

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Zentrum für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Klinik für Anästhesiologie

Prof. Dr. med. C. Zöllner

Die Bestimmung des Herzzeitvolumens durch Pulswellenanalyse mittels Pressure Recording Analytical Method: Eine Methodenvergleichsstudie bei Kindern vor und nach herzchirurgischem Eingriff

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Vanessa Balfanz
aus Hamburg/Deutschland

Hamburg 2022

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 03.02.2023**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: Prof. Dr. Alexander Schwoerer

Prüfungsausschuss, zweiter Gutachter: Prof. Dr. Bernd Saugel

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG	4
1.1 HYPOTHESE UND STUDIENZIEL	4
1.2 HERZZEITVOLUMEN	4
1.3 MESSUNG DES HERZZEITVOLUMENS	5
1.3.1 INDIKATORDILUTION	6
1.3.2 DOPPLER-ECHOKARDIOGRAPHIE	9
1.3.3 PULSWELLENANALYSE	12
1.4 BESONDERES PATIENTENKOLLEKTIV: KINDER	16
1.5 PRESSURE RECORDING ANALYTICAL METHOD (PRAM)	18
1.5.1 AKTUELLE STUDIENLAGE DES PRAM-ALGORITHMUS	22
1.5.2 VALIDIERUNGSSSTUDIEN BEI PÄDIATRISCHEN PATIENTINNEN UND PATIENTEN	23
2. MATERIAL UND METHODEN	29
2.1 STUDIENDESIGN	29
2.2 TEILNEHMENDE	29
2.3 ABLAUF DER PATIENTENREKRUTIERUNG UND MESSUNGEN	31
2.3.1 PATIENTENREKRUTIERUNG	31
2.3.2 MESSZEITPUNKTE	31
2.3.3 VERSUCHSABLAUF PRAM	32
2.3.4 VERSUCHSABLAUF DOPPLER-ECHOKARDIOGRAPHIE	33
2.4 ANALYSE	34
2.4.1 STATISTIK	34
2.4.2 BLAND-ALTMAN-ANALYSE	35
2.4.3 VIER-QUADRANTEN-ANALYSE	39
3. ERGEBNISSE	40
3.1 TEILNEHMENDE	40
3.2 TESTERGEBNISSE	41
4. DISKUSSION	43
4.1 INTERPRETATION DER ERGEBNISSE	43
4.2 WAHL DER REFERENZMETHODE	44
4.3 TESTMETHODE	46
4.4 PATIENTENKOLLEKTIV	47
4.5 LIMITATIONEN	47
4.6 FAZIT	48
5. ZUSAMMENFASSUNG / SUMMARY	50
6. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	52
7. ABBILDUNGSVERZEICHNIS	53
8. LITERATURVERZEICHNIS	54
9. DANKSAGUNG	62
10. LEBENS LAUF	63
11. EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG	64

1. Einleitung

1.1 Hypothese und Studienziel

Das zentrale Ziel dieses Forschungsprojektes war, die klinische Genauigkeit (*Accuracy, Precision, Trending*) des im MostCareUp® System (Vygon®, Ecoen, Frankreich) implementierten Pressure Recording Analytical Method (PRAM) Algorithmus zur Bestimmung des Herzzeitvolumens (HZV) bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten zu ermitteln. Das mittels PRAM bestimmte HZV wurde mit dem zeitgleich durch transösophageale Doppler-Echokardiographie bestimmten HZV vor und nach elektiven großen Herzoperationen verglichen.

Die zentrale Fragestellung war somit die klinische Einsetzbarkeit des MostCareUp® Systems zur Bestimmung des HZV während großer kardiochirurgischer Eingriffe bei hämodynamisch stabilen bzw. stabilisierten Kindern.

1.2 Herzzeitvolumen

Die Aufrechterhaltung der Sauerstoffversorgung aller Organe ist essentiell für den menschlichen Organismus. Ein entscheidender Faktor für ein ausreichendes Sauerstoffangebot des Organismus ist das HZV. (King & Lowery, 2021)

Das HZV ist definiert als die Menge an Blut, welches pro Minute durch das Herz ausgeworfen wird, also dem Produkt aus Herzfrequenz (HF) und Schlagvolumen (SV):

$$HZV = HF * SV$$

Das SV entspricht dem bei jeder Herzaktion ausgeworfenen Blutvolumen. Das HZV eines Erwachsenen entspricht etwa 5-6 l/min im Ruhezustand und kann bei erhöhtem Sauerstoffbedarf entsprechend gesteigert werden. (King & Lowery, 2021) Das HZV ist somit eine hämodynamische Variable, welche ständig alterniert und von vielen Faktoren wie Sauerstoffangebot und -verbrauch, Herzfrequenz, Vorlast (venöser Füllungszustand), Nachlast (systemischer Widerstand) sowie Inotropie (myokardiale Kontraktilität) abhängig ist. (Saugel, et al., 2015) Es korreliert, als

Ausdruck des Blutflusses, mit der Perfusion, und somit Sauerstoffversorgung der Organe. (Meng & Heerdt, 2011)

Für den Anästhesiologen hat das Aufrechterhalten sowie individuelle Optimierung des HZV bei der Behandlung kritisch kranker Patientinnen und Patienten während großer Operationen besondere Bedeutung. Für die Überwachung der Volumentherapie in diesem Patientenkollektiv wird die Bestimmung flussbasierter Parameter wie dem SV und folglich dem HZV in der aktuellen S3-Leitlinie „Intravasale Volumentherapie beim Erwachsenen“ empfohlen (Empfehlungsgrad A & B). (DGAI, 2020) (Vincent, et al., 2015)

1.3 Messung des Herzzeitvolumens

Die optimale Therapie des HZV, als Zielparameter für eine intakte Organperfusion, gelingt nur mit der möglichst genauen Bestimmung des HZV sowie dem Erkennen von therapeutischem Erfolg oder Misserfolg. (Cecconi, et al., 2014) Dennoch ist die Bestimmung des HZV zum aktuellen Zeitpunkt nur selten Teil der klinischen Versorgung schwer kranker Kinder. (Egan, et al., 2005) (Tibby, et al., 1999)

Das Ausmaß einer Erkrankung bzw. einer Operation bestimmt, wie umfangreich ein Monitoring sein sollte – je höher die (potenzielle) hämodynamische Instabilität ist, desto umfangreicher sollte die Überwachung sein. (Habicher, et al., 2018) Für kleinere Eingriffe ist ein Basismonitoring (Pulsoxymetrie, invasive oder nicht invasive Blutdruckmessung, Elektrokardiogramm, Kapnometrie, Temperatur etc.) ausreichend. (Habicher, et al., 2018) Die Durchführung dieser Basisüberwachung ist vergleichsweise einfach und wird bei jedem Patienten perioperativ durchgeführt. Eine Erweiterung der hämodynamischen Überwachung um die Messung des HZV ist technisch oft aufwändig. Es gilt das richtige Verfahren aus verschiedenen Methoden zu wählen. (Cannesson, et al., 2011) (Saugel & Vincent, 2018)

Aktuell existieren viele Methoden um das HZV zu bestimmen – jedes Verfahren hat eigene Vor- und Nachteile. Ideal wäre ein Verfahren mit hoher Genauigkeit bei möglichst geringem Risiko. Allerdings geht eine hohe Genauigkeit häufig mit einer erhöhten Invasivität einher. (Saugel & Vincent, 2018)

Die meisten der Verfahren zur Bestimmung des HZV sind für erwachsene Patientinnen und Patienten gut validiert, allerdings kann eine Übertragung der

Ergebnisse auf pädiatrische Patientinnen und Patienten aufgrund der unterschiedlichen Physiologie nur eingeschränkt erfolgen. (Senzaki, et al., 2002) Belastbare Daten zur HZV-Bestimmung bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten fehlen größtenteils und viele der im folgenden Abschnitt erklärten Verfahren zur HZV-Bestimmung können im pädiatrischen Patientenkollektiv nur eingeschränkt oder nicht angewendet werden. (Lemson, et al., 2011) (McGovern & Miletin, 2018) (Singh, et al., 2020) (Suehiro, et al., 2016) Keines der im pädiatrischen Bereich aktuell zur Verfügung stehenden Verfahren zur HZV-Bestimmung erfüllt die Kriterien eines optimalen Verfahrens: wenig invasiv, kosteneffizient, kontinuierlich, genau und unabhängig vom Untersucher. (Chang, 2012) (Shephard, et al., 1994)

1.3.1 Indikatordilution

Die Indikatordilution ist eine Methode zur Bestimmung von Flüssen und Verteilungsvolumina. Das Grundprinzip der Indikatordilution besteht darin, dem strömenden Blut eine definierte Menge Indikator zuzugeben und stromabwärts den Konzentrationsverlauf über die Zeit zu bestimmen. (Reuter, et al., 2010) Je nach Eigenschaft des Gefäßbettes, der Strömung und des Indikators ergibt sich eine am Zielort gemessene Indikatorkurve, welche Rückschlüsse auf den Blutfluss zulässt und je nach hämodynamischer Situation ein charakteristisches Bild ergibt. (Reuter, et al., 2010)

Die Dispersionsmechanismen sind äußerst komplex und theoretisch nicht vollständig herzuleiten, aber durch empirische Vergleiche lassen sich die Indikatordilutionskurven gut beschreiben und vergleichen. Anhand der Form und Fläche unter der Kurve wird, unter Zuhilfenahme empirischer Modelle, das HZV bestimmt. (Hoeft, 2008) Alle Formeln sind also nur empirische Modelle, welche die Dilutionskurven vergleichbar machen und Rückschlüsse auf das HZV zulassen. (Hoeft, 2008)

Das HZV wird mit Hilfe der Stewart-Hamilton-Gleichung für die Indikatorverteilung erhoben:

$$HZV = \frac{\text{Indikatormenge}}{\int C \, dt \text{ (Konzentration des Indikators über die Zeit)}}$$

Das HZV ist invers von der Fläche unter der Kurve (Area under the Curve; AUC) abhängig. Eine kurze und hohe Kurve spricht für ein hohes HZV, eine flache und breite Kurve für ein niedriges HZV. (Reuter, et al., 2010)

In der Klinik werden hauptsächlich kalte Flüssigkeiten als Indikator verwendet, seltener können auch warme Flüssigkeiten, Gase (O₂, CO₂, Edelgase), Farbstoffe (Indocyaningrün) oder elektrochemisch messbare Stoffe wie Lithium zur Anwendung kommen. (Hoeft, 2008)

Die Indikatordilution ist akkurat, wenn der Indikator gleichmäßig und zügig appliziert wird, Indikator und Blut sich vollständig vermischen, es zwischen Applikation und Messung keine Verluste gibt, und keine Shunts, Klappeninsuffizienzen oder Veränderungen des HZV vorliegen. (Mitchell & Brown, 2019)

Die Bestimmung des HZV mittels Indikatordilution ist für die meisten Verfahren auch bei kleinen Kindern validiert aber mit hohem Aufwand, Blutentnahmen und / oder invasiven Messverfahren durch die Notwendigkeit von Pulmonalarterienkatheter oder großer intravasaler Katheter verbunden. Insbesondere bei kleinen Kindern wird die Durchführung vieler Indikatordilutionsverfahren aufgrund der hohen Invasivität nicht mehr generell empfohlen. (Lemson, et al., 2011) (McGovern & Miletin, 2018) (Singh, et al., 2020) (Chang, 2012)

Viele Indikatordilutionsmethoden bestimmen das HZV nicht kontinuierlich, Aussagen über Therapieerfolg oder auch ausbleibende Verbesserungen können zumindest nicht unmittelbar getroffen werden. Im perioperativen Setting ausgedehnter Operationen, mit sich schnell verändernder komplexer Hämodynamik kritisch kranker Kinder, sind diese Einzelmessungen oft nicht ausreichend. Die Bestimmung des HZV mittels Indikatordilution wird bei kardiologischen pädiatrischen Patientinnen und Patienten zusätzlich dadurch erschwert, dass diese häufig intrakardiale Shunts oder anatomische Varianten aufweisen und dies valide Messungen verhindert. (Ricci, et al., 2011)

1.3.1.1 Messung nach dem Fick'schen Prinzip

Die Bestimmung des HZV nach dem Fick'schen Prinzip ist die älteste Methode für diesen Zweck und galt lange als Referenzmethode bzw. als Goldstandard. (Hoeft, 2008)

Es handelt sich um ein Indikatordilutionsverfahren bei welchem die Atemgase O₂ und seltener CO₂ als Indikatoren verwendet werden. Die Produktion bzw. Aufnahme dieser wird als konstante Applikation aufgefasst. Das HZV wird letztlich aus dem über die Atemgase aufgenommenen O₂ sowie der Differenz zwischen dem arteriellen und gemischtvenösen O₂-Gehalt des Blutes bestimmt. (Fick, 1870)

Die HZV-Bestimmung nach dem Fick'schen Prinzip birgt einige potenzielle Fehlerquellen: Bei nicht beatmeten Patientinnen und Patienten kann es zu Ungenauigkeiten in der Bestimmung der Atemgase kommen, auch unterschiedliches alveoläres Recruitment kann zu fehlerhaften Werten der Sauerstoffzufuhr führen. Durch kleinere Fehler in der Bestimmung des Sauerstoffgehalts des Blutes können große Messungenauigkeiten entstehen. Es gibt mittlerweile einige Studien welche belegen, wie relevant diese Fehler und wie ungenau hierdurch die HZV-Bestimmungen werden. (Perry, et al., 2019) (Fares, et al., 2012) (Engoren & Barbee, 2005)

1.3.1.2 Transpulmonale & Transkardiopulmonale Thermodilution

Die in der klinischen Routine am häufigsten eingesetzte Dilutionsmethode ist die Messung des HZV mittels Thermodilution. (Hoeft, 2008) Hierbei wird kalte Injektionslösung appliziert, die Erfassung der Temperatur erfolgt mittels intravasaler Temperaturmessung. Während der transkardiopulmonalen Thermodilution wird ein Bolus kalter Injektionslösung zentralvenös injiziert und stromabwärts mittels Thermistorkatheter in der Aorta oder Arteria femoralis gemessen. Analog hierzu erfolgt bei der transpulmonalen Messung die Applikation der kalten Injektionslösung über den Pulmonalarterienkatheter (PAK) in den rechten Vorhof, der Temperaturverlauf wird in Wedge-Position gemessen. (Ganz & Swan, 1972)

Die Thermodilution ist gut validiert, sie ist bei Erwachsenen, trotz aller Limitationen, der klinische Referenzstandard in der Bestimmung des HZV. (Saugel & Vincent, 2018) (Thiele, et al., 2015)

Potenzielle Möglichkeiten eines Messfehlers durch Fehllagen oder technische Schwierigkeiten, Gefäßverletzungen durch große intravasale Katheter sowie zum Teil schwere Komplikationen beim Platzieren des PAK wie Herzklappenverletzungen, Lungenverletzungen oder –embolien sind bei der Verwendung der Thermodilution zu bedenken. (Yang, et al., 2011)

1.3.1.3 Transpulmonale Ultraschalldilution

Die Transpulmonale Ultraschalldilution (TPUD) ist ein weiteres Indikatordilutionsverfahren. Bei der TPUD wird isotone Kochsalzlösung als Indikator verwendet. Zu Beginn des Messzyklus wird isotone Kochsalzlösung in Körpertemperatur appliziert, eine Pumpe entnimmt an einem arteriellen Katheter 8 – 16 ml/min Blut und misst die Verdünnung des Blutes. Über die unterschiedliche Strömungsgeschwindigkeit von Kochsalzlösung und Blut lässt sich durch eine Frequenzänderung im Doppler eine Dilutionskurve ermitteln, über welche das HZV bestimmt werden kann. (Kisloukhine & Dean, 1996)

Die Datenlage für diese Methode ist bisher nicht ausreichend, um diese in der Routine anzuwenden, es scheint sich aber eine gute Vergleichbarkeit der HZV-Messung mit etablierten Methoden abzuzeichnen. (Lindberg, et al., 2014) (Boehne, et al., 2012)

1.3.2 Doppler-Echokardiographie

Der Blutfluss wurde 1961 erstmals unter Zuhilfenahme des Dopplerprinzips gemessen. (Franklin, et al., 1961) Die Theorie des Dopplereffekts besagt, dass die Veränderung in der Frequenz der reflektierten Ultraschallwelle proportional zu der Geschwindigkeit der sich bewegenden Erythrozyten ist, wenn diese sich auf den Schallkopf zu oder von ihm wegbewegen. (Phillips, et al., 2017)

Das HZV setzt sich, wie bereits erwähnt, aus dem Produkt von HF und SV zusammen. Die Herzfrequenz ist vergleichsweise einfach zu bestimmen. Das SV ist über die Flussbeschleunigung (Velocity Time Integral; VTI) im linksventrikulären

Ausflusstrakt (LVOT) multipliziert mit der Fläche des LVOT abschätzbar: (Phillips, et al., 2017) (Lopez, et al., 2010)

$$SV = VTI * (r_{LVOT}^2 * \pi)$$

$$HZV = (VTI * (r_{LVOT}^2 * \pi)) * HF$$

Für die Messung eines Dopplersignals mittels Ultraschall gibt es zwei Möglichkeiten: Der Continuous-Wave (CW)-Doppler sendet einen kontinuierlichen Ultraschallstrahl und misst mithilfe des Echos die maximale Geschwindigkeit über dem gesamten vorgegebenen Bereich; eine genaue Zuordnung zu einem gewählten Durchmesser ist nicht möglich, die gemessene Geschwindigkeit wird, gemäß der Kontinuitätsgleichung, immer der Lokalisation des geringsten Durchmessers entsprechen. (Phillips, et al., 2017) Der Pulsed-Wave (PW)-Doppler sendet ein Ultraschallsignal an einen vorgegebenen Punkt und wartet auf das entsprechende Echo, somit ist die maximal messbare Geschwindigkeit durch die Schallgeschwindigkeit sowie die Messtiefe begrenzt. Von Vorteil ist die Möglichkeit der genauen Lokalisation der gemessenen Geschwindigkeit und damit eine genaue Zuordnung zu dem entsprechenden Durchmesser. (Phillips, et al., 2017) Die Messung eines VTI erfolgt mit dem PW-Doppler, da die maximal mögliche Geschwindigkeit im LVOT in der Regel nicht überschritten wird.

Prinzipiell ist diese Technik in jedem Gefäß anwendbar. Für die Bestimmung des HZV wird der Doppler in den LVOT bzw. die Aortenklappe platziert. Hierüber lässt sich das VTI bestimmen. Das VTI hat eine charakteristische dreieckige Form (s. Abb. 1). Das Integral der Kurve (Area under the curve) repräsentiert die durch die Erythrozyten zurückgelegte Strecke. Die Spitze entspricht der maximalen Geschwindigkeit während und die Breite der Dauer eines Zyklus. (Lopez, et al., 2010)

Der Diameter des LVOT wird unmittelbar unterhalb der Aortenklappe bei maximaler Klappenöffnung, also mitsystolisch, bestimmt, da die Messung so am genauesten ist. (Lopez, et al., 2010) (Phillips, et al., 2017)

Eine exakte Bestimmung des SV gelingt nur, wenn der LVOT kreisrund ist, sowie die Positionierung der Sonde und des PW-Dopplers im Lot mit dem LVOT sind.

Größere Winkelfehler ($> \pm 18^\circ$), Muskelsporne oder ähnliches führen zu stark differierenden HZV-Werten. (Phillips, et al., 2017)

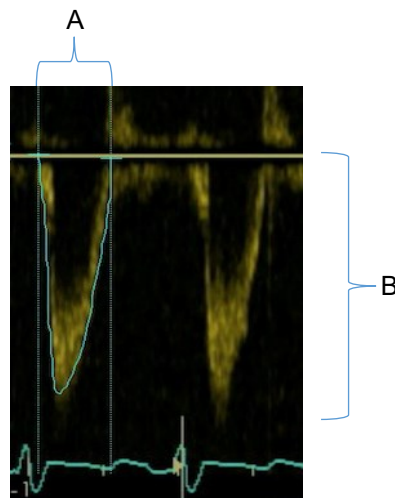


Abbildung 1

VTI ermittelt mittels Dopplerechokardiographie
A: Dauer eines Zyklus
B: Maximale Geschwindigkeit während eines Zyklus
Blaue Linie: VTI

Die transösophageale Doppler-Echokardiographie wurde mit diversen etablierten Dilutionsmethoden sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen verglichen. (Chew & Poelaert, 2003) (Zhang, et al., 2019) In einer großen Metaanalyse von Zhang et al. wurden 1996 Patientinnen und Patienten aus 68 Studien analysiert, welche die Doppler-Echokardiographie mit der Thermodilution verglichen. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Messwerten des HZV gezeigt werden, unabhängig davon, wie das HZV mittels Echokardiographie gemessen wurden. Die Autoren folgerten, dass die pulmonalarterielle Thermodilution und die Echokardiographie äquivalente Verfahren zur Bestimmung des HZV darstellen. (Zhang, et al., 2019) In einer Übersichtsarbeit von Chew et al. wurde die HZV-Bestimmung mittels Doppler-Echokardiographie mit der Thermodilution, Indikatorildilution oder der Fick'schen Methode bei Kindern verglichen; die Präzision wurde in den meisten Studien mit etwa 30% bei einem variierenden Bias von zumeist unter 10% angegeben. (Chew & Poelaert, 2003) Die Autoren schlossen hieraus eine akzeptable Reproduzierbarkeit der mittels Doppler-Echokardiographie gemessenen HZV-Werte verglichen mit Indikatorildilutionsverfahren. (Chew & Poelaert, 2003) Der absolute HZV-Wert mag unter Umständen variieren – diese Methode eignet sich besonders, um Veränderungen zu detektieren. (Lopez, et al., 2010) (Chew & Poelaert, 2003) (Zhang, et al., 2019) (Tissot, et al., 2018)

Die Echokardiographie hat aber auch einige offensichtliche Limitationen: zwar kann mithilfe der Echokardiographie nicht- bzw. wenig invasiv bettseitig die hämodynamische Situation eingeschätzt werden, allerdings ist das Equipment für den Ultraschall nicht überall verfügbar und es benötigt gut geschultes Personal, um verlässliche Werte zu erzielen. Sowohl die Bildaufnahme als auch die Bildinterpretation benötigt spezielles Wissen und Expertise. Die Bildqualität kann durch suboptimale Bedingungen, beispielsweise bei mechanisch beatmeten Kindern, teilweise stark eingeschränkt sein.

Die Qualität der erhobenen Bilder ist sowie die Bestimmung des HZV über die Doppler-Echokardiographie ist abhängig von der Erfahrung des Untersuchers und das gemessene HZV variiert durch einen veränderten Winkel in dem PW-Dopplersignal oder dem Anschnitt des LVOT. (McGovern & Miletin, 2018)

Die Bestimmung des LVOT-Durchmessers ist entscheidender Bestandteil der HZV-Messung über die Doppler-Echokardiographie. Die Variabilität des LVOT beträgt bei Erwachsenen 5 – 8%, diese Variabilität ist bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten noch ausgeprägter, da der LVOT kleiner und gelegentlich elliptisch ist, sodass hier das Fehlerpotenzial erhöht ist. (Lopez, et al., 2010)

Außerdem lässt sich die Messung zwar regelmäßig wiederholen, aber eine Möglichkeit für ein kontinuierliches Monitoring durch den Ultraschall gibt es nicht. Von Vorteil kann die gleichzeitige Bestimmung der kardialen Kontraktilität und Funktion instabiler Patientinnen und Patienten während der Echokardiographie sein. (McGovern & Miletin, 2018) (Singh, et al., 2020)

1.3.3 Pulswellenanalyse

Die Pulswellenanalyse erlaubt eine kontinuierliche Abschätzung des HZV in Echtzeit aus der mittels invasiver oder nicht invasiver kontinuierlicher Blutdruckmessung ermittelten Pulswelle. (Kouz, et al., 2021) (Saugel, et al., 2021) Eine Pulswelle kann in zwei Abschnitte unterteilt werden: den systolischen und den diastolischen Anteil. Mit dem systolischen Auswurf des linken Ventrikels steigt der Druck zunächst steil an, erreicht sein Maximum und fällt dann bis zum sogenannten dikrotischen Punkt wieder ab, dieser markiert den Schluss der Aortenklappe und somit das Ende der Systole. Es folgt die diastolische Phase der Druckkurve, diese

ist charakterisiert durch einen weiteren langsamen Abfall des Blutdruckes, bis durch die nächste Herzaktion erneut die systolische Phase beginnt (s. Abb. 2). (Vaz, 2016) Die Idee, über die Pulswellenanalyse hämodynamisch relevante Parameter ableiten zu können, existiert schon seit über 100 Jahren. (Frank, 1899) Die historische Idee eines mechanischen Gefäßbaumes, an welchem die Druckwelle nur gradlinig weitergeleitet wird, wird heute als überholt angesehen und ist durch komplexere Modelle ersetzt. (Romano & Pistolesi, 2002) (Kuecherer, et al., 2000)

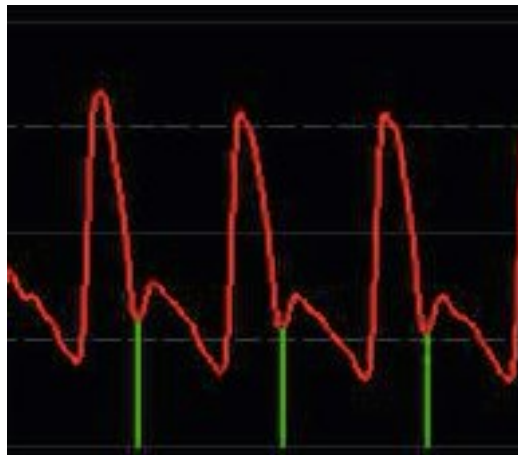


Abbildung 2

Darstellung einer Pulswelle
 Rot: Pulswelle
 Grün: Markierung des dikrotischen Punktes

Die aortale Pulswelle unterscheidet sich von der peripher gemessenen Pulswelle relevant, eine peripher abgeleitete Kurve wird durch Pulswellenreflexionen alteriert und somit in ihrer Morphologie verändert, auch das Alter des Gefäßsystems verändert die Pulswelle relevant. (Kuecherer, et al., 2000) (Latham, et al., 1985) (Kelly, et al., 1989) Diese Beobachtung bildete die Grundlage für die ersten historischen Überlegungen zur Pulswellenanalyse:

Frank verglich in seinen Überlegungen das kardiovaskuläre System mit einem Windkessel: eine Pumpe (das Herz) pumpt Flüssigkeit in einen (luftgefüllten) Raum (große Arterien), durch die (Luft-) Kompression wird die Flüssigkeit (das Blut) aus dem Raum gedrückt. Im kardiovaskulären System steht dieser luftgefüllte Raum für die Elastizität und Dehnbarkeit, also die Compliance der großen Arterien. Der Widerstand, welchen die Flüssigkeit (das Blut) überwinden muss um den Windkessel (die großen Arterien) zu verlassen, entspricht dem peripheren Vasotonus – so ließ sich über das Ohm'sche Gesetz ein Fluss kalkulieren. (Frank, 1930) Mit dem Ziel der Verbesserung der theoretischen Grundlagen wurde dieses

Model um die zwei Komponenten Impedanz (Westerhof, et al., 1969) und Trägheit (Stergiopulos, et al., 1999) erweitert. (Westerhof & Elzinga, 1971) (Segers, et al., 1999) (Stergiopulos, et al., 1995)

Die ursprüngliche Theorie der Pulswellenanalyse nahm an, dass sich das SV als nötiger Parameter für die HZV-Bestimmung durch das Verhältnis des systolischen Anteils der Pulskurve (A) mit der dynamischen Impedanz $Z(t)$ des kardiozirkulatorischen Systems abschätzen lässt. (Frank, 1899)

$$SV = \frac{A}{Z(t)}$$

$Z(t)$ repräsentiert hierbei die elastischen und mechanischen Eigenschaften des arteriellen Gefäßsystems und verbindet somit Druck und Fluss in einem dynamischen System von Gefäßen mit Reflexionen, wechselnden Widerständen und Elastizitäten. (Romano & Pistoletti, 2002) (Kuecherer, et al., 2000)

Die kontinuierliche Bestimmung von $Z(t)$ in vivo wurde lange Zeit als limitierender Faktor für die minimal invasive Bestimmung des HZV über eine Pulswellenanalyse angesehen. (Romagnoli, et al., 2017) Über die Zeit wurden verschiedene Algorithmen und kommerzielle Pulswellenanalyse-Monitore entwickelt, die unterschiedliche angepasste Modelle und Annahmen zur Abschätzung des SV und damit des HZV verwenden, jede mit eigenen Vorteilen und Limitationen. (Vincent, et al., 2015)

Die meisten Pulswellenanalysemethoden beruhen auf einer automatisierten mathematischen Analyse des systolischen Anteils der arteriellen Druckkurve, also von Beginn der Pulswelle bis zum Aortenklappenschluss, dem dikrotischen Punkt. (Romagnoli, et al., 2017)

Aktuell kommerziell verfügbare Monitoringsysteme zur Pulswellenanalyse können in drei verschiedene Gruppen unterteilt werden: extern kalibriert, intern kalibriert oder autokalibriert (die Beschreibung eines autokalibrierten Systems erfolgt in Kap. 1.5). (Romagnoli, et al., 2017) (Romagnoli & Romano, 2010)

Zu Beginn einer Messung des HZV mit einem extern kalibrierten System erfolgt eine manuelle Messung des HZV, beispielsweise mit der Doppler-Echokardiographie oder einem Dilutionsverfahren, um das initiale HZV sowie Vasotonus und Compliance des Gefäßsystems zu bestimmen (PiCCO/Volume-View/LiDCOplus). Nach dieser initialen Bestimmung des HZV erfolgt die weitere Bestimmung des HZV

über die Analyse der Pulswelle. Die Kalibrierung wird immer dann wiederholt, wenn sich die zur Bestimmung der Impedanz notwendigen Variablen, also die Hämodynamik des Patienten, verändern. (Romagnoli, et al., 2017) Die extern kalibrierten Pulswellenanalyse-Algorithmen sind vor allem in zeitlich nahem Abstand zur Kalibration genauer. (Scully, et al., 2016) Dies kann dazu führen, dass in einem unter Umständen schnell wechselnden hämodynamischen System die HZV-Bestimmung eher über die regelmäßige Messung mittels Thermodilution erfolgt. (Cecconi, et al., 2014) Für Kinder unter 40kg Körpergewicht ist die Durchführung der Thermodilution nur mittels PiCCO validiert und zugelassen, wird aber aufgrund der hohen Invasivität der Katheter nicht generell empfohlen. (Singh, et al., 2020)

Intern kalibrierte Systeme arbeiten mit einer hinterlegten Datenbank und kalibrieren sich anhand demographischer Patientendaten wie Alter/Größe/Gewicht/Geschlecht (FloTrac/ProAQT/Lidcorapid/Argos). Intern kalibrierte Monitore sind einfach in der Handhabung und im Falle eines normo- und hypodynamen Kreislaufs konnten aktuelle Versionen in Validierungsstudien das HZV ausreichend genau bestimmen, wenn keine großen Veränderungen der Hämodynamik auftraten. (Saugel & Vincent, 2018) (Slaght, et al., 2014)

Verlässliche Methodenvergleichsstudien für die Validierung kommerziell nutzbarer Pulswellenanalyse-Systeme sind im pädiatrischen Patientenkollektiv rar und die Ergebnisse sind uneindeutig. (Suehiro, et al., 2016) (Chang, 2012) (Trieu, et al., 2019) (van Wijk & Weber, 2020)

Die Pulswellenanalyse kann bei ungenauer Prüfung der Qualität der Pulswellendarstellung mit jedem Messalgorithmus fehleranfällig sein:

Die Algorithmen beruhen auf einer Analyse der Pulswelle – ist diese also aus technischen oder patientennahen Gründen ungenau, kommt es zu Fehlmessungen. Eine störungs- und artefaktfreie Messung ist für eine möglichst genaue Analyse essentiell; lange oder undichte Messleitungen, Luft im System, vaskuläre Stenosen, Arrhythmien, Gefäßanomalien oder eine Aortenklappeninsuffizienz können das Signal verändern und die Messung somit ungenau werden lassen. (Saugel & Vincent, 2018)

Ein weiteres Problem der Pulswellenanalyse ist ein über- oder unterdämpftes Signal – insbesondere die Unterdämpfung führt zu einer stark veränderten HZV-Bestimmung bei relevant veränderter Wellenform und kommt besonders bei

femoralarteriellen Kathetern häufig vor. Der Dämpfungskoeffizient ist abhängig vom Katheterdurchmesser und variiert invers zum quadrierten Radius. (Romagnoli, et al., 2014) (Nichols, et al., 2005) Auch Veränderungen des Vasotonus durch rasche Volumenapplikation oder vasoaktive Substanzen können zu einer Veränderung der Kurve führen. (Romagnoli, et al., 2014)

Viele dieser potenziellen Fehlerquellen sind mit dem Wissen um deren Existenz zu minimieren bzw. ist die Pulswellenanalyse nicht in allen Patientenkollektiven (Patienten mit Arrhythmien, Gefäßanomalien etc.) zur HZV-Bestimmung geeignet. (Hoeft, 2008)

1.4 Besonderes Patientenkollektiv: Kinder

Kardiovaskuläres Organversagen bei kritisch kranken Kindern ist häufig (Wilkinson, et al., 1986) (Tantaleán, et al., 2003) und kann sehr schnell auftreten. (Ceneviva, et al., 1998)

Generell wird eine zielgerichtete Therapieoptimierung durch gezielte Volumengabe und inotrope Unterstützung unter Überwachung des HZV bei kritisch kranken Kindern und solchen, welche sich einem Hochrisikoeingriff unterziehen müssen, empfohlen. (Lemson, et al., 2011) (McGovern & Miletin, 2018) (Singh, et al., 2020) (Weiss, et al., 2020) (Davis, et al., 2017)

Das Basismonitoring der Hämodynamik wie Herzfrequenz, arterieller Blutdruck, Diurese, ZVD, Laktatwert, kapilläre Rückfüllzeit sowie weitere klinische und laborchemische Surrogatparameter sind normalerweise die Parameter, um den hämodynamischen Status abzuschätzen. (Singh, et al., 2020) Diese Parameter korrelieren aber nur schlecht mit dem HZV (Egan, et al., 2005) (Tibby, et al., 1999) (McGovern & Miletin, 2018) (Weiss, et al., 2020) (Tibby, et al., 1997), sie sind bei der speziellen Patientenklientel kritisch kranker oder kardial schwer vorerkrankter Kinder sowohl im perioperativen Setting als auch auf der Intensivstation oftmals nicht ausreichend, sie können fehlerhaft interpretiert werden und somit eine falsche Diagnose oder Therapie begünstigen. (Egan, et al., 2005) (Weiss, et al., 2020)

Kritische Veränderungen des HZV können der Veränderung anderer Variablen vorausgehen. (Egan, et al., 2005) (Tibby, et al., 1997) Die Bestimmung des HZV ist also entscheidend für die Feststellung des aktuellen klinischen Zustands. (Lemson,

et al., 2011) (Singh, et al., 2020) (Weiss, et al., 2020) (Davis, et al., 2017) Die erweiterte hämodynamische Überwachung kritisch kranker Kinder ist demzufolge auch in neuesten Leitlinien und Empfehlungen indiziert. (Singh, et al., 2020) (Weiss, et al., 2020)

Die Erhebung des HZV kritisch kranker Kinder hat hohe prognostische Bedeutung und stellt die Weichen für eine adäquate Therapie, (Lee, et al., 2017) allerdings stellt die Bestimmung des HZV bei Kindern den behandelnden Anästhesiologen und Intensivmediziner regelmäßig vor die Herausforderung der Abwägung der nötigen Invasivität der Maßnahme sowie der adäquaten Beurteilung der erhobenen Werte. Über die letzten Jahrzehnte haben sich die Möglichkeiten zur Bestimmung und Überwachung des HZV gewandelt von zunächst ausschließlich invasiv und diskontinuierlich (Herzkatheter/PA-Katheter), zu wenig invasiv (transkardiopulmonale Thermodilution) zu minimal bis gar nicht invasiv (Doppler-Echokardiographie, Pulswellenanalyse). Weiterhin hat sich die Philosophie von einer statischen Momentaufnahme gewandelt, hin zu einem dynamischen, kontinuierlichen und damit funktionelleren Ansatz, welcher die individuelle und sich unter Umständen rasch verändernde Hämodynamik zuverlässiger widerspiegeln kann. (Lemson, et al., 2011) (McGovern & Miletin, 2018) (Chang, 2012) (Bein & Renner, 2019)

Die transpulmonale Thermodilution galt als Goldstandard zur HZV-Bestimmung in der Pädiatrie. (Tibby, 2008) Aufgrund der hohen Komplikationsrate und Invasivität bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten wird die Durchführung aktuell nicht mehr generell empfohlen, sodass derzeit kein allgemein anerkannter Goldstandard für die HZV-Bestimmung bei Kindern existiert. (Lemson, et al., 2011) (McGovern & Miletin, 2018) (Singh, et al., 2020) (Chang, 2012) Es existieren viele wenig oder nicht-invasive Methoden, welche das HZV pädiatrischer Patientinnen und Patienten mit akzeptablen Abweichungen bestimmen können, die Datenlage für die Verwendung der meisten Methoden ist in diesem Patientenkollektiv allerdings weitgehend unzureichend. (Singh, et al., 2020) Jede verfügbare Methode besitzt ihre eigenen Vorteile und Limitationen, eine zuverlässige minimal invasive kontinuierliche Methode existiert für pädiatrischen Patientinnen und Patienten bisher nicht. (McGovern & Miletin, 2018) (Singh, et al., 2020) (Suehiro, et al., 2016) (Chang, 2012) (Romagnoli, et al., 2017) (Trieu, et al., 2019) (van Wijk & Weber, 2020) Experten fordern entsprechend dringend die weitere Evaluation und

Entwicklung von nicht- oder weniger invasiven, kontinuierlichen Methoden zur HZV Bestimmung bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten. (Lemson, et al., 2011) (McGovern & Miletin, 2018) (Chang, 2012)

1.5 Pressure Recording Analytical Method (PRAM)

Der MostCareUp® (Vygon®, Ecoen, Frankreich) ist ein relativ neues autokalibriertes kontinuierliches (beat to beat) Monitorsystem, welches über den arteriellen Pulswellenanalysealgorithmus Pressure Recording Analytical Method (PRAM) eine erweiterte hämodynamische Überwachung ermöglicht. PRAM bietet eine wenig invasive Möglichkeit via Pulskontur das HZV auch bei kleinen Patientinnen und Patienten zu bestimmen. (Romano & Pistolesi, 2002) (Romagnoli, et al., 2017) (Romagnoli & Romano, 2010) Die arterielle Druckkurve wird dabei aus der liegenden und an die Größe des Kindes angepassten arteriellen Kanüle abgeleitet, für das Kind sind weder zusätzliche Katheter, noch Volumenbelastung durch externe Kalibrierung oder Blutentnahmen notwendig. Auch intrakardiale Shunts oder anatomische Varianten spielen für die HZV-Bestimmung keine Rolle. (Romagnoli, et al., 2017)

Der PRAM-Algorithmus wurde erstmals 2002 von Romano und Pistolesi beschrieben. (Romano & Pistolesi, 2002)

PRAM analysiert primär die Morphologie der Wellenform inklusive der Identifikation des pulsatilen und nicht pulsatilen Druck-Zeit-Areals und ermittelt so eine geschätzte Impedanz $Z(t)$ des Gefäßsystems. (Romagnoli & Romano, 2010) (Giromarelli, et al., 2004)

Der PRAM-Algorithmus basiert auf der physikalischen Störungstheorie: Jedes physikalische System unter Stress neigt dazu einen Status zu erlangen, welcher die geringstmögliche Energie benötigt – also einen Status größtmöglicher Stabilität. Die radiale Expansion eines jeden Gefäßes durch eine Volumenveränderung ist die Antwort auf eine Vielzahl von Drücken. (Kuecherer, et al., 2000) Diese Interaktion zwischen Druck- und Volumenveränderungen des arteriellen Systems wird, entsprechend der Windkesseltheorie (s. Pulswellenanalyse), hauptsächlich durch die vier folgenden physikalischen Variablen beeinflusst: Die Kraft des Auswurfes generiert durch den linken Ventrikel, die arterielle Impedanz, welche dem pulsatilen Fluss entgegenwirkt, die Elastizität der Arterien sowie der Widerstand der

peripheren Gefäße, welche die pulsatilen Kurven reflektieren. (Giomarelli, et al., 2004) Diese Reflexion ist abhängig von den physikalischen Charakteristika der Gefäße (Durchmesser, Steifheit) und der Herzfrequenz. (Romano & Pistolesi, 2002) Diese voneinander abhängigen dynamischen Variablen sind alle für die Bestimmung des HZV relevant, sie werden deshalb unter der dynamischen Impedanz $Z(t)$ zusammengefasst. (Giomarelli, et al., 2004)

Die Pulswelle setzt sich also aus dem linksventrikulären Auswurf und der elastischen Antwort der Gefäße zusammen. (Romagnoli, et al., 2017) Durch die linksventrikuläre Herzaktion entsteht eine Druckwelle welche „vorwärts“ durch das Gefäßsystem wandert, durch die Impedanz des Gefäßsystems entstehen Reflexionen an Gefäßwänden, diese Druckwellen laufen der vorwärts laufenden Welle entgegen, stoßen mit ihr zusammen und addieren oder subtrahieren sich, so entstehen „instabile Punkte“. (Romano & Pistolesi, 2002)

Diese instabilen Punkte sind Bruchpunkte in der Pulswelle, welche durch das Aufeinandertreffen vorwärts laufender und reflektierter Wellen entstehen. (Romagnoli, et al., 2017) Diese Bruchpunkte sind auf die systolische und diastolische Phase der Welle verteilt. Die Summation der ante- und retrograden Wellen erzeugt eine spezielle Pulskontur; jede Welle hat ihr eigenes mikroskopisches Profil mit minimalen Oszillationen durch aufeinander treffende Wellen (s. Abb. 3). (Romano & Pistolesi, 2002) (Scolletta, et al., 2013)

So führt beispielsweise eine periphere Vasokonstriktion zu einer Erhöhung der Amplitude und Geschwindigkeit der reflektierten Pulswellen, sodass die reflektierten Wellen zu einem früheren Zeitpunkt auf die vorwärts laufende Welle auftrifft. (Nichols, et al., 2005) PRAM postuliert, dass ein aus dem dynamischen kardiozirkulatorischen System entstehender Blutfluss auch eine dazugehörige Pulscurve generiert. (Romagnoli, et al., 2017)

Der Algorithmus hat eine hohe Aufzeichnungsrate von 1000 Datenpunkten pro Sekunde (1000Hertz (Hz)). Mit dieser hohen Frequenz ist es dem System möglich, die instabilen Punkte zu identifizieren. (Romano & Pistolesi, 2002) (Romagnoli, et al., 2017) Durch die entstehenden minimalen Oszillationen (instabile Punkte), deren Geschwindigkeit und Druckanstiegsänderung, kann der Algorithmus die entstandenen Druckspuren mit allen Druckschwankungen erkennen, analysieren und die Impedanz des Gefäßsystems $Z(t)$, die Herzfrequenz sowie die kardiale

Kontraktilität kontinuierlich und auch bei Veränderung der Hämodynamik während jeder Herzaktion abschätzen. (Vincent, et al., 2015) (Romagnoli, et al., 2017)

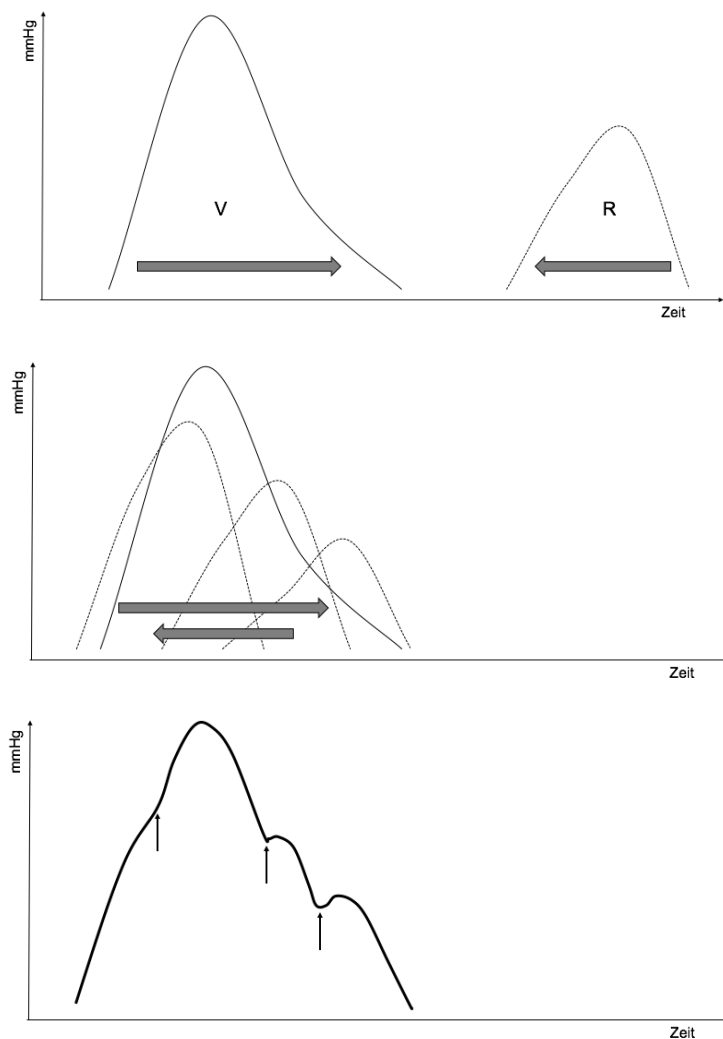


Abbildung 3 Analyse der Pulswelle durch PRAM

Eine vorwärts laufende Welle (V), entstanden durch den Auswurf des linken Ventrikels, trifft auf rückwärtsgewandte Wellen (R), welche aus der Peripherie kommen. Durch das Zusammentreffen mehrerer Wellen entsteht ein einzigartiges mikroskopisches Profil mit instabilen Punkten (Pfeilmarkierungen) welche sich auf den systolischen und diastolischen Teil der Welle verteilen und durch das individuelle Profil eine Abschätzung der Impedanz ($Z(t)$) einer Herzaktion erlauben. (Abbildung nach (Romagnoli, et al., 2017))

Für die Abschätzung von $Z(t)$ und damit der Berechnung des SV analysiert der Algorithmus die systolische und die diastolische Phase der Druckkurve. (Romagnoli, et al., 2017) Die Erkennung des dikrotischen Punktes, also der Zeitpunkt des Aortenklappenschlusses als Trennung der beiden Phasen, ist für valide Messungen essentiell. (Romagnoli, et al., 2017)

Mit Hilfe der jeden Herzschlag ermittelten Impedanz errechnet der PRAM-Algorithmus das SV (Romano & Pistolesi, 2002) (Giromarelli, et al., 2004)

$$SV = \frac{A}{Z(t)}$$

A (mmHg * sec) entspricht der Fläche unter dem systolischen Anteil der Kurve; (Giromarelli, et al., 2004)

Z(t) berechnet sich dabei wie folgt: (Romano & Pistolesi, 2002)

$$Z(t) = \frac{P}{t} * K(t)$$

K(t) wird aus dem Verhältnis zwischen dem unter physiologischen Bedingungen erwarteten und dem gemessenen mittleren Blutdruck berechnet. Der Nenner ist variabel und verändert sich bei jedem Herzschlag, der Zähler ist eine Konstante. (Giromarelli, et al., 2004) Das Ergebnis ist ein Ausmaß dafür, wie groß die Abweichung vom Normalwert des mittleren arteriellen Drucks während der Bestimmung von Z ist. Ist die Messung zentral, wird für K 100mmHg geschätzt, bei Messung in einer peripheren Arterie 90mmHg bzw. 70mmHg bei peripheren Arterien von Kindern. (Sinaiko, 1996) (Burton, 1961) K ist ein dimensionaler Wert, welcher invers zur Beschleunigung im Gefäßdurchmesser ist. (Giromarelli, et al., 2004)

$\frac{P}{t}$ (mmHg/sec) ist die analytische Beschreibung der Pulswelle bei der Veränderung des Drucks (P) über die Zeit (t). Die Abschätzung von $\frac{P}{t}$ aus der Pulswelle nimmt ein dynamisches Äquilibrium unter vielen Faktoren am maximalen systolischen Blutdruck und dem Druck am dikrotischen Punkt an und führt hierdurch zur Bestimmung des Blutflusses. (Romano & Pistolesi, 2002) (Giromarelli, et al., 2004) Das auf diese Weise bestimmte SV multipliziert mit der Herzfrequenz ergibt das HZV.

Wie die meisten Monitore zur HZV-Bestimmung werden die erhobenen Werte für das HZV über einen gewissen Zeitraum durch den Algorithmus gemittelt um atemabhängige physiologische Schwankungen auszugleichen. Der PRAM-Monitor

zeigt unter Standardeinstellungen den Mittelwert aus 15 Herzzyklen an. (Project Engineering s.r.l.)

Der Algorithmus verfügt über zwei implementierte Filterfunktionen. Diese Filter ermöglichen eine dynamische Optimierung der Qualität des Blutdrucksignals, sollte es zu Resonanzartefakten, also einer unkorrekten Dämpfung kommen. (Romagnoli, et al., 2014) (Project Engineering s.r.l., 2016) (Gardner, 1981) Die Filter können manuell oder automatisiert durch den Monitor eingestellt werden, sollte dieser Übertragungsartefakte detektieren. Sollte eine moderate Unterdämpfung erkannt werden, eignet sich der Standardfilter für ein besseres Signal. Der erweiterte Filter wird eingesetzt, sobald es zu einer starken, nicht behebbaren Störung des Signals durch externe Faktoren kommt. Dieser Filter ist restriktiver, um die störenden Faktoren aus der Blutdruckkurve zu eliminieren. Der Einsatz dieses Filters wird beispielsweise empfohlen, wenn der Patient von externen mechanischen Hilfssystemen, wie der Hämofiltration oder einem mechanischen Ventrikel abhängig ist. (Project Engineering s.r.l.)

Der PRAM-Algorithmus unterscheidet sich von anderen Pulswellenanalyseverfahren hauptsächlich in zwei Punkten: erstens beobachtet der Algorithmus nicht nur die systolische Phase der Pulswelle, sondern auch Veränderungen in der diastolischen Phase, da die physikalischen Kräfte auch in der Diastole auf die Pulswellenform wirken, zweitens bestimmt der Algorithmus $Z(t)$ durch direkte Analyse der Pulswelle, ohne dass Datenbanken verwendet werden oder eine externe Kalibrierung erforderlich ist. (Romagnoli, et al., 2017) (Romagnoli & Romano, 2010) (Giomarelli, et al., 2004) Die somit mögliche kontinuierliche Abschätzung der Impedanz $Z(t)$ über die Erkennung der instabilen Punkte ist das wesentliche Alleinstellungsmerkmal des PRAM-Algorithmus. (Romagnoli, et al., 2017)

1.5.1 Aktuelle Studienlage des PRAM-Algorithmus

Die erste Validierung des PRAM-Algorithmus erfolgte im Jahr 2002. Romano und Pistolesi berichten von einer guten Übereinstimmung des Algorithmus zu der HZV-Bestimmung nach Fick, sowie der Thermodilution bei erwachsenen Patientinnen

und Patienten welche eine diagnostische Herzkatheteruntersuchung erhielten. (Romano & Pistolesi, 2002)

Die bisher bei erwachsenen Patientinnen und Patienten durchgeführten Methodenvergleichsstudien sind, bei heterogenen Referenzmethoden und Patientenkollektiven, nur schwer vergleichbar und die Ergebnisse differieren teils stark. Neuere Studien, welche besonderen Wert auf eine artefaktfreie Kurvenform legen, scheinen eine gute Übereinstimmung des PRAM-HZV mit den Referenzwerten zu ermitteln. (Romagnoli, et al., 2017)

Eine große Validierungsstudie wurde 2016 bei erwachsenen Intensivpatienten durchgeführt. (Scolletta, et al., 2016) In dieser prospektiven multizentrischen Vergleichsstudie bei kritisch kranken Erwachsenen von 15 europäischen Intensivstationen erfolgten die Messungen sowohl bei internistischen als auch bei chirurgischen Patientinnen und Patienten. Es wurden 400 HZV sowohl durch PRAM als auch durch Echokardiographie erhoben. Die erhobenen Werte zeigten eine gute Übereinstimmung beider Verfahren bei deutlich variierenden Herzzeitvolumina mit einem mittleren prozentualen Fehler von 27,3%. Die Autoren schlossen, dass der im MostCare®-Monitor implementierte Algorithmus eine Alternative zur echokardiographischen HZV-Bestimmung bei Patientinnen und Patienten mit unterschiedlichen Krankheitsbildern auf der Intensivstation sein kann. (Scolletta, et al., 2016)

Eine Extrapolation der Daten von einem erwachsenen auf ein pädiatrisches Patientenkollektiv ist aufgrund der unterschiedlichen Physiologie der Hämodynamik und Gefäßeigenschaften nicht möglich. (Senzaki, et al., 2002)

1.5.2 Validierungsstudien bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten

Bisher gibt es nur sehr wenig Validierungsstudien für den PRAM-Algorithmus bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten, welche größtenteils mit einem kleinen und heterogenen Patientenkollektiv durchgeführt wurden. (Romagnoli, et al., 2017)

Eine weitere Problematik ergibt sich aus dem fehlenden einheitlichen Referenzstandard in der HZV-Bestimmung bei Kindern, da die Durchführung des eigentlichen Referenzverfahren, der Thermodilution, bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten als zu risikoreich angesehen wird. (Singh, et al., 2020)

Die erste Untersuchung des PRAM-Algorithmus an pädiatrischen Patientinnen und Patienten erfolgte 2008. (Calamandrei, et al., 2008) In dieser Studie von Calamandrei et al. wurden 48 beatmete und kardiopulmonal stabile Kinder auf einer Intensivstation untersucht. Das durch den PRAM-Algorithmus ermittelte HZV wurde mit dem doppler-echokardiographisch gemessenen HZV an einem gemischten Patientenkollektiv verglichen. Das durch PRAM ermittelte HZV betrug im Mittel $2,6 \text{ l/min} \pm 1,7$ Standardabweichung (SA) ($0,92 - 8,2$), das echokardiographisch bestimmte HZV betrug $2,7 \text{ l/min} \pm 1,6$ ($0,89 - 7,48$). Der Mittelwert der Differenzen der ermittelten HZV-Werte beider Methoden (das Bias) betrug $0,12 \text{ l/min} \pm 0,27$, der prozentuale Fehler 21%. Die mit beiden Verfahren ermittelten HZV-Werte wiesen eine gute Übereinstimmung auf und es gab keinen Hinweis auf einen systematischen Fehler bei hohen oder niedrigen HZV-Werten. Da jeweils nur eine Messung pro Patient durchgeführt wurde, konnte keine Aussage zum Trending getroffen werden. (Calamandrei, et al., 2008)

2011 verglichen Ricci et al. das durch transpulmonale Thermodilution ermittelte HZV mit dem durch den PRAM-Algorithmus ermittelten HZV bei 25 Kindern unter 20 Kilogramm Körpergewicht (kgKG) mit einem kongenitalen Herzfehler. Die Werte zeigten eine gute Korrelation der Methoden, bei einem Bias von $0,2 \text{ l/min}$, insbesondere bei einem HZV zwischen $1 - 2 \text{ l/min}$ schienen die Werte optimal korreliert – höhere Werte gingen mit einem erhöhten Bias einher. (Ricci, et al., 2011) Ricci et al. nutzte PRAM in einer folgenden Studie, um den Einfluss von Flüssigkeitsentzug und Ultrafiltration über die Herz-Lungen-Maschine nach kardiopulmonalem Bypass zu überwachen. Untersucht wurden 40 Patientinnen und Patienten unter 20 kgKG. Herzindex und dP/dt_{max} , der Schlagvolumenindex und der Blutdruck, als Ausdruck einer verbesserten linksventrikulären Funktion, verbesserten sich nach Entzug. Die Autoren werteten dies als Zeichen, dass sich sowohl HZV als auch der Gefäßtonus verbesserten und der PRAM-Algorithmus folglich Veränderungen in HZV und dP/dt_{max} verfolgen kann. (Ricci, et al., 2013)

Saxena et al. verglichen den PRAM-Algorithmus mit der transpulmonalen Ultraschalldilution (TPUD) bei 48 mechanisch ventilierten Kindern auf einer pädiatrischen Intensivstation in mehreren Messungen innerhalb der ersten 24 Stunden nach Aufnahme. Eine Prüfung der Kurvenqualität und des Dämpfungskoeffizienten fand nicht statt. Es zeigte sich ein prozentualer Fehler von über 100% und somit keine Übereinstimmung von PRAM und TPUD. (Saxena, et

al., 2013) Zu berücksichtigen ist, dass die TPUD kein bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten etabliertes und routiniert eingesetztes Verfahren zur Bestimmung des HZV darstellt, sodass diese Studienergebnisse nicht einzuordnen sind. (Singh, et al., 2020)

2014 wurde nach einer Überarbeitung des PRAM-Algorithmus eine ähnliche Studie veröffentlicht, der prozentuale Fehler betrug nun 76%. Die Vergleichsmessungen wurden etwa zwei Stunden postoperativ bei 27 Kindern durchgeführt. (Favia, et al., 2014) Auch die Ergebnisse dieser Studie lassen sich, bei nicht ausreichend validierter Referenzmethode, nicht einordnen.

Urbano verglich die Softwareversionen 1 und 2 des PRAM-Algorithmus und glich sie mit den erwarteten Normwerten für das HZV bei Kindern entsprechenden Alters ab. Untersucht wurden 47 kritisch kranke aber hämodynamisch stabile Kinder. Eine Prüfung der Kurve auf Artefakte fand nicht statt. Nur in 46,3% der Fälle waren die Werte innerhalb der erwarteten Grenzen, welche als Herzindex zwischen 3 und 5 l/min/m² definiert waren. Der Herzindex war abhängig von Alter, Gewicht, Messort, sowie der Sichtbarkeit eines dikrotischen Punktes. (Urbano, et al., 2014)

Garisto et al. verglichen das mittels Bioreaktanz gemessene SV und den entstandenen Schlagvolumenindex mit den durch den PRAM-Algorithmus ermittelten Werten. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass die Methoden keine Übereinstimmung zeigen. (Garisto, et al., 2015) Die Bioreaktanz als Referenzmethode ist für Kinder nicht validiert. Es gibt nur einzelne Studien, welche diese Methode an pädiatrischen Patienten evaluiert haben – in den meisten durchgeführten Studien konnte keine Übereinstimmung mit den Dilutionsverfahren oder der Echokardiographie gezeigt werden, sodass die Ergebnisse dieser Studie bei fehlender valider Referenzmethode nicht aussagekräftig sind. (Dubost, et al., 2015) (Vergnaud, et al., 2015)

2016 verglichen Alonso-Iñigo et al. den PRAM-Algorithmus mit dem HZV gemessen nach Fick bei 52 Kindern während diagnostischer Herzkatheter. Sie konnten sowohl für Kinder unter als auch über 20 kgKG eine gute Übereinstimmung zwischen den jeweiligen Herzindices messen, der prozentuale Fehler betrug 17%. (Alonso-Iñigo, et al., 2016)

Favia et al. haben im Jahr 2016 40 Kinder auf einer Intensivstation nach Herzoperation in einer retrospektiven Analyse verglichen. Insgesamt zeigte sich

eine gute Korrelation zwischen mittels PRAM ermitteltem Herzindex und klinischen Parametern und Indices. (Favia, et al., 2016)

Yang et al. untersuchte 74 Kinder postoperativ nach erfolgter Switch-OP bei Transposition der großen Arterien. Der PRAM-Algorithmus wurde gegen die transthorakale Echokardiographie getestet, bestimmt wurde der Herzindex. Vor der Messung wurden die Pulscurven auf Artefakte untersucht und gegebenenfalls optimiert und sofern dies unmöglich war, wurden Messungen ausgeschlossen. Die Autoren berichten von einer hohen linearen Korrelation zwischen den Methoden in der Analyse nach Pearson für die Korrelation und nach ANOVA für die Konkordanz. (Yang, et al., 2018) Auch diese Ergebnisse sind nicht ausreichend interpretierbar, da die statistische Auswertung nicht über die üblichen empfohlenen und vergleichbaren Methoden erfolgte. (Montenij, et al., 2016) Eine Übersicht aller erschienen Studien ist in Tabelle 1 zu sehen.

Zusammenfassend kann man feststellen, dass die Evidenz zur Präzision und Genauigkeit des PRAM-Algorithmus in einem pädiatrischen Patientenkollektiv bisher schwach ist. Im Gegensatz zu der Vielzahl an veröffentlichten Studien bei erwachsenen Patientinnen und Patienten (Romagnoli, et al., 2017) gibt es aktuell zehn publizierte Studien, welche den PRAM-Algorithmus an pädiatrischen Patientinnen und Patienten untersucht haben. Von diesen zehn Studien entsprechen nur zwei den Anforderungen an valide Methodenvergleichsstudien. (Ricci, et al., 2011) (Calamandrei, et al., 2008) (Montenij, et al., 2016) Von allen verfügbaren Validierungsstudien kommen sechs zu dem Schluss, dass PRAM bei Kindern anwendbar ist, vier Studien konnten keine Übereinstimmung mit der Referenzmethode feststellen. Daten über das Trending sind nur in drei Studien vorhanden. Die Studien wurden sehr variabel durchgeführt – so haben nur sieben Studien einen direkten Vergleich zweier Methoden durchgeführt. Die direkten Vergleichsstudien wurden mit unterschiedlichen Referenzmethoden und statistischen Auswertungsmethoden durchgeführt, sodass insgesamt eine sehr heterogene und schlecht vergleichbare Studienlage vorliegt.

Auffällig ist, dass in Studien mit einer schlechten Übereinstimmung (Saxena, et al., 2013) (Urbano, et al., 2014) (Garisto, et al., 2015) keine oder nur eine unzureichende Kontrolle der Kurvenqualität stattgefunden hat. So wurden Kurven mit fehlender Dikrotieerkennung nicht ausgeschlossen und es fand keine Prüfung auf Artefakte statt. In drei der vier Vergleichsstudien (Saxena, et al., 2013) (Favia,

et al., 2014) (Garisto, et al., 2015) mit hoher Fehlerrate wurden Referenzmethoden verwendet, welche für Kinder entweder nicht geeignet sind (Bioreaktanz) oder noch neu sind und nicht als etabliertes Verfahren gelten können (TPUD).

Nur drei der zehn Studien treffen eine Aussage über die Detektion von Veränderungen der Hämodynamik – in der Studie von Ricci et al. wurde eine zu erwartende Verbesserung der Hämodynamik erkannt, (Ricci, et al., 2013) Yang et al. konnten postoperativ eine starke lineare Korrelation in sechs Zeitpunkten zeigen, (Yang, et al., 2018) Saxena et al. konnten in ihren Studien keine Korrelation der Veränderung ermitteln, allerdings fand in dieser Studien keine Prüfung der Kurven auf Artefakte statt. (Saxena, et al., 2013)

Letztendlich stehen Ergebnisse aus zwei Studien zur Verfügung, welche die Mindestanforderungen an die eingesetzten Referenzmethoden und die Datenauswertung erfüllen. (Montenij, et al., 2016) (Cecconi, et al., 2009) (Hapfelmeier, et al., 2016) In beiden Studien wurde eine gute Übereinstimmung des mittels PRAM ermittelten HZV festgestellt. (Ricci, et al., 2011) (Calamandrei, et al., 2008)

Insgesamt ist die Studienlage bezüglich der Genauigkeit und Präzision bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten nicht eindeutig und die Datenlage qualitativ hochwertiger Methodenvergleichsstudien zu PRAM ist gering. Moderne HZV-Monitore bestimmen kontinuierlich das HZV. Veränderungen des HZV über die Zeit ist auch therapeutisch von hoher Bedeutung. (Cecconi, et al., 2014) (Saugel & Vincent, 2018) Es wurden in den bisher publizierten Vergleichsstudien über den PRAM-Algorithmus mit etablierten Referenzmethoden im pädiatrischen Patientenkollektiv keine entsprechenden Trendanalysen durchgeführt.

Da die Methode des PRAM-Systems kontinuierlich ist und wenig invasive Messungen erweiterter hämodynamischer Parameter erlaubt, sollten aufgrund dieser wichtigen Vorteile auch für Kinder während und nach herzchirurgischen Eingriffen weitere Validierungsstudien durchgeführt werden um zu untersuchen, ob diese Methode für pädiatrische Patientinnen und Patienten valide ist. (Romagnoli, et al., 2017)

Tabelle 1 Übersicht erschienener Publikationen zur Validierung des PRAM-Algorithmus bei Kindern (adaptiert nach (Romagnoli, et al., 2017))

Autor	Jahr	Patient- en	Referenz	Übereinsti- mmung	Tren- ding	Para- meter
Calamandrei	2008	48	TTE	Ja, PE 21%	N.a.	SV/HZV
Ricci	2011	25	ThD	Ja	N.a.	HI
Ricci	2013	40	N.a.	N.a.	Ja	HI/ dP/dt _{max}
Saxena	2013	48	TPUD	Nein; PE 116%	Nein	HZV
Favia	2014	27	TPUD	Nein, PE 76%	N.a.	HZV
Urbano	2014	47	Normwerte	Nein	N.a.	HI
Garisto	2015	20	Bioreaktanz	Nein, PE 91,7%	N.a.	SV
Alonso	2016	52	Fick	Ja, PE 17%	N.a.	HI
Favia	2016	40	Klinisch	Ja	N.a.	
Yang	2018	74	TTE	Ja	Ja	HI

TTE: Transthorakale Echokardiographie
 PE: Prozentualer Fehler (Percentage Error)
 SV: Schlagvolumen
 HZV: Herzzeitvolumen
 ThD: Thermodilution
 HI: Herzindex
 TPUD: Transpulmonale Ultraschall dilution

2. Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Bei dieser Studie handelt sich um eine monozentrische prospektive observierende Methodenvergleichsstudie. Untersucht wurde die Genauigkeit und Präzision des im MostCareUp®-System implementierten PRAM-Algorithmus (Testmethode, PRAM-HZV) zur Bestimmung des HZV mittels Pulswellenanalyse bei Kindern, welche sich einem kardiochirurgischen Eingriff unterziehen mussten. Die ermittelten Werte wurden mit der transösophagealen Doppler-Echokardiographie verglichen (Referenzmethode, TEE-HZV).

Verglichen wurden das durch den MostCareUp®-Monitor der Firma Vygon mittels Pulswellenanalyse errechnete HZV mit dem zeitgleich über die Referenzmethode erhobenen HZV. Die Erhebung der Daten erfolgte im Rahmen der perioperativen Routineversorgung. Das anästhesiologische Management wurde dem behandelnden Anästhesiologen überlassen und es wurden keine studienbezogenen Interventionen durchgeführt.

Das schriftliche Einverständnis der Sorgeberechtigten und gegebenenfalls auch der Jugendlichen wurde nach ausführlicher vorheriger Aufklärung und Bedenkzeit gemäß Patientenschutzgesetz und der DSGVO am Tag vor der Operation eingeholt.

Die Studie wurde durch die zuständige Ethikkommission der medizinischen Fakultät Hamburg, Deutschland (Vorsitz Prof. R. Stahl) am 19.02.2019 genehmigt (PV5907).

2.2 Teilnehmende

Eingeschlossen wurden pädiatrische Patientinnen und Patienten zwischen 0 und 18 Jahren, welche sich im Zeitraum von März 2019 bis März 2020 einem kardiochirurgischen Eingriff im Universitären Herzzentrum Hamburg unterziehen mussten.

Die Studiengröße richtete sich nach bereits bestehenden Daten (Romagnoli, et al., 2017) sowie aktuellen Empfehlungen. (Montenij, et al., 2016) Wir erwarteten eine Ausfallquote von 20 – 30% der Patientinnen und Patienten.

Grundvoraussetzung für die potenzielle Studienteilnahme war ein operativer Eingriff, für welchen eine routinemäßige Versorgung mit einer invasiven Blutdruckmessung in der Arteria radialis oder femoralis sowie eine transösophageale Echokardiographie notwendig waren.

Nicht eingeschlossen bzw. ausgeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit einem Herzfehler, welcher Einfluss auf den linksventrikulären Ausflusstrakt und somit auf die Bestimmung des HZV über die Referenzmethode hatte. So wurden Patientinnen und Patienten mit höhergradigen Aortenklappen- oder Mitralklappeninsuffizienzen oder -stenosen sowie Patientinnen und Patienten mit komplexen Vitien bereits primär ausgeschlossen. Kinder, bei welchen aufgrund relevanter Arrhythmien, eines größeren Shunts im Rahmen eines ventrikulären Septumdefekts oder muskulärer Anomalien im linksventrikulären Ausflusstrakt kein valides HZV mittels Pulswellenanalyse oder Doppler-Echokardiographie bestimmt werden konnte, wurden nachträglich ausgeschlossen.

Ebenso wurden Patientinnen und Patienten ausgeschlossen, bei denen entweder aufgrund der Anatomie oder des Herzfehlers der PW-Doppler nicht passend zum LVOT-Verlauf einstellbar war oder der linksventrikuläre Ausflusstrakt in keiner der möglichen Standardeinstellungen darstellbar war. Ein Ausschluss erfolgte auch dann, wenn die Qualität der Ultraschallbilder mangelhaft war.

Messungen, bei denen die Signalqualität der arteriellen Druckkurve nicht ausreichend war, wurden aus folgenden Gründen ebenfalls ausgeschlossen:

War die Dikrotieerkennung des Systems unzureichend, erfolgte der Ausschluss der Messung, da die sichere Trennung des systolischen und diastolischen Anteils der Kurve und folglich eine sichere Bestimmung des HZV ohne Erkennung des dikrotischen Punktes nicht möglich ist (s. Kap. 1.5). Arterielle Druckkurven, welche nicht korrigierbar über- oder unterdämpft waren, gingen ebenfalls nicht in die Auswertung ein. Zur Kontrolle der Dämpfung des Drucksystems wurde jede Kurve mithilfe eines Fast-Flush-Tests beurteilt. Der Fast-Flush-Test ist essentiell um eine Über- oder Unterdämpfung zu detektieren. (Gardner, 1981) (Saugel, et al., 2020) Hierfür wurde die arterielle Kanüle über das Drucksystem für einen kurzen Moment mit 0,9%iger Kochsalzlösung und 300mmHg gespült. Entstanden hierdurch mehr als 2 Oszillationen wurde von einer Unterdämpfung ausgegangen, bei fehlenden Oszillationen wurde die Kurve als überdämpft bewertet (s. Abb. 4). Eine Messung erfolgte nur, wenn eine Optimierung der Kurve möglich war. Des Weiteren erfolgte

eine Überprüfung des $dP/dt_{\max}$ zum Ausschluss einer relevanten Unterdämpfung, da insbesondere bei einem unterdämpften Drucksystem von einer deutlichen Überschätzung des systolischen Blutdrucks und somit auch einer Überschätzung des HZV ausgegangen werden muss. (Romagnoli, et al., 2014) Als Grenzwert für ein unterdämpftes System wurde ein $dP/dt_{\max} > 1,7\text{mmHg/msec}$ angenommen. (Romagnoli, et al., 2014) (Romagnoli, et al., 2011)

Messungen, in welchen es zu technischen Problemen mit dem Ultraschallgerät oder dem MostCareUp®-Monitor kam, mussten ebenfalls ausgeschlossen werden.

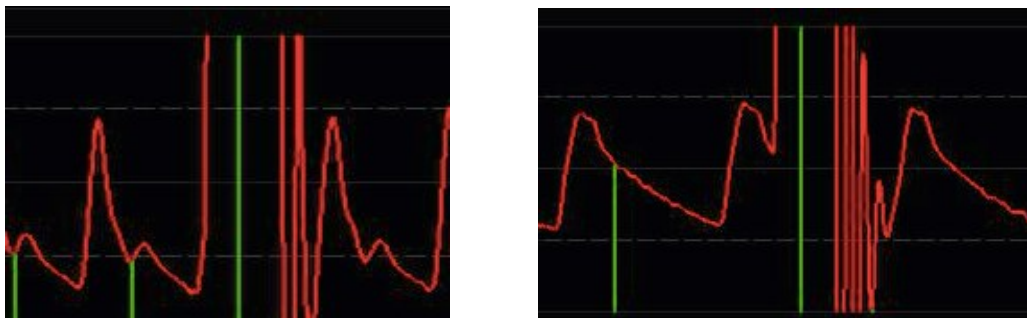


Abbildung 4 Darstellung der Pulswelle (rot) sowie der automatisierten Dikrotieerkennung (grün)
 Links: normales Signal nach Fast-Flush-Test
 Rechts: Unterdämpftes Signal (mehrere Ausschläge)

2.3 Ablauf der Patientenrekrutierung und Messungen

2.3.1 Patientenrekrutierung

Am Tag vor der Operation wurde der OP-Plan nach potenziellen Studienteilnehmenden durchgesehen, sofern einer der Untersucher am nächsten Tag verfügbar war. Ebenfalls am Vortag wurde das Einverständnis der Sorgeberechtigten eingeholt.

2.3.2 Messzeitpunkte

Die Messungen wurden in Intubationsnarkose und unter mechanischer Ventilation durchgeführt. Die Kinder wurden nach hausinternem Standard mit invasiver arterieller Blutdruckmessung sowie zentralvenösem Katheter, peripher venösen Zugängen und einer TEE-Sonde instrumentiert.

Die Vergleichsmessungen erfolgten zeitgleich zu zwei Zeitpunkten perioperativ; die erste Messung erfolgte unmittelbar vor Hautschnitt im Rahmen der präoperativen kardialen Evaluation, die zweite Messung erfolgte nach stattgehabter Operation bei verschlossenem Thorax im Rahmen der postoperativen echokardiographischen Kontrolle. Diese Zeitpunkte wurden gewählt, um die gemessenen HZV-Werte in verschiedenen hämodynamischen Stadien zu ermitteln.

Die Messungen erfolgten bei hämodynamischer Stabilität und in Apnoe nach Präoxygenierung, um eventuelle hämodynamische Schwankungen durch veränderte intrathorakale Druckverhältnisse im Rahmen mechanischer Überdruckbeatmung auszuschließen. Eine zeitliche Synchronisierung der Messungen wurde über das Setzen eines Zeitstempels in dem MostCareUp®-Monitor während der Doppler-Messungen erreicht. Dieser Zeitstempel ermöglichte eine Zuordnung der Messzeitpunkte in der späteren Analyse.

Es erfolgte die Dokumentation von Geschlecht, Alter, Größe, Gewicht sowie der Art des Eingriffs. Zu den jeweiligen Messzeitpunkten wurden die Dosierungen applizierter Medikamente dokumentiert.

2.3.3 Versuchsablauf PRAM

Die arterielle Blutdruckkurve für die Pulswellenanalyse wurde parallel zur Routineüberwachung über den MostCareUp®-Monitor aufgezeichnet und analysiert. Der arterielle Katheter lag entweder in der Arteria radialis oder femoralis. Das Einspeisen der arteriellen Blutdruckkurve in den Studien-Monitor erfolgte über eine analoge Verbindung mit dem Standardmonitor (Dräger Infinity Delta (Dräger AG, Lübeck, Deutschland)). Während der Messzeiträume wurde das errechnete HZV jeder einzelnen Herzaktion aufgezeichnet und auf einem USB-Stick gespeichert. Für die Auswertung wurde das HZV von 10 Herzschlägen gemittelt. Ein Fast-Flush-Test sowie eine optische Kontrolle der Kurvenqualität wurde vor jeder Messung durchgeführt und dokumentiert (s. Abb. 4). Eine visuelle Überprüfung der automatisierten Dikrotieerkennung wurde durchgeführt. Zusätzlich wurde ein automatisierter elektronischer Wellenformfilter des MostCareUp®-Monitors verwendet und die eventuelle Nutzung eines Filters dokumentiert. Bei Bedarf erfolgte, sofern möglich, eine Optimierung des Pulswellensignals.

2.3.4 Versuchsablauf Doppler-Echokardiographie

Alle Messungen wurden mit einer pädiatrischen transösophagealen 4 bis 10 MHz Ultraschallsonde (9T-RS, GE Healthcare, Buckinghamshire, Großbritannien) und dem Vivid E9 Ultraschallgerät (GE Healthcare, Buckinghamshire, Großbritannien) erhoben. Für die Bestimmung des HZV via Doppler-Echokardiographie wurde zunächst der Diameter des linksventrikulären Ausflusstrakts (LVOT) in mittösophagealem Langachsenschnitt (MELAX) bei 120 – 130° bestimmt (s. Abb. 5). Die LVOT-Bestimmung erfolgte vor jeder Messung mitsystolisch unmittelbar unterhalb des Aortenklappenannulus bei maximaler Aortenklappenöffnung. (Lopez, et al., 2010) (Puchalski, et al., 2019)

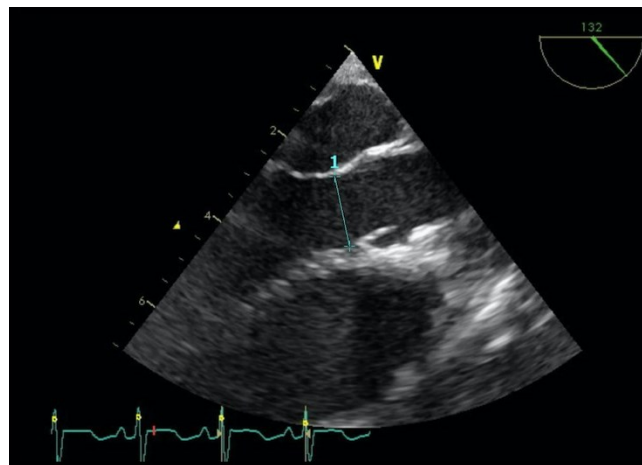


Abbildung 5 Standbild des LVOT
Messung unmittelbar unterhalb der Aortenklappen bei maximaler Öffnung

Die Messung des Velocity Time Integrals (VTI) erfolgte mit dem PW-Doppler (Probengröße 2mm) in Höhe des LVOT.

Das VTI wurde transgastrisch bei 90 – 110° oder tief transgastrisch im Langachsenschnitt bei 0° bestimmt, je nachdem in welchem Schnitt der LVOT in besserem Winkel einzustellen war. (Phillips, et al., 2017) (Puchalski, et al., 2019) Eine zu große Winkeldeviation wurde bei einer Abweichung von $> 10^\circ$ angenommen.

Das VTI und der LVOT wurden gemäß der Kontinuitätsgleichung auf der selben anatomischen Höhe gemessen. (Phillips, et al., 2017)

Die Schleifen wurden aufgezeichnet und anschließend über das Bildbearbeitungsprogramm Image-Arena Version 4.6 (TomTec Imaging Systems, Unterschleissheim, Deutschland) ausgewertet. Zunächst erfolgte die Begutachtung

der Schleifenqualität. War diese ausreichend, erfolgte die Messung des LVOT-Durchmessers sowie die Bestimmung der HF. Anschließend wurde das VTI von fünf Herzzyklen bestimmt und gemittelt um physiologische Schwankungen des HZV zu nivellieren. (Phillips, et al., 2017) Dieser gemittelte Wert wurde für die HZV-Bestimmung verwendet (s. Abb.6).

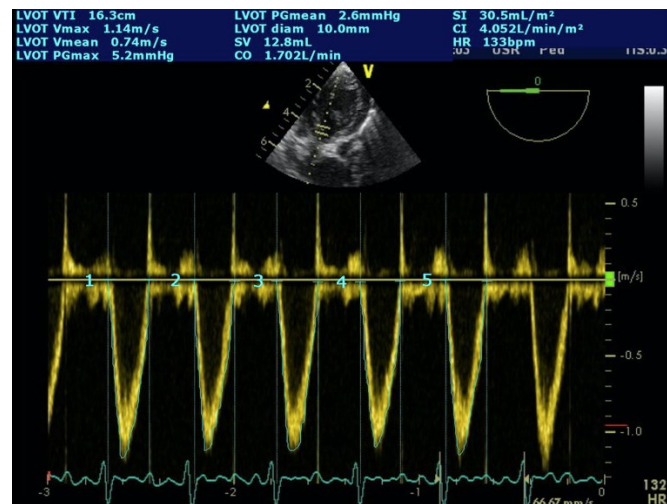


Abbildung 6 Standbild VTI (gelb) mit 5 gemittelten Messungen

Bei den durchführenden Untersuchern handelte es sich um erfahrene Kinderkardioanästhesisten, welche das Zertifikat „TEE in der Anästhesiologie und Intensivmedizin“ der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e.V. besitzen.

2.4 Analyse

2.4.1 Statistik

Patientendaten werden mit Median und Interquartilenbereich (IQB) angegeben. Qualitative Patientencharakteristika werden absolut und in Prozent angegeben. Für die statistische Analyse der Daten wurde eine für multiple individuelle Messungen modifizierte Bland-Altman-Analyse verwendet, da, sofern möglich, beide Messungen in die Analyse eingingen. (Bland & Altman, 2007) (Carstensen, et al., 2008) (Olofsen, et al., 2015)

Die ermittelten Werte für das HZV werden in Mittelwert $\pm$ Standardabweichung (SA) angegeben. Das Bias entspricht dem Mittelwert der Differenzen zwischen Referenz- und Testmethode. Die Limits of Agreement (LoA) werden als das mittlere Bias $\pm 1,96$ SA berechnet und jeweils mit ihren 95% Konfidenzintervallen angegeben.

Da pädiatrische Patientinnen und Patienten sehr unterschiedlich alt, groß und schwer sind, sind auch interindividuell sehr unterschiedliche HZV-Werte zu erwarten. Um eine Vergleichbarkeit herstellen zu können, wird auch der prozentuale Fehler angegeben. Der prozentuale Fehler wurde als $1,96 \times$ der SA des Bias dividiert durch den Mittelwert des HZV berechnet. (Critchley & Critchley, 1999)

Die Übereinstimmung zwischen beiden Methoden, Veränderungen des HZV (Δ HZV) zu erfassen, wurde mittels Vier-Quadranten-Diagramm quantifiziert. Δ HZV welche weniger als 15% der mittleren Veränderung betrugen, wurden nicht als signifikante Änderung angesehen und somit ausgeschlossen (Quadrat in der Mitte). (Saugel, et al., 2015) (Montenij, et al., 2016) (Critchley, et al., 2010)

Die statistische Analyse wurde mit dem webbasierten Analyse-Tool von Olofsen et al. (Olofsen, et al., 2015), IBM SPSS Statistics 21 (IBM Inc., Armonk, NY, USA) und Microsoft Excel für Mac Version 16.51 durchgeführt.

2.4.2 Bland-Altman-Analyse

Die erstmals 1986 von Bland und Altman (Bland & Altman, 1986) vorgestellte Bland-Altman-Analyse entspricht dem aktuellen Standard, um HZV-Monitore mit einer Referenzmethode zu vergleichen. (Montenij, et al., 2016) (Bland & Altman, 1999) (Odor, et al., 2017) Es handelt sich hierbei um eine statistische Methode für die Bestimmung der Übereinstimmung zwischen zwei Messungen der gleichen klinischen Variable. Das Bland-Altman-Diagramm ist entsprechend die graphische Darstellung der Daten von Studien, in welchen eine Variable durch zwei verschiedene Techniken bestimmt wird. (Cecconi, et al., 2009)

Folgende Werte lassen sich aus einem Bland-Altman-Diagramm ablesen:

Das Bias, welches dem Mittelwert der Differenzen beider Messmethoden entspricht, die Standardabweichung (SA) um das Bias, sowie die LoA, die Grenzen innerhalb

derer 95% aller Punkte auf beiden Seiten des Bias liegen (dies entspricht $\pm 1,96 \times$ der SA um das Bias). (Cecconi, et al., 2009)

Mit diesen Variablen ist es möglich, die Genauigkeit und Präzision jeder Messmethode zu beschreiben. Die Genauigkeit beschreibt, wie nah der Messwert am realen Messwert ist: eine hohe Genauigkeit bedeutet ein Bias nahe der Null, der gemessene Wert liegt nah an dem realen Wert. Die Präzision beschreibt, wie nah die Werte bei wiederholten Messungen aneinander liegen: eine hohe Präzision bedeutet geringe LoA, die Messwerte sind bei wiederholten Messungen immer gleich, die Methode hat einen geringen Zufallsfehler. (Cecconi, et al., 2009) (Montenij, et al., 2016)

Eine gute Messmethode sollte möglichst genau und präzise sein. Es fehlt allerdings ein einheitlicher Konsens, welche Werte als akzeptable Werte gelten können, sodass die Interpretation der Ergebnisse in der klinischen Praxis oft schwierig ist. (Cecconi, et al., 2009)

Eine einheitliche und klare Definition welche Werte als akzeptabel gelten können, setzt auch voraus, dass die Referenzmethode das HZV genau und präzise misst. Dies ist in der klinischen Routine nahezu niemals möglich, die ideale Referenzmethode zur Messung des HZV wurde noch nicht beschrieben. (Cecconi, et al., 2009) Jede Messmethode besitzt ihre eigene Streuung der Werte um das wahre HZV (Varianz). (Bland & Altman, 1995) Diese Varianz wird in der Analyse der Daten in Form der LoA berücksichtigt. (Cecconi, et al., 2009) Inwieweit eine Abweichung zweier Methoden voneinander als akzeptabel gewertet werden kann, hängt dabei vom klinischen Kontext und der individuellen Varianz beider Methoden ab. (Montenij, et al., 2016) Die erhobenen Werte sollten dabei als statistische, nicht als klinische Werte angesehen werden. (Odor, et al., 2017)

Das Bland-Altman-Diagramm wird in einem Koordinatensystem dargestellt. In das Diagramm werden zur besseren Übersicht drei horizontale Linien gezogen; das Bias, sowie das obere und untere LoA. Die erste Linie ist Ausdruck der Genauigkeit, je näher diese Linie an der Null liegt, desto genauer ist die Messung. Innerhalb der letzteren beiden Linien liegen 95% aller Punkte zu beiden Seiten des Bias verteilt. Diese Begrenzungen sind somit Ausdruck der Präzision der Messungen; je enger die Linien beieinander liegen, desto kleiner ist die Streuung der Werte, je weiter die Linien voneinander entfernt sind, desto größer ist die Streuung der Messwerte. (Cecconi, et al., 2009) (Bland & Altman, 1986) Auf der X-Achse wird der mittlere

Messwert eines Datenpaares eingetragen, also Messung $(A + B) / 2$. Auf der Y-Achse wird die Differenz der gepaarten Messungen $(A - B)$ aufgetragen. Werte unter null zeigen eine Abweichung der Testmethode nach unten, Werte über null entsprechend eine Abweichung dieser nach oben. (Bland & Altman, 1986)

Über diese Visualisierung können viele Aspekte der Vergleichbarkeit zweier Methoden dargestellt werden. Zunächst kann ein konsistentes Bias erkannt werden, also beispielsweise eine Messmethode misst systematisch aber immer im gleichen Verhältnis zu hohe oder zu niedrige Werte. Hierbei können sowohl Größe als auch Richtung des Bias erkannt werden. Das Bias kann in absoluten oder in prozentualen Werten angegeben werden. Ein Bias, welches nahe der Null ist, beschreibt eine niedrige Abweichung mit hoher Genauigkeit, vorausgesetzt, dass die Referenzmethode den wahren HZV-Wert bestimmt. (Odor, et al., 2017)

Die Bland-Altman-Analyse kann auch Aufschluss über die Abhängigkeit von absolutem Wert und der jeweiligen Abweichung geben, also ob beispielsweise bei niedrigem HZV grundsätzlich eine größere Abweichung gemessen wird oder umgekehrt, es wird auch sichtbar, ob das Testverfahren konsistent niedrige Werte unterschätzt und hohe Werte überschätzt. (Odor, et al., 2017)

2.4.2.1 Prozentualer Fehler

Die Bland-Altman-Analyse sagt nicht aus, ob die LoA akzeptablen Abweichungen entsprechen und klinisch damit eine ausreichende Übereinstimmung zwischen beiden Methoden besteht, da es sich um deskriptive Werte handelt. Akzeptable LoA sollten immer im bestehenden klinischen Kontext gesehen werden, so ist eine Abweichung von 1 l/min bei einem HZV von 10 l/min weniger relevant als bei einem von 2 l/min. Um diesem Problem zu begegnen wird in Methodenvergleichsstudien häufig der prozentuale Fehler angegeben. So sind auch Ergebnisse unterschiedlicher Gruppen miteinander vergleichbar. (Critchley & Critchley, 1999)
Der prozentuale Fehler wird wie folgt berechnet: (Montenij, et al., 2016)

$$100\% * \frac{1,96 * SA \text{ des Bias } (= LoA)}{\text{mittleres HZV}}$$

Der prozentuale Fehler ist somit der Ausdruck der Abweichung beider Methoden um den wahren Wert.

Ein Grenzwert von $\pm 30\%$ wurde häufig als pragmatisch angesehen um zu entscheiden, ob die in einem Methodenvergleich geprüfte Testmethode mit der Referenzmethode vergleichbar ist. (Critchley & Critchley, 1999) (Odor, et al., 2017) (Bein, et al., 2004) (Pittman, et al., 2005) Der Grenzwert von 30% wurde mehrfach in Frage gestellt (Montenij, et al., 2016) (Cecconi, et al., 2009) (Hapfelmeier, et al., 2016) (Peyton & Chong, 2010): Die Annahme eines Grenzwertes von 30% beruht auf der Prämisse, dass die Präzision der Testmethode zumindest der Präzision der Referenz entsprechen sollte. Die Grundlage der Annahme des akzeptablen Grenzwertes von 30% wurde durch eine exemplarische Darstellung der Berechnung eines gemeinsamen prozentualen Fehlers in einer Veröffentlichung von Critchley gelegt. (Critchley & Critchley, 1999) In dieser Beispielrechnung wurde die pulmonalarterielle Thermodilution als Referenzmethode gewählt, für diese wurde in der Publikation eine Varianz von etwa 20% angegeben. Die Varianz der Testmethode sollte in diesem Fall ebenfalls maximal 20% betragen, damit beide Methoden als austauschbar gewertet werden können. Der Zufallsfehler welcher entsteht, wenn zwei Methoden mit einer Varianz von 20% miteinander kombiniert werden, beträgt 28,3% ($PE = \sqrt{V_1^2 + V_2^2}$), dieser wird meist auf 30% aufgerundet. Beträgt also der prozentuale Fehler weniger als 30%, so kann in dieser Rechnung davon ausgegangen werden, dass die neue Methode eine ähnliche Varianz wie die Referenz besitzt und somit eine akzeptable Übereinstimmung besteht. (Critchley & Critchley, 1999)

Die angenommene Varianz von 20% für die Thermodilution geht auf eine Analyse mehrerer Studien zurück, welche stabile Patientinnen und Patienten im Herzkatheterlabor untersuchten (Stetz, et al., 1982) und einer Studie, welche einen in vitro Zirkulationssimulator verwendeten. (Mackenzie, et al., 1986) Diese Daten lassen sich kaum auf klinische Bedingungen übertragen und die tatsächliche Genauigkeit der pulmonalarteriellen Thermodilution bleibt unklar.

Unter klinischen Bedingungen muss von einer größeren Ungenauigkeit ausgegangen werden, sodass auch für die prozentuale Abweichung zweier verglichener Methoden ein Grenzwert von $\pm 45\%$ als realistischer angesehen werden kann und als Grenzwert vorgeschlagen wird. (Peyton & Chong, 2010) Dies gilt umso mehr bei der Verwendung einer Referenzmethode mit einer

angenommenen höheren Varianz. (Cecconi, et al., 2009) (Hapfelmeier, et al., 2016) Bei strikter Einhaltung des 30% Grenzwerts muss bei höherer Varianz der Referenzmethode davon ausgegangen werden, dass eine Austauschbarkeit von Referenz- und Testmethode gegebenenfalls fälschlicherweise abgelehnt wird. (Cecconi, et al., 2009) (Hapfelmeier, et al., 2016) In Analogie zu der beschriebenen Berechnung wurde in dieser Studie ein prozentualer Fehler von unter 45% als Ausdruck einer guten Übereinstimmung angenommen, da bereits die Referenzmethode Doppler-Echokardiographie in einem pädiatrischen Patientenkollektiv eine Präzision von etwa 30% besitzt. (Chew & Poelaert, 2003)

2.4.3 Vier-Quadranten-Analyse

Die Bland-Altman-Analyse ist geeignet um die Übereinstimmung zwischen zwei Messmethoden zu einem bestimmten Zeitpunkt zu bestimmen. Eine Trendanalyse ist mit dieser Methode allerdings nicht möglich.

Die Fähigkeit des PRAM-Algorithmus, Veränderungen des HZV über die Zeit zu detektieren, wird über die Konkordanzrate und ein Vier-Quadranten-Diagramm dargestellt. Hierbei handelt es sich um eine etablierte Methode, die Konkordanz zwischen einer Test- und Referenzmethode darzustellen. (Saugel, et al., 2015) (Critchley, et al., 2010)

In einem Koordinatensystem wird die Veränderung des HZV vor und nach der Operation (Δ HZV) aufgetragen. Die X-Achse entspricht dabei dem Δ HZV der Referenzmethode, die Y-Achse dem Δ HZV der Testmethode. Messen beide Methoden die gleiche Veränderung, liegen die Messpunkte auf der ersten Winkelhalbierenden des Koordinatensystems. So kann abgeleitet werden, ob zwei Methoden eine Veränderung des HZV konkordant bestimmen. Es ist ebenfalls sichtbar, ob und in welcher Richtung ein systematischer Fehler vorliegen könnte. Die Vier-Quadranten-Analyse enthält Größe und Richtung der Veränderungen. (Critchley, et al., 2010) (Critchley, et al., 2011)

Verglichen werden nur Datenpaare, bei denen von einer signifikanten Änderung des HZV ausgegangen werden konnte; von einer signifikanten Veränderung wird bei einer Änderung um mehr als 15% ausgegangen. (Critchley, et al., 2010)

3. Ergebnisse

3.1 Teilnehmende

In die Studie wurden 44 pädiatrische Patientinnen und Patienten zwischen 0 und 16 Jahren eingeschlossen. 14 dieser Patientinnen und Patienten mussten nachträglich ausgeschlossen werden, da die entweder über die Pulswellenanalyse oder die Doppler-Echokardiographie erhobenen HZV-Werte nicht korrekt gespeichert wurden (vier Patienten), die TEE-Qualität nicht ausreichend war (bspw. wenn der LVOT nicht adäquat darstellbar war; vier Patienten) oder die Patientenanatomie entweder die Durchmesserbestimmung des LVOT (bspw. Muskelsporn oder Hämatom) oder die VTI Bestimmung (bspw. Ventrikelseptumdefekt mit Shunt; sechs Patienten) verhinderten.

Von den verbleibenden Studienpatientinnen und Patienten wurden acht einzelne Messungen ausgeschlossen, da die Pulswelle nicht korrigierbar unterdämpft war (drei Messungen), die Qualität der TEE-Bilder schlecht war (eine Messung), es zu Speicherproblemen kam (zwei Messungen) oder die postoperative Patientenanatomie eine Messung verhinderten (zwei Messungen).

Wir schlossen 52 PRAM-HZV und TEE-HZV Datenpaare von 30 Patientinnen und Patienten in die finale Analyse ein. Bei 22 dieser Kinder gingen zwei Datenpaare in die Auswertung ein.

Eine Zusammenfassung der relevanten Patientendaten ist in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2 Patientencharakteristika

Zahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten, n	30
Alter in Monaten (Median und IQB)	34 (7,5 – 62,5)
Geschlecht, weiblich, n (%)	15 (50)
Größe, m (Median und IQB)	0,89 (0,69 – 1,15)
Gewicht, kg (Median und IQB)	12,8 (7 – 18,2)
BMI, kg m ⁻² (Median und IQB)	15,1 (13,4 – 16,2)
Körperoberfläche, m ² (Mosteller, 1987) (Median und IQB)	0,57 (0,37 – 0,76)
Adrenalin, genutzt in n von 52 Messungen (%)	24 (46)
Noradrenalin, genutzt in n von 52 Messungen (%)	12 (23)
Milrinon, genutzt in n von 52 Messungen (%)	23 (44)
Ventrikelseptumdefekt, n (%)	8 (27)
Vorhofseptumdefekt, n (%)	12 (40)
Kombinierter Vorhof- und Ventrikelseptumdefekt, n (%)	4 (13)
Korrektur des rechtsventrikulären Ausflusstrakts oder der Pulmonalarterie, n (%)	3 (10)
Mitral- oder Trikuspidalklappenchirurgie, n (%)	3 (10)

3.2 Testergebnisse

Das mittlere HZV gemessen mit dem PRAM-Monitor lag bei 2,21 l/min $\pm$ 1,38 (Standardabweichung (SA)) (0,55 – 5,90 l/min) sowie 2,15 l/min $\pm$ 1,31 (0,55 – 6,07 l/min) bei der HZV-Messung mittels der Doppler-Echokardiografie.

Das Bias betrug - 0,06 l/min $\pm$ 0,38 (SA). Hierdurch ergaben sich 95% LoA von 0,74 l/min $\pm$ Bias. Das untere LoA betrug damit -0,80 l/min mit einem 95% KI von - 1,00 – - 0,57 l/min, das obere LoA betrug 0,69 l/min mit einem 95% KI von 0,53 - 0,82 l/min. Das Ergebnis der Bland-Altman-Analyse ist in Abb. 7 zu sehen. Der prozentuale Fehler betrug 34% (95% KI 27-41%).

Für die Konkordanzanalyse wurden die Daten von 18 Patientinnen und Patienten verwendet, da bei vier der 22 ausgewerteten Patientinnen und Patienten das Δ HZV geringer als 15% war, sodass die Veränderung als nicht relevant gewertet wurde. Von diesen 18 Patientinnen und Patienten waren die Veränderungen bei 15 Teilnehmenden konkordant, was einer Rate von 83% entspricht. (s. Abb. 8)

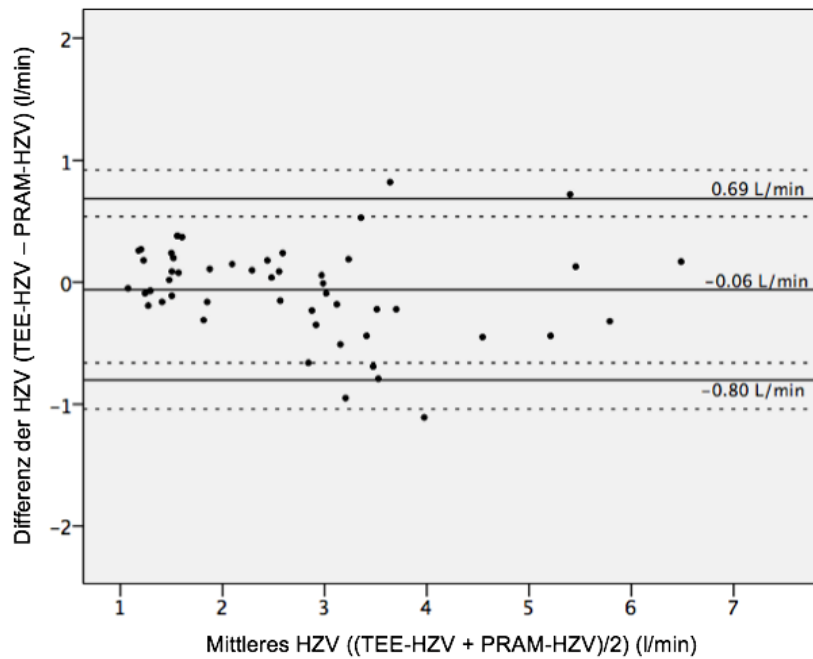


Abbildung 7 Bland-Altman-Diagramm: Darstellung des Bias (mittlere Linie), der LoA (obere und untere Linie) $\pm$ 95% Konfidenzintervall (gestrichelte Linien)

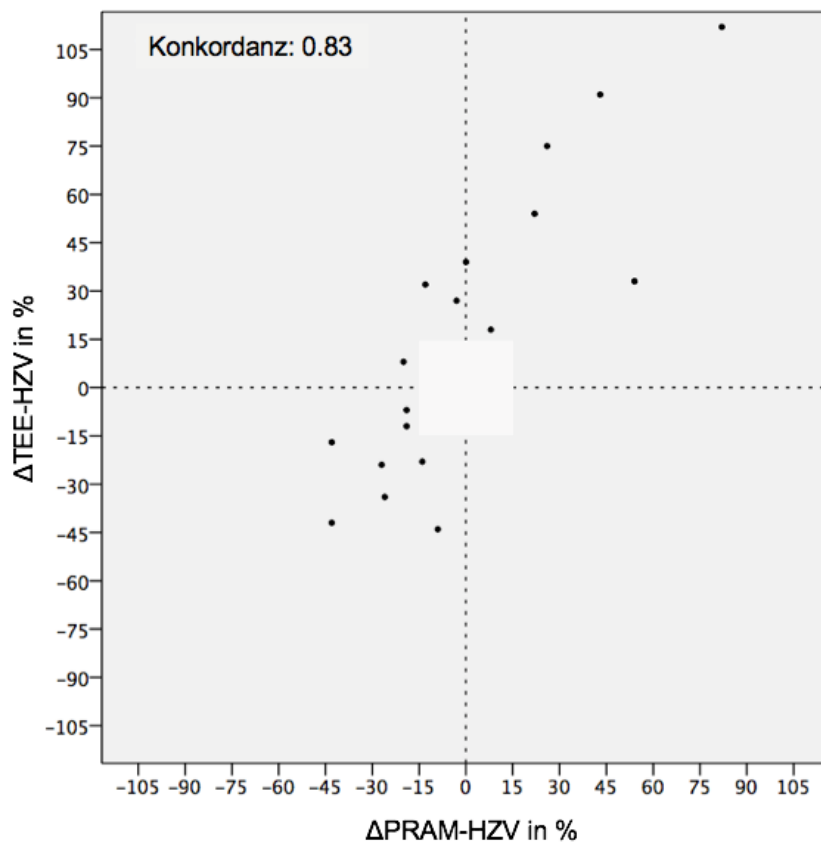


Abbildung 8 Vier-Quadranten-Analyse; kein relevantes Δ HZV innerhalb des mittigen weißen Quadrats

4. Diskussion

4.1 Interpretation der Ergebnisse

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen eine gute Übereinstimmung des mittels PRAM ermittelten HZV bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten vor und nach einem herzchirurgischen Eingriff im Vergleich zu dem zeitgleich mittels Doppler-Echokardiografie ermittelten HZV. Die über beide Methoden gemittelten HZV-Werte liegen mit $2,21 \text{ l/min} \pm 1,38$ (PRAM) und $2,15 \text{ l/min} \pm 1,31$ (Echokardiographie) sehr dicht beieinander. Das resultierende Bias der Methoden ist mit $0,06 \text{ l/min} \pm 0,38$ klein und kann als Ausdruck einer guten Genauigkeit gewertet werden. Die Präzision von Test- und Referenzmethode ist mit engen LoA ($-0,80 \text{ l/min}$ bis $0,69 \text{ l/min}$) gut. Bei Betrachtung des Bland-Altman-Diagramms (s. Abb. 7) wird ersichtlich, dass die meisten HZV-Paarungen über eine große Spannbreite an HZV-Werten eng beieinander liegen, insbesondere im Bereich kleinerer HZV-Werte sind die Abweichungen der Messungen geringer, im Bereich der höheren HZV-Werte treten einzelne größere Abweichungen auf, welche die LoA erweitern. Ein systematisches Bias ist nicht erkennbar.

Der errechnete prozentuale Fehler zeigt mit 34% ebenfalls eine klinisch akzeptable Übereinstimmung von Test- und Referenzmethode an. Der in dieser Studie ermittelte prozentuale Fehler liegt zwar über den im Methodenteil erwähnten 30%, allerdings sollte hierbei die vermutlich höhere eigene Varianz der Referenzmethode beachtet werden (s. Kap. 2.4.2.1). In Zusammenschau dieser Überlegungen sollte der errechnete prozentuale Fehler dieser Studie, entsprechend angewandeter Empfehlungen, im klinischen Kontext bewertet werden. In Anbetracht der Varianz der Referenzmethode wird der in dieser Studie berechnete prozentuale Fehler als Ausdruck einer guten Präzision der Testmethode gewertet. (Montenij, et al., 2016) Letztlich bleibt es aber, bei fehlendem Referenzstandard, schwer, klinisch akzeptable Abweichungen zu definieren. (Cecconi, et al., 2009)

Die mit der Vier-Quadranten-Analyse berechnete Konkordanzrate von 83% zeigt in dieser Studie eine moderate Fähigkeit von PRAM an, mittels Doppler-Echokardiografie ermittelte Veränderungen des HZV korrekt zu erkennen.

Aufgrund der geringen Patientenzahl und nicht immer möglichen Doppelmessungen sind nur wenig Datenpunkte in diese Analyse eingeflossen, sodass die Aussagekraft zur Konkordanz zwischen den Methoden in dieser Studie als gering zu werten ist. Die Ergebnisse dieser Studie reihen sich in die vorhandene Studienlage ein. Insgesamt ist die Zahl aller Studien, welche den PRAM-Algorithmus an pädiatrischen Patientinnen und Patienten untersuchten, gering und durch die unterschiedlichen Untersuchungsansätze sind diese nur schwer miteinander vergleichbar. Es zeichnet sich aber ab, dass der PRAM-Algorithmus mit einer im klinischen Kontext akzeptablen Abweichung das HZV auch bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten bestimmen und auch Veränderungen der Hämodynamik detektieren kann, sofern eine sorgfältige Prüfung der Kurvenqualität und Dikrotieerkennung erfolgt. Allerdings wurden nur zwei gut vergleichbare qualitativ ausreichende Methodenvergleichsstudien (Montenij, et al., 2016) durchgeführt. Diese zwei Studien trafen keine Aussagen über die Konkordanz bei Veränderungen des HZV, sodass hierüber bisher keine verlässlichen Daten vorliegen (s. Kap. 1.5.2). (Ricci, et al., 2011) (Calamandrei, et al., 2008)

Alter und Gewicht der Patientinnen und Patienten dieser Studie ähneln denen der meisten anderen Studien, sofern diese Daten angegeben wurden.

Der PRAM-Algorithmus ist, nach kritischer Prüfung der Kurvenqualität und wenn nötig einer Korrektur, auch in dieser Studie in der Lage, ausreichend genau das HZV bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten intraoperativ zu bestimmen.

Bisher gibt es keine vergleichbar durchgeführten Studien zur Konkordanz des PRAM-Algorithmus bei Veränderung des HZV; eine detektierte Veränderung des HZV sollte im klinischen Kontext betrachtet werden.

4.2 Wahl der Referenzmethode

Qualitätskriterien für Test- und Referenzmethode umfassen das Wissen um die Präzision des Systems, die physiologischen Schwankungen der gemessenen Variablen auch innerhalb eines Individuums und das Vorhandensein von Messartefakten. Alle Methoden haben eine intrinsische Varianz. (Bland & Altman, 1995) Da die optimale, im intraoperativen Setting durchführbare unbedenkliche Referenzmethode nicht existiert, wurde in unserer Studie die am besten durchführbare Referenz verwendet.

Die Echokardiographie ist ein gut etabliertes Routineverfahren in der bettseitigen Diagnostik schwer kranker Kinder (Zhang, et al., 2019) (Puchalski, et al., 2019) (Singh, 2017) und ist trotz der Limitationen eine bewährte Methode um das HZV bei Kindern zu bestimmen. (Cecconi, et al., 2014) (Singh, et al., 2020) (Zhang, et al., 2019) (Alverson, et al., 1982)

Die Durchführung der Echokardiographie wird bei hämodynamischer Instabilität zur Bestimmung des HZV sowie der Einschätzung der kardialen Funktion bei Kindern empfohlen. (Singh, et al., 2020) (Tissot, et al., 2018) Die Verfügbarkeit und Nutzung der Echokardiographie ist hoch, Normwerte für Kinder sind etabliert und auch für reif geborene Neugeborene anwendbar. (Lopez, et al., 2010) (Rogé, et al., 1978)

Die Doppler-Echokardiographie zeigt auch bei Kindern eine gute Übereinstimmung mit der Thermodilution (Lopez, et al., 2010) (Zhang, et al., 2019) und ist mit wesentlich invasiveren und schwerer durchführbaren Methoden wie dem Fluss-MRT vergleichbar. Die Abweichung zum kardialen MRT wurde mit unter 10% getestet. (Ficial, et al., 2013) Die Messung des HZV über die Doppler-Echokardiographie ist bei Kindern aller Altersklassen, inklusive Frühgeborenen, zuverlässig und wird als risikoarm bis risikofrei gewertet. (Singh, et al., 2020) (Tissot, et al., 2018) (Bowdle, 2002)

Limitationen des Ultraschalls als Referenzmethode sind die Abhängigkeit der HZV-Bestimmung von Bildqualität, Artefakten, intrakardialer Anatomie, Shunts und letztlich dem Untersucher. (McGovern & Miletin, 2018)

Um diese Variablen möglichst gering zu halten wurden die Messungen von nur zwei Untersuchern durchgeführt, die Prüfung der Bilder und Daten erfolgte im Vier-Augen-Prinzip.

In dieser Studie hatte die Doppler-Echokardiographie als Referenzmethode den Vorteil, dass die Vergleichsmessungen zeitgleich zu den Messungen der Testmethode möglich waren und somit auch kurzfristige physiologische Schwankungen des HZV keinen Einfluss auf die Messergebnisse hatten. Außerdem wurden die pädiatrischen Patientinnen und Patienten durch die Doppler-Echokardiographie keiner zusätzlichen studienbezogenen invasiven Maßnahme ausgesetzt. Die Doppler-Echokardiographie war daher, bei fehlendem echtem Goldstandard, die sinnvollste Referenzmethode für diese Studie.

4.3 Testmethode

Der PRAM-Algorithmus erfüllt einige Punkte eines idealen Systems (Shephard, et al., 1994) zur HZV-Bestimmung sicher. Das Verfahren ist einfach in der Handhabung, benötigt, abgesehen von dem Monitor, kein weiteres Equipment, keine relevante Einarbeitung und durch die mögliche Mehrfachverwendung ohne Einmalmaterial ist es auch kosteneffizient. Es werden keine verfahrensspezifischen Maßnahmen durchgeführt, sodass weder Morbidität noch Mortalität steigen; ein Patient, welcher ein erweitertes hämodynamisches Monitoring benötigt, ist i.d.R. kritisch krank und wird auch unabhängig von der Pulswellenanalyse eine invasive Blutdruckmessung haben. Der PRAM-Algorithmus funktioniert ohne Kalibrierung, er kann zumindest theoretisch für alle Altersklassen und unabhängig von der Anatomie verwendet werden. Es ist ein kontinuierliches Verfahren, welches Veränderungen sofort detektieren kann. Die größte Limitation des PRAM-Algorithmus ist, dass er, wie alle Pulswellenanalysen, sehr abhängig von Artefakten ist. Insbesondere unkalibrierte Systeme sind von diesem Problem betroffen, da sich die Berechnung des HZV ausschließlich auf die Analyse der Pulswellenform stützt. Untersuchungen zeigen, dass bis zu 30% aller arteriellen Drucksignale auf Intensivstationen fehlerhaft sind. (Romagnoli, et al., 2014)

In dieser Studie wurde jede Kurve begutachtet und wenn nötig korrigiert, eine Über- oder Unterdämpfung wurde ausgeschlossen und $dP/dt_{\max}$ bestimmt. Patientenseitige Fehlerquellen wie Arrhythmien, valvuläre Insuffizienzen oder Gefäßerkrankungen, welche zu einer veränderten Pulskurve führen können, sind weniger leicht zu beheben, sodass sich diese Patientengruppe nicht für eine zuverlässige HZV-Bestimmung über die Pulswellenanalyse eignen. Aus diesem Grund wurden diese Patientinnen und Patienten nicht eingeschlossen. Auch bei spontan atmenden Patientinnen und Patienten ist die Messung unter Umständen ungenau. Alle teilnehmenden Patientinnen und Patienten wurden zu den Messzeitpunkten mechanisch beatmet und die Messungen in Apnoe durchgeführt, um diese Interferenzen bei den Studienmessungen auszuschließen.

Bei der Beurteilung der mittels Pulswellenanalyse erhobenen Parameter sollte immer bedacht werden, dass die für die Analyse notwendigen Parameter Impedanz, Elastizität und peripherer Widerstand möglicherweise bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten grundlegend anders sind als bei Erwachsenen, vom

Alter des Kindes abhängig sind und sich schnell verändern können, wenn sich die klinische Situation des Kindes verändert. (Ceneviva, et al., 1998) (Senzaki, et al., 2002) (Burattini & Di Salvia, 2007)

4.4 Patientenkollektiv

Teil dieser Studie waren Kinder unmittelbar vor und nach Herzoperation mit kardiopulmonalem Bypass, von einer relevant kompromittierten Hämodynamik kann also zumindest bei einem Teil der Patientinnen und Patienten ausgegangen werden.

Die Spannbreite von 0 – 16 Jahren ist sehr groß, sodass alle kindlichen Entwicklungsstufen enthalten waren, aber auch die Spannbreite der gemessenen HZV-Werte sehr groß war. Die untersuchten Kinder hatten 2 Altersgipfel, einmal Säuglinge und Kleinkinder, bei welchen noch von einer kindlichen Gefäßphysiologie ausgegangen werden kann, und andererseits jugendliche/adoleszente Patientinnen und Patienten, bei denen die Physiologie des Gefäßsystems mit dem jungen Erwachsener vergleichbar sein sollte. Allerdings ist die Fallzahl gering, sodass die Aussagekraft für einzelne Entwicklungsstadien geringer sein könnte. Eine Subgruppenanalyse erfolgte aufgrund der geringen Patientenzahl nicht.

4.5 Limitationen

Es handelt sich um eine monozentrische Studie mit einem speziellen Patientenkollektiv und einer relativ geringen Patientenzahl. Die Probengröße wurde nicht a priori bestimmt, aber es wurde der Empfehlung von Montegi et al. gefolgt. (Montenij, et al., 2016) Die Ergebnisse der hier gezeigten Studie können deshalb nicht uneingeschränkt auf andere Patientenkollektive und klinische Situationen übertragen werden. Im Rahmen dieser Studie fanden nur perioperative Messungen bei hämodynamisch stabilisierten, kardial vorerkrankten Patientinnen und Patienten mit sehr heterogenen Krankheitsbildern statt, sodass sehr unterschiedliche kardiovaskuläre Profile miteinander verglichen wurden. Daten über die Fähigkeit der HZV-Bestimmung bei hämodynamischer Instabilität fehlen bisher und wurden auch

in dieser Studie nicht untersucht. Die perioperative Anwendung von Katecholaminen könnte ebenfalls Einfluss auf die Bestimmung des HZV und die Beschaffenheit des Gefäßsystems genommen haben. Außerdem wurden keine studienbedingten Interventionen durchgeführt, es fehlen folglich Therapiestrategien bei behandlungsbedürftiger Hämodynamik.

Aus verschiedenen Gründen mussten Patientinnen und Patienten und einzelne Messungen nachträglich ausgeschlossen werden. Dies geschah zumeist aus patientenspezifischen Ursachen welche eine Messung des HZV durch die Referenzmethode unmöglich machten (kardiale Anatomie, Bildqualität). Dieser Umstand reflektiert die Limitationen der Doppler-Echokardiographie. Nur drei Messungen wurden aufgrund einer unzureichenden Kurvenqualität ausgeschlossen, die Abhängigkeit von der Kurvenqualität ist eine der wichtigsten Limitationen der Pulswellenanalyse. (Kouz, et al., 2021) (Saugel, et al., 2021) Die geringe Zahl ausgeschlossener Messungen aufgrund der Pulswellenanalyse spricht, bei Beachtung der weiteren Kontraindikationen, für eine breite klinische Anwendbarkeit – allerdings muss die arterielle Blutdruckkurve für die PRAM-Messung konsequent überprüft und gegebenenfalls optimiert werden, um verlässliche Werte zu erhalten. (Romagnoli, et al., 2017) Dies erfordert Zeit und Expertise, muss aber auch in kritischen Situationen durchführbar sein. Auch bei der Pulswellenanalyse gilt, wie für alle anderen Verfahren zur Bestimmung des HZV, dass die durchführende Person sich den spezifischen Anforderungen und Limitationen der genutzten Methode bewusst sein muss.

4.6 Fazit

Vor und nach einer kinderherzchirurgischen Operation zeigte PRAM eine gute Übereinstimmung zu dem zeitgleich mittels Doppler-Echokardiografie ermittelten HZV.

Die in dieser Studie evaluierte Fähigkeit von PRAM Veränderungen des HZV zu detektieren war moderat.

Die hier präsentierten Studienergebnisse sollten wegen des speziellen Patientenkollektivs und der relativ geringen Patientenzahl nicht grundsätzlich auf andere Patientenkollektive und klinische Situationen übertragen werden. Zukünftige

wissenschaftliche Untersuchungen und weitere valide Methodenvergleichsstudien sind nötig, um die für spezielle pädiatrische Patientenkollektive empfohlene und benötigte kontinuierliche Überwachung des HZV sicher und verlässlich durchführen und Therapieentscheidungen beeinflussen zu können.

5. Zusammenfassung / Summary

Einleitung: Ein entscheidender Faktor für ein ausreichendes Sauerstoffangebot des Organismus ist das Herzzeitvolumen (HZV). Die Bestimmung des HZV ist während großer operativer Eingriffe oder bei kritisch kranken Patientinnen und Patienten häufig indiziert. Die im MostCareUp® System (Vygon®, Ecoen, Frankreich) implementierte Pressure Recording Analytical Method (PRAM) ist ein kontinuierliches Pulswellenanalyse-Verfahren zur HZV Abschätzung. Die Evidenz zu Präzision und Genauigkeit von PRAM bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten ist bisher schwach. Ziel dieser Studie war die Evaluation der Übereinstimmung zwischen dem mittels PRAM ermitteltem HZV und dem zeitgleich mittels Doppler-Echokardiographie gemessenen HZV bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten.

Methoden: In dieser monozentrischen, prospektiven, observierenden Methodenvergleichsstudie wurde das HZV simultan (PRAM und Doppler-Echokardiographie) je einmalig prä- und postoperativ bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten bestimmt, welche sich einem elektiven kardiochirurgischen Eingriff mit arteriellem Katheter und Echokardiographie unterziehen mussten. Für die statistische Analyse der Daten wurde eine für multiple Messungen modifizierte Bland-Altman-Analyse durchgeführt sowie der prozentuale Fehler berechnet. Die Fähigkeit von PRAM Veränderungen des HZV zu erfassen, wurde mittels Vier-Quadranten-Diagramm quantifiziert.

Ergebnisse: Wir schlossen 52 PRAM-HZV und TEE-HZV Datenpaare von 30 Teilnehmenden in die finale Analyse ein. Bei 22 dieser Kinder gingen zwei Datenpaare in die Auswertung ein. Das mittlere HZV $\pm$ SA betrug $2,21 \text{ l/min} \pm 1,38$ bei dem PRAM-Algorithmus sowie $2,15 \text{ l/min} \pm 1,31$ bei der Doppler-Echokardiographie. Das Bias betrug $0,06 \text{ l/min} \pm 0,38$. Das untere Limit of Agreement betrug $-0,80 \text{ l/min}$ (95% KI $-1,00 - -0,57 \text{ l/min}$), das Obere $0,69 \text{ l/min}$ (95% KI $0,53 - 0,82 \text{ l/min}$). Der prozentuale Fehler lag bei 34%. Von 18 Patientinnen und Patienten waren die Veränderungen des HZV bei 15 Patientinnen und Patienten konkordant, was einer Rate von 83% entspricht.

Diskussion: Mit einem prozentualen Fehler von unter 45% zeigt PRAM eine akzeptable Übereinstimmung zu dem zeitgleich mittels Doppler-Echokardiographie ermitteltem HZV vor und nach einer kinderherzchirurgischen Operation.

Die in dieser Studie evaluierte Fähigkeit von PRAM Veränderungen des HZV zu erkennen war moderat.

Introduction: A crucial factor for an adequate oxygen supply of the organism is the cardiac output (CO). Determination of CO during major surgical procedures or in critically ill patients is essential for adequate therapy. The Pressure Recording Analytical Method (PRAM) implemented in the MostCareUp® system (Vygon®, Ecouen, France) is a continuous pulse wave analysis method for CO estimation. The evidence on precision and accuracy of PRAM has been weak in pediatric patients. The aim of this study was to evaluate the agreement between CO measured by PRAM and CO measured simultaneously by Doppler echocardiography in pediatric patients.

Methods: In this monocentric, prospective, observational method comparison study, CO was determined simultaneously (PRAM and Doppler echocardiography) once each pre- and postoperatively in pediatric patients undergoing elective cardiac surgery with arterial catheterization and echocardiography. For statistical analysis of the data, a Bland-Altman analysis modified for multiple measurements was performed and the percentage error was calculated. The ability of PRAM to detect changes in CO was quantified using four-quadrant plots.

Results: We included 52 PRAM-CO and TEE-CO data pairs from 30 patients in the final analysis. In 22 of these children, two data pairs were included in the analysis. The mean CO $\pm$ SD was 2.21 l/min $\pm$ 1.38 for the PRAM algorithm and 2.15 l/min $\pm$ 1.31 for Doppler echocardiography. The bias was 0.06 l/min $\pm$ 0.38. The lower limit of agreement was - 0.80 l/min (95% CI - 1.00 – - 0.57 l/min), and the upper limit was 0.69 l/min (95% CI 0.53 – 0.82 l/min). The percentage error was 34%. Out of 18 patients, the changes in CO were concordant in 15 patients, corresponding to a rate of 83%.

Discussion: With a percentage error of less than 45%, PRAM-CO shows acceptable concordance with CO determined simultaneously by Doppler echocardiography before and after pediatric cardiac surgery.

The ability of PRAM to detect changes in CO evaluated in this study was moderate.

6. Abkürzungsverzeichnis

dP/dt _{max} :	Maximum der intraventrikulären Druckanstiegsgeschwindigkeit
HF:	Herzfrequenz
HZV:	Herzzeitvolumen
IQB:	Interquartilenbereich
KI:	Konfidenzintervall
kgKG:	Kilogramm Körpergewicht
LoA:	Limit of Agreement
LVOT:	Linksventrikulärer Ausflusstrakt
MELAX:	Mittösophagealer Langachsenschnitt
PAK:	Pulmonalarterienkatheter
PRAM:	Pressure Recording Analytical Method
PW-Doppler:	Pulsed Wave Doppler
SA:	Standardabweichung
SV:	Schlagvolumen
TEE:	Transösophageale Echokardiographie
TTE:	Transthorakale Echokardiographie
TPUD:	Transpulmonale Ultraschalldilution
VTI:	Velocity Time Integral

7. Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1	VTI ERMITTELT MITTELS DOPPLERECHOKARDIOGRAPHIE	11
ABBILDUNG 2	DARSTELLUNG EINER PULSWELLE	13
ABBILDUNG 3	ANALYSE DER PULSWELLE DURCH PRAM	20
ABBILDUNG 4	DARSTELLUNG DER PULSWELLE SOWIE DER AUTOMATISIERTEN DIKROTIEERKENNUNG	31
ABBILDUNG 5	STANDBILD DES LVOT	33
ABBILDUNG 6	STANDBILD VTI MIT 5 GEMITTELTEN MESSUNGEN	34
ABBILDUNG 7	BLAND-ALTMANN-DIAGRAMM: DARSTELLUNG DES BIAS, DER LOA $\pm$ 95% KONFIDENZINTERVALL	42
ABBILDUNG 8	VIER-QUADRANTEN-ANALYSE; KEIN RELEVANTES Δ HZV INNERHALB DES MITTIGEN WEIßEN QUADRATS	42
TABELLE 1	ÜBERSICHT ERSCHIENENER PUBLIKATIONEN ZUR VALIDIERUNG DES PRAM-ALGORITHMUS BEI KINDERN	28
TABELLE 2	PATIENTENCHARAKTERISTIKA	41

8. Literaturverzeichnis

- Alonso-Iñigo, J. et al., 2016. Measuring cardiac output in children undergoing cardiac catheterization: comparison between the Fick method and PRAM (pressure recording analytical method). *Pediatr Anaesth*, Issue 26(11):1097-1105. doi: 10.1111/pan.12997.
- Alverson, D. et al., 1982. Noninvasive pulsed Doppler determination of cardiac output in neonates and children. *J Pediatr*, Issue 101(1):46–50. doi: 10.1016/s0022-3476(82)80178-9.
- Bein, B. & Renner, J., 2019. Advances in haemodynamic monitoring for the perioperative patient: Perioperative cardiac output monitoring. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, Issue 33(2):139-153. doi: 10.1016/j.bpa.2019.05.008.
- Bein, B. et al., 2004. Comparison of esophageal Doppler, pulse contour analysis, and real-time pulmonary artery thermodilution for the continuous measurement of cardiac output. *J Cardiothorac Vasc Anesth.*, Issue 18:185–189. doi: 10.1053/j.jvca.2004.01.025.
- Bland, J. & Altman, D., 1986. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet*, Issue 8;1(8476):307-10. doi: 10.1016/S0140-6736(86)90837-8.
- Bland, J. & Altman, D., 1995. Comparing methods of measurement: why plotting difference against standard method is misleading. *Lancet*, Issue 346(8982):1085–7. doi: 10.1016/s0140-6736(95)91748-9.
- Bland, J. & Altman, D., 1999. Measuring agreement in method comparison studies. *Stat Methods Med Res.*, Issue 8(2):135–60. doi: 10.1177/096228029900800204.
- Bland, J. & Altman, D., 2007. Agreement between methods of measurement with multiple observations per individual. *J Biopharm Stat*, Issue 17(4):571-582. doi: 10.1080/10543400701329422.
- Boehne, M. et al., 2012. Comparison of transpulmonary thermodilution and ultrasound dilution technique: novel insights into volumetric parameters from an animal model. *Pediatr Cardiol*, Issue 33(4):625-32. doi: 10.1007/s00246-012-0192-0.
- Bowdle, T., 2002. Complications of invasive monitoring. *Anesthesiol Clin N Am*, Issue 20(3):571–588. doi: 10.1016/s0889-8537(02)00004-4.
- Burattini, R. & Di Salvia, P., 2007. Development of systemic arterial mechanical properties from infancy to adulthood interpreted by four-element windkessel models. *J Appl Physiol*, Issue 103(1):66-79. doi: 10.1152/japplphysiol.00664.2006.
- Burton, A., 1961. Physical principles of circulatory phenomena: The physical equilibria of the heart and blood vessels. In: *Handbook of Physiology. Circulation*. Washington: s.n., p. 85–106.
- Calamandrei, M. et al., 2008. Assessment of cardiac output in children: a comparison between the pressure recording analytical method and Doppler echocardiography. *Pediatr Crit Care Med*, Issue 9(3):310-2. doi: 10.1097/PCC.0b013e31816c7151.
- Cannesson, M. et al., 2011. Hemodynamic monitoring and management in patients undergoing high risk surgery: a survey among North American and European anesthesiologists. *Crit Care*, Issue 15(4):R197. doi: 10.1186/cc10364.
- Carstensen, B., Simpson, J. & Gurrin, L., 2008. Statistical models for assessing agreement in method comparison studies with replicate measurements. *Int J Biostat*, Issue 4(1):Article 16. doi: 10.2202/1557-4679.1107.
- Cecconi, M. et al., 2014. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*, Issue 40(12):1795-815. doi: 10.1007/s00134-014-3525-z.

Cecconi, M. et al., 2009. Bench-to-bedside review: the importance of the precision of the reference technique in method comparison studies—with specific reference to the measurement of cardiac output. *Crit care*, Issue 13(1):201. doi: 10.1186/cc7129.

Ceneviva, G., Paschall, J., Maffei, F. & Carcillo, J., 1998. Hemodynamic support in fluid-refractory pediatric septic shock. *Pediatrics*, Issue 102(2):e19. doi: 10.1542/peds.102.2.e19.

Chang, A., 2012. Determination of cardiac output in critically ill children: Are we any closer to the ideal methodology?. *Pediatr Crit Care Med*, Issue 13(1):99. doi: 10.1097/PCC.0b013e31822882d8.

Chew, M. & Poelaert, J., 2003. Accuracy and repeatability of pediatric cardiac output measurement using Doppler: 20-year review of the literature. *Intensive Care Med*, Issue 29(11):1889-94. doi: 10.1007/s00134-003-1967-9.

Critchley, L. & Critchley, J., 1999. A meta-analysis of studies using bias and precision statistics to compare cardiac output measurement techniques. *J Clin Monit*, Issue 15(2):85-91. doi: 10.1023/a:1009982611386.

Critchley, L., Lee, A. & Ho, A., 2010. A critical review of the ability of continuous cardiac output monitors to measure trends in cardiac output A critical review of the ability of continuous cardiac output monitors to measure trends in cardiac output. Issue 111(5):1180-92. doi: 10.1213/ANE.0b013e3181f08a5b.

Critchley, L., Yang, X. & Lee, A., 2011. Assessment of trending ability of cardiac output monitors by polar plot methodology. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, Issue 25(3):536-46. doi: 10.1053/j.jvca.2011.01.003.

Davis, A. et al., 2017. American College of Critical Care Medicine Clinical Practice Parameters for Hemodynamic Support of Pediatric and Neonatal Septic Shock. *Crit Care Med*, Issue 45(6):1061–1093. doi: 10.1097/CCM.0000000000002425.

DGAI, 2020. *S3-Leitlinie zur Intravasale Volumentherapie beim Erwachsenen*, s.l.: DGAI.

Dubost, C. et al., 2015. Comparison of monitoring performance of bioreactance versus esophageal Doppler in pediatric patients. *Indian J Crit Care Med*, Jan, Issue 19(1):3-8. doi: 10.4103/0972-5229.148630.

Egan, J. et al., 2005. Clinical assessment of cardiac performance in infants and children following cardiac surgery. *Intensive Care Med*, Issue 31(4):568-73. doi: 10.1007/s00134-005-2569-5.

Engoren, M. & Barbee, D., 2005. Comparison of cardiac output determined by bioimpedance, thermodilution, and the Fick method. *Am J Crit Care*, Issue 14(1):40-5. doi: 10.4037/ajcc2005.14.1.40.

Fares, W. et al., 2012. Thermodilution and Fick cardiac outputs differ: impact on pulmonary hypertension evaluation. *Can Respir J*, Issue 19(4):261-6. doi: 10.1155/2012/261793.

Favia, I. et al., 2016. Cardiac index assessment by the pressure recording analytical method in infants after paediatric cardiac surgery: a pilot retrospective study. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, Issue 23(6):919-923. doi: 10.1093/icvts/ivw251.

Favia, I. et al., 2014. Cardiac output measurement using pressure recording analytical method vs transpulmonary ultrasound dilution in post cardiac surgery children: Multicenter analysis. *Pediatr Crit Care Med*, Issue 15(4); 126. doi: 10.1097/01.pcc.0000449281.54500.bd.

Ficial, B. et al., 2013. Validation study of the accuracy of echocardiographic measurements of systemic blood flow volume in newborn infants. *J Am Soc Echocardiogr*, Issue 26(12):1365-71. doi: 10.1016/j.echo.2013.08.019.

Fick, A., 1870. Über die Messung des Blutquantums in der Herzventrikeln. *Phys Med Ges Würzburg*, Issue 2:16–28.

Franklin, D., Schlegel, W. & Rushmer, R., 1961. Blood flow measured by Doppler frequency shift of back-scattered ultrasound. *Science*, Issue 134(3478):564-5. doi: 10.1126/science.134.3478.564., p. 134:564–5.

Frank, O., 1899. Die Grundform des arteriellen Pulses. *Zeitschrift für Biologie*, Issue 37:483-586.

Frank, O., 1930. Schätzung des Schlagvolumens des menschlichen Herzens auf Grund der Wellen-und Windkesseltheorie. *Zeitschrift für Biologie*, Issue 90:405-409.

Ganz, W. & Swan, H., 1972. Measurement of blood flow by thermodilution. *Am J Cardiol*, Issue 29(2):241-6. doi: 10.1016/0002-9149(72)90635-2.

Gardner, R., 1981. Direct blood pressure measurement-dynamic response requirements. *Anesthesiology*, Issue 54(3):227-36. doi: 10.1097/00000542-198103000-00010.

Garisto, C. et al., 2015. Pressure recording analytical method and bioactance for stroke volume index monitoring during pediatric cardiac surgery. *Paediatr Anaesth*, Issue 25(2):143-9. doi: 10.1111/pan.12360.

Giomarelli, P., Biagioli, B. & Scoletta, S., 2004. Cardiac output monitoring by pressure recording analytical method in cardiac surgery. Issue 26(3):515-20. doi: 10.1016/j.ejcts.2004.05.025.

Habicher, M. et al., 2018. *S3-Leitlinie zur intensivmedizinischen Versorgung herzchirurgischer Patienten Hämodynamisches Monitoring und Herz-Kreislauf*, s.l.: AWMF Register 001/016.

Hapfelmeier, A., Cecconi, M. & Saugel, B., 2016. Cardiac output method comparison studies: the relation of the precision of agreement and the precision of method. *Journal of clinical monitoring and computing*, Issue 30(2):149-55. doi: 10.1007/s10877-015-9711-x.

Hoefl, A., 2008. Herzzeitvolumen (HZV) und abgeleitete Größen. In: *Monitoring in Anästhesie und Intensivmedizin*. s.l.:s.n., pp. 114-119.

Kelly, R., Hayward, C., Avolio, A. & O'Rourke, M., 1989. Noninvasive determination of age-related changes in the human arterial pulse. *Circulation*, Issue 80(6):1652-9. doi: 10.1161/01.cir.80.6.1652.

King, J. & Lowery, D., 2021. *Physiology, Cardiac Output*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.

Kisloukhine, V. & Dean, D., 1996. Validation of a novel ultrasound dilution method to measure cardiac output during hemodialysis. *ASAIO J*, Issue 42(5):M906-7. doi: 10.1097/00002480-199609000-00125.

Kouz, K., Scheeren, T., de Backer, D. & Saugel, B., 2021. Pulse Wave Analysis to Estimate Cardiac Output. *Anesthesiology*, Issue 1;134(1):119-126. doi: 10.1097/ALN.0000000000003553.

Kuecherer, H., Just, A. & Kirchheim, H., 2000. Evaluation of aortic compliance in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, Issue 278(5):H1411-3. doi: 10.1152/ajpheart.2000.278.5.H1411.

Latham, R. et al., 1985. Regional wave travel and reflections along the human aorta: a study with six simultaneous micromanometric pressures. *Circulation*, Issue 72(6):1257-69. doi: 10.1161/01.cir.72.6.1257.

Lee, E. et al., 2017. Hemodynamic analysis of pediatric septic shock and cardiogenic shock using Transpulmonary Thermodilution.. *Biomed Res Int*, Issue 2017:3613475. doi: 10.1155/2017/3613475.

Lemson, J., Nusmeier, A. & van der Hoeven, J., 2011. Advanced hemodynamic monitoring in critically ill children. *Pediatrics*, Issue 128(3):560-71. doi: 10.1542/peds.2010-2920.

Lindberg, L., Johansson, S. & Perez-de-Sa, V., 2014. Validation of an ultrasound dilution technology for cardiac output measurement and shunt detection in infants and children. *Pediatr Crit Care Med*, Issue 15(2):139-47. doi: 10.1097/PCC.0000000000000053.

Lopez, L. et al., 2010. Recommendations for Quantification Methods During the Performance of a Pediatric Echocardiogram: A Report From the Pediatric Measurements Writing Group of the American Society of Echocardiography Pediatric and Congenital Heart Disease Council. *J Am Soc Echocardiogr*, Issue 23(5):465-95; quiz 576-7. doi: 10.1016/j.echo.2010.03.019.

Mackenzie, J., Haites, N. & Rawles, J., 1986. Method of assessing the reproducibility of blood flow measurement: Factors influencing the performance of thermodilution cardiac output computers. *Br Heart J*, Issue 55(1):14-24. doi: 10.1136/hrt.55.1.14.

McGovern, M. & Miletin, J., 2018. Cardiac output monitoring in preterm infants. *Front Pediatr*, Issue 6:84. doi: 10.3389/fped.2018.00084. eCollection 2018.

Meng, L. & Heerdt, P., 2011. Perioperative goal-directed haemodynamic therapy based on flow parameters: a concept in evolution L Meng P.M. Heerdt. *Br J Anaesth*, Issue 117(suppl 3):iii3-iii17. doi: 10.1093/bja/aew363.

Mitchell, J. & Brown, D., 2019. Invasive Hemodynamic Monitoring. In: *Cardiac Intensive Care (Third Edition)*. s.l.:Elsevier, pp. 465-477.e2.

Montenij, L. et al., 2016. Methodology of method comparison studies evaluating the validity of cardiac output monitors: a stepwise approach and checklist. *Br J Anaesth*, Issue 116(6):750-8. doi: 10.1093/bja/aew094.

Mosteller, R., 1987. Simplified calculation of body-surface area. *N Engl J Med*, Issue 317(17):1098. doi: 10.1056/NEJM198710223171717.

Nichols, W., O'Rourke, M. & McDonald, D., 2005. *McDonald's Blood Flow in Arteries; Fifth Edition*. London: Hodder Arnold.

Odor, P., Bampoe, S. & Cecconi, M., 2017. Cardiac Output Monitoring: Validation Studies—how Results Should be Presented. *Curr Anesthesiol Rep*, Issue 7(4):410-415. doi: 10.1007/s40140-017-0239-0.

Olofsen, E., Dahan, A., Borsboom, G. & Drummond, G., 2015. Improvements in the application and reporting of advanced Bland–Altman methods of comparison. *J Clin Monit Comput*, Issue 29(1):127-39. doi: 10.1007/s10877-014-9577-3.

Perry, D. et al., 2019. Changes in tissue oxygen tension, venous saturation, and Fick-based assessments of cardiac output during hyperoxia. *Acta Anaesthesiol Scand*, Issue 63(1):93-100. doi: 10.1111/aas.13225.

Peyton, P. & Chong, S., 2010. Minimally invasive measurement of cardiac output during surgery and critical care: a meta-analysis of accuracy and precision. *Anesthesiology*, Issue 113(5):1220-35. doi: 10.1097/ALN.0b013e3181ee3130.

Phillips, R., Smith, B. & Madigan, V., 2017. Stroke Volume Monitoring: Novel Continuous Wave Doppler Parameters, Algorithms and Advanced Noninvasive Haemodynamic Concepts. *Curr Anesthesiol Rep*, Issue 7(4):387-398. doi: 10.1007/s40140-017-0235-4.

Pittman, J. et al., 2005. Continuous cardiac output monitoring with pulse contour analysis: a comparison with lithium indicator dilution cardiac output measurement. *Crit Care Med*, Issue 10.1097/01.CCM.0000179, 33:2015–2021. doi: 10.1097/01.CCM.0000179021.36805.1F.

Project Engineering s.r.l., 2016. *MostCareUp und MC-SP1 Handbuch*, Italien: Kapitel: 9.2.4 (S. 42).

Project Engineering s.r.l, 2016. *MostCareUp und MC-SP1 Handbuch*, Italien: Kapitel: 9.2.5 (S. 42-43).

Puchalski, M. et al., 2019. Guidelines for Performing a Comprehensive Transesophageal Echocardiographic: Examination in Children and All Patients with Congenital Heart Disease: Recommendations from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*, Issue 32(2):173-215. doi: 10.1016/j.echo.2018.08.016.

Reuter, D. et al., 2010. Cardiac output monitoring using indicator-dilution techniques: basics, limits, and perspectives. *Anesth Analg*, Issue 110(3):799-811. doi: 10.1213/ANE.0b013e3181cc885a.

Ricci, Z. et al., 2011. Hemodynamic monitoring by pulse contour analysis in critically ill children with congenital heart disease. *Pediatr Crit Care Med*, Issue 12(5):608-9; 609-10. doi: 10.1097/PCC.0b013e318219182b.

Ricci, Z. et al., 2013. Assessment of modified ultrafiltration hemodynamic impact by pressure recording analytical method during pediatric cardiac surgery. *Pediatr Crit Care Med*, Issue 14(4):390-5. doi: 10.1097/PCC.0b013e31828a7113.

Rogé, C., Silverman, N., Hart, P. & Ray, R., 1978. Cardiac structure growth pattern determined by echocardiography. *Circulation*, Issue 57(2):285-90. doi: 10.1161/01.cir.57.2.285.

Romagnoli, S. et al., 2017. The Pressure Recording Analytical Method (PRAM): Technical Concepts and Literature Review. *J of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, Issue 31(4):1460-1470. doi: 10.1053/j.jvca.2016.09.004.

Romagnoli, S. et al., 2014. Accuracy of invasive arterial pressure monitoring in cardiovascular patients: an observational study. *Crit Care*, Issue 18(6):644. doi: 10.1186/s13054-014-0644-4.

Romagnoli, S. & Romano, S., 2010. Estimation of Hemodynamic Parameters by Arterial Waveform: Available Technologies. *Anesth Analg*, Issue 1;110(1):257-8; author reply 258. doi: 10.1213/ANE.0b013e3181c135f1.

Romagnoli, S. et al., 2011. Dynamic response of liquid-filled catheter systems for measurement of blood pressure: precision of measurement and reliability of the Pressure Recording Analytical Method with different disposable systems. *J Crit Care*, Issue 26(4):415-22. doi: 10.1016/j.jcrc.2010.08.010.

Romano, S. & Pistolesi, M., 2002. Assessment of cardiac output from systemic arterial pressure in humans. *Crit Care Med*, Issue 30(8):1834-41. doi: 10.1097/00003246-200208000-00027.

Saugel, B., Grothe, O. & Wagner, J., 2015. Tracking changes in cardiac output: statistical considerations on the 4-quadrant plot and the polar plot methodology. *Anesthesia & Analgesia*, Issue 121(2):514-24. doi: 10.1213/ANE.0000000000000725.

Saugel, B. et al., 2020. How to measure blood pressure using an arterial catheter: a systematic 5-step approach. *Critical Care*, Apr, Issue 24(1):172. doi: 10.1186/s13054-020-02859-w.

Saugel, B. et al., 2021. Cardiac output estimation using pulse wave analysis-physiology, algorithms, and technologies: a narrative review. *Br J Anaesth*, Issue 126(1):67-76. doi: 10.1016/j.bja.2020.09.049.

Saugel, B. & Vincent, J., 2018. Cardiac output monitoring: how to choose the optimal method for the individual patient. *Curr Opin Crit Care*, Issue 24(3):165-172. doi: 10.1097/MCC.0000000000000492.

Saxena, R. et al., 2013. Pressure recording analytical method for measuring cardiac output in critically ill children: A validation study. *Br J Anaesth*, Issue 110(3):425-31. doi: 10.1093/bja/aes420.

Scolletta, S. et al., 2013. Assessment of left ventricular function by pulse wave analysis in critically ill patients. *Intensive Care Med*, Issue 39(6):1025-33. doi: 10.1007/s00134-013-2861-8.

Scolletta, S. et al., 2016. Comparison between Dopplerechocardiography and uncalibrated pulse contour method for cardiac output measurement: A multicenter observational study. *Crit Care Med*, Issue 44(7):1370-9. doi: 10.1097/CCM.0000000000001663.

Scully, C., Gomatam, S., Forrest, S. & Strauss, D., 2016. Importance of re-calibration time on pulse contour analysis agreement with thermodilution measurements of cardiac output: a retrospective analysis of intensive care unit patients. *J Clin Monit Comput*, Issue 30(5):577-86. doi: 10.1007/s10877-015-9749-9.

Segers, P. et al., 1999. Pulmonary arterial compliance in dogs and pigs: the three-element windkessel model revisited. *Am J Physiol*, Issue 277(2):H725-31. doi: 10.1152/ajpheart.1999.277.2.H725.

Senzaki, H. et al., 2002. Age-associated changes in arterial elastic properties in children. *Eur J Pediatr*, Issue 161(10):547-51. doi: 10.1007/s00431-002-1025-6.

Shephard, J., Brecker, S. & Evans, T., 1994. Bedside assessment of myocardial performance in the critically ill. *Intensive Care Med*, Issue 20(7):513-21. doi: 10.1007/BF01711908.

Sinaiko, A., 1996. Hypertension in children. *N Engl J Med*, Issue 335:1968-1973. doi: 10.1056/NEJM199612263352607.

Singh, Y., 2017. Echocardiographic evaluation of hemodynamics in neonates and children. *Front Pediatr*, Issue 5:201. doi: 10.3389/fped.2017.00201.

Singh, Y. et al., 2020. Recommendations for hemodynamic monitoring for critically ill children—expert consensus statement issued by the cardiovascular dynamics section of the European Society of Paediatric and Neonatal Intensive Care (ESPNIC). *Crit Care*, Issue 24(1):620. doi: 10.1186/s13054-020-03326-2.

Slagt, C., Malagon, I. & Groeneveld, A., 2014. Systematic review of uncalibrated arterial pressure waveform analysis to determine cardiac output and stroke volume variation. *Br J Anaesth*, Issue 112(4):626-37. doi: 10.1093/bja/aet429. Epub 2014 Jan 14.

Stergiopoulos, N., Meister, J. & Westerhof, N., 1995. Evaluation of methods for estimation of total arterial compliance. *Am J Physiol*, Issue 268(4 Pt 2):H1540-8. doi: 10.1152/ajpheart.1995.268.4.H1540.

Stergiopoulos, N., Westerhof, B. & Westerhof, N., 1999. Total arterial inertance as the fourth element of the windkessel model. *Am J Physiol*, Jan, Issue 276(1):H81-8. doi: 10.1152/ajpheart.1999.276.1.H81.

Stetz, C., Miller, R., Kelly, G. & Raffin, T., 1982. Reliability of the thermodilution method in the determination of cardiac output in clinical practice. *Am Rev Resp Dis*, Issue 126(6):1001-4. doi: 10.1164/arrd.1982.126.6.1001.

Suehiro, K. et al., 2016. Accuracy and precision of minimally-invasive cardiac output monitoring in children: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Monit Comput*, Issue 30(5):603-20. doi: 10.1007/s10877-015-9757-9.

Tantaleán, J., León, R., Santos, A. & Sánchez, E., 2003. Multiorgan dysfunction syndrome in children. *Pediatr Crit Care Med*, Issue 4(2):181-5. doi: 10.1097/01.PCC.0000059421.13161.88.

Thiele, R., Bartels, K. & Gan, T., 2015. Cardiac output monitoring: a contemporary assessment and review. *Crit Care Med*, Issue 43(1):177-85. doi: 10.1097/CCM.0000000000000608.

Tibby, S., 2008. Transpulmonary thermodilution: Finally, a gold standard for pediatric cardiac output measurement. *Pediatr Crit Care Med*, Issue 9(3):341-2. doi: 10.1097/PCC.0b013e318172ea56.

Tibby, S., Hatherill, M., Marsh, M. & Murdoch, I., 1997. Clinicians' abilities to estimate cardiac index in ventilated children and infants. *Arch Dis Child*, Issue 77(6):516-8. doi: 10.1136/adc.77.6.516.

Tibby, S., Hatherill, M. & Murdoch, I., 1999. Capillary refill and core-peripheral temperature gap as indicators of haemodynamic status in paediatric intensive care patients. *Arch Dis Child*, Issue 80(2):163-6. doi: 10.1136/adc.80.2.163.

Tissot, C., Singh, Y. & Sekarski, N., 2018. Echocardiographic Evaluation of Ventricular Function-For the Neonatologist and Pediatric Intensivist. *Front Pediatr*, Issue 6:79. doi: 10.3389/fped.2018.00079.

Trieu, C., Williams, T., Cannesson, M. & Marijic, J., 2019. Babies and Children at Last: Pediatric Cardiac Output Monitoring in the Twenty-first Century. *Anesthesiology*, Issue 130(5):671-673. doi: 10.1097/ALN.0000000000002673.

Urbano, J. et al., 2014. Measurement of cardiac output in children by pressure-recording analytical method. *Pediatr Cardiol*, Issue 36(2):358-64. doi: 10.1007/s00246-014-1014-3.

van Wijk, J. & Weber, F. S. R. S. L., 2020. Current state of noninvasive, continuous monitoring modalities in pediatric anesthesiology. *Curr Opin Anaesthesiol*, Issue 33(6):781-787. doi: 10.1097/ACO.0000000000000927.

Vaz, 2016. Cardiovascular Physiology. In: *Textbook of medical physiology 13th Edn*. s.l.:Elsevier.

Vergnaud, E. et al., 2015. Noninvasive cardiac output measurement using bioreactance in postoperative pediatric patients. *Paediatr Anaesth*, Feb, Issue 25(2):160-6. doi: 10.1111/pan.12412.

Vincent, J. et al., 2015. Perioperative cardiovascular monitoring of high-risk patients: a consensus of 12. *Crit Care*, May, Issue 19(1):224. doi: 10.1186/s13054-015-0932-7.

Weiss, S. et al., 2020. Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children. *Intensive Care Med*, Issue 46(Suppl 1):10-67. doi: 10.1007/s00134-019-05878-6.

Westerhof, N., Bosman, F., DeVries, C. & Noordergraaf, A., 1969. Analogue studies of the human systemic arterial tree. *J. Biomech*, Issue 2(2):121-43. doi: 10.1016/0021-9290(69)90024-4.

Westerhof, N. & Elzinga, G. S. P., 1971. An artificial arterial system for pumping hearts. *J Appl Physiol*, Issue 31(5):776-81. doi: 10.1152/jappl.1971.31.5.776.

Wilkinson, J. et al., 1986. Outcome of pediatric patients with multiple organ system failure. *Crit Care Med*, Issue 14(4):271-4. doi: 10.1097/00003246-198604000-00002.

Yang, F., Iacobelli, R., Wang, J. & Iorio, F., 2018. Assessment of cardiac function in infants with transposition of the great arteries after surgery: comparison of two methods. *World J Pediatr*, Issue 14(4):373-377. doi: 10.1007/s12519-018-0178-y.

Yang, X., Critchley, L. & Joynt, G., 2011. Determination of the precision error of the pulmonary artery thermodilution catheter using an in vitro continuous flow test rig. *Anesth Analg*, Issue 112(1):70-7. doi: 10.1213/ANE.0b013e3181ff475e.

Zhang, Y. et al., 2019. Cardiac output measurements via echocardiography versus thermodilution: A systematic review and meta-analysis. *PloS One*, Issue 14(10):e0222105. doi: 10.1371/journal.pone.0222105.

9. Danksagung

Mein größter Dank gilt Prof. Dr. med. Bernd Saugel, Dr. med. Leonie Schulte-Uentrop sowie Dr. med. Gillis Greiwe für die wissenschaftliche Betreuung, die Unterstützung während der Durchführung sowie die Ermöglichung dieser Dissertation.

Besonders danken möchte ich auch meinen Eltern für die ständige Unterstützung während meines gesamten Bildungswegs, sowie der kritischen Durchsicht des Manuskripts.

Außerdem möchte ich mich bei meinem Partner für die vielen motivierenden Worte sowie die technische Unterstützung beim Erstellen dieser Dissertationsschrift bedanken.

10. Lebenslauf

Lebenslauf aus datenschutzrechtlichen Gründen nicht enthalten

11. Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: