

Klinik für Kinderkardiologie und angeborene Herzfehler
Technische Universität München
Deutsches Herzzentrum München
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. J. Hess, Ph. D.)

**Intrathorakale Volumenparameter, gemessen mit der Methode der
transpulmonalen Indikatordilution, als Leitparameter der kardialen Vorlast in der
pädiatrischen Intensivmedizin**

Jens Wandel

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

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

Prüfer der Dissertation: 1. Univ.-Prof. Dr. J. Hess, Ph. D.
2. Univ.-Prof. Dr. R. M. Oberhoffer

Die Dissertation wurde am 19. 9. 2003 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 5. 5. 2004 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	11
2.	Problemstellung und Zielsetzung	17
3.	Theoretische Grundlagen	18
3.1	Anmerkungen zur Physiologie der Herzfunktion	18
3.2	Parameter zur Beurteilung des Volumenstatus	22
3.2.1	Zentralvenöser Druck	22
3.2.2	Pulmonalkapillärer Verschlussdruck	23
3.2.3	Intrathorakales Blutvolumen	23
3.2.4	Globales end-diastolisches Volumen	24
3.3	Das COLD-System und das Prinzip der Indikator-dilutionsmethode	25
3.4	Herzzeitvolumen-Berechnung	27
3.5	Direkt aus dem Herzzeitvolumen errechnete Parameter (HI und SVI)	28
3.6	Entwicklungsbedingte Änderungen des Herzindex und des Herzzeitvolumens	29
3.7	Prinzip der Volumenberechnung mit dem COLD-System	30
3.7.1	Volumenberechnung mit der mittleren Transitzeit (MTt)	31
3.7.2	Volumenberechnung mit der exponentiellen Auswaschzeit (DSt)	32
3.7.3	Spezifische mit dem COLD-System berechnete Volumina	33

3.8	Weitere mit dem COLD-System gemessene oder berechnete Werte	35
3.8.1	Berechnung des zirkulierenden Blutvolumens mit dem COLD-System	35
3.8.2	Plasmaverschwinderate und Plasma-Clearance-Index von ICG	36
3.8.3	Berechnung der vaskulären Widerstandsparameter (SVRI und PVRI)	36
4.	Material und Methodik	38
4.1	Patienten	38
4.2	Katheterisierung	41
4.2.1	Pulmonalarterienkatheter	41
4.2.2	Zentraler Venenkatheter	42
4.2.3	Arterielle Katheter	42
4.3	Indikatoren	43
4.4	Parameter und Messmethoden	44
4.4.1	Überwachungsmonitor	44
4.4.2	COLD-System	44
4.5	Vorgehensweise	45
5.	Statistik	48
6.	Ergebnisse	53
6.1	Absolutwerte und Normwerte/Normbereiche der gemessenen Parameter	53
6.2	Die Vorlastparameter und der Schlagvolumenindex (SVI)	57
6.3	Vergleiche zwischen verschiedenen Patientengruppen	64

6.3.1	Gewichtsgruppen	64
6.3.2	Therapie-Verfahren	66
7.	Diskussion	73
7.1	Vergleich der pulmonalarteriellen und der arteriellen Indikatordilutionsmethode	73
7.2	Genauigkeit, Reproduzierbarkeit und mögliche Fehlerquellen der transpulmonalen Volumenmessung mit dem COLD-System	75
7.3	Monitoring in der Intensivmedizin	79
7.4	Physiologische Zusammenhänge	81
7.5	Diskussion der Ergebnisse	83
7.5.1	Patienten	83
7.5.2	Häufigkeitsverteilung der Absolutwerte der einzelnen Parameter	83
7.5.3	GEDVI, ITBVI und ZVD als Indikatoren für Vorlast-Änderungen	86
7.5.3.1	ZVD als Indikator für Vorlast-Änderungen	86
7.5.3.2	ITBVI als Indikator für Vorlast-Änderungen	88
7.5.3.3	GEDVI als Indikator für Vorlast-Änderungen	89
7.5.4	Aussagekraft der Vorlastparameter in den verschiedenen Patientengruppen	91
7.5.4.1	Gewichtsgruppen	92
7.5.4.2	Therapie-Verfahren	93
8.	Schlussfolgerungen	99
9.	Zusammenfassung	100

10.	Abbildungsverzeichnis	102
11.	Tabellenverzeichnis	105
12.	Literaturverzeichnis	107
13.	Danksagung	127

Abkürzungen

AO	in der Aorta gemessen
CPlig	Plasma-Clearance-Index von Indocyaningrün
DD	„dye dilution“, Farbstoffverdünnung
Do ₂	Sauerstofftransportkapazität
DSt	„down slope time“, exponentielle Auswaschzeit
EVLW	extravaskuläres Lungenwasser
GEDV	globales end-diastolisches Volumen
HF	Herzfrequenz
HI	Herzindex
HZV	Herzzeitvolumen
I	Index
ICG	Indocyaningrün
ITBV	intrathorakales Blutvolumen
ITTV	intrathorakales Thermovolumen
KOF	Körperoberfläche
LA	linker Vorhof
LV	linker Ventrikel
MAP	mittlerer arterieller Druck
MPAP	mittlerer pulmonalarterieller Druck
MTt	„mean transit time“, mittlere Transitzeit
PA	in der Pulmonalarterie gemessen
PAK	Pulmonalarterienkatheter
PAP	pulmonalarterieller Druck
PBV	pulmonales Blutvolumen
PCWP	pulmonalkapillärer Verschlussdruck
PDRig	„plasma disappearance rate“, Plasmaverschwinderate von Indocyaningrün

PEEP	Beatmung mit positiven end-expiratorischen Druck
PVRI	pulmonalvaskulärer Widerstandsindex
PTV	pulmonales Thermovolumen
P_{vO_2}	gemischt-venöser Sauerstoff-Partialdruck
Q	Fluss
r	Pearson'scher Korrelationskoeffizient
RA	rechter Vorhof
RHEDV	end-diastolisches Volumen im rechten Herzen
RV	rechter Ventrikel
RVEDV	end-diastolisches Volumen im rechten Ventrikel
SV	Schlagvolumen des Herzens
SVI	Schlagvolumenindex
SVRI	systemvaskulärer Widerstandsindex
TBV	gesamtes Blutvolumen
TD	„thermo dilution“, Kälteverdünnung
TOF	Falot'sche Tetralogie
V_{O_2}	Sauerstoffaufnahme
VSD	Ventrikelseptumdefekt
ZVD	zentralvenöser Druck

1. Einleitung

Die Verbesserung der Prognose intensivmedizinisch betreuter Patienten durch eine Verbesserung der Sauerstoffzufuhr im Gewebe wird widersprüchlich diskutiert, wobei der Großteil der Studien zu diesem Thema ein intensiviertes perioperatives hämodynamisches Management als sehr positiv beurteilt. Hinter diesem Begriff verbirgt sich ein invasives Monitoring hämodynamischer Parameter, mit dem Ziel das Herzzeitvolumen (HZV) vor allem durch Volumen- und Inotropikatherapie zu steigern. Das Sauerstoffangebot im Gewebe wird einerseits durch den Sauerstoffgehalt im Blut und andererseits durch die Menge des angebotenen Blutes (das HZV) bestimmt. Diese beiden Parameter werden wiederum von vielen verschiedenen Faktoren beeinflusst. Lugo et al. [63] stellten fest, dass ein Sauerstoffangebot im Gewebe unter 390 ml/min/m^2 (was eine Reduktion von nur 30% gegenüber dem Ausgangswert bedeuten kann [125]) bei chirurgischen Hochrisikopatienten nicht mehr adäquat ist, wodurch letzten Endes die intra- und postoperative Komplikationsrate ansteigt.

Schon 1975 zeigten Parr und Kollegen [77] in einer Studie an 139 Kindern mit angeborenen Herzfehlern, dass die häufigste postoperative Todesursache ein akutes Herzversagen ist, welches gehäuft bei einem niedrigen Herzindex (HI – entspricht dem HZV geteilt durch die Körperoberfläche) oder/und einem erniedrigten mittleren gemischt-venösen Sauerstoff-Partialdruck (PvO_2) auftritt. Zwei Jahre später gelang ebenfalls einer Gruppe um Appelbaum [2] eine Erhöhung des Herzindex durch Gabe von Nitroprussid, einem die Nachlast senkenden Medikament. Eine deutliche Reduktion der perioperativen Mortalität bei Risikopatienten (von 29% auf 16%) konnte 1988 von Shoemaker et al. [104, 105] durch eine hochnormale Einstellung der Parameter Herzindex, Sauerstofftransportkapazität (Do_2) und Sauerstoffaufnahme (Vo_2) erreicht werden. Es wurde je nach Bedarf mit Flüssigkeit, oder mit vasoaktiv und inotrop wirksamen Substanzen behandelt. Weitere Studien [6, 11, 72, 108, 125]

bestätigen eine bessere Prognose durch perioperatives Monitoring und gezielte Volumen- bzw. Inotropikagabe, was eine Besserung zumindest einer der folgenden Variablen bedeutet: Verkürzung des Krankenhaus- bzw. Intensivstationsaufenthaltes, Senkung von Morbidität, Mortalität oder Behandlungskosten.

Dem stehen zwei Studien [45, 34] gegenüber, die keine derartige Verbesserung der Prognose beobachteten. Hayes et al. zeigten im Gegenteil, dass der aggressive Versuch das Sauerstoffangebot im Gewebe zu steigern, sich bei einigen Patienten sogar nachteilig auswirkte. Des weiteren gelang es in beiden Studien bei mehr als der Hälfte der Patienten nicht, die therapeutischen Ziele (supranormale Herzindex-Werte) zu erreichen. Die Kontrolle und Therapie der Hämodynamik wurde bei diesen beiden Studien erst postoperativ gestartet, während die oben genannten Studien damit schon präoperativ begannen, was wohl zum Teil für diesen Widerspruch verantwortlich gemacht werden kann.

Es existieren verschiedene Methoden zur Bestimmung des HZV, wobei die pulmonalarterielle Thermodilutionsmessung des HZV momentan die klinisch verwendete Referenzmethode darstellt. Außerhalb der klinischen Praxis wird auch die direkte Fick-Methode als Referenzmethode verwendet. Diese 1870 von Fick [29] entwickelte Formel verwendet Sauerstoff als Indikator zur Flussbestimmung im menschlichen Körper. Sie stellt den Ausgangspunkt der Herzzeitvolumen-Messung dar. Die weiteren Entwicklungen zielten vor allem darauf ab, diese Methode für den klinischen Alltag zu vereinfachen und die Invasivität der Messung zunehmend zu verringern. Stewart [111] und Hamilton [44] verwendeten dann einen, als Bolus injizierten Indikator zur Fluss- und Volumenbestimmung. Fegler beschrieb 1954 [27] als erster die Verwendung einer gekühlten Lösung, eines Kältebolus, zur HZV-Messung bei Hunden. Am Menschen wurde diese Methode erstmals von Branthwaite und Bradley angewendet [12]. Zugang zur klinischen Praxis erhielt die

Methode jedoch erst 1970, als Swan und Ganz die Technik durch die Konstruktion des nach ihnen benannten Katheters in der Anwendung vereinfachten [112]. Es war nun möglich, die pulmonalarterielle Thermodilutionsmessung, die Bestimmung des pulmonalarteriellen Druckes und des pulmonalkapillären Verschlussdruckes mit einem einzigen mehrlumigen Pulmonalarterienkatheter (PAK) durchzuführen. Einige Jahre später wurde dieses Verfahren auch in der Pädiatrie angewendet [1, 20, 31, 107].

Die Invasivität des Verfahrens ist durch die nötige Pulmonalarterienkatheterisierung allerdings noch relativ hoch [69, 93, 96, 109], was einer breiten Anwendung dieser Technik in der klinischen Praxis, bei nicht intensivmedizinisch betreuten Patienten, im Wege steht. Dennoch finden sich weltweit wachsende Absatzzahlen an Pulmonalarterienkathetern [48]. Weltweit werden jährlich schätzungsweise über 2 Millionen Stück verkauft. An der Spitze liegen die USA mit etwa 6400 Pulmonalarterienkathetern auf 1 Millionen Einwohner pro Jahr, in Deutschland werden jährlich etwa 1900 PAK/1 Millionen Einwohner eingesetzt. In der Kinderheilkunde wird der PAK allerdings, aufgrund der damit verbundenen hohen Invasivität und der anatomischen Besonderheiten bei den jüngsten Patienten, seltener eingesetzt [71, 109].

Neben Verfahren, wie der transösophagealen [49] und der transtrachealen [81, 106] Doppler-Echokardiographie, der Bioimpedanzkardiographie [80, 94] oder der indirekten Methode nach Fick [54, 126] deren routinemäßiger Einsatz in der Klinik bisher aufgrund der geringen Zuverlässigkeit, der mangelnden Validität, der komplizierten Anwendung oder der hohen Kosten jedoch nicht möglich war, stellt vor allem die transpulmonale Indikatorverdünnungsmethode eine in der Praxis relativ schnell anzuwendende, und wenig invasive Methode der HZV-Bestimmung dar. Eine andere Möglichkeit, relativ zuverlässig und nahezu kontinuierlich das HZV zu messen ist die pulsatile Wärme-Thermodilutionsmethode [9, 15, 35, 36, 40, 90,

128], die allerdings mit der Insertion eines Pulmonalarterienkatheters verbunden ist. Im Gegensatz dazu benötigt die transpulmonale Indikatorverdünnungsmethode keinen Pulmonalarterienkatheter. Die Messungen sind also ohne zusätzliche invasive Maßnahmen beim intensivmedizinisch betreuten Patienten möglich, wenn man davon ausgeht, dass diese Patienten im Rahmen des intensivmedizinischen Monitorings mit einem zentralvenösen und einem arteriellen Zugang versorgt werden. Die transpulmonale Indikatorverdünnung zeigte in einer Vielzahl klinischer Studien eine sehr gute Übereinstimmung mit der pulmonalarteriellen [35, 36, 37, 38, 39, 65, 70, 97, 98, 110, 131] und der direkten Messung des HZV nach Fick [79, 98, 114]. Die pulmonalarterielle Messung korreliert wiederum gut mit dem Verfahren nach Fick [12, 31, 46, 98, 107, 126].

Um die Effekte der Volumentherapie und die Wirkung vasoaktiver Medikamente zu beurteilen, ist es sinnvoll, nicht nur das HZV, welches von verschiedenen Faktoren beeinflusst wird (Vorlast, Nachlast, Kontraktilität und Herzfrequenz), zu messen, sondern einen Parameter zu finden, der eine gezielte Vorlastbestimmung ermöglicht. Denn nicht selten können die Effekte der Volumentherapie durch physiologische, vor allem aber durch medikamentöse Kontraktilitäts- oder Nachlaständerungen verschleiert werden, wenn lediglich das HZV zur Überwachung herangezogen wird.

Nach Studien zum zentralvenösen Druck (ZVD) von Burri [17] und Rice [92] in den 60er Jahren und Anfang der 70er Jahre zum pulmonalkapillären Verschlussdruck (PCWP) [4, 13, 23, 30, 50, 59, 119] hielten die Messung des ZVD und des PCWP als sogenannte Vorlastindikatoren Einzug in die Intensivmedizin [23, 57, 89, 117]. Es stellte sich jedoch bald heraus, dass diese nicht unbedingt als Leitparameter der Volumensteuerung geeignet sind [3, 38, 39, 57, 61, 62, 95]. Die Ablösung dieser Parameter durch das intrathorakale Blutvolumen geht vor allem auf Arbeiten von Pfeiffer und Kollegen [84, 85, 87] und die Habilitationsschrift von Pfeiffer [83] zurück. Er führte das sogenannte COLD-System ein, welches die Messung der

Volumenparameter im klinischen Alltag ermöglicht. Des Weiteren wiesen er und andere Autoren einen sehr geringen Zusammenhang zwischen den Änderungen von ZVD und PCWP und den entsprechenden Änderungen des Schlagvolumenindex (SVI) nach, während sich ein sehr guter Zusammenhang zwischen dem Index des intrathorakalen Blutvolumens (ITBVI) und dem SVI fand [38, 39, 61, 62, 95]. Ein weiterer Volumenparameter, der bei erwachsenen Patienten gut mit dem Schlagvolumenindex korreliert, ist der Index des globalen end-diastolischen Volumens (GEDVI) [38, 39].

Gründe für die Unzulänglichkeit der Druckparameter ZVD und PCWP als Vorlastindikatoren (d. h. Volumenindikatoren) liegen zum einen darin, dass diese intrathorakal gemessenen Parameter nicht nur vom intravasalen Druck beeinflusst werden, sondern auch auf sonstige Drückänderungen im Thorax reagieren. Der intrathorakale Druck steigt zum Beispiel bei mechanisch beatmeten Patienten an, was im Rahmen der intensivmedizinischen Versorgung keine Seltenheit darstellt. Dies gilt natürlich vor allem für Patienten, die mit einem positiven end-expiratorischen Druck (PEEP) beatmet werden müssen. Es stellt sich außerdem die Frage, ob immer von einer vorhersagbaren Druck-Volumen-Beziehung im rechten Ventrikel (ZVD) ausgegangen werden kann und die Vorlast des rechten und des linken Ventrikels bei schwer herzkranken eventuell sogar beatmeten Patienten tatsächlich in enger Beziehung zueinander stehen. Der end-diastolische Druck des rechten Ventrikels, welcher durch den ZVD repräsentiert wird, steht des Weiteren in keinem linearen Zusammenhang mit dem Schlagvolumen oder der Vorlast des rechten Ventrikels, was die Rolle des ZVD als Vorlastparameter wiederum zumindest fragwürdig erscheinen lässt. Nach Starling wird die Vorlast als die Länge der kardialen Myofibrillen am Ende der Diastole definiert. Da das ventrikuläre end-diastolische Volumen proportional zur Fibrillenlänge ist [73], eignet sich besonders das globale end-diastolische Volumen (GEDV) zur Vorlastbestimmung. Auch die gute Korrelation des intrathorakalen Blutvolumens (ITBV) mit der Vorlast, welches

sich aus dem GEDV und dem pulmonalen Blutvolumen am Ende der Diastole zusammensetzt, ist dadurch erklärbar.

McLuckie et al. schlossen eine sogenannte „mathematische Kopplung“ der Parameter ITBVI und Herzindex aus [65]. Die beiden Parameter hängen demnach mathematisch nicht direkt voneinander ab und können sich prinzipiell unabhängig voneinander ändern, auch wenn sie gut miteinander korrelieren. Für den Zusammenhang zwischen dem GEDVI und dem SVI bzw. dem HZV wurde dieser methodisch interessante Nachweis noch nicht erbracht, Nelson et al. [73] zeigten allerdings, dass das rechtsventrikuläre end-diastolische Volumen nicht mathematisch mit dem Herzzeitvolumen gekoppelt ist.

2. Problemstellung und Zielsetzung

Die Betreuung von Patienten mit angeborenen Herzfehlern hat sich in den letzten Jahren insofern geändert, als dass korrigierende operative Eingriffe immer früher und in immer komplizierteren Fällen stattfinden [68]. Diese Tatsache macht ein intensivmedizinisches Monitoring sowie eine versierte und balancierte intensivmedizinische Therapie notwendig, welche entscheidende prognostische Faktoren darstellen.

Die Konsequenz daraus ist der Bedarf der Etablierung möglichst wenig invasiver und dennoch möglichst sensitiver Monitoringmethoden. Bei den jüngsten Patienten kann zum Beispiel eine Katheterisierung der Pulmonalarterie gar nicht durchgeführt werden. Auch die Anwendung von Indocyaningrün als Indikator wird vermieden. Das Ziel dieser Studie ist daher die Untersuchung der Güte von GEDVI und $ITBVI_{\text{thermal}}$ als Vorlastindikatoren, im Rahmen des breiten Spektrums, der in der Pädiatrie betreuten Patienten (Alter, kinder-kardiologische Erkrankungen). Diese beiden Parameter können ohne Anwendung eines Pulmonalarterienkatheters oder Indocyaningrün mit der transpulmonalen Thermodilutionsmethode bestimmt werden.

3. Theoretische Grundlagen

3.1 Anmerkungen zur Physiologie der Herzfunktion

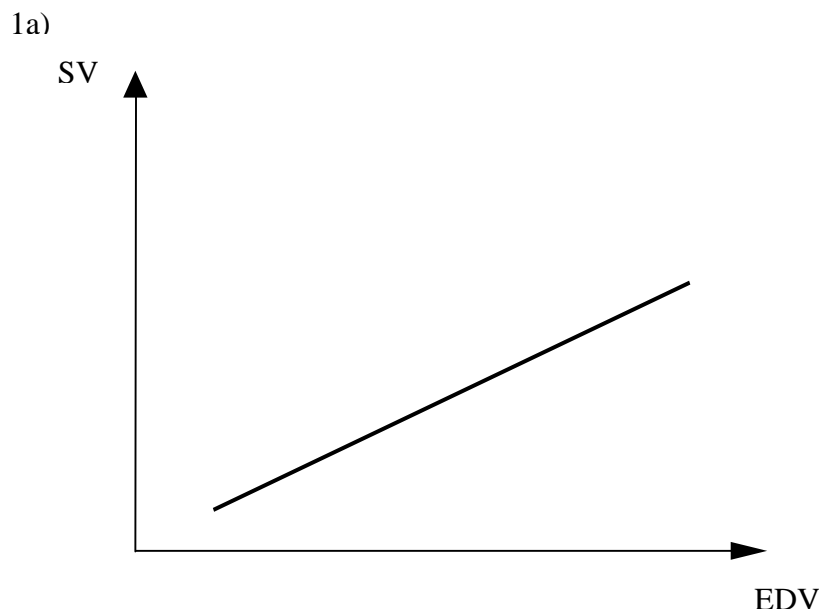
Die Leistung des Herzens lässt sich durch das Herzzeitvolumen (HZV) definieren, welches dem Produkt aus der Herzfrequenz (HF) und dem Schlagvolumen (SV) entspricht. Das Schlagvolumen wiederum wird von drei Faktoren beeinflusst, der Vorlast, der Nachlast und der Kontraktilität des Herzens.

Die Vorlast entspricht der Ruhe-Faserlänge der einzelnen Herzmuskelfasern vor der Kontraktion. Wobei die Faserlänge beim intakten Herzen dem Ruhe- oder end-diastolischen Ventrikelvolumen (EDV) gleichgesetzt werden kann. Das Herz reagiert auf einen Anstieg der Vorlast mit einer Zunahme der Kontraktionskraft, welche mit einer Steigerung des Schlagvolumens einhergeht. Hierbei handelt es sich um den sogenannten Frank-Starling-Mechanismus (nach Otto Frank - spätes 19. Jahrhundert - und Ernest Starling - frühes 20. Jahrhundert - benannt). Zugrunde liegt diesem Mechanismus, dass eine stärkere Dehnung der Sarkomere in den kardialen Myozyten die Anzahl der aktiven Verbindungen zwischen dem Aktin und dem Myosin erhöht, was wiederum zu einer vermehrten ATP-Spaltung und Kraftentwicklung führt.

Nach dem Frank-Starling-Gesetz geht eine Zunahme der Vorlast (der Herzmuskelfaserlänge oder des end-diastolischen Volumens) mit einer proportionalen Kontraktionskraftsteigerung bzw. Schlagvolumensteigerung einher (Abbildung 1 a). Limitiert wird dieser Mechanismus bei exzessiv zunehmender Vorlast durch den steilen Anstieg des Druckes bei fortgeschrittener Volumenbelastung. Dieser Druckanstieg kann zu einer Minderdurchblutung des Myokards und einem Anstieg des systemischen und des pulmonalen venösen

Druckes führen. Es kommt dementsprechend trotz einer weiteren Zunahme der Vorlast zu einem Abfall der entwickelten Kontraktionskraft.

Die Beziehung zwischen Druck und Volumen wird durch die Dehnbarkeit (engl. C = Compliance) des normalen Ventrikels beschrieben: $C = \Delta V / \Delta P$. Wobei die Dehnbarkeit des Ventrikels mit wachsendem Volumen abnimmt. Daher werden immer größere Druckerhöhungen benötigt, um den gleichen Volumenzuwachs auszulösen. Die Natur der Dehnbarkeit des Ventrikels bewirkt einen nicht-linearen Anstieg des Schlagvolumens bei zunehmenden Ventrikeldrücken, während ein erhöhtes end-diastolisches Volumen zu einem entsprechenden Schlagvolumenanstieg führt (Abbildung 1 a und b). Grafisch lässt sich dies auch anhand der zunehmenden Steigung der sogenannten Ruhe-Dehnungs-Kurve im Arbeitsdiagramm des Herzens (Abbildung 2) nachvollziehen.



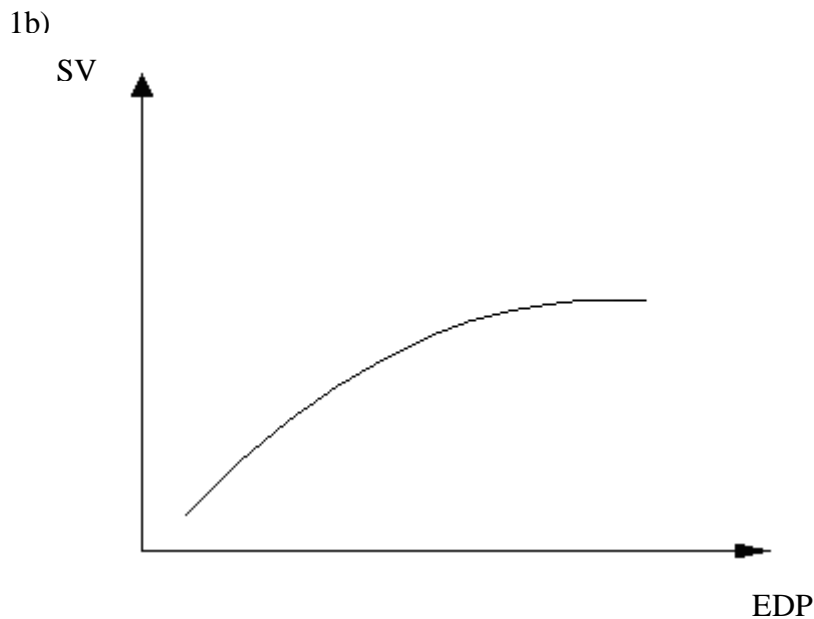


Abbildung 1 a und b: Änderungen des Schlagvolumens bei ansteigenden Volumina (1a) bzw. Drücken (1b) im Ventrikel am Ende der Diastole.

Die Nachlast ist der Widerstand, gegen den der Herzmuskel das Schlagvolumen auswirft. Der Begriff der Kontraktilität ist etwas schwieriger zu beschreiben. Sie entspricht der Fähigkeit des Herzens, unabhängig von der initialen Faserlänge und der Nachlast, Kraft zu generieren.

Um den Zyklus der Herzaktion darzustellen hat sich die sogenannte Druck-Volumen-Kurve bewährt (Abbildung 2), welche auch als Arbeitsdiagramm bezeichnet wird. Die diastolische Ventrikelfüllung liegt zwischen den Punkten A und B (Ruhe-Dehnungs-Kurve). Bis zum Punkt C wird nun bei gleichbleibenden Volumen ein zunehmender Druck aufgebaut (isovolumetrische Kontraktion). Zwischen den Punkten C und D wirft der Ventrikel das Volumen in die Aorta bzw. die Arteria pulmonalis aus (isotonische Kontraktion). Ist der Punkt D - das Ende der

Systeme - erreicht, sinkt der Druck im Ventrikel bis zum Punkt A, ohne dass sich das Füllungsvolumen ändert (isovolumetrische Entspannung). Das Schlagvolumen und das end-diastolische Volumen sind ebenfalls in Abbildung 2 dargestellt, wobei der Quotient aus SV und EDV der Auswurfraction (engl. EF = ejection fraction) des Ventrikels entspricht.

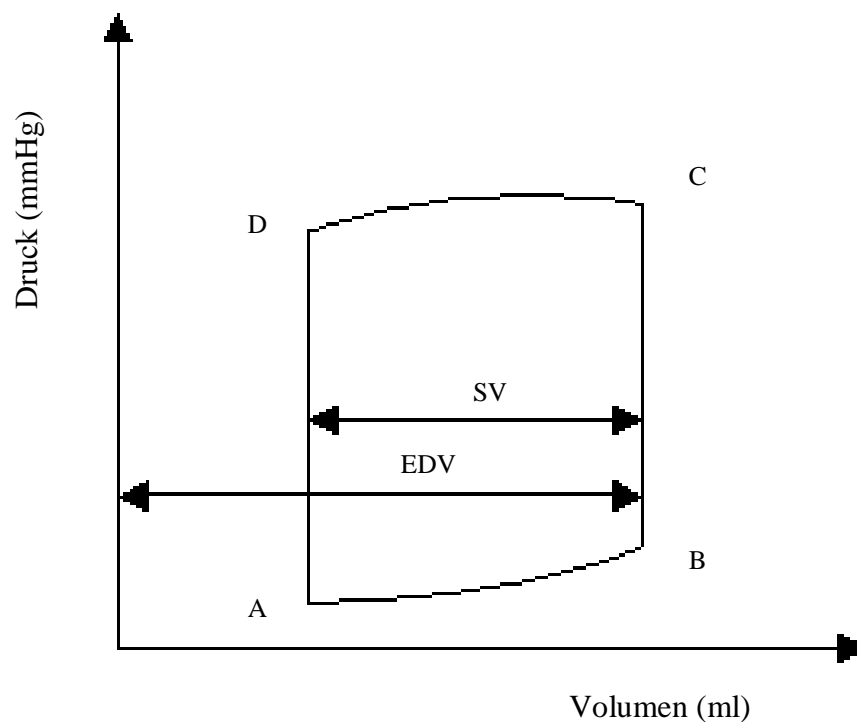


Abbildung 2: Arbeitsdiagramm des Herzens. Es sind auch das Schlagvolumen (SV) und das end-diastolische Volumen (EDV) dargestellt.

Bei konstanter Nachlast und Kontraktilität besteht ein linearer Zusammenhang zwischen dem EDV (der Vorlast) und dem SV, das heißt die kardiale Vorlast bestimmt den kardialen Auswurf. Das SV kann daher als relativ einfach zu bestimmender Vergleichsparameter für die in dieser Arbeit untersuchten Vorlast-Parameter herangezogen werden.

3.2 Parameter zur Beurteilung des Volumenstatus

3.2.1 Zentralvenöser Druck

Das Prinzip der Volumensteuerung durch den zentralvenösen Druck (ZVD, engl. CVP) ist seit den 60er Jahren üblich, geriet allerdings immer wieder in Kritik [3, 38, 39, 57, 61, 62, 95] den Volumenstatus nicht korrekt wiederzugeben. Dennoch war der ZVD, der dem rechtsventrikulären end-diastolischen Druck wiedergibt, als schnell und direkt mit einem zentralvenösen Katheter messbarer Parameter, einer der Leitparameter der Volumensteuerung [5, 101].

Der ZVD entspricht dem Druck im rechten Vorhof, welcher bei einer normalen Trikuspidalklappe dem end-diastolischen Druck im rechten Ventrikel entspricht. Er ist ein Maß für die Fähigkeit des rechten Herzens, mit dem zentralvenösen Rückstrom fertig zu werden und ein Indikator für die systemisch venöse Compliance. Er wird von verschiedenen Faktoren beeinflusst [17, 83], der Dehnbarkeit und Kontraktilität des rechten Ventrikels, dem Tonus in den zentralen Venen (vgl. gefäßaktive Medikamente), dem Blutvolumen und Blutfluss und dem Druck in den großen Körperhöhlen (vgl. mechanische Beatmung). Die Vielzahl an beeinflussenden Größen schränkt allerdings die Aussagekraft des ZVD als Parameter zur Volumenkontrolle ein. Wie zuvor schon in Kapitel 3.1 erwähnt, steigt das Schlagvolumen im Rahmen des Frank-Starling-Gesetzes bei zunehmender Vorlast zunächst ohne eine Erhöhung des end-diastolischen intraventrikulären bzw. des zentral-venösen Druckes. Dementsprechend ist der ZVD ungeeignet Vorlaständerungen in diesem Bereich widerzugeben. Er wird erst ansteigen, wenn der steile Teil der Ruhe-Dehnungs-Kurve erreicht ist, wobei selbst dann kein linearer Zusammenhang mit dem Schlagvolumen besteht. Es ist des weiteren festzuhalten, dass der ZVD, welcher im rechten Vorhof gemessen wird, nur bedingt zur

Beurteilung des linken Ventrikels geeignet ist. Der ZVD kann zum Beispiel trotz Linksherzversagen und Lungenstauung im Normbereich liegen.

Der Normbereich des zentralvenösen Drucks liegt zwischen 0 und 8 mmHg bei Erwachsenen. Auch bei Kindern bewegen sich die Normwerte in einem ähnlichen Bereich, wobei diese Grenzen sehr variabel und schwer festzulegen sind.

3.2.2 Pulmonalkapillärer Verschlussdruck

Der pulmonalkapilläre Verschlussdruck (PCWP) dient zur Bestimmung des linksatrialen Füllungsdruckes, der wiederum eine Schätzung des links-ventrikulären Füllungszustandes ermöglicht [13, 23, 30, 50, 59, 119]. Die Messung wurde 1970 durch Einführung des Swan-Ganz-Katheters ermöglicht [112], der mit dem Blutfluss in die Pulmonalarterie eingeschwenkt wird und mit dem Ballon bis in den distalen Abschnitt des Pulmonalarterien-Hauptstammes vorgeschoben wird. Bei Erwachsenen fand sich ein Normbereich von 6 bis 15 mmHg, der bei Kindern etwa zwischen 2 und 14 mmHg anzusiedeln ist.

3.2.3 Intrathorakales Blutvolumen

Das intrathorakale Blutvolumen (ITBV) beinhaltet das sich im Thorax befindliche, an der Zirkulation teilhabende Blutvolumen. Dieser Teil der Zirkulation macht im Liegen etwa ein Drittel des gesamten Blutvolumens aus. Messbar ist das ITBV mit der Indikatorverdünnungsmethode, wobei ein intravasaler Indikator, wie z. B. Indocyaningrün verwendet wird. Der ITBVI-Normbereich liegt für Erwachsene zwischen 800 und 1000 ml/m². In der Pädiatrie existiert allerdings bisher noch kein klar definierter Bereich dieser Art.

Pfeiffer zeigte zuerst, dass es sich beim ITBVI um einen sehr guten Vorlastparameter handelt [38, 39]. Dies bestätigten dann mehrere Studien von Lichtwarck-Aschoff et al. und anderen Autoren [61, 62, 95]. Als zuverlässiger Vorlastindikator, sogar bei mechanisch beatmeten Patienten, hält das ITBVI zunehmend Einzug in die Kontrolle des Flüssigkeitshaushaltes. In einer 2000 veröffentlichten Studie zeigten McLuckie und Kollegen [65], dass das ITBVI nicht mathematisch mit dem Herzzeitvolumen gekoppelt ist, also als eigenständiger Parameter zu sehen ist.

3.2.4 Globales end-diastolisches Volumen

Der Begriff des globalen end-diastolischen Volumens (GEDV) bezeichnet das Volumen, welches sich zum Ende der Diastole im Herz befindet. Es wird, wie auch das ITBV, mit der Indikatorverdünnungsmethode bestimmt, wobei in diesem Fall Kälte als Indikator verwendet wird, die sich im intra- und extravasalen Raum verteilt. Das GEDV wird aus der Differenz des gesamten thorakalen Thermovolumens (ITTV) und des pulmonalen Thermovolumens (PTV) errechnet. Der GEDVI-Normbereich ist wiederum in der Pädiatrie noch nicht definiert, während normale GEDVI-Werte bei Erwachsenen wohl zwischen 600 und 750 ml/m² liegen.

Einen sehr guten Zusammenhang zwischen GEDVI und der Vorlast konnten bei Erwachsenen Gödje et al. [38, 39] zeigen. Diese gute Korrelation überrascht nicht, wenn man beachtet, dass die Vorlast eines Ventrikels eben dem end-diastolischen Volumen des Ventrikels entspricht. Daher ist vor allem zu klären, ob das GEDV, welches sich aus dem Volumen aller vier Herzkammern zusammensetzt, tatsächlich auf die im Kapitel 3.1 beschriebenen Verhältnisse in einem Ventrikel zu übertragen ist und ob die Messmethode mögliche Fehlerquellen oder Ungenauigkeiten in sich

birgt, welche die Verwendung des GEDV als Vorlastparameter in Frage stellen würden.

3.3 Das COLD-System und das Prinzip der Indikator dilutionsmethode

Es wird zwischen der pulmonalarteriellen und der transpulmonalen Indikator dilutionsmethode unterschieden. Die beiden Verfahren unterscheiden sich im Ort der Indikatorregistrierung. Während beim pulmonalarteriellen Verfahren die Indikatorkonzentration in der Arteria pulmonalis über das distale Lumen eines Swan-Ganz-Katheters erfolgt, findet beim transpulmonalen Verfahren die Messung in der Aorta abdominalis statt. In diesem Fall wird kein Pulmonalarterienkatheter benötigt. Es wird ein Katheter über eine Schleuse in der Arteria femoralis in die Aorta vorgeschoben.

Der Indikator wird bei beiden Verfahren zentralvenös in Form eines Bolus injiziert (Abbildung 3). Er passiert den rechten Vorhof (RA) den rechten Ventrikel (RV) und wird bei der pulmonalarteriellen Messung kurz darauf in der Pulmonalarterie registriert. Wird jedoch transpulmonal gemessen, passiert der Indikator außerdem die komplette Lungenstrombahn, den linken Vorhof (LA) und den linken Ventrikel (LV), bevor die Registrierung in der Aorta erfolgt. Alle weiteren Berechnungen basieren auf dem, auf diese Weise gemessenen, zeitlichen Verlauf der Indikatorkonzentration.

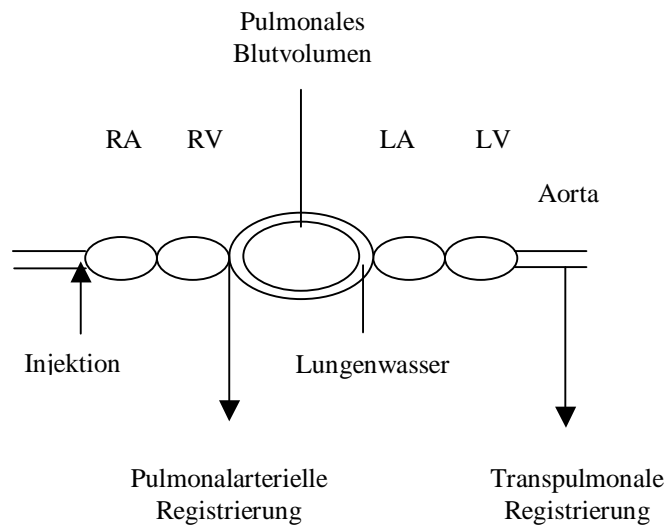


Abbildung 3: Schematische Darstellung des Prinzips der Indikatorverdünnungsmethode mit dem COLD-System

Der zentrale Venenkatheter und der arterielle Zugang gehören zum intensivmedizinischen hämodynamischen Standard-Monitoring und bedeuten demnach keine zusätzliche Erweiterung der Invasivität im Rahmen der transpulmonalen Thermodilutionsmethode. Die mit einem Pulmonalarterienkatheter verbundenen Risiken [69, 93, 96, 109] erklären außerdem, warum die pulmonalarterielle im Gegensatz zur transpulmonalen Messung als invasiver einzustufen ist.

Unter dem COLD-System versteht man ein von Pfeiffer et al. [87] vorgestelltes medizintechnisches computergesteuertes Messgerät, welches die oben beschriebenen und in Abbildung 3 dargestellten Vorgänge steuert, die Messwerte registriert, die Daten speichert und auswertet.

3.4 Herzzeitvolumen-Berechnung

Grundlagen der Fluss- und Volumenberechnung stellen vor allem das Prinzip:

$$V = m_i/c_i$$

mit V Volumen

m_i Indikatormenge

c_i Indikatorkonzentration nach der Durchmischung

und die Formel von Fick [29] zur Flussbestimmung im menschlichen Körper mit dem Indikator Sauerstoff dar:

$$Q = \frac{VO_2}{C_aO_2 - C_vO_2}$$

mit Q Fluss (Volumen/Zeit)

VO_2 Sauerstoffaufnahme/Zeit

C_aO_2 arterieller Sauerstoffgehalt

C_vO_2 gemischtvenöser Sauerstoffgehalt

Darauf aufbauend entwickelten Stewart und Hamilton [44, 111] die nach ihnen benannte Formel zur Fluss- und Volumenbestimmung durch Applikation eines Indikatorbolus:

$$Q = \frac{m_i}{\int_0^{\infty} c_i dt}$$

mit Q Fluss

m_i Menge des Indikators

$$\int_0^{\infty} c_i dt \quad \text{Fläche unter der Indikator-dilutionskurve}$$

Der mit der Thermodilutionsmethode nach Bolusapplikation einer gekühlten Lösung ermittelte Fluss im Herzkreislaufsystem, das Herzzeitvolumen (HZV), wird der Stewart-Hamilton Formel entsprechend, wie folgt berechnet:

$$\text{HZV} = \frac{K_{\text{inj}} \cdot (T_b - T_i) \cdot (V_i - V_{\text{tot}})}{\int_0^{\infty} (T_b(t) - T(t)) dt}$$

mit T_b	Basaltemperatur, Bluttemperatur vor Bolusinjektion
T_i	Injektattemperatur
V_i	Injektatvolumen
V_{tot}	Kathetertotraum
K_{inj}	Injektatkonstante, aus spezifischen Gewicht und spezifischer Wärme von Injektat und Blut zusammengesetzt

$$\int_0^{\infty} (T_b(t) - T(t)) dt \quad \text{Fläche unter der Thermodilutionskurve}$$

Das Herzzeitvolumen entspricht dem pro Minute vom Herz in den Körper gepumpten Volumen und liegt beim gesunden Erwachsenen zwischen 5 und 7 l/min.

3.5 Direkt aus dem Herzzeitvolumen errechnete Parameter (HI und SVI)

Aus dem Herzzeitvolumen (cardiac output, im Englischen) kann der Herzindex (HI), der im Englischen als Cardiac index (CI) bezeichnet wird, berechnet werden. Beim

Erwachsenen findet sich ein Normalwertbereich zwischen 2,8 und 4,2 l/min/m². Der Herzindex wird durch die Division des HZV durch die Körperoberfläche (KOF) des Patienten normiert:

$$HI = HZV/KOF \text{ [l/min/m}^2\text{]}$$

Des Weiteren kann bei Kenntnis der Herzfrequenz (HF) der Schlagvolumenindex (SVI) berechnet werden. Er liegt beim gesunden Erwachsenen zwischen 30 und 65

ml/m². Der Schlagvolumenindex bezeichnet das Volumen, das pro Systole ausgeworfen wird (das Schlagvolumen = SV), dividiert durch die Körperoberfläche:

$$SVI = HZV * 1000/(HF * KOF) \text{ [ml/m}^2\text{]}$$

3.6 Entwicklungsbedingte Änderungen des Herzindex und des Herzzeitvolumens

Das Neugeborene weist im Vergleich zum Erwachsenen einen hohen Herzindex (eine Stunde nach der Geburt: im Mittel 4 l/min/m²) auf. Das Herzzeitvolumen selbst ist, entsprechend der physiologischen und anatomischen Gegebenheiten, noch relativ gering. Mit zunehmendem Alter und Gewicht sinkt das HZV pro Kilogramm Körpergewicht langsam auf Werte, wie sie beim Erwachsenen normalerweise zu finden sind. Während das HZV selbst bis in das Erwachsenenalter kontinuierlich zunimmt. Diese Änderungen sind in Abbildung 4 grafisch dargestellt. Die Autoren dieser Darstellung arbeiteten mit dem HZV pro Kilogramm Körpergewicht - nicht pro Quadratmeter Körperoberfläche, was die meist verwendete Einheit des Herzindex darstellt. Dies hat aber in diesem Zusammenhang keinen Einfluss auf die Aussage.

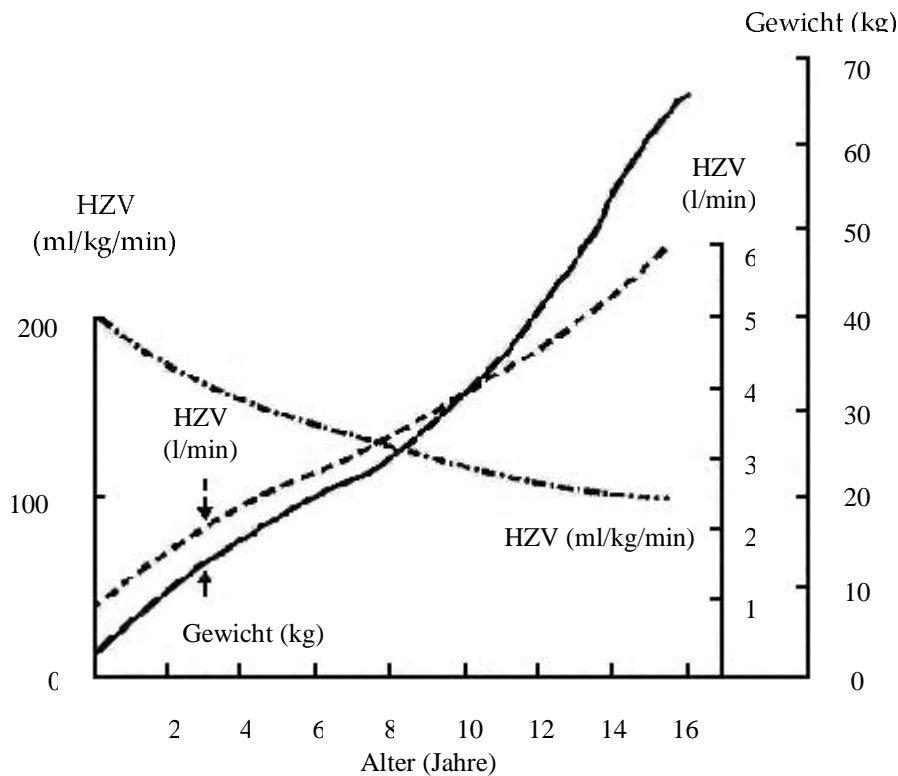


Abbildung 4: Entwicklungsbedingte Änderungen des Herzzeitvolumens und des Herzzeitvolumens pro Kilogramm Körpergewicht (Abbildung aus Nichols, D.G., et al., „Critical heart disease in infants and children“, Mosby-Year Book, Inc., St. Louis, 1995, S. 21 [76]).

3.7 Prinzip der Volumenberechnung mit dem COLD-System

Es existieren zwei verschiedene Verfahren der Volumenbestimmung im Rahmen der Indikatorverdünnungsmethode. Zur Berechnung werden jeweils bestimmte, mit der Indikatorverdünnung gewonnene Zeit-Parameter, und der gemessene Fluss im System, das Herzzeitvolumen (HZV, der cardiac output (CO)), benötigt. Von entscheidender Bedeutung sind die Verteilungseigenschaften der verschiedenen Indikatoren im Herz-Kreislaufsystem. Indocyaningrün (ICG) zum einen ist ein Farbstoff, der aufgrund seiner sofortigen Bindung an Plasmaproteine streng

intravasal bleibt und relativ rasch hepatobiliär eliminiert wird. Der Indikator Kälte auf der anderen Seite breitet sich im gesamten intra- und extravasalen Raum aus.

3.7.1 Volumenberechnung mit der mittleren Transitzeit (MTt)

Dieses Verfahren geht auf Arbeiten von Stewart [111] und Hamilton [44] zurück, die später von Meier und Zierler [67, 130] aufgegriffen wurden. Das Produkt aus der mittleren Transitzeit (MTt, mean transit time) der Indikatorpartikel und dem Fluss (HZV) entspricht dem Volumen zwischen dem Injektionsort und dem Ort der Indikatorkonzentrationsmessung.

Die aufgezeichnete Indikatorkonzentrationskurve (Abbildung 5 a) gibt die, von den Indikatorpartikeln benötigten Passagezeiten zwischen Injektions- und Messort wieder, wobei die MTt der Schwerpunktabzisse der Fläche unter der Kurve entspricht. Die MTt, das arithmetische Mittel aller Transitzeiten, wird automatisch vom COLD-System berechnet.

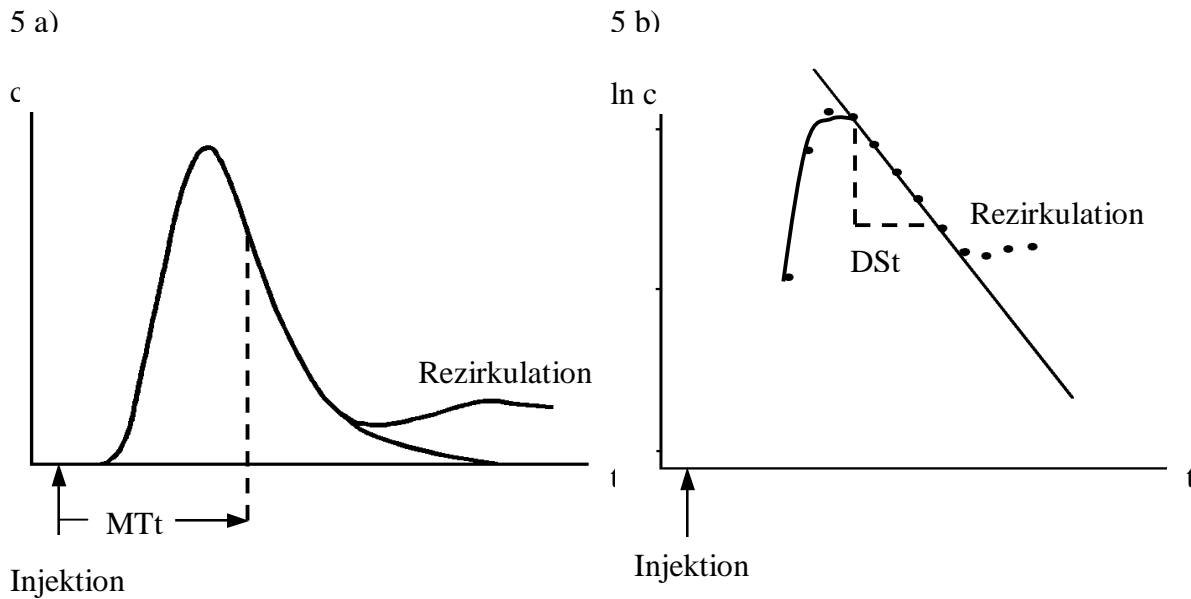


Abbildung 5 a und b: Schematische Darstellung einer Indikatorverdünnungskurve (5 a). Es ist der Konzentrationsverlauf über die Zeit nach der Indikatorinjektion, der exponentielle Abfall der Indikatorkonzentration und die Rezirkulation des Indikators dargestellt. In der semilogarithmischen Darstellung (5 b) sind die gemessenen Konzentrationen logarithmiert und gegen die Zeit aufgetragen worden. Die Steigung der resultierenden Geraden entspricht der DSt.

3.7.2 Volumenberechnung mit der exponentiellen Auswaschzeit (DSt)

Newman et al. [75] fanden eine Methode, welche die Berechnung des größten vom Indikator passierten Volumens erlaubt. Sie wiesen nach, dass bei der Berechnung in Reihe geschalteter Volumina mit der Indikatorverdünnungsmethode, die im Verhältnis kleinen Volumina vernachlässigt werden können und das errechnete Gesamtvolumen relativ gut dem Volumen der größten Kammer entspricht. Newman et al. zeigten eine große Ähnlichkeit zwischen den Indikatorverdünnungskurven eines Modells aus drei in Serie geschalteten Kammern (klein – groß – klein) und der beim Menschen gemessenen Kurve (rechtes Herz – Lunge – linkes Herz). Im Gegensatz zur MTt-Methode beruht die Berechnung des Volumens mit der DSt-

Methode auf dem Produkt aus dem Herzzeitvolumen und der DSt (Down Slope time). Während Zierler [130] behauptete, dass diese Methode keine korrekte Volumenbestimmung erlaubt, stellten später Pfeiffer et al. [85] fest, dass die Volumina beider Methoden gut miteinander korrelieren.

Das Auswaschen des Indikators aus dem Blut folgt einer exponentiellen Funktion, die in der grafischen Darstellung zum Teil von der Rezirkulation der Indikatorpartikel überlagert ist (Abbildung 5 a). Die vom COLD-System berechnete DSt kann grafisch, wie in Abbildung 5 b dargestellt werden. Sie entspricht dem Gefälle einer Gerade, die in die semilogarithmische Form der Indikatorkonzentrations-Kurve gelegt wurde. Wobei mit zunehmenden Fluss oder abnehmenden Volumen, zwischen Injektions- und Messort, das Gefälle der Geraden stärker wird, also weniger Zeit benötigt wird, bis alle Indikatorpartikel den Messort passiert haben.

3.7.3 Spezifische mit dem COLD-System berechnete Volumina

Die Kombination der beiden Indikatoren (Indocyaningrün: intravasal - Kälte: intra- und extravasal) und der verschiedenen Messorte (Pulmonalarterie und Aorta) ermöglichen die Berechnung einer Reihe spezifischer Volumina. In den schematischen Darstellungen sind die fünf bzw. sechs (mit dem Lungenwasser) Durchmischungskammern wie schon in Abbildung 3 (S. 27) dargestellt.

Mit der MTt-Methode werden berechnet:

$$ITTV = HZV * MTt_{TD\ AO}$$



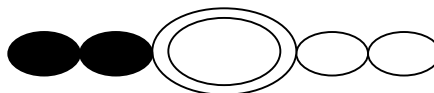
$$ITBV_{dye} = HZV * MTt_{DD\ AO}$$



$$EVLW_{dye} = ITTV - ITBV_{dye}$$



$$RHEDV = HZV * MT_{TDPA}$$



Volumenberechnungen mit der DSt-Methode:

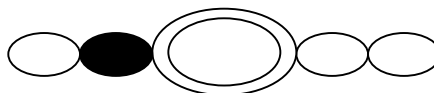
$$PTV = HZV * DSt_{TD AO}$$



$$PBV = HZV * DSt_{DD AO}$$

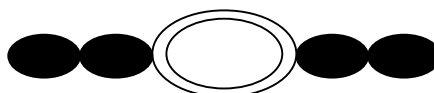


$$RVEDV = HZV * DSt_{TD PA}$$



Eine Kombination beider Verfahren wird benötigt, um das globale end-diastolische Volumen zu berechnen:

$$GEDV = ITTV - PTV$$



Das ITBV kann auch indirekt aus dem GEDV berechnet werden, es wird daher in diesem Fall kein Farbstoff-Indikator benötigt. Diese Verfahren basiert auf einem linearen Zusammenhang der beiden Parameter, welcher in einer experimentellen Studie gefunden wurde [86, 99]:

$$ITBV_{thermal} = 1,16 * GEDV + 86 \text{ ml}$$



Anhand des $ITBV_{\text{thermal}}$ kann nun auch das $EVLW_{\text{thermal}}$ berechnet werden, ohne dass eine Farbstoffmessung benötigt wird:

$$EVLW_{\text{thermal}} = ITTV - ITBV_{\text{thermal}}$$



3.8 Weitere mit dem COLD-System gemessene oder berechnete Werte

Das COLD-System bietet außerdem die Möglichkeit wichtige Parameter des Sauerstoff-Haushalts im menschlichen Körper zu messen oder zu errechnen, die an dieser Stelle allerdings nicht beschrieben werden. Im folgenden wird auf einige andere ausgewählte Parameter eingegangen.

3.8.1 Berechnung des zirkulierenden Blutvolumens mit dem COLD-System

Das zirkulierende Blutvolumen (totales Blutvolumen = TBV) kann unter Verwendung etwas aufwendigerer pharmakokinetischer Modelle aus Indocyaningrün-Verdünnungskurve berechnet werden [47, 109]. Die Bestimmung des $ITBV$ oder des $GEDV$ als Parameter der kardialen Vorlast ist jedoch weniger kompliziert und von höherer Relevanz für die Volumentherapie, da der starke Einfluss der Compliance des Niederdrucksystems die Aussagekraft des TBV in diesem Rahmen deutlich einschränkt.

3.8.2 Plasmaverschwinderate und Plasma-Clearance-Index von ICG

Die Plasmaverschwinderate (PDRig, engl. Plasma disappearance rate) und der Plasma-Clearance-Index (CPIig) von Indocyaningrün (ICG) können als Leberfunktionstests verwendet werden, da der Farbstoff selektiv von der Leber in die Galle sezerniert wird [41, 60]. Die PDRig gibt den Anteil des Indikators an, der initial pro Minute von der Leber aus dem zirkulierenden Blut entfernt wird. Sie stellt ein Maß der exkretorischen Funktion der Leber dar und wird nach der Formel:

$$\text{PDRig} = 100 * \ln 2 / t_{1/2} [\%] \quad \text{mit} \quad t_{1/2} = \text{Halbwertszeit des ICG,}$$

aus dem Abfall der Farbstoffkonzentrations-Kurve berechnet. Die CPIig dient ebenfalls der Beurteilung der hepatischen Exkretion. Sie ist abhängig vom zirkulierenden Blutvolumen, das in obiger Formel unbeachtet bleibt, jedoch einen wesentlichen, die PDRig beeinflussenden, Faktor darstellt. Die Clearance von ICG aus dem Blut [ml/min/m²] entspricht demnach dem Produkt aus dem zirkulierenden Blutvolumen und der Plasmaverschwinderate von ICG.

3.8.3 Berechnung der vaskulären Widerstandsparameter (SVRI und PVRI)

Der sogenannte systemvaskuläre Widerstandsindex (SVRI) kann nach folgender Formel aus dem mittleren arteriellen Druck (MAP), dem zentralvenösen Druck (ZVD) und dem Herzindex (HI) berechnet werden:

$$\text{SVRI} = 79,9 * (\text{MAP} - \text{ZVD}) / \text{HI} [\text{dyn} * \text{sec} * \text{cm}^{-5} * \text{m}^{-2}]$$

Wird außerdem ein pulmonalarterieller Katheter gelegt, der die Messung des mittleren pulmonalarteriellen Drucks (MPAP) und des pulmonalkapillären

Verschlussdrucks erlaubt, kann auch der pulmonalvaskuläre Widerstandsindex (PVRI) errechnet werden:

$$PVRI = 79,9 * (MPAP - PCWP) / HI \text{ [dyn * sec * cm}^{-5} * \text{m}^{-2}]$$

4. Material und Methodik

4.1 Patienten

Im Rahmen dieser Arbeit wurden postoperativ bestimmte Messdaten von 105 Patienten, die sich zwischen Januar 1997 und November 1999 auf der Kinderintensivstation des Deutschen Herzzentrums in München in Behandlung befanden, ausgewertet. Der Median des Alters der Patienten lag bei 47 Monaten. Der jüngste Patient war 0,3 Monate und der älteste Patient 339 Monate alt. Der für das Körpergewicht der Patienten errechnete Median lag bei 14 kg (minimal 3 kg, maximal 88 kg). In Abbildung 6 ist die Alters- und die Gewichtsverteilung der 105 Patienten dieser Studie dargestellt.

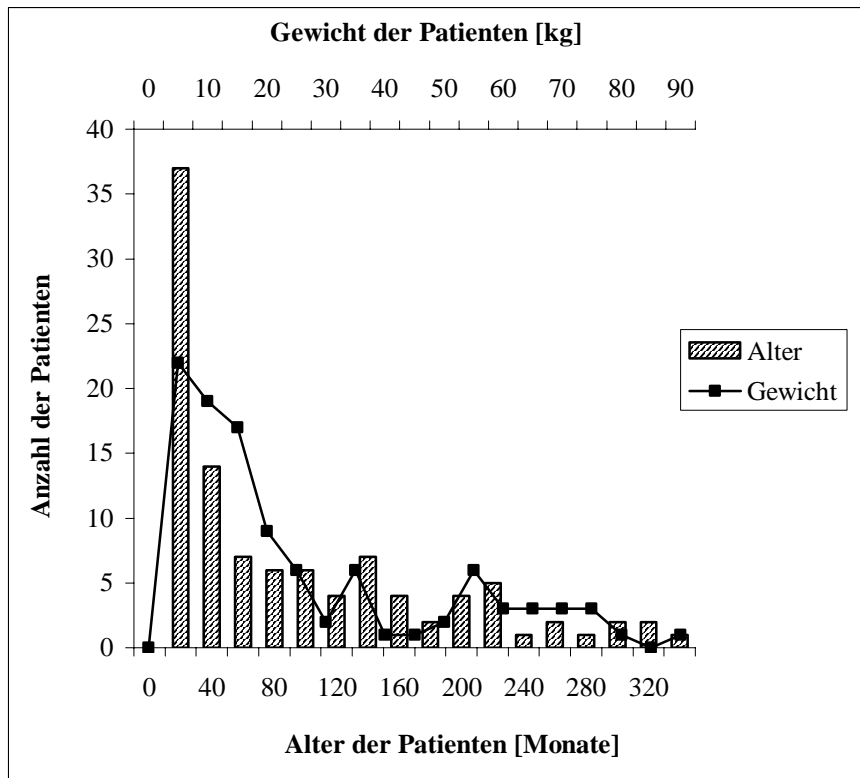


Abbildung 6: Darstellung der Alters- und der Gewichtsverteilung der Patienten.

Das wesentliche Einschlusskriterium dieser Untersuchung war der postoperative Zustand der Patienten. Hinsichtlich der Diagnosen, der Operationen und dem weiteren Therapieregime fand keine weitere Selektion mehr statt. Die Patienten befanden sich - abhängig von der Grunderkrankung, der Operationstechnik und dem Operationsverlauf - in einem klinisch sehr unterschiedlichen Zustand und mussten verschieden schwere pathophysiologische Veränderungen des Herzkreislaufsystems kompensieren. Außerdem wirkten auch andere postoperative Reaktionen wie z. B. Stoffwechseleränderungen oder systemische Entzündungsreaktionen (SIRS) auf die „Regeneration“ des Organismus ein. Von großer Bedeutung ist in diesem Zusammenhang, dass der medikamentösen Behandlung der Patienten dementsprechend kein einheitliches Therapieregime zugrunde lag bzw. zugrunde gelegt werden konnte. Es wurden abhängig vom Einzelfall unterschiedliche therapeutische Maßnahmen ergriffen, einschließlich der Anwendung kardial und vaskulär wirksamer Substanzen. Beispielsweise kamen situationsabhängig verschiedene Katecholamine, Vor- oder Nachlastsenker in unterschiedlichen Dosierungen und Kombinationen zum Einsatz. Sicherlich handelt es sich hier um kein Normalkollektiv an „gesunden“ Patienten, sondern ganz im Gegenteil eher um einen Querschnitt der auf einer pädiatrisch-kardiologischen Intensivstation zu behandelnden Patienten.

Um eine etwas feinere Aufgliederung der Patienten zu erreichen wurden diese in drei Gewichtsgruppen (3 bis 10 kg, 10 bis 30 kg und 30 bis 90 kg) unterteilt. Dies ermöglicht im Rahmen der Auswertung zu überprüfen, ob das Gewicht bzw. das Alter der Patienten die Ergebnisse beeinflussen. In Tabelle 1 sind die Anzahl, der Median des Gewichts und des Alters der Patienten in den jeweiligen Gruppen wiedergegeben.

	Anzahl der Patienten	Gewichts-Median (kg)	Alters-Median (Monate)
3 bis 10 kg	40	4,7	5,0
10 bis 30 kg	34	14,9	58,5
30 bis 90 kg	31	54,1	196,0
insgesamt	105	14,0	47,0

Tabelle 1: Es sind die Anzahl, der Median des Gewichts und des Alters der Patienten in den drei Gewichtsgruppen und insgesamt aufgeführt.

Aufgrund der Vielzahl an Diagnosen und therapeutischen Maßnahmen, die oft bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern gestellt bzw. durchgeführt werden, wurden die einzelnen Fälle nach ihrer Komplexität unterteilt. Diese Einteilung erfolgte nach einem von Jenkins et al. 1995 veröffentlichten Artikel [51], in dem die Fälle sowohl aufgrund des technischen Schwierigkeitsgrades des nötigen operativen Eingriffs, als auch durch die Schwere der Erkrankung an sich, in vier Kategorien unterteilt werden - wobei die Kategorie eins als am wenigsten komplex und die Kategorie vier als am komplexesten definiert sind. Sieben Patienten konnten allerdings nicht in dieses Schema eingeordnet werden und mussten extra aufgeführt werden. Dabei handelt es sich um sechs Patienten, bei denen aus diagnostischen oder therapeutischen Gründen, oder aber im Rahmen von Kontrolluntersuchungen, Herzkatheteruntersuchungen nötig waren, und um einen Patienten, der eine Herztransplantation erhielt. In Tabelle 2 sind die Verteilung der Patienten auf die Kategorien, und der komplexeste durchgeführte chirurgische Eingriff, der zur Einordnung in die jeweilige Kategorie führte, aufgeführt.

Kategorie	Therapeutische Maßnahme	Anzahl der Fälle
1	Direkte thorakale Gefäß-Operation (2x)	2
2	VSD-Korrektur (11x) unspezifische Septumchirurgie (AVSD) (10x) subaortale Stenoseresektion (1x) TOF-Korrektur (9x) Operation im Herzklappenbereich (5x) thorakale Gefäß-Operation mit Prothese (1x) offene Valvotomie (2x) Revision einer Operation (3x)	42
3	Klappenersatz (23x) Truncus arteriosus-Korrektur (3x) rechter Ventrikel-Pulmonalarterien Conduit (13x) Vorhofumkehr (1x)	40
4	arterielle Switch-Operation (8x) totale cavo-pulmonale Anastomose (6x)	14
In den Jenkins-Kategorien nicht aufgeführt	Therapeutische Maßnahme	Anzahl der Fälle
a	Herzkatheteruntersuchung (HK)	6
b	Herztransplantation	1
Pat. Insgesamt		105

Tabelle 2: Einordnung der Fälle nach dem Schweregrad in vier Kategorien nach Jenkins et al. [51], und Auflistung der in dem von Jenkins et al. beschriebenen Schema nicht aufgeführten Maßnahmen.

4.2 Katheterisierung

4.2.1 Pulmonalarterienkatheter

Der Pulmonalarterienkatheter wurde bei 5 Patienten eingesetzt. Es wurde ein 5,5 French Swan-Ganz-Katheter (abhängig vom Gewicht beziehungsweise der Größe der Patienten) in die Pulmonalarterie vorgeschoben. Dadurch können der pulmonalarterielle Druck (PAP), der pulmonalkapilläre Verschlussdruck (PCWP)

und über ein proximales Lumen der zentralvenöse Druck (ZVD) bestimmt werden. Im Rahmen der Indikator-Verdünnungsmethode wird über die proximale Öffnung des Katheters der Indikator in die Vena cava superior injiziert und distal in der Pulmonalarterie mittels einer Fiberoptik und/oder eines Temperatursensors registriert. Die gemessenen Werte wurden an den angeschlossenen Computer (Sirecust 1281, Siemens Erlangen, Deutschland) weitergeleitet.

4.2.2 Zentraler Venenkatheter

Alle Patienten, die keinen Pulmonalarterienkatheter erhielten, wurden routinemäßig mit einem zentralvenösen Katheter versorgt. Es wurden jeweils altersentsprechende Größen verwendet. Diese wurden mit Hilfe eines Einführungsbestecks über die Vena jugularis interna in die Vena cava superior eingebracht. Wichtige Funktionen dieses Katheters waren die Bolus-Injektion der Indikatoren und die Messung des zentralvenösen Druckes (ZVD).

4.2.3 Arterielle Katheter

Des weiteren wurde bei Patienten unter 10 Kilogramm Körpergewicht ein fiberoptischer 1,3 French Thermistorkatheter (Pulsioath PV 2011, Pulsion Medical Systems, München) via Arteria femoralis in die Aorta descendens eingebracht - oberhalb dieser Gewichtsgrenze wurde ein 3 French Thermistorkatheter (Pulsioath PV 2023, Pulsion Medical Systems, München) verwendet. Zur Einführung der Katheter in Seldinger-Technik diente eine 20 Gauge (Leader cath 115.09, Yvgon, Frankreich) bzw. eine etwas größere 4 French Schleuse (Desilet 1129, Yvgon, Frankreich). Die Katheter dienen mittels Fiberoptik, Temperatur- und Drucksensoren sowohl zur Registrierung der arteriellen Farbstoff- und Thermodilutionskurve, als

auch zur Messung des arteriellen Druckes und der Herzfrequenz. Diese Sensoren waren wiederum an das COLD-System angeschlossen. Des Weiteren existiert ein hämostatisches Ventil (Radiofocus, Terumo Corporation, U.S.A.), über das der Zugang kontinuierlich gespült wird.

4.3 Indikatoren

Als Indikatoren dienen gekühlte 5 %-ige Dextrose- oder 0,9%-ige Kochsalzlösung und Indocyaningrün in einer Verdünnung von 2 mg/ml.

Indocyaningrün (ICG) ist ein Farbstoff, der aufgrund seiner sofortigen Bindung an Plasmaproteine streng intravasal bleibt. Fotometrisch kann die ICG-Konzentration durch sein substanzspezifisches Absorptions-Maximum im Blut - bei einer Wellenlänge von 800 nm - bestimmt werden. Der untoxische Farbstoff wird selektiv von der Leber in die Galle abgegeben. Die rasch erfolgende hepatobiliäre Elimination kann auch als Leberfunktionstest genutzt werden [41, 60]. Die Verwendung von ICG als Indikator wurde jedoch erst bei Kleinkindern/Säuglingen über 10 Kilogramm durchgeführt (aufgrund der für diese Methode benötigten Größe der arteriellen Katheter).

Das ursprüngliche Verfahren wurde später durch den Indikator Kälte ergänzt. Die Erwärmung einer auf 5 °C gekühlten Lösung wird nach Injektion an den jeweiligen Thermistoren gemessen, woraus dann auf das Volumen zwischen den beiden Punkten geschlossen werden kann. Es ist dabei zu beachten, dass der thermische Indikator sich im gesamten intra- und extravasalen Raum ausbreitet. Der Indikator Kälte kommt sowohl in Kombination mit ICG (2 mg pro 1 ml 5 %-iger Dextrose-

Lösung auf 5 °C gekühlt), als auch als separates Verfahren (gekühlte isotonische NaCl -Lösung ohne ICG-Zugabe) zum Einsatz.

Im Rahmen dieser Studie wurde bei allen 105 Patienten die Temperaturverdünnungsmethode angewendet, zusätzlich kam bei 50 Patienten die Farbstoffverdünnungsmethode zum Einsatz (Abbildung 7, S. 52).

4.4 Parameter und Messmethoden

4.4.1 Überwachungsmonitor

Im Rahmen des intensivmedizinischen Monitorings wurde mit einem Standardgerät über drei an der Haut angebrachte Elektroden kontinuierlich das Elektrokardiogramm und die Herzfrequenz abgeleitet und am Monitor angezeigt. Des weiteren erfolgte am selben Monitor die Darstellung der mit den arteriellen und venösen Druckaufnehmern bestimmten Parameter: zentralvenöser Druck (ZVD), pulmonalarterieller Druck (PAP), pulmonalkapillärer Verschlussdruck (PCWP) sowie systolischer, diastolischer und mittlerer arterieller Druck (MAP). Die Eichung der elektronischen Druckaufnehmer erfolgte, indem der Nullpunkt in etwa in Höhe der halben Thoraxtiefe gesetzt wurde.

4.4.2 COLD-System

Die Installation des Systems erfolgte nach den Angaben des Herstellers. Die Katheter wurden wie oben beschrieben positioniert. Der Mess-Sensor des Swan-Ganz-

Katheters, welcher zur Registrierung der Temperatur des Injektats diente, als auch die beiden fiberoptischen Sensoren wurden an das COLD-Monitoringsystem angeschlossen.

Eine Messung, oder besser, ein Mess-Set, bestand aus drei aufeinanderfolgenden manuellen Bolus-Injektionen der Indikatoren und den drei daraus resultierenden Verdünnungskurven, um eventuelle physiologische Schwankungen der Messergebnisse (z. B. im Rahmen des Atemzyklus) zu mitteln. Die Aufzeichnung der Indikator-Verdünnungskurven erfolgte simultan in der Pulmonalarterie und der Aorta. Die Signale wurden dann an den angeschlossenen Computer (COLD-Z021, Pulsion Medical Systems, Munich, Germany) weitergeleitet, die gemessenen und errechneten Parameter tabellarisch dargestellt, die Indikatorverdünnungskurven grafisch abgebildet und anschließend ausgedruckt. Bei diesen Parametern handelte es sich vor allem um die pulmonalarteriell und aortal bestimmten Herzzeitvolumina und die verschiedenen Volumenparameter.

4.5 Vorgehensweise

Die Durchführung der Messungen war auf Situationen beschränkt, in denen von den bestimmten Parametern ein diagnostischer oder therapeutischer Gewinn erwartet wurde.

Nach Kontrolle der verschiedenen, am Überwachungsmonitor angezeigten Parameter und der Feststellung eines klinisch stabilen Zustands des Patienten durch den behandelnden Arzt, wurden die oben beschriebenen Parameter in das COLD-System eingegeben und der geplante Mess-Modus am Gerät eingestellt. Des weiteren

wurde eingegeben, welche Katheter angeschlossen waren, und ob Farbstoff und Temperatur gemeinsam, oder nur eines der beiden Verfahren genutzt wurde.

Die Farbstoffverdünnungsmethode kam bei nur 50 Patienten zum Einsatz, während die Thermodilutionsmethode bei allen 105 Patienten angewendet wurde. Es wurden im Mittel $10,0 (\pm 4,3)$ Messungen pro Patient (minimal: 3, maximal: 27) mit der Thermodilutionsmethode durchgeführt. Die mittlere Anzahl an Messungen mit der Farbstoffverdünnungsmethode, lag bei $6,3 (\pm 2,5)$ pro Patient (minimal: 3, maximal: 15).

Es fiel bei beiden Indikatorverfahren je ein Patient auf, der nicht in die Auswertung einging, da sich diese beiden Datensätze offensichtlich deutlich von denen der anderen Patienten unterschieden. Sehr wahrscheinlich liegt die Ursache dieser Differenzen in einem Übertragungsfehler der Daten. Des Weiteren mussten sowohl bei der Farbstoff-, als auch bei der Kälteverdünnungsmethode 5 Patienten von der Studie ausgeschlossen werden, da sie die festgelegte Mindestgrenze von 4 Messungen pro Patient nicht erreichten. Die Mindestzahl von 4 Messwerten pro Patient stellt eine methodische Grenze dar, denn aus 3 Messwerten können nur zwei Messwertdifferenzen berechnet werden. Bei der Berechnung von Korrelationskoeffizienten (die einen wesentlichen Teil der Datenauswertung darstellte) für nur zwei Messwertdifferenzen erhält man immer den Wert eins, welcher in diesem Fall kein sinnvolles Maß für die Assoziation zweier Parameter ist. Es gingen demnach 44 Patienten mit Farbstoffmessungen und 99 Patienten mit Kältemessungen in die Berechnung der Korrelationskoeffizienten ein (Abbildung 7).

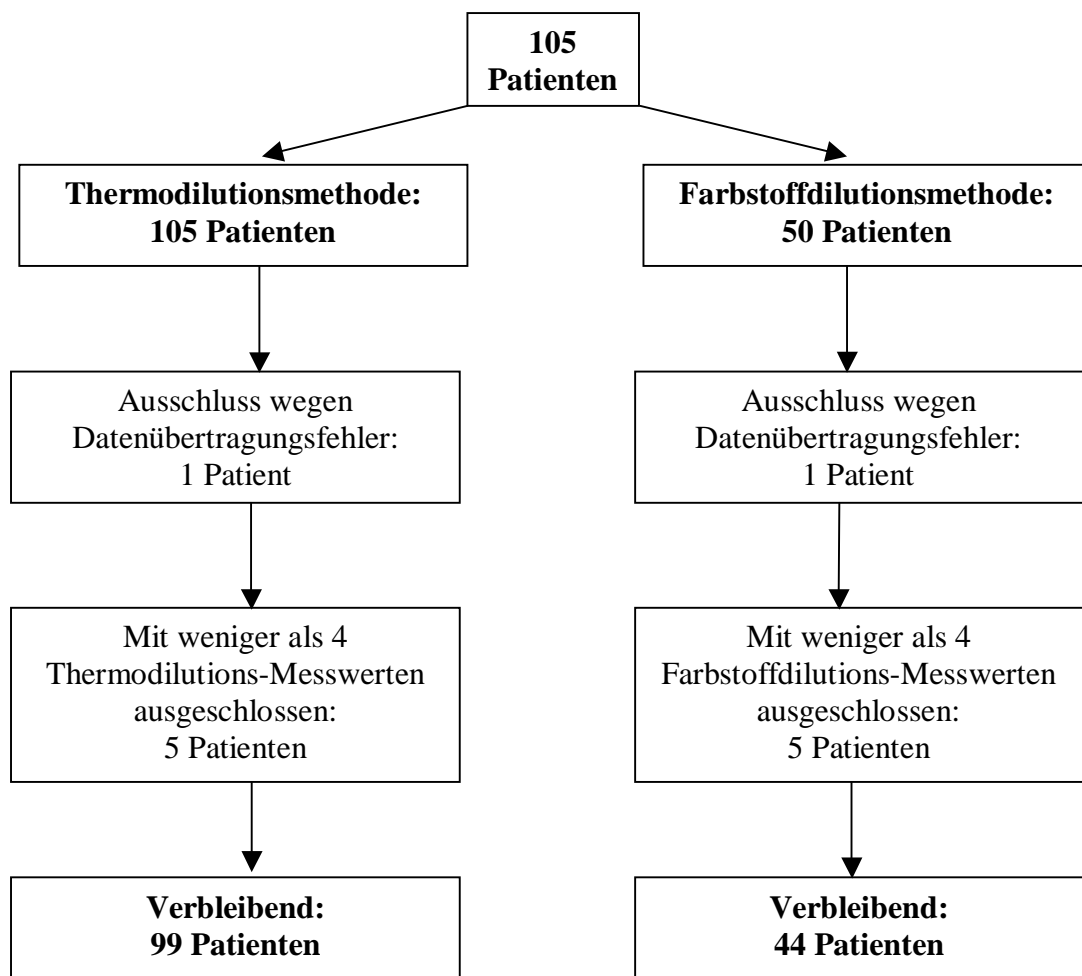


Abbildung 7: Flussdiagramm zur Darstellung der Ausschlusskriterien und der jeweiligen Patientenzahl der beiden Messverfahren.

5. Statistik

Alle Volumen-Parameter wurden als Indices (mit einem „I“ abgekürzt) angegeben, d. h. sie wurden durch die Körperoberfläche (m²) des jeweiligen Patienten dividiert. Wie oben bereits erwähnt fassten wir drei aufeinanderfolgende Messungen durch Berechnung des Mittelwertes zu einem „Mess-Set“ zusammen, um physiologische Schwankungen der Parameter abzufangen.

Eine Aufteilung der 105 Patienten in drei Gruppen – 3 bis 10 kg, 10 bis 30 kg und 30 bis 90 kg Körpergewicht – abhängig vom Gewicht der Patienten, zieht sich durch die gesamte Auswertung der Daten. Die drei Gewichtsgruppen wurden so gewählt, dass die Anzahl der Patienten in der jeweiligen Gruppe etwa gleich groß war und, soweit bei dieser groben Unterteilung möglich, eine sinnvolle Einteilung der physiologischen Entwicklungsstufen der Kinder zustande kam.

Die eigentliche statistische Auswertung bestand aus drei Teilen:

- einer deskriptiven Statistik, die einen Überblick über die Absolutwerte der unterschiedlichen Parameter gibt,
- der Berechnung der Stärke des Zusammenhanges zwischen den Änderungen des SVI und den Änderungen der getesteten Vorlastparameter beim einzelnen Patienten und in der gesamten Stichprobe,
- dem Vergleich der Korrelationskoeffizienten einzelner Patientengruppen, abhängig von Gewicht, Diagnose und Schwere der Erkrankung, mit der gesamten Stichprobe, um festzustellen, ob die Güte der Vorlastindikatoren von diesen Parametern signifikant beeinflusst wird.

Die deskriptive Statistik orientiert sich an der Verteilung der Häufigkeiten der Messwerte, der sogenannten Dichtefunktion. Abhängig davon werden beim

Vorliegen einer Normalverteilung der Werte, Mittelwerte und Standardabweichungen zur Beschreibung verwendet. Liegt jedoch keine Normalverteilung, sondern eine schiefe Verteilung vor, d. h. die Dichtefunktion hat ihren Gipfel am rechten oder linken Rand und einen langen Auslauf auf der anderen Seite (was in der Medizin relativ häufig vorkommt), eignen sich eher der Median und die Quartilen zur Darstellung der Dichtefunktion.

Eine derartige schiefe Verteilung mit einem linksseitigen Häufigkeitsgipfel (im Bereich der kleineren Werte), der flach nach rechts ausläuft, lag den in dieser Studie gemessenen Parametern GEDVI, ITBVI, ZVD und SVI zu Grunde. Zur Beschreibung der Werteverteilung, in der deskriptiven Statistik, wurden in diesem Fall die Spannweite der gemessenen Werte (Minimum bis Maximum), die Anzahl der vorgenommenen Messungen, der Median und die beiden Quartilen verwendet, welche der 25. und der 75. Perzentile entsprechen.

Anschließend ermittelten wir die Änderungen (Differenzen der Absolutwerte), der einzelnen Parameter zwischen zwei sukzessiven Mess-Sets, im folgenden durch ein „ Δ “ symbolisiert. Um vergleichbare und einheitliche Werte der verschiedenen Parameter zu erhalten, wurden die errechneten Änderungen in Prozent ausgedrückt. Die prozentualen Änderungen bildeten die Grundlage der weiteren statistischen Auswertungen.

Eine erste Tendenz der Vorhersagbarkeit der Vorlast-Änderungen durch die vier in dieser Arbeit getesteten Vorlast-Parameter (Δ GEDVI, Δ ZVD, Δ ITBVI_{dye}, und Δ ITBVI_{thermal}) zeichnete sich ab, als die vorhandenen Messwert-Differenzen dieser Parameter in vier Regressionsanalysen den zugehörigen Änderungen des Schlagvolumenindex (Δ SVI) gegenübergestellt wurden. Dieses Verfahren hat statistisch jedoch den Mangel, dass eine Beeinflussung der Daten, aufgrund der unterschiedlichen Gewichtung der einzelnen Patienten durch die verschieden große

Anzahl an Messwert-Differenzen pro Patienten, nicht objektiv ausgeschlossen werden kann. Es wäre denkbar, dass in erfolgsversprechenderen Situationen oft gemessen wurde, während in weniger aussichtsreichen Situationen eine geringere Anzahl an Messungen durchgeführt wurde. Aus diesem Grund geht der errechnete Pearson'sche Korrelationskoeffizient nicht in die weitere Auswertung ein. Er ist lediglich zu illustrativen Zwecken angegeben.

Die Durchführung einer eigenen Regressions- und Korrelationsanalyse zwischen den Änderungen der SVI-Werte und den entsprechenden Änderungen der Vorlastparameter mit der Berechnung eines Pearson'schen Korrelationskoeffizienten (r) pro Patient und Parameter, ermöglichte jedoch, jeden Patienten - unabhängig von der Anzahl der durchgeführten Messungen - gleich zu gewichten.

Die Darstellung der Häufigkeiten der errechneten Korrelationskoeffizienten erfolgte in vier Histogrammen. Abhängig davon, ob eine Normalverteilung der Dichtefunktion der Korrelationskoeffizienten vorlag oder nicht, wurde nun in Form des Mittelwertes oder des Medians ein Wert (R) errechnet, der die Verteilung der einzelnen Korrelationskoeffizienten (r) repräsentierte. Dieser Wert (R) stellt das „Gesamtmaß“ der Vorhersagbarkeit der Änderungen des Schlagvolumenindexes (Δ SVI), durch die entsprechenden Änderungen der untersuchten Vorlastparameter (Δ GEDVI, Δ ZVD, Δ ITBVI_{dye} und Δ ITBVI_{thermal}), dar. Die beschriebenen Auswertungen, der pro Patient berechneten Korrelationskoeffizienten, wurden in einer deskriptiven Statistik zusammengefasst. Zu beachten ist, dass die Berechnung der Korrelationskoeffizienten eine Mindestanzahl von vier Messungen (entspricht drei Messwertdifferenzen) pro Patient voraussetzt. Denn die Berechnung eines Korrelationskoeffizienten bei nur zwei Werten ergibt immer ein r von eins.

Im dritten Teil der Auswertung wurde untersucht, ob es Patientengruppen gab, bei denen sich die errechneten Korrelationskoeffizienten signifikant von denen der

restlichen Patienten unterschieden. Die Auswertung bezog sich in dieser Studie auf Gewichts- und „Diagnoseunterschiede“, welche einerseits anhand der Einteilung nach Jenkins (im wesentlichen der Schweregrad der Erkrankung) und andererseits anhand der einzelnen Diagnosen und dem operativen Verfahren (therapeutischen Maßnahmen) im Detail definiert wurden.

Zur Überprüfung dieser Fragestellung wurden der Kruskal-Wallis- oder der Mann-Whitney-U-Test für mehrere bzw. zwei unabhängige Stichproben verwendet. Bei diesen Tests handelt es sich um Verfahren, die auf einer errechneten Rangverteilung der untersuchten Werte beruhen. Das bedeutet, dass die Messwerte in aufsteigender Reihenfolge sortiert werden und mit Rangnummern versehen werden. Bei der Anwendung dieser Tests muss keine Normalverteilung der Daten vorliegen. Ein signifikanter Unterschied wird angenommen, wenn die Wahrscheinlichkeit mit dem Ablehnen der Nullhypothese, die besagt, dass kein signifikanter Unterschied zwischen den Stichproben besteht, einen Fehler zu machen kleiner als 5% ($p < 0,05$) ist. Die Aussagekraft der beiden Tests hängt unter anderem vom Stichprobenumfang ab. Was bedeutet, dass ein signifikanter Unterschied zwischen den Stichproben unabhängig von der Anzahl als aussagekräftig zu werten ist, während die Berechnung eines nicht signifikanten Unterschieds bei einer kleinen Stichprobe entweder daran liegen kann, dass tatsächlich kein Unterschied besteht, oder aber, dass die Stichprobe nur zu klein war, um den Unterschied nachweisen zu können.

Im ersten Schritt wurden die Patienten in drei ähnlich große Gewichtsgruppen unterteilt und mit dem Kruskal-Wallis-Test auf Unterschiede geprüft. Die Einteilung der Patienten in drei Gewichtsgruppen erfolgte mit dem Ziel, Unterschiede zwischen verschiedenen Altersstufen und Entwicklungsstufen untersuchen zu können. Es wurde versucht, ähnlich große Gruppen zu bilden, innerhalb derer die Anzahl der Patienten nicht zu klein wird, um die Aussagekraft der statistischen Verfahren hoch zu halten. Der Kruskal-Wallis-Test kam ebenfalls zur Anwendung, um zu testen, ob

eine der oben aufgeführten Kategorien nach Jenkins oder eine der damit verbundenen operativen Prozeduren einen signifikant schwächeren oder stärkeren mittleren Korrelationskoeffizient aufweist als die gesamte Stichprobe. Die Korrelationskoeffizienten jeder einzelnen Gruppe wurden anschließend im Vergleich zur Gesamtheit der Korrelationskoeffizienten mit dem Mann-Whitney-U-Test auf signifikante Unterschiede untersucht.

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit dem Programm SPSS in der Version 10.0.5 (SPSS Inc., Chicago, USA).

6. Ergebnisse

6.1 Absolutwerte und Normwerte/Normbereiche der gemessenen Parameter

Die gemessenen Werte wurden in vier Histogrammen aufgetragen (Abbildung 8 a bis d). Es handelt sich hierbei um die gesamten Messwerte von 104 (Thermomessungen) bzw. 49 (Farbstoffmessungen) Patienten. Lediglich zwei Patienten - einer bei den Farbstoffmessungen und einer bei den Thermomessungen - mit offensichtlichen Datenübertragungsfehler fließen nicht mit ein. Dabei fallen die linksgipfligen Häufigkeits-Verteilungen (ein in der Medizin sehr häufiger Verteilungstyp) der Parameter GEDVI, ZVD, $ITBVI_{\text{thermal}}$ und $ITBVI_{\text{dye}}$ auf. Bei den SVI-Werten kann nicht klar unterschieden werden, ob es sich um normalverteilte Daten, oder um eine linksgipflig gelagerte Häufigkeits-Verteilungen, handelt.

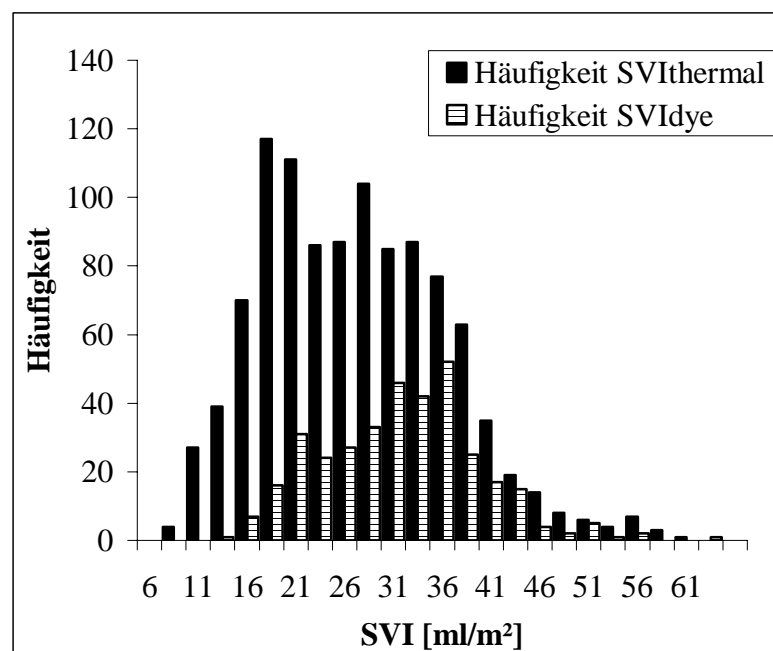


Abbildung 8 a: Verteilung der gemessenen Absolutwerte der Parameter SVI_{thermal} und SVI_{dye} im Histogramm.

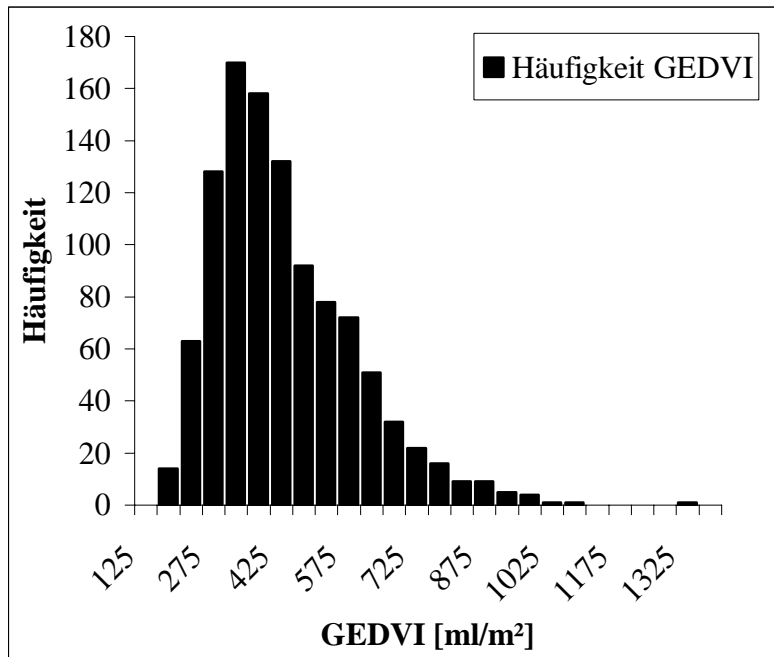


Abbildung 8 b: Verteilung der gemessenen Absolutwerte des Parameters GEDVI im Histogramm.

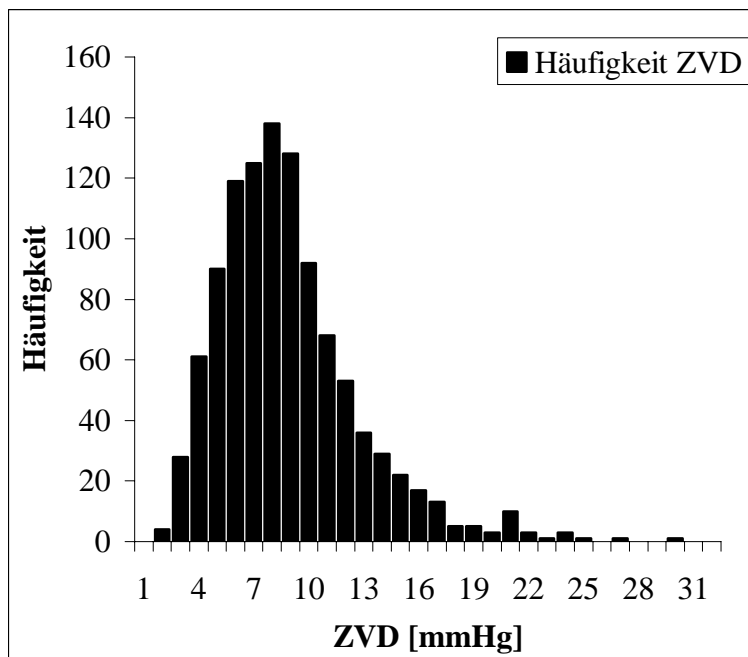


Abbildung 8 c: Verteilung der gemessenen Absolutwerte des Parameters ZVD im Histogramm.

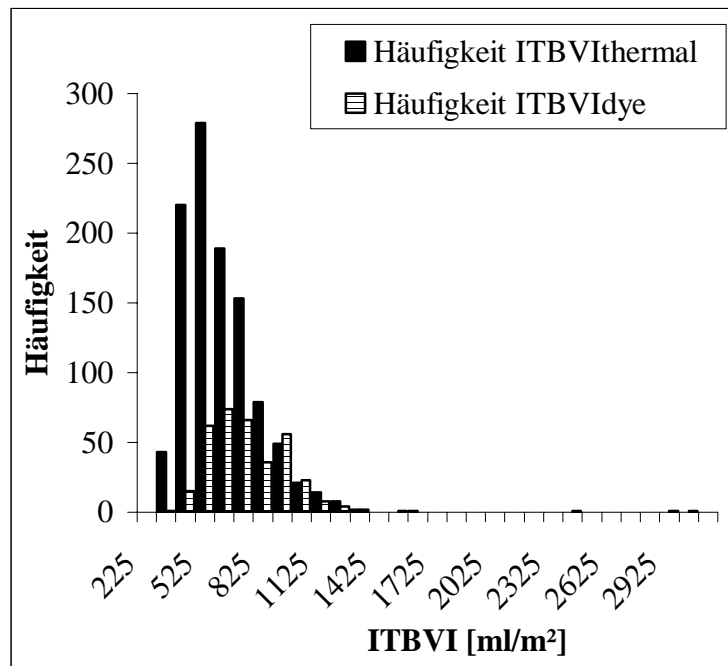


Abbildung 8 d: Verteilung der gemessenen Absolutwerte der Parameter $ITBVI_{thermal}$ und $ITBVI_{dye}$ im Histogramm.

Die Verteilung dieser Absolutwerte ist außerdem in Tabelle 3 wiedergegeben. Es sind die Spannweite (Minimum und Maximum), die Mediane, der Interquartilenbereich zwischen der 25. und 75. Perzentile, als auch die Anzahl der Messungen der Parameter $SVI_{thermal}$, SVI_{dye} , GEDVI, ZVD, $ITBVI_{dye}$ und $ITBVI_{thermal}$ dargestellt. Die auffallend höheren Mediane und Interquartilenbereiche des mit der Farbstoffdilutions-Methode gemessenen SVI, verglichen mit den SVI-Werten der Thermodilutions-Methode, sind dadurch zu erklären, dass die Farbstoff-Messung erst bei Kindern ab 10 kg Körpergewicht angewendet wurde. Außerdem sind in dieser Tabelle die entsprechenden Werte für die drei Gewichtgruppen (3 bis 10 kg, 10 bis 30 kg und 30 bis 90 kg Körpergewicht) angegeben.

Vorlast-Parameter	Auswertungs-Parameter	insgesamt	3 bis 10 kg	10 bis 30 kg	30 bis 90 kg
SVI_{thermal} [ml/m²]	Minimum	6,5	6,5	15,0	9,6
	Maximum	60,3	44,0	55,0	60,3
	Median	26,0	19,0	28,7	33,3
	Perzentile 25	19,0	15,7	22,7	26,0
	Perzentile 75	33,0	24,8	33,0	38,5
	Anzahl der Messungen	1054	425	321	308
SVI_{dye} [ml/m²]	Minimum	12,4		15,0	12,4
	Maximum	61,3		55,0	61,3
	Median	31,0		29,0	34,0
	Perzentile 25	25,0		22,0	27,0
	Perzentile 75	35,5		33,0	38,5
	Anzahl der Messungen	351		195	156
GEDVI [ml/m²]	Minimum	128,3	128,3	187,7	205,3
	Maximum	1284,6	815,7	973,0	1284,6
	Median	374,2	291,8	382,3	518,8
	Perzentile 25	293,3	242,3	320,1	430,9
	Perzentile 75	499,4	349,1	491,9	597,5
	Anzahl der Messungen	1058	426	322	310
ZVD [mmHg]	Minimum	1,5	2,0	1,5	2,3
	Maximum	30,0	20,0	21,0	30,0
	Median	8,0	7,5	8,3	9,0
	Perzentile 25	6,0	6,0	6,7	5,8
	Perzentile 75	10,3	9,0	11,0	13,5
	Anzahl der Messungen	1056	427	321	308
ITBVI_{thermal} [ml/m²]	Minimum	234,9	234,9	303,7	324,2
	Maximum	1576,1	1032,2	1214,7	1576,1
	Median	520,0	424,4	529,5	687,8
	Perzentile 25	426,2	367,1	457,3	585,9
	Perzentile 75	665,3	490,9	656,6	779,1
	Anzahl der Messungen	1058	426	322	310
ITBVI_{dye} [ml/m²]	Minimum	286,0		286,0	481,0
	Maximum	2979,6		1479,0	2979,6
	Median	662,5		567,5	753,4
	Perzentile 25	539,0		480,0	647,5
	Perzentile 75	842,0		724,0	886,4
	Anzahl der Messungen	351		195	156

Tabelle 3: Gemessene Absolutwerte der Parameter SVI_{dye}, SVI_{thermal}, GEDVI, ZVD, ITBVI_{dye} und ITBVI_{thermal} - insgesamt und in drei Gewichtsgruppen aufgeteilt.

6.2 Die Vorlastparameter und der Schlagvolumenindex (SVI)

In den Abbildungen 8 a bis d sind die Änderungen der Vorlastparameter gegen die jeweiligen Änderungen des SVI aufgetragen. Diese Regressionsanalysen beinhalten jeweils eine Geradengleichung der Regressionsgerade und aus illustrativen Zwecken die Angabe des Pearson'schen Korrelationskoeffizienten, sowie die Anzahl der Messwertdifferenzen (n) und das Signifikanzniveau (p). Wie im Kapitel Statistik (Kapitel 5) beschrieben, ist die Aussagekraft dieser Darstellungen allerdings etwas eingeschränkt. Die Messwertdifferenzen jeweils eines Patienten pro Messverfahren gehen nicht in die Diagramme ein, da diese sich offensichtlich deutlich von den Werten, der restlichen Patienten unterscheiden.

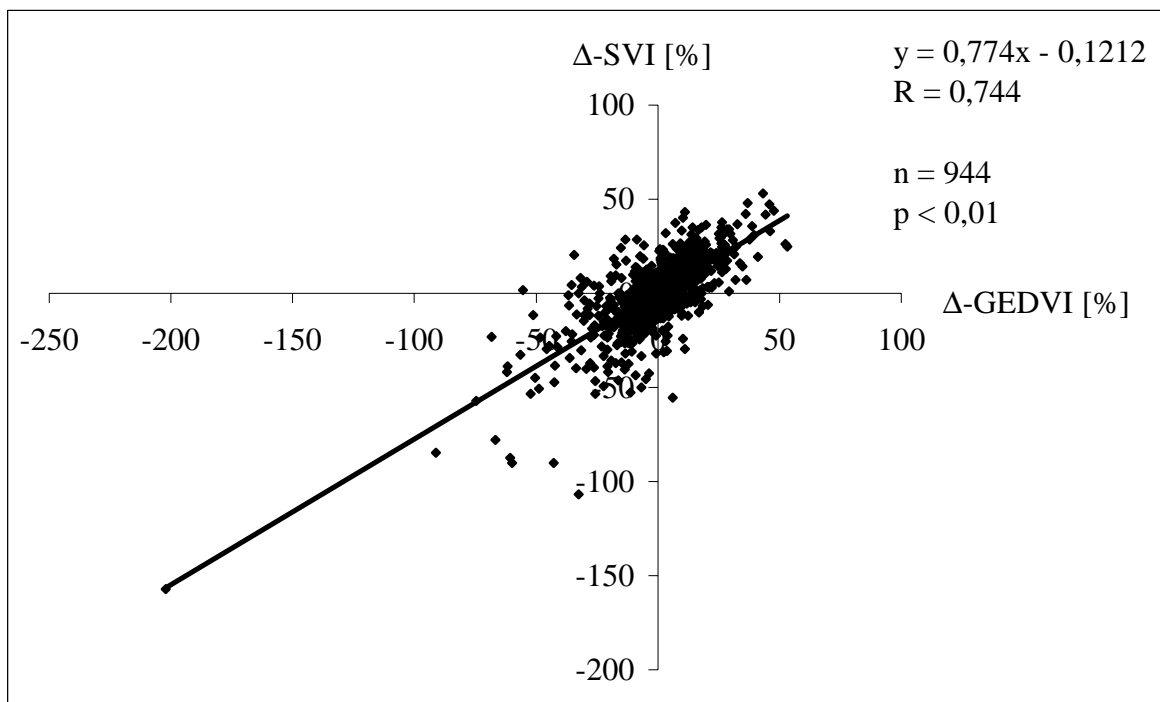


Abbildung 9 a: Darstellung der prozentualen Änderung des GEDVI gegen die jeweiligen prozentualen Änderungen des SVI. Zu illustrativen Zwecken Angabe des Korrelationskoeffizienten (R), sowie der Anzahl der Messwertdifferenzen (n) und des Signifikanzniveaus (p).

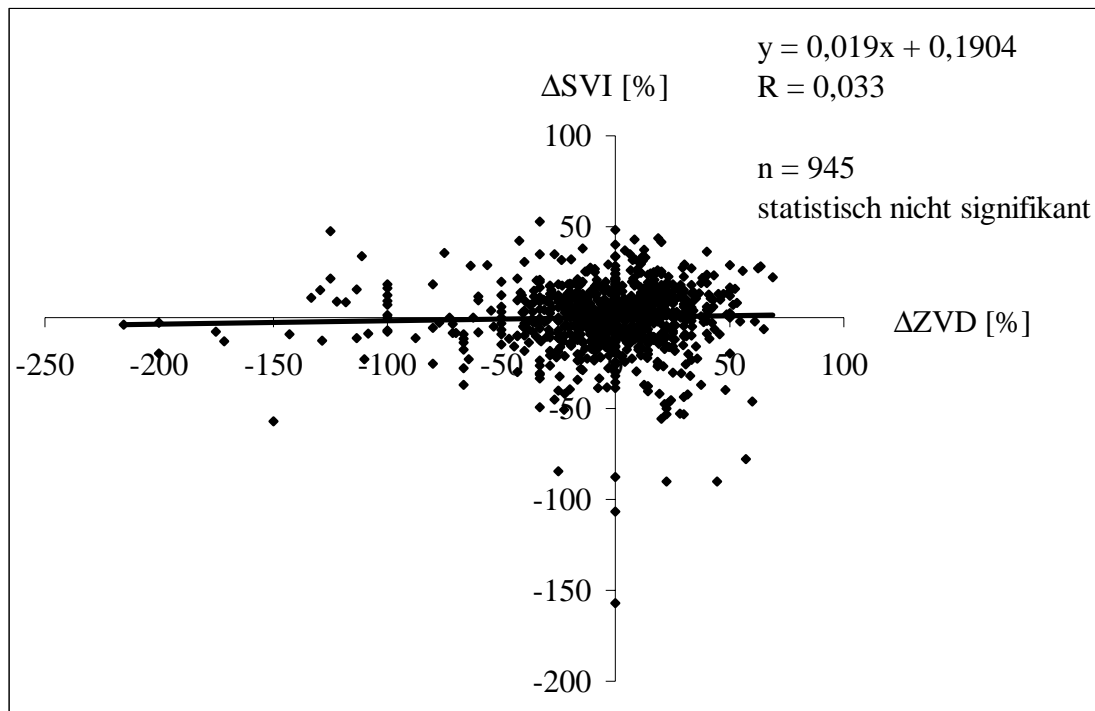


Abbildung 9 b: Darstellung der prozentualen Änderung des ZVD gegen die jeweiligen prozentualen Änderungen des SVI. Zu illustrativen Zwecken Angabe des Korrelationskoeffizienten (R), sowie der Anzahl der Messwertdifferenzen (n). Es fand sich keine statistische Signifikanz ($p = 0,298$) der Korrelation.

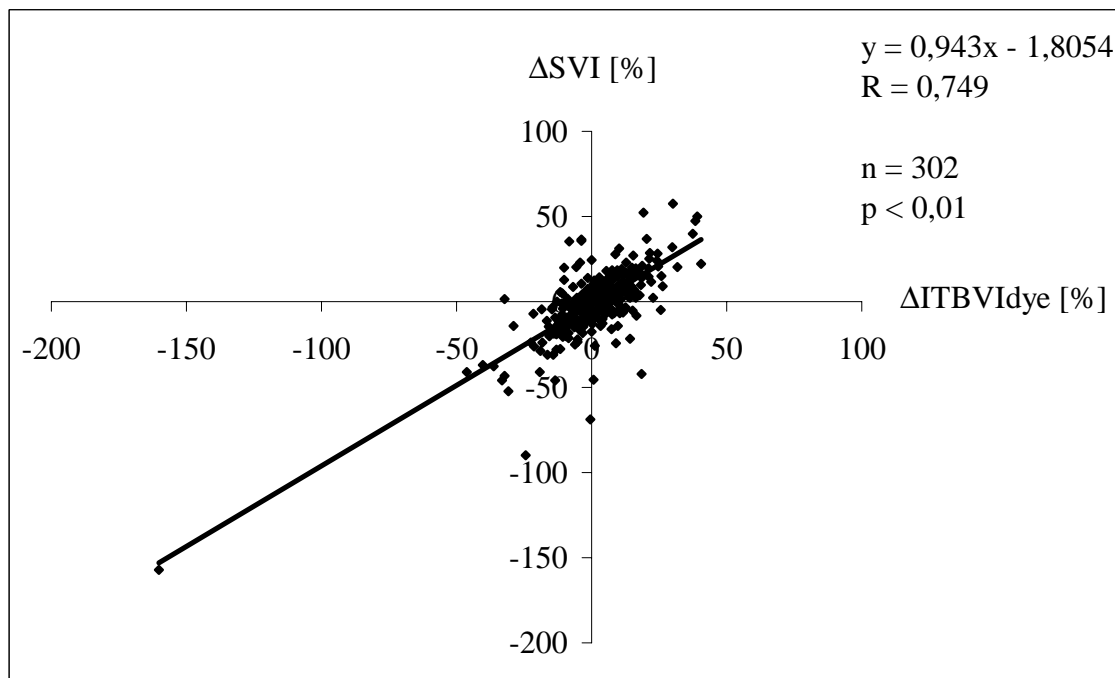


Abbildung 9 c: Darstellung der prozentualen Änderung des ITBVI_{dye} gegen die jeweiligen prozentualen Änderungen des SVI. Zu illustrativen Zwecken Angabe des Korrelationskoeffizienten (R), sowie der Anzahl der Messwertdifferenzen (n) und des Signifikanzniveaus (p).

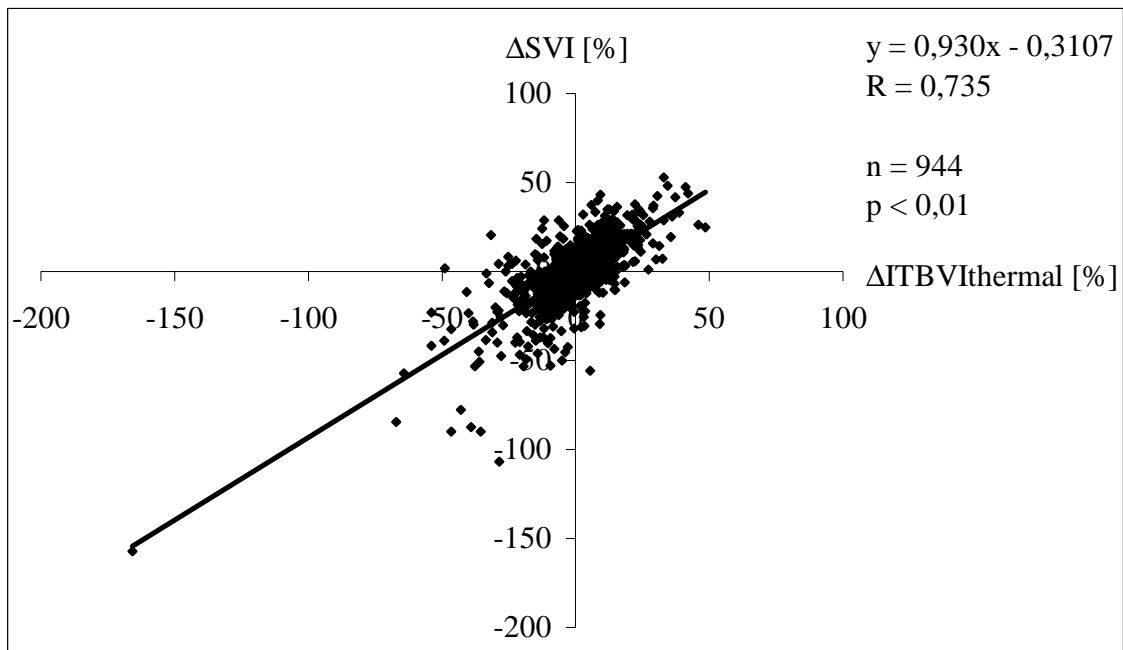


Abbildung 9 d: Darstellung der prozentualen Änderung des $\text{ITBVI}_{\text{thermal}}$ gegen die jeweiligen prozentualen Änderungen des SVI. Zu illustrativen Zwecken Angabe des Korrelationskoeffizienten (R), sowie der Anzahl der Messwertdifferenzen (n) und des Signifikanzniveaus (p).

Die im nächsten Schritt der Auswertung bei jedem einzelnen Patienten für die verschiedenen Vorlastindikatoren ermittelten Korrelationskoeffizienten (r) sind in den Abbildungen 10 a bis d, in Form von vier Histogrammen (für jeden der untersuchten Vorlastparameter eines), dargestellt. Mit der Berechnung der Korrelationskoeffizienten pro Patient wurden sowohl bei der Farbstoff-, als auch bei der Kälteverdünnungsmethode fünf Patienten von den weiteren Auswertungen ausgeschlossen, da sie die Mindestanzahl von vier Messungen (entspricht drei Messwertdifferenzen) pro Patient nicht erreichten. Es verbleiben demnach 44 Patienten mit Farbstoffmessungen und 99 Patienten mit Kältemessungen.

In den Histogrammen wurde die Häufigkeit gegen die Höhe der Korrelationskoeffizienten aufgetragen. Bei den Parametern GEDVI , $\text{ITBVI}_{\text{dye}}$ und $\text{ITBVI}_{\text{thermal}}$ stellt sich eine deutlich linksschiefe Dichtefunktion der

Korrelationskoeffizienten mit dem Häufigkeitsgipfel am rechten Rand dar. Die Dichteverteilung dieser Parameter weicht klar von einer, symmetrischen Normalverteilungskurve ab. In diesen Fällen wurde der Median, welcher am ehesten repräsentativ für die Gesamtheit der Korrelationskoeffizienten ist, errechnet. Die Verteilung der Korrelationskoeffizienten des zentral-venösen Druckes jedoch (in Abbildung 10 b dargestellt), passte sich gut der symmetrischen Form einer Normalverteilungskurve an. Es wurde daher der Mittelwert als der „Erwartungswert“ für die Dichtefunktion bezeichnet.

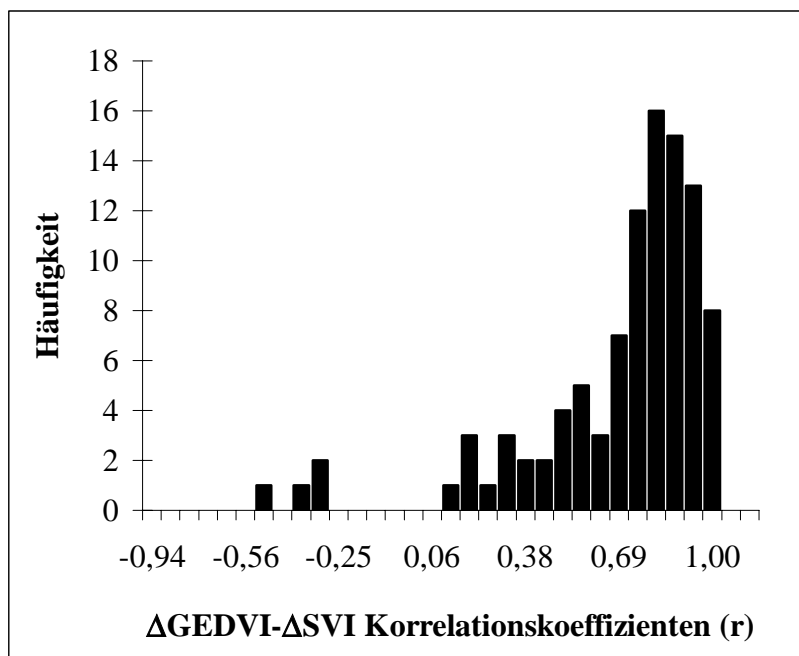


Abbildung 10 a: Darstellung der pro Patienten ermittelten Korrelationskoeffizienten (r) zwischen Δ SVI und Δ GEDVI.

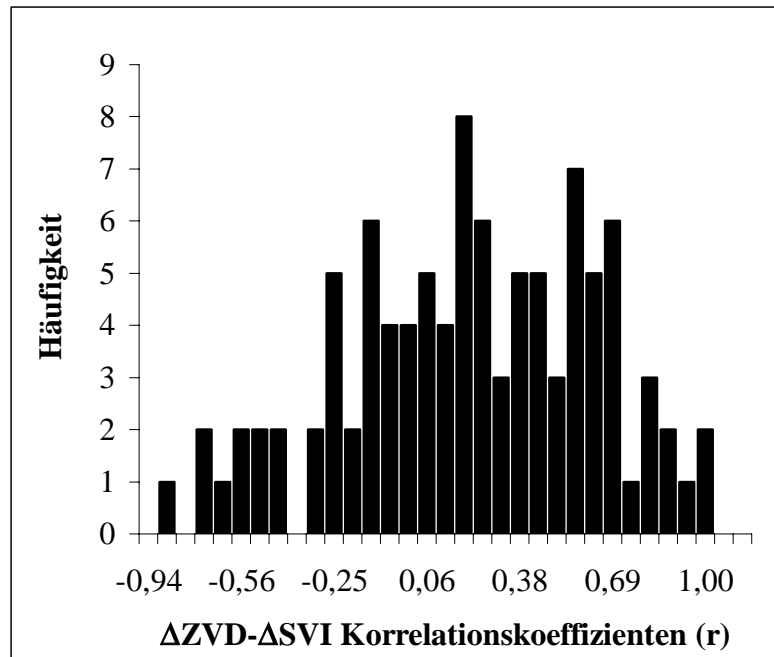


Abbildung 10 b: Darstellung der pro Patienten ermittelten Korrelationskoeffizienten (r) zwischen Δ SVI und Δ ZVD.

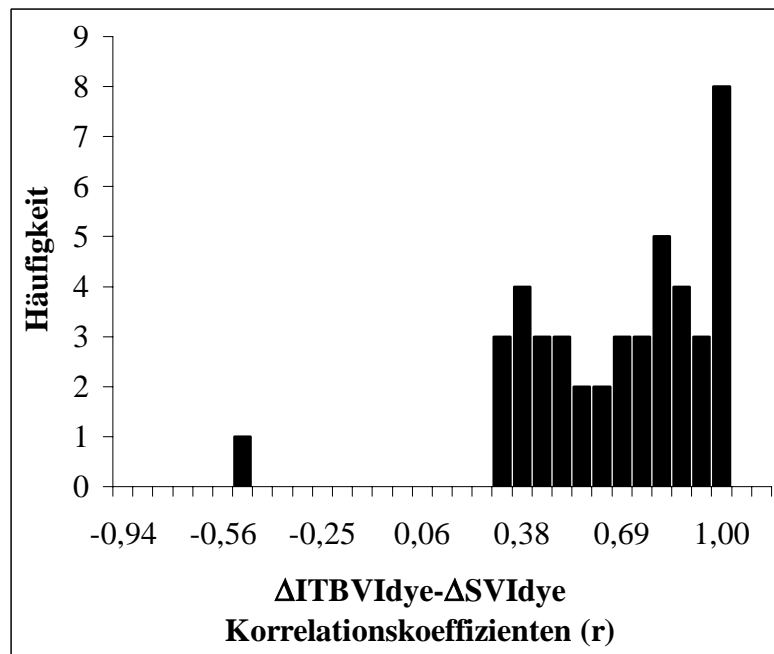


Abbildung 10 c: Darstellung der pro Patienten ermittelten Korrelationskoeffizienten (r) zwischen Δ SVI_{dye} und Δ ITBVI_{dye}.

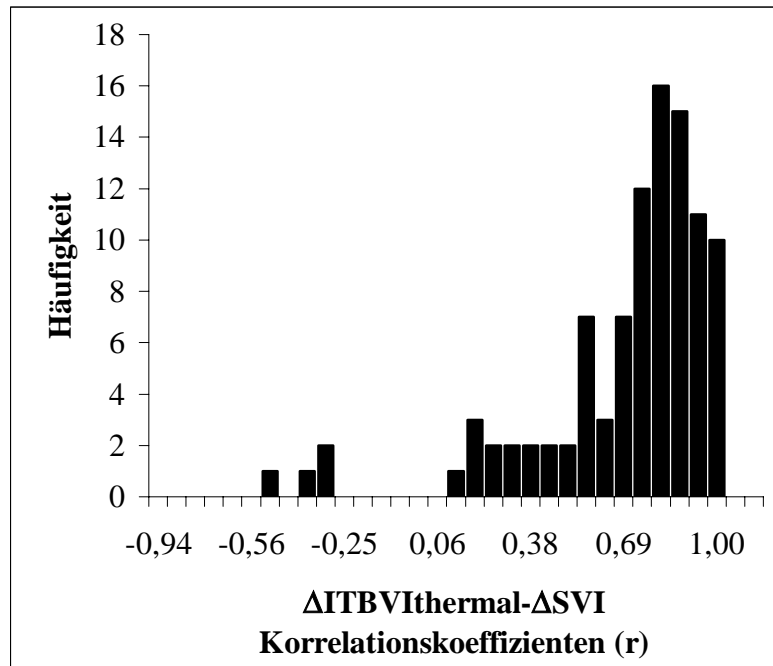


Abbildung 10 d: Darstellung der pro Patienten ermittelten Korrelationskoeffizienten (r) zwischen Δ SVI und Δ ITBVI_{thermal}.

Neben den repräsentativen Maßzahlen (R) für die Korrelationskoeffizienten der verschiedenen Vorlastindikatoren (R_{Δ GEDVI- Δ SVI = 0,77, R_{Δ ZVD- Δ SVI = 0,17, R_{Δ ITBVI_{dye}- Δ SVI = 0,73 und R_{Δ ITBVI_{thermal}- Δ SVI = 0,77) sind der niedrigste und der höchste errechnete Korrelationskoeffizient, als auch die Anzahl der eingegangenen Koeffizienten (was der Anzahl der Patienten entspricht) in Tabelle 4 wiedergegeben. Wobei weder Patienten mit weniger als drei Messwert-Differenzen, noch die beiden Patienten mit offensichtlich fehlerhaften Datensätzen eingegangen sind.

	r (ΔGEDVI-ΔSVI)	r (ΔZVD-ΔSVI)	r (ΔITBVI_{dye}-ΔSVI_{dye})	r (ΔITBVI_{thermal}-ΔSVI)
Anzahl der Patienten	99,00	99,00	44,00	99,00
Mittelwert	0,67	0,17	0,65	0,67
Standardabweichung	0,30	0,43	0,30	0,30
Median	0,77	0,19	0,73	0,77
Perzentile 25	0,56	-0,13	0,44	0,56
Perzentile 75	0,86	0,52	0,88	0,86
Minimum	-0,51	-0,93	-0,55	-0,52
Maximum	1,00	0,98	0,98	1,00

Tabelle 4: Deskriptive Statistik der Korrelationskoeffizienten-Verteilung. Für die entsprechende Form der Verteilung repräsentative Werte - Median mit Perzentilen (R_{Δ GEDVI- Δ SVI, R_{Δ ITBVI_{dye}- Δ SVI und R_{Δ ITBVI_{thermal}- Δ SVI) bzw. Mittelwert mit Standardabweichung (R_{Δ ZVD- Δ SVI) - sind fett gedruckt.

Typischerweise unterscheiden sich Median und Mittelwert in ihrer Höhe beim Vorliegen einer Normalverteilung kaum, oder im Idealfall gar nicht, ein Hinweis auf die vorliegende Art der Verteilung. Zur Veranschaulichung dessen wurden in Tabelle 4 auch jeweils die Parameter dargestellt, die beim vorliegenden Verteilungsmuster als nicht repräsentativ für die Gesamtheit gewertet wurden. Die geringste Differenz zwischen Mittelwert und Median findet sich für den Zusammenhang zwischen Δ SVI und Δ ZVD ($\Delta r = 0,02$), während bei den drei anderen Vorlastindikatoren relativ deutliche Unterschiede zwischen Mittelwert und Median festzustellen sind.

6.3 Vergleiche zwischen verschiedenen Patientengruppen

6.3.1 Gewichtsgruppen

Es wurden die drei gebildeten Gewichtsgruppen, 3 bis 10 kg, 10 bis 30 kg und 30 bis 90 kg, die sich jeweils aus einer ähnlich großen Anzahl von Patienten zusammensetzten, auf signifikante gewichtsabhängige Unterschiede in der Aussagekraft der vier getesteten Vorlastparameter geprüft. Im Kruskal-Wallis-Test fanden sich keine signifikanten ($p < 0,05$) Unterschiede (letzte Zeile in Tabelle 5). Des Weiteren sind in dieser Tabelle die für die Korrelationskoeffizienten der jeweiligen Parameter in der entsprechenden Gewichtsgruppe errechneten mittleren Ränge angegeben. Den 99 bzw. 44 aufsteigend sortierten Korrelationskoeffizienten wird jeweils ein Rang zugeordnet, wobei der größte Rang an den höchsten und der kleinste Rang an niedrigsten Korrelationskoeffizienten vergeben werden. Der mittlere Rang gibt an, an welcher Stelle in der Reihenfolge aller errechneten Korrelationskoeffizienten (99 bzw. 44) die Koeffizienten einer Gruppe im Mittel einzuordnen sind.

Gewichtsgruppe	Auswertungsparameter	r (Δ GEDVI- Δ SVI)	r (Δ ZVD- Δ SVI)	r (Δ ITBVI _{thermal} - Δ SVI)	r (Δ ITBVI _{dye} - Δ SVI)
3 - 10 kg	Anzahl der Patienten	38	38	38	-
	Median/Mittelwert	0,77	0,19	0,77	-
	Perzentile 25	0,55	-0,04	0,56	-
	Perzentile 75	0,86	0,58	0,87	-
	Minimum	-0,51	-0,78	-0,52	-
	Maximum	1,00	0,98	1,00	-
	mittlerer Rang	50,01	51,12	50,09	-
10 - 30 kg	Anzahl der Patienten	33	33	33	25
	Median/Mittelwert	0,80	0,19	0,80	0,75
	Perzentile 25	0,64	-0,12	0,64	0,51
	Perzentile 75	0,87	0,50	0,87	0,88
	Minimum	-0,32	-0,69	-0,32	0,28
	Maximum	0,97	0,89	0,97	0,98
	mittlerer Rang	53,88	50,88	53,83	24,00
30 - 90 kg	Anzahl der Patienten	28	28	28	19
	Median/Mittelwert	0,71	0,12	0,72	0,59
	Perzentile 25	0,54	-0,26	0,54	0,38
	Perzentile 75	0,83	0,51	0,84	0,89
	Minimum	-0,44	-0,93	-0,43	-0,55
	Maximum	0,98	0,97	0,99	0,97
	mittlerer Rang	45,41	47,45	45,36	20,53
P (asymptotische Signifikanz)		0,52	0,86	0,52	0,37

Tabelle 5: Korrelationskoeffizienten-Verteilung in den einzelnen Gewichtsgruppen (beim ZVD wurde der Mittelwert, nicht der Median berechnet). Des weiteren ist der mittlere Rang der Korrelationskoeffizienten einer Gewichtsgruppe in der Grundgesamtheit berechnet und die Wahrscheinlichkeit (p) dafür, dass die jeweils 3 Stichproben gleich sind, angegeben.

Es kann davon ausgegangen werden, dass die Korrelationskoeffizienten in den drei Gewichtsgruppen aus der selben Grundgesamtheit stammen, da mit $p=0,52$ für $r(\Delta$ GEDVI- Δ SVI), $p=0,86$ für $r(\Delta$ ZVD- Δ SVI), $p=0,52$ für $r(\Delta$ ITBVI_{thermal}- Δ SVI) und $p=0,37$ für $r(\Delta$ ITBVI_{dye}- Δ SVI_{dye}) die Wahrscheinlichkeit, bei der Annahme eines signifikanten Unterschiedes ($p<0,05$) zwischen den Gruppen, einen Fehler zu begehen relativ groß wäre.

6.3.2 Therapie-Verfahren

In den weiteren Untersuchungen wurde der Mann-Whitney-U-Test zur Prüfung auf signifikante Unterschiede zwischen den Rängen zweier unabhängiger Stichproben eingesetzt. Es wurde jeweils eine zuvor definierte Gruppe (z. B. alle Patienten nach Arterieller-Switch-Operation) mit der Gesamtheit der gemessenen Korrelationskoeffizienten verglichen.

In Abbildung 11 und Tabelle 6 sind die Ergebnisse dieser Tests für den Schweregrad der Erkrankung, welcher anhand der Kategorien nach Jenkins (in Tabelle 2 auf Seite 45 zusammengefasst) definiert wurde, dargestellt. Es wurde jeweils der mittlere Rang in der Gruppe angegeben, wobei der maximale Rang durch die Anzahl der Patienten definiert ist (99 Patienten bei den mit Thermodilution gemessenen Parametern und 44 bei den mit Farbstoff gemessenen Parametern). Unterscheidet sich der mittlere Rang eines Parameters in einer Gruppe signifikant ($p < 0,05$) von der Gesamtheit der Korrelationskoeffizienten, ist der jeweilige Balken mit einem „S“ beschriftet. Die genauen Signifikanzniveaus (p) sind in Tabelle 6 angegeben.

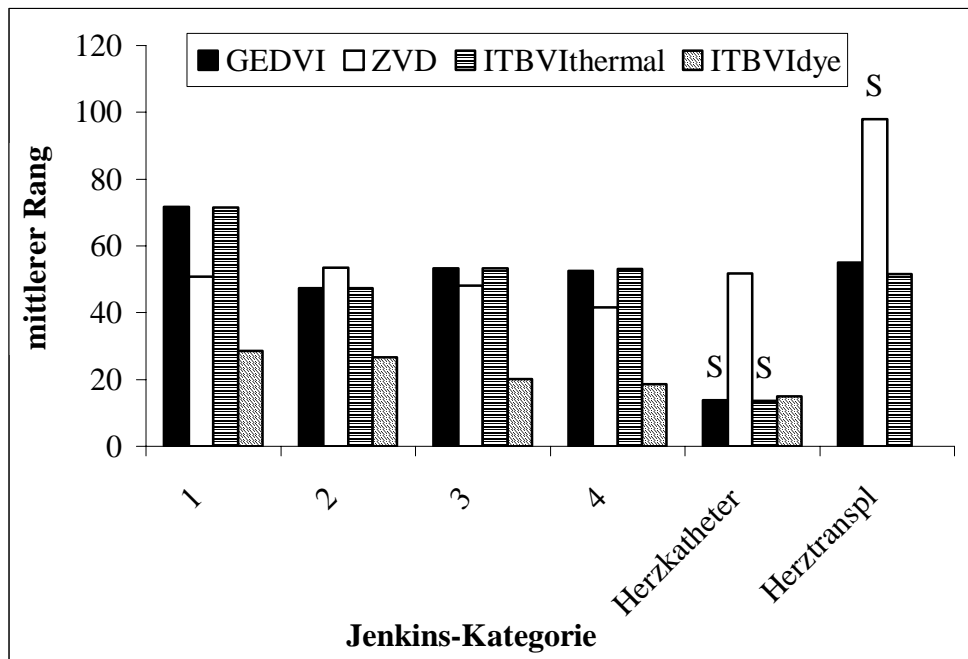


Abbildung 11: Darstellung der Korrelationskoeffizienten-Verteilung auf die 4 Kategorien nach Jenkins und die Herztransplantations- bzw. Herzkatheteruntersuchungs-Patienten. Die Höhe der Korrelationskoeffizienten ist als mittlerer Rang der Gruppe im Vergleich zur Gesamtheit der Koeffizienten dargestellt. Signifikante Unterschiede ($p < 0,05$) sind mit einem „S“ gekennzeichnet.

Jenkins-Kategorie	Anzahl Thermal	Rang und Signifikanz GEDVI	Rang und Signifikanz ZVD	Rang und Signifikanz ITBVI _{thermal}	Anzahl Dye	Rang und Signifikanz ITBVI _{dye}
1	2	71,8 ($p=0,312$)	50,8 ($p=0,970$)	71,5 ($p=0,323$)	2	28,5 ($p=0,541$)
2	40	47,4 ($p=0,454$)	53,5 ($p=0,322$)	47,3 ($p=0,445$)	16	26,6 ($p=0,107$)
3	39	53,4 ($p=0,348$)	48,0 ($p=0,584$)	53,3 ($p=0,361$)	21	20,1 ($p=0,226$)
4	14	52,4 ($p=0,733$)	41,6 ($p=0,238$)	53,1 ($p=0,658$)	3	18,7 ($p=0,627$)
Herzkatheter	3	13,8 ($p=0,020$)	51,8 ($p=0,916$)	13,7 ($p=0,020$)	2	15,0 ($p=0,444$)
Herztranspl.	1	55,0 ($p=0,909$)	98,0 ($p=0,040$)	51,5 ($p=0,970$)	-	-

Tabelle 6: Darstellung des mittleren Ranges der Korrelationskoeffizienten der 4 Kategorien nach Jenkins, der Herzkatheter- und der Herztransplantations-Patienten. Angabe der Anzahl der Patienten in der jeweiligen Gruppe (in Thermo- und Farbstoffmessungen aufgeteilt) und der Signifikanz des Unterschieds (p) zwischen dem mittleren Rang der Gruppe und der Verteilung aller Korrelationskoeffizienten. Signifikante Unterschiede sind fett gedruckt.

Es lässt sich feststellen, dass die Korrelationskoeffizienten der zwei Parameter GEDVI und korrespondierend $ITBVI_{\text{thermal}}$ in der Gruppe der Herzkatheter-Patienten sich signifikant vom Rest der Korrelationskoeffizienten unterschieden. Ebenso unterscheidet sich der Korrelationskoeffizient für den ZVD, bei dem einzigen Patienten nach Herztransplantation gemessen, von der Gesamtheit der übrigen Koeffizienten. Die Herzkatheter-Patienten zeigten im Mittel mit $r(\Delta GEDVI-\Delta SVI) = 0,18$ und $r(\Delta ITBVI_{\text{thermal}}-\Delta SVI) = 0,19$ signifikant kleinere und der Herztransplantations-Patient einen signifikant größeren Korrelationskoeffizienten mit $r(\Delta ZVD-\Delta SVI) = 0,97$. Die Auflistung der angesprochenen mittleren Korrelationskoeffizienten findet sich in Tabelle 8 auf Seite 78.

Um die Ergebnisse noch etwas zu spezifizieren wurden die Daten weiter unterteilt, was in einigen Gruppen allerdings zu relativ geringen Fallzahlen führte. Es wurden die, den Kategorien nach Jenkins zugrundeliegenden operativen Prozeduren, auf signifikante Unterschiede zur Gesamtheit der Korrelationskoeffizienten getestet. Anders gesagt, wurde nach Gruppen mit signifikant schwächeren oder stärkeren Korrelationskoeffizienten, als in der gesamten Stichprobe, gesucht. Die Resultate dieser Tests sind wie zuvor in einem Balkendiagramm (Abbildung 12) und einer Tabelle (Tabelle 7) dargestellt.

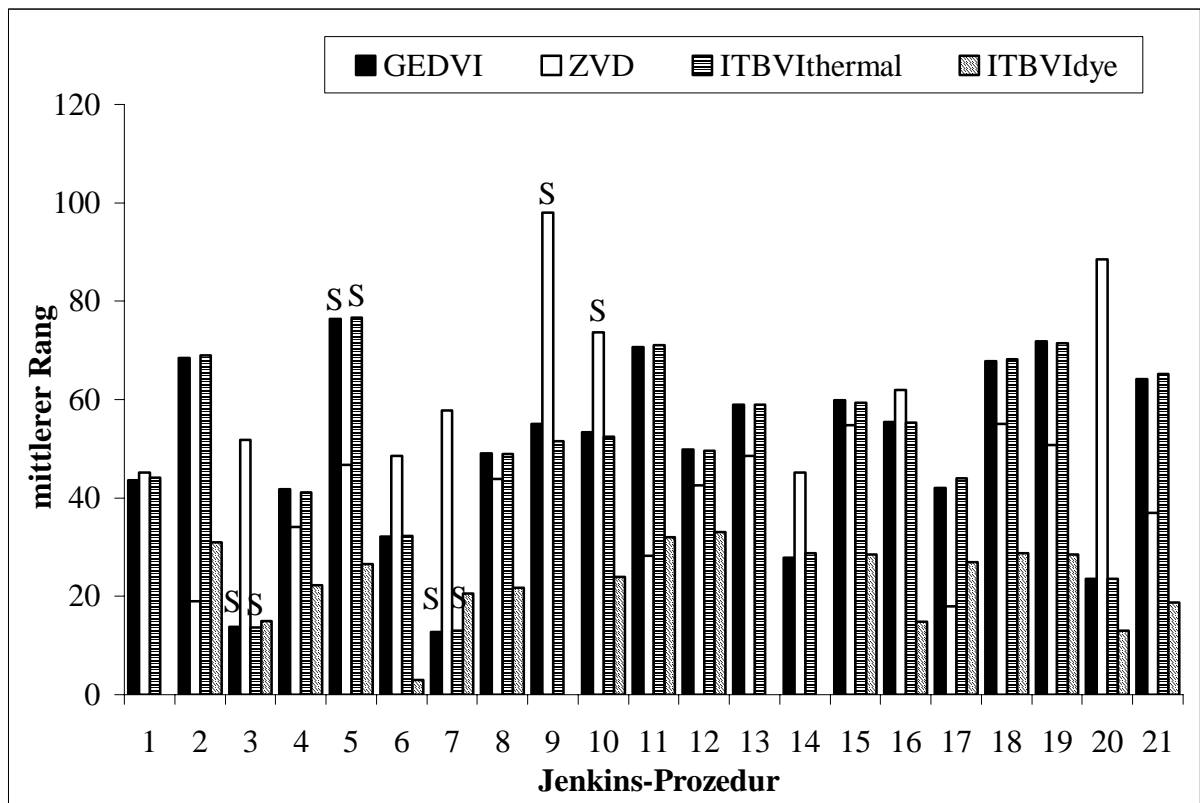


Abbildung 12: Mittlere Ränge der Korrelationskoeffizienten - aufgeteilt auf die durchgeführten therapeutischen Maßnahmen (die Nummern der Prozeduren sind in Tabelle 8 aufgeschlüsselt). Die Höhe der Korrelationskoeffizienten ist als mittlerer Rang der Gruppe im Vergleich zur Gesamtheit der Koeffizienten dargestellt. Signifikante Unterschiede ($p < 0,05$) zwischen dem mittleren Rang der Gruppe und der Verteilung der Korrelationskoeffizienten insgesamt sind mit einem „S“ gekennzeichnet.

Nr	Prozedur	Anzahl Thermal	Rang und Signifikanz GEDVI	Rang und Signifikanz ZVD	Rang und Signifikanz ITBVI thermal	Anzahl Dye	Rang und Signifikanz ITBVI Dye
1	Arterielle Switch-Operation	8	43,6 (p=0,512)	45,1 (p=0,612)	44,1 (p=0,546)	-	-
2	Atriale Inversion	1	68,5 (p=0,626)	19,0 (p=0,384)	69,0 (p=0,626)	1	31,0 (p=0,636)
3	Herzkatheter	3	13,8 (p=0,020)	51,8 (p=0,916)	13,7 (p=0,020)	2	15,0 (p=0,444)
4	Herzklappenersatz (Aortenklappe)	8	41,8 (p=0,400)	34,1 (p=0,102)	41,1 (p=0,358)	4	22,3 (p=0,984)
5	Herzklappenersatz (Mitralklappe)	8	76,4 (p=0,007)	46,7 (p=0,734)	76,6 (p=0,006)	4	26,5 (p=0,541)
6	Herzklappenersatz (Pulmonalklappe)	3	32,2 (p=0,289)	48,5 (p=0,931)	32,3 (p=0,299)	1	3,0 (p=0,136)
7	Herzklappenersatz (Trikuspidalklappe)	3	12,3 (p=0,016)	57,8 (p=0,649)	13,0 (p=0,017)	2	20,5 (p=0,846)
8	Herzklappenersatz insgesamt	22	49,1 (p=0,870)	43,9 (p=0,256)	49,0 (p=0,846)	11	21,7 (p=0,831)
9	Herztransplantation	1	55,0 (p=0,909)	98,0 (p=0,040)	51,5 (p=0,970)	-	-
10	Korrektur-Operation bei Fallot'scher Tetralogie	9	53,3 (p=0,715)	73,7 (p=0,009)	52,4 (p=0,793)	5	24,0 (p=0,802)
11	Korrektur-Operation bei Truncus Arteriosus	3	70,7 (p=0,221)	28,3 (p=0,199)	71,0 (p=0,214)	1	32,0 (p=0,591)
12	Korrektur-Operation bei VSD	9	49,9 (p=0,995)	42,5 (p=0,411)	49,6 (p=0,966)	2	33,0 (p=0,279)
13	Offene Valvotomie	2	59,0 (p=0,676)	48,5 (p=0,950)	59,0 (p=0,676)	-	-
14	Operation am Septum, nicht spezifiziert	10	27,9 (p=0,010)	45,1 (p=0,565)	28,8 (p=0,014)	-	-
15	Operation im Herzklappenbereich	5	59,9 (p=0,429)	54,8 (p=0,701)	59,4 (p=0,452)	4	28,5 (p=0,351)
16	Rechter Ventrikel-Pulmonalarterien Conduit	13	55,4 (p=0,468)	61,9 (p=0,109)	55,3 (p=0,478)	8	14,9 (p=0,065)
17	Resektion subaortaler Stenose	1	42,0 (p=0,848)	18,0 (p=0,364)	44,0 (p=0,889)	1	27,0 (p=0,818)
18	Revisions-Operation	3	67,8 (p=0,289)	55,0 (p=0,780)	68,2 (p=0,280)	3	28,7 (p=0,421)
19	Thorakale Gefäß Operation, direkt	2	71,8 (p=0,312)	50,8 (p=0,970)	71,5 (p=0,323)	2	28,5 (p=0,541)
20	Thorakale Gefäß Operation, Prothese	1	23,5 (p=0,465)	88,5 (p=0,222)	23,5 (p=0,465)	1	13,0 (p=0,591)
21	Totale cavo-pulmonale Anastomose	6	64,2 (p=0,212)	37,0 (p=0,253)	65,2 (p=0,182)	3	18,7 (p=0,627)

Tabelle 7: Auflistung der durchgeführten therapeutischen Maßnahmen (in alphabetischer Reihenfolge) mit zugeordneten numerischen Schlüssel, Anzahl der Patienten in der jeweiligen Gruppe (in Thermo- und Farbstoffmessungen aufgeteilt) und Darstellung des mittleren Ranges der Korrelationskoeffizienten. Die Signifikanz

des Unterschieds (p) zwischen dem mittleren Rang der Gruppe und der Verteilung aller Korrelationskoeffizienten ist in Klammern angegeben.

In Abbildung 12 und Tabelle 7 zeigten sich die zuvor bereits festgestellten Unterschiede bei den herzkatheterisierten und dem herztransplantierten Patienten, da diese auch in die detailliertere Untersuchung jeweils als eine eigene Gruppe eingingen. Außerdem fallen die Patienten nach Ersatz einer der atrioventrikulären Klappen auf. Es zeigte sich nach Mitralklappenersatz eine signifikante ($p = 0,007$ bzw. $p = 0,006$) Erhöhung der Korrelationskoeffizienten für $r(\Delta\text{GEDVI}-\Delta\text{SVI})$ und analog für $r(\Delta\text{ITBVI}_{\text{thermal}}-\Delta\text{SVI})$. Der Trikuspidalklappenersatz wirkt sich ebenfalls auf die Eignung der Parameter GEDVI und ITBVI zur Vorlastbestimmung aus. In diesem Fall sind die Ränge der mittleren Korrelationskoeffizienten signifikant ($p = 0,016$ bzw. $p = 0,017$) niedriger als beim Rest der Patienten. Im Mittel signifikant ($p = 0,009$) größere Ränge der Korrelationskoeffizienten zeigten sich außerdem für den Parameter ZVD bei den Patienten nach operativer Korrektur einer Fallot'schen Tetralogie.

Eine zusammenfassende Darstellung der Daten der einzelnen Patienten in den Gruppen, deren Korrelationskoeffizienten sich signifikant von denen der restlichen Patienten unterscheiden, findet sich in Tabelle 8.

Diagnose-Gruppe	Patient	Gewicht [kg]	Anzahl der thermalen Messwert-Differenzen	Anzahl der Farbstoff Messwert-Differenzen	GEDVI	ZVD	ITBVI thermal	ITBVIdye
Herzkatheter-Untersuchung	HK-1	74,0	4	4	-0,34	-0,32	-0,34	-0,55
	HK-2	63,0	6	-	0,64	0,52	0,64	-
	HK-3	14,0	7	5	0,24	0,43	0,24	0,80
	MW	50,3	8,5	4,5	0,18	0,21	0,18	0,13
	Median	-	-	-	0,24	0,43	0,24	0,13
Herztransplantation	HTR-1	55,0	5	2	0,79	0,97	0,78	-
Korrektur einer Fallot'schen Tetralogie	TOF-1	12,5	10	10	0,86	0,20	0,85	0,91
	TOF-2	21,0	12	8	0,84	0,54	0,83	0,88
	TOF-3	6,8	4	-	-0,51	0,98	-0,52	-
	TOF-4	9,0	11	-	0,90	0,20	0,90	-
	TOF-5	13,9	7	7	0,93	0,68	0,94	0,76
	TOF-6	10,0	8	4	0,25	0,33	0,25	0,58
	TOF-7	4,0	7	-	0,80	0,62	0,79	-
	TOF-8	19,2	10	8	0,69	0,50	0,68	0,36
	TOF-9	4,7	9	-	0,79	0,53	0,79	-
	MW	11,2	8,7	7,4	0,62	0,51	0,61	0,70
	Median	-	-	-	0,80	0,53	0,79	0,76
Trikuspidal-klappenersatz	TK-1	53,0	3	-	-0,44	0,76	-0,43	-
	TK-2	51,3	10	9	0,50	0,19	0,52	0,42
	TK-3	53,8	11	7	0,49	-0,06	0,49	0,85
	MW	52,7	12	8	0,18	0,30	0,19	0,64
	Median	-	-	-	0,49	0,19	0,49	0,64
Mitralklappen-ersatz	MK-1	55,3	9	8	0,88	-0,26	0,88	0,74
	MK-2	13,2	10	7	0,91	-0,10	0,91	0,52
	MK-3	11,3	4	3	0,95	-0,69	0,95	0,88
	MK-4	9,5	7	-	1,00	0,76	1,00	-
	MK-5	56,4	14	7	0,54	0,56	0,54	0,89
	MK-6	46,0	11	-	0,84	0,34	0,84	-
	MK-7	19,2	11	-	0,82	-0,15	0,82	-
	MK-8	5,1	3	-	0,98	0,42	0,98	-
	MW	24,0	7,7	6,3	0,87	0,11	0,87	0,76
	Median	-	-	-	0,90	0,12	0,90	0,81

Tabelle 8: Detaillierte Darstellung der Patienten, aus den Gruppen, die signifikante Unterschiede aufwiesen. Angabe der Anzahl der Messwertdifferenzen, der Korrelationskoeffizienten zwischen den Änderungen von SVI und den Vorlastparametern und Berechnung der Mittelwerte (MW) bzw. der Mediane in der jeweiligen Gruppe.

7. Diskussion

7.1 Vergleich der pulmonalarteriellen und der arteriellen

Indikator dilutionsmethode

Die Diskussion dieser beiden Messmethoden ist vor allem von Kriterien wie Invasivität des Monitorings, Genauigkeit und Zuverlässigkeit der Methoden geprägt. Es ist zu betonen, dass die Vor- und Nachteile der beiden Methoden im Rahmen der Pädiatrie, verglichen mit der Behandlung Erwachsener, zum Teil sicherlich unterschiedlich zu werten sind.

Die Studienlage [93, 96, 48] zur Effektivität der Pulmonalarterienkatheterisierung, deren Indikationen und Grenzen macht deutlich, dass der Pulmonalarterienkatheter (PAK) in seinem Nutzen im Rahmen des intensivmedizinischen Monitorings relativ umstritten ist. Es muss abgewogen werden zwischen dem Nutzen und auf der anderen Seite den nicht unerheblichen Komplikationen, die auf die Insertion des Katheters in die Pulmonalarterie zurückzuführen sind. Die Inzidenz mit der derartige Komplikationen auftreten, ist kaum festzulegen, da zum einen das Design der Studien relativ unterschiedlich ist und demnach auch die angegebenen Komplikationsraten stark variieren und andererseits der PAK als kausaler Faktor meist nicht klar von anderen möglichen Ursachen abzugrenzen ist. Laut Roizen et al. [93] treten z. B. folgende Komplikationen auf: Ruptur der Pulmonalarterie (0,1 – 1,5%), Lungeninfarkt (0,1 – 5,6%), valvuläre/endokardiale Vegetationen (2,2 – 100%) und schwere Arrhythmien – ventrikuläre Tachykardien oder Kammerflimmern (0,3 – 62,7%).

Aufgrund der im Vergleich zu anderen Verfahren hohen Komplikationsrate und nicht zuletzt der anatomischen Verhältnisse bei Säuglingen ist der

Pulmonalarterienkatheter in der Pädiatrie ein selten angewendetes diagnostisches Instrument [109, 71]. Trotz allem besteht bei vielen intensivmedizinisch betreuten Patienten die Notwendigkeit eines erweiterten hämodynamischen Monitorings. Dieser Zwiespalt ist der Antrieb vieler Versuche weniger invasive Verfahren mit einer ähnlichen oder gar besseren Aussagekraft zu finden und in der klinischen Praxis zu etablieren. Betrachtet man z. B. die Entwicklungen der HZV-Messung der letzten Jahre, zeigen viele Studien, die weniger invasive Methoden untersuchten, oft eine recht gute Übereinstimmung mit den herkömmlichen Verfahren (z. B. Farbstoffverdünnungs-Methode oder HZV-Messung nach Fick). Faktoren wie die geringe Zuverlässigkeit, die mangelnde Genauigkeit oder Validität, die komplizierte praktische Anwendung oder die hohen Kosten der getesteten Verfahren verhinderten allerdings deren Einzug in den klinischen Alltag. Bei den angesprochenen Methoden handelt es sich z. B. um die transösophageale [50] und die transtracheale [106, 81] Doppler-Echokardiographie, die Bioimpedanz-Kardiographie [74, 87] oder die indirekte Methode nach Fick [54, 126]. Eine nahezu kontinuierliche HZV-Messung mit dem PAK ist mittlerweile durch die pulsatile Wärme-Thermodilutionsmethode [9, 15, 35, 36, 40, 90, 128] möglich.

Eine mittlerweile als fast ebenbürtig anerkannte Alternative zu pulmonalarteriellen HZV-Messungen stellt die aortale Thermodilutionsmethode, ein vergleichsweise weniger invasives Verfahren, dar. Komplikationen der Katheterisierung der Arteria femoralis treten selten auf, beschrieben sind Katheterinfektionen, Durchblutungsstörungen und die Bildung einer arteriovenösen Fistel. In einer Reihe von Studien [35, 36, 37, 38, 39, 66, 71, 97, 98, 110, 131] fand sich eine sehr gute Korrelation zwischen den mit der pulmonalen und den mit der transpulmonalen Indikator-dilution bestimmten HZV-Werte. Für die aortale Messung wird ein zentralvenöser und ein arterieller Katheter benötigt, welche keine Erweiterung der Invasivität bedeuten [97], denn der zentralvenöse und der arterielle Zugang sind beim Großteil der intensivmedizinisch betreuten Patienten als Standardmaßnahmen

zu betrachten. Diese beiden Katheter-Verfahren gelten in der Klinik als sicher und relativ unproblematisch in der Anwendung. Des Weiteren ermöglicht die transpulmonale Indikatorverdünnungsmethode die Messung einer Reihe anderer Parameter, welche für die Diagnostik und die Festlegung des Therapieregimes wichtige Informationen liefern. Von besonderer Bedeutung für die intensivmedizinische Patientenbetreuung ist die Bestimmung der kardialen Vorlast. Auch bei den jüngsten Patienten stellt diese Methode momentan das einzige relativ einfach praktikierbare und zugleich zuverlässige Verfahren der HZV- und Vorlast-Bestimmung dar. Tibby et al. [114] beschrieben zum Beispiel bei Kindern mit nur zwei Kilogramm Körpergewicht die Insertion von Femoralarterienkathetern als unproblematisch.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die transpulmonale Thermodilution als weniger invasives, relativ schnell anzuwendendes und sehr zuverlässiges Verfahren der HZV-Messung mehr als nur eine Alternative zur pulmonalarteriellen Indikatorverdünnungsmethode darstellt.

7.2 Genauigkeit, Reproduzierbarkeit und mögliche Fehlerquellen der transpulmonalen Volumenmessung mit dem COLD-System

Die Genauigkeit und die Reproduzierbarkeit der Volumenbestimmung mit dem COLD-System wurde ursprünglich von Pfeiffer getestet [83], indem er das postmortal gemessene extravasale Lungenwasser (EVLW) mit dem zuvor durch Indikatorverdünnung bestimmten Volumen in einer Regressionsanalyse verglich. Von diesem Parameter wurde dann auf die Genauigkeit der ITBV-Messungen mit dem COLD-System geschlossen, da eine direkte postmortale Bestimmung des ITBV praktisch nicht möglich ist. Die Steigung der Regressionsgeraden lag bei 1,14 ml/kg,

was auf eine hohe Genauigkeit des Verfahrens hindeutet. Ein errechneter Variationskoeffizient von 4,3% zwischen fünf aufeinanderfolgenden ITBV-Messungen spricht außerdem für die gute Reproduzierbarkeit des Messverfahrens.

Murdoch et al. [71] fanden 1995 einen Variationskoeffizienten der HZV-Messungen mit dem COLD-System von 3,8% und eine sehr gute Übereinstimmung mit der pulmonalarteriellen Thermodilution (mittlerer Unterschied +0,19 l/min/m² und 95% Konfidenzintervall zwischen 0,23 und 0,61 l/min/m²).

Andere Autoren zeigten ebenfalls eine gute Übereinstimmung zwischen der transpulmonalen und der pulmonalarteriellen HZV-Messung bei Kindern und Erwachsenen [35, 36, 37, 38, 39, 66, 71, 97, 98, 110, 131]. Interessant ist, dass die mittels transpulmonaler Thermodilutionsmessung bestimmten HZV-Werte fast in allen Studien höher waren als die pulmonalarteriell bestimmten Werte, wobei dieser Unterschied so gering ist (Murdoch et al. beziffern ihn mit 4,5 %), dass er in der klinischen Praxis keine Rolle spielt. Es existieren zwei Erklärungsmodelle für diesen Fehler [71]: Zum einen könnte ein Verlust des thermischen Signals an das Lungengewebe, das linke Herz oder die großen Arterien stattfinden, was zu einer Überschätzung des transpulmonalen HZV führt, oder es findet durch die Kälte des Indikators eine Senkung der Herzfrequenz statt, die sich vor allem bei der pulmonalarteriellen Messung auswirkt und zu einer Unterschätzung des pulmonalarteriell bestimmten HZV führen würde, da sich dieser Einfluss auf dem längeren Weg zur Aorta eher ausgleichen würde. Ein Vorteil der transpulmonalen Indikatordilution ist, dass nicht nur Schwankungen der Herzfrequenz, sondern auch im Rahmen des respiratorischen Zyklus auftretende Volumenschwankungen besser ausgeglichen werden als bei der pulmonalarteriellen Messung. Diese ermöglichen allerdings durch den kurzen Weg des Indikators zur Messsonde, die Aufzeichnung einer klareren Indikatorkonzentrationskurve, wobei die rezirkulierenden Anteile des

Indikatoren sich weniger mit den Anteilen der initialen Passage vermischen, als dies bei einer längeren Wegstrecke der Fall ist.

Weitere Untersuchungen testeten die Genauigkeit, die Reproduzierbarkeit und die Assoziation des Verfahrens der Thermodilution zur HZV-Bestimmung im Vergleich zu anderen HZV-Messmethoden. Im Vergleich mit direkter Methode nach Fick, welche außerhalb der klinischen Praxis nach wie vor den „Gold-Standard“ darstellt, fanden sich sowohl in der Pädiatrie [31, 79, 107, 114], als auch in der Erwachsenenmedizin [12, 46, 98, 126] absolut zufriedenstellende Ergebnisse. Ähnlich positive Resultate ergaben sich beim Vergleich der Thermodilution mit der Farbstoffverdünnungsmethode [Pädiatrie: 20; Erwachsenenmedizin: 32, 33, 56].

Während der Parameter GEDV nur mit der Thermodilutionsmethode zu bestimmen ist, können das ITBV und auch das EVLW sowohl mit Indocyaningrün (ICG), als auch mit Kälte als Indikator gemessen werden. Vergleichende Studien zeigten jeweils nur geringe Unterschiede zwischen den beiden Messverfahren. Bei einem derartigen Vergleich der beiden Indikatorverfahren fanden Buhre et al. 1998 [14] ein im Durchschnitt größeres thermal berechnetes ITBV. Dem widersprechen Untersuchungen von Neumann et al. [74] an Schweinen und von Sakka et al. [99] an Menschen, die im Vergleich etwas höhere Werte für das mit Farbstoff gemessene ITBV fanden. Beide Autoren zeigten außerdem, dass die thermal gemessenen EVLW-Werte höher waren als die mit ICG bestimmten Werte. Wobei der Farbstoff vor allem aufgrund sehr selten auftretender Überempfindlichkeitsreaktionen als etwas invasiver zu betrachten ist, als die Applikation einer gekühlten Dextroselösung, welche zu einer Verlangsamung der Herzfrequenz führen kann. Des Weiteren ist die Anwendung des ICG bei Hyperbilirubinämien kontraindiziert. Vorteile der Thermodilution gegenüber der Farbstoff-Verdünnungs-Methode sind die einfache Handhabung, die Wiederholbarkeit und die Anwendbarkeit der Methode bei Kleinkindern und Säuglingen unter 10 kg.

Eine mögliche Fehlerquelle der Indikator-dilutionsmessungen stellt eine zu langsame Injektion dar, die keine gute Durchmischung des Injektats mit dem Blut (eine wesentliche Voraussetzung der Stewart-Hamilton-Formel) ermöglicht. Außerdem sollte die Injektion atemphasengetriggert in der Expirations-Phase erfolgen, da das Blutvolumen im Thorax, besonders bei der pulmonalarteriellen Messung und bei Überdruckbeatmung, mit der Atemphase relativ stark schwankt. Die Injektion während der Ausatmung dient dazu, das maximale Blutvolumen im rechten Vorhof zu messen. Es ist des weiteren darauf zu achten bei der Thermodilutionsmethode die Erwärmung des eisgekühlten Injektats vor Injektion so gering wie möglich zu halten, da das empfangene Signal bei höheren Temperaturen undeutlicher wird und die unerwünschten Einflüsse stärker zur Geltung kommen. Derartige Fehler werden durch die Verwendung des Mittelwerts aus drei aufeinanderfolgenden Messungen minimiert. Murdoch et al. [71] schätzen die Fehlerrate der Thermodilutionsmethode im allgemeinen dennoch auf 10 bis 15%.

Intrakardiale Shunts stellen besonders in der Pädiatrie eine häufige Anwendungseinschränkung der transpulmonalen und der pulmonalarteriellen Indikator-dilutionsmethode dar [124]. Freed et al. [31] gingen sowohl auf die Wirkung eines Links-Rechts-Shunts, als auch auf die eines Rechts-Links-Shunts bei der pulmonalarteriellen Flussbestimmung mit der Thermodilutionstechnik ein. Wobei der Links-Rechts-Shunt zu einer Rezirkulation des Indikators führen kann, die nicht mehr von der primären Dilutionskurve abgrenzbar ist. Der Rechts-Links-Shunt ermöglicht eine Passage von Teilen des Indikators an der Messsonde in der Arteria pulmonalis vorbei, direkt in den systemischen Blutkreislauf.

7.3 Monitoring in der Intensivmedizin

Die Betreuung von Patienten mit angeborenen Herzfehlern hat sich in den letzten Jahren insofern geändert, als dass korrigierende operative Eingriffe immer früher und in immer komplizierteren Fällen stattfinden [68]. Diese Tatsache macht ein intensivmedizinisches Monitoring, sowie eine versierte und balancierte intensivmedizinische Therapie notwendig, welche einen wesentlichen prognostischen Faktor darstellen.

Zwar wird die tatsächliche, messbare Verbesserung des Zustandes intensivmedizinisch betreuter Patienten durch eine Erhöhung des HZV und damit der Sauerstoffversorgung im Gewebe noch widersprüchlich diskutiert, doch zeichnet sich ein derartiger positiver Effekt im Rahmen eines perioperativen, frühzeitigen Monitorings ab. An dieser Stelle sei noch einmal das zugrundeliegende Prinzip dieser Überlegung dargestellt. Für die physiologische Funktion der verschiedenen Organsysteme wird Sauerstoff benötigt. Lugo et al. [63] quantifizierten die Menge des mindestens benötigten Sauerstoffs bei chirurgischen Hochrisikopatienten mit 390 ml/min/m². Wobei dies sicherlich keinen absoluten Richtwert darstellt, jedoch einen sinnvollen Anhaltspunkt liefert. Das Sauerstoffangebot im Gewebe wird durch den Sauerstoffgehalt im Blut, welcher von den Eigenschaften des Atmungssystems und des Blutes abhängig ist, durch die Möglichkeit des Sauerstoffes vom Blut in das Gewebe zu perfundieren und durch die Menge des angebotenen Blutes (das HZV) bestimmt. Diese verschiedenen Parameter werden wiederum von vielen unterschiedlichen Faktoren beeinflusst. Möglichkeiten der therapeutischen Einflussnahme existieren auf allen Ebenen, z. B. durch Beatmung mit Sauerstoff, Transfusion von Erythrozytenkonzentraten, medikamentöse Erhöhung der Organdurchblutung und Erhöhung des Herzzeitvolumens.

Das Herzzeitvolumen, welches durch die Faktoren Vorlast, Nachlast, Kontraktilität und Herzfrequenz bedingt ist, stellt sowohl in der Diagnostik als auch in der Therapie einen hämodynamisch bedeutenden Parameter dar. Die therapeutische Einflussnahme ist an allen vier Punkten möglich. Eine durch Volumengabe und vasoaktive Substanzen relativ gut steuerbare und effektive Einflussnahme auf das HZV ist über Änderungen der Vorlast möglich. Des Weiteren ist es wichtig, die Effekte der Therapie möglichst genau und frei von anderen, verfälschenden Einflüssen beurteilen zu können, um Komplikationen früh zu erkennen und wenn nötig entsprechend zu behandeln. Nicht selten werden die Effekte der Volumentherapie durch physiologische, vor allem aber durch medikamentös bedingte Kontraktilitäts- oder Nachlaständerungen verschleiert, wenn lediglich das HZV zur Überwachung herangezogen wird. Zwar kann die Vorlast - nach Starling als die Länge der kardialen Myofibrillen am Ende der Diastole definiert - in vivo nicht direkt gemessen werden. Da aber das ventrikuläre end-diastolische Volumen proportional zur Fibrillenlänge ist [73], ist es möglich über das globale end-diastolische Volumen (GEDV) und das intrathorakale Blutvolumen (ITBV), welches sich aus dem GEDV und dem pulmonalen Blutvolumen am Ende der Diastole zusammensetzt, die Vorlast indirekt zu bestimmen [38, 39, 61, 62, 95]. Die Gültigkeit dieses Schlusses spiegelt sich nicht zuletzt in den Ergebnissen dieser Studie wieder.

Mögliche Komplikation einer nicht gut balancierten Therapie stellen eine übermäßige Hydrierung oder Dehydrierung dar. Vor allem eine eingeschränkte myokardiale Pumpfunktion, wie sie bei vielen Herzkranken besteht, birgt die Gefahr durch eine Überwässerung z. B. ein Lungenödem zu verursachen, während eine ungenügende Volumentherapie über ein vermindertes HZV zu einer Minderperfusion der Peripherie führen kann. Auch bei anderen Erkrankungen, wie zum Beispiel verschiedenen Schockzuständen, ist auf eine gut kontrollierte Volumentherapie zu achten, um oben genannte Komplikationen zu vermeiden.

7.4 Physiologische Zusammenhänge

Vor der Diskussion der Ergebnisse dieser Studie soll noch einmal kurz auf wichtige physiologische Grundlagen eingegangen werden. Nach dem Frank-Starling-Mechanismus bestimmen Änderungen der Vorlast - durch entsprechende Veränderungen der enddiastolischen Muskelfaserlänge und damit einhergehend der Kontraktionskraft - die kardiale Auswurfleistung des Herzens. Bei konstanter Kontraktilität und Nachlast kann dabei (in physiologischen Bereichen) von einem linearen Zusammenhang ausgegangen werden. Daher konnten die getesteten Vorlastparameter mit dem SVI, welcher die Auswurfleistung des Herzens wiedergibt, verglichen werden. Wie schon im Abschnitt 3.1 dieser Arbeit erwähnt, ist die Zunahme der Kontraktionskraft durch eine Steigerung der Vorlast nicht unbegrenzt möglich. Ab einer experimentellen Dehnung einer Herzmuskelfaser um das etwa zweifache ihrer Ruhelänge greift dieser Mechanismus aufgrund der anatomischen Gegebenheiten der Herzmuskelfaser nicht mehr [76, S. 24]. Am intakten Herzen wird dieser Zustand allerdings fast nie erreicht, da der Herzmuskel über eine hohe Ruhespannung verfügt, die der Dehnung der Herzmuskelzellen entgegenwirkt [26, S. 214]. Es kann durch den starken Druckanstieg im Ventrikel allerdings zu einer Minderperfusion des Myokards und zu einem Ungleichgewicht mit der benötigten Energie kommen. Resultierend in einer verminderten Kontraktilität des Myokards [76, S. 24 - 25]. Des Weiteren sinkt mit zunehmendem Druck im rechten Vorhof auch der venöse Rückstrom zum Herzen.

Ein akutes oder chronisches Herzversagen, welches viele mögliche Ursachen haben kann, führt zu einer Reduktion der Kontraktilität. Dies geht mit einer Abnahme des Schlagvolumens und dementsprechend einer Zunahme der Vorlast für die nächste Kontraktion einher. Des Weiteren erhöhen eine vergrößerte Nachlast oder Herzfrequenz die Kontraktilität. Auch das autonome Nervensystem oder die Behandlung mit inotrop wirksamen Medikamenten ändern die Kontraktilität des

Myokards. Die Nachlast wird unter anderem von den Eigenschaften der Ventrikelwand, welche sich zum Beispiel im Rahmen einer Hypertrophie verändern können, beeinflusst. Außerdem bestimmen natürlich der aortale Druck und der systemisch vaskuläre Widerstand die Nachlast. Durch eine Zunahme der Nachlast wird während der Systole weniger Blut ausgeworfen, es kommt zu einem Anstieg der Vorlast und einer konsekutiven Zunahme des Schlagvolumens aufgrund des Frank-Starling-Mechanismus.

In Anbetracht dieser Tatsache wird klar, wie eng verflochten die drei das Schlagvolumen beeinflussenden Faktoren miteinander sind und von wie vielen Faktoren diese wiederum abhängig sind. Dementsprechend handelt es sich bei der Annahme einer absolut konstanten Kontraktilität und Nachlast des Herzens, welche eine Voraussetzung des linearen Zusammenhangs zwischen der Vorlast und dem Schlagvolumen ist, um ein theoretisches, nur experimentell zu verwirklichendes Modell. In der praktischen Anwendung können aufgrund dieser Zusammenhänge natürlich auch einzelne Vorlastmessungen so beeinflusst werden, dass nicht nur eine schwächere Assoziation zwischen den Vorlastparametern und dem SVI besteht, sondern eventuell sogar eine Vorlaststeigerung eine Abnahme des Schlagvolumens (und umgekehrt) bewirken kann. Was zu einer negativen Steigung der Regressionsgeraden bei diesem Patienten führen kann und als negativer Korrelationskoeffizient in die Auswertung eingeht. Wobei, sich dieser Einfluss nur in wenigen Fällen als störend erwies und meist nur im Zusammenhang mit gravierenden pathophysiologischen Veränderungen auftrat.

7.5 Diskussion der Ergebnisse

7.5.1 Patienten

Es soll noch einmal betont werden, dass es sich bei den in dieser Studie untersuchten Patienten um kein „Normalkollektiv“ von relativ gesunden Patienten handelt. Sondern eher um einen Querschnitt der auf einer pädiatrisch-kardiologischen Intensivstation zu findenden Patienten. Das ermöglicht wiederum die Ergebnisse dann auf die klinische Praxis in einem solchen Umfeld zu übertragen.

Die Patienten waren zwischen 3 und 88 kg schwer; der Jüngste war noch keine zwei Wochen alt, während der Älteste bald dreißig Jahre alt war. Die Erkrankungen reichten von einem offenen Foramen ovale bis zur Transposition der großen Arterien mit dementsprechend unterschiedlich komplizierten Operationsverfahren. Auf die mehr oder weniger stark in die physiologischen Körperfunktionen eingreifenden Operationen reagierten die Patienten individuell verschieden und litten unter ganz unterschiedlichen Begleiterkrankungen. Natürlich mussten auch die weiteren Behandlungsstrategien (Volumenzufuhr, kardiovaskulär wirksame Medikamente) dem Einzelfall angepasst werden. Die postoperative Phase, in der die Messungen durchgeführt wurden, gestaltete sich demnach von Situation zu Situation und Patient zu Patient unterschiedlich.

7.5.2 Häufigkeitsverteilung der Absolutwerte der einzelnen Parameter

Es fanden sich sogenannte linksgipflige Verteilungsmuster der gemessenen Werte bei den Parametern GEDVI, ZVD und ITBVI, während die Verteilung der SVI-Werte nicht eindeutig als linksgipflig bezeichnet werden kann. Dieses Verteilungsmuster,

mit einem schnellen Anstieg und dem anschließenden langsamen Abfall der Häufigkeitsverteilung, ist in der Medizin sehr häufig zu finden (Beispiele: Körpergewicht, Lebensdauer, Größe/Volumen von Organen). Verständlich wird dies auch, wenn man sich vor Augen hält, dass GEDVI, ITBVI und SVI nicht unter Null fallen können, während eine derartige absolute Grenze nach oben hin, zumindest theoretisch, nicht klar festzulegen ist. In diesem Bereich laufen die gemessenen Werte dann langsam aus.

Auch die Art des Patientenkollektivs dieser Studie trägt möglicherweise zu dieser Verteilung bei, denn wie nach Operationen üblich, wurde zum Teil auch bei diesen Patienten versucht postoperativen Wassereinlagerungen medikamentös entgegenzuwirken, wodurch die Absolutwerte der Vorlastparameter möglicherweise künstlich niedrig gehalten wurden. Dies ist allerdings, da bisher noch kein GEDVI- oder ITBVI-Vergleichswert für ein „Normalkollektiv“ dieser Altersgruppen existiert, nicht sicher festzustellen. Bezogen auf den Parameter ZVD fanden sich bei den von uns untersuchten Patienten allerdings eher hochnormale Messwerte, hier kann die postoperative diuretische Therapie demnach nicht für die gefundene Verteilung verantwortlich gemacht werden.

Des Weiteren kann ein kausaler Zusammenhang mit dem Alter der untersuchten Patienten diskutiert werden. Die Mehrzahl der Patienten ist sehr jung und hat ein geringes Körpergewicht, daneben findet sich eine vergleichsweise geringere Anzahl an älteren und schwereren Patienten, was in Abbildung 6 auf Seite 42 dargestellt ist. Allerdings wurde, um alters- bzw. körpergrößenabhängige Verfälschungen zu vermeiden, mit Indizes gearbeitet. Daher können derartige Unterschiede nur auf tatsächlich bestehende physiologische Besonderheiten in den Altersgruppen zurückgeführt werden. Auf eine grafische Analyse der Werteverteilungen in den einzelnen Gewichtsgruppen wurde verzichtet, da schon die tabellarisch aufgeführten

Werte (Tabelle 3, S. 63) zeigen, dass in allen drei Altersgruppen ebenso linksgepligte Verteilungstypen vorliegen.

Der Median des ZVD liegt mit 8,0 mmHg (bzw. 7,5, 8,3 und 9,0 mmHg in den Gewichtsgruppen) etwas über dem erwarteten Werten (kleiner als 7 mmHg). Der Interquartilenbereich liegt bei den untersuchten Patienten zwischen 6,6 und 10,3 mmHg. Die - im Vergleich zu den bei „relativ gesunden“ Patienten bestimmten Normwerte - erhöhten Werte sind auch bei anderen Autoren zu finden [88, 122, 123] und z. B. auf eine bestehende myokardiale Dysfunktion zurückzuführen oder durch einen erhöhten intrathorakalen Druck bei mechanisch beatmeten Patienten zu erklären.

Bei der Bewertung der SVI-Mediane fällt der höhere SVI_{dye} -Median (31 ml/m²) verglichen mit dem SVI_{thermal} -Median (26 ml/m²) auf, was dadurch zu erklären ist, dass die Farbstoffmethode nur bei Patienten mit mindestens 10 kg Körpergewicht durchgeführt wurde. Die berechneten Interquartilenbereiche liegen zwischen 19 und 33 ml/m² bzw. 25 und 35,5 ml/m² mit der Farbstoffmessung. Alles in allem scheinen die Werte dennoch relativ niedrig, wenn ein Normalwert von 30 bis 60 ml/m² angenommen wird. Die vergleichsweise niedrigen SVI-Werte können auf viele verschiedenen Ursachen im Rahmen der postoperativen intensivmedizinischen Behandlung zurückzuführen sein. Beispielsweise können die postoperativ häufig verabreichten Diuretika, systemische Entzündungsreaktion oder der Zustand nach einer intraoperativen Versorgung mit der Herz-Lungen-Maschine dafür verantwortlich gemacht werden.

Für die Parameter GEDVI und ITBVI kann kein Vergleich mit definierten Normalwerten herangezogen werden, da diese in der Pädiatrie noch nicht festgelegt sind. Bei den in dieser Studie untersuchten Patienten fand sich für das GEDVI ein Median von 374 ml/m² und ein Interquartilenbereich zwischen 293 und 499 ml/m²,

was den bisherigen Erfahrungen mit diesem Parameter entspricht. Für den Parameter $ITBVI_{dye}$ (Median: 663 ml/m², Interquartilenbereich: 539-842 ml/m²) gilt, dass der errechnete Median und Interquartilenbereich größer ist, als beim $ITBVI_{thermal}$ (Median: 520 ml/m², Interquartilenbereich: 426-665 ml/m²), welcher auch bei Patienten unter 10 kg Körpergewicht berechnet werden konnte.

7.5.3 GEDVI, ITBVI und ZVD als Indikatoren für Vorlast-Änderungen

Welcher Parameter eignet sich als Indikator für Änderungen der Vorlast zur Volumenregulation? Entscheidend ist vor allem die Sensitivität des entsprechenden Indikators Änderungen der Vorlast korrekt anzuzeigen.

7.5.3.1 ZVD als Indikator für Vorlast-Änderungen

Die Steigung der Regressionsgeraden stellt ein Maß der Empfindlichkeit des Parameters auf Veränderungen zu reagieren dar. Bei dem Parameter ZVD fand sich ein Regressionskoeffizient, welcher der Steigung der Regressionsgeraden entspricht, von 0,019. Das bedeutet, dass eine Zu- oder Abnahme des SVI von 1% im Durchschnitt lediglich eine entsprechende Änderung des ZVD um 0,019% bewirkt.

Der Parameter ZVD zeigt so gut wie keinen Zusammenhang mit Änderungen des Schlagvolumenindex. Dies ergab die Berechnung des Korrelationskoeffizienten (R), der im Mittel bei 0,17 liegt. Die Sensitivität des zentralvenösen Druckes, die Änderungen der Vorlast anzuzeigen, ist demnach minimal. Mit der Konsequenz, dass der ZVD kein geeigneter Leitparameter einer Volumentherapie bei pädiatrischen Intensivpatienten darstellt. Der ZVD ist ungeeignet Vorlaständerungen in diesem Bereich widerzugeben. Eine mangelhafte Vorhersagbarkeit der

Vorlaständerungen mit dem ZVD zeigte sich bereits in anderen Studien zu diesem Thema, welche bei Erwachsenen durchgeführt wurden [3, 38, 39, 57, 61, 62, 95], in der Pädiatrie fand bisher noch keine derartige Untersuchung statt.

Eine naheliegende Erklärung liefert hier das Frank-Starling-Gesetz, welches von einem Anstieg des Schlagvolumens durch eine Zunahme der Vorlast aufgrund einer proportionalen Kontraktionskraftsteigerung ausgeht. Diesem liegt demnach keine Druck-Volumen-Beziehung, sondern eine Volumen-Volumen-Beziehung zugrunde, da die Vorlast dem end-diastolischen Volumen des Ventrikels entspricht. Die Problematik der Verwendung des end-diastolischen Druckes des rechten Ventrikels, welcher dem ZVD entspricht, als Vorlastparameter lässt sich anhand der Ruhe-Dehnungs-Kurve nachvollziehen: das Schlagvolumen steigt mit zunehmenden end-diastolischen Volumen erst ohne eine entsprechende Druckerhöhung an, während im steilen Teil der Kurve ein starker Druckanstieg mit jeder Volumenerhöhung erfolgt, welcher wiederum in keinem linearen Zusammenhang mit dem Schlagvolumen steht (siehe auch Kapitel 3.1).

Es ist des weiteren festzuhalten, dass der ZVD möglicherweise überhaupt nur bedingt zur Beurteilung der intraventrikulären Drücke geeignet ist. Besonders eine Beurteilung der Funktion des linken Ventrikels ist mit diesem Parameter nur eingeschränkt möglich. Es kann zum Beispiel bei schwerkranken, eventuell sogar mechanisch beatmeten Patienten, kaum vom vermuteten Füllungszustand des rechten Ventrikels auf den des linken Ventrikels geschlossen werden. Ein weiterer möglicher Grund der Unzulänglichkeit des zentralvenösen Druckes als Indikator für Änderungen der Vorlast ist der nicht immer zulässige Schluss von einem intrathorakal gemessenen Druck, welcher verschiedensten Einflüssen ausgesetzt ist (Beatmung, usw.), auf die tatsächlichen intravasalen Verhältnisse.

Es bleibt daher festzuhalten, dass nicht zuletzt aufgrund der Tatsache, dass eine mechanische Beatmung intensivmedizinisch betreuter Patienten häufig nötig ist, der ZVD in der Intensivmedizin nicht als Vorlastindikator verwendet werden kann.

7.5.3.2 ITBVI als Indikator für Vorlast-Änderungen

In diesem Abschnitt sollen die Eignung des $ITBVI_{\text{thermal}}$ und des $ITBVI_{\text{dye}}$ als Vorlastindikatoren diskutiert werden. Beide Parameter spiegeln das Blutvolumen in Herz, Lunge und den intrathorakalen Gefäßen wieder, werden einerseits aus der Indocyaningrün-Verdünnungskurve und andererseits aus der Kälte-Verdünnungskurve berechnet. Wobei die Farbstoffmessung in der Pädiatrie, wie bereits erwähnt, nur mit Einschränkungen zur Anwendung kommt. Daher stellt die Berechnung des $ITBVI_{\text{thermal}}$ aus dem GEDVI, welche ohne Farbstoff-Anwendung möglich ist, in der Pädiatrie die geeignetere Methode der ITBVI-Bestimmung dar. Besonders vor dem Hintergrund, dass bereits in mehreren Studien gezeigt wurde, dass die beiden ITBV-Messmethoden gut miteinander übereinstimmen [14, 74, 99]. Da jedoch der GEDVI ebenfalls eine sehr gute Regression und Korrelation mit den SVI-Änderungen aufweist, hat der daraus errechnete $ITBVI_{\text{thermal}}$ allein für die Vorlastbestimmung wenig Bedeutung.

Die Empfindlichkeit der beiden Parameter auf Änderungen des SVI zu reagieren wird wiederum anhand des Regressionskoeffizienten ermittelt. Koeffizienten von 0,943 für den $ITBVI_{\text{dye}}$ und 0,930 für den $ITBVI_{\text{thermal}}$ zeigen, dass diese Parameter im Mittel mit einer entsprechenden Änderung von über 0,9% auf eine Änderung des SVI von 1% sehr empfindlich reagieren.

Auch die für die Gesamtpopulation ermittelten Korrelationskoeffizienten, zwischen den beiden Parametern und dem SVI, als Median der einzelnen Koeffizienten

berechnet, zeigen ein ähnliches Bild. Mit 0,73 bei der Farbstoffmethode und 0,77 bei der Kältemethode wird eine hohe Sensitivität der beiden Parameter als Vorlastindikatoren nachgewiesen. Wobei der geringfügige Unterschied zwischen den beiden Methoden zum Teil sicherlich durch die unterschiedliche Anzahl an Patienten in den beiden Gruppen zu erklären ist.

Diese Resultate entsprechen ähnlichen Untersuchungen bei Erwachsenen [83, 84], sind aber für ein so breites Patientenkollektiv, wie in der pädiatrischen Kardiologie, nicht unbedingt vorherzusehen gewesen. Das Alter der Patienten variierte in dieser Studie zwischen unter einem Monat und 28 Jahren, der schwerste Patient (88 kg) wog etwa 30 mal so viel wie der leichteste Patient (3 kg), bei einer enormen Vielfalt an Erkrankungen mit unterschiedlichsten Auswirkungen auf die Physiologie des Kreislaufs.

An dieser Stelle sei noch einmal darauf hingewiesen, dass McLuckie et al. eine sogenannte „mathematische Kopplung“ der Parameter ITBVI und Herzindex ausschließen konnten [65]. Sie können sich demnach unabhängig voneinander ändern. Es ist methodisch wichtig festzustellen, dass die beiden Parameter mathematisch nicht direkt voneinander abhängig sind, denn nur dann ist die Messung des ITBVI überhaupt sinnvoll.

Das intrathorakale Blutvolumen stellt auch in der Pädiatrie einen sehr sensitiven Parameter zur Überwachung der Vorlast dar. Es ist geeignet im Rahmen eines erweiterten hämodynamischen Monitorings auch geringfügige Änderungen der kardialen Vorlast, z. B. durch therapeutische Maßnahmen, anzuzeigen.

7.5.3.3 GEDVI als Indikator für Vorlast-Änderungen

Der Regressionskoeffizient der Gesamtpopulation zwischen den prozentualen Änderungen des GEDVI und des SVI beträgt 0,774. Die Empfindlichkeit der

Reaktion des Parameters GEDVI auf Änderungen des SVI ist hoch. Sie ist jedoch etwas geringer als bei der Verwendung des ITBVI als Vorlastindikator.

Der Median der Korrelationskoeffizienten aller Patienten liegt bei 0,77. Dieser Wert repräsentiert die Sensitivität des GEDVI auf Änderungen des SVI zu reagieren. Das end-diastolische Volumen (EDV) eines isoliert betrachteten Ventrikels ist direkt proportional zur Vorlast, welche der Myofibrillenlänge am Ende der Diastole entspricht. Daher sollten die Vorlaständerungen auch gut mit den Änderungen des Volumens der vier Herzkammern am Ende der Diastole (GEDV) korrelieren. Wie bereits erwähnt weisen das SV und das EDV bzw. die Vorlast bei konstanter Nachlast und Kontraktilität einen linearen Zusammenhang auf (Kapitel 3.1). Das hier bestimmte GEDV ist, den Ergebnissen dieser Untersuchung zu Folge, durchaus mit diesem bei einem isolierten Ventrikel bestehenden physiologischen Zusammenhang zwischen SV und EDV vergleichbar. Mögliche Abweichungen von einem linearen Zusammenhang zwischen dem Schlagvolumen und dem GEDV können sowohl der Einfluss von Kontraktilität und Nachlast auf das SV bewirken, als auch mögliche Ungenauigkeiten der Messmethode.

Eine ebenfalls sehr gute Korrelation zwischen dem GEDVI und dem SVI oder dem Herzindex konnten andere Studien bei Erwachsenen nachweisen [38, 39]. Wobei das Hauptaugenmerk in diesen Fällen dem ITBVI und nicht dem GEDVI galt. Aufgrund dieser Tatsache existiert auch noch keine Studie, die eine mathematische Koppelung zwischen den Parametern GEDVI und dem Schlagvolumenindex bzw. Herzzeitvolumen ausschließt. Es konnte zwar gezeigt werden, dass die rechtsventrikuläre Füllung nicht mathematisch mit dem Herzzeitvolumen gekoppelt ist [73], für den GEDVI ist dieser Nachweis allerdings noch nicht erbracht.

Wie auch schon der ITBVI eignet sich der Parameter GEDVI, den Ergebnissen dieser Auswertung zufolge, gut zur Vorlastbestimmung. Er reagiert sehr sensitiv auf

Änderungen des Schlagvolumenindex. Eine exakte Steuerung der Volumentherapie oder der medikamentösen Herz-Kreislauf-Therapie bei schwerkranken Kindern wird durch die relativ wenig invasiven Messungen des GEDVI ermöglicht, wobei weder ein Pulmonalarterienkatheter noch die Verwendung von ICG als Indikator nötig sind.

7.5.4 Aussagekraft der Vorlastparameter in den verschiedenen Patientengruppen

Die Patienten wurden zum einen anhand ihres Gewichts und zum anderen anhand der jeweils durchgeführten therapeutischen Maßnahmen in verschiedene Gruppen unterteilt, um eine spezifischere Prüfung der vier untersuchten Vorlastparameter vornehmen zu können.

Mögliche Faktoren, die einen Einfluss auf die Aussagekraft der Parameter haben, sind Fehler und Ungenauigkeiten in der Messmethodik oder deren Handhabung durch den Untersucher oder aber Einschränkungen aufgrund der Erkrankung des Patienten. Es soll noch einmal betont werden, dass die Aussagekraft der hier verwendeten statistischen Tests unter anderem vom Stichprobenumfang abhängt. Was bedeutet, dass ein signifikanter Unterschied zwischen den Gewichtsgruppen oder den Therapieverfahren auch bei einer kleinen Fallzahl als aussagekräftig zu werten ist, während die Berechnung eines nicht signifikanten Unterschieds in diesem Falle zwei Erklärungen zulässt: es besteht entweder tatsächlich kein Unterschied, oder die Stichprobe ist nur zu klein gewesen, um einen Unterschied nachweisen zu können.

7.5.4.1 Gewichtsgruppen

Die Testverfahren nach Kruskal-Wallis ergaben keine signifikanten Unterschiede ($p < 0,05$) zwischen den drei Gewichtsgruppen für die einzelnen Vorlastparameter. Ganz besonders die Korrelationskoeffizienten zwischen den ZVD- und den SVI-Messungen unterscheiden sich kaum in ihrer Verteilung. Die mittleren Korrelationskoeffizienten in den Gewichtsgruppen betragen: 0,19 in der 3 bis 10 kg-Gruppe, 0,19 in der 10 bis 30 kg-Gruppe und 0,12 in der 30 bis 90 kg-Gruppe (der Mittelwert für alle Patienten liegt bei 0,17). Die Wahrscheinlichkeit beim Ablehnen der Nullhypothese, dass die Werte aus der gleichen Grundgesamtheit stammen, einen Fehler zu machen, wurde mit 86% angegeben. Man kann daher feststellen, dass die Aussagekraft des ZVD als Vorlastindikator kaum zwischen den drei Gruppen variiert.

Die Parameter GEDVI und $ITBVI_{\text{thermal}}$ weisen mit 52% Fehlerwahrscheinlichkeit beim Ablehnen der Nullhypothese ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Gruppen auf. Daraus kann geschlossen werden, dass das Gewicht und auch das Alter der Patienten keinen Einfluss auf die Güte der Parameter als Vorlastindikatoren hat. Die Mediane des Korrelationskoeffizienten liegen mit 0,77, 0,80 und 0,71 bzw. 0,72 jeweils hoch (insgesamt jeweils 0,77) und attestieren den gemessenen Änderungen dieser beiden Parameter in allen drei Gewichtsgruppen eine hohe Assoziation mit dem parallel bestimmten Änderungen des SVI.

Die Farbstoffverdünnungsmethode mit ICG als Indikator wurde nur bei Patienten mit einem Mindestkörpergewicht von 10 kg angewendet. Daher konnten insgesamt 44 Patienten - in zwei Gewichtsgruppen aufgeteilt - mit dieser Methode untersucht werden. Es fand sich eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 37%, welche die Gleichheit der Verteilungen der Korrelationskoeffizienten in den zwei Gruppen nahe legt. Diese vergleichsweise niedrige Sicherheit kann mit der geringeren Anzahl der Patienten in

der Stichprobe erklärt werden. Allerdings unterscheiden sich die Mediane der Korrelationskoeffizienten mit 0,75 bei den Patienten zwischen 10 und 30 kg und 0,59 für die Patienten zwischen 30 und 90 kg auch deutlicher als bei den restlichen Parametern.

Die Resultate dieser Studie sind demnach bei allen vier getesteten Vorlastparametern unabhängig vom Gewicht und Alter der Patienten. Was bei einem Spektrum, das vom Neugeborenen bis zum Erwachsenen reicht von großer Bedeutung ist.

7.5.4.2 Therapie-Verfahren

Eine Aufteilung der Patienten anhand der Kategorien nach Jenkins [51] und der durchgeführten therapeutischen und diagnostischen Eingriffe, sowie der zugrundeliegenden Diagnosen, gibt Aufschluss darüber, wie hoch die Aussagekraft der Vorlastparameter in den verschiedenen relativ spezifischen Situationen ist.

Die statistischen Tests ergaben signifikante Unterschiede zwischen einzelnen Patientengruppen bei den Parametern GEDVI, $ITBVI_{\text{thermal}}$ und ZVD. Für den $ITBVI_{\text{dye}}$ konnte kein signifikanter Unterschied zwischen einzelnen Therapie-Verfahren festgestellt werden, was zum großen Teil auf die relativ geringen Fallzahlen in den verschiedenen Gruppen zurückzuführen ist, wobei dennoch festzustellen ist, dass sicherlich keine gravierenden Unterschiede der Verteilung der Korrelationskoeffizienten vorliegen.

Ein signifikant erhöhter Korrelationskoeffizient zwischen ZVD- und SVI-Änderungen fand sich bei einem Patienten nach Herztransplantation ($p = 0,040$) und bei neun Patienten nach Korrekturoperation einer Fallot'schen Tetralogie ($p = 0,009$). Die sehr gute Korrelation nach der Herztransplantation ist allerdings bei nur sechs

durchgeführten Messungen an einem Patienten wenig aussagekräftig. Besonders unter Berücksichtigung der Tatsache, dass Gödje et al. [39] bei einer Untersuchung von 40 Erwachsenen Patienten nach Herztransplantation keine derartige Assoziation zwischen dem ZVD und dem SVI ($r = -0,23$) fanden. Anhand der retrospektiven Auswertung konnte dieser Unterschied nicht erklärt werden. Deutlich gefestigter ist der signifikante Unterschied in der Verteilung der Korrelationskoeffizienten bei den neun Patienten nach Korrektur einer Fallot'schen Tetralogie. Der mittlere Korrelationskoeffizient liegt in diesem Fall bei 0,51. Eine mögliche Erklärung für diesen vergleichsweise hohen Wert liegt in den pathophysiologischen Veränderungen, die im Rahmen einer Fallot'schen Tetralogie auftreten. Es kommt im Verlauf der Erkrankung zu einer Hypertrophie des rechten Herzens, welche durch die Mehrarbeit der rechten Herzkammer gegen die bestehende rechtsventrikuläre Ausflusstrakt-Verengung bedingt ist. Diese Rechtshypertrophie geht mit einer verminderten Compliance der Kammer einher, was mit einer reduzierten Dehnbarkeit oder erhöhten Steifigkeit gleichzusetzen ist. Die Compliance entspricht der Änderung des Volumens dividiert durch die Änderung des Druckes im Ventrikel. Folglich sind eine Zu- oder Abnahme des Füllungsvolumens in diesen Fällen, bei einer relativ konstanten und geringen Dehnbarkeit, nur durch entsprechende Druckänderungen möglich. Es findet sich eine direktere Druck-Volumen-Beziehung, als normalerweise – hier steigt der Druck erst bei relativ großen Füllungsvolumina an (vgl. die Ruhe-Dehnungs-Kurve im Arbeitsdiagramm des Herzens, Abbildung 2, S. 21). Der ZVD lässt bei einer verminderten, sich kaum ändernden Dehnbarkeit des Ventrikels demnach wesentlich bessere Schlüsse auf die Vorlast zu, was mit höheren Korrelationskoeffizienten einhergeht. Wobei man bei einem mittleren Korrelationskoeffizienten von 0,51 noch nicht von einer überzeugenden Sensitivität des ZVD für Änderungen des SVI sprechen kann.

Signifikant höhere Korrelationskoeffizienten im Vergleich zur Gesamtheit der Patienten fanden sich für den Zusammenhang zwischen den Parametern GEDVI und

ITBVI_{thermal} und dem SVI nach einem Ersatz der Mitralklappe ($p=0,007$ bzw. $p=0,006$), der bei jeweils acht Patienten durchgeführt wurde. Bei Herzkatheteruntersuchungen (je $p=0,020$) und Trikuspidalklappenersatz ($p=0,016$ bzw. $p=0,017$) fanden sich für beide Vorlastindikatoren signifikant niedrigere Korrelationskoeffizienten als beim Rest der Patienten.

Eine bessere mittlere Korrelation zwischen dem SVI und dem GEDVI bzw. ITBVI, wie sie bei acht Patienten nach Mitralklappenersatz gefunden wurde, konnte nicht durch pathophysiologische Besonderheiten erklärt werden. Die signifikant schlechtere Korrelation zwischen SVI und GEDVI bzw. ITBVI_{thermal} bei den drei Patienten nach Trikuspidalklappenersatz wird ganz wesentlich durch den ersten in Tabelle 8 (S. 79) erwähnten Patienten bestimmt, der mit einem Korrelationskoeffizienten von $-0,44$ für GEDVI und $-0,43$ für ITBVI_{thermal} eingeht. Dieser Patient litt unter einer angeboren korrigierten Transposition der großen Arterien (ccTGA). Was bedeutet, dass die Aorta aus dem morphologisch rechten Ventrikel entspringt, welcher arterialisiertes Blut aus dem linken Vorhof erhält. Dabei liegt eine funktionell normale Hämodynamik vor - die klinische Bedeutung dieses Vitiums ist anfangs in den mit der ccTGA assoziierten kardiovaskulären Fehlbildungen begründet [102]. Im Langzeitverlauf jedoch ist die rechte Herzkammer der unphysiologischen Belastung als Systemventrikel häufig nicht gewachsen. Es kommt gehäuft zu einer Insuffizienz des morphologisch rechten Ventrikels. In diesem Zustand wird ein Anstieg der Vorlast nicht mehr mit einer entsprechenden Änderung des SVI beantwortet. Der SVI kann eventuell sogar deutlich abfallen, während die Vorlast ansteigt, da das Herz unter der zunehmenden Volumenbelastung völlig dekompenziert. Auch bei dem zuvor erwähnten Patienten fand sich eine deutliche Herzinsuffizienz. Im Herzkatheter konnte gezeigt werden, dass der stark erniedrigte Herzindex sich - bei einer bestehenden deutlich erhöhten Vor- und Nachlast - durch Senkung der Nachlast (mit einem ACE-Hemmer) etwas

verbessern ließ, während die erhöhte Vorlast bei der fortgeschrittenen Herzinsuffizienz nicht mehr gesenkt werden konnte.

Signifikant niedrigere mittlere Korrelationskoeffizienten für GEDVI und $ITBVI_{\text{thermal}}$ gegen den SVI (jeweils 0,18) bei drei Patienten, die mit dem Herzkatheter untersucht wurden, lassen sich pathophysiologisch anhand ihrer Krankengeschichte erklären. Bei zwei der drei Herzkatheter-Patienten wurde in der Mitte der 70er Jahre, im Rahmen einer Transposition der großen Arterien (TGA), eine Vorhofumkehroperation nach Mustard durchgeführt. Dieses 1964 eingeführte Operationsverfahren wird aufgrund der relativ hohen Langzeit-Komplikationsrate heute nur noch in sehr seltenen Fällen angewendet, obwohl das Auftreten von Frühkomplikationen relativ selten ist. Zum Teil Jahre später treten nach dieser Operation gehäuft Herzrhythmusstörungen, wie zum Beispiel der Verlust der Sinusknotenfunktion, auf [102]. Im Rahmen der Herzkatheteruntersuchung wurde bei diesen beiden Patienten zu diagnostischen Zwecken, bei einer vorliegenden Sinusbradykardie, jeweils eine sogenannte Vorhofstimulation durchgeführt. Mit ansteigenden Herzfrequenzen nimmt der SVI im Rahmen einer relativen Hypovolämie - durch die Starrheit des bei dem Operationsverfahren nach Mustard konstruierten Tunnels bedingt, welcher das Blut aus den Hohlvenen in den linken Vorhof umleitet - deutlich ab, während die Vorlast nur leicht absinkt. Die Korrelation zwischen diesen Parametern sinkt entsprechend. In 5- 10% [102] der Fälle zieht das Operationsverfahren nach Mustard außerdem Verengungen der Vena cava und der Pulmonalvenen nach sich. Was die physiologische Regulation des Herzzeitvolumens über die Vorlast stark einschränkt. Das HZV ist dann vor allem von der Herzfrequenz abhängig. Des weiteren ist der rechte Ventrikel, wie auch bei der angeborenen korrigierten Form, langfristig nicht geeignet den systemischen Blutkreislauf zu versorgen, was bei diesem Operationsverfahren allerdings nötig ist, da es sich nicht um eine Korrektur im anatomischen Sinn handelt. Eine daher nicht seltene Langzeitkomplikation dieser Methode (meist nach 8 bis 15 Jahren) stellt eine

Dysfunktion bzw. ein Versagen des rechten Ventrikels dar. Die schlechte Assoziation der Änderungen der Vorlastparameter und des SVI lässt sich zusammenfassend sicherlich nicht auf eine Ursache reduzieren, sondern ist ein Abbild der komplexen Veränderungen Jahre nach einem relativ komplikationsreichen Operationsverfahren. Der dritte in Tabelle 8 (S. 79) aufgeführte Herzkatheterpatient litt unter einer restriktiven Kardiomyopathie mit einer progressiven Dekompensation des Herzens. Auch hier ist das Herz nicht in der Lage Vorlaständerungen, wie es sonst der Fall ist, in entsprechende Änderungen des SVI umzusetzen.

Fasst man die Ergebnisse der spezifischen Aufgliederung der Daten zusammen, kann festgestellt werden, dass kein signifikanter Unterschied zwischen den verschiedenen Alters- und Gewichtsgruppen besteht. Die Methode der Vorlastbestimmung und die Aussagekraft der verschiedenen Parameter ist im gesamten Spektrum der untersuchten Patienten gleich gut oder schlecht. Bei nicht-anatomischen Korrekturoperationen von Ursprungsanomalien der großen Arterien zeigte sich, dass der GEDVI und der ITBVI, als auch der ZVD, nur bedingt mit dem SVI korrelieren, da die Koppelung von Vorlast und Schlagvolumen beeinträchtigt oder aufgehoben ist. Mögliche Ursachen stellen postoperativ gehäuft auftretende Obstruktionen des systemvenösen Zuflusses, Herzrhythmusstörungen oder eine Insuffizienz des morphologischen rechten Ventrikels, welcher den Systemkreislauf versorgt, dar. Eine dekompensierte ventrikuläre Insuffizienz geht mit einer Kontraktilitätsverminderung einher. Die Reserven des Herzens, die kardiale Funktion durch eine Vorlasterhöhung zu steigern sind erschöpft. In diesem Falle können die Änderungen von Vorlastparametern und SVI natürlich nicht mehr miteinander korrelieren. Es kommt zu einer Steigerung der Herzfrequenz, um den Herzindex möglichst hoch zu halten. Der im allgemeinen nicht zur Vorlastbestimmung geeignete Parameter ZVD, zeigte in der Gruppe der Patienten nach Korrektur einer Fallot'schen Tetralogie signifikant bessere Ergebnisse, die wohl auf eine verminderte Compliance und eine daraus resultierende direktere Druck-

Volumen-Beziehung zurückzuführen sind. Auch in dieser Situation ist allerdings noch keine zuverlässige Bestimmung der Vorlast über den ZVD möglich.

8. Schlussfolgerungen

Die große Bedeutung der kontrollierten Volumentherapie in der modernen Intensivmedizin, welche mit der Behandlung sehr junger, schwerkranker Patienten einhergeht, bedingt die Forderung nach einem zuverlässigen, möglichst wenig invasiven Monitoring-Verfahren.

Die transpulmonale Thermodilution mit dem COLD-System erfüllt diese Anforderungen relativ gut. Der mit diesem System berechnete Index des GEDV und der daraus errechnete $ITBVI_{\text{thermal}}$ stellten sich als sehr valide und zuverlässige Parameter zur Steuerung, der an die individuellen Anforderungen jedes einzelnen Patienten angepassten Volumentherapie heraus. Während der herkömmlich oft verwendete Vorlastparameter ZVD diesen Anforderungen nicht gerecht wurde.

Die Aussagekraft der Parameter GEDVI und $ITBVI$ als Vorlastindikatoren wurde am breiten Querschnitt der postoperativ auf einer pädiatrisch-kardiologischen Intensivstation zu behandelnden Patienten untersucht. Sie muss weder hinsichtlich des Alters der Patienten, noch abhängig von der zugrundeliegenden Erkrankung der Patienten oder den jeweils durchgeführten therapeutischen Maßnahmen eingeschränkt werden. Eine häufigere Anwendung dieser vergleichsweise gering invasiven Messmethode in der modernen pädiatrischen Intensivmedizin wäre daher sehr sinnvoll.

9. Zusammenfassung

Das Ziel dieser Untersuchung war es, im Hinblick auf die in der modernen pädiatrischen Intensivmedizin betreuten, zum Teil sehr jungen, oft schwerstkranken Patienten, das wenig invasive Verfahren der Vorlastbestimmung mit dem COLD-System anhand des globalen end-diastolischen Volumens und des intrathorakalen Blutvolumens in der Praxis zu untersuchen. Die Aussagekraft als Vorlastindikatoren, der allein durch die transpulmonale Kälteverdünnungsmethode bestimmbaren Parameter GEDV und ITBV, wurde mit der des zentralvenösen Druckes verglichen.

Es wurden die Daten von 105 Patienten ausgewertet, welche alle postoperativ auf einer pädiatrisch-kardiologischen Intensivstation behandelt wurden. Die Parameter GEDVI, ITBVI und der ZVD wurden über einen zentralvenösen und einen aortalen Katheter mit Hilfe eines Drucksensors beziehungsweise eines Thermistors bestimmt. Bei einem Teil der Patienten wurde außerdem der $ITBVI_{dye}$ mit dem Indikator Indocyaningrün gemessen.

Die absoluten Messwerte der einzelnen Parameter variieren im Mittel, entsprechend der physiologischen Gegebenheiten, deutlich zwischen den einzelnen Gewichtsgruppen. Nach zum Teil schweren Herzoperationen fanden sich postoperativ bei den kardial oft schon vorbelasteten Patienten erhöhte Werte für den zentralvenösen Druck und erniedrigte Werte für den Index des Schlagvolumens, was in diesem Rahmen zu erwarten ist.

Die Sensitivität der Reaktion der vier getesteten Vorlastindikatoren auf Änderungen der Vorlast ist bei den Parametern ITBVI und GEDVI hoch, was die mittleren Korrelationskoeffizienten zum SVI in den drei Gewichtsgruppen zeigen. Der zentralvenöse Druck zeigt keine adäquate Reaktion auf derartige Vorlaständerungen. Diese Aussagen sind nicht vom Gewicht des Patienten abhängig, außerdem können

sie mit nur geringen Einschränkungen auf den Großteil der pädiatrischen, postoperativ intensivmedizinisch versorgten Patienten angewendet werden – unabhängig von der Diagnose, der durchgeführten Operation und dem aktuellen Therapieregime. Die Assoziation zwischen dem GEDVI beziehungsweise dem ITBVI und der Vorlast ist allerdings bei kardial dekompensierten Patienten eingeschränkt. Die kardiale Funktion kann nicht mehr durch eine Vorlasterhöhung gesteigert werden, da die Kontraktilität des Herzens reduziert ist. Andere Ursachen für eine aufgehobene Koppelung zwischen den Vorlastparametern und den Änderungen der Vorlast können Obstruktionen bzw. Hindernisse des venösen Zuflusses oder Herzrhythmusstörungen darstellen. Eine verminderte Compliance des Herzens mit einer daraus resultierenden direkteren Druck-Volumen-Beziehung wirkt sich positiv auf die Korrelation zwischen dem ZVD und dem SVI aus. Wobei eine zuverlässige Bestimmung der Vorlast über den ZVD auch in diesen Fällen nicht möglich ist.

Die Anforderungen des hämodynamischen Monitorings in der modernen Intensivmedizin bei schwerkranken Säuglingen, Kleinkindern und Kindern beinhalten die Möglichkeit der Vorlastbestimmung - unabhängig von Alter, Gewicht und der Art der Erkrankung des Patienten. Geeignet sind hierfür die mit dem COLD-System bestimmbaren Parameter GEDVI und ITBVI. Sie können mit dieser Methode ohne wesentliche Zunahme der Invasivität des Monitorings bestimmt werden. Die Messung des ZVD erwies sich als ungeeignete Vorlastbestimmungsmethode.

10. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 a und b: Änderungen des Schlagvolumens bei ansteigenden Volumina (1a) bzw. Drücken (1b) im Ventrikel am Ende der Diastole.	20
Abbildung 2: Arbeitsdiagramm des Herzens. Es sind auch das Schlagvolumen (SV) und das end-diastolische Volumen (EDV) dargestellt.	21
Abbildung 3: Schematische Darstellung des Prinzips der Indikatorverdünnungsmethode mit dem COLD-System	26
Abbildung 4: Entwicklungsbedingte Änderungen des Herzzeitvolumens und des Herzzeitvolumens pro Kilogramm Körpergewicht (Abbildung aus Nichols, D.G., et al., „Critical heart disease in infants and children“, Mosby-Year Book, Inc., St. Louis, 1995, S. 21 [76]).	30
Abbildung 5 a und b: Schematische Darstellung einer Indikatorverdünnungskurve (5 a). Es ist der Konzentrationsverlauf über die Zeit nach der Indikatorinjektion, der exponentielle Abfall der Indikatorkonzentration und die Rezirkulation des Indikators dargestellt. In der semilogarithmischen Darstellung (5 b) sind die gemessenen Konzentrationen logarithmiert und gegen die Zeit aufgetragen worden. Die Steigung der resultierenden Geraden entspricht der DSt.	32
Abbildung 6: Darstellung der Alters- und der Gewichtsverteilung der Patienten.	38
Abbildung 7: Flussdiagramm zur Darstellung der Ausschlusskriterien und der jeweiligen Patientenzahl der beiden Messverfahren.	47
Abbildung 8 a: Verteilung der gemessenen Absolutwerte der Parameter SVI_{thermal} und SVI_{dye} im Histogramm.	53

Abbildung 8 b: Verteilung der gemessenen Absolutwerte des Parameters GEDVI im Histogramm.	54
Abbildung 8 c: Verteilung der gemessenen Absolutwerte des Parameters ZVD im Histogramm.	54
Abbildung 8 d: Verteilung der gemessenen Absolutwerte der Parameter ITBVI _{thermal} und ITBVI _{dye} im Histogramm.	55
Abbildung 9 a: Darstellung der prozentualen Änderung des GEDVI gegen die jeweiligen prozentualen Änderungen des SVI. Zu illustrativen Zwecken Angabe des Korrelationskoeffizienten (R), sowie der Anzahl der Messwertdifferenzen (n) und des Signifikanzniveaus (p).	57
Abbildung 9 b: Darstellung der prozentualen Änderung des ZVD gegen die jeweiligen prozentualen Änderungen des SVI. Zu illustrativen Zwecken Angabe des Korrelationskoeffizienten (R), sowie der Anzahl der Messwertdifferenzen (n). Es fand sich keine statistische Signifikanz (p = 0,298) der Korrelation.	58
Abbildung 9 c: Darstellung der prozentualen Änderung des ITBVI _{dye} gegen die jeweiligen prozentualen Änderungen des SVI. Zu illustrativen Zwecken Angabe des Korrelationskoeffizienten (R), sowie der Anzahl der Messwertdifferenzen (n) und des Signifikanzniveaus (p).	58
Abbildung 9 d: Darstellung der prozentualen Änderung des ITBVI _{thermal} gegen die jeweiligen prozentualen Änderungen des SVI. Zu illustrativen Zwecken Angabe des Korrelationskoeffizienten (R), sowie der Anzahl der Messwertdifferenzen (n) und des Signifikanzniveaus (p).	59
Abbildung 10 a: Darstellung der pro Patienten ermittelten Korrelationskoeffizienten (r) zwischen Δ SVI und Δ GEDVI.	60

Abbildung 10 b: Darstellung der pro Patienten ermittelten Korrelationskoeffizienten (r) zwischen Δ SVI und Δ ZVD.	61
Abbildung 10 c: Darstellung der pro Patienten ermittelten Korrelationskoeffizienten (r) zwischen Δ SVI _{dye} und Δ ITBVI _{dye} .	61
Abbildung 10 d: Darstellung der pro Patienten ermittelten Korrelationskoeffizienten (r) zwischen Δ SVI und Δ ITBVI _{thermal} .	62
Abbildung 11: Darstellung der Korrelationskoeffizienten-Verteilung auf die 4 Kategorien nach Jenkins und die Herztransplantations- bzw. Herzkatheteruntersuchungs-Patienten. Die Höhe der Korrelationskoeffizienten ist als mittlerer Rang der Gruppe im Vergleich zur Gesamtheit der Koeffizienten dargestellt. Signifikante Unterschiede ($p < 0,05$) sind mit einem „S“ gekennzeichnet.	67
Abbildung 12: Mittlere Ränge der Korrelationskoeffizienten - aufgeteilt auf die durchgeführten therapeutischen Maßnahmen (die Nummern der Prozeduren sind in Tabelle 8 aufgeschlüsselt). Die Höhe der Korrelationskoeffizienten ist als mittlerer Rang der Gruppe im Vergleich zur Gesamtheit der Koeffizienten dargestellt. Signifikante Unterschiede ($p < 0,05$) zwischen dem mittleren Rang der Gruppe und der Verteilung der Korrelationskoeffizienten insgesamt sind mit einem „S“ gekennzeichnet.	69

11. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Es sind die Anzahl, der Median des Gewichts und des Alters der Patienten in den drei Gewichtsgruppen und insgesamt aufgeführt.	40
Tabelle 2: Einordnung der Fälle nach dem Schweregrad in vier Kategorien nach Jenkins et al. [51], und Auflistung der in dem von Jenkins et al. beschriebenen Schema nicht aufgeführten Maßnahmen.	41
Tabelle 3: Gemessene Absolutwerte der Parameter SVI_{dye} , $SVI_{thermal}$, GEDVI, ZVD, $ITBVI_{dye}$ und $ITBVI_{thermal}$ - insgesamt und in drei Gewichtsgruppen aufgeteilt.	56
Tabelle 4: Deskriptive Statistik der Korrelationskoeffizienten-Verteilung. Für die entsprechende Form der Verteilung repräsentative Werte - Median mit Perzentilen ($R_{\Delta GEDVI-\Delta SVI}$, $R_{\Delta ITBVI_{dye}-\Delta SVI}$ und $R_{\Delta ITBVI_{thermal}-\Delta SVI}$) bzw. Mittelwert mit Standardabweichung ($R_{\Delta ZVD-\Delta SVI}$) - sind fett gedruckt.	63
Tabelle 5: Korrelationskoeffizienten-Verteilung in den einzelnen Gewichtsgruppen (beim ZVD wurde der Mittelwert, nicht der Median berechnet). Des weiteren ist der mittlere Rang der Korrelationskoeffizienten einer Gewichtsgruppe in der Grundgesamtheit berechnet und die Wahrscheinlichkeit (p) dafür, dass die jeweils 3 Stichproben gleich sind, angegeben.	65
Tabelle 6: Darstellung des mittleren Ranges der Korrelationskoeffizienten der 4 Kategorien nach Jenkins, der Herzkatheter- und der Herztransplantations-Patienten. Angabe der Anzahl der Patienten in der jeweiligen Gruppe (in Thermo- und Farbstoffmessungen aufgeteilt), der Signifikanz des Unterschieds (p) zwischen dem mittleren Rang der Gruppe und der Verteilung aller Korrelationskoeffizienten. Signifikante Unterschiede sind fett gedruckt.	67

Tabelle 7: Auflistung der durchgeführten therapeutischen Maßnahmen (in alphabetischer Reihenfolge) mit zugeordneten numerischen Schlüssel, Anzahl der Patienten in der jeweiligen Gruppe (in Thermo- und Farbstoffmessungen aufgeteilt) und Darstellung des mittleren Ranges der Korrelationskoeffizienten. Die Signifikanz des Unterschieds (p) zwischen dem mittleren Rang der Gruppe und der Verteilung aller Korrelationskoeffizienten ist in Klammern angegeben. 70

Tabelle 8: Detaillierte Darstellung der Patienten, aus den Gruppen, die signifikante Unterschiede aufwiesen. Angabe der Anzahl der Messwertdifferenzen, der Korrelationskoeffizienten zwischen den Änderungen von SVI und den Vorlastparametern und Berechnung der Mittelwerte (MW) bzw. der Mediane in der jeweiligen Gruppe. 72

12. Literaturverzeichnis

1. Alfieri, O., Agosti, J., Subramanian, S.
Thermodilution cardiac output measurement in infants and small children following intracardiac surgery.
J. Pediatr. Surg. 10 (1975) 649 - 656
2. Appelbaum, A., Blackstone, E.H., Kouchoukos, N.T., Kirklin, J.W.
Afterload reduction and cardiac output in infants early after intracardiac surgery.
Am. J. Cardiol. 39 (1977) 445 - 451
3. Arndt, J.O.
Funktions- und Regelprinzipien des Niederdrucksystems. Wertigkeit und Grenzen der zentralvenösen Druckmessung.
Anaesthesiol. Intensivmed. 156 (1983) 29 - 45
4. Batson, G.A., Chandrasekhar, K.P., Payas, Y., Rickards, D.F.
Measurement of pulmonary wedge pressure by the flow directed Swan-Ganz catheter.
Cardiovasc. Res. 6 (1972) 748 - 752
5. Benzer, H., Frey, R., Hügin, W., Mayrhofer, O.
Anaesthesiologie, Intensivmedizin und Reanimatologie.
Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, 1982, S. 937
6. Berlauk, J.F., Abrams, J.H., Gilmour, I.J., O'Connor, S.R., Knighton, D.R., Cerra, F.B.
Preoperative optimization of cardiovascular hemodynamics improves outcome in peripheral vascular surgery.
Ann. Surg. 214 (1991) 289 - 297

7. Böck, J., Hoeft, A., Korb, H., Steinmann, J., Wolpers, H.-G., Hellige, G.
A comparison of extrapolation and deconvolution of thermo-dye dilution curve, with special emphasis on states with early indicator recirculation.
In: "Practical applications of fiberoptics in critical care monitoring",
Lewis, F.R., Pfeiffer, U.J. (Ed.),
Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, 1990, 87 - 95
8. Böttiger, B.W.
Continuous cardiac output monitoring - further applications of the
thermodilution principle.
Intensive Care Med. 25 (1999) 131 - 133
9. Böttiger, B.W., Rauch, H., Böhrer, H., Motsch, J., Soder, M., Fleischer, F.,
Martin, E.
Continuous versus intermittent cardiac output measurement in cardiac
surgical patients undergoing hypothermic cardiopulmonary bypass.
J. Cardiothoracic Vasc. Anesth. 9 (1995) 405 - 411
10. Boyd, A.D., Tremblay, R.E., Spencer, F.C., Bahnson, H.T.
Estimation of cardiac output soon after intracardiac surgery with
cardiopulmonary bypass.
Ann. Surg. 150 (1959) 613 - 626
11. Boyd, O., Grounds, M., Bennett, E.D.
A randomised clinical trial of the effect of deliberate perioperative increase of
oxygen delivery on mortality in high-risk surgical patients.
JAMA. 270 (1993) 2699 - 2707
12. Branthwaite, M.A., Bradley, R.D.
Measurement of cardiac output by thermal dilution in man.
J. Appl. Physiol. 24 (1968) 434 - 438
13. Buchbinder, N., Ganz, W.
Hemodynamic monitoring: invasive techniques.
Anesthesiology 45 (1976) 146 - 155

14. Buhre, W., Bendyk, K., Weyland, A., Kazmaier, S., Schmidt, M., Mursch, K., Sonntag, H. Assessment of intrathoracic blood volume. Thermo-dye dilution technique vs single-thermodilution technique.
Anesthesist 47 (1998) 51 - 53
15. Buhre, W., Weyland, A., Kazmaier, S., Hanekop, G.G., Baryalei, M.M., Sydow, M., Sonntag, H.
Comparison of cardiac output assessed by pulse-contour analysis and thermodilution in patients undergoing minimally invasive direct coronary artery bypass grafting.
J. Cardiothoracic Vasc. Anesth. 13 (1999) 437 - 440
16. Burchell, S.A., Yu, M., Takiguchi, S.A., Ohta, R.M., Myers, S.A.
Evaluation of a continuous cardiac output and mixed venous oxygen saturation catheter in critically ill surgical patients.
Crit. Care Med. 25 (1997) 388 - 391
17. Burri, C., Allgöwer, M.
Klinische Erfahrungen mit der Messung des zentralen Venendrucks.
Schweiz. Med. Wochenschr. 97 (1967) 1414 - 1420
18. Chait, H.I., Kuhn, M.A., Baum, V.C.
Inferior vena caval pressure reliably predicts right atrial pressure in pediatric cardiac surgical patients.
Crit. Care Med. 22 (1994) 219 - 224
19. Chang, M.C., Blinman, T.A., Rutherford, E.J., Nelson, L.D., Morris, J.A.
Preload assessment in trauma patients during large-volume shock resuscitation.
Arch. Surg. 131 (1996) 728 - 731
20. Colgan, F.J., Stewart, S.
An assessment of cardiac output by thermodilution in infants and children following cardiac surgery.
Crit. Care Med. 5 (1977) 220 - 225

21. Connors, A.F., Speroff, T., Dawson, N.V., et al.
Concepts in emergency and critical care: The effectiveness of right heart catheterization in the initial care of critically ill patients.
JAMA 276 (1996) 889 - 897
22. Damen, J., Wever, J.E.A.T.
The use of balloon-tipped pulmonary artery catheters in children undergoing cardiac surgery.
Intensive Care Med. 13 (1987) 266 - 272
23. DeLaurentis, D.A., Hayes, M., Matsumoto, T., Wolferth, C.C.
Does central venous pressure accurately reflect hemodynamic and fluid volume patterns in the critical surgical patients.
Am. J. Surg. 126 (1973) 415 - 418
24. Diebel, L., Wilson, R.F., Heins, J., Larky H., Warsow, K., Wilson, S.
End-diastolic volume versus pulmonary artery wedge pressure in evaluating cardiac preload in trauma patients.
J. Trauma 37 (1994) 950-955
25. Diebel, L.N., Wilson, R.F., Tagett, M.G., Kline, R.A.
End-diastolic volume - A better indicator of preload in critically ill.
Arch. Surg. 127 (1992) 817 - 821
26. Dreyer, W.J., Mayer, D.C., Neish, S.R.
Cardiac Contractility and Pump Function.
In: "The Science and Practice of Pediatric Cardiology",
Garson A. Jr., Bricker J.T., Fisher D.J., Neish S.R. (Ed.),
William's & Wilkins, Baltimore, 1998, second edition, 211 - 228
27. Fegler G.
Measurement of cardiac output in anaesthetized animals by a thermodilution method.
Quart. J. Exp. Physiol. 39 (1954) 153 - 164

28. Fessler, H.E., Brower, R.G., Shapiro, E.P., Permutt, S.
Effects of positive end-expiratory pressure and body position on
pressure in the thoracic great veins.
Am. Rev. Respir. Dis. 148 (1993) 1657 - 1664
29. Fick A.
Über die Messung des Blutquantums in den Herzventrikeln.
Verh. Phys. Med. Ges. 2 (1870) XVI
30. Fitzpatrick, D.F., Hampson, L.G., Burgess, J.H.
Bedside determination of left atrial pressure.
Can. Med. Assoc. J. 106 (1972) 1293 - 1298
31. Freed, M.D., Keane, J.F.
Cardiac output measured by thermodilution in infants and children.
J. Pediatr. 92 (1978) 39 - 42
32. Ganz, W., Donoso, R., Marcus, H.S., Forrester, J.S., Swan, H.J.C.
A new technique for measurement of cardiac output by thermodilution
in man.
Am. J. Cardiol. 27 (1971) 392 - 396
33. Ganz W., Swan, H.J.C.
Measurement of blood flow by thermodilution.
Am. J. Cardiol. 29 (1972) 241 - 246
34. Gattinoni, L., Brazzi, L., Pelosi, P., Latini, R., Tognoni, G., Pesenti, A.,
Fumagalli, R.
A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients.
N. Engl. J. Med. 333 (1995) 1025 - 1032
35. Gödje, O., Höke, K., Lamm, P., Thiel, C., Weinert, M., Reichart, B.
Continuous, less invasive, hemodynamic monitoring in intensive care
after cardiac surgery.
Thorac. Cardiovasc. Surg. 46 (1998) 242 - 249

36. Gödje, O., Hoeke, K., Lichtwarck-Aschoff, M., Faltchauser, L., Lamm, P., Reichart, B.
Continuous cardiac output by femoral arterial thermodilution calibrated pulse contour analysis: Comparison with pulmonary arterial thermodilution.
Crit. Care Med. 27 (1999) 2407 - 2412
37. Gödje, O., Peyerl, M., Seebauer, T., Dewald, O., Reichart, B.
Reproducibility of double indicator dilution measurements of intrathoracic blood volume compartments, extravascular lung water, and liver function.
Chest 113 (1998) 1070 - 1077
38. Gödje, O., Peyerl, M., Seebauer, T., Lamm, P., Mair, H., Reichart, B.
Central venous pressure, pulmonary capillary wedge pressure and intrathoracic blood volumes as preload indicators in cardiac surgery patients.
Eur. J. Cardiothorac. Surg. 13 (1998) 533 - 539
39. Gödje, O., Seebauer, T., Peyerl, M., Pfeiffer, U.J., Reichart, B.
Hemodynamic monitoring by double-indicator dilution technique in patients after orthotopic heart transplantation.
Chest 118 (2000) 775 - 781
40. Gödje, O., Thiel, C., Lamm, P., Reichenspurner, H., Schmitz, C., Schütz, A., Reichart, B.
Less invasive, continuous hemodynamic monitoring during minimally invasive coronary surgery.
Ann. Thorac. Surg. 68 (1999) 1532 - 1536
41. Gottlieb, M.E., Stratton, H.H., Newell, J.C., Shah, D.M.
Indocyanine green. Its use as an early indicator of hepatic dysfunction following injury in man.
Arch. Surg. 119 (1984) 264 - 268

42. Grech, V.
Diagnostic and interventional trends in tetralogy of fallot and transposition of the great arteries in a population-based study.
Pediatr. Cardiol. 21 (2000) 368 – 373
43. Hachenberg, T., Tenling, A., Rothen, HU., Nyström, S.O., Tyden, H., Hedenstierna, G.
Thoracic intravascular and extravascular fluid volumes in cardiac surgical patients. *Anesthesiology* 79 (1993) 976 - 984
44. Hamilton, W. F., Moore, J. W., Kinsman, J. M., Spurling, R. G.
Studies on the circulation.
Am. J. Physiol. 99 (1932) 534 - 551
45. Hayes, M.A., Timmins, A.C., Yau, E.H.S., Palazzo, M., Hinds, C.J., Watson, D.
Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients.
N. Engl. J. Med. 330 (1994) 1717 - 1722
46. Hodges, M., Downs, J.B., Mitchell, L.A.
Thermodilution and Fick cardiac index determinations following cardiac surgery.
Crit. Care Med. 3 (1975) 182 - 184
47. Hoeft, A., Schorn, B., Weyland, A., Scholz, M., Buhre, W., Stepanek, E., Allen, S., Sonntag, H.
Bedside assessment of intravascular volume status in patients undergoing coronary bypass surgery.
Anesthesiology 81 (1994) 76 - 86
48. Hohlfeld, J.M., Niedermeyer, J., Fabel, H.
Stellenwert des intensivmedizinischen Monitoring mit dem Pulmonalarterienkatheter. *Intensivmed. (Intensivmedizin und Notfallmedizin)* 37 (2000) 461 - 468

49. Hüttemann, E.
Intrathoracic blood volume versus echocardiographic parameters.
Clinical Intensive Care 7 (Suppl) (1996) 20
50. Humphrey, C.B., Oury, J.H., Virgilio, R.W., Gibbons, J.A., Folkerth, T.L.,
Shapiro, A.R., Fosburg, R.G.
An analysis of direct and indirect measurements of left atrial filling pressure.
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 71 (1976) 643 - 647
51. Jenkins, K.J., Newburger, J.W., Lock, J.E., Davis, R.B., Coffman, G.A., Iezzoni,
L.I.
In-hospital mortality for surgical repair of congenital heart defects:
preliminary observations of variation by hospital caseload.
Pediatrics 95 (1995) 323 - 330
52. Jonas, R.A.
Myocardial protection for neonates and infants.
Thorac. Cardiovasc. Surg. 46 (Suppl) (1998) 288 - 291
53. Katz, R.W., Pollack, M.M., Weibley, R.E.
Pulmonary artery catheterization in pediatric intensive care.
Adv. Pediatr. 30 (1983) 169 - 190
54. Keinänen, O., Takala, J., Kari, A.
Continuous measurement of cardiac output by the Fick principle: clinical
validation in intensive care.
Crit. Care Med. 20 (1992) 360 - 365
55. Kieback, A.G., Grohmann, A., Kalb, G., Baumann, G., Felix, S.B.
Korrelation der Messwerte des Herzzeitvolumens (HZV) mittels
Thermodilutionsmethode und kontinuierlicher Registrierung.
Intensivmed. (Intensivmedizin und Notfallmedizin) 37 (2000) 549 – 554

56. Kisch, H. Leucht, S., Lichtwarck-Aschoff, M., Pfeiffer, U.J.
Accuracy and reproducibility of the measurement of actively circulating blood volume with an integrated fiberoptic monitoring system.
Crit. Care Med. 23 (1995) 885 - 893
57. Krausz, M.M., Perel, A., Eimerl, D., Cotev, S.
Cardiopulmonary effects of volume loading in patients in septic shock.
Ann. Surg. 185 (1977) 429 - 434
58. Kuntz, H.D., Schregel, W.
Indocyanine green: evaluation of liver function – application in intensive care medicine.
In: “Practical applications of fiberoptics in critical care monitoring”,
Lewis, F.R., Pfeiffer, U.J. (Ed.),
Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, 1990, 57 - 62
59. Lappas, D., Lell, W.A., Gabel, J.C., Civetta, J.M., Lowenstein, E.
Indirect measurement of left-atrial pressure in surgical patients. Pulmonary-capillary wedge and pulmonary-artery diastolic pressures compared with left-atrial pressure.
Anesthesiology 38 (1973) 394 - 397
60. Leevy, C.M., Leevy, C.B., Howard, M.M.
Indocyanine green and the liver.
In: “Problems in liver diseases.”
Davidson, C. (Ed.),
Thieme, Stuttgart New York, 1979, 42 - 52
61. Lichtwarck-Aschoff, M., Beale, R., Pfeiffer, U.J.
Central venous pressure, pulmonary artery occlusion pressure, intrathoracic blood volume, and right ventricular end-diastolic volume as indicators of cardiac preload.
J. Crit. Care 11 (1996) 180 – 188

62. Lichtwarck-Aschoff, M., Zeravik, J., Pfeiffer, U.J.
Intrathoracic blood volume accurately reflects circulatory volume status in critically ill patients with mechanical ventilation.
Intensive Care Med. 18 (1992) 142 - 147
63. Lugo, G., Arizpe, D., Dominguez, G., Ramirez, M., Tamariz, O.
Relationship between oxygen consumption and oxygen delivery during anesthesia in high-risk surgical patients.
Crit. Care Med. 21 (1993) 64 - 69
64. Mangano, D.T.
Perioperative cardiac morbidity.
Anesthesiology 72 (1990) 153 - 184
65. McLuckie, A., Bihari, D.
Investigating the relationship between intrathoracic blood volume index and cardiac index.
Intensive Care Med. 26 (2000) 1376 - 1378
66. McLuckie, A., Murdoch, I.A., Marsh, M.J., Anderson, D.
A comparison of pulmonary and femoral artery thermodilution cardiac indices in paediatric intensive care patients.
Acta Paediatr. 85 (1996) 336 - 338
67. Meier, P., Zierler, K.L.
On the theory of indicator-dilution method for measurement of blood flow and volume. *Journal of Applied Physiology* 6 (1954) 731 - 744
68. Midgley, F.M.
Recent advances in the postoperative care of the pediatric cardiac surgical patient.
Crit. Care Med. 8 (1980) 559 - 561

69. Mitchell, J.P., Schuller, D., Calandrino, F.S., Schuster, D.P.
Improved outcome based on fluid management in critically ill patients requiring pulmonary artery catheterization.
Am. Rev. Respir. Dis. 145 (1992) 900 - 998
70. Mundigler, G., Heinze, G., Zehetgruber, M., Gabriel, H., Siostrzonek, P.
Limitations of the transpulmonary indicator dilution method for assessment of preload changes in critically ill patients with reduced left ventricular function.
Crit. Care Med. 28 (2000) 2231 - 2237
71. Murdoch, I.A., Marsh, M.J., Morrison, G.
Measurement of cardiac output in children.
In: "Yearbook of Intensive Care Emergency Medicine",
Springer Verlag, Berlin Heidelberg New York, 1995, 606 - 614
72. Mythen, M.G., Webb, A.R.
Perioperative plasma volume expansion reduces the incidence of gut mucosal hypoperfusion during cardiac surgery.
Arch. Surg. 130 (1995) 423 - 429
73. Nelson, L.D., Safcsak, K., Cheatham, M.L., Block, E.F.J.
Mathematical coupling does not explain the relationship between right ventricular end-diastolic volume and cardiac output.
Crit. Care Med. 29 (2001) 940 - 943
74. Neumann, P.
Extravascular lung water and intrathoracic blood volume: double versus single indicator dilution technique.
Intensive Care Med. 25 (1999) 216 - 219

75. Newman, E.V., Merrell, M., Genecin, A., Monge, C., Milnor, W.R., McKeever, W.P.
The dye dilution method for describing the central circulation. An analysis of factors shaping the time-concentration curves.
Circulation 4 (1951) 735 - 746
76. Nichols, D.G., Cameron, D.E., Greeley, W.J., Lappe, D.G., Ungerleider, R.M., Wetzel, R.C.
„Critical heart disease in infants and children“
Mosby-Year Book, Inc., St. Louis, 1995
77. Parr, G.V.S., Blackstone, E.H., Kirklin, J.W.
Cardiac performance and mortality early after intracardiac surgery in infants and young children.
Circulation 51 (1975) 867 - 874
78. Patel, C., Laboy, V., Venus, B., Mathru, M., Wier, D.
Acute complications of pulmonary artery catheter insertion in critically ill patients.
Crit. Care Med. 14 (1986) 195 - 197
79. Pauli, C., Fakler, U., Genz, T., Hennig, M., Lorenz, H.P., Hess, J.
Cardiac output determination in children: equivalence of the transpulmonary thermodilution method to the direct Fick principle.
Intensive Care Med. 28 (2002) 947 - 952
80. Perrino, A.C., Lippman, A., Ariyan, C., O'Connor, T.Z., Luther, M.
Intraoperative cardiac output monitoring: comparison of impedance cardiography and thermodilution.
J. Cardiothoracic Vasc. Anesth. 8 (1994) 24 - 29
81. Perrino, A.C., O'Connor, T., Luther, M.
Transtracheal Doppler cardiac output monitoring: Comparison to thermodilution during noncardiac surgery.
Anesth. Analg. 78 (1994) 1060 - 1066

82. Pfeiffer, H.-G., Pfeiffer, U.J., Aschenbrenner, G., Kolb, E., Blümel, G.
Intrathoracic blood volume is a useful guide for volume substitution in
intensive care patients.
In: "Practical applications of fiberoptics in critical care monitoring",
Lewis, F.R., Pfeiffer, U.J. (Ed.),
Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, 1990, 42 - 53
83. Pfeiffer, U.J.
Das intrathorakale Blutvolumen als hämodynamischer Leitparameter.
In: „Anaesthesiologie und Intensivmedizin“,
Bergmann, H., Brückner, J.G., Gemperle, M., Henschel, W.F., Mayrhofer, O.,
Meßmer, K., Peter, K. (Hrsg.),
Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, 1990, 214
84. Pfeiffer, U.J., Aschenbrenner, G., Kolb, E., Blümel, G., Pfeiffer, H.-G.
Die Messung des intrathorakalen Blutvolumens als sensitiver Parameter zur
Steuerung der Volumensubstitution bei Intensivpatienten.
Chir. Forum 86 (1986) 203 - 207
85. Pfeiffer, U.J., Backus, G., Blümel, G., Eckart, J., Müller, P., Winkler, P.,
Zeravik, J., Zimmermann, G.J.
A fiberoptics-based system for integrated monitoring of cardiac output,
intrathoracic blood volume, extravascular lung water, O₂ saturation, and a-v
differences.
In: "Practical applications of fiberoptics in critical care monitoring",
Lewis, F.R., Pfeiffer, U.J. (Ed.),
Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, 1990, 114 - 125
86. Pfeiffer, U.J., Lichtwarck-Aschoff, M., Beale, R.
Single thermodilution monitoring of global end-diastolic volume,
intrathoracic blood volume and extravascular lung water.
Clin. Intensive Care 5 (Suppl) (1994) 38 – 39

87. Pfeiffer, U.J., Perker, M., Zeravik, J., Zimmermann, G.
Sensitivity of central venous pressure, pulmonary capillary wedge pressure, and intrathoracic blood volume as indicators for acute and chronic hypovolemia.
In: "Practical applications of fiberoptics in critical care monitoring",
Lewis, F.R., Pfeiffer, U.J. (Ed.),
Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, 1990, 25 - 31
88. Pollack, M.M., Fields, A.I., Ruttimann, U.E.
Distributions of cardiopulmonary variables in pediatric survivors and nonsurvivors of septic shock.
Crit. Care. Med. 13 (1985) 454-459
89. Powers, S.R.
Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt.
In: „Handbuch der Intensivmedizin“,
Berk, J.L., Sampliner, J.E. (Hrsg.),
Karger, Basel München Paris London New York, 1986, 306 - 324
90. Preisman, S., Pfeiffer, U., Lieberman, N., Perel, A.
New monitors of intravascular volume: a comparison of arterial pressure waveform analysis and the intrathoracic blood volume.
Intensive Care Med. 23 (1997) 651 - 657
91. Reitan, J.A., Moore, P.G., Kein, N.D., Lee, S., White, D.A.
The relationship between systolic pressure and stroke volume describes myocardial contractility.
J Cardiothoracic Vasc. Anesth. 9 (1995) 676 - 683
92. Rice, C.L., Hobelman, C.F., John, D.A., et al.
Central venous pressure or pulmonary capillary wedge pressure as the determinant of fluid replacement in aortic surgery.
Surgery 84 (1978) 437 - 440

93. Roizen, M.F., et al.
American society of Anesthesiologists task force on pulmonary artery catheterisation.
Practice guidelines for pulmonary artery catheterisation.
Anesthesiology 78 (1993) 380 - 394
94. Sagemann, W.S., Amundsen, D.E.
Thoracic electrical bioimpedance measurement of cardiac output in
postaortocoronary bypass patients.
Crit. Care Med. 21 (1993) 1139 - 1142
95. Sakka, S.G., Bredle, D.L., Reinhard, K., Meier-Hellmann, A.
Comparison between intrathoracic blood volume and cardiac filling
pressures in the early phase of hemodynamic instability of patients with
sepsis or septic shock.
J. Crit. Care 14 (1999) 78 - 83
96. Sakka, S.G., Meier-Hellmann,, A., Reinhart, K.
Zur Effektivität der Pulmonalarterienkatheterisierung beim kritisch Kranken
– Der Versuch einer Bestandsaufnahme.
Anästhesiol. Intensivmed. Notfallmed. Schmerzther. 32 (1997) 271 - 282
97. Sakka, S.G., Reinhart, K., Meier-Hellmann, A.
Comparison of pulmonary artery and arterial thermodilution cardiac output
in critically ill patients.
Intensive Care Med. 25 (1999) 843 - 846
98. Sakka, S.G., Reinhart, K., Wegscheider, K., Meier-Hellmann, A.
Is the placement of a pulmonary artery catheter still justified solely for the
measurement of cardiac output?
J. Cardiothoracic Vasc. Anesth. 14 (2000) 119 – 124

99. Sakka, S.G., Rühl, C.C., Pfeiffer, U.J., Beale, R., McLuckie, A., Reinhart, K., Meier-Hellmann, A.
Assessment of cardiac preload and extravascular lung water by single transpulmonary thermodilution.
Intensive Care Med. 26 (2000) 180 - 187
100. Samanek, M., Voriskova, M.
Congenital heart disease among 815,569 children born between 1980 and 1990 and their 15-year survival: a prospective Bohemia survival study.
Pediatr. Cardiol. 20 (1999) 411 - 417
101. Sampliner, J.E., Pitluk, H.C.
Hämodynamische und respiratorische Überwachung.
In: „Handbuch der Intensivmedizin“
Berk, J.L., Sampliner, J.E. (Hrsg.),
Karger, Basel München Paris London New York, 1986, 61 - 62
102. Schumacher, G., Hess, J., Bühlmeier, K. (Hrsg.)
„Klinische Kardiologie
Diagnostik und Therapie der angeborenen Herzfehler“,
Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, 2001
103. Shippy, C.R., Appel, P.L., Shoemaker, W.C.
Reliability of clinical monitoring to assess blood volume in critically ill patients.
Crit. Care Med. 12 (1984) 107 - 112
104. Shoemaker, W.C., Appel, P.L., Kram, H.B.
Tissue oxygen debt as determinant of lethal and nonlethal postoperative organ failure.
Crit. Care Med. 16 (1988) 1117 - 1120

105. Shoemaker, W.C., Appel, P.L., Kram, H.B., Waxman, K., Lee, T.-S.
Prospective trial of supranormal values of survivors as therapeutic goals in high-risk surgical patients.
Chest 94 (1988) 1176 - 1186
106. Siegel, L.C., Fitzgerald, D.C., Engstrom, R.H.
Simultaneous intraoperative measurement of cardiac output by thermodilution and transtracheal Doppler.
Anesthesiology 74 (1991) 664 - 669
107. Silove, E.D., Tynan, M.J., Simcha, A.J.
Thermal dilution measurement of pulmonary and systemic blood flow in secundum atrial septal defect, and transposition of great arteries with intact interventricular septum.
British Heart J. 34 (1972) 1142 - 1146
108. Sinclair, S., James, S., Singer, M.
Intraoperative intravascular volume optimisation and length of hospital stay after repair of proximal femoral fracture: randomised controlled trial.
BMJ. 315 (1997) 909 - 912
109. Spiegel, T. v., Hoeft, A.
Transpulmonale Indikatorverfahren in der Intensivmedizin.
Anaesthesist 47 (1998) 220 - 228
110. Spiegel, T. v., Wietasch, G., Bürsch, J., Hoeft, A.
HZV-Bestimmung mittels transpulmonaler Thermodilution. Eine Alternative zum Pulmonalkatheter?
Anaesthesist 45 (1996) 1045 - 1051
111. Stewart, G. N.
The pulmonary circulation time, the quantity of blood in the lungs and the output of the heart.
Am. J. Physiol., 58 (1921) 20 - 44

112. Swan, H.J.C., 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.
N. Engl. J. Med. 283 (1970) 447 - 451
113. Takaya, J., Ikemoto, Y., Teraguchi, M., Nogi, S., Kobayashi, Y.
Plasma nitric oxide products correlate with cardiac index of congenital heart disease. *Pediatr. Cardiol.* 21 (2000) 378 - 381
114. Tibby, S.M., Hatherill, M., Marsh, M.J., Morrison, G., Anderson, D., Murdoch, I.A.
Clinical validation of cardiac output measurements using femoral artery thermodilution. *Intensive Care Med.* 23 (1997) 987 - 991
115. Tibby, S.M., Hatherill, M., Murdoch, I.A.
Capillary refill and core-peripheral temperature gap as indicators of haemodynamic status in paediatric intensive care patients.
Arch. Dis. Child. 80 (1999) 163 - 166
116. Tooker, J., Huseby, J., Butler, J.
The effect of Swan-Ganz catheter height on the wedge pressure-left atrial pressure relationship in edema during positive-pressure ventilation.
Am. Rev. Respir. Dis. 117 (1978) 721 - 725
117. Verweij, J., Kester, A., Stroes, W., Thijs, L.G.
Comparison of three methods for measuring central venous pressure.
Crit. Care Med. 14 (1986) 288 - 290
118. Vincent, J.L.
Expert panel : the use of the pulmonary artery catheter.
Intensive Care Med. 17 (1991) 1 - 8
119. Walston, A., Kendall, M.E.
Comparison of pulmonary wedge and left atrial pressure in man.
Am. Heart J. 86 (1973) 159 - 164

120. Weisel R.D., Berger, R.L., Hechtman, H.B.
Measurement of cardiac output by thermodilution.
N. Engl. J. Med. 292 (1975) 682 - 684
121. Wellhöfer, H., Zeravik, J., Perker, M., Blümel, G., Zimmermann, G., Pfeiffer, U.J.
PEEP-Induced changes of pulmonary wedge pressure, pulmonary and total intrathoracic blood volume in anesthetized dogs.
In: "Practical applications of fiberoptics in critical care monitoring",
Lewis, F.R., Pfeiffer, U.J. (Ed.),
Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, 1990
122. Weyland, A., Buhre, W., Hoeft, A., Wietasch, G., Ruschewski, W., Allgeier, B., Schorn, B., Sonntag, H.
Application of a transpulmonary double indicator dilution method for postoperative assessment of cardiac index, pulmonary vascular resistance index, and extravascular lung water in children undergoing total cavo-pulmonary anastomosis: preliminary results in six patients.
J. Cardiothoracic Vasc. Anesth. 8 (1994) 636 - 641
123. Weyland, A., Buhre, W., Wietasch, G., Hoeft, A., Cuhls, H., Ruschewski, W., Sonntag, H. Clinical value of aortic thermodilution monitoring of cardiac output in a small child after surgical correction of tetralogy of fallot.
J. Cardiothoracic Vasc. Anesth. 9 (1995) 435 - 437
124. Weyland, A., Wietasch, G., Hoeft, A., Buhre, W., Allgeier, B., Weyland, W., Kettler, D.
Einfluss eines intrakardialen Links-Rechts-Shunts auf pulmonal-arterielle Thermodilutionsmessungen des Herzzeitvolumens. Untersuchungen in einem extrakorporalen Kreislaufmodell.
Anaesthesist 44 (1995) 13 – 23

125. Wilson, J., Woods, I., Fawcett, J., Whall, R., Dibb, W., Morris, C., McManus, E.
Reducing the risk of major elective surgery: randomised controlled trial of
preoperative optimisation of oxygen delivery.
BMJ. 318 (1999) 1099 - 1103
126. Wippermann, C.F., Huth, R.G., Schmidt, F.X., Thul, J., Betancor, M., Schranz,
D.
Continuous measurement of cardiac output by the Fick principle in infants
and children: comparison with the thermodilution method.
Intensive Care Med. 22 (1996) 467 - 471
127. Wyse, S.D., Pfitzner, J., Rees, A., Lincoln, J.C.R., Branthwaite, M.A.
Measurement of cardiac output by thermodilution in infants and children.
Thorax 30 (1975) 262 - 265
128. Yeldermann, M.L., Ramsay M.A., Quinn, M.D., Paulsen, A.W., McKown,
R.C., Gillman, P.H.
Continuous thermodilution cardiac output measurements in intensive care
unit patients
J. Cardiothorac. Vasc. Anesth. 6 (1992) 270 - 274
129. Zarins, C.K., Virgilio, R.W., Smith, D.E., Peters, R.M.
The effect of vascular volume on positive end-expiratory pressure-induced
cardiac output depression and wedge-left atrial pressure discrepancy
J. Surg. Res. 23 (1977) 348 - 360
130. Zierler, K.L.
Theoretical basis of indicator-dilution Methods for measuring flow and
volume.
Circ. Res. 10 (1962) 393 - 407
131. Zöllner C., Briegel, J., Kilger, E., Haller, M.
Retrospektive Analyse von transpulmonal und pulmonalarteriell
gemessenem Herzzeitvolumen bei ARDS-Patienten.
Anaesthesist 47 (1998) 912 - 917

13. Danksagung

Ich möchte mich bei all denen bedanken, die mich beim Gelingen dieser Arbeit unterstützt haben. Hervorzuheben sind in diesem Rahmen:

Herr Prof. Dr. med. John Hess, mein Doktorvater, der diese Arbeit ermöglichte und Dr. med. Christian Pauli, mein Betreuer. Ich danke für eine gute Betreuung und die große Hilfsbereitschaft bei Fragen und Problemen.

Des weiteren möchte ich Herrn Michael Hennig für seine kompetente, zeitlich zum Teil recht aufwendige Beratung in allen statistischen Fragen danken.

Ich danke außerdem all den nicht genannten Ärzten und Schwestern, die mich bei meiner Arbeit auf der Kinderintensivstation im Deutschen Herzzentrum unterstützt haben.