

Aus der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin  
(akademischer Vertreter: Prof. Dr. med. N. Weiler)  
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel  
an der Christian–Albrechts–Universität zu Kiel

**EVALUATION EINES NEUEN, AUTOKALIBRIERTEN VERFAHRENS DER  
KONTINUIERLICHEN ARTERIELLEN PULSKONTURANALYSE ZUR  
BESTIMMUNG DES HERZZEITVOLUMENS:  
VERGLEICH MIT DER TRANSKARDIOPULMONALEN THERMODILUTION**

Inauguraldissertation  
zur  
Erlangung der Doktorwürde  
der Medizinischen Fakultät  
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von  
**MALTE METZNER**  
aus Eckernförde

Kiel 2016

1. Berichterstatter / Referent:	Priv.-Doz. Dr. Ole Broch
Korreferent:	Prof. Dr. Georg Lutter
Vorsitzender des Ausschusses für Promotion:	Prof. Dr. Johann Roider
Tag der mündlichen Prüfung:	13.06.2017
Vorsitzender der Prüfungskommission:	Priv.-Doz. Dr. Gunnar Elke

## **Erklärung**

Hiermit erkläre ich, Malte Metzner, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema:

*„Evaluation eines neuen, autokalibrierten Verfahrens der kontinuierlichen arteriellen Pulskonturanalyse zur Bestimmung des Herzzeitvolumens:*

*Vergleich mit der transkardiopulmonalen Thermodilution“*

selbst ohne die Hilfe Dritter verfasst, keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

---

Datum, Unterschrift

# Inhalt

1	Einleitung.....	6
1.1	Allgemeines zum Herzzeitvolumen .....	8
1.1.1	Geschichte.....	9
1.1.2	Aktuelle Methoden.....	10
1.2	Thermodilutionsverfahren.....	11
1.2.1	Die Stewart-Hamilton-Gleichung .....	12
1.3	Arterielle Pulskonturanalyse .....	14
1.3.1	HZV-Bestimmung mittels autokalibrierter Pulskonturanalyse .....	15
2	Material und Methoden .....	17
2.1	Material .....	17
2.1.1	PulsioFlex .....	17
2.1.2	PiCCO <sub>2</sub> .....	22
2.2	Methoden .....	28
2.2.1	Studiendesign .....	28
2.2.2	Patientenkollektiv.....	28
2.2.3	Instrumentierung und Versuchsaufbau.....	29
2.2.4	Studienprotokoll.....	30
2.2.5	Statistische Methoden .....	33
3	Ergebnisse.....	35
4	Diskussion .....	46
5	Zusammenfassung .....	50
6	Literaturverzeichnis.....	52
7	Anhang .....	59
7.1	Verzeichnis der Tabellen.....	59
7.2	Projektbezogene Publikationen.....	61
7.3	Danksagung .....	62
7.4	Lebenslauf.....	63

## Abkürzungsverzeichnis

A(a).	Arteria(e) - Arterie
CI	Cardiac index = Herzindex (HI)
CI <sub>PFX</sub>	Herzindex ermittelt durch autokalibrierte Pulskonturanalyse
CI <sub>TPTD</sub>	Herzindex ermittelt durch transkardiopulmonale Thermodilution
CPB	kardiopulmonaler Bypass
DAD	Diastolischer arterieller Blutdruck
EKZ	Extrakorporale Zirkulation
GEDV(I)	Globaler enddiastolischer Volumen(index)
HF	Herzfrequenz
HLM	Herz-Lungen-Maschine
HZV	Herzzeitvolumen
KÖF	Körperoberfläche
MAD	Mittlerer arterieller Blutdruck
NaCl	Natriumchlorid
PAOD	pulmonalarterieller Okklusionsdruck
PLR	Passive leg raising (Autotransfusionsmanöver)
PPV	Pulsdruckvariation
SAD	Systolischer arterieller Blutdruck
SV(I)	Schlagvolumen(index)
SVR(I)	Systemisch vaskulärer Widerstand(sindex)
SVR(I) <sub>PFX</sub>	Systemisch vaskulärer Widerstand(sindex) ermittelt durch Autokalibrierte Pulskonturanalyse
SVR(I) <sub>TPTD</sub>	Systemisch vaskulärer Widerstand(sindex) ermittelt durch transkardiopulmonale Thermodilution
SVV	Schlagvolumenvariation
TPTD	Transkardiopulmonale Thermodilution
V(v).	Vena(e) - Vene
ZVD	Zentraler Venendruck
ZVK	Zentraler Venenkatheter

# 1 Einleitung

Dem klinisch tätigen Arzt steht heutzutage eine Vielzahl von Monitorsystemen zur Messung des Herzzeitvolumens (HZV) zur Verfügung. In diesem Zusammenhang gilt es unter Berücksichtigung des jeweiligen Nutzen-Risiko Verhältnisses immer wieder, die geeignetste Methode hinsichtlich Präzision und Schnelligkeit in der Ermittlung selbiger Werte auszuwählen. Gerade bei Patienten mit einem hohen Risiko instabiler Herz-Kreislaufverhältnisse, wie zum Beispiel in der Herzchirurgie oder auf der Intensivstation, ist es äußerst wichtig, möglichst frühzeitig hämodynamische Veränderungen zu registrieren, um eine adäquate Volumen- und /oder Katecholamintherapie einleiten zu können. Mit Hilfe einer frühen, zielgerichteten Therapie basierend auf Algorithmen, die Variablen wie das HZV beinhalten, kann das perioperative Outcome von Risikopatienten signifikant und nachhaltig verbessert werden (Grocott, Michael P W et al. 2005; Pearse et al. 2005; Rivers et al. 2001; Jans et al. 2008; Shoemaker et al. 1988). Als Risikopatienten werden ältere Patienten (>70 Jahre), Patienten mit singulärem oder multiplem Organversagen, Patienten mit kardio-pulmonaler Funktionseinschränkung, sowie Patienten bei großen Operationen in der Gefäß- oder Kolorektalchirurgie bezeichnet (Sobol 2011; Lees et al. 2009).

Nachdem über Jahrzehnte der arterielle Blutdruck und statisch kardiale Füllungsdrücke wie der zentrale Venendruck (ZVD) und der pulmonalarterielle Okklusionsdruck (PAOD) als wichtigste Parameter zur perioperativen Überwachung der Patienten herangezogen wurden, gewinnt das HZV immer mehr an Bedeutung. In diesem Zusammenhang konnte in Studien gezeigt werden, dass eine okkulte Hypoperfusion während großen operativen Eingriffen nicht durch den arteriellen Blutdruck, den ZVD oder den PAOD detektiert werden kann (Mythen 1994; Meregalli et al. 2004). Nicht zuletzt deshalb kann das Outcome der Patienten durch ein modernes und sicheres Monitoringverfahren basierend auf Variablen wie dem HZV positiv beeinflusst werden.

Für die Bestimmung des HZV stehen derzeit mehrere Verfahren zur Verfügung.

In der Vergangenheit wurde das HZV überwiegend anhand der pulmonalen Thermodilution unter Verwendung eines Pulmonalarterienkatheters, auch als Swan-Ganz-Katheter bezeichnet, bestimmt. Dieses Verfahren wurde über Jahrzehnte als klinischer „Goldstandard“ zur HZV-Messung betrachtet. Allerdings wurde in den letzten Jahren der klinische Nutzen der pulmonalen Thermodilution in Frage gestellt (Richard et al. 2003; Wheeler et al. 2006; Sandham et al. 2003; Reinke 1975; Richard et al. 2003; Connors, A F Jr et al. 1996). Zudem birgt diese Methode einige zum Teil schwere Risiken, weshalb in den vergangenen Jahren an der Entwicklung vergleichbarer, aber weniger invasiver Monitorverfahren gearbeitet wurde. Als weniger invasive Alternative wurde in den 1990er Jahren die sogenannte transkardiopulmonale Thermodilution entwickelt (Lichtwarck-Aschoff et al. 1992). Diese ist hinsichtlich der Genauigkeit mit der pulmonalen Thermodilution vergleichbar und kann ebenfalls als klinischer Goldstandard betrachtet werden (Sakka et al. 1999; Breukers, Rose-Marieke B G E et al. 2009, Friesecke et al. 2009b).

Zudem wurden in den letzten Jahren weitere minimal-invasive Verfahren wie die Pulsconturanalyse entwickelt. Hierbei kann über eine liegende arterielle Kanüle und durch Analyse der arteriellen Kurvenform das HZV kontinuierlich abgeschätzt werden. Diese Systeme benötigen in der Regel keine Kalibration durch ein Referenzverfahren.

In dieser Dissertation geht es um die Untersuchung der Genauigkeit eines minimal-invasiven Monitorsystems zur Erfassung des HZV, beziehungsweise des Herzindex (CI). Hierbei gilt es, das neue minimal-invasive Monitorsystem hinsichtlich seiner Genauigkeit mit dem klinischen Goldstandard, der transkardiopulmonalen Thermodilution, zu vergleichen.

## 1.1 Allgemeines zum Herzzeitvolumen

Das HZV ist das Produkt aus Schlagvolumen (SV) und Herzfrequenz (HF) und liegt im physiologischen Normbereich zwischen 4,5 und 6 l min<sup>-1</sup>, wobei es bei Belastung auf bis zu 25 l·min<sup>-1</sup> ansteigen kann. Das SV beträgt im Normalfall ca. 70-100 ml und ist von der Vorlast, der Kontraktilität und der Nachlast des Herzens abhängig. Letztere Parameter lassen sich mit Hilfe des Frank-Starling-Mechanismus und der zugehörigen Kurve darstellen und angeben (Bauer 2005).

Wird das HZV auf einen Quadratmeter Körperoberfläche (KÖF) bezogen, um es zwischen den verschiedenen Individuen vergleichbar zu machen, so wird dieser Wert als Herzindex (CI), bezeichnet:

**Gleichung 1:** 
$$CI = \frac{HZV}{KÖF} = \frac{SV \cdot HF}{KÖF}$$

Im Durchschnitt beträgt der CI 2,5-4 l min<sup>-1</sup> m<sup>-2</sup> (Bauer 2005, S. 155).

Gleichsam ist das HZV zusammen mit dem systemischen vaskulären Widerstand (SVR) entscheidend für die Aufrechterhaltung des Perfusionsdrucks (p) im gesamten Gefäßsystem:

**Gleichung 2:** 
$$p = HZV \cdot SVR$$

p kann wiederum annäherungsweise aus der Differenz vom mittleren arteriellen Blutdruck (MAD) und dem ZVD errechnet werden:

**Gleichung 3:** 
$$p = MAD - ZVD \text{ (Schmidt 1995, S. 609–612)}$$

Das Wissen über das HZV und die anderen Parameter ist hierbei von entscheidender Relevanz: Sollte eine Therapie zur Erhöhung des HZV bei einer kritischen Erniedrigung erforderlich sein, muss daran gedacht werden, dass bei einer bereits vorliegenden Einschränkung der Kontraktilität des linken Ventrikels und einer

erhöhten Vor- oder Nachlast des Herzens, eher eine positiv inotrope, medikamentöse Behandlung in Betracht gezogen werden sollte, als eine reine Volumentherapie.

### **1.1.1 Geschichte**

William Harvey beschrieb 1628 als erster die Grundlagen des menschlichen Herz-Kreislauf-Systems, sowie eine damit verbundene Pulswelle. Es folgten Stephen Hales, der 1733 einen Zusammenhang zwischen Blutdruck und peripherem Gefäßwiderstand erkannte, sowie Thomas Young, der 1808 die Gefäße nicht als starre Gebilde, sondern als elastische Leitungen beschrieb (Trautwein et al. 1972, S. 177–222).

Der erste, der sich näher mit der Messung des HZV beschäftigte, war Adolf Fick (1829-1901). Er entdeckte schon in der Mitte des 19. Jahrhunderts, dass das HZV über die eingeatmete Atemgasmenge und die Messung der arteriellen und gemischt-venösen Blutgase, ermittelt werden konnte (Vandam 1998).

Stewart (1860-1930) und Hamilton (1893-1964) beschäftigten sich mit Farbstoff- und Kälte-dilutionskurven und schufen damit die Basis für die heutigen modernen Thermodilutionsverfahren (Reuter 2005).

Die Kardiologen Swan und Ganz entwickelten 1970 ein Verfahren auf Basis der Thermodilution, bei dem mittels eines in der Pulmonalarterie liegenden Thermistorkatheters, das HZV ermittelt werden konnte (Swan et al. 1970).

Otto Frank (1868-1944), beschäftigte sich unter anderem mit den „Grundformen des arteriellen Pulses“ und der Windkesselfunktion (Sagawa et al. 1990; Middeke 2012; Bauer 2005, S. 155–157).

Auf den Grundlagen Franks basierend, entwickelte Wesseling 1973 das erste Verfahren, welches rechnergestützt die auf einem Monitorsystem angezeigte Pulskurve nutzte, um aus der unter ihr liegenden Fläche indirekt das HZV abzuschätzen (Wesseling et al. 1973). Obgleich die ersten Messungen keine zufriedenstellenden Ergebnisse erzielten, rückte die Methode zunehmend in den Interessenfokus, da die Pulskonturanalyse eine deutlich geringere Invasivität als die zuvor genutzten Techniken bieten konnte.

### 1.1.2 Aktuelle Methoden

Die heutigen Methoden zur Messung des HZV basieren immer noch weitestgehend, wenn auch fortlaufend modifiziert, auf den oben genannten Grundprinzipien. Neu hinzugekommen sind bildgebende Verfahren wie die Echokardiographie, die eine gewisse Untersucherabhängigkeit aufweist und nur einen momentanen Zustand der Hämodynamik repräsentiert. Eine kontinuierliche Überwachung ist mit diesem Verfahren nicht möglich (Reuter 2005; Shanewise 2001; Konstadt et al. 1986).

Im Wesentlichen sind es derzeit sieben Verfahren, welche mehr oder weniger häufig angewendet werden:

1. Thermodilutionsverfahren
2. Pulskonturanalyse
3. Echokardiografie
4. Ösophagusdoppler
5. Radioaktive Markierung (Nuklearmedizin)
6. Bioimpedanzmethode
7. Partielle CO<sub>2</sub>-Rückatmung

Verfahren wie die nicht-invasive Bioimpedanz-Kardiographie oder die partielle CO<sub>2</sub>-Rückatmung haben sich im klinischen Alltag trotz interessanter theoretischer Ansätze bis jetzt nicht durchsetzen können. Die Echokardiographie ist stark untersucherabhängig und liefert nur Momentaufnahmen des hämodynamischen Zustandes. Der Ösophagusdoppler kann nur bei tief sedierten, beatmeten Patienten angewendet werden. Neben dem ungünstigen Nutzen-Risiko Verhältnis der radioaktiven Markierung scheint die Bioimpedanzmethode für den Alltagsgebrauch nicht ausreichend genau zu sein. Die partielle CO<sub>2</sub>-Rückatmung ist im klinischen Alltag zu störanfällig und liefert keine genauen Ergebnisse (Barry et al. 1997; Reuter 2005).

In dieser Arbeit wird sich auf die Darstellung der ersten beiden Verfahren beschränkt. Sie werden im Folgenden näher erläutert.

## 1.2 Thermodilutionsverfahren

Es kommen zwei Arten des Thermodilutionsverfahren zur Anwendung:

- die pulmonale Thermodilution und
- die transkardiopulmonale Thermodilution.

Als Indikatoren können Farbstoffe, Temperatur (Kälte, Wärme) oder Gase dienen. Ursprünglich wurde bei den Indikator-dilutionsverfahren mit Farbstoffen wie Evans Blau oder Indocyaningrün gearbeitet, von denen man heute jedoch unabhängig ist, da auch mit definierten gekühlten Flüssigkeitsinjektionen ausreichend genaue Ergebnisse erzielt werden können.

Bei der Indikator-dilutionsmethode müssen verschiedene Mechanismen im Kreislaufsystem berücksichtigt werden. Beispielsweise stellt der Gefäßquerschnitt einen wichtigen Faktor bei der Bestimmung des HZV durch Indikatorverfahren dar. Diese Abhängigkeit von der Gefäßmorphologie wird auch als „makrodispersiver Mechanismus“ bezeichnet. Zusätzlich müssen mikrodispersive Mechanismen berücksichtigt werden, welche von dem Strömungsprofil im jeweiligen Gefäßabschnitt abhängen. So verweilt ein Indikator bei einer laminaren Strömung weniger lange in einem Gefäßabschnitt, als bei einer turbulenten Strömung (Reuter 2005).

Für die pulmonale Thermodilution wird ein spezieller Thermodilutionskatheter in der A.pulmonalis platziert. Hierbei wird der Katheter bis in den rechten Vorhof vorgeschoben und anschließend mittels eines aufblasbaren Ballons mit dem Blutstrom unter Passage der rechtsventrikulären Strukturen in die A. pulmonalis verbracht. Danach kann der Untersucher durch Mittelung drei aufeinanderfolgender Injektionen gekühlter Kochsalzlösung (NaCl) über den Atemzyklus verteilt, das HZV bestimmen. Alternativ zur Bolusapplikation wurde ein Thermodilutionskatheter entwickelt, der mit einem Heizfilament versehen ist. Durch eine intermittierende Abgabe definierter Wärmeboli kann das HZV automatisch bestimmt werden. Diese Messungen erscheinen zwar kontinuierlich, finden jedoch nicht in Echtzeit statt, da die vom Gerät ermittelten Werte methodenbedingt einige Minuten alt sind (Reuter 2005; Aranda et al. 1998). Die pulmonale Thermodilution stellt das invasivste Verfahren zur Messung von HZV dar und wird deshalb nur noch überwiegend in

speziellen Bereichen, wie der Kardioanästhesie, verwendet (McGuinness 2015; Levett 1979).

Für die transkardiopulmonale Thermodilution wird zusätzlich zum ZVK ein Thermodilutionskatheter in einem arteriellen Gefäß, typischerweise der A. femoralis platziert. Da keine kardialen Strukturen passiert werden müssen, gilt dieses Verfahren als weniger invasiv im Vergleich zur pulmonalen Thermodilution. Durch die größere Distanz zwischen Injektionsort (ZVK) und Detektionsort (Thermodilutionskatheter A. femoralis) kann es theoretisch zu einer stärkeren Ungenauigkeit bei der Berechnung des HZV kommen. Zahlreiche Studien haben allerdings eine Austauschbarkeit der transkardiopulmonalen mit der pulmonalen Thermodilution zeigen können (Sakka et al. 1999; Breukers, Rose-Marieke B G E et al. 2009; Friesecke et al. 2009a; Sander et al. 2006). Bei der transkardiopulmonalen Thermodilution werden Einzelmessungen durchgeführt. Hierbei injiziert der Untersucher eine gekühlte NaCl-Lösung (ca. 7°C) in den ZVK der mit einem speziellen Sensor (Thermistor) versehen ist. Die Injektion wird durch den Thermistor detektiert und die Temperaturdifferenz zwischen Injektions- und Detektionsort (A. femoralis) im Verhältnis zur Zeit ermittelt. Beide Verfahren, sowohl die pulmonale als auch die transkardiopulmonale Thermodilution basieren auf der Stewart-Hamilton-Gleichung (Stewart 1897; Rossaint et al. 2004, S. 438).

### **1.2.1 Die Stewart-Hamilton-Gleichung**

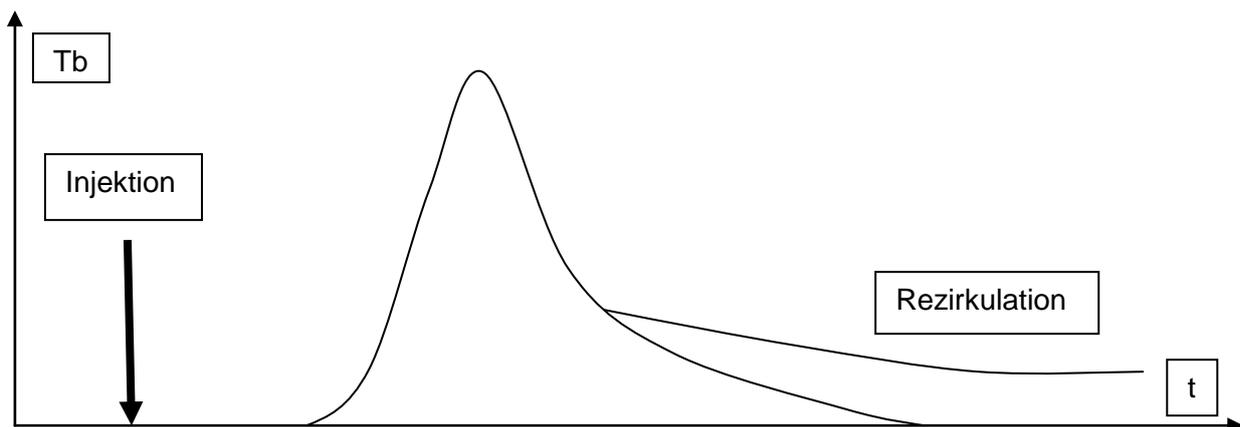
Sie versucht die Fläche unter der sich abbildenden Temperaturkurve zu approximieren. Daher fließen in diese Gleichung die Temperaturdifferenz, der zeitliche Kurvenverlauf – damit das Integral unter der sich darstellenden Kurve – sowie die Dichte der Flüssigkeiten (hier Blut und NaCl-Lösung) ein. Letztere mit den zwei Konstanten  $K_1$  und  $K_2$ . Daraus ergibt sich folgende Formel nach Stewart und Hamilton:

**Gleichung 4:**

$$HZV = \frac{V_i \cdot (T_b - T_i) \cdot K_1 \cdot K_2}{\int \Delta T_b \cdot (t)}$$

$V_i$ =Injektatvolumen;  $T_b$ =Bluttemperatur;  $T_i$ =Injektattemperatur;  $K_1$ =Dichtefaktor;  $K_2$ =Berechnungsfaktor;  $\Delta T_b(t)$ = Bluttemperaturänderung als Funktion der Zeit (Rossaint et al. 2004, S. 438; Niemer 1979)

Die Formel ist für alle Thermodilutionsverfahren gleich. Lediglich die Präzision unterscheidet sich aufgrund der unterschiedlichen Fließstrecken des mit dem Kälte- oder Wärmebolus versehenen Blutes. Hinzu kommt die Problematik möglicher Shunts - also „Abkürzungen“ des Blutkreislaufs - welche die Berechnung durch die zeitlich versetzten Fragmente des Indikators am Detektionsort erschweren. Je länger somit die Strecke ist, auf der eine Fragmentierung stattfinden kann, desto stärker erhöht sich auch die Fehlerwahrscheinlichkeit der Messung.



**Abbildung 1:** Darstellung einer Thermodilutionskurve.  $T_b$ , Bluttemperatur

Die Thermodilutionskurve stellt die Grundlage bei der Berechnung mit dem Thermodilutionsverfahren dar. Aus der Kurve werden die „mean transit time“ (MTT), die mittlere Durchgangszeit (Zeit, nach der die Hälfte des Indikators den arteriellen Messpunkt passiert hat) und die „exponential downslope time“ (DST), die exponentielle Auswaschzeit (Zeit des exponentiellen Abfalls der Thermodilutionskurve) berechnet. Der initiale, exponentiell abfallende Anteil der Dilutionskurve wird hierbei extrapoliert, um Rezirkulationsphänomene des Indikators auszuschließen.

### 1.3 Arterielle Pulskonturanalyse

Im Gegensatz zu den diskontinuierlichen Thermodilutionsverfahren ist die Pulskonturanalyse in der Lage, kontinuierlich, also „Schlag-für-Schlag“ das HZV zu erfassen. Die heutigen modernen Monitorsysteme die das Verfahren der Pulskonturanalyse nutzen, basieren auf den Studien von Otto Frank (Frank 1990).

Die arterielle Druckkurve der Arterien weist eine charakteristische Konfiguration auf. Dabei stellen sich in der vermeintlich „einen“ Pulswelle jeweils zwei Wellen dar: Die größere, erste Welle gibt die direkte Transmission des Druckes während eines Herzschlags in dem jeweiligen Gefäß wieder, die zweite, kleinere Welle bildet sich durch die Reflektion der ersten Druckwelle an der Aortenklappe und im Gefäßsystem ab. Zwischen beiden Kurven liegt eine Inzisur, welche durch den Aortenklappenschluss erzeugt wird. Aus der Höhe der Amplitude der Gesamtkurve lassen sich dann der systolische (SAD), diastolische (DAD) und der MAD bestimmen. Eine Erhöhung des SV führt zu einer Erhöhung des SAD, eine Erhöhung des SVR hingegen zu einem Anstieg des DAD. Weiterhin wird die Blutdruck-, und damit die Pulswellenamplitude, mit abnehmender Elastizität größer (Bauer 2005, S. 184–185). Ursprünglich war zur Anwendung der HZV-Bestimmung mittels Pulskonturanalyse zunächst eine Kalibrierung mit einem Referenzverfahren erforderlich. Durch die Kalibrierung konnte die individuelle aortale Compliance des Patienten ermittelt werden. Hierzu wurde je nach Hersteller entweder das Verfahren der transkardiopulmonalen Thermodilution oder das Verfahren der Indikatordilution mittels Lithium verwendet. Letztere Methode funktioniert vom Prinzip her wie die transkardiopulmonale Thermodilution. Die Injektion von Lithium kann prinzipiell über einen peripheren Venenzugang erfolgen, die Detektion der Lithiumkonzentration wird durch einen ex-vivo in die arterielle Druckmessung eingebrachten Sensor ermöglicht (Jonas 2002). Als Nachteile sind das potentielle Risiko von Medikamenteninteraktionen und die Kumulationsgefahr insbesondere bei Vormedikation mit Lithium zu nennen.

Da aber durch die initial notwendige Kalibrierung mit einem Referenzverfahren die Invasivität und der Zeitaufwand unverändert waren, bestand in den letzten Jahren großes Interesse an der Entwicklung von Monitorsystemen auf Basis der

Pulskonturanalyse, die ohne externes Referenzverfahren - also unkalibriert - betrieben werden können. Eine kürzlich publizierte Metaanalyse konnte zeigen, dass diese unkalibrierten Systeme insbesondere in Anwesenheit von plötzlichen Änderungen des vaskulären Tonus nicht ganz genau in der Lage sind die Absolutwerte des HZV im Vergleich zur Thermodilution zu bestimmen. Sie scheinen jedoch gut in der Lage zu sein, hämodynamische Trends, also einen Abfall oder einen Anstieg des HZV zu erfassen und widerzuspiegeln (Schlöghofer et al. 2014).

### 1.3.1 HZV-Bestimmung mittels autokalibrierter Pulskonturanalyse

Die Monitorsysteme auf Basis der Pulskonturanalyse sind in der Lage über eine liegende arterielle Kanüle kontinuierlich, Schlag-auf-Schlag, das aktuelle SV und HZV zu bestimmen. Die arterielle Druckkurve wird hierbei über einen Druckaufnehmer und einen speziellen Sensor oder mittels einer Kabelverbindung vom Hauptmonitor direkt in das minimal-invasive Monitorsystem eingespeist. Nach Eingabe patientenspezifischer Daten, wie Alter, Größe, Gewicht und Geschlecht benötigen diese Geräte in der Regel keine Kalibrierung durch ein Thermodilutionsverfahren. Optional haben manche Hersteller jedoch eine Kalibrierung der Pulskonturanalyse mittels eines Referenzverfahrens (z.B. Thermodilution) in ihre Monitorsysteme implementiert. Das in der vorliegenden Arbeit untersuchte Monitorsystem kalkuliert unter Zuhilfenahme patientenspezifischer Daten einen individuellen Kalibrationsfaktor. Anhand dieses Kalibrationsfaktors, der HF, der aortalen Compliance und der Fläche unter der Druckkurve wird das HZV mit Hilfe der folgenden Formel berechnet:

**Gleichung 5:**

$$PCCO = cal \cdot HF \cdot \int \left( \frac{P(t)}{SVR} + C(p) \cdot \frac{dP}{dt} \right) dt$$

cal = patientenspezifischen Kalibrationsfaktor; HF = Herzfrequenz;  $\frac{P(t)}{SVR}$  und  $\frac{dP}{dt}$  Fläche unter der Druckkurve;  $c(p)$  = Compliance (Godje et al. 2002)

Das in dieser Arbeit vorgestellte Monitorsystem auf Basis der Pulskonturanalyse erfordert keine Kalibrierung durch ein Referenzverfahren. Auf Basis eines modifizierten cZ-Algorithmus von Wesseling analysiert das System die aktuelle

arterielle Druckkurve mit besonderer Berücksichtigung der Inzisur. Nach Kalkulation der exponentiellen Abfallzeit nach der Inzisur und Berücksichtigung der systolischen Fläche der Druckkurve vor der Inzisur kalkuliert das System die individuelle aortale Compliance (Gödje et al. 1998; Godje et al. 2002). Zusätzlich ist das in dieser Arbeit untersuchte Monitorsystem mit einem neuem Autokalibrationsmodus ausgestattet. Initial wird hierbei das HZV oder der CI unter Verwendung patientenspezifischer Daten und Analyse der arteriellen Druckkurve durch einen unpublizierten Algorithmus bestimmt. Die weitere Kalkulation von HZV oder CI erfolgt auf Basis der oben beschriebenen Formel.

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Material**

Die vorliegende Dissertation beschäftigt sich mit einem minimal-invasiven System zur Messung von HZV, dessen Reliabilität während herzchirurgischer Operationen vor und nach kardiopulmonalem Bypass (CPB) verglichen wurde. Es handelt sich um das Monitorsystem PulsioFlex (Softwareversion 2.1.0.3A, Seriennummer L10400010078, Pulsion Medical Systems, München, Deutschland), welches auf Basis der Pulskonturanalyse das HZV bestimmen kann. Als Referenzverfahren wurde die transkardiopulmonale Thermodilution (PiCCO<sub>2</sub>, Softwareversion 3.1.0.8A, Seriennummer G078500034, Pulsion Medical Systems, München, Deutschland) verwendet.

Die Genauigkeit von Monitorsystemen auf Basis der Pulskonturanalyse nimmt bei akuten Änderungen des vaskulären Tonus, zum Beispiel nach kardiopulmonalem Bypass, ab. Jedoch ist gerade in solchen hämodynamischen Situationen eine ausreichende Genauigkeit der Messung wünschenswert um adäquate Therapiemaßnahmen einleiten zu können.

Durch die Markteinführung des PulsioFlex-Monitorsystems soll nun ermöglicht werden das HZV minimal-invasiv mit vorheriger Autokalibration kontinuierlich zu messen.

#### **2.1.1 PulsioFlex**

Beim PulsioFlex-Monitorsystem handelt es sich um ein minimal-invasives Verfahren zum hämodynamischen Monitoring, bei dem das HZV des Patienten durch Pulskonturanalyse ermittelt werden kann. Dabei wird von der arteriellen Blutdruckkurve ein Algorithmus abgeleitet, der eine kontinuierliche Messung des HZV ermöglicht. Nach Eingabe patientenspezifischer Daten wie Alter, Geschlecht, Körpergröße und –gewicht erfolgt die Durchführung einer Autokalibration mit anschließender Kalkulation von HZV und SV. Das mittels Autokalibration ermittelte HZV dient als Ausgangswert für die weitere kontinuierliche Bestimmung.

PulsioFlex wurde von der Firma Pulsion Medical Systems, München, Deutschland, entwickelt und wird seit 2012 vertrieben.

#### **2.1.1.1 Anwendung**

Das PulsioFlex-Monitoring-System kommt im intensivmedizinischen und operativen Bereich zum Einsatz. Große Bedeutung hat dabei der intraoperative Gebrauch. Das Monitoring-System ist in der Lage, Parameter wie SAD, DAD, MAD, HF, SV, Schlagvolumenindex (SVI), HZV, CI sowie den SVR und den systemisch vaskulären Widerstandsindex (SVRI) des Patienten kontinuierlich zu bestimmen. Dadurch kann dieses System ohne Zeitverzögerung, also in Echtzeit, Aufschluss über den hämodynamischen Zustand des Patienten geben. Dazu wird die arterielle Blutdruckkurve genutzt und initial ein spezieller, von der Firma entwickelter Autokalibrationsalgorithmus verwendet. Zusätzlich können weitere funktionelle Parameter wie die Schlagvolumenvariation (SVV) und die Pulsdruckvariation (PPV) bestimmt. Diese sind als prädiktive Indikatoren der Volumenreagibilität im klinischen Alltag von Bedeutung und können Aufschluss über den Flüssigkeitsstatus des Patienten geben.

Zusammenfassend verfügt der klinisch tätige Arzt mit dem Einsatz des PulsioFlex-Monitoring-Systems über ein umfassendes bettseitiges, schnell zu etablierendes, hämodynamisches Überwachungsverfahren, welches sich auch über längere Zeiträume und bei risikoreichen Operationen einsetzen lässt. Das Ziel dieser hämodynamischen Überwachung ist die Verbesserung des Outcomes der Patienten durch Algorithmen, die basierend auf den oben genannten Parametern, eine zielgerichtete Flüssigkeits- und/oder Katecholamintherapie ermöglichen.

### 2.1.1.2 Aufbau



**Abbildung 2:** PulsioFlex-Monitor (mit freundlicher Genehmigung der Firma Pulsion)

Der Monitor bei dem PulsioFlex-System ist ein LED-Farbbildschirm mit hoher Auflösung und Touchscreen-Funktion. Durch einen dunklen Hintergrund und einen Ablesewinkel  $>170^\circ$  soll eine gute visuelle Erfassung der Werte gewährleistet werden. Auf der Hinterseite des Monitors befinden sich ein Netzkabelanschluss, der Ein/Aus-Schalter, sowie seitlich der Eingang für ein geeignetes Blutdruckkabel, welches die arterielle Blutdruckkurve in den Monitor einspeist. Für die Ableitung der Druckkurve ist beim Patienten die Anlage eines arteriellen Katheters erforderlich, typischerweise wird die A. radialis verwendet.

Zwischen der arteriellen Druckleitung und dem Druckaufnehmer wird ein spezieller Sensor, der ProAQT-Sensor (Professional Arterial Flow Trending), zwischengeschaltet. Von diesem führt ein Kabel zum PulsioFlexmonitor, über welches das arterielle Kurvensignal geleitet wird.



**Abbildung 3:** ProAQT-Sensor zur Zwischenschaltung zwischen arterieller Druckleitung und Druckaufnehmer (mit freundlicher Genehmigung der Firma Pulsion)

Zur Inbetriebnahme des PulsioFlex-Monitoringsystems werden Alter, Größe und Gewicht des Patienten eingegeben, wobei aus den beiden letzteren die KÖF (m<sup>2</sup>) ermittelt wird.

23 06 | 178 cm | 123 kg

Patient ✓

Nachname: Mustermann | Name: Max

ID: | Bett Nr.: | + Neuer Patient

Kategorie: Erwachsenen | Hinweis | Berechnet

Geschlecht: Männlich | Die korrekte Eingabe von Größe, Gewicht, Kategorie und Geschlecht ist entscheidend für die Genauigkeit der angezeigten Parameter.

Alter: 39 Jahre | BSA: 2.4 m<sup>2</sup>

Größe: 178 cm | PBW: 73.3 kg

Gewicht: 123 kg | PBSA: 1.9 m<sup>2</sup>

**Abbildung 4:** PulsioFlex-Anzeige zur Eingabe der Patientendaten (mit freundlicher Genehmigung der Firma Pulsion)

Nach erfolgter Eingabe und Bestätigung der Patientendaten wird anschließend auf dem Hauptbildschirm die Blutdruckkurve angezeigt. Um valide Messungen zu erhalten, sollte auf eine gute Qualität der Blutdruckkurve geachtet werden, das heißt die Dämpfung des arteriellen Kurvensignals sollte nicht zu ausgeprägt oder zu schwach sein. Die initiale Autokalibrierung sollte dabei in einem Zeitraum vorgenommen werden, in dem der Patient hämodynamisch stabil ist, also in dem HF

und MAD nur gering variieren, um eine korrekte Messung zu ermöglichen.

Nach Beginn der Messungen wird auf dem Hauptbildschirm des PulsioFlex-Monitors das hämodynamische Standardmonitoring dargestellt. Neben den aktuellen Werten werden auch die Trendwerte graphisch aufgeführt.



**Abbildung 5:** PulsioFlex-Anzeige mit arterieller Druckkurve und Trendanzeige des Herzindex (CI) (mit freundlicher Genehmigung der Firma Pulsion)

Die Volumenreagibilitätsparameter SVV bzw. PPV können sowohl als Absolutwerte, als auch als graphischer Trend dargestellt werden. Die Daten dienen dabei zur Bewertung der wahrscheinlichen Reaktion des Patienten auf eine Volumengabe.

### 2.1.1.3 Messprinzip

Das PulsioFlex-Monitorsystem basiert auf dem Prinzip der Pulskonturanalyse. Dabei werden die SV- bzw. die HZV-Nennwerte anhand der Darstellung der arteriellen Druckkurve ermittelt. Der PulsioFlex-Monitor ist über ein Kabel mit dem ProAQT-Sensor verbunden und so in der Lage, die arterielle Druckkurve aufzuzeichnen und auszuwerten. Nach Eingabe der patientenspezifischen Daten kalkuliert die Monitorsoftware die individuelle aortale Compliance des Patienten. Hierbei handelt es sich um einen Schätzwert, der auf der Grundlage eines nomogrammbasierten Verfahrens beruht. Anschließend kann eine Autokalibration durchgeführt werden, bei der die Monitorsoftware nach einem bis dato unpublizierten

Algorithmus, basierend auf der individuellen aortalen Compliance, ein Ausgangs-HZV bestimmt.

Durch dieses Verfahren soll die Genauigkeit des Monitorsystems hinsichtlich der Bestimmung von HZV verbessert werden.

### **2.1.2 PiCCO<sub>2</sub>**

Der Name PiCCO steht für "Pulse Contour Cardiac Output". Die erste Monitorversion wurde 1997 von der Münchener Firma Pulsion Medical System entwickelt und zählt inzwischen neben dem Pulmonalkatheter zum Goldstandard des hämodynamischen Monitorings. Die aktuellste Softwareversion ist im PiCCO<sub>2</sub>-Monitor integriert und wurde 2007 in den Markt eingeführt.

#### **2.1.2.1 Anwendung**

PiCCO<sub>2</sub> ermöglicht ein umfassendes bettseitiges, hämodynamisches Monitoring durch die Bestimmung von HZV und weiteren kardialen Funktionsparametern.

Dieses Monitorsystem ist in der Lage das HZV, beziehungsweise den CI, sowohl diskontinuierlich durch transkardiopulmonale Thermodilution, als auch kontinuierlich mittels arterieller Pulscontouranalyse zu bestimmen. Zudem misst der PiCCO<sub>2</sub>-Monitor die HF, den SAD, DAD, MAD, SV(I) und den SVR(I). Zur Durchführung der Thermodilution werden ein zentraler Venenkatheter und ein Thermodilutionskatheter benötigt. Die Thermodilutionskurve wird zur Ermittlung der intra- und extravaskulären Flüssigkeitsvolumina verwendet. Dazu analysiert die Monitorsoftware die Thermodilutionskurve und bestimmt die mittlere Durchgangszeit (MTt: mean transit time) und die exponentielle Abfallzeit (DSt: downslope time) des Indikators. Die ermittelten Parameter können durch Angabe von Patientengröße und -gewicht auf die Körperoberfläche des Patienten abgestimmt werden. Bei dem PiCCO-System können auch volumetrische Parameter, wie das Globale Enddiastolische Volumen (GEDV) gemessen werden, im Gegensatz zum Pulmonalarterienkatheter, der ausschließlich druckbasierte Parameter liefert.

Indiziert ist das PiCCO<sub>2</sub>-Monitorsystem bei Patienten die im Rahmen einer komplexen Intensivmedizinischen Therapie oder bei großen chirurgischen Eingriffen

am Herzen und den großen Gefäßen eine erweiterte kardiovaskuläre und volumetrische Überwachung benötigen. Auch bei Operationen mit zu erwartendem großen Volumenumsatz kann das PiCCO<sub>2</sub>-System angewendet werden.

Als Komplikationen der zentralen Venenkatheterisierung sind unter anderem Fehlpunktionen, Nervenschädigungen, Gefäßperforationen, bis hin zu Pneumothorax, Hämatothorax, Herzbeutelamponade, Luft- oder Katheterembolie zu nennen. Durch die Platzierung des Thermodilutionskatheters in einem arteriellen Gefäß können Blutungen, Infektionen oder Durchblutungsstörungen der betroffenen Extremität entstehen. Im Gegensatz zum Pulmonalarterienkatheter sind bis zum heutigem Zeitpunkt keine schwerwiegenden, beziehungsweise tödlichen Komplikationen bekannt (Belda et al. 2011).

Das PiCCO<sub>2</sub>-System sollte allerdings nur bei Patienten angewendet werden, bei denen die zu erwartenden Messergebnisse dem Risiko möglicher Komplikationen gerecht werden.

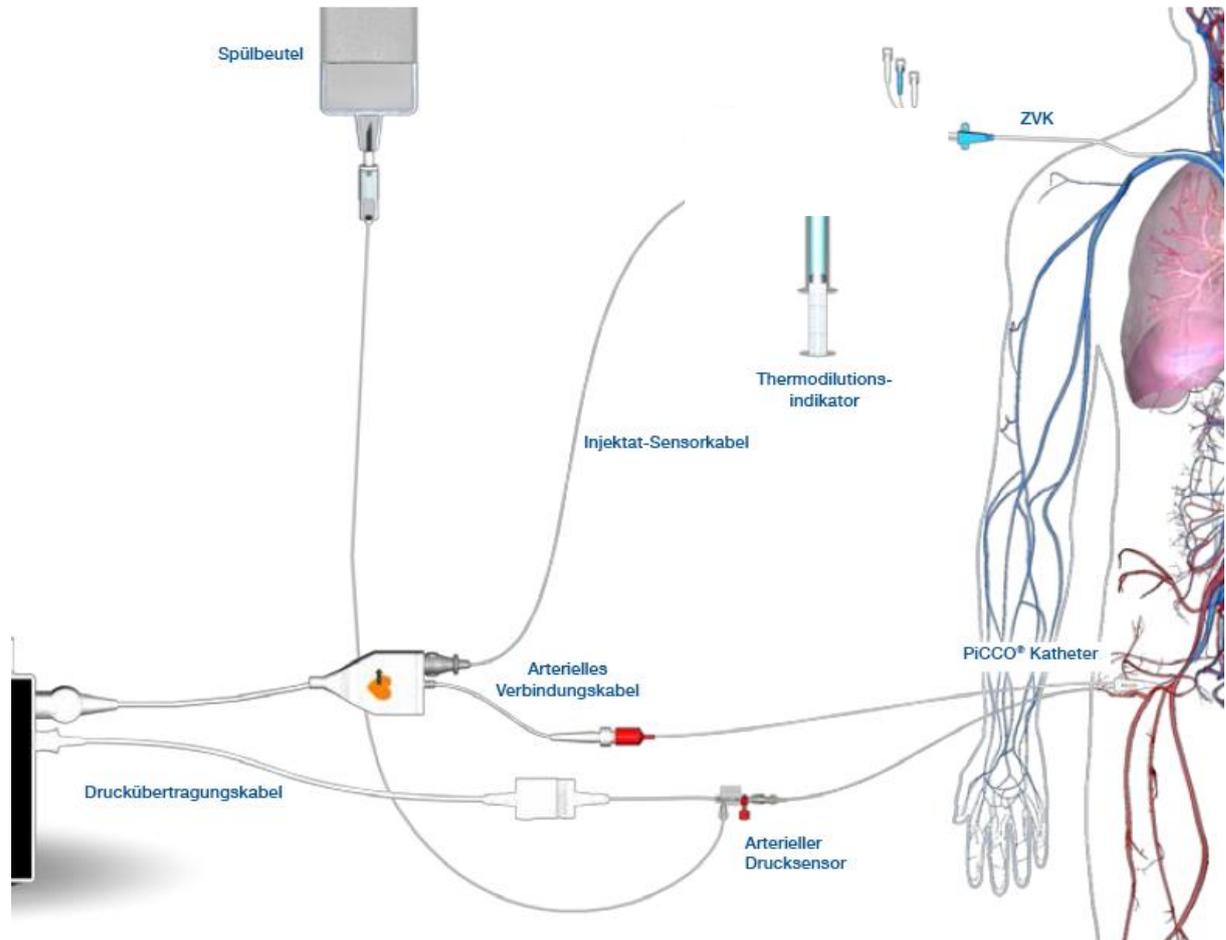
### 2.1.2.2 Aufbau



**Abbildung 6:** PiCCO<sub>2</sub>-Monitor mit arterieller Druckkurve, Pulskonturanalyse und Thermodilutionskurve; Arterieller (AD) und mittlerer arterieller Blutdruck (MAD) via A. femoralis; Herzindex durch Pulskonturanalyse (PCCI); Herzindex durch transkardiopulmonale Thermodilution (CI); Schlagvolumenindex (SVI); dynamische Vorlastvariablen: Schlagvolumenvariation (SVV) und Pulsdruckvariation (PPV); systemischer vaskulärer Widerstandsindex (SVRI); volumetrische Parameter: Globaler end-diastolischer Volumenindex (GEDI) und Extravaskulärer Lungenwasserindex (ELWI)

Der PiCCO<sub>2</sub>-Monitor besitzt einen LCD-Bildschirm mit Touchscreen-Funktion, der das jeweils aktivierte Programm anzeigt. Darunter sind Funktionstasten angebracht, mit denen sich, ausgehend vom Hauptmenü, verschiedene Konfigurationen und Menüs auswählen und ändern lassen. Das Konfigurationsmenü dient der Einrichtung der Darstellungsweise verschiedener Parameter, über das Eingabemenü werden die Patientendaten gespeichert. Es existieren drei weitere Menüs für die transkardiopulmonale Thermodilution, die Pulskonturanalyse und die Kalibrierung.

Neben den Funktionstasten befinden sich die Eingangsbuchsen für das Temperaturkabel des Injektatsensors und das Kabel zur arteriellen Druckmessung. Die Leitung der arteriellen Druckmessung hat einen Anschluss für den Druckaufnehmer und einen weiteren für die Thermosonde des arteriellen Katheters. Auf der Geräterückseite befinden sich Netzanschluss, Hauptnetzschalter, AUX-Anschluss und eine RS232 Schnittstelle.



**Abbildung 7:** Verbindungsdarstellung des PiCCO<sub>2</sub> (mit freundlicher Genehmigung der Firma Pulsion)

Zur Durchführung der Messungen mit dem PiCCO<sub>2</sub>-System werden zwei Katheter benötigt: Ein herkömmlicher ZVK sowie ein spezieller Thermodilutionskatheter mit Thermistor an der Spitze, welcher mittels Seldinger-Technik in die Arm- oder Beinarterie eingebracht wird.

Neben den speziellen Funktionen für die PiCCO<sub>2</sub>-Messungen kann er auch die Funktion eines normalen arteriellen Katheters übernehmen.



**Abbildung 8:** PiCCO<sub>2</sub>-Thermodilutionskatheter.

In dieser Dissertation wurde bei den Messungen der Zugang über die A. femoralis gewählt. Der Katheter kann laut Herstellerangaben bis zu zehn Tagen im Patienten verbleiben

### **2.1.2.3 Messprinzip**

Das PiCCO<sub>2</sub>-System besitzt zwei unterschiedliche Methoden zur Messung des HZV, die Thermodilution und die Pulsconturanalyse.

Eine definierte Menge (15-20 ml) gekühlter NaCl-Lösung (<10°) wird zügig zentralvenös injiziert. Über das Kreislaufsystem erreicht die NaCl-Lösung schließlich den PiCCO<sub>2</sub>-Thermodilutionskatheter (A. femoralis) und die Temperaturdifferenz wird als Thermodilutionskurve aufgezeichnet. Diese ist abhängig vom Fluss, dem Volumen und der Gefäßmorphologie, welches die Indikatorwelle durchläuft.

Nach einer Kalibrierung durch die Thermodilutionsmethode zur Bestimmung der individuellen aortalen Compliance kann das HZV mittels Pulsconturanalyse durch den PiCCO<sub>2</sub>-Monitor kontinuierlich bestimmt werden.

Für eine korrekte Messung müssen sowohl die Thermodilutionskurve als auch die arterielle Druckkurve technisch einwandfrei sein. Eine fehlerhafte Kalibrierung kann zu falschen Folgewerten führen. Um eine möglichst genaue Messung zu erzielen, wird die Injektion dreimal wiederholt und die Ergebnisse daraus gemittelt. Bei einer Abweichung >15% sollte eine weitere Thermodilutionsinjektion durchgeführt werden.

Der arterielle Blutdruck via A. femoralis kann ebenfalls kontinuierlich registriert werden. Zudem ist das PiCCO<sub>2</sub>-System in der Lage, hämodynamische Parameter wie das HZV und das SV auf die KÖF (m<sup>2</sup>) umzurechnen.

Zusätzlich kann die Software des PiCCO<sub>2</sub>-Monitors spezifische Volumina durch Multiplikation des HZV mit variablen Zeiten aus der arteriellen Thermodilutionskurve berechnen. Dies sind die mittlere Durchgangszeit (MTt) und die exponentielle Abfallszeit (DSt) des Indikators, aus denen dann beispielsweise Vorlastvolumina bestimmt werden können.

Das ITTV (auch MTt-Volumen), als Produkt aus HZV und MTt, ergibt das „needle to needle volume“, also das gesamte intravasale Volumen zwischen zentralvenösem Injektions- und Detektionsort in der A. femoralis. Das DSt-Volumen (HZV · DSt) beschreibt das größte Einzelvolumen auf der vom Indikator durchlaufenen

Messstrecke. Somit ergibt sich für den Globalen enddiastolischen Volumenindex (GEDVI) folgende Formel:  $GEDVI = CI \cdot (MTt - DSt) [ml \cdot m^{-2}]$ . Der GEDVI ergibt sich aus der Summe der vier enddiastolischen Volumina der Herzkammern und spiegelt die kardiale Vorlast wieder.

## **2.2 Methoden**

Das PulsioFlex-Monitoringsystem ist ein minimal-invasives Verfahren, welches mit der Option einer Autokalibration kontinuierlich hämodynamische Parameter erfassen kann. Eine Kalibrierung durch ein Referenzverfahren wie die pulmonale oder transkardiopulmonale Thermodilution ist nicht erforderlich.

Ziel dieser Dissertation war es, die Genauigkeit der HZV-Bestimmung durch die autokalibrierte Pulskonturanalyse im Vergleich zur transkardiopulmonalen Thermodilution bei herzchirurgischen Operationen zu vergleichen.

### **2.2.1 Studiendesign**

Die Studie war als prospektive, Zwei-Center-Studie geplant und wurde von Mai 2010 bis Dezember 2012 durchgeführt. Nach Zustimmung der Ethikkommission der Christian-Albrechts-Universität Kiel (Ethikkommission UKSH Kiel - AZ 162/10, Christian-Albrechts-Universität Kiel, Schwanenweg 20, D 24105 Kiel) und der Ethikkommission der Universität Valencia (Comite Etico de Investigación Clínica, Hospital Clinico Universitario, Blasco Ibanez 17, Valencia 46010 Spanien) wurden alle Patienten über die Teilnahme an der Studie aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis. Zusätzlich wurde die Studie bei einem zentralen Studienregister (ClinicalTrials.gov NCT02312505) angemeldet.

### **2.2.2 Patientenkollektiv**

Das in dieser Arbeit untersuchte Kollektiv umfasste 65 Patienten die sich aufgrund einer schweren koronaren Herzerkrankung elektiv einem operativen Eingriff unterziehen mussten. Unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine (HLM) wurden 41 Patienten in dem Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, und 24 Patienten in dem Universitätsklinikum Valencia, Spanien, operiert und in die Studie eingeschlossen. Ein Alter von unter 18 Jahren, eine ventrikuläre Ejektionsfraktion von  $\leq 50\%$  waren ebenso wie Notfalleingriffe, dauerhafte medikamentöse Kreislaufunterstützung bei hämodynamischer Instabilität, sowie alle Arten von schweren Trikuspidal-, Mitral- und Aortenstenosen bzw. -insuffizienzen, intrakardiale

Shunts und eine mechanische Kreislaufunterstützung Ausschlusskriterien von der Studie.

Es wurden keine Komplikationen im Zusammenhang mit der Studie beobachtet.

### **2.2.3 Instrumentierung und Versuchsaufbau**

Nach Prämedikation der Patienten mit Midazolam  $0.1 \text{ mg kg}^{-1}$  erfolgte die Narkoseeinleitung mit  $0.5 \text{ } \mu\text{g kg}^{-1}$  Sufentanil und  $1.5 \text{ mg kg}^{-1}$  Propofol. Zur Erleichterung der orotrachealen Intubation wurde  $0.6 \text{ mg kg}^{-1}$  Rocuronium verabreicht und die Anästhesie wurde mit  $1 \text{ } \mu\text{g kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$  Sufentanil und  $3 \text{ mg kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$  Propofol aufrechterhalten. Beatmet wurden die Patienten mit einem Sauerstoff Luft Gemisch, dabei wurde ein Tidalvolumen von  $8 \text{ ml kg}^{-1}$  und ein positiver end-expiratorischer Druck (PEEP) von  $5 \text{ cmH}_2\text{O}$  gewählt.

Die Patienten erhielten routinemäßig nach Narkoseeinleitung und endotrachealer Intubation ein EKG-Monitoring, eine Pulsoxymetrie-Messung, eine Magensonde, eine nasale und eine vesikale Temperaturmesssonde, einen Katheter zur arteriellen Blutdruckmessung in der A. radialis und einen 3-Lumen ZVK in der V. cava superior. Die verwendeten Monitorsysteme waren beide in einem vom Standardmonitoring separat fahrbaren Transportwagen platziert. Nach jedem Gebrauch erfolgte eine den Hygienerichtlinien entsprechende Desinfektion der Monitorkabel und Steckverbindungen. Der PulsioFlex-Sensor zur Analyse der arteriellen Druckkurve wurde entsprechend den Empfehlungen des Herstellers in die arterielle Druckleitung zwischengeschaltet und oberhalb des arteriellen Druckaufnehmers der A. radialis platziert. Anschließend erfolgte eine Nullpunkt-Kalibration auf Niveau des linken Vorhofs im oberen Drittel des Thorax. Nach Eingabe der patientenspezifischen Daten in den PulsioFlex-Monitor wurde die Autokalibration zur Ermittlung des initialen HZV durchgeführt und die Pulskonturanalyse gestartet. Der Katheter zur transkardiopulmonalen Thermodilution wurde in der A. femoralis platziert. An das distale Lumen des ZVK wurde mittels Dreiwegehahn der Thermistor (PV4045, Pulsion Medical Systems, München, Deutschland) des PiCCO<sub>2</sub>-Systems befestigt. Dieser detektierte die Injektion des Indikators. Zusätzlich wurden Verbindungskabel vom PiCCO<sub>2</sub>-Monitor an den Thermistor und an den Thermodilutionskatheter in der Leiste angeschlossen. Anschließend wurde vom Thermodilutionskatheter in der A. femoralis eine Druckleitung mit einem separaten Druckaufnehmer – auch Transducer

genannt– konnektiert. Dieser Transducer wurde neben dem Druckaufnehmer für den ZVD und dem Druckaufnehmer der A. radialis auf Herzhöhe des Patienten angebracht und ebenfalls auf Niveau des linken Vorhofs kalibriert. Verwendet wurde hierbei das PV8015 Monitoring Kit der Firma Pulsion Medical Systems, München, Deutschland. Nach Eingabe von patientenspezifischen Daten in den PiCCO<sub>2</sub>-Monitor (Alter, Geschlecht, Körpergröße und -gewicht) erfolgte der Start der Messungen.

Des Weiteren befand sich auf dem Transportwagen ein mit Eis gefüllter Behälter, der eine Flasche mit ca. 7 C ° kalter steriler NaCl-Lösung enthielt, welche für die Thermodilutionsmessungen erforderlich war. Um Temperaturmessfehler zu vermeiden, wurden zwischen die Wärmedecke zum Wärmeerhalt des Patienten und der Anschlussstelle des Thermistors am ZVK einige Tücher zur Isolation gelegt.

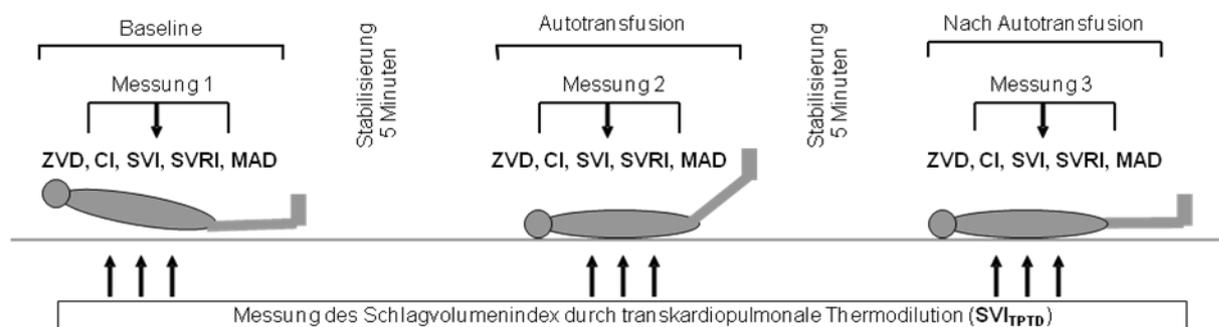
#### **2.2.4 Studienprotokoll**

Die Dokumentation erfolgte auf einem für die Studie angelegten Datenbogen.

Neben den Angaben wie Gewicht, Größe, Geschlecht, Alter des Patienten und des Datums sowie der Zeit, wurden auch Operationstyp, Nebenerkrankungen und die medikamentöse Prämedikation des Patienten notiert.

Initial wurde eine Ausgangsmessung, die sogenannte Baseline-Messung, durchgeführt und der CI gemessen durch transkardiopulmonale Thermodilution (CI<sub>TPTD</sub>) beziehungsweise durch autokalibrierte Pulskonturanalyse (CI<sub>PFX</sub>), der SVI gemessen durch transkardiopulmonale Thermodilution (SVI<sub>TPTD</sub>) beziehungsweise durch autokalibrierte Pulskonturanalyse (SVI<sub>PFX</sub>), der SVRI gemessen durch transkardiopulmonale Thermodilution (SVRI<sub>TPTD</sub>) beziehungsweise durch autokalibrierte Pulskonturanalyse (SVRI<sub>PFX</sub>), der MAD, sowie weitere Variablen wie die HF und der ZVD notiert. Um die Fähigkeit zu prüfen, ob das PulsioFlex-System in der Lage war hämodynamische Änderungen zu reflektieren, wurde nach der Dokumentation der Baseline-Messung und vor Operationsbeginn im Narkoseeinleitungsraum ein Passive Leg Raising-Manöver (PLR-Manöver), ein sogenanntes Autotransfusionsmanöver, durchgeführt. Bei diesem Manöver wird der Oberkörper des Patienten von einer 30° Hochlagerung in die Horizontale verbracht und die Beine des Patienten angehoben. Hierbei kommt es zu einer Umverteilung

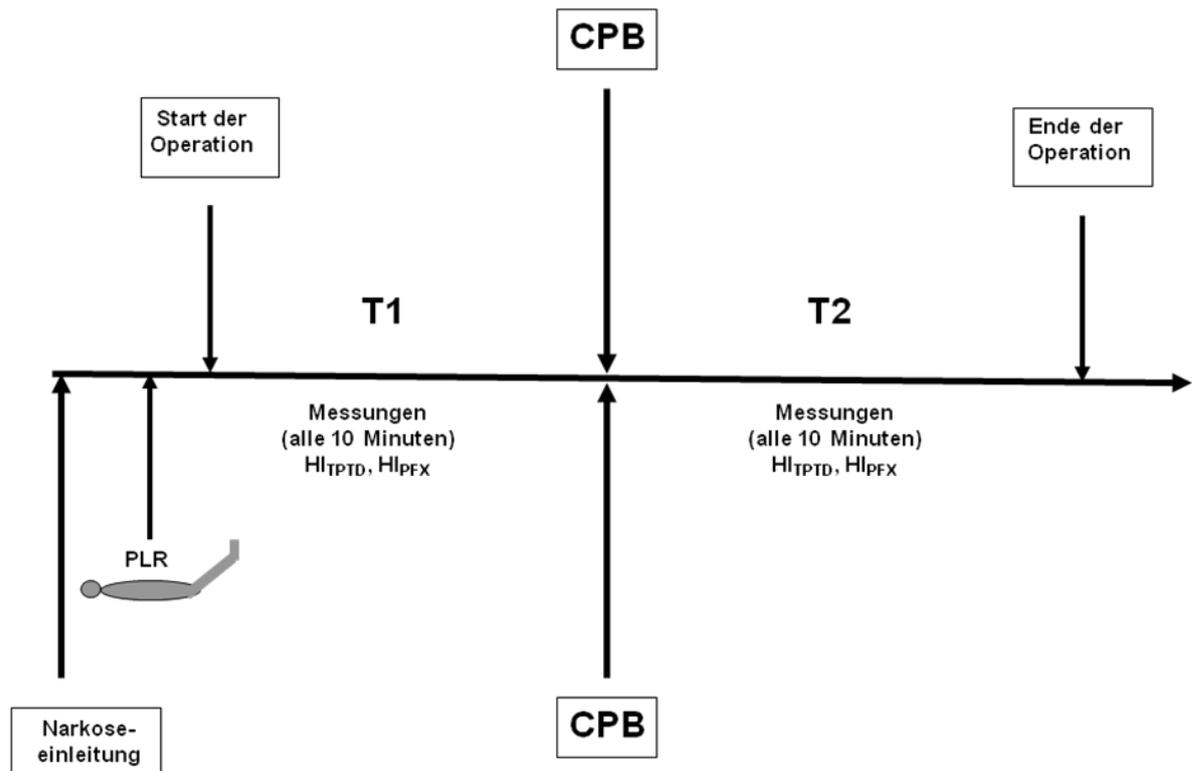
des Blutvolumens von periphäre in zentrale Kompartimente. Die kardiale Vorlast steigt und in etwa 50% der Fälle kommt es zu einem Anstieg des CI und des SVI (Marik et al. 2009). Bei einem Anstieg von  $\geq 15\%$  des CI oder SVI spricht man von einem Responder. Als Vorteile dieses Autotransfusionsmanövers sind die Reversibilität der hämodynamischen Veränderungen und die Vermeidung einer unnötigen Hämodilution durch Volumengabe zu nennen. Vor während und nach dem PLR-Manöver wurden Messungen durchgeführt. Diese Messungen beinhalteten den ZVD, den  $CI_{TPTD}$  und  $CI_{PFX}$ , den  $SVI_{TPTD}$  und  $SVI_{PFX}$  und den MAD. Responder zeigten einen adäquaten Anstieg des  $SVI_{TPTD}$  ( $>15\%$ ).



**Abbildung 9:** Autotransfusionsmanöver (Passive leg raising, PLR-Manöver) mit Messungen vor, während und nach dem Manöver. ZVD, zentraler Venendruck; CI, Herzindex gemessen durch transkardiopulmonale Thermodilution und autokalibrierter Pulsconturanalyse; SVI, Schlagvolumenindex;  $SVI_{TPTD}$ , Schlagvolumenindex ermittelt durch transkardiopulmonale Thermodilution; SVRI, Systemischer vaskulärer Widerstandsindex; MAD, mittlerer arterieller Druck.

Nach dem PLR-Manöver und nach Operationsbeginn wurden regelmäßig alle 10 Minuten Messungen durchgeführt. Für die Messung des  $CI_{TPTD}$  wurden 15ml eiskalte, isotone Kochsalzlösung ( $\leq 7^\circ C$ ) über das distale Lumen des zentralen Venenkatheters injiziert. Die Messung wurde mindestens dreimal wiederholt. Im Falle einer Abweichung einer Messung von 15% wurde diese wiederholt. Aus den drei Messungen wurde dann automatisch der Mittelwert gebildet. Alle Messungen und der Mittelwert wurden notiert. Parallel dazu wurden innerhalb von zwei Minuten fünf  $CI_{PFX}$ -Werte aufgezeichnet. Bei einer Abweichung  $>15\%$  wurde der entsprechende Wert ebenfalls verworfen und anschließend der Mittelwert gebildet. Die Messungen wurden während stabiler hämodynamischer Phasen durchgeführt. Das bedeutet in Abwesenheit von starken Blutdruckschwankungen, beziehungsweise stabile Blutdruckverhältnisse über mehrere Minuten. Zusätzlich erfolgte die Aufzeichnung anderer hämodynamischer Variablen, wie MAD, HF und ZVD. Während der

kardiopulmonalen Bypassphase (CPB-Phase), also der Phase in der sich der Patient an der HLM befand, wurden die Messungen pausiert. Fünfzehn Minuten nach Beendigung des CPB wurden die Messungen bei stabilen hämodynamischen Verhältnissen erneut gestartet. Somit wurden die Messphasen in eine prä- (T1) und post- (T2) CPB-Phase aufgeteilt. Die hämodynamischen Messungen wurden bis zum Abschluss der Operation durchgeführt. Anschließend wurde der Patient auf die Intensivstation verlegt.



**Abbildung 10:** Untersuchungsablauf. Messungen vor, während und nach dem PLR-Manöver und vor (T1) und nach (T2) dem kardiopulmonalem Bypass; CPB, kardiopulmonaler Bypass; PLR, Passive leg raising, Autotransfusionsmanöver; CI<sub>TPTD</sub>, Herzindex durch transkardiopulmonale Thermodilution; CI<sub>PFX</sub>, Herzindex durch autokalibrierte Pulskonturanalyse.

## 2.2.5 Statistische Methoden

Alle Daten sind als Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung angegeben. Statistische Berechnungen wurden unter der Verwendung von gebräuchlicher Statistiksoftware durchgeführt (GraphPad Prism 5, GraphPad Software Inc., San Diego, CA, USA; MedCalc for Windows, version 11.6.1.0, MedCalc Software, Mariakerke, Belgium; SigmaPlot 13.0 for Windows version 7, Systat Software, Inc., San Jose, CA). Um den Zusammenhang zwischen  $CI_{TPTD}$  und  $CI_{PFX}$  zu beschreiben, wurden Regressions- und Korrelationsanalysen sowie Bland-Altman-Analysen für die Messphasen (PLR-Manöver, vor (T1) und nach (T2) CPB) durchgeführt. Mit der Anwendung der Regressions- und Korrelationsanalyse findet ein direkter Vergleich der Werte statt. Da jedoch bei gleichem Anstieg oder Abfall der verglichenen - dabei aber evtl. differierenden - Werte diese Analysen immer noch einen guten Zusammenhang erkennen würden, wurde die Bland-Altman-Analyse hinzugenommen (Bland und Altman 1986). Die Anwendung dieser Analyse ermöglicht es, auch dann noch zwei Werte vergleichen zu können, wenn sie zwar die gleiche Richtung aufweisen, jedoch dabei in ihrer Größe voneinander differieren. Zur Abschätzung der Übereinstimmung der beiden Monitorsysteme wurde über alle Datenpaare die mittlere Abweichung (Bias) der Verfahren und die Übereinstimmungsgrenzen (LoAs, Limits of Agreement) als doppelte Standardabweichung der mittleren Abweichung errechnet. Die Übereinstimmungsgrenzen dienen zur Berechnung des prozentualen Fehlers (PE, Percentage Error) und lassen Rückschlüsse auf die Präzision der beiden untersuchten Verfahren zu. Als Beweis für eine klinisch akzeptable Übereinstimmung zweier Verfahren zur Bestimmung des HZV wurde von Critchley und Mitarbeitern ein PE unter 30% in der Bland-Altman Analyse definiert (Critchley 1999). Neben der Erfassung der Absolutwerte von HZV und CI ist die Anzeige hämodynamischer Trends, das heißt Anstieg oder Abfall von HZV und CI von großer klinischer Bedeutung. So spielt bei Patienten mit normaler oder leichtgradig eingeschränkter linksventrikulärer Funktion die Detektion hämodynamischer Trends, also ein Abfall oder ein Anstieg des HZV, eine größere Rolle als die Erfassung von Absolutwerten. Modifizierte Bland-Altman-Diagramme wurden ebenfalls für die hämodynamischen Trends ( $\Delta CI_{TPTD}$  und  $\Delta CI_{PFX}$ ) vor und nach CPB erstellt. Änderungen des  $CI_{TPTD}$   $<15\%$  wurden wie von Critchley und Mitarbeitern gefordert, von der Analyse

ausgeschlossen (Critchley et al. 2010). Dies stellt sicher, dass nur deutliche Veränderungen gegenübergestellt werden und kleinere, zufällige Schwankungen des CI von der Analyse ausgeschlossen werden. Als weiteres statistisches Verfahren zur Analyse der Fähigkeit des PulsioFlex-Monitors hämodynamische Trends widerzuspiegeln, wurden Konkordanz-Analysen durchgeführt. Indikatoren für eine sehr gute Fähigkeit hämodynamische Trends anzuzeigen sind Konkordanzraten über 95%. Raten zwischen 90 – 95% sind als akzeptabel anzusehen und Konkordanzraten unter 90% sind ein Hinweis auf eine schlechte Fähigkeit des untersuchten Monitorsystems hämodynamische Trends zu erfassen (Critchley et al. 2010). Hämodynamische Änderungen unter 15% wurden ebenfalls von der weiteren Analyse ausgeschlossen. In der letzten Zeit wurde allerdings Kritik an dem Verfahren der Konkordanzanalyse geübt und das Polar-Plot Verfahren zur hämodynamischen Trendanalyse favorisiert (Critchley et al. 2011). Hierbei repräsentiert die Distanz der Messpunkte vom Mittelpunkt der Polar-Plots die mittlere Änderung des CI. Der Winkel  $\Theta$  mit der horizontalen Achse stellt die Übereinstimmung zwischen Änderungen des zu untersuchenden Verfahren ( $\Delta CI_{\text{PFX}}$ ) und des Referenzverfahrens ( $\Delta CI_{\text{TPTD}}$ ) dar. Je höher die Übereinstimmung, desto näher liegen die Datenpaare entlang der radialen Achse. Wenn der Winkel  $\Theta$  bei  $0^\circ$  liegt, dann ist die Übereinstimmung der beiden mittleren Änderungen 100%, wenn er allerdings bei  $90^\circ$  liegt, gibt es keine Übereinstimmung. Auch bei diesem Verfahren wurden hämodynamische Änderungen unter 15% von der weiteren Analyse ausgeschlossen. Der t-Test für unverbundene Stichproben wurde zur Analyse der Signifikanz bei der Differenz zwischen MAD im Verhältnis zu den Messphasen verwendet. Um eine potentielle Beeinflussung des zu untersuchenden Monitorverfahrens ( $CI_{\text{PFX}}$ ) durch den MAD und den SVRI zu untersuchen, wurden Korrelationsanalysen durchgeführt.

### 3 Ergebnisse

Die Daten aller 65 Patienten, 41 Männer und 24 Frauen, wurden in die finale Analyse mit einbezogen. Das Alter der Patienten lag zwischen 39 – 81 Jahren, mit einem mittleren Alter von  $65 \pm 3$  Jahren. Die mittlere Ejektionsfraktion lag bei  $0.62 \pm 0.09$  und der mittlere Body Mass Index lag bei  $25.9 \pm 2.8 \text{ kg m}^{-2}$ .

Im Zeitraum der Datenerhebung wurden insgesamt 548 Datenpaare erhoben (T1: 288, T2: 260).

Bei der Auswertung der Ergebnisse wurden folgende Fragestellungen bearbeitet:

- 3.1. Ist die CI-Messung durch eine autokalibrierte Pulskonturanalyse mit der transkardiopulmonalen Thermodilution austauschbar?
- 3.2. War die autokalibrierte Pulskonturanalyse in der Lage, rasche hämodynamische Veränderungen induziert durch ein Autotransfusionsmanöver (PLR-Manöver) widerzuspiegeln?
- 3.3. Können hämodynamische Trends, also prozentuale Änderungen des CI, durch die autokalibrierte Pulskonturanalyse ausreichend genau angezeigt werden?
- 3.4. Gibt es eine Korrelation zwischen  $CI_{\text{PFX}}$  und dem MAD, beziehungsweise dem SVRI?
- 3.5. Existieren Unterschiede der erhobenen hämodynamischen Variablen vor und nach dem CPB?

### 3.1 Ist die CI-Messung durch eine autokalibrierte Pulskonturanalyse mit der transkardiopulmonalen Thermodilution austauschbar?

Die Bestimmung des Herzindex durch autokalibrierte Pulskonturanalyse ( $CI_{\text{PFX}}$ ) zeigte keine Austauschbarkeit im Vergleich zur transkardiopulmonalen Thermodilution ( $CI_{\text{TPTD}}$ ) für den Zeitraum vor (T1) und nach (T2) CPB. Die Korrelation zwischen  $CI_{\text{PFX}}$  und  $CI_{\text{TPTD}}$  betrug  $r^2=0.34$ ,  $p<0.0001$  für den Zeitraum T1, und  $r^2=0.31$ ,  $p<0.0001$  für den Zeitraum T2. Die Bland-Altman-Analyse für den Zeitraum T1 zeigte eine mittlere Abweichung (Bias) von  $0.65 \text{ l min}^{-1} \text{ m}^{-2}$  bei einem 95%-Konfidenzintervall der Übereinstimmungsgrenzen (LOAs, Limits of agreement) von  $-1.01$  bis  $+2.29 \text{ l min}^{-1} \text{ m}^{-2}$  und einem prozentualen Fehler (PE) von 63%.

Die Bland-Altman-Analyse im Zeitraum T2 ergab einen mittleren Bias von  $0.49 \text{ l min}^{-1} \text{ m}^{-2}$  und LOAs von  $-1.15$  bis  $+2.13 \text{ l min}^{-1} \text{ m}^{-2}$  mit einem PE von 50%.

In Tabelle 1 sind Bias, 95%-Konfidenzintervall und PE aller Messabschnitte, T1 und T2, zusammengefasst.

Die Korrelationen und Bland-Altman Analysen von  $CI_{\text{TPTD}}$  und  $CI_{\text{PFX}}$  sind in Abbildung 11 dargestellt.

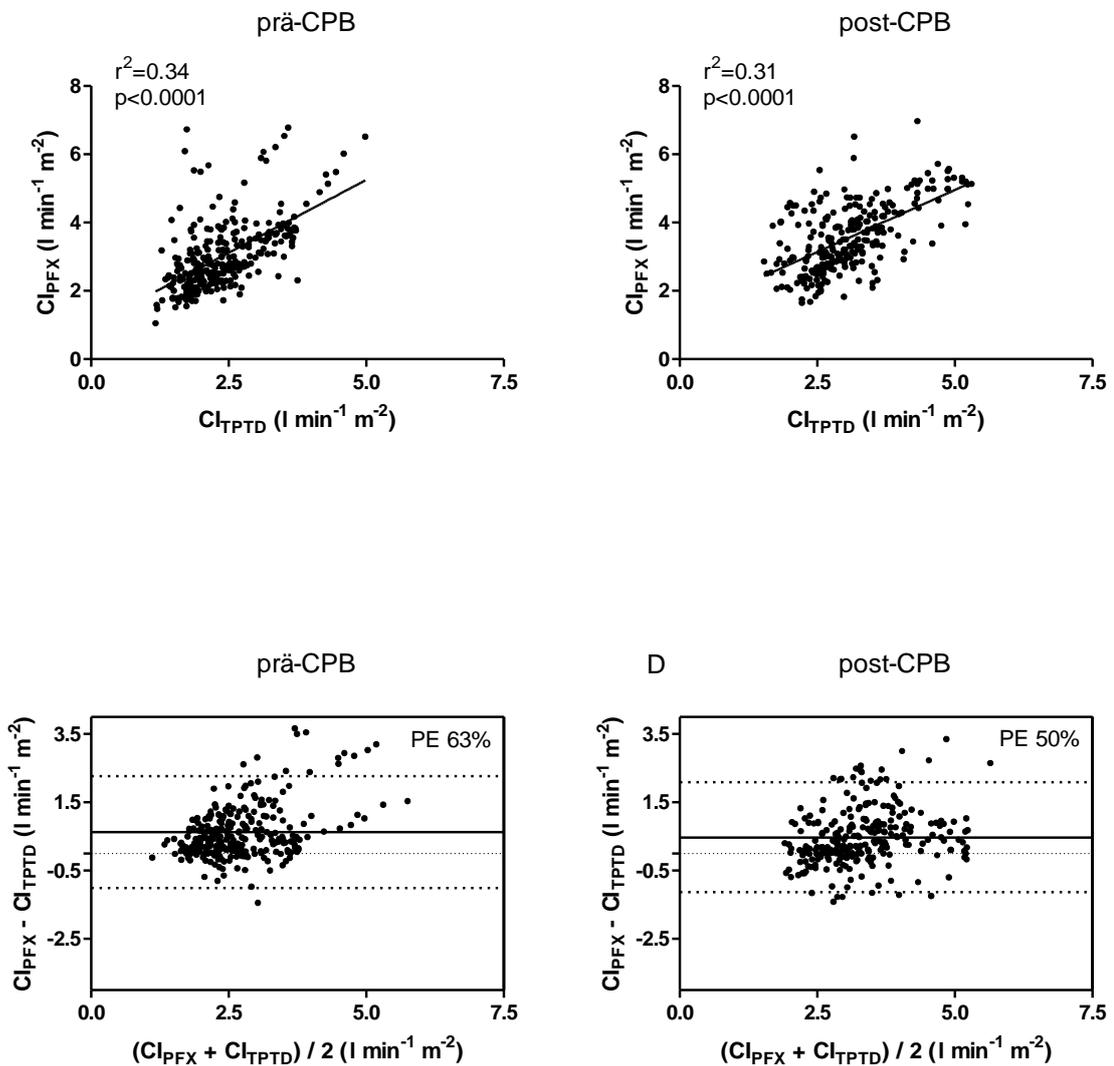
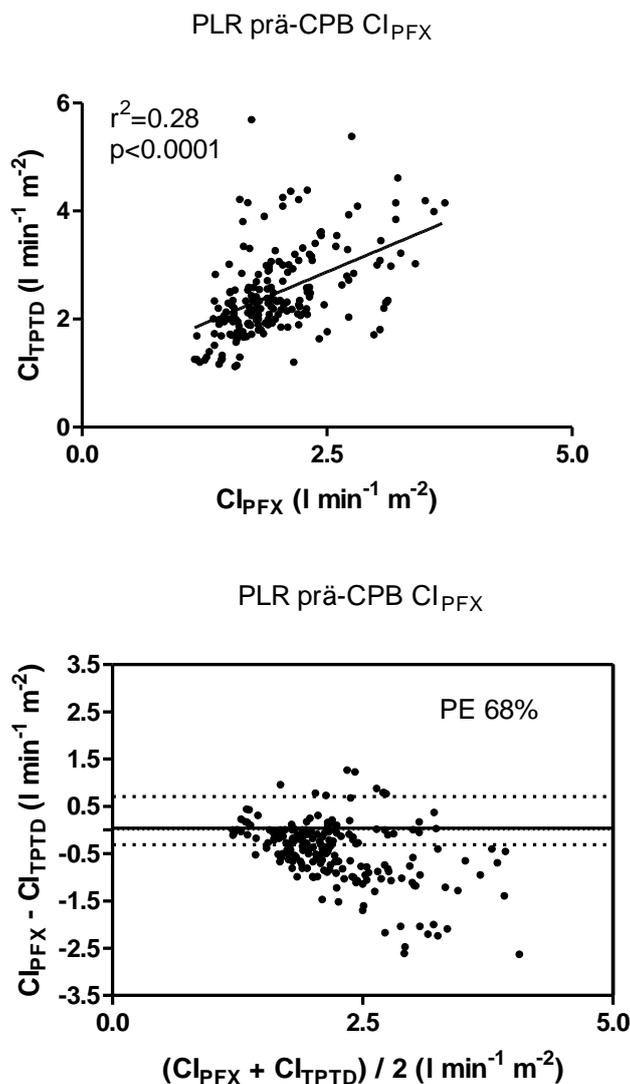


Abbildung 11: Korrelation und Bland-Altman-Analyse des Herzindex (CI) durch transkardiopulmonale Thermodilution ( $CI_{TPTD}$ ) und durch autokalibrierte minimal-invasive Pulskonturanalyse ( $CI_{PFX}$ ), ermittelt bei 65 Patienten vor und nach kardiopulmonalem Bypass (CPB).

Insgesamt ist eine nur mäßige Korrelation zwischen den beiden Verfahren zu erkennen. Der PE betrug sowohl vor als auch nach CPB deutlich über 30%, also dem Grenzwert der Austauschbarkeit des untersuchten Monitorsystems mit dem Referenzverfahren anzeigen soll.

### 3.2 War die autokalibrierte Pulskonturanalyse in der Lage, rasche hämodynamische Veränderungen induziert durch ein Autotransfusionsmanöver (PLR-Manöver) widerzuspiegeln?

Zur Betrachtung der Fähigkeit der autokalibrierten Pulskonturanalyse rasche hämodynamische Veränderungen anzuzeigen, wurde ein Autotransfusionsmanöver (PLR-Manöver) durchgeführt. Das PLR-Manöver wurde bei allen 65 Patienten durchgeführt. Es waren 37 Responder (57%) zu verzeichnen. Die Ergebnisse sind in Abbildung 12 dargestellt.

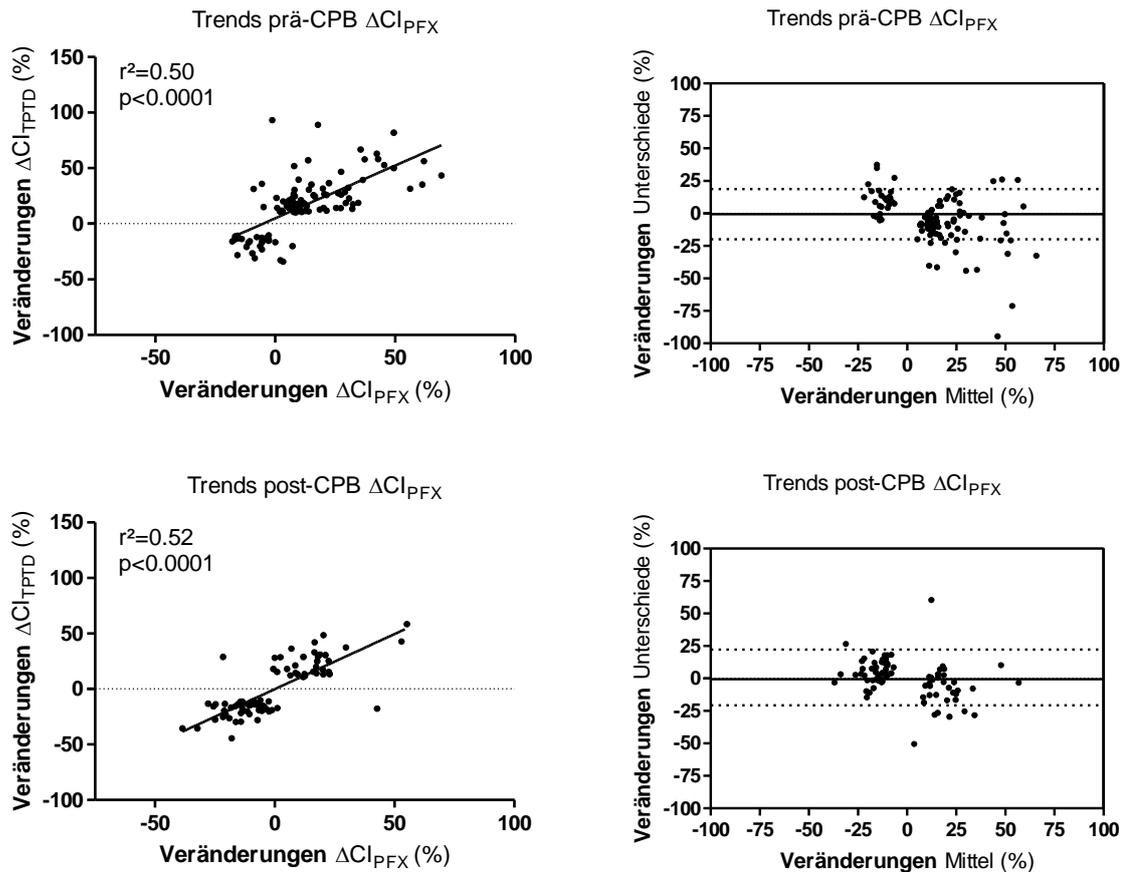


**Abbildung 12: Korrelation und Bland-Altman-Analyse des Herzindex (CI) durch transkardiopulmonale Thermodilution ( $CI_{TPTD}$ ) und durch autokalibrierte minimal-invasive Pulskonturanalyse ( $CI_{PFX}$ ) während eines Autotransfusionsmanövers (PLR-Manöver), ermittelt bei 65 Patienten vor Beginn der Operation, PE, Prozentualer Fehler.**

Die Korrelation und Bland-Altman Analyse ergab eine signifikante, aber mäßige Korrelation ( $r^2=0.28$ ,  $p < 0.0001$ ) zwischen  $CI_{TPTD}$  und  $CI_{PFX}$  während des PLR-Manövers. Die Bland-Altman Analyse zeigte einen Bias von  $0.49 \text{ l min}^{-1} \text{ m}^{-2}$  und LOAs von  $-2.01$  bis  $+1.02 \text{ l min}^{-1} \text{ m}^{-2}$  mit einem PE von 68%.

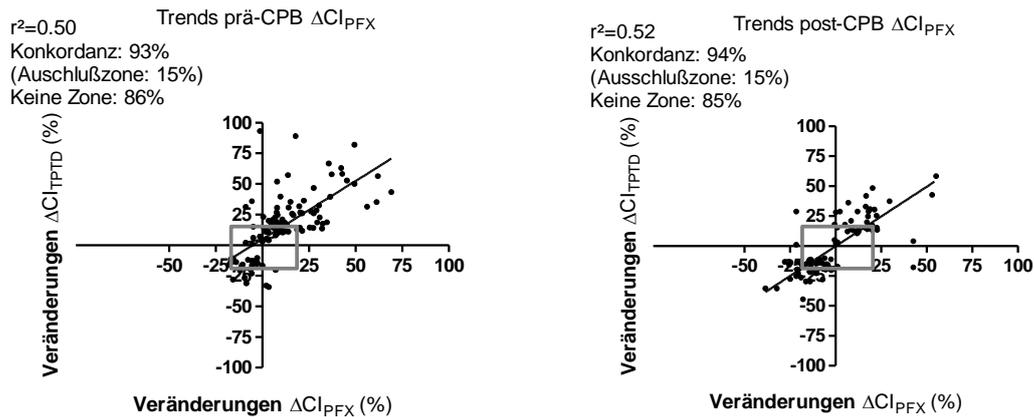
### **3.3 Können hämodynamische Trends, also prozentuale Änderungen des CI, durch die autokalibrierte Pulskonturanalyse ausreichend genau angezeigt werden?**

Zur Untersuchung der Genauigkeit der autokalibrierten Pulskonturanalyse prozentuale Änderungen des Herzindex zu erfassen, wurden  $\Delta CI_{TPTD}$  und  $\Delta CI_{PFX}$  verglichen. Die Ergebnisse sind in Abbildung 13 dargestellt.



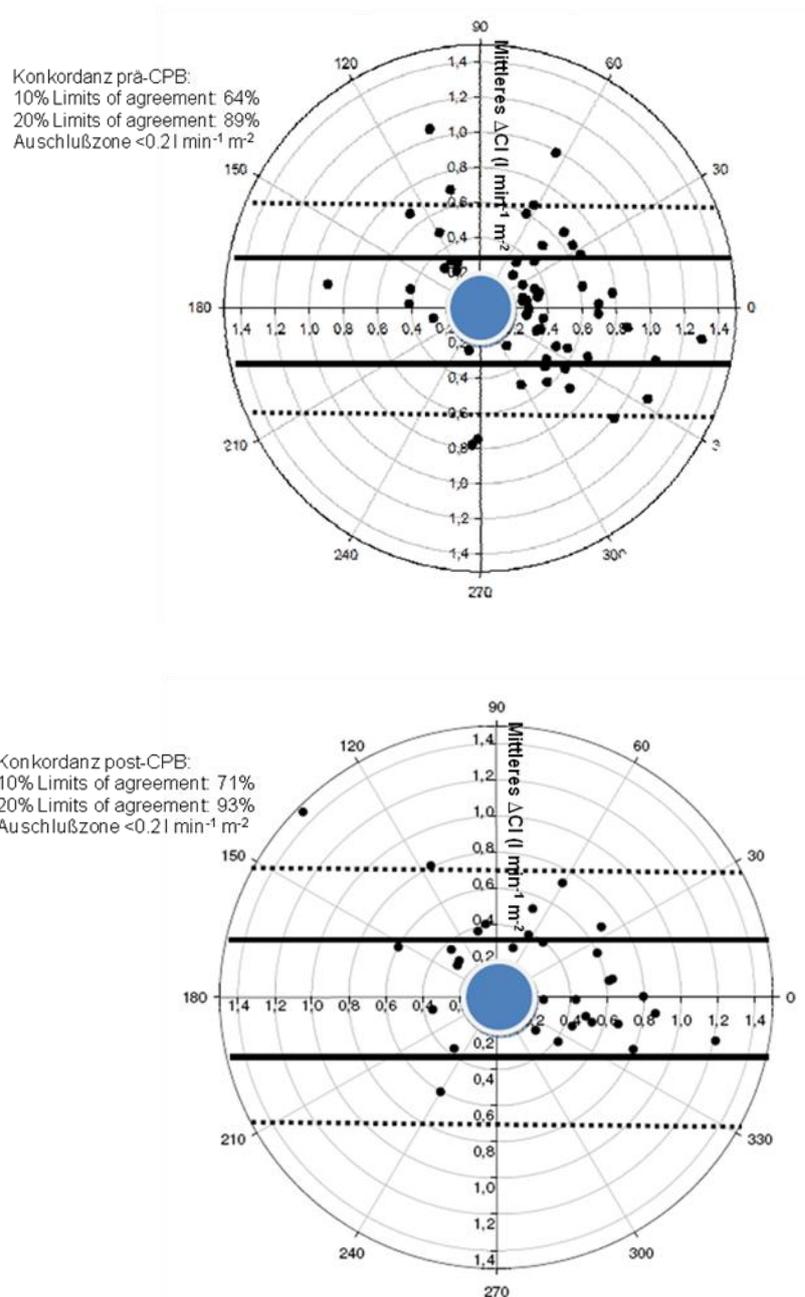
**Abbildung 13: Modifizierte Bland-Altman Analyse mit prozentualen Veränderungen des Herzindex (CI) gemessen mittels transkardiopulmonaler Thermodilution ( $\Delta CI_{TPTD}$ ) und mittels autokalibrierter, minimal-invasiver Pulskonturanalyse ( $\Delta CI_{PFX}$ ) bei 65 Patienten vor und nach kardiopulmonalem Bypass (CPB). Veränderungen unter 15% wurden von der Analyse ausgeschlossen.**

Für die Messphase vor CPB zeigte die modifizierte Bland-Altman-Analyse eine zwar signifikante aber moderate Korrelation von  $\Delta CI_{TPTD}$  und  $\Delta CI_{PFX}$  ( $r^2 = 0.50$ ,  $p<0.0001$ ) mit einem Bias von -4% und LOAs von -42% bis +33%. Nach CPB zeigte die modifizierte Bland-Altman-Analyse eine Korrelation von  $r^2=0.52$ ,  $p<0.0001$  und einen Bias von 0.18% mit LOAs von -28% bis +29%.



**Abbildung 14: Konkordanz-Analyse mit prozentualen Veränderungen des Herzindex (CI) gemessen mittels transkardiopulmonaler Thermodilution ( $\Delta CI_{TPTD}$ ) und mittels autokalibrierter, minimal-invasiver Pulskonturanalyse ( $\Delta CI_{PFX}$ ) bei 65 Patienten vor und nach kardiopulmonalem Bypass (CPB). Veränderungen unter 15% (graues Rechteck) wurden von der Analyse ausgeschlossen.**

Die Konkordanz-Analyse zeigte mit Konkordanzraten >90% eine akzeptable Fähigkeit der autokalibrierten Pulskonturanalyse, prozentuale Veränderungen des CI sowohl vor als auch nach CPB zu erfassen. Änderungen <15% wurden von der Analyse ausgeschlossen. Wurden diese in die Analyse mit einbezogen, so zeigten sich Konkordanzraten <90%.



**Abbildung 15: Polar-Plot Analyse mit prozentualen Veränderungen des Herzindex (CI) gemessen mittels transkardiopulmonaler Thermodilution ( $\Delta\text{CI}_{\text{PTD}}$ ) und mittels autokalibrierter, minimal-invasiver Pulskonturanalyse ( $\Delta\text{CI}_{\text{PFX}}$ ) bei 65 Patienten vor und nach kardiopulmonalem Bypass (CPB). Veränderungen unter  $0.2 \text{ l min}^{-1} \text{ m}^{-2}$  (blauer Kreis) wurden von der Analyse ausgeschlossen.**

Die Polar-Plot Analyse zeigte vor CPB mit einer Konkordanz von 64% innerhalb der 10% LOAs und 89% innerhalb der 20% LOAs, das die autokalibrierte Pulskonturanalyse nur unzureichend in der Lage ist, prozentuale Änderungen zu detektieren. Nach CPB war mit einer Konkordanz von 71% innerhalb der 10% LOAs und 93% innerhalb der 20% LOAs eine akzeptable Trendanalyse durch das autokalibrierte Verfahren zu verzeichnen.

### 3.4 Gibt es eine Korrelation zwischen $CI_{PFX}$ und dem MAD, beziehungsweise dem SVRI?

In dieser weiteren Fragestellung wurden die Korrelationen zwischen dem MAD in der A. femoralis ( $MAD_{Fem}$ ) und dem CI ermittelt durch autokalibrierte Pulskonturanalyse ( $CI_{PFX}$ ) vor und nach CPB analysiert. Die Ergebnisse für den MAD sind in Abbildung 16 aufgeführt:

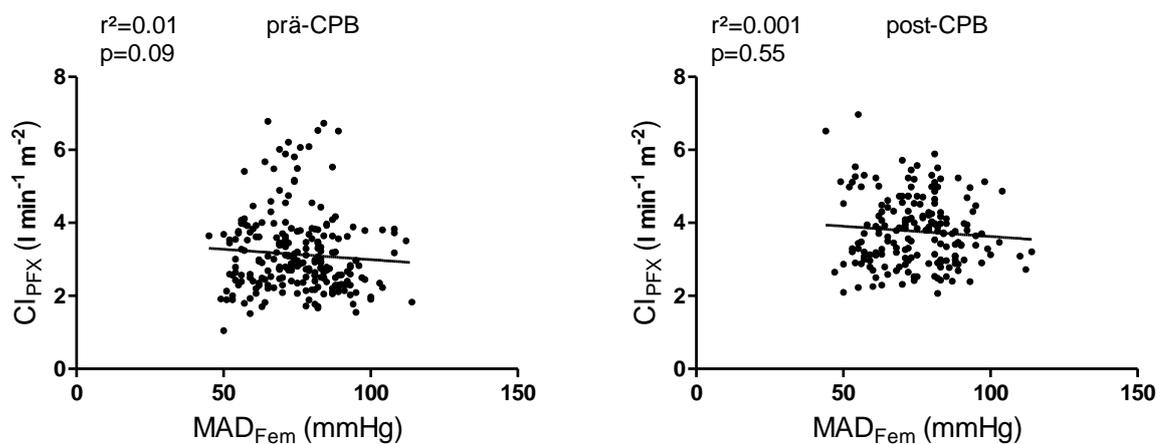
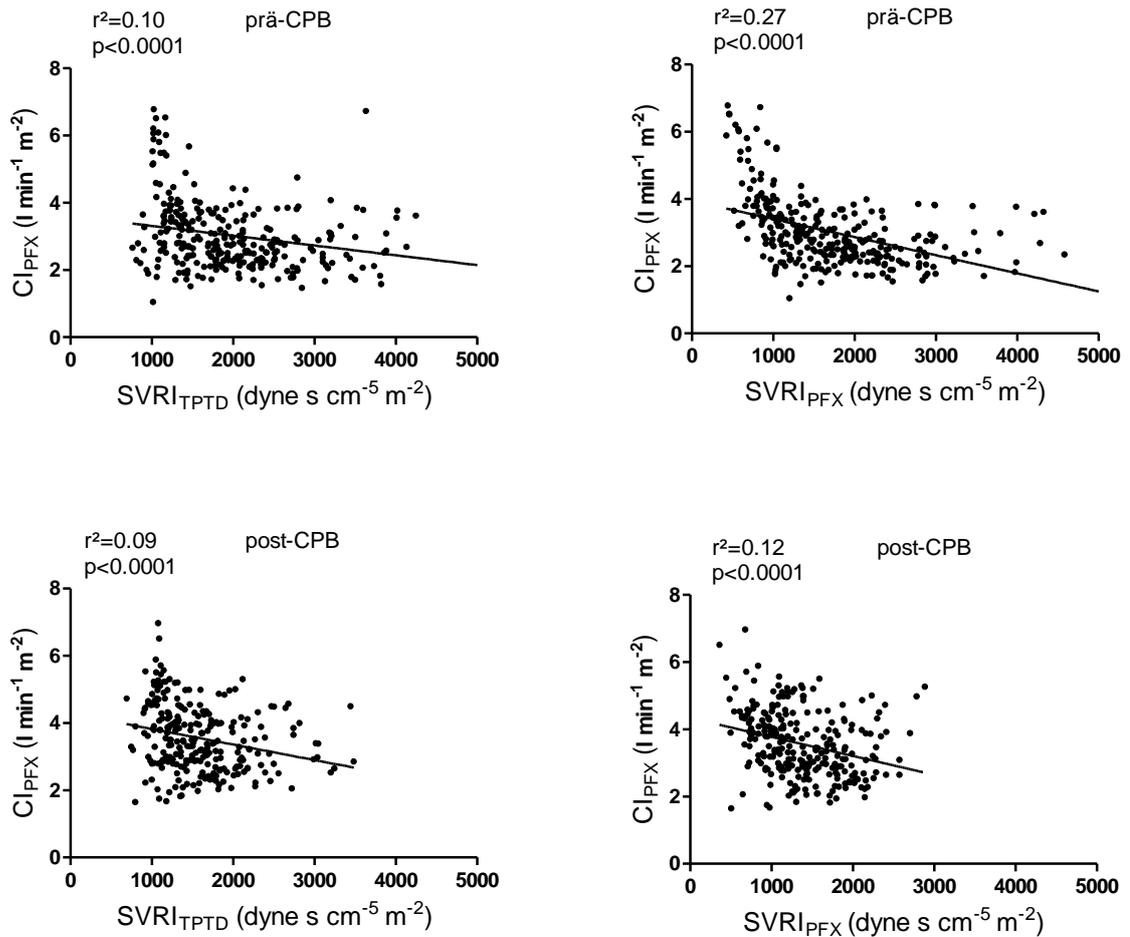


Abbildung 16: Korrelation zwischen dem mittleren arteriellen Druck (MAD) gemessen in der A. femoralis ( $MAD_{Fem}$ ) und dem CI ermittelt durch autokalibrierte, minimal-invasive Pulskonturanalyse ( $CI_{PFX}$ ) bei 65 Patienten vor und nach kardiopulmonalem Bypass (CPB).

Die Analyse zeigte keine signifikante Korrelation zwischen dem  $MAD_{Fem}$  und  $CI_{PFX}$  vor ( $r^2=0.01$ ,  $p=0.09$ ) und nach ( $r^2=0.001$ ,  $p=0.55$ ) CPB.

Um einen Einfluss des SVRI ermittelt durch transkardiopulmonale Thermodilution ( $SVRI_{TPTD}$ ) und durch autokalibrierte Pulskonturanalyse ( $SVRI_{PFX}$ ) zu prüfen, wurden ebenfalls Korrelationsanalysen durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Abbildung 17 dargestellt.



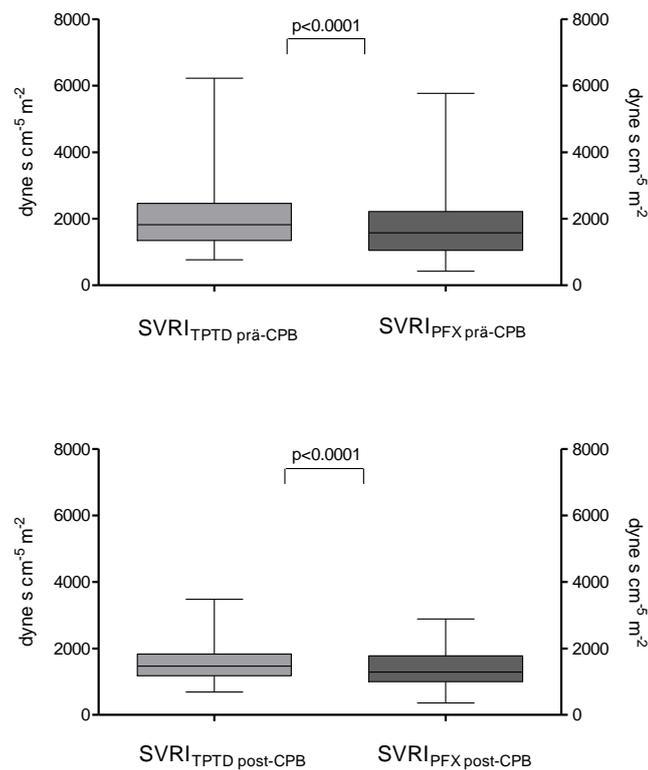
**Abbildung 17: Korrelation zwischen dem systemisch, vaskulären Widerstandsindex (SVRI), ermittelt durch transkardiopulmonale Thermodilution (SVRI<sub>TPTD</sub>), beziehungsweise der autokalibrierten Pulskonturanalyse (SVRI<sub>PFX</sub>), und dem CI ermittelt durch autokalibrierte, minimal-invasive Pulskonturanalyse (CI<sub>PFX</sub>) bei 65 Patienten vor und nach kardiopulmonalem Bypass (CPB).**

Es war eine schwache, aber signifikante Korrelation zwischen CI<sub>PFX</sub> und SVRI<sub>TPTD</sub>, beziehungsweise SVRI<sub>PFX</sub> zu erkennen.

### **3.5 Existieren Unterschiede der erhobenen hämodynamischen Variablen vor und nach dem CPB?**

Im t-Test mit unverbundenen Stichproben (zwei Stichproben t-Test) konnte ein signifikanter Unterschied ( $p < 0.05$ ) zwischen den Werten des systemischen vaskulären Widerstandsindex (SVRI), des Herzindex (CI) und der Herzfrequenz vor

(T1) und nach (T2) Einsatz der Herz-Lungen-Maschine gezeigt werden. Die dazu gemessenen hämodynamischen Variablen sind in Tabelle 2 aufgeführt. Interessanterweise waren im Vergleich mit dem  $SVRI_{TPTD}$  signifikant niedrigere  $SVRI_{PFX}$ -Werte sowohl vor als auch nach kardiopulmonalem Bypass (CPB) zu beobachten. Es zeigte sich bei direkter Gegenüberstellung eine vermeintliche Unterschätzung des SVRI durch die autokalibrierte Pulskonturanalyse. Diese Ergebnisse sind in Abbildung 18 dargestellt.



**Abbildung 2: t-Test. Systemisch, vaskulärer Widerstandsindex (SVRI), gemessen durch transkardiopulmonale Thermodilution ( $SVRI_{TPTD}$ ) und durch autokalibrierte Pulskonturanalyse ( $SVRI_{PFX}$ ) bei 65 Patienten vor und nach kardiopulmonalem Bypass (CPB).**

Vor CPB lag der mittlere  $SVRI_{TPTD}$  bei  $2014 \text{ dyn s cm}^{-5} \text{ m}^{-2}$  und der  $SVRI_{PFX}$  bei  $1721 \text{ dyn s cm}^{-5} \text{ m}^{-2}$  ( $p < 0.0001$ ). Nach CPB zeigte der mittlere  $SVRI_{TPTD}$  einen Wert von  $1575 \text{ dyn s cm}^{-5} \text{ m}^{-2}$  und der  $SVRI_{PFX}$  lag bei  $1383 \text{ dyn s cm}^{-5} \text{ m}^{-2}$  ( $p < 0.0001$ ).

## 4 Diskussion

Nach Abschätzung des Nutzen-Risiko-Verhältnis ist die Bestimmung des HZV mittels pulmonaler Thermodilution und Pulmonalarterienkatheter nur noch speziellen Fragestellungen, beispielsweise in der Kardioanästhesie, vorbehalten. Durch die Passage rechtsventrikulärer kardialer Strukturen können zum Teil potentiell lebensbedrohliche Komplikationen entstehen. Die transkardiopulmonale Thermodilution mittels PiCCO-Katheter stellt hier ein weniger invasives Verfahren dar. Sie ist jedoch durch die Punktion eines großen arteriellen Gefäßes und die erforderliche zentralvenöse Katheterisierung zeitaufwendig und ebenfalls mit Komplikationen wie Blutung oder Pneumothorax assoziiert. Deshalb wurde in den letzten Jahren zunehmend an weniger invasiven Monitorsystemen zur Messung von HZV gearbeitet. In diesem Zusammenhang gewann die Messung des HZV auf Basis der Pulsconturanalyse eine immer größere Bedeutung. Monitorsysteme auf Basis der Pulsconturanalyse sind schnell verfügbare, einfach zu installierende Systeme, die durch Analyse der arteriellen Kurvenform und unter Verwendung eines spezifischen Algorithmus, das HZV kontinuierlich von Schlag zu Schlag zu bestimmen können. Über eine liegende arterielle Kanüle, typischerweise in der A. radialis, wird mit Hilfe eines speziellen Sensors und einem Druckaufnehmer, beziehungsweise einer Kabelverbindung, das arterielle Kurvensignal in das minimal-invasive Monitorsystem eingespeist. Anfangs war jedoch eine Kalibrierung der Pulsconturanalyse zur Bestimmung der individuellen aortalen Compliance mittels Thermodilution notwendig.

Das in dieser Studie untersuchte minimal-invasive Monitorsystem verfügt über einen speziellen Autokalibrationsmodus. Nach Eingabe der patientenspezifischen Daten erfolgen die Durchführung einer Autokalibration mit anschließender Kalkulation der aortalen Compliance und die Bestimmung von CI und SVI. Der mittels Autokalibration ermittelte CI dient dann als Ausgangswert für die weitere kontinuierliche Bestimmung. In dieser Studie wurde die Genauigkeit der CI-Messung durch autokalibrierte Pulsconturanalyse analysiert und mit dem Referenzverfahren transkardiopulmonale Thermodilution verglichen.

In unserer Untersuchung war die autokalibrierte Pulskonturanalyse sowohl vor als auch nach kardiopulmonalem Bypass nicht in der Lage, die CI-Werte mit einer akzeptablen Genauigkeit zu bestimmen.

Zu dem in dieser Studie untersuchten Monitorsystem existieren hinsichtlich der Genauigkeit der CI-Bestimmung in der Literatur nur wenig Daten. So untersuchte eine kürzlich publizierte Studie das PulsioFlex-Monitorsystem bei Patienten, die sich einer kardiochirurgischen Operation ohne Herz-Lungen-Maschine unterziehen mussten. Die Autoren fanden eine akzeptable Genauigkeit des PulsioFlex-Monitors hinsichtlich der CI-Messung, mit einem prozentualen Fehler knapp oberhalb der geforderten 30% Grenze. Das arterielle Drucksignal wurde in dieser Studie durch eine Kanüle in der A. femoralis gewonnen (Smetkin et al. 2014). Diese Ergebnisse stehen im Kontrast zu unserer Studie. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte der Detektionsort des arteriellen Kurvensignals und der zugrundeliegende Algorithmus des PulsioFlex-Monitorsystems sein. Die Software des PulsioFlex-Monitors basiert auf einem modifizierten cZ-Algorithmus von Wesseling. Dieser Algorithmus, der schon seit vielen Jahren im PiCCO-Monitorsystem integriert ist, analysiert die arterielle Kurvenform mit besonderer Berücksichtigung der Inzisur. Durch Analyse des systolischen Anteils oberhalb der Inzisur kalkuliert die minimal-invasive Software die vaskuläre Compliance (Godje et al. 2002). Das PulsioFlex-System bestimmt zuerst den initialen CI anhand eines unpublizierten Autokalibrationsalgorithmus. Danach wird der CI mit dem bekannten PiCCO-Algorithmus (cZ-Algorithmus) ermittelt. Unter Berücksichtigung, dass sich die arteriellen Druckkurven in ihrer Form und Größe von zentral nach peripher unterscheiden, basiert das PiCCO-Monitorsystem bedingt durch den Thermodilutionskatheter in der A. femoralis, üblicherweise auf zentralen Druckkurven. Interessanterweise verwendete die oben zitierte Studie, die eine akzeptable Genauigkeit des PulsioFlex-Monitors hinsichtlich der CI-Bestimmung fand, eine Druckmessung in der A. femoralis, im Gegensatz zu unserer Untersuchung in der die Druckkurve der A. radialis in den PulsioFlex-Monitor eingespeist wurde. Die unterschiedliche Form der arteriellen Druckkurven und ihre Interpretation durch die PulsioFlex-Software könnte die unterschiedlichen Ergebnisse erklären. Andere Studien konnten ebenfalls zeigen, dass der Ort des arteriellen Kurvensignals bei der Pulskonturanalyse eine bedeutende Rolle spielt (Schramm et al. 2010). Dies ist für den klinisch tätigen Arzt von großer Bedeutung, da diese

minimal-invasiven Systeme meistens über eine liegende arterielle Kanüle, typischerweise in der A. radialis betrieben werden.

Um zu prüfen, ob das minimal-invasive autokalibrierte Monitorsystem in der Lage war, rasche hämodynamische Veränderungen widerzuspiegeln, führten wir vor Operationsbeginn ein Autotransfusionmanöver (PLR-Manöver) durch. Hierbei wurde der Oberkörper des Patienten von einer 30° Hochlagerung in die Horizontale verbracht und die Beine angehoben. In der Hälfte der Fälle kommt es zu einem Anstieg von CI und SVI. Allerdings war in unserer Untersuchung, die autokalibrierte Pulskonturanalyse nur unzureichend in der Lage, einen Anstieg des CI und SVI zu detektieren.

Eine weitere mögliche Erklärung unserer Ergebnisse könnte eine Änderung des Gefäßtonus sein. So konnte eine kürzlich publizierte Metaanalyse, die Studien mit fünf verschiedenen Monitorsystemen auf Basis der Pulskonturanalyse untersuchte zeigen, dass bei Änderungen des Vasotonus die Genauigkeit dieser Systeme abnimmt (Schlöglhofer et al. 2014). Im Zusammenhang mit dem arteriellen Blutdruck konnten Studien zeigen, dass die Genauigkeit der Pulskonturanalyse durch diesen beeinflusst werden kann (Cooper 2007; Eleftheriadis et al. 2009; Broch et al. 2011). In unserer Untersuchung konnte kein Zusammenhang zwischen dem arteriellen Blutdruck und dem CI ermittelt durch autokalibrierte Pulskonturanalyse festgestellt werden. Dagegen konnten wir eine schwache, aber signifikante Korrelation zwischen dem systemischen vaskulären Widerstand und dem CI ermittelt durch autokalibrierte Pulskonturanalyse nachweisen. Allerdings ist physiologischerweise der CI höher, wenn der vaskuläre Widerstand abfällt. Wie von der Literatur empfohlen, berechneten wir die Korrelation zwischen dem Bias von  $CI_{PFX}$  und  $CI_{TPTD}$  und dem zugehörigen systemischen vaskulären Widerstand um einen Einfluss des vaskulären Widerstandes auf die Genauigkeit der minimal-invasiven CI-Bestimmung zu prüfen (Junttila et al. 2011; Slagt et al. 2013). Wir beobachteten keine signifikante Korrelation, was einen Einfluss des systemischen vaskulären Widerstands auf die Genauigkeit der autokalibrierten Pulskonturanalyse unwahrscheinlich macht. Andere Studien konnten dagegen zeigen, dass Änderungen des Vasotonus einen signifikanten Einfluss auf die Genauigkeit der Pulskonturanalyse haben (Monnet et al. 2010; Sakka et al. 2007; Yamashita et al. 2008).

Neben der Bestimmung der Absolutwerte des CI ist die Erfassung hämodynamischer Trends durch die minimal-invasiven Monitorsysteme von großer klinischer Bedeutung. So weisen die meisten Patienten, die sich einer großen Operation unterziehen müssen eine normale oder allenfalls geringgradig eingeschränkte kardiale Funktion auf. Bei diesen Patienten steht die genaue Erfassung des CI nicht im Vordergrund, vielmehr ist die Detektion eines Abfalls oder eines Anstieges des CI durch das minimal-invasive Monitorsystem für den klinisch tätigen Arzt von Bedeutung. So wurden in der vorliegenden Arbeit auch die prozentualen Änderungen des CI beider Methoden verglichen ( $\Delta CI_{\text{PFx}}$  und  $\Delta CI_{\text{TPTD}}$ ). Die Konkordanz-Analyse zeigte sowohl vor als auch nach kardiopulmonalem Bypass eine akzeptable Fähigkeit des PulsioFlex-Monitors hämodynamische Trends zu erfassen. Allerdings wird bei dieser Fragestellung von manchen Autoren ein anderes statistisches Verfahren, die sogenannte Polar-Plot Analyse empfohlen. Die Polar-Plot Analyse konnte eine unzureichende Fähigkeit des autokalibrierten Systems hinsichtlich der Erfassung prozentualer Änderungen des CI vor kardiopulmonalem Bypass zeigen. Lediglich nach kardiopulmonalem Bypass war das PulsioFlex-Monitorsystem mit einer akzeptablen Genauigkeit in der Lage, hämodynamische Trends zu detektieren. Diese Beobachtungen stimmen teilweise mit den Ergebnissen einer kürzlich veröffentlichten Studie überein, die ebenfalls eine eingeschränkte Fähigkeit der autokalibrierten Pulskonturanalyse zur Detektion hämodynamischer Trends nachweisen konnte (Smetkin et al. 2014).

Abschließend muss festgestellt werden, dass minimal-invasive Monitorsysteme neben ihrer geringen Invasivität und der kontinuierlichen Schlag-auf-Schlag Messung auch den Vorteil der schnellen Verfügbarkeit und einfachen Interpretation besitzen. Allerdings ist für den klinisch tätigen Arzt eine sowohl ausreichende Genauigkeit der Absolutwerte, als auch die zuverlässige Abbildung prozentualer hämodynamischer Änderungen zu fordern. Das in der vorliegenden Arbeit untersuchte Monitorsystem auf Basis der autokalibrierten Pulskonturanalyse konnte beide Anforderungen nicht ausreichend genau erfüllen.

## 5 Zusammenfassung

Zahlreiche Studien konnten zeigen, dass eine zielgerichtete hämodynamische Therapie mittels Katecholaminen und/oder Volumen basierend auf Therapiealgorithmen das Outcome von Patienten verbessern kann. Gerade bei der Versorgung kritisch kranker Patienten mit vielen Komorbiditäten die sich einem großen operativen Eingriff unterziehen müssen, ist dies von besonderer Bedeutung. Die Ermittlung des individuellen Herzindex und dessen Optimierung spielt neben der Erfassung weiterer hämodynamischer Parameter für den klinisch tätigen Arzt eine große Rolle.

Jahrzehntlang war die Bestimmung des Herzindex mit invasiven Maßnahmen wie der pulmonalarteriellen Katheterisierung verbunden. Bedingt durch zahlreiche, potentiell lebensbedrohliche Komplikationen durch die Anlage eines Pulmonalarterienkatheters zur pulmonalen Thermodilution wurde in den letzten Jahren verstärkt an alternativen, weniger invasiven Methoden zur Messung des Herzindex gearbeitet. Die transkardiopulmonale Thermodilution stellt hier ein weniger invasives Verfahren dar, ist jedoch durch die erforderliche Punktion eines großen arteriellen Gefäßes und der zentralvenösen Punktion zeitaufwendig und ebenfalls mit Komplikationen assoziiert.

Monitorsysteme auf Basis der Pulskonturanalyse sind in der Lage, kontinuierlich, also Schlag-auf-Schlag, den Herzindex und weitere hämodynamische Parameter zu bestimmen. Das arterielle Kurvensignal wird hierbei über einen speziellen Sensor und einen Druckaufnehmer oder eine Kabelverbindung in das minimal-invasive Monitorsystem gespeist und dort analysiert. Am Anfang war bei diesen Systemen noch eine Kalibrierung mittels eines Referenzverfahrens wie der Thermodilution erforderlich. Die modernen Monitorsysteme auf Basis der Pulskonturanalyse sind jedoch in der Lage je nach Hersteller anhand verschiedener Algorithmen nach Eingabe patientenspezifischer Daten die individuelle vaskuläre Compliance zu ermitteln und den Herzindex kontinuierlich zu bestimmen.

Das in der vorliegenden Dissertation untersuchte Monitorsystem PulsioFlex ist seit 2012 kommerziell erhältlich und verwendet einen speziellen

Autokalibrationsalgorithmus. Nach Eingabe der patientenspezifischen Daten führt dieses System eine Autokalibration zur Bestimmung der individuellen vaskulären Compliance durch und kalkuliert den initialen Herzindex. Dieser dient als Ausgangswert für die weitere kontinuierliche Bestimmung.

Das Ziel der vorliegenden Dissertation war es, die Genauigkeit der autokalibrierten Pulskonturanalyse hinsichtlich der Bestimmung des Herzindex im Vergleich zur transkardiopulmonalen Thermodilution, zu untersuchen. Die Messungen wurden bei Patienten die sich einer elektiven koronaren Bypassoperation unterziehen mussten vor und nach kardiopulmonalem Bypass durchgeführt.

Die Ergebnisse unserer Arbeit zeigten, dass die autokalibrierte Pulskonturanalyse weder vor, noch nach dem kardiopulmonalen Bypass zuverlässig den Herzindex bestimmen konnte. Eine Beeinflussung des minimal-invasiven Monitorsystems durch den arteriellen Blutdruck oder den systemischen vaskulären Widerstand konnte in unserer Untersuchung ausgeschlossen werden. Zudem war das Monitorsystem nicht ausreichend genau in der Lage hämodynamische Änderungen, also einen Abfall oder einen Anstieg des Herzindex, zu erfassen und widerzuspiegeln. Lediglich nach kardiopulmonalem Bypass war die Fähigkeit hämodynamische Trends zu detektieren akzeptabel.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass das untersuchte minimal-invasive autokalibrierte Monitorsystem, auf Basis der Pulskonturanalyse, nicht ausreichend genau in der Lage war, Absolutwerte des Herzindex zu erfassen und hämodynamische Trends zu reflektieren. Für den klinisch tätigen Arzt ist jedoch die genaue Bestimmung des Herzindex und die zuverlässige Anzeige hämodynamischer Trends zur zielgerichteten hämodynamischen Optimierung von großer Bedeutung.

## 6 Literaturverzeichnis

Aranda, M.; Mihm, F. G.; Garrett, S.; Mihm, M. N.; Pearl, R. G. (1998): Continuous cardiac output catheters: delay in in vitro response time after controlled flow changes. In: *Anesthesiology* 89 (6), S. 1592–1595.

Barry; Mallick; Bodenham; Vucevic (1997): Lack of agreement between bioimpedance and continuous thermodilution measurement of cardiac output in intensive care unit patients. In: *Crit Care* 1 (2), S. 71–74. DOI: 10.1186/cc106.

Bauer, Christian; Klinke, Rainer (2005): *Physiologie*. 5. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme.

Belda, F. J.; Aguilar, G.; Teboul, J. L.; Pestaña, D.; Redondo, F. J.; Malbrain, M. et al. (2011): Complications related to less-invasive haemodynamic monitoring. In: *Br J Anaesth* 106 (4), S. 482–486. DOI: 10.1093/bja/aeq377.

Bland, J. M.; Altman, D. J. (1986): Regression analysis. In: *Lancet* 1 (8486), S. 908–909.

Breukers, Rose-Marieke B G E; Groeneveld, A B Johan; de Wilde, Rob B P; Jansen, Jos R C (2009): Transpulmonary versus continuous thermodilution cardiac output after valvular and coronary artery surgery. In: *Interactive cardiovascular and thoracic surgery* 9 (1), S. 4–8. DOI: 10.1510/icvts.2009.204545.

Broch, Ole; Renner, Jochen; Höcker, Jan; Gruenewald, Matthias; Meybohm, Patrick; Schöttler, Jan et al. (2011): Uncalibrated pulse power analysis fails to reliably measure cardiac output in patients undergoing coronary artery bypass surgery. In: *Crit Care* 15 (1), S. R76. DOI: 10.1186/cc10065.

Connors, A F Jr; Speroff, T.; Dawson, N. V.; Thomas, C.; Harrell, F E Jr; Wagner, D. et al. (1996): The effectiveness of right heart catheterization in the initial care of critically ill patients. SUPPORT Investigators. In: *JAMA* 276 (11), S. 889–897.

Cooper, Edward S.; Muir, William W. (2007): Continuous cardiac output monitoring via arterial pressure waveform analysis following severe hemorrhagic

shock in dogs. In: Crit Care Med 35 (7), S. 1724–1729. DOI: 10.1097/01.CCM.0000266590.25109.F2.

Critchley, L. A.; Critchley, J. A. (1999): A meta-analysis of studies using bias and precision statistics to compare cardiac output measurement techniques. In: J Clin Monit Comput 15 (2), S. 85–91.

Critchley, Lester A.; Lee, Anna; Ho, Anthony M.-H. (2010): A Critical Review of the Ability of Continuous Cardiac Output Monitors to Measure Trends in Cardiac Output. In: Anesthesia & Analgesia 111 (5), S. 1180–1192. DOI: 10.1213/ANE.0b013e3181f08a5b.

Critchley, Lester A.; Yang, Xiao X.; Lee, Anna (2011): Assessment of trending ability of cardiac output monitors by polar plot methodology. In: J Cardiothorac Vasc Anesth 25 (3), S. 536–546. DOI: 10.1053/j.jvca.2011.01.003.

Eleftheriadis, Savvas; Galatoudis, Zisis; Didilis, Vasilios; Bougioukas, Ioannis; Schön, Julika; Heinze, Hermann et al. (2009): Variations in arterial blood pressure are associated with parallel changes in FlowTrac/Vigileo-derived cardiac output measurements: a prospective comparison study. In: Crit Care 13 (6), S. R179. DOI: 10.1186/cc8161.

Frank, O. (1990): The basic shape of the arterial pulse. First treatise: mathematical analysis. 1899. In: J Mol Cell Cardiol 22 (3), S. 255–277.

Friesecke, Sigrun; Heinrich, Annegret; Abel, Peter; Felix, Stephan B. (2009a): Comparison of pulmonary artery and aortic transpulmonary thermodilution for monitoring of cardiac output in patients with severe heart failure: validation of a novel method. In: Crit Care Med 37 (1), S. 119–123. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31819290d5.

Friesecke, Sigrun; Heinrich, Annegret; Abel, Peter; Felix, Stephan B. (2009b): Comparison of pulmonary artery and aortic transpulmonary thermodilution for monitoring of cardiac output in patients with severe heart failure: validation of a novel method. In: Crit Care Med 37 (1), S. 119–123. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31819290d5.

Godje, Oliver; Hoke, Kerstin; Goetz, Alwin E.; Felbinger, Thomas W.; Reuter, Daniel A.; Reichart, Bruno et al. (2002): Reliability of a new algorithm for continuous cardiac output determination by pulse-contour analysis during hemodynamic instability. In: *Crit Care Med* 30 (1), S. 52–58.

Gödje, O.; Höke, K.; Lamm, P.; Schmitz, C.; Thiel, C.; Weinert, M.; Reichart, B. (1998): Continuous, less invasive, hemodynamic monitoring in intensive care after cardiac surgery. In: *The Thoracic and cardiovascular surgeon* 46 (4), S. 242–249. DOI: 10.1055/s-2007-1010233.

Grocott, Michael P W; Mythen, Michael G.; Gan, Tong J. (2005): Perioperative fluid management and clinical outcomes in adults. In: *Anesth Analg* 100 (4), S. 1093–1106. DOI: 10.1213/01.ANE.0000148691.33690.AC.

Jans, O.; Tollund, C.; Bundgaard-Nielsen, M.; Selmer, C.; Warberg, J.; Secher, N. H. (2008): Goal-directed fluid therapy: stroke volume optimisation and cardiac dimensions in supine healthy humans. In: *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 52 (4), S. 536–540. DOI: 10.1111/j.1399-6576.2008.01585.x.

Jonas, Max M.; Tanser, Suzie J. (2002): Lithium dilution measurement of cardiac output and arterial pulse waveform analysis: an indicator dilution calibrated beat-by-beat system for continuous estimation of cardiac output. In: *Curr Opin Crit Care* 8 (3), S. 257–261.

Junttila, E. K.; Koskenkari, J. K.; Ohtonen, P. P.; Ala-Kokko, T. I. (2011): Uncalibrated arterial pressure waveform analysis for cardiac output monitoring is biased by low peripheral resistance in patients with intracranial haemorrhage. In: *Br J Anaesth* 107 (4), S. 581–586. DOI: 10.1093/bja/aer170.

Konstadt, S. N.; Thys, D.; Mindich, B. P.; Kaplan, J. A.; Goldman, M. (1986): Validation of quantitative intraoperative transesophageal echocardiography. In: *Anesthesiology* 65 (4), S. 418–421.

Lees, Nicholas; Hamilton, Mark; Rhodes, Andrew (2009): Clinical review: Goal-directed therapy in high risk surgical patients. In: *Crit Care* 13 (5), S. 231. DOI: 10.1186/cc8039.

Levett, J. M.; Replogle, R. L. (1979): Thermodilution cardiac output: a critical analysis and review of the literature. In: *J Surg Res* 27 (6), S. 392–404.

Lichtwarck-Aschoff, M.; Zeravik, J.; Pfeiffer, U. J. (1992): Intrathoracic blood volume accurately reflects circulatory volume status in critically ill patients with mechanical ventilation. In: *Intensive Care Med* 18 (3), S. 142–147.

Marik, Paul E.; Cavallazzi, Rodrigo; Vasu, Tajender; Hirani, Aryn (2009): Dynamic changes in arterial waveform derived variables and fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: a systematic review of the literature. In: *Crit Care Med* 37 (9), S. 2642–2647. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181a590da.

McGuinness, Shay; Parke, Rachael (2015): Using cardiac output monitoring to guide perioperative haemodynamic therapy. In: *Curr Opin Crit Care* 21 (4), S. 364–368. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000212.

Meregalli, André; Oliveira, Roselaine P.; Friedman, Gilberto (2004): Occult hypoperfusion is associated with increased mortality in hemodynamically stable, high-risk, surgical patients. In: *Crit Care* 8 (2), S. R60-5. DOI: 10.1186/cc2423.

Middeke, M. (2012): Otto Frank, der Dynamiker. In: *Dtsch med Wochenschr* 137 (51/52), S. 2706–2711. DOI: 10.1055/s-0032-1327362.

Monnet, Xavier; Anguel, Nadia; Naudin, Brice; Jabot, Julien; Richard, Christian; Teboul, Jean-Louis (2010): Arterial pressure-based cardiac output in septic patients: different accuracy of pulse contour and uncalibrated pressure waveform devices. In: *Crit Care* 14 (3), S. R109. DOI: 10.1186/cc9058.

Mythen, M. G.; Webb, A. R. (1994): Intra-operative gut mucosal hypoperfusion is associated with increased post-operative complications and cost. In: *Intensive Care Med* 20 (2), S. 99–104.

Niemer, Manfred; Nemes, Csaba (1979): *Datenbuch Intensivmedizin. Grundlagen, Empfehlungen, Techniken, Übersichten, Grenzgebiete ; 364 Tabellen.* Stuttgart [u.a.]: Fischer (Datenbuch Anästhesiologie und Intensivmedizin, 2).

Pearse, Rupert; Dawson, Deborah; Fawcett, Jayne; Rhodes, Andrew; Grounds, R. Michael; Bennett, E. David (2005): Early goal-directed therapy after major surgery

reduces complications and duration of hospital stay. A randomised, controlled trial ISRCTN38797445. In: Crit Care 9 (6), S. R687-93. DOI: 10.1186/cc3887.

Reinke, R. T.; Higgins, C. B. (1975): Pulmonary infarction complicating the use of Swan-Ganz catheters. In: Br J Radiol 48 (575), S. 885–888.

Reuter, D. A.; Goetz, A. E. (2005): Messung des Herzzeitvolumens. In: Der Anaesthetist 54 (11), S. 1135-51; quiz 1152-3. DOI: 10.1007/s00101-005-0924-0.

Richard, Christian; Warszawski, Josiane; Anguel, Nadia; Deye, Nicolas; Combes, Alain; Barnoud, Didier et al. (2003): Early use of the pulmonary artery catheter and outcomes in patients with shock and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. In: JAMA 290 (20), S. 2713–2720. DOI: 10.1001/jama.290.20.2713.

Rivers, E.; Nguyen, B.; Havstad, S.; Ressler, J.; Muzzin, A.; Knoblich, B. et al. (2001): Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. In: N Engl J Med 345 (19), S. 1368–1377. DOI: 10.1056/NEJMoa010307.

Rossaint, R.; Nollert, U.; Werner, C.; Zwißler, B. (2004): Die Anesthesiologie: Allgemeine und Spezielle Anesthesiologie, Schmerztherapie und Intensivmedizin: Springer. Online verfügbar unter [http://books.google.de/books?id=ef\\_y8GEZXYkC](http://books.google.de/books?id=ef_y8GEZXYkC).

Sagawa, K.; Lie, R. K.; Schaefer, J. (1990): Translation of Otto Frank's paper "Die Grundform des Arteriellen Pulses" Zeitschrift für Biologie 37: 483-526 (1899). In: J Mol Cell Cardiol 22 (3), S. 253–254.

Sakka, S. G.; Kozieras, J.; Thuemer, O.; van Hout, N. (2007): Measurement of cardiac output: a comparison between transpulmonary thermodilution and uncalibrated pulse contour analysis. In: Br J Anaesth 99 (3), S. 337–342. DOI: 10.1093/bja/aem177.

Sakka, S. G.; Reinhart, K.; Meier-Hellmann, A. (1999): Comparison of pulmonary artery and arterial thermodilution cardiac output in critically ill patients. In: Intensive Care Med 25 (8), S. 843–846.

Sander, Michael; Spies, Claudia D.; Grubitzsch, Herko; Foer, Achim; Muller, Marcus; Heymann, Christian von (2006): Comparison of uncalibrated arterial

waveform analysis in cardiac surgery patients with thermodilution cardiac output measurements. In: Crit Care 10 (6), S. R164. DOI: 10.1186/cc5103.

Sandham, James Dean; Hull, Russell Douglas; Brant, Rollin Frederick; Knox, Linda; Pineo, Graham Frederick; Doig, Christopher J. et al. (2003): A randomized, controlled trial of the use of pulmonary-artery catheters in high-risk surgical patients. In: N Engl J Med 348 (1), S. 5–14. DOI: 10.1056/NEJMoa021108.

Schlöglhofer, Thomas; Gilly, Hermann; Schima, Heinrich (2014): Semi-invasive measurement of cardiac output based on pulse contour: a review and analysis. In: Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthésie 61 (5), S. 452–479. DOI: 10.1007/s12630-014-0135-8.

Schmidt, Robert F. (1995): Physiologie des Menschen. 26. Aufl. Berlin, New York: Springer (Springer Lehrbuch).

Schramm, Sebastian; Albrecht, Eric; Frascarolo, Philippe; Chassot, Pierre-Guy; Spahn, Donat R. (2010): Validity of an arterial pressure waveform analysis device: does the puncture site play a role in the agreement with intermittent pulmonary artery catheter thermodilution measurements? In: J Cardiothorac Vasc Anesth 24 (2), S. 250–256. DOI: 10.1053/j.jvca.2009.05.029.

Shanewise, J. S. (2001): Performing a complete transesophageal echocardiographic examination. In: Anesthesiol Clin North America 19 (4), S. 727-67, viii.

Shoemaker, W. C.; Appel, P. L.; Kram, H. B.; Waxman, K.; Lee, T. S. (1988): Prospective trial of supranormal values of survivors as therapeutic goals in high-risk surgical patients. In: Chest 94 (6), S. 1176–1186.

Slagt, Cornelis; de Leeuw, Marcel A; Beute, Jan; Rijnsburger, Emmy; Hoeksema, Martijn; Mulder, Jan W R et al. (2013): Cardiac output measured by uncalibrated arterial pressure waveform analysis by recently released software version 3.02 versus thermodilution in septic shock. In: J Clin Monit Comput 27 (2), S. 171–177. DOI: 10.1007/s10877-012-9410-9.

Smetkin, A. A.; Hussain, A.; Kuzkov, V. V.; Bjertnæs, L. J.; Kirov, M. Y. (2014): Validation of cardiac output monitoring based on uncalibrated pulse contour analysis vs transpulmonary thermodilution during off-pump coronary artery bypass grafting. In: *Br J Anaesth* 112 (6), S. 1024–1031. DOI: 10.1093/bja/aet489.

Sobol, Julia B.; Wunsch, Hannah (2011): Triage of high-risk surgical patients for intensive care. In: *Crit Care* 15 (2), S. 217. DOI: 10.1186/cc9999.

Stewart, G. N. (1897): Researches on the Circulation Time and on the Influences which affect it. In: *The Journal of Physiology* 22 (3), S. 159–183. Online verfügbar unter <http://jp.physoc.org/content/22/3/159.short>.

Swan, H. J.; Ganz, W.; Forrester, J.; Marcus, H.; Diamond, G.; Chonette, D. (1970): Catheterization of the heart in man with use of a flow-directed balloon-tipped catheter. In: *N Engl J Med* 283 (9), S. 447–451. DOI: 10.1056/NEJM197008272830902.

Trautwein, Wolfgang; Gauer, Otto H.; Koepchen, Hans-Peter (1972): *Herz und Kreislauf*. München [etc.]: Urban & Schwarzenberg (U & S Taschenbücher, [8]).

Vandam, L. D.; Fox, J. A. (1998): Adolf Fick (1829-1901), physiologist: a heritage for anesthesiology and critical care medicine. In: *Anesthesiology* 88 (2), S. 514–518.

Wesseling, K. H.; Wit, B. de; Beneken, J. E. (1973): Arterial haemodynamic parameters derived from noninvasively recorded pulsewaves, using parameter estimation. In: *Med Biol Eng* 11 (6), S. 724–731.

Wheeler, Arthur P.; Bernard, Gordon R.; Thompson, B. Taylor; Schoenfeld, David; Wiedemann, Herbert P.; deBoisblanc, Ben et al. (2006): Pulmonary-artery versus central venous catheter to guide treatment of acute lung injury. In: *N Engl J Med* 354 (21), S. 2213–2224. DOI: 10.1056/NEJMoa061895.

Yamashita, Koichi; Nishiyama, Tomoki; Yokoyama, Takeshi; Abe, Hidehiro; Manabe, Masanobu (2008): The effects of vasodilation on cardiac output measured by PiCCO. In: *J Cardiothorac Vasc Anesth* 22 (5), S. 688–692. DOI: 10.1053/j.jvca.2008.04.007.

## 7 Anhang

### 7.1 Verzeichnis der Tabellen

**Tabelle 1** Bland-Altman Analyse mit Bias, 95% Limits of agreement (LoAs), Konfidenz Intervall und Prozentualem Fehler vor (T1) und nach kardiopulmonalem Bypass (T2)

	<b>T1</b>	<b>T2</b>
<b>n<sub>data</sub>/n<sub>patient</sub></b>	<b>n=288/n=65</b>	<b>n=260/n=65</b>
	<b>CI<sub>PFX</sub></b>	<b>CI<sub>PFX</sub></b>
<b>Mittel (l min<sup>-1</sup> m<sup>-2</sup>)</b>	3.03	3.58
<b>Bias (l min<sup>-1</sup> m<sup>-2</sup>)</b>	0.65	0.49
<b>SD des Bias (l min<sup>-1</sup> m<sup>-2</sup>)</b>	0.81	0.80
<b>Konfidenz Intervall der LOAs (l min<sup>-1</sup> m<sup>-2</sup>)</b>	0.52	0.49
<b>95% Limits of agreement (l min<sup>-1</sup> m<sup>-2</sup>)</b>	-1.01 to +2.29	-1.15 to +2.13
<b>Prozentualer Fehler (%)</b>	63	50

CI<sub>PFX</sub> = Herzindex, bestimmt mittels autokalibrierter Pulskonturanalyse; Die Werte sind als Mittelwerte ± Standardabweichung (SD) angegeben.

**Tabelle 2** Hämodynamische Variablen vor (T1) und nach (T2) kardiopulmonalem Bypass

Variablen	prä - CPB	post - CPB	
	T1 n=288	T2 n=260	p
HF (min <sup>-1</sup> )	55±5	81±3	p<0.05 <sup>#</sup>
MAD (mmHg)	75±4	74±7	p=0.68
SAD (mmHg)	114±15	112±13	p=0.08
DAD (mmHg)	54±11	53±9	p=0.43
ZVD (mmHg)	9±3	10±2	p=0.11
SVRI <sub>TPTD</sub> (dyn s cm <sup>-5</sup> m <sup>-2</sup> )	1820±73	1472±109	p<0.05 <sup>#</sup>
Cl <sub>TPTD</sub> (l min <sup>-1</sup> m <sup>-2</sup> ) max	5.0±0.5	5.3±0.8	p<0.05 <sup>#</sup>
Cl <sub>TPTD</sub> (l min <sup>-1</sup> m <sup>-2</sup> ) mittel	2.2±0.5	2.9±0.7	p<0.05 <sup>#</sup>
Cl <sub>TPTD</sub> (l min <sup>-1</sup> m <sup>-2</sup> ) min	1.2±0.3	1.5±0.6	p<0.05 <sup>#</sup>
Cl <sub>PFX</sub> (l min <sup>-1</sup> m <sup>-2</sup> ) max	6.8±0.6	7.0±0.8	p<0.05 <sup>#</sup>
Cl <sub>PFX</sub> (l min <sup>-1</sup> m <sup>-2</sup> ) mittel	2.8±0.6	3.4±0.5	p<0.05 <sup>#</sup>
Cl <sub>PFX</sub> (l min <sup>-1</sup> m <sup>-2</sup> ) min	1.1±0.4	1.7±0.7	p<0.05 <sup>#</sup>

CPB, kardiopulmonaler Bypass; HF, Herzfrequenz; MAD, Mittlerer arterieller Druck; SAD, Systolischer arterieller Druck; DAD, Diastolischer arterieller Druck; ZVD, Zentraler Venendruck; SVRI<sub>TPTD</sub>, Systemisch vaskulärer Widerstand ermittelt durch transkardiopulmonale Thermodilution; Cl<sub>TPTD</sub>, Herzindex ermittelt durch transkardiopulmonale Thermodilution; Cl<sub>PFX</sub>, Herzindex ermittelt durch autokalibrierte minimal-invasive Pulskonturanalyse; Die Werte sind als maximale, mittlere und minimale Werte ± Standardabweichung (SD) angegeben. <sup>#</sup> p<0.05 (vs. T1).

## 7.2 Projektbezogene Publikationen

### Abstract

O. Broch · B. Bein · M. Gruenewald · A. Carstens · J. Renner

Estimation of cardiac output by a new semi-invasive monitoring system

A-432-0004-01451 Euroanaesthesia Congress Paris, France, 9-12 Juni 2012.

### Publikation

O. Broch · J. Carbonell · C. Ferrando · **M. Metzner** · A. Carstens · M. Albrecht ·  
M. Gruenewald · J. Höcker · M. Soro · M. Steinfath · J. Renner · B. Bein

Accuracy of an autocalibrated pulse contour analysis in cardiac surgery patients:  
a bi-center clinical trial.

BMC Anesthesiol 2015, 26;15:171.

### **7.3 Danksagung**

Ein großer Dank geht an meinen „Doktorvater“ Herrn PD Dr. Ole Broch, der mir immer mit Rat und Tat zur Seite stand und der viel Zeit in die Unterstützung der Studie und der Dissertation als solche investiert hat.

In selbigem Zuge danke ich auch Herrn PD Dr. Jochen Renner der mir überhaupt die Möglichkeit gab, die Studie damals beginnen zu können.

Dank geht auch das pflegerische Team der Anästhesie, die mir allmorgendlich beim Studienaufbau im OP behilflich waren.

Ebenso Dank an alle Patienten, die mir erlaubt haben, sie in die Studie mit einzuschließen.

Ein großes Dankeschön an meine Eltern, die den Grundstein und damit die Möglichkeit eröffnet haben, dass ich mein Studium erfolgreich durchlaufen und nun auch diese Dissertation verfassen konnte.

Nicht zuletzt vielen Dank an meine Freundin und an meine Freunde, die mir verziehen haben, wenn ich weniger Zeit für sie hatte, da ich in die Studie oder das Schreiben der Doktorarbeit eingebunden war.

## 7.4 Lebenslauf

### Angaben zur Person

Name: Malte Metzner  
Geburtsdatum/-ort: 27.08.1985 in Eckernförde  
Nationalität: deutsch

### Schulbildung

1992-1996: Grundschule  
1996-2005: Gymnasium mit Abschluss der allgemeinen Hochschulreife

### Ausbildungs- und Berufsdaten

2005-2007: Ausbildung zum Rettungsassistenten  
2008-2010: Studium der Humanmedizin an der Universität zu Lübeck  
2010-2014: Studium der Humanmedizin an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel  
01.12.2015 – 31.03.2015: Assistenzarzt in der 1. Medizin im Städtischen Krankenhaus Kiel mit dem Schwerpunkt Kardiologie  
01.04.2015 – heute: Assistenzarzt in der Dermatologie und Venerologie des UKSH, Campus Kiel

Der Lebenslauf wurde in der Onlinefassung aus datenschutzrechtlichen Gründen gekürzt.