

2 Materialien und Methoden

2.1 Das LiDCO-System

Das LiDCO-System (Lithium-Dilutions-Cardiac-Output) ist ein Indikatorverdünnungsverfahren zur Bestimmung des Herzzeitvolumens. Nach venöser Applikation der Indikatorsubstanz Lithiumchlorid wird dessen transpulmonale Dilutionskurve aufgezeichnet und das Herzzeitvolumen durch Analyse der Dilutionskurve in der arteriellen Strombahn ermittelt.

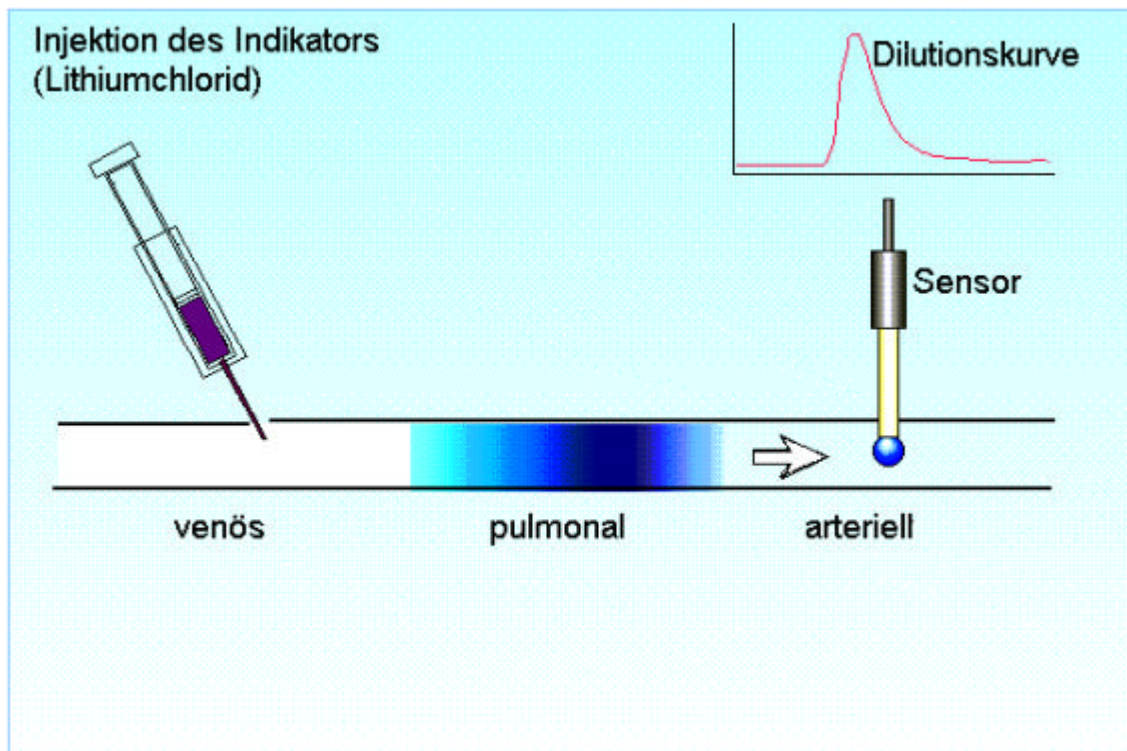


Abbildung 5: Das Prinzip der LiDCO-Messung [75.]

Dazu wird Blut aus dem Radialarterienkatheter des Patienten entnommen und über einen Sensor mit lithiumionensensitiver Membran geleitet. Die standardisierte Blutentnahme erfolgt mittels einer nachgeschalteten Rollerpumpe, die mit einer definierten Förderrate von $4,5 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$ arbeitet. Ein mit dem Sensor verbundener Computer (LiDCO Monitor, LiDCO Ltd., London, UK)

zeichnet die Spannung am Sensor kontinuierlich auf, erstellt die Indikator-dilutionskurve und errechnet das resultierende Herzzeitvolumen (siehe Abbildung 6). Nach Abschluss der Messung wird das gesamte System mit 0,9%iger NaCl-Lösung gespült, um ein Koagulieren des Blutes in der Messanordnung zu vermeiden. Das entnommene Blut (ca. 2-3 ml) und die Spüllösung werden in einem Abfallbeutel gesammelt.

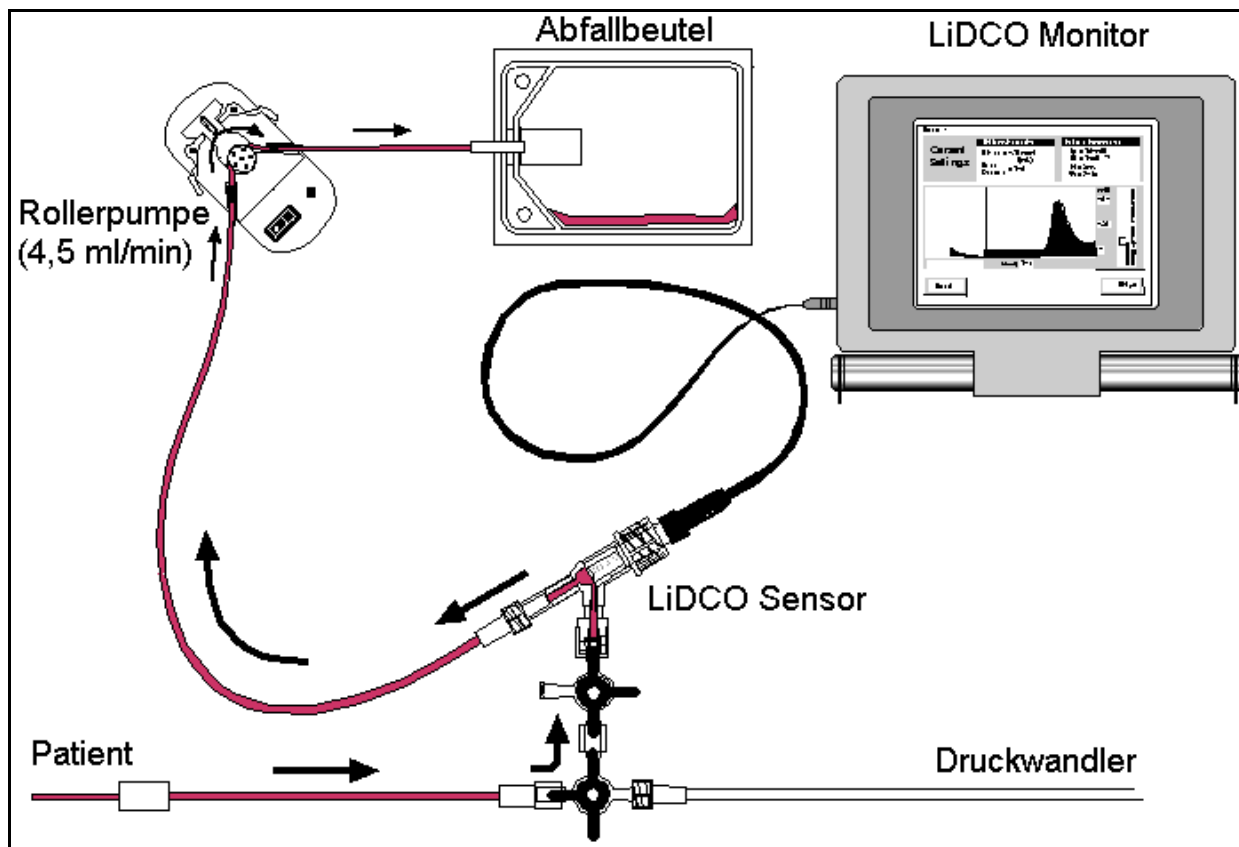


Abbildung 6: Das LiDCO System [nach 59.]

2.1.1 Der Indikator

Als Indikator kommt eine sterile, pyrogenfreie Lithiumchloridlösung zur Anwendung (Apotheke des St. Thomas Hospital, London, UK). Davon werden beim Erwachsenen 2 ml (0,3 mmol) für eine Messung benötigt. Das Lithiumchlorid wird als gebrauchsfertige Lösung in 10 ml Glasampullen geliefert, die Konzentration von $150 \text{ mmol} \cdot \text{l}^{-1}$ ist so gewählt, dass die Lösung mit $300 \text{ mosm} \cdot \text{kg}^{-1} \text{ H}_2\text{O}$ isoosmolal zum Blutplasma ist.

Für Lithium als geeigneten Indikator spricht, dass mehrere Liganden zur Konstruktion von Messzellen bekannt und verfügbar sind, die pharmakologischen Wirkungen auf den menschlichen Organismus seit Jahrzehnten gut erforscht und dokumentiert sind, und dass bereits geringe Lithiummengen eine große Konzentrationsänderung hervorrufen und somit ein Signal mit hoher Amplitude erzeugen.

Als Spurenelement kommt Lithiumchlorid praktisch nicht im menschlichen Blutkreislauf vor. Der natürliche Lithiumgehalt im Serum von 0,0003 bis 0,001 $\text{mmol} \cdot \text{l}^{-1}$ wird durch Trink- und Mineralwasser sowie durch Lebensmittel hervorgerufen.

Lithium wird zudem nicht als Hilfs- oder Füllstoff in pharmazeutischen Zubereitungen verwandt. Eine Beeinflussung des Messsignals durch unbeabsichtigte oder unbemerkte Lithiumeinbringung durch Medikamente der Anästhesie oder Intensivmedizin ist nicht bekannt.

Therapeutische Anwendungen von Lithiumsalzen zur Phasenprophylaxe manisch-depressiver Erkrankungen bzw. als Thyreostatikum müssen allerdings anamnestisch ausgeschlossen werden. Bei bekannter Lithiummedikation ist eine LiDCO-Messung nicht möglich.

Lithium wird nicht an Plasmaproteine gebunden und tritt auch während der Messdauer von ca. 90 Sekunden nicht aus der Gefäßbahn aus; auch wird es nicht von den Blutzellen aufgenommen [61., 78.]. Ein denkbarer Indikatorverlust in den Lungen tritt nicht auf oder ist vernachlässigbar klein [4.].

Nach Injektion von Lithium im Rahmen der Messungen vermindert sich die Lithiumkonzentration im Plasma in zwei Hauptphasen, wobei in der ersten Phase eine schnelle Verminderung durch Umverteilung in 5-6 Stunden erfolgt und die vollständige Exkretion über die Nieren mit einer Halbwertszeit von 24 Stunden erfolgt [20.]. Als Verteilungsvolumen dient zunächst das Blutplasma, später die extrazelluläre Flüssigkeit, nach endgültiger Verteilung die Gesamtkörperflüssigkeit [33.].

Es bestehen bereits jahrzehntelange Erfahrungen in der Anwendung von Lithiumsalzen in der Psychiatrie, allerdings in deutlich höherer Dosierung (20-40 mmol/ Tag) und bei vornehmlich oraler Applikation [28., 33.]. Mit dem therapeutischen Wirkungseintritt ist hierbei erst nach 1-2 Wochen zu rechnen. Der therapeutische Bereich wird mit $0,8 - 1,2 \text{ mmol} \cdot \text{l}^{-1}$ angegeben, die Blutentnahme zur Bestimmung dieser Konzentration erfolgt 12h nach Einnahme der letzten Lithiumdosis [2., 71.]. Die gemessenen Plasmaspitzenkonzentrationen liegen deutlich höher [100.].

Unter Zugrundelegung dieser pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Daten wird vom Hersteller beim erwachsenen Patienten eine Beschränkung auf max. 10 Einzeldosen/ 24h empfohlen. Dies entspricht einer Gesamtdosis von 3mmol. Für einen anurischen Patienten mit dem minimalen Körpergewicht von 40 kg bedeutet dies, dass bei Verteilung ausschließlich im Extrazellulärraum eine Lithiumkonzentration von $0,3 \text{ mmol} \cdot \text{l}^{-1}$ erreicht wird; bei Verteilung ausschließlich im Blutplasma $1,1 \text{ mmol} \cdot \text{l}^{-1}$. Beide Konzentrationen liegen nicht über dem empfohlenen therapeutischen Bereich, so dass bei Einhaltung dieser Richtlinien keine toxischen Erscheinungen zu erwarten sind. In der Literatur werden Werte von $0,5$ bis $1,2 \text{ mmol} \cdot \text{l}^{-1}$ genannt [1., 43., 63., 69., 100.].

Der Indikator erreicht jedoch in der Regel auch bei zulässiger Höchstdosierung nicht die Plasmaspiegel, die als therapeutischer Bereich zur Behandlung von manisch-depressiven Zuständen angestrebt werden. Daher wird die Verwendung von Lithiumchlorid zur HZV-Bestimmung mit hoher Wahrscheinlichkeit keinen, oder nur einen zu vernachlässigenden, pharmakologischen Effekt haben.

Bekannte Nebenwirkungen bei Überdosierung sowie Kontraindikationen sind in Tabelle 2 zusammengefasst [10., 25., 26., 28., 38., 103., 113.].

Tabelle 2: Nebenwirkungen bei Überdosierung, sowie Kontraindikationen von Lithiumsalzen

Nebenwirkungen	Psoriasiforme Ausschläge Muskelschwäche Initialtremor Zerebrale Krampfanfälle bei vorgeschädigtem ZNS Euthyreote Struma Gastrointestinale Störungen Polyurie
Kontraindikationen	Schwangerschaft im ersten Trimenon Stillzeit

Als Kontraindikationen für die Applikation von Lithiumchlorid beim LiDCO-System sind vom Hersteller folgende Situationen aufgeführt:

Patienten, die bereits mit Lithiumsalzen behandelt werden. Solche Patienten haben bereits einen signifikanten Lithiumplasmaspiegel. Dies würde zu ungenauen HZV-Bestimmungen führen. Darüber hinaus könnte eine weitere Zunahme des Lithiumspiegels im Plasma toxische Erscheinungen hervorrufen. [28., 38., 103.]

Patienten, die ein Körpergewicht unter 40 kg haben. Alle Dosierungsempfehlungen des LiDCO-Systems basieren auf der Annahme, dass das hypothetische Körpergewicht mehr als 40 kg beträgt. Patienten mit einem geringeren Körpergewicht haben kleinere Verteilungsvolumina und es könnten toxische Lithiumeffekte auftreten; die Lithiumdosis müsste entsprechend angepasst werden.

Schwangere Frauen im ersten Trimenon der Schwangerschaft. Weil Lithium die Plazentaschranke passiert, muss die Notwendigkeit der HZV-

Messung unter Verwendung von Lithium sorgfältig gegen mögliche Risiken für den Fetus abgewogen werden [25., 68., 113.]. LiDCO Ltd. hat deshalb die Anwendung im ersten Trimenon der Schwangerschaft ausgeschlossen.

2.1.2 Der Sensor

Der Sensor ist als Durchflusszelle konstruiert, in dem sich eine für Lithiumionen sensitive Elektrode befindet (siehe Abbildung 7); er ist zur Einweganwendung bestimmt.

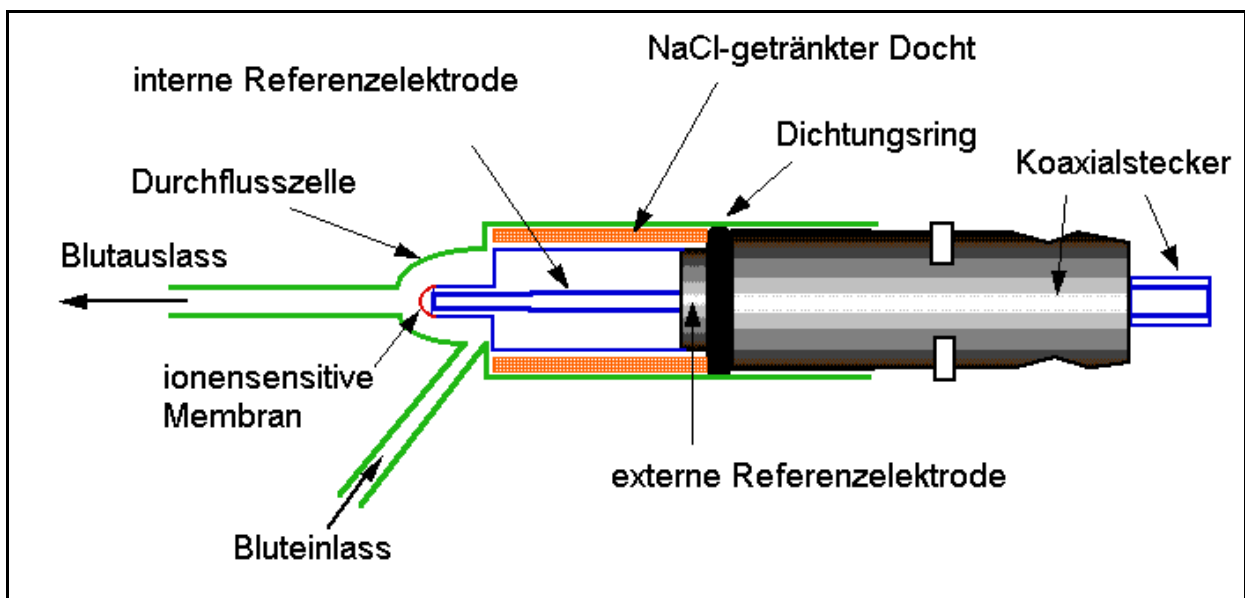


Abbildung 7: Der LiDCO-Sensor [58.]

Das Gehäuse des Sensors besteht aus Polycarbonat, in dem eine ionensensitive Elektrode exzentrisch angeordnet ist. Diese Anordnung gewährleistet, dass das Blut den Sensor gut umspült. Die interne Referenzelektrode ist aus Polyurethan gefertigt und auf der Innen- und Außen-seite mit Silber/ Silberchlorid beschichtet, um die elektrische Leitfähigkeit herzustellen. Diese Beschichtung ist mit dem inneren Kontakt des Koaxialsteckers verbunden. Ein Docht, der beim Entlüften des Sensors mit 0,9%iger

NaCl-Lösung getränkt wird, stellt die elektrische Verbindung zur externen Referenzspannung über den äußeren Kontakt des Koaxialsteckers her. Das Verwenden einer externen Referenzspannung gewährleistet eine Spannungstabilität, die von der Temperatur des Blutes unabhängig ist. Die Membran selbst besteht aus PVC und enthält eine Ionophore, die eine selektive Permeabilität für Lithiumionen bewirkt.

Die interne Referenzelektrode ist mit einer Elektrolytlösung gefüllt, deren Ionen die Membran nicht durchdringen können - es ist also eine konstante interne Referenz gegeben. Wenn sich nun die Lithiumkonzentration an der Außenseite der Membran ändert, entsteht ein Diffusionsgradient für Lithiumionen, der wiederum eine Potentialänderung über die Membran hervorruft. Diese Beziehung lässt sich durch die Nernst-Gleichung beschreiben:

$$E = \frac{RT}{zF} \times \ln \left(\frac{[Ionen]_{ext}}{[Ionen]_{int}} \right)$$

Werden nun für RT/zF die entsprechenden Konstanten eingesetzt, erhält man

$$E = 26,21 \times \ln \left(\frac{[Ionen]_{ext}}{[Ionen]_{int}} \right) [mV]$$

Nun ist die Selektivität der Membran für Lithium gegenüber Natrium relativ schlecht. Die Blutplasmakonzentration des Natriums von ca. 140mM bewirkt eine Veränderung des Membranpotentials wie ca. 2mM Lithium, dazu kommt die Potentialänderung durch die natürliche Lithiumkonzentration. Weitere Ionen spielen für das Membranpotential des Sensors keine Rolle. Diese zwei Faktoren werden in folgender Formel berücksichtigt.

$$\Delta V = 26,21 \times \ln \left(\frac{[Li^+] + [Li^+]_{EQ}}{[Li^+]_{EQ}} \right) [mV]$$

Hierbei stellt ΔV die Spannungsänderung der Membran dar, wenn der Sensor zunächst von Blut ohne Lithiumbeimischung und danach von Blut mit Lithiumbeimischung umspült wird. Die Hintergrundspannung, die auf das Natrium und natürliches Lithium $[Li^+]_B$ zurückzuführen ist, geht als „Lithium-Äqui-

valent“ $[Li^+_{EQ}]$ in die Formel ein. S repräsentiert hierbei die Selektivität der Elektrode gegenüber Natrium.

$$[Li^+_{EQ}] = [Li^+_B] + \frac{1}{S} [Na^+]$$

Wenn man nun die Gleichung nach $[Li^+]$ auflöst, erhält man

$$[Li^+] = [Li^+_{EQ}] + \left(e^{\frac{\Delta V}{26,21}} - 1 \right)$$

Es kann also jeder gemessenen Spannung eine Lithiumionenkonzentration zugeordnet werden, vorausgesetzt, $[Li^+_{EQ}]$ wurde vor Beginn der Messung bestimmt.

Die vom Sensor gemessene Spannung wird über ein Koaxialkabel zum Monitor übertragen, von einem Verstärker verarbeitet und anschließend digitalisiert.

Dabei wird die gelieferte Spannung alle 100ms in ein digitales Signal umgesetzt. Die patientenseitige Potentialtrennung ist bereits im Verstärker realisiert.

2.1.3 Die Pumpe

Die Pumpe des LiDCO Systems dient dazu, während der Messung eine kontinuierliche Blutabnahme mit einem konstantem Fluss von $4,5 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$ zu gewährleisten. Das entnommene Blut fließt durch den LiDCO-Sensor und wird anschließend in einen Abfallbeutel gepumpt. Die Rollerpumpe ist batteriebetrieben, ein Kabel zur Stromversorgung entfällt: Der eingelegte Silikonschlauch ist zur Fixierung mit zwei Passstücken versehen, die sicherstellen, dass der Schlauch korrekt arretiert ist. Mit Hilfe eines Hebels kann hier die Pumpe zeitweilig entriegelt werden. Mit dem Spülsystem der arteriellen Druckmessung kann dann das gesamte System im entriegelten Zustand gespült werden. Auf eine Retransfusion des im Abfallbeutel befindlichen Blutes wird aufgrund der geringen Gesamtblutmenge (ca. 2-3 ml) und der Kontaminationsgefahr verzichtet.

2.1.4 Der Monitor

Der LiDCO-Monitor (LiDCO Ltd., GB) besteht aus einem berührungsempfindlichen Bildschirm („Touch-Screen“), einer 5V-Stromversorgung über Transformator, Anschlüssen für den Sensor, einem Thermodrucker sowie der Schnittstelle zum Auslesen der registrierten Daten. Eine interne, batteriegepufferte Uhr ermöglicht die Zuordnung von Datum und Uhrzeit zu jeder durchgeführten Messung und erleichtert die spätere Identifikation gespeicherter Messreihen. Messverstärker, Microcomputer und Auswertungssoftware (Version: SW020004 rev.4.2j.1) sind ebenfalls in das Gerät integriert. Das Fehlen einer Tastatur erleichtert die Reinigung und vereinfacht den Einsatz im OP.

Über den berührungsempfindlichen Bildschirm werden alle benötigten Patientendaten (Größe, Gewicht), Blutwerte (Hb, Na⁺) und weitere Werte (Sensorkonstante, verabreichte Lithiumchlorid-Dosis) eingegeben. Die eingegebenen Werte werden einer Plausibilitätskontrolle unterzogen; liegen Werte außerhalb der Normbereiche, erfolgt eine Warnmeldung.

Der LiDCO Monitor zeigt während der Messung die Indikatordilutionskurve an, ermittelt anschließend das Herzzeitvolumen und berechnet weitere hämodynamische Größen wie CI, SVR, SVRI, SV.

Zur Berechnung des Herzzeitvolumens wird eine Lognormal-Analyse unter Verwendung einer modifizierten Steward-Hamilton-Gleichung durchgeführt. Diese Methode ist ausführlich in [62.] erläutert, und hat den Vorteil, auch bei niedrigen Herzzeitvolumina exakte Werte zu liefern. Weiterhin werden nur die ersten 30% des absteigenden Astes der Kurve zur Analyse verwandt; dies verkürzt die Zeit der Blutentnahme und vergrößert den Abstand zur Rezirkulationskurve. Die auf diese Weise ermittelte Fläche unter der Primärkurve (area under the curve, „AUC“, Einheit: mM·s) erlaubt eine einfache Berechnung des Herzzeitvolumens:

$$HZV = \frac{\text{Indikatordosis} \times 60}{AUC \times (1 - \text{Hämatokrit})} \text{ [l / min .]}$$

Der Korrekturfaktor (*1-Hämatokrit*) wurde eingeführt, um der ausschließlichen Verteilung von Lithium im Plasma Rechnung zu tragen [61.]. Durch diese Korrektur wird der ermittelte Plasmafluss in einen Vollblutfluss überführt.

Alle ermittelten Werte werden in einer übersichtlichen Tabelle präsentiert und können zur Dokumentation auf einem Thermodrucker ausgedruckt werden. Die komplette Messreihe mit allen Patientendaten, wie auch der digitalisierte Kurvenverlauf und die errechneten Werte werden mit Datum und Uhrzeit intern abgespeichert und können jederzeit ausgelesen werden. Die Ausleseroutine ist durch ein Passwort geschützt. Es können bis zu 48 Messungen hintereinander gespeichert werden, danach wird die jeweils älteste Messung durch die jeweils Neueste überschrieben.

2.2 Bolusthermodilution mittels PAK

Zur Messung des Herzzeitvolumens mit der Bolusthermodilutionsmethode erhielt jeder Patient nach Einleitung der Narkose einen PAK (IntelliCath, Baxter BV, NL), den jeder Studienteilnehmer aufgrund seiner reduzierten linksventrikulären Funktion erhielt. Der Katheter wurde über eine 9F Schleuse in der rechten Vena jugularis interna eingebracht und anschließend unter kontinuierlicher Kontrolle der gemessenen Gefäßdrücke durch „Einschwemmen“ platziert. Hierbei wird ein an der Spitze des PAK befindlicher Ballon mit ca. 1,5ml Luft gefüllt und der Ballon mit dem Blutstrom durch den rechten Vorhof und den rechten Ventrikel bis in eine Pulmonalarterie „eingeschwemmt“. Die über die Vorhoföffnung des Katheters injizierte eiskalte Natriumchloridlösung (NaCl 0,9%; jeweils 10ml) verteilt sich nun entsprechend dem durch den rechten Ventrikel gepumpten Blutstrom. Ein Thermistor in der Katheterspitze registriert den Temperaturverlauf über die Zeit, die Fläche unter der Kurve wird nach der Steward-Hamilton-Gleichung ermittelt, das berechnete Herzzeitvolumen wird vom Thermodilutionscomputer (Vigilance-Monitor, Baxter Deutschland GmbH) digital angezeigt.

Da die so bestimmten HZV-Werte allein in Abhängigkeit vom Beatmungszyklus Schwankungen bis zu $\pm 30\%$ aufweisen können [15., 17., 40., 94., 95., 96.], werden endexpiratorisch jeweils 3 Messungen durchgeführt und nur der gemittelte Wert als Ergebnis verwendet [3., 32.].

Die Injektionen der kalten NaCl-Lösung erfolgten manuell und wurden in möglichst rascher Abfolge durchgeführt. Alle drei Messvorgänge konnten so innerhalb von max. zwei Minuten abgeschlossen werden. Die Messungen wurden vom jeweils zuständigen Anästhesisten durchgeführt, der mit dem Messverfahren seit längerer Zeit vertraut war und so genügend Erfahrungen für eine zuverlässige Messwerterhebung mitbrachte. Um den Indikatorverlust durch Wärmeabgabe des Kathetermaterials zu verringern, wurde vor der jeweils ersten Messung der Katheter mit eiskalter Kochsalzlösung vorgespült.

Kurz vor Beginn der Messungen wurden alle Infusionen gestoppt, um eine Vergrößerung des thermischen Rauschens zu vermeiden [105.].

2.3 Kontinuierliche Thermodilution

Die Messung des kontinuierlichen HZV erfolgte ebenfalls mit Hilfe des eingebrachten Pulmonalarterienkatheters. Der PAK wurde nach erfolgreicher Platzierung mit dem Vigilance-Monitor verbunden. Dieser ermittelte automatisch alle drei Minuten ein Herzzeitvolumen, das immer den Durchschnitt der letzten 6 Minuten repräsentierte („moving window“). Zur HZV-Bestimmung durch Bolusthermodilution musste die kontinuierliche Messung kurzfristig unterbrochen werden, wobei der unmittelbar vor der Unterbrechung aufgezeichnete Messwert dokumentiert wurde. Auch hier wurden rechtzeitig vor Messbeginn alle Infusionen gestoppt.

2.4 Studiendesign

Messgenauigkeit, Zuverlässigkeit und Praktikabilität des LiDCO-Systems sollten intraoperativ bei Patienten mit eingeschränkter Ventrikelfunktion und der

Indikation zur Herzoperation bewertet und zu definierten Zeitpunkten mit dem klinischen Standard der Bolusthermodilution verglichen werden. Zusätzlich wurden zu den Messzeitpunkten HZV-Werte mittels kontinuierlicher Thermodilution gemessen und mit den Ergebnissen der LiDCO-Bestimmungen verglichen. Die Studie war prospektiv, offen und einarmig.

Alle Einschlusskriterien zur Probandenauswahl sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Einschluss-, Ausschluss- und Abbruchkriterien der Studie

Einschlusskriterien	volljähriger Patient eingeschränkte Ventrikelfunktion (linksventrikuläre Ejektionsfraktion<40%) Indikation zur Herzoperation Mündliche und schriftliche Aufklärung sowie schriftliches Einverständnis
Ausschlusskriterien	Körpergewicht unter 40 kg Schwangerschaft oder fehlender Schwangerschaftstest bei Frauen unter 50 Jahren Stillzeit Lithiumtherapie Shuntvitien des Herzens
Abbruchkriterien	Rücknahme des Einverständnisses Eintreten von Ausschlusskriterien Auftreten von studienbedingten Komplikationen

Alle an der Studie teilnehmenden Patienten wurden zuvor mündlich und schriftlich über den geplanten Studienablauf, Art und Häufigkeit der Messungen und den abgeschlossenen Versicherungsschutz aufgeklärt. Die Patienten gaben ihr

schriftliches Einverständnis, welches jederzeit und ohne Angabe von Gründen zurückgezogen werden konnte. Die Studie wurde unter dem Titel "Perioperativer Einsatz eines neuartigen LiDCO[®]-Systems zur Bestimmung hämodynamischer Größen aus der transpulmonalen Dilutionskurve von Li⁺ Ionen" (Antrag Nr.: 85/99) der Ethikkommission der Humboldt-Universität Berlin vorgestellt. Diese stimmte dem Studienvorhaben im oben beschriebenen Umfang am 17. Juli 1999 als ethisch vertretbar zu.

Insgesamt wurden 25 Patienten untersucht. Alle routinemäßig erhobenen Kreislaufparameter (invasive arterielle Blutdruckmessung, Pulmonalarteriendruck, zentraler Venendruck, Herzfrequenz, kontinuierliche Thermodilution, etc.) wurden zusätzlich zu den primären Zielparametern Bolusthermodilution und LiDCO aufgezeichnet. Im Deutschen Herzzentrum Berlin wurden zum Studienzeitpunkt alle Herzoperationen typischerweise in milder Hypothermie durchgeführt. Unmittelbar nach Beginn des kardiopulmonalen Bypasses erfolgte eine Kühlung des Patienten auf 32 °C (rektal), vor Beendigung des Bypasses erfolgt eine Wiedererwärmung auf mindestens 36 °C. Während der gesamten Studienperiode waren die Patienten in tiefer Narkose und wurden (mit Ausnahme der Bypasszeit) volumenkontrolliert mechanisch beatmet. Zur Gewährleistung einer adäquaten Schlaftiefe wurden alle Patienten mittels Bispektralindex überwacht.

An drei definierten Messzeitpunkten wurden die vorgenannten Daten erhoben:

1. Nach Thoraxöffnung, vor dem kardiopulmonalen Bypass
2. 10 Minuten nach Beendigung des kardiopulmonalen Bypasses
3. Nach Thoraxverschluss

Alle aufgezeichneten Messwerte lagen zur Auswertung nur in anonymisierter Form vor.

2.5 Ablauf der Messungen

Nach Einleitung der Narkose schwemmte der betreuende Anästhesist bei jedem Patienten einen Pulmonalarterienkatheter ein. Routinemäßig wurde mit diesem während der Operation das Herzzeitvolumen mit der Methode der kontinuierlichen Thermodilution bestimmt.

An den im Studiendesign festgelegten Zeitpunkten wurde die kontinuierliche Messung jeweils unterbrochen, um die LiDCO-Bolus-Messung zu starten. Unmittelbar nach Injektion des Lithiumchlorids wurden in rascher Abfolge die drei Messungen der Bolusthermodilutionsmethode durchgeführt. Nach diesen drei Messungen wurde die kontinuierliche HZV-Bestimmung (CCO) wieder fortgesetzt.

Alle HZV-Messungen erfolgten in einer Phase der Anästhesie, bei der für mindestens zwei bis drei Minuten eine Stabilität der Hämodynamik vorlag. Bei stärker schwankenden Blutdrucken ($MAP \pm 20$ mm Hg) wurde bis zur Stabilisierung der Druckwerte abgewartet und erst dann gemessen.

Um die temperaturbasierten Messmethoden Bolusthermodilution und kontinuierliche Thermodilution nicht zu stören, wurden alle Infusionen wenige Minuten vor Messbeginn gestoppt. Da der benutzte Vigilance Monitor retrospektive Werte der kontinuierlichen Thermodilution liefert, also die Kreislaufsituation der letzten sechs Minuten abbildet, wurde nach Beendigung des kardiopulmonalen Bypasses 10 Minuten gewartet, ehe wir Messwerte erhoben.

Die Elektrokoagulation wurde während aller Messungen nicht benutzt, um Artefakte auszuschließen.

2.6 Statistische Auswertung

Datenmanagement und statistische Analysen wurde mit Hilfe der Programme Excel 97 (Microsoft Corp., Redmond, USA) und Sigmaplot 5.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) durchgeführt. Alle angeführten HZV-Werte sind Absolutwerte, bei der Bolusthermodilution Mittelwerte von insgesamt jeweils drei

Messungen; die LiDCO-Werte sowie die Werte der kontinuierlichen Thermodilution sind Einzelmessungen.

Bei Mittelwertbestimmungen wurde die Standardabweichung berechnet und gegebenenfalls dargestellt.

Der statistische Vergleich zwischen den Messungen der verschiedenen Methoden erfolgte durch lineare Regressionsanalyse und Korrelationsanalyse. Bei Korrelationen wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson erhoben, die Regressionsgleichungen sind nach der Methode der kleinsten Quadrate ermittelt. Geradengleichungen folgen der Syntax $y=a \cdot x+b$, wobei a den Anstieg und b den Schnittpunkt mit der y -Achse darstellt.

Bei Diagrammen sind die Achsenbeschriftungen mit den Abkürzungen BCO für Bolusthermodilution und CCO für die kontinuierliche Thermodilution versehen.

Zusätzlich erfolgte ein Vergleich für jeden Messzeitpunkt nach der Methode von Bland und Altman [6.]. Diese Methode dient zum Vergleich zweier Messverfahren, wenn keines der angewandten Methoden den Goldstandard darstellt [52.]. Zur Beurteilung der Übereinstimmung von beispielsweise zwei HZV-Messmethoden wurde zeitgleich das HZV mit beiden Methoden bestimmt. Der Mittelwert der Messungen wurde auf der Abszisse aufgetragen, die Differenz der beiden Einzelmessungen auf der Ordinate. Bei idealer Übereinstimmung müsste sich eine waagerechte Linie ergeben, die die Y -Achse bei Null schneidet (Differenz zwischen beiden Messmethoden = 0). Eine Verschiebung dieser Gerade ins Positive bzw. Negative ist als systematischer Fehler zu werten, ebenso ein nicht waagerechter Verlauf. Ein Maß für die Reproduzierbarkeit stellt die zweifache Standardabweichung der auf der Y -Achse aufgetragenen Differenzen beider Messungen dar. Alle Bland-Altman-Diagramme sind mit Referenzlinien für die zweifache Standardabweichung (durchbrochene Linie, „precision“) und den Mittelwert der Differenzen (durchgezogene Linie, „Bias“) versehen. Der Bias wurde hierbei aus der jeweiligen Differenz [abhängige Variable - unabhängige Variable] errechnet. Als unabhängige Variable wurde die Bolusthermodilution (BCO) bewertet, da sie

momentan die klinische Standardmethode (allerdings nicht den „Goldstandard“) darstellt. Zusätzlich wurde der Bias in Prozent des Mittelwerts der verglichenen Messwerte angegeben, um eine Fehlerbetrachtung der Methoden zu erleichtern [94.].

Die Verteilung der Messwerte wurde mit Hilfe von Histogrammen und der Tests nach Kolmogorov-Smirnov sowie Shapiro-Wilk auf Normalverteilung untersucht. Diese Analyse erfolgte für jeden Messzeitpunkt und für jede Methode.

Unterschiede wurden mittels t-Tests für gepaarte Daten auf statistische Signifikanz geprüft. Eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ wurde als signifikant akzeptiert.