

Aus der Klinik für Innere Medizin mit Schwerpunkt Kardiologie der  
Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Einflüsse auf die invasive Bestimmung des Herzzeitvolumens mittels  
Thermodilution und indirekter Fick-Methode

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Karl-Patrik Kresoja

aus Karlovac, Kroatien

Datum der Promotion: 13.12.2019

# Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>I</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>IV</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>V</b>
<b>Glossar</b> .....	<b>VI</b>
<b>Kurzfassung</b> .....	<b>VII</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>IX</b>
<b>1. Einleitung</b> .....	<b>1</b>
1.1 Herzzeitvolumen .....	1
1.1.1 Definition .....	1
1.1.2 Klinische Relevanz des Herzzeitvolumens .....	2
1.1.2.1 Evaluierung von Klappenstenosen .....	2
1.1.2.2 Evaluierung einer pulmonalen Hypertonie – Pulmonal-vaskulärer Widerstand .....	3
1.1.3 Invasive und nicht invasive Messmöglichkeiten .....	4
1.1.3.1 Swan-Ganz-Katheter .....	5
1.1.3.2 Thermodilution .....	6
1.1.3.3 Methode nach Fick .....	8
1.1.3.3.1 Geschätzter Sauerstoffverbrauch nach der LaFarge-Formel ....	8
1.1.3.3.2 Geschätzter Sauerstoffverbrauch nach der Dehmer-Formel ....	9
1.1.3.3.3 Geschätzter Sauerstoffverbrauch nach der Bergstra-Formel ....	9
1.1.3.3.4 Vergleich der unterschiedlichen Methoden zur Schätzung des Sauerstoffverbrauchs .....	10
1.1.3.4 Lithiumdilution .....	11
1.1.3.5 Pulskonturanalyse .....	12
1.1.3.6 Kohlenstoffdioxid-Rebreathing – NICO™ .....	12
1.1.3.7 Transösophagealer Doppler .....	13
1.1.3.8 Transösophageale/transthorakale Echokardiographie .....	13
1.2 Anthropometrische Daten .....	14
1.2.1 Body-Mass-Index (BMI) .....	14
1.2.2 Körperoberfläche .....	14
1.2.3 Körperfett .....	15
<b>2. Zielsetzung</b> .....	<b>17</b>
<b>3. Material und Methoden</b> .....	<b>19</b>
3.1 Einschlusskriterien .....	19
3.2 Ausschlusskriterien .....	19

3.3	Katheterisierung .....	19
3.4	Bestimmung des Herzzeitvolumens nach der Fick'schen Methode .....	20
3.5	Bestimmung des Herzzeitvolumens mittels Thermodilution .....	21
3.6	Klinische und laborchemische Variablen .....	21
3.7	Hautfaltenmessung .....	21
3.8	Dokumentation der Daten .....	22
3.9	Statistische Analyse .....	22
<b>4.</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>24</b>
4.1	Baseline-Daten .....	24
4.2	Allgemeiner Vergleich der Messmethoden .....	28
4.3	Korrelation der Messmethoden .....	29
4.4	Korrelation von gemessenen und geschätztem HZV in Abhängigkeit von Klappeninsuffizienzen .....	32
4.5	Trikuspidalklappeninsuffizienz und Cardiac Output .....	34
4.6	Niedriges Herzzeitvolumen .....	37
4.7	Einfluss von BMI und prozentuellem Körperfettanteil .....	39
4.8	Einfluss verschiedener Faktoren auf des geschätzte Herzzeitvolumen ..	42
4.8.1	Angepasstes Modell .....	42
4.8.1.1	Belastbarkeit des angepassten Modells .....	42
4.8.2	Zusammenfassung anderer Einflüsse auf das HZV .....	44
4.9	Klinische Relevanz .....	44
<b>5.</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>47</b>
5.1	Studienpopulation .....	47
5.2	Allgemeiner Vergleich der Messmethoden .....	48
5.3	Korrelation der Messmethoden .....	48
5.4	Korrelation des HZV in Abhängigkeit von Klappeninsuffizienzen .....	49
5.4.1	Trikuspidalklappeninsuffizienz und Herzzeitvolumen .....	49
5.5	Niedriges Herzzeitvolumen .....	51
5.6	Einfluss von BMI und prozentuellem Körperfettanteil .....	51
5.7	Multifaktorieller Einfluss .....	52
5.7.1	Angepasstes Modell .....	53
5.8	Klinische Relevanz .....	54
5.9	Limitationen dieser Arbeit .....	56
<b>6.</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>58</b>
<b>7.</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>60</b>
<b>8.</b>	<b>Eidesstattliche Versicherung .....</b>	<b>69</b>
<b>9.</b>	<b>Lebenslauf .....</b>	<b>70</b>

10. Danksagung ..... 72

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schlagvolumen und Herzzeitvolumen.....	
Abbildung 2: Schematische Darstellung der Sauerstoffversorgung des Körpers (4).	
Abbildung 3: Invasive Ermittlung der Aortenklappenöffnungsfläche .....	3
Abbildung 4: Berechnung des pulmonal-vaskulären Widerstandes.....	3
Abbildung 5: Schematische Darstellung eines Swan-Ganz-Katheters zur Messung des Cardiac-Outputs mittels Thermodilutionsverfahren.....	6
Abbildung 6: Thermodilutionskurven bei verschiedenen Zuständen des HZV und bei fehlerhafter Injektion (4).....	7
Abbildung 7: Berechnung des HZV nach der Methode von Fick .....	8
Abbildung 8 a–f: Korrelation der unterschiedlichen Messmethoden im Vergleich zur TD-Methode .....	30
Abbildung 9 a–f: Einfluss von hochgradigen Insuffizienzen im Vergleich zu keinen bis leichten Insuffizienzen.....	33
Abbildung 10 a–f: Bland-Altman-Plots und Vergleich von Trikuspidalklappeninsuffizienzen .....	35
Abbildung 11: Histogramm mit Darstellung des Unterschiedes des HZV zwischen TD-Methode und Fick (LaFarge) in Abhängigkeit des Cardiac-Index, a) $HI < 2.2 \text{ l/m}^2\text{min}$ , b) $\geq 2.2 \text{ l/m}^2\text{min}$ .....	38
Abbildung 12 a–f: Bland-Altman-Plots und Vergleich von Body-Mass-Index und prozentuellem Körperfettanteil .....	40
Abbildung 13: Vorwärtsmodell lineare Korrelation des geschätzten und gemessenen HZV	43
Abbildung 14: Bland-Altman-Plot Vorwärtsmodell in Abhängigkeit zu einer Trikuspidalklappeninsuffizienz.....	44
Abbildung 15 a & b: Balkendiagramme mit relativen Unterschieden zwischen TD-Methode und indirekter Fick-Methode. a) BSA berechnet nach Mosteller-Formel und b) BSA berechnet nach DuBois.....	46

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Vergleich verschiedener Messmethoden des HZV .....	5
Tabelle 2: Vergleich der Formeln zur Schätzung des Sauerstoffverbrauchs .....	11
Tabelle 3: Baseline-Daten der gesamten Population. ....	26
Tabelle 4: Hämodynamische und Blutgasanalyse Baseline-Daten .....	28
Tabelle 5: Vergleich der Messmethoden zur Bestimmung des HZV .....	29
Tabelle 6: Regressionsgeraden, Determinationskoeffizienten und Konfidenzintervalle der Messmethoden bezogen auf das HZV .....	31
Tabelle 7: Regressionsgeraden, Determinationskoeffizienten und Konfidenzintervalle der Messmethoden bezogen auf den $VO_2$ .....	32
Tabelle 8: Regressionsgeraden, Determinationskoeffizienten und Konfidenzintervalle der Messmethoden in Abhängigkeit von hochgradigen und keinen bis leichten Insuffizienzen. ....	34
Tabelle 9: Unterschied der Differenzen des HZV zwischen Thermodilution und indirekter Methode nach Fick in Abhängigkeit einer hochgradigen Trikuspidalklappeninsuffizienz .....	36
Tabelle 10: Bland-Altman-Plot-Intervalle .....	37
Tabelle 11: Unterschied der HZV Differenzen zwischen Thermodilution und indirekter Methode nach Fick in Abhängigkeit einer hochgradigen Mitralklappeninsuffizienz .....	37
Tabelle 12: Unterschied der HZV Differenzen zwischen Thermodilution und indirekter Methode nach Fick in Abhängigkeit eines eingeschränkten Cardiac-Index.....	38
Tabelle 13: Unterschied der HZV Differenzen zwischen Thermodilution und indirekter Methode nach Fick in Abhängigkeit von extremen BMI-Werten.....	41
Tabelle 14: Unterschied der HZV Differenzen zwischen Thermodilution und indirekter Methode nach Fick in Abhängigkeit von einem hohen Körperfettanteil .....	41
Tabelle 15: Vorwärtsmodelle .....	42
Tabelle 16: Prozentueller individueller Unterschied des HZV zwischen TD- und Fick-Methode .....	45

## Glossar

A.	Arteria
AÖF	Aortenöffnungsfläche
AVA	Aortic valve area
BMI	Body Mass Index (kg/m <sup>2</sup> )
BSA	Body Surface Area (m <sup>2</sup> )
CaO <sub>2</sub>	Sauerstoffgehalt
CCM	Kardiale Kontraktilitätsmodulation
CO <sub>2</sub>	Kohlenstoffdioxid
CRT	Kardiale Resynchronisationstherapie
EDV	Enddiastolisches Volumen
ESC	Europäische Gesellschaft für Kardiologie
ESV	Endsystolisches Volumen
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
Hb	Hämoglobin
HI	Herzindex
HZV	Herzzeitvolumen
NA	Not available – nicht verfügbar
PAC	Pulmonal-arterieller Katheter
PAP	Pulmonal-arterieller Druck
PAWP	Pulmonal-arterieller Verschlussdruck
PH	Pulmonale Hypertonie
PVR	Pulmonal-vaskulärer Widerstand
RAP	Rechts-atrialer Druck
RVP	Rechts-ventrikulärer Druck
SEP	Systolische Ejektionsperiode
SV	Schlagvolumen
TI	Trikuspidalklappeninsuffizienz
TSH	Thyroidea-stimulierendes Hormon
V.	Vena
VO <sub>2</sub>	Sauerstoffverbrauch

## Kurzfassung

**Einführung:** Die Bestimmung des Herzzeitvolumens (HZV) stellt eine zentrale hämodynamische Messgröße dar. Das HZV wird üblicherweise mittels Thermodilutions-Methode (TD) oder der Methode nach Fick gemessen. Die Fick-Methode benötigt zur Berechnung des HZV den Sauerstoffverbrauch ( $\text{VO}_2$ ). In der klinischen Praxis wird der  $\text{VO}_2$  häufig nicht gemessen, sondern anhand einer von drei empirischen Formeln nach LaFarge (Lf), Dehmer (De) oder Bergstra (Bg) geschätzt. Diese Formeln wurden jedoch vornehmlich an pädiatrischen Kohorten untersucht. Daher wird in der vorliegenden Arbeit die Korrelation dieser Methoden in einer gealterten kardiologischen Population untersucht und zusätzlich werden Variablen untersucht die potenziell zu einer Verschlechterung der Korrelation führen.

**Methoden:** Zwischen April 2015 und August 2017 wurden bei 194 Patienten mit der klinischen Indikation zur Rechtsherzkatheteruntersuchung Messungen des HZV mittels TD- und indirekter Fick-Methode vorgenommen. Sechs Patienten wurden aufgrund von fehlenden Daten aus der Analyse ausgeschlossen. Der  $\text{VO}_2$  wurde anhand der Formeln von Lf, De und Bg berechnet. Der Körperfettanteil wurde mittels der Formel nach Jackson und Pollock berechnet.

**Ergebnisse:** 188 Patienten ( $70 \pm 13$ , 59 % männlich) wurden in die vorliegende Analyse eingeschlossen. Eine hochgradige Trikuspidal- bzw. Mitralklappeninsuffizienz lag bei 25 (13 %) bzw. 43 Patienten (23 %) vor. Es gab eine moderate Korrelation der TD-Methode und der indirekten Fick-Methode (iFM) berechnet nach den Formeln von Lf, De und Be mit einem großen Übereinstimmungsbereich in den Analysen der Bland-Altman-Graphiken (-1.22 bis 1.62 [Lf], -2.31 bis 1.65 [De] und -2.80 bis 1.17 l/m<sup>2</sup> [Be]). Der mittlere Unterschied zwischen dem HZV der TD-Methode und der iFM war 0.40 (Lf), -0.24 (De) und -0.81 l/min (Be) (alle  $p < 0.001$ ). Ein Unterschied zwischen dem HZV nach TD-Methode und iFM von  $\geq 20$  % wurde bei 32 % (Lf), 29 % (De) und 51 % (Bg) der Patienten beobachtet.

Die TD-Methode zeigte niedrigere HZV-Werte im Vergleich zur iFM Lf ( $p = 0.022$ ), nicht jedoch nach der Formel von De ( $p = 0.229$ ) oder Be ( $p = 0.418$ ), bei Patienten mit hochgradiger Trikuspidalklappeninsuffizienz. Körperfettmessungen (Körperfettanteil  $29\% \pm 12\%$ ) erfolgten in einer Subgruppe von 149 Patienten. Es konnte kein relevanter Einfluss von Mitralklappeninsuffizienzen, dem Körperfettanteil und dem Herzrhythmus auf die Diskrepanz zwischen TD- und iFM beobachtet werden.

**Zusammenfassung:** Die TD-Methode und iFM zeigen eine moderate Korrelation, jedoch mit großen individuellen Unterschieden. Die iFM kann die Messung des HZV in älteren

kardiologischen Patienten nicht ersetzen. Übliche Variablen, die wie eine morbide Adipositas zu einer Fehleinschätzung des HZV führen sollten, zeigten keinen Effekt in der vorliegenden Arbeit.

## Abstract

**Introduction:** Invasive measurement of cardiac output (CO) is a key hemodynamic parameter. While thermodilution (TD) is considered the method of choice, the calculation of CO based on the Fick principle is often preferred due to reduced cost and time. However, the indirect Fick method (iFM) used in clinical practice relies on an assumed oxygen consumption ( $\text{VO}_2$ ). Formulas to predict  $\text{VO}_2$ , such as LaFarge (LaF), Dehmer (De) and Bergstra (Be), have been proposed, all of which were revealed to have limited predictive value in pediatric and adult patients compared to TD. The correlation between the iFM and TD method in an aged, real-world cohort was tested. Furthermore, variables leading to a mismatch between estimated and measured CO were investigated.

**Methods:** A single, clinically-indicated right heart catheterization was performed on each patient with CO estimated by iFM and TD in 194 consecutive patients between April 2015 and August 2017. Six patients were excluded due to incomplete baseline data. The  $\text{VO}_2$  was assumed by applying the formulas of LaF, De and Be. Body fat estimation was performed with the formula proposed by Jackson and Pollock.

**Results:** We included 188 consecutive patients ( $70 \pm 13$  years, 59% male) in the current analysis. Severe tricuspid and mitral regurgitation were present in 25 and 43 patients, respectively.

CO-TD exhibited an overall moderate correlation to CO-iFM as assessed by LaF, De and Be formulas with large limits of agreement (-1.22 to 1.62, -2.31 to 1.65, -2.80 to 1.17  $\text{l}/\text{m}^2$ , respectively). The mean difference of the CO between methods was 0.40, -0.24 and -0.81 (all  $p < 0.001$  for difference to TD), respectively. A rate of error  $\geq 20\%$  occurred with the equations by LaF, De and Be in 32%, 29% and 51% of patients, respectively.

TD-method as compared to iFM with LaF formula underestimated CO in patients with severe tricuspid regurgitation ( $p=0.022$ ) but not when iFM was calculated based on the De ( $p=0.229$ ) or Be ( $p=0.418$ ) formula. Body fat estimation ( $29\% \pm 12\%$ ) was performed in a subgroup of patients ( $n=149$ ). Mitral regurgitation, body fat as well as cardiac rhythm disturbances did not affect the correlation between TD- and iFM.

**Conclusion:** Although CO-eFM exhibits an overall reasonable correlation with CO-TD, the predictive value in a single patient is low. CO-eFM cannot replace CO-TD in elderly patients. Common variables leading to a mismatch between the estimated and the measured CO, such as morbid obesity did not lead to a significant difference in this cohort.

# 1. Einleitung

## 1.1 Herzzeitvolumen

### 1.1.1 Definition

Das Herzzeitvolumen (HZV) bezeichnet das Schlagvolumen des Herzens pro bestimmte Zeiteinheit, üblicherweise in Litern pro Minute (l/min). Es stellt eine der zentralen Messgrößen der Hämodynamik dar und unterliegt verschiedenen Einflussfaktoren wie dem Schlagvolumen und der Herzfrequenz. Diese wiederum werden unter anderem von Vor- und Nachlast sowie Kontraktilität des Myokards beeinflusst. Das Schlagvolumen wird aus der Differenz zwischen dem enddiastolischen und dem endsystolischen Volumen des Ventrikels berechnet (Abbildung 1). Zur besseren Vergleichbarkeit in der klinischen Routine wird zeitweise der Herzindex (HI) herangezogen, bei dem das HZV durch die berechnete Körperoberfläche (BSA) dividiert wird (1).

$$\text{Schlagvolumen (SV)} = EDV - ESV$$

$$\text{Herzzeitvolumen (HZV)} = SV \times \text{Herzfrequenz}$$

#### Abbildung 1: Schlagvolumen und Herzzeitvolumen

EDV: Enddiastolisches Volumen; ESV: Endsystolisches Volumen

Die Funktion des HZV ist es, genügend Sauerstoff für die Versorgung des Körperkreislaufes zur Verfügung zu stellen. Wie in Abbildung 2 dargestellt, stellt das HZV neben dem arteriellen Sauerstoffgehalt die zweite wichtige Variable dar. Sowohl das HZV als auch der arterielle Sauerstoffgehalt werden wiederum von weiteren Faktoren beeinflusst.

Bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz kommt es im Rahmen einer Unfähigkeit des Herzens, in Ruhe oder bei Belastung ein ausreichendes HZV zu produzieren, zu Symptomen (z. B. Luftnot und Abgeschlagenheit) sowie Zeichen der Herzinsuffizienz (Jugularvenenstauung, Lungenödem und Ödeme). Dies führt in Folge zu einer verminderten Versorgung des Kreislaufes mit Sauerstoff und den damit verbundenen Endorganschädigungen (2).

Um auch bei pathologischen Prozessen eine ausreichende Sauerstoffversorgung sicherzustellen, ist eine Regulation der einzelnen Systeme möglich, zum Beispiel bei Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung. Hier kommt es aufgrund des verringerten arteriellen

Sauerstoffpartialdruckes zu einer kompensatorischen Erhöhung des Hämoglobins und des HZV, um eine adäquate Versorgung des Gewebes mit Sauerstoff zu gewährleisten (3).

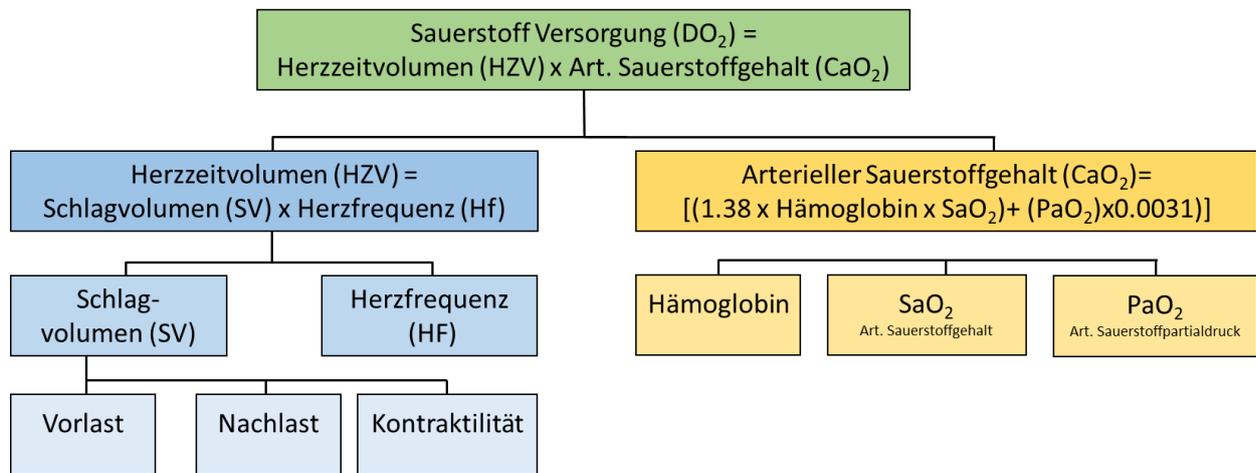


Abbildung 2: Schematische Darstellung der Sauerstoffversorgung des Körpers (4).

### 1.1.2 Klinische Relevanz des Herzzeitvolumens

Eine genaue Messung des HZV im Herzkatheterlabor ist zur invasiven Bestimmung von Klappenöffnungsflächen (5), Gefäßwiderständen und Regurgitationsfraktionen (6) notwendig. Gleichzeitig bestehen langanhaltende Diskussionen, wie das HZV am besten gemessen werden sollte, und die Meinungen von Experten divergieren (1). Neben der diagnostischen Verwendung des HZV wurde die invasive Bestimmung des HZV seit der Erfindung des Einschwemmkatheters vor über 40 Jahren (7) auch zur Therapieoptimierung vornehmlich bei kritisch kranken Patienten in der Intensivmedizin genutzt (8). Allerdings wird die Anwendung der invasiven HZV-Bestimmung bzw. von Einschwemmkathetern insbesondere in der Intensivmedizin aufgrund einer vorwiegend neutralen bis negativen Studienlage kritisch diskutiert (9).

#### 1.1.2.1 Evaluierung von Klappenstenosen

Die invasive Evaluierung von Klappenstenosen stellt vor allem bei grenzwertigen Befunden in der transthorakalen Echokardiographie ein relevantes diagnostisches Tool dar (10).

Die Gebrüder Gorlin entwickelten in einem Großtiermodell die sogenannte „Gorlin-Gorlin“-Formel zur Evaluierung von Aorten- und Mitralklappenstenosen (5). In Abbildung 3 ist die Formel zur Bestimmung der Aortenklappenöffnungsfläche (AÖF) abgebildet.

$$AÖF (cm^2) = \frac{HZV \left( \frac{l}{min} \right) \times 1000}{44.3 \times (HF) \times (SEP) \times \sqrt{P_{mean}}}$$

### **Abbildung 1: Invasive Ermittlung der Aortenklappenöffnungsfläche**

AÖF: Aortenklappenöffnungsfläche; HZV: Herzzeitvolumen; HF: Herzfrequenz; SEP: Systolische Ejektionszeit; Pmean: mittlerer Druckgradient über der Aortenklappe

Wie in der Formel zu erkennen ist, hat das HZV einen wesentlich stärkeren Einfluss bei der Berechnung der AÖF als der Druckgradient, der unter einer Wurzel steht. Bereits Schwankungen von 20 % in der HZV-Messung bzw. -Messmethode können zu einer relevanten Befundänderung führen. Würde bei einem gleichbleibenden Druckgradienten Messmethode A z. B. ein HZV von 4 l/min und Messmethode B ein HZV von 3.2 l/min (20 % Unterschied des gemessenen HZV) berechnen, so wäre, wenn die AÖF bei Messmethode A 1.0 cm<sup>2</sup> wäre (kein Interventionsbedarf), die AÖF bei Messmethode B 0.8 cm<sup>2</sup> (interventionsbedürftig). Anhand dieses Beispiels soll verdeutlicht werden, dass ein relativ geringer Messfehler von 20 % konkrete Therapiekonsequenzen für einen einzelnen Patienten haben könnte (1).

#### **1.1.2.2 Evaluierung einer pulmonalen Hypertonie – Pulmonal-vaskulärer Widerstand**

Ein weiteres häufiges Anwendungsgebiet der invasiven Messung des HZV ist die Evaluierung von Patienten mit pulmonaler Hypertonie (PH). Eine Rechtsherzkatheteruntersuchung mit konsekutiver Bestimmung des pulmonal-vaskulären Widerstandes (PVR) stellt den Goldstandard in der Diagnostik und Risikostratifizierung von PH-Patienten dar (11). Der PVR dient sowohl zur Risikostratifizierung als auch zur Therapieentscheidung.

Zur allgemeinen Bestimmung eines vaskulären Widerstandes müssen sowohl der mittlere Druck des proximalen (Pulmonal-arterieller Mitteldruck [P<sub>Amean</sub>]) und distalen Gefäßbetts (Pulmonal-arterieller Verschlussdruck [PAWP], als Ersatz für den linksatrialen bzw. linksventrikulären enddiastolischen Druck) als auch der Fluss innerhalb des Gefäßbettes (in diesem Falle das HZV) bekannt sein. Die Formel, die sich für den PVR ergibt, wird in Abbildung 2 dargestellt:

$$PVR(WU) = \frac{P_{Amean} (mmHg) - PAWP(mmHg)}{HZV \left(\frac{l}{min}\right)}$$

#### **Abbildung 2: Berechnung des pulmonal-vaskulären Widerstandes.**

PVR: pulmonal-vaskulärer Widerstand; P<sub>Amean</sub>: mittlerer pulmonal-arterieller Druck; PAWP: pulmonal-arterieller Verschlussdruck; HZV: Herzzeitvolumen.

Die genaue Bestimmung des HZV hat nicht nur in der Diagnostik der primären PH, sondern auch in der prognostischen und diagnostischen Abschätzung von sekundären Formen der PH einen

relevanten Stellenwert. Die Linksherzinsuffizienz stellt die häufigste Ursache einer PH in der westlichen Welt dar und wird nach den aktuellen Leitlinien der *European Society of Cardiology* (ESC) als Klasse II PH eingestuft (12). Diese Form der PH entsteht sekundär durch eine Erhöhung der linksventrikulären Füllungsdrücke und ist als mittlerer pulmonal-arterieller Druck  $\geq 25$  mmHg und einen PAWP  $\geq 15$  mmHg definiert. Zur besseren Differenzierung werden Patienten mit PH Klasse II in Patienten mit einer isoliert postkapillären (PVR  $< 3$  Wood-Einheiten) und kombiniert postkapillären (PVR  $\geq 3$  Wood-Einheiten) PH unterteilt (11). Bei diesen Patienten ist die Erhöhung des pulmonal-arteriellen Drucks nicht allein durch eine Erhöhung der linksventrikulären Füllungsdrücke zu erklären. Die kombiniert postkapilläre PH wurde ehemals als „Out of proportion PH“ bezeichnet (13). Ein PVR von  $\geq 3$  Wood-Einheiten ist bei Patienten mit Herzinsuffizienz mit reduzierter systolischer Ejektionsfraktion (HFrEF) in Bezug auf die Mortalität prognostisch relevant. Konventionelle Maße wie der transpulmonale Gradient der, unabhängig vom HZV ist, weisen keine prognostische Relevanz auf (14, 15).

Eine weitere prognostisch relevante Kenngröße, für die eine genaue HZV-Bestimmung notwendig ist, ist die pulmonal-arterielle Compliance. Diese zeigte sich als unabhängiger Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse bei Patienten mit Linksherzerkrankung mit oder ohne begleitende PH und lässt sich unter anderem über das Schlagvolumen berechnen (11, 16, 17).

### **1.1.3 Invasive und nicht invasive Messmöglichkeiten**

Prinzipiell stehen in der klinischen Routine des Herzkatheterlabors zwei Möglichkeiten zur invasiven Messung des HZV zur Verfügung: die TD-Methode und die Methode nach Fick. Beide Verfahren zeigten in unterschiedlichen Studien eine gute Korrelation zueinander. Diese Studien wiesen jedoch eine kleine Patientenpopulation auf (18, 19). Über die Vor- und Nachteile der verschiedenen Methoden sowie deren Limitationen in bestimmten Situationen, die im Folgenden diskutiert werden, wird anhaltend diskutiert.

Neben der TD- und Fick Methode stehen eine Vielzahl nicht invasiver und invasiver Messmethoden des HZV zur Verfügung, die in der Regel jedoch nicht im Herzkatheterlabor Anwendung finden (siehe Tabelle 1). Das zentrale Instrument zur invasiven Bestimmung des HZV im Herzkatheterlabor ist der Swan-Ganz-Katheter.

	Kanülierung der Pulmonal- arterie	Kanülierung der V. cava superior	Arterielle Kanülierung	Kontinuier- liche Echtzeit- messung	Nicht invasiv	Klinische Validierung erfolgt
<b>Swan-Ganz- Katheter (Thermodilution)</b>	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja
<b>Direkte Fick- Methode</b>	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja
<b>Lithium dilution</b>	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	Ja
<b>PiCCO™</b>	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja
<b>NICO™</b>	Nein	Nein	Nein	Ja	Ja	Ja
<b>Ösophagealer Doppler</b>	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein
<b>Transösophageales Echo</b>	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja

**Tabelle 1: Vergleich verschiedener Messmethoden des HZV**

### 1.1.3.1 Swan-Ganz-Katheter

Der standardmäßige Swan-Ganz-Katheter wurde im Jahr 1972 entwickelt. Er stellt heute ein Standard-Tool im Herzkatheterlabor und im Bereich des intensivmedizinischen Bed-Site-Monitorings dar (7, 20). Mittels des Katheters ist es möglich, die Drücke im rechten Herzen und den pulmonal-arteriellen Verschlussdruck („Wedge“, PAWP) zu messen. Zudem kann gemischt venöses Blut aus der Pulmonalarterie, dem rechten Atrium sowie den Venae cavae gewonnen werden.

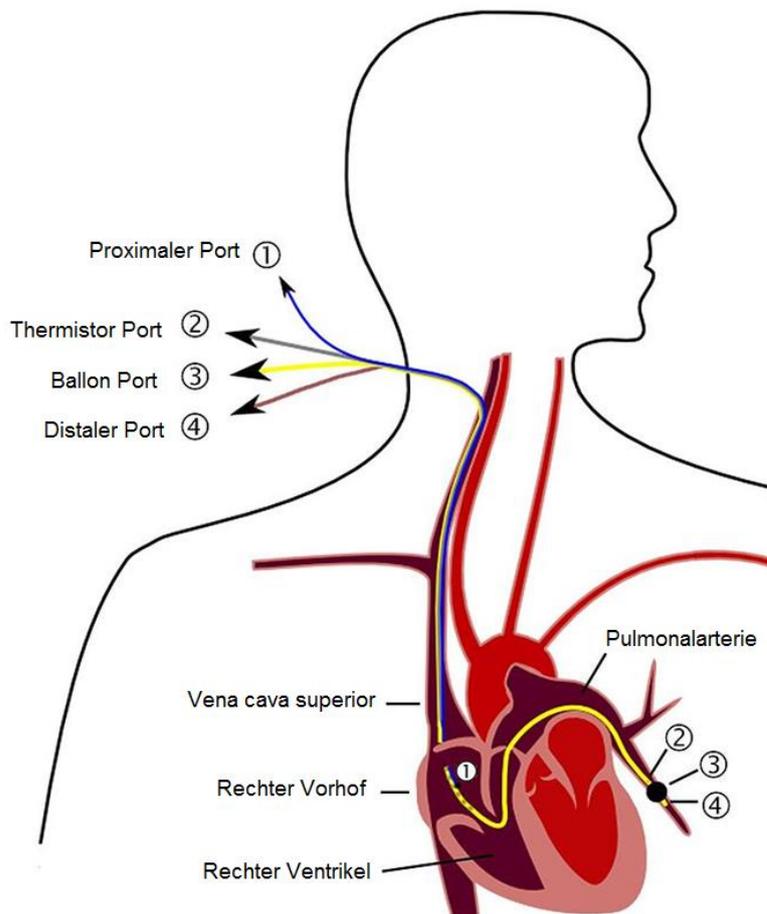
Direkt mittels Standard-Swan-Ganz-Katheter messbare Größen sind:

- Rechtsatrialer Druck (RAP)
- Rechtsventrikulärer Druck (RVP)
- Pulmonal-arterieller Druck (PAP)
- Pulmonal-arterieller Verschlussdruck (PAWP)
- HZV mittels Thermodilutionsverfahren

Mit Hilfe eines entsprechenden Monitors ist es mit dem Standard-Swan-Ganz-Katheter möglich, das HZV mittels TD-Methode punktuell und mit einem modifizierten Swan-Ganz-Katheter kontinuierlich zu messen (4).

### 1.1.3.2 Thermodilution

Bei der Thermodilution wird eine Indikatorflüssigkeit (heutzutage meistens eine gekühlte Kochsalzlösung, früher häufig auch ein Farbindikator) in den proximalen Schenkel eines Swan-Ganz-Katheters, der im rechten Atrium zu liegen kommt, injiziert. Ein Thermistor am distalen Ende des Swan-Ganz-Katheters misst daraufhin den Temperaturunterschied (Abbildung 3).

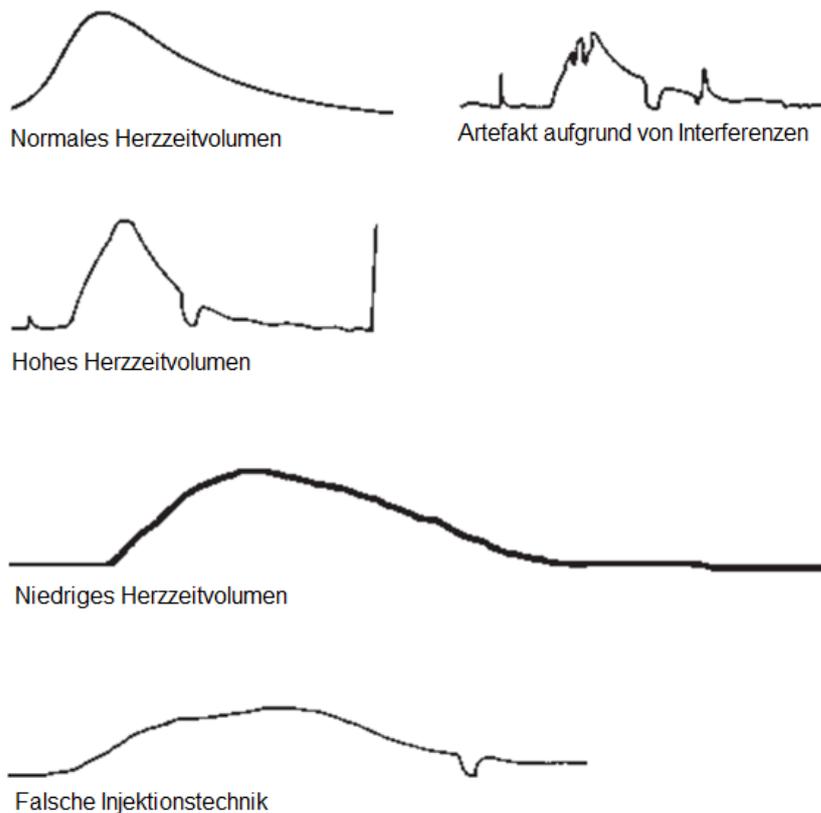


**Abbildung 3: Schematische Darstellung eines Swan-Ganz-Katheters zur Messung des Cardiac-Outputs mittels Thermodilutionsverfahren.**

(Quelle: [https://en.wikipedia.org/wiki/Pulmonary\\_artery\\_catheter#/media/File:Pulmonary\\_artery\\_catheter\\_english.JPG](https://en.wikipedia.org/wiki/Pulmonary_artery_catheter#/media/File:Pulmonary_artery_catheter_english.JPG), 17.01.2018, 14:45)

Auf einer Kurve wird der Temperaturunterschied entlang der Zeit aufgetragen und es erfolgt eine Berechnung des HZV mittels Fourier-Transformation bzw. der Stewart-Hamilton-Gleichung (21). Die normale Form einer Thermodilutionskurve zeigt aufgrund der schnellen Injektion der Indikatorflüssigkeit einen schnellen Anstieg und eine prolongierte Absenkung der Kurve zurück zur Nulllinie. Die Fläche unter der Kurve ist hierbei indirekt proportional zum HZV. Dies bedeutet, dass das HZV umso höher ist, je kleiner und flacher die Kurve ist (1). Je kleiner also das HZV ist, desto länger braucht das Herz, um die Indikatorflüssigkeit wegzutragen. Dies führt zu einem langsameren Abfall der Kurve und somit zu einer größeren Fläche unter der Kurve. Eine

Linksverschiebung der Kurve zeigt an, dass die gekühlte Flüssigkeit relativ schnell den Thermistor erreicht hat und somit früher ein Signal gibt. Dies spricht für ein hohes HZV. Umgekehrt spricht eine Rechtsverschiebung der Kurve für ein niedriges HZV (Abbildung 4).



**Abbildung 4: Thermodilutionskurven bei verschiedenen Zuständen des HZV und bei fehlerhafter Injektion (4).**

Neben einer fehlerhaften Injektionstechnik werden verschiedene mögliche Fehlerquellen der TD-Messung diskutiert. Einige ältere Untersuchungen berichten, dass die TD-Methode bei Patienten mit einem niedrigen HI oder bei (akut) hochgradiger Trikuspidalklappeninsuffizienz (TI) dazu neigte, das HZV im Vergleich zur direkten Fick-Methode zu unterschätzen (22–24). Andere Studien konnten diesen Effekt bei Patienten mit chronischer hochgradiger TI nicht nachweisen (25).

Die respiratorische Schwankung stellt einen relevanten Einfluss auf die Bestimmung des HZV mittels TD-Methode dar. So können einzelne Werte innerhalb derselben Versuchsperson abhängig von In- oder Expiration um bis zu 30 % abweichen. Daher hat es sich etabliert, den Mittelwert aus wenigstens drei bis vier Messungen zu bilden. Dieser weicht nur noch in etwa 7 % der Fälle um mehr als 10 % vom Referenzwert ab (26, 27).

### 1.1.3.3 Methode nach Fick

Die zweite häufig verwendete Methode zur Berechnung des HZV ist die Methode nach Fick (28, 29). Mit dieser Methode wird das HZV basierend auf der Annahme, dass der pulmonale Blutfluss dem systemischen entspricht, berechnet. Es wird angenommen, dass das HZV sowohl proportional zum Sauerstoffkonzentrationsunterschied im venösen und arteriellen Blut sowie zu dem von Erythrozyten aufgenommenen Sauerstoff aus der Lunge ist. Daraus ergibt sich folgende Formel zur Berechnung des HZV, die auf dem Fick'schen Prinzip beruht:

$$\text{Fick HZV} \left( \frac{l}{\text{min}} \right) = \frac{VO_2 \left( \frac{ml}{\text{min}} \right)}{(A_{\text{Sat}} - V_{\text{Sat}}) \times 1.36 \times Hb \left( \frac{mg}{dL} \right) \times 10}$$

#### Abbildung 5: Berechnung des HZV nach der Methode von Fick

HZV: Herzzeitvolumen; VO<sub>2</sub>: Sauerstoffverbrauch; A<sub>Sat</sub>: arterielle Sauerstoffsättigung; V<sub>Sat</sub>: zentralvenöse Sauerstoffsättigung; Hb: Hämoglobin.

Die Bestimmung der arteriellen und venösen Sauerstoffsättigung ist im Rahmen einer Routineherzkatheteruntersuchung in der Praxis ohne großen Aufwand möglich. Die größte Schwierigkeit bei der Bestimmung des HZV durch die Methode nach Fick stellt die Erhebung des Sauerstoffverbrauchs (VO<sub>2</sub>) dar. Bei der sogenannten direkten Methode nach Fick wird der VO<sub>2</sub> (1) direkt mittels Massenspektrometer, (2) mittels Douglas-Beutel mit Expirationsluft oder (3) mittels indirekter Kalorimetrie der Expirationsluft gemessen (1, 30, 31). Eine solche Messung ist aufwendig und unterliegt gewissen Fehlerquellen (bis zu 10 % intraindividuelle Abweichung bei Bestimmung des HZV) (32). Daher wird diese Messung im klinischen Alltag nicht regelmäßig angewandt (19, 33, 34). Aufgrund der aufwendigen Messung des VO<sub>2</sub> wird dieser im klinischen Alltag häufig nur anhand von empirischen Formeln geschätzt (35). Die gängigsten Formeln sind die Formeln nach LaFarge (36), Dehmer (37) und Bergstra (38).

#### 1.1.3.3.1 Geschätzter Sauerstoffverbrauch nach der LaFarge-Formel

Während in der Vergangenheit Tabellen behelfsweise zur Schätzung des Sauerstoffverbrauchs verwendet wurden (39), entwickelten LaFarge und Mietinen 1970 anhand von Datensätzen aus Rechtsherzkatheteruntersuchungen von 879 Patienten im Alter von 3 bis 40 Jahren eine Formel zur mathematischen Schätzung des VO<sub>2</sub> (36). Anhand dieser Daten wurden folgende Formeln zur Bestimmung des VO<sub>2</sub> anhand eines linearen Modells erarbeitet, die auf dem Geschlecht, dem Alter, der Herzfrequenz und der Körperoberfläche (BSA) beruhen:

$$\text{♂: } VO_2 \text{ (ml/min)} = 138.1 - (11.49 \times \text{LN Alter}) + (0.378 \times \text{Herzfrequenz}) \times \text{BSA (m}^2\text{)}$$

$$\text{♀: } \text{VO}_2 \text{ (ml/min)} = 138.1 - (17.04 \times \text{LN Alter}) + (0.378 \times \text{Herzfrequenz}) \times \text{BSA (m}^2\text{)}$$

Die Messung des  $\text{VO}_2$  erfolgte anhand der Methode von Val Slyke und Neill (40). Da die Probanden mehrheitlich Kinder waren, erfolgte die Messung unter Sedierung mittels Meperidin und Chlorpromazin (41). Nur bei 17 Patienten im Alter von über 40 Jahren stand ein vollständiger Datensatz zur Verfügung. Deshalb wurde beschlossen, diese aus dem mathematischen Modell auszuschließen. Indikationen zur Herzkatheteruntersuchung waren häufig angeborene Herzfehler, genauere Angaben wurden von den Studienautoren jedoch nicht gemacht (36).

#### **1.1.3.3.2 Geschätzter Sauerstoffverbrauch nach der Dehmer-Formel**

Dehmer et al. publizierten im Jahr 1982 eine neue Formel zur Schätzung des  $\text{VO}_2$ , die auf einer älteren Population beruhte, da die Berechnung des  $\text{VO}_2$  anhand der Formel von LaFarge (36) zu großen Teilen auf einer pädiatrischen Population basiert (37). Bei 164 Patienten im Alter von 21 bis 75 Jahren (Mittelwert 50 Jahre) wurde mittels Thermo- ( $n = 89$ ) und Farbindikatordilution ( $n = 75$ , Indocyaningrün) das HZV bestimmt. Der  $\text{VO}_2$  wurde also nicht direkt gemessen, sondern anhand der Fick'schen Methode basierend auf dem HZV nach der TD-Methode und der invasiv gemessenen arteriellen und venösen Sauerstoffsättigung berechnet. In einem linearen Vorwärtsmodell ergab sich eine deutlich vereinfachte Formel für den  $\text{VO}_2$ , die ausschließlich die BSA berücksichtigte:

$$\text{♂: } \text{VO}_2 \text{ (ml/min)} = 125 \times \text{BSA}$$

Patienten mit relevanter Klappeninsuffizienz und einem HI unter  $2.5 \text{ l/min/m}^2$  wurden aus der Analyse ausgeschlossen. Eine Sedierung wurde bei 57 Patienten angewandt. Die vereinfachte Formel zur Errechnung des  $\text{VO}_2$  zeigte eine hohe Variabilität ( $65\text{--}250 \text{ ml/min}$ ), war jedoch nicht abhängig von Alter oder Geschlecht der Patienten. Der  $\text{VO}_2$  war bei Patienten, die im Rahmen der Untersuchung sediert werden mussten, signifikant erniedrigt. Insgesamt ist die Formel nach Dehmer diejenige, die bei der kleinsten Population untersucht wurde. Aufgrund der Größe der Population ergibt sich vermutlich die geringe Anzahl der verwendeten Variablen zur Berechnung des  $\text{VO}_2$ .

#### **1.1.3.3.3 Geschätzter Sauerstoffverbrauch nach der Bergstra-Formel**

Im Jahr 1995 erarbeiteten Bergstra et al. basierend auf der Formel von LaFarge eine neue Formel zur Schätzung des  $\text{VO}_2$  bei 310 Patienten (250 Patienten Etablierungs-, 60 Patienten Validierungspopulation) (38). Die Patienten waren zwischen 1.2 und 83.8 Jahren alt (Mittelwert  $34.6 \pm 22$ ). Das errechnete Modell von Bergstra entspricht in großen Teilen der Formel von

LaFarge. Als wichtigster Unterschied ist hervorzuheben, dass kein relevanter Einfluss der Herzfrequenz gefunden werden konnte.

$$\text{♂: } \text{VO}_2 \text{ (ml/min)} = 157.3 \times \text{BSA (m}^2\text{)} + 10 - (10.5 \times \log \text{ Alter}) + 4.8$$

$$\text{♀: } \text{VO}_2 \text{ (ml/min)} = 157.3 \times \text{BSA (m}^2\text{)} - (10.5 \times \log \text{ Alter}) + 4.$$

Die Messung des HZV erfolgte über eine Farbindikator dilution mittels Indocyaningrün. Patienten, die jünger als 7 Jahre alt waren, erhielten eine Sedierung mittels Pethidin und Promethazin. Patienten mit Shuntvitien, die eine Berechnung des HZV mittels Farbindikator dilution erschwerten, wurden ausgeschlossen.

#### **1.1.3.3.4 Vergleich der unterschiedlichen Methoden zur Schätzung des Sauerstoffverbrauchs**

Alle drei vorgestellten Formeln zur Bestimmung des  $\text{VO}_2$  (Tabelle 2) wurden letztendlich in jungen Derivationskohorten, die nicht dem Alter der typischen Patienten mit degenerativen Herzklappenerkrankungen oder mit einer PH aufgrund von Linksherzinsuffizienz entsprechen, entwickelt (10, 11).

	<b>LaFarge (36)</b>	<b>Dehmer (37)</b>	<b>Bergstra (38)</b>
Derivationsjahr	1961–1966	1982	1995
Patientenanzahl	879 (♀ 41 %)	108 (♀ 36 %)	250 (♀ 43 %) + 60
Alter (Jahre),	3–40,	21–75,	1.2–83.8,
Mittelwert + SD	(13 ± NA)	(50 ± NA)	(34.6 ± 22.7)
Referenzmethode	Direkte Messung des VO <sub>2</sub>	Thermo- und Farbindikator-dilution	Farbindikator-dilution
Variablen	Alter, Geschlecht, Herzfrequenz, BSA (DuBois).	BSA (DuBois)	Alter, Geschlecht, BSA (DuBois)

**Tabelle 2: Vergleich der Formeln zur Schätzung des Sauerstoffverbrauchs**

NA: Nicht verfügbar, BSA: Body Surface Area.

Trotz der Tatsache, dass die Formeln von Dehmer und Bergstra zu einem aktuelleren Zeitpunkt publiziert wurden, ist die Berechnung des VO<sub>2</sub> anhand von LaFarges Formel weiterhin am verbreitetsten (42). Die Formel von LaFarge kann dazu führen, dass der VO<sub>2</sub> bei Patienten mit höheren VO<sub>2</sub>/KFÖ ( $\geq 120$  ml/min/m<sup>2</sup>) unter- und bei niedrigem VO<sub>2</sub>/KFÖ ( $\leq 100$  ml/min/m<sup>2</sup>) überschätzt wird (35).

In einer pädiatrischen Population zeigte der Vergleich von direkt gemessenem VO<sub>2</sub> zu VO<sub>2</sub> nach LaFarge in 19.1 % der Messungen einen Unterschied von  $\geq 50$  % (42, 43). Eine Studie, die ebenfalls relevante Unterschiede zwischen dem direkt gemessenen und geschätzten (LaFarge, Dehmer und Bergstra) VO<sub>2</sub> feststellte, zeigte, dass vor allem bei Männern und Patienten mit hohem BMI ( $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup>) der prozentuelle Fehler höher war. Diese Beobachtung konnte in einer Folgeuntersuchung bestätigt werden (44, 45).

#### **1.1.3.4 Lithiumdilution**

Neben der Farbindikator-dilutionsmethode ist es auch möglich, Lithiumchlorid (in den Injektionsdosen von 0.15 mmol nicht toxisch) als Indikator zu verwenden. Lithiumchlorid wird entweder über zentrale oder periphere venöse Zugänge verabreicht und kann dann mit

ionenselektiven Elektroden in einem arteriellen Druckabnehmer gemessen werden. Nach einer Bolusapplikation kann das HZV ähnlich wie bei der Thermodilutionsmethode bestimmt werden. Das Verfahren wurde ursprünglich zur Kalibrierung des PulseCO<sup>TM</sup>-Verfahrens entwickelt, das mittels Pulskonturanalyse das HZV misst und mittels Lithiumdilutionsverfahren kalibriert wird (46, 47).

#### **1.1.3.5 Pulskonturanalyse**

Eine weitere Möglichkeit, das HZV ohne Swan-Ganz-Katheter zu bestimmen, ist eine Pulskonturanalyse. Hierbei wird mittels des PiCCO-Systems (Pulsion Medical UK Ltd) ein kontinuierliches HZV anhand der Pulskonturanalyse der aortalen Pulswelle über einen femoralen, brachialen oder axillären arteriellen Katheter bestimmt. Zur Kalibrierung erfolgt eine transpulmonale Thermodilution über einen zentralen Zugang (ein zentralvenöser Zugang in der V. cava superior reicht aus), wobei die durch die gekühlte Flüssigkeit verursachten Temperaturunterschiede an einem Thermistor im Bereich des PiCCO-Systems arteriell gemessen werden. Anhand der Fläche unter der Pulswellenkurve wird das HZV geschätzt. Es können auch sogenannte „Beat-to-Beat“-Messungen durchgeführt werden und das Gerät zeigt einen Durchschnittswert an, der aus 30-Sekunden-Zyklen berechnet wird. Diese Methode ist durch Arrhythmien oder abnormale Pulswellenkurven beeinflussbar. Es hat sich eine gute Korrelation mit der TD-Methode gezeigt und das PiCCO-System findet häufig im Monitoring von intensivmedizinischen Patienten Anwendung (46, 47).

#### **1.1.3.6 Kohlenstoffdioxid-Rebreathing – NICO<sup>TM</sup>**

Bei intubierten und beatmeten Patienten kann das HZV mittels Kohlenstoffdioxid-Rebreathing-Technik (CO<sub>2</sub>-Rebreathing-Technik) mittels einer modifizierten Fick'schen Formel berechnet werden. NICO<sup>TM</sup> (Respironics, Murrysville, PA) ist ein System, das anhand dieses Prinzips das HZV schätzen kann. Diese Methode vergleicht den endtidalen CO<sub>2</sub>-Partialdruck während einer nicht beatmeten mit dem Druck einer folgenden beatmeten Periode. Das Verhältnis zwischen endtidalem CO<sub>2</sub> und CO<sub>2</sub>-Elimination nach einer kurzen Beatmungsphase wird genutzt, um das HZV zu schätzen. Diese Methode misst nur den pulmonal-kapillären Blutfluss und ist somit, wie die meisten Methoden der HZV-Bestimmung, anfällig für Shunt-Vitien. Das Verfahren wurde nur in tief-sedierten und nicht spontan atmenden Patienten validiert und zeigte dort eine schlechte bis akzeptable Korrelation zur TD-Methode. In spontan atmenden Patienten führt das Verfahren zu einer Erhöhung des Atemminutenvolumens, was zu einer Verschlechterung der Korrelation des

gemessenen und geschätzten HZV führte. Zudem führten ein niedriges Atemminutenvolumen oder ein hohes HZV zu weiteren Verschlechterungen der Messgenauigkeit, weswegen die Methode aktuell nicht empfohlen wird (47, 48).

### **1.1.3.7 Transösophagealer Doppler**

Bei intubierten und sedierten Patienten kann mittels transösophagealer Doppler-Sonographie das HZV kontinuierlich und in Echtzeit berechnet werden. Dabei wird die Geschwindigkeit des Blutflusses in der Aorta descendens gemessen. Die Frequenz verhält sich dabei proportional zum Blutfluss. Wenn der Querschnitt des durchströmten Objekts (in diesem Fall der Querschnitt der Aorta ascendens) bekannt ist, kann das HZV berechnet werden. Da die transösophagealen Ultraschallsonden blind eingeführt werden, ist das Verfahren stark von einer korrekten Positionierung der Sonde abhängig. Der Anwender muss sowohl die richtige Tiefe, als auch Rotation der Sonde finden. Eine schlechte Platzierung kann zu unterschätzten HZV-Werten führen. Das Verfahren ist somit stark untersucherabhängig. Eine große Limitation des Verfahrens ist, dass lediglich das HZV in der Aorta descendens gemessen wird. Insbesondere bei kranken Menschen kann der Anteil des HZV, der für die Versorgung des Kopfes und der oberen Extremität zur Verfügung steht, variieren, so dass es schwierig ist, das Verfahren zu normieren (47, 48).

### **1.1.3.8 Transösophageale/transthorakale Echokardiographie**

Mittels transthorakaler oder transösophagealer Echokardiographiesonde kann das HZV diskontinuierlich gemessen werden. Der Vorteil zur gewöhnlichen ösophagealen Doppler-Sonde ist, dass neben dem HZV auch die kardiale Struktur, die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF), Wandbewegungsstörungen und Vitien evaluiert werden können. Zur Bestimmung des HZV wird die Geschwindigkeit des Blutstroms über einer Herzklappe (meistens die Aortenklappe) mittels Doppler-Methode gemessen. Die Fläche unter der Flussgeschwindigkeitskurve bzw. das zeitliche Integral der Geschwindigkeit (Englisch: „velocity time integral“ (VTI)) hängt direkt mit der systolischen Funktion des Ventrikels zusammen. Darüber lässt sich das HZV ableiten. Wie bei der Doppler-Methode muss auch hier der Querschnitt des Gefäßes, durch das die Flüssigkeit strömt, bestimmt werden (im Beispiel der Aortenklappe ist dies der linksventrikuläre Ausflusstrakt (LVOT)). Werden diese beiden Faktoren multipliziert, ergibt sich das Schlagvolumen ( $VTI \text{ (cm)} \times LVOT_{\text{Fläche}} \text{ (cm}^2) = \text{Schlagvolumen (cm}^3)$ ). Wird dieses wiederum mit der aktuellen Herzfrequenz multipliziert, ergibt sich das HZV (48).

## 1.2 Anthropometrische Daten

Anthropometrische Daten stellen eine relevante Kenngröße bei der Schätzung des Sauerstoffverbrauchs oder auch bei der Indexierung des HZV dar. Die Bestimmung der Körpermaße bzw. -komposition ist wichtig, da sich der Sauerstoffverbrauch von Muskel- und Fettgewebe beträchtlich unterscheidet. Konventionelle anthropometrische Daten wie der BMI oder die BSA berücksichtigen diesen Umstand jedoch nicht. Trotzdem wird die BSA als einzige Variable von allen drei Formeln (LaFarge, Dehmer und Bergstra) zur Schätzung des HZV herangezogen. Bisher sind noch keine dezidierten Untersuchungen durchgeführt worden, um festzustellen, ob es andere anthropometrische Kenngrößen gibt, die besser dazu geeignet sind, den  $VO_2$  bei der Berechnung des HZV zu schätzen.

### 1.2.1 Body-Mass-Index (BMI)

Der Body-Mass-Index (BMI) stellt eine der Standardgrößen zur Beschreibung der Körpermaße dar und wurde bereits 1835 erstmalig erklärt (49). Die Berechnung des BMI erfolgt, indem das Körpergewicht in Kilogramm durch das Quadrat der Körpergröße in Metern dividiert wird. Der BMI findet sowohl in der klinischen Routine als auch in der Forschung häufig Verwendung. Dies liegt daran, dass er einfach zu berechnen ist und die benötigten Daten meistens vorliegend sind. Die Frage, ob eine Person über-, unter- oder normalgewichtig ist, orientiert sich am entsprechenden BMI der Person (50). Der BMI ist jedoch nur bedingt dazu geeignet, die Körperkomposition, insbesondere den Anteil an fetthaltiger und fettfreier Körpermasse, zu beschreiben (51). Der BMI zeigt eine lineare Korrelation sowohl zum HZV als auch zum Schlagvolumen. Diese Korrelation geht verloren, wenn der BMI mit dem HI oder Schlagvolumenindex verglichen werden (52).

Narang et al. beobachteten, dass bei Patienten mit einem BMI  $> 40 \text{ kg/m}^2$  die Formeln zur Schätzung des  $VO_2$  signifikant größere Abweichungen zeigten als bei Patienten mit einem niedrigeren BMI (45).

### 1.2.2 Körperoberfläche

Die BSA ist die einzige Variable, die bei allen drei Formeln zur Schätzung des  $VO_2$  Verwendung findet. Sie wurde in allen drei Studien basierend auf der Formel von DuBois berechnet (53). Die klinische Anwendung der Körperoberfläche hat sich im Rahmen der Berechnung von Dosierungen von Chemotherapeutika etabliert und zeigte sich dem BMI überlegen (54). Die komplexe Formel nach DuBois stellt die am häufigsten verwendete Formel zur Bestimmung der BSA dar. Sie wurde allerdings nur anhand von Daten von neun Patienten entwickelt (53, 55).

$$BSA \text{ nach DuBois} = (\text{Gewicht (m)}^{0,425} \times \text{Höhe (m)}^{0,725}) \times 0,007184$$

Mosteller et al. (56) entwickelten eine vereinfachte Formel zur Berechnung der BSA basierend auf der zuvor publizierten Formel von Gehan und George (57). Diese Formel wurde anschließend in größeren pädiatrischen und adulten Kohorten validiert (55, 58).

$$BSA \text{ nach Mosteller (m}^2\text{)} = \sqrt{\frac{\text{Höhe (cm)} \times \text{Gewicht (kg)}}{3600}}$$

Die Formeln, die zur Schätzung des  $\text{VO}_2$  herangezogen wurden, zeigten insbesondere bei adipösen Patienten größere Abweichungen im Vergleich zu einer Referenzmethode (44, 45). Hierbei ist anzumerken, dass bei adipösen Patienten die BSA nach der Formel von Mosteller höher ist als die BSA, die mittels der Formel nach DuBois berechnet wird (55). Obwohl eine exzellente Korrelation zwischen den Formeln besteht, sollte dieser Unterschied vor allem in Bereichen von hohem Gewicht berücksichtigt werden.

Eine Analyse von 42 Patienten aus dem Jahr 2000 zeigt, dass die von DuBois im Jahr 1916 entwickelte Formel nur noch begrenzt auf die westliche Bevölkerung des einundzwanzigsten Jahrhunderts übertragbar ist (59). Die Formel von Mosteller zeigte sich bei schlanken, normosomen und adipösen Patienten in einer großen Validierungsstudie als zuverlässig (55). Keine Studie hat bisher verglichen, welche der beiden Formeln besser dazu geeignet ist, den  $\text{VO}_2$  anhand eines multivariaten Modells zu schätzen.

### 1.2.3 Körperfett

Bei gleichem Gewicht haben Patienten mit einem niedrigeren Körperfettanteil und höherem Muskelanteil einen höheren Sauerstoffverbrauch (60). Weder der BMI noch die BSA sind dazu geeignet, zwischen Fett- und Muskelmasse zu differenzieren.

Die Berechnung der Dichte des Körpers bzw. des spezifischen Körperfettanteils ist seit Jahrzehnten Bestandteil anthropometrischer Forschung (61). Während der BMI die einfachste Form der Beschreibung der Körpermasse von Patienten darstellt, kann der BMI nicht zwischen fetthaltiger und fettfreier Körpermasse unterscheiden. Zusätzlich ist der prognostische Wert des BMI im Allgemeinen umstritten (62, 63).

Verschiedene Ansätze, z. B. Hautfaltenmessung, Körperumfangmessung oder einer Kombination dieser beiden Verfahren, haben versucht, den Körperfettanteil zu schätzen. Insgesamt wurden basierend auf mehreren Untersuchungen verschiedener Populationen über 100

verschiedene Formeln zur Schätzung des Körperfettanteils entwickelt. Die Bestimmung des Körperfetts mittels Hautfaltenmethode hat sich aufgrund der einfachen Anwendbarkeit und guten Reproduzierbarkeit in der Forschung durchgesetzt und zeigt eine vertretbare Varianz (4.9–8.4 %) im Vergleich zur Unterwassermessmethode, die als Referenzmethode anerkannt ist (64). Die Hautfaltenmethode ist durch die Möglichkeit limitiert, Hautfalten bei massiv adipösen Personen zu fassen, und zeigt die Schwierigkeit auf, Landmarken zu reproduzierbaren Messungen zu definieren (65). Die nach Jackson und Pollock entwickelten Formeln zur Schätzung des Körperfettanteils treten am häufigsten in der Literatur auf (66–68). Bei den Formeln nach Jackson und Pollock wird die Summe (S) aus der Hautfalte des Triceps, paraumbilical und femoral addiert und in folgende Formeln eingefügt:

$$\sigma = \frac{495}{1,10938 - 0,0008267 \times S + 0,00000016 \times S^2 - 0,0002574 \times \text{Alter}} - 450$$

$$\varphi = \frac{495}{1,099421 - 0,0009929 \times S + 0,00000023 \times S^2 - 0,0001392 \times \text{Alter}} - 450$$

Eine Limitation der Daten, auf denen die Formeln von Jackson und Pollock beruht, ist, dass sie in den 1970er-Jahren erhoben wurden und sich der Körperfettanteil der Bevölkerung seitdem verändert hat (68). Bei einer Hautfaltensumme von über 120 mm ist der prädiktive Wert der Jackson-und-Pollock-Formeln eingeschränkt (68).

## 2. Zielsetzung

Die Bestimmung des Herzzeitvolumens ist eine der wichtigsten Kenngrößen der Hämodynamik, sowohl im Herzkatheter als auch im invasiven Monitoring. Der  $VO_2$  stellt bei der Fick'schen Methode eine zentrale Kenngröße dar. Der  $VO_2$  wird jedoch in der klinischen Routine häufig einfach abgeschätzt und unterliegt daher potentiellen Fehlern.

Die Formeln zur Bestimmung des  $VO_2$  beruhen auf älteren Daten von zumeist pädiatrischen und jungen erwachsenen Patientenkollektiven. Diese entsprechen häufig nicht dem durchschnittlichen Patienten der adulten Kardiologie. Gleichzeitig haben sich nur wenige oder kleine Studien mit der Validierung dieser Formeln für ältere Patienten beschäftigt. Noch weniger Arbeiten finden sich, die die den Formeln zugrundeliegenden anthropometrischen Kenngrößen kritisch hinterfragen. Obwohl immer wieder beobachtet wurde, dass vornehmlich bei Patienten mit extrem hohem Gewicht ( $BMI > 40 \text{ kg/m}^2$ ) große Abweichungen zwischen dem geschätzten und tatsächlich gemessenen  $VO_2$  bestehen, wurde der Einfluss von spezifischeren anthropometrischen Größen, z. B. den Körperfettanteil, in diesem Zusammenhang noch nicht untersucht. Eine systematische Analyse eines größeren realen Kollektivs fehlt aktuell. Die vorliegende Arbeit entstand aufgrund dieses Defizits.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es daher, die drei unterschiedlichen klinisch etablierten Formeln zur Schätzung des  $VO_2$  (und in weiteres Folge des HZV) nach LaFarge, Dehmer und Bergstra mit der TD-Methode zu vergleichen in einer adulten, deutlich gealterten kardiologischen Kohorte zu prüfen.

Hierzu soll im ersten Schritt überprüft werden, ob die vor allem an deutlich jüngeren Patienten entwickelten Gleichungen auch auf ältere Patienten mit anderen und heterogenen Krankheitsbildern, z. B. mit erworbenen Aortenklappenstenosen, funktionellen Mitralklappeninsuffizienzen oder sekundärer pulmonaler Hypertonie, übertragbar sind. Es soll geprüft werden, welche Formeln in diesem Kollektiv die beste Korrelation zur TD-Methode zeigen bzw. in welcher Formel sich die wenigsten relevanten individuellen Unterschiede zwischen der Messung und Schätzung des HZV ergeben.

In einem zweiten Schritt soll geprüft werden, ob es relevante Einflussfaktoren für beobachtete Unterschiede zwischen gemessenen und geschätztem HZV gibt. Aus vorliegenden Studien sind hier unter anderem ein niedriger HI sowie das Vorliegen einer Trikuspidalklappeninsuffizienz als mögliche Einflüsse zu erwarten.

Schlussendlich soll neben den bereits etablierten Einflussgrößen auf den  $VO_2$  (Alter, Geschlecht, BSA und Herzfrequenz) geprüft werden, ob es weitere anthropometrische oder funktionelle Variablen gibt, die einen relevanten Einfluss auf den  $VO_2$  haben. Hierzu soll vor allem der Einfluss von:

- a) dem BMI
- b) dem prozentuellen Körperfettanteil
- c) dem Herzrhythmus

auf die Korrelation des gemessenen (TD-Methode) und geschätzten (indirekte Fick-Methode) HZV ermittelt werden.

### **3. Material und Methoden**

Patienten, die sich zwischen April 2015 und August 2017 einer klinisch indizierten Rechtsherzkatheteruntersuchung unterzogen und zu diesem Zeitpunkt älter als 18 Jahre alt waren, wurden retrospektiv in die vorliegende Studie eingeschlossen. Alle Untersuchungen wurden im Herzkatheterlabor der Abteilung für Innere Medizin mit Schwerpunkt Kardiologie am Campus Charité Virchow Klinikum Berlin im Rahmen von Routineuntersuchungen durchgeführt. Patienten mit einem bekannten intra- oder extrakardialen Shunt wurden nicht in die Studie eingeschlossen. Daneben erfolgte kein Ausschluss von Patienten, sofern alle nötigen Messdaten vorhanden waren, um ein möglichst repräsentatives Patientenkollektiv aufzubauen.

Die Untersucher wurden nicht über die Ergebnisse der Studie (insbesondere über das post hoc errechneten HZV) informiert und es erfolgte daher keine Beeinflussung der Routineuntersuchung oder Therapieentscheidung.

#### **3.1 Einschlusskriterien**

- Patienten  $\geq$  18 Jahre, die sich am Campus Charité Virchow Klinikum Abteilung für Kardiologie einer Herzkatheteruntersuchung unterzogen.
- Kein Vorliegen eines extra- oder intrakardialen Shunts.
- Erfolgreiche Durchführung eines Rechtsherzkatheters; Patienten, bei denen eine Rechtsherzkatheteruntersuchung nicht erfolgreich und bis zum Ende durchgeführt werden konnte (z. B. respiratorisches Versagen, Zugangswegkomplikationen), wurden nicht eingeschlossen.
- Vorliegen von zumindest drei Thermodilutionsmessungen.

#### **3.2 Ausschlusskriterien**

- Unvollständige Daten, die zur Berechnung des HZV nach der Fick'schen Methode benötigt werden (z. B. fehlende Angaben über die gemischtvenöse Sättigung).

#### **3.3 Katheterisierung**

Patienten erhielten im Rahmen eines stationären Aufenthalts eine Rechts- und gegebenenfalls Linksherzkatheteruntersuchung. Alle Untersuchungen wurden im nüchternen Zustand durchgeführt. Es erfolgte keine systemische Sedierung oder Narkose während der Untersuchung.

Die Gabe von bis zu 1 mg Lorazepam oder anderen niedrig dosierten Benzodiazepinen vor der Untersuchung wurde nicht als für den Kreislauf relevante Sedierung betrachtet.

Patienten wurden in liegender Position (in einem Winkel von 0°) untersucht und nach Durchführung einer lokalen Anästhesie der Leiste erfolgte die Anlage eines Swan-Ganz-Einschwemmkatheters über (als primärer Zugangsweg) die V. femoralis dextra sowie im Fall eine Linksherz-katheteruntersuchung bevorzugt über die rechte A. femoralis.

Die Erfassung der hämodynamischen Parameter und Adjustierung von Druckabnehmern etc. erfolgte gemäß aktueller Empfehlungen (69). Der Druckabnehmer wurde auf der Höhe des mittleren Thoraxdurchmessers des Patienten positioniert. Vor Beginn der Druckmessungen wurde eine Kalibrierung auf dieser Höhe durchgeführt. Die Positionierung des Swan-Ganz-Katheters erfolgte mittels Einschwemmung. Eine Lagekontrolle des Katheters erfolgte anhand der Druckkurven sowie mittels Durchleuchtung.

Die Werte der einzelnen Druckkurven wurden retrospektiv anhand der originalen Ausdrücke der Messungen offline validiert.

### **3.4 Bestimmung des Herzzeitvolumens nach der Fick'schen Methode**

Zur Bestimmung des Herzzeitvolumens nach Fick wurde im Rahmen der klinischen Routine nach Anlage eines Swan-Ganz-Katheters eine Blutprobe aus der Pulmonalarterie über den distalen Schenkel des Swan-Ganz-Katheters entnommen. Es wurden sowohl der Sauerstoff- als auch der Hämoglobingehalt des Blutes mittels einer Blutgasanalyse (ABL800 FLEX Blutgasanalysator™; Radiometer, Dänemark) gemessen.

Bei Patienten, die simultan eine Linksherzkatheteruntersuchung bzw. Koronarangiographie erhielten, wurde ebenfalls eine Blutprobe aus der Schleuse der A. femoralis entnommen. In dieser Probe wurden ebenso der Sauerstoff- und Hämoglobingehalt gemessen. Bei dem Vorliegen von zwei unterschiedlichen Hämoglobinwerten aus den verschiedenen Proben wurde ein Mittelwert aus beiden Proben zur weiteren Berechnung herangezogen. In Patienten, die keine Linksherzkatheteruntersuchung oder Koronarangiographie erhielten, wurde zur Bestimmung des arteriellen Sauerstoffgehaltes ein Fingerpulsoxymeter verwendet und der venöse Hämoglobingehalt wurde für die weiteren Berechnungen verwendet.

Die Herzfrequenz wurde zum Zeitpunkt der Probenentnahme aus der Pulmonalarterie dokumentiert. Die Berechnung des  $\text{VO}_2$  erfolgte offline am Ende der Herzkatheteruntersuchung.

### **3.5 Bestimmung des Herzzeitvolumens mittels Thermodilution**

Die Bestimmung des HZV mittels Thermodilution erfolgte anhand eines Standard-Swan-Ganz-Katheters, der, wie im vorhergehenden Kapitel beschrieben, instrumentalisiert wurde. Die Messung erfolgte mittels eines *Edwards-Lifescience-Vigilance-II™*-Monitors (4).

Als Indikatorflüssigkeit wurde gekühlte Kochsalzlösung verwendet, die auf mindestens 15 °C vor der Applikation gekühlt wurde. Es erfolgte eine schnelle Infusion über den proximalen Schenkel des Swan-Ganz-Katheters und eine On-screen-Ausgabe des bestimmten HZV am Monitor. Bei Patienten, die während der Untersuchung einen stabilen Sinusrhythmus hatten, wurden mindestens drei konsekutive Messungen durchgeführt. Bei Patienten mit Vorhofflimmern wurden mindestens fünf Messungen vorgenommen. Im Falle einer fehlerhaften Kurvenform oder Injektionstechnik (siehe Kapitel 1.1.3.2) wurde jeweils eine erneute Messung durchgeführt. Während der Bestimmung des HZV nach TD hatte der Untersucher keine Auskunft über das nach der indirekten Fick-Methode errechnete HZV.

### **3.6 Klinische und laborchemische Variablen**

Klinische Variablen wurden aus dem medizinischen Dokumentationssystem „SAP“ (SAP NetWeaver; GUI for Windows, herausgegeben 2014, Version 7400.1.3.3322, SAP SE, Walldorf, BW, Ger) entnommen. Bei Laborparametern wie z. B. Kreatinin oder Thyroidea-stimulierendes Hormon (TSH) wurde bei Vorliegen mehrfacher Messungen die Messung vom Tag des Herzkatheters bzw. zum nächstmöglichen Zeitpunkt vor Durchführung der Herzkatheteruntersuchung genommen. Gewicht und Körpergröße wurden am Tag der Herzkatheteruntersuchung im Rahmen des klinischen Routineprozederes erfasst. Echokardiographische Daten wurden am nächstmöglichen Zeitpunkt bis zu sieben Tagen vor oder nach der durchgeführten Herzkatheteruntersuchung erfasst. Diese Datenerfassung fand nicht statt, wenn in der Zwischenzeit eine Klappenintervention, eine Implantation einer kardialen Resynchronisationstherapie (CRT) oder kardialen Kontraktilitätsmodulation (CCM) oder eine sonstige therapeutische Intervention am Herzen vorgenommen wurde.

### **3.7 Hautfaltenmessung**

Mittels einer handelsüblichen Körperfettzange (Caliper-Zange) erfolgte direkt nach der Herzkatheteruntersuchung die Bestimmung der Hautfaltendicke am Trizeps, am Bauch

periumbilical sowie am Oberschenkel am liegenden Patienten. Anschließend wurde basierend auf der Formel von Jackson und Pollock der Körperfettanteil für diese Patienten berechnet.

### **3.8 Dokumentation der Daten**

Die Daten wurden aus den elektronischen und schriftlichen Patientenakten erhoben und mithilfe von IBM-SPSS-Statistics-24.0-Software (herausgegeben 2016, IBM Corp. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 24.0, Armonk, NY, USA) dokumentiert. Nach der vollständigen Erhebung eines Patientendatensatzes wurde dieser vollständig anonymisiert, so dass eine retrospektive Rückverfolgung nach Abschluss der Datenerfassung nicht mehr möglich war.

### **3.9 Statistische Analyse**

Die statistische Analyse der Daten erfolgte mittels der IBM-SPSS-Statistics-24.0-Software sowie Sigma Plot 11.0 (herausgegeben 2008, Systat Software, San Jose, CA, USA). Numerische Variablen werden als Mittelwert und ihre Standardabweichung ( $\pm$ ) und kategoriale Variablen als absolute und relative Häufigkeit dargestellt.

Zum Vergleich von numerischen Daten wurde abhängig davon, ob sie einer Normalverteilung unterliegen, der Zweistichproben-t-Test bzw. der Mann-Whitney-U-Test angewandt. Numerische Daten wurden mittels dem Kolmogorow-Smirnow-Test auf Normalverteilung getestet. Kategoriale Variablen wurden mittels dem  $\chi^2$  oder Fisher's-exakt Test geprüft. Bei verbundenen Stichproben wurden die Variablen mittels Wilcoxon-Test verglichen.

Der Zusammenhang der Messmethoden des HZV wurde mittels Pearsons linearer Regression durchgeführt. Zur Bestimmung der Konfidenzintervalle der Determinationskoeffizienten erfolgte eine Fisher-Z-Transformation (70). Da die reine Gegenüberstellung von Determinationskoeffizienten für den Vergleich von zwei Messmethoden fehleranfällig ist, wurde eine Bland-Altman-Plot-Analyse durchgeführt und die Übereinstimmungsbereiche verglichen (71). Der lineare Zusammenhang von den verschiedenen, zur weiteren Analyse verwendeten Faktoren (BSA, Alter, Herzfrequenz, etc.) zum  $VO_2$  wurde bereits in anderen Studien getestet und beschrieben und wird daher hier nicht erneut aufgenommen. Zur Prüfung des Einflusses verschiedener Faktoren auf das berechnete HZV wurde eine lineare multivariate Korrelation durchgeführt. Als Zielvariable wurde der nach dem Fick'schen Prinzip errechnete  $VO_2$  aus der TD-Methode verwendet. Anschließend wurde mittels linearer Regression ein Vorwärtsmodell mit einer neuen Formel entwickelt. Diese Formel soll nicht als neue Formel etabliert werden. Mit ihrer

Hilfe soll lediglich geprüft werden, inwieweit bei einer nach einer Kohorte optimierten  $VO_2$ -Bestimmung überhaupt eine Korrelation bestehen kann. Das Modell wurde anhand der Variablen von Geschlecht, BSA nach Mosteller ( $m^2$ ), BSA nach DuBois ( $m^2$ ), BMI ( $kg/m^2$ ), prozentuellem Körperfettanteil (mittels Caliper-Zange bestimmt), Herzfrequenz (/min), Vorliegen eines Sinusrhythmus und des natürlichen Logarithmus des Alters berechnet. Die Anzahl der Variablen ( $n = 7$ ) ist durch das Vorhandensein von einer angemessenen Anzahl von Beobachtungen ( $n = 149$ ) statistisch erlaubt (69, 72, 73).

Fehlende Variablen sind in den Tabellen als /N (N = Anzahl vorhandener Variablen) gekennzeichnet. Alle für die Bestimmung des HZV benötigten Variablen waren vollständig vorhanden. Ein p-Wert von  $\leq 0.05$  wurde als statistisch signifikant gewertet.

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Baseline-Daten

Von insgesamt 194 Patienten, die sich zwischen April 2015 und August 2017 einer Herzkatheteruntersuchung an der Abteilung für Innere Medizin mit Schwerpunkt Kardiologie des Campus Virchow Klinikums der Universitätsmedizin Charité unterzogen, mussten 6 Patienten (3.1 %) aufgrund von fehlenden Daten zur retrospektiven Bestimmung des HZV nach der Fick'schen Methode ausgeschlossen werden.

Von den 188 zur Analyse zur Verfügung stehenden Patienten lag das durchschnittliche Alter bei  $70.1 \pm 13.4$  Jahren und 59 % ( $n = 110$ ) der Patienten waren männlich. Herzklappenerkrankungen ( $n = 119/155$ , 77 %) und Evaluierung einer pulmonalen Hypertonie ( $n = 33/155$ , 21 %) waren die führenden Indikationen zur Durchführung einer Rechtsherzkatheteruntersuchung. Bei zwei Patienten (1.2 %) erfolgte eine Herzkatheteruntersuchung aufgrund des Verdachts auf eine restriktive Perikarditis, die in beiden Fällen ausgeschlossen werden konnte.

Die Baseline-Daten der untersuchten Kohorte sind in Tabelle 3 abgebildet. Die BSA, berechnet nach den Methoden von Mosteller ( $1.9 \pm 0.26 \text{ m}^2$ ) und DuBois ( $1.9 \pm 0.24 \text{ m}^2$ ), zeigten eine hervorragende Korrelation ( $r^2 = 0.99$ , 95 % CI 0.99–0.99) zueinander. Ein BMI von  $< 18$ , der als untergewichtig gilt, lag nur in 6 (3.2 %) der Patienten vor während 66 Patienten (35 %) einen optimalen (18–25), 58 Patienten (31 %) einen erhöhten (25–30) und 58 Patienten (31 %) einen adipösen BMI ( $> 30$ ) hatten. Fettzangenmessungen wurden bei 149 Patienten, bei denen ein durchschnittlicher Körperfettanteil von  $28.7 \% \pm 12.3 \%$  vorlag, durchgeführt.

Bei mehr als der Hälfte der Patienten ( $n = 101$ , 54 %) lag eine glomeruläre Filtrationsrate (GFR) von über 60 ml/min vor. Eine GFR  $< 30$  ml/min wurde bei 26 Patienten (14 %) beobachtet, 11 Patienten (5.8 %) unterzogen sich regelmäßiger Hämodialyse.

Daten zur linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) lagen für 184 Patienten vor, von denen 38 (20 %) eine hochgradig (LVEF  $< 35 \%$ ), 25 (13 %) eine mittelgradig (LVEF 35–45 %) und 121 (64 %) eine leichtgradig bis nicht eingeschränkte (LVEF  $> 45 \%$ ) LVEF aufwiesen. Hochgradige Aortenklappenstenosen ( $n = 47$ , 25 %) und Mitralklappeninsuffizienzen ( $n = 43$ , 23 %) stellten die häufigsten hochgradigen Vitien dar. 25 Patienten (13 %) wiesen eine hochgradige Trikuspidalklappeninsuffizienz auf.

<b>Baseline-Daten</b>	<b>n = 188</b>
Alter, Jahre	70.1 ± 13.4
Männlich	110 (59)
Größe (cm)	170.6 ± 10.4
Gewicht (kg)	79.4 ± 18.5
<b>Anthropometrie</b>	
Körperoberfläche nach Mosteller (m <sup>2</sup> )	1.9 ± 0.26
Körperoberfläche nach DuBois (m <sup>2</sup> )	1.9 ± 0.24
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	27.2 ± 5.7
BMI < 18	6 (3.2)
BMI 18–25	66 (35)
BMI 25–30	58 (31)
BMI > 30	58 (31)
Trizeps Hautfalte (mm)	22.0 ± 12.0 /149
Paraumbilicale Hautfalte (mm)	35.6 ± 17.5 /149
Femorale Hautfalte (mm)	21.2 ± 12.0 /149
Gesamtdurchmesser Hautfalten (mm)	78.8 ± 32.6
Körperfettanteil (%)	28.7 ± 12.3
<b>Labor</b>	
Kreatinin (mg/dL)	1.5 ± 1.4
<b>GFR (ml/min)</b>	
GFR < 15	10 (5.3)
GFR 15–30	16 (8.5)
GFR 30–45	28 (15)
GFR 45–60	32 (17)
GFR 60–90	101 (54)
Harnstoff	51.7 ± 30.5 /135
TSH	2.2 ± 2.3 /179
<b>Komorbiditäten</b>	
Dialysepflichtige Niereninsuffizienz	11 (5.8)
Diabetes mellitus	66 (35)
<b>Echokardiographie</b>	
<b>LVEF (%)</b>	48.3 ± 12.0 /184
LVEF < 35 %	38 (20)
LVEF 35–45 %	25 (13)
LVEF > 45 %	121 (64)
LVEDD (mm)	50.1 ± 9.4 /167
TAPSE (mm)	19.4 ± 5.0 /92
RVEDD (mm)	38.3 ± 7.6 /132
Aortenklappenstenose	
Keine bis leichtgradig	118 (63) /186
Mittelgradig	20 (11) /186
Hochgradig	47 (25) /186
Aortenklappeninsuffizienz	
Keine bis leichtgradig	151 (80) /186
Mittelgradig	32 (17) /186
Hochgradig	4 (2.1) /186
Mitralklappenstenose	

Keine bis leichtgradig	177 (94) /186
Mittelgradig	4 (2.1) /186
Hochgradig	6 (3.2) /186
Mitralklappeninsuffizienz	
Keine bis leichtgradig	96 (51) /186
Mittelgradig	48 (26) /186
Hochgradig	43 (23) /186
Pulmonalklappenstenose	
Keine bis leichtgradig	187 (99) /186
Mittelgradig	0 /186
Hochgradig	1 (0.5) /186
Pulmonalklappeninsuffizienz	
Keine bis leichtgradig	179 (95) /186
Mittelgradig	7 (3.7) /186
Hochgradig	0 /186
Trikuspidalklappenstenose	
Keine bis leichtgradig	186 (99) /186
Mittelgradig	1 (0.5) /186
Hochgradig	0 /186
Trikuspidalklappeninsuffizienz	
Keine bis leichtgradig	117 (63) /186
Mittelgradig	45 (24) /186
Hochgradig	25 (13) /186

**Tabelle 3: Baseline-Daten der gesamten Population.**

Metrische Daten werden als Mittelwert  $\pm$  die entsprechende Standardabweichung dargestellt, nominale Variablen als n (%) /N, wobei n der Häufigkeit entspricht und N der Anzahl der verfügbaren Beobachtungen.

Die Baseline-Daten der Hämodynamik und Blutgasanalyse sind in Tabelle 4 zusammengefasst. Bei den Probanden bestand eine durchschnittliche Herzfrequenz von  $76 \pm 16$  Herzschlägen pro Minute. Mehr als die Hälfte der Patienten hatte während der Untersuchung einen Sinusrhythmus (n = 118, 63 %), während 67 Patienten (36 %) Vorhofflimmern aufwiesen.

Es zeigt sich ein im Durchschnitt erhöhter pulmonal-arterieller Verschlussdruck (PAWP mean  $20.1 \pm 8.6$  mmHg) sowie ein erhöhter linksventrikulärer enddiastolischer Druck (LVEDP  $19.6 \pm 7.5$  mmHg).

Der durchschnittliche pulmonal-arterielle Mitteldruck (PAP mean) lag bei  $32.5 \pm 12.0$  mmHg. Hierzu kongruent zeigt sich, dass ein Großteil der Patienten (138 Patienten (73 %)) eine pulmonale Hypertonie aufwies. Nur ein geringer Anteil dieser Patienten (n = 23, 12 %) hatte eine präkapilläre pulmonale Hypertonie (PAWP  $\leq 15$  mmHg). Der Großteil der Patienten (n = 115, 62 %) hatte eine postkapilläre pulmonale Hypertonie, wobei bei 104 Patienten (56 %) eine rein postkapilläre

Komponente ( $DPG \leq 7$  mmHg) und bei 11 Patienten (5.9 %) eine kombiniert prä- und postkapilläre Komponente vorlag.

<b>Hämodynamik</b>	<b>Anzahl</b>
Herzfrequenz (/min)	75.6 ± 15.5
Herzrhythmus	
Sinusrhythmus	118 (63)
Vorhofflimmern	67 (36)
Andere	3 (2)
Pulmonal-arterieller Verschlussdruck (PAWP)	
a-Welle	21.5 ± 7.9
v-Welle	26.9 ± 13.7
Mitteldruck	20.1 ± 8.6
Pulmonal-arterieller Druck (PAP)	
Systolisch	48.4 ± 17.7
Diastolisch	21.9 ± 8.8
Mitteldruck	32.5 ± 12.0
Rechtsventrikulärer Druck (RVP)	
Systolisch	48.4 ± 16.8
Diastolisch	7 ± 5.6
Enddiastolisch	12.0 ± 6.2
Rechtsatrialer Druck (RAP)	
a-Welle	13.9 ± 6.3
v-Welle	12.7 ± 7.4
Mitteldruck	11.0 ± 6.3
Systemischer/Aortaler Druck (AOP)	
Systolisch	143.3 ± 31.8 /166
Diastolisch	67.3 ± 13.7 /166
Mitteldruck	95.8 ± 18.3 /166
Linksventrikulärer Druck (LVP)	
Systolisch	158.4 ± 37.3 /165
Diastolisch	-3.59 ± 7.9 /165
Enddiastolisch	19.6 ± 7.5 /165
Pulmonale Hypertonie	138 (73)
Präkapilläre pulmonale Hypertonie	23 (12) /186
Postkapilläre pulmonale Hypertonie	115 (62) /186
Isoliert postkapillär (nach DPG)	104 (56) /186
Kombiniert postkapillär (nach DPG)	11 (5.9) /186
<b>Blutgasanalyse</b>	
Temperatur (Grad Celsius)	36.8 ± 0.4

Hämoglobin Mittelwert (g/dL)	12.4 ± 2.0
Arteriell	
Sauerstoffsättigung (%)	94.9 ± 3.9
Hämoglobin (g/dL)	12.4 ± 2.0
Sauerstoffpartialdruck (mmHg)	83.0 ± 24.4 /172
Kohlenstoffdioxidpartialdruck (mmHg)	38.9 ± 8.7 /169
Base Excess	1.38 ± 3.71 /169
pH	7.43 ± 0.04 /169
Sauerstoffgehalt (g/dL)	15.8 ± 2.6
Gemischtvenös	
Sauerstoffsättigung (%)	62.7 ± 9.5
Hämoglobin (g/dL)	12.4 ± 2.0
Sauerstoffpartialdruck (mmHg)	35.6 ± 4.6 /182
Kohlenstoffdioxidpartialdruck (mmHg)	44.0 ± 7.8 /181
Base Excess	2.80 ± 3.70 /181
pH	7.41 ± 0.04 /181
Sauerstoffgehalt (g/dL)	10.5 ± 2.6

**Tabelle 4: Hämodynamische und Blutgasanalyse Baseline-Daten**

Metrische Daten werden als Mittelwert ± die entsprechende Standardabweichung dargestellt, nominale Variablen als n (%) /N, wobei n der Häufigkeit entspricht und N der Anzahl der verfügbaren Beobachtungen.

## 4.2 Allgemeiner Vergleich der Messmethoden

In Tabelle 5 sind die Unterschiede zwischen den gemessenen HZV-Werten der verschiedenen Messmethoden abgebildet. Zusätzlich bildet Tabelle 5 den HI und  $VO_2$  ab. Die angegebenen p-Werte stellen den statistischen Unterschied der Mittelwerte zwischen der Fick'schen Methode und der jeweiligen Formel (LaFarge, Dehmer oder Bergstra) zur TD-Methode dar. Alle Formeln zeigten relevante Unterschiede im Vergleich zur TD-Methode. Die Bestimmung des HZV anhand der Fick'schen Methode mit Schätzung des  $VO_2$  durch die Formel von LaFarge (HZV  $4.23 \pm 1.30$  l/min nach Mosteller und  $4.18 \pm 1.23$  l/min nach DuBois) führte zu einer durchschnittlichen Unterschätzung des HZV im Vergleich zur TD-Methode ( $4.63 \pm 1.40$  l/min). Die Formeln von Dehmer ( $4.87 \pm 1.38$  l/min nach Mosteller und  $4.81 \pm 1.34$  l/min nach DuBois) und Bergstra ( $5.44 \pm 1.60$  l/min nach Mosteller und  $5.36 \pm 1.55$  l/min nach DuBois) führten beide zu einer durchschnittlichen Überschätzung des HZV verglichen mit der TD-Methode. Wurde der  $VO_2$  anhand der BSA nach DuBois berechnet, zeigte sich bei allen drei Formeln ein im Durchschnitt niedrigerer Wert im Vergleich zur BSA-Berechnung nach der Methode von Mosteller. Beim Vergleich der Mittelwerte bzw. Rangsummen des  $VO_2$  zeigte sich die im Durchschnitt kleinste

Abweichung zur TD-Methode bei der Formel nach Dehmer und der Körperoberflächenberechnung nach DuBois ( $p = 0.009$ ). Aus dieser Beobachtung kann allerdings kein Schluss auf den Zusammenhang der einzelnen Messpunkte gezogen werden.

Entsprechend hierzu war auch der errechnete  $VO_2$  aus der TD-Messung im Vergleich zur Formel nach LaFarge höher bzw. im Vergleich zu den Formeln nach Dehmer und Bergstra niedriger. Der errechnete  $VO_2$  der TD-Methode betrug im Durchschnitt  $232 \pm 56$  ml/min (Range 118–370). Der Unterschied zwischen den Methoden von LaFarge mit  $207 \pm 43$  ml/min (Range 111–322), Dehmer mit  $238 \pm 30$  ml/min (Range 155–320) und Bergstra mit  $266 \pm 41$  ml/min (Range 154–372) war unabhängig davon, ob die BSA nach Mosteller oder DuBois berechnet wurde.

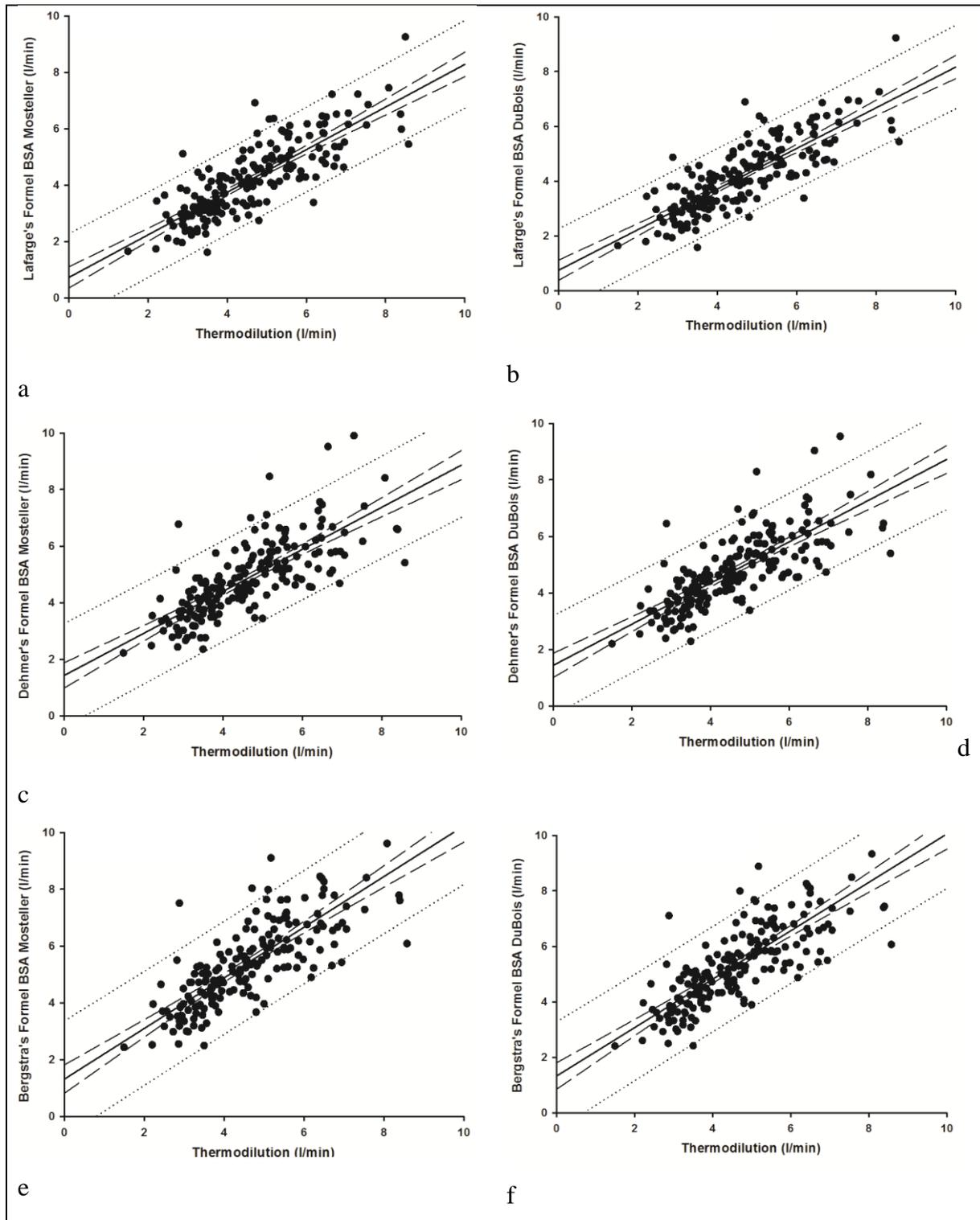
Messmethode	Cardiac Output (l/min)	p-Wert	Cardiac Index	p-Wert	$VO_2$	p-Wert
Thermodilution	$4.63 \pm 1.40$	NA	$2.43 \pm 0.68$	NA	$232 \pm 56$	NA
LaFarge BSA Mosteller	$4.23 \pm 1.30$	$< 0.001$	$2.21 \pm 0.58$	$< 0.001$	$210 \pm 44$	$< 0.001$
LaFarge BSA DuBois	$4.18 \pm 1.23$	$< 0.001$	$2.18 \pm 0.58$	$< 0.001$	$207 \pm 43$	$< 0.001$
Dehmer BSA Mosteller	$4.87 \pm 1.38$	$< 0.001$	$2.56 \pm 0.66$	$< 0.001$	$241 \pm 32$	0.001
Dehmer BSA DuBois	$4.81 \pm 1.34$	0.003	$2.52 \pm 0.65$	0.002	$238 \pm 30$	0.009
Bergstra BSA Mosteller	$5.44 \pm 1.60$	$< 0.001$	$2.85 \pm 0.73$	$< 0.001$	$269 \pm 43$	$< 0.001$
Bergstra BSA DuBois	$5.36 \pm 1.55$	$< 0.001$	$2.81 \pm 0.72$	$< 0.001$	$266 \pm 41$	$< 0.001$

**Tabelle 5: Vergleich der Messmethoden zur Bestimmung des HZV**

p-Wert für den statistischen Vergleich zur Thermodilutionsmethode

### 4.3 Korrelation der Messmethoden

Abbildung 6 a–f zeigt die Korrelation der TD-Methode zur Fick-Methode, wobei der  $VO_2$  zur Berechnung des HZV jeweils mit den drei verschiedenen Formeln nach LaFarge, Dehmer und Bergstra, sowie mit den beiden Formeln zur Berechnung der BSA nach Mosteller und DuBois berechnet wurde. Zusätzlich ist die Spearman-Regressionsgerade dargestellt. Auf der x-Achse ist jeweils das HZV nach der TD-Methode, auf der y-Achse das HZV nach der indirekten Fick-Methode aufgetragen.



**Abbildung 6 a–f: Korrelation der unterschiedlichen Messmethoden im Vergleich zur TD-Methode**

a) LaFarge: Formel und BSA nach Mosteller, b) LaFarge: Formel und BSA nach DuBois, c) Dehmer: Formel und BSA nach Mosteller, d) Dehmer: Formel und BSA nach DuBois, e) Bergstra: Formel und BSA nach Mosteller und f) Bergstra: Formel und BSA nach DuBois

Die durchgängigen Linien stellen die Regressionsgerade dar, langgestrichelte Linien stellen das 95 %-Konfidenzintervall dar, gepunktete Linien stellen das Prädiktionsintervall dar.

In Tabelle 6 sind die unterschiedlichen Funktionen der Regressionsgeraden sowie die Determinationskoeffizienten als auch die dazugehörigen Konfidenzintervalle, die mittels Fisher-Z-Transformation berechnet wurden, aufgezeigt. Alle HZVs, die mithilfe der empirischen Formeln zur Schätzung des  $\text{VO}_2$  berechnet wurden, zeigten eine Korrelation zur TD-Methode ( $p < 0.001$ ).

Im Vergleich der 95 %-Konfidenzintervalle miteinander zeigte sich keine der drei Formeln einer anderen überlegen. Ein positiver Ordinatenabschnitt  $d$  bei allen Formeln zeigt, dass es insbesondere in niedrigen HZV-Bereichen zu einer Überschätzung des HZV im Vergleich zur TD-Methode kommt. Eine Steigung unter 1 gibt an, dass das HZV vor allem in höheren Bereichen unterschätzt werden könnte.

Die Methode nach LaFarge hatte den besten Determinationskoeffizienten im Vergleich zu den Methoden von Bergstra und Dehmer (0.66 vs. 0.62 vs. 0.58), wobei sich bei der Betrachtung der 95 %-Konfidenzintervalle keine statistische Überlegenheit bei der jeweiligen Korrelation zeigte. Der Einfluss der Formel zur Berechnung der Körperoberfläche auf die Korrelation war gering. Die Formel von DuBois tendierte zu minimal besseren Determinationskoeffizienten.

Wird nicht die Korrelation des jeweils gemessenen oder geschätzten HZV sondern des  $\text{VO}_2$  betrachtet, zeigt sich ein ähnlicher Trend, mit jedoch deutlich schlechteren Determinationskoeffizienten, wie in Tabelle 7 dargestellt wird.

Messmethode – HZV	Regressionsgerade	$r^2$ (95 % CI)
LaFarge BSA Mosteller	$y = 0.73 + 0.75x$	0.66 (0.57–0.73)
LaFarge BSA DuBois	$y = 0.74 + 0.75x$	0.66 (0.57–0.73)
Dehmer BSA Mosteller	$y = 1.42 + 0.74x$	0.57 (0.49–0.67)
Dehmer BSA DuBois	$y = 1.44 + 0.73x$	0.58 (0.49–0.67)
Bergstra BSA Mosteller	$y = 1.32 + 0.89x$	0.61 (0.53–0.70)
Bergstra BSA DuBois	$y = 1.33 + 0.87x$	0.62 (0.53–0.70)

**Tabelle 6: Regressionsgeraden, Determinationskoeffizienten und Konfidenzintervalle der Messmethoden bezogen auf das HZV**

Messmethode VO <sub>2</sub>	Regressionsgerade	r <sup>2</sup> (95 % CI)
LaFarge BSA Mosteller	$y = 56.5 + 0.84x$	0.44 (0.33–0.54)
LaFarge BSA DuBois	$y = 55.3 + 0.85x$	0.43 (0.32–0.54)
Dehmer BSA Mosteller	$y = -13.1 + 1.02x$	0.34 (0.23–0.45)
Dehmer BSA DuBois	$y = -35.3 + 1.12x$	0.36 (0.25–0.47)
Bergstra BSA Mosteller	$y = 15.7 + 0.80x$	0.39 (0.27–0.49)
Bergstra BSA DuBois	$y = 1.3 + 0.87x$	0.40 (0.29–0.51)

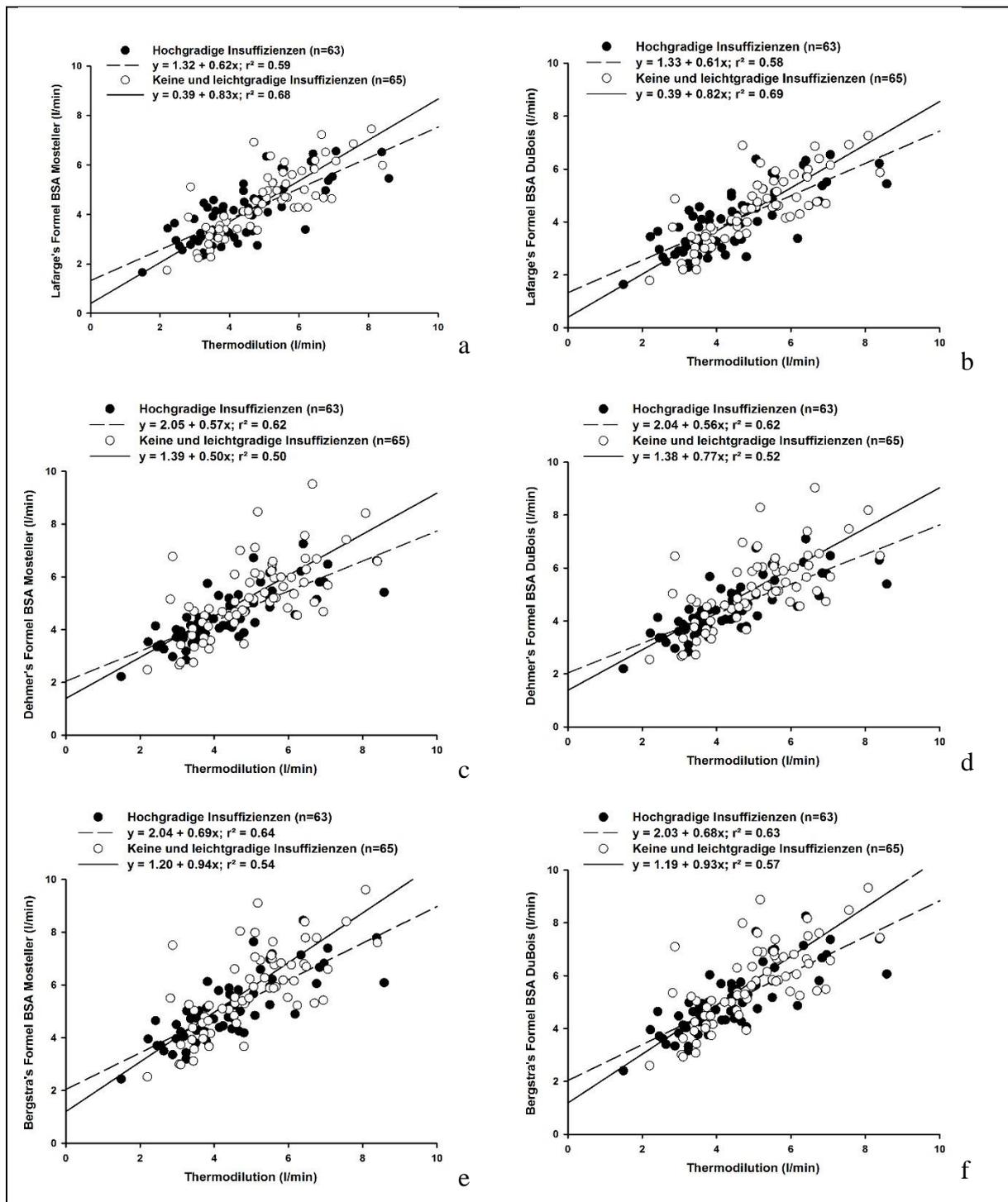
**Tabelle 7: Regressionsgeraden, Determinationskoeffizienten und Konfidenzintervalle der Messmethoden bezogen auf den VO<sub>2</sub>**

#### **4.4 Korrelation von gemessenen und geschätztem HZV in Abhängigkeit von Klappeninsuffizienzen**

Von 188 Patienten hatten 63 Patienten (34 %) mindestens eine hochgradige Klappeninsuffizienz, während 65 Patienten (35 %) keine oder nur eine leichtgradige Klappeninsuffizienz aufwiesen.

Wie in Abbildung 7 a–f und Tabelle 8 dargestellt wird, zeigen sich abhängig von der zur Schätzung des VO<sub>2</sub> verwendeten Formel relevante Unterschiede der Determinationskoeffizienten in An- oder Abwesenheit von hochgradigen Insuffizienzen. Wird die Methode nach LaFarge mit der TD-Methode verglichen, zeigt sich der aus der Literatur beschriebene Effekt, dass es in Anwesenheit von hochgradigen Insuffizienzen zu einer vermehrten Streuung kommt und der Determinationskoeffizient in Anwesenheit dieser sinkt; umgekehrt kommt es beim Fehlen relevanter Vitien zu einem Anstieg des Determinationskoeffizienten.

Bei den Methoden nach Dehmer und Bergstra wurde jedoch ein gegenteiliger Effekt beobachtet. Während es beim Vorhandensein von Insuffizienzen zu einer Verbesserung der Korrelation des gemessenen und geschätzten HZVs (auch über den Wert der gesamten Population) kam, sank die Korrelation bei Patienten ohne relevante Insuffizienzen. Erneut zeigten die 95 %-Konfidenzintervalle der Determinationskoeffizienten keinen Hinweis auf eine statistisch überlegene Methode. Der Einfluss der verschiedenen BSA-Berechnungen blieb erneut gering.



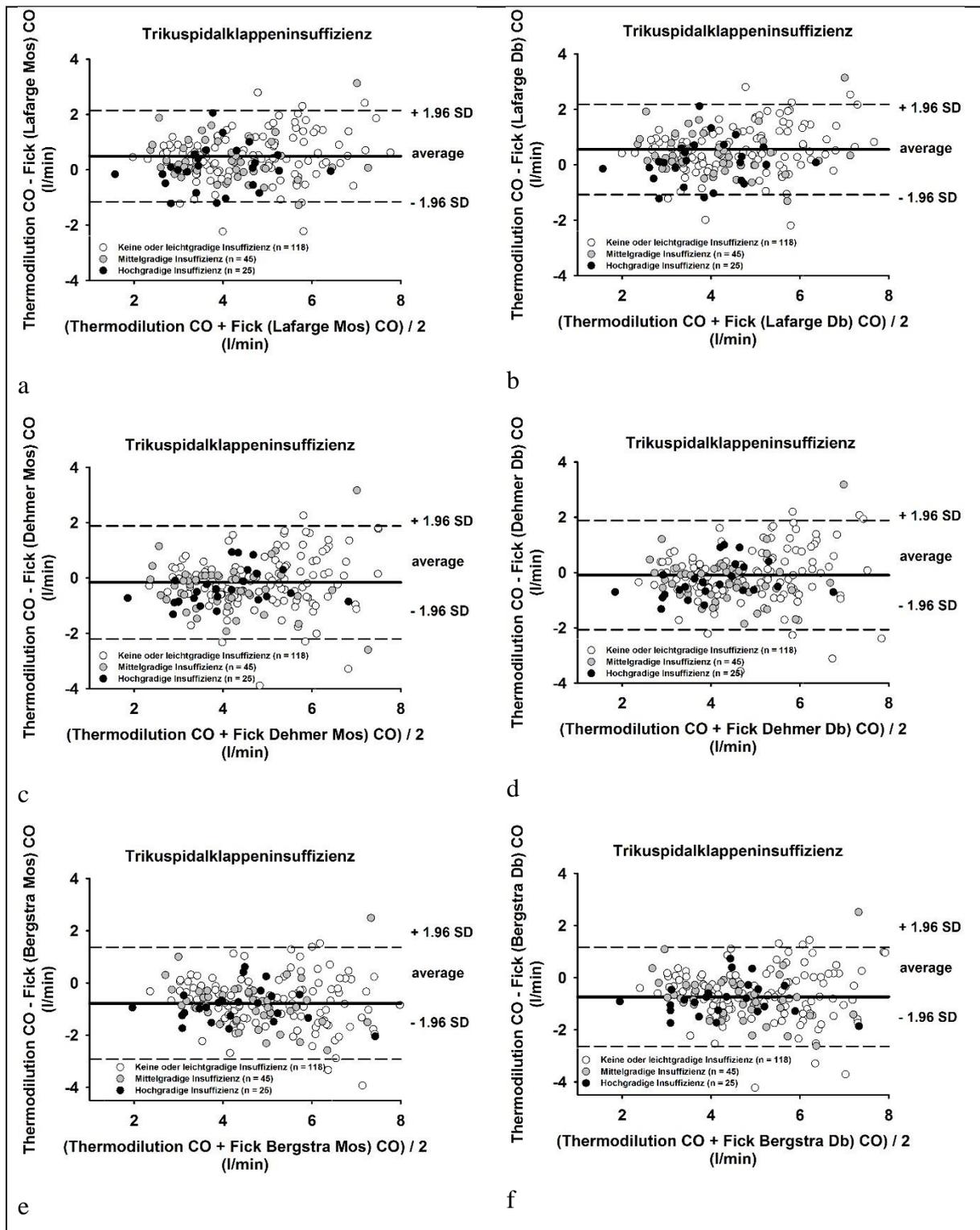
**Abbildung 7 a-f: Einfluss von hochgradigen Insuffizienzen im Vergleich zu keinen bis leichten Insuffizienzen**  
a) LaFarge: Formel und BSA nach Mosteller, b) LaFarge: Formel und BSA nach DuBois, c) Dehmer: Formel und BSA nach Mosteller, d) Dehmer: Formel und BSA nach DuBois, e) Bergstra: Formel und BSA nach Mosteller und f) Bergstra: Formel und BSA nach DuBois

Messmethode	Regressionsgerade	r <sup>2</sup>	95 % CI
<b>LaFarge BSA Mosteller</b>	$y = 0.73 + 0.75x$	0.66	0.57–0.73
Keine bis leichte Insuffizienz	$y = 0.39 + 0.83x$	0.68	0.53–0.79
Hochgradige Insuffizienz	$y = 1.32 + 0.62x$	0.59	0.49–0.67
<b>LaFarge BSA DuBois</b>	$y = 0.74 + 0.75x$	0.66	0.57–0.73
Keine bis leichte Insuffizienz	$y = 0.39 + 0.82x$	0.69	0.54–0.80
Hochgradige Insuffizienz	$y = 1.33 + 0.61x$	0.58	0.48–0.67
<b>Dehmer BSA Mosteller</b>	$y = 1.42 + 0.74x$	0.57	0.49–0.67
Keine bis leichte Insuffizienz	$y = 1.39 + 0.50x$	0.50	0.31–0.66
Hochgradige Insuffizienz	$y = 2.05 + 0.57x$	0.62	0.53–0.70
<b>Dehmer BSA DuBois</b>	$y = 1.44 + 0.73x$	0.58	0.49–0.67
Keine bis leichte Insuffizienz	$y = 1.38 + 0.77x$	0.52	0.34–0.67
Hochgradige Insuffizienz	$y = 2.04 + 0.56x$	0.62	0.53–0.70
<b>Bergstra BSA Mosteller</b>	$y = 1.32 + 0.89x$	0.61	0.53–0.70
Keine bis leichte Insuffizienz	$y = 1.20 + 0.94x$	0.54	0.36–0.69
Hochgradige Insuffizienz	$y = 2.04 + 0.69x$	0.64	0.55–0.72
<b>Bergstra BSA DuBois</b>	$y = 1.33 + 0.87x$	0.62	0.53–0.70
Keine bis leichte Insuffizienz	$y = 1.19 + 0.93x$	0.57	0.39–0.71
Hochgradige Insuffizienz	$y = 2.03 + 0.68x$	0.63	0.54–0.71

**Tabelle 8: Regressionsgeraden, Determinationskoeffizienten und Konfidenzintervalle der Messmethoden in Abhängigkeit von hochgradigen und keinen bis leichten Insuffizienzen.**

#### 4.5 Trikuspidalklappeninsuffizienz und Cardiac Output

Zwar sind Determinationskoeffizienten ein geeignetes Maß für einen generellen Zusammenhang zwischen zwei Variablen, jedoch geben sie nicht die tatsächliche Übereinstimmung der individuellen Messungen wieder. Daher wurde die folgende Analyse mittels Bland-Altman-Plots durchgeführt:



**Abbildung 8 a–f: Bland-Altman-Plots und Vergleich von Trikuspidalklappeninsuffizienzen**

a) LaFarge: Formel und BSA nach Mosteller, b) LaFarge: Formel und BSA nach DuBois, c) Dehmer: Formel und BSA nach Mosteller, d) Dehmer: Formel und BSA nach DuBois, e) Bergstra: Formel und BSA nach Mosteller und f) Bergstra: Formel und BSA nach DuBois

Wie in Abbildung 8 a–f dargestellt hatten insgesamt 118 Patienten (63 %) nur eine leichtgradige oder keine, 45 Patienten (24 %) eine mittelgradige und 25 Patienten (13 %) eine hochgradige

Trikuspidalklappeninsuffizienz. Der durchgängige Strich entlang der x-Achse im Graphen stellt den Mittelwert der Differenz aus TD-Methode abzüglich der Vergleichsmethode (indirekte Fick Methode) dar. Im abgebildeten Graphen setzt sich dieser ausschließlich aus den Werten der Gruppe mit keiner bis einer leichtgradigen Trikuspidalklappeninsuffizienz zusammen.

Die Methode nach LaFarge wies als einzige der drei Methoden eine positive Differenz der Mittelwerte auf. Durchschnittlich führte sie also zu einer Unterschätzung des HZV im Vergleich zur TD-Methode. Im Vergleich zur Dehmer- und Bergstra-Methode lieferte die TD-Methode im Durchschnitt niedrigere Werte, also überschätzten die beiden Methoden das HZV relativ. Bei Patienten mit einer hochgradigen Trikuspidalklappeninsuffizienz zeigten die Messpunkte bei der LaFarge-Methode eine Tendenz dazu, im unteren Bereich der 1.96-fachen Standardabweichung zu liegen. Dies deutet auf eine Unterschätzung des HZV durch die TD-Methode (bzw. Überschätzung des HZV durch die LaFarge-Formel) in Anwesenheit einer hochgradigen Trikuspidalklappeninsuffizienz hin.

Bei Patienten mit einer hochgradigen Trikuspidalklappeninsuffizienz war die Differenz des HZV aus TD-Methode und indirekter Fick-Methode, unabhängig von der verwendeten Formel, niedriger als bei Patienten mit keiner bis einer mittelgradigen Trikuspidalklappeninsuffizienz. Dieser Effekt war für die Formeln nach Dehmer ( $-0.364 \pm 0.618$  vs.  $-0.220 \pm 1.007$ ,  $p = 0.229$ ) und Bergstra ( $-0.864 \pm 0.646$  vs.  $-0.805 \pm 1.056$ ,  $p = 0.418$ ) nicht signifikant. Wurde der  $VO_2$  nach der Formel von LaFarge gemessen, so ergab sich ein signifikanter Unterschied zur TD-Methode ( $0.047 \pm 0.786$  vs.  $0.456 \pm 0.826$ ,  $p = 0.022$ ) (siehe Tabelle 9).

Differenz	Hochgradige TI (n = 25)	Keine bis mittelgradige TI (n = 163)	p-Wert
TD – LaFarge BSA Mosteller	$0.047 \pm 0.786$	$0.456 \pm 0.826$	0.022*
TD – LaFarge BSA DuBois	$0.084 \pm 0.792$	$0.509 \pm 0.819$	0.016*
TD – Dehmer BSA Mosteller	$-0.364 \pm 0.618$	$-0.220 \pm 1.007$	0.229
TD – Dehmer BSA DuBois	$-0.323 \pm 0.621$	$-0.156 \pm 0.977$	0.193
TD – Bergstra BSA Mosteller	$-0.864 \pm 0.646$	$-0.805 \pm 1.056$	0.418
TD – Bergstra BSA DuBois	$-0.812 \pm 0.643$	$-0.724 \pm 1.011$	0.676

**Tabelle 9: Unterschied der Differenzen des HZV zwischen Thermodilution und indirekter Methode nach Fick in Abhängigkeit einer hochgradigen Trikuspidalklappeninsuffizienz**

\* Werte waren normalverteilt und wurden mit dem ungepaarten t-Test verglichen.

Die unterschiedlichen 1.96-fachen Standardabweichungen als auch Mittelwerte der Bland-Altman-Plots sind in Tabelle 10 abgebildet. Hier zeigt sich, dass die Methode nach LaFarge die schmalsten Übereinstimmungsbereiche aufweist.

Messmethode	Mittelwert	-1.96 SD—+1.96 SD	Intervall
<b>Thermodilution – Fick</b>			
LaFarge BSA Mosteller	0.4016	-1.2211–1.6227	3.2454
LaFarge BSA DuBois	0.4525	-1.1618–2.0667	3.2286
Dehmer BSA Mosteller	-0.2391	-2.1310–1.653	3.7838
Dehmer BSA DuBois	-0.1779	-2.0203–1.6645	3.6848
Bergstra BSA Mosteller	-0.8128	-2.7961–1.1704	3.9665
Bergstra BSA DuBois	-0.7358	-2.6378–1.1661	3.8039

**Tabelle 10: Bland-Altman-Plot-Intervalle**

Ein ähnlicher Effekt konnte nicht bei Patienten mit hochgradiger Mitralklappeninsuffizienz festgestellt werden (Tabelle 11). Aufgrund der geringen Anzahl von Patienten mit hochgradiger Aortenklappen- (n = 4) und Pulmonalklappeninsuffizienz (n = 0) erfolgte keine Testung für diese Vitien.

Differenz	Hochgradige MI (n = 43)	Keine bis mittelgradige MI (n = 144)	p-Wert
TD – LaFarge BSA Mosteller	0.315 ± 0.894	0.428 ± 0.814	0.158
TD – LaFarge BSA DuBois	0.352 ± 0.889	0.484 ± 0.810	0.149
TD – Dehmer BSA Mosteller	-0.263 ± 0.887	-0.232 ± 0.997	0.443
TD – Dehmer BSA DuBois	-0.219 ± 0.879	-0.166 ± 0.966	0.433
TD – Bergstra BSA Mosteller	-0.778 ± 0.911	-0.821 ± 1.049	0.743
TD – Bergstra BSA DuBois	-0.723 ± 0.901	-0.738 ± 1.000	0.635

**Tabelle 11: Unterschied der HZV Differenzen zwischen Thermodilution und indirekter Methode nach Fick in Abhängigkeit einer hochgradigen Mitralklappeninsuffizienz**

MI: Mitralklappeninsuffizienz.

#### 4.6 Niedriges Herzzeitvolumen

Neben einer hochgradigen Trikuspidalklappeninsuffizienz kann es auch bei Patienten mit niedrigem HI (< 2.2 l/min/m<sup>2</sup>) zu einem systematischen Fehler bei der TD-Methode kommen. Bei

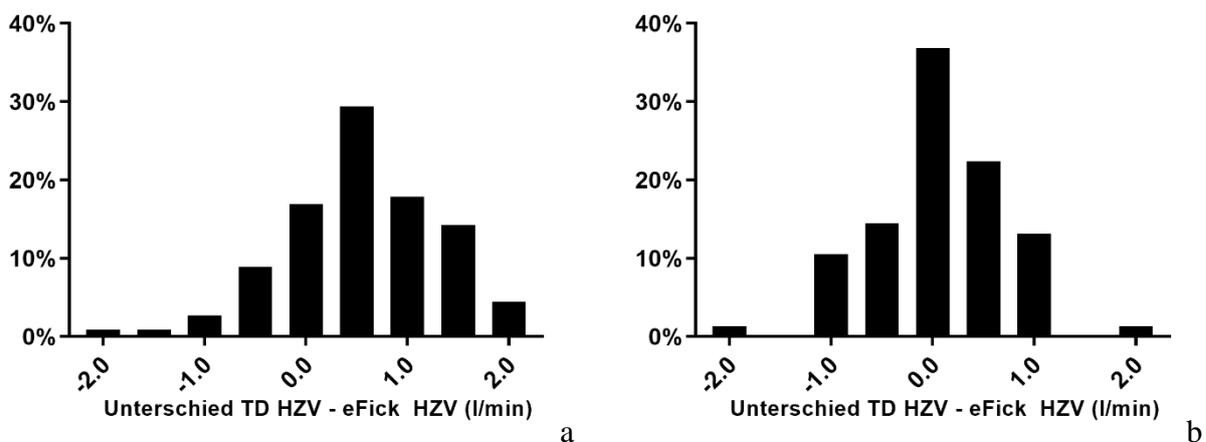
allen drei Formeln und den beiden Berechnungen der BSA zeigte sich insbesondere im Bereich des höheren HZV eine breitere Streuung der Datenpunkte, während ein kleineres HZV eher mit dichter liegenden Datenpunkten verbunden war. Bei Patienten, die einen HI < 2.2 l/min/m<sup>2</sup> nach der TD-Methode hatten (n = 73, 38.8 %), zeigte sich, dass bei allen drei Formeln die HZV Differenz zwischen der Methode nach Fick und der TD-Methode niedriger war als bei Patienten mit einem HI von ≥ 2.2 l/min/m<sup>2</sup> (n = 115, 61.2). Bei den Methoden nach LaFarge (p < 0.001) und Dehmer (p = 0.001) unterschätzte die TD-Methode das HZV, wie in Tabelle 12 dargestellt wird.

Differenz	HI – TD-Methode < 2.2	HI – TD-Methode ≥ 2.2	p-Wert
	l/min/m <sup>2</sup> (n = 34)	l/min/m <sup>2</sup> (n = 154)	
TD – LaFarge BSA Mosteller	0.04 ± 0.67	0.63 ± 0.85	< 0.001*
TD – LaFarge BSA DuBois	0.08 ± 0.66	0.68 ± 0.84	< 0.001*
TD – Dehmer BSA Mosteller	-0.50 ± 7.46	-0.07 ± 1.05	0.001
TD – Dehmer BSA DuBois	-0.45 ± 0.72	-0.00 ± 1.02	0.001
TD – Bergstra BSA Mosteller	-0.93 ± 0.82	-0.74 ± 1.12	0.116
TD – Bergstra BSA DuBois	-0.87 ± 0.79	-0.65 ± 1.07	0.091

**Tabelle 12: Unterschied der HZV Differenzen zwischen Thermodilution und indirekter Methode nach Fick in Abhängigkeit eines eingeschränkten Cardiac-Index**

\* Werte waren normalverteilt und wurden mit dem ungepaarten t-Test verglichen.

Die absoluten Unterschiede des HZV sind beispielhaft für die LaFarge-Methode in Abbildung 9 als Histogramm dargestellt.



**Abbildung 9: Histogramm mit Darstellung des Unterschiedes des HZV zwischen TD-Methode und Fick (LaFarge) in Abhängigkeit des Cardiac-Index, a) HI < 2.2 l/m<sup>2</sup>min, b) ≥ 2.2 l/m<sup>2</sup>min.**

Abhängig von der verwendeten Methode zur  $\text{VO}_2$ -Schätzung und abhängig von der BSA-Berechnung lag ein kardiogener Schock ( $\text{HI} < 2.2 \text{ l/m}^2\text{min}$ ) bei 103 Patienten (55 %) nach LaFarge mit Mosteller BSA, bei 105 Patienten (56 %) nach LaFarge mit DuBois BSA, bei 57 Patienten (30 %) nach Dehmer mit Mosteller BSA, bei 58 Patienten (31 %) nach Dehmer mit DuBois BSA, bei 33 Patienten (18 %) nach Bergstra mit Mosteller BSA und bei 32 Patienten (17 %) im Vergleich zu 73 Patienten (39 %), die laut TD-Methode einen kardiogenen Schock hatten, vor.

#### **4.7 Einfluss von BMI und prozentuellem Körperfettanteil**

Wie in Abbildung 10 dargestellt hatten insgesamt 16 Patienten (8.5 %) einen BMI von über  $> 35 \text{ kg/m}^2$ , 100 Patienten (53 %) hatten einen BMI zwischen 25 und  $35 \text{ kg/m}^2$  und 72 Patienten (38 %) einen BMI  $< 25 \text{ kg/m}^2$ . Der prozentuelle Körperfettanteil betrug in 30 Patienten (20 %) über 40 %, in 76 Patienten (51 %) 20–40 % und in 43 Patienten (29 %) weniger als 20 %. Wie durch die Bland-Altman-Plots sichtbar gemacht wurde, gibt es weder für Patienten mit einem besonders hohen BMI oder einem besonders hohen prozentuellen Körperfettanteil die Tendenz dazu, nach unten oder oben zu streuen.

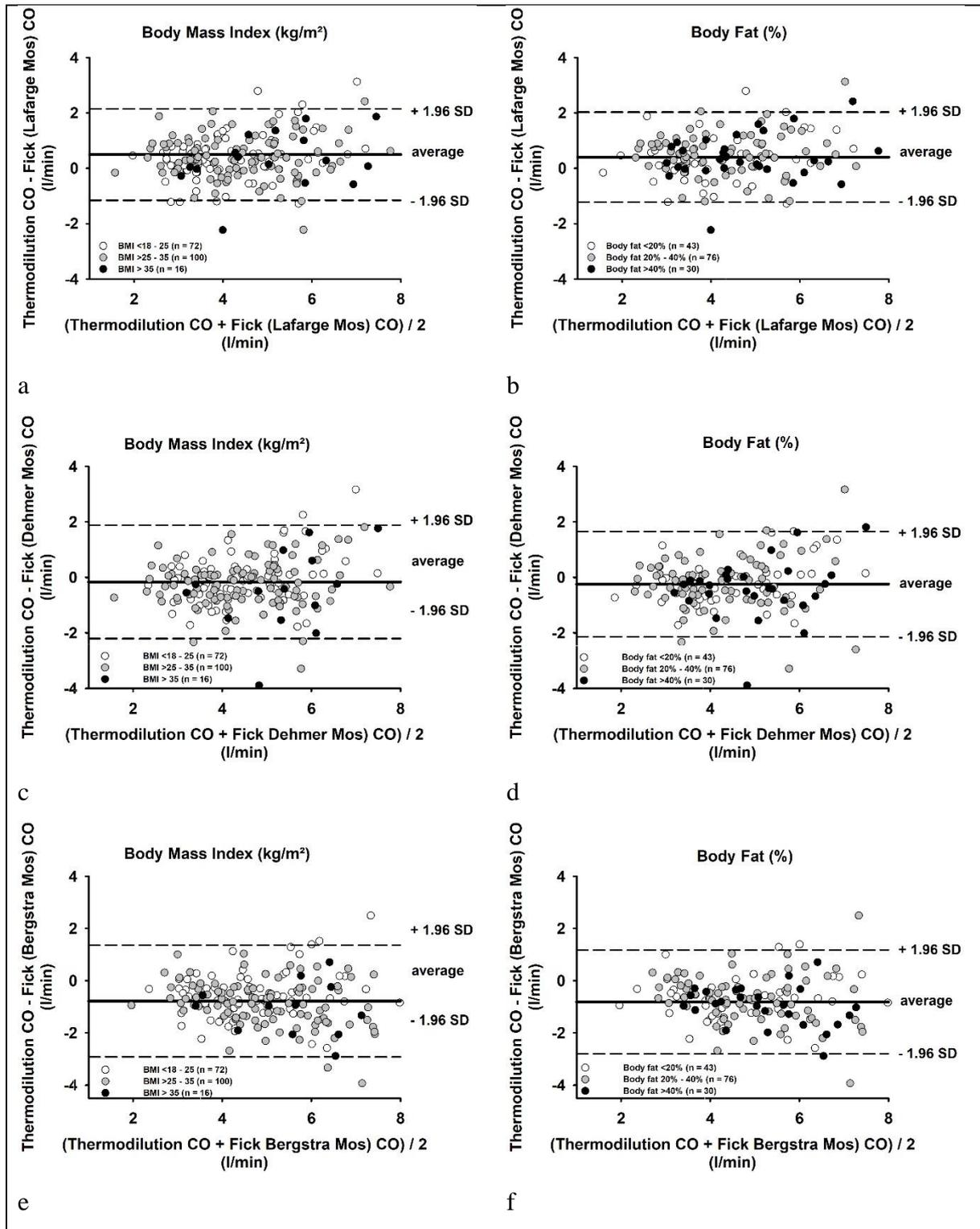


Abbildung 10 a–f: Bland-Altman-Plots und Vergleich von Body-Mass-Index und prozentuellem Körperfettanteil

a & b) LaFarge: Formel und BSA nach Mosteller, c & d) Dehmer: Formel und BSA nach Mosteller, e & f) Bergstra: Formel und BSA nach Mosteller

In Tabelle 13 ist abgebildet, dass es auch bei Patienten mit einem sehr hohen BMI nicht zu größeren Abweichungen als in schlankeren Patienten kommt. Diese Beobachtung war unabhängig von der der Berechnung des  $VO_2$  zugrunde liegenden Formel.

Differenz	BMI > 35	BMI < 35	p-Wert
	(n = 16)	(n = 172)	
TD – LaFarge BSA Mosteller	0.317 ± 1.022	0.409 ± 0.813	0.766
TD – LaFarge BSA DuBois	0.521 ± 1.018	0.446 ± 0.809	0.666
TD – Dehmer BSA Mosteller	-0.773 ± 1.593	-0.189 ± 0.878	0.122
TD – Dehmer BSA DuBois	-0.525 ± 1.550	-0.145 ± 0.865	0.251
TD – Bergstra BSA Mosteller	-1.554 ± 1.630	-0.744 ± 0.914	0.059
TD – Bergstra BSA DuBois	-1.242 ± 1.562	-0.689 ± 0.892	0.183

**Tabelle 13: Unterschied der HZV Differenzen zwischen Thermodilution und indirekter Methode nach Fick in Abhängigkeit von extremen BMI-Werten**

In Tabelle 14 zeigt sich, dass auch bei Patienten, bei denen ein besonders hoher Körperfettanteil vorlag, es nicht zu relevanten Unterschieden zwischen der TD- und der indirekten Fick-Methode kommt. Zwar ist die Abweichung des gemessenen und geschätzten HZV im Vergleich zu schlankeren Patienten größer, jedoch lässt sich dies primär mit der kleineren beobachteten Population erklären.

Differenz	Körperfettanteil > 40 %	Körperfettanteil ≤ 40 %	p-Wert
	(n = 30)	(n = 119)	
TD – LaFarge BSA Mosteller	0.386 ± 0.846	0.458 ± 0.799	0.567
TD – LaFarge BSA DuBois	0.519 ± 0.829	0.492 ± 0.795	0.985
TD – Dehmer BSA Mosteller	-0.485 ± 1.127	-0.188 ± 0.923	0.213
TD – Dehmer BSA DuBois	-0.325 ± 1.086	-0.147 ± 0.901	0.514
TD – Bergstra BSA Mosteller	-1.163 ± 1.191	-0.716 ± 0.944	0.067
TD – Bergstra BSA DuBois	-0.963 ± 1.124	-0.664 ± 0.914	0.256

**Tabelle 14: Unterschied der HZV Differenzen zwischen Thermodilution und indirekter Methode nach Fick in Abhängigkeit von einem hohen Körperfettanteil**

## 4.8 Einfluss verschiedener Faktoren auf des geschätzte Herzzeitvolumen

### 4.8.1 Angepasstes Modell

Aufgrund der fehlenden Variable „Körperfettanteil“ für manche Patienten basiert diese Analyse auf 149 Datensätzen, für die alle Variablen (auch der Körperfettanteil) vorhanden waren. Nach drei Schritten (Tabelle 15) wurden die folgenden Variablen vom Vorwärtsmodell als relevant berücksichtigt: die Körperoberfläche nach DuBois (m<sup>2</sup>) (p < 0.001), das Geschlecht (p < 0.001) sowie der natürliche Logarithmus des Alters (p = 0.001). Die weiteren getesteten Variablen „BMI“, „Körperfettanteil“, „Herzfrequenz“ und „Sinusrhythmus“ wurden vom Vorwärtsmodell verworfen und brachten somit keinen zusätzlichen Nutzen. Auch als die Variablen in einem instabileren Rückwärtsmodell getestet wurden, wurden keine zusätzlichen Variablen in das Modell eingeschlossen. Im Übrigen hatte die Anwesenheit von Vorhofflimmern auch keinen Einfluss auf die Standardabweichung wiederholter Messungen des TD-Verfahrens (Sinusrhythmus SD 0.325 vs. Vorhofflimmern 0.364, p = 0.546).

	Variablen	Regressionskoeffizient	Standardfehler	Beta	p-Wert
1.	Konstante	-43.2	29.7		0.148
	BSA nach DuBois (m <sup>2</sup> )	144.7	15.6	0.609	0.000
2.	Konstante	7.9	31.1		0.800
	BSA nach DuBois (m <sup>2</sup> )	108.3	17.4	0.456	< 0.001
	Männliches Geschlecht	32.7	8.3	0.291	< 0.001
3.	Konstante	236.5	73.6		0.002
	BSA nach DuBois (m <sup>2</sup> )	103.9	16.9	0.437	< 0.001
	Männliches Geschlecht	31.1	8.0	0.276	< 0.001
	Ln Alter	-51.7	15.2	-0.207	0.001

**Tabelle 15: Vorwärtsmodelle**

Es ergab sich somit folgendes lineares Modell:

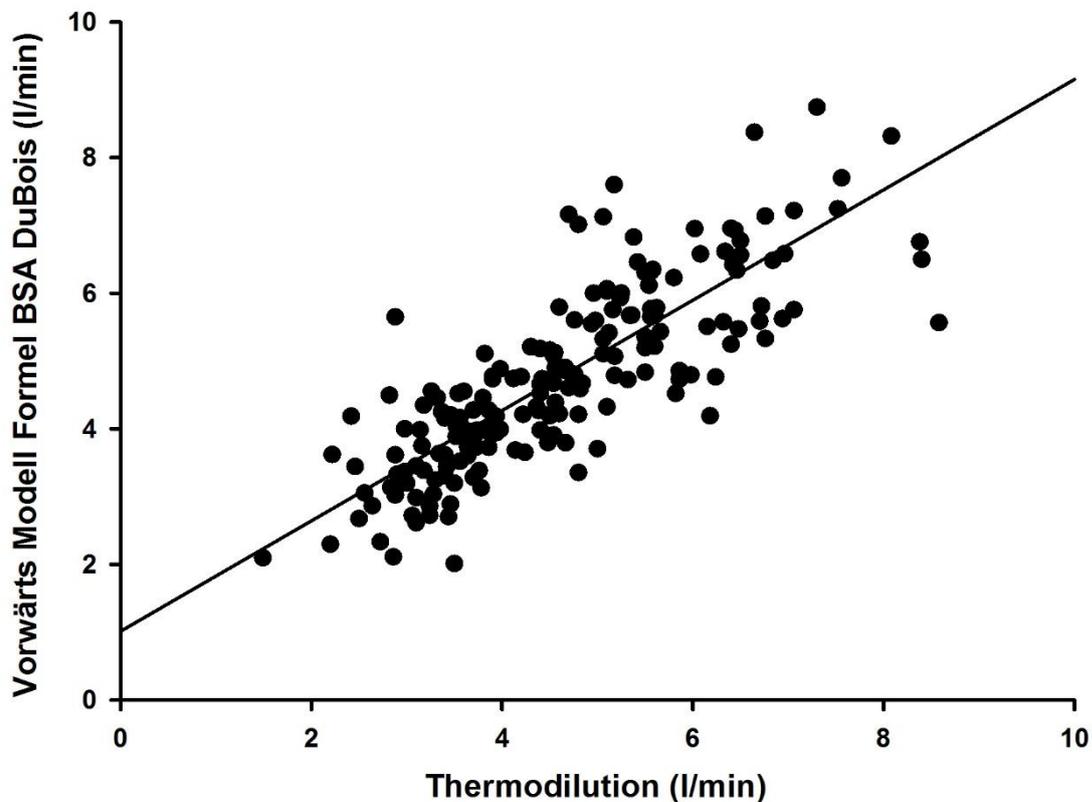
$$VO_2 \text{ ♂} = 267.5 + 104 \times BSA - 52 \times LN(\text{Alter})$$

$$VO_2 \text{ ♀} = 236.5 + 104 \times BSA - 52 \times LN(\text{Alter})$$

#### 4.8.1.1 Belastbarkeit des angepassten Modells

Der durchschnittliche berechnete VO<sub>2</sub> nach dem Modell lag bei 237 ± 39 ml/min (min. 144–max. 322). Somit ergab sich ein HZV von 4.78 ± 1.39 l/min (min. 2.01–max.10.2). In der linearen Regression ergab sich ein Determinationskoeffizient von 0.67 (95 % CI, 0.59–0.74, y = 1.01 +

0.81x) (Abbildung 11) für das HZV und von 0.46 (95 % CI, 0.35–0.56,  $y = -0.397 + 0.98x$ ) für den  $\text{VO}_2$ .



**Abbildung 11: Vorwärtsmodell lineare Korrelation des geschätzten und gemessenen HZV**

Die durchschnittliche Differenz des HZVs des Vorwärtsmodells im Vergleich zur TD-Methode ist negativ. Somit neigt das angepasste Modell eher dazu, das HZV im Vergleich zur TD-Methode zu überschätzen. Erneut zeigt sich, wie bei den anderen drei Formeln zur Schätzung des  $\text{VO}_2$ , dass beim Vorliegen einer hochgradigen Trikuspidalklappeninsuffizienz die TD-Methode zu einer Unterschätzung des HZV neigt. Jedoch zeigt sich hier wie bei der Formel nach Dehmer und Bergstra (bei fehlender statistischer Power) kein signifikanter Effekt (Mittelwert der HZV Differenz TI 3  $-0.312 \pm 0.681$  vs. TI 0-2  $-0.129 \pm 0.861$ ,  $p = 0.313$ , Daten normalverteilt) (Abbildung 12).

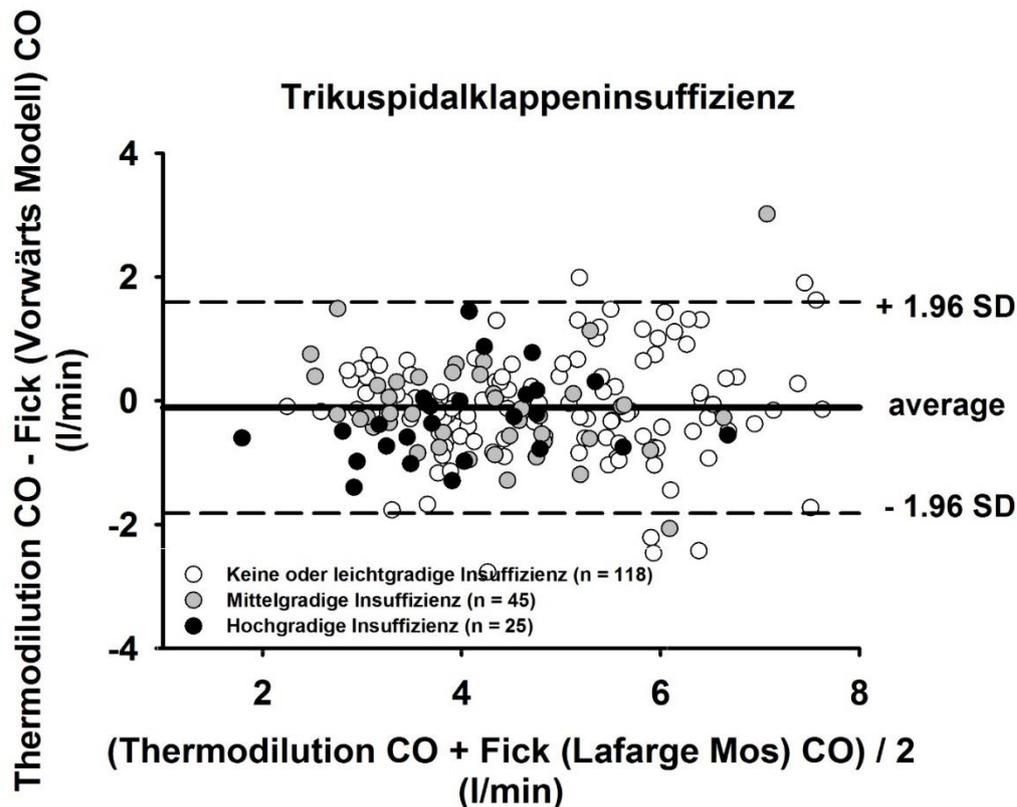


Abbildung 12: Bland-Altman-Plot Vorwärtsmodell in Abhängigkeit zu einer Trikuspidalklappeninsuffizienz

#### 4.8.2 Zusammenfassung anderer Einflüsse auf das HZV

Es zeigt sich ein linearer Zusammenhang zwischen dem  $VO_2$  und Einflüssen darauf wie dem Körperfettanteil und dem Herzrhythmus. Jedoch bringt das Hinzunehmen dieser Variablen keinen weiteren Nutzen zur Vorhersage des  $VO_2$  in einem linearen Modell. Eine Analyse von Patienten mit besonders hohem Körperfettanteil ( $> 35\%$ ) oder von Patienten in Abhängigkeit des Herzrhythmus (Sinusrhythmus vs. Vorhofflimmern) ergab keinen signifikanten Unterschied auf die Differenz des gemessenen und geschätzten HZV im Vergleich aller Methoden.

#### 4.9 Klinische Relevanz

Der Vergleich der HZV Mittelwerte zeigt, dass die verschiedenen Methoden relevant unterschiedliche Ergebnisse liefern. Für die klinische Praxis ist jedoch der tatsächliche individuelle Unterschied zwischen den Methoden am relevantesten. Im Weiteren wurde untersucht, wie viele Patienten einen HZV Unterschied geringer als  $10\%$ , zwischen  $10\%$  und  $20\%$  und größer gleich  $20\%$  zwischen der Methode nach Fick und der TD-Methode aufwiesen. Die  $20\%$ -Grenze basiert auf folgender Überlegung: Wenn ein Patient, bei einem HZV von  $4\text{ l/min}$  eine Aortenklappenöffnungsfläche von  $1\text{ cm}^2$  nach der Gorlin-Gorlin-Formel hat, dann würde bei eben

diesem Patienten bei einem Unterschied von 20 % im HZV (in diesem Fall ins Negative) (also einem HZV von 3.2 l/min), die Aortenklappenöffnungsfläche nur noch 0.8 cm<sup>2</sup> betragen. In diesem Fall würde aus einem grenzwertigen, ein eindeutig Interventionsbedürftiger Befund entstehen.

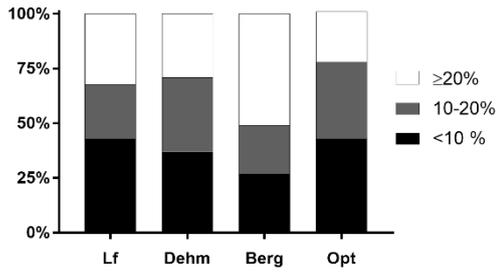
Die Ergebnisse sind in Tabelle 16 dargestellt. Es zeigt sich, dass von den drei etablierten Formeln zur Bestimmung des VO<sub>2</sub> die Formel nach LaFarge (43 % und 43 %) am häufigsten einen HZV Unterschied ≤ 10 % im Vergleich zur TD-Methode hat, gefolgt von der Formel nach Dehmer (37 % und 40 %) sowie Bergstra (27 % und 27 %). Ein Großteil aller Messungen nach der Bergstra-Formel (51 % und 45 %) unterschieden sich um mehr als 20 % von der TD-Methode. Die Formeln nach Dehmer (29 % und 29 %) sowie LaFarge (32 % und 32 %) zeigten hier zwar eine geringere Anzahl an Ausreißern, neigten jedoch bei fast einem Drittel der individuellen Patienten zu inakzeptablen Abweichungen des HZV von mehr als 20 %.

Differenz zu Thermodilution	Diff ≤ 10 %	Diff 10–20 %	Diff ≥ 20 %
LaFarge BSA Mosteller	81 (43)	47 (25)	60 (32)
LaFarge BSA DuBois	80 (43)	47 (25)	61 (32)
Dehmer BSA Mosteller	70 (37)	64 (34)	54 (29)
Dehmer BSA DuBois	75 (40)	58 (31)	55 (29)
Bergstra BSA Mosteller	51 (27)	42 (22)	95 (51)
Bergstra BSA DuBois	51 (27)	52 (28)	85 (45)
Optimiertes Modell BSA DuBois	80 (43)	65 (35)	43 (23)

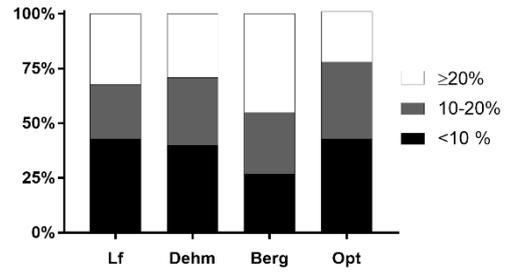
**Tabelle 16: Prozentueller individueller Unterschied des HZV zwischen TD- und Fick-Methode**

Selbst bei der nach der TD-Methode optimierten VO<sub>2</sub>-Schätzung ergab sich für das lineare Modell eine Abweichung des HZV in annähernd einem Viertel aller Patienten (23 %). Somit ist selbst durch eine auf die Kohorte optimierte Formel keine höhere Genauigkeit als maximal 77 % der Messungen mit einer Differenz von weniger als 20 % zu erreichen.

Umgerechnet auf das Beispiel der klinischen Praxis bedeutet dies, dass abhängig davon, welche Formel im Herzkatheterlabor verwendet wird, es bei Patienten mit grenzwertiger Aortenklappenöffnungsfläche in 29 % bis 51 % der Fälle zu einer nicht indizierten Therapieentscheidung kommt.



a



b

**Abbildung 13 a & b: Balkendiagramme mit relativen Unterschieden zwischen TD-Methode und indirekter Fick-Methode. a) BSA berechnet nach Mosteller-Formel und b) BSA berechnet nach DuBois.**

Lf steht für „LaFarge“, Dehm für „Dehmer“, Berg für „Bergstra“ und Opt für „optimiertes Modell“.

## 5. Diskussion

Die primäre Fragestellung der vorliegenden Arbeit war, welche der drei hier untersuchten Formeln zur indirekten Berechnung des  $\text{VO}_2$  bzw. des HZV nach indirekter Fick'scher Methode die beste Korrelation zur TD-Methode in einer „Real-World kardiologischen“ Kohorte liefert. In Anbetracht der gesamten Population zeigte sich die beste Korrelation für eine Berechnung des  $\text{VO}_2$  mittels der Methode von LaFarge, gefolgt von Bergstra und Dehmer, wobei keine der Methoden eine statistische Überlegenheit zeigte. Nur wenige Studien haben sich bisher mit dem Nutzen der verschiedenen Methoden zur Bestimmung des HZV in einem Kollektiv von adulten kardiologischen Patienten beschäftigt.

### 5.1 Studienpopulation

Die in der vorliegenden Arbeit beschriebene Kohorte entspricht einem adulten kardiologischen Patientenkollektiv eines tertiären Zentrums mit typischen Komorbiditäten und Indikationen zur Rechtsherzkatheteruntersuchung. Somit unterscheidet sie sich in einigen Aspekten von den Derivations- und Validierungskohorten der Formeln von LaFarge, Dehmer und Bergstra (36–38). Die Patienten waren deutlich älter, hatten mehr metabolische Komorbiditäten und die führenden Indikationen zur Durchführung der Rechtsherzkatheteruntersuchung waren die Evaluierung von Klappenvitien sowie die Abklärung bei Verdacht auf pulmonale Hypertonie, zumeist sekundärer Genese. Die Anzahl an Patienten mit präkapillärer pulmonaler Hypertonie war deutlich geringer als in vergleichbaren Studien, während eine postkapilläre pulmonale Hypertonie bei über der Hälfte der Patienten vorlag. Insbesondere gab es in dieser Kohorte keine Patienten mit Shuntvitien oder korrigierten bzw. nicht korrigierten kongenitalen Herzerkrankungen. Im Vergleich zu Arbeiten im Bereich der pulmonal-arteriellen Hypertonie war das Kollektiv deutlich älter (25).

Lediglich eine kleine Studie von 44 Patienten beschäftigte sich mit einem ähnlich altem ( $64.5 \pm 10.7$  Jahre) Kollektiv von Patienten mit Herzinsuffizienz mit hochgradig eingeschränkter systolischer linksventrikulärer Funktion (74). Diese Studie, die die direkte  $\text{VO}_2$ -Messung mit der geschätzten  $\text{VO}_2$ -Methode verglich, lieferte ein interessantes Beispiel für die Schwierigkeit der direkten  $\text{VO}_2$ -Messung in der klinischen Praxis. So reichte der respiratorische Quotient (RER) in der beschriebenen Kohorte von 0.64 bis 1.07. Unter physiologischen Bedingungen ist jedoch ein  $\text{RER} < 0.70$  nicht zu erreichen und ist häufig auf eine Fehlkalibrierung zurückzuführen (75).

Etwa zwei Drittel der Kohorte waren im übergewichtigen bis massiv übergewichtigen Bereich und ein weiteres Drittel war im normalgewichtigen Bereich. Ein extremes Untergewicht lag nur in

sehr wenigen Fällen vor und die Daten sind daher nicht repräsentativ für Patienten mit einem BMI < 18 kg/m<sup>2</sup>. Eine eingeschränkte systolische linksventrikuläre Funktion lag bei 33 % der Patienten vor. Ein Anteil von 36 % der Kohorte befand sich während der Untersuchung im Vorhofflimmern.

Zusammenfassend beschreibt die vorliegende Arbeit also primär ein Kollektiv aus normal bis übergewichtigen Patienten. Die führenden Indikationen zur Herzkatheteruntersuchung waren das Vorliegen eines Vitiums, oder die Abklärung einer pulmonalen-Hypertonie vor allem auf dem Boden einer Linksherzerkrankung mit eingeschränkter oder erhaltener LVEF.

## **5.2 Allgemeiner Vergleich der Messmethoden**

Im Vergleich zur TD-Formel zeigte die indirekte Fick-Methode, mit einem geschätzten VO<sub>2</sub> mit den Formeln von LaFarge, Dehmer oder Bergstra, einen relevanten Unterschied bezüglich der Berechnung des HZV, des VO<sub>2</sub> und des Cardiac-Index. Gegenüber der TD-Methode unterschätzte die Formel nach LaFarge das HZV, den VO<sub>2</sub> und den Cardiac-Index, während die Formel nach Dehmer zu einer Überschätzung und die Formel nach Bergstra zu einer noch größeren Überschätzung führten. Dies entspricht exakt denselben Beobachtungen einer Untersuchung, in der besagte Formeln mit der direkten VO<sub>2</sub>-Messung verglichen wurden (74). Eine weitere retrospektive Untersuchung an 198 Patienten beobachtete eine Überschätzung des HZV durch die indirekte Fick-Methode im Vergleich zur TD-Methode. Jedoch hat diese Arbeit ein retrospektives Design und gibt nicht die verwendete Formel zur Schätzung des VO<sub>2</sub> an (76).

Die Korrelation zwischen dem gemessenen und geschätzten VO<sub>2</sub> war deutlich schlechter als die Korrelation zwischen dem gemessenen und geschätzten HZV. Es scheint, dass die Fick-Formel (siehe Abbildung 5) zur Berechnung des HZV, getrieben durch den Unterschied der arteriellen und venösen Sauerstoffkapazität (im Zähler der Formel), Ungenauigkeiten bei der Bestimmung des VO<sub>2</sub> (im Nenner der Formel) bis zu einem gewissen Maß ausgleichen kann.

## **5.3 Korrelation der Messmethoden**

Es wurde eine moderate Korrelation der HZV-Werte nach TD-Methode und indirekter Fick-Methode mittels LaFarge-, Bergstra- und Dehmer-Formel berechnet. Anhand der Konfidenzintervalle der Determinationskoeffizienten zeigte sich keine der drei Formeln klar überlegen. Der höchste Koeffizient bildete sich für die Formel nach LaFarge ab. Verglichen mit den Arbeiten von Fares et al. (76) ( $r^2 = 0.30$ ) und Opotowsky et al. ( $r^2 = 0.43$ ) (77) zeigte sich eine

leicht bessere Korrelation in der vorliegenden Kohorte. In der Arbeit von Fares wurde die LaFarge-Methode genutzt und bei Opatowsky wurde die verwendete Formel zur Schätzung des  $\text{VO}_2$  nicht angegeben. Allgemein führten alle drei Methoden zu einer Überschätzung des HZV beim Vorliegen eines niedrigen HZV und zu einer Unterschätzung im höheren HZV-Bereich. Dieser Effekt konnte bereits in mehreren Studien beobachtet werden (35, 43–45, 74).

Der Einfluss auf den geschätzten  $\text{VO}_2$  der verwendeten Formel zur Berechnung der Körperoberfläche nach DuBois oder Mosteller zeigte keine Relevanz. Unter diesen Bestand eine hervorragende Korrelation ( $r^2 = 0.99$ ). Wenn das HZV oder daraus abgeleitete Größen auf die Körperoberfläche indexiert werden, wird der Einfluss auf die Bestimmung des  $\text{VO}_2$  relativiert.

#### **5.4 Korrelation des HZV in Abhängigkeit von Klappeninsuffizienzen**

Es wurde eine Veränderung der Determinationskoeffizienten in Abhängigkeit der Präsenz von Klappeninsuffizienzen beobachtet. Während sich die Determinationskoeffizienten bei der Formel von LaFarge in Anwesenheit von hochgradigen Insuffizienzen verschlechterten, verbesserten sich paradoxerweise die Determinationskoeffizienten der Dehmer- und Bergstra-Formel. Hierbei ist zu erwähnen, dass die Änderung sich innerhalb der Determinationskoeffizienten bewegt und sich allein durch die Veränderung der Stichprobengröße ergeben kann. Dies kann zudem erklären, warum es insbesondere in älteren Studien, die meist an kleinen Populationen ( $n < 30$ ) durchgeführt wurden, zu deutlich höheren Determinationskoeffizienten kam.

Eine mögliche inhaltliche Erklärung für die beobachtete Diskrepanz wäre, dass die Formel von LaFarge als einzige der drei Formeln die Herzfrequenz als Variable einbezieht und diese sich in Anwesenheit von hochgradigen Insuffizienzen möglicherweise nicht mehr linear zum  $\text{VO}_2$  verhält. Dies ist eine theoretische Überlegung, die in einem entsprechenden Modell untersucht werden müsste.

##### **5.4.1 Trikuspidalklappeninsuffizienz und Herzzeitvolumen**

Viele klinische Studien akzeptieren die TD-Methode als Goldstandard zur Bestimmung des CO in Patienten mit pulmonaler Hypertonie. Vornehmlich bei diesen Patienten ist eine hochgradige Trikuspidalklappeninsuffizienz häufiger zu finden. Die Anwendung der TD-Methode zur Bestimmung des CO bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie entspricht der Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) (11). Bereits seit längerem wird die Diskussion geführt, ob bei Patienten mit hochgradiger Insuffizienz der Trikuspidalklappe die TD-Methode zu falschen niedrigen Werten führt (22, 78). Studien, die diesen Effekt untersuchten, schlossen jedoch

ausschließlich kleine Patientenkollektive ein. Auf Grundlage der Arbeit von Hoepfer et al. aus dem Jahre 1999 empfiehlt die ESC den uneingeschränkten Gebrauch der TD-Methode als Goldstandard neben der direkten Methode nach Fick (11, 25). Diese Studie untersuchte jedoch lediglich 35 Patienten (105 Messungen) mit pulmonaler Hypertonie, wovon wiederum nur 11 Patienten bzw. 33 Messungen eine hochgradige Insuffizienz der Trikuspidalklappe aufwiesen (25). Werden die Daten aus Tabelle 9 als Rechenbeispiel genommen und wird der Unterschied des HZV, der sich bei der TD-Methode und der Fick-Methode mit der Formel nach LaFarge ergibt (hochgradige TI  $0.047 \pm 0.786$  vs. keine bis mittelgradige TI  $0.456 \pm 0.826$ ), verglichen, so wäre bei einer 1:1 Randomisierung und einer angenommenen normalverteilten Wertelage eine Patientenzahl von mindestens 116 Patienten erforderlich, um mit einer statistischen Power von 80 % und einem Alpha von 5 % eine Hypothese zu testen. Sowohl die Anzahl der Patienten als auch die Anzahl der einzelnen Messungen ist nicht ausreichend, um eine statistisch signifikante Aussage zuzulassen.

Eine größere Studie, die die TD-Methode mit der indirekten Methode nach Fick (die Formel der Berechnung des  $VO_2$  ist nicht angegeben) verwendete, fand bei einem Stichprobenumfang von 213 Untersuchungen (93 Patienten mit hochgradiger Trikuspidalklappeninsuffizienz) keinen signifikanten Unterschied des HZVs bei Patienten mit hochgradiger oder ohne hochgradige Trikuspidalklappeninsuffizienz. In dieser Studie wurde das HZV nach indirekter Fick-Methode allerdings nicht post hoc berechnet. Möglicherweise wurden somit die simultanen HZV-Messungen durch den Untersucher beeinflusst (76).

In der Bland-Altman-Plot-Analyse zeigte sich beim Vergleich der TD-Methode mit der indirekten Methode mit der Formel nach LaFarge ein ähnlicher Übereinstimmungsbereich, wie er bereits durch Hoepfer et al. beim Vergleich der TD-Methode mit der direkten Methode nach Fick ( $VO_2$  direkt gemessen) beobachtet wurde (Mittelwert 0.4016;  $-1.96SD$ – $+1.96SD$  -1.22–1.62 vs. Mittelwert 0.01;  $-1.96SD$ – $+1.96SD$  -1.11–1.09) (25). Fares et al. beobachteten in einer retrospektiven Analyse ihrer Daten deutlich größere Übereinstimmungsbereiche (Mittelwert -0.39;  $-1.96SD$ – $+1.96SD$  -4.44 – 3.66) (76). Die Übereinstimmungsbereiche der Formel nach Dehmer und Bergstra waren jeweils größer. Dies entspricht auch den Beobachtungen, die Chase et al. in ihrer Herzinsuffizienzkohorte machten (74).

Dieselbe Beobachtung konnte in der vorliegenden Arbeit, im Gegensatz zu Hillis et al. (18), nicht bei Patienten mit hochgradiger Mitralklappeninsuffizienz gemacht werden. Aufgrund der geringen Anzahl an Patienten mit hochgradiger Insuffizienz der Aortenklappe ( $n = 4$ ) wurde keine gesonderte Analyse durchgeführt. Dies lässt vermuten, dass entsprechend den älteren

Beobachtungen das mittels TD-Methode berechnete HZV bei Patienten mit hochgradiger Insuffizienz der Trikuspidalklappe möglicherweise systematisch unterschätzt wird.

## **5.5 Niedriges Herzzeitvolumen**

In der Literatur diskutiert, dass bei Patienten mit einem niedrigen HI die TD-Methode zu falschen hohen Ergebnissen führt und somit das HZV systematisch überschätzt wird (79). Erneut zeigte sich, wie bereits bei Patienten mit hochgradiger Trikuspidalklappeninsuffizienz, in der Arbeit von Hoepfer et al. kein signifikanter Unterschied bezüglich der Differenz des HZVs zwischen Patienten mit niedrigem HZV (definiert als  $\text{HZV} < 3.0 \text{ l/min}$ ) und Patienten mit einem normalen HZV (25). Fares et al. beobachteten eine deutliche Unterschätzung des HZV nach der TD-Methode in Patienten mit einem  $\text{HI} < 2.5 \text{ l/min/m}^2$  im Vergleich zu Patienten mit normalem HI ( $-1.10 \pm 1.68$  vs.  $-0.17 \pm 1.93 \text{ l/min}$ ) (76). Die größte zu diesem Thema untersuchte Kohorte von Hillis et al. zeigte eine Überschätzung des HZV bei Patienten mit niedrigem HI, jedoch nur bei Anwendung der Farbindikatormethode. Die TD-Methode zeigte keine relevanten Abweichungen im Bezug auf das HZV(18). Im Gegensatz zur Trikuspidalklappeninsuffizienz, bei der sich lediglich der Unterschied aus TD-Methode und indirekter Fick-Methode nach der LaFarge-Formel als signifikant erwies, wurde das HZV bei Patienten mit niedrigem HI in der in dieser Arbeit vorliegenden Kohorte sowohl durch die LaFarge- als auch durch die Dehmer-Formel mit einem  $p < 0.05$  überschätzt.

Beim Vorliegen eines niedrigen Herzzeitvolumens kam es in der vorliegenden Kohorte zu einer Überschätzung des Herzzeitvolumens durch die indirekte Fick-Methode. Bereits in der Vanderbilt-Kohorte konnte gezeigt werden, dass ein mittels der TD-Methode bestimmtes niedriges HZV einen höheren prädiktiven Wert für die 90-Tages- und 1-Jahres-Mortalität hatte als das durch die indirekte Fick-Methode ermittelte HZV. Somit erscheint es plausibler, dass die indirekte Fick-Methode falsche höhere Werte berechnet und dadurch die Mortalität bei Patienten mit tatsächlich niedrigem HZV schlechter vorhersagen kann (77).

## **5.6 Einfluss von BMI und prozentuellem Körperfettanteil**

Narang et al. konnten bereits aufzeigen, dass es bei Patienten mit einem  $\text{BMI} > 40 \text{ kg/m}^2$  zu einer relevanten Überschätzung des  $\text{VO}_2$  kommt (44, 45). Narang et al. merkten bereits damals an, dass zur Schätzung des  $\text{VO}_2$  die Körperoberfläche um ein Maß der Körperkomposition erweitert werden sollte. Die Erweiterung von Formeln zur Schätzung des  $\text{VO}_{2\text{max}}$  (Sauerstoffverbrauch unter

Belastung) um metabolische Faktoren zeigte eine Verbesserung der Genauigkeiten der  $VO_{2max}$  Schätzungen bei Patienten, die eine Spiroergometrie durchliefen (80, 81). Dieser Effekt konnte in Ruhe bisher noch nicht belegt werden.

Es wurde beobachtet, dass es zu größeren Unterschieden im HZV zwischen der TD- und der indirekten Fick-Methode bei sehr adipösen (Körperfettanteil > 40 %) kam, jedoch ohne statistische Relevanz. Somit konnte kein relevanter Effekt weiterer anthropometrischer Maße außerhalb der BSA bei der Bestimmung des HZV gezeigt werden. Dies spiegelte sich auch linearen Vorwärtsmodell zur  $VO_2$ -Berechnung wider wo außerhalb des BSA keine Variablen der Körperkomposition erfasst wurden.

## 5.7 Multifaktorieller Einfluss

Die Formeln zur Schätzung des  $VO_2$  wurden, wie bereits diskutiert, in Kohorten etabliert und validiert, die zu großen Teilen nicht dem adulten kardiologischen Patientengut entsprechen. Die eingeschlossenen Patienten waren deutlich jünger und hatten seltener Übergewicht und metabolische Begleiterkrankungen. Da der Körperfettanteil relevant für den Sauerstoffverbrauch ist, war die vorliegende Hypothese, dass der Körperfettanteil einen Einfluss auf den errechneten Sauerstoffverbrauch haben könnte, wenn er bereits von vornherein zur Schätzung des  $VO_2$  herangezogen wird (60). Überdies wurde bereits ein Einfluss von Vorhofflimmern auf die Bestimmung des HZV mittels TD-Methode gezeigt und daher ebenfalls im Rahmen der vorliegenden Arbeit in ein lineares Modell zur Schätzung des  $VO_2$  integriert (82).

Mittels eines linearen Vorwärtsmodells wurde ermittelt, ob neben den etablierten Einflussvariablen (der Körperoberfläche, dem natürlichen Logarithmus des Alters, der Herzfrequenz, dem Geschlecht) der prozentuelle Körperfettanteil, das Vorliegen eines Sinusrhythmus oder der BMI zur Verbesserung der Schätzung des  $VO_2$  herangezogen werden können. Das daraus resultierende Modell berücksichtigte die folgenden Variablen: Körperoberfläche nach DuBois, das Geschlecht und den natürlichen Logarithmus des Alters. Dies entspricht den Variablen der Formel von Bergstra, jedoch sind diese anders gewichtet (38). Die Herzfrequenz, die in der Formel von LaFarge Anwendung findet, wird nicht berücksichtigt. Möglicherweise lässt sich dies darauf zurückführen, dass die LaFarge-Formel an einer pädiatrischen, größtenteils sedierten Kohorte entwickelt wurde und daher die Herzfrequenzvariabilität eine größere Rolle spielt, da sie ein Surrogatmarker für die Tiefe der Sedierung ist (83). Bei sedierten Patienten sinkt der Sauerstoffverbrauch mit der Tiefe der

Narkose. Eine niedrige Herzfrequenz könnte also ein Parameter für die Narkosetiefe gewesen sein und wäre daher mit einem niedrigeren Sauerstoffverbrauch assoziiert (84).

Weder der Körperfettanteil noch der BMI oder das Bestehen eines Sinusrhythmus zeigten sich als relevante Einflüsse auf die Korrelation des gemessenen und geschätzten HZV, obwohl eine ausreichende Menge an Beobachtungen gemacht wurde. Daher scheinen diese Werte keinen zusätzlichen Nutzen in der vorliegenden Kohorte zur Berechnung des  $VO_2$  Abgeleitet aus der TD-Methode zusätzlich zu den oben genannten Variablen zu haben.

### 5.7.1 Angepasstes Modell

Das hier berechnete, an die Kohorte angepasste Modell soll keineswegs zur Etablierung einer neuen Formel dienen. Hierzu wären weitere Validierungen in einer größeren Population notwendig. Die Variablen entsprechen denen der Formel von Bergstra. In einigen Studien konnte gezeigt werden, dass das geschätzte  $VO_2$  nach Bergstra im Vergleich zu den zwei anderen Formeln zur Berechnung des  $VO_2$  (LaFarge und Dehmer) die schlechteste Korrelation zur direkten  $VO_2$ -Messung zeigt, weshalb die hier berechnete Formel mit Vorsicht angewandt werden sollte (74). Eine Limitation der Formeln von Bergstra und Dehmer ist, dass diese an sehr kleinen Kohorten etabliert wurden, was zu einem „*Overfitting*“ für die einzelne Kohorte führt. Dadurch wird die allgemeine Anwendbarkeit der Formeln auf andere Kohorten eingeschränkt. Weitere mögliche relevante Fehlerquellen der Formel von Bergstra ist, dass diese einerseits an einer sehr heterogenen Kohorte etabliert wurde und andererseits zur Berechnung des  $VO_2$  keine direkte Messung erfolgte, sondern eine Rückrechnung über die Farbindikator-dilutionsmethode durchgeführt wurde (ähnlich wie in der vorliegenden Arbeit mittels TD-Methode). Dass aus der Farbindikatormethode abgeleitet  $VO_2$  zeigte seinerseits jedoch in einer großen Untersuchung eine deutlich schlechtere Korrelation zum direkt gemessenen  $VO_2$  und eine wesentlich höhere Anfälligkeit für Störfaktoren als die Thermodilutionsmethode. Aus diesem Grund findet die Farbindikatormethode kaum mehr Anwendung in der klinischen Routine (18).

Ziel des hier erstellten Modells war es, zu testen, wie gut der Sauerstoffverbrauch mittels einer allgemeinen linearen Formel geschätzt werden kann, wenn diese auf die Kohorte genau angepasst wurde. Mit einem Determinationskoeffizienten von 0.67 (95 % CI 0.59–0.74) zeigt sich ein lediglich moderater Zusammenhang, der nicht besser ist als der der anderen Formeln zur Berechnung des  $VO_2$ . Ähnlich wie bei der Formel von Bergstra und Dehmer führt auch die angepasste Formel zu einer durchschnittlichen Überschätzung und zu statistisch nicht

signifikanten übermäßig höheren Werten bei Patienten mit hochgradiger Trikuspidalklappeninsuffizienz.

## 5.8 Klinische Relevanz

Neben der allgemeinen prognostischen Relevanz des HZV bestehen, wie bereits zuvor diskutiert, zwei der wichtigsten klinischen Anwendungen in der Evaluierung von Patienten mit suspekter pulmonaler Hypertonie sowie in der Evaluation von Herzklappenerkrankungen (11, 85). In der klinischen Praxis findet aufgrund ihrer Einfachheit häufig die indirekte Methode nach Fick Anwendung, da die Messung des  $VO_2$  mit einem höheren technischen und zeitlichen Aufwand verbunden ist. Die Berechnung des HZV mittels indirekter Fick-Methode funktioniert dann meistens direkt über das jeweilige Anwendungssystem des Herzkatheterlabors. Den Untersuchern ist die hinterlegte Formel zur Berechnung des  $VO_2$  häufig nicht bekannt. Während der in dieser Arbeit beobachtete Determinationskoeffizient von 0.65 auf eine moderate bis gute Korrelation des HZV hindeutet, lässt dieser doch keine Aussage für den einzelnen Patienten zu. Der Determinationskoeffizient ist nicht dafür geeignet, die Größe des individuellen Unterschiedes der beiden HZV-Messungen bei einzelnen Patienten zu vergleichen.

Ein Unterschied von 20 % zwischen gemessenen und geschätztem HZV, der bereits in einigen anderen Studien herangezogen wurde, erscheint auf Grundlage bereits zuvor beschriebener Überlegungen als klinisch relevant (76, 86–88). Abhängig von der Methode zur Berechnung des  $VO_2$  zeigte sich bei 29 % bis 51 % der Patienten ein Unterschied des HZV von mehr als 20 % zwischen der TD-Methode und der indirekten Methode nach Fick. Ein Unterschied des HZV von weniger als 10 % bestand nur bei 27 % bis 43 % der Patienten. Aus der Literatur wird bei 11 % bis 45 % aller Patienten ein Unterschied des HZV von mehr als 20 % beschrieben (74, 76, 77). Dieser Fehler führte in besagten Studien zu Fehlklassifikationen von Patienten mit pulmonaler Hypertonie, kardiogenem Schock und Hypoperfusion in 10–20 % aller Fälle. Wie in der Literatur beschrieben zeigte die Methode nach LaFarge die geringste Anzahl an relevanten Fehlern (32 %) und die Formel nach Bergstra die meisten Fehler (45–51 %) (74). Alle drei Formeln zeigen somit unter dem Gesichtspunkt ihrer klinischen Anwendbarkeit nicht akzeptierbare Mängel.

Ein mögliches Argument, warum sich diese Unterschiede ergeben, wäre eine allgemeine Ungenauigkeit bei der Messung des HZV. Wird hierzu das auf die Kohorte optimierte Modell betrachtet, sind die Ergebnisse jedoch ernüchternd. Selbst wenn ein optimal auf die Patientenkohorte zugeschnittenes Modell angewendet wird, liegt bei 23 % aller Patienten noch immer ein Unterschied des HZV von mehr als 20 % vor. Unter diesen Gesichtspunkten erscheint

die indirekte Methode nach Fick als ungeeignet in der klinischen Praxis. Jedoch muss die Frage gestellt werden, was der Anspruch an die Messung des HZV eigentlich ist.

Anhand der in dieser Studie gezeigten Daten sollte die Rolle der invasiven HZV-Messung kritisch betrachtet werden. Da große randomisierte Studien keinen Vorteil in Bezug auf die Mortalität bei der Verwendung eines pulmonal-arteriellen Katheters (PAC) zur Führung einer Therapie von Intensivpatienten zeigten, verwenden viele Kliniken lediglich die indirekte Fick-Methode zur Bestimmung des HZV (8). Der Stellenwert eines geschätzten HZV nach indirekter Fick-Methode ist nicht vollständig geklärt, insbesondere da Variablen wie Laktat (89), die gemischt oder zentralvenöse Sättigung (90, 91) und die nicht invasive Bestimmungen des HZV etablierte Größen zur Therapieentscheidung in der Intensivmedizin darstellen (87, 92, 93).

Letztendlich ist es in der klinischen Praxis nicht wichtig, einen möglichst genauen Wert des Blutflusses zu finden. Vielmehr ist es von Bedeutung, einen möglichst reproduzierbaren Wert, der eine Vorhersage über relevante Endpunkte wie das Überleben oder die Erholung bzw. das Versagen der Organfunktion gibt, zu finden. Hierzu konnte in einer großen retrospektiven Studie gezeigt werden, dass ein niedriger HI ( $< 2.2 \text{ l/min/m}^2$ ), berechnet nach der TD-Methode, die 90-Tages- und 1-Jahres-Mortalität besser vorhersagte als ein erniedrigter HI nach der indirekten Fick-Methode. Bei Vorliegen eines normalen HI gab es keinen Unterschied zwischen den Methoden (77). Dies könnte Teile der hier vorliegenden Beobachtungen erklären, bei denen es einige Patienten mit niedrigem HI gibt, deren HZV jedoch durch die indirekte Methode nach Fick systematisch in diesem Bereich überschätzt wird.

Die Bestimmung des HZV ist auch relevant in der klinischen Diagnostik von Herzklappenerkrankung, zum Beispiel von Aortenklappenstenosen. In einer gealterten Kohorte mit mittels transösophagealer Echokardiographie nachgewiesener hochgradiger Aortenklappenstenose zeigte sich, dass die Berechnung der Aortenklappenöffnungsfläche nach TD-Methode sensitiver und spezifischer ist, als nach Berechnung der direkten Fick-Methode (94).

Wie bereits diskutiert wurde, stellt das HZV auch eine entscheidende Größe bei der Berechnung des PVR dar. Abhängig von der gewählten Methode zur Bestimmung des HZV kann es bei bis zu 13 % aller Patienten zu einer unterschiedlichen Klassifikation in Bezug auf eine pulmonale Hypertonie kommen (76). Der PVR wird zudem als prognostischer Marker der ESC zur Steuerung einer PH-spezifischen Therapie empfohlen (11). Ein falsches niedriges HZV, das wiederum einen hohen PVR zur Folge hat, kann so zu unnötig aktiven Therapieentscheidungen führen.

Insbesondere bei grenzwertigen Befunden sollte sich der Untersucher nicht auf einzelne Messungen bzw. Messmethoden verlassen.

Eine möglichst genaue Bestimmung des HZV hat auch in Bezug auf die Therapieentwicklung der PH einen wichtigen Stellenwert in der klinischen Forschung. Viele Zulassungs- bzw. Phase-II-Studien für PH-spezifische Medikamente konnten eine Senkung des PVR zeigen. Dies war jedoch nicht auf eine Erniedrigung des pulmonal-arteriellen Druckes zurückzuführen, sondern durch eine Erhöhung des Cardiac-Index (95–97). In den meisten dieser Studien wurde das HZV mittels TD-Methode gemessen. Dies unterstreicht die Wichtigkeit einer möglichst akkuraten Messung des HZV im Kontext von Forschungsfragen. Systematische Fehler, wie sie möglicherweise in Anwesenheit einer hochgradigen Trikuspidalklappeninsuffizienz vorliegen, könnten bei zu geringem Stichprobenumfang zu einer Verzerrung und Verfälschung von Forschungsergebnissen führen.

## **5.9 Limitationen dieser Arbeit**

Die vorliegende Arbeit weist die typischen Limitationen einer retrospektiven monozentrischen Datenanalyse auf. Die Messungen wurden im Rahmen der klinischen Routineuntersuchungen durchgeführt und wurden von verschiedenen Untersuchern vorgenommen. Dies entspricht den tatsächlichen Bedingungen des klinischen Alltages. Somit können jedoch insbesondere bei der TD-Methode fehlerhafte Injektionstechniken nicht sicher ausgeschlossen werden. Auch wurde nicht bei allen Patienten die arterielle Sauerstoffsättigung mittels BGA-Geräts, sondern teilweise mittels Fingerpulsoxymeters verglichen. Dies könnte ebenfalls Einfluss auf die vorliegenden Beobachtungen genommen haben. Anzumerken ist, dass die Untersucher keine Auskunft über das HZV nach indirekter Fick-Methode bei Durchführung der TD-Methode hatten und somit nicht versuchten, sich mittels mehrfacher Messungen diesem Wert anzunähern.

Die echokardiographischen Parameter wurden im Rahmen der klinischen Routine ermittelt und nicht separat validiert. Es wurde, wie bei der Mehrheit der Arbeiten zu diesem Thema, die maximale Geschwindigkeit über der Trikuspidalklappe (TR Vmax) zur Graduierung der Trikuspidalklappeninsuffizienz genutzt. Dieses Verfahren ist jedoch abhängig vom pulmonal-arteriellen Druck und gibt nur bedingt Auskunft über das tatsächliche Regurgitationsvolumen.

Die Anzahl der Messungen ist limitiert, was zwar erlaubt, eine Aussage über die allgemeine Korrelation der Messmethoden zu treffen, jedoch ist die Größe der Subgruppen, wie zum Beispiel Patienten mit hochgradiger Insuffizienz der Trikuspidalklappe oder einem  $HI < 2.2 \text{ l/min/m}^2$ , nicht

groß genug, um beobachtete Effekte mit einer ausreichenden statistischen Power interpretieren zu können. Die vorliegenden Beobachtungen sollten daher, trotz p-Werten  $< 0.05$ , ausschließlich als Hypothesen generierend betrachtet werden.

Eine Limitation ist, dass die zur Bestimmung des HZV nach der Fick-Methode benötigten Variablen, wie die gemischtvenöse als auch arterielle Sauerstoffsättigung, jeweils nur einmalig erfasst wurden und nicht, wie bei der Thermodilutionsmethode, einen Mittelwert aus drei bzw. fünf Messungen darstellen.

## 6. Zusammenfassung

Eine möglichst genaue und reproduzierbare Ermittlung des HZV ist für dessen Einsatz in der klinischen und wissenschaftlichen Anwendung wichtig. Ziel dieser Arbeit war es nicht, zu klären, ob die TD- oder die indirekte Fick-Methode in der Bestimmung des HZV der jeweils anderen Methode überlegen ist. Vielmehr sollte die Frage beantwortet werden, wie die Korrelation der Methoden untereinander ist und welche Störgrößen Probleme in der klinischen Routine einer kardiologischen Standardpopulation verursachen und somit Fehlentscheidungen hervorrufen können. Es zeigte sich, dass das mittels TD-Methode direkt gemessene HZV zwar eine moderate Korrelation zum geschätzten HZV nach indirekter Fick-Methode aufweist, es jedoch große individuelle Unterschiede gibt. Die Korrelation zwischen dem gemessenen und geschätzten  $\text{VO}_2$  ist dabei allerdings noch schlechter. Selbst bei einem auf die Studienpopulation optimierten Modell zur Bestimmung des  $\text{VO}_2$  bzw. des HZV nach Fick kommt es bei immerhin 23 % aller Patienten zu einer Abweichung der Ergebnisse der beiden Messmethoden von  $\geq 20$  %. Bei den bisher etablierten Formeln kommt es bei 29–51% aller Patienten zu solchen Abweichungen in Bezug auf das HZV. Einzelne Faktoren, wie der Körperfettanteil oder das Bestehen eines Sinusrhythmus, halfen nicht dabei, die Schätzung des  $\text{VO}_2$  in einem linearen Modell zu verbessern.

Bei Patienten mit bekannter hochgradiger Trikuspidalklappeninsuffizienz kam es häufiger zu einer Unterschätzung des HZV durch die TD-Methode, während dieser Effekt bei hochgradiger Insuffizienz der Mitralklappe nicht zu beobachten war. Die Anzahl der untersuchten Patienten ist zu klein, um einen zufällig beobachteten Effekt mit Sicherheit auszuschließen. Dies sollte in einer größeren Untersuchung validiert werden. Ebenfalls wurde bei Patienten mit einem hochgradig eingeschränkten HI eine Diskrepanz des HZV zwischen TD- und indirekter Fick-Methode beobachtet. Allerdings wurde in der vorliegenden Arbeit kein Vergleich zu einer zusätzlichen Messmethode (wie z.B. der direkten Fick-Methode) durchgeführt, so dass nicht klar gesagt werden kann, ob es sich hier um einen Fehler der TD- oder indirekten Fick-Methode handelt. Anhand der vorliegenden Untersuchung kann nicht gesagt werden, ob das HZV im niedrigen Bereich durch die TD-Methode unterschätzt oder durch die indirekte Fick-Methode systematisch überschätzt wird.

Die Frage der Überlegenheit einer der invasiven Methoden der HZV-Bestimmung müsste mittels eines Vergleiches der direkten Fick- und der TD-Methode in einer entsprechend großen Population untersucht werden. Hierzu sollten relevante klinische Endpunkte wie die Langzeitmortalität oder Hospitalisierungsereignisse gewählt werden, um die klinische Relevanz der beiden Methoden

endgültig zu klären. Um Einflussgrößen wie die Trikuspidalklappeninsuffizienz in Zusammenhang mit beobachteten Diskrepanzen zu bringen, müssten diese anhand von Regurgitationsvolumina abgeschätzt werden und nicht mittels Regurgitationsgeschwindigkeit gemessen werden.

Letztlich kann keiner der beiden Methoden eine uneingeschränkte Empfehlung ausgesprochen werden. Bei der indirekten Methode nach Fick ist es wichtig, zu wissen, welche Formel der Berechnung des  $VO_2$  zugrunde liegt und ob sich diese für den entsprechenden Patienten eignet. Abhängig von der Formel kann es bei einem Großteil der Patienten zu kritischen Fehlern kommen. Letztendlich stellt die indirekte Methode nach Fick jedoch nur eine Annäherung an das tatsächliche HZV dar. Da es aktuell jedoch bereits einige weniger oder nicht invasive Verfahren gibt, die sich dem HZV ebenfalls mit moderater Korrelation zu direkt messenden invasiven Verfahren annähern, und es weitere verfügbare Parameter zur Schätzung der Kreislaufsituation (wie der zentralvenösen Sättigung) gibt, stellt sich die Frage des Stellenwertes der Methode nach Fick mit geschätztem  $VO_2$ .

Die Thermodilutionsmethode hat den Vorteil, dass das HZV direkt gemessen und nicht nur geschätzt wird. Aufgrund der beobachteten Unterschätzung des HZV bei Patienten mit hochgradiger Insuffizienz der Trikuspidalklappe sollten Messungen des HZV mittels TD-Methode bei diesen Patienten, insbesondere, wenn sie unerwartet niedrig ausfallen, als kritisch angesehen werden. Dies gilt vornehmlich dann, wenn andere Parameter auf eine gute Kreislaufsituation hindeuten. Dieses Problem könnte gelöst werden, indem bei kritischen Ergebnissen eine additive Methode zur Bestimmung des HZV, wie zum Beispiel die direkte Fick-Methode, zum Einsatz kommt.

Zusammenfassend zeigt sich also, dass sich der Untersucher nicht nur auf eine Art der HZV-Messung verlassen sollte. Eine genaue Kenntnis über Vorteile und Limitationen der Messmethode ist wichtig, um kritische Entscheidungen treffen zu können. Bei einer kritischen Entscheidung sollte nicht auf eine Methode allein zurückgegriffen werden: Im Zweifelsfall sollten additive Verfahren herangezogen werden.

## 7. Literaturverzeichnis

1. Mann DL, Braunwald E, editors. Braunwald's heart disease: A textbook of cardiovascular medicine. 10. ed. Philadelphia, Pa.: Elsevier Saunders; 2015.
2. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016; 37(27):2129–200.
3. Kent BD, Mitchell PD, McNicholas WT. Hypoxemia in patients with COPD: Cause, effects, and disease progression. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2011; 6:199–208.
4. Quick guide to cardiopulmonary care. [Irvine]: Edwards Lifesciences; D.L. 2015. (Edwards critical care education).
5. Gorlin R, Gorlind SG. Hydraulic formula for calculation of the area of the stenotic mitral valve, other cardiac valves, and central circulatory shunts. I. *Am Heart J* 1951; 41(1):1–29.
6. Sandler H, Dodge HT, Hay RE, Rackley CE. Quantitation of valvular insufficiency in man by angiocardiography. *Am Heart J* 1963; 65:501–13.
7. Swan HJ, Ganz W, Forrester J, Marcus H, Diamond G, Chonette D. Catheterization of the heart in man with use of a flow-directed balloon-tipped catheter. *N Engl J Med* 1970; 283(9):447–51.
8. Sandham JD, Hull RD, Brant RF, Knox L, Pineo GF, Doig CJ, Laporta DP, Viner S, Passerini L, Devitt H, Kirby A, Jacka M; Canadian Critical Care Clinical Trials Group. A randomized, controlled trial of the use of pulmonary-artery catheters in high-risk surgical patients. *N Engl J Med* 2003; 348(1):5–14.
9. Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, Schoenfeld D, Wiedemann HP, deBoisblanc B, Connors AF Jr, Hite RD, Harabin AL. Pulmonary-artery versus central venous catheter to guide treatment of acute lung injury. *N Engl J Med* 2006; 354(21):2213–24.
10. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Barón-Esquivias G, Baumgartner H, Borger MA, Carrel TP, De Bonis M, Evangelista A, Falk V, Iung B, Lancellotti P, Pierard L,

Price S, Schäfers HJ, Schuler G, Stepinska J, Swedberg K, Takkenberg J, Von Oppell UO, Windecker S, Zamorano JL, Zembala M. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J* 2012; 33(19):2451–96.

11. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, Simonneau G, Peacock A, Vonk Noordegraaf A, Beghetti M, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Hansmann G, Klepetko W, Lancellotti P, Matucci M, McDonagh T, Pierard LA, Trindade PT, Zompatori M, Hoeper M; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2016; 37(1):67–119.

12. Fang JC, DeMarco T, Givertz MM, Borlaug BA, Lewis GD, Rame JE, Gomberg-Maitland M, Murali S, Frantz RP, McGlothlin D, Horn EM, Benza RL. World Health Organization Pulmonary Hypertension group 2: Pulmonary hypertension due to left heart disease in the adult-- a summary statement from the Pulmonary Hypertension Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2012; 31(9):913–33.

13. Adir Y, Humbert M, Sitbon O, Wolf R, Lador F, Jaïs X, Simonneau G, Amir O. Out-of-proportion pulmonary hypertension and heart failure with preserved ejection fraction. *Respiration* 2013; 85(6):471–7.

14. Rapp AH, Lange RA, Cigarroa JE, Keeley EC, Hillis LD. Relation of pulmonary arterial diastolic and mean pulmonary arterial wedge pressures in patients with and without pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 2001; 88(7):823–4.

15. Tedford RJ, Beaty CA, Mathai SC, Kolb TM, Damico R, Hassoun PM, Leary PJ, Kass DA, Shah AS. Prognostic value of the pre-transplant diastolic pulmonary artery pressure-to-pulmonary capillary wedge pressure gradient in cardiac transplant recipients with pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2014; 33(3):289–97.

16. Tampakakis E, Leary PJ, Selby VN, De Marco T, Cappola TP, Felker GM, Russell SD, Kasper EK, Tedford RJ. The diastolic pulmonary gradient does not predict survival in patients with pulmonary hypertension due to left heart disease. *JACC Heart Fail* 2015; 3(1):9–16.

17. Pellegrini P, Rossi A, Pasotti M, Raineri C, Cicoira M, Bonapace S, Dini FL, Temporelli PL, Vassanelli C, Vanderpool R, Naeije R, Ghio S. Prognostic relevance of pulmonary arterial compliance in patients with chronic heart failure. *Chest* 2014; 145(5):1064–70.
18. Hillis LD, Firth BG, Winniford MD. Analysis of factors affecting the variability of Fick versus indicator dilution measurements of cardiac output. *Am J Cardiol* 1985; 56(12):764–8.
19. Reddy PS, Curtiss EI, Bell B, O'Toole JD, Salerni R, Leon DF, Shaver JA. Determinants of variation between Fick and indicator dilution estimates of cardiac output during diagnostic catheterization. Fick vs. dye cardiac outputs. *J Lab Clin Med* 1976; 87(4):568–76.
20. Pinsky MR, Vincent J-L. Let us use the pulmonary artery catheter correctly and only when we need it. *Crit Care Med* 2005; 33(5):1119–22.
21. Janssens U, Jung C, Hennersdorf M, Ferrari M, Fuhrmann J, Buerke M, Ebelt H, Graf T, Thiele H, Kelm M, Simonis G. Empfehlungen zum hämodynamischen Monitoring in der internistischen Intensivmedizin. *Kardiologie* 2016; 10(3):149–69.
22. Cigarroa RG, Lange RA, Williams RH, Bedotto JB, Hillis LD. Underestimation of cardiac output by thermodilution in patients with tricuspid regurgitation. *Am J Med* 1989; 86(4):417–20.
23. Heerdt PM, Pond CG, Blessios GA, Rosenbloom M. Inaccuracy of cardiac output by thermodilution during acute tricuspid regurgitation. *Ann Thorac Surg* 1992; 53(4):706–8.
24. Goldenheim PD, Kazemi H. Cardiopulmonary monitoring of critically ill patients (2). *N Engl J Med* 1984; 311(12):776–80.
25. Hoeper MM, Maier R, Tongers J, Niedermeyer J, Hohlfeld JM, Hamm M, Fabel H. Determination of cardiac output by the Fick method, thermodilution, and acetylene rebreathing in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160(2):535–41.
26. Critchley LA, Critchley JA. A meta-analysis of studies using bias and precision statistics to compare cardiac output measurement techniques. *J Clin Monit Comput* 1999; 15(2):85–91.
27. Hoefl A, Metzler H, Pasch T, Kiefer N, editors. *Monitoring in Anästhesie und Intensivmedizin*. Heidelberg: Springer; 2008.
28. Karpman VL. Die theoretische Analyse der Fickschen Gleichung Zur Jahrhundertfeier der Anwendung des Fickschen Prinzips in der Physiologie. *Z Kardiol* 1975; 64(9):801–8.
29. Fick A. Über die Messungen des Blutquantums in den Herzventrikeln. *Sitzungsberichte Phys-Med. Gesellschaft. Würzburg XVI-XVII.*; 1870.

30. Meriläinen PT. Metabolic monitor. *Int J Clin Monit Comput* 1987; 4(3):167–77.
31. Webb P, Troutman SJ. An instrument for continuous measurement of oxygen consumption. *J Appl Physiol* 1970; 28(6):867–71.
32. Guyton AC. *Circulatory physiology: Cardiac output and its regulation*. Philadelphia: Saunders; 1973.
33. Fagard R, Conway J. Measurement of cardiac output: Fick principle using catheterization. *Eur Heart J* 1990; 11 Suppl I:1–5.
34. Selzer A, Sudrann RB. Reliability of the determination of cardiac output in man by means of the Fick principle. *Circ Res* 1958; 6(4):485–90.
35. Kendrick AH, West J, Papouchado M, Rozkovec A. Direct Fick cardiac output: Are assumed values of oxygen consumption acceptable? *Eur Heart J* 1988; 9(3):337–42.
36. LaFarge CG, Miettinen OS. The estimation of oxygen consumption. *Cardiovasc Res* 1970; 4(1):23–30.
37. Dehmer GJ, Firth BG, Hillis LD. Oxygen consumption in adult patients during cardiac catheterization. *Clin Cardiol* 1982; 5(8):436–40.
38. Bergstra A, van Dijk RB, Hillege HL, Lie KI, Mook GA. Assumed oxygen consumption based on calculation from dye dilution cardiac output: An improved formula. *Eur Heart J* 1995; 16(5):698–703.
39. Macmillan MG, Reid CM, Shirling D, Passmore R. Body composition, resting oxygen consumption, and urinary creatinine in Edinburgh students. *Lancet* 1965; 1(7388):728–9.
40. Van Slyke, D. D., Wu, H., and McLean, F. C. Studies of gas and electrolyte equilibria in the blood. V. Factors controlling the electrolyte and water distribution in the blood. *J. Biol. Chem.* 1923; (56):765–849.
41. Selman BJ, White YS, Tait AR. An evaluation of the Lex-O<sub>2</sub>-Con oxygen content analyser. *Anaesthesia* 1975; 30(2):206–11.
42. Fakler U, Pauli C, Hennig M, Sebening W, Hess J. Assumed oxygen consumption frequently results in large errors in the determination of cardiac output. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 130(2):272–6.

43. Wolf A, Pollman MJ, Trindade PT, Fowler MB, Alderman EL. Use of assumed versus measured oxygen consumption for the determination of cardiac output using the Fick principle. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1998; 43(4):372–80.
44. Narang N, Gore MO, Snell PG, Ayers CR, Lorenzo S, Carrick-Ranson G, Babb TG, Levine BD, Khera A, de Lemos JA, McGuire DK. Accuracy of estimating resting oxygen uptake and implications for hemodynamic assessment. *Am J Cardiol* 2012; 109(4):594–8.
45. Narang N, Thibodeau JT, Levine BD, Gore MO, Ayers CR, Lange RA, Cigarroa JE, Turer AT, de Lemos JA, McGuire DK. Inaccuracy of estimated resting oxygen uptake in the clinical setting. *Circulation* 2014; 129(2):203–10.
46. Morgaz J, Granados Mdel M, Muñoz-Rascón P, Dominguez JM, Fernández-Sarmiento JA, Gómez-Villamandos RJ, Navarrete R. Comparison of thermodilution, lithium dilution, and pulse contour analysis for the measurement of cardiac output in 3 different hemodynamic states in dogs. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)* 2014; 24(5):562–70.
47. Allsager CM, Swanevelder J. Measuring cardiac output. *BJA CEPD Reviews* 2003; 3(1):15–9.
48. Marik PE. Noninvasive cardiac output monitors: A state-of-the-art review. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2013; 27(1):121–34.
49. Quetelet LA. A treatise on man and the development of his faculties. 1842. *Obes Res* 1994; 2(1):72–85.
50. Müller MJ, Braun W, Enderle J, Bosy-Westphal A. Beyond BMI: Conceptual Issues Related to Overweight and Obese Patients. *Obes Facts* 2016; 9(3):193–205.
51. Winter JE, MacInnis RJ, Wattanapenpaiboon N, Nowson CA. BMI and all-cause mortality in older adults: A meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2014; 99(4):875–90.
52. Stelfox HT, Ahmed SB, Ribeiro RA, Gettings EM, Pomerantsev E, Schmidt U. Hemodynamic monitoring in obese patients: The impact of body mass index on cardiac output and stroke volume. *Crit Care Med* 2006; 34(4):1243–6.
53. 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.
54. Pinkel D. The use of body surface area as a criterion of drug dosage in cancer chemotherapy. *Cancer Res* 1958; 18(7):853–6.

55. Verbraecken J, van de Heyning P, Backer W de, van Gaal L. Body surface area in normal-weight, overweight, and obese adults. A comparison study. *Metab Clin Exp* 2006; 55(4):515–24.
56. Mosteller RD. Simplified calculation of body-surface area. *N Engl J Med* 1987; 317(17):1098.
57. Gehan EA, George SL. Estimation of human body surface area from height and weight. *Cancer Chemother Rep* 1970; 54(4):225–35.
58. Lam TK, Leung DT. More on simplified calculation of body-surface area. *N Engl J Med* 1988; 318(17):1130.
59. Shuter B, Aslani A. Body surface area: Du Bois and Du Bois revisited. *Eur J Appl Physiol* 2000; 82(3):250–4.
60. McInnis KJ, Balady GJ. Effect of body composition on oxygen uptake during treadmill exercise: body builders versus weight-matched men. *Res Q Exerc Sport* 1999; 70(2):150–6.
61. Lohman TG. Skinfolds and body density and their relation to body fatness: A review. *Hum Biol* 1981; 53(2):181–225.
62. Nevill AM, Stewart AD, Olds T, Holder R. Relationship between adiposity and body size reveals limitations of BMI. *Am J Phys Anthropol* 2006; 129(1):151–6.
63. Michels KB, Greenland S, Rosner BA. Does body mass index adequately capture the relation of body composition and body size to health outcomes? *Am J Epidemiol* 1998; 147(2):167–72.
64. Scherf J, Franklin BA, Lucas CP, Stevenson D, Rubenfire M. Validity of skinfold thickness measures of formerly obese adults. *Am J Clin Nutr* 1986; 43(1):128–35.
65. Watts K, Naylor LH, Davis EA, Jones TW, Beeson B, Bettenay F, Siafarikas A, Bell L, Ackland T, Green DJ. Do skinfolds accurately assess changes in body fat in obese children and adolescents? *Med Sci Sports Exerc* 2006; 38(3):439–44.
66. Jackson AS, Pollock ML. Generalized equations for predicting body density of men. *Br J Nutr* 1978; 40(3):497–504.
67. Jackson AS, Pollock ML, Ward A. Generalized equations for predicting body density of women. *Med Sci Sports Exerc* 1980; 12(3):175–81.
68. Nevill AM, Metsios GS, Jackson AS, Wang J, Thornton J, Gallagher D. Can we use the Jackson and Pollock equations to predict body density/fat of obese individuals in the 21st century? *Int J Body Compos Res* 2008; 6(3):114–21.

69. Rosenkranz S, Preston IR. Right heart catheterisation: best practice and pitfalls in pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev* 2015; 24(138):642–52.
70. Bishara AJ, Hittner JB. Confidence intervals for correlations when data are not normal. *Behav Res Methods* 2017; 49(1):294–309.
71. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986; 1(8476):307–10.
72. Schneider A, Hommel G, Blettner M. Linear regression analysis: part 14 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107(44):776–82.
73. Fahrmeir L, Kneib T, Lang S. *Regression: Modelle, Methoden und Anwendungen*. 2. Aufl. Berlin: Springer; 2009. (Statistik und ihre Anwendungen).
74. Chase PJ, Davis PG, Wideman L, Starnes JW, Schulz MR, Bensimhon DR. Comparison of Estimations Versus Measured Oxygen Consumption at Rest in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction Who Underwent Right-Sided Heart Catheterization. *Am J Cardiol* 2015; 116(11):1724–30.
75. Farinatti P, Castinheiras Neto AG, Amorim PRS. Oxygen Consumption and Substrate Utilization During and After Resistance Exercises Performed with Different Muscle Mass. *Int J Exerc Sci* 2016; 9(1):77–88.
76. Fares WH, Blanchard SK, Stouffer GA, Chang PP, Rosamond WD, Ford HJ, Aris RM. Thermodilution and Fick cardiac outputs differ: Impact on pulmonary hypertension evaluation. *Can Respir J* 2012; 19(4):261–6.
77. Opatowsky AR, Hess E, Maron BA, Brittain EL, Barón AE, Maddox TM, Alshwabkeh LI, Wertheim BM, Xu M, Assad TR, Rich JD, Choudhary G, Tedford RJ. Thermodilution vs Estimated Fick Cardiac Output Measurement in Clinical Practice: An Analysis of Mortality From the Veterans Affairs Clinical Assessment, Reporting, and Tracking (VA CART) Program and Vanderbilt University. *JAMA Cardiol* 2017; 2(10):1090–9.
78. Kadota LT. Theory and application of thermodilution cardiac output measurement: A review. *Heart Lung* 1985; 14(6):605–16.
79. van Grondelle A, Ditchey RV, Groves BM, Wagner WW, Reeves JT. Thermodilution method overestimates low cardiac output in humans. *Am J Physiol* 1983; 245(4):H690-2.

80. Wasserman K, Whipp BJ. Exercise physiology in health and disease. *Am Rev Respir Dis* 1975; 112(2):219–49.
81. Wasserman K. Principles of exercise testing and interpretation: Including pathophysiology and clinical applications. 5. ed. Philadelphia, Pa.: Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
82. Ostergaard M, Nilsson LB, Nilsson JC, Rasmussen JP, Berthelsen PG. Precision of bolus thermodilution cardiac output measurements in patients with atrial fibrillation. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005; 49(3):366–72.
83. Matchett G, Wood P. General anesthesia suppresses normal heart rate variability in humans. *Chaos* 2014; 24(2):23129.
84. Sosis MB. Decreased oxygen consumption during anesthesia and surgery: Decreased metabolism or oxygen deficit? *Anesth Analg* 1990; 70(4):468–9.
85. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, Iung B, Lancellotti P, Lansac E, Rodriguez Muñoz D, Rosenhek R, Sjögren J, Tornos Mas P, Vahanian A, Walther T, Wendler O, Windecker S, Zamorano JL; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2017; 38(36):2739–91.
86. Baylor P. Lack of agreement between thermodilution and fick methods in the measurement of cardiac output. *J Intensive Care Med* 2006; 21(2):93–8.
87. Seneff MG. Comparing thermodilution and fick cardiac outputs: Should I buy an edsel or a yugo? *J Intensive Care Med* 2006; 21(2):99–100.
88. Weinbroum AA, Biderman P, Soffer D, Klausner JM, Szold O. Reliability of cardiac output calculation by the fick principle and central venous oxygen saturation in emergency conditions. *J Clin Monit Comput* 2008; 22(5):361–6.
89. Laine GA, Hu BY, Wang S, Thomas Solis R, Reul GJ. Isolated high lactate or low central venous oxygen saturation after cardiac surgery and association with outcome. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2013; 27(6):1271–6.
90. Varpula M, Tallgren M, Saukkonen K, Voipio-Pulkki L-M, Pettilä V. Hemodynamic variables related to outcome in septic shock. *Intensive Care Med* 2005; 31(8):1066–71.
91. Pölönen P, Ruokonen E, Hippeläinen M, Pöyhönen M, Takala J. A prospective, randomized study of goal-oriented hemodynamic therapy in cardiac surgical patients. *Anesth Analg* 2000; 90(5):1052–9.

92. Manecke GR. Edwards FloTrac sensor and Vigileo monitor: Easy, accurate, reliable cardiac output assessment using the arterial pulse wave. *Expert Rev Med Devices* 2005; 2(5):523–7.
93. Valtier B, Cholley BP, Belot JP, La Coussaye JE de, Mateo J, Payen DM. Noninvasive monitoring of cardiac output in critically ill patients using transesophageal Doppler. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158(1):77–83.
94. Gertz ZM, Raina A, O'Donnell W, McCauley BD, Shellenberger C, Kolansky DM, Wilensky RL, Forfia PR, Herrmann HC. Comparison of invasive and noninvasive assessment of aortic stenosis severity in the elderly. *Circ Cardiovasc Interv* 2012; 5(3):406–14.
95. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, Delcroix M, Galiè N, Ghofrani HA, Jansa P, Jing ZC, Le Brun FO, Mehta S, Mittelholzer CM, Perchenet L, Sastry BK, Sitbon O, Souza R, Torbicki A, Zeng X, Rubin LJ, Simonneau G; SERAPHIN Investigators. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369(9):809–18.
96. Simonneau G, Torbicki A, Hoeper MM, Delcroix M, Karlócai K, Galiè N, Degano B, Bonderman D, Kurzyna M, Efficace M, Giordano R, Lang IM. Selexipag: An oral, selective prostacyclin receptor agonist for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2012; 40(4):874–80.
97. Sitbon O, Channick R, Chin KM, Frey A, Gaine S, Galiè N, Ghofrani HA, Hoeper MM, Lang IM, Preiss R, Rubin LJ, Di Scala L, Tapson V, Adzerikho I, Liu J, Moiseeva O, Zeng X, Simonneau G, McLaughlin VV; GRIPHON Investigators. Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* 2015; 373(26):2522–33.

## 8. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Karl-Patrik Kresoja, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Einflüsse auf die invasive Bestimmung des Herzzeitvolumens mittels Thermodilution und indirekter Fick-Methode“ 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 (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und 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. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet. Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

## **9. Lebenslauf**

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



## 10. Danksagung

Besonderer Dank gilt meinem Betreuer Herrn PD Dr. med. Heiner Post für die Bereitstellung des Themas sowie für die umfangreiche Betreuung. In unzähligen Treffen konnte ich durch seine Betreuung sowohl wissenschaftlich als auch klinisch an die Thematik der Hämodynamik und Bestimmung des Herzzeitvolumens herangeführt werden.

Als Zweitbetreuer dieser Arbeit danke ich Herrn Doktor Alessio Alogna, PhD, für die exzellente Betreuung, seinen großen, auch persönlichen Einsatz und seinen immerwährenden Zuspruch.

Dank gebührt ebenso dem Leiter der Klinik für Innere Medizin mit Schwerpunkt Kardiologie, Prof. Dr. med. Burkert Pieske, der mir die Möglichkeit gegeben hat, mich sowohl zur Klinik für Innere Medizin mit Schwerpunkt Kardiologie in Weiterbildung zu begeben als auch meine Dissertation an diesem Institut durchzuführen.

Diese Arbeit widme ich meinen Eltern, Davor und Natalija Kresoja, und meinen Großeltern. Ihnen, sowie Frau Anne Rebecca Schöber und Herrn Markus Lerchbaumer danke ich für ein glückliches, unterstützendes, liebevolles und verständnisvolles Zuhause – aus meiner Sicht das Fundament, das diese Dissertation trägt.

*„Per aspera ad astra“*