

Aus der Medizinischen Klinik IV für Nephrologie
der Medizinischen Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Evaluierung des minimalinvasiven FloTrac™/Vigileo™-Monitoringsystems
an kritisch kranken Patienten**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von

Bianca Zukunft
aus Lauchhammer

Gutachter: 1. Priv.-Doz. Dr. med. J.-H. Schäfer

2. Prof. Dr. med. C. Spies

3. Prof. Dr. med. J. Hoyer

Datum der Promotion: 21.11.2008

Erklärung

Hiermit erkläre ich, Bianca Zukunft, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „Evaluierung des minimalinvasiven FloTrac™/Vigileo™-Monitoringsystems an kritisch kranken Patienten“ selbst ohne die Hilfe Dritter verfasst, keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Datum

Unterschrift

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	6
1.1. Klinische Wertigkeit der Herzzeitvolumenmessung	6-7
1.2. Determinanten des Herzzeitvolumens	7-11
1.3. Methoden zur Bestimmung des Herzzeitvolumens	11
1.3.1. diskontinuierliche Methoden zur Bestimmung des Herzzeitvolumens	11-15
1.3.2. kontinuierliche Methoden zur Bestimmung des Herzzeitvolumens	16-21
1.4. Bewertung der HZV-Methoden	21-26
1.5. Anwendung der HZV-Messmethoden im klinischen Alltag bei kritisch ranken Patienten	26-27
2. Material und Methoden	28
2.1. Stationsmerkmale und Patientengut	28
2.2. Patientenauswahl	28
2.3. Methodische Grundlagen	29
2.3.1. Das PiCCO™-System	29
2.3.1.1. Die kontinuierliche HZV-Berechnung – Pulskonturanalyse	29-30
2.3.1.2. Die diskontinuierliche Berechnung des HZV – die transpulmonale Thermodilution	31-34
2.3.2. Das FloTrac™/Vigileo™-System	34-35
2.4. Messdurchführung	35-38
2.5. Dokumentation der Messdaten	38
2.6. Statistische Verfahren	39-40
3. Ergebnisse	41
3.1. Demographische Daten	41
3.2. Patientencharakteristika	41-43
3.3. Daten zur Untersuchung	44-45
3.4. Kreislaufsituation und Hämodynamik der Patienten während der Messungen	45
3.5. Statistische Auswertung der Ergebnisse	46-63

4.	Diskussion	64
4.1.	Bedeutung der HZV-Messung	64
4.2.	HZV-Messmethoden	64-66
4.3.	Patientengut und Methoden	66-67
4.4.	Ergebnisse	67-75
4.5.	Methodenkritik	75-76
5.	Zusammenfassung	77-78
6.	Literaturverzeichnis	79-87
7.	Anhang	88
7.1.	Verzeichnis der Tabellen und Abbildungen	88-90
7.2.	Abkürzungsverzeichnis	91-93
7.3.	Lebenslauf	94
7.4.	Danksagung	95

1. Einleitung

1.1. Klinische Wertigkeit der Herzzeitvolumenmessung

Die Überwachung hämodynamischer Parameter ist ein essentieller Bestandteil der Einschätzung und Beurteilung intensivmedizinischer Maßnahmen bei kritisch kranken Patienten.

Mit Hilfe dieses Monitorings soll eine adäquate Sauerstoffversorgung aller Organsysteme und Gewebe zur Aufrechterhaltung der zellulären oxidativen Stoffwechselfvorgänge gewährleistet werden. Hierfür sind ein adäquates Sauerstoffangebot und ein ausreichender Perfusionsdruck notwendig. Insbesondere bei hämodynamisch instabilen Patienten kommt dabei der Herzzeitvolumenmessung neben dem Basismonitoring von Herzfrequenz, Herzrhythmus, Blutdruck, Atemfrequenz, Körpertemperatur, Urinausscheidung, Blutgasanalysen, Pulsoxymetrie, Flüssigkeitsbilanz, Laborparametern und klinischer Beurteilung (Turgor, Hautkolorit, Hauttemperatur, Venenfüllung) eine große Bedeutung zu.

Einerseits determiniert das Herzzeitvolumen neben der Hämoglobinkonzentration (Hb) und der arteriellen Sauerstoffsättigung (SaO_2) die Sauerstofftransportkapazität des Organismus [1].

$$\text{DO}_2 = \text{art.Sauerstoffgehalt} \times \text{HMV} = \text{Hb} \times 1,34 \times \text{SaO}_2 \times 10 \times \text{HMV} [\text{ml/min}]$$

DO_2 = Sauerstoffangebot HMV = Herzminutenvolumen Hb = Hämoglobinkonzentration
 SaO_2 = arterielle Sauerstoffsättigung

Andererseits spielt das Herzzeitvolumens für die Aufrechterhaltung eines ausreichenden Perfusionsdruckes eine Rolle.

Der Perfusionsdruck ist vom systemisch vaskulärem Widerstand und dem Herzzeitvolumen abhängig und ergibt sich näherungsweise aus der Differenz des mittleren arteriellen und des zentralvenösen Druckes [1].

$$p = \text{SVR} \times \text{HZV} \qquad p = \text{MAD} - \text{ZVD}$$

p = Perfusionsdruck SVR = systemisch vaskulärer Widerstand HZV = Herzzeitvolumen
 MAD = mittlerer arterieller Druck ZVD = zentralvenöser Druck

Demnach kann eine Verminderung des Perfusionsdruckes beziehungsweise arteriellen Druckes sowohl durch eine Abnahme des systemisch vaskulären Widerstandes als auch durch eine Herzzeitvolumenerniedrigung bedingt sein. Im klinischen Alltag resultiert häufig die

Verminderung des Perfusionsdruckes aus der Abnahme der Kontraktilität des Herzens oder aber der Verminderung der Vorlast. Allein durch die klinische Untersuchung des Patienten lässt sich diese Unterscheidung gerade bei komplexeren Krankheitsbildern nicht schnell und einfach treffen. Die Kenntnis des Herzzeitvolumens und seiner Determinanten kann hier helfen, ätiologisch unklare Perfusionsstörungen und Hypotonien diagnostisch besser einzuschätzen und daraus differenzierte Therapien abzuleiten.

1.2. Determinanten des Herzzeitvolumens

Das Herzzeitvolumen bezeichnet die Menge Blut, die das Herz in einer bestimmten Zeit durch den Körper pumpt. Es variiert in Abhängigkeit von Herzfrequenz und Schlagvolumen:

$$\text{HZV(l/min)} = \text{Hf(l/min)} \times \text{SV(ml)} / 1000$$

HZV= Herzzeitvolumen Hf= Herzfrequenz SV= Schlagvolumen

Das Schlagvolumen ist direkt abhängig von der Vordehnung des Herzmuskels (Vorlast), der Kontraktilität und der Kraft, die der Ventrikel zu seiner Verkürzung benötigt (Nachlast).

1.2.1. Vorlast

Die Vorlast entspricht der enddiastolischen Wandspannung des Ventrikels. Diese ist vom enddiastolischen Volumen und Druck und der Wanddicke abhängig. Die Beziehung zwischen der Kontraktionskraft des Herzmuskels, die Ausdruck in dem ausgeworfenem Schlagvolumen findet, und der Vordehnung wird in der Herzfunktionskurve, der Frank-Starling-Kurve, abgebildet.

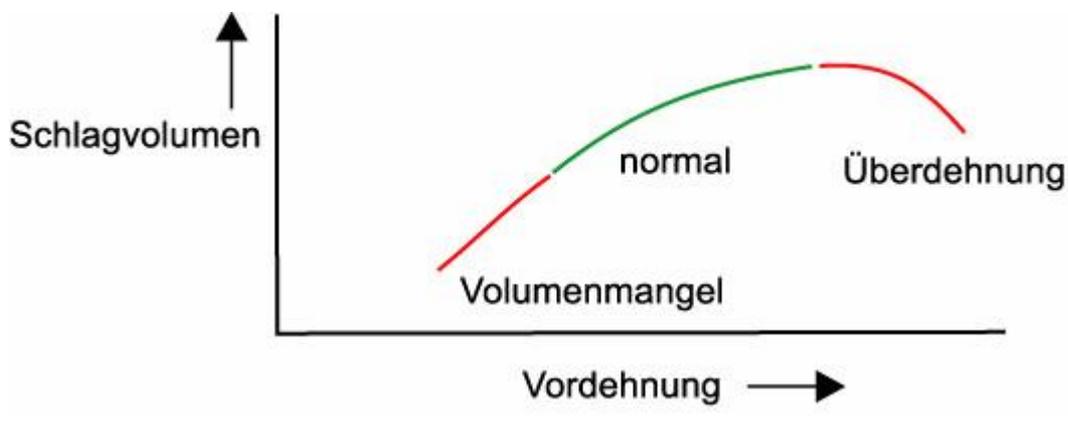


Abbildung 1: Abhängigkeit des Schlagvolumens von der Vordehnung - Frank-Starling-Kurve

Aus physiologischer Sicht kann somit das Herz, aus sich heraus, das heißt ohne neurohormonale oder sonstige Einflüsse, seine Förderleistung an wechselnde Volumen- oder Druckbelastungen anpassen. Bei erhöhter Volumenbelastung wird über eine stärkere diastolische Füllung bei unveränderter Nachlast ein größeres Schlagvolumen ausgeworfen. Andererseits wird bei Zunahme der Nachlast zunächst ein kleineres Schlagvolumen ausgeworfen, das endsystolische Volumen im Ventrikel wird größer. Da der venöse Zufluss konstant bleibt, erhöht sich das enddiastolische Volumen und der Ventrikel kann durch eine Zunahme der Muskelspannung das gleiche Schlagvolumen gegen eine höhere Nachlast auswerfen. So erfolgt eine Abstimmung der Schlagvolumina des rechten und linken Ventrikels. Ursächlich liegt diesem Phänomen eine Zunahme der Sarkomerlänge und damit verbundene erhöhte Calciumsensitivität zugrunde. Vermutlich sensitivisiert Troponin C den zytosolischen Calciumgradienten. Der optimale Funktionsbereich der kardialen Sarkomere befindet sich im Bereich der oberen Grenze ihrer maximalen Vordehnung [3]. Die Änderung der Überlappung von Aktin- und Myosinfilamenten spielt hierbei eine untergeordnete Rolle. Wird jedoch der Herzmuskel über einen gewissen Punkt hinaus weiter gedehnt, kommt es durch die sich verschlechternde Interaktion von Aktin - und Myosinfilamenten zur Kraftabnahme mit Abfall des Schlagvolumens.

Das intravasale Blutvolumen, die Körperlage, der intrathorakale und intraperikardiale Druck, der Venentonus, die Aktivität der Skelettmuskulatur und der atriale Beitrag zur Ventrikelfüllung beeinflussen den venösen Zufluss zum Herzen.

Bei hohen Herzfrequenzen verkürzt sich die Diastolendauer und somit auch die Vorlast.

Im klinischen Alltag werden sowohl Druck- als auch Volumenparameter genutzt, um die Vorlast abzuschätzen.

Die Verwendung der Druckparameter basiert auf der Annahme, dass der Ventrikel umso stärker gedehnt wird, je höher der Druck im Inneren ist.

Bei Verwendung eines Pulmonalkatheters dient somit der zentralvenöse Druck, welcher eng mit dem rechtsatrialen Druck korreliert, als Approximation des rechtsventrikulären enddiastolischen Druckes und der pulmonalkapilläre Wedge-Druck (PCWP), welcher wiederum eng mit dem linksatrialen Druck korreliert, als Approximation des linksventrikulären enddiastolischen Druckes (LVEDP). Fehlermöglichkeiten ergeben sich bei der Abschätzung der Vorlast mittels eines Pulmonalarterienkatheters aus der nicht ganz einfachen Messung der Parameter [4-6], der Abhängigkeit der Werte von intrathorakalen Druckänderungen, speziell bei mechanisch ventilierten Patienten mit positiver Überdruckbeatmung, und intraabdominellen Druckänderungen [7] sowie der Beeinflussung durch höhergradige Klappenstenosen

beziehungsweise –insuffizienzen. Zusätzlich ist die Abhängigkeit des PCWP von der Katheterlage mit einzubeziehen, da bei Lage des Katheters in den Zonen I und II der Lunge nach West der alveoläre Druck und nicht das angestrebte Äquivalent des linksatrialen Druckes erfasst wird.

Problematisch bei der Verwendung der Druckparameter als indirekte Vorlastmarker ist allerdings die Vernachlässigung der inter- und intraindividuell unterschiedlichen Compliance des Herzens [8, 9]. So ist die Beziehung des enddiastolischen Druckes zum enddiastolischen Volumen nicht immer linear. Ein Ventrikel mit geringerer Compliance, zum Beispiel durch Linksherzhypertrophie infolge eines langjährigen Hypertonus oder einer Aortenstenose, dehnt sich bei gleichem Druck im Inneren weniger aus.

Zur Abschätzung der Ventrikelfüllung sind daher Volumenparameter geeigneter.

Bei der pulmonalarteriellen Thermodilution lässt sich das rechtsventrikuläre enddiastolische Volumen bestimmen [10-12]. Im Zuge der Weiter- beziehungsweise Neuentwicklungen der HZV-Messmethoden gewannen auch weitere Vorlastparameter, wie die linksventrikuläre enddiastolische Fläche unter der Papillarmuskelebene gemessen mittels transösophagealer oder transthorakaler Dopplersonografie [13] und das global enddiastolische und intrathorakale Blutvolumen (ITBV) gemessen mittels transpulmonaler Dilution oder auch Szintigrafie, Plethysmografie und Röntgendensitometrie an Bedeutung [14-16]. Studien zeigten, dass sowohl die linksventrikuläre enddiastolische Querschnittsfläche [17-21] als auch das ITBV [15, 22-24] hochsensitive und spezifische Vorlastparameter sind. Dabei gilt jedoch auch hier zu berücksichtigen, dass die Erhöhung des Schlagvolumens letztlich nicht nur von der Volumengabe und der Vorlasterrhöhung sondern auch von der Kontraktilität abhängt [10, 11, 14]. Dies wird in der Bestimmung der Schlagvolumenvariation (SVV) als Vorlastparameter berücksichtigt. Diese gibt an, um wie viel Prozent das kardiale Schlagvolumen um einen über 30 Sekunden bestimmten Mittelwert variiert. Bei beatmeten Patienten kommt es durch die sich ständig ändernden intrathorakalen Druckänderungen zur Beeinflussung der systolischen Blutdruckwerte und damit auch zur Änderung des Schlagvolumens [25]. Die Schwankungen sind ausgeprägter bei Hypovolämie als bei Normovolämie [26, 27]. Bei einem inadäquaten Volumenstatus wird die SVV durch die Vorlast und die Beatmungsdrücke beeinflusst, bei einem adäquaten Volumenstatus des Patienten nahezu nur noch durch die Beatmungsdrücke [28]. Somit muss bei der Nutzung der SVV zur Vorlasteinschätzung der Einfluss des Tidalvolumens beachtet und entsprechend die relativen Veränderungen im Zeitverlauf bei der Beurteilung des Volumenstatus des Patienten berücksichtigt werden. Zudem ist die SVV bei bestehenden kardialen Rhythmusstörungen nur eingeschränkt verwertbar.

1.2.2. Kontraktilität

Kontraktilität steht für die Inotropie des Herzmuskels, also die Arbeit, die das Herz bei einer gegebenen Last leisten kann. Unter den Bedingungen gleicher Vor- und Nachlast wird sich ein Ventrikel höherer Inotropie kräftiger kontrahieren als ein Ventrikel niedrigerer Inotropie. Die Beeinflussung der Inotropie beruht auf neurohumoralen Faktoren im Hinblick auf die Anpassung der Herzaktion an Belastungen. Unter dem Einfluss des Sympathikus kommt es zu einem von der Vordehnung unabhängigen verstärkten transmembranärem Kalziumeinstrom. Ähnliche Effekte werden bei Verabreichung von Herzglykosiden wie Digitalis, Beta1-Sympathomimetika, wie zum Beispiel Dobutamin, oder als Folge einer Frequenzerhöhung (Frequenzinotropie) erreicht.

Dagegen kann die myokardiale Kontraktilität durch verschiedene Faktoren, wie Koronarischämie, Kardiomyopathie, Medikamente oder Sepsis, vermindert werden.

Die Messung der Kontraktilität als dynamischer Parameter gestaltet sich schwierig. Die verwandten Indizes - Ejektionsfraktion, mittlere systolische Ejektionsrate, Maximum der Steigung der ventrikulären Druckkurve ($\Delta P/\Delta t$) in der isovolumentrischen Anspannungsphase - müssen immer im Kontext zu Vorlast und Nachlast beurteilt werden. So kann ein Anstieg der Ejektionsfraktion durch eine Zunahme der Kontraktilität oder aber durch eine verminderte Nachlast infolge peripherer Vasodilatation bedingt sein. Ein Abfall der Ejektionsfraktion kann andererseits sowohl durch eine Abnahme der Kontraktilität, zum Beispiel durch eine Myokardischämie, als auch durch die Zunahme der Nachlast verursacht sein.

Im klinischen Alltag dient dennoch die Ejektionsfraktion, die den Anteil des in der Systole ausgeworfenen enddiastolischen ventrikulären Blutvolumens angibt, als Parameter zur Einschätzung der Inotropie. Die Ejektionsfraktion wird zumeist mit Hilfe der Echokardiografie für den linken Ventrikel und der pulmonalarteriellen Thermodilution für den rechten Ventrikel bestimmt.

1.2.3. Nachlast

Die Nachlast bezeichnet die Wandspannung des Ventrikels während der Auswurfphase, die zur Überwindung des diastolischen Druckes in der Aorta notwendig ist. Der systolische intraventrikuläre Druck, der Kammerradius und die Myokardwanddicke sind Parameter, welche die exakte Bestimmung der Nachlast zulassen. Die Bestimmung der Wandspannung ist aber aus praktischen Gründen im klinischen Einsatz nur schwer möglich, daher wird häufig der periphere Widerstand ermittelt, der den Hauptanteil der Nachlast darstellt:

$$\text{TPR} = 80 \times \frac{\text{MAD} - \text{ZVD}}{\text{HZV}}$$

TPR= total peripherer Widerstand MAD= mittlerer arterieller Druck
 ZVD= zentralvenöser Druck HZV= Herzzeitvolumen

Vorraussetzung hierfür ist, dass der ventrikuläre Ausflusstrakt nicht behindert ist.

Der TPR wird durch Volumen und Viskosität des Blutes und den Grad der Gefäßkonstriktion der Arterien beziehungsweise Arteriolen beeinflusst.

1.3. Methoden zur Bestimmung des Herzzeitvolumens

Das Herzzeitvolumen kann kontinuierlich oder diskontinuierlich, gemessen werden.

1.3.1. diskontinuierliche Methoden zur Bestimmung des Herzzeitvolumens

1.3.1.1. Ficksches Prinzip

Adolf Fick stellte im Jahr 1870 die erste Messmethode zur Bestimmung des HZV vor. Er postulierte, dass die Stoffmenge (m), die in einem Organ aus dem Blut aufgenommen oder an dieses abgegeben wird, gleich der Differenz aus zugeleiteter und abgeführter Menge dieses Stoffes ist. Das Prinzip beruht auf den Grundlagen der Massenerhaltung. Drückt man den Stoffmengentransport pro Zeiteinheit jeweils als Produkt aus Stromstärke (Q) und Konzentration (C) aus, so gilt:

$$m = Q \times C_1 - Q \times C_2 = Q \times (C_1 - C_2) \quad [29]$$

$$Q = \frac{m}{C_1 - C_2}$$

m= Stoffmenge Q= Stromstärke C₁= Konzentration der zugeführten Stoffmenge
 C₂= Konzentration der abgeführten Stoffmenge

Unter Ausschluss eines Shunts und unter folgenden Vorraussetzungen gleicht dieser Fluss dem Herzzeitvolumen:

1. Der Indikator muss sich vollständig mit dem Volumen durchmischen.
2. Das Volumen darf sich während der Bestimmung des Volumens nicht verändern.
3. Die Menge m des Indikators darf sich während der Messung nicht verändern.
4. Die Menge des Indikators muss wesentlich kleiner als das zu messende Volumen sein,

wenn dieser ebenfalls in Form eines Volumens injiziert wird.

Verwendet man als natürlichen Indikator Sauerstoff, so ergibt sich:

$$HZV = \frac{VO_2}{CaO_2 - CvO_2} \qquad HZV = \frac{VO_2}{AVDO_2} \qquad [29]$$

HZV= Herzzeitvolumen VO₂= Sauerstoffaufnahme CaO₂= arterielle Sauerstoffkonzentration
 CvO₂= venöse Sauerstoffkonzentration AVDO₂= arteriovenöse Sauerstoffdifferenz

Unter Ausschluss von Shuntvitien sind die Stromstärken im Lungen- und Körperkreislauf gleich groß, so dass die ermittelte Lungendurchblutung dem systemischen Herzzeitvolumen entspricht. Die Sauerstoffaufnahme kann mittels eines Ganzkörperplethysmographen, indem man das ausgeatmete Gasvolumen über einen bestimmten Zeitraum sowie die Differenz der Sauerstoffkonzentration in der In- und Expirationsluft misst, oder anhand von Normwerttabellen abhängig von Körperoberfläche und Alter, und die arteriovenöse Sauerstoffdifferenz durch arterielle/gemischtvenöse Blutgasanalysen ermittelt werden [30].

Bei Verwendung des Kohlendioxids als Indikator macht man sich das **indirekte Fick-Prinzip** zu nutze (NICO[®]-System, Novamatrix, USA). Mittels Infrarotspektroskopie durch eine Mehr-Wellenlängen-Analyse wird in einer Messkammer, die direkt am Tubusansatz in den Expirationsschenkel des Beatmungssystems eingeschaltet ist, der Kohlendioxidverbrauch (ΔVCO₂) über den Differentialdruckaufnehmer (Flow) und die Kohlendioxidkonzentration (Mainstream) ermittelt. Nach einer Steady-state-Phase (Baseline 60 Sek.) werden durch Einfügen eines künstlich definierten Totraumes die Änderungen von ΔVCO₂ und ΔetCO₂, die dem HZV proportional sind, zur Auswertung herangezogen.

$$HZV = \frac{CO_2\text{- elimination (VCO}_2)}{CvCO_2 - CaCO_2 (\Delta \text{ Content})} = \frac{\Delta VCO_2}{\Delta etCO_2} \qquad [57]$$

ΔVCO₂= Kohlendioxidverbrauch CvCO₂= venöse Kohlendioxidkonzentration
 CaCO₂= arterielle Kohlendioxidkonzentration etCO₂= endtidale Kohlendioxidkonzentration

1.3.1.2. Farbstoffverdünnungsmethoden (Indikatormethoden)

Dye-Methode

Die Dye-Methode ist die älteste Methode zur Bestimmung des Herzzeitvolumens.

Nach Injektion eines inerten Indikators (beispielsweise Farbstoff: früher Evans Blau und heute Indozyaningrün) in die venöse Strombahn wird die Änderung seiner Konzentration über eine Faseroptik in der arteriellen Strombahn photometrisch bestimmt.

In Anlehnung an das Ficksche Prinzip ergibt sich:

$$m = Q_{PI} \times t_p \times C_m \quad \text{oder} \quad Q_{PI} = \frac{m}{t_p \times C_m} \quad [29]$$

m = Stoffmenge Q_{PI} = Plasmastromstärke t_p = Passagezeit des Indikators
 C_m = Stoffmengenkonzentration

Die Werte für t_p und C_m gewinnt man aus dem zeitlichen Verlauf der arteriellen Indikatorkonzentration.

Die Konzentrationskurve stellt sich als eine Primärkurve mit steilem Anstieg und langsamen Abfall gefolgt von kleineren Nachschwankungen bedingt durch erneute Rezirkulationen, das heißt Farbstoffumläufen, dar. Durch Integration der Primärkurve erhält man die mittlere Konzentration und Passagezeit und kann so das HZV durch die Berechnung der Fläche unter der Konzentrationskurve ermitteln. Voraussetzung für diese Berechnung ist die völlige Durchmischung des Indikators mit dem Blutvolumen.

Die **Thermo-Dye-Technik** ist eine Doppelindikatorverdünnung, bei der die zwei Indikatoren Farbstoff und Kälte über die Dilutionstechnik hinter dem linken Ventrikel gemessen werden. Mit der Thermo-Dye-Technik können zwar verschiedene kardiorespiratorische Größen und die Leberfunktion quantitativ erfasst werden, eine kontinuierliche Überwachung des HZV ist damit jedoch nicht gewährleistet.

Thermodilutionsmethode

Diese Methode verwendet Kälte als Indikator.

Erste Versuche mit dieser Methode unternahm Fegler bereits im Jahre 1953. Er injizierte einen 15°C Kältebolus in die Zentralvene und registrierte mit einer Kupfer-Nickel-Thermosonde in der Aortenwurzel die Temperaturschwankungen pro Zeiteinheit. Im Tierversuch konnte Fegler eine

gute Korrelation zur Fick-Methode erreichen. Diese Methode war zuerst umstritten, wurde jedoch von Goodyear und Ganz im Jahr 1970 nach Entwicklung des Pulmonalkatheters wieder aufgegriffen und modifiziert. Die **pulmonalarterielle Thermodilution** ist heute die am häufigsten gebrauchte Methode zur HZV-Bestimmung.

Es werden als Indikator 5-10 ml kalte isotonische Kochsalz- oder Dextroselösungen über einen Pulmonalkatheter in den rechten Vorhof injiziert und die Temperaturschwankungen über einen Thermistor in der Pulmonalarterie erfasst [31].

Das HZV wird dann über die Stewart-Hamilton-Gleichung berechnet:

$$HZV_{TD} = \frac{V_{\text{Injektat}} \times (T_{\text{Blut}} - T_{\text{Injektat}}) \times K}{\int_0^{\infty} \Delta T_{\text{Blut}} \times dt} \quad [31]$$

HZV_{TD} = Thermodilutionsherzzeitvolumen V_{Injektat} = Injektatvolumen T_{Blut} = Bluttemperatur
 T_{Injektat} = Injektattemperatur $\Delta T_{\text{Blut}} \times dt$ = Änderung der Bluttemperatur über die Zeit
 K = Korrekturfaktor aus spezifischem Gewicht und spezifischer Wärmekapazität von Blut und Injektat

In diese Gleichung geht die applizierte Kältemenge, die Fläche unter der Thermodilutionskurve und Injektionskonstanten, die die unterschiedliche Dichte und Wärmekapazität von Blut und Injektat berücksichtigen, ein. Rezirkulationskurven werden extrapoliert.

Der Fluss pro Zeit (HZV) ist indirekt proportional zur Fläche unter der Temperaturkurve.

Der Einfluss der Rezirkulationen wird hier durch Erwärmung des Injektats bei der Kapillarpassage auf Körpertemperatur minimiert [29].

Die in der vorliegenden Studie angewandte Technik der **transpulmonalen Thermodilution** soll im Methodenteil erläutert werden.

1.3.1.3. Doppler-Echokardiographie

Diese Methode beruht auf der im Jahre 1842 von Christian Doppler beschriebenen Gesetzmäßigkeit, dass sich bei Reflexion einer Schallwelle die Geschwindigkeit eines Objektes proportional zur Änderung der Frequenz verhält.

Mit Ultraschall (2-16 MHz) lässt sich so die Blutgeschwindigkeit im Herzen und den großen Gefäßen messen. Dies kann kontinuierlich (continuous wave = CW-Doppler-Verfahren) oder durch Impulswellen diskontinuierlich geschehen.

Bei der kontinuierlichen Messung wird Ultraschall einer bestimmten Frequenz mittels eines piezoelektrischen Senderkristalls in das Blutgefäß schräg zur Längsachse gesendet. Der von den Blutkörperchen rückgestrahlte Ultraschall wird von einem zweiten Kristall empfangen. Gemäß dem Doppler-Effekt ist die Frequenz des rückgestrahlten Ultraschall f höher als die Eingangsfrequenz f_0 , wenn sich die Blutkörperchen zum Sendekristall hinbewegen und niedriger, wenn sie sich von ihm entfernen. Die Differenz $f - f_0$ bezeichnet die Dopplerfrequenz und ist proportional der Geschwindigkeit der rückstrahlenden Blutkörperchen. Da die Strömungsgeschwindigkeit an verschiedenen Orten eines Gefäßquerschnittes variiert, ergibt sich für jeden kurzen Zeitabschnitt ein Spektrum von f und somit auch für $f - f_0$, aus dem eine Signalspannung gewonnen werden kann, die der gemittelten Strömungsgeschwindigkeit annähernd proportional ist.

Eine fortlaufende Erfassung des Geschwindigkeitsprofils und der Stromstärke ist mittels gepulster Dopplergeräte möglich. Hier erfolgt die Aussendung des Ultraschalls diskontinuierlich. Das vom rückgestrahlten Ultraschall im Empfänger kristall erzeugte Signal wird mit einer „Tor-Schaltung“ verarbeitet. Das „Tor“ wird jeweils mit bestimmter Verspätung nach Beginn der Aussendung eines Wellenzuges geöffnet, so dass nur das Signal des in einer bestimmten Entfernung vom Sender rückgestreuten Ultraschalls verwertet wird. Durch systematische Variation der Verspätung der Toröffnungen lässt sich die Verteilung der Blutströmungsgeschwindigkeit entlang einem schrägen Durchmesser des Gefäßes messen, woraus elektronisch das Geschwindigkeitsprofil und die Stromstärke fortlaufend errechnet werden können [29].

Durch Integration der resultierenden Geschwindigkeit/Zeit-Kurve wird die Strecke, die das Blut in einem Herzzyklus zurückgelegt hat, berechnet (Schlagdistanz). Durch Multiplikation der Schlagdistanz mit der Querschnittsfläche des durchströmten Gefäßes erhält man das Schlagvolumen.

Folgende Voraussetzungen müssen erfüllt sein:

- der Blutfluss ist laminar durch ein starres Rohr,
- die Querschnittsfläche des durchströmten Gefäßes bleibt konstant und
- das Geschwindigkeitsprofil ist uniform. [33]

Die Doppler-Echokardiografie wird transthorakal oder im Hinblick auf die Verbesserung des Schallfensters und der Bildauflösung transgastral beziehungsweise transösophageal vorgenommen.

1.3.2. kontinuierliche Methoden zur Bestimmung des Herzzeitvolumens

Referenzmethoden der kontinuierlichen Herzzeitvolumenbestimmung sind die elektromagnetische Flussmessung oder die Ultraschall-Transit-Time-Methode, die jedoch aufgrund ihrer Invasivität im klinischen Alltag auf Intensivstationen keine Rolle spielen. Bei diesen Methoden wird zum einen der Blutfluss anhand einer elektromagnetisch induzierten Spannung [34] und zum anderen durch die Bestimmung der Durchgangszeit des Ultraschalls durch das Volumen bestimmt [35].

1.3.2.1 kontinuierliche Thermodilution

In Anlehnung an die diskontinuierliche Thermodilutionsmessung mit Hilfe des Swan-Ganz-Katheters wurden CCO (Continuous Cardiac Output)-Katheter zur kontinuierlichen HZV-Messung entwickelt. Der Pulmonalkatheter wurde in Nähe des Injektionsportes durch ein Thermofilament ergänzt [36]. Diese Thermofilamente geben pseudorandomisiert phasenweise mit 10-15 Watt Wärmeimpulse von circa 44°C ab. Das Hitzefilament wird jeweils über einen Zeitraum von 15 Sekunden ein- beziehungsweise ausgeschaltet. Bei niedrigem Blutfluss wird das Hitzefilament mit 10 Watt betrieben, bei hohen Blutflüssen erhöht das System die Leistungsabgabe selbstständig auf 15 Watt, um die zulässige Maximaltemperatur zu erreichen und so die Signalqualität zu verbessern. Die Änderung der Bluttemperatur wird mit der abgegebenen Wärme des Filaments kreuzkorreliert und dann über die Stewart-Hamilton-Gleichung das Schlagvolumen errechnet. Veränderungen durch die Atemmechanik werden gemittelt. Je nach Ausmaß des thermischen Rauschens wird die Anzahl der Messabläufe automatisch variiert. So kann eine Messung im Einzelfall bis zu 15 Minuten dauern.

1.3.2.2. Impedanzkardiografie

Bei dieser Methode wird ein physiologisch unbedenklicher Wechselstrom (<4 mA, 50-100 Hz) über Klebeelektroden, die sich am Hals und an der unteren Thoraxapertur befinden, in den Körper eingeleitet. Aus der resultierenden Spannung wird die elektrische Impedanz als Quotient aus Wechselspannung und Strom errechnet.

Verschiedene Gewebe setzen dem elektrischen Strom unterschiedliche Widerstände entgegen. Blut besitzt eine wesentlich geringere Impedanz als Muskel-, Binde- oder Fettgewebe. Das Herz selbst hat aufgrund des Epikards eine relativ hohe elektrische Impedanz.

In der Systole ändern sich durch den Blutausswurf die Blutverteilung im Thorax und damit auch die Impedanz. Die Impedanzänderung wird durch die Messelektroden registriert. Durch Differenzierung des Impedanzsignals ergibt sich das Impedanz-Kardiogramm, in dem die

Öffnung der Aortenklappe, der maximale systolische Fluss und der Aortenklappenschluss ablesbar sind. Mit diesen 3 Kurvenpunkten und der Grundimpedanz sowie Größe, Gewicht und Geschlecht des Patienten können Schlagvolumen, Herzminutenvolumen, systolische Zeitintervalle und verschiedene andere Parameter zur Beschreibung der Herzfunktion bestimmt werden.

1.3.2.3. Pulskonturanalyse

Entstehung der Pulswelle - physiologischer Hintergrund

Die arterielle Pulswelle ist eine Druckwelle.

Die Form der arteriellen Druckwelle wird beeinflusst durch:

- die Auswurfleistung des Herzens - die linksventrikuläre Ejektionsfraktion,
- die elastischen Eigenschaften der Gefäße und
- die Änderungen der Impedanz in diesem Gefäßsystem.

Durch die Ventrikelkontraktion in der Systole wird das Schlagvolumen in die proximale Aorta ausgeworfen. Es entsteht eine antegrade primäre Pulsdruckwelle. Durch den Windkessel der proximalen elastischen Arterien wird diese gespeichert und gedämpft, um letztlich einen nicht-pulsatilen, kontinuierlichen Abfluss in die Gefäßperipherie zu erreichen. Vereinfacht lässt sich das am Modell folgendermaßen erklären. In einen flüssigkeitsgefüllten elastischen Schlauch, der unter einem Anfangsdruck steht, wird ein bestimmtes Flüssigkeitsvolumen gepumpt. Die Flüssigkeit am Anfang des Schlauchsystemes widersteht aufgrund ihrer Massenträgheit der Beschleunigung. Es kommt zu einem lokal begrenzten Druckanstieg, der über eine Dehnung der elastischen Wand zu einer lokalen Querschnittserweiterung in diesem Segment führt. Hier wird ein Teil des eingepumpten Flüssigkeitsvolumens gespeichert. Der sich zum nächsten Segment ausbildende Druckgradient bewirkt nun eine Beschleunigung und Weiterbewegung des gespeicherten Volumens. Der pulsatile Auswurf des Blutvolumens aus dem linken Ventrikel erzeugt eine Druckwelle, die sich longitudinal mit der Pulswellengeschwindigkeit von der Aortenwurzel in die Peripherie ausbreitet. Die Pulswellengeschwindigkeit ist dabei viel größer als die Strömungsgeschwindigkeit des Blutes [37].

Die reversible Dehnbarkeit ist die wichtigste mechanische Eigenschaft großer Arterien elastischen Typs. Die Elastizität eines Gefäßes ist abhängig von der tangentialen Wandspannung, die sich aus dem transmuralen Druck, der Wanddicke und dem Gefäßinnenradius zusammensetzt

[38]. Der Volumenelastizitätskoeffizient als das Verhältnis von Druckänderung zu Volumenänderung erfasst diese Eigenschaften quantitativ:

$$E = \frac{\Delta p}{\Delta V} \quad [38]$$

E= Volumenelastizitätskoeffizient Δp = Druckänderung ΔV = Volumenänderung

Die **Compliance** stellt den Kehrwert des Volumenelastizitätskoeffizienten dar.

Für die Dehnbarkeit eines Gefäßes sind zwei extrazelluläre Matrixproteine zuständig - das relativ dehnbare Elastin in der Tunica media und das relativ steifere Kollagen in der Tunica adventitia. Die kollagenen Fasern werden mit zunehmendem intravasalem Druck rekrutiert, wodurch die Dehnbarkeit des Gefäßes abnimmt [39-41]. Das Zusammenspiel beider Fasern verleiht der Gefäßwand eine nicht-lineare Elastizität mit hoher Dehnbarkeit im unteren Druckbereich und höherer Gefäßsteifheit bei erhöhtem intravasalem Druck. Mit zunehmendem Alter kommt es zu degenerativen Veränderungen der Gefäßwand mit Zunahme der kollagenen Fasern und Fragmentation der elastischen Fasern und somit abnehmender Elastizität [42]. Auch der Anteil der glatten Muskulatur in der Gefäßwand nimmt Einfluss auf die Elastizität. Zusätzlich können genetische Faktoren wie Variationen der Fibrillin-1 [43], Angiotensin II-Typ-1-Rezeptor [44], und Endothelinrezeptorgene [45] eine Rolle spielen.

In Abhängigkeit von der Gefäßsteifheit und der sie beeinflussenden Faktoren variiert auch die **Pulswellengeschwindigkeit (PWV)**.

Mathematisch ausgedrückt wurde die Abhängigkeit der PWV von der Gefäßelastizität bereits von Otto Frank wie folgt:

$$PWV = (E/\mu) \times \frac{1}{2}$$

PWV= Pulswellengeschwindigkeit E= Volumenelastizitätskoeffizient μ = Blutviskosität.

Da die PWV auch vom Gefäßdurchmesser abhängig ist, ergibt sich ein langsamerer Fluss in der Aorta (Aorta: circa 4-6m/s) und ein schnellerer Fluss in den kleineren Arterien vom muskulärem Typ (A. rad. 8-12m/s).

Der Wellenwiderstand (Z) des arteriellen Systems setzt sich aus der Dehnbarkeit der Gefäßwand und der Massenträgheit des Blutes, unter Vernachlässigung der Reibungswiderstände, zusammen [46].

Abweichungen in der Impedanz des Gefäßsystems durch Abzweigungen, Modifikationen der Wanddicke, des Innenradius und der Elastizität führen zu Wellenreflexionen in der Peripherie. Das Verhältnis der Druckamplituden von reflektierter zu ankommender Welle bezeichnet man als Reflexionsfaktor k , der sich aus dem Wellenwiderstand des proximalen Arteriensegmentes (Z_1) und des distalen Arteriensegmentes (Z_2) errechnet:

$$k = \frac{Z_2 - Z_1}{Z_2 + Z_1} \quad [46]$$

k = Reflexionsfaktor

Z_2 = Wellenwiderstand des distalen Arteriensegmentes

Z_1 = Wellenwiderstand des proximalen Arteriensegmentes

Im arteriellen System kommt es vor allem zu positiven Wellenreflexionen mit Reflexionsfaktoren zwischen + 0,1 und +0,4, die die Pulsformen bestimmen und damit zu einer Erhöhung der Druckkurve in der Peripherie führen [47]. Die stärksten Reflektionen bilden sich an den präkapillären Widerstandsgefäßen aus. Die Pulswellenkontur, das heißt die Doppelgipfligkeit, ergibt sich demnach aus der sich vorwärts ausbreitenden primären und der reflektierten Pulswelle. Der erste Gipfel (P_1) beruht auf dem Auswurf des Schlagvolumens, während der zweite Gipfel (P_2) aus der Überlagerung der primären und reflektierten Pulswelle resultiert. Die Druckdifferenz aus beiden Gipfeln ($P_2 - P_1$) wird als **Augmentation** bezeichnet und beschreibt den Einfluss der reflektierten Welle auf den arteriellen Blutdruck. Mathematisch lässt sich der Augmentationsindex als Quotient aus P_2/P_1 oder aus Augmentation/ Pulsdruck beschreiben. Der **Pulsdruck** ergibt sich aus der Differenz des systolischen und diastolischen Blutdruckes. Die Augmentation ist wesentlich abhängig von der Pulswellengeschwindigkeit und diese wiederum direkt abhängig von der Gefäßelastizität sowie der zurückgelegten Distanz der Pulswelle und der Dauer der ventrikulären Ejektion. Das erklärt zum einen die unterschiedlich ableitbare Pulswellenkontur in verschiedenen Gefäßabschnitten und das indirekte Verhältnis des Augmentationsindexes zur Körpergröße. Die reflektierte Pulswelle braucht bei größeren Menschen länger bis zur Ankunft in der proximalen Aorta. Daher zeigen größere Menschen im Allgemeinen eine geringere Augmentation des systolischen Blutdruckes im Alter [48]. Dies erklärt warum auch Frauen häufiger einen höheren Augmentationsindex als Männer haben. Zum anderen wird die positive Beziehung zwischen Augmentationsindex und Alter klarer. Mit

deutlich zunehmender Pulswellengeschwindigkeit durch Abnahme der Gefäßelastizität im Alter verlagert sich die reflektierte Welle in die Systole und führt zur konsekutiven Erhöhung des systolischen Blutdrucks. Die zusätzlich verminderte aortale Blutdruckpufferkapazität bedingt zusätzlich eine konsekutive Erhöhung der Blutdruckamplitude. Die Verringerung des diastolischen Blutdruckwertes im Alter (50- 60 Jahre) mit den entsprechenden hämodynamischen Veränderungen, zum Beispiel verminderter koronarer Perfusion, erscheint verständlicher [48-50].

Die wichtigste hämodynamische Komponente des Augmentationsindex ist der diastolische Blutdruck. Der diastolische Blutdruck spiegelt die kontinuierliche Druckbelastung der Arterien wieder, während der systolische Blutdruck im Vergleich dazu eine rezidivierende aber kurz andauernde Maximalbelastung der Gefäßwand bedingt. Bei jungen Patienten ist der diastolische Blutdruck die wichtigste Determinante des Augmentationsindex und auch der Pulswellengeschwindigkeit, da die reflektierte Welle in die Diastole einfällt und damit den diastolischen Blutdruck beeinflusst.

Eine weitere wichtige Größe ist die Herzfrequenz. Der Augmentationsindex nimmt mit steigender Herzfrequenz ab. Ursächlich ist dafür der Einfall der reflektierten Welle in die Diastole, die zur Abnahme des 2. Druckgipfels und damit konsekutiv zur Abnahme des Augmentationsindex führt. Darüber hinaus unterliegt der Augmentationsindex noch weiteren Einflußgrößen, wie der Anzahl kleiner Widerstandsgefäße und arterieller Abzweigungen, Vasomotorentonus et cetera.

Anhand der Pulskonturanalyse können das HZV, die Compliance, die Pulswellengeschwindigkeit und der Augmentationsindex bestimmt werden.

Berechnung des Schlagvolumens über die Pulskonturanalyse

Die bis heute gängige Methode der HZV-Berechnung aus der Pulskonturanalyse stützt sich auf die Überlegungen von Wesseling aus dem Jahre 1983 [51].

Er postulierte, dass durch Interpolation der Fläche unter dem systolischen Anteil der Pulsdruckkurve während der Ejektionsphase die HZV-Bestimmung möglich sei. Um der Abhängigkeit der Pulsdruckkurve von der Compliance gerecht zu werden, verrechnete er die Fläche unter dem systolischen Anteil der Pulsdruckkurve mit einem individuellem Kalibrationsfaktor Z_{ao} . Aufgrund empirischer Daten und Messungen an Leichenaorten gab er für Z_{ao} den Wert $90 + \text{Alter}$ an.

$$SV = A_{sys} / Z_{ao} \quad [52]$$

A_{sys} = Fläche unter dem systolischen Anteil der Pulsdruckkurve SV = Schlagvolumen
 Z_{ao} = individueller Kalibrationsfaktor

In Anlehnung an die Erläuterungen zur Entstehung der Pulsdruckkurve gestaltet sich die absolute Bestimmung des Schlagvolumens aber komplexer, da die Pulsdruckkurve unter anderem von der individuellen Gefäßcompliance und damit von Herzfrequenz, Alter, mittlerem arteriellen Blutdruck sowie der charakteristischen Impedanz abhängt. Auch vasoaktive Medikamente beeinflussen die aortale Dehnbarkeit.

So wurden in weiteren klinischen Studien ermittelte Korrekturfaktoren für das Alter, die Herzfrequenz und mittlerem arteriellem Blutdruck in die mathematische Betrachtung aufgenommen. Diese so ermittelten Korrekturfaktoren waren zum einen jedoch experimentell ermittelt und basierten zum anderen auf theoretischen Überlegungen und konnten somit nicht die individuelle charakteristische Hämodynamik in der Aorta wiedergeben. Es waren nur relative Veränderungen des HZV messbar. In Anlehnung an die Studien von Warner und Kouchoukos von 1953 [54, 55] wurde um diese individuellen Unterschiede zu kompensieren eine Konstante K eingeführt, die für das Individuum spezifisch ist. Diese Konstante muss zuvor durch gleichzeitige Messung des Herzzeitvolumens durch ein Referenzverfahren, zum Beispiel mit der Thermodilution, ermittelt werden. Die Ergebnisse der Thermodilution werden mit denen der Pulskonturanalyse in Beziehung gesetzt und berücksichtigen somit die charakteristische Impedanz und Compliance.

1.4. Bewertung der HZV-Methoden

1.4.1. Ficksche Methode

Bei dieser Methode ist es von Vorteil, dass neben dem HZV auch Parameter der Sauerstoffaufnahme und -utilisation gewonnen werden können.

Nachteilig im Hinblick auf eine kontinuierliche HZV-Messung dagegen ist, dass die Messwerte über mehrere Minuten aufgezeichnet werden müssen, um den Mittelwert für eine Minute zu ermitteln, zudem die Messung der Expirationsgase zumeist eine Hospitalisierung mit sich bringt und die notwendigen Blutentnahmen nur invasiv mittels eines Pulmonalkatheters gewonnen werden können und somit kontinuierliche Messungen verhindern. Plötzliche Flussänderungen werden nicht erfasst und verlässliche Ergebnisse können nur im steady-state erreicht werden. Die Bestimmung des ausgeatmeten Gasvolumens ist nur beim intubierten Patienten korrekt möglich, da die Bestimmung mittels Maske oder Mundstück die Gefahr eventueller Leckagen birgt [30].

Zudem ist die Methode bei Lungenerkrankungen nicht einsetzbar [56] und hohe inspiratorische Sauerstoffkonzentrationen stören die Messung.

1.4.1.2. Indirektes Fick-Prinzip

Im Gegensatz zum direkten Fick-Prinzip ist hier die Unabhängigkeit von der inspiratorischen Sauerstoffkonzentration gegeben. Das Verfahren ist weniger invasiv und die HZV-Beurteilung auch bei kleineren Volumina ist möglich.

Nachteilig ist auch hier die zumeist notwendige Hospitalisierung der Patienten zur Messung der Expirationsgase. Technisch müssen die Sensoren stets auf 39°C angewärmt werden, um die Bildung von Kondenswasser im Bereich der optischen Messstrecke zu verhindern [57].

Insgesamt können bei Verwendung der Fickschen Methode keine Aussagen über die Druckverhältnisse im kleinen und großen Kreislauf getroffen werden.

1.4.1.3. Farbstoffdilutionsmethode

Die Farbstoffdilutionsmethode ist genau und zuverlässig. In einer Studie von Stetz et al. zeigte sich, dass sowohl die Farbstoffdilutions- als auch die Bolusthermodilutionsmethode und die Ficksche Methode als unabhängige Referenzmethoden dienen können [58].

Nachteile dieses Verfahrens sind die zeitintensive Sensorkalibrierung [59], die hohen Kosten des Indikators, die fehlende Möglichkeit kontinuierlicher Messungen sowie die Notwendigkeit eines zentralvenösen und ein arteriellen Zuganges. Die Zahl der Anwendungen pro Tag muss in Abhängigkeit von der Ausscheidungsrate des Indikators über die Leber oder Niere beschränkt werden, da sonst die Akkumulation des Indikators die Messwerte verfälscht.

1.4.1.4. pulmonalarterielle Thermodilutionsmethode – Bolusthermodilution/kontinuierliche Thermodilution

Vorteilhaft an der pulmonalarteriellen Thermodilution mittels eines Pulmonalkatheters ist, dass man keine zusätzlichen Blutentnahmen und keinen zusätzlichen arteriellen Zugang benötigt, die Messdauer zur HZV-Bestimmung relativ kurz ist, es keine Indikatorakkumulation gibt und der Sensor nicht kalibriert werden muss. Weiterhin wird die Möglichkeit einer getrennten Beurteilung der Links- und Rechtsherzfunktion und Einschätzung der Verhältnisse im Lungenkreislauf ermöglicht. Durch die Möglichkeit der Bestimmung der gemischtvenösen Sauerstoffsättigung ist eine Beurteilung des Sauerstoffangebotes und -verbrauches möglich. Kritisch dagegen zu bewerten ist die große Zahl der Fehlermöglichkeiten.

So ist die Messung des HZV-Wertes bei der pulmonalarteriellen Bolusthermodilution nicht ganz einfach und kann durch eine zu langsame Bolusapplikation, falsch eingestellte Katheterkonstante beziehungsweise falsch eingestellte Indikatorvolumina oder –temperatur verfälscht werden. Der Vorteil der „kontinuierlichen“ Thermodilution mittels CCO-Katheter liegt hierbei in der Eliminierung dieser potentiellen Fehlerquellen schwankender Injektatvolumina und Injektionsgeschwindigkeiten durch die elektronische Steuerung der Indikatorapplikation. Bei Verwendung eines Pulmonalkatheters ist die Beeinflussung der ermittelten Parameter durch intrathorakale beziehungsweise intraabdominelle Druckschwankungen zu berücksichtigen. Eine Mittelung von vier Messungen über verschiedenen Phasen des Atemzyklus wird gefordert und erst Abweichungen von mehr als 15% werden als klinisch relevant eingestuft, da die Stewart-Hamilton-Gleichung einen konstanten Fluss in der Pulmonalarterie voraussetzt [60]. Mittels flusskorrigierter Gleichung und modifiziertem Pulskonturalgorithmus ist aber auch eine Einmalbestimmung möglich [61]. Bei kleinen Flussraten kann die Messung durch die Injektion selbst verfälscht werden [31]. Die Problematik des Indikators Wärme beziehungsweise Kälte besteht in der Tatsache, dass dieser sich nicht nur im Blut verteilt, sondern auch vom Kathetermaterial selbst und den Gefäßwänden aufgenommen wird. Durch den Indikatorverlust kann es zur Verfälschung der Messwerte kommen [62]. Durch Korrekturfaktoren wird versucht dies auszugleichen, allerdings ist die Genauigkeit der Fehlerkorrektur nicht für jede klinische Situation ausreichend untersucht. Weiterhin trägt jede intravasal verabreichte Substanz diesen Indikator in sich und kann somit die Messung verfälschen [63]. Fehlermöglichkeiten entstehen durch Änderungen der Körpertemperatur bei Fieber [64], intraoperative Hypo- oder Hyperthermien [65] und durch parallele Änderungen der Bluttemperatur durch Infusionen/Transfusionen [63]. Dieses Verfahren birgt zudem durch seine Invasivität auch Gefahren:

<u>Komplikationen des Pulmonalarterienkatheters</u>	<u>Inzidenz (%)</u>	
Gesamtmortalität	0,02 – 1,5	
Punktionskomplikationen	0,4 – 11	
Arrhythmien	0,02 – 69	
Knotenbildung	0,7	
Pulmonalarterienruptur	0,1 – 0,2	
Klinische Thromboembolien	0,5 – 3	
Lungenembolie/Lungeninfarkt	0,06 – 0,3	
Bakterielle Katheterbesiedlung	20	
Katheterassoziierte Bakteriämie	1	
Anzahl positiver Blutkulturen auf 1000 Kathetertage	4,2	[66]

Es bestehen absolute Kontraindikationen für dieses Verfahren bei Rechtsherzendokarditis, Vorliegen von Thromben oder Tumoren im rechten Ventrikel und Vorhof sowie mechanischem Trikuspidal- oder Pulmonalklappenersatz.

1.4.1.5. Echokardiografie

Die Echokardiografie zeichnet sich durch eine niedrige Komplikationsrate, die zusätzliche Visualisierung kardialer Strukturen, die Erfassung hämodynamisch relevanter Parameter wie der globalen ventrikulären Funktion beider Ventrikel mit den ventrikulären Ejektionsfraktionen als Kontraktilitätsmaß, der kardialen Füllungsverhältnisse speziell der enddiastolischen Fläche des linken Ventrikels als sensitiver und spezifischer Vorlastparameter [17-21] und des Herzzeitvolumens aus. Diese Untersuchungsmethodik ist im Notfall schnell verfügbar.

Durch die Verbesserung der Schallbedingungen ist die transösophageale Echokardiografie der transthorakalen überlegen und wird so bevorzugt im klinischen Alltag genutzt.

Durch die Größe der Ultraschallsonde wird diese vom Patienten zumeist nur im sedierten Zustand toleriert. Ein kontinuierliches HZV-Monitoring ist jedoch nicht möglich.

Die Doppler-Echokardiographie ist zudem ein untersucherabhängiges Verfahren. In verschiedenen klinischen Studien ließ sich eine inter- und intraindividuelle Variabilität bis zu 8% nachweisen [67]. Nachteilig sind der hohe Anschaffungspreis sowie der hohe apparative und personelle Aufwand. Ein weiteres Problem stellt das parabolische Flussprofil in der Aorta dar. Die Erythrozyten bewegen sich in der Mitte des Gefäßes schneller als in der Peripherie. Der Einsatz der maximalen Flussgeschwindigkeit im HZV-Algorithmus kann daher zu einer Überschätzung des Herzzeitvolumens führen. Weiterhin ist die Verwendung eines Korrekturfaktors zur Bestimmung des absoluten Herzzeitvolumens nicht unproblematisch. Die Verteilung des Blutflusses zum Kopf und in die distalen Körperabschnitte ist variabel und von vielen Faktoren abhängig [66]. Das Hauptproblem bleibt aber die korrekte Berechnung der Querschnittsfläche der Flussbahn, die aufgrund der elastischen Eigenschaften der großen Gefäße schwer bestimmbar und immer nur als Momentaufnahme zu werten ist und so oftmals zu widersprüchlichen Ergebnissen führt [68].

Absolute Kontraindikationen für den Einsatz der transösophagealen Echokardiografie bestehen bei Tumoren des oberen Gastrointestinaltraktes (Pharynx, Larynx, Ösophagus und Magen), relative bei anatomischen Malformationen des oberen Verdauungstraktes, Zuständen nach chirurgischen Eingriffen im Bereich des oberen Verdauungstraktes, schwieriger Intubation des Ösophagus, Ösophagusvarizen, klinisch relevanten Blutungen im Bereich des oberen Verdauungstraktes, hämorrhagischen Diathesen und bei Ösophagusverätzungen durch Laugen-

oder Säureingestion. Einschränkungen der Methode ergeben sich bei Arrhythmien oder Klappenvitien [69].

1.4.1.6. Impedanzkardiografie

Dieses Verfahren hat heute zunehmend an Bedeutung verloren. Der theoretische Nutzen ist eine kontinuierliche, wenig invasive Messung des Herzzeitvolumens.

Bei Gesunden wird eine hinreichende Genauigkeit gefunden [70]. Aber bei kritisch Kranken, insbesondere bei Vorliegen von Herzerkrankungen, Pneumonien oder einem ARDS versagt die Methode. Messungengenauigkeiten ergeben sich durch Änderungen des Blutflusses und der Temperatur, durch die unterschiedliche Anordnung der Erythrozyten im Blutstrom bei unterschiedlichen Strömungsgeschwindigkeiten [71] und durch den Atemzyklus. Die Methode ist bei kardialen Shunts, Klappeninsuffizienzen und –stenosen, Pleura- und Perikardergüssen und verminderter Aortencompliance nur eingeschränkt einsetzbar und führte sehr häufig zu widersprüchlichen Ergebnissen [72, 73].

1.4.1.7. Pulskonturanalyse

Die Pulskonturanalyse ist semiinvasiv. Es wird lediglich ein arterieller Zugang benötigt. Bevorzugt wird in der Regel der femoralarterielle Zugang genutzt. Mit einem geringen zusätzlichen Fehler soll die Messung auch an peripheren Arterien möglich sein [74]. In Studien konnten äquivalente HZV-Werte mit der Pulskonturanalyse im Vergleich zur pulmonalarteriellen Thermodilution [75-79] und zur Doppler-Echokardiographie [80] ermittelt werden. Bei dieser Methode nachteilig ist, dass zur HZV-Bestimmung eine Kalibrierung mittels einer Referenzmethode notwendig ist. Regelmäßige Rekalibrierungen in Zeitintervallen von mindestens 4-8 Stunden schließen sich an. Bei jeglicher signifikanter Veränderungen des peripheren Widerstandes muss auch unabhängig dieses Zeitintervalles rekalibriert werden, da eine Veränderung der charakteristischen Impedanz der Aorta im Zeitverlauf der Messungen oder aufgrund von therapeutischen Interventionen zu Messungengenauigkeiten führt. Durch die Notwendigkeit einer zusätzlichen Referenzmethode kann es zu einer Addition der Messfehler der Primärmethode und Referenzmethode kommen. Einschränkungen bestehen für Patienten mit Herzrhythmusstörungen, signifikanten Klappeninsuffizienzen, Aortenaneurysmen oder einer peripheren Gefäßerkrankung. Des Weiteren ist diese Methode nicht anwendbar nach Implantation einer intraaortalen Ballonpumpe, da das Aufblasen des Ballons nach Aortenklappenschluss die normale aortale Pulskontur durch einen zweiten Druckanstieg verändert.

1.5. Anwendung der HZV-Messmethoden im klinischen Alltag bei kritisch kranken Patienten

Im klinischen Alltag gilt seit über 30 Jahren die pulmonalarterielle Bolusthermodilutionsmethode mittels eines pulmonalarteriellen Katheters (PAK) als Goldstandard des invasiven hämodynamischen Monitorings. Den Vorteilen dieses Verfahrens stehen die durch seine Invasivität bedingten Risiken, wie Pneumothoraxgefahr, Luft-/Katheterembolien, Okklusion des Sinus coronarius, Infektion und Sepsis, Gefäßruptur sowie Herzrhythmusstörungen, gegenüber. Infolgedessen ist diese Praxis in den letzten Jahren zunehmend kritisch hinterfragt worden.

Die kontrovers geführte Diskussion über den Sinn und die Indikationen des Einsatzes des Pulmonalarterienkatheters wurde nicht zuletzt durch eine von Connors et al. [81] veröffentlichte Studie neu angestoßen, die eine erhöhte Mortalität, eine längere Krankenhausverweildauer und erhöhte Kosten bei Patienten, welche einen PAK erhielten, im Vergleich zu einer Kontrollgruppe aufwies. Dies wurde in kleineren folgenden Studien noch untermauert [82].

Richard et al. zeigten im Gegensatz zur Studie von Connors et al. in einem nahezu korrespondierenden klinischen Setting in ihrer Studie keine erhöhte Mortalität und Morbidität, aber auch keinen Überlebensvorteil bei Nutzung eines Pulmonaliskatheters [83].

Diese Studien stehen exemplarisch für die gegensätzlichen Meinungen in Bezug auf den klinischen Nutzen des Pulmonalarterienkatheters.

Die Kontroverse um den Pulmonaliskatheter hat zu einer intensiven Exploration semiinvasiver und nichtinvasiver Alternativen zur Messung des Herzzeitvolumens geführt. Die Notwendigkeit eines kontinuierlichen, nichtinvasiven, bedienerfreundlichen und wenig kostenintensiven Monitoringverfahrens wurde erneut betont.

In den letzten Jahren hat aufgrund der Möglichkeit der kontinuierlichen, semiinvasiven Messung des Herzzeitvolumens die Pulsconturanalyse an Bedeutung gewonnen. Das PiCCO™-System der Firma Pulsion Medical Systems, München ermittelt das HZV auf dem Boden der Pulsconturanalyse und konnte sich in den letzten Jahren immer mehr etablieren. Allerdings sind regelmäßige Kalibrierungen, um Änderungen der aortalen Compliance zu kompensieren, mittels einer Referenzmethode, der transpulmonalen Thermodilution, notwendig. Dies erfordert das Vorhandensein eines zentralvenösen Katheters und erhöht so die Invasivität des Verfahrens und die damit verbundenen Risiken.

Es gab im Laufe der Zeit mehrere Versuche, das HZV anhand der Pulsconturanalyse ohne vorherige invasive Kalibrierung zu ermitteln. So stellten Hirschl et al. eine Messmethode vor, mit der anhand der Analyse der Fingerarterienpulscurve eine HZV-Bestimmung möglich wäre.

Es zeigten sich jedoch keine guten Übereinstimmungen im Vergleich mit denen durch gleichzeitige Thermodilutionsmessung ermittelten HZV-Werten [84]. Des Weiteren demonstrierten Mukkamala et al. im Tierversuch einen vielversprechenden Ansatz der HZV-Bestimmung anhand der Pulskonturanalyse ohne vorherige invasive Kalibrierung [85]. Erst kürzlich wurde von der Firma Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA ein weiteres minimalinvasives hämodynamisches Monitoringverfahren zur HZV-Bestimmung, das FloTrac™/Vigileo™-System, vorgestellt. Die Möglichkeit einer minimalinvasiven HZV-Messung auf der Basis der arteriellen Pulskonturanalyse an einem beliebigen peripheren arteriellen Zugang ohne weitere notwendige invasive Kalibrierung soll laut Firmenangaben möglich sein.

Angesichts dieses Vorteils der minimalinvasiven Ermittlung des Herzzeitvolumens mit Hilfe des FloTrac™/Vigileo™-Systems wurde in einer Pilotstudie bei kritisch kranken Patienten auf unserer interdisziplinären Intensivstation dieses System mit dem etablierten PiCCO™-System der Firma Pulsion Medical Systems evaluiert. Die Genauigkeit der HZV-/ Herzindexwerte des FloTrac™/Vigileo™-Systems ermittelt durch Pulskonturanalyse einer radialarteriellen Pulsdruckkurve sollte mit denen mittels Thermodilution und Pulskonturanalyse einer femoralarteriellen Pulsdruckkurve ermittelten HZV-/ Herzindexwerten des PiCCO™-Systems verglichen werden.

Im Einzelnen sollten folgende Analysen durchgeführt werden:

1. Vergleich der radialarteriellen Blutdruck- und HZV- und Herzindexwerte des FloTrac™/Vigileo™-Systems mit den femoralarteriellen Blutdruck- und HZV- und Herzindexwerten des PiCCO™-Systems
2. Analyse des Einflusses der Katecholamintherapie auf die mit dem FloTrac™/Vigileo™-System und PiCCO™-System abgeleiteten Blutdruck- und HZV-/Herzindexwerte
3. Analyse des Einflusses der Größe der radial- und femoralarteriellen Blutdruckdifferenzen auf die Differenzen in der HZV-Messung der beiden Systeme
4. Vergleich der femoralarteriell bestimmten Herzindexwerte des FloTrac™/Vigileo™-Systems mit den radialarteriell bestimmten Herzindexwerten des FloTrac™/Vigileo™-Systems sowie den femoralarteriell bestimmten Herzindexwerten des PiCCO™-Systems
5. Analyse der Trendbeurteilung des FloTrac™/Vigileo™-Systems

2. Material und Methoden

Im Rahmen einer Pilotstudie wurde auf der interdisziplinären internistischen Intensivstation der Charité im Uniklinikum Benjamin Franklin bei 25 kritisch kranken Patienten mit Kreislaufinstabilität das minimalinvasive hämodynamische FloTrac™/Vigileo™-Monitoringsystem der Firma Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA evaluiert. Die mit dem FloTrac™/Vigileo™-System ermittelten Werte für das Herzzeitvolumen und den Herzindex sowie die mittels FloTrac™-Druckaufnehmer radialarteriell und intermittierend femoralarteriell abgeleiteten Blutdruckwerte wurden mit denen des etablierten PiCCO™-Systems parallel gemessenen Werten verglichen. Die zu den Messzeitpunkten verabreichte Katecholamintherapie ging dabei in die Betrachtungen mit ein.

2.1. Stationsmerkmale und Patientengut

Der interdisziplinäre Teil der internistischen Intensivstation des CBF umfasst insgesamt 15 Behandlungsplätze, von denen 11 als Beatmungsbetten ausgewiesen sind. Auf der Station werden Patienten aller konservativen Disziplinen der Charité sowie bei Kapazitätsproblemen der operativen Intensivstation auch operative intensivmedizinische Patienten behandelt. Schwerpunkt der Station ist die Behandlung von Patienten mit respiratorischer Insuffizienz, bedrohlichen Infektionen, Kreislaufversagen und Nierenversagen. Pro Jahr werden ca. 800 Patienten auf der Intensivstation 32B betreut, von denen 85% beatmungspflichtig sind. Bei ca. 400 Patienten pro Jahr wird ein invasives hämodynamisches Monitoring durchgeführt.

2.2. Patientenauswahl:

Ab dem 01.07.2006 wurden konsekutiv 25 Patienten in die Untersuchung eingeschlossen, bei denen aus klinischer Indikation zur direkten arteriellen Blutdruckmessung ein Katheter in die A.radialis gelegt worden war und bei denen in der Folge ein invasives hämodynamisches Monitoring mit dem PiCCO™-System über einen arteriellen Thermodilutionskatheter in der A.femoralis durchgeführt werden sollte.

Sowohl die Indikation zur direkten arteriellen Blutdruckmessung in der A.radialis als auch die Indikation zur Durchführung des invasiven hämodynamischen Monitorings wurden ausschließlich im Rahmen der klinischen Diagnostik und Therapie gestellt. Die Intervention im Rahmen der Studie bestand ausschließlich im Anschluss des FloTrac™/Vigileo™-Systems an den liegenden Katheter in der A.radialis und in der auf diese Weise möglichen Ableitung des

minimalinvasiv ermittelten Herzzeitvolumens sowie in der Dokumentation der gemessenen Parameter. Die Therapie und der alltägliche Stationsablauf wurden während der Messungen nicht geändert.

Die Ethikkommission der Charité hatte der Durchführung der Untersuchung auch bei nicht-einwilligungsfähigen Patienten zugestimmt.

2.3. Methodische Grundlagen

2.3.1. Das PiCCO™-System

Mit dem PiCCO™-System der Firma Pulsion Medical Systems AG ist eine semiinvasive kontinuierliche Messung des Herzzeitvolumens möglich. Es erlaubt zudem die volumetrische Beurteilung des Patienten. Die HZV-Berechnung basiert auf dem Boden der Pulskonturanalyse. Allerdings muss die Pulskonturanalyse mit einer Referenzmethode, der transpulmonalen Thermodilutionsmethode, regelmäßig kalibriert werden. So können die Änderungen der aortalen Compliance, die Einfluss auf die Pulskontur und damit auf die HZV-Berechnung anhand der Pulskonturanalyse haben, erfasst werden.

Es wird ein arterieller Thermodilutionskatheter, ein Druckaufnehmer, ein HZV- und Druckmodul sowie einen zentralvenösen Katheter und ein Injektattemperatursensor benötigt.

2.3.1.1. Die kontinuierliche HZV-Berechnung – Pulskonturanalyse

Um auf dem Boden der Pulskonturanalyse das Schlagvolumen berechnen zu können wird die Pulsdruckkurve über einen arteriellen Katheter verbunden mit einem Druckaufnehmer abgeleitet. Das Schlagvolumen wird aus der Integration der Fläche unter der Systole der arteriellen Druckkurve ermittelt. In die Berechnung gehen Konstanten und ein individueller Kalibrationsfaktor ein, um der Abhängigkeit des Schlagvolumens von der individuellen Impedanz des Gefäßsystems sowie der Herzfrequenz, dem mittleren arteriellen Blutdruck und dem Alter gerecht zu werden. Der individuelle Kalibrationsfaktor wird mit Hilfe einer Referenzmethode, der transpulmonalen Thermodilution, bestimmt. Aus dem Produkt des ermittelten Schlagvolumens und der Herzfrequenz ergibt sich das Herzzeitvolumen. So können Herzschlag für Herzschlag kontinuierliche HZV-Bestimmungen durchgeführt werden.

$$\text{HZV}_{\text{Pulskonturanalyse}} = \text{cal} \times \text{Hf} \times \int_{\text{Systole}} \left(\frac{P(t)}{\text{SVR}} + C(p) \times \frac{dp}{dt} \right) dt \quad [53, 102]$$

$HZV_{\text{Pulskonturanalyse}}$ = Herzzeitvolumen der Pulskonturanalyse

cal= patientenspezifischer Kalibrationsfaktor (ermittelt mit der Thermodilutionsmethode)

Hf= Herzfrequenz $P(t)/SVR$ = Fläche unter der Druckkurve $C(p)$ = aortale Compliance

dP/dt = Änderung des Druckes über die Zeit (Form der Druckkurve)

Neben dem Herzzeitvolumen lassen sich mittels der kontinuierlichen Pulskonturanalyse des PiCCO™-Systems die Herzfrequenz, der arterielle Blutdruck, das Schlagvolumen, die Schlagvolumenvariation, die Pulsdruckvariation, der systemisch vaskuläre Widerstand und der Index der linksventrikulären Kontraktilität bestimmen.

Die Schlagvolumenvariation spiegelt die Variation der Schlagvolumina über den Atemzyklus wieder und gibt an, um wie viel Prozent das kardiale Schlagvolumen um einen über 30 Sekunden bestimmten Mittelwert variiert.

$$SVV = \frac{SV_{\max} - SV_{\min}}{SV_{\text{mittel}}}$$

SVV= Schlagvolumenvariation SV_{\max} = maximales Schlagvolumen

SV_{\min} = minimales Schlagvolumen SV_{mittel} = mittleres Schlagvolumen

Analog dazu spiegelt die Pulsdruckvariation die Variation der Pulsdruckamplitude, das heißt die Differenz zwischen systolischem und diastolischem Druck, über den Atemzyklus wieder und gibt an, um wie viel Prozent die Pulsdruckamplitude um einen über 30 Sekunden bestimmten Mittelwert variiert.

$$PPV = \frac{PP_{\max} - PP_{\min}}{PP_{\text{mittel}}}$$

PPV= Pulsdruckvariation PP_{\max} = maximaler Pulsdruck PP_{\min} = minimaler Pulsdruck

PP_{mittel} = mittlerer Pulsdruck

Der Index der linksventrikulären Kontraktilität wird aus der Anstiegssteilheit der arteriellen Pulsdruckkurve ermittelt und repräsentiert so die Geschwindigkeit des linksventrikulären Druckanstiegs.

2.3.1.2. Die diskontinuierliche Berechnung des HZV - die transpulmonale Thermodilution

Für diese Methode benötigt man neben dem arteriellen Thermodilutionskatheter einen zentralvenösen Katheter. Bei der transpulmonalen Thermodilution wird Kälte als Indikator verwandt. Es wird ein vorher definiertes Volumen zumeist 20 ml einer möglichst unter 10°C gekühlten isotonischen Kochsalz- oder Glukose-Lösung innerhalb weniger Sekunden zentralvenös injiziert. Nach der zentralvenösen Injektion des Kältebolus vermischt sich dieser mit dem enddiastolischen Volumen des rechten Vorhofs und wird dann im rechten Ventrikel weiter verdünnt. Die Geschwindigkeit des Weitertransportes ist vom HZV abhängig. Im Gegensatz zur pulmonalarteriellen Thermodilution, die das HZV des rechten Ventrikels erfasst, gibt die transpulmonale Thermodilution das HZV des linken Ventrikels an, da der Kältebolus auch die Lungengefäße und das linke Herz durchläuft und der Temperaturverlauf in der Femoralarterie gemessen wird. Der dort gemessene Temperaturverlauf ist dabei abhängig vom Blutfluss, dem durchlaufenden Volumen und den intrathorakalen Blutvolumina. Das Volumen, das die Messstelle in einer bestimmten Zeit passiert, kann mit der Stewart-Hamilton-Gleichung über das Integral aus der Fläche unter der Thermodilutionskurve ermittelt werden. Dabei verhält sich das berechnete Volumen umgekehrt proportional zur Fläche unter der Temperaturkurve:

$$\text{HZV}_{\text{TD}} = \frac{V_{\text{Injektat}} \times (T_{\text{Blut}} - T_{\text{Injektat}}) \times K}{\int_0^{\infty} \Delta T_{\text{Blut}} \times dt} \quad [31,86,87]$$

HZV_{TD} = Thermodilutions-Herzzeitvolumen V_{Injektat} = Injektatvolumen T_{Blut} = Bluttemperatur
 T_{Injektat} = Injektattemperatur

$\int_0^{\infty} \Delta T_{\text{Blut}} \times dt$ = Integral der Fläche unter der Thermodilutionskurve

K = Korrekturfaktor aus spezifischem Gewicht und spezifischer Wärmekapazität von Blut und Injektat

Um nicht nur kurzfristige Änderungen des Schlagvolumens zu erfassen, muss die Messung mindestens dreimal wiederholt werden. Der Mittelwert dieser Messungen geht in die HZV-Berechnung ein [88].

Neben dem HZV lässt sich mittels der transpulmonalen Thermodilution auch die globale Auswurfraction errechnen.

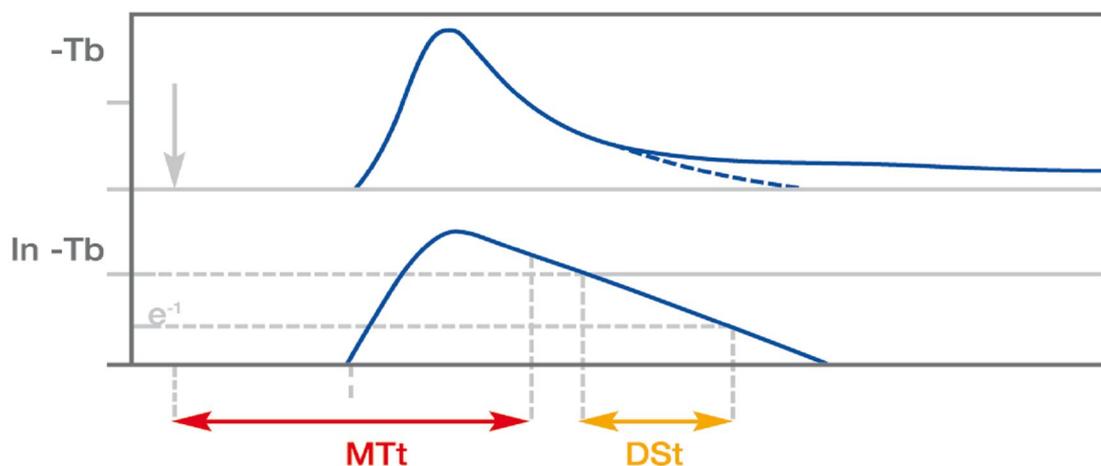
Die globale Auswurffrac­tion (GEF) ergibt sich aus dem Quotienten des vierfachen Schlagvolumens und des global enddiastolischen Volumens (GEDV) und beschreibt das ausgeworfene Schlagvolumen bezogen auf das enddiastolische Volumen aller 4 Herzkammern.

$$GEF = \frac{4 \times SV}{GEDV}$$

GEF= globale Auswurffrac­tion SV= Schlagvolumen

GEDV= globales enddiastolisches Volumen

Mit Hilfe einer erweiterten Analyse der Thermodilutionskurve können anhand der mittleren Durchgangszeit (MTt) und der exponentiellen Abfallzeit (DSt) zudem intra- und extravaskuläre Flüssigkeitsvolumina ermittelt werden. Dazu wird die Thermodilutionskurve in verschiedene Zeitabschnitte unterteilt.



[Pulsion Medical Systems AG]

Abbildung 2: Schematische Darstellung der Thermodilutionskurve

In dieser Abbildung ist die Thermodilutionskurve in linearer Aufzeichnung (oben) und semilogarithmischer Skala (unten) dargestellt.

MTt= Mean Transit time - mittlere Durchgangszeit (die Zeit, nach der die Hälfte des Indikators den arteriellen Messpunkt passiert hat)

DSt= Down Slope time - exponentielle Abfallzeit (Zeit des exponentiellen Abfalls der Thermodilutionskurve)

Das vom Kältebolus durchlaufene Volumen kann wie folgt berechnet werden [89,90]:

$$V = Q \times MTt$$

V= Volumen Q= Fluss MTt= mittlere Durchgangszeit

Der Fluss Q stimmt dabei mit dem HZV überein. Bei der Verwendung eines Kältebolus als Indikator entspricht das Thermovolumen des gesamten Thorax somit dem Produkt aus HZV und mittlerer Durchgangszeit [89,90]:

$$ITTV = HZV \times MTt$$

ITTV= intrathorakales Thermovolumen

Das pulmonale Thermovolumen ist das Produkt aus HZV und exponentieller Abfallzeit [89,90]:

$$PTV = HZV \times DSt$$

PTV= pulmonales Thermovolumen Dst= exponentielle Abfallzeit

ITTV und PTV bieten die Basis für die Berechnung weiterer intrathorakaler Volumina. Das global enddiastolische Volumen ist die Summe der Blutvolumen aller 4 Herzkammern zum Ende der Diastole. Hierbei handelt es sich um eine fiktive Größe, mit der Angaben zur Vorlast des Herzens möglich sind [91]:

$$GEDV = ITTV - PTV$$

GEDV= global enddiastolisches Volumen

Das intrathorakale Blutvolumen (ITBV), ebenfalls ein aussagekräftiger Vorlastparameter, entspricht der Summe aus dem GEDV und dem in den Lungengefäßen enthaltenen Blutvolumen [15, 92]. Zwischen GEDV und ITBV besteht ein linearer Zusammenhang. Diese Korrelation ermöglicht die Aufstellung einer Gleichung, mit der das ITBV aus dem GEDV der Thermodilution kalkuliert wird [16, 93]:

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

ITBV*= abgeschätztes intrathorakales Blutvolumen a= spezifischer Koeffizient

b= spezifische Konstante

Damit ist auch die Bestimmung des extravasalen Lungenwassers, welches mit dem extravasalen Thermovolumen übereinstimmt, über die transpulmonale Thermodilution möglich [89,90]:

$$\text{EVLW}^* = \text{ITTV} - \text{ITBV}^*$$

EVLW* = abgeschätztes extravasales Lungenwasser

2.3.2. Das FloTrac™/Vigileo™-System

Das FloTrac™/Vigileo™-System ist ein minimalinvasives hämodynamisches Monitoringsystem der Firma Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA. Das HZV wird auf dem Boden einer kontinuierlichen Pulskonturanalyse bestimmt. Eine zusätzlich invasive Kalibrierung mittels einer Referenzmethode ist laut Firmenaussagen jedoch nicht notwendig.

Nach initialem Nullabgleich und Kalibrierung anhand der demografischen Daten - Geschlecht, Alter, Körpergröße und Körpergewicht - wird eine Rekalibrierung, um Änderungen der Gefäßcompliance mit Einfluss auf die Pulskontur zu erfassen, vom Gerät eigenständig alle 20 Sekunden vorgenommen. Hintergrund dieses Algorithmus ist, dass der Pulsdruck, das heißt die Differenz aus systolischem und diastolischem Blutdruck, dem Schlagvolumen proportional ist. Je größer das Schlagvolumen ist desto größer ist auch der Pulsdruck. Der Pulsdruck wird aber nicht vom Schlagvolumen allein, sondern zu einem größeren Anteil von der Gefäßcompliance beeinflusst. Gefäßcompliance und Pulsdruck verhalten sich dabei indirekt proportional zueinander.

Das FloTrac™/Vigileo™-System analysiert in 1 Sekunde 100 Blutdruckdatenpaare, das heißt 100 Pulsdruckwerte pro Sekunde, und berechnet daraus die Standardabweichung über ein 20-Sekundenintervall. Die Standardabweichung dieser 2000 Datenpaare ist dem Pulsdruck und damit dem Schlagvolumen direkt proportional. So wird das Schlagvolumen aller 20 Sekunden neu bewertet. Um die Gefäßcompliance in die Berechnung des Herzvolumens mit einzubeziehen, wird die so ermittelte Standardabweichung mit einer Konstante K verrechnet. K ist eine Konstante, die von den Patientencharakteristika (Geschlecht, Alter, Größe, Gewicht) in Anlehnung an die Methode von Langewouters und Wesseling hergeleitet wird. Langewouters und Wesseling zeigten in Studien an Leichen, das zum Beispiel Männer eine höhere Aortencompliance als Frauen, jüngere Personen eine höhere Aortencompliance als Ältere und größere Personen eine höhere Aortencompliance als Kleinere aufwiesen und entwickelten ein mathematisches Modell Referenzwerte für die Aortencompliance anhand der Patientencharakteristika Alter, Geschlecht und Körperoberfläche zu ermitteln [94]. Eine weitere

Feinabstimmung erfolgt dann mittels der patienteneigenen Charakteristika der Pulsdruckkurve, wie Anstieg beziehungsweise Steilheit und Wölbung der Pulswellenkurve. So spricht eine Kurve mit steilem Anstieg wie auch eine Pulswellenkurve mit geringer Wölbung für eine verminderte Gefäßcompliance des Gefäßbaumes. Eine abgerundete Pulswellenkurve deutet eher auf eine gute Gefäßcompliance hin [95]. Der Abgleich der Konstanten K erfolgt einmal pro Minute. Aus dem Produkt der oben genannten Standardabweichung und der Konstante K wird das Schlagvolumen errechnet, welches multipliziert mit der Herzfrequenz das HZV ergibt. Weitere Details dieses proprietären Algorithmus werden von der Firma Edwards Lifesciences nicht veröffentlicht.

Durch Einbezug der individuellen Charakteristika der Pulswellenkurve, Anstieg und Pulswellenform, in den dem System zugrunde liegenden Algorithmus ermöglicht das FloTrac™/Vigileo™-System die HZV-Bestimmung mittels kontinuierlicher Pulskonturanalyse an jedem peripheren arteriellen Katheter.

Mit diesem Monitoringsystem lässt sich neben dem kontinuierlichen HZV der Herzindex, das Schlagvolumen, der Schlagvolumenindex, der systemisch vaskuläre Widerstand, die Schlagvolumenvariation und mittels eines zusätzlichen zentralvenösen Katheters die zentralvenöse Sauerstoffsättigung kontinuierlich bestimmen.

Für dieses Verfahren benötigt man einen intraarteriellen Katheter, einen Druckaufnehmer, den FloTrac™-Sensor, und den Vigileo™-Monitor.

2.4. Messdurchführung

Direkte arterielle Blutdruckmessung und HZV-Messung mittels FloTrac™/Vigileo™-System über die A.radialis

Zur direkten arteriellen Blutdruckmessung und HZV-Messung über das FloTrac™/Vigileo™-System über die A.radialis wurde ein zuvor unter sterilen Bedingungen in Lokalanästhesie eingebrachter radialarterieller Katheter (Leader Cath 115.798 20G 8 cm, Vygon, Aachen, Deutschland) benutzt. Nach Überprüfen der korrekten Lage und Durchgängigkeit wurde dieser mit dem FloTrac™-Druckaufnehmer verbunden. Für den arteriellen Druckaufnehmer wurde der Nullreferenzpunkt in Herzhöhe des Patienten gewählt. Bei Lageänderungen wurde die Position des Druckaufnehmers entsprechend korrigiert. Der FloTrac™-Sensor wurde zur HZV-Messung mit dem Vigileo™-Monitor und zur Darstellung der arteriellen Pulsdruckkurve über ein Druckmodul M1006B mit dem bettseitigen Philips™-Patientenmonitor verbunden.

Zum Erhalt korrekter radialarterieller Blutdruckparameter wurde initial und bei Lageänderungen ein Nullabgleich gegen den Atmosphärendruck durchgeführt und auf eine ungedämpfte Pulsdruckkurve geachtet. Nach Eingabe der biometrischen Patientendaten (Alter, Körpergewicht, Körpergröße, Geschlecht) und initialem Nullabgleich erfolgte die kontinuierliche Messung des HZV mittels des Vigileo™-Monitors. Vor der ersten Messung wurde nach der Konnektion des Drucksystems mindestens 3 Minuten zur Stabilisierung des arteriellen Drucksystems gewartet.



Abbildung 3:

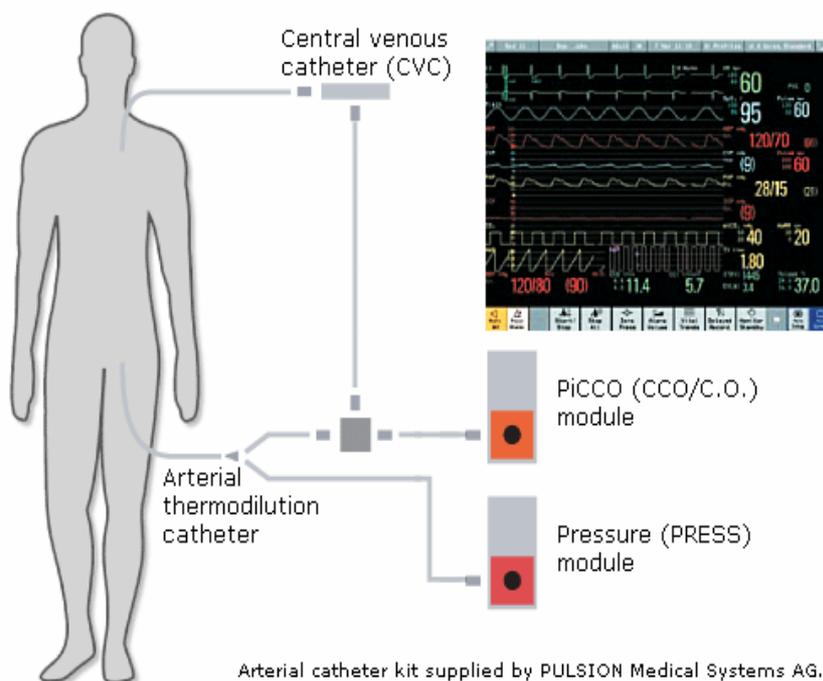
FloTrac™/Vigileo™- System, Edwards Lifesciences

Invasives hämodynamisches Monitoring mittels PiCCO™-System

Zur Durchführung des hämodynamischen Monitorings mittels PiCCO™-System wurde unter sterilen Bedingungen in Lokalanästhesie ein arterieller Thermodilutionskatheter in die A.femoralis eingebracht (Pulsioath PV2015L20 5F 20 cm, Pulsion Medical Systems, München, Deutschland). Nach Kontrolle der korrekten Lage und Durchgängigkeit wurde dieser zur Ableitung und Darstellung der femoralarteriellen Blutdruckkurve an den PiCCO™-Einwegdruckabnehmer angeschlossen und über das Philips™ Druckmodul M 1006B mit dem bettseitigen Philips™-Monitor verbunden. Analog wurde auch hier der Nullreferenzpunkt für den Druckaufnehmer in Herzhöhe des Patienten gewählt und bei Lageänderungen entsprechend korrigiert. Nach initialem Nullabgleich und Durchführung des so genannten „Rechteckwellen-Tests“ zur Kontrolle des dynamischen Einschwingverhaltens des Druckaufnehmers erfolgte so die Aufzeichnung der femoralarteriellen Blutdruckkurve. Vor der ersten Messung wurde nach der Konnektion des Drucksystems mindestens 3 Minuten zur Stabilisierung des arteriellen Drucksystems gewartet. Analog der radialarteriellen Messung wurde auch hier bei Lageänderungen auf eine korrekten Nullabgleich und eine ungedämpfte Pulsdruckkurve zu allen

Messzeitpunkten geachtet. Zur kontinuierlichen HZV-Bestimmung wurde der arterielle Thermodilutionskatheter über das HZV-Schnittstellenkabel M1643A und das HZV-Modul M1012A Option C10 mit dem Philips™-Monitor verbunden und an das HZV-Schnittstellenkabel M1643A der Injektattemperatursensor zur initialen Kalibrierung und Durchführung der transpulmonalen Thermodilution angeschlossen.

Für die diskontinuierliche HZV-Bestimmung mittels transpulmonaler Thermodilution verwendeten wir jeweils 20 ml einer unter 10° C gekühlten Glucoselösung, die möglichst schnell und gleichmäßig über den Anschluss des Injektattemperatursensor zentralvenös injiziert wurde. Dazu wurde der Patient für jeden Messzyklus in eine horizontale Lage gebracht. Für jede HZV-Bestimmung mit dieser Methode wurden mindestens dreimalige Messungen durchgeführt, um kurzfristige Schwankungen des Schlagvolumens zu mitteln. Ausreißer gingen in die Berechnung des Mittelwertes nicht mit ein. Vor jeder Berechnung des HZV wurde nochmals die korrekte Eingabe des Injektatvolumens, des Injektatsensors, der Meßmethode und biometrischen Patientendaten (Körpergröße und Gewicht) am Monitor überprüft. Die Kalibrierung erfolgte mindestens alle 8 Stunden.



PiCCO™-System, Pulsion Medical Systems AG

Abbildung 4: Arterial catheter kit- PiCCO™-System

HZV-/Herzindex- und Blutdruckmessung mittels FloTrac™/Vigileo™-System über die A.femoralis

Um zum einen die HZV-/ Herzindexwerte des PiCCO™-Systems und des FloTrac™/Vigileo™-Systems direkt und zum anderen die mittels FloTrac™/Vigileo™-System ermittelten HZV-/ Herzindexwerte des radialarteriellen und femoralarteriellen Zugangs vergleichen zu können, wurde in 9 Fällen der FloTrac™-Sensor zusätzlich intermittierend an den femoralarteriellen Zugang angeschlossen. Dazu wurde der femoralarterielle Thermodilutionskatheter vom PiCCO™-Druckaufnehmer getrennt und mit dem FloTrac™-Sensor verbunden. Nach Nullabgleich und Rekalibrierung und mindestens 3minütiger Wartezeit zur Stabilisierung des arteriellen Drucksystems erfolgte dann die Erfassung der HZV-/ Herzindexwerte über den Vigileo™-Monitor.

Zu unterschiedlichen nicht standardisierten Zeitpunkten wurden patientenbezogen die HZV-Werte der beiden Systeme, die arteriellen Blutdruckwerte und die verabreichte Katecholamintherapie aufgezeichnet. Dabei gingen sowohl die mit dem PiCCO™-System ermittelten HZV-Werte der kontinuierlichen Pulsconturanalyse als auch die der transpulmonalen Thermodilution in die Beobachtung mit ein.

Um zu analysieren, inwieweit das FloTrac™/Vigileo™-System verglichen mit dem PiCCO™-System in der Lage ist, den Trend des Herzzeitvolumens beziehungsweise des Herzindexes abzubilden, wurde die Differenz zweier nacheinander gemessenen Herzindexwerte (Delta-HI) des FloTrac™/Vigileo™-Systems und PiCCO™-Systems über die Zeit verglichen.

2.5. Dokumentation der Messdaten

In einem standardisierten Messprotokoll wurden folgende Parameter dokumentiert:

- biometrische Patientendaten hinsichtlich Alter, Körpergewicht, Geschlecht, Körpergröße
- Diagnosen
- SAPS2 / APACHE II / SOFA-Score und TISS 28
- Datum/Uhrzeit der Messungen beziehungsweise Zeitpunkt der Katheteranlage
- systolischer, diastolischer Blutdruck und Mitteldruck - femoral- und radialarteriell
- kontinuierliches HZV des PiCCO™- und des FloTrac™/Vigileo™- Monitorings sowie nach Kalibrierung das diskontinuierliche HZV der transpulmonalen Thermodilutionsmethode des PiCCO™- Systems
- die zum Messzeitpunkt verabreichte Katecholamintherapie

2.6. Statistische Verfahren

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten erfolgte mit Hilfe der Software GraphPad Prism Version 4 (GraphPad Software, San Diego, CA, USA). Zur graphischen Darstellung wurde zusätzlich das Programm SigmaPlot Version 7.0 (Systat Software GmbH, Erkrath, Deutschland) verwendet. Alle Herzzeitvolumenwerte sind auf die Körperoberfläche indiziert als Herzindexwerte wiedergegeben.

Aus den Daten wurden jeweils Mittelwert, Standardabweichung, Median, Quartilen, Minimum und Maximum berechnet. Zur statistischen Auswertung wurden parameterfreie Tests eingesetzt (Mann-Whitney-U-Test, Wilcoxon-Test). Der Wilcoxon-Test wurde zum Vergleich der Blutdruckunterschiede und der Herzzeitvolumen- beziehungsweise Herzindexdifferenzen der beiden Systeme genutzt. Der Mann-Whitney-U-Test fand in Subgruppenanalysen zur Ermittlung des Einflusses der Blutdruckunterschiede der beiden Verfahren und der Noradrenalinindosis auf die jeweiligen Herzindexdifferenzen sowie bei der Ermittlung der Abhängigkeit der Blutdruckmitteldruckdifferenzen der beiden Systeme von der jeweiligen Noradrenalinindosis Anwendung. Dabei wurde ein zweiseitiger p-Wert von < 0.05 als signifikant angesehen. Für die Subgruppen wurde weiterhin eine Korrelationsanalyse nach Spearman-Rho erstellt.

Der Vergleich der mittels FloTrac™/Vigileo™-System ermittelten Herzindex- beziehungsweise Blutdruckwerte mit denjenigen des PiCCO™-Systems erfolgte zusätzlich mit Hilfe von Bland-Altman-Analysen. Die Statistiker Bland und Altman beschrieben 1980 eine Methode mit der Fehleinschätzungen durch den ausschließlichen Gebrauch linearen Regressionsanalysen vermieden werden können [96]. In den Bland-Altman-Plots werden die Differenzen der Einzelwerte der beiden Messmethoden, also keine Absolutwerte, gegen ihre jeweiligen Mittelwerte, da der wahre Wert aufgrund des Fehlens einer exakten Referenzmethode unbekannt ist, aufgetragen. Das Streumaß definiert sich durch den Bereich der doppelten Standardabweichung $2s$ und wird mit dem Mittelwert der Differenzen der Einzelwerte in der Graphik durch Referenzlinien gekennzeichnet. Bei Übereinstimmung der Einzelwerte der beiden Methoden wäre die individuelle Differenz gleich Null. Ist das nicht der Fall, wird der Grad der systematischen Abweichung durch die *bias*, den Mittelwert der Differenzen der Einzelwerte ausgedrückt. Die systematische Abweichung macht eine Über- beziehungsweise Unterschätzung deutlich. Aus der *bias* und der *precision*, der einfachen Standardabweichung der Differenzen der Einzelwerte, ergeben sich die *limits of agreement*. Die *limits of agreement* sind Ausdruck der intraindividuellen Differenz der Einzelwerte der beiden Messmethoden und entsprechen der

doppelten Standardabweichung. Durch den Bereich der doppelten Standardabweichung, in den 95 Prozent aller Wertepaarabweichungen eingeschlossen sind, wird das Maß der Übereinstimmung der beiden Methoden deutlicher.

Der prozentuale Fehler (*percentage error*) wird als Quotient aus doppelter Standardabweichung und arithmetischem Mittel des Einzelwertes aus Referenzmethode und untersuchter Methode angegeben. In Anlehnung an das Konzept zur Beurteilung neuer HZV-Methoden von Critchley und Critchley wurde ein Schwellenwert $\leq 30\%$ (Fehlerprozent) als klinisch akzeptabel für das neue zu vergleichende System zur HZV-Bestimmung – das FloTrac™/Vigileo™-System – angesehen.

Im Einzelnen wurden folgende Analysen durchgeführt:

1. Vergleich der radialarteriellen Blutdruck- und HZV- und Herzindexwerte des FloTrac™/Vigileo™-Systems mit den femoralarteriellen Blutdruck- und HZV- und Herzindexwerten des PiCCO™-Systems
2. Analyse des Einflusses der Katecholamintherapie auf die mit dem FloTrac™/Vigileo™-System und PiCCO™-System abgeleiteten Blutdruck- und HZV-/ Herzindexwerte
3. Analyse des Einflusses der Größe der radial- und femoralarteriellen Blutdruckdifferenzen auf die Differenzen in der HZV-Messung der beiden Systeme
4. Vergleich der femoralarteriell bestimmten Herzindexwerte des FloTrac™/Vigileo™-Systems mit den radialarteriell bestimmten Herzindexwerten des FloTrac™/Vigileo™-Systems sowie den femoralarteriell bestimmten Herzindexwerten des PiCCO™-Systems
5. Analyse der Trendbeurteilung des FloTrac™/Vigileo™-Systems

3. Ergebnisse

Der Einschluss der 25 geplanten Patienten erstreckte sich über einen Untersuchungszeitraum vom 01.07.2006 bis zum 31.05.2007. In diesem Zeitraum wurden insgesamt 725 Patienten auf der Medizinischen Intensivstation 32B behandelt.

3.1. Demographische Daten

Die Charakteristika der eingeschlossenen Patienten sind in Tabelle 1 dargestellt. Es wurden 15 männliche und zehn weibliche Patienten untersucht. Das mittlere Alter der Patienten bei Aufnahme auf die Intensivstation betrug 63 Jahre, der jüngste Patient war 29 Jahre alt, der älteste 83 Jahre, im Median lag das Alter bei 67 Jahren. Die Liegedauer auf der Intensivstation betrug im Mittel 23 Tage (Minimum 1 Tag, Maximum 79 Tage). Die Letalität auf der Intensivstation lag bei 44 %.

3.2. Patientencharakteristika

Tabelle 1: Patientencharakteristika	
Patientenzahl (n)	25
Männliches Geschlecht n (%)	15 (60 %)
Alter in Jahren (Mittelwert \pm Standardabweichung)	63 \pm 13.8
Liegedauer auf der Intensivstation in Tagen (Mittelwert \pm Standardabweichung)	23 \pm 19.2
Sterblichkeit auf der Intensivstation n (%)	11 (44 %)

In Tabelle 2 sind die Grundkrankheiten und die Gründe für die Aufnahme auf die Intensivstation bei den einzelnen Patienten aufgeführt.

Tabelle 2: Diagnosen		
Patienten	Aufnahmegrund Intensivstation	Grundkrankheit
1-f	respiratorische Insuffizienz	Herzinsuffizienz
2-m	respiratorische Insuffizienz	M. Hodgkin
3-g	kardiale Dekompensation	koronare Herzerkrankung
4-r	respiratorische Insuffizienz	Non-Hodgkin-Lymphom
5-s	respiratorische Insuffizienz	akute myeloische Leukämie
6-t	respiratorische Insuffizienz	akute myeloische Leukämie
7-m	respiratorische Insuffizienz	Pneumonie
8-p	respiratorische Insuffizienz	Pneumonie
9-d	respiratorische Insuffizienz	Pneumonie
10-h	respiratorische Insuffizienz	Pneumonie
11-s	septischer Schock	Non-Hodgkin-Lymphom
12-p	Reanimation	koronare Herzerkrankung
13-k	respiratorische Insuffizienz	Pneumonie
14-p	Sepsis	Herzinsuffizienz
15-g	akutes Nierenversagen	Pankreatitis
16-k	respiratorische Insuffizienz	akute myeloische Leukämie
17-s	respiratorische Insuffizienz	Krampfanfall
18-h	respiratorische Insuffizienz	Pneumonie
19-e	respiratorische Insuffizienz	Pneumonie
20-v	respiratorische Insuffizienz	Urosepsis
21-f	respiratorische Insuffizienz	Urosepsis
22-s	respiratorische Insuffizienz	Krampfanfall
23-t	akutes Nierenversagen	Pneumonie
24-g	respiratorische Insuffizienz	Non-Hodgkin-Lymphom
25-b	respiratorische Insuffizienz	myeloische Leukämie

Zwanzig Patienten waren bereits bei Aufnahme auf die Intensivstation beatmungspflichtig, bei den übrigen fünf entwickelte sich im Verlauf eine respiratorische Insuffizienz mit Notwendigkeit zur maschinellen Beatmung, so dass 100% der eingeschlossenen Patienten während ihres Aufenthaltes auf der Intensivstation beatmet wurden. Bei 16 (64 %) Patienten kam es auf der Intensivstation zu einem akuten Nierenversagen, welches den Einsatz von Nierenersatzverfahren erforderlich machte. Zwölf (48 %) der Patienten erfüllten am Aufnahmetag auf die Intensivstation die Kriterien einer Sepsis entsprechend der Definition der American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine [97]. Die Diagnose Sepsis wurde gestellt, wenn bei gesicherter Infektion mindestens zwei der folgenden Bedingungen erfüllt waren:

- Herzfrequenz > 90/min
- Tachypnoe > 20/min oder pCO₂ <32 mmHg
- Leukozytose > 12000/μl
- Körpertemperatur > 38°C oder < 36°C.

Zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie waren diese Kriterien bei 20 Patienten (80%) erfüllt.

Bei 16 der 25 Patienten standen die intensivmedizinischen Scores SOFA, SAPS2, APACHE II und TISS 28 zur Verfügung, da sie ab Januar 2007 Teil der routinemäßigen Dokumentation auf der Intensivstation 32B waren. Die zu den jeweiligen Messzeitpunkten erreichten Score-Punktzahlen sind in Tabelle 3 zusammengefasst und ausgewertet.

Tabelle 3: intensivmedizinische Scores der untersuchten Patienten				
	SOFA	TISS 28	APACHE II	SAPS 2
Mittelwert	9.7	42.9	25.2	55.2
Standardabweichung	3.65	7.88	8.43	18.66
Median	9	42.5	23	47.5
Quartilen	7, 13	38.5, 48	19, 30	41, 66
Minimum	4	26	8	30
Maximum	19	59	45	98

3.3. Daten zur Untersuchung

Die Anlage der A.radialis zur direkten Blutdruckmessung erfolgte im Mittel 0.5 Tage nach Aufnahme auf die Intensivstation, bei 18 Patienten noch am Aufnahmetag auf die Intensivstation. Der Beginn des invasiven hämodynamischen Monitorings mittels des PiCCO™-Systems über einen zusätzlich gelegten arteriellen Zugang in der A.femoralis erfolgte im Mittel am zweiten Tag nach Aufnahme auf die Intensivstation. Bei 15 Patienten wurde der Blutdruck über die A.radialis rechts abgeleitet, bei 10 Patienten über die A.radialis links. Die Blutdruckmessung in der A.femoralis erfolgte bei 18 Patienten rechtsseitig, bei sieben Patienten in der linken A.femoralis. Die diesbezüglichen Daten sind in Tabelle 4 aufgeführt.

Tabelle 4: Durchführung der arteriellen Druckmessung		
	A.radialis	A.femoralis
Rechtsseitig	15	18
Linksseitig	10	7
Zeitpunkt der Anlage in Bezug auf die Aufnahme auf die Intensivstation, Tage:		
Mittelwert	0.5	2
Standardabweichung	0.9	2
Median	0	1
Quartilen	0, 0.25	1, 3
Minimum	0	0
Maximum	3	9

Die Vergleichsuntersuchungen wurden bei den einzelnen Patienten über jeweils unterschiedlich lange Zeiträume durchgeführt, in denen unterschiedlich viele Vergleichsmessungen erfolgten. Tabelle 5 gibt einen Überblick über Anzahl und Zeiträume der Messungen.

Tabelle 5: Messpunkte und -zeiträume		
	Messzeitraum, Tage	Messungen, n
Mittelwert	3	13
Standardabweichung	2.0	9.9
Median	2	10
Quartilen	1.5, 4	6.5, 16.5
Minimum	1	1
Maximum	8	40

Bei einem Patienten konnte nur eine einzige Messung durchgeführt werden, da der Patient kurz nach dieser ersten Messung bereits verstarb. Bei einem weiteren Patienten war die Ableitung des Blutdrucks und Einspeisung in den Patientenmonitor aufgrund eines Defekts des FloTrac™-Sensors nicht möglich, so dass bei diesem Patienten für die Auswertung nur der in der A.radialis gemessene arterielle Mitteldruck zur Verfügung stand, da dieser auch auf dem Vigileo™-Monitor angezeigt wird (insgesamt neun Messungen).

Insgesamt wurden 324 Vergleichsmessungen zwischen PiCCO™-System und FloTrac™/Vigileo™-System durchgeführt.

3.4. Kreislagsituation und Hämodynamik der Patienten während der Messungen

Bei 315 der 324 Messungen wurden zur Kreislaufstabilisierung Katecholamine eingesetzt.

Ausschließlich Dopamin in einer Dosierung von maximal 5 µg/kg/min wurde zu 19 Messzeitpunkten verabreicht, zu 296 Messzeitpunkten erhielten die Patienten Katecholamine in vasopressorischer Dosierung (Tabelle 6).

Tabelle 6: Katecholamindosis während der Messungen (µg/kg/min)				
	Dopamin	Noradrenalin	Dobutamin	Adrenalin
Anzahl der Messungen	69	269	112	23
Mittelwert	4.2	0.29	8.8	0.42
Standardabweichung	0.85	0.279	3.58	0.449
Median	4.2	0.18	9.1	0.18
Quartilen	4.1, 4.3	0.08, 0.44	6.1, 11.1	0.15, 0.62
Maximum	5.6	1.46	14.8	1.56

3.5. Statistische Auswertung der Ergebnisse

3.5.1. Vergleich der über die A.femoralis mittels PiCCO™-System abgeleiteten Blutdruckwerte mit den über die A.radialis mittels FloTrac™/Vigileo™-System abgeleiteten Blutdruckwerten

Über die A.femoralis gemessen betrug der arterielle Mitteldruck über allen Messpunkten im Mittel 78.9 mmHg, systolischer und diastolischer Blutdruck lagen im Mittel bei 119.1 beziehungsweise 60.8 mmHg (Tabelle 7).

	Blutdruck systolisch	Blutdruck diastolisch	Arterieller Mitteldruck
Mittelwert	119.1	60.8	78.9
Standardabweichung	21.10	10.60	13.01
Median	117	60	78
Quartilen	106, 132	54, 68	72, 86
Minimum	57	35	42
Maximum	196	91	126

Die über die A.radialis abgeleiteten Blutdruckwerte aller Messungen sind in Tabelle 8 dargestellt. Über die A.radialis gemessen betrug der arterielle Mitteldruck über allen Messpunkten im Mittel 75.9 mmHg, systolischer und diastolischer Blutdruck lagen im Mittel bei 115,9 beziehungsweise 58.8 mmHg.

	Blutdruck systolisch	Blutdruck diastolisch	Arterieller Mitteldruck
Mittelwert	115.9	58.8	75.9
Standardabweichung	25.28	10.85	13.05
Median	116	59	75
Quartilen	100, 131	53, 65	68, 84
Minimum	45	30	33
Maximum	193	95	120

Im Vergleich zu den zeitgleich über die A.femoralis gemessenen Werten (Tabelle 7) zeigte sich in Bezug auf den systolischen Blutdruck kein statistisch signifikanter Unterschied (Wilcoxon-Test, $p=0.173$), sowohl der diastolische als auch der arterielle Mitteldruck waren jedoch über die A.radialis abgeleitet signifikant niedriger (Wilcoxon-Test, $p < 0.001$).

Abbildung 5:

Vergleich der über die A.radialis mittels FloTrac™/Vigileo™-System abgeleiteten Blutdruckmittelwerte mit den über die A.femoralis mittels PiCCO™-System abgeleiteten Blutdruckmittelwerten

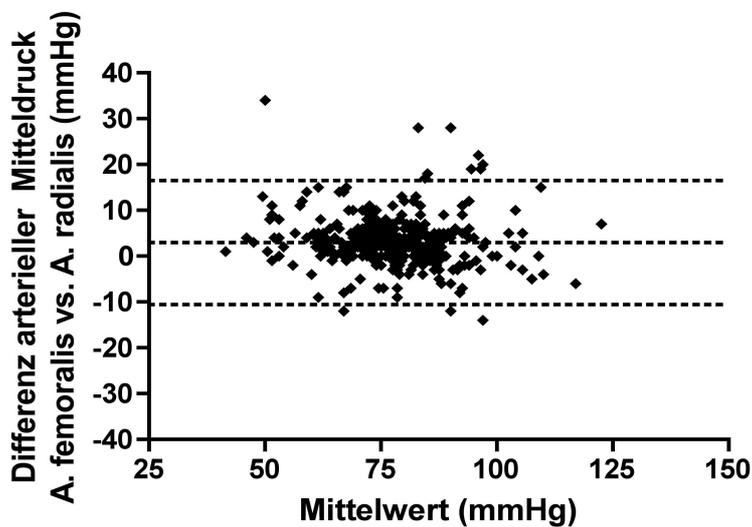


Abbildung 5 stellt die *bias* und *limits of agreement* zwischen arteriellem Mitteldruck über die A.femoralis und die A.radialis gemessen als Bland-Altman-Graphik aufgetragen dar. Die *bias* lag bei 2.98 mmHg, mit *limits of agreement* von ± 13.61 mmHg, woraus sich bei einem gemittelten Blutdruck von 77.4 mmHg ein *percentage error* von ± 17.6 % ergab.

3.5.2. Vergleich des FloTrac™/Vigileo™-Herzzeitvolumen/HI mit dem PiCCO™-Herzzeitvolumen/HI

FloTrac™/Vigileo™-Herzzeitvolumen und -Herzindex

In Tabelle 9 sind die mit dem FloTrac™/Vigileo™-System ermittelten Herzzeitvolumen- und Herzindexwerte wiedergegeben. Das durch Pulskonturanalyse mittels des FloTrac™/Vigileo™-Systems ermittelte Herzzeitvolumen lag im Mittel bei 5,6 l/min, was einem Herzindex von 3.0 l/min/m² entsprach.

Tabelle 9: FloTrac™/Vigileo™-Herzzeitvolumen- und Herzindexwerte (l/min beziehungsweise l/min/m²) aller Messungen		
	Herzzeitvolumen	Herzindex
Mittelwert	5.6	3.0
Standardabweichung	1.54	0.75
Median	5.4	2.9
Quartilen	4.4, 6.4	2.5, 3.3
Minimum	2.8	1.7
Maximum	14.2	7.6

In Tabelle 10 sind die mit dem PiCCO™-System sowohl mit Thermodilution als auch Pulskonturanalyse ermittelten Herzzeitvolumen- beziehungsweise Herzindexwerte angegeben. Das mittels Thermodilution gemessene und zur Kalibration der Pulskonturkurve eingesetzte Herzzeitvolumen lag im Mittel bei 7.2 l/min, was einem Herzindex von 3.8 l/min/m² entsprach. Die kontinuierlich durch Pulskonturanalyse ermittelten Werte lagen im Mittel bei 6.8 l/min beziehungsweise 3.7 l/min/m² (Tabelle 10).

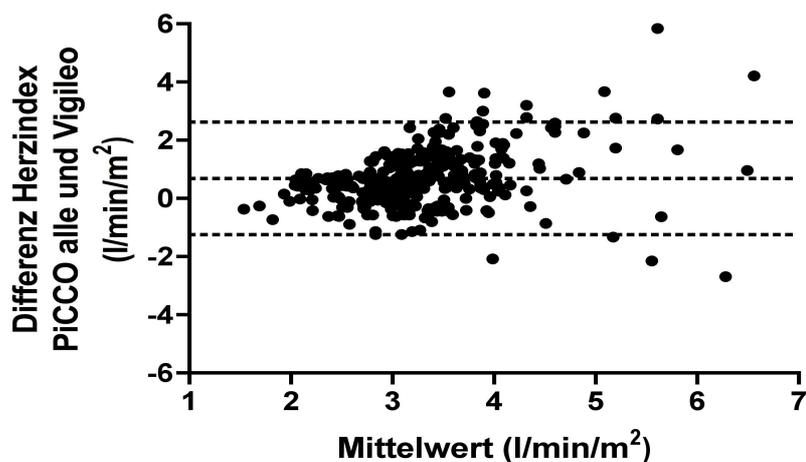
Tabelle 10: PiCCO™-Herzzeitvolumen- beziehungsweise Herzindexwerte aller Messungen (l/min beziehungsweise l/min/m²)				
	Thermodilution		Pulskonturanalyse	
Anzahl Messwerte	90		305	
	Herzzeitvolumen	Herzindex	Herzzeitvolumen	Herzindex
Mittelwert	7.2	3.8	6.8	3.7
Standardabweichung	1.92	1.13	1.85	1.04
Median	6.8	3.7	6.5	3.6
Quartilen	5.93, 8.15	3.05, 4.19	5.50, 7.60	2.90, 4.17
Minimum	3.9	1.9	2.6	1.4
Maximum	14.9	8.6	15.9	8.7

3.5.2.1. Vergleich der FloTrac™/Vigileo™- HZV-/Herzindexwerte mit den mittels transpulmonaler Thermodilution und Pulskonturanalyse ermittelten PiCCO™-HZV-/Herzindexwerten

Die mit dem FloTrac™/Vigileo™-System ermittelten Herzzeitvolumen- und Herzindexwerte waren signifikant niedriger als die mit dem PiCCO™-System sowohl über die transpulmonale Thermodilutionsmethode als auch über die Pulskonturanalyse ermittelten Herzzeitvolumen- und Herzindexwerte (Wilcoxon- Test, $p < 0.001$).

Abbildung 6:

Vergleich der Herzindexwerte des FloTrac™/Vigileo™-Systems mit den mittels transpulmonaler Thermodilution und Pulskonturanalyse des PiCCO™-Systems ermittelten Herzindexwerten



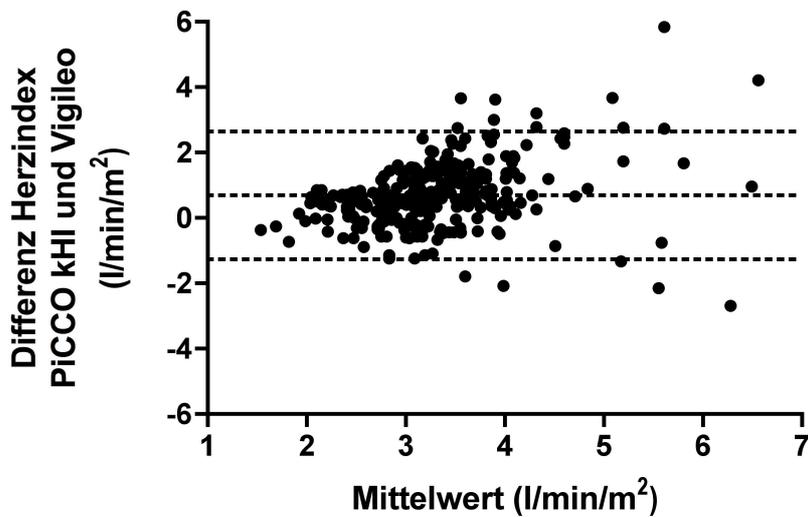
Die *bias* lag bei 0.68 l/min/m² mit *limits of agreement* von ± 1.94 l/min/m². Bei einem gemittelten Herzindex von 3.3 l/min/m² entsprach das einem *percentage error* von $\pm 58.8\%$ (Abbildung 6).

3.5.2.2. Vergleich der Herzindexwerte des FloTrac™/Vigileo™-Systems mit den mittels Pulskonturanalyse ermittelten Herzindexwerten des PiCCO™-Systems

Wurden ausschließlich die durch Pulskonturanalyse mit dem PiCCO™-System ermittelten Herzindexwerte zum Vergleich herangezogen (n = 305), so ergaben sich geringfügig andere Werte für die *bias* und die *limits of agreement* : $0.69 \pm 1.96 \text{ l/min/m}^2$, *percentage error* $\pm 59.1\%$, (Abbildung 7).

Abbildung 7:

Vergleich der Herzindexwerte der Pulskonturanalyse des PiCCO™-Systems mit denen des FloTrac™/Vigileo™-Systems

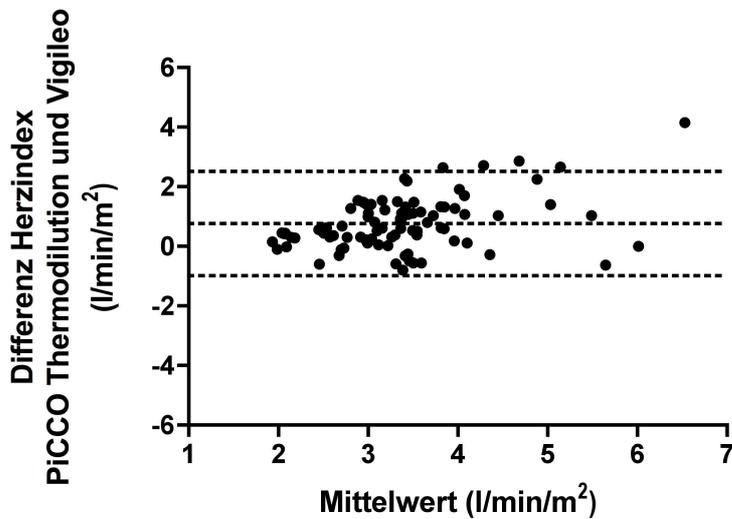


3.5.2.3. Vergleich der Herzindexwerte des FloTrac™/Vigileo™-Systems mit den mittels Thermodilution ermittelten Herzindexwerten des PiCCO™-Systems

Bei ausschließlicher Berücksichtigung der mittels Thermodilution intermittierend ermittelten PiCCO™-Herzindexwerte ($n = 90$) war die *bias* mit 0.76 l/min/m^2 etwas größer, die *limits of agreement* lagen bei $\pm 1.75 \text{ l/min/m}^2$, was einem *percentage error* von $\pm 51.7 \%$ entsprach (Abbildung 8).

Abbildung 8:

Vergleich der Herzindexwerte der transpulmonalen Thermodilution des PiCCO™-Systems mit denen des FloTrac™/Vigileo™-Systems

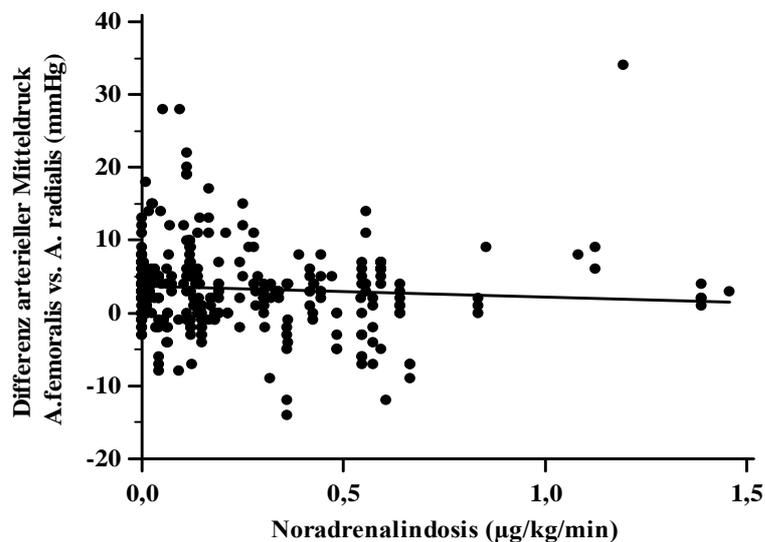


3.5.3. Abhängigkeit der Mitteldruckunterschiede zwischen A.femoralis und A.radialis von der Noradrenalindosis

Der Einfluss der Noradrenalindosis auf die Differenz der über die A.femoralis und A.radialis abgeleiteten Blutdruckmittelwerte wurde untersucht. Es bestand eine negative Korrelation zwischen der Noradrenalindosis und dem jeweiligen Mitteldruckunterschied zwischen A.femoralis und A.radialis. (Spearman-Rho-Korrelation, $r=-0,144$, $p=0,011$).

Abbildung 9:

Einfluss der Noradrenalindosis auf die Mitteldruckunterschiede zwischen A.femoralis und A.radialis (Spearman-Rho-Korrelation)



3.5.3.1. Subgruppenanalyse

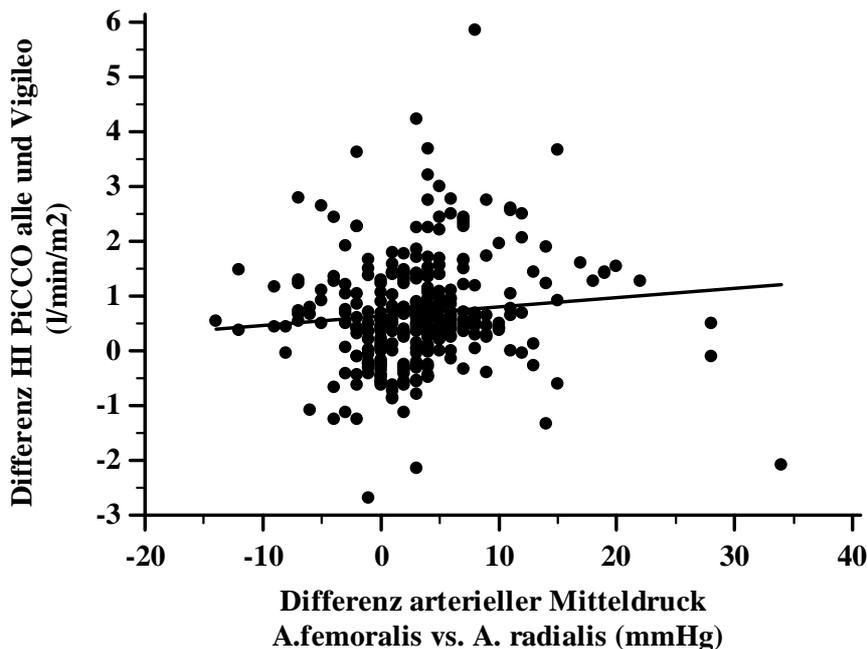
Um den Einfluss der vasopressorischen Katecholamine genauer zu untersuchen, wurde eine Subgruppenanalyse, die die Abhängigkeit der Differenz der über die A.femoralis und A.radialis abgeleiteten Blutdruckmittelwerte von der Höhe der Dosis vasopressorischer Katecholamine untersucht, durchgeführt. Da das am häufigsten in vasopressorischer Funktion eingesetzte Katecholamin Noradrenalin war ($n = 269$, s.o.), wurde als Cut-off eine Schwelle von $0.1 \mu\text{g/kg/min}$ Noradrenalin gewählt. Bei 70 Messungen lag die Noradrenalindosis während der Messung bei $< 0.1 \mu\text{g/kg/min}$ beziehungsweise diese Patienten erhielten kein Noradrenalin. Die Differenz der über die A.femoralis und A.radialis abgeleiteten Blutdruckmittelwerte zeigte eine Abhängigkeit von der Noradrenalindosis, die Mitteldruckunterschiede zwischen beiden Gruppen unterschieden sich signifikant (Mann-Whitney-U-Test, $p<0,001$).

3.5.4. Analyse der Abhängigkeit der Differenz der Herzzeitvolumen und Herzindexwerte des PiCCO™- und FloTrac™/Vigileo™-Systems von der Differenz der über die A femoralis und A.radialis abgeleiteten Blutdruckmittelwerte

Der Einfluss der Differenz der über die A.femoralis und A.radialis abgeleiteten Blutdruckmittelwerte auf die Differenz der Herzzeitvolumen- und Herzindexwerte des PiCCO™- und FloTrac™/Vigileo™-Systems wurde untersucht. Es bestand eine Korrelation zwischen der Differenz der jeweiligen Blutdruckmittelwerte und den Herzindexabweichungen des PiCCO™- und FloTrac™/Vigileo™-Systems. (Spearman-Rho-Korrelation, $r=0,183$, $p<0,001$)

Abbildung 10:

Analyse der Abhängigkeit der Differenz der Herzzeitvolumen- und Herzindexwerte des PiCCO™- und FloTrac™/Vigileo™-Systems von der Differenz der über die A.femoralis und A.radialis abgeleiteten Blutdruckmittelwerte (Spearman-Rho-Korrelation)



3.5.4.1. Subgruppenanalyse

Um zu analysieren, ob und inwieweit die zwischen A.femoralis und A.radialis signifikant unterschiedlichen Blutdruckwerte eine Rolle für die Abweichungen in der Herzindexmessung zwischen PiCCO™-System und FloTrac™/Vigileo™-System spielten, wurden zwei Subgruppen gebildet, in denen jeweils die mit den beiden Systemen gemessenen Herzindizes verglichen wurden. Die eine Subgruppe schloss dabei Patienten mit einer Abweichung des arteriellen Mitteldrucks von bis zu 5 mmHg ein, die andere Subgruppe Patienten mit einer Abweichung über 5 mmHg.

Je größer die Mitteldruckdifferenz zwischen A.femoralis und A.radialis war, umso größer war auch die Differenz der Herzindexwerte des PiCCO™- und FloTrac™/Vigileo™-Systems. Beide Gruppen unterschieden sich signifikant (Mann-Whitney-U-Test, $p < 0,01$).

Zur Erstellung der Bland-Altman-Plots wurden die *bias* und die *limits of agreement* der Herzindexwerte für beide Subgruppen berechnet. Bei Patienten mit einem arteriellen Mitteldruckunterschied von bis zu 5 mmHg ($n = 228$) wurden eine *bias* und *limits of agreement* von 0.57 ± 1.83 l/min/m², entsprechend einem *percentage error* von $\pm 55.7\%$ bestimmt (Abbildung 11), bei Patienten mit einem arteriellen Mitteldruckunterschied von über 5 mmHg ($n = 96$) eine *bias* und *limits of agreement* von 0.93 ± 2.09 l/min/m², ein *percentage error* von $\pm 62.6\%$ (Abbildung 12).

Abbildung 11:

Vergleich der mittels der transpulmonalen Thermodilution und Pulskonturanalyse des PiCCO™-Systems ermittelten Herzindexwerte mit den Herzindexwerten des FloTrac™/Vigileo™-Systems bei Patienten mit einer Abweichung des arteriellen Mitteldrucks von bis zu 5 mmHg

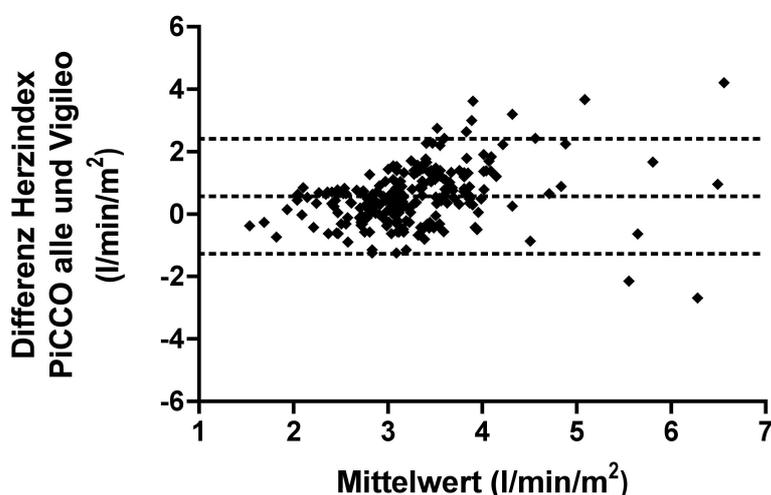
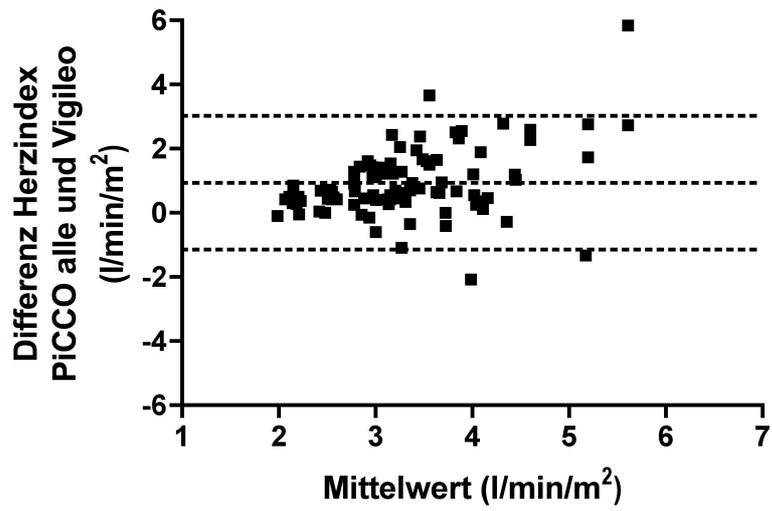


Abbildung 12:

Vergleich der mittels der transpulmonalen Thermodilution und Pulsconturanalyse des PiCCO™-Systems ermittelten Herzindexwerte mit den Herzindexwerten des FloTrac™/Vigileo™-Systems bei Patienten mit einer Abweichung des arteriellen Mitteldrucks über 5 mmHg



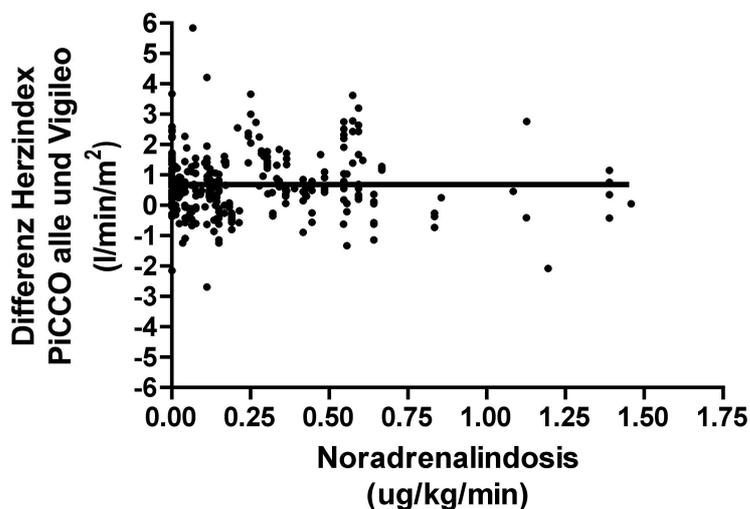
3.5.5. Analyse der Abhängigkeit der Differenz der Herzzeitvolumen- und Herzindexwerte des PiCCO™- und FloTrac™/Vigileo™-Systems von der Noradrenalindosis

Der Einfluss der Noradrenalindosis auf die Differenz der jeweiligen Herzzeitvolumen- und Herzindexwerte des PiCCO™- und FloTrac™/Vigileo™-Systems wurde untersucht.

Es bestand keine Korrelation zwischen der jeweiligen Noradrenalindosis und der Differenz der Herzzeitvolumen- und Herzindexwerte des PiCCO™- und FloTrac™/Vigileo™-Systems (Spearman-Rho-Korrelation, $r=0,067$, $p=0,282$).

Abbildung 13:

Vergleich der Abweichung der mittels der transpulmonalen Thermodilution und Pulskonturanalyse des PiCCO™-Systems ermittelten Herzindexwerte mit den Herzindexwerten des FloTrac™/Vigileo™-Systems in Abhängigkeit von der Noradrenalindosis (Spearman-Rho-Korrelation)



3.5.5.1. Subgruppenanalyse

Um den Einfluss der vasopressorischen Katecholamine genauer zu untersuchen, wurde eine Subgruppenanalyse durchgeführt, die die Abhängigkeit der Herzindexdifferenz des PiCCO™-Systems und FloTrac™/Vigileo™-Systems von der Höhe der Dosis vasopressorischer Katecholamine untersucht, durchgeführt. Da das am häufigsten in vasopressorischer Funktion eingesetzte Katecholamin Noradrenalin war ($n = 269$, s.o.), wurde als Cut-off eine Schwelle von $0.1 \mu\text{g/kg/min}$ Noradrenalin gewählt. Bei 70 Patienten lag die Noradrenalindosis während der Messung bei $< 0.1 \mu\text{g/kg/min}$ beziehungsweise diese Patienten erhielten kein Noradrenalin.

Es zeigte sich keine signifikante Abhängigkeit zwischen der Noradrenalindosis und der Differenz der Herzzeitvolumen- und Herzindexwerte des PiCCO™- und FloTrac™/Vigileo™-Systems. Die Differenz der Herzzeitvolumen- und Herzindexwerte des PiCCO™- und FloTrac™/Vigileo™-Systems beider Gruppen unterschieden sich nicht signifikant (Mann-Whitney-U-Test, $p=0,898$).

Die in der Bland-Altman-Analyse ermittelten *bias* und die *limits of agreement* bei diesen Patienten lagen bei 0.68 ± 1.79 l/min/m², der *percentage error* bei $\pm 55.9\%$ (Abbildung 14). Bei den Patienten mit einer Noradrenalindosis von ≥ 0.1 µg/kg/min ($n = 254$) waren die *limits of agreement* bei gleicher *bias* etwas größer: 0.68 ± 2.04 l/min/m², der *percentage error* bei $\pm 60.4\%$ (Abbildung 15).

Abbildung 14:

Vergleich der mittels der transpulmonalen Thermodilution und Pulskonturanalyse des PiCCO™-Systems ermittelten Herzindexwerte mit den Herzindexwerten des FloTrac™/Vigileo™-Systems bei Patienten mit einer Noradrenalintherapie ≤ 0.1 µg/kg/min

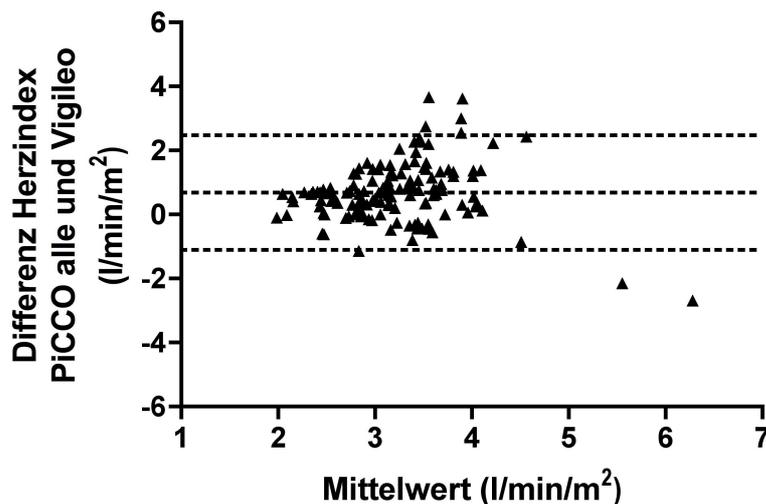
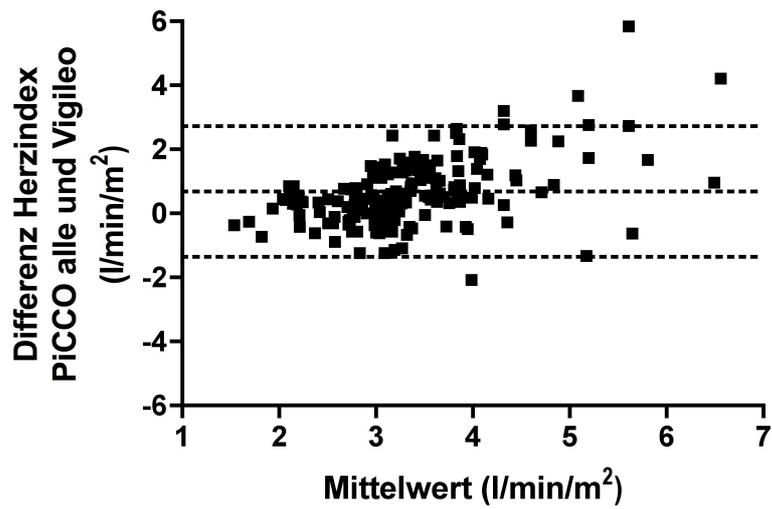


Abbildung 15:

Vergleich der mittels der transpulmonalen Thermodilution und Pulskonturanalyse des PiCCO™-Systems ermittelten Herzindexwerte mit den Herzindexwerten des FloTrac™/Vigileo™-Systems bei Patienten mit einer Noradrenalintherapie $> 0.1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$



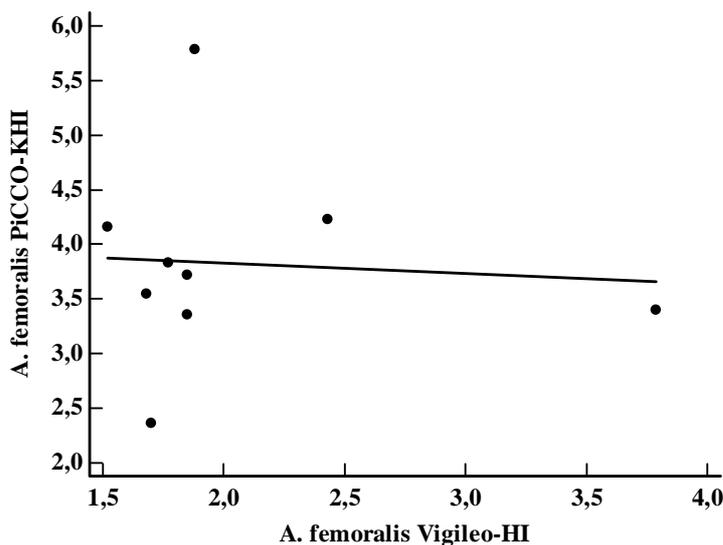
3.5.6. Vergleich der mittels FloTrac™/Vigileo™-System über die A.femoralis ermittelten Herzindexwerte mit den mittels FloTrac™/Vigileo™-System über die A.radialis ermittelten Herzindexwerten und den mittels Pulskonturanalyse des PiCCO™-Systems ermittelten Herzindexwerten

Bei neun Patienten lagen zusätzlich Vergleichsmessungen vor, bei denen mit dem FloTrac™/Vigileo™-System über die A.femoralis Herzindexwerte bestimmt wurden. Wurden diese Werte mit den 3 min zuvor ermittelten PiCCO™-Pulskonturanalyse-daten verglichen, so zeigte sich, dass sich die mit dem FloTrac™/Vigileo™-System über die A.femoralis ermittelten Herzindexwerte signifikant sowohl von denen mittels Pulskonturanalyse des PiCCO™-Systems ermittelten Herzindexwerten als auch von denen mittels FloTrac™/Vigileo™-System über die A.radialis ermittelten Herzindexwerten unterschieden (Wilcoxon- Test $p < 0,05$).

Es ergab sich keine Korrelation zwischen den über die A.femoralis mittels FloTrac™/Vigileo™-System ermittelten Herzindexwerten und den 3 min zuvor mittels Pulskonturanalyse des PiCCO™-Systems ermittelten Herzindexwerten (Spearman-Rho-Korrelation, $p=0,732$, $r=0,133$).

Abbildung 16:

Vergleich der mittels FloTrac™/Vigileo™-System über die A.femoralis ermittelten Herzindexwerte mit den mittels Pulskonturanalyse des PiCCO™-System ermittelten Herzindexwerten (Spearman-Rho-Korrelation)

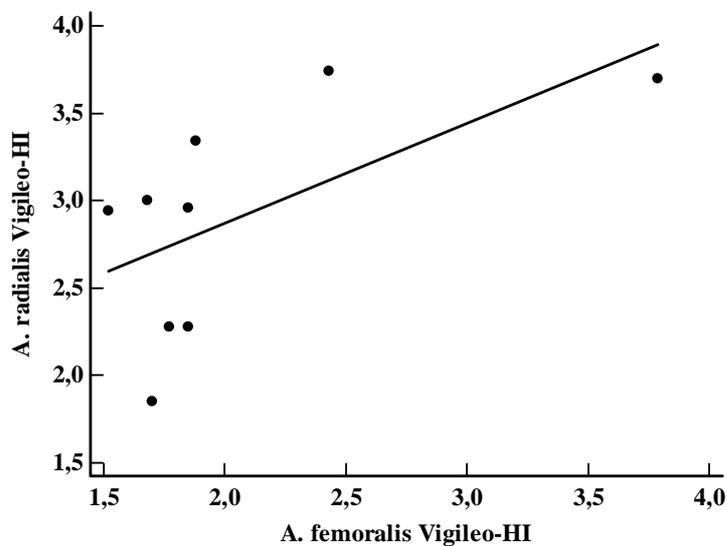


Die in der Bland-Altman-Analyse ermittelten *bias* und *limits of agreement* lagen bei $0,75 \pm 1,97 \text{ l/min/m}^2$, entsprechend einem *percentage error* von $\pm 57,5\%$.

Wurden die mittels FloTrac™/Vigileo™-System über die A.femoralis ermittelten Herzindexwerte mit den mittels FloTrac™/Vigileo™-System über die A.radialis ermittelten Herzindexwerten verglichen, so ergab sich eine grenzwertige Korrelation (Spearman-Rho-Korrelation $p= 0,05$, $r=0,66$).

Abbildung 17:

Vergleich der mittels FloTrac™/Vigileo™-System über die A.femoralis ermittelten Herzindexwerte mit den mittels FloTrac™/Vigileo™-System über die A.radialis ermittelten Herzindexwerten (Spearman-Rho-Korrelation)



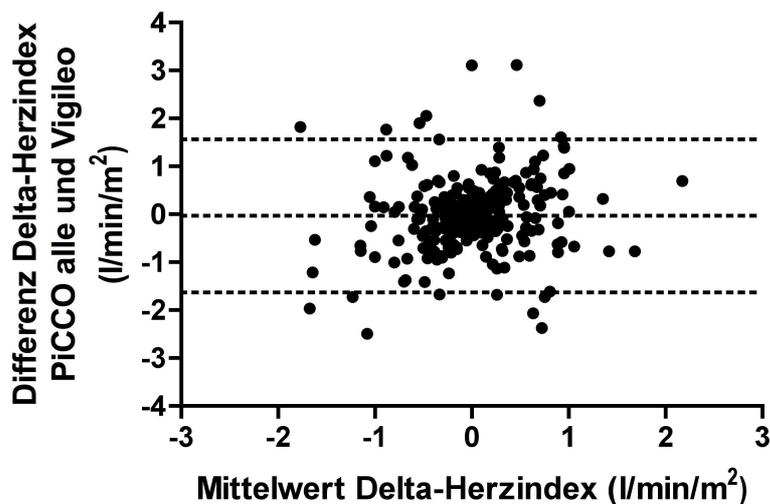
Entsprechend ergaben sich in der Bland-Altman-Analyse *bias* und *limits of agreement* von $0.35 \pm 0.38 \text{ l/min/m}^2$, der *percentage error* war mit $\pm 38.3\%$ deutlich niedriger.

3.5.7. Vergleich von Herzindexänderungen beim PiCCO™-System beziehungsweise FloTrac™/Vigileo™-System

Wurden die Veränderungen der intraindividuell konsekutiv gemessenen Herzindexwerte über die Zeit als Differenz zweier nacheinander gemessener Werte (Delta-HI) zwischen FloTrac™/Vigileo™- und PiCCO™-System verglichen, so ergaben sich bei einer mittleren HI-Änderung von 0.01 ± 0.80 l/min/m² (PiCCO™) beziehungsweise 0.02 ± 0.61 l/min/m² (FloTrac™/Vigileo™) eine *bias* und *limits of agreement* von -0.03 ± 1.60 l/min/m² (Abbildung 18).

Abbildung 18:

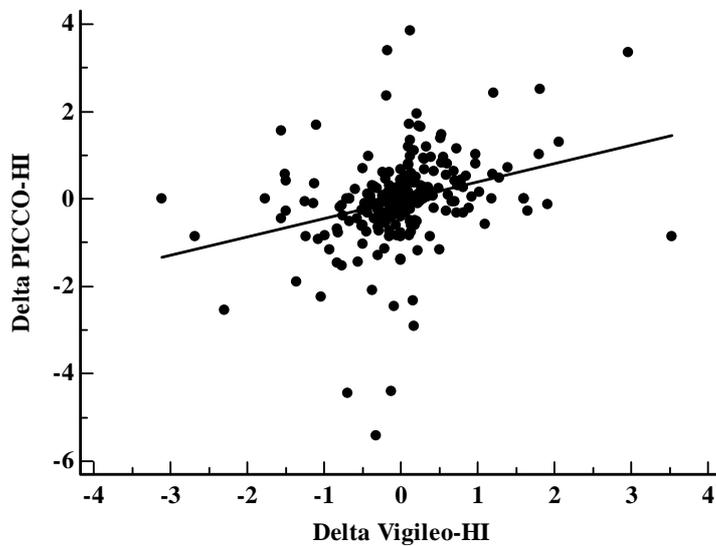
Vergleich der Veränderungen der individuellen konsekutiv gemessenen Herzindexwerte des FloTrac™/Vigileo™-Systems mit denen mittels der transpulmonalen Thermodilution und Pulsconturanalyse des PiCCO™-Systems ermittelten Veränderungen der Herzindexwerte über die Zeit



Im Vergleich der Veränderungen der individuellen konsekutiv gemessenen Herzindexwerte über die Zeit als Differenz zweier nacheinander gemessener Werte beider Verfahren ergab sich eine positive Korrelation (Sperman-Rho-Korrelation, $r= 0,38$, $p< 0,001$).

Abbildung 19:

Vergleich der Veränderungen der individuellen konsekutiv gemessenen Herzindexwerte des FloTrac™/Vigileo™-Systems mit denen mittels der transpulmonalen Thermodilution und Pulsconturanalyse des PiCCO™-Systems ermittelten Veränderungen der Herzindexwerte über die Zeit (Sperman-Rho-Korrelation)



4. Diskussion

4.1. Bedeutung der HZV-Messung

Eine wichtige Funktion des Herz-Kreislaufsystems ist die adäquate Versorgung aller Organsysteme und Gewebe mit notwendigen Substraten, insbesondere mit Sauerstoff.

Die Beurteilung der Herz-Kreislauf-Funktionen eines Patienten ist zumeist durch die klinische Untersuchung und ein Basismonitoring von Herzfrequenz, Herzrhythmus, Blutdruck, Atemfrequenz, Körpertemperatur, Urinausscheidung, Blutgasanalysen, Pulsoxymetrie, Flüssigkeitsbilanz und Laborparametern möglich.

Bei kritisch kranken Patienten lässt sich jedoch aufgrund schwerer Störungen der Hämodynamik der tatsächliche Status der Herz-Kreislauf-Funktionen nicht immer allein anhand dieser Parameter ausreichend abbilden [98].

Die Fehleinschätzung des tatsächlichen hämodynamischen Status des Patienten kann zur Ableitung nichtadäquater Therapieansätze führen und somit im Extremfall ein erhöhtes Mortalitätsrisiko für den Patienten bergen.

So erscheint bei bestimmten klinischen Konstellationen ein erweitertes hämodynamisches Monitoring sinnvoll. In einer Arbeit von Spiegel et al. wurden folgende Indikationen zum erweiterten hämodynamischen Monitoring angeführt:

- Schockzustände (insbesondere bei höherem Katecholaminbedarf)
- schwere respiratorische Insuffizienz
- schwere kardiale Insuffizienz/pulmonale Hypertonie
- größere operative Eingriffe bei kardialen Risikopatienten
- Polytraumata/Verbrennungen
- Transplantationen (Leber, Niere, Lunge) [59]

Ein erweitertes hämodynamisches Monitoring soll helfen, die Diagnostik elementarer hämodynamischer Störungen und die Entwicklung eines weiterführenden Therapiekonzeptes sowie die Festlegung von Zielkriterien zur Kontrolle des Behandlungserfolges zu erleichtern.

4.2. HZV-Messmethoden

Im Laufe der Zeit sind mehrere Methoden entwickelt worden, das HZV zu bestimmen.

Vereinfacht kann man diskontinuierliche und kontinuierliche HZV-Messmethoden unterscheiden. Der Nachteil der diskontinuierlichen HZV-Messmethoden -

Indikatorverdünnungsmethoden, Dopplerechokardiografie - ist, dass sie schnelle Änderungen der Hämodynamik, die insbesondere bei kritisch kranken Patienten auftreten, nicht ausreichend beziehungsweise zeitnah abbilden können.

Durch Entwicklung kontinuierlicher Verfahren, beispielsweise der pulmonalarteriellen Thermodilution mittels spezieller CCO-Katheter und der Pulsconturanalyse, wurde versucht, dem Rechnung zu tragen.

Dabei gilt noch immer die pulmonalarterielle Thermodilution als Goldstandard der HZV-Messung. Angesichts der mit der Invasivität der Methode verbundenen Risiken wurde der Nutzen dieses Verfahrens in den letzten Jahren jedoch zunehmend kontrovers diskutiert [81-83]. Die Notwendigkeit eines Verfahrens, welches kontinuierlich, schnell und zuverlässig und dabei wenig invasiv und wenig kostenintensiv die Änderungen der Hämodynamik aufzeigt, ist immer wieder betont worden.

Die Pulsconturanalyse ist eine Methode, mit der ein kontinuierliches, wenig invasives hämodynamisches erweitertes Monitoring durchgeführt werden kann. Systeme, die auf dem Boden der Analyse der Pulscontur das HZV bestimmen, sind sowohl das PiCCO™-System der Firma Pulsion Medical Systems als auch das Flo Trac™/Vigileo™-System der Firma Edwards Lifesciences. Um die Änderungen der aortalen Compliance, die Einfluss auf die Pulscontur nehmen, in die HZV-Bestimmung mit einzubeziehen, müssen regelmäßige Kalibrierungen erfolgen. Während sich das FloTrac™/Vigileo™-System laut Firmenaussagen aller 20 Sekunden eigenständig kalibriert, sind bei dem PiCCO™-System Kalibrierungen mit Hilfe einer Referenzmethode, der transpulmonalen Thermodilution, nötig. Es ergibt sich damit eine Zeitersparnis durch das FloTrac™/Vigileo™-System. Dennoch ist das PiCCO™-System relativ wenig zeitintensiv, da nach initialer Kalibrierung mittels der transpulmonalen Thermodilution das HZV im Verlauf selbstständig kontinuierlich abgeschätzt wird und auch so wesentliche hämodynamische Parameter in (Quasi-)Echtzeit dargestellt werden können.

Zur HZV-Bestimmung mit Hilfe des PiCCO™-Systems benötigt man einen intraarteriellen Thermodilutionskatheter und einen zentralvenösen Katheter. Für den intraarteriellen Zugang wird meist die A.femoralis gewählt. Die Anlage des femoralarteriellen Zuganges ist technisch einfach und relativ komplikationsarm [99]. Scheer et al. untersuchten in einer systematischen Übersichtsarbeit die Komplikationsrate von arteriellen Gefäßzugängen für das hämodynamische Monitoring. 11 Studien mit insgesamt fast 3.900 Punktionen wurden für den Zeitraum von 1978 bis 2001 in Bezug auf die auftretenden möglichen Komplikationen der femoralarteriellen Punktionen ausgewertet. Die häufigste Komplikation bestand in einer temporären Okklusion des Gefäßes mit einer durchschnittlichen Inzidenz von 1,45%. Schwerwiegende Komplikationen mit konsekutiv notwendiger Extremitätenamputation traten mit einer durchschnittlichen Inzidenz von 0,18% auf. Komplikationen wie das Entstehen eines Pseudoaneurysmas, die Entwicklung einer Sepsis oder einer lokalen Infektion waren in 1% der Fälle nachweisbar. Das Auftreten von

Blutungen wurde in 1,58% der Fälle und das eines Hämatoms in 6,1% der Fälle beschrieben [100].

Auch der für die transpulmonale Thermodilution benötigte zentralvenöse Katheter, der vor dem rechten Vorhof zu liegen kommt, und nicht wie der Pulmonalkatheter durch das gesamte rechte Herz bis in die Pulmonalarterie reicht, birgt hinsichtlich der Arrhythmiegefahr, Herzklappenläsionen, Lungeninfarkten oder möglicher Ruptur der A. pulmonalis ein geringeres Risiko [102].

Das FloTrac™/Vigileo™-System benötigt zur HZV-Bestimmung auf der Basis der Pulskonturanalyse dagegen nur einen intraarteriellen Zugang. Laut Firmenaussagen ist dabei jeder beliebige periphere arterielle Zugang nutzbar. Insbesondere die Möglichkeit der Nutzung des radialarteriellen Zugangsweges wird betont. Zwar bezieht sich die Pulskonturanalyse nach Wesseling auf eine zentrale Pulsdruckkurve, Irlbeck et al. konnten jedoch zeigen, dass eine zuverlässige HZV-Bestimmung auch an einer peripheren Pulsdruckkurve erfolgen kann [101]. Das Risiko der mit der Anlage und des Vorhandenseins eines zentralvenösen Zuganges beziehungsweise Pulmonalkatheters einhergehenden möglichen Komplikationen lässt sich so vollständig eliminieren.

4.3. Patientengut und Methoden

In der vorliegenden Studie wurden Patienten eingeschlossen, bei denen aus klinischer Indikation zur direkten arteriellen Blutdruckmessung ein Katheter in die A.radialis gelegt worden war und in der Folge ein invasives hämodynamisches Monitoring mit dem PiCCO™-System über einen arteriellen Thermodilutionskatheter in der A.femoralis durchgeführt werden sollte.

Im Rahmen einer Pilotstudie wurde bei 25 kritisch kranken Patienten auf unserer Intensivstation das minimalinvasive hämodynamische FloTrac™/Vigileo™-Monitoringsystem mit dem semiinvasiven PiCCO™-System verglichen.

Es wurden die radialarteriellen mittels FloTrac™/Vigileo™-System und femoralarteriellen mittels PiCCO™-System gemessenen Blutdruckwerte sowie die HZV-Werte der transpulmonalen Thermodilution und kontinuierlichen Pulskonturanalyse des PiCCO™-Systems und jene der Pulskonturanalyse des FloTrac™/Vigileo™-Systems patientenbezogen in nicht definierten Zeitabständen erhoben. Die zu den Messzeitpunkten verabreichte Katecholamintherapie ging in die Betrachtungen mit ein.

Es wurden mehrere Analysen durchgeführt:

1. Vergleich der radialarteriellen Blutdruck- und HZV-/ Herzindexwerte des FloTrac™/Vigileo™-Systems mit den femoralarteriellen Blutdruck- und HZV-/ Herzindexwerten des PiCCO™-Systems
2. Analyse des Einflusses der Katecholamintherapie auf die mit dem FloTrac™/Vigileo™-System und PiCCO™-System abgeleiteten Blutdruck- und HZV-/ Herzindexwerte
3. Analyse des Einflusses der Größe der radial- und femoralarteriellen Blutdruckdifferenzen auf die Differenzen in der HZV-Messung der beiden Systeme
4. Vergleich der femoralarteriell bestimmten Herzindexwerte des FloTrac™/Vigileo™-Systems mit den radialarteriell bestimmten Herzindexwerten des FloTrac™/Vigileo™-Systems sowie den femoralarteriell bestimmten Herzindexwerten des PiCCO™-Systems
5. Analyse der Trendbeurteilung des FloTrac™/Vigileo™-Systems

Ziel der Untersuchungen war es die Messgenauigkeit des Flo Trac™/Vigileo™-Monitoringsystems mit der des PiCCO™-Systems zu vergleichen.

4.4. Ergebnisse

In der vorliegenden Studie zeigte sich, dass der dem FloTrac™/Vigileo™-System zugrunde liegende Algorithmus das HZV sowohl im Vergleich zur transpulmonalen Thermodilution als auch zur kontinuierlichen Pulskonturanalyse des PiCCO™-Systems unterschätzte. Die mit dem FloTrac™/Vigileo™-System ermittelten Herzzeitvolumen- und Herzindexwerte waren signifikant niedriger als die sowohl mit der Pulskonturanalyse als auch der transpulmonalen Thermodilution des PiCCO™-Systems ermittelten Herzzeitvolumen- und Herzindexwerte (Wilcoxon-Test, $p < 0,001$). In der Bland-Altman-Analyse ergab sich für den Vergleich der Herzindexwerte eine *bias* von 0.68 l/min/m^2 mit *limits of agreement* von $\pm 1.94 \text{ l/min/m}^2$. Bei einem gemittelten Herzindex von 3.3 l/min/m^2 entsprach das einem *percentage error* von $\pm 58.8\%$. Wurden ausschließlich die durch Pulskonturanalyse mit dem PiCCO™-System ermittelten Herzindexwerte zum Vergleich herangezogen ($n = 305$), so ergaben sich geringfügig andere Werte für die *bias* und die *limits of agreement*: $0.69 \pm 1.96 \text{ l/min/m}^2$, entsprechend einem

percentage error von $\pm 59.1\%$. Bei ausschließlicher Berücksichtigung der mittels Thermodilution intermittierend ermittelten PiCCO™-Herzindexwerte ($n = 90$) war die *bias* mit 0.76 l/min/m^2 etwas größer, die *limits of agreement* lagen bei $\pm 1.75 \text{ l/min/m}^2$, was einem *percentage error* von $\pm 51.7\%$ entsprach.

In Anlehnung an das Konzept zur Beurteilung neuer HZV-Messmethoden von Critchley und Critchley, die einen Schwellenwert von ± 30 Fehlerprozent für die klinische Akzeptanz einer neuen Methode angaben, liegt der mit den in der vorliegenden Studie erhobenen Daten ermittelte prozentuale Fehler damit deutlich über diesem Schwellenwert [108].

In zahlreichen Studien wurde die Validität des PiCCO™-Systems im Vergleich zur pulmonalarteriellen Thermodilution als positiv bewertet [76, 78, 102, 103].

Das FloTrac™/Vigileo™-System wird währenddessen in den derzeit existierenden Studien kontrovers beurteilt. So konnte in einer im Juli 2007 veröffentlichten kardiochirurgischen Studie mit 40 Patienten im Vergleich der mittels intermittierender pulmonalarterieller Bolusthermodilution ermittelten Herzindexwerte mit den mittels FloTrac™/Vigileo™-Monitoringsystem ermittelten HZV-Werten lediglich eine mäßige Übereinstimmung festgestellt werden. Mayer et al. errechneten eine *bias* von $0,46 \text{ l/min/m}^2$ und *limits of agreement* von $\pm 1.15 \text{ l/min/m}^2$, entsprechend einem *percentage error* von 46% [106].

In einer Studie von Sakka et al. für eine frühere Softwareversion bei 24 beatmeten Patienten mit septischem Schock konnte ebenfalls nur eine mäßige Übereinstimmung der HZV-Werte des FloTrac™/Vigileo™-Systems und des PiCCO™-Systems nachgewiesen werden [109]. Es wurde eine *bias* von $0,5 \text{ l/min}$ mit *limits of agreement* von $\pm 2,3 \text{ l/min}$ ermittelt. Ebenso ergab sich in der von Sander et al. an 30 kardiochirurgischen Patienten durchgeführten Studie, die die HZV-Werte des FloTrac™/Vigileo™-Systems mit denen mittels pulmonalarterieller Thermodilution und transpulmonaler Thermodilution ermittelten HZV-Werten verglich, eine *bias* und *limits of agreement* von $0,6 \text{ l/min}$ und $-2,2 \text{ l/min}$ bis $3,4 \text{ l/min}$ für den Vergleich der HZV-Werte der pulmonalarteriellen Thermodilution und des FloTrac™/Vigileo™-Systems und eine *bias* und *limits of agreement* von $-0,1 \text{ l/min}$ und $-1,8 \text{ l/min}$ bis $1,6 \text{ l/min}$ für den Vergleich der HZV-Werte der transpulmonalen Thermodilution und pulmonalarteriellen Thermodilution. Sander et al. schlussfolgerten analog den in der vorliegenden Studie ermittelten Ergebnissen, dass das FloTrac™/Vigileo™-Systems die HZV-Werte unterschätzt [107].

Im Gegensatz dazu ermittelten Manecke et al. in einer im Jahr 2005 veröffentlichten Studie im Vergleich der HZV-Werte des Prototyps der Software des FloTrac™/Vigileo™-Systems mit denen der pulmonalarteriellen Thermodilution bei 11 kardiochirurgischen Patienten eine *bias*

von 0,04 l/min. Allerdings ist hier anzumerken, dass die Anzahl der Messungen pro Patient ungleich war und somit die statistische Beurteilung hinterfragt werden muss [104]. Des Weiteren ergab sich in der Studie von Button et al. eine gute Übereinstimmung der HZV-Werte des FloTrac™/Vigileo™-Systems verglichen mit denen des PiCCO_{plus}™-Systems und des Vigilance™-CCO-Monitoringsystems bei 31 kardiochirurgischen Patienten [105]. Auch McGee et al. zeigten in ihrer Multicenterstudie an 86 Patienten (davon 69 kardiochirurgische Patienten) eine gute Korrelation der Trends der HZV-Werte des FloTrac™/Vigileo™-Systems verglichen mit denen der intermittierenden pulmonalen Thermodilution [110].

Kreislaufregulation

Der arterielle Blutdruck und das HZV sind wichtige Kenngrößen der Kreislaufregulation eines Organismus. Ziele der Kreislaufregulation sind die Aufrechterhaltung eines adäquaten Perfusionsdruckes (arterieller Blutdruck), die Einstellung der jeweils erforderlichen Gesamtstromstärke (HZV) einschließlich ihrer regionalen Verteilung auf die Organstromgebiete, sowie die Kontrolle des Blutvolumens. Durch neural-humorale Beeinflussung des Herzens und der glatten Gefäßmuskulatur sowie lokal-metabolische, endotheliale und myogene Mechanismen unter Kontrolle kreislaufsteuernder Neurone in der Medulla oblongata und übergeordneter Strukturen im Hypothalamus, dem Kleinhirn und der Hirnrinde soll die Anpassung der Kreislauffunktionen des Organismus an wechselnde Anforderungen gewährleistet werden. Im Mechanismus der Kreislaufregulation sind der arterielle Blutdruck und das Herzzeitvolumen eng miteinander verknüpft. Da der mittlere Blutdruck in den großen Arterien gleich ist dem Produkt aus totalem peripheren Widerstand und HZV, können Abnahmen des totalen peripheren Widerstandes durch Steigerungen des HZV bei Herzgesunden in weiten Grenzen ausgeglichen werden und umgekehrt. Abnahmen des totalen peripheren Widerstandes ausgelöst durch einen Mehrbedarf in einzelnen Organstromgebieten können aber auch durch vasokonstriktorische Reaktionen in anderen Stromgebieten mehr oder weniger vollständig kompensiert werden. Dieser Selbststeuerungsmechanismus des Kreislaufs bildet einen in sich geschlossenen Regelkreis, der grundsätzlich durch eine negative Rückkopplung gekennzeichnet ist.

Auch in die Berechnung des HZV auf dem Boden der Pulsconturanalyse geht der arterielle Mitteldruck ein. Sowohl beim PiCCO™-Monitoring als auch beim FloTrac™/Vigileo™-Monitoring wird zur HZV-Berechnung auf dem Boden der Pulsconturanalyse die arterielle Pulsdruckkurve mittels intraarterieller Katheter verbunden mit einem Druckabnehmer abgeleitet.

Bei Verwendung des PiCCO™-Systems wird vorrangig zur Ableitung der Pulsdruckkurve ein intraarterieller Katheter in der A.femoralis genutzt. Bei Verwendung des FloTrac™/Vigileo™-Systems wird dagegen laut Firmenangaben die Möglichkeit der Nutzung eines beliebigen intraarteriellen Zugangs, so auch des radialarteriellen Zugangs, betont.

Vergleich der radialarteriellen mittels FloTrac™/Vigileo™-System und femoralarteriell mittels PiCCO™-System abgeleiteten Blutdruckwerte

Im Vergleich der radialarteriell mittels FloTrac™/Vigileo™-System und femoralarteriell mittels PiCCO™-System abgeleiteten Blutdruckwerte zeigte sich in Bezug auf den systolischen Blutdruck kein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,252$), jedoch der diastolische als auch der arterielle Mitteldruck waren über der A.radialis abgeleitet signifikant niedriger ($p<0,001$). Auch in einer Studie von Remington et al. bei kreislaufstabilen Patienten in Narkose konnte eine Blutdruckdifferenz im Vergleich der radialarteriell abgeleiteten Blutdruckwerte mit den femoralarteriell abgeleiteten Blutdruckwerten aufgezeigt werden. Remington et al. zeigten, dass sich der radialarteriell gemessene systolische und diastolische Blutdruck signifikant vom gleichzeitig femoralarteriell gemessenen Blutdruck unterschied, der Mitteldruck allerdings identisch war [111].

Prinzipiell unterscheidet sich der Druckverlauf in den herzfernen Arterien von den zentralen Druckpulsen. Typisches Merkmal ist die Dikrotie, die peripherwärts zunimmt und dadurch bedingt ist, dass die in der Peripherie positiv reflektierte primäre Pulswelle das Arteriensystem retrograd, das heißt herzwärts, durchläuft, an der inzwischen geschlossenen Aortenklappe positiv reflektiert wird, dann abermals peripherwärts verläuft und dort im diastolischen Abschnitt des Pulses den zweiten Gipfel hervorruft. Mit wachsender Entfernung vom Herzen kommt es zu einer deutlichen Zunahme des Druckgipfels. Es resultiert eine systolische Amplitudenerhöhung bedingt durch die Zunahme des Wellenwiderstandes in peripherer Richtung. Da gleichzeitig der arterielle Mitteldruck und damit auch diastolische Druck etwas abnimmt, ergibt sich eine starke Vergrößerung der Blutdruckamplitude.

Die in der vorliegenden Studie ermittelten femoral- und radialarteriellen Blutdruckunterschiede lassen sich damit aber nicht ausreichend erklären. Am ehesten ist die Blutdruckdifferenz durch die Zentralisierung des Kreislaufs mit Umverteilung des Herzzeitvolumens zu erklären. Bereits eine hämodynamische Instabilität, insbesondere ein Blutdruckabfall, führt zur verminderten Erregung der arteriellen Barorezeptoren und bedingt dadurch eine erhöhte Aktivität der postganglionären sympathischen Efferenzen zum Herzen und zu den Gefäßen und eine verminderte Aktivität der parasympathischen Nerven zum Herzen. Daraus resultieren eine HZV-

und Herzfrequenzsteigerung sowie eine durch Gefäßkonstriktion bedingte Erhöhung des total peripheren Widerstandes. Zusätzlich werden präganglionäre sympathische Neurone in der Medulla oblongata erregt. Aufgrund der autologen Innervation des Nebennierenmarks kommt es zu einer Freisetzung von Adrenalin und Noradrenalin. Adrenalin löst eine β -Adrenozeptoren-vermittelte Dilatation in den Skelettmuskelgefäßen und eine α -Adrenozeptoren-vermittelte Konstriktion in den Haut- und Splanchnikusgefäßen aus, daraus resultiert eine Umverteilung des HZV. Ein Anstieg der NoradrenalinKonzentration verursacht durch Erregung der α -Adrenozeptoren eine Erhöhung des Strömungswiderstandes in den peripheren Gefäßen, der Blutfluss nimmt ab. Aus dem verringerten Blutfluss resultieren verminderte Blutdruckwerte. So erscheint die Verminderung des diastolischen Blutdruckwertes abgeleitet über der peripheren A.radialis erklärbarer.

Die Gleichheit der systolischen Blutdruckwerte in der A.femoralis und A.radialis könnten dadurch bedingt sein, dass die großen supraaortalen Arterien wie A.carotis, A.subclavia und Nierenarterien hämodynamisch gesehen vom arteriellen Hauptgefäßsystem weitgehend unabhängige, eigene Wellenleitungen darstellen, da der Wellenwiderstand der Aorta wesentlich niedriger ist als derjenige der Seitenäste. Die Pulswellen in diesen Seitenästen werden wie die Wellen in anderen Gefäßregionen der Körpers peripher positiv reflektiert, jedoch erfolgt aufgrund der genannten Wellenwiderstandsverhältnisse für die rückläufigen Wellen, die zum Abgang des Seitenastes aus der Aorta zurückgelangen, eine nahezu vollständige negative Reflexion. Diese Seitenäste wirken also wie „Wellenfallen“, das heißt von den hineinlaufenden Pulswellen gelangt praktisch kein nennenswerter Energieanteil wieder in die Aorta zurück. Zu erwähnen ist, dass ein weiterer möglicher Grund für die Diskrepanz zwischen radialarteriellem und femoralarteriellem Blutdruck das Vorliegen einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit sein könnte. Dies war aber bei den in der vorliegenden Studie eingeschlossenen Patienten nicht bekannt und erscheint als Ursache für die Diskrepanz der ermittelten Blutdruckwerte unwahrscheinlich, da sie bei allen Patienten nachweisbar war. Weiterhin wäre eine Problematik in der Ableitung der Blutdruckwerte durch die unterschiedlichen Drucksysteme der beiden Methoden zu vermuten. Durch Anschluss des FloTrac™/Vigileo™-Systems an den femoralarteriellen Thermodilutionskatheter des PiCCO™-Systems zeigte sich jedoch ein dem vorher mittels PiCCO™-System abgeleitetem Blutdruck vergleichbarer Wert, sodass zumindest die Blutdruckableitung der beiden Systeme vergleichbar scheint.

Abhängigkeit der Mitteldruckunterschiede zwischen A.femoralis und A.radialis von der Noradrenalindosis

In der vorliegenden Studie erhielten die meisten Patienten (97%) aufgrund ihrer hämodynamischen Instabilität während der Messungen eine Vasopressortherapie mit Noradrenalin. In der Analyse des Einflusses der Noradrenalindosis auf die jeweiligen Mitteldruckunterschiede zwischen A.radialis und A.femoralis ergab sich eine negative Korrelation (Spearman-Rho-Korrelation, $r = -0,144$, $p = 0,011$). In einer Subgruppenanalyse, die den Einfluss der Noradrenalintherapie bei Patienten mit einer Noradrenalindosis $< 0,1 \mu\text{g/kg/min}$ und bei Patienten mit einer Noradrenalindosis $> 0,1 \mu\text{g/kg/min}$ untersuchte, zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Differenz der über die A.femoralis und A.radialis abgeleiteten Blutdruckmittelwerte (Mann-Whitney-U-Test, $p < 0,001$). Erklären lässt sich das dadurch, dass eine vorliegende Kreislaufzentralisierung durch eine zusätzliche Noradrenalintherapie noch verstärkt wird. Aus der zunehmenden peripheren Vasokonstriktion unter einer Vasopressortherapie resultiert auch eine zunehmende periphere Blutdruckbeeinflussung. Während der Gefäßwandtonus zunimmt, nimmt dabei der Blutstrom in den peripheren Gefäßen ab. Mit zunehmender Kreislaufzentralisierung und zusätzlich verstärkender Vasopressortherapie werden neben den herzfernen peripheren Gefäßen auch herznahe Gefäße beeinflusst.

Abhängigkeit der Differenz der HZV-/ Herindexwerte des PiCCO™- und FloTrac™/Vigileo™-Systems von der Differenz der über die A.femoralis und A.radialis abgeleiteten Blutdruckmittelwerte

In Annahme, dass die periphere radialarterielle Blutdruckmessung den eigentlichen zentralen arteriellen Blutdruck unterschätzt und somit die Unterschiede der HZV-Werte der beiden Systeme auf die Problematik der radialarteriellen Blutdruckmessung zurückzuführen sind, wurde eine Subgruppenanalyse, die die Größe der radial- beziehungsweise femoralarteriellen Blutdruckdifferenzen berücksichtigte, durchgeführt. Diese bestätigte, dass sowohl die *bias* als auch der *percentage error* zwischen den ermittelten HZV-Werten des FloTrac™/Vigileo™-Systems und der transpulmonalen Thermodilution und kontinuierlichen Pulskonturanalyse des PiCCO™-Systems bei einem Mitteldruckunterschied $> 5 \text{ mmHg}$ signifikant anstiegen.

Der Einfluss von Änderungen im systemisch vaskulären Widerstand und mittlerem arteriellem Blutdruck auf die Messgenauigkeit der arteriellen Pulskonturanalyse ist in der Literatur unterschiedlich beurteilt worden.

Es gibt einige Studien, die die Zuverlässigkeit der Pulskonturanalyse bei Änderungen des Gefäßtonus und der globalen Hämodynamik postulieren. So konnten Gödje et al. in einer Studie mit 30 Patienten keinen signifikanten Einfluss auf die arterielle Pulskonturanalyse durch Änderungen des mittleren arteriellen Blutdruckes und des systemisch vaskulären Widerstandes finden [77, 112]. Ebenso zeigte sich in einer neurochirurgischen Studie von Weissman et al. unter der provozierten Hypotension mit Esmolol kein Einfluss auf die Messgenauigkeit der Pulskonturanalyse [75, 113]. Dagegen fanden sowohl Rodig et al. als auch Irlbeck et al. in ihren Studien einen negativen Einfluss auf die Messgenauigkeit der arteriellen Pulskonturanalyse bei Änderungen des arteriellen Blutdruckes über 50% in Bezug auf den Ausgangswert [79, 101].

Beeinflussung der HZV-Unterschiede des FloTrac™/Vigileo™-Systems und des PiCCO™-Systems durch Katecholamine

Um den Einfluss der Katecholamine auf die ermittelten HZV-Werte beider Systeme allein ohne Berücksichtigung der Blutdruckwerte zu beurteilen, wurden getrennt Patienten mit hoher und Patienten mit niedriger Noradrenalinosis bewertet. Es zeigten sich bei beiden Gruppen keine Unterschiede in der *bias* der HZV-Werte, allerdings war der *percentage error* etwas größer bei der Patientengruppe mit höherer Noradrenalinosis.

So lässt sich anhand der vorliegenden Datenerhebung zumindest ein Einfluss höherer Katecholamindosen auf die periphere Pulskonturanalyse vermuten. Vergleichbares zeigte sich in einer Studie von Mayer et al., die die pulmonale Thermodilutionsmethode mit dem FloTrac™/Vigileo™-System bei 40 kardiochirurgischen Patienten verglich, und intraoperativ bei höheren Katecholamindosen ebenfalls einen höheren prozentualen Fehler für die mittels FloTrac™/Vigileo™-System ermittelten HZV-Werte aufzeigte [106].

Der Einfluss von Katecholaminen auf die mittels Pulskonturanalyse ermittelten HZV-Werte wurde in mehreren Studien untersucht. So führten Specht und Mitarbeiter an 30 chirurgischen Patienten eine Studie zur Beurteilung des Einflusses der Pharmaka Dopexamin, Dobutamin, Noradrenalin und Enoximon auf die Messgenauigkeit der arteriellen Pulskonturanalyse durch. Sie fanden über einen weiten HZV-Bereich eine gute Übereinstimmung der mittels Pulskonturanalyse ermittelten HZV-Werte und denen durch pulmonale Thermodilution ermittelten HZV-Werten. Ein größerer Einfluss der verwendeten Medikamente auf die Messgenauigkeit der Pulskonturanalyse konnte nicht festgestellt werden [114]. Ein ähnliches Ergebnis bestätigten Gödje et al. an 20 herzchirurgischen Patienten [112]. Auch im Tierexperiment konnte Faltlhauser unter Einsatz der Katecholamine Noradrenalin und Adrenalin sowie unter Volumenbelastung eine gute Übereinstimmung der HZV-Werte der

Pulskonturanalyse mit denjenigen der pulmonalen Thermodilution zeigen [115]. Irlbeck und seine Mitarbeiter sahen bei 20 chirurgischen Intensivpatienten ebenso keinen Einfluss der vasoaktiven Substanzen Dopamin, Dobutamin, Adrenalin, Noradrenalin, Glyceroltrinitrat, Prostacyclin und Urapidil auf die arterielle Pulskonturanalyse [101]. Erwähnenswert ist, dass dagegen für Phenylepinephrin und Nitroprussid–Natrium negative Auswirkungen auf die Messgenauigkeit der Pulskonturmethode beschrieben wurden [79, 116, 117].

Vergleich der mittels FloTrac™/Vigileo™-System über die A.femoralis ermittelten Herzindexwerte mit den mittels FloTrac™/Vigileo™-System über die A.radialis ermittelten Herzindexwerten und den mittels Pulskonturanalyse des PiCCO™-Systems ermittelten Herzindexwerten

Die Unterschätzung des zentralen arteriellen Blutdruckes durch die radialarterielle Blutdruckmessung allein, scheint jedoch nicht der einzige Faktor zu sein, der die Unterschiede der HZV-Werte der beiden Systeme erklärt. Wurde das FloTrac™/Vigileo™-System an den femoralarteriellen Thermodilutionskatheter des PiCCO™-Systems angeschlossen, so war der ermittelte Blutdruckwert dem vorher mittels PiCCO™-System abgeleitetem Blutdruckwert vergleichbar. Allerdings die *bias* und *limits of agreement* der berechneten HZV-Werte glichen den vorher an der Radialarterie mittels FloTrac™/Vigileo™-System ermittelten HZV-Werten. So scheinen zusätzlich Fehlerquellen im Algorithmus des FloTrac™/Vigileo™ -Systems selbst ursächlich, zumal auch in einer Studie von Irlbeck et al. die Möglichkeit der Pulskonturanalyse an peripheren Arterien mit guten Ergebnissen gezeigt wurde [101].

Trendbeurteilung des Herzindex des FloTrac™/Vigileo™-Systems verglichen mit der des PiCCO™-Systems

Wurden die Veränderungen der intraindividuell konsekutiv gemessenen Herzindexwerte über die Zeit als Differenz zweier nacheinander gemessenen Werte (ΔHI) des FloTrac™/Vigileo™- und PiCCO™-Systems verglichen, so ergaben sich bei einer mittleren HI-Änderung von $0,01 \pm 0,8 \text{ l/min/m}^2$ (PiCCO™) beziehungsweise $0,02 \pm 0,61 \text{ l/min/m}^2$ (FloTrac™/Vigileo™) eine *bias* und *limits of agreement* von $-0,03 \pm 1,6 \text{ l/min/m}^2$.

Dies zeigt das, ungeachtet des Absolutwertes des HZV, zumindest eine Trendbeurteilung der HZV-Veränderungen mittels des FloTrac™/Vigileo™-Systems möglich scheint.

Es gibt mehrere mögliche Gründe für die nur moderate Übereinstimmung der HZV-Werte des PiCCO™- und FloTrac™/Vigileo™-Systems.

Die Pulskontur wird maßgeblich nicht nur durch das Schlagvolumen sondern auch durch die jeweiligen Gefäßeigenschaften – Compliance, Impedanz, Gefäßdiameter – beeinflusst. Diese Eigenschaften der Gefäße differieren von Patient zu Patient und in Abhängigkeit von der Lokalisation im Gefäßsystem. Des Weiteren ändert sich die Pulskurvenform entlang des Gefäßbaumes durch die Änderungen der Gefäßdiameter und den Einfluss der reflektierten Pulswellen, entstehend an den Bifurkationen des Gefäßbaumes. Diese Wellenreflexionen können zu einer Beeinträchtigung des peripheren Wellensignals führen. Mit Hilfe der invasiven Kalibrierung - der transpulmonalen Thermodilution - bei Nutzung des PiCCO™-Systems wird versucht die Änderungen der Gefäßcompliance mit ihrem Einfluss auf die Pulskontur zu kompensieren. Die alleinige Kalibrierung anhand demografischer Daten kann diese interindividuell unterschiedliche Arteriencompliance nicht ausreichend erfassen und somit zu falschen HZV-Berechnungen führen. Auch scheint die neuere Version des dem FloTrac™/Vigileo™- Systems zugrunde liegenden Algorithmus die Veränderungen der Gefäßeigenschaften nicht ausreichend erfassen zu können.

4.5. Methodenkritik

In der vorliegenden Studie erfolgte die Patientenauswahl konsekutiv. Das heißt, es wurden in die vorliegende Studie Patienten eingeschlossen, die bereits einen suffizienten radialarteriellen Zugang besaßen und bei denen die klinische Indikation zum erweiterten hämodynamischen Monitoring mittels des PiCCO™-Systems gestellt wurde. Die Vorteile dieser so getroffenen Auswahl der Patienten liegen in der Möglichkeit der Erfassung von Daten bei Patienten mit unterschiedlichsten Krankheitsbildern und Vergleich der Systeme unter unterschiedlichen hämodynamischen Bedingungen und unterschiedlichen Therapien. Nachteilig ist allerdings, dass der Einfluss einzelner Faktoren auf die HZV-Berechnung mit der Pulskonturanalyse so nicht getrennt beurteilt werden kann.

Weiterhin kritisch anzumerken ist, dass die Anzahl der Vergleichsmessungen und die Messzeiträume pro Patient differierten. Dies war zum Teil durch das Versterben der Patienten oder aber durch die notwendige Entfernung des radialarteriellen Katheters beziehungsweise schlechte Qualität des über den radialarteriellen Katheter abgeleiteten Pulsdrucksignals bedingt.

Eine zusätzliche Einschränkung der Beurteilung, ob das FloTrac™/Vigileo™-System zur kontinuierlichen HZV-Berechnung anhand der Pulskonturanalyse geeignet ist, ergibt sich

weiterhin dadurch, dass ein hämodynamisches Monitoringverfahren, welches zu jeder Zeit den wahren HZV-Wert bestimmt, derzeit nicht existent ist. In der vorliegenden Studie wurde zwar die gut validierte transpulmonale Thermodilution/Pulskonturanalyse des PiCCO™-Systems als Referenzmethode verwandt. Diese birgt jedoch auch Fehlerquellen, zum einen untersucherabhängige (Abhängigkeit der HZV-Analyse von der korrekter Eingabe und Injektion des Injektatvolumens, Sensoreinstellung et cetera) und zum anderen methodische (mögliche Addition der Fehler der Pulskonturanalyse und transpulmonalen Thermodilution).

5. Zusammenfassung

Bei 25 kritisch kranken Patienten der interdisziplinären internistischen Intensivstation der Charité Campus Benjamin Franklin wurde im Rahmen einer Pilotstudie das minimalinvasive hämodynamische FloTrac™/Vigileo™-Monitoringsystem der Firma Edwards Lifesciences im Vergleich zum semiinvasiven PiCCO™-System der Firma Pulsion Medical Systems evaluiert. Das Patientengut wurde konsekutiv ausgewählt. Das heißt, es wurden Patienten eingeschlossen, die eine klinische Indikation für das erweiterte hämodynamische Monitoring mittels des PiCCO™-Systems besaßen und bereits über einen suffizienten radialarteriellen Zugang verfügten.

Es erfolgte der Vergleich der radialarteriell mittels FloTrac™/Vigileo™-System abgeleiteten Blutdruckwerte mit den femoralarteriell abgeleiteten Blutdruckwerten des PiCCO™-Systems und der Vergleich der HZV-Werte der transpulmonalen Thermodilution und kontinuierlichen Pulskonturanalyse des PiCCO™-Systems mit denen der arteriellen Pulskonturanalyse des FloTrac™/Vigileo™-Systems patientenbezogen zu unterschiedlichen Zeitpunkten. Die zu den Messzeitpunkten verabreichte Katecholamintherapie ging in die Betrachtungen mit ein. In die statistische Auswertung wurden 25 Patienten mit insgesamt 324 Wertepaaren eingeschlossen. Ziel der Untersuchung war es die Messgenauigkeit des FloTrac™/Vigileo™-Monitoringsystems mit der des PiCCO™-Systems zu vergleichen.

In der vorliegenden Studie zeigte sich, dass das FloTrac™/Vigileo™-System das HZV sowohl im Vergleich zur transpulmonalen Thermodilution als auch zur kontinuierlichen Pulskonturanalyse des PiCCO™-Systems unterschätzte. Ein prozentualer Fehler von 51,7% bis 62,6% für alle HZV-Werte, der in Anlehnung an das Konzept zur Beurteilung neuer HZV-Methoden von Critchley und Critchley deutlich über dem Schwellenwert von +/- 30% für die klinische Akzeptanz einer neuen Methode liegt [108], wurde errechnet.

Ursächlich könnte dem zum einen die Unterschätzung des zentralen arteriellen Blutdruckes durch die periphere radialarterielle Blutdruckmessung des FloTrac™/Vigileo™-Systems zugrunde liegen. Im Vergleich der radialarteriell mittels FloTrac™/Vigileo™-System und femoralarteriell mittels PiCCO™-System abgeleiteten Blutdruckwerte zeigte sich in Bezug auf den systolischen Blutdruck kein statistisch signifikanter Unterschied, jedoch der diastolische als auch der arterielle Mitteldruck waren über die A.radialis abgeleitet signifikant niedriger. In einer Subgruppenanalyse, die den Einfluss der radial- und femoralarteriellen Blutdruckdifferenzen auf die ermittelten HZV-Werte untersuchte, zeigte sich, dass sowohl die *bias* als auch der *percentage error* der ermittelten HZV-Werten des FloTrac™/Vigileo™-Systems verglichen mit denen der

transpulmonalen Thermodilution/kontinuierlichen Pulskonturanalyse des PiCCO™-Systems bei einem Mitteldruckunterschied > 5 mmHg signifikant anstiegen.

Die Ursache für die Unterschätzung der HZV-Werte durch das FloTrac™/Vigileo™-System könnte zum anderen auch im Algorithmus des FloTrac™/Vigileo™-Systems begründet sein. So zeigte sich, dass das FloTrac™/Vigileo™-System angeschlossen an den femoralerteriellen Katheter des PiCCO™-Systems einen dem PiCCO™-System vergleichbaren Blutdruckwert anzeigte, jedoch die *bias* und die *limits of agreement* der HZV-Werte denen mittels FloTrac™/Vigileo™-System an der Radialarterie ermittelten Werten glichen.

Bei 315 der insgesamt 324 Messungen wurden in der vorliegenden Studie zur Kreislaufstabilisierung Katecholamine, speziell Noradrenalin in vasopressorischer Dosis, eingesetzt. Eine Subgruppenanalyse, die Patienten mit hoher und Patienten mit niedriger Noradrenalinosis einschloss, ergab bei beiden Gruppen keine Unterschiede in der *bias* der HZV-Werte. Analog diesem zeigte sich in Übereinstimmung mit der Literatur die Zuverlässigkeit der Pulskonturanalyse bei Änderungen der globalen Hämodynamik unabhängig von den Katecholamindosen. Allerdings war der *percentage error* größer bei der Patientengruppe mit höherer Noradrenalinosis, welches eine Beeinflussung der peripherarteriellen Pulskonturanalyse des FloTrac™/Vigileo™-Systems durch Katecholamine vermuten lässt. In der Analyse des Einflusses der Noradrenalinosis auf die jeweiligen Mitteldruckunterschiede zwischen A.radialis und A.femoralis ergab sich eine negative Korrelation. In einer Subgruppenanalyse, die den Einfluss der Noradrenalintherapie bei Patienten mit einer Noradrenalinosis $< 0,1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ und bei Patienten mit einer Noradrenalinosis $> 0,1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ verglich, war ein signifikanter Unterschied in der Differenz der über die A.femoralis und A.radialis abgeleiteten Blutdruckmittelwerte nachweisbar.

Unter Berücksichtigung der erhobenen Daten und in Anlehnung an das entwickelte Konzept zur Beurteilung einer neuen HZV-Messmethode von Critchley und Critchley kann auch die neue Softwareversion des minimalinvasiven hämodynamischen FloTrac™/Vigileo™-Monitoringsystems nicht als Alternative für die kontinuierliche HZV-Messung mit dem PiCCO™-System auf einer Intensivstation empfohlen werden. Anhand der vorliegenden Daten ist jedoch ersichtlich, dass eine Trendbeurteilung der HZV-Veränderungen mittels des FloTrac™/Vigileo™-Systems möglich scheint. Ein Einsatz dieses minimalinvasiven Monitoringsystems in präklinischen Bereichen beziehungsweise in Rettungswachen, die aufgrund der Invasivität beziehungsweise Komplexität der derzeit verfügbaren Verfahren kaum Möglichkeiten zum erweiterten hämodynamischen Monitoring haben, wäre damit in Situationen, in denen weniger der Absolutwert des jeweiligen Herzzeitvolumens eine Rolle spielt, vorstellbar.

Literaturverzeichnis

1. Schmidt F, Thews G. Physiologie des Menschen. 1995. Vol. 26, p. 609-612.
2. Deiml R,. Ausgewählte Themen zur operativen Intensivmedizin. 298 ed. Vol. 5., 2007: p.34.
3. Rodriguez EK, Hunter WC, Royce MJ, et al. A method to reconstruct myocardial sarcomere lengths and orientations at transmural sites in beating canine hearts. *Am J Physiol*, 1992. 263(1 Pt 2): p. H293-306.
4. Hoyt, JD, Leatherman JW. Interpretation of the pulmonary artery occlusion pressure in mechanically ventilated patients with large respiratory excursions in intrathoracic pressure. *Intensive Care Med*, 1997. 23(11): p. 1125-1131.
5. Komadina KH, Schenk DA, LaVeau P, et al. Interobserver variability in the interpretation of pulmonary artery catheter pressure tracings. *Chest*, 1991. 100(6): p. 1647-1654.
6. Al-Kharrat T, Zarich S, Amoateng-Adjepong Y, et al. Analysis of observer variability in measurement of pulmonary artery occlusion pressures. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999. 160(2): p. 415-420.
7. Pinsky M, Vincent JL and De Smet JM. Estimating left ventricular filling pressure during positive end-expiratory pressure in humans. *Am Rev Respir Dis*, 1991. 143(1): p. 25-31.
8. Kumar A, Anel R, Bunnell E, et al. Pulmonary artery occlusion pressure and central venous pressure fail to predict ventricular filling volume, cardiac performance, or the response to volume infusion in normal subjects. *Crit Care Med*, 2004. 32(3): p. 691-699.
9. Raper R, Sibbald WJ. Misled by the wedge? The Swan-Ganz catheter and left ventricular preload. *Chest*, 1986. 89(3): p. 427-434.
10. Reuse C, Vincent JL, Pinsky MR. Measurements of right ventricular volumes during fluid challenge. *Chest*, 1990. 98(6): p. 1450-1454.
11. Diebel L, Wilson RF, Heins J; et al. End-diastolic volume versus pulmonary artery wedge pressure in evaluating cardiac preload in trauma patients. *J Trauma*, 1994. 37(6): p. 950-955.
12. Diebel LN, Wilson RF, Tagett MG, et al. End-diastolic volume. A better indicator of preload in the critically ill. *Arch Surg*, 1992. 127(7): p. 817-821; discussion 821-822.
13. Beaulieu Y, Marik PE. Bedside ultrasonography in the ICU: part 1. *Chest*, 2005. 128(2): p. 881-895.
14. Michard F, Alaya S, Zarka V, et al. Global end-diastolic volume as an indicator of cardiac preload in patients with septic shock. *Chest*, 2003. 124(5): p. 1900-1908.

15. Lichtwarck-Aschoff M, Zeravik J, Pfeiffer UJ. Intrathoracic blood volume accurately reflects circulatory volume status in critically ill patients with mechanical ventilation. *Intensive Care Med*, 1992. 18(3): p. 142-147.
16. Sakka SG, Rühl CC, Pfeiffer UJ, et al. Assessment of cardiac preload and extravascular lung water by single transpulmonary thermodilution. *Intensive Care Med*, 2000. 26(2): p. 180-187.
17. Clements, FM, Harpole DH, Quill T, et al. Estimation of left ventricular volume and ejection fraction by two-dimensional transoesophageal echocardiography: comparison of short axis imaging and simultaneous radionuclide angiography. *Br J Anaesth*, 1990. 64(3): p. 331-336.
18. Swenson, JD, Harkin C, Pace NL, et al. Transesophageal echocardiography: an objective tool in defining maximum ventricular response to intravenous fluid therapy. *Anesth Analg*, 1996. 83(6): p. 1149-1153.
19. Thys, DM, Hillel Z, Goldman ME, et al. A comparison of hemodynamic indices derived by invasive monitoring and two-dimensional echocardiography. *Anesthesiology*, 1987. 67(5): p. 630-634.
20. van Aken H, Reinhart K, Zimpfer M. *Intensivmedizin*. Georg - Thieme - Verlag, 2001. 2: p. 230-287.
21. Wyatt HL, Haendchen RV, Meerbaum S, et al. Assessment of quantitative methods for 2-dimensional echocardiography. *Am J Cardiol*, 1983. 52(3): p. 396-401.
22. Hoefl A, Schorn B, Weyland A, et al. Bedside assessment of intravascular volume status in patients undergoing coronary bypass surgery. *Anesthesiology*, 1994. 81(1): p. 76-86.
23. Reuter DA, Felbinger TW, Moerstedt K, et al. Intrathoracic blood volume index measured by thermodilution for preload monitoring after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2002. 16(2): p. 191-195.
24. Sakka SG, Bredle DL, Reinhart K, et al. Comparison between intrathoracic blood volume and cardiac filling pressures in the early phase of hemodynamic instability of patients with sepsis or septic shock. *J Crit Care*, 1999. 14(2): p. 78-83.
25. Jardin F, Farcot JC, Gueret P, et al. Cyclic changes in arterial pulse during respiratory support. *Circulation*, 1983. 68(2): p. 266-274.
26. Cohn JN, Pinkerson AL, Tristani FE. Mechanism of pulsus paradoxus in clinical shock. *J Clin Invest*, 1967. 46(11): p. 1744-1755.
27. Michard F. Changes in arterial pressure during mechanical ventilation. *Anesthesiology*, 2005. 103(2): p. 419-428; quiz 449-455.

28. Reuter DA, Kirchner A, Felbinger TW, et al. Usefulness of left ventricular stroke volume variation to assess fluid responsiveness in patients with reduced cardiac function. *Crit Care Med*, 2003. 31(5): p. 1399-1404.
29. Schmidt F, Thews G. *Physiologie des Menschen*. Vol. 26. 1995. p. 559- 560.
30. Wippermann CF, Huth RG, Schmidt FX, et al. Continuous measurement of cardiac output by the Fick principle in infants and children: comparison with the thermodilution method. *Intensive Care Med*, 1996. 22(5): p. 467-471.
31. Ganz W, Swan HJ. Measurement of blood flow by thermodilution. *Am J Cardiol*, 1972. 29(2): p. 241-246.
32. Singer M. Esophageal Doppler monitoring of aortic blood flow: beat-by-beat cardiac output monitoring. *Int Anesthesiol Clin*, 1993. 31(3): p. 99-125.
33. Maslow A., Comunale ME, Haering JM, et al., Pulsed wave Doppler measurement of cardiac output from the right ventricular outflow tract. *Anesth Analg*, 1996. 83(3): p. 466-471.
34. Wyatt DG. Blood flow and blood velocity measurement in vivo by electromagnetic induction. *Med Biol Eng Comput*, 1984. 22(3): p. 193-211.
35. Barnes RJ, Comline RS. An implantable transit-time ultrasonic blood flowmeter. *J Phys* 1983. 35: p. 2-3.
36. Dollar ML, Yelderman ML, Quinn MD, et al. Evaluation of a continuous thermodilution cardiac output catheter. *Asaio J*, 1992. 38(3): p. M351-356.
37. Schmidt F, Thews G, *Physiologie des Menschen*. 1995. Vol. 26: p. 498-500.
38. Greenfield JC Jr, Patel DJ. Relation between pressure and diameter in the ascending aorta of man. *Circ Res*, 1962. 10: p. 778-781.
39. Roach MR, Burton AC. The reason for the shape of the distensibility curves of arteries. *Can J Biochem Physiol*, 1957. 35(8): p. 681-690.
40. Apter JT. Correlation of visco-elastic properties with microscopic structure of large arteries. IV. Thermal responses of collagen, elastin, smooth muscle, and intact arteries. *Circ Res*, 1967. 21(6): p. 901-918.
41. Bank AJ, Wang H, Holte JE, et al. Contribution of collagen, elastin, and smooth muscle to in vivo human brachial artery wall stress and elastic modulus. *Circulation*, 1996. 94(12): p. 3263-3270.
42. Avolio A, Jones D, Tafazzoli-Shadpour M. Quantification of alterations in structure and function of elastin in the arterial media. *Hypertension*, 1998. 32(1): p. 170-175.

43. Medley TL, Cole TJ, Gatzka CD, et al. Fibrillin-1 genotype is associated with aortic stiffness and disease severity in patients with coronary artery disease. *Circulation*, 2002. 105(7): p. 810-815.
44. Lajemi M, Labat C, Gautier S; et al. Angiotensin II type 1 receptor-153A/G and 1166A/C gene polymorphisms and increase in aortic stiffness with age in hypertensive subjects. *J Hypertens*, 2001. 19(3): p. 407-413.
45. Lajemi M, Gautier S, Poirier O, et al. Endothelin gene variants and aortic and cardiac structure in never-treated hypertensives. *Am J Hypertens*, 2001. 14(8 Pt 1): p. 755-760.
46. Wesseling KH, Jansen JR, Settels JJ, et al. Computation of aortic flow from pressure in humans using a nonlinear, three-element model. *J Appl Physiol*, 1993. 74(5): p. 2566-2573.
47. Schmidt F, Thews G. *Physiologie des Menschen*. Vol. 26., 1995, p.504.
48. Nürnberger J, Dammer S, Opazo Saez A, et al. Diastolic blood pressure is an important determinant of augmentation index and pulse wave velocity in young, healthy males. *J Hum Hypertens*, 2003. 17(3): p. 153-158.
49. Bogren HG, Mohiaddin RH, Klipstein RK, et al. The function of the aorta in ischemic heart disease: a magnetic resonance and angiographic study of aortic compliance and blood flow patterns. *Am Heart J*, 1989. 118(2): p. 234-247.
50. Ohtsuka S, Kakihana M, Watanabe H, et al. Chronically decreased aortic distensibility causes deterioration of coronary perfusion during increased left ventricular contraction. *J Am Coll Cardiol*, 1994. 24(5): p. 1406-1414.
51. Langewouters GJ, Wesseling KH and Goedhard WJ. The static elastic properties of 45 human thoracic and 20 abdominal aortas in vitro and the parameters of a new model. *J Biomech*, 1984. 17(6): p. 425-435.
52. van Lieshout JJ, Toska K, van Lieshout EJ, et al. Beat-to-beat noninvasive stroke volume from arterial pressure and Doppler ultrasound. *Eur J Appl Physiol*, 2003. 90(1-2): p. 131-137.
53. Wesseling KH, de Wit B, Weber JAP, et al. A simple device for the continuous measurement of cardiac output *Adv cardiovasc Phys*, 1983. 5: p. 16-52.
54. Kouchoukos NT, Sheppard LC and McDonald DA. Estimation of stroke volume in the dog by a pulse contour method. *Circ Res*, 1970. 26(5): p. 611-623.
55. Warner HR, Swan HJ, Connolly DC, et al. Quantitation of beat-to-beat changes in stroke volume from the aortic pulse contour in man. *J Appl Physiol*, 1953. 5(9): p. 495-507.

56. Fagard R, Conway J. Measurement of cardiac output: Fick principle using catheterization. *Eur Heart J*, 1990. 11 Suppl I: p. 1-5.
57. Schaefer R, Eberhardt M. *Klinikleitfaden Anaesthesie*. Vol. 4. 2002. 147- 155
58. Stetz CW, Miller RG, Kelly GE, et al. Reliability of the thermodilution method in the determination of cardiac output in clinical practice. *Am Rev Respir Dis*, 1982. 126(6): p. 1001-1004.
59. Spiegel TV, Hoeft A. Transpulmonary indicator methods in intensive medicine. *Anaesthesist*, 1998. 47: p. 220-228.
60. Stevens JH, Raffin TA, Mihm FG, et al. Thermodilution cardiac output measurement. Effects of the respiratory cycle on its reproducibility. *Jama*, 1985. 253(15): p. 2240-2242.
61. Jansen JR, Schreuder JJ, Settels JJ, et al. Single injection thermodilution. A flow-corrected method. *Anesthesiology*, 1996. 85(3): p. 481-490.
62. Runciman Wb, Ilsley AH, Roberts JG. Thermodilution cardiac output--a systematic error. *Anaesth Intensive Care*, 1981. 9(2): p. 135-139.
63. Wetzel RC, Latson TW. Major errors in thermodilution cardiac output measurement during rapid volume infusion. *Anesthesiology*, 1985. 62(5): p. 684-687.
64. Mackenzie JD, Haites NE, Rawles JM. Method of assessing the reproducibility of blood flow measurement: factors influencing the performance of thermodilution cardiac output computers. *Br Heart J*, 1986. 55(1): p. 14-24.
65. Böttiger BW, Rauch H, Böhrer H, et al. Continuous versus intermittent cardiac output measurement in cardiac surgical patients undergoing hypothermic cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 1995. 9(4): p. 405-411.
66. Janssens U. *Hämodynamisches Monitoring*. *Internist*, 2000. 41: p. 995-1018.
67. Greim CA, Roewer N, Apfel C, et al. Relation of echocardiographic preload indices to stroke volume in critically ill patients with normal and low cardiac index. *Intensive Care Med*, 1997. 23(4): p. 411-416.
68. Keyl C, Rödiger G, Lemberger P, et al. A comparison of the use of transoesophageal Doppler and thermodilution techniques for cardiac output determination. *Eur J Anaesthesiol*, 1996. 13(2): p. 136-142.
69. Starling MR, Crawford MH, Sorensen SG, et al. Comparative accuracy of apical biplane cross-sectional echocardiography and gated equilibrium radionuclide angiography for estimating left ventricular size and performance. *Circulation*, 1981. 63(5): p. 1075-1084.
70. Critchley LA. Impedance cardiography. The impact of new technology. *Anaesthesia*, 1998. 53(7): p. 677-684.

71. Burns CA, Sperry RE, Arrowood JA, et al. Doppler echocardiographic assessment of an impedance-based dual-chamber rate-responsive pacemaker. *Am J Cardiol*, 1993. 71(7): p. 569-574.
72. Doering L, Lum E, Dracup K, et al. Predictors of between-method differences in cardiac output measurement using thoracic electrical bioimpedance and thermodilution. *Crit Care Med*, 1995. 23(10): p. 1667-1673.
73. van der Meer BJ, Woltjer HH, Sousman AM, et al. Impedance cardiography. Importance of the equation and the electrode configuration. *Intensive Care Med*, 1996. 22(10): p. 1120-1124.
74. Wesseling KH, de Wit B. Monitoring cardiac output continuously in the operating room and intensive care unit. *Versprille A Monitoring Berlin Springer*, 1992.
75. Weissman C, Ornstein EJ, Young WL. Arterial pulse contour analysis trending of cardiac output: hemodynamic manipulations during cerebral arteriovenous malformation resection. *J Clin Monit*, 1993. 9(5): p. 347-353.
76. Felbinger TW, Reuter DA, Eltzschig HK, et al. Comparison of pulmonary arterial thermodilution and arterial pulse contour analysis: evaluation of a new algorithm. *J Clin Anesth*, 2002. 14(4): p. 296-301.
77. Gödje O, Hoeke K, Lichtwarck-Aschoff M, et al. Continuous cardiac output by femoral arterial thermodilution calibrated pulse contour analysis: comparison with pulmonary arterial thermodilution. *Crit Care Med*, 1999. 27(11): p. 2407-2412.
78. Rauch H, Müller M, Fleischer F, et al. Pulse contour analysis versus thermodilution in cardiac surgery patients. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2002. 46(4): p. 424-429.
79. Rödiger G, Prasser C, Keyl C, et al. Continuous cardiac output measurement: pulse contour analysis vs thermodilution technique in cardiac surgical patients. *Br J Anaesth*, 1999. 82(4): p. 525-530.
80. Antonutto G, Girardis M, Tuniz D, et al. Noninvasive assessment of cardiac output from arterial pressure profiles during exercise. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*, 1995. 72(1-2): p. 18-24.
81. Connors AF Jr, Speroff T, Dawson NV, Jr., et al. The effectiveness of right heart catheterization in the initial care of critically ill patients. SUPPORT Investigators. *Jama*, 1996. 276(11): p. 889-897.
82. Ramsey SD, Saint S, Sullivan SD, et al. Clinical and economic effects of pulmonary artery catheterization in nonemergent coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2000. 14(2): p. 113-118.

83. Richard C, Warszawski J, Anquel N, et al. Early use of the pulmonary artery catheter and outcomes in patients with shock and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2003. 290(20): p. 2713-2720
84. Hirschl MM, Kittler H, Woisetschläger C, et al. Simultaneous comparison of thoracic bioimpedance and arterial pulse waveform-derived cardiac output with thermodilution measurement. *Crit Care Med*, 2000. 28(6): p. 1798-1802.
85. Mukkamala R, Reisner AT, Hojman HM, et al. Continuous cardiac output monitoring by peripheral blood pressure waveform analysis. *IEEE Trans Biomed Eng*, 2006. 53(3): p. 459-467.
86. Levett JM, Replogle RL. Current research review thermodilution cardiac output: A critical analysis and review of the literature. *J Surg Res*, 1979. 27: p. 392 - 404.
87. Niemer M. *Datenbuch der Intensivmedizin*. 1992, Stuttgart-Jena-New York: Gustav Fischer Verlag.
88. Wolf S. The repeatability of transpulmonary thermodilution measurements. *Crit Care*, 2004. 8: p. 57.
89. Beale R. Assessment of lung water and intrathoracic blood volume in the critically ill patient. Rennie M (ed): *Intensive Care Britain*, 1993: p. 30-34.
90. Pfeiffer U. Das intrathorakale Blutvolumen als hämodynamischer Leitparameter. *Anaesthesiologie und Intensivmedizin*, Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York-London-Paris-Tokyo-Hong Kong-Barcelona, 1990. 214: p. 116.
91. Gödje O, Peyerl M, Seebauer T, et al. Reproducibility of double indicator dilution measurements of intrathoracic blood volume compartments, extravascular lung water, and liver function. *Chest*, 1998. 113(4): p. 1070-1077.
92. Gödje O, Peyerl M, Seebauer T, et al. Central venous pressure, pulmonary capillary wedge pressure and intrathoracic blood volumes as preload indicators in cardiac surgery patients. *Eur J Cardiothorac Surg*, 1998. 13(5): p. 533-539.
93. Buhre W, Bendyk K, Weyland A, et al. Assessment of intrathoracic blood volume. Thermo-dye dilution technique vs single-thermodilution technique. *Anaesthesist*, 1998. 47(1): p. 51-53.
94. Langewouters GJ, Wesseling KH, Goedhard WJ. The pressure dependent dynamic elasticity of 35 thoracic and 16 abdominal human aortas in vitro described by a five component model. *J Biomech*, 1985. 18(8): p. 613-620.

95. Manecke GR Jr, Auger WR. Cardiac output determination from the arterial pressure wave: clinical testing of a novel algorithm that does not require calibration. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2007. 21(1): p. 3-7.
96. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet*, 1986. 1(8476): p. 307-310.
97. Bone RC, Sibbald WJ, Sprung CL. The ACCP-SCCM Consensus Conference on sepsis and organ failure. *Chest* 101, 1992: p. 1481-1483
98. Eisenberg PR, Jaffe AS, Schuster DP. Clinical evaluation compared to pulmonary artery catheterization in the hemodynamic assessment of critically ill patients. *Crit Care Med*, 1984. 12(7): p. 549-553.
99. Tibby SM, Hatherill M, Marsh MJ, et al. Clinical validation of cardiac output measurements using femoral artery thermodilution with direct Fick in ventilated children and infants. *Intensive Care Med*, 1997. 23(9): p. 987-991.
100. Scheer B, Perel A, Pfeiffer UJ. Clinical review: complications and risk factors of peripheral arterial catheters used for haemodynamic monitoring in anaesthesia and intensive care medicine. *Crit Care*, 2002. 6(3): p. 199-204.
101. Irlbeck M, Forst H, Briegel J, et al. Die kontinuierliche Messung des Herzzeitvolumens mit der Pulsconturanalyse. *Anaesthesist* 1995. 44: p. 493-500.
102. Buhre W, Weyland A, Kazmaier S, et al. Comparison of cardiac output assessed by pulse-contour analysis and thermodilution in patients undergoing minimally invasive direct coronary artery bypass grafting. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 1999. 13(4): p. 437-40.
103. Zöllner C, Haller M, Weis M, et al. Beat-to-beat measurement of cardiac output by intravascular pulse contour analysis: a prospective criterion standard study in patients after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2000. 14(2): p. 125-9.
104. Manecke GR Jr, Peterson M, Auger WR. Cardiac output determination using arterial pulse: a comparison of a novel algorithm against continuous and intermittent thermodilution. *Crit Care Med*, 2004. 32(A43).
105. Button D, Weibel L, Reuthebuch O, et al. Clinical evaluation of the FloTrac/Vigileo system and two established continuous cardiac output monitoring devices in patients undergoing cardiac surgery. *Br J Anaesth*, 2007. 99(3): p. 329-336.
106. Mayer J, Boldt J, Schöllhorn T, et al. Semi-invasive monitoring of cardiac output by a new device using arterial pressure waveform analysis: a comparison with intermittent

- pulmonary artery thermodilution in patients undergoing cardiac surgery. *Br J Anaesth*, 2007. 98(2): p. 176-182.
107. Sander M, Spies CD, Grubitzsch H, et al. Comparison of uncalibrated arterial waveform analysis in cardiac surgery patients with thermodilution cardiac output measurements. *Crit Care*, 2006. 10(6): p. R164.
 108. Critchley LA, Critchley JA. A meta-analysis of studies using bias and precision statistics to compare cardiac output measurement techniques. *J Clin Monit Comput*, 1999. 15(2): p. 85-91.
 109. Sakka SG, Kozieras J, Thuemer O, et al. Measurement of cardiac output: a comparison between transpulmonary thermodilution and uncalibrated pulse contour analysis. *Br J Anaesth*, 2007.
 110. McGee WT, Horswell JL, Calderon J, et al. Validation of a continuous, arterial pressure-based cardiac output measurement: a multicenter, prospective clinical trial. *Crit Care*, 2007. 11(5): p. R105.
 111. Remington JW, Wood EH. Formation of peripheral pulse contour in man. *J Appl Physiol*, 1956. 9(3): p. 433-42.
 112. Gödje O, Höke K, Lamm P, et al. Continuous less invasive hemodynamic monitoring in intensive care after cardiac surgery. *Thorac Cardiovasc Surg*, 1998. 46: p. 242-249.
 113. Weissman C, Ornstein EJ, Young WL. Arterial pulse contour analysis trending of cardiac output: hemodynamic manipulations during neurosurgery. *Anesthesiology*, 1991. 75(3A): p. 469.
 114. Specht M. The influence of vasoactive drugs on continuous cardiac output measurement by the pulse contour method. *Crit Care Med* 1991. 19: p. 24.
 115. Faltlhauser A. Accuracy of a less invasive device for rapid beat-to-beat continuous cardiac output monitoring. *Intensive Care Med*, 1996. 22: p. 364.
 116. English JB, Hodges MR, Sentker C, et al. Comparison of aortic pulse-wave contour analysis and thermodilution methods of measuring cardiac output during anesthesia in the dog. *Anesthesiology*, 1980. 52(1): p. 56-61.
 117. Tannenbaum GA, Mathews D, Weissman C. Pulse contour cardiac output in surgical intensive care unit patients. *J Clin Anesth*, 1993. 5(6): p. 471-478.

7. Anhang

7.1. Verzeichnis der Tabellen und Abbildungen

Tabelle 1: Patientencharakteristika	41
Tabelle 2: Diagnosen	42
Tabelle 3: intensivmedizinische Scores der untersuchten Patienten	43
Tabelle 4: Durchführung der arteriellen Druckmessung	44
Tabelle 5: Messpunkte und -zeiträume	44
Tabelle 6: Katecholamindosis während der Messungen ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)	45
Tabelle 7: Blutdruckwerte A.femoralis während aller Messungen (mmHg)	46
Tabelle 8: Blutdruckwerte A.radialis während aller Messungen (mmHg)	46
Tabelle 9: FloTrac TM /Vigileo TM -Herzzeitvolumen- und Herzindexwerte (l/min beziehungsweise $\text{l}/\text{min}/\text{m}^2$) aller Messungen	48
Tabelle 10: PiCCO TM -Herzzeitvolumen- beziehungsweise Herzindexwerte aller Messungen (l/min beziehungsweise $\text{l}/\text{min}/\text{m}^2$)	48
Abbildung 1: Abhängigkeit des Schlagvolumens von der Vordehnung	7
Abbildung 2: Schematische Darstellung der Thermodilutionskurve	32
Abbildung 3: FloTrac TM /Vigileo TM -System, Edwards Lifesciences	36
Abbildung 4: Arterial catheter kit- PiCCO TM -System	37
Abbildung 5: Vergleich der über die A.radialis mittels FloTrac TM /Vigileo TM -System abgeleiteten Blutdruckmittelwerte mit den über die A.femoralis mittels PiCCO TM -System abgeleiteten Blutdruckmittelwerten	47
Abbildung 6: Vergleich der Herzindexwerte des FloTrac TM /Vigileo TM -Systems mit den mittels transpulmonaler Thermodilution und Pulskonturanalyse des PiCCO TM -Systems ermittelten Herzindexwerten	49
Abbildung 7: Vergleich der Herzindexwerte der Pulskonturanalyse des PiCCO TM -Systems mit denen des FloTrac TM /Vigileo TM -Systems	50
Abbildung 8: Vergleich der Herzindexwerte der transpulmonalen Thermodilution des PiCCO TM -Systems mit denen des FloTrac TM /Vigileo TM -Systems	51
Abbildung 9: Einfluss der Noradrenalindosis auf die Mitteldruckunterschiede zwischen A.femoralis und A.radialis (Spearman-Rho-Korrelation)	52

Abbildung 10: Abhängigkeit der Differenz der Herzzeitvolumen und Herzindexwerte des PiCCO™- und FloTrac™/Vigileo™-Systems von der Differenz der über die A.femoralis und A.radialis abgeleiteten Blutdruckmittelwerte (Spearman-Rho-Korrelation)	53
Abbildung 11: Vergleich der mittels der transpulmonalen Thermodilution und Pulskonturanalyse des PiCCO™-Systems ermittelten Herzindexwerte mit den Herzindexwerten des FloTrac™/Vigileo™-Systems bei Patienten mit einer Abweichung des arteriellen Mitteldrucks von bis zu 5 mmHg	54
Abbildung 12: Vergleich der mittels der transpulmonalen Thermodilution und Pulskonturanalyse des PiCCO™-Systems ermittelten Herzindexwerte mit den Herzindexwerten des FloTrac™/Vigileo™-Systems bei Patienten mit einer Abweichung des arteriellen Mitteldrucks über 5 mmHg	55
Abbildung 13: Vergleich der Abweichung der mittels der transpulmonalen Thermodilution und Pulskonturanalyse des PiCCO™-Systems ermittelten Herzindexwerte mit den Herzindexwerten des FloTrac™/Vigileo™-Systems in Abhängigkeit von der Noradrenalinosis (Spearman-Rho-Korrelation)	56
Abbildung 14: Vergleich der mittels der transpulmonalen Thermodilution und Pulskonturanalyse des PiCCO™-Systems ermittelten Herzindexwerte mit den Herzindexwerten des FloTrac™/Vigileo™-Systems bei Patienten mit einer Noradrenalintherapie $\leq 0.1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	57
Abbildung 15: Vergleich der mittels der transpulmonalen Thermodilution und Pulskonturanalyse des PiCCO™-Systems ermittelten Herzindexwerte mit den Herzindexwerten des FloTrac™/Vigileo™-Systems bei Patienten mit einer Noradrenalintherapie $> 0.1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	58
Abbildung 16: Vergleich der mittels FloTrac™/Vigileo™-System über die A.femoralis ermittelten Herzindexwerte mit den mittels Pulskonturanalyse des PiCCO™-Systems ermittelten Herzindexwerten (Spearman-Rho-Korrelation)	59
Abbildung 17: Vergleich der mittels FloTrac™/Vigileo™-System über die A.femoralis ermittelten Herzindexwerte mit den mittels FloTrac™/Vigileo™-System über die A.radialis ermittelten Herzindexwerten (Spearman-Rho-Korrelation)	60
Abbildung 18: Vergleich der Veränderungen der individuellen konsekutiv gemessenen Herzindexwerte des FloTrac™/Vigileo™-Systems mit den mittels der transpulmonalen Thermodilution und Pulskonturanalyse des PiCCO™-Systems	

ermittelten Veränderungen der Herzindexwerte über die Zeit 61

Abbildung 19: Vergleich der Veränderungen der individuellen konsekutiv gemessenen Herzindexwerte des FloTrac™/Vigileo™-Systems mit den mittels der transpulmonalen Thermodilution und Pulsconturanalyse des PiCCO™-Systems ermittelten Veränderungen der Herzindexwerte über die Zeit (Sperman-Rho-Korrelation) 62

7.2. Abkürzungsverzeichnis

a	spezifischer Koeffizient
A.	Arteria
APACHE	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
Asys	Fläche unter der Systole
AVDO ₂	arteriovenöse Sauerstoffdifferenz
b	spezifische Konstante
C	Konzentration
C ₁	Konzentration der zugeführten Stoffmenge
C ₂	Konzentration der abgeführten Stoffmenge
CCO	continuous cardiac output
CaCO ₂	arterielle Kohlendioxidkonzentration
CaO ₂	arterielle Sauerstoffkonzentration
cal	patientenspezifischer Kalibrationsfaktor
C _m	Stoffmengenkonzentration
CO ₂	Kohlendioxid
C (p)	aortale Compliance
CvCO ₂	venöse Kohlendioxidkonzentration
CvO ₂	venöse Sauerstoffkonzentration
DO ₂	Sauerstoffangebot
DSt	Down Slope time (Zeit des exponentiellen Abfalls der Thermodilutionskurve)
E	Volumenelastizitätskoeffizient
etCO ₂	endtidales Kohlendioxid
EVLW	extravaskuläres Lungenwasser
EVLW*	abgeschätztes extravasales Lungenwasser
GEDV	globales enddiastolisches Volumen
GEF	globale Ejektionsfraktion

Hb	Hämoglobinkonzentration
Hf	Herzfrequenz
HI	Herzindex
HMV	Herzminutenvolumen
HZV	Herzzeitvolumen
HZV _{TD}	Thermodilutionsherzzeitvolumen
HZV _{Pulskonturanalyse}	Herzzeitvolumen der Pulskonturanalyse
IABP	intraaortale Ballonpumpe
ICG	Indocyaningrün
ITBV	intrathorakales Blutvolumen
ITBV*	abgeschätztes intrathorakales Blutvolumen
ITTV	intrathorakales Thermovolumen
K	Korrekturfaktor aus spezifischem Gewicht und spezifischer Wärmekapazität von Blut und Injektat
k	Reflexionsfaktor
LVDEP	linksventrikulärer enddiastolischer Druck
m	Stoffmenge
MAD	mittlerer arterieller Druck
MTt	Mean Transit time/ mittlere Durchgangszeit
μ	Blutviskosität
p	Perfusionsdruck
PAK	pulmonalarterieller Katheter
PCWP	pulmonalkapillärer Wedge-Druck
PPV	Pulsdruckvariation
PP _{max}	maximaler Pulsdruck
PP _{min}	minimaler Pulsdruck
PP _{mittel}	mittlerer Pulsdruck
Pma	mittlerer arterieller Druck
PTV	pulmonales Thermovolumen

PWV	Pulswellengeschwindigkeit
Δp	Druckänderung
Q_{PI}	Plasmastromstärke
Q	Stromstärke
SaO ₂	arterielle Sauerstoffsättigung
SAPS	Simplified Acute Physiology Score
SOFA	Sepsis-related Organ Failure Assessment
SV	Schlagvolumen
SV _{max}	maximales Schlagvolumen
SV _{min}	minimales Schlagvolumen
SV _{mittel}	mittleres Schlagvolumen
SVR	systemisch vaskulärer Widerstand
SVV	Schlagvolumenvariation
T _{Blut}	Bluttemperatur
T _{Injektat}	Injektattemperatur
TISS	Therapeutic Intervention Scoring System
t _p	Passagezeit des Indikators
TPR	total peripherer Widerstand
ΔVCO_2	Kohlendioxidverbrauch
V _{Injektat}	Injektatvolumen
VO ₂	Sauerstoffaufnahme
V	Volumen
ΔV	Volumenänderung
Z	Impedanz (Wellenwiderstand)
Z _{ao}	individueller Kalibrationsfaktor
Z1	Wellenwiderstand des proximalen Arteriensegmentes
Z2	Wellenwiderstand des distalen Arteriensegmentes
ZVD	zentralvenöser Druck

7.3. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Form der
Dissertationsschrift nicht veröffentlicht.

7.4. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Personen bedanken, die mir beim Gelingen dieser Arbeit zur Seite standen.

Ich danke besonders meinem Oberarzt, Herrn Dr. med. Schäfer, und insbesondere Frau Dr. med. Compton für die fachliche und engagierte Unterstützung bei der Bearbeitung des Themas.

Weiterhin danke ich meinem Freund, Nicolas Jacob, und meiner Mutter, Hannelore Zukunft, für den unermüdlichen Zuspruch und die außerordentliche Geduld in den Zeiten der Fertigstellung dieser Dissertationsschrift.