

Aus der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt für Nephrologie  
der Medizinische Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Nichtinvasive Bestimmung des Herzzeitvolumens und verschiedener  
vaskulärer Parameter im Vergleich zu invasiv erhobenen Parametern  
bei intensivpflichtigen Patienten.

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité –  
Universitätsmedizin Berlin

von  
Marc Wittrock

aus Hagenow

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. M. Tepel  
2. Prof. Dr. med. M. Hausberg  
3. Priv.- Doz. Dr. med. A. Kahl

Datum der Promotion: 29.01.2010

## Inhaltsverzeichnis

<b>1.</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
<hr/>		
1.1	Hämodynamisches und volumetrisches Monitoring	1
1.2	Fragestellung	7
<b>2.</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>8</b>
<hr/>		
2.1	Studienaufbau und –durchführung	8
2.2	Patientencharakterisierung	9
2.3	Messmethoden	13
2.3.1	Pulmonalarterielle Thermodilution über den Pulmonalarterienkatheter	13
2.3.2	Transpulmonale Thermodilution über das PiCCO® - Monitoring	14
2.3.3	Vaskuläres Profil mittels HDI/Pulsewave™CR-2000	16
2.3.4	Reflektiver Index mittels fotoplethysmographischer Pulskurvenmessung	19
2.4	Invasiv erhobene Parameter	23
2.5	Messinstrumente und Software	26
2.6	Statistik	27
<b>3.</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>29</b>
<hr/>		
3.1	Das Herzzeitvolumen	29
3.1.1	Pulmonalarterielle versus transpulmonale Thermodilution	29
3.1.2	Die Applanationstonometrie versus invasiver Messung	29
3.1.3	Das Herzzeitvolumen in Bezug zu weiteren Parametern des Flüssigkeitshaushaltes	32
3.1.4	Die Reproduzierbarkeit der Herzzeitvolumenmessung	34
3.2	Der systemische vaskuläre Widerstand	35
3.3	Die Steifigkeit der großen und kleinen arterieller Gefäße	37

3.3.1	Invasiv ermittelte Parameter im Vergleich zur Steifigkeit großer und kleiner arterieller Gefäße	37
3.3.2	Der Pulsdruck, das Schlagvolumen sowie der Quotient aus Pulsdruck und Schlagvolumen im Vergleich zur Steifigkeit großer und kleiner arterieller Gefäße	39
3.3.3	Die Referenzwerte der Steifigkeit großer und kleiner arterieller Gefäße im Vergleich zu den Ist –Werten bei intensivpflichtigen Patienten	41
3.4	Der reflektive Index im Vergleich zu invasiv erhobenen Parametern	43
3.5	Der Einfluss der Katecholamine und speziell des Noradrenalins auf hämodynamische und volumetrische Parameter	46
3.5.1	Der Blutdruck und der Pulsdruck unter Katecholamintherapie	46
3.5.2	Das Herzzeitvolumen und der systemische Widerstand unter Katecholamintherapie	47
3.5.4	Die Steifigkeit der großen und kleinen arterielle Gefäße unter Katecholamintherapie	49
3.5.5	Der reflektive Index unter Katecholamintherapie	51
3.6	Der Einfluss von Nierenersatzverfahren auf den reflektiven Index und auf die arterielle Gefäßsteifigkeit von intensivpflichtigen Patienten	52
3.7	Der Einfluss der Gabe einer definierten Menge Volumen auf kardiovaskuläre Parameter	53
3.7.1	Die Änderung des Herzzeitvolumenindex nach der Gabe von Volumenersatzmittel	53
3.7.2	Der systemische vaskuläre Widerstand nach der Gabe von Volumenersatzmittel	54
3.7.3	Die Steifigkeit der großen und kleinen arteriellen Gefäße nach der Gabe von Volumenersatzmittel	55
3.7.4	Blutdruck, Pulsdruck, Schlagvolumen und der Quotient aus Pulsdruck und Schlagvolumen nach der Gabe von Volumenersatzmittel	55
3.7.5	Der reflektive Index nach der Gabe von Volumenersatzmittel	55
3.7.6	Zentraler Venendruck, pulmonalkapillärer Verschlussdruck, intrathorakaler Blutvolumenindex und extravaskulärer Lungenwasserindex nach der Gabe von Volumenersatzmittel	56
3.8	Die Messungen kardiovaskulärer Parameter an einem Patienten im Verlauf	58

<b>4.</b>	<b>Diskussion der Resultate</b>	<b>63</b>
4.1	Das Herzzeitvolumen	63
4.2	Der systemische vaskuläre Widerstand	65
4.3	Die Steifigkeit der großen und kleinen Gefäße	67
4.4	Der reflektive Index	69
4.5	Der Einfluss von Katecholaminen auf kardiovaskuläre Parameter	71
4.6	Die Messungen unter Therapie mit Nierenersatzverfahren	72
4.7	Der Einfluss von Volumensubstitution auf kardiovaskuläre Parameter	74
<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>77</b>
<b>6.</b>	<b>Literatur</b>	<b>80</b>
<b>7.</b>	<b>Lebenslauf</b>	<b>90</b>
<b>8.</b>	<b>Erklärung</b>	<b>92</b>
<b>9.</b>	<b>Danksagung</b>	<b>93</b>

## **1. Einleitung**

### **1.1 Hämodynamisches und volumetrisches Monitoring**

Hämodynamische und volumetrische Monitoringverfahren liefern therapierelevante Informationen über den aktuellen kardiovaskulären Zustand von Erkrankten. Bei vielen Patienten genügen Aussagen, die über standardisierte nichtinvasive Methoden wie der Blutdruckmessung nach Riva Rocci, Ableitung des Elektrokardiogramms oder der Pulsoximetrie gewonnen werden können. Diese nichtinvasiven Monitoringmethoden sind praktisch risikofrei, jedoch reichen die gewonnenen Informationen nicht zur Einschätzung der kardiovaskulären Situation bei Schwerstkranken. Hier ist ein erweitertes Kreislaufmonitoring indiziert. Die etablierten Verfahren zur Messung des Herzzeitvolumens in der Intensivmedizin sind die über einen Pulmonalarterienkatheter durchgeführte Thermodilution oder die Messung des Herzzeitvolumens mittels PiCCO<sup>®</sup> (Pulsion Medical Systems) basierend auf der Pulskonturanalyse. Aufgrund möglicher Komplikationen bei der Anwendung dieser invasiven Überwachungsmethoden sollte jedoch eine je nach Patient individuelle Risiko-Nutzen Abwägung getroffen werden. Das heißt, dass die klinische Relevanz des Messverfahrens in Relation zu den möglichen Komplikationen, zum Aufwand und zu der klinischen Erfahrung des Anwenders stehen sollte. Um die Risiken der Herzkreislaufüberwachung auch bei intensivmedizinpflichtigen Patienten gering zu halten, wären nichtinvasive Monitoringmethoden wünschenswert. In der vorliegenden Arbeit sollen zwei bisher überwiegend in der Bluthochdruckforschung genutzte nichtinvasive Messverfahren mit den standardisierten Messmethoden des zentralen Venenkatheters, des Pulmonalarterienkatheters und des PiCCO<sup>®</sup>-Systems verglichen werden.

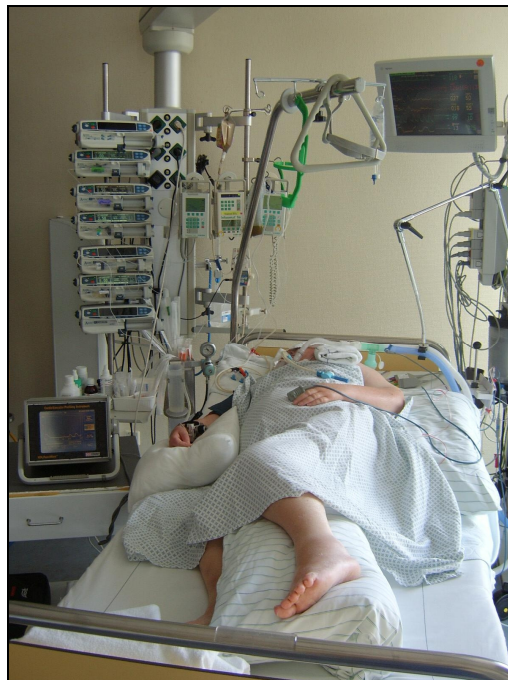
Ein etabliertes Verfahren zum invasiven Monitoring in der Intensivmedizin ist die über einen Pulmonalarterienkatheter durchgeführte Thermodilution [Ganz W, Swan HJC.1973]. Es handelt sich dabei um eine Indikatorverdünnungsmethode, bei der Kälte als Indikator verwendet wird. Ein Nachteil der Methode besteht zum einen in der Invasivität, da zur Durchführung die mit den entsprechenden Risiken behaftete pulmonalarterielle Katheterisierung erforderlich ist [Leuwer M et al., 2004; Larsen R et al., 2006]. Die Liste der möglichen Komplikationen ist lang: Pneumothorax, Luftembolie, Katheterembolie (durch Schleifen-, Knotenbildung im Katheter), Okklusion des Sinus coronarius, Perforation einer Pulmonalarterie, Herzrhythmusstörungen, Lungeninfarkt und Infektionen. Ein positiver Effekt des Pulmonalarterienkatheter-Monitoring auf Morbidität und Mortalität konnte bisher nicht

gezeigt werden. Eine retrospektive Studie zeigte eine signifikant höhere 30-Tage-Mortalität bei Schwerstkranken, die einen Pulmonalarterienkatheter innerhalb der ersten 24 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation bekommen hatten [Connors AF Jr. et al., 1996]. Eine daraufhin durchgeführte prospektiv randomisierte Studie konnte eine erhöhte Mortalität trotz einer signifikant höheren Inzidenz von Lungenarterienembolien nicht bestätigen. Zum anderen existieren eine Reihe methodischer und technischer Fehlerquellen, die bei der Interpretation der Ergebnisse limitierend sind [Williams G et al., 2002]. Dazu gehören benutzerspezifische Fehlerquellen wie zu langsame bzw. ungleichmäßige Bolusapplikation, ein zu geringes Indikatorvolumen, nicht die optimale Injektattemperatur etc.. Des Weiteren können tachykarde Herzrhythmusstörungen eine homogene Abkühlung des Blutes verhindern und somit Messungen verfälschen. Ein weiteres Problem ist das Auftreten von Pendelblut über insuffiziente rechtsventrikuläre Klappen bzw. intrakardiale Shunts auf Vorhof- oder Ventrikel Ebene, was die Anwendbarkeit der Thermodilutionsmethode limitiert [Nishikawa T et al., 1993]. Schließlich besteht ein weiterer Nachteil darin, dass die Methode intermittierend ist und somit eine kontinuierliche Überwachung des Herzzeitvolumen nicht erlaubt. Über den Pulmonalarterienkatheter direkt messbare Parameter sind der zentrale Venendruck, der rechtsventrikuläre Druck, der pulmonalarterielle Druck, der pulmonal kapilläre Verschlussdruck, die gemischt venöse Sauerstoffsättigung sowie das Herzzeitvolumen.

Eine weitere Möglichkeit zum invasiven Monitoring kombiniert die transpulmonale Thermodilution mit der auf dem Windkesselmodell basierenden Pulsconturanalyse [Frank O., 1930]. Auf diesem Prinzip basiert die PiCCO<sup>®</sup> – Technologie (Pulsion Medical Systems, München, Deutschland), bei der über einen Katheter in der Arteria femoralis die arterielle Pulscurve abgeleitet wird. Nach Eichung über einen zentralvenösen Katheter mittels transpulmonaler Thermodilution wird das Herzzeitvolumen kontinuierlich mittels Pulsconturanalyse ermittelt [Goedje O et al., 1999]. Da der Temperaturverlauf von der Fließgeschwindigkeit sowie von der Menge der durchgelaufenen Volumina abhängig ist, können eine Vielzahl weiterer volumetrischer Parameter berechnet bzw. abgeschätzt werden. Hierzu gehören neben dem Herzzeitvolumen, das extravaskuläre Lungenwasser, das intrathorakale Blutvolumen und das so genannte globale enddiastolische Volumen. Durch Pulsconturanalyse bestimmbare Parameter sind das kontinuierliche Herzzeitvolumen, die Schlagvolumenvariation sowie der systemische vaskuläre Widerstand. Vorteile der Methode sind die im Vergleich zur pulmonalarteriellen Thermodilutionsmethode geringere Fehleranfälligkeit z.B. durch respiratorische Einflüsse sowie eine geringere Invasivität des Verfahrens. Aufgrund der flacheren transpulmonalen Thermodilutionskurve haben spontane

Temperaturschwankungen z.B. durch schnell einlaufende Infusionen einen größeren Einfluss auf die Messergebnisse als es bei der Herzzeitvolumenbestimmung über den Pulmonalarterienkatheter der Fall ist. Im Gegensatz zur pulmonal-arteriellen Thermodilution ist eine direkte Aussage über die rechtsventrikuläre Nachlast mittels transpulmonaler Thermodilution nicht möglich. Ein weiterer Nachteil ist, dass auch beim PiCCO® – System die Notwendigkeit der direkten arteriellen Kanülierung mit Punktion herznaher Arterien (Arteria femoralis) besteht.

In verschiedenen Ansätzen konnte gezeigt werden, dass eine Analyse der Pulskontur auch mittels nichtinvasiver tonometrischer Methoden an peripheren arteriellen Gefäßen (Arteria radialis) möglich ist und dass die Ergebnisse auf die Verhältnisse in der zentralen Zirkulation schließen lassen [Chen CH et al., 1997]. Geräte zur nichtinvasiven Pulskonturanalyse werden derzeit hauptsächlich zur Erforschung und Beurteilung der vaskulären Compliance bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen eingesetzt [Rietschel ER et al., 2001].



**Abbildung 1:** Patient mit Anlage des HDI/Pulsewave™CR-2000 Instrument



Beim HDI / Pulswave Cardiovascular Profiling Instrument CR – 2000 (Hypertension Diagnostics, Inc.) wird zur Berechnung des Herzzeitvolumens ein Algorithmus eingesetzt, der durch parallele invasive Herzzeitvolumenmessung an gesunden Probanden entwickelt und validiert wurde [Cohn JN et al., 1995]. In die verwendete Formel gehen Körpergröße, Körpergewicht, Alter, Herzfrequenz und die aus der Pulswellenanalyse ermittelte kardiale Auswurfzeit ein. Die Pulswelle wird mittels nichtinvasiver Applanationstonometrie an der Arteria radialis ermittelt und durch kontra- oder ipsilaterale nichtinvasive Blutdruckmessung am Oberarm kalibriert [Alavi H et al. 2002]. Dabei ist die nichtinvasive Bestimmung des Herzzeitvolumens mit der Methode Voraussetzung zur Berechnung der entsprechenden Complianceparameter. Die hier genutzte Methode basiert auf einem modifizierten Windkesselmodell. Hämodynamische Parameter, die mit der applanationstonometrischen Messung gewonnen werden, sind die Herzfrequenz, der Blutdruck, der systemische Widerstand und die kardiale Auswurfzeit. Folglich erhält man durch einmalige Messung eine Vielzahl an Daten, die helfen können, die kardiovaskuläre Situation des Patienten einzuschätzen.

Als Kenngröße des Sauerstofftransportes zu den Geweben stellt das Herzzeitvolumen einen wichtigen Funktionsparameter des kardiovaskulären Systems dar. In der Intensivmedizin sind Bestimmung, Überwachung und Optimierung des Herzzeitvolumens insbesondere für die Differenzialdiagnose der Schockformen sowie deren Therapie von Bedeutung.

Durch Vermeidung der Katheterisierung arterieller bzw. pulmonalarterieller Gefäße würde eine komplett nichtinvasive Methode zur Bestimmung des Herzzeitvolumens das Komplikationsrisikos für den Patienten verringern. Gegebenfalls kann auch der frühe Einsatz der Messinstrumente - noch vor der Rettungsstelle - die zielorientierte Behandlung und somit die Prognose von Patienten mit Sepsis und septischen Schock signifikant verbessern [Rivers E et al., 2001]. Die frühzeitige Erkennung einer Sepsis kann die Mortalitätsrate senken, die „early goal-directed therapy“ ist mittlerweile Teil der offiziellen Empfehlungen der Surviving Sepsis Campaign [Dellinger RP et al., 2004].

Sepsis ist die dritthäufigste Todesursache in Deutschland. Die Mortalitätsrate zwischen 30 und 70% liegt unverändert hoch. Etwa ein Drittel der Gesamtaufwendungen deutscher Intensivstationen fließt in die Behandlung von Sepsispatienten. Parallel mit den erheblichen Fortschritten im intensivmedizinischen Monitoring der letzten 20 Jahre wurde immer deutlicher, dass nicht die Infektion per se sondern Art und Ausmaß der inflammatorischen Reaktion des Wirtsorganismus ausschlaggebend für die Diagnose der Sepsis und die Prognose

des Patienten ist. Ursache eines septischen Geschehens kann eine Infektion mit gramnegativen Bakterien (z. B. Enterobacteriaceae, Nonfermenter, Meningokokken), grampositiven Bakterien (z. B. Staphylokokken, Streptokokken, Enterokokken) bzw. deren Bestandteile und Toxine (Endo-/Exotoxine) sein. Aber auch eine Invasion von Anaerobiern, Pilzen, Viren oder Parasiten in den Organismus kann pathognomonisch sein [Adams AH et al., 2005].

Im Verlauf der Erkrankung führt die Stimulation von Immunsystem und Endokrinium zur Aktivierung und Freisetzung zahlreicher humoraler und zellulärer Mediatoren. Die initial häufig überschießende Immunantwort kann Organe, Proteine, Zellmembranen und das Erbgut schädigen. Dabei entstehen freie Radikale, die zu einer endothelialen Dysfunktion führen, welches ein frühes Merkmal vaskulärer Komplikationen darstellt. An Endothelzellen mit gestörter molekularer Physiologie schreiten die Aggregation von Thrombozyten mit Ausbildung von Mikrothromben, die Proliferation von Myozyten, die Ablagerung von Lipiden in die Intima sowie die vermehrte Produktion von Kollagen, Elastin und Mukopolysacchariden und deren Einlagerung in intra und extrazellulären Räumen wesentlich schneller voran als an Endothelien mit intakter Funktion. Des Weiteren kommt es im Rahmen einer akut inflammatorischen Reaktion zur Aktivierung von Komplementsystem, Leukozyten, Mastzellen und neutrophilen Granulozyten sowie zur Ausschüttung vasoaktiver Proteasen und Mediatoren. Zusätzliches Kennzeichen des pathologischen Geschehens ist die Akkumulation von Leukozyten und eine erhöhte Makromolekülextravasation, was die Entstehung von Gewebsödemen begünstigt, welches wiederum zu Organdysfunktion bis zum Organversagen führen kann. Proinflammatorische und antientzündliche Kräfte befinden sich im Ungleichgewicht [Bone RC et al., 1997]. Ein septisches Krankheitsgeschehen beeinflusst daher die Morphologie und Funktion der Gefäße. Die reversible Dehnbarkeit ist die wichtigste mechanische Eigenschaft der Arterien vom elastischen Typ [Shadwick RE, 1999]. Die Dehnbarkeit oder auch Compliance ( $C$ ) wird als das Verhältnis einer Volumenänderung ( $\Delta V$ ) zur Druckänderung ( $\Delta P$ ) beschrieben:  $C = \frac{\Delta V}{\Delta P}$  und wird für die großen ( $C1$ ) und kleinen arteriellen Gefäße ( $C2$ ) bestimmt. Aus dem reziproken Wert der Compliance ergibt sich ein Anhalt für die Steifigkeit der großen ( $S1$ ) und kleinen arteriellen ( $S2$ ) Gefäße. In dieser Arbeit soll unter anderem untersucht werden, ob diese Veränderungen in vivo nichtinvasiv messbar sind und damit quantifizierbar gemacht werden können.

Die mit einem digitalen Pulsoximeter durchgeführte Fotoplethysmographie bietet die Möglichkeit bei intensivmedizinpflichtigen Patienten einen weiteren Parameter kontinuierlich zu überwachen. Bereits seit den dreißiger Jahren dient diese Untersuchungsmethode der Erfassung des peripheren arteriellen Pulses. Damit ermöglicht die Fotoplethysmographie sofortige nichtinvasive Einblicke in die Makro- und Mikrozirkulation eines untersuchten Patienten. Verglichen mit anderen medizinischen Messmethoden benötigt die Fotoplethysmographie einen geringen technischen und finanziellen Aufwand, dazu kommt, dass die Messmethode keinerlei gesundheitliche Risiken für den Patienten birgt. Es kann dabei nicht nur - wie bereits Standard - die Sauerstoffsättigung, die Herzfrequenz oder die kutane Durchblutung wiedergegeben werden, sondern auch ein so genannter reflektiver Index [Sluiter ER et al., 1981; Woods AM et al., 1991]. Dieser reflektive Index wird mit einem neuen leicht anwendbaren Algorithmus berechnet und gibt einen weiteren Hinweis auf die hämodynamische Situation des Patienten.



**Abbildung 2:** Pulsoximeter (Vitaguard VG3000)

Es wurde bereits gezeigt, dass bei Vasokonstriktion eine gesteigerte Pulswellenreflektion auftritt und es damit zu einem Anstieg des reflektiven Indexes kommt [Scholze et al., 2006, Burkert et al., 2006]. Bisher wurde noch nicht untersucht, ob sich dieser leicht zu ermittelnde Parameter bei Schwerstkranken in Bezug zu invasiv bestimmten Messgrößen setzen lässt. Auch gibt es keine Untersuchungen an Patienten mit einem septischen Krankheitsgeschehen oder iatrogenen Interventionen wie Katecholamintherapie oder Volumensubstitution.

## 1.2 Fragestellung

Alternative, weniger invasive Messverfahren sollten, sofern sie eine präzise und reproduzierbare Erfassung des Zielparameters gewährleisten, in die Diagnostik und das Monitoring intensivpflichtiger Patienten einbezogen werden. Bisher gibt es keine Untersuchung zur nichtinvasiven Herzzeitvolumenmessung mittels Applanationstonometrie an kritisch Kranken. Des Weiteren soll in dieser Studie die arterielle Steifigkeit über das HDI / Pulswave Cardiovascular Profiling Instrument CR – 2000 (Hypertension Diagnostics, Inc.) und der fotoplethysmographisch ermittelte reflektive Index an Patienten auf der Intensivstation bestimmt werden. Dabei sollen zum einen quantitative Änderungen bei schwerstkranken Patienten gegenüber gesunden Probanden aufgezeigt werden und zum anderen soll untersucht werden, ob es einen Zusammenhang zwischen den genannten alternativen nichtinvasiven Messparametern und den mittels invasiven Messmethoden erhobenen Parametern gibt.

In der vorliegenden Schrift sollen im einzelnen folgende Fragen beantwortet werden:

- Ist der Einsatz einer nichtinvasiven Ermittlung des Herzzeitvolumens in der Intensivmedizin durchführbar und praktikabel?
- Können mittels nichtinvasiver Herzzeitvolumenmessung für kritisch kranke Patienten valide Ergebnisse erzielt werden?
- Stellen die bei der nichtinvasiven Herzzeitvolumenbestimmung zusätzlich ermittelten Parameter zur Compliance bzw. Steifigkeit des Gefäßsystems sinnvolle Messgrößen für den Einsatz in der Intensivmedizin dar?
- Besteht zwischen den durch nichtinvasive Pulswellenanalyse zusätzlich ermittelten vaskulären Complianceparametern und den mittels etablierter Methoden bestimmten hämodynamischen und volumetrischen Parametern eine Beziehung?
- Gibt es quantitative Änderungen der arteriellen Steifigkeit in Bezug zu gesunden Probanden?
- Zeigt der fotoplethysmographisch ermittelte reflektive Index eine Beziehung zu invasiv erhobenen Messgrößen?
- Welchen Einfluss haben Katecholamine, Nierenersatzverfahren und die Gabe von Volumenersatzmittel im Rahmen der Therapie auf die nichtinvasive Messung im Vergleich zur invasiven Messung?
- Lassen sich gegebenenfalls systematische Fehler identifizieren, die abweichende Ergebnisse erklären können?

## **2. Material und Methodik**

### **2.1 Studienaufbau und Durchführung**

Die Datenerhebung erfolgte an 49 Patienten auf der interdisziplinären medizinischen Intensivstation der Klinik für Nephrologie und Endokrinologie der Charité Campus Benjamin Franklin. In die Studie aufgenommen wurden alle Patienten, die im Untersuchungszeitraum vom 08.02.2005 bis zum 14.07.2006 mit einem Pulmonalarterienkatheter oder mit einem transpulmonalen Thermodilutionkatheter hämodynamisch überwacht wurden. 45 Patienten (91,8%) waren aufgrund ihres klinischen Zustandes zum Messzeitpunkt analgosediert, intubiert und beatmet. So war für die ethische Beurteilung der durchgeführten Untersuchungen insbesondere zu berücksichtigen, dass von einer Einwilligungsfähigkeit der untersuchten Patienten nicht ausgegangen werden konnte [Stellungnahme der zentralen Ethikkommission, 1997]. Nach den Empfehlungen der zentralen Ethikkommission bei der Bundesärztekammer war das Forschungsvorhaben dennoch gerechtfertigt, da mit der Untersuchung keinerlei Risiken für den Patienten verbunden waren. Eine Zustimmung der Ethikkommission lag vor. Bei Patienten, bei denen eine direkte Aufklärung oder eine indirekte (über Angehörige) erfolgen konnte, wurde die Einwilligung eingeholt. Bei 11 der untersuchten Patienten (22,4%) lag eine Einwilligung vor: 7 mutmaßliche Einwilligungen über Angehörige (14,3%) und 4 Patienten (8,2%), die persönlich der Studie zustimmten. In den Therapieablauf sowie in die notwendigen ärztlichen und pflegerischen Handlungen wurde durch die Studie nicht eingegriffen. An 49 Patienten wurden insgesamt 349 Messungen durchgeführt.

Einen Pulmonalarterienkatheter hatten 23 und ein PiCCO<sup>®</sup>-Monitoring 34 der intensivpflichtigen Patienten. Vier Patienten wurden für kurze Zeit sowohl über einen Pulmonalarterienkatheter als auch über PiCCO<sup>®</sup> – System überwacht, somit ergab sich die Möglichkeit, auch die beiden invasiven Monitoringmethoden miteinander zu vergleichen. Hämodynamische und volumetrische Messwerte wurden für das Herzzeitvolumen, den systemisch vaskulären Widerstand, den Pulsdruck, das Schlagvolumen, den zentralvenösen Druck, das intrathorakale Blutvolumen, das extravaskuläre Lungenwasser und den pulmonalarteriellen Verschlussdruck erhoben. Die ermittelten Parameter wurden mit dem nichtinvasiv gemessenen Herzzeitvolumen, dem systemisch vaskulären Widerstand, der Herzauswurfzeit sowie der Steifigkeit großer (*S1*) und kleiner arterieller Gefäße (*S2*)- bestimmt über das HDI/Pulsewave<sup>TM</sup>CR-2000 (Hypertension Diagnostics Inc., Eagan, MN, USA)- verglichen. Des Weiteren wurden die mit invasiven Methoden ermittelten

Messergebnisse mit dem reflektiven Index, bestimmt über das Pulsoximeter (Vitaguard VG3000) korreliert. Der Einfluss der Katecholamintherapie auf die kardiovaskulären Parameter sollte erhoben werden. Weiterhin interessierte die Auswirkung von Nierenersatzverfahren zum Messzeitpunkt auf die verschiedenen hämodynamischen Variablen. Im Rahmen der Therapie konnte bei Patienten der Einfluss einer definierten Menge Volumenersatzmittel auf die vaskuläre Steifigkeit, den reflektiven Index als auch auf Parameter, die mittels der Thermodilutionsverfahren ermittelt wurden, untersucht werden. An einem Patienten wurden die Messdaten über die Zeit des Aufenthaltes auf der Intensivstation aufgezeichnet, um eine longitudinale Aussage zu erhalten.

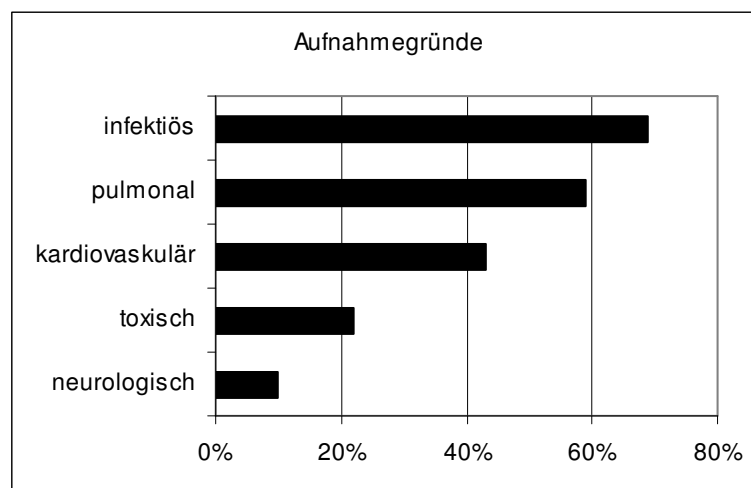
## **2.2 Patientencharakterisierung**

Die untersuchten Patienten waren im Mittel  $65,7 \text{ Jahre} \pm 0,6$  (Mittelwert  $\pm$  SEM) alt. 63,3% waren männlich, 36,7% weiblich. Die Patienten lagen  $26,9 \text{ Tage} \pm 3,9$  (Mittelwert  $\pm$  SEM) auf der Intensivstation. 20 der 49 Patienten (40,8%) verstarben aufgrund der Schwere ihrer Erkrankung trotz intensivmedizinischer Maßnahmen. Zum Messzeitpunkt waren 80 (67,8%) der Patienten katecholaminpflichtig, sie erhielten Adrenalin ( $n = 15; 0,22 \pm 0,36 \mu\text{g/kg/min}$ ), Noradrenalin ( $n = 72; 0,30 \pm 0,27 \mu\text{g/kg/min}$ ), Dopamin ( $n = 16; 3,48 \pm 1,87 \mu\text{g/kg/min}$ ) oder Dobutamin ( $n = 24; 9,65 \pm 4,96 \mu\text{g/kg/min}$ ), ggf. auch in Kombination. 38 Patienten (32,2%) erhielten während der Messung nur Noradrenalin als vasokonstriktives Medikament. Nierenersatzverfahren zum Messzeitpunkt erhielten 39 Patienten (33,1%), dabei kam entweder eine Hämodialyse (HD) oder eine kontinuierlich veno-venöse Hämofiltration (CVVH) zum Einsatz. Insgesamt wurden 349 Messungen durchgeführt. Mit einem Pulmonalarterienkatheter wurden 42, mit dem transpulmonalen Thermodilutionskatheter wurden 90 Messungen durchgeführt. Für die jeweiligen Endergebnisse wurde der Mittelwert aus 3 Messungen gebildet, um störende Einflüsse z.B. thorakale Druckänderungen durch Inspiration/Expiration zu minimieren. Das Applanationstonometer kam bei 284 Messungen zum Einsatz. Über die Fotoplethysmographie wurde 346 Mal der reflektive Index bestimmt.

**Tabelle 1:** Auflistung der allgemeinen Charakteristika der untersuchten Patienten sowie der Anzahl (n) der durchgeführten Messmethoden.

<b>Messzeitraum</b>	vom 08.02.05 bis 14.07.06
<b>Gesamtpatientenzahl</b>	n = 49 (100%)
<b>Geschlecht</b>	♀ 18 (36,7%); ♂ 31 (63,3%)
<b>Alter (Jahre)</b>	65,7 ± 0,6 (Mittelwert ± SEM)
<b>Größe (cm)</b>	174,0 ± 0,5 (Mittelwert ± SEM)
<b>Gewicht (kg)</b>	79,6 ± 1,1 (Mittelwert ± SEM)
<b>Körpermassenindex (kg/m<sup>2</sup>)</b>	26,1 ± 0,3 (Mittelwert ± SEM)
<b>Oberfläche (m<sup>2</sup>)</b>	1,9 ± 0,0 (Mittelwert ± SEM)
<b>Aufenthalt auf der Intensivstation (Tage)</b>	26,9 ± 3,9 (Mittelwert ± SEM)
<b>Verstorben auf der Intensivstation</b>	n = 20 (40,8%)
<b>Katecholaminpflichtig zum Zeitpunkt der Messung</b>	n = 80 (67,8%)
<b>Dialyse zum Zeitpunkt der Messung</b>	n = 39 (33,1%)
<b>Messungen</b>	Gesamtmessungen: n = 349
	Pulmonalarterienkatheter: n = 42
	PiCCO <sup>®</sup> – Monitoring: n = 90
	Pulmonalarterienkatheter und PiCCO : n = 13
	Applanationstonometer: n = 284
	Fotoplethysmographie: n = 346

In Abbildung 3 sind die Aufnahmegründe für den Aufenthalt der Patienten auf der Intensivstation dargestellt.



**Abbildung 3:** Darstellung der Aufnahmegründe der Patienten auf die Intensivstation in Prozent (%).

Zusammengefasst stellen sich die Aufnahmegründe wie folgt dar: kardiovaskuläre Erkrankungen n = 21 (43%), Infektionen n = 34 (69%), pulmonale Ursachen n = 29 (59%), toxikologische Ursachen n = 11 (22,4%) und neurologische Ursachen n = 5 (10%).

**Tabelle 2** charakterisiert die Patienten nach den zum Messzeitpunkt vorliegenden Erkrankungen. Eine Sepsis hatten 34 (69,4%) der gemessenen Patienten, dabei konnte keine weitere Einteilung nach den Sepsiskriterien (SIRS, Sepsis, schwere Sepsis, septischer Schock) durchgeführt werden, da sich diese im Verlauf veränderten und die daraus entstehenden Symptome soweit möglich therapiert wurden. Jedoch lag bei dem größten Teil der Patienten ein septischer Schock vor (mit Multiorganversagen, Katecholaminpflichtigkeit, Leukopenie bzw. Leukozytose, Körpertemperaturerhöhung bzw. -erniedrigung, Gasumkehr, etc.).

**Tabelle 2:** Charakterisierung der Patienten nach Diagnosen. Aufgelistet ist die Anzahl n der Patienten mit den jeweiligen Krankheitsbildern. Die Prozentzahlen (%) geben den Anteil der Patienten mit den jeweiligen Krankheitsbildern an der Gesamtzahl (n = 49) aller in die Studie eingeschlossenen Patienten an.

<b>Erkrankungen aus dem Bereich der:</b>	<b>im Einzelnen</b>	<b>Patienten (gesamt n = 49)</b>
<b>Kardiologie</b>	kardiogener Schock	5 (10,2%)
	Herz-Kreislaufstillstand	7 (14,3%)
	Herzinsuffizienz	10 (20,4,7%)
	Herzinfarkt	7 (14,3%)
	Herzrhythmusstörungen	21 (42,9%)
	Hypertonie	21 (42,9%)
	KHK	9 (18,4%)
	offenes Foramen ovale	1 (2,0%)
	Katecholamine	28 (57,1%)
<b>Angiologie</b>	Lungenarterienembolie mit pulmonaler Hypertonie	3 (6,1%)
	Venenthrombose	2 (4,0%)
	periphere Arterielle Verschlusskrankheit	3 (6,1%)
	Arteriosklerose	3 (6,1%)
<b>Hämatologie</b>	Anämie (z.B.:nach Blutung)	8 (16,3%)
	Störungen der Granulopoese (Leukopoese)	11 (22,4%)
	Lymphom	2 (4,0%)
	Osteomyelofibrose	1 (2,0%)
	hämorrhagische Diathesen (z.B.:DIC)	9 (18,4%)
	Graft-versus-host-Krankheit nach autologer Stammzelltx.	2 (4,0%)
<b>Pulmonologie</b>	respiratorische Insuffizienz (z.B.:ARDS)	40 (81,6%)
	Pneumonie	29 (59,2%)
	COPD	7 (14,3%)
	Pneumothorax	1 (2,0%)



<b>Nephrologie</b>	Niereninsuffizienz	35 (71,4%)	
	Urosepsis	7 (14,3%)	
	Tumoren	6 (12,2%)	
<b>Endokrinologie</b>	Diabetes mellitus	13 (26,5%)	
	Osteoporose	2 (4,0%)	
	Hyperthyreose	1 (2,0%)	
	Hypothyreose	5 (10,2%)	
	Adipositas	9 (18,4%)	
	metabolisches Syndrom	7 (14,3%)	
	<b>Rheumatologie</b>	rheumatoide Arthritis	1(2,0%)
	Vaskulitis (z.B.:M. Wegener)	1 (2,0%)	
<b>Gastroenterologie</b>	gastrointestinale Blutungen	4 (8,2%)	
	gastroduodenale Ulcera	2 (4,0%)	
	Illeus	4 (8,2%)	
	Leberzirrhose	5 (10,2%)	
	Hepatitis	4 (8,2%)	
	Pankreatitis	2 (4,0%)	
	Kolitis	2 (4,0%)	
	<b>Infektiologie</b>	Sepsis (SIRS, schwere Sepsis oder septischer Schock)	34 (69,4%)
	HIV	1 (2,0%)	
	Leptospirose	1 (2,0%)	
<b>Neurologie</b>	Hirnblutung	4 (8,2%)	
	Hirnfarkt	5 (10,2%)	
	hypoxischer Hirnschaden	1 (2,0%)	
	Multiple Sklerose	1 (2,0%)	
	Parkinson	3 (6,1%)	
	Epilepsie	4 (8,2%)	
	Critical - illness - Polyneuropathie	3 (6,1%)	
	<b>Psychiatrie</b>	Suizid	1 (2,0%)
		Schizophrenie	2 (4,0%)
Depression		4 (8,2%)	
Somatosierungsstörungen		2 (4,0%)	
Sucht (Nikotin, Alkohol, Morphin o. Benzodiazepine)		11 (22,4%)	

Eine Patientencharakteristik durch laborchemische Parameter gibt Tabelle 3 wieder.

**Tabelle 3:** Klinische und biochemische Charakteristik von 45 intensivmedizinpflichtigen Patienten zu allen Messzeitpunkten. Alle Daten sind als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung (SD) aufgezeichnet. Da nicht zu allen Messzeitpunkten alle Daten bestimmt wurden, ist die Anzahl der erhobenen Werte in Klammern angegeben.

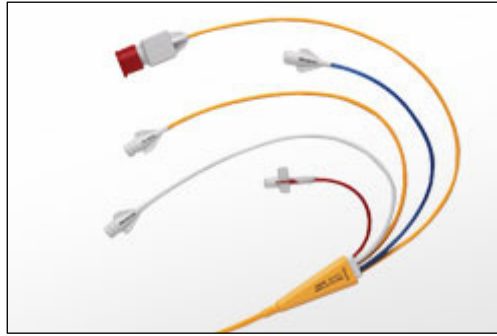
<b>Laborparameter</b>	<b>Mittelwert <math>\pm</math> Standardabweichung (SD); Anzahl (n)</b>	<b>Laborparameter</b>	<b>Mittelwert <math>\pm</math> Standardabweichung (SD); Anzahl (n)</b>
<b>Erythrozyten (<math>10^{12}/l</math>)</b>	3,3 $\pm$ 0,5 (114)	<b>Gesamteiweiss (g/l)</b>	5,1 $\pm$ 1,1 (37)
<b>Leukozyten (/nl)</b>	17,4 $\pm$ 18,0 (115)	<b>Albumin (g/dl)</b>	2,6 $\pm$ 0,8 (58)
<b>Thrombozyten (/nl)</b>	158,8 $\pm$ 160 (115)	<b>Quick (%)</b>	65,5 $\pm$ 12,8 (107)
<b>Hämoglobin (g/l)</b>	10,2 $\pm$ 1,4 (115)	<b>PTT (sek)</b>	46,8 $\pm$ 16,7 (105)
<b>Hämatokrit</b>	0,3 $\pm$ 0,0 (115)	<b>GOT (U/l)</b>	180,0 $\pm$ 383,1 (85)
<b>Kreatinin (<math>\mu</math>mol/l)</b>	2,6 $\pm$ 1,7 (113)	<b>GPT (U/l)</b>	146,7 $\pm$ 309,6 (87)
<b>Harnstoff (mmol/l)</b>	118,2 $\pm$ 39 (113)	<b><math>\gamma</math>GT (U/l)</b>	161,1 $\pm$ 134,3 (80)
<b>Natrium (mmol/l)</b>	135,7 $\pm$ 5,7 (112)	<b>Alk. Phosphatase (U/l)</b>	141,9 $\pm$ 90,9 (56)
<b>Kalium (mmol/l)</b>	4,3 $\pm$ 0,5 (112)	<b>Bilirubin (mg/dl)</b>	5,1 $\pm$ 8,8 (82)
<b>Kalzium (mmol/l)</b>	21 $\pm$ 0,3 (61)	<b>Laktat (mg/dl)</b>	18,6 $\pm$ 14,6 (115)
<b>Phosphat (mmol/l)</b>	1,3 $\pm$ 0,8 (64)	<b>pO<sub>2</sub> (mmHg)</b>	102,2 $\pm$ 24,1 (115)
<b>Cholesterin (mmol/l)</b>	93,3 $\pm$ 57,3 (36)	<b>pCO<sub>2</sub>(mmHg)</b>	40,6 $\pm$ 27,4 (115)
<b>Triglyceride (mmol/l)</b>	118,0 $\pm$ 77,2 (48)	<b>pH</b>	7,4 $\pm$ 0,1 (115)
<b>CRP (mg/dl)</b>	13,2 $\pm$ 9,2 (103)	<b>BE (mmol/l)</b>	-2,8 $\pm$ 5,7 (115)
<b>Glukose (mmol/l)</b>	152,7 $\pm$ 54 (115)		

## 2.3 Messmethoden

Im folgenden sind die invasiven und die nichtinvasiven Messmethoden aufgeführt.

### 2.3.1 Pulmonalarterielle Thermodilution über den Pulmonalarterienkatheter

Der Pulmonalarterienkatheter ermöglicht eine diskontinuierliche Herzzeitvolumenmessung mittels pulmonalarterieller Thermodilution. Das Prinzip beruht darauf, dass eine definierte Menge eines Indikators in den Blutkreislauf eingebracht wird und in Abhängigkeit von der Zeit der Konzentrationsverlauf analysiert wird. Die hier genutzte Methode stellt eine Modifikation der Farbstoffverdünnungsmethode dar, bei der Kälte als Indikator genutzt wird. Es erfolgt die zentralvenöse Injektion eines Bolus von 10 ml Glucose 5%, die auf ca. 4 °C gekühlt wurde. Die Temperatur des Injektats wird über einen Thermosensor bestimmt, der auf den proximalen Schenkel des Pulmonalarterienkatheters platziert ist. Der proximale Schenkel dient der Messung des rechten Vorhofdrucks bzw. des zentralen Venendrucks und zur Injektion des Indikators. Der zweite Thermosensor befindet sich am distalen Ende des Katheters und misst kontinuierlich die Änderung der Bluttemperatur sowie direkt den pulmonalarteriellen Druck.



**Abbildung 4:** Swan-Ganz Standard Thermodilutions-Pulmonalarterienkatheter (EdwardsLifesciences)

Die Temperaturänderung nach Gabe des Kältebolus wird registriert und als Thermodilutionkurve dargestellt. Das Herzzeitvolumen (HZV) wird durch Analyse der aufgezeichneten Kurve nach der Stewart-Hamilton-Gleichung berechnet:

$$HZV = \frac{(V_I \times (T_B - T_I) \times K)}{\int \Delta T_B(t)}$$

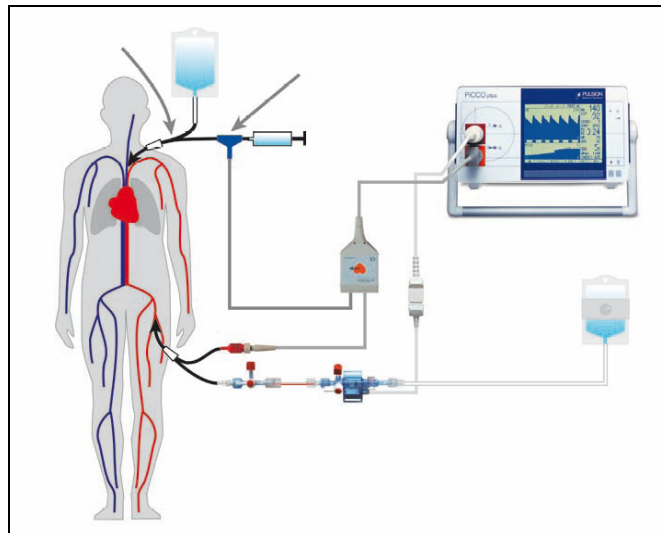
Dabei ist  $V_I$  das Injektatvolumen,  $T_B$  die Bluttemperatur,  $T_I$  die Injektattemperatur,  $K$  eine Konstante unter Berücksichtigung der spezifischen Wärmekapazität und physikalischen Dichte des Injektates und des Blutes sowie die katheterbedingten Verluste der Temperaturdifferenz;  $\int \Delta T_B(t)$  ist das Integral der Bluttemperaturänderung als Funktion der Zeit. Das Herzzeitvolumen ist invers proportional der Fläche unter der Temperaturkurve. Je größer die Fläche und je kleiner der Temperaturabfall, desto kleiner das Herzzeitvolumen und umgekehrt [Larsen R, 2006].

Die Messung wurde jeweils dreimal direkt nacheinander durchgeführt und aus den Einzelmesswerten der Mittelwert gebildet. Um die Vergleichbarkeit zu gewährleisten, wurde bei jeder Messung darauf geachtet, dass die Injektion in Endexpirationsstellung erfolgte.

### **2.3.2 Transpulmonale Thermodilution über das PiCCO<sup>®</sup> - Monitoring**

Pulse Contour Cardiac Output (PiCCO<sup>®</sup>) dient der erweiterten Überwachung hämodynamischer und volumetrischer Parameter. Mit diesem Messsystem werden über transpulmonale Thermodilution vor allem Volumina ermittelt. Voraussetzung ist die Anlage eines beliebigen zentralvenösen Katheters (bei allen Patienten über A. jugularis interna oder externa) und einem speziellen, arteriell platzierten Thermodilutionskatheter. Bei allen Patienten dieser Studie wurde der Zugang des Thermodilutionskatheters über die Arteria femoralis gewählt (Pulsioath 3-5 F Ø (0,9-1,7 mm); 7-20cm Länge). Ein weiterer arterieller

Zugang ist nicht vonnöten, da über den Thermodilutionkatheter Blutentnahmen erfolgen können und auch der Blutdruck kontinuierlich abgeleitet werden kann. Bei einem großen Teil der Patienten, vor allem bei Patienten mit septischem Krankheitsgeschehen, kann durch diese Messmethodik auf einen Rechtsherzkatheter verzichtet werden. Ein Bolus von 20 ml Glukose 5% gekühlt auf 4 C° wird als Kälteindikator über den Zentralvenenkatheter injiziert. Die Temperaturänderung wird vom Thermodilutionskatheter gemessen und gegen die Zeit als Thermodilutionskurve aufgetragen. Aus der Thermo-(bzw. Indikator) Dilutionskurve lassen sich das Herzzeitvolumen, das global enddiastolische Volumen, das intrathorakale Blutvolumen, das extravasale Lungenwasser und der kardiale Funktionsindex berechnen [Leuwer M et al, 2004; Larsen R et al., 2006].



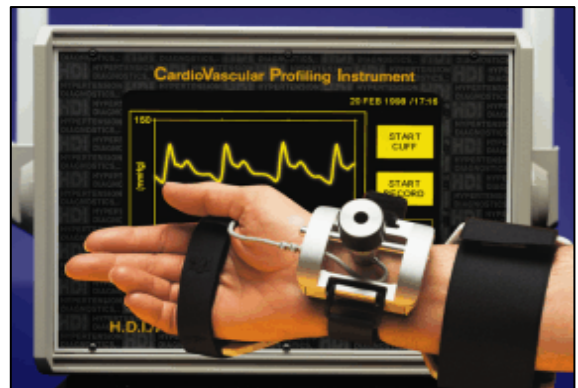
**Abbildung 5:** Darstellung der Messanordnung des PiCCO® Monitoring  
[Pulsion Medical Systems AG München, 2000]

Vorteile zum Pulmonalarterienkatheter bestehen zum einen in der geringeren Invasivität, eine Röntgenkontrolle zur Lageüberprüfung des Katheters ist nicht nötig, Zeit und Kosten für die Installation können gespart werden und die Anlage des Katheters ist weit weniger von den Fähigkeiten und Erfahrungen des Durchführenden abhängig. Des Weiteren kann der arterielle PiCCO®-Katheter bis zu 10 Tage liegen bleiben, der pulmonalarterielle Katheter lediglich bis zu 4 Tagen. Eine kontinuierliche Messung des Herzzeitvolumens ist nach Kalibrierung (Kältebolus) möglich, so dass eine stetige Kontrolle der Nachlast und der Volumenreagibilität des kardiovaskulären Systems erfolgen kann. Besonders geeignet ist das transpulmonale Thermodilutionsprinzip zur Einschätzung hämovolumetrischer Parameter bei Patienten mit einem positiven endexpiratorischen Beatmungsdruck (PEEP), da hier der zentralvenöse

Druck und der Wedge-Druck (= pulmonal kapillärer Verschlussdruck, bestimmt mit dem Pulmonalarteriekatheter) nur sehr eingeschränkt aussagekräftig sind.

### 2.3.3 Vaskuläres Profil mittels HDI/Pulsewave™ CR-2000

Die Messung des nichtinvasiven Herzzeitvolumens erfolgte mit einem HDI/Pulsewave Research CardioVascular Profiling Instrument (Model CR-2000) entsprechend den Empfehlungen des Herstellers (Hypertension Diagnostics).



**Abbildung 6:** HDI/Pulsewave Research CardioVascular Profiling Instrument, mit Monitor, Blutdruckmanschetten, Sensor (Applanationstonometer) und Halterung zur Fixierung des Armes

Um die Pulswelle der Arteria radialis zu erhalten, benötigt man den systolischen und diastolischen Blutdruckwert. Dieser wurde mit einer mit dem Gerät verbundenen Blutdruckmanschette oszillometrisch gemessen. Ein Software-Algorithmus bestimmte den systolischen, mittleren und diastolischen Druck sowie die Herzfrequenz durch diese oszillometrische Methode. Der Pulsdruck ermittelte sich als Differenz zwischen dem systolischen und diastolischen Druck in mmHg.

Die Pulswellen wurden durch einen speziellen Sensor erhalten, in dem sich ein piezoelektrisches Element und ein Stromkreis zur Verstärkung des Wellensignals befand. Der Sensor wurde mittels einer Halterung an der volaren Seite des Handgelenks des Probanden fixiert, so dass er sowohl die longitudinale Achse der Arteria radialis erfassen konnte als auch gleichzeitig senkrecht über der Arterie an der Stelle der stärksten tastbaren Pulsation angebracht werden konnte. Um die Signalqualität zu optimieren, musste der Sensor mit mäßigem Druck an dieser Stelle aufgesetzt werden, so dass der Sensor möglichst engen Kontakt zur Arterie hatte. Durch eine gewinkelte Handgelenksschiene wurde eine stabile Haltung des Unterarms während der Messung gewährleistet. Eine Skala von 1 (= schwaches

Signal ) bis 25 (= bestes Signal) zeigt die Qualität der Pulswellendetektion an der Arteria radialis an. Die Parameter, welche bei der Messung erfasst wurden, leiteten sich aus der Analyse der Pulswellenmessung ab. Die Pulswellen wurden durch eine unmittelbar vorausgehende oszillometrische Blutdruckmessung am Oberarm geeicht und während eines Zeitraumes von 30 Sekunden aufgezeichnet.

Der hier genutzten Methode liegt die Erkenntnis des Windkesselmodells zugrunde. Mit Auswurf des linksventrikulären Blutvolumens wird die Aorta passiv gedehnt und das ausgeworfene Blutvolumen passager gespeichert. Die entstehende Druckwelle wird gepuffert und damit die hydraulische Anforderung an den linken Ventrikel minimiert. Die elastische Retraktion der Aorta verhindert einen sofortigen Blutdruckabfall nach Schluss der Aortenklappe und ermöglicht die Umwandlung eines zyklisch - pulsatilen Blutflusses in eine kontinuierlich - phasische Strömung [Belz GG, 1995]. Das modifizierte Windkesselmodell beinhaltet 2 Elemente der Compliance, die Compliance der großen arteriellen Gefäße ( $C1$ ) und die Compliance der kleinen arteriellen Gefäße ( $C2$ ), sowie die Trägheit (*Inertance*  $L$ ) des Blutes und den systemisch vaskulären Widerstand ( $SVR$ ). Ein Computer-Algorithmus errechnete den Abfall des diastolischen Druckes der tonometrisch gemessenen Pulswelle durch eine Schätzung des Schlagvolumens ( $SV$ ). Mit dieser Methode konnte die Compliance einerseits als eine Eigenschaft des Volumenfassungsvermögens der großen Arterien ( $C1$  in  $\frac{ml}{mmHg \times 100}$ )

den distalen arteriellen Gefäßkompartimenten ( $C2$  in  $\frac{ml}{mmHg \times 100}$ ) beschrieben werden. Für

die kleinen Gefäße wird multipliziert mit dem Korrekturfaktor 100, für die großen Gefäße mit 10 [Zimlichman R, et. al., 2005]. Das Volumenfassungsvermögen findet sich vorwiegend in den großen Arterien, welche sensitiv gegenüber Alterungsprozessen sind, und die reflektierenden Phänomene finden sich vorwiegend in den kleinen Gefäßen, welche besonders sensitiv für Hypertonie, Diabetes mellitus und Atherosklerose sind [Arnett et al., 2001; Finkelstein & Cohn, 1992; Mc Veigh et al., 1999, 2005; Rietzschel et al., 2001]. Die Werte von  $C1$ ,  $C2$  und  $SVR$  wurden aus den Mittelwerten aller Pulswellen während der Messperiode von 30 Sekunden berechnet. Die arterielle Steifigkeit der großen ( $S1$ ) und kleinen arterieller Gefäße ( $S2$ ) wurde als reziproker Wert der Compliance der großen ( $C1$ ) und kleinen arterieller Gefäße ( $C2$ ) definiert. Ziemlichman und Kollegen bestimmten 2005 Normalwerte für die vaskuläre Compliance der großen und der kleinen arteriellen Gefäße. Eingeschlossen wurden gesunde Frauen und Männer im Alter von 15 bis über 70 Jahren. Werte der

Compliance die bei vorgegebenen Alter und Geschlecht über der fünften Perzentile lagen wurden als normal angesehen. Die Ergebnisse unterschieden sich signifikant beim Alter und beim Geschlecht [Zimlichman R, et. al., 2005]. **Tabelle 4** zeigt die Normalwerte für die arterielle Compliance mit der Umrechnung für die Werte der Steifigkeit.

**Tabelle 4:** Normalwerte der Compliance großer ( $C1 \text{ in } \frac{ml}{mmHg \times 100}$ ) und kleiner arterieller

( $C2 \text{ in } \frac{ml}{mmHg \times 100}$ ) Gefäße bei Frauen und Männern in der jeweiligen Altersgruppe.

Frauen			Männer		
Alter	große Gefäße	kleine Gefäße	Alter	große Gefäße	kleine Gefäße
15-19	> 16,1	> 7,7	15-19	>16,1	>7,7
20-29	> 15,5	> 7,1	20-29	>15,5	>7,1
30-39	> 14,9	> 6,6	30-39	>14,9	>6,6
40-49	> 14,3	> 6,0	40-49	>14,3	>6,0
50-59	> 13,7	> 5,5	50-59	>13,6	>5,4
60-69	> 13,0	> 4,8	60-69	>13,1	>4,9
>70	> 12,3	> 4,1	>70	>12,5	>4,3

Das Schlagvolumen ( $SV$ , in ml) wurde anhand des Alters (in Jahren), der Herzfrequenz ( $HF$ , Schläge pro Minute), der Körperoberfläche ( $KÖF$  in  $m^2$ ) und der Herzauswurfzeit (cardiac ejection time,  $CET$  in ms, bestimmt aus der Radialispulswelle) nach folgender Formel berechnet:

$$SV = 6,6 + 0,25 \times (CET - 3,5) - 0,62 \times (HF) + 40,4 \times (KÖF) - 0,51 \times (Alter).$$

Die Körperoberfläche ( $KÖF$  in  $m^2$ ) berechnete sich nach der Formel:

$$0,007184 \times \text{Körpergröße}^{0,725} \times \text{Körpergewicht}^{0,425}.$$

Der Schlagvolumenindex (*SVI*) berechnet sich aus Schlagvolumen (*SV*) dividiert durch die Körperoberfläche (*KÖF*).

Das Herzzeitvolumen berechnet sich nach der Formel:

$$HZV(l/min) = SV(ml) \times HF(/min) \times 1000$$

Der systemische vaskuläre Widerstand (*SVR* = systemic vascular resistance) in  $dyn \times sek \times cm^{-5}$  errechnet sich aus dem mittleren arteriellen Blutdruck (*MAP*) und dem Herzzeitvolumen (*HZV*). Die Bestimmung des mittleren arteriellen Blutdrucks wurde nach Kalibrierung mittels oszillometrischer Blutdruckmessung durch Integration der Fläche unter der Pulskurve bei jedem Pulsschlag bestimmt und dann der Durchschnittswert aller Kurven innerhalb der 30 Sekunden Aufzeichnungszeit gebildet.

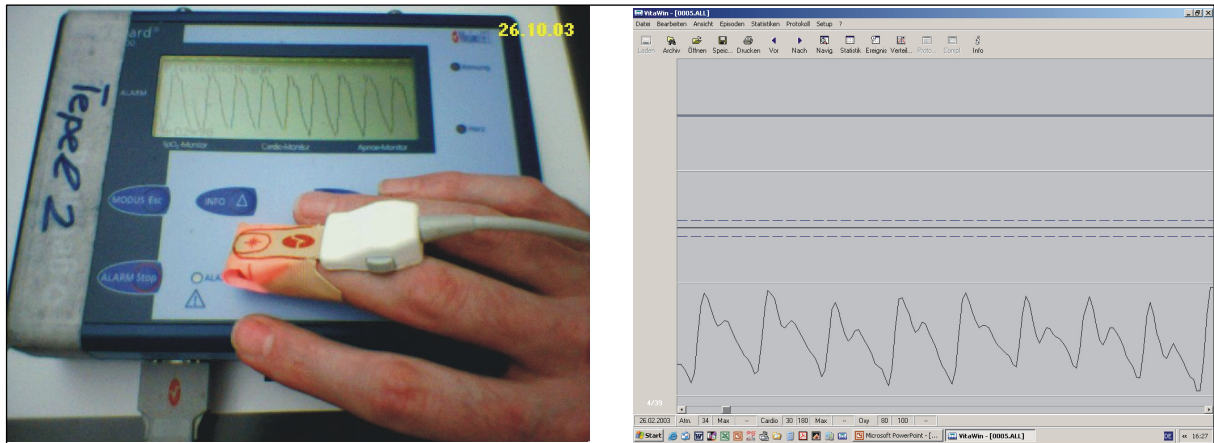
$$SVR(mmHg/l/min) = MAP(mmHg) \div HZV(l/min)$$

Der Index der Elastizität der großen arteriellen Gefäße (*C1*) und der kleinen arteriellen Gefäße (*C2*) und der induktive Widerstand (*Inductance*, *L*) wurden durch nichtlineare Kurvenanpassung aus dem Kurvenverlauf des diastolischen Flusses errechnet.

#### **2.3.4 Reflektiver Index mittels fotoplethysmographischer Pulskurvenmessung**

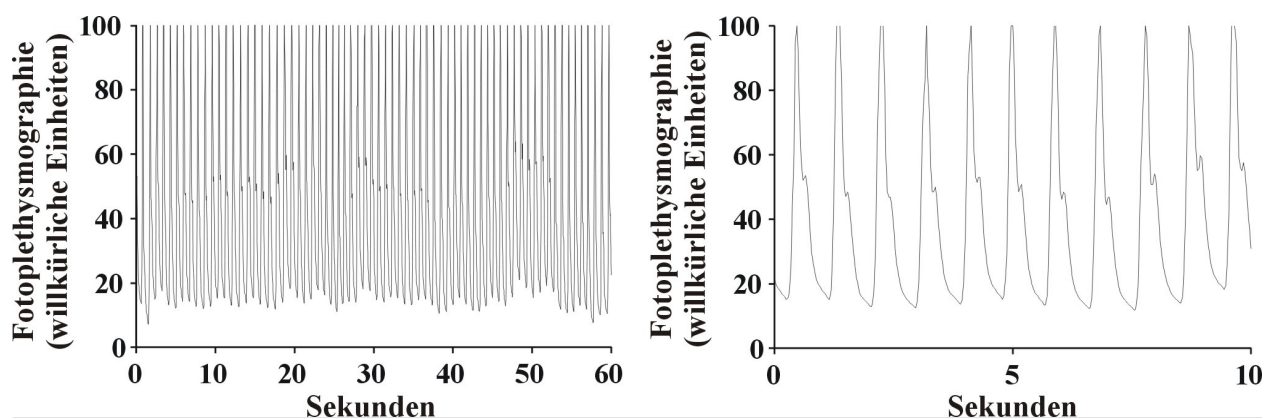
Das nichtinvasive Verfahren der Bestimmung des reflektiven Index (*RFI*) erfolgt über fotoplethysmographische Pulskurvenmessung. **Abbildung 7** zeigt das in dieser Studie verwendete Pulsoximeter (Vitaguard VG3000; getemed, Teltow), mit einem Sensor (LNOP-Adult SpO2 sensor; Masimo Corp. CA) der auf die Fingerkuppe des Mittelfingers aufgeklebt wird. Messungen an der Fingerbeere und am Ohrläppchen liefern die stärksten Pulssignale und sind daher die häufigsten Messorte für die Pulsoximetrie [Kamal AAR et al., 1989]. Grundsätzlich kann aber nahezu an jeder Stelle der Hautoberfläche ein fotoplethysmographisches Signal gemessen werden.





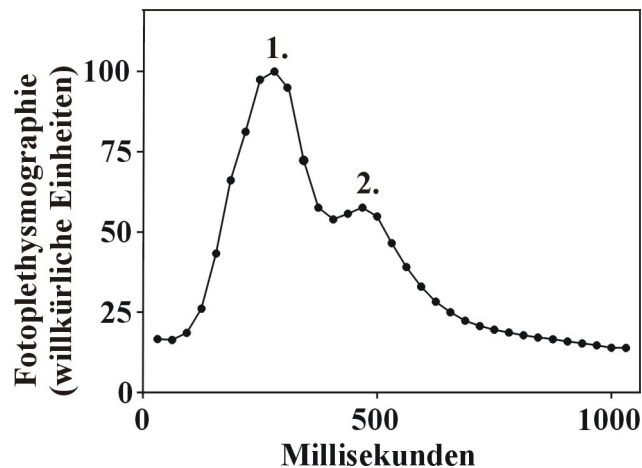
**Abbildung 7:** Messapparatur des Pulsoximeters (Vitaguard VG3000; getemed, Teltow)

Die Grundlage der Methode beruht auf der Tatsache, dass rotes bzw. infrarotes Licht stärker von Blut als vom umliegenden Gewebe absorbiert wird [Goldmann et al., 2000]. Zum untersuchenden Körperteil (Ohr läppchen, Fingerbeere oder Zeh) wird rotes und infrarotes Licht mittels einer Leuchtdiode gesendet. Je nach Durchblutungs bzw. Füllungszustand des Kapillarbettes wird mehr oder weniger Licht reflektiert, absorbiert oder transmittiert. Ein Fotosensor der sich gegenüber der Leuchtdiode befindet misst das transmittierte Licht. Je stärker das Untersuchungsgebiet durchblutet ist, desto mehr infrarotes Licht wird durch das Blut absorbiert und desto weniger Licht wird transmittiert. Zwischen dem sich mit dem Pulsschlag ändernden Blutvolumen und dem am Fotosensor eingehenden Impuls besteht somit ein direkter Zusammenhang, der sich als Pulswellenkurve darstellen lässt. Die Pulswellenkurve erlaubt eine kontinuierliche Aufzeichnung jedes Herzschlages, ohne den Patienten zu beeinträchtigen. Das verwendete Gerät zeichnet 32 Daten pro Sekunde auf und speichert diese in Episoden von 150 Sekunden.



**Abbildung 8:** Beispiel einer Darstellung repräsentativer Pulswellen, die mittels digitaler Fotoplethysmographie kontinuierlich über einen Zeitraum von 60 (Bild links) und 10 (Bild rechts) Sekunden aufgezeichnet wurden.

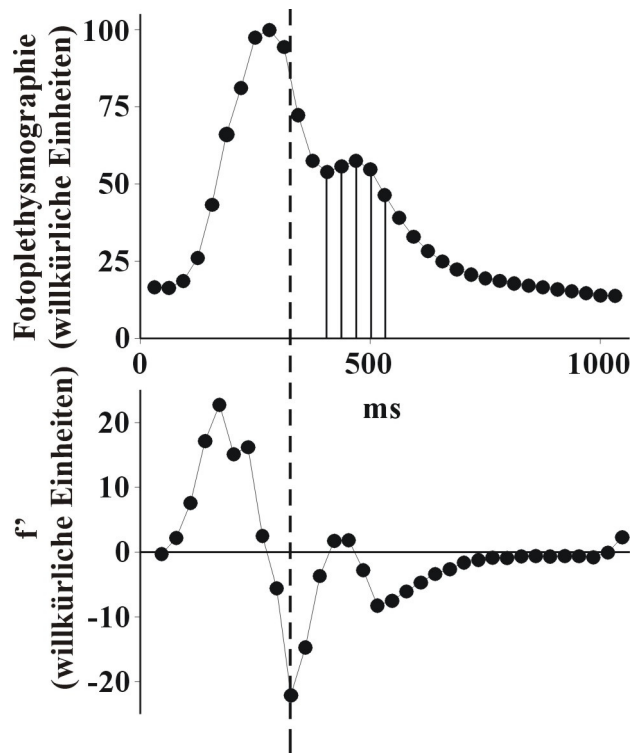
Die Volumenpulskurve besteht aus zwei Teilen. Der erste systolische Anteil wird von der voranschreitenden Pulskurve bestimmt, der folgende zweite diastolische Teil entsteht durch die Pulswellenreflektion in der Peripherie. Der reflektive Index charakterisiert den diastolischen Anteil der Pulswelle.



**Abbildung 9:** Schematische Darstellung einer einzelnen digital fotoplethysmographisch ermittelten Pulswellenkurve.

1. Der initial systolische Anteil der Pulswellenkurve beschreibt die voranschreitende Pulswelle.
2. Der folgende diastolische Anteil der Pulswellenkurve beschreibt die Pulswellenreflektion in der Peripherie.

Um den reflektiven Index zu berechnen, wurde für jede Pulswelle die erste Ableitung berechnet (GraphPad Prism 3.0, GraphPad Software, San Diego, CA) und das lokale Minimum dieser Funktion bestimmt. Der Tiefpunkt bzw. das lokale Minimum der ersten Ableitung entspricht dem Wendepunkt der Pulswellenkurve. Die Mittelwerte der Daten des dritten bis siebten Punktes nach dem Wendepunkt der Pulswellenkurve wurden analysiert. Aus der maximalen Amplitude der Pulswellenkurve wurde der Mittelwert in Prozent berechnet, dieser Wert wurde als reflektiver Index bezeichnet. Eine beispielhafte Auswertung der Pulswelle zeigt **Abbildung 10**.



**Abbildung 10:** Analyse des diastolischen Anteils der Pulswellenkurve, die mittels digitaler Fotoplethysmographie gewonnen wurde.

Obere Abbildung: Darstellung der Pulswellenkurve  
 Untere Abbildung: Erste Ableitung ( $f'$ ) der Pulswellenkurve

Die Punkte 3 bis 7 nach dem Wendepunkt der Pulswellenkurve liegen in einem Intervall zwischen 93 bis 218 Millisekunden. Dieser Bereich beschreibt exakt die charakteristische „Schulterregion“ im diastolischen der Kurve, welche überwiegend durch die Reflektion der Pulswelle in der Peripherie bedingt ist. Der reflektive Index kann zu jeder Zeit bei intensivmedizinpflichtigen Patienten gemessen werden. Der Patient wird dadurch in keiner Weise beeinträchtigt, Arbeitsabläufe sowie nötige medizinisch - pflegerische Interventionen werden nicht behindert. 32 Fotoplethysmographiedaten wurden pro Sekunde aufgezeichnet. Für jede Pulswelle wurde die erste Ableitung ( $f'$ ) berechnet und das lokale Minimum dieser Funktion automatisch analysiert. Das lokale Minimum der ersten Ableitung entspricht dem Wendepunkt der Pulswelle. Die Mittelwerte der Daten des dritten bis siebten Punktes, nach dem Wendepunkt der Pulswelle, wurden als reflektiver Index bezeichnet. In diesem Fall ist der reflektive Index = 53 (arbiträre Einheiten).

Die digitale Fotoplethysmographie zur Gefäßuntersuchung wurde bereits erfolgreich an gesunden Probanden verwendet und etabliert [Chowienzyk et al., 1999; Millasseau et al., 2000; Scholze2004; Takazawa1998]. Um den Einfluss der Pulsreflexion auf die digitale Photoplethysmographie und die Veränderungen des reflektiven Index aufzuzeigen, wurden ein Versuch mit Kälte und die Gabe von Glyceroltrinitrat bei gesunden Kontrollpersonen durchgeführt [Scholze et al., 2006]. Bei der Untersuchung der Pulswellenreflektion auf Kälte wurde die kontralaterale Hand kurzzeitig in Eiswasser getaucht und die Veränderungen der Pulswelle bei systemischer Vasokonstriktion kontinuierlich aufgezeichnet. Durch die lokale Kälteeinwirkung kam es zu einer systemischen Vasokonstriktion mit einer gesteigerten Pulsreflexion in der Peripherie. Daraus folgte ein Anstieg der „Schulterregion“ der Pulskurve und damit auch ein signifikanter Anstieg des reflektiven Index. Andererseits kam es durch die Gabe von 0,4 mg Glyceroltrinitrat sublingual zu einer systemischen Vasodilatation mit einer verminderten Pulsreflexion in der Peripherie. So führte eine verminderte Pulsreflexion durch die Vasodilatation zu einem deutlichen Abfall des reflektiven Index der am Finger gemessenen Pulswelle. Anhand des reflektiven Index lässt sich die periphere Gefäßsituation des Probanden beurteilen [Burkert A et al., 2006].

## **2.4 Invasiv erhobene Parameter**

Da auf die mittels HDI/Pulsewave<sup>TM</sup>CR-2000 und die mittels dem Pulsoximeter erhobenen Parameter zur kardiovaskulären Situation des Patienten bereits in Abschnitt 2.3 und 2.4 eingegangen wurde, sollen hier nur die durch Thermodilution (Pulmonalarterienkatheter und PiCCO<sup>®</sup>) erhaltenen Messgrößen erwähnt werden.

Die Referenzwerte der aufgeführten Parameter sind, wenn nicht anders aufgeführt der „Checkliste für Interdisziplinäre Intensivmedizin“ entnommen [Leuwer M et al., 2004].

Das Herzzeitvolumen (*HZV*) gibt einen Anhalt für die Perfusion und damit der Oxigenierung des Gewebes. Aufgrund der Berechnung  $HZV (l/min) = (HF(1/min) \times SV(ml)) \div 1000$  muss die Einschätzung des Herzzeitvolumens in Bezug zur Herzfrequenz (*HF*) und dem Schlagvolumen (*SV*) gesetzt werden. Ein normales Herzzeitvolumen bei ausgeprägter Tachykardie bedeutet, dass ein niedriges Schlagvolumen vorliegt. Der Referenzbereich für das Herzzeitvolumen sind 4,0 – 8,0 l/min. Bezogen auf die Körperoberfläche ergibt sich der Herzindex mit der Norm von 3,0 – 5,0 l/min/m<sup>2</sup>.

Als systemischer vaskulärer Widerstand (*SVR*) wird der Gesamtwiderstand im Körperkreislauf bezeichnet, der sich aus allen parallel geschalteten Kreisläufen zusammensetzt. Dabei entfallen auf Aorta und die großen Arterien mit ihren Ästen ca. 19 % des Widerstandes, auf terminale Arterien und Arteriolen ca. 45 – 55 %. Die Ursache liegt in der Abnahme des Querschnitts, der auch durch die Zunahme der Gefäße in diesem Bereich nicht kompensiert werden kann. Die Kapillaren bilden noch einen Anteil am Strömungswiderstand von ca. 20 – 25 %, die Venolen von 3 – 4 % und alle übrigen venösen Abschnitte von 3 %. Die Größe des systemischen Widerstandes bestimmt in Abhängigkeit von der Gesamtstromstärke, also dem Herzzeitvolumen, die Höhe des Blutdrucks [Schmidt RF et al., 2007]. Berechnet wird der systemische vaskuläre Widerstand aus dem mittleren arteriellen Blutdruck (*MAP*), dem zentraler Venendruck (*ZVD*) und dem Herzzeitvolumen (*HZV*) nach der Formel:  $SVR = 80 \times (MAP - ZVD) \div HZV$ . Der Normbereich liegt zwischen 800 und 1200  $\text{dyn} \times \text{s} \times \text{cm}^{-5}$ .

Der zentralvenöse Druck (*ZVD*) entspricht näherungsweise dem enddiastolischen Druck im rechten Ventrikel, unter der Voraussetzung, dass keine Trikuspidalklappenstenose vorliegt. Auf den enddiastolischen Druck im linken Ventrikel kann kein Rückschluss gezogen werden, da Änderungen der linksventrikulären Auswurfraction nicht mit Änderungen der Hämodynamik des rechten Ventrikels einhergehen müssen [Ginosar Y et al., 1995]. Abhängig ist der *ZVD* vom intravasalen Volumen, vom peripheren und pulmonalen Gefäßwiderstand, von der Funktion des rechten Herzen sowie vom intrathorakalen Druck (insbesondere bei Beatmung mit einem PEEP = „positiv endexpiratorischer Druck“). Bei Volumenmangel ist der *ZVD* vermindert, jedoch ergeben sich falsch erhöhte Werte unter der Therapie mit Vasopressoren. Erhöhte Werte sind bei Rechtsherzversagen, Infarkt, Lungenarterienembolie, Pneumothorax, Perikarderguss und Hypervolämie zu erwarten. Der Referenzbereich liegt bei 5 bis 10 mmHg.

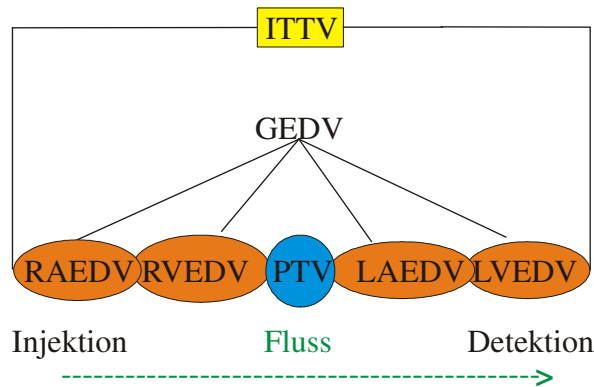
Der pulmonalkapilläre Verschlussdruck (= Wedge-Druck (*PAWP* = pulmonary artery wedge pressure bzw. *PAOP* = pulmonary artery occlusion pressure)) wird über den distalen Schenkel des Pulmonalarterienkatheters bestimmt. Der Wert dient der Abschätzung der linksventrikulären Vorlast, sowie der Abschätzung des hydrostatischen Druckes in den Pulmonalkapillaren. Nach dem Frank–Starling–Prinzip ist die linksventrikuläre Schlagarbeit abhängig von der Vorlast, die die myokardialen Fasern (Aktin–Myosinüberlappung) vordehnt. Bei konstanter linksventrikulärer Compliance verhalten sich enddiastolischer Druck und enddiastolisches Volumen direkt proportional zueinander. Voraussetzung ist, dass der

Katheter unterhalb der Vorhofebene liegt, da nur dort der pulmonalarterielle Druck größer ist als in den Pulmonalvenen und dieser wiederum größer als der alveoläre Druck [West JB et al., 1964]. Bei Ballonokklusion unter Messung sistiert der Blutfluß im distalen Gefäßsegment. Enddiastolisch und bei geöffneter Mitralklappe gilt, dass sich der Wedge-Druck, der pulmonalvenöse Druck und der Druck im linken Vorhof und Ventrikel angleichen. Der pulmonalarterielle Verschlussdruck unterliegt pathologischen und auch iatrogenen Einflüssen [Calvin JE et al., 1981; Puttermann C et al., 1999]. Veränderungen im pulmonalen Stromgebiet (ARDS, pulmonale Hypertonie, Lungenemphysem, etc.) und kardiologische Erkrankungen (Klappenvitien, tachykarde Herzrhythmusstörungen, gestörte linksventrikuläre Compliance, etc.) stellen einen Störfaktor dar. Therapeutische Beeinflussungen durch die Gabe von Katecholaminen oder Überdruckbeatmung verändern die Messergebnisse ebenso in nicht vorhersagbarer Weise. Der Normalwert liegt im Bereich zwischen 5 – 16 mmHg.

Der intrathorakale Blutvolumenindex (*ITBVI*) stellt einen weiteren Vorlastparameter dar. Die Messung erfolgt mittels transpulmonaler Thermodilution über das PiCCO<sup>®</sup>-System. Das global enddiastolische Volumen (*GEDV*) und das in den Lungengefäßen enthaltene Volumen ergeben das intrathorakale Blutvolumen. Die Summe des enddiastolischen Blutvolumens in allen 4 Herzkammern ist das *GEDV*. Es wird berechnet aus dem direkt gemessenen intrathorakalen Thermovolumen subtrahiert mit dem pulmonalen Thermovolumen.

Es konnte gezeigt werden, dass das *ITBV* konstant um 25% größer ist als das *GEDV* und sich somit wie folgt berechnen lässt:  $ITBV = 1,25 \times GEDV$  [Sakka et al, 2000].

Kontrollierte Beatmung mit hohem PEEP (= positiver endexpiratorischer Druck) und inkonstante kardiale Compliance haben nur einen geringen Einfluss auf den *ITBVI*. Der Referenzwert liegt zwischen 800 - 950 ml/m<sup>2</sup>.



**Abbildung 11:** Transpulmonale Thermodilution: Modell modifiziert nach Newman [Newman et. al., 1951]

ITTV = intrathorakales Thermovolumen, PTV = pulmonales Thermovolumen, GEDV = globales enddiastolisches Volumen, RAEDV = rechtsatriales enddiastolisches Volumen, LAEDV = linksatriales enddiastolisches Volumen, RVEDV = rechtsventrikuläres enddiastolisches Volumen, LVEDV = linksventrikuläres enddiastolisches Volumen

Der extravaskuläre Lungenwasserindex (EVLWI) wird mittels Thermodilution über das PiCCO<sup>®</sup>-Monitoring ermittelt. Er dient dem Ausschluss bzw. der Quantifizierung eines Lungenödems und entspricht dem Wassergehalt in der Lunge. Berechnet wird der Parameter aus dem intrathorakalen Thermovolumen ( $ITTV = \text{mittlere Durchgangzeit des Indikator} \times \text{Herzzeitvolumen}$ ) subtrahiert mit dem intrathorakalen Blutvolumen ( $ITBV$ ) bzw.  $ITTV - (1,25 \times GEDV)$ . Der extravaskuläre Lungenwasserindex liegt bei 3,0 bis 7,0 ml/kg in der Norm.

## 2.5 Messinstrumente und Software

**Tabelle 5:** Verwendete Messinstrumente

Instrument	Hersteller
Pulmonalarterienkatheter (PAK)	Edwards Lifescience Corp., San Diego, CA, USA
PiCCO <sup>®</sup>	Pulsiocath <sup>®</sup> PV2015L20, Pulsion Medical Systems, München, Germany
HDI/Pulsewave Research CardioVascular Profiling Instrument (Model CR-2000)	Hypertension Diagnostics, Inc., Eagan, MN, USA
Pulsoximeter (Vitanguard VG3000)	getemed, Teltow, Germany

**Tabelle 6:** Verwendete Software zur Aufarbeitung der Rohdaten

Software	Hersteller
VP Raw data – Hyper Terminal	Hypertension Diagnostics, Inc.;Eagan, MN, USA
VitaWin Version 3.2.2.	getemed, Teltow, Germany
VitaWinExcel	getemed, Teltow, Germany
GraphPad Prism 3.0	GraphPad Software, San Diego, CA, USA
GraphPad Prism 4.0	GraphPad Software, San Diego, CA, USA
Excel	Microsoft Office 2003
CorelDraw	CorelDraw®9, Version 9337

**Tabelle 7:** Verwendete Software zur Statistik

Software	Hersteller
GraphPad Prism 3.0	GraphPad Software, San Diego, CA, USA
SPSS 11,0 für Windows	SPSS Inc., 2001
Excel	Microsoft Office 2003

## 2.6 Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte mittels GraphPad Prism 3.0 und 4.0 (GraphPad Software, San Diego, CA) oder SPSS für Windows (Version 11,0; SPSS, Chicago, IL). Kontinuierliche Daten sind als Mittelwerte  $\pm$  SEM (Standardfehler des Mittelwerts) aufgeführt bzw. als Mittelwert  $\pm$  SD (Standardabweichung). Die Standardabweichung zur Einschätzung der Varianz eines Merkmals errechnet sich aus der Quadratwurzel der

Stichprobenvarianz  $(s^2) = \frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2$ . Der Standardfehler des Mittelwertes

(SEM) berechnet sich aus der Standardabweichung (SD) dividiert durch die Wurzel der

$$\text{Anzahl (n)} : SEM = \frac{SD}{\sqrt{n}}$$

Zusammenhänge zwischen hämodynamischer, volumetrischer oder klinischer Variablen wurde korrelationsanalytisch geprüft. Die Korrelation quantifiziert die Größe des untersuchten Zusammenhanges. In der vorliegenden Studie wurde der nonparametrische Korrelationskoeffizient nach Spearman  $r_s$  bestimmt, da angenommen wurde, dass die Daten nicht der Normalverteilung folgen. Je näher der Betrag von  $r_s$  bei 1 liegt, desto stärker ist der Zusammenhang der untersuchten Messergebnisse. Positive Werte für  $r_s$  zeigen einen



gleichsinnigen, negative Werte für  $r_s$  einen gegensinnigen Zusammenhang der erhobenen Messergebnisse.

Zur grafischen Darstellung der Korrelation wurde die lineare Regression gewählt. Die Regression bezeichnet die funktionale Abhängigkeit zweier Variablen  $x$  und  $y$ . Der Zusammenhang der Variablen lässt sich über die Gleichung  $y = a + b \cdot x$  als Gerade darstellen. Der Achsenabschnitt auf der Abszisse wurde mit  $a$  und die Steigung der Geraden mit  $b$  gekennzeichnet.

Um signifikante Unterschiede zwischen Messergebnissen unter Katecholaminen sowie der dazugehörigen Kontrollgruppe aufzuzeigen, wurde der nonparametrische ungepaarte Mann-Whitney-Test durchgeführt. Die Vergleiche von Parametern vor und nach Volumengabe wurden neben dem parametrischen gepaarten t-Test nach Student auch mit dem nonparametrisch gepaarten Rangsummentest nach Wilcoxon durchgeführt. Es wurde, wie auch bei der Spearmanrangkorrelation, zweiseitig getestet. Da sich für beide Tests nur geringe Unterschiede ergaben, wurde nur der Wilcoxon-Test aufgeführt. Ein  $p < 0,05$  wurde als signifikanter Unterschied gewertet.

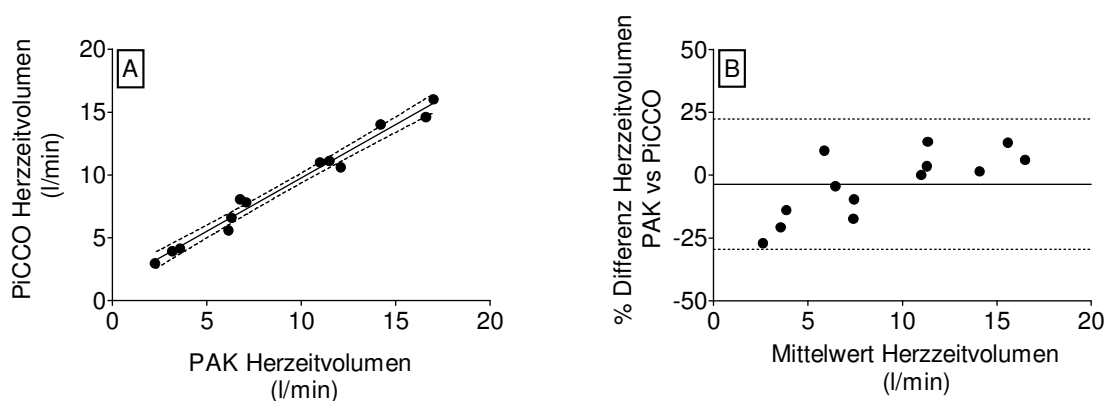
Weiterhin wurden Daten nach der Methode von Bland und Altman untersucht (Bland JM et al., 1986), um eine relevante Aussage über die Reliabilität der untersuchten Methode treffen zu können. Dieses Verfahren dient der Beurteilung zweier unabhängiger Methoden. Das Diagramm wird vor allem für den Vergleich neuer Messverfahren mit einem Goldstandard eingesetzt. Als Goldstandard wurden die invasiv ermittelten Parameter eingestuft. In dieser Sonderform eines Punktdiagramms werden die Differenzen der beiden Messmethoden gegen den Mittelwert der beiden Methoden aufgetragen. Das Streumaß ist definiert als die doppelte Standardabweichung (Mittelwert  $d$ , doppelte Standardabweichung  $2s$ ). Der Mittelwert  $d$  und das Streumaß  $d \pm 2s$  sind in der Abbildung durch Referenzlinien gekennzeichnet. Es kann von einer guten Übereinstimmung ausgegangen werden, wenn der gemeinsame Mittelwert beider Messungen innerhalb der  $\pm 1,96$ fachen Standardabweichung liegt. Dieser Bereich wird auch als 95 %iges Konfidenzintervall bezeichnet. Optisch beurteilt werden kann wie hoch die Schwankungsbreite der Übereinstimmung ist, ob eine Messmethode prinzipiell höher oder tiefer misst als die andere (systematischer Messfehler) und ob die Abweichung der Methoden oder die Streuung der Abweichung von der Höhe der Werte abhängig ist.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Das Herzzeitvolumen

##### 3.1.1 Pulmonalarterielle versus transpulmonale Thermodilution

Zunächst wurden die invasiven Messmethoden miteinander verglichen. An 4 Patienten, die übergangsweise für kurze Zeit sowohl einen Pulmonalarterienkatheter als auch einen PiCCO®-Katheter hatten, wurde bei insgesamt 13 Messungen die Ergebnisse des Herzzeitvolumens überprüft. Die Messungen wurden direkt nacheinander am Patienten durchgeführt, um den Einfluss von Schwankungen der Herzfrequenz und des Blutdruckes möglichst gering zu halten. Bei allen invasiven Messungen erfolgten jeweils 3 Bestimmungen, aus denen der Mittelwert gebildet wurde. **Abbildung 12** verdeutlicht die hochsignifikant positive Korrelation zwischen den beiden untersuchten invasiven Monitoringmethoden.



**Abbildung 12A:** Herzzeitvolumen bei gleichzeitiger Messung mit Pulmonalarterienkatheter (PAK) und PiCCO®-Katheter an einem Patienten. Dargestellt ist die Regressionsgerade  $y = 1,26 + 0,85x$  sowie die Rangkorrelation nach Spearman ( $r_s = 0,98$ ;  $p < 0,0001$ ;  $n = 13$ )

**Abbildung 12B:** Dargestellt ist ein Bland Altman Plot. Die durchgehende Linie zeigt die Mittelwertdifferenz (Bias) von -3,59; die gepunktete Linie das 1,96fache der Standardabweichung der prozentualen Abweichung beider Messungen von -29,50 bis 22,31. Der Standardfehler der Mittelwertdifferenz beträgt 40,18.

##### 3.1.2 Die Applanationstonometrie versus invasiver Messung des Herzzeitvolumens

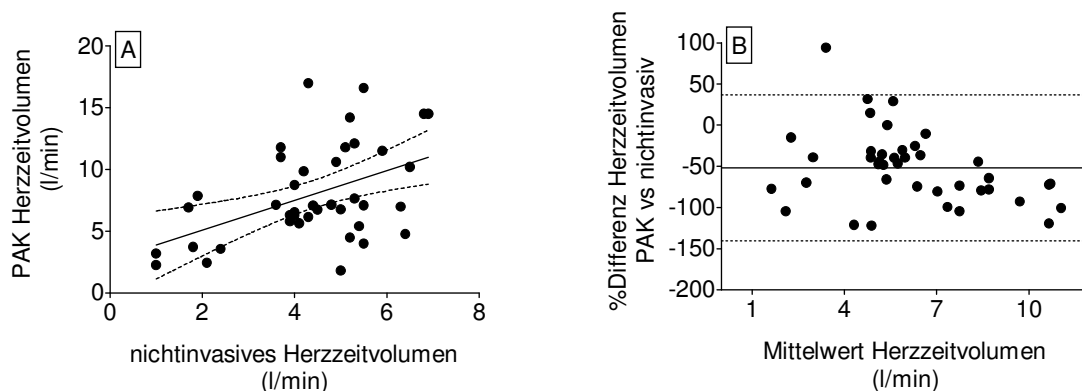
Die Durchführung der nichtinvasiven Messungen setzt einen gut palpablen Puls der Arteria radialis voraus. Aus diesem Grund konnte mit dem Applanationstonometer HDI/Pulsewave™CR-2000 12 Mal keine Messung erfolgen. Patienten, bei denen keine exakte Messung durchgeführt werden konnte, hatten schlecht palpable periphere Pulse und damit eine niedrige Sensitivität des Pulsabnehmers, was die Erhebung der Parameter

unmöglich machte. Bei 7 Messungen kam es zu technischen Schwierigkeiten, die auf Arrhythmien und/oder auf hypotone Blutdruckwerte zurückzuführen waren. **Tabelle 8** zeigt die Anzahl der Messungen sowie die Höhe des ermittelten Herzzeitvolumens.

**Tabelle 8:** Herzzeitvolumen (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung) erhoben mit den invasiven und der nichtinvasiven Messmethode.

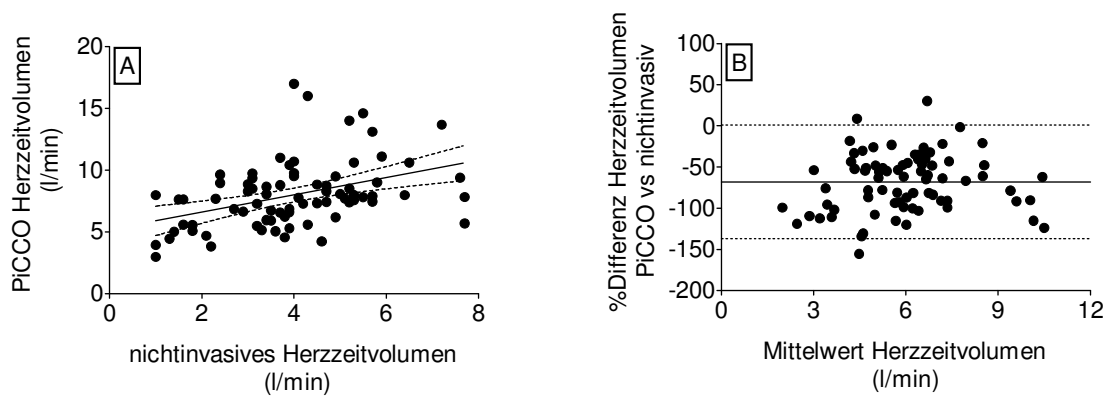
	Anzahl (n)	invasive Messmethoden	nichtinvasive Applanationstonometrie
PiCCO <sup>®</sup>	78	4,21 $\pm$ 1,55	2,08 $\pm$ 0,76
Pulmonalarterienkatheter	36	4,40 $\pm$ 2,41	2,23 $\pm$ 0,76
Pulmonalarterienkatheter oder PiCCO <sup>®</sup>	102	4,13 $\pm$ 1,57	2.10 $\pm$ 0,72

Im folgenden sind die Messungen mit dem Pulmonalarterienkatheter, dem PiCCO<sup>®</sup>-Monitoring und beiden invasiven Methoden zusammen gegen die Herzzeitvolumenbestimmungen mittels der nichtinvasiven Methode grafisch aufgetragen.



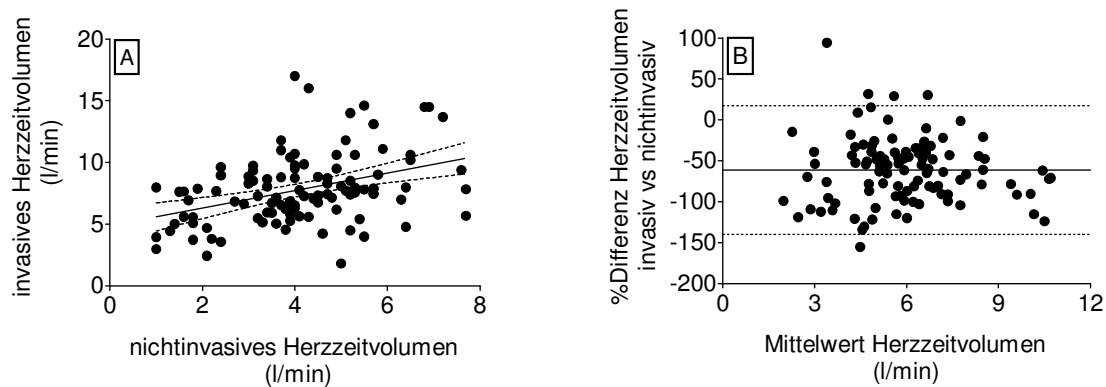
**Abbildung 13A:** Vergleich des Herzzeitvolumens gemessen mit dem Pulmonalarterienkatheter (PAK) und der Applanationstonometrie. Dargestellt sind die lineare Regressionsgerade  $y = 2,68 + 1,21x$  und das 95% Konfidenzintervall. Spearmanrankkorrelation ( $r_s = 0,39$ ;  $p = 0,01$ ) bei  $n = 40$  Messungen.

**Abbildung 13B:** Dazugehöriger Bland Altman Plot mit einem Bias von  $-51,81$ ; Standardfehler der Mittelwertdifferenz  $45,12$ . Grad der Übereinstimmung von  $-140,23$  bis  $36,59$ .



**Abbildung 14A:** Grafische Darstellung des Herzzeitvolumens gemessen mit dem Applanationsmanometer und der PiCCO®-Technologie. Lineare Regressionsgerade  $y = 5,20 + 0,70x$ . Spearmanrangkorrelation ( $r_s = 0,44$ ;  $p < 0,0001$ ) bei  $n = 78$  Patienten.

**Abbildung 14B:** Bland Altman Plot des PiCCO® Herzzeitvolumen und der dazugehörigen nichtinvasiven Messdaten. Bias -67,89; Standardfehler der Mittelwertdifferenz 35,31. Grad der Übereinstimmung -137,10 bis 1,32.



**Abbildung 15A:** Darstellung des nichtinvasiv (mittels HDI/Pulsewave™CR-2000 – Technologie) versus des invasiv gemessenen (Pulmonalarterienkatheter und PiCCO®) Herzzeitvolumens. Lineare Regressionsgerade  $y = 4,90 + 0,71x$ . Spearmanrangkorrelation ( $r_s = 0,37$ ;  $p < 0,0001$ ) bei  $n = 106$  Messungen.

**Abbildung 15B:** Bland Altman Plot. Mittelwertdifferenz (Bias) -61,27; Standardfehler des Bias 40,18; Grad der Übereinstimmung von -140,02 bis 17,47.

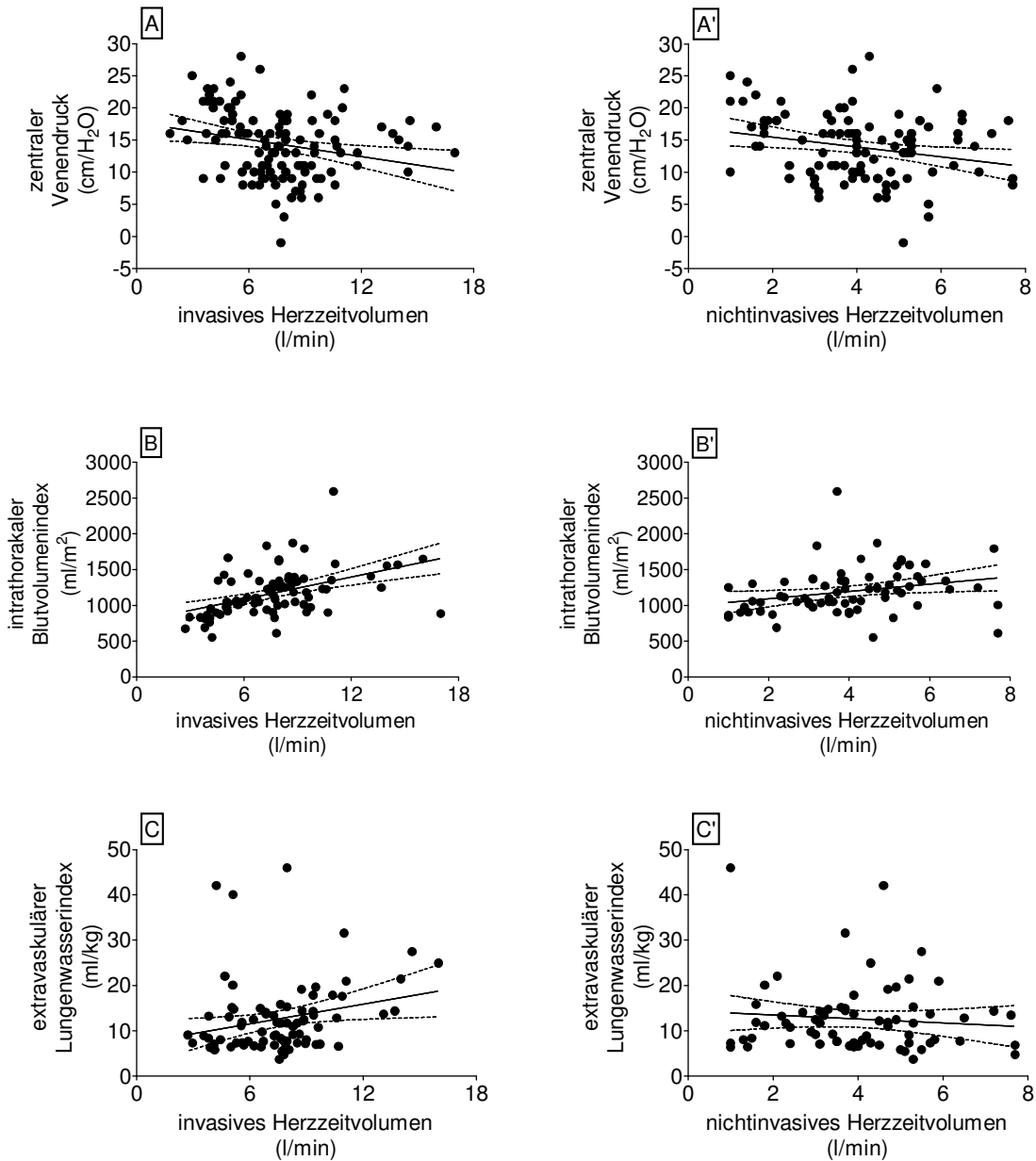
Wie sich in den obigen Abbildungen zeigt, fand sich eine hochsignifikant positive Korrelation zwischen den unterschiedlichen Messmethoden in Bezug auf das Herzzeitvolumen. Durch die jeweilige Darstellung nach Bland Altman wird veranschaulicht, dass der Absolutwert zwischen invasiver und nichtinvasiver Herzzeitvolumenbestimmung nicht übereinstimmt, da sich ein Bias von -61 ergab. Das Applanationsmanometer HDI/Pulsewave™CR-2000 bestimmt das Herzzeitvolumen deutlich niedriger. Jedoch ist hervorzuheben, dass eine Tendenz der intensivpflichtigen Patienten zu höheren oder niedrigeren Herzzeitvolumenwerten auch über die nichtinvasive Messmethodik gezeigt werden konnte.

### 3.1.3 Das Herzzeitvolumen in Bezug zu weiteren Parametern des Flüssigkeitshaushaltes

Nachdem untersucht wurde, wie sich die invasiven Herzzeitvolumenbestimmungen zur applanationstonometrischen Herzzeitvolumenmessung verhalten, soll im weiteren dargestellt werden, wie sich das Verhältnis von nichtinvasiv bestimmtem Herzzeitvolumen zu anderen hämodynamisch-volumetrischen Parametern gestaltet. Dabei wurde dem invasiven und dem nichtinvasiven Herzzeitvolumen der zentrale Venendruck, der intrathorakale Blutvolumenindex (PiCCO<sup>®</sup>), der extravaskuläre Lungenwasserindex (PiCCO<sup>®</sup>) und der pulmonalkapilläre Verschlussdruck gegenübergestellt. Signifikante Korrelationen sind in **Abbildung 16** dargestellt.

Der pulmonalkapilläre Verschlussdruck zeigte nach der Spearmanrangkorrelation weder im Vergleich zur invasiven ( $r_s = -0,25$ ;  $p = 0,12$ ;  $n = 40$ ) noch im Vergleich zur nichtinvasiven ( $r_s = -0,12$ ;  $p = 0,48$ ;  $n = 38$ ) Messmethodik einen signifikanten Unterschied.

Es wurde deutlich, dass zum zentralen Venendruck eine signifikant negative und zum intrathorakalen Blutvolumenindex eine signifikant positive Beziehung, sowohl bei Herzzeitvolumenmessung über Thermodilution als auch bei der applanationstonometrischen Herzzeitvolumenbestimmung, besteht. Ein signifikant positiver Zusammenhang zum extravaskulären Lungenwasserindex konnte nur mit den invasiven Messmethoden des Herzzeitvolumens gezeigt werden.



**Abbildung 16:** Darstellung der linearen Regression mit Angabe des 95% Konfidenzintervall des invasiven und nichtinvasiven Herzzeitvolumens mit dem zentralen Venendruck, intrathorakalem Blutvolumenindex und dem extravaskulären Lungenwasserindex. Angaben über die Rangkorrelation nach Spearman, der Anzahl (n) der Messungen sowie der Gleichung der linearen Regression sind tabellarisch aufgelistet:

**Invasives Herzzeitvolumen:**

**A: Zentraler Venendruck**

$r_s = -0,32$ ;  $p = 0,0005$ ;  $n = 117$

$$y = 17,72 + (-0,44)x$$

**B: intrathorakaler Blutvolumenindex**

$r_s = 0,52$ ;  $p < 0,0001$ ;  $n = 83$

$$y = 773,7 + 51,9x$$

**C: extravaskulärer Lungenwasserindex**

$r_s = 0,30$ ;  $p = 0,006$ ;  $n = 81$

$$y = 7,12 + 0,73x$$

**Nichtinvasives Herzzeitvolumen:**

**A': Zentraler Venendruck**

$r_s = -0,21$ ;  $p = 0,04$ ;  $n = 104$

$$y = 16,98 + (-0,77)x$$

**B': intrathorakaler Blutvolumenindex**

$r_s = 0,36$ ;  $p = 0,002$ ;  $n = 72$

$$y = 990 + 51,2x$$

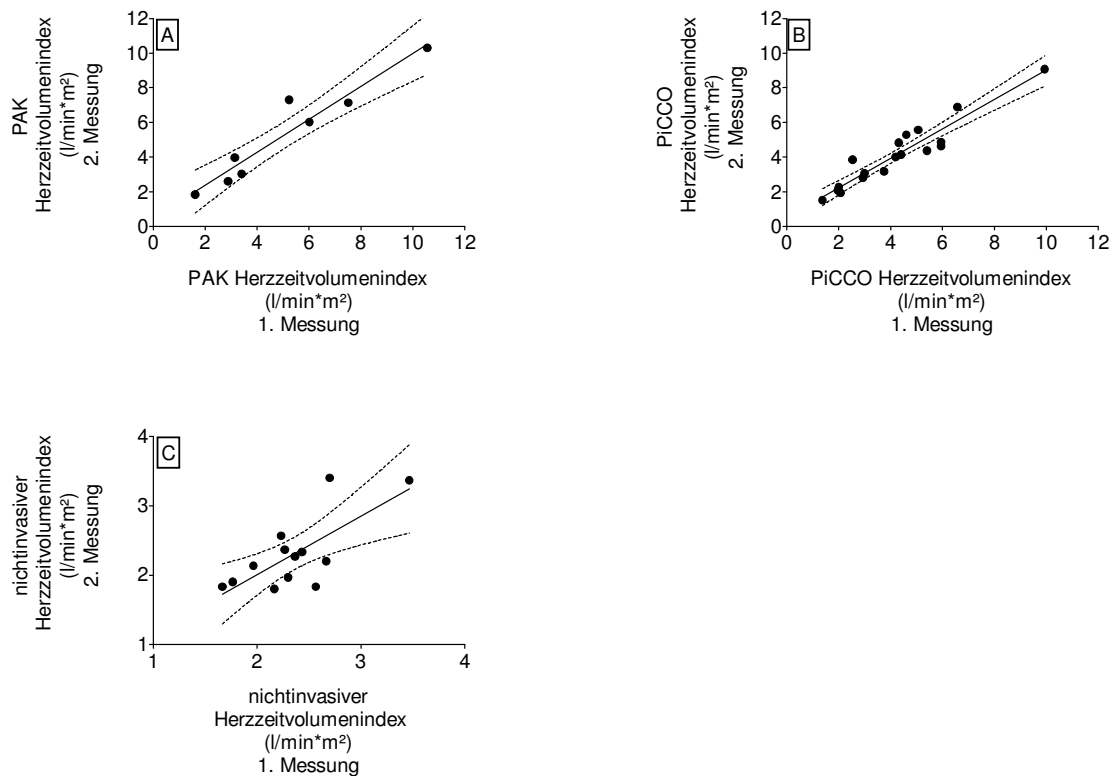
**C': extravaskulärer Lungenwasserindex**

$r_s = -0,06$ ;  $p = 0,59$ ;  $n = 70$

$$y = 14,36 + (-0,44)x$$

### 3.1.4 Die Reproduzierbarkeit der Herzzeitvolumenmessung

Die Wiederholbarkeit der Herzzeitvolumenbestimmung erfolgte bei Patienten, die innerhalb von 24 Stunden zweimal untersucht werden konnten. Voraussetzung hierfür war, dass die Kreislaufverhältnisse in dieser Zeit weitgehend stabil blieben. **Abbildung 17** zeigt die Reproduzierbarkeit der Herzzeitvolumenmessung über einen Pulmonalarterienkatheter, über das PiCCO<sup>®</sup>-System und über das Applanationstonometer.



**Abbildung 17:** Lineare Regression der 1. und 2. Messung (Wiederholungsmessung) innerhalb von 24 Stunden bei stabilen Kreislaufverhältnissen.

**A:** Herzzeitvolumenmessung mit dem Pulmonalarterienkatheter (PAK),  
Regressionsgerade  $y = 0,47 + 0,95x$ ;  
Rangkorrelation nach Spearman  $r_s = 0,91$ ;  $p = 0,005$ ;  $n = 8$

**B:** Herzzeitvolumenmessung mit der PiCCO<sup>®</sup>-Messmethode,  
Regressionsgerade  $y = 0,53 + 0,85x$ ;  
Rangkorrelation nach Spearman  $r_s = 0,93$ ;  $p < 0,0001$ ;  $n = 19$

**C:** Herzzeitvolumenmessung mit dem Applanationstonometer,  
Regressionsgerade  $y = 0,33 + 0,84x$ ;  
Rangkorrelation nach Spearman  $r_s = 0,58$ ;  $p = 0,04$ ;  $n = 13$

Alle drei Methoden, das Herzzeitvolumen zu bestimmen, wiesen eine hohe Reproduzierbarkeit auf.

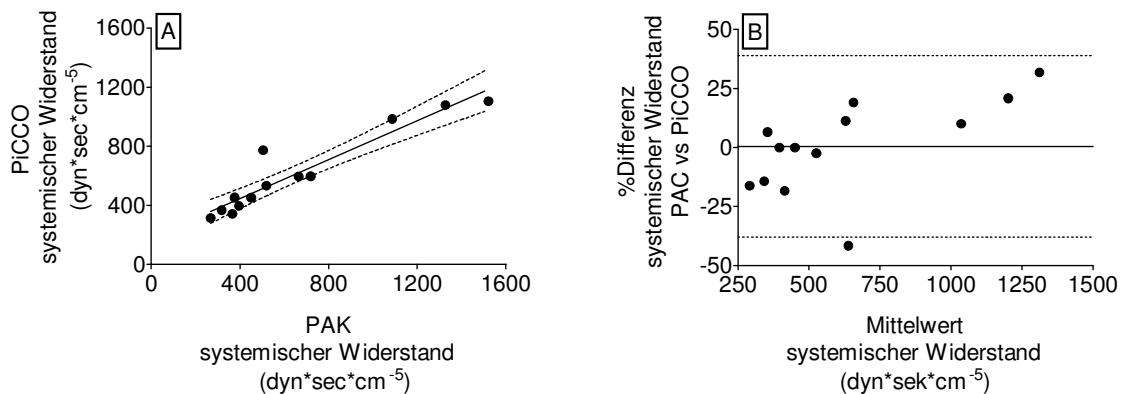
### 3.2 Der systemische vaskuläre Widerstand

Die drei in der Studie angewandten Möglichkeiten zur Überprüfung des systemischen Gefäßwiderstandes wurden miteinander verglichen. Es zeigt sich bereits bei Betrachtung des Mittelwertes, aufgelistet in **Tabelle 9**, dass der nichtinvasiv ermittelte Parameter deutlich höher ausfiel.

**Tabelle 9:** Messmethoden mit Angabe der Anzahl (n) der Messungen und des Mittelwertes sowie der Standardabweichung des systemischen Widerstandes.

Messmethode	Anzahl (n)	Mittelwert ± Standardabweichung
Pulmonalarterienkatheter	39	859,9 ± 726,2
PiCCO®	90	767,8 ± 312,2
Pulmonalarterienkatheter und PiCCO®	116	811,4 ± 481,7
Applanationstonometer	284	1730,9 ± 1127,4

Der systemische Gefäßwiderstand wurde bei 13 Messungen an 4 Patienten, die Übergangsweise sowohl einen Pulmonalarterienkatheter als auch einen PiCCO®-Katheter hatten, gemessen und miteinander verglichen. In **Abbildung 18** sind die Ergebnisse grafisch aufgetragen.



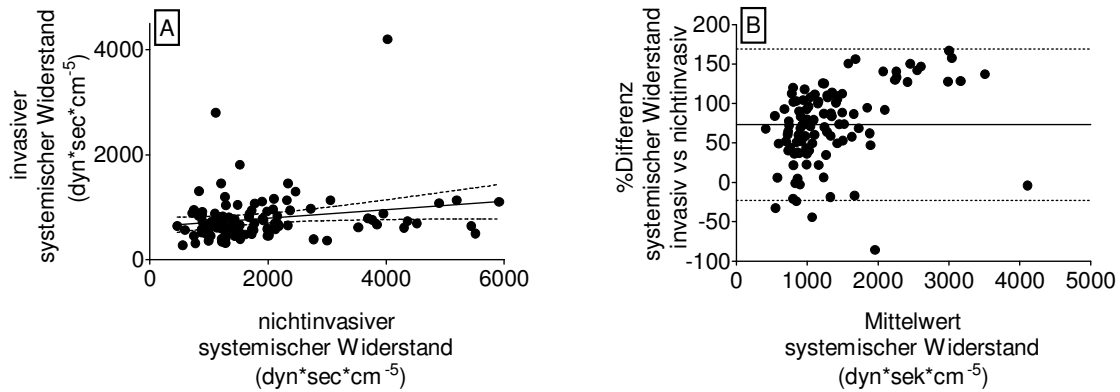
**Abbildung 18A:** Messung des systemischen Widerstandes mit Pulmonalarterienkatheter (PAK) und PiCCO® zur gleichen Zeit, an einem Patienten. Die Regressionsgerade  $y = 1,26 + 0,85x$  und das 95% Konfidenzintervall sind abgebildet. Rangkorrelation nach Spearman mit  $r_s = 0,98$  und  $p < 0,0001$  bei  $n = 13$  Messungen.

**Abbildung 18B:** Bland Altman Plot. Mittelwertdifferenz (Bias) beträgt 0,49; der Standardfehler des Bias ist 19,59 und der Grad der Übereinstimmung liegt zwischen -37,91 und 38,90.

Die über pulmonalarterielle und transpulmonale Thermodilution gemessenen Werte des systemischen Widerstandes zeigten eine gute Übereinstimmung.



Eine weitere Auswertung der invasiven Messergebnisse erfolgte im Vergleich mit der nichtinvasiven Messung des systemisch vaskulären Widerstandes mittels des Applanations-tonometers HDI/Pulsewave<sup>TM</sup>CR-2000 Vascular Profiling.



**Abbildung 19A:** Lineare Auftragung des invasiv gemessenen gegen den nichtinvasiv systemischen Widerstand. Regressionsgerade  $y = 632,7 + 0,08 x$ ; Spearmanrangkorrelation ( $r_s = 0,23$ ;  $p = 0,02$ ;  $n = 103$ )

**Abbildung 19B:** Bland Altman Plot. Mittelwertdifferenz (Bias) 73,15; Standardfehler des Bias 49,05; Grad der Übereinstimmung von -22,98 bis 169,29.

Die Bland Altman Darstellung, **Abbildung 19B**, macht deutlich, dass die Mittelwerte invasiv versus nichtinvasiv bei niedrigen systemisch vaskulären Widerstandswerten besser übereinstimmen.

### 3.3 Die Steifigkeit der großen und kleinen arteriellen Gefäße

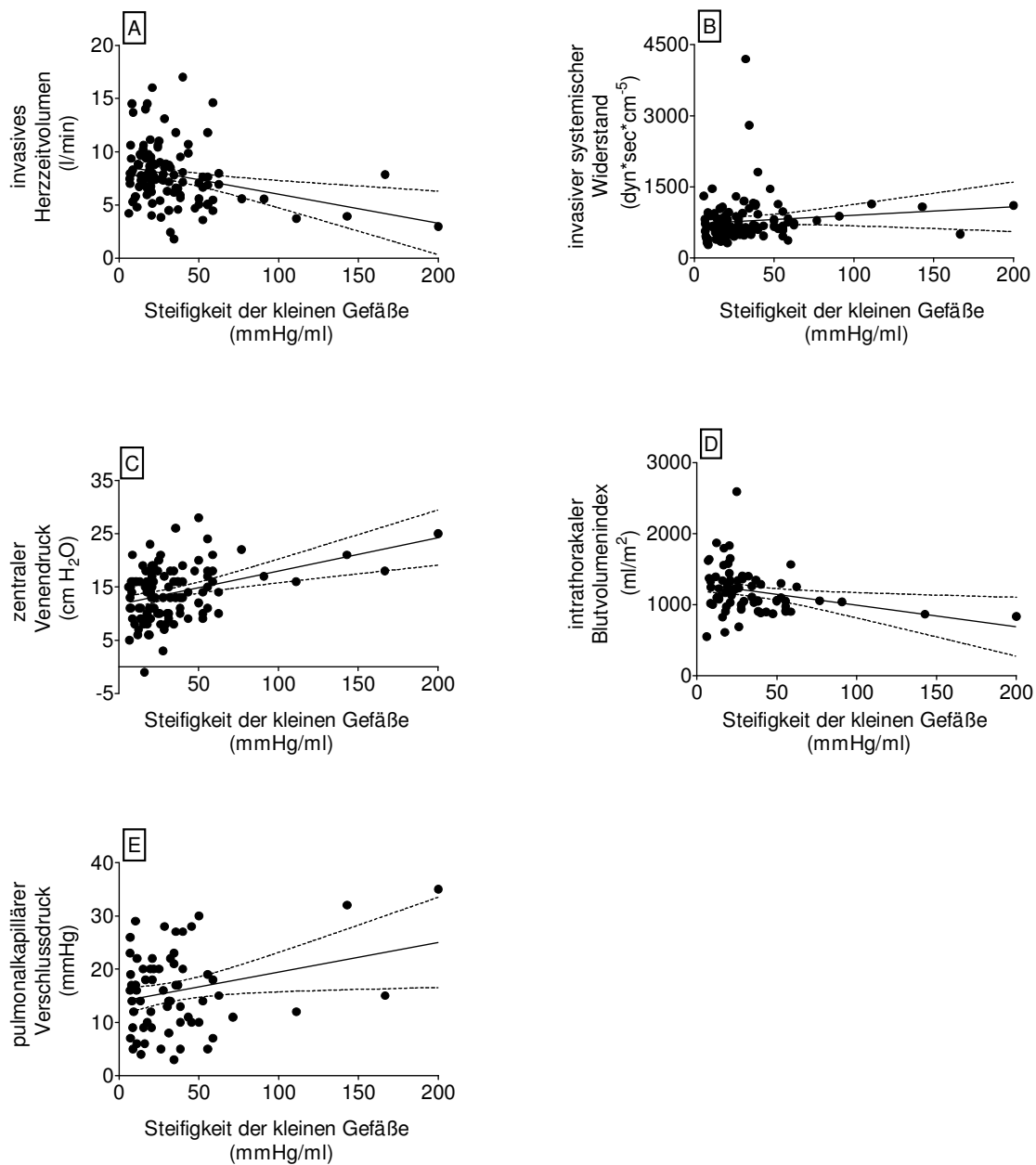
Die Steifigkeit der großen und kleinen arteriellen Gefäße wurde mit dem HDI/Pulsewave<sup>TM</sup>CR-2000 Applanationtonometer bei Ableitung der Pulskurve über der Arteria radialis gemessen. Für die großen Gefäße wurde bei 284 Messungen ein Mittelwert von 1,4 mmHg/ml ermittelt mit einer Standardabweichung von 0,8. Der Mittelwert der Steifigkeit der kleinen Gefäße betrug 30,5 mmHg/ml mit einer Standardabweichung von 29,9 bei ebenfalls 284 Bestimmungen.

#### 3.3.1 Invasiv ermittelte Parameter im Vergleich zur Steifigkeit großer und kleiner arterieller Gefäße

Es wurde deutlich, dass über die Steifigkeit der kleinen arterieller Gefäße Aussagen über Vasokonstriktion– bzw. Vasodilatation getroffen werden können. Das Herzzeitvolumen (Pulmonalarterienkatheter und PiCCO<sup>®</sup>-Monitoring) und der intrathorakale Blutvolumenindex (PiCCO<sup>®</sup>-Monitoring) korrelieren signifikant invers mit der Steifigkeit kleiner arterieller Gefäße. Eine hohe Steifigkeit bedeutet Vasokonstriktion. Bei dem zentralen Venendruck, dem systemischen Widerstand (Pulmonalarterienkatheter und PiCCO<sup>®</sup>-Monitoring) und pulmonalkapillären Verschlussdruck (Pulmonalarterienkatheter) ergab sich eine positive Korrelation gegenüber der Steifigkeit kleiner Gefäße. Die Steifigkeit der großen arteriellen Gefäße zeigte keinen signifikanten Zusammenhang zu den untersuchten invasiv ermittelten Parametern. In **Tabelle 10** sind die Korrelationen nach Spearman sowie die Anzahl der Messungen aufgelistet.

**Tabelle 10:** Korrelation der Steifigkeit großer und kleiner arteriellen Gefäße in Bezug zu mit invasiv erhobenen Parametern. Mit der Anzahl der Messungen, der Streuung sowie der Rangkorrelation nach Spearman.

Parameter	Steifigkeit der großen Gefäße			Steifigkeit der kleinen Gefäße		
	n	r <sub>s</sub>	p	n	r <sub>s</sub>	p
<b>Herzzeitvolumen</b> (invasiv)	106	-0,05	0,58	106	-0,29	0,002
<b>Systemisch vaskulärer Widerstand</b> (invasiv)	103	0,05	0,64	103	0,21	0,03
<b>Zentraler Venendruck</b>	104	0,08	0,42	104	0,32	0,0009
<b>Intrathorakaler Blutvolumenindex</b> (PiCCO <sup>®</sup> )	72	-0,14	0,25	72	-0,32	0,007
<b>Extravaskulärer Lungenwasserindex</b>	72	0,02	0,89	72	-0,03	0,85
<b>Pulmonal kapillärer Verschlussdruck</b> (Pulmonalarterienkatheter)	66	-0,247	0,05	66	0,27	0,03



**Abbildung 20:** Grafische Darstellung der linearen Regression von invasiv ermittelten Parametern gegen die Steifigkeit der kleinen Gefäße. Anzahl der Messungen sowie Rangkorrelation nach Spearman sind Tabelle 10 zu entnehmen.

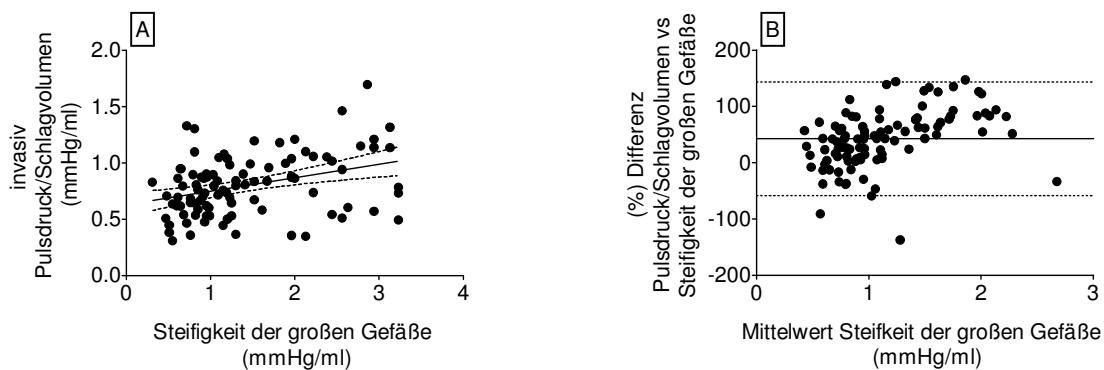
<b>A:</b>	Herzzeitvolumen,	lineare Regressionsgerade: $y = 8,71 + (-0,03)x$
<b>B:</b>	Systemischer Widerstand,	lineare Regressionsgerade: $y = 725,2 + 1,77x$
<b>C:</b>	Zentraler Venendruck,	lineare Regressionsgerade: $y = 11,73 + 0,06x$
<b>D:</b>	Intrathorakaler Blutvolumenindex,	lineare Regressionsgerade: $y = 1294 + (-3,03)x$
<b>E:</b>	Pulmonal kapillärer Verschlussdruck,	lineare Regressionsgerade: $y = 13,86 + 0,06x$

### 3.3.2 Der Pulsdruck, das Schlagvolumen sowie der Quotient aus Pulsdruck und Schlagvolumen im Vergleich zur Steifigkeit großer und kleiner arterieller Gefäße

Die Differenz zwischen systolischem und diastolischem Blutdruck, also der Blutdruckamplitude, wird als Pulsdruck bezeichnet. Der Pulsdruck repräsentiert neben dem systolischen Blutdruck die pulsatile Komponente des arteriellen Kreislaufsystems. Die Höhe des Pulsdrucks wird vom Schlagvolumen, der Compliance des arteriellen Gefäßsystems und der Pulswellenreflexion beeinflusst. Besondere Bedeutung kommt dabei der Steifigkeit der großen Gefäße zu. Zum Beispiel findet sich bei Patienten mit Aorteninsuffizienz aufgrund erhöhtem Schlagvolumen oder ausgeprägter Arteriosklerose aufgrund einer verminderten Gefäßelastizität auch ein erhöhter Pulsdruck. Andererseits haben Patienten im kardiogenen Schock ein vermindertes Schlagvolumen und damit einen niedrigen Pulsdruck. Eine verminderte Compliance bzw. erhöhte Steifigkeit der arteriellen Gefäße führt zu einer Zunahme der Pulswellengeschwindigkeit und somit zu einem vorzeitigen Auftreffen der reflektierten Welle auf die erste größere von der Systole ausgehende Pulswelle. Eine erhöhte Steifigkeit der Gefäße führt somit zu einem größeren systolischen Spitzendruck und zum Ansteigen des Pulsdruck. Der Quotient aus Pulsdruck und Schlagvolumen ist ein Maß für die Steifigkeit der arteriellen Gefäße und damit ein Maß für den elastischen Widerstand [Belz GG, 1995; Sherva R et al., 2007; Woodman RJ et al., 2005, de Simone G et al., 1999]. Mit invasiven Messmethoden wurde der Pulsdruck (in *mmHg*) und das Schlagvolumen (in *ml*) bestimmt und der Quotient aus beidem gebildet (in *mmHg/ml*). Dieser Quotient wurde mit der über das Applanationstonometer ermittelten Steifigkeit der großen und kleinen arteriellen Gefäße (in *mmHg/ml*) verglichen. **Abbildung 21** zeigt die lineare Regression sowie den dazugehörigen Bland Altmann Plot der Steifigkeit großen Gefäße.

**Tabelle 11:** Korrelation von Pulsdruck, Schlagvolumen und dem Quotienten aus Pulsdruck und Schlagvolumen mit der Steifigkeit der großen und kleinen arteriellen Gefäße. Angegeben sind Anzahl der Messungen (n), die Rangkorrelation nach Spearman ( $r_s$ ) sowie die Signifikanz (p).

Korrelation mit Steifigkeit der großen Gefäße	n	$r_s$	p	Korrelation mit Steifigkeit der kleinen Gefäße	n	$r_s$	p
Pulsdruck	99	0,12	0,23	Pulsdruck	99	-0,28	0,005
Schlagvolumen	105	-0,20	0,04	Schlagvolumen	105	-0,44	<0,0001
Pulsdruck / Schlagvolumen	97	0,33	0,0009	Pulsdruck / Schlagvolumen	97	0,14	0,18



**Abbildung 21 A:** Der Quotient aus Pulsdruck und Schlagvolumen (beide Werte mit invasiven Methoden ermittelt) aufgetragen gegen die Steifigkeit der großen arteriellen Gefäße. Dargestellt ist die lineare Regressionsgerade  $y = 0,12 + 0,63x$ . Rangkorrelation nach Spearman ( $r_s = 0,33$ ;  $p = 0,0009$ ;  $n = 97$ ).

**Abbildung 21 B:** Dargestellt ist ein Bland Altman Plot. Die durchgehende Linie zeigt die Mittelwertdifferenz (Bias) von 42,57; die gepunktete Linie das 1,96fache der Standardabweichung der prozentualen Abweichung beider Messungen von -58,35 bis 143,48. Der Standardfehler der Mittelwertdifferenz beträgt 51,49.

Die Steifigkeit der großen Arterien zeigte eine signifikant positive Korrelation mit dem über invasive Messmethoden bestimmten Quotienten aus Pulsdruck und Schlagvolumen. Die Darstellung nach Bland Altman, **Abbildung 21B**, zeigte bei niedrigen Werten der Steifigkeit großer Gefäße eine bessere Übereinstimmung zum Pulsdruck/Schlagvolumen.

Der Vergleich des Quotienten aus Pulsdruck und Schlagvolumen mit der Steifigkeit der kleinen Gefäße zeigte keinen signifikant positiven Zusammenhang. Die Rangkorrelation nach Spearman zeigte einen Korrelationskoeffizienten von  $r_s = 0,14$  und ein  $p = 0,18$  bei 97 Messungen. Der dazugehörige Bland Altman ergab ein Bias von 184,84 bei einem Standardfehler der Mittelwertdifferenz von 11,38.

### 3.3.3 Die Referenzwerte der Steifigkeit großer und kleiner arterieller Gefäße im Vergleich zu den Ist-Werten bei intensivpflichtigen Patienten

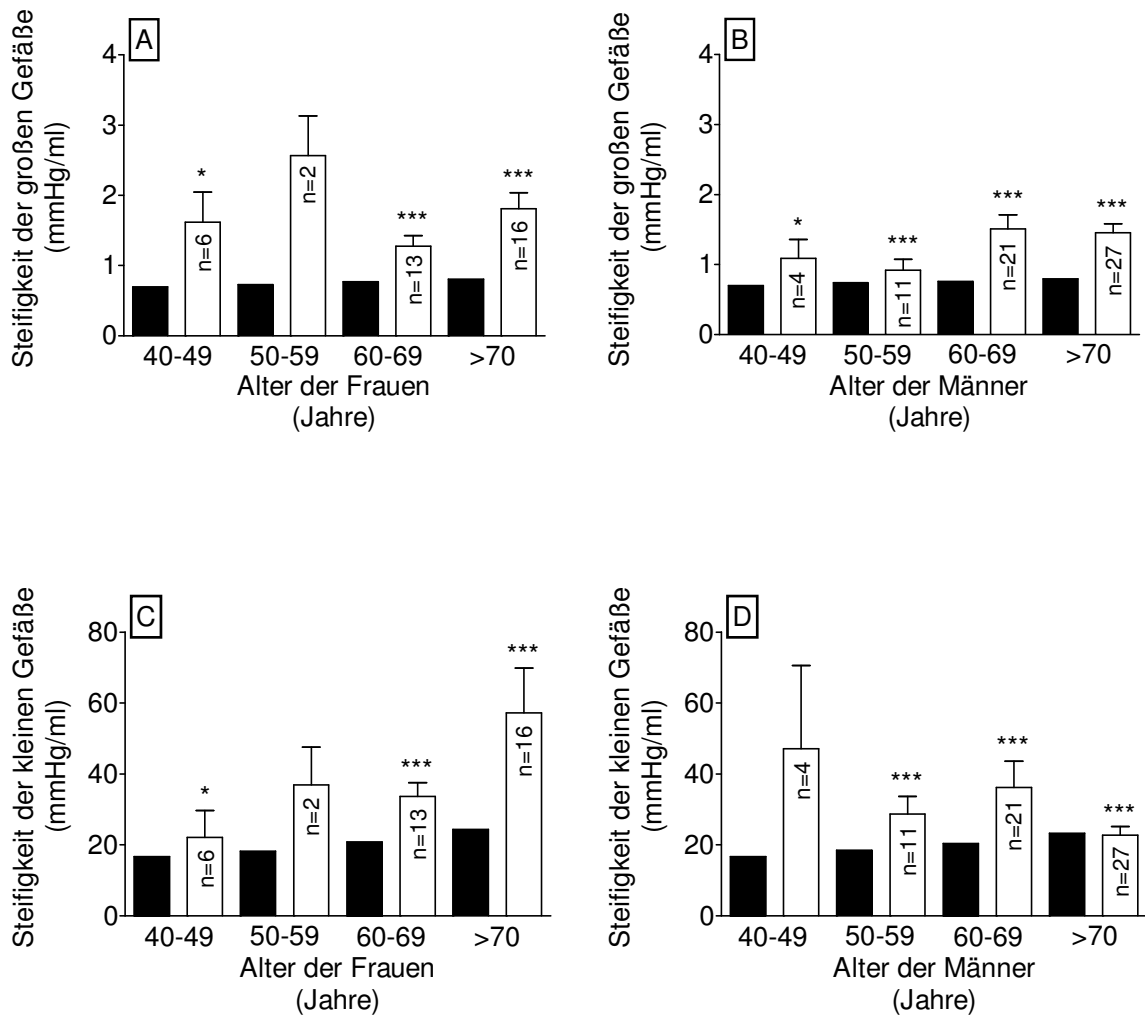
Aus den Normalwerten für die Compliance der großen ( $C1$ ) und der kleinen Gefäße ( $C2$ ) [Ziemlichman R, et al., 2005, siehe Methodik] wurden die Normalwerte für die Steifigkeit der großen ( $S1$ ) und kleinen arterieller Gefäße ( $S2$ ) errechnet und in **Tabelle 12** aufgeführt.

**Tabelle 12:** Normalwerte der Steifigkeit großer ( $S1$ ) und kleiner ( $S2$ ) arterieller Gefäße bei Frauen und Männern in der jeweiligen Altersgruppe.

Frauen			Männer		
Alter	große Gefäße	kleine Gefäße	Alter	große Gefäße	kleine Gefäße
15-19	< 0,62	< 12,99	15-19	< 0,62	< 12,99
20-29	< 0,65	< 14,08	20-29	< 0,65	< 14,08
30-39	< 0,67	< 15,16	30-39	< 0,67	< 15,16
40-49	< 0,70	< 16,67	40-49	< 0,70	< 16,67
50-59	< 0,73	< 18,19	50-59	< 0,74	< 18,52
60-69	< 0,77	< 20,84	60-69	< 0,76	< 20,41
>70	< 0,81	< 24,39	>70	< 0,80	< 23,26

Des Weiteren wurde untersucht, inwieweit die gemessenen Werte der Steifigkeit der großen und kleinen Gefäße bei intensivpflichtigen Patienten von den berechneten Normalwerten bei gesunden Probanden abweichen. In der Altersgruppe der 15 bis 19jährigen gab es keine Patienten im Untersuchungszeitraum. Bei den 20 bis 29jährigen gab es nur eine Patientin, in der folgenden Gruppe der 30 bis 39 jährigen gab es zwei Patienten. Aufgrund der niedrigen und nicht aussagekräftigen Fallzahlen werden diese Gruppen im folgendem nicht aufgeführt. In den **Abbildungen 22** sind die Ergebnisse grafisch wiedergegeben.

Es zeigt sich, dass die intensivpflichtigen Patienten in allen untersuchten Altersgruppen eine signifikant erhöhte Steifigkeit der großen und kleinen arteriellen Gefäße aufwiesen.



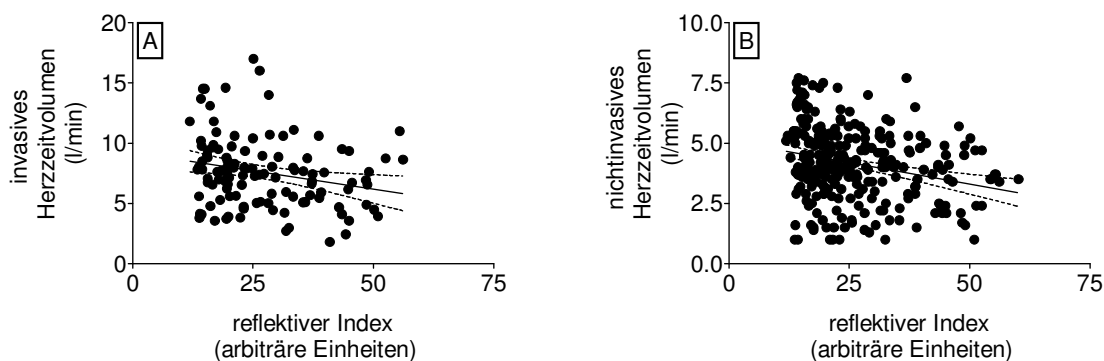
**Abbildung 22:** Balkendiagramme zur Darstellung der Steifigkeit der großen und kleinen arteriellen Gefäße in Bezug zum Alter und Geschlecht der Patienten. Schwarze Balken zeigen die errechneten Normalwerte (nach Tabelle 12), ohne Angabe der Anzahl der Messungen an den Probanden. Weiße Balken zeigen ermittelte Werte an den intensivmedizinpflichtigen Patienten mit Angabe der Anzahl (n) der Messungen.

- A:** Steifigkeit der großen Gefäße bei Frauen ab dem 40 Lebensjahr.
- B:** Steifigkeit der großen Gefäße bei Männern ab dem 40 Lebensjahr.
- C:** Steifigkeit der kleinen Gefäße bei Frauen ab dem 40 Lebensjahr.
- D:** Steifigkeit der kleinen Gefäße bei Männern ab dem 40 Lebensjahr.

### 3.4 Der reflektive Index im Vergleich zu invasiv erhobenen Parametern

Der reflektive Index wurde fotoplethysmographisch über das Pulsoximeter (Vitaguard VG3000, getemed, Teltow) bestimmt. Bei 346 Messungen lag der Mittelwert bei 26,5 arbiträren Einheiten, mit einer Standardabweichung von 11,2. Es sollte untersucht werden, wie sich dieser unproblematisch zu erhebende Parameter zu invasiv erhobenen Messgrößen bei intensivmedizinpflichtigen Patienten verhält.

Das über pulmonalarterielle und transthorakale Thermodilution ermittelte Herzzeitvolumen sowie das über Applanationstonometrie bestimmte Herzzeitvolumen wurde mit dem reflektiven Index verglichen.



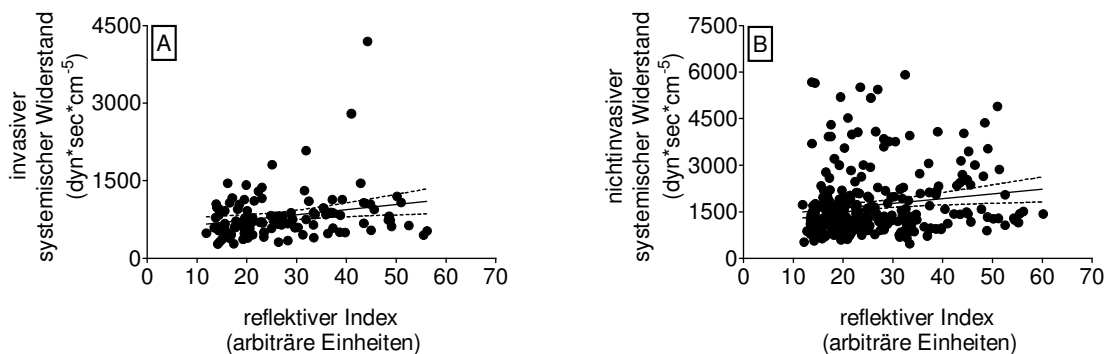
**Abbildung 23A:** Der fotoplethysmographisch ermittelte reflektive Index ist gegen das invasiv bestimmte Herzzeitvolumen aufgetragen. Lineare Regression  $y = 9,21 + (-0,06)x$ . Spearmanrangkorrelation:  $r_s = -0,24$ ;  $p = 0,0095$  bei  $n = 116$  Messungen.

**Abbildung 23B:** Lineare Regression des reflektiven Index mit dem nichtinvasiv gemessenen Herzzeitvolumen. Geradengleichung:  $y = 5,08 + (-0,04)x$ . Spearmanrangkorrelation:  $r_s = -0,34$ ;  $p < 0,0001$  bei  $n = 281$  Messungen.

Man erkennt in den **Abbildungen 23A** und **B**, dass sowohl bei invasiver als auch bei nichtinvasiver Herzzeitvolumenbestimmung ein signifikant negativer Zusammenhang zum reflektiven Index besteht.

Der fotoplethysmographisch ermittelte reflektive Index wurde mit dem über Thermodilutionsverfahren und dem über Pulswellenanalyse der Arteria radialis bestimmten systemisch vaskulären Widerstand verglichen. Dabei zeigte sich eine signifikant positive Korrelation zwischen invasiv bzw. nichtinvasiv ermittelten systemisch vaskulären Widerstand und dem reflektiven Index. Ein hoher Gefäßwiderstand geht folglich mit einer erhöhten Reflektion der Pulswelle in der Peripherie einher.





**Abbildung 24 A:** Darstellung der linearen Regression des invasiv ermittelten systemischen Widerstandes mit dem reflektiven Index. Regressionsgerade:  $y = 541,6 + 9,94 x$ . Spearmanrangkorrelation:  $r_s = 0,23$ ;  $p = 0,0127$ ;  $n = 115$

**Abbildung 24 B.:** Aufgetragen ist der applanationstonometrisch bestimmte systemische Widerstand und der reflektive Index. Regressionsgerade:  $y = 1323 + 14,98x$ . Spearmanrangkorrelation:  $r_s = 0,22$ ;  $p = 0,0002$ ;  $n = 280$

Des Weiteren wurde verglichen, wie sich der reflektive Index zum zentralen Venendruck als Maß zur Überwachung des Flüssigkeitshaushaltes, dem intrathorakalem Blutvolumenindex als Parameter der Vorlast und mit dem pulmonalkapillären Verschlussdruck als Marker für den enddiastolischen Druck des linken Ventrikels verhält.

**Tabelle 14:** Korrelation von zentralem Venendruck, intrathorakalen Blutvolumenindex und pulmonalkapillären Verschlussdruck mit dem reflektiven Index. Angegeben sind Anzahl der Messungen ( $n$ ), die Rangkorrelation nach Spearman ( $r_s$ ) sowie die Signifikanz ( $p$ ).

Korrelation mit dem reflektiven Index	n	$r_s$	p
Zentraler Venendruck	116	0,01	0,91
Intrathorakaler Blutvolumenindex	83	-0,03	0,81
Pulmonal kapillärer Verschlussdruck	39	0,07	0,67

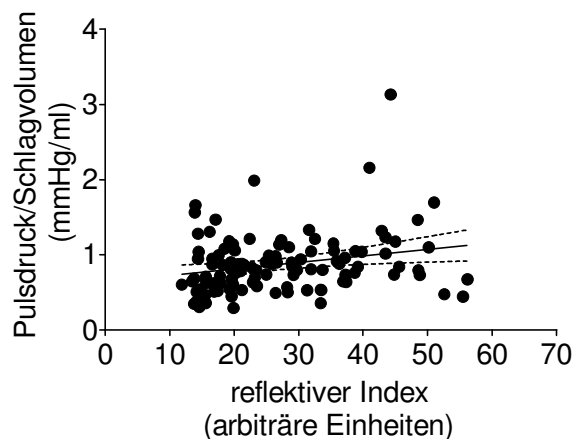
Wie **Tabelle 14** wiedergibt, zeigt der reflektive Index keine signifikante Korrelation zu den untersuchten Parametern.

**Tabelle 15** zeigt die Korrelationen des reflektiven Index mit dem invasiv ermittelten Pulsdruck, dem Schlagvolumen und dem Quotienten aus beidem. Es gibt einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem reflektiven Index und dem invasiv gemessenem Schlagvolumen. Zum invasiv ermittelten Pulsdruck ergab sich keine Signifikanz.

**Tabelle 15:** Korrelation von invasiv gemessenem Pulsdruck und Schlagvolumen mit dem reflektiven Index. Angegeben sind Anzahl der Messungen (n), die Rangkorrelation nach Spearman ( $r_s$ ) sowie die Signifikanz (p).

Korrelation mit reflektivem Index	n	$r_s$	p
Pulsdruck	111	0,04	0,65
Schlagvolumen	115	-0,21	0,02
Pulsdruck/Schlagvolumen	111	0,24	0,01

Wie in **Abbildung 25** dargestellt, ergab sich für den Quotienten aus Pulsdruck und Schlagvolumen als Maß für den Widerstand eine signifikant positive Korrelation.



**Abbildung 25:** Lineare Regression des Quotienten aus Pulsdruck und Schlagvolumen und dem reflektiven Index. Regressiongerade:  $y = 0,64 + 0,0086x$ . Rangkorrelation nach Spearman:  $r_s = 0,24$ ;  $p = 0,0118$ ;  $n = 111$

### 3.5 Der Einfluss der Katecholamine und speziell des Noradrenalins auf hämodynamische und volumetrische Parameter

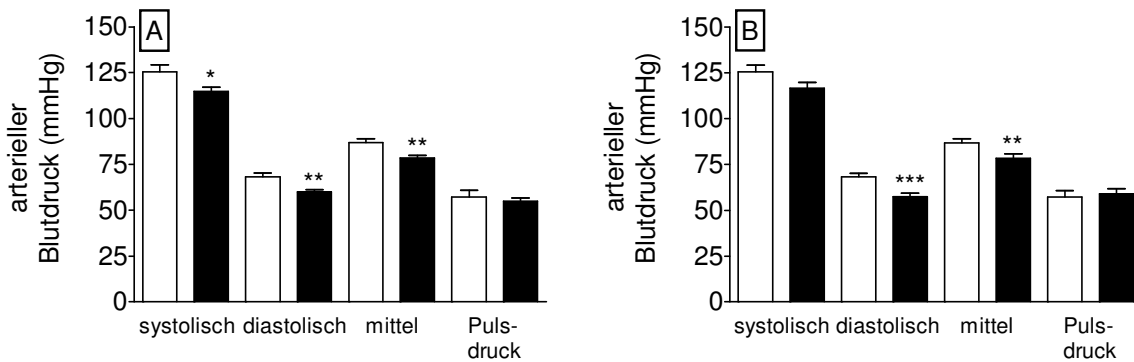
Um die Auswirkungen vasokonstriktiver Medikamente auf die kardiovaskuläre Compliance zu untersuchen, wurden die Patienten in Gruppen ohne (n = 24) und mit Katecholamintherapie unterteilt. In die Katecholamingruppe (n = 80) wurden alle Patienten aufgenommen, die Adrenalin, Noradrenalin, Dopamin und/oder Dobutamin erhalten hatten. Zum Zeitpunkt der Messung waren 80 Patienten (67,8%) katecholaminpflichtig. Des Weiteren wurde der Einfluss von Noradrenalin allein (n = 38) untersucht, da Noradrenalin die größte Wirkung auf die periphere Gefäßcompliance hat und besonders häufig bei Patienten im septischen Schock indiziert war. Bei 34 Patienten (69,4%) lag eine septische Krankheitsphase zum Messzeitpunkt vor.

**Tabelle 16:** Katecholamingabe während der Messungen. Angegeben sind die Anzahl der Messungen und die Dosisangaben.

<b>Katecholamine</b>	<b>Anzahl (n) und Dosierung</b>
<b>Adrenalin (singulär und in Kombination)</b>	n = 15; 0,22 ± 0,36 µg/kg/min
<b>Noradrenalin (singulär und in Kombination)</b>	n = 72; 0,30 ± 0,27 µg/kg/min
<b>Dopamin (singulär und in Kombination)</b>	n = 16; 3,48 ± 1,87 µg/kg/min
<b>Dobutamin (singulär und in Kombination)</b>	n = 24; 9,65 ± 4,96 µg/kg/min
<b>Noradrenalin (ohne weitere Katecholamine)</b>	n = 38; 0,30 ± 0,27 µg/kg/min

#### 3.5.1 Der Blutdruck und der Pulsdruck unter Katecholamintherapie

Der invasiv bestimmte arterielle Blutdruck sowie der Pulsdruck wurde bei Patienten, die während der Messung mit Katecholaminen therapiert wurden, und bei Patienten ohne vasoaktive Medikation aufgezeichnet. Eine weitere Gruppe bildeten Messungen bei denen den Patienten zum Messzeitpunkt nur das Katecholamin Noradrenalin verabreicht wurde.



**Abbildung 26:** Balkendiagramme zur Darstellung des invasiv gemessenen Blutdrucks ohne und mit vasoaktiven Substanzen.

**A:** Katecholamingruppe (schwarze Balken, (n = 80)) versus Kontrollgruppe (weiße Balken, (n = 24))

Mann Whitney Test:

systolisch	p = 0,0190
diastolisch	p = 0,0021
mittel	p = 0,0031
Pulsdruck	p = 0,5270

**B:** Noradrenalingruppe (schwarze Balken, (n = 38)) versus Kontrollgruppe (weiße Balken, (n = 24))

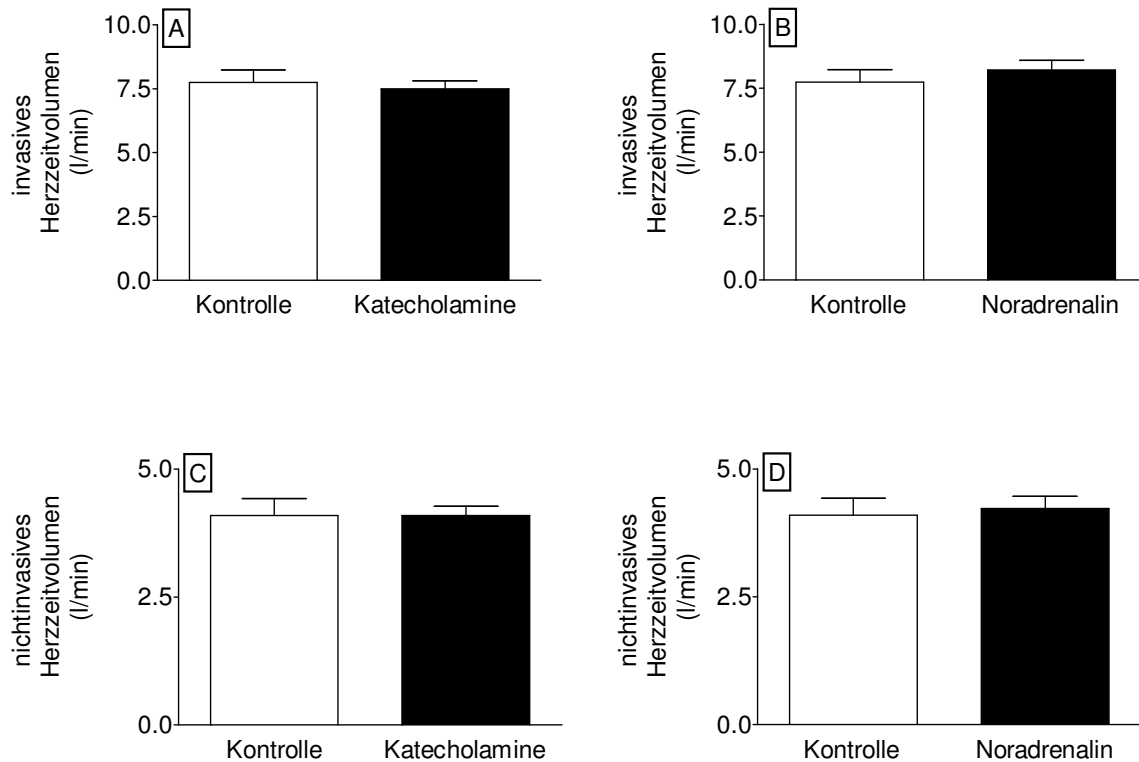
Mann Whitney Test:

systolisch	p = 0,0555
diastolisch	p = 0,0004
mittel	p = 0,0061
Pulsdruck	p = 0,7179

Wie **Abbildung 26A** und **B** deutlich macht, war der Pulsdruck in beiden Gruppen nicht verändert. Der arterielle systolische Blutdruck zeigte sich in der Patientengruppe signifikant erniedrigt, in der ein oder mehrere Katecholamine verabreicht wurden. Die Noradrenalingruppe wies systolisch keinen Unterschied zur Kontrollgruppe auf, zeigte jedoch beim diastolischen Druck deutlich erniedrigte Werte, wie es typisch für Patienten mit einem septischen Krankheitsgeschehen ist.

### 3.5.2 Das Herzzeitvolumen und der systemisch vaskuläre Widerstand unter Katecholamintherapie

Ebenfalls untersucht wurde, wie sich das mit den invasiven Methoden (Pulmonalarterienkatheter und PiCCO<sup>®</sup>) und der nichtinvasiven Methode (HDI/Pulsewave<sup>TM</sup>CR-2000 Applanationstonometer) bestimmte Herzzeitvolumen in der Gruppe von Patienten, die mit den Katecholaminen behandelt wurden und in der Patientengruppe die nur Noradrenalin erhielten, im Vergleich zu einer Kontrollgruppe ohne vasoaktive Therapie verhielt.



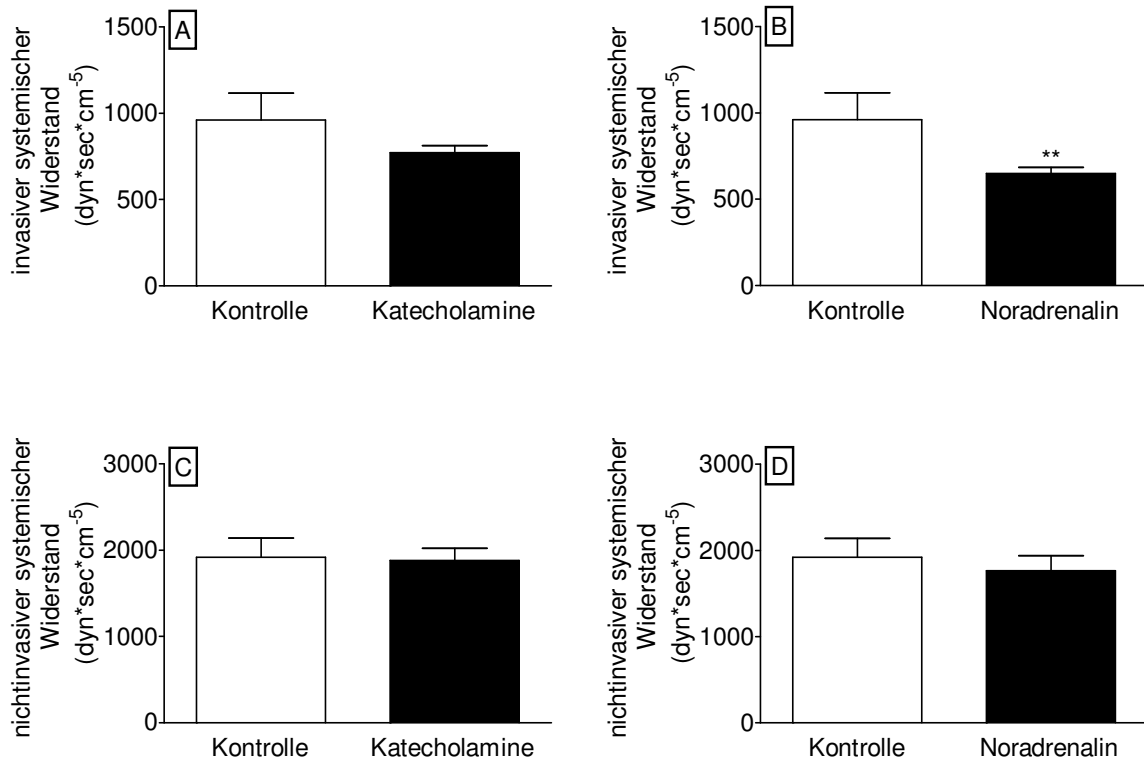
**Abbildung 27** : Darstellung des invasiv und nichtinvasiv ermittelten Herzzeitvolumens bei Messungen unter Katecholaminen (n = 80) und Noradrenalin allein (n = 38) gegenüber einer Kontrollgruppe ohne Katecholamine (n = 24).

- A:** invasives Herzzeitvolumen, Mann Whitney Test: p = 0,39
- B:** invasives Herzzeitvolumen, Mann Whitney Test: p = 0,61
- C:** nichtinvasives Herzzeitvolumen, Mann Whitney Test: p = 0,96
- D:** nichtinvasives Herzzeitvolumen, Mann Whitney Test: p = 0,91

Das Herzzeitvolumen zeigte bei den Patientengruppen, die mit Katecholaminen oder Noradrenalin alleine behandelt wurden, gegenüber der Kontrollgruppe aus ebenfalls intensivpflichtigen Patienten jedoch ohne Therapie mit vasoaktiven Substanzen weder bei invasiver noch bei nichtinvasiver Bestimmung einen signifikante Unterschied.

Des Weiteren wurde der invasiv und nichtinvasiv gemessene systemisch vaskuläre Gefäßwiderstand in einer Gruppe von Patienten unter Katecholamintherapie und einer weiteren Gruppe aus Patienten, die zum Messzeitpunkt nur Noradrenalin erhielten, untersucht.

**Abbildung 28** gibt die Ergebnisse graphisch wieder. Der systemisch vaskuläre Widerstand war bei Messung mittels invasiver Methoden in der Noradrenalingruppe signifikant niedriger, wie es für ein septisches Krankheitsgeschehen typisch ist. Über applanationstonometrische Messung wurde kein Unterschied zwischen der Katecholamingruppe und der Noradrenalingruppe gegenüber der Kontrollgruppe festgestellt.

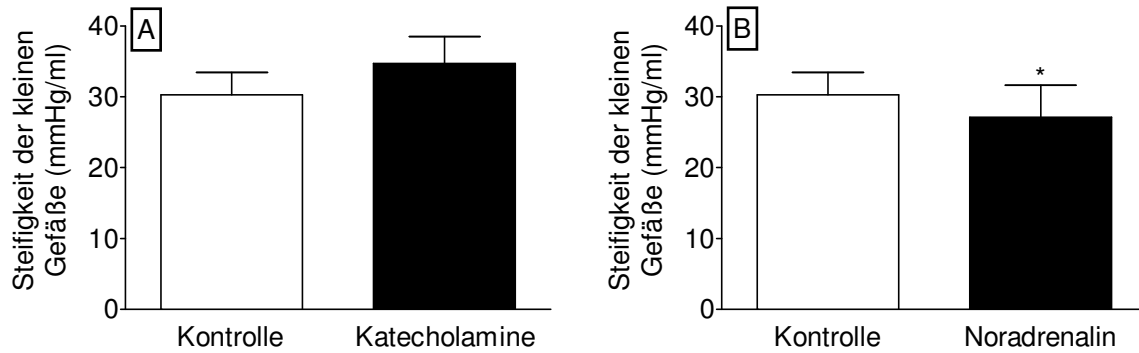


**Abbildung 28:** Darstellung des invasiv und nichtinvasiv bestimmten systemischen Widerstandes bei einer Kontrollgruppe ohne Katecholamintherapie (n = 24) gegenüber einer Katecholamingruppe (n = 80) und einer Noradrenalingruppe (n = 38).

- A:** invasiver systemischer Widerstand, Mann Whitney Test: p = 0,11
- B:** invasiver systemischer Widerstand, Mann Whitney Test: p = 0,004
- C:** nichtinvasiver systemischer Widerstand, Mann Whitney Test: p = 0,55
- D:** nichtinvasiver systemischer Widerstand, Mann Whitney Test: p = 0,51

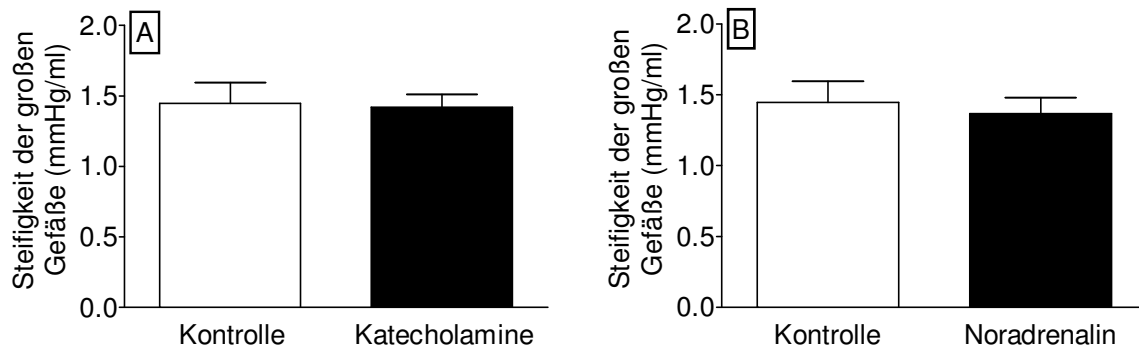
### 3.5.4 Die Steifigkeit der großen und kleinen arteriellen Gefäße unter Katecholamintherapie

Es wurde der Einfluss von Katecholaminen insgesamt und speziell unter Noradrenalin auf die Steifigkeit der großen und kleinen Gefäße untersucht. Die **Abbildungen 29** und **30** geben die Gruppenvergleiche graphisch wieder.



**Abbildung 29A:** Vergleich der Steifigkeit kleiner arterieller Gefäße ( $S_2$ ) zwischen einer Patientengruppe unter Katecholamintherapie (schwarze Balken, (n = 80)) und der Kontrollgruppe (weiße Balken, (n = 24))  
Mann Whitney Test, p = 0,65

**Abbildung 29B:** Vergleich der Steifigkeit kleiner arterieller Gefäße ( $S_2$ ) zwischen einer Patientengruppe unter Noradrenalintherapie (schwarze Balken, (n = 38)) und der Kontrollgruppe (weiße Balken, (n = 24))  
Mann Whitney Test, p = 0,05



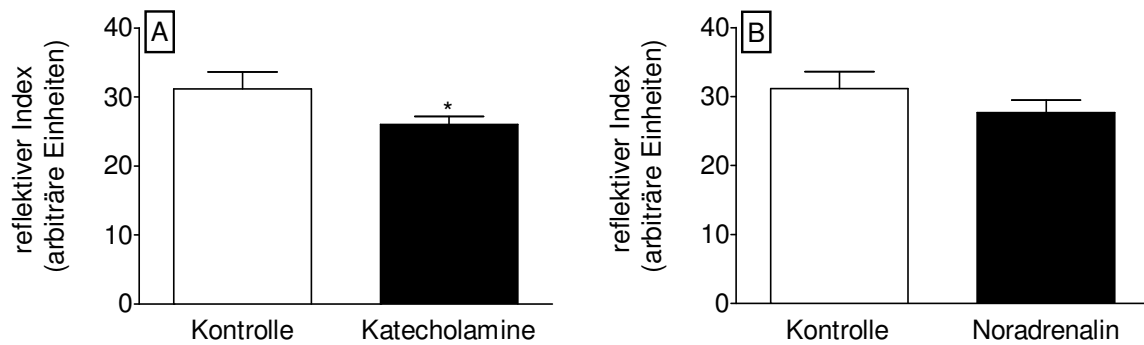
**Abbildung 30A:** Vergleich der Steifigkeit großer arterieller Gefäße ( $S_1$ ) zwischen einer Patientengruppe unter Katecholamintherapie (schwarze Balken, (n = 80)) und der Kontrollgruppe (weiße Balken, (n = 24))  
Mann Whitney Test, p = 0,69

**Abbildung 30B:** Vergleich der Steifigkeit großer arterieller Gefäße ( $S_1$ ) zwischen einer Patientengruppe unter Noradrenalintherapie (schwarze Balken, (n = 38)) und der Kontrollgruppe (weiße Balken, (n = 24))  
Mann Whitney Test, p = 0,78

Die Steifigkeit der großen arteriellen Gefäße ( $S_1$ ) unterschied sich nicht signifikant zwischen den Patienten der Katecholamingruppe oder denen der Noradrenalingruppe im Vergleich zu den Patienten der Kontrollgruppe, die zum Messzeitpunkt keine Therapie mit Noradrenalin oder anderen Katecholaminen erhalten hatten. Dagegen zeigte sich die Steifigkeit der kleinen arteriellen Gefäße in der Gruppe mit Noradrenalin gegenüber der Kontrollgruppe signifikant erniedrigt.

### 3.5.5 Der reflektive Index unter Katecholamintheapie

Der über das Pulsoximeter (Vitaguard VG3000) fotoplethysmographisch ermittelte reflektive Index wurde zwischen der Gruppe aus Patienten unter Katecholamintherapie bzw. der Gruppe, die mit Noradrenalin alleine behandelt wurden, und der Kontrollgruppe verglichen. Der reflektive Index ist ein Maß für die Pulswellenreflektion in der Peripherie.



**Abbildung 31:** Darstellung der Balkendiagramme bei Messungen **A**: mit Katecholamintherapie (schwarzer Balken, (n = 90)) und **B**: mit Noradrenalintherapie (schwarzer Balken, (n = 42)) gegenüber der Kontrollgruppe (weiße Balken, (n = 25))

**A:** Mann Whitney Test:  $p = 0,04$

**B:** Mann Whitney Test:  $p = 0,24$

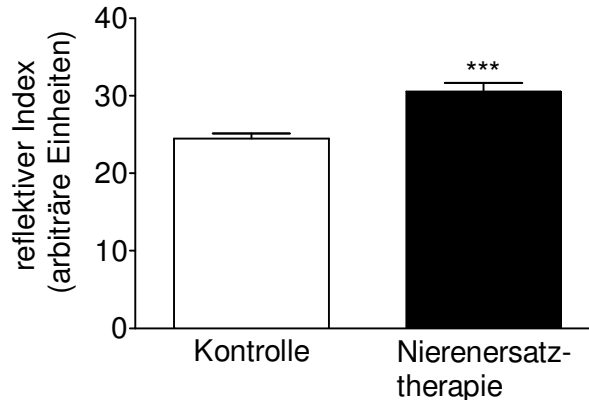
Der reflektive Index zeigte sich in der Gruppe mit Katecholamintherapie gegenüber der Kontrollgruppe signifikant erniedrigt.



### 3.6 Der Einfluss von Nierenersatzverfahren auf den reflektiven Index und die arterielle Gefäßsteifigkeit von intensivpflichtigen Patienten

Um den Einfluss von Nierenersatzverfahren während der Messung auf den reflektiven Index und die Steifigkeit großer und kleiner arterieller Gefäße zu beurteilen, wurde den Patienten mit kontinuierlichen oder diskontinuierlichen Ersatzverfahren eine Kontrollgruppe gegenübergestellt. Die Kontrollgruppe stammte ebenfalls aus Patienten der interdisziplinären medizinischen Intensivstation. Untersucht wurde der Blutdruck systolisch, diastolisch und im Mittel. Dabei gab es keine signifikanten Abweichungen zur Kontrollgruppe. Das Herzzeitvolumen und der systemische Widerstand zeigten weder invasiv noch über das Applanationstonometer gemessen signifikante Unterschiede.

Der reflektive Index, bestimmt über den Fotoplethysmographen, war bei Patienten mit Nierenersatztherapie signifikant erhöht. **Abbildung 32** stellt den Gruppenvergleich graphisch dar. Der Mittelwert betrug ohne Nierenersatzverfahren 24,5 arbiträre Einheiten (Standardabweichung 10,2) und mit Nierenersatzverfahren 30,5 arbiträre Einheiten (Standardabweichung 12,1).



**Abbildung 32:** Vergleich des reflektiven Index zwischen Patienten mit Nierenersatzverfahren (schwarzer Balken, n = 117) und ohne Nierenersatzverfahren (weißer Balken, n = 229)  
Mann Whitney Test,  $p < 0,0001$

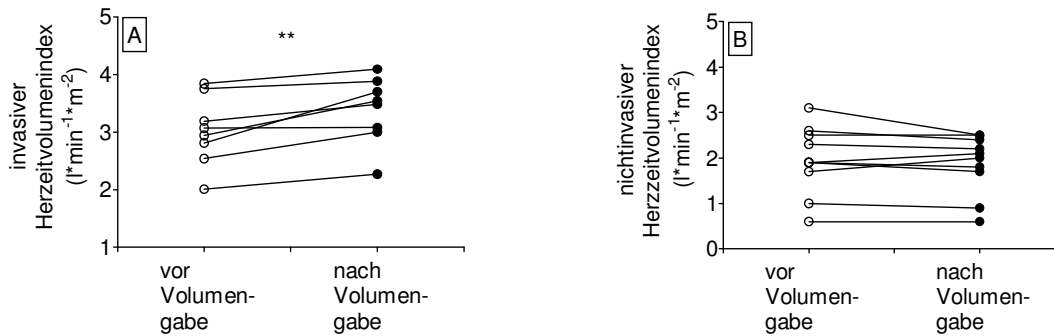
Die Messung der Steifigkeit der großen und kleinen arteriellen Gefäße ergab keinen signifikanten Unterschied beim Gruppenvergleich der Patienten ohne und mit einem Nierenersatzverfahren. Somit konnte nur der fotoplethysmographisch ermittelte reflektive Index hochsignifikant Änderungen unter Nierenersatztherapie aufzeigen.

### **3.7 Einfluss der Gabe einer definierten Menge Volumen auf kardiovaskuläre Parameter**

Des Weiteren wurde untersucht, inwieweit sich hämodynamische und volumetrische Parameter bei der intravenösen Gabe von Flüssigkeit ändern. Untersucht wurden 6 Patienten, die im Rahmen ihrer Therapie Volumenersatz benötigten. Als Volumenersatzmittel diente 4%iges isoonkotisches isotones Gelafundin, eine kolloidale Lösung mit hohem Wasserbindungsvermögen (Wirkstoff: modifizierte flüssige Gelatine). Die Diffusion dieser Infusionslösung in das Gewebe ist weit weniger ausgeprägt als bei den kristalloiden Lösungen. Nach Herstellerangaben (B. Braun Melsungen AG) eignet sich Gelafundin 4% besonders dort, wo eine überschaubare Kreislaufstabilisierung bei zusätzlicher Steigerung der Diurese gewünscht ist. Eine spezifische Beeinträchtigung der Blutgerinnung ist nicht gegeben. Der Elektrolytstatus der Patienten wurde vorher routinemäßig überprüft und eine Hybernatriämie und Hyperchlorämie ausgeschlossen. Es wurden 250 ml Gelafundin 4% über einen Zentralvenenkatheter oder einen Shaldonkatheter im Bolus verabreicht. Die Messung nach Gabe der Lösung erfolgte zeitnah, innerhalb von 5 Minuten. Die Volumenwirkdauer setzt laut Hersteller sofort ein und hält über 3-4 h an. Insgesamt wurden 10 Messungen durchgeführt. In die weitere Auswertung wurden jedoch nur die Messungen aufgenommen (n = 8), bei denen es zu einem Anstieg des invasiv ermittelten Herzzeitvolumenindex kam. Diese Patienten wurden zum Messzeitpunkt als volumenreagibel eingeschätzt, wobei die Herzzeitvolumenindexbestimmung über die Thermodilutionsverfahren als Goldstandard angesehen wurde. Weitere nichtinvasiv und invasiv ermittelte Parameter wurden dahingehend untersucht, ob sie eine Tendenz zu höheren oder niedrigeren Werten nach Volumengabe zeigen.

#### **3.7.1 Die Änderung des Herzzeitvolumenindex nach der Gabe von Volumenersatzmittel**

Bei 10 Messungen vor und nach der Gabe von 250 ml Gelafundin 4% zeigte sich bei n = 7 ein Anstieg des invasiv bestimmten Herzzeitvolumenindex, dargestellt in **Abbildung 34A**. Es wurde untersucht, ob die gleiche Tendenz zu steigenden Werten des Herzzeitvolumenindex auch mittels applanationstonometrischer Messung wiedergegeben werden kann (**Abbildung 34B**). Zur Vereinheitlichung der Darstellungen wird im weiteren der Herzzeitvolumenindex, d.h. der auf die Körperoberfläche bezogene Wert verwendet.



**Abbildung 34A:** Invasiver Herzzeitvolumenindex vor und nach Volumengabe pro Messung; n = 8; p = 0,008 (Wilcoxon signed rank test)

**Abbildung 34B:** Nichtinvasiver Herzzeitvolumen Index vor und nach Volumengabe aufgetragen pro Messung; n = 8; p = 0,22 (Wilcoxon signed rank test)

Die Bolusinfusion von 250 ml Gelafundin 4% ergab keine signifikante Änderung des Herzzeitvolumenindex bei Messung über das HDI/Pulsewave<sup>TM</sup>CR-2000 Applanations-tonometer.

Der Anstieg des invasiv bestimmten Herzzeitvolumenindex war auf die Erhöhung des Schlagvolumenindex (das Schlagvolumen bezogen auf die Körperoberfläche in ml/m<sup>2</sup>) nach Flüssigkeitsgabe zurückzuführen, der Wilcoxon signed rank test ergab ein p = 0,008. Die Herzfrequenz zeigte keine Änderung (Wilcoxon signed rank test: p = 0,16).

Bei nichtinvasiver applanations-tonometrischer Messung zeigte weder der Schlagvolumenindex (Wilcoxon signed rank test: p = 0,22) noch die Herzfrequenz (Wilcoxon signed rank test: p = 0,44) eine signifikante Änderung nach der Volumensubstitution. Um zu ermitteln, warum der nichtinvasiv ermittelte Schlagvolumenindex keine Änderung zeigte, wurde neben der Herzfrequenz auch die Herzauswurfzeit untersucht, da die Abschätzung der Herzauswurfzeit (*CET* = cardiac ejection time, siehe Methodik) in die Berechnung des Schlagvolumens eingeht und dieses wiederum in die Formel des Herzzeitvolumens. Für die Herzauswurfzeit ergab sich bei Messungen vor und nach der Bolusinjektion von 250 ml Gelafundin 4% jedoch keine eindeutig gerichtete Änderung (Wilcoxon signed rank test: p = 0,11).

### 3.7.2 Der systemische vaskuläre Widerstand nach der Gabe von Volumenersatzmittel

Der systemische vaskuläre Widerstand zeigte keine signifikante Änderung bei Messungen vor und nach der Gabe eines Volumenersatzmittels. Bei n = 8 Bestimmungen ergab sich für die invasive Messung ein p-Wert von 0,20 (Wilcoxon signed rank test) und für die nichtinvasive

Bestimmung bei Analyse der Pulscurve der Arteria radialis ein p-Wert von 0,95 (Wilcoxon signed rank test).

### **3.7.3 Die Steifigkeit der großen und kleinen Gefäße nach der Gabe von Volumenersatzmittel**

Die Steifigkeit der großen und kleinen Gefäße wurde vor und nach der Gabe von Volumenersatzmittel, 250 ml Gelafundin 4% im Bolus, gemessen. Die Bestimmung erfolgte mit dem Applanationstonometer HDI/Pulsewave<sup>TM</sup>CR-2000. Die Ergebnisse der n = 8 Messungen zeigten keine gleichförmige Änderung bezüglich der Steifigkeit der Gefäße. Für die Steifigkeit der großen Gefäße wurde ein p-Wert von 0,27 und für die kleinen Gefäße ein p-Wert von 0,69 ermittelt.

### **3.7.4 Blutdruck, Pulsdruck, Schlagvolumen und der Quotient aus Pulsdruck und Schlagvolumen nach der Gabe von Volumenersatzmittel**

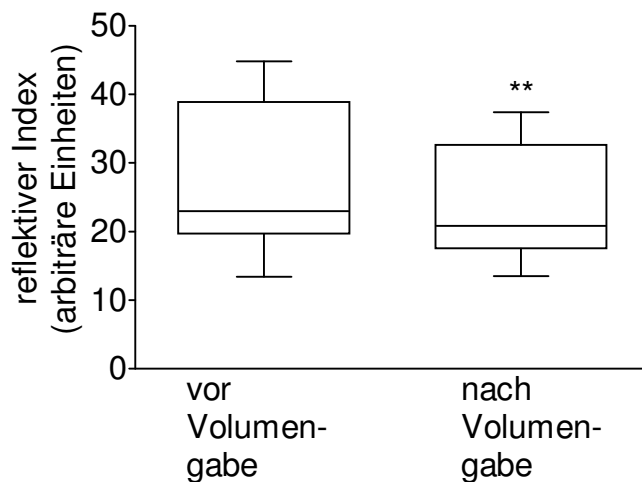
Alle der folgenden hämodynamischen bzw. volumetrischen Parameter wurden mit invasiven Methoden vor und nach der intravenösen Gabe eines kolloidalen Volumenersatzmittels bestimmt. Die Ergebnisse des Blutdrucks, des Pulsdrucks und des Quotienten aus Pulsdruck und Schlagvolumen sind in **Tabelle 17** aufgeführt.

**Tabelle 17:** Veränderungen des arteriellen Blutdrucks, des Pulsdrucks und des Quotienten aus Pulsdruck und Schlagvolumen (PP/SV) nach Volumengabe bei 8 Messungen.

	<b>systolischer Blutdruck</b>	<b>mittlerer Blutdruck</b>	<b>diastolischer Blutdruck</b>	<b>Puls- druck</b>	<b>PP/SV</b>
<b>p – Wert nach Wilcoxon signed rank test</b>	0,46	0,63	0,94	0,58	0,56

### **3.7.5 Der reflektive Index nach der Gabe von Volumenersatzmittel**

Der fotoplethysmographisch ermittelte reflektive Index wurde vor und nach Volumengabe 3 Mal aufgezeichnet. Das entspricht einer Zeit von jeweils 7,5 Minuten (3 x 150 Sekunden). Die Messungen wurden n = 8 Mal durchgeführt.



**Abbildung 35:** Box und whiskers Darstellung des reflektiven Index vor und nach Volumengabe ( $n = 8$ ), es wurden jeweils 3 Bestimmungen vor und 3 nach Injektion der Flüssigkeit durchgeführt ( $n = 24$ )  
Wilcoxon signed rank test:  $p = 0,002$

Wie **Abbildung 35** zeigt, kam es zu einer signifikanten Änderung des reflektiven Index nach Volumengabe. Insgesamt zeigte sich ein Abfall des reflektiven Index um 4,04 arbiträre Einheiten nach der Gabe der kolloidalen Flüssigkeit.

### 3.7.6 Zentraler Venendruck, pulmonalkapillärer Verschlussdruck, intrathorakaler Blutvolumenindex und extravaskulärer Lungenwasserindex nach der Gabe von Volumenersatzmittel

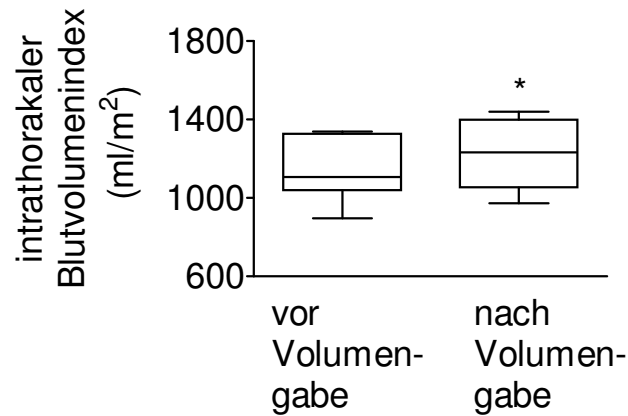
Es wurden 8 Messungen bei intensivpflichtigen Patienten vor und nach der Gabe eines Volumenersatzmittels durchgeführt. 7 Messungen wurden mittels des PiCCO<sup>®</sup>-Systems hämodynamisch überwacht. Bei einem Patienten lag zum Messzeitpunkt ein Pulmonalarterienkatheter.

Der zentrale Venendruck wurde bei allen Messungen bestimmt. Nach einer Bolusinjektion von 250 ml Gelafundin 4% lag der p-Wert nach dem Wilcoxon signed rank test bei 0,63.

Der pulmonalkapilläre Verschlussdruck wurde über den Pulmonalarterienkatheter 1 Mal bestimmt. Er stieg von 23 auf 27 mmHg.

Der intrathorakale Blutvolumenindex konnte über das PiCCO<sup>®</sup>-Messsystem 7 Mal bestimmt werden. Es kam bei allen Messwerterhebungen zu einem Anstieg von im Mittel 63,1 ml/m<sup>2</sup>, der Wilcoxon Rangtest ergab ein p von 0,02 (**Abbildung 36**).

Das extravaskuläre Lungenwasser bezogen auf die Körperoberfläche zeigte keinen signifikanten Anstieg, der Wilcoxon Rangtest zeigte ein p von 0,31.



**Abbildung 38:** Graphische Darstellung des intrathorakalen Blutvolumens vor und nach Gabe eines Volumenersatzmittels.

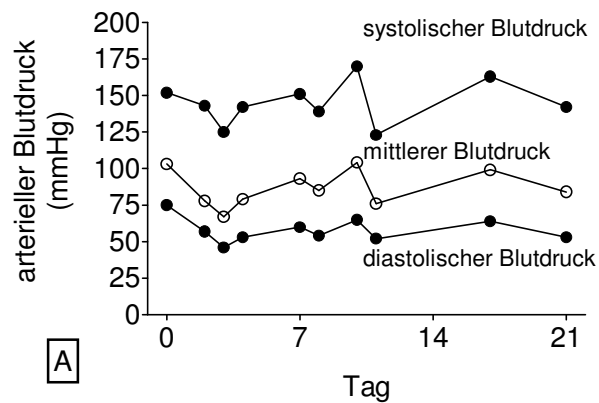
Wilcoxon signed rank test:  $p = 0,02$  bei  $n = 7$  Messungen

Zusammenfassend kann man sagen, dass neben dem Anstieg des Herzzeitvolumenindex, welches Voraussetzung für die Auswertung der Messergebnisse war, nur der intrathorakale Blutvolumenindex (mit einem Anstieg) und der reflektive Index (mit einem Abfall) die Volumensubstitution von 250 ml Gelafundin 4% aufzeigen konnten.

### 3.8 Die Messungen kardiovaskulärer Parameter an einem Patienten im Verlauf

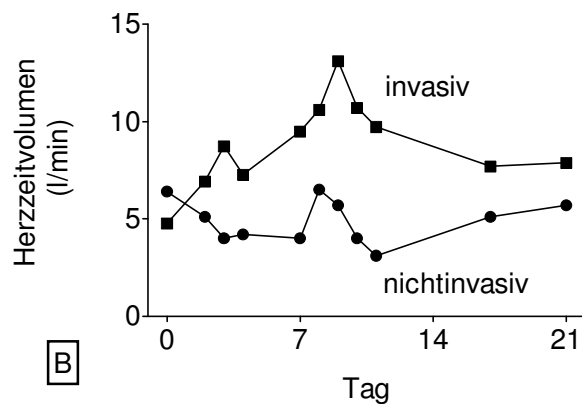
An einem Patienten, bei dem die Notwendigkeit eines längeren intensivierten Monitorings bestand, wurde der Verlauf von hämodynamischen, volumetrischen und laborchemischen Parametern aufgezeichnet. Der Patient war 73 Jahre alt, männlich und Hypertoniker. Nach transurethraler Harnblasentumorresektion bei einem fortgeschrittenen Urothelkarzinomrezidiv entwickelte sich eine Urosepsis. Der Patient erlitt einen Herzstillstand und kam nach erfolgreicher Reanimation auf die Intensivstation. Bei Aufnahme lag ein septisches Multiorganversagen vor, so dass der Patient intubiert und beatmet werden musste. Passager wurde hämodialysiert und es lag eine Katecholaminpflichtigkeit vor. Die weitere intensivmedizinische Therapie bestand in der Gabe einer kalkulierten und resistenzgerechten Antibiotikatherapie, einer Analgosedierung, einer differenzierten Volumentherapie, einer Elektrolytsubstitution, einer Blasendauerspülung, dem Einsatz von Nierenersatzverfahren sowie intensivmedizinischer Überwachung und Pflege. Nach einer Liegedauer von 21 Tagen auf der Intensivstation wurde der Patient auf die periphere urologische Station verlegt. Während seines Aufenthaltes auf der Intensivstation wurde der Patient im Rahmen der Studie 11 Mal gemessen. Ein pulmonalarterieller Katheter lag an den ersten drei Tagen vor, anschließend wurde über das PiCCO<sup>®</sup>-System gemessen. Dabei wurde der arterielle Blutdruck (invasive Messung über Druckaufnehmer, arterieller Zugang in der Arteria radialis), das Herzzeitvolumen (invasiv und nichtinvasiv) und der systemische vaskuläre Widerstand (invasiv und nichtinvasiv) aufgezeichnet. Zusätzlich erfolgte die Bestimmung der Steifigkeit der großen und kleinen arteriellen Gefäße, des reflektiven Index, des zentralvenöse Drucks sowie des intrathorakalem Blutvolumenindex. Die **Abbildungen 43A-H** geben den Verlauf der gemessenen Parameter wieder.

Bei den ersten Messungen befand sich der Patient im septischen Schock, der arterielle Blutdruck (**Abbildung 42A**) wurde mit Hilfe von Katecholaminen (Noradrenalin 1 Tag 0,060 µg/kg/min, weitere 2 Tage 0,037 µg/kg/min und Dopamin über 4 Tage mit 1,67 µg/kg/min) angehoben. Im Verlauf stabilisierte sich der Blutdruck und stieg später auf hypertone Werte an, was wiederum mit Glyceroltrinitrat (Nitroglycerin<sup>®</sup> 3ml/h) und Urapidil (Ebrantil<sup>®</sup> 8ml/h) behandelt wurde, mit dem Ziel den systolischen Wert unter 160 mm/Hg zu halten. Der Patient hatte in der Anamnese einen bekannten arteriellen Hypertonus.



**Abbildung 43A:** Arterielle Blutdruckkurve bei einem Patienten im Verlauf der Liegezeit auf der Intensivstation.

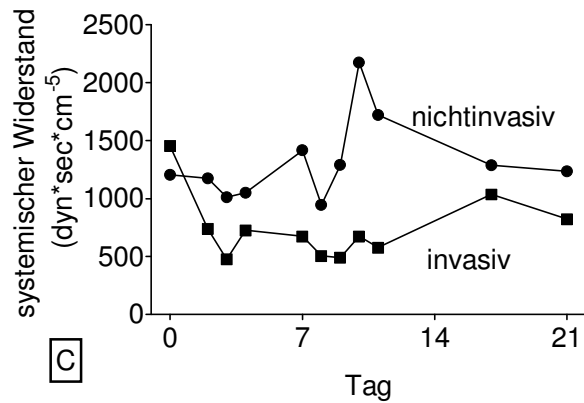
Das Herzzeitvolumen (**Abbildung 43B**) zeigte bei invasiver und nichtinvasiver Messung die höchsten Werte am 7., 8., 9., 10. und 11. Tag. Bei niedrigem Herzzeitvolumen zeigen die unterschiedlichen Messmethoden eine geringere Abweichung voneinander. Grundsätzlich liegen die nichtinvasiv gemessenen Werte deutlich unter den invasiven, zeigen jedoch ähnliche Schwankungen.



**Abbildung 43B:** Graphische Darstellung des invasiv und nichtinvasiv gemessenen Herzzeitvolumens.

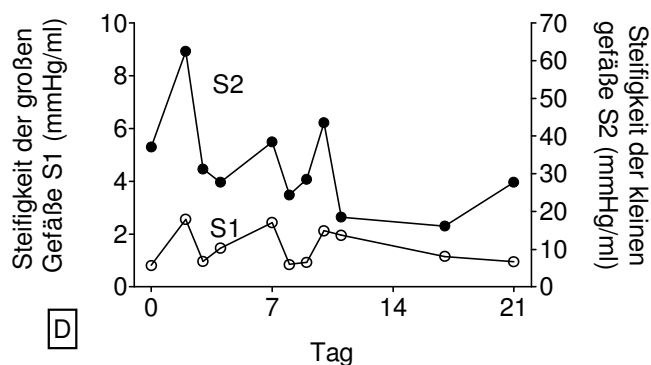


Die Messung des nichtinvasiven systemisch vaskulären Widerstandes ergab höhere Werte als die invasiv gemessenen. Die großen Schwankungen des Widerstandes im Verlauf bei der nichtinvasiven Messmethode konnten invasiv nicht bestätigt werden, obgleich sich auch hier teilweise gleichgerichtete Schwankungen zeigten.



**Abbildung 43C:** Graphische Darstellung des Verlaufs des systemisch vaskulären Widerstandes (SVR).

Die Messung der Steifigkeit der großen (S1) und kleinen (S2) arteriellen Gefäße ist definiert als der reziproke Wert der Compliance ( $C = \frac{\Delta V}{\Delta P}$ ). In **Abbildung 43D** sind die Messergebnisse graphisch wiedergegeben. Obwohl der Patient an den ersten 3 Messtagen Noradrenalin erhielt, das wie in **Abbildung 29B** gezeigt die Steifigkeit der kleinen Gefäße herabsetzt, zeigten sich hohe Werte und damit eine niedrige Elastizität der arteriellen Gefäße in der akut septischen Krankheitsphase.



**Abbildung 43D:** Steifigkeit der großen (S1) und kleinen (S2) arteriellen Gefäße im Verlauf in mmHG/ml.

Der reflektive Index zeigte erhöhte Werte in den ersten Tagen auf der Intensivstation. Zu dieser Zeit kam ein Nierenersatzverfahren zum Einsatz. Als der Patient aufgrund gesunkener Retentionsparameter nicht mehr dialysepflichtig war, sank auch der reflektive Index.

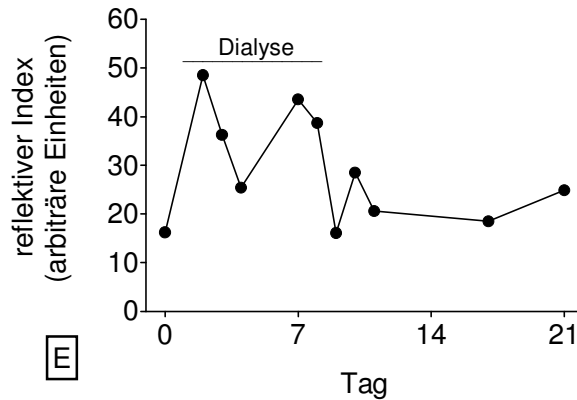


Abbildung 43E: Kurvenverlauf des reflektiven Index

Die Messung des intrathorakalen Blutvolumens (*ITBVI*) ist nur mit dem PiCCO<sup>®</sup>-Messsystem möglich, folglich existieren für die ersten drei Behandlungstage keine Werte. Der zentralvenöse Druck zeigte hohe Werte in der hyperdynamen (- septischen) Krankheitsphase. Der Peak am 8. und 9. Tag wird sowohl mit dem intrathorakalen Blutvolumenindex als auch mit dem zentralen Venendruck wiedergegeben und ist am ehesten durch eine intensivierete Volumentherapie zu erklären.

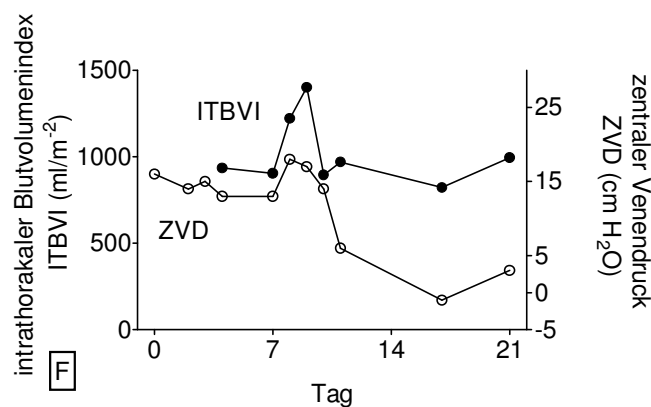
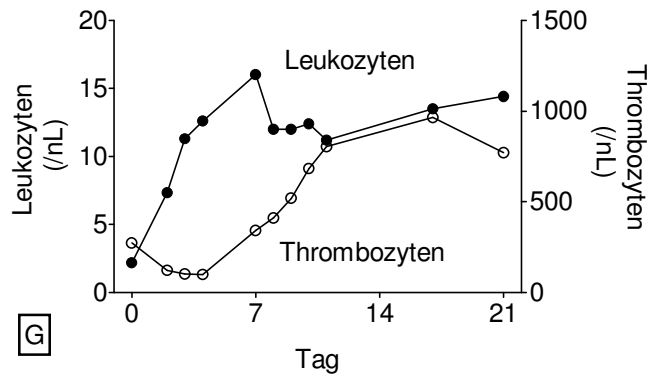


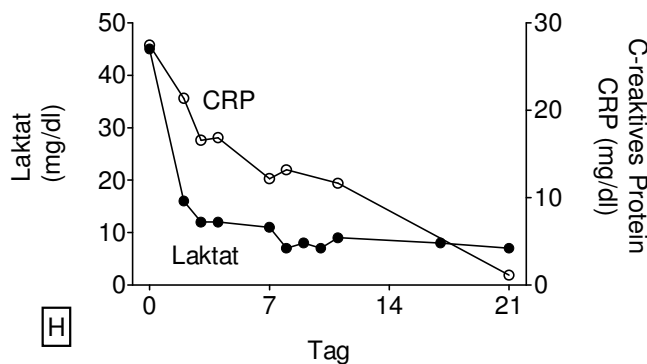
Abbildung 43F: Verlaufsgraphik des intrathorakalen Blutvolumens (*ITBVI*) und des zentralvenösen Druckes (*ZVD*).

Die Anzahl der Leukozyten und Thrombozyten geben den schweren septischen Krankheitsverlauf wieder. Im Verlauf zeigte sich dann eine Steigerung der Parameter über den Normbereich (Normalwert Leukozyten  $4 - 10 \times 10^9/l$  und Thrombozyten  $150 - 440 \times 10^9/l$ ).



**Abbildung 43G:** Anzahl der Leukozyten und Thrombozyten des Verlaufspatienten graphisch

Das C-reaktive Protein (*CRP*) ist als Akutphase-Protein ein Entzündungsparameter. Von hohen Werten in der Eskalationsphase des Krankheitsgeschehens sank das CRP kontinuierlich bis in den Normbereich (Normalwert CRP  $< 1 \text{ mg/dl}$ ). Das Laktat (Normwert  $5 - 20 \text{ mg/dl}$ ) als Parameter für Störungen des oxidativen Metabolismus, sank ebenfalls auf für den Patienten günstigere Werte im Verlaufe des Aufenthaltes auf der Intensivstation bis zur Verlegung auf eine periphere Station.



**Abbildung 43H:** Graphik des Verlaufs von Laktat und C-reaktiven Protein (*CRP*) während der Liegezeit auf der Intensivstation.

## 4. Diskussion

### 4.1 Das Herzzeitvolumen

Ein erweitertes invasives hämodynamisches Monitoring hat nach wie vor einen wichtigen Stellenwert in der Überwachung kritisch kranker Patienten [Friese RS et al., 2006; Sakr Y et al., 2005; Shah MR et al., 2005]. Jedoch hat die Verwendung des Pulmonalarterienkatheters in den letzten 10 Jahren abgenommen, vermutlich weil der Einsatz dieses hochinvasiven Monitoringverfahrens nicht die Sterblichkeit der schwerstkranken Patienten auf der Intensivstation reduziert [Connors AF Jr. et al., 1996; Wiener RS et al., 2004; Rubenfeld GD et al., 2007].

Die hohe Komplikationsrate des Pulmonalarterienkatheters wurde in vielen Studien gezeigt [Janssens U., 2000]. In letzter Zeit wird die Pulskonturanalyse vermehrt in der Intensivmedizin für ein kontinuierliches Herzzeitvolumen-Monitoring mittels PiCCO<sup>®</sup>-Technologie, insbesondere für Patienten mit einem septischen Krankheitsgeschehen, genutzt. In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass über den Pulmonalarterienkatheter und über die transpulmonale Thermodilutionsmethode sehr ähnliche Ergebnisse bezüglich des Herzzeitvolumens erzielt werden. Vergleiche zwischen pulmonaler und transpulmonaler Thermodilution sind mit nahezu gleichen Ergebnissen bereits beschrieben worden [Spöhr F et al., 2007; Della Rocca G et al., 2002; Bindels AJGH et al., 2000; Sakka SG et al., 1999; Gödje O et al., 1998].

Aber auch die Messung über das PiCCO<sup>®</sup>-System beinhaltet viele mögliche Komplikationen, die ein besonderes Abwägen über die Wahl des Monitoringverfahrens notwendig machen. Als vorrangige Komplikation sind katheterassoziierte Infektionen zu sehen. Alternative, weniger invasive Messverfahren sollten vermehrt in die Diagnostik und in das Monitoring einbezogen werden. Hierbei ist weniger ein Verzicht auf invasive Überwachungsmethoden zu fordern, sondern eine kritische Auseinandersetzung über das Indikationspektrum und die Fehlermöglichkeiten der jeweiligen Methode [Janssens U, 2000]. Zur nichtinvasiven Herzzeitvolumenbestimmung sind folgende Verfahren zu erwähnen: thorakale Bioimpedanzmessung, transösophagealer Doppler, transösophageale Echokardiographie, Farbstoffverdünnungsmethode (semiinvasiv) sowie die arterielle Pulskonturanalyse [Kööbi T, 1999]. Das in der vorliegenden Arbeit genutzte nichtinvasive Messinstrument für das Herzzeitvolumen war das HDI/Pulsewave<sup>TM</sup>CR-2000 Applanationstonometer, das hämodynamische und volumetrische Parameter über eine Pulskonturanalyse der Arteria radialis bestimmt. Bisher wurde dieses Gerät vorrangig in der kardiovaskulären Forschung eingesetzt. Die

Validität der nichtinvasiven Herzzeitvolumenmessung wurde bereits im Vergleich zu der invasiven Bestimmung gezeigt [Prisant LM, 2002]. Das über nichtinvasive Pulskonturanalyse bestimmte Herzzeitvolumen könnte vielversprechend sein bei dem Einsatz in Notfallsituationen, bei denen nach einer Risiko-Nutzen-Abwägung eine invasive Diagnostik nicht infrage kommt, oder bei denen ein akutes Krankheitsgeschehen sehr schnelle und untersucherunabhängige (z.B.: bezüglich klinischer Erfahrung in der Anlage invasiver Monitoringverfahren) Erhebung hämodynamischer Parameter notwendig macht.

Die Messungen wurden vorwiegend an Patienten mit einem septischen Krankheitsgeschehen in unterschiedlichen Krankheitsphasen durchgeführt. Die Größe des Herzzeitvolumens ist dabei abhängig vom Stadium der Erkrankung. Seit einigen Jahren gibt es Versuche, die einerseits die Einteilung der Sepsisstadien vereinheitlichen sollen, die aber andererseits auch die Schwierigkeiten einer Unterteilung deutlich machten [Pilz G et al., 1990].

Im Frühstadium des septischen Schocks liegt eine hyperdynamie Kreislaufsituation vor, mit hypotonen Blutdruckwerten, hohem Herzzeitvolumen (Herzzeitvolumenindex  $> 5,51 \text{ min}^{-1} \cdot \text{m}^2$ ) und hoher Herzfrequenz bei generalisierter Vasodilatation (systemischer Widerstand  $\leq 600 \text{ dyn} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$ ) mit verminderter arteriovenöser  $\text{O}_2$ -Differenz. Ursächlich kann eine primäre Störung der oxidativen Stoffwechselforgänge in den Zellen sein oder eine erhöhte  $\text{O}_2$ -Affinität des Hämoglobins und damit ein gestörter  $\text{O}_2$ -Transport von den Kapillaren zu den Zellen. In weiter fortgeschrittenen Stadien (hypodynamie Phase) mit sekundären  $\text{O}_2$ -Mangelschäden sinkt das Herzzeitvolumen (Herzzeitvolumenindex  $< 2,5 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^2$ ), der systemische Widerstand steigt ( $\geq 1200 \text{ dyn} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$ ). Damit wird eine unzureichende Gewebepfusion weiter verstärkt und kann zu Organversagen führen [Schuster HP, 1989].

In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass die unblutige Herzzeitvolumenbestimmung über das HDI/Pulsewave<sup>TM</sup>CR-2000 Instrument bei schwerstkranken Patient auf der Intensivstation möglich ist [Compton F et al., 2008].

Die Reproduzierbarkeit der Herzzeitvolumenmessung mit den in der Studie verwendeten Messverfahren erbrachte bei allen Methoden ein gutes Ergebnis. Dazu wurden Patienten gewählt, bei denen innerhalb von 24 Stunden mehrfach bei nahezu gleichen Kreislaufverhältnissen gemessen wurde. Über den Pulmonalarterienkatheter und das PiCCO<sup>®</sup>-Monitoring zeigte sich dabei eine etwas bessere Wiederholbarkeit als über die nichtinvasive Pulskurvenanalyse über der Arteria radialis. Diese Befunde befinden sich in Übereinstimmung mit einer Studie von Zimlichman et. al., bei der eine hohe Reproduzierbarkeit der arteriellen Pulskurvenanalyse mit dem HDI/Pulsewave<sup>TM</sup>CR-2000 –Applanations-tonometer an gesunden Probanden festgestellt wurde, die jetzt mit der vorliegenden Arbeit

auch an einem schwerstkranken Patientenkollektiv bestätigt werden konnte [Zimlichman R et al., 2005].

Es gab eine hochsignifikant positive Korrelation zwischen den invasiven und der nichtinvasiven Methode, das Herzzeitvolumen zu ermitteln. Die nichtinvasiven Absolutwerte des Herzzeitvolumens waren jedoch deutlich niedriger als die über den Pulmonalarterienkatheter oder die mittels PiCCO<sup>®</sup>-Technologie bestimmten Herzzeitvolumina [Compton F et al., 2008]. Der Mittelwert der invasiven Messmethoden war 4,13 l/min (Standardabweichung  $\pm 1,57$ ) und der Mittelwert der nichtinvasiven Bestimmung 2,10 l/min (Standardabweichung  $\pm 0,72$ ). Genutzt werden kann somit nur ein „relativer Wert“ des Herzzeitvolumens und nicht der absolute Wert des Applanationstonometers, um Aussagen über die volumetrische Situation des jeweiligen Patienten zu treffen und damit nötige Therapieentscheidungen zu beeinflussen. Ursächlich für die zu niedrigen absoluten Herzzeitvolumenwerte im Vergleich zu den invasiven Messmethoden ist vermutlich die Abschätzung des Schlagvolumens durch das HDI/Pulsewave<sup>TM</sup>CR-2000 Instrument. Der Mittelwert des Schlagvolumens bei den Bestimmungen über die Thermodilutionsverfahren war 78,1 ml (Standardabweichung  $\pm 36,1$ ) und bei der nichtinvasiven Pulskonturanalyse 50,9 ml (Standardabweichung  $\pm 27,5$ ). Möglicherweise ist das niedrigere Schlagvolumen bedingt durch eine zu niedrige Einschätzung der Herzauswurfzeit (cardiac ejection time, CET in ms, bestimmt aus der Radialispulswelle).

Die Tendenz eines Patienten zu einem hohen oder niedrigen Herzzeitvolumen kann über nichtinvasive Pulskonturanalyse mittels Applanationstonometrie der Arteria radialis gut wiedergegeben werden. An einem Patienten wurden Herzzeitvolumenmessungen sowohl invasiv als auch nichtinvasiv im Verlauf durchgeführt. Das Herzzeitvolumen zeigte über die Tage des Aufenthaltes auf der Intensivstation Schwankungen, die sowohl von den invasiven Messmethoden wie auch von der nichtinvasiven applanationstonometrischen Methode erfasst wurden.

## **4.2 Der systemische vaskuläre Widerstand**

Der systemisch vaskuläre Widerstand dient dazu, die Wandspannung der Gefäße einzuschätzen, wobei die Arteriolen den mit 45-55 % größten Anteil stellen. Abhängig ist der Parameter von aktiven Muskelkontraktionen, von der Gefäßelastizität sowie in geringerem Maße auch von der Blutviskosität. Der systemische vaskuläre Widerstand beschreibt die Nachlast (afterload), die dem Herzminutenvolumen einen variablen Widerstand

entgegensetzt, und damit im Rahmen der Kreislaufregulation für eine bedarfsgerechte Verteilung des Blutes in nachfolgenden Organsystemen sorgt [Schmidt RF et al., 2007]. Bei einem septischen Krankheitsgeschehen liegt ein erniedrigter Gefäßwiderstand vor [Leuwer M et al., 2004; Jannsens U et al., 2005; Dellinger RP et al., 2004]. In der vorliegenden Studie lag der systemisch vaskuläre Widerstand bei invasiver Bestimmung im unteren Normbereich (Normwert 800-1200 dyn\*sec\*cm<sup>-5</sup>) mit einem Mittelwert von 811,4 dyn\*sec\*cm<sup>-5</sup>.

Der systemische Widerstand zeigte bei der Spearmanrangkorrelation eine gute Übereinstimmung zwischen den beiden Thermodilutionsverfahren (Pulmonalarterienkatheter und PiCCO<sup>®</sup>-Monitoring). Die Auswertung nach Bland-Altman zeigte eine geringe Mittelwertdifferenz, jedoch wurde erkennbar, dass bei niedrigen Werten des systemischen Widerstandes eine eher negative und bei höher gemessenen Werten eine eher positive Abweichung der Differenz in Prozent vorliegt.

Der über nichtinvasive Pulscurvenanalyse ermittelte systemische vaskuläre Widerstand wird deutlich höher gemessen als es bei der Anwendung invasiver Messmethoden der Fall ist. Zu gleichen Ergebnissen kamen Prisant und Mitarbeiter an 23 Patienten [Prisant LM et al., 2002]. In der hier vorliegenden Studie ergab sich bei 103 Messungen eine Mittelwertdifferenz von 73,15%. Des Weiteren lies sich über die Bland-Altman-Analyse feststellen, dass niedrige Werte des systemischen Widerstandes eine niedrigere Mittelwertdifferenz und damit bessere Übereinstimmung zwischen nichtinvasiver und invasiver Messmethode haben. Der systemisch vaskuläre Widerstand (*SVR*) ist ein berechneter Wert, der über die Thermodilutionsverfahren ( $SVR = 80 \times (MAP - ZVD) \div HZV$ ; *MAP* = Mittlerer arterieller Druck) anders berechnet wird als über die Pulscurvenanalyse über der Arteria radialis ( $SVR = MAP \div HZV$ , siehe Material und Methodik). Diese unterschiedliche Berechnung ist möglicherweise die Ursache für die weniger gute Korrelation zwischen invasiver und nichtinvasiver Bestimmung des systemischen vaskulären Widerstandes. Da in beiden Berechnungsformeln durch das Herzzeitvolumen dividiert wird, der Parameter aber bei nichtinvasiver Messung niedriger ausfällt, ist auch der systemisch vaskuläre Widerstand bei invasiver Bestimmung höher [Leuwer M et al., 2004; Rietzschel ER et al., 2001]. Somit ist mit der hier angewandten nichtinvasiven Methode nur eine semiquantitative Aussage über den systemischen vaskulären Widerstand möglich, da nur eine Tendenz des Patienten zu höheren oder niedrigeren Gefäßwiderstandswerten gezeigt werden kann.

### 4.3 Die Steifigkeit der großen und kleinen arteriellen Gefäße

Die kardiovaskuläre Mortalität steht in enger Verbindung zu strukturellen und funktionellen Veränderungen der arteriellen Gefäßwand [O'Rourke M, 1995]. Die wichtigste funktionelle Veränderung des Gefäßbaums ist die Zunahme der arteriellen Gefäßsteifigkeit oder auch reziprok die Abnahme der Gefäßelastizität. Proximale elastische Arterien sprechen anders auf Altersveränderungen und vasoaktive Substanzen an als periphere muskuläre Arterien [O'Rourke M et al., 1999]. Die Zunahme der arteriellen Steifigkeit ist in den großen Gefäßen (Bereiche der Aorta und der proximal elastischen Arterien) geringer ausgeprägt als in den kleinen arteriellen Gefäßen (periphere Arterien vom muskulären Typ und Arteriolen) [Takazawa K et al., 1998; Opazo Saez AM et al., 2006].

Die Steifigkeit der großen und kleinen Gefäße wurde über das Applanationtonometer HDI/Pulsewave<sup>TM</sup>CR-2000 des Herstellers Hypertension Diagnostics bestimmt. Der mit dem Pulmonalarterienkatheter und über die PiCCO<sup>®</sup>-Technologie bestimmte systemische vaskuläre Widerstand wurde mit der arteriellen Steifigkeit korreliert. Dabei gab es mit der Steifigkeit der kleinen Gefäße ein positiv signifikantes Ergebnis. Man erkennt anhand der gewonnenen Daten, dass mit der Steifigkeit der kleinen arteriellen Gefäße Aussagen über Vasokonstriktion (erhöhter systemisch vaskulärer Widerstand) bzw. Vasodilatation (erniedrigter systemisch vaskulärer Widerstand) getroffen werden können. Scholze und Mitarbeiter kamen ebenfalls zu dem Ergebnis, dass mit der Steifigkeit kleiner arterieller Gefäße Aussagen über den Gefäßtonus getroffen werden können [Scholze et al., 2005]. Mit den mittels invasiver Messmethoden bestimmten Herzzeitvolumen zeigte sich ein signifikant negativer Zusammenhang zu der Steifigkeit der kleinen arterieller Gefäße. Dieser Befund erklärt den Zusammenhang zwischen der Steifigkeit kleiner arterieller Gefäße und dem systemisch vaskulären Index, da das Herzzeitvolumen im Nenner der Gleichung zur Berechnung des Widerstandes steht ( $SVR = 80 \times (MAP - ZVD) \div HZV$ ;  $ZVD = \text{zentraler Venendruck}$ ;  $MAP = \text{Mittlerer arterieller Druck}$ ) [Leuwer M et al., 2004]. Umso höher das Herzzeitvolumen ist, umso niedriger ist der systemische vaskuläre Widerstand bzw. die Steifigkeit der kleinen arteriellen Gefäße. Anders ausgedrückt: je niedriger das Volumen und je höher der Druck, desto größer ist die vaskuläre Resistenz. Dass die Steifigkeit der großen Arterien diesen Zusammenhang nicht gut wiedergeben kann, liegt möglicherweise daran, dass die großen Gefäße (Aorta und proximale elastische Arterien) nur einen Anteil von 19% am Gesamtgefäßwiderstandes stellen [Schmidt RF et al., 2007].



Eine weitere Untersuchung erfolgte zwischen der Steifigkeit arterieller Gefäße und dem Quotienten aus den mit invasiven Messmethoden ermittelten Pulsdruck und Schlagvolumen. Häufig liegt die Ursache eines erhöhten Pulsdrucks (Differenz zwischen systolischen und dem diastolischen Blutdruck) in einer verminderten Compliance bzw. erhöhten Steifigkeit infolge eines zunehmenden Elastizitätsverlustes der Arterien, welcher einerseits Folge eines physiologischen Alterungsprozesses ist, andererseits aber auch bei frühzeitiger Atherosklerose eintritt [Breithaupt-Grogler K et al., 1999]. Erhöhter Pulsdruck ist nicht nur ein Risiko für makrovaskuläre Komplikationen, sondern kann auch zu mikrovaskulären Schäden führen, welche längerfristig die Prognose von Patienten verschlechtern können [O'Rourke M, 1995]. Werte über 70 mmHg gelten dabei als besonders kritisch. Bei 112 Messungen lag ein Pulsdruck im Mittel von 62,0 mmHg vor. Der Referenzbereich des Pulsdrucks liegt unter 50 mmHg [Asmar R et al., 2001; Safar ME et al., 2000]. Die untersuchten intensivpflichtigen Patienten hatten ein Schlagvolumen im Mittel von 80,0 ml. Der Referenzbereich des Schlagvolumens liegt zwischen 60 – 70 ml pro Schlag [Leuwer M et al.; 2004]. Der Quotient aus Pulsdruck und Schlagvolumen gilt als ein Marker für die Elastizität der großen Arterien. Nürnberger et al. publizierten, dass es mit einem Verlust der Gefäßelastizität der großen Arterien zu einem Anstieg des Pulsdrucks und der Nachlast (und damit zu einem sinkenden Schlagvolumen) kommt [Nürnberger J et al., 2007]. In der vorliegenden Studie konnte an 97 Messungen gezeigt werden, dass eine hochsignifikant positive Korrelation zwischen dem Quotienten aus Pulsdruck und Schlagvolumen (mmHg/ml) und der Steifigkeit der großen arteriellen Gefäße (mmHg/ml) besteht [Wittrock M et al., under revision]. An der Steifigkeit der kleinen Gefäße lässt sich dieser Zusammenhang nicht nachvollziehen. Das zeigt, dass gerade die großen arteriellen Gefäße von einer Abnahme der Gefäßelastizität betroffen sind. Aus den Normalwerten für die Compliance gesunder Probanden [Ziemlichman R et al., 2005] wurden die Referenzbereiche für die Steifigkeit nach Alter und Geschlecht berechnet. Die Steifigkeit großer und kleiner Gefäße der schwerkranken Patienten wurde mit dem berechneten Referenzbereich verglichen. Es zeigte sich eine signifikant erhöhte Steifigkeit der großen und kleinen arteriellen Gefäße in beiden Geschlechtern in der jeweiligen Altersgruppe bei den Patienten auf der Intensivstation gegenüber gesunden Probanden. Die Ursachen für die erhöhte Steifigkeit in der vorliegenden Arbeit können vielfältig sein. So lag bei 43% der untersuchten Patienten eine kardiovaskuläre Erkrankung vor, die einen Aufenthalt auf der Intensivstation nötig machte. Einerseits kann die vermehrte arterielle Steifigkeit durch arteriosklerotische Gefäß-wandveränderungen begründet sein. Durch morphologische Schäden der Endothelschicht oder durch Schäden auf molekularer Ebene (Antigen-

Antikörper-Reaktionen, Toxine, etc.) kommt es zu Proliferation (durch exprimierte Wachstumsfaktoren und Zytokine) und Migration von glatten Muskelzellen in die Media und Intima. Des Weiteren lagern sich die durch Fetteinlagerungen gebildeten Schaumzellen ebenfalls in die Gefäßwand ab und bilden so genannte Plaques („Response to injury“ Hypothese) [Ross R et al., 1976]. Eine weitere Theorie sieht die oxidative Modifizierung von LDL als eigentliche Ursache für die Initiierung arteriosklerotischen Geschehens („Lipoprotein-induced-arteriosklerosis“) [Goldstein JL et al., 1977]. Die Arbeitsgruppe um Millasseau beschrieb bereits 2003, dass die Steifigkeit der großen Gefäße ein geeigneter Marker für das vaskuläre Alter ist [Millasseau SC et al., 2003]. In der vorliegenden Studie waren 69% der Patienten mit einem septischen Krankheitsgeschehen eingeschlossen. Freigesetzte Mediatoren in der Pathogenese der Sepsis verursachen eine Schädigung am Endothel [Matsuda M et al., 2007]. Hinzu kommt, dass Endothelzellen Adhäsionsmoleküle für Leukozyten exprimieren. Leukozyten werden durch den Kontakt mit der Endothelzelloberfläche aktiviert, was zur Freisetzung zytotoxischer Substanzen ("respiratory burst") führt. Diese wirken nicht nur antimikrobiell, sondern schädigen auch die Mikrozirkulation und haben damit Einfluss auf die Steifigkeit der Gefäße [Hack CE et al.; 2001]. An einem Patienten wurde die Steifigkeit der kleinen Gefäße im Krankheitsverlauf dokumentiert, dabei zeigten sich besonders hohe Werte in der akuten septischen Krankheitsphase.

Da eine erhöhte Steifigkeit bzw. verminderte Compliance der arteriellen Gefäße mit einem größeren Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse einhergeht, sind weitere prospektive longitudinale Studien notwendig, um die vaskuläre Compliance intensivpflichtiger Patienten, insbesondere wenn diese ein septischen Krankheitsgeschehen aufweisen, auch längerfristig nach dem Aufenthalt auf der Intensivstation zu untersuchen.

#### **4.4 Der reflektive Index**

Die digitale Fotoplethysmographie als Methode der kontinuierlichen Analyse der Pulswelle stellt ein unkompliziertes, zu jeder Zeit anwendbares Verfahren bei intensivpflichtigen Patienten dar. Mit dem neu entwickelten Auswertungsalgorithmus war es möglich, den diastolischen Anteil der Volumenpulswelle mit dem neu definierten reflektiven Index genau zu erfassen. Wie in der Literatur beschrieben, entsteht der diastolische Anteil der digitalen Volumenpulswelle vorwiegend durch die Reflektion der Pulswelle in der Peripherie, wahrscheinlich vorwiegend an kleinen Arterien insbesondere der unteren Körperabschnitte

[Millasseau SC et al., 2003]. Um den Einfluss der Pulswellenreflektion auf die Messwerte der digitalen Fotoplethysmographie und die Veränderungen des reflektiven Index zu zeigen, sind ein Cold pressure Test, eine kurzzeitige arterielle Stauung am Unterschenkel, eine kurzzeitige venöse Stauung oder eine Gabe von Glyceroltrinitrat bei gesunden Kontrollpersonen durchgeführt worden [Scholze A et al., 2006]. Diese Untersuchungen zeigten, dass eine Vasokonstriktion mit einer gesteigerten Pulswellenreflektion durch einen Anstieg des reflektiven Index, und dass eine Verminderung der Pulswellenreflektion in der Peripherie durch eine Verminderung des reflektiven Index dargestellt werden können. Millasseau und Mitarbeiter führten eine Studie durch, in dem durch die Gabe von Angiotensin II eine Vasokonstriktion hervorgerufen wurden, dabei konnte ebenfalls ein Anstieg des reflektiven Index gezeigt werden [Millasseau SC. et al., 2003].

Der systemisch vaskuläre Widerstand, als Parameter der Nachlast, zeigte in der vorliegenden Studie bei der Messung über den Pulmonalarterienkatheter und den PiCCO<sup>®</sup>-Katheter eine signifikant positive Korrelation zum reflektiven Index. Bei der Messung des Widerstandes mittels Applanationstonometer ergab sich ebenfalls eine signifikant positive Korrelation zum reflektiven Index. Damit konnte gezeigt werden, dass sich ein hoher systemisch vaskulärer Widerstand (bedingt durch Vasokonstriktion) über einen hohen reflektiven Index abbilden lässt.

Weiterhin wurde der Zusammenhang zwischen dem reflektiven Index und dem invasiv und nichtinvasiv ermittelten Herzzeitvolumen untersucht. Es zeigte sich eine signifikant inverse Korrelation zwischen dem reflektiven Index und dem invasiv und nichtinvasiv bestimmten Herzzeitvolumen. Ursächlich könnte eine Senkung der Nachlast (erniedrigter systemisch vaskulärer Widerstand) sein, die zu einem hohen Herzzeitvolumen führt. Die Vasodilatation wiederum spiegelt sich in einem verminderten reflektiven Index wider.

Des Weiteren wurde der Zusammenhang zwischen dem Quotienten aus Pulsdruck und Schlagvolumen, als Marker für die Elastizität großer arterieller Gefäße und dem reflektiven Index untersucht. Es zeigte sich eine signifikant positive Korrelation. Das bedeutet, dass je höher der Pulsdruck bzw. je niedriger das Schlagvolumen ist, desto höher ist die Reflektion der Pulswelle in der Peripherie. Bestätigt wird diese These von der signifikant inversen Korrelation zwischen dem reflektiven Index und dem Schlagvolumen.

#### **4.5 Der Einfluss von Katecholaminen auf kardiovaskuläre Parameter**

In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, ob die Gabe von Katecholaminen messbare Auswirkungen auf kardiovaskuläre Parameter hat und ob diese auch mit den nichtinvasiven Methoden der Applanationstonometrie und der Fotoplethysmographie darstellbar sind. Indiziert sind Katecholamine bei persistierender Hypotonie, bei der trotz ausreichender Volumensubstitution der mittlere arterielle Blutdruck nicht auf 60 mmHg gehoben werden kann, wie es z.B. beim volumenrefraktären septischen Schock der Fall ist [Janssens U et al., 2005]. Ziel dabei ist es, die hämodynamische Situation (niedriger systemisch vaskulärer Widerstand, niedriger Blutdruck, pathologisches Herzzeitvolumen) des Patienten zu verbessern und zu stabilisieren, um eine ausreichende Organperfusion zu gewährleisten. Bei einer schweren Sepsis ist ein invasives Monitoring mit Pulmonalarterienkatheter oder PiCCO<sup>®</sup>-Katheter geboten [Janssens U et al., 2005; Leuwer W et al., 2004]. Es wurde eine Kontrollgruppe aus intensivpflichtigen Patienten ohne Katecholamintherapie zum Zeitpunkt der Messung gebildet. Eine weitere Gruppe bestand aus Patienten, denen zum Zeitpunkt der Messung entweder ein oder zwei Katecholamine (Adrenalin, Noradrenalin, Dopamin und/oder Dobutamin) in Kombination verabreicht wurde. Da ein Großteil der Patienten (69,4%) ein septisches Krankheitsbild aufwies, zum Teil im Vollbild des septischen Schocks, war vorwiegend die Gabe von Noradrenalin indiziert, um den Gefäßwiderstand zu erhöhen und die Herzfrequenz zu senken (Folge einer verstärkten Erregung der arteriellen Pressorezeptoren). Das Herzzeitvolumen nimmt dementsprechend ab, zumal auch das Schlagvolumen kleiner wird [Schmidt RF et al., 2007].

Der invasiv bestimmte Blutdruck war bei der Katecholamingruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant niedriger. Die Noradrenalingruppe wies systolisch keinen Unterschied zur Kontrollgruppe auf, zeigte jedoch beim diastolischen Druck deutlich erniedrigte Werte, wie es typisch für Patienten mit einem septischen Krankheitsgeschehen ist. Diese Ergebnisse zeigen die Notwendigkeit einer Therapie mit Katecholaminen. Außerdem wurde deutlich, dass der Blutdruck durch die vasoaktiven Medikamente nicht auf ein (hoch-) normales Niveau gehoben wurde. Die Bestimmung des Herzzeitvolumens ergab in der Katecholamingruppe und in der Noradrenalingruppe weder invasiv noch nichtinvasiv gemessen einen deutlichen Unterschied zur Kontrollgruppe. Der systemische Widerstand war in der Noradrenalingruppe signifikant erniedrigt, aber nur bei der invasiven Messung mittels Pulmonalarterienkatheter oder dem PiCCO<sup>®</sup>-Katheter. Über applanationstonometrische Messung zeigte der systemisch vaskuläre Widerstand keine Änderungen zur Kontrollgruppe.

Das zeigt die Notwendigkeit eines invasiven Monitorings, da Veränderungen des systemischen Widerstandes bei nichtinvasiver Aufzeichnung mittels des HDI/Pulse-wave™CR-2000 nicht erkannt wurden.

Der reflektive Index bei Ableitung über die Fotoplethysmographie zeigte in der Katecholamingruppe signifikant niedrigere Werte. Dies spricht für eine Vasodilatation der peripheren Gefäße, die die Katecholamingabe mit erforderlich macht. Die Vasodilatation vermindert die Reflektion der Pulswelle und damit den reflektiven Index. Der Effekt einer, medikamentös induzierten, Vasodilatation auf den reflektiven Index wurde bereits von Scholze et al. nach der Gabe von Glyceroltrinitrat an gesunden Probanden beschrieben [Scholze A et al., 2006]. In der Noradrenalingruppe war bezüglich des reflektiven Index kein Unterschied zur Kontrollgruppe erkennbar. Dies deutet daraufhin, dass die  $\alpha$ -mimetische Wirkung des Noradrenalin auf die peripheren Gefäße ausreicht, um die Höhe des reflektiven Index dem der Kontrollgruppe anzugleichen. Millasseau et al. konnten ebenfalls zeigen, dass nach der Gabe von Angiotensin II der reflektive Index ansteigt [Millasseau SC. et al., 2003]. Die Steifigkeit der kleinen arteriellen Gefäße war in der Noradrenalingruppe gegenüber der Kontrollgruppe signifikant vermindert. Gired et al. konnten in vitro an der humanen Arteria radialis eine Abnahme des Elastizitätsmoduls zeigen, die mit einem Ansteigen der Dehnbarkeit (verminderte Steifigkeit) unter Noradrenalin einhergeht [Girerd X et al., 1998; Chamiot-Clerc P, 1997]. Der Betrag des Elastizitätsmoduls ist um so größer, um so mehr Widerstand ein Material (in diesem Fall die Wand der muskulären Arterien) seiner Verformung entgegensetzt. Der Einfluss vasoaktiver Substanzen auf den reflektive Index und auf die vaskuläre Steifigkeit sollte in vivo weiter untersucht werden, um deren Auswirkungen auf die vaskuläre Reagibilität der intensivpflichtigen Patienten zu beschreiben.

#### **4.6 Die Messungen unter Therapie mit Nierenersatzverfahren**

Da Patienten mit fortgeschrittener chronischer Nierenerkrankung eine erhöhte kardiovaskuläre Morbidität zeigen, wurde untersucht, welche Änderungen an hämodynamischen und volumetrischen Parametern Messungen unter Nierenersatzverfahren im Vergleich zu Messungen an einer Kontrollgruppe auftreten [Tepel et al., 2002; van der Giet M et al., 2006]. Beide Gruppen bestanden aus intensivpflichtigen Patienten, bei denen das kardiovaskuläre Monitoring über einen Pulmonalarterienkatheter oder einen PiCCO®-Katheter erfolgte. Bei den Nierenersatzverfahren wurde nicht unterschieden, ob die Therapie mit intermittierender Hämodialysebehandlung oder über kontinuierlich venovenöse Hämofiltration erfolgte. Unter

Behandlung mit einem Nierenersatzverfahren kommt es zu Veränderungen der Hämodynamik, die durch Blutdruckschwankungen charakterisiert sind. Als Ursache für diese Veränderungen werden u. a. die Volumenveränderungen, die Eliminierung von osmotisch wirksamen Substanzen und die Elektrolyt- und pH-Verschiebungen angesehen [Donauer, 2004; Noris et al., 1998]. Cavalcanti et al. postulierten, dass das Auftreten von Blutdruckabfällen durch eine Veränderung der Adaptation der peripheren Widerstandsgefäße unter dem Volumenentzug während einer Nierenersatztherapie bedingt sein könnte [Cavalcanti et al., 2004]. Da der individuelle hämodynamische Status, d.h. die Kreislaufstabilität des Patienten entscheidend für die Wahl des Nierenersatzverfahrens ist, ergibt sich aus der Zusammenfassung von Patienten mit intermittierender Hämodialyse (Patienten mit stabileren Kreislauf- und Volumenstatus) und von Patienten die mit kontinuierlichen Nierenersatzverfahren behandelt werden (Anwendung bei Patienten mit instabilerer Hämodynamik) bezüglich ihrer kardiovaskulären Parameter eine inhomogene Gruppe. In der hier vorliegenden Studie konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen der Gruppe mit den Nierenersatzverfahren und der Kontrollgruppe bezüglich des Herzzeitvolumens, des systemisch vaskulären Widerstandes und des Blutdrucks gefunden werden. Der Einfluss iatrogenen Interventionen wie Volumensubstitution, Katecholamintherapie, Antihypertensiva und Diuretika konnte in beiden Gruppen nicht quantifiziert werden.

Die Steifigkeit der großen und kleinen arteriellen Gefäße zeigte zwischen der Gruppe mit Nierenersatzverfahren und der Kontrollgruppe keinen signifikanten Unterschied. Scholze et al. zeigten an Patienten unter Hämodialysebehandlung einen ansteigenden arteriellen Tonus der kleinen Gefäße, der durch eine Zunahme der extrazellulären Calcium-Konzentration bedingt war [Scholze A et al., 2005]. Dieser Befund konnte in der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt werden, möglicherweise aufgrund der Inhomogenität der durchgeführten Nierenersatzverfahren.

Der reflektive Index zeigte in der vorliegenden Studie hochsignifikant höhere Werte und damit eine gesteigerte Pulswellenreflektion in der Peripherie bei den Patienten in der Gruppe mit den Nierenersatzverfahren. Bestätigt wird dieser Befund durch Messungen des reflektiven Index an einem Patienten im Krankheitsverlauf. Auch hier zeigten sich erhöhte Werte unter der Therapie mit Nierenersatzverfahren. Burkert et al. führten Messungen vor und nach Hämodialyse durch. Dabei konnte ebenfalls gezeigt werden, dass der reflektive Index unter Dialysetherapie signifikant zunahm [Burkert A et al., 2006]. Tetzner et al. zeigten, dass der reflektive Index in höheren Stadien der Niereninsuffizienz (Stadium III und IV) signifikant

erhöht ist [Tetzner F et al., 2007]. Somit konnte durch diese Studie bestätigt werden, dass der neue Algorithmus mit Bestimmung des reflektiven Index zur Überwachung der Pulswelle mittels nichtinvasiver digitaler Fotoplethysmographie hämodynamische Veränderungen bei den Patienten unter Nierenersatzverfahren dokumentieren kann. Der Patient oder die Therapie wird dabei nicht beeinträchtigt. Da es bei intensivpflichtigen Patienten Standard ist, ein Monitoring der fotoplethysmographisch ermittelten Sauerstoffsättigung vorzunehmen, könnte über die gleiche Ableitung direkt der reflektive Index miterrechnet und damit eine Aussage über die vaskuläre Reagibilität getroffen werden.

#### **4.7 Der Einfluss von Volumensubstitution auf kardiovaskuläre Parameter**

Um zu prüfen, ob die mittels HDI/Pulsewave<sup>TM</sup>CR-2000-Gerät gemessenen Herzzeitvolumina eine Änderung des Flüssigkeitshaushaltes anzeigen können, wurden Patienten vor und nach Volumengabe gemessen. Eingeschlossen wurden Patienten, die sich durch einen Anstieg der invasiv bestimmten Herzzeitvolumenwerte als volumenreagibel kennzeichneten, da intensivpflichtige Patienten (z.B. bei ausgeprägter Hypovolämie, Patienten im septischen oder kardiogenen Schock) nicht in jedem Fall mit einer Steigerung der Vor- und Nachlast, wie man es bei gesunden Probanden erwarten würde, reagieren [Sibbald WJ et al., 2005; Levy MM et al., 2001; Janssens U, 2000].

Aufgrund iatrogenen Einflüsse, Medikamentengabe, Katecholamintherapie bei Schocksymptomatik etc. ändert sich das Ansprechen auf Volumenzufuhr [Reinhart K et al., 2000]. Des Weiteren machen kardiale Grunderkrankungen, Niereninsuffizienz, Leberversagen und andere Erkrankungen eine Vorhersage bezüglich der Änderung volumetrischer Parameter schwierig. Auch eine septische Pathophysiologie mit endothelialer Dysfunktion, Mikrozirkulationsstörungen, Gewebeschaden bis zum Multiorganversagen macht es zwingend notwendig, mehrere Messparameter im Auge zu behalten. Massive Flüssigkeitsverschiebungen (Kapillarleck) können zu einem ausgeprägten intravasalen Volumenmangel durch Austritt ins Interstitium führen [Mattsuda N et al., 2007; Bone RC et al., 1997].

Das applanationstonometrisch gemessene Herzzeitvolumen zeigte nach der Gabe einer Bolusinjektion von 250 ml Gelafundin 4% keinen signifikanten Anstieg, da das nichtinvasiv ermittelte Schlagvolumen im Gegensatz zur invasiven Bestimmung des Schlagvolumens keinen Anstieg nach Volumengabe aufwies. Über den systemisch vaskulären Widerstand war weder bei Messung über Thermodilutionsverfahren noch bei nichtinvasiver Pulscurvenanalyse eine signifikante Änderung nach Flüssigkeitssubstitution nachweisbar.

Zusätzlich wurde über das HDI/Pulsewave<sup>TM</sup>CR-2000-Appplanationstonometer die Steifigkeit der großen und kleinen arteriellen Gefäße vor und nach Volumengabe von 250ml Gelafundin 4% kontrolliert. Es wurden keine gleichförmigen Änderungen verzeichnet. Obwohl bereits gezeigt wurde, dass die Steifigkeit der kleinen Gefäße sich signifikant negativ zum Herzzeitvolumen und zum intrathorakalen Blutvolumenindex verhält, ist dieser Parameter nicht geeignet bzw. nicht sensitiv genug, um Änderungen des Volumenstatus aufzuzeigen.

Die Herzfrequenz, der Blutdruck sowie der zentrale Venendruck stiegen nicht signifikant. Der intrathorakale Blutvolumenindex gemessen über die PiCCO<sup>®</sup>-Technologie zeigte einen signifikanten Anstieg nach der Gabe einer definierten Menge Flüssigkeit im Bolus (250 ml Gelafundin 4%). Es wurde bereits beschrieben, dass das intrathorakale Blutvolumen einen wesentlich sensitiveren und spezifischeren Vorlastindikator darstellt als die kardialen Füllungsdrücke – der pulmonal kapilläre Verschlussdruck und der zentrale Venendruck [Bindels A et al., 2000; Boussat S et al., 2002; Della Rocca G et al., 2002; Gödje O et al., 2000; Lichtwarck-Aschoff M et al., 1996; Sakka S et al., 1999]. Ein weiterer Vorteil des intrathorakalem Blutvolumens ist, dass dieser volumetrische Parameter nicht von der mechanischen Beatmung beeinflusst wird und daher eine bessere Aussage über den Status der Vorlast zulässt [Sakka S et al., 1999; Bindels A et al., 2000; Della Rocca G et al., 2002].

Interessanterweise zeigte der reflektive Index signifikant erniedrigte Werte nach Flüssigkeits-substitution. Bekannt ist, dass z.B. der Einfluss von Kälte einen Anstieg des reflektiven Index aufgrund Vasokonstriktion bewirkt und es zu einem Abfall des reflektiven Index bei Einnahme von Glyceroltrinitrat sublingual und damit verbundener Vasodilatation kommt [Scholze A et al., 2006]. In der vorliegenden Studie bei Messungen vor und nach Volumensubstitution liegt der gefundene Zusammenhang darin begründet, dass es nach Erhöhung des intravasalen Volumens zu einer Überhöhung des systolischen Anteils der Pulscurve kommt, erkennbar durch einen Anstieg des systolischen Druckes im Mittel um 5,75 mmHg. Der diastolische Teil der Pulscurve erhöhte sich nur geringfügig, im Mittel um 2,5 mmHg. Da der höchste Punkt der ersten (systolischen) Pulscurve auf 100 gesetzt wird, sinkt der zweite Teil der Pulscurve im Verhältnis ab. Somit entsteht ein Effekt mit Abfall der charakteristischen Schulterregion der Pulscurve einhergehend mit dem Sinken des reflektiven Index, der die Volumengabe widerspiegelt. Eine weitere Erklärung könnte sein, dass es nach Volumensubstitution zum arteriellen Druckanstieg kommt, welches wiederum reflektorisch (z.B. durch Persistieren der Katecholaminausschüttung) zur Dilatation der Gefäßwände vor allem in der Körperperipherie führt. Damit würde der systemische vaskuläre Widerstand und somit auch der reflektive Index sinken, da in dieser Studie bereits gezeigt werden konnte, dass



beide Messparameter signifikant positiv miteinander korrelieren. Außerdem konnte in der vorliegenden Arbeit gezeigt werden, dass es einen signifikant negativen Zusammenhang zwischen dem Herzzeitvolumen und dem reflektiven Index gibt.

Der Einfluss von Volumensubstitution auf die Pulswellenkurve sollte in zukünftigen Studien anhand des reflektiven Index bei gesunden Probanden evaluiert werden, da dieser unkompliziert zu ermittelnden Parameter möglicherweise als nichtinvasive Monitoringmethode für in-travasale Änderungen des Flüssigkeitshaushalt eingesetzt werden kann.

## 5. Zusammenfassung

### Hintergrund:

Da invasive hämodynamische Monitoringverfahren bei verschiedenen Krankheitsbildern standardisiert durchgeführt werden, diese aber auch mit erheblichen Risiken für den Patienten verbunden sind, sollten im Rahmen dieser Studie alternative Messmethoden untersucht werden. Hauptziel der vorliegenden Arbeit war es, zu prüfen, ob eine nichtinvasive applanationstonometrische Bestimmung des Herzzeitvolumens und anderer kardiovaskulärer Parameter bei kritisch kranken Patienten möglich ist. Ein weiteres Ziel der Studie war es, Normwerte für die Steifigkeit großer und kleiner Gefäße mit einem Kollektiv schwerkranker Patienten auf der Intensivstation zu vergleichen und nach möglichen Ursachen für eine Abweichung zu suchen. Die Steifigkeit der arteriellen Gefäße und der reflektive Index wurden dem Quotienten aus Pulsdruck und Schlagvolumen, als einem Maß für den Widerstand, gegenübergestellt. Zusätzlich wurde versucht, den Einfluss von Nierenersatzverfahren und einer einmaligen Volumengabe auf die untersuchten Parameter quantifizierbar zu machen.

### Methoden:

An 49 Patienten auf einer interdisziplinären medizinischen Intensivstation wurden insgesamt 349 Messungen durchgeführt. Eingeschlossen wurden Patienten, die im Messzeitraum mit einem Pulmonalarterienkatheter (42 Messungen) oder mit einem PiCCO<sup>®</sup>-Katheter (90 Messungen) überwacht wurden. Zur nichtinvasiven Diagnostik wurde das HDI/Pulsewave<sup>TM</sup>CR-2000 Applanationstonometer (284 Messungen) verwendet. Aus den Normwerten der Compliance wurden Normwerte für die Steifigkeit der großen und kleinen arteriellen Gefäße errechnet und mit den Ist-Werten bei intensivpflichtigen Patienten verglichen. Des Weiteren wurde der reflektive Index als Maß für den diastolischen Anteil der Pulswellenkurve mittels Fotoplethysmographie (346 Messungen) über das Pulsoximeter (Vitaguard VG3000) bestimmt. 39 Messungen fanden unter Therapie mit Nierenersatzverfahren statt. Um Änderungen der untersuchten Parameter durch Volumentherapie zu bestimmen, wurden darüber hinaus Messungen speziell vor und nach der Bolusgabe von 250 ml Gelafundin 4% durchgeführt.

### Ergebnisse:

Die invasiven Herzzeitvolumenbestimmungen mittels Pulmonalarterienkatheter und PiCCO<sup>®</sup>-Katheter zeigten eine gute Übereinstimmung ( $r_s = 0,98$ ;  $p < 0,0001$ ;  $n = 13$ ). Eine signifikante Korrelation zeigte sich bei der Bestimmung des Herzzeitvolumen zwischen invasiver und nichtinvasiver Messmethodik ( $r_s = 0,37$ ;  $p < 0,0001$ ;  $n = 106$ ), der Bland Altman Plot ergab

eine Mittelwertdifferenz von -61,27. Alle Monitoringmethoden zeigten bezüglich des Herzzeitvolumens eine gute Reproduzierbarkeit.

Die Steifigkeit der kleinen arteriellen Gefäße korrelierte signifikant negativ mit dem Herzzeitvolumen (Spearman  $r_s = -0,29$ ;  $p < 0,002$ ;  $n = 106$ ), die Steifigkeit der großen Gefäße zeigten keinen Zusammenhang zum Herzzeitvolumen.

Die gemessenen Werte für die arterielle Gefäßsteifigkeit waren bei den intensivpflichtigen Patienten in beiden Geschlechtern und in allen Altersgruppen deutlich erhöht (one-sample T-test  $p < 0,0001$ ). Ursächlich dafür kann nicht allein eine Behandlung mit Noradrenalin (Mann Whitney Test  $p = 0,65$ ) oder insgesamt mit Katecholaminen (Mann Whitney Test  $p = 0,6911$ ) sein.

Die Steifigkeit der großen arteriellen Gefäße korreliert signifikant positiv (Spearman  $r_s = 0,33$ ;  $p = 0,0009$ ;  $n = 97$ ) mit dem Quotienten aus Pulsdruck/Schlagvolumen als Maß für die Elastizität der großen Arterien.

Der reflektive Index korrelierte signifikant negativ mit dem Herzzeitvolumen (Spearman  $r_s = -0,24$ ;  $p < 0,0095$ ;  $n = 116$ ). Zum Quotienten aus Pulsdruck/Schlagvolumen ergab sich eine positiver Zusammenhang (Spearman  $r_s = 0,24$ ;  $p < 0,0118$ ;  $n = 111$ ).

Patienten unter Therapie mit Nierenersatzverfahren (117 Messungen) zeigten im Vergleich zur Kontrollgruppe (ebenfalls intensivpflichtige Patienten, 229 Messungen) einen erhöhten reflektiven Index (Mann Whitney Test  $p < 0,0001$ ).

Signifikante Änderungen nach Gabe eines Volumenersatzmittels bei Patienten, die aufgrund eines Anstiegs des invasiv bestimmten Herzzeitvolumens als volumenreagibel eingeschätzt wurden, konnte nur der intrathorakale Blutvolumenindex (Wilcoxon  $p = 0,02$ ; 7 Messungen) und der reflektive Index (Wilcoxon  $p = 0,002$ , 8 Messungen bei einer Aufzeichnungsdauer von 7,5 Minuten) wiedergeben.

#### Schlussfolgerungen:

Nichtinvasive Herzzeitvolumenmessung bei intensivpflichtigen Patienten ist möglich, jedoch kann nur eine Tendenz des Patienten zu höheren bzw. niedrigeren Werten angezeigt werden, da der Absolutwert mit den invasiv gemessenen Werten nicht übereinstimmt. Alle drei Methoden, das Herzzeitvolumen zu bestimmen, zeigte eine gute Reproduzierbarkeit.

Die Steifigkeit kleiner arterieller Gefäße korrelierte signifikant negativ zum Herzzeitvolumen und signifikant positiv zum systemischen vaskulären Widerstand. Es wurde deutlich, dass über die Steifigkeit kleiner Gefäße auch Aussagen über Vasodilatation ( $\downarrow$  systemisch vaskulärer Widerstand) bzw. Vasokonstriktion ( $\uparrow$  systemisch vaskulärer Widerstand) getroffen werden können. Für die Steifigkeit an großen arteriellen Gefäßen konnte, wie

erwartet kein Zusammenhang zum systemisch vaskulären Widerstand gezeigt werden, da diese einen geringeren Anteil am Gesamtgefäßwiderstand haben. Bei schwerkranken Patienten auf der Intensivstation war in Abhängigkeit vom Geschlecht und Alter die Gefäßsteifigkeit deutlich erhöht. Die Ursache dafür liegt nicht allein in der Behandlung mit Noradrenalin oder anderen Katecholaminen, sondern kann vielmehr durch das erhöhte vaskuläre Alter aufgrund von Schädigungen des Endothels durch arteriosklerotische Veränderungen oder auch durch eine septische Pathogenese bedingt sein. Die Steifigkeit großer arterieller Gefäße zeigte eine signifikante Korrelation mit dem Quotienten aus Pulsdruck und Schlagvolumen. Das zeigt, dass gerade die großen Gefäße von einer Abnahme der Gefäßelastizität betroffen sind.

Der reflektive Index korrelierte negativ zum Herzzeitvolumen und positiv zum systemischen vaskulären Widerstand. Somit konnte in dieser Studie gezeigt werden, dass über den reflektive Index Aussagen zur Vasokonstriktion bzw. Vasodilatation getroffen werden können. Zum Quotienten aus Pulsdruck und Schlagvolumen als Maß für den Gefäßwiderstand ergab sich eine positive signifikante Korrelation, die sich durch einen invers signifikanten Zusammenhang zum Schlagvolumen erklärt. Bei Patienten unter Therapie mit Nierenersatzverfahren war der reflektive Index hochsignifikant erhöht und ist damit ein nützlicher Parameter zur Beurteilung der vaskulären Reagibilität.

Nach Gabe einer definierten Menge Volumenersatzmittels konnte neben dem mit invasiven Methoden bestimmten Herzzeitvolumen auch der intrathorakale Blutvolumenindex (PiCCO®) die Flüssigkeitssubstitution anzeigen. Der reflektive Index sank nach Volumengabe deutlich ab. Die Ursache liegt in einer Erhöhung des systolischen Anteils der Pulskurve. Damit ergibt sich möglicherweise ein neuer nichtinvasiver Parameter zur Überwachung des Volumenstatus, der an gesunden Probanden validiert werden sollte.

## 6. Literatur

- Adams HA, Baumann G, Cascorbi I et al. (IAG Schock). Zur Diagnostik und Therapie der Schockformen Empfehlungen der Interdisziplinären Arbeitsgruppe Schock der DIVI – Teil V, *Anästh Intensivmed* 2005;46:285-295
- Alavi H, Prisant LM, Oracion A, et al.. Comparison of arterial elasticity measurement in left and right arms using the HDI/Pulsewave™CR-2000 Research System. *Blood Pres Mon* 2002;7:277-280
- Arnett DK, Glasser SP, McVeigh G, Prineas R, Finkelstein S, Donahue R, Cohn JN, Sinaiko A. Blood pressure and arterial compliance in young adults: the Minnesota Children's Blood Pressure Study. *Am J Hypertens*. 2001;14:200-205.
- Asmar R, VolS, Brisac AM, Tichet J, Topouchian J. Reference values for clinical pulse pressure in a non-selected population. *Am J Hypertension* 2001;14: 415–8.
- Belz GG. Elastic properties and windkessel funktion of the human aorta. *Cardiovasc Drugs Ther* 1995;9:73-83
- Bindel AJGH, van der Hoeven JG, Graafland AD, de Koning J, Meinders AE. Relationship between volume and pressure measurements and stroke volume in critically ill patients. *Crit Care* 2000;4:193-199
- Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986;1(8476):307-10
- Bone RC, Grodzin CJ, Balk RA Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process. *Chest* 1997;112;235-24
- Boussat S, Jacques T, Levy B, Laurent E, Gache A, Capellier G, Neidhardt A. Intravascular volume monitoring and extravascular lung water in septic patients with pulmonary edema. *Intensive Care Med*. 2002; 28(6):712-8

- Bundesärztekammer. Stellungnahme der zentralen Ethikkommission bei der Bundesärztekammer zum Schutz nicht-einwilligungsfähiger Personen in der medizinischen Forschung (Stand 1.11.1997). *Deutsches Ärzteblatt* 1997;94:A1011-A1012
- Burkert A, Scholze A, Tepel M. Noninvasive continuous monitoring of digital pulse waves during hemodialysis. *ASAIO J.* 2006; 52 (2):174-9
- Breithaupt-Grögler K, Belz GG. Epidemiology of the arterial stiffness. *Pathol Biol (Paris)*. 1999;47(6):604-13
- Brunkhorst F M, mit Unterstützung des Deutschen Kompetenznetzwerkes Sepsis (SepNet) „Definition und Diagnose der Sepsis nach aktuellen Kriterien“, *kliniker* 2004; 33 (6): 167–172
- Cavalcanti S, Ciandrini A, Severi S, Badiali F, Bini S, Gattiani A, Cagnoli L, Santoro A. Model-based study of the effects of the hemodialysis technique on the compensatory response to hypovolemia. *Kidney Int.* 2004;65:1499-1510
- Calvin JE, Driedger AA, Sibbald WJ. Does the pulmonary capillary wedge pressure predict left ventricular preload in critically ill patients? *Crit Care Med* 1981;9:437-443
- Chamiot-Clerc P, Copie X, Renaud JF, Safar M, Girerd X. Comparative reactivity and mechanical properties of human isolated internal mammary and radial arteries. *Cardiovasc Res.* 1998;37(3):811-9
- Chen CH, Nevo E, Fetis B, et al. Estimation of central aortic pressure waveform by mathematical transformation of radial tonometry pressure: validation of generalized transfer function. *Circulation* 1997;95:1827-36
- Chittock DR, Dhingra VK, Ronco JJ, Russell JA, Forrest DM, Tweeddale M, Fenwick JC. Severity of illness and risk of death associated with pulmonary artery catheter use. *Crit Care Med.* 2004;32(4):911-5

- Chowienczyk PJ, Kelly RP, MacCallum H, Millasseau SC, Andersson TL, Gosling RG, Ritter JM, Anggard EE. Photoplethysmographic assessment of pulse wave reflection: blunted response to endothelium-dependent beta2-adrenergic vasodilation in type II diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol.* 1999;34:2007-2014
- Cohn JN, Finkenstein S, McVeigh G, et al.. Noninvasive pulse wave analysis for the early detection of vascular disease. *Hypertension* 1995;26:503-508
- Compton F, Wittrock M; Schaefer JH, Zidek W, Tepel M, Scholze A. Non-invasive cardiac output determination using applanation tonometry-derived pulse contour analysis in critically ill patients. *ANESTH ANALG* 2008;106(1):171-4
- Connors AF Jr, Speroff T, Dawson NV et al. The effectiveness of right heart catheterization in the initial care of critically ill patients. *JAMA* 1996;276:889-8897
- Della Rocca G, Costa MG, Coccia C, Pompei L, Pietropaoli P. Preload and haemodynamic assessment during liver transplantation: a comparison between the pulmonary catheter and transpulmonary indicator dilution techniques. *Eur J Anaesthesiol.* 2002; 19(12):868-75
- 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(4):835-43
- Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for the management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004;32:858-73
- Donauer J. Hemodialysis-induced hypotension: impact of technologic advances. *Semin Dial.* 2004;17:333-335.
- Finkelstein SM, Cohn JN. First- and third-order models for determining arterial compliance. *J Hypertens Suppl.* 1992;10:11-14.

Frank O. Schätzung des Schlagvolumens des menschlichen Herzens aufgrund der Wellen und Windkesseltheorie. *Z Biol* 1930;90:405-409

Friese RS, Shafi S, Gentilello LM. Pulmonary artery catheter use is associated with reduced mortality in severely injured patients: a National Trauma Data Bank analysis of 53.312 patients. *Crit Care Med*. 2006;34(6):1597-601

Ganz W, Swan HJC. Measurement of bloodflow by thermodilution. *Am J Cardiol* 1973;29:241-246

van der Giet M, Zidek W. Haemodialysis and hypertension. *Dtsch med Wochenschr*. 2006;131(46):2605-9.

Ginosar Y, Sprung CL. Central venous and pulmonary artery catheter monitoring. In Levine RL, Fromm RE (Eds) *Critical Care Monitoring – From prehospital to the ICU*. Mosby, St.Louis, 1995;pp 137-158

Girerd X, Chamiot-Clerc P, Copie X, Renaud JF, Laurent S, Safar ME. Effects of norepi-nephine on the mechanical properties of the human radial artery in vitro. *Am Heart J* 1998;136(4 Pt 1):624-31.

Goedje O, Hoeke K, Lichtwark - Aschoff M, et al. Continuous cardiac output by femoral arterial thermodilution calibrated pulse contouranalysis: comparison with pulmonary arterial thermodilution. *Crit Care Med* 1999;27: 2407-12

Goedje O, Seebauer T, Peyerl M, Pfeiffer UJ, Reichart B. Hemodynamic monitoring by double - indicator dilution technique in patients after orthotopic heart transplantation. *Chest*. 2000;118(3):775-81.

Goldman JM, Petterson MT, Kopotic RJ, Barker SJ. Masimo signal extraction pulse oximetry. *J Clin Monit Comput*. 2000;16:475-483.

Goldstein JL, Brown MS Atherosclerosis: the low-density lipoprotein receptor hypothesis. *Metabolism* 1977;26(11):1257-75



Hack CE, Zeerleder S. The endothelium in sepsis: source of and a target for inflammation. *Crit Care Med.* 2001;29(7Suppl):S21-7

Jannsens U. Hämodynamisches Monitoring Internist. 2000;41: 995-1018

Jannsens U, Graf J. Kardiovaskuläres Management der Sepsis. *Intensivmed.up2date* 2005;1:25-43

Kamal AAR, Harness JB, Irving G, Mearns AJ. Skinphotoplethysmographie - a review. *Comp.Meth.Progr.Biomed.* 1989,28:257-69

Kööbi, T. Non – invasive cardiac output determination: state of art. *Curr Opin Anaesthesiol* 1999;12:9-13

Larsen R. Anästhesie, Stichwort: Pulmonalkatheter. ©Elsevier GmbH München 8. Auflage 2006, ISBN-13:978-3-437-22501-7, S.731-38

Leuwer M, Trappe HJ, Schürmeyer TH, Zuuan O. Checkliste “Interdisziplinäre Intensivmedizin” Thieme 2. Auflage 2004, ISBN 3-13-116912-5

Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent JL, Ramsay G, for the International Sepsis Definitions Conference 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 31: 1250-1256, 2003

Lichtwarck-Aschoff et al, Zeravik J, Pfeiffer UJ. Intrathoracic blood volume accurately reflects circulatory volume status in critically ill patients with mechanical ventilation. *Intensive Care Med.* 18: 142-147, 1992

Lichtwarck-Aschoff M, Beale R, Pfeiffer UJ. Central venous pressure, pulmonary artery occlusion pressure, intrathoracic blood volume, and right ventricular enddiastolic volume as indicators of cardiac preload. *J Crit Care.* 1996;11(4):180-8.

Matsuda N, Hattori Y. Vascular biology in sepsis: pathophysiological and therapeutic significance of vascular dysfunction. *J. Smooth Muscle Res.* 2007;43 (4): 117–137

- McVeigh GE, Bratteli CW, Morgan DJ, Alinder CM, Glasser SP, Finkelstein SM, Cohn JN. Age-related abnormalities in arterial compliance identified by pressure pulse contour analysis: aging and arterial compliance. *Hypertension* 1999; 33:1392-1398.
- Millasseau SC, Kelly RP, Ritter JM, Chowienczyk PJ. The vascular impact of aging and vasoactive drugs: comparison of two digital volume pulse measurements. *AJH* 2003;16: 467-472
- Millasseau SC, Guigui FG, Kelly RP, Crockcroft JR, Ritter JM, Chowienczyk PJ. Noninvasive assessment of digital volume pulse. *Hypertens* 2000;36:952-956.
- Newman EV, Merrel M, Genecin A, Monge C, Milnor WR, McKeever WP. The dye dilution method for describing the central circulation. An analysis of factors shaping the time-concentration curves. *Circulation* 1951;4(5):735-46.
- Nishikawa T, Dohi S. Errors in the measurement of cardiac output by thermodilution. *Can J Anaesth* 1993;40:142-153
- Noris M, Todeschini M, Casiraghi F, Roccatello D, Martina G, Minetti L, Imberti B, Gaspari F, Atti M, Remuzzi G. Effect of acetate, bicarbonate dialysis, and acetate-free biofiltration on nitric oxide synthesis: implications for dialysis hypotension. *Am J Kidney Dis.* 1998;32:115-124.
- Nürnberg J, Kribben A, Phillip Th, Erbel R. Die arterielle Compliance (Gefäßsteifigkeit) zur Aufdeckung einer subklinischen Atherosklerose. *Herz* 2007;32:379-86
- O'Rourke M. Mechanical Principles in Arterial Disease. *Hypertension.* 1995;26:2-9
- Opazo Saez AM, Mitchell A, Phillip T et al.. Arterial stiffness: a potential therapeutic target to reduce cardiovascular mortality. *Curr Hypertens Rev.* 2006;2:97-102
- Pilz G, Werdan K "Cardiovascular parameters and scoring systems in the evaluation of response to therapy in sepsis and septic shock" *Infection* 1990;18, 253-257

- Prisant LM, Pasi M, Jupin D, Prisant ME. Assessment of repeatability and correlates of arterial compliance. *Blood Pressure Monitoring* 2002;7:231-235
- Pulsion Medical Systems AG München. PiCCO® – Technologie. *Microsoft Power Point – Präsentation* (2000)
- Puttermann C, Sprung CL. Pulmonalarterienkatheter: Evaluierung der Methode. In: Sprung CL (Hrsg.) Pulmonalarterienkatheter. Springer, Heidelberg Berlin New York, 1999;S.1-15
- Reinhart K, Sakka SG, Meier-Hellmann A. Haemodynamic management of a patient with septic shock. *Eur J Anaesthesiol.* 2000 Jan;17(1):6-17
- Rietzschel ER, Boeykens E, Buyzere ML, et al. A comparison between systolic and diastolic pulse contour analysis in the evaluation of arterial stiffness. *Hypertension* 2001;37:e15-22
- Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al.. Early goal – directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001;345:1368-77
- Ross R, Harker L Hyperlipidemia and atherosclerosis. *Science.* 1976;193(4258): 1094-100
- Rubinfeld GD, McNamara – Ashin E, Rubinson L, “The pulmonary artery catheter, 1967-2007: rest in peace?” *JAMA.* 2007;298(4):458-61
- Safar ME, London GM. Therapeutic studies and arterial stiffness in hypertension: recommendations of the European Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2000; 18: 1527–35
- Sakka SG, Reinhart K, Meier – Hellamnn A. Comparison of invasive and noninvasive measurements of indocyanine green plasma disappearance rate in critically ill patients with mechanical ventilation and stable hemodynamics. *Intensive Care Med.* 2000; 26(10):1553-6

- 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(2):78-83.
- Sakr Y, Vincent JL, Reinhart K, Payen D, Wiedermann CJ, Zandstra DF, Sprung CL. Use of pulmonary artery catheter is not associated with worse outcome in the ICU. *CHEST*. 2005;128:2722-2731
- Schmidt RF, Lang F „Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie“ *Springer Verlag*, 30. Auflage, 2007; ISBN -13:978-3-540-32908-4, S.621-22
- Scholze A, Maier A, Stocks F et al.. Sustained increase of extracellular calcium concentration causes arterial vasoconstriction in humans. *J Hypertens*. 2005;23(11):2049-54
- Scholze A, Rinder C, Beige J, Riezler R, Zidek W, Tepel, M. Acetylcysteine Reduces Plasma Homocysteine Concentration and Improves Pulse Pressure and Endothelial Function in Patients With End-Stage Renal Failure. *Circulation*. 2004;109:369-374
- Scholze A, Burkert A, Mardanzai K, Suvd-Erdene S, Hausberg M, Zidek W, Tepel M. Increased arterial vascular tone during the night in patients with essential hypertension *J of Hum Hypertens*. 2007;21(1):60-7
- Schuster, H. P.; Sepsis als Ursache des Multiorganversagens: Definition, Pathophysiologie und diagnostische Parameter. *Anästh. Intensivther. Notfallmed*.1989; 24, 206 - 211
- Shadwick RE. Mechanical design in arteries. *J Exp Biol* 1999;202:3305-3313
- Seilo Y, Yoshioka E, Fukui T, et al. Metabolic syndrome, C – reactive protein and increased arterial stiffness in Japanese subjects. *Hypertens Res*. 2006;29:589-96
- Shah MR, Hasselblad V, Stevenson LW, Binanay C, O’Connor CM, Sopko G, Califf RM. Impact of the pulmonary catheter in critically ill patients. *JAMA* 2005;294:1664-1670

- Sherva R, Miller MB, Lynch AI et al. A whole genome Scan for pulse pressure/stroke volume ratio in African Americans: the HyperGEN study. *Am J Hypertens*. 2007; 20(4):398-402
- Sibbald WJ, Neviere R. Sepsis and the systemic inflammatory response syndrome: Definitions and prognosis. *UpToDate* 2005 online13.2 ([www.uptodate.com](http://www.uptodate.com))
- de Simone G, Roman MJ, Koren MJ, Mensah GA, Ganau A, Devereux RB. Stroke volume/pulse pressure ratio and cardiovascular risk in arterial hypertension. *Hypertension* 1999;33(3):800-5.
- Sluiter ER, Rowaan CJ, Dorlas JC, Nijboer JA, Jorritsma FF, Blom JA et al. Peak to Peak detector for the arterial pulsations in the plethysmogram, II : Results of using during anaesthesia. *Med.Biol.Eng.Comp.* 1981;19:267-70
- Spöhr F, Hettrich P, Bauer H, Haas U, Martin E, Böttiger BW. Comparison of two methods for enhanced continuous circulatory monitoring in patients with septic shock. *Intensive care Med.* 2007;33(10):1805-10
- Takazawa K, Tanaka N, Fujita M, Matsuoka O, Saiki T, Aikawa M, Tamura S, Ibukiyama C. Assessment of vasoactive agents and vascular aging by the second derivative of photoplethysmogram waveform. *Hypertension*. 1998;32:365-370
- Tepel M, Giet MV, Park A, Zidek W. Association of calcium channel blockers and mortality in haemodialysis patients. *Clin Sci (Lond)*. 2002;103(5):511-5
- Tetzner F, Scholze A, Wittstock A, Zidek W, Tepel M. Impaired Vascular Reactivity in Patients with Chronic Kidney Disease. *Am J Nephrol*. 2007;28(2):218-223
- Ugarte, H.; Silva, E.; Mercan, D. et al.: Procalcitonin used as a marker in the intensive care unit. *Crit Care Med* 1999;27: 498-504
- West JB, Dollery CT, Naimark A Distribution of pulmonary blood flow in isolated lung: relation to vascular and alveolar pressure. *J Appl. Physiol* 1964;19:713-729

Wiener RS, Welch HG "Trends in the use of the pulmonary artery catheter in the United States, 1993-2004." *JAMA* 2007;298(4):423-9

Williams G, Grounds M, Rhodes A. Pulmonary artery catheter. *Curr Opin Crit Care* 2002;8:251-6

Wittrock M, Scholze A, Compton F, Schaefer JH, Zidek W, Tepel M. Noninvasive pulse wave analysis for the determination of central artery stiffness.(submitted 2008)

Woods AM, Queen JS, Lawson D, Valsalva maneuver in obstetrics: The influence of peripheral circulatory changes on function of the pulse oximeter. *Anesth. Analgesia* 1991;73:765-71

Woodman RJ, Kingwell BA, Beilin LJ, Hamilton SE, Dart AM, Watts GF, Assessment of central and peripheral arterial stiffness. *AJH* 2005;18:249-260

Zimlichman R, Shargorodsky M, Boaz M, Duprez D, Rahn KH, Rizzoni D, Payeras AC, Hamm C, McVeigh G. Determination of arterial compliance using blood pressure waveform analysis with the CR-2000 system: Reliability, repeatability, and establishment of normal values for healthy European population--the seven European sites study (SESS). *Am J Hypertens.* 2005;18(1):65-71

## 7. Lebenslauf

### PERSÖNLICHE DATEN:

Geburtsdatum: 11.12.1975  
Geburtsort: Hagenow  
Nationalität: deutsch  
Familienstand: 21.06.2002 Eheschließung mit Manon Wittrock-Staar (geb. Staar)  
Kind: 20.12.2005 Geburt von Sohn Mattis Onno Wittrock

### AUSBILDUNGSDATEN:

01.09.1982 - 10.07.1992 Polytechnische Oberschule Schwerin, Realschulabschluss  
01.03.1993 - 29.02.1996 Ausbildung zum examinierten Krankenpfleger  
an der Höheren Berufsfachschule am Klinikum Schwerin  
24.08.1998 - 29.06.2001 Abendgymnasium Prenzlauer Berg von Berlin  
Abitur / Hochschulreife  
01.10.2001 - 30.12.2001 Studium der Volkswirtschaft an der Humboldt - Universität  
zu Berlin, selbst exmatrikuliert  
01.10.2002 - ... Studium der Humanmedizin an der  
Charité – Universitätsmedizin Berlin  
(Matrikelnummer: 207516)  
21.09.2004 Physikum  
01.02.2005 - ... Charité - Campus Benjamin Franklin, Medizinische Klinik IV  
mit Schwerpunkt Nephrologie und Endokrinologie  
Beginn an der Promotionsarbeit zum Thema:  
„Nichtinvasive Bestimmung des Herzzeitvolumens und  
verschiedener vaskulärer Parameter im Vergleich zu invasiv  
erhobenen Parametern bei intensivpflichtigen Patienten.“

## **BERUFSPRAXIS:**

- 01.10.1996 - 31.10.1997 Zivildienst im Krankenhaus Waldfriede  
Tätigkeit als examinierter Krankenpfleger
- 01.11.1997 - 30.09.2000 Unfallkrankenhaus Berlin, Klinik für Unfall- u.  
Wiederherstellungschirurgie  
Tätigkeit als Krankenpfleger und Mentor für Krankenpflege
- 01.07.2001 - 30.09.2001 Unfallkrankenhaus Berlin, Klinik für Unfall- u.  
Wiederherstellungschirurgie und der Klinik für Urologie  
Tätigkeit als examinierter Krankenpfleger
- 01.01.2002 - 30.09.2001 Universitätsklinikum Charité Campus Virchow,  
Chirurgische Rettungsstelle  
Tätigkeit als examinierter Krankenpfleger
- 01.10.2003 - 31.12.2004 Studentischer Mitarbeiter bei PAREXEL® international  
Eingesetzt in Durchführung und Planung von Phase I Studien
- 03.01.2005 – 31.09.2005 Charité – Universitätsmedizin zu Berlin  
Tätigkeit als Krankenpfleger auf studentischer Basis  
überwiegend auf chirurgischen und internistischen  
Intensivstationen eingesetzt

## **PUBLIKATIONEN:**

Compton F, Wittrock M, Schaefer JH, Zidek W, Tepel M, Scholze A. Non-invasive cardiac output determination using applanation tonometry-derived pulse contour analysis in critically ill patients. *ANESTH ANALG* 2008;106(1):171-4

Wittrock M; Scholze A, Compton F, Schaefer JH, Zidek W, Tepel M. Noninvasive pulse wave analysis for the determination of central artery stiffness. (submitted 2008)



## **8. Erklärung**

„Ich, Marc Wittrock, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema:

„Nichtinvasive Bestimmung des Herzzeitvolumen und verschiedener vaskulärer Parameter im Vergleich zu invasiv erhobenen Parametern bei intensivpflichtigen Patienten“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum:

Unterschrift:

## 9. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Martin Tepel für die sehr gute Betreuung. Er stand zu jeder Zeit zur Klärung von Fragen zur Verfügung und unterstützte mich geduldig bei der Einarbeitung in die Statistik. Herr Prof. Dr. med. Tepel bestärkte mich zu weiteren Überlegungen, die die Basis für die intensive Auseinandersetzung mit dem hämodynamischen Monitoring wurden und somit wissenschaftliches Arbeiten ermöglichten.

Des Weiteren danke ich Frau Dr. med. Alexandra Scholze und Frau Dr. med. Friederike Compton für die Möglichkeit, diese interessante Thematik zu bearbeiten. Sie machten mich mit den invasiven Messmethoden zum Herzzeitvolumen vertraut und führten mich in die Intensivstation ein. Durch ihr Zutun entstand die Veröffentlichung „Non-invasive cardiac output determination using applanation tonometry - derived pulse contour analysis in critically ill patients“ (Compton F, MD; Wittrock M; Schaefer JH, PhD; Zidek W, PhD; Tepel M, PhD; Scholze A, MD; *Anesth Analg.* 2008;106(1):171-4).

Ich danke dem Klinikdirektor Herrn Prof. Dr. med. Walter Zidek für die Chance, in der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie der Charité am Campus Benjamin Franklin eine Promotion abzuschließen.

Weiterhin danke ich Oberarzt Herrn PD Dr. med. Jürgen-Heiner Schäfer, Herrn Dr. med. Clemens Hofmann, allen Assistenzärzten sowie allen Pflegekräften der interdisziplinären medizinischen Intensivstation 32b. Sie halfen mir stets bei Fragen, gaben wichtige Informationen zu den Patienten weiter und waren geduldig, wenn die Messungen mal wieder länger dauerten.

Nicht zuletzt danke ich meiner Familie, insbesondere meiner Frau Manon Wittrock-Staar sowie meinen Eltern Sigrid und Heinz Wittrock, die mich stets bestärkten und mir über einige Durststrecken hinweghalfen.

*Marc Wittrock*







