

Fakultät für Medizin der Technischen Universität München

Klinische Validierung eines neuen Algorithmus zur kontinuierlichen Herzzeitvolumenmessung mittels arterieller Pulskonturanalyse

Mark Weinert

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur
Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.- Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. Priv.- Doz. Dr. U. J. Pfeiffer
2. Univ.- Prof. A. Kastrati

Die Dissertation wurde am 05.12.2002 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die
Fakultät für Medizin am 09.07.2003 angenommen.

Meinen Eltern

Meiner Mutter

Abkürzungsverzeichnis	6
1 Einleitung	8
1.1 Historie	8
1.2 Aktuelles.....	8
1.3 Der ideale Parameter	11
1.4 Welche Alternativen zum Pulmonalkatheter gibt es?.....	12
1.5 Theoretische Aspekte der Pulscontur-Analyse.....	14
1.5.1 Allgemeines	14
1.5.1.1 Systolische Herzaktion	14
1.5.1.2 Diastolische Herzaktion.....	14
1.5.1.3 Einflussfaktoren der Compliance.....	15
1.5.2 Spezielles.....	17
1.5.2.1 Das Wesseling Modell.....	17
1.5.2.2 Nachteile	19
1.5.2.3 Miteinbeziehung der Compliance	20
1.5.2.4 Das nichtlineare Windkesselmodell	22
1.5.2.5 Die Berechnung des HZV unter Berücksichtigung der Compliance.....	22
1.5.2.6 Vorteile	26
2 Zielsetzung.....	28
3 Material und Methoden	30
3.1 Patientenkollektiv.....	30
3.1.1 Patientenbeschreibung.....	30
3.1.2 Indikationen und Einschlusskriterien.....	34
3.1.3. Kontraindikationen und Ausschlusskriterien	34
3.2.4 Postoperatives Monitoring	34

3.2 Versuchsaufbau.....	35
3.2.1 Aufbau des Messplatzes	35
3.2.2 Ermittelte Parameter	37
3.2.3 Kalibration.....	38
3.2.4 Untersuchungsgang.....	40
3.2.5 Messzeitplan	40
3.2.6 Studienprotokoll.....	41
4 Statistische Auswertung.....	42
5 Ergebnisse.....	43
5.1 Hämodynamische Bedingungen	43
5.2. Statistische Ergebnisse	44
5.2.1 Regressionsanalyse PCCO V1.1 gegen COpa.....	44
5.2.2 Regressionsanalyse PCCO V4.1 gegen COpa.....	45
5.2.3 Bland-Altman-Blod PCCO V1.1 und COpa	46
5.2.4 Bland Altman Blod PCCO V4.1 und COpa	47
5.2.5 Abweichung der HZV-Werte vom Mittelwert	49
6 Diskussion.....	51
6.1 Methodenkritik.....	51
6.1.1 Versuchsaufbau.....	51
6.1.2 Versuchsdurchführung	52
6.2 Kritische Betrachtung der Vergleichsmessung.....	55
6.2.1 Pulmonal arterielle Thermodilution.....	55
6.2.2 Pulskonturanalyse	57
6.2.3 Pulskontur- und pulmonalarterielle Thermodilution	60
6.3 Schlussfolgerung.....	62
7 Zusammenfassung.....	64

8 Literaturverzeichnis.....	66
9 Abbildungsverzeichnis	72
10 Tabellenverzeichnis.....	73
11 Anhang.....	75
12 Danksagung	100
13 Lebenslauf.....	101

Abkürzungsverzeichnis

AP	arterieller Druck
C.I.	„cardiac index“, Herzzeitvolumenindex
C.O., Q°_T , HZV	„cardiac output“, Herzzeitvolumen
CPPV	„continious positive pressure ventilation“, Beatmung mit kontinuierlich positivem Atemwegsdruck
CVP, ZVD	„central venous pressure“ zentralvenöser Druck
dp/dt_{max}	maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit
HF	Herzfrequenz
I	Indikator
IPPV	„intermittet positive pressure ventilation“ Beatmung mit intermittierend positivem Druck
IVV	Intravasales Volumen
LA	linker Vorhof
LAP	linksatrialer Druck
LV	linker Ventrikel
M	Menge
MAP	mittlerer arterieller Druck
MdTT	„median transit time“, Mediandurchgangszeit
MTT	„mean transit time“ mittlere Durchgangszeit
$p_a O_2$	arterieller Sauerstoffpartialdruck
PAP	Pulmonalarterieller Druck
Pat.	Patient
PCWP	„pulmonary capilary wedge pressure“ Pulmonalkapilärer Verschlussdruck
PEEP	„positive endexpiratory pressure“ Positiver endexpiratorischer Druck
PK	Pulmonalkatheter
RA	rechter Vorhof
RV	rechter Ventrikel

S_aO_2	arterielle Sauerstoffsättigung
T	Temperatur
T	Zeit
TBV	„total blood volume“, totales Blutvolumen
T_i	Temperatur des Injektats
TV	Thermovolumen
V_i	Volumen des Injektats

Einleitung

1.1 Historie

Als Otto Frank 1899 (Otto 1899 S.483), der große Pionier der Hämodynamik, vor mittlerweile über einhundert Jahren, die Grundformen des arteriellen Pulses beschrieb, setzte er mit dieser Grundlagenarbeit, obwohl hauptsächlich Biologe, einen Meilenstein in der Medizin.

Seitdem ist eine Menge Blut durch die Adern der Menschen geflossen.

1.2 Aktuelles

Die Möglichkeiten der modernen Medizin mögen im Vergleich zu damals nahezu grenzenlos erscheinen. Mit immer mehr, früher noch nicht denkbaren, außergewöhnlichen und komplizierten Situationen, wie z. B. mit herztransplantierten Patienten, sieht sich der moderne Intensiv-Mediziner konfrontiert, bei denen er, meistens schnell, Entscheidungen trifft, Diagnosen stellt und wenn möglich, die richtigen Therapien einleitet. Die an Komplexität ständig wachsenden Situationen erfordern, um rationale Entscheidungen treffen zu können, ein Optimum an Information, welches schnell verfügbar sein muss.

Die Zahl der technischen Hilfsmittel, die dem Arzt dabei zur Verfügung stehen, ist kontinuierlich gewachsen. Ein solches Hilfsmittel sollte einfach zu handhaben sein, Untersucher unabhängig, bei minimaler Invasivität ein Maximum an Informationen liefern, die zur richtigen Entscheidung führen und auch noch wirtschaftlichen Gesichtspunkten gerecht werden.

Wenn in der Intensivmedizin Fehler gemacht werden beruhen diese häufig auf falschen Informationen oder der unrichtigen Interpretation allgemein anerkannter Parameter und kommen die Solidargemeinschaft im Allgemeinen teuer zu stehen.

Der Zentral Venöse Druck (ZVD) zum Beispiel, wird noch immer von vielen Ärzten als Volumenparameter, der Pulmonal-arterielle-Verschluß-Druck (PAWP) als Vorlastparameter herangezogen. Obwohl seit längerem bekannt und durch zahlreiche Studien (Pfeiffer 1990 S.8; Lichtwarck-Aschoff, Beale et al. 1996 S.184; Lambermont, Detry et al. 1998 S.373) belegt, dass beide Parameter in weiten Bereichen nicht mit den von ihnen angenommenen Zuständen korrelieren und deshalb zur intensiven Volumentherapie nicht geeignet sind.

Weiterhin stellen schon allein die Verfahren um diese Parameter zu bestimmen einen zum Teil lebensgefährlichen Eingriff an dem Patienten dar. So konnte Connors in seiner Studie zeigen, dass Patienten, die mit einem Pulmonaliskatheter überwacht wurden zur Vergleichsgruppe ein um 23% schlechteres outcome hatten (Connors, Speroff et al. 1996, S. 893). Er hat damit den Niedergang des Pulmonaliskatheter eingeleitet, der für viele Intensivmediziner immer „noch *das* Werkzeug überhaupt ist.“(Gödje in Monitor).

Im Jahre 2001 konnte Polanczyk (Polanczyk, Rohde et al. 2001 S.309), der im Gegensatz zu Connors, dessen Studie retrospektiv angelegt worden war, in einer prospektiven Studie ein ähnliches Ergebnis zeigen, nämlich dass Pulmonaliskatheter keine Komplikationen verhindern konnten, aber Mortalität und Krankenhausverweildauer bei Patienten, die einen Pulmonaliskatheter erhielten, erhöht waren.

Wie aber soll man nun den Kreislauf monitoren?

Besonders auf der Intensivstation ist es von großer Bedeutung, über die Kreislaufparameter, insbesondere den Volumenstatus, genau und vor allen Dingen

auch schnell Bescheid zu wissen, am besten mit einem Blick, wenn möglich auch noch mit Verlaufskontrolle.

1.3 Der ideale Parameter

Der ideale Parameter hat folgende Eigenschaften:

- ∅ schnelle Verfügbarkeit
- ∅ einfache und sichere Messmethodik
- ∅ hohe Spezifität für das zu erfassende Substrat
- ∅ kontinuierliche Verfügbarkeit
- ∅ Untersucher unabhängig
- ∅ kostengünstig zu erheben
- ∅ bei jedem Patienten zu erheben, also auch bei Kindern
- ∅ geringer technischer Aufwand

Bis jetzt werden in den meisten Intensivstationen routinemäßig nur EKG, Herzfrequenz (HF), Arterieller Druck (AP), Zentral Venöser Druck (ZVD) und zur Volumen- und Nieren- Steuerung Ein- und Ausfuhr gemessen. Bei schwerkranken Patienten, bei denen es der behandelnde Arzt für nötig erachtet, wird häufig zusätzlich mit Hilfe des Pulmonalkatheters (PK) das Herz-Zeit-Volumen (HZV), der Systemische-Gefäß-Widerstand (SVR), der Herz-Index (HI), der Pulmonalarterielle-Verschluss-Druck (PAWP) und der Pulmonale-Gefäß-Widerstand (PVR) gemessen.

Die einzelnen Parameter des Pulmonalkatheter werden größtenteils diskontinuierlich gemessen. Nachteile sind hierbei, dass der PAWP nicht unbedingt mit dem Volumenstatus korreliert, den wir eigentlich messen möchten. Außerdem steht die Sinnhaftigkeit der PVR und ZVD Messung im Allgemeinen zur Debatte (Tuman, Carroll et al. 1989, S.632; Pfeiffer 1990, S.8; Lichtwarck-Aschoff, Beale et al. 1996, S.184; Connors 1997, S. 889).

Zusammenfassend kann man also sagen, dass die Informationsquellen des Intensivmediziners immer noch sehr lückenhaft sind und der Verbesserung bedürfen. Wünschenswert ist ein Hilfsmittel das schnell und zuverlässig, mit möglichst geringem Aufwand wichtige Informationen vermittelt und dadurch hilft, die richtigen Entscheidungen zu treffen.

1.4 Welche Alternativen zum Pulmonalkatheter gibt es?

Das Transoesophagialecho ist mit Sicherheit eine Methode, mit der man das HZV und den Volumenstatus gut abschätzen kann (Konstadt SN 1986 S.418; Shanewise JS 1999 S.870-84). Einen zusätzlichen Vorteil bietet es durch die Möglichkeit, die Herzklappen zu beurteilen und regionale Wandbewegungsstörungen als Hinweis auf eine Ischämie zu erfassen. Leider ist es in der Anschaffung sehr teuer und es erfordert einen hohen untersuchungstechnischen Aufwand. Dabei ist es sehr Untersucher abhängig. Im Übrigen erfasst es die gewünschten Parameter nur während der Untersuchung, somit diskontinuierlich. Im Übrigen hat es auch nicht unerhebliche räumliche Dimensionen. Zusammenfassend kann man also sagen, dass es für den Routineeinsatz nicht geeignet ist.

Zur Zeit gibt es drei Alternativen die erwähnt werden müssen bzw. in Betracht gezogen werden können:

1. Das Hemosonic von Arrow, ein Gerät das transösophagial den Fluss in der Aorta-Descendens misst (Boulnois JL 2000 S.127f).
2. Das CardiQ ein Esophagial Doppler Monitor von Deltx dessen Sonde die kurze Achse des linken Ventrikel misst (Valtier B 1998 S.77-79).

Die ersten Beiden sind Geräte, die, Methoden bedingt, nicht direkt ein Volumen messen können. Außerdem ist die korrekte Messung von der richtigen Platzierung der Messsonde abhängig die dislozieren kann. Des Weiteren misst das Hemosonic ausschließlich den Fluss in der Aorta *descendens* und setzt diesen starr auf 70% des gesamt HZV fest. Ohne Aussagen über den Rest machen zu können.

Aus diesen Gründen sind die oben erwähnten Geräte auch nicht mehr als eine Erwähnung wert.

Anders verhält es sich mit,

3. dem PICCO der Firma Pulsion. Es ist in der Lage folgende Parameter zu bestimmen:

- Ø HZV
- Ø HI
- Ø SVR
- Ø EVLW
- Ø ITBV
- Ø GEDV
- Ø AD
- Ø HR
- Ø SV
- Ø dpmax

Das PiCCO- Gerät ist für den Routineeinsatz entwickelt worden. Sein großer Vorteil liegt in der geringeren Invasivität, auf einen Pulmonalkatheter kann verzichtet werden, und der Möglichkeit, alle relevanten Kreislaufparameter (HZV, HR, SVR, SV, AD) *kontinuierlich* zu messen, so dass die aktuelle Kreislaufsituation mit einem Blick erfasst werden kann.

Das PiCCO- Gerät hat seine Zuverlässigkeit, Reproduzierbarkeit und Genauigkeit in zahlreichen Studien weltweit, bewiesen (Irlbeck, Forst et al. 1995, S. 493; Höke, Gödje et al. 1998, S. 76; Godje, Thiel et al. 1999, S. 1532; Goedje, Hoeke et al. 1999, S. 76; Höke, 2001, S. 74, Goedje, 2000 s.775; Goedje O, 2001 s.1344; Goedje, 2002 s.52-55; Godje, 2001 s.81; Zöllner C, 2000 s.125; Buhre W, 1999 s.437).

1.5 Theoretische Aspekte der Pulskontur-Analyse

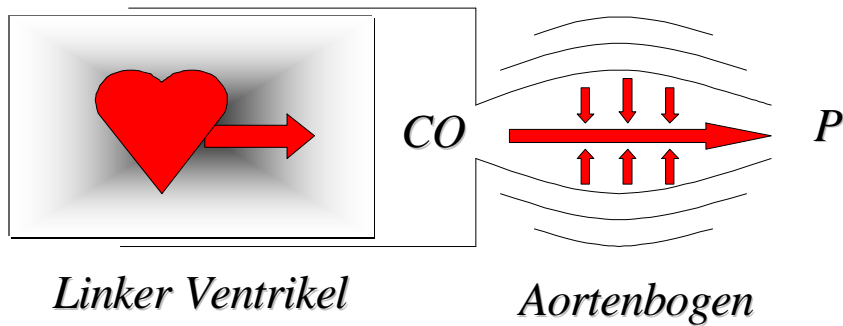
1.5.1 Allgemeines

1.5.1.1 Systolische Herzaktionen

In der systolischen Phase der Herzkontraktion wirft das Herz Blut in die Aorta aus. Zeitgleich fließt Blut von der Aorta in die Peripherie. Trotzdem nimmt dabei das Volumen des Aortenbogens im Normalfall zu, da die Menge resp. das Volumen des in die Peripherie abfließenden Blutes die des ausgeworfenen unterschreitet. Die Aorta wird dabei in Durchmesser und Länge gedehnt (Richter and Mittermayer 1984, S. 723; Gentile, Gross et al. 1988, S. 385; Gentile, 1988, S. 1012; Alexander, Burkhoff et al. 1989, S. H969; Lanne, Sonesson et al. 1992, S. 178)

1.5.1.2 Diastolische Phase der Herzaktion

In der diastolischen Phase fließt nun das meiste Blut, unter dem Druck der sich gedehnten Aorta in die Peripherie. Dieses Phänomen gewährleistet einen kontinuierlichen Blutfluss in die Peripherie und ist als die Windkesselfunktion der Aorta seit vielen Jahrzehnten bestens bekannt (Otto 1899, S. 483; Otto 1930, S. 27) Zur Verdeutlichung Abb. 1:



CO: Cardiac Output, P: Peripherie

Abbildung 1

1.5.1.3 Einflussgrößen der Compliance

Die Kontraktion der Aorta hängt, neben ihren individuellen elastischen Eigenschaften, im Wesentlichen von zwei Größen ab: dem Blutdruck und dem ausgeworfenen Volumen. Die Volumenänderung, in Abhängigkeit von der Druckänderung, stellt die sogenannte Compliance-Funktion dar. Da die Beziehung zwischen Blutfluss und Druck durch die Compliance-Funktion bestimmt wird, ist es möglich, diese aus der gleichzeitigen Messung des HZV und des Blutdruckes zu berechnen. Hierbei sollte der Druck in einer herznahen Arterie gemessen werden, um eine möglichst saubere Pulskurve zu erhalten, ohne Dämpfung oder Schleuderzacken.

In unserem Falle wurde ausschließlich in der A. Femoralis gemessen, wobei auch A. radialis oder A. brachialis möglich gewesen wären. Während der Kalibrierung der Pulskurve sind der Blutdruck P und das mit einer geeigneten Methode gemessene HZV notwendig, um die patientenspezifische Compliance-Funktion zu berechnen. Dadurch werden individuelle Unterschiede wie beispielsweise Alter, Geschlecht und Krankheit (z. B. Arteriosklerose, Aneurysmen, Arteritiden), oder Gefäßimplantate, die nicht durch eine Alterskorrektur mit berücksichtigt werden können, deren Vorhandensein man als Selbstverständlichkeit annehmen kann, und die in einigen Studien nachgewiesen wurden (Kouchoukos, Sheppard et al. 1970, S. 611, ; Richter and Mittermayer 1984, S. 723; Lanne, Sonesson et al. 1992, S. 178; Heintz, Gillessen et al. 1993, S. 1253; Yoshigi and Keller 1997, S. H19), mit einbezogen. Außerdem ist die Wand der Aorta inhomogen und nicht linear aufgebaut (Lanne, Sonesson et al. 1992, S. 178), woraus man auf weitere individuelle Unterschiede schließen kann, denen mit einer Berücksichtigung der Compliance Rechnung getragen werden muss.

Dies ist der *wesentlichste* Unterschied zur herkömmlichen Pulskonturanalyse nach Wesseling und dem modifizierten Algorithmus, die die Compliance nur über eine alleinige Alterskorrektur mit einbeziehen, deren Wert auf empirischen Messungen beruht und deshalb der individuellen Berücksichtigung, speziell nach Operationen, unterlegen ist.

1.5.2 Spezielles

1.5.2.1 Das Wesseling-Modell

Beruhend auf den Grundlagenarbeiten zum arteriellen Puls und der Windkesselfunktion der Aorta, die Otto Frank schon vor inzwischen einhundert Jahren erkannte (Otto 1899, S. 483) fügte er 1930 die Idee der Schätzung des Schlagvolumens aufgrund der Wellen und Windkesseltheorie hinzu (Otto 1930, S. 27), in der er schon damals auf die wesentliche Bedeutung der Elastizität der Aorta hinwies. Darauf aufbauend entwickelten Wesseling et al. in den achtziger Jahren das Modell der Pulskonturanalyse (Wesseling, Smith et al. 1974, S. 150), nachdem die bisherigen und auch heute noch angewandten Methoden, Herzminutenvolumen zu ermitteln, unzufriedenstellend sind. Ziel war es, das HZV kontinuierlich und weniger invasiv zu messen.

Das HZV wurde auf folgende Weise abgeschätzt:

- Ø Bestimmung des Beginns und des Endes der Systole aus der Blutdruckkurve
- Ø Berechnung der Fläche unter der Druckkurve, die den diastolischen Druck überschreitet und in den Zeitraum des Auswurfes fällt
- Ø Berechnung des Schlagvolumens (SV) nach der Formel:

$$SV = k \cdot (163 + HR - 0,48 \cdot MAP) \cdot \int_{tS}^{tE} (P(t) - AP_D) dt$$

SV	= Schlagvolumen
k	= Kalibrationskonstante
HR	= Herzfrequenz
MAP	= mittlerer arterieller Blutdruck

$P(t)$ = Druck in der Aorta
 AP_D = enddiastolischer Druck in der Aorta

Wobei κ die individuelle Kallibrations-Konstante, HR die Herzfrequenz, MAP der mittlere Blutdruck, $P(t)$ der Druck in der Aorta und AP_D der enddiastolische Druck in der Aorta ist.

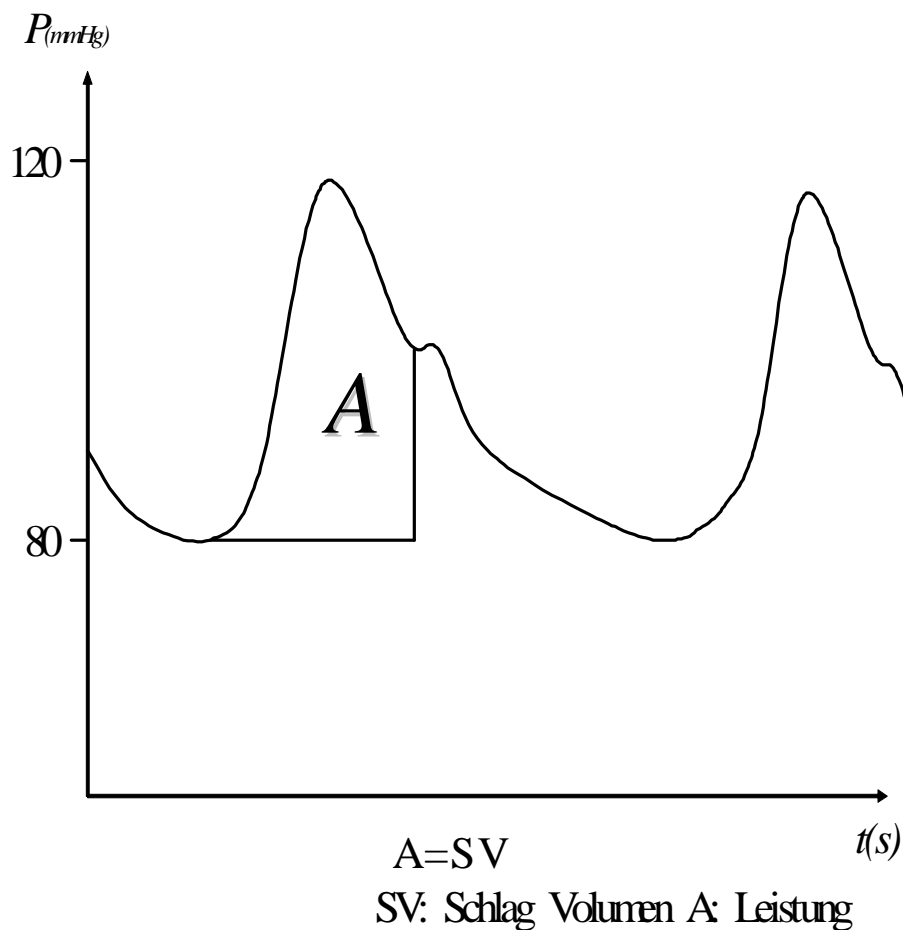
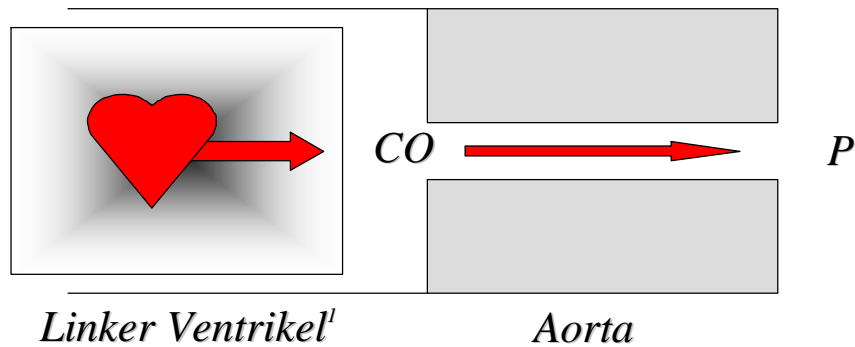


Abbildung 2

Diese Möglichkeit der Berechnung geht von einem starren Rohrsystem aus und berücksichtigt die Compliance der Aorta nicht.

Es wird bei der Berechnung nur der unelastische Teil mit einbezogen (siehe Abb. 3).



CO: Cardiac Output, P: Peripherie

Abbildung 3

1.5.2.2 Nachteile

Dieses Modell geht von der Annahme aus, dass der Blutfluss, der das HZV bestimmt, proportional zum Blutdruck ist und hat folgende Nachteile:

- ∅ Die Notwendigkeit der Erkennung des Aortenklappenschlusspunktes, um das Ende der Auswurfphase zu bestimmen
- ∅ die Abhängigkeit vom diastolischen Druck
- ∅ Nichtberücksichtigung der individuellen Compliance- Funktion
- ∅ Nichtberücksichtigung der Lage des Drucksensors.

1.5.2.3 Miteinbeziehung der Compliance

Bei der Neuentwicklung ging man davon aus, dass der Blutfluss durch folgende Gleichung beschrieben werden kann:

$$\dot{Q}(t) = \frac{P(t)}{SVR} + C(P) \cdot \frac{dP}{dt}$$

Q	= Fluss
P	= Druck
C	= Compliance
dP/dt	= Druckänderung
SVR	= Systemischer Gefäßwiderstand

Q ist der Fluss, P der Druck, C die Compliance und dP/dt die Druckänderung. Der erste Teil beschreibt den Auswurf des Herzens ohne die Compliance-Funktion.

$$\dot{Q}_1(t) = \frac{P}{SVR}$$

Q	= Fluss
P	= Druck
SVR	= systemischer Gefäßwiderstand

Ausgehend von der Annahme, dass mit zunehmenden Fluss (Q) auch der Druck (P) steigt, und der Fluss in einer Röhre durch den Widerstand R begrenzt wird, kann man den Fluss wie folgt beschreiben:

$$\Delta V = \dot{Q} \cdot \Delta t$$

V = Volumen

Q = Fluss

t = Zeit

Zusätzlich nimmt mit steigendem Fluss die Bedeutung der Compliance zu. Der Blutfluss in einem Zeitraum Δt bewirkt also eine Zunahme des Volumens (ΔV).

Daraus ergibt sich:

$$\dot{Q}_2(t) = \frac{\Delta V}{\Delta t}$$

$$\dot{Q}_2(t) = \frac{\Delta V}{\Delta p} \cdot \frac{\Delta p}{\Delta t}$$

$$\dot{Q}_2(t) = C(p) \cdot \frac{\Delta p}{\Delta t}$$

Q = Fluss

V = Volumen

P = Druck

t = Zeit

C = Compliance

Somit ist $C(P) = \Delta V / \Delta p$ die Compliance Funktion der Aorta des Patienten.

1.5.2.4 Das nichtlineare Windkesselmodell

Um weitere Details ableiten zu können, benutzen wir folgendes, nicht lineares, drei Elemente Windkessel Modell (Wesseling, Wit et al. 1983 S.16ff; Wesseling, Jansen et al. 1993) das die physiologischen Verhältnisse unter Berücksichtigung der wichtigsten Details (Compliance $C(P)$, Widerstand R , Impedanz $Z(P)$) darstellt.

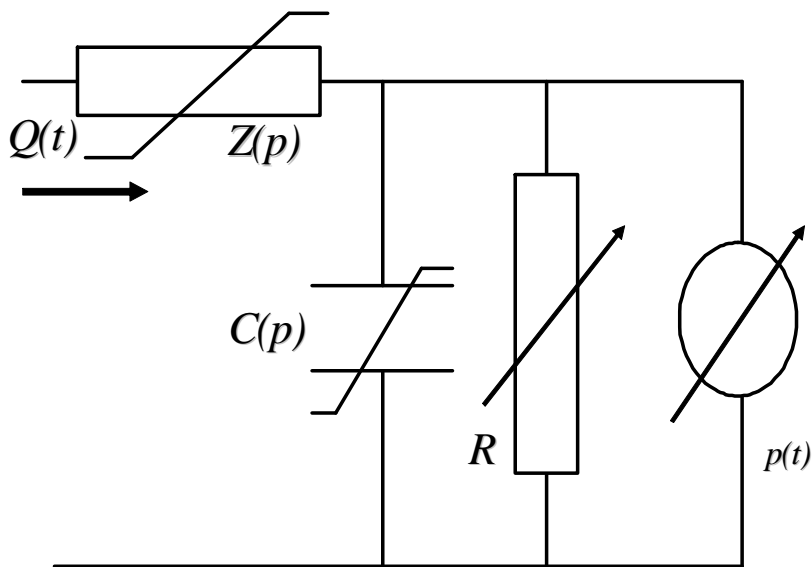


Abb.4

Compliance $C(P)$, Widerstand R , Impedanz $Z(P)$ Fluß $p(t)$

Abbildung 4

1.5.2.5 Die Berechnung des HZV mittels Pulskontur unter Berücksichtigung der Compliance

Ausgehend von diesen Voraussetzungen können wir, wenn wir die einzelnen Parameter identifiziert haben, den Blutfluss und damit auch das kontinuierliche HZV ermitteln. Das abgeschätzte HZV (CO_{pc}) muss dann die Fläche unter der Flusskurve während eines Herzschlages sein.

$$\tilde{CO}_{pc} = HR \cdot \int_{1/HR}^0 \dot{Q}(t) dt$$

CO_{pc} = abgeschätztes Cardiac Output Pulskontur

HR = Herzfrequenz

Q = Fluss

Das angenäherte HZV sollte dasselbe sein wie ein anderes, gleichzeitig mit einer geeigneten Methode bestimmtes (in diesem Falle mit PAK), so dass hier die gleichen Beziehungen gelten:

$$CO_{PAK} = HR \cdot \int_{1/HR}^0 \dot{Q}(t) dt$$

CO_{PAK} = Cardiac Output pulmonalarteriell

HR = Herzfrequenz

Q = Fluss

t = Zeit

Die Compliance beschreibt die Dehnbarkeit der Aorta, sie kann aus den messbaren Größen ermittelt werden.

Wenn R bestimmt wird vom mittleren arteriellen Druck MAP, dem zentral venösen Druck ZVD und dem HZV in der Beziehung:

$$R = \frac{MAP - ZVD}{HZV}$$

R = Widerstand

MAP = arterieller Mitteldruck

ZVD = zentralvenöser Druck

HZV = Herzzeitvolumen

kann man annäherungsweise, wegen der geringen Größe den ZVD weglassen:

$$R = \frac{MAP}{HZV}$$

R = Widerstand

MAP = arterieller Mitteldruck

HZV = Herzzeitvolumen

So kann man die Funktion der Compliance, nach Umformung, folgendermaßen darstellen:

$$C(P) = \frac{MAP^2 \cdot CO_{PAK}}{\langle dP/dt \rangle} \cdot \frac{1}{3 \cdot MAP \cdot P - 3 \cdot MAP^2 - p^2}$$

C = Compliance

P = Druck

MAP = arterieller Mitteldruck

dP/dt = Druckänderung zur Zeitänderung

Wobei $\langle dP/dt \rangle$ die mittlere Änderung des Druckes während einer diastolischen Herzaktion ist.

Da wir nun die Compliance und den Widerstand kennen, können wir, mit der schon oben genannten Gleichung, den Fluss berechnen:

$$\dot{Q}(t) = \frac{P(t)}{R} + C(P) \cdot \frac{dP}{dt}$$

Q	= Fluss
P	= Druck
R	= Widerstand
C	= Compliance
dP/dt	= Druckänderung zur Zeitänderung

Die Gleichung beschreibt den Blutfluss in Abhängigkeit von Blutdruck. Beide sind in Abb. 5 dargestellt.

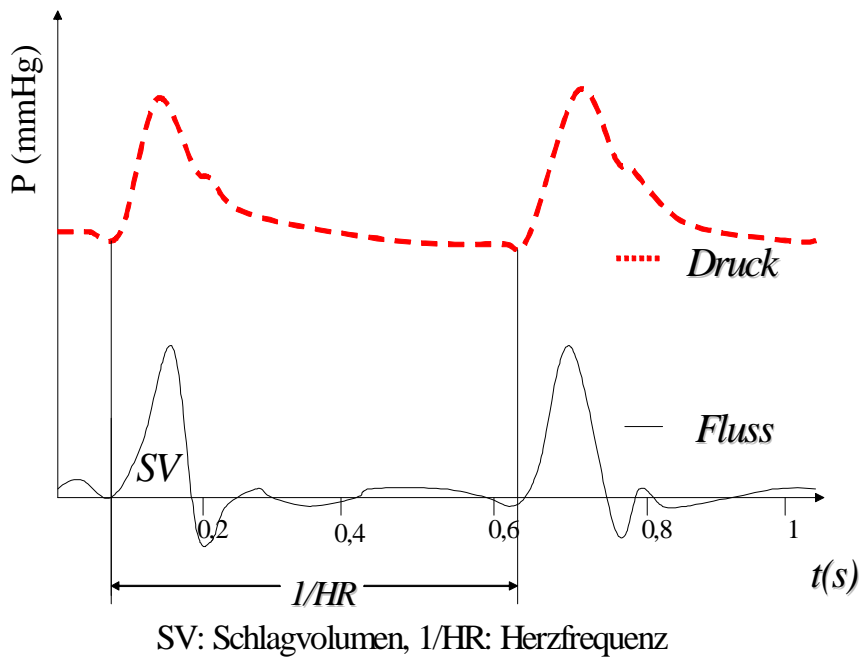


Abbildung 5

Zu sehen ist das Schlagvolumen welches

$$SV = \int_{1/HR}^{\circ} \dot{Q}(t) dt$$

SV = Schlagvolumen

Q = Fluss

dt = Zeitänderung

so berechnet wird und mit dem sich das HZV aus $SV \cdot HR$ errechnet.

Weitere Untersuchungen haben gezeigt, dass kleinere Korrekturen in Abhängigkeit vom mittleren arteriellen Druck MAP, systolischen Druck AP_S und diastolischen Druck AP_D zu einer zufriedenstellenden Berechnung des *kontinuierlichen Herz- Minuten- Volumens* CO_{PC} , mit einer echten Schlag- zu- Schlag Berechnung führen:

$$CO_{PC} = k \cdot (1 - 0,478 \cdot \frac{AP_S - AP_D}{AP_S + AP_D} - 0,00652 \cdot MAP + 0,000013 \cdot MAP^2) \cdot \tilde{C}O_{PC}$$

CO_{PC} = Cardiac Output

k = individuelle Kalibrationskonstante

AP_s = arterieller Druck systolisch

AP_d = arterieller Druck diastolisch

Wobei k durch $CO_{PAK} = CO_{PC}$ bestimmt wird.

Das PiCCO berechnet das kontinuierliche HZV von Schlag- zu- Schlag und mittelt über dreißig Sekunden.

1.5.2.6 Vorteile

Die Vorteile im Vergleich zum alten Wesseling- Modell liegen klar auf der Hand:

- Ø Die Verwendung der individuellen Compliance- Funktion des jeweiligen Patienten
- Ø Unabhängigkeit vom Aortenklappen- Schlusspunkt zur Ermittlung der Diastole
- Ø Unabhängigkeit vom diastolischen Druck
- Ø Berücksichtigt den Ort der Messaufnahme

2 Zielsetzung

Um zu zeigen, dass das Monitoring der kreislaufrelevanten Parameter mit dem PiCCO der bisher üblichen Messung mit dem PAK mindestens ebenbürtig ist und der zugrundeliegende Algorithmus weiter verbessert werden konnte, wurden postoperativ an Herzchirurgischen Patienten (n= 47) simultan Messungen mit dem PAK und dem PiCCO vorgenommen. Das Messfenster umfasste sechs Stunden nach Verlegung auf die Intensivstation H3A der Universitätsklinik Großhadern in München. Die sukzessive ermittelten Daten wurden aufgezeichnet und im Nachhinein mit einem verbesserten Pulskontur-Algorithmus, der bei der Berechnung des HZV die individuelle aortale Compliancefunktion mitberücksichtigt, erneut eingespielt und ausgewertet.

Dementsprechend lautete die Fragestellung:

„Klinische Validierung eines neuen Algorithmus zur kontinuierlichen Herzzeitvolumenmessung mittels arterieller Pulskonturanalyse“

Die Ziele waren im Einzelnen:

Die Reproduzierbarkeit der einzelnen Messergebnisse der Pulskonturanalyse, anhand der Variationskoeffizienten aus sukzessive durchgeführten Einzelmessungen zu beurteilen.

Beschreibung der Genauigkeit der Pulskonturanalyse im Vergleich zur mit konventionellen Geräten ermittelten HZV- Messung, in diesem Falle Termodilution mittels Pulmonalkatheter.

Die Analyse des Bereichs in dem Änderungen des mit den PK ermittelten HZV durch die Pulskonturanalyse erfasst werden.

Folgerichtig die eventuell auftretende Fehler und Abweichungen zu dokumentieren.

Schließlich mit den aufgezeichneten Daten später den Wesseling Algorithmus mit dem neuen verbesserten Algorithmus zu vergleichen.

Es handelte sich hierbei um eine Lowest Risk Studie; die Deklaration von Helsinki in der Fassung von Hongkong 1989 (Association 1964, S. 5) wurde eingehalten.

3 Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

3.1.1 Patientenbeschreibung

Die Studie wurde auf der Herzchirurgischen Intensivstation des Klinikums Großhadern (H3A) der Ludwig- Maximilian- Universität in München durchgeführt. Dort wurden, postoperativ bei herzchirurgischen Patienten die intra- oder postoperativ mit Pulmonalkatheter, wenn es der behandelnde Arzt für notwendig erachtete, der nicht an der Studie beteiligt war, und Femoralisarterie versorgt wurden, über einen Zeitraum von sieben Stunden die Daten erhoben, indem in stündlichem Abstand sukzessive Einzelmessungen vorgenommen wurden.

Es wurden 54 Patienten gemessen von denen letztendlich 47 in die Studie aufgenommen wurden. Bei den sieben Patienten die nicht mit einbezogen wurden, geschah dies aus folgenden Gründen: Bei einem Patienten wurde die Pulskurve nicht aufgezeichnet, (menschliches Versagen), zwei gingen vor Ablauf der Messungen zurück in den OP und vier Patienten, wurden auf eine schlechte Pulskurve kalibriert. Der Alters median lag bei 68,5 Jahren, Gewicht, Größe und BSA lagen im median bei 72Kg, 170m und 1,81 m² (siehe dazu auch Tab. 1, 2 und 3). Kein Patient verstarb während der Studie. Es wurden keine Komplikationen durch die Studie beobachtet.

Patientengut

Mehrfachnennungen bei kombinierten OP's

OP	ACVB	33
	AKE	12
	MKE	7
	HTX	4
	Aortenbogenersatz	3
	Aortapatch	1
	Cardiomyoplastie	1
	Carotisdesobliteration	1
	Carotisplastik	1
	TKE	1
	Batista-OP	1
Größe	Median	170
Gewicht	Median	72
BSA	Median	1,81
Alter	Median	68,5
Geschlecht	männlich	27
	weiblich	20

ACVB: Aorto-Coronarer-Venen-Bypass, AKE: Aortenklappenersatz, MKE: Mitralklappenersatz, HTX: Herztransplantation, TKE: Trikuspidalklappenersatz

Tabelle 1

Pat.	Alte	Größe	Gewicht	BSA	Sex	Vasoaktive Medikation	SVR	HZV
147	75	165	55	1,5	w	Dop	944-1678	4,2-6,6
148	85	168	48	1,53	w	Adr, Dob, Isu, Dop	1140-1655	2,9-4,7
149	58	176	77	1,9	m	Dop, Adr, Nor	544-746	7,3-10
150	69	160	32	1,3	w	Dop	1141-1533	4,3-5,4
151	50	176	74	1,9	m	Nor, Art, Dop	656-877	7,2-7,6
152	70	158	49	1,5	w	Dop, Isu	1029-2000	3,0-5,7
153	61	170	100	2,1	m	Dox	1057-1113	6,1-6,7
154	71	182	85	2,1	m	Ard, Dox	710-800	6,0-6,4
155	74	186	82	2,1	m	Dox, Enx, Ard	690-888	5,9-8,0
156	73	170	82	1,9	m	Nit, Dop, Ard, Enx	458-670	8,6-9,6
157	85	147	44	1,3	w	Ard, Dob, Dop	876-1120	3,8-4,2
158	77	162	56	1,6	w	Dop, Ard, Dob	873-1365	3,3-6,5
159	64	160	49	1,5	w	Isu, Ard, Dox, Enx	922-1367	4,2-4,8
160	76	162	56	1,6	m	Ard, Dob, Dop, Enx, Nit	922-1295	4,0-4,6
161	61	167	72	1,8	m	Dox, Ard	605-668	7,3-8,0
162	63	160	72	1,8	w	Isu, Ard, Dop	709-965	6,9-8,1
163	37	178	65	1,8	w	Nit, Dox, Ard	669-1055	4,0-7,9
164								
165	37	178	65	1,8	w	Dop, Ard	859-936	5,36-5,8
166	75	180	78	2	m	Ard, Dop, Dob, Flo	1150-1461	3,9-4,8
167	53	175	75	1,9	m	Ard, Nit, Dop	866-1129	5,3-6,1
168	66	173	87	2	m	Dop, Ard	646-924	6,5-8,4
169	74	180	78	2	m	Flo, Isu, Dop, Ard	967-1298	3,4-5,0
170	52	176	74	1,9	m	Nit, Dox, Dop	643-800	5,3-5,9
171	61	168	83	1,6	m	Ard, Nit, Dop, isu, Enx	844-974	4,6-7,2
172	76	169	69	1,8	m	Ard, Nor, Dox	591-775	5,9-6,9
173	72	158	100	2	w	NO, Ard, Dop,	1062-1159	4,7-6,5

Tabelle 2 (Ard = Adrenalin, Dox = Dopexamin, Dob = Dobutamin, Dop = Dopamin, Dil = Dilzem, Enx = Enoximone, Flo = Fidan, Nit = Nitro, NO = Stickstoffmonoxid, m = männlich, w = weiblich, SVR = systemischer Gefäßwiderstand, HZV = Herz-Minuten-Volumen)

Tabelle 2

Patier	Alte	Größ	Gewi	BSA	Se:	Vasoaktive Medikation	SVR	HZV
147	75	165	55	1,5	w	Dop	944-1678	4,2-6,6
148	85	168	48	1,53	w	Adr, Dob, Isu, Dop	1140-1655	2,9-4,7
149	58	176	77	1,9	m	Dop, Adr, Nor	544-746	7,3-10
150	69	160	32	1,3	w	Dop	1141-1533	4,3-5,4
151	50	176	74	1,9	m	Nor, Art, Dop	656-877	7,2-7,6
152	70	158	49	1,5	w	Dop, Isu	1029-2000	3,0-5,7
153	61	170	100	2,1	m	Dox	1057-1113	6,1-6,7
154	71	182	85	2,1	m	Ard, Dox	710-800	6,0-6,4
155	74	186	82	2,1	m	Dox, Enx, Ard	690-888	5,9-8,0
156	73	170	82	1,9	m	Nit, Dop, Ard, Enx	458-670	8,6-9,6
157	85	147	44	1,3	w	Ard, Dob, Dop	876-1120	3,8-4,2
158	77	162	56	1,6	w	Dop, Ard, Dob	873-1365	3,3-6,5
159	64	160	49	1,5	w	Isu, Ard, Dox, Enx	922-1367	4,2-4,8
160	76	162	56	1,6	m	Ard, Dob, Dop, Enx, Nit	922-1295	4,0-4,6
161	61	167	72	1,8	m	Dox, Ard	605-668	7,3-8,0
162	63	160	72	1,8	w	Isu, Ard, Dop	709-965	6,9-8,1
163	37	178	65	1,8	w	Nit, Dox, Ard	669-1055	4,0-7,9
164								
165	37	178	65	1,8	w	Dop, Ard	859-936	5,36-5,8
166	75	180	78	2	m	Ard, Dop, Dob, Flo	1150-1461	3,9-4,8
167	53	175	75	1,9	m	Ard, Nit, Dop	866-1129	5,3-6,1
168	66	173	87	2	m	Dop, Ard	646-924	6,5-8,4
169	74	180	78	2	m	Flo, Isu, Dop, Ard	967-1298	3,4-5,0
170	52	176	74	1,9	m	Nit, Dox, Dop	643-800	5,3-5,9
171	61	168	83	1,6	m	Ard, Nit, Dop, Isu, Enx	844-974	4,6-7,2
172	76	169	69	1,8	m	Ard, Nor, Dox	591-775	5,9-6,9
173	72	158	100	2	w	NO, Ard, Dop,	1062-1159	4,7-6,5

Tabelle 3 (Ard = Adrenalin, Dox = Dopexamin, Dob = Dobutamin, Dop = Dopamin, Di = Diltiazem, Enx = Enoximone, Flo = Fildena, Nit = Nitroglycerin, NO = Stickstoffmonoxid, m = männlich, w = weiblich, SVR = systemischer Gefäßwiderstand, HZV = Herz Minuten-Volumen)

Tabelle 3

3.1.2 Indikationen und Einschlusskriterien

Es handelte sich um Patienten an denen elektiv ein cardiochirurgischer Eingriff mit extrakorporaler Zirkulation (EKZ) vorgenommen wurde und die postoperativ auf der herzchirurgischen Intensivstation überwacht wurden.

Der jeweilige betreuende Anästhesist, der nicht an der Studie beteiligt war, entschied über den Ort der Blutdruckmessung ebenso, wie über die Notwendigkeit, einen Pulmonalkatheter als zusätzliches hämodynamisches Monitoring zu verwenden.

3.1.3 Kontraindikationen und Ausschlusskriterien

Patienten unter 18 und über 85 Jahren, sowie Patienten mit ausgeprägter arterieller Verschlusskrankheit wurden ausgeschlossen. Ebenso Patienten, bei denen die Unterstützung des Herzens mit einer arteriellen Ballonpumpe oder einem Novacor® notwendig wurde.

Die aufgezeichneten arteriellen Druckkurven wurden nach der Messung auf ihre Qualität hin überprüft und so wurden Patienten, bei denen die Kurven schlechte Signalqualität aufwiesen auch ausgenommen. Weiterhin Patienten, bei denen die Messungen nicht zu Ende geführt werden konnten, da sie vor Ablauf des Protokolls wieder zurück in den OP mussten.

3.1.4 Postoperatives Monitoring

Für die postoperative Überwachung auf der Intensivstation war jeder Patient standardmäßig mit folgendem Monitoring versorgt worden:

- Ø Kontinuierliche nicht standardisierte Fünfkanal-EKG-Ableitung
- Ø Urinableitung mittels Dauerkatheter oder suprapubischen Blasenfistel
- Ø Zweilumen ZVK in der Vena jugularis interna Größe 14/14 CH
- Ø Schleuse in der Vena jugularis interna Größe 8,5 CH
- Ø Pulmonalkatheter
- Ø Arterielle Blutdruckmessung in der Arteria femoralis, Größe 4 CH

3.2 Versuchsaufbau

3.2.1 Aufbau des Messplatzes

Nach Verlegung auf die Intensivstation wurde die übliche Überwachung des Patienten durch den Messaufbau wie folgt modifiziert.

Die Überwachung erfolgte standardmäßig mit Siemensmonitor (Sirecust 1281, Softwareversion TFZ-FXD) Siemens, Erlangen, Deutschland. Der arterielle Druckabnehmer des Überwachungsmonitors wurde durch PiCCO Monitoring Kit (PV8015 Pulsion Medical Systems, München, Deutschland) ersetzt, das arterielle Drucksignal durch das PiCCO (PiCCO PC8000, Pulsion Medical Systems, München, Deutschland) durchgeschleift und an den Siemens Monitor übergeben.

Das PiCCO wurde über eine serielle Schnittstelle zur Datenaufzeichnung mit einem Laptop verbunden.

Es wurde insbesondere darauf geachtet, keine gedämpften oder Kurven mit Schleuderzacken zu verwenden, da ja die Fläche unter der Pulskurve entscheidend für die Berechnung des HZV ist. Arterieller Druck und HR wurden über den PiCCO Druckaufnehmer (s. o.) gemessen. Die Pulskonturanalyse wurde über das PiCCO durchgeführt. Der Algorithmus zur Pulskonturanalyse wurde von Wesseling et al. (Wesseling, Smith et al. 1974, S. 151) entwickelt und wurde weiter oben ausführlich beschrieben.

Das PiCCO verwendet einen modifizierten Wesseling Algorithmus. Der Algorithmus wurde verändert, um Anfälligkeiten, verursacht durch Änderungen des MAP, besser begegnen zu können. Das Pulskontur HZV wird auf dem Monitor angezeigt und wird aus den jeweils letzten dreißig Sekunden gemittelt. Der systemische Gefäßwiderstand, SVR wird nach der Formel $SVR = (MAP - ZVD) / CO \cdot 80 (\text{dynes} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5})$ berechnet. Puls Frequenz (HR), Zentral venöser Druck (ZVD), und der Pulmonal- arterielle- Widerstand (PAP) wurden mit dem Siemens Monitor gemessen (Siemens Sirecust1281, Siemens Erlangen Deutschland). Alle Drucke wurden endexpiratorisch gemessen. Als Nullpunkt für die Druckmessung wurde, bei vielfältigen in der Literatur vorgeschlagenen Möglichkeiten (Verweij, Kester et al. 1986, S. 288; Pfeiffer 1990, S. 24; Lichtwarck-Aschoff, Beale et al. 1996, S. 180; Heck.M and Fresenius 1998, S. 214) einzig die Mitte des Thoraxes genommen. Die gemessenen Werte werden schriftlich auf einem von Dr.Pfeiffer entworfenen Daten- Erhebungs- Bogen fixiert und die jeweils letzten 120 Sekunden der Arterienpulskurve, also genau der Zeitraum in dem die Thermodilutionen durchgeführt wurden, werden über den mit dem PiCCO verbundenen Laptop aufgezeichnet. Dies wird, ohne die zuständigen Ärzte und Schwestern in der Behandlung des Patienten zu beeinträchtigen, über sechs Stunden jeweils stündlich einmal durchgeführt. Die Kalibration des PiCCO wurde manuell vorgenommen.

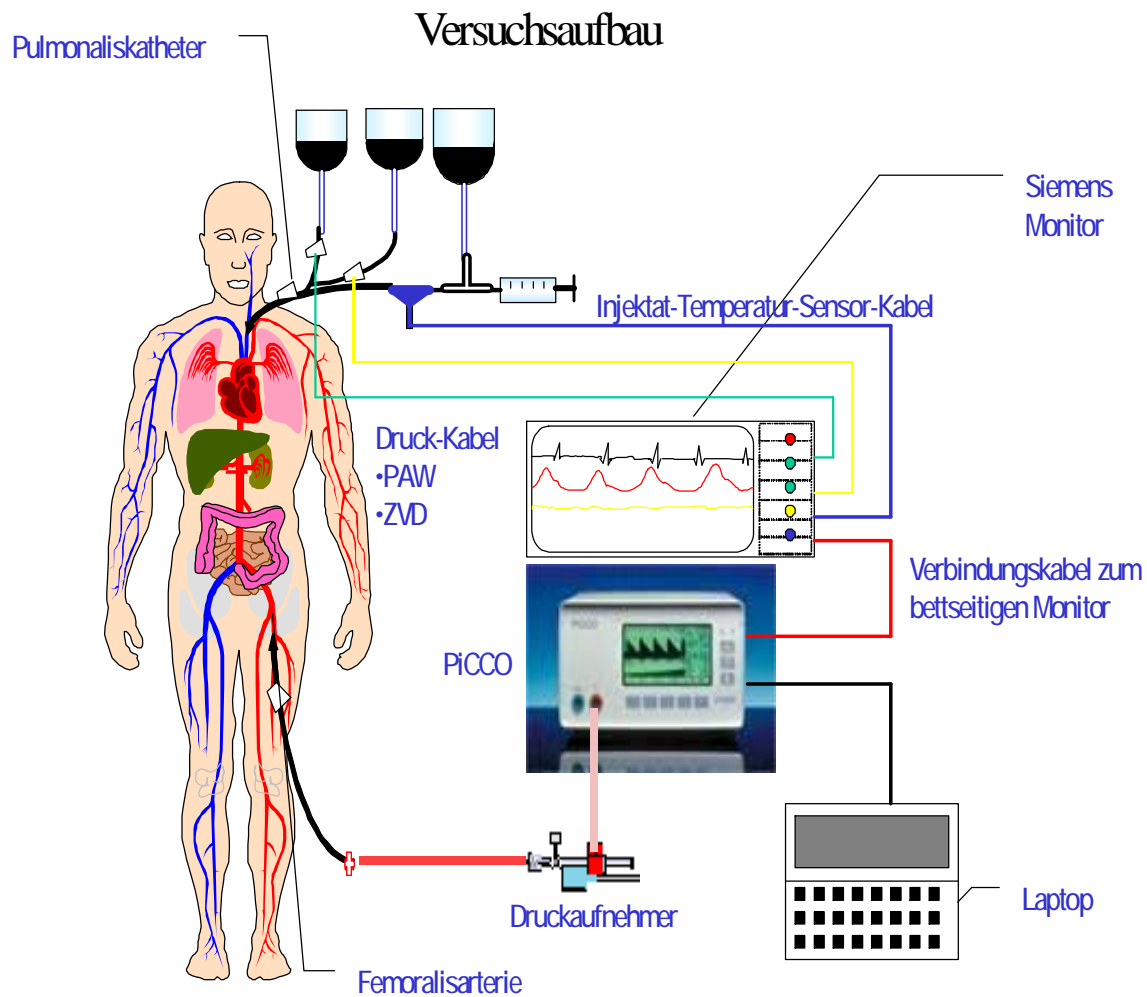


Abbildung 6

3.2.2 Ermittelte Parameter

- Ø Kontinuierliches HZV aus der Pulsconturanalyse (PCCOa) Puls Frequenz (HR)
- Ø Systolischer Druck (SAP)
- Ø Diastolischer Druck (DAP)

-
- Ø Mittlerer arterieller Druck (MAP)
 - Ø Schlagvolumen (SV)
 - Ø maximales Schlagvolumen (Svmax)
 - Ø minimales Schlagvolumen (Svmin)
 - Ø maximale Kontraktilität des Herzens (dP/dtmax)
 - Ø systemischer Gefäßwiderstand gemessen mit dem PiCCO (SVR)
 - Ø systemischer Gefäßwiderstand gemessen mit PK
 - Ø Zentral venöser Druck (ZVD)
 - Ø pulmonal Arterien Verschuß Druck (PCWP)
 - Ø Körpertemperatur gemessen über Pulmonalis Katheter (Tbpa)
 - Ø HZV gemessen mit PK (COpa)
 - Ø Beatmungsform
 - Ø Beatmungsfrequenz (RF)
 - Ø mittlerer Beatmungsdruck (mPaw)
 - Ø Verhältnis Inspiration zu Expiration (I:E)
 - Ø inspiratorische Sauerstoffkonzentration (FiO₂)
 - Ø die aktuelle kontinuierliche intravenöse Hämodynamik beeinflussende Medikation

Nach Abschluss der Studie wurden die so gewonnenen Werte noch einmal in das PiCCO mit neuem Algorithmus eingespielt, so dass ein direkter Vergleich der beiden Algorithmen, quasi am selben Patienten zu gleichen Bedingungen, möglich war.

3.2.3 Kalibration

Als Thermodilutions-Indikator wurde 10 ml 0,9% NaCl Lösung mit einer Temperatur zwischen 4 und 9 °C verwendet. Der Bolus wurde manuell in die Vena cava superior über das Vorhof- Lumen des PK injiziert.

Die Injektionen wurden, um Untersucher basierte Variationen zu vermeiden, über die ganze Studie hinweg vom gleichen Untersucher vorgenommen. Zur Kalibration wurden fünf, bei den folgenden Messpunkten dann drei aufeinanderfolgende Bolusinjektionen in einem Zeitraum von zwei Minuten zufällig, über den respiratorischen Zyklus verteilt (Jansen, Schreuder et al. 1990, S. 422) gegeben. Wenn eine Injektion verworfen werden musste, wurde eine weitere ersatzweise vorgenommen, bis drei akzeptable Messungen gemittelt werden konnten. Es wurde darauf geachtet, dass intravenös laufende Flüssigkeiten während den Messungen konstant und mit geringer Flussrate liefen.

Nach Verlegung auf die Intensivstation wurde die übliche Überwachung, wie oben beschrieben, verändert. Die korrekte Lage des Pulmonalkatheter und des ZVK wurde anhand der Druckkurve und des postoperativen Röntgen kontrolliert. Es werden die Parameter der Beatmung und die kontinuierliche aktuelle Medikation schriftlich fixiert.

Zur Kalibration wird der Patient gegebenenfalls in horizontale Lage gebracht. Es wird ein Nullabgleich der invasiv gemessenen Drucke (ZVD, PAD,AD) in Endexpiration vorgenommen, wobei die Mitte des Thorax als Nullpunkt angenommen wird. Weiterhin wird der pulmonal- arterielle- Verschluss- Druck (PAWP) gemessen, und in den Siemens Monitor eingegeben. Es werden fünf Einzelmessungen des HZV von Hand mittels PK vorgenommen und gemittelt. Das PiCCO wird auf den Mittelwert manuell kalibriert. Das PiCCO wird während der nächsten sieben Stunden nicht nachkalibriert. Die letzten 120 Sekunden der Pulskurve werden aufgezeichnet. Die Messwerte des Siemens Monitors und des PiCCO werden zur Dokumentation ausgedruckt.

3.2.4 Untersuchungsgang

Es werden die Parameter der Beatmung und die kontinuierliche aktuelle Medikation schriftlich fixiert. Der Patient wird gegebenenfalls in horizontale Lage gebracht. Es wird ein Nullabgleich der invasiv gemessenen Drucke (ZVD, PAD,AD) in endexpiration vorgenommen. Als Nullpunkt wird die Mitte des Thorax angenommen. Weiterhin wird der pulmonal-arterielle-Verschluß- Druck (PAWP) gemessen, und in den Siemens Monitor eingegeben. Es werden manuell drei Einzelmessungen des HZV von Hand mittels PK vorgenommen und gemittelt. Nach jeder Einzelmessung werden die kontinuierlichen hämodynamischen Parameter des PiCCO schriftlich fixiert.

Die letzten 120 Sekunden der Pulskurve werden aufgezeichnet. Die Messwerte des Siemens Monitors und des PiCCO werden zur Dokumentation ausgedruckt.

3.2.5 Messzeitplan

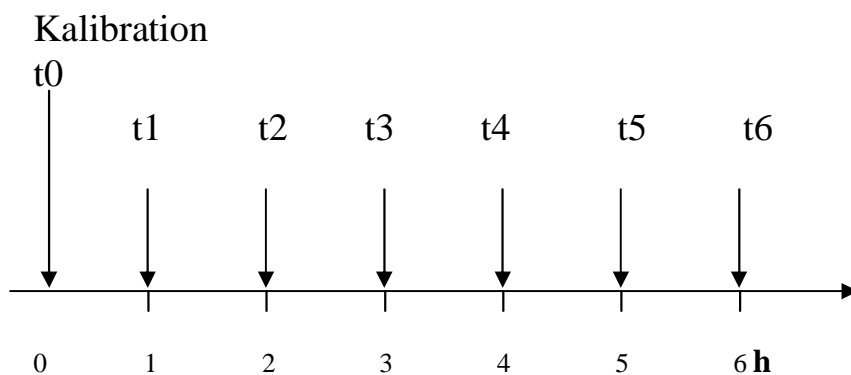


Abbildung 7

3.2.6 Studienprotokoll

Tabelle 4

Continuous Pulse Contour CO vs conventional CO Monitoring - Data Collection Sheet/Mark Weinert								
Name/Sex:		Set-up time PAC:		Diagnosis:		Patient-ID:		
Weight:		Set-up time AC:				Admiss. date:		
Height:		Age:				BSA (m2):		
			PICCO	Arryth	PiCCO	PiCCO		
Date	Time		PCCOa	mia?	HR	sAP		
dd-mm-yy	hh-mm		l/min	y/n	1/min	mmHg		
		BL-1	-----					
		BL-2	-----					
		BL-3	-----					
		BL-4	-----					
		BL-5	-----					
		BL-m	-----					
		1h-1						
		1h-2						
		1h-3						
		1h-m						
	PiCCO	PiCCO	PiCCO	PiCCO	PiCCO	PiCCO	PiCCO	
	dAP	mAP	SV	SVmax	SVmin	dP/dtmax	SVR	
	mmHg	mmHg	ml	ml	ml	mmHg/s	dyn*s*cm..	
BL-1			-----	-----	-----		-----	
BL-2			-----	-----	-----		-----	
BL-3			-----	-----	-----		-----	
	Siemens	Siemens	Siemens	Siemens	Siemens	Siemens	PiCCO	
	CVP	mPAP	PCWP	TBpa	COpa	SVR	Speichern	
	mmHg	mmHg	mmHg	°C	l/min	dyn*s*cm..	mm-hh	
BL-1							-----	
BL-2			-----				-----	
BL-3			-----				-----	
			-----				-----	
	VENTILATION							
	SB/PSV	RF	mPaw	I:E	FiO2	PaO2	GCS	
	IMV/CPV	1/min	cmH2O			mmHg	points	
BL-1								
BL-2								
BL-3								
			DRUGS					
BL-1	Ino-	Vaso-	Additional Diagnosis					
BL-2	tropes	active	Remarks/Complications					
BL-3	what/dose	what/dose						

4 Statistische Auswertung

Als Ergebnisse wurden jeweils die Mittelwerte der 3 sukzessive durchgeführten Einzelmessungen herangezogen.

1889 prägte Galton den Begriff der Regression (R. Gross 1997 S.186) bei seinen Studien zur Vererbung. Heute wird unter dem Begriff Regressionsanalyse ein Instrumentarium verstanden um den Zusammenhang zweier quantitativer Merkmale darzustellen, und zu bewerten. Sie ist heute eine der am meisten genutzten statistischen Techniken.(R. Gross 1997 S.186)

Da eine Einzel- Regressions- Auswertung bei jeweils sechs Messpunkten nicht sinnvoll erschien und auch nicht aussagekräftig ist (Bland and Altman 1986, S. 908; Bland and Altman 1995, S. 1085), wurde auf diese verzichtet und mehr aus historischen Gründen als der Vollständigkeit halber, eine Gesamtregression aller 287 Messpunkte vorgenommen.

Weiterhin wurden die Daten mit dem Bland- Altman- Blod untersucht (Bland and Altman 1986, S. 908), um eine relevante Aussage über die Zuverlässigkeit der Methode zu treffen und beurteilen zu können, inwiefern der neue Algorithmus tatsächlich eine Verbesserung darstellt. Beim Bland-Altman Blod werden nicht die Absolutwerte in die Berechnung mit einbezogen sondern die jeweiligen Differenzen der zu vergleichenden Methoden gegen ihre Mittelwerte gegeneinander aufgetragen. Die Streuung ist definiert durch die doppelte Standardabweichung (Mittelwert d ; Standardabweichung s). Dieses Verfahren ist zur Beurteilung zweier unabhängiger Methoden, die, wie in diesem Fall, beide nicht den wahren Wert messen können, entwickelt worden und damit wesentlich besser geeignet.

5 Ergebnisse

Die Ergebnisse werden in tabellarischer Form in Tabelle 5 und in graphischer Form in Abb 8 bis 11 wiedergegeben.

5.1 Hämodynamische Bedingungen

Siebenundvierzig Patienten wurden in die Studie aufgenommen. Alle bis auf zwei hatten einen komplikationslosen Verlauf und konnten von der Intensivstation verlegt werden. Gegen Ende der Studie waren erwartungsgemäß noch die Mehrzahl der Patienten beatmet ($n=27$). Insgesamt wurden 96 Dreifachmessungen CO_{pa} mit korrespondierenden CO_{pc} Messungen vorgenommen und diese dann am Computer noch einmal wiederholt, um so den alten Algorithmus mit dem Neuen, am gleichen Patienten bei identischen hämodynamischen Bedingungen vergleichen zu können. Das Pulmonal gemessene HZV reichte von 2,9 zu $10 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1}$, Pulsfrequenz von 72 bis 153 Schlägen/min, Mittlerer Arterieller Druck von 33 bis 112 mmHg, SVR von 574 bis $2000 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$. 13 Patienten hatten während der Messungen Arrhythmien, davon hatten 5 Patienten ventrikuläre und 8 supraventrikuläre Arrhythmien.

5.2 Statistische Ergebnisse

5.2.1 Regressionsanalyse PCCO V1.1 gegen COpa

Da, wie oben schon erwähnt, eine Regressionsanalyse der Einzelpatienten aufgrund der wenigen Messpunkte nicht aussagekräftig gewesen wäre (Bland and Altman 1986, S. 908 ; Bland and Altman 1995, S. 1085), entschieden wir uns, überwiegend aus historischen Gründen als der Vollständigkeit halber, für eine Gesamtregression die in Abb 8. zu sehen ist:

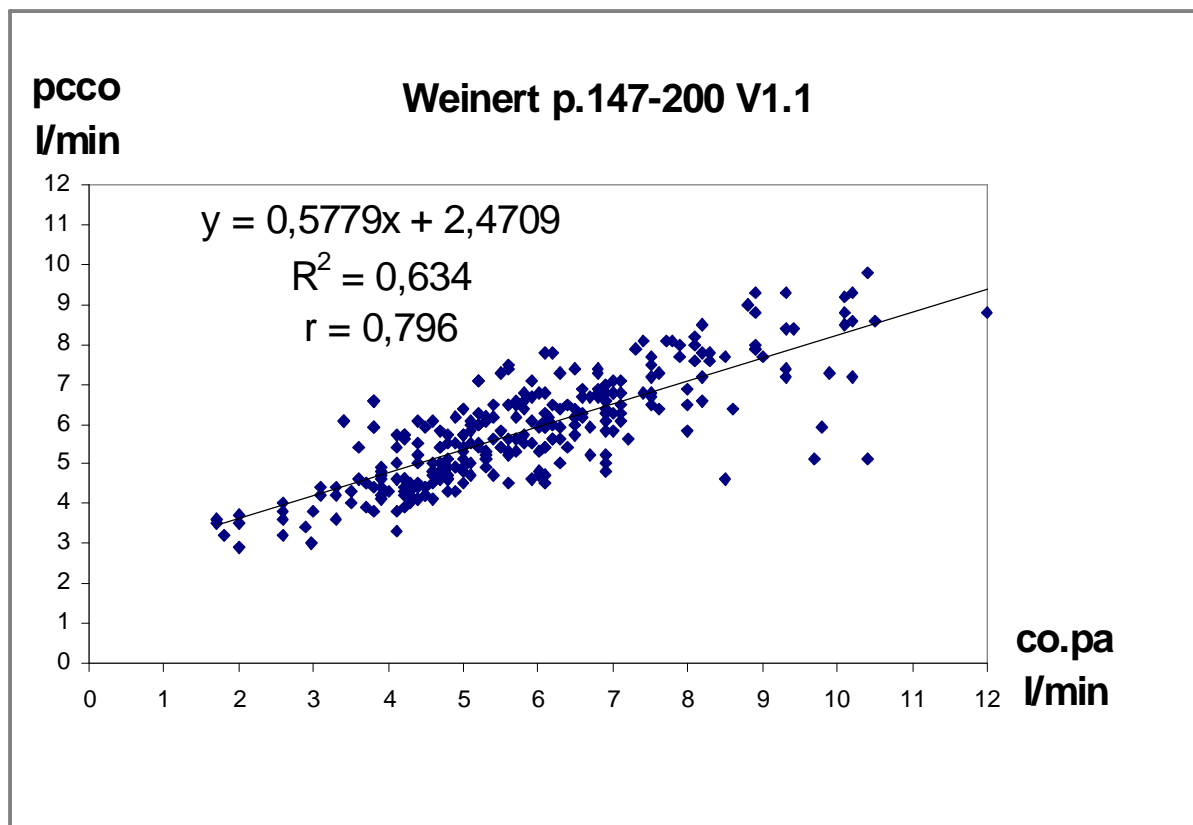


Abbildung 8 Regression PCCO V1.1 gegen COpa

R^2 ist dabei 0,634, ($r = 0,796$), die Auswertung mit dem V4.1 Algorithmus sehen wir in Abb. 9.

5.2.2. Regressionsanalyse PCCO V4.1 gegen COpa

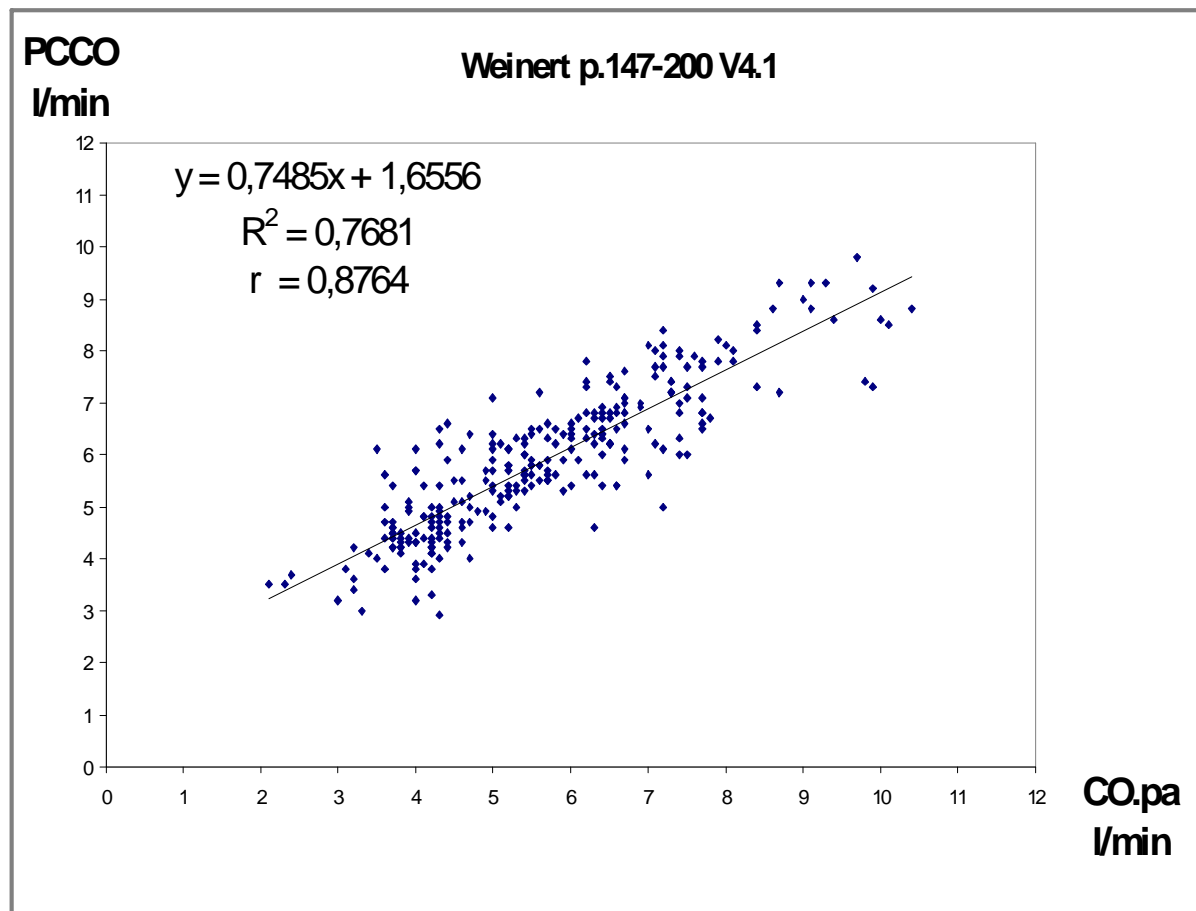


Abbildung 9 Regression PCCO V4.1 gegen COpa

Hierbei ist $R^2 = 0,7681$ ($r = 0,8764$).

Wesentlich besser zur Beurteilung von zwei Methoden, die beide nicht den wahren Wert messen können, insbesondere, da der Pulmonalkatheter systemimmanent eine große Streuung von bis zu +/-17%, im Mittel 5,4% hat, wie schon in der Originalarbeit von Ganz und Swan (Ganz, Donoso et al. 1971

S.394) beschrieben, ist der Bland Altman Blod (Bland and Altman 1986, S. 908). Aus verschiedenen Gründen ist er hier vorzuziehen. Zum Ersten misst er nur die Stärke der Verbindung von zwei Variablen, nicht aber deren Übereinstimmung. Zweitens hängt die Korrelation ganz entscheidend von dem Bereich der Messungen ab. Ein weiter Messbereich wird sicherlich eine bessere Korrelation haben, als ein enger, dazu siehe auch (Bland and Altman 1986, S. 908; Bland and Altman 1995, S. 1085). Der Signifikanztest mag eine Beziehung zeigen, doch wäre es äußerst verwunderlich wenn zwei Methoden, die dasselbe messen sollen, nicht in irgendeiner Weise in Beziehung ständen. Weiterhin können Daten, die eine schlechte Übereinstimmung haben, eine gute Korrelation haben (z. B. das Abnehmen der Störche und der Rückgang der Geburtenzahlen in Deutschland). Aus diesen Gründen ist der Bland- Altman-Blod vorzuziehen.

5.2.3 Bland-Altman-Blod PCCO V1.1 und COpa

Das Ergebnis für den V1.1 Algorithmus können wir in Abb. 11 sehen. Der Offset liegt bei 0,01, die doppelte Standardabweichung bei $2,25 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1}$.

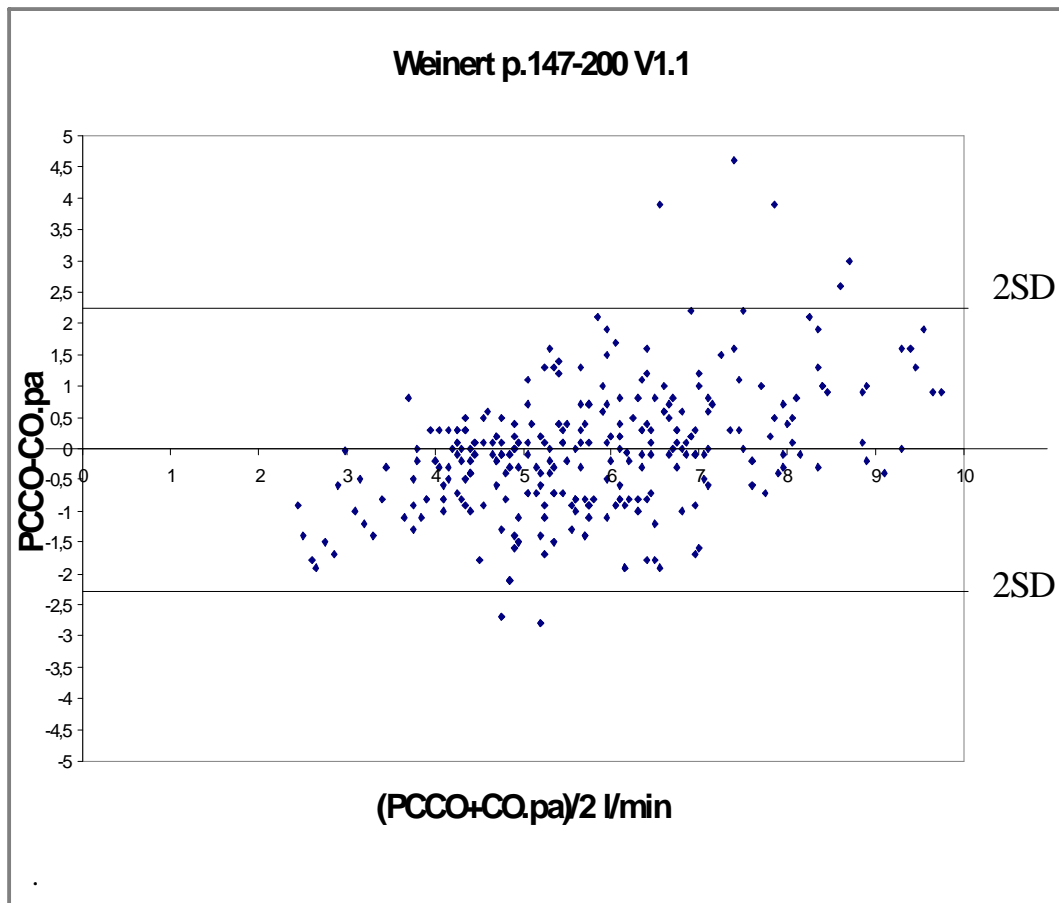


Abbildung 10 Bland Altman Blod PCCO mit V1.1 Algorithmus COpa

5.2.4 Bland Altmann Blod PCCO V4.1 und COpa

Hierzu im Vergleich der Bland Altmann Blod mit V4.1em Algorithmus (Abb.11). Der Offset liegt bei 0,25, die doppelte Standardabweichung bei $1.3 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1}$.

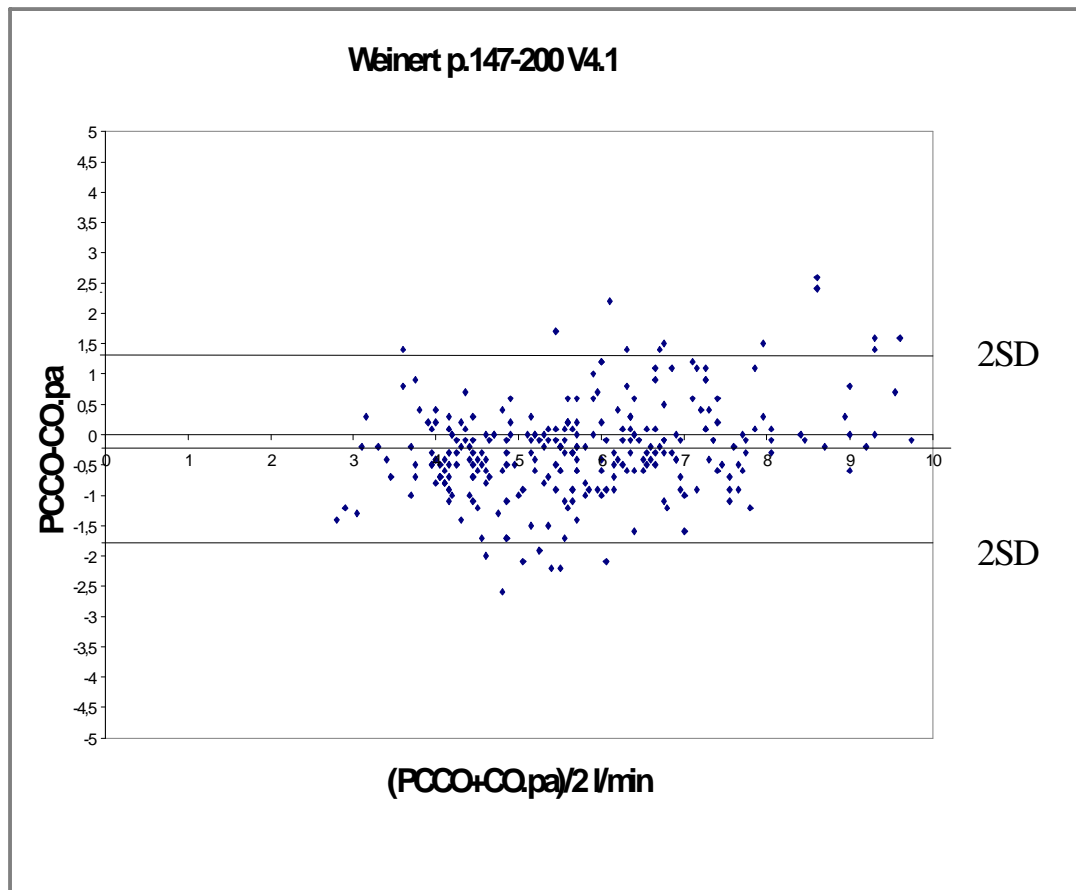


Abbildung 11 Bland Altman Blod PCCO mit V1.1 Algorithmus COpa

Die Ergebnisse sind noch einmal in der Tabelle 5 zusammengefasst.

Tabelle 5: Bias			
		bias (L*min ⁻¹)	2SD (l*min ⁻¹)
PCCOV 1.1 vs. COpa		0,01	2,25
PCCOV 4.1 vs. COpa		0,25	1,3

Die Daten repräsentieren die Ergebnisse aller Messungen während der Studie. (PCCO V1.1, HZV- Pulskontur mit altem Algorithmus, COpa, HZV mit Pulmonal- Arterien- Katheter, COpc V4.1, HZV- Pulskontur mit neuem Algorithmus

Tabelle 5 Bias

5.2.5 Abweichung der HZV-Werte vom Mittelwert

In den Abbildungen 12 und 13 sind die Unterschiede der jeweils ermittelten HZV-Werte der verschiedenen Algorithmen und Methoden dargestellt. Die maximale Differenz zwischen den HZV-Werten der unterschiedlichen Methoden beträgt 0,6 l/min. relativ maximal 10%. Somit liegt kein klinisch relevanter Unterschied vor. Die beiden Pulskonturalgorithmen zeigen keinen signifikant größeren Unterschied zur pulmonal arteriellen Thermodilution zum Zeitpunkt der Stunde 1-6 nach Kalibration. Damit kann der Zeitfaktor als Fehlerquelle ausgeschlossen werden.

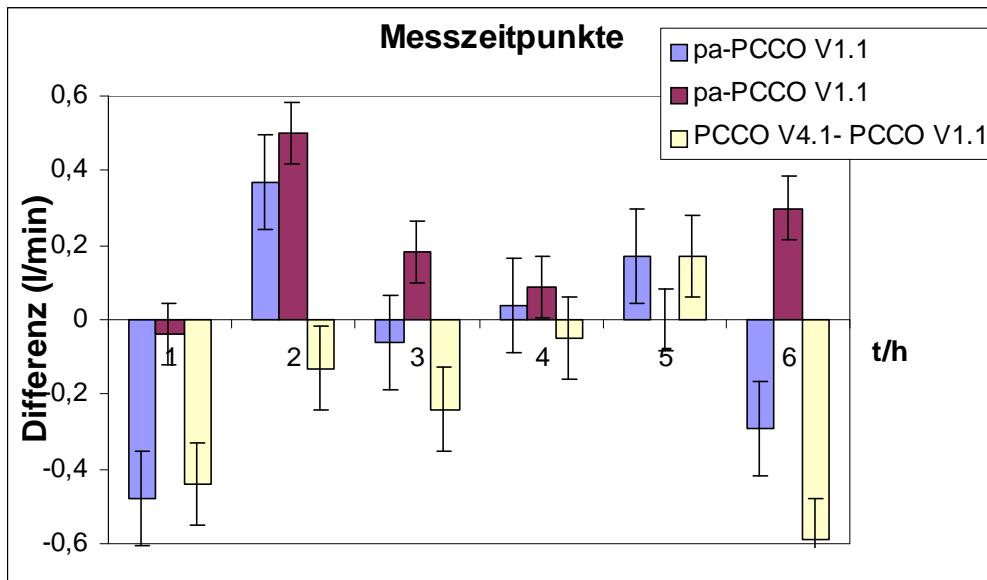


Abbildung 12 Unterschiede zwischen den gemittelten HZV-Messungen zu den verschiedenen Messzeitpunkten

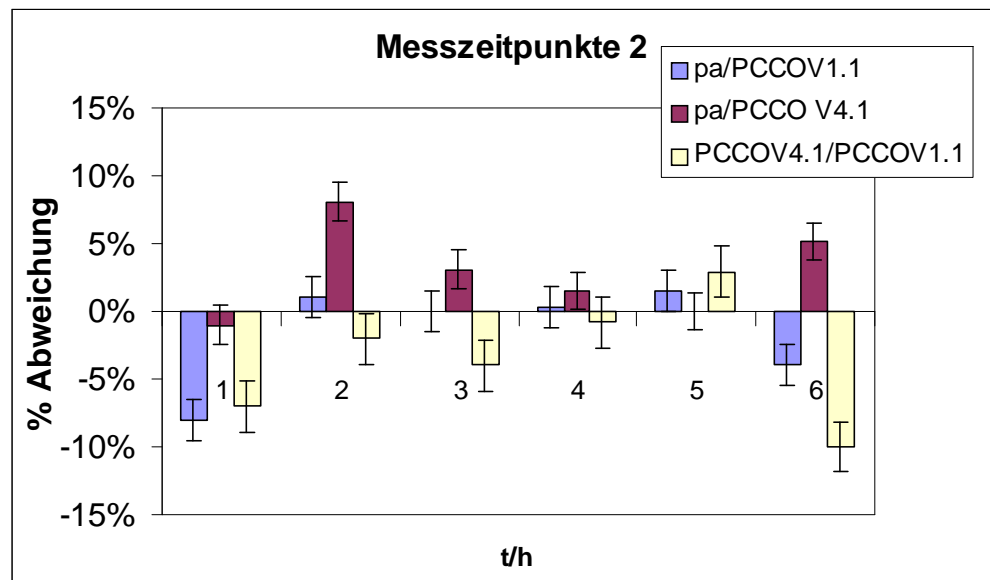


Abbildung 13 Prozentuale Abweichung der HZV- Werte vom Mittelwert zu den einzelnen Messzeitpunkten

6 Diskussion

6.1 Methodenkritik

6.1.1 Versuchsaufbau

Eine klinische, in vivo, Validierung der Pulskonturanalyse braucht ein geeignetes Referenzverfahren, Idealerweise eine Methode, die derzeit als Goldstandard betrachtet wird. Zu beurteilen ist dabei nur die Reproduzierbarkeit und die Zuverlässigkeit, nicht aber die Fähigkeit, den wahren HZV-Wert zu messen, da derzeit dazu keine Methode, in vivo, geeignet ist. Als Goldstandard zur Abschätzung des HZV wurde der Pulmonalkatheter gewählt, da er zu Studienbeginn als geeignete Methode erschien und von zahlreichen Studien als Referenzmethode anerkannt ist. (Stetz, Miller et al. 1982 S.1003; Bold J 1987 S.310; Marik, Pendelton et al. 1997 S.1546; Rodig, Keyl et al. 1998 S.198).

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt würde man eher die transpulmonale Thermodilution als Referenzmethode wählen, nachdem sie ihre Zuverlässigkeit in mehreren Studien bewiesen hat (Irlbeck, Forst et al. 1995, S. 493; Höke, Gödje et al. 1998, S. 76; Godje, Thiel et al. 1999, S. 1532; Goedje, Hoeke et al. 1999, S. 76; Höke, 2001, S. 74, Goedje O, 2001 S.775; Goedje, 2000 S.1344; Goedje, 2002 S.52-55; Godje, 2001 S.81; Zöllner C, 2000 S.125; Buhre W, 1999 S.437), aber vor allem wegen der geringeren Risiken für den Patienten, die ein Pulmonalkatheter mit sich bringt. Im Einzelnen sind das:

- Ø Thrombose; (Connors, Castele et al. 1985 S.567)
- Ø Verknotung (Lazzam, Sanborn et al. 1989 S.1422-24)
- Ø Infection und Sepsis (Mermel and Maki 1994 S.1020-1036),(Greene JF 1973 S.1525-1526)
- Ø Längere Krankenhaus Verweildauer (Connors, Speroff et al. 1996 S.889-897)
- Ø Erhöhte Mortalität(Connors, Speroff et al. 1996 S.889-897)
- Ø Pulmonalarterienruptur (Garber S 1986 S.220-222)
- Ø Lungeninfarkt (Pace NL 1975 S.893-894),(Colvin MP 1975 S.1107-1109)
- Ø Ventrikuläre Arrhythmien (Sakka 1997 S.271-280).

Der Vergleich einer pulmonalarteriellen Thermodilution mit der Pulskonturanalyse bleibt trotzdem problematisch, da die Pulskonturanalyse das HZV kontinuierlich „beat to beat“ bestimmt, während der Pulmonalkatheter diskontinuierlich *einen* HZV-Wert aus einer bis zu 15 Sekunden langen Messung ermittelt. Ein sinnvoller Vergleich der beiden Werte ist also nur möglich, wenn man den Pulskonturwert über 30 Sekunden mittelt.

Ein weiterer beachtenswerter Punkt ist, dass der Pulmonalkatheter das HZV im Lungenkreislauf misst, die Pulskontur das HZV des Körperkreislaufs. Es gibt Hinweise auf unterschiedliche Schlagvolumina an beiden Messorten, besonders bei beatmeten Patienten und stark variierenden Beatmungsbrücken, wie sie häufig bei Intensivpatienten bzw. bei postoperativen Patienten im Übergang von mechanischer Ventilation zu Spontanatmung - also genau bei dem untersuchten Patientengut – vorkommen. (KF 1962 S. 1545; Jansen, Schreuder et al. 1981 S. 587; van den Berg PCM 1997 S. 59,61)

6.1.2 Versuchsdurchführung

Von der Korrektheit der Intravasalen Druckmessverfahren, der angezeigten Beatmungsparameter ist ausgegangen worden unter der Annahme, dass sie den derzeitigen Anforderungen entsprechen und die Überprüfung auch nicht Ziel der Studie war.

Pulmonalkatheter und ZVK wurden postoperativ röntgenkontrolliert, jedoch ist beim Pulmonalkatheter durch Bewegung des Patienten, oder durch Lagerung eine Lageänderung nicht ausgeschlossen. Durch unterschiedliche beatmungsbedingte intrathorakale Druckschwankungen und ebenso durch teilweise beatmungsbedingte Durchblutungsänderungen der drei Lungenzonen nach West, sowie durch Anliegen der Katheterspitze an eine Gefäßwand können Messungen vom HZV durch den Pulmonalkatheter verfälscht werden (West J 1960 S.408; Wessel, Paul et al. 1971 S.651; Nishikawa and Dohi 1993 S.142).

Die Beurteilung der Qualität der Thermodilutionskurven wurde optisch durch den Untersucher durchgeführt. Die Möglichkeit zur standardisierten Injektion des Kältebolus durch eine Injektionsmaschine, wie sie eventuell wünschenswert gewesen wäre, stand leider nicht zur Verfügung. Des Weiteren ist es kein klinischer Standard, wird nicht zwingend gefordert und auch andere Studien verwenden manuelle Injektion zur Messung des HZV (Ganz, Donoso et al. 1971 S.393; Okamoto, Komatsu et al. 1986 S.980).

Um Untersucher basierte Bias bei der Thermodilution zu vermeiden, wurden alle Thermodilutionen vom selben Untersucher durchgeführt. Abweichungen von der Injektionstechnik, Kraft und Kontinuität konnten so unverändert gehalten werden.

Hauptaugenmerk bei der Datenaufzeichnung lag darin, den exakten Zeitpunkt für die Aufzeichnung des PCCO einzuhalten. Der Pulmonalkatheter berechnet das HZV über einen Zeitpunkt von bis zu 15 Sekunden vom Start der Injektion gemessen. Bei Schwankungen des PCCO, z. B. bei hämodynamisch instabilen Patienten, bei denen sich das PCCO um mehr als 0,1 l/min

unterschied, wurde der Mittelwert des PCCO im Zeitfenster der pulmonal arteriellen Thermodilution genommen.

6.2 Kritische Betrachtung der Vergleichsmessung

6.2.1 Pulmonal arterielle Thermodilution

Die pulmonal arterielle Thermodilution mit dem Pulmonalkatheter wird nun sei über 30 Jahren zur Messung des HZV bei kritisch kranken Patienten eingesetzt. Der Pulmonalkatheter erlebte einen Höhenflug und es gab eine Zeit in der fast jeder Intensivpatient ein „Recht“ auf einen Pulmonalkatheter zu haben schien. Inzwischen wird die Indikation sehr viel enger gestellt, manche Intensivmediziner verzichten ganz auf den Swan-Ganz-Katheter (Konarzewski 1996, S. 1328; Pasch 1997, S. 79; Rackow 1997, S. 901; Taylor, Calvin et al. 1997, S. 2064). Er war ein wichtiger Schritt auf dem langen Weg hämodynamischen Verständnisses. Seit einigen Jahren hören wir den „Swan-Song for the Swan-Ganz (Soni 1996, S. 763) trotzdem wird die Methode immer noch als sogenannter Goldstandard verwendet. Er ist hinreichend zuverlässig und hat eine bekannt eingeschränkte Genauigkeit. Schon Swan und Ganz beschrieben in ihrer Originalarbeit eine Streuung der HZV-Werte bis maximal +/- 17% im Mittel bei +/- 4% (Ganz, Donoso et al. 1971 S.393). Diese wird auch heute noch vom Hersteller so angegeben. Es gibt eine Reihe von Einflussfaktoren, die zu einer Fehlmessung bei der pulmonal arteriellen Thermodilution führen können. Zum Einen wie schon oben beschrieben intrathorakale Druckänderungen bei Beatmung und Spontanatmung, sowie das Anliegen der Katheterspitze an der Gefäßwand.

Eine Studie fand eine durch den Kältebolus induzierte Bradykardie, die zu einer Verminderung des HZV_{pa} geführt hatte, diese war allerdings nur kurzfristig und konnte im Übrigen bei unseren Versuchen nicht beobachtet werden. (Harris AP 1985 S.540) Ebenfalls temperaturbedingt kann ein Anstieg der Körpertemperatur nach voraus gegangender Hypotermie bei extra-korporaler-Zirkulation sein. Eine Arbeit beobachtete Fehler bis zu 50%

bei pulmonal arterieller Thermodulation in den ersten 30 Minuten nach extrakorporaler-Zirkulation. In unserer Arbeit fanden die Untersuchungen später statt und es konnten auch keine starken Änderungen des SVR oder des HZV postoperativ beobachtet werden, wie eigentlich geplant. Bedauerlicher und interessanter Weise fanden diese starken Änderungen durch Wiedererwärmung und/oder Ausschleichen der Katecholamine nicht statt.

Ursächlich hierfür waren zum Einen dass die Patienten entweder schon nicht mehr, oder über einen längeren Zeitraum als die sechs Stunden in dem sie sich im Messfenster befanden, katecholaminpflichtig waren. Zum Anderen, dass die meisten Patienten schon ausreichend erwärmt auf die Intensivstation kamen. Operationen in kontrollierter Hypothermie wurden nicht durchgeführt, so dass Widerstandsänderungen aufgrund von schneller Erwärmung nicht stattfanden. Einige Patienten konnten auch nicht direkt nach der Operation gemessen werden, so dass sie sich größtenteils, im Messfenster, in einem hämodynamisch stabilen Zustand befanden.

Weiterhin kann die individuelle Beatmungssituation mit den zyklischen Schwankungen des intrathorakalen Druckes der sich auf das HZV auswirkt, auf die Korrektheit der Messung Einfluss nehmen. Eine Indikatorverdünnungsmethode benötigt und setzt einen konstanten Fluss des Lösungsmediums voraus. Durch die Druckänderungen ergeben sich aber auch Änderungen des Blutflusses, so dass das HZVpa innerhalb eines jeden Respirationszyklus schwankt (Armengol J 1981 S.854; Jansen and Versprille 1986 S.78; Jansen, Schreuder et al. 1990 S.424). Um diese Änderungen zu mitteln empfehlen einige Autoren die HZV-Messung an zwei bzw. vier verschiedenen festen Zeitpunkten eines Respirationszyklus durchzuführen.(Armengol J 1981 S.854; Jansen, Schreuder et al. 1990 S.425). Sinnvoll ist dies jedoch nur bei einem starren Beatmungsmuster. Bei Patienten mit unregelmäßigem Atemmuster und assistierter Spontanatmung kann dies nicht sinnvoll durchgeführt werden und ist auch nicht klinischer Standard. Standard ist hingegen, mehrere Messungen, in diesem Fall drei, bzw. fünf zur

Kalibration, möglichst zufällig über den Respirationszyklus verteilt, durchzuführen (Jansen, Schreuder et al. 1990 S.422), da bei einzelnen Messungen die Schwankungen bei pulmonal arteriell gemessenen HZV bis zu 70% betragen können (Jansen, Schreuder et al. 1981 S.586). Um den Fehler bei der Kalibration möglichst gering zu halten, wurde hier mit fünf HZV-Messungen auf deren Mittelwert kalibriert. Trotzdem bleibt ein Restfehler, der sich natürlich so auf die Pulskonturanalyse überträgt.

Weiterhin müssen natürlich noch die erheblichen teils lebensbedrohlichen Komplikationen durch den Einsatz des Pulmonalkatheter erwähnt werden (s. S. 48).

Des Weiteren die schon erwähnte durch Connors 1996 (Connors, Speroff et al. 1996 S.889) belegte erhöhte Krankenhausverweildauer und erhöhte Mortalität die 2001 durch Polanczyk (Polanczyk, Rohde et al. 2001 S.309) erneut in einer prospektiven Studie nachgewiesen wurde.

Wie weiter oben angesprochen, würde heute ein anderes Verfahren als Referenzmethode herangezogen werden, die transpulmonale Thermodilution. Ein Pulmonalarterienkatheter ist hierfür nicht erforderlich. Über die üblichen Risiken die ein ZVK und ein arterieller Zugang bergen, bringt die Methode keine weiteren Risiken mit sich.

6.2.2 Pulskonturanalyse

Um das PCCO aus der arteriellen in der Femoralisarterie gemessenen Pulskurve zu ermitteln, wurde die Pulskonturanalyse mit dem HZV gemessen über den Pulmonalkatheter kalibriert. Danach umfasste der Messzyklus sechs Stunden, in denen die Pulskonturanalyse nicht nachkalibriert wurde. Die Ergebnisse wurden mit dem pulmonalarteriell gemessenen HZV-Werten

verglichen. Außerdem wurde die aufgezeichnete Pulscurve in einem neuen Algorithmus eingespielt und die so gewonnen Ergebnisse wiederum mit dem pulmonal arteriellen HZV verglichen und ausgewertet.

Als Störfaktoren für die Pulskonturanalyse können prinzipiell drei verschiedene Möglichkeiten identifiziert werden:

1. Fehler, die von der Messtechnik ausgehen. Von der korrekten Funktionsweise der eingesetzten Druckabnehmer ist auszugehen, trotzdem wurden die angezeigten Werte auf Plausibilität hin überprüft, um z. B. einen „continuous transducer shift“ auszuschließen. Die korrekte Positionierung der Druckaufnehmer wurde jedes Mal vor der Messung kontrolliert und auf Luftblasenfreiheit im Messsystem geachtet. Schleuderzacken zum Einen, stark gedämpfte arterielle Druckkurven zum Anderen liefern natürlich eine falsche Fläche als Grundlage für die HZV-Berechnung. Auch wenn Druckkurven mit Druckrosen gedämpft wurden, sind Fehler nicht auszuschließen.

2. die Kalibration auf einen fehlerhaften HZV-Wert. Die Übertragung des Fehlers der pulmonal arteriellen Messung auf die Pulskontur wurde schon besprochen.

3. Störungen die durch den Patienten, oder das Pflegepersonal auftreten können, wie z. B. Bewegungsartefakte, die eine genaue Messung der Herzfrequenz und des Blutdrucks schwierig machen.

Der wesentliche Punkt dieser Arbeit stellt die Miteinbeziehung der Compliance der Aorta mit in den Algorithmus zur Ermittlung des HZV dar. Warum ist das so? Der bisherige Algorithmus war auf das Erkennen des Aortenklappenschlusspunktes angewiesen um zu erkennen, wann die systolische Phase der Herzaktion beendet war und damit anfällig gegen Schleuderzacken, Extrasystolen oder verstrichene Aortenklappenschlusspunkte. Dies stellte das wesentlichste Problem des alten

Algorithmus dar. Nun, mit Kenntnis der Compliance der Aorta, kann die Windkesselfunktion mit in die systolische Herzaktion einbezogen werden und die Ermittlung des Aortenklappenschlusspunktes ist nicht mehr von Nöten. Des Weiteren werden durch Kenntnis der Compliance individuelle Charakteristika des Gefäßsystems mit berücksichtigt, siehe Punkt 1.6.2.2. Der neue Algorithmus der Pulskonturanalyse, aufbauend auf dem Wesseling-Modell, berücksichtigt neben Fluss und Volumen, Impedanz der Aorta, den peripheren Widerstand, nun auch die Compliance der Aorta, wie unter Punkt 1.6.2.5. beschrieben.

Eine weitere Einflussgröße auf das HZV sind degenerative Veränderungen im arteriellen System, die sowohl Form, als auch Geschwindigkeit der arteriellen Pulswelle beeinflussen. In einem Messfenster von sechs Stunden spielen sie allerdings keine Rolle, da innerhalb von diesem Zeitraum sicherlich keine einschneidenden degenerativen Veränderungen zu erwarten sind. Immer vorausgesetzt, die Pulskonturanalyse wurde auf eine korrekte Pulskurve kalibriert.

Katecholamine hingegen haben sehr wohl Einfluss auf die Form der Pulswelle, wie z. B. Nitroglycerin, das die Form der Pulswelle schon verändert, bevor es hämodynamische Wirkungen zeigt (O'Rourke MF 1996 S.151). Eben solche Effekte konnten für Nitroprussid und Hydralazin nachgewiesen werden (Zobel, Finkelstein et al. 1980 S.83).

Das Studiendesign war so ausgelegt, dass Pulskurven aufgezeichnet werden sollten, bei denen es zu starken Schwankungen des HZV und des systemischen Gefäßwiderstandes gekommen war um die Überlegenheit des neuen Algorithmus unter diesen Bedingung zu zeigen. Wie schon oben beschrieben, kam es nicht zu starken Änderungen des HZV oder SVR, so dass keine Aussage über die Zuverlässigkeit bei starken Schwankungen der erwähnten Parameter gemacht werden können. Eine Verbesserung des neuen Algorithmus konnte für relativ stabile hämodynamische Verhältnisse gezeigt werden. Dieses

Problem trat durch das klinische Design der Studie auf und hätte bei einem experimentellen Versuchsaufbau vermieden werden können. Allerdings ist das Verhalten für Zustände starker Schwankungen von Herzminutenvolumen, systemischer Gefäßwiderstände und Mittlerer-Arterieller-Druck für den alten Algorithmus schon beschrieben (Specht, Apenburg et al. 1991, s.A457; Höke, Gödje et al. 1998, s.76), bei denen er seine Zuverlässigkeit beweisen konnte, ist an eine Verschlechterung durch den neuen Algorithmus nicht zu denken, so dass sein weiterer klinischer Einsatz empfohlen werden kann. Dennoch sollten weitere klinische Studien erfolgen, um die letzten Zweifel zu beseitigen und um auf größere Fallzahlen blicken zu können um so eine festere Argumentationsgrundlage zu haben.

6.2.3 Pulskontur- und pulmonalarterielle Thermodilution

Sowohl der alte Algorithmus der Pulskonturanalyse wie auch der Neue zeigten gute Übereinstimmung mit der pulmonal arteriellen Thermodilution (siehe Punkte 5.2.1. bis 5.2.4.). Der Bias ist gering und es kann ein systemischer Fehler ausgeschlossen werden. Des Weiteren zeigt der Vergleich der PCCO V1.1 und PCCO V4.1 Messungen mit den pulmonal arteriellen Messungen über die Zeit keine signifikante Abweichungen, so dass der Zeitfaktor als Ursache für Fehler in der Pulskontur ausgeschlossen werden kann. Bei der Kalibrierung des PCCO überträgt sich der systemische Fehler des HZV pa auf die Pulskontur. Eine Variationsbreite bei der Thermodilution von bis zu 15% zwischen den einzelnen Messungen kann nicht weiter verringert werden (Stetz, Miller et al. 1982 S.1003) und bleibt so über den ganzen Messzeitraum bestehen. Durch die Übertragung dieses Fehlers verringert sich natürlich die Präzision der Pulskonturanalyse, die, da nicht nachkalibriert wurde, so erhalten bleibt.

Im Allgemeinen sind die Ergebnisse des PCCO V1.1 gut und die mit dem V4.1 Algorithmus sehr gut, so dass man von einer deutlichen Verbesserung sprechen kann.

6.3 Schlussfolgerung

In einer weiteren Studie würde man nicht den Pulmonalkatheter als Referenzmethode wählen, sondern die transpulmonale Thermodilution.

Es hat sich gezeigt dass:

1. Der V1.1 Pulskonturalgorithmus sehr zuverlässig ist, der V4.1 Algorithmus eine deutliche Verbesserung darstellt.

2. Somit kann man den klinischen Einsatz der Pulskonturanalyse weiterhin empfehlen. Die Pulskonturanalyse arbeitet stabil und zuverlässig, in den Bereichen, in denen sich SVR, HZV und Blutdruck änderten, konnten die Änderungen erfasst werden.

3. Probleme bei der Berechnung des HZV können auftreten bei Bewegungsartefakten, sowie bei arteriellen Pulskurven mit Schleuderzacken oder sehr gedämpften Pulskurven.

4. Wir konnten zeigen, dass es eine Alternative zum Pulmonalkatheter gibt. Deshalb sehen wir die Ebenbürtigkeit mit dem Pulmonalkatheter als bewiesen an und sind von der Zuverlässigkeit voll und ganz überzeugt. Durch seine geringere Invasivität, seinen ökonomischen Vorteil, die Möglichkeit weitere Parameter zu erheben, die mit einem Pulmonalkatheter nicht zur Verfügung stehen und durch seine kontinuierliche Erfassung der wichtigsten Parameter, hat sich das PiCCO allerdings dem Pulmonalkatheter deutlich überlegen gezeigt. Deshalb scheint es an der Zeit den Pulmonalkatheter abzulösen.

Inzwischen ist der Algorithmus ein weiteres Mal verändert worden. Inwieweit die neuen Veränderungen eventuell klinische Auswirkungen haben, sollten nun in Betracht der bisherigen Zuverlässigkeit, prospektive, internationale,

Multicenterstudien mit großen Fallzahlen zeigen. Schon stattgefunden haben Studien im OP (Godje, Thiel et al. 1999, S. 1532), im Herzkatheter (unveröffentlicht) und auf Verbrennungsstationen (unveröffentlicht).

Anzuregen wäre auch, bis größere Fallzahlen vorliegen, im Sinne einer evidenzbasierten Medizin, eine Auswertung der bisherigen Studien als Metaanalyse , um der Methode mehr Gehör zu verschaffen.

7 Zusammenfassung

Untersucht wurde, ob ein neuer Pulskonturalgorithmus (V4.1) des Gerätes PiCCO (Medical Systems, München) der, die individuelle Compliance der Aorta mit in die Berechnungen des HZV einbezieht dem bisherigen Algorithmus (V1.1), des gleichen Gerätes überlegen ist. Dazu wurden auf der herzchirurgischen Intensivstation H3A im Universitätsklinikum Großhadern 47 Patienten, die sich herzchirurgischen Eingriffen unterzogen hatten, gemessen. Als Referenzmethode zur Ermittlung des HZV wurde ein Pulmonalkatheter verwendet, den die Patienten von dem behandelnden Anästhesisten, der nicht an der Studie beteiligt war, aus anderer Indikation bekommen hatten.

Nachdem das Gerät kalibriert worden war wurden stündlich drei sukzessive Einzelmessungen durchgeführt. Hierbei wurden die Pulskurven im Messzeitraum aufgezeichnet und im Nachhinein in ein PiCCO das mit dem neuen Algorithmus ausgestattet war, eingespielt. So konnten die gleichen hämodynamischen Bedingungen simuliert werden. Es wurden 287 Einzelmessungen durchgeführt und ausgewertet. Als statistische Methoden wurden die Regressionsanalyse und der Bland Altman Blod (Bland and Altman 1986, S. 307) durchgeführt.

Bei PCCO V1.1 gegen COpa war $R^2 = 0,634$ ($r=0,796$), bei PCCO V4.1 gegen COpa $R^2 = 0,7681$ ($r=0,8764$). Beim Bland Altman Blod: PCCO V1.1 vs. COpa Bias = 0,01 l/min, 2SD = 2,25l/min; PCCO V4.1 vs. COpa Bias = 0,25 l/min, 2SD = 1,3 l/min.

Mit der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden dass der V4.1 Algorithmus dem V1.1 überlegen ist und seine Verwendung empfohlen werden kann. Außerdem konnte gezeigt werden, dass eine dem Pulmonalkatheter in Genauigkeit ebenbürtige Methode existiert, die ihm sogar aufgrund der

geringeren Invasivität überlegen ist. Es werden weitere prospektive Studien in verschiedenen Bereichen empfohlen, insbesondere bei Patienten mit hohen Schwankungen der Parameter HZV, SVR und MAP.

8. Literaturverzeichnis.

1. (1997). "Consensus statement of the Society of Critical Care Medicine's Ethics Committee regarding futile and other possibly inadvisable treatments." Crit Care Med **25**(5): 887-91.
2. (1997). "Pulmonary Artery Catheter Consensus conference: consensus statement." Crit Care Med **25**(6): 910-25.
3. Alexander, J., Jr., D. Burkhoff, Schipke, J., Sagawa, K. (1989). "Influence of mean pressure on aortic impedance and reflections in the systemic arterial system." Am J Physiol **257**(3 Pt 2): H969-78.
4. Armengol J, M. C., Balysy AJ, Wells AL (1981). "Effects of the respiratory cycle on cardiac output measurements: Reproducibility of data enhanced by timing thermodilution injections in dogs." Crit Care Med **9**: 852 - 854.
5. Association, W. M. (1964). The Declaration of Helsinki, Hong Kong.
6. Bland, J. M. and D. G. Altman (1986). "Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement." Lancet **1**(8476): 307-10.
7. Bland, J. M. and D. G. Altman (1995). "Comparing methods of measurement: why plotting difference against standard method is misleading." Lancet **346**(8982): 1085-7.
8. Bland, J. M. and D. J. Altman (1986). "Regression analysis." Lancet **1**(8486): 908-9.
9. Bold J, K. D., v. Bormann B, Scheld HH, Hempelmann G (1987). "Influence of cardiac output on thermal-dye extravascular lung water (EVLW) in cardiac patients." Intensive Care Med **13**: 310 - 314.
10. Boulnois JL, P. T. (2000). "Non-invasive cardiac output monitoring by aortic blood flow measurement with the Dynemo 3000." JCMC **16**: 127-140.
11. Colvin MP, S. T., Lewis CT (1975). "Pulmonary damage from a Swan-Ganz catheter." Brit J Anaest **47**: 1107-1109.

-
12. Connors, A. F., Jr. (1997). "Right heart catheterization: is it effective?" New Horiz **5**(3): 195-200.
 13. Connors, A. F., Jr., R. J. Castele, Farhat, N.Z. Tomoshefski, J.F. (1985). "Complications of right heart catheterization. A prospective autopsy study." Chest **88**(4): 567-72.
 14. Connors, A. F., Jr., T. Speroff, Dawson, N.V., Thomas, C., Harrell, F.E., Jr., Wagner, D., Desbiens, N., Goldmann, L. (1996). "The effectiveness of right heart catheterization in the initial care of critically ill patients. SUPPORT Investigators." Jama **276**(11): 889-97.
 15. Ganz, W., R. Donoso, Marcus, H.S., Forrester, J.S., Swan, H.J. (1971). "A new technique for measurement of cardiac output by thermodilution in man." Am J Cardiol **27**(4): 392-6.
 16. Garber S, C. H., Fujita R (1986). "Another wrong turn." J Clin Monit **2**: 142.
 17. Gentile, B. J., D. R. Gross, Chong, C.S., Hwang, N.H. (1988). "Segmental volume distensibility of the canine thoracic aorta in vivo." Cardiovasc Res **22**(6): 385-9.
 18. Godje, O., C. Thiel, Lamm, P., Reichenspuren, H., Schmitz, C., Schutz, A., Reichart, B. (1999). "Less invasive, continuous hemodynamic monitoring during minimally invasive coronary surgery." Ann Thorac Surg **68**(4): 1532-6.
 19. Goedje, O., K. Hoeke, Lichtwarck-Aschoff, M., Faltchauser, A., Lamm, P., Reichart, B. (1999). "Continuous cardiac output by femoral arterial thermodilution calibrated pulse contour analysis: comparison with pulmonary arterial thermodilution." Crit Care Med **27**(11): 2407-12.
 20. Greene JF, C. K. (1973). "Aseptic thrombotic endocardial vegetations. A comparison of indwelling pulmonary artery catheters." JAMA **225**: 1525-1526.
 21. Harris AP, M. C., Beattie C, Rosenfeld GI, Rogers MC (1985). "The Sholing of sinus rhythm during thermodilution cardiac output determination and effect of altering injectate temperature." Anesthesiology **63**: 540-541.
 22. Heck.M and M. Fresenius (1998). Repetitorium Anaesthesiologie. Heidelberg.
 23. Heintz, B., T. Gillessen, Wachenhorst, F., vom Dahl, R. Krebs, W. (1993). "Evaluation of segmental elastic properties of the aorta in normotensive and

- medically treated hypertensive patients by intravascular ultrasound.” J Hypertens **11**(11): 1253-8.
24. Höke, K., O. Gödje, Weinert, M., Thiel, C., Lamm, C., Reichard, B. (1998). “Gering invasive kontinuierliche HZV-Messung mit der Pulskonturanalyse im Vergleich zur Pulmonalarteriellen Thermodilution bei herzchirurgischen Intensivpatienten.” J. für Anästhesie und Intensivbehandlung **1**: 76.
25. Irlbeck, M., H. Forst, Briegel, J, Haller, M., Peter, K. (1995). “[Continuous measurement of cardiac output with pulse contour analysis].” Anaesthetist **44**(7): 493-500.
26. Jansen, J. R., J. J. Schreuder, Bogaard, JM., van Rooyen, W., Versprille, A. (1981). “Thermodilution technique for measurement of cardiac output during artificial ventilation.” J Appl Physiol **51**(3): 584-91.
27. Jansen, J. R., J. J. Schreuder, Settles, J.J., Kloek, J.J., Versprille, A. (1990). “An adequate strategy for the thermodilution technique in patients during mechanical ventilation.” Intensive Care Med **16**(7): 422-5.
28. Jansen, J. R. and A. Versprille (1986). “Improvement of cardiac output estimation by the thermodilution method during mechanical ventilation.” Intensive Care Med **12**(2): 71-9.
29. Jansen, J. R., K. H. Wesseling, Settels, J.J., Scheurer, J.J. (1990). “Continuous cardiac output monitoring by pulse contour during cardiac surgery.” Eur Heart J **11 Suppl I**: 26-32.
30. KF, H. (1962). “Thermal-dilution technics.” Circ Res **10**: 491-504.
31. Konarzewski, W. (1996). “Pulmonary artery catheterisation. Pulmonary artery catheters should be banned from intensive care units.” Bmj **313**(7068): 1328.
32. Konstadt SN, T. D., Mindich BP (1986). “Validation of quantitative intraoperative transesophageal echocardiography.” Anesthesiology **65**: 418-21.
33. Kouchoukos, N. T., L. C. Sheppard, MacDonald, D.A. (1970). “Estimation of stroke volume in the dog by a pulse contour method.” Circ Res **26**(5): 611-23.
34. Lambermont, B., O. Detry, D'Orio, V., Defraigne, J.O., Fossion, A., Gerard, P., Morcelle, R., Limet, R. (1998). “Effects of PEEP on systemic venous capacitance.” Arch Physiol Biochem **105**(4): 373-8.

-
35. Lanne, T., B. Sonesson, Bergquist, D., Bergtsson ,H., Gustavson, D. (1992).
“Diameter and compliance in the male human abdominal aorta: influence of age and aortic aneurysm.” Eur J Vasc Surg **6**(2): 178-84.
 36. Lazzam, C., T. A. Sanborn, Christian, F. (1989). “Ventricular entrapment of a Swan-Ganz catheter: a technique for nonsurgical removal.” J Am Coll Cardiol **13**(6): 1422-4.
 37. Lichtwarck-Aschoff, M., R. Beale, Pfeiffer, U.J. (1996). “Central venous pressure, pulmonary artery occlusion pressure, intrathoracic blood volume, and right ventricular end-diastolic volume as indicators of cardiac preload.” J Crit Care **11**(4): 180-8.
 38. Marik, P. E., J. E. Pendelton, Smith, R. (1997). “A comparison of hemodynamic parameters derived from transthoracic electrical bioimpedance with those parameters obtained by thermodilution and ventricular angiography.” Crit Care Med **25**(9): 1545-50.
 39. Mermel, L. A. and D. G. Maki (1994). “Infectious complications of Swan-Ganz pulmonary artery catheters. Pathogenesis, epidemiology, prevention, and management.” Am J Respir Crit Care Med **149**(4 Pt 1): 1020-36.
 40. Nishikawa, T. and S. Dohi (1993). “Errors in the measurement of cardiac output by thermodilution.” Can J Anaesth **40**(2): 142-53.
 41. O’Rourke MF, G. D. (1996). “Pulse wave analysis.” J Hypertens **14**: 147 - 157.
 42. Okamoto, K., T. Komatsu, Kanar, V., Shanchala, V., Kabul, K., Bahalodia, R., Shibutani, K. (1986). “Effects of intermittent positive-pressure ventilation on cardiac output measurements by thermodilution.” Crit Care Med **14**(11): 977-80.
 43. Otto, F. (1899). “Die Grundform des arteriellen Pulses.” Z Biol **37**: 483-526.
 44. Otto, F. (1930). “Schätzung des Schlagvolumens des menschlichen Herzens auf Grund der Wellen- und Windkesseltheorie.” Zeitschrift für Biologie **90**: 405-409.
 45. Pace NL, H. W. (1975). “Indwelling pulmonary artery catheters: Their relationship to aseptic thrombotic endocardial vegetations.” JAMA **233**: 893-894.
 46. Pasch, B. (1997). “Der Pulmonalkatheter Vom Boom zum Bann?” Anaesthesist **2**: 79-80.

-
47. Pfeiffer, U. (1996). Continuous Pulse Contour Cardiac Output Cardiac Preload and Performance and Extravascular Lung Water Monitoring Training Manual. Munich: 52.
48. Pfeiffer, U. J. (1990). Das intrathorakale Blutvolumen als hämodynamischer Leitparameter. Heidelberg, Bergmann, H.
49. Polanczyk, C. A., L. E. Rohde, Goldmann, L., Cook, E.F., Thomas, E.J., Marcantorio, E.R., Mangione, C.M., Lee, T. H. (2001). "Right heart catheterization and cardiac complications in patients undergoing noncardiac surgery: an observational study." Jama **286**(3): 309-14.
50. R. Gross, M. L. (1997). Prinzipien der Medizin.
51. Rackow, E. C. (1997). "Pulmonary Artery Catheter Consensus Conference." Crit Care Med **25**(6): 901.
52. Richter, H. A. and C. Mittermayer (1984). "Volume elasticity, modulus of elasticity and compliance of normal and arteriosclerotic human aorta." Biorheology **21**(5): 723-34.
53. Rodig, G., C. Keyl, Liebold, A., Hobbhahn, J. (1998). "Intra-operative evaluation of a continuous versus intermittent bolus thermodilution technique of cardiac output measurement in cardiac surgical patients." Eur J Anaesthesiol **15**(2): 196-201.
54. Sakka, S., Meier-Hellmann A, Reinhart K (1997). "Zur Effektivität der Pulmonalarterienkatheterisierung beim kritisch Kranken - Der Versuch einer Bestandsaufnahme." Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther **32**: 271-282.
55. Shanewise JS, C. A., Aronson S (1999). "ASE/SCA guidelines for performing a comprehensive intraoperative multiplane transesophageal echocardiography examination." Anesth Analg **89**: 870-84.
56. Soni, N. (1996). "Swan song for the Swan-Ganz catheter?" Bmj **313**(7060): 763-4.
57. Specht, M., C. Apenburg, Wichmann, K., Reinhart, K. (1991). "The accuracy of the continuous Cardiac Output Measurement by the Pulse Countour Method under changes in Systemic Vascular Resistance." Anesthesiology **75**: A457.

-
58. Stetz, C. W., R. G. Miller, Kelly, G.E., Raffin, T.A. (1982). "Reliability of the thermodilution method in the determination of cardiac output in clinical practice." Am Rev Respir Dis **126**(6): 1001-4.
 59. Taylor, R. W., Jr., J. E. Calvin, Matuschak, G. M. (1997). "Pulmonary Artery Catheter Consensus Conference: the first step." Crit Care Med **25**(12): 2064-5.
 60. Tuman, K. J., G. C. Carroll, Ivankovich, A.D. (1989). "Pitfalls in interpretation of pulmonary artery catheter data." J Cardiothorac Anesth **3**(5): 625-41.
 61. Valtier B, C. B., Belot JP (1998). "Noninvasive monitoring of cardiac output in critically ill patients using transesophageal Doppler." Am J Respir Crit Care Med **158**: 77-83.
 62. van den Berg PCM, G. C., Spaan JAE, Pinsky MR (1997). "Positive pressure inspiration differentially affects right and left entricular outputs in postoperative cardiac surgery patients." J Crit Care **12**: 56 - 65.
 63. Verweij, J., A. Kester, Stroes, W., Thijs, L.G. (1986). "Comparison of three methods for measuring central venous pressure." Crit Care Med **14**(4): 288-90.
 64. Wessel, H. U., M. H. Paul, James, G.W., Grahn, A.R. (1971). "Limitations of thermal dilution curves for cardiac output determinations." J Appl Physiol **30**(5): 643-52.
 65. Wesseling, K. H., J. R. Jansen, Settels, J.J., Schreuder, J.J. (1993). "Computation of aortic flow from pressure in humans using a nonlinear, three-element model." J Appl Physiol **74**(5): 2566-73.
 66. Wesseling, K. H., N. T. Smith, Nichols, W.W., Weber, H., Wit, B., de (1974). "Beat to Beat Cardiac Output from the arterial Pressure Pulse Contour." Boerhaave Course on Measurements in Anesthesia: 150-144.
 67. Wesseling, K. H., B. d. Wit, Weber, A.P., Smith, N. Ty. (1983). "A Simple Device for the Continuous Measurement of Cardiac Output." Adv. cardiovasc. Phys. **5**: 16-52.
 68. West J, D. C. (1960). "Distribution of blood flow and ventilation-perfusion ratio in the lung measured with radioactive CO₂." J Appl Physiol **15**: 405 - 410.
 69. Yoshigi, M. and B. B. Keller (1997). "Characterization of embryonic aortic impedance with lumped parameter models." Am J Physiol **273**(1 Pt 2): H19-27.

70. Zobel, L. R., S. M. Finkelstein, Carlyle, P. F., Cohn, J. N. (1980). "Pressure pulse contour analysis in determining the effect of vasodilator drugs on vascular hemodynamic impedance characteristics in dogs." Am Heart J **100**(1): 81-8.

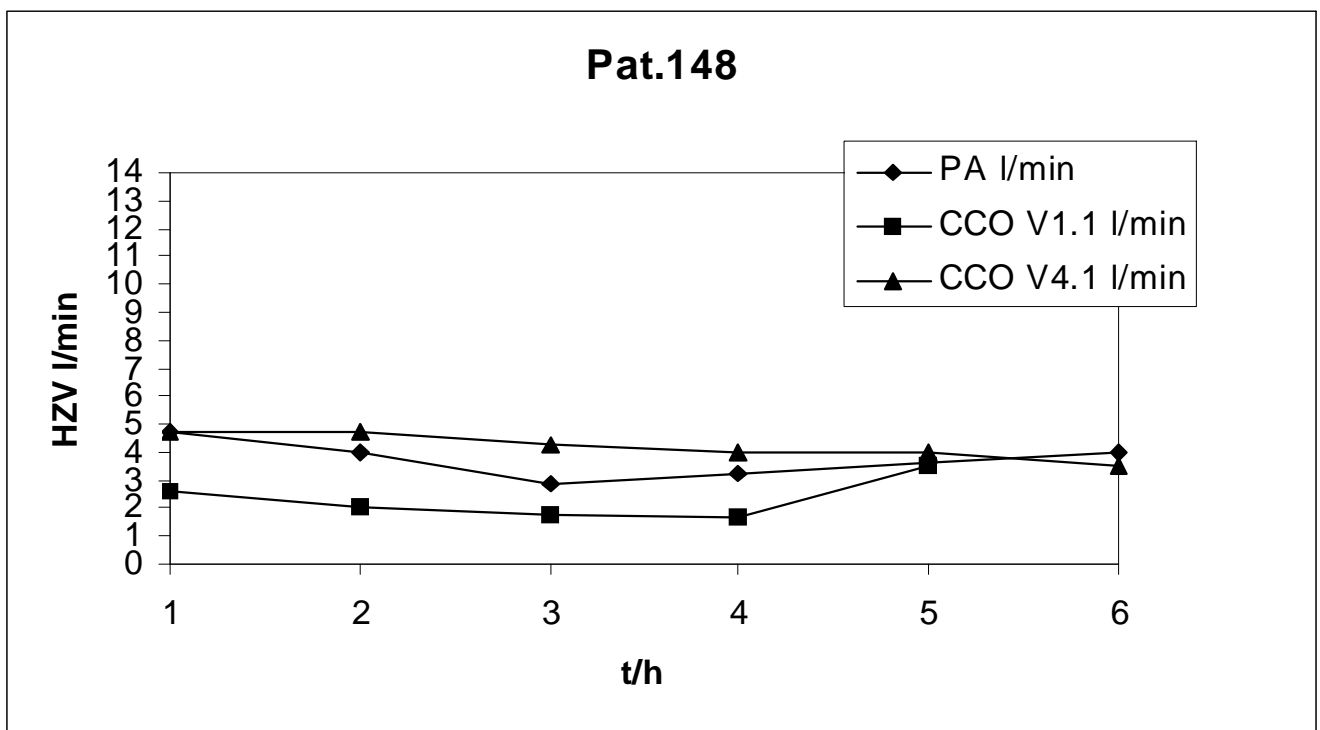
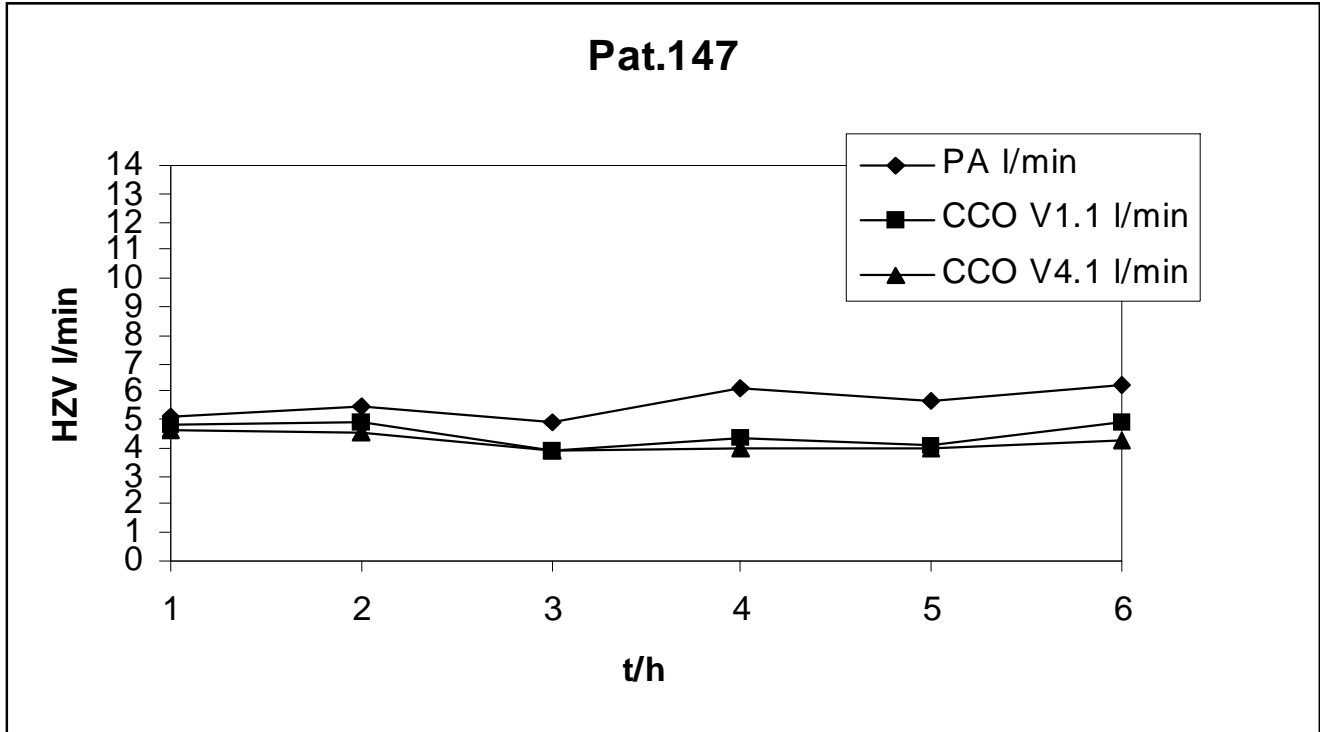
9 Abbildungsverzeichnis

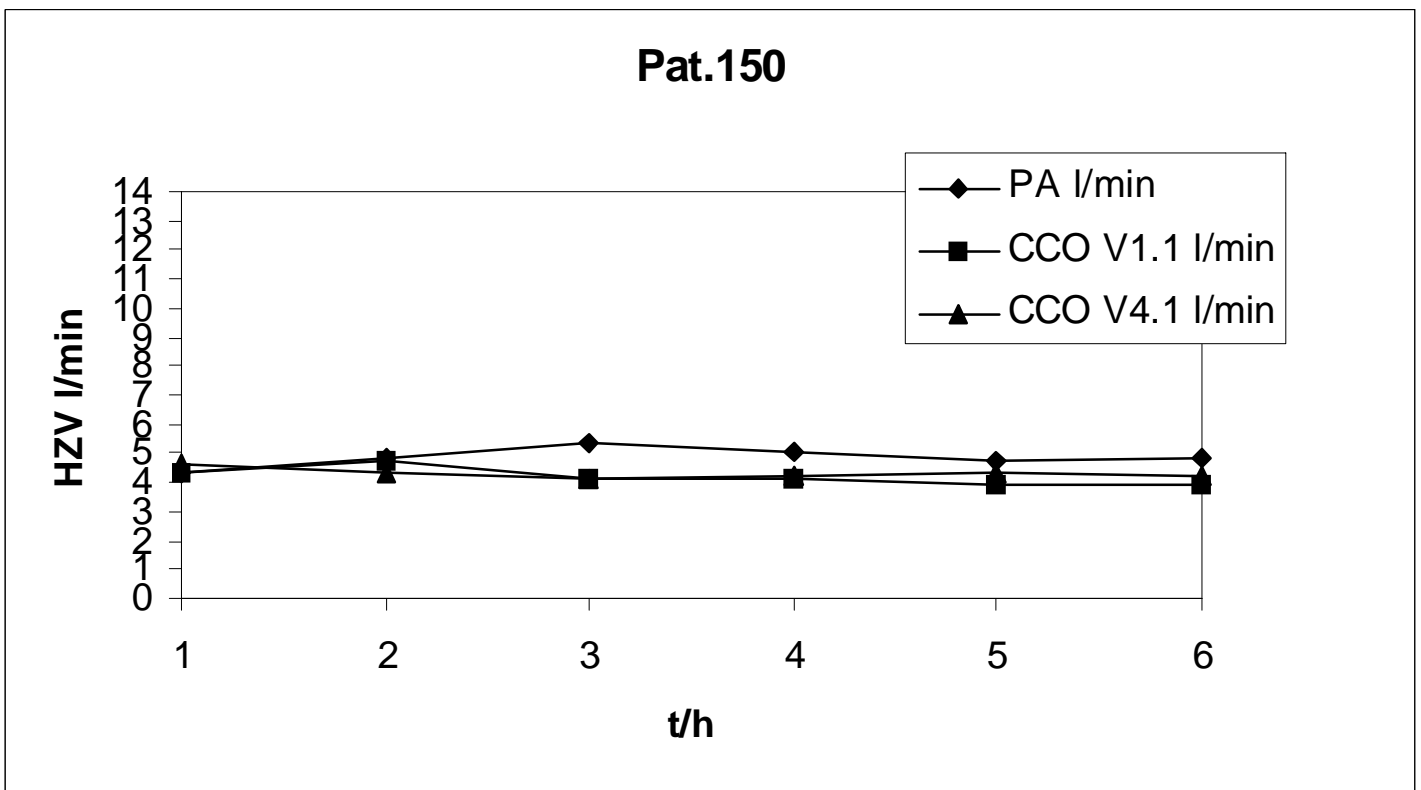
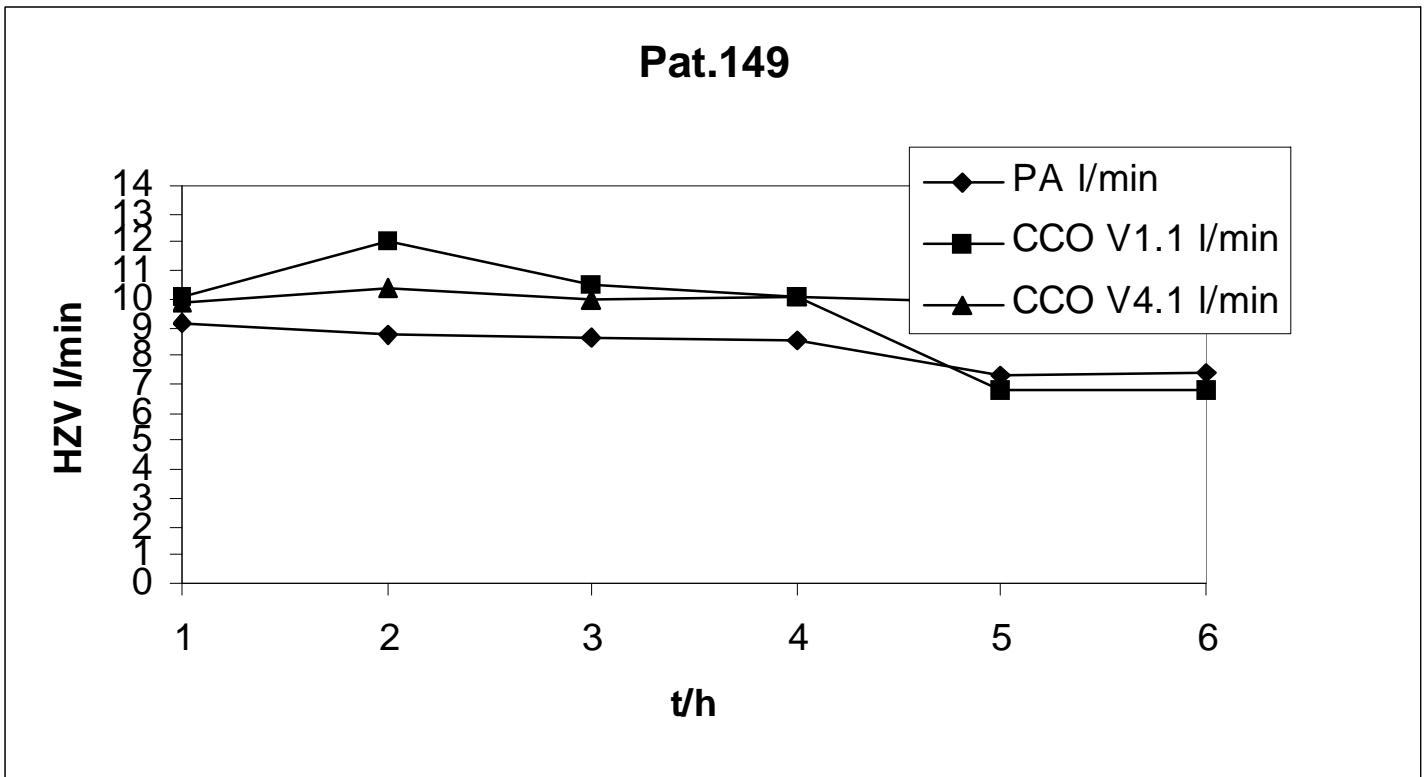
Abbildung 1 Elastischer Teil der Aorta	14
Abbildung 2 Pulsdruckkurve	17
Abbildung 3 Unelastischer Teil der Aorta	18
Abbildung 4 Windkessel Modell der Aorta	21
Abbildung 5 Fluss-Druck Diagram	24
Abbildung 6 Versuchsaufbau	36
Abbildung 7 Messzeitplan	40
Abbildung 8 Regression PCCO V1.1 gegen COpa	44
Abbildung 9 Regression PCCO V4.1 gegen COpa	45
Abbildung 10 Bland Altman Blod PCCO mit V1.1 Algorithmus COpa	47
Abbildung 11 Bland Altman Blod PCCO mit V1.1 Algorithmus COpa	48
Abbildung 12 Unterschiede zwischen den gemittelten HZV-Messungen zu den verschiedenen Messzeitpunkten	50
Abbildung 13 Prozentuale Abweichung der HZV- Werte vom Mittelwert zu den einzelnen Messzeitpunkten	50

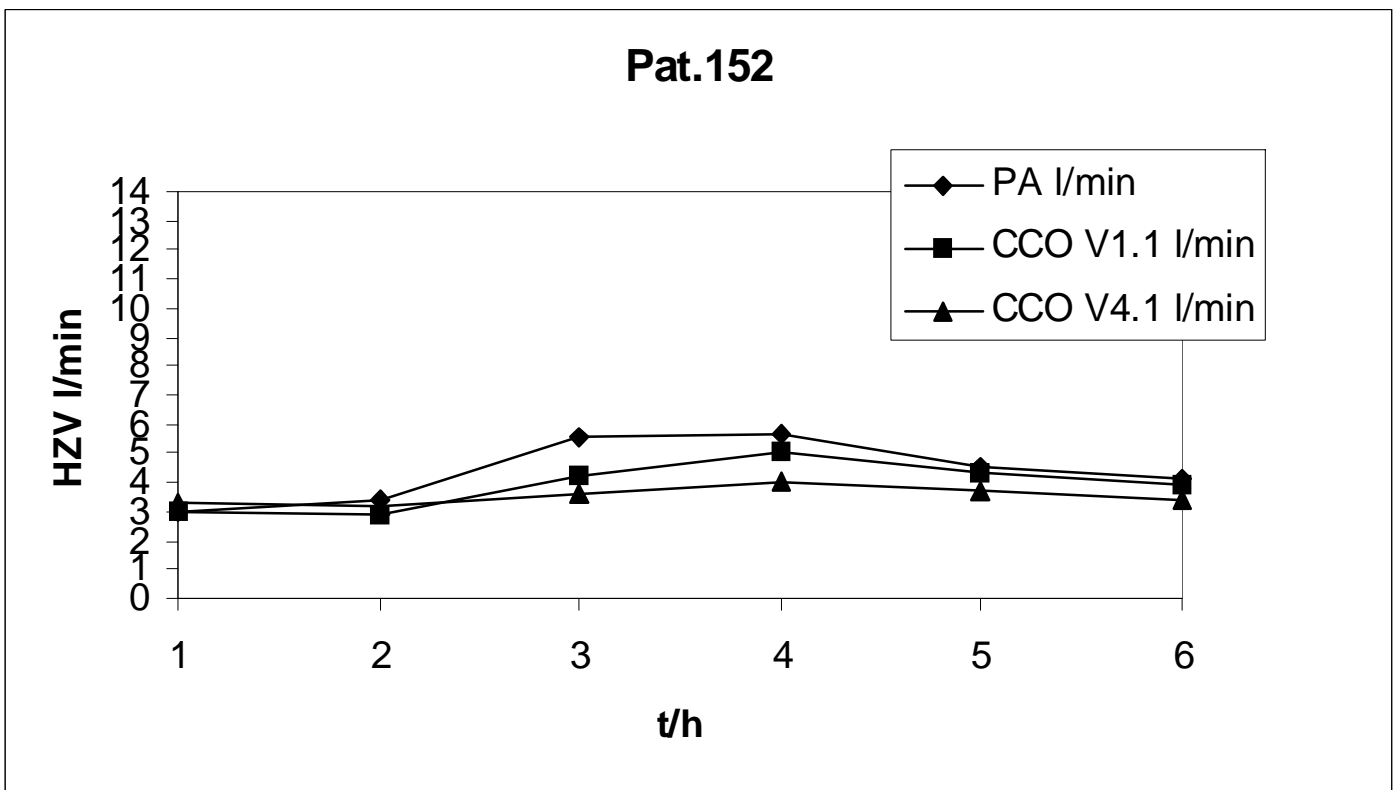
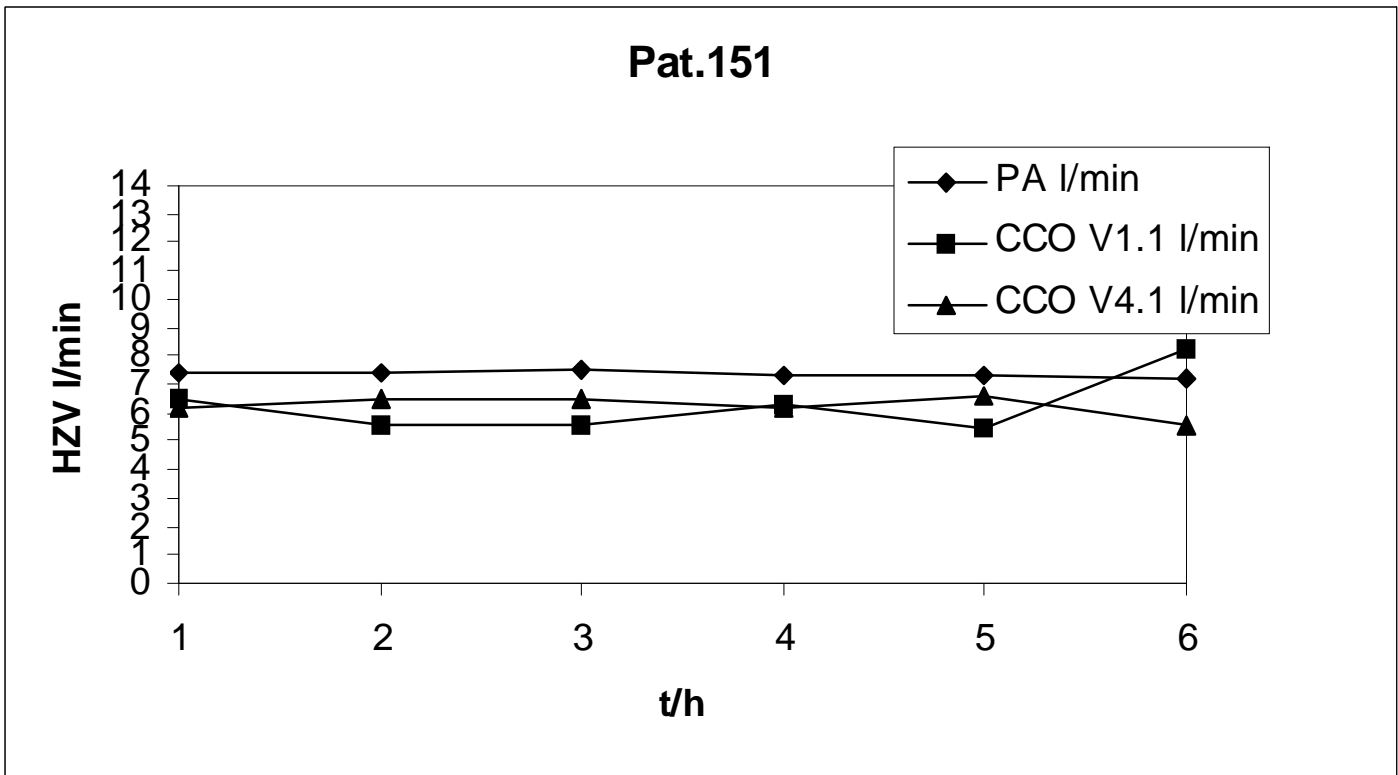
10 Tabellenverzeichnis

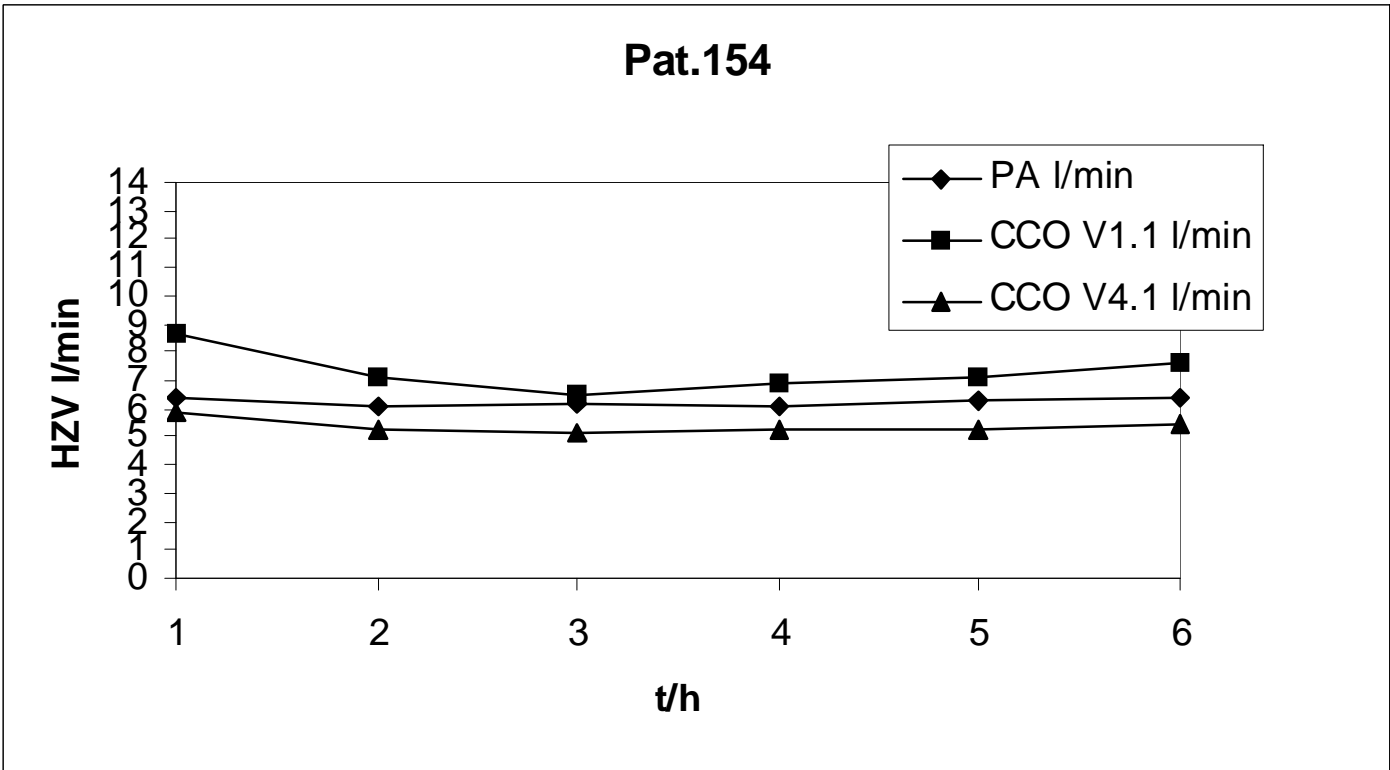
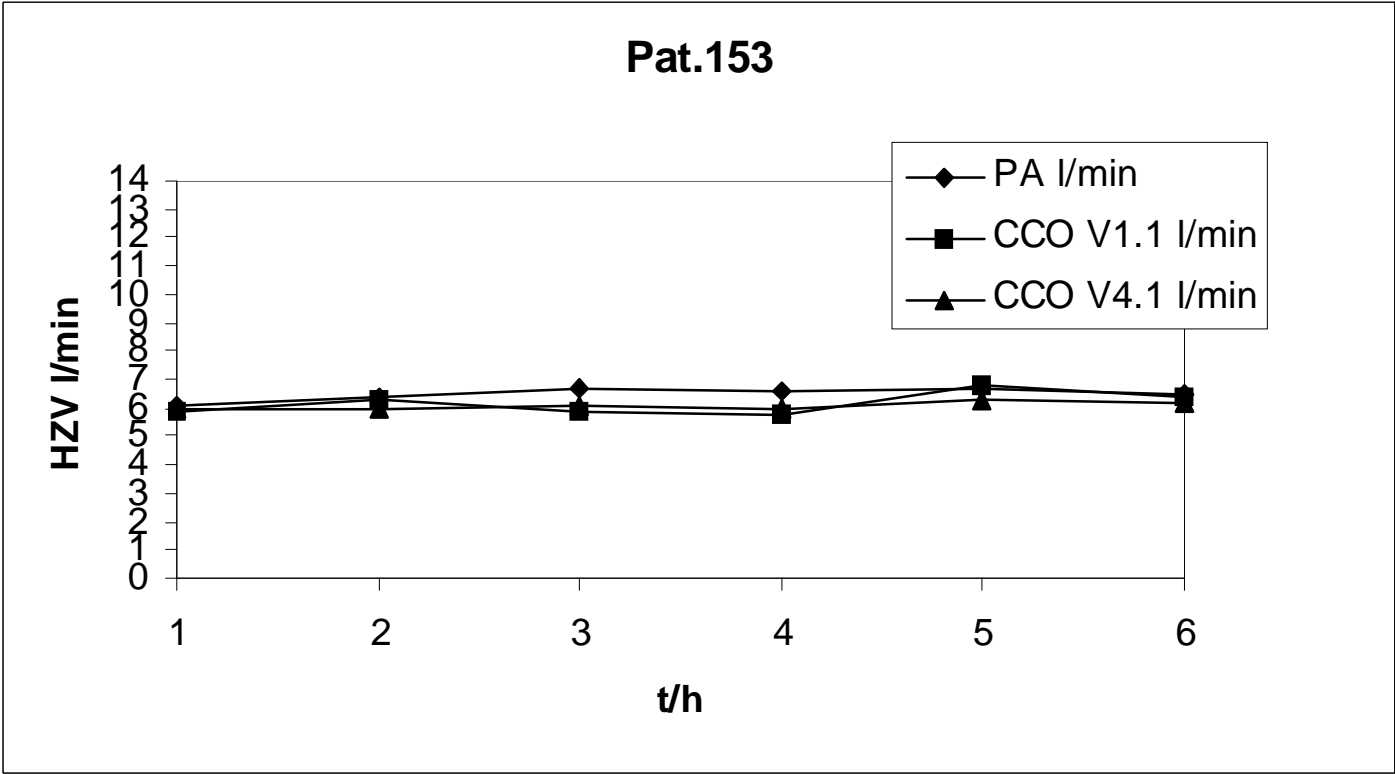
Tabelle 1 Patientengut, generell	31
Tabelle 2 Patientengut, speziell 1	32
Tabelle 3 Patientengut, speziell 2	33
Tabelle 4 Studienprotokoll	41
Tabelle 5 Bias	49

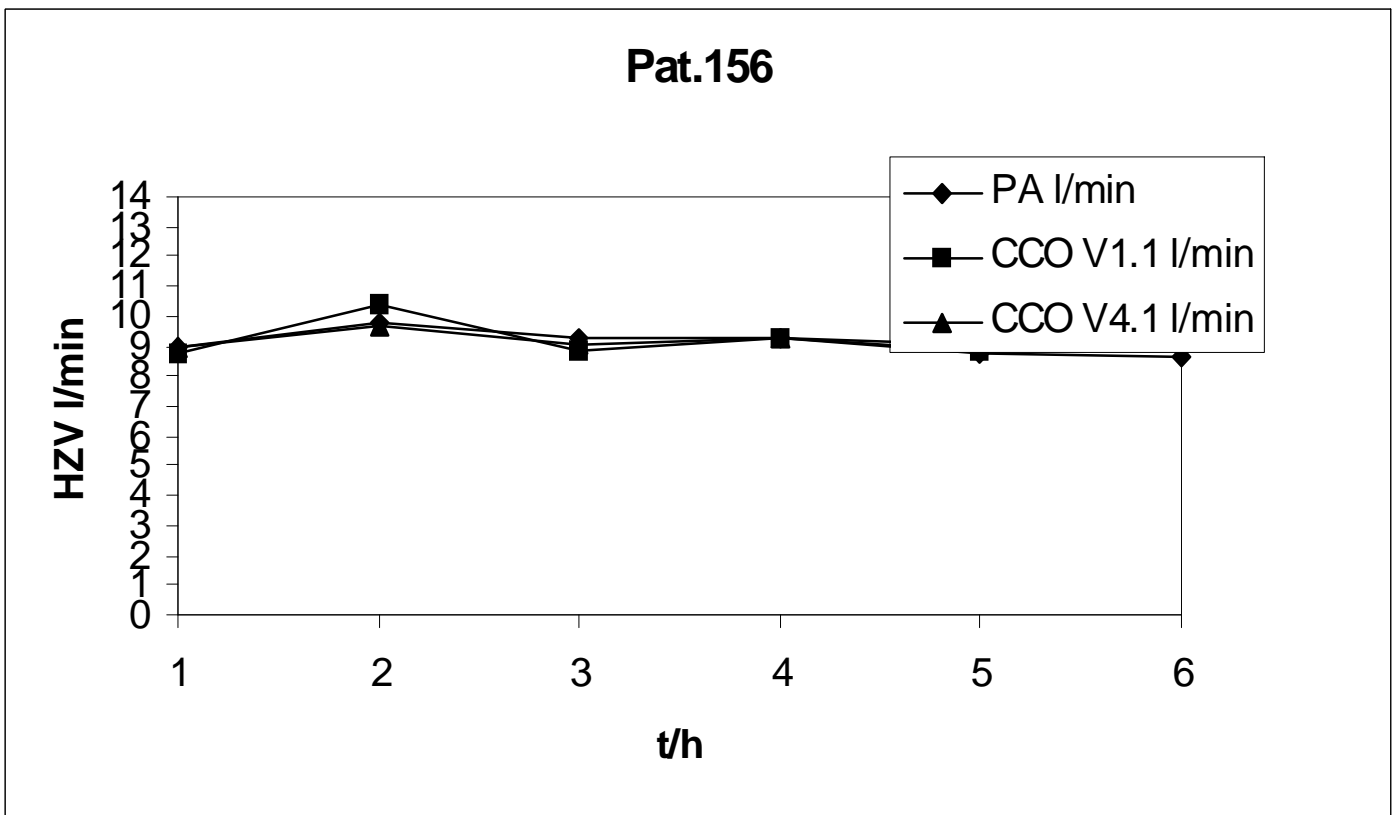
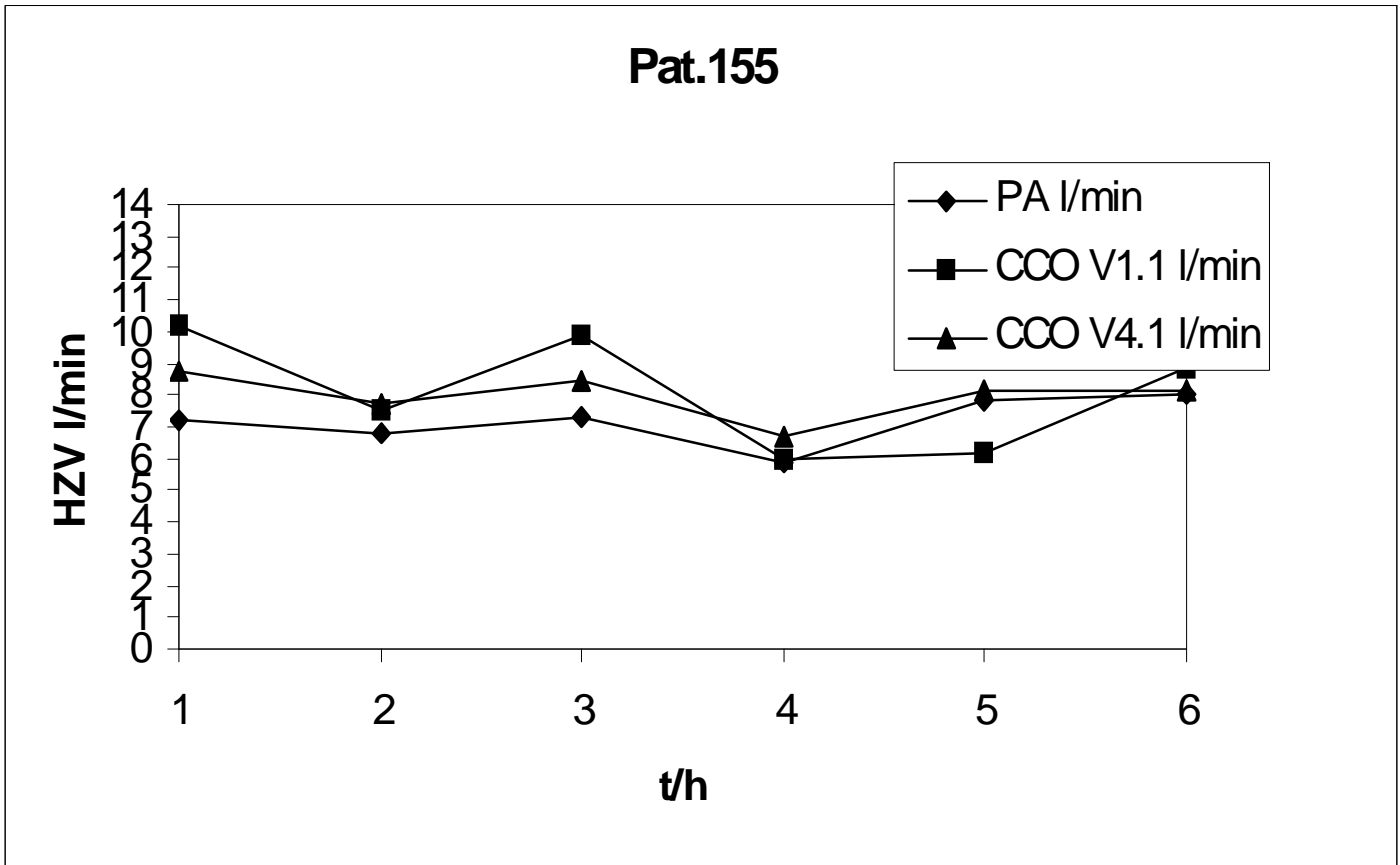
11 Anhang

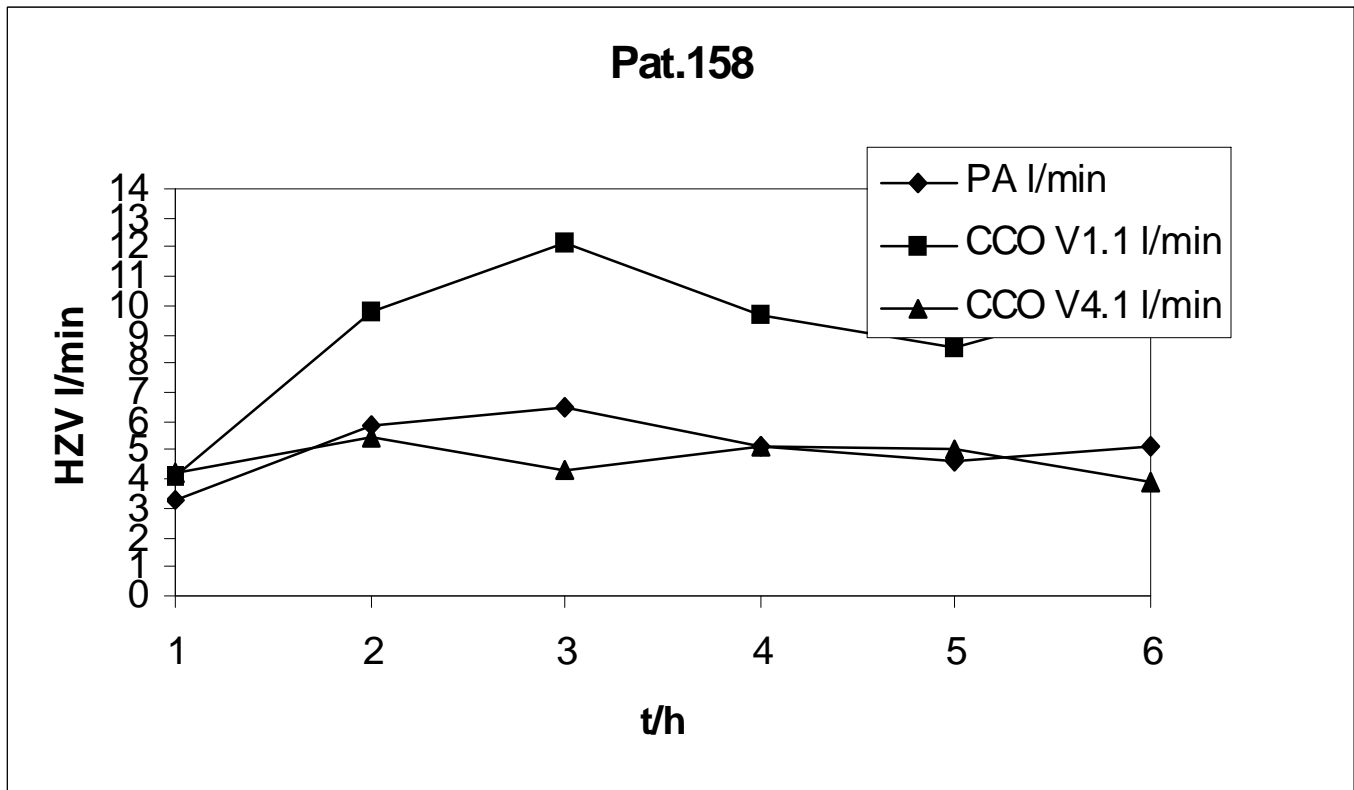
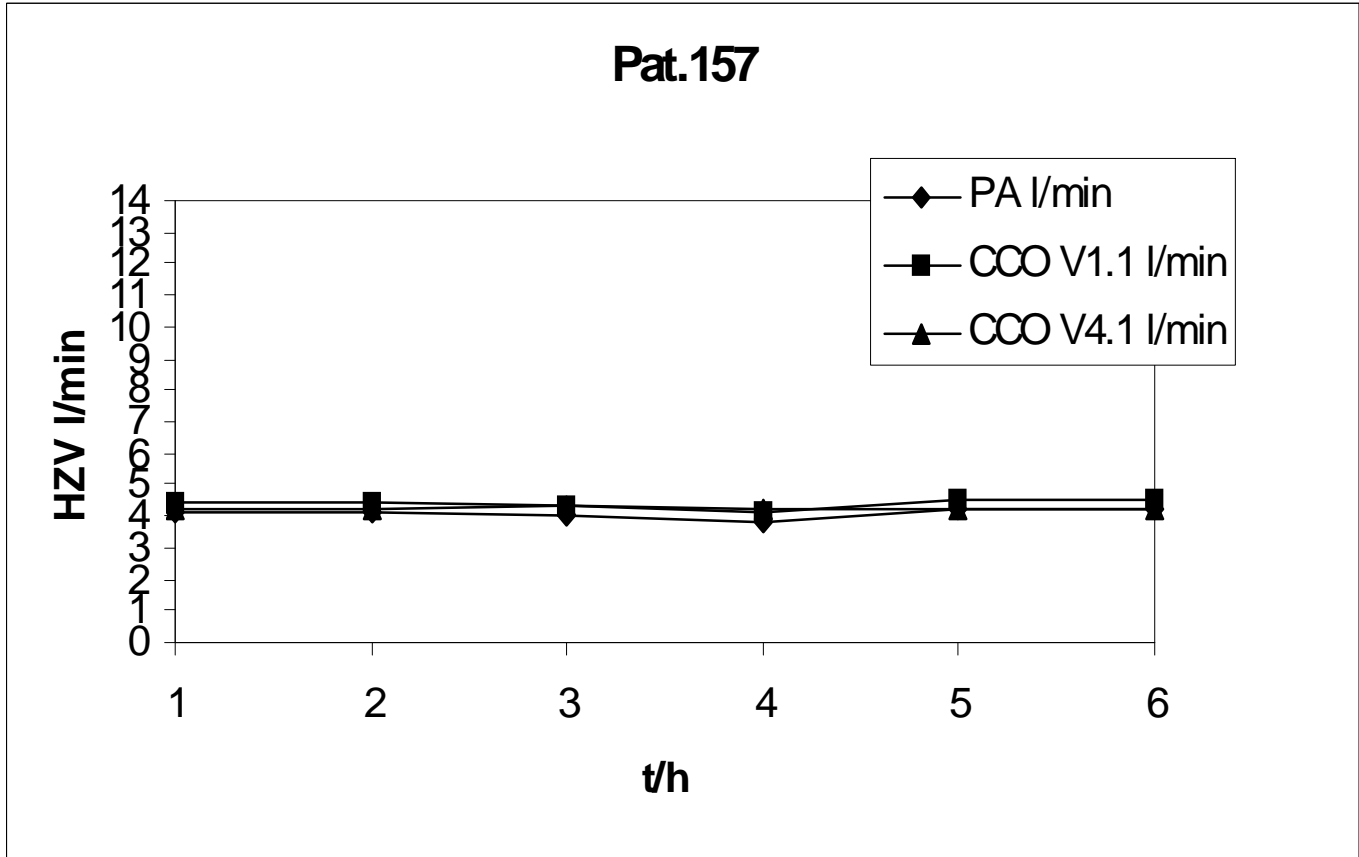


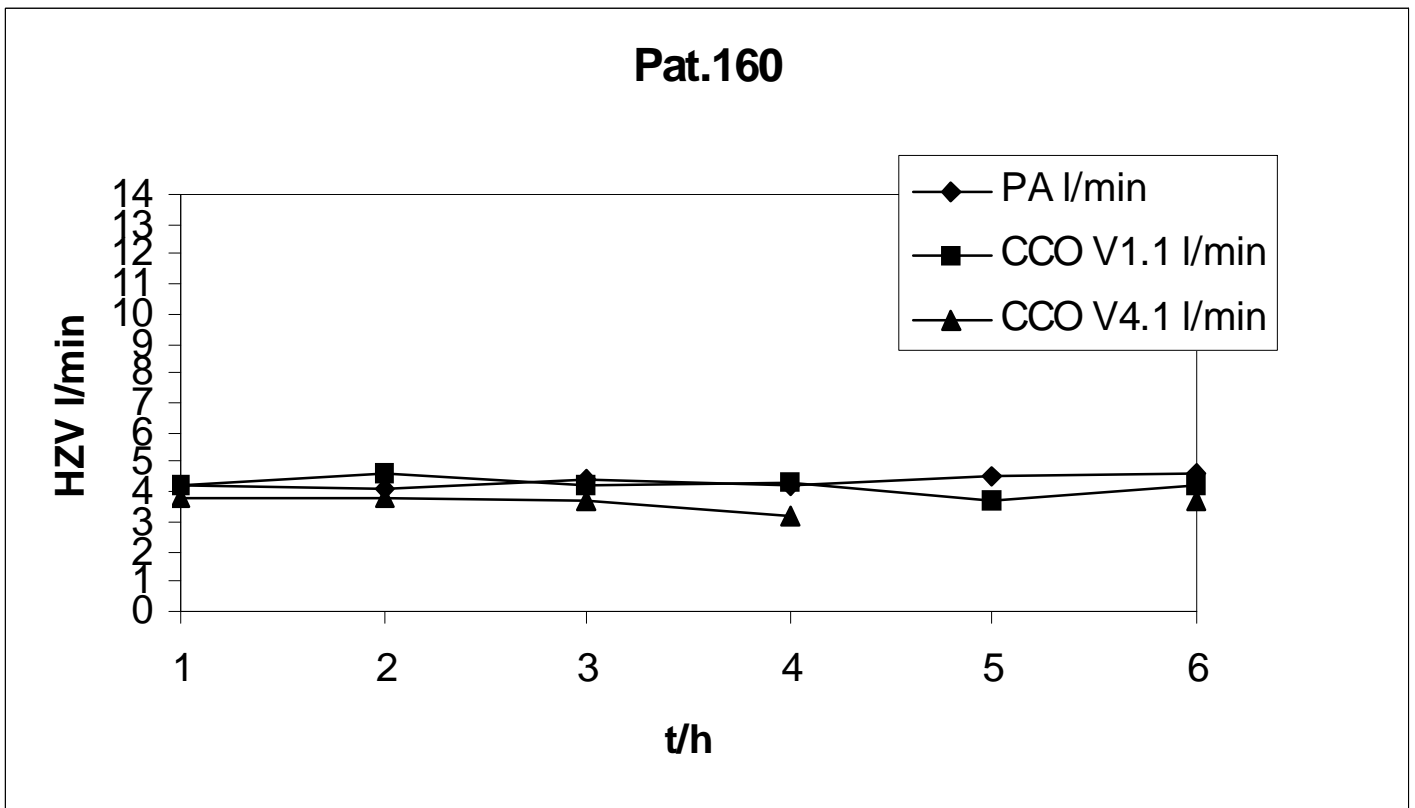
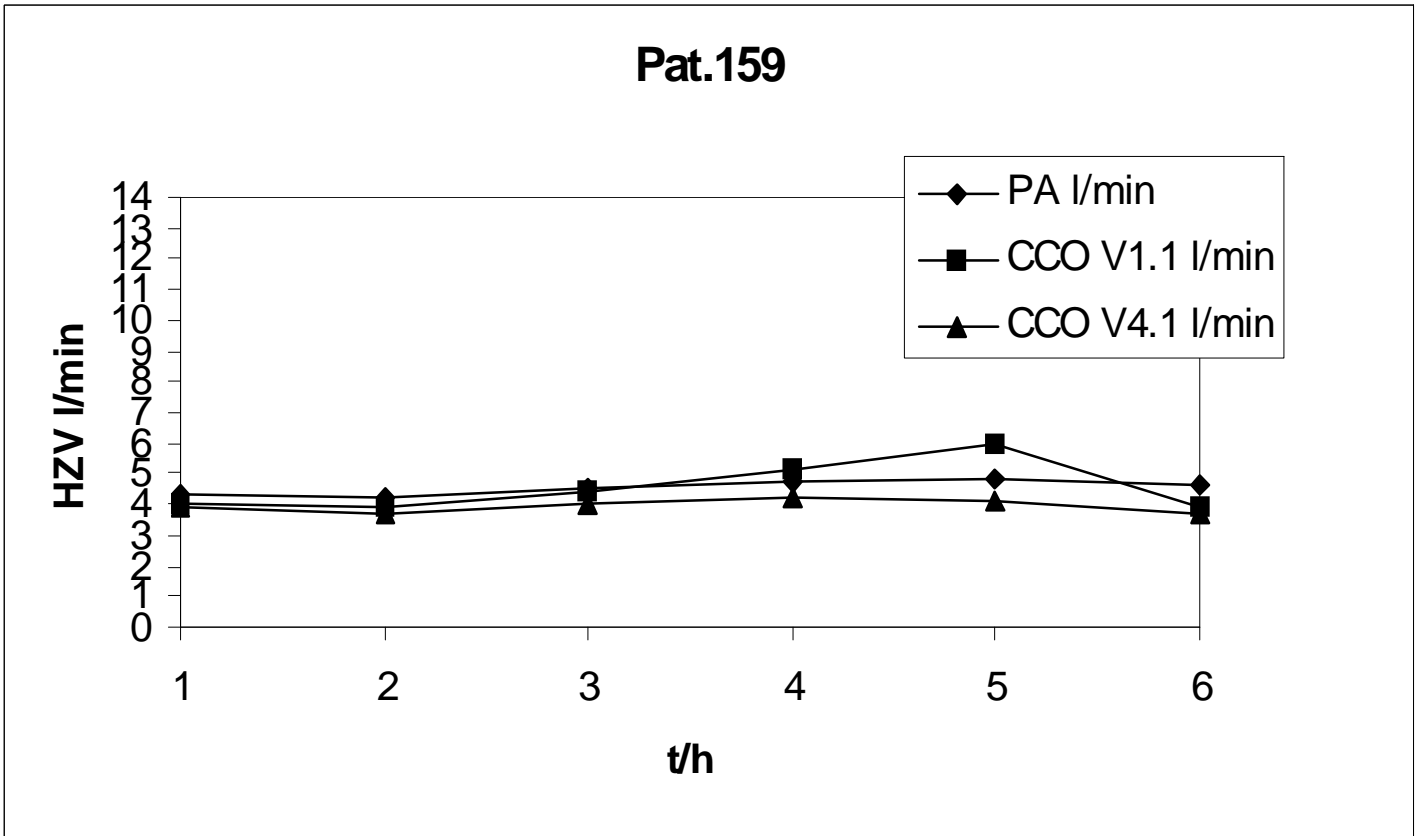


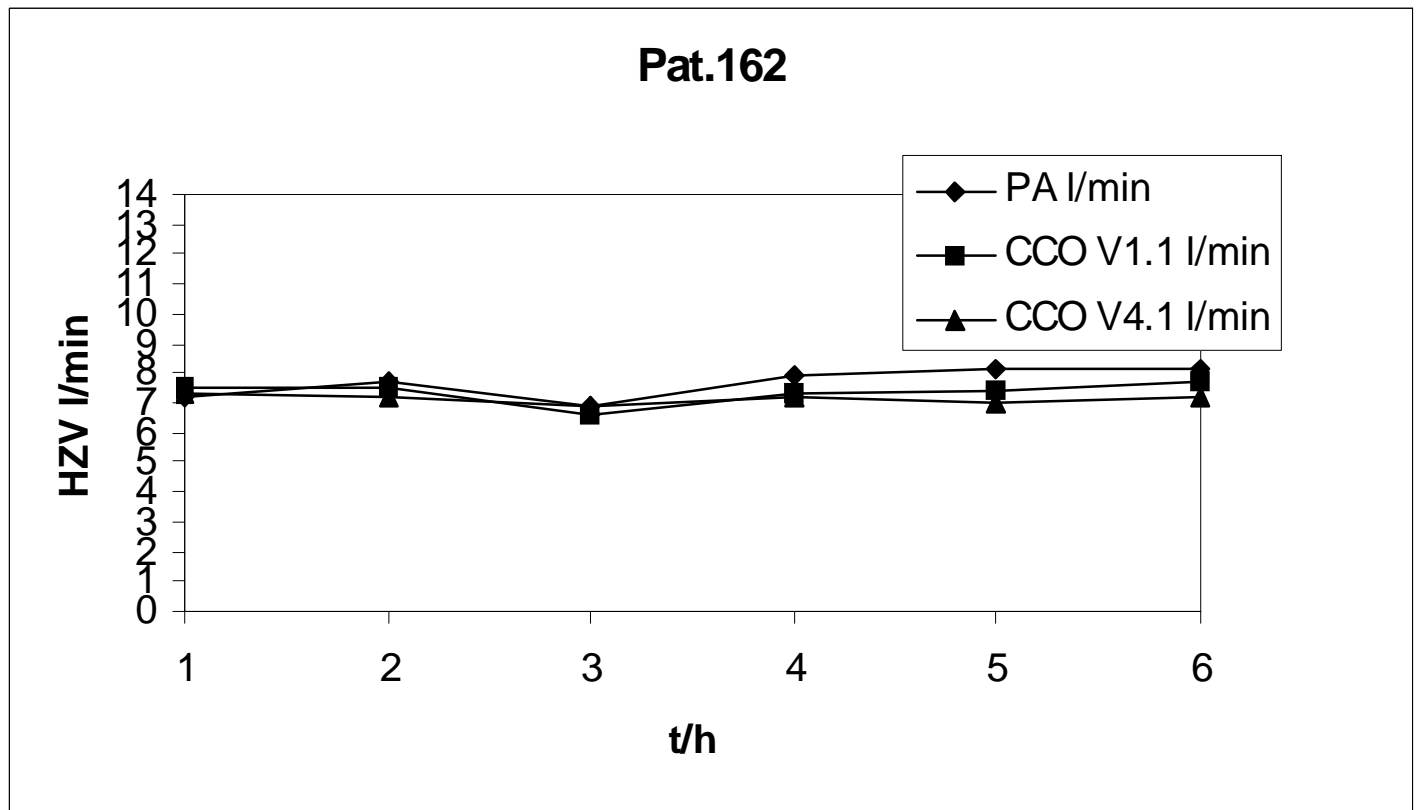
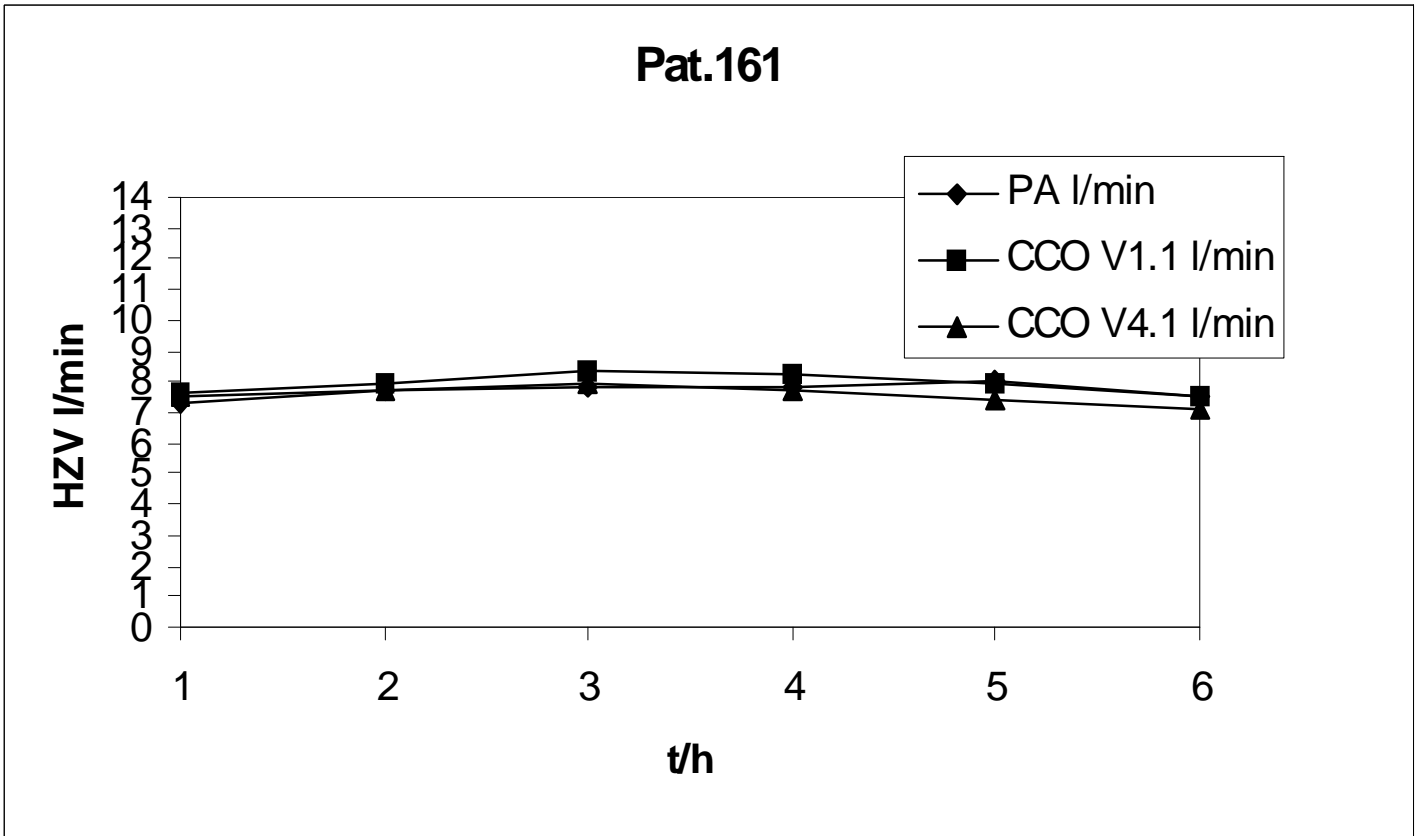


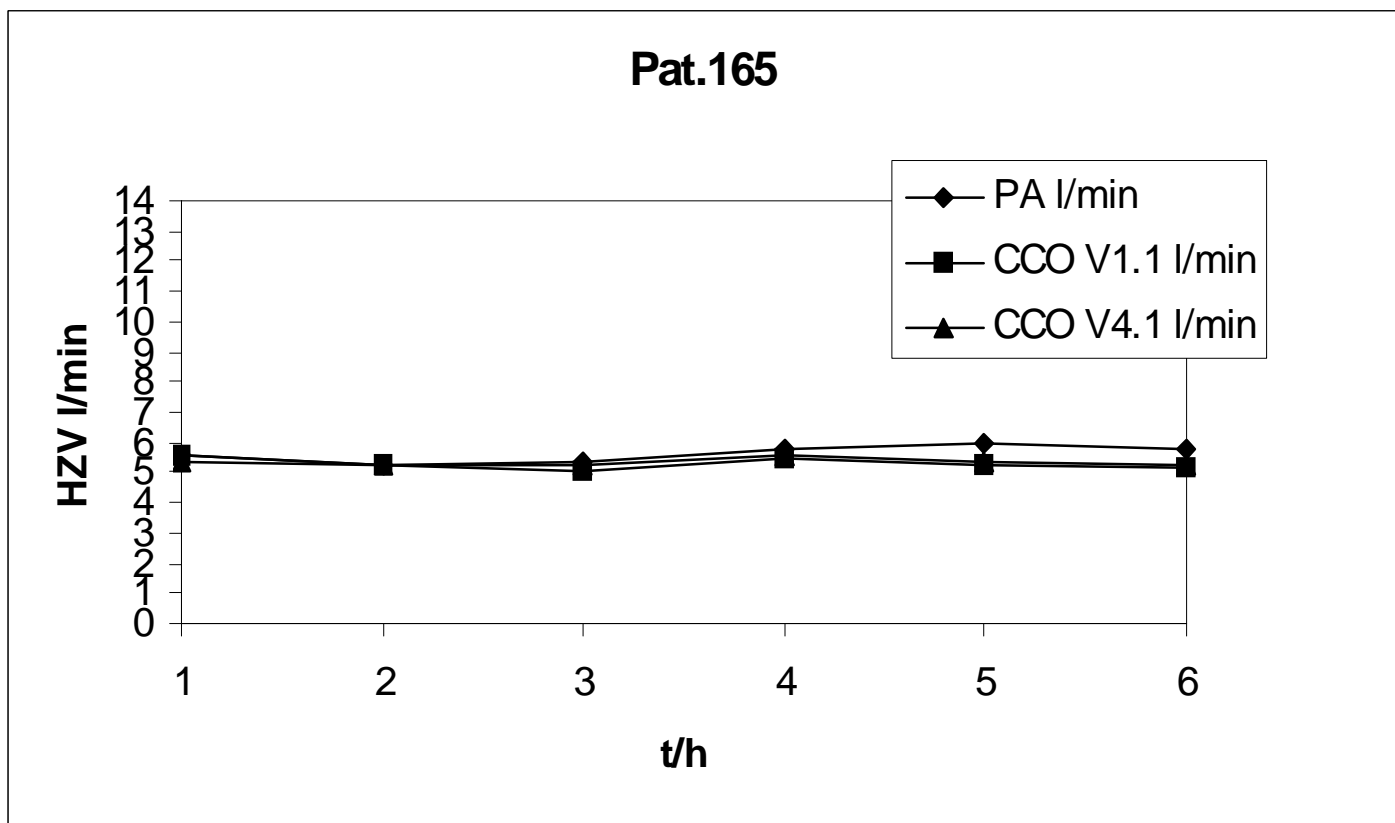
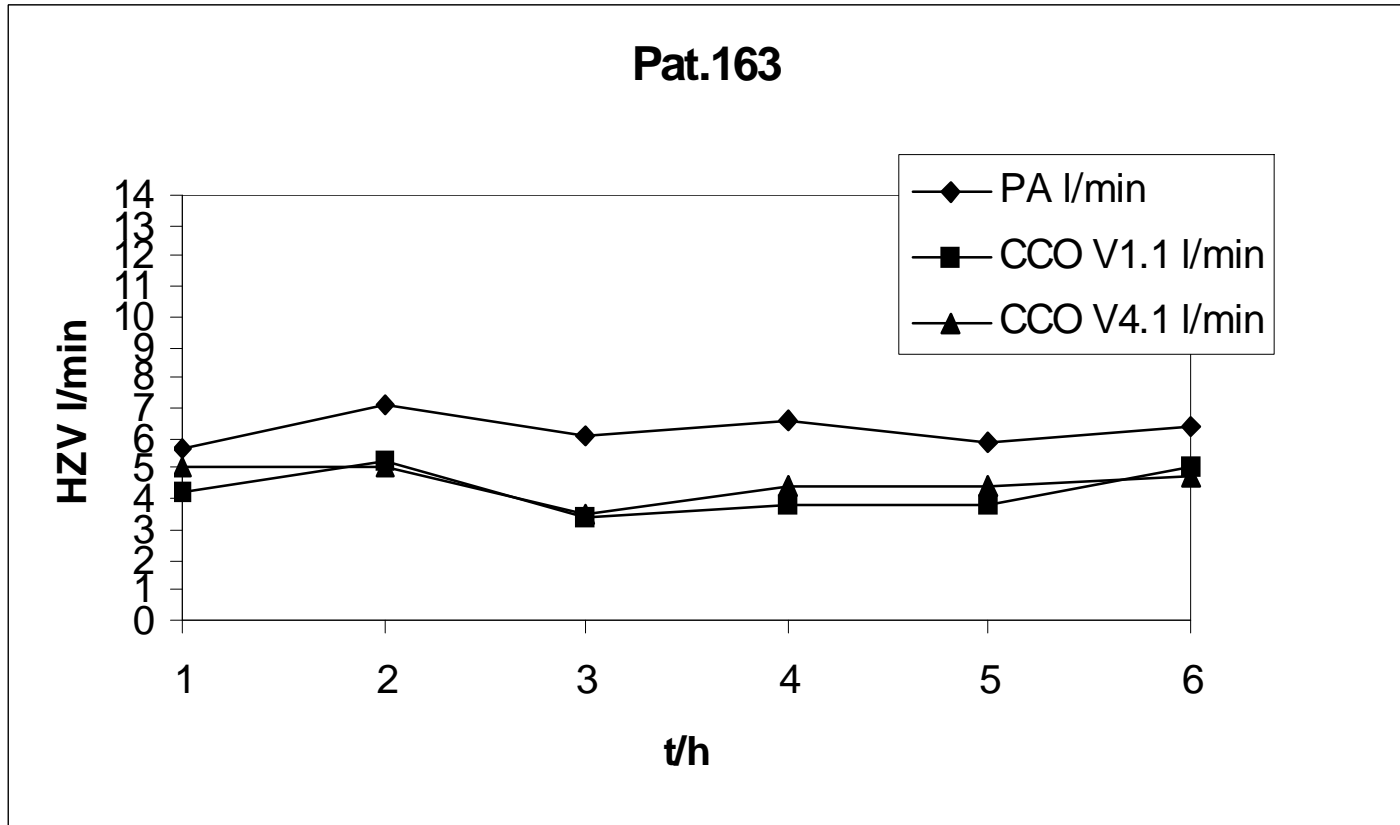


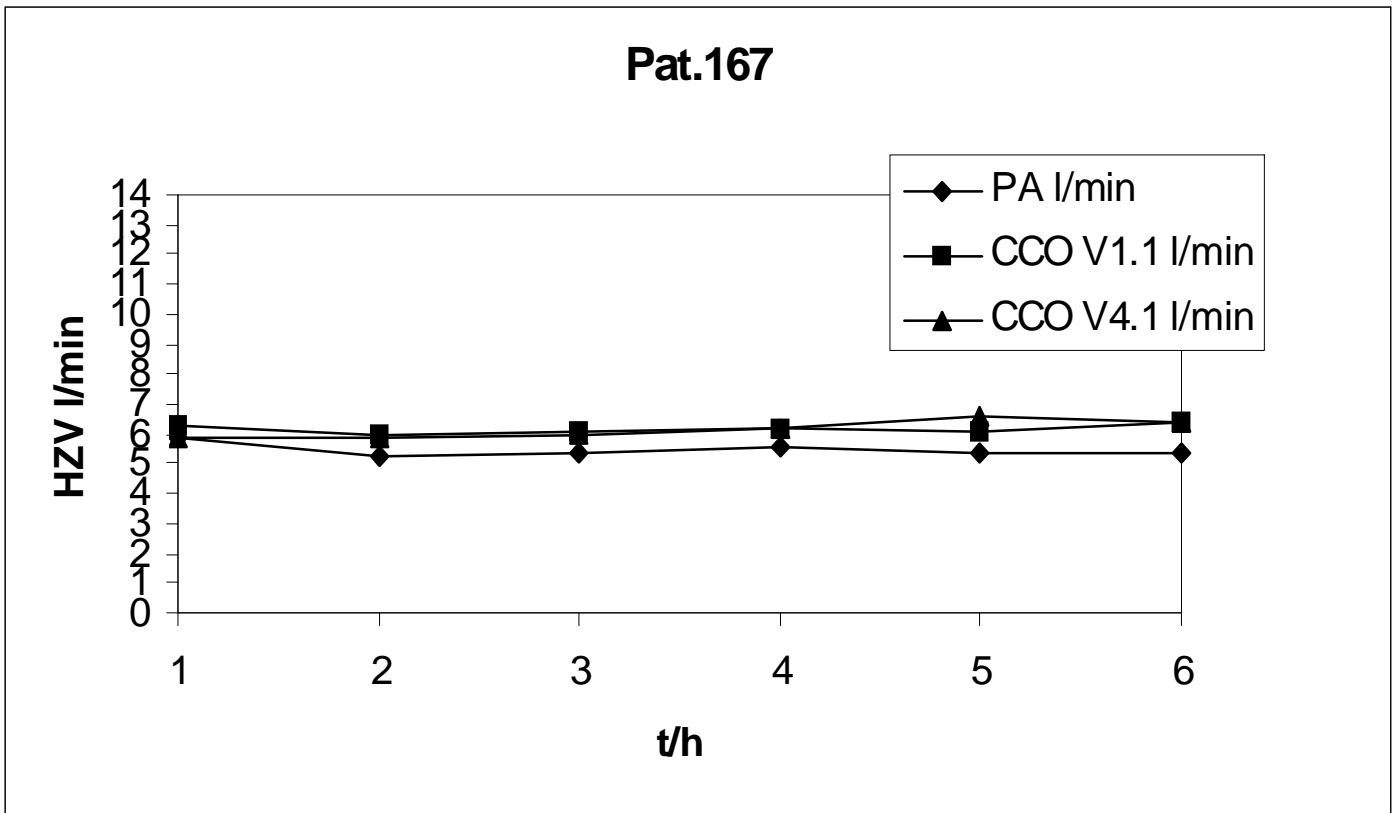
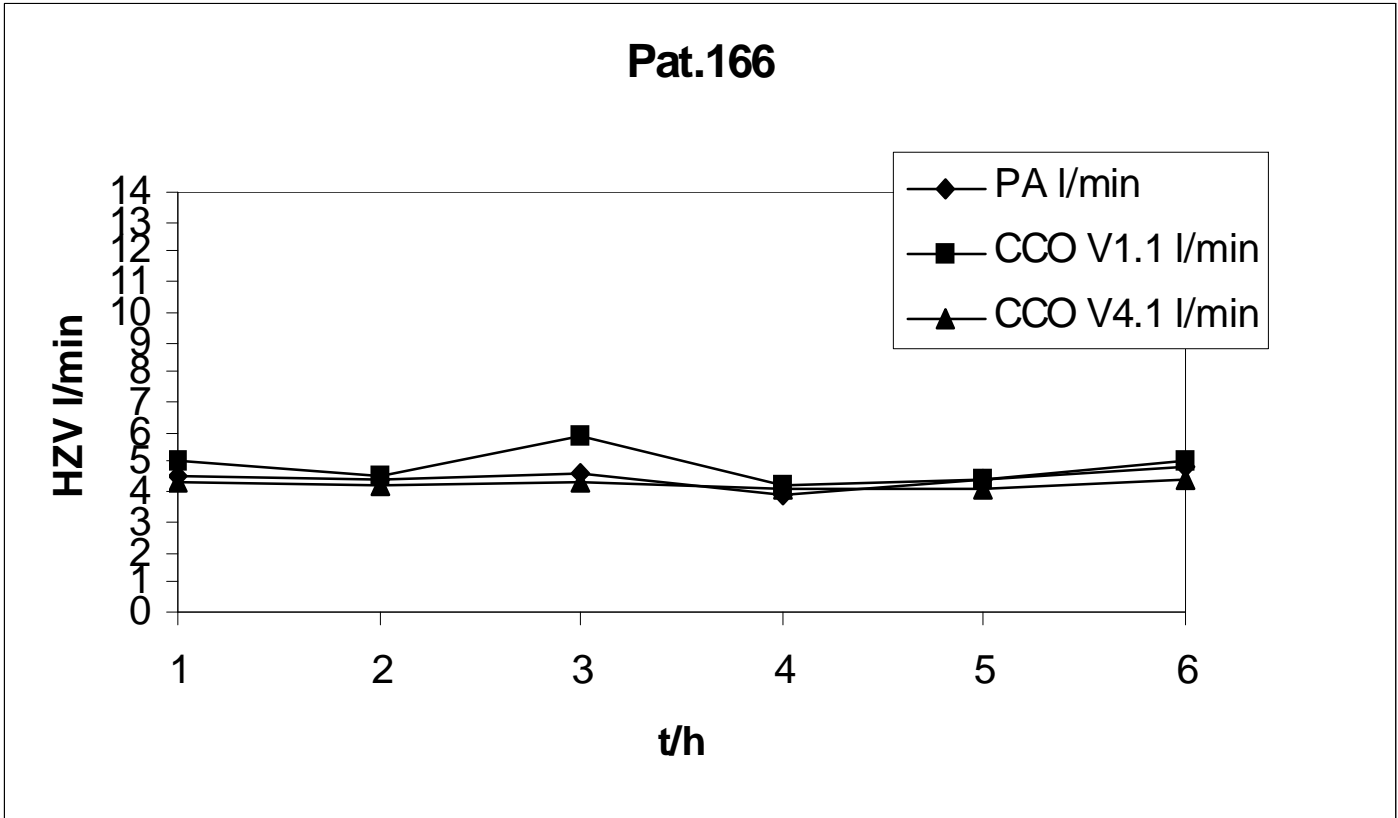


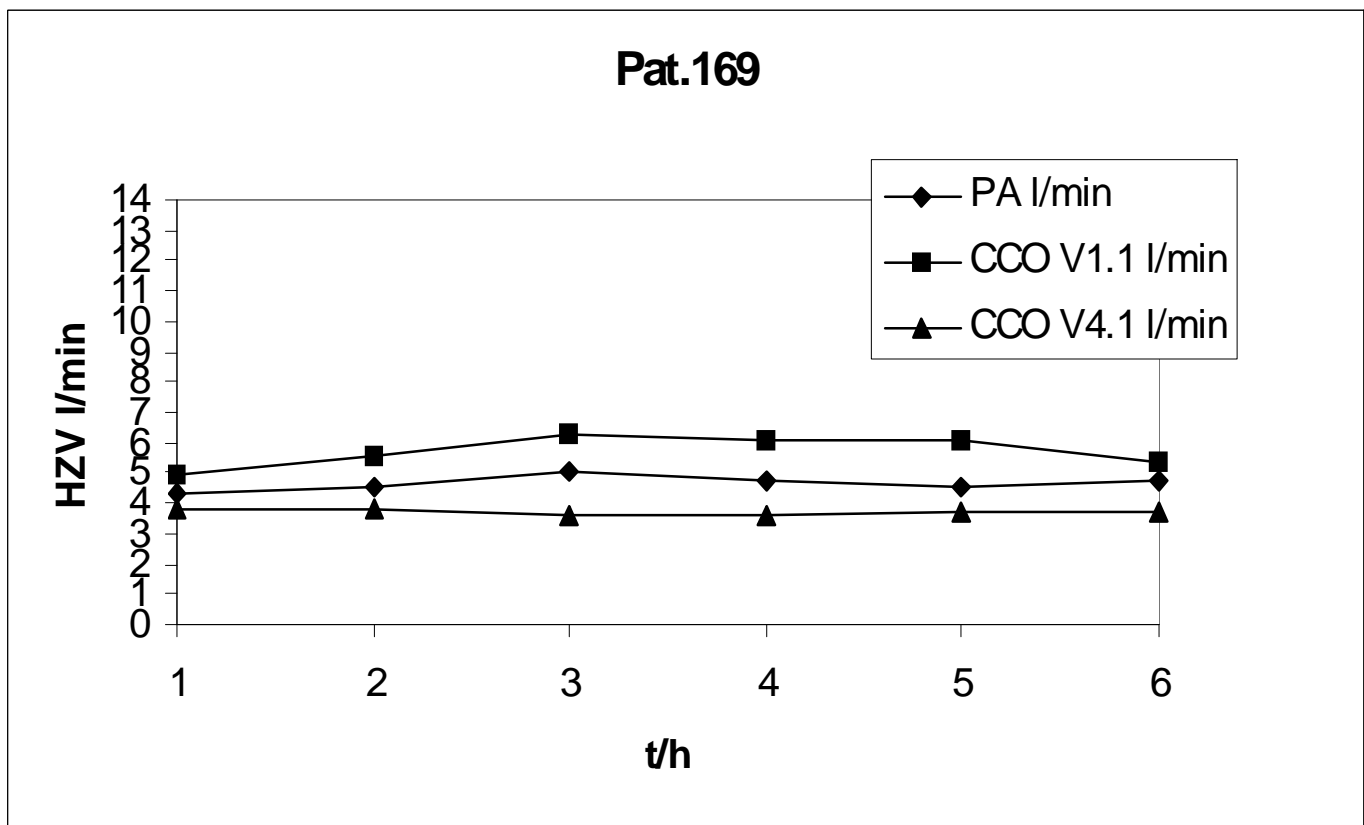
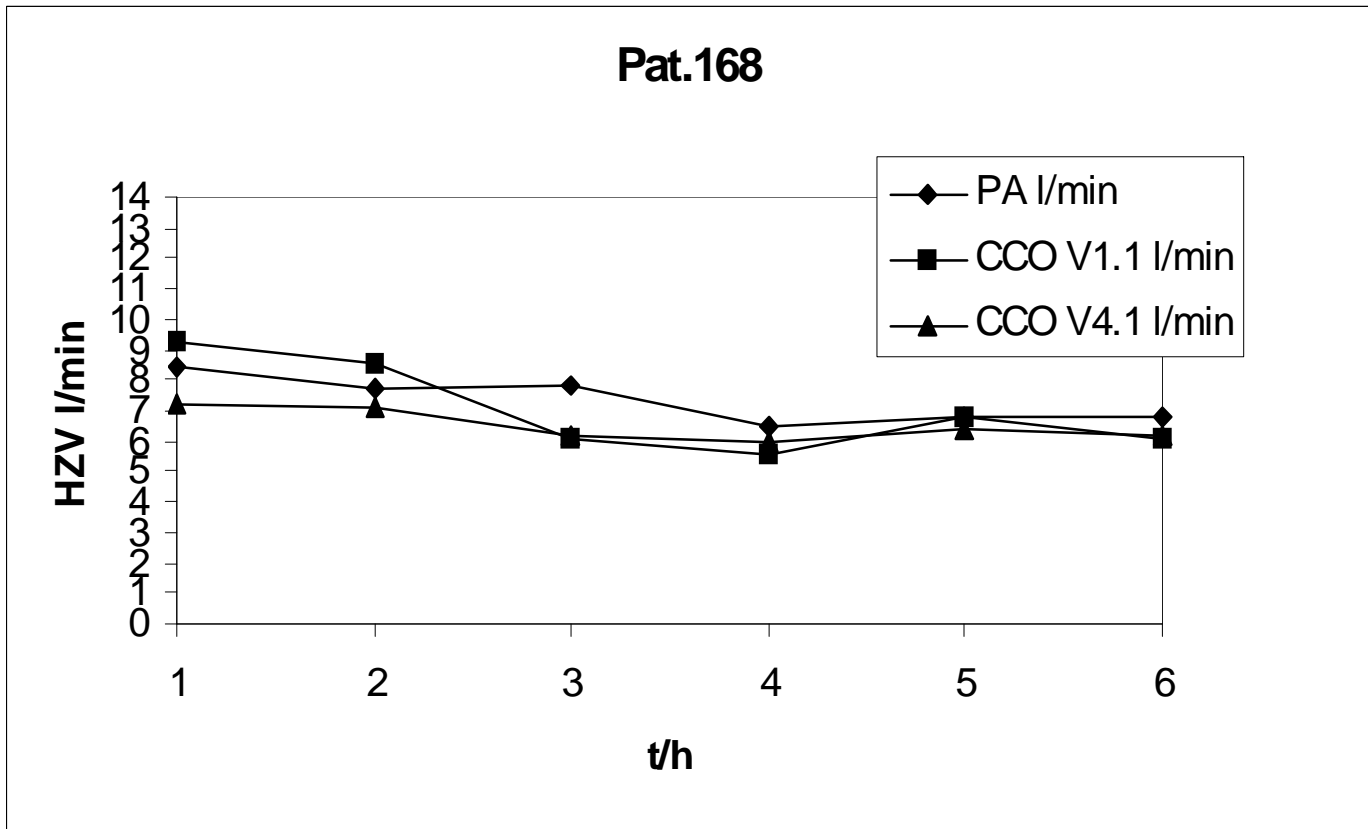


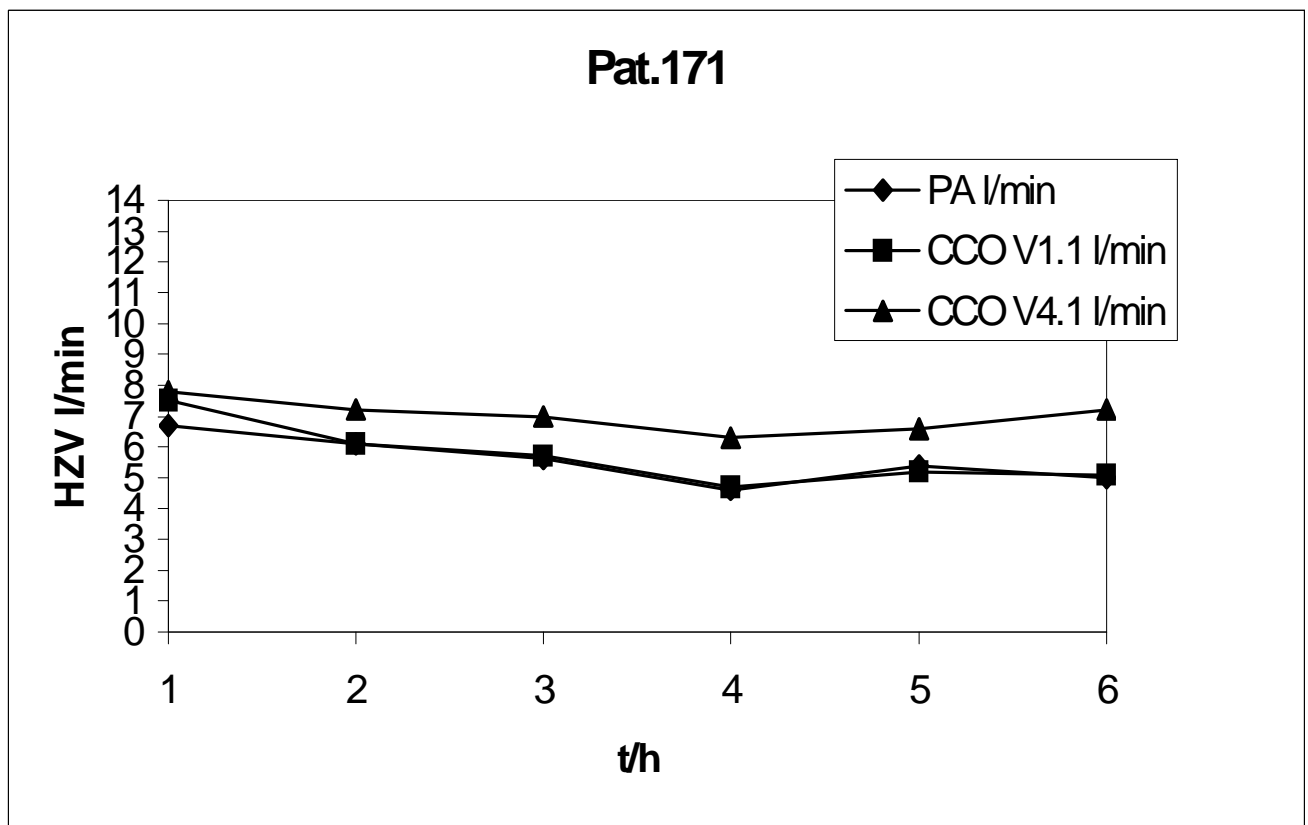
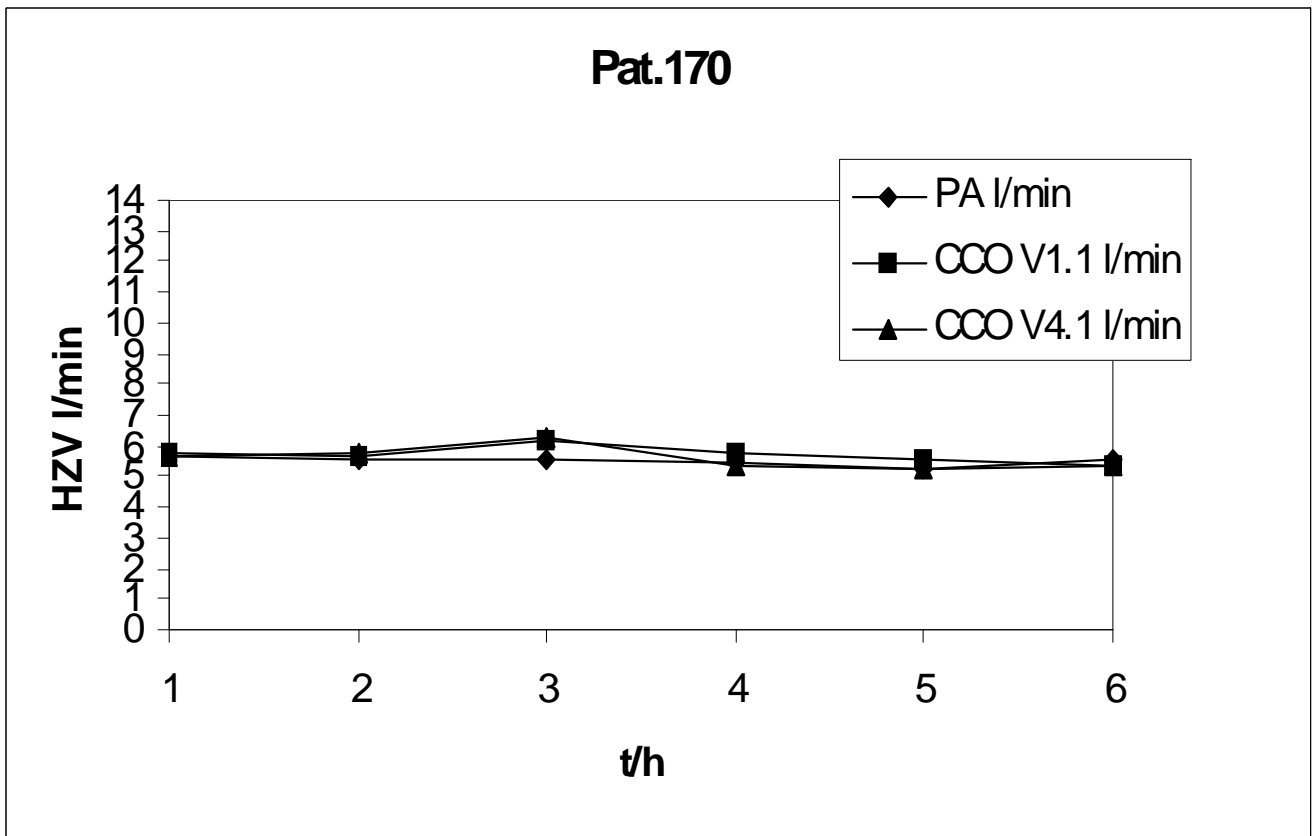


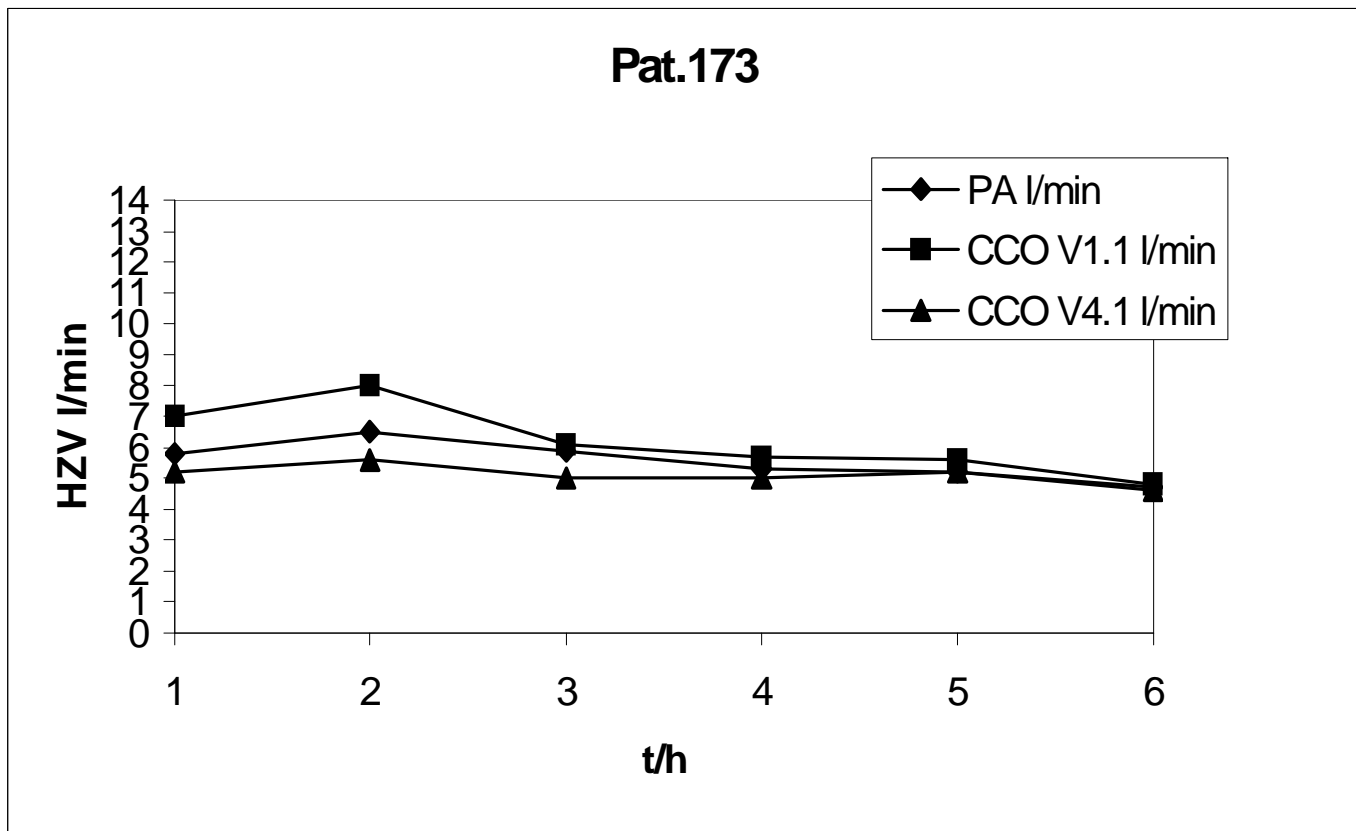
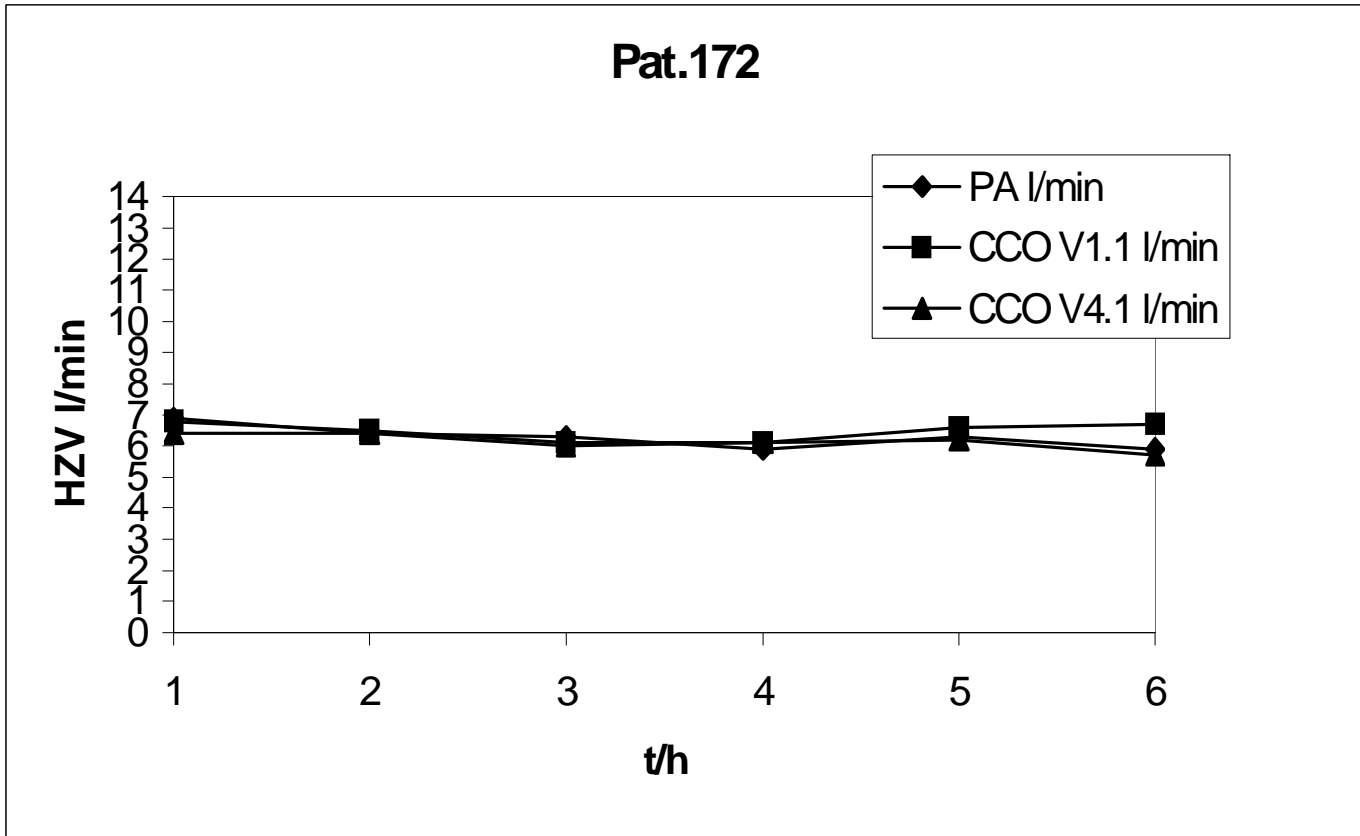


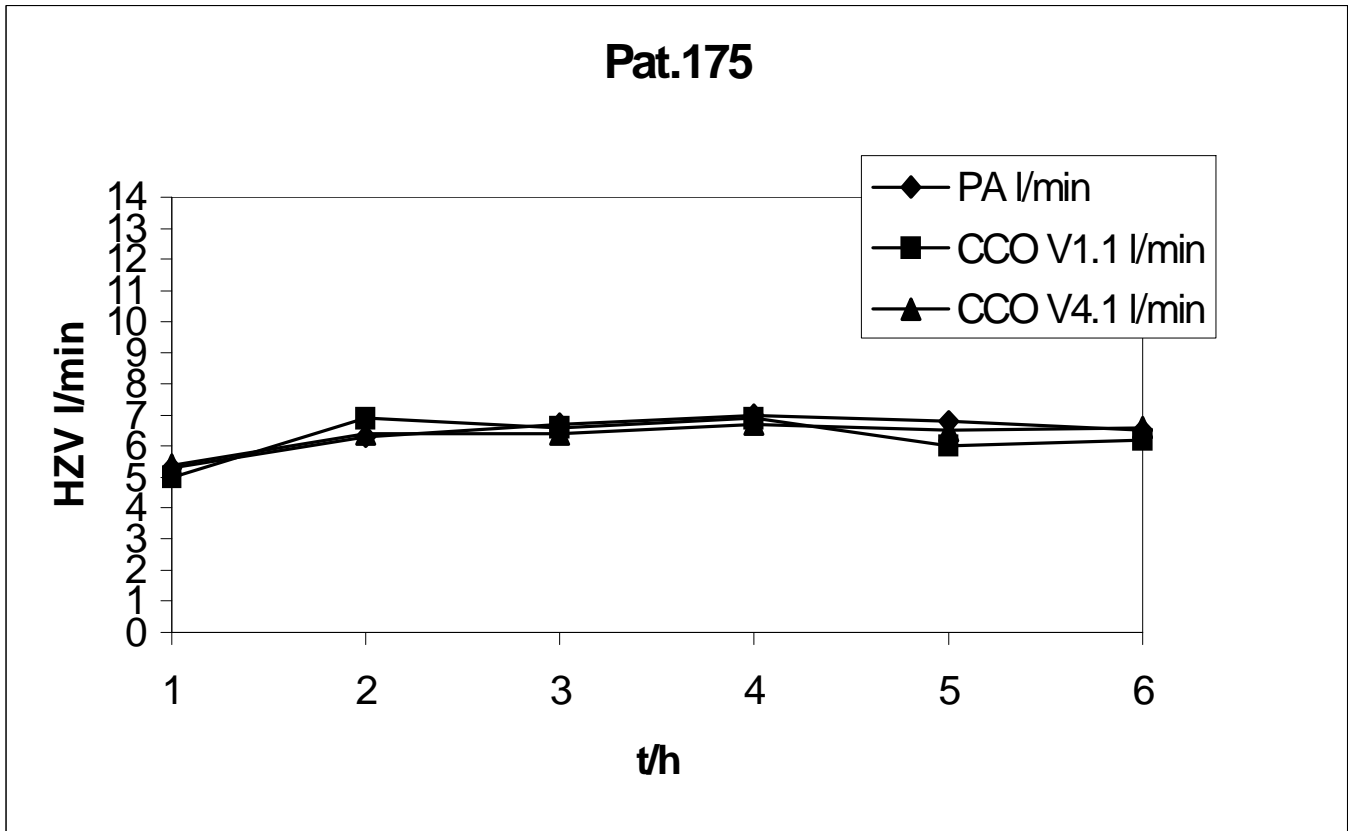
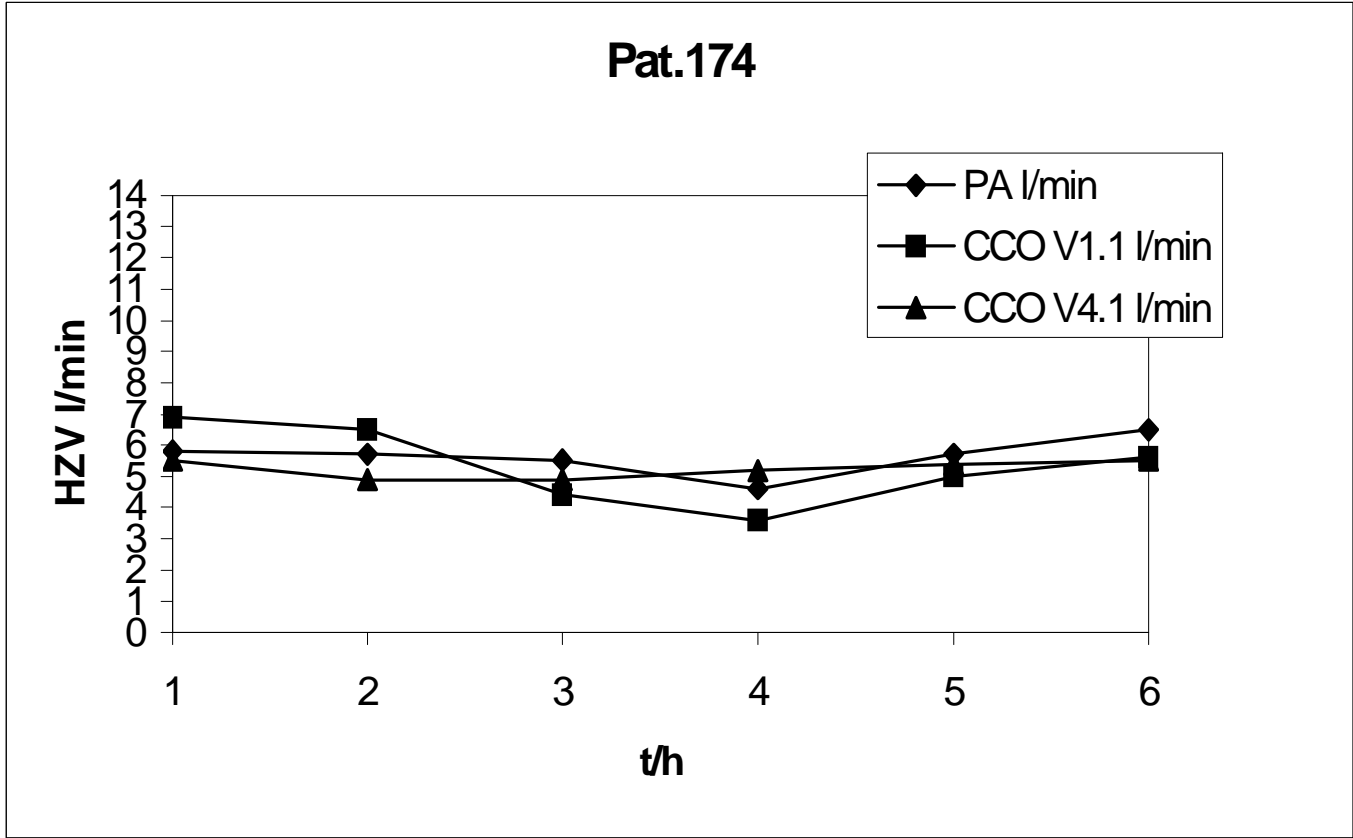


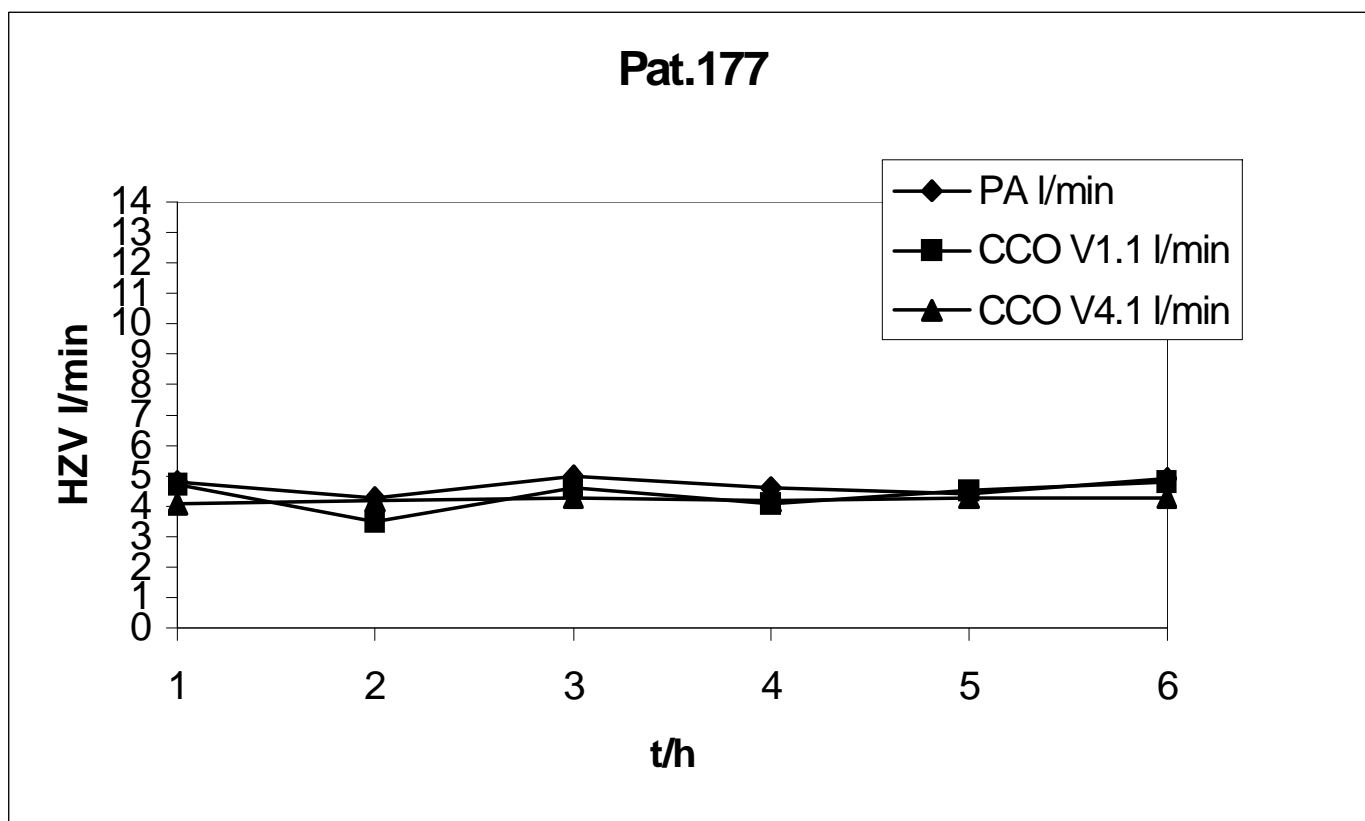
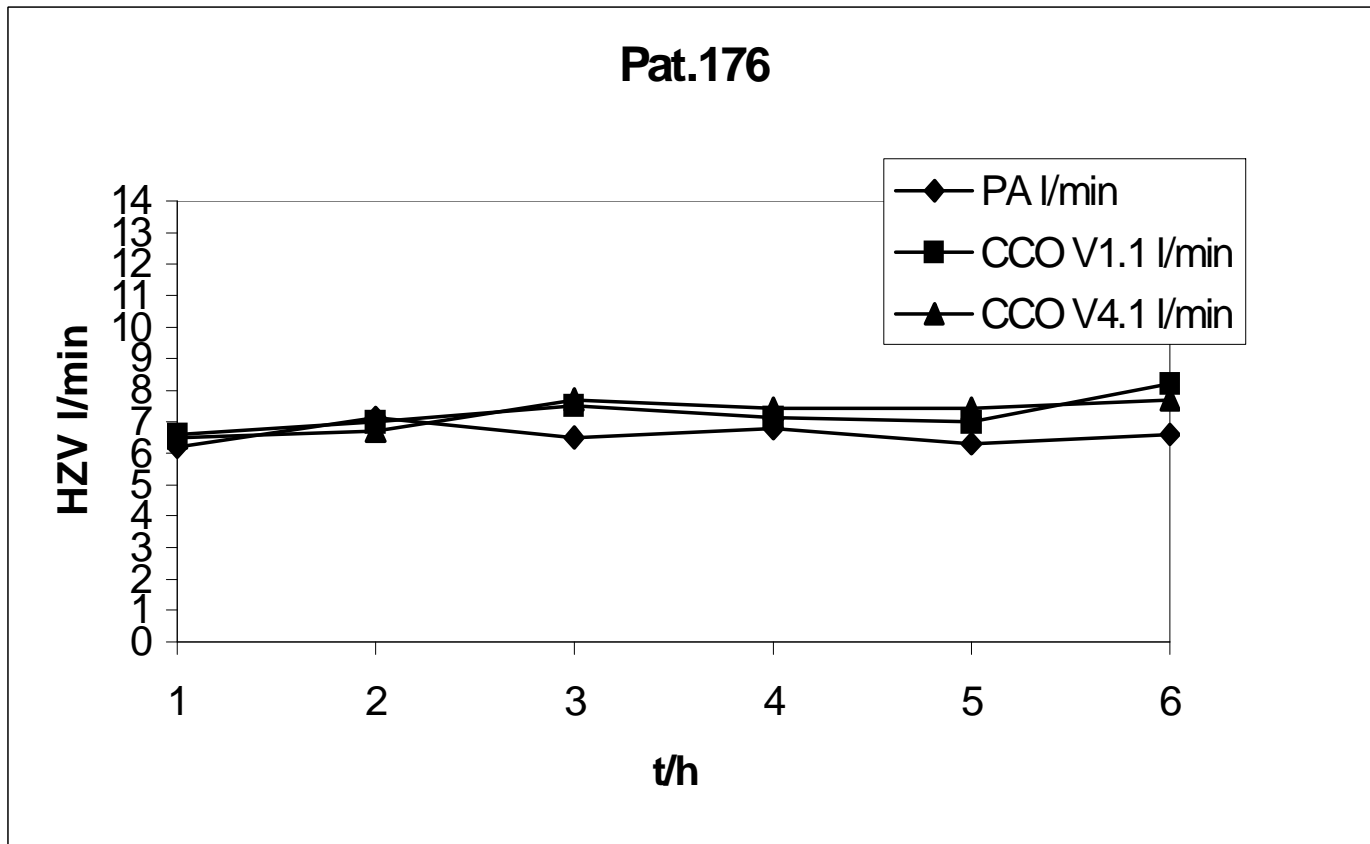


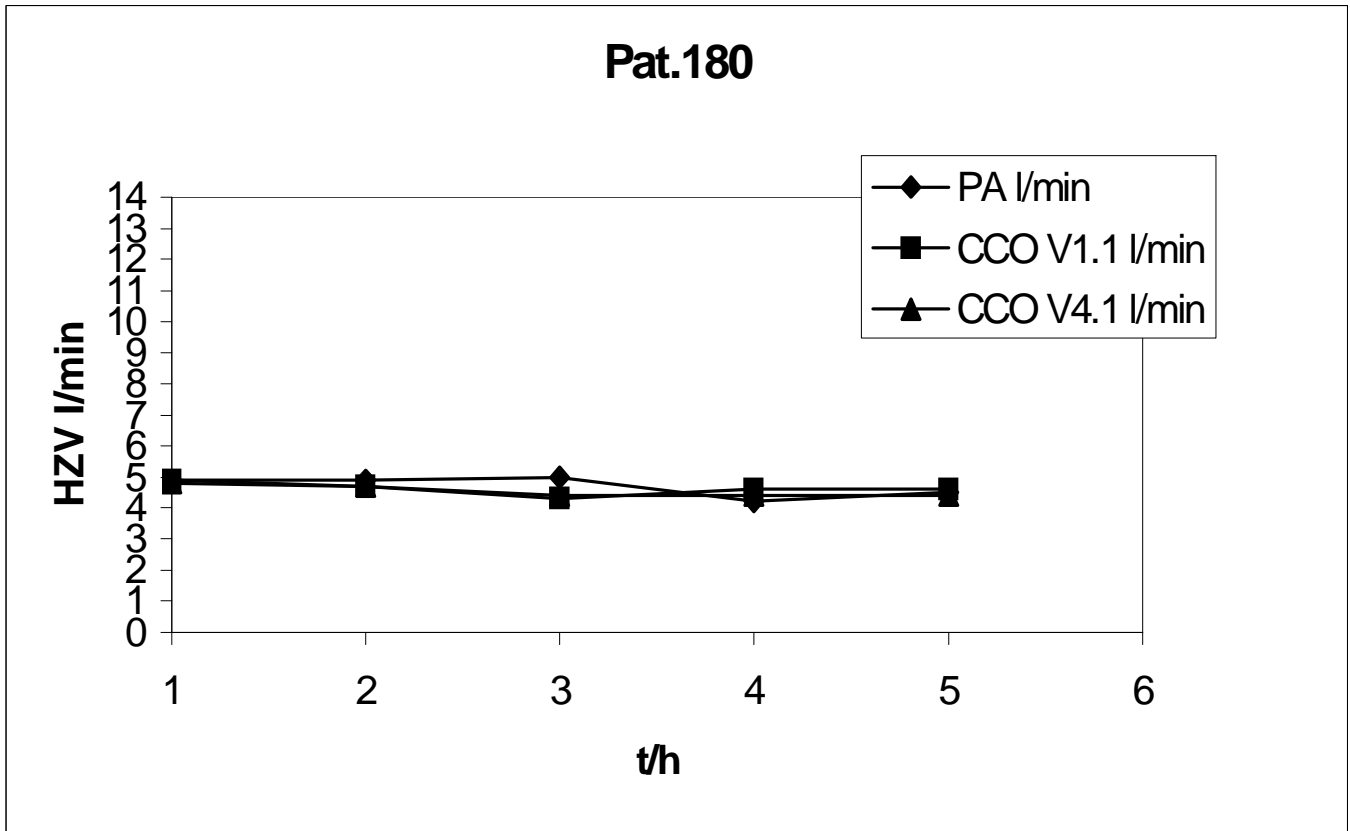
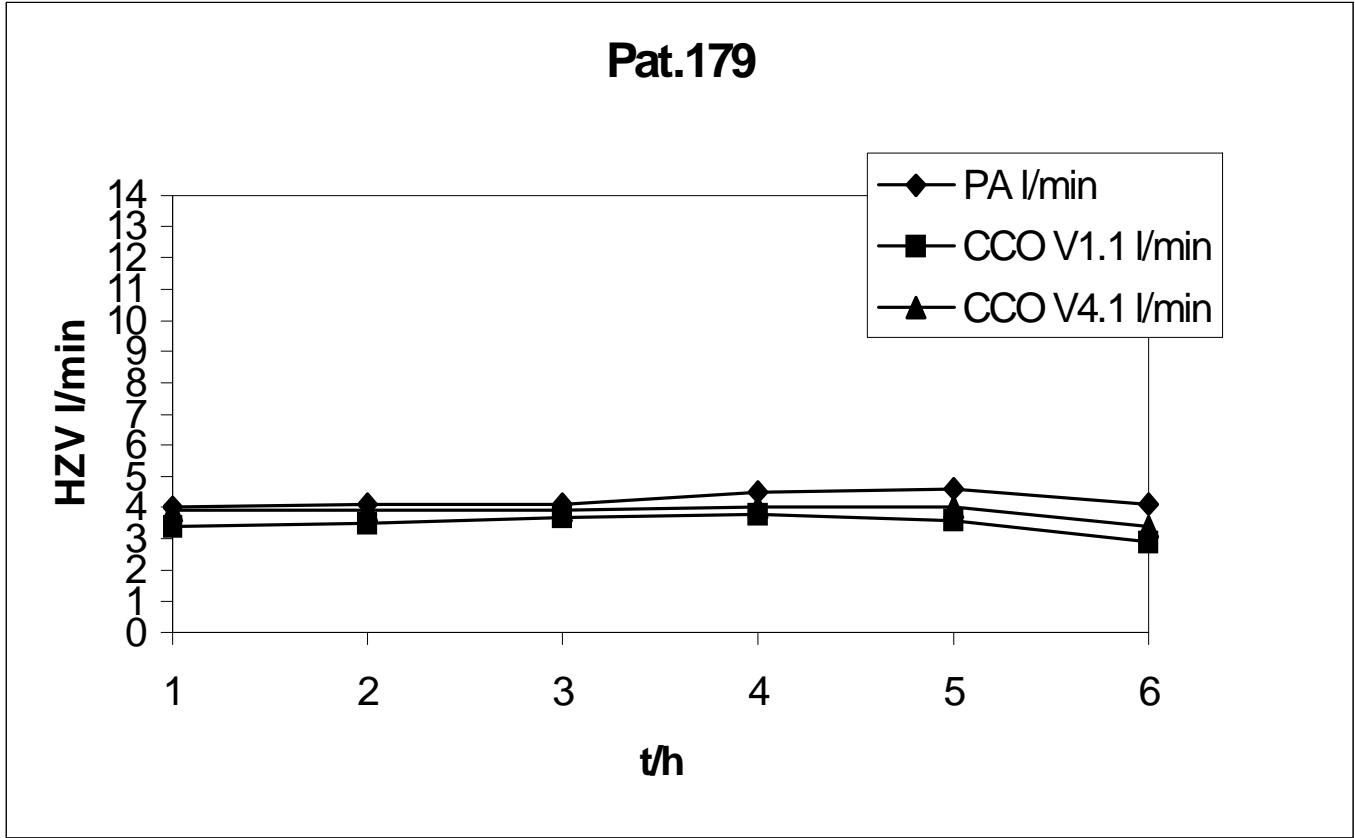


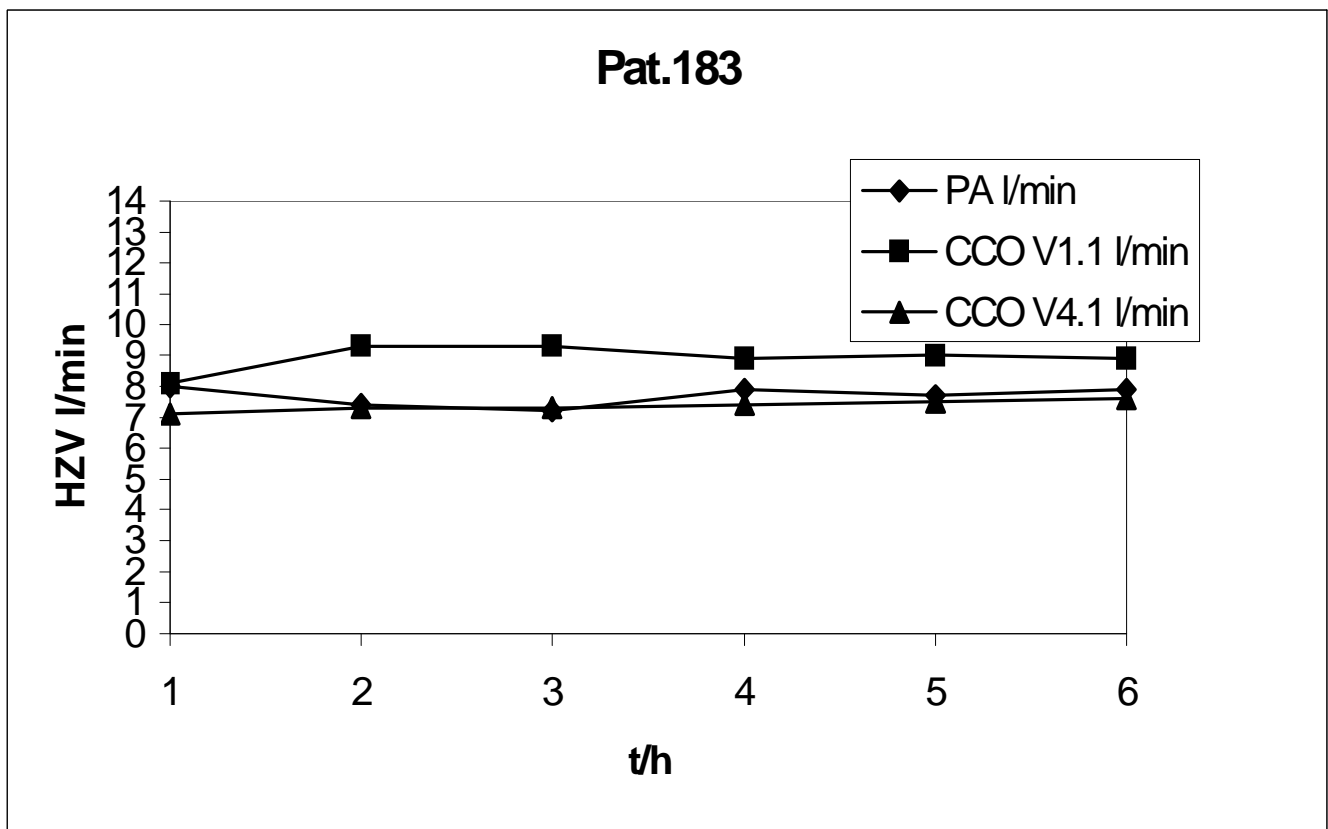
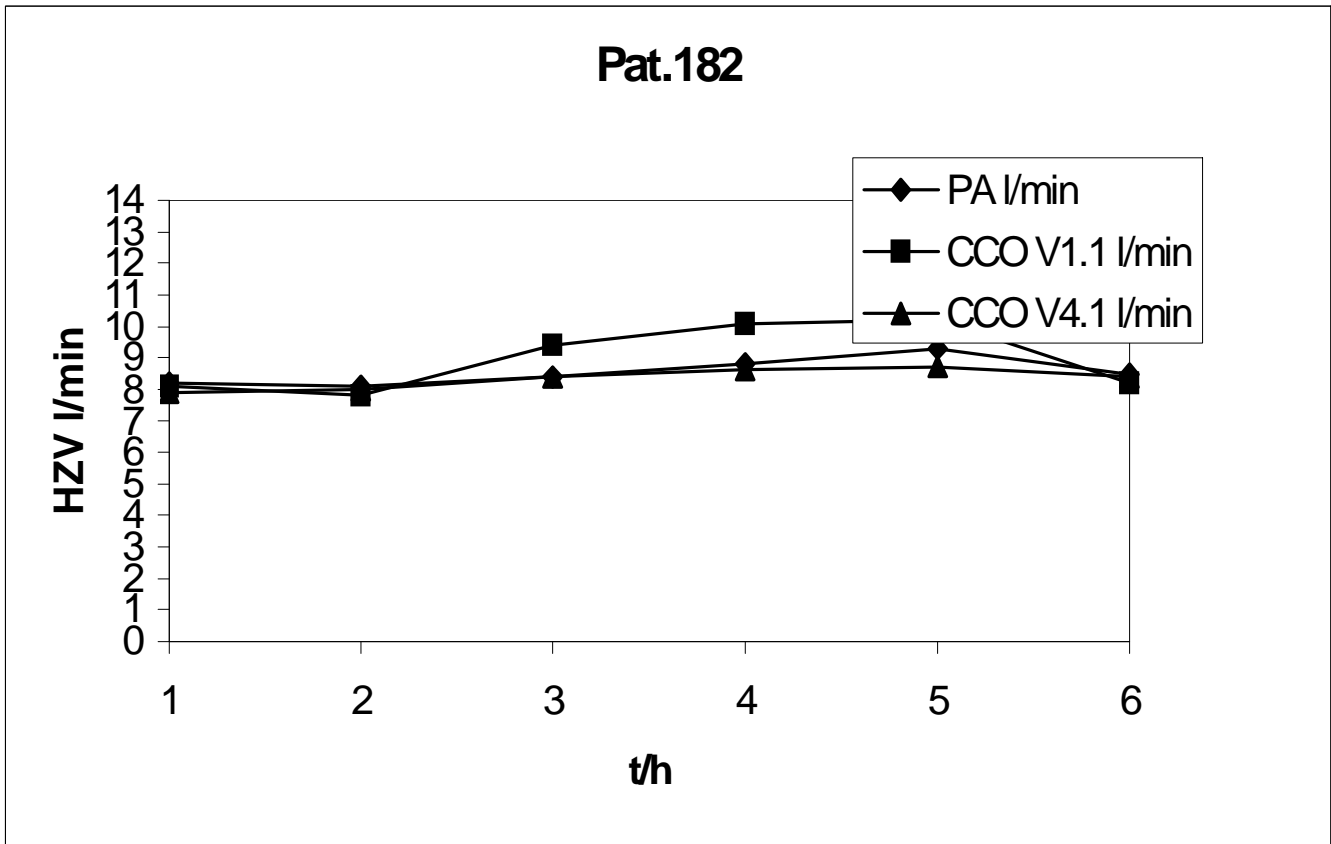


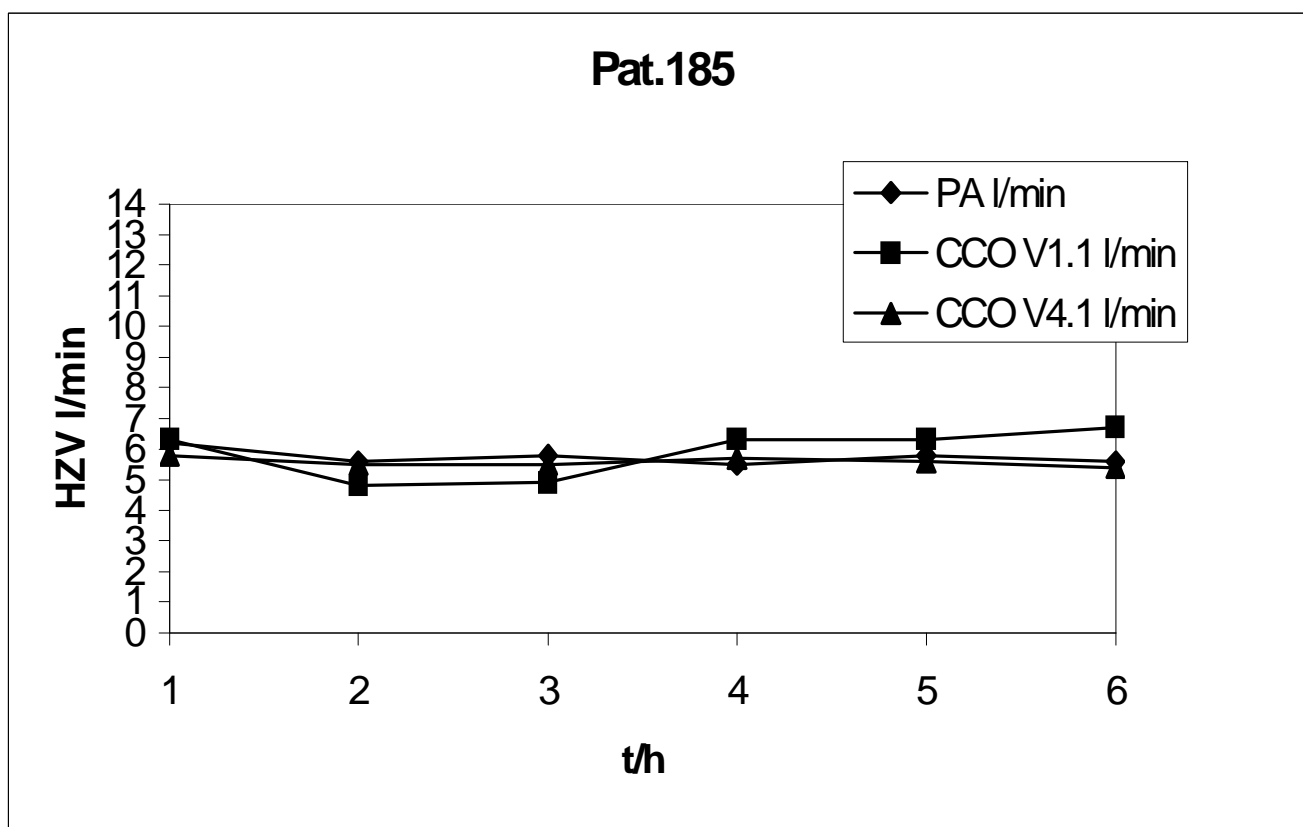
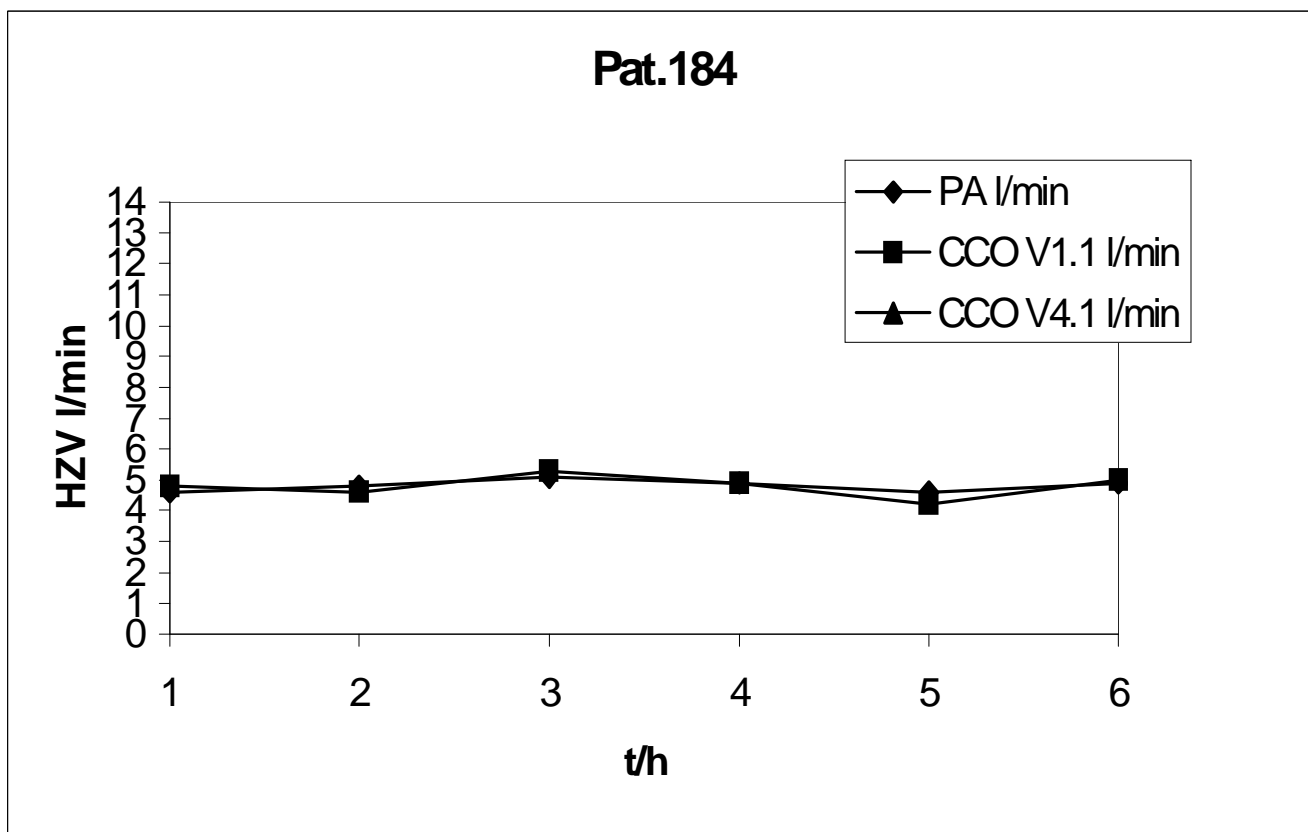


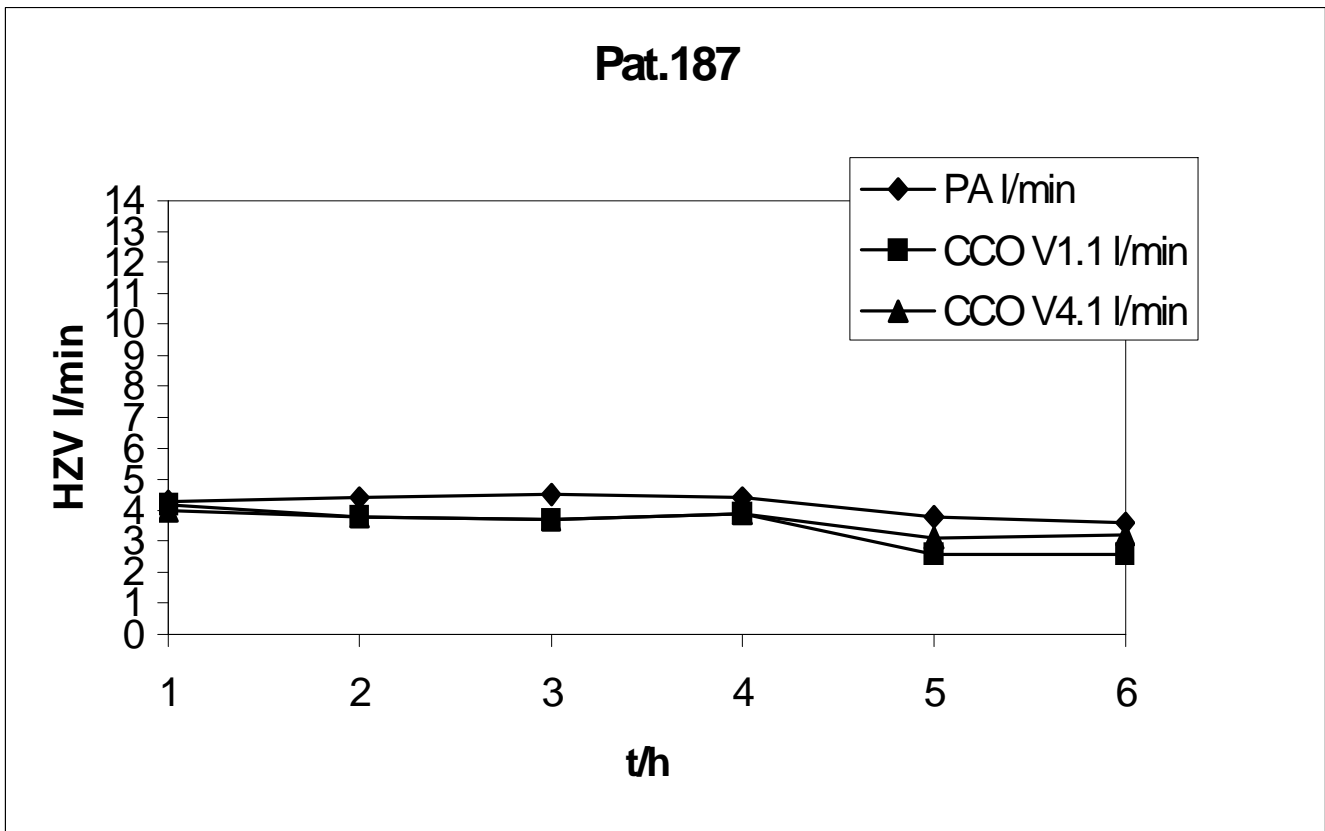
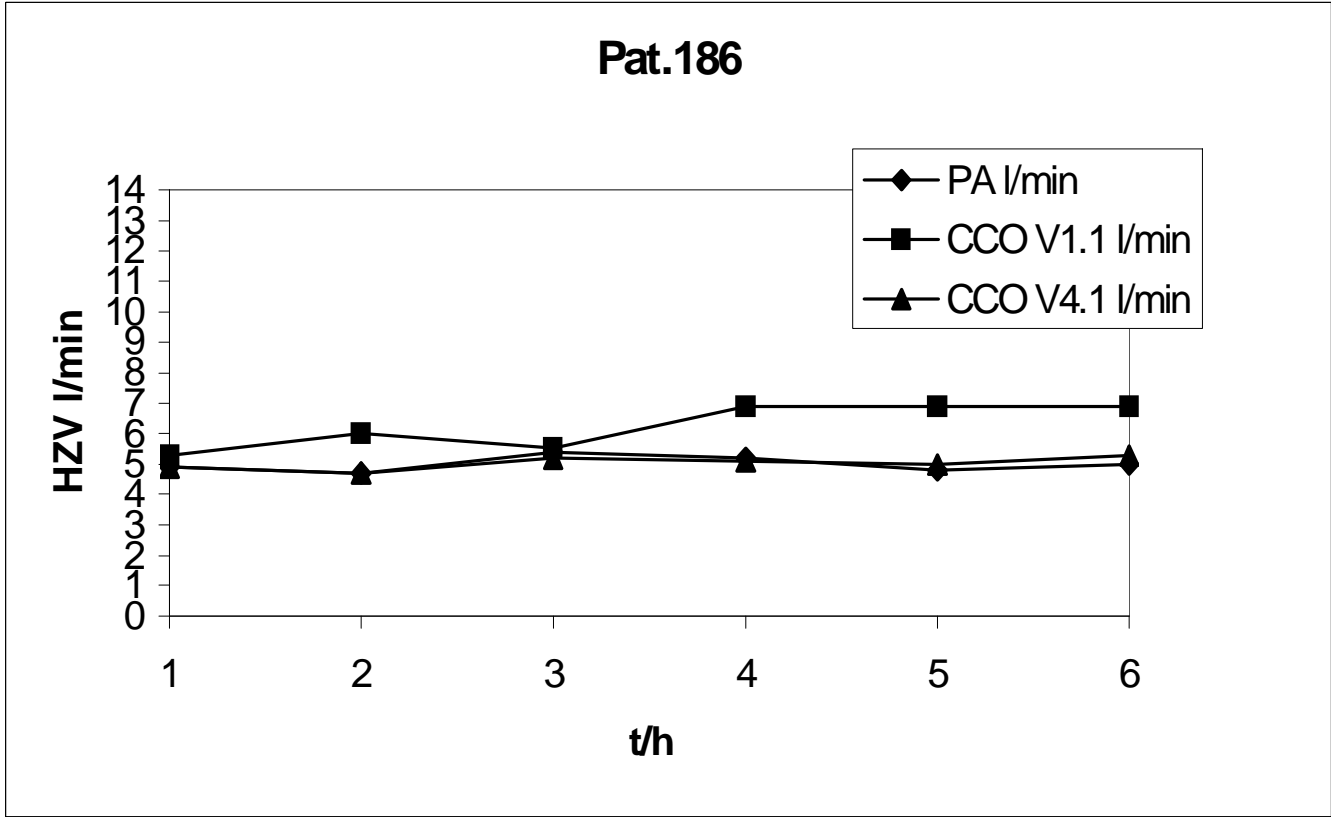


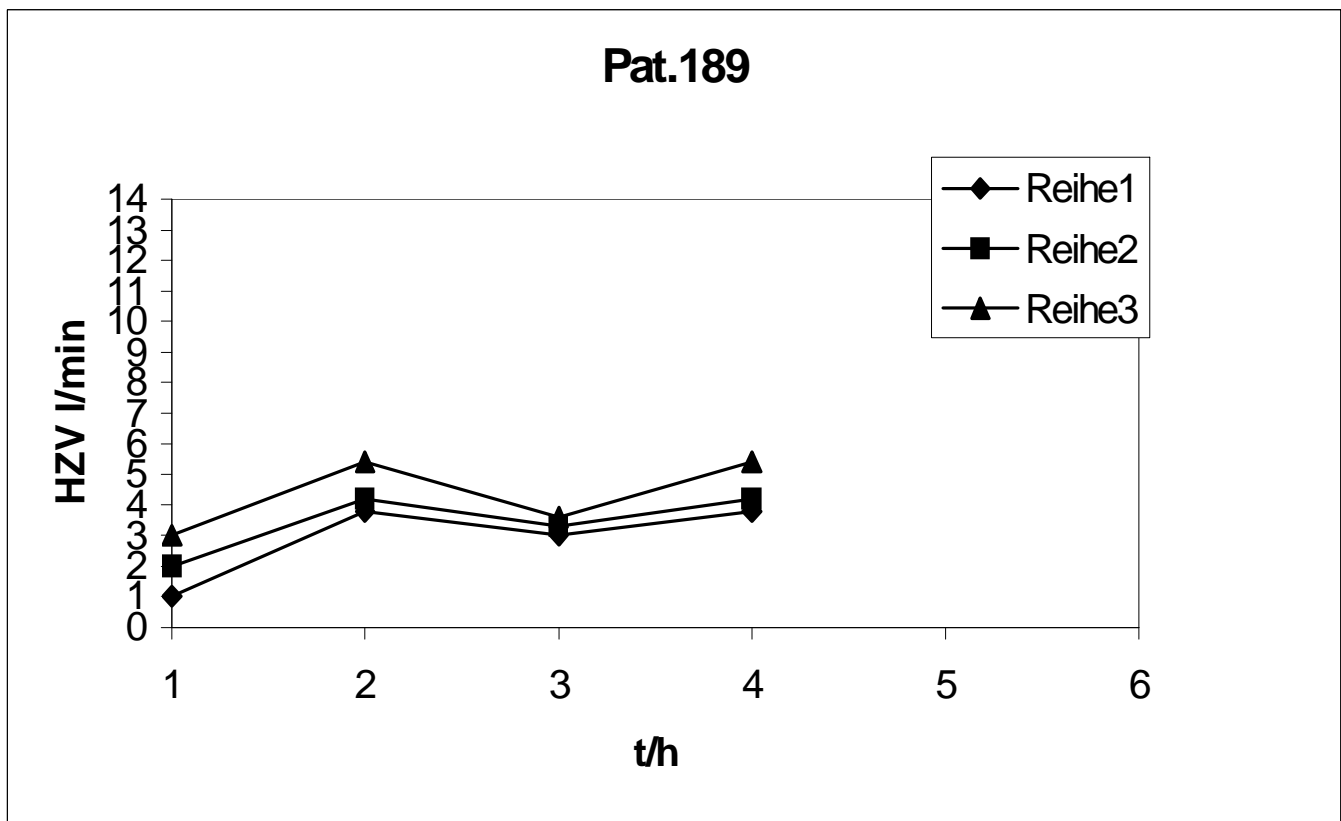
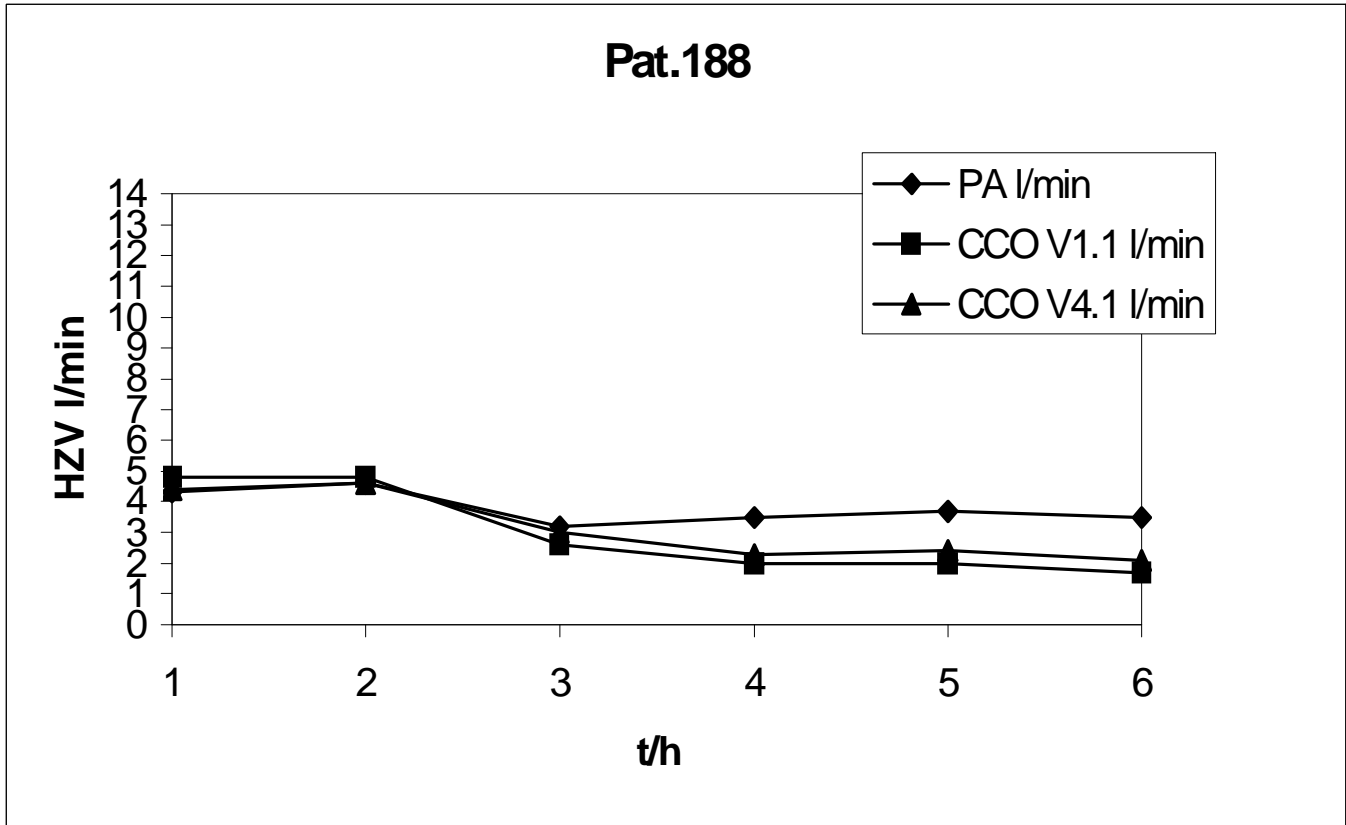


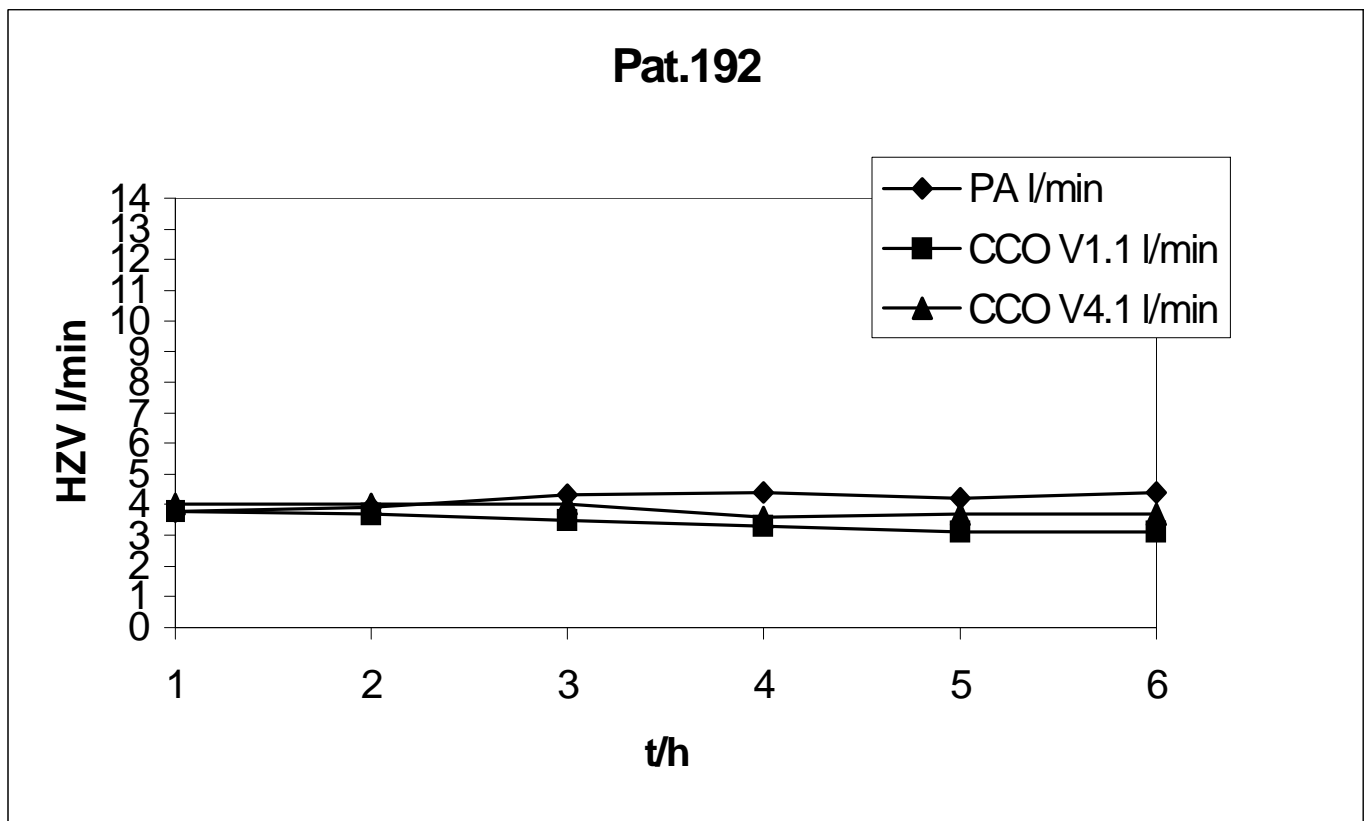
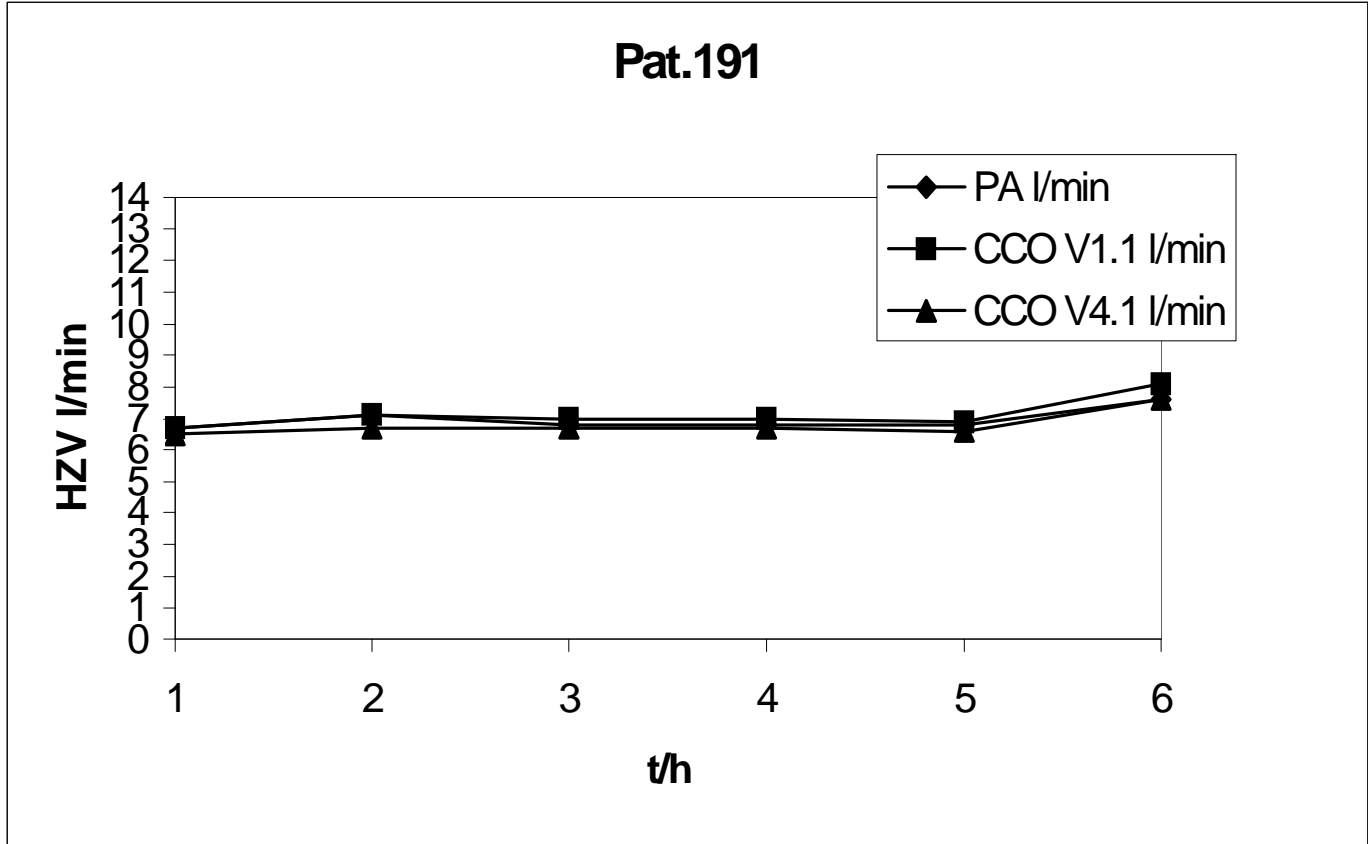


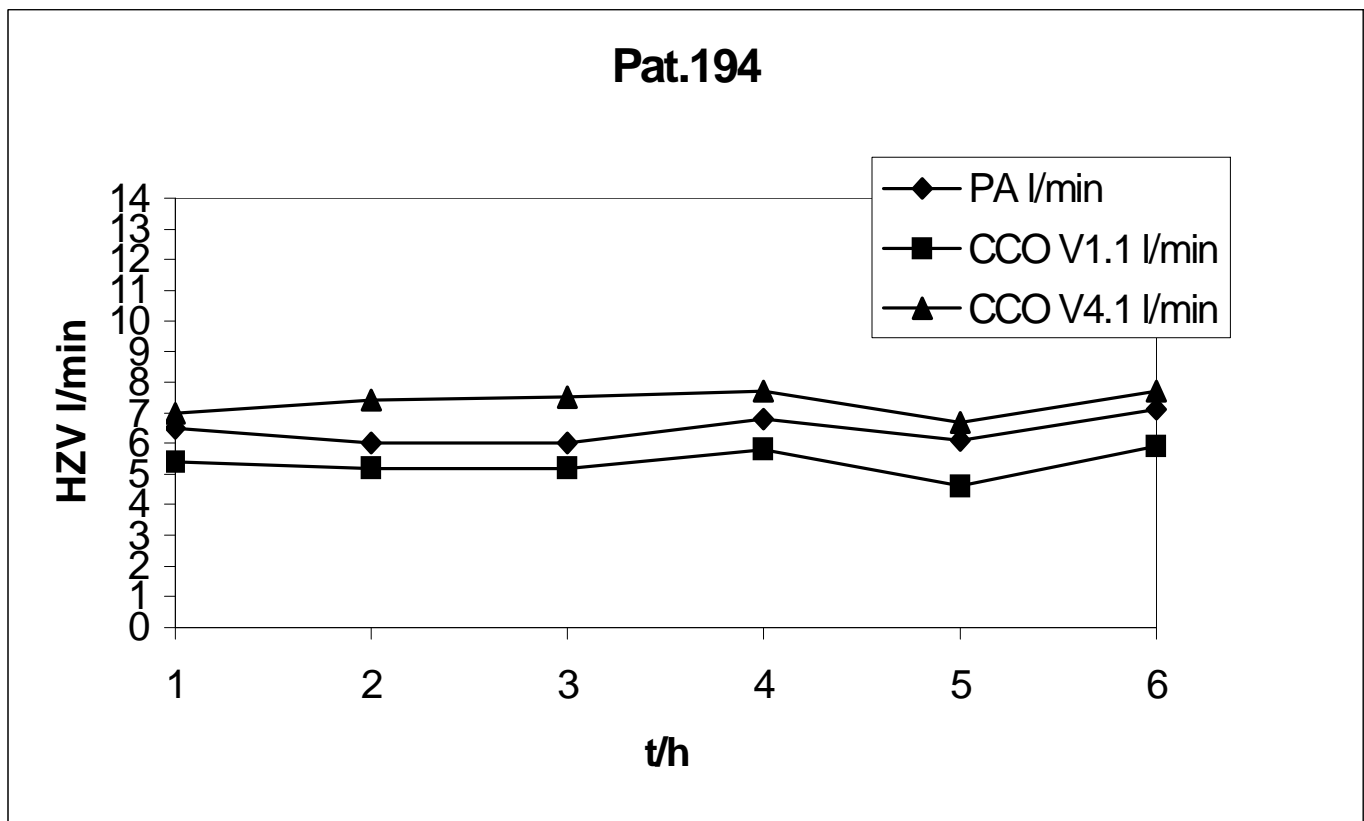
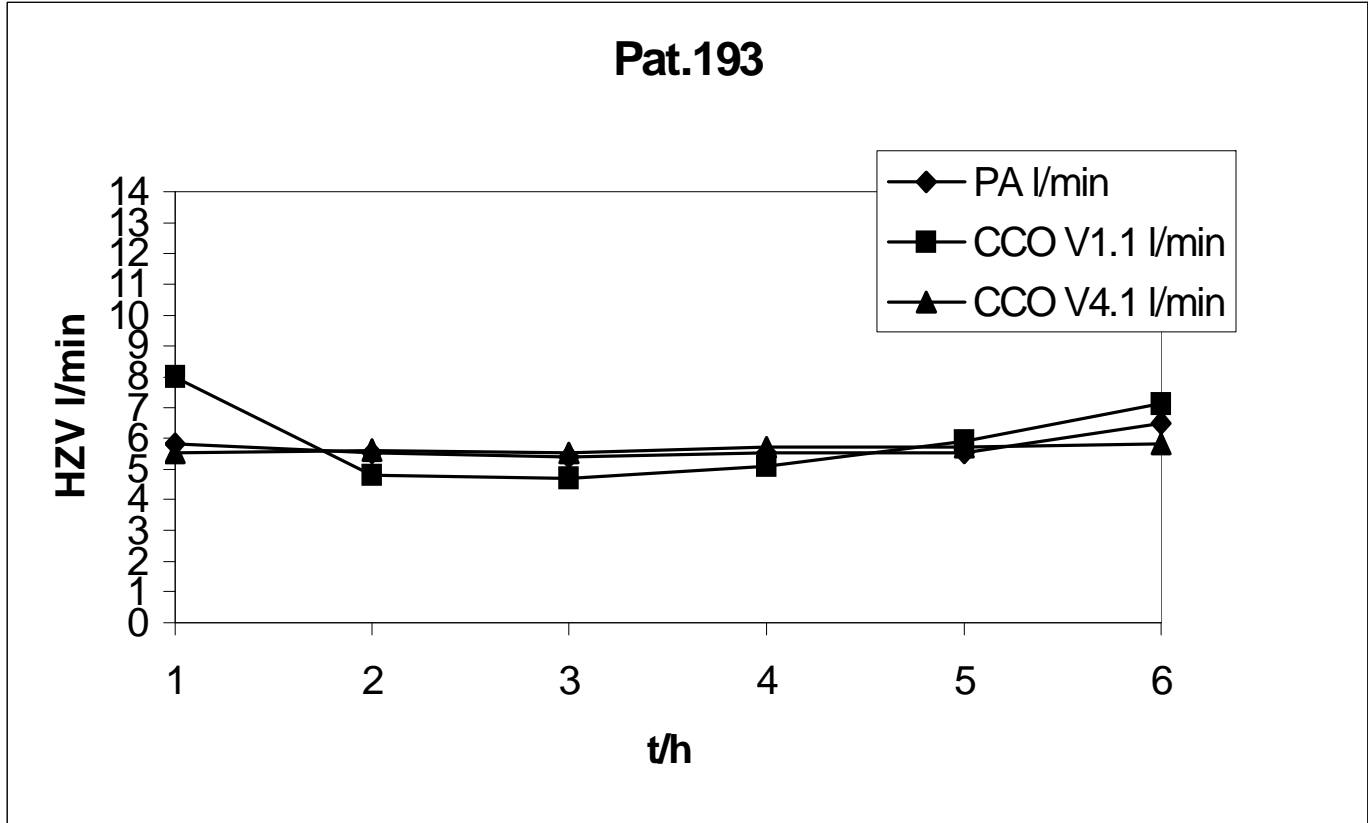


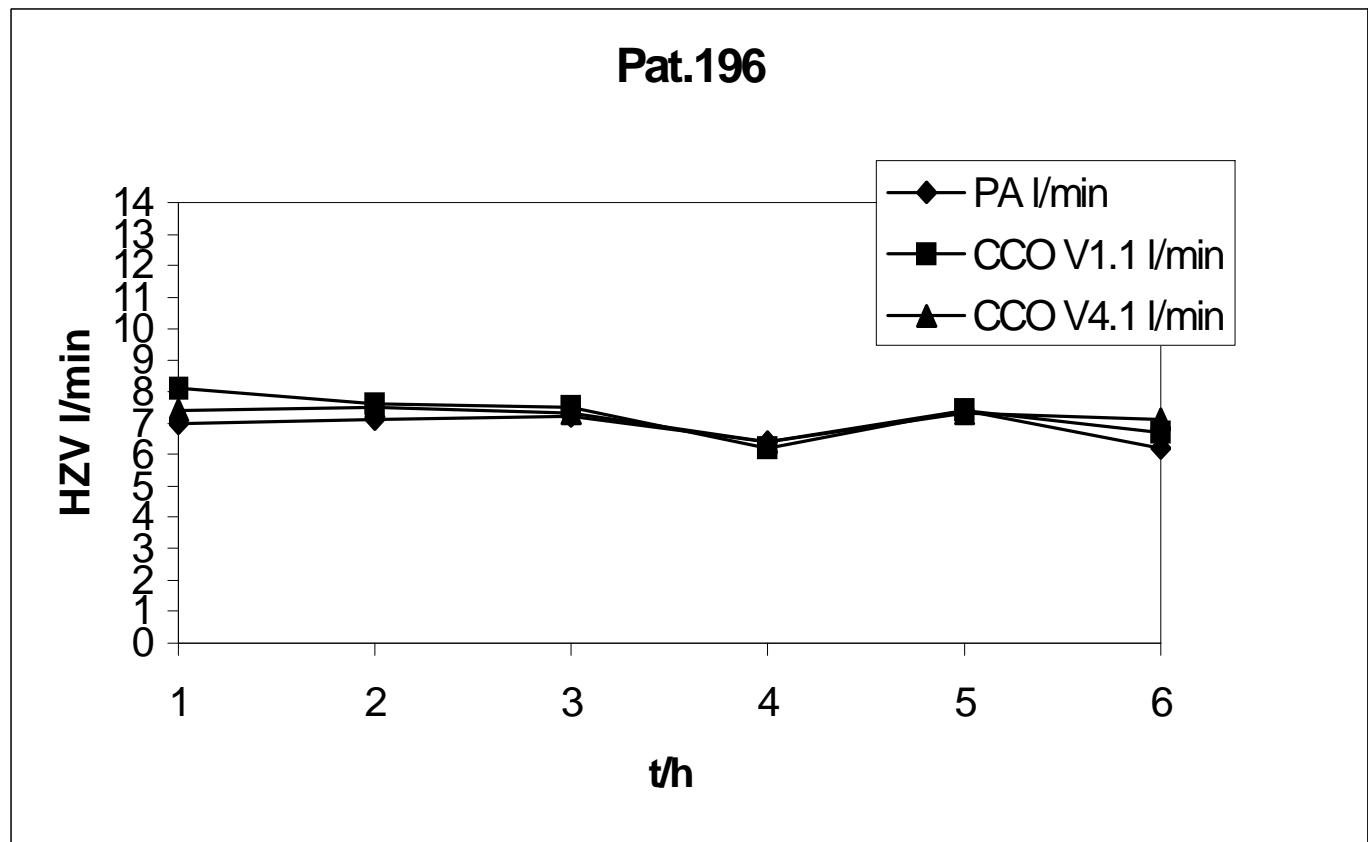
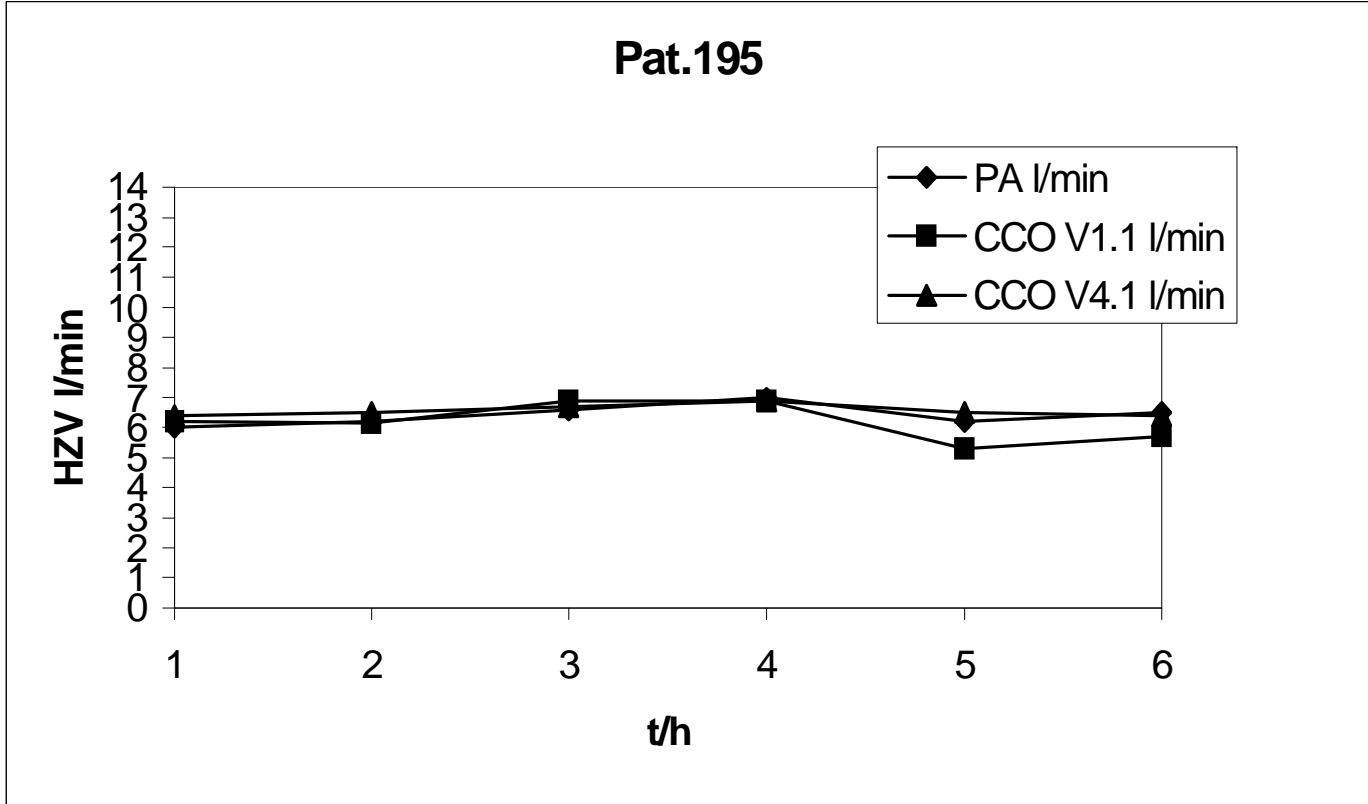


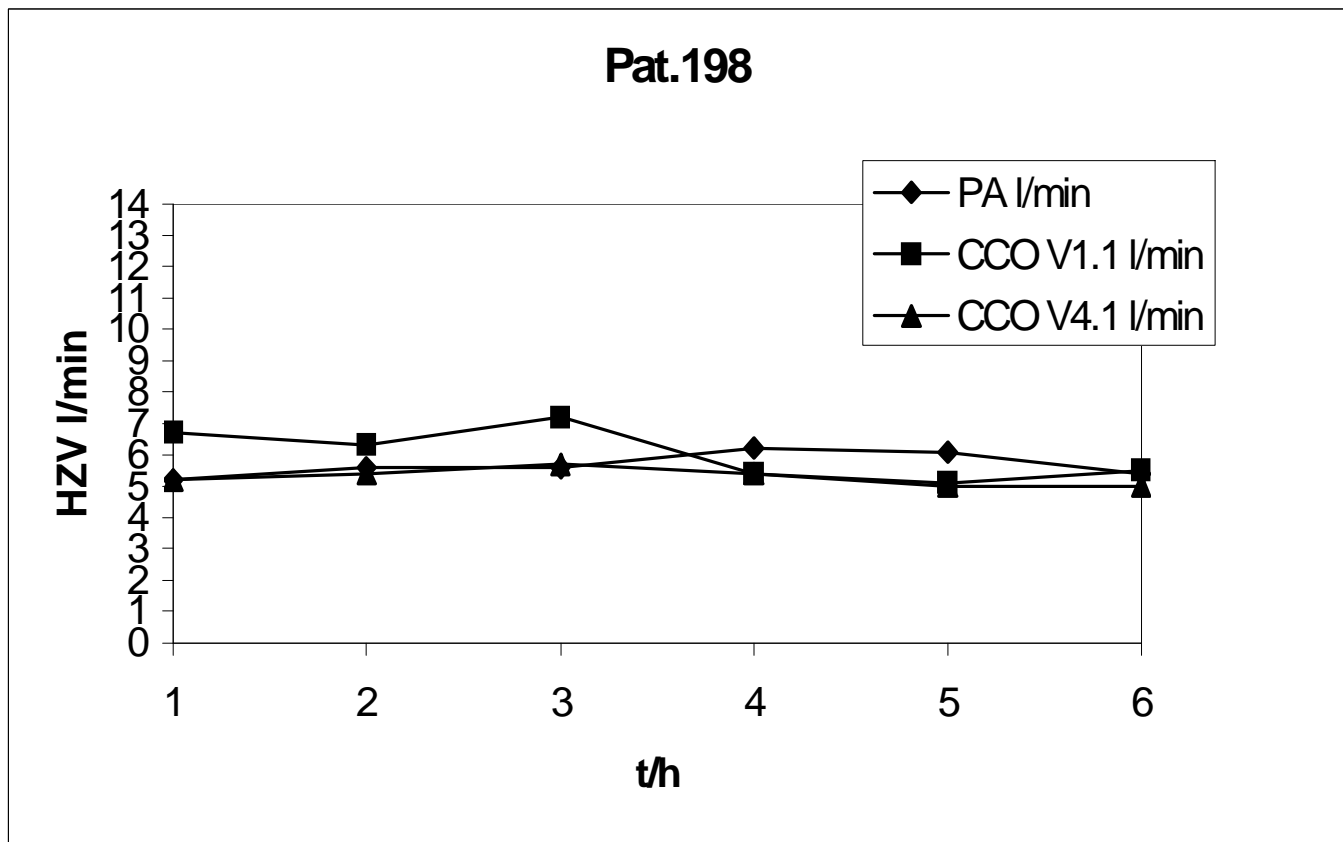
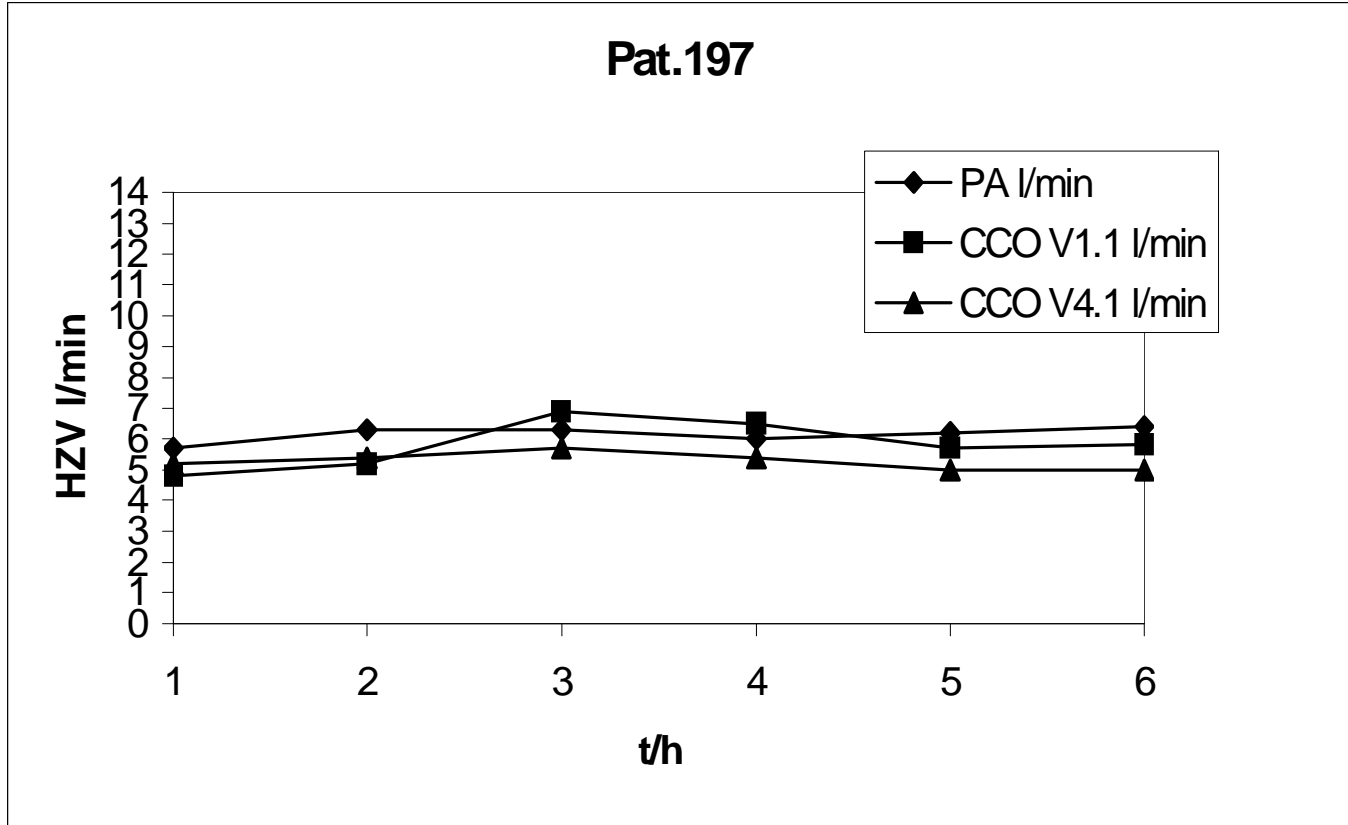


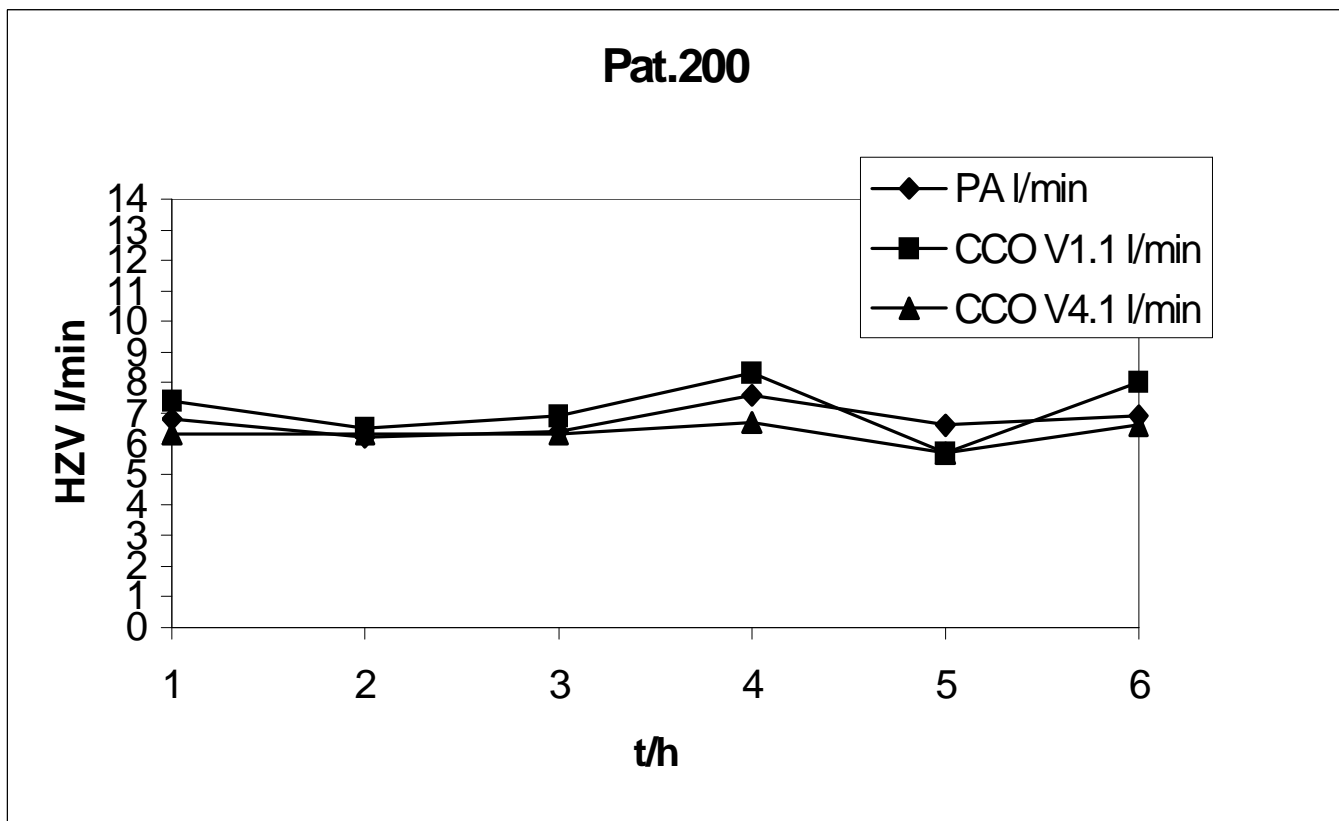
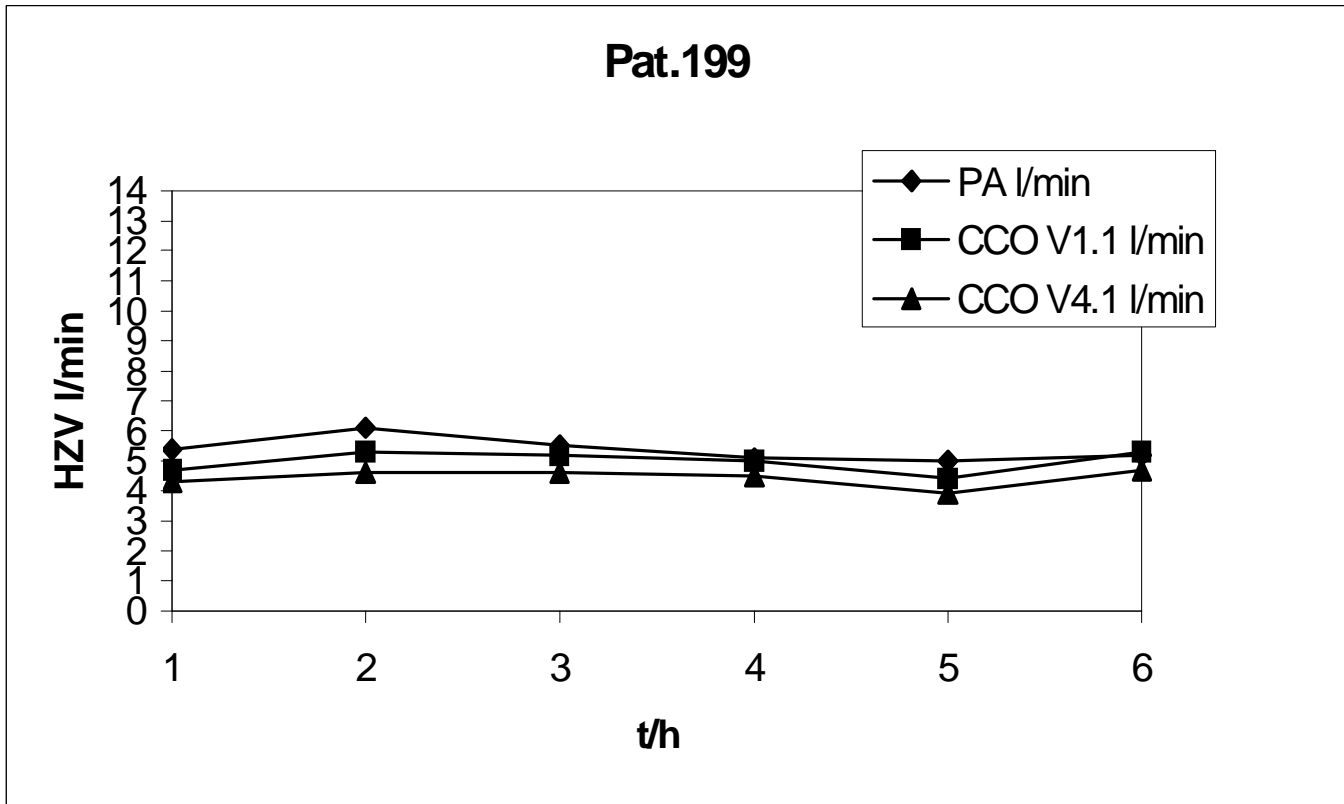












12 Danksagung

Herrn Priv.- Doz. Dr. med. Habil. **Ullrich Pfeiffer**, meinem Dokoervater, für die Überlassung des Themas. Sein jederzeit gewährter Rat und seine Tatkräftige Hilfe waren essentielle Voraussetzungen für diese Arbeit

Herrn PD Dr. med. **Olliver Gödje** für die Unterstützung auf Station, und Praktische Hilfe

Herrn Dipl. Ing. **Reiner Knoll** für die Lösung technischer Schwierigkeiten

Herrn Dipl. Ing. **Stefan Jöken** für die Lösung technischer und Mathematischer Probleme

Herrn Dipl. Ing. **Thomas Burkart** für die tatkräftige Unterstützung

Den Schwestern der Station H3A für nicht allzu große Behinderung

Meinen Kommilitonen für fruchtbare Diskussionen, und Unterstützung

Meiner Freundin **Margit** für tatkräftige Unterstützung und Rechtschreibkorrektur

Last but not least allen Patienten die an der Studie teilgenommen haben.

13 Lebenslauf

Angaben zur Person

Name: Mark Weinert
Wohnort: Orleansstr. 53
81667 München
Tel: 089/4481720
Email: mark.weinert@gmx.de

Geburtstag und -ort: 12.01.1972 in Köln
Familienstand: verheiratet
Nationalität: deutsch

Schulbildung

1978 – 1982 Grundschule
1982 – 1991 Gymnasium
10.07.1991 Abitur in München

Wehrdienst

01.07.1991 – 30.06.1992 Fallschirmjäger in Altenstadt

Berufsausbildung

04.1993 – 04.1995	Vorklinisches Studium/Ludwig- Maximilians- Universität München
27.03.1995	Physikum
04.1995 – 09.1998	Klinisches Studium/Technische Universität München
21.03.1996	Erster Teil des Staatsexamens
26.03.1998	Zweiter Teil des Staatsexamens
10.1998	Beginn des Praktischen Jahres/ Technische Universität München
11.1999	3. Staatsexamen in Medizin (Sehr Gut)
01.12.1999 – 31.05.01	AiP Anästhesie rechts der Isar
01.06.2001 – 31.08.01	Assistenzarzt AOZ Ambulantes-Operations-Zentrum München Nord
01.09.2001-	Assistenzarzt Krankenhaus Agatharied

München, den 18. Oktober 2003

Mark Weinert