

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ: ΜΟΝΑΔΕΣ
ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ-ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ**

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΣΕ ΣΥΝΕΡΓΑΣΙΑ ΜΕ ΤΟ ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ
ΤΟΥ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ.**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**ΘΕΜΑ: ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΝΕΟΤΕΡΩΝ ΜΗ-ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΩΝ ΜΕ
ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΜΕΤΡΗΣΗΣ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ
ΠΑΡΟΧΗΣ ΣΕ ΝΟΣΗΛΕΥΟΜΕΝΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΣΤΗ
ΜΟΝΑΔΑ ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ**

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΦΟΙΤΗΤΡΙΑ: ΠΑΡΑΔΕΙΣΗ ΚΟΚΚΩΝΑ

ΑΘΗΝΑ

ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΣ 2019

ΠΡΑΚΤΙΚΟ ΚΡΙΣΕΩΣ

ΤΗΣ ΣΥΝΕΔΡΙΑΣΗΣ ΤΗΣ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Της Μεταπτυχιακής Φοιτήτριας Παραδείση Κοκκώνας

Εξεταστική Επιτροπή

- Παπαϊωάννου Θεόδωρος, Επιβλέπων
- Κυρίτση Ελένη
- Τούσουλης Δημήτριος

Η Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή η οποία ορίσθηκε από την ΓΕΕΣ της Ιατρικής Σχολής του Παν. Αθηνών για την αξιολόγηση και εξέταση της υποψηφίου κας. Παραδείση Κοκκώνας, συνεδρίασε σήμερα/...../.....

Η Επιτροπή **διαπίστωσε** ότι η Διπλωματική Εργασία της κας. Παραδείση Κοκκώνας με τίτλο **«ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΝΕΟΤΕΡΩΝ ΜΗ-ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΩΝ ΜΕ ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΜΕΤΡΗΣΗΣ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΠΑΡΟΧΗΣ ΣΕ ΝΟΣΗΛΕΥΟΜΕΝΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΣΤΗ ΜΟΝΑΔΑ ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ»** είναι πρωτότυπη, επιστημονικά και τεχνικά άρτια και η βιβλιογραφική πληροφορία ολοκληρωμένη και εμπειριστατωμένη.

Η εξεταστική επιτροπή αφού έλαβε υπ' όψιν το περιεχόμενο της εργασίας και τη συμβολή της στην επιστήμη, με ψήφους προτείνει την απονομή στην παραπάνω Μεταπτυχιακή Φοιτήτρια την απονομή του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης (Master's).

Στην ψηφοφορία για την βαθμολογία η υποψήφια έλαβε για τον βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» ψήφους, για τον βαθμό «ΛΙΑΝ ΚΑΛΩΣ» ψήφους, και για τον βαθμό «ΚΑΛΩΣ» ψήφους Κατά συνέπεια, απονέμεται ο βαθμός «.....».

Μέλη της Εξεταστικής Επιτροπής

- Παπαϊωάννου Θεόδωρος, Επιβλέπων (Υπογραφή) _____
- Κυρίτση Ελένη (Υπογραφή) _____
- Τούσουλης Δημήτριος (Υπογραφή) _____

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Αρχικά θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Καθηγητή κ. Τούσουλη Δημήτριο για την ευκαιρία που μου έδωσε να συμμετέχω στο μεταπτυχιακό πρόγραμμα. Επιπλέον να ευχαριστήσω την κα. Κυρίτση Ελένη για την συνεχή επίβλεψή της και επίλυση πολλών δυσκολιών κατά τη διάρκεια της εργασίας, όπου θα ήταν ανέφικτο να φτάσω στον επιθυμητό στόχο μου χωρίς την πολύτιμη βοήθειά της, καθώς και τον Αναπληρωτή Καθηγητή κ. Παπαϊωάννου Θεόδωρο που ήταν πάντα πρόθυμος, άμεσος και βοηθητικός σε οτιδήποτε τον χρειάστηκα. Επίσης ευχαριστώ τον Αναπληρωτή Καθηγητή κ. Αθανάσιο Πρωτογέρου και τον κ. Δημήτριο Ξάνθη, Διευθυντή στη ΜΕΘ του Λαϊκού Νοσοκομείου για την πολύτιμη βοήθειά τους στη συλλογή των στοιχείων της παρούσας μελέτης.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένεια μου, που σε όλη μου αυτήν την προσπάθεια ήταν πάντα εκεί με τη συμπαράσταση τους κατά τη διάρκεια των σπουδών μου.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ	7
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	8
ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΠΑΡΟΧΗΣ: ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΦΑΡΜΟΓΗ	10
Μέθοδοι Μέτρησης της καρδιακής παροχής	11
Μέτρηση της Καρδιακής Παροχής βάσει της Αρχής Fick	11
Μέθοδος Αραίωσης Δείκτη (Indicator dilution technique)	12
Μέθοδος Ανάλυσης της Αρτηριακής Κυματομορφής.....	14
Μέθοδος αορτικής ροομετρίας (aortic velocimetry)	17
Μετρήσεις καρδιακής παροχής με χρήση Καθετήρα Πνευμονικής αρτηρίας	17
Διαπνευμονική αραίωση λιθίου και ανάλυση αρτηριακής κυματομορφής.....	18
Διαπνευμονική θερμοαραίωση και ανάλυση σφυγμικού κύματος.....	20
Ανάλυση της αρτηριακής κυματομορφής χωρίς βαθμονόμηση	21
Μη - επεμβατική ανάλυση αρτηριακής κυματομορφής πίεσης	21
Οισοφαγικό Doppler	21
Άνω Θωρακικό Doppler.....	22
Ενδοοισοφαγική Ηχοκαρδιογραφία	23
Αέριο πνευμονικής κάθαρσης	23
Βιοεμπέδηση	24

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	26
ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΝΕΟΤΕΡΩΝ ΜΗ-ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΩΝ ΜΕ ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΜΕΤΡΗΣΗΣ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΠΑΡΟΧΗΣ ΣΕ ΝΟΣΗΛΕΥΟΜΕΝΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΣΤΗ ΜΟΝΑΔΑ ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ	27
ΣΚΟΠΟΣ	28
ΥΛΙΚΟ ΚΙ ΜΕΘΟΔΟΣ	28
Δείγμα της μελέτης	28
Κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη.....	28
Μεθοδολογία	29
ΡΑC-θερμοαραίωση.....	30
Εκτίμηση της Καρδιακής Παροχής μέσω Mobil-O-Graph	30
ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ	31
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	33
ΣΥΖΗΤΗΣΗ	38
ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	40
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	40
ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ	42
Ελληνική περίληψη.....	43

Αγγλική περίληψη45

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ46

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ακριβής εκτίμηση και παρακολούθηση (monitoring) της καρδιακής παροχής (ΚΠ) είναι ιδιαίτερα σημαντική σε ασθενείς με αιμοδυναμική αστάθεια, μετεγχειρητικούς ασθενείς και ασθενείς που νοσηλεύονται σε μονάδες εντατικής θεραπείας. Επίσης, η παρακολούθηση των μεταβολών της ΚΠ και του όγκου παλμού αποτελεί σημαντικό παράγοντα για την καθοδήγηση των θεραπευτικών στρατηγικών. Ενώ οι πρώτες *in vivo* καταγραφές της ΚΠ πραγματοποιήθηκαν από τον Adolf Fick το 1870 [1] σε πειραματόζωα, η μέθοδος της θερμοαραίωσης (thermodilution) με τη χρήση πνευμονικού καθετήρα (pulmonary artery catheter, PAC) θεωρείται μέχρι σήμερα ως μέθοδος αναφοράς (gold standard) για την μέτρηση της ΚΠ στην κλινική πράξη. Παρόλα αυτά, η ευρεία εφαρμογή της μεθόδου παραμένει περιορισμένη λόγω της επεμβατικότητάς της και των επιπλοκών που μπορεί να προκληθούν από τη χρήση της [2].

Στην κλινική πράξη εφαρμόζονται και άλλες, λιγότερο επεμβατικές τεχνικές, για την εκτίμηση της ΚΠ, όπως μέθοδοι που βασίζονται στην αραίωση ουσιών (dye dilution) που εγχέονται ενδοφλεβίως [3]. Όμως και αυτές οι μέθοδοι διέπονται από εγγενή σφάλματα μέτρησης και περιορισμούς. Απεικονιστικές τεχνικές, όπως η υπερηχογραφία, ο μαγνητικός συντονισμός κ.α., επιτρέπουν τη μέτρηση της ΚΠ αλλά όχι τη συνεχή της παρακολούθηση.

Τα τελευταία χρόνια πραγματοποιείται ιδιαίτερη έρευνα και τεχνολογική ανάπτυξη μεθόδων εκτίμησης και συνεχούς καταγραφής της ΚΠ μέσω λιγότερο επεμβατικών τεχνικών. Συστήματα που βασίζονται στη μέθοδο βιοεμπέδησης (*bioimpedence*) [4], καθώς και στην ανάλυση της μορφολογίας του σφυγμικού κύματος (*pulse contour cardiac output, PCCO*) [5, 6], αποτελούν νέες τεχνολογίες που εφαρμόζονται μεν, αλλά με αρκετούς περιορισμούς και προβλήματα, κυρίως όσον αφορά στην ακρίβειά τους [3, 7-9]. Αμφιλεγόμενη είναι και η δυνατότητα ορισμένων μεθόδων να εκτιμήσουν αξιόπιστα μεταβολές στην ΚΠ μέσω ανάλυσης του σφυγμικού κύματος μετά από θεραπευτικές παρεμβάσεις [9]. Επίσης, αρκετές από αυτές τις τεχνικές απαιτούν επεμβατική και συχνά επαναλαμβανόμενη βαθμονόμηση.

Προσφάτως περιγράφηκε μια νέα μεθοδολογία μη-επεμβατικής εκτίμησης της ΚΠ, μέσω ανάλυσης του σφυγμικού κύματος πίεσης [10], που βασίζεται στην εφαρμογή βασικών αρχών της φυσικής και της ρευστομηχανικής. Συγκεκριμένα,

προτάθηκαν δύο μαθηματικές σχέσεις για τον προσδιορισμό της ΚΠ, οι οποίες χρησιμοποιούν χαρακτηριστικά του σφυγμικού κύματος καθώς και τη συστηματική αρτηριακή ενδοτικότητα. Η μέθοδος έχει αξιολογηθεί *in silico* [10], χρησιμοποιώντας ένα λεπτομερές, κατανεμημένο, μονοδιάστατο μαθηματικό μοντέλο του κυκλοφορικού συστήματος [11, 12] και βρέθηκε να είναι ιδιαίτερα ακριβής. Επιπλέον, σε φυσιολογικά άτομα και σε συνθήκες ηρεμίας, η νέα αυτή μέθοδος βρέθηκε να εκτιμά την ΚΠ σε ικανοποιητική συμφωνία με τη μέθοδο της υπερηχογραφίας - Doppler [13].

Σκοπός της μελέτης είναι η εφαρμογή και αξιολόγηση της χρήσης μια νέας αυτόματης ταλαντωσιμετρικής συσκευής μέτρησης της ΚΠ νοσηλευόμενων ασθενών σε μονάδα εντατικής θεραπείας και η σύγκριση των εκτιμώμενων τιμών ΚΠ με την αντίστοιχη κλασική επεμβατική μέτρηση καρδιακής παροχής μέσω θερμοαραίωσης κατά τη διάρκεια καθετηριασμού της πνευμονικής αρτηρίας.

Στο ειδικό μέρος παρατίθεται ο σκοπός της μελέτης, το υλικό και η μέθοδος, η στατιστική ανάλυση, τα αποτελέσματα, η συζήτηση και τα συμπεράσματα.

Στο τέλος παρατίθεται η περίληψη στην ελληνική και αγγλική γλώσσα, η βιβλιογραφία και το παράρτημα στο οποίο περιλαμβάνονται το δελτίο καταγραφής των στοιχείων και η άδεια εκπόνησης της εργασίας

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΠΑΡΟΧΗΣ: ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΦΑΡΜΟΓΗ

Οι διαταραχές στην κυκλοφορία αποτελούν κοινό χαρακτηριστικό της σήψης, του τραύματος, των μεγάλων χειρουργικών επεμβάσεων και άλλων κρίσιμων ασθενειών. Η λεπτομερής αξιολόγηση της καρδιακής κυκλοφορίας είναι επομένως μια βασική πτυχή της κλινικής διαχείρισης αυτών των ασθενών. Η χρήση της τεχνολογίας για την παρακολούθηση της καρδιακής παροχής (ΚΠ) αποτελεί σημαντική πτυχή της αξιολόγησης των ασθενών στο χειρουργείο, στην μονάδα εντατικής θεραπείας και αλλού. Η λεπτομερής κατανόηση των αρχών φυσιολογίας που έχουν εφαρμογή σε αυτές τις τεχνολογίες, είναι σημαντική για τη ασφαλή και αποτελεσματική χρήση στην κλινική πρακτική. [1,2].

Μια από τις πρώτες προσπάθειες μέτρησης των φυσιολογικών παραμέτρων της κυκλοφορίας έγινε το 1733 από τον Αιδεσιμότατο Stephen Hales ο οποίος μέτρησε την αρτηριακή πίεση (ΑΠ) προσαρτώντας μανόμετρο στην καρωτιδική αρτηρία ενός αλόγου. Ωστόσο, η μέτρηση της ροής αίματος έχει αποδειχθεί περισσότερο πολύπλοκη από τη μέτρηση της αρτηριακής πίεσης. Ως επακόλουθο, έχει αποδοθεί μεγαλύτερη έμφαση στην αξία των μετρήσεων της ΑΠ, οι οποίες παρέχουν μικρή ένδειξη της αιμάτωσης των ιστών. [1,2].

Δεν ήταν παρά στις αρχές της δεκαετίας του 1970, όπου η εισαγωγή του καθετήρα πνευμονικής αρτηρίας με μπαλόνι τελικά επέτρεψε τη μέτρηση της καρδιακής παροχής παρά την κλίση του ασθενούς [3,4]. Καθώς η χρήση του καθετήρα της πνευμονικής αρτηρίας έγινε πιο διαδεδομένη, διάφοροι παρατηρητές εξέφρασαν την ανησυχία ότι η τεχνική αυτή σχετιζόταν με αύξηση της θνησιμότητας [5-7]. Μολονότι η πεποίθηση αυτή έχει πλέον διαψευστεί από τρεις μεγάλες πολυκεντρικές δοκιμές [8-10], χρησιμοποιούνται σε μεγαλύτερο βαθμό τεχνολογίες λιγότερο επεμβατικές. Πλέον στο εμπόριο είναι διαθέσιμες διάφορες συσκευές παρακολούθησης της καρδιακής παροχής. Η χρήση αυτής της τεχνολογίας για την καθοδήγηση των υγρών και της θεραπείας με ινότροπα φάρμακα, μπορεί να οδηγήσει σε βελτιωμένα αποτελέσματα [11,12]. Ωστόσο, η κατανόηση των αρχών φυσιολογίας που χρησιμοποιούνται από αυτήν την τεχνολογία είναι απαραίτητη για την ασφαλή και αποτελεσματική χρήση της στην κλινική πρακτική.

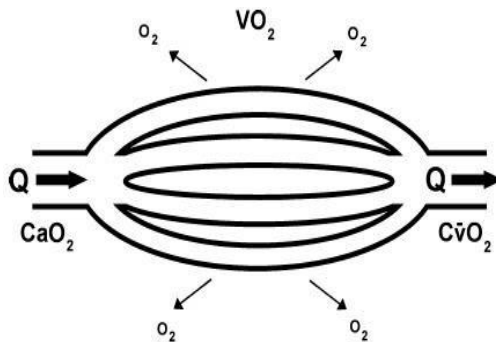
Μέθοδοι Μέτρησης της καρδιακής παροχής

Ο ιατρικός όρος "Καρδιακή Παροχή", διερευνήθηκε σε συνδυασμό με τους ακόλουθους όρους: "αραίωση χρωστικής ουσίας", "Αρχή Fick", "θερμοαραίωση", "Καθετηριασμός πνευμονικής αρτηρίας", "διάλυση λιθίου", "ανάλυση της διαφορικής πίεσης (pulse pressure method", "ανάλυση της μορφολογίας του σφυγμικού κύματος", "διαπνευμονική θερμοαραίωση", "διοισοφάγειο Doppler", "ηχοκαρδιογράφημα Doppler", μέτρηση διοξειδίου επανεισπνοής, αναπνοή αδρανούς αερίου, ξένη αναπνοή αερίου, "ηλεκτρική ταχυμετρία", "βιοεμπέδηση". Οι αναφορές εξετάστηκαν αρχικά βάσει του τίτλου τους και στη συνέχεια σύμφωνα με την περίληψη πριν μελετηθεί το πλήρες κείμενο. Αναζητήθηκαν επίσης οι βιβλιογραφίες των πρωτότυπων δημοσιεύσεων και των άρθρων ανασκόπησης [13].

Μέτρηση της Καρδιακής Παροχής βάσει της Αρχής Fick

Το 1870, ο Adolf Fick, σημείωσε ότι όταν το αίμα ρέει διαμέσου ενός συγκεκριμένου οργάνου, η ροή του μπορεί να υπολογισθεί με τη μέτρηση του συντελεστή της αρτηριοφλεβικής συγκέντρωσης ενός δείκτη, με γνωστή μάζα, ο οποίος έχει προηγουμένως προστεθεί στην αρτηριακή κυκλοφορία [14]. Ο Fick πρότεινε τον υπολογισμό της πνευμονικής αιματικής ροής και ως εκ τούτου της συνολικής καρδιακής παροχής, με τη μέτρηση της κατανάλωσης οξυγόνου και της παραγωγής διοξειδίου του άνθρακα μαζί με τις πνευμονικές αρτηριακές και φλεβικές συγκεντρώσεις αυτών των αερίων (εικόνα 1). Η αρχή του Fick χρησιμοποιήθηκε αρχικά, για τη μέτρηση της καρδιακής παροχής σε ζώα [15, 16], ενώ το 1929, όταν ο Werner Forssman επινόησε μια μέθοδο δειγματοληψίας μεικτού φλεβικού αίματος, ώστε να εφαρμοστεί η αρχή του Fick στον άνθρωπο. Ο Forssman πέρασε έναν ουρητηρικό καθετήρα στη δική του κεφαλική φλέβα και προς τη δεξιά κοιλία, και στη συνέχεια επιβεβαίωσε τη θέση του καθετήρα με τη χρήση ακτινογραφικού ελέγχου. Για το πείραμα αυτό έλαβε βραβείο Nobel [17]. Το επόμενο έτος, ο Otto Klein έγινε ο πρώτος άνθρωπος, ο οποίος αναρρόφησε μεικτό φλεβικό αίμα και υπολόγισε την καρδιακή παροχή στον άνθρωπο χρησιμοποιώντας την Αρχή του Fick [18]. Αυτή η τεχνική τελειοποιήθηκε κατόπιν από τον Andre Cournand και την ομάδα του, κατά το 1940 [19, 20]. Αν και η χρήση της Μεθόδου του Fick είναι πλέον σπάνια στην κλινική πρακτική, θεωρείται ακόμη

από αρκετούς επιστήμονες η ακριβέστερη μέθοδος μέτρησης της καρδιακής παροχής, σε σχέση με τις υπάρχουσες μεθόδους (εικόνα 1)



Εικόνα 1: Η καρδιακή ροή (Q) κατά μήκος του ιστού ισούται με την αρτηριοφλεβική διαφορά οξυγόνου. (Αρτηριακή περιεκτικότητα σε οξυγόνο [CaO₂] μείον τη φλεβική περιεκτικότητα σε οξυγόνο [CvO₂]).

$$Q = \frac{VO_2}{CaO_2 - CvO_2}$$

Η ροή του αίματος (Q), ή σε αυτό το παράδειγμα η καρδιακή παροχή, ισούται με την πρόσληψη οξυγόνου (VO₂) διαιρούμενη με την αρτηριοφλεβική διαφορά οξυγόνου. Η αρτηριοφλεβική διαφορά οξυγόνου υπολογίζεται αφαιρώντας την περιεκτικότητα οξυγόνου του μεικτού φλεβικού αίματος (CvO₂) από την περιεκτικότητα οξυγόνου του αρτηριακού αίματος (CaO₂). Αυτή η εξίσωση μπορεί να προσαρμοστεί για να μετρήσει την αιματική ροή στα διάφορα όργανα.

Μέθοδος Αραίωσης Δείκτη (Indicator dilution technique)

Η χρήση εξωγενών δεικτών για τον προσδιορισμό της κυκλοφορίας, αναφέρθηκε για πρώτη φορά το 1761, όταν ο Haller περιέγραψε τη μέτρηση του χρόνου της πνευμονικής κυκλοφορίας σε ένα ζωικό μοντέλο με τη χρήση χρωστικών - βαμμάτων. Κατά τη διάρκεια του 1890, ο George Stewart ανέπτυξε περαιτέρω την έννοια του δείκτη αραίωσης για τη μέτρηση του χρόνου πνευμονικής κυκλοφορίας [4, 5-6].

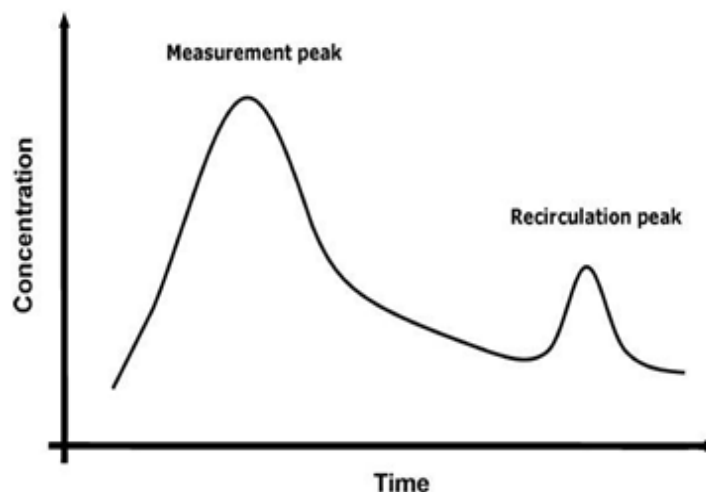
Με τη χρήση ενός υπέρτονου αλατούχου δείκτη, ο Stewart ήταν σε θέση να ανιχνεύσει κάποιο σήμα στο κυκλοφορούν αίμα, μετρώντας τις αλλαγές στην ηλεκτρική αγωγιμότητα. Ο William Hamilton στη συνέχεια ανέπτυξε το έργο του

Stewart για τη μέτρηση της καρδιακής παροχής, χρησιμοποιώντας τη Μέθοδο Αραίωσης Δείκτη [7]. Ο Χάμιλτον χρησιμοποίησε τη φαινολοφθαλεΐνη ως δείκτη και με τη βοήθεια ενός αυτοματοποιημένου συστήματος δειγματοληψίας αίματος, ήταν σε θέση να σχεδιάσει τη συστηματική αρτηριακή συγκέντρωση της χρωστικής έναντι του χρόνου.

Αυτή η γνωστή πλέον καμπύλη χαρακτηρίστηκε από μια μικρή καθυστέρηση μετά την έγχυση, κατά την οποία η χρωστική διαπερνά την πνευμονική κυκλοφορία, ακολουθούμενη από μια γρήγορη άνοδο σε μια κορυφαία τιμή, πριν από μια εκθετική μείωση με μια δεύτερη πολύ μικρότερη κορυφαία τιμή λόγω της επανακυκλοφορίας του δείκτη (Εικόνα 2).

Η καρδιακή παροχή αποδείχτηκε ότι είναι αντιστρόφως ανάλογη προς την περιοχή κάτω από την καμπύλη, όπως περιγράφεται από την εξίσωση Stewart-Hamilton.

$$M = Q \int C(t)dt$$



Εικόνα 2: Καμπύλη Δείκτη – Αραίωσης. Αλλαγή της συγκέντρωσης του δείκτη σε σχέση με το χρόνο.

Η κορυφαία τιμή ακολουθείται από εκθετική μείωση και 2^η χαμηλότερη κορυφαία τιμή, λόγω επανακυκλοφορίας.

Η εξίσωση Stewart-Hamilton. Αν ο δείκτης εισέλθει γρήγορα στον δεξιό κόλπο, θα εμφανιστεί κατάντη καμπύλης της πνευμονικής αρτηρίας σε μια συγκέντρωση που ποικίλλει με το χρόνο, $C(t)$. Δεδομένου ότι όλος ο εκχυόμενος δείκτης (M) πρέπει να εγκαταλείψει το κυκλοφορικό σύστημα, το M είναι ίσο με το

άθροισμα των συγκεντρώσεων σε κάθε διάστημα (t), πολλαπλασιασμένο με ροή (Q), η οποία θεωρείται σταθερή.

Έχουν χρησιμοποιηθεί διάφορες χρωστικές για να μετρηθεί ο δείκτης αραίωσης, συχνότερα η πράσινη ινδοκυανίνη. Ωστόσο, λίγοι δείκτες ομοιάζουν με τον ιδανικό δείκτη, ο οποίος είναι σταθερός, μη τοξικός, μετριέται εύκολα, κατανέμεται ομοιόμορφα εντός του διαμερίσματος υγρού του υποκειμένου, δεν χάνεται από την κυκλοφορία κατά τη διάρκεια της πρώτης διέλευσης και ταυτόχρονα διαχέεται γρήγορα για να αποφευχθεί η επανακυκλοφορία του. Οι συνηθέστερες δυσκολίες των τεχνικών αραίωσης δεικτών αφορούν την έλλειψη σταθερότητας του δείκτη, την ανακριβή μέτρηση της συγκέντρωσης και τη συσσώρευση του δείκτη. Η χρήση θερμικών δεικτών (θερμοαραίωση) δύναται να βοηθήσει στην αποφυγή ορισμένων δυσκολιών, μια προσέγγιση που περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον Fegler το 1954 [8]. Ωστόσο, η εξισορρόπηση της θερμοκρασίας ενδέχεται να έχει ως αποτέλεσμα σημαντική απώλεια του δείκτη κατά τη μεταφορά.

Το 1967, οι Branthwaite και Bradley [21] περιέγραψαν τη μέτρηση της καρδιακής παροχής χρησιμοποιώντας έναν θερμικό δείκτη αραίωσης και έναν καθετήρα πνευμονικής αρτηρίας με θερμίστορ στην άκρη.

Η απώλεια του δείκτη ελαχιστοποιήθηκε, λόγω της μικρής διαδρομής του από το σημείο έγχυσης στον δεξιό κόλπο και ως το σημείο μέτρησης στην πνευμονική αρτηρία. Οι διαπνευμονικές τεχνικές αραίωσης δεικτών, στις οποίες ο δείκτης εκχύεται στην άνω κοίλη φλέβα και μετριέται σε μια αρτηρία της συστηματικής κυκλοφορίας, έχουν περιγραφεί εξίσου καλά. Αυτή η προσέγγιση είναι λιγότερο επεμβατική και παρέχει επιπλέον δεδομένα για την περιγραφή της φυσιολογίας της πνευμονικής κυκλοφορίας [9-10].

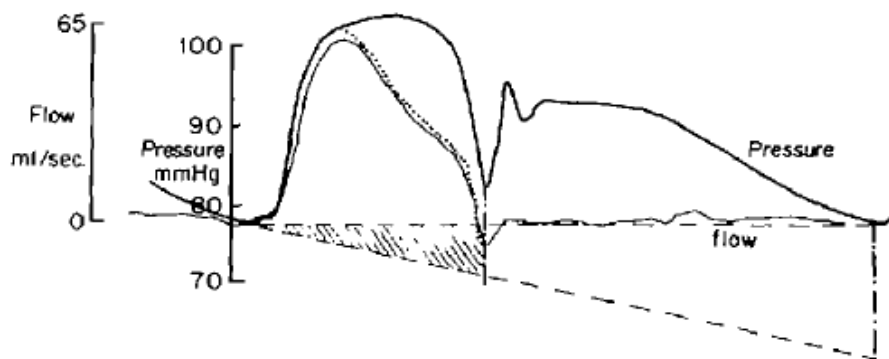
Μέθοδος Ανάλυσης της Αρτηριακής Κυματομορφής

Ο Oto Frank ήταν ο πρώτος, που πρότεινε τον υπολογισμό της καρδιακής παροχής μέσω της ανάλυσης της κυματομορφής της αρτηριακής πίεσης το 1899 [22]. Ο Φρανκ συνειδητοποίησε ότι η συνολική περιφερική αντίσταση μπορεί να υπολογιστεί από την απόκριση της πτώσης της διαστολικής αορτικής πίεσης και της αρτηριακής ενδοτικότητας, υπολογιζόμενη από την κυματομορφή της ταχύτητας του αορτικού παλμού. Η καρδιακή παροχή μπορεί τότε να υπολογιστεί από την ολική περιφερική αντίσταση και τη μέση αρτηριακή πίεση.

$$CO = \frac{\text{Μέση αρτηριακή πίεση}}{\text{Συνολική περιφερική αντίσταση}}$$

Το 1904, οι Erlanger και Hooker πρότειναν ότι ο κύριος καθοριστικός παράγοντας της αορτικής πίεσης παλμού, ήταν ο όγκος αίματος, που εξωθείται κατά τη διάρκεια κάθε καρδιακού κύκλου. Συνεπώς, η μέτρηση της πίεσης παλμού οδηγεί στον υπολογισμό του όγκου παλμού και επομένως και της καρδιακής παροχής [11].

Το 1970, οι Kochoukos et al. περιέγραψε έναν ακριβέστερο τρόπο υπολογισμού του όγκου παλμού, που περιλάμβανε τη μέτρηση της περιοχής κάτω από το τμήμα που απεικονίζει τη συστολή στην κυματομορφή της αρτηριακής πίεσης. (Εικόνα 3) [12].



Εικόνα 3. Ο όγκος παλμού υπολογίζεται από το τμήμα που απεικονίζει τη συστολή στην κυματομορφή της αρτηριακής πίεσης.

Αυτό το έργο αναπτύχθηκε από τον Wesseling και τους συναδέλφους του, οι οποίοι σχεδίασαν έναν αλγόριθμο για τον υπολογισμό του όγκου παλμού, μέσω της αορτικής ενδοτικότητα και της αλλαγής της αρτηριακής πίεσης κατά τη διάρκεια της συστολής [23, 24]. Ωστόσο, ο υπολογισμός του όγκου παλμού και της καρδιακής παροχής, μέσω της ανάλυσης της κυματομορφής της αρτηριακής πίεσης, δεν είναι άμεση. Αυτή η σύνθετη κυματομορφή περιλαμβάνει ένα αρχικό κύμα πίεσης διαδιδόμενο προς την περιφέρεια, το οποίο είναι ανάλογο με το όγκο παλμού και ένα ανακλώμενο κύμα πίεσης διαδιδόμενο προς την καρδιά, που δημιουργείται όταν το σφυγμικό κύμα ανακλάται σε διάφορα σημεία του περιφερικού αρτηριακού δικτύου.

Αλλαγές στην αρτηριακή ενδοτικότητα, επηρεάζουν τόσο την ταχύτητα όσο και το εύρος των κυμάτων αρτηριακής πίεσης, τα οποία στη συνέχεια θα επηρεαστούν από τις αλλαγές τάσης του αρτηριακού τοιχώματος. Συνεπώς, η αρτηριακή κυματομορφή της πίεσης ενδέχεται να ποικίλει σημαντικά ανάλογα με τις φυσιολογικές συνθήκες και την ανατομία της εκάστοτε περιοχής. Αν και η μέθοδος ανάλυσης της μορφολογίας του σφυγμικού κύματος, που προτείνει ο Wesseling, μπορεί να παρέχει μία αξιόπιστη εκτίμηση των αλλαγών στην καρδιακή παροχή [25, 26], η ακρίβεια της εκτίμησης μπορεί να επηρεάζεται από τις αλλαγές στην ολική περιφερική αντίσταση [27]. Ίσως η πιο σημαντική δυσκολία στην ανάλυση της αρτηριακής κυματομορφής, είναι το γεγονός, ότι η αορτική αντίσταση εξαρτάται, τόσο από την καρδιακή παροχή όσο και από την αορτική ενδοτικότητα. Συνεπώς, είναι δυνατή μόνο η αξιόπιστη εκτίμηση των αλλαγών στον όγκο παλμού, παρά η μέτρηση των απόλυτων τιμών. Τέτοια συστήματα πρέπει να βαθμονομηθούν πριν από τη χρήση.

Μια εναλλακτική μέθοδος ανάλυσης αρτηριακών κυματομορφών είναι η εφαρμογή τη φυσιολογικής αρχής της διατήρησης της μάζας, στον υπολογισμό των μεταβολών ισχύος των παλμών. Η αλλαγή της ισχύος στο δίκτυο (net power) της αορτής καθορίζεται από τη διαφορά μεταξύ της εισαγωγής και της αφαίρεσης της μάζας. Η αλλαγή ισχύος κατά τη διάρκεια ενός ενιαίου καρδιακού κύκλου, θα πρέπει να καθοριστεί από τον όγκο παλμού (είσοδος μάζας) και από την κατανομή του αίματος από την αορτή στην περιφερειακή κυκλοφορία (αφαίρεση της μάζας). Η εξώθηση αίματος στην αορτή κατά τη διάρκεια της συστολής, προκαλεί διακυμάνσεις της αρτηριακής πίεσης γύρω από μια μέση τιμή. Χρησιμοποιώντας μια μαθηματική τεχνική που ονομάζεται αυτοσυσχέτιση, η ανάλυση αυτών των διακυμάνσεων επιτρέπει τον προσδιορισμό των αλλαγών στον όγκο παλμού σε κάθε καρδιακό κύκλο. Αυτός ο αλγόριθμος δεν βασίζεται στη μορφολογία και λαμβάνει υπόψη τις αλλαγές της αρτηριακής κυματομορφής, καθ 'όλη τη διάρκεια του καρδιακού κύκλου, και όχι μόνο κατά τη συστολή. Αυτή η προσέγγιση μπορεί να είναι πιο ακριβής, επειδή λαμβάνονται υπόψη τα αποτελέσματα του ανακλώμενου κύματος αρτηριακής πίεσης. Απαιτείται και πάλι βαθμονόμηση για τη διόρθωση της συμμόρφωσης της απόσβεσης ταλάντωσης του αρτηριακού τοιχώματος και της εξατομικευμένης μεταβλητότητας [28].

Μέθοδος αορτικής ροομετρίας (aortic velocimetry)

Η καρδιακή παροχή μπορεί να υπολογιστεί από τις μετρήσεις της αορτικής ταχύτητας αίματος και της επιφάνειας εγκάρσιας διατομής. Τέτοιες τεχνικές περιλαμβάνουν τη μέτρηση της μετατόπισης της καμπύλης των υπερηχητικών κυμάτων της συχνότητας Doppler και των ηλεκτρομαγνητικών μεθόδων. Η απλότητα αυτών των μεθόδων μέτρησης ταχύτητας είναι υψίστης σημασίας. Ωστόσο, στις περισσότερες περιπτώσεις, η διάμετρος της αορτής δεν μπορεί να μετρηθεί άμεσα, οδηγώντας σε πιθανότητα λάθους. Αν οι μετρήσεις ταχύτητας διενεργούνται στο αίμα που διέρχεται από την κατιούσα αορτή, πρέπει να εφαρμοστεί ένας διορθωτικός παράγοντας για τη διανομή μέρους της συνολικής καρδιακής παροχής στο άνω μέρος του σώματος, εισάγοντας έτσι μια άλλη πιθανή πηγή σφάλματος.

Μετρήσεις καρδιακής παροχής με χρήση Καθετήρα Πνευμονικής αρτηρίας

Αν και ο καθετηριασμός των δεξιών κοιλοτήτων της καρδιάς στον άνθρωπο πραγματοποιήθηκε για πρώτη φορά το 1929 [15], το 1967 χρησιμοποιήθηκε ο καθετήρας πνευμονικής αρτηρίας με αισθητήρα θερμοκρασίας για τη μέτρηση της καρδιακής παροχής μέσω ενός δείκτη θερμοαραίωσης [21]. Ο Swan και ο Ganz προέβησαν σε περαιτέρω προσαρμογή το 1970 [29], προσθέτοντας ένα μικρό μπαλόνι στο άκρο του καθετήρα, που πληρωνόταν με αέρα. Η κατευθυνόμενη μέσω ροής τοποθέτηση του καθετήρα, χωρίς απεικόνιση με φθοριοσκόπηση, επέτρεψε την κλινική χρήση του καθετήρα της πνευμονικής αρτηρίας. Προσωρινή απόφραξη της πνευμονικής αρτηρίας κατά τη διάρκεια της πλήρωσης του μπαλονιού, επέτρεψε τη μέτρηση της πίεσης απόφραξης της πνευμονικής αρτηρίας, καταδεικνύοντας το προφύρτιο της αριστερής κοιλίας.

Παραδοσιακά, έγιναν πέντε διαδοχικές μετρήσεις κατά την τελο-εκπνευστική περίοδο, ακολουθούμενες από bolus έγχυση κρύου αλατούχου διαλύματος, προστιθέμενη χειροκίνητα. Μετρήθηκε ο μέσος όρος των τριών πιο στενά συσχετισμένων τιμών. Ωστόσο, πολλά κέντρα χρησιμοποιούν πλέον ένα αυτοματοποιημένο σύστημα, όπου ένα νήμα ενσωματωμένο στον καθετήρα, ζεσταίνει με διακοπές δείγματα αίματος περνώντας από τη δεξιά κοιλία, με το σήμα εξόδου να αποτελεί η αύξηση της θερμοκρασίας και όχι η μείωση. Οι μετρήσεις επαναλαμβάνονται αυτόματα ανά κάποια δευτερόλεπτα, φτάνοντας

κατά μέσο όρο τις 10 μετρήσεις. Αυτή η μέθοδος είναι όσο ακριβής είναι η χειροκίνητη μέτρηση, αλλά πιο εύκολη στην πράξη [30, 31]. Μετρήσεις της καρδιακής παροχής με καθετήρα θερμοαραίωσης πνευμονικής αρτηρίας συσχετίζονται καλά με εναλλακτικές μεθόδους, που περιλαμβάνουν αραίωση χρωστικών ουσιών και την τεχνική του Fick [21, 32-35]. Ως σημαντικά σφάλματα θεωρούνται το λάθος του δείκτη [21, 36] και οι ανωμαλίες της ανατομικής δομής της ίδιας της καρδιάς [37]. Η μέτρηση της καρδιακής παροχής επηρεάζεται από τον αερισμό θετικής πίεσης, ιδιαίτερα σε υπογκαιμικούς ασθενείς. Ωστόσο, δεδομένου του γεγονότος ότι οι ενδιάμεσες μετρήσεις καταγράφονται στο ίδιο σημείο του αναπνευστικού κύκλου, η φυσιολογία του υπογκαιμικού ασθενούς δεν οδηγεί σε σφάλμα μέτρησης [38, 39].

Ίσως ο μεγαλύτερος περιορισμός του καθετήρα της πνευμονικής αρτηρίας είναι ο κίνδυνος βλάβης στις καρδιακές βαλβίδες μετά από παρατεταμένη χρήση. Ίδανικά, η χρήση θα πρέπει να περιορίζεται σε 48 ώρες και με μέγιστη διάρκεια 72 ωρών. Άλλες επιπλοκές περιλαμβάνουν το μπέρδεμα καθετήρων, ρήξη πνευμονικής αρτηρίας και πνευμονική εμβολή [40]. Είναι σημαντικό, ωστόσο να σημειωθεί, ότι αρκετές πολυκεντρικές μελέτες δεν έχουν δείξει συσχέτιση της χρήσης καθετήρα πνευμονικής αρτηρίας με αυξημένη θνησιμότητα. Η χρήση αυτής της συσκευής μειώνεται τώρα υπέρ λιγότερο επεμβατικής τεχνολογίας, αν και η τεχνική αυτή θα συνεχίσει να έχει ένα εξειδικευμένο ρόλο στη θεραπεία της πνευμονικής υπέρτασης, σε ασθενείς που υποστηρίζονται μηχανικά με ενδοαορτική αντλία μπαλονιού και στην εκτίμηση της πνευμονικής παράκαμψης [41-43].

Διαπνευμονική αραίωση λιθίου και ανάλυση αρτηριακής κυματομορφής

Αυτή η μέθοδος παρακολούθησης χρησιμοποιεί την τεχνική αραίωσης με δείκτη λιθίου για τη βαθμονόμηση του λογισμικού που εκτελεί συνεχή ανάλυση αρτηριακής κυματομορφής με τη μέθοδο παλμικής ισχύος για την παροχή σύγχρονων δεδομένων καρδιακής παροχής σε κάθε καρδιακό κύκλο. Η τεχνική αραίωσης με δείκτη λιθίου είναι μια νέα τεχνική που περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1993 [9]. Το λίθιο ικανοποιεί πολλά από τα κριτήρια ενός ιδανικού δείκτη, ενώ υπάρχει ελάχιστη απώλεια δείκτη κατά την πρώτη κυκλοφορία και η ταχεία αναδιανομή επιτρέπει επαναλαμβανόμενες μετρήσεις [44, 45]. Στις δόσεις που

χρησιμοποιούνται για τη βαθμονόμηση, το χλωριούχο λίθιο θεωρείται ασφαλές, ακόμη και σε ασθενείς 40 κιλών, με μη λειτουργικούς νεφρούς [46]. Μετά την ενδοφλέβια έγχυση, το λίθιο ανιχνεύεται από εξωτερικό ηλεκτρόδιο ιόντων λιθίου, προσαρμοσμένο σε έναν πρότυπο αρτηριακό καθετήρα. Η καρδιακή παροχή υπολογίζεται χρησιμοποιώντας μια προσαρμοσμένη εξίσωση του Stewart-Hamilton. Μια προσαρμογή της εξίσωσης εφαρμόζεται για την συγκέντρωση του πλάσματος νατρίου το οποίο κατά την απουσία του λιθίου είναι ο βασικός καθοριστικός παράγοντας πιθανής διαφοράς μέσω του ηλεκτροδίου. Καθώς το λίθιο διανέμεται μόνο μέσα στο πλάσμα, απαιτείται μια προσαρμογή της εξίσωσης και για τον αιματοκρίτη

$$CO = \frac{Li \times 60}{AUC \times (1 - PCV)}$$

Οι μετρήσεις του δείκτη αραίωσης λιθίου γενικά πραγματοποιούνται κάθε οκτώ ώρες, αλλά μπορεί να υπάρξει η απαίτηση για πιο συχνή μέτρηση, όταν υπάρχει ένδειξη σημαντικών αλλαγών στην αρτηριακή ενδοτικότητα ή διακοπή της αρτηριακής κυματομορφής [47]. Σε μια έρευνα που πραγματοποιήθηκε σε ζώα, ο δείκτης αραίωσης λιθίου συγκρίθηκε θετικά με μετρήσεις που έγιναν χρησιμοποιώντας έναν ηλεκτρομαγνητικό καθετήρα αορτικής ροής [48]. Μελέτες σε ανθρώπους έχουν δείξει μια καλή συσχέτιση μεταξύ του δείκτη αραίωσης λιθίου και άλλων μεθόδων [49, 50]. Παρομοίως, οι συγκρίσεις της ανάλυσης της ισχύος κύματος στους ενδιάμεσους προσδιορισμούς της καρδιακής παροχής με τη μέθοδο της θερμοαραίωσης και της αραίωσης με λίθιο, υποδεικνύουν ότι η μέθοδος μέτρησης της συνεχούς καρδιακής παροχής είναι αξιόπιστη [47, 51, 52]. Αυτή η συνδυασμένη τεχνολογία έχει έναν αριθμό πλεονεκτημάτων σε σύγκριση με τον καθετηριασμό πνευμονικής αρτηρίας με θερμοαραίωση. Η μέθοδος αυτή είναι λιγότερο επεμβατική, επιτρέποντας τη χρήση της για μεγαλύτερες χρονικές περιόδους και σε ένα μεγαλύτερο εύρος ασθενών. Η τεχνική αυτή μπορεί να εφαρμοστεί τόσο σε συνειδητούς ασθενείς όσο και σε ασθενείς χωρίς συνείδηση, χωρίς την ανάγκη για τοποθέτηση ειδικών αρτηριακών ή ενδοφλέβιων καθετήρων. Υπάρχουν επίσης κάποιοι περιορισμοί σε αυτή τη συνδυασμένη τεχνολογία. Η χρήση μη από-πολωτικών μιοχαλαρωτικών μπορεί να αλληλοεπιδράσει με το ευαίσθητο ηλεκτρόνιο των ιόντων λιθίου, έχοντας ως αποτέλεσμα την εμφάνιση δυσκολιών στη βαθμονόμηση, λόγω της διακύμανσης του σημείου αναφοράς. Οι

αρρυθμίες μπορούν σε μερικές περιπτώσεις να έχουν ως αποτέλεσμα τα δεδομένα ανάλυσης του παλμού να έχουν σφάλματα, και όπως συμβαίνει με όλες τις τεχνικές ανάλυσης της αρτηριακής κυματομορφής, η διακοπή της αρτηριακής κυματομορφής θα έχει ως αποτέλεσμα λανθασμένη μέτρηση.

Διαπνευμονική θερμοαραίωση και ανάλυση σφυγμικού κύματος

Η τεχνική αυτή έχει πολλές ομοιότητες με την ανάλυση του δείκτη διαπνευμονικής λιθαιμίας και την ανάλυση σφυγμικού κύματος. Και οι δύο τακτικές περιλαμβάνουν τη χρήση της διαλείπουσας ανάλυσης του δείκτη διαπνευμονικής λιθαιμίας για να βαθμονομηθεί το λογισμικό της συνεχούς ανάλυσης των αρτηριακών κυματοφορμών. Στην περίπτωση της διαπνευμονικής θερμοαραίωσης, διαμέσου ενός κεντρικού αρτηριακού καθετήρα, ενίεται ένας ψυχρός αλατούχος δείκτης και με τη χρήση ενός καθετήρα με ενσωματωμένο αισθητήρα θερμοκρασίας στην άκρη του, ο οποίος τοποθετείται στην μηριαία ή στη βραχιόνιο αρτηρία, πραγματοποιείται η μέτρηση της θερμοκρασίας του αρτηριακού αίματος. Η καρδιακή παροχή υπολογίζεται στη συνέχεια με τη χρήση της τροποποιημένης εξίσωσης Stewart-Hamilton, η οποία επιτρέπει τη βαθμονόμηση του λογισμικού της ανάλυσης της συνεχούς αρτηριακής κυματομορφής, η οποία παρέχει συνεχή δεδομένα κατά λεπτό όγκο αίματος μέσω μιας μεθόδου ανάλυσης ισοϋψών σφυγμών.

Η τεχνολογία αυτή μπορεί να χρησιμοποιηθεί τόσο σε ναρκωμένους όσο και σε μη ναρκωμένους ασθενείς για παρατεταμένο χρονικό διάστημα. Η συνδυαστική αυτή τεχνολογία σχετίζεται καλά με μετρήσεις από θερμοαραιωτικό πνευμονικό αρτηριακό καθετήρα και την άμεση τεχνική Fick. Επίσης, η διαπνευμονική τεχνική παρέχει μια εκτίμηση του επιπέδου έξω-αγγειακού υγρού στον πνεύμονα, το οποίο μπορεί να αποδειχθεί κλινικής σημασίας. Ένα σημαντικό εμπόδιο είναι η ανάγκη για συγκεκριμένο αρτηριακό καθετήρα με έναν αισθητήρα θερμοκρασίας στην άκρη, ο οποίος τοποθετείται είτε στην μηριαία είτε στη βραχιόνιο αρτηρία και επιτρέπει τις θερμοαραιωτικές αναλύσεις.

Στις περισσότερες περιπτώσεις είναι απαραίτητη η εισαγωγή ενός νέου αρτηριακού καθετήρα για να διευκολύνει την κατά λεπτό όγκο αίματος μέτρηση. Μεταβολές στη συμμόρφωση του αρτηριακού δικτύου ή διακύμανση στο σύστημα του μορφομετατροπέα της αρτηριακής πίεσης θα μπορούσε να προκαλέσει λάθος μέτρηση, δημιουργώντας την αναγκαιότητα επαναλαμβανόμενης βαθμονόμησης.

Ανάλυση της αρτηριακής κυματομορφής χωρίς βαθμονόμηση

Μια πρόσφατα ανεπτυγμένη τεχνολογία μέτρησης του κατά λεπτό όγκου αίματος περιλαμβάνει την αρτηριακή ανάλυση του σφυγμικού κύματος χρησιμοποιώντας έναν εφαρμοσμένο ιδιοταγή αλγόριθμο στα ψηφιοποιημένα κύματα της αρτηριακής πίεσης για τον υπολογισμό του κατά λεπτό όγκου αίματος χωρίς βαθμονόμηση. Σήμερα, ελάχιστες πληροφορίες που αφορούν την τεχνική αυτή είναι διαθέσιμες, παρόλα αυτά δημοσιευμένα δεδομένα συνιστούν την περαιτέρω ανάπτυξη της πριν να καταστεί διαθέσιμη για κλινική χρήση.

Μη - επεμβατική ανάλυση αρτηριακής κυματομορφής πίεσης

Οι μη - επεμβατικές αναλύσεις αρτηριακής πίεσης μπορούν να εφαρμοστούν χρησιμοποιώντας τη μέθοδο του σφιγκτήρα (the volume-clamp method) με ένα μικρό πιεσόμετρο εφαρμοσμένο στο δάχτυλο του ασθενή. Σχηματίζεται μια κυματομορφή αορτικής ροής προσομοιώνοντας ένα μη γραμμικό μοντέλο τριών στοιχείων της αορτικής αντίστασης εισόδου όπως περιγράφεται από τον Wesseling και τους συνεργάτες του. Η ενσωμάτωση της αορτικής ροής σε κυματομορφή επιτρέπει τη μέτρηση του συστολικού όγκου και του κατά λεπτό όγκου αίματος. Αυτή η μέθοδος δε φαίνεται να σχετίζεται καλά με τη θερμοαραίωση με βλωμό και τη χρήση πνευμονικού αρτηριακού καθετήρα [53].

Οισοφαγικό Doppler

Η αλλαγή στη συχνότητα ενός ήχου κύματος όταν η πηγή του κύματος κινείται είναι γνωστό ως το φαινόμενο Doppler. Η μέτρηση των εκπεμπόμενων κυμάτων υπερήχων του φαινομένου Doppler χρησιμοποιείται για τη μέτρηση της αορτικής ροής του αίματος και την εκτίμηση του κατά λεπτό όγκου αίματος. Η οισοφαγική τεχνική Doppler περιλαμβάνει τη μέτρηση της πίεσης του αίματος στην κάτω θωρακική αορτή χρησιμοποιώντας έναν ανιχνευτή υπερήχων, ο οποίος τοποθετείται στον κατώτερο οισοφάγο. Ο ανιχνευτής εκπέμπει μια υπερηχητική δέσμη σε ακτίνα 45 μοιρών που στοχεύει στην αορτή. Μία συνεχής οπτική ροή σε αντίθεση με μια οπτική παρουσίαση βοηθά στη σωστή τοποθέτηση του καθετήρα. Η μέτρηση της συχνότητας του φαινομένου Doppler των απεικονιζόμενων κυμάτων υπερήχων επιτρέπει την μέτρηση της ροής αίματος. Ο κατά λεπτό όγκος αίματος μπορεί να μετρηθεί με μία ή δύο μεθόδους. Η πρώτη περιλαμβάνει την μέτρηση της αορτικής επιφάνειας διατομής, χρησιμοποιώντας τη μέθοδο M mode

(M mode ultrasound visualisation of the aorta and then multiplying this value by blood velocity to calculate flow), υπερηχητικής οπτικοποίησης της αορτής και στη συνέχεια πολλαπλασιάζοντας την τιμή αυτή με την ταχύτητα του αίματος ώστε να υπολογισθεί η ροή. Στη συνέχεια, εφαρμόζεται ένας διορθωτικός παράγοντας, ο οποίος είναι υπεύθυνος για τη συνεχή κατανομή του κατά λεπτό όγκου αίματος στον θώρακα. Μία πιο απλή, αλλά εξίσου αξιόπιστη μέθοδος, είναι η εξαγωγή της συνολικής τιμής του κατά λεπτό όγκου αίματος από ένα νομόγραμμα χρησιμοποιώντας την αορτική ροή αίματος, το ύψος, το βάρος και την ηλικία του ασθενούς [54].

Μια συστηματική ανασκόπηση 11 ερευνών των Dark και συνεργατών συνέκρινε τη νομογραφική οισοφαγική τεχνική Doppler με τον καθετήρα αραίωσης πνευμονικής αρτηρίας, σημειώνοντας τις ελάχιστες παρεκκλίσεις και τα όρια της σύμπτυξης των δύο αυτών τεχνικών. Το κύριο πλεονέκτημα της τεχνικής αυτής είναι η ταχύτητα και η ευκολία της. Η μέθοδος αυτή έχει αποδειχθεί ιδανική για διεγχειρητική χρήση. Το βασικό μειονέκτημα της τεχνικής αυτής είναι ότι ο καθετήρας δεν είναι ιδιαίτερα ανεκτός από τους ασθενείς που έχουν τις αισθήσεις τους με αποτέλεσμα η χρήση του να περιορίζεται σε ασθενείς υπό αναισθησία ή μέθη. Αποφυγή της χρήσης αυτής της μεθόδου συνίσταται σε σοβαρή οισοφαγική παθολογία, σε μερικούς κισσούς ή σε πρόσφατο χειρουργείο [55].

Άνω Θωρακικό Doppler

Χρησιμοποιώντας έναν μη – επεμβατικό καθετήρα υπερήχων στη σφαγιτιδική εντομή, μπορούμε να μετρήσουμε τη ροή του αίματος στην ανιούσα αορτή. Πρόκειται για τη μη – επεμβατική εναλλακτική της τεχνικής του οισοφαγικού καθετήρα Doppler. Ο συστολικός όγκος και ο κατά λεπτό όγκος αίματος μετρούνται χρησιμοποιώντας μια μέτρηση επιφάνειας διατομής του συστήματος εκροής του αορτικού δικτύου. Επειδή οι μετρήσεις αυτές πραγματοποιούνται στην αορτική ρίζα, η τεχνική δεν επηρεάζεται από τυχόν αλλαγές στην κατανομή του κατά λεπτό όγκου αίματος μεταξύ του άνω και του κάτω θώρακα. Οι μετρήσεις του κατά λεπτό όγκου αίματος που έγιναν με τη χρήση της άνω θωρακικής Doppler τεχνικής, ήταν παρόμοιες με αυτές που έγιναν με τη χρήση ενός καθετήρα ηλεκτρομαγνητικής αορτικής ροής σε μελέτες ζώων [56] και με τη χρήση ενός πνευμονικού αρτηριακού καθετήρα θερμοαραίωσης σε κλινικές μελέτες. Η φορητή και μη – επεμβατική φύση της τεχνικής αυτής είναι το μεγαλύτερο πλεονέκτημά

της, επιτρέποντας τη χρήση της σε οποιαδήποτε κλινική περίπτωση. Παρόλα αυτά, μπορεί να αποδειχθεί δύσκολη η εύρεση της αορτικής ρίζας σε κάποιους ασθενείς. Αν και ο άνω θωρακικός καθετήρας επιτρέπει την πορεία των υπερηχητικών κυμάτων στις 0 μοίρες προς την κατεύθυνση της ροής αίματος, στην πραγματικότητα η τεχνική αυτή επηρεάζεται από την ικανότητα του χειριστή, καθώς και από την ανατομία και τη στάση του ασθενούς. Επομένως, η τεχνική αυτή χαρακτηρίζεται από αυξημένη μεταβλητότητα μεταξύ των ερευνητών (interobserver variability) από οποιαδήποτε άλλη μέθοδο. Όταν είναι δύσκολη η εύρεση της αορτικής ρίζας, μπορεί να χρησιμοποιηθεί η πνευμονική βαλβίδα. Επειδή οι μετρήσεις γίνονται σε ύπτια στάση, είναι δύσκολη η πραγματοποίηση της τεχνικής αυτής από ασθενείς με έλλειψη αναπνοής [57-59].

Ενδοοισοφαγική Ηχοκαρδιογραφία

Η χρήση της ενδοοισοφαγικής ηχοκαρδιογραφίας επιτρέπει την απεικόνιση σε πραγματικό χρόνο της αριστερής κοιλιακής εκροής. Ο συστολικός όγκος μπορεί να υπολογιστεί από το προφίλ της ταχύτητας του αίματος, χρησιμοποιώντας την τεχνική Doppler και έπειτα υπολογίζοντας την περιοχή της αορτικής βαλβίδας. Σύμφωνα με μελέτες, οι μετρήσεις που παίρνονται χρησιμοποιώντας αυτήν την τεχνική είναι παρόμοιες με εκείνες που χρησιμοποιούν θερμοαραίωση με καθετήρα πνευμονικής αρτηρίας. Αυτή η προσέγγιση επιτρέπει μια λεπτομερή εκτίμηση της καρδιακής λειτουργίας καθώς και της καρδιαγγειακής πίεσης. Ωστόσο, η ακρίβεια των αποτελεσμάτων εξαρτάται τόσο από την ποιότητα των ηχοκαρδιογραφικών λήψεων και στην ικανότητα του χειριστή. Αυτή η τεχνική αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρά οισοφαγικά νοσήματα. Ο καθετήρας είναι πολύ μεγαλύτερος από τον οισοφαγικό καθετήρα της μεθόδου Doppler και είναι μόνο κατάλληλη για διαλείπουσες αξιολογήσεις.

Αέριο πνευμονικής κάθαρσης

Η τεχνική επανεισπνοής του διοξειδίου του άνθρακα βοηθά στη μέτρηση του κατά λεπτό όγκου αίματος, μέσω της μέτρησης των αλλαγών στις ενδείξεις των εκπνοών του διοξειδίου του άνθρακα, του τελικού περιεχομένου των τριχοειδών και επομένως της πνευμονικής ροής αίματος. Η μέτρηση δεν συμπεριλαμβάνει την πνευμονική διακλάδωση, ωστόσο, αντλώντας αυτές τις εκτιμήσεις χρησιμοποιώντας τις ισομερώς διαχωριστικές διακλαδώσεις του

βρογχικού δέντρου σύμφωνα με τον Nunn μπορεί να εκτιμηθεί το σύνολο του αρτηριακού διοξειδίου του άνθρακα, επομένως και η μέτρηση κατά λεπτό όγκο αίματος. Παρότι η τεχνική είναι εύκολη στη χρήση μπορεί να διεξαχθεί μόνο σε διασωληνωμένους ασθενείς. Η τεχνική αντενδείκνυται για ασθενείς που κινδυνεύουν, ως αποτέλεσμα της υπερκαπνίας, όπως για παράδειγμα σε ασθενείς με τραυματική εγκεφαλική βλάβη. Συγκρίσεις, μερικώς εφαρμοσμένης τεχνικής επανεισπνοής διοξειδίου του άνθρακα με άλλες μορφές μέτρησης του κατά λεπτό όγκο αίματος υποδεικνύουν έγκυρα σημάδια αποτελεσμάτων σε μερικές περιπτώσεις [60, 61], ωστόσο τα αποτελέσματα μπορεί να γίνουν ανακριβή λόγω αυξημένης παραγωγής διοξειδίου του άνθρακα [62], στιγμιαίας επιτάχυνσης ρυθμού αναπνοής [63] ή υψηλού κατά λεπτό όγκο αίματος [64,65].

Ακόμη μία τεχνική πνευμονικής κάθαρσης με αέριο είναι η μέθοδος του εξαφθοριούχου θείου και του οξειδίου του αζώτου, η οποία περιλαμβάνει τη χρήση ενός αδιάβλητου αερίου (οξείδιο του αζώτου) για να γίνει η προσδιοριστική μέτρηση του όγκου των πνευμόνων μαζί με τον υπολογισμό της πνευμονικής κάθαρσης των ελάχιστων ποσοτήτων ενός διαβλητού αερίου (εξαφθοριούχο θείο) επιτρέποντας τον τελικό υπολογισμό της πνευμονικής ροής αίματος. Όπως και με την τεχνική επανεισπνοής του διοξειδίου του άνθρακα, η σχέση μεταξύ πνευμονικής ροής αίματος και κατά λεπτό όγκο αίματος θα εξαρτηθεί από τα κλάσματα διακλάδωσης του πνεύμονα [66].

Βιοεμπέδωση

Η βιοεμπέδωση είναι μια μη επεμβατική τεχνική η οποία εμπεριέχει την εφαρμογή μικρών εναλλασσόμενων τάσεων στο στήθος, μέσω τοπικών ηλεκτροδίων. Αυτή η τάση θεωρείται πως διοχετεύεται στο αίμα, εξαιτίας της υψηλής του αγωγιμότητας σε σύγκρισή με τους μύες, το λίπος και τον αέρα. Παλμικές αλλαγές στον όγκο θωρακικού αίματος, έχουν σαν αποτέλεσμα την αλλαγή της ηλεκτρικής αντίστασης. Ο ρυθμός αλλαγής της αντίστασης, κατά την διάρκεια της συστολής, είναι μετρήσιμος, επιτρέποντας στην αρτηριακή πίεση να εντοπιστεί. Μια σειρά ερευνών, συγκρίνουν την βιοεμπέδωση με εναλλακτικές μορφές καρδιαγγειακής μέτρησης, παρόλο που τα ευρήματα είναι ασαφή. Η μαθηματική μέθοδος προσμέτρησης της καρδιαγγειακής πίεσης μέσω θωρακικής αντίστασης αναθεωρήθηκε αρκετές φορές, λόγω ανησυχίας για την ακρίβεια της τεχνικής [67,68]. Παρά τις αλλαγές, μοιάζει πιθανό, τα συστήματα βιοεμπέδωσης

να προσφέρουν ακριβή δεδομένα όταν περιγράφουν τις μεταβολές της πίεσης [69].

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΝΕΟΤΕΡΩΝ ΜΗ-ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΩΝ ΜΕ ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΜΕΤΡΗΣΗΣ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΠΑΡΟΧΗΣ ΣΕ ΝΟΣΗΛΕΥΟΜΕΝΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΣΤΗ ΜΟΝΑΔΑ ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Η συνεχής απεικόνιση της καρδιακής παροχής υπήρξε μια μεγάλη τεχνολογική πρόκληση για δεκαετίες και μια πολύ σημαντική κλινική ανάγκη, ιδιαιτέρως για εγχειρισμένους ασθενείς, σε κρίσιμη κατάσταση, αιμοδυναμικά ασταθείς ή ασθενείς σε ΜΕΘ. Διαταραχές στο κυκλοφορικό των ασθενών αυτών προκύπτει κυρίως εξαιτίας σήψης, τραύματος ή αιμορραγίας, και έτσι η καρδιακή παροχή ή ο όγκος παλμού είναι μιας ζωτικής σημασίας παράμετρος που καθορίζει τη διάγνωση και καθοδηγεί τις θεραπευτικές παρεμβάσεις.

Η απεικόνιση (μέτρηση) της καρδιακής παροχής επί κλίνης εδραιώθηκε τη δεκαετία του 1970 με την εισαγωγή του καθετηριασμού πνευμονικής αρτηρίας και της τεχνικής της θερμοαραίωσης, η οποία θεωρείται ακόμα ως ο «χρυσός κανόνας» της μέτρησης της καρδιακής παροχής. Ωστόσο, αρκετοί περιορισμοί και προβλήματα σχετίζονται με αυτή την τεχνική κυρίως λόγω της επεμβατικής της φύσης. Συνεπώς, άλλες μη-επεμβατικές ή ελάχιστα επεμβατικές μέθοδοι έχουν προταθεί για τη μέτρηση και απεικόνιση της καρδιακής παροχής όπως η μέθοδος Fick, η διοισοφαγικό Doppler, η βιοεμπέδηση και η ανάλυση αρτηριακού παλμού. Αρκετές διαφορετικές μέθοδοι υπάρχουν για την εκτίμηση της καρδιακής παροχής μέσω ανάλυσης παλμού που βασίζεται είτε σε μοντέλα του ανθρώπινου κυκλοφορικού είτε σε άλλους αλγόριθμους ανάλυσης κυματομορφής. Ανάμεσά τους, ο αλγόριθμος ArcSolver που χρησιμοποιείται από μια αυτοματοποιημένη συσκευή βραχιόνιου καθετηριασμού (Mobil-O-Graph, IEM GmbH, Stolberg Γερμανία) επιτρέπει την ταυτόχρονη μη επεμβατική μέτρηση της αρτηριακής πίεσης παράλληλα με κεντρικές αιμοδυναμικές παραμέτρους (λ.χ. αορτική πίεση, αορτική ανελαστικότητα, πίεση κύματος ανάκλασης) συμπεριλαμβανομένου της καρδιακής παροχής. Η συσκευή Mobil-O-Graph και οι αλγόριθμοί της έχουν αξιολογηθεί θετικά στο παρελθόν με βάση την πρακτικότητα, την ακρίβεια και την αναπαραγωγιμότητα της βραχιόνιας πίεσης, της αορτικής πίεσης και της εκτίμησης της αορτικής ανελαστικότητας σε στατικές και κινητές θέσεις λειτουργίας [70-73].

ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της μελέτης ήταν η εφαρμογή και αξιολόγηση της χρήσης μια νέας αυτόματης ταλαντωσιμετρικής συσκευής μέτρησης της ΚΠ νοσηλευόμενων ασθενών σε μονάδα εντατικής θεραπείας και η σύγκριση των εκτιμώμενων τιμών ΚΠ με την αντίστοιχη κλασική επεμβατική μέτρηση καρδιακής παροχής μέσω θερμοαραίωσης κατά τη διάρκεια καθετηριασμού της πνευμονικής αρτηρίας.

ΥΛΙΚΟ ΚΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Δείγμα της μελέτης

Μελετήθηκαν ασθενείς οι οποίοι νοσηλεύθηκαν στη μονάδα εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ) του Γενικού Λαϊκού Νοσοκομείου Αθηνών κατά τη χρονική περίοδο 2 ετών, 2017-2018. Στους ασθενείς αυτούς ήδη καταγραφόταν η ΚΠ μέσω μιας μεθόδου αναφοράς (reference method) για κλινικούς λόγους. Η μέθοδος αυτή ήταν η θερμοαραίωση (thermodilution) με χρήση καθετήρα (Swan Ganz) στην πνευμονική αρτηρία, η οποία θεωρείται, σε πρακτικό επίπεδο, ως «gold standard» μέθοδος για την παρακολούθηση και εκτίμηση της ΚΠ. Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν ασθενείς ανεξάρτητα από την πάθηση και τη φαρμακευτική αγωγή που ελάμβαναν.

Κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη

Ασθενείς στους οποίους δεν ήταν εφικτή η μέτρηση της ΚΠ με τη μέθοδο αναφοράς (thermodilution), καθώς και ασθενείς με μη εφικτή καταγραφή των σφυγμικών κυμάτων μέσω τονομετρίας και ταλαντωσιμετρικής σφυγμομανομέτρησης. Επίσης εξαιρέθηκαν ασθενείς με αρρυθμίες, ασθενείς υπό μηχανική υποβοήθηση του κυκλοφορικού συστήματος, ασθενείς με ανεπάρκεια τριγλώχινιας βαλβίδας όπου οι τιμές της ΚΠ μετρούμενες με τη μέθοδο αναφοράς (θερμοαραίωση) είναι ψευδώς χαμηλές, ασθενείς με ενδοκαρδιακή επικοινωνία (μεσοκολπική ή μεσοκοιλιακή) όπου οι τιμές της ΚΠ μετρούμενες με τη μέθοδο αναφοράς είναι ψευδώς υψηλές.

Στη μελέτη εισήλθαν 29 άτομα, νοσηλευόμενοι της ΜΕΘ του ΓΝ Λαϊκό.

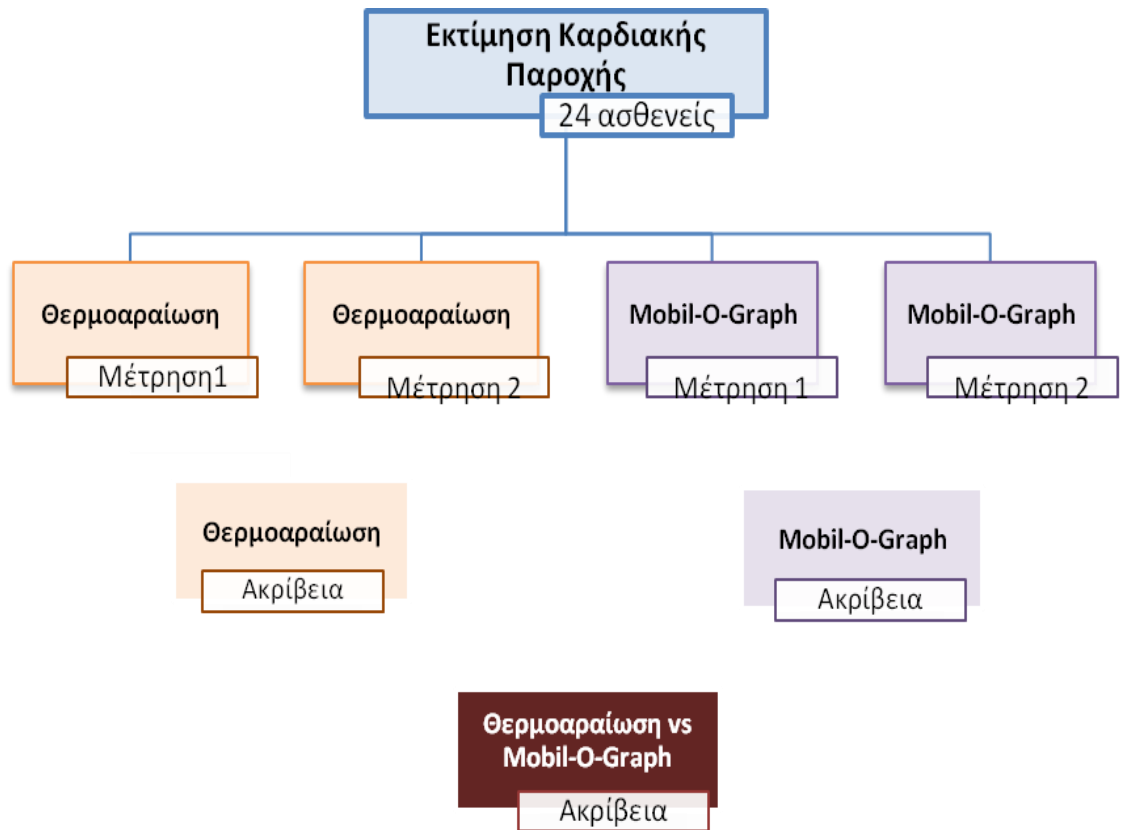
Μεθοδολογία

Δύο διαδοχικές μετρήσεις καρδιακής παροχής διενεργήθηκαν με κάθε μέθοδο: (α) με χρήση της επεμβατικής μεθόδου της θερμοαραίωσης, και (β) με χρήση της μη-επεμβατικής, αυτοματοποιημένης μεθόδου με βραχιονικό καθετηριασμό και τη χρήση της συσκευής Mobil-O-Graph. Η σειρά της κάθε μεθόδου ήταν τυχαία. Αυτά τα ζευγάρια μετρήσεων της καρδιακής παροχής αναλύθηκαν στατιστικά για τον καθορισμό της αναπαραγωγισιμότητας (ακρίβειας) της μεθόδου αναφοράς και της υπό εξέταση μεθόδου ξεχωριστά, και επίσης για την εκτίμηση της ακρίβειας της μέτρησης της καρδιακής παροχής από την υπό εξέταση συσκευή συγκρινόμενη με την αντίστοιχη μέτρηση καρδιακής παροχής μέσω θερμοαραίωσης (Εικ. 2). Σε όλους τους ασθενείς, η παρακολούθηση της καρδιακής παροχής μέσω καθετηριασμού πνευμονικής αρτηρίας ήταν απαραίτητη ανεξάρτητα από τους σκοπούς της μελέτης αυτής.

Σε κάθε ασθενή, υπολογιζόταν επίσης η τιμή της καρδιακής παροχής, μη επεμβατικά μέσω ενός Mobil-O-Graph. Η σειρά των μετρήσεων καρδιακής παροχής μέσω θερμοαραίωσης και μέσω του Mobil-O-Graph (συσκευή υπό εξέταση) (Εικ. 1) ήταν τυχαία.



Εικόνα 1. Συσκευή Mobil-O-Graph



Εικόνα 2. Πρωτόκολλο μετρήσεων για την εκτίμηση της ακρίβειας και αναπαραγωγιμότητας της μεθόδου αναφοράς (θερμοαραίωση) και της υπό εξέταση μεθόδου (Mobil-O-Graph), όπως επίσης και, της εκτίμησης της ακρίβειας της υπό εξέταση μεθόδου βασισμένη στη μεθοδολογία που προτάθηκε από τους Critchley και Critchley.

PAC-θερμοαραίωση

Η PAC- θερμοαραίωση εκτελέστηκε με βάση προηγουμένως εκδοθείσες μεθόδους [12] και τις τωρινές γενικές αρχές βασισμένη στη διαφοροποιημένη εξίσωση Stewart-Hamilton.

Εκτίμηση της Καρδιακής Παροχής μέσω Mobil-O-Graph

Η συσκευή Mobil-O-Graph (I.E.M. GmbH, Stolberg, Γερμανία) χρησιμοποιήθηκε για την μη επεμβατική εκτίμηση της καρδιακής παροχής. Παρέχει τη δυνατότητα μη-επεμβατικού προσδιορισμού της αορτικής συστολικής αρτηριακής πίεση (αΣΑΠ), του αορτικού αυξητικού δείκτη (Aix) και της ταχύτητας του σφυγμικού κύματος (PWV) σε περιπατητικές συνθήκες. Όλοι οι ασθενείς

υποβλήθηκαν σε 24ωρη, περιπατητική καταγραφή της βραχιόνιας και αορτικής ΑΠ με χρήση της συσκευής Mobil-O-Graph PWA (IEM, Stolberg, Germany). Η προαναφερθείσα συσκευή αποτελεί μια εμπορικά διαθέσιμη ταλαντωσιμετρική συσκευή με βραχιόνια περιχειρίδα, εγκεκριμένη από τον FDA και την ΕΕ και πιστοποιημένη σύμφωνα με τα πρωτόκολλα της Ευρωπαϊκής και της Βρετανικής Εταιρείας Υπέρτασης ως προς τις καταγραφές τη βραχιόνιας ΑΠ. Αρχικά καταγράφεται η βραχιόνια ΑΠ καθώς και η βραχιόνια κυματομορφή πίεσης και ακολούθως η αορτική ΑΠ και οι λοιπές αιμοδυναμικές παράμετροι εξάγονται μέσω ανάλυσης λογισμικού (ARCSolver algorithm), αφού πρώτα τα δεδομένα μεταφορτωθούν στο ειδικό λογισμικό που παρέχει ο κατασκευαστής. Συγκεκριμένα, μετά την αρχική συμβατική, ταλαντωσιμετρική μέτρηση της βραχιόνιας ΑΠ, ακολουθεί καταγραφή των βραχιόνιων κυματομορφών πίεσης, διατηρώντας την περιχειρίδα φουσκωμένη στο επίπεδο της διαστολικής ΑΠ για περίπου 10 δευτερόλεπτα. Ακολούθως δημιουργείται μια αορτική κυματομορφή πίεσης μέσω γενικευμένων συναρτήσεων μετασχηματισμού (ARCSolver algorithm). Η αορτική ΣΑΠ (αΣΑΠ) προκύπτει στη συνέχεια μετά από βαθμονόμηση της αορτικής κυματομορφής με χρήση είτε της βραχιόνιας συστολικής και διαστολικής ΑΠ (αΣΑΠΣΑΠ/ΔΑΠ) είτε της μέσης και διαστολικής ΑΠ (αΣΑΠΜΑΠ/ΔΑΠ) [74, 75].

Η πίεση παλμού (ΠΠ) υπολογίστηκε ως: ΣΑΠ – ΔΑΠ (βΠΠ και αΠΠ αντίστοιχα για τη βραχιόνιο και αορτική ΠΠ). Η ΕΠΠ, δηλαδή η διαφορά μεταξύ βραχιόνιας και αορτικής ΠΠ, ορίστηκε είτε ως η σχετική (σΕΠΠ) είτε ως η απόλυτη διαφορά (αΕΠΠ) ως εξής: $\sigma\text{ΕΠΠ} = \beta\text{ΠΠ}/\alpha\text{ΠΠ}, \%$, $\alpha\text{ΕΠΠ} = \beta\text{ΠΠ} - \alpha\text{ΠΠ}, \text{mmHg}$. Η ΠΠ και η ΕΠΠ υπολογίστηκαν και παρουσιάζονται ξεχωριστά για κάθε τύπο βαθμονόμησης (ΣΑΠ/ΔΑΠ και ΜΑΠ/ΔΑΠ). Ο αλγόριθμος ARCSolver εκτιμά την ταχύτητα μετάδοσης σφυγμικού κύματος (ΤΜΣΚ) χρησιμοποιώντας παραμέτρους από την ανάλυση του σφυγμικού κύματος και την ανάλυση διαχωρισμού κύματος συνδυασμένα σε ένα μαθηματικό μοντέλο, όπου οι βασικοί συντελεστές είναι η ηλικία, η αορτική ΑΠ και η αορτική αντίσταση (aortic characteristic impedance). Η αορτική ΑΠ όπως αξιολογείται με τη συσκευή Mobil-O-Graph έχει συγκριθεί σε στατικές συνθήκες με την ευρέως χρησιμοποιούμενη τονομετρική μεθοδολογία (Sphygmocor, Atcor, Sydney, Australia) καθώς και με επεμβατικές, ενδο-αορτικές καταγραφές, δίνοντας ιδιαίτερα ακριβή αποτελέσματα (41, 52, 54). Επιπλέον, ο

αλγόριθμος ARCSolver εκτιμά την ΤΜΣΚ παρέχοντας ακριβή και επαναλήψιμα αποτελέσματα [76, 77].

ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Οι συνεχείς μεταβλητές εκφράστηκαν ως μέσες τιμές ± 1 από την κυρίως απόκλιση. Οι μέσες τιμές της εκτίμησης της καρδιακής παροχής από τη συσκευή Mobil-O-Graph συγκρίθηκαν με τις αντίστοιχες μέσες τιμές της καρδιακής παροχής που μετρήθηκαν μέσω θερμοαραίωσης χρησιμοποιώντας ένα μη-παραμετρικό τεστ Wilcoxin. Η ακρίβεια, η ορθότητα, η διακύμανση, η συμφωνία, και η συσχέτιση των εκτιμήσεων της καρδιακής παροχής από την υπό εξέταση συσκευή (Mobil-O-Graph) και την μέθοδο αναφοράς (θερμοαραίωση) αξιολογήθηκαν από τις ακόλουθες στατιστικές μεθόδους και παραμέτρους όπως περιγράφηκαν νωρίτερα [78-80]: Συντελεστής συσχέτισης Spearman (r), intraclass συντελεστής συσχέτισης (ICC), συντελεστής απόκλισης (CV), συστηματικό σφάλμα (μέση διαφορά μεταξύ των τιμών της καρδιακής παροχής από την υπό εξέταση συσκευή και την μέθοδο αναφοράς), διαφορές διακύμανσης (SDD), όρια συμφωνίας, τυπικό σφάλμα παλινδρόμησης (RMSE) και ανάλυση Bland-Altman.

Η συμφωνία και η αξιοπιστία των διαφόρων εκτιμήσεων της καρδιακής παροχής, υπό την έννοια της συνοχής και της συμμόρφωσης αξιολογήθηκε από την ICC μετρική όπως αναφέρθηκε και νωρίτερα [81, 82]. Η ICC αξιολογεί την συμφωνία των μετρήσεων καρδιακής παροχής συγκρίνοντας την μεταβολή των διάφορων μετρήσεων (μεταξύ της υπό εξέτασης μεθόδου και της μεθόδου αναφοράς) στον ίδιο ασθενή ως προς την συνολική μεταβολή σε όλες τις μετρήσεις σε όλους τους ασθενείς. Μεγαλύτερες τιμές της ICC δείχνουν μεγαλύτερη συμφωνία ή συνέπεια μεταξύ των δύο μετρήσεων με ICC=1 να αντιστοιχεί σε πλήρη συμφωνία. Ωστόσο, δεν υπάρχει ενδεδειγμένη ερμηνεία των τιμών της ICC ακόμα, ούτε συγκεκριμένες, κοινώς αποδεκτές τιμές για την κατηγοριοποίηση του βαθμού αξιοπιστίας και συμφωνίας των διαφόρων μετρήσεων. Έχει προταθεί οι τιμές του ICC με εύρος: (i) $<0,5$ να είναι ενδεικτικές χαμηλής αξιοπιστίας, (ii) από 0,5 μέχρι 0,75 να είναι ενδεικτικές μέτριας αξιοπιστίας, (iii) από 0,75 μέχρι 0,9 να δείχνουν καλή αξιοπιστία και (iv) από 0,9 και πάνω να είναι ενδεικτικές εξαιρετικής αξιοπιστίας [83].

Οι ενδιάμεσες μετρήσεις του συντελεστή συσχέτισης (%) υπολογίστηκαν από τον λόγο της στάνταρ μεταβολής προς τη μέση τιμή των δύο μετρήσεων καρδιακής παροχής σε κάθε ασθενή. Η RMSE η οποία είναι ενδεικτική της ακρίβειας του υπολογισμού της καρδιακής παροχής από την υπό εξέταση συσκευή συγκρινόμενη με την θερμοαραίωση υπολογίστηκε για κάθε υποκείμενο (ασθενή;) από την εξίσωση $RMSE = \sqrt{(CO_{test} - CO_{TD})^2}$.

Η RMSE κυμαίνεται μεταξύ 0 και ∞ με τις χαμηλότερες τιμές να αντιστοιχούν σε μεγαλύτερη ακρίβεια. Η ανάλυση Bland και Altman και οι αντίστοιχες γραφικές παραστάσεις χρησιμοποιήθηκαν για την απεικόνιση του συστηματικού σφάλματος μεταξύ των δύο μετρήσεων των καρδιακών παροχών σε σχέση με την μέση τιμή της καρδιακής παροχής. Πιο συγκεκριμένα, οι διαφορές μεταξύ των δύο τιμών καρδιακής παροχής (υπό εξέταση τιμή μείον την τιμή με τη μέθοδο αναφοράς) απεικονίζονται γραφικά ως προς την μέση τιμή τους. Τα όρια συμφωνίας, τα οποία είναι ενδεικτικά ως προς την ακρίβεια της εκτίμησης της καρδιακής παροχής, ορίζονται ως η μέση διαφορά $- 1.96 \times SDD$ και μέση διαφορά $+ 1.96 \times SDD$. Οι τιμές P που ήταν μικρότερες από 0.01 θεωρήθηκε πως επιδείκνυαν στατιστική σημαντικότητα. Τα ποσοστά σφαλμάτων των υπό εξέταση και αναφοράς μεθόδων μέτρησης της καρδιακής παροχής, υπολογίστηκαν βάσει της μεθοδολογίας που προτείνεται από τον Peyton κ.α. [84] και τους Critchley και Critchley [85].

Η Στατιστική ανάλυση έγινε από την IBM SPSS (IBM Corp, Armonk, NY, ΗΠΑ) και επίσης χρησιμοποιώντας ένα ειδικά σχεδιασμένο υπολογιστικό εργαλείο που δημιουργήθηκε στη Μονάδα που διενεργήθηκε η μελέτη για την ανάλυση της ακρίβειας των επαναλαμβανόμενων ποσοτικών μετρήσεων.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Από τους 29 ασθενείς που ήταν υπό παρακολούθηση της καρδιακής παροχής μέσω PAC-θερμοαραίωση, 3 ασθενείς εξαιρέθηκαν από την μελέτη λόγω των δυσκολιών στην καταγραφή της διάδοσης κύματος αποδεκτής ποιότητας, από την αυτόματη συσκευή/παλμογράφο και 2 άλλοι ασθενείς εξαιρέθηκαν λόγω σφάλματος στηνμέτρηση της καρδιακής παροχής μέσω PAC – θερμοαραίωσης. Εν τέλει, 24 ασθενείς συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση. Μέση ηλικία 66,7±14,6 έτη, 8 άρρενες, μέσο βάρος 81±14kg. Τα αιμοδυναμικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού καταγράφονται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1. Περιγραφικά, κλινικά και αιμοδυναμικά χαρακτηριστικά του δείγματος.

Παράμετρος	Μέση ± κανονική απόκλιση
N	24
Ηλικία (έτη)	66,7±14,6
Φύλο (M, %)	62%
Τύπος Σοκ	
Καρδιογενές (%)	12
Σηπτικό (%)	29
Καρδιογενές και σηπτικό (%)	17
Άλλο (%)	42
Βάρος (kg)	76±14.6
Καρδιαγγειακή νόσος (%)	8
Υπέρταση (%)	37
Διαβήτης (%)	17
Κατά τη διάρκεια της μέτρησης καρδιακής παροχής	
Φάρμακα	
Βασοσπαστική (%)	67
Ινοτρόπα (%)	8
Περιφερική SBP (mmHg)	115±20
Περιφερική DBP (mmHg)	64±12
Καρδιακός παλμός (bpm)	76±21
CO_{test} (L/min)	5±1
CO_{TD} (L/min)	6±2

*SBP: Συστολική Πίεση, DBP: Διαστολική Πίεση, CO_{est}: Εκτίμηση καρδιακής παροχής μέσω του Mobil-O-Graph, CO_{TD}: Μέτρηση καρδιακής παροχής μέσω θερμοαραίωσης.

Αρχικά, αξιολογήθηκε η αναπαραγωγισιμότητα (ακρίβεια) κάθε μέτρησης καρδιακής παροχής από κάθε μέθοδο. Οι δείκτες επαναληψιμότητας, απόκλιση και συμφωνίας μεταξύ των δύο μετρήσεων καρδιακής παροχής μέσω θερμοαραίωσης (αναφορά) και Mobil-O-Graph (υπό εξέταση συσκευή) ξεχωριστά, καταγράφονται στον πίνακα 2. Αναφορικά με την μέθοδο αναφοράς, παρατηρήθηκε μια μικρή απόκλιση (<10%) μεταξύ των μετρήσεων. Το ICC (>0,9) δείχνει μια εξαιρετική συμφωνία μεταξύ των δύο σετ μετρήσεων της καρδιακής παροχής, ενώ το ποσοστό λάθους ήταν 26,7%. Συνολικά, η μέτρηση της καρδιακής παροχής μέσω θερμοαραίωσης ήταν αρκετά αναπαραγωγίσιμη. Η υπό εξέταση μέθοδος απέδωσε μικρότερο συστηματικό σφάλμα και στενότερα όρια συμφωνίας απ' ό,τι η μέθοδος αναφοράς στην μέτρηση της καρδιακής παροχής. Το ICC ήταν >0,7 δείχνοντας έτσι αποδεκτή συμφωνία μεταξύ των δύο επαναλαμβανόμενων σετ μετρήσεων. Το ποσοστό λάθους ήταν 27,9% αρκετά κοντά στην τιμή της μεθόδου αναφοράς. Το συστηματικό σφάλμα και τα όρια συμφωνίας μεταξύ των δύο επαναλαμβανόμενων μετρήσεων καρδιακής παροχής από την υπό εξέταση μέθοδο και την μέθοδο αναφοράς, όσον αφορά τα επίπεδα καρδιακής παροχής, απεικονίζονται από τα γραφήματα Bland-Altman που φαίνονται στην εικόνα 3 (αριστερά γραφήματα). Παρατηρείται πως η διαφορά της καρδιακής παροχής μεταξύ των δύο μεθόδων είχε αυξητική τάση όσο αυξάνονταν και οι τιμές καρδιακής παροχής.

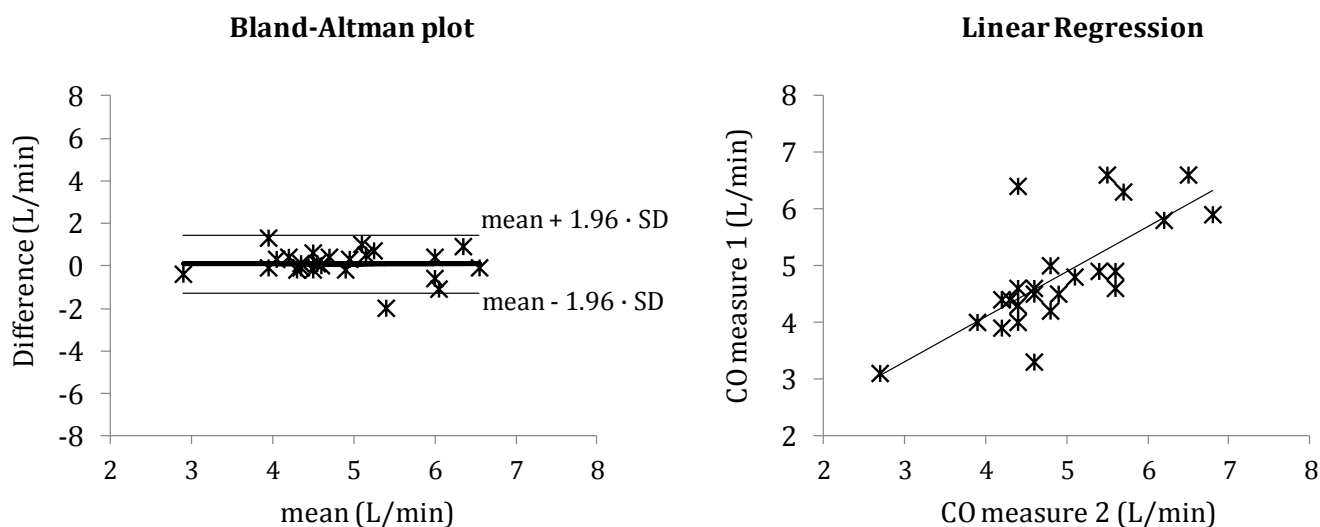
Οι στατιστικές παράμετροι της ακρίβειας και συμφωνίας των τιμών καρδιακής παροχής υπολογισμένες από την συσκευή Mobil-O-Graph συγκρινόμενες με τις αντίστοιχες μετρήσεις καρδιακής παροχής υπολογισμένες μέσω καθετηριασμού πνευμονικής αρτηρίας και θερμοαραίωσης καταγράφονται στον πίνακα 3. Τα αντίστοιχα γραφήματα Bland-Altman και γραμμικής παλινδρόμησης των τιμών καρδιακής παροχής μέσω της υπό εξέτασης μεθόδου και αναφοράς φαίνονται στην εικόνα 4. Η συσκευή Mobil-O-Graph υποτίμησε σημαντικά την καρδιακή παροχή έχοντας συστηματικό σφάλμα -1,96 L/min ($p=0,001$). Ωστόσο, το ICC είναι πάνω από 0,7 δείχνοντας μια μέτρια συμφωνία μεταξύ της υπό εξέταση μεθόδου και της μεθόδου αναφοράς για την μέτρηση της καρδιακής παροχής. Βασιζόμενοι στη μεθοδολογία που προτάθηκε από τους Critchley και Critchley η ακρίβεια της υπό εξέταση μεθόδου όπως υποδεικνύεται από το ποσοστό λάθους είναι περίπου 39%.

Πίνακας 2. Αναπαραγωγισιμότητα των δύο επαναλαμβανόμενων μετρήσεων καρδιακής παροχής (CO) μέσω Mobil-O-Graph (CO_{test}) και θερμοαραίωσης (CO_{ref})

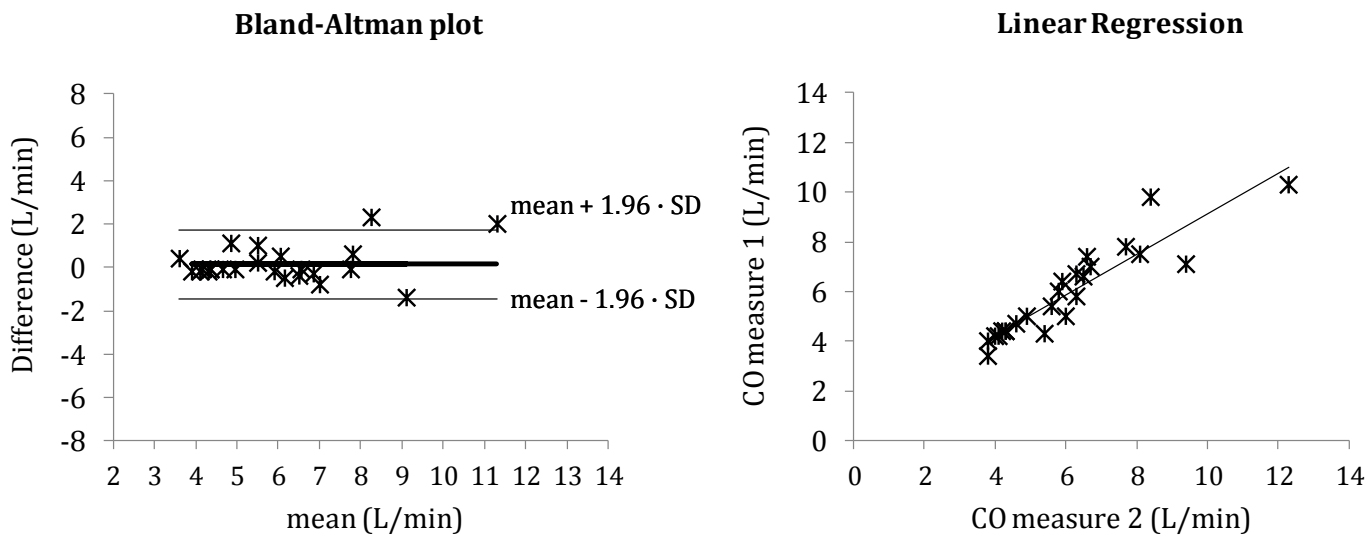
Παράμετρος	CO _{test}	CO _{ref}
Συστηματικό Σφάλμα - μέση διαφορά (L/min)	-0,08	0,13
SD των διαφορών (L/min)	0,69	0,81
Συντελεστής απόκλισης (%)	7,2	5,7
Τυπικό Σφάλμα Παλινδρόμησης (L/min)	0,68	0,81
Όρια συμφωνίας(L/min)	-1,27 - 1,44	-1,46 - 1,73
Intraclass συντελεστής συσχέτισης	0,73	0,91
Ποσοστό Λάθους (%)	27,9	26,7

Πίνακας 3. Ακρίβεια της εκτίμησης της καρδιακής παροχής μέσω της υπό εξέταση μεθόδου συγκριτικά με την μέθοδο αναφοράς.

Παράμετρος	Mobil-O-Graph έναντι Θερμοαραίωσης
Συστηματικό Σφάλμα - μέση διαφορά (L/min)	-1,12
SD των διαφορών (L/min)	1,38
Συντελεστής απόκλισης (%)	15,8
Τυπικό Σφάλμα Παλινδρόμησης (L/min)	1,75
Όρια συμφωνίας (L/min)	(-3,81 - 1,58)
Intraclass συντελεστής συσχέτισης	0,72



Εικόνα 3. Γραφήματα γραμμικής παλινδρόμησης και διαγράμματα Bland-Altman μεταξύ δύο επαναλαμβανόμενων μετρήσεων καρδιακής παροχής (CO) μέσω του Mobil-O-Graph και της μεθόδου αναφοράς (θερμοαραίωση).



Εικόνα 4. Γραφήματα γραμμικής παλινδρόμησης και διαγράμματα Bland-Altman μεταξύ δύο μετρήσεων της καρδιακής παροχής μέσω της υπό εξέταση μεθόδου (Mobil-O-Graph) συγκρινόμενες με τη μέθοδο αναφοράς (θερμοαραίωση)

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Εξ όσων γνωρίζουμε αυτή είναι η πρώτη μελέτη που ερεύνησε την ακρίβεια μιας εμπορικά διαθέσιμης, αυτοματοποιημένης, συσκευής για να αξιολογήσει μη-επεμβατικά την καρδιακή παροχή έναντι της μεθόδου αναφοράς (την PAC-θερμοαραίωση), σε ασθενείς υπό σοκ στην ΜΕΘ. Τα κύρια ευρήματα ήταν: (α) η συσκευή που μελετήθηκε παρουσιάζει αναπαραγωγήσιμες μετρήσεις καρδιακής παροχής σε συγκρίσιμο βαθμό με την αναπαραγωγισιμότητα της θερμοαραίωσης, και (β) η ακρίβεια αυτής της συσκευής μπορεί να θεωρηθεί αρκετά αποδεκτή.

Κατά τη διάρκεια των τελευταίων δεκαετιών, μια ραγδαία ανάπτυξη νέων συσκευών για την μη-επεμβατική παρακολούθηση των αιμοδυναμικών παραμέτρων [86]. Ωστόσο, η ακριβής, μη-επεμβατική παρακολούθηση της καρδιακής παροχής είναι μια τεχνολογική πρόκληση και κλινικά απαιτητική για συγκεκριμένους ασθενείς και συνθήκες.

Τα παρόντα ευρήματα έδειξαν μέσω αρκετών στατιστικών παραμέτρων, ότι η συσκευή Mobil-O-Graph ήταν πιο ακριβής από την θερμοαραίωση όπως δείχνει και το χαμηλότερο στατιστικό σφάλμα μεταξύ των δύο επαναλαμβανόμενων μετρήσεων καρδιακής παροχής, στενότερα όρια συμφωνίας και χαμηλότερη RMSE. Αντίθετα, άλλες στατιστικές μετρήσεις έδειξαν πως η υπό εξέταση μέθοδος είχε μικρότερη συμφωνία μεταξύ των δύο επαναλαμβανόμενων μετρήσεων καρδιακής παροχής όπως φαίνεται και από το μικρότερο συντελεστή ICC (αν και σε αποδεκτά επίπεδα), μεγαλύτερη μεταβλητότητα και ένα κάπως μεγαλύτερο ποσοστό σφάλματος συγκρινόμενα με το αντίστοιχο ζεύγος μετρήσεων καρδιακής παροχής μέσω θερμοαραίωσης. Αυτά τα ευρήματα υποστηρίζουν πως η τιμή της καρδιακής παροχής που δίνεται από την συσκευή Mobil-O-Graph είναι αρκετά ακριβής, τουλάχιστον το ίδιο ακριβής όσο και η μέθοδος αναφοράς στο δείγμα που εξετάστηκε. Πιο σημαντικά, η μη-επεμβατική ταλαντωσιμετρική μέθοδος δύναται να παρέχει απεριόριστες επαναλαμβανόμενες μετρήσεις αυτόματα.

Οι προδιαγραφές και τα κριτήρια για την αξιολόγηση της ακρίβειας της μέτρησης της καρδιακής παροχής από καινοτόμες τεχνικές δεν είναι ακόμα τυποποιημένα, ενώ αρκετά διαφορεόμενα κριτήρια έχουν προταθεί κυρίως σχετικά με τις αποδεκτές τιμές του ποσοστού λάθους της υπό εξέταση μεθόδου συγκρινόμενη με τη μέθοδο αναφοράς. Επιπλέον, έχουν προταθεί διαφορετικές μεθοδολογίες για την εκτίμηση του ποσοστού λάθους. Η προσέγγιση που

περιγράφεται από τους Critchley και Critchley το 1999, ήταν ένα καθοριστικό βήμα προς μια σωστότερη εκτίμηση της ακρίβειας μιας νέας μεθόδου μέτρησης της καρδιακής παροχής λαμβάνοντας υπόψη την ακρίβεια και της νέας και της μεθόδου αναφοράς, προσφέροντας μια σημαντική βελτίωση έναντι της προσέγγισης Bland-Altman [85].

Βασιζόμενοι σε αυτή την μετά-ανάλυση, η αποδοχή μιας νέας μεθόδου θα πρέπει να κριθεί έναντι του 10-20% της ακρίβειας της μεθόδου αναφοράς (π.χ. θερμοαραίωση), προτείνοντας πως τα όρια συμφωνίας (ή το ποσοστό λάθους) μεταξύ της νέας και της τεχνικής αναφοράς θα πρέπει να είναι μέχρι 30% για μια μέση τιμή καρδιακής παροχής 5L/min. Βασιζόμενοι σε αυτό το κριτήριο η ακρίβεια της υπό εξέταση συσκευής δεν καλύπτει το κατώφλι τιμής του ποσοστού λάθους. Ωστόσο, θα πρέπει να σημειωθεί πως η ακρίβεια της θερμοαραίωσης στη μελέτη μας ήταν 26,7% (>20%) και πως η μέση καρδιακή παροχή ήταν 6L/min (πάνω από 5 L/min). Αυτές οι δύο διαφορές από τις συνθήκες αναφοράς που χρησιμοποιήθηκαν στη μελέτη των Critchley και Critchley έχουν επισημανθεί ως ένας περιορισμός της προσέγγισής τους από άλλους, προτείνοντας πως ένα μεγαλύτερο ποσοστό λάθους θα πρέπει να εφαρμοστεί για την πιστοποίηση της αποδεκτής ακρίβειας [85]. Οι Peyton και Chong πρότειναν πως ένα ποσοστό λάθους της τάξης $\pm 45\%$ θα πρέπει να είναι αποδεκτό [84]. Υπό αυτή την έννοια, η συσκευή Mobil-O-Graph μπορεί να θεωρηθεί ακριβής όσον αφορά στη μέτρηση της καρδιακής παροχής από την στιγμή που το ποσοστό λάθους ήταν περίπου 39%.

Στην προαναφερθείσα μετά-ανάλυση που έγινε το 2010, οι συγγραφείς έλεγξαν δημοσιευμένα δεδομένα από τέσσερις διαφορετικές ελάχιστα επεμβατικές μεθόδους προσαρμοσμένες για χρήση κατά τη διάρκεια επέμβασης και εντατικής θεραπείας: (I) τεχνικές καμπύλης παλμού, (II) διοισοφαγική Doppler, (III) μερική αναρρόφηση διοξειδίου του άνθρακα και (IV) διαθωρακική βιοεμπέδηση, στοχεύοντας στην καταγραφή των συστηματικών σφαλμάτων τους, την ακρίβεια και το ποσοστό λάθους σε συμφωνία με την θερμοαραίωση [84]. Βρέθηκε πως καμία από τις τέσσερις μεθόδους δεν συμφωνεί με αυτήν της θερμοαραίωσης η οποία φτάνει τα αναμενόμενα όρια του 30% και έτσι προτάθηκε πως η σχετικότητα σε κλινικές πρακτικές αυτών των ακαθόριστων ορίων θα πρέπει να επαναξιολογηθούν. Επιπλέον, προτάθηκε πως ένα ποσοστό λάθους σε συμφωνία με την θερμοαραίωση της τάξης του $\pm 45\%$ αναπαριστά μια πιο ρεαλιστική

προσδοκία εφικτής ακρίβειας στην κλινική πρακτική. Αυτό σημαίνει πως χρησιμοποιώντας την ίδια μαθηματική θεωρία όπως έκαναν οι Critchley και Critchley [84], αυτό είναι ισοδύναμο με ποσοστά λάθους της τάξης του $\pm 30\%$ και για την θερμοαραίωση και την υπό εξέταση μέθοδο ως προς την συμφωνία τους με την πραγματική καρδιακή παροχή, το οποίο βρίσκεται σε συμφωνία με τα ευρήματά μας. Σε μια ανάλυση 24 μελετών που ανέφεραν σφάλματα στον υπολογισμό της καρδιακής παροχής μέσω μεθόδων ανάλυσης του παλμού, οι οποίες συγκρίθηκαν με τη μέθοδο της θερμοαραίωσης, οι Peytong και Chong βρήκαν πως το ποσοστό λάθους σε αυτές τις μεθόδους ήταν $41,3 \pm 2,7\%$ [84]. Έτσι, η παρούσα μελέτη έδειξε πως η υπό εξέταση συσκευή παρουσίασε λίγο παραπάνω από τον μέσο όρο ακριβείας στην εκτίμηση της καρδιακής παροχής (ποσοστό λάθους $< 41\%$).

Η τιμή της ICC ($>0,7$) ανάμεσα στις τιμές καρδιακής παροχής που μετρήθηκαν από την συσκευή Mobil-O-Graph συγκρινόμενες με τις αντίστοιχες τιμές αναφοράς CO_{ref} , είναι ενδεικτική μιας μέτριας συμφωνίας βασισμένη σε προηγούμενες προτάσεις για την ερμηνεία των τιμών του συντελεστή ICC [83] ή ακόμα και καλής συμφωνίας βασισμένη σε άλλες [87].

ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Δύο κύριοι περιορισμοί της παρούσας μελέτης θα πρέπει να αναγνωριστούν. Πρώτον, το μικρό μέγεθος δείγματος εξαιτίας των περιορισμένων διαθέσιμων πόρων για PAC – θερμοαραίωση στο τμήμα μας. Δεύτερον, δεν αξιολογήσαμε την ικανότητα της υπό εξέταση μεθόδου για την ακριβή εκτίμηση και παρακολούθηση των μεταβολών της καρδιακής παροχής ή του όγκου παλμού προοδευτικά στον ίδιο ασθενή [88].

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η εκτίμηση της καρδιακής παροχής από μια καινοτόμα, αυτοματοποιημένη, ταλαντωσιμετρική συσκευή χρησιμοποιώντας υπολογιστικούς αλγόριθμους βασισμένους στην ανάλυση του σφυγμικού κύματος είναι αναπαραγωγίσιμη σε ασθενείς σε ΜΕΘ, παρουσιάζοντας παρόμοια ακρίβεια με την θερμοαραίωση. Η ακρίβεια της συσκευής αυτής θα μπορούσε να θεωρηθεί αρκετά αποδεκτή. Αν και

η υπό εξέταση συσκευή δεν προορίζεται για χρήση σε ασθενείς στη ΜΕΘ, η μέτρηση της καρδιακής παροχής από την συσκευή αυτή, μετά από περαιτέρω βελτιώσεις και επαλήθευση, μπορεί να είναι μια αξιόλογη εναλλακτική μέθοδος για τη μη-επεμβατική μέτρηση της καρδιακής παροχής. Ωστόσο, μελλοντικές μελέτες σε μεγαλύτερα δείγματα θα μπορούν να ερευνήσουν περαιτέρω την αξιοπιστία της συσκευής αυτής στην παρακολούθηση των αλλαγών της καρδιακής παροχής ή του όγκου παλμού σε ασθενείς σε κρίσιμη κατάσταση και της κλινικής της χρησιμότητας σε θεραπευτικές επεμβάσεις.

ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ

ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΝΕΟΤΕΡΩΝ ΜΗ-ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΩΝ ΜΕ ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΜΕΤΡΗΣΗΣ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΠΑΡΟΧΗΣ ΣΕ ΝΟΣΗΛΕΥΟΜΕΝΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΣΤΗ ΜΟΝΑΔΑ ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Περίληψη

Εισαγωγή: Η επεμβατική μέτρηση της καρδιακής παροχής (ΚΠ) και η συνεχής της παρακολούθηση είναι μια τεχνολογική και κλινική πρόκληση, ιδιαιτέρως για ασθενείς σε κρίσιμη κατάσταση ή ασθενείς σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ).

Σκοπός: Σκοπός της μελέτης ήταν η εφαρμογή και αξιολόγηση της χρήσης μια νέας αυτόματης ταλαντωσιμετρικής συσκευής μέτρησης της ΚΠ νοσηλευόμενων ασθενών σε μονάδα εντατικής θεραπείας και η σύγκριση των εκτιμώμενων τιμών ΚΠ με την αντίστοιχη κλασική επεμβατική μέτρηση καρδιακής παροχής μέσω θερμοαραίωσης κατά τη διάρκεια καθετηριασμού της πνευμονικής αρτηρίας.

Υλικό και Μέθοδος: Το δείγμα αποτέλεσαν 24 ασθενείς νοσηλεύόμενοι σε ΜΕΘ του Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ» Τα στοιχεία συλλέχθηκαν με τη μέθοδο των επαναλαμβανόμενων, διαδοχικών μετρήσεων της καρδιακής παροχής, σε τυχαία σειρά, μέσω θερμοαραίωσης και της υπό μελέτη συσκευής (Mobil-O-Graph). Η επαναληψιμότητα και ακρίβεια της υπό εξέταση συσκευής εκτιμήθηκε μέσω της ανάλυσης Bland-Altman, του συντελεστή ICC (intra-class correlation coefficient) και του ποσοστού λάθους (percentage of error PE).

Αποτελέσματα: Το Mobil-O-Graph υποτίμησε σημαντικά την ΚΠ με συστηματικό σφάλμα $-1,12 \pm 1,38$ L/min ($p < 0.01$) συγκριτικά με την θερμοαραίωση. Ωστόσο, το ICC ήταν > 0.7 υποδεικνύοντας μια σχετική συμφωνία μεταξύ της συσκευής και της μεθόδου αναφοράς, ενώ το ποσοστό λάθους ήταν κατά προσέγγιση 39% το οποίο θεωρείται πως βρίσκεται μέσα στα αποδεκτά όρια. Και οι δύο μετρήσεις καρδιακής παροχής ήταν επαναλήψιμες και από την Mobil-O-Graph (ICC=0,73 και PE=27,9%) και από την θερμοαραίωση (ICC=0,91 και PE=26,7%).

Συμπέρασμα: Αποδείχθηκε για πρώτη φορά πως η εκτίμηση καρδιακής παροχής σε ασθενείς σε ΜΕΘ από μια μη-επεμβατική, αυτόματη ταλαντωσιμετρική συσκευή είναι επαναλήψιμη, επιδεικνύοντας παρόμοια ακρίβεια με τη μέθοδο της θερμοαραίωσης – καθετήρας πνευμονικής αρτηρίας. Η ακρίβεια αυτής της συσκευής μπορεί να θεωρηθεί αρκούτσως αποδεκτή.

COMPARISON OF LATEST NON-INVASIVE WITH INVASIVE TECHNICAL MEASUREMENTS OF CARDIAC OUTPUT ON NURSING PATIENTS IN THE INTENSIVE CARE UNIT.

SUMMARY

INTRODUCTION: The invasive measurement of cardiac output (CO) and its continuous monitoring presents both a technological and a clinical challenge, especially for the critically ill or patients in the intensive care unit (ICU).

AIM: The aim of this study was to apply and evaluate the use of a new automatic oscillatory cardiovascular device in patients in intensive care unit and to compare the estimated cardiac output values with the corresponding standard invasive cardiovascular function measurement.

The study was performed with the method of repeated successive in random order measurements of cardiac output, by thermo-dilation and the study device (mobil -o - graph), in 24 patients admitted to the ICU.

The reproducibility and accuracy of the device under investigation, was estimated by means of the Bland-Altman analysis, the ICC (intra class correlation coefficient) and the PE (percentage of error).

RESULTS: Mobil -O -Graph significantly underestimated cardiac output with a systematic error of -1.12 ± 1.38 L/min. ($p < 0.01$) compared to thermal dilution. However, the ICC was > 0.7 , indicating a relative agreement between the device and the reference method, while the error rate was approximately 39%, which is considered to be within acceptable limits. Both measurements of cardiac output were repeatable by both Mobil-O-Graph (ICC = 0.73 and PE = 27.9%) and by thermal dilution (ICC = 0.91 and PE = 26.7%).

CONCLUSION: Our study demonstrated for the first time that the assessment of cardiac output to patients in ICU by a non-invasive, automatic oscillometer could be reproducible, demonstrating similar accuracy to the method of thermodilution. The accuracy of this device can be considered sufficiently acceptable.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Fick A. Uber die Messung des Blutquantums in den Hertzventrikeln. In: Wurzburg Physikalische Medizinische Gesellschaft. Wurzburg, 1870.
2. Grehant H, QC. Recherches experimentales sur la mesure du volume de sang qui traverse les poumons en un temps donne. Comptes Rendus des Se´ances de Socie´te´ Biologies 1886; 30: 159.
3. Yipintsoi T, Wood E. The history of circulatory indicator dilution. In: Bloomfield D, ed. Dye Curves: the Theory and Practice of Indicator Dilution. Aylesbury, UK: H M & M Publishing, 1974: 1-19.
4. Stewart GN. Researches on the circulation time in organs and on the influences which affect it. Journal of Physiology 1893; 15: 1-89.
5. Stewart GN. Researches on the circulation time and on the influences which affect it. IV. The output of the heart. Journal of Physiology 1897; 22: 159-83.
6. Stewart GN. The measurement of the output of the heart. Science 1897; 5: 137.
7. Hamilton W, Moore J, Kinsman J, Spurling R. Simultaneous determination of the greater and lesser circulation time, of the mean velocity of blood flow through the heart and lungs, of the cardiac output and an approximation of the amount of blood actively circulating in the heart and lungs. American Journal of Physiology 1928; 85: 377-8.
8. Fegler G. Measurement of cardiac output in anaesthetized animals by a thermodilution method. Quarterly Journal of Experimental Physiology and Cognate Medical Sciences 1954; 39: 153-64.
9. Linton RA, Band DM, Haire KM. A new method of measuring cardiac output in man using lithium dilution. British Journal of Anaesthesia 1993; 71: 262-6.
10. Cottis R, Magee N, Higgins DJ. Haemodynamic monitoring with pulse-induced contour cardiac output (PiCCO) in critical care. Intensive and Critical Care Nursing 2003; 19: 301-307.
11. Erlanger J, Hooker D. An experimental study of blood pressure and of pulse pressure in man. Johns Hopkins Hospital Records 1904; 12: 145-378.
12. Kouchoukos NT, Sheppard LC, McDonald DA. Estimation of stroke volume in the dog by a pulse contour method. Circulation Research 1970; 26: 611-23.

13. Pinsky MR, Payen D. Functional Hemodynamic Monitoring. Springer Science & Business Media, Berlin, 2006.
14. Wesseling KH, deWitt B, Weber AP, et al. A simple device for the continuous measurement of cardiac output. *Advanced Cardiovascular Physiology* 1983; 5: 1-52.
15. Zuntz N, HO. Untersuchungen über den Stoffwechsel des Pferdes bei Ruhe und Arbeit. *Landwirtschaftl Jahrbucher* 1898;27 (Suppl. III); 1-450.
16. Forssmann W. Die Sondierung des Rechten Herzens. *Wochenschrift* 1929; 8: 2085-2089.
17. Klein O. Zur Bestimmung des zirkulatorischen Minutenvolumens beim Menschen nach dem Fickschen Prinzip (Gewinnung des gemischten venösen Blutes mittels Herzsondierung). *Muenchener Medizinische Wochenschrift* 1930; 77: 1311-1312.
18. Cournand A, RH. Catheterisation of the right auricle in man. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 1941; 46: 462.
19. Cournand A, Riley RL, Breed ES, et al. Measurement of cardiac output in man using the technique of catheterisation of the right auricle or ventricle. *Journal of Clinical Investigation* 1945; 24: 106-16.
20. Yipintsoi T, Wood E. The history of circulatory indicator dilution. In: Bloomfield D, ed. *Dye Curves: the Theory and Practice of Indicator Dilution*. Aylesbury, UK: H M & M Publishing, 1974: 1-19.
21. Branthwaite MA, Bradley RD. Measurement of cardiac output by thermal dilution in man. *Journal of Applied Physiology* 1968; 24: 434-8.
22. Frank O. Die Grundform des arteriellen Pulses. Erste Abhandlung. *Mathematische Analyse*. *Zeitschrift für Biologie* 1899; 37: 485-526.
23. Wesseling KH, deWitt B, Weber AP, et al. A simple device for the continuous measurement of cardiac output. *Advanced Cardiovascular Physiology* 1983; 5: 1-52.
24. Jansen J, Wesseling K, Settels J, Schreuder J. Continuous cardiac output monitoring by pulse contour during cardiac surgery. *European Heart Journal* 1990; 11 (Suppl. I): 26-32.
25. Goedje O, Hoeke K, Lichtwarck-Aschoff M, Faltchauser A, Lamm P, Reichart B. Continuous cardiac output by femoral arterial thermodilution calibrated

- pulse contour analysis: comparison with pulmonary arterial thermodilution. *Critical Care Medicine* 1999; 27: 2407-2412.
26. Zollner C, Haller M, Weis M, et al. Beat-to-beat measurement of cardiac output by intravascular pulse contour analysis: a prospective criterion standard study in patients after cardiac surgery. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 2000; 14: 125-129.
 27. Buhre W, Weyland A, Kazmaier S, et al. Comparison of cardiac output assessed by pulse-contour analysis and thermodilution in patients undergoing minimally invasive direct coronary artery bypass grafting. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 1999; 13: 437-440.
 28. Rhodes A, Sunderland R. Arterial pulse power analysis: The LiDCOTMplus System. In: Pinsky M, Payen D, eds. *Functional Haemodynamic Monitoring* Berlin: Springer-Verlag, 2005: 183-92.
 29. Swan HJ, Ganz W, Forrester J, Marcus H, Diamond G, Chonette D. Catheterization of the heart in man with use of a flow-directed balloon-tipped catheter. *New England Journal of Medicine* 1970; 283: 447-51.
 30. Burchell SA, Yu M, Takiguchi SA, Ohta RM, Myers SA. Evaluation of a continuous cardiac output and mixed venous oxygen saturation catheter in critically ill surgical patients. *Critical Care Medicine* 1997; 25: 388-391.
 31. Stetz CW, Miller R, Kelly G, Raffin T. Reliability of the thermodilution method in the determination of cardiac output in clinical practice. *American Review of Respiratory Disease* 1982; 126: 1001-1004.
 32. Olsson B, Pool J, Vandermoten P, Varnauskas E, Wassen R. Validity and reproducibility of determination of cardiac output by thermodilution in man. *Cardiology* 1970; 55: 136-148.
 33. Hodges M, Downs JB, Mitchell LA. Thermodilution and Fick cardiac index determinations following cardiac surgery. *Critical Care Medicine* 1975; 3: 182-184.
 34. Weisel RD, Berger RL, Hechtman HB. Current concepts measurement of cardiac output by thermodilution. *New England Journal of Medicine* 1975; 292: 682-684.
 35. Jansen JR, Schreuder JJ, Bogaard JM, van Rooyen W, Versprille A. Thermodilution technique for measurement of cardiac output during artificial ventilation. *Journal of Applied Physiology* 1981; 51: 584-591.

36. Wessel HU, Paul M, James G, Grahn A. Limitations of thermal dilution curves for cardiac output determinations. *Journal of Applied Physiology* 1971; 30: 643-652.
37. Nishikawa T, Dohi S. Errors in the measurement of cardiac output by thermodilution. *Canadian Journal of Anaesthesia* 1993; 40: 142-153.
38. Marini JJ, Culver BH, Butler J. Mechanical effect of lung distention with positive pressure on cardiac function. *American Review of Respiratory Disease* 1981; 124: 382-386.
39. Viquerat CE, Righetti A, Suter PM. Biventricular volumes and function in patients with adult respiratory distress syndrome ventilated with PEEP. *Chest* 1983; 83: 509-514.
40. Gomez CM, Palazzo MG. Pulmonary artery catheterization in anaesthesia and intensive care. *British Journal of Anaesthesia* 1998; 81: 945-956.
41. Richard C, Warszawski J, Anguel N, et al. Early use of the pulmonary artery catheter and outcomes in patients with shock and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Association* 2003; 290: 2713-2720.
42. Sandham JD, Hull RD, Brant RF, et al. A randomized, controlled trial of the use of pulmonary-artery catheters in high-risk surgical patients. *New England Journal of Medicine* 2003; 348: 5-14.
43. Harvey S, Harrison D, Singer M, et al. Assessment of the clinical effectiveness of pulmonary artery catheters in management of patients in intensive care (PAC-Man): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 472-477.
44. Kurita T, Morita K, Kawasaki H, Fujii K, Kazama T, Sato S. Lithium dilution cardiac output measurement in oleic acid-induced pulmonary edema. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 2002; 16: 334-337.
45. Band D, Linton R, O'Brien T, Jonas M, Linton N. The shape of indicator dilution curves used for cardiac output measurement in man. *Journal of Physiology* 1997; 498: 225-229.
46. Pearse RM, Ikram K, Barry J. Equipment review: an appraisal of the LiDCO plus method of measuring cardiac output. *Critical Care* 2004; 8: 190-195.
47. Hamilton TT, Huber LM, Jessen ME. PulseCO: a lessinvasive method to monitor cardiac output from arterial pressure after cardiac surgery. *Annals of Thoracic Surgery* 2002;74: S1408-1412.

48. Kurita T, Morita K, Kato S, Kikura M, Horie M, Ikeda K. Comparison of the accuracy of the lithium dilution technique with the thermodilution technique for measurement of cardiac output. *British Journal of Anaesthesia* 1997; 79: 770-775.
49. Linton R, Jonas M, Tibby S, et al. Cardiac output measured by lithium dilution and transpulmonary thermodilution in patients in a paediatric intensive care unit. *Intensive Care Medicine* 2000; 26: 1507-1511.
50. Linton R, Band D, O'Brien T, Jonas M, Leach R. Lithium dilution cardiac output measurement: a comparison with thermodilution. *Critical Care Medicine* 1997; 25: 1796-1800.
51. Linton NW, Linton RA. Estimation of changes in cardiac output from the arterial blood pressure waveform in the upper limb. *British Journal of Anaesthesia* 2001; 86: 486-496.
52. Heller L. et al. Continuous intraoperative cardiac output determination with arterial pulse wave analysis (PulseCOTM) is valid and precise. *Anaesthesia and Analgesia* 2002; 93: SCA1-112.
53. Wesseling K, Jansen J, Settels J, Schreuder J. Computation of aortic flow from pressure in humans using a nonlinear, three-element model. *Journal of Applied Physiology* 1993; 74: 2566-2573.
54. Cholley BP, Singer M. Esophageal Doppler: noninvasive cardiac output monitor. *Echocardiography* 2003; 20: 763-769.
55. Dark PM, Singer M. The validity of trans-esophageal Doppler ultrasonography as a measure of cardiac output in critically ill adults. *Intensive Care Medicine* 2004; 30: 2060-2066.
56. Critchley LA, Peng ZY, Fok BS, Lee A, Phillips RA. Testing the reliability of a new ultrasonic cardiac output monitor, the USCOM, by using aortic flow probes in anesthetized dogs. *Anesthesia and Analgesia* 2005; 100: 748-753.
57. Knobloch K, Lichtenberg A, Winterhalter M, Rossner D, Pichlmaier M, Phillips R. Non-invasive cardiac output determination by two-dimensional independent Doppler during and after cardiac surgery. *Annals of Thoracic Surgery* 2005; 80: 1479-1483.
58. Tan HL, Pinder M, Parsons R, Roberts B, van Heerden P. Clinical evaluation of USCOM ultrasonic cardiac output monitor in cardiac surgical patients in intensive care unit. *British Journal of Anaesthesia* 2005; 94: 287-291.

59. Chand R, Mehta Y, Trehan N. Cardiac output estimation with a new Doppler device after off-pump coronary artery bypass surgery. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 2006; 20: 315-319.
60. Orr JA, Kuřck K, Haryadi, DG. Clinical evaluation of a new noninvasive breath-to-breath Fick method for cardiac output estimation. *Journal of Clinical Monitoring and Computing* 1999; 15: 255-256.
61. Guzzi L, Jaffe MB, Orr JA. Clinical evaluation of a new non-invasive method of cardiac output measurement-preliminary results in CABG patients. *Anesthesiology* 1998; 89: A543.
62. Kotake Y, Moriyama K, Innami Y, et al. Performance of noninvasive partial CO₂ rebreathing cardiac output and continuous thermodilution cardiac output in patients undergoing aortic reconstruction surgery. *Anesthesiology* 2003; 99: 283-288.
63. Tachibana K, Imanaka H, Takeuchi M, Takauchi Y, Miyano H, Nishimura M. Noninvasive cardiac output measurement using partial carbon dioxide rebreathing is less accurate at settings of reduced minute ventilation and when spontaneous breathing is present. *Anesthesiology* 2003; 98: 830-837.
64. Odenstedt H, Stenqvist O, Lundin S. Clinical evaluation of a partial CO₂ rebreathing technique for cardiac output monitoring in critically ill patients. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 2002; 46: 152-159.
65. Rocco M, Spadetta G, Morelli A, et al. A comparative evaluation of thermodilution and partial CO₂ rebreathing techniques for cardiac output assessment in critically ill patients during assisted ventilation. *Intensive Care Medicine* 2004; 30: 82-87.
66. Jhanji S, Dawson J, Pearse RM. Cardiac output monitoring: basic science and clinical application. *Anaesthesia* 2008;63(2): 172-181.
67. Moshkovitz Y, Kaluski E, Milo O, Vered Z, Cotter G. Recent developments in cardiac output determination by bioimpedance: comparison with invasive cardiac output and potential cardiovascular applications. *Current Opinion in Cardiology* 2004; 19: 229-237.
68. Raaijmakers E, Faes TJ, Scholten RJ, Goovaerts HG, Heethaar RM. A meta-analysis of three decades of validating thoracic impedance cardiography. *Critical Care Medicine* 1999; 27: 1203-1213.

69. Kubicek WG, Karnegis JN, Patterson RP, Witsoe DA, Mattson RH. Development and evaluation of an impedance cardiac output system. *Aerospace Medicine* 1966; 37: 1208-1212.
70. Protogerou AD, Argyris A, Nasothimiou E, Vrachatis D, Papaioannou TG, Tzamouranis D, Blacher J, Safar ME, Sfikakis P, Stergiou GS. Feasibility and reproducibility of noninvasive 24-h ambulatory aortic blood pressure monitoring with a brachial cuff-based oscillometric device. *Am J Hypertens*, 2012; 25: 876-882.
71. Papaioannou TG, Argyris A, Protogerou AD, Vrachatis D, Nasothimiou EG, Sfikakis PP, Stergiou GS, Stefanadis CI. Non-invasive 24 hour ambulatory monitoring of aortic wave reflection and arterial stiffness by a novel oscillometric device: the first feasibility and reproducibility study. *Int J Cardiol*, 2013; 169: 57-61.
72. Weber T, Wassertheurer S, Rammer M, Maurer E, Hametner B, Mayer CC, Kropf J, Eber B. Validation of a brachial cuff-based method for estimating central systolic blood pressure. *Hypertension*, 2011; 58: 825-832.
73. Weber T, Wassertheurer S, Hametner B, Parragh S, Eber B. Noninvasive methods to assess pulse wave velocity: comparison with the invasive gold standard and relationship with organ damage. *J Hypertens*, 2015; 33: 1023-1031.
74. Franssen PM, Imholz BP. Evaluation of the Mobil-O-Graph new generation ABPM device using the ESH criteria. *Blood Press Monit*. 2010 Aug;15(4): 229-231.
75. Wei W, Tolle M, Zidek W, van der Giet M. Validation of the mobil-O-Graph: 24 h-blood pressure measurement device. *Blood Press Monit*. 2010 Aug;15(4): 225-228.
76. Hametner B, Wassertheurer S, Kropf J, Mayer C, Eber B, Weber T. Oscillometric estimation of aortic pulse wave velocity: comparison with intra-aortic catheter measurements. *Blood Press Monit*. 2013 Jun;18(3): 173-176.
77. Weber T, Wassertheurer S, Hametner B, Parragh S, Eber B. Noninvasive methods to assess pulse wave velocity: comparison with the invasive gold standard and relationship with organ damage. *J Hypertens*. 2015 May;33(5): 1023-1031.

78. Vardoulis O, Papaioannou TG, Stergiopoulos N. Validation of a novel and existing algorithms for the estimation of pulse transit time: advancing the accuracy in pulse wave velocity measurement. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2013; 304: H1558-1567.
79. Papaioannou TG, Karatzis EN, Papamichael CM, Karatzi KN, Zakopoulos NA, Lekakis JP, Mavrikakis M, Stefanadis C. Circadian variation of arterial pressure wave reflections. *Am J Hypertens*, 2006; 19: 259-263.
80. Papaioannou TG, Protogerou AD, Nasothimiou EG, Tzamouranis D, Skliros N, Achimastos A, Papadogiannis D, Stefanadis CI. Assessment of differences between repeated pulse wave velocity measurements in terms of 'bias' in the extrapolated cardiovascular risk and the classification of aortic stiffness: is a single PWV measurement enough? *J Hum Hypertens*, 2012; 26: 594-602.
81. Bartko JJ. The intraclass correlation coefficient as a measure of reliability. *Psychol Rep*, 1966; 19: 3-11.
82. Bravo G, Potvin L. Estimating the reliability of continuous measures with Cronbach's alpha or the intraclass correlation coefficient: toward the integration of two traditions. *J Clin Epidemiol*, 1991; 44: 381-390.
83. Koo TK, Li MY. A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research. *J Chiropr Med*, 2016; 15: 155-163.
84. Peyton PJ, Chong SW. Minimally invasive measurement of cardiac output during surgery and critical care: a meta-analysis of accuracy and precision. *Anesthesiology*, 2010; 113: 1220-1235.
85. Critchley LA, Critchley JA. A meta-analysis of studies using bias and precision statistics to compare cardiac output measurement techniques. *J Clin Monit Comput*, 1999; 15: 85-91.
86. Karamanou M, Papaioannou TG, Tsoucalas G, Tousoulis D, Stefanadis C, Androutsos G. Blood pressure measurement: lessons learned from our ancestors. *Curr Pharm Des*, 2015; 21: 700-704.
87. Cicchetti D. Guidelines, criteria, and rules of thumb for evaluating normed and standardized assessment instruments in psychology. *Psychol Assessment*, 1994; 6: 284-290.
88. Linton NW, Linton RA. Is comparison of changes in cardiac output, assessed by different methods, better than only comparing cardiac output to the reference method? *Br J Anaesth*, 2002; 89: 336-7; author reply 337-9.