

Aus dem  
CharitéCentrum für Innere Medizin mit Gastroenterologie und Nephrologie (CC13)  
Medizinische Klinik für Nephrologie  
Direktor: Prof. Dr. Walter Zidek

## **Habilitationsschrift**

# **Hämodynamische Monitoringverfahren auf der Intensivstation unter besonderer Berücksichtigung von Patienten mit Nierenersatztherapie**

zur Erlangung der Lehrbefähigung  
für das Fach Innere Medizin

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät  
Charité-Universitätsmedizin Berlin

von

**Dr. med. Friederike Compton**  
**geboren in Berlin**

Eingereicht:	März 2016
Dekan:	Prof. Dr. med. Axel R. Pries
1. Gutachter/in:	Prof. Dr. med. Thorsten Feldkamp (Kiel)
2. Gutachter/in:	Prof. Dr. med. Joachim Hoyer (Marburg)

# Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	2
Alphabetisches Abkürzungsverzeichnis.....	4
1. Einleitung.....	6
1.1. Blutdruck und Blutfluss .....	6
1.2. Determinanten des Herzzeitvolumens.....	6
1.3. Häodynamisches Monitoring mit dem Pulmonalarterienkatheter.....	8
1.4. Häodynamisches Monitoring mittels transpulmonaler Thermodilution .....	9
1.5. Häodynamisches Monitoring mittels Pulswellenanalyse.....	10
1.5.1. Invasive kalibrierte systolische Pulskonturanalyse (PiCCO®-System) .....	10
1.5.2. Minimalinvasive nichtkalibrierte Pulswellenanalyse (FloTrac/Vigileo-System).....	11
1.5.3. Nichtinvasive Pulswellenanalyse (HDI/Pulsewave CR-2000) .....	12
1.6. Fragestellungen .....	12
2. Eigene Arbeiten .....	14
2.1. Übersicht der vorgelegten Manuskripte .....	14
2.2. Minimalinvasive Herzzeitvolumen-Bestimmung mit dem FloTrac/Vigileo-System bei intensivmedizinischen Patienten ( <b>Manuskript 1</b> ) .....	15
2.3. Nichtinvasive Herzzeitvolumen-Bestimmung mittels Applanationstonometrie bei intensivmedizinischen Patienten ( <b>Manuskript 2</b> ) .....	23
2.4. Nichtinvasive Bestimmung der arteriellen Steifigkeit mittels Applanationstonometrie im Vergleich mit invasiven Messungen ( <b>Manuskript 3</b> ).....	28
2.5. Einfluss des zentralvenösen Injektionsorts auf die transpulmonale Thermodilutionsmessung und daraus abgeleitete volumetrische Indizes ( <b>Manuskript 4</b> ) .....	33
2.6. Eignung von mit dem PiCCO®-System ermittelten volumetrischen Indizes für die Steuerung von Volumenentzug an Hämodialyse bei intensivmedizinischen Patienten ( <b>Manuskript 5</b> ) .....	39
2.7. Verhalten von volumetrischen Indizes unter Volumenentzug an Hämodialyse bei intensivmedizinischen Patienten -- Folgeuntersuchung ( <b>Manuskript 6</b> ) .....	47
2.8. Beeinflussung transpulmonaler Thermodilutionsmessungen durch Nierenersatztherapie ( <b>Manuskript 7</b> ).....	55
3. Diskussion .....	62
3.1. Minimal- und nichtinvasive Herzzeitvolumen-Bestimmung mittels Pulswellenanalyse auf der Intensivstation.....	62
3.2. Invasives transpulmonales häodynamisches Monitoring mit Bestimmung volumetrischer Indizes .....	67
3.3. Alternative häodynamische Monitoringverfahren .....	69
3.4. Beantwortung der Fragestellungen.....	73

4. Zusammenfassung.....	75
5. Tabellen .....	77
Tabelle 1: Untersuchte hämodynamische Monitoringverfahren.....	77
Tabelle 2: Weitere hämodynamische Monitoringverfahren.....	78
6. Literaturverzeichnis .....	82
Danksagung .....	94
Erklärung .....	95

## Alphabetisches Abkürzungsverzeichnis

$A_{sys}$	Fläche unter dem systolischen arteriellen Pulskurvenanteil (mmHg x s)
BVS	Blutvolumensensor an der Dialysemaschine
$C(p)$	aortale Compliance
$CaO_2$	Sauerstoffgehalt des arteriellen Blutes (ml/dl)
$CvO_2$	Sauerstoffgehalt des gemischtvenösen Blutes (ml/dl)
cc	katheterabhängige Berechnungskonstante
CET	kardiale Auswurfzeit (ms)
$c_i$	Indikatorkonzentration (mg/l)
$DO_2$	Sauerstoffangebot (ml/min)
DSt	exponentielle Abfallzeit (s)
$EtCO_2$	endtidaler $CO_2$ -Partialdruck (mmHg)
EVLW	extravaskuläres Lungenwasser (ml)
GEDV	globales enddiastolisches Volumen (ml)
Hb	Hämoglobinwert (g/l)
HF	Herzfrequenz (/min)
HZV	Herzzeitvolumen (l/min)
$HZV_{AP}$	mittels Pulswellenanalyse anhand der Pulsdruckamplitude minimalinvasiv ermitteltes HZV (l/min)
$HZV_{NI}$	mittels Applanationstonometrie durch Pulswellenanalyse nichtinvasiv ermitteltes HZV (l/min)
$HZV_{PC}$	mittels Pulswellenanalyse ermitteltes HZV (l/min)
$HZV_{PC-PiCCO}$	mittels kalibrierte transpulmonaler Thermodilutionsmessung kalibriertes durch systolische Pulsconturanalyse ermitteltes HZV beim PiCCO <sup>®</sup> -System (l/min)
$HZV_{REF}$	mittels Referenzmethode gemessenes HZV (l/min)
$HZV_{TD}$	mittels Thermodilution gemessenes HZV (l/min)
$HZV_{TD-PAK}$	mittels pulmonalarterieller Thermodilution gemessenes HZV (l/min)
$HZV_{TD-PiCCO}$	mittels transpulmonaler Thermodilution mit dem PiCCO <sup>®</sup> -System gemessenes HZV (l/min)
I	Indikatormenge (mg)
ITBV	intrathorakales Blutvolumen (ml)
ITTV	intrathorakales Thermovolumen (ml)

MAD	arterieller Mitteldruck (mmHg)
MTt	mittlere Durchgangszeit (s)
PAK	Pulmonalarterienkatheter
paO <sub>2</sub>	Sauerstoffpartialdruck im arteriellen Blut (mmHg)
PCWP	pulmonalkapillärer Verschlussdruck (mmHg)
P <sub>mean</sub>	arterieller Mitteldruck
PTV	pulmonales Thermovolumen (ml)
RBV	relatives Blutvolumen
S	Steigung der CO <sub>2</sub> -Dissoziationskurve
S <sub>1</sub>	maximale Steigung der Thermodilutionskurve
S <sub>2</sub>	maximaler Abfall der Thermodilutionskurve
SaO <sub>2</sub>	Sauerstoffsättigung im arteriellen Blut (%)
SD <sub>AP</sub>	Standardabweichung der arteriellen Pulsdruckamplitude (mmHg)
SV	Schlagvolumen (ml)
SV <sub>max</sub>	maximales SV über einen festgelegten Messzeitraum (ml)
SV <sub>mean</sub>	mittleres SV über einen festgelegten Messzeitraum (ml)
SV <sub>min</sub>	minimales SV über einen festgelegten Messzeitraum (ml)
SvO <sub>2</sub>	Sauerstoffsättigung im gemischtvenösen Blut (%)
SVR	systemischer arterieller Widerstand (dyn x s/cm <sup>5</sup> )
SVV	Schlagvolumenvariation (%)
Tb	Bluttemperatur (°C)
Ti	Injektattemperatur (°C)
UV <sub>NaCl</sub>	Schallgeschwindigkeit isotoner Kochsalzlösung bei 37° C (m/s)
UV <sub>Blut</sub>	Schallgeschwindigkeit von Blut (m/s)
UV <sub>diff</sub>	Veränderung der Schallgeschwindigkeit im arteriellen Blut nach Injektion von isotoner Kochsalzlösung
V <sub>NaCl</sub>	Volumen isotoner Kochsalzlösung (ml)
VO <sub>2</sub>	Sauerstoffverbrauch (ml/min)
VTI	Geschwindigkeits-Zeit-Integral (cm)
Z <sub>ao</sub>	aortale Impedanz (1/mmHg x s)
ZVD	zentraler Venendruck (mmHg)
ΔRBV	Änderung des relativen Blutvolumens im Verhältnis zum Ausgangswert

# 1. Einleitung

## 1.1. Blutdruck und Blutfluss

Puls und Blutdruck gehören zu den so genannten Vitalparametern, die bei jedem Patienten als Teil der körperlichen Untersuchung bestimmt und zur Beurteilung einer akuten Gefährdung sowie zur Schweregradeinschätzung von Erkrankungen regelhaft herangezogen werden (1-3). Niedrige Blutdruckwerte sind daher auch häufig Grund für die Aufnahme auf eine Intensivstation und werden als Zeichen einer Kreislaufinsuffizienz bzw. eines Schockgeschehens gewertet (1,3-5). Für die differenzierte Beurteilung und Therapie von Schockzuständen ist die Höhe des Blutdrucks allein jedoch nicht ausreichend (3,6-10). Hier ist vielmehr der Blutfluss entscheidend, da dieser das beim Schock bestehende Missverhältnis zwischen Sauerstoffangebot ( $DO_2$ ) und Sauerstoffverbrauch ( $VO_2$ ) in den Organen und Geweben maßgeblich bestimmt (6,7,11). Der Blutfluss entspricht dem pro Zeiteinheit transportierten Blut und ist als Herzzeitvolumen (HZV) zu ermitteln.  $DO_2$  ergibt sich aus dem pro Zeiteinheit mit dem Blutfluss transportierten Sauerstoff und errechnet sich daher als Produkt von HZV und Sauerstoffgehalt im arteriellen Blut ( $CaO_2$ ):

$$DO_2 = HZV \times CaO_2 \times 10^1$$

Für  $CaO_2$  ist nahezu ausschließlich die Sauerstoffsättigung ( $SaO_2$ ) des Hämoglobins (Hb) relevant, der physikalisch im Blut gelöste Sauerstoff ist gering, so dass der Sauerstoffpartialdruck ( $paO_2$ ) für die Berechnung von  $CaO_2$  quasi zu vernachlässigen ist:

$$CaO_2 = (Hb \times 1,34 \times SaO_2) + 0,0031 \times paO_2$$

$CaO_2$  ist daher nur bei schwerer Anämie oder schwerer Hypoxämie relevant vermindert, so dass  $DO_2$  in der Regel hauptsächlich durch das HZV bestimmt wird (12). Um das beim Schockgeschehen bestehende Missverhältnis zwischen  $DO_2$  und  $VO_2$  erfolgreich behandeln zu können, ist daher nicht die Höhe des Blutdrucks, sondern des Blutflusses, also des HZVs von entscheidender Bedeutung.

## 1.2. Determinanten des Herzzeitvolumens

Die primären Determinanten des HZVs sind Schlagvolumen (SV) und Herzfrequenz (HF), aus denen sich das HZV als Produkt errechnet:

$$HZV = \frac{SV \times HF}{1000}^{II}$$

---

<sup>I</sup> der Faktor 10 ist erforderlich, weil der Hämoglobinwert in  $\frac{g}{dl}$  angegeben wird

<sup>II</sup> der Faktor  $\frac{1}{1000}$  ist erforderlich, da das HZV wird in l/min, das SV hingegen in ml angegeben wird

Das SV wird einerseits durch die Kontraktilität des Herzmuskels bestimmt, andererseits durch Vorlast und Nachlast (12). Als Nachlast bezeichnet man den Widerstand, gegen den das Herz während der Kontraktion anpumpen muss, dieser wird hauptsächlich durch die vaskuläre Impedanz bestimmt. Die Vorlast entspricht der aus der diastolischen Füllung der Ventrikel resultierenden Vordehnung des Herzmuskels, infolge derer es nach dem Frank-Starling-Mechanismus innerhalb physiologischer Grenzen mit zunehmender Vorlast zu einer sukzessiven Erhöhung der Kontraktilität kommt (12).

Eine Steigerung des HZVs und damit Verbesserung der Sauerstoffversorgung der Organe und Gewebe ist somit in Abhängigkeit der zugrundeliegenden Störungen durch unterschiedliche Maßnahmen zu erreichen: Einer pathologischen Vasodilatation beim septischen Schock kann durch Erhöhung der Nachlast mit Hilfe vasokonstriktorischer Medikamente entgegengewirkt werden, hierunter kann es allerdings zu einer Zunahme lokaler Perfusionsstörungen und konsekutiv zu einer Aggravation des Schockgeschehens kommen. Beim kardiogenen Schock kann durch den Einsatz positiv inotroper Substanzen eine Steigerung der Kontraktilität erreicht werden, allerdings wird der Einsatz dieser Medikamente nicht selten durch bereits bestehende oder unter Therapie auftretende Tachykardien und Herzrhythmusstörungen limitiert. Beim Volumenmangelschock ist die Gabe von Flüssigkeit entscheidend, um wieder eine adäquate Vorlast und somit auch Kontraktilität herzustellen. Vorlastoptimierende Maßnahme können aufgrund des physiologischen Zusammenhangs zwischen Vorlast und Kontraktilität jedoch auch bei anderen Schockformen zur Steigerung des HZVs beitragen, so dass die Einschätzung und Quantifizierung der Vorlast für die intensivmedizinische Therapie von besonderer Bedeutung ist.

Bei vielen intensivmedizinischen Patienten wird die Optimierung und Steuerung des Volumenstatus durch das Vorliegen von Nierenfunktionsstörungen kompliziert (13). Bei drohendem Nierenversagen sind ausreichende Vorlast und suffizienter renaler Perfusionsdruck einerseits entscheidend, um die Nierenfunktion aufrechtzuerhalten bzw. zu verbessern, andererseits sind vorlaststeigernde Maßnahmen bei intensivmedizinischen Patienten häufig durch interstitielle Flüssigkeitseinlagerung und respiratorische Kompromittierung limitiert, zudem können sich Flüssigkeitsüberladungen auch selbst negativ auf die Nierenfunktion auswirken (13). Bei manifestem Nierenversagen müssen Vorlastoptimierung und Flüssigkeitsbilanzierung häufig mit Hilfe von Nierenersatztherapie gesteuert werden, hier ist die Einschätzung des Volumenstatus daher von besonderer Bedeutung, um auf der einen Seite Volumenüberladung und auf der anderen Seite zu starken Volumenentzug zu verhindern. Die Bestimmung von HZV und Vorlast ist für Patienten mit Nierenersatztherapie daher besonders wichtig, diese Patientengruppe bildet deshalb einen Schwerpunkt der in dieser Habilitationsschrift zusammengefassten Arbeiten.

### 1.3. Hämodynamisches Monitoring mit dem Pulmonalarterienkatheter

Im Gegensatz zum Blutdruck, der sowohl nichtinvasiv als auch invasiv mit Hilfe relativ einfacher technischer Hilfsmittel gemessen werden kann, ist die Ermittlung des Blutflusses, also des HZVs, erheblich komplizierter und erst seit Entwicklung des pulmonalarteriellen Einschwemmkatheters (PAK) durch Jeremy Swan und William Ganz in den 1970er Jahren bettseitig auf der Intensivstation möglich (14).

Zugrundeliegendes Prinzip der HZV-Messung mit dem PAK ist die Indikatorverdünnungsmethode, bei der eine definierte Menge eines Indikators (I), z.B. des Farbstoffs Indozyanin grün, in die Blutbahn injiziert und dessen Konzentrationsverlauf ( $c_i$ ) stromabwärts gemessen und als Indikatorverdünnungskurve über die Zeit aufgetragen wird. Aus der Fläche unter dieser Kurve lässt sich nach der Stewart-Hamilton-Gleichung das HZV errechnen (15-17):

$$HZV = \frac{I}{\int c_i(t) dt}$$

Bei der HZV-Messung mit dem PAK wird als Indikator gekühlte Flüssigkeit verwendet, deren Temperatur bei der Injektion ( $T_i$ ) mit Hilfe eines Temperatursensors registriert wird. Die Injektion erfolgt über einen entsprechenden in den PAK integrierten Port in die zentralvenöse Zirkulation, die Indikatorverdünnungskurve wird als Temperaturverlaufskurve (Thermodilutionskurve) im Blut ( $T_b$ ) stromabwärts in der Pulmonalarterie mit Hilfe eines an der Spitze des PAKs befindlichen Thermistors registriert. Das so bestimmte Thermodilutions-HZV ( $HZV_{TD}$ ) lässt sich unter Berücksichtigung einer katheter- und injektatvolumenabhängigen Berechnungskonstante ( $cc$ ) nach der wie folgt modifizierten Stewart-Hamilton-Gleichung berechnen (17):

$$HZV_{TD} = cc \times \frac{T_b - T_i}{\int \Delta T_b(t) dt}$$

Weiterhin können mit dem PAK zentraler Venendruck (ZVD) und pulmonalkapillärer Verschlussdruck (PCWP) gemessen werden, um eine quantitative Einschätzung der für die intensivmedizinische Therapie wichtigen Vorlast zu erhalten. Durch Bestimmung der gemischtvenösen Sättigung im pulmonalarteriellen Blut ( $SvO_2$ ) und paralleler Messung in einer systemisch arteriellen Blutprobe können  $DO_2$  und  $VO_2$  sowie zahlreiche weitere hämodynamische Parameter berechnet werden (7,18).

Mit Einführung des PAKs wurde das so genannte erweiterte hämodynamische Monitoring fester Bestandteil intensivmedizinischer Diagnostik und Therapie, und der PAK stellt auch heute noch den klinischen Goldstandard der HZV-Messung dar, an dem sich alle anderen seither entwickelten Verfahren orientieren müssen (18). Trotz weiter Verbreitung konnte ein Überlebensvorteil durch Einsatz des PAKs allerdings nie gezeigt werden (18,19). Im Gegenteil, mit der Zeit mehrten sich Hinweise darauf, dass Invasivität und Komplikationen des Verfahrens sogar zu einer erhöhten

Mortalität bei Patienten beitragen könnten, bei denen ein hämodynamisches Monitoring unter Einsatz des PAKs durchgeführt wird (20-23).

#### 1.4. Hämodynamisches Monitoring mittels transpulmonaler Thermodilution

Eine Möglichkeit, das  $HZV_{TD}$  ohne pulmonalarterielle Katheterisierung zu messen, wurde mit der Entwicklung der transpulmonalen Thermodilution in den 1990er Jahren geschaffen (24). Bei dem als so genanntes PiCCO®-System (Pulsion Medical Systems, Feldkirchen, Deutschland) vermarkteten Verfahren erfolgt die Injektion über einen zentralen Venenkatheter und somit wie beim PAK in die zentralvenöse Zirkulation, die Detektion geschieht jedoch nicht in der Pulmonalarterie, sondern „transpulmonal“ in der systemischen arteriellen Zirkulation mit Hilfe eines speziellen arteriellen Thermistorkatheters. Mittels PAK ( $HZV_{TD-PAK}$ ) und PiCCO®-System ( $HZV_{TD-PiCCO}$ ) gemessene Werte wurden in zahlreichen Studien verglichen und gute Übereinstimmungen zwischen beiden Verfahren sind in diversen Untersuchungen belegt (25-29).

Anstelle der mit dem PAK zu messenden Füllungsdrücke ZVD und PCWP können mit dem PiCCO®-System durch spezielle an der Thermodilutionskurve durchgeführte Analysen so genannte volumetrische Indizes berechnet werden, deren Aussagekraft bezüglich der kardialen Vorlast und des pulmonalen Flüssigkeitsstatus den Füllungsdrücken überlegen sein soll (30,31).

Grundlage dieser Berechnungen ist die Beobachtung, dass die Form von Indikatorverdünnungskurven nicht nur von der Höhe des HZVs abhängig ist, sondern auch von der Größe des zentralen Blutvolumens, in dem sich der Indikator verteilt (32). Bei einem ausschließlich intravasalen Indikator (z.B. dem Farbstoff Indozyanin grün) lässt sich über die so genannte mittlere Durchgangszeit (mean transit time = MTt), d.h. die Zeit, in der die Hälfte des Indikators den Detektionsort erreicht hat, das intrathorakale Blutvolumen (ITBV) berechnen (33):

$$ITBV = HZV \times MTt$$

Bei der Thermodilution verteilt sich der Indikator jedoch nicht streng intravasal, sondern zusätzlich auch im interstitiellen Gewebe. Relevanter Verteilungsraum ist bei zentralvenöser Injektion und zentraler arterieller Detektion des Kältebolus vor allem der Thorax, anstelle des ITBV ergibt sich als Produkt von HZV und MTt somit das intrathorakale Thermovolumen (ITTV):

$$ITTV = HZV \times MTt$$

Über die im abfallenden Teil der Thermodilutionskurve nach logarithmischer Umformung zu ermittelnden so genannten exponentiellen Abfallzeit (downslope time DSt) lässt sich das pulmonale Thermovolumen (PTV) errechnen, da dieses die größte der für die transpulmonale Thermodilution relevanten Mischkammern darstellt und daher die längste Indikatorauswaschzeit hat (27,28):

$$PTV = HZV \times DSt$$

Subtrahiert man PTV von ITTV, so ergibt sich als verbleibendes thorakales Volumen das globale enddiastolische Volumen (GEDV), d.h. die Summe der Volumina von rechtem und linkem Herzen, und somit ein volumetrisches Maß für die globale kardiale Vorlast (33):

$$GEDV = ITTV - PTV$$

Zwischen GEDV und ITBV wurde experimentell ein linearer Zusammenhang nachgewiesen, so dass sich das bei der Thermodilutionsmessung nicht direkt bestimmbare ITBV wiederum aus GEDV errechnen lässt (33,34):

$$ITBV = GEDV \times 1,25$$

Dieses wird benötigt, um als Differenz von ITTV und ITBV das extravaskuläre Lungenwasser (EVLW) zu berechnen und damit eine quantitative Einschätzung interstitieller pulmonaler Flüssigkeitseinlagerungen zu ermöglichen (33,35):

$$EVLW = ITTV - ITBV$$

Die Kenntnis von EVLW ist deshalb von besonderer Relevanz, weil vorlaststeigernden Maßnahmen zur Optimierung des HZVs bei intensivmedizinischen Patienten häufig zunehmende pulmonale Flüssigkeitseinlagerungen und damit einhergehende Verschlechterungen einer ohnehin eingeschränkten respiratorischen Reserve entgegenstehen.

## 1.5. Hämodynamisches Monitoring mittels Pulswellenanalyse

Sowohl bei der pulmonalarteriellen als auch bei der transpulmonalen HZV<sub>TD</sub>-Messung kann das HZV zwar wiederholt, immer aber nur punktuell bestimmt werden, so dass der Dynamik intensivmedizinischer Behandlungssituationen nicht immer ausreichend Rechnung getragen werden kann. Mittels Pulswellenanalyse kann das HZV hingegen kontinuierlich in Echtzeit überwacht werden, indem das SV anhand der arteriellen Druckkurve bzw. den systolischen und diastolischen Druckdifferenzen auf Basis bestimmter zugrunde gelegter Modelle der arteriellen Zirkulation errechnet wird (36-38).

### 1.5.1. Invasive kalibrierte systolische Pulskonturanalyse (PiCCO<sup>®</sup>-System)

Beim bereits dargestellten PiCCO<sup>®</sup>-System ist es zusätzlich zur HZV-Messung und Bestimmung der volumetrischen Vorlastparameter möglich, ein durch transpulmonale Thermodilution kalibriertes kontinuierlich anhand einer Pulswellenanalyse ermitteltes HZV abzuleiten. Grundlage ist die systolische Pulskonturanalyse, welche auf dem Windkesselmodell beruht, auf Basis dessen das SV unter Berücksichtigung der aortalen Impedanz ( $Z_{ao}$ ) anhand der Fläche unter dem systolischen Pulskurvenanteil ( $A_{sys}$ ) errechnet werden kann (36):

$$SV = \frac{A_{sys}}{Z_{ao}}$$

Die Berechnung von  $Z_{ao}$  erfolgt auf Basis von arteriellem Mitteldrucks ( $P_{mean}$ ) und HF sowie unter Berücksichtigung verschiedener altersabhängiger Faktoren (a, b, c, d):

$$Z_{ao} = \frac{a}{b + c \times P_{mean} + d \times HF}$$

Da bei der Berechnung von  $Z_{ao}$  jedoch über die altersabhängigen Faktoren hinausgehende interindividuelle Impedanzunterschiede nicht berücksichtigt sind, muss das so bestimmte HZV ( $HZV_{PC}$ ) bei dieser Methode mit Hilfe einer HZV-Referenzmessung ( $HZV_{REF}$ ) kalibriert werden, um die tatsächliche  $Z_{ao}$  zu erhalten:

$$Z_{ao} = \frac{HZV_{PC}}{HZV_{REF} \times berechnete Z_{ao}}$$

Beim PiCCO<sup>®</sup>-System kommt ein auf der systolischen Pulsconturanalyse basierender modifizierter proprietärer Algorithmus zum Einsatz, bei dem zusätzlich zu  $A_{sys}$  auch die Form der Pulscurve ( $dP/dt$ ), die Compliance der Aorta ( $C(p)$ ), der systemische arterielle Widerstand (SVR) und ein individueller Kalibrierungsfaktor (cal) mit berücksichtigt werden (18,39):

$$HZV_{PC-PICCO} = cal \times HF \times \int_{systole} \left( \frac{P(t)}{SVR} + C(p) \times \frac{dP}{dt} \right) dt$$

Die kontinuierliche Ableitung des  $HZV_{PC-PICCO}$  ermöglicht, die Therapie unter Berücksichtigung von Echtzeit-Parametern zu steuern und auf akute Veränderungen der Hämodynamik unmittelbar zu reagieren, die Notwendigkeit zur invasiven Kalibration begrenzt die Anwendbarkeit des Verfahrens jedoch auf bestimmte Bereiche (Intensivstation, Operationssaal) und Patientengruppen.

### 1.5.2. Minimalinvasive nichtkalibrierte Pulswellenanalyse (FloTrac/Vigileo-System)

Die frühzeitige hämodynamische Überwachung von Patienten mit Schockgeschehen auch vor Aufnahme auf eine Intensivstation wird seit der im Jahr 2001 von Rivers et al. veröffentlichten Untersuchung zur „*early goal directed therapy*“ zunehmend gefordert, ist aber nur mit minimal- oder nichtinvasiven Messmethoden zu realisieren, die ohne großen Aufwand und ohne spezielle Kenntnisse bettseitig anwendbar sind (10,40,41).

Mit dem minimalinvasiven FloTrac/Vigileo-System (Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA) ist es möglich, das HZV ohne invasive Kalibration über einen normalen intraarteriellen Katheter abzuleiten, Voraussetzung ist lediglich die Verwendung eines speziellen Drucksensors (FloTrac) und des dazugehörigen Monitors (Vigileo) (42). Die externe Kalibration wird durch kontinuierliche Analyse bestimmter Pulscurvencharakteristika ( $P_{mean}$ , Kurtosis, Schräge) ersetzt, die laufend mit einer im System hinterlegten Datenbank von Testpatienten verglichen werden (18). Aus diesen und weiteren

patientenbezogenen Daten (Alter, Geschlecht, Körperoberfläche) wird ein proprietärer Korrekturfaktor für den Gefäßtonus ( $\chi$ ) errechnet, der in die Berechnung des HZVs eingeht. Grundlage der HZV-Berechnung ( $HZV_{AP}$ ) ist dabei nicht die oben beschriebene systolische Pulscurvenanalyse, sondern ein Pulsdruckamplitudenmodell, demzufolge SV proportional zur arteriellen Pulsdruckamplitude ist, zur Berechnung herangezogen wird dabei die Standardabweichung ( $SD_{AP}$ ) von 2000 innerhalb eines 20 s-Intervall erfassten Pulsdruckamplituden (43,44):

$$HZV_{AP} = HF \times SD_{AP} \times \chi$$

### 1.5.3. Nichtinvasive Pulswellenanalyse (HDI/Pulsewave CR-2000)

Neben minimalinvasiven HZV-Messmethoden wie dem FloTrac/Vigileo-System wurden auch Pulswellenanalyseverfahren entwickelt, bei denen die Pulscurve komplett nichtinvasiv abgeleitet wird. Beim HDI/Pulsewave CR-2000 (Hypertension Diagnostics Inc., Eagon, MN, USA), das ursprünglich zur Erforschung von Gefäßsteifigkeit und –widerstand im Zusammenhang mit der arteriellen Hypertonie und kardiovaskulären Erkrankungen konzipiert wurde, erfolgt die Ableitung der Pulscurve mittels Applanationstonometrie über der A. radialis (45-47). Auf Basis des Windkesselmodells wird anhand des diastolischen Abfalls der Pulscurve die Steifigkeit der großen und kleinen Gefäße bestimmt, die Kalibration der Pulscurve erfolgt dabei über eine oszillometrische Messung des Blutdrucks (47). Zur Ermittlung des peripheren Gefäßwiderstands SVR wird das SV mit Hilfe eines multivariaten Algorithmus auf Basis der kardialen Auswurfzeit (cardiac ejection time, CET) errechnet (47):

$SV = -6,6 + 0,25 \times (CET - 35) - 0,62 \times HF + 40,4 \times \text{Körperoberfläche} - 0,51 \times \text{Alter}$   
 SVR berechnet sich anschließend als Quotient aus dem anhand der kalibrierten Pulscurve ermittelten arteriellen Mitteldruck (MAD) und dem als Produkt von SV und HF errechneten HZV (47):

$$SVR = \frac{MAD}{HZV}$$

Das HDI/Pulsewave CR-2000 kann somit nicht nur zur Ermittlung oben genannter Gefäßeigenschaftsparameter, sondern auch zur nichtinvasiven HZV-Bestimmung eingesetzt werden.

## 1.6. Fragestellungen

Die Möglichkeiten der HZV-Bestimmung und damit der Messung und Optimierung des für die intensivmedizinische Therapie wichtigen Blutflusses wurden seit Einführung des PAKs kontinuierlich weiterentwickelt und erlauben inzwischen sowohl eine kontinuierliche Ableitung des HZVs als auch die volumetrische Quantifizierung der zur Optimierung des HZVs wichtigen Vorlast. Sowohl die Berechnung dieser volumetrischen Indizes als auch die kontinuierliche HZV-Ermittlung durch Pulswellenanalyse basieren jedoch auf komplexen mathematischen Modellen und Annahmen. Ziel

dieser Arbeit war es zu überprüfen, inwieweit diese Methoden für die Anwendung bei intensivmedizinischen Patienten geeignet sind und welche Limitationen sich aus den zugrundeliegenden Modellen unter bestimmten Bedingungen ergeben können. Da die Einschätzung des Volumenstatus insbesondere bei Patienten mit Nierenersatztherapie spezielle Relevanz hat, bildete diese Patientengruppe einen Schwerpunkt der in dieser Habilitationsschrift zusammengefassten Arbeiten.

Im Einzelnen wurden folgende Fragestellungen bearbeitet:

- Können moderne minimal- bzw. nichtinvasive HZV-Bestimmungsmethoden auf Basis der Pulswellenanalyse die invasive HZV-Messung mittels Thermodilution auf der Intensivstation ersetzen (**Manuskripte 1-3**)?
- Werden die Ergebnisse invasiver transpulmonaler Thermodilutionsmessungen durch den Indikatorinjektionsort beeinflusst (**Manuskript 4**)?
- Sind bei Patienten mit Nierenversagen die mittels transpulmonaler Thermodilution zu ermittelnden volumetrischen Indizes zur Steuerung des Flüssigkeitsentzugs an Nierenersatztherapie geeignet (**Manuskripte 5 und 6**)?
- Kommt es unter laufender Nierenersatztherapie zu relevanten Störungen bei der transpulmonalen Thermodilutionsmessung (**Manuskript 7**)?

## 2. Eigene Arbeiten

### 2.1. Übersicht der vorgelegten Manuskripte

1. **Compton F**, Zukunft B, Hoffmann C, Zidek W, Schaefer JH: Performance of a minimally invasive uncalibrated cardiac output monitoring system (FloTrac/Vigileo) in haemodynamically unstable patients. *Br J Anaesth* 2008;100:451-456
2. **Compton F**, Wittrock M, Schaefer JH, Zidek W, Tepel M, Scholze A: Noninvasive cardiac output determination using applanation tonometry-derived radial artery pulse contour analysis in critically ill patients. *Anesth Analg* 2008;106:171-174
3. Wittrock M, Scholze A, **Compton F**, Schaefer JH, Zidek W, Tepel M: Noninvasive pulse wave analysis for the determination of central artery stiffness. *Microvasc Res* 2009;77:109.112
4. Schmidt S, Westhoff T, Hoffmann C, Schaefer JH, Zidek W, **Compton F**, van der Giet M: Effect of the venous catheter site on transpulmonary thermodilution measurement variables. *Crit Care Med* 2007;35:783-796
5. **Compton F**, Hoffmann C, Zidek W, Schmidt T, Schaefer JH: Volumetric hemodynamic parameters to guide fluid removal on hemodialysis in the intensive care unit. *Hemodial Int* 2007;11:231-237
6. **Compton F**, Vogel M, Zidek W, van der Giet M, Westhoff T: Changes in volumetric hemodynamic parameters induced by fluid removal on hemodialysis in critically ill patients. *Ther Apher Dial* 2015; 19:23-29
7. Schmidt S, Westhoff T, Schlattmann P, Zidek W, **Compton F**: Analysis of transpulmonary thermodilution data confirms influence of renal replacement therapy on thermodilution hemodynamic measurements (*Anesth Analg* 2016 Feb 26. [Epub ahead of print])

## 2.2. Minimalinvasive Herzzeitvolumen-Bestimmung mit dem FloTrac/Vigileo-System bei intensivmedizinischen Patienten (**Manuskript 1**)

**Compton F, Zukunft B, Hoffmann C, Zidek W, Schaefer JH:** Performance of a minimally invasive uncalibrated cardiac output monitoring system (FloTrac/Vigileo) in haemodynamically unstable patients. *Br J Anaesth* 2008;100:451-456

In dieser Arbeit wurde untersucht, inwieweit bei hämodynamisch instabilen Intensivpatienten eine minimalinvasive HZV-Bestimmung mit dem FloTrac/Vigileo-System möglich ist. Wie beim PiCCO<sup>®</sup>-System bedient sich auch das FloTrac/Vigileo-System der Pulswellenanalyse, um das HZV kontinuierlich in Echtzeit abzuleiten. Im Gegensatz zum PiCCO<sup>®</sup>-System ist hier jedoch keine externe Kalibration mittels Thermodilutionsmessung erforderlich, die für die Ermittlung Gefäßtonus notwendigen Informationen werden der Pulscurvenform selbst entnommen und durch Vergleich mit einer hinterlegten Datenbank ein proprietärer Korrekturfaktor ( $\chi$ ) errechnet. Weiterhin liegt der HZV-Bestimmung mit dem FloTrac/Vigileo-System nicht die beim PiCCO<sup>®</sup>-System verwendete systolische Pulscurvenanalyse zugrunde, sondern ein Pulsdruckamplitudenmodell (43,44). Für die HZV-Bestimmung mit dem FloTrac/Vigileo-System ist lediglich ein regulärer intraarterieller Katheter erforderlich, ein zentraler Venenkatheter oder ein spezieller intraarterieller Katheter wie beim PiCCO<sup>®</sup>-System werden nicht benötigt. Nach initial zunächst positiven Studienergebnissen hatte sich gezeigt, dass mit dem FloTrac/Vigileo-System gemessene HZV-Werte insbesondere bei hämodynamisch instabilen Patienten erheblich von Referenzmessungen ( $HZV_{REF}$ ) abwichen (42,48-51). Daraufhin war die Software vom Hersteller modifiziert worden, so dass  $\chi$  nicht mehr nur alle zehn Minuten, sondern kontinuierlich rollend über ein 60 s-Intervall immer wieder neu berechnet wurde, um auf diese Weise dem wechselnden Gefäßtonus hämodynamisch instabiler Patienten besser Rechnung tragen zu können. Die vorgestellte Untersuchung erfolgte mit der modifizierten Softwareversion.

In insgesamt 324 Messungen an 25 Patienten durchgeführten Messungen wurden mit dem FloTrac/Vigileo-System über die A. radialis abgeleitete HZV-Bestimmungen ( $HZV_{AP}$ ) mit  $HZV_{REF}$ -Werten verglichen, die mittels PiCCO<sup>®</sup>-System entweder als Thermodilutionsmessung ( $HZV_{TD-PiCCO}$ ) oder als kalibriertes Pulscontur-HZV ( $HZV_{PC-PiCCO}$ ) ermittelt wurden. Die mit dem FloTrac/Vigileo-System errechneten  $HZV_{AP}$ -Werte lagen insgesamt signifikant niedriger als die  $HZV_{REF}$ -Werte. Zur Ermittlung von Richtigkeit (*accuracy*) und Genauigkeit (*precision*) der  $HZV_{AP}$ -Werte im Vergleich zum  $HZV_{REF}$  wurde die Bland-Altman-Analyse eingesetzt (52,53). Dabei wird anhand der Mittelwerte der zwischen den jeweiligen Messpaaren bestehenden Abweichungen der so genannte *bias* errechnet, welcher ein Maß für die Richtigkeit der getesteten Methode ist. Das 95%-Konfidenzintervall um diesen Mittelwert wird als *limits of agreement* bezeichnet und ist ein Maß für die Streuung. Daraus lässt sich als prozentuales Maß für die Abweichung der *percentage error* errechnen, der beim Vergleich zweier physiologischer

Messmethoden bei maximal 30% liegen sollte (52). Der *bias* aller 324 hier ausgewerteten Messpaare betrug  $0,68 \text{ l/min/m}^2$  (der auf die Körperoberfläche indizierten HZV-Werte), der *percentage error* lag bei knapp 60%. Bei ausschließlicher Berücksichtigung von  $\text{HZV}_{\text{TD-PICCO}}$ -Messungen als  $\text{HZV}_{\text{REF}}$  (90 Messpaare) ergab sich ein noch etwas höherer *bias* von  $0,76 \text{ l/min/m}^2$ , der *percentage error* war mit 52% etwas niedriger, lag jedoch nach wie vor weit über dem Grenzwert von 30%.

Auffällig war, dass nicht nur die  $\text{HZV}_{\text{AP}}$ -Werte signifikant niedriger als die  $\text{HZV}_{\text{REF}}$ -Werte lagen, sondern sich auch die Blutdruckwerte signifikant unterschieden, die jeweils Grundlage der HZV-Berechnungen waren: Die über die A. radialis abgeleiteten Blutdruckwerte, aus denen das  $\text{HZV}_{\text{AP}}$  ermittelt wurde, waren signifikant niedriger als die über die A. femoralis abgeleiteten Blutdruckwerte, aus denen das  $\text{HZV}_{\text{PC-PICCO}}$  errechnet wurde. Zwar lagen *bias* (3 mmHg) und *percentage error* (17,6%) noch im akzeptablen Bereich, Subgruppenanalysen ergaben aber, dass die Abweichungen zwischen  $\text{HZV}_{\text{AP}}$  und  $\text{HZV}_{\text{REF}}$  besonders hoch waren, wenn die über die A. radialis gemessenen Blutdruckwerte erheblich von den über die A. femoralis abgeleiteten abwichen.

Da für die intensivmedizinische Therapie oft weniger die absolute Höhe des HZVs relevant ist als dessen Veränderung unter Volumensubstitution oder Therapie mit vasoaktiven Substanzen, wurde zusätzlich untersucht, ob es ggf. trotz mangelnder Richtigkeit der absoluten  $\text{HZV}_{\text{AP}}$ -Werte möglich ist, intraindividuelle Änderungen des HZVs über die Zeit ( $\Delta\text{HZV}$ ) mit dem FloTrac/Vigileo-System ausreichend zu erfassen. Dabei zeigte sich im Vergleich zwischen  $\Delta\text{HZV}_{\text{AP}}$  und  $\Delta\text{HZV}_{\text{REF}}$  zwar ein sehr kleiner *bias* ( $-0,003 \text{ l/min/m}^2$ ), der *percentage error* war mit knapp 160% allerdings sehr hoch, d.h. die Genauigkeit, mit der  $\text{HZV}_{\text{AP}}$ -Werte intraindividuelle Änderungen des HZVs wiedergeben konnten, variierte innerhalb des untersuchten Patientenkollektivs erheblich.

Insgesamt waren mit dem FloTrac/Vigileo-System durchgeführte  $\text{HZV}_{\text{AP}}$ -Bestimmungen somit nicht geeignet, invasive  $\text{HZV}_{\text{REF}}$ -Messungen bei hämodynamisch instabilen Patienten zu ersetzen.

Compton F, Zukunft B, Hoffmann C, Zidek W, Schaefer JH: Performance of a minimally invasive uncalibrated cardiac output monitoring system (FloTrac/Vigileo) in haemodynamically unstable patients. *Br J Anaesth* 2008;100:451-456

<http://dx.doi.org/10.1093/bja/aem409>











### 2.3. Nichtinvasive Herzzeitvolumen-Bestimmung mittels Applanationstonometrie bei intensivmedizinischen Patienten (**Manuskript 2**)

**Compton F**, Wittrock M, Schaefer JH, Zidek W, Tepel M, Scholze A: Noninvasive cardiac output determination using applanation tonometry-derived radial artery pulse contour analysis in critically ill patients. *Anesth Analg* 2008;106:171-174

Diese Arbeit befasste sich mit der Frage, ob bei intensivmedizinischen Patienten eine komplett nicht-invasive HZV-Bestimmung mittels Applanationstonometrie möglich ist und in welchem Umfang mit dieser Methode bestimmte HZV-Werte ( $HZV_{NI}$ ) von invasiven Thermodilutionsmessungen ( $HZV_{TD}$ ) abweichen. Die Berechnung des  $HZV_{NI}$  erfolgte beim hier verwendeten HDI/Pulsewave CR-2000 Applanationstonometer anhand der kardialen Auswurfzeit mit Hilfe eines multivariaten Algorithmus, in den zusätzlich HF, Größe und Gewicht sowie Alter des Patienten eingehen (47).

Bei 49 Patienten wurden insgesamt 102 Messungen durchgeführt. Mit dem HDI/Pulsewave CR-2000 nichtinvasiv berechnete  $HZV_{NI}$ -Werte wurden mit invasiven  $HZV_{TD}$ -Messungen verglichen, die entweder durch pulmonalarterielle oder durch transpulmonale Thermodilution ermittelt wurden. Wie bereits beim in **Manuskript 1** untersuchten FloTrac/Vigileo-System lagen auch hier die  $HZV_{NI}$ -Werte unter den  $HZV_{TD}$ -Referenzmessungen, der *bias* war mit  $2,67 \text{ l/min/m}^2$  noch erheblich größer als beim FloTrac/Vigileo-System, die Genauigkeit der  $HZV_{NI}$ -Werte mit einem *percentage error* von 85% noch weit geringer.

Im Gegensatz zu invasiven Pulskurvenableitungen (FloTrac/Vigileo-System, PiCCO<sup>®</sup>-System) besteht bei der nichtinvasiven Pulswellenanalyse zusätzlich das Problem, dass die Ableitung der Pulscurve untersucherabhängig ist und nicht immer in gleich guter Qualität gelingt. Die Qualität der abgeleiteten Pulscurve wird beim HDI/Pulsewave CR-2000 daher kontinuierlich auf einer Skala von 1 bis 25 angezeigt. Im untersuchten Patientenkollektiv war die Signalqualität für die Übereinstimmung von  $HZV_{NI}$  und  $HZV_{TD}$  jedoch nicht entscheidend, wie eine Subgruppenanalyse ergab, bei der ausschließlich Messungen mit guter Signalqualität (40 Messpaare) berücksichtigt wurden. Auch hier lag der *bias* bei  $2,35 \text{ l/min/m}^2$ .

Auf Basis der hier vorgestellten Daten erscheint die nichtinvasive HZV-Bestimmung mittels Applanationstonometrie für hämodynamisch instabile Patienten somit nicht geeignet.

Compton F, Wittrock M, Schaefer JH, Zidek W, Tepel M, Scholze A: Noninvasive cardiac output determination using applanation tonometry-derived radial artery pulse contour analysis in critically ill patients. *Anesth Analg* 2008;106:171-174

<http://dx.doi.org/10.1213/01.ane.0000297440.52059.2c>







## 2.4. Nichtinvasive Bestimmung der arteriellen Steifigkeit mittels Applanationstonometrie im Vergleich mit invasiven Messungen (**Manuskript 3**)

Wittrock M, Scholze A, **Compton F**, Schaefer JH, Zidek W, Tepel M: Noninvasive pulse wave analysis for the determination of central artery stiffness. *Microvasc Res* 2009;77:109.112

Das in **Manuskript 2** vorgestellte HDI/Pulse Wave CR-2000 Applanationstonometer wird üblicherweise nicht zur Bestimmung des HZVs bei intensivmedizinischen Patienten eingesetzt, sondern dient bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen der Erforschung und Beurteilung von Gefäßeigenschaftsparametern, die auf Basis des Windkesselmodells anhand der Pulskurve berechnet werden (47). In der hier vorgestellten Untersuchung wurde das HDI/Pulse Wave CR-2000 eingesetzt, um bei intensivmedizinischen Patienten die arterielle Steifigkeit der großen Gefäße, ein für die kardiovaskuläre Mortalität relevanter Parameter, applanationstonometrisch zu bestimmen (54,55). Als invasiver Vergleichsparameter wurde der Quotient aus Pulsdruck und SV als reziproker Wert der arteriellen Compliance gewählt (56,57).

Im Gegensatz zum applanationstonometrisch bestimmten  $HZV_{NI}$  (**Manuskript 2**) zeigte sich in dieser Untersuchung eine gute Übereinstimmung zwischen invasiven und nichtinvasiven Messungen (*bias* 0,21 mmHg/ml) sowie eine signifikante Korrelation zwischen applanationstonometrisch bestimmter arterieller Steifigkeit und dem invasiven Vergleichsparameter (Spearman  $r = 0,40$ ,  $p < 0,0001$ ).

Die arterielle Steifigkeit der großen Gefäße wird beim HDI/Pulsewave CR-2000 anhand des diastolischen Abfalls der Pulskurve sowie des peripheren Gefäßwiderstands SVR mit Hilfe eines komplexen Computeralgorithmus berechnet (58). Das  $HZV_{NI}$  geht in die Berechnungen ebenfalls ein, da es zur Berechnung von SVR erforderlich ist. Da die entsprechenden Algorithmen jedoch proprietär sind, lässt sich nicht ohne weiteres nachvollziehen, wie groß der Einfluss der  $HZV_{NI}$ -Bestimmung auf die berechneten Parameter ist. Insgesamt war es jedoch offenbar trotz der in **Manuskript 2** dargestellten Limitationen bezüglich der  $HZV_{NI}$ -Bestimmung, arterielle Gefäßeigenschaften mit dem HDI/Pulsewave CR-2000 bei hämodynamisch instabilen Intensivpatienten zu erfassen.

Allerdings zeigte sich auch, dass bei etwas über als 10% aller Messungen eine Ableitung der arteriellen Pulskurve mittels Applanationstonometrie gar nicht möglich war; diese Messversuche wurden sämtlich unter Therapie mit vasokonstriktorisches Substanzen durchgeführt. Bei Vorliegen von kompensatorischer oder medikamentös induzierter Vasokonstriktion gibt der peripher gemessene arterielle Blutdruck den zentralen Blutdruck häufig nur unzureichend wieder, wie in verschiedenen Studien gezeigt wurde (59,60). Die Ableitung des HZVs über die A. radialis, nichtinvasiv wie auch invasiv ist daher bei hämodynamisch instabilen Patienten grundsätzlich nur mit Einschränkungen möglich, was auch die Differenzen zwischen peripher und zentral gemessenem arteriellem Druck aus **Manuskript 1** zeigen.

Wittrock M, Scholze A, Compton F, Schaefer JH, Zidek W, Tepel M: Noninvasive pulse wave analysis for the determination of central artery stiffness. *Microvasc Res* 2009;77:109.112

<http://dx.doi.org/10.1016/j.mvr.2008.10.001>







## 2.5. Einfluss des zentralvenösen Injektionsorts auf die transpulmonale Thermodilutionsmessung und daraus abgeleitete volumetrische Indizes (**Manuskript 4**)

Schmidt S, Westhoff T, Hoffmann C, Schaefer JH, Zidek W, **Compton F**, van der Giet M: Effect of the venous catheter site on transpulmonary thermodilution measurement variables. Crit Care Med 2007;35:783-796

Wie anhand der **Manuskripte 1 bis 3** gezeigt, sind minimal- und nichtinvasive HZV-Messungen bei hämodynamisch instabilen intensivmedizinischen Patienten nur eingeschränkt möglich und valide. Die invasive HZV-Messung mittels Thermodilution ist daher weiterhin als intensivmedizinischer Standard zu betrachten (18). Aufgrund der geringeren Invasivität sowie der Möglichkeit, zusätzlich zum HZV auch die volumetrischen Indizes GEDV (bzw. daraus abgeleitet ITBV) und EVLW zu berechnen, hat die transpulmonale HZV Messung mit dem PiCCO®-System gegenüber der pulmonalarteriellen Thermodilutionsmessung wesentliche Vorteile. Die Übereinstimmung von mit dem PiCCO®-System gemessenem  $HZV_{TD-PiCCO}$  und dem unter Verwendung eines PAKs ermittelten  $HZV_{TD-PAK}$  ist in Studien gut belegt, allerdings ausschließlich für die Injektion des Thermoindikators in die V. cava superior (25-29). Nicht bei allen Intensivpatienten ist jedoch die Anlage eines zentralen Venenkatheters über die V. subclavia bzw. V. jugularis möglich. Muss auf die V. femoralis ausgewichen werden, so kommt die Spitze des Venenkatheters nicht in der V. cava superior, sondern in der V. cava inferior zu liegen und die Strecke zwischen Injektion und Detektion des Indikators verlängert sich entsprechend.

In dieser Arbeit wurde daher untersucht, ob und ggf. in welcher Weise die Ergebnisse transpulmonaler Thermodilutionsmessungen durch den Injektionsort beeinflusst werden. Bei elf Patienten, die sowohl mit einem V. cava superior- als auch V. cava inferior-Katheter versorgt waren, wurden insgesamt 44 Vergleichsmessungen durchgeführt. Dabei zeigten die über V. cava inferior durchgeführten  $HZV_{TD-PiCCO}$ -Messungen gute Übereinstimmungen mit  $HZV_{TD-PiCCO}$ -Werten, bei denen die Injektion des Indikators in die V. cava superior erfolgte (*bias* 0,16 l/min). Bezüglich der aus der Thermodilutionskurve errechneten volumetrischen Parameter ergaben sich für EVLW ebenfalls nur geringe Abweichungen, der kardiale Vorlastparameter GEDV hingegen wurde bei Injektion in die V. cava inferior systematisch überschätzt (*bias* 140,73 ml/m<sup>2</sup>). Ursächlich dafür war, dass der Kältebolus den arteriellen Thermistor bei Injektion über die V. cava inferior später erreichte als bei Injektion über die V. cava superior (Abbildung 2 aus **Manuskript 4**) und die Indikatortransitzeit  $MTt$  dadurch signifikant verlängert ( $45,58 \pm 18,27$  s vs.  $43,39 \pm 18,85$  s,  $p < 0,05$ ) war. Durch diese Verlängerung von  $MTt$  kam es zur Überschätzung von GEDV:

$$GEDV = HZV \times (MTt - DSt)^{III}$$

---

<sup>III</sup>  $ITTV = HZV \times MTt$ ,  $PTV = HZV \times DSt$ ,  $GEDV = ITTV - PTV \rightarrow GEDV = HZV \times MTt - HZV \times DSt$

Da MTt in die Berechnung von EVLW jedoch nur mit dem Faktor 0,25 eingeht, der Einfluss von MTt auf GEDV also viermal so hoch ist wie auf EVLW, kam es nicht zu einer relevanten Überschätzung von EVLW:

$$EVLW = HZV \times (-0,25 \times MTt + 1,25 \times DSt)^{IV}$$

Mit der hier vorgestellten Arbeit konnte somit gezeigt werden, dass die transpulmonale HZV-Messung auch bei Injektion über einen femoralen zentralen Venenkatheter zuverlässig möglich ist, es jedoch infolge der verlängerten Indikatortransitzeit zu einer Überschätzung des kardialen Vorlastparameters GEDV kommt, die nur in Kenntnis der Berechnungsgrundlagen der volumetrischen Indizes nachvollziehbar und verständlich ist.

---

<sup>IV</sup>  $ITBV = GEDV \times 1,25$ ,  $EVLW = ITTV - ITBV \rightarrow EVLW = HZV \times MTt - (HZV \times MTt - HZV \times DST) \times 1,25$

Schmidt S, Westhoff T, Hoffmann C, Schaefer JH, Zidek W, Compton F, van der Giet M: Effect of the venous catheter site on transpulmonary thermodilution measurement variables. Crit Care Med 2007;35:783-796

<http://dx.doi.org/10.1097/01.CCM.0000256720.11360.FB>







## 2.6. Eignung von mit dem PiCCO<sup>®</sup>-System ermittelten volumetrischen Indizes für die Steuerung von Volumenentzug an Hämodialyse bei intensivmedizinischen Patienten (Manuskript 5)

**Compton F**, Hoffmann C, Zidek W, Schmidt T, Schaefer JH: Volumetric hemodynamic parameters to guide fluid removal on hemodialysis in the intensive care unit. *Hemodial Int* 2007;11:231-237

Bei intensivmedizinischen Patienten mit Nierenversagen ist die Einschätzung des Volumenstatus von besonderer Bedeutung, da die Flüssigkeitsbilanz häufig über Nierenersatztherapie gesteuert werden muss. Die bei chronischen Dialysepatienten zur Berechnung der Gewichtsabnahme an Dialyse eingesetzten Methoden sind für Patienten auf der Intensivstation in der Regel nicht anwendbar oder nicht praktikabel (61,62). Die mit dem PiCCO<sup>®</sup>-System ermittelbaren volumetrischen Indizes ITBV und EVLW wurden zwar in diversen Studien in Bezug auf ihre Eignung zur Steuerung der Volumensubstitution bei hämodynamisch instabilen Patienten untersucht, für ihre Eignung zur Steuerung eines Volumenentzugs an Nierenersatztherapie lagen zum Zeitpunkt der Durchführung dieser Arbeit jedoch keine Daten vor (30,33,35,63,64).

In einer Pilotstudie wurde daher an neun Patienten untersucht, wie sich ITBV und EVLW unter Volumenentzug bei intensivmedizinischen Patienten verhalten. Bei 39 Dialysebehandlungen wurden unmittelbar vor Dialyseanschluss und nach Dialyseabschluss PiCCO<sup>®</sup>-Messungen mit Ermittlung von  $HZV_{TD-PiCCO}$ , ITBV und EVLW durchgeführt. Bei 29 Dialysen wurde zusätzlich mit einem in der Dialysemaschine (Gambro AK200S, Gambro Hospal GmbH, Planegg-Martinsried, Deutschland) integrierten Blutvolumensensor (BVS) die Änderung des relativen Blutvolumens (RBV) erfasst.

Beim BVS-Monitoring wird über einen in die Dialysemaschine integrierten Photosensor der Hämatokrit im extrakorporal zirkulierenden Blut kontinuierlich gemessen und im Verhältnis zum initialen Ausgangswert als relatives Blutvolumen (RBV) in Prozent angegeben (65). Obwohl als Verfahren nicht unumstritten, wird BVS-Monitoring bei chronischen Dialysepatienten oft routinemäßig zur Optimierung der Dialyseabschlussgewichtsbestimmung eingesetzt, für den Einsatz bei hämodynamisch instabilen Intensivpatienten war das Verfahren bis zur Durchführung dieser Arbeit jedoch nicht evaluiert (66-70).

Mit der hier vorgestellten Pilotuntersuchung konnte gezeigt werden, dass es unter Volumenentzug an Dialyse bei hämodynamisch instabilen Intensivpatienten zwar zu einem RBV-Abfall kommt, dieser aber nicht mit parallel in arteriellen Blutgasanalysen ermittelten Hämatokritwerten korrelierte, obwohl auch diese unter Dialyse einen signifikanten Anstieg erfuhren. Die volumetrischen Indizes hingegen erfuhren unter Dialyse plausible Veränderungen: Es kam zu einem signifikanten Abfall des pulmonalen Flüssigkeitsindex EVLW, der Vorlastindex ITBV hingegen blieb auch unter Volumenentzug an Dialyse annähernd unverändert (Abbildung 1 aus **Manuskript 5**).

Compton F, Hoffmann C, Zidek W, Schmidt T, Schaefer JH: Volumetric hemodynamic parameters to guide fluid removal on hemodialysis in the intensive care unit. *Hemodial Int* 2007;11:231-237

<http://dx.doi.org/10.1111/j.1542-4758.2007.00174.x>













## 2.7. Verhalten von volumetrischen Indizes unter Volumenentzug an Hämodialyse bei intensivmedizinischen Patienten -- Folgeuntersuchung (**Manuskript 6**)

**Compton F, Vogel M, Zidek W, van der Giet M, Westhoff T:** Changes in volumetric hemodynamic parameters induced by fluid removal on hemodialysis in critically ill patients. *Ther Apher Dial* 2015; 19:23-29

In Anbetracht der positiven Ergebnisse der oben dargestellten Pilotstudie (**Manuskript 5**) wurde eine weitere Untersuchung an einem größeren Kollektiv von 35 intensivmedizinischen Patienten durchgeführt, deren Ergebnisse im Wesentlichen mit denen der Pilotstudie übereinstimmen.

Zusätzlich zu den volumetrischen Indizes ITBV und EVLW wurde in dieser Arbeit als weiterer Vorlastparameter die Schlagvolumenvariation (SVV) evaluiert.

SVV ist ein so genannter dynamischer Vorlastparameter, der bei kontrolliert beatmeten Patienten kontinuierlich abgeleitet werden kann. Durch positive Druckbeatmung kommt es innerhalb des Atemzyklus zu charakteristischen Schwankungen von SV, welche im Ausmaß mit der Vorlastabhängigkeit des HZVs korrelieren. In der Inspiration nimmt SV bedingt durch die intrathorakale Druckerhöhung die dadurch bedingte Erhöhung der linksventrikulären Vorlast zunächst zu, da der erhöhte intrathorakale Druck aber gleichzeitig auch zu einer Abnahme der rechtventrikulären Vorlast führt, anschließend dann zu einem Abfall von SV (6). In der Expiration kehren sich diese Verhältnisse um. Anhand von über den Atemzyklus (beim PiCCO®-System über 30 Sekunden) bestimmtem maximalem ( $SV_{max}$ ), minimalem ( $SV_{min}$ ) und mittlerem SV ( $SV_{mean}$ ) errechnet sich SVV:

$$SVV = \frac{SV_{max} - SV_{min}}{SV_{mean}}$$

Bei kontrolliert beatmeten Patienten im Sinusrhythmus ist SVV somit ein Maß für die Vorlastabhängigkeit des HZVs. Je größer SVV ist, desto eher ist damit zu rechnen, dass durch Erhöhung der Vorlast eine Steigerung des HZV herbeigeführt werden kann (71,72).

In der hier vorgestellten Arbeit war unter Volumenentzug an Dialyse zwar ein signifikanter Anstieg von SVV zu verzeichnen, dieser korrelierte jedoch nicht mit dem Verhalten der volumetrischen Indizes ITBV und EVLW. Allerdings lag auch nur bei zwei Dritteln der Patienten ein stabiler Sinusrhythmus vor und die Beatmung erfolgte in der Regel nicht kontrolliert, sondern assistiert.

Auch die Folgeuntersuchung zeigt somit, dass die mit dem PiCCO®-System ermittelbaren volumetrischen Indizes EVLW und ITBV für die Steuerung der Flüssigkeitsbilanzierung an Nierenersatztherapie bei intensivmedizinischen Patienten hilfreich sein könnten, andere Vorlastparameter wie SVV und das BVS-Monitoring hingegen weniger geeignet erscheinen.

Compton F, Vogel M, Zidek W, van der Giet M, Westhoff T: Changes in volumetric hemodynamic parameters induced by fluid removal on hemodialysis in critically ill patients. *Ther Apher Dial* 2015; 19:23-29

<http://dx.doi.org/10.1111/1744-9987.12193>













## 2.8. Beeinflussung transpulmonaler Thermodilutionsmessungen durch Nierenersatztherapie (Manuskript 7)

Schmidt S, Westhoff T, Schlattmann P, Zidek W, **Compton F**: Analysis of transpulmonary thermodilution data confirms influence of renal replacement therapy on thermodilution hemodynamic measurements. *Anesth Analg* 2016;122:1474-1479

Die Genauigkeit von Thermodilutionsmessungen hängt unter anderem von der ungestörten Injektion des Kälteindikators ab (73,74). Bei Anwendung von Verfahren mit extrakorporalem Kreislauf kann es zu einem Indikatorverlust mit konsekutiver Überschätzung des HZVs kommen, für extrakorporale Lungenersatzverfahren wurde dies bereits gezeigt (74-76). Bei der Nierenersatztherapie sind die Blutflüsse zwar um ein Vielfaches geringer, aber auch hier wurden Veränderungen des HZVs unter laufenden Nierenersatzverfahren berichtet (77-81).

In der hier vorgestellten Arbeit wurde untersucht, ob unter Nierenersatztherapie bei intensivmedizinischen Patienten Veränderungen transpulmonal mit dem PiCCO®-System gemessener HZV-Werte und der daraus errechneten volumetrischen Indizes ITBV und EVLW auftraten und ob ggf. Störungen in der Thermodilutionsmessung infolge der extrakorporalen Zirkulation dafür verantwortlich waren. Um einen möglichen Effekt der extrakorporalen Zirkulation auf die Messergebnisse zu maximieren, wurden die Injektionen des Thermoindikators ausschließlich über das Injektionslumen des Trilumendialysekatheters vorgenommen, mit dem alle in die Studie eingeschlossenen Patienten versorgt waren (82). In Übereinstimmung mit der Literatur zeigte sich bei 17 Messserien an elf Patienten unter laufender Nierenersatztherapie ein Abfall des gemessenen HZVs, dieser war jedoch erheblich größer als in anderen Studien berichtet, bei denen nicht der Dialysekatheter, sondern ein separater zentraler Venenkatheter für die Injektion des Kältebolus verwendet worden war (77,78,80). Auch die ITBV-Messungen lagen in der hier vorgestellten Arbeit unter laufender Nierenersatztherapie signifikant niedriger als bei gestoppter Blutpumpe, die EVLW-Werte hingegen signifikant höher. Die Auswertung der Indikatortransitzeiten MTt und DSt ergab Anhalt dafür, dass die beobachteten Veränderungen unter Nierenersatztherapie auf Störungen der Indikatorverteilung infolge der extrakorporalen Zirkulation zurückzuführen waren; sowohl MTt als auch DSt waren unter Nierenersatztherapie deutlich verlängert. Anhalt für einen realen Abfall des HZVs ergab sich hingegen nicht; Blutdruck und Vasopressordosis blieben unter laufender Nierenersatztherapie stabil.

Die Arbeit liefert somit Hinweise dafür, dass es unter Nierenersatztherapie zu Störungen transpulmonaler Thermodilutionsmessungen kommt. Unter laufender Nierenersatztherapie durchgeführte PiCCO®-Messungen sind daher insbesondere bei Injektion des Thermoindikators über den Dialysekatheter bezüglich ihrer Validität kritisch zu beurteilen.

Schmidt S, Westhoff T, Schlattmann P, Zidek W, **Compton F**: Analysis of transpulmonary thermodilution data confirms influence of renal replacement therapy on thermodilution hemodynamic measurements. *Anesth Analg* 2016;122:1471-1479

<http://dx.doi.org/10.1213/ANE.0000000000001191>











### 3. Diskussion

Seit Etablierung des erweiterten hämodynamischen Monitorings in der Intensivmedizin mit Einführung des PAKs in den 1970er Jahren haben hämodynamische Monitoringverfahren eine kontinuierliche Weiterentwicklung erfahren und sind in der Anwendung zunehmend einfacher und weniger invasiv geworden (18,44,83). Im Gegenzug dazu sind allerdings die Modelle und Annahmen, auf denen diese Verfahren beruhen, zunehmend komplexer und für den Anwender schwerer durchschaubar geworden, was die Beurteilung von Eignung und Fehlerquellen der einzelnen Messmethoden zunehmend schwieriger gemacht hat (37,83-85). In den hier vorgestellten Arbeiten wurden Möglichkeiten und Limitationen verschiedener moderner hämodynamischer Monitoringverfahren bei intensivmedizinischen Patienten untersucht (Tabelle 1). Es wurden einerseits minimal- und nichtinvasive Pulswellenanalyseverfahren mit etablierten invasiven Methoden verglichen (**Manuskripte 1-3**), andererseits das invasive PiCCO<sup>®</sup>-System insbesondere bezüglich der mit diesem Verfahren aus der Thermodilutionskurve zu berechnenden volumetrischen Indizes evaluiert (**Manuskripte 4-7**). Da die Einschätzung des Volumenstatus bei Vorliegen eines Nierenversagens einen besonderen Stellenwert hat, bildeten Patienten mit Nierenersatztherapie hier einen besonderen Schwerpunkt der Arbeiten (**Manuskripte 5-7**).

#### 3.1. Minimal- und nichtinvasive Herzzeitvolumen-Bestimmung mittels Pulswellenanalyse auf der Intensivstation

Pulswellenanalyseverfahren beruhen auf der Grundannahme, dass das SV anhand von arteriellen Druckwellensignalen bestimmt werden kann, wobei diese als Produkt von Herzleistung und Gefäßeigenschaften betrachtet werden (83). Das HZV wird nicht im eigentlichen Sinne „gemessen“, sondern vielmehr auf Basis von mathematischen Modellen errechnet bzw. „geschätzt“. Wie genau Pulswellenanalysemethoden das HZV tatsächlich wiedergeben können, hängt unter anderem davon ab, wie gut die individuellen Gefäßeigenschaften mit den jeweiligen Algorithmen erfasst werden können und wie gut das zugrundeliegende Zirkulationsmodell für den jeweils untersuchten Patienten geeignet ist. Die Berechnungsalgorithmen der verschiedenen auf dem Markt befindlichen Pulswellenanalyseverfahren unterscheiden sich erheblich voneinander, gemeinsam ist ihnen jedoch, dass sie jeweils komplexe mathematische Formeln sowie proprietäre Faktoren beinhalten, was die Nachvollziehbarkeit der HZV-Berechnung erheblich erschwert bzw. teilweise unmöglich macht (39,43,84,85). Die Eignung von Pulswellenanalyseverfahren für die HZV-Bestimmung kann daher nur

im Vergleich mit invasiven Messmethoden empirisch für bestimmte Patientengruppen und Therapiesituationen bestimmt werden.

In **Manuskript 1** wurde das minimalinvasive FloTrac/Vigileo-System (HZV<sub>AP</sub>) bei hämodynamisch instabilen intensivmedizinischen Patienten im Vergleich zur invasiven Thermodilutionsmessung (HZV<sub>TD-PiCCO</sub>) bzw. kalibrierten Pulskonturanalyse (HZV<sub>PC-PiCCO</sub>) mit dem PiCCO®-System untersucht. Es wurde gezeigt, dass das FloTrac/Vigileo-System das HZV systematisch unterschätzte und es keine ausreichende Übereinstimmung zwischen minimalinvasiven HZV<sub>AP</sub>- und invasiven HZV<sub>TD-PiCCO</sub> bzw. HZV<sub>PC-PiCCO</sub> Messungen gab. Weiterhin ließen sich auch relative HZV-Veränderungen über die Zeit mit dem FloTrac/Vigileo-System in dieser Patientengruppe nicht zuverlässig erfassen.

Diese Ergebnisse decken sich mit der Mehrzahl der über 30 Studien, die inzwischen mit der ersten bzw. zweiten Softwaregeneration des FloTrac/Vigileo-Systems durchgeführt wurden (84). Lediglich vereinzelt wurden mit der Software der zweiten Generation zufriedenstellende Übereinstimmungen mit invasiven Referenzmethoden berichtet, wobei es sich hier vorwiegend um relativ homogene Patientengruppen mit nur geringer hämodynamischer Kompromittierung handelte (86-88). Auch eine erneute Modifikation der Software mit dem Ziel, den Gefäßtonus hämodynamisch instabiler Patienten genauer zu erfassen, führte nicht zu einheitlich besseren Ergebnissen der bislang mit dieser dritten Generation des FloTrac/Vigileo-Systems durchgeführten Studien (84). Abgesehen von unzureichender Genauigkeit der HZV<sub>AP</sub>-Werte wurden in mehreren Studien ebenfalls systematische Unterschätzungen des HZVs mit dem FloTrac/Vigileo-System berichtet (51,89,90). Desgleichen zeigte sich auch in anderen Studien, dass HZV-Veränderungen über die Zeit mit dem System nicht ausreichend abzubilden waren (91,92).

Neben dem FloTrac/Vigileo-System wurden verschiedene andere HZV-Bestimmungsverfahren auf den Markt gebracht, die ebenfalls auf der Pulswellenanalyse basieren und keine externe Kalibration erfordern (Tabelle 2) (44): Die ProAQT®/PulsioFlex-Technologie (Pulsion Medical Systems, Feldkirchen, Deutschland) beruht dabei wie das invasive PiCCO®-System auf der systolischen Pulscurvenanalyse und „autokalibriert“ sich anhand eines proprietären Algorithmus, in den biometrische Patientendaten und bestimmte Pulscurvencharakteristika eingehen (18,93). Im Gegensatz zum FloTrac/Vigileo-System ist es möglich, das minimalinvasiv abgeleitete HZV anhand alternativer HZV-Messmethoden wie Thermodilution oder Echokardiographie extern zu kalibrieren. Das System wurde bislang nur in wenigen Studien untersucht und zeigte in Verwendung ohne externe Kalibration vergleichbare Limitationen wie das FloTrac/Vigileo-System (93-95). Beim LiDCOrapid<sup>v2</sup>-System (LiDCO Ltd., London, Großbritannien) findet ein komplexes „pulse power“-Analyseverfahren Anwendung, das vom Hersteller nicht in allen Einzelheiten beschrieben wird, aber auch Grundlage der kalibrierten Pulswellenanalyse desselben Herstellers (LiDCO™plus-System) ist (44,83,85). Auch bei diesem minimalinvasiven System haben Validierungsstudien bislang keine zufriedenstellende

Übereinstimmung mit invasiven Vergleichsmessungen ergeben (96-98). Beim Mostcare<sup>Up</sup>-System (Vytech Health, Padova, Italien) wird das HZV auf Basis der so genannten „pressure recording analytical method“, kurz PRAM, aus der gesamten Pulswellenform mit Hilfe eines ebenfalls komplexen Algorithmus errechnet. Auch hier ist die Studienlage uneinheitlich und von bislang einer einzigen Arbeitsgruppe dominiert (84).

Das HDI/Pulsewave CR-2000 war eines der ersten Geräte, mit dem sich das HZV komplett nichtinvasiv durch Pulswellenanalyse mittels Applanationstonometrie bestimmen ließ. Das System wurde primär nicht zur Messung des HZVs bei intensivmedizinischen Patienten konzipiert, sondern zur Untersuchung und Erforschung von Gefäßeigenschaften bei kardiovaskulären Erkrankungen (47). Die Berechnung des HZVs erfolgt beim HDI/Pulsewave CR-2000 auf Basis eines empirisch ermittelten multivariaten Algorithmus und wird primär benötigt, um den peripheren Gefäßwiderstand SVR zu bestimmen. In den **Manuskripten 2** und **3** wurde untersucht, inwieweit sich auch bei hämodynamisch instabilen intensivmedizinischen Patienten mit diesem Verfahren HZV und Gefäßparameter bestimmen lassen. Die Vergleichsuntersuchung von mit dem HDI/Pulsewave CR-2000 errechneten HZV<sub>NI</sub>-Werten und invasiv gemessenen HZV<sub>REF</sub>-Werten (**Manuskript 2**) zeigt, dass auch hier keine ausreichenden Übereinstimmung bestand und dass das HZV mit dem HDI/Pulsewave CR-2000 in noch erheblich größerem Maße unterschätzt wurde als mit dem FloTrac/Vigileo-System. Bezüglich der Analyse der arteriellen Steifigkeit waren die Übereinstimmungen mit invasiven Vergleichsmessungen zwar größer, allerdings war die arterielle Pulswelle bei jedem neunten Patienten auf der Intensivstation nichtinvasiv gar nicht ableitbar (**Manuskript 3**).

Ein primär zur nichtinvasiven Messung des Blutdrucks konzipiertes ebenfalls auf der Applanationstonometrie basierendes Verfahren ist das T-Line<sup>®</sup>-System (Tensys Medical Inc., San Diego, CA, USA), für das kürzlich eine HZV-Berechnungsmethode vorgestellt wurde, die auf einem komplexen Autokalibrationsalgorithmus basiert und bislang nur in wenigen Studien validiert wurde (99,100). Alternativ zur Applanationstonometrie kann der Blutdruck auch nichtinvasiv über eine aufblasbare Fingermanschette nach der „volume clamp“-Methode bestimmt werden (101). Auf dieser Technik beruhen weitere nichtinvasive HZV-Bestimmungsmethoden mit unterschiedlichen Berechnungsalgorithmen: Beim ClearSight/PhysioCal-System (Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA), vormals Nexfin-System und beim Finapres<sup>®</sup>/Portapres<sup>®</sup>-System wird das HZV nach der so genannten Modelflow-Methode (modifiziertes 3-Element-Windkesselmodell) errechnet (101-103). Das CNAP<sup>®</sup>/VERIFI-System (CNSystems Medizintechnik AG, Graz, Österreich) nutzt einen eigenen proprietären Berechnungsalgorithmus, der sowohl den systolischen als auch den diastolischen Anteil der Pulskurve berücksichtigt, aber in der Literatur nicht genauer beschrieben ist (104). Die Ergebnisse der bislang nur wenigen Validierungsuntersuchungen dieser Verfahren waren uneinheitlich, in der

Regel konnten sie invasive HZV-Messungen bei intensivmedizinischen Patienten jedoch nicht ersetzen (44).

Zu der in den **Manuskripten 1** und **2** gezeigten und auch in anderen Studien berichteten Unterschätzung des minimal- bzw. nichtinvasiven HZVs kann beigetragen haben, dass die arterielle Pulscurve bei diesen Verfahren über eine periphere Arterie (A. radialis) abgeleitet wurde (51,89,90). Bei kreislaufinstabilen Patienten wird der zentrale arterielle Blutdruck bei Messung an peripheren Arterien häufig unterschätzt oder ist wie bei einem Teil der Patienten in **Manuskript 3** gar nicht abzuleiten (59,60,89,90,105). Dies ist bei allen hier vorgestellten minimal- und nichtinvasiven Verfahren problematisch, da die einwandfreie und korrekte Ableitung der Pulscurve Voraussetzung für die Berechnung eines validen HZVs ist. Bei der Fingerblutdruckmessung mit der „volume clamp“-Methode wird zwar aus dem Fingerblutdruck zunächst ein virtueller Blutdruck in der A. brachialis errechnet, inwieweit dies jedoch bei peripherer Vasokonstriktion technisch ausreichend sicher möglich ist, ist den bislang veröffentlichten Daten nicht zu entnehmen (44,101). Beim FloTrac/Vigileo-System zumindest müssen neben der Problematik der peripheren Blutdruckableitung jedoch noch weitere Faktoren für die systematische Unterschätzung des HZVs verantwortlich sein, denn auch bei femoraler Ableitung der Pulscurve fanden sich in einer Untersuchung von Sakka et al. im Vergleich mit HZV<sub>TD</sub>-Messungen systematisch niedrigere HZV<sub>AP</sub>-Werte (51). Insgesamt scheint beim FloTrac/Vigileo-System ein Zusammenhang zwischen peripherem Gefäßwiderstand und Unterschätzung des HZVs zu bestehen; besonders große Abweichungen sind bei Patienten mit hyperdynamer Kreislaufsituation oder bei Einsatz vasopressorischer Katecholamine zu beobachten, bei niedrigem SVR zu nehmen die Abweichungen zwischen HZV<sub>AP</sub> und HZV<sub>REF</sub> weiter zu (51,89,90).

Beim Vergleich minimal- und nichtinvasiver Pulswellenanalyseverfahren mit invasiven HZV-Messungen ist zu berücksichtigen, dass auch invasive Verfahren bestimmte Limitationen und Fehlerquellen haben, die sich von denen der Pulswellenanalyseverfahren unterscheiden und die so einerseits zu systematischen Abweichungen (*bias*), andererseits auch zu mangelnder Genauigkeit (*precision*) beitragen können (73,106):

Beim klinischen Goldstandard, der Thermodilutionsmessung mit dem PAK (HZV<sub>TD-PAK</sub>), können unerkannte Katheterfehlagen sowohl zu Störungen der Indikatorinjektion als auch –detektion führen. Parallel zur HZV-Messung infundierte Flüssigkeit kann die Bluttemperatur beeinflussen und dadurch die Thermodilutionskurve verfälschen, was sowohl eine Unter- als auch eine Überschätzung des HZV<sub>TD-PAK</sub> bedingen kann. Intrakardiale Shunts und Klappeninsuffizienzen insbesondere im Bereich des rechten Herzens führen zu Rezirkulationen des Indikators, die HZV-Messung ist dann ebenfalls nicht zuverlässig möglich. (107). Weiterhin sind nur dann untereinander vergleichbare HZV-Werte zu erhalten, wenn die Messungen immer zum gleichen Zeitpunkt im Atemzyklus (typischerweise

endexpiratorisch) erfolgen, da das SV und damit das HZV von respiratorisch bedingten Zu- und Abnahmen der kardialen Vorlast beeinflusst wird (15).

Das mit dem PiCCO<sup>®</sup>-System transpulmonal gemessene HZV ist für einige dieser Fehlerquellen weniger anfällig. Aufgrund der deutlich längeren Indikatortransitzeit sind die Messungen in der Regel unabhängig vom Atemzyklus (25). Katheterfehllagen sind zwar grundsätzlich auch beim PiCCO<sup>®</sup>-System möglich, jedoch weniger wahrscheinlich. Im Verlauf nach der Anlage auftretende Fehllagen durch Kathetermigration wie beim PAK sind hier nahezu ausgeschlossen. Indikatorverlust und -rezirkulation hingegen sind für die transpulmonale Thermodilution aufgrund der verlängerten Strecke zwischen Indikatorinjektion und -detektion von größerer Bedeutung als bei der HZV-Messung mit dem PAK (25,107,108).

Um der Tatsache Rechnung zu tragen, dass auch HZV-Referenzmethoden inhärente Fehler und Ungenauigkeiten haben, wird bei Vergleichsuntersuchungen von HZV-Messmethoden in der Regel ein *percentage error* von 30% akzeptiert, d.h. eine Streubreite in der Größenordnung von 30% des HZV-Mittelwerts (52,109). Allerdings scheint diese Grenze für minimal- und nichtinvasive HZV-Bestimmungsmethoden generell schwer zu erreichen zu sein, wie eine Metaanalyse unterschiedlicher, nicht nur auf der Pulswellenanalyse beruhender Verfahren zeigt (109). In dieser Untersuchung lag der *percentage error* sowohl für die Pulswellenanalyse als auch für Doppler-Verfahren, die CO<sub>2</sub>-Rückatmungsmethoden und Bioimpedanztechniken jeweils um 45%.

Problematisch scheint bei der minimal- oder nichtinvasiven Pulswellenanalyse insbesondere der bei hämodynamisch instabilen Patienten ständig wechselnde Gefäßtonus zu sein, der sowohl durch die Grundkrankheit selbst als auch durch intensivmedizinische Maßnahmen, speziell die Therapie mit vasoaktiven Substanzen beeinflusst wird. Invasiv kalibrierte Pulswellenanalyssysteme versuchen dies durch häufige Rekalibrationen zu kompensieren (18,110). Nicht-kalibrierte Verfahren müssen den Gefäßtonus anhand der Pulswellenform sowie hinterlegter Vergleichsdatenbanken ermitteln. Beim bislang am besten untersuchten FloTrac/Vigileo-System ist es bisher offenbar trotz mehrfacher Modifikationen der Software nicht gelungen, diesen dynamischen Kreislaufbedingungen intensivmedizinischer Patienten ausreichend Rechnung zu tragen.

Unabhängig von Kalibration und zugrundeliegenden Algorithmen besteht bei allen Pulswellenanalyseverfahren zusätzlich das Problem, dass die Messzuverlässigkeit von der Qualität und Stabilität der arteriellen Druckableitung abhängig ist. Sowohl patientenseitige Faktoren (z.B. Arrhythmien) als auch technische Aspekte (z.B. Dämpfungs- oder Resonanzphänomene bei invasiver Messung, Sordislokation und Bewegungsartefakte bei nichtinvasiver Ableitung) können dazu führen, dass kein typisches arterielles Drucksignal angezeigt wird und die Pulswellenanalyse nicht oder nur fehlerhaft möglich ist (83).

Bei Pulswellenanalyseverfahren zur Ermittlung des HZVs sind somit zahlreiche Limitationen zu berücksichtigen. Für den Anwender ist häufig nicht erkennbar, ob die angezeigten HZV-Werte valide sind, Berechnungsgrundlagen und -fehler sind bei proprietären und komplexen Algorithmen nicht ohne weiteres am Bett nachvollziehbar. Da Pulswellenanalyseverfahren jedoch im Gegensatz zur Thermodilutionsmessung und diversen anderen HZV-Messmethoden eine kontinuierliche Ableitung des HZVs ermöglichen und somit auch dynamische Veränderungen unter Therapie abbilden können, bleibt die HZV-Bestimmung mittels Pulswellenanalyse ein vielversprechendes Verfahren sowohl im intensivmedizinischen Bereich als auch zur frühen Beurteilung der Hämodynamik akut kranker Patienten außerhalb von Intensivstationen, wobei nichtkalibrierte minimalinvasive Verfahren jedoch in Zukunft noch weiterentwickelt und verbessert werden müssen, um auch bei kreislaufinstabilen Patienten mit wechselndem Gefäßtonus eine zuverlässige Bestimmung des HZVs zu ermöglichen (18,44,83).

### 3.2. Invasives transpulmonales hämodynamisches Monitoring mit Bestimmung volumetrischer Indizes

Für das hämodynamische Monitoring auf der Intensivstation sind invasive HZV-Messmethoden nach wie vor als Standard zu betrachten, da sie den komplexen hämodynamischen Bedingungen im Schock und unter differenzierter Volumen- und Katecholamintherapie am ehesten Rechnung tragen können und invasive Blutdruckmessung sowie Anlage zentraler Venenkatheter auf der Intensivstation ohnehin zum Versorgungsstandard gehören (18,25,84). Aufgrund der geringeren Invasivität sowie der zusätzlichen Möglichkeiten (kalibrierte Pulswellenanalyse, Bestimmung volumetrischer Indizes) hat die transpulmonale Thermodilutionsmessung mit dem PiCCO<sup>®</sup>-System inzwischen zumindest in Europa den PAK vielfach ersetzt (83). Da die transpulmonale Thermodilutionsmessung (HZV<sub>TD-PiCCO</sub>) sowohl zur Kalibrierung des kontinuierlichen Pulswellen-HZVs (HZV<sub>PC-PiCCO</sub>) eingesetzt wird, als auch Grundlage der Berechnung der volumetrischen Indizes ITBV und EVLW ist, ist es für den sinnvollen Einsatz dieses Systems unerlässlich, Voraussetzungen und Limitationen dieser Methode zu kennen und deren Auswirkungen auf die daraus abgeleiteten Größen einschätzen zu können (83,108).

Die ursprünglichen Validierungsstudien zur HZV<sub>TD-PiCCO</sub>-Messung wurden jeweils ausschließlich mit Injektion des Thermoindicators über die V. cava superior durchgeführt (25-29). In **Manuskript 4** konnte gezeigt werden, dass HZV<sub>TD-PiCCO</sub>-Messungen auch bei Injektion über die V. cava inferior zuverlässig möglich ist, das auf Basis dieser Messungen errechnete ITBV-Werte aufgrund der längeren Indikatortransitzeit jedoch systematisch überschätzt werden.

Die Messung der mit dem PAK bestimmbaren rechts- und linksventrikulären Füllungsdrücke ZVD und PCWP ist im Vergleich zu den mit dem PiCCO<sup>®</sup>-System zu ermittelnden volumetrischen Indizes

technisch sehr viel einfacher und physikalisch am Bett nachvollziehbar möglich. Es hat sich jedoch gezeigt, dass Füllungsdrücke als Maß der kardialen Vorlast bei intensivmedizinischen Patienten und sogar bei gesunden Probanden nicht wirklich geeignet sind (31,111,112). Rückschlüsse auf die intrakardialen Volumina sind aufgrund hoher diastolischer ventrikulärer Compliance sowie ggf. weiterer krankheitsabhängiger Einflussfaktoren anhand von ZVD und PCWP nicht sicher möglich (31). Die mit dem PiCCO<sup>®</sup>-System aus der Thermodilutionskurve zu errechnenden volumetrischen Indizes ITBV und EVLW sollen kardiale Vorlast und pulmonalen Flüssigkeitsstatus hingegen besser abbilden, wie in verschiedenen Vergleichsarbeiten gezeigt wurde (27,113,114). Im Gegensatz zur Bestimmung der Füllungsdrücke ist die Berechnung der volumetrischen Indizes jedoch nicht unabhängig von der HZV-Messung und erfolgt anhand von mathematischen Modellen, die auf bestimmten physiologischen Annahmen beruhen, welche bei intensivmedizinischen Patienten allerdings nicht immer erfüllt sind (32,108). So stützt sich zum Beispiel die Berechnung von ITBV auf eine experimentell gezeigte lineare Korrelation von GEDV und ITBV, die in Folgestudien nicht entsprechend validiert werden konnte (35,108,115). Mathematische Voraussetzung für die korrekte Berechnung von ITBV und EVLW ist weiterhin, dass der Indikatorfluss ausschließlich in Vorwärtsrichtung stattfindet (32). Bei Vorliegen von Klappeninsuffizienzen ist die Validität der so berechneten volumetrischen Parameter daher grundsätzlich eingeschränkt. Aufgrund der mathematischen Berechnungszusammenhänge können verhältnismäßig kleine Fehler in der HZV<sub>TD-PiCCO</sub>-Messung zu erheblichen Abweichungen bei der Berechnung von ITBV und EVLW führen (108). Dies zeigen auch die Ergebnisse aus **Manuskript 4**; lediglich in Kenntnis der zugrundeliegenden Berechnung ist nachvollziehbar, warum eine Verlängerung der Indikatortransitzeit MTt nur zu einer Erhöhung von GEDV (und somit ITBV), nicht aber EVLW führen kann, obwohl MTt in die Berechnungen beider Parameter eingeht.

Bei intensivmedizinischen Patienten mit Nierenversagen ist die Einschätzung des Volumenstatus von besonderer Bedeutung, da hier physiologische Kompensationsmechanismen zusätzlich eingeschränkt sind und der Flüssigkeitshaushalt häufig über Nierenersatztherapie reguliert werden muss. Wie in den **Manuskripten 5** und **6** dargestellt, sind die üblicherweise bei Dialysepatienten angewandten Verfahren zur Ermittlung von Volumenstatus und an der Dialyse möglicher Gewichtsabnahme auf der Intensivstation in der Regel aus praktischen Gründen sowie aufgrund der hohen Vorlastabhängigkeit hämodynamisch instabiler Patienten nicht einsetzbar. Es wurde daher untersucht, ob mit Hilfe der mit dem PiCCO<sup>®</sup>-System bestimmbaren volumetrischen Indizes sinnvolle Aussagen zum Volumenstatus bei dialysepflichtigen intensivmedizinischen Patienten möglich sind und inwieweit ITBV und EVLW den Flüssigkeitsentzug an Dialyse plausibel abbilden können. Die **Manuskripte 5** und **6** zeigen, dass die volumetrischen Indizes trotz oben diskutierter Limitationen und Fehlermöglichkeiten in der Berechnung einen wertvollen Beitrag zur Abschätzung des an Nierenersatztherapie möglichen Flüssigkeitsentzugs liefern können. Vergleichend eingesetzte dynamische Verfahren wie das BVS-

Monitoring und die Überwachung von SVV erschienen aufgrund den diesen Verfahren inhärenten Limitationen wiederum weniger gut geeignet.

Da die Bestimmung von ITBV und EVLW immer nur punktuell möglich ist und nicht wie bei SVV und BVS kontinuierlich erfolgen kann, müssen transpulmonale Thermodilutionsmessungen zur optimalen Überwachung bei Patienten mit Nierenversagen wiederholt und auch unter laufender Nierenersatztherapie durchgeführt werden. In **Manuskript 7** wurde daher untersucht, ob transpulmonale Thermodilutionsmessungen unter laufender Nierenersatztherapie möglich und die Ergebnisse valide sind. Die bislang veröffentlichten Studien hatten kein einheitliches Bild ergeben, es hatten jedoch Hinweise dafür vorgelegen, dass die Thermodilutionsmessung insbesondere bei Injektion des Thermoindikators in unmittelbarer Nähe zu Entnahme- und Rückgabestellen des extrakorporalen Kreislaufs gestört sein könnte (77-82). Die Ergebnisse aus **Manuskript 7** bestätigen, dass es bei Injektion des Thermoindikators über ein zusätzliches Lumen im Dialysekatheter zu Abnahmen des HZVs und konsekutiven Veränderungen von ITBV und EVLW kommt. Ob und in welchem Umfang derartige Störungen in der transpulmonalen Thermodilutionsmessung auch relevant sind, wenn die Injektion des Thermoindikators über einen separaten zentralen Venenkatheter erfolgt, muss durch weitere Untersuchungen noch geklärt werden.

### 3.3. Alternative hämodynamische Monitoringverfahren

Neben den in den Arbeiten dieser Habilitationsschrift vorgestellten hämodynamischen Monitoringverfahren existieren noch weitere Methoden zur Bestimmung und Überwachung des HZVs, welche in unterschiedlichem Umfang validiert wurden und aufgrund ihrer spezifischen Anforderungen und Limitationen für die Intensivmedizin in der Regel weniger gut geeignet sind (Tabelle 2) (17,18,38,44,83).

Als Goldstandard ist hier zunächst das Ficksche Prinzip zu nennen, nach dem  $VO_2$  als Produkt von Blutfluss (HZV) und der Differenz zwischen arteriellem ( $CaO_2$ ) und gemischtvenösem Sauerstoffgehalt ( $CvO_2$ ) errechnet werden kann, sofern man davon ausgeht, dass in der Lunge selbst kein Sauerstoffverbrauch stattfindet und der gesamte aufgenommene Sauerstoff an das Blut weitergegeben wird (17,18,83). In Kenntnis von  $VO_2$ , welches spirometrisch oder durch indirekte Kalorimetrie zu bestimmen ist, sowie mit Hilfe einer arteriellen und einer pulmonalarteriellen (gemischtvenösen) Blutprobe kann das HZV nach unter dieser Prämisse nach folgender Formel berechnet werden:

$$HZV = \frac{VO_2}{CaO_2 - CvO_2}$$

Die HZV-Bestimmung nach diesem (direkten) Fickschen Prinzip erfordert somit einen arteriellen sowie einen pulmonalarteriellen Katheter, außerdem die beschriebene komplexe Bestimmung von  $VO_2$ .

Bei der indirekten Fickschen Methode wird anstelle von O<sub>2</sub> als Indikatorgas CO<sub>2</sub> verwendet und statt VO<sub>2</sub> die CO<sub>2</sub>-Produktion, berechnet aus CO<sub>2</sub>-Gehalt der Atemluft und Atemminutenvolumen, gemessen. Die Berechnungsformel lautet dann:

$$HZV = \frac{CO_2 - \text{Produktion}}{CvCO_2 - CaCO_2}$$

Die partielle CO<sub>2</sub>-Rückatmungstechnik ermöglicht, obige Gleichung weiter zu vereinfachen, da bei Anwendung dieser Methode auf die Bestimmung von CvCO<sub>2</sub> verzichtet werden kann. Geht man davon aus, dass sich das HZV unter CO<sub>2</sub>-Rückatmung nicht verändert, so kann das HZV durch intermittierende partielle Rückatmung von CO<sub>2</sub> anhand der Veränderung der CO<sub>2</sub>-Produktion (ΔCO<sub>2</sub>-Produktion) und des endtidalen CO<sub>2</sub>-Partialdrucks (EtCO<sub>2</sub>) während der Rückatmungsphase bestimmt werden. Das in der Ausatemluft leicht bestimmbare EtCO<sub>2</sub> kann multipliziert mit der Steigung der CO<sub>2</sub>-Dissoziationskurve (S) als Näherungswert für CaCO<sub>2</sub> verwendet werden, da sich aufgrund der hohen Diffusionskapazität von CO<sub>2</sub> CvCO<sub>2</sub> durch die kurzzeitige Rückatmung nicht verändert, kann dieser nur invasiv zu bestimmende Parameter bei der Berechnung des HZVs unberücksichtigt bleiben:

$$HZV = \frac{\Delta CO_2 - \text{Produktion}}{S \times \Delta EtCO_2}$$

Die HZV-Bestimmung mittels partieller CO<sub>2</sub>-Rückatmung ist nichtinvasiv und bei beatmeten Patienten technisch verhältnismäßig einfach durchzuführen. Das auf dieser Technik beruhende NICO<sup>®</sup>-System (Philips Respironics, Andover, MA, USA) wurde in mehreren Studien evaluiert, die Ergebnisse waren jedoch nicht einheitlich und die Übereinstimmung mit Thermodilutionsmessungen nicht immer gut (116-119). Das System ist bei spontanatmenden oder nicht beatmeten Patienten nicht anwendbar, bei hämodynamischer Instabilität kommt es, bedingt durch den langen Messzyklus zu unzuverlässigen Resultaten (83).

Als Alternative zur transpulmonalen Thermodilution kann transpulmonal das HZV mittels Lithiumindikator dilution bestimmt werden (LiDCO<sup>™</sup>plus-System, LiDCO Ltd, London, Großbritannien) (120). Dabei wird der Konzentrationsverlauf des Lithiumindikators nach peripher- oder zentralvenöser Injektion in der arteriellen Zirkulation mit Hilfe eines speziellen Sensors, der an ein reguläres arterielles Drucksystem angeschlossen werden kann, erfasst und das HZV nach einer entsprechend modifizierten Stewart-Hamilton-Gleichung errechnet (17,18):

$$HZV = \frac{\text{Lithiumdosis} \times 60}{\left(1 - \frac{Hb}{34}\right) \times \int \Delta \text{Lithiumkonzentration}(t) dt}$$

Die Berücksichtigung des Hämoglobinwerts ist erforderlich, weil Lithium sich ausschließlich im Plasma verteilt (17). Die mit dem LiDCO<sup>™</sup>plus-System gemessenen HZV-Werte können zur Kalibration eines HZVs eingesetzt werden, welches mit Hilfe der pulse power-Analyse ermittelt wird (PulseCO). Gute Übereinstimmungen zwischen mit dem LiDCO<sup>™</sup>plus-System gemessenen HZV-Werten und

Thermodilutionsvergleichsmessungen wurden in verschiedenen Studien belegt (120-123). Vorteile der Methode sind die geringe Invasivität sowie der geringe technische Aufwand – es werden weder ein zentraler Venenkatheter, noch ein spezieller intraarterieller Katheter benötigt. Nachteile sind unter anderem die hohen Kosten für die Lithiumelektrode sowie potenzielle toxische Effekte durch die Verwendung von Lithium als Indikator, insbesondere bei Patienten mit Nierenversagen (18).

Mit dem VolumeView/EV1000-System (Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA) steht seit kurzem eine Alternative zum PiCCO®-System zur Verfügung, mit dem das HZV transpulmonal bestimmt und im Gegensatz zum LiDCO™plus-System auch volumetrische Indizes berechnet werden können. Die Formel zur Berechnung zur GEDV unterscheidet sich allerdings von der PiCCO®-System verwendeten unterscheidet und enthält eine proprietäre Funktion, in die die maximale Steigung ( $S_1$ ) sowie der maximale Abfall ( $S_2$ ) der Thermodilutionskurve eingehen (124):

$$GEDV = HZV \times MTt \times f\left(\frac{S_1}{S_2}\right)$$

Im Gegensatz zum PiCCO®-System muss der Injektionszeitpunkt des Thermodindikators anhand einer kontinuierlichen ZVD-Ableitung bestimmt werden, was den Aufwand in der Anwendung erheblich erhöht (18). Zudem existieren bislang im Gegensatz zum PiCCO®-System nur wenige Validierungsstudien (124-126).

Ebenfalls mittels transpulmonaler Indikator dilution erfolgt die HZV-Bestimmung beim COstatus®-System (Transonic, Ithaca, NY, USA). Als Indikator dient hier ein definiertes Volumen isotoner Kochsalzlösung ( $V_{NaCl}$ ), anstelle der Indikatorkonzentration wird die Schallgeschwindigkeit im Blut mittels Ultraschallsensor erfasst (127). Diese liegt für isotone Kochsalzlösung bei 37° C bei 1433 m/s ( $UV_{NaCl}$ ), im Blut hingegen je nach Hämatokrit zwischen 1560 und 1585 m/s ( $UV_{Blut}$ ). Durch Injektion des Kochsalzbolus kommt es zu einer kurzzeitigen messbaren Änderung der Schallgeschwindigkeit ( $UV_{diff}$ ), anhand derer nach folgendermaßen modifizierter Stewart-Hamilton-Gleichung das HZV errechnet werden kann (127):

$$HZV = \frac{(UV_{Blut} - UV_{NaCl}) \times V_{NaCl}}{\int UV_{diff}(t)dt}$$

Die für die Messung des HZVs erforderlichen Ultraschallsensoren werden an vorhandene arterielle und venöse Katheter angeschlossen. Die Messungen erfolgen mit Hilfe einer peristaltischen Pumpe, die über eine extrakorporale arteriovenöse Schleife Blut vom arteriellen zum venösen Katheter pumpt und dabei die Injektion des Kochsalzindikators ermöglicht (127). Zusätzlich zum HZV können auch bei diesem Verfahren anhand der durch den Indikator bedingten Änderung der Schallgeschwindigkeit volumetrische Parameter berechnet werden, sie sich allerdings von den mit dem PiCCO®-System ermittelten unterscheiden, die Ableitung eines kalibrierten Pulswellen-HZVs ist ebenfalls möglich (127,128). Vorteile des Systems sind, dass es ohne Anlage zusätzlicher oder spezieller Katheter

eingesetzt werden kann und der Einsatz auch bei pädiatrischen Patienten mit entsprechend dünnen intravasalen Kathetern prinzipiell möglich ist (18,127). Validierungsuntersuchungen erfolgten bislang hauptsächlich bei pädiatrischen Patienten (128-132). Wesentlicher Nachteil des Systems ist, dass der arterielle Druck während der fünf- bis achtminütigen Kalibrationsphase nicht abgeleitet werden kann. Das HZV-Monitoring mittels transthorakaler oder transösophagealer Dopplertechnik basiert auf einem anderen Prinzip: Mittels Doppler wird der Blutfluss im linksventrikulären Ausflusstrakt bzw. der Aorta gemessen und daraus ein Geschwindigkeits-Zeit-Integral (VTI) errechnet. Das HZV ergibt sich unter Berücksichtigung der aortalen Klappenöffnungsfläche dann nach folgender Formel (133):

$$HZV = VTI \times \text{Klappenöffnungsfläche} \times HF$$

Aufgrund der besseren Ableitbedingungen ist die HZV-Bestimmung mittels transösophagealem Doppler zuverlässiger möglich als die transthorakale Anlotung. Kommerziell erhältliche System wurden von verschiedenen Herstellern entwickelt und sind hauptsächlich für den intraoperativen Einsatz konzipiert, da wache Patienten die transösophageale Sonde häufig nicht tolerieren und die Ableitungsqualität durch Bewegungsartefakte eingeschränkt wird (17). Weitere Nachteile der Methode sind Untersucherabhängigkeit und die Tatsache, dass die Klappenöffnungsfläche in der Regel nicht direkt gemessen, sondern über Nomogramme bestimmt wird (17). Studien haben dementsprechend unterschiedlich gute Übereinstimmungen mit HZV<sub>REF</sub>-Messungen ergeben (18,134).

Als weitere HZV-Bestimmungsmethode ist abschließend noch die Bioimpedanzmessung zu nennen, bei der das HZV anhand von Veränderungen der thorakalen Impedanz berechnet wird, die durch die zyklische Füllung und Entleerung der Herzkammern entsteht, da Flüssigkeit eine höhere elektrische Leitfähigkeit hat als die übrigen Gewebe (18). Vorteil der Methode ist, dass das HZV komplett nichtinvasiv bestimmt werden kann, die Übereinstimmung mit HZV<sub>REF</sub>-Messungen ist allerdings nicht ausreichend, um das Verfahren bei intensivmedizinischen Patienten einsetzen zu können (135,136)

Aus den diversen zur Verfügung stehenden HZV-Bestimmungsmethoden wurden in dieser Habilitationsarbeit nur einige in Bezug auf Ihre Eignung bei intensivmedizinischen Patienten untersucht (Tabelle 1). Dies ist zum einen der Tatsache geschuldet, dass viele Methoden für den Einsatz auf der Intensivstation nicht geeignet sind, weil sie entweder nur bei bestimmten Patienten angewendet werden können (z.B. transösophageales Doppler-HZV), mit hohem technischen Aufwand verbunden sind (z.B. direktes Ficksches Prinzip) oder Validierungsuntersuchungen bereits gezeigt haben, dass keine ausreichende Übereinstimmung mit HZV<sub>REF</sub>-Messungen bestand (z.B. Bioimpedanz-HZV). Zum anderen war Ziel dieser Arbeit, das in der Intensivmedizin bereits etablierte PiCCO<sup>®</sup>-System mit weniger invasiven, ebenfalls auf der Pulswellenanalyse basierenden kontinuierlichen HZV-Bestimmungsmethoden zu vergleichen, dafür wurden das minimalinvasive FloTrac/Vigileo-System und das nichtinvasive HDI/Pulsewave CR-2000 Applanationstonometer ausgewählt. Schließlich sollten mit

dem PiCCO<sup>®</sup>-System bestimmbare volumetrische Indizes auf ihre Eignung zur Steuerung des Volumenzugs an Nierenersatztherapie hin untersucht sowie Limitationen des etablierten PiCCO<sup>®</sup>-Systems, insbesondere unter Nierenersatztherapie, aufgezeigt werden.

### 3.4. Beantwortung der Fragestellungen

- Können moderne minimal- bzw. nichtinvasive HZV-Bestimmungsmethoden auf Basis der Pulswellenanalyse die invasive HZV-Messung mittels Thermodilution auf der Intensivstation ersetzen (**Manuskripte 1-3**)?

Mit den hier untersuchten minimalinvasiven und nichtinvasiven Methoden (FloTrac/Vigileo und HDI/Pulsewave CR-2000) die Bestimmung des HZVs bei hämodynamisch instabilen intensivmedizinischen Patienten nicht mit ausreichender Richtigkeit und Genauigkeit möglich. Die Ableitung der Pulscurve über die A. radialis gelang nichtinvasiv nicht immer, weiterhin zeigten sich sowohl minimalinvasiv als auch nichtinvasiv relevante Abweichungen zwischen radialer und femoraler Blutdruckmessung.

- Werden die Ergebnisse invasiver transpulmonaler Thermodilutionsmessungen durch den Indikatorinjektionsort beeinflusst (**Manuskript 4**)?

Die transpulmonale Thermodilutionsmessung des HZVs war auch bei Injektion des Indikators in die V. cava inferior problemlos möglich, bezüglich der volumetrischen Indizes ergaben sich aufgrund der längeren Indikatortransitzeit jedoch Abweichungen, die nur in Kenntnis der detaillierten Berechnungsgrundlagen für ITBV und EVLW nachvollziehbar waren.

- Sind bei Patienten mit Nierenversagen die mittels transpulmonaler Thermodilution zu ermittelnden volumetrischen Indizes zur Steuerung des Flüssigkeitsentzugs an Nierenersatztherapie geeignet (**Manuskripte 5 und 6**)?

Die volumetrischen Indizes bilden unter Flüssigkeitsentzug an Nierenersatztherapie auftretende Veränderungen im Volumenstatus plausibel ab und erscheinen daher eher als andere Verfahren (z.B. RBV-Monitoring) zur Volumenbilanzierung an Nierenersatztherapie auf der Intensivstation geeignet zu sein.

- Kommt es unter laufender Nierenersatztherapie zu relevanten Störungen bei der transpulmonalen Thermodilutionsmessung (**Manuskript 7**)?

Unter laufender Nierenersatztherapie kommt es zu Veränderungen der HZV-Messwerte, die am ehesten auf Störungen der Thermodilutionsmessung durch den extrakorporalen Kreislauf zurückzuführen sind.

Intensivtherapie ist heutzutage ohne erweitertes hämodynamisches Monitoring nicht mehr denkbar und die Überwachung und Optimierung hämodynamischer Parameter Bestandteil nationaler wie

internationaler Leitlinien zur intensivmedizinischen Versorgung (3,137,138). Diagnostik und Therapie von Patienten im Schockgeschehen sind mit Hilfe dieser Methoden wesentlich differenzierter möglich als allein durch Überwachung von Blutdruck und Puls. Dennoch bleiben auch hämodynamische Monitoringverfahren nur ein Aspekt intensivmedizinischer Diagnostik und müssen hinsichtlich ihrer Validität und Aussagefähigkeit für die jeweilige Therapiesituation immer wieder kritisch hinterfragt werden. Nur unter Berücksichtigung des Gesamtbildes, in das gerade beim intensivmedizinischen Patienten neben der klinischen Beurteilung eine Vielzahl von verschiedenen Parametern mit all ihren jeweils unterschiedlichen Limitationen einfließt, ist die optimale Versorgung lebensbedrohlich erkrankter Patienten auf der Intensivstation möglich.

## 4. Zusammenfassung

Das erweiterte hämodynamische Monitoring mit Bestimmung von HZV und weiteren für die Beurteilung von Volumenstatus und Herzleistung relevanten Parametern ist fester Bestandteil intensivmedizinischer Überwachung und Therapie. Seit Einführung der invasiven bettseitigen HZV-Messung mittels pulmonalarterieller Thermodilution in den 1970er Jahren wurden hämodynamische Monitoringverfahren kontinuierlich weiterentwickelt und ermöglichen heute die minimal- oder sogar nichtinvasive, technisch einfache, schnell durchzuführende Bestimmung des HZVs sowie dessen kontinuierliche Ableitung und somit dynamische Beurteilung unter therapeutischen Maßnahmen. Im Gegensatz zur Thermodilution wird das HZV bei diesen Verfahren allerdings auf Basis komplexer mathematischer Modelle und in den Systemen hinterlegter Datenbanken errechnet und somit eher geschätzt als wirklich gemessen. Für hämodynamisch instabile Intensivpatienten sind die Methoden daher nur eingeschränkt einsetzbar, da die Berechnungsalgorithmen wechselnden Gefäßverhältnissen unter Therapie mit vasoaktiven Substanzen bislang nicht ausreichend Rechnung tragen können **(Manuskripte 1-3)**.

In der Intensivmedizin ist die Ermittlung des HZVs durch Thermodilutionsmessung daher nach wie vor als Standard zu betrachten. Als Alternative zur pulmonalarteriellen Thermodilution mit PAK hat sich seit den 1990er Jahren die weniger invasive transpulmonale Thermodilutionsmessung etabliert, für die lediglich die Anlage eines zentralen Venenkatheters sowie eines speziellen arteriellen Thermistor-katheters notwendig ist. Beim PiCCO<sup>®</sup>-System können zusätzlich zur HZV-Messung aus der Thermodilutionskurve Parameter errechnet werden, die Aussagen zur kardialen Vorlast (ITBV) und zum pulmonalen Flüssigkeitsstatus (EVLW) ermöglichen sollen. Auch hier erfolgt die Berechnung jedoch auf Basis von komplexen mathematischen Modellen, die Validität der errechneten Werte kann bei gestörter HZV-Messung sowie durch diverse andere Einflüsse eingeschränkt sein. Nur in Kenntnis der zugrundeliegenden mathematischen Formeln ist es möglich, Plausibilität und Abweichungen bei der Berechnung dieser Werte adäquat nachzuvollziehen **(Manuskript 4)**.

Besondere Herausforderungen hinsichtlich des hämodynamischen Managements bestehen bei intensivmedizinischen Patienten mit Nierenversagen, da hier der Volumenstatus häufig über Nierenersatzverfahren gesteuert werden muss und physiologische Kompensationsmechanismen zusätzlich eingeschränkt sind. Die Beurteilung von kardialer Vorlast und pulmonalem Flüssigkeitsstatus haben für diese Patientengruppe daher besondere Bedeutung, zumal die bei hämodynamisch stabilen Dialysepatienten angewandten Verfahren zur Ermittlung des Volumenentzugs an Nierenersatztherapie in der Intensivmedizin kaum einsetzbar sind. Die mit dem PiCCO<sup>®</sup>-System errechenbaren volumetrischen Parameter können hier trotz oben genannter Limitationen wertvolle Informationen liefern

**(Manuskripte 5 und 6).** Unter laufender Nierenersatztherapie allerdings kann es zu Störungen in der Thermodilutionsmessung selbst kommen, welche dann ihrerseits die Ermittlung von ITBV und EVLW beeinflussen **(Manuskript 7).**

Die unterschiedlichen heute zur Verfügung stehenden hämodynamischen Monitoringverfahren haben somit unterschiedliche Vor- und Nachteile sowie Limitationen und sind für unterschiedliche Patientengruppen unterschiedlich gut geeignet. Hämodynamische Monitoringverfahren können in der intensivmedizinischen Patientenversorgung wertvolle Unterstützung leisten, wie alle anderen in der Intensivmedizin durchgeführten Untersuchungen und Messungen können sie für die Therapie jedoch immer nur Bausteine liefern, die im Zusammenhang mit der Gesamtsituation beurteilt und hinsichtlich ihrer Aussagekraft und Fehlermöglichkeiten immer wieder kritisch hinterfragt werden müssen.

## 5. Tabellen

Tabelle 1: Untersuchte hämodynamische Monitoringverfahren

Bezeichnung	Methode	technische Voraussetzungen / Invasivität		Bestimmung		Bemerkungen
			kontinuierliche HZV-Bestimmung	volumetrischer Indizes		
PAK	pulmonalarterielle Thermodilution	PAK-Anlage	nicht in Echtzeit <sup>#</sup>	nein		<b>Manuskript 2 und 3</b>
PiCCO <sup>®</sup> -System	transpulmonale Thermodilution / Pulswellenanalyse (systolische Pulskonturanalyse)	zentraler Venenkatheter, arterieller Thermistorkatheter	kalibriertes Pulswellen-HZV	ITBV, EVLW		<b>Manuskripte 1-7</b>
FloTrac/Vigileo-System	Pulswellenanalyse (Pulsdruckamplitudenmodell)	arterieller Katheter	nicht-kalibriertes Pulswellen-HZV	nein		<b>Manuskript 1</b>
HDI/Pulsewave CR- 2000	Pulswellenanalyse mittels Applanationstonometrie (Windkesselmodell, CET)	nichtinvasiv	nicht-kalibriertes Pulswellen-HZV	nein		<b>Manuskript 2 und 3</b>

HZV = Herzzeitvolumen, PAK = Pulmonalarterienkatheter, ZVD = zentraler Venendruck, PCWP = pulmonalkapillärer Verschlussdruck, SVR = systemischer arterieller Widerstand, ITBV = intrathorakales Blutvolumen, EVLW = extravaskuläres Lungenwasser, CET = kardiale Auswurfzeit

<sup>#</sup> mittels spezieller PAKs automatisch wiederholte HZV-Messungen möglich (z.B. CCO-PAC, Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA)

Tabelle 2: Weitere hämodynamische Monitoringverfahren

<b>Bezeichnung</b>	<b>Methode</b>	<b>technische Voraussetzungen / Invasivität</b>	<b>kontinuierliche HZV-Bestimmung</b>	<b>Bestimmung volumetrischer Indizes</b>	<b>Bemerkungen</b>
Ficksches Prinzip	direktes Ficksches Prinzip, Messung des O <sub>2</sub> -Verbrauchs	PAK-Anlage, Spirometrie	nein	nein	Goldstandard, kein klinischer Einsatz
NICO®	indirektes Ficksches Prinzip, Messung der CO <sub>2</sub> -Produktion	CO <sub>2</sub> -Bestimmung in der Ausatemluft	nein	nein	nur bei beatmeten Patienten anwendbar
LiDCO™plus	Lithiumindikatoreddilution / Pulswellenanalyse („pulse power“-Modell)	(peripher-)venöser Katheter, arterieller Katheter	kalibriertes Pulswellen-HZV	nein	potenzielle Lithiumtoxizität
VolumeView/EV1000	transpulmonale Thermodilution / Pulswellenanalyse (Pulsdruckamplitudenmodell, FloTrac-Algorithmus)	zentraler Venenkatheter, arterieller Thermistorkatheter	kalibriertes Pulswellen-HZV	GEDV, EVLW	kontinuierliche ZVD-Ableitung erforderlich

Fortsetzung Tabelle 2 auf der nächsten Seite

Fortsetzung Tabelle 2

<b>Bezeichnung</b>	<b>Methode</b>	<b>technische Voraussetzungen / Invasivität</b>	<b>kontinuierliche HZV-Bestimmung</b>	<b>Bestimmung volumetrischer Indizes</b>	<b>Bemerkungen</b>
COstatus®	Ultraschalldilution / Pulskonturanalyse	(peripher-)venöser Katheter, arterieller Katheter	kalibriertes Pulskontur-HZV	zentrales Blutvolumen (CBV), gesamtes enddiastolisches Volumen (TEDV), aktives Zirkulationsvolumen (ACV)	keine arterielle Druckkurve während fünf- bis achtminütiger Kalibrationsphase
ProAQT®/PulsioFlex	Pulswellenanalyse (systolische Pulskonturanalyse)	arterieller Katheter	nichtkalibriertes Pulswellen-HZV	nein	externe Kalibration möglich
LiDCOrapid <sup>v2</sup>	Pulswellenanalyse („pulse power“-Modell)	arterieller Katheter	nichtkalibriertes Pulswellen-HZV	nein	externe Kalibration möglich
MostCare <sup>Up</sup>	Pulswellenanalyse (PRAM-Algorithmus)	arterieller Katheter	nichtkalibriertes Pulswellen-HZV	nein	teils hoher <i>percentage error</i> (139,140)

Fortsetzung Tabelle 2 auf der nächsten Seite

Fortsetzung Tabelle 2

<b>Bezeichnung</b>	<b>Methode</b>	<b>technische Voraussetzungen / Invasivität</b>	<b>kontinuierliche HZV-Bestimmung</b>	<b>Bestimmung volumetrischer Indizes</b>	<b>Bemerkungen</b>
T-Line®	Pulswellenanalyse mittels Applanationstonometrie (AT-CO-Algorithmus)	nichtinvasiv	nichtkalibriertes Pulskontur-HZV	nein	für Trendanalyse möglicherweise geeignet (100)
ClearSight/Physiocal-System	Pulswellenanalyse mittels Fingerblutdruckmessung (Modelflowmethode)	nichtinvasiv	nichtkalibriertes Pulskontur-HZV	nein	hoher <i>percentage error</i> (102)
Finapres®/Portapres®-System	Pulswellenanalyse mittels Fingerblutdruckmessung (Modelflowmethode)	nichtinvasiv	nichtkalibriertes Pulskontur-HZV	nein	für Trendanalyse möglicherweise geeignet (141)
CNAP®/VERIFI-System	Pulswellenanalyse mittels Fingerblutdruckmessung (CNCO-Algorithmus)	nichtinvasiv	nichtkalibriertes Pulskontur-HZV	nein	externe Kalibration möglich, hoher <i>percentage error</i> (104)

[80]

Fortsetzung Tabelle 2 auf der nächsten Seite

Fortsetzung Tabelle 2

<b>Bezeichnung</b>	<b>Methode</b>	<b>technische Voraussetzungen / Invasivität</b>	<b>kontinuierliche HZV-Bestimmung</b>	<b>Bestimmung volumetrischer Indizes</b>	<b>Bemerkungen</b>
z.B. Cardio-Q-ODM*	Dopplerverfahren	in der Regel transösophageale Messung	Doppler-HZV	nein	Anwendung hauptsächlich intraoperativ
z.B. BioZ <sup>#</sup>	Bioimpedanzmessung	nichtinvasiv	nichtkalibriertes Bioimpedanz-HZV	nein	geringe Übereinstimmung mit HZV <sub>REF</sub>

HZV = Herzzeitvolumen, PAK = Pulmonalarterienkatheter, GEDV = Gesamtenddiastolisches Volumen, EVLW = extravaskuläres Lungenwasser, HZV<sub>REF</sub>, PRAM = pressure recording analytical method, \* Deltex Medical, Chichester, Großbritannien, # CardioDynamics, San Diego, CA, USA)

## 6. Literaturverzeichnis

1. Allgöwer M, Burri C. Schockindex. *Dtsch med Wochenschr* 1967;92:1947-50.
2. Bauer TT, Ewig S, Marre R, Suttorp N, Welte T, Group CS. CRB-65 predicts death from community-acquired pneumonia. *J Intern Med* 2006;260:93-101.
3. Reinhart K, Brunkhorst FM, Bone HG, Bardutzky J, Dempfle CE, Forst H, Gastmeier P, Gerlach H, Grundling M, John S, Kern W, Kreymann G, Kruger W, Kujath P, Marggraf G, Martin J, Mayer K, Meier-Hellmann A, Oppert M, Putensen C, Quintel M, Ragaller M, Rossaint R, Seifert H, Spies C, Stuber F, Weiler N, Weimann A, Werdan K, Welte T, German Sepsis S, German Interdisciplinary Association of Intensive C, Emergency M. Prevention, diagnosis, therapy and follow-up care of sepsis: 1st revision of S-2k guidelines of the German Sepsis Society (Deutsche Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG)) and the German Interdisciplinary Association of Intensive Care and Emergency Medicine (Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI)). *Ger Med Sci* 2010;8:Doc14.
4. Simpson HK, Clancy M, Goldfrad C, Rowan K. Admissions to intensive care units from emergency departments: a descriptive study. *Emerg Med J* 2005;22:423-8.
5. Fuchs L, Chronaki CE, Park S, Novack V, Baumfeld Y, Scott D, McLennan S, Talmor D, Celi L. ICU admission characteristics and mortality rates among elderly and very elderly patients. *Intensive Care Med* 2012;38:1654-61.
6. Holder AL, Clermont G. Using what you get: dynamic physiologic signatures of critical illness. *Crit Care Clin* 2015;31:133-64.
7. Pinsky MR. Hemodynamic evaluation and monitoring in the ICU. *Chest* 2007;132:2020-9.
8. Stevenson LW, Perloff JK. The limited reliability of physical signs for estimating hemodynamics in chronic heart failure. *JAMA* 1989;261:884-8.
9. Eisenberg PR, Jaffe AS, Schuster DP. Clinical evaluation compared to pulmonary artery catheterization in the hemodynamic assessment of critically ill patients. *Crit Care Med* 1984;12:549-53.
10. Middleton PM, Davies SR. Noninvasive hemodynamic monitoring in the emergency department. *Curr Opin Crit Care* 2011;17:342-50.
11. Zanotti Cavazzoni SL, Dellinger RP. Hemodynamic optimization of sepsis-induced tissue hypoperfusion. *Crit Care* 2006;10 Suppl 3:S2.
12. Marino P. *The ICU Book* Philadelphia: Lippincott Williams, 2007.

13. Labib M, Khalid R, Khan A, Khan S. Volume management in the critically ill patient with acute kidney injury. *Crit Care Res Pract* 2013;2013:792830.
14. Swan H, Ganz W, Roffester 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* 1070;283:447-51.
15. Hoefl A. Herzzeitvolumen (HZV) und abgeleitete Größen. In: Koch E, Adams H, Spies C, eds. *Anästhesiologie* Stuttgart: Thieme Verlag, 2008:114-31.
16. Jhanji S, Dawson J, Pearse RM. Cardiac output monitoring: basic science and clinical application. *Anaesthesia* 2008;63:172-81.
17. Geerts BF, Aarts LP, Jansen JR. Methods in pharmacology: measurement of cardiac output. *Br J Clin Pharmacol* 2011;71:316-30.
18. Peeters Y, Bernards J, Mekeirele M, Hoffmann B, De Raes M, Malbrain ML. Hemodynamic monitoring: To calibrate or not to calibrate? Part 1 - Calibrated techniques. *Anaesthesiol Intensive Ther* 2015.
19. 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 G. A randomized, controlled trial of the use of pulmonary-artery catheters in high-risk surgical patients. *N Engl J Med* 2003;348:5-14.
20. Gore JM, Goldberg RJ, Spodick DH, Alpert JS, Dalen JE. A community-wide assessment of the use of pulmonary artery catheters in patients with acute myocardial infarction. *Chest* 1987;92:721-7.
21. Zion MM, Balkin J, Rosenmann D, Goldbourt U, Reicher-Reiss H, Kaplinsky E, Behar S. Use of pulmonary artery catheters in patients with acute myocardial infarction. Analysis of experience in 5,841 patients in the SPRINT Registry. SPRINT Study Group. *Chest* 1990;98:1331-5.
22. Connors AF, Jr., Speroff T, Dawson NV, Thomas C, Harrell FE, Jr., Wagner D, Desbiens N, Goldman L, Wu AW, Califf RM, Fulkerson WJ, Jr., Vidaillet H, Broste S, Bellamy P, Lynn J, Knaus WA. The effectiveness of right heart catheterization in the initial care of critically ill patients. SUPPORT Investigators. *JAMA* 1996;276:889-97.
23. Hadian M, Pinsky MR. Evidence-based review of the use of the pulmonary artery catheter: impact data and complications. *Crit Care* 2006;10 Suppl 3:S8.
24. Sakka SG, Reuter DA, Perel A. The transpulmonary thermodilution technique. *J Clin Monit Comput* 2012;26:347-53.
25. von Spiegel T, Wietasch G, Bursch J, Hoefl A. [Cardiac output determination with transpulmonary thermodilution. An alternative to pulmonary catheterization?]. *Anaesthesist* 1996;45:1045-50.

26. Della Rocca G, Costa MG, Coccia C, Pompei L, Di Marco P, Vilardi V, Pietropaoli P. Cardiac output monitoring: aortic transpulmonary thermodilution and pulse contour analysis agree with standard thermodilution methods in patients undergoing lung transplantation. *Can J Anaesth* 2003;50:707-11.
27. Sakka SG, Reinhart K, Meier-Hellmann A. Comparison of pulmonary artery and arterial thermodilution cardiac output in critically ill patients. *Intensive Care Med* 1999;25:843-6.
28. Holm C, Melcer B, Horbrand F, Henckel von Donnersmarck G, Muhlbauer W. Arterial thermodilution: an alternative to pulmonary artery catheter for cardiac output assessment in burn patients. *Burns* 2001;27:161-6.
29. Gust R, Gottschalk A, Bauer H, Bottiger BW, Bohrer H, Martin E. Cardiac output measurement by transpulmonary versus conventional thermodilution technique in intensive care patients after coronary artery bypass grafting. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1998;12:519-22.
30. Sakka SG, Bredle DL, Reinhart K, Meier-Hellmann A. Comparison between intrathoracic blood volume and cardiac filling pressures in the early phase of hemodynamic instability of patients with sepsis or septic shock. *J Crit Care* 1999;14:78-83.
31. Kumar A, Anel R, Bunnell E, Habet K, Zanotti S, Marshall S, Neumann A, Ali A, Cheang M, Kavinsky C, Parrillo JE. Pulmonary artery occlusion pressure and central venous pressure fail to predict ventricular filling volume, cardiac performance, or the response to volume infusion in normal subjects. *Crit Care Med* 2004;32:691-9.
32. Newman EV, Merrell M, Genecin A, Monge C, Milnor WR, Mc KW. The dye dilution method for describing the central circulation. An analysis of factors shaping the time-concentration curves. *Circulation* 1951;4:735-46.
33. Reuter DA, Felbinger TW, Moerstedt K, Weis F, Schmidt C, Kilger E, Goetz AE. Intrathoracic blood volume index measured by thermodilution for preload monitoring after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2002;16:191-5.
34. Pfeiffer U, Lichtwarck-Aschoff M, Beale R. Single thermodilution monitoring of global end-diastolic volume, intrathoracic blood volume and extravascular volume. *Clin Intensive Care* 1994;5 (suppl):38-9A.
35. Sakka SG, Ruhl CC, Pfeiffer UJ, Beale R, McLuckie A, Reinhart K, Meier-Hellmann A. Assessment of cardiac preload and extravascular lung water by single transpulmonary thermodilution. *Intensive Care Med* 2000;26:180-7.
36. Jansen JR, Wesseling KH, Settels JJ, Schreuder JJ. Continuous cardiac output monitoring by pulse contour during cardiac surgery. *Eur Heart J* 1990;11 Suppl I:26-32.
37. de Wilde RB, Schreuder JJ, van den Berg PC, Jansen JR. An evaluation of cardiac output by five arterial pulse contour techniques during cardiac surgery. *Anaesthesia* 2007;62:760-8.

38. Compton F, Schafer JH. Noninvasive cardiac output determination: broadening the applicability of hemodynamic monitoring. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2009;13:44-55.
39. Godje O, Hoke K, Goetz AE, Felbinger TW, Reuter DA, Reichart B, Friedl R, Hannekum A, Pfeiffer UJ. Reliability of a new algorithm for continuous cardiac output determination by pulse-contour analysis during hemodynamic instability. *Crit Care Med* 2002;30:52-8.
40. Nowak RM, Nanayakkara P, DiSomma S, Levy P, Schrijver E, Huyghe R, Autunno A, Sherwin RL, Divine G, Moyer M. Noninvasive hemodynamic monitoring in emergency patients with suspected heart failure, sepsis and stroke: the PREMIUM registry. *West J Emerg Med* 2014;15:786-94.
41. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M, Early Goal-Directed Therapy Collaborative G. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001;345:1368-77.
42. Manecke GR. Edwards FloTrac sensor and Vigileo monitor: easy, accurate, reliable cardiac output assessment using the arterial pulse wave. *Expert Rev Med Devices* 2005;2:523-7.
43. Button D, Weibel L, Reuthebuch O, Genoni M, Zollinger A, Hofer CK. Clinical evaluation of the FloTrac/Vigileo system and two established continuous cardiac output monitoring devices in patients undergoing cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2007;99:329-36.
44. Bernardis J, Mekeirele M, Hoffmann B, Peeters Y, De Raes M, Malbrain ML. Hemodynamic monitoring: To calibrate or not to calibrate? Part 2 - Non-calibrated techniques. *Anaesthesiol Intensive Ther* 2015.
45. Alavi H, Prisant LM, Jupin D, Oracion A. Comparison of arterial elasticity measured in left and right arms using the HDI/Pulsewave CR-2000 Research System. *Blood Press Monit* 2002;7:277-80.
46. Zimlichman R, Shargorodsky M, Boaz M, Duprez D, Rahn KH, Rizzoni D, Payeras AC, Hamm C, McVeigh G. Determination of arterial compliance using blood pressure waveform analysis with the CR-2000 system: Reliability, repeatability, and establishment of normal values for healthy European population--the seven European sites study (SESS). *Am J Hypertens* 2005;18:65-71.
47. Rietzschel ER, Boeykens E, De Buyzere ML, Duprez DA, Clement DL. A comparison between systolic and diastolic pulse contour analysis in the evaluation of arterial stiffness. *Hypertension* 2001;37:E15-22.
48. Sander M, Spies CD, Grubitzsch H, Foer A, Muller M, von Heymann C. Comparison of uncalibrated arterial waveform analysis in cardiac surgery patients with thermodilution cardiac output measurements. *Crit Care* 2006;10:R164.

49. Mayer J, Boldt J, Schollhorn T, Rohm KD, Mengistu AM, Suttner S. Semi-invasive monitoring of cardiac output by a new device using arterial pressure waveform analysis: a comparison with intermittent pulmonary artery thermodilution in patients undergoing cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2007;98:176-82.
50. Opdam HI, Wan L, Bellomo R. A pilot assessment of the FloTrac cardiac output monitoring system. *Intensive Care Med* 2007;33:344-9.
51. Sakka SG, Kozieras J, Thuemer O, van Hout N. Measurement of cardiac output: a comparison between transpulmonary thermodilution and uncalibrated pulse contour analysis. *Br J Anaesth* 2007;99:337-42.
52. 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;15:85-91.
53. Cecconi M, Rhodes A, Poloniecki J, Della Rocca G, Grounds RM. Bench-to-bedside review: the importance of the precision of the reference technique in method comparison studies--with specific reference to the measurement of cardiac output. *Crit Care* 2009;13:201.
54. Dart AM, Lacombe F, Yeoh JK, Cameron JD, Jennings GL, Laufer E, Esmore DS. Aortic distensibility in patients with isolated hypercholesterolaemia, coronary artery disease, or cardiac transplant. *Lancet* 1991;338:270-3.
55. Kingwell BA, Waddell TK, Medley TL, Cameron JD, Dart AM. Large artery stiffness predicts ischemic threshold in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:773-9.
56. Chemla D, Hebert JL, Coirault C, Zamani K, Suard I, Colin P, Lecarpentier Y. Total arterial compliance estimated by stroke volume-to-aortic pulse pressure ratio in humans. *Am J Physiol* 1998;274:H500-5.
57. de Simone G, Roman MJ, Koren MJ, Mensah GA, Ganau A, Devereux RB. Stroke volume/pulse pressure ratio and cardiovascular risk in arterial hypertension. *Hypertension* 1999;33:800-5.
58. McVeigh GE, Bratteli CW, Morgan DJ, Alinder CM, Glasser SP, Finkelstein SM, Cohn JN. Age-related abnormalities in arterial compliance identified by pressure pulse contour analysis: aging and arterial compliance. *Hypertension* 1999;33:1392-8.
59. Chauhan S, Saxena N, Mehrotra S, Rao BH, Sahu M. Femoral artery pressures are more reliable than radial artery pressures on initiation of cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2000;14:274-6.
60. Dorman T, Breslow MJ, Lipsett PA, Rosenberg JM, Balsler JR, Almog Y, Rosenfeld BA. Radial artery pressure monitoring underestimates central arterial pressure during vasopressor therapy in critically ill surgical patients. *Crit Care Med* 1998;26:1646-9.
61. Jaeger JQ, Mehta RL. Assessment of dry weight in hemodialysis: an overview. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:392-403.

62. Kayatas M, Ozdemir N, Muderrisoglu H, Ulucam M, Turan M, Hizel N. Comparison of the non-invasive methods estimating dry weight in hemodialysis patients. *Ren Fail* 2006;28:217-22.
63. Michard F, Alaya S, Zarka V, Bahloul M, Richard C, Teboul JL. Global end-diastolic volume as an indicator of cardiac preload in patients with septic shock. *Chest* 2003;124:1900-8.
64. Muller L, Louart G, Bengler C, Fabbro-Peray P, Carr J, Ripart J, de La Coussaye JE, Lefrant JY. The intrathoracic blood volume index as an indicator of fluid responsiveness in critically ill patients with acute circulatory failure: a comparison with central venous pressure. *Anesth Analg* 2008;107:607-13.
65. Johner C, Chamney PW, Schneditz D, Kramer M. Evaluation of an ultrasonic blood volume monitor. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:2098-103.
66. Barth C, Boer W, Garzoni D, Kuenzi T, Ries W, Schaefer R, Schneditz D, Tsobanelis T, van der Sande F, Wojke R, Schilling H, Passlick-Deetjen J. Characteristics of hypotension-prone haemodialysis patients: is there a critical relative blood volume? *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:1353-60.
67. Steuer RR, Leypoldt JK, Cheung AK, Harris DH, Conis JM. Hematocrit as an indicator of blood volume and a predictor of intradialytic morbid events. *ASAIO J* 1994;40:M691-6.
68. Tonelli M, Astephen P, Andreou P, Beed S, Lundrigan P, Jindal K. Blood volume monitoring in intermittent hemodialysis for acute renal failure. *Kidney Int* 2002;62:1075-80.
69. Steuer RR, Leypoldt JK, Cheung AK, Senekjian HO, Conis JM. Reducing symptoms during hemodialysis by continuously monitoring the hematocrit. *Am J Kidney Dis* 1996;27:525-32.
70. Dasselaar JJ, van der Sande FM, Franssen CF. Critical evaluation of blood volume measurements during hemodialysis. *Blood Purif* 2012;33:177-82.
71. Zhang Z, Lu B, Sheng X, Jin N. Accuracy of stroke volume variation in predicting fluid responsiveness: a systematic review and meta-analysis. *J Anesth* 2011;25:904-16.
72. Scheeren TW, Wiesenack C, Gerlach H, Marx G. Goal-directed intraoperative fluid therapy guided by stroke volume and its variation in high-risk surgical patients: a prospective randomized multicentre study. *J Clin Monit Comput* 2013;27:225-33.
73. Nishikawa T, Dohi S. Errors in the measurement of cardiac output by thermodilution. *Can J Anaesth* 1993;40:142-53.
74. Reuter DA, Huang C, Edrich T, Shernan SK, Eltzschig HK. Cardiac output monitoring using indicator-dilution techniques: basics, limits, and perspectives. *Anesth Analg* 2010;110:799-811.
75. Renner LE, Morton MJ, Sakuma GY. Indicator amount, temperature, and intrinsic cardiac output affect thermodilution cardiac output accuracy and reproducibility. *Crit Care Med* 1993;21:586-97.

76. Haller M, Zollner C, Manert W, Briegel J, Kilger E, Polasek J, Hummel T, Forst H, Peter K. Thermodilution cardiac output may be incorrect in patients on venovenous extracorporeal lung assist. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1812-7.
77. Sakka SG, Hanusch T, Thuemer O, Wegscheider K. The influence of venovenous renal replacement therapy on measurements by the transpulmonary thermodilution technique. *Anesth Analg* 2007;105:1079-82, table of contents.
78. Heise D, Faulstich M, Morer O, Brauer A, Quintel M. Influence of continuous renal replacement therapy on cardiac output measurement using thermodilution techniques. *Minerva Anesthesiol* 2012;78:315-21.
79. Dufour N, Delville M, Teboul JL, Camous L, Favier du Noyer A, Richard C, Monnet X. Transpulmonary thermodilution measurements are not affected by continuous veno-venous hemofiltration at high blood pump flow. *Intensive Care Med* 2012;38:1162-8.
80. Pathil A, Stremmel W, Schwenger V, Eisenbach C. The influence of haemodialysis on haemodynamic measurements using transpulmonary thermodilution in patients with septic shock: an observational study. *Eur J Anaesthesiol* 2013;30:16-20.
81. McGrath BA, Columb MO. Thermodilution cardiac output during haemodialysis: what are we measuring? *Eur J Anaesthesiol* 2013;30:7-8.
82. Martinez-Simon A, Monedero P, Cacho-Asenjo E. Erroneous measurement of haemodynamic parameters by PiCCO monitor in a critically ill patient with renal replacement therapy: a case report. *Crit Care* 2006;10:410.
83. Hofer CK, Schmid U, Zollinger A. [New aspects of minimally invasive cardiac output monitoring]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2012;47:102-9.
84. Schloglhofer T, Gilly H, Schima H. Semi-invasive measurement of cardiac output based on pulse contour: a review and analysis. *Canadian Journal of Anesthesia-Journal Canadien D Anesthesie* 2014;61:452-79.
85. Sun JX, Reisner AT, Saeed M, Heldt T, Mark RG. The cardiac output from blood pressure algorithms trial. *Crit Care Med* 2009;37:72-80.
86. Senn A, Button D, Zollinger A, Hofer CK. Assessment of cardiac output changes using a modified FloTrac/Vigileo algorithm in cardiac surgery patients. *Crit Care* 2009;13:R32.
87. Mehta Y, Chand RK, Sawhney R, Bhise M, Singh A, Trehan N. Cardiac output monitoring: comparison of a new arterial pressure waveform analysis to the bolus thermodilution technique in patients undergoing off-pump coronary artery bypass surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2008;22:394-9.

88. Della Rocca G, Costa MG, Chiarandini P, Bertossi G, Lugano M, Pompei L, Coccia C, Sainz-Barriga M, Pietropaoli P. Arterial pulse cardiac output agreement with thermodilution in patients in hyperdynamic conditions. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2008;22:681-7.
89. Biancofiore G, Critchley LA, Lee A, Bindi L, Bisa M, Esposito M, Meacci L, Mozzo R, DeSimone P, Urbani L, Filipponi F. Evaluation of an uncalibrated arterial pulse contour cardiac output monitoring system in cirrhotic patients undergoing liver surgery. *Br J Anaesth* 2009;102:47-54.
90. Junttila EK, Koskenkari JK, Ohtonen PP, Ala-Kokko TI. Uncalibrated arterial pressure waveform analysis for cardiac output monitoring is biased by low peripheral resistance in patients with intracranial haemorrhage. *Br J Anaesth* 2011;107:581-6.
91. Monnet X, Anguel N, Jozwiak M, Richard C, Teboul JL. Third-generation FloTrac/Vigileo does not reliably track changes in cardiac output induced by norepinephrine in critically ill patients. *Br J Anaesth* 2012;108:615-22.
92. Meng L, Tran NP, Alexander BS, Laning K, Chen G, Kain ZN, Cannesson M. The impact of phenylephrine, ephedrine, and increased preload on third-generation Vigileo-FloTrac and esophageal doppler cardiac output measurements. *Anesth Analg* 2011;113:751-7.
93. Monnet X, Vaquer S, Anguel N, Jozwiak M, Cipriani F, Richard C, Teboul JL. Comparison of pulse contour analysis by Pulsioflex and Vigileo to measure and track changes of cardiac output in critically ill patients. *Br J Anaesth* 2015;114:235-43.
94. Salzwedel C, Puig J, Carstens A, Bein B, Molnar Z, Kiss K, Hussain A, Belda J, Kirov MY, Sakka SG, Reuter DA. Perioperative goal-directed hemodynamic therapy based on radial arterial pulse pressure variation and continuous cardiac index trending reduces postoperative complications after major abdominal surgery: a multi-center, prospective, randomized study. *Crit Care* 2013;17:R191.
95. Smetkin AA, Hussain A, Kuzkov VV, Bjertnaes LJ, Kirov MY. Validation of cardiac output monitoring based on uncalibrated pulse contour analysis vs transpulmonary thermodilution during off-pump coronary artery bypass grafting. *Br J Anaesth* 2014;112:1024-31.
96. Phan TD, Kluger R, Wan C, Wong D, Padayachee A. A comparison of three minimally invasive cardiac output devices with thermodilution in elective cardiac surgery. *Anaesth Intensive Care* 2011;39:1014-21.
97. Costa MG, Chiarandini P, Scudeller L, Vetrugno L, Pompei L, Serena G, Buttera S, Della Rocca G. Uncalibrated continuous cardiac output measurement in liver transplant patients: LiDCOrapid system versus pulmonary artery catheter. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2014;28:540-6.

98. Broch O, Renner J, Hocker J, Gruenewald M, Meybohm P, Schottler J, Steinfath M, Bein B. Uncalibrated pulse power analysis fails to reliably measure cardiac output in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Crit Care* 2011;15:R76.
99. Saugel B, Meidert AS, Langwieser N, Wagner JY, Fassio F, Hapfelmeier A, Prectl LM, Huber W, Schmid RM, Godje O. An autocalibrating algorithm for non-invasive cardiac output determination based on the analysis of an arterial pressure waveform recorded with radial artery applanation tonometry: a proof of concept pilot analysis. *J Clin Monit Comput* 2014;28:357-62.
100. Wagner JY, Sarwari H, Schon G, Kubik M, Kluge S, Reichenspurner H, Reuter DA, Saugel B. Radial Artery Applanation Tonometry for Continuous Noninvasive Cardiac Output Measurement: A Comparison With Intermittent Pulmonary Artery Thermodilution in Patients After Cardiothoracic Surgery. *Crit Care Med* 2015;43:1423-8.
101. Bogert LW, van Lieshout JJ. Non-invasive pulsatile arterial pressure and stroke volume changes from the human finger. *Exp Physiol* 2005;90:437-46.
102. Ameloot K, Palmers PJ, Malbrain ML. The accuracy of noninvasive cardiac output and pressure measurements with finger cuff: a concise review. *Curr Opin Crit Care* 2015;21:232-9.
103. Wesseling KH, Jansen JR, Settels JJ, Schreuder JJ. Computation of aortic flow from pressure in humans using a nonlinear, three-element model. *J Appl Physiol* (1985) 1993;74:2566-73.
104. Wagner JY, Negulescu I, Schofthaler M, Hapfelmeier A, Meidert AS, Huber W, Schmid RM, Saugel B. Continuous noninvasive arterial pressure measurement using the volume clamp method: an evaluation of the CNAP device in intensive care unit patients. *Journal of Clinical Monitoring and Computing* 2015;29:807-13.
105. De Backer D, Marx G, Tan A, Junker C, Van Nuffelen M, Huter L, Ching W, Michard F, Vincent JL. Arterial pressure-based cardiac output monitoring: a multicenter validation of the third-generation software in septic patients. *Intensive Care Med* 2011;37:233-40.
106. Stetz CW, Miller RG, Kelly GE, Raffin TA. Reliability of the thermodilution method in the determination of cardiac output in clinical practice. *Am Rev Respir Dis* 1982;126:1001-4.
107. Conway J, Lund-Johansen P. Thermodilution method for measuring cardiac output. *Eur Heart J* 1990;11 Suppl I:17-20.
108. Bigatello LM, Kistler EB, Noto A. Limitations of volumetric indices obtained by trans-thoracic thermodilution. *Minerva Anesthesiol* 2010;76:945-9.
109. Peyton PJ, Chong SW. Minimally invasive measurement of cardiac output during surgery and critical care: a meta-analysis of accuracy and precision. *Anesthesiology* 2010;113:1220-35.

110. Hamzaoui O, Monnet X, Richard C, Osman D, Chemla D, Teboul JL. Effects of changes in vascular tone on the agreement between pulse contour and transpulmonary thermodilution cardiac output measurements within an up to 6-hour calibration-free period. *Crit Care Med* 2008;36:434-40.
111. Hansen RM, Viquerat CE, Matthay MA, Wiener-Kronish JP, DeMarco T, Bahtia S, Marks JD, Botvinick EH, Chatterjee K. Poor correlation between pulmonary arterial wedge pressure and left ventricular end-diastolic volume after coronary artery bypass graft surgery. *Anesthesiology* 1986;64:764-70.
112. Buhre W, Weyland A, Schorn B, Scholz M, Kazmaier S, Hoeft A, Sonntag H. Changes in central venous pressure and pulmonary capillary wedge pressure do not indicate changes in right and left heart volume in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Eur J Anaesthesiol* 1999;16:11-7.
113. Tomicic V, Graf J, Echevarria G, Espinoza M, Abarca J, Montes JM, Torres J, Nunez G, Guerrero J, Luppi M, Canals C. [Intrathoracic blood volume versus pulmonary artery occlusion pressure as estimators of cardiac preload in critically ill patients]. *Rev Med Chil* 2005;133:625-31.
114. Lichtwarck-Aschoff M, Beale R, Pfeiffer UJ. Central venous pressure, pulmonary artery occlusion pressure, intrathoracic blood volume, and right ventricular end-diastolic volume as indicators of cardiac preload. *J Crit Care* 1996;11:180-8.
115. Michard F, Schachtrupp A, Toens C. Factors influencing the estimation of extravascular lung water by transpulmonary thermodilution in critically ill patients. *Crit Care Med* 2005;33:1243-7.
116. Jover JL, Soro M, Belda FJ, Aguilar G, Caro P, Ferrandis R. [Measurement of cardiac output after cardiac surgery: validation of a partial carbon dioxide rebreathing (NICO) system in comparison with continuous thermodilution with a pulmonary artery catheter]. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2005;52:256-62.
117. Gueret G, Rossignol B, Kiss G, Bezon E, Wagnier JP, Miossec A, Corre O, Arvieux CC. Cardiac output measurements in off-pump coronary surgery: comparison between NICO and the Swan-Ganz catheter. *European Journal of Anaesthesiology* 2006;23:848-54.
118. Gueret G, Kiss G, Khaldi S, Le Jouan R, Le Grand A, Perrament Y, Lefevre C, Arvieux CC. Comparison of cardiac output measurements between NICO and the pulmonary artery catheter during repeat surgery for total hip replacement. *European Journal of Anaesthesiology* 2007;24:1028-33.
119. Nilsson LB, Eldrup N, Berthelsen PG. Lack of agreement between thermodilution and carbon dioxide-rebreathing cardiac output. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 2001;45:680-5.

120. Linton R, Band D, O'Brien T, Jonas M, Leach R. Lithium dilution cardiac output measurement: A comparison with thermodilution. *Critical Care Medicine* 1997;25:1796-800.
121. Linton RA, Jonas MM, Tibby SM, Murdoch IA, O'Brien TK, Linton NWF, Band DM. Cardiac output measured by lithium dilution and transpulmonary thermodilution in patients in a paediatric intensive care unit. *Intensive Care Medicine* 2000;26:1507-11.
122. Kurita T, Morita K, Kato S, Kikura M, Horie M, Ikeda K. Comparison of the accuracy of the lithium dilution technique with the thermodilution technique for measurement of cardiac output. *British Journal of Anaesthesia* 1997;79:770-5.
123. Hadian M, Kim HK, Severyn DA, Pinsky MR. Cross-comparison of cardiac output trending accuracy of LiDCO, PiCCO, FloTrac and pulmonary artery catheters. *Critical Care* 2010;14.
124. Kiefer N, Hofer CK, Marx G, Geisen M, Giraud R, Siegenthaler N, Hoeft A, Bendjelid K, Rex S. Clinical validation of a new thermodilution system for the assessment of cardiac output and volumetric parameters. *Critical Care* 2012;16.
125. Bendjelid K, Siegenthaler N, Giraud R, Michard F. Animal Validation of a New Transpulmonary Thermodilution Method to Assess Global End-Diastolic Volume and Extravascular Lung Water. *Intensive Care Medicine* 2010;36:S335-S.
126. Bendjelid K, Giraud R, Siegenthaler N, Michard F. Validation of a new transpulmonary thermodilution system to assess global end-diastolic volume and extravascular lung water. *Critical Care* 2010;14.
127. Krivitski NM, Kislukhin VV, Thuramalla NV. Theory and in vitro validation of a new extracorporeal arteriovenous loop approach for hemodynamic assessment in pediatric and neonatal intensive care unit patients. *Pediatric Critical Care Medicine* 2008;9:423-8.
128. Galstyan G, Bychinin M, Alexanyan M, Gorodetsky V. Comparison of cardiac output and blood volumes in intrathoracic compartments measured by ultrasound dilution and transpulmonary thermodilution methods. *Intensive Care Medicine* 2010;36:2140-4.
129. Tsutsui M, Matsuoka N, Ikeda T, Sanjo Y, Kazama T. Comparison of a New Cardiac Output Ultrasound Dilution Method With Thermodilution Technique in Adult Patients Under General Anesthesia. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 2009;23:835-40.
130. Crittendon I, Dreyer W, Kim J. Validation of Ultrasound Dilution Cardiac Output Measurements in Pediatric Patients. *Critical Care Medicine* 2009;37:A90-A.
131. Cisternas AF, Martin-Flores M, Glead RD. Continuous minimally invasive cardiac output monitoring with the COstatus in a neonatal swine model: recalibration is necessary during vasoconstriction and vasodilation. *Pediatric Anesthesia* 2015;25:852-9.

132. Floh AA, La Rotta G, Wermelt JZ, Bastero-Minon P, Ben Sivarajan V, Humpl T. Validation of a new method based on ultrasound velocity dilution to measure cardiac output in paediatric patients. *Intensive Care Medicine* 2013;39:926-33.
133. Böhmeke TW, K. Checkliste Echokardiographie Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1995.
134. Dark PM, Singer M. The validity of trans-esophageal Doppler ultrasonography as a measure of cardiac output in critically ill adults. *Intensive Care Medicine* 2004;30:2060-6.
135. Raaijmakers E, Faes TJC, Scholten RJPM, Goovaerts HG, Heethaar RM. A meta-analysis of three decades of validating thoracic impedance cardiography. *Critical Care Medicine* 1999;27:1203-13.
136. de Waal EEC, Konings MK, Kalkman CJ, Buhre WF. Assessment of stroke volume index with three different bioimpedance algorithms: lack of agreement compared to thermodilution. *Intensive Care Medicine* 2008;34:735-9.
137. Carl M, Alms A, Braun J, Dongas A, Erb J, Goetz A, Goepfert M, Gogarten W, Grosse J, Heller AR, Heringlake M, Kastrup M, Kroener A, Loer SA, Marggraf G, Markewitz A, Reuter D, Schmitt DV, Schirmer U, Wiesenack C, Zwissler B, Spies C. S3 guidelines for intensive care in cardiac surgery patients: hemodynamic monitoring and cardiocirculatory system. *Ger Med Sci* 2010;8:Doc12.
138. Cecconi M, De Backer D, Antonelli M, Beale R, Bakker J, Hofer C, Jaeschke R, Mebazaa A, Pinsky MR, Teboul JL, Vincent JL, Rhodes A. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 2014;40:1795-815.
139. Gopal S, Do T, Pooni JS, Martinelli G. Validation of cardiac output studies from the Mostcare compared to a pulmonary artery catheter in septic patients. *Minerva Anestesiol* 2014;80:314-23.
140. Franchi F, Silvestri R, Cubattoli L, Taccone FS, Donadello K, Romano SM, Giomarelli P, McBride WT, Scolletta S. Comparison between an uncalibrated pulse contour method and thermodilution technique for cardiac output estimation in septic patients. *Br J Anaesth* 2011;107:202-8.
141. Hirschl MM, Binder M, Gwechenberger M, Herkner H, Bur A, Kittler H, Laggner AN. Noninvasive assessment of cardiac output in critically ill patients by analysis of the finger blood pressure waveform. *Crit Care Med* 1997;25:1909-14.

## Danksagung

Mein Dank gilt zunächst Herrn Prof. Dr. med. Walter Zidek für die Möglichkeit, in seiner Klinik wissenschaftlich tätig zu sein.

Herrn Prof. Dr. med. Markus van der Giet danke ich für seine unmittelbare Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit, insbesondere seine Zeit und Geduld, meine zahlreichen diesbezüglichen Fragen zu beantworten.

Weiterhin möchte ich in ganz besonderer Weise meinem Mentor Priv.-Doz. Dr.med. Jürgen-Heiner Schäfer danken, der mich bereits während meines Studiums bei ersten klinischen Forschungsprojekten unterstützt und meinen Werdegang bis zu seinem Ausscheiden aus der Klinik aus Altersgründen kontinuierlich begleitet hat. Unter seiner Anleitung entstand meine Dissertation, er stand mir auch bei der Durchführung des überwiegenden Teils der Arbeiten, die zu dieser Habilitationsschrift beigetragen haben, mit Rat und Tat und viel Geduld über Jahre zur Seite.

Ich danke auch Herrn Prof. Dr. med. Gerd Walz, der mir die Möglichkeit gab, im Rahmen eines Ausbildungsstipendiums der Deutschen Forschungsgemeinschaft in seinem Labor an der Harvard Medical School auch die medizinische Grundlagenforschung kennenzulernen und hier erste eigene Schritte zu gehen.

Herrn Prof. Dr. med. Ulrich Kunzendorf und Herrn Prof. Dr. med. Frieder Keller danke ich für all die größeren und kleineren Forschungsprojekte, an denen ich bereits als Studentin teilhaben durfte, und für den Einblick in die klinische Medizin, der mir auch auf diesem Wege bereits frühzeitig ermöglicht wurde.

Zu dieser Arbeit haben noch viele andere Menschen beigetragen, die meine Ideen und Vorhaben unterstützt und gefördert haben. Es sind dies die Kollegen in der Klinik für Nephrologie, insbesondere der Intensivstation, die Pflegekräfte der Intensivstation, mit denen ich immer wieder auch interprofessionelle Fragestellungen bearbeiten konnte, und natürlich auch Kollegen und Kolleginnen anderer Kliniken an der Charité.

Meine Familie, meine drei Kinder haben über all die Jahre einen wichtigen Gegenpol zu diesen Aktivitäten gebildet, ohne den meine wissenschaftliche Tätigkeit nicht denkbar gewesen wäre. Vieles wäre womöglich ohne Familie schneller und leichter von der Hand gegangen, die Geduld, trotzdem und auch dann weiter zu machen, wenn Dinge nicht gelingen wollten, habe ich aber erst durch meine Kinder gelernt. Dafür bin ich unendlich dankbar.

## Erklärung

gemäß § 4 Abs 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité-Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

Berlin, den 25.2.2016

Dr. Friederike Compton