

Charité Centrum für Anästhesiologie, OP-Management und Intensivmedizin  
Klinik für Anästhesiologie m. S. operative Intensivmedizin  
Campus Charité Mitte / Campus Virchow Klinikum  
Direktorin: Prof. Dr. med. C. Spies

## **Habilitationsschrift**

### **Parameter zur Evaluation der systemischen und regionalen Hämodynamik bei kardioanästhesiologischen Patienten unter besonderer Berücksichtigung des Einflusses der extrakorporalen Zirkulation**

zur Erlangung der Venia Legendi  
für das Fach Anästhesiologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät  
CHARITÉ – UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN

vorgelegt von

**Dr. med. Michael Sander**

**Eingereicht: November 2008**  
**Dekanin: Frau Prof. A. Grüters-Kieslich**  
**1. Gutachter: Herr Prof. J. Scholz, Kiel**  
**2. Gutachter: Herr Prof. S. Felix, Greifswald**

## Inhalt

<b>Parameter zur Evaluation der systemischen und regionalen Hämodynamik bei kardioanästhesiologischen Patienten unter besonderer Berücksichtigung des Einflusses der extrakorporalen Zirkulation .....</b>	<b>1</b>
<b>1. Einleitung und Stand der Forschung .....</b>	<b>4</b>
1.1. Kardiochirurgische Eingriffe, hämodynamisches Monitoring und Outcomedaten.....	4
1.2. Hämodynamisches Monitoring in der operativen Medizin .....	5
1.2.1. Übersicht der Verfahren .....	5
1.2.2. Kalibrierte und unkalibrierte Pulskonturanalyse im Vergleich zum Pulmonalarterienkatheter .....	6
1.2.3. Volumensteuerung während operativer Eingriffe in der Kardioanästhesie - Füllungsdrücke, volumetrische und dynamische Kreislaufparameter .....	8
1.2.4. Venöse Sättigungen bei kardiochirurgischen Patienten zur Steuerung der hämodynamischen Therapie.....	11
1.3. Regionale Monitoringverfahren.....	13
1.3.1. Hepato-splanchnische Perfusion quantifiziert anhand der Plasmaverschwinderate von Indozyaningrün .....	13
<b>2. Fragestellungen.....</b>	<b>16</b>
<b>3. Originalarbeiten mit der Zusammenfassung der Ergebnisse .....</b>	<b>19</b>
3.1. Evaluierung von systemischen hämodynamischen Messverfahren .....	19
3.1.1. Vergleich der unkalibrierten Pulskonturanalyse mit Thermodilutionsmessungen des Herzzeitvolumens.....	19
3.1.2. Herzzeitvolumenmessung mittels Pulskonturanalyse nach normothermen kardiopulmonalen Bypass.....	31
3.1.3. Vorhersage der Volumenreagibilität bei offenem Thorax während aortokoronarer Bypasschirurgie.....	38
3.1.4. Übereinstimmung zwischen zentralvenöser Sättigung und gemischtvenöser Sättigung bei kardiochirurgischen Patienten.....	47
3.2. Evaluierung von regionalen hämodynamischen Messverfahren .....	56
3.2.1. Perioperative Plasmaverschwinderate von Indozyaningrün nach aortokoronarer Bypasschirurgie.....	56
3.2.2. Prädiktion einer verlängerten intensivstationären Behandlung nach aortokoronarer Bypasschirurgie anhand der perioperativen Plasmaverschwinderate von Indozyaningrün .....	63
<b>4. Diskussion .....</b>	<b>84</b>
4.1. Systemisches hämodynamisches Monitoring.....	84
4.2. Regionales hämodynamisches Monitoring .....	97
<b>5. Zusammenfassung.....</b>	<b>103</b>
<b>6. Literatur.....</b>	<b>105</b>
<b>7. Danksagung.....</b>	<b>114</b>
<b>8. Eidesstattliche Erklärung .....</b>	<b>115</b>

## Abkürzungen

ALAT	Alanin-Aminotransferase
alpha-GST	alpha-Gluthation-S-Transferase
ASAT	Aspartat-Aminotransferase
BQS	Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung gGmbH
$C_aO_2$	Sauerstoffgehalt
CI	Cardiac index
$DO_2$	Sauerstofftransportkapazität oder Sauerstoffangebot
EDA	Enddiastolische Fläche
EGDT	early goal-directed therapy, zielorientierte hämodynamische Therapie
EKZ	extrakorporale Zirkulation
GEDV	Globales Enddiastolisches Volumen
Hb	Hämoglobin
HBF	Hepatischer Blutfluss
HZV	Herzzeitvolumen
$HZV_{PAK}$	pulmonal-arterielles Thermodilutions-Herzzeitvolumen
$HZV_{Transpulm}$	transpulmonales Thermodilutions-Herzzeitvolumen
$HZV_{Wave}$	Pulswellenanalyse Herzzeitvolumen
IABP	intraaortale Ballonpumpe
ICG	Indozyaningrün
ITBV	Intrathorakales Blutvolumen
ITS	Intensivtherapiestation
ITTV	intrathorakales Thermalvolumen
LOA	Limits of agreement (Mittelwert $\pm$ 2 Standardabweichungen)
MAD	mittlerer arterieller Druck
MEGX	Monoethylglycinoxylidid
MODS	Multiorgan dysfunktionssyndrom
MOF	Multiorganversagen (multi organ failure)
MPAD	mittlerer pulmonal-arterieller Druck
NaCl	Natriumchlorid
PAK	pulmonal-arterieller Katheter
$p_aO_2$	arterieller O <sub>2</sub> -Partialdruck
PCWD	Pulmonalkapillärer Wedgedruck
PDR	Plasmaverschwinderate
PEEP	positiver endexpiratorischer Druck
PPV	Pulsdruckvariation
PTV	pulmonales Thermalvolumen
PVR	pulmonaler vaskulärer Widerstand
ROC	Receiver operating characteristics
$S_aO_2$	arterielle O <sub>2</sub> -Sättigung
$S_{cv}O_2$	zentral-venöse Sättigung
SD	Standardabweichung
SIRS	Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom
SOP	Standard operating procedure
SV	Schlagvolumen
SVI	Schlagvolumenindex
$S_vO_2$	gemischt-venöse Sättigung
SVR	systemischer vaskulärer Widerstand
SVV	Schlagvolumenvariation
$VO_2$	Sauerstoffverbrauch
ZVD	zentral-venöser Druck

## 1. Einleitung und Stand der Forschung

### 1.1. Kardiochirurgische Eingriffe, hämodynamisches Monitoring und Outcomedaten

Nach aktuellen Daten der BQS, Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung gGmbH, wurden in Deutschland im Jahr 2006 65.976 Operationen mit Hilfe der Herz-Lungen-Maschine bei erwachsenen Patienten zum Aortenklappenersatz, zu kombinierter Aortenklappen- und Koronarchirurgie und zu isolierter Koronarchirurgie durchgeführt (Quelle: <http://www.bqs-qualitaetsreport.de/>). Die Krankenhaus-Letalität bei Patienten, die sich einem kardiochirurgischen Eingriff an unserem Zentrum unterzogen betrug 0,7 % (Krankenhausmortalität). Die 3 Jahres Mortalität betrug 15%. Patienten, die signifikante Komorbiditäten im Rahmen ihres Krankenhausaufenthalts entwickelten, zeigten eine Krankenhausletalität von 72% [1;2].

Durch eine gezielte Verbesserung der Hämodynamik könnte die intensivstationäre Behandlungsphase abgekürzt und die erhöhte Krankenhausletalität gesenkt werden [3]. Bereits 1988 publizierte Shoemaker et al. [4], dass durch eine zielorientierte hämodynamische Therapie (EGDT, early goal-directed therapy) das postoperative Outcome bei nicht-kardiochirurgischen Hochrisikoeingriffen verbessert werden kann. Die zugrunde liegende Beobachtung war, dass Patienten, die einen nicht-kardiochirurgischen Hochrisikoeingriff überlebten, im Vergleich zu den Nichtüberlebenden einen erhöhten Cardiac index, ein höheres Sauerstoffangebot sowie einen höheren Sauerstoffverbrauch hatten. Durch eine PAK-gesteuerte EGDT, die diese Variablen in den gewünschten Zielbereich adjustierte, konnte eine signifikante Reduktion der Mortalität in der Protokollgruppe erreicht werden. In einer weiteren Studie [5] an 62 nicht-kardiochirurgischen Patienten, die einer zielorientierten Therapie nach einem allgemeinchirurgischen Eingriff unterzogen wurden, wurde ein Sauerstoffangebot von 600ml/min/m<sup>2</sup> angestrebt. In der EGDT-Gruppe traten postoperativ weniger Komplikationen auf. Die Krankenhausverweildauer war ebenfalls reduziert. Auch bei nicht-kardiochirurgischen intensivstationären Patienten konnte durch eine gezielte und zielorientierte hämodynamische Therapie die Letalität reduziert werden.

Diese Maßnahmen setzten jedoch eine valide Bestimmung der Zielgrößen, wie HZV, Parameter zur Einschätzung des Volumenstatus und Parameter zur Einschätzung der Sauerstoffextraktionsrate voraus.



## **1.2. Hämodynamisches Monitoring in der operativen Medizin**

In den letzten Jahren führte die Standardisierung von Handlungsabläufen im Sinne von klinisch etablierten Standard Operating Procedures (SOPs) zu einem deutlichen Zugewinn an Sicherheit in der operativen Medizin. Die Einhaltung von Standards führt zu einer Verschlankung von Prozessen und neben einer erhöhten Sicherheit für Patienten zu einer besseren Nutzung von Ressourcen [3]. Methodenimmanent bei der Einführung von Standards ist die Prüfung von bisher etablierten Verfahren nach Kriterien der evidenzbasierten Medizin auf ihre Wertigkeit bei der Behandlung der Patienten. So ist als Maximalziel zu fordern, dass invasive Monitoringverfahren, die eine mögliche Gefährdung der Patienten bedeuten können, auch einen medizinisch-wissenschaftlich nachweisbaren Nutzen erbringen, der das potentielle Risiko bei weitem überwiegt. Ein Minimalziel bei der Implementierung von Monitoringverfahren in standardisierte Behandlungsalgorithmen stellt die (im Vergleich zum Goldstandard) valide Messung der Zielgröße (z.B. Herzzeitvolumen) dar.

Im Rahmen der systematischen Aufarbeitung der in der Vergangenheit verfügbaren hämodynamischen Monitoringverfahren zeigten sich diverse Probleme - insbesondere, was bei invasiven Verfahren den geforderten quantifizierbaren Nutzen auf vorab definierte Outcome-Parameter angeht. Seit der klinischen Einführung des pulmonal-arteriellen Katheters durch Ganz und Swan 1970 [6], haben die letzten Jahre, wie kaum eine Zeitspanne davor, entscheidend unsere Wahrnehmung der Indikationen, Vorteile und Nachteile von invasiven Verfahren zum hämodynamischen Monitoring von Patienten geprägt. So wurde das bisherige Standardverfahren zur invasiven hämodynamischen Überwachung von kritisch kranken Patienten aufgrund fehlender positiver Outcomedaten zunehmend durch weniger invasive Alternativverfahren ersetzt [3].

### **1.2.1. Übersicht der Verfahren**

Patientenorientierte Therapiealgorithmen in der operativen Medizin, und in der Kardioanästhesie im Speziellen, setzen quantifizierbare spezifische hämodynamische Zielparameter, und damit ein adäquates Monitoring der Therapieeffekte, voraus. Als Zielparameter der hämodynamischen Therapie wird zwischenzeitlich eine Vielzahl von messbaren physiologischen Größen bestimmt und gezielt beeinflusst. Tabelle 1 gibt einen Überblick über die derzeit gängigen Zielgrößen der hämodynamischen Therapie, deren Messprinzip und eine Auswahl an kommerziell verfügbaren Messgeräten. Grundsätzlich empfiehlt es sich die Messparameter zu unterteilen in globale Parameter der Makrozirkulation (z.B. Herzzeitvolumen), Parameter zur Bestimmung des Volumenstatus (z.B. intrakardiale Volumina), Parameter zur Bestimmung der Volumenreagibilität (z.B.

Schlagvolumenvariation), Oxygenierungsparameter (z.B. zentral-venöse Sättigung) und Parameter der regionalen Perfusion (z.B. Plasmaverschwinderate von Indozyaningrün).

**Tabelle 1**

<i>Globale Kreislaufparameter</i>		
Herzzeitvolumen / Schlagvolumen	Pulmonal-arterielle Thermodilution	PAK
	Transpulmonale Thermodilution	PiCCO
	Lithiumdilution	LiDCO
	Unkalibrierte Pulskonturanalyse	Flotrac
	Kalibrierte Pulskonturanalyse	PiCCO
	Echokardiographie	
	Dopplerverfahren	Cardio-Q
<i>Volumenparameter</i>		
ZVD PCWD GEDV / ITBV EDA	Druckmessung	ZVK
	Druckmessung	PAK
	Transpulmonale Thermodilution	PiCCO
	Echokardiographie	
SVV / PPV FTc	Transpulmonale Thermodilution	Flotrac/LiDCO/PiCCO
	Dopplerverfahren	Cardio-Q
<i>Sauerstoffabhängige Kreislaufparameter</i>		
S <sub>v</sub> O <sub>2</sub>	Oximetrie	PAK
S <sub>cv</sub> O <sub>2</sub>	Oximetrie	ZVK
<i>Regionale Kreislaufparameter des hepato-splanchnischen Gebiets</i>		
PDR ICG	Densitometrie	LIMON
LIMAX	Massenspektrometrie	LIMAX

### 1.2.2. Kalibrierte und unkalibrierte Pulskonturanalyse im Vergleich zum Pulmonalarterienkatheter

Ein erweitertes hämodynamisches Monitoring mit Bestimmung des HZVs und des SV ist nicht bei allen Patienten indiziert. Bei Patienten im septischen Schock, Patienten mit kardiogenem Schock und bei Patienten, die aus anderen Gründen einer intensivierten vasoaktiven Therapie bedürfen, ist die Bestimmung des HZVs zur Steuerung der Therapie indiziert. Noch im letzten Jahrzehnt war das Verfahren der Wahl der pulmonal-arterielle Katheter.

Die Bestimmung des HZVs mittels des PAKs beruht auf einer Thermodilutionsmessung. In Anlehnung an das Ficksche Prinzip – die Stoffmenge (M), die aus dem Blut aufgenommen wird ist gleich der Differenz aus zugeleiteter und abgeleiteter Menge (Formel 1 [7]) – wird hier als Indikator ein Kälte oder Wärmesignal genutzt.

$$M = Q \times C_1 - Q \times C_2$$

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

Formel 1

Obwohl die Methode der Thermodilutionsmessung in der Anfangszeit umstritten war, hat sie sich zur Standardmethode der HZV-Bestimmung entwickelt. Im Allgemeinen wird eine definierte Menge an gekühlter Flüssigkeit in das rechte Atrium injiziert und dann die resultierende Temperaturschwankung in der Pulmonalarterie (PAK) oder in der Aorta (PICCO) detektiert. Das entsprechende HZV ist dann indirekt proportional zur Fläche unter der Temperaturkurve und kann nach der Stewart-Hamilton-Gleichung berechnet werden (Formel 2 [8]).

$$HZV = \frac{V_{inj} \times (T_{Blut} - T_{inj}) \times K}{\int_0^{\infty} \Delta T_{Blut} \times dt}$$

Formel 2

Moderne Verfahren nutzen als Indikator ein intermittierend appliziertes Wärmesignal, welches analog verarbeitet wird und zur kontinuierlichen Bestimmung des HZV genutzt werden kann.

In den letzten Jahren haben jedoch Untersuchungen, die keinen Nutzen der Steuerung der Therapie mittels des PAKs zeigten, in einigen Untersuchungen sogar ein verschlechtertes Outcome zeigten, zu einer zunehmenden Anwendung von weniger invasiven Alternativverfahren geführt [9-11]. Kürzlich wurde ein Verfahren der unkalibrierten Pulskonturanalyse entwickelt, welches nur aufgrund der Analyse der arteriellen Pulswelle ein HZV und Schlagvolumen berechnen kann. Die bisherigen Verfahren der Pulskonturanalyse benötigten zur Bestimmung eines individuellen Korrekturfaktors eine Kalibration mittels eines alternativen Verfahrens. Gebräuchliche Verfahren zur Kalibration der Pulskonturanalyse sind die aortale transpulmonale Thermodilution und die Lithiumdilution [12]. Beide Verfahren wurden in mehreren Untersuchungen mit der pulmonal-arteriellen Thermodilution verglichen und zeigten eine sehr gute Übereinstimmung. Die aortale transpulmonale Thermodilution kombiniert eine transpulmonale Thermodilutionsmessung mit der Pulskonturanalyse zur Bestimmung des Herzzeitvolumens [13]. Die arterielle Pulskonturanalyse mittels der transpulmonalen Thermodilution setzt die aortal abgeleitete arterielle Druckkurve mit dem Schlagvolumen des Herzens in Verbindung. Das Schlagvolumen ist proportional der Fläche unter dem systolischen Teil der Aorten-Druckkurve und umgekehrt proportional der vaskulären Impedanz (Formel 3 [14]).

$$HZV = cal \times HF \times \int_{Systole} \left( \frac{P(t)}{SVR} + C(p) \times \frac{dp}{dt} \right) dt$$

Formel 3

Zur Berechnung der aortalen Impedanz erfolgt zunächst eine konventionelle HZV-Bestimmung durch transpulmonale Thermodilution zwischen ZVK und arterieller Kanüle. Die Pulskonturanalyse der Lithiumdilution kann auch mit einer peripheren arteriellen Kanüle ein HZV bestimmen. Hier dient als konventionelle HZV-Messung eine Lithiumdilution, die nicht unbedingt das Vorhandensein eines ZVKs voraussetzt. Die Verfahren der kalibrierten und unkalibrierten Pulskonturanalyse sind weniger invasiv im Vergleich zur Anlage eines PAKs und könnten damit Vorteile bei der Bestimmung des HZVs gegenüber dem PAK bieten.

Das unkalibrierte Pulskonturverfahren errechnet nach einem bislang nicht publizierten Algorithmus den patientenindividuellen Korrekturfaktor. Dieser Kalibrationskoeffizient passt den Pulskonturalgorithmus der patientenindividuellen vaskulären Resistance und der arteriellen Compliance an. In der ersten Softwareversion dieses HZV Monitors wurde dieser Faktor entsprechend alle 10 Minuten berechnet. Das HZV wurde alle 20 Sekunden aufgrund des letzten 20-sekündigen Intervalls der arteriellen Pulswellenanalyse berechnet.

Die kalibrierten Pulskonturverfahren berechnen, wie bereits geschildert, den patientenindividuellen Korrekturfaktor durch Abgleich mit einer alternativen HZV-Bestimmungsmethode. Hier stellt sich jedoch die Frage, wie häufig diese Kalibration erfolgen sollte und insbesondere, inwieweit grundlegende hämodynamische Veränderungen zu einer Ungenauigkeit des durch die Pulskonturanalyse bestimmten HZVs führen könnten.

### **1.2.3. Volumensteuerung während operativer Eingriffe in der Kardioanästhesie - Füllungsdrücke, volumetrische und dynamische Kreislaufparameter**

Eine adäquate und optimale Volumensteuerung ist die Grundvoraussetzung jeder hämodynamischen Therapie. Bei jeglicher Form der hämodynamischen Instabilität muss zunächst geklärt werden, ob die Instabilität durch einen Volumenmangel verursacht ist und durch die Gabe von Volumen auch ohne Katecholamine ausreichend zu therapieren ist. Aber auch bei Patienten, deren Erkrankung eine vasoaktive Therapie erfordert (z.B. septischer Schock), ist es unerlässlich einen ausreichenden Volumenstatus aufrechtzuerhalten und dies entsprechend zu monitoren. Grundsätzlich müssen beide denkbare Szenarien – Volumenrestriktion mit Katecholaminexzess und Katecholaminrestriktion mit Volumenexzess – vermieden werden. Denn zum einen können Katecholamine in höheren Dosen, gerade bei Volumenmangel, zu Ischämien in der Mikrozirkulation führen (z.B. Splanchnikusgebiet), und zum anderen, kann eine exzessive Volumengabe - häufig gerade bei Patienten mit capillary leak - zu einer pulmonalen Flüssigkeitseinlagerung führen und in selten Fällen in einem ARDS münden. Auch perioperativ ist eine gezielte und Zielgrößen-gesteuerte Volumentherapie wichtig. Gerade in der operativen Medizin befinden sich Patienten aufgrund von perioperativer Nüchternheit und präoperativer Diagnostik, sowie der häufig durchgeführten präoperativen Darmvorbereitung, in einem Zustand des Volumenmangels.

Bei kardiochirurgischen Patienten stellt dies eine besondere Herausforderung dar, da diese Patienten zusätzlich häufig Störungen ihrer Herzfunktion zeigen und daher Volumenmangelzustände schlechter kompensieren können. Gleichzeitig tolerieren diese Patienten häufig schnelle Volumenzufuhr zum Ausgleich der präoperativen Defizite ebenso wenig.

Die klinische Diagnostik des Volumenstatus ist zwar durch den erfahrenen Kliniker durchaus möglich, jedoch erfordert eine differenzierte Volumentherapie quantifizierbare Größen. In der Vergangenheit wurden häufig Füllungsdrücke als Maß der Volumenbelastung des rechten (ZVD) und des linken Ventrikel (PCWD) benutzt. Die Verwendung von Drücken zur Steuerung der Volumentherapie beruht auf der Annahme, dass mit steigendem enddiastolischem Volumen in jedem Ventrikel, der Druck anhand der Ruhedehnungskurve ansteigt. Dies trifft auch grundsätzlich zu, ist jedoch ein Verfahren, welches mit zahlreichen methodischen Fehlerquellen behaftet ist. So ist alleine schon die Ruhedehnungskurve patientenindividuell unterschiedlich und somit sind absolute Normwerte für alle Patienten nicht sinnvoll. Weiterhin ist die Ruhedehnungskurve abhängig von Kreislaufparametern wie der Herzfrequenz, der Klappenfunktion und auch von einer vasoaktiven Therapie.

Der ZVD hängt somit zwar vom intravasalen Volumen, aber auch von der rechtsventrikulären Compliance, dem pulmonalen Gefäßwiderstand sowie dem intrathorakalen Druck ab. Die Abhängigkeit vom intrathorakalen Druck ist besonders problematisch, da bei beatmeten Patienten der inspiratorische Spitzendruck und der PEEP den ZVD signifikant beeinflussen und bei Patienten mit einem ARDS beispielsweise, den Absolutwert kaum verwertbar erscheinen lassen. Saka et al. zeigte eine signifikante Korrelation zwischen zunehmendem PEEP und steigendem ZVD ( $r=0,88$ ) [15]. Der Einsatz von vasodilatierenden Medikamenten wie beispielsweise Inodilatoren und auch der Einsatz von Medikamenten, die zu einer Vasokonstriktion der pulmonalen Gefäßstrombahn führen, können zu erniedrigten, bzw. erhöhten ZVD Werten führen [16]. Der ZVD ist vor allem bei Volumenmangel vermindert und bei Rechtsherzversagen, Lungenembolie, Perikardtampnade, Spannungspneumothorax und Hypervolämie erhöht. Auch wegen der hohen Compliance der venösen Kapazitätsgefäße ist die Aussagekraft des ZVDs begrenzt, so dass nur der Verlauf über die Zeit Informationen über die Änderung des Volumenstatus liefern könnte [17].

Trotzdem zeigte jüngst eine deutschlandweite Umfrage von Kastrup et al., dass immer noch die meisten Kliniken Füllungsdrücke als Volumenparameter nutzen [18]. So gaben mehr als 90% der Kliniken den ZVD und ca. 60% der Befragten den PCWD als Parameter zur Volumensteuerung an. Neuere Parameter wie GEDV oder ITBV, sowie die dynamischen Volumenparameter wie SVV, werden nach dieser Umfrage kaum genutzt.

Die mittels der aortalen transpulmonalen Thermodilution bestimmten, direkt gemessenen Volumenparameter ITBV und GEDV, können möglicherweise eine bessere Aussage über

den Volumenstatus des Patienten treffen. Das GEDV berechnet sich aus der Differenz des intrathorakalen Thermalvolumens und des pulmonalen Thermalvolumens, wobei das ITTV sich aus dem Produkt des Herzzeitvolumens und der mittleren Durchgangszeit eines Indikators (die Zeit von der Injektion des Indikators in den rechten Vorhof bis zum Erscheinen in der Aorta) und das PTV aus dem Produkt des HZVs und der exponentiellen Abfallzeit des Indikators berechnet (Formel 4 [19;20]).

$$GEDV = (HZV \times MTt) - (HZV \times DS\bar{t})$$

**Formel 4**

Wegen der besonderen Kreislaurelevanz hat sich in der klinischen Routine das GEDV als besonders hilfreich erwiesen [21]. In letzter Zeit wurden zunehmend dynamische Kreislaufparameter wie die SVV in die klinische Routine eingeführt und können nach zahlreichen Untersuchungen eine gute Aussage über die Volumenreagibilität treffen. Durch eine mechanische, kontrollierte Beatmung ohne Spontanatmung des Patienten führt der positive intrathorakale Druck bei der mechanischen Inspiration zu einer rhythmischen Änderung der Vorlast und damit zu einer messbaren Variation des Schlagvolumens (Formel 5).

$$SVV = \frac{SV_{max} - SV_{min}}{SV_{mean}}$$

**Formel 5**

Moderne Monitoringverfahren, beispielsweise der Pulskonturanalyse, stellen den Parameter dieser Schlagvolumenvariation als Parameter zur Volumensteuerung dar. Eine große SVV kann somit als Zeichen einer Hypovolämie gedeutet werden. In den meisten Fällen führt bei diesen Patienten eine Volumengabe zu einer Zunahme des Schlagvolumens.

Jedoch sind auch hier einige methodische Besonderheiten zu berücksichtigen. So können diese Parameter nur bei kontrolliert beatmeten Patienten verwendet werden, wenn keine Spontanatmung vorliegt. Eine weitere Voraussetzung ist ein regelmäßiger Herzrhythmus, so dass die diastolische Füllung nicht zusätzlich durch Arrhythmien eingeschränkt wird. Eine weitere Limitation stellt das Rechtsherzversagen dar, da hier mit steigender Volumenbelastung die SVV weiter ansteigen kann. Dies ist durch eine zunehmende Beeinträchtigung des linken Ventrikels, durch die Verdrängung des Septums in den linken Ventrikel, aufgrund der zunehmenden Dilatation des rechten Ventrikels, bedingt. Nicht ganz zu vernachlässigen ist bei der SVV auch die Beeinflussung durch variierende Beatmungsdrücke, da die SVV bei höheren Beatmungsdrücken ansteigt. In der Untersuchung von Reuter et al. zeigte sich entsprechend ein signifikanter Anstieg der SVV unter erhöhten Beatmungsdrücken [22]. Die Korrelation war nach Volumengabe in der Studie

ausgeprägter, so dass zu beachten ist, dass die SVV besonders bei Patienten mit ausgeglichenem Volumenstatus auch zunehmend von Änderungen des inspiratorischen Spitzendrucks abhängt.

Klinisch wurde der Parameter der SVV in mehreren Studien validiert. So wurde in einer Studie an septischen Patienten eine bessere Korrelation der SVV mit einer Änderung des CI nach Volumengabe im Vergleich zum ZVD und PCWD beschrieben [23]. Auch Reuter fand in einer Untersuchung bei kardiochirurgischen Patienten eine signifikante Korrelation der SVV mit dem SVI nach Volumengabe [24]. Berkenstadt et al. zeigte in einer prospektiven klinischen Studie bei neurochirurgischen Patienten, dass sich intraoperativ ein SVV-Wert  $\geq 9,5\%$  als ein guter Prädiktor für den positiven Effekt einer Volumengabe eignet [25]. Die Arbeitsgruppe von Wiesenack et al. untersuchte in einer prospektiven klinischen Studie 20 kardiochirurgische Patienten mit einer LVEF  $> 50\%$  während eines CABG-Eingriffs [26]. Nach einer Volumengabe stiegen außer der Herzfrequenz die gemessenen Werte für das HZV, SVI, MAD, ZVD und PCWD. Die SVV und der systemische Gesamtwiderstand sanken signifikant. Die Korrelation der Veränderungen der SVV ( $\Delta$ SVV) nach Volumengabe mit den Ausgangswerten der SVV erwies sich als sehr gut. Allerdings zeigte sich in dieser Untersuchung keine Korrelation zwischen den Ausgangswerten der SVV und den prozentualen Veränderungen des CI und des SVI nach Volumengabe. Die Autoren schlossen aus diesen Ergebnissen, dass die SVV nicht zur Abschätzung eines positiven Effektes im Hinblick auf das Herzzeitvolumen und das Schlagvolumen nach Volumengabe geeignet seien.

#### **1.2.4. Venöse Sättigungen bei kardiochirurgischen Patienten zur Steuerung der hämodynamischen Therapie**

In den letzten Jahren hat das Monitoring von venösen Sättigungen bei kritisch kranken Patienten zunehmend an Bedeutung gewonnen. Bisher wurde häufig als erweitertes hämodynamisches Monitoring der PAK eingesetzt und bei diesen Patienten das HZV und die gemischt-venöse Sättigung bestimmt. Nachdem allerdings aufgrund von diversen Studien die Verwendung des PAKs zunehmend restriktiv gehandhabt wird, da ein nachgewiesener Benefit durch die Verwendung eines PAKs für viele Patientenpopulationen nicht gesichert ist, steht der Parameter der gemischt-venösen Sättigung dementsprechend nicht immer zur Verfügung. Da jedoch zwischenzeitlich eine Vielzahl von Studien einen positiven Outcome-Effekt durch eine zielorientierte Therapie anhand von venösen Sättigungen zeigen konnten [27], wird häufig die zentral-venöse Sättigung als Ersatz für die gemischt-venöse Sättigung genutzt. Die gemischt-venöse Sättigung stellt als einziger Parameter ein Maß für die Sauerstoffausschöpfung der Gewebe dar, wenn das HZV konstant ist. Somit die SvO<sub>2</sub> ein Maß für das Verhältnis zwischen dem vom Körper verbrauchten Sauerstoff und dem über



das Herzzeitvolumen und der pulmonalen Funktion dem Gewebe zur Verfügung gestellten Sauerstoffs [28]. Das Sauerstoffangebot an die Gewebe ist in erster Linie abhängig vom HZV und vom Hämoglobingehalt (Formel 6).

$$DO_2 = CaO_2 \times HZV = \left( 1,39 \times Hb \times \frac{SaO_2}{100} + p_aO_2 \times 0,031 \right) \times HZV$$

#### Formel 6

$DO_2$  = Sauerstofftransportkapazität oder Sauerstoffangebot;  $CaO_2$  = Sauerstoffgehalt; HZV = Herzzeitvolumen; 1.39 = Hüfner-Zahl, Hb = Hämoglobin;  $SaO_2$  = arterielle  $O_2$ -Sättigung;  $p_aO_2$  = arterieller  $O_2$ -Partialdruck; 0.031 = Bunsen-Koeffizient

Der Sauerstoffverbrauch der Gewebe kann mittels des PAK berechnet werden und entspricht der Differenz zwischen dem arteriellen und dem gemischt-venösen Sauerstoffgehalt (Formel 7).

$$VO_2 = CaO_2 - CvO_2$$

$$VO_2 = \left[ \left( 1,39 \times Hb \times \frac{SaO_2}{100} + p_aO_2 \times 0,031 \right) - \left( 1,39 \times Hb \times \frac{SvO_2}{100} + p_vO_2 \times 0,031 \right) \right] \times HZV$$

#### Formel 7

Durch die kontinuierliche Überwachung der gemischt-venösen Sättigung kann somit möglicherweise ein kritischer Abfall, der ein Hinweis auf eine periphere Gewebehypoxie sein kann, erkannt und entsprechend therapiert werden. Wie bereits geschildert ist jedoch die Bestimmung der  $S_vO_2$  nur nach Anlage eines PAKs möglich.

Die zentral-venöse Sättigung entspricht in aller Regel der venösen Sättigung in der oberen Hohlvene. Damit repräsentiert die  $S_{cv}O_2$  natürlich nicht die venöse Sättigung des gesamten Körpers, sondern nur die venöse Sättigung der oberen Körperhälfte und nicht die venöse Sättigung der unteren Körperhälfte, wie zum Beispiel der Splanchnikusregion. Da hier die Sauerstoffausschöpfung unter physiologischen Bedingungen niedriger als in der oberen Körperhälfte ist, ist auch unter physiologischen Bedingungen die venöse Sättigung in der V. cava inferior höher als in der V. cava superior. Da die Arteria pulmonalis Blut aus beiden Hohlvenen führt, ist also unter physiologischen Bedingungen auch die  $S_vO_2$  höher als die  $S_{cv}O_2$  [28]. Bei kritisch kranken Patienten nimmt jedoch aufgrund des häufig eingeschränkten Blutflusses und der erhöhten Ausschöpfung in der Splanchnikusregion die venöse Sättigung in der V. cava inferior überproportional ab, so dass es zu einer Umkehr der physiologischen Differenz zwischen  $S_{cv}O_2$  und  $S_vO_2$  kommt. Aufgrund der physiologisch zu erwartenden Differenz zwischen den beiden Sättigungen, zeigten entsprechend viele Studien, dass die zentral-venöse Sättigung kein Ersatz für die gemischt-venöse Sättigung ist [29].



Eine Vielzahl an Arbeiten untersuchte im Weiteren die Korrelation zwischen zentral- und gemischt-venöser Sättigung. So zeigte eine intraoperativ durchgeführte vergleichende Messung bei neurochirurgischen Patienten eine sehr gute Korrelation zwischen der gemischt-venösen Sättigung und der zentral-venösen Sättigung, einerseits in der V. cava superior und andererseits im rechten Atrium [30]. Eine weitere Studie an einem gemischten Patientengut zeigte ebenfalls eine gute Übereinstimmung zwischen den beiden Sättigungen, jedoch mit der Einschränkung, dass die zentral-venöse Sättigung in der Studie stets über der gemischt-venösen Sättigung lag. Die Autoren dieser Studie berichteten, dass jedoch im Bereich niedriger zentral-venöser Sättigungen die Abweichung zur gemischt-venösen Sättigung deutlich zunahm. Dies könnte von besonderer Bedeutung sein, da gerade hier Patienten möglicherweise nicht identifiziert werden können, bei welchen ein Mismatch zwischen dem Sauerstoffangebot und dem Sauerstoffverbrauch der Gewebe vorliegt [31]. Reinhart untersuchte bei Patienten einer interdisziplinären postoperativen Intensivstation die Übereinstimmung der zentral-venösen und der gemischt-venösen Sättigung [32]. Auch hier war die  $S_{cv}O_2$  höher als die  $S_vO_2$ . Es zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen der  $S_{cv}O_2$  und der  $S_vO_2$ . Um auch eine Aussage über die Vergleichbarkeit relativer Veränderungen treffen zu können, wurden in dieser Untersuchung ebenfalls Anstiege bzw. Abfälle der Sättigungen miteinander verglichen. In mehr als 90% der Fälle wurde ein Anstieg oder Abfall der gemischt-venösen Sättigung von einer entsprechenden Veränderung der  $S_{cv}O_2$  gefolgt.

Inwieweit jedoch durch die zentral-venöse Sättigung eine kritische Einschränkung der systemischen Gewebeoxygenierung frühzeitig erkannt werden kann, ist bisher noch nicht abschließend geklärt. Insbesondere die von Chawla beschriebene zunehmende Abweichung in niedrigen Sättigungsbereichen, könnte bei diesen Patienten zu einer signifikanten Überschätzung der  $S_vO_2$  anhand der  $S_{cv}O_2$  führen.

### **1.3. Regionale Monitoringverfahren**

#### **1.3.1. Hepato-splanchnische Perfusion quantifiziert anhand der Plasmaverschwinderate von Indozyaningrün**

Neben der Sicherstellung der Makrozirkulation stellt eine adäquate Mikrozirkulation eine wichtige Determinante einer ausreichenden Sauerstoffversorgung der Gewebe als zentrale Aufgabe des kardiopulmonalen-zirkulatorischen Systems dar. Anders als die Makrozirkulation mit Parametern wie Blutdruck, Herzzeitvolumen und Blutvolumina zur Beschreibung wichtiger physiologischer Determinanten, stellt sich die Mikrozirkulation in ihrer Funktion unzugänglicher dar. Trotzdem ist seit langem bekannt, dass gerade Störungen in der Mikrozirkulation zu schweren Einschränkungen der betroffenen Organfunktionen führen können. Aufgrund der Verteilung der adrenergen Rezeptoren in der Gefäßstrombahn ist das

hepatosplanchnische Stromgebiet bei kritisch kranken und bei postoperativen Patienten mit eingeschränkter kardiopulmonaler Reserve besonders gefährdet, Störungen der Mikrozirkulation aufgrund von Vasokonstriktion in diesem Areal zu entwickeln. So wurde nach Operationen mit kardiopulmonalen Bypass beschrieben, dass hier bis zu 20% der Patienten eine vorübergehende Einschränkung ihrer hepatischen Funktion erleiden. Als beitragende Ursachen werden ein perioperatives Lowoutput Syndrom, regionale Perfusionsstörungen und vorbestehende Lebererkrankungen angeführt. Eine hepato-splanchnische Ischämie tritt nur in 0,2 bis 2% der Fälle nach kardiochirurgischen Operationen auf, führt allerdings bei den betroffenen Patienten zu einer Mortalität von über 60%.

Perioperativ ist eine durch das autonome Nervensystem regulierte Vasokonstriktion im Hepatosplanchnikusgebiet beschrieben, die zu einer kritischen Sauerstoffminderversorgung im Bereich der Zottenspitzen beiträgt. Es besteht hier dann die Gefahr einer erhöhten Durchlässigkeit für Endotoxine und Mikroorganismen, die dann mit dem venösen Blutstrom zur Leber transportiert werden und dort entsprechend weitere schädliche immunologische Kaskaden in Gang setzen [33-36]. Andererseits kommt es natürlich auch zu einer direkten Schädigung der Hepatozyten aufgrund der Sauerstoffmangelversorgung [37;38].

Zwischenzeitlich hat sich das Konzept etabliert, dass auch eine transiente hepato-splanchnische Minderperfusion zu ernststen postoperativen Komplikationen führen und damit das Outcome der Patienten negativ beeinflussen kann [39].

In diversen klinischen Studien wurde die hepato-splanchnische Minderperfusion nach operativen Eingriffen gezeigt. Hampton [40] und Mathie [41] zeigten nach hypothermen Bypass eine signifikante Reduktion der Leberdurchblutung und der Hepatosplanchnikusperfusion. Entsprechend wurde in den vergangenen Jahren gezieltes Augenmerk auf ein frühzeitiges Monitoring der hepato-splanchnischen Durchblutung gelenkt. Allerdings stellt sich dies in der Klinik als Herausforderung dar, da einerseits Standardtests (Leberenzyme, Leberfunktionstests) häufig erst nach eingetretener Schädigung pathologische Werte zeigen und andererseits häufig nicht bettseitig zur Verfügung stehen. Entsprechend wären hier die Patienten dem Risiko ausgesetzt, dass eine kritische Einschränkung der hepato-splanchnischen Durchblutung lange Zeit nicht erkannt wird. Jedoch gerade die frühzeitige Korrektur einer vorliegenden Minderperfusion kann potentiell die Entwicklung von Folgeschäden, bis hin zu einem Multiorgandysfunktionssyndrom, verhindern [33].

In der Klinik gibt es verschiedene Möglichkeiten, hepatozelluläre Schäden zu diagnostizieren. Die Bestimmung der Aspartat-Aminotransferase (ASAT) gehört zur Routinediagnostik. Sie ist jedoch nicht spezifisch für die Leber, da das Enzym auch in anderen Geweben, wie Herz- und Skelettmuskel, vorkommt. Auch zeigt eine Erhöhung nur

bereits eingetretene Leberzellschäden an [42]. In der Leber befindet sich das Enzym vornehmlich in der Periportalregion, die im Vergleich zur zentrolobulären Region wenig sensibel auf eine Sauerstoffminderversorgung reagiert [43-45]. Die alpha-Gluthation-S-Transferase (alpha-GST), ein zytosolisches Enzym, welches vorrangig in der Leber zu finden ist, wird dagegen als ein frühzeitiger und sensitiver Marker für hepatozelluläre Dysfunktionen beschrieben [46;47]. Allerdings muss auch hier berücksichtigt werden, dass eine Erhöhung dieses Enzyms kein früher Marker einer eingeschränkten Mikrozirkulation darstellt, sondern einen schon eingetretenen Schaden quantifiziert.

Der tatsächliche regionale Blutfluss kann entweder direkt, oder indirekt mittels einer Vielzahl von Methoden, darunter elektromagnetischer Techniken, Indikatorverdünnungstechniken oder Dopplerflussmessungen bestimmt werden. Die große Mehrzahl dieser Methoden ist jedoch für die klinische Praxis ungeeignet. Der hepatische Blutfluss kann durch die konstante Infusionstechnik von ICG und Berechnung durch das Ficksche Prinzip bestimmt werden. Nach einer Priming Dosis wird ICG mit einer konstanten Infusionsrate appliziert. Die ICG Plasmakonzentration wird spektrometrisch gemessen. Hepatischer Blutfluss (HBF) und splanchnischer Blutfluss werden dann als gleich angenommen. Die ICG Extraktion wird berechnet als die Differenz zwischen arterieller und hepatovenöser ICG Konzentration geteilt durch die arterielle ICG Konzentration. Um allerdings den HBF zu messen, muss daher ein Lebervenenkatheter gelegt werden. Dies schränkt die generelle klinische Verfügbarkeit der Methode ein, wodurch die Bestimmung des HBF zumeist experimentellen Fragestellungen vorbehalten bleibt.

Eine viel versprechende Entwicklung war die Einführung eines bettseitigen Monitors, welcher über ein pulsdensitrometrisches Verfahren nicht-invasiv die Plasmaverschwinderate von Indozyaningrün bestimmen kann [48;49]. Um die PDR des ICGs zu bestimmen, wird über einen Finger- oder Ohrsensor nach Injektion von 0,5mg/kg Körpergewicht Indozyaningrün die Farbstoffextraktionsrate gemessen. Die ICG- Konzentrationsbestimmung basiert auf dem Prinzip der Pulsdensitrometrie. Die qualitative und quantitative Absorption des Lichtes wird im sichtbaren und infraroten Wellenlängenbereich gemessen und physikalisch durch das Lambert-Beersche Gesetz beschrieben. Das Absorptionsmaximum des ICG Farbstoffes liegt in der Regel bei einer Wellenlänge von 805 nm. Das Prinzip der PDR ICG Berechnung beruht auf einer monoexponentiellen Transformation der ursprünglichen ICG Konzentrationskurve, die rückwärts zum Zeitpunkt „Null“ (100% ICG Konzentration nach Verteilung im Blut) extrapoliert wird und somit den Abfall als prozentuale Änderung über die Zeit beschreibt. Klinische und experimentelle Studien haben die PDR ICG als einen sinnvollen Marker zur Beschreibung der hepato-splanchnischen Funktion mit Outcome Relevanz etabliert [50;51].

## 2. Fragestellungen

Nach aktuellen Daten der BQS, Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung gGmbH, wurden in Deutschland im Jahr 2006 65.976 Operationen mit Hilfe der Herz-Lungen-Maschine bei erwachsenen Patienten zum Aortenklappenersatz, zu kombinierter Aortenklappen- und Koronarchirurgie und zu isolierter Koronarchirurgie durchgeführt. In einer retrospektiven Untersuchung aus der Charité wurde gezeigt, dass Patienten mit einer verlängerten intensivstationären Behandlungsdauer eine deutlich höhere Krankenhausletalität (19%) haben. Eine Verbesserung der Krankenhausletalität könnte durch gezielte hämodynamische Therapiemaßnahmen möglich sein. Diese Maßnahmen setzen jedoch eine valide Bestimmung der Zielgrößen, wie HZV, Parameter zur Einschätzung des Volumenstatus und Parameter zur Einschätzung der Sauerstoffextraktionsrate voraus.

Als klinischer Goldstandard zur Bestimmung des HZV wird immer noch der pulmonal-arterielle Katheter angesehen. Bisher wird zum erweiterten hämodynamischen Monitoring bei mehr als der Hälfte der Patienten im perioperativen Setting der Pulmonalarterienkatheter eingesetzt. Die Anwendung des pulmonal-arteriellen Katheters wird jedoch aufgrund diverser prospektiver und retrospektiver Studien, die keinen positiven Outcomeeffekt bei der Anwendung des PAKs zeigen konnten, möglicherweise zu Unrecht, zunehmend restriktiv gehandhabt und Alternativverfahren wurden entwickelt. Es ist für diese Alternativverfahren jedoch im Einzelnen ebenfalls zu untersuchen, inwieweit sie für die jeweiligen Patientenkollektive, die untersucht werden, valide Messwerte liefern. Gerade kardiochirurgische Patienten, die sich einer Operation mit extrakorporaler Zirkulation (kardiopulmonaler Bypass) unterziehen, stellen an Monitoringverfahren, aufgrund der raschen Änderungen der Hämodynamik höchste Ansprüche in Bezug auf Reaktionszeit und Messgenauigkeit.

Den bisherigen klinischen „Goldstandard“ zur Beurteilung des Volumenstatus von operativen kardiochirurgischen Patienten stellen Füllungsdrücke dar. Mehr als 90% der Kliniken nutzen den ZVD und ca. 60% der Kliniken den PCWD als Parameter zur Volumensteuerung. Die Verwendung von Drücken zur Steuerung der Volumentherapie beruht auf der Annahme, dass mit steigendem enddiastolischem Volumen in jedem Ventrikel, der Druck anhand der Ruhedehnungskurve ansteigt. Dies trifft auch grundsätzlich zu, ist jedoch ein Verfahren, welches mit zahlreichen methodischen Fehlerquellen behaftet ist. So ist alleine schon die Ruhedehnungskurve patientenindividuell unterschiedlich und daher sind absolute Normwerte für alle Patienten nicht sinnvoll. Weiterhin ist die Ruhedehnungskurve abhängig von Kreislaufparametern wie der Herzfrequenz, der Klappenfunktion und auch von einer vasoaktiven Therapie. Modernere volumetrische Parameter wie das GEDVI, oder

dynamische Volumenparameter wie die SVV oder die PPV, könnten daher zur Beurteilung einer Volumetherapie Füllungsdrücken überlegen sein.

Den Goldstandard der venösen Sättigungsmessungen zur Beurteilung der globalen Sauerstoffausschöpfung des Organismus stellt die gemischt-venöse Sättigung dar. Die gemischt-venöse Sättigung ist als einziger Parameter ein Maß für die Sauerstoffausschöpfung der Gewebe, wenn das HZV konstant ist. Somit die  $SvO_2$  ein Maß für das Verhältnis zwischen dem vom Körper verbrauchten Sauerstoff und dem über das Herzzeitvolumen und der pulmonalen Funktion dem Gewebe zur Verfügung gestellten Sauerstoffs. Da allerdings bei vielen Patienten aus oben genannten Gründen kein PAK angewendet wird, wird häufig die zentral-venöse Sättigung als venöses Sättigungsmonitoring verwendet. Inwieweit dieses Vorgehen jedoch bei kardiochirurgischen Patienten sinnvoll durchgeführt werden kann, ist unklar. Physiologische Parameter, die es erlauben die Differenz zwischen gemischt-venöser und zentral-venöser Sättigung abzuschätzen sind bisher noch unzureichend charakterisiert.

Weiterhin sind kardiochirurgische Patienten, mehr als andere anästhesiologische Patienten gefährdet, eine relevante Minderperfusion regionaler Kreislaufareale, wie dem Splanchnikusgebiet, zu erleiden. Da jedoch die Makrozirkulation und die regionale Mikrozirkulation zum Teil unabhängig voneinander reguliert sein können, kommt diesem Teilaspekt des hämodynamischen Monitorings besondere Bedeutung zu.

Vor diesem Hintergrund ergaben sich folgende, erstmalig untersuchte Fragestellungen zur Anwendung von innovativen Monitoringverfahren zur perioperativen Beurteilung der systemischen und regionalen Hämodynamik bei kardiochirurgischen Patienten, welche intraoperativ mit extrakorporaler Zirkulation operiert wurden.

## **2.1. Systemisches hämodynamisches Monitoring**

### **2.1.1. Pulskonturverfahren**

- Bestimmung der Korrelation, des mittleren Bias und den Limits of Agreement (2 SD) zwischen dem klinischen Goldstandard der HZV-Messung mittels pulmonal-arterieller Thermodilution und
  - i) der mittels transpulmonaler Thermodilution kalibrierten Pulskonturanalyse
  - ii) der unkalibrierten Pulskonturanalysevor, während und nach kardiochirurgischen Eingriffen.
- Bestimmung der Korrelation, des mittleren Bias und den Limits of Agreement (2SD) zwischen dem klinischen Goldstandard der HZV-Messung mittels pulmonal-arterieller Thermodilution und
  - i) der mittels transpulmonaler Thermodilution kalibrierten Pulskonturanalyse

ohne erneute Kalibration nach EKZ zur Untersuchung der Beeinflussung der Kalibration durch die EKZ

### 2.1.2. **Volumensteuerung**

Bestimmung der Korrelation zwischen der Änderung des Herzindex nach Sternotomie und Volumentherapie mit

- i) den Füllungsdrücken ZVD und PCWD
- ii) dem volumetrischen Parameter GEDVI
- iii) den dynamischen Parametern SVV und PPV

### 2.1.3. **Venöse Sättigungen**

- Bestimmung der Korrelation, des mittleren Bias und den Limits of Agreement (2SD) zwischen dem klinischen Goldstandard der venösen Sättigungsmessung, der gemischt-venösen Sauerstoffsättigung und der zentral-venösen Sättigung
- Identifikation wesentlicher Einflussgrößen auf die Differenz zwischen dem Goldstandard, der gemischt-venösen Sauerstoffsättigung, und der zentral-venösen Sättigung

## 2.2. **Regionales hämodynamisches Monitoring**

### 2.2.1. **Hepatosplanchnikus**

Welchen Einfluss hat eine Operation mit kardiopulmonalen Bypass auf die hepato-splanchnische Perfusion/Funktion quantifiziert anhand der Plasmaverschwinderate von Indozyaningrün?

### 2.2.2. **Outcomerelevanz regionaler Kreislaufparameter**

Kann anhand der hepato-splanchnischen Perfusion/Funktion quantifiziert mittels der Plasmaverschwinderate von Indozyaningrün nach kardiochirurgischen Eingriffen eine verlängerte intensivstationäre Behandlungsdauer vorhergesagt werden?

### 3. Originalarbeiten mit der Zusammenfassung der Ergebnisse

#### 3.1. Evaluierung von systemischen hämodynamischen Messverfahren

##### 3.1.1. Vergleich der unkalibrierten Pulskonturanalyse mit Thermodilutionsmessungen des Herzzeitvolumens

*Zusammenfassung von 3.1.1. (Crit Care. 2006 Nov 21;10(6):R164)*

In dieser Studie wurden zwischen Januar und April 2006 nach Genehmigung der zuständigen Ethikkommission und vorheriger schriftlicher Einverständniserklärung 30 Patienten untersucht. Alle Patienten unterzogen sich im Rahmen dieser Untersuchung einer elektiven aorto-koronaren Bypassoperation mit extrakorporaler Zirkulation. Bei allen Patienten wurde vor der Narkoseeinleitung ein radialer arterieller Zugang gelegt. Nach Einleitung der Narkose wurde dann ein femoraler arterieller Katheter angelegt (PulsioCath, Pulsion, München). Weiterhin wurden bei allen Patienten ein zentral-venöser Katheter und ein pulmonal-arterieller Katheter gelegt.

Das Herzzeitvolumen wurde an vier Zeitpunkten untersucht. Die erste Messung wurde nach Einleitung der Narkose und Platzierung aller Katheter durchgeführt. Die zweite Messung wurde 15 Minuten nach der Sternotomie vor Beginn der extrakorporalen Zirkulation durchgeführt. Die dritte und vierte Messung wurde eine Stunde und sechs Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation durchgeführt. Während der Messungen war eine stabile Hämodynamik unabdingbare Voraussetzung. Die jeweiligen Herzzeitvolumina wurden mittels kommerziell verfügbarer Monitore dreimalig durch die Injektion von 10ml NaCl 0,9% in den zentral-venösen Zugang bestimmt (HZV Modul, Hellige Marquette, Solar 8000, Freiburg; PiCCO HZV Monitor; Pulsion Medical AG, München).

Die HZV-Pulskonturanalyse wurde mittels eines kommerziellen Monitors durchgeführt, welcher anhand der Analyse der arteriellen Pulswelle das jeweilige HZV bestimmt. Das arterielle Drucksignal wird über einen radial-arteriellen Zugang an einen Druckwandler (FloTrac, Edwards Lifesciences, Santa Ana, CA, USA) geleitet mit einem HZV Monitor (Vigileo, Edwards Lifesciences Irvine, USA) verbunden.

Für jede  $HZV_{PAK}$  und  $HZV_{Transpulm}$  wurde eine korrespondierende  $HZV_{Wave}$  Messung dokumentiert.

Während der Untersuchung wurden 120 Messungen bei 30 Patienten an vier verschiedenen Messzeitpunkten erhoben. Bei einem Patienten war die Anlage des PAK nicht möglich. Bei einem weiteren Patienten war die Anlage des arteriellen Thermodilutionskatheters nicht möglich. Aufgrund technischer Probleme konnte das  $HZV_{Wave}$  während sechs Messungen bei 5 Patienten nicht analysiert werden. Bei einem Patienten konnten keine postoperative Messung aufgrund der intraoperativen Anlage einer IABP erfolgen. Letztendlich konnten 110 gepaarte Messungen zwischen  $HZV_{PAK}$  und  $HZV_{Transpulm}$  und 108 gepaarte Messungen zwischen  $HZV_{PAK}$  und  $HZV_{Wave}$  durchgeführt werden. Die Anästhesie und der operative Eingriff verliefen unkompliziert bei allen Patienten. Während der Untersuchung kam es zu



einem signifikanten Anstieg der Herzfrequenz und der zentral-venöse Druck fiel signifikant ab. Die Korrelation zwischen  $\text{HZV}_{\text{PAK}}$  und  $\text{HZV}_{\text{Wave}}$  betrug 0,53 ( $p < 0,01$ ), während die Korrelation zwischen  $\text{HZV}_{\text{PAK}}$  und  $\text{HZV}_{\text{Transpulm}}$  0,84 ( $p < 0,01$ ) betrug. Die Bland-Altman Analyse zeigte einen mittleren Bias und Limits of Agreement (LOA) von 0.6 l/min und -2.2 bis +3.4 l/min für das  $\text{HZV}_{\text{PAK}}$  vs.  $\text{HZV}_{\text{Wave}}$ , und -0.1 l/min und -1.8 bis +1.6 l/min für das  $\text{HZV}_{\text{PAK}}$  vs.  $\text{HZV}_{\text{Transpulm}}$ . Der prozentuale Fehler zwischen den jeweiligen Messungen betrug für das  $\text{HZV}_{\text{PAK}}$  vs.  $\text{HZV}_{\text{Wave}}$  und für das  $\text{HZV}_{\text{PAK}}$  vs.  $\text{HZV}_{\text{Transpulm}}$  54% beziehungsweise 30%.

Präoperativ betrug die Korrelation zwischen  $\text{HZV}_{\text{PAK}}$  und  $\text{HZV}_{\text{Wave}}$  0,54 ( $p < 0,01$ ), und zwischen  $\text{HZV}_{\text{PAK}}$  und  $\text{HZV}_{\text{Transpulm}}$  0,78 ( $p < 0,01$ ). Die Bland-Altman Analyse für das  $\text{HZV}_{\text{PAK}}$  vs.  $\text{HZV}_{\text{Wave}}$  zeigte einen mittleren Bias und LOA von 0.2 l/min und -2.6 bis +3.0 l/min und für das  $\text{HZV}_{\text{PAK}}$  vs.  $\text{HZV}_{\text{Transpulm}}$  von 0.2 l/min und -1.2 bis +1.6 l/min. Der prozentuale Fehler für das  $\text{HZV}_{\text{PAK}}$  vs.  $\text{HZV}_{\text{Wave}}$  und für das  $\text{HZV}_{\text{PAK}}$  vs.  $\text{HZV}_{\text{Transpulm}}$  war 58% beziehungsweise 32%. Das  $\text{HZV}_{\text{PAK}}$  und das  $\text{HZV}_{\text{Wave}}$  korrelierten zu diesem Zeitpunkt nicht miteinander, während der Korrelationskoeffizient zwischen dem  $\text{HZV}_{\text{PAK}}$  und dem  $\text{HZV}_{\text{Transpulm}}$  vor Beginn der extrakorporalen Zirkulation 0,74 ( $p < 0,01$ ) betrug. Zu diesem Zeitpunkt zeigte die Bland-Altman Analyse einen mittleren Bias und LOA von +1.0 l/min und -2.6 bis +4.6 l/min für das  $\text{HZV}_{\text{PAK}}$  vs.  $\text{HZV}_{\text{Wave}}$  und 0.1 l/min und -1.3 bis +1.5 l/min für das  $\text{HZV}_{\text{PAK}}$  vs.  $\text{HZV}_{\text{Transpulm}}$ . Der prozentuale Fehler für das  $\text{HZV}_{\text{PAK}}$  vs. das  $\text{HZV}_{\text{Wave}}$  und für das  $\text{HZV}_{\text{PAK}}$  vs. das  $\text{HZV}_{\text{Transpulm}}$  war 70% beziehungsweise 25%.

Nach Aufnahme auf die Intensivstation konnte zwischen dem  $\text{HZV}_{\text{PAK}}$  versus dem  $\text{HZV}_{\text{Wave}}$  und dem  $\text{HZV}_{\text{PAK}}$  versus dem  $\text{HZV}_{\text{Transpulm}}$  eine Korrelation mit einem Korrelationskoeffizienten von 0.69 ( $p < 0,01$ ) bzw. 0.68 ( $p < 0,01$ ) beobachtet werden. In der Bland-Altman Analyse betrug der mittlere Bias und die LOA 0.7 l/min und -1.3 bis +2.7 l/min versus -0.4 l/min und -2.6 bis +1.8 l/min. Der prozentuale Fehler für das  $\text{HZV}_{\text{PAK}}$  vs. das  $\text{HZV}_{\text{Wave}}$  und für das  $\text{HZV}_{\text{PAK}}$  vs. das  $\text{HZV}_{\text{Transpulm}}$  war 36% und 36%. Sechs Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation resultierte zwischen dem Vergleich des  $\text{HZV}_{\text{PAK}}$  versus dem  $\text{HZV}_{\text{Wave}}$  und dem  $\text{HZV}_{\text{PAK}}$  versus dem  $\text{HZV}_{\text{Transpulm}}$  ein Korrelationskoeffizient von 0.36 (nicht signifikant) und 0.88 ( $p < 0,01$ ). Hier zeigte die Bland-Altman Analyse einen mittleren Bias und LOA von -0.5 l/min und -1.7 bis +0.7 l/min versus 0.6 l/min und -2.2 bis +3.4 l/min. Der prozentuale Fehler für das  $\text{HZV}_{\text{PAK}}$  vs. das  $\text{HZV}_{\text{Wave}}$  und für das  $\text{HZV}_{\text{PAK}}$  vs. das  $\text{HZV}_{\text{Transpulm}}$  war 48% und 19%.



## Research

## Open Access

# Comparison of uncalibrated arterial waveform analysis in cardiac surgery patients with thermodilution cardiac output measurements

Michael Sander<sup>1</sup>, Claudia D Spies<sup>1</sup>, Herko Grubitzsch<sup>2</sup>, Achim Foer<sup>1</sup>, Marcus Müller<sup>1</sup> and Christian von Heymann<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, Charité University Medicine Berlin, Charité Campus Mitte, Campus Virchow Klinikum, Charitéplatz 1, 10117 Berlin, Germany

<sup>2</sup>Department of Cardiovascular Surgery, Charité University Medicine Berlin, Campus Charité Mitte, Charitéplatz 1, 10117 Berlin, Germany

Corresponding author: Michael Sander, [michael.sander@charite.de](mailto:michael.sander@charite.de)

Received: 7 Jun 2006 Revisions requested: 28 Jun 2006 Revisions received: 30 Aug 2006 Accepted: 21 Nov 2006 Published: 21 Nov 2006

*Critical Care* 2006, **10**:R164 (doi:10.1186/cc5103)

This article is online at: <http://ccforum.com/content/10/6/R164>

© 2006 Sander *et al.*; licensee BioMed Central Ltd.

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

## Abstract

**Introduction** Cardiac output (CO) monitoring is indicated only in selected patients. In cardiac surgical patients, perioperative haemodynamic management is often guided by CO measurement by pulmonary artery catheterisation (CO<sub>PAC</sub>). Alternative strategies of CO determination have become increasingly accepted in clinical practice because the benefit of guiding therapy by data derived from the PAC remains to be proven and less invasive alternatives are available. Recently, a device offering uncalibrated CO measurement by arterial waveform analysis (CO<sub>Wave</sub>) was introduced. As far as this approach is concerned, however, the validity of the CO measurements obtained is utterly unclear. Therefore, the aim of this study was to compare the bias and the limits of agreement (LOAs) (two standard deviations) of CO<sub>Wave</sub> at four specified time points prior, during, and after coronary artery bypass graft (CABG) surgery with a simultaneous measurement of the gold standard CO<sub>PAC</sub> and aortic transpulmonary thermodilution CO (CO<sub>Transpulm</sub>).

**Methods** Data from 30 patients were analysed during this prospective study. CO<sub>PAC</sub>, CO<sub>Transpulm</sub>, and CO<sub>Wave</sub> were determined in all patients at four different time points prior, during, and after CABG surgery. The CO<sub>PAC</sub> and the CO<sub>Transpulm</sub>

were measured by triple injection of 10 ml of iced isotone sodium chloride solution into the central venous line of the PAC. Measurements of CO<sub>Wave</sub> were simultaneously taken at these time points.

**Results** The overall correlation showed a Spearman correlation coefficient between CO<sub>PAC</sub> and CO<sub>Wave</sub> of 0.53 ( $p < 0.01$ ) and 0.84 ( $p < 0.01$ ) for CO<sub>PAC</sub> and CO<sub>Transpulm</sub>. Bland-Altman analysis showed a mean bias and LOAs of 0.6 litres per minute and -2.2 to +3.4 litres per minute for CO<sub>PAC</sub> versus CO<sub>Wave</sub> and -0.1 litres per minute and -1.8 to +1.6 litres per minute for CO<sub>PAC</sub> versus CO<sub>Transpulm</sub>.

**Conclusion** Arterial waveform analysis with an uncalibrated algorithm CO<sub>Wave</sub> underestimated CO<sub>PAC</sub> to a clinically relevant extent. The wide range of LOAs requires further evaluation. Better results might be achieved with an improved new algorithm. In contrast to this, we observed a better correlation of thermodilution CO<sub>Transpulm</sub> and thermodilution CO<sub>PAC</sub> measurements prior, during, and after CABG surgery.

## Introduction

Advanced haemodynamic monitoring is indicated only in selected patients. In cardiac surgical patients, perioperative haemodynamic management is often guided by cardiac output

(CO) measurement using the pulmonary artery catheter (PAC). The use of the PAC, however, has been decreasing over the last years in surgical and cardiac surgical patients as the benefit of guiding therapy is doubtful. Furthermore, its usage might even be associated with increased morbidity [1]. Other randomised studies did not provide clear evidence of

CABG = coronary artery bypass graft; CO = cardiac output; CO<sub>PAC</sub> = pulmonary artery catheter thermodilution cardiac output; CO<sub>Transpulm</sub> = aortic transpulmonary thermodilution cardiac output; CO<sub>Wave</sub> = uncalibrated pulse contour cardiac output; CPB = cardiopulmonary bypass; ICU = intensive care unit; LOA = limit of agreement; PAC = pulmonary artery catheter; SD = standard deviation.

benefit or harm by managing critically ill patients with a PAC [2,3]. Only some studies showed beneficial effect by guiding the therapy by PAC-derived data [4]. Therefore, alternative strategies have been developed to measure CO. Aortic transpulmonary thermodilution ( $CO_{Transpulm}$ ), a less invasive technique for determination of the CO, has become increasingly accepted in clinical practice [5-7]. Several investigators established a good correlation between these two methods of CO determination [5-8]. Most devices using transpulmonary thermodilution for CO determination also offer continuous CO determination by arterial pulse contour analysis. In these devices, the initial thermodilution measurement is used to calibrate the algorithm for the continuous CO measurement. Several methodological improvements of the algorithm [9,10] constituted the monitoring of the CO by calibrated continuous arterial pulse contour analysis as an alternative to PAC thermodilution CO ( $CO_{PAC}$ ) in cardiac surgical patients [5,11], showing an accuracy comparable to that of pulmonary artery thermodilution [6,11,12].

Recently, a device offering uncalibrated CO measurement by arterial waveform analysis ( $CO_{Wave}$ ) (Vigileo; Edwards Lifesciences LLC, Irvine, CA, USA) was introduced. As far as this approach is concerned, however, the validity of the CO measurements obtained is utterly unclear. The software of this device calculates CO every 20 seconds on the basis of the last 20-second interval of arterial waveform analysis. The calibration coefficient adjusting for individual characteristics of the vascular resistance and the arterial compliance is recalculated every 10 minutes on the basis of demographic data and the arterial waveform analysis.

Therefore, the aim of this study was to compare the bias and the limits of agreement (LOAs) (two standard deviations [SDs]) of  $CO_{Wave}$  at four specified time points prior, during, and after coronary artery bypass graft (CABG) surgery with a simultaneous gold standard thermodilution measurement of  $CO_{PAC}$  and the thermodilution measurement of  $CO_{Transpulm}$ .

## Materials and methods

### Patients

After ethical committee approval and written informed consent, 30 patients were considered eligible for this clinical trial from January to April 2006. Inclusion criteria were age more than 18 years and less than 80 years and elective CABG surgery. Exclusion criteria were withdrawal of consent, valve pathologies, left ventricular ejection fraction less than 40%, and symptomatic peripheral artery disease.

### Perioperative management

Oral premedication was with midazolam 0.1 mg/kg. A radial artery was placed in all patients prior to induction of anaesthesia. After induction, a femoral artery was cannulated with a 4-French cannula (Pulsioath; Pulsion Medical Systems AG, Munich, Germany). A central venous catheter and a PAC (ther-

modilution catheter; Arrow International, Inc., Reading, PA, USA) were inserted via the right internal jugular vein.

General anaesthesia was induced with etomidate 0.2 mg/kg, fentanyl 5  $\mu$ g/kg, and pancuronium 0.1 mg/kg. Maintenance was with infusion of fentanyl 5 to 10  $\mu$ g/kg per hour, boluses of midazolam 0.1 mg/kg, pancuronium 0.03 mg/kg, and 0.6% to 1% end-tidal isoflurane. All patients were ventilated with an oxygen-air mixture ( $FiO_2$  [inspiratory oxygen fraction] 0.5) to maintain an end-tidal  $pCO_2$  (partial pressure of carbon dioxide) of 35 to 45 mm Hg. Cardiopulmonary bypass (CPB) technique was normothermic using intermittent antegrade warm blood cardioplegia as described by Calafiore and colleagues [13]. Transfusion management was performed according to our standard operating procedure [14]. Durations of anaesthesia, surgery, and aortic occlusion and number of CABGs were recorded.

### Determination of CO

CO was determined at four time points. The first measurement was performed after induction of anaesthesia and placement of the catheters. The second measurement was performed 15 minutes after sternotomy prior to CPB. The third and fourth measurements were performed one hour after admission to the intensive care unit (ICU) and six hours after admission to the ICU, respectively. A stable haemodynamic condition was a prerequisite for the measurements. Therefore, infusion of large volumes of colloids or crystalloids or the bolus administration of vasopressors was not permitted during the measurements. The  $CO_{PAC}$  and the  $CO_{Transpulm}$  were measured by triple injection of 10 ml of iced isotone sodium chloride solution into the central venous line of the PAC. The  $CO_{PAC}$  and the  $CO_{Transpulm}$  were calculated by commercially available monitors (CCO module, Solar 8000; Marquette Hellige GmbH, Freiburg, Germany, and PiCCO CCO monitor; Pulsion Medical Systems AG, München, Germany). In case of a deviation of more than 10% of a measurement, five measurements were performed and the highest and lowest were rejected. The  $CO_{PAC}$  and the  $CO_{Transpulm}$  measurements were carried out simultaneously.

The measurement of  $CO_{Wave}$  was performed by arterial waveform analysis without any external calibration by using a commercially available transducer (FloTrac; Edwards Lifesciences LLC), which links the radial arterial line with the monitor (Vigileo; Edwards Lifesciences LLC). A stable haemodynamic condition with no damping of the arterial pressure line, which could be achieved in all patients, was also a prerequisite for this measurement. For each measurement of  $CO_{PAC}$  and  $CO_{Transpulm}$ , a corresponding simultaneous  $CO_{Wave}$  was documented.

### Statistical analysis

All data are expressed as mean and standard error of the mean. Statistical analysis was performed by linear regression analysis. Bias and LOAs (two SDs) were assessed according

to the method described by Bland and Altman [15]. The percentage error was calculated according to the method described by Critchley and Critchley [16]. All numerical calculations were carried out with SPSS for Windows, Release 11.5.1 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

## Results

During this study, we evaluated CO using three different methods. To do so, we performed 120 measurements of CO in 30 patients at four different time points. In one patient, inserting the PAC was impossible. In another patient, we were unable to place the arterial thermodilution catheter. Due to technical problems with the transducer, the uncalibrated arterial waveform CO could not be analysed in six measurements in five patients. In one patient, postoperative measurements were impossible because this patient received an intra-aortic balloon pump for weaning from CPB. As a result, we were able to analyse 110 paired measurements comparing CO<sub>PAC</sub> with CO<sub>Transpulm</sub> and 108 paired measurements comparing CO<sub>PAC</sub> with CO<sub>Wave</sub>.

Anaesthesia and surgery were uncomplicated in all patients. Patients' basic characteristics are given in Table 1. Surgery- and ICU-related data are also provided in Table 1. Haemodynamic data are provided in Table 2. Heart rate increased significantly at all points of measurement compared with baseline values ( $p < 0.01$ ). Only prior to CPB was the central venous pressure significantly decreased compared with the baseline measurement ( $p = 0.04$ ). The overall correlation between CO<sub>PAC</sub> and CO<sub>Wave</sub> was 0.53 ( $p < 0.01$ ) (Figure 1), whereas the overall correlation between CO<sub>PAC</sub> and CO<sub>Transpulm</sub> was 0.84 ( $p < 0.01$ ) (Figure 1). Bland-Altman analysis showed a

mean bias and LOAs of 0.6 litres per minute and -2.2 to +3.4 litres per minute for CO<sub>PAC</sub> versus CO<sub>Wave</sub> (Figure 1) and -0.1 litres per minute and -1.8 to +1.6 litres per minute for CO<sub>PAC</sub> versus CO<sub>Transpulm</sub>. The percentage errors for CO<sub>PAC</sub> versus CO<sub>Wave</sub> and for CO<sub>PAC</sub> versus CO<sub>Transpulm</sub> were 54% and 30%, respectively.

Prior to surgery, CO<sub>PAC</sub> and CO<sub>Wave</sub> showed a correlation coefficient of 0.54 ( $p < 0.01$ ) and CO<sub>PAC</sub> and CO<sub>Transpulm</sub> a coefficient of 0.78 ( $p < 0.01$ ) (Figure 2). Bland-Altman analysis for CO<sub>PAC</sub> versus CO<sub>Wave</sub> showed a mean bias and LOAs of 0.2 litres per minute and -2.6 to +3.0 litres per minute and CO<sub>PAC</sub> versus CO<sub>Transpulm</sub> of 0.2 litres per minute and -1.2 to +1.6 litres per minute (Figure 3). The percentage errors for CO<sub>PAC</sub> versus CO<sub>Wave</sub> and for CO<sub>PAC</sub> versus CO<sub>Transpulm</sub> were 58% and 32%, respectively. There was no correlation between CO<sub>PAC</sub> and CO<sub>Wave</sub> (correlation coefficient of 0.29) (Figure 2), whereas the correlation coefficient between CO<sub>PAC</sub> and CO<sub>Transpulm</sub> prior to CPB was 0.74 ( $p < 0.01$ ). At this time point, the Bland-Altman analysis showed a mean bias and LOAs of +1.0 litres per minute and -2.6 to +4.6 litres per minute for CO<sub>PAC</sub> versus CO<sub>Wave</sub> and 0.1 litres per minute and -1.3 to +1.5 litres per minute for CO<sub>PAC</sub> versus CO<sub>Transpulm</sub> (Figure 3). The percentage errors for CO<sub>PAC</sub> versus CO<sub>Wave</sub> and for CO<sub>PAC</sub> versus CO<sub>Transpulm</sub> were 70% and 25%, respectively.

After admission to the ICU, CO<sub>PAC</sub> versus CO<sub>Wave</sub> and CO<sub>PAC</sub> versus CO<sub>Transpulm</sub> showed a reasonable correlation, with correlation coefficients of 0.69 ( $p < 0.01$ ) and 0.68 ( $p < 0.01$ ), respectively (Figure 2). Bland-Altman analysis established a

**Table 1**

### Patients' basic characteristics and surgery-related data

	<i>n</i>	Mean	SD
Age (years)	30	67	7.6
Gender (male/female)	30	24/6	
Height (cm)	30	173	8.9
Weight (kg)	30	82	9.3
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	30	27	2.8
Urine volume during CPB (ml)	30	391	185
Urine volume during surgery (ml)	30	1,030	324
Duration of anaesthesia (minutes)	30	312	56
Duration of surgery (minutes)	30	208	52
CPB time (minutes)	30	91	29
Aortic cross-clamp time (minutes)	30	55	23
APACHE II score	30	16	6

APACHE, acute physiology and chronic health evaluation; CPB, cardiopulmonary bypass; SD, standard deviation.

**Table 2****Haemodynamic data**

	<i>n</i>	Mean	SD
After induction of anaesthesia			
Heart rate (beats per minute)	30	69	16
MAP (mm Hg)	30	71	15
PMAP (mm Hg)	30	19	5
CVP (mm Hg)	30	9	5
PVR (dyn/s per cm <sup>5</sup> )	30	184	245
SVR (dyn/s per cm <sup>5</sup> )	30	1,031	342
CO <sub>PAC</sub>	30	4.79	1.23
CO <sub>Wave</sub>	30	4.66	1.52
CO <sub>Transpulm</sub>	30	4.50	1.07
After sternotomy			
Heart rate (beats per minute)	30	76*	12
MAP (mm Hg)	30	68	13
PMAP (mm Hg)	30	19	5
CVP (mm Hg)	30	7*	4
PVR (dyn/s per cm <sup>5</sup> )	30	325	492
SVR (dyn/s per cm <sup>5</sup> )	30	945	338
CO <sub>PAC</sub>	30	5.74	1.73
CO <sub>Wave</sub>	30	4.69	1.44
CO <sub>Transpulm</sub>	30	5.48	1.53
One hour after admission to ICU			
Heart rate (beats per minute)	30	79*	15
MAP (mm Hg)	30	72	13
PMAP (mm Hg)	30	21	6
CVP (mm Hg)	30	9	5
PVR (dyn/s per cm <sup>5</sup> )	30	225	463
SVR (dyn/s per cm <sup>5</sup> )	30	938	220
CO <sub>PAC</sub>	30	5.75	1.41
CO <sub>Wave</sub>	30	5.02	1.04
CO <sub>Transpulm</sub>	30	6.01	1.41
Six hours after admission to ICU			
Heart rate (beats per minute)	30	81*	13
MAP (mm Hg)	30	73	10
PMAP (mm Hg)	30	21	7
CVP (mm Hg)	30	9	5
PVR (dyn/s per cm <sup>5</sup> )	30	128	48
SVR (dyn/s per cm <sup>5</sup> )	30	914	280
CO <sub>PAC</sub>	30	6.03	1.34

**Table 2 (Continued)****Haemodynamic data**

CO <sub>Wave</sub>	30	5.25	1.11
CO <sub>Transpulm</sub>	30	6.33	1.51

\*significant change compared to baseline. CO<sub>PAC</sub>, pulmonary artery catheter thermodilution cardiac output; CO<sub>Transpulm</sub>, aortic transpulmonary thermodilution cardiac output; CO<sub>Wave</sub>, uncalibrated pulse contour cardiac output; CVP, central venous pressure; ICU, intensive care unit; MAP, mean arterial pressure; PMAP, peripheral mean arterial pressure; PVR, pulmonary vascular resistance; SD, standard deviation; SVR, systemic vascular resistance.

mean bias and LOAs of 0.7 litres per minute and -1.3 to +2.7 litres per minute versus -0.4 litres per minute and -2.6 to +1.8 litres per minute, respectively (Figure 3). The percentage errors for CO<sub>PAC</sub> versus CO<sub>Wave</sub> and for CO<sub>PAC</sub> versus CO<sub>Transpulm</sub> were 36% and 36%, respectively. Six hours after ICU admission, the comparison of CO<sub>PAC</sub> versus CO<sub>Wave</sub> and CO<sub>PAC</sub> versus CO<sub>Transpulm</sub> resulted in correlation coefficients of 0.36 (not significant) and 0.88 ( $p < 0.01$ ), respectively (Figure 2). Bland-Altman analysis showed a mean bias and LOAs of -0.5 litres per minute and -1.7 to +0.7 litres per minute versus 0.6 litres per minute and -2.2 to +3.4 litres per minute, respectively (Figure 3). The percentage errors for CO<sub>PAC</sub> versus CO<sub>Wave</sub> and for CO<sub>PAC</sub> versus CO<sub>Transpulm</sub> were 48% and 19%, respectively.

The change in CO between two subsequent measurements prior to surgery and prior to CPB, prior to CPB and admission to the ICU, and between admission to the ICU and six hours later were, for CO<sub>PAC</sub>, 1.2 (1.5), -0.2 (1.8), and 0.3 (1.4), respectively. The changes for CO<sub>Wave</sub> were 0.4 (2.0), 0.4 (1.4), and 0.2 (1.3), respectively. For the change of CO<sub>Transpulm</sub>, the corresponding values were 1.3 (1.6), 0.4 (1.6), and 0.3 (1.4), respectively. Correlation coefficients of the change in CO<sub>PAC</sub> versus CO<sub>Wave</sub> and CO<sub>PAC</sub> versus CO<sub>Transpulm</sub> between measurements prior to surgery and prior to CPB were 0.55 ( $p < 0.01$ ) and 0.82 ( $p < 0.01$ ), respectively. Between measurements prior to CPB and admission to the ICU, the coefficients were 0.51 ( $p = 0.2$ ) and 0.67 ( $p < 0.01$ ), respectively, and 0.60 ( $p < 0.01$ ) and 0.44 ( $p = 0.05$ ), respectively, for measurements between admission to the ICU and six hours later.

**Discussion**

This is the first study evaluating a new method of estimating uncalibrated arterial waveform CO in comparison with two standard methods of CO determination. The most important finding of our study was that intraoperative and early postoperative CO measurements by the uncalibrated arterial waveform analysis showed a high bias and a wide range of LOAs in comparison with the CO<sub>PAC</sub> measurement, which was the reference method in this study. In contrast, we found a better correlation between CO<sub>PAC</sub> and transpulmonary thermodilution CO measurement CO<sub>Transpulm</sub>.

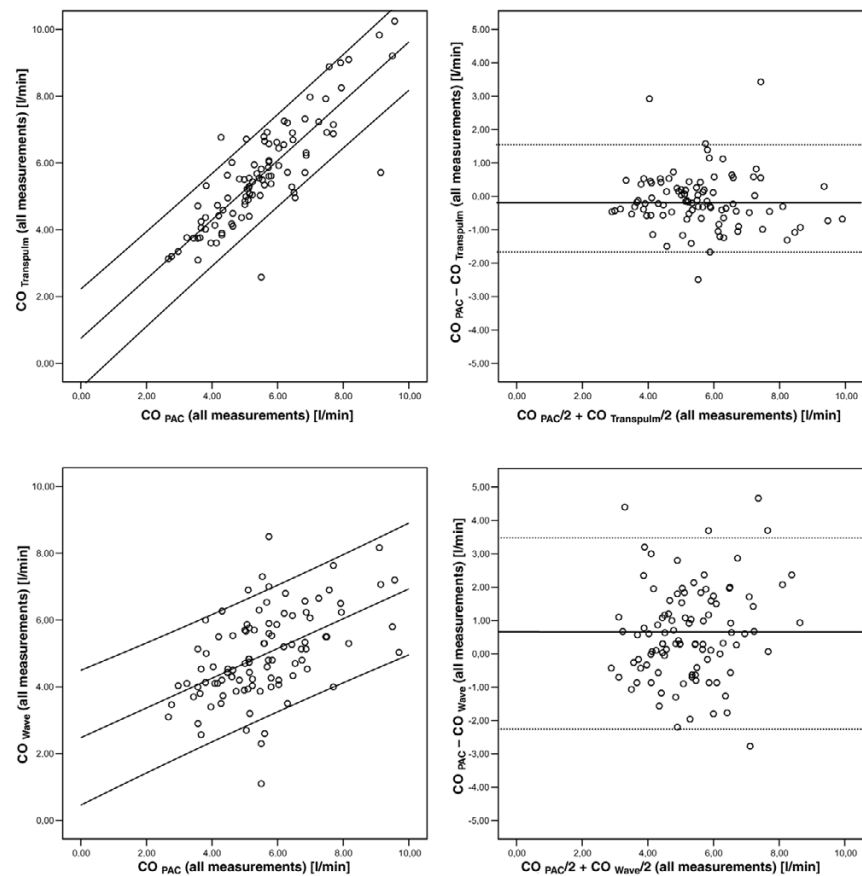
In this study, we evaluated the FloTrac sensor and the Vigileo monitor system for continuous monitoring of CO. This system

does not require thermodilution or dye dilution. Rather, it bases its calculations on arterial waveform characteristics in conjunction with patient demographic data. The software for this device calculates CO every 20 seconds on the basis of the last 20-second interval of arterial waveform analysis. The calibration coefficient adjusting for individual characteristics of the vascular resistance and the arterial compliance is re-calculated every 10 minutes on the basis of demographic data and the arterial waveform analysis. In contrast to similar devices analysing the arterial waveform, this device does not require calibration with another method [17] and uses a radial artery only. So far, however, there have not been any controlled peer-reviewed studies comparing this method with standard methods of CO determination.

This trial investigated the validity of continuous CO measurement by uncalibrated arterial waveform analysis compared with standard techniques (CO<sub>PAC</sub> and CO<sub>Transpulm</sub>) prior, during, and after CABG surgery. We could demonstrate that all techniques of CO measurement have their technical limitations, including difficulties with correct catheter placement, transducer malfunction, and CO monitor malfunction. In our intraoperative and early postoperative setting in patients undergoing cardiac surgery, we found the use of the PAC with fast determination of the CO by thermodilution and high precision within one set of measurement was the best alternative of CO determination. The main practical advantage of CO<sub>Wave</sub> measurement in this setting is that it is a quick and easy way of determining CO. The algorithm of the CO monitor automatically starts to determine the CO by continuous arterial waveform analysis in all patients with pulsatile flow. Therefore, in the setting of CABG surgery, haemodynamic monitoring using a pulse contour device with a fast and continuous approach might be practical and advantageous for haemodynamic-oriented therapy. The anaesthetist can direct his/her full attention on vasoactive and volume therapy, which might sometimes be necessary in unstable CABG patients in the perioperative period, rather than be involved in cumbersome, time-consuming, intermittent thermodilution techniques of CO determination. These advantages are, however, only relevant if the data obtained are valid.

Overall analysis of all CO<sub>Wave</sub> measurements pooled failed to show a clinically acceptable correlation and LOAs in comparison with the total of CO<sub>PAC</sub> measurements. We were unable to show a reliable correlation between CO<sub>PAC</sub> and CO<sub>Wave</sub>

Figure 1



Regression analysis and Bland-Altman plots of  $CO_{PAC}$  versus  $CO_{Wave}$  and of  $CO_{PAC}$  versus  $CO_{Transpulm}$  for overall measurements.  $CO_{PAC}$ , pulmonary artery catheter thermodilution cardiac output;  $CO_{Transpulm}$ , aortic transpulmonary thermodilution cardiac output;  $CO_{Wave}$ , uncalibrated pulse contour cardiac output.

prior to CPB and six hours after admission to the ICU. The best correlation was observed one hour after admission to the ICU, with a correlation coefficient of 0.68. Even at this time point, however, the bias and the LOAs were unacceptably high (0.7 litres per minute and -1.3 to +2.7 litres per minute). This was, however, the only time point when the bias and the LOAs between  $CO_{PAC}$  and  $CO_{Transpulm}$  were also unacceptably high (-0.4 litres per minute and -2.6 to +1.8 litres per minute). All other measurements between  $CO_{PAC}$  and  $CO_{Transpulm}$  showed clinically acceptable bias and LOAs. As far as we know, there are no other controlled studies investigating uncalibrated arterial waveform analysis in comparison with standard methods of CO determination.

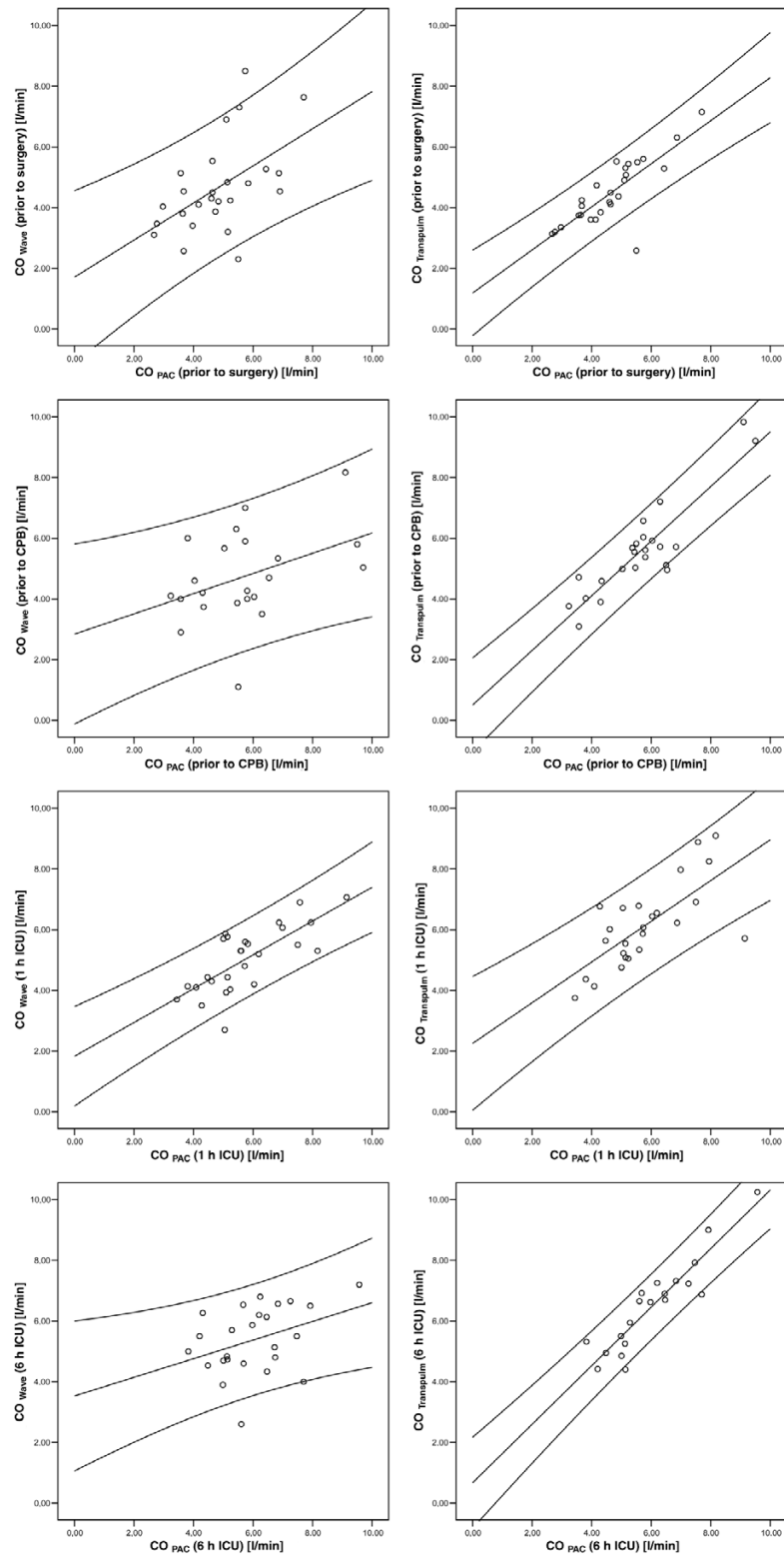
Pulse contour analysis CO has been established as a valid and cost-effective device for CO determination after calibration [18,19]. Most devices providing continuous pulse contour analysis, however, need calibration by an independent method of CO measurement. After calibration by either thermodilution or lithium dilution CO measurement, pulse contour CO algo-

ritms displayed a clinically acceptable bias and LOAs [6,18,20].

Previous investigations with calibrated pulse contour analysis showed only a reasonable correlation with thermodilution methods of CO determination, with a bias and LOAs of -0.2 litres per minute and -2.2 to +2.6 litres per minute after cardiac surgery [6]. Therefore, we suggest that CO determination with pulse contour analysis in a setting after cardiac surgery might not be the ideal method [21]. Uncalibrated arterial waveform analysis in this setting might even yield worse results. This conclusion is in line with our findings.

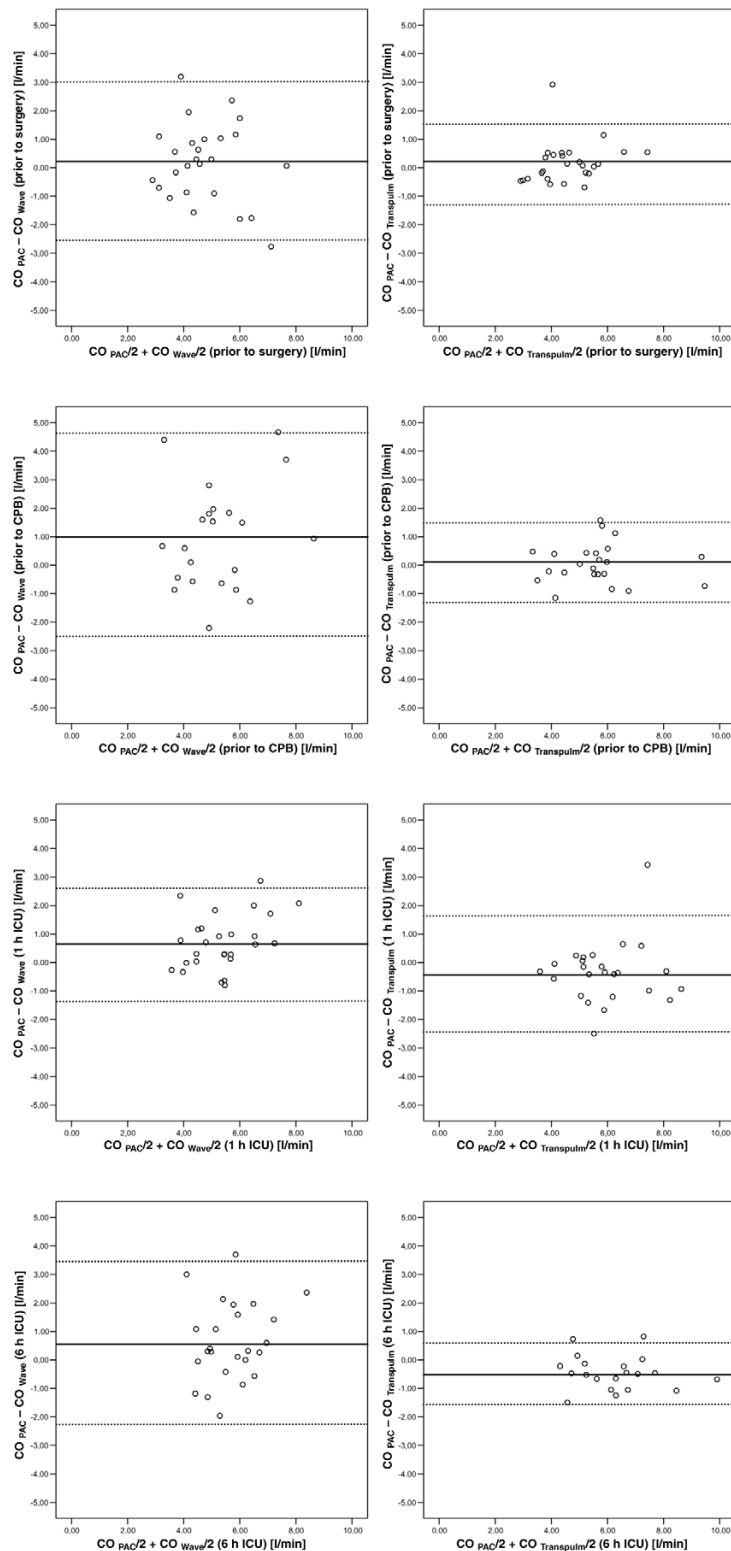
We compared overall calibrated  $CO_{Transpulm}$  measurement performed by aortic transpulmonary CO determination with overall  $CO_{PAC}$ . We found a better correlation between the  $CO_{Transpulm}$  and the  $CO_{PAC}$  [5,6,22] with the exception of the time point one hour after admission to the ICU. The greater scatter between the two CO measurements after admission to the ICU compared with all other measurements may have been

Figure 2



Regression analysis and Bland-Altman plots of  $CO_{PAC}$  versus  $CO_{Wave}$  and of  $CO_{PAC}$  versus  $CO_{Transpulm}$  for each individual point of measurement.  $CO_{PAC}$ , pulmonary artery catheter thermodilution cardiac output;  $CO_{Transpulm}$ , aortic transpulmonary thermodilution cardiac output;  $CO_{Wave}$ , uncalibrated pulse contour cardiac output; CPB, cardiopulmonary bypass; 1 h ICU, one hour after admission to the intensive care unit; 6 h ICU, six hours after admission to the intensive care unit.

Figure 3



Bland-Altman plots of  $CO_{PAC}$  versus  $CO_{Wave}$  and of  $CO_{PAC}$  versus  $CO_{Transpulm}$  for each individual point of measurement.  $CO_{PAC}$ , pulmonary artery catheter thermodilution cardiac output;  $CO_{Transpulm}$ , aortic transpulmonary thermodilution cardiac output;  $CO_{Wave}$ , uncalibrated pulse contour cardiac output; CPB, cardiopulmonary bypass; 1 h ICU, one hour after admission to the intensive care unit; 6 h ICU, six hours after admission to the intensive care unit.



the influx of cooler blood derived from compartments, which might be hypoperfused during and early after CPB and then reperfused during the first hours after surgery as suggested by previous investigators [5,23]. A decrease in body temperature worsens the signal-to-noise ratio of the thermal indicator used for determination of the CO by these methods. In this setting, better results might be achieved by using an indicator independent from thermal signals.

A limitation of our study concept is that we do not know the 'true' CO. Bearing in mind, however, that we did find a rather good correlation for the two thermodilution measurements, we assume that thermodilution-derived CO determination represents a reliable estimation of the 'true' CO in clinical practice. The use of the radial artery for CO<sub>Wave</sub> determination, which was in line with the recommendations of the manufacturer, might have influenced the accuracy of the CO determination due to vasoconstriction. However, because no patient received continuous norepinephrine, we suggest that vasoconstriction might not be the main factor influencing the accuracy of the CO determination with this method.

## Conclusion

Our study of arterial waveform analysis with an uncalibrated algorithm showed that CO<sub>Wave</sub> underestimated CO<sub>PAC</sub> to a clinically relevant extent in the difficult setting prior, during, and early after CABG surgery with the software used in this study. The wide range of LOAs requires further evaluation. In contrast to this, we observed a better correlation of calibrated CO<sub>Transpulm</sub> and CO<sub>PAC</sub> measurements prior, during, and after CABG surgery.

The bias and LOAs of CO<sub>Wave</sub> need to be evaluated in different settings against standard methods of CO measurements to prevent patients from being exposed to wrong therapeutic decisions. However, the new software version of this device, featuring a shorter recalibration period, might lead to better results and has to be re-evaluated in this setting.

### Key messages

- We observed a good correlation of CO<sub>Transpulm</sub> and CO<sub>PAC</sub> measurements prior, during, and after CABG surgery.
- Our study could not establish pulse contour analysis with an uncalibrated pulse contour algorithm to be a method yielding reliable results under difficult conditions in perioperative CABG patients.
- CO<sub>Wave</sub> underestimated CO<sub>PAC</sub> and showed a wide range of LOAs, requiring further clinical evaluation in different patient populations.

## Competing interests

This study was financially supported by Edwards Lifesciences LLC.

## Authors' contributions

MS and CvH prepared the manuscript, carried out the cardiac output measurements, conceived the study, and performed the statistical analysis. AF and MM helped with the recruitment of the patients and the drafting of the manuscript. HG participated in the study design and helped with the recruitment of patients. CS drafted the manuscript and helped with the study design and coordination. All authors read and approved the final manuscript.

## Acknowledgements

The authors appreciate the diligent linguistic revision of this manuscript by Mrs. Sirka Sander, sworn and certified translator of the English language. This study was financially supported by an unrestricted research grant from Edwards Lifesciences LLC, departmental funding, and institutional research grants of the Charité Medical School (Charité Universitätsmedizin Berlin).

## References

1. Connors AF Jr, Speroff T, Dawson NV, Thomas C, Harrell FE Jr, Wagner D, Desbiens N, Goldman L, Wu AW, Califf RM, *et al.*: **The effectiveness of right heart catheterization in the initial care of critically ill patients.** SUPPORT Investigators. *JAMA* 1996, **276**:889-897.
2. Richard C, Warszawski J, Anguel N, Deye N, Combes A, Barnoud D, Boulain T, Lefort Y, Fartoukh M, Baud F, *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**:2713-2720.
3. Harvey S, Harrison DA, Singer M, Ashcroft J, Jones CM, Elbourne D, Brampton W, Williams D, Young D, Rowan K: **Assessment of the clinical effectiveness of pulmonary artery catheters in management of patients in intensive care (PAC-Man): a randomised controlled trial.** *Lancet* 2005, **366**:472-477.
4. Polonen P, Ruokonen E, Hippelainen M, Poyhonen M, Takala J: **A prospective, randomized study of goal-oriented hemodynamic therapy in cardiac surgical patients.** *Anesth Analg* 2000, **90**:1052-1059.
5. Rauch H, Muller M, Fleischer F, Bauer H, Martin E, Bottiger BW: **Pulse contour analysis versus thermodilution in cardiac surgery patients.** *Acta Anaesthesiol Scand* 2002, **46**:424-429.
6. Godje O, Hoke K, Goetz AE, Felbinger TW, Reuter DA, Reichart B, Friedl R, Hannekum A, Pfeiffer UJ: **Reliability of a new algorithm for continuous cardiac output determination by pulse-contour analysis during hemodynamic instability.** *Crit Care Med* 2002, **30**:52-58.
7. Sakka SG, Reinhart K, Meier-Hellmann A: **Comparison of pulmonary artery and arterial thermodilution cardiac output in critically ill patients.** *Intensive Care Med* 1999, **25**:843-846.
8. Buhre W, Weyland A, Kazmaier S, Hanekop GG, Baryalei MM, Sydow M, Sonntag H: **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**:437-440.
9. Jansen JR, Wesseling KH, Settels JJ, Schreuder JJ: **Continuous cardiac output monitoring by pulse contour during cardiac surgery.** *Eur Heart J* 1990, **11**(Suppl I):26-32.
10. Wesseling KH, Jansen JR, Settels JJ, Schreuder JJ: **Computation of aortic flow from pressure in humans using a nonlinear, three-element model.** *J Appl Physiol* 1993, **74**:2566-2573.
11. Zollner C, Haller M, Weis M, Morstedt K, Lamm P, Kilger E, Goetz AE: **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**:125-129.
12. Della RG, Costa MG, Pompei L, Coccia C, Pietropaoli P: **Continuous and intermittent cardiac output measurement: pulmonary artery catheter versus aortic transpulmonary technique.** *Br J Anaesth* 2002, **88**:350-356.

13. Calafiore AM, Teodori G, Mezzetti A, Bosco G, Verna AM, Di Giammarco G, Lapenna D: **Intermittent antegrade warm blood cardioplegia.** *Ann Thorac Surg* 1995, **59**:398-402.
14. von Heymann C: **Therapy with blood and blood components.** In *Check-up Anästhesiologie* Edited by: Spies CD, Kox WJ. Berlin: Springer; 2004:400-402.
15. Bland JM, Altman DG: **Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement.** *Lancet* 1986, **1**:307-310.
16. 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**:85-91.
17. Manecke GR: **Edwards FloTrac sensor and Vigileo monitor: easy, accurate, reliable cardiac output assessment using the arterial pulse wave.** *Expert Rev Med Devices* 2005, **2**:523-527.
18. Godje O, Friedl R, Hannekum A: **Accuracy of beat-to-beat cardiac output monitoring by pulse contour analysis in hemodynamical unstable patients.** *Med Sci Monit* 2001, **7**:1344-1350.
19. Penttilä J, Snapir A, Kentala E, Koskenvuo J, Posti J, Scheinin M, Scheinin H, Kuusela T: **Estimation of cardiac output in a pharmacological trial using a simple method based on arterial blood pressure signal waveform: a comparison with pulmonary thermodilution and echocardiographic methods.** *Eur J Clin Pharmacol* 2006, **62**:401-407.
20. Pittman J, Bar-Yosef S, SumPing J, Sherwood M, Mark J: **Continuous cardiac output monitoring with pulse contour analysis: a comparison with lithium indicator dilution cardiac output measurement.** *Crit Care Med* 2005, **33**:2015-2021.
21. Sander M, von Heymann C, Foer A, von Dossow V, Grosse J, Dushe S, Konertz WF, Spies CD: **Pulse contour analysis after normothermic cardiopulmonary bypass in cardiac surgery patients.** *Crit Care* 2005, **9**:R729-R734.
22. Jellema WT, Wesseling KH, Groeneveld AB, Stoutenbeek CP, Thijs LG, van Lieshout JJ: **Continuous cardiac output in septic shock by simulating a model of the aortic input impedance: a comparison with bolus injection thermodilution.** *Anesthesiology* 1999, **90**:1317-1328.
23. Latson TW, Whitten CW, O'Flaherty D: **Ventilation, thermal noise, and errors in cardiac output measurements after cardiopulmonary bypass.** *Anesthesiology* 1993, **79**:1233-1243.

### 3.1.2. Herzzeitvolumenmessung mittels Pulskonturanalyse nach normothermen kardiopulmonalen Bypass

*Zusammenfassung von 3.1.2. (Crit Care. 2005;9(6):R729-34)*

Nach Zustimmung der zuständigen Ethikkommission wurden im Rahmen dieser Studie 50 Patienten untersucht. Einschlusskriterien waren Alter zwischen 18 und 75 Jahren und eine elektive aorto-koronare Bypassoperation. Ausschlusskriterien waren Klappendysfunktionen, eine LVEF < 40% und eine symptomatische periphere arterielle Verschlusskrankheit.

Noch bei der Narkoseeinleitung wurde allen Patienten ein femoraler arterielle Thermodilutionskatheter gelegt, sowie ein zentral-venöser und ein pulmonal-arterieller Katheter platziert über die rechte Vena jugularis interna. Vor Beginn des kardiopulmonalen Bypasses wurden bei stabilen hämodynamischen Verhältnissen das transpulmonale Thermodilutionsherzzeitvolumen  $\text{HZV}_{\text{PiCCOtherm}}$  und das pulmonal-arterielle Thermodilutionsherzzeitvolumen  $\text{HZV}_{\text{PACtherm}}$  unmittelbar vor der Sternotomie bestimmt. Während der Messungen wurde jegliche Volumenzufuhr gestoppt. Die Thermodilutionmessungen erfolgten durch die dreimalige Injektion von 10 ml eiskalter isotoner Natriumchloridlösung in das distale Lumen des zentral-venösen Katheters. Die Berechnung des jeweiligen HZV erfolgte durch kommerziell erhältliche Monitorsysteme (HZV Modul, Marquette Hellige, Solar 8000, Freiburg; PiCCO HZV Monitor; Pulsion Medical AG, München). Durch die  $\text{HZV}_{\text{PiCCOtherm}}$  wurde die Pulskonturmessung des  $\text{HZV}_{\text{PiCCOpulse}}$  automatisch kalibriert. Die Messung nach dem kardiopulmonalen Bypass erfolgte 15 Minuten nach der Dekanülierung der Aorta bei stabilen hämodynamischen Verhältnissen. Zu diesem Zeitpunkt erfolgte die Dokumentation des  $\text{HZV}_{\text{PiCCOpulse}}$  und die gleichzeitige Thermodilutionsmessung des  $\text{HZV}_{\text{PiCCOtherm}}$  und des  $\text{HZV}_{\text{PACtherm}}$ .

Fünf Patienten mussten ausgeschlossen werden da entweder kein valides HZV oder HZV gemessen werden konnte. Somit bleiben 45 Patienten in der finalen Auswertung. Im Vergleich zu den Prä-Bypass Werten stiegen sowohl die Herzfrequenz als auch das  $\text{HZV}_{\text{PACtherm}}$  und das  $\text{HZV}_{\text{PiCCOtherm}}$  signifikant an. Die Regressionsanalyse zwischen  $\text{HZV}_{\text{PACtherm}}$  und  $\text{HZV}_{\text{PiCCOtherm}}$  zeigte einen exzellenten Korrelationskoeffizienten von 0.95 ( $p > 0.001$ ). Die Bland-Altman Analyse zeigte einen mittleren Bias und LOA von 0.0 l/min und -1.4 bis +1.4 l/min. Nach dem kardiopulmonalen Bypass zeigte die Regressionsanalyse weiterhin eine gute Korrelation zwischen  $\text{HZV}_{\text{PACtherm}}$  und  $\text{HZV}_{\text{PiCCOtherm}}$  mit einem Korrelationskoeffizienten von 0.82 ( $p > 0.001$ ). Zu diesem Zeitpunkt zeigte die Bland-Altman Analyse einen mittleren Bias und LOA von 0.3 l/min und -1.9 bis +2.5 l/min.

$\text{HZV}_{\text{PiCCOpulse}}$  versus  $\text{HZV}_{\text{PiCCOtherm}}$  und  $\text{HZV}_{\text{PiCCOpulse}}$  versus  $\text{HZV}_{\text{PACtherm}}$  zeigte nach der extrakorporalen Zirkulation nur eine mäßige Korrelation mit einem Korrelationskoeffizienten von 0.67 ( $p > 0.001$ ) und 0.63 ( $p > 0.001$ ). Die Bland-Altman Analyse zeigte einen mittleren Bias und LOA von -1.1 l/min und -1.9 bis +4.1 l/min versus -1.4 l/min und -4.8 bis +2.0 l/min.

## Research

## Open Access

# Pulse contour analysis after normothermic cardiopulmonary bypass in cardiac surgery patients

Michael Sander<sup>1</sup>, Christian von Heymann<sup>1</sup>, Achim Foer<sup>1</sup>, Vera von Dossow<sup>1</sup>, Joachim Grosse<sup>1</sup>, Simon Dushe<sup>2</sup>, Wolfgang F Konertz<sup>2</sup> and Claudia D Spies<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, University Hospital Charité, Campus Charité Mitte, University Medicine, Schumannstrasse 20/21, 10098 Berlin, Germany

<sup>2</sup>Department of Cardiovascular Surgery, University Hospital Charité, Campus Charité Mitte, University Medicine, Schumannstrasse 20/21, 10098, Berlin, Germany

Corresponding author: Michael Sander, [michael.sander@charite.de](mailto:michael.sander@charite.de)

Received: 1 Aug 2005 Revisions requested: 30 Aug 2005 Revisions received: 7 Oct 2005 Accepted: 13 Oct 2005 Published: 4 Nov 2005

*Critical Care* 2005, **9**:R729-R734 (DOI 10.1186/cc3903)

This article is online at: <http://ccforum.com/content/9/6/R729>

© 2005 Sander *et al.*; licensee BioMed Central Ltd.

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

## Abstract

**Introduction** Monitoring of the cardiac output by continuous arterial pulse contour ( $CO_{PiCCOpulse}$ ) analysis is a clinically validated procedure proved to be an alternative to the pulmonary artery catheter thermodilution cardiac output ( $CO_{PACtherm}$ ) in cardiac surgical patients. There is ongoing debate, however, of whether the  $CO_{PiCCOpulse}$  is accurate after profound hemodynamic changes. The aim of this study was therefore to compare the  $CO_{PiCCOpulse}$  after cardiopulmonary bypass (CPB) with a simultaneous measurement of the  $CO_{PACtherm}$ .

**Methods** After ethical approval and written informed consent, data of 45 patients were analyzed during this prospective study. During coronary artery bypass graft surgery, the aortic transpulmonary thermodilution cardiac output ( $CO_{PiCCOtherm}$ ) and the  $CO_{PACtherm}$  were determined in all patients. Prior to surgery, the  $CO_{PiCCOpulse}$  was calibrated by triple transpulmonary thermodilution measurement of the  $CO_{PiCCOtherm}$ . After termination of CPB, the  $CO_{PiCCOpulse}$  was documented. Both  $CO_{PACtherm}$  and  $CO_{PiCCOtherm}$  were also simultaneously determined and documented.

**Results** Regression analysis between  $CO_{PACtherm}$  and  $CO_{PiCCOtherm}$  prior to CPB showed a correlation coefficient of 0.95 ( $P < 0.001$ ), and after CPB showed a correlation coefficient of 0.82 ( $P < 0.001$ ). Bland-Altman analysis showed a mean bias and limits of agreement of 0.0 l/minute and -1.4 to +1.4 l/minute prior to CPB and of 0.3 l/minute and -1.9 to +2.5 l/minute after CPB, respectively. Regression analysis of  $CO_{PiCCOpulse}$  versus  $CO_{PiCCOtherm}$  and of  $CO_{PiCCOpulse}$  versus  $CO_{PACtherm}$  after CPB showed a correlation coefficient of 0.67 ( $P < 0.001$ ) and 0.63 ( $P < 0.001$ ), respectively. Bland-Altman analysis showed a mean bias and limits of agreement of -1.1 l/minute and -1.9 to +4.1 l/minute versus -1.4 l/minute and -4.8 to +2.0 l/minute, respectively.

**Conclusion** We observed an excellent correlation of  $CO_{PiCCOtherm}$  and  $CO_{PACtherm}$  measurement prior to CPB. Pulse contour analysis did not yield reliable results with acceptable accuracy and limits of agreement under difficult conditions after weaning from CPB in cardiac surgical patients. The pulse contour analysis thus should be re-calibrated as soon as possible, to prevent false therapeutic consequences.

## Introduction

Measurement of cardiac output (CO) is widely used in cardiac surgical patients. Over recent decades the main device for determination of CO has been the pulmonary artery catheter (PAC). The use of the PAC has been decreasing over recent years in surgical and cardiac surgical patients, however, as the benefit of guiding therapy with this device is unclear and the use of the PAC might even lead to increased morbidity, as

shown in one large trial [1]. Other randomized studies indicate no clear evidence of benefit or harm by managing critically ill patients with a PAC [2,3].

Aortic transpulmonary thermodilution, a less invasive technique for determination of the CO, was therefore developed and has gained increasing acceptance in clinical practice [4-6]. Only an arterial line and a central venous line are needed to

CO = cardiac output;  $CO_{PACtherm}$  = pulmonary artery catheter thermodilution cardiac output;  $CO_{PiCCOpulse}$  = continuous arterial pulse contour analysis cardiac output;  $CO_{PiCCOtherm}$  = aortic transpulmonary thermodilution cardiac output; CPB = cardiopulmonary bypass; LOA = limits of agreement; PAC = pulmonary artery catheter.

**Table 1**

Patient characteristics		
	Mean	Standard error of the mean
Age (years)	62	1
Height (m)	1.77	0.01
Body weight (kg)	91	2
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	29.1	0.6
Number of grafts (n)	3	0
Duration of anesthesia (minutes)	314	7
Duration of surgery (minutes)	201	6
Temperature prior to cardiopulmonary bypass (°C)	35.2	0.1
Temperature after cardiopulmonary bypass (°C)	36.1	0.1
Cardiopulmonary bypass time (minutes)	71	3
Aortic clamping time (minutes)	44	2

determine the CO by this method [7]. Several investigators found a good correlation between these two methods of CO determination [4-6,8]. The device mostly used also offers continuous CO determination by arterial pulse contour analysis. Stroke volume calculation and CO calculation by pulse contour analysis was developed years ago and underwent several methodological improvements of the algorithm [9,10]. Monitoring of the CO by continuous arterial pulse contour analysis (CO<sub>PiCCO<sub>pulse</sub></sub>) is a widely used and clinically validated procedure proved to be an alternative to the pulmonary artery catheter thermodilution CO (CO<sub>PAC<sub>therm</sub></sub>) in cardiac surgical patients [4,11]. Pulse contour monitoring demonstrated accuracy comparable with that of pulmonary artery thermodilution using a clearly less invasive approach [5,11,12]. There is ongoing debate, however, of whether the CO<sub>PiCCO<sub>pulse</sub></sub> is accurate and reliable after profound changes of the hemodynamic situation, such as after cardiopulmonary bypass (CPB) [4,13].

The aim of this study was therefore to compare the bias and the limits of agreement (two standard deviations) of the CO<sub>PiCCO<sub>pulse</sub></sub> after CPB, with a simultaneous measurement of the CO<sub>PAC<sub>therm</sub></sub>, as the gold standard of CO measurement.

## Materials and methods

### Patients

Following ethical committee approval and written informed consent, 50 patients were considered eligible for this clinical trial from February to November 2004. The inclusion criteria were age >18 and <75 years, and elective coronary artery bypass graft surgery. The exclusion criteria were withdrawal of consent, valve pathologies, a left ventricular ejection fraction <40% and symptomatic peripheral artery stenosis.

**Table 2**

Hemodynamic data		
	Mean	Standard error of the mean
Heart rate prior to CPB (l/minute)	69	3
Heart rate after CPB (l/minute)	81*	2
Mean arterial pressure prior to CPB (mmHg)	70	2
Mean arterial pressure after CPB (mmHg)	73	2
Central venous pressure prior to CPB (mmHg)	9	1
Central venous pressure after CPB (mmHg)	11	1
Mean pulmonary arterial pressure prior to CPB (mmHg)	21	1
Mean pulmonary arterial pressure after CPB (mmHg)	20	1
Pulmonary wedge pressure prior to CPB (mmHg)	11	1
Pulmonary wedge pressure after CPB (mmHg)	12	1
Systemic vascular resistance prior to CPB (dyn/s per cm)	861	53
Systemic vascular resistance after CPB (dyn/s per cm)	727*	47
Pulmonary vascular resistance prior to CPB (dyn/s per cm)	115	10
Pulmonary vascular resistance after CPB (dyn/s per cm)	93	8
CO <sub>PAC<sub>therm</sub></sub> prior to CPB (l/minute)	6.2	0.4
CO <sub>PAC<sub>therm</sub></sub> after CPB (l/minute)	7.9*	0.3
CO <sub>PiCCO<sub>therm</sub></sub> prior to CPB (l/minute)	6.2	0.3
CO <sub>PiCCO<sub>therm</sub></sub> after CPB (l/minute)	7.6*	0.3
CO <sub>PiCCO<sub>pulse</sub></sub> after CPB (l/minute)	6.5	0.3

CPB, cardiopulmonary bypass. CO<sub>PAC<sub>therm</sub></sub>, pulmonary artery catheter thermodilution cardiac output; CO<sub>PiCCO<sub>therm</sub></sub>, aortic transpulmonary thermodilution cardiac output; CO<sub>PiCCO<sub>pulse</sub></sub>, continuous arterial pulse contour analysis cardiac output. \*P < 0.05 compared with baseline.

### Perioperative management

Oral premedication was 0.1 mg/kg midazolam. In all patients a femoral artery was cannulated with a 4-Fr cannula (Pulsioath; Pulsion Medical AG, Munich, Germany) prior to induction of anesthesia. A central venous catheter and a pulmonary artery catheter (Thermodilution Catheter; Arrow, Reading, PA, USA) were inserted via the right internal jugular vein.

General anesthesia was induced with etomidate (0.2 mg/kg), 5 µg/kg fentanyl and 0.1 mg/kg pancuronium. Maintenance was with infusion of 5–10 µg/kg per hour fentanyl, boluses of

0.1 mg/kg midazolam, 0.03 mg/kg pancuronium and 0.6–1% end-tidal isoflurane. All patients were ventilated with an oxygen–air mixture (inspiratory oxygen fraction, 0.5) to maintain an end-tidal partial pressure of carbon dioxide of 35–45 mmHg. The CPB technique was normothermic using intermittent antegrade warm blood cardioplegia as described by Calafiore and colleagues [14]. Transfusion management was performed according to our standard operating procedure [15]. The durations of anesthesia, surgery and aortic occlusion and the number of coronary artery bypass grafts were recorded.

### Determination of cardiac output

Prior to CPB, the  $CO_{PiCCO_{therm}}$  and the  $CO_{PAC_{therm}}$  were determined immediately after sternotomy under stable hemodynamic conditions.

All volume substitution was stopped during the measurements. The  $CO_{PAC_{therm}}$  and the  $CO_{PiCCO_{therm}}$  were measured by triple injection of 10 ml iced isotone sodium chloride solution into the central venous line of the PAC. The  $CO_{PAC_{therm}}$  and the  $CO_{PiCCO_{therm}}$  were calculated by commercially available monitors (CCO module, Solar 8000; Marquette Hellige, Freiburg, Germany; and PiCCO monitor; Pulsion Medical AG). In case of a deviation >10% of a measurement, five measurements were performed and the highest and lowest were rejected. The  $CO_{PiCCO_{pulse}}$  measurement was automatically calibrated by the  $CO_{PiCCO_{therm}}$  measurement. The  $CO_{PAC_{therm}}$  and the  $CO_{PiCCO_{therm}}$  measurements were carried out simultaneously.

The measurement after CPB was carried out 15 minutes after decanulation of the aorta. The prerequisite for this measurement was an optimized preload and stable hemodynamic condition with no damping of the arterial pressure line, which could be achieved in all patients. At this time the  $CO_{PiCCO_{pulse}}$  was documented. Simultaneously, the  $CO_{PiCCO_{therm}}$  and  $CO_{PAC_{therm}}$  were determined by thermodilution measurement as already described.

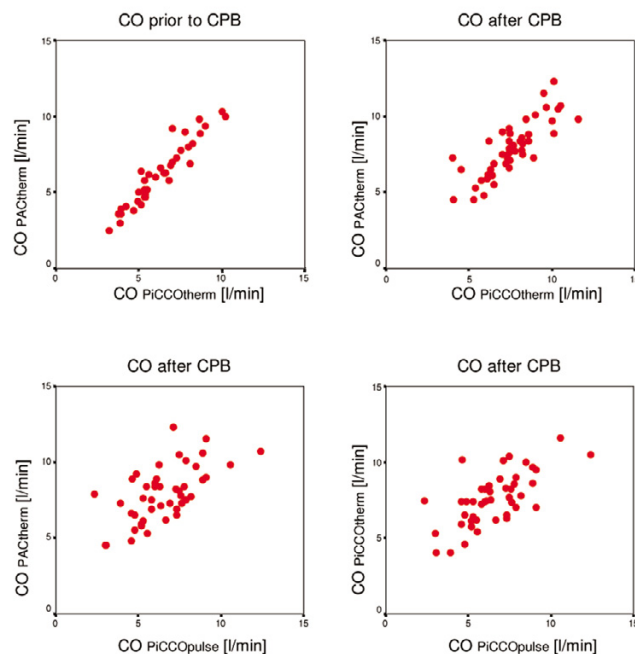
### Statistical analysis

All data are expressed as the mean and standard error of the mean. Statistical analysis was performed by linear regression analysis. The bias and limits of agreement (LOA) (two standard deviations) were assessed according to the method described by Bland and Altman [16]. All numerical calculations were carried out with SPSS for WINDOWS (release 11.5.1, ©1989–2002; SPSS Inc, Chicago, IL, USA).

### Results

Anesthesia and surgery were uncomplicated in all patients analyzed during this study. Five patients had to be excluded due to their impossibility to achieve a valid  $CO_{PAC_{therm}}$  or  $CO_{PiCCO_{therm}}$  measurement. Therefore, 45 patients remained in the study for analysis. Basic patient characteristics are presented

**Figure 1**



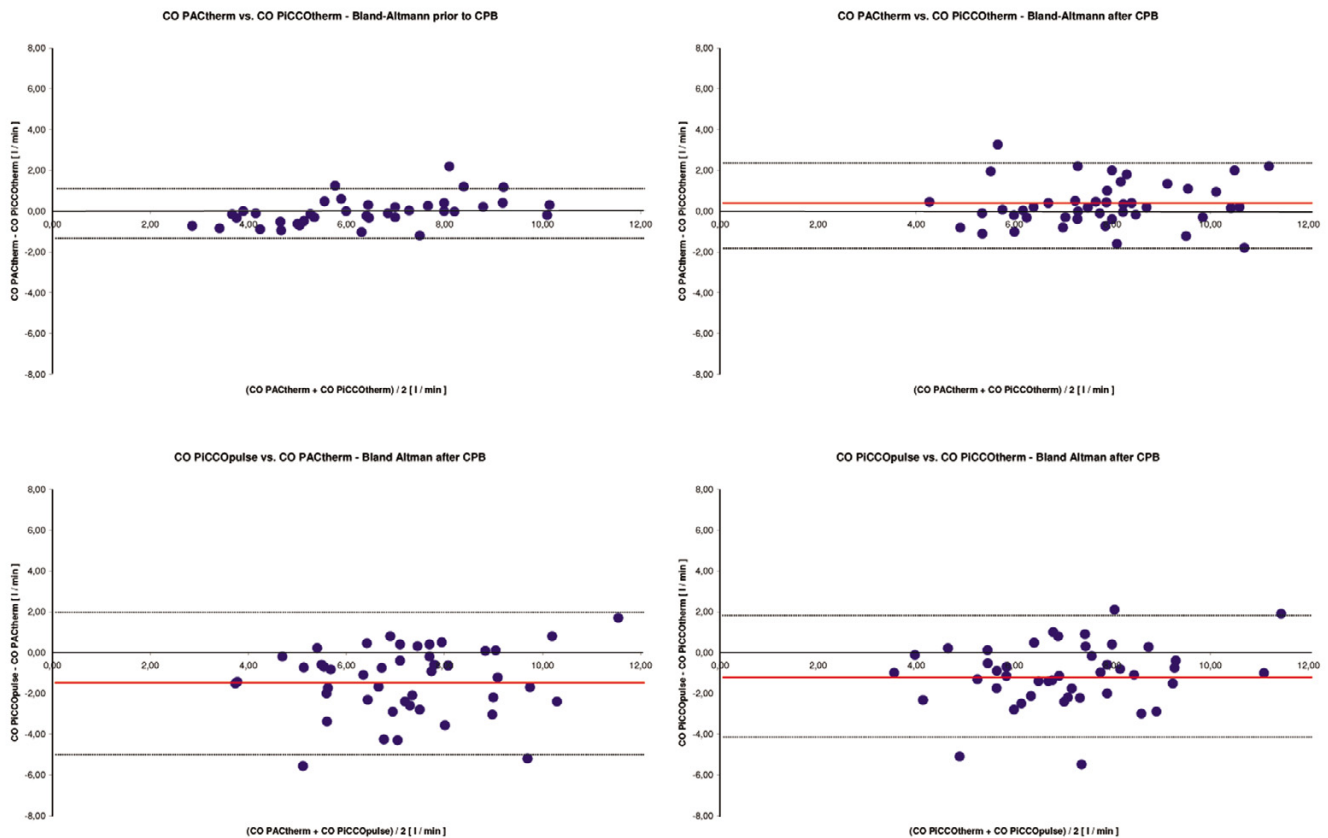
Regression analysis of pulmonary artery catheter thermodilution cardiac output ( $CO_{PAC_{therm}}$ ) versus aortic transpulmonary thermodilution cardiac output ( $CO_{PiCCO_{therm}}$ ) prior to and after cardiopulmonary bypass (CPB), and regression analysis of continuous arterial pulse contour analysis cardiac output ( $CO_{PiCCO_{pulse}}$ ) versus  $CO_{PiCCO_{therm}}$  and versus  $CO_{PAC_{therm}}$  after CPB.

in Table 1. Hemodynamic data are presented in Table 2. The heart rate,  $CO_{PAC_{therm}}$  and  $CO_{PiCCO_{therm}}$  increased significantly compared with the pre-CPB values. The systemic vascular resistance decreased significantly compared with the baseline measurement.

Prior to CPB, the regression analysis between the  $CO_{PAC_{therm}}$  and  $CO_{PiCCO_{therm}}$  measurements showed an excellent correlation, with a correlation coefficient of 0.95 ( $P < 0.001$ ). Bland–Altman analysis showed a mean bias and LOA of 0.0 l/minute and -1.4 to +1.4 l/minute. The regression analysis after CPB also showed a good correlation between the  $CO_{PAC_{therm}}$  and the  $CO_{PiCCO_{therm}}$ , with a correlation coefficient of 0.82 ( $P < 0.001$ ). The Bland–Altman analysis after CPB showed a mean bias and a precision of 0.3 l/minute and -1.9 to +2.5 l/minute.

Comparison of  $CO_{PiCCO_{pulse}}$  versus  $CO_{PiCCO_{therm}}$  and of  $CO_{PiCCO_{pulse}}$  versus  $CO_{PAC_{therm}}$  showed only a fair correlation after CPB, with a correlation coefficient of 0.67 ( $P < 0.001$ ) and 0.63 ( $P < 0.001$ ), respectively. Bland–Altman analysis showed a mean bias and LOA of -1.1 l/minute and -1.9 to +4.1 l/minute versus -1.4 l/minute and -4.8 to +2.0 l/minute, respectively.

Figure 2



Bland-Altman plot of pulmonary artery catheter thermodilution cardiac output ( $CO_{PACtherm}$ ) versus aortic transpulmonary thermodilution cardiac output ( $CO_{PICCOtherm}$ ) prior to and after cardiopulmonary bypass (CPB), and Bland-Altman plot of continuous arterial pulse contour analysis cardiac output ( $CO_{PICCOpulse}$ ) versus  $CO_{PICCOtherm}$  and versus  $CO_{PACtherm}$  after CPB. CO, cardiac output.

## Discussion

The main finding of this study is that the CO measured by pulse contour analysis was considerably different compared with the  $CO_{PICCOtherm}$  and the  $CO_{PACtherm}$ . The  $CO_{PICCOtherm}$  and  $CO_{PACtherm}$  measurements correlated well before and after CPB, indicating that CO measurement by pulse contour analysis needs to be recalibrated after CPB to achieve valid results.

Pulse contour analysis CO has been shown previously to serve as a valid and cost-effective device for CO determination after calibration [17]. In our study we investigated the validity of continuous CO measurement by pulse contour analysis after CPB. The main advantage of  $CO_{PICCOpulse}$  measurement after CPB would be the fast determination of CO. As soon as pulsatile flow is restored, the algorithm of the CO monitor automatically starts determination of the CO by continuous pulse contour analysis. Therefore, during a period when the anesthetist's full attention is focused on vasoactive and volume therapy necessary for successful weaning from CPB, a fast and continuous approach such as continuous pulse contour analysis might be much more practical than time-consum-

ing intermittent thermodilution techniques for determination of CO. However, these advantages would only apply if the obtained data are valid.

The initial calibration of the  $CO_{PICCOpulse}$  measurement was performed by aortic transpulmonary CO determination prior to CPB. We found an excellent correlation between the  $CO_{PICCOtherm}$  and the  $CO_{PACtherm}$  measurements. This correlation has been described by previous investigators [12]. After CPB the correlation remained good, but Bland-Altman analysis revealed a trend for the  $CO_{PICCOtherm}$  to slightly underestimate the CO, with increased LOA compared with the measurements prior to CPB. As we do not know the 'true' CO, it is speculative which CO measurement estimates more precisely the 'true' CO. An explanation for the greater scatter between the two CO measurements after CPB compared with the measurements prior to CPB might be an influx of cold blood. This cold blood might be derived from compartments, which might be hypoperfused during CPB and reperfused in the period after CPB as suggested by previous investigators [4,18]. Even though we performed normothermic CPB management, patients tended to display a slight decrease of their



body temperature, worsening the signal-to-noise ratio of the thermal indicator used for determination of the CO by these methods. Better results in this setting might be achieved using an indicator independent from thermal signals. Given the increased LOA of the  $CO_{PiCCO_{therm}}$  measurement, therefore, the calibration of the pulse contour analysis with a thermal indicator might be less than ideal in this period and should be repeated early after surgery.

After CPB, the pulse contour CO showed marked differences compared with the  $CO_{PiCCO_{therm}}$  and  $CO_{PAC_{therm}}$  measurements. The  $CO_{PiCCO_{pulse}}$  measurement systematically underestimated the CO determined by the other two methods. This has been described previously [4]. In our investigation the CO and the heart rate increased significantly after CPB. We also observed a significant decrease in systemic vascular resistance after CPB. Differences between pulse contour CO and thermodilution CO measurements in patients with significant changes of the systemic vascular resistance [13] have already been established in previous investigations. Further studies are therefore needed, addressing also the performance of newly developed pulse contour devices that do not include an independent technique for calibration under difficult clinical settings, such as after CPB.

The fact that we failed to determine the CO by a method independent of thermal signals such as echocardiographic or lithium dilution measurement of the CO to validate the thermal dilution measurement [19,20] is a shortcoming of our study. Bearing in mind, however, that we did find an excellent correlation prior to CPB and a good correlation after CPB for the two thermodilution measurements, we believe that the thermodilution methods represent a reliable estimation of the 'true' CO in clinical practice. In case of severe hemodynamic instability after CPB, indicated by the  $CO_{PiCCO_{pulse}}$ ,  $CO_{PiCCO_{therm}}$ ,  $CO_{PAC_{therm}}$  or other clinical parameters, echocardiography should be used to guide therapy as suggested previously [21]. It has been established formerly that pulse contour analysis CO is a valid and cost-effective device for CO determination after calibration. Another limitation is that the design of our study does not allow for an ultimate demonstration of a causal relationship between CPB and lack of agreement. However, a number of studies show that pulse contour analysis is valid for at least some hours if there are no severe changes in hemodynamics. The mean time between sternotomy and the start of CPB is about 60 minutes. We therefore think it is reasonable to assume that CPB is mainly responsible for the inaccuracy of the post-CPB pulse contour analysis observed in our study.

## Conclusion

In conclusion, we observed an excellent correlation of  $CO_{PiCCO_{therm}}$  and  $CO_{PAC_{therm}}$  measurement prior to CPB. Our study could not prove pulse contour analysis with a modified Wesseling algorithm used in this study to be a method yielding reliable results with excellent accuracy and limits of agreement

under difficult conditions after CPB in cardiac surgical patients. Hence, due to the broad distribution and the underestimation of the CO after CPB, the use of the uncalibrated continuous pulse contour cardiac output cannot be recommended after weaning from CPB. A re-calibration in this setting is essential.

## Key messages

- We observed an excellent correlation of  $CO_{PiCCO_{therm}}$  and  $CO_{PAC_{therm}}$  measurement prior to CPB.
- Our study could not prove pulse contour analysis with a modified Wesseling algorithm to be a method yielding reliable results under difficult conditions after CPB in cardiac surgical patients.
- Due to the broad distribution and the underestimation of the CO after CPB, the use of the uncalibrated continuous pulse contour cardiac output cannot be recommended after weaning from CPB.

## Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

## Authors' contributions

MS and CvH prepared the manuscript, carried out the cardiac output measurements, conceived of the study and performed the statistical analysis. AF, JG and VvD helped with the recruitment of the patients and the drafting of the manuscript. SD and WFK participated in the study design and helped with the recruitment of patients. CS drafted the manuscript, helped with the study design and coordination. All authors read and approved the final manuscript.

## Acknowledgements

The authors appreciate the diligent linguistic revision of this manuscript by Mrs Sirka Sander (certified and approved translator of the English language) and thank their colleagues Mrs Lisa Adam, Mrs Anja Heine-mann and Alexander Döpke (all from the Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, Charité University Medicine Berlin, Charité Campus Mitte, Germany) for helping with the acquisition of the data, as well as Mrs Gerda Siebert, Dipl.-Math. (Department of Medical Biometry, Charité University Medicine Berlin, Germany) for the detailed statistical advice for analyzing the data. This study was financially supported by departmental funding and institutional research grants of the Charité Medical School (University Hospital Berlin).

## References

1. Connors AF Jr, Speroff T, Dawson NV, Thomas C, Harrell FE Jr, Wagner D, Desbiens N, Goldman L, Wu AW, Califf RM, *et al.*: **The effectiveness of right heart catheterization in the initial care of critically ill patients. SUPPORT Investigators.** *JAMA* 1996, **276**:889-897.
2. Richard C, Warszawski J, Anguel N, Deye N, Combes A, Barnoud D, Boulain T, Lefort Y, Fartoukh M, Baud F, *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**:2713-2720.
3. Harvey S, Harrison DA, Singer M, Ashcroft J, Jones CM, Elbourne D, Brampton W, Williams D, Young D, Rowan K, PAC-Man study



- collaboration: **Assessment of the clinical effectiveness of pulmonary artery catheters in management of patients in intensive care (PAC-Man): a randomised controlled trial.** *Lancet* 2005, **366**:472-477.
4. Rauch H, Muller M, Fleischer F, Bauer H, Martin E, Bottiger BW: **Pulse contour analysis versus thermodilution in cardiac surgery patients.** *Acta Anaesthesiol Scand* 2002, **46**:424-429.
  5. Godje O, Hoke K, Goetz AE, Felbinger TW, Reuter DA, Reichart B, Friedl R, Hannekum A, Pfeiffer UJ: **Reliability of a new algorithm for continuous cardiac output determination by pulse-contour analysis during hemodynamic instability.** *Crit Care Med* 2002, **30**:52-58.
  6. Sakka SG, Reinhart K, Meier-Hellmann A: **Comparison of pulmonary artery and arterial thermodilution cardiac output in critically ill patients.** *Intensive Care Med* 1999, **25**:843-846.
  7. Godje O, Hoke K, Lamm P, Schmitz C, Thiel C, Weinert M, Reichart B: **Continuous, less invasive, hemodynamic monitoring in intensive care after cardiac surgery.** *Thorac Cardiovasc Surg* 1998, **46**:242-249.
  8. Buhre W, Weyland A, Kazmaier S, Hanekop GG, Baryalei MM, Sydow M, Sonntag H: **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**:437-440.
  9. Jansen JR, Wesseling KH, Settels JJ, Schreuder JJ: **Continuous cardiac output monitoring by pulse contour during cardiac surgery.** *Eur Heart J* 1990, **11 Suppl I**:26-32.
  10. Wesseling KH, Jansen JR, Settels JJ, Schreuder JJ: **Computation of aortic flow from pressure in humans using a nonlinear, three-element model.** *J Appl Physiol* 1993, **74**:2566-2573.
  11. Zollner C, Haller M, Weis M, Morstedt K, Lamm P, Kilger E, Goetz AE: **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**:125-129.
  12. Della Rocca G, Costa MG, Pompei L, Coccia C, Pietropaoli P: **Continuous and intermittent cardiac output measurement: pulmonary artery catheter versus aortic transpulmonary technique.** *Br J Anaesth* 2002, **88**:350-356.
  13. Rodig G, Prasser C, Keyl C, Liebold A, Hobbhahn J: **Continuous cardiac output measurement: pulse contour analysis vs thermodilution technique in cardiac surgical patients.** *Br J Anaesth* 1999, **82**:525-530.
  14. Calafiore AM, Teodori G, Mezzetti A, Bosco G, Verna AM, Di Giammarco G, Lapenna D: **Intermittent antegrade warm blood cardioplegia.** *Ann Thorac Surg* 1995, **59**:398-402.
  15. von Heymann C: **Therapie mit Blut oder Blutbestandteilen.** In *Check-up Anästhesiologie* Edited by: Spies CD, Kox WJ. Berlin: Springer; 2004:400-402.
  16. Bland JM, Altman DG: **Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement.** *Lancet* 1986, **1**:307-310.
  17. Godje O, Friedl R, Hannekum A: **Accuracy of beat-to-beat cardiac output monitoring by pulse contour analysis in hemodynamical unstable patients.** *Med Sci Monit* 2001, **7**:1344-1350.
  18. Latson TW, Whitten CW, O'Flaherty D: **Ventilation, thermal noise, and errors in cardiac output measurements after cardiopulmonary bypass.** *Anesthesiology* 1993, **79**:1233-1243.
  19. Pearse RM, Ikram K, Barry J: **Equipment review: an appraisal of the LiDCO plus method of measuring cardiac output.** *Crit Care* 2004, **8**:190-195.
  20. Perrino AC Jr, Harris SN, Luther MA: **Intraoperative determination of cardiac output using multiplane transesophageal echocardiography: a comparison to thermodilution.** *Anesthesiology* 1998, **89**:350-357.
  21. Shanewise JS, Cheung AT, Aronson S, Stewart WJ, Weiss RL, Mark JB, Savage RM, Sears-Rogan P, Mathew JP, Quinones MA, *et al.*: **ASE/SCA guidelines for performing a comprehensive intraoperative multiplane transesophageal echocardiography examination: recommendations of the American Society of Echocardiography Council for Intraoperative Echocardiography and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists Task Force for Certification in Perioperative Transesophageal Echocardiography.** *Anesth Analg* 1999, **89**:870-884.

### 3.1.3. Vorhersage der Volumenreagibilität bei offenem Thorax während aortokoronarer Bypasschirurgie

*Zusammenfassung von 3.1.3. (Crit Care 2007, 11:R121):*

Nach der Zustimmung durch die zuständige Ethikkommission wurden 40 Patienten in diese Studie eingeschlossen. Im Rahmen dieser Untersuchung wurden volumetrische und dynamische Volumenparameter bestimmt. Bei allen Patienten, die an dieser Studie teilnahmen wurde ein zentral-venöser Katheter und ein pulmonal-arterieller Katheter via die Vena jugularis interna rechts gelegt, sowie eine arterielle Punktion der Femoralarterie mit einem Thermodilutionskatheter durchgeführt. Bei allen Patienten wurden nach klinischer Einschätzung präoperative Volumendefizite ausgeglichen und alle Patienten nach Narkoseeinleitung auf einen Zielhämatokrit von 0.25 isovolämisch hämodiluiert. Zu definierten Messzeitpunkten wurde mittels kommerzieller Monitorsysteme (PiCCO Plus, Pulsion Medical Systems, München) der Herzindex, das globale end-diastolische Volumen (GEDVI), die Pulsdruckvariation (PPV) und die Schlagvolumenvariation (SVV) bestimmt. Zeitgleich wurden die Füllungsdrücke ZVD und PAWD gemessen. Die erste Messung erfolgte unmittelbar nach Narkoseeinleitung, sobald ein hämodynamisch stabiler Zustand erreicht war. Die zweite Messung erfolgte 15 Minuten nach Sternotomie unter ebenfalls stabilen hämodynamischen Bedingungen. Um die Korrelation zwischen den Änderungen der hämodynamischen und volumetrischen Parametern zu bestimmen, wurden die Änderungen der volumetrischen Parameter zwischen den beiden Messzeitpunkten mit der Änderung des Herzindex zwischen den beiden Messzeitpunkten korreliert. Diese Korrelation wurde dann identisch mit der Änderung der Füllungsdrücke verglichen.

Um die prädiktive Kapazität der Messwerte zu evaluieren, wurden die absoluten (nach Narkoseeinleitung) und relativen Werte des ZVD, PAWD, GEDVI, SVV und PPV mit ROC Kurven analysiert. Als positives Outcome-Maß für Volumenreagibilität wurde ein Anstieg des Schlagvolumenindex um 15% angenommen. Während des Untersuchungszeitraums stieg die Herzfrequenz signifikant an und der ZVD nahm signifikant ab. Der signifikante Anstieg des Herzindex und des Schlagvolumenindex war begleitet von einer signifikanten Abnahme des systemischen und pulmonalen vaskulären Widerstands. Der GEDVI stieg und sowohl die SVV, als auch die PPV fielen signifikant im Verlauf der Studie. Die Änderungen des Herzindex korrelierten nicht mit den Änderungen der Füllungsdrücke (ZVD, PAWD). Der Korrelationskoeffizient für den ZVD war  $r = -0.280$  und  $r = 0.017$  für den PCWD. Im Gegensatz dazu korrelierte ein Anstieg des GEDVI mit einem steigenden Herzindex ( $r = 0.518$  ( $p < 0.01$ )). Auch fallende Werte für die SVV und die PPV korrelierten mit einem steigenden Herzindex mit einem Korrelationskoeffizient von  $r = -0.399$  ( $p = 0.03$ ) für die SVV und  $r = -0.411$  ( $p = 0.02$ ) für die PPV.

Am besten konnte eine Volumenreagibilität vorhergesagt werden durch die relativen Änderungen der SVV und der PPV. Auch die Änderung des GEDVI war prädiktiv für einen Anstieg des Herzindex nach Volumengabe und Sternotomie. Keiner der absoluten Parameter nach Narkoseeinleitung war prädiktiv für den nach Volumengabe und Sternotomie gemessenen Herzindex, bzw. der Änderung über die Studiendauer.

## Research

## Open Access

# Prediction of volume response under open-chest conditions during coronary artery bypass surgery

Michael Sander<sup>1</sup>, Claudia D Spies<sup>1</sup>, Katharina Berger<sup>1</sup>, Herko Grubitzsch<sup>2</sup>, Achim Foer<sup>1</sup>, Michael Krämer<sup>1</sup>, Matthias Carl<sup>1</sup> and Christian von Heymann<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow Klinikum and Campus Charité Mitte, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin, Germany

<sup>2</sup>Department of Cardiovascular Surgery, Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow Klinikum and Campus Charité Mitte, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin, Germany

Corresponding author: Michael Sander, [michael.sander@charite.de](mailto:michael.sander@charite.de)

Received: 4 Jul 2007 Revisions requested: 31 Jul 2007 Revisions received: 30 Sep 2007 Accepted: 22 Nov 2007 Published: 22 Nov 2007

*Critical Care* 2007, **11**:R121 (doi:10.1186/cc6181)

This article is online at: <http://ccforum.com/content/11/6/R121>

© 2007 Sander *et al.*; licensee BioMed Central Ltd.

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

## Abstract

**Introduction** Adequate fluid loading is the first step of hemodynamic optimization in cardiac patients undergoing surgery. Neither a clinical approach alone nor conventional parameters like central venous pressure (CVP) and pulmonary capillary wedge pressure (PCWP) are thought to be sufficient for recognizing fluid deficiency or overload. The aim of this study was to evaluate the suitability of CVP, PCWP, global end-diastolic volume index (GEDVI), pulse pressure variation (PPV), and stroke volume variation (SVV) for predicting changes in the cardiac index (CI) and stroke volume index (SVI) after sternotomy.

**Methods** In 40 patients, CVP, PCWP, GEDVI, PPV, SVV, and the CI were measured at two points of time. One measurement was performed after inducing anesthesia and one after sternotomy.

**Results** A significant increase in heart rate, CI, and GEDVI was observed during the study period. CVP, SVV, and PPV decreased significantly. There were no significant correlations between CVP and PCWP and changes in CI. In contrast, GEDVI, SVV, and PPV significantly correlated with CI changes. Only relative changes of GEDVI, SVV, and PPV predicted changes in SVI.

**Conclusion** During cardiac surgery and especially after sternotomy, CVP and PCWP are not suitable for monitoring fluid status. Direct volume measurement like GEDVI and dynamic volume responsive measurements like SVV and PPV may be more suitable for monitoring the volume status of patients, particularly under open-chest conditions.

## Introduction

Adequate fluid loading is the first step in the hemodynamic optimization of surgical patients. This is especially true for cardiac patients, who, on the one hand, may have a fluid deficiency because of preoperative fasting but, in turn, may only restrictedly tolerate rapid fluid substitution depending on the underlying cardiac disease. An exact estimation of volume status is particularly difficult in these patients. The clinical approach alone is often not sufficient for the early recognition of fluid deficiency or overload to implement targeted treatment [1]. Thus, volume status imbalances frequently are not recognized at all or are recognized too late, which may have drastic

consequences for the hemodynamic stability of these patients [1,2].

Thus far, filling pressures have been used most often in the clinical routine to assess the hemodynamic status and the volume status. In a nationwide survey of internal medicine and surgical intensive care units, central venous pressure (CVP) was named in 90% of the cases as the monitoring procedure of choice for volume therapy, followed by pulmonary capillary wedge pressure (PCWP) with almost 60% [3]. A more recent survey of cardiothoracic intensive care specialists showed that CVP is used for monitoring volume therapy 87% of the time,

CI = cardiac index; CPB = cardiopulmonary bypass; CVP = central venous pressure; DSt = downslope time; GEDVI = global end-diastolic volume index; HAES = hydroxyethyl starch; ITBVI = intrathoracic blood volume index; MTt = mean transit time; PCWP = pulmonary capillary wedge pressure; PPV = pulse pressure variation; SV = stroke volume; SVI = stroke volume index; SVV = stroke volume variation.

followed by mean arterial blood pressure with 84% and PCWP with 30% [4]. Parameters allowing a directly measured approximation of intrathoracic fluid loading have been used in the clinical routine for some years. These parameters may contribute to more targeted and optimized volume therapy. To estimate the volume status, the global end-diastolic volume index (GEDVI) might be of more use than filling pressures [5]. Dynamic parameters that assess volume reactivity, like stroke volume variation (SVV) and pulse pressure variation (PPV), are also increasingly used to monitor volume therapy [6-8]. The aim of this study was to examine the suitability of the established parameters CVP and PCWP and the newer parameters GEDVI, PPV, and SVV to predict changes in cardiac index (CI) and stroke volume index (SVI) after sternotomy in cardiac surgery patients.

## Materials and methods

### Patients

After approval from the ethics committee and patients' written informed consent were obtained, 40 patients were recruited for this study. In these patients, we measured volumetric and dynamic volume parameters.

### Anesthetic procedure

Flunitrazepam (0.5 to 2 mg) was given at night and midazolam (0.1 mg/kg body weight) before surgery as oral premedication. Before induction of general anesthesia, the femoral artery was punctured under local anesthesia for continuous invasive blood pressure measurement. Standardized anesthesia was induced with midazolam (0.05 to 0.1 mg/kg), fentanyl (5 µg/kg), etomidate (0.2 mg/kg), and pancuronium (0.1 mg/kg). Isoflurane (0.6 to 1 volume percentage end tidal) and continuous fentanyl were given to maintain anesthesia. After endotracheal intubation, the patients were ventilated to an end tidal CO<sub>2</sub> of 35 to 40 mm Hg with a constant tidal volume. A five-channel electrocardiogram and oxygen saturation were continuously recorded. A 4-lumen central venous catheter and a pulmonary artery catheter were inserted via puncture of the internal jugular vein. In all patients included in the study, isovolemic hemodilution using 6% hydroxyethyl starch (HAES) solution (Voluven®; Fresenius Kabi AG, Bad Homburg, Germany) and balancing the preoperative fluid deficit according to clinical criteria with crystalloid volume were performed after induction of anesthesia. We performed hemodilution to achieve a hematocrit below 25% in all patients during cardiopulmonary bypass (CPB) as a local standard. Autologous blood was retransfused after weaning from CPB.

### Determination of cardiac index, global end-diastolic volume, pulse pressure variation, and stroke volume variation

After injection of a cold saline solution, the thermal indicator dilution curve was recorded with a thermistor-tipped catheter in the descending aorta. The CI was determined by a standard thermodilution technique. The calculation of intrathoracic vol-

umes was performed by an analysis of the transit times of the indicator derived from the dilution curve that is recorded in the descending aorta.

Mean transit time (MTt) and exponential downslope time (DSt) of the thermal indicator were recorded. By multiplying CI with the MTt of the indicator, the volume between the sites of injection and indicator detection can be calculated. The intrathoracic thermal volume is based on the thermal indicator curve. Multiplying the CI by the DSt of the thermodilution curve results in the pulmonary thermal volume, which is the largest single mixing volume. GEDV is obtained by subtracting the pulmonary thermal volume from the intrathoracic thermal volume.

Changes in arterial blood pressure induced by mechanical ventilation allow assessment of cardiac preload. In this study, SVV, which is the percentage change between the maximal and minimal stroke volumes (SVs) divided by the average of the minimum and maximum over a floating period of 30 seconds, was recorded. PPV, which was calculated as the difference between the systolic blood pressure and the diastolic blood pressure of the previous beat, was assessed accordingly. SVI was calculated from cardiac output, measured by transpulmonary thermodilution divided by heart rate and body surface area.

### Study design and monitoring

Hemodynamic and volumetric parameters were determined in the study: CVP, PCWP, heart rate, and mean arterial blood pressure were documented immediately after induction of general anesthesia. Moreover, transpulmonary thermodilution of the CI, GEDVI, PPV, and SVV were measured using a commercially available monitor (PiCCO Plus; PULSION Medical Systems AG, Munich, Germany) at this time point. All measurements were repeated 15 minutes after sternotomy. To examine the correlation between changes in hemodynamic and volumetric parameters and CI, differences of each parameter were calculated between the first and second measuring points and correlated to the changes in CI. To assess the predictive capacity of the measured parameters, the absolute values of CVP, PCWP, GEDVI, SVV, and PPV after induction of anesthesia and the relative changes between the two measurements in this study were analyzed with receiver operating characteristic curves. A positive response to the volume load after chest opening was defined as an increase in SVI of 15%, as published previously [9].

### Statistical analysis

All data were given as mean and standard deviation assuming normal distribution, which was verified with the Kolmogorov-Smirnov test. The correlation between changes in hemodynamic and volumetric parameters was analyzed using Pearson's correlation analysis. Changes in individual parameters over the course of the study were determined with the paired

**Table 1**

Basic characteristics		
	Mean	Standard deviation
Age, years	63	10
Male/female gender	36/4	
Height, meters	1.75	0.06
Weight, kg	90	15
Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	29.4	4.5
Body surface, m <sup>2</sup>	2.08	0.19

*t* test. The predictive capacity of the tested parameters was tested by receiver operating characteristic analysis [9]. The statistical program SPSS (Version 14.0; SPSS Inc., Chicago, IL, USA) was used for the statistical evaluation of all parameters.

## Results

Volumetric and hemodynamic parameters were determined in 40 patients. The first set of measurements was performed directly after inducing anesthesia. Then a mean of 1,364 mL (713 mL) of autologous blood was taken from the patients, and 1,459 mL (605 mL) of HAES 6% and 1,311 mL (742 mL) of crystalloid fluid were substituted as a local standard to account for preoperative deficits and guarantee a hematocrit below 0.25 during CPB. After hemodilution and fluid therapy were concluded, the second set of measurements was performed 15 minutes after sternotomy. Patients' basic characteristics are presented in Table 1.

**Table 2**

	Induction of anesthesia		After sternotomy		<i>P</i> value
	Mean	SD	Mean	SD	
Heart rate, L/minute	66	12	70	17	0.02
Mean arterial blood pressure, mm Hg	72	12	73	14	0.61
Mean pulmonary artery blood pressure, mm Hg	22	4	22	8	0.98
Central venous pressure, mm Hg	12	4	9	4	<0.01
Pulmonary capillary wedge pressure, mm Hg	13	4	12	4	0.19
Cardiac index, L/minute per m <sup>2</sup>	2.16	0.34	3.06	0.76	<0.01
Stroke volume index, mL/m <sup>2</sup>	33.4	6.3	44.2	9.4	<0.01
Systemic vascular resistance, dyn/second per cm <sup>-5</sup>	1,126	240	877	312	<0.01
Pulmonary vascular resistance, dyn/second per cm <sup>-5</sup>	156	72	118	57	<0.01
Global end-diastolic volume index, mL/m <sup>2</sup>	615	99	648	106	0.04
Stroke volume variation, percentage	16	8	10	5	<0.01
Pulse pressure variation, percentage	15	7	9	5	<0.01

SD, standard deviation.

During the study period, there was a significant increase in heart rate and a significant decrease in CVP (Table 2). We also observed a significant decrease in systemic and pulmonary vascular resistances with a concomitant significant increase in CI and SVI (Table 2). GEDVI significantly increased and SVV and PPV significantly decreased after fluid loading (Table 2).

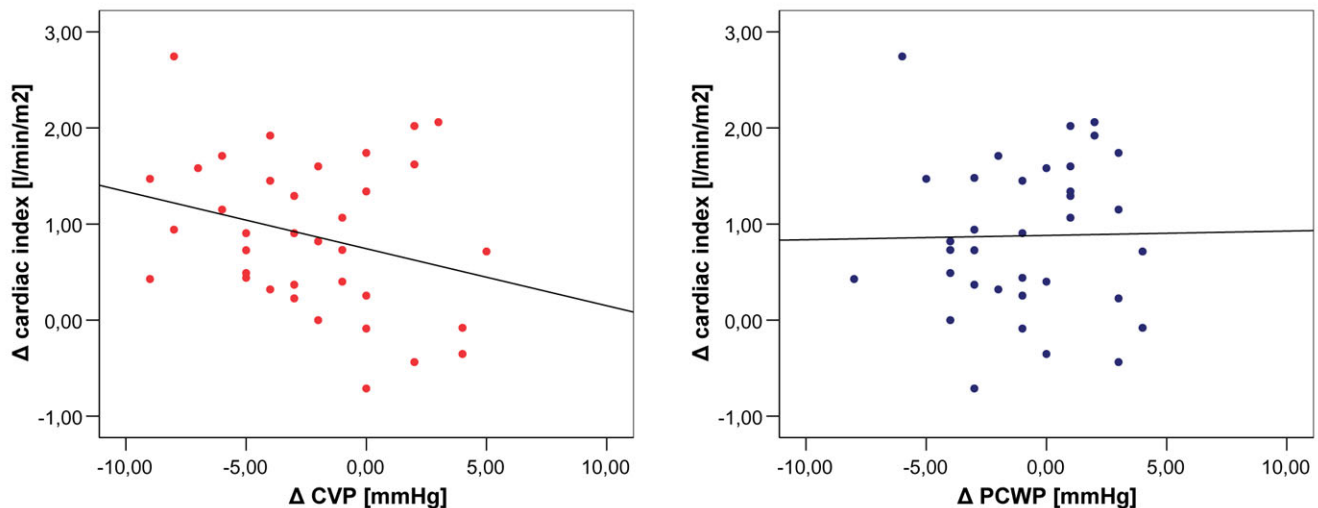
The changes in the CI between the two measuring points did not correlate with changes in the CVP or PCWP (Figure 1). The correlation coefficients were  $r = -0.280$  for CVP and  $r = 0.017$  for PCWP. In contrast, the increase in GEDVI correlated with the increase in CI (Figure 2). The correlation coefficient here was  $r = 0.518$  ( $p < 0.01$ ). Moreover, the decrease in SVV and PPV correlated with an increase in CI with correlation coefficients of  $r = -0.399$  ( $p = 0.03$ ) for SVV and  $r = -0.411$  ( $p = 0.02$ ) for PPV (Figure 3).

The best prediction of changes in SVI was observed from relative changes in SVV and PPV. Also, the change in GEDVI was predictive for an increase in SVI after fluid loading and sternotomy. None of the absolute parameters after induction of anesthesia was able to predict an increase in SVI after volume loading and chest opening (Table 3).

## Discussion

The most important results of this study are that the increase of CI observed after sternotomy and volume loading in our study in cardiac surgical patients did not correlate with changes in CVP and PCWP. In contrast, the changes in GEDVI, SVV, and PPV showed a significant correlation. This is

Figure 1

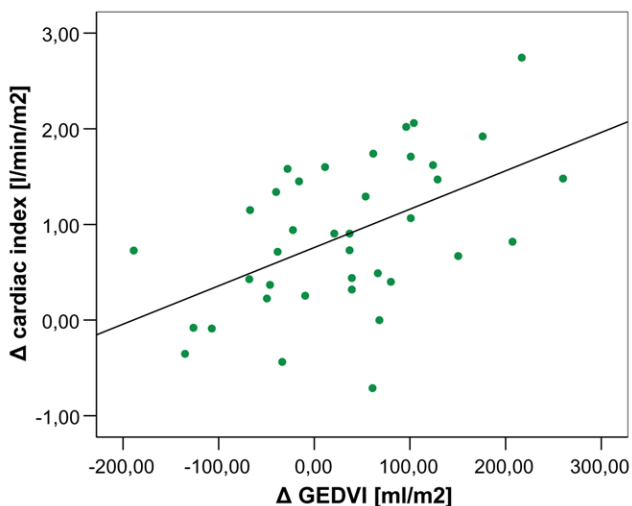


Correlation between changes in the cardiac index, central venous pressure (CVP), and pulmonary capillary wedge pressure (PCWP).

of major clinical interest since the vast majority of anesthesiologists still use filling pressures as a standard monitoring tool for volume management, but as demonstrated by our results, filling pressures might not be the monitoring parameters of choice under open-chest conditions [4]. Only relative changes of SVV, PPV, and GEDVI were able to predict an increase in SVI after sternotomy and volume loading.

Opening the chest causes a decrease in airway pressures and hence in the effects of the mechanical ventilation on venous return. Therefore, after sternotomy, we assumed that PPV and SVV might decrease and CI and SVI might increase alone due to the change in airway pressure. These effects might be

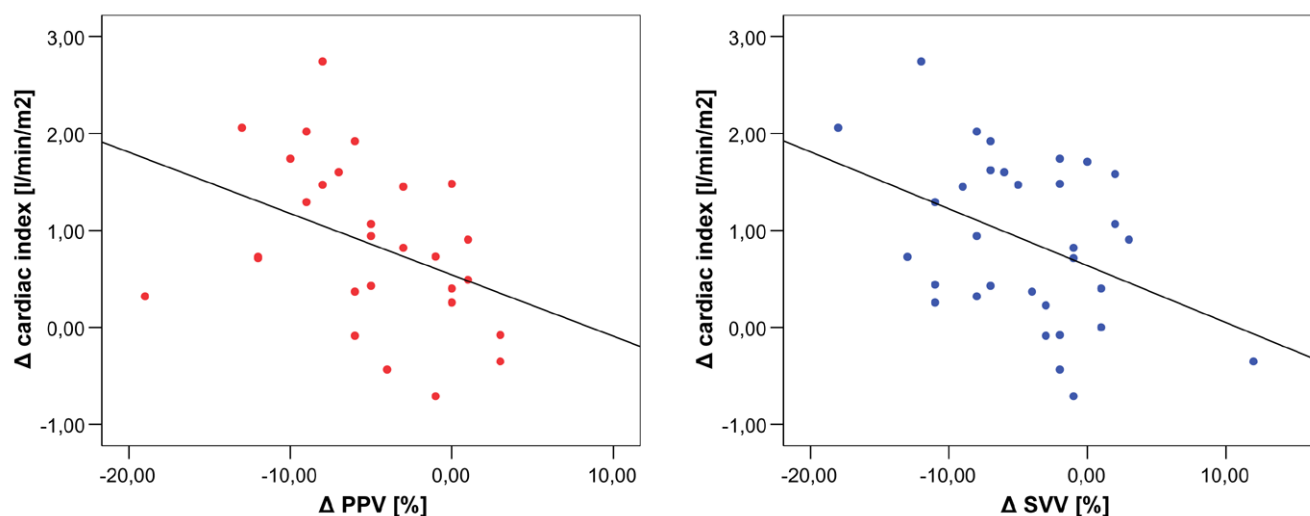
Figure 2



Correlation between changes in the cardiac index and global end-diastolic volume index (GEDVI).

regarded as a relative increase in 'cardiac preload' due to a facilitated venous return. This is in line with our findings and was shown previously in an experimental design [10]. Fluid loading is decisively important in cardiac surgical patients to optimize cardiac output and tissue oxygenation [11,12]. With optimal preload, cardiac contractility increases and cardiac work is economized. However, determining left ventricular preload in the clinical routine is particularly difficult during surgery. Filling pressures like CVP and PCWP are normally used as parameters of right and left heart preload. The lack of a correlation of filling pressures as a volume parameter in our study has also been described in other studies and has several reasons: CVP and PCWP depend not only on intravascular volume and peripheral vessel tone but also on right/left ventricular compliance, pulmonary vessel resistance, and intrathoracic pressure. Sakai and colleagues [13] described a significant correlation between increasing PEEP and rising CVP ( $r = 0.88$ ). Furthermore, PCWP depends on the function of the mitral valve and the contractility of the left ventricle. The therapeutic application of vasodilators and vasopressors has been shown to influence measurements [14].

Other studies evaluating volumetric parameters in different surgical areas generally agree with our results. Thus, it was shown that ITBVI and GEDVI correlate better with cardiac preload than filling pressures [15-18]. Moreover, no significant correlation was found between the percentage of changes in CI and the SVI, CVP, and PCWP changes over a 24-hour period in patients after uncomplicated coronary artery bypass surgery [19]. Lichtwarck-Aschoff and colleagues [18] showed for the first time that volumetric parameters like ITBV were superior to filling pressures (CVP and PCWP) for assessing the preload. This was also confirmed in other studies with different patient populations [20-22]. In burn patients, optimized

**Figure 3**

Correlation between changes in the cardiac index, stroke volume variation (SVV), and pulse pressure variation (PPV).

**Table 3**
**Prediction of change in stroke volume index with receiver operating characteristic analysis**

	Area under the curve	P value	95% confidence interval
CVP induction of anesthesia	0.54	0.69	0.32–0.76
PCWP induction of anesthesia	0.54	0.72	0.31–0.77
GEDVI induction of anesthesia	0.60	0.34	0.38–0.82
SVV induction of anesthesia	0.69	0.10	0.47–0.90
PPV induction of anesthesia	0.67	0.14	0.43–0.91
Delta CVP	0.66	0.13	0.45–0.87
Delta PCWP	0.57	0.55	0.35–0.79
Delta GEDVI	0.76	0.01	0.61–0.91
Delta SVV	0.85	0.01	0.69–0.98
Delta PPV	0.80	0.02	0.63–0.96

CVP, central venous pressure; GEDVI, global end-diastolic volume index; PCWP, pulmonary capillary wedge pressure; PPV, pulse pressure variation; SVV, stroke volume variation.

volume and fluid loading are of particular clinical interest since greater volume shifts are seen in these patients over a short time and empirical volume therapy frequently underestimates the real fluid requirement. In these patients, significant correlations were found between ITBVI, CI, and oxygen supply parameters [23], whereas CVP and PCWP failed to predict changes in CI dependent on volume loading. Furthermore, Reuter and colleagues [7] showed that there was a significant decrease in CI and GEDVI after taking autologous blood for hemodilution following sternotomy. Particularly with mechanical ventilation and changes in the intrathoracic pressure, volumetric parameters like ITBVI and GEDVI are clearly superior to

filling pressures (CVP and PCWP) for estimating the cardiac preload [24]. This is especially relevant for cardiac surgery patients since intrathoracic pressure markedly changes after sternotomy, which may decisively affect the usability of changes in the filling pressures.

Positive intrathoracic pressure following mechanical ventilation induces a reduction in biventricular preload. This is reflected by variations in the SV. These variations during a defined interval have proven to be useful parameters of cardiac preload [25]. SVV and PPV are parameters derived from changes in SV dependent on mechanical ventilation and have



been found useful for monitoring volume reactivity volume therapy in the perioperative phase of cardiac patients [26]. The decrease in SVV and PPV with a concomitant increase in CI following volume loading observed in our study agrees with previous studies. Wiesenack and colleagues [27,28] described a good correlation between changes in SVI and SVV base values after volume loading. In systemic vascular resistance changes, however, the measurement algorithm required recalibration since an increase in the SVI and CI cannot always be reliably determined by pulse contour analysis [27-29]. Furthermore, a significant correlation between SVV and tidal volumes was described before and after fluid loading in a controlled study [30]. In regard to this, tidal volumes were kept constant throughout the study period. Thus, it seems important to observe absolute values and relative changes of SVV and PPV during fluid loading to assess volume loading and to exclude volume overload. Only a decrease in SVV and PPV with a concomitant increase in SVI or CI indicates a volume deficit requiring therapy. This is in line with our finding that only relative changes of PPV, SVV, and GEDVI were predictive of volume responsiveness in our study.

### Limitations

Our study was designed and performed to estimate the effect of a clinical approach of volume loading after isovolemic hemodilution and sternotomy on parameters generally accepted to assess the volume status in cardiac surgical patients. However, this implies that, during our study, two major changes occurred: a clinically assessed volume loading and the sternotomy. Each of these events can have separate hemodynamic effects. Furthermore, we did not measure post-sternotomy catecholamine discharge or a possible decrease in chest wall compliance to explain changes in CI or SVV/PPV. Therefore, no mechanistic insight can be gained from our study. This, however, was not the aim of this clinical study and could be better evaluated by an experimental design. Our study, however, proved that after sternotomy, filling pressures are absolutely not useful for guiding volume therapy and that changes in volumetric or dynamic volume parameters should be used instead.

Thus, our results suggest that CVP and PCWP are not reliable parameters for assessing volume responsiveness in cardiac surgery patients under open-chest conditions. This seems to be especially affected by changes in intrathoracic pressure differences following sternotomy. Changes in volumetric parameters like GEDVI, SVV, and PPV appear to be more reliable for assessing volume responsiveness under these conditions.

### Conclusion

In summary, our results suggest that filling pressures CVP and PCWP are not suitable parameters for monitoring volume therapy during surgery in cardiac patients. Direct volume measurement, such as GEDVI determination or the dynamic volume-reactive parameters SVV and PPV, is clearly superior to the

pressure parameters CVP and PCWP, especially under pressure conditions in the thorax changed by sternotomy. Only relative changes in SVV, PPV, and GEDVI were predictive for volume response in this study.

### Key messages

- We observed no correlation between the change of cardiac index (CI) and the changes in the central venous pressure or pulmonary capillary wedge pressure before and after sternotomy and volume loading in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery.
- In contrast to this, our study could establish a good correlation between the increase in global end-diastolic volume index (GEDVI) and the increase in CI prior to and after sternotomy and volume loading.
- Moreover, the decrease in stroke volume variation (SVV) and pulse pressure variation (PPV) correlated with an increase in CI.
- Only relative changes in GEDVI, SVV, and PPV predicted a positive volume response.

### Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

### Authors' contributions

MS and CvH prepared the manuscript, carried out the measurements, conceived the study, and performed the statistical analysis. KB, AF, MC, and MK helped with the recruitment of the patients and the drafting of the manuscript. HG participated in the study design and helped with the recruitment of patients. CDS drafted the manuscript and helped with the study design and coordination. All authors read and approved the final manuscript.

### Acknowledgements

The authors appreciate the diligent linguistic revision of this manuscript by translator Sirka Sander. This study was supported exclusively by funds from the Charité Universitätsmedizin Berlin.

### References

1. Grebe D, Sander M, von Heymann C, Carl M, Spies CD: **[Fluid therapy – pathophysiological principles as well as intra- and perioperative monitoring]**. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2006, **41**:392-398.
2. Grocott MP, Mythen MG, Gan TJ: **Perioperative fluid management and clinical outcomes in adults**. *Anesth Analg* 2005, **100**:1093-1106.
3. Boldt J, Lenz M, Kumle B, Papsdorf M: **Volume replacement strategies on intensive care units: results from a postal survey**. *Intensive Care Med* 1998, **24**:147-151.
4. Kastrup M, Markewitz A, Spies C, Carl M, Erb J, Grosse J, Schirmer U: **Current practice of hemodynamic monitoring and vasopressor and inotropic therapy in post-operative cardiac surgery patients in Germany: results from a postal survey**. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007, **51**:347-358.
5. Sakka SG, Ruhl CC, Pfeiffer UJ, Beale R, McLuckie A, Reinhart K, Meier-Hellmann A: **Assessment of cardiac preload and extravascular lung water by single transpulmonary thermodilution**. *Intensive Care Med* 2000, **26**:180-187.

6. Marx G, Cope T, McCrossan L, Swaraj S, Cowan C, Mostafa SM, Wenstone R, Leuwer M: **Assessing fluid responsiveness by stroke volume variation in mechanically ventilated patients with severe sepsis.** *Eur J Anaesthesiol* 2004, **21**:132-138.
7. Reuter DA, Goepfert MS, Goresch T, Schmoeckel M, Kilger E, Goetz AE: **Assessing fluid responsiveness during open chest conditions.** *Br J Anaesth* 2005, **94**:318-323.
8. Reuter DA, Goresch T, Goepfert MS, Wildhirt SM, Kilger E, Goetz AE: **Effects of mid-line thoracotomy on the interaction between mechanical ventilation and cardiac filling during cardiac surgery.** *Br J Anaesth* 2004, **92**:808-813.
9. Preisman S, Kogan S, Berkenstadt H, Perel A: **Predicting fluid responsiveness in patients undergoing cardiac surgery: functional haemodynamic parameters including the Respiratory Systolic Variation Test and static preload indicators.** *Br J Anaesth* 2005, **95**:746-755.
10. Kubitz JC, Annecke T, Kemming GI, Forkl S, Kronas N, Goetz AE, Reuter DA: **The influence of positive end-expiratory pressure on stroke volume variation and central blood volume during open and closed chest conditions.** *Eur J Cardiothorac Surg* 2006, **30**:90-95.
11. Gilbert EM, Haupt MT, Mandanas RY, Huaranga AJ, Carlson RW: **The effect of fluid loading, blood transfusion, and catecholamine infusion on oxygen delivery and consumption in patients with sepsis.** *Am Rev Respir Dis* 1986, **134**:873-878.
12. Haupt MT, Gilbert EM, Carlson RW: **Fluid loading increases oxygen consumption in septic patients with lactic acidosis.** *Am Rev Respir Dis* 1985, **131**:912-916.
13. Sakai T, Takaori M, Fukui A, Endoh E, Kimura K: **[The effect of IPPV, with or without PEEP, on central venous pressure].** *Masui* 1989, **38**:730-735.
14. Martin EA, Charkoudian N: **Changes in central venous pressure with vasoactive drug injections in humans.** *Clin Auton Res* 2005, **15**:121-125.
15. Buhre W, Weyland A, Schorn B, Scholz M, Kazmaier S, Hoeft A, Sonntag H: **Changes in central venous pressure and pulmonary capillary wedge pressure do not indicate changes in right and left heart volume in patients undergoing coronary artery bypass surgery.** *Eur J Anaesthesiol* 1999, **16**:11-17.
16. Hoeft A, Schorn B, Weyland A, Scholz M, Buhre W, Stepanek E, Allen SJ, Sonntag H: **Bedside assessment of intravascular volume status in patients undergoing coronary bypass surgery.** *Anesthesiology* 1994, **81**:76-86.
17. Hinder F, Poelaert JI, Schmidt C, Hoeft A, Mollhoff T, Loick HM, Van Aken H: **Assessment of cardiovascular volume status by transoesophageal echocardiography and dye dilution during cardiac surgery.** *Eur J Anaesthesiol* 1998, **15**:633-640.
18. Lichtwarck-Aschoff M, Beale R, Pfeiffer UJ: **Central venous pressure, pulmonary artery occlusion pressure, intrathoracic blood volume, and right ventricular end-diastolic volume as indicators of cardiac preload.** *J Crit Care* 1996, **11**:180-188.
19. Godje O, Peyerl M, Seebauer T, Dewald O, Reichart B: **Reproducibility of double indicator dilution measurements of intrathoracic blood volume compartments, extravascular lung water, and liver function.** *Chest* 1998, **113**:1070-1077.
20. Sakka SG, Bredle DL, Reinhart K, Meier-Hellmann A: **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**:78-83.
21. Michard F, Alaya S, Zarka V, Bahloul M, Richard C, Teboul JL: **Global end-diastolic volume as an indicator of cardiac preload in patients with septic shock.** *Chest* 2003, **124**:1900-1908.
22. Della Rocca G, Costa GM, Coccia C, Pompei L, Di Marco P, Pietropaoli P: **Preload index: pulmonary artery occlusion pressure versus intrathoracic blood volume monitoring during lung transplantation.** *Anesth Analg* 2002, **95**:835-843. table of contents
23. Holm C, Melcer B, Horbrand F, Worl H, von Donnersmarck GH, Muhlbauer W: **Intrathoracic blood volume as an end point in resuscitation of the severely burned: an observational study of 24 patients.** *J Trauma* 2000, **48**:728-734.
24. Luecke T, Roth H, Herrmann P, Joachim A, Weisser G, Pelosi P, Quintel M: **Assessment of cardiac preload and left ventricular function under increasing levels of positive end-expiratory pressure.** *Intensive Care Med* 2004, **30**:119-126.
25. Perel A: **Assessing fluid responsiveness by the systolic pressure variation in mechanically ventilated patients. Systolic pressure variation as a guide to fluid therapy in patients with sepsis-induced hypotension.** *Anesthesiology* 1998, **89**:1309-1310.
26. Reuter DA, Kirchner A, Felbinger TW, Weis FC, Kilger E, Lamm P, Goetz AE: **Usefulness of left ventricular stroke volume variation to assess fluid responsiveness in patients with reduced cardiac function.** *Crit Care Med* 2003, **31**:1399-1404.
27. Wiesenack C, Prasser C, Rodig G, Keyl C: **Stroke volume variation as an indicator of fluid responsiveness using pulse contour analysis in mechanically ventilated patients.** *Anesth Analg* 2003, **96**:1254-1257.
28. Wiesenack C, Fiegl C, Keyser A, Prasser C, Keyl C: **Assessment of fluid responsiveness in mechanically ventilated cardiac surgical patients.** *Eur J Anaesthesiol* 2005, **22**:658-665.
29. Sander M, von Heymann C, Foer A, von Dossow V, Grosse J, Dushe S, Konertz WF, Spies CD: **Pulse contour analysis after normothermic cardiopulmonary bypass in cardiac surgery patients.** *Crit Care* 2005, **9**:R729-R734.
30. Reuter DA, Bayerlein J, Goepfert MS, Weis FC, Kilger E, Lamm P, Goetz AE: **Influence of tidal volume on left ventricular stroke volume variation measured by pulse contour analysis in mechanically ventilated patients.** *Intensive Care Med* 2003, **29**:476-480.

### 3.1.4. Übereinstimmung zwischen zentralvenöser Sättigung und gemischtvenöser Sättigung bei kardiochirurgischen Patienten

*Zusammenfassung von 3.1.4. (Intensive Care Med. 2007 Oct;33(10):1719-25)*

Nach der Zustimmung der zuständigen Ethikkommission wurden nach eingehender Aufklärung 60 Patienten in diese Studie eingeschlossen. Einschlusskriterien waren, Alter zwischen 18 und 75 Jahren, elektive aortokoronare Bypassoperation, Körpergewicht größer als 70kg und ein präoperativer Hämatokrit > 36%. Ausschlusskriterien waren, ein offenes Foramen ovale, das Vorliegen eines Apoplexes in der Anamnese des Patienten, eine höhergradige Stenosierung der Arteria carotis (>70% einseitig, oder >50% beidseitig), symptomatische chronische Lungenerkrankung, symptomatische chronische Nierenerkrankung.

Alle Patienten unterzogen sich im Rahmen dieser Untersuchung einer elektiven aortokoronaren Bypassoperation mit extrakorporaler Zirkulation. Bei allen Patienten wurde vor der Narkoseeinleitung ein radialer arterieller Zugang gelegt. Nach Einleitung der Narkose wurden bei allen Patienten ein zentral-venöser Katheter und ein pulmonal-arterieller Katheter gelegt. Die korrekte Lage aller Katheter wurde durch eine Thoraxröntgenaufnahme verifiziert. Die perioperative Körpertemperatur wurde zwischen 35.5 und 37.0 °C gehalten.

Zur Bestimmung der zentral-venösen und gemischt-venösen Sättigung wurden aus dem zentral-venösen Katheter und dem pulmonal-arteriellen Katheter zeitgleich eine Probe entnommen und sofort mit einem Blutgasanalysator gemessen (ABL-700 series, Radiometer, Kopenhagen, Dänemark). Die Proben wurden nach Einleitung der Narkose, 15 Minuten nach Ende der extrakorporalen Zirkulation, eine Stunde nach Aufnahme auf die Intensivstation, sechs Stunden und 18 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation entnommen und gemessen.

Während der Untersuchung sollten 300 gepaarte Messungen der zentral-venösen und gemischt-venösen Sättigung an fünf Messzeitpunkten bei 60 Patienten evaluiert werden. Aufgrund von technischen Problemen und aufgrund frustraner Anlage des PAKs in zwei Patienten, konnten in der endgültigen Analyse 280 gepaarte Messwerte analysiert werden.

Die Regressionsanalyse der gesamten gepaarten Messwerte aller fünf Messzeitpunkte resultierte in einem Korrelationskoeffizienten von  $r^2=0.52$  ( $p<0.001$ ). Patienten mit einer niedrigen zentral-venösen Sättigung ( $S_{cv}O_2$ ) zeigten die Tendenz die  $S_vO_2$  zu überschätzen, wenn als Schätzmaß die  $S_{cv}O_2$  verwendet wurde, während die  $S_{cv}O_2$  die  $S_vO_2$  bei Patienten mit hoher  $S_vO_2$  unterschätzt. Die lineare Regressionsanalyse resultierte in dieser Studie in der Regressionsformel  $S_{cv}O_2 = 0.71 S_vO_2 + 20.5\%$ .

Nach Narkoseeinleitung, 15 Minuten nach Ende der EKZ und 6 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation war der Korrelationskoeffizient  $r^2=0.46$  ( $p<0.001$ ). Bei Aufnahme auf die

Intensivstation betrug der Korrelationskoeffizient  $r^2=0.42$  ( $p<0.001$ ). 18 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation nahm der Korrelationskoeffizient auf  $r^2=0.38$  ( $p<0.001$ ) ab. Die Bland-Altman Analyse der gepoolten Daten aller Messzeitpunkte der  $S_vO_2$  und der  $S_{cv}O_2$  zeigte einen mittleren Bias und LOA von 0.3 % und -11.9 bis +12.4 % mit einem relativen Fehler nach Critchly von 17%.

Nach Einleitung der Narkose betrug der mittlere Bias und LOA 0.5 % und -9.3 bis +10.2 % mit einem mittleren Fehler von 13%. 15 Minuten nach der EKZ zeigte die Bland-Altman Analyse einen mittleren Bias von -0.5 % und LOA von -12.3 bis +11.3 mit einem relativen Fehler von 16%. Bei Aufnahme auf die Intensivstation, 6 Stunden und 18 Stunden später war der mittlere Bias 2.4 %, 0.9 % und -2.0 %, und LOA waren -10.4 bis +15.1 %, -11.7 bis +13.5 % und -14.6 bis +10.5 % mit einem relativen Fehler von 18%, 19% und 19%.

Um die Differenz zwischen der  $S_vO_2$  und der  $S_{cv}O_2$  zu erklären, berechneten wir die Differenz der beiden Parameter ( $\Delta S_vO_2-S_{cv}O_2$ ) und korrelierten die  $\Delta S_vO_2-S_{cv}O_2$  mit physiologischen Parametern, die diese Differenz erklären könnten. Weder der Herzindex, noch Hämatokrit, MAD, MPAD, oder die Herzfrequenz hatten Einfluss auf diese Differenz. Der einzige Faktor, der signifikant diese Differenz beeinflusst, war die Sauerstoffextraktionsrate ( $r^2=0.16$ ,  $p<0.01$ ). Bei Patienten mit niedriger  $S_{cv}O_2$  (< 70%) war diese Assoziation ausgeprägter ( $r^2=0.60$ ,  $p<0.01$ ).

### **3.2. Evaluierung von regionalen hämodynamischen Messverfahren**

#### **3.2.1. Perioperative Plasmaverschwinderate von Indozyaningrün nach aortokoronarer Bypasschirurgie**

*Zusammenfassung von 3.2.1. (Cardiovasc J S Afr. 2007 Nov/Dez;18(6):394-98)*

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden 40 Patienten nach Zustimmung der zuständigen Ethikkommission und nach schriftlicher Einverständniserklärung eingeschlossen. Interkurrente Diagnosen, die Art des operativen Eingriffs und die Länge der intensivstationären Behandlungsdauer wurden für jeden Patienten dokumentiert. Vitalparameter wie Herzfrequenz und Blutdruck, Routinelaborparameter und interkurrente Komplikationen wurden täglich erfasst. Die Messung der Plasmaverschwinderate von Indozyaningrün (PDR ICG) wurde unmittelbar nach Einleitung der Narkose, bei Aufnahme auf die Intensivstation, sechs Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation und am ersten postoperativen Tag durchgeführt.

Für jede Messung wurde 0,5 mg/kg Körpergewicht Indozyaningrün (Pulsion Medical AG, München, Deutschland) in eine zentrale Vene injiziert. Der Sensor zur Messung des pulsdensitrometrischen Abfalls wurde auf den rechten Zeigefinger des Patienten platziert. Der pulsdensitrometrische Abfall wurde mit einem kommerziell erhältlichen Monitor (LIMON-Pulsion Medical AG, München, Deutschland) analysiert. Jede Messung wurde auf einem Laptop zur späteren Auswertung gespeichert. Während aller Meßzeitpunkte der PDR ICG Messung wurde der Herzindex bei stabilen hämodynamischen Verhältnissen gemessen. Der Herzindex wurde durch die dreifache Injektion von 10 ml eisgekühlter Natrium-Chlorid-Lösung in das zentral-venösen Lumen eines pulmonal-arteriellen Katheters gemessen. Der Herzindex wurde durch einen kommerziell erhältlichen Monitor (CI module, Marquette Hellige, Solar 8000, Freiburg, Germany) berechnet. Im Falle einer Abweichung von mehr als 10% einer Messung, wurden fünf Messungen durchgeführt und die jeweils höchste und niedrigste Messung verworfen.

Im Rahmen der Studie wurden 160 Messungen der PDR ICG bei 40 Patienten, die sich einer elektiven CABG Operation unterzogen, durchgeführt. Aufgrund von Bewegungsartefakten konnten 27 Messungen (16,9%) nicht analysiert werden. Somit verblieben 133 Messungen in der endgültigen Analyse. Die Ausgangs-PDR ICG vor dem operativen Eingriff betrug 17,7%/min (13.6 – 20.4). Alle Messungen nach dem operativen Eingriff zeigten eine signifikant höhere PDR ICG im Vergleich zur Ausgangsmessung.

Der Ausgangs-Herzindex vor der Operation war 2,2 l/min/m<sup>2</sup> (1.9 – 2.4). Auch hier fand sich ein signifikant höherer Herzindex nach der Operation im Vergleich zur Ausgangsmessung.

Die Herzfrequenz und der mittlere arterielle Blutdruck nach der Operation, im Vergleich zur Messung vor der Operation, waren ebenfalls signifikant erhöht. Der zentral-venöse Druck

und der pulmonal-arterielle Wedge-Druck veränderten sich jedoch nicht im Verlauf der Operation. Katecholamine wurden in 16 von 40 (40%) Patienten zur Entwöhnung von der extrakorporalen Zirkulation verwendet. Es konnte keine Korrelation zwischen der intraoperativen Verwendung von Katecholaminen und der postoperativen PDR ICG gefunden werden ( $r=-0.12$ ;  $p=0.79$ ). Die Operationen verliefen bis auf einen Fall unkompliziert. Ein Patient erlitt nach der Entwöhnung von der extrakorporalen Zirkulation ein akutes biventrikuläres Herzversagen, welches die Implantation einer IABP erforderte. Der intensivstationäre Behandlungsverlauf war in den meisten Fällen unkompliziert. 36 Patienten wurden am Tag nach der Operation auf die Intermediate Care Station verlegt. Aufgrund von respiratorischer Insuffizienz konnten zwei Patienten erst nach zwei Tagen intensivstationärer Behandlung, und ein Patient nach vier Tagen intensivstationärer Behandlung auf die Intermediate Care Station verlegt werden. Der Patient mit dem akuten Herzversagen nach extrakorporaler Zirkulation entwickelte postoperativ eine Pneumonie und ein akutes Nierenversagen, welche eine kontinuierliche veno-venöse Nierenersatztherapie erforderlich machte. Dieser Patient konnte erst nach 52 Tagen intensivstationärer Behandlungen auf die Intermediate Care Station verlegt werden.

Der Patient mit der deutlich verlängerten intensivstationären Behandlungsdauer zeigte keinen Anstieg seiner PDR ICG im postoperativen Verlauf, obwohl der Herzindex nach der Operation anstieg. Weiterhin zeigte dieser Patient einen deutlichen postoperativen Anstieg seiner Transaminasen und der postoperativen Laktatwerte.

**Perioperative Indocyanin Green Clearance as a Marker for Hepatic Dysfunction  
is not Affected by Profound Hemodilutional Anemia but is Predictive for  
Prolonged Intensive Care Unit Stay after Coronary Artery Bypass Grafting**

Michael Sander<sup>1</sup>, M.D.; Claudia D. Spies<sup>1</sup>, M.D.; Katharina Berger<sup>1</sup>, M.D.; Torsten Schröder<sup>1</sup>, M.D.; Herko Grubitzsch<sup>2</sup>, M.D.; Klaus D. Wernecke<sup>3</sup>, Ph.D.; Christian von Heymann<sup>1</sup> M.D.

Department of <sup>1</sup>Anesthesiology and Intensive Care Medicine, University Hospital Charité,  
Campus Virchow Klinikum and Campus Charité Mitte,

<sup>2</sup>Cardiovascular Surgery, University Hospital Charité, Campus Charité Mitte,  
Universitätsmedizin Berlin, 13353 Berlin,

<sup>3</sup> Charité-Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum  
and SOSTANA GmbH, Wildensteiner Str. 27, 10318 Berlin, Germany

Abstract word count: 296

Word count: 3550

**Corresponding author and requests for reprints:**

Dr. med. Michael Sander

Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine

Charité Universitätsmedizin, Campus Virchow Klinikum and Charité Campus Mitte

Charitéplatz 1

10098 Berlin

Tel.: +49 30 450 531-012

Fax: +49 30 450 531-911

E-mail: michael.sander@charite.de

This study was financially supported by departmental funding and institutional research grants of the Charité - Universitätsmedizin Berlin.

Key words: cardiac surgery, hemodilution, liver perfusion, outcome, normothermic cardiopulmonary bypass



**Abstract**

**Objective:** During cardiac surgery with cardiopulmonary bypass (CPB) hemodilution occurs. After CPB up to 20% of the patients suffer from hepatic dysfunction. Reasons for that may be regional perfusion abnormalities as well as hemodilutional anemia. Clinical data has validated the plasma-disappearance rate of indocyanine green (PDR ICG) as a marker of hepatic function and perfusion. Primary objective of this analysis was to investigate the impact of hemodilutional anemia on hepatic function and perfusion by the time course of PDR ICG and liver enzymes in elective CABG surgery. Secondary objective was to define predictors for prolonged ICU treatment.

**Design:** Prospective, randomized and controlled trial.

**Setting:** 22-bed anesthesiological intensive care units of an university hospital.

**Patients:** 60 Patients were subjected to normothermic CPB with hemodilution anemia (Hct of 25% versus 20%) during CPB. Hepatic function and perfusion was assessed by PDR ICG, plasma levels of ASAT and  $\alpha$ -GST. Prolonged ICU treatment was defined as treatment  $\geq$  48h.

**Measurements and main results:** The time course of PDR ICG as well as ASAT and  $\alpha$ -GST did not differ between groups of hemodilutional anemia. Logistic regression analysis showed that all postoperative measurements of PDR ICG ( $p < 0.01$ ), and the late postoperative ASAT ( $p < 0.01$ ) measurement were independent risk factors for prolonged ICU treatment. The analysis of the predictive capacity for prolonged ICU treatment was performed by receiver operating characteristics (ROC) analysis and showed that the predictive capacity was best of the PDR ICG one hour after admission to the ICU (AUC 0.98, CI 0.95-0.99).

**Conclusions:** Our study provides evidence that hemodilutional anemia to a Hct of 20% does not necessarily impair hepatic function and perfusion quantified by PDR ICG, ASAT and  $\alpha$ -GST. Furthermore, impaired PDR ICG as a marker of hepatic function and perfusion may be a valid marker of prolonged ICU treatment.



## ***Introduction***

During cardiac surgery with cardiopulmonary bypass (CPB) hemodilution occurs always. Hemodilution reduces blood viscosity and vascular resistance, and may increase large vessel blood flow maintaining whole body oxygen delivery (1). It does appear that the microcirculation can regulate red cell flow and concentration over a wide range of Hct (2). However, after CPB up to 20% of the patients suffer from transient hepatic dysfunction (3). Reasons for that may be perioperative low output, regional perfusion abnormalities as well as hemodilutional anemia. Hepatic hypoperfusion and ischemia is a severe complication after coronary artery bypass grafting (CABG) (4). The incidence of hepatic hypoperfusion leading to surgical interventions ranged between 0.2% and 2% in previous investigations (5;6). In these patients mortality rises as high as 60% (5;6). Inadequate perfusion and oxygenation of the hepatosplachnic system seems to damage the mucosa of the intestine before any other tissue is compromised (7). There is growing evidence, that even transient hepatic hypoperfusion can lead to severe postoperative complications and affect outcome (8). Immunological cascades resulting in immune paralysis, sepsis and death are thought to be responsible for this negative impact (8-12). Hepatic hypoperfusion resulting in a decrease in hepatic oxygen delivery seems to be one of the key factors of developing multi organ dysfunction syndrome (13;14). Therefore, interest is increasing in monitoring hepatic perfusion in the context of hemodilution in cardiac surgical patients. However, detection of hepatic hypoperfusion is challenging, as there are only few practicable devices available to gather bedside information in a short period of time. This is, however, crucial as hepatic perfusion and oxygenation is compromised before any systemic sign of hypoperfusion is detected (15). As standard liver function tests are neither sensitive nor specific to identify patients at risk, a major problem is the early recognition of patients with impaired hepatic function (16;17). Therefore, hepatic hypoperfusion and hepatic dysfunction remain disguised for too long in a considerable number of patients. Correction of regional oxygenation and perfusion might be of pivotal relevance to reduce endothelial damage and ischemia-reperfusion episodes and thus might lower the risk of multi organ dysfunction syndrome after CPB.

The recent introduction of a new non-invasive method to measure indocyanine green (ICG) plasma disappearance rate (PDR) using pulse densitometry (LIMON, Pulsion Medical AG, Munich, Germany) offers an opportunity for the early diagnosis of hepatic dysfunction. Clinical data has validated PDR ICG as a marker of hepatic function and perfusion (14;18).

Previous studies detected a strong association between PDR ICG and outcome in critically ill patients (19;20). Recent data from our group showed that in uncomplicated CABG surgery PDR ICG increases after CPB (21). Persistent low PDR ICG after surgery might be a hint for impaired hepatic perfusion and might influence outcome. Recently, our group undertook a prospective, randomized and controlled study to investigate oxygen delivery and consumption and the clinical outcome of patients who were randomly allocated to one of two hematocrit (Hct) groups (20% or 25%) during normothermic CPB (22). We report here data from this study regarding hepatic function and perfusion.

The primary aim of this analysis was to investigate hepatic function and perfusion by the time course of the PDR ICG and conventional liver enzymes in different groups of hemodilutional anemia during CPB in elective CABG surgery. The secondary aim was to assess the predictive capacity of these a priori chosen parameters for prolonged intensive care unit (ICU) treatment ( $\geq 48$  h).

## ***Materials and Methods***

### **1. Patients**

After institutional approval by the local ethics committee and preoperative written informed consent, 60 patients undergoing elective CABG surgery were considered eligible for this randomized, controlled clinical trial (22). Randomization was performed by a computer-generated random list. One patient had to be excluded from analysis as the autologous blood showed multiple clots after CPB and could not be retransfused. 59 patients, 31 patients in the 25%-Hct group and 28 patients in the 20%-Hct group remained for statistical analysis.

### **2. Investigational Program**

Diagnosis, surgery and length of ICU stay were documented for each patient. Vital signs, routine laboratory parameter and complications were recorded on a daily basis. Measurements of the plasma disappearance rate of indocyanine green were performed immediately after induction of anesthesia, on admission to the ICU, six hours after admission to the ICU and on the first postoperative day. For each measurement 0.5 mg/kg body weight indocyanine green (Pulsion Medical AG, Munich, Germany) were injected into a central vein. The pulse densitometric dye decay was analyzed with a commercially available monitor (LiMON-Pulsion Medical AG, Munich, Germany). Each measurement was recorded on a laptop. At the same time points also blood for the analysis of the aspartate aminotransferase (ASAT) and the

$\alpha$ -glutathione S-transferase ( $\alpha$ -GST) was drawn. For determination of the plasma level of the ASAT and the  $\alpha$ -GST 2.7mL blood was withdrawn. Blood for ASAT was analyzed on a commercial laboratory analyzer (MODULAR® Analytics D2400, P800, Roche, Germany). The level of  $\alpha$ -GST was analyzed by enzyme immune assay (Biotrin, Herpkit®-A-GST, Dublin, Ireland) according to the manufacturer.

### **3. Anesthesia management**

After oral premedication with midazolam at 0.1 mg/kg body weight general anesthesia was introduced in all patients. Intravenous induction was performed with etomidate (0.2 mg/kg) and 5  $\mu$ g/kg fentanyl, 0.1 mg/kg pancuronium, followed by a continuous infusion of 5–10  $\mu$ g/kg/h fentanyl, repetition boluses of 0.1 mg/kg midazolam and 0.03 mg/kg pancuronium before start of cardio-pulmonary bypass. Anesthesia was maintained with 0.6-1 endtidal volume percent isoflurane. All patients were ventilated with an oxygen–air mixture (FiO<sub>2</sub> 0.5) to maintain an endtidal pCO<sub>2</sub> of 35–45 mmHg. Before induction of anesthesia, hemodynamic monitoring was established with a radial artery catheter for invasive blood pressure monitoring, arterial blood gas sampling, and hemoglobin determinations. Heart rate (HR), arterial blood pressure (systolic and diastolic), and central venous pressure were continuously monitored and recorded (Solar 8000; Marquette Hellige, Freiburg, Germany). Arterial oxygen saturation was continuously monitored by pulse oximetry. Inspired oxygen fraction and endtidal isoflurane concentration, as well as end-tidal CO<sub>2</sub>, were measured (Solar 8000). Additional monitoring in all patients included esophageal temperature and tidal volume measurements. After orotracheal intubation, a four-lumen central venous catheter (Arrow, Reading, PA) and an introducer sheath for a thermodilution pulmonary artery catheter (8.5 Fr; Arrow) were inserted routinely into the right internal jugular vein.

### **4. Hemodilution and cardiopulmonary bypass management**

Before institution of CPB isovolemic hemodilution using a hydroxyethylstarch solution 130/0,4 (Voluven®; Fresenius-Kabi, Bad Homburg, Germany) was performed to reduce the Hct to a level of 5 +/- 1% above the target Hct-level of 20 +/-1% or 25 +/-1%, respectively. For all measurement of Hct and blood lactate a blood gas analyzer (ABL-700 series, Radiometer, Copenhagen, Denmark) was used.

After sternotomy aprotinin was applied in a dose of 1.5 x10<sup>6</sup> IU (total dose of aprotinin was 50.000 KIU/kg bodyweight including the priming of the CPB). Prior to CPB 400 U/kg heparin (Liquemin® Hoffmann-La-Roche, Grenzach-Wyhlen, Switzerland) and additional boluses of 50 U/kg were given if necessary to maintain an activated clotting time (ACT) of at

least 480 s. Routine CPB priming included HES 10%, balanced electrolyte solution and heparin (8000 U). CPB was performed under normothermic conditions (blood temperature  $>35.0$  °C) using a membrane oxygenator and centrifugal pump flows adjusted to the calculated cardiac index of 2.5 l/min/m<sup>2</sup>. Warm intermittent antegrade blood cardioplegia was used [19].

## 5. Prediction of prolonged ICU treatment

According to clinical routine all patients are generally transferred from the ICU the day after surgery, if patients fulfilled discharge criteria according to standard operating procedures of our department. In average patients are treated in our department for two days in the ICU (23). Prolonged ICU treatment was therefore defined as treatment  $\geq 48$ h. A priori we chose age, body mass index (BMI), surgery-related data, group assignment for hemodilutional anemia and liver perfusion/function parameters to be tested for the ability to predict prolonged ICU treatment.

## 6. Statistical analysis

Because of deviations from the normal distribution, all analyses were performed non-parametrically. Results were expressed as median, 25<sup>th</sup>, 75<sup>th</sup> percentiles, and interquartile range IQR. Mann-Whitney-U-test and Fisher's test were used for inter-group differences. Dichotomous variables were examined with the Chi-square test. In case of small samples, larger but unbalanced groups, data sets containing ties, or sparse data, tests were carried out in an exact version. We used a univariate logistic regression model (also exact) to identify parameters that were associated with a prolonged ICU treatment (response:  $< 48$  h versus  $\geq 48$ h ). Data with regard to hepatic function and perfusion with respect to time were analyzed using nonparametric multivariate analysis of variance for longitudinal data and small sample sizes in a two-factorial design (1<sup>st</sup> factor (prolonged ICU treatment:  $< 48$ h versus  $\geq 48$ h), 2<sup>nd</sup> factor (time)) (24). Therefore, we compared all measurements simultaneously on the corresponding response curves. Predictive ability of laboratory tests was evaluated by receiver operating characteristics analysis (25). A  $p < 0.05$  was considered significant. All tests should be understood as constituting exploratory data analysis, such that no adjustments for multiple testing have been made. Numerical calculations were carried out with SPSS for WINDOWS, Release 14.1, Copyright© 1989-2005, SPSS Inc, Chicago, USA, LogXact-7, Copyright©



2005, 1989-2005, Cytel Software Corp., and SAS 8.02, Copyright ©SAS Institute Inc., Cary, NC, USA.

## **Results**

### *Influence of hemodilutional anemia*

Baseline parameters did not differ between study groups of hemodilutional anemia (Table 1). The targeted level of hemodilutional anemia was achieved in both study groups (Figure 1). PDR of ICG as well as ASAT and  $\alpha$ -GST did not differ between groups of hemodilutional anemia (Figure 2). Surgery and ICU related data is provided in Table 2. There were no significant differences between both groups of hemodilutional anemia. There were also no significant differences regarding hemodynamics between both groups of hemodilutional anemia (Table 3).

### *Prediction of prolonged ICU treatment*

54 patients were transferred from the ICU within 48 hours. The median ICU treatment in these patients was 22 (20-24) hours. 6 patients underwent a prolonged ICU stay with a median duration of ICU treatment of 100 (64-107) hours. Reason for the prolonged ICU treatment were severe SIRS with vasopressor treatment (n=3, one patients died later from septic multi organ failure), prolonged mechanical ventilation due to severely compromised gas exchange (n=1), cardiac failure (n=3) and postoperative symptomatic transitory psychotic syndrome (n=1). Hemodilutional anemia differed not between patients with and without prolonged ICU treatment (Figure 1).

Univariate analysis of *a priori* chosen parameters for prolonged ICU treatment showed that the group assignment for hemodilutional anemia (p=0.29), age (p=0.48), BMI (p=0.47), CI after surgery ( $p_{1h\ ITS}=0.86$ ;  $p_{6h\ ITS}=0.46$  and  $p_{18h\ ITS}=0.31$ ) and SvO<sub>2</sub> after surgery ( $p_{1h\ ITS}=0.43$ ;  $p_{6h\ ITS}=0.13$  and  $p_{18h\ ITS}=0.21$ ) did not influence the length of ICU treatment. Only the postoperative measurements of PDR ICG ( $p_{1h\ ITS} < 0.01$ ;  $p_{6h\ ITS} = 0.04$  and  $p_{18h\ ITS} < 0.01$ ) and ASAT ( $p_{1h\ ITS} = 0.36$ ;  $p_{6h\ ITS} = 0.02$  and  $p_{18h\ ITS} = 0.01$ ) were identified to influence the length of ICU treatment. Results of the logistic regression analysis of these selected parameters are provided in Table 4.

Multivariate longitudinal analysis showed that PDR of ICG and ASAT during the whole study period differed significantly between patients being transferred within 48h from ICU and patients that were treated longer than 48h on the ICU (Figure 3, p < 0.01 for PDR ICG and p < 0.01 for ASAT).

The analysis of the predictive capacity of these parameters for prolonged ICU treatment was performed by receiver operating characteristics (ROC) analysis (Table 5). In this analysis the predictive capacity was best of the PDR of ICG one hour after admission to the ICU. Neither ASAT nor  $\alpha$ -GST was able to discriminate between patients with normal duration of ICU treatment and those with prolonged need for ICU treatment (Table 5).

## **Discussion**

The most important finding in this study is that hemodilutional anemia during normothermic CPB to a hematocrit of 0.20 did not impair hepatic perfusion and function as measured by PDR of ICG, ASAT and  $\alpha$ -GST-GST and had no impact on postoperative duration of ICU treatment.

The second major finding of our investigation was that the PDR of ICG was the only predictive parameter of prolonged ICU treatment. This was shown in a univariate logistic regression model, a multivariate longitudinal analysis and by ROC analysis, testing for possible confounders.

Severe hepatic hypoperfusion and dysfunction after cardiac surgery is a rare but often fatal complication. However mild hypoperfusion with increased hepatic oxygen extraction rate and redistribution of the global cardiac output to other organ systems than the hepatic system has been reported by several investigators (15;26;27). Therefore it seems quite reasonable to monitor hepatic perfusion and function during and after cardiac surgery. This is especially important in the context of hemodilution during normothermic CPB, as, compared to hypothermic CPB, lower oxygen extraction rate during hypothermic CPB might be an advantage with regard to oxygenation of the liver (28). However, it is unclear whether hypothermia has also negative side effects like increased risk of postoperative bleeding (29).

ICG has been proven by several studies to be a valid marker for liver function and perfusion (30-33). After intravenous injection it is bound to plasma proteins and then exclusively eliminated by hepatocytes into the bile. Previous work has established that the PDR ICG is a valid marker of hepatic function and perfusion (19;34-38).

Hemodilution in this study did not significantly influence hemodynamics, outcome and hepatic function and perfusion parameters after normothermic CPB. Therefore, even under normothermic conditions a Hct of 20% during CPB might be considered safe with regard to functional parameters as PDR ICG and structural integrity of the liver quantified by ASAT and  $\alpha$ -GST. The effect of hemodilution on the perfusion of the hepatic region has been investigated previously. It was demonstrated in an animal study that a hemodilution to a Hct



of 0.20 was associated with increased hepatic perfusion and increased ICG clearance (39;40). Later this was also shown after CABG surgery by our group and others (41). In our study we found increased levels of ASAT and  $\alpha$ -GST after surgery without any difference between groups of hemodilutional anemia. Increased levels of both enzymes after cardiac surgery have been reported previously (17;26).

Even if hemodilution was not found to be associated with hepatic perfusion and function abnormalities after CABG surgery with CPB in this study, some patients are reported previously by others to developed postoperative hepatic hypoperfusion and dysfunction quantified by decreased postoperative PDR ICG during and after CABG surgery (15;31;42). Therefore, even independent from hemodilution during normothermic CPB, hepatic perfusion might be useful to monitor as it was shown previously that decreased PDR ICG might be of prognostic relevance in other settings (19;20;43).

Sakka et al concluded in his retrospective study in 336 critically ill patients that the PDR ICG as a marker of hepatic perfusion and function is a good predictor of survival in critically ill patients: mortality increased with lower ICG-PDR values, and nonsurvivors had significantly lower ICG-PDR values than survivors (20). Furthermore in a study in 21 critically ill patients it was concluded that the PDR ICG can identify reversible hepatic dysfunction in septic shock, suggesting good prognosis. Either failure to increase the PDR ICG within 120 hrs or an extremely low PDR ICG was a poor prognostic sign (44).

In cardiac surgery increased proinflammatory responses with an activation of immune cells like macrophages and granulocytes might be involved in postoperative hepatic dysfunction (45-47). Keeping in mind that hepatic dysfunction and hypoperfusion was associated with worse outcome in an ICU setting, it seems convincing that early postoperative hepatic dysfunction indicated by a decreased ICG PDR might be associated with prolonged and complicated postoperative ICU treatment. This is in line with our finding that the PDR ICG on admission to the ICU was the best predictor of prolonged ICU treatment.

Evaluation of the plasma concentration of the ASAT has become clinical routine to estimate liver integrity. This enzyme is mainly found in the cytoplasm and in the mitochondria of hepatocytes (17;48), however it can also be found in myocardium, skeletal muscle and in the kidney (17;49;50). Therefore, it is not highly specific for liver damage.

Cardiac surgery has been shown previously to increase ASAT concentration in the plasma (17). The half life of this enzyme is approximately 17 hours. Different authors concluded that the main reason for the increased ASAT liberation from the hepatocytes might be damage by the systemic inflammation process after CPB und transient hepatic hypoperfusion (51-54).

Nonetheless, as seen in our study, increases are seen late and are not specific for postoperative complications. This was also reported previously (55). Another major shortcoming is that increased levels of liver enzymes can only indicate damage and are therefore not suitable to serve as a canary of the patients' regional perfusion. A more sensitive parameter should indicate hepatic hypoperfusion that could be treated before damage to the liver occurs.

The  $\alpha$ -GST is also an enzyme which is clinically used to determine liver damage. Its half life is approximately 90 minutes. It is reacting faster as it is situated mainly in the cytoplasm and due to its relatively small size (56kDA) it appears rapidly in the plasma (56). Clinically the  $\alpha$ -GST is used to assess postoperative liver damage and liver integrity after liver transplantation (48;57;58).

Again the main reason for the increased  $\alpha$ -GST levels in the plasma is thought to occur due to systemic inflammation after CPB and transient hepatic hypoperfusion damaging the liver (51-54). However, also the  $\alpha$ -GST as other standard liver function tests are neither sensitive nor specific in their identification of patients with impaired hepatic function (17;59). Therefore, in quite a number of patients hepatic hypoperfusion and dysfunction might remain disguised for a too long time period. Significant elevations of  $\alpha$ -GST or ASAT point to structural damage to the liver. Yet this is noticed very late after the onset of hepatic hypoperfusion. Thus, detection of elevated liver enzymes cannot be used to prevent damage to the hepatic system – it can only be used to limit damage. In contrast to this, the early determination of the PDR ICG might help to identify patients being at risk of hepatic hypoperfusion and dysfunction that could be treated before structural damage occurs. This would be in accordance to our finding that compared to other variables an early postoperative decreased PDR ICG was predictive for complicated and prolonged postoperative ICU treatment.

A major limitation of our study is that we cannot give causal relationship between the decreased PDR ICG and the observed prolonged ICU treatment. However, this should be done by goal-directed study aiming at improving the PDR ICG in patients at risk of hepatic hypoperfusion after cardiac surgery. Another limitation is the rather small sample size of patients with prolonged ICU treatment. Therefore, the impact of the PDR ICG on outcome should be studied in a group of patients with higher perioperative risk for complications.

## **Conclusions**

In conclusion our study of patients undergoing different levels of hemodilutional anemia investigating into hepatic function and perfusion showed that we could not observe significant



differences between hepatic function and perfusion quantified by measurements of PDR ICG, plasma levels of ASAT and  $\alpha$ -GST. Therefore, hemodilution during CPB to 20% might be considered safe with regard to hepatic perfusion and function in patients with no preexisting gastrointestinal diseases.

Furthermore, this study found evidence that impaired hepatic function and perfusion quantified by measurements of PDR ICG, was the earliest marker of prolonged ICU treatment. Therefore, PDR ICG might serve as an early marker for compromised regional perfusion and goal directed strategies aiming at improving the PDR ICG should be undertaken in cardiac surgical patients at risk to prove an outcome benefit.

## References

1. Gordon RJ, Ravin M, Rawitscher RE, Daicoff GR: Changes in arterial pressure, viscosity and resistance during cardiopulmonary bypass. *J.Thorac.Cardiovasc.Surg.* 1975; 69:552-561
2. van BJ, de KD, Lind A, Siegemund M, Trouwborst A, Verhoeven AJ et al.: The effect of the transfusion of stored RBCs on intestinal microvascular oxygenation in the rat. *Transfusion* 2001; 41:1515-1523
3. Grover FL: The Society of Thoracic Surgeons National Database: current status and future directions. *Ann.Thorac.Surg.* 1999; 68:367-373
4. Bach F, Silomon M, Grundmann U, Sturner J, Graeter T, Larsen R: Splanchnikusperfusion unter Dopexamin bei kardiochirurgischen Eingriffen. *Anaesthesist* 1999; 48:713-717
5. Ohri SK, Bjarnason I, Pathi V, Somasundaram S, Bowles CT, Keogh BE et al.: Cardiopulmonary bypass impairs small intestinal transport and increases gut permeability. *Ann.Thorac.Surg.* 1993; 55:1080-1086
6. Ott MJ, Buchman TG, Baumgartner WA: Postoperative abdominal complications in cardiopulmonary bypass patients: a case-controlled study. *Ann.Thorac.Surg.* 1995; 59:1210-1213
7. Dantzker DR: The gastrointestinal tract. The canary of the body? *JAMA* 1993; 270:1247-1248
8. Meier-Hellmann A, Reinhart K, Bredle DL, Sakka SG: Therapeutic options for the treatment of impaired gut function. *J.Am.Soc.Nephrol.* 2001; 12 Suppl 17:S65-S69
9. Tamion F, Richard V, Sauger F, Menard JF, Girault C, Richard JC et al.: Gastric mucosal acidosis and cytokine release in patients with septic shock. *Crit Care Med* 2003; 31:2137-2143
10. Poeze M, Ramsay G, Buurman WA, Greve JW, Dentener M, Takala J: Increased hepatosplanchnic inflammation precedes the development of organ dysfunction after elective high-risk surgery. *Shock* 2002; 17:451-458
11. Fink MP: Adequacy of gut oxygenation in endotoxemia and sepsis. *Crit Care Med* 1993; 21:S4-S8
12. Siems W, Kowalewski J, Werner A, Schimke I, Gerber G: Radical formation in the rat small intestine during and following ischemia. *Free Radic.Res Commun.* 1989; 7:347-353
13. Kern H, Schroder T, Kaulfuss M, Martin M, Kox WJ, Spies CD: Enoximone in contrast to dobutamine improves hepatosplanchnic function in fluid-optimized septic shock patients. *Crit Care Med.* 2001; 29:1519-1525
14. Lehmann C, Taymoorian K, Wauer H, Krausch D, Birnbaum J, Kox WJ: Effects of the stable prostacyclin analogue iloprost on the plasma disappearance rate of indocyanine green in human septic shock. *Intensive Care Med* 2000; 26:1557-1560
15. Braun JP, Schroeder T, Buehner S, Dohmen P, Moshirzadeh M, Grosse J et al.: Splanchnic oxygen transport, hepatic function and gastrointestinal barrier after normothermic cardiopulmonary bypass. *Acta Anaesthesiol.Scand.* 2004; 48:697-703
16. Valentine BA, Blue JT, Shelley SM, Cooper BJ: Increased serum alanine aminotransferase activity associated with muscle necrosis in the dog. *J Vet.Intern.Med* 1990; 4:140-143
17. Kumle B, Boldt J, Suttner SW, Piper SN, Lehmann A, Blome M: Influence of prolonged cardiopulmonary bypass times on splanchnic perfusion and markers of splanchnic organ function. *Ann.Thorac.Surg.* 2003; 75:1558-1564
18. Birnbaum J, Lehmann C, Taymoorian K, Krausch D, Wauer H, Grundling M et al.: [The effect of dopexamine and iloprost on plasma disappearance rate of indocyanine green in patients in septic shock]. *Anaesthesist* 2003; 52:1014-1019

19. Kimura S, Yoshioka T, Shibuya M, Sakano T, Tanaka R, Matsuyama S: Indocyanine green elimination rate detects hepatocellular dysfunction early in septic shock and correlates with survival. *Crit Care Med* 2001; 29:1159-1163
20. Sakka SG, Reinhart K, Meier-Hellmann A: Prognostic value of the indocyanine green plasma disappearance rate in critically ill patients. *Chest* 2002; 122:1715-1720
21. Sander M, Spies CD, Foer A, Syn DY, Grubitzsch H, Von HC: Peri-operative plasma disappearance rate of indocyanine green after coronary artery bypass surgery. *Cardiovasc.J.Afr.* 2007; 18:375-379
22. von Heymann C, Sander M, Foer A, Heinemann A, Spiess B, Braun J et al.: The impact of an hematocrit of 20% during normothermic cardiopulmonary bypass for elective low risk coronary artery bypass graft surgery on oxygen delivery and clinical outcome - a randomized controlled study [ISRCTN3565335]. *Crit Care* 2006; 10:R58
23. Hein OV, Birnbaum J, Wernecke KD, Konertz W, Jain U, Spies C: Three-year survival after four major post-cardiac operative complications. *Crit Care Med.* 2006; 34:2729-2737
24. Brunner E, Domhof S, Langer F. Non-parametric analysis of longitudinal data in factorial experiments. John Wiley & Sons; 2002.
25. Metz CE: Basic principles of ROC analysis. *Semin.Nucl.Med.* 1978; 8:283-298
26. Jakob SM, Ruokonen E, Takala J: Assessment of the adequacy of systemic and regional perfusion after cardiac surgery. *Br.J Anaesth* 2000; 84:571-577
27. Ruokonen E, Takala J, Kari A: Regional blood flow and oxygen transport in patients with the low cardiac output syndrome after cardiac surgery. *Crit.Care Med.* 1993; 21:1304-1311
28. Kim YD, Katz NM, Ng L, Nancherla A, Ahmed SW, Wallace RB: Effects of hypothermia and hemodilution on oxygen metabolism and hemodynamics in patients recovering from coronary artery bypass operations. *J.Thorac.Cardiovasc.Surg.* 1989; 97:36-42
29. Insler SR, O'Connor MS, Leventhal MJ, Nelson DR, Starr NJ: Association between postoperative hypothermia and adverse outcome after coronary artery bypass surgery. *Ann.Thorac.Surg.* 2000; 70:175-181
30. Autschbach R, Falk V, Lange H, Oellerich M, Walther T, Mohr FW et al.: Assessment of metabolic liver function and hepatic blood flow during cardiopulmonary bypass. *Thorac.Cardiovasc.Surg.* 1996; 44:76-80
31. Kramer WG, Romagnoli A: Effect of surgery and cardiopulmonary bypass on indocyanine green pharmacokinetics. *Tex.Heart Inst.J.* 1986; 13:77-82
32. LEEVY CM, Mendenhall CL, LESKO W, HOWARD MM: Estimation of hepatic blood flow with indocyanine green. *J.Clin.Invest* 1962; 41:1169-1179
33. Uusaro A, Ruokonen E, Takala J: Gastric mucosal pH does not reflect changes in splanchnic blood flow after cardiac surgery. *Br J Anaesth* 1995; 74:149-154
34. Pollack DS, Sufian S, Matsumoto T: Indocyanine green clearance in critically ill patients. *Surg.Gynecol.Obstet.* 1979; 149:852-854
35. Maynard ND, Bihari DJ, Dalton RN, Smithies MN, Mason RC: Increasing splanchnic blood flow in the critically III. *Chest* 1995; 108:1648-1654
36. Maynard ND, Bihari DJ, Dalton RN, Beale R, Smithies MN, Mason RC: Liver function and splanchnic ischemia in critically ill patients. *Chest* 1997; 111:180-187



37. Sakka S, Meier-Hellmann A. Indocyanin Green for Assessment of liver function in Critically Ill Patients. Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine 2001. Berlin-Heidelberg-New York: Springer Verlag; 2001.
38. WIEGAND BD, KETTERER SG, Rapaport E: The use of indocyanine green for the evaluation of hepatic function and blood flow in man. *Am.J.Dig.Dis.* 1960; 5:427-436
39. Habler O, Kleen M, Hutter J, Podtschaske A, Tiede M, Kemming G et al.: Effects of hemodilution on splanchnic perfusion and hepatorenal function. II. Renal perfusion and hepatorenal function. *Eur.J Med Res.* 1997; 2:419-424
40. Kleen M, Habler O, Hutter J, Podtschaske A, Tiede M, Kemming G et al.: Effects of hemodilution on splanchnic perfusion and hepatorenal function. I. Splanchnic perfusion. *Eur.J.Med.Res.* 1997; 2:413-418
41. Mathie RT, Ohri SK, Batten JJ, Peters AM, Keogh BE: Hepatic blood flow during cardiopulmonary bypass operations: the effect of temperature and pulsatility. *J.Thorac.Cardiovasc.Surg.* 1997; 114:292-293
42. Haisjackl M, Birnbaum J, Redlin M, Schmutzler M, Waldenberger F, Lochs H et al.: Splanchnic oxygen transport and lactate metabolism during normothermic cardiopulmonary bypass in humans. *Anesth.Analg.* 1998; 86:22-27
43. Kholoussy AM, Pollack D, Matsumoto T: Prognostic significance of indocyanine green clearance in critically ill surgical patients. *Crit Care Med* 1984; 12:115-116
44. Kimura S, Yoshioka T, Shibuya M, Sakano T, Tanaka R, Matsuyama S: Indocyanine green elimination rate detects hepatocellular dysfunction early in septic shock and correlates with survival. *Crit Care Med* 2001; 29:1159-1163
45. Koo DJ, Chaudry IH, Wang P: Kupffer cells are responsible for producing inflammatory cytokines and hepatocellular dysfunction during early sepsis. *J.Surg.Res.* 1999; 83:151-157
46. Landow L, Andersen LW: Splanchnic ischaemia and its role in multiple organ failure. *Acta Anaesthesiol.Scand.* 1994; 38:626-639
47. Wang P, Ba ZF, Chaudry IH: Hepatic extraction of indocyanine green is depressed early in sepsis despite increased hepatic blood flow and cardiac output [published erratum appears in Arch Surg 1991 Sep;126(9):1093]. *Arch.Surg.* 1991; 126:219-224
48. Chouker A, Martignoni A, Schauer RJ, Dugas M, Schachtner T, Kaufmann I et al.: Alpha-gluthathione S-transferase as an early marker of hepatic ischemia/reperfusion injury after liver resection. *World J.Surg.* 2005; 29:528-534
49. Kennergren C, Mantovani V, Lonroth P, Nystrom B, Berglin E, Hamberger A: Monitoring of extracellular aspartate aminotransferase and troponin T by microdialysis during and after cardioplegic heart arrest. *Cardiology* 1999; 92:162-170
50. Strom S, Bendz R, Olin C, Lundberg S: Serum enzymes with special reference to CK-MB following coronary bypass surgery. *Scand.J Thorac.Cardiovasc.Surg.* 1979; 13:53-59
51. Boyle EM, Jr., Pohlman TH, Comejo CJ, Verrier ED: Endothelial cell injury in cardiovascular surgery: ischemia-reperfusion. *Ann.Thorac.Surg.* 1996; 62:1868-1875
52. Boyle EM, Jr., Pohlman TH, Johnson MC, Verrier ED: Endothelial cell injury in cardiovascular surgery: the systemic inflammatory response. *Ann.Thorac.Surg.* 1997; 63:277-284
53. Quigley RL, Caplan MS, Perkins JA, Arentzon CE, Alexander JC, Kuehn BE et al.: Cardiopulmonary bypass with adequate flow and perfusion pressures prevents endotoxaemia and pathologic cytokine production. *Perfusion.* 1995; 10:27-31

54. Riddington DW, Venkatesh B, Boivin CM, Bonser RS, Elliott TS, Marshall T et al.: Intestinal permeability, gastric intramucosal pH, and systemic endotoxemia in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *JAMA* 1996; 275:1007-1012
55. Olsson R, Hermodsson S, Roberts D, Waldenstrom J: Hepatic dysfunction after open-heart surgery. *Scand.J Thorac.Cardiovasc.Surg.* 1984; 18:217-222
56. Redick JA, Jakoby WB, Baron J: Immunohistochemical localization of glutathione S-transferases in livers of untreated rats. *J.Biol.Chem.* 1982; 257:15200-15203
57. Koo DJ, Zhou M, Chaudry IH, Wang P: Plasma alpha-glutathione S-transferase: a sensitive indicator of hepatocellular damage during polymicrobial sepsis. *Arch.Surg.* 2000; 135:198-203
58. Trull AK, Facey SP, Rees GW, Wight DG, Noble-Jamieson G, Joughin C et al.: Serum alpha-glutathione S-transferase--a sensitive marker of hepatocellular damage associated with acute liver allograft rejection. *Transplantation* 1994; 58:1345-1351
59. McSweeney ME, Garwood S, Levin J, Marino MR, Wang SX, Kardatzke D et al.: Adverse gastrointestinal complications after cardiopulmonary bypass: can outcome be predicted from preoperative risk factors? *Anesth.Analg.* 2004; 98:1610-7, table

Table 1. Baseline characteristics

	hematocrit 25%			hematocrit 20%			p value
	n	Median	IQR	n	Median	IQR	
Age [years]	31	60	54-69	28	64	58-68	0.40
Gender [ m – male/ f - female ]	31	27/4	/	28	28/0	/	
Height [m]	31	1.76	1.72-1.80	28	1.75	1.72-1.79	0.81
Weight [kg]	31	90	80-100	28	90	80-101	0.95
body mass index [kg/m <sup>2</sup> ]	31	28.1	26.1-32.6	28	28.8	26.9-30.3	0.98
preoperative hematocrit [%]	31	41.7	40.1-43	28	42.2	39.3-45.8	0.72

Table 2. Intraoperative outcome measures.

	hematocrit 25%			hematocrit 20%			p value
	n	Median	IQR	n	Median	IQR	
CI during CPB [l/m <sup>2</sup> /min]	31	3.2	3.0-3.6	28	3.2	3.0-3.5	0.40
Temperature during CPB [°C]	31	35.5	35.0-35.9	28	35.7	35.4-36.0	0.21
Cumulative Norepinephrine-dosage during CPB [mg]	31	0.06	0.04-0.09	28	0.05	0.02-0.09	0.41
Urine volume during CPB [mL]	31	148	80-250	28	150	86-177	0.94
duration of anaesthesia [min]	31	300	290-320	28	313	295-338	0.16
duration of surgery [min]	31	200	160-220	28	203	175-243	0.21
CPB time [min]	31	74	52-83	28	71	63-81	0.72
aortic cross clamp time [min]	31	45	32-58	28	44	38-49	0.81
Length of ICU treatment [hours]	31	22	20-24	28	23	21-27	0.29
Length of mechanical ventilation [hours]	31	10	8-13	28	11	10-14	0.10
APACHE II - Score	31	14	10-19	28	16	14-17	0.13

Table 3. Hemodynamic measurements throughout the study period

	hematocrit 25%			hematocrit 20%			p value
	n	Median	IQR	n	Median	IQR	
<b><u>Before hemodilution</u></b>							
MAP [mm Hg]	30	70	65-79	28	67	62-78	0.42
CVP [mm Hg]	30	12	10-15	28	12	9-14	0.31
CI [l/min/m <sup>2</sup> ]	30	2.2	1.9-2.5	28	2.1	1.9-2.4	0.39
SVR [dyn/s/cm <sup>-5</sup> ]	30	1045	863-1264	28	1099	919-1286	0.47
<b><u>At the end of surgery</u></b>							
MAP [mm Hg]	30	69	63-87	28	72	60-80	0.53
CVP [mm Hg]	30	9	6-12	28	11	9-14	0.13
CI [l/min/m <sup>2</sup> ]	30	3.6	3.2-4.2	28	3.7	3.2-4.1	0.46
SVR [dyn/s/cm <sup>-5</sup> ]	30	699	536-811	28	570	497-788	0.41
<b><u>1 hour after admission to ICU</u></b>							
MAP [mm Hg]	30	83	74-92	28	83	71-89	0.58
CVP [mm Hg]	30	10	8-13	28	12	7-14	0.46
CI [l/min/m <sup>2</sup> ]	30	3.0	2.6-3.4	28	3.2	2.8-3.7	0.24
SVR [dyn/s/cm <sup>-5</sup> ]	30	952	792-1160	28	798	694-952	0.02
<b><u>6 hours after admission to ICU</u></b>							
MAP [mm Hg]	30	79	71-85	28	73	68-82	0.05
CVP [mm Hg]	30	10	7-12	28	11	8-13	0.77
CI [l/min/m <sup>2</sup> ]	30	3.1	2.6-3.6	28	3.0	2.6-3.6	0.74
SVR [dyn/s/cm <sup>-5</sup> ]	30	870	719-1197	28	811	611-935	0.26
<b><u>18 hours after admission to ICU</u></b>							
MAP [mm Hg]	30	81	73-89	28	75	69-89	0.54
CVP [mm Hg]	30	9	5-13	28	9	8-11	0.63
CI [l/min/m <sup>2</sup> ]	30	3.2	2.8-4.2	28	3.5	2.9-4.0	0.68
SVR [dyn/s/cm <sup>-5</sup> ]	30	848	694-1022	28	754	629-963	0.61



Table 4. Logistic regression of postoperative PDR ICG, ASAT and  $\alpha$ -GST

	Coeff. Beta	Lower 95% CI of Beta	Upper 95% CI of Beta	p value
<b><u>1 hour after admission to ICU</u></b>				
PDR ICG [ % / min ]	<b>-0.55</b>	<b>-1.04</b>	<b>-0.21</b>	<b>&lt; 0.01</b>
ASAT [ U / $\mu$ l ]	0.02	-0.03	0.06	0.36
$\alpha$ -GST [ U / $\mu$ l ]	0.02	-0.01	0.04	0.18
<b><u>6 hours after admission to ICU</u></b>				
PDR ICG [ % / min ]	<b>-0.25</b>	<b>-0.55</b>	<b>-0.01</b>	<b>0.04</b>
ASAT [ U / $\mu$ l ]	<b>0.05</b>	<b>0.01</b>	<b>0.09</b>	<b>0.02</b>
$\alpha$ -GST [ U / $\mu$ l ]	0.07	-0.01	0.15	0.07
<b><u>18 hours after admission to ICU</u></b>				
PDR ICG [ % / min ]	<b>-0.31</b>	<b>-0.58</b>	<b>-0.08</b>	<b>&lt; 0.01</b>
ASAT [ U / $\mu$ l ]	<b>0.02</b>	<b>0.01</b>	<b>0.03</b>	<b>0.01</b>
$\alpha$ -GST [ U / $\mu$ l ]	0.33	-0.39	1.03	0.35



Table 5. Receiving operating characteristics of postoperative PDR ICG, ASAT and  $\alpha$ -GST

	<b>AUC</b>	<b>Lower 95 % CI</b>	<b>Upper 95 % CI</b>	<b>p value</b>
<b>1 hour after admission to ICU</b>				
<b><i>PDR ICG</i></b> <b><i>[ % / min ]</i></b>	<b>0.98</b>	<b>0.95</b>	<b>0.99</b>	<b>0.02</b>
ASAT [ U / $\mu$ l ]	0.63	0.36	0.91	0.54
$\alpha$ -GST [ U / $\mu$ l ]	0.56	0.35	0.77	0.78
<b>6 hour after admission to ICU</b>				
<b><i>PDR ICG</i></b> <b><i>[ % / min ]</i></b>	<b>0.91</b>	<b>0.79</b>	<b>0.99</b>	<b>0.04</b>
ASAT [ U / $\mu$ l ]	0.37	0.16	0.57	0.54
$\alpha$ -GST [ U / $\mu$ l ]	0.76	0.63	0.90	0.22
<b>18 hour after admission to ICU</b>				
PDR ICG [ % / min ]	0.66	0.23	0.99	0.46
ASAT [ U / $\mu$ l ]	0.36	0.11	0.84	0.52
$\alpha$ -GST [ U / $\mu$ l ]	0.71	0.57	0.86	0.32

Figure 1

Hemoglobin levels of different groups of hemodilutional anemia during the study period and hemoglobin levels of patients with and without prolonged ICU treatment (ICU: intensive care unit)

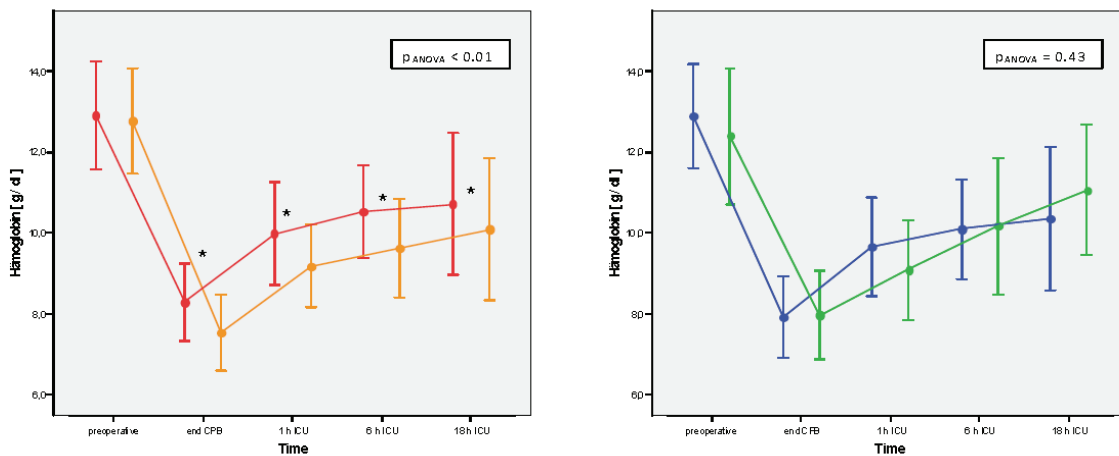


Figure 2

PDR ICG, ASAT and  $\alpha$ -GST of the two groups of hemodilutional anemia during the study period; red bars: Hct of 25% during CPB, yellow bars: Hct of 20% during CPB (PDR ICG: plasma disappearance rate of indocyanine green, ASAT: aspartate aminotransferase;  $\alpha$ -GST :  $\alpha$ -glutathione-S-transferase; Hct: hemotocrit; CPB: cardiopulmonary bypass)

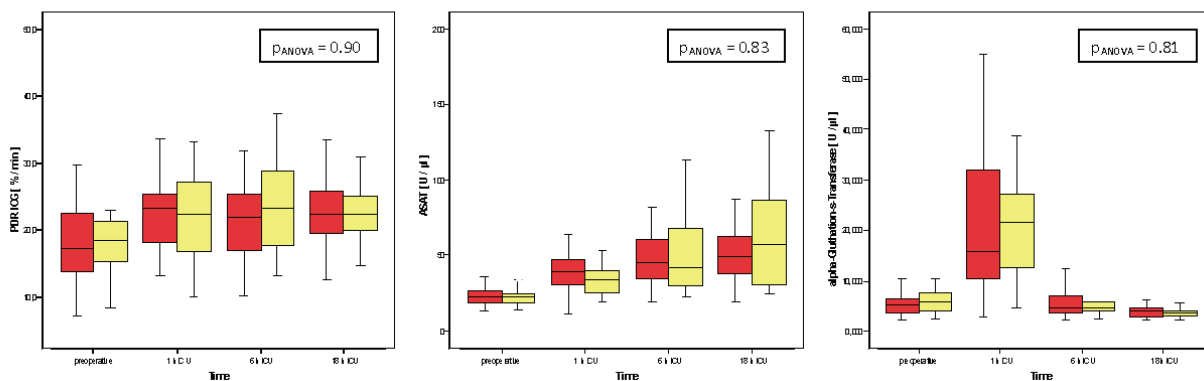
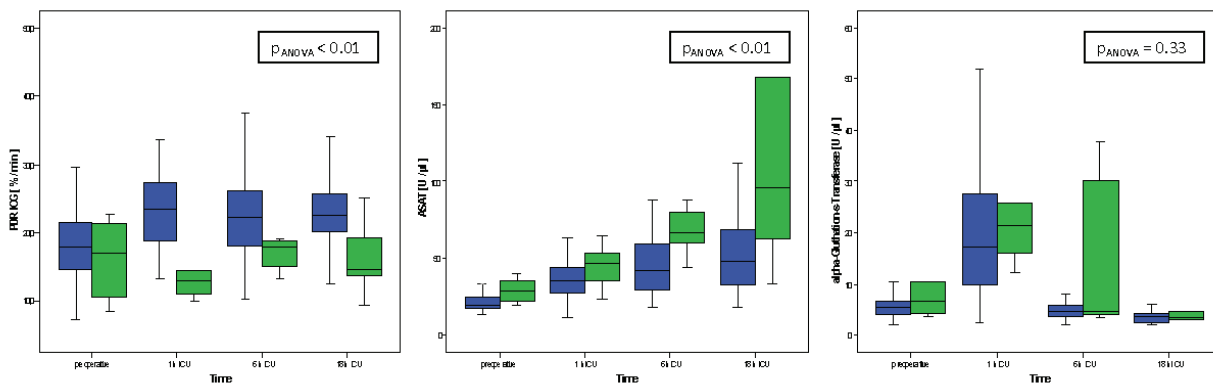


Figure 3

PDR ICG, ASAT and  $\alpha$ - GST of patients with (green bars) and without (blue bars) prolonged ICU treatment during the study period (PDR ICG: plasma disappearance rate of indocyanine green, ASAT: aspartate aminotransferase;  $\alpha$ -GST:  $\alpha$ -glutathione-S-transferase)



## 4. Diskussion

### 4.1. Systemisches hämodynamisches Monitoring

In der Senkung der perioperativen Morbidität und Mortalität hat das Fachgebiet der Anästhesiologie in den letzten Jahrzehnten bahnbrechende Erfolge erzielt. Die Durchführung von komplexesten Operationen wurde durch Fortschritte in diesem Bereich erst möglich. Einen wesentlichen Anteil an dieser Entwicklung hat der hohe Standard der perioperativen Überwachung der Patienten. Besonders wichtige Bedeutung, kommt hier dem hämodynamischen Monitoring zu. Schon seit langem ist bekannt, dass einfache Parameter wie der arterielle Blutdruck oder der zentral-venöse Druck, nicht geeignet sind, im perioperativen Setting eine ausreichende Kreislauffunktion zu beschreiben. Wesentliche Determinanten der Kreislauffunktion, wie die Bestimmung des Herzzeitvolumens, können von Drücken nicht abgeleitet werden. Die in der Folge dargestellten Arbeiten evaluieren neu eingeführte Verfahren zum erweiterten hämodynamischen Monitoring bei kardiochirurgischen Patienten und vergleichen die Messqualität dieser neuen Verfahren mit Standardverfahren. Dabei wird der Einsatz dieser Verfahren kritisch, insbesondere im Kontext der besonderen hämodynamischen Verhältnisse, diskutiert, die bei Patienten eine wichtige Rolle spielen, die sich einer Operation mit extrakorporaler Zirkulation unterziehen.

#### *Herzzeitvolumenmessung mittels Pulskonturanalyse*

In den letzten Jahren kam es zur Markteinführung einer Vielzahl neuer Messverfahren zur Bestimmung des HZVs. Dies ist sicherlich auch zum Teil darin begründet, dass groß angelegte Studien keinen Nutzen der Steuerung der Therapie mittels des PAKs zeigten - in einigen Untersuchungen sogar ein verschlechtertes Outcome aufwiesen - und damit die Verwendung des PAKs entsprechend abnahm. Um dennoch das HZV zur Therapiesteuerung nutzen zu können, gewann unter anderem das Verfahren der Pulskonturanalyse zunehmend an Bedeutung, da es relativ wenig invasiv die kontinuierliche Messung des HZV erlaubt. Die bisher kommerziell verfügbaren Verfahren hatten jedoch den Nachteil, dass eine Kalibration des Pulskonturalgorithmus über ein Alternativverfahren zur HZV-Bestimmung nötig war. Kürzlich wurde jedoch ein Verfahren der unkalibrierten Pulskonturanalyse entwickelt, welches nach Angaben der Firma nur aufgrund der Analyse der arteriellen Pulswelle ein HZV und Schlagvolumen berechnen kann. Im Rahmen der von uns durchgeführten Untersuchung (3.1.1) wurde dieses Verfahren im Vergleich zur transpulmonalen Thermodilution der kalibrierten Pulskonturanalyse und im Vergleich zur pulmonal-arteriellen Thermodilutionsmessung des HZVs evaluiert. Zum Zeitpunkt dieser Studie lagen keine anderen Untersuchungen vor, die dieses Verfahren unter klinischen

Bedingungen im Vergleich zu Standardverfahren ( $\text{HZV}_{\text{PAK}}$  und  $\text{HZV}_{\text{Transpulm}}$ ) vor, während und nach koronarchirurgischen Eingriffen evaluiert hatten. Im Rahmen der durchgeführten Untersuchung konnten wir zeigen, dass alle Verfahren der HZV-Bestimmung technischen Limitationen aufweisen. So traten im Rahmen der Studie Fehlfunktionen der HZV Monitore, der Druckwandler und Schwierigkeiten bei der korrekten Katheterplatzierung bei einigen Messungen auf. In dem von uns gewählten Setting war die HZV-Bestimmung mittels PAK durch pulmonal-arterielle Thermodilution die unkomplizierteste und schnellste Messmethode für ein valides HZV. Der größte Vorteil der  $\text{HZV}_{\text{wave}}$  Analyse war die automatisierte, benutzerunabhängige und schnelle Messung des HZVs. Somit wäre dieses Messverfahren intraoperativ mit seiner kontinuierlichen und schnellen Pulskonturanalyse ohne zeitaufwendige Kalibration das ideale Verfahren bei kardiochirurgischen Eingriffen. Der Anästhesist könnte dementsprechend seine gesamte Aufmerksamkeit der Volumentherapie und der vasoaktiven/intotropen Therapie widmen, die bei instabilen Patienten während koronarchirurgischen Eingriffen häufig notwendig ist. Diese Vorteile treffen natürlich nur dann zu, wenn das bestimmte unkalibrierte Pulskontur-HZV valide ist. In der von uns durchgeführten Studie zeigte sich allerdings, dass die gepoolten Messungen des  $\text{HZV}_{\text{wave}}$  eine klinisch nicht akzeptable Korrelation und ebenso wenige klinisch akzeptable Limits of Agreements (LOA) im Vergleich zu den HZV Werten des PAKs zeigten. Weithin konnten wir auch keine klinisch akzeptable Korrelation und LOA zwischen dem  $\text{HZV}_{\text{wave}}$  und dem  $\text{HZV}_{\text{PAK}}$  vor extrakorporaler Zirkulation (EKZ) und 6 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation (ITS) finden. Die beste Korrelation zeigte sich zwischen den beiden Messungen eine Stunde nach Aufnahme auf die ITS ( $r=0,68$ ). Allerdings muss auch hier einschränkend berichtet werden, dass trotzdem der Bias und die LOA so hoch waren (0.7 l/min und -1.3 bis +2.7 l/min), dass eine sichere und sinnvolle klinische Anwendung fraglich ist. Dies war zusätzlich auch der einzige Zeitpunkt, an welchem der Bias und die LOA zwischen dem  $\text{HZV}_{\text{PAK}}$  und dem  $\text{HZV}_{\text{Transpulm}}$  inakzeptabel hoch waren (-0.4 l/min und -2.6 bis +1.8 l/min). Alle anderen Messungen zwischen diesen beiden HZV-Verfahren zeigten eine klinisch verwertbare Übereinstimmung. Zum Zeitpunkt der von uns durchgeführten Untersuchung existierten keine weiteren kontrollierten Studien, die das Verfahren der unkalibrierten Pulskonturanalyse im Vergleich zu etablierten Verfahren untersucht hätten. Zwischenzeitlich wurde jedoch eine Reihe von Untersuchungen publiziert, die dieses Verfahren bei einer Vielzahl von unterschiedlichen Patientenkollektiven evaluiert haben. Die Studien zeigen zum Teil ermutigende Ergebnisse, die auf eine Modifikation des proprietären und von der Firma geheim gehaltenen Algorithmus beruhen. Als entscheidende Verbesserung stellt sich die jetzt häufigere Bestimmung des Patienten-individuellen Korrekturfaktors dar, welche in der ersten Softwareversion, die in unserer Studie evaluiert wurde, nur alle 10 Minuten in die Berechnungen des  $\text{HZV}_{\text{wave}}$  Einzug hielt. Möglicherweise wurde so in der Vorgängerversion

der Dynamik der intraoperativen Veränderungen bei kardiochirurgischen Patienten nicht ausreichend Rechnung getragen. Die Arbeitsgruppe um Boldt hat die verbesserte Version dieses Gerätes in einer Studie bei 40 CABG Patienten mit EKZ sowohl intra- als auch postoperativ eingesetzt und mit dem pulmonal-arteriellen HZV verglichen. In dieser Studie zeigten sich gute Übereinstimmungen mit einem prozentualen Fehler von 28.3% für die intraoperativen Messzeitpunkte und einem prozentualen Fehler von 20.7% für die intensivstationären Messzeitpunkte [52]. Ähnlich gute Ergebnisse wurden von Mehta et al. bei Patienten beschrieben, die sich einer off-pump CABG Operation unterzogen [53]. Es ist jedoch noch nicht abschließend geklärt, bei welchen Patienten größere Abweichungen der unkalibrierten Pulskonturanalyse zu erwarten sind. So wurde bei Patienten, die sich einer Lebertransplantation unterziehen mussten, insbesondere bei den Patienten mit Child-Pugh B und C Zirrhose, möglicherweise aufgrund von stärkeren Veränderungen des systemischen Gefäßwiderstandes, ein klinisch nicht akzeptabler prozentualer Fehler von 43% beobachtet [54].

Die kalibrierte Pulskonturanalyse ist ein klinisch etabliertes Verfahren, welches in diversen Studien valide Ergebnisse zeigte und kosteneffizient eingesetzt werden kann [55;56]. Nach der Kalibration durch ein weiteres HZV-Messverfahren wie der Lithium- oder der Thermodilution zeigt die kontinuierliche Pulskonturanalyse einen klinisch akzeptablen Bias und LOA [55;57;58]. Bisherige Untersuchungen haben jedoch auch für die kalibrierte Pulskonturanalyse gezeigt, dass nach EKZ die Validität ohne erneute Kalibration abnimmt, so dass möglicherweise dieses Verfahren in diesem Setting weniger geeignet erscheint [58]. Das unkalibrierte Verfahren könnte daher in diesem Setting noch größere Abweichungen aufweisen. Unsere Ergebnisse würden diese Annahme bestätigen. Wir haben in dieser Untersuchung die kalibrierte aortale transpulmonale Thermodilutionsmessung  $HZV_{Transpulm}$  mit der pulmonal-arteriellen Thermodilutionsmessung  $HZV_{PAK}$  verglichen und eine sehr gute Übereinstimmung nachgewiesen. Dies steht im Einklang mit vorangegangenen Untersuchungen [58-60]. Die größere Abweichung bei Aufnahme auf die ITS könnte auf eine noch größere Temperaturschwankung mit Reperfusion von intraoperativ minderperfundierten Arealen zurückzuführen sein, welche die Signalqualität des Indikators Kälte negativ beeinflusst haben könnte. Dies wurde bereits in vorangegangenen Untersuchungen beobachtet [59;61]. Daher kann spekuliert werden, ob in dieser Phase ein Indikator, welcher von Temperaturschwankungen unabhängig ist, möglicherweise bessere Ergebnisse liefern könnte. Im Rahmen von weiteren Untersuchungen sollte die neue Softwareversion, die zwischenzeitlich zur Verfügung steht, evaluiert werden und geprüft werden, ob sich durch eine Verkürzung der Kalibrationszeitpunkte ein geringerer Bias und bessere LOA zeigen. Die von uns durchgeführte Studie war die erste kontrollierte klinische Untersuchung zur Bewertung einer neuen Methode zur durch unkalibrierte arterielle Wellenformanalyse

abgeleiteten HZV-Bestimmung im Vergleich zu zwei Standard-Methoden. Das wichtigste Ergebnis unserer Studie war, dass die intraoperative und frühe postoperative HZV-Messung durch die unkalibrierte arterielle Wellenform Analyse im Vergleich zu der pulmonal-arteriellen Thermodilutionsmessung ( $HZV_{PAK}$ ) als klinischer Goldstandard mit einem klinisch inakzeptablen Fehler behaftet war. Im Gegensatz dazu fanden wir eine bessere Korrelation zwischen dem  $HZV_{PAK}$  und der aortalen transpulmonalen Thermodilutionmessung des  $HZV_{Transpulm}$ .

Wie bereits beschrieben wurde durch eine Vielzahl von Studien gezeigt, dass die HZV-Bestimmung mittels kalibrierter Pulskonturanalyse eine valide und kosteneffiziente Methode darstellt [55]. In einer weiteren eigenen Studie (3.1.2) untersuchten wir die Validität der HZV-Messung der kontinuierlichen Pulskonturanalyse nach EKZ. Der wesentliche Vorteil der  $HZV_{PiCCOpulse}$  Messung nach EKZ wäre die vergleichsweise schnellere Bestimmung des HZVs im Vergleich zu Thermodilutionsmessungen. Sobald nach der EKZ der pulsatile Fluss wieder durch den Algorithmus der HZV-Monitor ausgewertet wird, werden durch die kontinuierliche Pulskonturanalyse HZV-Werte berechnet. Somit wäre die kontinuierliche Pulskonturanalyse ein ideales Messverfahren nach EKZ, da die Pulskonturanalyse ohne zeitaufwendige Thermodilutionsmessungen das HZV bestimmt und der Anästhesist dementsprechend seine gesamte Aufmerksamkeit der Volumentherapie und der vasoaktiven/intotropen Therapie widmen könnte. Diese Vorteile treffen natürlich nur zu, wenn das bestimmte unkalibrierte Pulskontur HZV valide ist. Die initiale Kalibrierung der  $HZV_{PiCCOpulse}$  Messung wurde durch eine aortale transpulmonale Thermodilutionsmessung durchgeführt. Wir fanden eine ausgezeichnete Korrelation zwischen dem  $HZV_{PiCCOtherm}$  und dem  $HZV_{PiCCOpulse}$ . Dies steht im Einklang mit vorangegangenen Untersuchungen [62]. Die Kalibration mit der aortalen Thermodilutionsmessung im Vergleich zur pulmonal-arteriellen Thermodilutionsmessung zeigt klinisch vergleichbare Werte. In einer prospektiven klinischen Studie zeigte sich ebenfalls eine gute Übereinstimmung zwischen der konventionellen pulmonal-arteriellen Thermodilutions HZV-Messung mit dem PAK und der aortalen transpulmonalen Thermodilution HZV-Messung [63]. Der Bias zwischen aortaler transpulmonaler Thermodilutionsmessung und der pulmonal-arteriellen Thermodilutionmessung lag bei  $0,21 \pm 0,73$  l/min. Die Korrelation der beiden Verfahren lag bei  $r=0,96$ . Rauch et al. verglichen die kontinuierliche Pulskonturanalyse mit der intermittierenden pulmonal-arteriellen Thermodilution in einer klinischen Studie bei 25 kardiochirurgischen Patienten [59]. Im Rahmen der Studie zeigte sich eine klinisch befriedigende Übereinstimmung zwischen den Thermodilutionsmessungen. Nach EKZ zeigte die  $HZV_{PiCCOpulse}$  Messung weiterhin eine gute Korrelation zur  $HZV_{Piccotherm}$  Messung. Die Bland-Altman-Analyse zeigte jedoch den Trend das  $HZV_{PiCCOtherm}$  leicht zu unterschätzen und

zeigte weiterhin klinisch inakzeptabel große LOA. Auch im Vergleich zur  $\text{HZV}_{\text{PAK}}$  Messung zeigten sich klinisch bedeutsame Unterschiede. Analog zur aortalen transpulmonalen Vergleichsmessung unterschätzte das  $\text{HZV}_{\text{PiCCOpulse}}$  das  $\text{HZV}_{\text{PAK}}$ . Dies wurde schon in vorangegangenen Untersuchungen beschrieben [59]. In der Studie von Rauch et al. zeigte sich nach einmaliger Rekalibration der Pulskonturanalyse nach EKZ und nach Aufnahme auf der Intensivstation zeigte sich eine geringere Unterschätzung des HZV im Vergleich zur intermittierenden pulmonal-arteriellen Thermodilution. Im Verlauf der Untersuchung zeigte sich ein signifikanter Anstieg der Herzfrequenz und des HZVs. Weiterhin beobachteten wir einen signifikanten Abfall der SVR. Eine zunehmende Abweichung zwischen HZV-Messungen durch die Pulskonturanalyse und durch Thermodilutionsmessungen wurden bei Patienten mit signifikanten Änderungen der SVR beschrieben [64] und könnte auch in unserer Untersuchung das Ergebnis beeinflusst haben.

Zusammenfassend zeigte die von uns durchgeführte Studie (3.1.2.) eine exzellente Korrelation zwischen  $\text{HZV}_{\text{PiCCOtherm}}$  und  $\text{HZV}_{\text{PAK}}$  vor EKZ. Unsere Studie der Pulskonturanalyse mit einem modifizierten Wesseling Algorithmus konnte nach EKZ keine valide HZV-Bestimmung ohne erneute Kalibration nachweisen.

#### *Moderne Verfahren zur Bestimmung des Volumenstatus*

Ein ausgeglichener Volumenstatus ist bei kardiochirurgischen Patienten von entscheidender Bedeutung. Eine adäquate Volumentherapie führt zu einer Verbesserung der kardialen Funktion und Parameter der Gewebeoxygenierung [65;66]. Mit optimierter Vorlast steigt die kardiale Kontraktilität und die kardiale Arbeit wird ökonomisiert. Jedoch ist die exakte Bestimmung der kardialen Vorlast in der klinischen Routine, besonders intraoperativ, schwierig. Üblicherweise wurden Füllungsdrücke wie ZVD und PAWD als Parameter der rechts- bzw. linkskardialen Vorlast gewertet. Die in unserer Studie (3.1.3.) beobachtete fehlende Korrelation von Füllungsdrücken als Volumenparameter wurde schon in mehreren Untersuchungen beschrieben und hat mehrere Gründe: Der ZVD und der PAWD hängen vom intravasalen Volumen und peripheren Gefäßtonus, der rechts-/linksventrikulären Compliance, dem pulmonalen Gefäßwiderstand sowie dem intrathorakalen Druck ab. Saka et al. zeigten eine signifikante Korrelation zwischen zunehmendem PEEP und steigendem ZVD ( $r=0,88$ ) [15]. Der PAWD hängt weiterhin von der Funktion der Mitralklappe und der Kontraktilität des linken Ventrikels ab. Der therapeutische Einsatz von Vasodilatoren und Vasopressoren kann zu artifiziell erniedrigten, respektive erhöhten, Messwerten führen [16]. Im Einklang mit unseren Ergebnissen stehen die Ergebnisse verschiedener Studien, die volumetrische Parameter in verschiedenen operativen Bereichen evaluiert haben. Dabei zeigte sich, dass der ITBVI und der GEDVI besser mit der kardialen Vorlast korreliert als Füllungsdrücke [67-70]. Weiterhin wurde bei kardiochirurgischen Patienten nach einer



unkomplizierten aortokoronaren Bypass-Operation keine signifikante Korrelation zwischen den prozentualen Veränderungen des CI und des Schlagvolumenindex und den prozentualen Veränderungen des ZVD und des PAWD über einen Zeitraum von 24 Stunden postoperativ beschrieben [71]. In der Studie von Lichtwark-Aschoff et al. wurde erstmals gezeigt, dass die Messung von Volumenparametern wie den ITBVI Füllungsdrücken zur Abschätzung der Vorlast (ZVD, PAWD) überlegen waren [70]. Dies wurde auch in weiteren Studien mit verschiedenen Patientenkollektiven bestätigt [72-74]. Eine weitere Studie zeigte dies auch bei Patienten mit Verbrennungen. Dies ist von besonderem klinischen Interesse, da bei diesen Patienten größere Volumenverschiebungen in kurzer Zeit beobachtet werden und die empirische Volumetherapie häufig den wahren Volumenbedarf unterschätzt. In dieser Studie zeigte sich ebenfalls eine signifikante Korrelation zwischen ITBVI und CI, sowie Parametern des Sauerstoffangebots [75]. Weder ZVD noch PAWD waren hingegen geeignet, einen Anstieg des CI nach Volumetherapie vorherzusagen. Auch in einer Studie von Reuter et al. wurde gezeigt, dass es nach der Entnahme von Eigenblut zur Hämodilution nach Sternotomie zu einer signifikanten Abnahme des CI und des GEDVI kam, sich jedoch der ZVD nicht signifikant änderte [76]. Gerade bei mechanischer Beatmung und Änderungen des intrathorakalen Drucks scheinen volumetrische Parameter, wie der ITBVI und GEDVI, zur Abschätzung der kardialen Vorlast, den Füllungsdrücken (ZVD, PAWD) deutlich überlegen zu sein [77]. Dies ist besonders bei herzchirurgischen Patienten relevant, da es nach der Sternotomie zu deutlich veränderten intrathorakalen Druckverhältnissen kommt, die möglicherweise entscheidend die Verwertbarkeit von Änderungen der Füllungsdrücke beeinflussen.

Weitere sinnvolle Parameter zu Steuerung der Volumetherapie in der perioperativen Phase kardiochirurgischer Patienten stellen die dynamischen Parameter SVV und PPV dar, die eine Abschätzung der Volumenreagibilität ermöglichen. Die in unserer Studie beobachtete Abnahme der SVV und der PPV nach Sternotomie bei gleichzeitiger Zunahme des CI steht in Einklang mit vorherigen Untersuchungen [78]. Auch bei diesen Parametern konnten wir zeigen, dass die Abnahme der SVV und der PPV mit einer Zunahme des CI in unserer Studie korrelierte. Positive Beatmungsdrücke einer mechanischen Ventilation verursachen intermittierende Schwankungen der biventrikulären Vorlast. Dies führt zu deutlichen Variationen des Schlagvolumens. Diese Variationen während einer definierten Zeitperiode, haben sich als brauchbare Variablen der kardialen Vorlast in mehreren Studien erwiesen [79]. Reuter et al. untersuchten in einer prospektiv klinischen Studie 26 Patienten unmittelbar nach aortokoronarer Bypass-Operation. Hier zeigten die Veränderungen der SVV eine signifikante Korrelation mit den Veränderungen des Schlagvolumenindex nach einer titrierten Volumengabe [22]. Diese Ergebnisse konnten in einer weiteren Untersuchung bei hämodilutierten Patienten bestätigt werden [76]. Wiesenack et al. untersuchten in klinischen



Studien kardiochirurgische Patienten [26;80]. Die Korrelation der Veränderungen des Schlagvolumenindex nach Volumengabe mit den Ausgangswerten der SVV erwies sich als sehr gut. Bei Veränderungen des SVR sollte jedoch eine Rekalibration des Pulskontur-Herzzeitvolumenmonitors erfolgen, da hier möglicherweise ein Anstieg des Schlagvolumens und des CI nicht immer korrekt per Pulskonturanalyse erfasst werden könnte [26;80;81]. Einschränkend muss jedoch erwähnt werden, dass die Veränderungen der SVV nicht nur durch den Volumenstatus, sondern auch durch die an das Tidalvolumen der Beatmung gekoppelten intrathorakalen Drücke beeinflusst werden können. So zeigt sich eine signifikante Korrelation zwischen den SVV und Tidalvolumina vor und nach Volumengabe in einer kontrollierten Studie [82]. Daher erscheint es wichtig auch bei den die Volumenreagibilität anzeigenden dynamischen Parametern, SVV und PPV, nicht nur den Absolutwert, sondern auch die Änderung während der Volumengabe zu beobachten, um eine Volumenüberladung auszuschließen. Nur eine Abnahme der SVV und der PPV bei gleichzeitigem Anstieg des CI deutet auf einen Volumenmangel hin, der therapiert werden sollte. Kommt es jedoch unter der Volumengabe zu einem Anstieg dieser Messwerte bei möglicherweise gleich bleibendem Herzindex oder gar einer Abnahme kann dies auf eine zunehmende Rechtsherzbelastung hindeuten mit konsekutiv eingeschränkter linksventrikulärer Füllung und Funktion. Unsere Ergebnisse legen nahe, dass der ZVD und PAWD bei kardiochirurgischen Patienten nach Sternotomie und isovolämer Hämodilution keine verlässlichen Parameter zur Beurteilung des Volumenstatus sind. Dies scheint insbesondere durch die Änderung der intrathorakalen Druckverhältnisse nach der Sternotomie beeinflusst zu sein. Volumetrische Parameter wie der GEDVI, die SVV und die PPV scheinen geeignetere Parameter zu sein, um den Volumenstatus zu beurteilen.

Die vorliegenden Ergebnisse unserer Untersuchung zeigten, dass die Füllungsdrucke ZVD und PACWD bei kardiochirurgische Patienten im intraoperativen Verlauf keine geeigneten Parameter zur Steuerung der Volumentherapie darstellen. Gerade bei den durch die Sternotomie veränderten Druckverhältnisse im Thorax, ist die direkte Volumenmessung, z.B. mittels Bestimmung des GEDVI oder die dynamischen, die Volumenreagibilität anzeigenden Parameter SVV und PPV zur Volumensteuerung den Druckparametern ZVD und PAWD deutlich überlegen. Weiterhin zeigte sich, dass nur relative Veränderungen der SVV, der PPV und des GEDVI prädiktiv für eine Volumenresponse war.

#### *Gemischt-venöse und zentral-venöse Sättigungen*

Das Monitoring venöser Sättigungen erlaubt eine Aussage über die Sauerstoffextraktion und damit eine Abschätzung der Sauerstoffversorgung der peripheren Gewebe. In den letzten Jahren wird zunehmend die zentral-venöse Sättigung als Parameter verwendet, da aufgrund diverser Studien, die keinen Vorteil einer Anlage eines PAK fanden, die Verwendung des

Pulmonalkatheters zunehmend abnahm und folglich der Parameter der gemischt-venösen Sättigung bei diesen Patienten nicht mehr zur Verfügung steht. Es ist allerdings sicherlich nicht möglich, die beiden venösen Sättigung gleich zu setzen.

Die zentral-venöse Sättigung ( $S_{cv}O_2$ ) und die gemischt-venöse Sättigung ( $S_vO_2$ ) stellen unterschiedliche physiologische Variablen dar. In schon seit langem bekannten physiologischen Untersuchungen hat sich gezeigt, dass die venöse Sättigung in der Vena cava inferior höher ist als in der oberen Körperhälfte, da beispielsweise die Nieren im Vergleich zur Durchblutung kaum Sauerstoff extrahieren [28]. Entsprechend ist unter normalen physiologischen Bedingungen die  $S_vO_2$  größer als die  $S_{cv}O_2$ . In der von uns durchgeführten Untersuchung wurden alle zentral-venösen Katheter in die rechte Vena jugularis interna platziert. Damit entspricht das hier analysierte Blut dem venösen Rückstrom aus der oberen Körperhälfte. Bekanntermaßen fällt jedoch der Blutfluss zu den Nieren und in die Splanchnikusregion in Situation erhöhter Sauerstoffutilisation (z.B. Schock, Inflammation), während der Blutfluss zum Herz und dem Gehirn im Wesentlichen unbeeinflusst bleibt. Hieraus resultiert entsprechend ein Abfall der Sauerstoffkonzentration in der Vena cava inferior. Entsprechend zeigte sich in klinischen Untersuchungen im Schock eine Umkehr des normalen Verhältnisses mit einer erhöhten  $S_{cv}O_2$  im Vergleich zur  $S_vO_2$  [83].

Die von uns durchgeführte Untersuchung (3.1.4) war die erste Studie, die zu definierten Zeitpunkten in einer definierten Gruppe an koronarchirurgischen Patienten die Korrelation zwischen der  $S_{cv}O_2$  und der  $S_vO_2$  untersuchte und die Abweichung zwischen den beiden venösen Sättigungen ( $\Delta S_vO_2 - S_{cv}O_2$ ) in Beziehung zu physiologischen Variablen gesetzt hat, um eine signifikante Abweichung abschätzen zu können. Entsprechend war das wichtigste Ergebnis dieser Untersuchung, dass die  $\Delta S_vO_2 - S_{cv}O_2$  signifikant durch die Sauerstoffextraktionsrate beeinflusst wurde. Bei Patienten mit einer hohen Sauerstoffextraktionsrate überschätzte die  $S_{cv}O_2$  die  $S_vO_2$  signifikant. Diese von uns erstmals beschriebene Assoziation war bei Patienten mit einer  $S_{cv}O_2$  unter 70% noch ausgeprägter. Andere physiologische Parameter, wie die Hämoglobinkonzentration, die Laktatkonzentration, die Verwendung von Katecholaminen oder das HZV, beeinflussten die  $\Delta S_vO_2 - S_{cv}O_2$  nicht signifikant. Der Einfluss des HZVs auf die  $\Delta S_vO_2 - S_{cv}O_2$  wurde schon in einer vorherigen Studie untersucht und auch hier wurde kein signifikanter Einfluss beschrieben [84]. In einer weiteren Studie wurde der Effekt einer Hämodilution auf die  $S_vO_2$  und  $S_{cv}O_2$  untersucht. Auch hier zeigte sich kein klinisch bedeutsamer Einfluss [85]. In der von uns durchgeführten Untersuchung fanden wir im Gegensatz zur Situation bei wachen gesunden Menschen, kaum eine Differenz zwischen den beiden Sättigungsparametern. Wir interpretieren unser Ergebnis jedoch so, dass bei Patienten mit einer niedrigen  $S_vO_2$  die  $S_{cv}O_2$  die  $S_vO_2$  überschätzt und bei Patienten mit einer hohen  $S_vO_2$  die  $S_{cv}O_2$  die  $S_vO_2$

unterschätzt, sodass insgesamt kein gemittelter Unterschied resultiert. Dies steht im Einklang mit bisherigen Untersuchungen, die zeigten, dass die Differenz zwischen diesen beiden Sättigungen nicht konstant ist, sondern von Variablen, wie Anästhesie und Umverteilungen des lokalen HZVs bei Patienten mit einem SIRS, oder Schockzuständen, beeinflusst wird. Es wurde beschrieben, dass unter Anästhesie die  $S_{cv}O_2$  höher ist als die  $S_vO_2$  [86]. Dies kann darauf beruhen, dass der zerebrale Blutfluss selektiv durch den vasodilatierenden Effekt von Anästhetika erhöht wird und gleichzeitig unter Anästhesie die Sauerstoffextraktion im ZNS abnimmt. Beides würde relativ die  $S_{cv}O_2$  in der Vena cava superior erhöhen. Auch eine erhöhte Sauerstoffausschöpfung in der Splanchnikusregion kann das physiologische Verhältnis zwischen  $S_vO_2$  und  $S_{cv}O_2$  umkehren. Nach Phasen der hämodynamischen Instabilität wurde eine Abnahme des mesenterialen Blutflusses beschrieben, was zu einer zunehmenden Entsättigung des venösen Blutes in der unteren Körperhälfte führt [32;87]. Entsprechend wurde bei Intensivpatienten die hepatovenöse Sättigung um 15-20% niedriger als die  $S_vO_2$  gemessen [88]. Auch nach kardiochirurgischen Eingriffen wurde eine gestörte splanchnische Perfusion mit erniedrigter hepatovenöser Sättigung beschrieben [33;89;90]. Diese Untersuchungen unterstützen unsere Ergebnisse, nach welchen die  $S_vO_2$  bei Patienten mit niedriger  $S_{cv}O_2$  beobachtet wurde und die Sauerstoffextraktionsrate die wichtigste Determinante der Differenz zwischen der  $S_vO_2$  und der  $S_{cv}O_2$  war. Die Analyse der gepoolten Messungen der beiden venösen Sättigungen zeigte zwar einen niedrigen Bias, jedoch klinisch inakzeptable hohe LOA. Daher kann generell die  $S_{cv}O_2$  nicht als Ersatz für die  $S_vO_2$  in der von uns untersuchten Patientenpopulation verwendet werden. Es sind jedoch bei kritisch kranken Patienten auch eine gute Korrelation zwischen den beiden Sättigungen über mehrere Tage beschrieben worden. Von den Autoren wurde daher gefolgert, dass im intensivstationären Setting die  $S_{cv}O_2$  verwendet werden kann, um das Sauerstoffangebot abschätzen zu können [32]. Andererseits haben weitere Studien gezeigt, dass bei Patienten mit eingeschränkter splanchnischer Perfusion die  $S_{cv}O_2$  die  $S_vO_2$  überschätzt [31]. Dies könnte zu einer verspäteten Behandlung von Patienten mit einem mangelhaften Sauerstoffangebot in der Peripherie führen. In dem von uns gewählten Setting ist eine eingeschränkte splanchnische Mikrozirkulation beschrieben, sodass dies möglicherweise zum Teil die fehlende Übereinstimmung zwischen den beiden Sättigungen erklären kann. Weiterhin haben wir gezeigt, dass eine der Hauptdeterminanten der  $\Delta S_vO_2 - S_{cv}O_2$  die Sauerstoffextraktionsrate war. Nachdem kardiochirurgische Patienten eine signifikante Änderung der Sauerstoffextraktionsrate über die Zeit erleiden, erklärt dies sicherlich den Unterschied zu intensivstationären Patienten. Andere Studien kamen, wie auch wir, zu dem Ergebnis, dass die beiden venösen Sättigungen nicht gleichgesetzt werden können [91-93]. Nachdem jedoch selten therapeutische Entscheidungen aufgrund einer einzigen Messung getroffen werden, ist es wichtig Veränderungen im Trend zu betrachten.

Experimentelle Untersuchungen haben gezeigt, dass Veränderungen der  $S_vO_2$  im selben Maße von Veränderungen der  $S_{cv}O_2$  gefolgt werden [94]. Eine vor kurzem publizierte klinische Untersuchung hat dies auch an einem neurochirurgischen Patientenkollektiv gezeigt [30]. Im Gegensatz zu unserer Studie wurden hier, bei vergleichsweise stabiler Hämodynamik, jedoch nur intraoperative Messzeitpunkte untersucht. Da gleichwohl angenommen werden kann, dass die Sauerstoffextraktionsrate bei diesen neurochirurgischen Patienten intraoperativ keinen größeren Änderungen unterworfen war – und dies immerhin die Hauptdeterminante der  $\Delta S_vO_2 - S_{cv}O_2$  darstellt, erklärt dies sicherlich, dass in unserer Untersuchung die relativen Veränderungen der  $S_vO_2$  nicht gut durch die  $S_{cv}O_2$  abgebildet wurden. Sicherlich führten sowohl die Operation mit EKZ, als auch die postoperative intensivstationäre Phase, zu größeren Änderungen der Sauerstoffextraktionsrate als das in der beschriebenen Studie gewählte Setting. Diese Beobachtung wurde auch schon in einer weiteren Untersuchung beschrieben, in welcher mit einer Korrelation von  $r^2$  zwischen 0.549 und 0.617 auch die relativen Veränderungen zwischen den Sättigungen nicht ideal abgebildet wurden [93]. In unserer Studie konnten wir zeigen, dass bei Patienten mit niedriger  $S_vO_2$  ein Trend zu beobachten war, die  $S_vO_2$  zu überschätzen, wenn die  $S_{cv}O_2$  betrachtet wird und gleichermaßen die  $S_{cv}O_2$  die  $S_vO_2$  unterschätzt, wenn die  $S_vO_2$  hoch ist. Daher besteht die Gefahr, dass bei der Verwendung der  $S_{cv}O_2$  als Ersatz für die  $S_vO_2$  bei Patienten mit niedriger  $S_vO_2$  und hoher Sauerstoffextraktionsrate eine inadäquate globale Perfusion nicht rechtzeitig detektiert wird. Weiterhin ist zu berücksichtigen, dass auch bei Patienten mit normaler  $S_vO_2$  regionale Minderperfusion der Beobachtung entgehen kann, wenn die  $S_{cv}O_2$  niedrig ist. Dies kann klinisch relevant sein, obgleich die klinische Bedeutung einer niedrigen  $S_{cv}O_2$  ohne Veränderung der  $S_vO_2$  unbekannt ist. Hier muss eine weiterführende Untersuchung Klärung schaffen. Patienten, die eine  $S_{cv}O_2$  über 70% zeigen, scheinen eine uneingeschränkte Sauerstoffversorgung der Gewebe zu haben. Der in unserer Studie berechnete Cut-off von 70,1% muss in weiteren Studien evaluiert werden, da das Konfidenzintervall der Regressionsanalyse sowohl über, als auch unter dem berechneten Cut-off hoch ist. Nichtsdestotrotz zeigten in unserer Studie alle Patienten mit einer  $S_{cv}O_2$  größer oder gleich 70% eine  $S_vO_2$  von größer 64% (Median 75%, Quartale 71%-79%), was in einer vorangegangenen Studie als ein Marker für eine ausreichende Perfusion bewertet wurde [95]. Natürlich muss dies durch Outcomestudien verifiziert werden, die eine zielgerichtete Therapie auf eine  $S_{cv}O_2$  von mehr als 70% als Parameter nutzen.

Als Schlussfolgerung unserer Ergebnisse nehmen wir an, dass in dem von uns gewählten Setting nur hohe Werte der  $S_{cv}O_2$  eine inadäquate periphere Sauerstoffversorgung ausschließen können. Dies wurde durch die Rivers-Studie bestätigt, die durch eine zielorientierte Therapie mit der  $S_{cv}O_2$  als Zielparameter, eine signifikant

erniedrigte Mortalität in der Behandlungsgruppe zeigte [27;96]. In dieser Studie konnte durch eine Optimierung der  $S_{cv}O_2$  auf mindestens 70% eine Reduktion der 28-Tage-Mortalität von 46,5% auf 30,5% ( $p < 0.01$ ) erreicht werden. Bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz kann die  $S_{cv}O_2$  als ein Trigger zur inotropen Katecholamintherapie verwendet werden. So wurde in einer Studie eine  $S_{cv}O_2$  unter 60% als Cut-off verwendet, um Patienten im kardiogenen Schock zu identifizieren [97]. Nach unseren Daten sollte jedoch dieser Cut-off höher gewählt werden und möglicherweise bietet erst eine  $S_{cv}O_2 \geq 70\%$  ausreichende Sicherheit. Daher nehmen wir an, dass eine  $S_{cv}O_2$  unter 70% mit einer globalen Hypoperfusion einhergehen kann (niedrige  $S_vO_2$ ), jedoch ebenso mit einer normalen globalen Perfusion (normale oder erhöhte  $S_vO_2$ ). Aus diesem Grund ist es wichtig zu berücksichtigen, dass auch eine nur relativ gering verminderte  $S_{cv}O_2$  (60% bis 70%) bei einigen Patienten mit relativ dramatisch eingeschränkten Werten der  $S_vO_2$  assoziiert sein kann.

#### *Hämodynamische Optimierung durch zielorientierte Algorithmen und Outcome*

Die hämodynamische Optimierung durch zielorientierte Algorithmen führte sowohl in der Intensivmedizin [27], als auch in der operativen Medizin [98] zu einem verbesserten Outcome im Sinne einer reduzierten Mortalität und Krankenhausliegedauer. In einer Studie [99] an 33 Patienten, die sich einem nicht-kardiochirurgischen Hochrisikoeingriff unterzogen haben, konnte durch eine an die PPV adaptierte Volumentherapie eine verkürzte Krankenhausverweildauer (7 Tage versus 17 Tage) erreicht werden. Schon 1988 publizierte Shoemaker et al. [4], dass durch eine EGDT das postoperative Outcome bei Hochrisikoeingriffen verbessert werden kann. Die zugrundeliegende Beobachtung war, dass Patienten, die einen Hochrisikoeingriff überlebt haben, im Vergleich zu den Nichtüberlebenden einen erhöhten Cardiac Index, ein höheres Sauerstoffangebot und einen höheren Sauerstoffverbrauch hatten. Durch eine PAK-gesteuerte EGDT, die diese Variablen in den gewünschten Zielbereich adjustierte, konnte eine signifikante Reduktion der Mortalität in der Protokollgruppe erreicht werden. Auch neuere Daten zeigten, dass durch eine gezielte Beeinflussung hämodynamischer Variablen - hier das Sauerstoffangebot - ein positiver Outcomeeffekt erzielt werden kann. In einer Studie [5] an 62 Patienten, die einer zielorientierten Therapie nach einem allgemeinchirurgischen Eingriff unterzogen wurden, wurde ein Sauerstoffangebot von  $600\text{ml}/\text{min}/\text{m}^2$  angestrebt. Im Rahmen dieser Studie wurde daher das HZV per Lithiumdilution und Pulskonturanalyse bestimmt. In der EGDT-Gruppe zeigten sich postoperativ weniger Komplikationen, die Krankenhausverweildauer war ebenfalls reduziert. Auch bei kardiochirurgischen Eingriffen konnte durch die Überwachung von hämodynamischen Parametern und deren gezielte Modifikation ein positiver Outcomeeffekt erreicht werden. Durch eine frühzeitige an Zielgrößen orientierte Therapie bei kardiochirurgischen Patienten kann die Hämodynamik dieser Patienten durch gezielte

Flüssigkeitstherapie, sowie durch eine gezielte Therapie mit inotropen Substanzen und Vasopressoren, anhand von Parametern wie Herzzeitvolumen oder anderen hämodynamischen Parametern (z.B. PPV, GEDVI,  $S_vO_2$ ), optimiert werden und hieraus ggf. positive Effekte auf den postoperativen Verlauf erreicht werden, da hierdurch möglicherweise Mangelperfusion und eine Sauerstoffminderversorgung von Gewebe verhindert werden kann. Bereits 1999 zeigte Reich [100], dass intraoperative hämodynamische Instabilität bei kardiochirurgischen Eingriffen einen Einfluss auf das Outcome hat. Bei über 2000 Patienten wurde durch multivariate logistische Regressionsanalyse festgestellt, dass intraoperative hämodynamische Instabilität (z.B. Hypotension, pulmonale Hypertension) unabhängig mit erhöhter Mortalität, Schlaganfallhäufigkeit und postoperativem myokardialer Ischämie assoziiert war. Rady et al. [101] untersuchten perioperative Risikofaktoren, die als Prädiktoren für Morbidität und Mortalität nach kardiochirurgischen Eingriffen genutzt werden können. Als wesentliche Outcomemerkmale wurden postoperativer Tod, Organdysfunktionen, nosokomiale Infektionen, Dauer der Beatmung und Dauer der intensivstationären Behandlung bei 1157 Patienten bestimmt. Als Prädiktoren für eine erhöhte postoperative Morbidität wurden Vorhandensein von IABP, Bluttransfusion von mehr als 10 Transfusionseinheiten, Re-Operation, Tachykardie ( $<120/\text{min}$ ), Behandlung mit Vasopressoren oder Inotropika und eine fortbestehende Anämie nach dem 2. postoperativen Tag festgestellt. Prädiktiv für ein erhöhtes postoperatives Mortalitätsrisiko waren postoperativer kardiogener Schock, systemisches Sauerstoffangebot  $< 320 \text{ ml}/\text{min}/\text{m}^2$ , Bluttransfusion von mehr als 10 Transfusionseinheiten Erythrozytenkonzentrate, MAD  $< 60 \text{ mmHg}$ , Tachykardie ( $<120/\text{min}$ ), ZVD  $> 15 \text{ mmHg}$ , SVI  $< 30 \text{ ml}/\text{m}^2$ , Behandlung mit Inotropika und arterielles Bikarbonat  $< 20 \text{ mmol}/\text{l}$ . Somit zeigte sich in dieser Studie, dass hämodynamische Variablen im intra- und postoperativen Verlauf relevant für das postoperative Outcome der Patienten sind und durch deren Beeinflussung möglicherweise die erhöhte Morbidität oder Mortalität reduziert werden könnte. Schon 1997 beschrieb Pölönen et al. [102] die Tatsache, dass Patienten mit kompliziertem postoperativen Verlauf nach kardiochirurgischen Eingriffen, hämodynamische Veränderungen, im Vergleich zu Patienten mit unkompliziertem Verlauf, aufweisen. In einer Studie, die Risikofaktoren für eine verlängerte ITS-Behandlung ( $> 5$  Tage) analysierte, zeigte sich, dass die wichtigste unabhängige Determinante die Sauerstoffextraktionsrate nach 6 Stunden ITS-Behandlung war. Damit scheint sich in dieser Studie zu bestätigen, dass ein unzureichendes systemisches (und regionales) Sauerstoffangebot, reflektiert durch eine kompensatorisch erhöhte Sauerstoffausschöpfung, mit einem schlechten Outcome assoziiert ist. In einer Studie von Kapoor et al [103] wurden 30 Patienten mit einem EURO-Score größer oder gleich 3, die sich einer koronarchirurgischen Operation unterzogen auf eine EGDT-Gruppe und eine Kontrollgruppe randomisiert. In der EGDT-Gruppe wurde durch gezielte



hämodynamische Interventionen folgende Zielvariablen angestrebt: CI 2,5-4,2 l/min/m<sup>2</sup>, SVI 30-65 ml/Schlag/m<sup>2</sup>, SVRI 1500-2500 dyn/s/cm<sup>5</sup>/m<sup>2</sup>, S<sub>cv</sub>O<sub>2</sub>>70%, SVV < 10%. In der EGDT-Gruppe konnte hier eine nicht signifikante Verkürzung der Beatmungsdauer, der Dauer der Katecholamintherapie, der Dauer der ITS-Behandlung und der Krankenhausbehandlung erreicht werden. Eine weitere Studie aus der Arbeitsgruppe von Polonen [95] wurde in einer EGDT- Gruppe aus 403 randomisierten kardiochirurgischen Patienten das frühe postoperative Sauerstoffangebot anhand der Optimierung der S<sub>v</sub>O<sub>2</sub> und des postoperativen Laktatspiegels erhöht. In der EGDT konnte dadurch eine verkürzte Krankenhausbehandlungsdauer erreicht werden. Weiterhin konnte eine signifikante Reduktion von Organdysfunktionen bei der Entlassung in der EGDT- Gruppe erreicht werden. Goepfert et al. [104] zeigte in einer Studie an 40 Patienten, die sich einem kardiochirurgischen Eingriff unterzogen, dass durch eine gezielte Optimierung der Hämodynamik anhand der Zielparameter GEDVI > 640 ml/m<sup>2</sup>, CI > 2,5 l/min/m<sup>2</sup>, und MAD > 70 mmHg die Dauer der Katecholamintherapie und die Menge an Vasopressoren signifikant reduzieren lies. Weiterhin kam es zu einer Verkürzung der Beatmungsdauer und der ITS Behandlungsdauer.

Insgesamt haben Studien gezeigt, dass auch bei kardiochirurgischen Patienten durch eine EGDT ein positiver Outcomeeffekt erzielt werden kann. Die Mehrzahl der Studien haben in der EGDT- Gruppe durch eine gezielte hämodynamische Therapie, welche auf das Erreichen bestimmter Zielparameter ausgerichtet war, das Sauerstoffangebot an periphere Gewebe erhöht und hierdurch möglicherweise subklinische Minderperfusion und Ischämie verhindert. Bei allen diesen Studien und klinischer Anwendung von Strategien der EGDT ist - insbesondere beim Einsatz neuer Monitoringverfahren - wichtig, dass die Zielvariable der hämodynamischen Optimierung valide bestimmt wird und damit keine falschen Therapiekonsequenzen aus möglicherweise nicht validen hämodynamischen Messwerten gezogen werden – mit somit möglicherweise negativen Outcomeeffekten für die Patienten.

#### 4.2. Regionales hämodynamisches Monitoring

Trotz Fortschritten der modernen Intensivmedizin stellt das Multiorganversagen (MOV) und das Multiorgandysfunktionssyndrom (MODS) eine der wichtigsten Komplikationen nach kardiochirurgischen Eingriffen dar. Die hohe Mortalität von 50-70% von Patienten mit MODS hat sich in den letzten Jahren kaum verändert. Eine eingeschränkte splanchnische Perfusion und eine Beeinträchtigung der Leber- und Darmfunktion ist häufig integraler Bestandteil des MODS. Vielfach sind bakterielle und mykotische Infektionen verantwortlich für die Initiation von immunologischen Kaskaden, die zu einem systemischen inflammatorischen Response-Syndrom (SIRS) führen und dann nicht selten bei postoperativen kardiochirurgischen Patienten ursächlich für eine folgende Immunparalyse sind. Dies kann dann zu einer weiteren Verschlechterung der schon eingeschränkten Mikrozirkulation führen und durch eine metabolische Entgleisung im Zusammenhang mit einer verminderten Endorganperfusion zum Multiorganversagen und zum Tod führen. Parameter der globalen Hämodynamik und des globalen Sauerstoffangebots bzw. -verbrauchs geben nur unzureichend Information über die regionale Hämodynamik.

Organfunktionen und -dysfunktionen sind kein „Alles-oder-nichts“-Konzept, sondern ein Kontinuum von leicht eingeschränkter Organdysfunktion, bis zum totalen Organversagen. Der Schweregrad des MODS wird zum einen determiniert durch die initiale Schädigung und der Zeitspanne zwischen dieser Schädigung und dem Beginn einer adäquaten Behandlung. Der Darm und die splanchnische Perfusion scheint einer der Schlüsselpunkte für die Entstehung eines Multiorgandysfunktionssyndroms zu sein. Zunehmend zeigt sich, dass gastrointestinale Hypoperfusion und ein mangelhaftes Sauerstoffangebot die Darmmukosa subklinisch schädigt, noch bevor andere Gewebe betroffen sind.

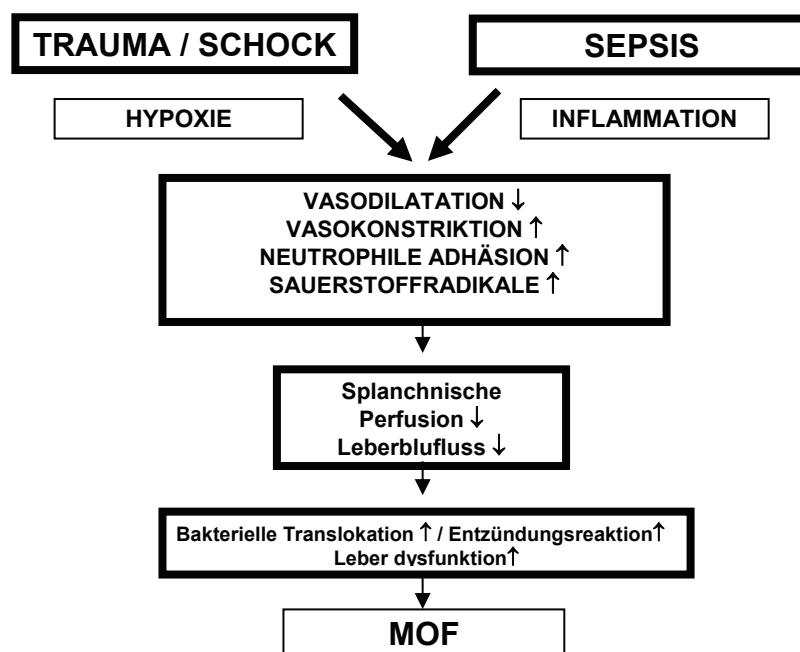


Abbildung 1

Selbst wenn Parameter der globalen Hämodynamik und Oxygenierung wieder normalisiert wurden, können Minderperfusion und Vasokonstriktion im Splanchnikusgebiet bestehen bleiben. Mesenteriale Minderperfusion ist von entscheidender Bedeutung für die Entwicklung von Störungen der Blut-Darm-Schranke. Daher sollten bei Patienten mit kritischer Organfunktion, zusätzlich zur Makrozirkulation, auch Parameter der regionalen Perfusion eingesetzt werden. Da das Splanchnikusgebiet aufgrund der entsprechenden Rezeptorverteilung am ehesten durch eine Minderperfusion bedroht ist, sollte hier die regionale Perfusion mit beurteilt werden.

#### *Perioperatives regionales Perfusions- und Funktionsmonitoring des Splanchnikus*

Im Rahmen der von uns durchgeführten Untersuchung (3.2.1) wurde die Plasmaverschwinderate von Indozyaninrön (PDR ICG) perioperativ bei koronarchirurgischen Eingriffen mit niedrigem Risikoprofil bestimmt. Wir konnten zeigen, dass die PDR ICG perioperativ bei diesen Patienten anstieg. Es kann folglich die Schlussfolgerung gezogen werden, dass die splanchnische Durchblutung bei den von uns untersuchten Patienten anstieg und die hepato-splanchnische Funktion nicht kritisch beeinträchtigt war. Entsprechend beobachteten wir im Rahmen der Studie keinen postoperativen Anstieg der Transaminasen. Es können somit anhand dieser Studie perioperative Normwerte der PDR ICG für unkomplizierte koronarchirurgische Eingriffe abgeleitet werden. Dies bietet in der Zukunft die Möglichkeit, Patienten mit abnormal niedrigen PDR ICG-Werten zu identifizieren, welche gefährdet sind, im weiteren Verlauf, Komplikationen, aufgrund einer kritisch eingeschränkten splanchnischen Perfusion/Funktion, zu erleiden. Die PDR ICG wurde ursprünglich als Parameter der splanchnischen Perfusion und Funktion, hauptsächlich bei Intensivpatienten und bei Patienten nach Leberchirurgie evaluiert [50;51;105]. Kimura et al. zeigten, dass extrem niedrige Werte der PDR ICG sowie ein fehlender Anstieg unter Therapie für ein schlechtes Outcome prädiktiv waren [50]. Bei Patienten nach Lebertransplantation wurde der Parameter der PDR ICG als frühes Zeichen einer Abstoßung und zum Monitoring der Transplantatfunktion erfolgreich eingesetzt [105]. Eine weitere Studie zeigte einen Anstieg der PDR ICG nach koronarchirurgischen Eingriffen [106]. In dieser Studie wurden allerdings keine Parameter der globalen Hämodynamik zu den korrespondierenden Werten der PDR ICG angegeben [106]. Operative Eingriffe, und im besonderen Maße koronarchirurgische Eingriffe, führen zu einer inflammatorischen Reaktion [107]. Diese ist gekennzeichnet durch einen Anstieg von proinflammatorischen Zytokinen, Leukozytose, Fieber und einem erhöhten HZV [33;107]. Diese Phänomene wurden auch bei unseren Patienten beobachtet. Teilweise wurde sicherlich der Anstieg des HZV auch durch eine Volumentherapie und durch die Gabe von Katecholaminen verursacht. Es ist jedoch bekannt, dass ein Anstieg des globalen HZV nicht unbedingt zu einer Verbesserung der

Mikrozirkulation im Splanchnikus führt [108], sondern im Gegenteil, nach Operationen mit EKZ eingeschränkt sein kann [46;47]. Sakka et al. zeigte, dass seine Volumentherapie und eine Optimierung von Parametern der globalen Hämodynamik nicht immer zu einer verbesserten splanchnischen Perfusion führt [108]. Bekannterweise führt jedoch eine splanchnische Minderperfusion zu erhöhter postoperativer Morbidität, sowie erhöhter Mortalität [109-111]. Braun et al. zeigte passend zu diesen Untersuchungen, dass auch Patienten mit klinisch unauffälligem Verlauf eine erhöhte hepato-splanchnische Sauerstoffausschöpfung aufwiesen und damit der Gefahr einer transienten relativen Hypoperfusion ausgesetzt sind [33]. Somit wäre zumindest bei Risikopatienten ein bettseitiger Monitor zur Überwachung der hepato-splanchnischen Perfusion und Funktion zu fordern. Wir haben in der von uns durchgeführten Untersuchung sowohl einen Anstieg der PDR ICG, als auch einen Anstieg des HZV beobachtet. Daher könnte der Anstieg der PDR ICG auf einen erhöhten regionalen Blutfluss zurückzuführen sein. Nachdem wir aber den regionalen Blutfluss nicht direkt gemessen haben, bleibt diese Annahme spekulativ. Der Anstieg der PDR ICG kann jedoch nur auf eine Verbesserung der Leberperfusion, oder der Leberfunktion zurückzuführen sein. ICG wird über einen energieabhängigen Prozess von Hepatozyten in die Galle eliminiert [112]. Nachdem durch andere Gruppen gezeigt wurde, dass Leberfunktionstests, wie beispielsweise der MEGX-Test nach Operationen mit EKZ entweder unbeeinflusst, oder leicht eingeschränkte Ergebnisse im Sinne einer leicht verminderten Leberfunktion zeigt [33;113], erscheint es legitim, anzunehmen, dass der von uns beobachtete Anstieg der PDR ICG eher auf eine verbesserte Perfusion, und nicht auf eine durch den operativen Eingriff induzierte verbesserte Leberfunktion, zurückzuführen ist. Ferner zeigten auch klinische Routinelaborparameter keine Hinweise auf eine Schädigung der Leber. Selbst die Maximalwerte der ASAT und ALAT waren postoperativ im Normbereich. Unabhängig davon muss jedoch berücksichtigt werden, dass diese Parameter erst einen schon eingetretenen Schaden quantifizieren und daher als Frühwarnzeichen ungeeignet sind [47;114].

In der von uns durchgeführten Untersuchung haben wir Normalwerte der PDR ICG nach unkomplizierten koronarchirurgischen Eingriffen bei Patienten mit niedrigem Risikoprofil beschrieben. Dies ermöglicht in Zukunft Patienten mit abnormal niedriger postoperativer PDR ICG zu identifizieren, die gefährdet sind, Komplikationen aufgrund einer hepato-splanchnischen Hypoperfusion zu erleiden. Wir spekulieren, dass sich nach unkomplizierten Eingriffen die erhöhte PDR ICG auf einem erhöhten splanchnischen Blutfluss begründet. Möglicherweise kann jedoch bei einigen Patienten, trotz Anstieg des globalen HZV die PDR ICG nicht parallel ansteigen. Inwieweit diese Patienten besonders gefährdet sind postoperative Komplikationen durch eine klinisch relevante splanchnische

Minderperfusion zu erleiden, muss durch Studien an Patienten mit höherem Risikoprofil geklärt werden.

*Perioperative Plasmaverschwinderate von Indozyanin grün und Prädiktion einer verlängerten intensivstationären Behandlung*

Eine schwerwiegende Minderperfusion des hepato-splanchnischen Systems nach kardiochirurgischen Eingriffen stellt eine seltene, jedoch häufig fatale Komplikation dar. Sehr viel häufiger zeigen sich jedoch weniger ausgeprägte Mangelperfusions, mit einer erhöhten Sauerstoffextraktionsrate im hepato-splanchnischen System, aufgrund von Umverteilungen in andere Organsysteme [33;115]. Daher werden in letzter Zeit verstärkt Anstrengungen unternommen, die hepato-splanchnische Durchblutung während und nach kardiochirurgischen Eingriffen zu überwachen. Die PDR ICG stellt ein klinisch etabliertes und validiertes Verfahren dar, die Leberfunktion und -perfusion zu überwachen [113;116-118]. Nach intravenöser Injektion wird ICG zunächst an Plasmaproteine gebunden und dann durch einen energieabhängigen Prozess von Hepatozyten in die Galle eliminiert. Eine Vielzahl von Studien hat gezeigt, dass die PDR ICG nicht nur die Funktion und Perfusion der Leber anzeigt [50;119-123], sondern auch prognostische Bedeutung hat [50;51;124]. Der Effekt der Hämodilution auf die hepato-splanchnische Perfusion wurde vielfach untersucht. In einer tierexperimentellen Arbeit zeigte sich, dass eine Hämodilution auf einen Hämatokrit von 20% mit einer erhöhten hepato-splanchnischen Perfusion und einer verbesserten ICG-Clearance assoziiert war [125;126]. Dies konnte auch in einer klinischen Untersuchung durch unsere Arbeitsgruppe verifiziert werden [41]. Es wurde jedoch auch beschrieben, dass manche Patienten nach kardiochirurgischen Eingriffen eine hepato-splanchnische Minderperfusion, quantifiziert anhand einer verminderten ICG Clearance, aufweisen [116]. Somit scheint die hepato-splanchnische Funktion und Perfusion nach kardiochirurgischen Eingriffen durchaus variabel zu sein und von operativen und patientenindividuellen Funktionsgrößen beeinflusst zu werden. Ursächlich für eine postoperative hepato-splanchnische Dysfunktion könnte eine verstärkte proinflammatorische Antwort mit Aktivierung von Immunzellen wie Makrophagen und Granulozyten sein [127-129], sodass hier ein erweitertes Monitoring der hepato-splanchnischen Funktion und Perfusion bei Risikopatienten zu erwägen ist. Unter Berücksichtigung der prognostischen Wertigkeit einer erniedrigten PDR ICG im intensivstationären Setting, ist das Ergebnis unserer Untersuchung ein weiterer Hinweis auf die Schlüsselstellung der hepato-splanchnischen Funktion bei kritisch kranken Patienten. Die frühpostoperativ erniedrigte PDR ICG scheint damit möglicherweise ein früher Warnmarker für eine hepato-splanchnische Minderperfusion zu sein, die möglicherweise immunologische Kaskaden in Gang setzt, die ursächlich für die mit der erniedrigten postoperativen PDR ICG assoziierten verlängerten intensivstationären Behandlungsdauer sein könnte.

Andere Methoden zur Quantifizierung der Integrität der Leber und zur Erkennung von Schädigungen der Leber stellt die Enzymdiagnostik der ASAT und der alpha GST dar. Die ASAT wird im Zytoplasma und in den Mitochondrien der Hepatozyten gefunden. [47;130]. Das Enzym ist jedoch nicht hochspezifisch, da es auch im Myokard, im Skelettmuskel und in der Niere gefunden werden kann [42;47;131]. Herzchirurgische Eingriffe führen zu einer postoperativen Erhöhung der ASAT [47]. Als Ursache für diesen Anstieg wird in den meisten Untersuchungen eine Schädigung der Hepatozyten durch inflammatorische Prozesse nach EKZ angesehen, die wie bereits beschrieben, zu einer transienten hepato-splanchnischen Mangelperfusion führen können [35-38]. Allerdings konnten wir, und andere Arbeitsgruppen, zeigen, dass dieser Anstieg relativ spät zu beobachten und unspezifisch bezüglich weiterer Komplikationen ist [132]. Die alpha GST erscheint aufgrund ihrer relativ geringen Molekülgröße (56kDA) schneller im Plasma und ist spezifischer als die ASAT [43]. Klinisch wird die alpha-GST daher eingesetzt frühzeitig Leberschäden nach operativen Eingriffen und nach Lebertransplantationen zu erkennen [130;133;134]. In unserer Untersuchung fanden sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen der Hämodilution. Die bei uns ebenso beobachteten postoperativen Anstiege, wurden schon in vorherigen Studien beschrieben [46;46;47]. Auch für den postoperativen Anstieg der alpha-GST werden die oben beschriebenen inflammatorischen Mechanismen verantwortlich gemacht [35-38]. Bezüglich der Leberenzymdiagnostik muss jedoch angemerkt werden, dass weder die alpha GST, noch andere Standardleberfunktionstests spezifisch und sensitiv genug sind, Patienten mit postoperativer Leberdysfunktion rechtzeitig zu erkennen [47;114]. Signifikante Anstiege der alpha GST, bzw. der ASAT zeigen einen strukturellen Leberschaden an. Dies ist jedoch erst sehr spät nach Beginn einer hepato-splanchnischen Minderperfusion zu erwarten. Somit stellt die Enzymdiagnostik keine Maßnahme dar, eine Leberschädigung zu verhindern, sondern allenfalls ein Mittel, den Schaden zu begrenzen. Im Gegensatz hierzu könnte ein funktioneller Parameter wie die PDR ICG geeignet sein, Patienten mit einer hepato-splanchnischen Minderperfusion frühzeitig zu identifizieren und eine strukturelle Schädigung zu verhindern. Im Einklang damit könnten unsere Ergebnisse einer Prädiktion von postoperativen Komplikationen und einer verlängerten postoperativen Behandlungsdauer durch die frühpostoperative PDR ICG gedeutet werden.

Zusammenfassend hat unsere Studie (3.2.2.) der Beeinflussung der hepato-splanchnischen Funktion und Perfusion bei koronarchirurgischen Eingriffen mit unterschiedlicher Hämodilution während EKZ gezeigt, dass die hepato-splanchnische Funktion und Perfusion, quantifiziert anhand der PDR ICG, der ASAT und der alpha GST, Unterschiede zwischen den Gruppen zeigte. Daher kann man annehmen, dass eine Hämodilution auf einen Hämatokrit von 20% während der EKZ, bei dem von uns untersuchten Patientenkollektiv, als



sicher bezüglich der hepato-splanchnischen Perfusion und Funktion angesehen werden kann.

Weiterhin wurde in der von uns durchgeführten Untersuchung erstmals beschrieben, dass nach koronarchirurgischen Eingriffen die hepato-splanchnische Funktion und Perfusion, quantifiziert anhand der PDR ICG, der früheste Marker war, der prädiktiv für eine verlängerte intensivstationäre Behandlungsdauer war.

## 5. Zusammenfassung

Die hier von uns durchgeführte Studie zum Monitoring der globalen Hämodynamik war die erste kontrollierte klinische Untersuchung zur Bewertung einer neuen Methode, welche durch unkalibrierte arterielle Wellenformanalyse eine Herzzeitvolumenbestimmung ermöglicht, im Vergleich zu zwei Standard-Methoden. Das wichtigste Ergebnis unserer Studie war, dass die intraoperative und frühe postoperative Herzzeitvolumenmessung durch die unkalibrierte arterielle Wellenform-Analyse, im Vergleich zu der pulmonal-arteriellen Thermodilutionsmessung, als klinischer Goldstandard mit einem klinisch inakzeptablen Fehler behaftet war. Im Gegensatz zu diesem Verfahren konnte eine bessere Korrelation des kalibrierten transpulmonalen Thermodilutions-Herzzeitvolumens und des pulmonal-arteriellen Thermodilutions-Herzzeitvolumens vor, während und nach den koronarchirurgischen Eingriffen beobachtet werden. Eine weitere Studie zeigte das auch die kalibrierte Pulskonturanalyse ohne erneute Re-kalibration nach extrakorporaler Zirkulation mit einem modifizierten Wesseling-Algorithmus keine valide Herzzeitvolumenbestimmung nachweisen konnte. Im Gegensatz dazu zeigte die von uns durchgeführte Studie eine exzellente Korrelation zwischen dem pulmonal-arteriellen Thermodilutions-Herzzeitvolumen und dem aortalen transpulmonalen Thermodilutions-Herzzeitvolumen vor extrakorporaler Zirkulation. Zusammenfassend zeigte unsere Studie zum Monitoring der Volumetherapie, dass die Füllungsdrücke ZVD und PCWD bei kardiochirurgischen Patienten im intraoperativen Verlauf keine geeigneten Parameter zur Steuerung der Volumetherapie darstellen. Gerade bei den durch die Sternotomie veränderten Druckverhältnissen im Thorax, ist die direkte Volumenmessung, z. B. mittels Bestimmung des GEDVI oder der dynamischen, die Volumenreagibilität anzeigenden Parameter SVV und PPV zur Volumensteuerung, den Druckparametern, ZVD und PCWD, deutlich überlegen. Weiterhin zeigte sich, dass nur relative Veränderungen der SVV, der PPV und des GEDVI prädiktiv für eine Volumenresponse war.

Zusammenfassend konnte in unserer vergleichenden Studie der gemischt-venösen und zentral-venösen Sättigung gezeigt werden, dass die Sauerstoffextraktionsrate die wichtigste Determinante der Differenz zwischen der  $S_vO_2$  und der  $S_{cv}O_2$  ist. Unter bestimmten klinischen Umständen kann daher die  $S_{cv}O_2$  erheblich von der  $S_vO_2$  abweichen. Daher sollten, bei ausgewählten klinischen Indikationen, beide Parameter überwacht werden, um eine globale, oder regionale Hypoperfusion auszuschließen. Zumindest in dem von uns gewählten Setting, bei herzchirurgischen Patienten, scheint eine  $S_{cv}O_2$  über 70% mit einer ausreichenden Sauerstoffversorgung der peripheren Gewebe einherzugehen. Dies sollte jedoch in Outcomestudien erneut evaluiert werden, die einen Therapiealgorithmus anwenden, der eine Optimierung der  $S_{cv}O_2$  auf 70% zum Ziel hat.

In der klinischen Anwendung von Strategien der zielorientierten hämodynamischen Therapie ist - insbesondere beim Einsatz neuer Monitoringverfahren - wichtig, dass die Zielvariable der hämodynamischen Optimierung valide bestimmt wird und somit keine falschen Therapiekonsequenzen aus möglicherweise nicht validen hämodynamischen Messwerten gezogen werden, da somit negative Outcomeeffekten für die Patienten entstehen könnten

In der von uns durchgeführten Untersuchung zur Messung der regionalen Hämodynamik haben wir Normalwerte der Plasmaverschwinderate von Indozyaningrün nach unkomplizierten koronarchirurgischen Operationen bei Patienten mit niedrigem Risikoprofil beschrieben. Dies ermöglicht in Zukunft, Patienten mit abnormal niedriger postoperativer Plasmaverschwinderate von Indozyaningrün zu identifizieren, die gefährdet sind Komplikationen aufgrund einer hepato-splanchnischen Hypoperfusion zu erleiden.

Zusammenfassend hat unsere Untersuchung der hepato-splanchnischen Funktion und Perfusion bei koronarchirurgischen Eingriffen mit unterschiedlicher Hämodilution während extrakorporalen Zirkulation gezeigt, dass die hepato-splanchnische Funktion und Perfusion, quantifiziert anhand der Plasmaverschwinderate von Indozyaningrün, der Aspartat-Aminotransferase und der alpha-Gluthation-S-Transferase keine Unterschiede zwischen den Gruppen zeigte. Weiterhin wurde in der von uns durchgeführten Untersuchung erstmals beschrieben, dass nach koronarchirurgischen Eingriffen die hepato-splanchnische Funktion und Perfusion, quantifiziert anhand der Plasmaverschwinderate von Indozyaningrün, der früheste Marker war, der prädiktiv für eine verlängerte intensivstationäre Behandlungsdauer war. Daher könnte im kardiochirurgischen Setting die Plasmaverschwinderate von Indozyaningrün als Marker für eine eingeschränkte regionale hepato-splanchnische Perfusion genutzt werden und ein an der Plasmaverschwinderate von Indozyaningrün zielorientierter Algorithmus angewendet werden, um bei Risikopatienten eine hepato-splanchnische Minderperfusion zu verhindern.

### **Limitationen**

Die Studien zur Evaluierung der Parameter der systemischen und regionalen Hämodynamik nach kardiochirurgischen Eingriffen sind alle im klinischen Kontext durchgeführt worden. Es handelt sich also bei den Untersuchungen nicht um experimentelle Arbeiten, sodass es nicht möglich ist, einen direkten kausalen Zusammenhang von Ursache und Wirkung zu bestimmen. Dies ist aufgrund der Vielzahl unterschiedlicher Einflussfaktoren im klinischen Alltag kaum möglich.

Bei allen Untersuchungen zur globalen und regionalen Perfusion existiert kein klinischer Goldstandard, der beispielweise das wahre Herzzeitvolumen des Patienten angibt. Daher ist die Bestimmung der Validität eines Verfahrens immer im Vergleich zu etablierten Verfahren zu sehen.

### **Relevanz der Studien**

Die besonderen Bedingungen kardiochirurgischer Eingriffe mit extrakorporaler Zirkulation stellt hämodynamische Monitoringverfahren vor besondere Probleme, da es sehr schnell zu teilweise dramatischen hämodynamischen Veränderungen kommt. Die Grundlage einer sinnvollen hämodynamischen Therapie, also die Applikation, bzw. der Entzug von Volumen, sowie eine inotrope oder vasoaktive Therapie, erfordert valide Messwerte, die als Ziel- und Steuergrößen eben jener Therapie dienen.

Die vorgestellten Studien haben alle unter diesen Bedingungen erstmals verschiedene Messmethoden zu Bestimmung des Herzzeitvolumens und des Volumenstatus evaluiert und wichtige methodische Einschränkungen beschrieben. Ebenso wurde unter den besonderen Bedingungen nach kardiochirurgischen Eingriffen erstmalig die Übereinstimmung der zentralvenösen Sättigung mit der gemischt-venösen Sättigung evaluiert und wichtige Faktoren identifiziert, die die Differenz zwischen den beiden Sättigungen bedingen.

Die Überwachung der Perfusion von Regionalkreisläufen und die hepato-splanchnische Funktion stellt bei intensivstationären Patienten ein etabliertes Monitoringverfahren dar. Die durchgeführten Studien konnten im operativen Setting bei kardiochirurgischen Patienten erstmalig eine frühe postoperative Assoziation zwischen einer eingeschränkten hepato-splanchnischen Funktion und einer verlängerten postoperativen intensivstationären Behandlungsdauer beschreiben.

## 6. Literatur

1. Hein OV, Birnbaum J, Wernecke K, England M, Konertz W, Spies C: Prolonged intensive care unit stay in cardiac surgery: risk factors and long-term-survival. *Ann.Thorac.Surg.* 2006; 81:880-885.
2. Hein OV, Birnbaum J, Wernecke KD, Konertz W, Jain U, Spies C: Three-year survival after four major post-cardiac operative complications. *Crit Care Med.* 2006; 34:2729-2737.
3. Carl M, Alms A, Braun J, Dongas A, Erb J, Goetz A et al.: [Guidelines for intensive care in cardiac surgery patients: haemodynamic monitoring and cardio-circulatory treatment guidelines of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery and the German Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine]. *Thorac.Cardiovasc.Surg.* 2007; 55:130-148.
4. Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB, Waxman K, Lee TS: Prospective trial of supranormal values of survivors as therapeutic goals in high-risk surgical patients. *Chest* 1988; 94:1176-1186.
5. Pearse R, Dawson D, Fawcett J, Rhodes A, Grounds RM, Bennett ED: Early goal-directed therapy after major surgery reduces complications and duration of hospital stay. A randomised, controlled trial [ISRCTN38797445]. *Crit Care* 2005; 9:R687-R693.
6. Swan HJ, Ganz W, Forrester J, Marcus H, Diamond G, Chonette D: Catheterization of the heart in man with use of a flow-directed balloon-tipped catheter. *N.Engl.J.Med.* 1970; 283:447-451.
7. Schmidt F, Thews G. Physiologie des Menschen. Berlin: Springer; 1995.
8. Ganz W, Swan HJ: Measurement of blood flow by thermodilution. *Am.J.Cardiol.* 1972; 29:241-246.
9. Connors AF, Jr., Speroff T, Dawson NV, Thomas C, Harrell FE, Jr., Wagner D et al.: The effectiveness of right heart catheterization in the initial care of critically ill patients. SUPPORT Investigators. *JAMA* 1996; 276:889-897.
10. Richard C, Warszawski J, Anguel N, Deye N, Combes A, Barnoud D 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; 290:2713-2720.
11. Richardson RP, Rhyne CD, Fong Y, Hesse DG, Tracey KJ, Marano MA et al.: Peripheral blood leukocyte kinetics following in vivo lipopolysaccharide (LPS) administration to normal human subjects. Influence of elicited hormones and cytokines. *Ann Surg* 1989; 210:239-245.
12. Linton R, Band D, O'Brien T, Jonas M, Leach R: Lithium dilution cardiac output measurement: a comparison with thermodilution. *Crit Care Med.* 1997; 25:1796-1800.
13. Bein B, Worthmann F, Tonner PH, Paris A, Steinfath M, Hedderich J et al.: Comparison of esophageal Doppler, pulse contour analysis, and real-time pulmonary artery thermodilution for the continuous measurement of cardiac output. *J.Cardiothorac.Vasc.Anesth.* 2004; 18:185-189.
14. Wesseling KH, Jansen JR, Settels JJ, Schreuder JJ: Computation of aortic flow from pressure in humans using a nonlinear, three-element model. *J Appl.Physiol* 1993; 74:2566-2573.
15. Sakai T, Takaori M, Fukui A, Endoh E, Kimura K: [The effect of IPPV, with or without PEEP, on central venous pressure]. *Masui* 1989; 38:730-735.
16. Martin EA, Charkoudian N: Changes in central venous pressure with vasoactive drug injections in humans. *Clin Auton.Res* 2005; 15:121-125.

17. Magder S: How to use central venous pressure measurements. *Curr Opin Crit Care* 2005; 11:264-270.
18. Kastrup M, Markewitz A, Spies C, Carl M, Erb J, Grosse J et al.: Current practice of hemodynamic monitoring and vasopressor and inotropic therapy in post-operative cardiac surgery patients in Germany: results from a postal survey. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2007; 51:347-358.
19. Pfeiffer UJ, Backus G, Blümel G, Eckart P, Müller P, Winkler P et al. A Fiberoptics-Based System for Integrated Monitoring of Cardiac Output, Intrathoracic Blood Volume, Extravascular Lung Water, O<sub>2</sub> Saturation, and a-v Differences. In: Lewis FR, Pfeiffer UJ, editors. Sanfrancisco,München.: Springer-Verlag.; 1990. p. 114-26.
20. Pfeiffer UJ. Das intrathorakale Blutvolumen als hämodynamischer Leitparameter. *Anästhesiologie und Intensivmedizin*. Berlin: Springer; 1990.
21. von Spiegel T, Hoefft A: [Transpulmonary indicator methods in intensive medicine] Transpulmonale Indikatorverfahren in der Intensivmedizin. *Anaesthesist*. 1998; 47:220-228.
22. Reuter DA, Kirchner A, Felbinger TW, Weis FC, Kilger E, Lamm P et al.: Usefulness of left ventricular stroke volume variation to assess fluid responsiveness in patients with reduced cardiac function. *Crit Care Med* 2003; 31:1399-1404.
23. Marx G, Cope T, McCrossan L, Swaraj S, Cowan C, Mostafa SM et al.: Assessing fluid responsiveness by stroke volume variation in mechanically ventilated patients with severe sepsis. *Eur J Anaesthesiol*. 2004; 21:132-138.
24. Reuter DA, Felbinger TW, Schmidt C, Kilger E, Goedje O, Lamm P et al.: Stroke volume variations for assessment of cardiac responsiveness to volume loading in mechanically ventilated patients after cardiac surgery. *Intensive Care Med*. 2002; 28:392-398.
25. Berkenstadt H, Margalit N, Hadani M, Friedman Z, Segal E, Villa Y et al.: Stroke volume variation as a predictor of fluid responsiveness in patients undergoing brain surgery. *Anesth.Analg*. 2001; 92:984-989.
26. Wiesenack C, Prasser C, Rodig G, Keyl C: Stroke volume variation as an indicator of fluid responsiveness using pulse contour analysis in mechanically ventilated patients. *Anesth.Analg*. 2003; 96:1254-1257.
27. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B et al.: Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N.Engl.J Med*. 2001; 345:1368-1377.
28. Reinhart K, Bloos F: The value of venous oximetry. *Curr Opin Crit Care* 2005; 11:259-263.
29. Edwards JD, Mayall RM: Importance of the sampling site for measurement of mixed venous oxygen saturation in shock. *Crit Care Med*. 1998; 26:1356-1360.
30. Dueck MH, Klimek M, Appenrodt S, Weigand C, Boerner U: Trends but not individual values of central venous oxygen saturation agree with mixed venous oxygen saturation during varying hemodynamic conditions. *Anesthesiology* 2005; 103:249-257.
31. Chawla LS, Zia H, Gutierrez G, Katz NM, Seneff MG, Shah M: Lack of equivalence between central and mixed venous oxygen saturation. *Chest* 2004; 126:1891-1896.
32. Reinhart K, Kuhn HJ, Hartog C, Bredle DL: Continuous central venous and pulmonary artery oxygen saturation monitoring in the critically ill. *Intensive Care Med* 2004; 30:1572-1578.
33. Braun JP, Schroeder T, Buehner S, Dohmen P, Moshirzadeh M, Grosse J et al.: Splanchnic oxygen transport, hepatic function and gastrointestinal barrier after normothermic cardiopulmonary bypass. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2004; 48:697-703.

34. Fiddian-Green RG: Associations between intramucosal acidosis in the gut and organ failure. *Crit Care Med.* 1993; 21:S103-S107.
35. Quigley RL, Caplan MS, Perkins JA, Arentzon CE, Alexander JC, Kuehn BE et al.: Cardiopulmonary bypass with adequate flow and perfusion pressures prevents endotoxaemia and pathologic cytokine production. *Perfusion.* 1995; 10:27-31.
36. Riddington DW, Venkatesh B, Boivin CM, Bonser RS, Elliott TS, Marshall T et al.: Intestinal permeability, gastric intramucosal pH, and systemic endotoxemia in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *JAMA* 1996; 275:1007-1012.
37. Boyle EM, Jr., Pohlman TH, Cornejo CJ, Verrier ED: Endothelial cell injury in cardiovascular surgery: ischemia-reperfusion. *Ann.Thorac.Surg.* 1996; 62:1868-1875.
38. Boyle EM, Jr., Pohlman TH, Johnson MC, Verrier ED: Endothelial cell injury in cardiovascular surgery: the systemic inflammatory response. *Ann.Thorac.Surg.* 1997; 63:277-284.
39. Meier-Hellmann A, Reinhart K, Bredle DL, Sakka SG: Therapeutic options for the treatment of impaired gut function. *J.Am.Soc.Nephrol.* 2001; 12 Suppl 17:S65-S69.
40. Hampton WW, Townsend MC, Schirmer WJ, Haybron DM, Fry DE: Effective hepatic blood flow during cardiopulmonary bypass. *Arch.Surg.* 1989; 124:458-459.
41. Mathie RT, Ohri SK, Batten JJ, Peters AM, Keogh BE: Hepatic blood flow during cardiopulmonary bypass operations: the effect of temperature and pulsatility. *J.Thorac.Cardiovasc.Surg.* 1997; 114:292-293.
42. Kennergren C, Mantovani V, Lonroth P, Nystrom B, Berglin E, Hamberger A: Monitoring of extracellular aspartate aminotransferase and troponin T by microdialysis during and after cardioplegic heart arrest. *Cardiology* 1999; 92:162-170.
43. Redick JA, Jakoby WB, Baron J: Immunohistochemical localization of glutathione S-transferases in livers of untreated rats. *J.Biol.Chem.* 1982; 257:15200-15203.
44. Beckett GJ, Dyson EH, Chapman BJ, Templeton AJ, Hayes JD: Plasma glutathione S-transferase measurements by radioimmunoassay: a sensitive index of hepatocellular damage in man. *Clin.Chim.Acta* 1985; 146:11-19.
45. Beckett GJ, Hayes JD: Glutathione S-transferases: biomedical applications. *Adv.Clin.Chem.* 1993; 30:281-380.
46. Jakob SM, Ruokonen E, Takala J: Assessment of the adequacy of systemic and regional perfusion after cardiac surgery. *Br.J Anaesth* 2000; 84:571-577.
47. Kumle B, Boldt J, Suttner SW, Piper SN, Lehmann A, Blome M: Influence of prolonged cardiopulmonary bypass times on splanchnic perfusion and markers of splanchnic organ function. *Ann.Thorac.Surg.* 2003; 75:1558-1564.
48. Lehmann C, Taymoorian K, Wauer H, Krausch D, Birnbaum J, Kox WJ: Effects of the stable prostacyclin analogue iloprost on the plasma disappearance rate of indocyanine green in human septic shock. *Intensive Care Med* 2000; 26:1557-1560.
49. Birnbaum J, Lehmann C, Taymoorian K, Krausch D, Wauer H, Grundling M et al.: [The effect of dopexamine and iloprost on plasma disappearance rate of indocyanine green in patients in septic shock]. *Anaesthesist* 2003; 52:1014-1019.
50. Kimura S, Yoshioka T, Shibuya M, Sakano T, Tanaka R, Matsuyama S: Indocyanine green elimination rate detects hepatocellular dysfunction early in septic shock and correlates with survival. *Crit Care Med* 2001; 29:1159-1163.



51. Sakka SG, Reinhart K, Meier-Hellmann A: Prognostic value of the indocyanine green plasma disappearance rate in critically ill patients. *Chest* 2002; 122:1715-1720.
52. Mayer J, Boldt J, Wolf MW, Lang J, Suttner S: Cardiac output derived from arterial pressure waveform analysis in patients undergoing cardiac surgery: validity of a second generation device. *Anesth.Analg.* 2008; 106:867-72, table.
53. Mehta Y, Chand RK, Sawhney R, Bhise M, Singh A, Trehan N: Cardiac output monitoring: comparison of a new arterial pressure waveform analysis to the bolus thermodilution technique in patients undergoing off-pump coronary artery bypass surgery. *J.Cardiothorac.Vasc.Anesth.* 2008; 22:394-399.
54. Biais M, Nouette-Gaulain K, Cottenceau V, Vallet A, Cochard JF, Revel P et al.: Cardiac output measurement in patients undergoing liver transplantation: pulmonary artery catheter versus uncalibrated arterial pressure waveform analysis. *Anesth.Analg.* 2008; 106:1480-6, table.
55. Godje O, Friedl R, Hannekum A: Accuracy of beat-to-beat cardiac output monitoring by pulse contour analysis in hemodynamical unstable patients. *Med Sci.Monit.* 2001; 7:1344-1350.
56. Penttila J, Snapir A, Kentala E, Koskenvuo J, Posti J, Scheinin M et al.: Estimation of cardiac output in a pharmacological trial using a simple method based on arterial blood pressure signal waveform: a comparison with pulmonary thermodilution and echocardiographic methods. *Eur J Clin Pharmacol.* 2006.
57. Pittman J, Bar-Yosef S, SumPing J, Sherwood M, Mark J: Continuous cardiac output monitoring with pulse contour analysis: a comparison with lithium indicator dilution cardiac output measurement. *Crit Care Med* 2005; 33:2015-2021.
58. Godje O, Hoke K, Goetz AE, Felbinger TW, Reuter DA, Reichart B et al.: Reliability of a new algorithm for continuous cardiac output determination by pulse-contour analysis during hemodynamic instability. *Crit Care Med* 2002; 30:52-58.
59. Rauch H, Muller M, Fleischer F, Bauer H, Martin E, Bottiger BW: Pulse contour analysis versus thermodilution in cardiac surgery patients. *Acta Anaesthesiol.Scand.* 2002; 46:424-429.
60. Jellema WT, Wesseling KH, Groeneveld AB, Stoutenbeek CP, Thijs LG, van Lieshout JJ: Continuous cardiac output in septic shock by simulating a model of the aortic input impedance: a comparison with bolus injection thermodilution. *Anesthesiology* 1999; 90:1317-1328.
61. Latson TW, Whitten CW, O'Flaherty D: Ventilation, thermal noise, and errors in cardiac output measurements after cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology* 1993; 79:1233-1243.
62. Della RG, Costa MG, Pompei L, Coccia C, Pietropaoli P: Continuous and intermittent cardiac output measurement: pulmonary artery catheter versus aortic transpulmonary technique. *Br.J Anaesth* 2002; 88:350-356.
63. Zollner C, Haller M, Weis M, Morstedt K, Lamm P, Kilger E 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; 14:125-129.
64. Rodig G, Prasser C, Keyl C, Liebold A, Hobbhahn J: Continuous cardiac output measurement: pulse contour analysis vs thermodilution technique in cardiac surgical patients. *Br.J Anaesth* 1999; 82:525-530.
65. Gilbert EM, Haupt MT, Mandanas RY, Huaranga AJ, Carlson RW: The effect of fluid loading, blood transfusion, and catecholamine infusion on oxygen delivery and consumption in patients with sepsis. *Am Rev Respir.Dis* 1986; 134:873-878.

66. Haupt MT, Gilbert EM, Carlson RW: Fluid loading increases oxygen consumption in septic patients with lactic acidosis. *Am Rev Respir.Dis* 1985; 131:912-916.
67. Buhre W, Weyland A, Schorn B, Scholz M, Kazmaier S, Hoeft A et al.: Changes in central venous pressure and pulmonary capillary wedge pressure do not indicate changes in right and left heart volume in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Eur J Anaesthesiol.* 1999; 16:11-17.
68. Hoeft A, Schorn B, Weyland A, Scholz M, Buhre W, Stepanek E et al.: Bedside assessment of intravascular volume status in patients undergoing coronary bypass surgery. *Anesthesiology* 1994; 81:76-86.
69. Hinder F, Poelaert JI, Schmidt C, Hoeft A, Mollhoff T, Loick HM et al.: Assessment of cardiovascular volume status by transoesophageal echocardiography and dye dilution during cardiac surgery. *Eur J Anaesthesiol.* 1998; 15:633-640.
70. Lichtwarck-Aschoff M, Beale R, Pfeiffer UJ: Central venous pressure, pulmonary artery occlusion pressure, intrathoracic blood volume, and right ventricular end-diastolic volume as indicators of cardiac preload. *J Crit Care* 1996; 11:180-188.
71. Godje O, Peyerl M, Seebauer T, Dewald O, Reichart B: Reproducibility of double indicator dilution measurements of intrathoracic blood volume compartments, extravascular lung water, and liver function. *Chest* 1998; 113:1070-1077.
72. Sakka SG, Bredle DL, Reinhart K, Meier-Hellmann A: 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; 14:78-83.
73. Della RG, Costa GM, Coccia C, Pompei L, Di Marco P, Pietropaoli P: Preload index: pulmonary artery occlusion pressure versus intrathoracic blood volume monitoring during lung transplantation. *Anesth.Analg.* 2002; 95:835-43, table.
74. Michard F, Alaya S, Zarka V, Bahloul M, Richard C, Teboul JL: Global end-diastolic volume as an indicator of cardiac preload in patients with septic shock. *Chest* 2003; 124:1900-1908.
75. Holm C, Melcer B, Horbrand F, Worl H, von Donnersmarck GH, Muhlbauer W: Intrathoracic blood volume as an end point in resuscitation of the severely burned: an observational study of 24 patients. *J Trauma* 2000; 48:728-734.
76. Reuter DA, Goepfert MS, Goresch T, Schmoeckel M, Kilger E, Goetz AE: Assessing fluid responsiveness during open chest conditions. *Br.J Anaesth* 2005; 94:318-323.
77. Luecke T, Roth H, Herrmann P, Joachim A, Weisser G, Pelosi P et al.: Assessment of cardiac preload and left ventricular function under increasing levels of positive end-expiratory pressure. *Intensive Care Med* 2004; 30:119-126.
78. Reuter DA, Goresch T, Goepfert MS, Wildhirt SM, Kilger E, Goetz AE: Effects of mid-line thoracotomy on the interaction between mechanical ventilation and cardiac filling during cardiac surgery. *Br.J Anaesth* 2004; 92:808-813.
79. Perel A: Assessing fluid responsiveness by the systolic pressure variation in mechanically ventilated patients. Systolic pressure variation as a guide to fluid therapy in patients with sepsis-induced hypotension. *Anesthesiology* 1998; 89:1309-1310.
80. Wiesenack C, Fiegl C, Keyser A, Prasser C, Keyl C: Assessment of fluid responsiveness in mechanically ventilated cardiac surgical patients. *Eur J Anaesthesiol.* 2005; 22:658-665.
81. Sander M, von Heymann C, Foer A, von Dossow V, Grosse J, Dushe S et al.: Pulse contour analysis after normothermic cardiopulmonary bypass in cardiac surgery patients. *Crit Care* 2005; 9:R729-R734.

82. Reuter DA, Bayerlein J, Goepfert MS, Weis FC, Kilger E, Lamm P et al.: Influence of tidal volume on left ventricular stroke volume variation measured by pulse contour analysis in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med* 2003; 29:476-480.
83. Lee J, Wright F, Barber R, Stanley L: Central venous oxygen saturation in shock: a study in man. *Anesthesiology* 1972; 36:472-478.
84. Berridge JC: Influence of cardiac output on the correlation between mixed venous and central venous oxygen saturation. *Br.J Anaesth* 1992; 69:409-410.
85. Schou H, Perez dS, V, Larsson A: Central and mixed venous blood oxygen correlate well during acute normovolemic hemodilution in anesthetized pigs. *Acta Anaesthesiol.Scand.* 1998; 42:172-177.
86. Reinhart K, Kersting T, Fohring U, Schafer M: Can central-venous replace mixed-venous oxygen saturation measurements during anesthesia? *Adv.Exp Med Biol.* 1986; 200:67-72.
87. Meier-Hellmann A, Reinhart K, Bredle DL, Specht M, Spies CD, Hannemann L: Epinephrine impairs splanchnic perfusion in septic shock. *Crit Care Med* 1997; 25:399-404.
88. De Backer D, Creteur J, Noordally O, Smail N, Gulbis B, Vincent JL: Does hepato-splanchnic VO<sub>2</sub>/DO<sub>2</sub> dependency exist in critically ill septic patients? *Am J Respir.Crit Care Med* 1998; 157:1219-1225.
89. Braun JP, Schroeder T, Buehner S, Jain U, Dopfmer U, Schuster J et al.: Small-dose epoprostenol decreases systemic oxygen consumption and splanchnic oxygen extraction during normothermic cardiopulmonary bypass. *Anesth.Analg.* 2006; 102:17-24.
90. Berendes E, Mollhoff T, Van-Aken H, Schmidt C, Erren M, Deng MC et al.: Effects of dopexamine on creatinine clearance, systemic inflammation, and splanchnic oxygenation in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Anesth Analg* 1997; 84:950-957.
91. Dongre SS, McAslan TC, Shin B: Selection of the source of mixed venous blood samples in severely traumatized patients. *Anesth.Analg.* 1977; 56:527-532.
92. Faber T: Central venous versus mixed venous oxygen content. *Acta Anaesthesiol.Scand.Suppl* 1995; 107:33-36.
93. Martin C, Auffray JP, Badetti C, Perrin G, Papazian L, Gouin F: Monitoring of central venous oxygen saturation versus mixed venous oxygen saturation in critically ill patients. *Intensive Care Med* 1992; 18:101-104.
94. Reinhart K, Rudolph T, Bredle DL, Hannemann L, Cain SM: Comparison of central-venous to mixed-venous oxygen saturation during changes in oxygen supply/demand. *Chest* 1989; 95:1216-1221.
95. Polonen P, Ruokonen E, Hippelainen M, Poyhonen M, Takala J: A prospective, randomized study of goal-oriented hemodynamic therapy in cardiac surgical patients. *Anesth.Analg.* 2000; 90:1052-1059.
96. Andrews P, Azoulay E, Antonelli M, Brochard L, Brun-Buisson C, De Backer D et al.: Year in review in intensive care medicine. 2005. I. Acute respiratory failure and acute lung injury, ventilation, hemodynamics, education, renal failure. *Intensive Care Med* 2006; 32:207-216.
97. Ander DS, Jaggi M, Rivers E, Rady MY, Levine TB, Levine AB et al.: Undetected cardiogenic shock in patients with congestive heart failure presenting to the emergency department. *Am J Cardiol.* 1998; 82:888-891.
98. Grebe D, Sander M, von Heymann C, Carl M, Spies CD: [Fluid therapy -- pathophysiological principles as well as intra- and perioperative monitoring]. *Anesthesiol.Intensivmed Notfallmed.Schmerzther.* 2006; 41:392-398.

99. Lopes MR, Oliveira MA, Pereira VO, Lemos IP, Auler JO, Jr., Michard F: Goal-directed fluid management based on pulse pressure variation monitoring during high-risk surgery: a pilot randomized controlled trial. *Crit Care* 2007; 11:R100.
100. Reich DL, Bodian CA, Krol M, Kuroda M, Osinski T, Thys DM: Intraoperative hemodynamic predictors of mortality, stroke, and myocardial infarction after coronary artery bypass surgery. *Anesth Analg* 1999; 89:814-822.
101. Rady MY, Ryan T, Starr NJ: Perioperative determinants of morbidity and mortality in elderly patients undergoing cardiac surgery. *Crit Care Med* 1998; 26:225-235.
102. Polonen P, Hippelainen M, Takala R, Ruokonen E, Takala J: Relationship between intra- and postoperative oxygen transport and prolonged intensive care after cardiac surgery: a prospective study. *Acta Anaesthesiol.Scand.* 1997; 41:810-817.
103. Kapoor PM, Kakani M, Chowdhury U, Choudhury M, Lakshmy, Kiran U: Early goal-directed therapy in moderate to high-risk cardiac surgery patients. *Ann.Card Anaesth* 2008; 11:27-34.
104. Goepfert MS, Reuter DA, Akyol D, Lamm P, Kilger E, Goetz AE: Goal-directed fluid management reduces vasopressor and catecholamine use in cardiac surgery patients. *Intensive Care Med* 2007; 33:96-103.
105. Faybik P, Krenn CG, Baker A, Lahner D, Berlakovich G, Steltzer H et al.: Comparison of invasive and noninvasive measurement of plasma disappearance rate of indocyanine green in patients undergoing liver transplantation: a prospective investigator-blinded study. *Liver Transpl.* 2004; 10:1060-1064.
106. Chetty G, Sharpe DA, Nandi J, Butler SJ, Mitchell IM: Liver blood flow during cardiac surgery. *Perfusion* 2004; 19:153-156.
107. Laffey JG, Boylan JF, Cheng DC: The systemic inflammatory response to cardiac surgery: implications for the anesthesiologist. *Anesthesiology* 2002; 97:215-252.
108. Sakka SG, Reinhart K, Meier-Hellmann A: Does the optimization of cardiac output by fluid loading increase splanchnic blood flow? *Br.J.Anaesth.* 2001; 86:657-662.
109. Ohri SK, Bjarnason I, Pathi V, Somasundaram S, Bowles CT, Keogh BE et al.: Cardiopulmonary bypass impairs small intestinal transport and increases gut permeability. *Ann.Thorac.Surg.* 1993; 55:1080-1086.
110. Ott MJ, Buchman TG, Baumgartner WA: Postoperative abdominal complications in cardiopulmonary bypass patients: a case-controlled study. *Ann.Thorac.Surg.* 1995; 59:1210-1213.
111. Bach F, Silomon M, Grundmann U, Sturner J, Graeter T, Larsen R: Splanchnikusperfusion unter Dopexamin bei kardiochirurgischen Eingriffen. *Anaesthesist* 1999; 48:713-717.
112. Niemann CU, Yost CS, Mandell S, Henthorn TK: Evaluation of the splanchnic circulation with indocyanine green pharmacokinetics in liver transplant patients. *Liver Transpl.* 2002; 8:476-481.
113. Autschbach R, Falk V, Lange H, Oellerich M, Walther T, Mohr FW et al.: Assessment of metabolic liver function and hepatic blood flow during cardiopulmonary bypass. *Thorac.Cardiovasc.Surg.* 1996; 44:76-80.
114. McSweeney ME, Garwood S, Levin J, Marino MR, Wang SX, Kardatzke D et al.: Adverse gastrointestinal complications after cardiopulmonary bypass: can outcome be predicted from preoperative risk factors? *Anesth.Analg.* 2004; 98:1610-7, table.
115. Ruokonen E, Takala J, Kari A: Regional blood flow and oxygen transport in patients with the low cardiac output syndrome after cardiac surgery. *Crit.Care Med.* 1993; 21:1304-1311.

116. Kramer WG, Romagnoli A: Effect of surgery and cardiopulmonary bypass on indocyanine green pharmacokinetics. *Tex.Heart Inst.J.* 1986; 13:77-82.
117. LEEVY CM, Mendenhall CL, LESKO W, HOWARD MM: Estimation of hepatic blood flow with indocyanine green. *J.Clin.Invest* 1962; 41:1169-1179.
118. Uusaro A, Ruokonen E, Takala J: Estimation of splanchnic blood flow by the Fick principle in man and problems in the use of indocyanine green. *Cardiovasc.Res.* 1995; 30:106-112.
119. Pollack DS, Sufian S, Matsumoto T: Indocyanine green clearance in critically ill patients. *Surg.Gynecol.Obstet.* 1979; 149:852-854.
120. Maynard ND, Bihari DJ, Dalton RN, Smithies MN, Mason RC: Increasing splanchnic blood flow in the critically ill. *Chest* 1995; 108:1648-1654.
121. Maynard ND, Bihari DJ, Dalton RN, Beale R, Smithies MN, Mason RC: Liver function and splanchnic ischemia in critically ill patients. *Chest* 1997; 111:180-187.
122. Sakka S, Meier-Hellmann A. Indocyanin Green for Assessment of liver function in Critically Ill Patients. Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine 2001. Berlin-Heidelberg-New York: Springer Verlag; 2001.
123. WIEGAND BD, KETTERER SG, Rapaport E: The use of indocyanine green for the evaluation of hepatic function and blood flow in man. *Am.J.Dig.Dis.* 1960; 5:427-436.
124. Kholoussy AM, Pollack D, Matsumoto T: Prognostic significance of indocyanine green clearance in critically ill surgical patients. *Crit Care Med* 1984; 12:115-116.
125. Habler O, Kleen M, Hutter J, Podtschaske A, Tiede M, Kemming G et al.: Effects of hemodilution on splanchnic perfusion and hepatorenal function. II. Renal perfusion and hepatorenal function. *Eur.J Med Res.* 1997; 2:419-424.
126. Kleen M, Habler O, Hutter J, Podtschaske A, Tiede M, Kemming G et al.: Effects of hemodilution on splanchnic perfusion and hepatorenal function. I. Splanchnic perfusion. *Eur.J.Med.Res.* 1997; 2:413-418.
127. Koo DJ, Chaudry IH, Wang P: Kupffer cells are responsible for producing inflammatory cytokines and hepatocellular dysfunction during early sepsis. *J.Surg.Res.* 1999; 83:151-157.
128. Landow L, Andersen LW: Splanchnic ischaemia and its role in multiple organ failure. *Acta Anaesthesiol.Scand.* 1994; 38:626-639.
129. Wang P, Ba ZF, Chaudry IH: Hepatic extraction of indocyanine green is depressed early in sepsis despite increased hepatic blood flow and cardiac output [published erratum appears in Arch Surg 1991 Sep;126(9):1093]. *Arch.Surg.* 1991; 126:219-224.
130. Chouker A, Martignoni A, Schauer RJ, Dugas M, Schachtner T, Kaufmann I et al.: Alpha-gluthathione S-transferase as an early marker of hepatic ischemia/reperfusion injury after liver resection. *World J.Surg.* 2005; 29:528-534.
131. Strom S, Bendz R, Olin C, Lundberg S: Serum enzymes with special reference to CK-MB following coronary bypass surgery. *Scand.J Thorac.Cardiovasc.Surg.* 1979; 13:53-59.
132. Olsson R, Hermodsson S, Roberts D, Waldenstrom J: Hepatic dysfunction after open-heart surgery. *Scand.J Thorac.Cardiovasc.Surg.* 1984; 18:217-222.
133. Koo DJ, Zhou M, Chaudry IH, Wang P: Plasma alpha-gluthathione S-transferase: a sensitive indicator of hepatocellular damage during polymicrobial sepsis. *Arch.Surg.* 2000; 135:198-203.

134. Trull AK, Facey SP, Rees GW, Wight DG, Noble-Jamieson G, Joughin C et al.: Serum alpha-glutathione S-transferase--a sensitive marker of hepatocellular damage associated with acute liver allograft rejection. *Transplantation* 1994; 58:1345-1351.



## 7. Danksagung

Es ist mir ein ganz besonderes Anliegen, mich an erster Stelle ausdrücklich bei Prof. Dr. Claudia Spies, Direktorin der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin der Charité Campus Virchow-Klinikum und Campus Charité Mitte, für die hervorragende wissenschaftliche Anleitung und immer konstruktive Unterstützung zu bedanken. Nur durch ihre unermüdliche Hilfe bei der Planung der Studien, Durchsicht der Manuskripte, Finanzierung der Forschungsarbeit und ihre Hilfe bei der internationalen Vernetzung meiner Arbeitsgruppe, war es mir möglich, so erfolgreich meine Forschungsvorhaben voranzubringen.

Für die exzellente Unterstützung in statistischen Fragen bedanke ich mich bei Prof. Dr. Klaus-Dieter Wernecke, Professor für Biometrie und Statistik, ehem. Institut für medizinische Biometrie und Statistik der Humboldt Universität, und dem jetzigen Leiter Prof. Dr. Peter Martus.

Mein Dank gilt ferner den Kolleginnen und Kollegen der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, namentlich PD Dr. Christian von Heymann, Dr. Achim Foer, Dr. Nadine Lanzke, Dr. Katharina Berger und PD Dr. Willehad Boemke für die Unterstützung bei der Durchführung der klinischen und experimentellen Studien und den ärztlichen Kolleginnen und Kollegen der Klinik für Herzchirurgie, namentlich Prof. Dr. Wolfgang Konertz, Direktor der Klinik für Kardiovaskuläre Chirurgie der Charité Campus Mitte, sowie unserer MTA Daniela Bayerl für die ständige Unterstützung bei den experimentellen Untersuchungen. Ich danke den Pflegekräften der Anästhesie und der Stationen 8i, 101i, 103i, 114i und 115 für ihre exzellente Mitarbeit.

Für die anregende und fruchtbare wissenschaftliche Unterstützung danke ich besonders Herrn Prof. Dr. H.-D. Volk, Direktor des Institutes für medizinische Immunologie an der Charité, Charité Campus Mitte und Campus Virchow Klinikum, und Herrn Dr. Christian Meisel, Ltd. Oberarzt am Institut für medizinische Immunologie, Charité Campus Mitte.

Ich möchte mich weiterhin bei allen Patientinnen und Patienten bedanken, die ihr Einverständnis zu diesen Untersuchungen gegeben haben.

Nicht zuletzt gilt mein Dank meiner Ehefrau Sirka Sander und meiner Tochter Sophie-Charlotte für ihre immerwährende Liebe, Geduld, Ermunterung und selbstlose Unterstützung meiner Arbeit, ohne die ich niemals so erfolgreich hätte tätig sein können. Weiterhin gilt mein Dank meinen Eltern, die mich bei allen meinen Ideen und Unternehmungen schon in Kindertagen unterstützt haben und mir durch ihre stete Hilfe letztendlich diese Arbeit erst ermöglicht haben.

## 8. Eidesstattliche Erklärung

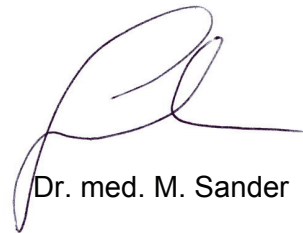
### ERKLÄRUNG

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Berlin, November 2008



Dr. med. M. Sander