related pulmonary artery rupture: a frequently lethal complication that to our knowledge has not had a comprehensive microscopic examination: case report and literature review." *Cardiovasc Pathol* 31: 17-19.
- [14] Sundar S., Panzica P. (2010). "LiDCO systems." *Int Anesthesiol Clin* 48(1): 87-100.
- [15] Baulig W., et al. (2005). "Cardiac output measurement by pulse dye densitometry in cardiac surgery." *Anaesthesia* 60(10): 968-973.
- [16] Reekers M., et al. (2009). "Cardiovascular monitoring by pulse dye densitometry or arterial indocyanine green dilution." *Anesth Analg* 109(2): 441-446.
- [17] Pugsley J., Lerner A. B. (2010). "Cardiac output monitoring: is there a gold standard and how do the newer technologies compare?" *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 14(4): 274-282.
- [18] Porhomayon J., et al. (2012). "Cardiac output monitoring devices: an analytic review." *Intern Emerg Med* 7(2): 163-171.
- [19] Hodgson L. E., et al. (2016). "A comparison of the non-invasive ultrasonic cardiac output monitor (USCOM) with the oesophageal Doppler monitor during major abdominal surgery." *J Intensive Care Soc* 17(2): 103-110.

- [20] Lee A. J., et al. (2011). "Cardiac output assessed by invasive and minimally invasive techniques." *Anesthesiol Res Pract* 2011: 475151.
- [21] Trinkmann F., et al. (2016). "Comparison of electrical velocimetry and cardiac magnetic resonance imaging for the non-invasive determination of cardiac output." *J Clin Monit Comput* 30(4): 399-408.
- [22] Carlsson M., Andersson R., Bloch K., Steding-Ehrenborg K., Mosén H., Stahlberg F. et al. (2012). Cardiac output and cardiac index measured with cardiovascular magnetic resonance in healthy subjects, elite athletes and patients with congestive heart failure. *J Cardiovasc Magn Reson* 14:51.
- [23] Summers R. L., et al. (2003). "Bench to bedside: electrophysiologic and clinical principles of noninvasive hemodynamic monitoring using impedance cardiography." *Acad Emerg Med* 10(6): 669-680.
- [24] Stewart G. N. (1897). "Researches on the Circulation Time and on the Influences which affect it." *J Physiol* 22(3): 159-183.
- [25] Hamilton W. F., Moore J. W.; Kinsman J. M.; Spurling R. G. (1928). Simultaneous determination of the pulmonary and systemic circulation times in man and of a figure related to cardiac output. *Am. J. Physiol.* 84:338–344.
- [26] Hamilton W. F.; Moore J. W.; Kinsman, J. M.; Spurling, R. G. (1932): Studies on the circulation IV. Further analysis of the injection method, and of changes in hemodynamics under physiological and pathological conditions. In *American Journal of Physiology--Legacy Content* 99 (3), pp. 534–551.
- [27] Fegler G. (1954). "Measurement of cardiac output in anaesthetized animals by a thermodilution method." *Q J Exp Physiol Cogn Med Sci* 39(3): 153-164.
- [28] Sakka S. G., et al. (2012). "The transpulmonary thermodilution technique." *J Clin Monit Comput* 26(5): 347-353.

- [29] Oren-Grinberg A. (2010). "The PiCCO Monitor." *Int Anesthesiol Clin* 48(1): 57-85.
- [30] Galluccio S. T., et al. (2009). "Femoral-radial arterial pressure gradients in critically ill patients." *Crit Care Resusc* 11(1): 34-38.
- [31] http://www.pulsion.de/fileadmin/pulsion_share/Education/Workshop_Presentation/PULSIONWorkshop_D_PiCCOTEchnologie.ppt , letzter Zugriff 20.06.2018
- [32] Ganz W., et al. (1971). "A new technique for measurement of cardiac output by thermodilution in man." *Am J Cardiol* 27(4): 392-396.
- [33] Frank O. (1930). Schätzung des Schlagvolumens des menschlichen Herzens auf Grund der Wellen- und Windkesseltheorie. *Zeitschr Biol* 90:405–409
- [34] Frank O. (1899): Die Grundform des arteriellen Pulses. In *Zeitschrift für Biologie* 37, pp. 483–526.
- [35] Erlanger J, Hooker DR (1904) An experimental study of blood pressure and of pulse pressure in man. *John Hopkins Hospital Records* 12:145-378
- [36] Wesseling KH, Smith NT, Nichols WW, et al. (1974). Beat to beat cardiac output from the arterial pressure pulse contour. In: *Course on Measurement in Anaesthesia*. Boerhave U (Ed). Leiden, University of Leiden Press, pp 150–164
- [37] Wesseling KH, de Wit B, Weber JAP, et al. (1983). A simple device for the continuous measurement of cardiac output. *Adv Cardiovasc Phys* 5:16–52
- [38] Wesseling KH, Jansen JRC, Settels JJ, et al. (1984). Computation of aortic flow from pressure in humans using a nonlinear three-element model. *J Appl Physiol* 74:2566–2573

- [39] Godje, O., et al. (2002). "Reliability of a new algorithm for continuous cardiac output determination by pulse-contour analysis during hemodynamic instability." *Crit Care Med* 30(1): 52-58.
- [40] <https://www.maquet.com/de/produkte/proaqt-technologie/> , letzter Zugriff 24.03.2018
- [41] van Drumpt A., et al. (2017). "The value of arterial pressure waveform cardiac output measurements in the radial and femoral artery in major cardiac surgery patients." *BMC Anesthesiol* 17(1): 42.
- [42] Montenij L. J., et al. (2011). "Arterial waveform analysis in anesthesia and critical care." *Curr Opin Anaesthesiol* 24(6): 651-656.
- [43] Bernstein DP. (1986). A new stroke volume equation for thoracic bioimpedance: theory and rationale. *Crit Care Med* 14: 904–9
- [44] Bernstein DP, Lemmens HJM. (2005). Stroke volume equation for impedance cardiography. *Med Biol Eng Comput* 43: 443–50
- [45] Bernstein D., Osypka M. (2003). Apparatus and method for determining an approximation of the stroke volume and the cardiac output of the heart. US Patent, 2003; 6,511,438 B2, January 28.
- [46] Kubicek W. G., et al. (1966). "Development and evaluation of an impedance cardiac output system." *Aerosp Med* 37(12): 1208-1212.
- [47] Nyboer J. (1950). "Electrical impedance plethysmography; a physical and physiologic approach to peripheral vascular study." *Circulation* 2(6): 811-821.
- [48] Osypka M. (2009) *Electrical Cardiometry. An Introduction to Electrical Cardiometry*. Herausgegeben. von Cardiotronic. Osypka Medical.

- [49] Osthaus W. A., et al. (2007). "Comparison of electrical velocimetry and transpulmonary thermodilution for measuring cardiac output in piglets." *Paediatr Anaesth* 17(8): 749-755.
- [50] Bland J. M., Altman D. G. (1986). "Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement." *Lancet* 1(8476): 307-310.
- [51] Critchley L. A., Critchley J. A. (1999). "A meta-analysis of studies using bias and precision statistics to compare cardiac output measurement techniques." *J Clin Monit Comput* 15(2): 85-91.
- [52] Saugel B., et al. (2015). "Tracking Changes in Cardiac Output: Statistical Considerations on the 4-Quadrant Plot and the Polar Plot Methodology." *Anesth Analg* 121(2): 514-524.
- [53] Critchley L. A., et al. (2010). "A critical review of the ability of continuous cardiac output monitors to measure trends in cardiac output." *Anesth Analg* 111(5): 1180-1192.
- [54] Lamia B., et al. (2018). "Cross-comparisons of trending accuracies of continuous cardiac-output measurements: pulse contour analysis, bioreactance, and pulmonary-artery catheter." *J Clin Monit Comput* 32(1): 33-43.
- [55] Hadian M., et al.(2010). Cross-comparison of cardiac output trending accuracy of LiDCO, PiCCO, FloTrac and pulmonary artery catheters. *Critical Care* 14:R212.
- [56] Tibby S. M., et al. (1997). "Clinical validation of cardiac output measurements using femoral artery thermodilution with direct Fick in ventilated children and infants." *Intensive Care Med* 23(9): 987-991.
- [57] Pauli C., et al. (2002). "Cardiac output determination in children: equivalence of the transpulmonary thermodilution method to the direct Fick principle." *Intensive Care Med* 28(7): 947-952.

- [58] Holm C., et al. (2001). "Arterial thermodilution: an alternative to pulmonary artery catheter for cardiac output assessment in burn patients." *Burns* 27(2): 161-166.
- [59] Tran-Dinh A., et al. (2017). "Evaluation of Cardiac Index and Extravascular Lung Water After Single-Lung Transplantation Using the Transpulmonary Thermodilution Technique by the PiCCO2 Device." *J Cardiothorac Vasc Anesth*.
- [60] Della Rocca G., et al. (2003). "Cardiac output monitoring: aortic transpulmonary thermodilution and pulse contour analysis agree with standard thermodilution methods in patients undergoing lung transplantation." *Can J Anaesth* 50(7): 707-711.
- [61] Della Rocca G., et al. (2002). "Continuous and intermittent cardiac output measurement: pulmonary artery catheter versus aortic transpulmonary technique." *Br J Anaesth* 88(3): 350-356.
- [62] Goedje O., et al. (1999). "Continuous cardiac output by femoral arterial thermodilution calibrated pulse contour analysis: comparison with pulmonary arterial thermodilution." *Crit Care Med* 27(11): 2407-2412.
- [63] Sakka S. G., et al. (1999). "Comparison of pulmonary artery and arterial thermodilution cardiac output in critically ill patients." *Intensive Care Med* 25(8): 843-846.
- [64] Friesecke S., et al. (2009). "Comparison of pulmonary artery and aortic transpulmonary thermodilution for monitoring of cardiac output in patients with severe heart failure: validation of a novel method." *Crit Care Med* 37(1): 119-123.
- [65] Felbinger T. W., et al. (2005). "Cardiac index measurements during rapid preload changes: a comparison of pulmonary artery thermodilution with arterial pulse contour analysis." *J Clin Anesth* 17(4): 241-248.

- [66] Grensemann J., et al. (2016). "Comparison of PulsioFlex(R) uncalibrated pulse contour method and a modified Fick principle with transpulmonary thermodilution measurements in critically ill patients." *Anaesth Intensive Care* 44(4): 484-490.
- [67] Donati A., et al. (2014). "Thermodilution vs pressure recording analytical method in hemodynamic stabilized patients." *J Crit Care* 29(2): 260-264.
- [68] Broch O., et al. (2015). "Accuracy of an autocalibrated pulse contour analysis in cardiac surgery patients: a bi-center clinical trial." *BMC Anesthesiol* 15: 171.
- [69] Monnet X., et al. (2015). "Comparison of pulse contour analysis by Pulsioflex and Vigileo to measure and track changes of cardiac output in critically ill patients." *Br J Anaesth* 114(2): 235-243.
- [70] Biais M., et al. (2017). "Impact of Systemic Vascular Resistance on the Accuracy of the Pulsioflex Device." *Anesth Analg* 124(2): 487-493.
- [71] Grensemann J., et al. (2017). "Validation of radial artery-based uncalibrated pulse contour method (PulsioFlex) in critically ill patients: A observational study." *Eur J Anaesthesiol* 34(11): 723-731.
- [72] Noori S., et al. (2012). "Continuous non-invasive cardiac output measurements in the neonate by electrical velocimetry: a comparison with echocardiography." *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 97(5): F340-343.
- [73] Grollmuss O., Gonzalez P. (2014). "Non-invasive cardiac output measurement in low and very low birth weight infants: a method comparison." *Front Pediatr* 2: 16.
- [74] Grollmuss O., et al. (2012). "Electrical velocimetry as a tool for measuring cardiac output in small infants after heart surgery." *Intensive Care Med* 38(6): 1032-1039.

- [75] Rauch R., et al. (2013). "Non-invasive measurement of cardiac output in obese children and adolescents: comparison of electrical cardiometry and transthoracic Doppler echocardiography." *J Clin Monit Comput* 27(2): 187-193.
- [76] Norozi K., et al. (2008). "Electrical velocimetry for measuring cardiac output in children with congenital heart disease." *Br J Anaesth* 100(1): 88-94.
- [77] Schubert S., et al. (2008). "Continuous, non-invasive techniques to determine cardiac output in children after cardiac surgery: evaluation of transesophageal Doppler and electric velocimetry." *J Clin Monit Comput* 22(4): 299-307.
- [78] Yoshitake S., et al. (2017). "Non-invasive measurement of cardiac output using AESCULON(R) mini after Fontan operation." *Pediatr Int* 59(2): 141-144.
- [79] https://www.osypkamed.com/sites/default/files/public_resources/C2_C3_Brochure_EN_2014_A4_online_0.pdf, letzter Zugriff 14.05.2018
- [80] Lorne E., et al. (2018). "Assessment of interchangeability rate between 2 methods of measurements: An example with a cardiac output comparison study." *Medicine (Baltimore)* 97(7): e9905.
- [81] Preiss D., Fisher J. (2008). "A measure of confidence in Bland-Altman analysis for the interchangeability of two methods of measurement." *J Clin Monit Comput* 22(4): 257-259.
- [82] Peyton P. J., Chong S. W. (2010). "Minimally invasive measurement of cardiac output during surgery and critical care: a meta-analysis of accuracy and precision." *Anesthesiology* 113(5): 1220-1235.
- [83] Critchley L. A. (2011). "Bias and precision statistics: should we still adhere to the 30% benchmark for cardiac output monitor validation studies?" *Anesthesiology* 114(5): 1245; author reply 1245-1246.

- [84] Cote C. J., et al. (2015). "Continuous noninvasive cardiac output in children: is this the next generation of operating room monitors? Initial experience in 402 pediatric patients." *Paediatr Anaesth* 25(2): 150-159.
- [85] Noonan P. M., et al. (2014). "Non-invasive cardiac output monitoring during catheter interventions in patients with cavopulmonary circulations." *Cardiol Young* 24(3): 417-421.
- [86] Soleymani S., et al. (2010). "Hemodynamic monitoring in neonates: advances and challenges." *J Perinatol* 30 Suppl: S38-45.
- [87] Rajput R, Das S, Chauhan S, Bisoi A, Vasdev S. (2014). Comparison of Cardiac Output Measurement by Noninvasive Method with Electrical Cardiometry and Invasive Method with Thermodilution Technique in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting. *World Journal of Cardiovascular Surgery* 2014, 4, 123-130.
- [88] Malik V, Subramanian A, Chauhan S, Hote M (2014). Correlation of Electric Cardiometry and Continuous Thermodilution Cardiac Output Monitoring Systems. *World Journal of Cardiovascular Surgery* 2014, 4, 101-108.
- [89] Suttner S., et al. (2006). "Noninvasive assessment of cardiac output using thoracic electrical bioimpedance in hemodynamically stable and unstable patients after cardiac surgery: a comparison with pulmonary artery thermodilution." *Intensive Care Med* 32(12): 2053-2058.
- [90] Tomaske M., et al. (2008). "Cardiac output measurement in children: comparison of Aesculon cardiac output monitor and thermodilution." *Br J Anaesth* 100(4): 517-520.
- [91] Raue W., et al. (2009). "Comparison of electrical velocimetry and transthoracic thermodilution technique for cardiac output assessment in critically ill patients." *Eur J Anaesthesiol* 26(12): 1067-1071.

- [92] Zoremba N., et al. (2007). "Comparison of electrical velocimetry and thermodilution techniques for the measurement of cardiac output." *Acta Anaesthesiol Scand* 51(10): 1314-1319.
- [93] Squara P., et al. (2009). "Comparison of monitoring performance of Bioreactance vs. pulse contour during lung recruitment maneuvers." *Crit Care* 13(4): R125.
- [94] Cox P. B. W., et al. (2017). "Accuracy, Precision, and Trending Ability of Electrical Cardiometry Cardiac Index versus Continuous Pulmonary Artery Thermodilution Method: A Prospective, Observational Study." *Biomed Res Int* 2017: 2635151.
- [95] Smetkin A. A., et al. (2017). "Estimated continuous cardiac output based on pulse wave transit time in off-pump coronary artery bypass grafting: a comparison with transpulmonary thermodilution." *J Clin Monit Comput* 31(2): 361-370.
- [96] Honore, P. M., Spapen H. D. (2017). "Passive leg raising test with minimally invasive monitoring: the way forward for guiding septic shock resuscitation?" *J Intensive Care* 5: 36.
- [97] Cherpanath, T. G., et al. (2016). "Predicting Fluid Responsiveness by Passive Leg Raising: A Systematic Review and Meta-Analysis of 23 Clinical Trials." *Crit Care Med* 44(5): 981-991.

7 Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde an der Universitätsklinik für Allgemeine, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Abteilung Experimentelle Medizin, Medizintechnik und Training unter Betreuung von Herrn PD Dr. Martin Schenk durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch Herrn PD Dr. Martin Schenk, Leiter der Einrichtung.

Die Versuche wurden, nach Einarbeitung durch Herrn PD Dr. Martin Schenk und Herrn Dr. med. Wilfried Klingert von mir durchgeführt. Die Überwachung der Versuchstiere erfolgte im Schichtdienst mit fünf weiteren Doktoranden des Instituts.

Die statistische Auswertung erfolgte eigenständig durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 23.07.2018