

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

HERZZEITVOLUMEN- UND VORLASTMONITORING BEI  
SÄUGLINGEN UND KLEINKINDERN VOR UND NACH OPERATIVER  
KORREKTUR EINES ANGEBORENEN HERZFEHLERS:  
VERGLEICH ZWISCHEN TRANSPULMONALER THERMODILUTION,  
PULSKONTURANALYSE UND TRANSÖSOPHAGEALER  
ECHOKARDIOGRAPHIE

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

vorgelegt von

JULIA FELLERMEIER

aus München  
Kiel 2013

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. Jochen Renner, Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. Philipp von Bismarck, Klinik für Allgemeine Pädiatrie

Tag der mündlichen Prüfung: 12.11.2014

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 23.09.2014

gez.: Prof. Dr. Johann Roider

(Vorsitzender des Ausschusses für Promotion)

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG.....</b>	<b>7</b>
<b>2</b>	<b>METHODEN.....</b>	<b>14</b>
<b>2.1</b>	<b>Patientenkollektiv.....</b>	<b>14</b>
<b>2.2</b>	<b>Vitien.....</b>	<b>17</b>
2.2.1	Vitien mit Links-rechts-Shunt.....	17
2.2.1.1	ASD.....	17
2.2.1.2	VSD.....	18
2.2.1.3	AV-Kanal.....	19
2.2.2	Vitien mit Rechts-links-Shunt.....	19
2.2.2.1	Truncus arteriosus communis.....	20
2.2.2.2	Fallot'sche Tetralogie.....	20
2.2.2.3	Double-Outlet Right Ventricle.....	21
2.2.2.4	Hypoplastisches Linksherzsyndrom.....	22
<b>2.3</b>	<b>Transösophageale Echokardiographie.....</b>	<b>24</b>
<b>2.4</b>	<b>Transpulmonale Thermodilution.....</b>	<b>27</b>
<b>2.5</b>	<b>Pulskonturanalyse.....</b>	<b>31</b>
<b>2.6</b>	<b>Untersuchte Parameter.....</b>	<b>32</b>
2.6.1	Herzzeitvolumen.....	32
2.6.2	Schlagvolumen.....	32
2.6.3	Globales enddiastolisches Volumen.....	32
2.6.4	Pulsdruckvariation.....	33
2.6.5	Schlagvolumenvariation.....	33
<b>2.7</b>	<b>Studienprotokoll.....</b>	<b>34</b>
<b>2.8</b>	<b>Statistische Methoden.....</b>	<b>36</b>
<b>3</b>	<b>ERGEBNISSE.....</b>	<b>38</b>
<b>3.1</b>	<b>Vergleich respiratorischer und hämodynamischer Variablen.....</b>	<b>38</b>
<b>3.2</b>	<b>Korrelation zwischen SVI aus TPTD und PC mit SVI aus TEE.....</b>	<b>40</b>
3.2.1	Links-rechts-Shunt.....	40
3.2.1.1	Vor operativer Korrektur.....	40
3.2.1.2	Nach operativer Korrektur.....	40
3.2.2	Rechts-links-Shunt.....	43
3.2.2.1	Vor operativer Korrektur.....	43
3.2.2.2	Nach operativer Korrektur.....	43
<b>3.3</b>	<b>Korrelation zwischen SVI aus TEE mit statischen Vorlastparametern.....</b>	<b>46</b>

3.3.1	ZVD.....	46
3.3.2	GEDVI.....	46
<b>3.4</b>	<b>Korrelation zwischen SVI aus TEE mit dynamischen Vorlastparametern.....</b>	<b>49</b>
3.4.1	SVV.....	49
3.4.2	PPV.....	49
<b>4</b>	<b>DISKUSSION.....</b>	<b>52</b>
<b>4.1</b>	<b>Vergleich der Methoden.....</b>	<b>53</b>
4.1.1	Vergleich PiCCO-System und TEE.....	53
4.1.2	Vergleich der Vorlastparameter.....	55
<b>4.2</b>	<b>Beantwortung der Fragestellung.....</b>	<b>57</b>
<b>4.3</b>	<b>Limitierungen der Arbeit.....</b>	<b>59</b>
<b>5</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG.....</b>	<b>61</b>
<b>6</b>	<b>TABELLEN- UND ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....</b>	<b>63</b>
<b>7</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS.....</b>	<b>65</b>
<b>8</b>	<b>DANKSAGUNG.....</b>	<b>74</b>
<b>9</b>	<b>LEBENS LAUF.....</b>	<b>75</b>

## Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

Abb.	Abbildung
ASD I	Vorhofseptumdefekt vom Ostium-primum-Typ
ASD II	Vorhofseptumdefekt vom Sekundum-Typ
CAVSD	Atrioventrikulärer Septumdefekt = AV-Kanal
DORV	Double-Outlet-Right-Ventricle = Rechter Doppelausstromventrikel
DSt	Down Slope Time = Exponentielle Abfall- oder Auswaschzeit
EF	Ejection Fraction = Auswurfraction
EVLW	Extravaskuläres Lungenwasser
GEDVI	Index des Global enddiastolischen Volumens
HF	Herzfrequenz
HI	Herzindex
HI <sub>TPTD</sub>	Herzindex ermittelt über Transpulmonale Thermodilution
HI <sub>PC</sub>	Herzindex ermittelt über Pulsconturanalyse
HI <sub>TEE</sub>	Herzindex ermittelt über TEE
HLHS	Hypoplastisches Linksherzsyndrom
HZV	Herzeitvolumen
ITBV	Intrathorakales Blutvolumen
ITTV	Intrathorakales Thermovolumen
kgKG	Körpergewicht in Kilogramm
KOF	Körperoberfläche
LAEDV	Linksatriales enddiastolisches Volumen
LVEDV	Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen
LVOT	Left Ventricular Outflow Tract = Linksventrikulärer Ausflusstrakt
MAD	Arterieller Mitteldruck
MTt	Mean Transit Time = Mittlere Durchgangszeit
NaCl	Natriumchlorid
P <sub>aw</sub>	Positive Airway Pressure = positiver Beatmungsdruck
PAK	Pulmonalarterienkatheter
PATD	Pulmonalarterielle Thermodilution
PC	Pulsconturanalyse
PE	Percentage Error = Prozentualer Fehler
PEEP	Positive endexpiratory pressure = positiv endexpiratorischer Druck
P <sub>max</sub>	Beatmungsspitzenndruck
P <sub>mean</sub>	Beatmungsmitteldruck
PP	Pulse Pressure = Pulsdruck
PPV	Pulse Pressure Variation = Pulsdruckvariation
PTV	Pulmonales Thermovolumen
RAEDV	Rechtsatriales enddiastolisches Volumen
RVEDV	Rechtsventrikuläres enddiastolisches Volumen
SaO <sub>2</sub>	Arterielle Sauerstoffsättigung
SCPC	Superior Cavopulmonary Connection = Obere Cavopulmonale Anastomose

SD	Standardabweichung
SPV	Systolic Pressure Variation = Systolische Druckvariation
SV(I)	Schlagvolumen(index)
SV(I) <sub>TPTD</sub>	Schlagvolumen(index) ermittelt über Transpulmonale Thermodilution
SV(I) <sub>PC</sub>	Schlagvolumen(index) ermittelt über Pulsconturanalyse
SV(I) <sub>TEE</sub>	Schlagvolumen(index) ermittelt über Transösophageale Echokardiographie
SVRI	Index des Systemvaskulären (Resistance) Widerstands
SVV	Schlagvolumenvariation
TAC	Truncus arteriosus communis
TCPC	Total Cavopulmonary Connection = Totale Cavopulmonale Anastomose
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TOF	Tetralogy of Fallot = Fallot'sche Tetralogie
TPTD	Transpulmonale Thermodilution
VSD	Ventrikelseptumdefekt
VTI	Velocity-time-integral = Geschwindigkeits-Zeit-Integral
ZVD	Zentraler Venendruck

# 1 Einleitung

Bei der Behandlung kritisch kranker Patienten ist eine zuverlässige Überwachung hämodynamischer Parameter unverzichtbar, um den Zustand der Patienten einzuschätzen und intensivmedizinische Maßnahmen zu beurteilen.

Kinder sind eine besondere Patientengruppe. So setzt die perioperative Betreuung von Neugeborenen und Kleinkindern nicht nur Kenntnisse über wichtige anatomische und physiologische Unterschiede zwischen Kind und Erwachsenen voraus, sondern auch das Monitoring muss an diese Patienten angepasst werden. Die Geschwindigkeit, mit der sich beim Kind Änderungen der Kreislaufsituation vollziehen, ist höher als beim Erwachsenen. Die Breite der physiologischen Werte ist zwar groß, werden die Grenzbereiche jedoch überschritten, fällt eine weitere Kompensation schwer. In Bezug auf das Extrazellulärvolumen ist der tägliche Flüssigkeitsumsatz von Säuglingen und Kleinkindern deutlich höher als der von Erwachsenen. Es kommt dadurch bei einem Flüssigkeitsdefizit sehr viel schneller zu einer relevanten Hypovolämie. Wegen der kleinen anatomischen Verhältnisse zeigt sich die Installation eines invasiven Monitorings technisch schwierig und komplikationsreich. Durch die Fortschritte in der Neonatologie und Kinderchirurgie werden heute bei immer kleineren Kindern immer komplexere operative Eingriffe durchgeführt. Spezifischen Überwachungsmethoden, die sowohl den anatomischen Gegebenheiten als auch den physiologischen Besonderheiten von kleinen Kindern Rechnung tragen, kommt eine immer größere Bedeutung zu.

Besonders angewiesen auf verlässliches hämodynamisches Monitoring ist man bei der Überwachung von Kindern mit kongenitalen Herzfehlern. Durch die abweichenden anatomischen Verhältnisse sind die Möglichkeiten zusätzlich eingeschränkt. Herzkranken Kinder zählen insbesondere in der perioperativen Betreuung zu einem besonderen Hoch-Risikokollektiv (Malviya, Burrows et al. 1989; Borth-Bruhns and Eichler 2004). Je nach Zustand des Patienten und Art der Intervention werden ein arterieller und ein zentralvenöser Zugang benötigt (Bein, Tonner et al. 2002). Von besonderem Interesse ist die Überwachung von Ventilation, Oxygenation und Herz-Kreislaufsituation, um ein adäquates Sauerstoffangebot an das Gewebe sicherstellen zu können. Vorteilhaft ist die Erfassung der Parameter in kurzen Zeitabständen oder idealerweise kontinuierlich. Ein zentraler Parameter ist in

diesem Zusammenhang das Herzzeitvolumen (HZV). Darunter versteht man die Menge an Blut, die das Herz während einer definierten Zeit auswirft. Das HZV ist ein globaler Parameter, der eine Aussage über die Integrität des gesamten kardiovaskulären Systems ermöglicht. Neben der Hämoglobinkonzentration und der arteriellen Sauerstoffsättigung ist das HZV eine Kenngröße für die Sauerstofftransportkapazität des Organismus. Mit Hilfe des HZV können akute lebensbedrohliche Zustände, wie zum Beispiel eine signifikante Hypotension und/oder eine Hypovolämie, und damit eine Sauerstoffunterversorgung der Organe, erkannt werden.

Ein erniedrigtes HZV kann sowohl durch Veränderung der kardialen Kontraktion als auch durch Veränderung der kardialen Vorlast hervorgerufen werden. Für die Beseitigung der hämodynamischen Instabilität ist es essenziell, einschätzen zu können, welches die Hauptursache ist, da die therapeutischen Konsequenzen unterschiedlich sind: Einsatz von positiv inotropen Substanzen oder Volumengabe.

Es hat sich gezeigt, dass die Genauigkeit der klinischen Einschätzung der hämodynamischen Situation und des Volumenstatus bei beatmeten Kindern für eine optimale Therapie nicht ausreicht (Tibby, Hatherill et al. 1997; Egan, Festa et al. 2005).

Deshalb ist es wichtig, abgesehen vom HZV, Parameter zur Verfügung zu haben, die ein zuverlässiges Abschätzen der kardialen Vorlast bzw. eine Volumenreagibilität sicher ermöglichen, um eine optimale, individualisierte Flüssigkeitstherapie zu erreichen. Die Vorlast wird durch das enddiastolische Volumen, den enddiastolischen Druck und die Wanddicke des Ventrikels beeinflusst, da nach Frank und Starling die Spannungsentwicklung des Herzmuskels von seiner Vordehnung abhängt (Klinke and Silbernagel 1996).

1870 wurde von Adolf Fick erstmals ein Indikatorverfahren zur HZV-Ermittlung vorgestellt. Dieses basiert auf der Grundlage der Massenerhaltung. Adolf Fick konnte damals zeigen, dass sich der Blutfluss aus dem Quotienten der Menge einer zugeführten Substanz und dem Konzentrationsunterschied zwischen zu- und abführendem Gefäß errechnen lässt. Der Lungendurchfluss kann somit mit dem aufgenommenen Sauerstoff, geteilt durch die arteriovenöse Sauerstoffdifferenz, errechnet werden. Unter Ausschluss eines Shunts gleicht dieser Fluss dem HZV.



Somit gilt:

$$HZV = \frac{VO_2}{AV\Delta O_2}$$

$VO_2$  = Sauerstoffaufnahme

$AV\Delta O_2$  = arteriovenöse Sauerstoffdifferenz

Als Indikator dient der Sauerstoffverbrauch (Hoeft 1998). Die Methode ist durch eine erforderliche Rechtsherzkatheterisierung und die Notwendigkeit eines arteriellen Zugangs maximal invasiv. Die Blutentnahmen zur Berechnung der Sauerstoffsättigungen sowie die minutenlangen Messungen der Expirationsgase verhindern jedoch eine kontinuierliche Messung und somit die Detektion plötzlicher Flussänderungen. Verlässliche Ergebnisse können nur im steady-state erreicht werden, da der Sauerstoffverbrauch am Mund und nicht in den Alveolen gemessen wird und zudem konstante Flussraten oder Sauerstoffsättigungen gefordert werden. Weiterhin ist die Methode bei Lungenerkrankungen nicht einsetzbar (Fagard and Conway 1990). Der technische Aufwand und damit auch die Kosten sind hoch. Außerdem schränken Fehler bei der Bestimmung des Sauerstoffverbrauchs, schwankende Beatmungsdrücke und metabolische Instabilität die Genauigkeit ein (Rieke, Weyland et al. 1990; Hoeft 1998).

Es existieren weitere auf der Fick-Methodik beruhende Indikatorverdünnungsmethoden. Als klinisches Standardverfahren hat sich nach Einführung des Pulmonalarteriekatheters (PAK) durch Swan und Ganz (Swan, Ganz et al. 1970; Ganz, Donoso et al. 1971) die pulmonalarterielle Thermodilution (PATD) durchgesetzt. Dabei können zentralvenöser Druck (ZVD), rechtsventrikulärer Druck, Pulmonalarteriendruck, pulmonalarterieller Okklusionsdruck, gemischtvenöse Sättigung sowie das HZV erfasst werden. Mit neueren Modellen ist es bei Erwachsenen ebenfalls möglich, eine rechtsventrikuläre Auswurffraktion (ejection fraction, EF), das enddiastolische und das endsystolische Volumen des rechten Ventrikels sowie ein kontinuierliches HZV zu bestimmen.

Heute ist die Anwendung des PAK Gegenstand wissenschaftlicher Auseinandersetzung. Vorteile sind die relativ einfache Handhabung, Möglichkeit der HZV-Messung am Krankenbett und die Lieferung von nützlichen Sekundärdaten. Wegen der hohen Invasivität und der Gefahr von Komplikationen wie Arrhythmie, Schenkelblock, Endokardinfektion und Pulmonalarterienruptur (ASA 1993; ASA

2003) wird der Einsatz des PAK kontrovers diskutiert. Sein Gebrauch ist bei pädiatrischen Patienten aufgrund ihrer Körpergröße und abweichender anatomischer Verhältnisse sehr eingeschränkt bis unmöglich. Ein PAK wird normalerweise bei Kindern unter 10kg Körpergewicht wegen technischer Schwierigkeiten und der dadurch erhöhten Risiken nicht benutzt (Weesner, Rocchini et al. 1982; Connors, Speroff et al. 1996). Bei Patienten mit intrakardialen Shunts hat sich die PATD nicht als verlässlich erwiesen (Weyland, Wietasch et al. 1995).

Alternative nicht- oder weniger invasive Verfahren haben zunehmend an Bedeutung gewonnen. Abgesehen von transthorakalen Impedanzmessungen und der transthorakalen oder transösophagealen Echokardiographie, stehen Indikator-dilutionsverfahren unter Verwendung von Wärme, Kälte, Gasen, radioaktiven Stoffen, Farbstoffen und Lithium zur Verfügung, deren Grundlage das Fick-Prinzip ist (Hoeft 1998; Hoeft 2008).

Bei der Thermodilution stehen einerseits die schon erwähnte pulmonalarterielle und andererseits die transpulmonale Thermodilution (TPTD) zur Verfügung. Nicht nur die geringere Invasivität der TPTD, sondern auch die Möglichkeit, über das Transitzeitenprinzip (Reuter 2008) Verteilungsvolumina zu erfassen, sind als Vorteile der TPTD zu werten. Studien zeigen für Erwachsene eine gute Korrelation zwischen PATD-Werten und mittels TPTD erhobenen Werten (Godje, Thiel et al. 1999; Sakka, Reinhart et al. 1999). Die TPTD liefert allerdings wegen der intermittierenden Messungen nur Momentaufnahmen der hämodynamischen Lage. Seit einiger Zeit steht die Ausrüstung zur Messung des HZV mittels TPTD auch im pädiatrischen Bereich zur Verfügung (von Spiegel, Wietasch et al. 1996). Eine Trendanalyse wird mit der gekoppelten Verwendung der Pulskonturanalyse möglich. Nach der Kalibration durch die Thermodilution ist anhand der kontinuierlich erhobenen systolischen Pulsdruckkurve das HZV Schlag für Schlag abschätzbar. Dafür wird durch Ermittlung der Fläche unter der Kurve das Schlagvolumen (SV) ständig neu berechnet.

Überlegungen, aus der Pulsdruckkurve das SV abzuleiten, gehen bis 1899 zurück und wurden 1930 von Frank in grundlegenden Arbeiten ausgeführt (Frank 1899; Frank 1930). Die Idee wurde allerdings erst nach Fortschritten in der Computertechnologie Ende der 70er Jahre wieder aufgegriffen. Da die individuelle Elastizität der Aorta und der großen Arterien nicht bekannt war, konnten zunächst nur relative Veränderungen des HZV angegeben werden. Mittlerweile können durch

Kalibration mit einem aus einer Referenzmethode (Thermodilution) berechneten Korrekturfaktor absolute HZV-Werte angegeben werden (Warner, Swan et al. 1953; Kouchoukos, Sheppard et al. 1970). Durch das Erschaffen eines speziellen Algorithmus (Wesseling 1983) wurde die praktische Umsetzung möglich.

Die Pulskonturanalyse ist wegen der Abhängigkeit der Veränderungen der Pulsdruckkurve von Blutdruck, Herzfrequenz und SV als Überwachungsmethode besonders attraktiv (Purschke, Putz et al. 1974; Langewouters, Wesseling et al. 1984). Der große Vorteil der Pulskonturanalyse ist die Erfassung der Parameter von Herzschlag zu Herzschlag. Die Nutzung der TPTD zur Kalibrierung minimiert die Gefahr für Komplikationen, da der benötigte zentralvenöse Zugang und eine arterielle Druckmessung bei hämodynamisch instabilen Patienten in der Regel vorhanden sind. Die Kombination aus TPTD und Pulskonturanalyse (PiCCO®-System, Pulsion Medical Systems, München) ermöglicht eine lückenlose Überwachung des HZV und liefert weitere Parameter, ohne die Invasivität des Monitorings zu erhöhen.

Darüber hinaus liefert das PiCCO®-System durch die TPTD das globale enddiastolische Volumen (GEDV), das als statisch-volumetrische Vorlastvariable für das Management auch dieses speziellen Patientenkollektivs nützlich sein könnte.

Zudem bietet die Pulskonturanalyse Variablen, die Rückschlüsse auf die Volumenbedürftigkeit zulassen könnten. Im Rahmen einer volumenkontrollierten mechanischen Beatmung kommt es zu zyklischen Änderungen des intrathorakalen Drucks mit konsekutiver zyklischer Beeinträchtigung des venösen Rückstroms zum rechten Herzen, was wiederum zu unterschiedlichen Schlagvolumina führt, zunächst rechtsventrikulär und wenige Sekunden später auch linksventrikulär. Aufgrund derer kommt es zu Schwankungen der systolischen Blutdruckwerte (Jardin, Farcot et al. 1983). Bei Hypovolämie sind diese Schwankungen ausgeprägter als bei Normovolämie (Morgan, Martin et al. 1966; Cohn, Pinkerson et al. 1967). Dieses Phänomen ist schon länger bekannt und wurde als Systolic Pressure Variation (SPV) quantifiziert (Perel, Pizov et al. 1987). Die SPV berechnet sich als Differenz der maximalen und minimalen systolischen Drücke und gilt als sensitiver Parameter zur Beurteilung der linksventrikulären Vorlast (Perel 1998; Stoneham 1999).

Diesem Prinzip entsprechend errechnet das PiCCO®-Gerät die dynamischen Variablen Pulsdruckvariation (pulse pressure variation, PPV) und Schlagvolumenvariation (SVV). Es wurde gezeigt, dass die SVV bei Erwachsenen

ein vielversprechender Parameter zur Volumenreagibilität ist (Berkenstadt, Margalit et al. 2001; Reuter, Felbinger et al. 2002; Reuter, Felbinger et al. 2002). Frühere Studien mit erwachsenen Patienten (Michard and Teboul 2000; Berkenstadt, Margalit et al. 2001; Reuter, Felbinger et al. 2002; Hofer, Muller et al. 2005) und am pädiatrischen Tiermodell (Berkenstadt, Friedman et al. 2005; Renner, Cavus et al. 2008) haben demonstriert, dass die SVV genutzt werden kann, um das Ausmaß einer Volumenreagibilität vorherzusagen.

In Bezug auf invasives hämodynamisches Monitoring bei Säuglingen und Kleinkindern liegen bislang jedoch keine Informationen vor.

Ein weiteres Verfahren zur hämodynamischen Überwachung ist die transösophageale Echokardiographie (TEE). Bei der TEE kann die Blutflussgeschwindigkeit im linksventrikulären Ausflusstrakt (left ventricular outflow tract, LVOT) sowie dessen Fläche gemessen und daraus das HZV ermittelt werden (Darmon, Hillel et al. 1994). Die TEE wird heute als ein Standardverfahren zur HZV-Messung angesehen (Darmon, Hillel et al. 1994; Perrino, Harris et al. 1998).

Die Einschränkungen dieser Methode sind im technischen Anspruch, der Abhängigkeit von einem qualifizierten Untersucher, dem Zeitaufwand und den Kosten zu sehen. Außerdem ist durch die diskontinuierliche Messung eine Trendanalyse nur schwer möglich (ASA 1993; Darmon, Hillel et al. 1994).

Der Vorteil der TEE liegt in ihrer sehr niedrigen Komplikationsrate (Fanshawe, Ellis et al. 2002). Sie ist wenig invasiv und ermöglicht eine Vermessung von Herz und großen Gefäßen sowie eine funktionelle Beurteilung. In bisherigen Studien wurde eine hohe Übereinstimmung von TEE-HZV mit dem PATD-HZV des PAK gezeigt (Darmon, Hillel et al. 1994; Feinberg, Hopkins et al. 1995; Perrino, Harris et al. 1998). Dadurch konnte sich die HZV-Messung mittels TEE in Bereichen, in denen Echokardiographie routinemäßig eingesetzt wird, rasch etablieren.

Die TEE ist ein sicheres Verfahren für Monitoring und Diagnostik während der chirurgischen Korrektur kongenitaler Herzfehler (Stevenson, Sorensen et al. 1993; ASA 1996; Bezold, Pignatelli et al. 1996). Ihre Effektivität wurde sowohl im internistisch-kardiologischen als auch im chirurgischen Bereich gezeigt (O'Leary, Hagler et al. 1995; Bettex, Schmidlin et al. 2003). Man erreicht mit Hilfe der TEE ein besseres Outcome bei der operativen Korrektur komplexer Vitien (ASA 1996). Bettex et al. zeigten außerdem, dass der routinemäßige Einsatz von TEE bei

kinderkardiologischen Eingriffen auch kosteneffektiv ist (Bettex, Pretre et al. 2005).

Es wird empfohlen, TEE routinemäßig vor, während und nach der operativen Korrektur komplexer angeborener Herzfehler für Überwachung und Diagnostik einzusetzen (O'Leary, Hagler et al. 1995; Ramamoorthy, Lynn et al. 1999). Mittlerweile ist die TEE fester Bestandteil des intraoperativen Monitorings während der Korrektur komplexer angeborener Herzfehler (Bettex, Schmidlin et al. 2003).

Bislang sind zum Einsatz des PiCCO®-Systems im Bereich der Säuglings- und Kinderherzchirurgie nur wenige Daten verfügbar. Die Übertragbarkeit der guten Ergebnisse aus dem Erwachsenenbereich ist noch nicht geklärt. Die Möglichkeit eines kontinuierlichen Monitorings im pädiatrischen Bereich (HZV, volumetrische und dynamische Variablen der Volumenreagibilität) ist bisher nicht gegeben.

### Fragestellung

Ziel dieser Arbeit soll es sein, das PiCCO®-System im Bereich der operativen Korrektur angeborener Herzfehler bei Säuglingen und Kleinkindern zu evaluieren. Dafür soll vor und nach operativer Korrektur das mittels TPTD sowie durch Pulsconturanalyse erhobene HZV mit dem durch die TEE gemessenen HZV, welches als klinischer Goldstandard angesehen wird, verglichen werden. Weiterhin werden dynamische und volumetrische Variablen der Volumenreagibilität mit den traditionellen statischen Variablen ZVD verglichen.

## 2 Methoden

### 2.1 Patientenkollektiv

Im Rahmen dieser prospektiven Studie wurden in den Jahren 2005 bis 2007 53 Patienten untersucht. Aufgrund eines angeborenen Herzfehlers mussten sich die Patienten einer Korrekturoperation am Kinderherzzentrum Kiel der Universitätsklinik Kiel (Direktor: Prof. Dr. Hans-Heiner Kramer) unterziehen.

Die Durchführung der Studie erfolgte nach Zustimmung durch die Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki.

Die Eltern aller Patienten willigten schriftlich in die Teilnahme an der Studie ein, nachdem sie von einem Arzt der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin über den Ablauf der Untersuchungen und mögliche Risiken aufgeklärt worden waren.

Aus der Studie ausgeschlossen wurden Kinder mit Vorhofflimmern sowie Kinder mit einem Körpergewicht von weniger als 3kg. Das Alter der in die Studie aufgenommenen Patienten lag zwischen 2 und 48 Monaten, im Mittel bei  $25 \pm 23$  Monaten. Das Gewicht lag zwischen 4,6kg und 20,2kg, im Mittel bei  $12,4 \pm 7,8$ kg.

Die 53 Patienten wurden auf der Basis der vor der Korrekturoperation bestehenden Kreislaufsituation in zwei Gruppen eingeteilt. Bei 33 Patienten lag ein Herzfehler mit Links-rechts-Shunt vor: Vorhofseptumdefekt (ASD), Ventrikelseptumdefekt (VSD), kompletter AV-Kanal (CAVSD). 20 Patienten wiesen einen Herzfehler mit Rechts-links-Shunt auf: Truncus arteriosus communis (TAC), Fallot'sche Tetralogie (TOF), Double-outlet Right Ventricle (DORV), Hypoplastisches Linksherzsyndrom (HLHS) mit Zirkulation nach Norwood I oder Norwood II.

<b>Tabelle 1: Patienteneigenschaften</b>						
<b>Fall</b>	<b>Diagnose</b>	<b>Einteilung der kongestiven Herzerkrankung</b>	<b>Alter (Monate)</b>	<b>Körpergewicht (kg)</b>	<b>Größe (cm)</b>	<b>KOF</b>
1	CAVSD	Links-rechts-Shunt	4	6,4	63	0,33
2	TAC	Rechts-links-Shunt	6	9,4	78	0,44
3	VSD	Links-rechts-Shunt	4	4,6	60	0,31
4	CAVSD	Links-rechts-Shunt	6	4,8	55	0,26
5	TOF	Rechts-links-Shunt	7	6,9	70	0,36
6	TCPC	Rechts-links-Shunt	24	11	83	0,49
7	TCPC	Rechts-links-Shunt	24	15,7	88	0,58
8	CAVSD	Links-rechts-Shunt	18	14,6	104	0,65
9	TCPC	Rechts-links-Shunt	28	13,7	96	0,58
10	VSD	Links-rechts-Shunt	6	7,1	67	0,35
11	SCPC	Rechts-links-Shunt	3	5,8	62	0,30
12	TOF	Rechts-links-Shunt	7	6,1	67	0,33
13	VSD	Links-rechts-Shunt	2	4,3	57	0,25
14	VSD	Links-rechts-Shunt	6	6,2	65	0,32
15	TCPC	Rechts-links-Shunt	25	15,8	120	0,75
16	TCPC	Rechts-links-Shunt	28	16	101	0,66
17	ASD II	Links-rechts-Shunt	18	7,9	72	0,39
18	VSD	Links-rechts-Shunt	23	17	111	0,73
19	VSD	Links-rechts-Shunt	18	9,1	80	0,44
20	TCPC	Rechts-links-Shunt	18	10,5	81	0,48
21	VSD	Links-rechts-Shunt	12	7,2	71	0,36
22	TOF	Rechts-links-Shunt	3	6,5	62	0,32
23	VSD	Links-rechts-Shunt	3	4,6	62	0,28
24	TOF	Rechts-links-Shunt	6	7,3	67	0,35
25	SCPC	Rechts-links-Shunt	4	4,7	60	0,27
26	CAVSD	Links-rechts-Shunt	4	4,2	55	0,24
27	VSD	Links-rechts-Shunt	24	13	91	0,56
28	TCPC	Rechts-links-Shunt	30	12	89	0,53
29	TOF	Rechts-links-Shunt	5	7,2	67	0,35

Fall	Diagnose	Einteilung der kongestiven Herzerkrankung	Alter (Monate)	Körpergewicht (kg)	Größe (cm)	KOF
30	TOF	Rechts-links-Shunt	8	8	77	0,41
31	DORV	Rechts-links-Shunt	6	5,4	66	0,31
32	CAVSD	Links-rechts-Shunt	3	4,8	56	0,26
33	SCPC	Rechts-links-Shunt	7	6,3	61	0,31
34	TOF	Rechts-links-Shunt	6	7,5	69	0,40
35	VSD	Links-rechts-Shunt	8	8,2	81	0,42
36	VSD	Links-rechts-Shunt	6	5,8	66	0,33
37	VSD	Links-rechts-Shunt	16	8,9	81	0,45
38	ASD II	Links-rechts-Shunt	32	15,5	117	0,71
39	ASD II	Links-rechts-Shunt	22	13,2	90	0,57
40	VSD	Links-rechts-Shunt	10	7,5	71	0,38
41	VSD	Links-rechts-Shunt	18	9,9	84	0,48
42	VSD	Links-rechts-Shunt	12	11,5	80	0,51
43	ASD II	Links-rechts-Shunt	28	14,0	98	0,62
44	VSD	Links-rechts-Shunt	6	6,5	68	0,35
45	TOF	Rechts-links-Shunt	7	7,1	72	0,38
46	VSD	Links-rechts-Shunt	4	5,2	63	0,30
47	VSD	Links-rechts-Shunt	6	5,8	60	0,31
48	VSD	Links-rechts-Shunt	7	6,6	74	0,37
49	ASD II	Links-rechts-Shunt	48	17,0	95	0,67
50	TOF	Rechts-links-Shunt	7	6,1	54	0,31
51	ASD II	Links-rechts-Shunt	34	18,0	101	0,71
52	ASD II	Links-rechts-Shunt	38	20,2	112	0,79
53	VSD	Links-rechts-Shunt	7	6,8	72	0,37

Tabelle 1: Patienteneigenschaften

(ASD II, Atriumseptumdefekt II; KOF, Körperoberfläche; CAVSD, complete atrio-ventricular septal defect (AV-Kanal); DORV, double outlet right ventricle; SCPC, superior cavo-pulmonary anastomosis (obere kavopulmonale Anastomose); TAC, Truncus arteriosus communis; TCPC, total cavo-pulmonary connection (totale kavopulmonale Anastomose); TOF, Tetralogy of Fallot (Fallot'sche Tetralogie); VSD, Ventrikelseptumdefekt).



## **2.2 Vitien**

Von 1000 Kindern kommen in Deutschland acht mit einem angeborenen Herzfehler auf die Welt (Jacobs, Mavroudis et al. 2007). Unter einem Herzfehler oder Vitium versteht man eine Strukturbesonderheit des Herzens oder angrenzender Gefäße. Verantwortlich können Chromosomenaberrationen, Umwelttoxene, Alkohol, Arzneimittel oder Infektionen sein. In den meisten Fällen ist die Ursache aber ungeklärt. Man unterteilt die Herzfehler nach hämodynamischen Kriterien: Fehlbildungen ohne Shunt, Fehlbildungen mit Links-rechts-Shunt und Fehlbildungen mit Rechts-links-Shunt. In diese Studie wurden nur Patienten mit Shuntvitien eingeschlossen.

### **2.2.1 Vitien mit Links-rechts-Shunt**

Die am häufigsten bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern angetroffene Kreislagsituation ist ein Links-rechts-Shunt. Bei einem Links-rechts-Shunt kehrt frisch oxygeniertes Blut zurück in die Lunge, ohne den Körperkreislauf durchlaufen zu haben. Der venöse Rückstrom von den Lungen zum linken Herzen ist erhöht, was zu dessen Überladung mit Volumen führt. Es liegen also bei einem Links-rechts-Shunt eine Volumenüberlastung des linken Herzens und des Lungenkreislaufs sowie ein reduziertes HZV vor. Die mit einem Links-rechts-Shunt einhergehenden Veränderungen sind abhängig von der Größe des Defekts und den sich mit der Geburt ändernden Druckverhältnissen im systemischen und im Lungenkreislauf. Extraterin nimmt der Druck im Lungenkreislauf ab und gleichzeitig der systemische Widerstand zu, dadurch kommt es zur Ausprägung des Blutflusses entlang des Gradienten vom linken ins rechte Herz. Bei dauerhaftem Bestehen kommt es zu Schädigung und Hyperplasie der Lungengefäßwände und damit zu irreversibler pulmonaler Hypertonie mit konsekutiver Shuntumkehr (Chowdhury 2007).

#### **2.2.1.1 ASD**

Der Vorhofseptumdefekt (ASD) tritt mit einer Häufigkeit von 7 bis 12% aller angeborenen Herzfehler auf. Beim ASD liegt ein Defekt in der Scheidewand zwischen den beiden Herzvorhöfen vor. Dieser Defekt kann in unterschiedlichen Größen und an unterschiedlichen Stellen im Vorhofseptum auftreten. Je nach Größe des Defekts fließt aufgrund der Druckunterschiede mehr oder weniger Blut vom

linken ins rechte Herz, rezirkuliert also vor dem Eintreten in den Körperkreislauf in den Lungenkreislauf (Links-rechts-Shunt).

Am häufigsten tritt der Vorhofseptumdefekt vom Sekundum-Typ ( ASD II) auf. Dabei befindet sich das Loch im Bereich des Foramen ovale, also in der Mitte des Septums. Kleinere Defekte bis zu 8mm können sich während des ersten Lebensjahrs spontan verschließen, bei größeren wird ein Verschluss durch eine Katheterintervention oder eine Operation in den ersten drei Lebensjahren angestrebt, um die Druckbelastung für das rechte Herz zu begrenzen. Bei Vorhandensein eines ausreichend großen Randsaums zu allen Seiten des Defekts wird interventionell ein passendes Verschlusssystem eingebracht. Ist das nicht gegeben, wird die operative Korrektur unter Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine mittels Naht oder unter Verwendung eines Perikard- oder Kunststoff-Patches durchgeführt.

Die zweithäufigste Form des Vorhofseptumdefekts ist der Defekt vom Ostium-Primum-Typ (ASD I). Dieser befindet sich im unteren Teil der Vorhofscheidewand und reicht oft bis an die Klappenebene heran, weswegen er mit einer Spaltung eines Segels der Mitral-, seltener Trikuspidalklappe einhergehen kann. Das führt zu einer Undichtigkeit der entsprechenden Klappe. Reicht der Defekt nicht an die Klappenebene heran, können die gleichen Techniken wie beim ASD II zum Verschluss genutzt werden. Bei Beeinträchtigung des Klappenschlusses, also dem Vorliegen eines partiellen AV-Kanals, erfolgt die operative Versorgung entsprechend dem kompletten AV-Kanal (Borth-Bruhns and Eichler 2004).

#### 2.2.1.2 VSD

Der Ventrikelseptumdefekt (VSD) ist mit einem Anteil von 20 bis 25% aller angeborenen Herzfehler der häufigste. Bei komplexen Herzfehlbildungen liegt oft auch ein VSD vor, der dann aber anders zu bewerten ist als der hier beschriebene isolierte VSD. Der Defekt kann sich an unterschiedlichen Stellen der Kammerscheidewand befinden, die Mehrzahl der VSDs sind nahe der atrio-ventrikulären Ebene im membranösen Teil des Septums lokalisiert, ein geringerer Anteil im unteren, muskulären Bereich. Durch den VSD wird während der Systole wegen der im Herzen herrschenden Druckverhältnisse sauerstoffreiches Blut aus der linken Herzkammer in die rechte Herzkammer gepumpt (Links-rechts-Shunt). Bei Vorliegen eines derartig hämodynamisch relevanten mittelgroßen oder großen Defekts über längere Zeit besteht die Gefahr der Ausbildung einer pulmonalen

Hypertonie und damit einer dauerhaften Schädigung des Herzens. Um dem vorzubeugen, wird ein operativer Verschluss während des ersten Lebensjahrs angestrebt. Der Verschluss erfolgt unter Einsatz der Herz-Lungenmaschine durch den eröffneten rechten Vorhof, selten durch die rechte Kammer, mittels Naht oder unter Verwendung eines Perikard- oder Kunststoffpatches. Gelegentlich besteht bei kleineren, subaortal oder muskulär gelegenen VSDs mit ausreichendem Septumsteg die Möglichkeit eines interventionellen Verschlusses.

### 2.2.1.3 AV-Kanal

Ein AV-Kanal ist das Ergebnis einer embryonalen Entwicklungshemmung. Dabei unterbleibt die Unterteilung der gemeinsamen AV-Klappe und die endgültige Septierung der Vorhöfe und Ventrikel (Borth-Bruhns and Eichler 2004). Der AV-Kanal (CAVSD) tritt mit einer Häufigkeit von 3% auf und stellt einen Defekt sowohl des Vorhof- als auch des Kammerseptums dar. Dabei sind außerdem die atrioventrikulären Klappen betroffen. Anstelle von normal ausgeprägten Mitral- und Trikuspidalklappen zeigt sich hier eine einzige Klappe, die auf einem Klappenring basiert, der sich über sowohl das linke als auch das rechte Herz erstreckt. Über diese Defekte stehen alle vier Herzhöhlen miteinander in Verbindung, weshalb sich das oxygenierte Blut aus der Lunge mit dem venösen Rückstrom aus dem Körperkreislauf vermischt. Das gemischte Blut wird aufgrund der Widerstandsverhältnisse mehrheitlich in den Lungenkreislauf gepumpt (Links-rechts-Shunt). Um die Zeitspanne der pulmonalen Hypertension kurz zu halten und einem Herzversagen zuvorzukommen, wird im Säuglingsalter eine kreislauftrennende Operation durchgeführt. Unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine wird durch den rechten Vorhof mit Hilfe eines Patches ein Kammerseptum konstruiert. Die gemeinsame atrioventrikuläre Klappe wird so präpariert, dass mit Hilfe der Patchplastik eine Mitral- sowie eine Trikuspidalklappe entstehen. Dann wird, ebenfalls durch Einnähen eines Flickens, ein Vorhofseptum konstruiert.

### 2.2.2 Vitien mit Rechts-links-Shunt

Bei einem Rechts-links-Shunt wird deoxygeniertes, aus dem Körperkreislauf zurückkehrendes Blut wieder in den Körper gepumpt, ohne vorher reoxygeniert zu

werden. Durch das sauerstoffarme Blut im Körperkreislauf weisen die Patienten eine Zyanose auf, es kommt zu Luftnotanfällen.

#### 2.2.2.1 Truncus arteriosus communis

Mit einer Häufigkeit von 0,8% aller angeborenen Herzfehler zählt der Truncus arteriosus communis (TAC) zu den selteneren. Aus den durch einen VSD verbundenen Kammern entspringt hier nur ein Gefäßstamm, aus dem Aorta ascendens, Pulmonalarterien und Koronararterien hervorgehen. Im Lungen- sowie Körperkreislauf fließt gemischtes Blut, die betroffenen Kinder zeigen eine Zyanose. Es liegt ein Rechts-links-Shunt vor. Die operative Therapie im frühen Säuglingsalter besteht im Patch-Verschluss des VSD und der Anlage eines neuen rechtsventrikulären Ausflusstrakts mit Hilfe einer Klappen-Gefäßprothese.

#### 2.2.2.2 Fallot'sche Tetralogie

Die Fallot'sche Tetralogie (TOF) ist mit circa 8% der zweithäufigste angeborene Herzfehler. Unter der Fallot'schen Tetralogie versteht man eine komplexe Fehlbildung aus Pulmonalstenose und großem VSD. Durch das veränderte Verhältnis der Gefäßdurchmesser erscheint die Aorta über dem VSD reitend. Die rechtsventrikuläre Obstruktion, ausgelöst durch die Pulmonalstenose, führt zu rechtsventrikulärer Hypertrophie. Durch die Pulmonalstenose wird der Einstrom des sauerstoffarmen Bluts in den Lungenkreislauf eingeschränkt. Durch den VSD und die überreitende Position der Aorta gelangt sauerstoffarmes Blut in den Körperkreislauf (Rechts-links-Shunt). Je größer die Menge des sauerstoffarmen Bluts im Körperkreislauf, desto stärker ausgeprägt ist die Zyanose.

Um eine regelrechte Entwicklung der betroffenen Kinder zu ermöglichen, plant man eine operative Korrektur während des ersten Lebensjahrs. Dabei werden unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine der VSD durch einen Patch verschlossen und der rechtsventrikuläre Ausflusstrakt erweitert sowie gegebenenfalls mit Hilfe eines Patches oder durch Einsetzen von Klappen- oder Gefäßprothesen geformt.

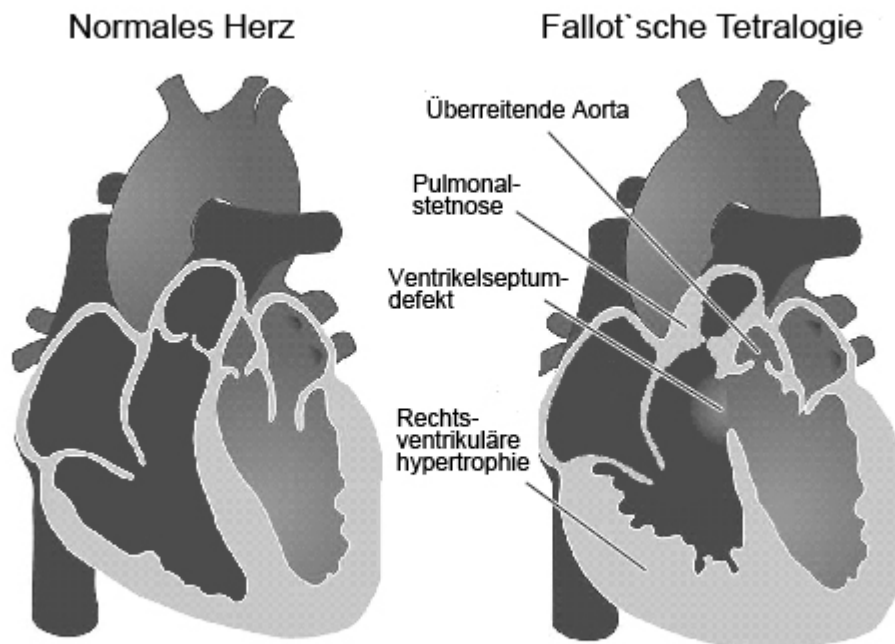


Abbildung 1: Normales Herz; Fallot'sche Tetralogie mit überreitender Aorta, Pulmonalstenose, VSD, rechtsventrikulärer Hypertrophie

### 2.2.2.3 Double-Outlet Right Ventricle

Ein sogenannter Double-Outlet Right Ventricle (DORV) tritt zu 0,2% aller angeborenen Herzfehler auf. Darunter versteht man ein Herz, das funktionell aus einem Ventrikel besteht. Die Aorta entspringt ausschließlich oder überwiegend aus dem rechten Ventrikel, über einen VSD ist der rechte mit dem linken Ventrikel verbunden (Links-rechts-Shunt). Diese Fehlbildung kann sich auf sehr unterschiedliche Arten entwickeln und geht häufig mit anderen Defekten einher. In Abhängigkeit von der Lokalisation des VSD, der großen Gefäße, und einem eventuell zusätzlichen Vorliegen einer Pulmonalstenose, werden die Lungengefäße vor der Volumenbelastung durch den VSD geschützt und es ergibt sich ein Rechts-links-Shunt. In diesem Fall zeigen die Patienten eine Zyanose. Die operative Korrektur während des ersten Lebensjahrs wird angestrebt. Je nach Lage von VSD, Aorta und Pulmonalarterien sowie Vorhandensein assoziierter Defekte werden unterschiedliche Operationen durchgeführt.

#### 2.2.2.4 Hypoplastisches Linksherzsyndrom

Das hypoplastische Linksherzsyndrom (HLHS) tritt mit einer Häufigkeit von 1,6% aller angeborenen Herzfehler auf. Das HLHS ist ein funktionell univentrikuläres Herz. Pulmonaler und systemischer Kreislauf werden parallel perfundiert. Eine hochgradige Mitralstenose oder –atresie, kombiniert mit einer Aortenstenose oder –atresie sowie einer hypoplastischen Aorta ascendens, haben hier zu einer hypoplastischen linken Kammer und einem hypoplastischen linken Vorhof geführt. Für die Versorgung mit sauerstoffreichem Blut ist der Körper vollständig vom Vorhandensein eines ASD, eines persistierenden Foramen ovale oder Ductus arteriosus Botalli abhängig.

Bereits in der ersten Lebenswoche wird deshalb die erste Operation der dreistufigen Norwood-Sequenz durchgeführt, hierbei entsteht ein systemisch-pulmonaler Shunt.

Im Alter von drei bis fünf Monaten wird der zweite Schritt, die sogenannte Hemifontan-Operation (Norwood II), durchgeführt. Dabei entsteht eine obere kavopulmonale Anastomose (SCPC, superior cavo-pulmonary connection).

Im dritten Schritt (Norwood III, Fontan) ab Beginn des dritten Lebensjahrs wird die Vena cava inferior mit Hilfe eines Shunts an die Pulmonalarterien angeschlossen (TCPC, total cavo-pulmonary connection) und eine Trennung von Lungen von Lungen- und Körperkreislauf herbeigeführt.

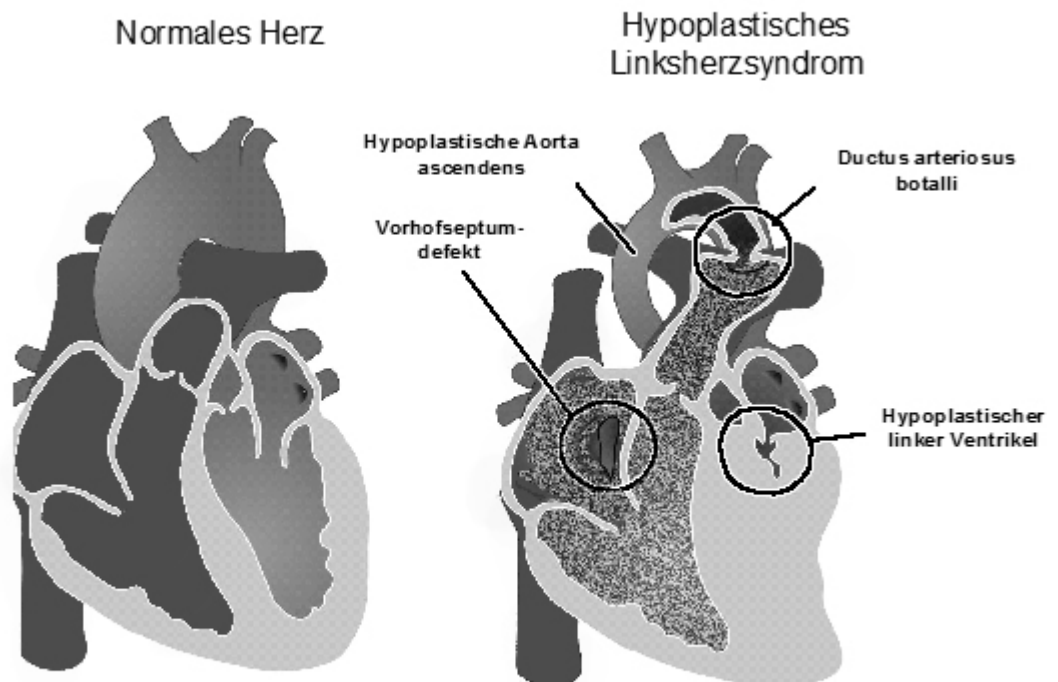


Abbildung 2: Normales Herz; Hypoplastisches Linksherzsyndrom mit hypoplastischer Aorta ascendens, ASD, persistierendem Ductus arteriosus Botalli, hypoplastischem linken Ventrikel

### 2.3 Transösophageale Echokardiographie

Bereits Ende der 1980er Jahre wurde die transösophageale Echokardiographie (TEE) zur Überwachung in der Kinderherzchirurgie verwendet. Mittlerweile gehört die TEE an vielen Zentren bei der Korrektur angeborener Vitien zum perioperativen Standard. Die TEE stellt ein bildgebendes Verfahren dar, mit dem Größe, Morphologie und Funktion des Herzens sowie umgebender Strukturen abgebildet werden können.

Dafür wird ein Endoskop, an dessen Kopf die TEE-Sonde flexibel montiert ist, in den Ösophagus eingeführt. Durch die unmittelbare Nachbarschaft zum Herzen kann von dort aus bei verbessertem Signal-Rausch-Verhältnis das Herz weitgehend störungsfrei untersucht werden. Die ersten im klinischen Alltag eingesetzten TEE-Sonden ermöglichten lediglich eine monoplane oder eine biplane Darstellung des Herzens. Heute ist die multiplane Darstellung (freie Sektorwahl zwischen  $0^\circ$  und  $180^\circ$ ) mittels Rotation der Transducer üblich.

Die TEE ist ein sicheres minimal-invasives diagnostisches Verfahren, das mit hoher Präzision, beat-to-beat, Information zur Anatomie und strukturellen Integrität des Herzens und der großen zentralen Gefäße liefert. Darüber hinaus wird die TEE heute auch zunehmend als alternatives, intermittierendes Monitoringverfahren eingesetzt, wobei die doppler-sonographische Bestimmung des Blutflusses, d.h. des HZV, mit hoher Akkuratheit im Vergleich zur PATD durchführbar ist. Die 2D-Darstellung des linksventrikulären Ausflusstraktes (left ventricular outflow tract, LVOT) und die Doppler-Flussmessung im LVOT erlauben die Bestimmung des linksventrikulären Schlagvolumens bzw. HZV, wenn bestimmte Voraussetzungen erfüllt sind: Der Fluss am Doppler-Ort muss laminar sein, der Winkel zwischen Doppler-Strahl und Blutfluss muss weniger als  $20^\circ$  sein (ansonsten resultiert eine Unterschätzung des HZV), der Durchmesser des LVOT als Grundlage zur Berechnung der Fläche muss exakt zu bestimmen sein.

Um das SV und das HZV mittels TEE zu ermitteln, bestimmt man nun über dem LVOT das Integral der aortalen Flussgeschwindigkeit – Zeit – Diagramms (velocity – time – integral, VTI). Dazu wird in der 2D-Darstellung die proximale Aorta mit der Aortenklappe und dem LVOT aufgesucht. In der Phase der maximalen Klappenöffnung wird der Durchmesser des LVOT gemessen. Zur SV-Bestimmung im LVOT misst man dopplerechokardiographisch die Flussgeschwindigkeit knapp unter



der Aortenklappe (Abb. 3, Abb. 4). Das SV errechnet sich als Produkt des VTI und der Öffnungsfläche. Im Fall eines VSD wurde der Durchmesser der Aorta ascendens bestimmt und davon ausgehend die Fläche des LVOT berechnet. Das VTI als Grundlage der HZV-Bestimmung wurde ebenfalls in der Aorta ascendens erhoben (Abb. 5, Abb. 6).

$$SV = VTI \times \text{FlächeLVOT}$$

Das HZV erhält man, indem man das SV mit der Herzfrequenz multipliziert.

$$HZV = SV \times HF$$

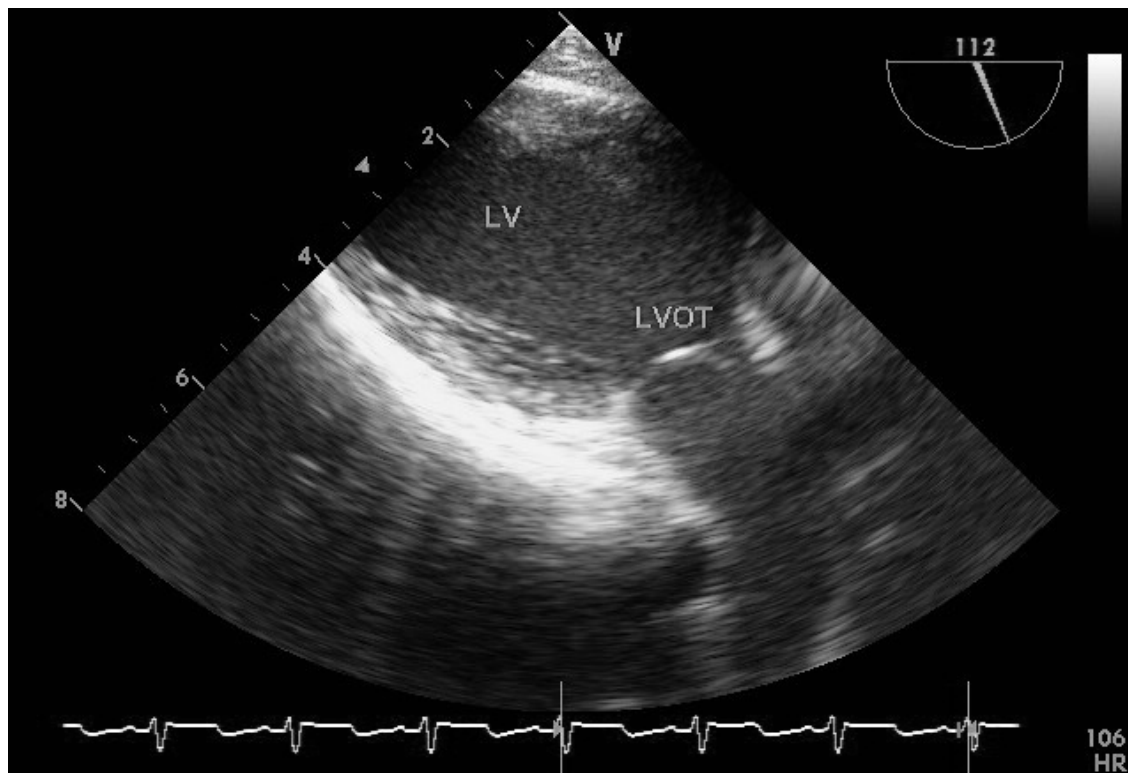


Abbildung 3: Transgastraler Schnitt des linken Ventrikels (LV) und des linksventrikulären Ausflusstraktes (LVOT) zur Bestimmung des Diameters des LVOT.

Abbildung 5: Tiefgastraler Schnitt des linken Ventrikels und der Aorta ascendens (Ao asc) zur Bestimmung des Diameters der Aorta ascendens.

Abbildung 4: Transgastraler Schnitt des linken Ventrikels (LV) und des linksventrikulären Ausflusstraktes (LVOT). Bestimmung des linksventrikulären Geschwindigkeits-Zeit-Integrals (LVOT VTI).

## 2.4 Transpulmonale Thermodilution

Die transpulmonale Thermodilution (TPTD) ist ein minimalinvasives Verfahren zur Überwachung der hämodynamischen Funktion. Mit Hilfe der TPTD können diskontinuierlich das HZV sowie die intrathorakalen Volumina globales enddiastolisches Volumen (GEDV), intrathorakales Blutvolumen (ITBV) und extravaskuläres Lungenwasser (EVLW) gemessen werden.

Für die TPTD benötigt man einen zentralvenösen und einen arteriellen Zugang. Der arterielle Katheter wird in die Arteria femoralis gelegt. In seiner Spitze befindet sich ein Thermistor zur kontinuierlichen Messung der arteriellen Bluttemperatur. Über den zentralen Venenkatheter (ZVK), an den am Injektionsort ein Thermosensor zur Bestimmung des Geschwindigkeits-Zeit-Integrals gemessen in der Aorta ascendens angeschlossen ist, wird eine definierte Menge gekühlte physiologische Kochsalzlösung als Indikator zügig injiziert.

Der Kältebolus vermischt sich nach der Injektion mit dem enddiastolischen Volumen des rechten Vorhofs. Auf dem Weg durch den Lungenkreislauf und das linke Herz findet eine weitere Verdünnung statt. Schwankungen des HZV die während des Atemzyklus entstehen, werden durch die relativ lange Messstrecke gemittelt (Hoeft 1998). Schließlich entsteht am Ort der Detektion in der Aorta descendens, basierend auf den Temperaturmesswerten, eine Konzentrationskurve. Anhand dieser Dilutionskurve wird neben der mittleren Transitzeit (mean transit-time, MTt) auch die exponentielle Verschwindezeit (exponential downslope-time, DSt) des Indikators ‚Kälte‘ bestimmt.

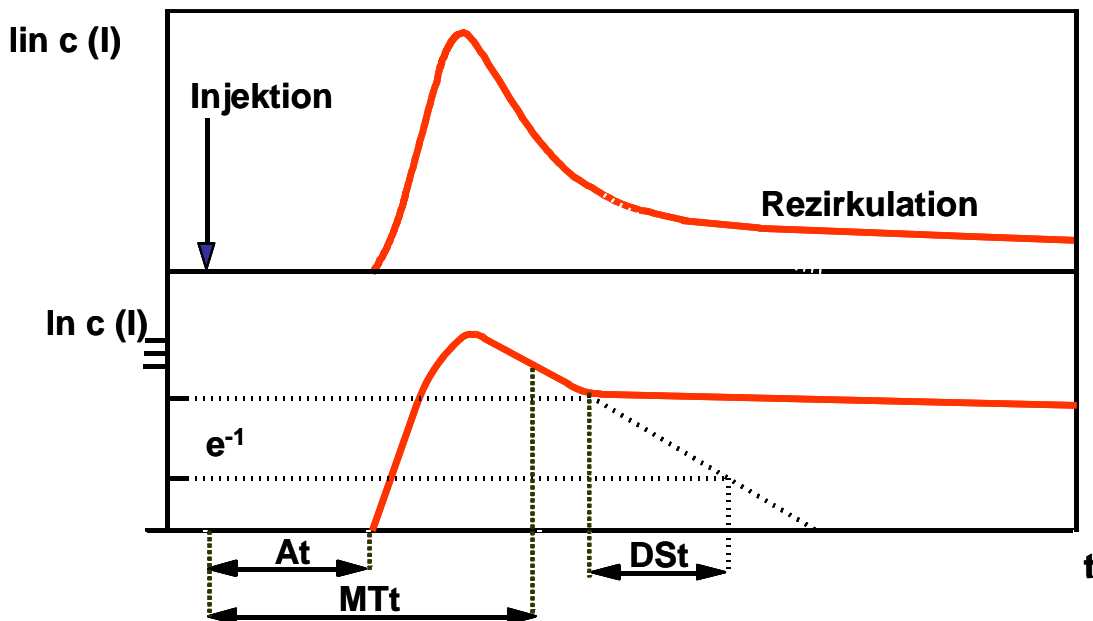


Abbildung 7: Schematische Darstellung der Thermodilutionskurve vor und nach mathematischer Umwandlung.  $A_t$ , Erscheinungszeit des Indikators nach Injektion;  $MT_t$ , mean transit time = mittlere Durchgangszeit;  $DSt$ , down slope time = exponentielle Abfall - oder Auswaschzeit.

Mit dem modifizierten Stewart-Hamilton-Algorithmus kann das Volumen, das die Messstelle während einer bestimmten Zeit passiert hat, über das Integral aus der Fläche unter der Indikatorkurve bestimmt werden. Das ermittelte Volumen verhält sich hierbei umgekehrt proportional zur Fläche unter der Kurve (Niemer 1992).

$$Q = \frac{I}{\int \Delta C_i \times dt}$$

$Q$  = Fluss

$I$  = Indikatormenge

$\Delta C_i \times dt$  = Änderung der Indikatorkonzentration als Funktion der Zeit

Das HZV errechnet sich mit folgender Formel:

$$HZV = \frac{[V_i(T_b - T_i) \times K_1 \times K_2]}{\int \Delta T_b \times dt}$$

$V_i$  = Injektatvolumen

$T_b$  = Bluttemperatur

$T_i$  = Injektattemperatur

$K1 = \text{Dichtefaktor}$

$K2 = \text{Berechnungsfaktor}$  (Levett and Replogle 1979; Niemer 1992)

Um den Anteil der Rezirkulation am Integral zu eliminieren, extrapoliert man den absteigenden Schenkel der Indikatorverdünnungskurve auf die Nulllinie (Pfeiffer 1990; Hoeft 1998).

Außer dem HZV können mit der TPTD intrathorakale Volumina bestimmt werden. Dafür bedient man sich der aus der Dilutionskurve entnommenen Parameter mittlere Transitzeit und exponentielle Auswaschzeit. Das vom Indikator durchlaufene Volumen kann berechnet werden. Die Herleitung dieser und der folgenden Formeln findet sich in (Pfeiffer 1990; Pfeiffer, Backus et al. 1990; Beale 1993).

$$V = Q \times MTt$$

$V = \text{Volumen}$

$Q = \text{Fluss}$

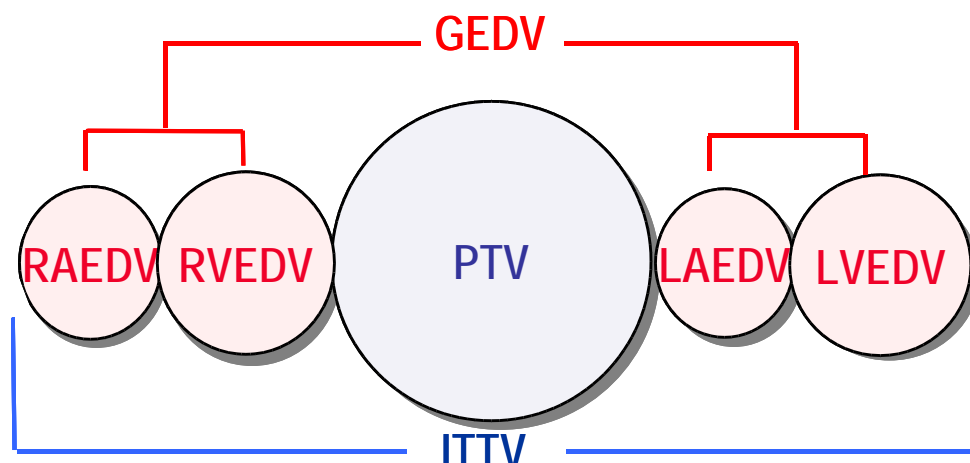
$MTt = \text{mean transit time}$

Der Fluss  $Q$  entspricht dem HZV, deshalb ergibt sich:

$$ITTV = HZV \times MTt$$

$ITTV = \text{intrathorakales Thermovolumen}$

Das intrathorakale Thermovolumen, also das gesamte Verteilungsvolumen des Indikators ‚Kälte‘, umfasst das pulmonale Blutvolumen, das EVLW und das Blut im Herzen.



### Abbildung 8: Zusammensetzung des intrathorakalen Thermovolumens

Weiterhin wird aus HZV und DSt das pulmonale Thermovolumen berechnet:

$$PTV = HZV \times DSt$$

*PTV = pulmonales Thermovolumen*

*DSt = down slope time*

Das PTV bietet die Basis für die Berechnung weiterer intrathorakaler Volumina. Das intrathorakale Blutvolumen (ITBV) ist ein aussagekräftiger Vorlastparameter (Lichtwarck-Aschoff, Zeravik et al. 1992), der üblicherweise mittels Thermo-Dye-Dilution gewonnen wird. Das ITBV setzt sich aus globalem enddiastolischem Volumen und pulmonalem Blutvolumen zusammen. Das GEDV entspricht dem Vorlastvolumen des gesamten Herzens (Godje, Peyerl et al. 1998).

$$GEDV = ITTV - PTV$$

Zwischen GEDV und ITBV zeigt sich eine hohe Korrelation. Darauf basierend wurde eine Best-fit-Gleichung erstellt, die eine Ableitung des ITBV aus dem GEDV der TPTD ermöglicht (Buhre, Bendyk et al. 1998; Sakka, Ruhl et al. 2000).

$$ITBV^* = a \times GEDV + b$$

*ITBV\* = geschätztes ITBV*

*a = spezifischer Koeffizient*

*b = spezifische Konstante*

So wird auch eine Kalkulation des extravaskulären Lungenwassers (EVLW), sprich des extravasalen Thermovolumens, durch die TPTD möglich.

$$EVLW^* = ITTV - ITBV^*$$

*EVLW\** = geschätztes *EVLW*

## 2.5 Pulskonturanalyse

Bei der Pulskonturanalyse handelt es sich um eine Methode zur kontinuierlichen Bestimmung des HZV. Des Weiteren können der systemische vaskuläre Widerstand und die Schlagvolumenvariation (SVV) gemessen werden. Bei der Pulskonturanalyse nutzt man die Fläche unter der Aortendruckkurve um das HZV zu berechnen. Zur Kalibration wird eine Thermodilutionsmessung benötigt.

Basierend auf einem Windkesselmodell für die Aorta, ist der systolische Anteil der Fläche unter der Aortendruckkurve proportional zum Schlagvolumen. Das Schlagvolumen ist außerdem proportional zur Compliance der Aorta. Um diese von Patient zu Patient unterschiedliche Compliance als Einflussgröße zu berücksichtigen, wird das System per Thermodilution kalibriert. Die im PiCCO®-Gerät verwendete Software rechnet weitere patientenspezifische und von der Form der Druckkurve abhängige Korrekturfaktoren in den Algorithmus ein.

Mit der Pulskonturanalyse kann für jede Herzaktion ein SV ermittelt werden. Aus der bei überdruckbeatmeten Patienten respiratorisch bedingten Veränderung des SV ergibt sich die SVV. Das SV wird aus der arteriellen Druckkurve über die Integration der Fläche unter der Systole berechnet. Das HZV ergibt sich aus dem Produkt von SV und HF.

Die benötigten Zugänge und Gerätschaften für die Pulskonturanalyse entsprechen dem Aufbau für die transpulmonale Thermodilution.

Indiziert ist das PiCCO®-System mit TPTD und PC bei Patienten, bei denen eine invasive Messung von ZVD und arteriellem Druck notwendig erscheint (Striebel 2008).

## 2.6 Untersuchte Parameter

### 2.6.1 Herzzeitvolumen

Zusammen mit den Blutdruckwerten in großem und kleinem Kreislauf ist das Herzzeitvolumen (HZV) ein wichtiger Funktionsparameter des kardiovaskulären

Systems wie auch eine Kenngröße des Sauerstofftransports zu den Geweben. Determiniert wird das HZV hauptsächlich durch Vorlast, Nachlast, Herzfrequenz und Kontraktilität.

### **2.6.2 Schlagvolumen**

Unter SV versteht man die Menge Blut, die während einer Herzaktion von einer Herzkammer in den Kreislauf gepumpt wird. Um es zu berechnen, wird das endsystolische Volumen vom enddiastolischen Volumen abgezogen. Normalerweise sind die Schlagvolumina beider Herzkammern gleich groß. Das Schlagvolumen ist abhängig von Faktoren wie Herzgröße, Kontraktionsdauer, Kontraktilität, Vorlast und Nachlast. Bei Erhöhung der Vorlast erhöht sich aufgrund des Frank-Starling-Mechanismus' des Herzens das Schlagvolumen.

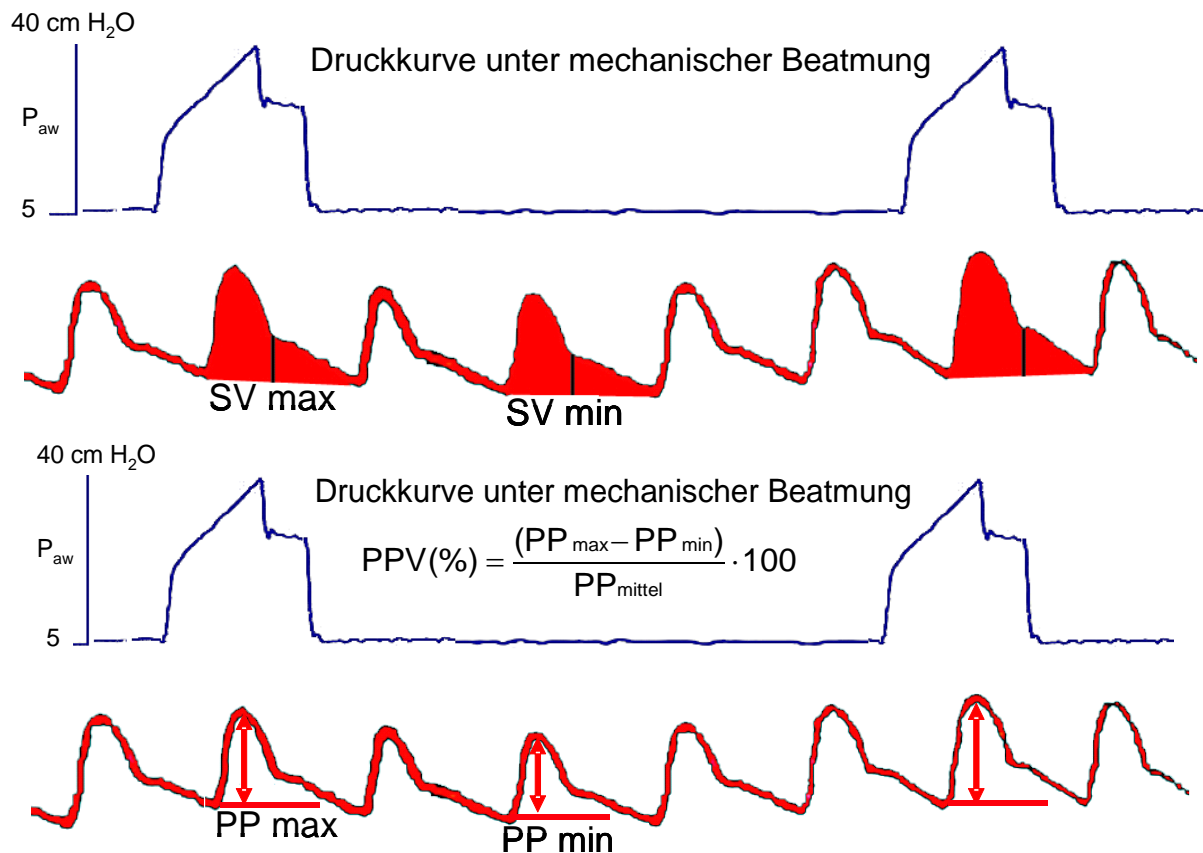
### **2.6.3 Globales enddiastolisches Volumen**

Das Globale enddiastolische Volumen (GEDV) ist die Summe des Blutvolumens aller vier Herzkammern zum Ende der Füllungsphase. Das GEDV repräsentiert somit das enddiastolische Volumen aller vier Herzhöhlen, jedoch zusätzlich die Blutvolumina der Aorta ascendens und von Teilen der Aorta descendens. In einer Reihe von Studien konnte das GEDV gut zur Beurteilung der kardialen Vorlast und des kardialen Füllungszustandes verwendet werden und eignet sich zur Vorhersage einer Volumenreagibilität (Michard, Alaya et al. 2003; Renner, Meybohm et al. 2007).

### **2.6.4 Pulsdruckvariation**

Die Pulsdruckvariation (PPV, pulse pressure variation) gibt die Variation der Pulsdruckamplitude über den Atemzyklus prozentual wieder. Die Druckamplitude (PP) ist die Differenz zwischen systolischem und diastolischem arteriellem Blutdruck und stellt einen Ersatz für das linksventrikuläre SV dar. Aus der PPV kann abgeleitet werden, inwiefern sich die Sauerstoffversorgung nach Volumengabe verbessern würde. Sie ist nur bei kontrolliert beatmeten Patienten ohne kardiale Arrhythmien anwendbar und wird aus über ein Zeitfenster von 30 Sekunden per arterieller Druckmessung bezogenen Parametern errechnet:

Abbildung 9: Zusammenhang zwischen kontrollierter Beatmung und Pulsdruckvariation.  $P_{aw}$ , positive airway pressure = positiver Beatmungsdruck; PP, Pulsdruck;



PPV, Pulsdruckvariation

### 2.6.5 Schlagvolumenvariation

Die Schlagvolumenvariation (SVV) errechnet sich aus den über einen Zeitraum von 30 Sekunden gemessenen Schlagvolumina:

$$SVV(\%) = \left[ \frac{(SV_{\max} - SV_{\min})}{SV_{\text{mittel}}} \right] \cdot 100$$

Somit ist die SVV ein prozentualer Wert. Da das Zeitfenster kontinuierlich voranschreitet wird die SVV nahezu in Echtzeit angezeigt. Die SVV ist, wie auch die PPV, nur bei kontrolliert beatmeten Patienten ohne kardiale Arrhythmien anwendbar. Ebenso wie das PPV gibt sie einen Anhalt für die Volumenreagibilität.



$$SVV(\%) = \frac{(SV_{\max} - SV_{\min})}{SV_{\text{mittel}}} \cdot 100$$

33

Abbildung 10: Zusammenhang zwischen kontrollierter Beatmung und Schlagvolumenvariation.  $P_{aw}$ , positive airway pressure = positiver Beatmungsdruck; SV, Schlagvolumen; SVV, Schlagvolumenvariation

## 2.7 Studienprotokoll

Die Patienten wurden in der Regel am Vortag der Operation durch einen Arzt der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin untersucht und ihre Eltern über Ablauf und Risiken der Narkose und der Studie aufgeklärt. Am Morgen des Operationstages wurden Patienten über 6 Monate auf Station mit 0,1mg Midazolam pro Kilogramm Körpergewicht intravenös prämediziert.

Nach Ankunft im Operationsbereich wurde das noninvasive Monitoring, bestehend aus Blutdruckmessung mittels Manschette, einem 5-Kanal-Elektrokardiogramm und einer pulsoximetrischen Messung der Sauerstoffsättigung an der Fingerkuppe, angebracht.

Nach erfolgreicher Etablierung des Monitorings wurden die Patienten präoxygeniert. Die Induktion der Anästhesie erfolgte über einen peripheren venösen Zugang durch 0,4 - 0,5mg Etomidate pro kgKG. Die Aufrechterhaltung der Anästhesie erfolgte durch Sevofluran in einer endtidal gemessenen Konzentration von 1,2 - 1,6 vol%, dazu ergänzend Sufentanil 0,5 – 1µg pro kgKG. Als Muskelrelaxans wurde Rocuronium in einer Dosierung von 0,6mg pro kgKG verwendet.

Im Anschluss an die endotracheale Intubation wurde nach steriler Punktion der Vena jugularis interna oder der Vena subclavia, rechts oder links, ein Zentralvenenkatheter mit drei Lumina in Seldinger-Technik über die obere Hohlvene bis kurz vor deren Einmündung in den rechten Vorhof vorgeschoben. Außerdem erfolgte die Anlage eines transurethralen Dauerkatheters, über den auch die Körpertemperatur gemessen wurde.

Anschließend wurde unter sterilen Bedingungen mittels Seldinger-Technik ein Katheter in die rechte oder linke Arteria femoralis eingebracht. Dafür wurde ein PiCCO®-Katheter der Firma Pulsion Medical Systems, München mit einer Länge von 7cm und einem Durchmesser von 3 French mit eingebautem Thermistor und einem Lumen für die arterielle Blutdruckmessung genutzt. Nach der Entlüftung des Systems wurden Thermistor und Druckaufnehmer mit dem PiCCO®-Gerät über die entsprechenden Anschlüsse verbunden. Der Druckaufnehmer des Systems wurde

am Kopfteil des Operationstisches auf Vorhofhöhe angebracht. Vor Beginn der Messungen wurden Patientendaten wie Größe, Gewicht, Identifikationsnummer und die Katheterart in das PiCCO<sup>®</sup>-Monitoringsystem eingegeben. Außerdem eingegeben wurden das erforderliche Injektatvolumen sowie der ZVD. Das Injektatvolumen wurde in Abhängigkeit vom Körpergewicht des Patienten festgelegt. Die für die Thermodilution notwendige 0,9% NaCl Lösung wurde eine halbe Stunde vor der ersten Messung in einem mit Eis gefüllten Metalleimer bereitgestellt, um die gewünschte Temperatur von unter 8° C zu erreichen. Am proximalen Schenkel des ZVK wurde hinter dem Dreiwegehahn zum Einspritzen des Kältebolus ein Injektatsensorgehäuse angebracht, welches wiederum mit dem PiCCO<sup>®</sup>-Gerät verbunden war. Die Kalibration des PiCCO<sup>®</sup>-Geräts erfolgte durch dreimalige Injektion eines Kältebolus. Es wurde die Qualität jeder einzelnen Kurve beurteilt und die Messung bei Bedarf und im Rahmen der Möglichkeiten wiederholt, so dass keine Dokumentation qualitativ schlechter Thermodilutionsmessungen statt fand. In einigen Fällen konnten aufgrund der Gefahr der Hypervolämie nicht die drei geforderten Bolusinjektionen beziehungsweise eine nötige Wiederholung durchgeführt werden. Jedoch wurden im Rahmen aller eingeschlossenen Messzeitpunkte zwei Boli injiziert. Zur Minimierung von Variationen der Thermodilutionskurve bei Injektion des Bolus per Hand wurden die Thermodilutionen größtenteils von derselben Person durchgeführt. So konnten in der Injektionstechnik begründete Abweichungen vermieden werden. Anschließend wurde die transösophageale Echokardiographiesonde in den Ösophagus platziert.

Nachdem alle erforderlichen Maßnahmen zur intra- und postoperativen Überwachung im Anschluss an die Narkoseinduktion etabliert waren, wurde mit den Messungen begonnen.

Dafür wurden zuerst die mittels Pulsconturanalyse erhobenen Werte HZV, SV, SVV, PPV und SVR sowie arterieller Blutdruck, Herzfrequenz, ZVD und Beatmungsparameter dokumentiert. Gleichzeitig wurden echokardiographisch drei VTI über dem LVOT vermessen und auf dem Mittelwert basierend das HZV berechnet. Um die Untersucherabhängigkeit bei der TEE als Fehlerquelle weitgehend auszuschalten und möglichst standardisierte Werte für die Bestimmung des HZV zu erzielen, wurden die Messungen vom selben sehr erfahrenen Untersucher durchgeführt.

Außerdem erfolgte eine Thermodilutionsmessung von HZV, SV und GEDV, durch die gleichzeitig die Pulskonturanalyse neu kalibriert wurde. Die Parameter der Pulskonturanalyse wurden nach Kalibration ein weiteres Mal dokumentiert.

Mit Ausnahme der extrakorporalen Perfusion durch die Herz-Lungenmaschine wurden die Patienten während der ganzen Operation druckkontrolliert beatmet, wobei ein Tidalvolumen von 8 – 10ml pro Kilogramm Körpergewicht angestrebt und die Atemfrequenz konstant gehalten wurde, um für die PPV und die SVV reproduzierbare Ergebnisse zu erhalten.

Nach Beendigung der chirurgischen Korrektur am Herzen wurde der Blutfluss durch das Herz wieder freigegeben und die Patienten von der Herz-Lungen-Maschine entwöhnt. Bei verschlossenem Brustkorb wurden wiederum Messungen durchgeführt. Nach Beendigung der Operation wurden die kleinen Patienten sediert und beatmet auf die kardiologische Intensivstation der Universitätskinderklinik Kiel verlegt.

## **2.8 Statistische Methoden**

Die statistische Analyse der Ergebnisse wurde mithilfe des Statistikprogramms Graphpad Prism 4.03 (Graphpad Software Inc., San Diego, USA) ausgeführt. Alle Ergebnisse sind ausgedrückt als Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung. Die Mittelwerte der HZV-Messungen wurden mit dem t-Test für gepaarte Stichproben verglichen; die Korrelation zwischen diesen Werten wurde mit dem Pearson Korrelationskoeffizient evaluiert.

Beim Vergleich zweier Messverfahren x und y kann ein hoher Korrelationskoeffizient als Beweis dafür fehlinterpretiert werden, dass beide Verfahren übereinstimmend gleiche Messwerte erzeugen. Um die Reliabilität einer Methode zu untersuchen sollen deshalb zusätzlich die Differenz der Mittelwerte und deren Standardabweichung angegeben werden. Als graphische Darstellung bietet sich dafür der Bland-Altman-Plot (Bland and Altman 1986) an. Hierbei wurden die Mittelwerte der verglichenen Messverfahren gegen deren Differenzen aufgetragen.

Bias wurde als die mittlere Differenz zwischen den HZV-Werten der unterschiedlichen Methoden kalkuliert. Die oberen und unteren Grenzen der Übereinstimmung wurden als Bias  $\pm$  2 Standardabweichungen (SD) berechnet und definierten den Bereich, in dem 95% der Unterschiede zwischen den Methoden

liegen. Der prozentuale Fehler zwischen den beiden Messmethoden ergab sich aus der SD des Bias (2SD) geteilt durch das mittlere HZV. Als statistisch signifikant betrachtet wurde ein p-Wert kleiner als 0,05.

Die Austauschbarkeit von Verfahren zur Bestimmung des HZV ist in den letzten Jahren an Hand von Regressions- und Korrelationsanalysen bemessen worden (Critchley and Critchley 1999; Critchley, Lee et al. 2010). Diese Darstellung beschreibt zwar die grundsätzliche Entwicklung des HZV in eine Richtung, differenziert jedoch nicht, ob die Verfahren in den einzelnen Messungen eng beieinander liegen. So kann das eine Verfahren trotz einer deutlichen Über- oder Unterschätzung des HZV eine akzeptable Korrelation mit dem Referenzverfahren zeigen. Daher hat sich neben der Korrelationsanalyse die sogenannte Bland-Altman Analyse (Bland and Altman 1986) etabliert, die die Differenz und den Mittelwert der jeweiligen Datenpaare zweier Messverfahren gegeneinander aufträgt. Über alle verfügbaren Datenpaare wird die mittlere Abweichung (Bias) der Verfahren und die sogenannten Übereinstimmungsgrenzen (Limits of Agreement) als doppelte Standardabweichung der mittleren Abweichung errechnet. Zur Berechnung des prozentualen Fehlers (Percentage Error) werden die Limits of Agreement herangezogen. Hierdurch kann eine Aussage zur Präzision eines Verfahrens im Verhältnis zum Referenzverfahren getroffen werden. Dabei gilt ein prozentualer Fehler von unter 30% als klinisch akzeptable Übereinstimmung (Critchley and Critchley 1999).

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Vergleich respiratorischer und hämodynamischer Variablen

Tabelle 2: Respiratorische und hämodynamische Variablen bei Neugeborenen und Kleinkindern						
Variablen	Links-rechts-Shunt (n=33)			Rechts-links-Shunt (n=20)		
	Vor Korrektur	Nach Korrektur	p-Wert	Vor Korrektur	Nach Korrektur	p-Wert
<b>HF (min<sup>-1</sup>)</b>	103±18	129±19	<0,0001	105±15	129±24	0,001
<b>MAD (mmHg)</b>	58±10	57±9	0,63	52±8	54±10	0,70
<b>SaO<sub>2</sub> (%)</b>	98±1,1	98±1,5	0,57	79±3,1	90±4,5	<0,0001
<b>SVRI (dyne·s·cm<sup>-5</sup>·m<sup>-2</sup>)</b>	2797±1657	1817±1486	0,0007	4886±2595	1809±1048	<0,0001
<b>HI<sub>TPTD</sub> (L·min<sup>-1</sup>·m<sup>-2</sup>)</b>	2,8±1,1	4,1±1,1	0,0001	4,5±1,6	4,3±1,3	0,69
<b>HI<sub>PC</sub> (L·min<sup>-1</sup>·m<sup>-2</sup>)</b>	2,9±1,0	3,9±1,1	0,0004	4,0±1,4	4,4±1,0	0,23
<b>HI<sub>TEE</sub> (L·min<sup>-1</sup>·m<sup>-2</sup>)</b>	3,5±1,3	4,2±0,9	0,004	4,7±1,5	4,5±1,2	0,96
<b>SVI<sub>TPTD</sub> (mL·min<sup>-1</sup>·m<sup>-2</sup>)</b>	28,6±9,7	31,5±10,9	0,41	43,3±15,2	34,3±12,1	0,07
<b>SVI<sub>PC</sub> (mL·min<sup>-1</sup>·m<sup>-2</sup>)</b>	28,9±10,8	31,9±10,1	0,30	42,0±14,1	33,7±11,0	0,07
<b>SVI<sub>TEE</sub> (mL·min<sup>-1</sup>·m<sup>-2</sup>)</b>	34,1±12,5	35,3±11,7	0,92	44,9±13,1	37,3±10,9	0,05
<b>ZVD (mmHg)</b>	7,1±2,1	9,8±2,8	<0,0001	8,5±3,5	11,8±2,8	0,004
<b>GEDVI (mL·m<sup>-2</sup>)</b>	404±214	586±241	0,002	520±237	506±135	0,89
<b>SVV (%)</b>	14,3±3,7	15,2±4,7	0,54	13,1±3,1	14,6±4,1	0,42
<b>PPV (%)</b>	16,1±4,7	18,2±5,5	0,16	13,8±5,0	17,6±3,7	0,02

Tabelle 2:

Vor Korrektur, vor operativer Korrektur; Nach Korrektur, nach operativer Korrektur; HF, Herzfrequenz; MAD, arterieller Mitteldruck; SaO<sub>2</sub>, arterielle Sauerstoffsättigung; SVRI, systemic vascular resistance index (systemischer Gefäßwiderstandsindex); HI<sub>TPTD</sub>, Herzindex erhoben mittels transpulmonaler Thermodilution; HI<sub>PC</sub>, Herzindex erhoben mittels Pulsconturanalyse; HI<sub>TEE</sub>, Herzindex erhoben mittels transösophagealer Echokardiographie; SVI<sub>TPTD</sub>, Schlagvolumenindex erhoben mittels transpulmonaler Thermodilution; SVI<sub>PC</sub>, Schlagvolumenindex erhoben mittels Pulsconturanalyse; SVI<sub>TEE</sub>, Schlagvolumenindex erhoben mittels transösophagealer Echokardiographie; ZVD, zentraler Venendruck; GEDVI, global enddiastolischer Volumenindex; SVV, Schlagvolumenvariation; PPV, pulse pressure variation (Pulsdruckvariation). Werte angegeben als Mittelwerte ±Standardabweichung

Bei allen Patienten wurden intraoperativ zu den festgelegten Messzeitpunkten die in Tabelle 2 als Übersicht aufgelisteten Parameter ermittelt. Tabelle 2 zeigt eine Gegenüberstellung von Links-rechts-Shunt (n=33) und Rechts-links-Shunt (n=20) jeweils mit durchschnittlichen Werten vor und nach Korrektur sowie die p-Werte.

Die Herzfrequenz nahm intraoperativ bei beiden Gruppen im Mittel um ungefähr 14 Schläge pro Minute zu. Dieses Ergebnis wurde intraoperativ allerdings durch Gabe von Katecholaminen sowie in wenigen Fällen auch durch den temporären Einsatz von Schrittmachern beeinflusst.

Im Verlauf der Operation zeigte sich keine nennenswerte Veränderung des arteriellen Mitteldrucks, ein Großteil der Patienten wurde postoperativ mit vasoaktiven und positiv inotropen Medikamenten behandelt.

Die Sauerstoffsättigung stieg in der Rechts-links-Shunt-Gruppe von 79% vor Korrektur auf 90% nach Korrektur. Der systemische Gefäßwiderstand war bei beiden Gruppen nach Korrektur niedriger, was am ehesten durch eine systemische Inflammationsreaktion zu erklären ist, die nach kardiopulmonalem Bypass in hohem Prozentsatz vorkommt. Bei einzelnen Patienten kann dafür auch der Einsatz von Phosphodiesterasehemmern verantwortlich sein.

Sowohl mittels TPTD, als auch mittels PC und TEE wurden nach Korrektur der Links-rechts-Shunts höhere Herzindices gemessen. Für die Gruppe der Rechts-links-Shunts ergab sich keine nennenswerte Veränderung. Bezüglich des SVI zeigte sich in der Links-rechts-Shunt-Gruppe keine nennenswerte Veränderung, in der Rechts-links-Shunt-Gruppe war der SVI nach Korrektur bei allen Messmethoden niedriger. Der ZVD stieg in der Links-rechts-Shunt-Gruppe im Mittel um 2,7mmHg und in der Rechts-links-Shunt-Gruppe um 3,3mmHg an. Der GEDVI erhöhte sich im Verlauf der Operation für die Links-rechts-Shunt-Gruppe im Mittel leicht. Für die Rechts-links-Shunt-Gruppe zeigte sich keine ausgeprägte Veränderung.

SVV sowie PPV wurden für beide Gruppen nach Korrektur nicht signifikant höher.

## **3.2 Korrelation zwischen SVI aus TPTD und PC mit SVI aus TEE**

### **3.2.1 Links-rechts-Shunt**

#### **3.2.1.1 Vor operativer Korrektur**

Sowohl für den durch TPTD als auch für den durch PC erhobenen SVI lag eine Korrelation mit den durch die TEE ermittelten Werten für den SVI vor. Mit einem p-Wert von 0,02 kann diese für beide Methoden als signifikant angesehen werden. Dabei stimmten die Messwerte jedoch nicht überein. Wie der Verlauf der Regressionsgeraden zeigt, wurden die Werte durch TPTD und PC tendenziell höher gemessen als durch TEE.

Die Darstellung nach Bland-Altman bringt eine hohe Schwankungsbreite der Übereinstimmung sowohl in Bezug auf die TPTD als auch auf die PC zum Ausdruck. Dabei war keine Abhängigkeit der Streuung von der Höhe der Werte auszumachen. Der prozentuale Fehler betrug 69% (TPTD), respektive 68% (PC).

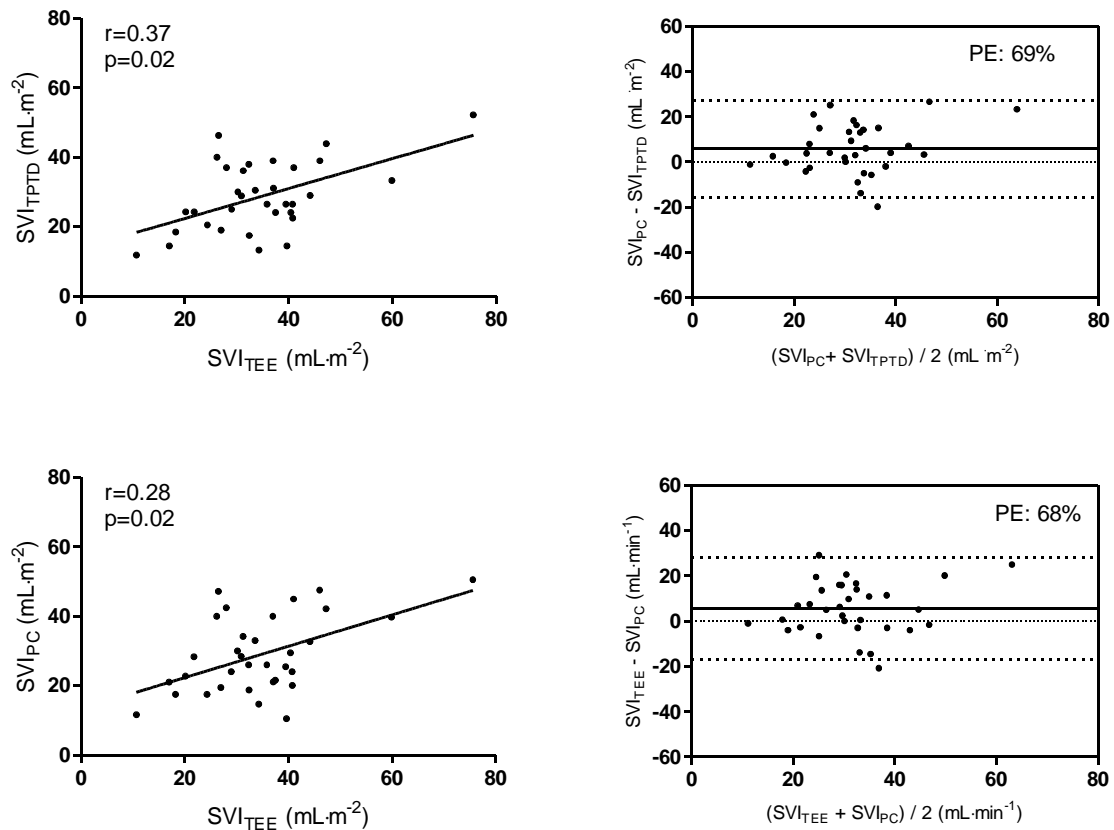
#### **3.2.1.2 Nach operativer Korrektur**

Nach operativer Korrektur korrelierten die durch das PiCCO®-Gerät erhobenen Werte für den SVI deutlich besser mit den Werten aus der TEE als vorher: Für die TPTD ergab sich ein p-Wert von  $<0,0001$ , für die PC ein p-Wert von 0,0008. Anhand der Regressionsgeraden wird deutlich, dass vor allem bei der TPTD nach Korrektur eine bessere Übereinstimmung der Werte vorlag.

Sowohl die durch TPTD gemessenen Werte für das SVI, als auch in noch größerem Ausmaß die durch PC gemessenen Werte waren wie vor der operativen Korrektur höher als die SVI aus der TEE.

Im Vergleich der Methoden hat sich die Schwankungsbreite der Übereinstimmung deutlich reduziert, der prozentuale Fehler für die TPTD betrug 34%, für die PC 53%.

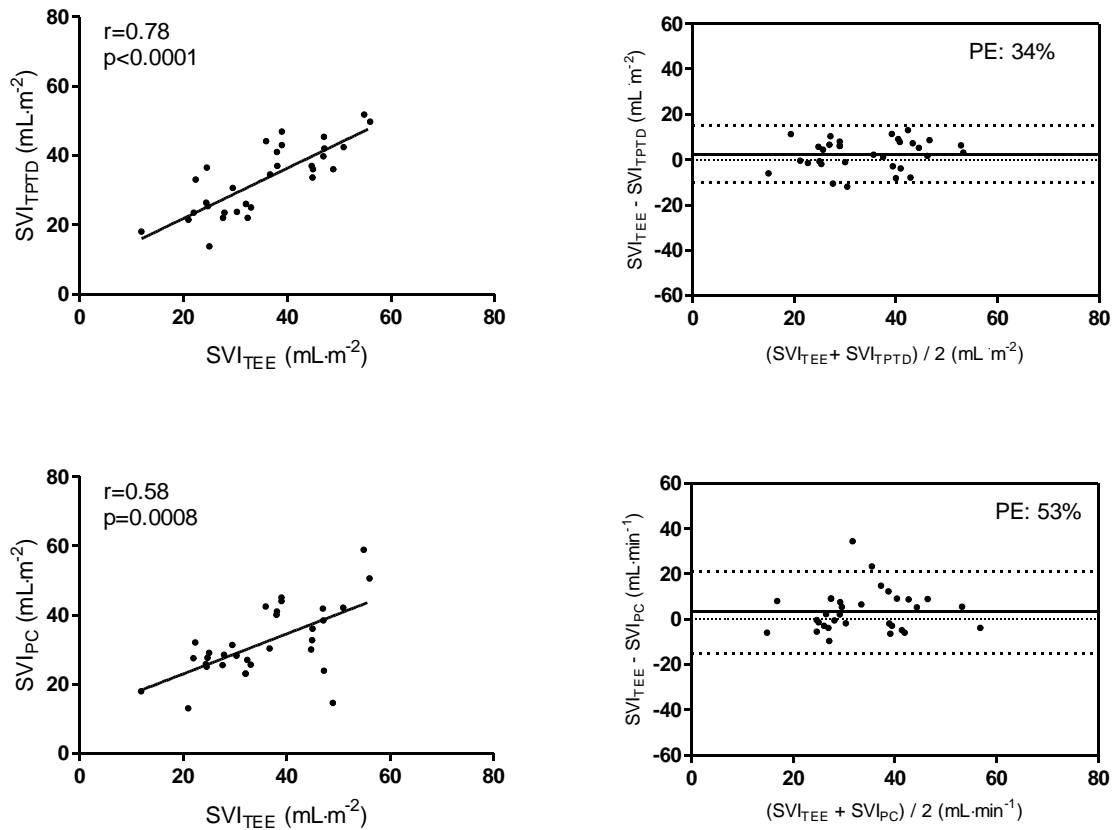
## Vergleich der Methoden vor operativer Korrektur: Links-rechts-Shunt



**Abbildung 11:** Korrelation zwischen Schlagvolumenindex (SVI) erhoben mittels transpulmonarer Thermodilution (TPTD) und Pulskonturanalyse (PC) sowie Schlagvolumenindex erhoben mittels transösophagealer Echokardiographie (TEE). Bland-Altman-Darstellung für den Vergleich von Schlagvolumenindex abgeleitet aus transpulmonarer Thermodilution (SVI<sub>TPTD</sub>) mit SVI abgeleitet aus Pulskonturanalyse (SVI<sub>PC</sub>) und SVI abgeleitet aus transösophagealer Echokardiographie (SVI<sub>TEE</sub>). Die zentrale gepunktete Linie repräsentiert die mittlere Differenz (Bias) zwischen den beiden Techniken. PE, percentage error (prozentualer Fehler).



## Vergleich der Methoden nach operativer Korrektur: Links-rechts-Shunt



**Abbildung 12:** Korrelation zwischen Schlagvolumenindex (SVI) erhoben mittels transpulmonarer Thermodilution (TPTD) und Pulskonturanalyse (PC) sowie Schlagvolumenindex erhoben mittels transösophagealer Echokardiographie (TEE). Bland-Altman-Darstellung für den Vergleich von Schlagvolumenindex erhoben mittels transpulmonarer Thermodilution ( $SVI_{TPTD}$ ) mit SVI erhoben mittels Pulskonturanalyse ( $SVI_{PC}$ ) und SVI erhoben mittels transösophagealer Echokardiographie ( $SVI_{TEE}$ ). Die zentrale gepunktete Linie repräsentiert die mittlere Differenz (Bias) zwischen den beiden Techniken. PE, percentage error (prozentualer Fehler).

### **3.2.2 Rechts-links-Shunt**

#### **3.2.2.1 Vor operativer Korrektur**

Vor der operativen Korrektur des Rechts-links-Shunts wiesen weder der durch TPTD noch der durch PC erhobene SVI eine signifikante Korrelation mit den durch die TEE ermittelten Werten für den SV auf. Der p-Wert für die TPTD betrug 0,11, für die PC 0,37. Aus dem Verlauf der Regressionsgeraden ist ersichtlich, dass durch TPTD und PC die Werte deutlich höher gemessen wurden als durch TEE.

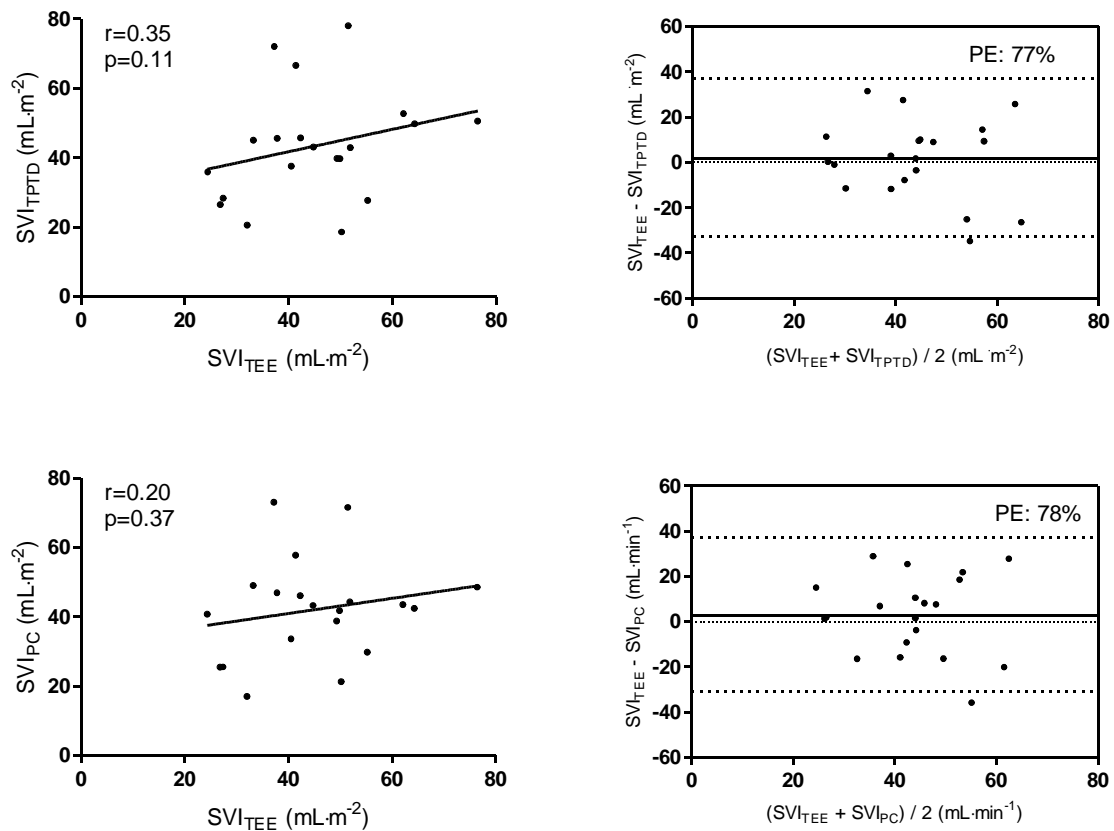
Die Darstellung nach Bland-Altman zum Vergleich der Methoden zeigt eine sehr hohe Schwankungsbreite. Der prozentuale Fehler für die TPTD betrug 77%, der prozentuale Fehler für die PC 78%.

#### **3.2.2.2 Nach operativer Korrektur**

Nach der operativen Korrektur des Rechts-links-Shunts ergab sich für die SVI aus TPTD und PC eine gute Korrelation mit den durch TEE erhobenen SVI. Die p-Werte betragen 0,0002 (TPTD) und  $<0,0001$  (PC). Die Regressionsgerade für den Vergleich zwischen TPTD und TEE macht eine gute Übereinstimmung der Werte deutlich, wobei die TPTD gering höhere Werte ergab als die TEE.

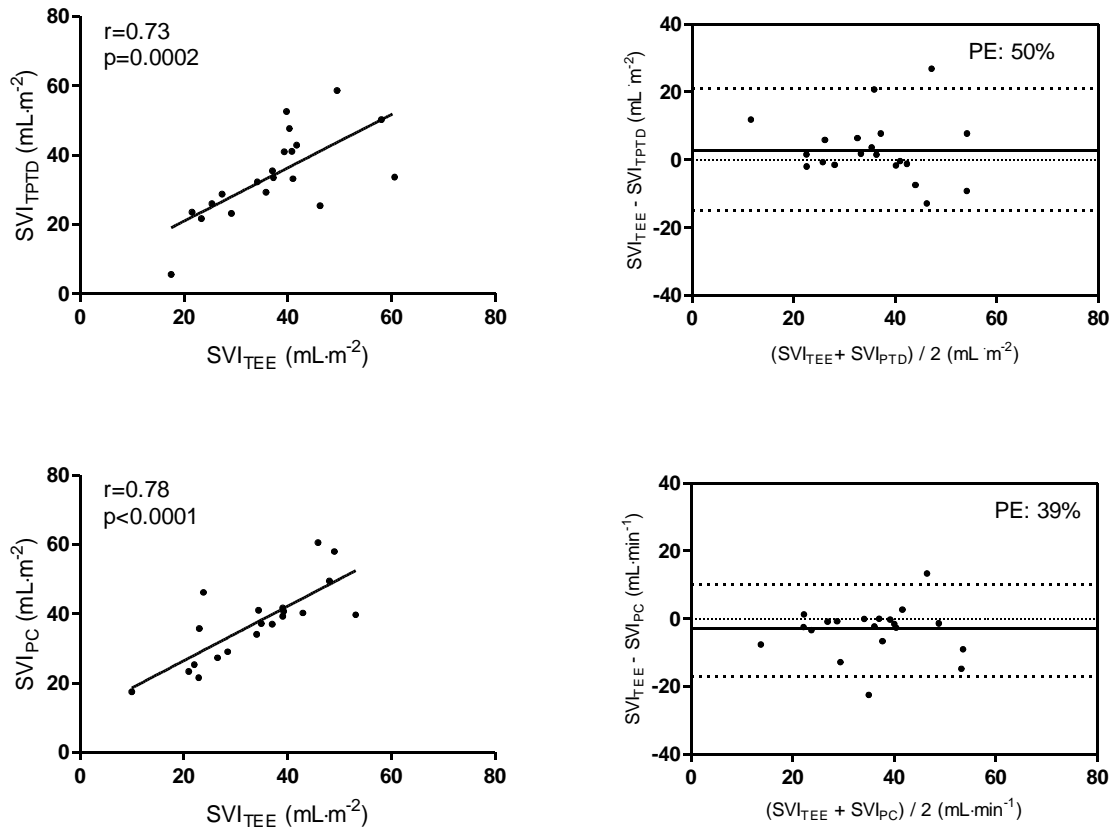
Die durch die PC erhobenen Werte für den SVI waren im Mittel höher als die durch tranösophageale Echokardiographie erhobenen. Der Vergleich der Methoden zeigt eine nach operativer Korrektur verbesserte Übereinstimmung (PE TPTD: 50%; PE PC: 39%), für beide Methoden lässt sich feststellen, dass die Schwankungsbreite für steigende Werte zunimmt.

## Vergleich der Methoden vor operativer Korrektur: Rechts-links-Shunt



**Abbildung 13:** Korrelation zwischen Schlagvolumenindex (SVI) erhoben mittels transpulmonaler Thermodilution (TPTD) und Pulskonturanalyse (PC) sowie Schlagvolumenindex erhoben mittels transösophagealer Echokardiographie (TEE). Bland-Altman-Darstellung für den Vergleich von Schlagvolumenindex erhoben mittels transpulmonaler Thermodilution ( $SVI_{TPTD}$ ) mit SVI erhoben mittels Pulskonturanalyse ( $SVI_{PC}$ ) und SVI erhoben mittels transösophagealer Echokardiographie ( $SVI_{TEE}$ ). Die zentrale gepunktete Linie repräsentiert die mittlere Differenz (Bias) zwischen den beiden Techniken. PE, percentage error (prozentualer Fehler).

## Vergleich der Methoden nach operativer Korrektur: Rechts-links-Shunt



**Abbildung 14:** Korrelation zwischen Schlagvolumenindex (SVI) erhoben mittels transpulmonarer Thermodilution (TPTD) und Pulskonturanalyse (PC) sowie Schlagvolumenindex erhoben mittels transösophagealer Echokardiographie (TEE). Bland-Altman-Darstellung für den Vergleich von Schlagvolumenindex erhoben mittels transpulmonarer Thermodilution ( $SVI_{TPTD}$ ) mit SVI erhoben mittels Pulskonturanalyse ( $SVI_{PC}$ ) und SVI erhoben mittels transösophagealer Echokardiographie ( $SVI_{TEE}$ ). Die zentrale gepunktete Linie repräsentiert die mittlere Differenz (Bias) zwischen den beiden Techniken. PE, percentage error (prozentualer Fehler).

### **3.3 Korrelation zwischen SVI aus TEE mit statischen Vorlastparametern**

#### **3.3.1 ZVD**

In den folgenden Darstellungen 15 und 16 wird die Korrelation zwischen dem mittels TEE erhobenen SVI ( $SVI_{TEE}$ ) und dem statischen ZVD jeweils für die Gruppe mit Links-rechts-Shunt und Rechts-links-Shunt vor und nach operativer Korrektur dargestellt.

Weder bei Links-rechts-Shunt noch bei Rechts-links-Shunt ergab sich vor Korrektur eine signifikante Korrelation. Die p-Werte betragen 0,78 (Links-rechts-Shunt) und 0,52 (Rechts-links-Shunt).

Nach Korrektur konnte ebensowenig ein signifikantes Ergebnis für den Zusammenhang zwischen ZVD und  $SVI_{TEE}$  erzielt werden: Der p-Wert für die Links-rechts-Shunt-Gruppe beträgt 0,75, für die Rechts- links-Shunt-Gruppe 0,11.

#### **3.3.2 GEDVI**

In den folgenden Abbildungen 15 und 16 wird die Korrelation zwischen dem mittels transösophagealer Echokardiographie erhobenen Schlagvolumenindex und dem statisch-volumetrischen Parameter des globalen enddiastolischen Volumenindex jeweils für die Gruppe mit Links-rechts-Shunt und Rechts- links-Shunt vor und nach operativer Korrektur dargestellt. Für die Gruppe mit Links-rechts-Shunt ergibt sich vor Korrektur ein p-Wert von 0,11. In der graphischen Darstellung gruppieren sich die Wertepaare wolkenförmig um die Regressionslinie, wobei die Streuung im Bereich hoher und niedriger Werte zunimmt.

Nach Korrektur ist ein eindeutiger Zusammenhang erkennbar, der p-Wert beträgt 0,0025. In Bezug auf die Gruppe mit Rechts-links-Shunt zeigt sich bereits vor operativer Korrektur ein Zusammenhang zwischen SVI und GEDVI. Der p-Wert beträgt 0,05. Nach Korrektur liegt ein p-Wert von 0,02 vor, die Wertepaare gruppieren sich enger um die Regressionsgerade.

## Links-rechts-Shunt

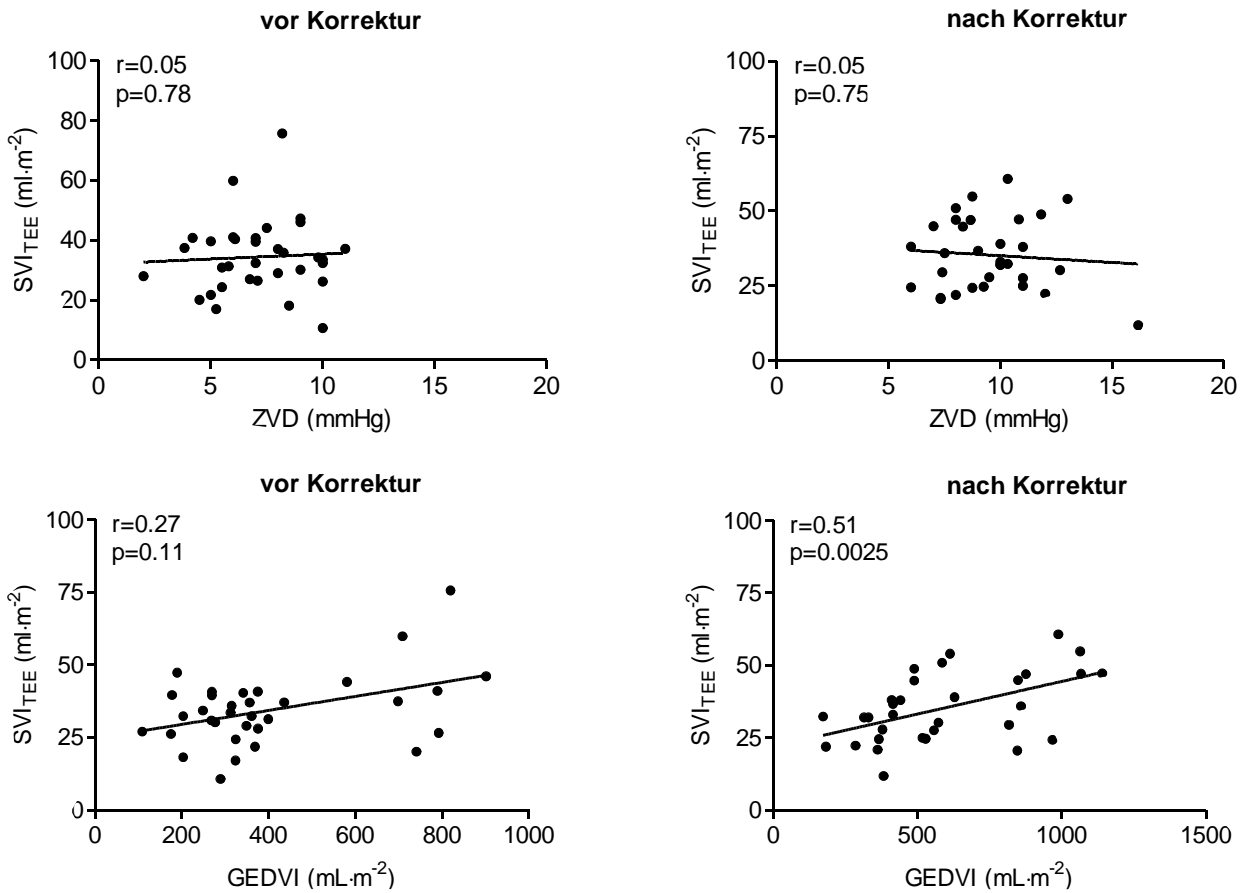


Abbildung 15: Graphische Darstellung der Korrelation zwischen dem durch transösophageale Echokardiographie (TEE) erhobenen Schlagvolumenindex (SVI) und dem Zentralvenendruck (ZVD) beziehungsweise, dem Globalenddiastolischen Volumenindex (GEDVI) bei Links-rechts-Shunt, jeweils vor und nach Korrektur.

## Rechts-Links-Shunt

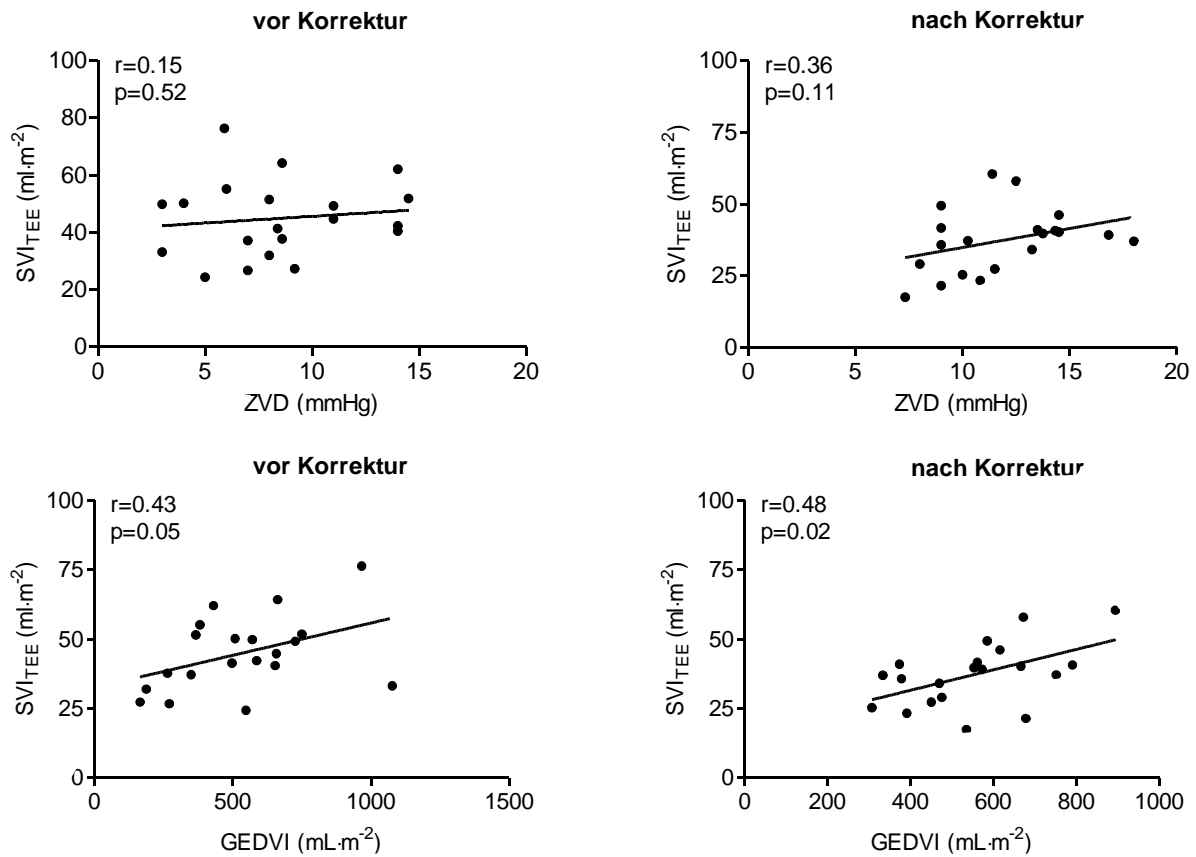


Abbildung 16: Graphische Darstellung der Korrelation zwischen dem durch transösophageale Echokardiographie (TEE) erhobenen Schlagvolumenindex (SVI) und dem Zentralvenendruck (ZVD) beziehungsweise, dem Globalenddiastolischen Volumenindex (GEDVI) bei Rechts-links-Shunt, jeweils vor und nach Korrektur.

### **3.4 Korrelation zwischen SVI aus TEE mit dynamischen Vorlastparametern**

#### **3.4.1 SVV**

In den folgenden Darstellungen 17 und 18 wird die Korrelation zwischen dem  $SVI_{TEE}$  und dem dynamischen Parameter der Schlagvolumenvariation jeweils für die Gruppe mit Links-rechts-Shunt und Rechts- links-Shunt vor und nach operativer Korrektur dargestellt.

Für die Gruppe mit Links-rechts-Shunt wurde vor Korrektur bereits ein Zusammenhang sichtbar. Im Mittel nahm bei steigender SVV der SVI ab. Der p-Wert betrug 0,04. Nach Korrektur zeigte sich der Zusammenhang zwischen den Parametern noch deutlicher (p-Wert: 0,009).

Der SVI und die SVV verhielten sich auch in der Rechts-links-Shunt-Gruppe gegengleich. Vor Korrektur gruppieren sich die Wertepaare in einer lockeren Wolke um die Regressionsgerade, der p-Wert betrug 0,12. Nach Korrektur wiesen die Wertepaare eine engere Formation sowie bei einem p-Wert von 0,02 eine signifikante Korrelation auf.

#### **3.4.2 PPV**

In den folgenden Abbildungen 17 und 18 wird die Korrelation zwischen dem  $SVI_{TEE}$  und dem dynamischen Parameter der Pulsdruckvariation jeweils für die Gruppe mit Links-rechts-Shunt und Rechts- links-Shunt vor und nach operativer Korrektur dargestellt.

Für die Gruppe mit Links-rechts-Shunt war bereits vor operativer Korrektur ein Zusammenhang (p-Wert 0,08) gegeben, der sich nach Korrektur als signifikant erwies (p-Wert: 0,0003). Sowohl in dieser, als auch in der Gruppe mit Rechts-links-Shunt zeigte sich die PPV höher je niedriger der SVI.

Auch in der Rechts-links-Shunt-Gruppe ergab sich nach operativer Korrektur ein signifikanter Zusammenhang (p-Wert vor Korrektur: 0,07; p-Wert nach Korrektur: 0,002).



## Links-rechts-Shunt

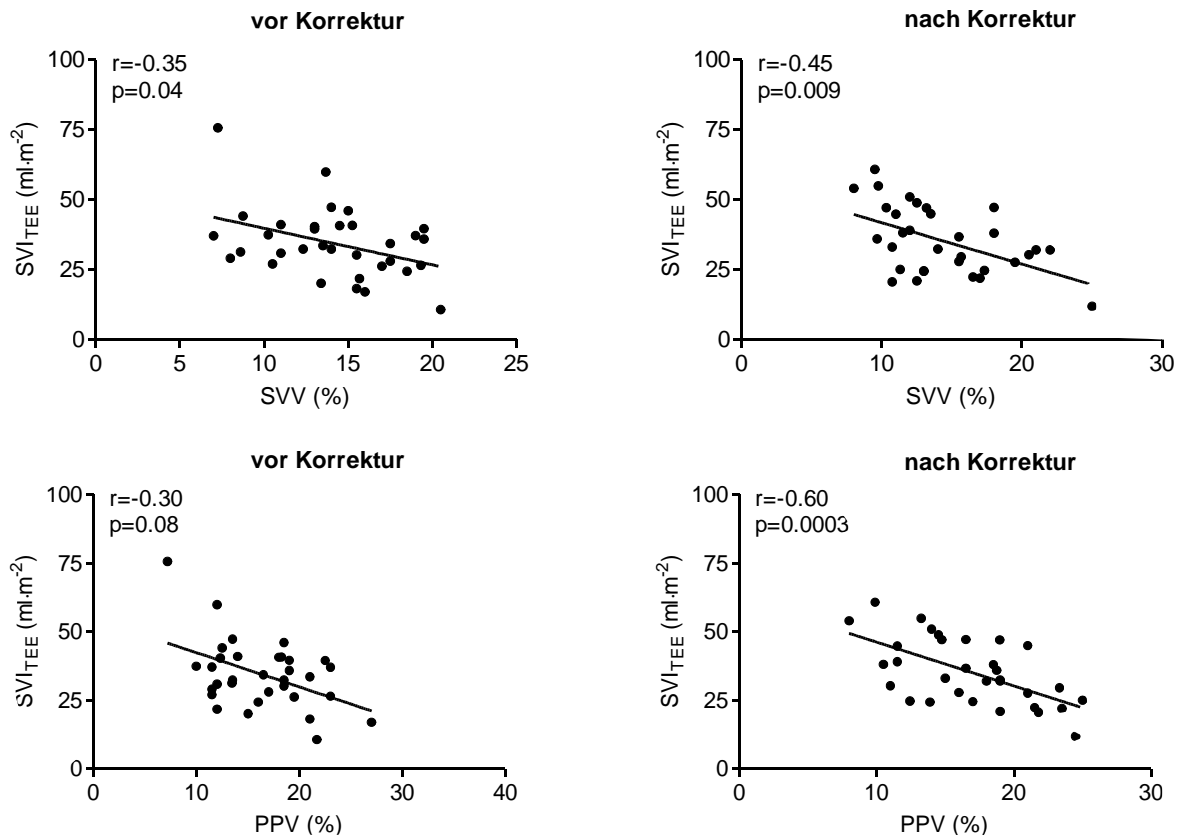


Abbildung 17: Graphische Darstellung der Korrelation zwischen dem durch transösophageale Echokardiographie (TEE) erhobenen Schlagvolumenindex (SVI) und der Schlagvolumenvariation (SVV) beziehungsweise, der Pulsdruckvariation (PPV) bei Links-rechts-Shunt, jeweils vor und nach Korrektur.

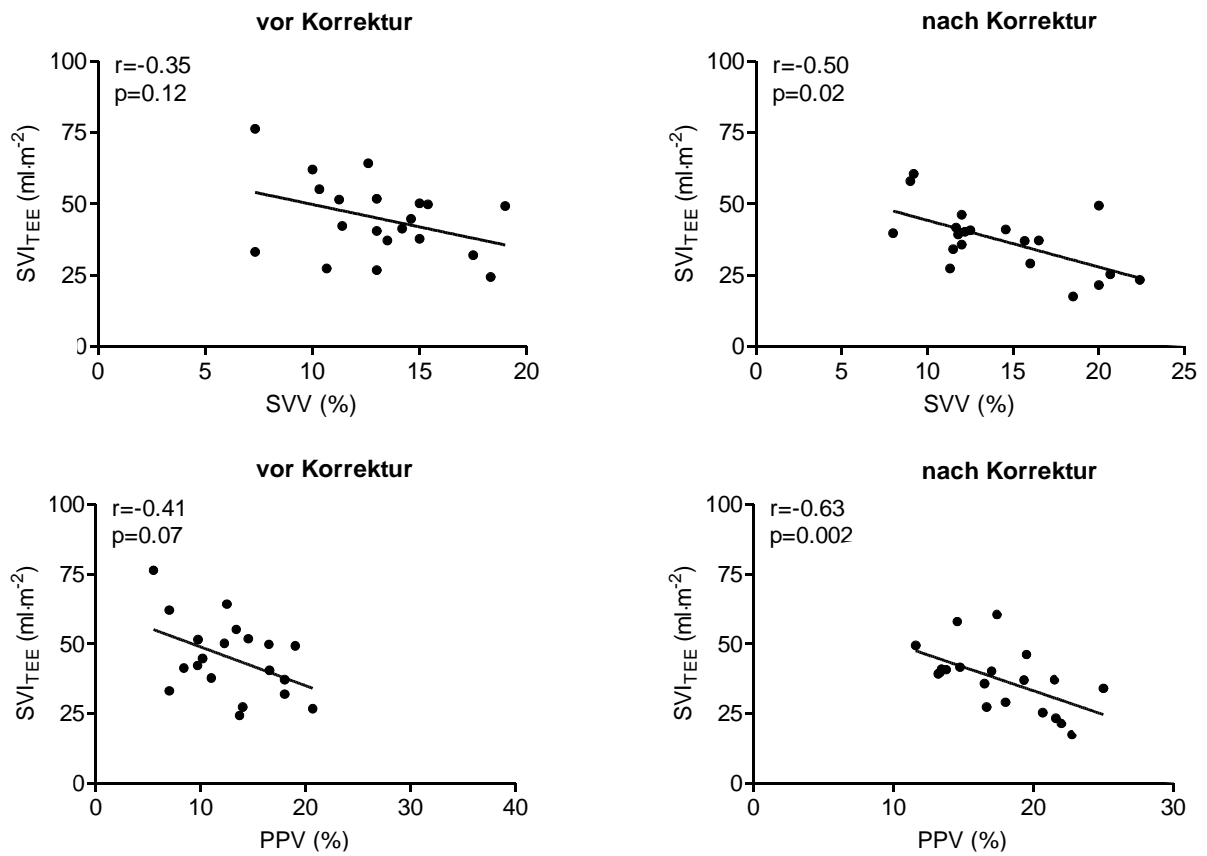
**Rechts-Links-Shunt**

Abbildung 18: Graphische Darstellung der Korrelation zwischen dem durch transösophageale Echokardiographie (TEE) erhobenen Schlagvolumenindex (SVI) und der Schlagvolumenvariation (SVV) beziehungsweise, der Pulsdruckvariation (PPV) bei Rechts-links-Shunt, jeweils vor und nach Korrektur.

## 4 Diskussion

Das HZV ist eine entscheidende Variable zur Beurteilung der Funktion des Herz-Kreislaufsystems. Gleichzeitig stellt das HZV einen wichtigen Ziel- und Verlaufsparemeter für therapeutische Interventionen dar. Deshalb ist eine einfache und verlässliche Methode der HZV-Messung ein unentbehrliches Instrument zur Behandlung kritisch kranker Patienten, sowohl intra- als auch postoperativ.

Obwohl die Bestimmung des HZV mittlerweile für Diagnostik und Therapie in der Intensivmedizin zu einem unverzichtbaren Parameter geworden ist, kann die tatsächliche, pro Zeit ausgeworfene Blutmenge des Herzens mit keinem Verfahren direkt erfasst werden. Das wahre HZV lässt sich nicht bestimmen.

Die klinische Evaluierung einer neuen Methode zur Messung des HZV kann nur über den Vergleich mit einem weiteren anerkannten Verfahren erfolgen.

Die im Bereich erwachsener Patienten oft zum Vergleich herangezogene, wenn auch nicht unumstrittene (Connors, Speroff et al. 1996) Methode der pulmonalarteriellen Thermodilution steht für Säuglinge und Kleinkinder nicht zur Verfügung (Weesner, Rocchini et al. 1982; Connors, Speroff et al. 1996). Bei kinderkardiologischen Eingriffen sowie perioperativ hat sich zur Überwachung die TEE als klinischer Goldstandard etabliert.

Für Säuglinge und Kleinkinder besteht die Möglichkeit des erweiterten hämodynamischen Monitorings mit dem PiCCO<sup>®</sup>-System (von Spiegel, Wietasch et al. 1996; Tibby, Hatherill et al. 1997). Die transpulmonale Thermodilution hat sich sowohl im pädiatrischen Tiermodell (Lemson, de Boode et al. 2008) als auch in der Pädiatrie als valide Methode der HZV-Messung gezeigt (Pauli, Fakler et al. 2002), allerdings bisher nur anhand sehr kleiner Fallzahlen. In der postoperativen Überwachung nach kinderkardiologischen Eingriffen hat sich auch das HZV-Monitoring mittels Pulskonturanalyse bereits als zuverlässig erwiesen (Fakler, Pauli et al. 2007).

Mit der Bewertung der Leistungen des PiCCO<sup>®</sup>-Systems für die spezielle Patientengruppe der Säuglinge und Kinder mit angeborenen Herzfehlern unter operativen Bedingungen befasst sich diese Arbeit.

Bei 53 Kindern mit kongenitalen Herzfehlern mit Shunt wurden im Rahmen der kardiologischen Korrektur-Operation mit Hilfe der TEE sowie der TPTD und der

Pulskonturanalyse zeitgleich das HZV sowie verschiedene Vorlastparameter vor und nach Korrektur der Kreislaufsituation erhoben.

Mit allen drei untersuchten Methoden wurden nach Korrektur der Links-rechts-Shunts höhere Herzindices gemessen. Für die Gruppe der Rechts-links-Shunts ergab sich keine nennenswerte Veränderung.

Im Vergleich der TPTD und der PC mit der TEE ergaben sich bei beiden Shuntrichtungen nach operativer Korrektur bessere Korrelationen der gemessenen SVI.

Präoperativ zeigte sich beim Links-rechts-Shunt bereits eine Korrelation, beim Rechts-links-Shunt war dies nicht der Fall. Durchwegs waren die durch das PiCCO®-System erhobenen SVI höher als die SVI der TEE. Für den statischen Vorlastparameter ZVD ließ sich in keiner Messsituation eine Korrelation mit dem SVI aus der TEE nachweisen.

Der GEDVI zeigte jedoch sowohl nach Korrektur des Links-rechts-Shunts als auch der Rechts-links-Shunts einen Zusammenhang mit dem SVI.

Nach operativer Korrektur ergab sich bei beiden Gruppen eine deutliche negative Korrelation zwischen SVI und den dynamischen Vorlastparametern SVV und PPV.

## **4.1 Vergleich der Methoden**

### **4.1.1 Vergleich PiCCO-System und TEE**

Für Erwachsene wurde die PiCCO®-Messmethode validiert, es liegen gute Korrelationen mit anderen Methoden des HZV-Monitorings vor (Buhre, Weyland et al. 1999; Godje, Thiel et al. 1999; Rodig, Prasser et al. 1999; Stok, Stringer et al. 1999; Godje, Hoke et al. 2002).

Sowohl bei Erwachsenen als auch im pädiatrischen Tiermodell (Marx, Sumpelmann et al. 2000; Ruperez, Lopez-Herce et al. 2004) haben die TPTD-Werte eine gute Übereinstimmung mit den durch pulmonalarterielle Thermodilution erhobenen Werten gezeigt. Auch für Kinder hat sich die TPTD als nützliche und verlässliche Methode zur HZV-Messung erwiesen (McLuckie, Murdoch et al. 1996; Tibby, Hatherill et al. 1997; Pauli, Fakler et al. 2002).

In der postoperativen Periode, in Abwesenheit intrakardialer Shunts, wird die Pulskonturanalyse auch bei Kindern als angemessene Methode zur kontinuierlichen HZV-Überwachung eingeschätzt (Fakler, Pauli et al. 2007). Durch die

Indikatorrezirkulation könnte vor Korrektur die Verlässlichkeit der Thermodilution bei Patienten mit komplizierten Shuntvitien eingeschränkt sein (Weyland, Wietasch et al. 1995). Auch zeigte sich bei Kindern mit angeborenem Herzfehler eine große Variationsbreite zwischen TPTD-HZV und Pulskonturanalyse-HZV (Mahajan, Shabanie et al. 2003). Der Nutzen der Pulskonturanalyse als quantitative Messmethode scheint also vor der operativen Korrektur eingeschränkt zu sein.

Diese Annahme bestätigte sich teilweise für Säuglinge und Kleinkinder anhand der hier vorliegenden Daten. In der Gruppe mit Links-rechts-Shunt zeigte sich bereits vor der Korrektur eine signifikante Korrelation zwischen dem SVI aus der TEE und die durch das PiCCO®-System erhobenen Schlagvolumenindices. Die Korrelation verbesserte sich mit der Korrektur jedoch noch deutlich. Für die Rechts-links-Shunt-Gruppe ließ sich vor der Korrektur allerdings keine Übereinstimmung nachweisen. Nach der Korrektur zeigte sich eine signifikante Korrelation, obwohl man davon ausgehen muss, dass in den meisten Fällen noch eine leichte Mischzyanose vorliegt. In beiden Gruppen wurden bei vielen Patienten durch die PC vor Korrektur allerdings ca. 20 Minuten nach der Kalibration bereits unglaubliche Werte gemessen, in diesem Zeitintervall war eine Neukalibration notwendig. Kardiochirurgische Eingriffe gehen mit großen Änderungen der globalen Hämodynamik einher. Die PC setzt für eine exakte Schätzung des HZV eine stabile Gefäßimpedanz voraus, ausgewiesen als Kalibrationsfaktors Zao. Zao wird unter anderem durch den Blutdruck, den Gefäßtonus und die Herzfrequenz beeinflusst (Jansen, Schreuder et al. 1996). Diese Parameter können sich im Rahmen eines herzchirurgischen Eingriffs schnell ändern, hierin kann die Ursache für das schnelle Abweichen der PC-Werte gesehen werden. Für beide Gruppen wurden sowohl vor als auch nach der Korrektur durch das PiCCO®-System, vor allem die PC, höhere HZV-Werte registriert als über die TEE. Als mögliche Ursache für ein im Vergleich höheres HZV aus der TPTD wird ein Indikatorverlust während der transpulmonalen Passage angenommen, im Speziellen liegt dieser Fall bei einer Zirkulation mit Rechts-links-Shunt vor. In geringerem Ausmaß kann der Indikatorverlust besonders bei niedrigen Herzzeitvolumina auch ohne Vorliegen eines Shunts Auswirkungen auf die transpulmonalen Messungen haben. Dies würde zu einer Überschätzung des Herzzeitvolumens anhand der transpulmonalen Messung führen. Daraus ergäben sich auch proportional zu hohe Werte für die Pulskonturanalyse.

Eine denkbare Ursache für eine fehlerhafte Bestimmung des HZV kann in der Schwankung der Körpertemperatur liegen. Veränderungen der Bluttemperatur können zu einer Abweichung der Basislinie führen. Dabei ist zwischen schnellen, durch die Atmung bedingten Temperaturänderungen und langsamen Änderungen bei Anstieg oder Abfall der Körpertemperatur durch Fieberschübe oder Hypo- beziehungsweise Hyperthermie zu unterscheiden (Yelderman, Ramsay et al. 1992; Nishikawa and Dohi 1993).

Weiterhin haben Änderungen der intrathorakalen Druckverhältnisse Einfluss auf das HZV. Der Einfluss des Beatmungsdrucks sollte jedoch bei der Thermodilutionsmessung durch die Mittelung über einen Messzeitraum unerheblich sein.

Die Evaluierung des PiCCO®-Systems als Kombinationsmethode aus transpulmonaler Thermodilution und Pulskonturanalyse über den Vergleich mit der TEE weist dieses System als mögliches Alternativverfahren, zumindest aber als sinnvolle Ergänzung aus. Der benötigte zentralvenöse und arterielle Zugang ist bei den meisten kritisch kranken Patienten bereits vorhanden, im Rahmen der peri- und intraoperativen Betreuung von Kindern mit kongenitalen Herzfehlern sogar obligat (Bein, Tonner et al. 2002). Beide Methoden können im Operationssaal und auf der Intensivstation angewendet werden. Für die Durchführung der PiCCO®-Messungen ist keine spezielle Ausbildung notwendig, im Gegensatz zur TEE wird kein erfahrener Untersucher benötigt. Die Parameter sind einfach abrufbar.

Die hier vorliegenden Ergebnisse, insbesondere nach Korrektur der Shunt-Situation, lassen vermuten, dass das PiCCO®-System auch für die Gruppe der Säuglinge und Kleinkinder als valide Methode des HZV-Monitorings herangezogen werden kann.

#### **4.1.2 Vergleich der Vorlastparameter**

Abgesehen vom HZV ist die Erfassung der Vorlast und des zirkulierenden Blutvolumens für die Volumentherapie während einer Herzoperation von essentieller Bedeutung. Das Preload ist definiert als der Grad der Dehnung eines einzelnen Kardiomyozyten zu Beginn der Systole. Im intakten Herzen korrespondiert dieser mit dem enddiastolischen Volumen.

Bei Säuglingen und Kleinkindern erfolgt die Einschätzung des Preloads und somit auch der Volumenreagibilität traditionellerweise mithilfe des ZVD.

Damit anhand des zentralen Venendrucks sichere Aussagen über die Vorlast getroffen werden können, muss nicht nur eine regelrechte Beziehung zwischen rechtem Ventrikel und Volumen bestehen, sondern es müssen sich auch rechts- und linksventrikuläre Vorlast entsprechen. Dies kann bei kritisch kranken Kindern mit angeborenen Herzfehlern nicht vorausgesetzt werden.

Für die gewöhnlich als Leitgrößen für die Volumetherapie bei Kleinkindern und Neugeborenen genutzten Parameter ZVD und MAD (mittlerer arterieller Druck) wurde gezeigt, dass deren Nutzen, was die Einschätzung der Vorlast betrifft, eingeschränkt ist (Calvin, Driedger et al. 1981; Kumar, Anel et al. 2004). Eine akkurate Aussage wäre bei rechts und links gleich verlaufenden Ventrikelfunktionskurven möglich, was bei schwerkranken Patienten aber nicht als gegeben angenommen werden kann (Sarnoff and Berglund 1954; Civetta, Gabel et al. 1971). Kumar et al. und Schiffmann et al. beschreiben, dass statische Füllungsdrücke wie der ZVD sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen den intravasalen Volumenstatus nur schlecht reflektieren (Schiffmann, Erdlenbruch et al. 2002; Kumar, Anel et al. 2004). Nach Marik et al. lässt sich anhand des ZVD keine Aussage zur Volumenreagibilität treffen (Marik, Cavallazzi et al. 2009).

Bei Erwachsenen, speziell während mechanischer Beatmung, scheint das intrathorakale Blutvolumen (ITBV) der beste Vorlastindikator zu sein (Lichtwarck-Aschoff, Zeravik et al. 1992; Sakka, Ruhl et al. 2000). Es ist möglich, aus dem GEDV, einem durch die TPTD erhobenen Volumenparameter, kostengünstig, einfach und verhältnismäßig risikoarm zuverlässige Werte für das ITBV zu erhalten (Buhre, Bendyk et al. 1998; Sakka, Bredle et al. 1999; Reuter, Felbinger et al. 2002). Das ITBV ist ein besserer Vorlastparameter als die kardialen Füllungsdrücke und spiegelt im Vergleich das zirkulierende Blutvolumen besser wider (Lichtwarck-Aschoff, Zeravik et al. 1992; Hoeft, Schorn et al. 1994; Sakka, Bredle et al. 1999; Reuter, Felbinger et al. 2002).

Aus klinischer Sicht wäre die Messung der Vorlast nicht zwingend notwendig. Es wäre wesentlich hilfreicher, die Reaktion des linken Ventrikels auf eine Volumengabe (i.e. Volumenreagibilität) vorhersagen zu können. Die Volumenreagibilität lässt sich anhand eines HZV-Anstiegs feststellen. Die durch das PiCCO®-System zu erhaltenden hämodynamischen Variablen SVV und PPV haben sich bereits in vielen Studien als akkurate Parameter zur Vorhersage von Volumenreagibilität bei kritisch Kranken Patienten gezeigt. Dies bestätigte sich nicht nur für Erwachsene

(Berkenstadt, Margalit et al. 2001; Reuter, Felbinger et al. 2002; Marik, Cavallazzi et al. 2009), sondern auch im pädiatrischen Tiermodell (Berkenstadt, Friedman et al. 2005; Renner, Cavus et al. 2008).

Zur besseren Einschätzung der Qualität der Parameter wurde der ZVD neben den Vorlastparametern GEDVI, SVV und PPV untersucht und mit dem  $SVI_{TEE}$  korreliert.

Diese Arbeit macht deutlich, dass im Vergleich zum ZVD sowohl der GEDVI als auch vor allem die SVV und die PPV besser mit dem SVI übereinstimmen. Für den ZVD ergab sich zu keinem Messzeitpunkt eine signifikante Korrelation mit dem SVI. Für GEDVI, SVV und PPV gab es jeweils nach Korrektur der Shuntzirkulation in beiden Versuchsgruppen eine signifikante Korrelation. Diese Ergebnisse entsprechen somit der Mehrzahl der in dem Bereich vorliegenden Studien.

Schiffmann et al. kommen diesbezüglich zu dem Ergebnis, dass ZVD, Herzfrequenz und MAD weniger adäquat auf Volumengabe reagieren als SV, GEDV und ITBV. Durch letztere Größen können somit die Auswirkung von Volumengabe auf die kardiale Vorlast und die resultierenden Änderungen des Schlagvolumens überwacht werden (Schiffmann, Erdlenbruch et al. 2002). Mahajan et al konnten eine höhere Korrelation zwischen HZV und ITBV nachweisen als zwischen HZV und ZVD, was das ITBV als besseren Vorlastindikator erscheinen lässt (Mahajan, Shabanie et al. 2003). Das GEDV, aus dem das ITBV berechnet wird, scheint auch bei kleinen Kindern ein nützlicher Vorlastparameter zu sein (Renner, Meybohm et al. 2007).

Allerdings sollte man bei der Interpretation von mittels TPTD gemessenen Blutvolumina bei Kindern Vorsicht walten lassen, da noch keine pädiatrischen Normwerte etabliert wurden (Lopez-Herce, Ruperez et al. 2006).

## **4.2 Beantwortung der Fragestellung**

Nach Pierson sollte man eine Monitoring-Methode anhand des Aufwands für eine Messung, der Invasivität der Methode und des damit verbundenen Risikos für den Patienten sowie der klinischen Bedeutung der erhobenen Parameter und nicht zuletzt der Kosten der Methode evaluieren und ihren klinischen Einsatz dementsprechend begründen (Pierson 1998).

Ein Vorteil der arteriellen Pulsconturanalyse ist der nur geringe zeitliche Aufwand. Nach der initialen Kalibration ist das System dazu fähig, das HZV sowie weitere



Parameter selbständig kontinuierlich abzuschätzen. Durch die Rekalibration gewinnt man zusätzlich die Parameter der transpulmonalen Thermodilution.

In den durchgeführten Studien hat die transpulmonale Thermodilution immer sicher und genau das HZV wiedergeben können (Murdoch ; McLuckie, Murdoch et al. 1996). Auch im Vergleich mit der HZV-Bestimmung nach Fick zeigte sich bei pädiatrischen Patienten eine exzellente Übereinstimmung mit der transpulmonalen Thermodilution (Tibby, Hatherill et al. 1997). Sie kann somit bei diesen Patienten als einfache Technik für ein erweitertes hämodynamisches Monitoring eingesetzt werden.

Ein Nachteil der TPTD ist darin zu sehen, dass die durchgeführten intermittierenden Messungen nur den augenblicklichen Zustand der globalen Hämodynamik eines Patienten wiedergeben können. Hier profitiert man wiederum von der Kombination mit der arteriellen Pulsconturanalyse.

Laut Tibby et al. zeigen sich die Grenzen der TPTD unter anderem in Rechts–links- oder Links–rechts–Shunts (Tibby, Hatherill et al. 1997). Eine zuverlässige und exakte Bestimmung der hämodynamischen Parameter scheint in der Tat bei Vorliegen eines Rechts-links-Shunts nicht möglich zu sein. Für den Links-rechts-Shunt ließ sich jedoch im Fall dieser Studie eine signifikante Korrelation zwischen den HZV-Werten des PiCCO®-Systems und der TEE nachweisen.

Um die klinische Relevanz eines Gerätes zum hämodynamischen Monitoring im Operationssaal zu beurteilen, ist neben der Bestimmung des Herzzeitvolumens die Verfügbarkeit weiterer Parameter ausschlaggebend.

Wichtig ist neben dem HZV-Monitoring die Bewertung des Volumenstatus' und der Volumenreagibilität des Patienten.

Im Vergleich zum ZVD hat sich die Bestimmung des intrathorakalen Blutvolumens durch die transpulmonale Thermodilution mit dem PiCCO® als aussagekräftiger erwiesen. Der Parameter ITBV reagiert im Vergleich mit dem ZVD bei Volumenentzug und Volumengabe deutlich sensitiver (Sakka, Bredle et al. 1999), (Godje, Peyerl et al. 1998). Weiterhin haben sich die dynamischen Vorlastparameter SVV und PPV als akkurat zur Vorhersage der Volumenreagibilität erwiesen (Marik, Cavallazzi et al. 2009). Die Ergebnisse dieser Studie lassen vermuten, dass dies auch bei Säuglingen und Kleinkindern der Fall ist. Dies sollte durch weiterführende Untersuchungen mit größerem Patientenumfang überprüft werden.

Generell lässt sich sagen, dass der Einsatz des PiCCO®-Systems im Monitoring kritisch kranker Kinder viele Möglichkeiten eröffnet und bei Vorhandensein der benötigten Zugänge, abgesehen von wenigen Vorbehalten, für den Einsatz geeignet ist.

### **4.3 Limitierungen der Arbeit**

Zur klinischen Evaluation einer Methode zum HZV-Monitoring muss ein anerkanntes Verfahren hinzugezogen werden. Als Referenzverfahren wird versucht, eine möglichst exakte Technik auszuwählen, die das tatsächliche HZV darstellt. Obwohl die Bestimmung des HZV inzwischen sowohl intraoperativ als auch perioperativ auf der Intensivstation für die Diagnostik und die Therapie zu einer nicht mehr verzichtbaren Methode geworden ist, existiert kein Verfahren, das das tatsächliche, „wahre“ HZV erfasst.

Der Vergleich mit anerkannten Methoden kann einen Überblick über die Zuverlässigkeit der zu beurteilenden Messmethode geben, jedoch stellt jeder interpretierte Wert immer nur eine Annäherung an den wirklichen Wert dar.

Hier wurde zur Evaluierung der Messungen des PiCCO®-Systems die TEE als anerkannter Goldstandard (Stevenson, Sorensen et al. 1993; Bezold, Pignatelli et al. 1996; Bettex, Schmidlin et al. 2003) hinzugezogen.

Das PiCCO®-Gerät misst bei jeder transpulmonalen Thermodilution über einen variierenden Zeitraum, der bis zu 30 Sekunden dauern kann. Diese Messung soll drei Mal direkt aufeinander folgend durchgeführt werden, um die Reproduzierbarkeit zu gewährleisten. Das heißt, dass jegliche Änderung des Herzzeitvolumens, die durch Pulskonturanalyse oder TEE während der drei wiederholten Messungen festgestellt wird, zu berücksichtigen ist.

Der Vergleich des PiCCO®-Systems mit der TEE erweist sich als schwierig und muss zeitlich genau abgestimmt werden. Es muss darauf geachtet werden, dass die Messungen und die Videoaufnahme des PW-Dopplers sowie die Dokumentation der Herzfrequenz über den gleichen Zeitraum erfolgt, in dem die Werte mittels PiCCO® erhoben werden. Nur so wird die Vergleichbarkeit gewährleistet.

Zugleich sollte in dieser Arbeit untersucht werden, wie die erhobenen Vorlastparameter qualitativ zu bewerten sind. In verschiedenen Studien zur Evaluation der Vorlastparameter wurde als Referenzwert, der zum Vergleich

heranzuziehen ist, der SVI genutzt (Sakka, Bredle et al. 1999), der daher auch in der hier vorliegenden Arbeit als Bezugswert verwendet wird. Da zwischen PPV und SVV und dem Tidalvolumen ein linearer Zusammenhang besteht und die beiden Variablen mit dem Tidalvolumen variieren (Szold, Pizov et al. 1989; Reuter, Goetz et al. 2003), soll das Tidalvolumen bei mindestens 8-10ml/kgKG gehalten werden, um die Volumenreagibilität adäquat vorhersagen zu können (De Backer, Heenen et al. 2005).

Trotz Optimierung der Versuchsdurchführung können die Daten anhand verschiedener Fehlerquellen verfälscht werden. Die Genauigkeit der intravasalen Druckmessverfahren und die Aufzeichnung der Beatmungsparameter wurden nicht überprüft, da davon auszugehen ist, dass die elektronischen Druckaufnehmer sowie die Anzeige des Beatmungsgerätes den Anforderungen entsprechen.

Die Insertion der Femoraliskatheter gestaltete sich vor allem bei den leichteren Kindern als schwierig. Nach erfolgreicher Insertion zeigte sich bei einigen Kindern eine kurzzeitige Kälte und Marmorierung der Haut distal der Punktionsstelle, im Sinne von regionalen, katheter-induzierten Durchblutungsstörungen. Bei zwei Kindern bestand dieser Zustand für mehrere Stunden, war dann jedoch rückläufig. Fälle von distalem Pulsverlust, Kälte und Hautmarmorierung ohne permanente Schäden nach Katheterisierung der Femoralarterie bei Säuglingen sind vorbeschrieben (Glenski, Beynen et al. 1987).

Bei der Datenerhebung lag das Hauptproblem in der exakten Ermittlung des Zeitpunktes für die Registrierung der Werte der Pulskonturanalyse sowie in der gleichzeitigen Durchführung der Thermodilution und der TEE-Messung. Die TPTD benötigt einen Zeitraum von 15 bis 30 Sekunden zur Ermittlung des Werts. Die Pulskonturanalyse berechnet in dieser Zeit bei instabilen hämodynamischen Verhältnissen unterschiedliche Werte für das HZV. Bei einer Differenz des HZV von mehr als 0,1 l/min zu Beginn und am Ende der transpulmonalen Thermodilution und der gleichzeitig durchgeführten TEE-Messung wurde der Mittelwert aus den angezeigten PC-Messungen verwendet.

Zusammenfassend kann man davon ausgehen, dass die in dieser Studie erhobenen Daten reproduzierbar sind.

## 5 Zusammenfassung

Bei kritisch kranken Kindern ist ein zuverlässiges hämodynamisches Monitoring perioperativ oder auf der Intensivstation unverzichtbar. Ein zentraler Parameter ist dabei der Schlagvolumenindex. Weiterhin ist es für eine optimale Therapie von Bedeutung, Parameter zur Verfügung zu haben, die ein Abschätzen von Vorlast und intravasalem Volumenstatus ermöglichen.

Die transösophageale Echokardiographie wird als ein Standardverfahren zur Schlagvolumenindex-Messung angesehen. Im Rahmen des PiCCO®-Systems stehen Verfahren zur Verfügung, die nicht nur eine Schlagvolumenindex-Messung, sondern auch das Erheben von Vorlastvariablen ermöglichen. Bisher sind zum Einsatz des PiCCO®-Systems bei Säuglingen und Kleinkindern nur wenige Daten verfügbar. Im Rahmen dieser Arbeit wurde das PiCCO®-System im Bereich der operativen Korrektur angeborener Herzfehler bei Säuglingen und Kleinkindern evaluiert.

Dazu wurden bei 53 Patienten (Links-rechts-Shunt: n=33; Rechts-links-Shunt: n=20) zu festgelegten Messzeitpunkten vor und nach Korrektur des Shunts zeitgleich mittels transösophagealer Echokardiographie, transpulmonaler Thermodilution und Pulskonturanalyse Schlagvolumenindex und statisch-volumetrische sowie dynamische Vorlastparameter erhoben.

Der Vergleich der transpulmonalen Thermodilution und der Pulskonturanalyse mit der transösophagealen Echokardiographie ergab bei beiden Shuntrichtungen nach operativer Korrektur signifikante Korrelationen des gemessenen Schlagvolumenindex.

Bei Links-rechts-Shunt zeigte sich bereits präoperativ eine Korrelation, bei Rechts-links-Shunt war dies nicht der Fall. Dies lässt sich auf die shuntbedingte Indikatorrezirkulation zurückführen.

Durchwegs waren die durch das PiCCO®-System gemessenen Schlagvolumenindex-Werte höher als die der transösophagealen Echokardiographie. Als Ursache für diese im Vergleich höheren Schlagvolumenindices wird ein Indikatorverlust während der transpulmonalen Passage, insbesondere bei Rechts-links-Shunt und auch postoperativ noch bestehender leichter Mischzyanose, vermutet.

Für den zentralvenösen Druck als traditionellen Vorlastparameter ließ sich in keiner Messsituation eine Korrelation mit dem mittels transösophagealer Echokardiographie gemessenen Schlagvolumenindex nachweisen.

Der mithilfe der transpulmonalen Thermodilution erhobene globalenddiastolische Volumenindex zeigte jedoch nach Korrektur sowohl der Links-rechts-Shunts als auch der Rechts-links-Shunts einen eindeutigen Zusammenhang mit dem Schlagvolumenindex.

Auch zwischen den dynamischen Vorlastparametern Schlagvolumenvariation und Pulsdruckvariation aus der Pulsconturanalyse ergab sich bei beiden Gruppen nach operativer Korrektur eine eindeutige negative Korrelation mit dem Schlagvolumenindex.

Es wird deutlich, dass globalenddiastolischer Volumenindex, Schlagvolumenvariation und Pulsdruckvariation im Vergleich zum zentralvenösen Druck eine signifikante Korrelation mit dem Schlagvolumenindex zeigen und somit eine genauere Vorhersage bezüglich der Volumenreagibilität ermöglichen könnten. Dies sollte im Rahmen weiterführender Untersuchungen mit größerem Patientenkollektiv überprüft werden.

Allgemein lassen die Ergebnisse folgern, dass das PiCCO®-System, insbesondere nach Korrektur der Shuntzirkulation, auch für diese spezielle Patientengruppe als valide Methode des Schlagvolumenindex-Monitorings herangezogen werden kann.

## 6 Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

- Tabelle 1: Patienteneigenschaften.
- Tabelle 2: Respiratorische und hämodynamische Variablen bei Neugeborenen und Kleinkindern.
- Abbildung 1: Normales Herz; Fallot'sche Tetralogie mit überreitender Aorta, Pulmonalstenose, VSD, rechtsventrikulärer Hypertrophie.
- Abbildung 2: Normales Herz; Hypoplastisches Linksherzsyndrom mit hypoplastischer Aorta ascendens, ASD, persistierendem Ductus arteriosus Botalli, hypoplastischem linken Ventrikel.
- Abbildung 3: Transgastraler Schnitt des linken Ventrikels (LV) und des linksventrikulären Ausflusstraktes (LVOT) zur Bestimmung des Diameters des LVOT.
- Abbildung 4: Transgastraler Schnitt des linken Ventrikels (LV) und des linksventrikulären Ausflusstraktes (LVOT). Bestimmung des linksventrikulären Geschwindigkeits-Zeit-Integrals (LVOT VTI).
- Abbildung 5: Tiefgastraler Schnitt des linken Ventrikels und der Aorta ascendens (Ao asc) zur Bestimmung des Diameters der Aorta ascendens.
- Abbildung 6: Tiefgastraler Schnitt des linken Ventrikels und der Aorta ascendens zur Bestimmung des Geschwindigkeits-Zeit-Integrals gemessen in der Aorta ascendens.
- Abbildung 7: Schematische Darstellung der Thermodilutionskurve vor und nach mathematischer Umwandlung.
- Abbildung 8: Zusammensetzung des intrathorakalen Thermovolumens.
- Abbildung 9: Zusammenhang zwischen kontrollierter Beatmung und Pulsdruckvariation.
- Abbildung 10: Zusammenhang zwischen kontrollierter Beatmung und Schlagvolumenvariation.
- Abbildung 11: Vergleich der Methoden vor operativer Korrektur: Links-rechts-Shunt.
- Abbildung 12: Vergleich der Methoden nach operativer Korrektur: Links-rechts-Shunt.
- Abbildung 13: Vergleich der Methoden vor operativer Korrektur: Rechts-links-Shunt.

- Abbildung 14: Vergleich der Methoden nach operativer Korrektur: Rechts-links-Shunt.
- Abbildung 15: Korrelation zwischen SVI aus TEE mit ZVD bzw. GEDVI bei Links-rechts-Shunt.
- Abbildung 16: Korrelation zwischen SVI aus TEE mit ZVD bzw. GEDVI bei Rechts-links-Shunt.
- Abbildung 17: Korrelation zwischen SVI aus TEE mit SVV bzw. PPV bei Links-rechts-Shunt.
- Abbildung 18: Korrelation zwischen SVI aus TEE mit SVV bzw. PPV bei Rechts-links-Shunt.

## 7 Literaturverzeichnis

- ASA (1993). "Practice guidelines for pulmonary artery catheterization. A report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Pulmonary Artery Catheterization." *Anesthesiology* **78**(2): 380-394.
- ASA (1996). "Practice guidelines for perioperative transesophageal echocardiography. A report by the American Society of Anesthesiologists and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists Task Force on Transesophageal Echocardiography." *Anesthesiology* **84**(4): 986-1006.
- ASA (2003). "Practice guidelines for pulmonary artery catheterization: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Pulmonary Artery Catheterization." *Anesthesiology* **99**(4): 988-1014.
- Beale, R. (1993). Assessment of lung water and intrathoracic blood volume in the critically ill patient. *Intensive Care Britain 1993*. M. Rennie. London, Greycoat Publishing.
- Bein, B., P. H. Tonner, et al. (2002). "[Anesthesia in pediatric cardiology]." *Anaesthetist* **51**(7): 582-598; quiz 598-589.
- Berkenstadt, H., Z. Friedman, et al. (2005). "Pulse pressure and stroke volume variations during severe haemorrhage in ventilated dogs." *Br J Anaesth* **94**(6): 721-726.
- Berkenstadt, H., N. Margalit, et al. (2001). "Stroke volume variation as a predictor of fluid responsiveness in patients undergoing brain surgery." *Anesth Analg* **92**(4): 984-989.
- Bettex, D. A., R. Pretre, et al. (2005). "Cost-effectiveness of routine intraoperative transesophageal echocardiography in pediatric cardiac surgery: a 10-year experience." *Anesth Analg* **100**(5): 1271-1275, table of contents.
- Bettex, D. A., D. Schmidlin, et al. (2003). "Intraoperative transesophageal echocardiography in pediatric congenital cardiac surgery: a two-center observational study." *Anesth Analg* **97**(5): 1275-1282.
- Bezold, L. I., R. Pignatelli, et al. (1996). "Intraoperative transesophageal echocardiography in congenital heart surgery. The Texas Children's Hospital experience." *Tex Heart Inst J* **23**(2): 108-115.



- Bland, J. M. and D. G. Altman (1986). "Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement." Lancet **1**(8476): 307-310.
- Borth-Bruhns, T. and A. Eichler (2004). Pädiatrische Kardiologie. Berlin, Springer.
- Buhre, W., K. Bendyk, et al. (1998). "Assessment of intrathoracic blood volume. Thermo-dye dilution technique vs single-thermodilution technique." Anaesthesist **47**(1): 51-53.
- Buhre, W., A. Weyland, et al. (1999). "Comparison of cardiac output assessed by pulse-contour analysis and thermodilution in patients undergoing minimally invasive direct coronary artery bypass grafting." J Cardiothorac Vasc Anesth **13**(4): 437-440.
- Calvin, J. E., A. A. Driedger, et al. (1981). "The hemodynamic effect of rapid fluid infusion in critically ill patients." Surgery **90**(1): 61-76.
- Chowdhury, D. (2007). "Pathophysiology of congenital heart diseases." Ann Card Anaesth **10**(1): 19-26.
- Civetta, J. M., J. C. Gabel, et al. (1971). "Disparate ventricular function in surgical patients." Surg Forum **22**: 136-139.
- Cohn, J. N., A. L. Pinkerson, et al. (1967). "Mechanism of pulsus paradoxus in clinical shock." J Clin Invest **46**(11): 1744-1755.
- Connors, A. F., Jr., T. Speroff, et al. (1996). "The effectiveness of right heart catheterization in the initial care of critically ill patients. SUPPORT Investigators." JAMA **276**(11): 889-897.
- Critchley, L. A. and J. A. Critchley (1999). "A meta-analysis of studies using bias and precision statistics to compare cardiac output measurement techniques." J Clin Monit Comput **15**(2): 85-91.
- Critchley, L. A., A. Lee, et al. (2010). "A critical review of the ability of continuous cardiac output monitors to measure trends in cardiac output." Anesth Analg **111**(5): 1180-1192.
- Darmon, P. L., Z. Hillel, et al. (1994). "Cardiac output by transesophageal echocardiography using continuous-wave Doppler across the aortic valve." Anesthesiology **80**(4): 796-805; discussion 725A.
- De Backer, D., S. Heenen, et al. (2005). "Pulse pressure variations to predict fluid responsiveness: influence of tidal volume." Intensive Care Med **31**(4): 517-523.

- Egan, J. R., M. Festa, et al. (2005). "Clinical assessment of cardiac performance in infants and children following cardiac surgery." Intensive Care Med **31**(4): 568-573.
- Fagard, R. and J. Conway (1990). "Measurement of cardiac output: Fick principle using catheterization." Eur Heart J **11 Suppl I**: 1-5.
- Fakler, U., C. Pauli, et al. (2007). "Cardiac index monitoring by pulse contour analysis and thermodilution after pediatric cardiac surgery." J Thorac Cardiovasc Surg **133**(1): 224-228.
- Fanshawe, M., C. Ellis, et al. (2002). "A retrospective analysis of the costs and benefits related to alterations in cardiac surgery from routine intraoperative transesophageal echocardiography." Anesth Analg **95**(4): 824-827, table of contents.
- Feinberg, M. S., W. E. Hopkins, et al. (1995). "Multiplane transesophageal echocardiographic doppler imaging accurately determines cardiac output measurements in critically ill patients." Chest **107**(3): 769-773.
- Frank, O. (1899). "Die Grundformen des arteriellen Pulses." Z Biol **37**: 483-526.
- Frank, O. (1930). "Schätzung des Schlagvolumens des menschlichen Herzens auf Grund der Wellen- und Windkesseltheorie." Z Biol(90): 405-409.
- Ganz, W., R. Donoso, et al. (1971). "A new technique for measurement of cardiac output by thermodilution in man." Am J Cardiol **27**(4): 392-396.
- Glenski, J. A., F. M. Beynen, et al. (1987). "A prospective evaluation of femoral artery monitoring in pediatric patients." Anesthesiology **66**(2): 227-229.
- Godje, O., K. Hoke, et al. (2002). "Reliability of a new algorithm for continuous cardiac output determination by pulse-contour analysis during hemodynamic instability." Crit Care Med **30**(1): 52-58.
- Godje, O., M. Peyerl, et al. (1998). "Central venous pressure, pulmonary capillary wedge pressure and intrathoracic blood volumes as preload indicators in cardiac surgery patients." Eur J Cardiothorac Surg **13**(5): 533-539; discussion 539-540.
- Godje, O., C. Thiel, et al. (1999). "Less invasive, continuous hemodynamic monitoring during minimally invasive coronary surgery." Ann Thorac Surg **68**(4): 1532-1536.
- Hoefl, A. (1998). Dilutionstechniken und Ficksches Prinzip. Monitoring in Anästhesie und Intensivmedizin. W. F. List, Metzler, H., Pasch, T. Berlin, Springer Verlag.

- Hoefl, A. (2008). Herzzeitvolumen und abgeleitete Größen. Monitoring in Anästhesie und Intensivmedizin. A. Hoefl, Metzler, H. , Pasch, T. Heidelberg, Springer Medizin Verlag. 1.
- Hoefl, A., B. Schorn, et al. (1994). "Bedside assessment of intravascular volume status in patients undergoing coronary bypass surgery." Anesthesiology **81**(1): 76-86.
- Hofer, C. K., S. M. Muller, et al. (2005). "Stroke volume and pulse pressure variation for prediction of fluid responsiveness in patients undergoing off-pump coronary artery bypass grafting." Chest **128**(2): 848-854.
- Jacobs, J. P., C. Mavroudis, et al. (2007). "Nomenclature and databases - the past, the present, and the future : a primer for the congenital heart surgeon." Pediatr Cardiol **28**(2): 105-115.
- Jansen, J. R., J. J. Schreuder, et al. (1996). "Single injection thermodilution. A flow-corrected method." Anesthesiology **85**(3): 481-490.
- Jardin, F., J. C. Farcot, et al. (1983). "Cyclic changes in arterial pulse during respiratory support." Circulation **68**(2): 266-274.
- Klinke, R. and S. Silbernagel (1996). Lehrbuch der Physiologie. Stuttgart, New York, Thieme.
- Kouchoukos, N. T., L. C. Sheppard, et al. (1970). "Estimation of stroke volume in the dog by a pulse contour method." Circ Res **26**(5): 611-623.
- Kumar, A., R. Anel, et al. (2004). "Pulmonary artery occlusion pressure and central venous pressure fail to predict ventricular filling volume, cardiac performance, or the response to volume infusion in normal subjects." Crit Care Med **32**(3): 691-699.
- Langewouters, G. J., K. H. Wesseling, et al. (1984). "The static elastic properties of 45 human thoracic and 20 abdominal aortas in vitro and the parameters of a new model." J Biomech **17**(6): 425-435.
- Lemson, J., W. P. de Boode, et al. (2008). "Validation of transpulmonary thermodilution cardiac output measurement in a pediatric animal model." Pediatr Crit Care Med **9**(3): 313-319.
- Levett, J. M. and R. L. Replogle (1979). "Thermodilution cardiac output: a critical analysis and review of the literature." J Surg Res **27**(6): 392-404.

- Lichtwarck-Aschoff, M., J. Zeravik, et al. (1992). "Intrathoracic blood volume accurately reflects circulatory volume status in critically ill patients with mechanical ventilation." Intensive Care Med **18**(3): 142-147.
- Lopez-Herce, J., M. Ruperez, et al. (2006). "Estimation of the parameters of cardiac function and of blood volume by arterial thermodilution in an infant animal model." Paediatr Anaesth **16**(6): 635-640.
- Mahajan, A., A. Shabanie, et al. (2003). "Pulse contour analysis for cardiac output monitoring in cardiac surgery for congenital heart disease." Anesth Analg **97**(5): 1283-1288.
- Malviya, S., F. A. Burrows, et al. (1989). "Anaesthetic experience with paediatric interventional cardiology." Can J Anaesth **36**(3 Pt 1): 320-324.
- Marik, P. E., R. Cavallazzi, et al. (2009). "Dynamic changes in arterial waveform derived variables and fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: a systematic review of the literature." Crit Care Med **37**(9): 2642-2647.
- Marx, G., R. Sumpelmann, et al. (2000). "Cardiac output measurement by arterial thermodilution in piglets." Anesth Analg **90**(1): 57-58.
- McLuckie, A., I. A. Murdoch, et al. (1996). "A comparison of pulmonary and femoral artery thermodilution cardiac indices in paediatric intensive care patients." Acta Paediatr **85**(3): 336-338.
- Michard, F., S. Alaya, et al. (2003). "Global end-diastolic volume as an indicator of cardiac preload in patients with septic shock." Chest **124**(5): 1900-1908.
- Michard, F. and J. L. Teboul (2000). "Using heart-lung interactions to assess fluid responsiveness during mechanical ventilation." Crit Care **4**(5): 282-289.
- Morgan, B. C., W. E. Martin, et al. (1966). "Hemodynamic effects of intermittent positive pressure respiration." Anesthesiology **27**(5): 584-590.
- Murdoch, I. M., MJ; Morrison, G Measurement of cardiac output in children. . Yearbook of Intensive care and Emergency Medicine 1995. Berlin Heidelberg New York, Springer: 606-614.
- Niemer, M., Nemes, C., Lundsgaard-Hansen, P., Glauhut, B. (1992). Datenbuch der Anästhesiologie und Intensivmedizin. Stuttgart-Jena-New York, Gustav Fischer Verlag.
- Nishikawa, T. and S. Dohi (1993). "Errors in the measurement of cardiac output by thermodilution." Can J Anaesth **40**(2): 142-153.

- O'Leary, P. W., D. J. Hagler, et al. (1995). "Biplane intraoperative transesophageal echocardiography in congenital heart disease." Mayo Clin Proc **70**(4): 317-326.
- Pauli, C., U. Fakler, et al. (2002). "Cardiac output determination in children: equivalence of the transpulmonary thermodilution method to the direct Fick principle." Intensive Care Med **28**(7): 947-952.
- Perel, A. (1998). "Assessing fluid responsiveness by the systolic pressure variation in mechanically ventilated patients. Systolic pressure variation as a guide to fluid therapy in patients with sepsis-induced hypotension." Anesthesiology **89**(6): 1309-1310.
- Perel, A., R. Pizov, et al. (1987). "Systolic blood pressure variation is a sensitive indicator of hypovolemia in ventilated dogs subjected to graded hemorrhage." Anesthesiology **67**(4): 498-502.
- Perrino, A. C., Jr., S. N. Harris, et al. (1998). "Intraoperative determination of cardiac output using multiplane transesophageal echocardiography: a comparison to thermodilution." Anesthesiology **89**(2): 350-357.
- Pfeiffer, U. J. (1990). Das intrathorakale Blutvolumen als hämodynamischer Leitparameter. Anaesthesiologie und Intensivmedizin. U. J. Pfeiffer. Berlin-Heidelberg-NewYork-London-Paris-Tokyo-Hong Kong-Barcelona, Springer Verlag.
- Pfeiffer, U. J., G. Backus, et al. (1990). A fiberoptics based system for integrated monitoring of cardiac output, intrathoracic blood volume, extravascular lung water, O<sub>2</sub> Saturation, and a-v differences. Practical applications of fiberoptics in critical care monitoring. F. R. Lewis, Pfeiffer, U.J. Berlin-Heidelberg-NewYork-London-Paris-Tokyo-Hong Kong, Springer Verlag.
- Pierson, D., Ed. (1998). Goals and indicators for monitoring. Principles and practise of intensive care monitoring. New York, McGraw-Hill.
- Purschke, R., E. Putz, et al. (1974). "[Studies on the reliability of stroke volume determinations from the aortic pressure curve. Part I. Results of animal experiments (author's transl)]." Anaesthesist **23**(11): 483-492.
- Ramamoorthy, C., A. M. Lynn, et al. (1999). "Pro: transesophageal echocardiography should be routinely used during pediatric open cardiac surgery." J Cardiothorac Vasc Anesth **13**(5): 629-631.

- Renner, J., E. Cavus, et al. (2008). "Pulse pressure variation and stroke volume variation during different loading conditions in a paediatric animal model." Acta Anaesthesiol Scand **52**(3): 374-380.
- Renner, J., P. Meybohm, et al. (2007). "Global end-diastolic volume during different loading conditions in a pediatric animal model." Anesth Analg **105**(5): 1243-1249, table of contents.
- Reuter, D. A., T. W. Felbinger, et al. (2002). "Optimizing fluid therapy in mechanically ventilated patients after cardiac surgery by on-line monitoring of left ventricular stroke volume variations. Comparison with aortic systolic pressure variations." Br J Anaesth **88**(1): 124-126.
- Reuter, D. A., T. W. Felbinger, et al. (2002). "Intrathoracic blood volume index measured by thermodilution for preload monitoring after cardiac surgery." J Cardiothorac Vasc Anesth **16**(2): 191-195.
- Reuter, D. A., T. W. Felbinger, et al. (2002). "Stroke volume variations for assessment of cardiac responsiveness to volume loading in mechanically ventilated patients after cardiac surgery." Intensive Care Med **28**(4): 392-398.
- Reuter, D. A., A. E. Goetz, et al. (2003). "[Assessment of volume responsiveness in mechanically ventilated patients]." Anaesthesist **52**(11): 1005-1007, 1010-1003.
- Reuter, D. A., Goetz, A.E. (2008). Volumenstatus. Monitoring in Anästhesie und Intensivmedizin. A. Hoeft, Metzler, H., Pasch, T. Heidelberg, Springer Medizin Verlag. **1**.
- Rieke, H., A. Weyland, et al. (1990). "[Continuous measurement of cardiac output based on the Fick principle in cardiac anesthesia]." Anaesthesist **39**(1): 13-21.
- Rodig, G., C. Prasser, et al. (1999). "Continuous cardiac output measurement: pulse contour analysis vs thermodilution technique in cardiac surgical patients." Br J Anaesth **82**(4): 525-530.
- Ruperez, M., J. Lopez-Herce, et al. (2004). "Comparison between cardiac output measured by the pulmonary arterial thermodilution technique and that measured by the femoral arterial thermodilution technique in a pediatric animal model." Pediatr Cardiol **25**(2): 119-123.
- Sakka, S. G., D. L. Bredle, et al. (1999). "Comparison between intrathoracic blood volume and cardiac filling pressures in the early phase of hemodynamic instability of patients with sepsis or septic shock." J Crit Care **14**(2): 78-83.

- Sakka, S. G., K. Reinhart, et al. (1999). "Comparison of pulmonary artery and arterial thermodilution cardiac output in critically ill patients." Intensive Care Med **25**(8): 843-846.
- Sakka, S. G., C. C. Ruhl, et al. (2000). "Assessment of cardiac preload and extravascular lung water by single transpulmonary thermodilution." Intensive Care Med **26**(2): 180-187.
- Sarnoff, S. J. and E. Berglund (1954). "Ventricular function. I. Starling's law of the heart studied by means of simultaneous right and left ventricular function curves in the dog." Circulation **9**(5): 706-718.
- Schiffmann, H., B. Erdlenbruch, et al. (2002). "Assessment of cardiac output, intravascular volume status, and extravascular lung water by transpulmonary indicator dilution in critically ill neonates and infants." J Cardiothorac Vasc Anesth **16**(5): 592-597.
- Stevenson, J. G., G. K. Sorensen, et al. (1993). "Transesophageal echocardiography during repair of congenital cardiac defects: identification of residual problems necessitating reoperation." J Am Soc Echocardiogr **6**(4): 356-365.
- Stok, W. J., R. C. Stringer, et al. (1999). "Noninvasive cardiac output measurement in orthostasis: pulse contour analysis compared with acetylene rebreathing." J Appl Physiol **87**(6): 2266-2273.
- Stoneham, M. D. (1999). "Less is more ... using systolic pressure variation to assess hypovolaemia." Br J Anaesth **83**(4): 550-551.
- Striebel, H. W. (2008). Operative Intensivmedizin. Stuttgart, Schattauer GmbH.
- Swan, H. J., W. Ganz, et al. (1970). "Catheterization of the heart in man with use of a flow-directed balloon-tipped catheter." N Engl J Med **283**(9): 447-451.
- Szold, A., R. Pizov, et al. (1989). "The effect of tidal volume and intravascular volume state on systolic pressure variation in ventilated dogs." Intensive Care Med **15**(6): 368-371.
- Tibby, S. M., M. Hatherill, et al. (1997). "Clinical validation of cardiac output measurements using femoral artery thermodilution with direct Fick in ventilated children and infants." Intensive Care Med **23**(9): 987-991.
- Tibby, S. M., M. Hatherill, et al. (1997). "Clinicians' abilities to estimate cardiac index in ventilated children and infants." Arch Dis Child **77**(6): 516-518.

- von Spiegel, T., G. Wietasch, et al. (1996). "[Cardiac output determination with transpulmonary thermodilution. An alternative to pulmonary catheterization?]." Anaesthetist **45**(11): 1045-1050.
- Warner, H. R., H. J. Swan, et al. (1953). "Quantitation of beat-to-beat changes in stroke volume from the aortic pulse contour in man." J Appl Physiol **5**(9): 495-507.
- Weesner, K. M., A. P. Rocchini, et al. (1982). "Use of balloon-tipped catheters in the critically ill child." Clin Pediatr (Phila) **21**(3): 146-149.
- Wesseling, K. H., de Wit, B., Weber, J.A.P., Smith, N.T. (1983). "A simple device for the continuous measurement of cardiac output." Adv Cardiovasc Phys **5**: 16-52.
- Weyland, A., G. Wietasch, et al. (1995). "[The effect of an intracardiac left-right shunt on thermodilution measurements of cardiac output. An extracorporeal circulation model]." Anaesthetist **44**(1): 13-23.
- Yelderman, M. L., M. A. Ramsay, et al. (1992). "Continuous thermodilution cardiac output measurement in intensive care unit patients." J Cardiothorac Vasc Anesth **6**(3): 270-274.



## **8 Danksagung**

Für die Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit möchte ich mich recht herzlich bei allen an der Durchführung der Studie beteiligten Mitarbeitern der Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin des Universitätsklinikums Kiel bedanken.

Mein besonderer Dank gilt Prof. Dr. med. Berthold Bein, Dr. med. Peter Dütschke und vor allem PD Dr. med. Jochen Renner für die Motivation für und den Einsatz während der Durchführung der Untersuchungen sowie die Unterstützung beim Schreiben der Arbeit.

## 9 Lebenslauf

**Julia Fellermeier**

\*16.03.1982 in München

### **Berufstätigkeit**

Seit 09/2013

Praxis für Allgemeinmedizin und Psychotherapie  
Berlin – Neukölln  
Regina Weigel

01/2013 – 06/2013

Schmerzzentrum Berlin  
Praxis für Allgemeinmedizin  
Dr. Dieter Immler

01/2012 – 12/2012

Evangelische Elisabeth-Klinik Berlin  
Abteilung für Innere Medizin  
CA Prof. Dr. Matthias Pirlich

10/2009 – 9/2011

Kliniken Ostallgäu-Kaufbeuren, Klinik Füssen  
Abteilung für Chirurgie  
CA Dr. Kai Scriba

17.06.2009

**Approbation als Ärztin**

2005 – 2013

**Anfertigung der Dissertation**

### **Studium**

10/2004 – 09/2009

Christian-Albrechts-Universität zu Kiel  
Humanmedizin  
06/2008 2. Staatsexamen

10/2002 – 09/2004

Universität Ulm  
Humanmedizin  
08/2004 1. Staatsexamen

### **Schulische Ausbildung**

1992 – 2001

Ignaz-Kögler-Gymnasium Landsberg am Lech

1988 – 1992

Grundschule Hofstetten