

Aus der Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin

Akademischer Vertreter: Prof. Dr. med. Norbert Weiler

im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel

der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**BESTIMMUNG VON HERZZEIT- UND SCHLAGVOLUMEN MITTELS
NEUN VERSCHIEDENER PULSKONTURALGORITHMEN:
VERGLEICH MIT DER TRANSKARDIOPULMONALEN
THERMODILUTION**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der Medizinischen Fakultät

der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

SARAH MASING

aus Lüneburg

Kiel 2016

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. Ole Broch, Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin
2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. Ibrahim Alkatout, Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe
- Tag der mündlichen Prüfung: 19.10.2017
- Zum Druck genehmigt, Kiel den 28.08.2017

gez.: Prof. Dr. Norbert Weiler

(Vorsitzender der Prüfungskommission)

Hiermit erkläre ich, Sarah Masing, dass die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema:

*„Bestimmung von Herzzeit- und Schlagvolumen mittels neun verschiedener
Pulskonturalgorithmen: Vergleich mit der transkardiopulmonalen Thermodilution“*

von mir selbst und ohne unzulässige Hilfe Dritter verfasst wurde, auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten darstellt und die benutzten Hilfsmittel sowie die Literatur vollständig angegeben sind. Alle Stellen der Arbeit, die wörtlich oder sinngemäß aus anderen Quellen übernommen wurden, sind als solche kenntlich gemacht. Die Arbeit wurde in gleicher und ähnlicher Form noch keiner Prüfungsbehörde vorgelegt. Bisher habe ich in keinem medizinischen Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation eingereicht.

Datum, Unterschrift

Sarah Masing

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	5
1. Einleitung	6
1.1. Physiologie des Schlag- und Herzzeitvolumens.....	8
1.2. Thermodilutionsverfahren.....	9
1.3. Pulskonturanalyse.....	13
1.4. Doppler-Verfahren.....	16
2. Material und Methoden	20
2.1. Material.....	20
2.1.1. PiCCO ₂ -Monitor.....	20
2.1.2. CardioQ ODM-Studienmonitor.....	27
2.1.2.1. Ösophagusdoppler.....	28
2.1.2.2. Pulskonturalgorithmen.....	30
2.2. Methoden.....	34
2.2.1. Studiendesign.....	34
2.2.2. Patientenkollektiv.....	34
2.2.3. Instrumentierung und Versuchsaufbau.....	35
2.2.4. Studienprotokoll.....	36
2.2.5. Statistische Methoden und Auswertung.....	38
3. Ergebnisse	41
4. Diskussion	66
5. Zusammenfassung	73
6. Literaturverzeichnis	75
7. Anhang	85
7.1. Abbildungsverzeichnis.....	85
7.2. Tabellenverzeichnis.....	88
7.3. Projektbezogene Publikationen.....	96
8. Danksagung	97
9. Lebenslauf	98

Abkürzungsverzeichnis

CardioQ ODM	Studienmonitor auf Basis des Ösophagusdopplers plus neun verschiedene Pulskonturalgorithmen
CO	Cardiac Output oder Herzzeitvolumen
CPB	Cardiopulmonary bypass, Kardiopulmonaler Bypass
EVLW	Extravaskuläres Lungenwasser
GEDV	Globales Enddiastolisches Volumen
HF	Herzfrequenz
HZV	Herzzeitvolumen
HZV _{OED}	Herzzeitvolumen durch Ösophagusdoppler
HZV _{PC}	Herzzeitvolumen durch Pulskonturanalyse
HZV _{TPTD}	Herzzeitvolumen durch transkardiopulmonale Thermodilution
HZV _{X1-9}	Herzzeitvolumen durch neun verschiedene Pulskonturanalysen
LOAs	Limits of agreement, 95%-Konfidenzintervall
MAD	Mittlerer arterieller Druck
NaCl	Natriumchlorid
PAK	Pulmonalarterienkatheter, Swan-Ganz-Katheter
PAOD	Pulmonalarterieller Okklusionsdruck
PiCCO	Pulse Contour Cardiac Output
PiCCO ₂ -Monitor	Monitorsystem auf Basis der transkardiopulmonalen Thermodilution plus Pulskonturanalyse
PLR	Passive leg raising (Autotransfusionsmanöver)
SV	Schlagvolumen
SVR	Systemisch Vaskulärer Widerstand
SVV	Schlagvolumen-Variation
TPTD	Transkardiopulmonale Thermodilution
ZVD	Zentralvenöser Druck
ZVK	Zentralvenöser Katheter
X1 – X9	Neun verschiedene Pulskonturalgorithmen

1. Einleitung

Zahlreiche Studien konnten in den vergangenen Jahren zeigen, dass die Mortalität großer chirurgischer Eingriffe sowie die Verweildauer auf der Intensivstation durch eine frühe, zielgerichtete, hämodynamische Therapie basierend auf flussbezogenen Parametern wie dem Schlagvolumen (SV) und dem Herzzeitvolumen (HZV), reduziert werden können (Hamilton et al., 2011). Von dieser zielgerichteten Therapie scheinen vor allem Risikopatienten, die sich einem großen chirurgischen Eingriff unterziehen müssen, zu profitieren (Kern et al., 2002). Als Risikopatienten werden Patienten über 70 Jahre, Patienten mit kardiopulmonaler Funktionseinschränkung oder Organversagen, sowie ältere Patienten bei großen Operationen in der Gefäß- oder Kolorektalchirurgie bezeichnet (Lees et al., 2009). Ein wesentlicher Bestandteil dieser frühen, zielgerichteten hämodynamischen Therapie ist die individuelle, das heißt eine auf den jeweiligen Patienten und die klinische Situation angepasste Optimierung der Volumen- und/oder Katecholamintherapie. Zur Senkung der Mortalität und der Aufenthaltsdauer im Krankenhaus haben Therapiealgorithmen basierend auf hämodynamischen Variablen wie HZV und SV hierbei einen großen Stellenwert (Gan et al., 2002).

Durch die Einführung des Pulmonalkatheters (PAK oder Swan-Ganz-Katheter) im Jahre 1970 durch die beiden Kardiologen Harold Jeremy Swan und William Ganz war es erstmals möglich, routinemäßig im klinischen Alltag HZV zu messen (Bayliss et al., 2009; Swan et al., 1970). Dieses Verfahren der pulmonalen Thermodilution wurde über Jahrzehnte als klinischer „Goldstandard“ zur HZV-Messung betrachtet. Aufgrund eines fraglichen klinischen Nutzens und zum Teil schwerer Risiken und Komplikationen wurde in den vergangenen Jahren an der Entwicklung vergleichbarer, aber weniger invasiver Monitorverfahren gearbeitet (Richard, 2003; Sandham, 2003).

Die transkardiopulmonale Thermodilution wurde in den 1990er Jahren als weniger invasive Alternative zur pulmonalen Thermodilution entwickelt (Lichtwarck-Aschoff et al., 1992). Zahlreiche Studien konnten zeigen, dass die transkardiopulmonale und die pulmonale Thermodilution hinsichtlich der Genauigkeit der HZV-Bestimmung vergleichbar sind (Breukers et al., 2009; Friesecke et al., 2009).

Zusätzlich zur transkardiopulmonalen Thermodilution wurden in den letzten Jahren vermehrt weitere minimal-invasive Verfahren wie die Pulskonturanalyse oder der Ösophagusdoppler

entwickelt. Bei der Pulskonturanalyse wird das arterielle Kurvensignal einer liegenden arteriellen Kanüle in ein spezielles Monitorsystem eingespeist und durch Analyse der arteriellen Druckkurve kann das HZV kontinuierlich, also Schlag-auf-Schlag, abgeschätzt werden. Diese Systeme basieren je nach Hersteller auf unterschiedlichen Algorithmen und benötigen in der Regel keine Kalibration durch ein Referenzverfahren. Der Ösophagusdoppler wurde in den 1970er Jahren entwickelt und basiert auf dem Dopplerverfahren. Mittels einer im Ösophagus platzierten Sonde wird der Blutfluss in der Aorta descendens mittels Ultraschall erfasst und anschließend das SV, beziehungsweise das HZV berechnet (Colquhoun et al., 2014).

Das HZV beschreibt das Volumen, welches vom Herzen pro Minute in den Körperkreislauf ausgeworfen wird (Liljestrand et al., 1928). Durch die Ermittlung des HZV können sowohl Aussagen über den Volumenstatus des Patienten, als auch die Auswurf-tätigkeit des Herzens sowie die globale Versorgung mit Sauerstoff gemacht werden (Sun, 2006). Das HZV beträgt bei einem gesunden Erwachsenen in Ruhe circa 4.5-6 L/min (Mewis et al., 2006). Dieses lässt sich bei maximaler körperlicher Anstrengung auf bis zu 30 L/min steigern oder kann sich im kardiovaskulären Schock auf unter 2 L/min verringern (Sun, 2006). Die kontinuierliche hämodynamische Überwachung von HZV und SV kann somit vor allem bei instabilen Patienten dazu beitragen, rechtzeitig therapeutische Maßnahmen zu ergreifen um damit die Hämodynamik zu optimieren. In den letzten Jahrzehnten wurden überwiegend der arterielle Blutdruck und die statisch kardialen Füllungsdrücke wie der zentrale Venendruck (ZVD) und der pulmonalarterielle Okklusionsdruck (PAOD) als wichtigste Parameter zur perioperativen Überwachung der Patienten herangezogen. Allerdings konnten Studien zeigen, dass eine Minderperfusion der Organsysteme während größerer operativer Eingriffe nicht durch den arteriellen Blutdruck oder kardiale Füllungsdrücke detektiert werden kann (Meregalli et al., 2004). Zudem sind die statisch kardialen Füllungsdrücke ebenfalls nicht in der Lage, eine Volumentherapie zu steuern (Osman et al., 2007). In diesem Zusammenhang gewinnt das HZV zur perioperativen Überwachung immer mehr an Bedeutung.

In der vorliegenden Dissertation geht es um die Untersuchung der Genauigkeit neun verschiedener Pulskonturalgorithmen zur Bestimmung von HZV bei kardiochirurgischen Patienten vor und nach kardiopulmonalen Bypass (CPB). Die Pulskonturalgorithmen wurden jeweils einmal vor und einmal nach dem CPB mittels Ösophagusdopplerverfahren kalibriert. Als Referenzverfahren wurde die transkardiopulmonale Thermodilution verwendet.

1.1. Physiologie des Schlag- und Herzzeitvolumens

Das SV beschreibt das vom Ventrikel während der systolischen Austreibungsphase ausgeworfene Blutvolumen. Normalerweise beträgt dieses zwischen 70 und 100 mL. Das SV entspricht in etwa $\frac{2}{3}$ des gesamten enddiastolischen Volumens. Ein Restvolumen von circa 40-50 mL verbleibt im Ventrikel (Huppelsberg et al., 2009). Die Herzfrequenz (HF) wird durch den Sympathikus gesteuert und hat ebenfalls einen Einfluss auf das HZV. Zudem steigert der Sympathikus die Kontraktilität des Herzmuskels durch einen vermehrten Einstrom von Ca^{2+} -Ionen in die Herzmuskelzellen und kann somit die Auswurfleistung des Herzens unabhängig von der Vordehnung des Myokards erhöhen.

Das HZV bezeichnet das vom Ventrikel pro Zeiteinheit in den Körperkreislauf geförderte Blutvolumen. Es errechnet sich aus dem Produkt von HF und SV und beträgt im physiologischen Normbereich circa 4.5 bis 6 L/min (Huppelsberg et al., 2009). Um es zwischen verschiedenen Individuen vergleichbar zu machen, wird es auch in Bezug auf die Körperoberfläche als Herzindex angegeben. Dieser liegt im Normbereich zwischen 2.8 und 4.2 L/min/m² (Sadgorski, 2009).

Die Beziehung zwischen kardialer Vorlast und Auswurfleistung ist durch den Frank-Starling-Mechanismus definiert. Der Frank-Starling-Mechanismus beschreibt einen autonomen, kardialen Regulationsmechanismus, um kurzfristige Druck- oder Volumenschwankungen zu kompensieren. Das Ziel hierbei ist das Erreichen eines identischen SV beider Kammern, da bei einem Ungleichgewicht der SV das kardiale System innerhalb kürzester Zeit dekompensieren würde. Der Frank-Starling-Mechanismus wird von der Vorlast (preload) bzw. der Nachlast (afterload) beeinflusst. Die Vorlast entspricht dem enddiastolischen Volumen, welches sich kurz vor der Anspannungsphase am Ende der Füllungsphase während der Diastole im Ventrikel befindet. Abhängig ist das enddiastolische Volumen vom Volumenstatus des Organismus, welcher den venösen Füllungsdruck und die daraus resultierende venöse Wandspannung direkt beeinflusst. Bei einer Erhöhung des enddiastolischen Volumens kommt es zu einer zunehmenden Vordehnung des Herzmuskels und konsekutiv zu einer Zunahme der Sarkomerlänge. Die daraus resultierende bessere Überlappung der Aktin- und Myosinfilamente führt zu einer Steigerung der Kontraktionskraft. Da der Füllungsdruck der Ventrikel das Myokard passiv dehnt, ist das Herz in der Lage durch die stärkere Vordehnung des Myokards und einer größeren Füllung der Ventrikel ein größeres SV auszuwerfen (Huppelsberg et al., 2009). Die Vorlast kann durch den Volumenstatus des Organismus, der Verteilung des

Blutvolumens (z.B. Orthostase) sowie durch vorbestehende Klappeninsuffizienzen beeinflusst werden (Longo et al., 2012).

Die Nachlast beschreibt den Auswurfwiderstand, gegen den der linke Ventrikel am Ende der Anspannungsphase und zu Beginn der Austreibungsphase arbeiten muss. Da sich die aortalen Taschenklappen nur öffnen, wenn der Druck im Ventrikel den diastolischen Druck in der Aorta übersteigt, kann durch eine Aortenklappenstenose die Nachlast erhöht sein. In diesem Fall muss der linke Ventrikel wesentlich mehr Druck aufbauen, um die Taschenklappen zu öffnen. Durch die erhöhte Anspannung des Muskels verringert sich jedoch das SV und es resultiert nach der Austreibungsphase ein erhöhtes Restvolumen. Dieses kann bei chronischer Belastung zur Hypertrophie der Herzmuskulatur führen (Huppelsberg et al., 2009). Beeinflusst wird die Nachlast vom systemischen Gefäßwiderstand, der Compliance der arteriellen Gefäße, dem Blutvolumen sowie der ventrikulären Wandspannung. Das SV und das HZV korrelieren also direkt mit der Vor- und der Nachlast. Zudem ist das HZV von den anatomischen Gegebenheiten und der Kontraktilität des Herzmuskels abhängig (Longo et al., 2012).

1.2. Thermodilutionsverfahren

Die Bestimmung des HZV ist besonders für die klinische Einschätzung von hämodynamisch instabilen Patienten von Bedeutung, da es eine exaktere Beurteilung des individuellen Volumenstatus und der Gewebepfusion zulässt (Schmid, 2010). Zur Bestimmung von Blutflüssen sind Indikatordilutionstechniken seit Jahrzehnten etablierte Verfahren. Durch Applikation eines Indikators in den Blutstrom und Bestimmung der Veränderung der Indikatorkonzentration an einem bestimmten Ort stromabwärts, können HZV und SV gemessen werden. Als Indikatorstoffe können Temperatur, Gase oder auch Farbstoffe dienen. Die Verdünnung des Indikators und die unterschiedlichen Ankunftszeiten der Indikatorbestandteile am Messort werden durch die spezifischen Eigenschaften des Indikators, des Blutes und des durchströmten Gefäßbettes bestimmt. Dieses Phänomen spiegelt sich in der Indikatordilutionskurve wieder, welche den zeitlichen Verlauf der Indikatorkonzentration am Messort repräsentiert. Durch die Rezirkulation des Blutstromes geht die Kurve nicht gegen Null, da ein Teil des Indikators den Thermistor nochmal passiert. Aufgrund dieser Rezirkulationsphänomene bricht der Monitor nach einer bestimmten Zeit die Messung ab und extrapoliert den exponentiell abfallenden Anteil der Dilutionskurve. Die Fläche unter der Kurve ist hierbei umgekehrt proportional zum gemessenen HZV: ist die Fläche unter der Kurve klein, so ist das HZV groß und umgekehrt (Olma, 2004).

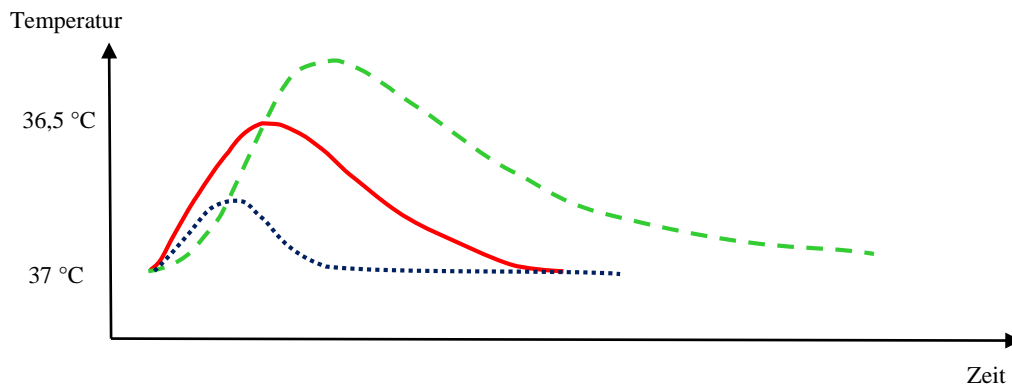


Abbildung 1: Schematische Darstellung typischer Thermodilutionskurven. **roter Graph:** normale Thermodilutionskurve bei normalem HZV von circa 5.5 L/min; **blauer Graph:** Thermodilutionskurve bei erhöhtem HZV von circa 19 L/min; **grüner Graph:** Thermodilutionskurve bei erniedrigtem HZV von circa 1.9 L/min.

Eine der ersten Indikator-dilutionsmethoden ist die 1870 von Adolf Eugen Fick entwickelte Bestimmung des HZV (Huppelsberg et al., 2009; Reuter et al., 2005). Hierbei wird die Differenz der Sauerstoffkonzentrationen vor und hinter dem Kapillarbett genutzt um das HZV zu bestimmen. Das HZV kann anhand der unten stehenden Fick'schen Gleichung bestimmt werden, indem die aufgenommene Sauerstoffmenge, bestimmt durch Spirometrie, durch die arteriovenöse Sauerstoffkonzentrationsdifferenz dividiert wird (Huppelsberg et al., 2009):

$$\text{HZV} = \frac{\dot{V}_{\text{O}_2}}{C_{\text{aO}_2} - C_{\text{vO}_2}}$$

\dot{V}_{O_2} : O_2 -Aufnahme (Differenz aus O_2 in Einatemluft und Ausatemluft)

C_{aO_2} : arterielle O_2 -Konzentration Aorta

C_{vO_2} : venöse O_2 -Konzentration Arteria pulmonalis

Die Grundlage der heutigen Thermodilutionsverfahren ist die Stewart-Hamilton-Gleichung. Sie versucht die Fläche unter der sich abbildenden Temperaturkurve zu approximieren. Daher fließen in diese Gleichung die Temperaturdifferenz, der zeitliche Kurvenverlauf und damit das Integral unter der sich darstellenden Kurve, sowie die Dichte der Flüssigkeiten (Blut und Natriumchlorid-Lösung (NaCl) ein. Letztere mit den zwei Konstanten K_1 und K_2 . Die Konstante K_1 ist für NaCl 0.9% auf $K_1 = 1.102$ festgelegt. Durch diese Konstante wird der unterschiedlichen spezifischen Wärmekapazität und Dichte von Blut und Indikator Rechnung

getragen. Mit Hilfe der bekannten Werte für das injizierte Volumen (V_i), der Temperatur des Injektats (T_i) und der Differenz der Bluttemperatur (T_b), kann das HZV durch die Teilung der errechneten Kältemenge und des Zeitintegrals der Bluttemperaturveränderung bestimmt werden. Daraus ergibt sich folgende Formel nach Stewart und Hamilton (Stewart, 1897; Reuter et al., 2005):

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

V_i :	Injektatvolumen
T_b :	Bluttemperatur
T_i :	Injektattemperatur
K_1 :	Dichtefaktor
K_2 :	Berechnungsfaktor
$\Delta T_b(t)$:	Bluttemperaturänderung als Funktion der Zeit

Die Einführung des Swan-Ganz-Katheters stellte eines der ersten Thermodilutionsverfahren für die routinemäßige Erfassung des HZV im klinischen Alltag dar. Hierbei kann nach Passage der rechtsventrikulären Strukturen über einen bis in die Arteria pulmonalis vorgeschobenen Katheter neben dem HZV und den pulmonalarteriellen Drücken intermittierend der PAOD bestimmt werden. Dieser entspricht nach Ausschluss eines Vitiums der Mitralklappe dem Druck in der Pulmonalvene und weiterführend auch dem Druck im linken Vorhof (Mewis et al., 2006; Bayliss et al., 2009). Ein Thermistor, welcher bei Veränderungen der Temperatur mit einem Widerstandsabfall reagiert, befindet sich dabei an der Spitze dieses Katheters. Zu Beginn der Messung wird ein bekanntes Volumen einer gekühlten NaCl-Lösung (ca. 7°C) zentralvenös in den rechten Vorhof injiziert. Dieser Bolus gelangt in die Arteria pulmonalis wo die resultierende Temperaturveränderung an der Spitze des PAK vom Thermistor registriert wird. Da es im Atemzyklus je nach Injektionszeitpunkt des Indikators Schwankungen von bis zu 70 % im HZV gibt, sollten drei Messungen über den Atemzyklus verteilt werden. Durch Mittelung von drei aufeinanderfolgenden Injektionen gekühlter NaCl-Lösung kann dann das HZV auf Basis der Stewart-Hamilton-Gleichung bestimmt werden (Olma, 2004). Als Alternative zur

diskontinuierlichen Bolus-Methode wurde ein PAK entwickelt, der mit einem Heizfilament versehen ist. Durch eine intermittierende Abgabe definierter Wärmeboli kann bei diesem Katheter das HZV automatisch bestimmt werden. Diese Messungen erscheinen zwar kontinuierlich, finden jedoch nicht in Echtzeit statt, da die vom Gerät ermittelten Werte methodenbedingt einige Minuten alt sind (Reuter et al., 2005).

Die pulmonale Thermodilution stellt das invasivste Verfahren zur Bestimmung von HZV dar und ist mit zum Teil schweren Komplikationen assoziiert (Bayliss et al., 2009; Zink et al., 2001). Deshalb wird der PAK heutzutage überwiegend in speziellen Bereichen wie der Kardioanästhesie eingesetzt (McGuinness et al., 2015). Zudem konnten Untersuchungen mit verschiedenen Patientenkollektiven in den letzten Jahren zeigen, dass die Anwendung eines PAK zu keiner Senkung der Mortalität führte (The National Heart, Lung and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome Clinical Trials Network, 2006; Richard et al., 2003; Sandham et al., 2003). Aus diesen Gründen scheint der Einsatz der pulmonalen Thermodilution nach sorgfältiger Risiko-Nutzen-Abwägung nur noch bei speziellen Indikationen gerechtfertigt zu sein (Sakka et al., 2000).

Die transkardiopulmonale Thermodilution stellt ein alternatives, weniger invasives Verfahren zur HZV-Bestimmung dar. Das Prinzip der transkardiopulmonalen Thermodilution basiert auf den Untersuchungen von Newman und Mitarbeitern (Newman et al., 1951) und wurde 1954 durch Fegler im Tierexperiment beschrieben (Fegler, 1954). Durch die zunehmende Kritik am PAK in den letzten Jahrzehnten erfuhr das Prinzip der transkardiopulmonalen Thermodilution einen Aufschwung (Longo et al., 2012). Für die transkardiopulmonale Thermodilution wird zusätzlich zum zentralen Venenkatheter (ZVK) ein Thermodilutionskatheter in einem arteriellen Gefäß, typischerweise der Arteria femoralis, platziert. Da mit dem Katheter keine kardialen Strukturen passiert werden müssen, gilt dieses Verfahren als weniger invasiv im Vergleich zur pulmonalen Thermodilution. Allerdings kann es durch die größere Distanz zwischen Injektionsort (ZVK) und Detektionsort (Thermodilutionskatheter Arteria femoralis) theoretisch zu einer stärkeren Ungenauigkeit bei der Berechnung des HZV kommen. Jedoch haben zahlreiche Studien hinsichtlich der Genauigkeit zur Bestimmung von HZV eine Austauschbarkeit der transkardiopulmonalen mit der pulmonalen Thermodilution zeigen können (Breukers et al., 2009; Friesecke et al., 2009; Sander et al., 2006). Hervorzuheben ist, dass die Genauigkeit der pulmonalen und transkardiopulmonalen Thermodilution durch Klappeninsuffizienzen oder intrakardiale Shunts beeinträchtigt werden kann (Nishikawa et al., 1993). Weitere potentielle Fehlerquellen der Thermodilutionstechnik sind die ungenügende

oder unvollständige Applikation des Indikators und eine Fehllage des ZVK mit nachfolgender unzureichender Durchmischung des Indikators (Rossaint et al., 2012). Zudem kann eine nachträgliche Erwärmung des gekühlten Indikators zu einer Verfälschung der Werte führen. Um dies zu vermeiden, wird empfohlen, einen speziellen inline Thermistor zu verwenden, welcher die tatsächliche Temperatur zum Injektionszeitpunkt erfasst (Olma, 2004). Weiterhin sollten die Messungen nicht erfolgen, wenn eine schnelle intravenöse Flüssigkeitssubstitution notwendig sein sollte, da die schnelle Flüssigkeitsgabe die Genauigkeit der Messungen ebenfalls beeinträchtigen kann. Es zeigte sich weiterhin, dass die durch die Thermodilution gemessenen HZV-Werte bei erniedrigtem HZV unzuverlässig sein können (Nishikawa et al., 1993). Jedoch sind bis heute keine Todesfälle im Zusammenhang mit der Anlage eines Katheters zur transkardiopulmonalen Thermodilution bekannt (Belda et al., 2011). Der PiCCO-Monitor (Pulse Contour Cardiac Output) der Firma Pulsion Medical Systems AG in München, Deutschland war das erste Monitorsystem auf Basis der transkardiopulmonalen Thermodilution und wurde in den 1990er Jahren in den Markt eingeführt. Die aktuellste Version ist der PiCCO₂-Monitor, der die Verfahren der transkardiopulmonalen Thermodilution und der Pulskonturanalyse kombiniert. Das Verfahren der transkardiopulmonalen Thermodilution kann außerdem bei Kleinkindern und Säuglingen angewandt werden. Im Gegensatz zum PAK ist das PiCCO₂-Monitorsystem jedoch nicht in der Lage, eine Dekompensation des rechten Ventrikels zu detektieren (Prange et al., 2004). Heutzutage gilt die transkardiopulmonale Thermodilution neben der pulmonalen Thermodilution als der Goldstandard zur Bestimmung von HZV und ist ein wichtiges Monitorverfahren zur Überwachung schwerkranker Patienten auf der Intensivstation.

1.3. Pulskonturanalyse

Durch die Pulskonturanalyse ist es möglich das SV und das HZV kontinuierlich, also Schlag-auf-Schlag, zu bestimmen. Die Monitorsysteme auf Basis der Pulskonturanalyse zeichnen sich durch eine schnelle Verfügbarkeit und eine einfache Interpretation aus. Über eine liegende arterielle Kanüle, typischerweise in der Arteria radialis, wird das arterielle Kurvensignal in das minimal-invasive Monitorsystem eingespeist und analysiert. Die Cz-Methode nach Wesseling misst beispielsweise die Fläche unter dem systolischen Anteil der arteriellen Druckkurve (A_{sys}) vom Ende der Diastole bis zum Ende der Auswurfphase. Dieser systolische Anteil wird durch den Wellenwiderstand der Aorta (Z_{ao}) dividiert (Jansen et al., 2005):

$$V_z = \frac{A_{\text{sys}}}{Z_{\text{ao}}}$$

V_z : Schlagvolumen

A_{sys} : Fläche des systolischen Anteils der arteriellen Druckkurve

Z_{ao} : Wellenwiderstand der Aorta

Da dieses Modell für die Hämodynamik des Menschen zu simpel war, mussten weitere Parameter berücksichtigt werden. So spiegelt die HF die reflektorischen Veränderungen der arteriellen Druckkurve in der Peripherie wieder und wurde in die Formel integriert. Durch Einbeziehung des mittleren arteriellen Druckes (MAD) wurden die druckbasierten, nicht linearen Veränderungen im Querschnitt der Aorta berücksichtigt. Hierbei konnte der in einer peripheren Arterie gemessene MAD verwendet und auf den zentraleren aortalen Druck verzichtet werden. Des Weiteren wurde das Alter des Patienten in die Formel integriert (Jansen et al., 1990; Jansen et al., 2005):

$$V_{\text{cz}} = V_z [0.66 + 0.55 \cdot \text{HF} - 0.01 \cdot \text{Alter} \cdot (0.014 \cdot \text{MAD} - 0,8)]$$

V_{cz} : Korrigiertes Schlagvolumen

V_z : Schlagvolumen

HF: Herzfrequenz

Alter: Alter des Patienten

MAD: Mittlerer arterieller Druck

Um das HZV nun nach der Cz-Methode (CO_{Cz}) berechnen zu können, muss zuerst der Kalibrierungsfaktor (cal) mit Hilfe des HZV der Referenzmethode Thermodilution (CO_{ref}) errechnet werden. Nach Bestimmung des Kalibrierungsfaktors kann nun das HZV (CO_{Cz}) wie folgt berechnet werden (Jansen et al., 2005):

$$\text{CO}_{\text{Cz}} = \text{cal} \cdot \text{HF} \cdot V_{\text{cz}}$$

CO_{Cz} : Herzzeitvolumen

cal: Kalibrierungsfaktor, berechnet mit Hilfe der Referenzmethode CO_{ref}

HF: Herzfrequenz

V_{cz} : Korrigiertes Schlagvolumen

Grundlage der Pulskonturanalyse sind die Untersuchungen von Otto Frank, der 1899 erstmals die Grundform des arteriellen Pulses beschrieb (Frank, 1899). In diesem Zusammenhang prägte unter anderem Frank die Theorie vom Windkessel-Modell. Das Windkessel-Modell basiert auf der Annahme, dass durch die Dehnbarkeit der Aorta und der großen proximalen Arterien die pulsatorische Strömung in einen kontinuierlichen Blutfluss umgewandelt wird. So wird das Blut in der Systole aus dem Herzen in die Aorta und zeitgleich aus der Aorta in die peripheren Gefäße gepumpt. Das Volumen welches aus dem Herzen ausgeworfen wird, ist größer als das Volumen, welches in die Peripherie gepumpt wird. Dadurch nimmt das Volumen in der Aorta zu, und die Gefäßwand wird gedehnt. Nachfolgend fließt in der diastolischen Phase der Großteil des in der Aorta verbleibenden Blutes in die peripheren Gefäße. Von großer Bedeutung ist hierbei das Kontraktionsverhalten der Aorta, welches im direkten Zusammenhang mit dem Blutdruck und dem Volumenstatus steht. Zusätzliche Bedeutung hat ebenfalls die Größe und die Elastizität der Aorta. Als die drei wichtigsten vaskulären Eigenschaften sind die Compliance, die Impedanz und die Resistance zu nennen. Die Compliance repräsentiert den Widerstand der Aorta gegen eine Zunahme des Blutvolumens, die Impedanz den Widerstand der Aorta gegen den pulsatilen Einstrom von Blut und die Resistance den Widerstand des peripheren Gefäßbettes gegen den Blutfluss. Die Resistance wird zudem durch viele Faktoren wie zum Beispiel Sympathikus/Parasympathikus, Volumenstatus und vasoaktive Medikamente beeinflusst (De Wilde et al., 2007). Zudem gibt es einen nichtlinearen Zusammenhang zwischen dem MAD und den drei vaskulären Eigenschaften. So nimmt die vaskuläre Compliance bei einem Anstieg des MAD ab. Zusätzlich variiert die aortale Querschnittsfläche innerhalb eines Patientenkollektivs um 30% und es besteht eine nicht-lineare Beziehung zwischen aortaler Querschnittsfläche und arteriellem Druck (Langewouters et al., 1984; Langewouters et al., 1985). Da die vaskulären Eigenschaften von Patient zu Patient variieren, war es in der Vergangenheit notwendig, Monitorsysteme auf Basis der Pulskonturanalyse zu Beginn der Messungen mittels einer Referenzmethode wie der Thermodilution zu kalibrieren. Dadurch war der Vorteil der geringeren Invasivität jedoch aufgehoben. Heutzutage sind diese Monitorsysteme nach Eingabe patientenspezifischer Merkmale wie Alter, Geschlecht, Körpergröße und -gewicht jedoch in der Lage, unkalibriert die individuellen vaskulären Eigenschaften mittels einer auf einem Nomogramm basierten Referenzdatenbank abzuschätzen. Die Berechnung des HZV erfolgt dann auf Basis unterschiedlicher Algorithmen. So lässt sich aus dem Windkessel-Modell unter Berücksichtigung des Ohm'schen Gesetzes aus der Elektrizitätslehre zwischen einer Druckdifferenz und einem Fluss ein Zusammenhang

herstellen, der von dem nachfolgenden Gesamtwiderstand bestimmt wird (Sadgorski, 2009; Reuter et al., 2005).

1.4. Doppler-Verfahren

Ein weiteres minimal-invasives und schnell verfügbares Verfahren zur kontinuierlichen Erfassung von HZV und SV ist die Messung des aortalen Blutflusses in der Aorta descendens mittels Dopplerverfahren. Hierbei wird eine Dopplersonde über die Nase oder den Mund im Ösophagus positioniert und das SV aus dem Produkt der Querschnittsfläche der Aorta und dem systolischen Geschwindigkeits-Zeit-Integral der Dopplerkurve generiert. Das Prinzip beruht darauf, dass ein von der Sonde kontinuierlich ausgesendetes Signal (4 MHz) bei Reflexion an einer bewegten Grenzfläche eine Änderung der Frequenz erfährt (Singer, 2009). Die bewegte Grenzfläche stellen hierbei die Erythrozyten im Blut dar. Bei einer Veränderung des Blutflusses verändert sich die Reflexion des Signals durch die im Blutstrom befindlichen Erythrozyten mit nachfolgender Frequenzänderung (meist unter 20 kHz), welche vom Empfängerkristall im Sondenkopf registriert wird (Singer, 2009). Nähern sich die Erythrozyten dem Empfängerkristall an, wird die Frequenz höher, entfernen sie sich, wird die Frequenz tiefer (Grau, 2009). Da die Verschiebung der Frequenz und die Blutgeschwindigkeit im direkten Verhältnis zueinander stehen, ergibt sich folgende Gleichung (Rossaint et al., 2012; Grau, 2009; Singer, 2009):

$$f_x = \frac{f_0}{c (2 v \cdot \cos \omega)}$$

- f_x : Frequenzänderung
- f_0 : Schallkopffrequenz
- c : Schallgeschwindigkeit im Gewebe ≈ 1540 m/s
- v : Geschwindigkeit des Reflektors
- ω : Winkel zwischen Schallstrahl und Strömungsrichtung

Die Schallkopffrequenz sowie die Schallgeschwindigkeit im Gewebe werden als bekannt vorausgesetzt. Zur Berechnung der Geschwindigkeit des Reflektors muss somit nur noch die Frequenzänderung gemessen werden. Weiterhin erfolgt die Berechnung des Geschwindigkeit-Zeit-Integrals der Dopplerkurve. Das Ergebnis wird dann mit der aortalen Querschnittsfläche multipliziert und somit das HZV bestimmt (Schmid, 2010). Der Querschnitt der Aorta descendens wird je nach Hersteller über Eingabe patientenspezifischer Daten kalkuliert oder

mittels M-Mode des Ultraschallverfahrens gemessen. Eine exakte Anlotung des Blutstroms ist für die Genauigkeit dieses Verfahrens von großer Bedeutung. Je mehr der Dopplerstrahl und die Blutströmung divergieren, desto ungenauer wird die Messung. Allerdings konnte eine Studie bei Intensivpatienten die Validität des Ösophagusdopplers hinsichtlich der Erfassung von HZV und SV belegen (Dark et al., 2004). Zusätzlich liefert dieses Monitorsystem Variablen zur Vorhersage der Volumenreagibilität, beziehungsweise Steuerung einer Volumentherapie. Hier ist die sogenannte korrigierte Flusszeit (FT_c), gemessen als die frequenzkorrigierte Breite des Geschwindigkeits-Zeit-Integrals zu nennen. Untersuchungen konnten zeigen, dass diese Variable sehr gut in der Lage ist, einen Anstieg von HZV und SV als Antwort auf eine Volumengabe vorherzusagen (Monnet, 2005; Lee, 2007). Abbildung 2 zeigt Beispiele typischer Doppler-Kurven im Geschwindigkeits-Zeit-Diagramm. Der Anstieg der Kurve steht für die mittlere Geschwindigkeit und die Schlagdistanz beschreibt die Entfernung, die die Blutsäule während der ventrikulären Systole entlang der Aorta zurücklegt. Die Höhe der Kurve beschreibt die Spitzengeschwindigkeit (King et al., 2004).

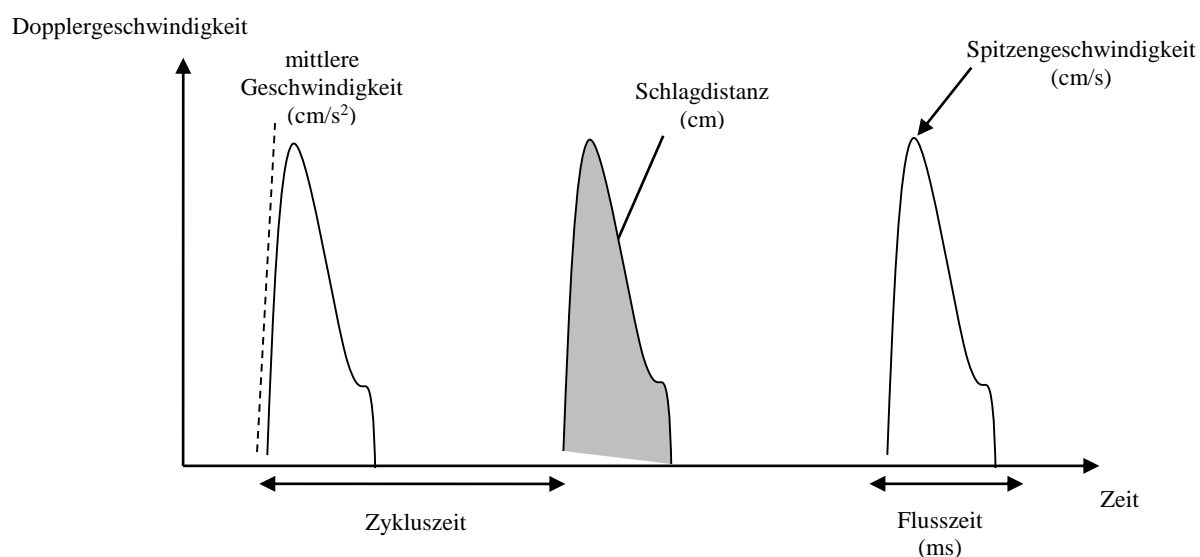


Abbildung 2: Form der typischen Doppler-Kurve im Geschwindigkeits-Zeit-Diagramm
(modifiziert nach Singer, 2009)

Zudem kann die Form der Dopplerkurve Hinweise zur hämodynamischen Situation des Patienten geben (siehe Abbildung 3).

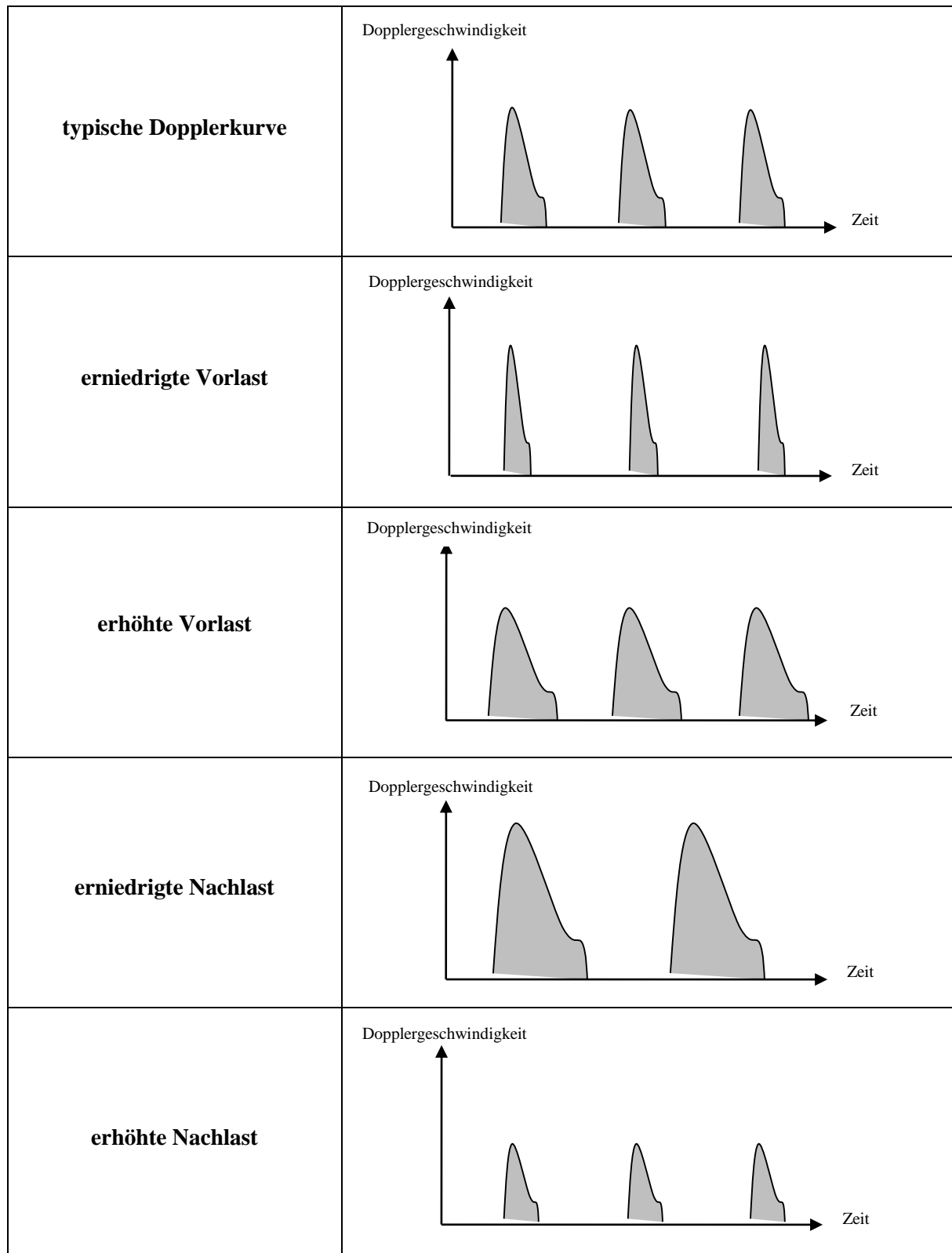


Abbildung 3: Doppler-Kurven bei verschiedenen hämodynamischen Veränderungen (modifiziert nach Singer, 2009)

So können ein niedriges SV und eine verkürzte FT_C auf eine Hypovolämie hinweisen. Eine niedrige Spitzengeschwindigkeit kann auf eine verminderte Kontraktilität und eine niedrige Spitzengeschwindigkeit in Kombination mit einer verkürzten FT_C auf eine erhöhte Nachlast hinweisgebend sein (Nickson, 2014).

Es existieren zahlreiche Studien zur zielgerichteten hämodynamischen Therapie mittels Ösophagusdoppler. So konnte eine Übersichtsarbeit in der neun Studien mit insgesamt 887 traumatologischen, allgemein- und kardiochirurgischen Patienten untersucht wurden, zeigen, dass eine hämodynamische Optimierung mittels Ösophagusdoppler das Outcome der Patienten in allen Studien signifikant verbesserte (Singer, 2009). Weiterhin zeigte sich, dass ein durch den Ösophagusdoppler ermitteltes, erniedrigtes SV nach kardiochirurgischen Eingriffen einer der zuverlässigsten prognostischen Faktoren für die Entwicklung von postoperativen Komplikationen darstellte (Poeze et al., 1999). Zudem kann dieses semi-invasive Messverfahren bei pädiatrischen Patienten verwendet werden (Singer, 2009). Aufgrund dieser Vorteile ist die Überwachung und hämodynamische Optimierung kritisch kranker Patienten mittels Ösophagusdoppler in England in die nationalen Leitlinien aufgenommen worden (Ghosh et al., 2011). Nachteile dieses Verfahrens sind die erforderliche tiefe Sedierung beziehungsweise Narkose des Patienten, die potentielle Verletzung des Ösophagus, eine mögliche Sondendislokation durch chirurgische Manipulation oder Lagerungen und ein damit verbundener Winkelfehler bei Anlotung des Blutstroms. Als Kontraindikationen sind unter anderem lokale Infektionen oder anatomische Veränderungen bei einem karzinogenen Geschehen, Strikturen, Varizen, vorherige Operationen oder Zustand nach Einlage eines Ösophagusstents zu nennen. Weiterhin sollte das Verfahren nicht bei systemischen Koagulopathien sowie dem Vorhandensein einer Aortenisthmusstenose oder einliegender intraaortaler Ballonpumpe eingesetzt werden (King et al., 2004).

Der in dieser Arbeit verwendete CardioQ ODM-Studienmonitor der Firma Deltex Medical, Chichester, England kombinierte das Dopplerverfahren mit neun verschiedenen Algorithmen zur Pulskonturanalyse. Der Ösophagusdoppler wurde in der vorliegenden Arbeit zur einmaligen Kalibrierung der verschiedenen Pulskonturalgorithmen vor und nach CPB genutzt.

2. Material und Methoden

2.1. Material

2.1.1. PiCCO₂-Monitor

Das PiCCO₂-Monitorsystem der Firma Pulsion kombiniert das Verfahren der transkardiopulmonalen Thermodilution mit der Pulsconturanalyse, um das HZV sowie das SV zu bestimmen. Die transkardiopulmonale Thermodilution ermöglicht die diskontinuierliche HZV-Bestimmung und dient zur Kalibrierung der Pulsconturanalyse, welche wiederum in der Lage ist, HZV und SV kontinuierlich zu bestimmen. Das 2007 eingeführte PiCCO₂-Monitorsystem repräsentiert die aktuellste Softwareversion und kann sowohl auf der Intensivstation als auch intraoperativ eingesetzt werden (Hoppen, 2014).



Abbildung 4: Abbildung eines PiCCO₂-Monitors

(mit freundlicher Genehmigung der Firma Pulsion, München, Deutschland)

Zur Messung wird ein handelsüblicher ZVK sowie ein Thermistorkatheter (Pulsio cath Thermodilutionskatheter) für die Anlage in der Arterie, typischerweise der Femoralarterie, benötigt (Abbildung 5). Der PiCCO₂-Monitor besteht aus einem LCD-Bildschirm mit Touchscreen-Funktion, der das jeweils aktivierte Programm anzeigt. Es stehen Funktionstasten zur Auswahl verschiedener Konfigurationen und Menüs zur Verfügung. Patientenspezifische

Daten wie Alter, Geschlecht, Körpergröße und –gewicht werden über das Eingabemenü gespeichert. Zudem kann die Darstellungsweise verschiedener Parameter über das Konfigurationsmenü verändert werden. Der PiCCO₂-Monitor verfügt über drei Menüs die zur Konfiguration der transkardiopulmonalen Thermodilution, der Pulskonturanalyse und der Kalibrierung dienen. Zusätzlich befinden sich an der Seite des Gerätes Eingangsbuchsen für das Kabel zur arteriellen Druckmessung und das Temperaturkabel mit Sensor zur Registrierung der Injektion eines Indikators. Das Kabel der arteriellen Druckmessung besitzt je einen Anschluss für den Druckaufnehmer und für die Thermosonde des arteriellen Katheters zur Detektion des Indikators in der peripheren arteriellen Strombahn. Auf der Rückseite des Gerätes befindet sich ein Netzanschluss, der Hauptnetzschalter, ein AUX-Anschluss und eine RS232 Schnittstelle.

Nach erfolgreicher Anlage der Katheter und Wahl des Thermodilutionsmenüs wird zur Messung des HZV ein definierter Bolus gekühlter NaCl-Lösung (ca. 7°C) über den ZVK injiziert. Nach Registrierung des Indikators durch den Sensor am Temperaturkabel startet das Messverfahren automatisch. Der Kältebolus durchläuft nun zuerst das Niederdruck- und dann das Hochdrucksystem, bis es am Thermistor in der Arterie ankommt (Abbildung 6). Hier wird nun der Temperaturverlauf gemessen, welcher vom Blutfluss, dem durchlaufenen Volumen sowie den intrathorakalen Blutvolumina abhängig ist (Scholz et al., 2008). Auf Basis der Stewart-Hamilton-Gleichung wird dann das HZV berechnet.



Abbildung 5: Links: PiCCO₂-Druckaufnehmer; Rechts: arterieller PiCCO₂-Thermodilutionskatheter.

(mit freundlicher Genehmigung der Firma Pulsion, München, Deutschland)

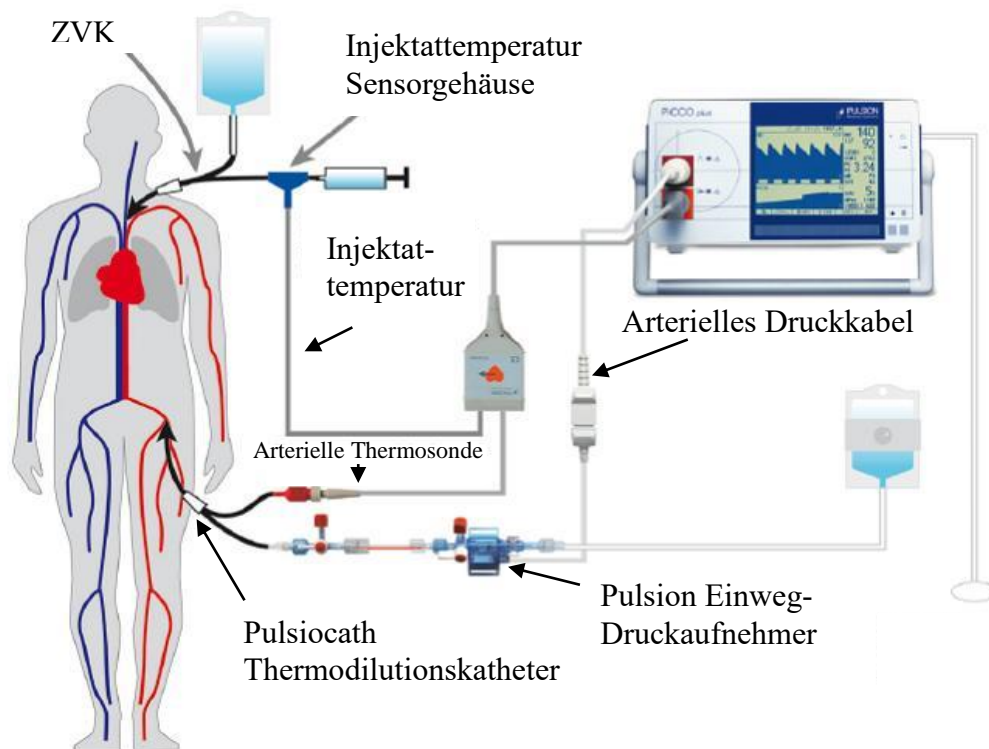


Abbildung 6: Bildliche Darstellung der Funktionsweise des PiCCO – Systems.

(mit freundlicher Genehmigung der Firma Pulsion, München, Deutschland)

Eine optimale Qualität der Thermodilutionskurve wird erreicht, wenn die gemessene Temperaturdifferenz zwischen Injektions- und Detektionsort im Blut über 0.3 °C beträgt. Eine Temperaturdifferenz unter 0.15 °C begünstigt eine unzureichende Messqualität (Hoppen, 2014). Eine zügige Injektion des Indikators unter sechs Sekunden sowie ein größeres Indikatorvolumen beziehungsweise eine niedrigere Indikatortemperatur können die Qualität der Messungen verbessern. Die transkardiopulmonale Thermodilution mittels PiCCO₂-Monitor berechnet das HZV und SV auf Basis der Stewart-Hamilton-Gleichung und ermöglicht die Einschätzung der Hämodynamik eines Patienten (Hoppen, 2014). Dazu analysiert die Software des PiCCO₂-Systems die Thermodilutionskurve. Es wird die mittlere Durchgangszeit (MTt: mean transit time), also die Zeit, in der die Hälfte des Indikators den arteriellen Detektionsort passiert hat und die exponentielle Abfallzeit (DSt: downslope time) des Indikators bestimmt. Nachfolgend kann das PiCCO₂-System neben HZV und SV auch intrathorakale Thermovolumina, volumetrische Vorlastparameter und kardiale Funktionsparameter bestimmen:

- HZV
- SV
- Globales enddiastolisches Volumen (GEDV)
- Intrathorakales Blutvolumen (ITBV)
- Extravasales Lungenwasser (EVLW)
- Pulmonalvaskulärer Permeabilitätsindex (PVPI)
- Kardialer Funktionsindex (CFI)
- Globale Ejektionsfraktion (GEF)
- Systemischer Gefäßwiderstand (SVR)

Alle Parameter können auch indiziert, also bezogen auf die Körperoberfläche des Patienten, dargestellt werden. Das GEDV stellt das enddiastolische Volumen aller vier Herzhöhlen dar und ist ein Parameter für die kardiale Vorlast. Schwergradige Klappeninsuffizienzen sowie große Aortenaneurysmen können zu Ungenauigkeiten bei der Bestimmung des GEDV führen (Hoppen, 2014). Das ITBV umfasst das gesamte, sich im Herzen und der Lunge befindliche Blutvolumen. Wird das pulmonale Blutvolumen (PBV) vom ITBV subtrahiert, kann das GEDV berechnet werden. GEDV und ITBV haben sich im Gegensatz zum ZVD und PAOD als sensitivere und spezifischere Vorlastvariablen erwiesen und sind somit den kardialen Füllungsdrücken zur Steuerung einer Volumentherapie überlegen (Hoppen, 2014). Das EVLW repräsentiert die extravaskuläre, im Lungengewebe eingelagerte Flüssigkeit. Sie umfasst die intrazellulären, interstitiellen und intraalveolären Kompartimente der Lunge. Dieser Parameter berechnet sich aus der Differenz zwischen dem intrathorakalen Thermalvolumen (ITTV), welches das Volumen zwischen Injektions- und Detektionsort beschreibt, sowie dem ITBV. Das EVLW kann dem Intensivmediziner Hinweise auf ein beginnendes oder rückläufiges Lungenödem geben. Zusätzlich kann der PVPI, der aus der Differenz zwischen EVLW und PBV berechnet wird, Hinweise auf die Genese eines Lungenödems (kardiogen oder entzündlich) geben. CFI und GEF sind Parameter der globalen kardialen Kontraktilität (Hoppen, 2014).

Tabelle 1 stellt einen Überblick über einige, durch das PiCCO₂-Monitoringsystem ermittelte Normalwerte für Erwachsene dar.

Tabelle 1: Normalwerte PiCCO₂-Monitor

Fluss	Herzindex (HZV durch Thermodilution pro m ² Körperoberfläche)	HI	3 – 5 L/min/m ²
	Pulskontur Herz Index (HZV durch Pulskonturanalyse pro m ² Körperoberfläche)	PCHI	3 – 5 L/min/m ²
SV	Schlagvolumenindex (Schlagvolumen pro m ² Körperoberfläche)	SVI	40 – 60 mL/m ²
	Globaler Enddiastolischer Volumen-Index	GEDVI	600 – 800 mL/m ²
Vorlast	Intrathorakaler Blutvolumen- Index	ITBVI	850 – 1000 mL/m ²
	Schlagvolumenvariation	SVV	< 10 %
	Pulsdruckvariation	PPV	< 10%
Nachlast	Systemisch vaskulärer Widerstandsindex	SVRI	1700 – 2400 dyn·s·cm ⁵ /m ²
	Mittlerer arterieller Druck	MAD	70 – 90 mmHg
Lunge	Extravaskulärer Lungenwasser- Index	ELWI	3 – 7 mL/kg

Tabelle 1: Normalwerte PiCCO₂-Monitor

Das PiCCO₂-Monitorsystem ist zum erweiterten hämodynamischen Monitoring bei schwerkranken intensivmedizinischen Patienten oder größeren operativen Eingriffen indiziert (Hoppen, 2014). Als Komplikationen bei der Anlage des arteriellen Thermodilutionskatheters sind Gefäßspasmen, Hämatome, thromboembolische Ereignisse und Blutungen zu nennen. Bei Säuglingen und Kleinkindern können im Rahmen der arteriellen Punktion Durchblutungsstörungen der Extremitäten auftreten. Es besteht die Gefahr der Ausbildung eines Kompartmentsyndroms, weshalb periphere Pulse, Hautfarbe und Temperatur der betreffenden Extremität engmaschig kontrolliert werden sollten (Wilhelm, 2013). Als Ursache für falsche Messwerte beim PiCCO₂-Monitor sind eine fehlerhafte Eingabe der demographischen Daten, eine fehlende Rekalibrierung der Pulskonturanalyse bei hämodynamischen Veränderungen, eine zu langsame oder unvollständige Injektion des Indikators sowie ein beschädigter Thermodilutionskatheter zu nennen (Hoppen, 2014). Der Thermodilutionskatheter kann bei sachgerechter Pflege und kontinuierlicher Kontrolle der Punktionsstelle und Extremitäten bis zu 10 Tage im Patienten verbleiben.

Das PiCCO₂-Monitorsystem ist in der Lage, neben dem diskontinuierlichen Thermodilutionsverfahren, kontinuierlich HZV und SV durch Pulsconturanalyse zu bestimmen. Dieses Verfahren bedient sich der Annahme, dass die arteriellen Drücke und der daraus resultierende Kurvenverlauf, den Verlauf des Blutflusses widerspiegelt. Die Fläche unter der arteriellen Druckkurve steht hierbei im Verhältnis zum SV des linken Ventrikels.

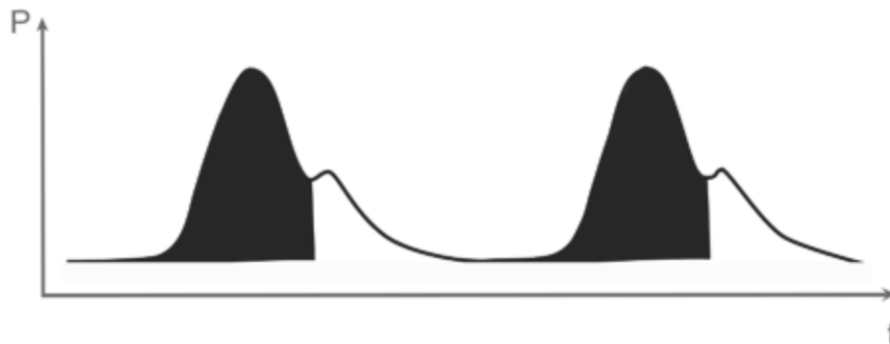


Abbildung 7: Analyse der arteriellen Druckkurve anhand der Fläche unter dem systolischen Anteil (mit freundlicher Genehmigung der Firma Pulsion, München, Deutschland)

Das PiCCO₂-Monitorsystem macht sich die modifizierte Cz-Methode nach Wesseling zur Bestimmung von HZV und SV zu Nutze (Wesseling et al., 1993). Hierbei wird zusätzlich zur oben beschriebenen Analyse des systolischen, arteriellen Druckkurvenanteils auch noch die Druckkurvenform analysiert, wodurch die Dehnbarkeit der Aorta abgeschätzt werden kann. Somit wird das HZV beim PiCCO₂-System über die Herzfrequenz (HF), dem aus der Thermodilution ermittelten Kalibrierungsfaktor (cal), der Compliance der Aorta [C(p)], dem Integral aus der Fläche unter der Druckkurve ($\frac{P(t)}{SVR}$) sowie der Pulskurvenform ($\frac{\Delta P}{\Delta t}$) als Maß für die Veränderung des arteriellen Druckes über die Zeit, nach folgender Formel ermittelt (Schmid, 2010; Hoppen, 2014; Gødje et al., 2002):

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

Cal: patientenspezifischen Kalibrationsfaktor

HF: Herzfrequenz

$\frac{P(t)}{\text{SVR}}$ und $\frac{dP}{dt}$ Fläche unter der Druckkurve

$c(p)$: Compliance

Durch die Pulsconturanalyse können neben dem HZV und SV folgende Parameter durch das PiCCO₂-Monitorsystem kontinuierlich ermittelt werden:

- Systemisch vaskulärer Widerstand (SVR)
- Schlagvolumenvariation (SVV)
- Pulsdruckvariation (PPV)
- Linksventrikulärer Kontraktilitätsindex (dPmx)
- Arterieller Blutdruck (AD)
- Herzfrequenz (HF)

Der SVR bezeichnet die Nachlast und somit die Kraft, die das Herz zum Auswurf des Blutvolumens in den Körperkreislauf aufbringen muss. Diese ist abhängig vom Ausmaß der Vasokonstriktion. Der dPmx ist ein globaler Kontraktilitätsparameter (Hoppen, 2014). SVV und PPV sind sogenannte dynamische Vorlastvariablen. Die SVV berechnet sich aus der Messung des niedrigsten und des höchsten SV während mehrerer, aufeinanderfolgender Atemzüge, ist jedoch von stabilen Voraussetzungen bei Beatmung und kardialen Rhythmus abhängig. Die PPV errechnet sich aus den maximalen und minimalen Werten des Pulsdruckes (Schmid, 2010; Rex et al., 2004; Michard et al., 1999). SVV- oder PPV-Werte über 10 % weisen darauf hin, dass sich das SV und damit auch das HZV durch alleinige Volumengabe steigern lässt (Hoppen, 2014). So kann bei hohen SVV- oder PPV-Werten eine Volumengabe indiziert sein. Umgekehrt steht bei niedriger SVV oder PPV eher die Katecholamintherapie im Vordergrund (Scholz et al., 2008).

2.1.2. CardioQ ODM-Studienmonitor

Der CardioQ ODM-Studienmonitor kombiniert das Dopplerverfahren mit der Pulskonturanalyse. Der Ösophagusdoppler dient bei diesem Monitor zur Kalibrierung der neun verschiedenen Pulskonturalgorithmen. Über eine spezielle Kabelverbindung wird das arterielle Kurvensignal vom Hauptmonitor (S/5 Monitor, GE Healthcare, Helsinki, Finnland) in den CardioQ ODM-Studienmonitor eingespeist.

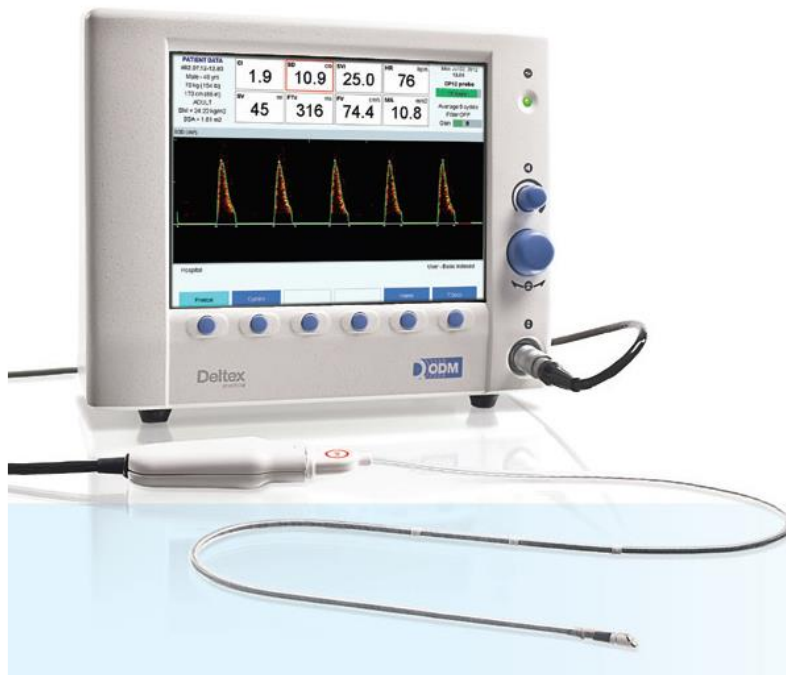


Abbildung 8a: Abbildung des CardioQ ODM mit angeschlossener Dopplersonde (mit freundlicher Genehmigung der Firma Deltex Medical, Chichester, England)

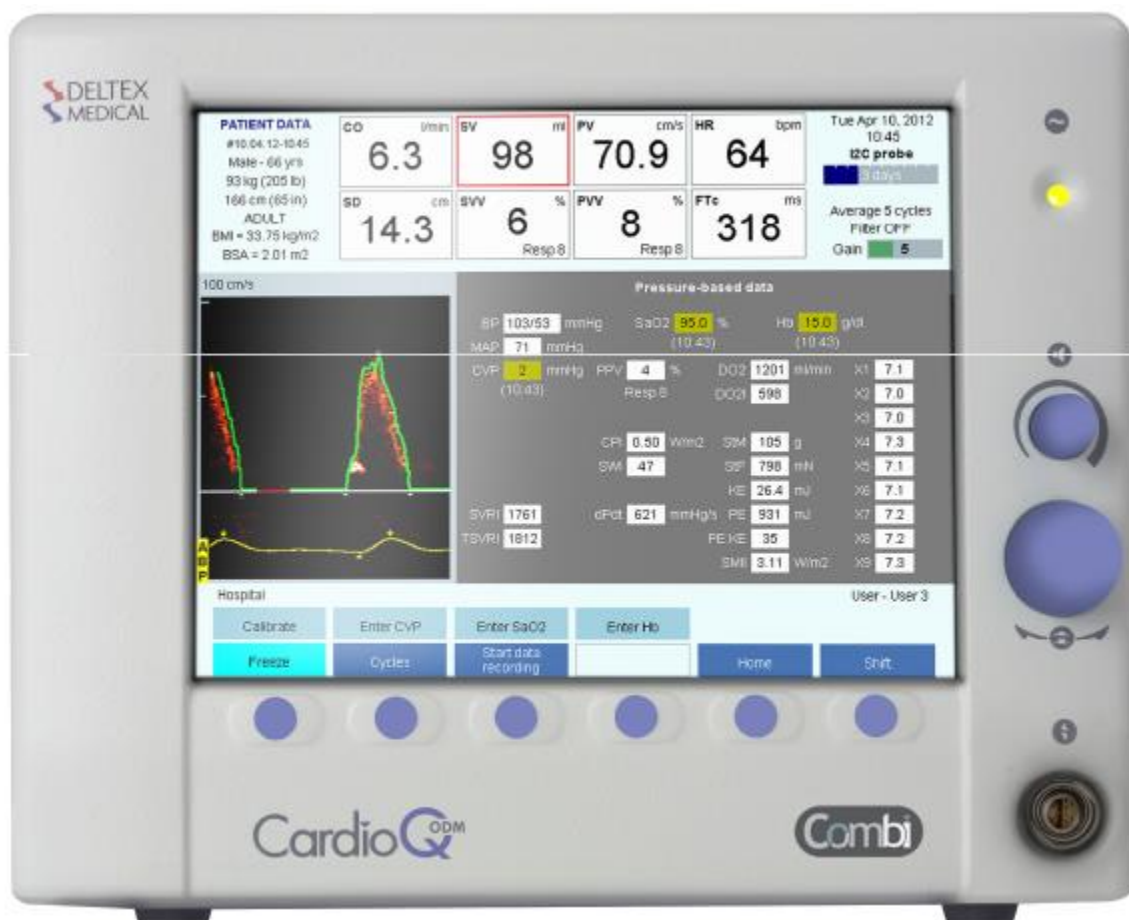


Abbildung 8b: Monitorbild des CardioQ ODM-Studienmonitor
(mit freundlicher Genehmigung der Firma Deltex Medical, Chichester, England)

2.1.2.1. Ösophagusdoppler

Vor nasaler oder oraler Einführung der Dopplersonde erfolgt die Eingabe der demographischen Patientendaten wie Alter, Gewicht, Größe und Geschlecht. Für ein optimales Schallfenster wird die Dopplersonde nun circa 35 – 40 cm von der Zahnreihe bis auf Höhe Th 5–6 vorgeschoben. Entsprechende Längenmarkierungen sollen die Positionierung der Sonde erleichtern.

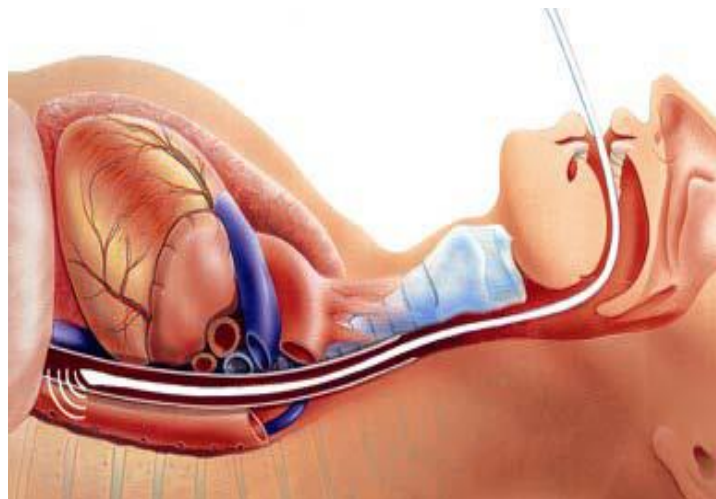


Abbildung 9: Schema zur korrekten Lage des Ösophagusdopplers auf Höhe Th 5 – 6
(mit freundlicher Genehmigung der Firma Deltex Medical, Chichester, England)

Nach Platzierung der Sonde erfolgt die genaue Positionierung um ein adäquates Dopplersignal zu erhalten. Hierbei hilft das Hochregeln der Lautstärke des Dopplersignals, da die beste Sondenposition mit der Lautstärke des Signals korreliert. Des Weiteren liefern die charakteristische Zeichnung der Dopplerkurve und eine grüne Umrandung Hinweise für die korrekte Platzierung der Dopplersonde.

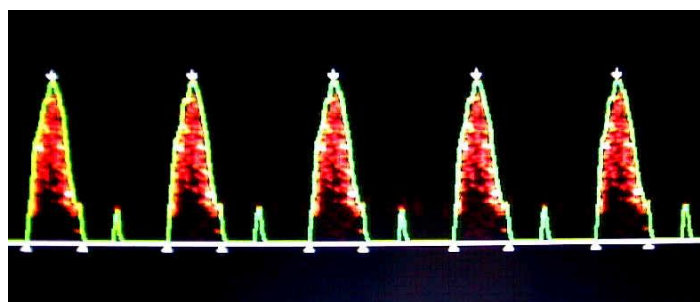


Abbildung 10: Charakteristische Zeichnung des Dopplersignals bei korrekter Positionierung der Sonde
(mit freundlicher Genehmigung der Firma Deltex Medical, Chichester, England)

Durch das kontinuierliche Aussenden des Doppler-Signals wird der Blutfluss in der Aorta descendens gemessen. Ändert sich der Blutfluss, verursacht dies eine Änderung der Reflexion der ausgesendeten Ultraschallwellen durch die sich bewegenden Erythrozyten und führt so zu einer Frequenzverschiebung. Wie in der Einleitung beschrieben, kann dann das HZV anhand der Dopplergleichung, dem Geschwindigkeit-Zeit-Integral der Dopplerkurve und der aortalen Querschnittsfläche bestimmt werden.

Neben dem HZV, dem SV und der HF kann der Ösophagusdoppler die Spitzengeschwindigkeit (Peak Velocity, PV) des Geschwindigkeits-Zeit-Integrals berechnen. Die PV stellt einen altersabhängigen, globalen Kontraktilitätsparameter dar.

Der Vorteil des Ösophagusdopplers besteht in der im Vergleich zur Thermodilution geringeren Invasivität sowie der Echtzeitermittlung von HZV und SV. Allerdings wird die Dopplersonde in der Regel nicht von wachen Patienten toleriert, weshalb die Anwendung auf beatmete und sedierte Patienten beschränkt ist (Kuhlen et al., 2007). Die Dopplersonde kann nach Anschluss an den Monitor für maximal 24 Stunden benutzt werden und muss danach entfernt oder ausgetauscht werden.

2.1.2.2. Pulskonturalgorithmen

Die in dem CardioQ ODM-Studienmonitor hinterlegten neun verschiedenen Pulskonturalgorithmen unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Komplexität und den Parametern, die zur Berechnung des HZV verwendet werden (Zhang et al., 2015). Viele der Algorithmen beruhen auf der Multiplikation des ermittelten medianen SV mit der medianen HF im Verlauf von einer Minute (Sun et al., 2009). Im Folgenden werden die einzelnen Algorithmen vorgestellt und nachfolgend in Tabelle 2 zusammengefasst.

X1: Mittlerer arterieller Druck

Analog zum Ohmschen Gesetz wird die Beziehung zwischen HZV, MAD und SVR wie folgt dargestellt: $MAD = HZV \cdot SVR$. Die Differenz zwischen MAD und ZVD repräsentiert hierbei den Perfusionsdruck, wobei der ZVD vernachlässigt wird. Das HZV steht für den Fluss und der SVR für den Widerstand in diesem System. Nachfolgend ist der MAD direkt proportional zum HZV und SVR. Weiterhin ist das HZV direkt proportional zum MAD und umgekehrt proportional zum SVR. Allerdings sind HZV, MAD und SVR nicht unabhängig voneinander, sondern stehen durch verschiedene Kontrollmechanismen miteinander in Verbindung. So steigt beispielsweise bei einer reduzierten myokardialen Kontraktilität mit erniedrigtem HZV der SVR an, um einen adäquaten MAD zu gewährleisten. Andererseits kann bei normaler Kontraktilität das HZV auch bei erhöhtem SVR aufrechterhalten werden. Zudem ist das HZV von weiteren Faktoren wie dem Blutvolumen und dem Querschnitt des Gefäßsystems abhängig. Der SVR wird wiederum durch Faktoren wie Temperatur, Volumensubstitution oder Sympathikus/Parasympathikus beeinflusst. Vor allem eine Veränderung des SVR führt zu einer Abnahme der Validität des durch diesen Algorithmus ermittelten SV (Sun et al., 2009).

X2: Windkesselmodell

Das durch Erlanger et al. 1904 beschriebene Windkesselmodell bezieht die Morphologie des arteriellen Systems als Grundlagen der Pulskonturanalyse mit ein (Parlikar et al., 2007). Das Modell beruht auf der Annahme, dass das arterielle Gefäßsystem wie ein elastischer Schlauch funktioniert und Blutvolumen speichern kann. Bei einer normalgewichtigen Person und einem MAD von 100 mmHg können circa 700 mL Blut im arteriellen Gefäßsystem gespeichert werden. Die Ejektionsfraktion wird als konstant angesehen. So geht dieses Modell unter Normalbedingungen davon aus, dass das SV proportional zu der Amplitude der arteriellen Druckkurve und der arteriellen Speicherkapazität ist (Sun et al., 2009).

X3: Windkesselmodell mit RC Decay

Dieser Algorithmus berücksichtigt die Zeitkonstante der arteriellen Speicherkapazität und stellt ein idealisiertes Modell dar. Es wird davon ausgegangen, dass die Ejektionsfraktion inkonstant ist und die arterielle Compliance keinen Schwankungen unterliegt (Bourgeois et al., 1976; Sun et al., 2009). Unter der Annahme, dass der monoexponentielle Abfall der arteriellen Blutdruckkurve während der Diastole durch den systolischen „run-off“ bedingt ist, wird die Zeitkonstante berechnet. Weiterhin wird bei diesem Modell davon ausgegangen, dass sich die diastolische Kurve nur durch Variationen des pulmonalvenösen Widerstandes verändert. Andere Methoden zur Berechnung der Zeitkonstante sind die Anpassung der gemessenen Daten an die Modellgleichung durch die Methode der kleinsten Fehlerquadrate und die differenzierte exponentielle Anpassung der Daten (Sun et al., 2009).

X4: Liljestrand-Zander-Modell

Das 1928 entwickelte Modell bezieht die Nichtlinearität zwischen arterieller Speicherkapazität und dem Blutdruck in die Berechnungen des HZV mit ein. So nimmt die arterielle Compliance bei steigendem arteriellem Druck ab. Das so ermittelte HZV wird dann mit der um den Mitteldruck reduzierten Amplitude abgeglichen (Liljestrand et al., 1928).

X5: Pressure RMS (Root Mean Square)-Modell

Dieses Modell macht sich die Stärke des arteriellen Druckkurvensignals, beziehungsweise der arteriellen Wellenform, durch Anwendung des quadratischen Mittelwertes (Root Mean Square) zu Nutze. Es wird hierbei von einer linearen Beziehung zwischen Größe der arteriellen Kurvenform und SV ausgegangen, so dass die Stärke des arteriellen Kurvensignals proportional zum ausgeworfenen SV sein soll (Sun et al., 2009).

X6: Herd-Modell

Herd et al. entwickelten 1966 ein Modell, bei dem die Anfälligkeit des systolischen Blutdrucks für Amplifikationen durch frühe, reflektierte Wellen vermindert werden sollte. Sie nahmen an, dass die Differenz zwischen dem mittleren und dem diastolischen Blutdruck proportional zum SV ist. Dieses Modell basiert auf empirischer Evidenz ohne eine physiologische Grundlage (Herd et al., 1966; Sun et al., 2009).

X7: Systolische Fläche-Modell

Dieses Modell geht davon aus, dass das arterielle System wie ein langer elastischer Schlauch aufgebaut ist, bei dem Änderungen des Druckgradienten die Strömungsgeschwindigkeit positiv oder negativ beeinflussen. Das SV ist hierbei proportional zur Fläche unter der arteriellen Druckkurve. Davon ausgehend, dass retrograd reflektierte Druckwellen während der Systole vernachlässigbar sind kann nun der Druckgradient über den arteriellen Blutdruck ermittelt werden (Verdouw et al., 1970; Sun et al., 2009).

X8: Systolische Fläche mit Korrektur-Modell

Dieser Algorithmus bezieht zusätzlich zum oben genannten Modell die Dauer der Systole mit ein. Dadurch soll der sogenannte „run-off“-Effekt als potentielle Fehlerquelle ausgeschlossen werden. Der „run-off“-Effekt basiert auf der Annahme, dass während der Systole durch die schnelle Ejektion des Blutvolumens und der Dehnbarkeit der Gefäße kein Blutabfluss aus dem arteriellen System stattfindet (Kouchoukos et al., 1970). Der genaue physiologische Hintergrund dieses postulierten Effektes ist nicht belegt (Sun et al., 2009).

X9: Systolische Fläche mit korrigierter Impedanz-Modell

Wesseling et al. entwickelten 1983 dieses Modell mit einem zusätzlichen Korrekturfaktor. Hierbei wird die Fläche unter dem systolischen Anteil der arteriellen Druckkurve vom Ende der Diastole bis zum Ende der Auswurfphase berechnet. Die modifizierte Methode analysiert nun zusätzlich auch die Form der arteriellen Druckkurve, um damit die Compliance der Aorta abschätzen zu können (Wesseling et al., 1983). Der Korrekturfaktor basiert auf empirischer Evidenz und Regressionsanalysen (Sun et al., 2009).

Tabelle 2: Neun verschiedene Pulskonturalgorithmen

Algorithmus	Modellname	Formel
X1	Mittlerer arterieller Druck (Sun, 2006)	$HZV = k \times MAD \times HF$
X2	Windkesselmodell (Erlanger et al., 1904)	$HZV = k \times (SAD - DAD) \times HF$
X3	Windkesselmodell mit RC-Decay (Bourgeois et al., 1976)	$HZV = k \times \left(\frac{MAD}{T}\right) \times \ln\left(\frac{SAD}{DAD}\right) \times HF$
X4	Liljestrand-Zander-Modell (Liljestrand et al., 1928)	$HZV = k \times \left(\frac{SAD - DAD}{SAD + DAD}\right) \times HF$
X5	Pressure RMS-Modell (Jonas et al., 2002)	$HZV = k \times \sqrt{\int_T (AD(t) - MAD)^2 dt} \times HF$
X6	Herd-Modell (Herd et al., 1966)	$HZV = k \times (MAD - DAD) \times HF$
X7	Systolische Fläche-Modell (Jones et al., 1959 Verdouw et al., 1970)	$HZV = k \times \int_{sys} AD(dt) \times HF$
X8	Systolische Fläche mit Korrektur-Modell (Warner et al., 1953 Kouchoukos et al., 1970)	$HZV = k \times \int_{sys} AD(dt) \times \left(1 + \frac{T_{sys}}{T_{dia}}\right) \times HF$
X9	Systolische Fläche mit korrigierter Impedanz-Modell (Wesseling et al., 1983 Rauch et al., 2002)	$HZV = k \times (163 + HF - 0,48 \times MAD) \times \int_{sys} AD(dt) \times HF$

Tabelle 2: Übersicht der neun verschiedenen Pulskonturalgorithmen. AD, Arterieller Blutdruck; MAD, Mittlerer arterieller Druck; SAD, Systolischer arterieller Blutdruck; DAD, Diastolischer arterieller Blutdruck; k, Kalibrationsfaktor, berechnet durch das HZV vom Ösophagusdoppler; HF, Herzfrequenz; T, Dauer des kardialen Zyklus ($T = \sqrt{HF/60}$); T_{dia} , Dauer der Diastole ($T_{dia} = T - T_{sys}$); T_{sys} , Dauer der Systole (geschätzt circa 30% des kardialen Zyklus).

2.2. Methoden

Durch die Pulskonturanalyse kann kontinuierlich, also Schlag-auf-Schlag, HZV und SV bestimmt werden. Bei der Analyse der arteriellen Kurvenform finden unterschiedliche Algorithmen, beziehungsweise mathematische Modelle, Anwendung. Da das arterielle Signal einer liegenden arteriellen Kanüle, typischerweise aus der Arteria radialis, in das Monitorsystem eingespeist wird, spricht man von minimal-invasiv ermitteltem HZV. Eine Kalibrierung durch ein Referenzverfahren ist bei den Monitorsystemen auf Basis der Pulskonturanalyse je nach Hersteller optional möglich aber nach Eingabe patientenspezifischer Daten nicht unbedingt erforderlich.

Das Ziel dieser Dissertation war es, die Genauigkeit neun verschiedener Algorithmen zur Pulskonturanalyse hinsichtlich der HZV-Bestimmung im Vergleich zur transkardiopulmonalen Thermodilution bei herzchirurgischen Operationen zu untersuchen.

2.2.1. Studiendesign

Die Studie wurde im Zeitraum von November 2014 bis November 2015 durchgeführt, war als klinisch, prospektive Studie geplant und von der Ethikkommission des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein am Campus Kiel genehmigt. Zusätzlich wurde die Studie bei einem zentralen Studienregister angemeldet (ClinicalTrials.gov, NCT02438228). Nach ausführlicher Aufklärung der Patienten über die Studie wurde die schriftliche Zustimmung eingeholt.

2.2.2. Patientenkollektiv

Es wurden 30 Patienten, 19 Männer und 11 Frauen, die sich einer aortokoronaren Bypassoperation unterziehen mussten, in die Studie eingeschlossen. Einschlusskriterien waren neben der Einwilligungserklärung, ein volljähriger Patient und eine erhaltene Ejektionsfraktion $\geq 50\%$. Als Ausschlusskriterien wurden eine Schwangerschaft, Notfalleingriffe, vorbestehende schwere Infektionen, anatomische Anomalien des Ösophagus, schwere kardiale Klappenstenosen oder -insuffizienzen, Herzrhythmusstörungen, eine schwere periphere arterielle Verschlusskrankheit sowie eine hämodynamische Instabilität mit kontinuierlicher Katecholamintherapie definiert.

2.2.3. Instrumentierung und Versuchsaufbau

Vor dem Eingriff wurden die Studienmonitore an die Stromversorgung angeschlossen, Arbeitsmaterialien wie Katheter und Sonden vorbereitet und die patientenspezifischen Daten (Geschlecht, Alter, Größe, Gewicht) sowohl in den Monitor des PiCCO₂ als auch in den CardioQ ODM-Studienmonitor eingegeben. Die Studienmonitore befanden sich auf einem separat fahrbaren Transportwagen. Die medikamentöse Prämedikation erfolgte mit Midazolam 0.1 mg/kg. Vor Narkoseeinleitung erhielten die Patienten einen intravenösen Zugang am Handrücken oder Unterarm, einen Fingersensor zur Kontrolle der peripheren Sauerstoffsättigung und ein 5-Kanal Elektrokardiogramm (S/5, GE Healthcare, Helsinki, Finnland). Zudem wurde in Lokalanästhesie eine arterielle Kanüle zur invasiven Blutdruckmessung in der Arteria radialis in Seldinger-Technik platziert (Arrow International, Inc. Reading, PA, USA). Anschließend erfolgte die Narkoseeinleitung mit 0.5 µg/kg Sufentanil und 1.5 mg/kg Propofol. Es wurden 0.6 mg/kg Rocuronium zur Erleichterung der orotrachealen Intubation verabreicht. Die Aufrechterhaltung der Anästhesie erfolgte mit 1 µg/kg/h Sufentanil und 3 mg/kg/h Propofol. Die Beatmung der Patienten wurde mit einem Sauerstoff-Luft-Gemisch durchgeführt. Das Beatmungsgerät (ADU[®], GE Healthcare, Helsinki, Finnland) wurde mit einem Tidalvolumen von 8 ml/kg und einem positiven end-expiratorischen Druck (PEEP) von 5 cmH₂O eingestellt. Nach der Intubation erfolgte die Anlage eines 3-Lumen ZVK in die rechte V. jugularis und eines transkardiopulmonalen Thermodilutionkatheters (PV2015L20, F5, Pulsion Medical Systems, München, Deutschland) in die Arteria femoralis rechts oder links. Die Katheter wurden ebenfalls in Seldinger-Technik angelegt. Es folgte die Platzierung der Dopplersonde (DP12, 9070-7003, Deltex Medical Ltd., Chichester, England) des CardioQ ODM-Studienmonitors über die Nase in den Ösophagus auf Höhe Th 5 - 6. Danach wurden alle Katheter und Sonden mit den dafür vorgesehenen Kabeln der jeweiligen Studienmonitore verbunden. An das distale Lumen des ZVK wurde mittels Dreiwegehahn der Thermistor (PV4045, Pulsion Medical Systems, München, Deutschland) des PiCCO₂-Systems befestigt. Der Thermistor detektierte die Injektion des Indikators. Zusätzlich wurden Verbindungskabel vom PiCCO₂-Monitor an den Thermistor und an den Thermodilutionskatheter in der Leiste angeschlossen. Anschließend erfolgte die Konnektion des Thermodilutionskatheters in der Arteria femoralis mit einer Druckleitung und einem separaten Druckaufnehmer (Transducer). Dieser Transducer wurde neben dem Druckaufnehmer für den ZVD und dem Druckaufnehmer der Arteria radialis auf Herzhöhe des Patienten befestigt und ebenfalls auf Niveau des linken Vorhofs kalibriert. Verwendet wurde hierbei das PV8015 Monitoring Kit der Firma Pulsion Medical Systems, München,

Deutschland. Zur Durchführung der Thermodilutionsmessungen befand sich auf dem Transportwagen ein mit Eis gefüllter Behälter, der eine Flasche mit circa 7 °C kalter steriler NaCl-Lösung enthielt.

2.2.4. Studienprotokoll

Nach Anschluss und Kalibrierung aller Sonden und Katheter erfolgte die Feinjustierung der Dopplersonde um ein bestmögliches Dopplersignal zu erhalten. Anschließend wurden die neun verschiedenen Pulskonturalgorithmen anhand des durch den Ösophagusdoppler ermittelten HZV kalibriert und eine Baseline-Messung durchgeführt. Die Messung des HZV erfolgte gleichzeitig mittels transkardiopulmonaler Thermodilution und neun verschiedenen Pulskonturanalysen. Zusätzlich wurde das durch den Ösophagusdoppler ermittelte HZV erfasst. Die HZV-Werte der neun verschiedenen Pulskonturalgorithmen und des Ösophagusdopplers wurden mittels Screenshot gespeichert. Es wurden pro Pulskonturalgorithmus drei HZV-Werte über eine Minute aufgezeichnet und anschließend der Mittelwert gebildet. Für die Messung des Referenz-HZV durch die transkardiopulmonale Thermodilution wurden 15 ml kalte, isotonische Kochsalzlösung ($\leq 7^{\circ}\text{C}$) über das distale Lumen des zentralen Venenkatheters injiziert. Die Messung wurde mindestens dreimal durchgeführt und im Falle einer Abweichung über 15% wurde die jeweilige Messung wiederholt. Aus den drei Messungen wurde durch die PiCCO₂-Software automatisch der Mittelwert gebildet. Die ermittelten HZV-Werte wurden auf einem Messprotokoll notiert. Tabelle 3 im Tabellenverzeichnis gibt einen Überblick über alle Daten, die auf dem Studienprotokoll notiert wurden. Neben der OP-Indikation, Begleiterkrankungen, ASA-Klassifikation und Prämedikationsdosis wurden die patientenspezifischen Daten und die Körperoberfläche der Patienten auf dem Messprotokoll erfasst. Im Zeitraum der Messungen erfolgte keine kontinuierliche Katecholamintherapie. Um die neun Pulskonturalgorithmen hinsichtlich ihrer Genauigkeit zur Erfassung schneller hämodynamischer Veränderungen zu prüfen, wurde nach der Baseline-Messung und vor Beginn der Operation bei 21 Patienten ein sogenanntes Autotransfusionsmanöver (Passive Leg Raising-Manöver, (PLR)-Manöver) durchgeführt. Aufgrund unterschiedlicher Zeitfenster für die Instrumentierung der Patienten und Vermeidung von Verzögerungen der operativen Prozesse konnte nur bei 21 von 30 Patienten ein PLR-Manöver durchgeführt werden. Bei diesem Manöver wird der Oberkörper des Patienten von einer 30° Hochlagerung in die Horizontale verbracht und die Beine des Patienten angehoben. Hierbei wird schwerkraftabhängig das Blutvolumen von peripheren in zentrale Kompartimente verschoben. Durch Anstieg der kardialen Vorlast kommt es bei etwa

der Hälfte der Patienten zu einem Anstieg von HZV und SV. Die Responder können als Antwort auf diese Volumenverschiebung ihr $SV \geq 15\%$ steigern (Monnet et al., 2016) Die Vorteile dieses Autotransfusionsmanövers im Vergleich zur Flüssigkeitssubstitution sind die Reversibilität der hämodynamischen Veränderungen und die Vermeidung einer unnötigen Hämodilution.

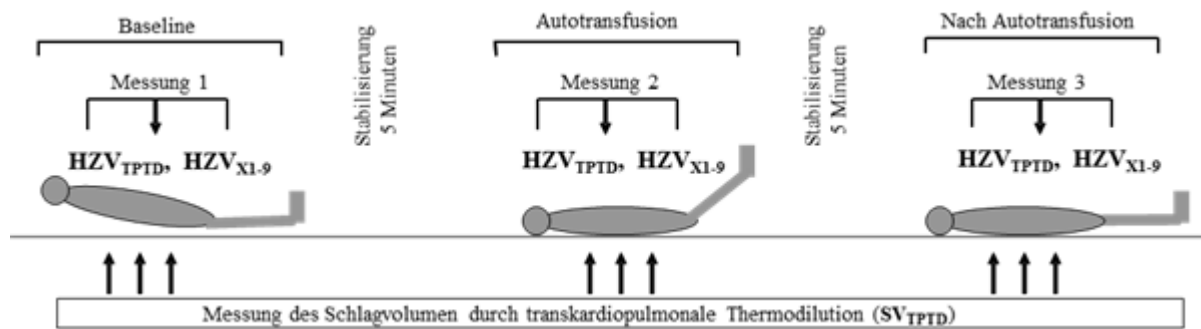


Abbildung 11: Autotransfusionsmanöver (Passive leg raising, PLR-Manöver). Messung vor, während und nach dem PLR-Manöver; HZV_{TPTD}, Herzzeitvolumen durch transkardiopulmonale Thermodilution; HZV_{X1-9}, Herzzeitvolumen durch neun verschiedene Pulskonturanalysen; SV_{TPTD}, Schlagvolumen durch transkardiopulmonale Thermodilution.

Vor während und nach dem PLR-Manöver wurde HZV durch die transkardiopulmonale Thermodilution (HZV_{TPTD}) und durch neun verschiedene Pulskonturalgorithmen (HZV_{X1-9}) gemessen. Zusätzlich zu den HZV-Daten wurde bei jeder Messung die allgemeine Hämodynamik in Form von HF, ZVD, Atemfrequenz und Atemminutenvolumen erfasst. Des Weiteren wurde eine arterielle Blutgasanalyse durchgeführt, um daraus die arterielle Sauerstoffsättigung sowie den Partialdruck von Sauerstoff und Kohlenstoffdioxid zu ermitteln. Nach dem PLR-Manöver und nach Operationsbeginn wurden die Messungen von HZV_{TPTD} und HZV_{X1-9} alle 10 Minuten bis zum Beginn des kardiopulmonalen Bypass (CPB) wiederholt. Fünfzehn Minuten nach CPB erfolgte die erneute Kalibrierung der neun verschiedenen Pulskonturalgorithmen durch den Ösophagusdoppler und es wurde HZV_{TPTD} und HZV_{X1-9} alle 10 Minuten bis zur Verlegung des Patienten auf die Intensivstation gemessen. Voraussetzungen für den Zeitraum der Messungen waren stabile hämodynamische Bedingungen und ein ungestörtes arterielles Kurvensignal. Aufgrund unterschiedlicher Präparationszeiten differierte die Anzahl der Messungen von Patient zu Patient.

Es wurden keine Komplikationen im Zusammenhang mit der Studie beobachtet.

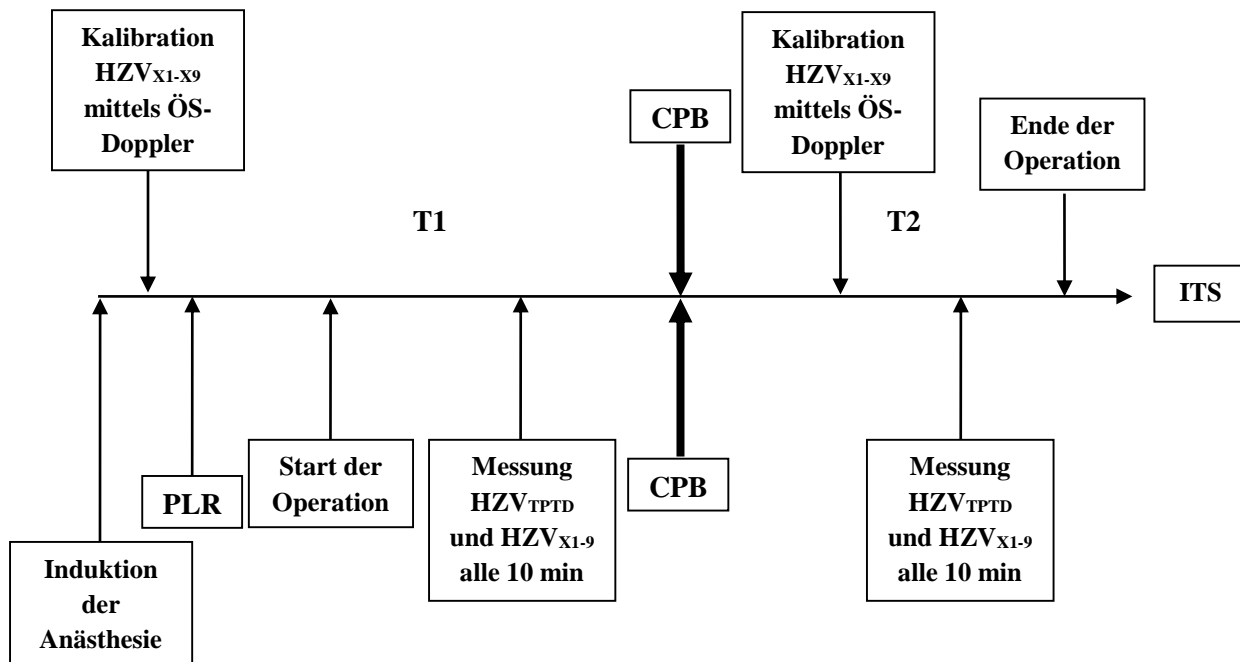


Abbildung 12: Studiendesign. Kalibrierung der neun verschiedenen Pulskonturanalysen mittels Ösophagusdoppler nach Narkoseinduktion; PLR, Passive Leg Raising (Autotransfusionsmanöver) Messung Herzzeitvolumen durch transkardiopulmonale Thermodilution (HZV_{TPTD}) und durch neun verschiedene Pulskonturanalysen (HZV_{X1-9}); T1: Messung HZV_{TPTD} und HZV_{X1-9} alle 10 Minuten bis zum kardiopulmonalen Bypass (CPB); T2: Messung HZV_{TPTD} und HZV_{X1-9} alle 10 Minuten 15 min nach CPB bis zum Ende der chirurgischen Maßnahmen; ITS: Intensivstation.

2.2.5. Statistische Methoden und Auswertung

Für die statistischen Berechnungen wurden die Statistikprogramme GraphPad Prism 5, GraphPad Software Inc., San Diego, CA, USA, MedCalc für Windows, Version 11.6.1.0, MedCalc Software, Mariakerke, Belgien, SigmaPlot 12.5 für Windows Version 7, Systat Software, Inc., San Jose, CA, verwendet.

Zur statistischen Auswertung der Daten kamen verschiedene Methoden zur Anwendung. So wurden um den Zusammenhang zwischen HZV_{TPTD} und HZV_{X1-9} zu beschreiben, die Absolutwerte des HZV für die Messphasen (PLR-Manöver, vor (T1) und nach (T2) CPB) mittels

- Regressions- und Korrelationsanalysen
- Bland-Altman-Analysen mit Prozentualem Fehler (PE)

betrachtet.

Die Trendwerte, also prozentuale Veränderungen beziehungsweise ein Abfall oder ein Anstieg des HZV über die Zeit, wurden mittels

- Modifizierter Bland-Altman Analyse
- 4-Quadrant-Analyse
- Polar-Plot-Analyse

ausgewertet.

Zum Methodenvergleich wurden eine Bland-Altman-Analyse sowie eine Regressionsanalyse für die Messzeitpunkte vor, während und nach dem PLR-Manöver, sowie vor (T1) und nach (T2) dem CPB durchgeführt. Durch die Anwendung der Regressions- und Korrelationsanalyse kann ein direkter Vergleich zwischen den Messmethoden stattfinden. Hierbei werden die Abhängigkeiten der verschiedenen Variablen ermittelt. Der Korrelationskoeffizient r stellt hierbei ein Maß für eine Übereinstimmung dar. Ist kein Zusammenhang zwischen zwei Variablen erkennbar, so ist der Korrelationskoeffizient r null. Liegen dagegen fast alle ermittelten Messpaare auf der linearen Regressionslinie, so geht der Anstieg des Korrelationskoeffizienten r gegen 1 (Olma, 2004). Da diese Analysen jedoch, trotz eventuell bestehender Differenzen, bei gleichem Anstieg oder Abfall der verglichenen Werte einen guten Zusammenhang erkennen würden, wendeten wir die Bland-Altman-Analyse an (Schmid, 2010). Durch die Anwendung dieser Analyse kann eine graphisch vergleichende Darstellung der Messmethoden durchgeführt werden. So können durch die Bland-Altman-Analyse Werte verglichen werden, die zwar die gleiche Richtung aufweisen, sich jedoch in ihrer Größe voneinander unterscheiden. Um die Übereinstimmung der beiden Monitorsysteme abzuschätzen wurden für alle Datenpaare die mittlere Abweichung (Bias) der beiden Verfahren sowie die Übereinstimmungsgrenzen (LOAs, Limits of Agreement) als doppelte Standardabweichung der mittleren Abweichung errechnet. Mit Hilfe der Übereinstimmungsgrenzen können Rückschlüsse auf die Präzision der untersuchten Verfahren gemacht werden. Weiterhin dienen sie zur Berechnung des prozentualen Fehlers (PE, Percentage Error). Critchley et al. postulierten 1999, dass bei dem Vergleich verschiedener Messmethoden zur Erfassung des HZV ein prozentualer Fehler von unter 30% in der Bland-Altman-Analyse vorliegen muss, um eine klinisch akzeptable Übereinstimmung zweier Verfahren anzuzeigen (Critchley et al., 1999).

Im klinischen Alltag sind zur hämodynamischen Optimierung von Risikopatienten mit normaler oder leichtgradig eingeschränkter kardialer Funktion nicht die Absolutwerte des HZV,

sondern hämodynamische Trendwerte von größerer Bedeutung. Durch modifizierte Bland-Altman-Diagramme können prozentuale Änderungen der HZV-Werte der untersuchten Verfahren ($\Delta\text{HZV}_{\text{TPTD}}$ und $\Delta\text{HZV}_{\text{X1-9}}$) vor und nach CPB dargestellt werden. Diese Methode scheint zum Vergleich von mehr als zwei Verfahren zur HZV-Messung vorteilhaft zu sein. Wie von Critchley und Mitarbeitern gefordert, wurden Änderungen des HZV_{TPTD} unter 15% von der Analyse ausgeschlossen. Dies soll sicherstellen, dass nur signifikante Veränderungen gegenübergestellt werden und kleinere, zufällige Schwankungen des HZV von der Analyse ausgeschlossen werden (Critchley et al., 2010). Als weitere statistische Verfahren zur Analyse der hämodynamischen Trends wurden Konkordanzraten mittels 4-Quadrant- und Polar-Plot - Analysen durchgeführt. Bei der 4-Quadrant-Analyse sind Konkordanzraten über 95% als Indikatoren für eine sehr gute Fähigkeit hämodynamische Trends anzuzeigen, anzusehen. Raten zwischen 90 – 95% sind akzeptabel und Konkordanzraten unter 90% sind ein Hinweis auf eine schlechte Fähigkeit des untersuchten Monitorsystems hämodynamische Trends zu erfassen. Der Vorteil dieser Methode liegt in der näheren Betrachtung der Richtung der prozentualen Änderungen (Critchley et al., 2010). Um die Größe der prozentualen Änderung der HZV-Werte und den Grad der Übereinstimmung der Werte besser darzustellen wurde die Polar-Plot-Analyse angewandt (Critchley et al., 2010; Critchley et al., 2011). Hierbei repräsentiert die Distanz der Messpunkte vom Mittelpunkt der Polar-Plots die mittlere Änderung des HZV. Je höher die Übereinstimmung, desto näher liegen die Datenpaare entlang der radialen Achse. Wie von Critchley et al. empfohlen, wurde die mittlere prozentuale Abweichung der HZV-Werte (ΔHZV) als Radius verwendet. Dadurch können die signifikanten Änderungen des HZV besser dargestellt werden. Ausgehend vom mittleren HZV vor und nach CPB, wurden die 10% und 20% LOAs der Konkordanzraten festgelegt (Critchley et al., 2010). Änderungen des HZV unter 15% wurden bei diesem statistischen Verfahren ebenfalls von der Analyse ausgeschlossen. Der t-Test für unverbundene Stichproben wurde zur Analyse der Signifikanz der Differenz zwischen den hämodynamischen Parametern im Verhältnis zu den Messphasen verwendet. Um eine potentielle Beeinflussung des zu untersuchenden Monitorverfahrens ($\text{HZV}_{\text{X1-9}}$) durch den MAD und den SVR zu untersuchen, wurden Korrelationsanalysen durchgeführt.

Alle Daten sind als Mittelwerte \pm Standardabweichung angegeben. Die statistische Signifikanz wurde bei einem $p < 0,05$ angenommen.

3. Ergebnisse

In die Auswertung konnten die Daten aller 30 Patienten, die sich einer koronaren Bypassoperation unterziehen mussten, eingeschlossen werden. Das Patientenkollektiv umfasste 19 Männer und 11 Frauen mit einem Alter zwischen 32 und 83 Jahren und einem Durchschnittsalter von 69 ± 3 Jahren. Der Body Mass Index betrug 27.5 ± 2.7 kg/m². Die mittlere Ejektionsfraktion war $61 \pm 7\%$. Es wurden keine Komplikationen im Zusammenhang mit der Studie beobachtet. Tabelle 4 im Tabellenverzeichnis zeigt die durch das Messprotokoll erhobenen Basisdaten der Patienten.

Es ergaben sich insgesamt 279 Datenpaare mit 159 Datensätzen vor und 120 Datensätzen nach CPB. Neben dem HZV_{TPTD} und dem $\text{HZV}_{\text{X1-9}}$ wurden weitere hämodynamische Parameter wie die HF, der MAD, der systolische arterielle Druck (SAD), der diastolische arterielle Druck (DAD) und der SVR aufgezeichnet.

Bei der Auswertung der Ergebnisse wurden folgende Fragestellungen bearbeitet:

1. Ist die HZV-Messung durch neun verschiedene Pulskonturalgorithmen ausreichend genau und mit der transkardiopulmonalen Thermodilution austauschbar?
2. Waren die Pulskonturalgorithmen in der Lage, rasche hämodynamische Veränderungen induziert durch ein Autotransfusionsmanöver (PLR-Manöver) wiederzuspiegeln?
3. Konnten hämodynamische Trends, also prozentuale Änderungen des HZV, durch die verschiedenen Pulskonturalgorithmen ausreichend genau angezeigt werden?
4. Wie genau war der Ösophagusdoppler, mit dem die Pulskonturalgorithmen kalibriert wurden, in der Lage HZV zu messen und prozentuale Änderungen des HZV anzuzeigen?
5. Wurde die Genauigkeit der verschiedenen Pulskonturalgorithmen zur HZV-Messung durch den MAD oder den SVR beeinflusst?
6. Konnten Unterschiede der erhobenen hämodynamischen Variablen vor und nach dem CPB festgestellt werden?

ad 1. Ist die HZV-Messung durch neun verschiedene Pulskonturalgorithmen ausreichend genau und mit der transkardiopulmonalen Thermodilution austauschbar?

Um die Genauigkeit der neun verschiedenen Pulskonturalgorithmen hinsichtlich der HZV-Bestimmung im Vergleich zur transkardiopulmonalen Thermodilution zu beschreiben, wurden Korrelationsanalysen durchgeführt. Abbildung 13 und 14 zeigen die Korrelationen zwischen HZV_{TPTD} und HZV_{X1-9} vor und nach dem CPB.

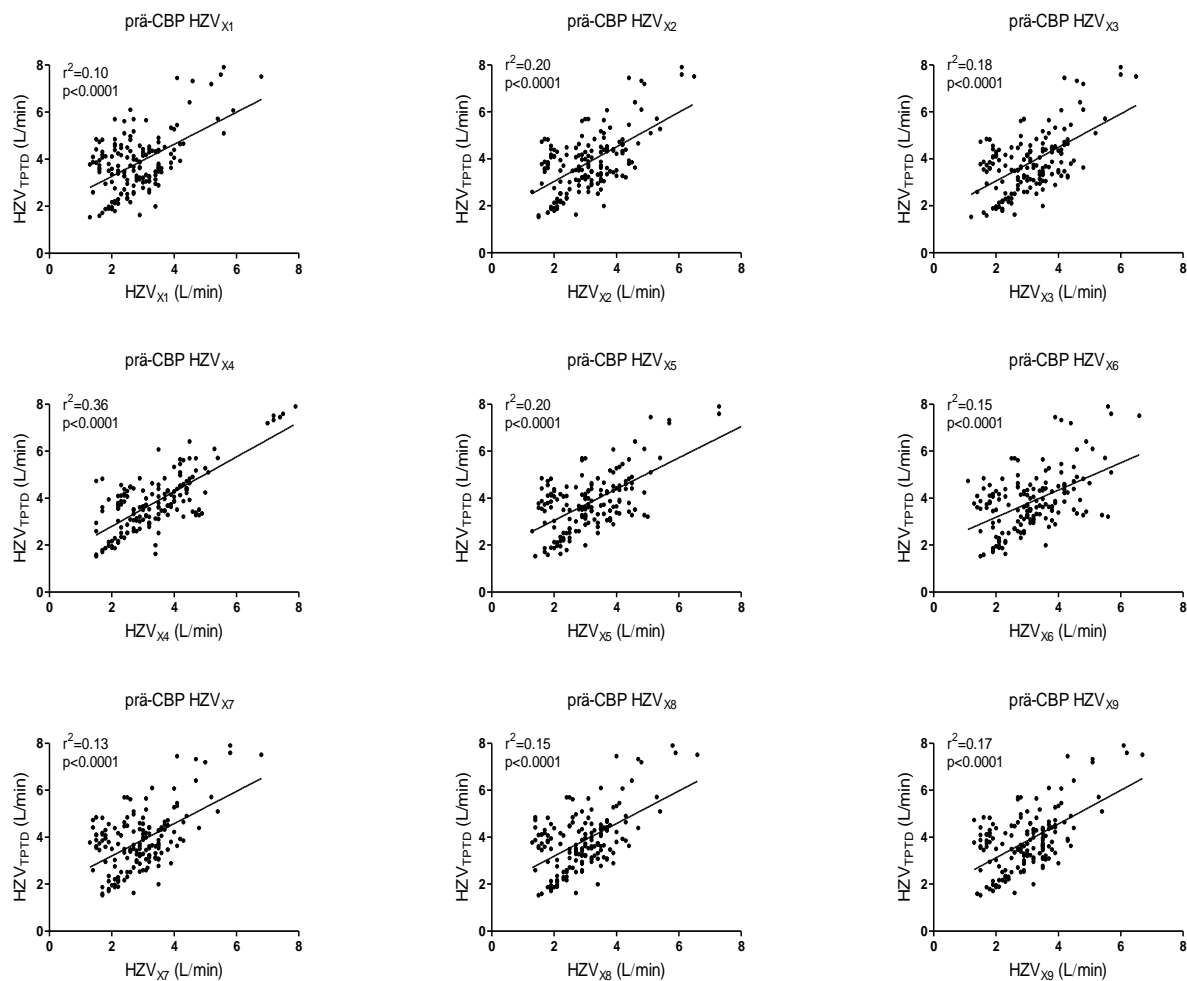


Abbildung 13: Korrelation des Herzzeitvolumens ermittelt durch transkardiopulmonale Thermodilution (HZV_{TPTD}) und Herzzeitvolumen ermittelt durch neun verschiedene Pulskonturalgorithmen (HZV_{X1-9}) vor kardiopulmonalem Bypass (CPB).

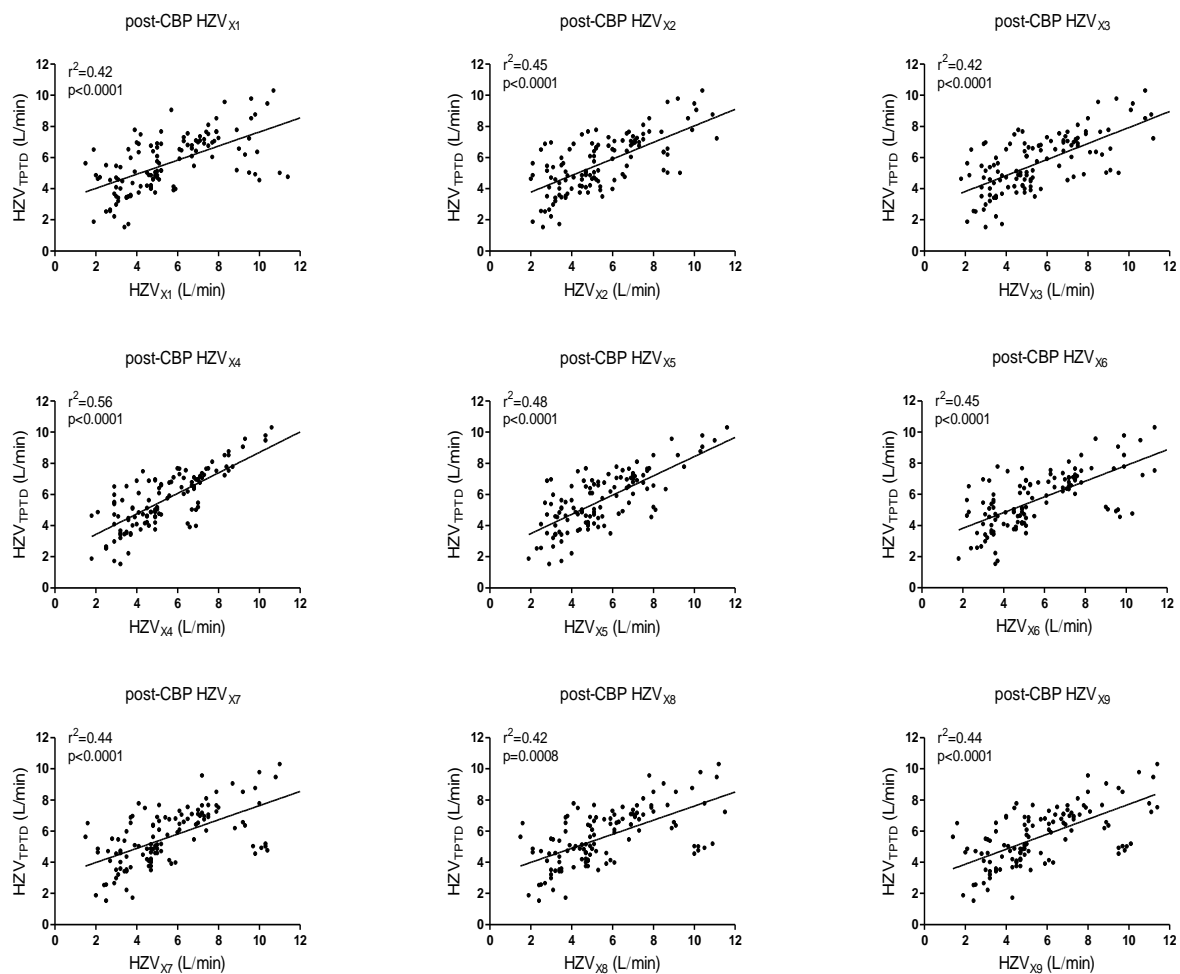


Abbildung 14: Korrelation des Herzzeitvolumens ermittelt durch transkardiopulmonale Thermodilution (HZV_{TPTD}) und Herzzeitvolumen ermittelt durch neun verschiedene Pulskonturalgorithmen (HZV_{X1-9}) nach kardiopulmonalem Bypass (CPB).

Es war eine schwache bis moderate Korrelation ($r^2=0.10$ bis $r^2=0.36$, $p<0.0001$) zwischen HZV_{TPTD} und $\text{HZV}_{\text{X1-9}}$ in der Messphase T1 zu verzeichnen (Abbildung 13). Im Zeitraum T2 präsentierte sich eine moderate Korrelation mit $r^2=0.42$ bis $r^2=0.56$ und $p<0.0001$ (Abbildung 14). Der Algorithmus X4 (Liljestrand-Zander-Modell) zeigte die höchste Korrelation mit $r^2=0.36$, $p<0.0001$ vor und $r^2=0.56$, $p<0.0001$ nach CPB.

Die Bland-Altman-Analyse für HZV_{TPTD} und $\text{HZV}_{\text{X1-9}}$ mit dem Bias, den 95% LOAs und dem PE vor und nach CPB ist in Tabelle 5 im Tabellenverzeichnis dargestellt.

Es war ein durchgehend hoher Bias und LOAs mit einem PE deutlich über der geforderten 30% Grenze. Wie bei der Korrelationsanalyse, zeigte der Liljestrand-Zander-Algorithmus die höchste Genauigkeit mit einem PE von 49% vor und nach dem CPB.

ad 2. Waren die Pulskonturalgorithmen in der Lage, rasche hämodynamische Veränderungen induziert durch ein Autotransfusionsmanöver (PLR-Manöver) wiederzuspiegeln?

Um die Fähigkeit der verschiedenen Pulskonturalgorithmen zu untersuchen, rasche Änderungen des HZV zu detektieren, wurde ein PLR-Manöver bei 21 Patienten durchgeführt. Responder konnten während dieses Autotransfusionsmanövers ihr $\text{SV}_{\text{TPTD}} \geq 15\%$ steigern. Neun Patienten waren Responder (43%). Es wurden Korrelationsanalysen und eine Bland-Altman-Analyse mit Berechnung des PE durchgeführt.

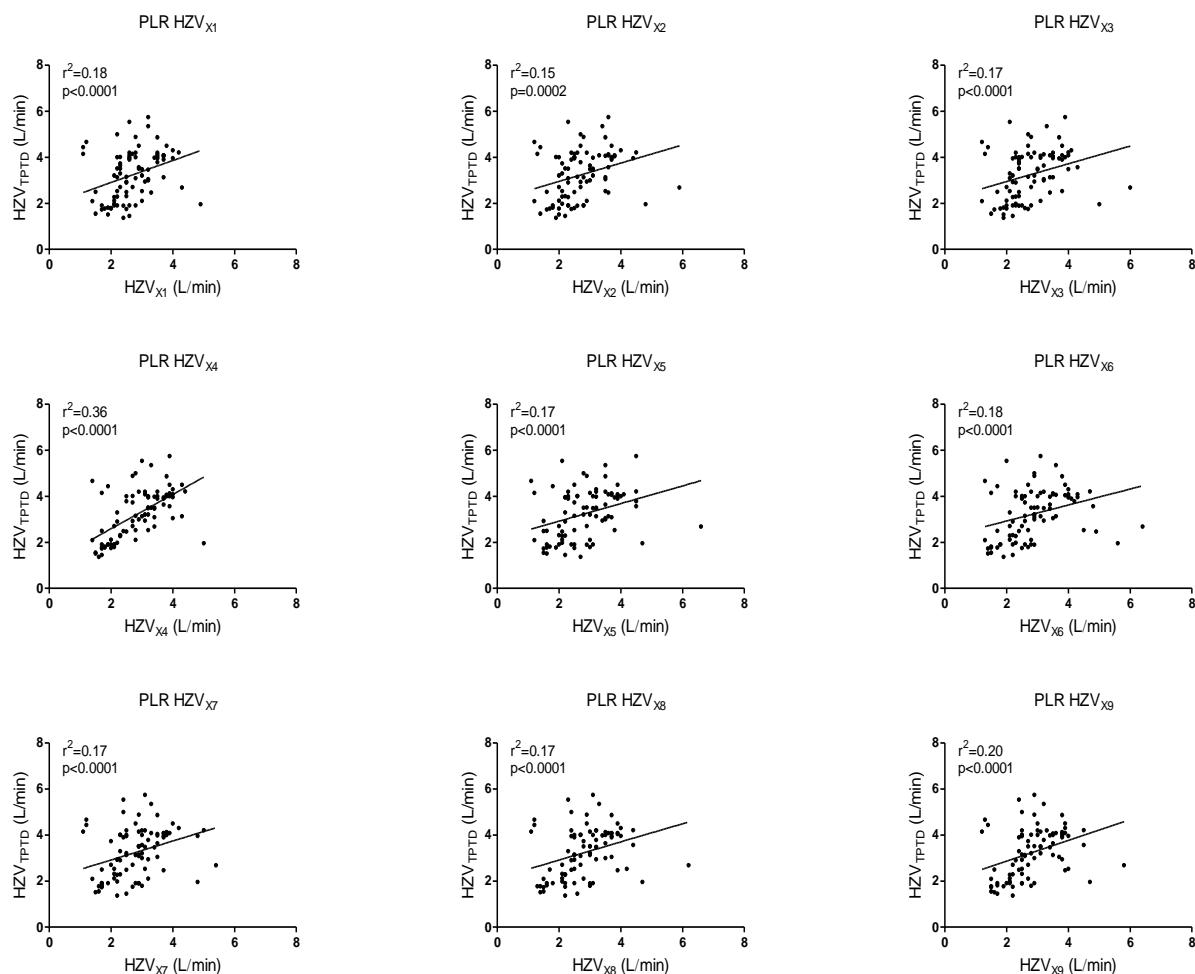


Abbildung 15: Korrelation des Herzzeitvolumens ermittelt durch transkardiopulmonale Thermodilution (HZV_{TPTD}) und Herzzeitvolumen ermittelt durch neun verschiedene Pulskonturalgorithmen (HZV_{X1-9}) während des Passive-Leg-Raising-Manövers (PLR).

Die neun verschiedenen Pulskonturalgorithmen zeigten eine schwache aber signifikante Korrelation ($r^2=0.15$ bis $r^2=0.36$, $p<0.0001$) im Vergleich zur transkardiopulmonalen Thermodilution während des PLR-Manövers. Die Bland-Altman-Analyse zeigte einen mittleren Bias von -0.34 bis -0.54 L/min. Der PE war durchgehend >70% mit Ausnahme des Liljestrand-Zander-Algorithmus, der einen PE von 58% zeigte. Die Korrelationen und die Bland-Altman-Analyse während des PLR-Manövers sind in Tabelle 6 im Tabellenverzeichnis dargestellt.

ad 3. Konnten hämodynamische Trends, also prozentuale Änderungen des HZV, durch die verschiedenen Pulskonturalgorithmen ausreichend genau angezeigt werden?

Zur Untersuchung der Genauigkeit der verschiedenen Pulskonturalgorithmen hämodynamische Trends widerzuspiegeln wurden modifizierte Bland-Altman-Analysen sowie 4-Quadrant- und Polar-Plot-Analysen durchgeführt. Es wurden prozentuale Änderungen des HZV unter 15 % von der Analyse ausgeschlossen und somit nur deutliche Veränderungen des HZV in die Analyse miteinbezogen.

Die modifizierte Bland-Altman-Analyse zeigte schwache bis moderate Korrelationen der prozentualen Veränderungen zwischen den neun verschiedenen Pulskonturalgorithmen und der transkardiopulmonalen Thermodilution. Die 95% LOAs zeigten durchgehend eine große Schwankungsbreite. Die Ergebnisse der modifizierten Bland-Altman-Analyse sind in Tabelle 7 im Tabellenverzeichnis dargestellt.

Als ein weiteres Verfahren zur Überprüfung der Fähigkeit einen Abfall oder einen Anstieg des HZV ausreichend genau zu detektieren wurde die 4-Quadrant-Analyse durchgeführt. Auch hier wurden Änderungen des HZV <15% von der Analyse ausgeschlossen. Abbildungen 16 und 17 stellen die Ergebnisse der 4-Quadrant-Analyse vor und nach CPB dar.

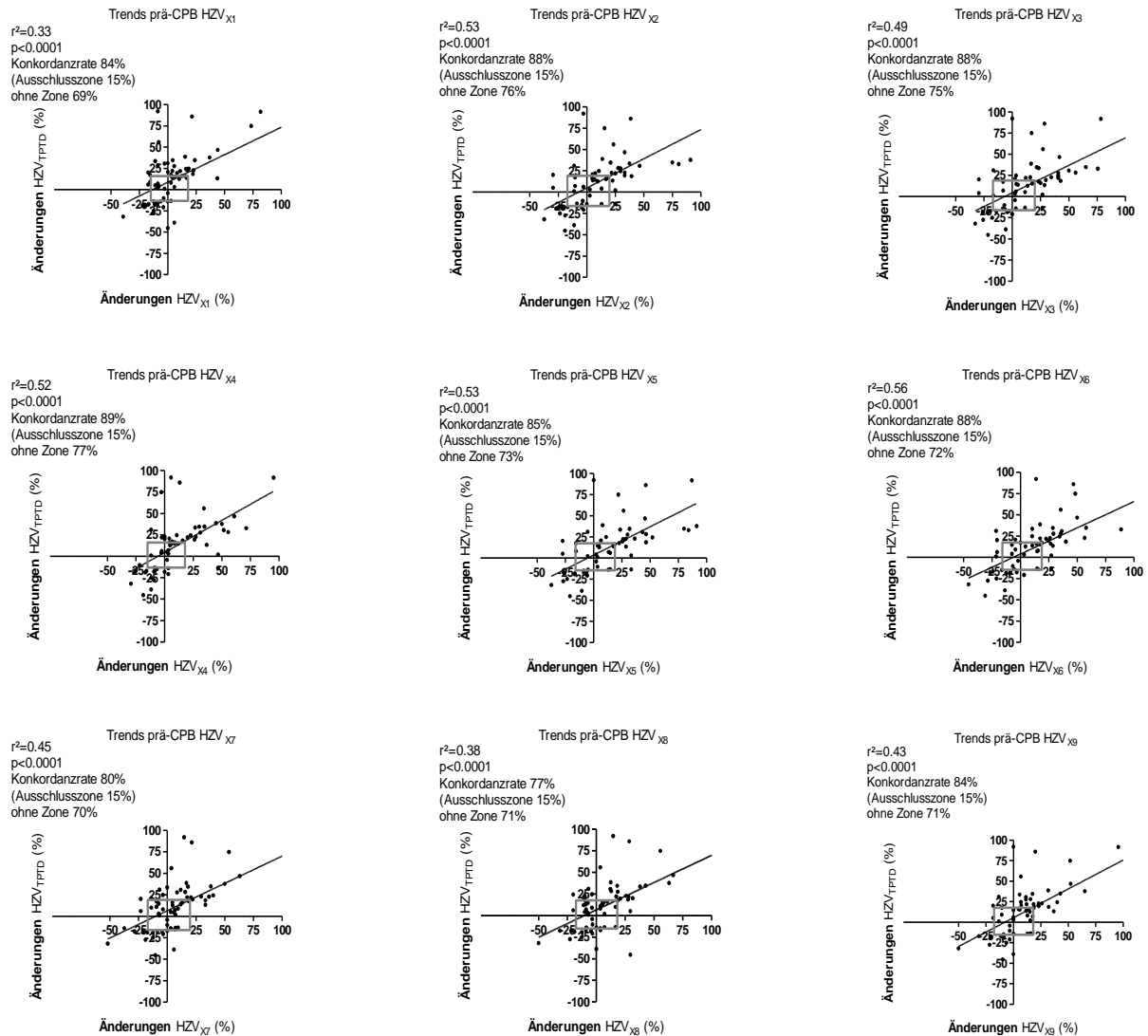


Abbildung 16: Prozentuale Änderungen des Herzzeitvolumens ermittelt durch transkardiopulmonale Thermodilution (HZV_{TPTD}) und des Herzzeitvolumens ermittelt durch neun verschiedene Pulskonturanalysen (HZV_{X1-9}) vor kardiopulmonalem Bypass (CPB). Änderungen kleiner 15% (graues Rechteck) wurden von der Analyse ausgeschlossen.

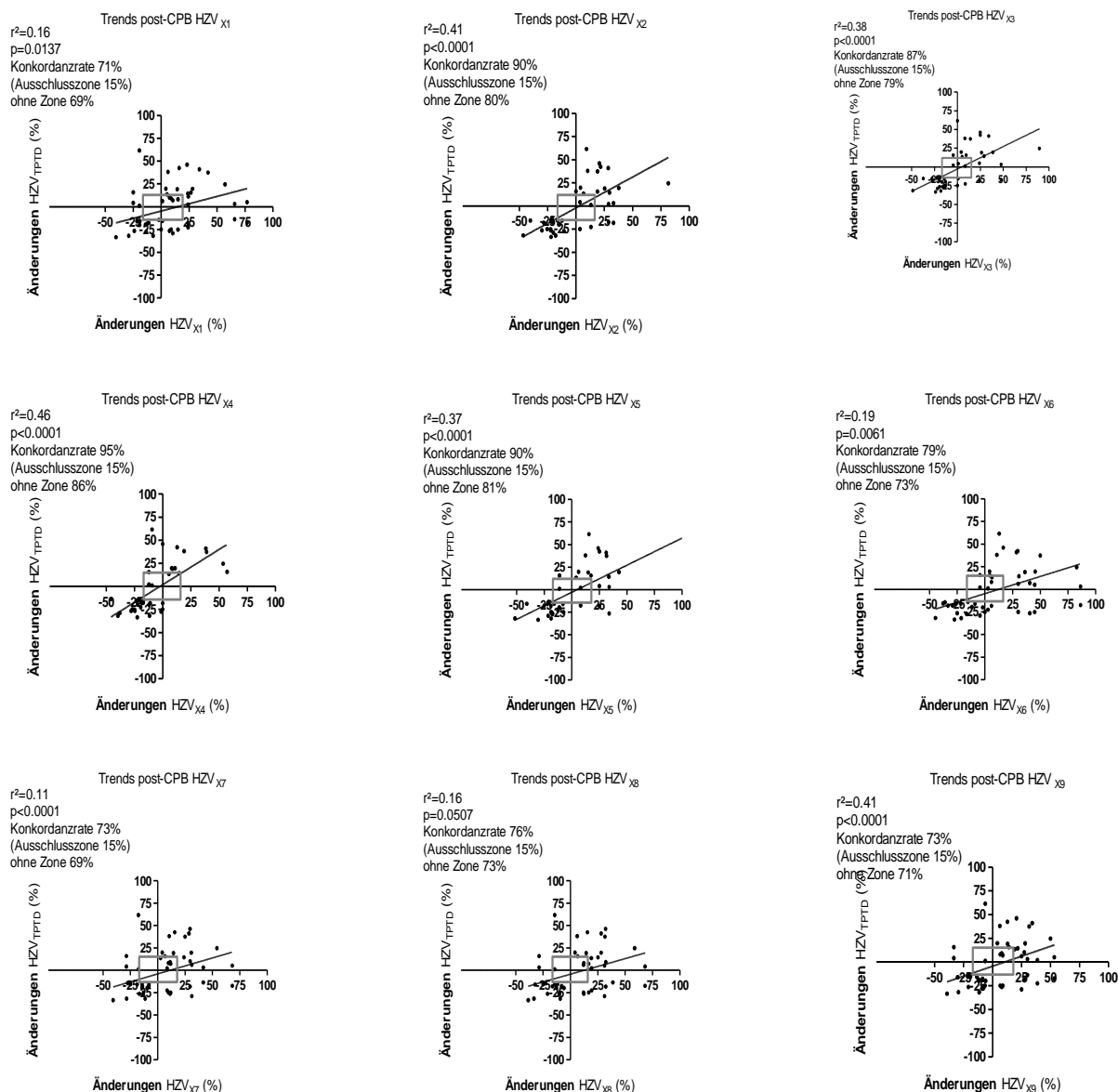


Abbildung 17: Prozentuale Änderungen des Herzzeitvolumens ermittelt durch transkardiopulmonale Thermodilution (HZV_{TPTD}) und des Herzzeitvolumens ermittelt durch neun verschiedene Pulskonturanalysen (HZV_{X1-9}) nach kardiopulmonalem Bypass (CPB). Änderungen kleiner 15% (graues Rechteck) wurden von der Analyse ausgeschlossen.

Vor CPB zeigte die 4-Quadrant-Analyse durchgehend Konkordanzraten <90%, welches eine unzureichende Fähigkeit zur Detektion von prozentualen Veränderungen des HZV durch die neun verschiedenen Pulskonturalgorithmen anzeigte (Abbildung 16).

Nach CPB wies der Algorithmus X4 (Liljestrand-Zander-Modell) mit 95% die beste Konkordanzrate auf. Alle anderen Algorithmen zeigten schwache bis akzeptable Konkordanzraten (Abbildung 17).

Als drittes statistisches Verfahren zur Prüfung der Genauigkeit der verschiedenen Pulskonturalgorithmen hämodynamische Trends zu erfassen, wurde die Polar-Plot-Analyse durchgeführt. Auch hier wurden HZV-Änderungen $<15\%$ von der Analyse ausgeschlossen. Die mittlere prozentuale Abweichung der HZV-Werte (ΔHZV) wurde als Radius verwendet. Ausgehend vom mittleren HZV vor und nach CPB, wurden die 10% und 20% LOAs der Konkordanzraten festgelegt. Tabelle 8 im Tabellenverzeichnis zeigt die Polar-Plot-Analysen mit den dazugehörigen LOAs der jeweiligen Konkordanzraten.

Im Folgenden werden die Polar-Plot-Graphiken der verschiedenen Pulskonturalgorithmen vor und nach CPB abgebildet.

HZV_{X1} Polar-Plot (links prä - CPB, rechts post - CPB)

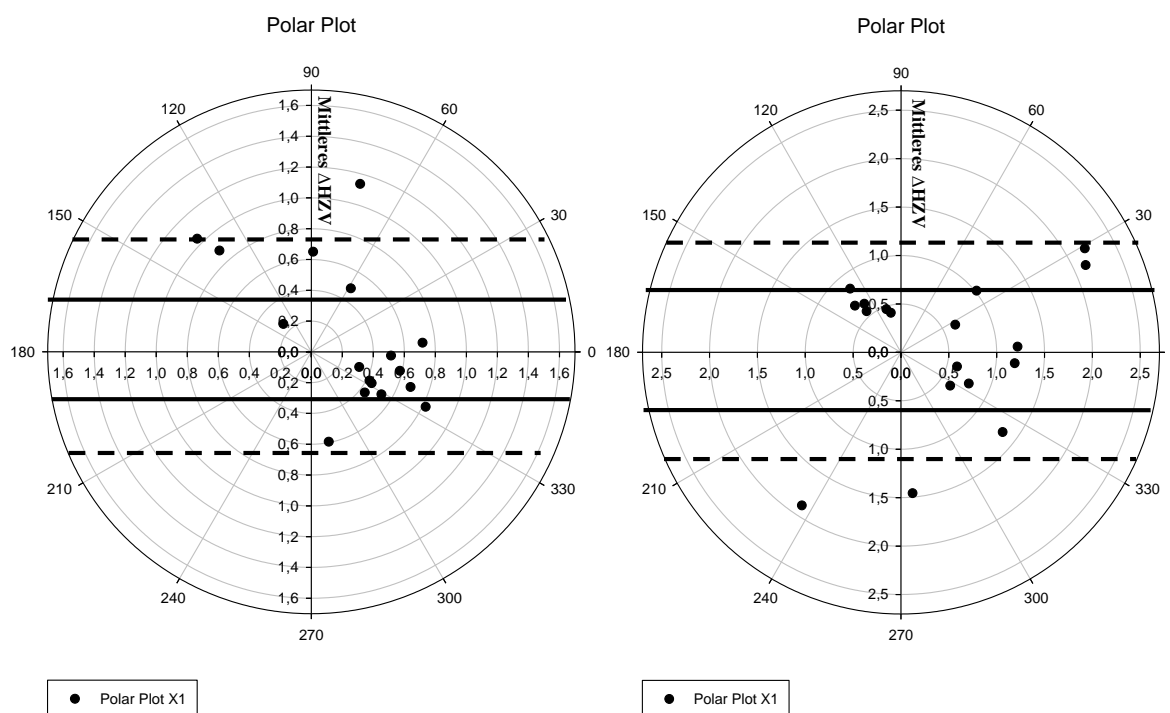


Abbildung 18: X1 ΔHZV , Prozentuale Änderung des Herzzeitvolumens; Durchgehende Linie: 10% Limits of Agreement; Gestrichelte Linie: 20% Limits of Agreement

HZV_{X2} Polar-Plot (links prä - CPB, rechts post - CPB)

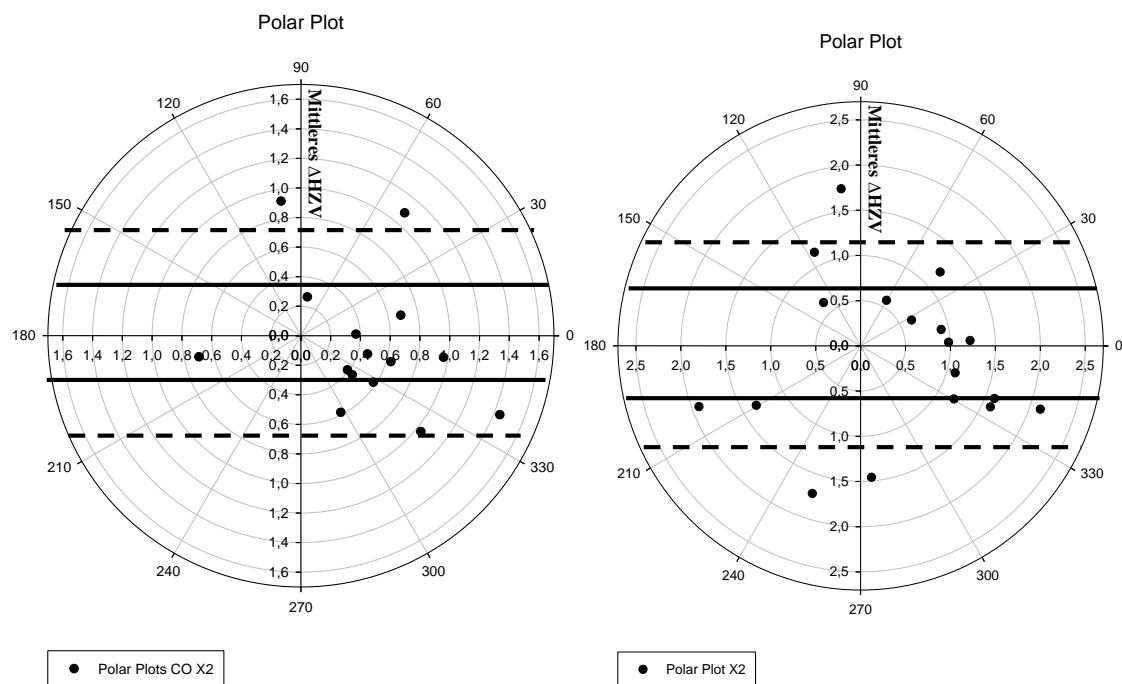


Abbildung 19: X2 Δ HZV, Prozentuale Änderung des Herzzeitvolumens; Durchgehende Linie: 10% Limits of Agreement; Gestrichelte Linie: 20% Limits of Agreement

HZV_{X3} Polar-Plot (links prä - CPB, rechts post - CPB)

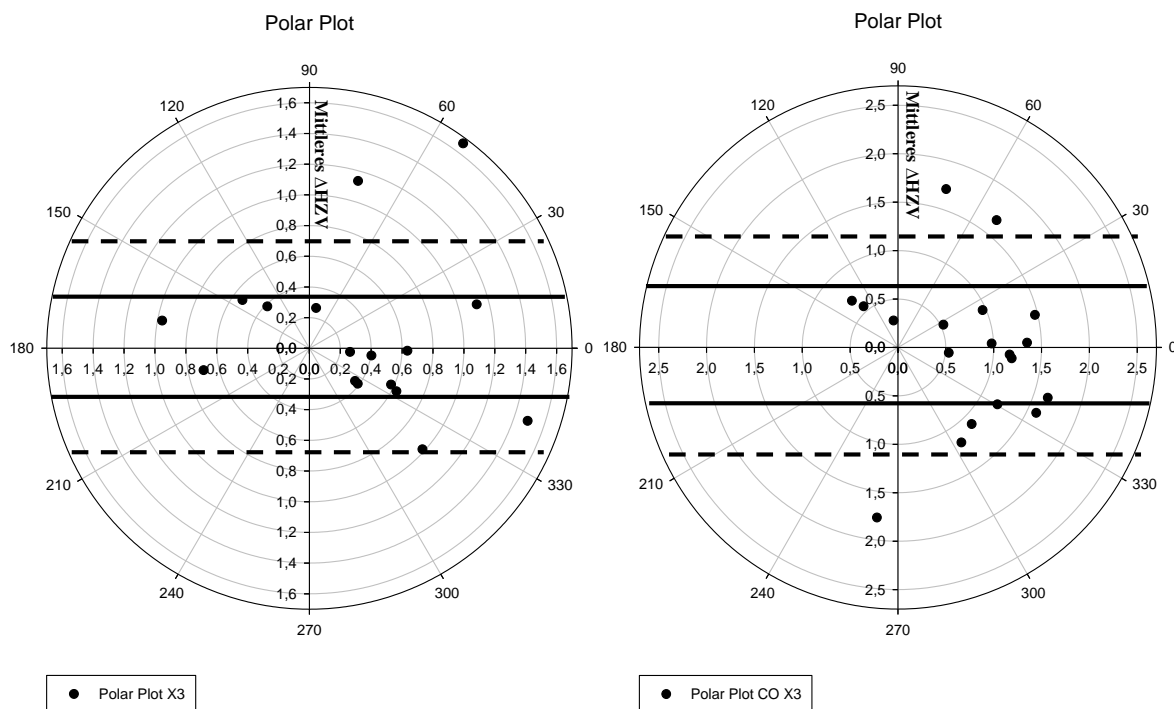


Abbildung 20: X3 Δ HZV, Prozentuale Änderung des Herzzeitvolumens; Durchgehende Linie: 10% Limits of Agreement; Gestrichelte Linie: 20% Limits of Agreement

HZV_{X4} Polar-Plot (links prä - CPB, rechts post - CPB)

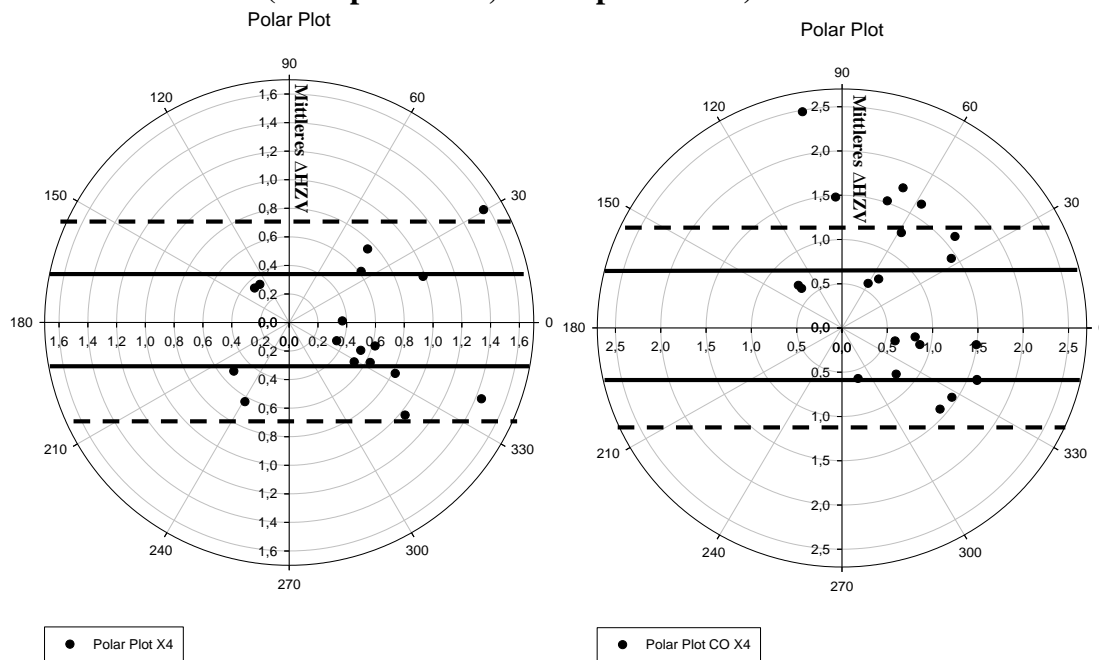


Abbildung 21: X4 Δ HZV, Prozentuale Änderung des Herzzeitvolumens; Durchgehende Linie: 10% Limits of Agreement; Gestrichelte Linie: 20% Limits of Agreement

HZV_{X5} Polar-Plot (links prä - CPB, rechts post - CPB)

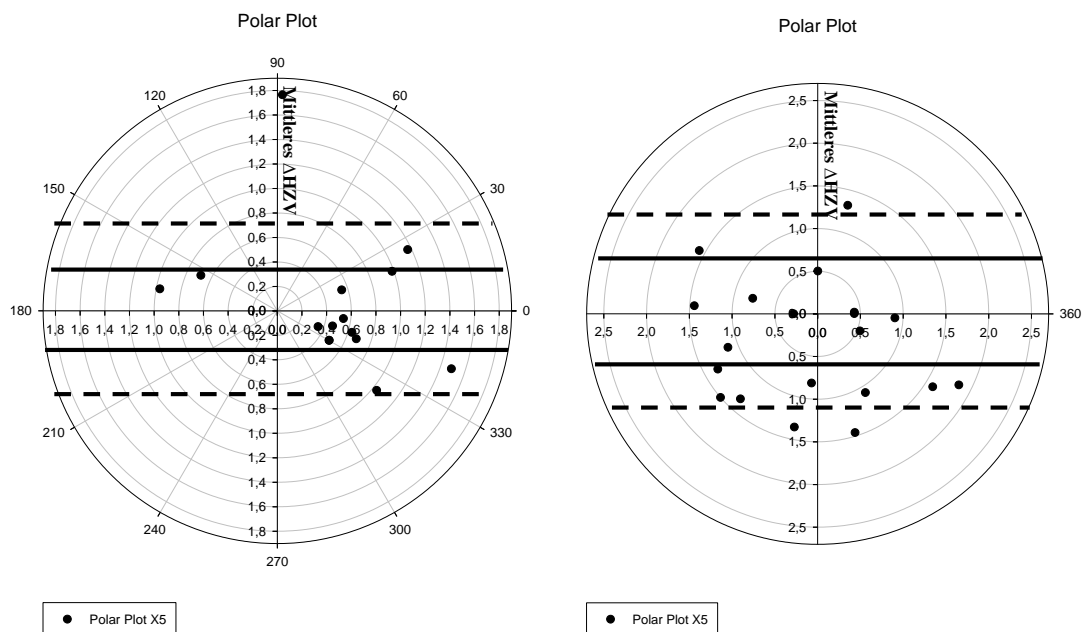


Abbildung 22: X5 Δ HZV, Prozentuale Änderung des Herzzeitvolumens; Durchgehende Linie: 10% Limits of Agreement; Gestrichelte Linie: 20% Limits of Agreement

HZV_{X6} Polar-Plot (links prä - CPB, rechts post - CPB)

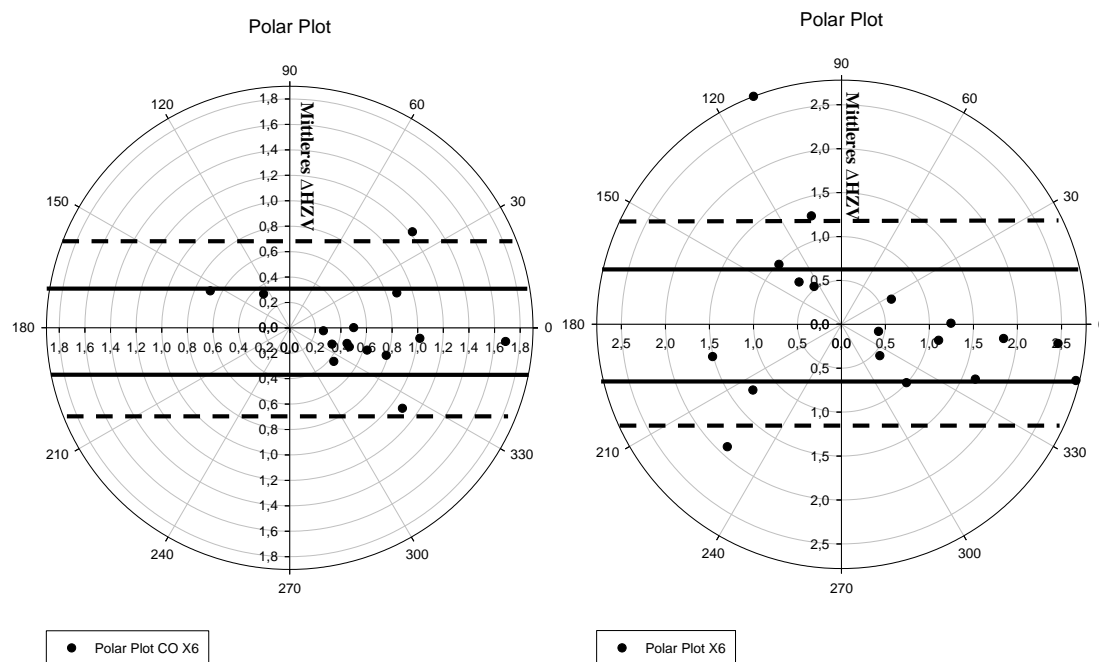


Abbildung 23: X6 Δ HZV, Prozentuale Änderung des Herzzeitvolumens; Durchgehende Linie: 10% Limits of Agreement; Gestrichelte Linie: 20% Limits of Agreement

HZV_{X7} Polar-Plot (links prä - CPB, rechts post - CPB)

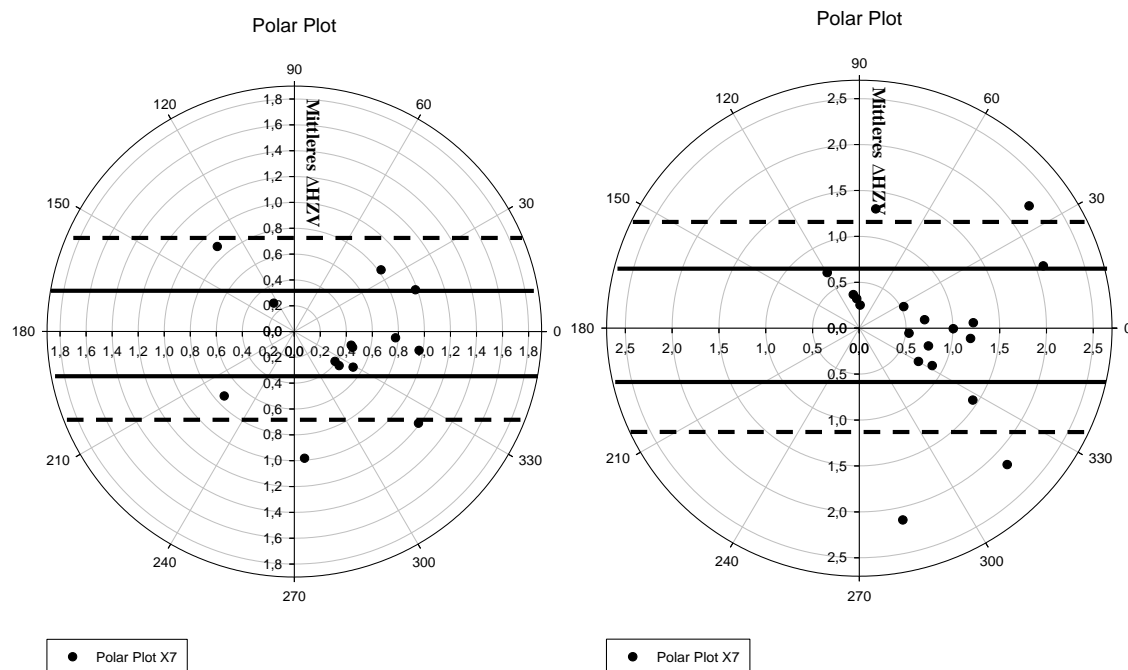


Abbildung 24: X7 Δ HZV, Prozentuale Änderung des Herzzeitvolumens; Durchgehende Linie: 10% Limits of Agreement; Gestrichelte Linie: 20% Limits of Agreement

HZV_{X8} Polar-Plot (links prä - CPB, rechts post - CPB)

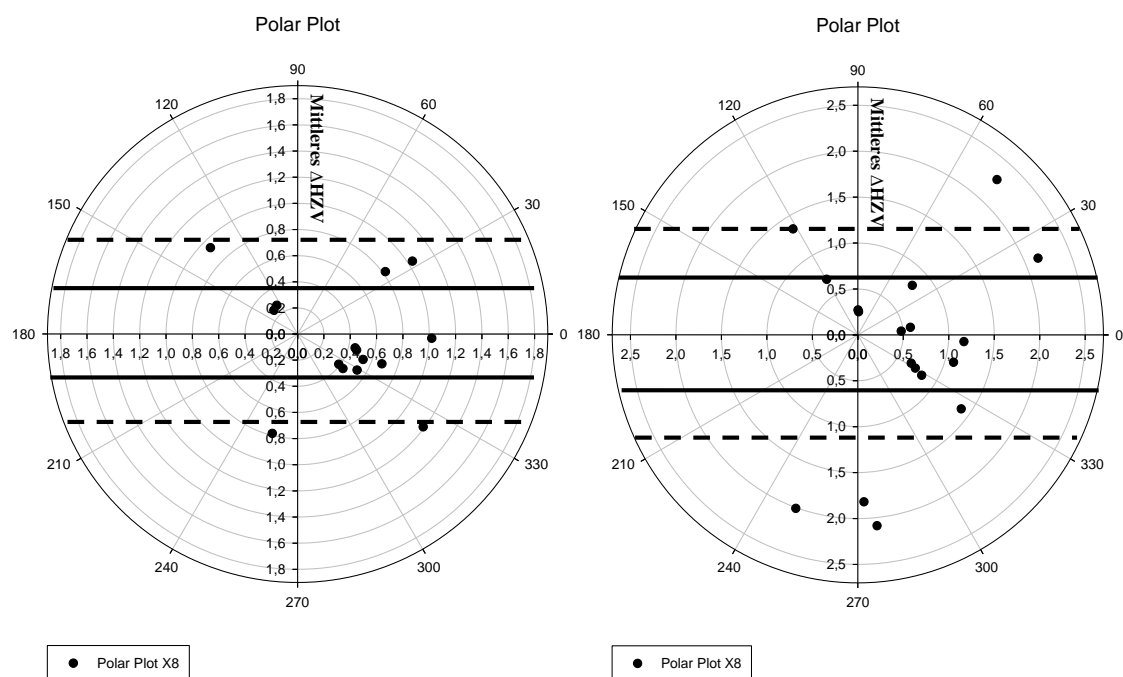


Abbildung 25: X8 Δ HZV, Prozentuale Änderung des Herzzeitvolumens; Durchgehende Linie: 10% Limits of Agreement; Gestrichelte Linie: 20% Limits of Agreement

HZV_{X9} Polar-Plot (links prä - CPB, rechts post - CPB)

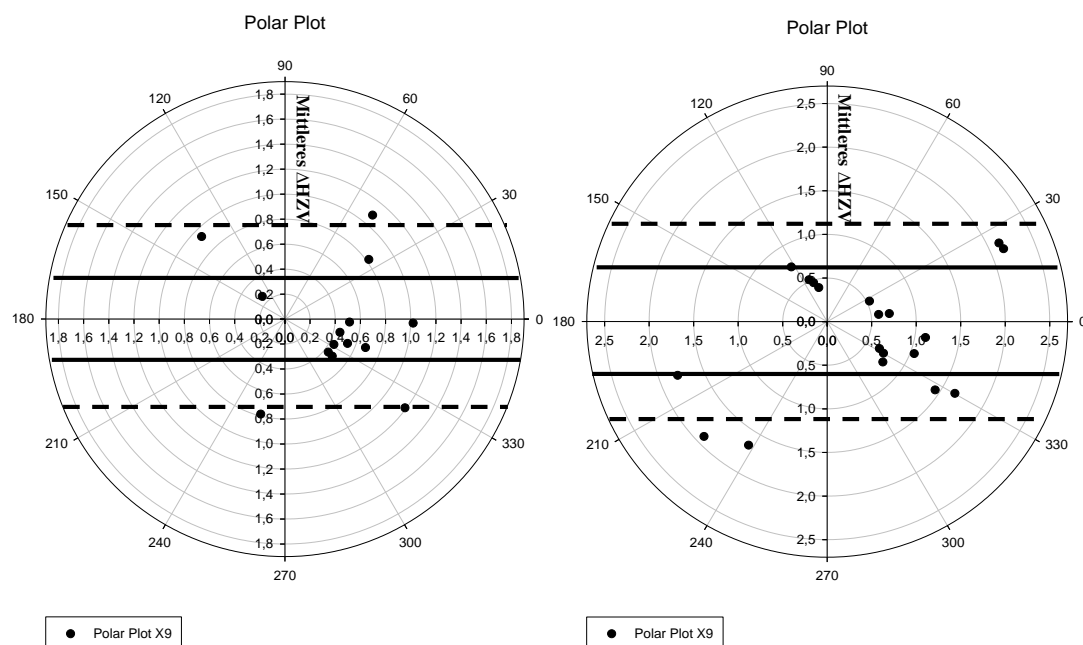


Abbildung 26: X9 Δ HZV, Prozentuale Änderung des Herzzeitvolumens; Durchgehende Linie: 10% Limits of Agreement; Gestrichelte Linie: 20% Limits of Agreement

Die Polar-Plot-Analyse zeigte vor CPB eine schwache bis moderate Fähigkeit der neun verschiedenen Pulskonturalgorithmen prozentuale Änderungen des HZV anzuzeigen (Datenpaare innerhalb der 10% Limits of Agreement: 59-86%, 20% Limits of Agreement: 80-94%). Die beste Konkordanzrate zeigte wieder Algorithmus X4 (Liljestrand-Zander-Modell). Nach CPB war für alle Algorithmen durchgehend eine schwache Konkordanzrate zu beobachten (Datenpaare innerhalb der 10% Limits of Agreement: 42-68%, 20% Limits of Agreement: 76-89%).

ad 4: Wie genau war der Ösophagusdoppler, mit dem die Pulskonturalgorithmen kalibriert wurden, in der Lage HZV zu messen und prozentuale Änderungen des HZV anzuzeigen?

Zur Prüfung der Genauigkeit des Ösophagusdopplers die Absolutwerte des HZV zu bestimmen, wurden Korrelations- und Bland-Altman-Analysen durchgeführt. Die Korrelationsanalysen zeigten für den Ösophagusdoppler eine moderate Korrelation zwischen HZV_{TPTD} und Herzzeitvolumen durch den Ösophagusdoppler (HZV_{OED}) vor ($r^2=0.50$, $p<0.0001$) nach ($r^2=0.64$, $p<0.0001$) CPB. Die Bland-Altman-Analyse zeigte für HZV_{OED} einen mittleren Bias von -0.49 L/min mit 95% LOAs von -1.92 bis 0.93 L/min und einen PE von 40% vor CPB. Nach CPB, zeigte HZV_{OED} einen mittleren Bias von -0.44 L/min, 95% LOAs von -2.60 bis 1.72 L/min und einen PE von 35%. Abbildung 27 zeigt die Korrelationen und die Bland-Altman-Analyse zwischen HZV_{OED} und HZV_{TPTD} vor und nach dem CPB.

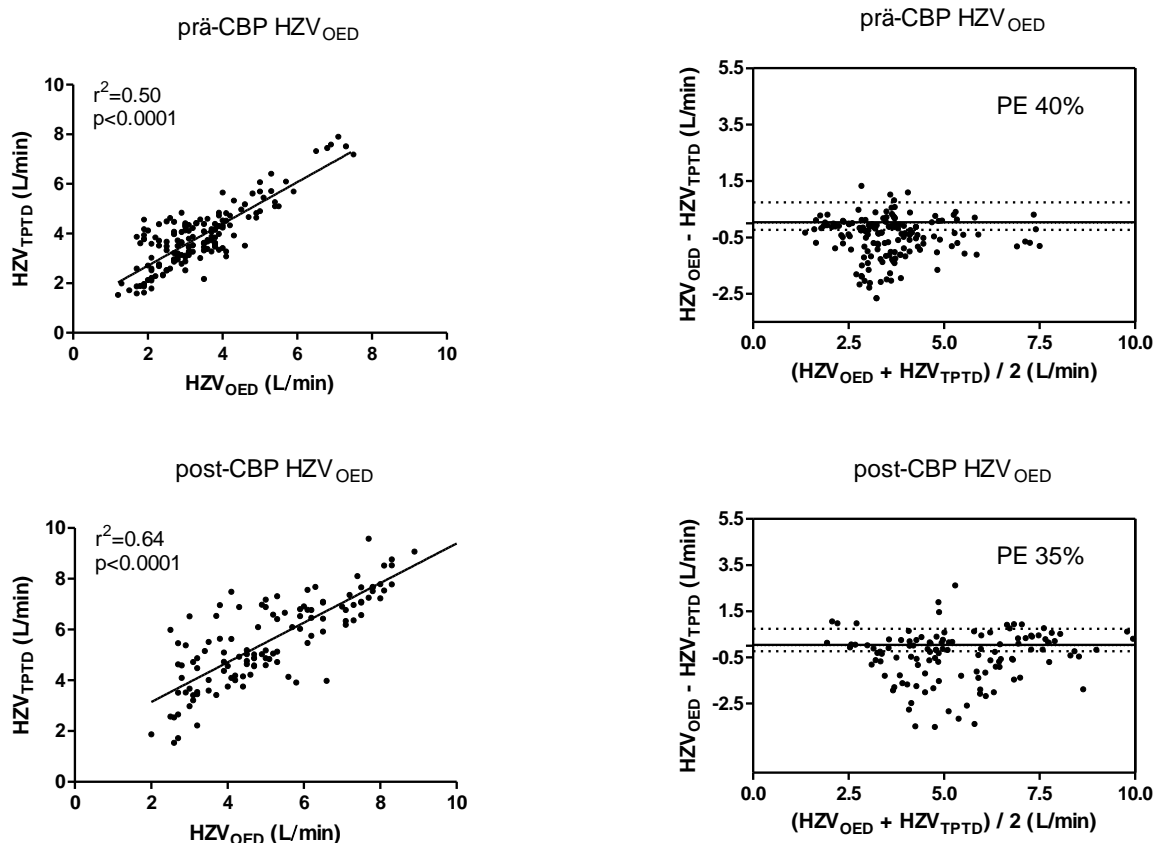


Abbildung 27: Korrelation und Bland-Altman-Analyse des Herzzeitvolumens ermittelt durch transkardiopulmonale Thermodilution (HZV_{TPTD}) und Herzzeitvolumen ermittelt durch Ösophagusdoppler (HZV_{OED}) nach kardiopulmonalem Bypass (CPB).

Um die Genauigkeit des Ösophagusdopplers zu prüfen, rasche hämodynamische Veränderungen zu detektieren wurde ein Autotransfusionsmanöver ausgeführt. Weiterhin wurden Korrelationsanalysen durchgeführt. Es war eine schwache Korrelation von $r^2=0.38$, $p<0.0001$ während des PLR-Manövers zu beobachten. Die Bland-Altman-Analyse zeigte einen mittleren Bias von -0.34 L/min, 95% LOAs von -2.15 bis 1.47 L/min und einen PE von 59%. Die Korrelationen und die Bland-Altman-Analyse zwischen HZV_{TPTD} und HZV_{OED} vor und nach dem CPB sind in Abbildung 28 dargestellt.

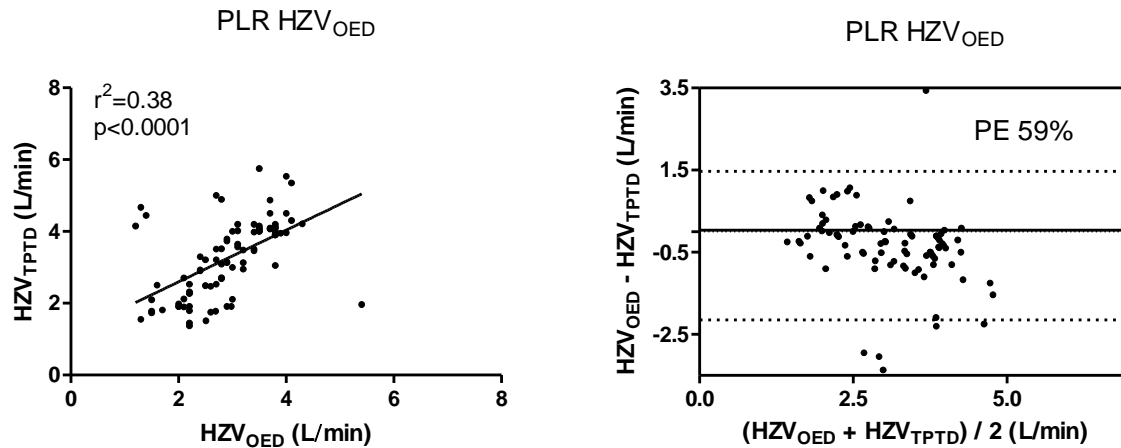


Abbildung 28: Korrelation und Bland-Altman-Analyse des Herzzeitvolumens ermittelt durch transkardiopulmonale Thermodilution (HZV_{TPTD}) und Herzzeitvolumen ermittelt durch Ösophagusdoppler (HZV_{OED}) während des Passive-Leg-Raising-Manövers (PLR) und vor kardiopulmonalem Bypass (CPB).

Es wurde eine modifizierte Bland-Altman-Analyse angefertigt, um die Fähigkeit des Ösophagusdopplers zur Detektion hämodynamischer Änderungen zu prüfen. Änderungen des $\text{HZV} < 15\%$ wurden von der Analyse ausgeschlossen. Abbildung 29 zeigt die modifizierte Bland-Altman-Analyse für HZV_{OED} vor und nach CPB.

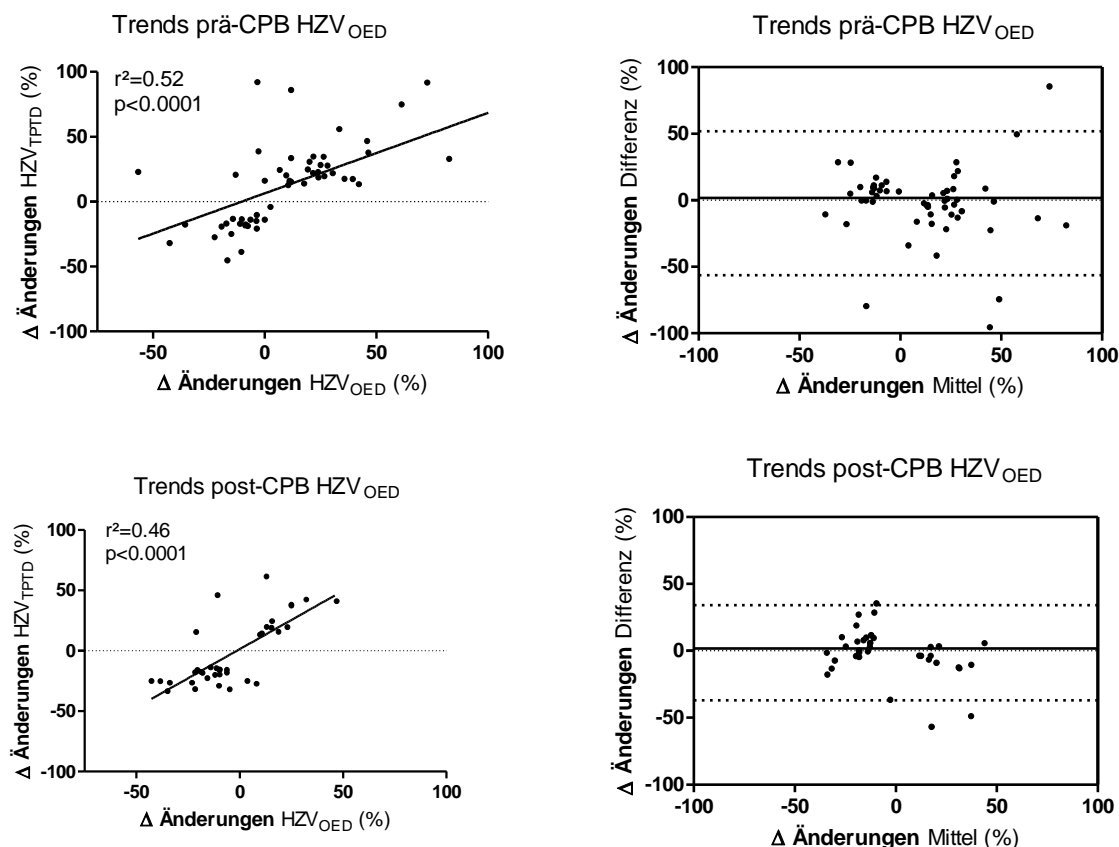


Abbildung 29: Modifizierte Bland-Altman-Analyse mit Korrelationskoeffizienten der prozentualen Änderungen zwischen dem Herzzeitvolumen durch transkardiopulmonale Thermodilution ($\Delta\text{HZV}_{\text{TPTD}}$) und dem Herzzeitvolumen durch Ösophagusdoppler ($\Delta\text{HZV}_{\text{OED}}$). Modifizierte Bland-Altman-Analyse mit dem Bias, der Standardabweichung des Bias (SD des Bias) und den 95% Limits of Agreement (LOAs) vor und nach kardiopulmonalem Bypass.

Die modifizierte Bland-Altman-Analyse zeigte moderate Korrelationen vor ($r^2=0.52$) und nach ($r^2=0.46$) CPB mit 95% LOAs von -56% bis 52%, beziehungsweise -37% bis 34%. Der Bias lag vor CPB bei -2.2% mit einer Standardabweichung (SD des Bias) von 27% und nach CPB bei -1.5% und 18%.

Um die Fähigkeit des Ösophagusdopplers zu prüfen, prozentuale Änderungen des HZV zu detektieren, wurde zusätzlich eine 4-Quadrant-Analyse angefertigt. Änderungen des HZV $<15\%$ wurden von der Analyse ausgeschlossen. Abbildung 30 stellt die 4-Quadrant-Analyse für HZV_{OED} vor und nach CPB dar.

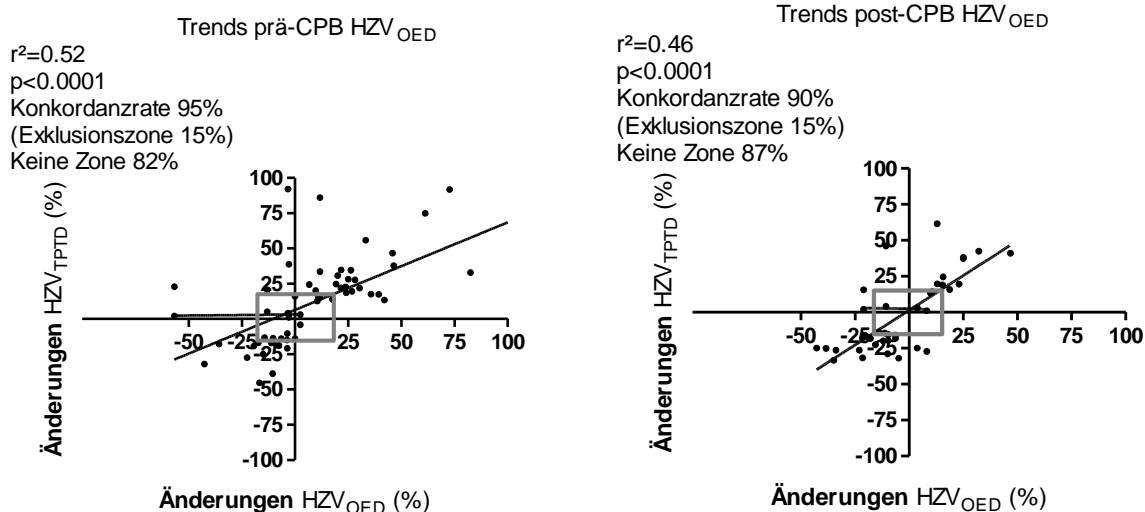
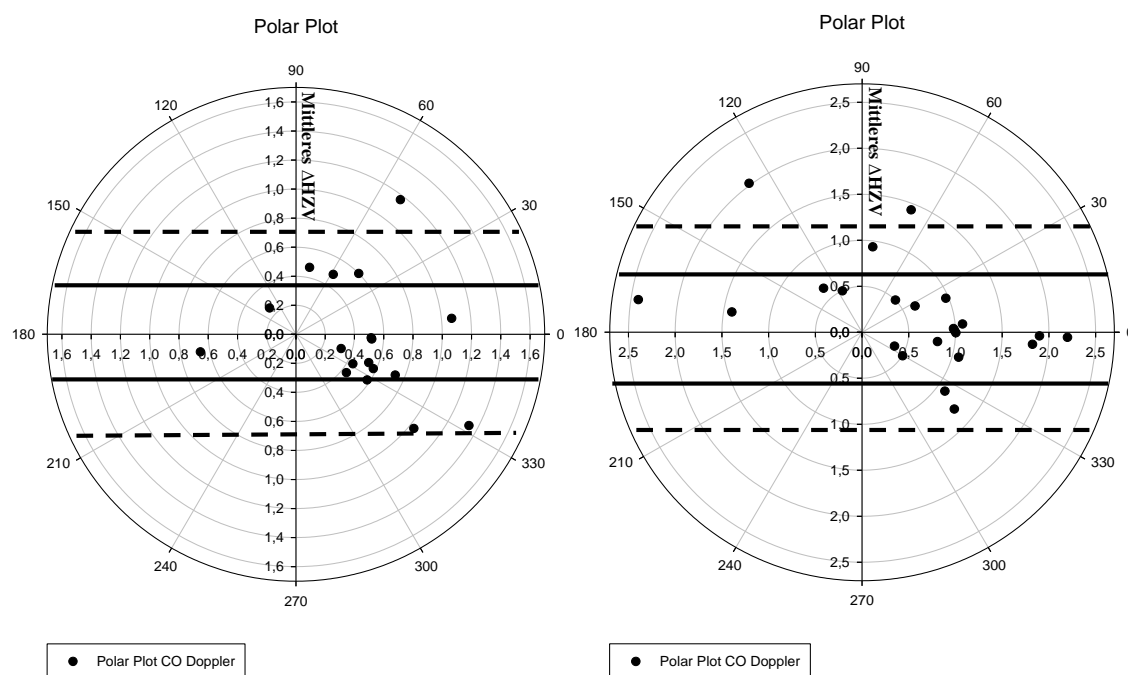


Abbildung 30: Prozentuale Änderungen des Herzzeitvolumens ermittelt durch transkardiopulmonale Thermodilution (HZV_{TPTD}) und des Herzzeitvolumens ermittelt durch den Ösophagusdoppler (HZV_{OED}) vor kardiopulmonalem Bypass (CPB). Änderungen kleiner 15% (graues Rechteck) wurden von der Analyse ausgeschlossen.

Es waren akzeptable Konkordanzraten vor (95%) und nach (90%) CPB für den Ösophagusdoppler zu beobachten.

Zur weiteren Prüfung der Genauigkeit des Ösophagusdopplers hämodynamische Trends anzuzeigen, wurde zusätzlich eine Polar-Plot-Analyse angefertigt. Auch hier wurden HZV-Änderungen <15% von der Analyse ausgeschlossen. Abbildung 31 zeigt die Polar-Plot-Analyse für HZV_{OED}.

HZV_{OED} Polar-Plot (links prä - CPB, rechts post - CPB)



Konkordanz	prä-CPB	post-CPB
HZV _{OED}		
10 % Limits of Agreement	65 %	77 %
20 % Limits of Agreement	94 %	91 %
Exklusionszone	15 %	15 %

Abbildung 31: Polar-Plot-Analyse des Ösophagusdopplers mit Konkordanzraten der mittleren Änderungen des Herzzeitvolumens (ΔHZV). Datenpaare innerhalb der 10% Limits of Agreement (± 0.38 L/min vor und ± 0.57 L/min nach CPB) zeigen eine gute Trendfähigkeit an. Datenpaare innerhalb der 20% Limits of Agreement (± 0.76 L/min vor und ± 1.14 L/min nach CPB) zeigen eine moderate Trendfähigkeit an. Konkordanzraten $>92\%$ werden als ausreichend genau angesehen. Ausschlusszone ΔCO 15%.

Für den Ösophagusdoppler waren in der Polar-Plot-Analyse im Bereich der 20% Limits of Agreement akzeptable Konkordanzraten vor (94%) und nach (91%) CPB zu erkennen.

ad 5. Wurde die Genauigkeit der verschiedenen Pulskonturalgorithmen zur HZV-Messung durch den MAD oder den SVR beeinflusst?

Um zu prüfen, ob der MAD oder der SVR die Genauigkeit der neun verschiedenen Pulskonturalgorithmen zur HZV-Messung beeinflusst, wurden Korrelationsanalysen durchgeführt. Abbildung 32 und 33 stellen die Korrelationen zwischen den verschiedenen Pulskonturalgorithmen und dem MAD vor und nach CPB dar.

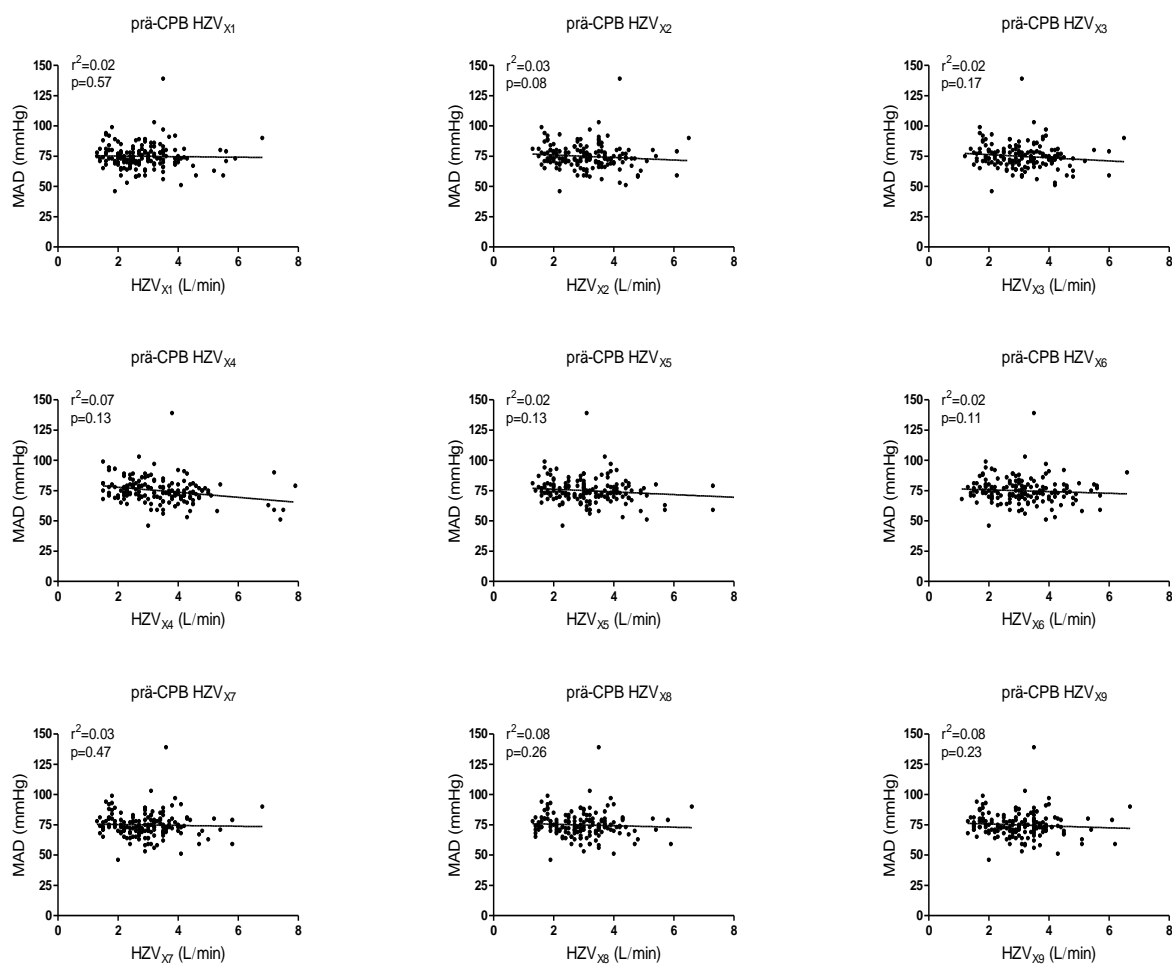


Abbildung 32: Korrelation des Herzzeitvolumens ermittelt durch neun verschiedene Pulskonturalgorithmen (HZV_{X1-9}) mit dem mittleren arteriellen Druck (MAD) vor kardiopulmonalem Bypass (CPB).

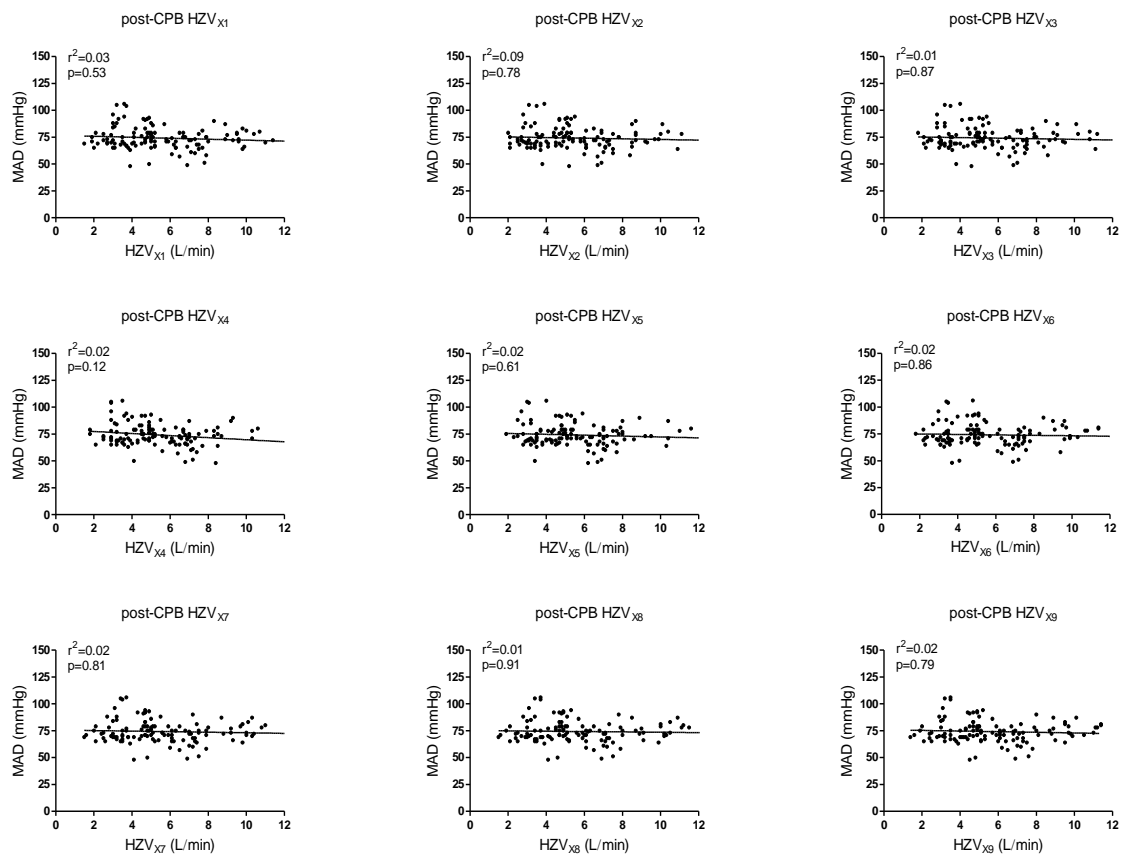


Abbildung 33: Korrelation des Herzzeitvolumens ermittelt durch neun verschiedene Pulskonturalgorithmen (HZV_{X1-9}) mit dem mittleren arteriellen Druck (MAD) nach kardiopulmonalem Bypass (CPB).

Es war keine signifikante Korrelation zwischen dem HZV_{X1-9} und dem MAD sowohl vor als auch nach dem CPB festzustellen.

Um einen Zusammenhang zwischen der Genauigkeit der neun verschiedenen Pulskonturalgorithmen hinsichtlich der HZV-Bestimmung und dem SVR zu prüfen, wurden Korrelationsanalysen angefertigt. Abbildung 34 und 35 stellen die Korrelationen zwischen HZV_{X1-9} und dem SVR vor und nach CPB dar.

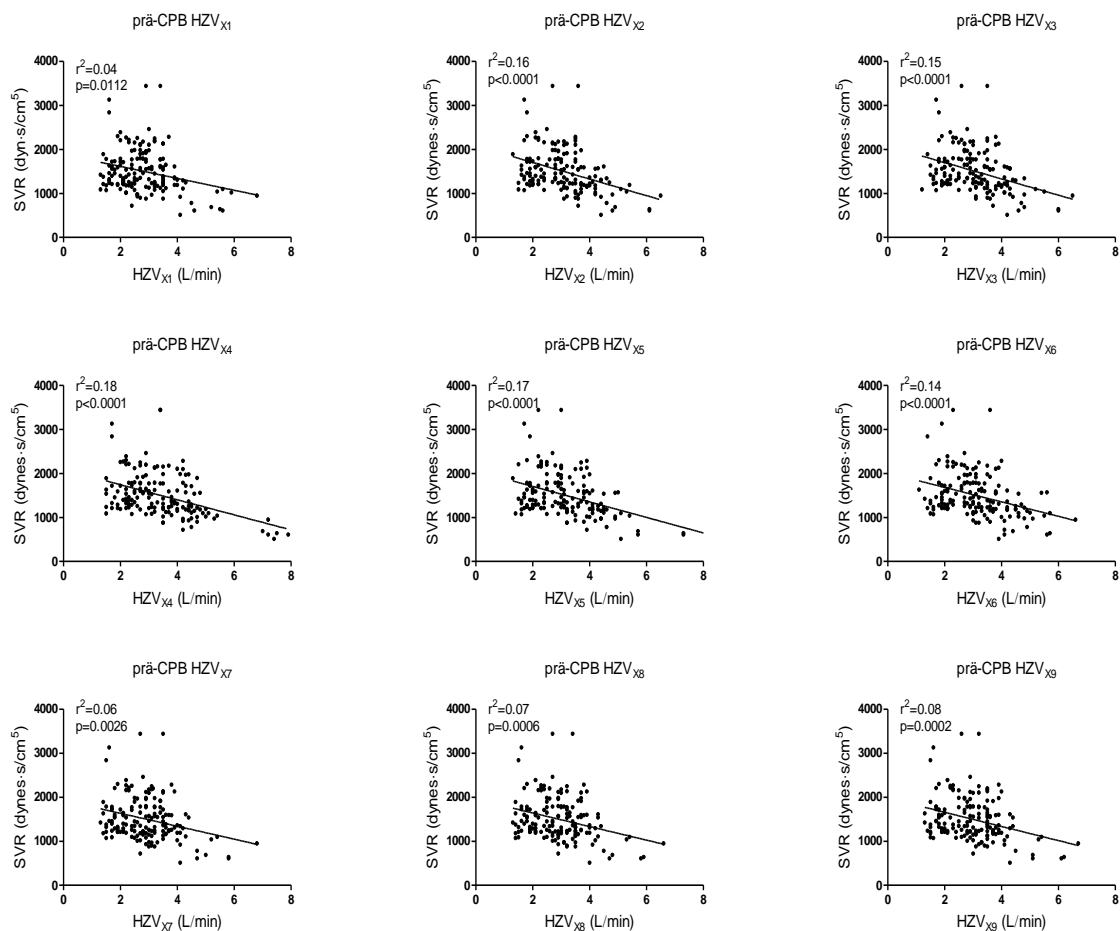


Abbildung 34: Korrelation des Herzzeitvolumens ermittelt durch neun verschiedene Pulskonturalgorithmen (HZV_{X1-9}) mit dem systemisch vaskulären Widerstand (SVR) vor kardiopulmonalem Bypass (CPB).

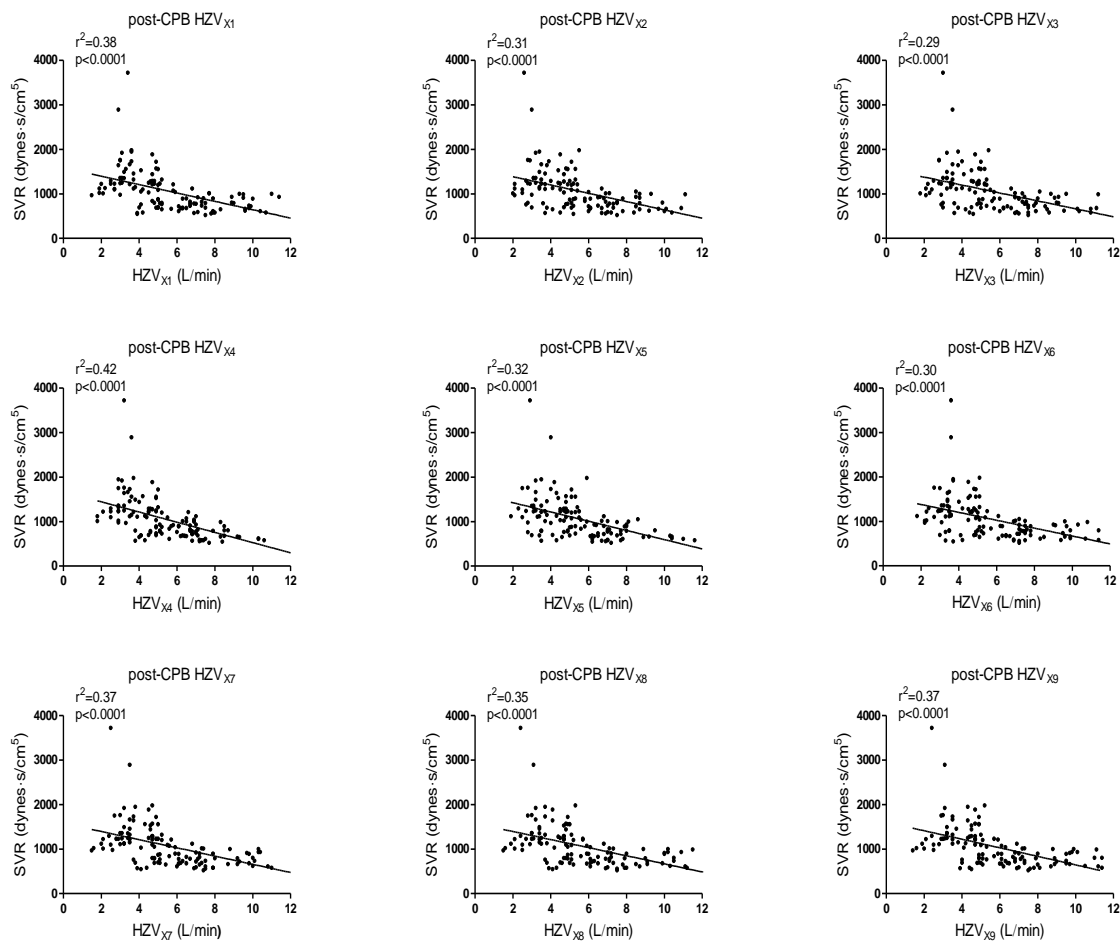


Abbildung 35: Korrelation des Herzzeitvolumens ermittelt durch neun verschiedene Pulskonturalgorithmen (HZV_{X1-9}) mit dem systemisch vaskulären Widerstand (SVR) **nach** kardiopulmonalem Bypass (CPB).

Es war eine durchgehend schwache, aber signifikante Korrelation zwischen HZV_{X1-9} und dem SVR, gemessen durch transkardiopulmonale Thermodilution, sowohl vor ($r^2=0.04$ bis $r^2=0.18$) als auch nach ($r^2=0.29$ bis $r^2=0.42$) dem CPB zu beobachten

ad 6. Konnten Unterschiede der erhobenen hämodynamischen Variablen vor und nach dem CPB festgestellt werden?

Neben dem HZV wurden weitere hämodynamische Parameter wie die HF, der arterielle Druck und der SVR erfasst. Der t-Test mit ungepaarten Stichproben zeigte signifikante Unterschiede ($p < 0.05$) zwischen HZV_{TPTD} , HZV_{X1-9} , HZV_{OED} , SVR und HF vor und nach dem CPB. Das HZV_{TPTD} stieg von 3.8 L/min vor CPB auf 6.7 L/min nach CPB an. Ebenso waren HZV_{X1-9} und HZV_{OED} nach CPB durchgehend signifikant erhöht. Der SVR zeigte einen signifikanten Abfall von 2370 dyn·sec/cm⁵ vor CPB auf 1968 dyn·sec/cm⁵ nach CPB. Tabelle 9 im Tabellenverzeichnis gibt einen Überblick über die hämodynamischen Parameter vor und nach CPB.

4. Diskussion

Aufgrund der Invasivität der Thermodilutionsverfahren und dem damit verbundenen ungünstigen Nutzen-Risiko-Verhältnis, wurde in den letzten Jahren vermehrt an weniger invasiven Systemen zur kontinuierlichen Bestimmung des HZV gearbeitet. In diesem Zusammenhang haben, neben dem Dopplerverfahren, Monitorsysteme auf Basis der Pulsconturanalyse eine immer größere Bedeutung erlangt.

Diese Monitorsysteme sind in der Lage, durch Analyse der arteriellen Kurvenform und unter Verwendung eines spezifischen Algorithmus, das HZV kontinuierlich von Schlag zu Schlag zu bestimmen. Sie zeichnen sich durch eine schnelle Verfügbarkeit und eine einfache Interpretation aus. Über eine liegende arterielle Kanüle wird das arterielle Kurvensignal in das minimal-invasive Monitorsystem eingespeist und analysiert. Anfangs war jedoch eine Kalibrierung der Pulsconturanalyse zur Bestimmung der individuellen vaskulären Compliance mittels Thermodilution notwendig. Heutzutage sind die Monitorsysteme auf Basis der Pulsconturanalyse nach Eingabe patientenspezifischer Daten wie Alter, Geschlecht, Körpergröße und -gewicht jedoch in der Lage, unkalibriert die aortale Compliance abzuschätzen und das HZV zu berechnen.

Die vorliegende Arbeit sollte die Frage untersuchen, inwiefern die Genauigkeit der HZV-Bestimmung durch neun verschiedene Pulsconturalgorithmen mit dem Goldstandard der transkardiopulmonalen Thermodilution vergleichbar ist. Neben der Vergleichbarkeit untersuchten wir die Fähigkeit der Pulsconturalgorithmen, akute Veränderungen des HZV und hämodynamische Trends zu erkennen und anzuzeigen. Der in dieser Arbeit verwendete Studienmonitor kombinierte das Dopplerverfahren mit neun verschiedenen Algorithmen zur Pulsconturanalyse. Als Referenzverfahren diente die transkardiopulmonale Thermodilution.

Insgesamt wurden 30 elektive herzchirurgische Patienten in die Studie eingeschlossen. Nach Eingabe patientenspezifischer Daten erfolgte die Kalibrierung der neun verschiedenen Pulsconturalgorithmen durch den Ösophagusdoppler jeweils einmalig vor und nach dem CPB. Um die Genauigkeit der neun verschiedenen Pulsconturalgorithmen zu prüfen, rasche hämodynamische Veränderungen anzuzeigen, führten wir nach Induktion der Anästhesie und vor Beginn der Operation ein sogenanntes Autotransfusionsmanöver durch. Anschließend erfolgte die Messung des HZV durch die neun verschiedenen Pulsconturalgorithmen und die transkardiopulmonale Thermodilution alle zehn Minuten vor und nach dem CPB.

Die Pulskonturanalyse liefert kontinuierlich HZV und andere hämodynamische Variablen und ermöglicht damit dem klinisch tätigen Arzt rasch und effizient auf hämodynamische Änderungen reagieren zu können. In diesem Zusammenhang konnte eine kürzlich veröffentlichte europäische Multicenterstudie zeigen, dass die adäquate Risikoeinschätzung und die perioperative Überwachung der Patienten von großer Bedeutung ist (Pearse et al., 2012). Zudem konnten Studien zeigen, dass eine zielgerichtete hämodynamische Therapie mit Katecholaminen und Volumen basierend auf Variablen wie dem HZV, das Outcome der Patienten verbessern kann (Hamilton et al., 2011; Gurgel et al., 2011; Goepfert et al., 2013).

Ein kürzlich auf dem Markt erschienenen Monitorsystem kombiniert das Dopplerverfahren mit der Pulskonturanalyse, welche bei diesem System auf dem Liljestrund-Zander-Algorithmus basiert. Ähnlich wie bei dem PiCCO₂-Monitorsystem, welches die transkardiopulmonale Thermodilution mit der Pulskonturanalyse kombiniert, kann bei diesem System die Pulskonturanalyse mit Hilfe des Ösophagusdopplers kalibriert werden. Dies ist von großer Bedeutung, da Studien zeigen konnten, dass die Genauigkeit der Pulskonturanalyse bei Änderungen des vaskulären Tonus abnimmt (Schlößlhofer et al., 2014; Suehiro et al., 2013). In Übereinstimmung mit diesen Studien beobachteten wir in unserer Untersuchung ebenfalls eine schwache Korrelation zwischen HZV_{TPTD} und HZV_{X1-9} mit einem hohen Bias und weiten LOAs. Der PE überstieg bei allen neun Pulskonturalgorithmen die geforderte 30% Grenze, welche eine Austauschbarkeit zwischen Test- und Referenzsystem anzeigen soll. Eine Erklärung für unsere Beobachtung könnte die niedrige Kalibrationsfrequenz der neun verschiedenen Pulskonturalgorithmen durch den Ösophagusdoppler sein. So wurden die Algorithmen nur jeweils einmal vor und nach CPB kalibriert. Diese Hypothese wird durch andere Studien gestützt. In Anwesenheit von hämodynamischen Änderungen und fehlender Rekalibrierung der Pulskonturanalyse durch ein Referenzverfahren konnte in diesen Untersuchungen eine zunehmende Ungenauigkeit der HZV-Bestimmung durch die Pulskonturanalyse nachgewiesen werden (Bein et al., 2007; Grünwald et al., 2008). Allerdings zeigte in unserer Untersuchung der Liljestrund-Zander-Algorithmus (X4) von allen Algorithmen die beste Korrelation und einen PE von 49% vor und nach CPB. Eine Erklärung hierfür könnte in der Physiologie der Pulskonturanalyse liegen. Nach Otto Frank sind die drei wichtigsten vaskulären Eigenschaften des Windkesselmodells die Resistance, die Compliance und die Impedanz. So repräsentiert die Resistance den Widerstand des peripheren Gefäßbettes gegen den Blutfluss, die Compliance repräsentiert den Widerstand der Aorta gegen eine Zunahme des Blutvolumens und die Impedanz repräsentiert den Widerstand der Aorta gegen den pulsatilen Einstrom von Blut

(Sagawa et al., 1990). Die physiologische Basis der arteriellen Druckkurve besteht aus der Beziehung zwischen dem aortalem Pulsdruck und dem SV, welche wiederum von der Compliance beeinflusst werden (Vardoulis et al., 2012). Zudem existiert eine druckinduzierte Schwankung der vaskulären Kapazität für Blut und ein nicht-linearer Zusammenhang zwischen der vaskulären Compliance und dem arteriellen Druck, welche von dem Liljestrand-Zander-Algorithmus berücksichtigt werden (Sun et al., 2005; Sun et al., 2009). Unsere Ergebnisse für den Liljestrand-Zander-Algorithmus werden durch andere Studien unterstützt (Sun, 2006; Garcia et al., 2013; Zhang et al., 2015; Sun et al., 2009). So konnten Zhang und Mitarbeiter in ihrer Studie, in der fünf Pulskonturalgorithmen evaluiert wurden, zeigen, dass alle Algorithmen nicht ausreichend in der Lage waren die Absolut- und Trendwerte des HZV zu bestimmen. Allerdings zeigte auch hier der Liljestrand-Zander-Algorithmus die höchste Genauigkeit und den besten PE verglichen mit den anderen Algorithmen (Zhang et al., 2015). In einer weiteren Arbeit evaluierten Sun und Mitarbeiter den Liljestrand-Zander-Algorithmus und beobachteten, dass dieser bei einem mittleren arteriellen Druck über 80 mmHg, einer HF unter 80 pro Minute, einem normalen SVR sowie einem HZV über 5.0 L/min am zuverlässigsten funktionierte (Sun, 2006). Weiterhin zeigte sich der Liljestrand-Zander-Algorithmus in einer anderen Studie von Sun et al. bei Intensivpatienten unter Alltagsbedingungen im Gegensatz zu anderen Algorithmen als überlegen (Sun et al., 2009). Allerdings zeigte die Studie auch, dass die Dämpfung der arteriellen Druckkurve eine potentielle Fehlerquelle dieses Algorithmus darstellt, da der Pulsdruck bei der Pulskonturanalyse mit einbezogen wird. Dieser Störfaktor konnte in unserer Arbeit ausgeschlossen werden, da stabile hämodynamische Verhältnisse und ein ungedämpftes arterielles Druckkurvensignal unabdingbare Voraussetzung für die Messungen waren.

Im Zusammenhang mit der Genauigkeit der Pulskonturanalyse in Anwesenheit hämodynamischer Änderungen konnten andere Studien ebenfalls eine zunehmende Ungenauigkeit der HZV-Bestimmung nachweisen (De Wilde et al., 2007). So konnte gezeigt werden, dass sowohl der MAD als auch der SVR die Genauigkeit der Pulskonturanalyse beeinflussen können (Cooper et al., 2007; Eleftheriadis et al., 2009; Broch et al., 2011; Yamashita et al., 2008). In unserer Studie konnten wir keine signifikante Korrelation zwischen HZV_{X1-9} und dem MAD beobachten. Der SVR zeigte allerdings sowohl vor als auch nach dem CPB eine schwache, aber signifikante Korrelation mit allen neun Pulskonturalgorithmen. Von einem physiologischen Standpunkt aus betrachtet, ist das HZV in Anwesenheit eines niedrigen SVR höher. In Analogie zum Ohmschen Gesetz ist das HZV direkt proportional zum MAD und

umgekehrt proportional zum SVR (Gray et al., 2004). In diesem Zusammenhang muss allerdings betont werden, dass HZV, MAD und SVR nicht unabhängig voneinander sind, sondern über verschiedene Regelkreisläufe miteinander in Verbindung stehen. Um den Einfluss des SVR auf die Genauigkeit der HZV-Bestimmung durch die neun verschiedenen Pulskonturalgorithmen zu evaluieren, wurde, wie von anderen Studien empfohlen, die Korrelation zwischen dem Bias von HZV_{TPTD} und HZV_{X1-9} und dem korrespondierendem SVR berechnet (Junttila et al., 2011; Slagt et al., 2012). Vor CPB beobachteten wir eine signifikante Korrelation zwischen dem Bias von HZV_{TPTD} und HZV_{X1-9} und dem SVR für die Algorithmen X1 ($r=0.22$, $p<0.05$), X7 ($r=0.24$, $p<0.05$), X8 ($r=0.22$, $p<0.05$) und X9 ($r=0.21$, $p<0.05$), welches eine Beeinflussung der Genauigkeit der HZV-Bestimmung durch den SVR für diese Algorithmen nahelegt. Interessanterweise konnte diese Korrelation nach CPB und in Anwesenheit niedrigerer SVR-Werte bei keinem der neun Pulskonturalgorithmen nachgewiesen werden.

Eine weitere Erklärung für die Ungenauigkeit der neun verschiedenen Pulskonturalgorithmen zur HZV-Bestimmung könnte das Dopplerverfahren, mit dem die Algorithmen kalibriert wurden, sein. So konnten Studien zeigen, dass der Ösophagusdoppler sehr gut in der Lage war, hämodynamische Trends zu erfassen. Allerdings zeigte er Ungenauigkeiten bei der Bestimmung von Absolutwerten des HZV mit einem hohen Bias und einem hohen PE (Peyton et al., 2010; Critchley et al., 2010; Dark et al., 2004). Übereinstimmend mit diesen Ergebnissen, beobachteten wir ebenfalls nur moderate Korrelationen zwischen HZV_{TPTD} und HZV_{OED} mit einem PE von 40% vor und 35% nach CPB. So konnten Studien zeigen, dass aufgrund des erniedrigten Geschwindigkeits-Zeit-Integrals im Ösophagusdoppler bei Patienten mit initial niedrigem HZV (z.B. Hypovolämie) und der daraus resultierenden fehlerhaften Kalibration der Pulskonturalgorithmen das HZV nicht immer korrekt berechnet wurde (King et al., 2004). In unserer Studie zeigte sich oftmals vor dem CPB eine Unterschätzung, sowie nach dem CPB in Anwesenheit einer hyperdynamen Kreislaufphase, eine Überschätzung des HZV durch den Ösophagusdoppler im Vergleich zum Referenzverfahren. Hieraus leitet sich die Notwendigkeit ab, die gemessenen Werte immer auch im klinischen Kontext zu interpretieren (King et al., 2004). Die 4-Quadrant-Analyse zeigte dagegen mit Konkordanzraten von 95% vor und 90% nach CPB eine akzeptable Fähigkeit des Ösophagusdopplers hämodynamische Trends zu erfassen. Interessanterweise, verwendeten Zhang und Mitarbeiter in ihrer Studie, in der sie die Genauigkeit von fünf verschiedenen Pulskonturalgorithmen zur HZV-Bestimmung evaluierten, zwei Dopplermethoden (ösophageal und suprasternal) als Referenztechnik. Sie beobachteten

niedrige Konkordanzraten zwischen dem suprasternalen und dem ösophagealen Dopplerverfahren und erklärten dies mit einer Umverteilung des Blutes zugunsten zentraler Kompartimente aufgrund Änderungen des SVR (Zhang et al., 2015). Zusätzlich muss beim Ösophagusdoppler beachtet werden, dass dieser nur das HZV der Aorta descendens misst und das Blutvolumen der Aorta ascendens und der kranialen Gefäßabgänge, welche etwa 13 % des HZV ausmachen, nicht berücksichtigt (Silbernagl et al., 2012). In diesem Zusammenhang muss hervorgehoben werden, dass Monitorsysteme auf Basis des Dopplerverfahrens den aortalen Gefäßdurchmesser zur Kalkulation des HZV benötigen. Dieser wird in der Regel nach Eingabe patientenspezifischer Daten anhand eines Nomogramms berechnet. Allerdings variiert der aortale Gefäßdurchmesser mit dem arteriellen Druck, welches zu Ungenauigkeiten des Dopplerverfahrens führen kann (Langewouters et al., 1985). Eine kürzlich publizierte Studie konnte eine Verbesserung der Genauigkeit des Ösophagusdopplers durch Bestimmung des aortalen Querschnitts mittels M-Mode-Ultraschallverfahrens beobachten (Monnet et al., 2007). Zudem stellt der Ösophagusdoppler zwar ein etabliertes Monitorverfahren dar, ist jedoch im Vergleich zur Pulskonturanalyse kein einfach zu bedienendes System, da die Positionierung der Dopplersonde eine gewisse Übung erfordert. Ist die Dopplersonde im Ösophagus nicht optimal zur lotgerechten Einstellung des Blutstroms positioniert, kann es zu Winkelfehlern zwischen dem aortalen Blutfluss und dem Ultraschallstrahl und damit zu Messungenauigkeiten kommen. Der Patient muss außerdem für dieses Verfahren sediert und intubiert sein, da eine orale Platzierung der Dopplersonde in der Regel sonst nicht toleriert wird.

Eine weitere Erklärung der beobachteten Ungenauigkeit der neun verschiedenen Pulskonturalgorithmen in unserer Studie könnte die Lage der arteriellen Kanüle, beziehungsweise die Lokalisation des Druckkurvensignals, sein. So ist bekannt, dass sich periphere und zentrale arterielle Druckkurven hinsichtlich der Form unterscheiden (Takazawa et al., 2007). Dies ist von großer klinischer Bedeutung, da die meisten Patienten, die sich einem großen chirurgischen Eingriff unterziehen müssen, einen Katheter zur Druckmessung in der Arteria radialis erhalten. Das Signal der arteriellen Druckkurve wird dann in das Monitorsystem auf Basis der Pulskonturanalyse eingespeist und analysiert. Dies ist von Bedeutung für Pulskonturalgorithmen, die anhand der Fläche unter der Druckkurve das HZV berechnen. Zum Beispiel kalkuliert das PiCCO₂-Monitorsystem das HZV in der Regel über einen Katheter in der Arteria femoralis, welcher eher zentrale arterielle Druckkurven liefert. So konnten Studien zeigen, dass die Lage der arteriellen Katheter, beziehungsweise der Ursprung der

arteriellen Druckkurve, eine bedeutende Rolle hinsichtlich der Genauigkeit der Pulskonturanalyse spielt (Schramm et al., 2009; Lorsomradee et al., 2007).

Hinsichtlich der Fähigkeit hämodynamische Trends zu erfassen, zeigte die 4-Quadrant-Analyse für die neun verschiedenen Pulskonturalgorithmen vor CPB Konkordanzraten zwischen 77 und 89% mit den höchsten Raten für den Liljestrand-Zander-Algorithmus (X4) und das Pressure Root Mean Square-Modell (X5). Konkordanzraten über 95% stehen für eine gute Fähigkeit hämodynamische Trends zu erfassen, Raten zwischen 90-95% sind akzeptabel und Konkordanzraten unter 90% zeigen eine schlechte Trendfähigkeit an. Nach CPB waren in der 4-Quadrant-Analyse Konkordanzraten zwischen 71 und 95% zu beobachten, erneut mit den höchsten Raten für den Liljestrand-Zander-Algorithmus (X4). Die Polar-Plot-Analyse zeigte bei alleiniger Betrachtung der 10% LOAs schlechte Konkordanzraten für alle neun Pulskonturalgorithmen sowohl vor als auch nach CPB. Wurden die 20% LOAs berücksichtigt, beobachteten wir vor CPB Konkordanzraten zwischen 80 und 94% mit der besten Rate für den Liljestrand-Zander-Algorithmus (X4). Dagegen zeigten alle neun Pulskonturalgorithmen nach CPB in der Polar-Plot-Analyse Konkordanzraten unter 90%. Unsere Beobachtungen hinsichtlich der Trendfähigkeit der Pulskonturanalysen stimmen mit den Ergebnissen anderer Studien überein (Schlöglhofer et al., 2014; Zhang et al., 2015; Critchley et al., 2010).

Um die Fähigkeit der neun verschiedenen Pulskonturalgorithmen zu testen, akute Änderungen des HZV zu detektieren, führten wir vor Operationsbeginn ein sogenanntes Autotransfusionsmanöver durch. Nach Kalibrierung der Pulskonturalgorithmen wurde der Oberkörper des Patienten von einer 30° Hochlage in die Horizontale verbracht und die Beine angehoben. Hierdurch kommt es bei circa 50% der Patienten zu einem Anstieg von HZV und SV. Während des Autotransfusionsmanövers zeigte die Bland-Altman-Analyse für alle neun Pulskonturalgorithmen einen PE zwischen 58 und 78% und damit keine Austauschbarkeit mit dem Referenzverfahren, der transkardiopulmonalen Thermodilution.

Als Limitationen der vorliegenden Untersuchung ist der Ausschluss von Patienten mit hämodynamischer Instabilität und kontinuierlicher Katecholamintherapie, Herzrhythmusstörungen und eingeschränkter kardialer Funktion zu nennen. Zukünftige Arbeiten sollten die verschiedenen Pulskonturalgorithmen bei anderen Patientenkollektiven und gegebenenfalls mit einer höheren Rekalibrationsfrequenz durch den Ösophagusdoppler anhand eines Referenzverfahrens evaluieren.

Abschließend muss festgestellt werden, dass Monitorsysteme auf Basis der Pulskonturanalyse neben ihrer geringen Invasivität und der kontinuierlichen Messung von HZV auch den Vorteil der schnellen Verfügbarkeit und der einfachen Interpretation besitzen. Für eine routinemäßige Anwendung im klinischen Alltag sind jedoch eine ausreichende Genauigkeit hinsichtlich der Bestimmung der Absolutwerte des HZV, sowie eine zuverlässige Erfassung und Abbildung hämodynamischer Trends zu fordern. Die in der vorliegenden Arbeit untersuchten neun Pulskonturalgorithmen konnten jedoch beide Anforderungen nicht ausreichend genau erfüllen.

5. Zusammenfassung

In den vergangenen Jahren konnte durch zahlreiche Studien gezeigt werden, dass die Mortalität großer chirurgischer Eingriffe durch eine zielgerichtete hämodynamische Therapie basierend auf flussbezogenen Parametern wie Schlag- und Herzzeitvolumen gesenkt werden kann. Die Bestimmung des Herzzeitvolumens wurde in der Vergangenheit im klinischen Alltag mit Thermodilutionsverfahren durchgeführt. Diese sind mit invasiven Maßnahmen wie einer Rechtsherzkatheterisierung oder der Punktion großer arterieller Gefäße verbunden und sind mit zum Teil lebensbedrohlichen Komplikationen assoziiert. Aufgrund des ungünstigen Nutzen-Risikoprofils haben weniger invasive Monitorsysteme, die leicht interpretierbar und schnell verfügbar sind, in den letzten Jahren großes Interesse erlangt. Ein Beispiel stellen hierbei Systeme auf Basis der Pulsconturanalyse dar. Diese Systeme sind nach Eingabe patientenspezifischer Daten ohne Kalibration in der Lage, das Herzzeitvolumen kontinuierlich durch Analyse der arteriellen Druckkurve bei liegender arterieller Kanüle, typischerweise in der Arteria radialis, zu bestimmen. Sie funktionieren in der Regel unkalibriert, müssen also nicht durch ein Referenzverfahren wie die Thermodilution kalibriert werden. Jedoch scheint bei einer Änderung des vaskulären Tonus die Genauigkeit dieser Monitorsysteme bei fehlender Rekalibrierung abzunehmen.

Ein weiteres minimal-invasives Monitorsystem basiert auf dem Dopplerverfahren. Hierbei wird eine Dopplersonde im Ösophagus positioniert und das HZV mittels Dopplerverfahren in der Aorta descendens gemessen. Der Ösophagusdoppler ist im Vergleich zum Thermodilutionsverfahren sehr gut in der Lage hämodynamische Trends, also einen Abfall oder einen Anstieg des Herzzeitvolumens zu detektieren. Hinsichtlich der Bestimmung der Absolutwerte des Herzzeitvolumens scheint der Ösophagusdoppler dem Thermodilutionsverfahren jedoch unterlegen.

Das Ziel der vorliegenden Studie war eine genaue Betrachtung der Genauigkeit neun verschiedener Pulsconturalgorithmen im Vergleich zur transkardiopulmonalen Thermodilution anhand eines kardiochirurgischen Patientenkollektivs. Es wurden 30 Patienten mit erhaltener linksventrikulärer Funktion, die sich einer elektiven koronaren Bypassoperation unterziehen mussten, untersucht.

Das in der vorliegenden Studie untersuchte Monitorsystem kombinierte neun verschiedene Pulsconturalgorithmen mit dem Dopplerverfahren. Nach Eingabe patientenspezifischer Daten,

wurden die Pulskonturalgorithmen mit dem Herzzeitvolumen ermittelt durch den Ösophagusdoppler, jeweils vor und nach dem kardiopulmonalen Bypass einmalig kalibriert. Das Herzzeitvolumen wurde dann mittels neun verschiedener Pulskonturalgorithmen und der transkardiopulmonalen Thermodilution alle zehn Minuten vor und nach dem kardiopulmonalem Bypass ermittelt. Um die Fähigkeit der Pulskonturalgorithmen zu prüfen, rasche Änderungen des Herzzeitvolumens zu detektieren, wurde vor Operationsbeginn ein Autotransfusionsmanöver durchgeführt. Hierbei wurde der Oberkörper des Patienten von einer Hochlage in die Horizontale gebracht und die Beine angehoben.

Die Ergebnisse unserer Arbeit zeigten eine schwache bis moderate Korrelation zwischen dem Herzzeitvolumen gemessen durch die transkardiopulmonale Thermodilution und durch die neun verschiedenen Pulskonturalgorithmen vor und nach kardiopulmonalem Bypass und während des Autotransfusionsmanövers. Im Vergleich zur transkardiopulmonalen Thermodilution waren die Pulskonturalgorithmen mit unterschiedlicher Genauigkeit in der Lage das Herzzeitvolumen zu bestimmen. Für alle Pulskonturalgorithmen war keine Austauschbarkeit mit der transkardiopulmonalen Thermodilution vor und nach dem kardiopulmonalen Bypass zu erkennen. Allerdings zeigte der Liljestrand-Zander-Algorithmus die besten Korrelationen während der gesamten Messphase. Zudem waren die neun Pulskonturalgorithmen in der vorliegenden Arbeit nur bedingt in der Lage, hämodynamische Trends, also prozentuale Änderungen des Herzzeitvolumens, zu erfassen. Erneut zeigte der Liljestrand-Zander-Algorithmus die beste Übereinstimmung der hämodynamischen Trendwerte im Vergleich zu dem Thermodilutionsverfahren vor und nach kardiopulmonalen Bypass.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die neun verschiedenen Pulskonturalgorithmen nicht ausreichend genau in der Lage waren, Absolutwerte des Herzzeitvolumens zu erfassen. Zudem konnten prozentuale Änderungen des Herzzeitvolumens sowohl vor als auch nach kardiopulmonalem Bypass nicht ausreichend genau detektiert werden. Der Liljestrand-Zander-Algorithmus zeigte allerdings die beste Übereinstimmung mit dem Referenzverfahren, der transkardiopulmonalen Thermodilution. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte die Berücksichtigung der nichtlinearen Beziehung zwischen vaskulärer Compliance und arteriellem Druck durch den Algorithmus sein.

6. Literaturverzeichnis

1. **Bayliss, M., Andrade, J., Heydari, B., Ignaszewski, A.** (2009). Jeremy Swan and the pulmonary artery catheter: Paving the way for effective hemodynamic monitoring. *British Columbia Medical Journal*. S. 302 - 307.
2. **Bein, B., Meybohm, P., Cavus, E., Renner, J., Tonner, P. H., Steinfath, M., Scholz, J., Doerges, V.** (2007). The reliability of pulse contour-derived cardiac output during hemorrhage and after vasopressor administration. *Anesthesia and Analgesia*. S. 107-113.
3. **Belda, F. J., Aguilar, G., Teboul, J. L., Pestaña, D., Redondo, F. J., Malbrain, M., Luis, J. C., Ramasco, F., Umgelter, A., Wendon, J., Kirov, M., Fernández-Mondéjar, E.** (2011). Complications related to less-invasive haemodynamic monitoring. *British Journal of Anaesthesia*, S. 482–486.
4. **Bourgeois, M. J., Gilbert, B. K., Donald, D. E., Wood, E. H.** (1974). Characteristics of aortic diastolic pressure decay with application of the continuous monitoring of changes in peripheral vascular resistance. *Circulation Research*. S. 56 - 66.
5. **Breukers, R. M. B. G. E., Groeneveld, J., De Wilde, R. B. P., Jansen, J. R.C.** (2009). Transpulmonary versus continuous thermodilution cardiac output after valvular and coronary artery surgery. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*, S. 4–8.
6. **Broch, O., Renner, J., Höcker, J., Grünewald, M., Meybohm, P., Schöttler, J., Steinfath, M., Bein, B.** (2011). Uncalibrated pulse power analysis fails to reliably measure cardiac output in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Critical Care*. R 76.
7. **Colquhoun, D. A., Roche, A. M.** (2014). Oesophageal Doppler cardiac output monitoring: A longstanding tool with evolving indications and applications. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*, S. 353-362.
8. **Cooper, E. S., Muir, W. W.** (2007). Continuous cardiac output monitoring via arterial pressure waveform analysis following severe hemorrhagic shock in dogs. *Critical Care Medicine*, S. 1724-1729.
9. **Critchley, L. A. H., Critchley, J. A. J. H.** (1999). A meta-analysis of studies using bias and precision statistics to compare cardiac output measurement techniques. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, S. 85 - 91.
10. **Critchley, L. A. H., Lee, A., Ho, A. M. H.** (2010) A Critical Review of the Ability of Continuous Cardiac Output Monitors to Measure Trends in Cardiac Output. *Anesthesia & Analgesia*. S. 1180 - 1192.

11. **Critchley, L. A., Yang, X. X., Lee, A.** (2011). Assessment of Trending Ability of Cardiac Output Monitors by Polar Plot Methodology. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anaesthesia*, S. 536-546.
12. **Dark, P. M., Singer, M.** (2004). The validity of trans-esophageal Doppler ultrasonography as a measure of cardiac output in critically ill adults. *Intensive Care Medicine*. S. 2060 - 2066.
13. **Deltex Medical** (2008). *www.deltexmedical.com*. Abgerufen am 12. Dezember 2014 von <http://www.deltexmedical.com/products/cardioq-odm/technical-information/>
14. **Deltex Medical** (2009). *Cardio Q Quick Reference Guide*. Abgerufen am 18. Dezember 2014 von www.deltexmedical.com.
15. **De Wilde, R. B. P., Schreuder, J. J., Van den Berg, P. C. M., Jansen, J. R. C.** (2007). An evaluation of cardiac output by five arterial pulse contour techniques during cardiac surgery. *Anaesthesia*. S. 760 - 768.
16. **Eleftheriadis, S., Galatoudis, Z., Didilis, V., Bougioukas, I., Schön, J., Heinze, H., Berger, K. U., Heringlake, M.** (2009). Variations in arterial blood pressure are associated with parallel changes in FlowTrac/Vigileo-derived cardiac output measurements: a prospective comparison study. *Critical Care*, R 179.
17. **Erlanger, J., Hooker, D.R.** (1904). An Experimental study of blood-pressure and of pulse-pressure in man. *John Hopkins Hospital Records*. S. 145 - 378.
18. **Fegler, G.** (1954). Measurement of cardiac output in anaesthetized animals by a thermodilution method. *Experimental Physiology*, S. 153 - 164.
19. **Frank, O.** (1899). Die Grundform des arteriellen Pulses. *Zeitschrift für Biologie*, S. 483 - 526.
20. **Frank, O.** (1930). Schätzung des Schlagvolumens des menschlichen Herzens aufgrund der Wellen- und Windkesseltheorie. *Zeitschrift für Biologie*, S. 405 - 409.
21. **Friesecke, S., Heinrich, A., Abel, P., Felix, S. P.** (2009). Comparison of pulmonary artery and aortic transpulmonary thermodilution for monitoring of cardiac output in patients with severe heart failure: validation of a novel method. *Critical Care Medicine*. S. 119-123.
22. **Gan, T. J., Soppitt, A., Maroof, M., El-Moalem, H., Robertson, K. M., Moretti, E., Dwane, P., Glass, P. S. A.** (2002). Goal-directed Intraoperative Fluid Administration Reduces Length of Hospital Stay after Major Surgery. *Anesthesiology*. S. 820 - 826.

23. **Garcia, M. I. M., Romero, M. G., Cano, A.G., Rhodes, A., Grounds, R.M., Cecconi, M.** (2013). Impact of arterial load on the agreement between pulse pressure analysis and esophageal Doppler. *Critical Care*, R 113.
24. **Ghosh, S., Arthur, B., Klein, A. A.** (2011). NICE guidance on CardioQ(TM) oesophageal Doppler monitoring. *Anaesthesia*, S. 1081-1083.
25. **Gödje, O., Höke, K., Goetz, A. E., Felbinger, T. W., Reuter, D. A., Reichart, B., Friedl, R., Hannekum, A., Pfeiffer, U. J.** (2002). Reliability of a new algorithm for continuous cardiac output determination by pulse-contour analysis during hemodynamic instability. *Critical Care Medicine*, S. 52–58.
26. **Goepfert, M. S., Richter, H. P., Zu Eulenburg, C., Gruetzmacher, J., Rafflenbeul, E., Roehrer, K., von Sandersleben, A., Diedrichs, S., Reichenspurner, H., Goetz A. E., Reuter, D. A.** (2013). Individually optimized hemodynamic therapy reduces complications and length of stay in the intensive care unit: a prospective, randomized controlled trial. *Anesthesiology*, S. 824-836.
27. **Grau, T.** (2009). *Ultraschall in der Anästhesie und Intensivmedizin* (2. Ausg.). Köln: Deutscher Ärzte-Verlag.
28. **Gray, W. G., Miller, C. T.** (2004). Examination of Darcys law for flow in porous media with variable porosity. *Environmental Science & Technology*, S. 5895-5901.
29. **Grünewald, M., Renner, J., Meybohm, P., Höcker, J., Scholz, J., Bein, B.** (2008). Reliability of continuous cardiac output measurement during intra-abdominal hypertension relies on repeated calibrations: an experimental animal study. *Critical Care*, R132.
30. **Gurgel, S. T., do Nascimento P. jr.** (2011). Maintaining tissue perfusion in high-risk surgical patients: a systematic review of randomized clinical trials. *Anesthesia and Analgesia*, S.1384-1391.
31. **Hamilton, M., Cecconi, M., Rhodes, A.** (2011). A Systematic Review and Meta-Analysis on the Use of Preemptive Hemodynamic Intervention to Improve Postoperative Outcomes in Moderate and High-Risk Surgical Patients. *Anesthesia & Analgesia*, S. 1392 - 1402.
32. **Herd, J. A., Leclair, N. R., Simon, W.** (1966). Arterial pressure pulse contours during hemorrhage in anesthetized dogs. *Journal of Applied Physiology*. S. 1864 - 1868.
33. **Hoppen, T.** (2014). Standards/Methoden in der Pädiatrie - Teil 11a: Erweitertes hämodynamisches Monitoring mittels PICCO - technisch-methodische Grundlagen. *päd Praktische Pädiatrie*. S. 161 - 168.

34. **Huppelsberg, J., Walter, K.** (2009). *Kurzlehrbuch Physiologie* (3. Ausg.). Stuttgart, Baden-Württemberg, Deutschland: Georg Thieme Verlag KG.
35. **Jansen, J. R., van den Berg, P. C.** (2005). Cardiac output by thermodilution and arterial pulse contour techniques. *Update in Intensive Care and Emergency Medicine* , S. 135 - 152.
36. **Jansen, J. R., Wesseling, K. H., Settels, J. J., & Schreuder, J. J.** (1990). Continuous cardiac output monitoring by pulse contour during cardiac surgery. *European Heart Journal* , S. 26 - 32.
37. **Jonas, M. M., Tanser, S. J.** (2002). Lithium dilution measurement of cardiac output and arterial pulse waveform analysis: an indicator dilution calibrated beat-by-beat system for continuous estimation of cardiac output. *Current Opinion in Critical Care*. S. 257 - 261.
38. **Jones, W. B., Hefner, L. L., Bancroft, W. H. jr., Klip, W.** (1959). Velocity of blood flow and stroke volume obtained from the pressure pulse. *The Journal of Clinical Investigation*. S. 2087 - 2090.
39. **Junttila, E. K., Koskenkari, J. K., Ohtonen, P. P., Ala-Kokko, T. I.** (2011). Uncalibrated arterial pressure waveform analysis for cardiac output monitoring is biased by low peripheral resistance in patients with intracranial haemorrhage. *British Journal of Anaesthesia*, S.581-586.
40. **Kern, J. W., Shoemaker, W. C.** (2002). Meta-analysis of hemodynamic optimization in high-risk patients. *Critical Care Medicine*. S. 1686-1692.
41. **King, S., Lim, M.** (2004). The Use of the Oesophageal Doppler Monitor in the Intensive Care Unit. *Critical Care and Resuscitation Journal* , S. 113 - 122.
42. **Kouchoukos, N.T., Sheppard, L.C., McDonald, D.A.** (1970). Estimation of stroke volume in the dog by a pulse contour method. *Circulation Research*. S. 611 - 623.
43. **Kuhlen, R., Rossaint, R.** (2007). *Evidenzbasierte Medizin in Anästhesie und Intensivmedizin* (2 Ausg.). Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
44. **Langewouters, G. J., Wesseling, K. H., Goedhard, W. J.** (1984). The static elastic properties of 45 human thoracic and 20 abdominal aortas in vitro and the parameters of a new model. *Journal of Biomechanics*, S.425-435.
45. **Langewouters, G. J., Wesseling, K. H., Goedhard, W. J.** (1985). The pressure dependent dynamic elasticity of 35 thoracic and 16 abdominal human aortas in vitro described by a five component model. *Journal of Biomechanics*, S. 613-620.

46. **Lee, J. H., Kim, J. T., Yoon, S. Z., Lim, Y. J., Jeon, Y., Bahk, J. H., Kim, C.S.** (2007). Evaluation of corrected flow time in oesophageal Doppler as a predictor of fluid responsiveness. *British Journal of Anaesthesia*, S. 343-348.
47. **Lees, N., Hamilton, M., Rhodes, A.** (2009). Clinical review: Goal-directed therapy in high risk surgical patients. *Critical Care*. S. 231 - 239.
48. **Lichtwarck-Aschoff, M., Zeravik, J., Pfeiffer, U. J.** (1992). Intrathoracic blood volume accurately reflects circulatory volume status in critically ill patients with mechanical ventilation. *Intensive Care Medicine*, S. 142–147.
49. **Liljestrang, G., Zander, E.** (1928) Vergleichende Bestimmungen des Minutenvolumens des Herzens beim Menschen mittels der Stickoxydulmethode und durch Blutdruckmessung. *Zeitschrift für die gesamte experimentelle Medizin*, S. 105 - 122.
50. **List W., Gravenstein N., Banner T., Caton, D., Davis, R. F.** (1987). Interaction in sheep between mean arterial pressure and cross sectional area of the descending aorta: implications for esophageal Doppler monitoring. *Anesthesiology*. A 178.
51. **Longo, D. L., Fauci, A. S., Kasper, D. L., Hauser, S. L., Jameson, J. L., Loscalzo, J.** (2012). *Harrisons Innere Medizin* (18. Ausg., Bd. 2). (M. Dietel, N. Suttorp, & M. Zeitz, Übers.) Berlin, Deutschland. ABW Wissenschaftsverlag.
52. **Lorsomradee, S., Lorsomradee, S., Cromheecke, S., De Hert, S. G.** (2007). Uncalibrated arterial pulse contour analysis versus continuous thermodilution technique: effects of alterations in arterial waveform. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, S. 636-643.
53. **McGuinness, S., Parke, R.** (2015). Using cardiac output monitoring to guide perioperative haemodynamic therapy. *Current Opinion in Critical Care*, S. 364–368.
54. **Meregalli, A., Oliveira, R. P., Friedman, G.** (2004). Occult hypoperfusion is associated with increased mortality in hemodynamically stable, high-risk, surgical patients. *Critical Care*, R 60-5.
55. **Mewis, C., Riessen, R., Spyridopoulos, I.** (2006). *Kardiologie compact* (2. Auflage). Stuttgart, Baden-Württemberg, Deutschland: Georg-Thieme-Verlag KG.
56. **Michard, F., Chemla, D., Richard, C., Wysocki, M., Pinsky, M. R., Lecarpentier, Y., Teboul, J.L.** (1999). Clinical use of respiratory changes in arterial pulse pressure to monitor the hemodynamic effects of PEEP. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, S. 935-939.

57. **Monnet, X., Rienzo, M., Osman, D., Anguel, N., Richard, C., Pinsky, M. R., Teboul, J. L.** (2005). Esophageal Doppler monitoring predicts fluid responsiveness in critically ill ventilated patients. *Intensive Care Medicine*, S. 1195-1201.
58. **Monnet, X., Chemla, D., Osman, D., Anguel, N., Richard, C., Pinsky, M. R., Teboul, J. L.** (2007). Measuring aortic diameter improves accuracy of esophageal Doppler in assessing fluid responsiveness. *Critical Care Medicine*. S. 477 - 482.
59. **Monnet, X., Marik, P., Teboul, J. L.** (2016). Passive leg raising for predicting fluid responsiveness: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Medicine*, S. 1 - 13.
60. **Newman, E. V., Merrell, M., Genecin, A., Monge, C., Milnor, W. R., McKeever, W. P.** (1951). The Dye Dilution Method for Describing the Central Circulation: An Analysis of Factors Shaping the Time-Concentration Curves. *Circulation*, S. 735-746)
61. **Nickson, C.** (2014). *www.lifeinthefastlane.com*. Abgerufen am 17. Dezember 2014 von <http://lifeinthefastlane.com/cc/oesophageal-doppler/>
62. **Nishikawa, T., Dohi, S.** (1993). Errors in the measurement of cardiac output by thermodilution. *Canadian Journal of Anesthesia*. S. 142 - 153.
63. **Olma, K.** (2004). Klinische Untersuchung zur Vereinfachung der Pulskonturanalyse und zur Bestimmung möglicher Fehlerquellen im Vergleich zur transpulmonalen Thermodilution. "Med. Diss." . München: Technische Universität.
64. **Osman, D., Ridel, C., Ray, P., Monnet, X., Anguel, N., Richard, C., Teboul, J. L.** (2007). Cardiac filling pressures are not appropriate to predict hemodynamic response to volume challenge. *Critical Care Medicine*, S. 64 - 68.
65. **Parlikar, T.A., Heldt, T., Ranade, G.V., Verghese, G.C.** (2007). Model-based Estimation of Cardiac Output and Total Peripheral Resistance. *Computers in Cardiology*. S. 379 - 382.
66. **Pearse, R. M., Moreno, R. P., Bauer, P., Pelosi, P., Metnitz, P., Spies, C., Vallet, B., Vincent J. L., Hoeft, A., Rhodes, A., European Surgical Outcomes Study (EuSOS) group for the Trials groups of the European Society of Intensive Care Medicine and the European Society of Anaesthesiology** (2012). Mortality after surgery in Europe: a 7 day cohort study. *The Lancet*, S. 1059-1065.

67. **Peyton, P. J., Chong, S. W.** (2010). Minimally invasive measurement of cardiac output during surgery and critical care: a meta-analysis of accuracy and precision. *Anesthesiology*, S. 1220-1235.
68. **Poeze, M., Ramsay, G., Greve, J. W., Singer, M.** (1999). Prediction of postoperative cardiac surgery morbidity and organ failure within 4 h of intensive care unit admission using esophageal Doppler ultrasonography. *Critical Care Medicine*. S. 1288 - 1294.
69. **Prange, H., & Bitsch, A.** (2004). *Neurologische Intensivmedizin: Praxisleitfaden für neurologische Intensivstationen und Stroke Units*. Stuttgart, Baden-Württemberg, Deutschland: Georg Thieme Verlag.
70. **Pulsion Medical Systems AG** (März 2008). PiCCO-Technologie. *Intelligentes Diagnose- und Therapiemanagement, Zukunftsweisendes Monitoring zum Wohle des Patienten*. München, Bayern, Deutschland.
71. **PULSION Medical Systems AG** (2007, April). *www.pulsion.com*. Abgerufen am 11.12.2014, von http://www.pulsion.de/fileadmin/pulsion_share/Products/PiCCO/US/PiCCO_Catheter_Flyer_E_MPI810705US_R00_270407.pdf
72. **PULSION Medical Systems AG** (Juli 2008). *www.pulsion.com*. Abgerufen am 11.12.2014 von http://www.pulsion.com/fileadmin/pulsion_share/Products_Flyer/Productcatalogue_E_MPI700205_R03_040708.pdf
73. **Rauch, H., Müller, M., Fleischer, F., Bauer, H., Martin, E., Bottiger, B. W.** (2002). Pulse contour analysis versus thermodilution in cardiac surgery patients. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. S. 424 - 429.
74. **Reuter, D. A., Goetz, A. E.** (2005). Messung des Herzzeitvolumens. *Der Anaesthesist*, S. 1135-1151.
75. **Rex, S., Brose, S., Metzelder, S., Hüneke, R., Schälte, G., Autschbach, R., Rossaint, R., Buhre, W.** (2004). Prediction of fluid responsiveness in patients during cardiac surgery. *British Journal of Anaesthesia*, S. 782-788.
76. **Richard, C., Warszawski, J., Anguel, N., Deye, N., Combes, A., Barnoud, D., Boulain, T., Lefort, Y., Fartoukh, M., Baud, F., Boyer, A., Brochard, L., Teboul, J. L. & French Pulmonary Artery Catheter Study Group** (2003). Early use of the pulmonary artery catheter and outcomes in patients with shock and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *The Journal of the American Medical Association*, S. 2713-2720.

77. **Rossaint, R., Werner, C., Zwißler, B.** (2012). *Die Anästhesiologie: Allgemeine und Spezielle Anästhesiologie, Schmerztherapie und Intensivmedizin*. Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
78. **Sadgorski, J.** (2009). Experimentelle Validierung der arteriellen Pulskonturalanalyse zur Messung des Herz-Zeit-Volumens. "Med. Diss." . München: Ludwig-Maximilians-Universität.
79. **Sagawa, K., Lie, R. K., Schäfer, J.** (1990). Translation of Otto Frank's paper "Die Grundform des Arteriellen Pulses" Zeitschrift für Biologie 37: 483-526 (1899). *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, S. 253-277.
80. **Sakka, S. G., Reinhart, K., Wegscheider, K., Meier-Hellmann, A.** (2000). Is the placement of a pulmonary artery catheter still justified solely for the measurement of cardiac output?. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, S. 119-24.
81. **Sander, M., von Heymann, C., Foer, A., von Dossow, V., Grosse, J., Dusche, S., Konertz, W. F., Spies, C. D.** (2005). Pulse contour analysis after normothermic cardiopulmonary bypass in cardiac surgery patients. *The Journal of Critical Care*. S. 729 - 734.
82. **Sander, M., Spies, C. D., Grubitzsch, H., Foer, A., Müller, M., von Heymann, C.** (2006). Comparison of uncalibrated arterial waveform analysis in cardiac surgery patients with thermodilution cardiac output measurements. *The Journal of Critical Care*. S. 164.
83. **Sandham, J. D., Hull, R. D., Brant, R.F., Knox, L., Pineo, G. F., Doig, C. J., Laporta, D. P., Viner, S., Passerini, L., Devitt, H., Kirby, A., Jacka, M.** (2003). A randomized, controlled trial of the use of pulmonary-artery catheters in high-risk surgical patients. *The New England Journal of Medicine*. S. 5–14.
84. **Schöglhofer, T., Gilly, H., Schima, H.** (2014). Semi-invasive measurement of cardiac output based on pulse contour: a review and analysis. *Canadian Journal of Anesthesia*. S. 452 - 479
85. **Schmid, B.** (2010). Vergleichende Untersuchung des hämodynamischen Monitorings bei Patienten im kardiogenen Schock im Rahmen der PAPRIKAS Studie (Hämodynamische Messergebnisse (PAK vs. PiCCO) bei Patienten im kardiogenen Schock). "Med. Diss". Freiburg im Breisgau: Albert-Ludwigs-Universität.
86. **Scholz, L., Vater, J., Keppeler, P., Krämer, M.** (2008). *Anästhesie und Intensivmedizin*. München. Elsevier GmbH.

87. **Schramm, S., Albrecht, E., Frascarolo, P., Chassot, P. G., Spahn, D. R.** (2009). Validity of an Arterial Pressure Waveform Analysis Device: Does the Puncture Site Play a Role in the Agreement With Intermittent Pulmonary Catheter Thermodilution Measurements?. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, S. 250-256.
88. **Silbernagl, S., Despopoulos, A.** (2012). *Taschenatlas Physiologie*. 8. Auflage. Stuttgart. Georg Thieme Verlag.
89. **Singer, M.** (2009). Oesophageal Doppler. *Current Opinion in Critical Care*. S. 244 - 248.
90. **Slagt, C., De Leuw, M. A., Beute, J., Rijnsburger, E., Hoeksema, M., Mulder, J. W., Malagon, I., Groeneveld, A. B.** (2013). Cardiac output measured by uncalibrated arterial pressure waveform analysis by recently released software version 3.02 versus thermodilution in septic shock. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*. S. 171–177.
91. **Stewart, G. N.** (1897). Researches on the Circulation Time and on the Influences which affect it. *The Journal of Physiology*, S. 159–183.
92. **Suehiro, K., Tanaka, K., Funao, T., Matsuura, T., Mori, T., Nishikawa, K.** (2013). Systemic vascular resistance has an impact on the reliability of the Vigileo-FloTrac system in measuring cardiac output and tracking cardiac output changes. *British Journal of Anaesthesia*, S. 170-177.
93. **Sun, J. X.** (2006). Cardiac Output Estimation using Arterial Blood Pressure Waveforms. *Masterarbeit zur Erlangung des Masters of Engineering in Electrical Engineering and Computer Science*. Cambridge, Massachusetts, USA: Massachusetts Institute of Technology.
94. **Sun, J. X., Reisner, A.T., Saeed, M., Heldt, T., Mark, R.G.** (2009). The cardiac output from blood pressure algorithms trial. *Critical Care Medicine*. S. 72 - 80.
95. **Sun, J. X., Reisner, A. T., Saeed, M., Mark, R.G.** (2005). Estimating cardiac output from arterial blood pressure waveforms: A critical evaluation using the MIMIC II Database. *Computers in Cardiology*, S. 295-298.
96. **Swan, H. J., Ganz, W., Forrester, J., Marcus, H., Diamond, G., Chonette, D.** (1970). Catheterization of the heart in man with use of a flow-directed balloon-tipped catheter. *The New England Journal of Medicine*. S. 447 - 451.

97. **Takazawa, K., Kobayashi, H., Shindo, N., Tanaka, N., Yamashina, A.** (2007). Relationship between radial and central arterial pulse wave and evaluation of central aortic pressure using the radial arterial pulse wave. *Hypertension Research: Official Journal of the Japanese Society of Hypertension*, S. 219-228.
98. **The National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network** (2006). Pulmonary-Artery versus Central Venous Catheter to Guide Treatment of Acute Lung Injury. *New England Journal of Medicine*, Seite 2213 - 2224.
99. **Vardoulis, O., Papaioannou, T. G., Stergiopolus N.** (2012). On the estimation of total arterial compliance from aortic pulse wave velocity. *Annals of Biomedical Engineering*, S. 2619-2626.
100. **Verdouw, P.D., Beaune, J., Roelandt, J., Hugenholtz, P.G.** (1975). Stroke volume from central aortic pressure? A critical assessment of the various formulae as to their clinical value. *Basic Research in Cardiology*. S. 377 - 389.
101. **Warner, H. R., Swan, H. J., Connolly, D. C., Tompkins, R. G., Wood, E. H.** (1953). Quantitation of beat-to-beat changes in stroke volume from the aortic pulse contour in man. *Journal of Applied Physiology*. S. 495 - 507.
102. **Wesseling, K. H., de Wit, B., Weber, J. A. P., Ty Smith, N.** (1983). A simple device for the continuous measurement of cardiac output. *Advanced Cardiovascular Physiology*. S. 16 - 52.
103. **Wesseling, K. H., Jansen, J. R., Settels, J. J., & Schreuder, J. J.** (1993). Computation of aortic flow from pressure in humans using a nonlinear, three-element model. *Journal of Applied Physiology*, S. 2566 - 2573.
104. **Wilhelm, W.** (2013). *Praxis der Intensivmedizin* (2. Ausg.). Heidelberg: Springer.
105. **Yamashita, K., Nishiyama, T., Yokoyama, T., Abe, H., Manabe, M.** (2008). The effects of vasodilation on cardiac output measured by PiCCO. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anaesthesia*, S. 688-692.
106. **Zhang, J., Crichtley, L. A. H., Huang, L.** (2015). Five algorithms that calculate cardiac output from the arterial waveform: a comparison with Doppler ultrasound. *British Journal of Anaesthesia*. S. 392 - 402.
107. **Zink, W., Graf, B. M.** (2001). Der Pulmonalarterienkatheter, *Der Anaesthetist*. S. 623-645.

7. Anhang

7.1 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1:	Schematische Darstellung typischer Thermodilutionskurven.....	10
Abb. 2:	Form der typischen Doppler-Kurve im Geschwindigkeits- Zeit-Diagramm.....	17
Abb. 3:	Dopplerkurven bei verschiedenen hämodynamischen Veränderungen.....	18
Abb. 4:	Abbildung eines PiCCO ₂ -Monitors.....	20
Abb. 5:	PiCCO ₂ : Druckaufnehmer und Thermodilutionskatheter.....	21
Abb. 6:	Bildliche Darstellung der Funktionsweise des PiCCO-Systems.....	22
Abb. 7:	Analyse der arteriellen Druckkurve.....	25
Abb. 8a:	Abbildung des CardioQ ODM mit angeschlossener Dopplersonde.....	27
Abb. 8b:	Monitorbild des CardioQ ODM Studienmonitors.....	28
Abb. 9:	Schema zur korrekten Lage des Ösophagusdopplers auf Höhe Th 5 – 6.....	29
Abb. 10:	Charakteristische Zeichnung des Dopplersignals bei korrekter Positionierung der Sonde.....	29
Abb. 11:	Autotransfusionsmanöver (Passive leg raising, PLR-Manöver).....	37
Abb. 12:	Studiendesign.....	38
Abb. 13:	Korrelation des Herzzeitvolumens ermittelt durch transkardiopulmonale Thermodilution (HZV _{TPTD}) und Herzzeitvolumen ermittelt durch neun verschiedene Pulskonturalgorithmen (HZV _{X1-9}) vor kardiopulmonalem Bypass (CPB).....	43
Abb. 14:	Korrelation des Herzzeitvolumens ermittelt durch transkardiopulmonale Thermodilution (HZV _{TPTD}) und Herzzeitvolumen ermittelt durch neun verschiedene Pulskonturalgorithmen (HZV _{X1-9}) nach kardiopulmonalem Bypass (CPB).....	44
Abb. 15:	Korrelation des Herzzeitvolumens ermittelt durch transkardiopulmonale Thermodilution (HZV _{TPTD}) und Herzzeitvolumen ermittelt durch neun verschiedene Pulskonturalgorithmen (HZV _{X1-9}) während des Passive-Leg-Raising-Manövers (PLR).....	46

Abb. 16:	Prozentuale Änderungen des Herzzeitvolumens ermittelt durch transkardiopulmonale Thermodilution (HZV_{TPTD}) und des Herzzeitvolumens ermittelt durch neun verschiedene Pulskonturanalysen (HZV_{X1-9}) vor kardiopulmonalem Bypass (CPB).....	48
Abb. 17:	Prozentuale Änderungen des Herzzeitvolumens ermittelt durch transkardiopulmonale Thermodilution (HZV_{TPTD}) und des Herzzeitvolumens ermittelt durch neun verschiedene Pulskonturanalysen (HZV_{X1-9}) nach kardiopulmonalem Bypass (CPB).....	49
Abb. 18:	HZV_{X1} Polar-Plot (links prä - CPB, rechts post - CPB).....	50
Abb. 19:	HZV_{X2} Polar-Plot (links prä - CPB, rechts post - CPB).....	51
Abb. 20:	HZV_{X3} Polar-Plot (links prä - CPB, rechts post - CPB).....	51
Abb. 21:	HZV_{X4} Polar-Plot (links prä - CPB, rechts post - CPB).....	52
Abb. 22:	HZV_{X5} Polar-Plot (links prä - CPB, rechts post - CPB).....	52
Abb. 23:	HZV_{X6} Polar-Plot (links prä - CPB, rechts post - CPB).....	53
Abb. 24:	HZV_{X7} Polar-Plot (links prä - CPB, rechts post - CPB).....	53
Abb. 25:	HZV_{X8} Polar-Plot (links prä - CPB, rechts post - CPB).....	54
Abb. 26:	HZV_{X9} Polar-Plot (links prä - CPB, rechts post - CPB).....	54
Abb. 27:	Korrelation und Bland-Altman-Analyse des Herzzeitvolumens ermittelt durch transkardiopulmonale Thermodilution (HZV_{TPTD}) und Herzzeitvolumen ermittelt durch Ösophagusdoppler (HZV_{OED}) nach kardiopulmonalem Bypass (CPB).....	56
Abb. 28:	Korrelation und Bland-Altman-Analyse des Herzzeitvolumens ermittelt durch transkardiopulmonale Thermodilution (HZV_{TPTD}) und Herzzeitvolumen ermittelt durch Ösophagusdoppler (HZV_{OED}) während des Passive-Leg-Raising-Manövers (PLR) und vor kardiopulmonalem Bypass (CPB).....	57
Abb. 29:	Modifizierte Bland-Altman-Analyse mit Korrelationskoeffizienten der prozentualen Änderungen zwischen dem Herzzeitvolumen durch transkardiopulmonale Thermodilution (ΔHZV_{TPTD}) und dem Ösophagusdoppler (ΔHZV_{OED}).....	58

Abb. 30:	Prozentuale Änderungen des Herzzeitvolumens ermittelt durch transkardiopulmonale Thermodilution (HZV_{TPTD}) und des Herzzeitvolumens ermittelt durch den Ösophagusdoppler (HZV_{OED}) vor kardiopulmonalem Bypass (CPB).....	59
Abb. 31:	Polar-Plot-Analyse des Ösophagusdopplers mit Konkordanzraten der mittleren Änderungen des Herzzeitvolumens (ΔHZV).....	60
Abb. 32:	Korrelation des Herzzeitvolumens ermittelt durch neun verschiedene Pulskonturalgorithmen (HZV_{X1-9}) mit dem mittleren arteriellen Druck (MAD) vor kardiopulmonalem Bypass (CPB).....	61
Abb. 33:	Korrelation des Herzzeitvolumens ermittelt durch neun verschiedene Pulskonturalgorithmen (HZV_{X1-9}) mit dem mittleren arteriellen Druck (MAD) nach kardiopulmonalem Bypass (CPB).....	62
Abb. 34:	Korrelation des Herzzeitvolumens ermittelt durch neun verschiedene Pulskonturalgorithmen (HZV_{X1-9}) mit dem systemisch vaskulären Widerstand (SVR) vor kardiopulmonalem Bypass (CPB).....	63
Abb. 35:	Korrelation des Herzzeitvolumens ermittelt durch neun verschiedene Pulskonturalgorithmen (HZV_{X1-9}) mit dem systemisch vaskulären Widerstand (SVR) nach kardiopulmonalem Bypass (CPB).....	64

7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Normalwerte PiCCO ₂ -Monitor.....	24
Tabelle 2:	Übersicht der neun verschiedenen Pulskonturalgorithmen.....	33
Tabelle 3:	Erhobene Parameter laut Studienprotokoll.....	89
Tabelle 4:	Basisdaten der Patienten.....	90
Tabelle 5:	Korrelation und Bland-Altman-Analyse mit Bias, 95% Limits of Agreement, Konfidenzintervall und prozentualem Fehler vor (T1) und nach (T2) kardiopulmonalem Bypass für neun verschiedene Pulskonturalgorithmen verglichen mit der transkardiopulmonalen Thermodilution.....	91
Tabelle 6:	Korrelation und Bland-Altman-Analyse mit Bias, 95% Limits of Agreement, Konfidenzintervall und prozentualem Fehler während des Passive Leg Raising (PLR)-Manövers für neun verschiedene Pulskonturalgorithmen im Vergleich mit der transkardiopulmonalen Thermodilution.....	92
Tabelle 7:	Korrelationskoeffizienten der prozentualen Änderungen zwischen dem Herzzeitvolumen durch transkardiopulmonale Thermodilution ($\Delta\text{HZV}_{\text{TPTD}}$) und neun verschiedener Pulskonturalgorithmen ($\Delta\text{HZV}_{\text{X1-9}}$).....	93
Tabelle 8:	Polar-Plot-Analyse mit den Konkordanzraten und der Exklusionszone von 15% vor (T1) und nach (T2) kardiopulmonalem Bypass für neun verschiedene Pulskonturalgorithmen im Vergleich zur transkardiopulmonalen Thermodilution.....	94
Tabelle 9:	Hämodynamische Parameter vor und nach kardiopulmonalem Bypass.....	95

Tabelle 3: Erhobene Parameter laut Studienprotokoll

	Parameter	Abkürzung
Allgemeine Hämodynamik	Herzfrequenz	HF
	Zentralvenöser Druck	ZVD
	Arterielle Sauerstoffsättigung	SaO ₂
	Kohlendioxid-Partialdruck	pCO ₂
	Atemfrequenz/Lungencompliance	AF/Compl.
	Atemminutenvolumen	AMV
PiCCO ₂ Daten	Herzzeitvolumen	HZV
	Schlagvolumen	SV
	Globales Enddiastolisches Volumen	GEDV
	Extravaskuläres Lungenwasser	EVLW
	Schlagvolumenvariation	SVV
	Pulsdruckvariation	PPV
	Systemisch Vaskulärer Widerstand	SVR
	Mittlerer arterieller Blutdruck	MAD
	Systolischer arterieller Blutdruck	SAD
	Diastolischer arterieller Blutdruck	DAD
CardioQ ODM Daten	Herzzeitvolumen durch neun Pulskonturalgorithmen (X1 - X9)	HZV _{X1-9}
	Herzzeitvolumen durch Ösophagusdoppler	HZV _{OED}
	Herzfrequenz	HF
	Schlagvolumen	SV
	Minutendistanz	MD
	Schlagdistanz	SD
	Korrigierte Flusszeit	FT _c
	Dauer bis zum Spitzenfluss	FT _p
	Mittlere Beschleunigung	MA
	Spitzengeschwindigkeit	PV
	Systolischer arterieller Druck	SAD
	Diastolischer arterieller Druck	DAD
	Mittlerer arterieller Druck	MAD
	Systemisch Vaskulärer Widerstand	SVR
	Cardiac Power Index	CPI

Tabelle 3: Gemessene Parameter laut Studienprotokoll

Tabelle 4: Basisdaten der Patienten

Patientenzahl	n = 30
Anzahl der Messpaare prä-CPB (T1)	n = 159
Anzahl der Messpaare post-CPB (T2)	n = 120
Patientenalter (Jahre)	69 ± 3
Body Mass Index (kg/m ²)	27.5 ± 2.7
Körperoberfläche (m ²)	2 ± 0.3
Geschlecht männlich / weiblich	19/11
Ejektionsfraktion (%)	61 ± 7

Tabelle 4: Demografische Basisdaten der Patienten. T1: Start der Messungen nach Narkoseinduktion bis zum Beginn des kardiopulmonalen Bypasses (CPB); T2: Start der Messungen 15 Minuten nach CPB bis zum Ende der chirurgischen Maßnahmen. Alle Werte werden als Mittelwert ± SD dargestellt.

Tabelle 5: Korrelation und Bland-Altman-Analyse mit Bias, 95% Limits of Agreement, Konfidenzintervall und prozentualem Fehler vor (T1) und nach (T2) kardiopulmonalem Bypass für neun verschiedene Pulskonturalgorithmen verglichen mit der transkardiopulmonalen Thermodilution

	prä CPB (T1)									post CPB (T2)								
	X1	X2	X3	X4	X5	X6	X7	X8	X9	X1	X2	X3	X4	X5	X6	X7	X8	X9
Mittel (L/min)	2.84	3.08	3.09	3.42	3.18	3.12	2.93	2.93	2.99	5.61	5.52	5.58	5.38	5.52	5.64	5.67	5.67	5.69
Bias (L/min)	-1.00	-0.75	-0.75	-0.43	-0.66	-0.72	-0.91	-0.91	-0.85	-0.05	-0.14	-0.08	-0.28	-0.14	-0.02	0.03	0.02	0.04
SD des Bias (L/min)	1.09	1.03	1.06	0.89	1.05	1.17	1.09	1.08	1.05	1.95	1.71	1.76	1.37	1.48	1.79	1.94	1.96	1.86
Korrelation (r²)	0.10	0.20	0.18	0.36	0.20	0.15	0.13	0.15	0.17	0.42	0.45	0.42	0.56	0.48	0.45	0.44	0.42	0.44
Konfidenzintervall der LOAs (L/min)	0.17	0.31	0.28	0.49	0.31	0.25	0.21	0.25	0.27	0.53	0.56	0.53	0.65	0.58	0.55	0.54	0.53	0.54
95% Limits of agreement (L/min)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	0.46	0.57	0.54	0.69	0.57	0.53	0.49	0.52	0.53	0.75	0.76	0.75	0.82	0.78	0.76	0.75	0.75	0.75
	-3.14	-2.77	-2.83	-2.18	-2.71	-3.00	-3.05	-3.03	-2.91	-3.89	-3.49	-3.53	-2.98	-3.04	-3.53	-3.80	-3.82	-3.61
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	+1.14	+1.27	+1.33	+1.32	+1.39	+1.57	+1.22	+1.22	+1.21	+3.78	+3.21	+3.37	+2.41	+2.75	+3.49	+3.81	+3.87	+3.70
Prozentualer Fehler (%)	65	59	61	49	59	67	64	63	61	69	61	62	49	53	63	68	69	65

Tabelle 5: CPB, kardiopulmonaler Bypass; HZV_{X1-9} , Herzzeitvolumen durch neun verschiedene Pulskonturanalysen; SD des Bias, Standardabweichung vom Bias; Konfidenzintervall der Limits of Agreement (LOAs); Mittelwerte \pm SD.

Tabelle 6: Korrelation und Bland-Altman-Analyse mit Bias, 95% Limits of Agreement, Konfidenzintervall und prozentualer Fehler während des Passive Leg Raising (PLR)-Manövers für neun verschiedene Pulskonturalgorithmen im Vergleich mit der transkardiopulmonalen Thermodilution

	PLR								
	X1	X2	X3	X4	X5	X6	X7	X8	X9
Mittel (L/min)	2.70	2.72	2.77	2.87	2.83	2.90	2.79	2.83	2.83
Bias (L/min)	-0.54	-0.52	-0.47	-0.37	-0.40	-0.34	-0.45	-0.41	-0.40
SD des Bias (L/min)	1.08	1.13	1.15	0.89	1.17	1.20	1.13	1.15	1.11
Korrelation (r²)	0.18	0.15	0.17	0.36	0.17	0.18	0.17	0.17	0.20
Konfidenz Intervall der LOAs (L/min)	0.19 -	0.29 -	0.23 -	0.38 -	0.29 -	0.22 -	0.27 -	0.25 -	0.29 -
95% Limits of agreement (L/min)	-2.66 +1.59	-2.75 +1.72	-2.72 +1.77	-2.12 +1.38	-2.69 +1.89	-2.70 +2.02	-2.67 +1.76	-2.66 +1.84	-2.58 +1.75
Prozentualer Fehler (%)	72	75	77	58	77	78	74	75	73

Tabelle 6: PLR, Passive Leg Raising oder Autotransfusionsmanöver; HZV_{X1-9} , Herzzeitvolumen durch neun verschiedene Pulskonturalgorithmen; SD des Bias, Standardabweichung vom Bias; Konfidenz Intervall der LOAs, Konfidenz Intervall der Limits of Agreement (LOAs); Mittelwerte \pm SD.

Tabelle 7: Korrelationskoeffizienten der prozentualen Änderungen zwischen dem Herzzeitvolumen durch transkardiopulmonale Thermodilution ($\Delta\text{HZV}_{\text{TPTD}}$) und neun verschiedener Pulskonturalgorithmen ($\Delta\text{HZV}_{\text{X1-9}}$). Modifizierte Bland-Altman-Analyse mit dem Bias, der Standardabweichung des Bias (SD of bias) und den 95% Limits of Agreement vor (T1) und nach kardiopulmonalem Bypass (T2).

	prä CPB (T1)									post CPB (T2)								
	X1	X2	X3	X4	X5	X6	X7	X8	X9	X1	X2	X3	X4	X5	X6	X7	X8	X9
Korrelation (r²)	0.34	0.53	0.49	0.52	0.53	0.56	0.45	0.38	0.44	0.16	0.41	0.38	0.46	0.37	0.19	0.11	0.10	0.13
Bias (%)	-6	-1	-3	-2	1	2	-3	-3	-2	9	2	3	-3	3	8	7	8	7
SD des Bias (%)	27	25	27	25	26	27	27	27	26	32	22	24	21	23	31	30	31	29
95% Limits of Agreement (%)	-61	-51	-52	-51	-50	-50	-56	-57	-53	-53	-42	-45	-43	-43	-53	-53	-52	-49
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	+28	+49	+53	+48	+52	+54	+50	+51	+49	+71	+46	+50	+37	+49	+70	+65	+67	+63

Tabelle 7: CPB, kardiopulmonaler Bypass; $\text{HZV}_{\text{X1-9}}$, Herzzeitvolumen durch neun verschiedene Pulskonturalgorithmen; ΔHZV , Prozentuale Änderungen des HZV.

Tabelle 8: Polar-Plot-Analyse mit den Konkordanzraten und der Exklusionszone von 15% vor (T1) und nach (T2) kardiopulmonalem Bypass für neun verschiedene Pulskonturalgorithmen im Vergleich zur transkardiopulmonalen Thermodilution

	prä CPB (T1)									post CPB (T2)								
	X1	X2	X3	X4	X5	X6	X7	X8	X9	X1	X2	X3	X4	X5	X6	X7	X8	X9
Mittel ΔHZV (L/min)	-0.22	-0.29	-0.31	-0.31	-0.32	-0.32	-0.26	-0.27	-0.27	0.74	1.03	0.97	1.12	0.33	0.16	0.17	0.15	0.17
Konkordanzraten (%) 10% Limits of Agreement	59	66	76	71	71	75	56	67	60	61	42	68	57	42	61	68	58	63
Konkordanzraten (%) 20% Limits of Agreement	88	87	88	94	93	93	80	86	80	88	83	84	79	84	83	78	76	89

Tabelle 8: CPB, Kardiopulmonaler Bypass; HZV_{X1-9} , Herzzeitvolumen durch neun verschiedene Pulskonturalgorithmen; Δ HZV, Prozentuale Änderungen des Herzzeitvolumens. Polar-Plot-Analyse mit Konkordanzraten der mittleren Änderungen des Herzzeitvolumens (Δ HZV). Datenpaare innerhalb der 10% Limits of Agreement (± 0.38 L/min vor und ± 0.57 L/min nach CPB) zeigen eine gute Trendfähigkeit an. Datenpaare innerhalb der 20% Limits of Agreement (± 0.76 L/min vor und ± 1.14 L/min nach CPB) zeigen eine moderate Trendfähigkeit an. Konkordanzraten $>92\%$ werden als ausreichend genau angesehen. Ausschlusszone Δ CO 15%.

Tabelle 9: Hämodynamische Parameter vor und nach kardiopulmonalem Bypass

Variablen	prä - CPB	post - CPB	
	T1 n=159	T2 n=120	p
HF (min ⁻¹)	53±2	82±5	p<0.05 [#]
MAD (mmHg)	75±9	74±10	p=0.92
SAD (mmHg)	116±13	116±14	p=0.86
DAD (mmHg)	59±12	58±11	p=0.52
ZVD (mmHg)	11±3	12±2	p=0.17
SVR _{TPTD} (dyn·s/cm ⁵)	2370±62	1968±121	p<0.05 [#]
HZV _{TPTD} (L/min)	3.8±0.9	5.7±1.1	p<0.05 [#]
HZV _{OED} (L/min)	3.2±1.2	5.2±1.9	p<0.05 [#]
HZV _{X1} (L/min)	2.8±0.9	5.6±2.4	p<0.05 [#]
HZV _{X2} (L/min)	3.1±1.0	5.5±2.3	p<0.05 [#]
HZV _{X3} (L/min)	3.1±0.9	5.6±2.4	p<0.05 [#]
HZV _{X4} (L/min)	3.4±1.2	5.4±2.1	p<0.05 [#]
HZV _{X5} (L/min)	3.2±1.2	5.5±2.1	p<0.05 [#]
HZV _{X6} (L/min)	3.1±1.1	5.6±2.4	p<0.05 [#]
HZV _{X7} (L/min)	2.9±1.0	5.7±2.4	p<0.05 [#]
HZV _{X8} (L/min)	2.9±0.9	5.7±2.5	p<0.05 [#]
HZV _{X9} (L/min)	3.0±1.0	5.7±2.5	p<0.05 [#]

Tabelle 9: CPB, kardiopulmonaler Bypass; HF, Herzfrequenz; MAD, mittlerer arterieller Druck; SAD, systolischer arterieller Druck; DAD, diastolischer arterieller Druck; ZVD, zentralvenöser Druck; SVR_{TPTD}, systemisch vaskulärer Widerstand ermittelt durch transkardiopulmonale Thermodilution; HZV_{TPTD}, Herzzeitvolumen durch transkardiopulmonale Thermodilution; HZV_{OED}, Herzzeitvolumen durch Ösophagusdoppler; HZV_{X1-9}, Herzzeitvolumen durch neun verschiedene Pulskonturalgorithmen; Mittelwerte ±SD. [#] p<0.05 (vs. T1).

7.3 Projektbezogene Publikationen

Abstract

S. Masing · A. Carstens · J. Renner · M. Grünewald · H. Francksen · B. Bein · M. Steinfath · O. Broch

Genauigkeit der Messung des Herzzeitvolumens mittels 9 verschiedener Pulskonturanalysen, PO1.5.9 Deutscher Anästhesie Congress (DAC) 2015 (Düsseldorf, Deutschland, 07. - 09. Mai 2015).

8. Danksagung

Diese Arbeit wäre ohne die Hilfe und Unterstützung vieler Menschen nicht möglich gewesen.

Ich möchte zuerst meinem Doktorvater PD Dr. med. Ole Broch ganz herzlich für seine herausragende Betreuung, Unterstützung, Ratschläge und Geduld während des gesamten Entstehungszeitraumes dieser Dissertation danken. Ich hätte mir keinen besseren Doktorvater vorstellen können. Mein besonderer Dank gilt den Anästhesiepflegern und – schwestern im Zentral-OP des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel, die mich sehr herzlich in ihr Team integriert haben. Ich danke allen für ihre guten Hinweise und Verständnis während der klinischen Phase der Studie. Weiterhin möchte ich ganz herzlich allen Patienten danken, die diese Arbeit mit ihrer Einwilligung unterstützt haben.

Weiterhin danke ich all meinen Kommilitonen aus Kiel, liebgewonnenen Mitbewohnern und sehr guten Freunden aus ganz Deutschland, die mich auf meinem Lebensweg begleitet haben und nie müde wurden, mir mit Rat und Tat sowie motivierenden Worten zur Seite zu stehen. Ich danke euch, für die tollen Momente, die wir zusammen in den letzten Jahren erleben durften. Es war eine unvergessliche Zeit für mich.

Ich danke meiner großen Familie – allen voran meinen Eltern Christoph und Sabine und Geschwistern Nicolas und Catharina sowie meiner Tante Andrea und Onkel Peter – und den vielen treuen Freunden der Familie für eure aufmunternden Worte, kritischen Fragen und Anmerkungen sowie eure Geduld und Liebe während des Studiums sowie der Entstehung dieser Dissertation. Danke, dass ihr mir immer ein offenes Ohr geschenkt und mich in allen Lebenslagen unterstützt habt. Ohne euch wäre ich nicht so weit gekommen.

Zuletzt möchte ich meinem langjährigen Freund Konrad Münch danken, der mir immer ein offenes Ohr schenkte und mich mit seinem fundierten technischen Wissen und seinen Kochkünsten maßgeblich bei der Entstehung dieser Arbeit unterstützte. Ich danke dir, dass du mich auch in schwierigen Zeiten all die Jahre geduldig durch dieses Studium begleitet hast. Danke, dass es dich gibt.

Promotion

2014 - 2017 Doktorandin an der Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
Komm. Direktor: Professor Dr. med. Markus Steinfath
Arbeitsgruppe Hämodynamik
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. Ole Broch

Beruflicher Werdegang

seit 01/2017 Assistenzärztin in der Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie der DRK Kliniken Berlin Köpenick

Weitere Ausbildungen und Tätigkeiten

12/2010 – 03/2012 Krankenpflegehelferin der DRK Heinrich-Schwesternschaft e.V., Kiel für das Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
05/2012 – 05/2014 Krankenpflegehelferin auf der Kinderintensivstation der Klinik für Allgemeine Pädiatrie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel
04/2014 – 11/2014 Krankenpflegehelferin für die Zeitarbeitsfirma alphaservice medical, Kiel
01/2015 – 10/2015 Krankenpflegehelferin im Zentralen Pflegecenter des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel
03/2015 – 04/2015 Visiting Student am Department of General Surgery, Seoul National University Hospital, Seoul, Südkorea

Sprachkenntnisse

Deutsch, Englisch, Koreanisch

Hobbies

Sprachen, Reisen, Lesen, Musik, Ski fahren, Schwimmen, Backen

Kiel, den 19.10.2017

Sarah Masing