

## **4 Diskussion**

### **4.1 Klinische Wertigkeit des neuen LiDCO-Verfahrens**

Die Lithiumdilutionsmethode zur Bestimmung des HZV nutzt den etablierten und akzeptierten methodischen Ansatz der Indikator dilution zur Bestimmung des Herzzeitvolumens.

Neu bei dieser Methode ist allerdings die Wahl des Indikators: Während bei der Thermodilution Wärme bzw. Kälte als Indikator verwendet wird, also ein Indikator, der sich nicht ausschließlich im Blut verteilt, ist mit Lithium ein Indikator gefunden, der sich während der Messzeit ausschließlich im Blut verteilt und keine Verluste aufweist. Dies stellt eine wichtige und unabdingbare Voraussetzung für die exakte Anwendung des Indikator dilutionsverfahrens dar [83.].

#### **4.1.1 Vergleich mit der Farbstoffdilutionsmethode**

Zwar erfüllt auch die Indikator dilution mittels Indozyaningrün (verwendet z. B. im COLD System der Fa. Pulsion) diese Forderung, allerdings existieren hier gewisse methodische Nachteile. So ist Indozyaningrün sehr teuer, der Farbstoff wird nur indirekt (mittels Spektroskopie) nachgewiesen, der jeweilige Sensor muss zuvor kalibriert und mit einem speziellen, stör anfälligen Katheter in die Arteria femoralis des Patienten eingebracht werden. Es kann aufgrund der Detektionsmethode bei Veränderung des Hämoglobinspiegels (z. B. durch Infusionen oder Blutverlust) eine Messwert verfälschung auftreten.

Lithium hingegen ist preiswert verfügbar, es bestehen jahrelange klinische Erfahrungen in der Anwendung beim Menschen und es ist direkt mit Hilfe einer lithiumselektiven Messelektrode zu bestimmen. Da Lithium nur als Spurenelement im Körper nachweisbar ist, inert ist und (von speziellen Lithiumzubereitungen abgesehen) nicht als Hilfs- oder Füllstoff in pharmazeutischen Präparationen verwandt wird, ist die akzidentelle

Einbringung des Indikators – und damit eine Verfälschung der Messung – praktisch ausgeschlossen.

#### **4.1.2 Vergleich mit der Thermodilutionsmethode**

Die Charakteristika der Thermodilution, deren Vorteile wie nicht akkumulierender, nicht toxischer Indikator sowie die Nachteile wie hohe Invasivität, Indikatorverlust sind in Abschnitt 1.4 beschrieben.

Dem gegenüber ist als hauptsächlicher Nachteil der LiDCO-Systems eine unerwünschte Akkumulation von Lithium zu nennen, was eine Beschränkung im alltäglichen Einsatz auf z. Zt. 10 Messungen/ 24h nötig macht. Besonders bei hämodynamisch instabilen Patienten, bei denen häufigere Messungen nötig sind, könnte sich dies als nachteilig erweisen. Allerdings gibt es bereits Bemühungen von Seiten des Herstellers, durch eine Dosisreduktion des Indikators 20 Messungen/ 24h zu ermöglichen. Aus klinischer Sicht sollte diese Anzahl dann für die Mehrzahl der Patienten völlig ausreichend sein. Weiterhin ist die Anwendung bei Patienten unter Lithiumtherapie sowie im ersten Trimenon der Schwangerschaft sowie in der Stillzeit nicht möglich.

Als Vorteile des LiDCO-Systems sind die geringere Invasivität der LiDCO-Messungen im Vergleich zum PAK zu nennen. Im Gegensatz zur Bolusthermodilution sind keine Dreifachbestimmungen mehr nötig, da durch die längere Messdauer bei transpulmonaler Indikatorindilution beatmungsabhängige HZV-Schwankungen ausgeglichen werden.

Besonders bedeutsam erscheint auch die Tatsache, dass Lithium als Indikator sich ausschließlich im Blutplasma verteilt und nicht von Gefäßwänden oder Kathetermaterial aufgenommen wird – eine Grundvoraussetzung für korrekte Messungen [83.].

Die durch Lithiumdilution erhaltenen Signale erscheinen sehr robust: es erfolgt keine Beeinträchtigung durch Infusions-/ Transfusionsgaben, bereits geringe Lithiummengen rufen eine große Konzentrationsänderung hervor und erzeugen somit ein Signal mit hoher Amplitude. Hierbei besteht ein Signal-Rausch-

Abstand von ca. 500%, bei der BCO von ca. 50%, bei der Einzelmessung der kontinuierlichen Thermodilution liegt dieser Wert nur bei ca. 0,002%.

Zusammenfassend erscheint LiDCO als interessante Alternative zum etablierten Messverfahren der Bolusthermodilution. Im folgenden soll jetzt insbesondere auf die Messgenauigkeit eingegangen werden.

## 4.2 Genauigkeit der Referenzmethoden Thermodilution

Bei der Betrachtung aller Vergleichsmessungen muss immer berücksichtigt werden, dass die Referenzmethode (BCO) selbst mit einem methodischen Fehler behaftet ist (Indikatorverlust), auf den im Abschnitt 1.4 bereits ausführlich eingegangen wurde. Die theoretische Annahme, dass die Bolusthermodilution aufgrund von (unvermeidlichen) Indikatorverlusten höhere HZV-Werte liefert als das LiDCO System, gilt so in gleicher Weise auch für die kontinuierliche Thermodilution. Hier sollte allerdings aufgrund der modifizierten Methodik (geringere Wärmemengen, „Cross Correlation“) der Indikatorverlust theoretisch geringer ausfallen, sich aber ebenfalls in einer Überschätzung des Herzzeitvolumens ausdrücken. Diese theoretischen Betrachtungen ließen sich auch anhand unserer Messwerte bestätigen: Der Bias (LiDCO minus BCO) war ebenso negativ (-1,14 l/min.) wie der Bias (LiDCO minus CCO) mit -0,39 l/min.

Beim Vergleich der erhobenen Daten für BCO und CCO mit Werten aus der Literatur zeigt sich folgendes Bild: Böttiger et al. fanden vor HLM einen Bias von  $-0,02 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1}$ , eine precision von  $0,59 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1}$  und eine Korrelation  $r=0,87$  [7.]. Nach HLM ermittelte diese Arbeitsgruppe eine deutlich niedrigere Korrelation ( $r= 0,27$ ); Bias und precision wurden nicht berichtet.

Bei den hier vorliegenden Messungen fielen die Unterschiede in den Korrelationen vor und nach dem kardiopulmonalem Bypass nicht so deutlich aus. Insgesamt wurde auch nicht eine solch hohe Übereinstimmung zwischen BCO und CCO gefunden. Vielmehr wurde zwischen den beiden thermal basierten Messverfahren, also zwischen BCO und CCO, ein Bias von  $-0,75 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1}$  und eine precision von  $2,72 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1}$  gefunden. Diese im Vergleich zur

Literatur [54., 60., 85., 112.] (durchschnittlicher Bias von  $-0,15 \text{ min.}^{-1}$  und durchschnittliche precision von  $0,85 \text{ l. min.}^{-1}$ ) recht hohe Variabilität signalisiert, dass in der vorliegenden Studie die perioperativen Thermodilutionsmessungen mit einer hohen Messungenaugkeit behaftet sind.

Als Ursache dafür sind folgende Faktoren zu diskutieren:

Die Arbeit von Böttiger et al. [7.] gleicht in ihrem Setting am ehesten der vorliegenden Studie; beide Arbeiten wurden intraoperativ während herzchirurgischer Eingriffe durchgeführt. Unterschiedlich sind allerdings die Messzeitpunkte. Böttiger et al. fanden, dass 45-120 min. nach kardiopulmonalem Bypass mittels Thermodilution keine verlässlichen Daten gemessen werden konnten (dies entspricht den Zeitpunkten 2 und 3 der vorliegenden Arbeit). Vor kardiopulmonalem Bypass wurde in der zitierten Studie [7.] vor Narkoseeinleitung, nach Einleitung, vor Thoraxöffnung sowie 3 min. nach Thoraxöffnung gemessen. Besonders nach Thoraxöffnung aber steigt das thermische Rauschen an, da ein direkter Kontakt der thorakalen Gewebe und Organe mit der kühleren Umgebung gegeben ist. Dies beeinflusst die Messgenauigkeit der Thermodilutionsmethoden. Böttiger et al. wählten 3 von 4 Messpunkten vor Thoraxöffnung, der Messzeitpunkt nach 3 min. nach Thoraxöffnung schließt zumindest bei der kontinuierlichen Thermodilution noch stabile Werte mit ein, da ja hier retrospektive Messwerte der letzten 6 min. verwendet werden [7.]. In unserem Setting werden alle Messzeitpunkte nach Thoraxöffnung durchgeführt. So ist es nicht verwunderlich, dass auch Messzeitpunkt 1 (nach Thoraxöffnung) nicht die Übereinstimmung von BCO und CCO liefert, die Böttiger et al. vor kardiopulmonalem Bypass fanden.

In der von Lazor et al. [54.] publizierten Studie wurden sowohl intraoperative Werte, als auch auf der Intensivstation gewonnene Werte analysiert. Bei intraoperativen Messungen bei herzchirurgischen Patienten kommt es jedoch zu thermischen Instabilitäten und vermehrten thermischen Rauschen [5., 53., 86.]. Verteilungsphänomene zwischen besser und schlechter perfundierten Geweben werden dafür als ursächlich angenommen [5., 91.]. Dass deshalb Messungen auf der Intensivstation eine höhere Übereinstimmung als

intraoperative Messungen aufweisen, wurde z. B. von Lichtenthal und Wade [57.] belegt.

Linton et al. [60.] belegten die Übereinstimmung von LiDCO- und BCO-Messungen ebenfalls auf der Intensivstation. Die Frage der intraoperativen Übereinstimmung wurde dabei nicht untersucht.

Die von Schmid et al. [85.] durchgeführte Studie wurde ebenfalls auf Intensivstation durchgeführt. Intraoperative Messungen sowie Messungen bis zwei Stunden nach chirurgischen Eingriff wurden mit Hinweis auf die intraoperative Ungenauigkeit der Messungen im Studienprotokoll ausgeschlossen.

Auch die Arbeit von Yelderman [112.] befasste sich ausschließlich mit Intensivpatienten.

Wenn in unserem klinischen Setting die Messgenauigkeit der thermal basierten Bestimmungsmethoden deutlich von der in der Literatur beschriebenen abweichen, so hat dies auch Konsequenzen für die gesamte Beurteilung der Messgenauigkeit des LiDCO, da gegen eine Referenzmethode mit eingeschränkter Genauigkeit getestet wurde. Referenzmethoden wie die elektromagnetische Flussmessung würden zwar eine hinreichende Genauigkeit liefern, entfallen aber beim Menschen aufgrund ethischer Vorbehalte.

### **4.3 Bewertung des systematischen Fehlers**

Nun erhebt sich bei der Analyse der Daten zwangsläufig die Frage, ob die Differenz zwischen LiDCO und BCO *ausschließlich* mit Hilfe der unvermeidlichen Indikatorverluste bei den Thermodilutionsmessungen zu begründen ist, oder ob sich hier ein systematischer Fehler des LiDCO-Systems manifestiert. Zur Beantwortung dieser Frage muss auf externe Daten zurückgegriffen werden.

Es existieren tierexperimentelle Arbeiten sowohl von Seiten des Herstellers als auch aus unabhängigen Einrichtungen die nahe legen, dass LiDCO das HZV mindestens so genau bestimmt wie die Bolusthermodilution mittels PAK, und

dass der beobachtete Bias der Methodik der Thermodilution anzulasten ist. So wurde bei zehn Schweinen ein elektromagnetischer Durchflusssensor zur HZV-Messung um die Aorta platziert und die gemessenen HZV-Werte mit denen von Bolusthermodilution und LiDCO verglichen [50.]. Die elektromagnetische Flussmessung ist hinsichtlich Messgenauigkeit und Reproduzierbarkeit als Goldstandard zu werten [37., 56., 70.]. LiDCO korrelierte dabei besser ( $r=0,95$ ) als BCO ( $r=0,87$ ) mit der elektromagnetischen Flussmessung. Ebenso wies LiDCO eine höhere precision auf ( $\text{LiDCO}=0,04 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1}$ ,  $\text{BCO}=0,09 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1}$ ,  $p<0,05$ ).

Abbildung 20 zeigt die Bland-Altman-Diagramme dieses Vergleichs im Original. Die elektromagnetische Messung ist mit *EMCO*, die Bolusthermodilution mit *ThDCO* gekennzeichnet.

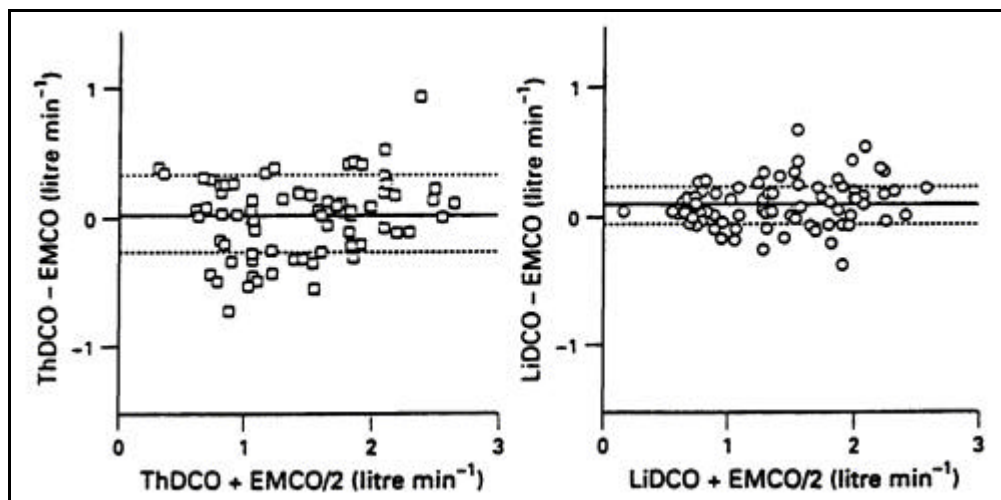


Abbildung 20: Vergleich von BCO und LiDCO mit der elektromagnetischen Flussmessung [nach 50.]

In einer Untersuchung, die die Zuverlässigkeit der Thermodilution als Referenzmethode untersuchte, kamen Stetz et al. zu dem Schluss, dass bei Einzelbestimmungen eine Veränderung der Messwerte von mindestens 22% nötig ist, bei Dreifachbestimmungen mindestens 13%, um eine klinisch relevante Veränderung des Herzzeitvolumens anzuzeigen [94.]. Chritchley et al. [15.] kommen zu dem Schluss, dass erst bei einer Abweichung bis zu 30%

zwischen Thermodilution und einer Vergleichsmethode wegen der hohen Variabilität der Thermodilution diese Differenz als relevant zu akzeptieren ist.

Die hier bestimmten Abweichungen zwischen LiDCO und BCO lagen mit 19,2% (16,2% bis 24,5%) etwas über der von Stetz et al. ermittelten Grenze, jedoch ist bei unserem Vergleich zwischen BCO und CCO auch eine größere Abweichung und geringere Präzision als in den Crichtley et al. untersuchten Arbeiten zu finden.

Die beobachteten Bias-Werte hätten unter diesen Gesichtspunkten also keiner besonderen Aufmerksamkeit bedurft, liegen sie doch durchaus im Rahmen der Messgenauigkeit der Referenzmethode. Allerdings hatte eine erste Datenanalyse ergeben, dass diese Streuung nicht ungerichtet war. Warum BCO und CCO jeweils höhere Werte annahmen als die LiDCO-Werte ließ sich jedoch sowohl durch theoretische Betrachtungen [83.] als auch durch externe Studien erklären [50.].

Im Vergleich mit verschiedenen Studien [7., 50., 54., 60., 85., 112.] zeigt sich also dass

- a) die Thermodilutionsmethoden in dieser Arbeit nicht die Genauigkeit erreichen, die in der Literatur dokumentiert ist und
- b) LiDCO das HZV ebenso genau abzuschätzen vermag, wie BCO oder CCO unter den gegebenen Bedingungen [15., 50., 94.].

Die eingangs aufgeworfene Frage, ob sich in der Abweichung der LiDCO-Werte von denen der Thermodilutionsverfahren ein systematischer Fehler der LiDCO-Messung manifestiert, kann nach Durchsicht der Literatur verneint werden.

#### **4.4 Genauigkeit der Messergebnisse zu den verschiedenen Zeitpunkten**

Es zeigte sich, dass die Genauigkeit der beiden Thermodilutionsmethoden im Verlauf der Messungen große Schwankungen aufwies. Dies lässt sich am Bias, der den systematischen Fehler bewertet, ablesen: er bewegte sich beim

Vergleich BCO versus CCO von  $-0,43 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1}$  bis  $-1,08 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1}$  (entsprechend 6,8% bis 18,3%). Gleiches lässt sich für die precision als Maß für den zufälligen Fehler sagen, die bei diesem Vergleich von  $2,06 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1}$  bis  $3,06 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1}$  reichte. Demgegenüber erreichte beim Vergleich von LiDCO und BCO sowohl die Korrelation als auch die precision für jeden Messzeitpunkt höhere Werte (siehe Tabelle 4). Dies war allerdings mit einem höheren Bias verbunden. Die Ursachen für diese erhöhte systematische Abweichung erscheinen methodisch bedingt. Der bei den Thermodilutionsmethoden verwendete Indikator (Wärme bzw. Kälte) verteilt sich nicht ausschließlich im Blut, sondern kann auch von den Gefäßwänden und vom Pulmonalarterienkatheter selbst aufgenommen werden; es resultiert also ein Indikatorverlust und somit eine Überschätzung des Herzzeitvolumens.

Um die Messungen mit denen der Literatur vergleichen zu können, muss man auf Messergebnisse von hämodynamisch stabilen Patienten (postoperativ, auf der Intensivstation) zurückgreifen. Intraoperativ liegen solche Vergleiche des LiDCO-Systems mit Thermodilutionsmethoden bislang noch nicht vor.

Linton et al. [60.] ermittelten beim Vergleich BCO/ LiDCO bei 40 Patienten einen Bias von  $-0,25 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1}$ , eine precision von  $0,92 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1}$  und eine Korrelation  $r=0,97$ . Dieses Setting entspricht am ehesten der Situation zum Messzeitpunkt 3 (nach Thoraxverschluß, stabile Hämodynamik) meiner Untersuchungen. Zu diesem Zeitpunkt ermittelte ich mit einem Bias von  $-1,04 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1}$ , einer precision von  $1,91 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1}$  und einer Korrelation  $r=0,78$  eine deutlich geringere Übereinstimmung zwischen den beiden Methoden. Allerdings erscheint auch die Referenzmethode zu diesem Zeitpunkt unzuverlässiger: während Linton et al. für den Vergleich BCO/CCO einen Bias von  $-0,1 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1}$ , eine precision von  $1,14 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1}$  und eine Korrelation  $r=0,95$  ermittelte, fand sich bei meinem Vergleich BCO/CCO zum Zeitpunkt 3 ein Bias von  $-0,73 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1}$ , eine precision von  $2,06 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1}$  und eine Korrelation  $r=0,80$ .

Auch diese Beobachtung stimmt mit den Beobachtungen in der Literatur überein, nämlich dass insbesondere bei perioperativen Thermodilutionsmessungen erhöhte Messfehler beschrieben worden sind.[5., 53., 86.]



Bei Betrachtung der ermittelten precision für alle Messzeitpunkte fällt auf, dass beim Vergleich BCO/ CCO dieser Wert deutlich höher lag, als bei den Vergleichen, an denen LiDCO mit einbezogen wurde (BCO/LiDCO sowie CCO/LiDCO).

Bei diesen Vergleichen addieren sich die Messfehler beider Messmethoden: wenn also die precision-Werte kleiner werden, sobald LiDCO beteiligt ist, kann dies nur möglich sein, wenn LiDCO das HZV genauer bestimmt als BCO und CCO. Beim Vergleich BCO/ CCO addieren sich große Fehler, dementsprechend erhält man eine precision von 2,72 l/min., bei Vergleichen mit LiDCO geht eine geringere Abweichung der LiDCO-Messungen mit ein, dementsprechend erhält man Werte von 2,09 bzw. 1,99 l/min. für die precision.

Diese Betrachtung gilt analog auch für die einzelnen Messzeitpunkte 1, 2 und 3.

#### **4.5 Klinische Einordnung der LiDCO-Messung**

Der klinische Standard zur Bestimmung des perioperativen Herzzeitvolumens ist heute wie vor 30 Jahren die Bolusthermodilution unter Verwendung eines Pulmonalarterienkatheters. Neuere Methoden, wie die transösophageale Doppler-Echokardiografie, die Pulskonturanalyse oder die Bioimpedanzkardiografie ermöglichen auf weniger invasive Weise die Messung des Herzzeitvolumens. Dennoch konnten sich diese Methoden bisher aufgrund der hohen Kosten, der aufwendigen Handhabung oder der schwankenden Messgenauigkeit nicht, oder nur sehr bedingt im klinischen Alltag durchsetzen.

Die LiDCO-Messung ermöglicht eine HZV-Messung, die völlig unabhängig von der Anwendung eines Pulmonalarterienkatheters ist. Das System ist einfach in der Handhabung, schnell einsetzbar und benötigt keine speziellen Katheter - es nutzt die vorhandenen venösen und arteriellen Zugänge. Auf diese Weise werden auch die methodischen Risiken deutlich abgesenkt. Auch können die mit der Gefäßpunktion verbundenen Risiken nicht dem LiDCO-System

angelastet werden, da die Entscheidung für eine arterielle bzw. zentralvenöse Punktion unter den gegebenen Bedingungen schon zuvor erfolgte.

In dieser Arbeit wurden Messgenauigkeit, Zuverlässigkeit und Praktikabilität des LiDCO-Systems zum ersten Mal intraoperativ, während herzchirurgischer Eingriffe untersucht. Als Referenzmethode wurde dazu der klinische Standard der Bolusthermodilution verwandt, weiterhin wurden Messwerte mittels kontinuierlicher Thermodilution erhoben und zum Vergleich herangezogen.

Es zeigte sich, dass das LiDCO-System intraoperativ eine gute Korrelation ( $r=0,81$ ) und Übereinstimmung mit der Bolusthermodilution aufweist.

Ein parallel durchgeführter Vergleich von Bolusthermodilution mit der sogenannten „kontinuierlichen“ Thermodilution, ergab zu allen Messzeitpunkten eine höhere precision beim Vergleich BCO versus LiDCO als beim Vergleich BCO versus CCO. Über alle Messzeitpunkte ergab LiDCO eine höhere precision als die CCO-Bestimmung (jeweils auf die Bolusthermodilution als Referenz bezogen). Diese Beobachtung stimmt mit der Literatur überein. Exemplarisch für diese Betrachtung kann man hier die Arbeiten von Yelderman et al. [112.] und Linton et al. [60.] anführen. Yelderman verglich BCO und CCO bei 54 Patienten, Linton führte den Vergleich LiDCO und BCO bei 40 Patienten. Während für CCO und BCO ein  $r^2=0,88$  ermittelt wurde, fand man für LiDCO und BCO ein  $r^2=0,94$ . Diese Messungen wurden allerdings jeweils auf Intensivstationen durchgeführt. Von den Verfahren der Thermodilution ist bekannt, dass perioperativ während herzchirurgischer Eingriffe die Genauigkeit der Methode nachlässt [7., 57.]. Als besonders anfällig gelten die Thermodilutionsmethoden bei hypothermen Patienten, wie sie regelhaft bei herzchirurgischen Eingriffen und bei zeitintensiven Operationen, bedingt durch die Auskühlung des Patienten, anzutreffen sind [5., 53.].

Während LiDCO der Thermodilution in Bezug auf Messgenauigkeit und Reproduzierbarkeit zumindest ebenbürtig ist, stellt es doch methodisch einen großen Fortschritt dar, wie sich an den im Abschnitt 4.1.2 dargestellten Vorteilen ablesen lässt.