

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR ANÄSTHESIOLOGIE
PROF. DR. MED. BERNHARD M. GRAF
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

EVALUATION EINES VERBESSERTEN ALGORITHMUS ZUR
HERZZEITVOLUMEN-BESTIMMUNG MITTELS PULSKONTURANALYSE
OHNE DIE NOTWENDIGKEIT EINER EXTERNEN KALIBRIERUNG

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Alexander Schwab

2012

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR ANÄSTHESIOLOGIE
PROF. DR. MED. BERNHARD M. GRAF
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

EVALUATION EINES VERBESSERTEN ALGORITHMUS ZUR
HERZZEITVOLUMEN-BESTIMMUNG MITTELS PULSKONTURANALYSE
OHNE DIE NOTWENDIGKEIT EINER EXTERNEN KALIBRIERUNG

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Alexander Schwab

2012

Dekan: Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert
1. Berichterstatter: Priv-Doz. Dr. Christoph Wiesenack
2. Berichterstatter: Prof. Dr. Pompiliu Piso
Tag der mündlichen Prüfung: 12. Dezember 2012

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
Einleitung.....	6
Material und Methoden.....	8
Intermittierende pulmonalarterielle Thermodilution mittels Pulmonalarterienkatheter	8
Der FloTrac™/Vigileo™-Algorithmus.....	11
Stationsmerkmale	13
Patientenkollektiv	13
Kreislaufsituation und Hämodynamik der Patienten	14
Messablauf	14
Statistische Methoden.....	17
Ergebnisse	19
Diskussion	24
Versuchsordnung.....	24
Durchführung	25
Statistische Auswertung.....	27
Klinische Relevanz	28
Zusammenfassung.....	31
Literaturverzeichnis	32
Abbildungsverzeichnis.....	37
Tabellenverzeichnis.....	37
Lebenslauf.....	38
Danksagungen	39

Abkürzungsverzeichnis

APCO	arterial pressure-based cardiac output
BMI	body-mass index
CI	cardiac index
CO	cardiac output
COPD	chronic obstructive pulmonary disease
F	French
G	Gauge
HZV	Herzzeitvolumen
MTt	mean transit time
pAVK	peripher-arterielle Verschlusskrankheit
PAK	Pulmonalarterienkatheter
PEEP	positive end-expiratory pressure
PRVC	pressure regulated volume controlled
Q	Fluss
SD	Standardabweichung
SV	Schlagvolumen
SVI	Schlagvolumenindex
SVV	Schlagvolumenvariation
T	Temperatur
V	Volumen

Einleitung

Eine apparative Überwachung intensivmedizinisch behandelter Patienten gehört heute zu den wesentlichen Säulen der Intensivmedizin gleich welcher Couleur. Sowohl auf internistischen als auch auf anästhesiologisch geführten Intensivstationen werden durch non-invasive wie invasive Messverfahren relevante physiologische Parameter erfasst, um hierdurch eine Optimierung der individuellen therapeutischen Bemühungen erreichen zu können. Hierbei gilt es, ein inadäquates Sauerstoffangebot und die daraus resultierende Sauerstoffschuld der Organe zu vermeiden, welche als eine der Hauptursachen für die Morbidität und Mortalität der intensivmedizinisch behandelten Patienten angesehen wird.¹

Eine direkte Messung der Sauerstoffversorgung der einzelnen Organe ist jedoch selten möglich und eine relevante Gewebshypoxämie, ausgehend von einer Gewebshypoperfusion, kann auch dann auftreten, wenn die im Rahmen der Therapiesteuerung regelhaft überwachten Parameter wie arterieller Blutdruck, Herzfrequenz und periphere Sauerstoffsättigung keine auffälligen Abweichungen zeigen.²

Im Bestreben, geeignetere Größen zur Abschätzung des bestehenden Sauerstoffangebotes der Organe zur Therapieüberwachung heran zu ziehen, fiel der Blick der Kliniker schnell auf die Messung des Herzzeitvolumens (HZV), mit dessen Hilfe sich das globale Sauerstoffangebot DO_2 (dargestellt als Produkt aus HZV und dem arteriellen Sauerstoffgehalt CaO_2) leicht berechnen lässt.

Zur Bestimmung des HZV wird seit der Einführung durch Swan und Ganz³ Ende der 1970er Jahre die intermittierende Thermodilutionstechnik mittels Pulmonalarterienkatheter (PAK) als klinisches Standardverfahren verwendet, auch wenn beginnend mit der Publikation von Connors⁴, in welcher eine Übersterblichkeit bei mittels PAK versorgter Patienten beschrieben wurde, eine wissenschaftliche Diskussion entbrannte, die noch nicht abschließend aufzeigen konnte, welches Patientenkollektiv in welcher klinischen Situation nachweislich von einer invasiven kardialen Katheterisierung profitiert⁵.

Die Firma Edwards Lifesciences (Irvine, CA, USA) bietet nun in der Kombination aus dem FloTrac™-Sensor und dem Vigileo™-Monitor ein minimal-invasives System an, welches ohne externe Kalibrierung eine kontinuierliche Überwachung des Herzzeitvolumens nur mit Hilfe eines peripheren arteriellen Zugangs erlaubt, so dass die von Connors und in Folgestudien als risikoträchtig beschriebene Rechtsherzkatheterisierung entfällt⁶.

In bisherigen klinischen Studien konnte für die Software-Versionen 1.01 und 1.03 jedoch keine für klinische Belange hinreichende Übereinstimmung mit dem klinischen Standard der intermittierenden pulmonalarteriellen Thermodilution aufgezeigt werden⁷, so dass ein Einsatz in der klinischen Praxis bisher nicht empfohlen werden konnte⁸.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die Kombination aus FloTrac™-Sensor und Vigileo™-Monitor mit der verbesserten Software-Version 1.10 in einer klinisch-prospektiven Studie an postoperativen kardiochirurgischen Patienten mit dem klinischen Standard Pulmonalarterienkatheter und intermittierender pulmonalarterieller Thermodilution zu vergleichen und zu zeigen, dass das FloTrac™/Vigileo™-System innerhalb einer für klinische Belange hinreichenden Genauigkeit im Vergleich mit dem klinischen Standardverfahren der intermittierenden Thermodilutionstechnik für das Herzzeitvolumen übereinstimmende Messwerte liefert.

Material und Methoden

Intermittierende pulmonalarterielle Thermodilution mittels Pulmonalarterienkatheter

Wie bei allen Indikatorverdünnungsmethoden besteht das Prinzip darin, dem strömenden Blut an einer Stelle eine definierte Menge eines Indikators zuzusetzen und an einer stromabwärts gelegenen Stelle die Konzentration dieses Indikators in Abhängigkeit von der Zeit zu erfassen⁹.

Adolf Fick beschrieb den Zusammenhang zwischen dem zu bestimmenden Volumen V , der Menge des Indikators $m(I)$ und der Konzentration des Indikators c am Ort der Bestimmung mit der nach ihm benannten Formel¹⁰:

$$V = \frac{m(I)}{c} \quad (1)$$

Dieser Zusammenhang setzt folgende Bedingungen voraus:

- Der Indikator I muss sich vollständig mit dem Volumen V durchmischen
- Das Volumen V darf sich während der Bestimmung des Volumens nicht verändern
- Die Menge m des Indikators I darf sich während der Messung nicht verändern, d.h. der Indikator darf nicht verloren gehen
- Die Menge m des Indikators I muss wesentlich kleiner sein als das zu messende Volumen V , wenn I ebenfalls in Form eines Volumens injiziert wird.

Zur Berechnung nicht-rezirkulierender Strömungen bezieht man Gleichung (1) auf Flussgrößen:

$$Q = \frac{m(I)/t}{c} \quad (2)$$

Hierbei ist Q das Volumen pro Zeit, d.h. der Fluss und $m(I)$ die Menge des kontinuierlich über die Zeit t zugegebenen Indikators I .

Für nicht-rezirkulierende Strömungen ist es aber mittels kontinuierlicher Injektion eines Indikators nicht möglich, das Volumen zu berechnen.

Erfolgt die Gabe des Indikators jedoch als Bolus, so lässt sich der Fluss mittels der von Stewart¹¹ und Hamilton¹² aufgestellten Gleichung berechnen:

$$Q = \frac{m(I)}{\int c dt} \quad (3)$$

$\int c dt$ stellt hierbei das Integral über die Konzentrationskurve nach der Zeit dar.

Aus der Zeit-Konzentrationskurve des Indikators ist es möglich, die mittlere Durchgangszeit *MTt* (*mean transit time*) zu bestimmen:

$$MTt = \frac{\int c(t) \cdot t dt}{\int c dt} \quad (4)$$

Das von dem Bolus des Indikators durchmischte Volumen berechnet sich also nach:

$$V = Q \cdot MTt \quad (5)$$

Bei der Anwendung der Thermodilution zur Bestimmung des Herzzeitvolumens mittels Pulmonalarterienkatheter nach Swan und Ganz wird als Indikator üblicherweise Kälte verwendet. Hierzu wird über eine proximale Öffnung ein definierter Bolus einer gekühlten Kochsalz- oder Dextroselösung injiziert und über einen Thermistor am im Stamm der A. pulmonalis liegenden distalen Ende des Katheters die sich hieraus ergebende Temperaturschwankung im Blutstrom erfasst.

Das Herzzeitvolumen HZV kann nun nach der Stewart-Hamilton-Gleichung¹³ berechnet werden:

$$HZV_{ThD} = \frac{V_{Injektat} \cdot (T_{Blut} - T_{Injektat}) \cdot K}{\int \Delta T_{Blut} dt} \quad (6)$$

Hierbei ist HZV_{ThD} das über die pulmonalarterielle Thermodilution bestimmte Herzzeitvolumen, $V_{Injektat}$ das Volumen des im Bolus applizierten Injektats, T_{Blut} die Temperatur des Bluts am Thermistor vor Beginn der Injektion, $T_{Injektat}$ die Temperatur des Injektats, $\Delta T_{Blut} dt$ die Änderung der Temperatur des Blutes am Thermistor im Verlauf der Injektion über die Zeit und K ein Korrekturfaktor aus spezifischem Gewicht und spezifischer Wärmekapazität von Blut und Injektat.

Der Einfluss der Rezirkulation wird durch Erwärmung des Blut-Injektat-Gemisches bei der Kapillarpassage auf Körpertemperatur minimiert, bei üblichen Messboli von 10ml können diese im Vergleich zum gesamten intravasalen Volumen vernachlässigt werden.

Der FloTrac™/Vigileo™-Algorithmus

Klassischerweise wird das Herzzeitvolumen als Produkt von Herzfrequenz und Schlagvolumen berechnet. Die Firma Edwards geht bei der klinischen Anwendung des FloTrac™/Vigileo™-Algorithmus einen alternativen Weg, es werden nur peripher-arteriell erhobene Messparameter verwendet.

So wird statt der Herzfrequenz die Pulsfrequenz verwendet, wodurch gewährleistet wird, dass nur hämodynamisch relevante Herzmuskelkontraktionen, die zu einem messbaren linksventrikulären Auswurf und damit zu einer peripher-arteriellen Drucksteigerung führen, zur Berechnung herangezogen werden.

Zum anderen wird das Schlagvolumen indirekt ermittelt, ausgehend von einer von Boulain et al¹⁴ beschriebenen direkten Proportionalität zwischen Schlagvolumen und Pulsdruck (PP, Differenz zwischen systolischem und diastolischem Blutdruck) und einer umgekehrten Proportionalität zwischen Schlagvolumen und arterieller Compliance. Zur Reduktion der Artefaktlast wird die arterielle Druckkurve durch den FloTrac™-Sensor 100 mal pro Sekunde abgetastet und so über ein Intervall von 20 sec 2.000 Datenpunkte erfasst, aus denen schließlich die Standardabweichung der arteriellen Druckkurve $SD(AP)$ berechnet wird, welche eine artefaktunabhängigere Proportionalität zum Schlagvolumen zeigt.

Die Proportionalität wird hierbei durch die dynamische multivariante Polynomfunktion χ ausgedrückt, in welche konstante patientenspezifische biometrische Parameter (Alter, Größe, Geschlecht, Gewicht) und insgesamt 13 Variablen eingehen, die in einem 60 sec-Intervall ständig reevaluiert werden und auf der Grundlage empirisch ermittelter Daten auf die arterielle Compliance und den peripheren Widerstand rückschließen lassen. Edwards stützt sich hierbei zum einen auf die wissenschaftlichen Arbeiten Langwouters¹⁵, der zeigen konnte, dass die Compliance der Aorta sich unter Berücksichtigung von Alter, Geschlecht und arteriellem Mitteldruck mit hinreichender Genauigkeit schätzen lässt und sich unabhängig von der Gabe vasoaktiver Substanzen verhält, zum anderen auf die Entwicklung mathematischer Funktionen, die aufgrund empirisch ermittelter Daten aus charakteristischen

Veränderungen in der Pulsdruckkurve (u.a. Steilheit, Symmetrie, Kurtosis) auf ursächliche Veränderungen im Gefäßtonus rückschließen können und auf ihrer Grundlage einen entsprechenden Korrekturparameter in die Schlagvolumenberechnung einbringen. Hierdurch soll eine intermittierende Kalibrierung bei sich ändernden hämodynamischen Verhältnissen, wie sie klassische Verfahren der Pulsconturanalyse erforderten¹⁶, vermieden werden können.

$$SV = SD(AP) \times \chi \quad (7)$$

Hieraus ergibt sich zur Berechnung des Herzzeitvolumens, von Edwards als arterial pressure-based cardiac-output (APCO) bezeichnet, die Formel:

$$APCO = PR \times SD(AP) \times \chi \quad (8)$$



Abbildung 1 – Der Vigileo™-Monitor sowie der FloTrac™-Sensor der Fa. Edwards Lifesciences
© Edwards Lifesciences (Irvine, CA, USA)

Stationsmerkmale

Die Messungen wurden auf der Station 97, der Intensivstation der Klinik für Herz-Thorax und herznahe Gefäßchirurgie der Universität Regensburg durchgeführt. Hier werden in drei Vierbett- sowie einem Zweibettzimmer bis zu 13 Patienten intensivmedizinisch betreut, die sich zuvor kardiochirurgischen Eingriffen unterzogen haben. Das Spektrum reicht hier von ACVB-Operationen über die gesamte Klappenchirurgie, Aortenaneurysmen, das große Spektrum der Lungenchirurgie und Ross-Operationen bis zur Herztransplantation.

Patientenkollektiv

Nach vorheriger Zustimmung der Ethik-Kommission des Zentrums für klinische Studien der Uniklinik Regensburg erfolgte durch anästhesiologische Oberärzte der Uniklinik Regensburg im Zeitraum zwischen dem 01.12.2006 und dem 06.01.2007 die Auswahl und Aufklärung von insgesamt 24 Patienten, welche sich zur Vorbereitung einer elektiven koronararteriellen Bypass-Operation stationär in der Klinik aufhielten. Ausgeschlossen wurden Patienten mit Trikuspidalklappeninsuffizienzen, intrakardialen Shuntvitien, präoperativen Herzrhythmusstörungen und einer Ejektionsfraktion < 50%.

Bei zwei Patienten wurde schließlich erst im Rahmen der Messungen eine vorbestehende Trikuspidalinsuffizienz erkannt, bei einem Patienten wurden aufgrund studienunabhängiger Umstände die postoperativen Messungen nicht durchgeführt und bei einem Patienten zeigte sich erst während der Betreuung auf der Intensivstation eine Reduktion der linksventrikulären Auswurffraktion von unter 40%, so dass zur statistischen Analyse nur die erhobenen Daten von 20 Patienten verwendet werden konnten.

Hierbei handelte es sich um 15 Männer und 5 Frauen im Alter zwischen 48 und 78 Jahren (Mittelwert $64,4 \pm 9,0$ Jahre) mit einer durchschnittlichen Größe von $172 \pm 7,8$ cm und einem durchschnittlichen Gewicht von $82,7 \pm 17,3$ kg, hieraus ergibt sich ein durchschnittlicher BMI von $27,8 \pm 5,3$, die durchschnittliche präoperative Ejektionsfraktion lag bei $59,6 \pm 7,7\%$.

Weitere präoperative Risikofaktoren und Begleiterkrankungen zur Klassifizierung des Patientengutes sowie intraoperative Daten bezüglich der Eingriffe gibt die Tabelle 1 wieder:

Präoperative Risikofaktoren	
EuroSCORE	2,9 ± 1,5
Diabetes	6 (30%)
Arterielle Hypertonie	16 (80%)
Nikotinabusus	9 (45%)
Hyperlipidämie	11 (55%)
Adipositas	6 (30%)
Cerebrale Ischämie in der Anamnese	3 (15%)
pAVK	2 (10%)
COPD	2 (10%)
Niereninsuffizienz	3 (15%)
Intraoperative Daten	
Anzahl der Bypässe	2,6 ± 0,8
Cardiopulmonary bypass time (min)	82 ± 25
Cross-clamp time (min)	52 ± 16

Tabelle 1 – Prä- und intraoperative Daten der Patienten

Kreislaufsituation und Hämodynamik der Patienten

Bei 16 Patienten wurden während der Messungen Katecholamine zur Stabilisierung der Kreislaufsituation eingesetzt. 14 Patienten erhielten Dobutamin (0,9 bis 6,0 µg/kg·min), 11 von ihnen außerdem Noradrenalin in Dosen von 0,01 bis 0,13 µg/kg·min. Zwei weitere Patienten erhielten bis zu 0,2 µg/kg·min Adrenalin.

Messablauf

Nach ausführlicher Aufklärung durch einen an der Studie beteiligten anästhesiologischen Oberarzt und schriftlicher Einwilligung erfolgte im Rahmen des in der Klinik üblichen präoperativen Prozedere während der Narkoseeinleitung die Anlage einer 8.5 F-Schleuse in die rechte Jugularvene sowie die Anlage einer arteriellen 20 G-Kanüle (Fa. Becton & Dickinson, Franklin Lakes, NJ, USA) in die A. radialis zur intraoperativen arteriellen

Blutdruckmessung. Falls noch nicht im Rahmen der Operation geschehen, wurde schließlich nach postoperativer Verlegung auf die Intensivstation ein 7,5 F-Pulmonalarterienkatheter der Fa. Baxter Healthcare Corporation, Irvine, CA, USA druckkurvenkontrolliert eingeschwenkt sowie der arterielle Druckwandler durch den FloTrac™-Sensor ersetzt und dieser an den Patientenmonitor SC 9000 der Fa. Siemens AG (München, Deutschland) sowie den Vigileo™-Monitor angeschlossen. Die postoperative Behandlung der Patienten wurde durch die Studie nicht beeinflusst, zur Aufrechterhaltung der Sedierung wurde Disoprivan in Dosen von 1,0 bis 3,0 mg/kg·h verabreicht, die Beatmung erfolgte durch Ventilatoren der Servo 300A-Reihe der Fa. Siemens AG (München, Deutschland) in druckregulierten volumenkontrollierten Beatmungsmodi (PRVC) mit einem konstanten Tidalvolumen zwischen 6 und 8 ml/kg und einen PEEP von 5 mmHg. Die Sedierung wurde dem Weaning-Protokoll der Station folgend schrittweise reduziert, um eine Extubation 8 Stunden nach dem Eingriff zu ermöglichen.

Nach Eingabe der Patientendaten (Alter, Geschlecht, Gewicht, Größe) ermittelt der Vigileo™-Monitor kontinuierlich alle 20 Sekunden das Herzzeitvolumen und gibt dieses als CO_{AP} aus. Weitere berechnete, aber für diese Studie nicht weiter berücksichtigte Werte sind das Schlagvolumen SV , die jeweils auf die Körperoberfläche normierten Indizes CI und SVI sowie die Schlagvolumenvariation SVV .

Die intermittierenden pulmonalarteriellen Thermodilutionsmessungen wurden mindestens alle 2 Stunden durchgeführt. Hierbei wurden (nach Anspülen der arteriellen Kanüle, Kontrolle der Modulation der arteriellen Druckkurve und Kontrolle der richtigen Position von Patient und Transducer und Nullabgleich) sowohl unter kontrollierter Beatmung als auch während der Weaning-Phase und unter Spontanatmung nach Extubation bei stabiler Baseline zunächst 3 Boli von 10 ml gekühlter 0,9%iger NaCl-Lösung über den PAK appliziert und der Temperaturverlauf in der Pulmonalarterie mittels Patientenmonitor aufgezeichnet. Wenn die aus den drei zufällig über den Atemzyklus verteilten Messungen mit dem Hämodynamikmodul des Patientenmonitors auf Grundlage der Stewart-Hamilton-Gleichung

berechneten Herzzeitvolumina um mehr als 15% voneinander abwichen, wurden zwei weitere Messungen durchgeführt, das höchste sowie das niedrigste Berechnungsergebnis gestrichen und die verbliebenen drei Messungen gemittelt¹⁷. Zum Ende der Bolusinjektion wurde das vom Vigileo™-Monitor angezeigte Herzzeitvolumen übertragen sowie nach Abschluss aller Messungen die Beatmungsparameter, Medikamentendosierungen und relevante Beobachtungen notiert.

Die Messreihe wurde beendet, wenn mindestens sieben Messungen durchgeführt, der Patient von der Intensivstation verlegt oder einer der beiden Gefäßzugänge entfernt wurde.

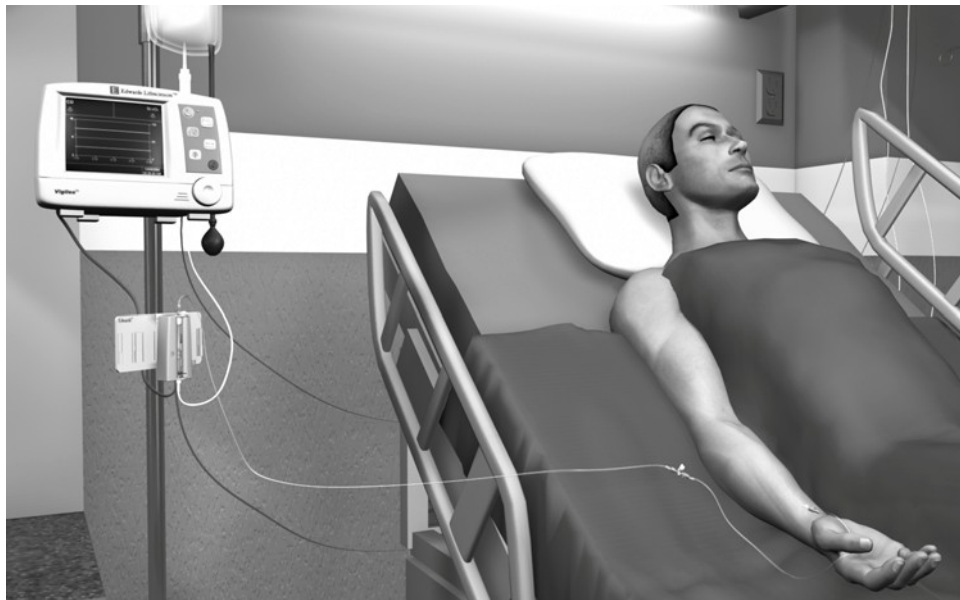


Abbildung 2 – Vigileo™-Monitor und FloTrac™-Sensor am Patientenbett
© Edwards Lifesciences (Irvine, CA, USA)

Statistische Methoden

Die statistische Aufarbeitung erfolgte mit dem Programm IBM® SPSS® Statistics Version 20.0.0 der Fa. International Business Machines Corp. (Armonk, New York, USA).

Ausgehend von der Beobachtung, dass der ausschließliche Gebrauch linearer Regressionsanalysen zur Ermittlung der funktionalen Abhängigkeit verschiedener Variablen in klinischen Studien aufgrund der Unerfüllbarkeit grundlegender Voraussetzungen (v.a. der absoluten Exaktheit des Referenzverfahrens) nur unbefriedigende Ergebnisse lieferte, beschrieben Bland und Altman¹⁸ ein statistisches Verfahren, mit dem der Vergleich einer neuen Methode mit einer als Referenzverfahren akzeptierten, aber nicht als exakt geltenden Messmethode durchgeführt werden kann. Grundgedanke hierbei ist, dass wenn ein neues Verfahren im Vergleich zu einem als klinischem Standard akzeptierten Verfahren über vergleichbare Präzision und Streubreite der ermittelten Messwerte verfügt, kann innerhalb klinischer Toleranzen von einer Gleichwertigkeit der Verfahren ausgegangen werden, da die bislang vorhandenen Fehler des Referenzverfahrens nicht zu Problemen in der klinischen Interpretation führten.

Hierzu wird die Differenz der zu vergleichenden Wertepaare auf die Ordinate und in Unkenntnis des exakten Messwertes auf der Abszisse der Mittelwert der Wertepaare als beste ermittelbare Annäherung an den exakten Wert aufgetragen. Die Präzision (*precision*) wird definiert als die einfache Standardabweichung SD der Differenzen der Wertepaare. Der Mittelwert der Differenzen der Einzelwerte drückt die systematische Abweichung, den *bias* aus, aus welchem sich eine systematische Über- oder Unterschätzung ablesen lässt.

Aus *bias* und *precision* ergeben sich die *limits of agreement*. Hierbei handelt es sich um die doppelte Standardabweichung $2SD$, in die 95% aller Wertepaarabweichungen eingeschlossen sind und welche als Ausdruck der intraindividuellen Differenz der Einzelwerte der beiden Messmethoden das Maß der Übereinstimmung der beiden Methoden verdeutlicht. Der relative Fehler (*percentage error*) wird als Quotient aus doppelter

Standardabweichung 2SD und arithmetischem Mittel (*mean*) des Einzelwertes aus Referenzmethode und untersuchter Methode bestimmt.

Critchley und Critchley¹⁹ konnten zeigen, dass eine neue Methode zur HZV-Messung dann im klinischen Rahmen geeignet ist, wenn dieser *percentage error* kleiner als 30% ist.

Eine Power-Analyse hatte bereits während der Aufstellung des Studiendesigns ergeben, dass eine Mindestzahl an 20 ausgewerteten Patienten mit 6 Messungen für eine signifikante Auswertung nötig ist ($\alpha=0,05^{20}$, $\beta=0,80^{21}$).

Ergebnisse

Im Verlauf der Versuchsreihe wurden 158 Messwertpaare von 20 eingeschlossenen Patienten ermittelt. Hierbei reichten die absoluten Werte für das mittels pulmonalarterieller Thermodilution bestimmte Herzzeitvolumen CO_{PAC} von 3,30 bis 10,40 l/min ($6,08 \pm 1,48$ l/min), die mittels FloTrac™/Vigileo™ bestimmten Herzzeitvolumina CO_{AP} lagen im Bereich von 3,80 bis 9,50 l/min ($6,07 \pm 1,23$ l/min).

Zugeordnet zu den einzelnen Patienten ergibt sich folgende Verteilung:

Patient	CO_{PAC} (l/min)				CO_{AP} (l/min)			
	min	max	mean	SD	min	max	mean	SD
1	3.6	4.6	4.04	0.30	3.8	5.9	4.25	0.68
2	5.6	7.1	6.26	0.63	5.3	6.0	5.68	0.26
3	5.3	8.5	6.48	1.02	5.2	7.5	6.54	0.65
4	6.0	9.3	7.30	1.06	5.9	9.2	7.24	1.10
5	4.3	6.2	5.35	0.64	5.1	6.3	5.81	0.38
6	4.7	8.4	6.08	1.31	4.9	8.4	6.02	1.11
7	4.6	6.3	5.43	0.67	5.2	6.7	6.06	0.54
8	4.2	5.1	4.60	0.31	4.6	5.1	4.81	0.16
9	3.6	6.7	5.20	1.34	5.0	8.1	6.59	1.18
10	4.7	9.4	6.97	1.81	5.3	7.4	6.39	0.82
11	4.3	7.3	5.68	0.98	4.8	7.5	6.06	0.88
12	5.1	7.8	6.35	0.84	4.7	6.4	5.36	0.46
13	4.5	6.3	5.47	0.56	4.2	6.2	5.31	0.75
14	4.8	7.9	6.53	1.23	5.0	7.9	6.50	1.04
15	3.3	5.0	4.04	0.63	4.4	4.6	4.54	0.09
16	4.4	5.6	4.99	0.45	4.7	5.2	4.89	0.16
17	5.9	10.4	8.50	1.43	5.4	8.8	7.49	1.34
18	6.6	9.1	7.66	0.80	6.4	9.4	7.74	0.98
19	5.0	6.1	5.63	0.43	4.9	6.4	5.76	0.54
20	7.3	9.9	8.02	0.79	6.9	9.5	7.82	0.73
Gesamt	3,3	10,4	6,08	1,49	3,8	9,5	6,07	1,24

Tabelle 2 – Deskriptive Statistik der gemessenen Herzzeitvolumina

Die mit diesen Daten durchgeführte Analyse nach Bland und Altman ergab einen *bias* sowie *limits of agreement* von $0,01 \pm 1,63$ l/min. Der *percentage error* zwischen CO_{PAC} und CO_{AP} liegt somit bei 26,9%.

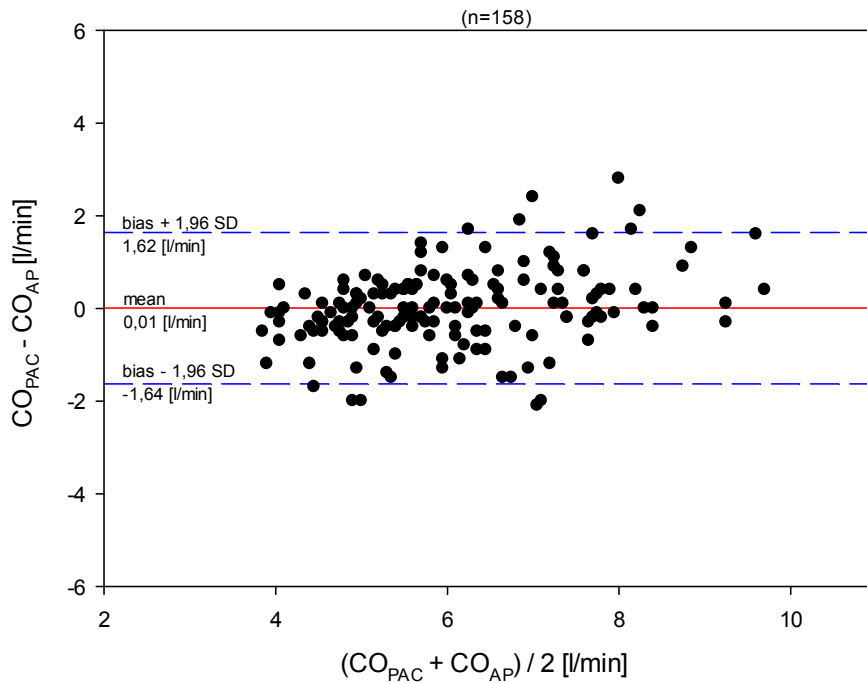


Abbildung 3 – Bland-Altman-Plot aller Messwertpaare

Die Trendanalyse der Daten nach Bland und Altman unter Berücksichtigung der Veränderungen der bestimmten Herzzeitvolumina Messwerte von ΔCO_{PAC} und ΔCO_{AP} zeigte bei 138 Messwertpaaren einen *bias* von 0,93% bei *limits of agreement* von $\pm 28,27\%$.

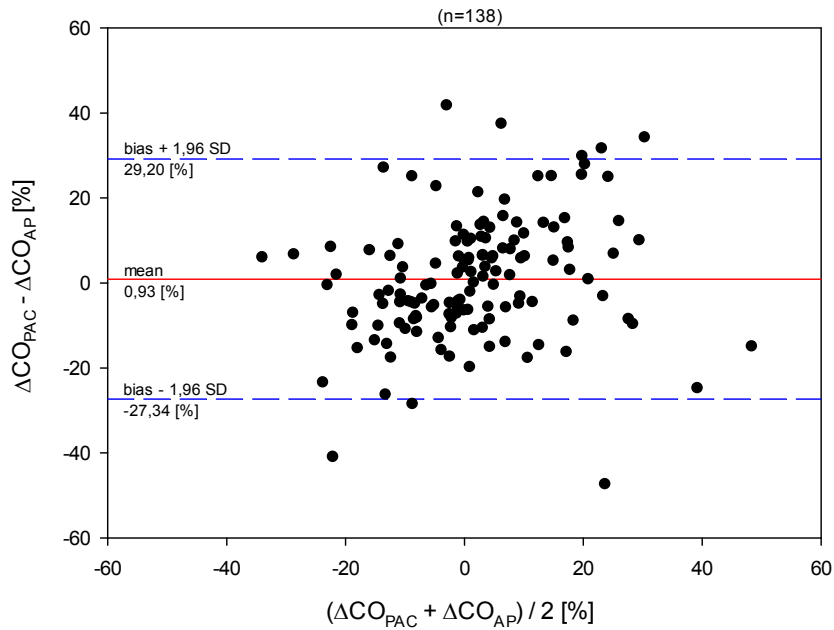


Abbildung 4 – Bland-Altman-Plot der Veränderungen der Messwertpaare

Subgruppenanalysen zeigten für Herzzeitvolumina kleiner als 6 l/min einen *bias* und *limits of agreement* von $-0,16 \pm 1,31$ l/min bei einem prozentualen Fehler von 25,7%.

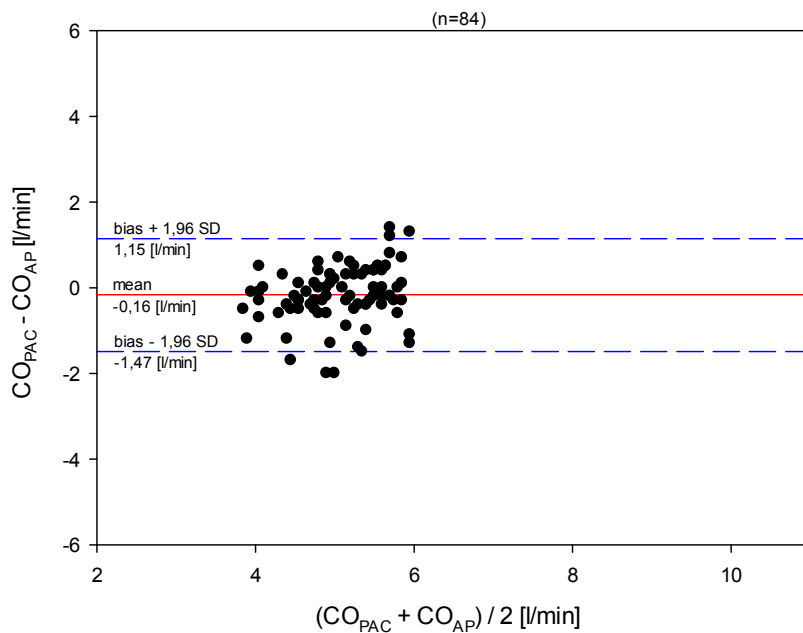


Abbildung 5 – Bland-Altman-Plot aller Messwertpaare für $\text{CO}_{\text{mean}} < 6,0$ l/min

Für Herzzeitvolumina größer als 6 l/min ergaben sich einen *bias* und *limits of agreement* von $0,21 \pm 1,88$ l/min, der prozentuale Fehler betrug 26,0%.

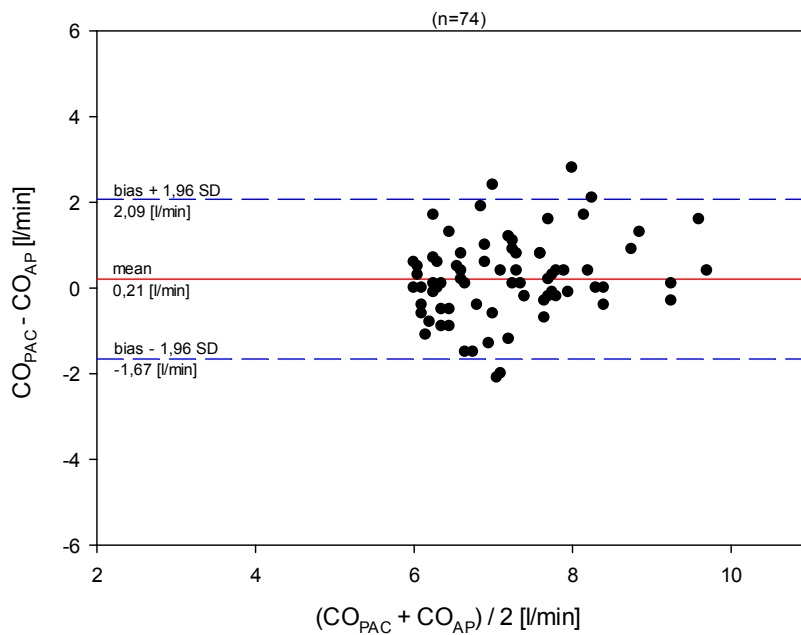


Abbildung 6 – Bland-Altman-Plot aller Messwertpaare für $CO_{mean} > 6,0$ l/min

In Spearman-Rho-Analysen wurde der Einfluss von Katecholaminen auf die Differenz der mit den beiden Verfahren gemessenen Herzzeitvolumina CO_{PAC} und CO_{AP} analysiert.

Hierbei ergab sich für Dobutamin, welches bei 104 Messwertpaaren in Dosen zwischen 0,9 bis 6,0 $\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{min}$ appliziert wurde, keine Korrelation ($r=-0,08$, $p=0,38$).

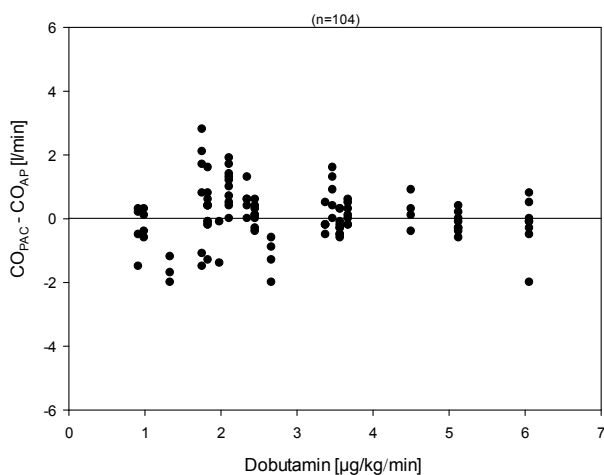


Abbildung 7 - Differenz in Abhängigkeit der Dobutamindosis

Für Noradrenalin in Dosierungen zwischen 0,01 bis 0,13 $\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{min}$ fand sich bei 59 Messwertpaaren ebenfalls keine Korrelation ($r=0,20$, $p=0,13$).

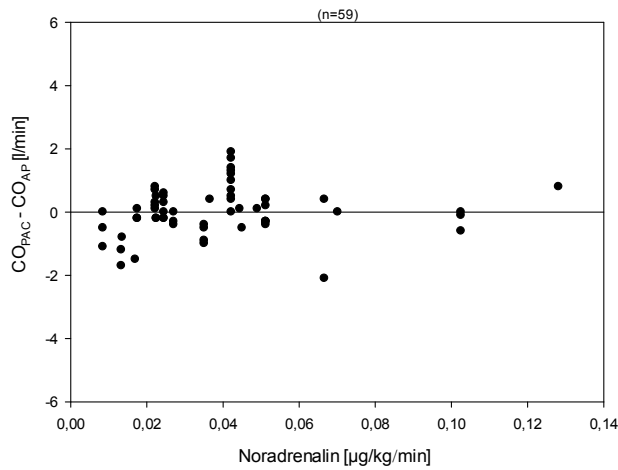


Abbildung 8 - Differenz in Abhängigkeit der Noradrenalinindosis

Adrenalin wurde lediglich bei 10 Messwertpaaren in Dosen bis zu 0,2 $\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{min}$ verabreicht, eine statistisch aussagekräftige Analyse aus diesem beschränkten Datensatz nicht möglich.

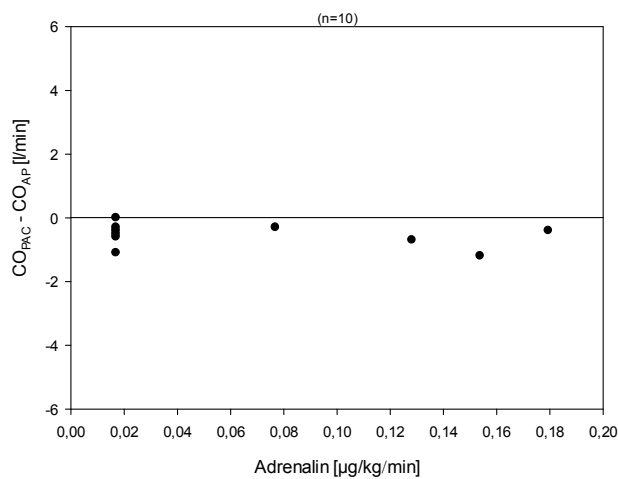


Abbildung 9 - Differenz in Abhängigkeit der Adrenalinindosis

Diskussion

Versuchsanordnung

Eine exakte Methode zur Bestimmung des Herzzeitvolumens ist derzeit klinisch nicht verfügbar. Die pulmonalarterielle Thermodilution hat sich jedoch als Referenzverfahren in vielen Studien bewährt und gilt als klinischer Standard²² und als in der klinischen Praxis beliebtestes Verfahren²³.

Eine ausreichend große Erfahrung im Umgang mit dem Pulmonalarterienkatheter kann auf Seiten des ärztlichen wie pflegerischen Personals der beteiligten Intensivstation aufgrund der häufigen Verwendung zum Monitoring postoperativer Patienten vorausgesetzt werden, so dass eine adäquate Überwachung zur Entdeckung potentieller Nebenwirkungen der Anwendung des Pulmonalarterienkatheters gegeben war. Auf das weitere therapeutische Procedere hatte das Studiendesign keinen Einfluss, die Messungen konnten problemlos am Patientenbett durchgeführt werden. Die Patienten konnten allenfalls von den im Rahmen der Messungen bereitgestellten Daten profitieren.

Das Risiko für den Patienten und der technisch-apparative Aufwand ließen sich so adäquat minimieren, dass der Pulmonalarterienkatheter und die pulmonalarterielle Thermodilution als Referenzmethode ausgewählt wurde. Auf eine weitere Belastung mit Indikatoren oder Farbstoffen, wie sie alternative Dilutionstechniken erforderlich gemacht hätten²⁴, konnte so verzichtet werden.

Limitiert wurde das Studiendesign durch die bekannten Grenzen der HZV-Bestimmung mit dem Pulmonalarterienkatheter und der pulmonalarteriellen Thermodilution. So wurden bereits im Rahmen der Patientenakquise diejenigen ausgeschlossen, bei welchen eine Regurgitation über der Trikuspidalklappe echokardiographisch gesichert oder eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion kleiner als 40% gemessen wurde.

Bekannt sind des Weiteren Auswirkungen der maschinellen Beatmung auf die gemessenen Herzzeitvolumina. Erhöhungen des intrapulmonalen Druckes führen zu einem Abfall der

Auswurfleistung des rechten Herzens, bedingt durch eine gestiegene rechtsventrikuläre Nachlast. Mit einer Verzögerung von etwa 2 Herzschlägen sinkt als Folge einer verminderten Vorlast konsekutiv die linksventrikuläre Auswurfleistung²⁵. So konnte in früheren Studien gezeigt werden, dass bei maschinell beatmeten Patienten im Rahmen der sich ergebenden intrathorakalen Druckänderungen Schwankungen im berechneten Herzzeitvolumen möglich sind, welche vermutlich auf den inkonstanten pulmonalarteriellen Blutfluss zurück zu führen sind, welcher sich als Konsequenz der zyklisch zu- und abnehmenden intrapulmonalen (Beatmungs-)drücke ergibt²⁶. Durch die zufällige Verteilung der HZV-Messungen über mehrere Atemzyklen wurde diesem Effekt entgegnet²⁷.

Durchführung

Im Laufe der Durchführung wurden wiederholt verschiedene Parameter und Abläufe reevaluiert, um möglichst valide Daten auch im Verlauf der Patientenmessungen zu erhalten.

Die Qualität der peripher-arteriellen Pulsdruckkurve wurde vor jeder Messung begutachtet, nachdem der Druckaufnehmer auf korrekte Position in Relation zum Patiententhorax überprüft und ein Nullabgleich durchgeführt wurde. Im Anschluss wurde mindestens eine Minute zum Beginn der Messungen pausiert, um eine Verfälschung der Pulskonturanalyse durch Artefakte des Nullabgleichs zu verhindern, da bereits durch Purschke und Wesseling²⁸ eindrucksvoll gezeigt werden konnte, dass artefaktbelastete Druckkurven die Messung von Blutdruck und Herzfrequenz beeinflussen und die korrekte Detektion des Systolenendes als Ausdruck des Aortenklappenschlusses unmöglich machen können. Insbesondere gilt es, Bewegungen des Messsystems zu vermeiden, welche als Schleuderzacken imponieren können und eine luftfreie Füllung des Messsystems zu gewährleisten, um eine Dämpfung der Druckkurve zu vermeiden.

Die Lagekontrolle des Pulmonalarterienkatheters erfolgte durch wiederholte Analyse der Druckkurven, sowohl beim Einschwemmen als auch im Rahmen der Messungen sowie durch routinemäßige Thorax-Röntgenbilder nach Aufnahme auf die Intensivstation. Eine grundsätzliche Limitation aufgrund inhomogener pulmonaler Perfusion und die Möglichkeit

der Katheterdislokation im Rahmen von Bewegungen beim Lagern oder beim Erwachen des Patienten aus der Sedierung sind bereits vielfach beschrieben worden und konnten auch hier nur im Rahmen der üblichen bettseitig-verfügbaren Verfahren erkannt und ausgeglichen werden²⁹.

Die Qualitätsbeurteilung der pulmonalarteriellen Thermodilution musste durch intensive Inspektion der Dilutionskurven am Patientenmonitor erfolgen. Es wurde auf eine stabile Baseline der Thermistorsondenkurve am distalen Ende vor Injektion des stets gleich temperierten Kältebolus geachtet. Im Wissen um die größte Fehlerquelle, die Injektion durch wechselnde Personen, wie sie von Pfeiffer und Zimmermann³⁰ beschrieben wird, wurde wann immer möglich die Messung durch die gleiche Person durchgeführt. Hierbei wurde auf eine gleichmäßige Injektion mit stets gleichem Kraftaufwand geachtet, um eine möglichst vergleichbare Injektion des Kältebolus zu erreichen. Jansen et al.³¹ beschrieben zwar eine verbesserte Reproduzierbarkeit der Indikatorverdünnungskurven, wenn statt von Hand mittels einer entsprechenden Pumpe gearbeitet wurde, eine derartige technische Möglichkeit bestand jedoch im Rahmen der Studie nicht. In vergleichbaren Studien sowie im klinischen Alltag erfolgt jedoch die Applikation ebenfalls von Hand³².

Die Bestimmung des HZV mittels pulmonalarterieller Thermodilution dauerte pro Einzelmessung ca. 5-10 sec, es wurden mindestens 3, höchstens 5 Messungen unmittelbar hintereinander durchgeführt. Die HZV-Bestimmung mittels FloTrac™-Algorithmus erfolgte automatisch alle 20 sec, so dass eine Synchronisation beider Messverfahren praktisch unmöglich ist. Um den Einfluss der unterschiedlichen Messintervalle zu minimieren, wurde auf eine entsprechend stabile Kreislaufsituation vor Beginn der Messungen geachtet und das vom Vigileo™-Monitor bestimmte HZV beobachtet. Unterschieden sich die im Verlaufe der Messungen mittels PAK angezeigten Herzzeitvolumina um mehr als 0,1 l/min, so wurde das arithmetische Mittel gebildet.

Statistische Auswertung

Den Ausführungen von Bland und Altman folgend werteten wir die gewonnenen Daten aus. Hierbei zeigte sich im direkten Vergleich aller 158 gemessener Herzzeitvolumina ein minimaler *bias* und *limits of agreement* von $0,01 \pm 1,63$ l/min und eine innerhalb der von Critchley und Critchley liegende Fehlertoleranz für den direkten Vergleich zwischen mittels pulmonalarterieller Thermodilution und mittels FloTrac™/Vigileo™ gemessenen Herzzeitvolumina von 26,9%.

Beide Verfahren sind bezüglich der Bestimmung der Auswurfleistung des Herzens für das betrachtete Patientenkollektiv somit als klinisch gleichwertig zu betrachten.

In Subgruppenanalysen zeigte sich eine minimale Unterschätzung des FloTrac™-Algorithmus im Vergleich zum PAK bei Herzzeitvolumina kleiner als 6 l/min ($-0,16 \pm 1,31$ l/min), wohingegen es bei größeren Herzzeitvolumina eher zu einer minimalen Überschätzung ($0,21 \pm 1,88$ l/min) kam. Die sich hieraus ergebenden relativen Fehler (25,7% und 26,0%) liegen jedoch auch innerhalb der von Critchley und Critchley postulierten Grenzen, so dass hier von einer Vernachlässigbarkeit im Rahmen der klinischen Anwendung auszugehen ist.

Eine Katecholamintherapie beeinflusste bei den hier untersuchten Patienten die Genauigkeit der gewonnenen Daten nicht. Es zeigte sich kein Zusammenhang zwischen der Abweichung der Messwerte der unterschiedlichen Verfahren und der Dosis der jeweiligen Katecholamine. Auch in anderen Studien konnte eine ähnliche Abhängigkeit für vasopressorische Substanzen nicht nachgewiesen werden³³. Specht et al konnten für Dopexamin, Dobutamin, Noradrenalin und Enoximon einen Einfluss auf die Messgenauigkeit pulswellenbasierter Messverfahren weitestgehend ausschließen³⁴, Gődje³⁵ und Irlbeck³⁶ konnten dies in klinischen und Faltlhauser³⁷ an experimentellen Studien mit Tieren bestätigen. Lediglich für Phenylepinephrin und Nitroprussid-Natrium sind größere Abweichungen für pulskonturbasierte Messverfahren wiederholt beschrieben^{38 39 40}.

Ebenso innerhalb der von Critchley und Critchley postulierten Toleranz lagen die Abweichungen bezüglich der Analyse der sich aus der Differenz intraindividuell sequentieller Messungen ($n = 138$) ergebenden Abweichungen beider Verfahren ($0,93 \pm 28,27\%$). Es ist davon auszugehen, dass innerhalb der für klinische Belange ausreichenden Genauigkeit beide Verfahren eine Veränderung der Herzzeitvolumina gleichwertig erfassen und so eine für klinische Belange ausreichende Trendbeurteilung zuverlässig möglich ist.

Aufgrund der begrenzten Größe der Studie waren weitere statistische Analysen nicht sinnvoll, die für eine entsprechend signifikante Aussage nötige Stichprobengröße wurde für weitere Parameter im eingeschlossenen Kollektiv nicht erreicht.

Klinische Relevanz

Die Vor- und Nachteile eines erweiterten hämodynamischen Monitorings mit dem Pulmonalarterienkatheter sind seit vielen Jahren Gegenstand kontroverser wissenschaftlicher Diskussionen. Je nach Studie werden in bis zu 69% über Arrhythmien im Zusammenhang mit der Katheteranlage berichtet, in bis zu 20% der Fälle zeigte sich der PAK bakteriell besiedelt nach Zug und in bis zu 11% der Fälle kommt es zu Komplikationen im Rahmen der Einlage der Schleuse in die Jugularvene. Schwere Komplikationen wie Thromboembolien (0,5-3%), Lungeninfarkt (0,06-0,3%) sowie Rupturen der Pulmonalarterie (0,1-0,2%) sind zwar selten, tragen aber zur Gesamtmortalität von bis zu 1,5% bei⁴¹.

Mit der Kombination aus FloTrac™-Sensor und Vigileo™-Monitor stellt die Firma Edwards ein System zur Verfügung, welches bereits vielfach für seine Einfachheit und Kosteneffizienz gelobt wurde – für die Anlage der Sensoren ist keine spezielle Ausrüstung oder Ausbildung erforderlich, die gesamte Apparatur ist kompakt, so dass eine Überwachung sowohl im Setting eines Operationssaals als auch bettseitig auf der Intensivstation möglich ist.

Im Rahmen klinischer Studien wurde bislang allerdings mehrfach der Nachweis erbracht, dass eine valide Bestimmung des Herzzeitvolumens im Vergleich zum Goldstandard der

pulmonalarteriellen Thermodilution innerhalb der von Critchley und Critchley postulierten Grenzen nicht möglich war. So zeigten Opdam et al.⁴², Sander et al.⁴³ und Mayer et al.⁴⁴ jeweils eine deutliche Streuung der Messwerte und prozentuale Fehler von bis zu 48%.

Als ursächlich sahen die Autoren unter anderem die Tatsache an, dass die dynamische Funktion χ , mit welcher Edwards hofft, die sich im Verlauf der Messungen in Abhängigkeit vom hämodynamischen Zustand des Patienten veränderlichen Parameter wie arterielle Compliance und peripherem Widerstand erfassen und korrekt auswerten zu können, in den verwendeten Software-Versionen (V1.03) nur alle 10 Minuten neu berechnet wurde.

Zwischenzeitlich wurde in mehreren Schritten zunächst die Intervallzeit reduziert und auch die Fähigkeit des Algorithmus, bei höheren Herzfrequenzen und höheren Blutdrücken adäquate Rückschlüsse auf das Herzzeitvolumen zu ziehen, verbessert.

Die in dieser Studie verwendete Softwareversion der zweiten Generation (V1.10) erwies sich im Rahmen der vorliegenden Bedingungen als geeignet, ein valides Herzzeitvolumen zu messen sowie eine zuverlässige Trend-Beurteilung im Rahmen der Grenzen der klinischen Akzeptanz eines neuen Verfahrens im Vergleich zum klinischen Standardverfahren zu ermöglichen. Es konnte somit erstmals eine klinisch akzeptable Übereinstimmung zwischen der intermittierenden pulmonalarteriellen Thermodilutionstechnik und der minimal-invasiven Messung mittels FloTrac™-Sensor und Vigileo™-Monitor mit der Software-Version V1.10 aufgezeigt werden.

Diese Feststellung konnte zwischenzeitlich von anderen Autoren bestätigt werden. Mayer et al.⁴⁵ fanden 2009 für ein Kollektiv von kardiochirurgischen Patienten und Della Rocca et al.⁴⁶ für Patienten nach Lebertransplantation eine weitgehende Übereinstimmung der beiden Verfahren innerhalb der postulierten Grenzen.

Della Rocca konnte allerdings auch aufzeigen, dass für septische Patienten in hyperdynamen Zuständen mit Herzzeitvolumina größer 8,0 l/min die Differenz beider Verfahren deutlich größer wurde und die Grenzen der klinischen Akzeptanz weit

überschritten wurden. Biancofiore⁴⁷ und Slagt⁴⁸ konnten diese Beobachtung mehrfach an septischen Patienten und Patienten nach autologer Lebertransplantation bestätigen. Als ursächlich hierfür wird der bei Abnahme des peripheren Widerstandes entstehende Effekt des „zentroperipheren Decouplings“ angenommen.

Auch wenn Autoren wie DeBacker⁴⁹ in Vergleichen an septischen Kollektiven für die neueren Softwareversionen eine deutliche Verbesserung in der Annäherung der pulskonturbasierten Systeme an die pulmonalarteriellen Referenzmessungen beschreiben, so bleibt dennoch auch in den verbesserten aktuellen Softwareversionen der dritten Generation die Grenze der klinischen Akzeptanz für Patienten in hyperdynamen Kreislaufsituationen überschritten, was beispielsweise Biancofiore an einem Patientengut mit Leberzirrhose⁵⁰ und Metzelder für Patienten mit Subarachnoidalblutung⁵¹ zeigen konnten. Die klinische Anwendbarkeit des Verfahrens wird hierdurch selbstverständlich limitiert.

Zusammenfassung

An 20 elektiven kardiochirurgischen Patienten wurden während des postoperativen Aufenthaltes auf der Intensivstation parallel Messungen zur Bestimmung des Herzzeitvolumens mittels pulmonalarterieller Thermodilution und Pulsdruckkurvenanalyse mit der Kombination aus FloTrac™-Sensor und Vigileo™-Monitor der Fa. Edward Lifesciences durchgeführt. Hierbei zeigte sich mit der aktualisierten Software-Version V1.10 eine innerhalb der für klinische Belange ausreichenden Genauigkeit eine gute Übereinstimmung der bestimmten Messwerte, so dass hinsichtlich des beurteilten Patientenkollektives beide Verfahren als gleichwertig betrachtet werden können, was die Bestimmung des aktuellen Herzzeitvolumens sowie die Beurteilung sich in konsekutiven Messungen verändernder Messwerte im Rahmen von hämodynamischen Veränderungen seitens des Patienten betrifft. Ein Einfluss der in moderaten Dosen verwendeten Katecholamine Adrenalin, Noradrenalin und Dobutamin konnte statistisch nicht nachgewiesen werden. Eine Tendenz zur Unterschätzung kleinerer Herzzeitvolumina sowie Überschätzung größerer Herzzeitvolumina durch den FloTrac™-Algorithmus konnte durch statistische Analysen aufgezeigt werden, eine klinische Relevanz ist jedoch aufgrund der Höhe der Abweichungen unter Berücksichtigung der von Critchley und Critchley postulierten Grenzen nicht wahrscheinlich.

Das System aus FloTrac™-Sensor und Vigileo™-Monitor wurde zwischenzeitlich in weiteren Studien auch an weiteren Patientenkollektiven evaluiert. Hier zeigte sich mit der inzwischen weiter verbesserten Software der dritten Generation (V3.02) eine weiterhin bestehende Differenz zu mittels pulmonalarterieller und transpulmonaler Thermodilution ermittelten Referenzwerten, was im Sinne eines „zentroperipheren Decouplings“ bei Abnahme des peripheren Widerstandes im Gefäßsystem gedeutet und als Limitation für den klinischen Einsatz gewertet werden muss. Im Vergleich zu den vorangegangenen Software-Versionen zeigt sich dieser Effekt allerdings weniger ausgeprägt, wenngleich er die Grenzen einer klinischen Akzeptanz im Vergleich mit dem klinischen Standardverfahren noch überschreitet.

Literatur

- ¹ Shoemaker WC, Wo CC, Thangathurai D et al (1999) Hemodynamic patterns of survivors and nonsurvivors during high risk elective surgical operations. *World J Surg* 23:1264-1270
- ² Howell MD, Donnino M, Clardy P et al (2007) Occult hypoperfusion and mortality in patients with suspected infection. *Intensive Care Med* 33:1892-1899
- ³ Swan HJ, Ganz W, Forrester J et al (1970) Catheterization of the heart in man with use of a flow-directed balloon-tipped catheter. *N Engl J Med* 283:447-51
- ⁴ Connors AF Jr, Speroff T, Dawson NV et al (1996) The effectiveness of right heart catheterization in the initial care of critically ill patients. *JAMA* 276:889-897
- ⁵ Ivanov RI, Allen J, Sandham JD, Calvin JE (1997) Pulmonary artery catheterization: a narrative and systematic critique of randomized controlled trials and recommendations for the future. *New Horiz* 5:268-276
- ⁶ Ivanov RI, Allen J, Sandham JD, Calvin JE (1997) Pulmonary artery catheterization: a narrative and systematic critique of randomized controlled trials and recommendations for the future. *New Horiz* 5:268-276
- ⁷ Opdam HI, Wan L, Bellomo R (2006) A pilot assessment of the FloTrac cardiac output monitoring system. *Intensive Care Med* 33:344-349
- ⁸ Sander M, Spies CD, Grubitzsch H et al (2006) Comparison of uncalibrated arterial waveform analysis in cardiac surgery patients with thermodilution cardiac output measurements. *Crit Care* 10:R164
- ⁹ Sakka SG, Meier-Hellmann A (2000) Evaluation of cardiac output and cardiac preload, *Yearbook of intensive care and emergency medicine 2000*. Springer, Berlin, 2000, 671-679
- ¹⁰ Fick A (1870) Über die Messung des Blutquantums in den Herzventrikeln. *Verh Phys Med Ges* 2, 1870, XVI
- ¹¹ Stewart GN (1921) The pulmonary circulation time, the quantity of blood in the lungs and the output of the heart. *Am J Phys* 58:20-44
- ¹² Hamilton WF, Moore J, Kinsmann JM et al (1932) Studies on the circulation, *Am J Phys* 99:534-551

- ¹³ Ganz W, Swan HJ (1972) Measurement of blood flow by thermodilution. *Am J Cardiol* 29(2):241-246
- ¹⁴ Boulain T, Achard JM, Teboul JL et al (2002) Changes in BP induced by passive leg raising predict response to fluid loading in critically ill patients. *Chest* 121:1245-1252
- ¹⁵ Langewouters GJ, Wesseling KH, Goedhard WJ (1985) The pressure dependent dynamic elasticity of 35 thoracic and 16 abdominal human aortas in vitro described by a five component model. *J Biomech* 18:613-620
- ¹⁶ Hamazaoui O, Monnet X, Richard C et al (2008) Effects of changes in vascular tone on the agreement between pulse contour and transpulmonary thermodilution cardiac output measurements within an up to 6-hour calibration-free period. *Crit Care Med* 36:434-440
- ¹⁷ Jansen JR, Schreuder JJ, Settels JJ et al (1990) An adequate strategy for the thermodilution technique in patients during mechanical ventilation. *Intensive Care Med* 16:422-425
- ¹⁸ Bland JM, Altman DG (1986) Statistical method for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *The Lancet* 8476:307-310
- ¹⁹ Critchley LA, Critchley JA (1999) A meta-analysis of studies using bias and precision statistics to compare cardiac output measurement techniques. *J Clin Monit Comput* 15:85-91
- ²⁰ Fisher RA (1925) *Statistical Methods for Research Workers*. Oliver and Boyd, Edinburgh, UK
- ²¹ Cohen J (1992) A power primer. *Psychological Bulletin* 112:155-159
- ²² Stetz CW, Miller RG, Kelly GE et al (1982) Reliability of the thermodilution method in the determination of cardiac output in clinical practice. *Am Rev Respir Dis* 126: 1001-1004
- ²³ Zink W, Graf BM (2001) Der Pulmonalarterienkatheter. *Anaesthesist* 50:623-645
- ²⁴ Linton R, Band D, O'Brien T et al (1997) Lithium dilution cardiac output measurement: A comparison with thermodilution. *Crit Care Med* 25: 1796-1800
- ²⁵ Versprille A, Jansen JRC, Frietman RC et al (1990) Negative effect of insufflation on cardiac output and pulmonary blood volume. *Acta Anaesthesiol Scand* 34:607-615

- ²⁶ Jansen JRC, Schreuder JJ, Settels JJ et al (1990) An adequate strategy for the thermodilution technique in patients during mechanical ventilation. *Intensive Care Med* 16: 422-425
- ²⁷ Armengol J, Man CWG, Balysy AJ et al (1981) Effects of the respiratory cycle on cardiac output measurements: Reproducibility of data enhanced by timing thermodilution injections in dogs. *Crit Care Med* 9: 852-854
- ²⁸ Purschke R, Wesseling KH, Schulte HD (1976) Kontinuierliche, automatische Überwachung des Herzzeitvolumens aus der aortalen Pulskontur bei Intensivpatienten. *Intensivmedizin, Notfallmedizin, Anästhesiologie* 1: 74-91
- ²⁹ Nishikawa T, Dohi S (1993) Errors in the measurement of cardiac output by thermodilution. *Can J Anaesth* 40:142-153
- ³⁰ Pfeiffer UJ, Zimmermann G (1984) Fehlermöglichkeiten und Grenzen der Lungenwasserbestimmung mit der Thermo-Dye-Technik. *Beiträge zur Anästhesiologie und Intensivmedizin* 6, Verlag Wilhelm Maudrich, Wien-München-Berlin: 81-104
- ³¹ Jansen JRC, Schreuder JJ, Settels JJ et al (1990) An adequate strategy for the thermodilution technique in patients during mechanical ventilation. *Intensive Care Med* 16: 422 – 425
- ³² Okamoto K, Komatsu T, Kumar V et al (1986) Effects of intermittent positive-pressure ventilation on cardiac output measurements by thermodilution. *Crit Care Med* 14: 977 – 980
- ³³ Wesseling KH, DeWit B, Weber JAP et al (1983). A simple device for the continuous measurement of cardiac output. *Adv cardiovasc Phys* 5: 16-52
- ³⁴ Specht M, Wichmann C, Artenburg C et al (1991) The influence of vasoactive drugs on continuous cardiac output measurement by the pulse contour method. *Crit Care Med* 19: 24
- ³⁵ Gődje O, Höke K, Lamm P et al (1998) Continuous less invasive hemodynamic monitoring in intensive care after cardiac surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* 46: 242-249
- ³⁶ Irlbeck M, Forst H, Briegel J et al (1995) Die kontinuierliche Messung des Herzzeitvolumens mit der Pulsconturanalyse. *Anaesthesist* 44: 493-500

- ³⁷ Falthausen A (1996) Accuracy of a less invasive device for rapid beat-to-beat continuous cardiac output monitoring. *Intensive Care Med* 22: 364
- ³⁸ English JB, Hodges MR, Sentker C et al (1980) Comparison of aortic pulse-wave contour analysis and thermodilution methods of measuring cardiac output during anesthesia in the dog. *Anesthesiology* 52: 56-61
- ³⁹ Tannenbaum GA, Mathews D, Weissman C (1993) Pulse contour cardiac output in surgical intensive care unit patients. *J Clin Anesth* 5: 471-478
- ⁴⁰ Rödiger G, Prasser C, Keyl C et al (1999) Continuous cardiac output measurement: pulse contour analysis vs thermodilution technique in cardiac surgical patients. *Br J Anaesth* 82: 525-530.
- ⁴¹ Janssens U (2000) Hämodynamisches Monitoring. *Internist* 41: 995-1018
- ⁴² Opdam HI, Wan L, Bellomo R (2006) A pilot assessment of the FloTrac cardiac output monitoring system. *Intensive Care Med* 33:344-349
- ⁴³ Sander M, Spies CD, Grubitzsch H et al (2006) Comparison of uncalibrated arterial waveform analysis in cardiac surgery patients with thermodilution cardiac output measurements. *Crit Care* 10:R164
- ⁴⁴ Mayer J, Boldt J, Schöllhorn T et al (2007) Semi-invasive monitoring of cardiac output by a new device using arterial pressure waveform analysis: a comparison with intermittent pulmonary arterial thermodilution in patients undergoing cardiac surgery. *Br J Anaesth* 98:176-182
- ⁴⁵ Mayer J, Boldt J, Beschmann R et al (2009) Uncalibrated arterial pressure waveform analysis for less-invasive cardiac output determination in obese patients undergoing cardiac surgery. *Br J Anaesth* 103:185-190
- ⁴⁶ Della Rocca G, Costa MG, Chiarandini P et al (2008) Arterial pulse cardiac output agreement with thermodilution in patients in hyperdynamic conditions. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 22:681-687
- ⁴⁷ Biancofiore G, Critchley LA, Lee A et al (2009) Evaluation of an uncalibrated arterial pulse contour cardiac output monitoring system in cirrhotic patients undergoing liver surgery. *Br J Anaesth* 102:47-54

⁴⁸ Slagt C, Beute J, Hoeksema M et al (2010) Cardiac output derived from arterial pressure waveform analysis without calibration vs. thermodilution in septic shock: evolving accuracy of software versions. *Eur J Anaesthesiol* 27:550-554

⁴⁹ DeBacker D, Marx G, Tan A et al (2011) Arterial pressure-based cardiac output monitoring: a multiventer validation of the third-generation software in septic patients. *Intensiv Care Med* 37:233-240

⁵⁰ Biancofiore G, Critchley LA, Lee A et al (2011) Evaluation of a new software version of the FloTrac/Vigileo (version 3.02) and a comparison with previous data in cirrhotic patients undergoing liver transplant surgery. *Anesth Analg* 113:515-522

⁵¹ Metzelder S, Coburn M, Fries M et al (2011) Performance of cardiac output measurement derived from arterial pressure waveform analysis in patients requiring high-dose vasopressor therapy. *Br J Anaesth* 106:776-784

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 – Der Vigileo™-Monitor sowie der FloTrac™-Sensor der Fa. Edwards Lifesciences™	11
Abbildung 2 – Vigileo™-Monitor und FloTrac™-Sensor am Patientenbett	15
Abbildung 3 – Bland-Altman-Plot aller Messwertpaare	19
Abbildung 4 – Bland-Altman-Plot der Veränderungen der Messwertpaare.....	20
Abbildung 5 – Bland-Altman-Plot aller Messwertpaare für $CO_{\text{mean}} < 6,0$ l/min	20
Abbildung 6 – Bland-Altman-Plot aller Messwertpaare für $CO_{\text{mean}} > 6,0$ l/min	21
Abbildung 7 - Differenz in Abhängigkeit der Dobutamindosis	21
Abbildung 8 - Differenz in Abhängigkeit der Noradrenalindosis	22
Abbildung 9 - Differenz in Abhängigkeit der Adrenalindosis	22

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 - Prä- und intraoperative Daten der Patienten.....	14
Tabelle 2 - Deskriptive Statistik der gemessenen Herzzeitvolumina.....	19

Lebenslauf

Der Lebenslauf ist nicht Bestandteil der online-Version dieser Publikation.

Danksagungen

Ich möchte an dieser Stelle allen danken, die mich bei der Erstellung dieser Arbeit unterstützt haben, allen voran natürlich PD Dr. Christoph Wiesenack, der die Arbeit vorgeschlagen und Dr. Christopher Prasser, der mich bei der praktischen Durchführung und statistischen Aufarbeitung angeleitet hat - aber auch dem Team der Station 97, die mir mit praktischen Hinweisen stets zur Seite standen.

Die gleiche Gelegenheit möchte ich außerdem nutzen, um mich bei allen zu entschuldigen, die während der Datenerhebung und der Auswertung auf mich verzichten mussten und es mit viel Verständnis getragen haben.