

Aus der Klinik für Anästhesiologie
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. B. Zwißler
In Zusammenarbeit mit dem
Institut für Chirurgische Forschung
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Vorstand Prof. Dr. U. Pohl

Experimentelle Validierung der arteriellen Pulskonturanalyse zur Messung des Herz-Zeit-Volumens

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Vorgelegt von:

Julia Sadgorski
aus München
2009

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
Der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Alwin Goetz

Mitberichterstatter: PD Dr. Christopher Reithmann

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: PD Dr. Daniel Reuter

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 12.02.2009

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	5
2. Grundlagen.....	8
2.1 Physiologische Grundlagen des Herzzeitvolumens.....	8
2.1.1 Physiologische Einflüsse auf das Herzzeitvolumen.....	8
2.1.2 Erwartungen an ein Verfahren zur HZV-Messung.....	9
2.2 Die arterielle Pulskonturanalyse zur kontinuierlichen Erfassung des Herzzeitvolumens.....	9
3. Fragestellung und Nullhypothese.....	12
3.1 Pulswellenkonturanalyse gegen Ultraschallflussmessung.....	12
4. Material und Methodik.....	13
4.1 Versuchstiere.....	13
4.2 Anästhesieverfahren.....	13
4.3 Beatmung.....	14
4.4 Operative Präparation.....	15
4.4.1 Katheterimplantation.....	15
4.4.2 Linkslaterale Thorakotomie.....	16
4.4.3 Isovolumetrische Hämodilution.....	17
4.5 Blutgasanalyse und Bestimmung des Hämoglobingehalts.....	17
4.6 Arterielle Pulskonturanalyse.....	18
4.7 Prinzip der Ultraschallflusssonde.....	19
4.8 Experimentelles Versuchsprotokoll.....	20
4.9 Messparameter.....	22
4.9.1 Datenerfassung.....	22
4.9.2 Diskontinuierliche Verfahren.....	23
4.9.2.1 Transkardiopulmonale Thermodilution.....	23
4.9.2.2 Farbstoffdilution.....	23
4.9.3 Kontinuierliche Verfahren.....	24
4.9.3.1 Elektrokardiogramm.....	24
4.9.3.2 Arterieller Blutdruck.....	24
4.9.3.3 Aortaler Blutfluss.....	24
4.10 Statistische Auswertung.....	25
5. Ergebnisse.....	27

5.1	Hämodynamische Parameter	27
5.1.1	Veränderung des totalen Blutvolumen.....	27
5.1.2	Veränderung des Blutdrucks und des Herzzeitvolumens	27
5.2	Methodenvergleich	28
5.2.1	Direkter graphischer Verlauf von SV_{AO} und SV_{PC} im zeitlichen Verlauf ..	28
5.2.2	Statistische Analyse des Einzelwertvergleichs von SV_{AO} und SV_{PC} zu drei Messblöcken.....	30
5.2.3	Statistische Analyse des Einzelwertvergleichs von SV_{AO} und SV_{PC} für jedes der vier exemplarisch ausgewerteten Versuche.....	39
5.2.4	Re-Evaluation der automatisierten arteriellen Pulskonturanalyse in Versuch 2	44
6.	Diskussion	47
6.1	Diskussion des tierexperimentellen Modells und der angewandten Messmethoden	47
6.1.1	Tierexperimentelles Modell.....	47
6.1.1.1	Das Tiermodell und die Anästhesie	47
6.1.1.2	Isovolumetrische Hämodilution	47
6.1.1.3	Operatives Vorgehen.....	47
6.1.2	Angewandte Meßmethoden.....	48
6.1.2.1	Messung des totalen Blutvolumens mittels Farbstoffdilution.....	48
6.1.2.2	Messung des aortalen Blutflusses mittels Ultraschall-Fluss-Messung.	49
6.2	Validität der arteriellen Pulskonturanalyse zur kontinuierlichen Erfassung des linksventrikulären Schlagvolumens und des Herzzeitvolumens.....	49
6.2.1	Konzept und Anwendungsmethodik der arteriellen Pulskonturanalyse ..	49
6.2.2	Einzelwertvergleich der Schlagvolumen in 4 exemplarischen Versuchen	52
6.2.3	Re-Evaluation und Validierung in Versuch 2.....	52
7.	Zusammenfassung	56
8.	Literaturverzeichnis.....	57
9.	Lebenslauf	61
10.	Danksagung	63

1. Einleitung

Bei kritisch kranken Patienten, wie z.B. Patienten mit Sepsis oder Multiorganversagen ist eine frühe Stabilisierung der Herzkreislauffunktionen essentiell. Es konnte insbesondere bei septischen Patienten gezeigt werden, dass durch eine frühe hämodynamische Stabilisierung möglichst in den ersten Stunden die Überlebensrate der Patienten erhöht werden konnte. (1) Hierbei ist für jeden Patienten individuell zu entscheiden, wie dieses Ziel erreicht werden kann, ob durch intravasculäre Volumengabe oder durch Katecholamingabe. Um dies zu entscheiden sind die bisher üblichen Messparameter Blutdruck, Puls, zentraler Venendruck, kapilläre Füllungszeit und Elektrokardiogramm häufig nicht ausreichend.

Die Qualität der Gewebepfusion ist abhängig von Perfusionsdruck und Herzzeitvolumen. Der Perfusionsdruck ist nötig, um die Kapillarperfusion aufrechtzuerhalten, das Herzzeitvolumen gewährleistet die Versorgung des Gewebes mit sauerstoffreichem Blut und den Abtransport der Stoffwechselmetabolite. (2)

Der Perfusionsdruck kann über die Messung des systolischen Blutdrucks abgeschätzt werden. Hierzu steht sowohl die diskontinuierliche indirekte Methode in Form der Messung nach Riva Rocci als auch die kontinuierliche Methode durch die direkte Messung in einer Arterie zur Verfügung. Aufgrund der einfachen Methodik wird der Perfusionsdruck in der Regel bei allen Patienten bestimmt, auf das Herzzeitvolumen können aus diesen Werten aber nur sehr bedingt Rückschlüsse gezogen werden. So kann beispielsweise auch bei reduziertem Fluss der Perfusionsdruck durch einen erhöhten Gefäßwiderstand normal sein. (3)

Für die Bestimmung des Herzzeitvolumens gibt es hingegen bislang nur sehr invasive aufwendige oder unzureichend genaue Methoden; dieser Umstand mag einer der Gründe für die relativ seltene Anwendung einer Messung des Herzzeitvolumens sein. Grundsätzlich gibt es zwei verschiedene Arten der Messmethoden; bei der diskontinuierlichen Messung wird einmalig über einen bestimmten kurzen Zeitraum über mehrere Herzaktionen der stattfindende Blutfluss bestimmt und somit auf das Herzzeitvolumen geschlossen. Die klassische Methodik hier ist die Indikator-Verdünnungsmethode. Als Goldstandard der diskontinuierlichen Messung haben sich klinisch Thermodilutionsverfahren etabliert.

Demgegenüber stehen die kontinuierlichen Echtzeitverfahren. Bei kontinuierlichen Messverfahren wird konsekutiv das Schlagvolumen jeder Herzaktion fortlaufend

gemessen. Zu diesen Verfahren zählen im experimentellen Bereich die perivaskulären elektromagnetischen Flusssonden und Ultraschallflusssonden, sowie in der klinischen Anwendung der ösophageale Doppler, die transthorakale Echokardiographie unter Verwendung des Doppler-Prinzips und die Pulskonturanalyse. Da die perivaskulären elektromagnetischen und Ultraschallflusssonden direkt um das Gefäß, in dem der Blutfluss gemessen wird, platziert werden müssen, scheiden diese Methoden im normalen klinischen Alltag aus. Allerdings werden Flusssonden bei experimentellen Messungen als Referenzmethode angewandt, in diesem Versuch die Ultraschallflusssonde. Die anderen Methoden werden in der Klinik zur kontinuierlichen Bestimmung des Schlagvolumens eingesetzt. Mit dem Ultraschallverfahren in Form der transthorakalen Echokardiographie und des ösophagealen Dopplers stehen nicht-invasive Messmethoden zur Verfügung, die allerdings auf einer Methode beruhen, die klinische Limitationen aufweist: Das Prinzip der Messung beruht hierbei auf dem Dopplereffekt. Für die Messung des Herzzeitvolumens müssen die Parameter Blutfluss, Geschwindigkeit und Durchmesser konstant bleiben. Neben der Geschwindigkeit des Blutflusses muss der Durchmesser, der durchflossen wird bekannt sein, dies ist schwer zu bestimmen, und dieser muss konstant bleiben. Da dies bei der Aorta nicht gegeben ist, wurde die Gleichung modifiziert und es wird Geschwindigkeits-Zeit-Integral abgeleitet. Ein weitere Schwierigkeit besteht in der Anwendung, da ein gleichbleibender Winkel zwischen Ultraschallkopf und Aorta aufrechterhalten werden muss. Daher erfordert die Anwendung einige Erfahrung und es besteht die Gefahr des Verrutschens während der Messung.

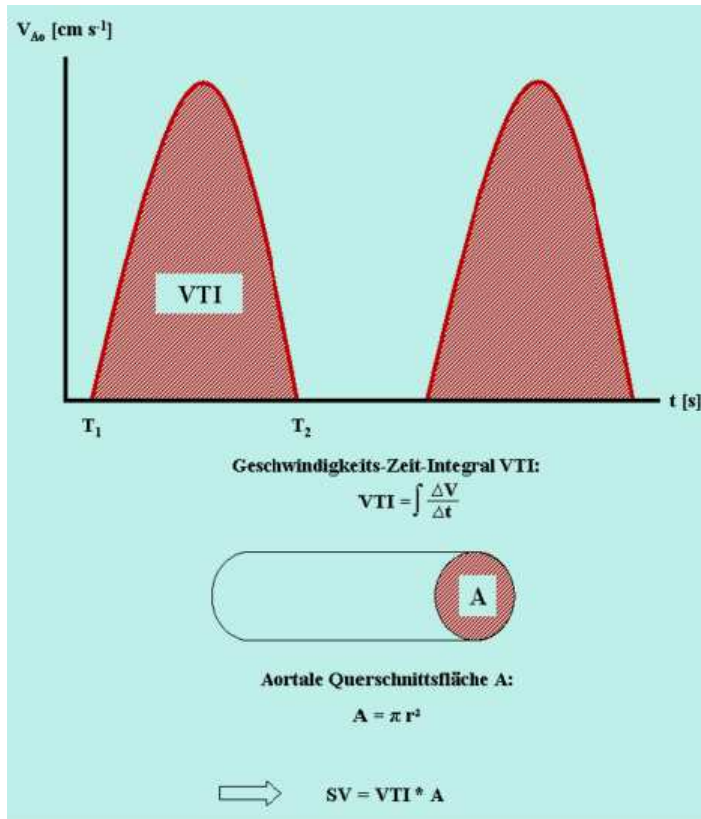


Abbildung 1: Prinzip der Dopplertechnik (aus Reuter D, Anaesthesist 2005 · 54:1135–1153)

Vorteile einer kontinuierlichen Herzzeitvolumenmessung liegen in der in der ständigen Überwachung des Patienten und damit der rasche Möglichkeit der Diagnose einer hämodynamischen Instabilität. Ein plötzlicher Abfall des Schlagvolumens beispielsweise durch einen Myokardinfarkt oder eine Lungenembolie können so schneller erkannt werden.

2. Grundlagen

2.1 Physiologische Grundlagen des Herzzeitvolumens

Das Herzzeitvolumen, also das Blutvolumen, dass vom Herzen pro Zeiteinheit dem Organismus zur Verfügung gestellt wird, stellt das Produkt von Schlagvolumen und Herzfrequenz dar. Es beträgt beim Gesunden in Ruhe etwa 5-6 Liter pro Minute. Eine Steigerung kann sowohl durch Erhöhung der Herzfrequenz als auch durch ein vermehrtes Schlagvolumen erreicht werden. Bei schwerer körperlicher Arbeit kann es bis auf 20 Liter pro Minute ansteigen. Chronische Erkrankungen wie Herzinsuffizienz können ebenso einen Einfluss auf die Höhe des Herzzeitvolumens haben wie akute Geschehen, beispielsweise der Sepsis oder septische Schock. Da das Herzzeitvolumen auch von der Größe des Menschen abhängig ist, wird es im allgemeinen bezogen auf die Körperoberfläche angegeben. Dieser sogenannte Herzindex ermöglicht einen Vergleich zwischen Patienten und wird auf die Körperoberfläche in m² bezogen angegeben. Hieraus ergibt sich im Durchschnitt ein Wert von 3-4 Liter pro m² und Minute beim normalen Menschen. (5)

2.1.1 Physiologische Einflüsse auf das Herzzeitvolumen

Das Herzzeitvolumen wird durch verschiedene Parameter beeinflusst. Nach der Gleichung

$$(1) \text{ HZV} = \text{Schlagvolumen} \times \text{Herzfrequenz}$$

kann eine Steigerung des Herzzeitvolumens sowohl durch eine Zunahme der Frequenz als auch durch ein vermehrtes Schlagvolumen erreicht werden.

Eine Erhöhung der Frequenz wird durch den Einfluss des Sympathikus erzielt, der am Herzen eine positiv chronotrope Wirkung hat. Das Schlagvolumen wiederum wird durch mehrere Faktoren beeinflusst. Zum einen durch eine vermehrte Vordehnung der Ventrikelwände, dies entspricht der Vorlast, bedingt durch ein erhöhtes enddiastolisches Volumen, zum Beispiel aufgrund eines erhöhten venösen Rückstromes. Dadurch wird eine Verstärkung der Herzkraft erreicht, das bedeutet es wird ein erhöhtes Volumen gegen einen unveränderten peripheren Widerstand ausgeworfen. Dies beschreibt den sogenannten Frank-Starling Mechanismus.

Eine weitere Möglichkeit der Anpassung des HZV ist die inotrope Wirkung vermittelt durch den Sympathikus. Dieser bewirkt durch eine Erhöhung des Ca²⁺- Einstroms in

die Muskelzelle eine vermehrte Muskelkraft und bewirkt somit eine erhöhte Pumpleistung unabhängig von der Vordehnung. (5)

2.1.2 Erwartungen an ein Verfahren zur HZV-Messung

Eine ideale Methode der HZV-Messung sollte genau, nicht invasiv, verlässlich und kontinuierlich sein, sowie für jeden Herzschlag das Schlagvolumen angeben. (3) Auch sollte das Verfahren vom Kleinkind bis zum Erwachsenen und sowohl in den Extrembereichen der Hypovolämie als auch in der Hypervolämie einsetzbar sein. Die Messung sollte jederzeit reproduzierbar sein, automatisiert Werte ermitteln, technisch einfach zu bedienen und möglichst als bettseitiges Monitoring direkt einsetzbar sein. Bislang konnte noch keine Methode bzw. Technologie entwickelt werden, welche diese Kriterien erfüllt. (4)

2.2 Die arterielle Pulskonturanalyse zur kontinuierlichen Erfassung des Herzzeitvolumens

Die arterielle Pulskonturanalyse zur Messung des linksventrikulären Schlagvolumens und des Herzzeitvolumens scheint eine kontinuierliche und quasi Echtzeitquantifikation der linksventrikulären Schlagvolumina zu ermöglichen. Das Prinzip der arteriellen Pulskonturanalyse zur Messung des Schlagvolumens wurde schon zu Beginn des 20. Jahrhunderts in einer Arbeit von Otto Frank, dem damaligen Lehrstuhlinhaber für Physiologie an der Universität München beschrieben (7). Grundlage dieser Methode war die Überlegung, dass von dem Verlauf des Blutdrucks auf den Blutfluss geschlossen werden kann, wenn die elastischen Eigenschaften des Blutgefäßes bekannt sind. Durch Berechnung des Integrals der Fläche des systolischen Anteils der arteriellen Druckkurve kann daher auf das linksventrikuläre Schlagvolumen rückgeschlossen werden. Anhand einer Weiterentwicklung des hierzu erforderlichen Algorithmus und einer Computer-gestützten, automatischen Kalkulation und einer klinisch praktikablen Kalibrierung wird heute versucht, mittels der arteriellen Pulskonturanalyse kontinuierlich und nahezu in Echtzeit das linksventrikuläre Schlagvolumen zu messen. (8,9,10,11,12)

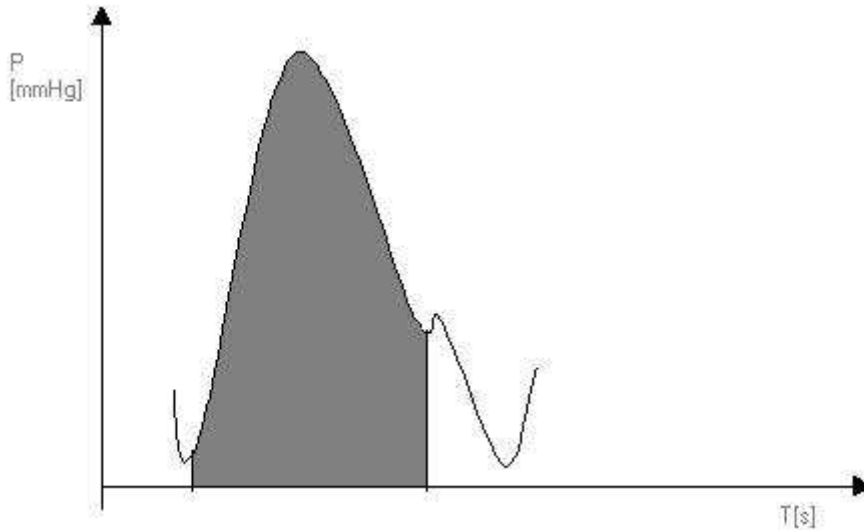


Abbildung 2: Darstellung des Prinzips der arteriellen Pulswellenkonturanalyse

Dargestellt ist eine aortennahe Pulswelle, mit dem systolischen Anstieg als Beginn der Systole und der Inzisierung bedingt durch den Schluss der Aortenklappe als Ende der Systole und damit dem Ende der Messung. Grau hinterlegt ist die Fläche des Integrals

$$(2) \quad SV = cal * \int \left(\frac{P(t)}{SVR} + C(p) * \frac{dP}{dt} \right) dt$$

Dargestellt ist das Prinzip, nach dem heute verfügbare Monitoring-Systeme das Schlagvolumen im klinischen Alltag bestimmen. Die Formel setzt sich aus folgenden Komponenten zusammen:

- cal: Kalibrationsfaktor bestimmt durch die Thermodilution
- $\frac{P(t)}{SVR}$: Druckverlauf bezogen auf den Systemwiderstand (dargestellt in Abbildung 1)
- C(p): Compliance der Aorta
- $\frac{dP}{dt}$: Form der Druckkurve

Unter der Annahme, dass der Verlauf des aortalen Blutdruckes bei annähernd gleich bleibenden Eigenschaften der Gefäßwand proportional zum Verlauf des tatsächlichen Blutflusses ist, kann anhand des Integrals über dem systolischen Anteil der Druckkurve auf das relative linksventrikuläre Schlagvolumen geschlossen werden. Durch ein Verfahren zur Kalibrierung, wie zum Beispiel der Thermodilution am Beginn der Messung kann dieses System initial kalibriert werden, wodurch eine Bestimmung der absoluten Werte der Schlagvolumina möglich ist.

Neben dieser Methode zur Herzzeitvolumenmessung, gibt es noch andere Ansätze. Beispiele hierfür sind die Messung nach Welzler, nach der das Schlagvolumen ein Produkt aus dem diastolischen Druck und der Zeit der Systole ist:

$$(3) \quad SA = P(t_d) T_s$$

Eine weitere Anwendung ist die von Bourgeois, der zur Berechnung des Schlagvolumens die gesamte Fläche unter der systolischen Pulswelle integriert:

$$(4) \quad SA = \int P(t) dt$$

Diese Methoden zeigten aber in einem Vergleich mit der Pulswellenkonturanalyse geringere Übereinstimmungen im gemessenen Schlagvolumen. (42)

Es liegt die Hypothese zugrunde, dass der Verlauf des aortalen Blutdruckes während der Systole bei den gegebenen mechanischen Eigenschaften der Aorta sich proportional zum tatsächlichen aortalen Blutfluss während der Systole verhält. Da diese idealen Voraussetzungen nicht immer so vorliegen, muss man die Pulswellenkonturanalyse als indirektes Verfahren ansehen, das jedoch das Herzzeitvolumen für den klinischen Alltag ausreichend genau ermittelt. Allerdings bleibt zu fordern, dass dieses Verfahren mit einer direkten Messung validiert wird. Es erfolgte bisher noch keine systematische, experimentelle Quantifizierung des linksventrikulären Schlagvolumens unter den verschiedenen Bedingungen der kardialen Vorlast, also der Hypo-, Normo- bzw. der Hypervolämie mittels eines direkten Verfahrens, welches als wirklicher Goldstandard angesehen wird. Somit lag dieser Arbeit folgende Fragestellung zugrunde:

3. Fragestellung und Nullhypothese

3.1 Pulswellenkonturanalyse gegen Ultraschallflussmessung

Erlaubt die arterielle Pulskonturanalyse als kontinuierliches Echtzeit-Verfahren zur Bestimmung des linksventrikulären Schlagvolumens die valide Erfassung der linksventrikulären Schlagvolumenvariation und deren Veränderung während hämodynamischer Stabilität sowie unter relativer Hypervolämie (nach Volumenzufuhr) sowie im hämodynamischer Instabilität durch hämorrhagischen Schock (nach Volumenentzug)?

Nullhypothese

Die arterielle Pulskonturanalyse weist im Vergleich zum validen Goldstandard der direkten, perivaskulären Ultraschallflussmessung keine ausreichende Messgenauigkeit zur Erfassung der linksventrikulären Schlagvolumenvariation und deren Veränderungen unter den Bedingungen der hämodynamischen Stabilität sowie einer relativen Hypervolämie (nach Volumenzufuhr) und in hämodynamischer Instabilität durch hämorrhagischen Schock (nach Volumenentzug) auf.

4. Material und Methodik

4.1 Versuchstiere

Die experimentellen Untersuchungen wurden im Zeitraum von Mai 2004 bis August 2004 an juvenilen Hausschweinen beiderlei Geschlechts mit einem Körpergewicht zwischen 22 und 28 kg am Institut für Chirurgische Forschung der Ludwig-Maximilians-Universität München durchgeführt. Die Tiere wurden am Lehr- und Versuchsgut Oberschleißheim der tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München für Versuchszwecke gezüchtet. Das Versuchsvorhaben war zuvor von der örtlichen Tierschutzkommission der Universität München begutachtet und von der zuständigen Genehmigungsbehörde der Regierung von Oberbayern genehmigt worden.

4.2 Anästhesieverfahren

Alle Versuche wurden in Vollnarkose durchgeführt, aus der die Tiere nicht mehr erwachten. Sie wurden am Ende des Versuches mit 40 mmol Kaliumchlorid getötet. Die Tiere waren 12 Stunden vor Beginn der Experimente nüchtern, hatten jedoch freien Zugang zu Wasser. Die Prämedikation erfolgte intramuskulär noch im Stall mit 0,3 – 0,4 mg/kg KG Midazolam (Dormicum®, Roche, Grenzach, Deutschland) und 10 mg/kg KG Ketamin (Ketamin Curamed®, Curamed, Karlsruhe, Deutschland). Nach Wirkungseintritt wurden die Schweine aus dem Stall genommen, dann erfolgte in einem weiteren Raum die Narkoseeinleitung durch Injektion von 1 – 2 mg/kg KG Propofol (Propofol 1%®, Fresenius, Bad Homburg, Deutschland) und 1 – 2 µg/kg KG Fentanyl (Fentanyl®, Janssen AG, Neuss, Deutschland) mittels einer Braunüle (Vasofix®, B. Braun Melsungen AG, Deutschland), die in eine Ohrvene gelegt wurde. Nach Sistieren der Spontanatmung wurden die Tiere mit einem Ambubeutel zwischenbeatmet, mit 25 mg Atracurium (Tracrium®, GlaxoSmithKline, München, Deutschland) relaxiert und danach endotracheal mit einem 7,5 Fr Magill-Tubus (Rüsch, Deutschland) intubiert. Während der Intubation wurde die Sauerstoffsättigung über ein Pulsoximeter, das am Schwanz angebracht war, kontrolliert. Daraufhin wurden die Tiere gewogen und in den Versuchsraum gebracht. Zur Aufrechterhaltung der Anästhesie wurden 8 – 10 mg/kg KG/h Propofol, 0,2 mg/kg KG Midazolam

und 4 µg/kg KG/h Fentanyl kontinuierlich über Perfusoren verabreicht. Zusätzlich wurde vor den operativen Maßnahmen und vor der lateralen Thorakotomie jeweils 25 mg Atracurium zur muskulären Relaxierung verabreicht.

Flüssigkeitsverluste durch renale Ausscheidung und Perspiratio insensibilis wurden durch eine Basisinfusion von 10ml/kg/h einer 0,9%igen NaCl-Lösung ausgeglichen, der zur Aufrechterhaltung eines physiologischen Kaliumspiegels messwertabhängig Kaliumchlorid zugegeben wurde. Die renale Ausscheidung wurde mittels eines Blasenkatheters mit einem Urinauffangbeutel überwacht. Dieser wurde in direkter Präparation eingelegt, d.h. die Blase wurde suprapubisch freipräpariert, eröffnet und der Katheter wurde mit einer Tabaksbeutelnaht fixiert, sowie mit 10 ml Kochsalzlösung geblockt.

Die Körperkerntemperatur wurde über den Thermistor des Katheters in der Arteria femoralis gemessen. Um ein Absinken der Temperatur zu verhindern, wurde ein Wärmekissen zwischen Tier und Operationstisch gelegt, zusätzlich wurde das Tier mit Tüchern gewärmt und die Infusionen wurden in einem warmen Wasserbad vorgewärmt.

4.3 Beatmung

Während des gesamten Versuches wurden die Tiere in Rückenlage über ein volumengesteuertes Beatmungsgerät (Servo 900 C®; Siemens, Solna, Schweden) mit einem Druckluft/Sauerstoffgemisch ($FiO_2 = 0,5$) kontrolliert beatmet. Das Atemzugvolumen betrug 10ml/kg, die Beatmungsfrequenz wurde so eingestellt, dass sich der CO_2 -Partialdruck im arteriellen Blut zwischen 35 und 40 mmHg einstellte. Während der lateralen Thorakotomie bis zum Wiederverschluss des Thoraxes wurde die Beatmung auf eine FiO_2 von 1,0 eingestellt. Bis auf die Einstellung des endexpiratorischen Druckwertes und der jeweiligen Atemhubvolumina nach Versuchsprotokoll wurden die Beatmungsparameter während der ganzen Versuchsdauer unverändert beibehalten. Die Inspirationsdauer wurde auf 33%, die inspiratorische Pausendauer auf 10% des gesamten Atemzykluses eingestellt.

4.4 Operative Präparation

4.4.1 Katheterimplantation

Während der Präparation waren die Tiere in Rückenlage, die Extremitäten wurden jeweils fixiert. Zur Implantation sämtlicher Katheter wurden die Gefäße operativ freigelegt, nach distal ligiert und nach proximal kanüliert.

Hierfür wurde ein ca. 10 cm langer Schnitt an beiden Seiten des Halses parallel zur Trachea gemacht, sowie in beiden Leisten jeweils zwischen den Beugemuskeln. Die Gefäße wurden stumpf präpariert und mit Haltefäden gesichert. Die Katheter wurden in Seldinger Technik eingebracht. Danach wurden die Katheter festgenäht und die Haut mittels einer Hautnaht wieder verschlossen. Folgende Katheter wurden in die Vv. Jugularis interne und externe, sowie in die A. carotis communis eingeführt:

Venöse Katheter:

- Ein 2-Lumen zentralvenöser Katheter (7,5 Fr., Arrow, Reading, USA) zur kontinuierlichen Applikation von Medikamenten und Infusionslösungen
- Ein 8,5 Fr. Katheter-Einführbesteck (Arrow, Reading, USA), über welches im Laufe des Studienprotokolls die isovolämische Hämodilution durchgeführt wurde
- Ein 1-Lumen zentralvenöser Katheter (7,5 Fr. , Arrow, Reading, USA) diente zur Applikation der Farbstoff- und Thermodilutionen

Arterielle Katheter:

- Ein 8,5 Fr. Katheter-Einführbesteck (Arrow, Reading, USA), über dessen im Einführbesteck belassenen, starren Dilatator der arterielle Druck gemessen wurde.

In die Aa. femorales communes wurden ebenfalls Katheter eingeführt und bis in die distale Aorta abdominalis vorgeschoben:

- Ein 1-Lumen 5 Fr. Thermodilutions- und Pulskontur-Katheter (PiCCO® PV 15L20, Pulsion Medical Systems AG, München, Deutschland)

- Kontralateral ein 1-Lumen 4 Fr. Fiberoptik-Katheter (COLD®, Pulsion Medical Systems AG, München, Deutschland)

Die korrekte Position der Katheter wurde anhand der gemessenen Werte und bei Unstimmigkeit durch eine Röntgenkontrolle bestimmt.

4.4.2 Linkslaterale Thorakotomie

Nach Positionierung sämtlicher Katheter folgte eine 15-minütige Stabilisierungsphase. Im Anschluss daran folgte die linksseitige laterale Thorakotomie zur Platzierung der Ultraschallflusssonde um die Aorta descendens. Hierzu wurde die FiO_2 auf 1,0 erhöht und die Versuchstiere in Rechtsseitenlage verbracht. Über einen Querschnitt vom Xyphoid entlang der 6. Rippe bis circa zur vorderen Axillarlinie wurde die Haut inzidiert und im weiteren unter kontinuierlicher Blutstillung mittels Elektrokauter scharf bis zur Zwischenrippenmuskulatur vorpräpariert. Unter stumpfer Präparation wurde während einem Sistieren der Beatmung in der Expiration stumpf die Pleurahöhle eröffnet und entlang des Rippenoberandes bis zur vorderen Axillarlinie vervollständigt. Nach Einlegen eines Thoraxsperrers wurde die Lunge manuell atraumatisch nach ventral verdrängt, um die Sicht auf die Aorta descendens freizugeben. Unter stumpfer Präparation wurde eine Ultraschallflusssonde mit 16mm Durchmesser (Medistim® PA100161, Medistim, Oslo, Norwegen) nach Unterminierung der Adventitia direkt um die Aorta descendens unmittelbar distal der die Aorta kreuzenden V. hemiazygos, positioniert.

Zur Optimierung des Fluss-Signals wurde Ultraschall-Kontaktgel direkt in den Gefäß-Situs eingebracht.

Nach Einlage einer Thoraxdrainage wurde der Thorax mittels Zuggurtung und Subkutannaht wieder luftdicht verschlossen und über ein Wasserschloss ein kontinuierlicher Sog von 20 cmH_2O an die Thoraxdrainage angeschlossen. Im Anschluss wurden die Versuchstiere in Rückenlage verbracht und eine 30minütige Stabilisierungsphase abgewartet.

4.4.3 Isovolumetrische Hämodilution

Vor Beginn der Messungen wurde eine isovolumetrische Hämodilution durchgeführt. Hierzu wurden 20ml/kg KG Blut entnommen und durch kolloidale Lösung (Hydroxyethylstärke 6% 130 kD, Voluven®, Fresenius-Kabi, Bad Homburg, Deutschland) ersetzt. Hierfür wurde an einem Katheter mit einer 50 ml Perfusorspritze das Blut unter Beachtung des Blutdruckes entnommen und in einen mit Natrium-Citrat versetzten Hämodilutionsbeutel (Compoflex®, Fresenius AG, Bad Homburg, Deutschland) zur Aufbewahrung gefüllt. Dieser wurde dann während des Versuches bis zur Reinfundierung auf einer Schaukel kontinuierlich bewegt, um die Gerinnung des Blutes zu verhindern. Gleichzeitig wurde ebenso in 50 ml Einheiten die kolloidale Lösung zugeführt, bis 20 ml/kg Körpergewicht auf diese Weise ausgetauscht waren. Das Blut wurde nach dem ersten Messblock dem Schwein wieder reinfundiert, um auf diese Weise ein Hypervolämie zu erzeugen.

4.5 Blutgasanalyse und Bestimmung des Hämoglobingehalts

Bei den Versuchen wurden regelmäßig nach den Änderungen im Beatmungsmuster Blutgasanalysen durchgeführt. Nach jedem Messzeitpunkt wurde über eine Schleuse in einer Arterie arterielles Blut gewonnen. Es wurden folgende Parameter mit dem Blutgasgerät (ABL 300, Radiometer, Kopenhagen, Dänemark) bestimmt:

1. Partialdruck des Sauerstoffs (PaO_2)
2. Partialdruck des Kohlendioxids (PaCO_2)
3. Sauerstoffsättigung (SaO_2)
4. Bikarbonat (HCO_3 akt)
5. Base Excess (BE)
6. pH-Wert
7. Lactat

Zusätzlich wurden die Elektrolytwerte wie Natrium, Chlorid, und insbesondere Kalium gemessen, um gegebenenfalls Kalium in die Basisinfusion hinzufügen zu können.

Der Hämoglobingehalt wurde nach jeder Volumenveränderung bestimmt, d.h. nach der Hämodilution, nach der Reinfundierung des Blutes und nach der gewichtsadaptierten Entnahme von Blut in der Hypovolämie.

4.6 Arterielle Pulskonturanalyse

Zur Bestimmung der Schlagvolumina mittels arterieller Pulskonturanalyse wurde das aortale Drucksignal als Rohsignal mit einer Frequenz von 250 Hz aufgezeichnet. Dieses wurde jeweils über 60 Sekunden in jedem Messzeitpunkt aufgezeichnet durch die Software des PICCOplus Monitors (Pulsion Medical Systems AG, München, Deutschland) auf 125 Hz gefiltert und mit Hilfe des Pulskontur-Algorithmus (Pulsion Pulskontur-Algorithmus, Version 6.0) zur Bestimmung des individuellen Schlagvolumens analysiert. Bei der Berechnung ging der systolische Anteil der Fläche unter der Pulswelle ein jeder Herzaktion ein. Der Beginn der systolischen Austreibungsphase wird in diesem Algorithmus als Druckanstieg von mindestens 200 mmHg s^{-1} gewertet. Der Endpunkt wird definiert als Punkt der geringsten Steigung nach Durchlaufen des maximalen Druckwertes, also des höchsten systolischen Blutdruckwerts.

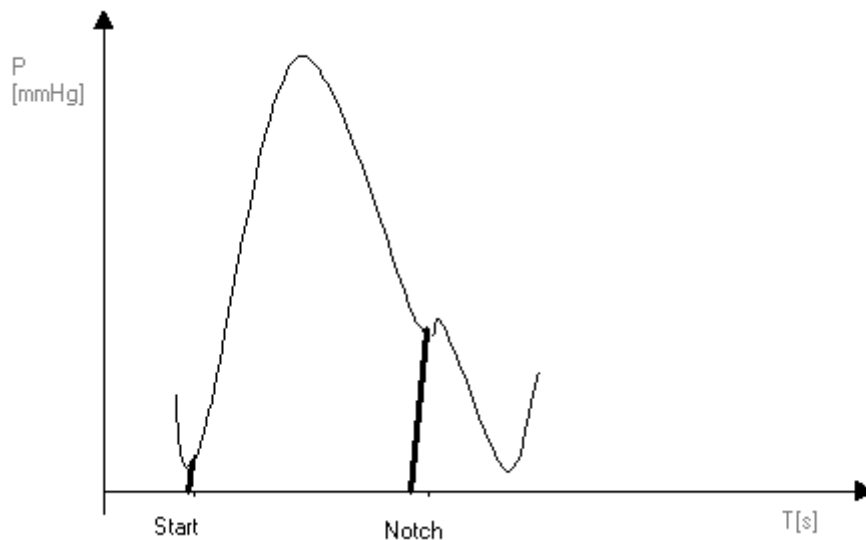


Abbildung 3: Prinzip der arteriellen Pulskonturanalyse

Dargestellt ist eine arterielle Pulswelle mit Beginn des systolischen Blutdruckanstieges (Start) und der Dikrotie (Notch)

In einem weiteren Schritt wird dann anhand der Bestimmung des Integrals unter dem systolischen Anteil der Druckkurve für jede Herzaktion das relative Volumen berechnet. Durch Multiplikation mit der Herzfrequenz lässt sich nun das relative Herzzeitvolumen bestimmen. Zur Erlangung des absoluten Herzzeitvolumens ist jedoch eine initiale Kalibrierung mit einem Referenzverfahren, hier der transkardiopulmonalen Thermodilution notwendig.

$$(5) \quad SV = cal * \int \left(\frac{P(t)}{SVR} + C(p) * \frac{dP}{dt} \right) dt$$

4.7 Prinzip der Ultraschallflusssonde

Die Ultraschallflusssonde wurde um die Aorta descendens gelegt, um kontinuierlich das Herzzeitvolumen messen zu können und diese Werte mit den Ergebnissen der Pulswellenkonturanalyse vergleichen zu können.

Das Prinzip der Flussmessung beruht auf dem Transit-Zeit-Prinzip. Das Verfahren macht sich die Laufzeitdifferenz zu Nutze, die beim Durchdringen des Ultraschalls mit und gegen die Stromrichtung des Blutes auftritt. Dabei wird der Ultraschall an piezoelektrischen Kristallen reflektiert. Die Zeitdifferenz beim Durchqueren des Ultraschalls gegen die Stromrichtung ist größer als beim Durchqueren mit der Stromrichtung. Zum besseren Verständnis des Prinzips eine schematische Darstellung in Abbildung 4.

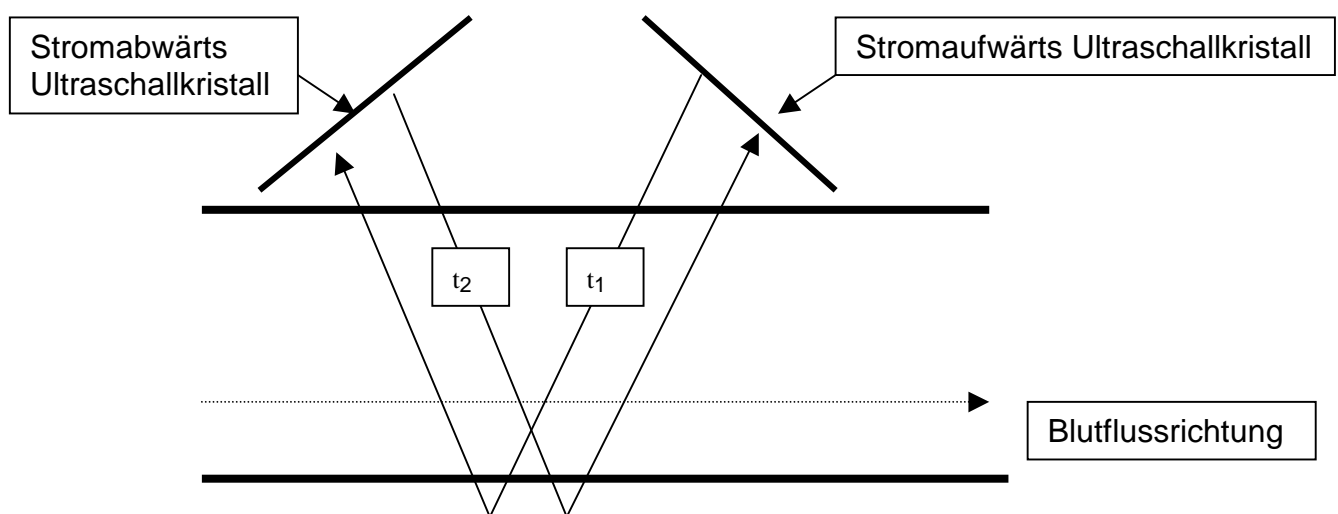


Abbildung 4: Prinzip der Ultraschallflusssonde

Die Messsonden bestehen aus zwei piezoelektrischen Kristallen, die den Ultraschall durch das Blutgefäß zu einem Reflektor auf der anderen Seite des Blutgefäßes senden.

Der Ultraschall breitet sich vom ersten Kristall stromabwärts aus und erreicht den zweiten Kristall über den Reflektor in einer bestimmten Zeit, genannt t_1 . Der zweite Kristall schickt den Schall über den Reflektor zum ersten Kristall, dieser braucht dafür die Zeit t_2 . Die integrierte Zeit-Differenz

$$(6) \quad \Delta t = t_2 - t_1$$

ist proportional zum tatsächlichen Blutfluss und ändert sich, wenn sich die Flussrate verändert. Dabei umfassen die Kristalle das gesamte Gefäßvolumen, da sie flächenmäßig größer sind und dadurch unabhängig von dem Gefäßdurchmesser, der auch in die Gleichung eingeht und hier mit 16mm angenommen wird.

Somit ist die Ultraschallflussmessung ein sehr sicheres und zuverlässiges Mittel, den Blutfluss in einem Gefäß zu messen und wird hier als Goldstandard zur Validierung der Pulswellenkonturanalyse verwendet.

4.8 Experimentelles Versuchsprotokoll

Nach Beendigung der chirurgischen Präparationen, Platzierung der Katheter und Verbindung derselben mit den entsprechenden Druckabnehmern und -verstärkern, wurde die isovolumetrische Hämodilution durchgeführt, und danach eine 20 minütige Stabilisierungsphase abgewartet. Anschließend wurde mit dem eigentlichen Protokoll begonnen. Dieses gliederte sich in drei Messblöcke, wobei jeder Messblock aus vier Messzeitpunkten und einer Messung mit den Ausgangsparametern besteht, eine sogenannte Baselinemessung. Im ersten Messblock sollte die Situation unter Normovolämie aufgezeigt werden. Im zweiten Messblock wurde durch Infusion des Hämodilutionsblutes eine relative Hypervolämie erzeugt. Im letzten Abschnitt des Versuchsprotokolls sollten die Bedingungen während eines hämorrhagischen Schocks untersucht werden. Der zeitliche Ablauf ist in Abbildung 5 dargestellt:

Abbildung 5: Messprotokoll

Normovolämie	Hypervolämie nach Retransfusion von 20ml/kgKG Hämodilutionsblut	Hypovolämie nach Blutentzug von 40ml/kgKG
Messblock 1	Messblock 2	Messblock 3

Messblock 1:

Vor der ersten Messung wurde eine Ausgangsmessung durchgeführt, die als Richtwert für die weiteren Baselinemessungen gilt. Dabei wurden die Tiere mit einem Druckluft/Sauerstoffgemisch (FiO_2 0,5), das über den gesamten Versuch beibehalten wurde, mit 10 ml/kg Tidalvolumen und einem positivem endexpiratorischem Druck von 0 cmH₂O beatmet. Die Basisinfusion sowie die Narkotika liefen kontinuierlich während des gesamten Versuches. Vor der Aufzeichnung der Daten wurden alle Katheter mit 0,9 % NaCl gespült. Dann erfolgte die Erhebung der diskontinuierlichen volumetrischen Messparameter mittels Thermodilution und Farbstoffdilution. Nach Abschluss dieser Messungen und Abnahme einer arteriellen Blutprobe erfolgte jeweils eine Aufzeichnungsphase der kontinuierlichen Parameter (Blutdrücke, aortaler Blutfluss) über einen Zeitraum von 60 s. Danach wurde die Beatmung auf den jeweils folgenden Messzeitpunkt umgestellt und anschließend eine dreiminütige Stabilisierungsphase abgewartet. Erst dann wurde der nächste Messzeitpunkt aufgezeichnet. Am Ende jeden Messblocks wurde wieder eine Baselinemessung mit den genannten Bedingungen durchgeführt.

Messblock 2:

Vor Beginn der Messungen wurde das bei der isovolumetrischen Hämodilution entnommene Blut reinfundiert und damit eine relative Hypervolämie erzeugt. Anschließend wurden, wie im Messblock 1, vier Messzeitpunkte mit veränderten Beatmungsparametern und am Ende eine Baselinemessung durchgeführt.

Messblock 3:

Vor diesen Messungen wurde dem Versuchstier die Hälfte des errechneten totalen Blutvolumens entzogen, im Durchschnitt 800 – 1200 ml. Die Berechnung des Blutvolumens wird genauer in Absatz 4.8.2.1 Farbstoffdilution erläutert. Danach wurden ebenso die vier Messzeitpunkte und die Baselinemessung am Ende durchgeführt. Nachdem die Messungen beendet waren, wurden die Tiere mit 40 mmol Kaliumchlorid getötet.

4.9 Messparameter

4.9.1 Datenerfassung

Die kontinuierlichen Signale wurden über einen Analog-Digital-Wandler als digitale Signale in ein spezielles für diese Versuche angepasstes Computerprogramm importiert, welches die zeitsynchrone Aufzeichnung dieser Signale als Einzelwerte mit einer Taktung von 250 Hz ermöglichte (Dasylab 5.0, measX GmbH, Mönchengladbach, Deutschland). Der aortale Blutdruck wurde über einen Katheter zur Erzielung von analogen Drucksignalen mit Statham-Druckwandlern (Baxter, USA) und einem Brückenverstärker (Hugo Sachs, Hugstetten, Deutschland) verbunden.

4.9.2 Diskontinuierliche Verfahren

4.9.2.1 Transkardiopulmonale Thermodilution

Mit Hilfe der Indikator dilutionstechnik wurde mittels transkardiopulmonaler Thermodilution das Messsystem vor Messbeginn kalibriert. Hierzu wurden 10 ml kalter Kochsalzlösung in einen Schenkel des zentralvenösen Zugangs eingespritzt. Die hierdurch induzierte Veränderung der Bluttemperatur wurde mit einem Thermistor in der Arteria femoralis aufgezeichnet. Anhand der so gewonnenen Dilutionskurve kann unter Verwendung der Stewart-Hamilton-Gleichung das Herzzeitvolumen bestimmt werden. Der Blutfluss ist aus dem Verhältnis zwischen injiziertem Indikatorvolumen und Fläche unter der Indikator kurve bestimmbar.

$$(7) \quad V = m_0 / \int V(t)c(t)dt$$

Dabei ist m_0 die gesamte Menge an Indikatorvolumen, $V(t)$ Indikatorfluss, und $c(t)$ die Indikatorkonzentration zum jeweiligen Zeitpunkt.

4.9.2.2 Farbstoffdilution

Zu Beginn jedes Messabschnitts wurde das totale zirkulierende Blutvolumen mit Hilfe der Farbstoff-Dilutionsmethode bestimmt. Als Indikator bei diesem Verfahren wird der Farbstoff Indocyanin-Grün (ICG) verwendet. ICG ist ein nicht-toxischer Farbstoff, der nach intravasaler Gabe schnell an α_1 -Lipoproteine gebunden wird und daher streng intravasal bleibt. Er wird vollständig hepatisch mit der Galle ausgeschieden. Da ICG intravasal bleibt, entspricht die Verteilung dem totalen intravasalem, zirkulierendem Blutvolumen. Bei der arteriellen Farbstoff-Dilutionstechnik wird eine bestimmte Menge eisgekühlter ICG-Lösung, in vorliegendem Fall 10 ml mit einer Konzentration von 2 mg/ml zentralvenös appliziert. Der Konzentrationsverlauf des ICG wird dann stromabwärts anhand eines in der Arteria femoralis mit einer Faseroptik ausgestatteten Katheters (COLD®, Pulsion Medical Systems AG, München, Deutschland) gemessen, welcher mit einem speziellen Hämodynamik-Monitor (COLD®, Pulsion Medical Systems AG, München, Deutschland) verbunden wurde. Außerdem wurde ein Thermistor zur Messung der Injektat-Temperatur dem Injektionsport, der zur Indikatorinjektion diente, vorgeschaltet und ebenfalls mit dem COLD-Monitor verbunden. Damit konnte gleichzeitig auch eine arterielle Thermodilutionsmessung durchgeführt werden. Das totale intravasale Blutvolumen (TBV) ließ sich nun unter

Zuhilfenahme des auf der Basis des bereits erwähnten Stewart-Hamilton-Verfahren kalkulierte Herzzeitvolumen (HZV) und der mittleren Kreislauftransitzeit des ICG (mtt_{zirk}) wie folgt berechnen:

$$(8) \quad TBV = HZV * mtt_{zirk}$$

4.9.3 Kontinuierliche Verfahren

4.9.3.1 Elektrokardiogramm

Das Elektrokardiogramm wurde über drei Stichelektroden abgeleitet, welche an typischer Stelle durch die Haut in das subkutane Fettgewebe eingestochen und direkt mit dem Brückenverstärker verbunden waren. Es wurde hierfür die Ableitung II gewählt.

4.9.3.2 Arterieller Blutdruck

Der arterielle Blutdruck wurde im Aortenbogen über den belassenen starren Dilatator des 8,5 Fr. Katheter-Einführbestecks, welches in einer A. carotis communis platziert war, gemessen.

4.9.3.3 Aortaler Blutfluss

Der aortale Blutfluss wurde kontinuierlich mittels der um die Aorta descendens positionierten Ultraschall-Fluss-Sonde registriert. Während des Versuches wurde der Fluss in Zeitfenstern von 60s aufgezeichnet und anhand einer EKG-getriggerten Erkennung für jeden Herzzyklus bestimmt. Durch Integrierung des gemessenen aortalen Blutflusses während eines R-R-Intervalls im EKG ließ sich fortlaufend, wie in Abbildung 6 dargestellt, jedes individuelle Schlagvolumen bestimmen.

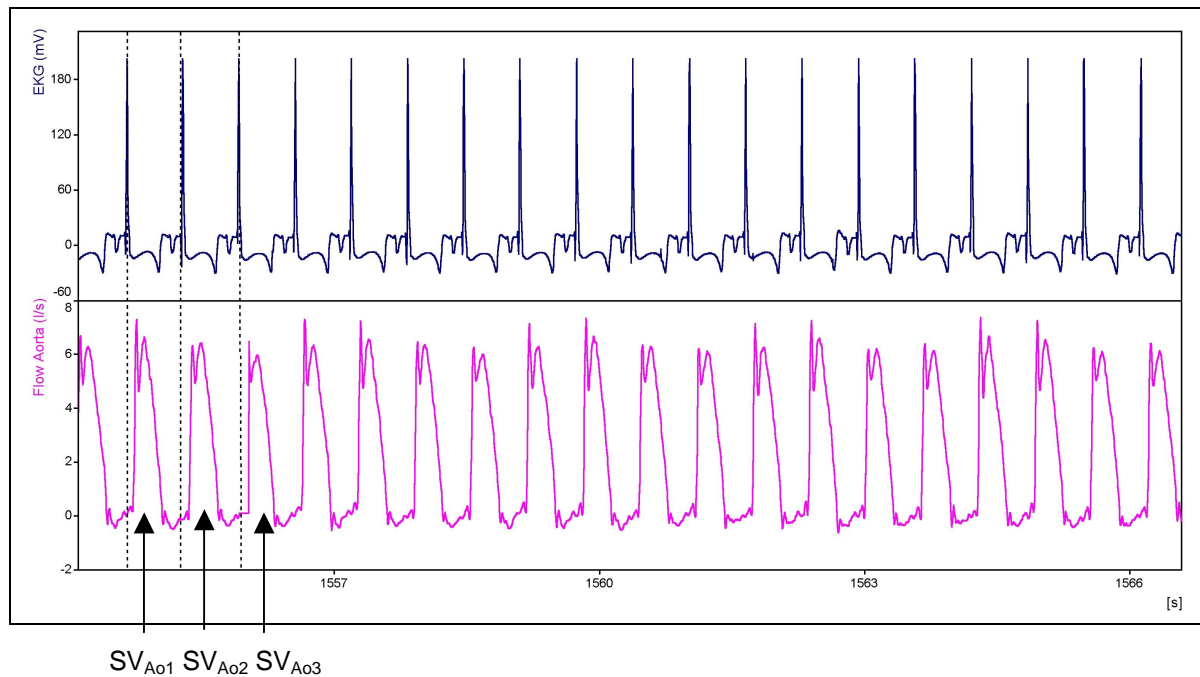


Abbildung 6: Bestimmung der individuellen Schlagvolumina anhand der direkten Messung des aortalen Blutflusses

Dargestellt ist ein Ausschnitt einer Originalregistrierung mittels Softwarepaket Flex Pro. Die zeitsynchrone Aufzeichnung des Elektrokardiogramms (oben) und des aortalen Blutflusses (unten) ermöglicht eine exakte Zuordnung des aortalen Blutflusses zu jedem individuellen Herzzyklus. Die so bestimmten Herzzyklus-spezifischen Abschnitte des aortalen Fluss-Signals werden dann in einem weiteren Schritt einzeln integriert.

4.10 Statistische Auswertung

Die tabellarische Organisation der Daten erfolgte zunächst mit dem Programm Excel 2000 (Microsoft, USA). Die so erfassten Daten wurden mit dem statistischen Programm SPSS für Windows 12.01 (SPSS GmbH, München, Deutschland) ausgewertet.

Zuerst wurde die Normalverteilung mittels des Kolmogorov-Smirnov-Tests festgestellt. Normalverteilte Daten sind im weiteren als Mittelwert \pm , Standardabweichung (MW \pm SD), nicht-normalverteilte Daten als Median \pm und der Standardfehler des Mittelwertes (Median \pm SEM) dargestellt.

Bei Veränderungen der normalverteilten Daten wurde eine Varianzanalyse für wiederholte Messungen (ANOVA for repeated measurements) angewendet und etwaige Veränderungen mit dem post-hoc Test (Student-Newmann-Keuls Methode) auf ihre statistische Signifikanz verglichen.

Lag keine Normalverteilung vor so wurde eine Varianzanalyse der Rangsummen (ANOVA for repeated measurements on ranks) durchgeführt. Danach wurden die Werte ebenfalls mit dem post-hoc Test (Student-Newmann-Keuls Methode) gegenübergestellt. Die statistische Signifikanz wurde bei einem $p < 0,05$ angenommen.

Die Korrelation bei normalverteilten Daten wurde mittels der Parsons Korrelation bestimmt, bei nicht normalverteilten Daten mit Hilfe des Spearman-Test.

Der Vergleich der Werte der aortalen Blutfluss-Messung mittels Ultraschall Blutfluss-Messung (SV_{A0}) wurde den ermittelten Werten der arteriellen Pulswellenkonturanalyse (SV_{PC}) gegenübergestellt. Zum Methodenvergleich wurde die Methode nach Bland und Altman (13) verwendet, mit Bestimmung der mittleren Differenz (Bias) und der Präzision. Darüber hinaus wurden Regressionsanalysen zwischen den beiden Messwertreihen durchgeführt.

5. Ergebnisse

Im Folgenden werden die hämodynamischen Ergebnisse aus 12 erfolgreichen Versuchen dargestellt. Bei drei der 15 Versuchstiere konnte die chirurgische Präparation nicht erfolgreich beendet werden. Im zweiten Abschnitt werden die Methodenvergleiche der Messung des linksventrikulären Schlagvolumens einmal mittels Ultraschallflusssonde (SV_{AO}) und mittels arterieller Pulskonturanalyse (SV_{PC}) dargestellt.

5.1 Hämodynamische Parameter

5.1.1 Veränderung des totalen Blutvolumen

Um die Veränderungen im intravasalen Volumenstatus während des Versuches quantifizieren zu können, wurde am Beginn, nach Volumengabe und nach Volumenentzug, das totale Blutvolumen mittels einer ICG-Farbstoffdilution bestimmt. Die Ergebnisse sind wie folgt:

Tabelle 1: Veränderung totales Blutvolumen

	Messblock 1 (Baseline)	Messblock 2 (nach Volumenzufuhr)	Messblock 3 (nach Volumenentzug)
TBV (ml)	1896 ± 338	2150 ± 442 ^a	1528 ± 535 ^{a*}

Alle Mittelwert ± SD; ^a signifikant unterschiedlich zu Baseline; * signifikant unterschiedlich zu nach Volumenzufuhr

5.1.2 Veränderung des Blutdrucks und des Herzzeitvolumens

Der Verlauf der systemischen arteriellen Blutdrücke, sowie des Herzzeitvolumens vor und nach den Volumenmanövern ist in Tabelle 2 zusammengefasst:

Tabelle 2: Veränderung des systemischen Blutdrucks und des Herzzeitvolumens

	Messblock 1 (Baseline)	Messblock 2 (nach Volumenzufuhr)	Messblock 3 (nach Volumenentzug)
HR [min]	104±16	95±22 ^a	96±21 ^a
SAP[mmHg]	89±15	105±23 ^a	69±17 ^{a*}
MAP[mmHg]	67±17	86±26 ^a	48±16 ^{a*}
DAP[mmHg]	50±18	66±26 ^a	35±15 ^{a*}
HZV _{AoMEAN} [l/min]	1,53±0,52	1,75±0,31 ^a	1,23±0,38 ^{a*}

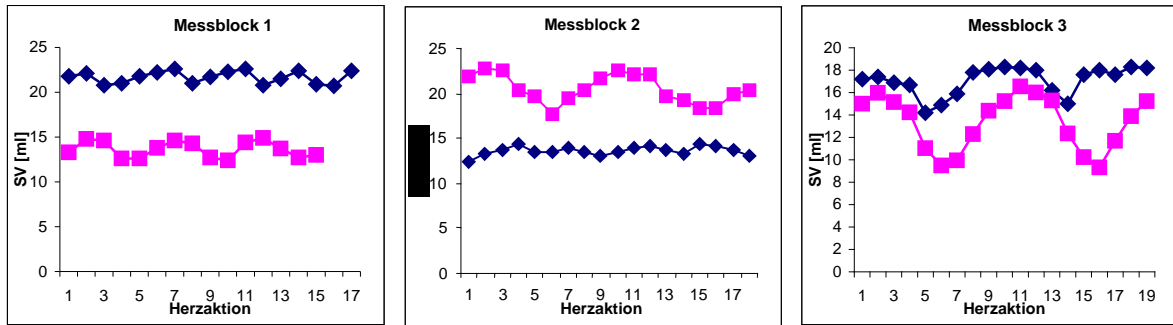
Alle Mittelwerte ± SD; ^a signifikant unterschiedlich zu Baseline; * signifikant unterschiedlich zu nach Volumenzufuhr

SAP: systolischer arterieller Blutdruck, MAP: mittlerer arterieller Blutdruck, DAP: diastolischer arterieller Blutdruck, HZV_{AoMean}: Herzzeitvolumen bestimmt in der Aorta descendens mittels Ultraschallflusssonde

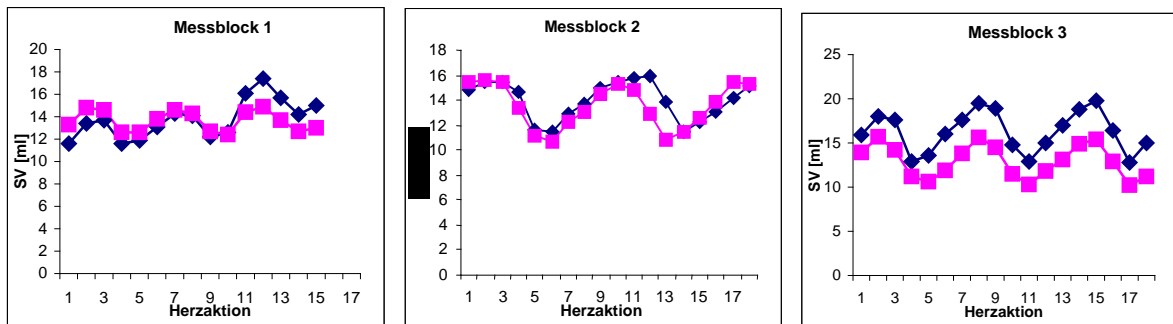
5.2 Methodenvergleich

5.2.1 Direkter graphischer Verlauf von SV_{AO} und SV_{PC} im zeitlichen Verlauf

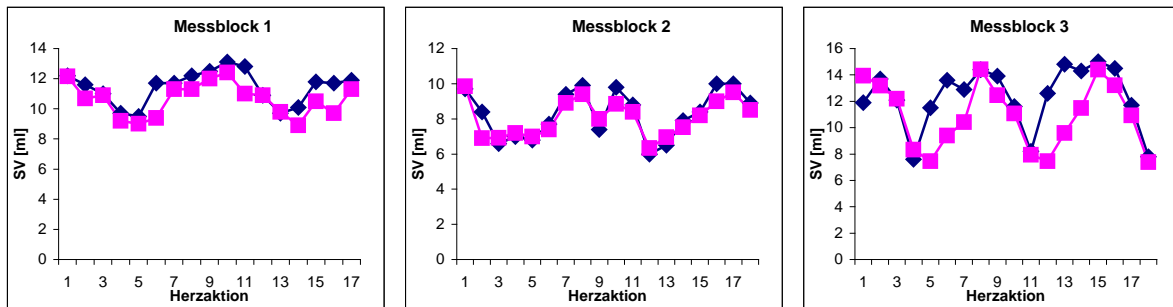
Die Tiere der Versuche 1,8,9 und 15 starben während der Präparation oder der Messung, so dass die Versuchsreihe nicht beendet werden konnte. Weitere Tiere konnten nicht mit in die Versuchsauswertung aufgenommen werden. Grund hierfür waren technische Probleme der Versuchsanordnung. In Abbildung 7 nun die Tiere, die in die Auswertung aufgenommen wurden im Vergleich der Schlagvolumina.



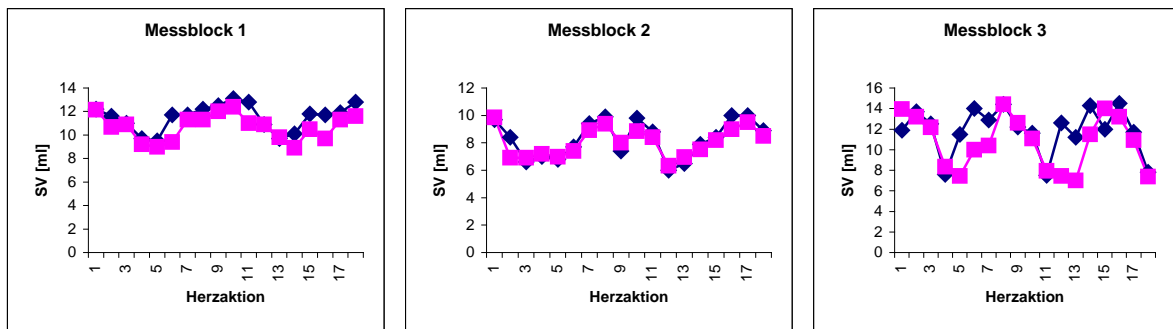
Versuch 2



Versuch 3



Versuch 5



Versuch 6

Abbildung 7: Einzelwertvergleich der linksventrikulären Schlagvolumina der Versuche 2,3,5,6

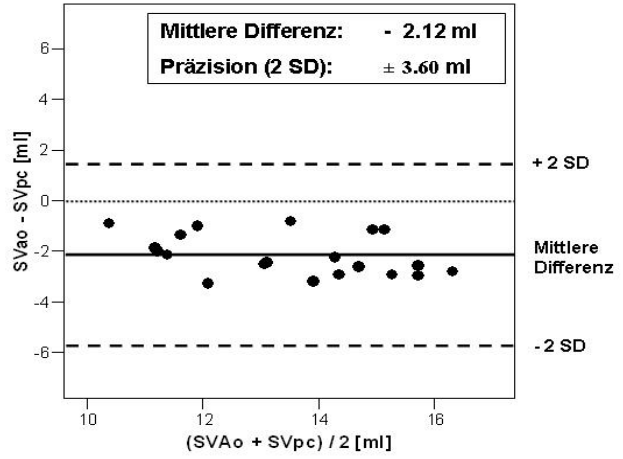
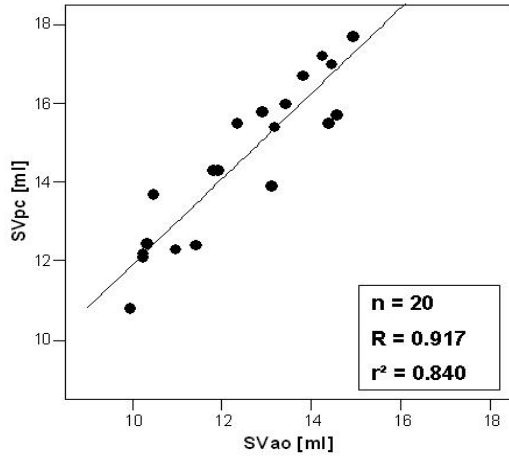
Einzelwertvergleich der linksventrikulären Schlagvolumina gemessen mittels der direkten aortalen Blutfluss-Messung (SV_{Ao}; x dargestellt) und der arteriellen Pulsconturanalyse (SV_{PC}; x dargestellt)

Dargestellt sind exemplarisch die einzelnen, für jede Herzaktion individuell bestimmten linksventrikulären Schlagvolumina zu je 3 Messblöcken für die Versuche. Auf der x-Achse aufgetragen ist die fortlaufende Nummer der analysierten Herzaktionen, auf der y-Achse ist die Höhe des Schlagvolumens dargestellt. Die Ergebnisse der aortalen Blutfluss-Messung sind als graue Quadrate, die der arteriellen Pulsconturanalyse als schwarze Quadrate aufgezeichnet.

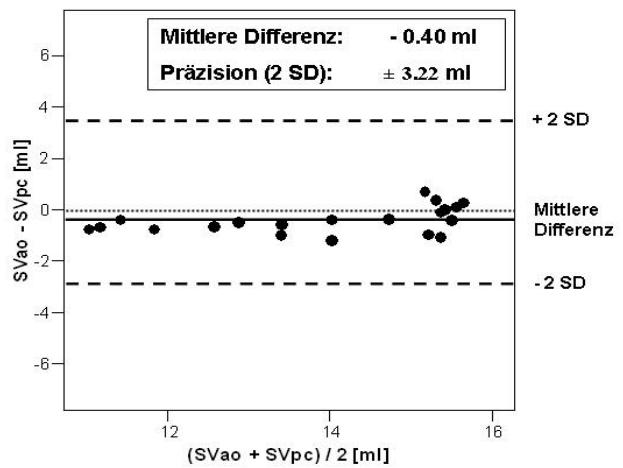
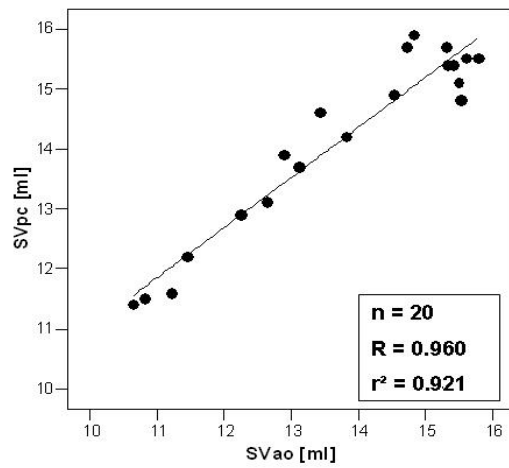
5.2.2 Statistische Analyse des Einzelwertvergleichs von SV_{Ao} und SV_{Pc} zu drei Messblöcken

Dargestellt sind von Versuch 2, 3, 5 und 6 jeweils 3 Messblöcke. Zu jedem dieser 3 Messpunkte wurden die Ergebnisse der einzelnen Schlagvolumina, gemessen mittels Ultraschall-Fluss-Sonde (SV_{Ao}) und mittels arterieller Pulsconturanalyse (SV_{Pc}) zum einen als Korrelation und zum anderen als Bland-Altman Diagramm (12,13) gegenübergestellt. Diese Ergebnisse sind für Versuch 3 in Abbildung 7, für Versuch 5 in Abbildung 8, für Versuch 6 in Abbildung 9 und für Versuch 2 in Abbildung 10 illustriert.

Versuch 3 Messblock 1



Versuch 3 Messblock 2



Versuch 3 Messblock 3

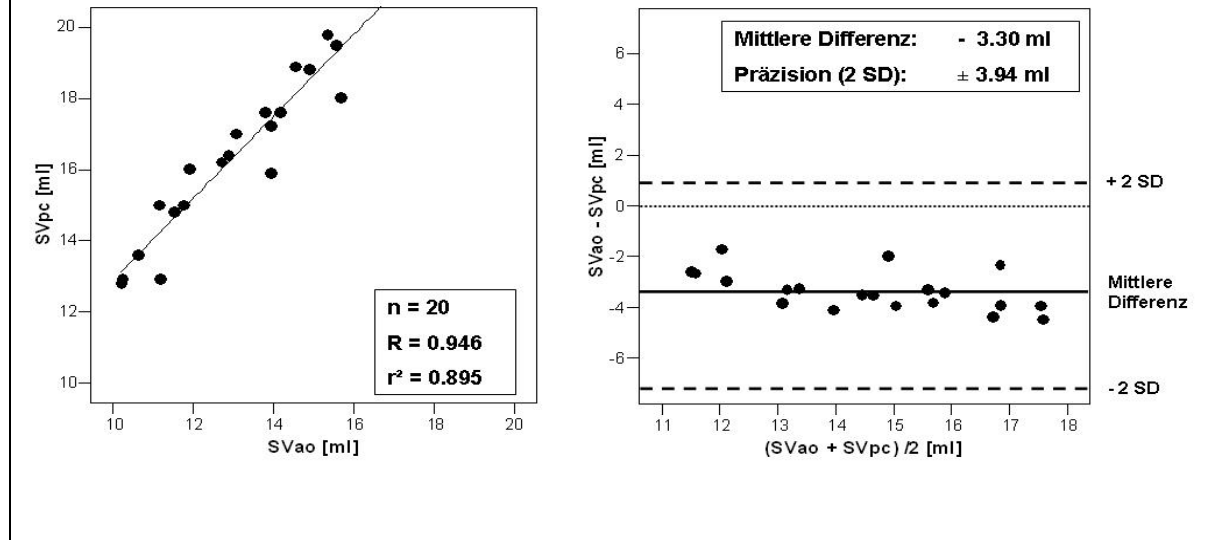
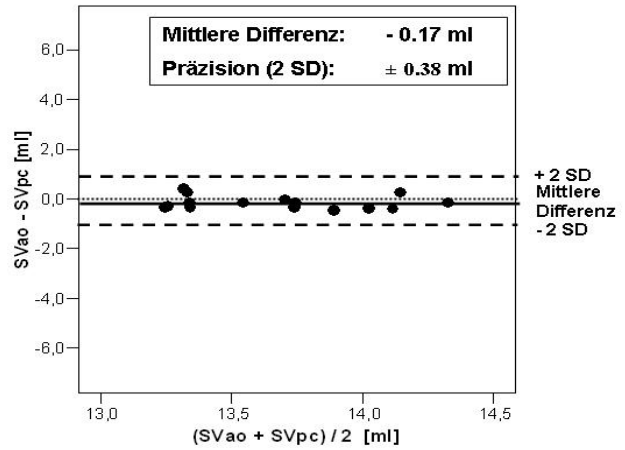
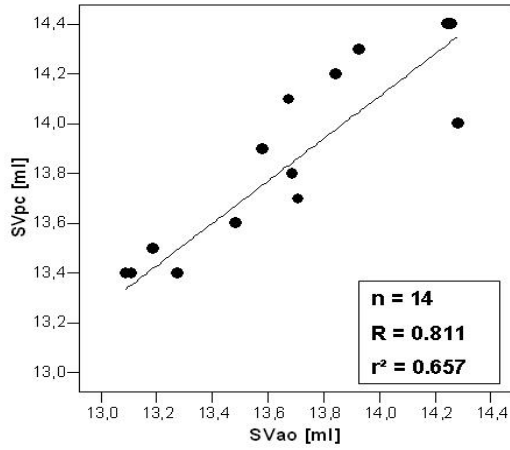
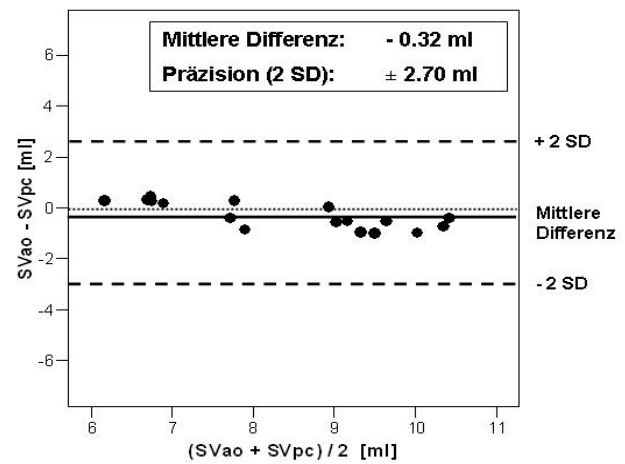
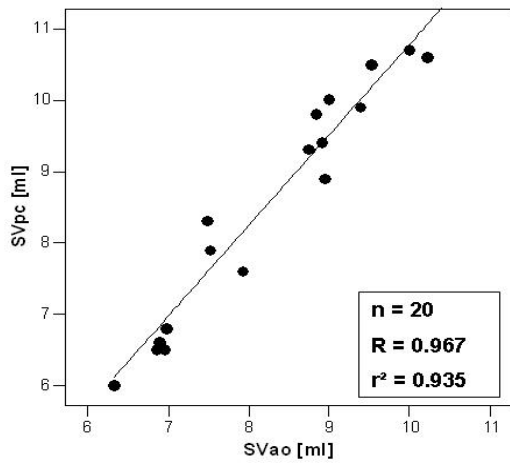


Abbildung 8: Vergleich der einzelnen Schlagvolumina, gemessen mittels direkter aortaler Blutfluss-Messung (SV_{Ao}) und arterieller Pulskonturanalyse (SV_{Pc}) im Versuch 3 zu den Messblöcken 1,2 und 3

Versuch 5 Messblock 1



Versuch 5 Messblock 2



Versuch 5 Messblock 3

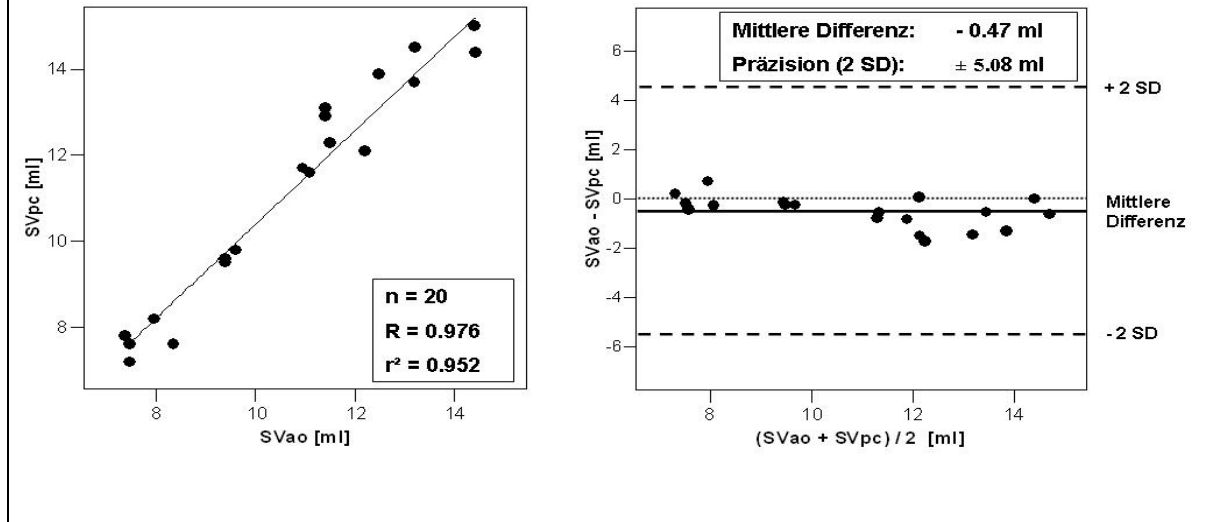
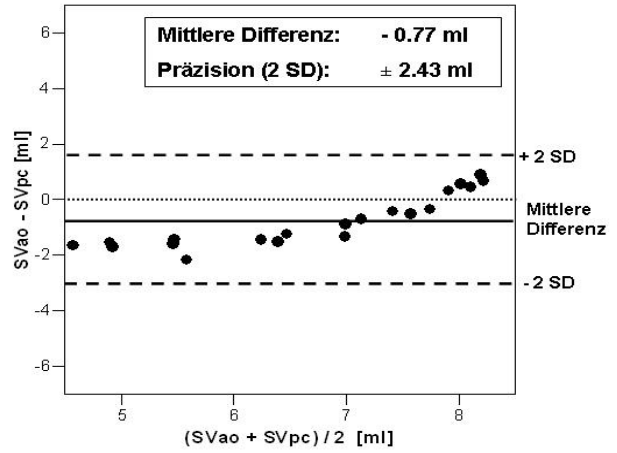
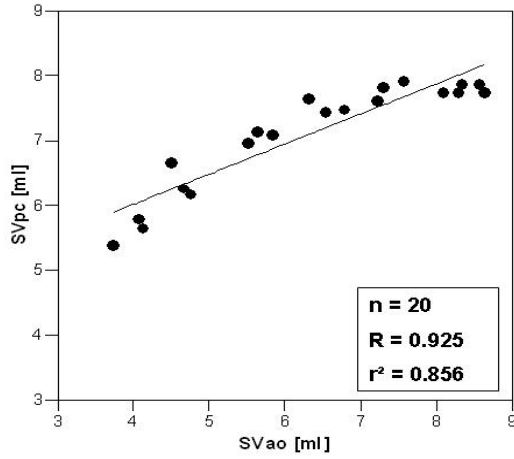
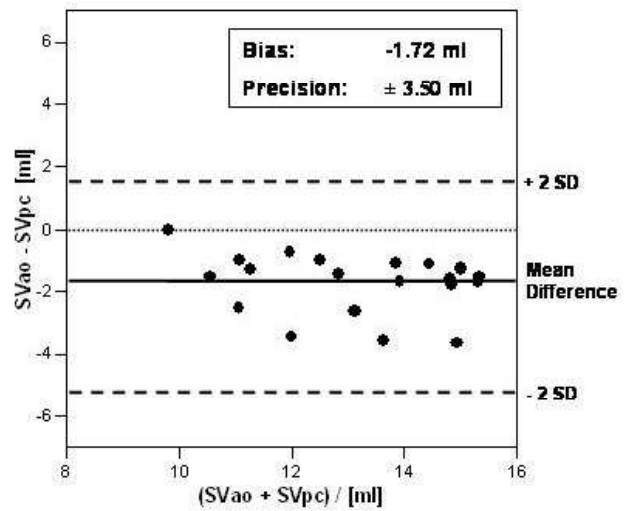
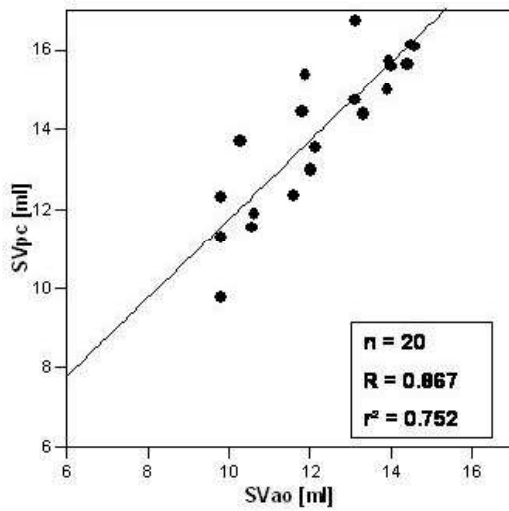


Abbildung 9: Vergleich der einzelnen Schlagvolumina, gemessen mittels direkter aortaler Blutfluss-Messung (SV_{Ao}) und arterieller Pulsconturanalyse (SV_{Pc}) im Versuch 5 zu den Messblöcken 1, 2 und 3

Versuch 6 Messblock 1



Versuch 6 Messblock 2



Versuch 6 Messblock 3

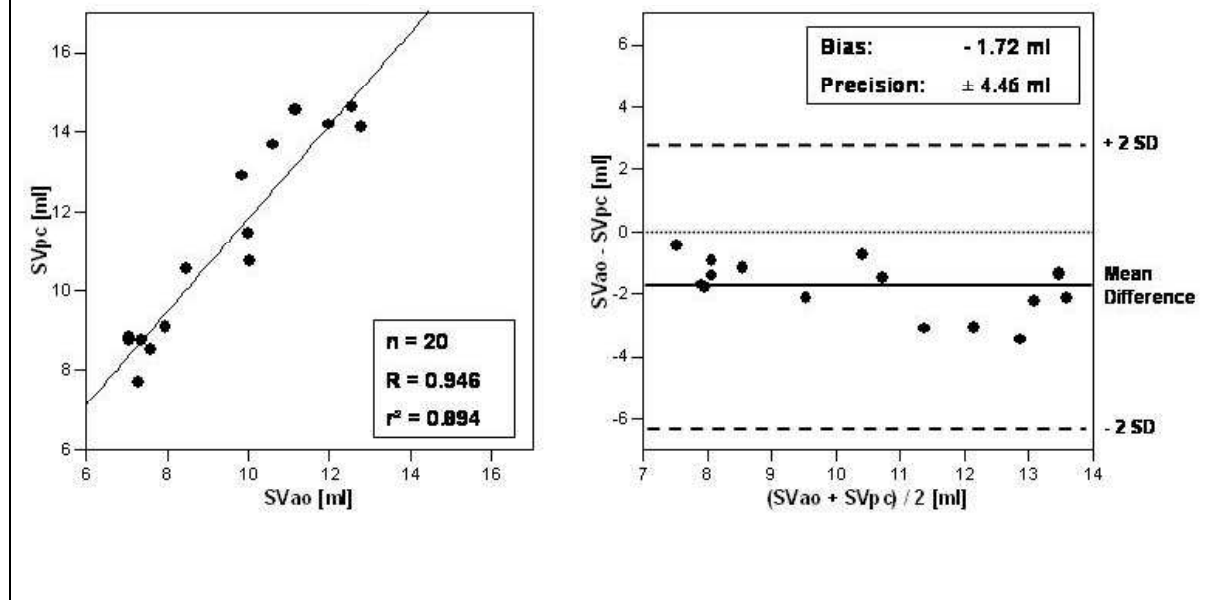
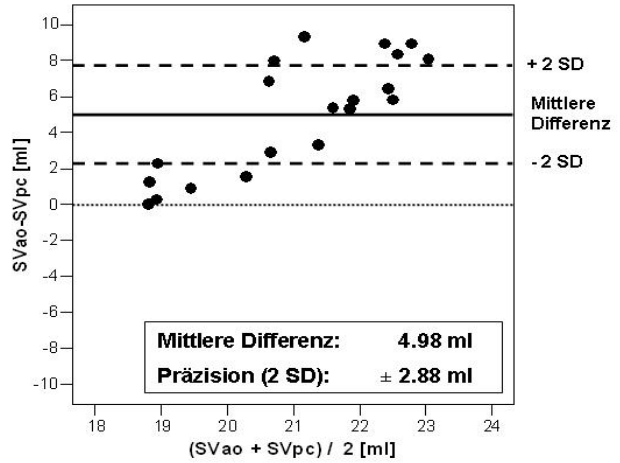
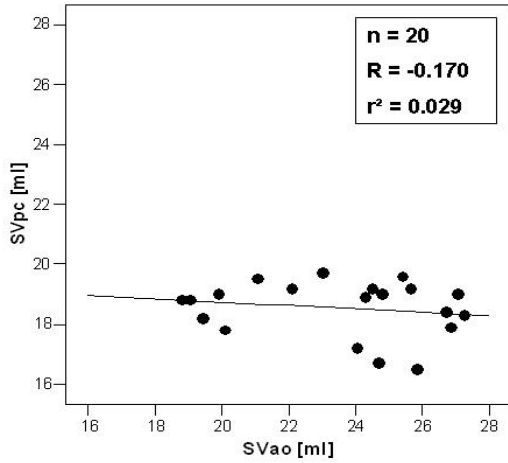
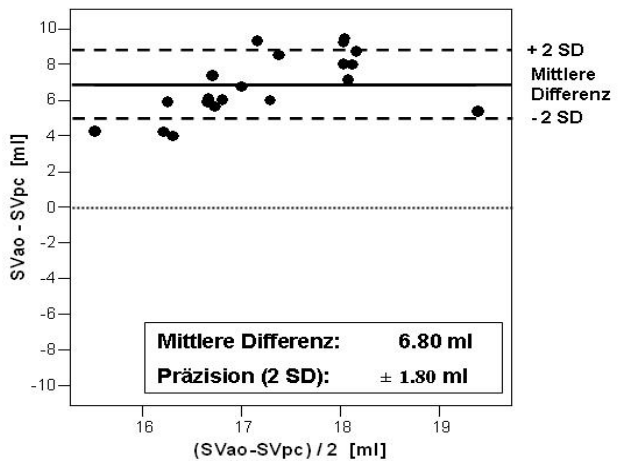
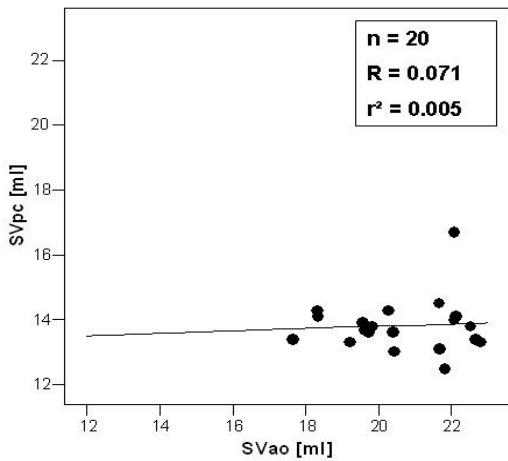


Abbildung 10: Vergleich der einzelnen Schlagvolumina, gemessen mittels direkter aortaler Blutfluss-Messung (SV_{Ao}) und arterieller Pulskonturanalyse (SV_{Pc}) im Versuch 6 zu den Messblöcken 1, 2 und 3

Versuch 2 Messblock 1



Versuch 2 Messblock 2



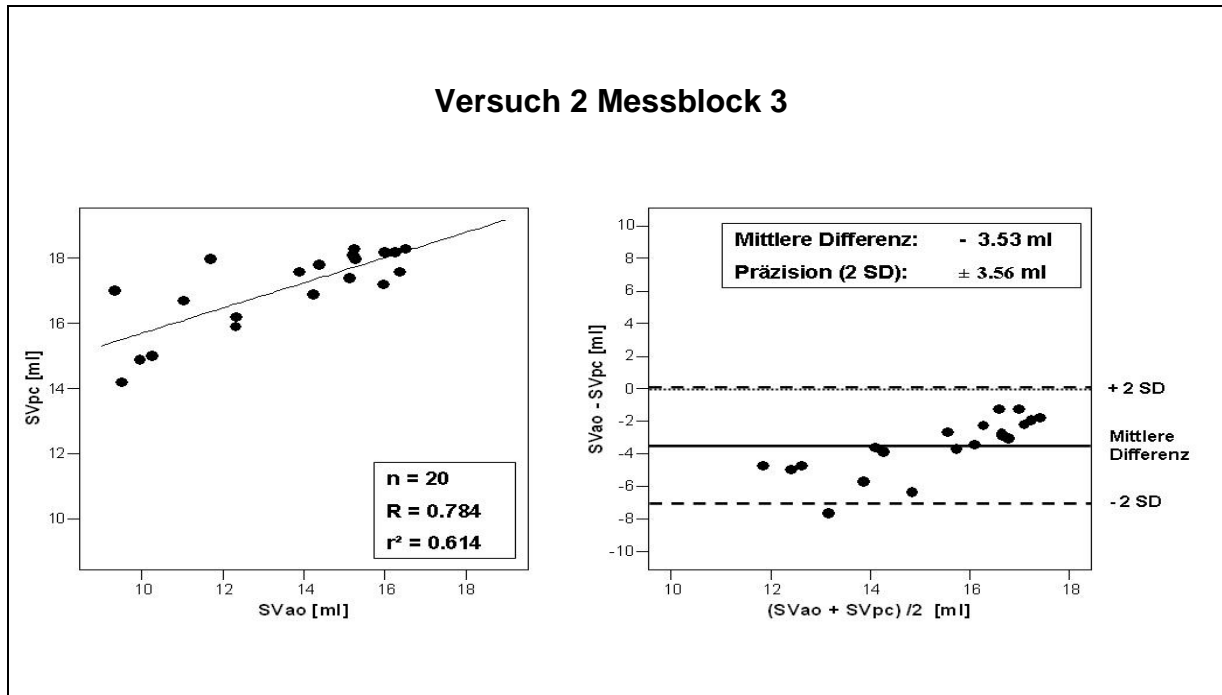


Abbildung 11: Vergleich der einzelnen Schlagvolumina, gemessen mittels direkter aortaler Blutfluss-Messung (SV_{Ao}) und arterieller Pulsconturanalyse (SV_{Pc}) im Versuch 2 zu den Messblöcken 1, 2 und 3

Dargestellt sind jeweils die individuellen Schlagvolumina, zum einen gemessen mittels des Gold-Standard Verfahrens der direkten aortalen Blutfluss-Messung (SV_{Ao} ; x-Achse) und zum anderen bestimmt anhand der arteriellen Pulsconturanalyse (SV_{Pc} , y-Achse) unter Verwendung eines klinisch zugelassenen, kommerziell erhältlichen, automatisierten Algorithmus (PiCCO V 6.0, Pulsion Medical Systems, Deutschland). Jede Abbildung repräsentiert einen individuellen Messzeitpunkt, zu dem jeweils 20 Herzaktionen analysiert wurden. Links jeweils dargestellt ist die Korrelation der jeweiligen, mit beiden Verfahren bestimmten Schlagvolumina (SV_{Ao} : x-Achse; SV_{Pc} : y-Achse), rechts die graphische Gegenüberstellung nach Bland und Altman (12,13). Hier ist auf der x-Achse der jeweilige Mittelwert aus den Messergebnissen, welche mit beiden Verfahren für jedes einzelne Schlagvolumen erzielt wurden ($(SV_{Ao} + SV_{Pc}) / 2$) aufgetragen. Auf der y-Achse ist die jeweilige Abweichung der Messergebnisse zwischen beiden Verfahren ($SV_{Ao} - SV_{Pc}$) aufgetragen. Weiter sind die mittlere Abweichung als durchgezogene Linie (—) und als Maß der Grenzen der Übereinstimmung jeweils ± 2 Standardabweichungen des Mittelwertes (Präzision; ± 2 SD) als gebrochene Linie (---) gekennzeichnet. Die gepunktete Linie (.....) entspricht einer genauen Übereinstimmung beider Verfahren.

5.2.3 Statistische Analyse des Einzelwertvergleichs von SV_{A0} und SV_{PC} für jedes der vier exemplarisch ausgewerteten Versuche

Analog hierzu sind in den folgenden Abbildungen die gesamten Ergebnisse pro jeweiligen Versuch graphisch aufgezeichnet. Auch hier erfolgte die Darstellung zum einen als Korrelation zwischen SV_{A0} und SV_{PC} , sowie als graphischer Methodenvergleich nach Bland und Altman (12,13).

Abbildung 12-15: Vergleich der einzelnen Schlagvolumina, gemessen mittels direkter aortaler Blutfluss-Messung (SV_{A0}) und arterieller Pulskonturanalyse (SV_{PC}) in den Versuchen 2, 3, 5 und 6

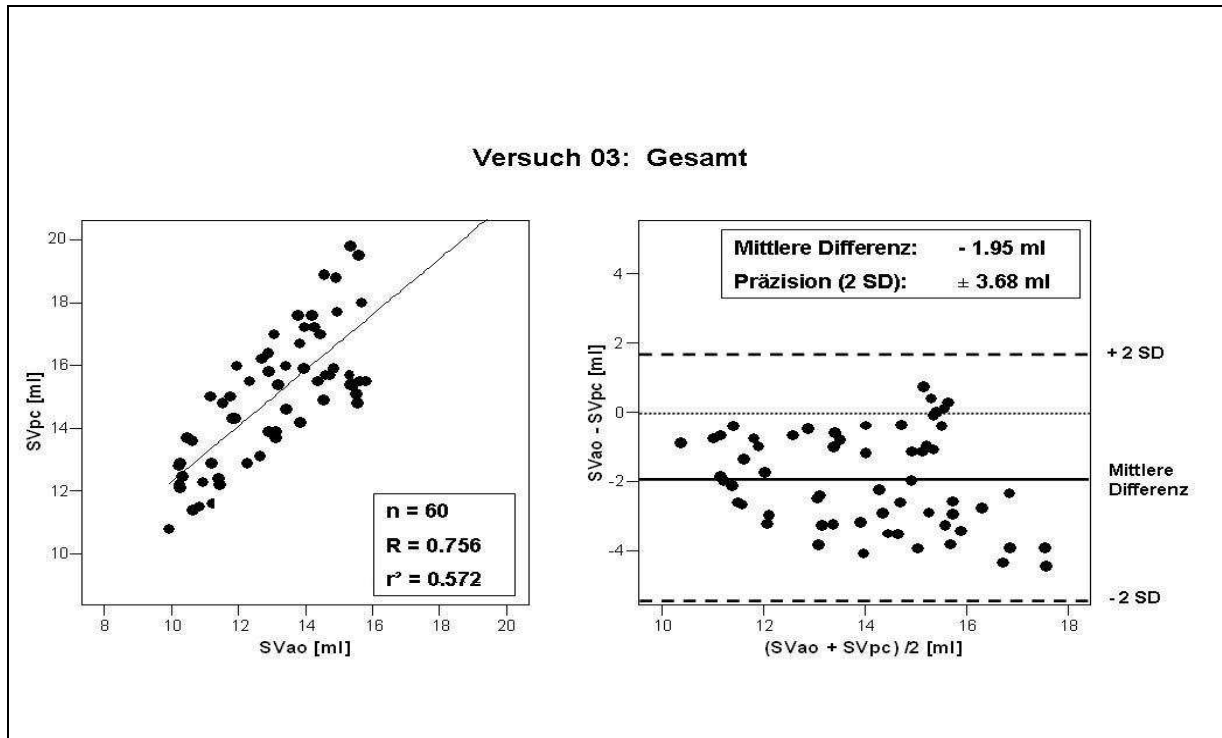


Abbildung 12: Vergleich der einzelnen Schlagvolumina, gemessen mittels direkter aortaler Blutfluss-Messung (SV_{Ao}) und arterieller Pulskonturanalyse (SV_{Pc}) im Versuch 3

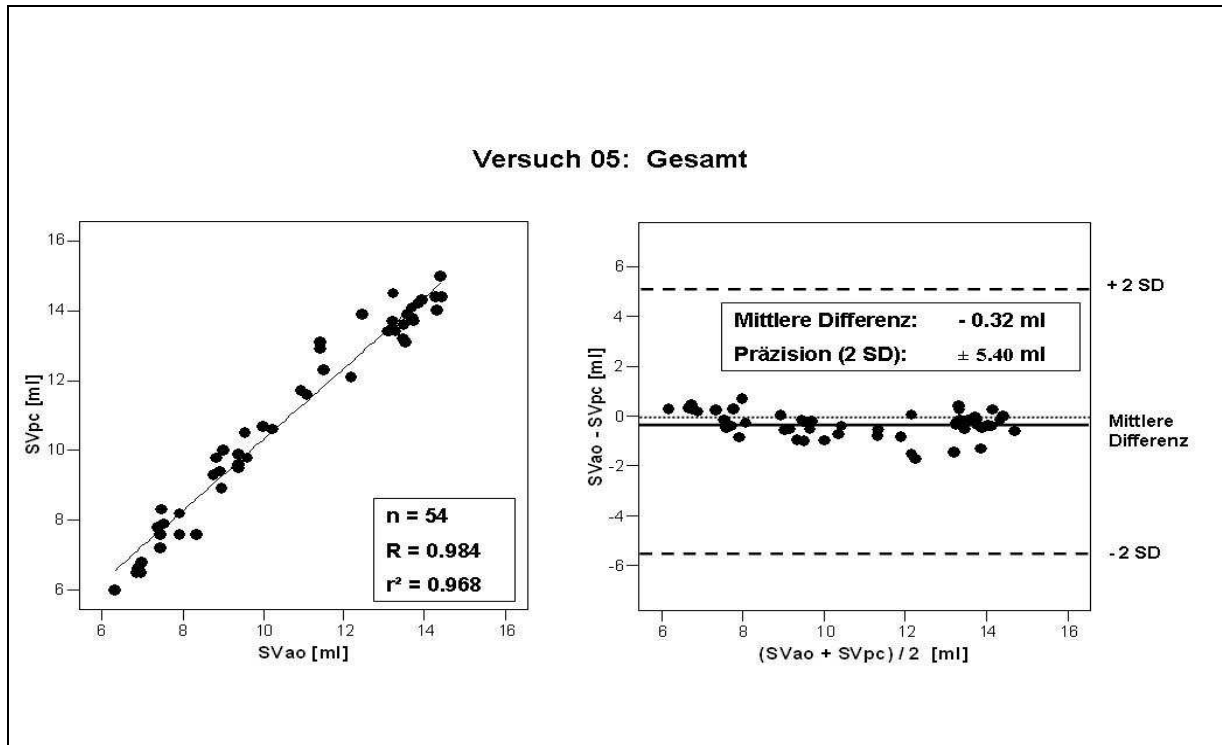


Abbildung 13: Vergleich der einzelnen Schlagvolumina, gemessen mittels direkter aortaler Blutfluss-Messung (SV_{Ao}) und arterieller Pulsconturanalyse (SV_{Pc}) im Versuch 5

Versuch 06: Gesamt

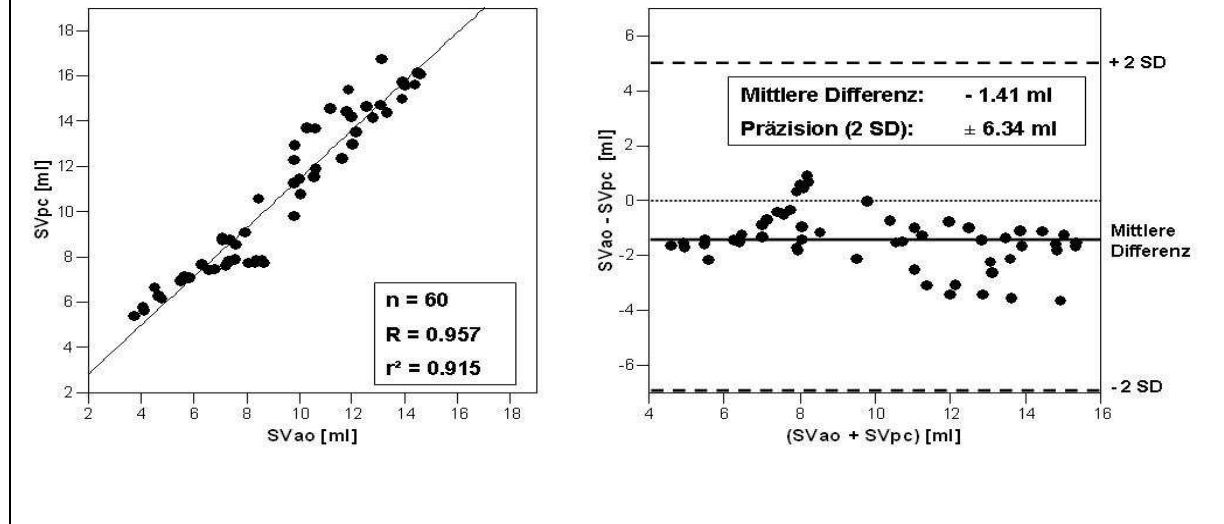


Abbildung 14: Vergleich der einzelnen Schlagvolumina, gemessen mittels direkter aortaler Blutfluss-Messung (SV_{Ao}) und arterieller Pulsconturanalyse (SV_{Pc}) im Versuch 6

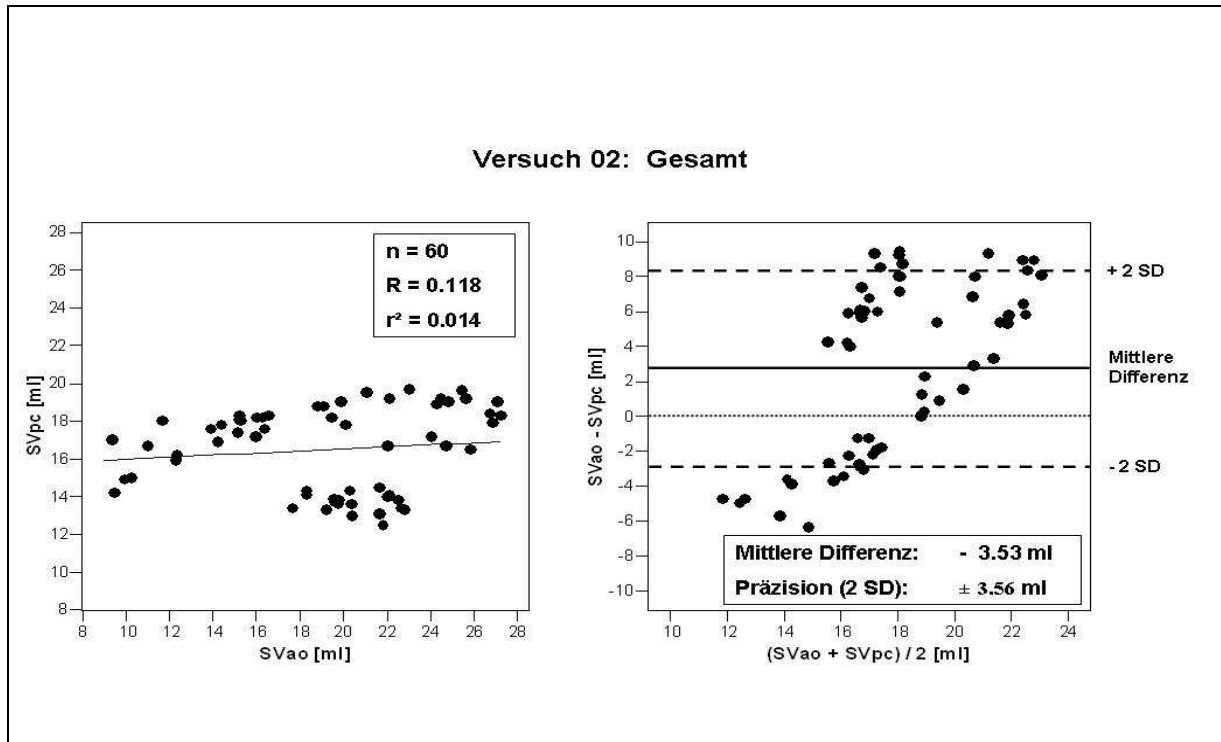


Abbildung 15: Vergleich der einzelnen Schlagvolumina, gemessen mittels direkter aortaler Blutfluss-Messung (SV_{Ao}) und arterieller Pulsconturanalyse (SV_{Pc}) im Versuch 2

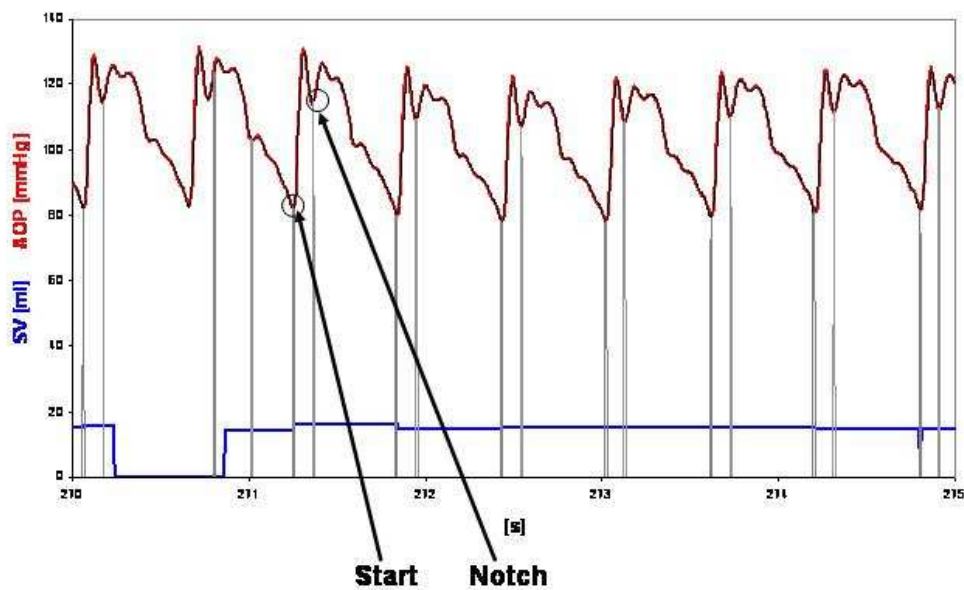
Dargestellt sind jeweils die individuellen Schlagvolumina, zum einen gemessen mittels des Gold-Standard Verfahrens der direkten aortalen Blutfluss-Messung (SV_{Ao}; x-Achse) und zum anderen bestimmt anhand der arteriellen Pulsconturanalyse (SV_{Pc}; y-Achse) unter Verwendung eines klinisch zugelassenen, automatisierten Algorithmus (PiCCO V 6.0, Pulsion Medical Systems, Deutschland). Pro Versuch wurden jeweils 60 Herzaktionen analysiert (jeweils 20 in den Abschnitten 1, 2 und 3). Links jeweils dargestellt ist die Korrelation der jeweiligen, mit beiden Verfahren bestimmten Schlagvolumina (SV_{Ao}: x-Achse; SV_{Pc}: y-Achse), rechts die graphische Gegenüberstellung nach Bland und Altman (12,13). Hier ist auf der x-Achse der jeweilige Mittelwert aus den Messergebnissen aufgetragen, welche mit beiden Verfahren für jedes einzelne Schlagvolumen erzielt wurden ((SV_{Ao} + SV_{Pc}) / 2). Auf der y-Achse ist die jeweilige Abweichung der Messergebnisse zwischen beiden Verfahren (SV_{Ao} - SV_{Pc}) aufgetragen. Weiter sind die mittlere Abweichung als durchgezogene Linie (—) und als Maß der Grenzen der Übereinstimmung jeweils ± 2 Standardabweichungen des Mittelwertes (Präzision; ± 2 SD) als gebrochene Linie (---) gekennzeichnet. Die gepunktete Linie (.....) entspricht einer genauen Übereinstimmung beider Verfahren.

5.2.4 Re-Evaluation der automatisierten arteriellen Pulskonturanalyse in Versuch 2

Bei der Auswertung der Ergebnisse zeigte sich bei den Versuchen 3, 5 und 6 eine gute Übereinstimmung zwischen der Pulswellenkonturanalyse und der Ultraschallflussmessung. Der zweite Versuch hingegen zeigt nur eine geringe Übereinstimmung, daher wurde dieser nochmals graphisch analysiert. Hierzu wurde das vom Mess-System für die arterielle Pulskonturanalyse (PiCCO V 6.0, Pulsion Medical Systems, Deutschland) verarbeitete aortale Drucksignal erneut graphisch dargestellt. Für die Bestimmung des linksventrikulären Schlagvolumens mittels arterieller Pulskonturanalyse ist die korrekte Erfassung sowohl des Startpunktes am Anfang des systolischen Anstiegs der Kurve sowie des dikroten Umschlagpunktes, ausgelöst durch den Schluss der aortalen Klappe, notwendig. Daher wurden in der graphischen Darstellung des von dem Mess-Systems verarbeiteten Drucksignals ebenfalls diese beiden vom System als solche identifizierten Triggerpunkte und die daraus resultierende Größe des linksventrikulären Schlagvolumens (SV_{PC}) mit angezeigt.

Die optische Reevaluation der Messergebnisse von Versuch 2 ergab zwei wesentliche, systematische Fehlerquellen. Hierbei handelt es sich zum einen um eine systematische, fehlerhafte Dikrotie-Erkennung, welche auftrat, wenn im original Drucksignal eine ausgeprägte „Schleuderzacke“, das heißt ein initiales Überschießen des systolischen Druckanstiegs vorlag. Dadurch definierte der Algorithmus den Zeitpunkt der Dikrotie zu früh und berechnete eine falsch niedrige Fläche, daraus resultiert ein falsch niedriges Schlagvolumen. Dies ist in Abbildung 16 beispielhaft dargestellt.

Abbildung 16: Darstellung einer originalen Pulswelle aus Versuch 2 mit „Schleuderzacke“

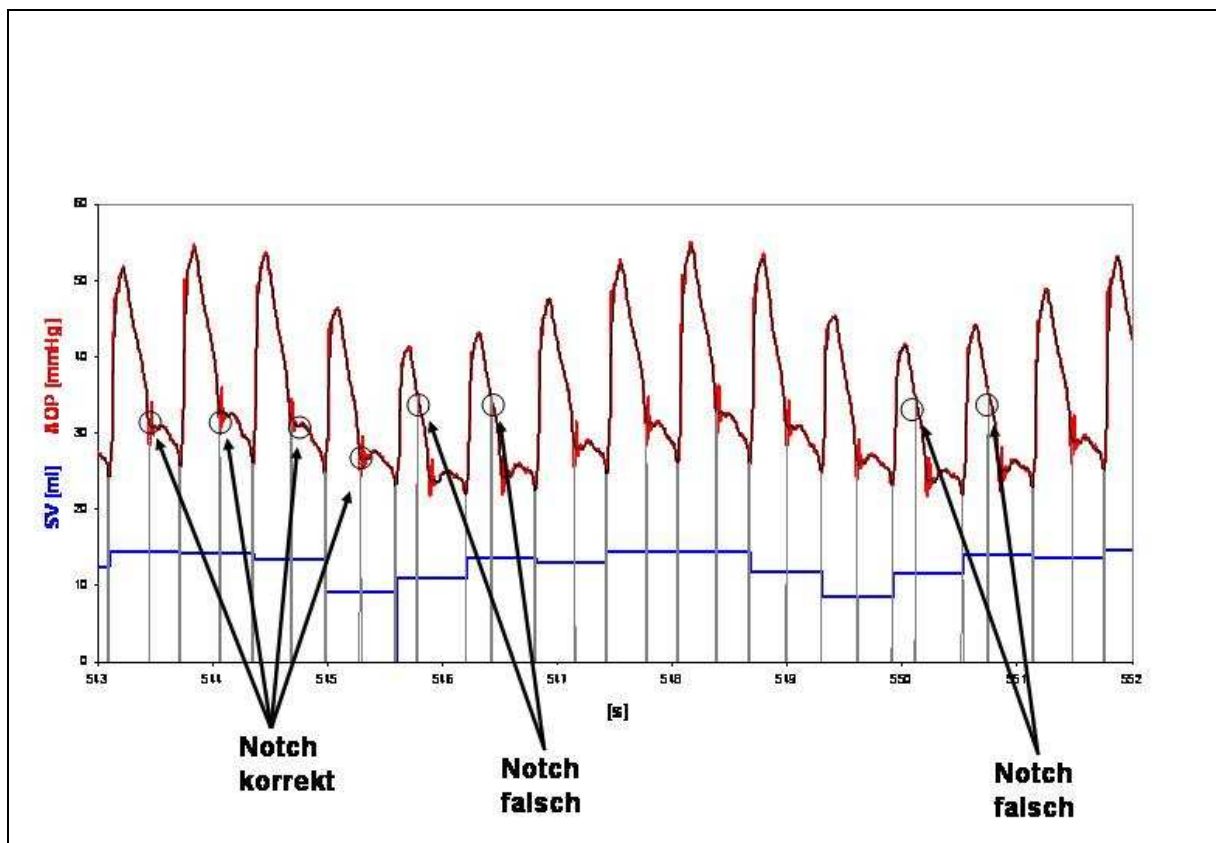


Dargestellt ist ein Ausschnitt der originalen, aortalen Druckregistrierung. Die automatische Erkennung des Beginns der Systole ist bei „Start“ angezeigt, bei „Notch“ ist die falsche Dikrotie markiert. Zwar wird hier anhand der automatisierten „Start“-Erkennung, regelhaft korrekt der systolische Aufstrich erkannt, durch eine artefaktische, sogenannte Schleuderzacke unmittelbar nach Erreichen des maximalen systolischen Druckes wird jedoch der Endpunkt regelhaft zu früh erkannt. Daraus resultiert eine falsch niedrige Bestimmung des Schlagvolumens.

Weiter ließ sich eine weitere, systematische Fehlerquelle identifizieren: Der hier angewandte Pulskonturalgorithmus beinhaltet als Plausibilitätsprüfung die Vorgabe, dass der dikrote Umschlagpunkt um einen bestimmten Wert höher sein muss, als der diastolische Blutdruck. Wird diese minimal geforderte Differenz unterschritten, wird der dikrotische Umschlagpunkt artefaktisch zu hoch durch den Algorithmus definiert. Dadurch werden in der Folge die Schlagvolumina ebenfalls zu niedrig berechnet, da

die Fläche unter der Pulswelle zu klein ist. Dies ist exemplarisch anhand einer original Pulswelle in Abbildung 17 illustriert.

Abbildung 17: Darstellung einer original Pulswelle aus Versuch 2



Dargestellt ist ein Ausschnitt der originalen, aortalen Druckregistrierung. Auch hier ist die automatische Erkennung des Beginns der Systole (Start), sowie die Inzisur-Erkennung (Notch) markiert. Der Startpunkt wird von dem System regelrecht erkannt, hingegen treten bei der Inzisur-Erkennung Fehler durch die niedrigen Druckwerte während dem Aortenklappenschluss auf. Atemzyklussynchron wird der Notch zu früh gesetzt und bedingt dadurch zu niedrig berechnete Schlagvolumina.

6. Diskussion

6.1 Diskussion des tierexperimentellen Modells und der angewandten Messmethoden

6.1.1 Tierexperimentelles Modell

6.1.1.1 Das Tiermodell und die Anästhesie

Für unsere Versuche verwendeten wir junge Hausschweine mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 25 kg als Versuchstiere. Die Entscheidung für dieses Modell beruht auf den langjährigen Erfahrungen des Instituts für chirurgische Forschung mit vergleichbaren Fragestellungen.

Zur Narkotisierung der Schweine wurde eine balancierte Anästhesie in Form einer Kombination der Anästhetika Propofol und Midazolam sowie dem Analgetikum Fentanyl verwendet, ein erprobtes Verfahren, welches die gängige klinische Praxis widerspiegelt. Diese Kombination hat den Vorteil der geringeren Beeinflussung der Inotropie und somit eine hämodynamisch besseren Stabilität als bei der Verwendung von beispielsweise Barbituraten.

6.1.1.2 Isovolumetrische Hämodilution

Die isovolumetrische Hämodilution wurde vor Beginn des Versuchsprotokolls durchgeführt, um bei den im Rahmen des Versuchsablaufes stattfindenden intravasalen Volumenveränderungen (Induktion einer relativen Hypervolämie bzw. Hypovolämie) keine wesentlichen Veränderungen des Hämatokrits und somit keine nennenswerten Veränderungen der rheologischen Eigenschaften zu erzeugen.

6.1.1.3 Operatives Vorgehen

Um die Echtzeitmessung des aortalen Blutflusses durch die Ultraschallflussmessung zu ermöglichen, ist eine operative Platzierung der Sonde um die Aorta notwendig. Die hierfür notwendige Eröffnung des Thorax bedingt aber Veränderungen der Interaktionen von Herz und Lunge im Vergleich zum geschlossenen Thorax. So

wirken sich unterschiedliche Beatmungsdrücke bei einem eröffneten Thorax anders oder möglicherweise gar nicht die Interaktion aus. (23)

Die bei der medianen Thorakotomie notwendige Eröffnung des Perikardbeutels kann Auswirkungen auf die Pumpfunktion des Herzens und die Interaktion zwischen linkem und rechtem Ventrikel haben. (14,24) Daher haben wir im Gegensatz zu den bisher veröffentlichten Studien nicht den medianen, sondern den lateralen Zugangsweg gewählt, um so die Invasivität und die genannten Auswirkungen zu minimieren, insbesondere die Intaktheit des Perikards. Auch ist das operative Risiko bei der lateralen Thorakotomie geringer als bei der medianen, bei der es häufiger zu Verletzungen des Myokards und zu Rhythmusstörungen kommen kann. Allerdings kann man bei dem lateralen Zugangsweg die Ultraschallflusssonde nicht um die Aorta ascendens, sondern nur um die Aorta descendens platzieren, was wiederum den Nachteil hat, dass nicht das gesamte Herzzeitvolumen erfasst wird. Die bereits vorher abzweigenden Abgänge zu den Koronarien, zum Kopf und zur oberen Extremität werden nicht von der Messung erfasst. Insbesondere im Volumenmangelschock mit der physiologischen Minderperfusion der Organe kann es im Rahmen der so genannten Koronarreserve zu Umverteilungen in der Perfusion zugunsten der Koronarien kommen, die dann in unserem Modell nicht miterfasst werden.

6.1.2 Angewandte Meßmethoden

6.1.2.1 Messung des totalen Blutvolumens mittels Farbstoffdilution

Die Bestimmung des totalen zirkulierenden Blutvolumens (TBV) mittels Indocyanin-Grün (ICG)-Indikator-Dilution und intravasaler Konzentrationsbestimmung mittels einer Fiberoptik diente in der vorliegenden Studie zur Quantifizierung und damit zur Bestätigung der hier induzierten Volumeneffekte. Diese Methode hat in einer früheren Studie mit dem gleichen tierexperimentellen Modell eine ausreichende Zuverlässigkeit gezeigt. (17,18) Auch in einer klinischen Studie an herzchirurgischen Patienten konnten mittels dieser Technik Veränderungen des totalen zirkulierenden Blutvolumens im Vergleich zum Goldstandard valide dargestellt werden. (19)

6.1.2.2 Messung des aortalen Blutflusses mittels Ultraschall-Fluss-Messung

Das Verfahren der Ultraschall-Flussmessung mittels einer direkt zirkulär um die Aorta implantierten Sonde ist neben der Verwendung einer elektromagnetischen Blutfluss-Sonde als das zuverlässigste Verfahren zur kontinuierlichen Bestimmung der linksventrikulären Schlagvolumina anzusehen und wurde daher für die Studie als Referenzverfahren verwendet. (20,21,22) Allerdings gelten bezüglich der Platzierung der Sonde um die Aorta descendens die unter dem Abschnitt 6.1.1.3 „operatives Vorgehen“ genannten Einschränkungen bezüglich der Erfassung des gesamten linksventrikulären Schlagvolumens.

6.2 Validität der arteriellen Pulskonturanalyse zur kontinuierlichen Erfassung des linksventrikulären Schlagvolumens und des Herzzeitvolumens

6.2.1 Konzept und Anwendungsmethodik der arteriellen Pulskonturanalyse

Wie bereits eingangs beschrieben stellt das Konzept der arteriellen Pulskonturanalyse zur Messung der Schlagvolumina und des Herzzeitvolumens schon seit seiner Erstbeschreibung im Jahre 1899 durch Otto Frank (7) ein interessantes Verfahren zur kardiozirkulatorischen Patientenüberwachung dar. Wesseling griff diesen Gedanken auf und entwickelte ihn zu dem heute verwendeten Modell weiter. (25) In diesem, von Wesseling ursprünglich beschriebenen Verfahren wird nicht nur die Fläche unter der Pulswelle betrachtet, sondern es werden auch das Alter, der mittlere arterielle Blutdruck sowie die Herzfrequenz miteinbezogen. Neuere Algorithmen, die in kommerziell erhältlichen Systemen Verwendung finden, wie das hier verwendete System, beziehen auch die patientenindividuelle Compliance, d.h. die volumenabhängige Dehnbarkeit der Aorta mit ein. Diese Eigenschaften können jedoch im Alter aufgrund atherosklerotisch veränderter Gefäße Veränderungen unterworfen sein. Gleiches gilt auch für die Elastance, das heißt die Kraft, die zur Dehnung der aortalen Gefäßwände benötigt wird.(26)

Das Verfahren der arteriellen Pulskonturanalyse wurde in klinischen Studien bisher vor allem gegen das Verfahren der pulmonalarteriellen Thermodilution beziehungsweise der transkardiopulmonalen Thermodilution validiert. (27,28,29,30,31) Hierbei zeigten sich gute Übereinstimmungen zwischen dem berechneten und dem synchron

gemessenen Schlagvolumen, unter hämodynamisch stabilen Bedingungen. Die Messgenauigkeit dieser Referenzverfahren ist jedoch durch verschiedene Limitationen eingeschränkt, wie später noch aufgezeigt wird, sodass ein Vergleich gegen einen validen Goldstandard zu fordern war.

Das erste System, welches breitere klinische Anwendung und Akzeptanz fand, ist das 1985 vorgestellte PiCCO® System. In diesem Hämodynamik-Überwachungssystem ist ein auf dem Wesseling-Modell basierender, automatisierter Algorithmus zur arteriellen Pulsconturanalyse integriert. Dieser Algorithmus bedient sich zweier Punkte zur Berechnung der Fläche: dies ist einmal der Startpunkt, entsprechend dem systolischen Anstieg der Kurve zu Beginn der Systole und dem dikroten Umschlagpunkt, einem kurzen Druckabfall, bedingt durch den Schluss der Aortenklappe als Endpunkt der Messung. Anhand dieser zwei Werte legt der Algorithmus die Fläche unter der Kurve fest, die in die Berechnung mit eingeht. Gleichzeitig steht in diesem System das Verfahren der transkardiopulmonalen Thermodilution zur Messung des Herzzeitvolumens zur Verfügung. Mittels eines speziellen arteriellen Katheters, welcher in einer zentralen Arterie (zumeist die A. femoralis) mit Hilfe der Seldinger-Technik implantiert wird und der neben einem Lumen zur arteriellen Druckmessung einen in die Katheterspitze integrierten Thermistor besitzt, ermöglicht das System die initiale Messung des Herzzeitvolumens mittels transkardiopulmonaler Thermodilution. Der so gewonnene Wert des Herzzeitvolumens dient zur notwendigen, initialen Kalibrierung der arteriellen Pulsconturanalyse. In der Folge wird nun von der implementierten Software Schlag für Schlag das linksventrikuläre Schlagvolumen errechnet. In einem kontinuierlich fortschreitenden, vordefinierten Zeitfenster wird schließlich das Schlagvolumen bzw. – nach Multiplikation mit der Herzfrequenz – das Herzzeitvolumen auf dem Display gemittelt angezeigt. Zahlreiche Untersuchungen an sehr unterschiedlichen Patientengruppen zeigten unter hämodynamisch stabilen Bedingungen sehr gute Übereinstimmungen der Messung des über eine Minute gemittelten Herzzeitvolumens mit den mittels diskontinuierlicher Methoden (pulmonalarterielle sowie transkardiopulmonale Thermodilution) erhobenen Messwerten. (10,11,28,29,30,31)

Der ursprünglich verwendete Algorithmus wurde wie folgt weiterentwickelt: neben der Berechnung des Intergrals unter dem systolischen Anteil der Pulswelle fließt eine differenzierte Analyse der Form der Druckkurve in die Berechnung des Schlagvolumens ein. Weiter werden die individuelle aortale Compliance sowie der systemische

Gefäßwiderstand, welche jeweils anhand der Referenzmethode der transkardiopulmonalen Thermodilution bestimmt werden, berücksichtigt. Der genaue Algorithmus ist jedoch, wie auch bei vergleichbaren Monitoren, vom Hersteller nicht offengelegt. In allen bisher veröffentlichten Studien, welche einen Methodenvergleich bezüglich der Herzzeitvolumen-Messung zwischen der arteriellen Pulskonturanalyse und einem Referenzverfahren beinhalteten, diente immer eine diskontinuierliche Indikator-Dilutionsmethode als Referenzverfahren. Im Unterschied dazu wurde in der hier vorliegenden Studie das automatisierte, kontinuierliche arterielle Pulskontur-Verfahren ebenfalls mit einem kontinuierlichen Verfahren, nämlich der direkten aortalen Ultraschall-Blutfluss-Messung verglichen. Daher wurde auch die für die arterielle Pulskonturanalyse initial erforderliche Kalibrierung anhand dieses Vergleichsverfahrens vorgenommen. Dies erschien sinnvoll, um auf der einen Seite einen tatsächlichen Methodenvergleich zur Messung von individuellen Schlagvolumina durchführen zu können, zum anderen jedoch, um die bekannten, potentiellen Limitationen und Fehlermöglichkeiten der pulmonalarteriellen bzw. der transkardiopulmonalen Thermodilution nicht in diesen Methodenvergleich eingehen zu lassen. Hier ist in erster Linie, wie schon in den Grundlagen beschrieben, die vor allem für die pulmonalarterielle Thermodilution geltende Abhängigkeit der Messergebnisse von der zeitlichen Abfolge der Verabreichung kalter Injektionslösung in Relation zum Atemzyklus zu nennen. (34,35) Aber auch die kontrovers diskutierte potentiellen Einflüsse sowohl von bestehenden Herzklappenvitien (36,37,38,39) als auch von durch die Anlage eines Pulmonalarterienkatheters potentiell induzierten Klappeninsuffizienzen (Trikuspidal- bzw.- Pulmonalklappeninsuffizienz) (40,41) limitieren den Einsatz dieser Dilutionstechniken als Vergleichsverfahren. Auch schnelle Veränderungen im Schlagvolumen können anhand der Thermodilutionsmessung nicht erfasst werden.

Sollen jedoch mittels eines Systems wie der arteriellen Pulskonturanalyse automatisiert die von Herzschlag zu Herzschlag auftretenden Veränderungen des linksventrikulären Schlagvolumens erfasst werden, um eine weiterführende klinische Beurteilung der Reaktion auf eine Volumengabe oder der Notwendigkeit einer Katecholamingabe zu ermöglichen, so müssen weitere Bedingungen erfüllt sein:

- Das Überwachungssystem und der automatisierte Algorithmus müssen eine ausreichende Messgenauigkeit aufweisen, um relativ geringe Unterschiede zwischen den einzelnen Schlagvolumina erkennen zu können.

- Diese Messgenauigkeit muss auch in hämodynamischen Extrembereichen, d.h. vor allem im Volumenmangelschock, gewährleistet sein.
- Auch muss sicher gestellt sein, dass eine ausreichende automatisierte Plausibilitätsprüfung des Rohsignals erfolgt, um Fehlmessungen und somit systematische Fehlbestimmungen abgeleiteter Parameter zu vermeiden.

6.2.2 Einzelwertvergleich der Schlagvolumen in 4 exemplarischen Versuchen

Zum direkten, herzschlagsynchronen Methodenvergleich mit dem Gold-Standard der aortalen Blutfluss-Messung wurden die individuell mittels der aortalen Blutfluss-Messung bestimmten Schlagvolumina den korrespondierenden Schlagvolumina, welche mit der automatisierten Pulskonturanalyse ermittelt wurden, anhand von 4 Versuchstieren zu je einem Messzeitpunkt während der Abschnitte 1, 2 und 3 gegenübergestellt. Die zusammenfassende, vergleichende Darstellung pro Versuchstier gemäß Bland und Altman (Abbildung 12-14) zeigt für die Versuche 3, 5 und 6 eine über den gesamten, hier erfassten Messbereich sehr enge Übereinstimmung zwischen den beiden Methoden (die mittlere Differenz zwischen den beiden Verfahren lag jeweils bei unter 2 ml). In jedem dieser drei Versuche kam es zu einer minimalen Unterschätzung der Schlagvolumina mittels der arteriellen Pulskonturanalyse. Die geforderten Grenzen der Übereinstimmung (nach Bland und Altman entsprechend ± 2 Standardabweichungen des Mittelwerts (12,13)) wurden jedoch deutlich in allen drei Versuchen eingehalten. Auch der Einzelwert-Vergleich zu den individuellen Messzeitpunkten zeigt eine sehr enge und auch über den zeitlichen Verlauf sehr gute Übereinstimmung der arteriellen Pulskonturanalyse mit dem Gold-Standard. Die mittlere Differenz der Messwerte beider Methoden zu ausgewählten Messzeitpunkten lag hier zwischen 0,32 und 1,95 ml (siehe Abbildung 12-14), was bei dem jeweiligen mittleren Schlagvolumen der Tiere (9–17 ml) einer mittleren prozentualen Abweichung von rund 4 bis 11 % entspricht.

6.2.3 Re-Evaluation und Validierung in Versuch 2

Im ebenfalls zum Methodenvergleich analysierten Versuch 2 fielen deutliche Abweichungen der arteriellen Pulskonturanalyse vom Gold-Standard der aortalen

Blutfluss-Messung auf (mittlere Differenz von 2,80 ml entsprechend ca. 14 %), wie in der Darstellung nach Bland und Altman in Abbildung 11 illustriert ist. Speziell in der Analyse der einzelnen Messzeitpunkte sind diese Abweichungen deutlich zu erkennen. Hier bewegen sich die mittleren Differenzen in ausgewählten Messzeitpunkten zwischen -3,53 und +6,80 ml (Abbildung 15), was bei einem mittleren Schlagvolumen des Tieres von ca. 20 ml einer durchschnittlichen Abweichung von bis zu 33 % entspricht.

Die Diskrepanz zu den übrigen, dem Einzelvergleich unterzogenen Versuchstieren, führte zu einer Re-Evaluation der automatisiert erfolgten, arteriellen Pulskonturanalyse. Hierzu wurde eine graphische Darstellung der automatisiert erfolgten Erkennung des Systolenbeginns und der Dikrotie („Start“ und „Notch“ in Abbildung 16) für alle Messzeitpunkte des Versuchs, sowie für die initiale Kalibrierung vorgenommen. Es ließen sich durch diese wiederholte, individuelle und manuelle Re-Evaluation der automatisierten Pulskonturanalyse zwei systematische Messfehler identifizieren, welche exemplarisch in den Abbildungen 15 und 16 illustriert sind. Es handelt sich in beiden Fällen um Fehlerkennungen des dikroten Umschlagpunktes.

Zum einen traten Fehler in dem Algorithmus bei der Erkennung des dikroten Umschlagpunktes in den Phasen auf, da der Druck beim Schließen der Aortenklappe atemsynchron relativ zu niedrig war (siehe auch Abbildung 17). Zum anderen, wie in Abbildung 16 dargestellt, war dies auf ein systematisches, artefaktisches Phänomen des erfassten Drucksignals, bedingt durch einen Fehler bei der Messung, nämlich ein initial überschüssender Druckanstieg zu Beginn der Systole, eine sogenannte „Schleuderzacke“, zurückzuführen.

Letzteres Phänomen, welches bei der Verwendung von wassergefüllten Druckaufnehmer-Systemen im klinischen Alltag häufig auftritt, ist in der Regel auf ein verändertes Dämpfungs- bzw. Eigenschwingungsverhalten innerhalb dieses Systems zurückzuführen. Ursachen für solche Veränderungen der Druckweiterleitung innerhalb des Messsystems können vielfältig sein. Ein entscheidender Faktor ist der sogenannte Dämpfungsfaktor β eines Messsystems; dieser berechnet sich aus dem Produkt der Abkling-Konstante δ und der Eigenkreisfrequenz f_0 des Systems.

$$(9) \quad \beta = \delta \times f_0$$

Die Abklingkonstante δ spiegelt die physikalischen Eigenschaften des freien, gedämpften Schwingungsverhaltens wieder, welche im wesentlichen von der inneren Reibung der Flüssigkeit im System bestimmt werden. Sie verhält sich proportional zur Länge des Messsystems (intravasaler Katheter plus Schlauchsystem), bzw. anti-proportional zum Durchmesser des Messsystems und zur Viskosität der Übertragungsflüssigkeit.

Die Eigenkreisfrequenz f_0 des Systems ist wiederum umso größer, je größer der Innenradius, je kürzer die Länge, bzw. je geringer die Dehnbarkeit (Compliance) des Systems ist. Außerdem gehen noch die Dichte der Koppelungsflüssigkeit und die Membransteifigkeit des Druckwandlers ein.

Zu solchen „Schleuderzacken“ trägt nun oft ein zu niedriger Dämpfungsfaktor β bei, der vor allem auf eine zu niedrige Eigenfrequenz f_0 des Systems zurückzuführen ist, z.B. aufgrund eines zu langen Schlauchsystems mit einem zu geringen Innenradius auf. Auch die Dehnbarkeit kann durch Luftblasen im Wassergefüllten System beeinflusst werden. Auf der anderen Seite sind für das Phänomen einer Überdämpfung und damit der Gefahr eines Informationsverlustes durch zu starke Glättung des Signals häufig unzureichend dichte Konnektion oder zusätzliche Toträume (beispielweise Dreiwegehähne) zu nennen.

Dies unterstreicht zum einen die Bedeutung der visuellen Analyse und Plausibilitätskontrolle des Rohsignals durch den klinisch Tätigen, der anhand dieses Rohsignals einerseits direkte, klinische Rückschlüsse zieht, und andererseits auch dieses Rohsignal als Basis für weitere Berechnungen, wie in diesem Fall der Berechnung des Schlagvolumens nimmt. Zum anderen ist für ein System, welches mittels eines automatisierten Algorithmus Rohsignale – wie in diesem Fall das aortale Drucksignal – in weitere physiologische Größen – wie die Bestimmung des Schlagvolumens – umsetzt, eine maximal mögliche Artefakt-Erkennung und Plausibilitätsprüfung zu fordern.

Hämodynamik-Monitoring-Systeme bedienen sich meist einer Signal-Nachbearbeitung. Hierzu stehen prinzipiell die Möglichkeit einer Signalfilterung bzw. einer elektronischen Dämpfung sowie einer Signalglättung zur Verfügung. Bei der Signalfilterung werden, abgestimmt auf das Resonanzverhalten des Messsystems (intravasaler Katheter und Druckaufnehmer-System), bestimmte Schwingungsfre-

quenzen durch die Signalnachbearbeitung eliminiert. Vor allem sogenannte Tiefpass-Filter finden hier Verwendung. Bei der Signalglättung erfolgt demgegenüber die Reduktion der ursprünglichen Taktungsrate des Rohsignals (hier 250 Hz). Durch beide Verfahren ist eine Artefakt-Eliminierung möglich. Auf der anderen Seite ist durch beide Nachbearbeitungsschritte jedoch auch ein Datenverlust und damit eine Verzerrung des Informationsgehalts möglich. Für die arterielle Pulskonturanalyse auf der Grundlage des von Wesseling vorgestellten Modells ist ein Datenverlust, welcher die Nichterkennung des dikroten Umschlagpunktes zur Folge hat, nachvollziehbar von entscheidender Bedeutung.

Kappler und Mitarbeiter untersuchten kürzlich in einer Studie an neugeborenen Lämmern verschiedene methodische Ansätze der arteriellen Pulskonturanalyse im Vergleich zur aortalen Blutfluss-Messung. (42) Die Autoren evaluierten hierbei, im Gegensatz zur hier vorliegenden Studie, kein automatisiertes Verfahren, sondern grundsätzlich verschiedene Ansätze der Pulskonturanalyse. (43,44) Hierbei verwendeten sie zur Druckregistrierung kein klinisch gängiges, Flüssigkeitsgefülltes Druckaufnehmersystem (wie in der vorliegenden Studie verwendet), sondern einen Katheter, in dessen Spitze ein Druckwandler integriert ist, ein sogenanntes Tip-Manometer. Retrospektiv simulierten die Autoren dann durch Verwendung verschiedener Filter unterschiedliche Situationen der Über- und Unterdämpfung, welche bei allen untersuchten Modellen zu Abweichungen in der Bestimmung der Schlagvolumina führten. Diese Ergebnisse, die mit den hier vorgestellten Daten in Einklang stehen, unterstreichen nachdrücklich die Bedeutung der Signalqualität des Drucksignals, welche auch für den klinischen Einsatz der Pulskonturanalyse zu fordern ist. Idealerweise wäre die Integration eines direkten Druckaufnehmers in die für die arterielle Pulskonturanalyse verfügbaren, intravasalen Katheter zu fordern, was die Problematik der Messungsartefakte auf ein Minimum reduzieren würde. Dieses System wird jedoch aufgrund einer deutlichen Kostensteigerung für den normalen klinischen Einsatz vermutlich auch in der näheren Zukunft nicht realisierbar sein.

7. Zusammenfassung

In dieser Studie wurde prinzipiell die Eignung der arteriellen Pulskonturanalyse zur Messung linksventrikulärer Schlagvolumina anhand einer Validierung gegen die Ultraschallflussmessung festgestellt. Hierzu wurde bei den Versuchstieren nach einer Ausgangsmessung durch intravasale Volumenzufuhr bzw. durch Volumenentzug zuerst der Zustand der relativen Hypervolämie sowie nachfolgend der Hypovolämie erzeugt und die jeweiligen Herzzeitvolumina gemessen. Die zeitsynchrone und kontinuierliche Messung der linksventrikulären Schlagvolumina ergab in 3 von 4 ausgewerteten Versuchen von insgesamt 13 Versuchen sowohl für die Einzelmesspunkte als auch für den gesamten Versuchsverlauf akzeptable Ergebnisse mit einer guten Übereinstimmung zur Goldstandard-Methode der Ultraschallflussmessung wobei bei hypovolämischem Zustand der Tiere im Mittel größere Abweichungen zu verzeichnen waren als bei normovolämischem. Lediglich in einem Versuch wurden die Ergebnisse durch zwei systematische Fehler in der Erkennung des richtigen Dikrotiezeitpunktes erheblich verfälscht. Die Fehler wurden verursacht durch messtechnisch bedingte Artefakte aufgrund eines inadäquaten Schwingungsverhaltens der verwendeten arteriellen Druckmessung. Dadurch entstanden sogenannte artefaktische Schleuderzacken, durch die der verwendete automatisierte Algorithmus falsche Messergebnisse lieferte. Eine individuelle Reevaluation der Ergebnisse konnte diese Fehler aufdecken, die auch in dem klinischen Alltag nicht selten vorkommen können. Daher sollte auf eine hochsensitive Artefakterkennung geachtet werden. Mit dieser wäre die Pulskonturanalyse ein interessantes Verfahren für kritisch kranke Patienten zur Überwachung des Herzzeitvolumens und anderer möglicher Parameter.

8. Literaturverzeichnis

1. 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: 1366-1377
2. Berton C, Cholley B. Equipment review: New techniques for cardiac output measurement - oesophageal Doppler, Fick principle using carbon dioxide, and pulse contour analysis. *Crit Care* 2002; 6: 216-21.
3. Jonas, M. M., Hett, D, and Morgan, J. Real Time Monitoring of Cardiac Output. *Intensive Care Med.* 9. 2002.
4. Botero M, Lobato EB. Advances in noninvasive cardiac output monitoring: an update. *J.Cardiothorac.Vasc.Anesth.* 2001; 15: 631-40.
5. Silbernagl S, Klinke R. *Lehrbuch der Physiologie.* 1996. Thieme Verlag, 2. überarbeitete Auflage
6. Elliott CG, Zimmerman GA, Clemmer TP. Complications of pulmonary artery catheterization in the care of critically ill patients. A prospective study. *Chest* 1979; 76: 647-52.
7. Frank O. Schätzung des Schlagvolumens des menschlichen Herzens aufgrund der Wellen- und WindkesselTheorie. *Z.Biol* 1930; 90:405
8. Jansen JRC, Wesseling KH, Settels JJ, Schreuder JJ. Continuous cardiac output monitoring by pulse contour during cardiac surgery. *Eur Heart J* 1990; 11: 26-32
9. Irlbeck M, Forst H, Briegel J, Haller M, Peter K. Die kontinuierliche Messung des Herzzeitvolumens mit der Pulskonturanalyse. *Anästhesist* 1995; 44: 493-500
10. Goedje O, Hoeke K, Lichtwarck-Aschoff M, Falthausen A, Lamm P, Reichart B. Continuous cardiac output by femoral arterial thermodilution calibrated pulse contour analysis: comparison with pulmonary arterial Thermodilution. *Crit Care Med* 1999; 27: 2407-12
11. Felbinger TW, Reuter DA, Eltzschig HK, Moerstedt K, Goedje O, Goetz AE. Comparison of pulmonary arterial thermodilution and arterial pulse contour analysis: evaluation of a new algorithm. *J Clin Anesth* 2002; 14: 296-301
12. Felbinger TW, Reuter DA, Eltzschig HK, Bayerlein J, Goetz AE. Cardiac index measurements under rapid preload changes: a comparison of pulmonary arterial thermodilution and arterial pulse contour analysis. *J Clin Anesth* 2005
13. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986; I: 307-310

14. Bland JM, Altman DG. Comparing methods of measurement: why plotting difference against standard method is misleading. *Lancet* 1995; 346: 1085-1087
15. Hoit B, Dalton N, Bhargava V, Shabetai R. Pericardial influences on right and left ventricular filling dynamics. *Circ Res* 1991; 69: 197-208
16. Royse CF, Royse AG, Wong CT, Soeding PF. The effect of pericardial restraint, atrial pacing and increased heart rate on left ventricular systolic and diastolic function in patients undergoing cardiac surgery. *Anaesth Analg* 2003; 96: 1274-1279
17. Denault AY, Gorcsan J, Pinsky MR. Dynamic effects of positive pressure ventilation on canine left ventricular pressure volume relations. *J Appl Physiol* 2001; 91: 298-308
18. Bradley EC, Barr JW. Determination of blood volume using indocyanine green dye. *Life Sci* 1968; 7: 1001-1007
19. Kisch H, Leucht S, Lichtwarck-Aschoff M, Pfeiffer UJ. Accuracy and reproducibility of the measurement of actively circulating blood volume with an integrated fiberoptic monitoring system. *Crit Care Med* 1995; 23: 885-893
20. Lucas CL, Keagy BA, Hsiao HS, Johnson TA, Henry GW, Wilcox BR. The velocity profile in the canine ascending aorta and its effects on the accuracy of pulsed Doppler determinations on mean blood velocity. *Cardiovasc Res* 1984; 18: 282-293
21. Grohs JG, Huber S, Raberger G. Simultaneous assessment of cardiac output with pulsed Doppler and electromagnetic flowmeters during cardiac stimulation: *J Pharmacol Toxicol Methods* 1993; 30: 33-38
22. Fisher DC, Sahn DJ, Friedman MJ, Larson D, Valdez-Cruz LM, Horowitz S, Goldberg SJ, Allen HD. The effects of variations of pulsed Doppler sampling site on calculation of cardiac output: an experimental study in open-chest dogs. *Circulation* 1983; 67: 370-376
23. Reuter DA, Goresch T, Goepfert MSG et al. Effects of midline Thoracotomy on the interaction between mechanical ventilation and cardiac filling during cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2004; 92: 808-813
24. Royse CF, Royse AG, Wong CT, Soeding PF: The effect of pericardial restraint, atrial pacing, and increase heart rate on left ventricular systolic and diastolic function in patients undergoing cardiac surgery. *Anaest Analg* 2003, 96: 1274-9
25. Jansen JRC, Wesseling KH, Settels JJ, Schreuder JJ. Continuous cardiac output monitoring by pulse contour during cardiac surgery. *Eur Heart J* 1990; 11: 26-32

26. Jansen JRC, Wesseling KH, Settels JJ, Schreuder JJ. Computation of aortic flow from pressure in humans using a non-linear, three-element model. *J Appl Physiol* 1993;74: 2566-2573
27. Versprille A, Jansen JR. Tidal Variation of pulmonary blood flow and blood volume in piglets during mechanical ventilation during hyper-, normo-, and hypovolemia. *Pflügers Arch* 1993; 42: 255-65
28. Rödiger G, Prasser C, Keyl C, Liebold A, Hobbhahn J. Continuous cardiac output: pulse contour analysis vs thermodilution technique in cardiac surgical patients. *Br J Anaesth* 1999; 82: 525-530
29. Della Rocca G, Costa MG, Pompei L, Coccia C, Pietrapaoli P: Continuous and intermittent cardiac output: pulmonary artery catheter versus aortic transpulmonary technique. *Br J Anaesth* 2002; 88: 350-356
30. Della Rocca G, Costa MG, Pompei L, Coccia C, Di Marco P, Vilardi V, Pietrapaoli P: Cardiac output monitoring: aortic transpulmonary thermodilution and pulse contour analysis agree standard thermodilution methods in patients undergoing lung transplantation. *Can Anaesth* 2003; 50: 707-711
31. Buhre W, Weyland A, Kazmaier S, Hanekop GG, Baryalei MM, Sydow M, Sonntag H: Comparison of cardiac output assessed by pulse contour analysis and Thermodilution in patients undergoing minimally invasive direct coronary artery bypass grafting. *J Cardiothorac Vasc Anaesth* 1999; 13: 437-440
32. Reuter DA, Felbinger TW, Kilger E, et al: Optimising fluid therapy in mechanically ventilated patients after cardiac surgery by on-line monitoring of left ventricular stroke volume variations – a comparison to aortic systolic pressure variations. *Br J Anaesth* 2002; 88: 124-126
33. Felbinger TW, Goepfert MSG, Goresch T, Goetz AE, Reuter DA. Arterielle Pulskonturanalyse zur Messung des Herzindex unter Veränderungen der kardialen Vorlast und der aortalen Impedanz. *Der Anästhesist* 2005
34. Synder JV, Powner DJ. Effects of mechanical ventilation on the measurement of cardiac output by thermodilution. *Crit Care Med* 1982; 10: 677-682
35. Armengol J, Man GC, Balsys AJ, Wells AL. Effects of the respiratory cycle on the cardiac output measurements: reproducibility of data enhanced by timing the thermodilution injections in dogs. *Crit Care Med* 1981; 9: 852-854
36. Balik M, Pachi J, Hendl J, Martin B, Jan P, Jan H. Effect of the degree of tricuspid regurgitation on cardiac output measurements by thermodilution. *Intensive Care Med* 2002; 28: 1117-1121
37. Heerdt PM, Pond CG, Blessios GA, Rosenbloom M. Inaccuracy of cardiac output by thermodilution in acute tricuspid regurgitation. *Ann Thorac Surg* 1992; 53: 706-708

38. Heerdt PM, Blessios GA, Beach ML, Hogue CW. Flow dependency of error in thermodilution measurement of cardiac output during acute tricuspid regurgitation. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2001; 15: 183-187
39. Buffington CW, Nystrom EU. Neither the accuracy nor the precision of thermal dilution cardiac output measurements is altered by acute tricuspid regurgitation in pigs. *Anesth Analg* 2004; 98: 884-890
40. Stewart D, Leman RB, Kaiser J, Mann DL. Catheter induced tricuspid regurgitation. Incidence and clinical significance. *Chest* 1991; 99: 651-655
41. Sherman SV, Wall MH, Kennedy DJ, Brooker RF, Butterworth J. Do Pulmonary artery catheters cause or increase tricuspid or pulmonic valvular regurgitation? *Anesth Analg* 2001; 92: 1117-1122
42. Kappler S, Milstein JM, Monn-Grady AJ, Bennet SH. Evaluation of stroke volume via arterial pressure waveforms in neonatal lambs. *Biol Neonate* 2004; 86: 184-194
43. Gebhardt W, Nellinger E, Meier G, Reindell H. Eine physikalische Analyse der Zirkulation (ein Vergleich der Methoden nach Wezler-Boger und Broemser-Ranke) *Arch Kreislaufforsch* 1966; 49: 49-83
44. Bourgeois MJ, Gilbert BK, Von Bernuth G, Wood EH. Continuous determination of beat to beat stroke volume from aortic pressure pulses in the dog. *Circ Res* 1976; 39: 15-22

Weitere Ausbildungen und Tätigkeiten

11/97-07/00 Ausbildung zum Rettungssanitäter bei der allgemeinen Sanitätshilfe
seit 03/1998 Tätigkeit im Rettungsdienst bei der Aicher Ambulanz Union, München
02-03/1999 Ausbildung zum Gruppenleiter der Sanitätseinheit, Betreuung einer
Sanitätsgruppe bis 2003
1996 –2001 Arbeit als Sprechstundenhilfe in der internistischen Praxis Dr. Starke
08-12/2001 Arbeit im Giftnotruf München

Sprachen

Englisch, Italienisch

Hobbies

Sport, Lesen, Reisen, Kochen

München, den 25.10.08

Julia Sadgorski

10. Danksagung

Ich möchte mich bei Herrn Professor Dr. Alwin Goetz bedanken, der diese Arbeit ermöglicht und unterstützt hat. Außerdem bedanke ich mich herzlich bei Herrn PD Dr. Daniel Reuter für seine geduldige und freundliche Unterstützung bei der Anfertigung dieser Arbeit.

Mein weiterer Dank für Ihre Hilfe und Unterstützung gilt Herrn Georg Schultheiss, Herrn Dr. Jens Kubitz und Herrn Dr. Gregor Kemming, sowie meinen Eltern und meinem Mann Constantin.