

Aus der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative
Intensivmedizin
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Retrospektiver Vergleich des Aortenvolumens im thorako-
abdominalen Computertomogramm mit dem globalen end-
diastolischen Volumen der transpulmonalen Thermodilution bei
beatmeten Patienten

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Aleksej Akohov

aus Riga

Datum der Promotion: 13.12.2019

Inhaltsverzeichnis

1	Abbildungsverzeichnis.....	4
2	Tabellenverzeichnis.....	5
3	Abkürzungsverzeichnis.....	6
4	Abstract	8
5	Abstrakt	9
6	Einleitung.....	11
6.1	Transpulmonale Thermodilution	11
6.1.1	<i>Indexierung</i>	13
6.1.2	<i>Das globale enddiastolische Volumen (GEDV)</i>	13
6.1.3	<i>Referenzbereiche des GEDVI</i>	14
6.2	Die Aorta	14
6.2.1	<i>Die Dimension der Aorta</i>	15
6.3	Zielsetzung	16
7	Material und Methoden.....	17
7.1	Patientenkollektiv.....	17
7.2	Die Transpulmonale Thermodilutionsmessung mit PiCCO®.....	19
7.3	Bildanalyse	20
7.3.1	<i>Volumetrie mit OsiriX®</i>	20
7.3.2	<i>Ermittlung von Aortenlänge und Durchmesser</i>	22
7.4	Statistische Analyse	23
8	Ergebnisse	25
8.1	Hypothesenprüfung	28
8.1.1	<i>Das GEDV als abhängiger Parameter in multivariater Analyse</i>	29
8.1.2	<i>Einfluss des Aortenvolumens auf die bei der transthorakalen Thermodilution gemessenen und abgeleiteten Parameter</i>	30
8.2	Weiterführende explorative Analysen	31

8.2.1	<i>Das Aortenvolumen als Ursache des GEDV Anstiegs</i>	31
8.2.2	<i>Eine disjunkte Abhängigkeit des GEDV von den biometrischen Parametern</i>	32
8.2.3	<i>Grundlagen der Berechnung des Korrekturfaktors von 1,25 aus MT_t, DSt und dem Volumen der Aorta</i>	33
8.2.4	<i>Abschätzung des Faktors aus β_{MT_t} und β_{DSt}</i>	34
8.2.5	<i>Schätzung des Effekts der Flussreduktion durch abgehende Äste der Aorta</i>	36
8.2.6	<i>Helixförmiger Fluss in der Aorta</i>	36
9	Diskussion	39
9.1	Limitationen	39
9.1	Die ermittelten Werte im Literaturvergleich.....	40
9.1.1	<i>Die Aortendimensionen</i>	40
9.1.2	<i>Bestätigung der geschätzten MT_t</i>	41
9.2	Die Relevanz der zentralvenösen und aortalen Volumina bei der Messung des GEDV	41
9.2.1	<i>Analyse des Effekts der Flussreduktion in der Aorta auf die GEDV- Messung</i>	41
9.2.2	<i>Indexierung des GEDV und klinische Folgen</i>	42
9.3	Extravaskuläres Lungenwasser (EVLW)	43
9.4	Zusammenfassung	43
10	Literaturverzeichnis	45
11	Eidesstattliche Versicherung	53
12	Lebenslauf.....	54
13	Danksagung	56

1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schema der durch die transpulmonale Thermodilution erfassten Volumina.....	12
Abbildung 2: Darstellung einer 3D-Rekonstruktion der Aorten von Frauen im Alter von 26 (links), 52 (Mitte) und 72 Jahren (rechts), wie sie im Rahmen der Untersuchung aus der CT-Bildgebung berechnet wurden.....	16
Abbildung 3: Flussdiagramm der Einschlusskriterien.	18
Abbildung 4: Flussdiagramm für den Patienteneinschluß.....	19
Abbildung 5: Links ein axiales Schichtbild mit intraluminaler ROI-Markierung. Rechts eine dreidimensionale Darstellung der Aorta vom Aortenbogen bis zur Spitze des transpulmonalen Thermodilutionskatheters in der Femoralarterie wie sie sich einer Folge von ROIs ergibt.....	21
Abbildung 6: Schematische Darstellung der vom thermischen Indikator durchquerten Volumina bei femoraler ZVK-Lage (von anterior). Die durchquerten Volumina der V. cava inferior und der Aorta sind blau markiert.	22
Abbildung 7: Ein Beispiel für eine multiplanare Rekonstruktion mit markierter Querschnittsfläche vor dem Abgang der Arteria carotis communis sinistra.	23
Abbildung 8: Das globale enddiastolische Volumen (GEDV) in Abhängigkeit vom Aortenvolumen.	29
Abbildung 9: Das extravaskuläre Lungenwasser (EVLW) in Abhängigkeit vom Aortenvolumen.	31
Abbildung 10: Verteilung der durch „Resampling“ berechneten Faktoren.	35
Abbildung 11: Simulation der mittleren Transitzeiten durch Hinzufügen einer zunehmenden helixförmigen Strömung.	38

2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Die Hauptdiagnosen und demographische Daten.....	25
Tabelle 2: Patientencharakteristika und Behandlungsdaten zum Zeitpunkt der für die Bestimmung des Aortenvolumens herangezogenen CT-Untersuchung.	26
Tabelle 3: Altersabhängige Darstellung der CT-volumetrisch bestimmten Aortendimensionen und der Thermodilutionsmessungen.....	27
Tabelle 4: Vergleich der gemessenen Aortendurchmesser mit Angaben in der Literatur.	28
Tabelle 5: Verschiedene multivariate lineare Modelle für das GEDV.....	30
Tabelle 6: Die Regressionskoeffizienten (β) der GEDV, MTt, DSt, CO und EVLW in Abhängigkeit vom Aortenvolumen bei Patienten ohne femoralen ZVK.	30
Tabelle 7: Die Regressionskoeffizienten (β) von Aortenvolumen, GEDV, MTt, DSt, CO und EVLW in Abhängigkeit vom Patientenalter bei Patienten ohne femoralen ZVK.....	32
Tabelle 8: Die Regressionskoeffizienten (β) für die Abhängigkeit des „zentralen“ GEDV von biometrischen Parametern.....	33
Tabelle 9: Die Regressionskoeffizienten (β) für die Abhängigkeit des „aortalen“ GEDV von biometrischen Parametern.....	33
Tabelle 10: Die Regressionskoeffizienten (β) für die Abhängigkeit des GEDV von biometrischen Parametern.....	33

3 Abkürzungsverzeichnis

AIC	Akaike-Informationskriterium
APACHE II	Acute physiology and chronic health evaluation II
AL	Länge der Aorta
AV	Volumen der Aorta
β	Regressionskoeffizienten
BMI	Body mass index
BSA	Body surface area
CI	Confidence interval
CO	Herzzeitvolumen
CR	Coefficient of repeatability
CT	Computertomografie
DSt	Downslope time
EVAR	Endovascular aneurysm repair
EVLW	Extravaskuläres Lungenwasser
EVLWI	Extravaskulärer Lungenwasserindex
GEDV	Globales enddiastolisches Volumen
GEDVI	Globaler enddiastolischer Volumenindex
GoR	Grade of recommendation
HF	Herzfrequenz
IQR	Interquartile range
ITS	Intensivstation
ITTV	Intrathoracic thermal volume
MAD	Arterieller Mitteldruck
MTt	Mean transit time
OAR	Open aortic repair
PBSA	Predicted body surface area
PBV	Perfused blood volume
PBW	Predicted body weight
PTV	Pulmonary thermal volume
R	Pearson correlation coefficient
R ²	Coefficient of determination
ROI	Region of interest

SAPS II	Simplified acute physiology score II
SD	Standard deviation
SOFA	Sequential organ failure assessment
ZVK	Zentraler Venenkatheter

4 Abstract

Background: Transpulmonary thermodilution is used to assess global end-diastolic volume (GEDV) and extravascular lung water (EVLW). The GEDV is defined as the sum of the end-diastolic volume of all four heart chambers. However, apart from flowing through the heart and pulmonary circulation, the thermal indicator transits parts of the vena cava and aorta, an unknown volume with unknown influence on the calculated GEDV values.

Objective: Description of the influence of aortic volume measured by computed tomography (CT) on thermodilution-derived GEDV.

Design: Retrospective cohort analysis.

Setting: Interdisciplinary Neurointensive Care Unit in a university hospital.

Patients: Critically ill patients (n = 88) requiring transpulmonary thermodilution monitoring and a diagnostic thoraco-abdominal CT scan (n = 103).

Results: In a multivariate analysis, the sole use of biometric parameters such as age, gender, height and body weight, explained 38% of the variance of GEDV. Adding the aortic volume to the model increased the explained variance to 59 %, making all biometric parameters insignificant, while the aortic volume was significant with $p < 0.001$. The volumes of the aorta and the vena cava together resulted in an explained variance of 65%. GEDV increased by 3.1 ml (95% CI: 2.4 to 3.9 ml, $p < 0.001$) per ml of aortic volume and by 2.2 ml (95% CI: 1.3 to 3.8 ml, $p < 0.001$) per ml of vena cava volume.

Conclusions: The finding that aortic volume is a major source of variability of thermodilution-derived GEDV, challenges the view that GEDV is a measure of cardiac preload. Moreover, since aortic volume renders GEDV relatively unaffected of biometric parameters, the usual practice of indexing GEDV is questionable. Consequently, the determination and establishing of normal ranges of GEDV and GEDVI to guide volume management remains a difficult task.

5 Abstrakt

Hintergrund: Die transpulmonale Thermodilution wird zur Bestimmung des globalen enddiastolischen Volumens (GEDV) und des extravaskulären Lungenwassers (EVLW) verwendet. Das GEDV wird als die Summe des enddiastolischen Volumens aller vier Herzkammern aufgefasst. Der thermische Indikator durchläuft bei der Thermodilutionsmessung jedoch nicht nur das Herz und den Lungenkreislauf, sondern auch einen Teil des Volumens der Vena cava und der Aorta. Die Größe dieser beiden Volumina wird im Rahmen der Thermodilution nicht quantifiziert und ihr Einfluss auf das gemessene GEDV ist somit unklar.

Zielsetzung: Computertomographische (CT) Quantifizierung des Volumens der Aorta und Bestimmung dessen Einfluss auf das durch Thermodilution ermittelte GEDV.

Design: Retrospektive Kohortenanalyse.

Setting: Interdisziplinäre Neurointensivstation in einer Universitätsklinik.

Patienten: Schwerkranke Patienten (n = 88), die eine Überwachung mittels einer transpulmonalen Thermodilution benötigen und bei denen eine diagnostische thorako-abdominale CT-Untersuchung (n = 103) durchgeführt wurde.

Ergebnisse: In einer multivariaten Analyse erklärte die alleinige Verwendung von biometrischen Parametern wie Alter, Geschlecht, Körpergröße und Körpergewicht, 38% der Varianz des GEDV. Wurde zusätzlich das Aortenvolumen berücksichtigt, erklärte dieses 59% der Varianz des GEDV ($p < 0.001$) und die biometrischen Parameter waren nicht mehr signifikant für die Varianz des GEDV. Unter Einbezug des Volumens der Vena cava erhöhte sich die erklärte Varianz auf 65% ($p < 0,001$). Das GEDV stieg um 3,1 ml (95% CI: 2,4 bis 3,9 ml, $p < 0,001$) pro ml Aortenvolumen und um 2,2 ml (95% CI: 1,3 bis 3,8 ml, $p < 0,001$) pro ml Vena cava-Volumen.

Schlussfolgerungen: Diese Arbeit identifiziert das Aortenvolumen als einen der wesentlichsten Faktoren für die Variabilität des durch transpulmonale Thermodilution ermittelten GEDV. Insofern scheint das GEDV nicht als reiner Parameter der kardialen

Vorlast angesehen werden zu können. Darüber hinaus ist unter Berücksichtigung des Einflusses des Aortenvolumens die Variabilität des GEDV unabhängig von den üblicherweise zur Indizierung des GEDV verwendeten biometrischen Parametern. Dies stellt die Indexierung des GEDV mittels biometrischer Parameter grundsätzlich in Frage. Somit bleibt die Bestimmung und Festlegung von physiologischen Normalwerten für GEDV und GEDVI als Basis für ein Volumenmanagement eine schwierige Aufgabe.

6 Einleitung

Die optimale Überwachung der kardialen Vorlast ist von großer Bedeutung für das hämodynamische Management von kritisch kranken Patienten. Hierfür sind gut definierte Zielparameter notwendig, um die Therapieeffekte voraussagen und bewerten zu können. Zur Abschätzung des Volumenbedarfs und der Volumenreagibilität haben sich drei unterschiedliche Verfahren etabliert: druckbasierend, volumetrisch und dynamisch. Während druckbasierte Parameter wie der zentralvenöse Druck oder der pulmonalkapilläre Verschlussdruck einen nur sehr begrenzten prädiktiven Wert für die Volumenreagibilität besitzen [1–3], sind dynamische Parameter wie die Schlagvolumenvariation (SVV) und die Pulsdruckvariation prädiktiv, zeigen jedoch eine Reihe von Einschränkungen in der klinischen Anwendung [4–9]. So zeigten Mahjoub et al. [10], dass nur 2% der Intensivpatienten alle Voraussetzungen für eine valide Messung dynamischer Parameter erfüllen. Volumenbasierte Parameter wie das globale enddiastolische Volumen (GEDV) zur Beschreibung kurzfristiger Änderungen oder das extravaskuläre Lungenwasser (EVLW) zur allgemeinen Beurteilung des Volumenstatus erlauben mit geringeren Voraussetzungen valide Messungen und bieten daher ein breiteres klinisches Anwendungsspektrum. Mehrere Autoren zeigten, dass unter Volumengabe eine Änderung des GEDV eine Änderung des Schlagvolumenindex widerspiegelt [11–13]. Das GEDV und das EVLW sind beide das Ergebnis einer transpulmonalen Thermodilutionmessung.

6.1 Transpulmonale Thermodilution

Die Methode der transpulmonalen Thermodilution basiert auf Modellen, die in den fünfziger Jahren beschrieben wurden. Alle Verdünnungsmethoden beruhen auf der Injektion eines oder mehrerer Indikatoren. Die in der Intensivmedizin ursprünglich verwendete Doppelindikatorenmethode, mit einem thermischen Indikator und einem Farbindikator, wurde durch die Einfachindikatorenmethode mit rein thermischem Indikator abgelöst. Hierzu wird im Fall der transpulmonalen Thermodilution eiskalte Kochsalzlösung in eine zentrale Vene injiziert, und die nachfolgende Temperaturänderung über der Zeit erfasst. Idealerweise ergibt sich ein monoexponentieller Temperaturverlauf. Im klinischen Alltag erfolgt die Aufzeichnung durch einen thermischen Sensor in einer der größeren aortanahen Arterien. Die Form

der registrierten Temperaturkurve hängt dabei vom Fluss und dem von der Indikatorwelle durchlaufenen Volumen ab (Abbildung 1).

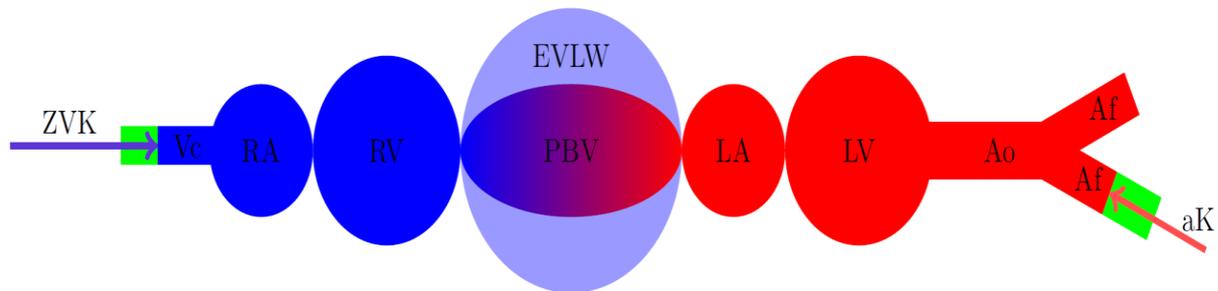


Abbildung 1: Schema der durch die transpulmonale Thermodilution erfassten Volumina. *Vc*, Vena cava zwischen Injektionsort und rechten Vorhof; *RA*, rechter Vorhof; *RV*, rechter Ventrikel; *PBV*, pulmonales Blutvolumen; *EVLW*, extravaskuläres Lungenvolumen; *LA*, linker Vorhof; *LV*, linker Ventrikel; *Ao*, Aorta; *Af*, Femoralarterie; *ZVK*, zentraler Venenkatheter (Pfeilspitze: Öffnung des distalen Lumens); *aK*, arterieller Katheter (Pfeilspitze: Lage des Thermistors)

Das Verteilungsvolumen des thermischen Indikators, das sogenannte Intrathorakale Thermovolumen (ITTV), kann als Produkt aus Herzzeitvolumen (CO) [14] und mittlerer Transitzeit (MTt) des Kältebolus vom Ort der Injektion bis zum Ort der Messung berechnet werden (Formel 1) [15]. Voraussetzung ist ein geschlossenes Gefäßsystem mit stationärer Strömung ohne Rückstrom oder Indikatorverlust. Das Produkt aus CO und der exponentiellen Abfallzeit (DSt) der transpulmonalen Thermodilutionskurve beschreibt das größte durchquerte Volumen, das pulmonale Thermovolumen (PTV) (Formel 2) [16].

Formel 1:
$$ITTV = CO \times MTt$$

Formel 2:
$$PTV = CO \times DSt$$

Das GEDV wird als das kombinierte enddiastolische Volumen aller vier Herzkammern interpretiert und ist als Differenz zwischen ITTV und PTV definiert (Formel 3) [17].

Formel 3:
$$GEDV = ITTV - PTV$$

Damit ist das GEDV abhängig von CO, MTt und DSt (Formel 4)

Formel 4:
$$GEDV = CO \times (MTt - DSt)$$

Das EVLW ist die Summe aus alveolärer, interstitieller und intrazellulärer Flüssigkeit in der Brusthöhle [18] und kann aus der Differenz zwischen ITTV und GEDV multipliziert mit einem empirisch bestimmten Korrekturfaktor berechnet werden. Dieser Korrekturfaktor ist speziesabhängig und wird beim Menschen üblicherweise zu 1,25 angenommen (Formel 5) [17,19].

Formel 5:
$$EVLW = ITTV - 1,25 \times GEDV$$

6.1.1 Indexierung

Um Unterschiede zwischen Individuen vergleichbar zu machen, werden das GEDV und EVLW zum globalen enddiastolischen Volumenindex (GEDVI) und extravaskulären Lungenwasserindex (EVLWI) indiziert. Die Indizierung erfolgt für den GEDVI durch die normalisierte Körperoberfläche (PBSA), berechnet aus Körpergröße und normalem Körpergewicht (PBW) und für den EVLWI durch das PBW [20–22]. Das PBW berechnet sich nach der geschlechtsspezifischen Formel von Devine (Formel 6) [23].

Formel 6:
$$PBW_{Frauen} = 45,5 + 0,91 \times (Körpergröße - 152,4)$$
$$PBW_{Männer} = 50 + 0,91 \times (Körpergröße - 152,4)$$

6.1.2 Das globale enddiastolische Volumen (GEDV)

Das GEDV wird als die Gesamtmenge des Blutes in allen vier Herzkammern am Ende der Diastole interpretiert und als Parameter der Vorlast angesehen [12]. Goepfert et al. [24] zeigten, dass bei kardiochirurgischen Patienten eine auf dem GEDVI basierende zielorientierte Therapie zu einem signifikant reduzierten Bedarf an Vasopressoren, einer Verkürzung der kontrollierten Beatmung und der Verweildauer auf der Intensivstation (ITS) führt. Dieser Parameter wurde auch in die aktuellen europäischen

Behandlungsrichtlinien aufgenommen, wenn auch mit Empfehlungsgrad (GoR) 0 [25–27]. Nach Konsensmeinung des Expertengremiums wird für den GEDVI ein Zielwert von 640-800 ml/m² zur Optimierung der kardialen Vorlast empfohlen [24,25,27]. Auf dieser Grundlage wurde in den letzten Jahren auf Intensivstationen vermehrt das GEDVI zur Beurteilung des Volumenstatus bei kritisch kranken Patienten herangezogen [28].

6.1.3 Referenzbereiche des GEDVI

Die Referenzwerte für den GEDVI werden zunehmend in Frage gestellt. Eine Meta-Analyse von 64 Arbeiten ergab, dass der mittlere GEDVI bei schwerkranken Patienten heterogen ist und oft den für gesunde Personen vorgeschlagenen Referenzbereich überschreitet [29]. Huber et al. [30] zeigten, dass GEDVI bei weniger als einem Drittel der Patienten einer ITS im Referenzbereich lag. Die Autoren beschreiben eine Abhängigkeit des GEDV von Alter, Geschlecht, Körpergewicht und Körpergröße. Eine weitere prospektive Beobachtungsstudie ergab eine große Variabilität des GEDVI, selbst wenn man die oben genannten Faktoren in einem nichtlinearen Modell berücksichtigte [31]. Die Autoren vermuteten, dass das Aortenvolumen die Quelle der beobachteten Heterogenität sein könnte. Als mögliche Erklärung wurde die Hypothese aufgestellt, dass das Volumen der Aorta, das der Kältebolus bei der transpulmonalen Thermodilution durchquert, zum Messergebnis beiträgt und ebenfalls von Alter und Geschlecht des Patienten abhängig ist. Die Aorta wurde jedoch bisher nicht in die theoretische Herleitung der transpulmonalen Thermodilution einbezogen [18,32,33].

6.2 Die Aorta

Die Aorta ist die große Arterie die das oxygenierte Blut vom linken Ventrikel in die Peripherie transportiert. Anatomisch unterscheidet man drei Bereiche: Pars ascendens aortae, Arcus aortae und Pars descendens aortae. In der Bifurcatio aortae gabelt sie sich in die beiden großen Arteriae iliacaes communes dextra et sinistra, die sich wiederum in eine Arteria iliaca externa und eine Arteria iliaca interna aufteilen. Die Arteria iliaca externa setzt sich in die Arteria femoralis fort [34].

6.2.1 Die Dimension der Aorta

Wenige wissenschaftliche Arbeiten haben den Einfluss biometrischer Parameter auf das Aortenvolumen in vivo untersucht. Für den Aortendurchmesser beschreiben einige Autoren eine Abhängigkeit von Geschlecht, Körperoberfläche (BSA) und Alter, wobei der Effekt des Alters auf den Aortendurchmesser in Herznähe am ausgeprägtesten ist und nach kaudal hin abnimmt [35,36]. Rylski et al. [37] geben an, dass die Aortenlänge bei Männern in allen Segmenten größer ($p < 0,001$) als bei Frauen ist und zeigen eine Zunahme der Gesamtlänge der Aorta um $0,98 \pm 0,07$ cm pro 10 Jahre ($p < 0,001$).

Aufgrund der Zunahme von Aortendurchmesser und Länge mit dem Alter ist zu vermuten, dass auch das Volumen der Aorta mit dem Alter zunimmt (Abbildung 2). Bisher ist das nur für männliche, normotone Individuen beschrieben [38]. Studien, die den Zusammenhang zwischen GEDV und Aortenvolumen untersuchen, ließen sich trotz sorgfältiger Suche nicht finden.

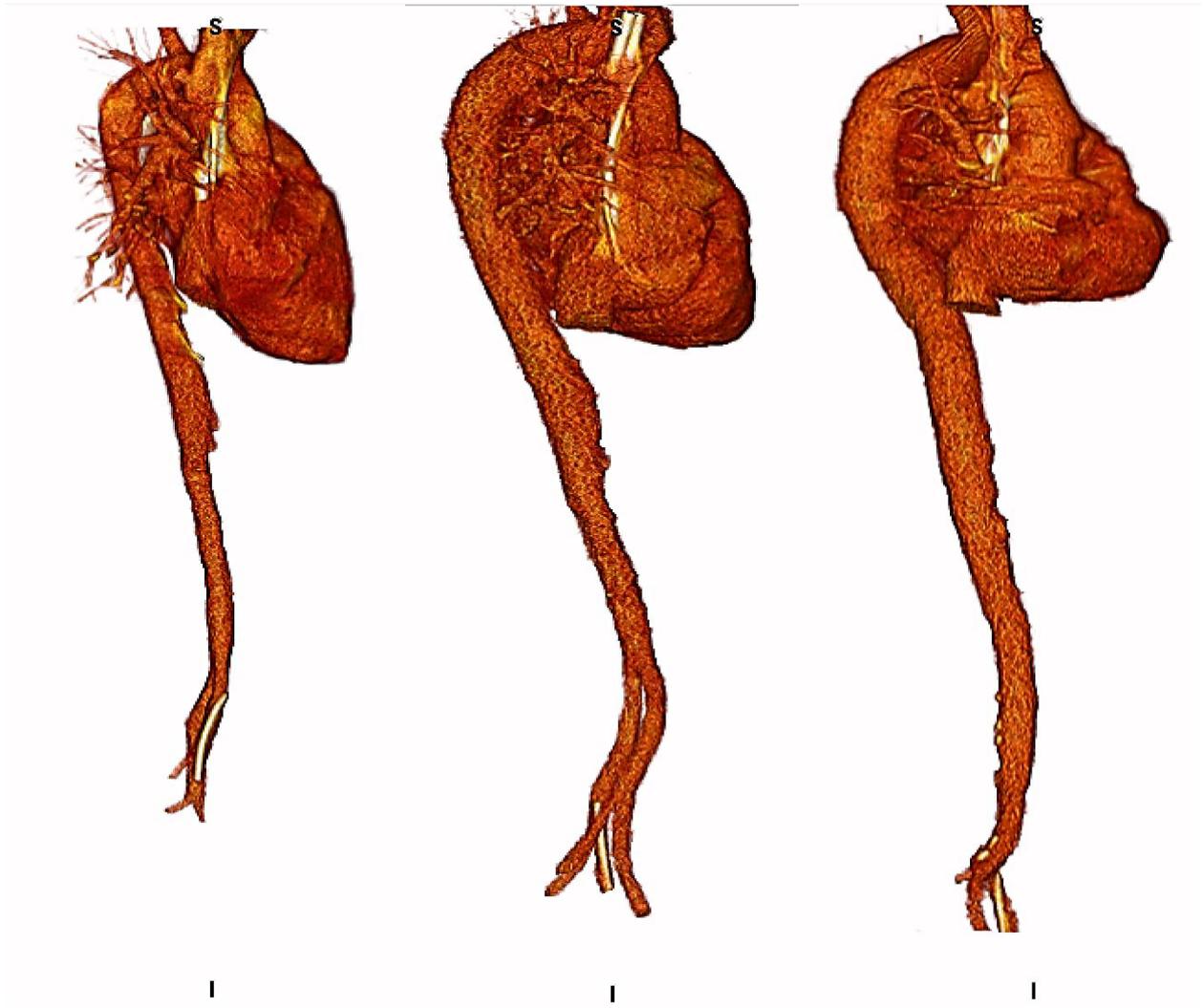


Abbildung 2: Darstellung einer 3D-Rekonstruktion der Aorten von Frauen im Alter von 26 (links), 52 (Mitte) und 72 Jahren (rechts), wie sie im Rahmen der Untersuchung aus der CT-Bildgebung berechnet wurden (sagittal von rechts, Osirix®).

6.3 Zielsetzung

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen dem auf einer transpulmonalen Thermodilutionsmessung basierenden GEDV und dem aus einer Computertomografie (CT) ermittelten Aortenvolumen. Die Hypothese der vorliegenden Arbeit ist zum einen, dass das GEDV trotz klassischer Definition ein größeres Volumen darstellt als nur das kombinierte enddiastolische Volumen aller vier Herzkammern und zum anderen, dass die Abhängigkeit des GEDV von Alter, Geschlecht, Körpergröße und Körpergewicht zum Teil auf die unterschiedlichen Aortenvolumina der Patienten zurückzuführen ist.

7 Material und Methoden

Die vorliegende Studie beruht auf einer retrospektiven Datenanalyse der digitalen Patientenakten sowie begleitender CT-Diagnostik im Zeitraum vom Januar 2009 bis Dezember 2016. Sie stammen aus der Interdisziplinären Neurointensivstation des Campus Virchow-Klinikum, Charité – Universitätsmedizin Berlin. Für die Studie gab es ein positives Votum sowohl vom Datenschutzbeauftragten als auch der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin (Antragsnummer EA 1 / 084 / 13). Alle Patienten wurden pseudonymisiert. Die Durchführung aller Untersuchungen wie CT oder transpulmonaler Thermodilutionsmessung erfolgte ausschließlich aus klinischer Indikation ohne Abhängigkeit von der gegenwärtigen Fragestellung. Daher war eine gesonderte Patientenaufklärung und Einwilligung nicht erforderlich.

7.1 Patientenkollektiv

Auf der Interdisziplinären Neurointensivstation des Campus Virchow-Klinikum der Charité – Universitätsmedizin Berlin wird die transpulmonale Thermodilution etwa bei 100 schwerkranken Patienten pro Jahr eingesetzt. Die Indikation besteht bei klinischer Kreislaufinstabilität und eingeschränkter Lungenfunktion zur Steuerung der notwendigen differenzierten Katecholamin- und Volumentherapie. Gleichzeitig benötigt ein Teil der Patienten eine CT Untersuchung von Thorax und Abdomen, zum Beispiel nach Polytrauma oder zur Fokus-Suche bei Sepsis. Diese CT-Untersuchungen werden regelmäßig mit Kontrastmittel durchgeführt.

Bei systematischer Durchsicht der klinischen Akten ließen sich 584 Patienten identifizieren, die im Zeitraum von Januar 2009 bis Dezember 2016 behandelt wurden und bei denen ein Monitoring durch transpulmonale Thermodilution erfolgte. Die Patientendatensätze entstammten dem Patienten-Daten-Management-System (PDMS, Version COPRA 5, COPRA System GmbH, Berlin), dem PiCCO®-System (Fa. Pulsion, München) und dem radiologischen Archiv GEPACS (Centricity PACS 3.2 RA 1000 Workstation, GE Healthcare, USA). Geeignete Patienten wurden durch die im Folgenden definierten Einschlusskriterien identifiziert (Abbildung 3).

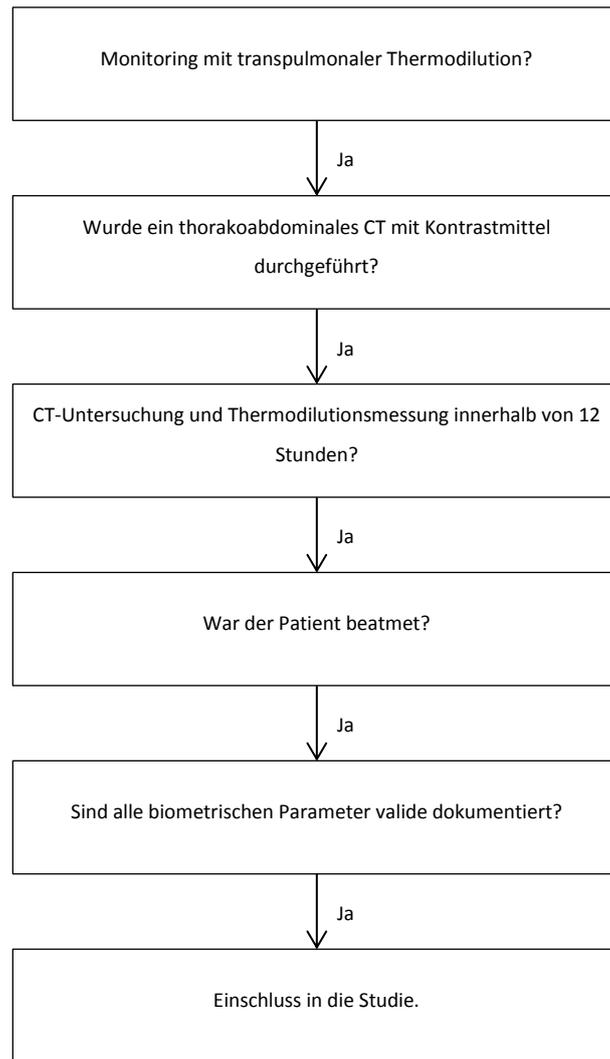


Abbildung 3: Flussdiagramm der Einschlusskriterien. *CT*, Computertomografie

Es konnten 88 Patienten identifiziert werden (Abbildung 4). Patienten mit mehreren CT-Untersuchungen wurden mit getrennten Datensätzen ($n = 103$) erfasst.

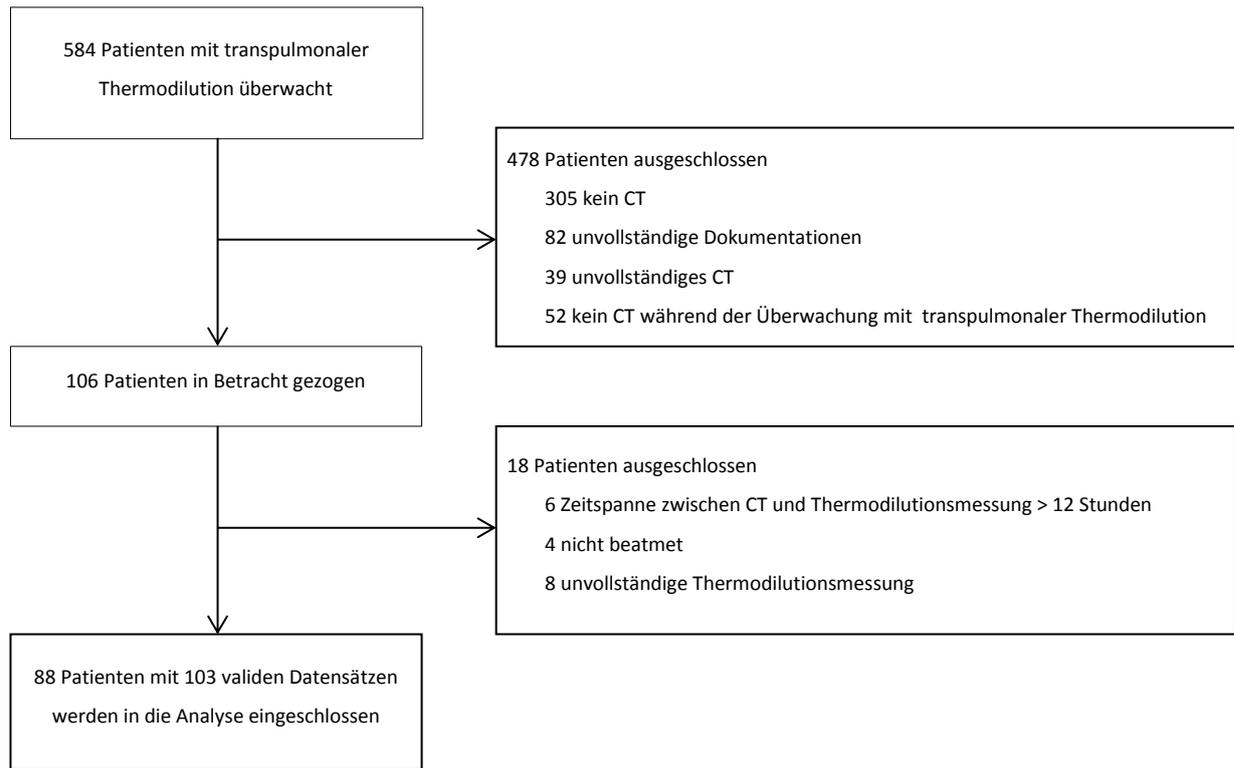


Abbildung 4: Flussdiagramm für den Patienteneinschluß. *CT*, Computertomografie

7.2 Die Transpulmonale Thermodilutionsmessung mit PiCCO®

Die transpulmonale Thermodilutionsmessung erfolgte mit dem PiCCO®-System (PiCCO® 2-Monitor, Version 3.1.1, Pulsion Medical Systems, Munich, Germany). Zu ihrer Durchführung wird ein 20ml Bolus kalter Kochsalzlösung über einen zentralvenösen Katheter, der in der Vena jugularis, subclavia oder femoralis platziert ist [39–41], appliziert und die Temperaturänderung mit einem Temperatursensor eines in der Arteria femoralis liegenden 5-French Katheters (PVPK 2015L20-A) erfasst. Eine Messung bestand aus einer Serie von drei Injektionen (IQR: 3-5) [42]. Die Mittelwertbildung und Datenspeicherung erfolgte automatisch. Jede Messung kann einzeln abgelesen und auf ihre Plausibilität überprüft werden, wobei Ausreißer von mehr als 3 Standardabweichungen (SD) entfernt werden. Aufgezeichnet wurden Geschlecht, Alter, Gewicht, Größe, Zeitpunkt der Thermodilutionsmessung, arterieller Mitteldruck (MAD), Herzfrequenz (HF), Herzzeitvolumen (CO), GEDV, EVLW, MTt und die DSt. Die Indexierung erfolgte automatisch. Die GEDV-Messungen hatten eine Wiederholungspräzision (CR) von 4,3%.

7.3 Bildanalyse

Die Daten der CT-Diagnostik stammten aus dem radiologischen Archiv und Kommunikationssystem GEPACS (Centricity PACS 3.2 RA 1000 Workstation, GE Healthcare, USA) der Charité – Universitätsmedizin Berlin. Abhängig von der klinischen Fragestellung lagen die Schichtdicken zwischen 0,625 mm und 5 mm ($n_{0,625} = 19$, $n_{1,25} = 42$, $n_5 = 42$). Die Speicherung der radiologischen Datensätze geschah im DICOM-Format (Digital Imaging and Communications in Medicine). Die Ermittlung der geometrischen Daten der Aorta, wie Volumen, Durchmesser und Länge aus den Bildserien erfolgte mit der Software OsiriX® MD 6.5.2 (Pixmeo SARL, Geneva, Switzerland). Sie wurde von den Radiologen Antoine Rosset (Universität Genf) und Osman Ratib (University of California, Los Angeles) im Jahr 2003 zur Darstellung und Auswertung von DICOM-Bilddaten für Mac OS entwickelt [43]. Hiermit lässt sich das Kontrastmittel in der Aorta erfassen und somit das Volumen berechnen. Mehrere Autoren zeigten an unterschiedlichen Fragestellungen die qualitative und quantitative Aussagekraft dieser Software [44–46]. Zur Ermittlung des Volumetriefehlers wurde an fünf zufällig ausgewählten Scans die Volumenrekonstruktion drei Mal wiederholt. Dies ergab einen Volumetriefehler von 2,1%.

7.3.1 Volumetrie mit OsiriX®

Die Volumetrie der Aorta erfolgte nach dem OsiriX®-Handbuch [47]. Als erstes wird die Aorta auf einem axialen Schichtbild identifiziert. Mit Hilfe des Markierungswerkzeugs wird eine Folge von Markierungspunkten manuell gesetzt und als region of interest (ROI) umrandet. OsiriX® berechnet dann die Fläche der ROI. Um das gesamte Volumen mit maximaler Genauigkeit zu berechnen, war es notwendig in jeder der Schichten der Sequenz entsprechende ROIs zu setzen. Die Volumenberechnung erfolgt unter Berücksichtigung aller markierten Flächen und der entsprechenden Schichtdicke (Abbildung 5).

Um interindividuelle Konstanz bei der Volumetrie die Aorta zu erreichen, wurden genaue Vermessungsregeln und Endpunkte festgelegt. Als herznaher Endpunkt diente der sinus aortae sinister oberhalb des freien Randes der linken Aortenklappe und als kaudaler Endpunkt die Spitze des Thermodilutionskatheters. In die Messung wurde das

gesamte durch Kontrastmittel dargestellte Volumen einbezogen. Eventuell vorhandene Kalkmanschetten und thrombotisches Material wurden ausgenommen.

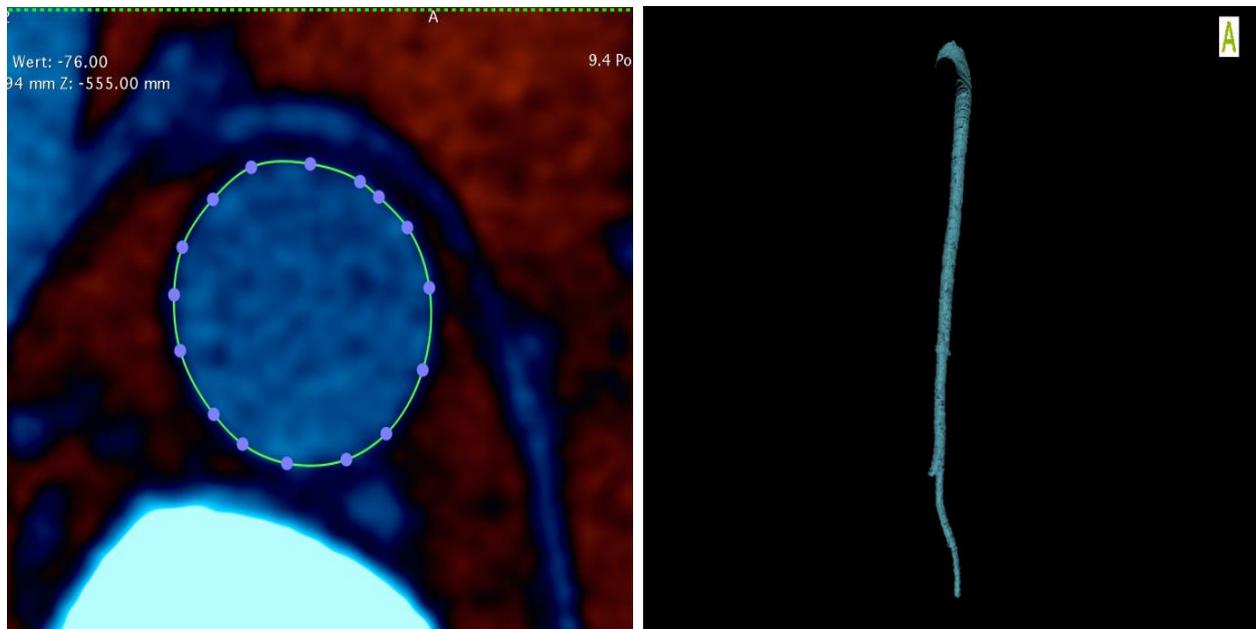


Abbildung 5: Links ein axiales Schichtbild mit intraluminaler ROI-Markierung. Rechts eine dreidimensionale Darstellung der Aorta vom Aortenbogen bis zur Spitze des transpulmonalen Thermodilutionskatheters in der Femoralarterie wie sie sich einer Folge von ROIs ergibt. *ROI*, region of interest

Bei Patienten mit femoralem zentralvenösem Katheter (ZVK, $n = 15$) wurde zusätzlich eine Rekonstruktion des Volumens der V. cava inferior durchgeführt, wobei die Spitze des femoralen ZVK und der rechte Vorhof als Bezugspunkte verwendet wurden (Abbildung 6). Für ZVKs in der Vena subclavia ($n = 40$) oder Vena jugularis ($n = 48$) wurde kein zusätzliches Volumen zwischen der Katheterspitze und dem rechten Vorhof angenommen.

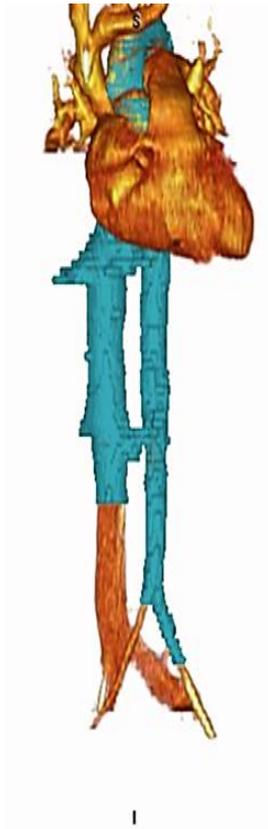


Abbildung 6: Schematische Darstellung der vom thermischen Indikator durchquerten Volumina bei femoraler ZVK-Lage (von anterior). Die durchquerten Volumina der V. cava inferior und der Aorta sind blau markiert. ZVK, Zentraler Venenkatheter

7.3.2 Ermittlung von Aortenlänge und Durchmesser

Die Aortenlänge wurde mit Hilfe einer manuell markierten Zentrallinie entlang der Aortenachse rekonstruiert. Die Querschnittsflächen in der Nähe der Gefäßabgänge wurden senkrecht zu dieser Zentrallinie angeordnet. Die dazu notwendige Darstellung geeigneter Schnittebenen erfolgte mit Hilfe von multiplanarer Rekonstruktion (Abbildung 7). Die Durchmesser (d) wurden aus den Querschnittsflächen (A) unter der Annahme einer kreisförmigen Fläche berechnet (Formel 7).

Formel 7:
$$d = 2 \times \sqrt{(A / \pi)}$$

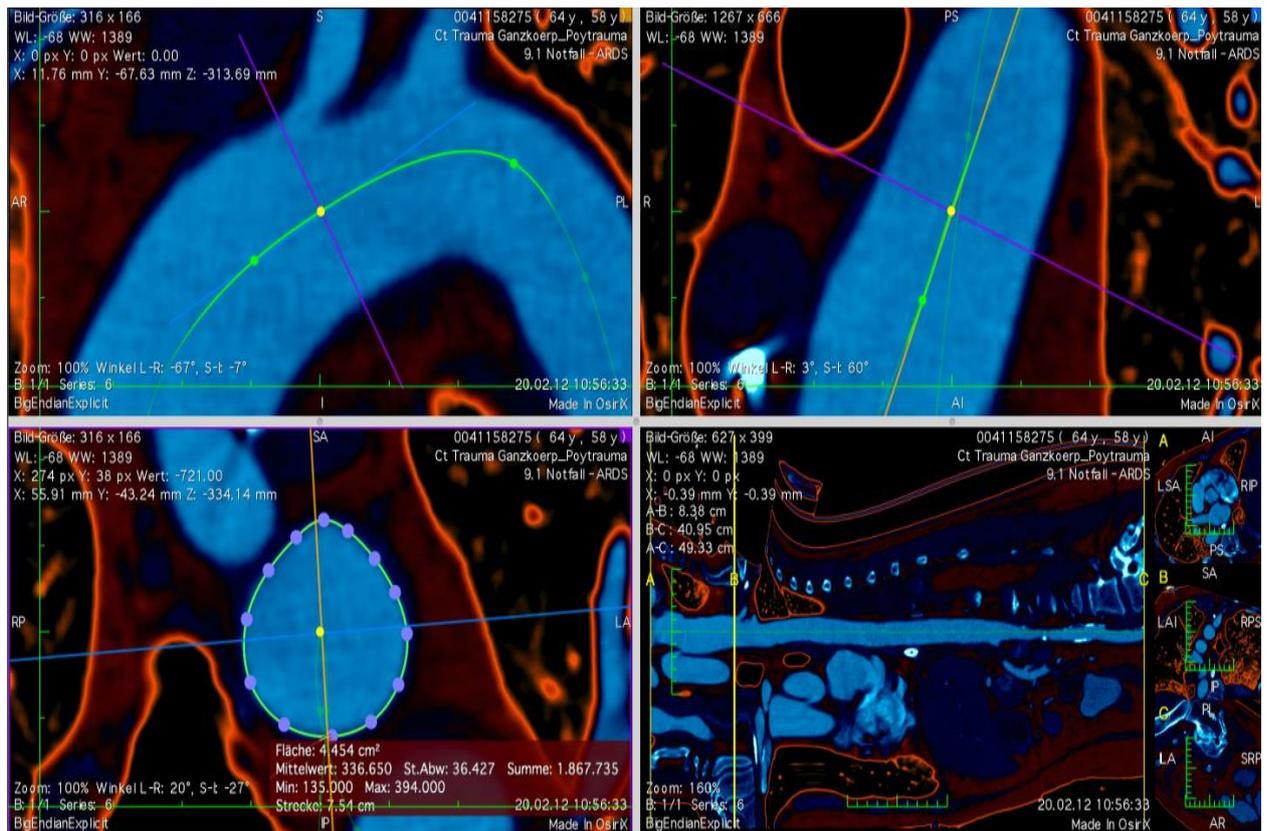


Abbildung 7: Ein Beispiel für eine multiplanare Rekonstruktion mit markierter Querschnittsfläche vor dem Abgang der Arteria carotis communis sinistra.

7.4 Statistische Analyse

Statistische Berechnungen wurden mit R 3.4.3 (The R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) durchgeführt. Eine Bewertung der statistischen Modelle erfolgte mit Hilfe des Akaike-Informationskriteriums (AIC) [48]. Dabei charakterisiert ein niedrigeres AIC das bessere Modell. Eine AIC Differenz größer als zehn führt zum sicheren Ausschluss des schlechteren Modells. Bei AIC Differenzen kleiner als drei wurde dem einfacheren Modell der Vorzug gegeben. Mit Hilfe des AIC ließ sich zeigen, dass lineare Modelle zur Beschreibung der Daten ausreichen und die Berücksichtigung einzelner wiederholter Messungen keinem Vorteil boten. Auch erwiesen sich Modelle mit dem CO als zusätzlichem Parameter als überlegen. Er ist daher in den Modellen als Parameter enthalten.

Die Analyse der Daten erfolgte mit robuster linearer Regression. Die zugehörigen Konfidenzintervalle (CI) wurden durch nichtparametrischen Bootstrap bestimmt. Die erklärte Varianz wird mit dem korrigierten Bestimmtheitsmass (adjusted R^2) angegeben.

Ein Signifikanzniveau von $p < 0.05$ wurde als statistisch signifikant betrachtet. Der Variationskoeffizient für Thermodilutionsmessungen wurde als Standardabweichung dividiert durch den Mittelwert einer Messreihe definiert.

8 Ergebnisse

Die Hauptdiagnosen und demographische Daten der Patienten (n = 88) sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Die Hauptdiagnosen und demographische Daten.

Parameter	Beide Geschlechter	Frauen	Männer
n (%)	88 (100)	32 (36,4)	56 (63,6)
Alter, Jahre	57 (42 - 68)	52 (40 - 70)	59 (45 - 67)
Gewicht, kg	80 (70-90)	65 (60-80)	85 (75 - 94)
Körpergröße, m	1,74 (1,68 - 1,80)	1,65 (1,60 - 1,70)	1,8 (1,73 - 1,83)
BMI, kg/m²	26 (23 - 29)	25 (22 - 29)	26 (24 - 29)
Indikation für Intensivüberwachung, n (%)			
Cerebrale Blutung	53 (60,2)	13 (40,6)	40 (71,4)
Infektion des Zentralnervensystems	8 (9,1)	5 (15,6)	3 (5,4)
Schlaganfall	6 (6,8)	1 (3,1)	5 (8,9)
Sepsis	6 (6,8)	4 (12,5)	2 (3,6)
Respiratorische Insuffizienz	3 (3,4)	0 (0)	3 (5,4)
Others	12 (13,6)	9 (28,1)	3 (5,4)
Intrahospitale Mortalität, n (%)	39 (44,3)	16 (50)	23 (41,1)

BMI, body mass index; Werte entweder als Median (IQR) oder als Anzahl (%).

Die klinischen Daten (n = 103) wie intensivmedizinische Scores, vasoaktive Medikamente, Hämodialyse, ZVK-Lage, Flüssigkeitsbilanz und Zeitintervall zwischen Bildgebung und transpulmonalen Thermodilutionsmessungen sind in Tabelle 2 angegeben. Der Median der absoluten Zeitdifferenz zwischen der CT-Untersuchung und der transpulmonalen Thermodilutionsmessung betrug 2 Stunden (IQR: 1 - 5 Stunden). Der mediane absolute Flüssigkeitsbilanzunterschied lag bei 238 ml (IQR: 62 - 584 ml). Es gab keine signifikanten Beziehungen zwischen gemessenen GEDV, den Zeitintervallen und Flüssigkeitsbilanzen (alle $p > 0,05$). Außerdem ließ sich kein signifikanter Einfluss einer Hämodialyse oder des Bedarfes an Vasopressoren auf das GEDV feststellen ($p > 0,05$ für jeden Vergleich).

Tabelle 2: Patientencharakteristika und Behandlungsdaten zum Zeitpunkt der für die Bestimmung des Aortenvolumens herangezogenen CT-Untersuchung.

Parameter	Beide Geschlechter	Frauen	Männer
n (%)	103 (100)	38 (36,9)	65 (63,1)
Intensivmedizinische Scores			
APACHE II	26 (21 - 31)	27 (20 - 32)	25 (22 - 30)
SAPS II	56 (45 - 67)	54 (43 - 63)	57,5 (46 - 68)
SOFA	11 (9 - 13)	11 (9 - 14)	11 (9 - 13)
Patienten unter Katecholaminen, n (%)			
Adrenalin	4 (3,9)	1 (2,6)	3 (4,6)
Dobutamin	7 (6,8)	2 (5,3)	5 (7,7)
Norepinephrin	101 (98,1)	37 (97,4)	64 (98,5)
Norepinephrin Dosierung, µg / kg / min	0,24 (0,11 - 0,5)	0,29 (0,12 - 0,5)	0,21 (0,11 - 0,48)
Patienten unter anderer kardiovaskulär wirksamer Medikation, n (%)			
Enoximon	10 (9,7)	3 (7,9)	7 (10,8)
Nitroglycerin	3 (2,9)	2 (5,3)	1 (1,5)
Vasopressin	2 (1,9)	1 (2,6)	1 (1,5)
Patienten mit mehreren kardiovaskulär wirksamen Medikation, n (%)	21 (20,4)	7 (18,4)	14 (21,5)
Zeit zwischen CT und Thermodilutionsmessung, Stunden	2 (1 - 5)	2 (1 - 5)	2 (1 - 5)
Flüssigkeitsbilanz zwischen CT und Thermodilutionsmessung, ml	238 (62 - 583,5)	234 (29,8 - 607,8)	256 (71,4 - 572)
Kontinuierliche Hämodialyse, n (%)	20 (19,4)	6 (15,8)	14 (21,5)
Femorale ZVK, n (%)	15 (14,6)	5 (13,2)	10 (15,4)
Aortenaneurysma, n (%)	2 (1,9)	0 (0)	2 (3,1)
Zustand nach OAR oder EVAR, n (%)	5 (4,9)	0 (0)	5 (7,7)

APACHE II, acute physiology and chronic health evaluation II; CT, Computertomografie; EVAR, endovascular aneurysm repair; OAR, open aortic repair; SAPS II, simplified acute physiology score; SOFA, sequential organ failure assessment; ZVK, zentraler Venenkatheter; Werte entweder als Median (IQR) oder als Anzahl (%).

Die aus den transpulmonalen Thermodilutionsmessungen und CT stammenden Werte sind in Tabelle 3 angegeben. Die Aortenlänge betrug im Median bei Frauen 45,8 cm (IQR: 43,4 - 49,7 cm) und bei Männern 49,8 cm (IQR: 47,3 - 53,6 cm). Der durchschnittliche Abstand zwischen Aortenbifurkation und der Spitze des Thermodilutionskatheters betrug 6,5 cm (IQR: 3,9 - 9 cm). Das so ermittelte Aortenvolumen von der Aortenklappe bis zur Spitze des Femoralarterienkatheters ist etwas größer als das eigentliche Aortenvolumen bis zur Bifurkation, wobei beide Volumina eine enge Korrelation aufwiesen ($R = 0,99$). Der Einfachheit halber wird im weiteren Text das Volumen zwischen Aortenklappe und der Spitze des Femoralarterienkatheters als Aortenvolumen bezeichnet. Der Median des Aortenvolumens betrug bei Frauen 158 ml (IQR: 127 - 203 ml) und bei Männern 213 ml (IQR: 169 - 288 ml, $p < 0,001$). Das Aortenvolumen stieg um 2,5 ml (95% CI: 2,0 - 3,1 ml, $p < 0,001$) pro Lebensjahr der Patienten ($n = 103$) und um 2,8 ml (95% CI: 1,9 - 3,6 ml, $p < 0,001$) pro Kilogramm Körpergewicht. Das Aortenvolumen war von der Aortenlänge abhängig ($p < 0,001$), zeigte jedoch keine signifikante Beziehung zur Körpergröße der Patienten ($p > 0,05$).

Tabelle 3: Altersabhängige Darstellung der CT-volumetrisch bestimmten Aortendimensionen und der Thermodilutionsmessungen.

Altersgruppe, Lebensjahre	≤40			41-60		61≥	
Geschlecht, n	Beide, 103	Frauen, 9	Männer, 14	Frauen, 12	Männer, 24	Frauen, 17	Männer, 27
Alter, Jahre	58 (42 - 70)	28 (23 - 34)	28 (22 - 33)	51 (45 - 52)	55 (49 - 58)	72 (70 - 78)	68 (66 - 76)
AV, cm ³	193,78 (147,15 - 248,92)	102,56 (84,94 - 108,53)	153,27 (115,48 - 179,6)	144,79 (131,58 - 155,79)	208,97 (175,76 - 249,80)	215,55 (172,81 - 248,97)	271,82 (214,62 - 340,59)
AL, cm	55,25 (51,05 - 60,17)	47,46 (45,09 - 48,17)	52,48 (49,03 - 55,57)	49,06 (46,28 - 50,65)	56,46 (53,71 - 61,66)	57,06 (54,47 - 61,73)	59,33 (55,67 - 62,68)
GEDV, ml	1305,67 (1104 - 1568,77)	1082,4 (872,25 - 1126)	1167,1 (1080,6 - 1237,6)	1017,75 (957,05 - 1222,38)	1478,07 (1199,35 - 1775,05)	1263,33 (1132,67 - 1504)	1589,33 (1404,27 - 1896,33)
GEDVI, ml/m ²	730 (627,2 - 871,33)	643,5 (483,5 - 706,6)	604,77 (543 - 650,75)	685,5 (619,35 - 735,21)	765,29 (675,15 - 875,75)	814,6 (713,4 - 889)	861,33 (730,23 - 1035,59)
EVLW, ml	603,33 (510,33 - 781,13)	538 (423,4 - 603,5)	558 (496,1 - 794,58)	590,92 (470,93 - 795,58)	645,17 (558,58 - 772,95)	529,5 (462,33 - 574,8)	756 (540,5 - 896,17)
EVLWI, ml / kg	9,67 (7,84 - 11,59)	9 (6,8 - 11,5)	7,84 (6,5 - 10,42)	11,77 (9,88 - 15,33)	9,07 (7,92 - 10,42)	9,8 (8,67 - 10,6)	10,33 (8,17 - 13)
CI, (l / min) / m ²	3,29 (2,79 - 3,96)	3,99 (2,72 - 4,58)	3,4 (2,87 - 4,66)	3,31 (2,97 - 3,84)	3,32 (3,02 - 3,72)	2,95 (2,62 - 3,33)	3,29 (2,83 - 4,19)
CO, l / min	6,37 (5,27 - 7,78)	6,77 (5,31 - 7,68)	7,08 (5,35 - 9,73)	5,36 (4,83 - 6,45)	6,79 (6,03 - 8,15)	5,61 (5,1 - 6,21)	6,78 (5,58 - 8,67)
MTt, Sekunden	20,87 (17,71 - 27,33)	16,3 (14,76 - 17,4)	17,88 (12,76 - 19,27)	21,1 (17,59 - 28,86)	20,92 (18,54 - 24,86)	22,77 (18,95 - 24,8)	23,18 (19,17 - 30,2)
DSt, Sekunden	8,44 (7,22 - 11,02)	6,8 (6,45 - 7,82)	7,38 (4,89 - 8,88)	9,18 (7,62 - 15,11)	8,77 (7,57 - 9,82)	8,57 (8,03 - 10,4)	10,08 (7,42 - 12,85)
MAD, mmHg	83 (73 - 93)	80 (77 - 86)	86 (73 - 95)	98 (88 - 120)	82 (73 - 93)	81 (72 - 86)	80 (72 - 90)
HF, l / min	86 (74 - 103)	100 (78 - 103)	74 (63 - 88)	76 (71 - 83)	91 (71 - 106)	85 (75 - 99)	97 (82 - 109)

AL, Länge der Aorta; AV, Volumen der Aorta; CI, cardiac index; CO, Herzzeitvolumen; EVLW, extravaskuläres Lungenwasser; EVLWI, extravaskulärer Lungenwasserindex; GEDV, globales enddiastolisches Volumen; GEDVI, globaler enddiastolischer Volumenindex; HF, Herzfrequenz; MAD, mittlerer arterieller Blutdruck; DSt, down slope time; MTt, mean transit time; Werte als Median (IQR).

Dreizehn Patienten mit 15 CT-Aufnahmen hatten einen femoralen ZVK. Der Median des Volumens der Vena cava inferior zwischen Katheterspitze und rechtem Vorhof betrug 127 ml (IQR: 93 - 155 ml). Dieses Volumen korrelierte mit keinem der biometrischen Parameter ($p > 0,05$). Patienten mit einem femoralen ZVK hatten ein um 395 ml (95% CI: 185 - 632 ml, $p < 0,001$) größeres GEDV als die Patienten mit einem ZVK über die Vena jugularis oder Vena subclavia.

Tabelle 4: Vergleich der gemessenen Aortendurchmesser mit Angaben in der Literatur.

Geschlecht	Frauen			Männer		
	Eigene Messungen, 33	Hager et al., 24	Fleischmann et al., 44	Eigene Messungen, 54	Hager et al., 46	Fleischmann et al., 33
Alter, Jahre	55 ± 17,8	49,6 ± 19,1	43 ± 10,9	53,8 ± 17,8	50,5 ± 15,2	40 ± 12,2
Durchmesser, cm						
Proximal der Arteria anonyma	2,81 ± 0,27	2,82 ± 0,36		3,2 ± 0,57	3,0 ± 0,44	
Zwischen Arteria anonyma und Arteria carotis communis sinistra	2,60 ± 0,28	2,65 ± 0,27		2,91 ± 0,48	2,84 ± 0,4	
Zwischen Arteria carotis communis sinistra und Arteria subclavia sinistra	2,38 ± 0,26	2,40 ± 0,29		2,65 ± 0,4	2,72 ± 0,43	
Distal der Arteria subclavia sinistra	2,23 ± 0,25	2,32 ± 0,36		2,52 ± 0,4	2,55 ± 0,39	
Proximal des Truncus coeliacus	1,93 ± 0,27		1,76 ± 0,23	2,22 ± 0,38		1,93 ± 0,22
An der Bifurkation	1,45 ± 0,29		1,25 ± 0,12	1,65 ± 0,27		1,5 ± 0,13

Werte als Mittelwert (± SD).

8.1 Hypothesenprüfung

Die vorliegende Untersuchung überprüft die Hypothese, dass das GEDV vom Volumen der Aorta abhängt. Anhand einer Reihe von linearen Regressions-Modellen wurde der Einfluss des Aortenvolumens auf die bei der transpulmonalen Thermodilutionsmessung ermittelten Werte des GEDV untersucht. Das GEDV steigt mit 308 ml (95% CI: 241 - 388 ml) pro 100 ml Aortenvolumen (Tabelle 6, Abbildung 8).

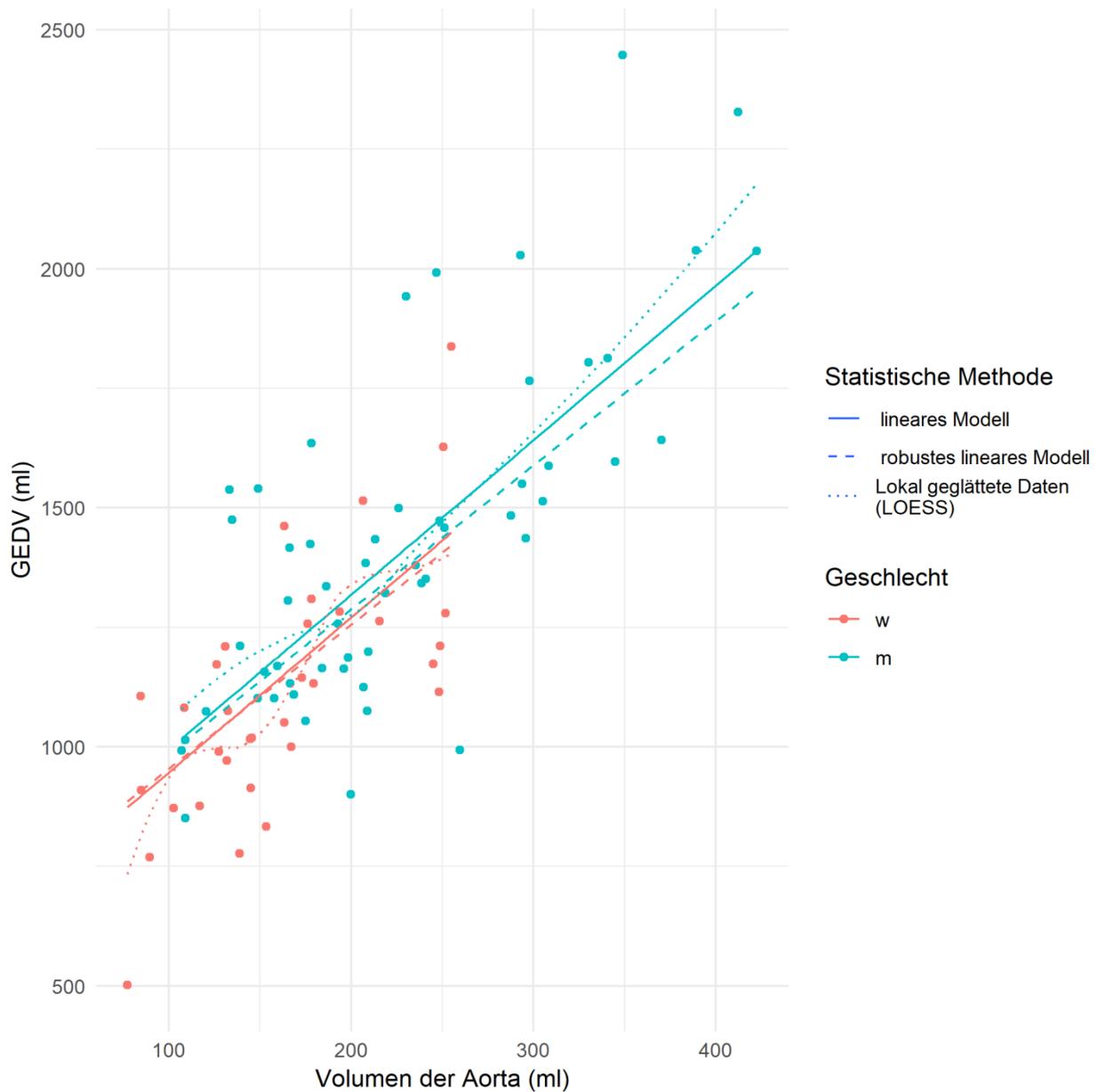


Abbildung 8: Das globale enddiastolische Volumen (GEDV) in Abhängigkeit vom Aortenvolumen.

8.1.1 Das GEDV als abhängiger Parameter in multivariater Analyse

Ein lineares Modell mit biometrischen Parametern aus Alter, Geschlecht, Körpergewicht und Größe konnte 38% der Varianz des GEDV erklären (Model 1). Wenn man das Volumen der Aorta zu dem bestehenden Modell hinzufügte, verloren alle biometrischen Parameter ihre Signifikanz (Model 2). Das Volumen der Aorta alleine erklärte 59% der Varianz des GEDV. In Kombination mit dem anteiligen Volumen der Vena cava inferior

(Model 3), waren beide Volumina signifikant und erklärten 65% der Varianz des GEDV, ohne dass die biometrischen Parameter eine Signifikanz erreichten (Tabelle 5).

Tabelle 5: Verschiedene multivariate lineare Modelle für das GEDV (n = 103).

Parameter	Model 1	Model 2	Model 3
Alter	p < 0,001	n.s.	n.s.
Männliches Geschlecht	n.s.	n.s.	n.s.
Körpergröße	n.s.	n.s.	n.s.
Gewicht	p = 0,003	n.s.	n.s.
Volumen der Aorta		p < 0,001	p < 0,001
Volumen der Vena cava			p < 0,001
Erklärte Varianz	38 %	59 %	65 %
AIC	1476	1446	1422
Unterschied zum vorangegangenen Modell		p < 0,001	p < 0,001

AIC, Akaike-Informationskriterium; GEDV, globales end-diastolisches Volumen; **Model 1:** Multivariates lineares Modell für das GEDV Parameter: Alter, Geschlecht, Größe und Gewicht; **Model 2:** Model 1 + zusätzlicher Parameter: Volumen der Aorta; **Model 3:** Model 2 + zusätzlicher Parameter: Volumen der Vena cava inferior.

8.1.2 Einfluss des Aortenvolumens auf die bei der transthorakalen Thermodilution gemessenen und abgeleiteten Parameter

Um weitere Erkenntnisse über die Ursache des großen Einflusses des Aortenvolumens auf die Variabilität des GEDV zu gewinnen, wurden die Bestandteile des GEDV untersucht (Formel 4). Das Aortenvolumen beeinflusst hauptsächlich die MTt (Tabelle 6). Die MTt stieg um 3,6 Sekunden (95% CI: 2,5 - 5,2 Sekunden) pro 100 ml Aortenvolumen. Die DSt stieg um 1,0 Sekunde (95% CI: 0,5 - 1,6 Sekunden) pro 100 ml Aortenvolumen. Der Einfluss des Aortenvolumens auf CO und EVLW ist mit einer erklärten Varianz < 10% vernachlässigbar (Abbildung 9). Da ein über die Vena femoralis platzierter zentraler Venenkatheter die MTt zusätzlich verlängert, beschränkte sich diese Analyse auf Patienten mit ZVK in der Vena jugularis oder Vena subclavia (n = 88).

Tabelle 6: Die Regressionskoeffizienten (β) der GEDV, MTt, DSt, CO und EVLW in Abhängigkeit vom Aortenvolumen bei Patienten ohne femoralen ZVK (n = 88).

Parameter	β (95% CI)	Erklärte Varianz	p Wert
GEDV, ml	308 ml (241 - 388 ml) / 100 ml	66%	< 0,001
MTt, Sekunden	3,6 sec (2,5 - 5,2 sec) / 100 ml	60%	< 0,001
DSt, Sekunden	1 sec (0,5 - 1,6 sec) / 100 ml	50%	< 0,001
CO, l / min	0,78 l / min (0,2 - 1,37 l / min) / 100 ml	9,5%	< 0,01
EVLW, ml	28,2 ml (- 0,26 - 0,74 ml) / 100 ml	9%	n.s.

β , Regressionskoeffizient; CO, Herzzeitvolumen; EVLW, extravaskuläres Lungenwasser; GEDV, globales enddiastolisches Volumen; DSt, down slope time; MTt, mean transit time; ZVK, Zentraler Venenkatheter

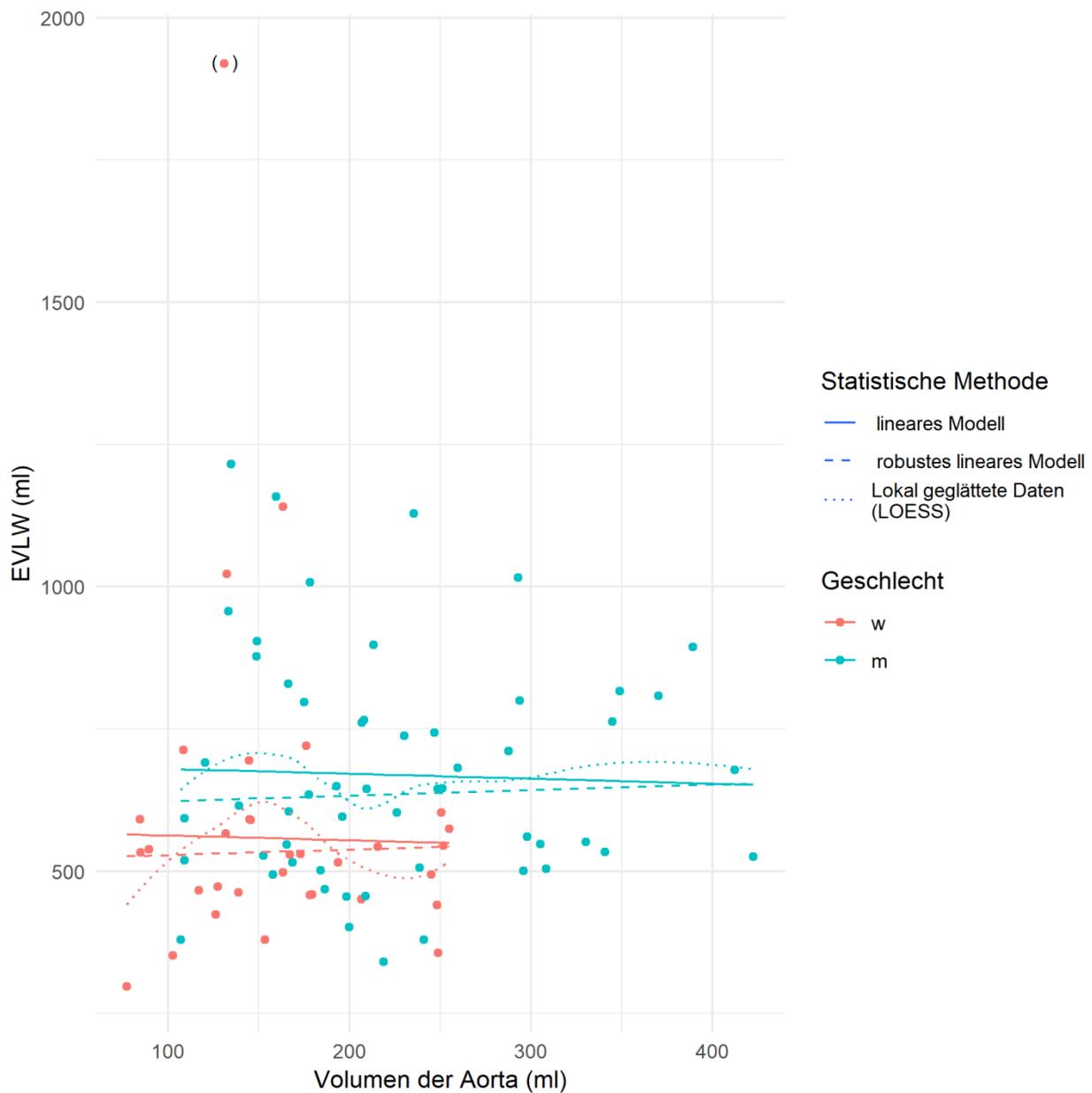


Abbildung 9: Das extravaskuläre Lungenwasser (EVLW) in Abhängigkeit vom Aortenvolumen.

8.2 Weiterführende explorative Analysen

Um zu überprüfen, ob das Volumen der Aorta die alleinige Ursache des GEDV-Anstiegs ist, sind weitere Argumente notwendig.

8.2.1 Das Aortenvolumen als Ursache des GEDV Anstiegs

Das Alter der Patienten kann als Surrogatparameter für das Aortenvolumen dienen. In der univariaten Regression steigt das GEDV mit 7,4 ml (95% CI: 4,6 - 11,0 ml) pro

Lebensjahr (Tabelle 7). Die Volumina des rechten und des linken Herzens, die laut Definition dem GEDV entsprechen, werden in der gesunden Bevölkerung nach Angaben von Petersen et al. [49] mit zunehmendem Alter etwas kleiner. Sogar die durch das GEDV nicht erfassten Volumina, wie das pulmonale Blutvolumen (PBV) [50] und EVLW (Tabelle 7) werden mit zunehmendem Alter geringer oder bleiben unbeeinflusst. Da das Volumen der Aorta mit dem Alter ebenfalls ansteigt, bleibt dieses als einziger Einflussfaktor übrig. Damit ist eine Aufteilung des GEDV in ein zentrales $GEDV_{\text{zentral}}$ und ein der Aorta zugeordnetes $GEDV_{\text{aortal}}$ denkbar (Formel 8).

Formel 8:
$$GEDV = GEDV_{\text{zentral}} + GEDV_{\text{aortal}}$$

Tabelle 7: Die Regressionskoeffizienten (β) von Aortenvolumen, GEDV, MTt, DSt, CO und EVLW in Abhängigkeit vom Patientenalter bei Patienten ohne femoralen ZVK (n = 88).

Parameter	β (95% CI)	Erklärte Varianz	p Wert
Aortenvolumen, ml	2,4 ml (1,82 - 3,12 ml) / Jahr	38%	< 0,001
GEDV, ml	7,38 ml (4,71 - 10,9 ml) / Jahr	37%	< 0,001
MTt, Sekunden	0,086 sec (0 - 0,2 sec) / Jahr	49,28%	< 0,01
DSt, Sekunden	0,026 sec (0 - 0,1 sec) / Jahr	43,91%	< 0,05
CO, l / min	- 0,005 l / min (- 0,03 - 0,02 l / min) / Jahr	- 0,9%	n.s.
EVLW, ml	0,69 ml (- 1,69 - 2,98 ml) / Jahr	8,1%	n.s.

β , Regressionskoeffizient; CO, Herzzeitvolumen; EVLW, extravaskuläres Lungenwasser; GEDV, globales enddiastolisches Volumen; DSt, down slope time; MTt, mean transit time; ZVK, Zentraler Venenkatheter

8.2.2 Eine disjunkte Abhängigkeit des GEDV von den biometrischen Parametern

Wie bereits oben gezeigt wurde ist das GEDV mit dem Aortenvolumen verknüpft (Formel 8). Mit Hilfe der linearen Regression kann das „aortale“ GEDV als Produkt aus dem Regressionskoeffizienten (β) und Aortenvolumen (AV) berechnet werden.

$$GEDV_{\text{aortal}} = \beta_{\text{GEDV}_{\text{aortal}}} \times AV$$

Daraus lässt sich ein „zentrales“ GEDV wie folgt ableiten:

$$GEDV_{\text{zentral}} = GEDV - \beta_{\text{GEDV}_{\text{aortal}}} \times AV$$

Das „zentrale“ GEDV hängt von keinem biometrischen Parameter ab und hat eine erklärte Varianz von 2% (Tabelle 8).

Tabelle 8: Die Regressionskoeffizienten (β) für die Abhängigkeit des „zentralen“ GEDV von biometrischen Parametern (Erklärte Varianz: 2%, n = 88).

Parameter	β (95% CI)	p Wert
Männliches Geschlecht	75,296 ml (- 76,82 - 1 90,85 ml)	n.s.
Körpergröße, m	- 0,006 ml (- 0,06 - 0,058 ml) / m	n.s.
Gewicht, kg	1,684 ml (- 1,84 - 5,42 ml) / kg	n.s.
Alter, Jahre	- 0,529 ml (- 2,4 - 2,3 ml) / Jahr	n.s.

β , Regressionskoeffizient; GEDV, globales enddiastolisches Volumen

Das „aortale“ GEDV mit einer erklärten Varianz von 64% hängt dagegen von Alter und Gewicht ab (Tabelle 9).

Tabelle 9: Die Regressionskoeffizienten (β) für die Abhängigkeit des „aortalen“ GEDV von biometrischen Parametern (Erklärte Varianz: 64%, n = 88).

Parameter	β (95% CI)	p Wert
Männliches Geschlecht	48,652 ml (- 35,98 - 198,16 ml)	n.s.
Körpergröße, m	0,051 ml (- 0,012 - 0,1ml) / m	n.s.
Gewicht, kg	3,227 ml (0,71 - 6,72 ml) / kg	< 0,05
Alter, Jahre	7,29 ml (5,33 - 9,26 ml) / Jahr	< 0,001

β , Regressionskoeffizient; GEDV, globales enddiastolisches Volumen

Da eine Injektion des Kältebolus über eine femorale Vene das GEDV zusätzlich erhöht, beschränkt sich diese Modellrechnung auf Patienten mit einem ZVK in der Vena jugularis oder subclavia (n = 88).

Tabelle 10: Die Regressionskoeffizienten (β) für die Abhängigkeit des GEDV von biometrischen Parametern (Erklärte Varianz: 43%, n = 88).

Parameter	β (95% CI)	p Wert
Männliches Geschlecht	116,54 ml (- 47,69 - 337,35 ml)	n.s.
Körpergröße, m	0,051 ml (- 0,019 - 0,128 ml) / m	n.s.
Gewicht, kg	6,17 ml (2,56 - 10,04 ml) / kg	< 0,001
Alter, Jahre	5,955 ml (3,28 - 9,56 ml) / Jahr	< 0,001

β , Regressionskoeffizient; GEDV, globales enddiastolisches Volumen

8.2.3 Grundlagen der Berechnung des Korrekturfaktors von 1,25 aus MTt, DSt und dem Volumen der Aorta

Für die Einfachindikator-Methode ist das EVLW nach Umformung der Formel 5 folgendermaßen definiert:

Formel 9: $EVLW = CO \times (1,25 \times DSt + (1 - 1,25) \times MTt)$

Da sowohl MTt als auch DSt vom Aortenvolumen abhängen, nicht aber das EVLW (Tabelle 6), ist anzunehmen, dass dieser empirisch gewonnene Korrekturfaktor von 1,25 dazu dient, den Einfluss des Aortenvolumens auf das EVLW auszugleichen. Für einen unbekanntem **Faktor** ergibt sich:

$$EVLW = CO \times (\mathbf{Faktor} \times DSt + (1 - \mathbf{Faktor}) \times MTt)$$

Da die bisherigen Ergebnisse einen linearen Zusammenhang zwischen MTt, DSt und Aortenvolumen (AV) gezeigt haben, lassen sich MTt und DSt folgendermaßen ersetzen:

$$DSt = DSt_{\text{zentral}} + \beta_{DSt} \times AV$$

$$MTt = MTt_{\text{zentral}} + \beta_{MTt} \times AV$$

Damit ergibt sich die Formel für das EVLW zu:

$$EVLW = CO \times (\mathbf{Faktor} \times (DSt_{\text{zentral}} + \beta_{DSt} \times AV) + (1 - \mathbf{Faktor}) \times (MTt_{\text{zentral}} + \beta_{MTt} \times AV))$$

oder:

$$EVLW = CO \times (\mathbf{Faktor} \times DSt_{\text{zentral}} + (1 - \mathbf{Faktor}) \times MTt_{\text{zentral}} + AV \times (\mathbf{Faktor} \times \beta_{DSt} + (1 - \mathbf{Faktor}) \times \beta_{MTt}))$$

Der Einfluss des Aortenvolumens auf das EVLW ist nur dann kompensiert, wenn:

$$\mathbf{Faktor} \times \beta_{DSt} + (1 - \mathbf{Faktor}) \times \beta_{MTt} = 0$$

oder:

Formel 10: $\mathbf{Faktor} = \beta_{MTt} / (\beta_{MTt} - \beta_{DSt})$

8.2.4 Abschätzung des Faktors aus β_{MTt} und β_{DSt}

Der **Faktor** lässt sich mit Hilfe der Formel 10 berechnen. Hierbei beschreiben die β 's die Abhängigkeit der MTt, beziehungsweise der DSt vom Aortenvolumen. Dieser **Faktor** wurde sowohl durch lineare Regression als auch durch robuste lineare Regression berechnet. Die Stabilität der Berechnung des **Faktors** wurde durch Begrenzung der DSt

auf ein sukzessiv erhöhtes Maximum geprüft, nachdem sich die DSt nach einleitenden Versuchen als Parameter mit dem größten Einfluss auf die Stabilität der Berechnung herausgestellt hatte. Trotzdem ergab die Berechnung des **Faktors** abhängig von der Datenauswahl sprunghafte Werte, die zudem je nach Regressionsmethode divergierten. Im Minimum ergab sich ein **Faktor** von 1,21 im Maximum ein Faktor von 1,40.

Aufgrund dieser Vorversuche wurde der **Faktor** durch „resampling“ einer zufälligen Auswahl von 90% der Daten bestimmt. Abbildung 10 zeigt die breite Streuung des wiederholt ($n = 9999$) für eine zufällige Auswahl geschätzten **Faktors**. Unter Verwendung einer linearen Regression ergab sich im Mittel ein **Faktor** von 1,24 (95% CI: 1,17 - 1,32) in guter Übereinstimmung mit dem allgemein verwendeten Korrekturfaktor von 1,25, während robuste die Regression einen **Faktor** von 1,39 (95% CI: 1,32 - 1,45) ergab.

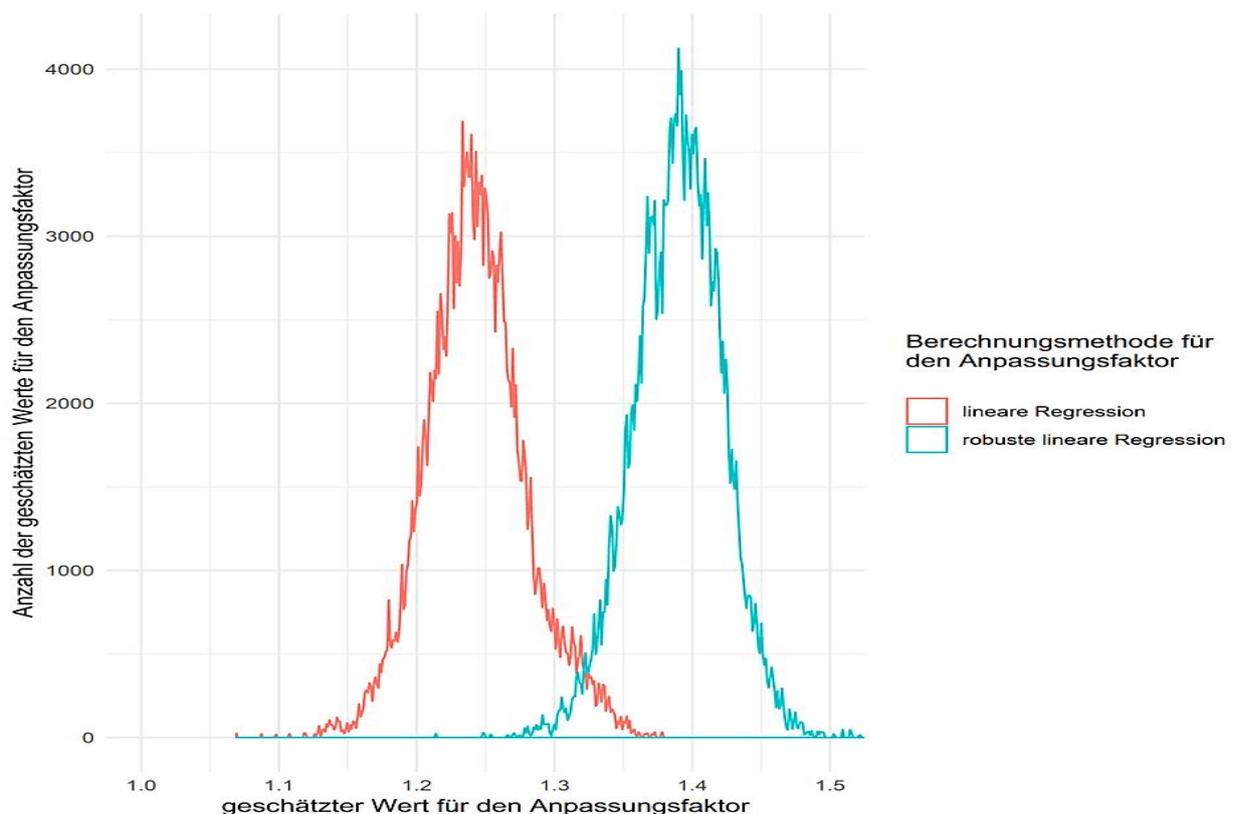


Abbildung 10: Verteilung der durch „Resampling“ berechneten Faktoren ($n = 9999$).

8.2.5 Schätzung des Effekts der Flussreduktion durch abgehende Äste der Aorta

Um das Zustandekommen der MTt besser zu verstehen, wurde ein grobes Modell der Aorta aus einer Serie von konischen Segmenten entworfen. Die einzelnen Segmente basierten auf den gemessenen Querschnittsflächen in der Nähe der Abgänge der großen Arterien und deren Abständen. Die relativen Werte des CO durch die einzelnen Segmente wurden der Veröffentlichung von Xiao et al. [51] entnommen. Die Modellrechnung wurde auf Patienten ohne femoralen ZVK, ohne Aortenimplantate im Messbereich und mit der häufigsten Variante der Anatomie des Aortabogens mit Truncus brachiocephalicus, Arteria carotis sinistra und Arteria subclavia sinistra beschränkt (n = 52). Die Volumina dieser individualisierten Aortenmodelle waren um 9,8% (95% CI: 7,7 - 12,3%) größer als die durch direkte Messung bestimmten Volumina.

Der Anstieg der MTt längs der Aorta betrug für die oben beschriebenen Modelle unter Berücksichtigung der Abgänge der Aorta 1,7 Sekunden (95% CI: 1,2 - 2,5 Sekunden) pro 100 ml Aortenvolumen. Dies ist erheblich länger als die Transitzeit von 0,8 Sekunden (95% CI: 0,6 - 1,0 Sekunden) pro 100 ml Aortenvolumen, die sich aus dem CO und dem reinen physikalischen Volumen der Aorta ergibt (Formel 11), wie sie implizit in das GEDV eingeht [15].

Formel 11:
$$\text{Zeit} = \text{Volumen} / \text{Fluss}$$

Alle diese Modellvorstellungen genügten nicht, um den Anstieg der MTt von 4,3 Sekunden (95% CI: 3,0 - 6,6 Sekunden) pro 100 ml Aortenvolumen für diese Patientengruppe (n = 52) zu erklären.

8.2.6 Helixförmiger Fluss in der Aorta

Eine mögliche Erklärung dieses Widerspruchs könnte eventuell in einem helixförmigen Blutfluss in der Aorta liegen. In Arbeit von Stonebridge et al. [52] werden Rotationsgeschwindigkeiten von 13% der systolischen Maximalgeschwindigkeit, bei Houston et al. [53] werden für gesunde Probanden mittlere Transversalgeschwindigkeiten zwischen 5,6 und 9,3 cm / Sekunde angegeben. Eine grobe Schätzung nach der Formel 12 mit einem mittleren Radius von 1,14 cm (95% CI:

1,10 - 1,20 cm) und einer mittleren Länge von 48,3 cm (95%CI: 47,0 - 49,6 cm) zeigt, dass eine radiale Bewegung von 7,4% (95%CI: 7,2 - 7,7%) der longitudinalen Geschwindigkeit von 20 cm (95%CI: 18 - 23 cm) pro Sekunde hinreichend ist, um das Aortenvolumen während des Transits zu überstreichen (n = 52).

Formel 12: $Geschwindigkeit_{radial} / Geschwindigkeit_{longitudinal}$

$$= \pi \times r / Länge$$

Durch diesen elementaren Test ermutigt, wurden sukzessiv ein intermittierender radialer Fluss zu dem Grundmodell, das die Abgänge der Aorta berücksichtigt, hinzugefügt. Ein zusätzlicher, intermittierender radialer Fluss mit 8% der longitudinalen Geschwindigkeit lieferte die beste Erklärung für den Anstieg der MTt in Abhängigkeit vom Aortenvolumen (Abbildung 11).

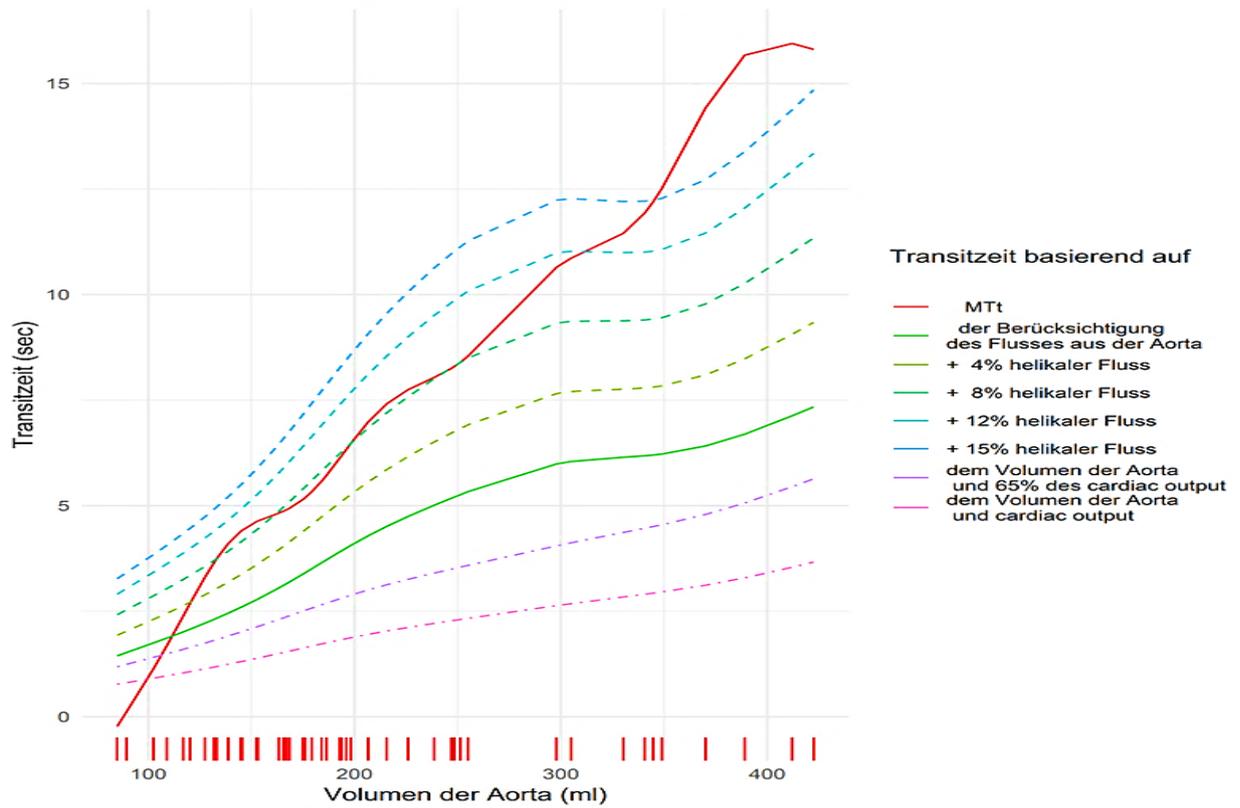


Abbildung 11: Simulation der mittleren Transitzeiten durch Hinzufügen einer zunehmenden helixförmigen Strömung.

9 Diskussion

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war die Untersuchung des Einflusses des Aortenvolumens auf das durch eine transpulmonale Thermodilution ermittelte globale enddiastolische Volumen (GEDV). Die Hypothese war, dass das GEDV, trotz klassischer Definition, nicht nur das kombinierte enddiastolische Volumen aller vier Herzkammern umfasst, sondern darüber hinaus die Volumina der Vene cava und der Aorta vom Injektionsort bis zum Thermistor darstellt. Da diese zusätzlichen Volumina nicht separat von der transpulmonalen Thermodilution erfasst werden, wurden sie computertomographisch ermittelt.

Das auf dem ermittelten Aortenvolumen basierende lineare Regressionsmodell für das GEDV erlaubt dann eine Aufspaltung in ein „aortales“ und in ein „zentrales“ GEDV. Es wurde gezeigt, dass nur das „aortale“ GEDV vom Alter abhängt. Da nach Literaturangaben die Volumina des Herzens und der Lunge nicht vom Alter abhängen, den vorgelegten Ergebnissen zufolge jedoch sehr wohl das Volumen der Aorta, ist das Aortenvolumen als Ursache des GEDV Anstiegs wahrscheinlich.

Das EVLW ist nicht vom Aortenvolumen abhängig. Dies kann nur richtig sein, wenn der Korrekturfaktor zur Berechnung des EVLW Bedingungen genügt, die vom Volumen der Aorta abhängig sind. Es konnte gezeigt werden, dass eine Berechnung des Korrekturfaktors auf der Basis dieser Annahmen möglich ist.

Ergänzend wurde ein grobes Model entwickelt, das den Anstieg der MTt mit dem Aortenvolumen erklären kann.

9.1 Limitationen

Da im Rahmen dieser retrospektiven Studie keine direkten Messwerte für die „aortale“ MTt vorlagen, konnte lediglich ein linearer Zusammenhang zwischen Aortenvolumen und GEDV nachgewiesen werden. Dies begründet aber nicht zwingend einen kausalen Zusammenhang zwischen Aortenvolumen und Steigerung des GEDV. Dieser konnte nur durch eine Folge von zusätzlichen Argumenten wahrscheinlich gemacht werden.

Dem klinischen Standard entsprechend, wird der venöse Thermistor am Seitenarm des ersten Dreiwegehahns des distalen Lumens angeschlossen. Die gelegentliche Verwendung eines anderen Lumens oder eine ungenaue Positionierung des zentralvenösen Katheters mag einen kleinen zusätzlichen Fehler verursacht haben, der aber die Folgerungen nicht beeinträchtigt.

Die Anzahl von Patienten mit femoralen ZVK war für eine weiterführende Analyse nicht ausreichend ($n = 15$).

9.1 Die ermittelten Werte im Literaturvergleich

Um die Validität der gemessenen Werte zu prüfen, wurden die ermittelten Daten mit der Literatur verglichen. Da nur in geringem Umfang Angaben über das Aortenvolumen in der Literatur zu finden waren, wird im Folgenden gezeigt, dass die ermittelten Durchmesser und Längen der Aorta mit den aus der Literatur bekannten Werten im Wesentlichen übereinstimmen.

9.1.1 Die Aortendimensionen

Hager et al. [35] untersuchten mit Spiral-Computertomographie die Durchmesser des Aortenbogens von 24 Frauen und 46 Männern ohne Anzeichen von Herz-Kreislauf-Erkrankungen mit einem mittleren Alter von 49,6 beziehungsweise 50,5 Jahren. Fleischman et al. [36] führten CT-Messungen der abdominalen Aorta bei 77 gesunden Probanden ($n_{\text{Frauen}} = 44$, $n_{\text{Männer}} = 33$) mit einem deutlich geringerem Durchschnittsalter durch. In beiden Fällen kann man in Anbetracht des Altersunterschieds der Patienten von guter Übereinstimmung der dort beschriebenen Aortendimensionen mit den hier erhobenen Daten sprechen (Tabelle 4).

In der vorliegenden Arbeit betrug die Länge der Aorta bei Frauen im Mittel $46,2 \pm 4,5$ cm und bei Männern $50,2 \pm 3,8$ cm. Dies stimmt mit den Resultaten von Rylski et al. [37] überein. Sie haben die Länge der Aorta für Frauen ($n = 94$, 56 ± 20 Jahre) mit $44,8 \pm 3,0$ cm und für Männer ($n = 101$, 57 ± 20 Jahre) mit $50,0 \pm 4,0$ cm angegeben. Auch die dort beschriebene Längenzunahme der Aorta mit $0,98 \pm 0,07$ cm / 10 Jahre entspricht den hier ermittelten $1,06 \pm 0,02$ cm / 10 Jahre.

Zum Aortenvolumen ließen sich trotz sorgfältiger Suche nur zwei Studien mit geringem Umfang finden [54,55]. Die eine umfasste nur 7 gesunde Patienten, die andere mit 16 Patienten verwandte Schichten mit einem Abstand von 10 mm. Dies erlaubte keinen korrekten Vergleich mit Daten der vorliegenden Untersuchung.

9.1.2 Bestätigung der geschätzten MTt

Bassingthwaighe et al. [56] ermittelten für Männer im Alter zwischen 25 und 33 Jahren eine mittlere MTt für die Aorta von 5,5 Sekunden (95% CI: 5,1 - 5,9 Sekunden, n = 4). In der vorliegenden Untersuchung ergab sich für die gleiche männliche Altersgruppe anhand des linearen Modells, in guter Übereinstimmung eine mittlere MTt von 5,1 Sekunden (95% CI: 3,2 - 7,2 Sekunden, n = 5).

9.2 Die Relevanz der zentralvenösen und aortalen Volumina bei der Messung des GEDV

Es ist bekannt, dass eine femorale Lage des ZVK bei der Interpretation des GEDV berücksichtigt werden muss. Mehrere Autoren haben für einen femoralen ZVK einen Anstieg des GEDVI um 122 bis 241 ml / m² beschrieben und Korrekturformeln veröffentlicht [39–41]. In der vorliegenden Arbeit erklärt das Volumen der Vena cava für den Fall eines femoralen ZVK etwa 50% der Variabilität des GEDV. Für das hier volumetrisch ermittelte Volumen der Aorta ergab sich ein noch größerer Einfluss auf das mit transpulmonaler Thermodilution gemessene GEDV. Es erklärt etwa 60% der Variabilität des GEDV (Tabelle 5). Darüber hinaus nimmt auch das Aortenvolumen mit zunehmendem Alter und Körpergewicht zu und erklärt damit die Steigerung des GEDV mit Alter und Gewicht des Patienten (Tabelle 10). Da das Volumen der Aorta anatomisch nach dem Herz gelegen ist, wird die übliche Einordnung des GEDV als kardialer Vorlastparameter in Frage gestellt.

9.2.1 Analyse des Effekts der Flussreduktion in der Aorta auf die GEDV-Messung

Für die korrekte Messung von MTt und DSt ist ein geschlossenes System mit stationärer Strömung ohne Indikatorverlust oder Rückstrom Voraussetzung [15]. Legt man die Interpretation des GEDV als enddiastolisches Volumen aller vier Herzkammern zu Grunde, müsste die Indikatorinjektion unmittelbar vor dem rechten Vorhof und die

Erfassung des Signals unmittelbar nach dem linken Herzen in Höhe der Aortenklappe stattfinden. Dies würde auch die Voraussetzung eines geschlossenen Systems erfüllen.

Bemerkenswerterweise erfolgt bei der klinischen transpulmonalen Thermodilutionsmessung die Detektion des thermischen Signals aber nicht auf Ebene der Aortenklappe sondern weiter distal, in der Regel in einer Femoralarterie (Abbildung 1). Dabei führt das hier volumetrisch ermittelte Aortenvolumen zu einer stärkeren Zunahme des GEDV als bei einfacher Berechnung zu erwarten wäre (Formel 11). Eine mögliche Erklärung ist eine Zunahme der MTt mit diesem volumetrisch ermittelten Aortenvolumen (Tabelle 6), wofür zwei Gründe verantwortlich sein könnten. Zum einen trifft die Annahme eines geschlossenen Systems nicht zu, da von der Aorta thorakale und abdominale Äste abgehen. Zum anderen ist bekannt, dass der Fluss entlang der Aorta nicht immer laminar sondern teilweise turbulent schraubenförmig ist und eine retrograde Komponente in der End-Systole besitzen kann [57–60].

In einer Modellrechnung ließ sich zeigen, dass die Berücksichtigung der Verzweigung der Aorta zusammen mit einer radialen Flusskomponente von 8% des longitudinalen Flusses hinreichend ist, um den Beitrag der Aorta zur MTt zu erklären (Abbildung 11). Die „aortale“ MTt wie sie in Abbildung 11 gezeigt wird kann als globales Maß betrachtet werden, welches die Effekte eines helixförmigen Flusses, von Turbulenzen und der Elastizität der Aorta zusammenfasst.

9.2.2 Indexierung des GEDV und klinische Folgen

Die Indizierung des GEDV wird üblicherweise mit der normalisierten Körperoberfläche (PBSA) durchgeführt, die aus der Körpergröße abgeleitet wird (Formel 6). Dies ist der Parameter, für den sich in der vorliegenden Arbeit keine signifikante Beziehung zum GEDV ergab (Tabelle 10). Ferner lassen die Ergebnisse vermuten, dass das GEDV in einen „zentralen“ und „aortalen“ Anteil aufgespalten werden kann (Formel 8). Dabei ist das „zentrale“ GEDV unabhängig von biometrischen Parametern, während das „aortale“ GEDV von Alter und Gewicht abhängt (Tabelle 9).

Unter der Voraussetzung, dass ein Index nur auf den „aortalen“ Anteil des GEDV wirkt, stellt das „zentrale“ GEDV immer einen Störfaktor dar. Damit sind die Möglichkeiten,

den Einfluss des Aortenvolumens durch Indexierung zu beheben erheblich eingeschränkt. Die Situation wird noch komplexer, wenn man das Volumen der Vena cava berücksichtigen will. Damit ist die Verwendung eines indizierten Referenzbereichs zu Therapiesteuerung schwer zu rechtfertigen. Eine mögliche Verwendung des GEDV wie es durch transpulmonale Thermodilution mit Einzelindikator gemessenen wird, mag daher allenfalls eine Trendinformation zur hämodynamischen Situation eines Patienten sein.

9.3 Extravaskuläres Lungenwasser (EVLW)

Das EVLW kann ebenfalls durch transpulmonale Thermodilution mit Einfachindikator erfasst werden und im Gegensatz zum GEDV konnten in mehreren Studien eine eindeutige Korrelation zwischen gravimetrisch ermittelten und mit Thermodilution gemessenen EVLW Werten verifiziert werden [61,62]. Derzeit wird die Einfachindikatorenmethode mit einem empirisch bestimmten Korrekturfaktor von 1,25 zur Berechnung des EVLW verwendet (Formel 5) [17,19]. Der Einfluss des Aortenvolumens auf das EVLW erwies sich als gering (Abbildung 9). Dies ist jedoch den erzielten Ergebnissen zufolge vermutlich darauf zurückzuführen, dass der aus Eigenschaften der Aorta abgeleitete **Faktor** in der Lage ist, den Einfluss der Aorta zu kompensieren (Formel 10). Der hier berechnete **Faktor** stimmt in etwa mit dem empirisch gewonnenen Korrekturfaktor von 1,25 überein.

9.4 Zusammenfassung

Als wesentliches Ergebnis ließ sich die Hypothese eines Zusammenhangs zwischen GEDV und Volumen der Aorta bestätigen. Die Aorta führt zu einer relevanten und individuellen Erhöhung des mit einem Einfachindikator durch transpulmonale Thermodilution gemessenen GEDV. Mit dem Aortenvolumen lässt sich das GEDV besser vorhersagen als mit jedem biometrischen Parameter. Außerdem scheint das GEDV eine anatomische und physiologische Gleichsetzung mit der kardialen Vorlast eher nicht abzubilden. Die problematische Indexierung und der erhebliche Beitrag des Aortenvolumens zum GEDV macht auch die Verwendung von Normalwerten für das GEDV und den GEDVI als Ausgangspunkt für ein Volumenmanagement etwas fragwürdig. Ferner ließ sich der durch empirische Messungen vorgeschlagene und derzeit landläufig verwendete Faktor von 1,25, der bei der transpulmonalen

Thermodilution mit Einzelindikator zur Berechnung des EVLW notwendig ist, als eine spezifische Eigenschaft der Aorta identifizieren.

10 Literaturverzeichnis

1. Michard F, Teboul J-L. Predicting Fluid Responsiveness in ICU Patients. *Chest*. 2002;121(6):2000–8. doi: 10.1378/chest.121.6.2000.
2. Kumar A, Anel R, Bunnell E, Habet K, Zanotti S, Marshall S, Neumann A, Ali A, Cheang M, Kavinsky C, Parrillo JE. Pulmonary artery occlusion pressure and central venous pressure fail to predict ventricular filling volume, cardiac performance, or the response to volume infusion in normal subjects. *Critical Care Medicine*. 2004;32(3):691–9. doi: 10.1097/01.CCM.0000114996.68110.C9.
3. Marik PE, Cavallazzi R. Does the central venous pressure predict fluid responsiveness? An updated meta-analysis and a plea for some common sense. *Critical Care Medicine*. 2013;41(7):1774–81. doi: 10.1097/CCM.0b013e31828a25fd. PubMed PMID: 23774337.
4. Biais M, Ehrmann S, Mari A, Conte B, Mahjoub Y, Desebbe O, Pottecher J, Lakhel K, Benzekri-Lefevre D, Molinari N, Boulain T, Lefrant J-Y, Muller L. Clinical relevance of pulse pressure variations for predicting fluid responsiveness in mechanically ventilated intensive care unit patients: The grey zone approach. *Crit Care*. 2014;18(6):587. doi: 10.1186/s13054-014-0587-9. PubMed PMID: 25658489.
5. Nouria S, Elatrous S, Dimassi S, Besbes L, Boukef R, Mohamed B, Abroug F. Effects of norepinephrine on static and dynamic preload indicators in experimental hemorrhagic shock*. *Critical Care Medicine*. 2005;33(10):2339–43. doi: 10.1097/01.CCM.0000182801.48137.13.
6. Michard F, Boussat S, Chemla D, Anguel N, Mercat A, Lecarpentier Y, Richard C, Pinsky MR, Teboul JL. Relation between respiratory changes in arterial pulse pressure and fluid responsiveness in septic patients with acute circulatory failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(1):134–8. doi: 10.1164/ajrccm.162.1.9903035. PubMed PMID: 10903232.
7. Reuter DA, Kirchner A, Felbinger TW, Weis FC, Kilger E, Lamm P, Goetz AE. Usefulness of left ventricular stroke volume variation to assess fluid responsiveness in patients with reduced cardiac function. *Critical Care Medicine*. 2003;31(5):1399–404. doi: 10.1097/01.CCM.0000059442.37548.E1. PubMed PMID: 12771609.
8. Marik PE, Cavallazzi R, Vasu T, Hirani A. Dynamic changes in arterial waveform derived variables and fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: A

- systematic review of the literature. *Critical Care Medicine*. 2009;37(9):2642–7. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181a590da. PubMed PMID: 19602972.
9. Yang X, Du B. Does pulse pressure variation predict fluid responsiveness in critically ill patients? A systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2014;18(6):650. doi: 10.1186/s13054-014-0650-6. PubMed PMID: 25427970.
 10. Mahjoub Y, Lejeune V, Muller L, Perbet S, Zieleskiewicz L, Bart F, Veber B, Paugam-Burtz C, Jaber S, Ayham A, Zogheib E, Lasocki S, Vieillard-Baron A, Quintard H, Joannes-Boyau O, Plantefeve G, Montravers P, Duperret S, Lakhdari M, Ammenouche N, Lorne E, Slama M, Dupont H. Evaluation of pulse pressure variation validity criteria in critically ill patients: A prospective observational multicentre point-prevalence study. *British Journal of Anaesthesia*. 2014;112(4):681–5. doi: 10.1093/bja/aet442.
 11. Wiesenack C, Prasser C, Keyl C, Röd̄ig G. Assessment of intrathoracic blood volume as an indicator of cardiac preload: Single transpulmonary thermodilution technique versus assessment of pressure preload parameters derived from a pulmonary artery catheter. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2001;15(5):584–8. doi: 10.1053/jcan.2001.26536.
 12. Michard F, Alaya S, Zarka V, Bahloul M, Richard C, Teboul J-L. Global end-diastolic volume as an indicator of cardiac preload in patients with septic shock. *Chest*. 2003;124(5):1900–8. PubMed PMID: 14605066.
 13. Renner J, Gruenewald M, Brand P, Steinfath M, Scholz J, Lutter G, Bein B. Global end-diastolic volume as a variable of fluid responsiveness during acute changing loading conditions. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2007;21(5):650–4. doi: 10.1053/j.jvca.2007.05.006. PubMed PMID: 17905268.
 14. Stewart. The pulmonary circulation time, the quantity of blood in the lungs and the output of the heart. *American Journal of Physiology*. 1921(58):20–44.
 15. MEIER P, ZIERLER KL. On the theory of the indicator-dilution method for measurement of blood flow and volume. *J Appl Physiol*. 1954;6(12):731–44. PubMed PMID: 13174454.
 16. NEWMAN EV, MERRELL M, GENECIN A, MONGE C, MILNOR WR, McKEEVER WP. The dye dilution method for describing the central circulation. An analysis of factors shaping the time-concentration curves. *Circulation*. 1951;4(5):735–46. PubMed PMID: 14870285.

17. Sakka SG, Rühl CC, Pfeiffer UJ, Beale R, McLuckie A, Reinhart K, Meier-Hellmann A. Assessment of cardiac preload and extravascular lung water by single transpulmonary thermodilution. *Intensive Care Med.* 2000;26(2):180–7. doi: 10.1007/s001340050043.
18. Brown LM, Liu KD, Matthay MA. Measurement of extravascular lung water using the single indicator method in patients: Research and potential clinical value. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2009;297(4):L547-58. doi: 10.1152/ajplung.00127.2009. PubMed PMID: 19617309.
19. Michard F. Bedside assessment of extravascular lung water by dilution methods: Temptations and pitfalls. *Critical Care Medicine.* 2007;35(4):1186–92. doi: 10.1097/01.CCM.0000259539.49339.66. PubMed PMID: 17334247.
20. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. *Nutrition.* 1989;5(5):303-11; discussion 312-3. PubMed PMID: 2520314.
21. Phillips CR, Chesnutt MS, Smith SM. Extravascular lung water in sepsis-associated acute respiratory distress syndrome: Indexing with predicted body weight improves correlation with severity of illness and survival. *Critical Care Medicine.* 2008;36(1):69–73. doi: 10.1097/01.CCM.0000295314.01232.BE. PubMed PMID: 18090369.
22. Wolf S, Riess A, Landscheidt JF, Lumenta CB, Schürer L, Friederich P. How to perform indexing of extravascular lung water: A validation study. *Critical Care Medicine.* 2013;41(4):990–8. doi: 10.1097/CCM.0b013e318275cd75. PubMed PMID: 23388510.
23. B. J. Devine. Gentamicin therapy. *Drug Intelligence and Clinical Pharmacy.* 1974;pp. 650–655.
24. Goepfert MSG, Reuter DA, Akyol D, Lamm P, Kilger E, Goetz AE. Goal-directed fluid management reduces vasopressor and catecholamine use in cardiac surgery patients. *Intensive Care Med.* 2007;33(1):96–103. doi: 10.1007/s00134-006-0404-2. PubMed PMID: 17119923.
25. Carl M, Alms A, Braun J, Dongas A, Erb J, Goetz A, Goepfert M, Gogarten W, Grosse J, Heller AR, Heringlake M, Kastrup M, Kroener A, Loer SA, Marggraf G, Markewitz A, Reuter D, Schmitt DV, Schirmer U, Wiesenack C, Zwissler B, Spies C. S3 guidelines for intensive care in cardiac surgery patients: Hemodynamic

- monitoring and cardiocirculatory system. *Ger Med Sci.* 2010;8:Doc12. doi: 10.3205/000101. PubMed PMID: 20577643.
26. Marx G, Schindler AW, Mosch C, Albers J, Bauer M, Gnass I, Hobohm C, Janssens U, Kluge S, Kranke P, Maurer T, Merz W, Neugebauer E, Quintel M, Senninger N, Trampisch H-J, Waydhas C, Wildenauer R, Zacharowski K, Eikermann M. Intravascular volume therapy in adults: Guidelines from the Association of the Scientific Medical Societies in Germany. *Eur J Anaesthesiol.* 2016;33(7):488–521. doi: 10.1097/EJA.0000000000000447. PubMed PMID: 27043493.
 27. Habicher M, Zajonz T, Heringlake M, Böning A, Treskatsch S, Schirmer U, Markewitz A, Sander M. S3-Leitlinie zur intensivmedizinischen Versorgung herzchirurgischer Patienten: Hämodynamisches Monitoring und Herz-Kreislauf – ein Update. *Anaesthesist.* 2018;67(5):375–9. doi: 10.1007/s00101-018-0433-6. PubMed PMID: 29644444.
 28. Kastrup M, Markewitz A, Spies C, Carl M, Erb J, Grosse J, Schirmer U. Current practice of hemodynamic monitoring and vasopressor and inotropic therapy in post-operative cardiac surgery patients in Germany: Results from a postal survey. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2007;51(3):347–58. doi: 10.1111/j.1399-6576.2006.01190.x. PubMed PMID: 17096667.
 29. Eichhorn V, Goepfert MS, Eulenburg C, Malbrain MLNG, Reuter DA. Comparison of values in critically ill patients for global end-diastolic volume and extravascular lung water measured by transcardiopulmonary thermodilution: A meta-analysis of the literature. *Med Intensiva.* 2012;36(7):467–74. doi: 10.1016/j.medin.2011.11.014. PubMed PMID: 22285070.
 30. Huber W, Mair S, Götz SQ, Tschirdewahn J, Frank J, Höllthaler J, Phillip V, Schmid RM, Saugel B. A systematic database-derived approach to improve indexation of transpulmonary thermodilution-derived global end-diastolic volume. *J Clin Monit Comput.* 2017;31(1):143–51. doi: 10.1007/s10877-016-9833-9. PubMed PMID: 26831297.
 31. Wolf S, Riess A, Landscheidt JF, Lumenta CB, Friederich P, Schürer L. Global end-diastolic volume acquired by transpulmonary thermodilution depends on age and gender in awake and spontaneously breathing patients. *Crit Care.* 2009;13(6):R202. doi: 10.1186/cc8209. PubMed PMID: 20003415.
 32. Isakow W, Schuster DP. Extravascular lung water measurements and hemodynamic monitoring in the critically ill: Bedside alternatives to the pulmonary

- artery catheter. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2006;291(6):L1118-31. doi: 10.1152/ajplung.00277.2006. PubMed PMID: 16891389.
33. Effros RM, Pornsuriyasak P, Porszasz J, Casaburi R. Indicator dilution measurements of extravascular lung water: Basic assumptions and observations. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2008;294(6):L1023-31. doi: 10.1152/ajplung.00533.2007. PubMed PMID: 18359882.
 34. Schiebler TH, Arnold G. *Anatomie: Zytologie, Histologie, Entwicklungsgeschichte, makroskopische und mikroskopische Anatomie des Menschen ; unter Berücksichtigung des Gegenstandskatalogs ; mit 119 Tabellen*. 8th ed. Springer-Lehrbuch. Berlin: Springer; 1999. 892 p. ger.
 35. Hager A, Kaemmerer H, Rapp-Bernhardt U, Blücher S, Rapp K, Bernhardt TM, Galanski M, Hess J. Diameters of the thoracic aorta throughout life as measured with helical computed tomography. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2002;123(6):1060–6. doi: 10.1067/mtc.2002.122310.
 36. Fleischmann D, Hastie TJ, Danegger FC, Paik DS, Tillich M, Zarins CK, Rubin GD. Quantitative determination of age-related geometric changes in the normal abdominal aorta. *J Vasc Surg*. 2001;33(1):97–105. doi: 10.1067/mva.2001.109764. PubMed PMID: 11137929.
 37. Rylski B, Desjardins B, Moser W, Bavaria JE, Milewski RK. Gender-related changes in aortic geometry throughout life. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014;45(5):805–11. doi: 10.1093/ejcts/ezt597. PubMed PMID: 24431164.
 38. Simon E, Meyer WW. Das Volumen, die Volumendehnbarkeit und die Druck-Längen-Beziehungen des gesamten aortalen Windkessels in Abhängigkeit von Alter, Hochdruck und Arteriosklerose. *Klin Wochenschr*. 1958;36(9):424–32. doi: 10.1007/BF01478728.
 39. Saugel B, Umgelter A, Schuster T, Phillip V, Schmid RM, Huber W. Transpulmonary thermodilution using femoral indicator injection: A prospective trial in patients with a femoral and a jugular central venous catheter. *Crit Care*. 2010;14(3):R95. doi: 10.1186/cc9030. PubMed PMID: 20500825.
 40. Schmidt S, Westhoff TH, Hofmann C, Schaefer J-H, Zidek W, Compton F, van der Giet M. Effect of the venous catheter site on transpulmonary thermodilution measurement variables. *Critical Care Medicine*. 2007;35(3):783–6. doi: 10.1097/01.CCM.0000256720.11360.FB. PubMed PMID: 17255873.

41. Huber W, Phillip V, Höllthaler J, Schultheiss C, Saugel B, Schmid RM. Femoral indicator injection for transpulmonary thermodilution using the EV1000/VolumeView(®): Do the same criteria apply as for the PiCCO(®)? *J Zhejiang Univ Sci B*. 2016;17(7):561–7. doi: 10.1631/jzus.B1500244. PubMed PMID: 27381733.
42. Monnet X, Persichini R, Ktari M, Jozwiak M, Richard C, Teboul J-L. Precision of the transpulmonary thermodilution measurements. *Crit Care*. 2011;15(4):R204. doi: 10.1186/cc10421. PubMed PMID: 21871112.
43. Rosset A, Spadola L, Ratib O. OsiriX: An open-source software for navigating in multidimensional DICOM images. *J Digit Imaging*. 2004;17(3):205–16. doi: 10.1007/s10278-004-1014-6. PubMed PMID: 15534753.
44. Kim G, Jung H-J, Lee H-J, Lee J-S, Koo S, Chang S-H. Accuracy and reliability of length measurements on three-dimensional computed tomography using open-source OsiriX software. *J Digit Imaging*. 2012;25(4):486–91. doi: 10.1007/s10278-012-9458-6. PubMed PMID: 22270788.
45. Setacci F, Sirignano P, Cappelli A, Setacci C. The wonders of a newly available post-analysis CT software in the hands of vascular surgeons. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2012;43(4):404–6. doi: 10.1016/j.ejvs.2011.11.027. PubMed PMID: 22226699.
46. Gumsheimer M, Stortecky S, Gahl B, Langhammer B, Carrel T, Buellesfeld L, Huber C, Most H. Validation of 3D-reconstructed computed tomography images using OsiriX® software for pre-transcatheter aortic valve implantation aortic annulus sizing. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2017;25(2):198–205. doi: 10.1093/icvts/ivx119. PubMed PMID: 28486661.
47. Osman Ratib, Antoine Rosset, Joris Heuberger. *OsiriX: the pocket guide*. 2nd ed. Los Angeles, Calif: The OsiriX Foundation; 2009.
48. Akaike H. A new look at the statistical model identification. *IEEE Trans. Automat. Contr*. 1974;19(6):716–23. doi: 10.1109/TAC.1974.1100705.
49. Petersen SE, Aung N, Sanghvi MM, Zemrak F, Fung K, Paiva JM, Francis JM, Khanji MY, Lukaschuk E, Lee AM, Carapella V, Kim YJ, Leeson P, Piechnik SK, Neubauer S. Reference ranges for cardiac structure and function using cardiovascular magnetic resonance (CMR) in Caucasians from the UK Biobank population cohort. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2017;19(1):18. doi: 10.1186/s12968-017-0327-9. PubMed PMID: 28178995.

50. Meinel FG, Graef A, Sommer WH, Thierfelder KM, Reiser MF, Johnson TRC. Influence of vascular enhancement, age and gender on pulmonary perfused blood volume quantified by dual-energy-CTPA. *Eur J Radiol.* 2013;82(9):1565–70. doi: 10.1016/j.ejrad.2013.04.019. PubMed PMID: 23711422.
51. Xiao N, Alastruey J, Alberto Figueroa C. A systematic comparison between 1-D and 3-D hemodynamics in compliant arterial models. *Int J Numer Method Biomed Eng.* 2014;30(2):204–31. doi: 10.1002/cnm.2598. PubMed PMID: 24115509.
52. Stonebridge PA, Suttie SA, Ross R, Dick J. Spiral Laminar Flow: A Survey of a Three-Dimensional Arterial Flow Pattern in a Group of Volunteers. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2016;52(5):674–80. doi: 10.1016/j.ejvs.2016.07.018. PubMed PMID: 27569450.
53. Houston JG, Gandy SJ, Sheppard DG, Dick JB, Belch JJF, Stonebridge PA. Two-dimensional flow quantitative MRI of aortic arch blood flow patterns: Effect of age, sex, and presence of carotid atheromatous disease on prevalence of spiral blood flow. *J Magn Reson Imaging.* 2003;18(2):169–74. doi: 10.1002/jmri.10341. PubMed PMID: 12884328.
54. den Hartog AW, Franken R, Witte P de, Radonic T, Marquering HA, van der Steen WE, Timmermans J, Scholte AJ, van den Berg MP, Zwinderman AH, Mulder BJM, Groenink M. Aortic disease in patients with Marfan syndrome: Aortic volume assessment for surveillance. *Radiology.* 2013;269(2):370–7. doi: 10.1148/radiol.13122310. PubMed PMID: 23801775.
55. Chan SK, Jaffer FA, Botnar RM, Kissinger KV, Goepfert L, Chuang ML, O'Donnell CJ, Levy D, Manning WJ. Scan reproducibility of magnetic resonance imaging assessment of aortic atherosclerosis burden. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2001;3(4):331–8. PubMed PMID: 11777225.
56. Bassingthwaite JB, Ackerman FH, Wood EH. Applications of the lagged normal density curve as a model for arterial dilution curves. *Circ Res.* 1966;18(4):398–415. PubMed PMID: 4952948.
57. Kilner PJ, Yang GZ, Mohiaddin RH, Firmin DN, Longmore DB. Helical and retrograde secondary flow patterns in the aortic arch studied by three-directional magnetic resonance velocity mapping. *Circulation.* 1993;88(5 Pt 1):2235–47. PubMed PMID: 8222118.
58. Bogren HG, Buonocore MH, Valente RJ. Four-dimensional magnetic resonance velocity mapping of blood flow patterns in the aorta in patients with atherosclerotic

- coronary artery disease compared to age-matched normal subjects. *J Magn Reson Imaging*. 2004;19(4):417–27. doi: 10.1002/jmri.20018. PubMed PMID: 15065165.
59. Liu X, Sun A, Fan Y, Deng X. Physiological significance of helical flow in the arterial system and its potential clinical applications. *Ann Biomed Eng*. 2015;43(1):3–15. doi: 10.1007/s10439-014-1097-2. PubMed PMID: 25169424.
60. Bogren HG, Klipstein RH, Firmin DN, Mohiaddin RH, Underwood SR, Rees RS, Longmore DB. Quantitation of antegrade and retrograde blood flow in the human aorta by magnetic resonance velocity mapping. *Am Heart J*. 1989;117(6):1214–22. PubMed PMID: 2729051.
61. Tagami T, Kushimoto S, Yamamoto Y, Atsumi T, Tosa R, Matsuda K, Oyama R, Kawaguchi T, Masuno T, Hiramasa H, Yokota H. Validation of extravascular lung water measurement by single transpulmonary thermodilution: Human autopsy study. *Crit Care*. 2010;14(5):R162. doi: 10.1186/cc9250. PubMed PMID: 20819213.
62. Katzenelson R, Perel A, Berkenstadt H, Preisman S, Kogan S, Sternik L, Segal E. Accuracy of transpulmonary thermodilution versus gravimetric measurement of extravascular lung water. *Critical Care Medicine*. 2004;32(7):1550–4. doi: 10.1097/01.CCM.0000130995.18334.8B.

11 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Aleksej Akohov, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Retrospektiver Vergleich des Aortenvolumens im thorako-abdominalen Computertomogramm mit dem globalen end-diastolischen Volumen der transpulmonalen Thermodilution bei beatmeten Patienten“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum, 07.07.2019

Unterschrift

12 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

13 Danksagung

An erster Stelle will ich meinem Doktorvater Herr Prof. Dr. med. Roland Francis für seine wissenschaftliche und methodische Unterstützung während der gesamten Bearbeitungsphase meiner Promotion zu bedanken.

Ein ganz besondere Dank gilt meinem Betreuer Herr Dr. med. Stefan Wolf sowie meinem Oberarzt und meinem Lehrer Herr Dr. med. Christoph Barner, die diese Arbeit erst möglich machten und mich bei der Bearbeitung stets durch zielführende Diskussionen und anhaltende Hilfestellung begleitet und bei der Statistik unterstützt haben.

An diese Stelle auch besondere Worte an meiner Mutter Tatjana Akohova, meiner Ehefrau Erdenechimeg Amgalanbaatar sowie meinem Sohn Timur Aldar Akohov. Ohne Eure Unterstützung wäre es gar nicht möglich gewesen. Vielen Dank für Eure Geduld während der ganzen Zeit. Ich liebe Euch über alles!