

Aus der Abteilung Kinderkardiologie und Pädiatrische Intensivmedizin
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Vorstand: Professor Dr. H. Netz

**Hämodynamisches Monitoring und Shunt - Quantifizierung
bei Kindern mit kongenitalem Vitium Cordis
mittels COLD[®] - Doppelindikatordilution**

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

vorgelegt von
Markus Thomas Konert

aus
Köln

2005

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. H. Netz

Mitberichterstatter: Prof. Dr. N. Mendler
Prof. Dr. B. F. Becker
Prof. Dr. G. Steinbeck

Mitbetreuung durch den
promoviertern Mitarbeiter: Dr. med. R. Kozlik - Feldmann

Dekan: Prof. Dr. med. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 14.04.2005

Für Sarah

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	4
1 EINLEITUNG	6
2 THEORETISCHE GRUNDLAGEN.....	9
2.1 HERZZEITVOLUMEN-BESTIMMUNG	9
2.1.1 <i>Das Fick'sche Prinzip</i>	9
2.1.2 <i>Die Indikatorverdünnungstechnik</i>	13
2.1.2.1 Der Indikator „Kälte“	14
2.1.2.2 Der Indikator ICG	16
2.2 SHUNT-QUANTIFIZIERUNG.....	18
2.2.1 <i>Oxymetrie</i>	18
2.2.2 <i>Indikatorverdünnung</i>	20
2.2.2.1 Empirische Verfahren	20
2.2.2.2 Quantitative Verfahren	20
2.2.2.3 Die stochastische Systemanalyse	21
2.2.2.4 Das mathematische Rezirkulationsmodell	24
2.3 DAS COLD - SYSTEM	27
2.3.1 <i>Die Doppelindikatorverdünnungstechnik</i>	28
2.3.2 <i>Bestimmung des Herzzeitvolumens arteriell (HZVa)</i>	29
2.3.3 <i>Bestimmung von Volumenparametern</i>	29
2.3.3 <i>Shunt-Quantifizierung</i>	33
2.3.4 <i>Bestimmung der Leberfunktion</i>	34
3 METHODEN	36
3.1 UNTERSUCHUNGS-AUFBAU UND PATIENTEN.....	36
3.1.1 <i>Messtechnik</i>	40
3.1.1.1 Messung der Sauerstoffsättigung	40
3.1.1.2 Hämodynamik.....	40
3.1.1.3 Weitere Geräte	41
3.2 EXEMPLARISCHE DARSTELLUNG EINER HERZKATHETER-BERECHNUNG.....	41
3.3 INTERVENTIONELLER VERSCHLUSS VON DUCTUS BOTALLI	45
3.3.1 <i>Definition des persistierenden Ductus arteriosus Botalli</i>	45
3.3.2 <i>Hämodynamik des persistierenden Ductus arteriosus Botalli</i>	45
4 ERGEBNISSE	47
4.1 ERGEBNISSE DER HZV-BERECHNUNG	49
4.2 ERGEBNISSE DER HÄMODYNAMISCHEN UNTERSUCHUNGEN.....	53

4.3	ERGEBNISSE DER SHUNT-QUANTIFIZIERUNG	55
4.4	DIE LEBERFUNKTIONSPARAMETER.....	61
4.5	ERGEBNISSE DER COIL-VERSCHLÜSSE DER DUCTUS BOTALLI	62
5	DISKUSSION.....	65
5.1	METHODENKRITIK	65
5.2	VOLUMENMONITORING	66
5.2.1	<i>HZV / Cardiac Index</i>	66
5.2.3	<i>ITBV/ PBV / EVLW</i>	68
5.2.5	<i>PDR</i>	72
5.3	SHUNT-QUANTIFIZIERUNG.....	73
5.4	RISIKOVERGLEICH HERZKATHETERUNTERSUCHUNG / COLD-MONITORING	73
5.4.1	<i>COLD - spezifische Risiken</i>	75
5.4.1.1	Der Farbstoff Indocyaningrün.....	75
5.4.1.2	Der Indikator „Kälte“	76
5.4.2	<i>Herzkatheter – spezifische Risiken</i>	77
5.5	THERMODILUTION – MÖGLICHE FEHLERQUELLEN	78
5.6	FARBSTOFFDILUTION – MÖGLICHE FEHLERQUELLEN	79
5.7	BEMESSUNG DES TOTRAUMS.....	81
5.8	FEHLERHAFTE MESSUNGEN.....	81
6	ZUSAMMENFASSUNG	84
7	LITERATUR.....	87
8	DANKSAGUNG.....	99
9	ANHANG	100
10	LEBENS LAUF.....	111

Abkürzungsverzeichnis

ASD	=	Vorhof-Septum-Defekt
AUC	=	Fläche unter der Kurve
avD_{O_2}	=	arterio-venöse Sauerstoffdifferenz
c	=	Konzentration
°C	=	Temperatur in Grad Celsius
DSt	=	Auswaschzeit (down-slope-time)
EDV	=	enddiastolisches Volumen
EVLW	=	extravasales Lungenwasser
GEDV	=	globales enddiastolisches Volumen
Hb	=	Hämoglobin
HZV	=	Herzzeitvolumen
HZVa	=	arteriell gemessenes Thermodilutions-HZV
HZVpa	=	pulmonalarteriell gemessenes Thermodilutions-HZV
ITBV	=	intrathorakales Blutvolumen
ICG	=	Indocyaningrün
ITTV	=	intrathorakales Thermovolumen
LAEDV	=	linksatriales enddiastolisches Volumen
LHEDV	=	enddiastolisches Volumen des gesamten linken Herzens
LVEDV	=	linksventrikuläres enddiastolisches Volumen
MTt	=	mittlere Transitzeit (mean transit time)

MVB	=	gemischtvenöses Blut
PBV	=	pulmonales Blutvolumen
PCWP	=	Wedge-Druck (pulmonalkapillärer Verschlussdruck)
PDA	=	persistierender Ductus arteriosus
PDRig	=	Plasmaabbaurate von Indocyaningrün
PTV	=	pulmonales Thermovolumen
\dot{Q}	=	Blutfluss
RAEDV	=	rechtsatriales Volumen des
RHEDV	=	enddiastolisches Volumen des gesamten rechten Herzens
RVEDV	=	rechtsventrikuläres enddiastolisches Volumen
T_b	=	Basaltemperatur, Temperatur vor Injektion
TBV	=	Totales Blutvolumen
TDa	=	arterielle Thermodilution
T_i	=	Injektattemperatur
VCI	=	vena cava inferior
VCS	=	vena cava superior
V_i	=	Injektatvolumen
V_{tot}	=	Kathetertotrauma
VSD	=	Ventrikel-Septum-Defekt
ZVD	=	zentralvenöser Druck

1 Einleitung

Links-Rechts-Shunts sind bei rund 50 % der angeborenen Herzfehler vorhanden. Die Diagnose eines kongenitalen Vitiums ist meistens ohne invasive Untersuchungstechniken möglich, jedoch wird die Bestimmung der Größe von Shuntverbindungen und somit ihrer hämodynamischen Wirksamkeit schon komplexer. Dies ist jedoch unerlässlich für die Entscheidung über das weitere therapeutische Vorgehen.

Zur Quantifizierung kommen bildgebende und hämodynamische Untersuchungsmethoden in Betracht.

Obwohl die Echokardiographie als nicht-invasives Verfahren einen großen Fortschritt in der Diagnostik von Herzfehlern darstellte, erlaubt sie bisher keine zuverlässige Shunt-Quantifizierung [KOTTHOFF ET AL. (1994)]. In den letzten Jahren wurde die Shunt-Quantifizierung mittels MRT immer schneller und genauer [HUNDLEY ET AL (1995)], die Messungen sind jedoch nicht an jeder Klinik möglich oder erfordern das Zusammenspiel verschiedener Fachrichtungen [ODEGARD ET AL. (2004)]

Bei den hämodynamischen Methoden stehen das Fick'sche Prinzip (als klinisches Standardverfahren) und die Indikatorverdünnungstechniken im Vordergrund. Durch eine Analyse der Kurven der aufgezeichneten Konzentrationsverläufe der Indikatoren lassen sich mit Hilfe der Rezirkulationsschenkel auch Aussagen über intrakardiale Shunts machen.

Auf pädiatrischen Intensivstationen steigt die Bedeutung eines erweiterten, erleichterten und somit engmaschig einsetzbaren hämodynamischen Monitorings, unter anderem weil das Spektrum der eingesetzten vasoaktiven Substanzen in der Kinderheilkunde in den letzten Jahren breiter geworden ist. Setzte man früher hauptsächlich Katecholamine ein, werden inzwischen auch Nachlast-senkende Substanzen wie

Nitroglyzerin, Phosphodiesterase- oder ACE-Hemmer angewendet [SCHIFFMANN ET AL. (1995)].

Der bei Erwachsenen übliche Einsatz eines Pulmonalkatheters ist vor allem bei kleinen Kindern selten möglich oder komplikationsträchtig. Zu nennen wären hier Arrhythmien, Thrombose der Vena cava inferior, Klappenverletzungen, Infektionen, intrapulmonale Gefäßinfarzierung oder gar Ruptur. Somit könnte sein Einsatz neben erhöhtem Aufwand auch eine gestiegene Mortalität verursachen [CONNORS ET AL. (1996)].

Die in den letzten Jahren zunehmend eingesetzte Transpulmonale Indikator-dilution TPID könnte hier eine Alternative darstellen. Sie gilt als weniger invasiv als der Pulmonalkatheter, bietet jedoch zusätzliche Informationen. Die computergestützte Messung kann innerhalb weniger Minuten bettseitig erfolgen und benötigt neben einem zentralvenösen Zugang eine Schleuse in der Arteria femoralis. Diese kann auch für arterielle Blutdruck- oder Gasmessungen genutzt werden.

Die Messung lässt sich analog zur gebräuchlichen HZV-Bestimmung nach der Stewart-Hamilton-Methode mit nur einem Indikator (nämlich Kälte) durchführen, oder aber auch als Doppelindikatormessung mit einem eisgekühlten Farbstoff. Durch den gleichzeitigen Gebrauch verschiedener Indikatoren mit unterschiedlichen physiochemischen Eigenschaften erhält man zusätzliche Informationen.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, Messwerte für den Einsatz eines Doppelindikator-Computers (COLD[®]-System, PULSION München) im klinischen Alltag zu validieren. Hauptaugenmerk lag dabei auf der Quantifizierung von Links-Rechts-Shunts bei pädiatrischen Patienten im Alter von 3 Monaten bis 5 Jahren.

Der Quotient aus pulmonaler Blutflussrate zur systemischen Blutflussrate $Q_p:Q_s$ als Maß der hämodynamischen Shunt-Wirksamkeit wurde mit Messungen im Herzkatheterlabor verglichen.

Folgende Anwendungen und Untersuchungen wurden durchgeführt:

- ⇒ Erprobung der COLD-Methode zur HZV-Bestimmung bei pädiatrischen Patienten.
- ⇒ Erprobung der COLD-Methode zur Shunt-Bestimmung bei pädiatrischen Patienten mit Links-Rechts-Shunt.
- ⇒ Vergleich der ermittelten Shunt-Werte mit den Ergebnissen einer diagnostischen Herzkatheteruntersuchung.
- ⇒ Bestimmung von Normalwerten bei Kindern für Parameter des Volumenstatus und die Leberfunktion
- ⇒ Anwendung des COLD-Systems zur Shunt-Kontrolle nach Coilverschluss von persistierenden ductus arteriosus.

2 Theoretische Grundlagen

2.1 Herzzeitvolumen-Bestimmung

2.1.1 Das Fick'sche Prinzip

Am 9. Juli 1870 hielt A. Fick auf der Versammlung der physikalisch-medizinischen Gesellschaft zu Würzburg einen Vortrag über die Messung des Blutquantums in den Herzventrikeln. Die genaue Bestimmung der mit jeder Systole ausgeworfenen Blutmenge war bis dato nicht möglich, und recht unterschiedliche Ansichten wurden in den damaligen Lehrbüchern der Physiologie vertreten. Fick hatte die Idee, am Tier zu messen, wie viel Sauerstoff es während einer gewissen Zeit aus der Luft aufnimmt und wie viel Kohlensäure es abgibt. Während der Versuchszeit müsse man eine Probe arteriellen und venösen Blutes nehmen und den Sauerstoff- und Kohlensäuregehalt bestimmen. „Die Differenz des Sauerstoffgehaltes ergibt, wie viel Sauerstoff jeder Kubikzentimeter Blut beim Durchgang durch die Lungen aufnimmt, und da man weiß, wie viel Sauerstoff im Ganzen während einer bestimmten Zeit aufgenommen wurde, so kann man berechnen, wie viel Kubikzentimeter Blut während dieser Zeit die Lungen passierten, oder, wenn man durch die Anzahl der Herzschläge in dieser Zeit dividiert, wie viel Kubikzentimeter Blut mit jeder Systole des Herzens ausgeworfen wurden“ [FICK, A. (1870)].

Demnach handelt es sich beim Fick'schen Prinzip im Grunde um ein Indikatorverdünnungsverfahren, bei dem der eingeatmete Sauerstoff als Indikator verwendet wird. Die pro Zeiteinheit aufgenommene Sauerstoffmenge kann als konstante Indikatorapplikation angesehen werden, so dass demnach die gleiche Menge des Indikators pro Zeiteinheit in den pulmonalen Blutfluss aufgenommen werden muss. Nach dem Prinzip der Massenerhaltung kann man die Menge des applizierten Indikators aus der Differenz zwischen Indikatorfluss am Systemausgang (m_{out}) und Systemeingang (m_{in}) berechnen.

Verwendet man Sauerstoff als Indikator, lautet die Formel des Fick'schen Prinzips demnach wie folgt:

$$\dot{V}_{O_2} = \dot{m}_{out} - \dot{m}_{in}$$

Gleichung 1

Die Indikatorflussdichte am Systemeingang und –ausgang entspricht dem Produkt aus Blutfluss und Indikatorkonzentration:

$$\dot{m}_{O_2} = \dot{Q} \cdot c_{O_2}$$

Gleichung 2

Somit kann man Gleichung 1 umformulieren:

$$\dot{V}_{O_2} = \dot{Q}_{out} \cdot c_{O_2out} - \dot{Q}_{in} \cdot c_{O_2in}$$

Gleichung 3

Diese Gleichung kann vereinfacht werden, wenn man annimmt, dass der Blutfluss am Eingang und am Ausgang des Systems gleich ist:

$$\dot{V}_{O_2} = \dot{Q} \cdot (c_{O_2out} - c_{O_2in})$$

Gleichung 4

Folglich ergibt sich für die Berechnung des Blutflusses folgende Formel:

$$\dot{Q} = \frac{\dot{V}_{O_2}}{C_{O_2out} - C_{O_2in}}$$

Gleichung 5

Somit kann man das Herzzeitvolumen HZV aus der Differenz zwischen dem arteriellen und venösen Sauerstoffgehalt, der arteriovenösen Sauerstoffdifferenz ($avDO_2$), berechnen:

$$HZV = \frac{\dot{V}_{O_2}}{C_{O_2art} - C_{O_2venös}} = \frac{\dot{V}_{O_2}}{avDO_2 \cdot 10}$$

Gleichung 6

Dabei kann man die Sauerstoffaufnahme spirometrisch bestimmen. Da zwischen Sauerstoffaufnahme, Alter, Geschlecht und Herzfrequenz in Ruhebedingungen eine Abhängigkeit besteht, kann man diesen Wert mit Hilfe empirisch bestimmter Normogramme abschätzen [LA FARGE UND MIETTINEN (1970)].

Der für die Bestimmung der $avDO_2$ benötigte Sauerstoffgehalt (cO_2) berechnet sich aus der Sauerstoffsättigung (SO_2), dem Sauerstoffpartialdruck (PO_2) und der Hämoglobinkonzentration (Hb) der jeweiligen Blutprobe nach folgender Formel:

$$c_{O_2} = Hb \cdot 1.34 \cdot S_{O_2} + 0.0031 \cdot P_{O_2}$$

Gleichung 7

Somit berechnet sich die arteriovenöse Sauerstoffdifferenz aus:

$$avDO_2 = Hb \cdot 1.34 \cdot (S_{O_2art} - S_{O_2venös}) + 0.0031 \cdot (P_{O_2art} - P_{O_2venös})$$

Gleichung 8

Bei S_{O_2} -Werten unter 97 % kann der zweite Term, der dem physikalisch gelösten Sauerstoff entspricht, vernachlässigt werden. Bei höheren inspiratorischen Sauerstoffkonzentrationen ($PO_2 > 100$ mmHg) gewinnt er jedoch zunehmend an Bedeutung.

Zur Bestimmung der $avDO_2$ unter normalen Kreislaufbedingungen sollte optimalerweise der pulmonalarterielle O_2 -Gehalt ($cO_2 pa$) verwendet werden, da hier eine ausreichende Durchmischung der Hohlvenenzuflüsse mit unterschiedlichem O_2 -Gehalt zu erwarten ist.

Findet jedoch bereits auf Ventrikelebene eine Sauerstoffanreicherung des venösen Blutes statt (Septumdefekt mit Links-Rechts-Shunt), so muss zur Berechnung der systemischen $avDO_2$ stattdessen der gemischtvenöse O_2 -Gehalt ($cO_2 MVB$) verwendet werden. Bei dieser gewichteten Mittelwertbildung des Sauerstoffgehalts der oberen ($cO_2 VCS$) und unteren ($cO_2 VCI$) Hohlvene nach SCHUMACHER UND BÜHLMAYER (1978) lässt sich der gemischtvenöse O_2 -Gehalt abschätzen.

$$cO_2 MVB = \frac{2 \cdot cO_2 VCS + cO_2 VCI}{3}$$

Gleichung 9

2.1.2 Die Indikatorverdünnungstechnik

Als Indikator dient bei dieser Technik Kälte, das Indikatorsignal wird mittels einer Temperatursonde erfasst. Die Berechnung des HZV erfolgt nach dem Henriques-Stewart-Hamilton-Verfahren. Die Bestimmung der applizierten Indikator-Kältemenge erfolgt über die Differenz von Bluttemperatur und Injektattemperatur und aus der Differenz von injiziertem Indikatorvolumen und Kathetertotraum.

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

Gleichung 10

mit	T_b	=	Basaltemperatur, Temperatur vor Injektion
	T_i	=	Injektattemperatur
	V_i	=	Injektatvolumen
	V_{tot}	=	Kathetertotraum
	K_{inj}	=	Injektatkonstante
	$\int_0^{\infty} (T_b(t) - T(t)) dt$	=	Fläche unter der Thermodilutionskurve

Demnach berechnet sich das Herzzeitvolumen aus dem Verhältnis der applizierten Indikatormenge zur Fläche unter der Indikatorverdünnungskurve.

Ein grundsätzliches Problem bei der HZV-Bestimmung mittels Indikatorverdünnungsmethode stellt sich durch die Rezirkulation von Indikatoranteilen dar. Vor allem nach intravasaler Bolusapplikation lässt sich am Registrierungsort nicht nur die Primärkurve, aus deren Fläche das HZV bestimmt wird, ableiten, sondern auch weitere Kurvengipfel, die durch erneute Zirkulation und erneutes Eintreffen am Messort noch vorhandenen Indikators entstehen. Die Berechnung von Flüssen oder Transitzeiten erfordert jedoch, dass ausschließlich Indikatoranteile der ersten Passage erfasst werden. Somit müssen vor einer Auswertung der Kurven rezirkulierende Indikatoranteile eliminiert werden. Der Anfangsteil des abfallenden Schenkels nach dem Primärgipfel weist exponentielle Form auf [HAMILTON ET AL. (1928)]. Unter der Annahme, dass der weitere Verlauf der Indikatorverdünnungskurve unter Abwesenheit der Rezirkulation dieselbe Charakteristik beibehalten würde, schlug man vor, die Indikatorrezirkulation durch monoexponentielle Extrapolation dieses Kurvenschenkels zu eliminieren. Die klassische monoexponentielle Extrapolation wird an den abfallenden Kurvenschenkel meist zwischen 70% und 30% angelegt [WESSEL HU ET AL. (1971)].

2.1.2.1 Der Indikator „Kälte“

Für den nichtmolekularen Indikator „Kälte“ gilt Folgendes: Infolge von Konvektion (direkte Wärmeleitung) und Diffusion (Teilchentransport) und in Abhängigkeit von der für den Austausch zur Verfügung stehenden Oberfläche und Zeit kann der Indikator „Kälte“ auch extravasale Räume erfassen. Die größte Oberfläche bietet hierzu das Lungengefäßsystem, dessen Wärmeaustauschfläche ca. 1000-mal größer ist als die der Herzkammern und der großen Gefäße. Daher breitet sich die injizierte Kälte nicht nur im intrathorakalen Intravasalraum aus, sondern die das kardiopulmonale Ge-

fäßsystem durchlaufende Kältewelle diffundiert auch in den extravasalen Lungenwasserraum (*EVLW*).

Wird der Indikator „Kälte“ schlagartig in den rechten Vorhof injiziert, so vermischt er sich mit dem größten dort verfügbaren zentralvenösen Volumen, in diesem Fall mit dem enddiastolischen Volumen (*EDV*). Nach dieser Vermischung wird der Indikator in den rechten Ventrikel weitertransportiert, wo er in dessen *EDV* weiter verdünnt wird. Nun folgt ein „Transport mit HZV-Geschwindigkeit“ durch die Lunge, das *EDV* des linken Vorhofs und Ventrikels und die Gefäße des großen Kreislaufs bis hin zur Messstelle in der Aorta abdominalis.

Die Verwendung von Kälte zur HZV-Bestimmung wurde erstmals 1953 von FEGLER bei anästhesierten Hunden beschrieben. PEARCE UND BEAZELL verwendeten 1966 erstmals Kälte zusammen mit ICG zur Messung des extravasalen Lungenwassers.

2.1.2.2 Der Indikator ICG

Analog zur Thermodilution kann HZV auch mittels Farbstoffdilution nach dem Henriques-Hamilton-Verfahren bestimmt werden. Ältere Messmethoden erforderten eine Blutentnahme aus der Arteria femoralis. Das mittels eines Absaugsystems entnommene Blut wurde zur Bestimmung der Farbstoffkonzentration durch eine Durchflussküvette geleitet. Seit Einführung der fiberoptischen Katheter kann diese Bestimmung wesentlich vereinfacht in vivo durchgeführt werden.

Der Indikator Indocyaningrün ICG ist seit Jahrzehnten bekannter und angewandter wasserlöslicher (dadurch zur sterilen Injektion geeigneter) Farbstoff der Tricarbocyanidgruppe, der auch in wässriger Lösung stabil ist und so als Diagnostikum dienen kann [GATHJE ET AL. (1970)]. Erstmals wurde seine Anwendung zur HZV-Messung 1957 von Fox beschrieben [FOX ET AL. (1957)]. Durch seine sofortige Bindung an Plasmaproteine (vorwiegend Albumin und α_1 -Lipoproteine) [CHERRICK ET AL. (1959)] bleibt er auch bei schwerwiegenden Kapillarschäden der Lunge während einer Passage des kardiopulmonalen Systems zu 99 % intravasal. Somit kann mit ICG der Intravasalraum sozusagen „markiert“ werden.

In Wasser gelöst hat ICG sein Absorptionsmaximum bei $\lambda = 780$ nm, im Blut an Plasmaproteine gebunden, verschiebt sich das Absorptionsmaximum bis auf $\lambda = 810$ nm [BAKER (1966)]. Der von mir verwendete Farbstoff ICG PULSION hat sein Absorptionsmaximum nach Herstellerangaben bei $\lambda = 805$ nm und liegt somit an einem so genannten isosbest'schen Punkt des Blutes, wo die substanzspezifische Lichtabsorption unabhängig von der jeweiligen Sauerstoffsättigung des Hämoglobins ist.

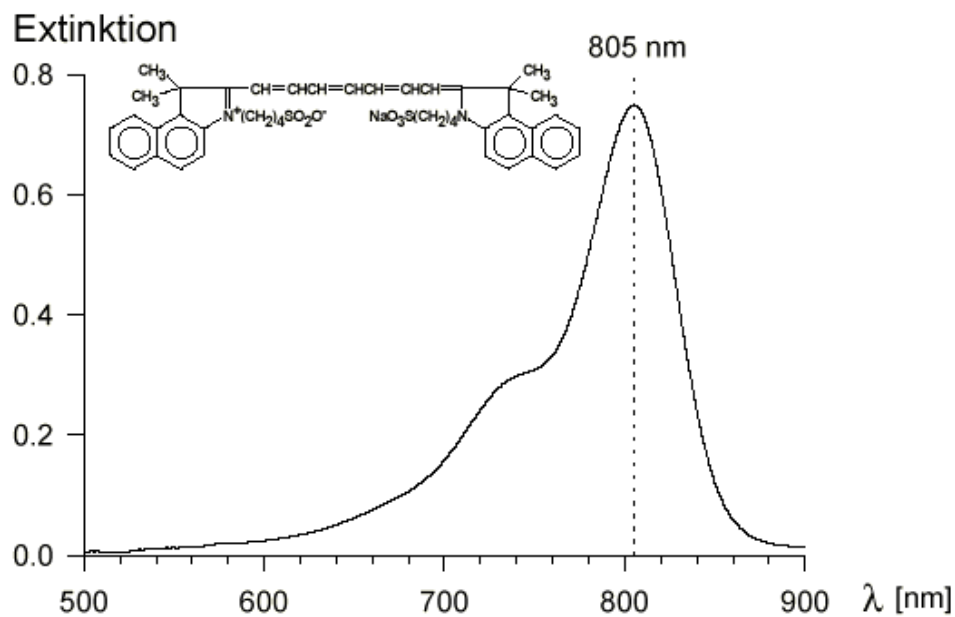


Abbildung 1: Strukturformel und Extinktionsspektrum von Indocyaningrün im Serum. (Quelle: Wietasch 1996).

Die Zeit, die verstreicht, bis der Farbstoff komplett gebunden ist, d. h. bis sich sein Absorptionsmaximum im Blut bei 805 nm eingestellt hat, wird als „optische Stabilisierung“ bezeichnet. Da es sich hierbei um einen biochemischen Prozess handelt, ist zu erwarten, dass dieser temperaturabhängig ist. Es wird vermutet, dass diese optische Stabilisierung eines injizierten 10 ml Bolus eiskalter ICG-Lösung bei Messung in der Arteria pulmonalis und kleiner MTt noch nicht abgeschlossen ist, bei Messung im arteriellen System jedoch erfolgt ist. Die optische Stabilisierung dauert umso länger, je niedriger die Bluttemperatur ist. Somit ist damit zu rechnen, dass Messfehler bei Bestimmung des Farbstoffvolumens bei hypothermen Patienten auftreten.

2.2 Shunt-Quantifizierung

Die Quantifizierung von Kreislaufshunts kann üblicherweise über zwei verschiedene Arten erfolgen; zum einen über den Sauerstoffgehalt nach dem Fick'schen Prinzip (Oxymetrie) oder als Indikatordilution. Für die Indikatordilution werden in der Regel bestimmte Farbstoffe verwendet, deren Durchmischung nach bolusartiger Applikation gemessen wird.

2.2.1 Oxymetrie

Normalerweise besteht keine relevante Kurzschlussverbindung zwischen großem und kleinem Kreislauf, weshalb der systemische Blutfluss \dot{Q}_s genauso groß ist wie der pulmonale Blutfluss \dot{Q}_p . Bei Vorliegen eines Kreislaufshunts unterscheiden sich die beiden Flussraten jedoch voneinander. Somit muss für jeden „Teil-Kreislauf“ eine andere avD_{O_2} berücksichtigt werden.

Zur Berechnung wird neben der aortalen Sauerstoffsättigung cO_{2ao} und der pulmonalarteriellen Sauerstoffsättigung cO_{2pa} auch der arterielle Sauerstoffgehalt vor der Einmündung des Shunts benötigt. Bei Links-Rechts-Shunts ermittelt man üblicherweise die gemischtvenöse Sättigung cO_{2MVB} , z. B. nach Formel 9.

Zur Quantifizierung des Shunts wird der Quotient aus pulmonalem und systemischem Blutfluss $\dot{Q}_p:\dot{Q}_s$ angegeben. Somit ergibt sich für Links-Rechts-Shunts, bei denen der pulmonale Blutfluss aufgrund des Shunts größer ist als der systemische, ein Wert größer als 1.

Folgende Gleichungen seien hierzu noch genannt:

$$\dot{Q}_P : \dot{Q}_S = \frac{HZV_{pulm}}{HZV_{syst}} = \frac{\frac{\dot{V}_{O_2}}{(c_{O_2 Ao} - c_{O_2 PA})}}{\frac{\dot{V}_{O_2}}{(c_{O_2 Ao} - c_{O_2 MVB})}}$$

Gleichung 11

Mit Hilfe von *Gleichung 8* ergibt sich:

$$\dot{Q}_P : \dot{Q}_S = \frac{\frac{\dot{V}_{O_2}}{Hb \cdot 1,34 \cdot (S_{O_2 Ao} - S_{O_2 PA}) + 0,0031 \cdot (P_{O_2 Ao} - P_{O_2 PA})}}{\frac{\dot{V}_{O_2}}{Hb \cdot 1,34 \cdot (S_{O_2 Ao} - S_{O_2 MVB}) + 0,0031 \cdot (P_{O_2 Ao} - P_{O_2 MVB})}}$$

Gleichung 12

Unter Vernachlässigung des physikalisch gelösten Sauerstoffanteils (P_{O_2}) lassen sich \dot{V}_{O_2} und Hb herauskürzen, sodass die Berechnung des Shunts deutlich vereinfacht werden kann:

$$\dot{Q}_P : \dot{Q}_S = \frac{S_{O_2 Ao} - S_{O_2 MVB}}{S_{O_2 Ao} - S_{O_2 PA}}$$

Gleichung 13

Es wird im klinischen Sprachgebrauch bei der Shuntbestimmung deshalb auch von Oxymetrie gesprochen und nicht vom Fick'schen Prinzip.

2.2.2 Indikatorverdünnung

Die bisher entwickelten Dilutionsverfahren zur Bestimmung der Shuntgröße lassen sich in empirische und quantitative Verfahren einteilen.

2.2.2.1 Empirische Verfahren

Diese Verfahren basieren darauf, dass bestimmte Merkmale der Indikatorverdünnungskurve, zum Beispiel durch den Shunt kontaminierte Kurvenabschnitte, vermessen werden und die Größe des Kreislaufshunts über den Vergleich mit Referenzverfahren, üblicherweise dem Fick'schen Prinzip, abgeschätzt wird. Somit liegt diesen Verfahren eine rein deskriptive Kurvenanalyse zugrunde. Meist wird das Verhältnis von Zeitdifferenzen oder Indikatorkonzentrationen zwischen bestimmten Punkten der Indikatorverdünnungskurve gebildet. [BROADBENT ET AL. (1951), SWAN ET AL. (1953), BROADBENT, WOOD (1954), CARTER ET AL. (1960), PHINNEY ET AL. (1964)]

2.2.2.2 Quantitative Verfahren

Die direkte Quantitative Analyse der Indikatorverdünnungskurve wurde 1961 von MOOK UND ZIJLSTRA begonnen. Die Primärkurve wird mittels monoexponentieller Extrapolation abgegrenzt, und die entsprechende AUC_{Prim} (Fläche unter dem Kurventeil, der die Primärkurve darstellt) wird bestimmt. Ebenso wird die Shunt-

Rezirkulationskurve abgegrenzt und die AUC_{Shunt} ohne Primärkurve ermittelt. Zur Berechnung des Shunts müssen folgende Voraussetzungen gegeben sein:

- rezirkulationsfreie Abgrenzung der einzelnen Kurvenabschnitte durch monoexponentielle Extrapolation
- rechtsatriale Injektion
- vorhandener Links-Rechts-Shunt.

Somit ist die Fläche unter der Primärkurve umgekehrt proportional zum Lungendurchfluss \dot{Q}_p und die Fläche unter der Shunt-Kurve proportional zum Shunt-Durchfluß \dot{Q}_{shunt} . Somit lässt sich die Shunt-Größe nach folgender Formel berechnen:

$$LRS = \frac{\dot{Q}_{shunt}}{\dot{Q}_{prim}} = \frac{AUC_{shunt}}{AUC_{prim}}$$

Gleichung 14

Also gilt für das Shunt-Verhältnis:

$$\dot{Q}_p : \dot{Q}_s = \frac{\dot{Q}_p}{\dot{Q}_p - \dot{Q}_{shunt}} = \frac{AUC_p}{AUC_p - AUC_s}$$

Gleichung 15

2.2.2.3 Die stochastische Systemanalyse

Ein Organ verhält sich ähnlich wie ein elektronischer Filter, damit stellt der venöse Konzentrationsverlauf eines Indikators eine gedämpfte Abbildung des arteriellen Eingangssignals dar. Somit lässt sich auch das in der Elektrotechnik gebräuchliche

Verfahren der „stochastischen Systemanalyse“ zur mathematischen Beschreibung elektronischer Filter auf die Indikatorverdünnungstechnik anwenden. Diese Verfahren wurden im Zusammenhang erstmals von STEPHENSON (1948) beschrieben und später von MEIER UND ZIRLER (1954) zu einer allgemein gültigen Theorie der Indikatorverdünnung weiterentwickelt.

Die stochastische Betrachtungsweise lässt sich auch als „Black-Box-Verfahren“ charakterisieren. Hierbei wird ein unbekanntes System nur durch die Kenntnis der Eingangs- und Ausgangsfunktion typisiert. Dabei müssen keine Aussagen über den inneren Systemaufbau getroffen werden. Voraussetzung für die Anwendbarkeit sind jedoch *Stationarität* und *Linearität*.

Stationarität verlangt, dass alle Systemparameter konstant sind. Das bedeutet, dass bei wiederholter Anwendung gleicher Eingangsparameter die gleiche Systemantwort folgt. Mit anderen Worten: Auf Wiederholung des gleichen Eingangssignals folgt das gleiche Ausgangssignal. Auf die Indikatorverdünnung übertragen bedeutet dies das Vorliegen eines Fließgleichgewichtes im Sinne eines „steady state“. Obwohl im Herz-Kreislauf-System aufgrund der rhythmischen Kontraktion des Herzens prinzipiell keine stationären Verhältnisse vorliegen, erhält man annähernd stationäre Verhältnisse, wenn die zeitliche Dispersion des Indikators mehrere Herzzyklen überdauert. Die resultierende Indikatorkurve wird dann nämlich bezüglich des Herzzyklus unabhängig vom Applikationszeitpunkt des Indikators.

Linearität beschreibt das Prinzip der Überlagerung und Superposition von Systemantworten; lineares Systemverhalten liegt vor, wenn die Überlagerung von Eingangssignalen zu einer Überlagerung der zugehörigen Ausgangssignale führt. Bei biologisch inerten Indikatoren wird diese Bedingung in jedem Fall erfüllt. Auch Indikatoren, die innerhalb des Kreislaufs verloren gehen, können verwendet werden: Der lineare Zusammenhang zwischen Eingangs- und Ausgangssignal bleibt erhalten, solange der Indikatorverlust proportional zur Indikatorkonzentration ist. Hieraus ist zu folgern, dass bei der stochastischen Systemanalyse eines Organsystems nicht die ganze Indikatormenge erfasst werden muss, sondern Messungen des Konzentrati-

onsverlaufs in je einem repräsentativen zu- und abführenden Gefäß ausreichend sind.

Sind diese Bedingungen erfüllt, lässt sich das Systemverhalten durch ein so genanntes Faltungintegral beschreiben.

$$c_{out}(t) = \int_0^t c_{in}(t-u) \cdot g(u) du$$

Gleichung 16

Hierbei stellt $c_{out}(t)$ die Ausgangsfunktion bzw. die Konzentration des Indikators hinter dem untersuchten Kreislaufabschnitt dar, $c_{in}(t)$ die Eingangsfunktion, also den Konzentrationszeitverlauf, mit dem der Indikator in den Kreislaufabschnitt eingebracht wird, und u eine Integrationsvariable. Die Funktion $g(t)$ bzw. $g(u)$ repräsentiert die charakteristischen Übertragungseigenschaften des Systems und wird als Gewichtsfunktion bezeichnet.

In vivo kann es neben Durchmischungsproblemen bei der Injektion auch zu einer Rezirkulation des Indikators mit erneutem Eintritt in das Organ kommen. Daher lässt sich die für den Dispersionsvorgang charakteristische Transportfunktion selten durch bolusförmige Applikation des Indikators gewinnen. Wenn man aber die Eingangs- und Ausgangskonzentration kennt, kann man die organspezifische Transportfunktion durch Umkehrung des Faltungintegrals bestimmen. Man bezeichnet dies als „Entfaltung“. Der Indikator kann dabei an jeder beliebigen Stelle außerhalb des untersuchten Organs in das Kreislaufsystem eingebracht werden.

2.2.2.4 Das mathematische Rezirkulationsmodell

Durch die Anwendung pharmakokinetischer Rezirkulationsmodelle [CUTLER (1979)] ist es möglich geworden, zusätzlich zur Primärkurve auch die Rezirkulation des Indikators zu beschreiben [HOEFT ET AL. (1994)]. Das Verfahren beruht wiederum auf den Prinzipien der stochastischen Systemanalyse, wobei aus der Rezirkulationskinetik des Farbstoffes die Kreislauftransportfunktion $g_{zirk}(t)$ für den Farbstoff berechnet werden kann. Durch dieses Verfahren kann der gesamte Informationsgehalt der Indikatorverdünnungskurven genutzt werden.

2.2.2.4.1 Der rekursive Faltungslogarithmus

Nach Bolusinjektion des Indikators in den rechten Vorhof passiert der Indikator die Lunge und erscheint am Messort in der absteigenden Aorta (*Primärkurve* = $c_{Prim}(t)$), um danach durch Körper und Lunge zu strömen und als Rezirkulation ($c_{Rezirk}(t)$) wiederum am Messort zu erscheinen. Die Konzentrationszeitkurve des Indikators am aortalen Messort ($c_{Aorta}(t)$) lässt sich demnach wie folgt beschreiben:

$$c_{Aorta}(t) = c_{Prim}(t) + c_{Rezirk}(t)$$

Gleichung 17

Die Indikatorrezirkulation kann mathematisch auch als Faltung der aortalen Kurve mit der Körpertransportfunktion wie folgt beschrieben werden:

$$c_{Rezirk}(t) = c_{Aorta}(t) \times g_{zirk}(t)$$

Gleichung 18

Durch die Einbeziehung des Faltungsergebnisses $c_{\text{Rezirk}}(t)$ in Gleichung 17 stellt Gleichung 18 eine rekursive Funktion dar, die bei Kenntnis von $c_{\text{Aorta}}(t)$ durch iterative Anpassung für die Transportfunktionsparameter gelöst werden kann. Hierdurch kann der Prozess der Rezirkulation ($c_{\text{Rezirk}}(t)$) eindeutig charakterisiert werden, und durch Subtraktion von der Gesamtkurve ($c_{\text{Aorta}}(t)$) somit auch zur Identifikation der Primärkurve ($c_{\text{Prim}}(t)$) herangezogen werden.

2.2.2.4.2 Das dreikompartimentelle Rezirkulationsmodell

Die vollständige Abgrenzung der einzelnen Kompartimente bei Patienten mit Links-Rechts-Shunt, und somit die komplette Analyse der Farbstoffverdünnungskurven, ist nach der Methode von HOEFT ET AL. (1994) nicht möglich. In einer Arbeit von WIETASCH (1996) wurde ein dreikompartimentelles Rezirkulationsmodell entwickelt, mit dem die vollständige Analyse möglich war. Dabei wurden auch unterschiedliche Gewichtungsfaktoren α für die verschiedenen Kompartimente bestimmt.

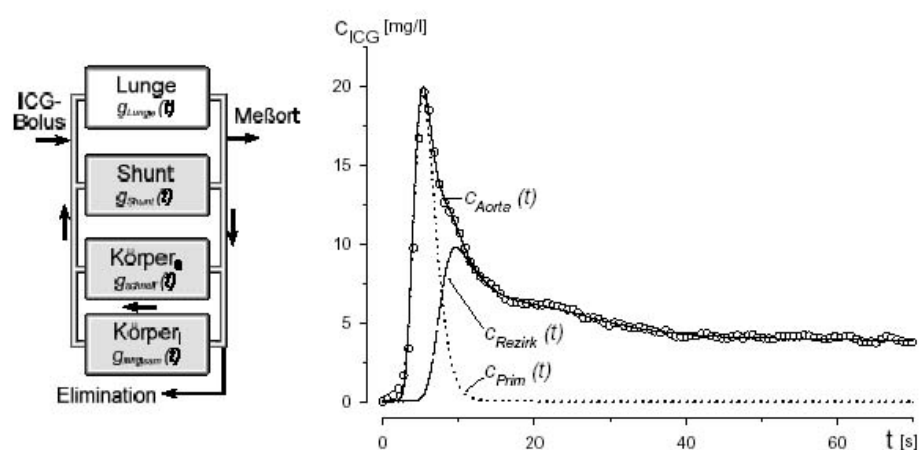


Abbildung 2: Dreikompartimentelles Modell (Quelle: Wietasch 1996)

Die für die Rezirkulation verantwortliche Transportfunktion $g(t)$ ergibt sich aus der pulmonalen Transportfunktion ($g_{Lunge}(t)$), dem Shunt-Kompartiment ($g_{Shunt}(t)$) und einem schnellen ($g_{schnell}(t)$) und langsamen ($g_{langsam}(t)$) Körperkompartiment:

$$g(t) = (\alpha_{Shunt} \times g_{Shunt}(t) + \alpha_{schnell} \times g_{schnell}(t) + \alpha_{langsam} \times g_{langsam}(t)) \times g_{Lunge}(t)$$

Gleichung 19

Aus den Gewichtungsfaktoren α der einzelnen Kompartimente lässt sich der Kreislaufshunt berechnen. Am pulmonalen Blutfluss sind hierbei sowohl das Shunt-Kompartiment als auch die beiden Körperkompartimente beteiligt ($\alpha_{Shunt} + \alpha_{schnell} + \alpha_{langsam}$), am systemischen Blutfluss jedoch nur die beiden Körperkompartimente ($\alpha_{schnell} + \alpha_{langsam}$). Für die Shunt-Größe ergibt sich somit:

$$\dot{Q}_p : \dot{Q}_s = \frac{\alpha_{Shunt} + \alpha_{schnell} + \alpha_{langsam}}{\alpha_{schnell} + \alpha_{langsam}} = \frac{1}{1 - \alpha_{Shunt}}$$

Gleichung 20

Hierbei ist zu beachten, dass die Shunt-Quantifizierung keine absolute Kalibrierung der Farbstoffkonzentration voraussetzt. Es ist lediglich die Linearität der Farbstoffregistrierung zu gewährleisten.

2.3 Das COLD - System

Das COLD-System der Firma PULSION Medizintechnik ist ein integriertes computer-gestütztes Diagnosesystem, welches die Prinzipien der Reflexionsfotometrie und Temperaturmessung miteinander kombiniert. So kann optisch gleichzeitig der zeitliche Konzentrationsverlauf eines injizierten Farbstoffes (oder auch die Sauerstoffsättigung des Blutes) bestimmt und der zeitliche Temperaturverlauf eines Indikators „Kälte“ beobachtet werden. Das System benötigt zur Messung einen zentralen Venenkatheter und eine in der Arteria femoralis platzierte Schleuse und kann somit zu den „gering invasiven“ Messverfahren gezählt werden [TÖNS UND SCHUMPELICK (1993)]. Der Name COLD leitet sich von den Abkürzungen **C**ardiac/**C**irculation – **O**xygenation – **L**ung/**L**iver – **D**iagnosis ab.



Abbildung 3: Das COLD-System

2.3.1 Die Doppelindikatorverdünnungstechnik

Prinzipiell kann man das kardiopulmonale System als Aneinanderreihung einzelner „Mischkammern“ für den jeweiligen Indikator betrachten, getrennt durch die Herzklappen. Dies wären im Einzelnen: das rechstatriale enddiastolische Volumen (RAEDV), das rechtsventrikuläre enddiastolische Volumen (RVEDV), das pulmonale Blutvolumen PBV (daran angeschlossen das extravasale Lungenwasser EVLW), das linksatriale enddiastolische Volumen (LAEDV) und das linksventrikuläre enddiastolische Volumen (LVEDV). Grundlegendes Prinzip der Messung ist die Verwendung von sich unterschiedlich verhaltenden Indikatoren.

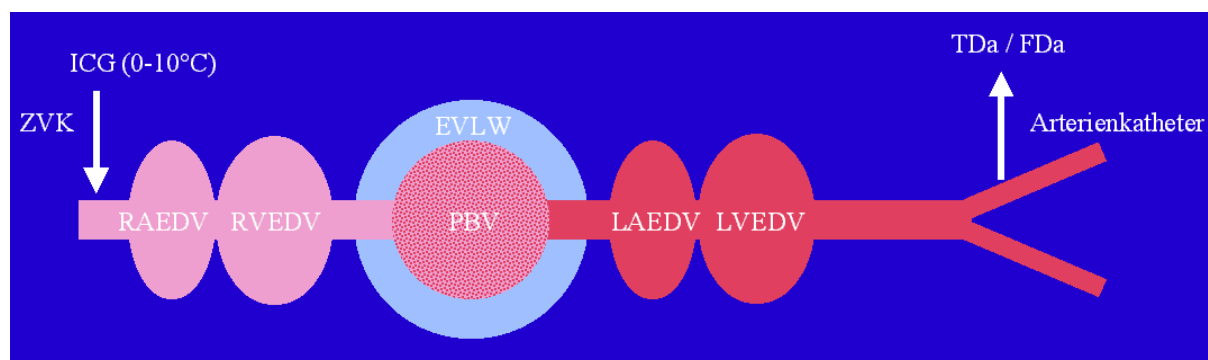


Abbildung 4: mittels Doppelindikatorverdünnung erfassbare Volumina.

Durch die unterschiedlichen physiochemischen Eigenschaften ist es möglich, verschiedene Verteilungsräume zu erfassen [LASSEN UND PEARL (1979)]. Der Indikator ICG[®] bleibt im Gefäßsystem und dient somit als Indikator des intravasalen Raums, der Indikator „Kälte“ unterliegt den physikalischen Phänomenen Konvektion und Diffusion und dient somit auch als Indikator für den extravasalen Raum. Daher können bei der Passage der Indikatoren in der Arteria femoralis bzw. Aorta abdominalis unterschiedliche Profile des Temperaturverlaufs und der Verdünnung der Farbstoffintensität aufgezeichnet werden.

2.3.2 Bestimmung des Herzzeitvolumens arteriell (HZVa)

Ausgangsparameter für die Berechnung der verschiedenen Parameter und des extravasalen Lungenwassers beim COLD[®]-System ist das arteriell gemessene Thermodilutions-Herzzeitvolumen (HZVa).

Das Herzzeitvolumen wird nach der Steward-Hamilton-Methode berechnet (siehe Kapitel 2.1.2).

2.3.3 Bestimmung von Volumenparametern

Das COLD[®]-System kann maximal drei Indikatorverdünnungskurven bestimmen (die Thermodilutionskurven in der A. pulmonalis und die Thermo- und Farbstoffdilutionskurve im arteriellen System). Durch Multiplikation des Herzzeitvolumens mit eben diesen Kurven ergeben sich spezifische Volumina. Hierzu berechnet das COLD[®]-System aus jeder Indikatorverdünnungskurve die mittlere Durchgangszeit (MTt, von engl. mean transit time) und die exponentielle Abfall- oder auch Auswaschzeit (DSt, von engl. down-slope time):

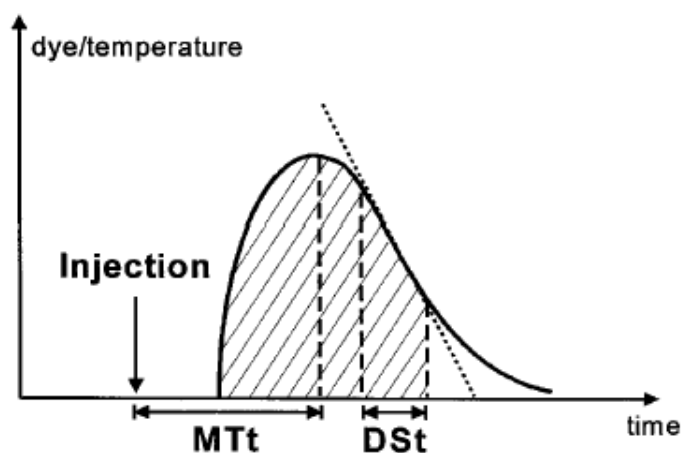


Abbildung 5: Schematische Darstellung einer Indikatorverdünnungskurve (*Quelle: Gödje et al 1998*).

Das MTt-Volumen

Das Produkt aus HZV und MTt ergibt das von dem betreffenden Indikator durchlaufene Volumen, also das Volumen zwischen dem Ort der Injektion und dem Ort der Messung („needle to needle volume“).

Das DSt-Volumen

Das Produkt aus HZV und DSt ergibt das größte Einzelvolumen auf der Messstrecke, welches von dem Indikator durchlaufen wurde.

DSt-Volumina

RVEDV	=	rechtsventrikuläres enddiastolisches Volumen
PBV	=	pulmonales Blutvolumen
PTV	=	pulmonales Thermovolumen
EVLW	=	extravasales Lungenwasser nach der DSt-Methode

MTt-Volumina

RHEDV	=	enddiastolisches Volumen des rechten Herzens (Vorhof und Ventrikel)
ITBV	=	intrathorakales Blutvolumen
ITTV	=	intrathorakales Thermovolumen
EVLW	=	extravasales Lungenwasser nach dem MTt-Verfahren
GEDV	=	globales enddiastolisches Volumen
LHEDV	=	enddiastolisches Volumen des linken Herzens (Vorhof und Ventrikel)

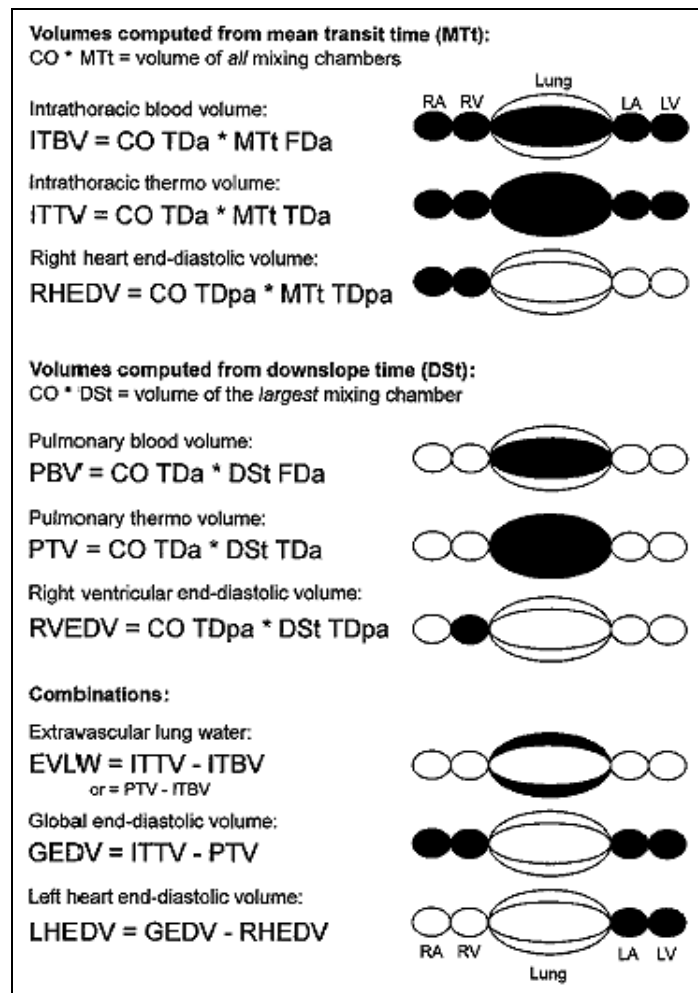


Abbildung 6: Mit dem COLD-System erfassbare intrathorakale Volumina. *Quelle: Gødje et al. 1998.* $CO \cdot TDa$ = HZV mittels arterieller Thermodilution bestimmt, $CO \cdot TDpa$ = HZV mittels pulmonalarterieller Thermodilution bestimmt, FDa = arterielle Farbstoffdilution, TDa = arterielle Thermodilution

Kardialer Funktionsindex (CFI)

Der kardiale Funktionsindex stellt einen vorlastunabhängigen Herzleistungsindex dar und errechnet sich aus dem Verhältnis von Herzzeitvolumen zu globaler Herzvorlast nach folgender Formel:

$$CFI = \frac{HZVa}{GEDV}$$

Totales Blutvolumen TBV:

$$TBV(ml) = \frac{n(t=0)}{c(t=0)}$$

TBV = Totales Blutvolumen

n (t=0) = Menge des injizierten Farbstoffes (mg)

c (t=0) = errechnete (lineare Rückwärtsextrapolation) Konzentration des Indikators zum Zeitpunkt der Injektion (mg/ml)

2.3.3 Shunt-Quantifizierung

Die Bestimmung der Shunt-Größe erfolgt beim COLD-System mittels Auswertungslogarithmen, die mit Hilfe mehrkompartimenteller Rezirkulationsmodelle unter Verwendung von rekursiven Faltungslogarithmen entwickelt wurden [WIETASCH (1996)].

Diese Analyse (siehe Seite 25) ermöglicht es, eine Kreislauftransportfunktion zu ermitteln, die die Passage des Indikators durch verschiedene, unterschiedlich schnelle Kompartimente charakterisiert. Die genaue Erfassung der Kompartimente ermöglicht:

- eine zuverlässige Rezirkulationsabgrenzung der Primärkurve zur HZV-Bestimmung
- die Quantifizierung eines Kreislaufshunts aus dem Shunt-assoziierten Kreislaufkompartiment
- die Berechnung von Volumenparametern aus den Transportfunktionen.

2.3.4 Bestimmung der Leberfunktion

Ein Maß für die exkretorische Leberfunktion ergibt sich aus dem durch hepatische Elimination bedingten Abfall der Indocyaningrünkonzentration zwischen dem Durchmischungszeitpunkt und 240 Sekunden nach Injektion. Zur Berechnung wird angenommen, dass die vollständige Durchmischung nach frühestens 80 Sekunden (Durchschnittswert) stattgefunden hat. Bei relativ erniedrigten Kreislaufzeiten nimmt man an, dass die Durchmischung zu einem späteren Zeitpunkt stattfindet. Durch lineare Rückwärtsextrapolation der auf den semilogarithmischen Maßstab übertragenen Farbstoffverdünnungskurve zwischen dem Durchmischungszeitpunkt und 240 Sekunden nach der Injektion auf den Zeitpunkt der Injektion ($t=0$) erhält man die Farbstoffkonzentration nach hypothetischer schlagartiger Durchmischung des Farbstoffs mit dem zirkulierenden Blutvolumen, ohne dass schon Farbstoff hepatisch eliminiert worden wäre.

Die Plasmaabbaurate gibt an, wie viel Prozent des Indocyaningrüns initial pro Minute durch hepatische Elimination aus dem zirkulierenden Blut abgebaut werden. Die ICG PDRig (plasma disappearance rate) wird folgendermaßen berechnet:

$$\text{PDRig} = 100 \cdot \ln 2 / t_{1/2} \quad \text{mit } t_{1/2} = \text{Halbwertszeit von ICG}$$

ICG wird durch einen energieabhängigen Membrantransportmechanismus in die Galle ausgeschieden. Nach Injektion verteilt sich ICG primär im aktiv zirkulierenden

Blutvolumen, erfasst mit TBV, welches wiederum indirekt mit der Leberperfusion zusammenhängt. Somit wird bei unterschiedlichen Blutvolumen die PDR verschieden ausfallen, obwohl die hepatische ICG-Eliminationsleistung tatsächlich gleich ist. Durch Multiplikation von TBV mit PDR bzw. Plasmavolumen erhält man deshalb spezifische Leberfunktionsparameter:

CB_g = Blut-Clearance von ICG

CP_{ig} = Plasma-Clearance von ICG

Die Elimination hängt aber nicht nur von der Perfusion ab, sondern auch von der Aufnahme in die Leberzelle, vom intrazellulären Transport und der Ausscheidung in die Galle. Aufgrund des hohen Extraktionsgrades von ICG werden normalerweise mehr als 50 % bei einer Passage von der Leber extrahiert.

3 Methoden

3.1 Untersuchungsaufbau und Patienten

Die Erfassung der Daten erfolgte im Herzkatheterlabor des Klinikums Großhadern der LMU München. Anlass zur Herzkatheteruntersuchung war nicht diese Studie. Aufgenommen wurden 20 Patienten mit bekanntem reinen Links-Rechts-Shunt, sowie 20 Kinder ohne Vitium als Kontrollgruppe. Die einzelnen Diagnosen sind aus Tabelle , Seite 39 ersichtlich.

Vor der Herzkatheteruntersuchung wurden die Patienten mit Phenobarbital 10 mg pro kg Körpergewicht prämediziert. Nach dem Umlagern auf den Untersuchungstisch im Herzkatheterlabor wurden die Patienten durch eine Propofol Dauerinfusion über Perfusor vorbereitet. Bei Bedarf erfolgten Einzelgaben Dormicum (0,5 mg/kg) oder Propofol (1 - 4 mg/kg) während der Untersuchung. Unter Standardmonitoring (Blutdruck, Herzfrequenz und Pulsoxymetrie) wurde die Angiographieuntersuchung bei den spontan atmenden Patienten durchgeführt, in dessen Verlauf die Vena femoralis und die Arteria femoralis der rechten Leiste in Seldinger-Technik punktiert wurden. Dabei wurde je eine Katheterschleuse 4F eingebracht. Währenddessen wurde das ICG mit ICG-Lösung PULSION auf 2,5 mg/ml verdünnt und die benötigte Menge in Eiswasser gekühlt.

Nach Abschluss der Herzkatheteruntersuchung wurde über die Schleuse in der Arteria femoralis ein fiberoptischer 3F Thermistor-Katheter PV 2023 der Firma PULSION Medizintechnik München in die Aorta abdominalis vorgeschoben und mittels Bildwandler die korrekte Lage unterhalb des Zwerchfells kontrolliert. Sowohl die thermische als auch die optische Komponente wurden mit der Bettbox des COLD-Systems

verbunden. Der zentralvenöse Katheter verblieb im rechten Vorhof, wurde mit einem In-Line-Temperatursensor verbunden und ebenfalls mit der Bettbox konnektiert. Diese wurde nun mit dem COLD-Z-021-System der Firma PULSION Medizintechnik München verbunden. Nach Eingabe der Patienten- und Kalibrierungsdaten wurde mit der Messung begonnen.

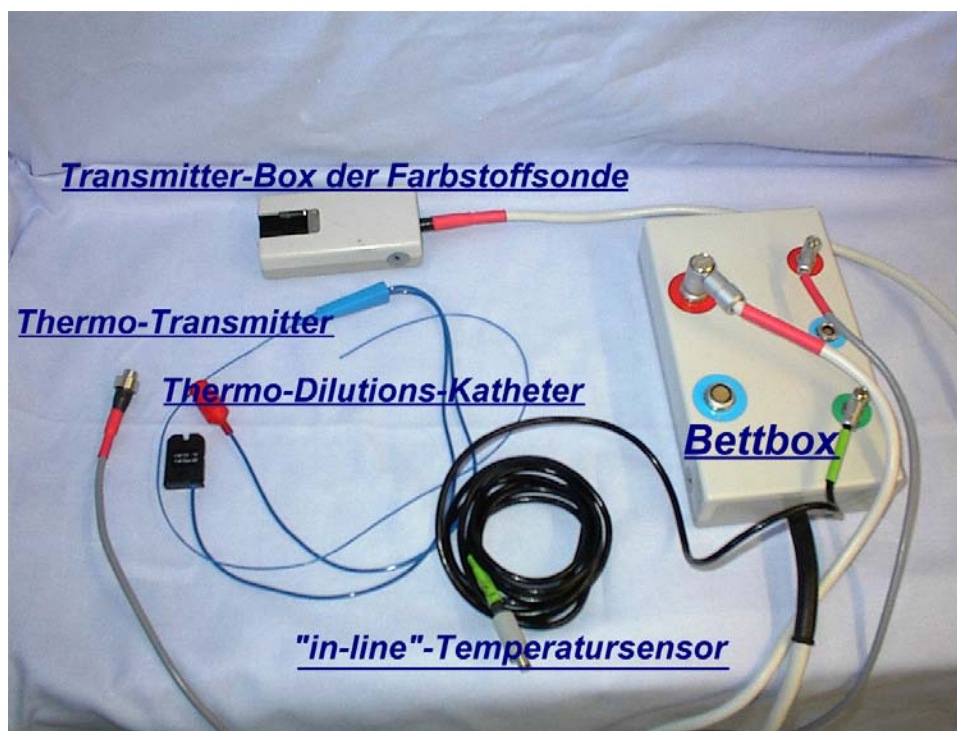


Abbildung 7: Die Katheter des COLD-Systems.

Das COLD-System zeichnet zuerst für ca. 30 sec die Basislinien für den Temperaturverlauf und die Farbstoffkonzentration auf. Wenn keine Drift registriert wird, ist die Ausgangssituation stabil. Der gekühlte Farbstoff kann bolusartig injiziert werden. Dabei wird die Injektionstemperatur automatisch registriert und die Messung gestartet.

Auf dem angeschlossenen Monitor werden während der Messung die Injektattemperatur und die Kurven des zeitlichen Verlaufs der Farbstoffkonzentration und Temperaturänderung dargestellt und erlauben eine sofortige Beurteilung der Messung.

Anschließend werden die Ergebnisse sowohl auf dem Monitor dargestellt (siehe Abbildung 7) als auch automatisch auf Papier ausgedruckt. Zum Zeitpunkt der Datenerhebung stand keine Software zur sofortigen Berechnung der untersuchten Parameter zur Verfügung. Nach visueller Kontrolle der Kurven und Werte auf dem Ausdruck wurden die gemessenen Daten auf Diskette gespeichert und später am PC mit Hilfe der Software „Cold ZS-021 (Version D5.4.2.03 T, 28.07.96)“ der Firma PULSION Medizintechnik München ausgewertet.

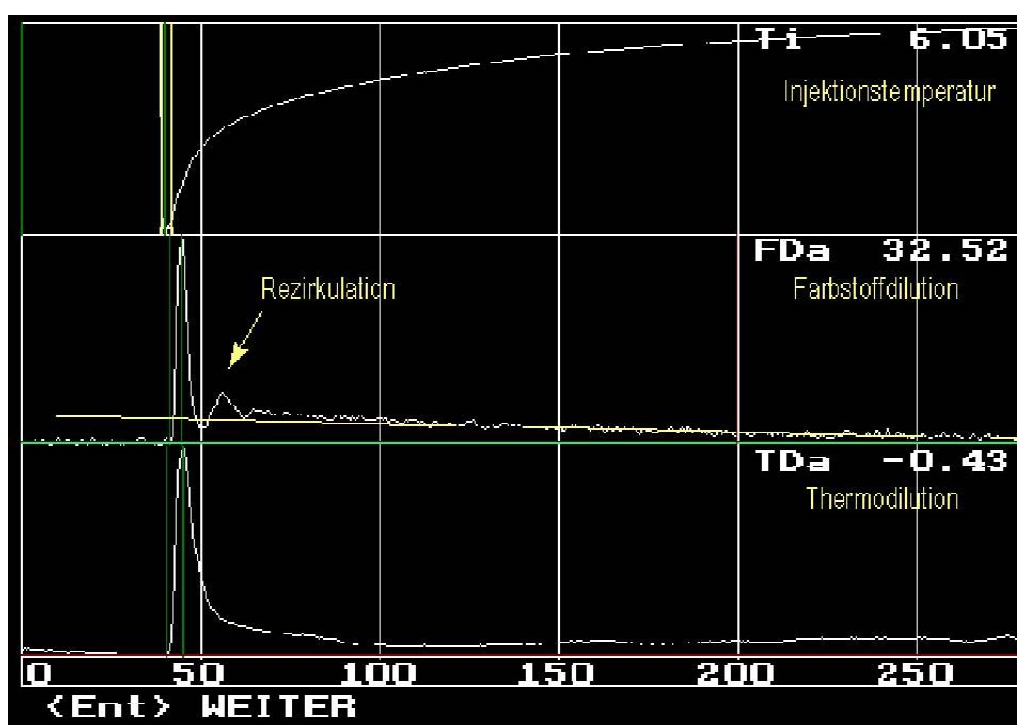


Abbildung 8: COLD Bildschirmausgabe

Alle Patienten im Überblick:

Pat.Nr.	Patient	Diagnose	Alter
1	E.M.	VSD	4 Jahre
2	A.S.	VSD + ASD	6 Monate
3	P.A.	VSD + ASD	5 Monate
4	D.M.	Av-Kanal	3 Monate
5	B.U.	Kein Shunt	12 Jahre
6	E.N.	Kein Shunt	5 Jahre
7	B.RJ	Kein Shunt	13 Monate
8	R.M.	Kleiner ASD, nicht hämodynamisch wirksam	6 Jahre
9	H.C.	Kein Shunt	11 Jahre
10	A.W.	AV-Kanal	11 Jahre
11	M.T.	Kein Shunt	12 Jahre
12	B.M.	VSD	4 Jahre
13	B.G.	Kein Shunt	2 Jahre
14	H.L.	Kein Shunt	2 Jahre
15	G.F.	AV-Kanal	6 Jahre
16	C.B.	ASD	8 Jahre
17	M.F.	ASD	4 Jahre
18	G.M.	PDA	5 Monate
19	V.R.	Kein Shunt	5 Jahre
20	D.T.	Kein Shunt	12 Jahre
21	S.F.	PDA	2 Jahre
22	S.F.	Kein Shunt	2 Jahre
23	S.J.	ASD	2 Jahre
24	P.RJ.	VSD + PDA	4 Jahre
25	P.RJ.	VSD	4 Jahre
26	G.I.	ASD	5 Jahre
27	Z.J.	Kleiner PDA, nicht hämodynamisch wirksam	18 Monate
28	Z.J.	Kein Shunt	18 Monate
29	Y.T.	Kein Shunt	3 Jahre
30	G.M.	Kein Shunt	12 Jahre
31	D.M.	VSD	3 Jahre
32	F.S.	Kein Shunt	5 Jahre
33	S.M.	ASD	5 Jahre
34	B.M.	Kein Shunt	5 Jahre
35	E.M.	Kein Shunt	6 Jahre
36	H.F.	VSD	3 Jahre
37	M.W.	Kein Shunt	3 Jahre
38	R.J.	ASD + PDA	9 Monate
39	J.Z.	VSD	3 Jahre
40	P.M.	Kleiner PDA, nicht hämodynamisch wirksam	13 Monate

Tabelle 1

3.1.1 Messtechnik

Während der Herzkatheterisierung wurden zusätzlich zu den Werten des Standardmonitorings auch Drucke und oxymetrische Daten aus repräsentativen Körpergefäßen zur Bestimmung von Flüssen und Gefäßwiderständen erhoben. Ferner wurden das HZV und die Shuntgröße vom Computer des Herzkatheterlabors berechnet.

3.1.1.1 Messung der Sauerstoffsättigung

Der Sauerstoffgehalt der während der Untersuchung entnommenen Blutproben wurde mit einem Hämoxymeter OSM 2, Radiometer Kopenhagen bestimmt.

3.1.1.2 Hämodynamik

Das Hämodynamische Monitoring von EKG, Herzfrequenz und invasiv gemessenen Drucken der verschiedenen Gefäße erfolgte über das Herzkatheter-Monitor-System CATHCOR der Firma Siemens. Zusätzlich wurden kontinuierlich Herzfrequenz, Blutdruck (unblutig nach Riva Rocci) und periphere Sättigung mittels Pulsoxymetrie über einen kombinierten Monitor SC 6000 der Firma Siemens ermittelt.

3.1.1.3 Weitere Geräte

Die kontinuierlich benötigten Medikamente wurden mit Perfusoren Secura FT der Firma Braun über periphervenöse Zugänge appliziert.

3.2 Exemplarische Darstellung einer Herzkatheter-Berechnung

Exemplarisch soll hier die Herzkatheter-Berechnung des Patienten D.M. gezeigt werden:

Im Verlauf der Herzkatheter-Untersuchung wurden folgende Blutproben entnommen und die Sauerstoffsättigung der Probe jeweils oxymetrisch bestimmt:

- gemischtvenöses Blut MVB ($sO_2 = 61\% = 0,61$)
- pulmonalarteriell Blut PAB ($sO_2 = 83,9\% = 0,839$)
- pulmonalvenöses Blut PVB ($sO_2 = 92\% = 0,92$)
- systemisch arterielles Blut SAB ($sO_2 = 90\% = 0,9$)

Der Computer des Herzkatheterlabors errechnet die einzelnen Parameter wie folgt:

- **Herzzeitvolumen:**

$$\begin{aligned}
 HZV &= \frac{\dot{V}O_2}{avDO_2 * 10} \\
 &= \frac{\dot{V}O_2}{Hb * 1,34 * (sO_2SAB - sO_2MVB) * 10}
 \end{aligned}$$

- **Pulmonaler Blutfluss:**

$$\dot{Q}_p = \frac{\dot{v}O_2}{(cO_2 PVB - cO_2 PAB) * 10 * KOF}$$

- **Systemischer Blutfluss:**

$$\dot{Q}_s = \frac{\dot{v}O_2}{(cO_2 SAB - cO_2 MVB) * 10 * KOF}$$

Im Fall D.M. also:

$$\begin{aligned}
 HZV &= \frac{\dot{V}O_2}{14 * 1,34 * (0,9 - 0,61) * 10} \\
 &= \frac{54,68}{54,404} = 1,01 \text{ l/min}
 \end{aligned}$$

hierbei gilt:

$$KOF [m^2] = \sqrt{\frac{\text{Gewicht} * \text{Körpergröße}}{3600}}$$

$$VO_2 [ml/min] = 1,39 * \text{Körpergröße} + 0,84 * \text{Körpergewicht} - 35,7$$

$$cO_2 [ml/l] = kapO_2 * sO_2 = Hb * 1,39 * sO_2$$

- **Links – Rechts – Shunt:**

$$\dot{Q}_p : \dot{Q}_s = \frac{vO_2}{cO_2PVB - cO_2PAB * 10 * KOF} : \frac{vO_2}{cO_2SAB - cO_2MVB * 10 * KOF}$$

$$= \frac{vO_2}{cO_2PVB - cO_2PAB * 10 * KOF} * \frac{cO_2SAB - cO_2MVB * 10 * KOF}{vO_2}$$

$$= \frac{cO_2SAB - cO_2MVB}{cO_2PVB - cO_2PAB}$$

Oder vereinfacht (da in diesem Fall ja nur das Verhältnis interessiert):

$$\dot{Q}_p : \dot{Q}_s = \frac{sO_2SAB - sO_2MVB}{sO_2PVB - sO_2PAB}$$

beim Patienten D.M. kommt man somit zu folgenden Ergebnissen:

$$\begin{aligned} \text{KOF} &= \sqrt{5 \cdot 62 / 3600} &= & 0,29 \text{ m}^2 \\ \dot{v}\text{O}_2 &= 1,39 \cdot 62 + 0,84 \cdot 5 - 35,7 &= & 54,68 \text{ ml/min} \\ \text{kapO}_2 &= 14,0 \cdot 1,39 &= & 19,46 \text{ ml/l} \end{aligned}$$

$$\dot{Q}_p = \frac{\dot{v}\text{O}_2}{(\text{cO}_2 \text{ PVB} - \text{cO}_2 \text{ PAB}) \cdot 10 \cdot \text{KOF}} = \frac{54,68}{(17,9 - 16,33) \cdot 10 \cdot 0,29} = \frac{54,68}{4,55} = 12,01$$

$$\dot{Q}_s = \frac{\dot{v}\text{O}_2}{(\text{cO}_2 \text{ SAB} - \text{cO}_2 \text{ MVB}) \cdot 10 \cdot \text{KOF}} = \frac{54,68}{(17,51 - 11,68) \cdot 10 \cdot 0,29} = \frac{54,68}{16,91} = 3,23$$

Somit ergibt sich ein $Q_p : Q_s$ von 3,71.

3.3 Interventioneller Verschluss von Ductus Botalli

Das COLD-System wurde zum Monitoring bei Coil-Verschlüssen von Ductus Botalli im Herzkatheterlabor erprobt.

3.3.1 Definition des persistierenden Ductus arteriosus Botalli

Als Relikt der linken 6. Kiemenbogenarterie ist der Ductus arteriosus eine Gefäßverbindung zwischen Bifurkation der Arteria pulmonalis und Aorta descendens kurz nach Abgang der Arteria subclavia. Er ist wesentlicher Bestandteil des fetalen Kreislaufsystems und verschließt sich normalerweise innerhalb der ersten 24 Stunden postpartal. Der isolierte Ductus verläuft in einem nach kranial konvexen Bogen, während er – abhängig von der intrauterinen Hämodynamik – bei der Pulmonalatresie meist vom Aortenbogen in einem konvexen Bogen zur Bifurkation verläuft. Der isolierte Duktus gehört mit 8 bis 11% zu den häufigen Herzfehlern und tritt zusätzlich noch als komplizierender Defekt bei Septumdefekten oder linksseitigen Stenosen oder als kompensierender Duktus bei rechtsseitigen Obstruktionen (duktusabhängige Lungendurchblutung) oder linksseitigen Atresien auf. Er zeigt eine deutliche Mädchenwendigkeit (2:1).

3.3.2 Hämodynamik des persistierenden Ductus arteriosus Botalli

Die Hämodynamik des isolierten Ductus arteriosus ist von seiner Länge und Weite abhängig: In jedem Fall führt er zunächst zu einem Links-Rechts-Shunt, der bei dem hohen Lungengefäßwiderstand unmittelbar postpartal nur in der Systole auftritt, mit

Absinken des Gefäßwiderstandes und des Pulmonaldruckes dann systolisch-diastolisch stattfindet und so das typische kontinuierliche Herzgeräusch hervorruft. Weite und kurze Ductus können rasch zur pulmonalen Drucksteigerung und zur Widerstandserhöhung führen.

4 Ergebnisse

Das Alter der insgesamt 40 Patienten variierte zwischen 3,6 und 154 Monaten (Mittelwert 55,64 Monate, Median 47,46 Monate). Davon hatten 20 Patienten im Alter von 3,6 bis 137 Monaten (Mittelwert 44,05 Monate, Median 44,33 Monate) einen hämodynamisch wirksamen Links-Rechts-Shunt (Gruppe 1), 20 Patienten im Alter zwischen 13 und 154 Monaten (Mittelwert 67,78 Monate; Median 64,0 Monate) hatten keinen hämodynamisch wirksamen Shunt (Gruppe 2, Normal- oder Referenzgruppe).

Eine genaue Übersicht über beide Gruppen ist im Anhang dargestellt.

Es wurde angestrebt, jeweils zwei bis drei Einzelmessungen im Abstand von 6-7 Minuten durchzuführen, wobei jeweils Indikatorboli zwischen 2,5 ml und 10 ml der ICG-Konzentration 2,5 mg/ml gegeben wurden. Jedoch konnte aufgrund technischer Probleme bei 4 Patienten (B.U., B.G., M.F. und Z.J. pc) jeweils nur eine Einzelmessung durchgeführt werden. Im Rahmen einer diagnostischen Herzkatheteruntersuchung konnten somit bei 40 Patienten insgesamt 97 Doppelindikatorverdünnungskurven (Kälte und Farbstoff) in der Aorta abdominalis aufgezeichnet werden

Die Injektion erfolgte immer von derselben Person, von Hand, nicht EKG- oder Atemzyklus - gesteuert. Es ergibt sich eine mittlere Injektionsmenge von 0,26 ml pro kgKG, das entspricht einer mittleren ICG-Menge von 0,65 mg/kgKG je Bolus. Die mittlere Injektionstemperatur lag bei 5,91°C (95% CI von 5,48 bis 6,33 °C, Median 5,54 °C, SD +/- 2,10).

Die Auswertung der Kurven erfolgte am PC mit Hilfe der Software Cold ZS-021 (Version D5.4.2.03 T, 28.07.96) der Firma PULSION Medizintechnik München. Dabei wurden die Shuntgröße über den Quotient aus pulmonaler und systemischer Flussrate, das HZV vor und nach Shuntermittlung sowie verschiedene hämodynamische Parameter berechnet.

Die mir zur Verfügung stehende Software konnte als Betaversion nicht unterscheiden, ob tatsächlich eine Shunt vorliegt oder nicht. Es wird immer von dem Vorhandensein eines Shunts ausgegangen. Somit wurden bei nicht vorhandenem Shunt teilweise unplausible Werte berechnet.

Nach jeder Messung wurde eine visuelle Analyse der Kurven / Plausibilitätskontrolle durchgeführt. Bei 5 Messungen der gesunden Kontrollgruppe war die Shunt-Berechnung offensichtlich unplausibel, die hämodynamischen Messwerte waren jedoch in diesen Fällen plausibel und die Software des Herzkatheters berechnete jeweils keinen Shunt. Somit sahen wir es als legitim an, in diesen Fällen den $Q_p:Q_s$ der COLD-Berechnung auf „1“ zu korrigieren.

4.1 Ergebnisse der HZV-Berechnung

Die nachfolgende Tabelle zeigt die gemittelten HZV-Werte der Patienten. Die Ergebnisse des COLD-Systems sind den Ergebnissen des Herzkatheters gegenübergestellt:

Patient	HZV COLD in l/min	HZV HK in l/min		Patient	HZV COLD in l/min	HZV HK in l/min
1	3,37	2,7		21	1,96	2,42
2	1,22	1,07		22	2,02	1,97
3	2,12	1,22		23	1,53	2,32
4	1,00	1,02		24	2,32	2,51
5	2,26	2,77		25	2,75	2,74
6	2,25	2,59		26	2,05	2,91
7	2,01	1,58		27	1,50	1,61
8	3,29	3,62		28	1,36	1,43
9	4,12	5,81		29	2,40	2,58
10	4,41	5,57		30	4,32	4,60
11	4,51	6,12		31	2,19	1,91
12	2,47	2,44		32	3,87	3,93
13	2,97	2,17		33	2,47	3,15
14	1,44	1,36		34	3,07	3,42
15	2,13	3,26		35	2,77	3,68
16	2,44	3,55		36	2,25	2,47
17	2,25	2,35		37	2,37	3,11
18	1,22	1,25		38	1,87	2,02
19	3,25	3,01		39	2,06	2,72
20	4,79	5,59		40	2,78	1,49

Tabelle 2

Als Referenzverfahren für die Validierung der HZV-Werte wurden die Ergebnisse aus dem Herzkatheterlabor herangezogen. Die Ergebnisse der Mehrfachmessungen des COLD wurden dazu gemittelt. Es zeigt sich eine Korrelation von $r = 0,8860$ zwischen Fick und Thermodilution. Patienten mit Coil-Intervention wurden jeweils vor und nach Intervention gemessen.

HZV (l/min), n=40	Herzkatheter	COLD
Mittelwert	2,80	2,53
Median	2,58	2,29
Standardabweichung	1,30	0,95

Tabelle 3

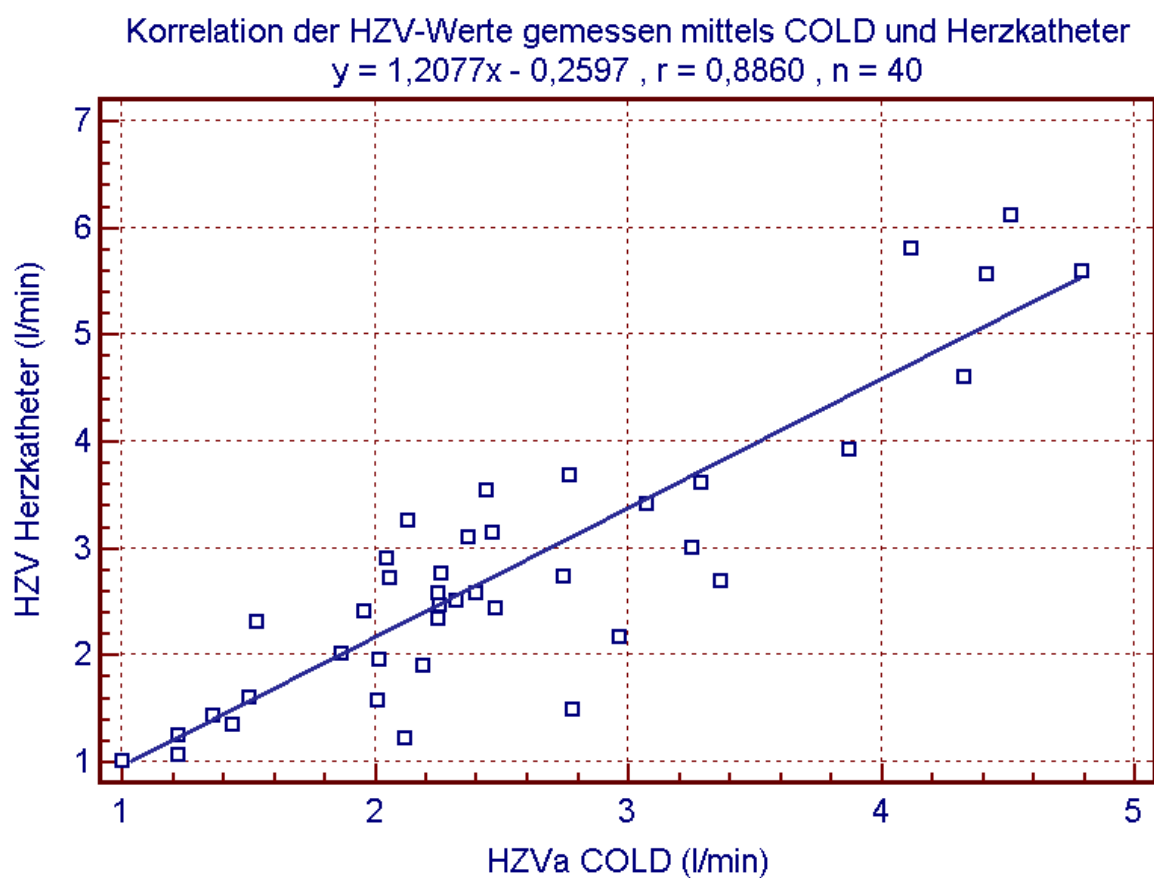


Abbildung 9

Um eine bessere statistische Aussage über den Vergleich der beiden Methoden zu erhalten, wurden die Daten mit dem Bland-Altman-Plot untersucht. Hierbei werden nicht die Absolutwerte in die Berechnung mit einbezogen, sondern die jeweiligen Differenzen der zu vergleichenden Methoden gegen ihre Mittelwerte aufgetragen. Das 95% Konfidenzintervall ist definiert durch die 1,96-fache Standardabweichung. Diese Methode ist zum Vergleich zweier klinischer Verfahren entwickelt worden. Hypothesentests (wie zum Beispiel der Wilcoxon-Vorzeichenrangtest) bringen kein aussagekräftiges Ergebnis [ALTMAN (1991), BLAND, ALTMAN (1986, 1995)].

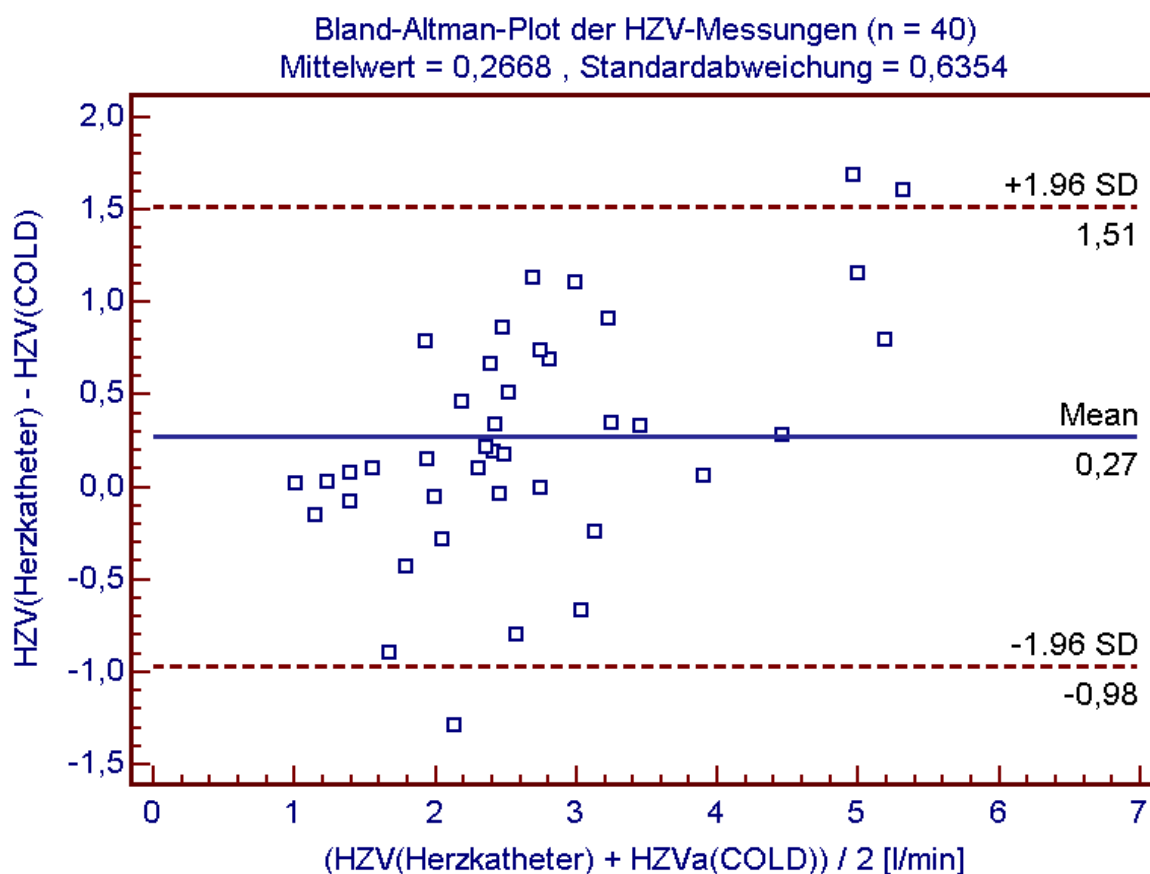


Abbildung 10

Analog zum Vergleich zweier Messmethoden kann mit dem Bland-Altman-Plot auch die Reproduzierbarkeit einer Methode dargestellt werden. Hierbei werden die jeweiligen Differenzen zweier Messreihen gegen ihre Mittelwerte aufgetragen. Idealerweise sollte der Mittelwert der beiden Einzelmessungen genau Null betragen.

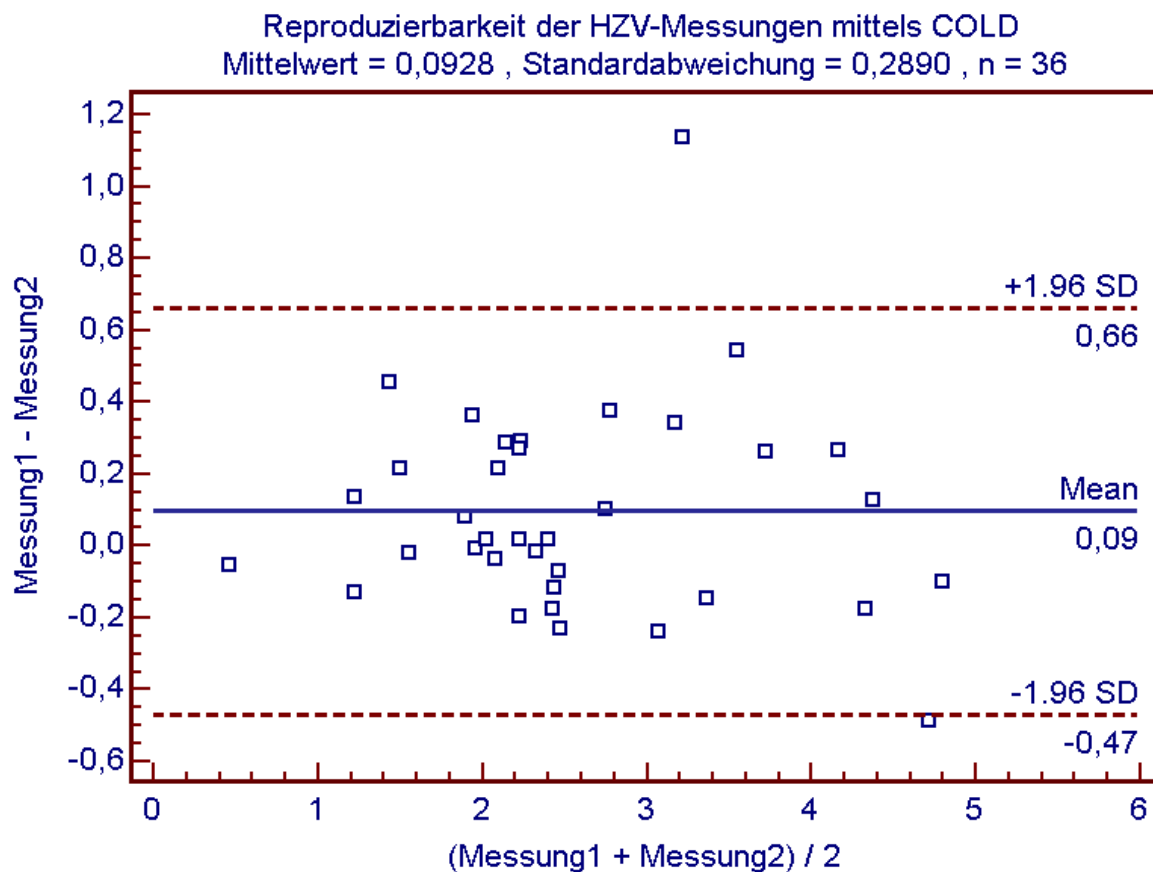


Abbildung 11

4.2 Ergebnisse der hämodynamischen Untersuchungen

Hämodynamik	Gruppe 1, N=51 (Shunt)	Gruppe 2, N=46 (kein Shunt)
	[ml/m ²]	[ml/m ²]
PBVI Mittelwert	669,8	210,5
95% CI des Mittelwerts	485,6 bis 853,9	180,3 bis 240,7
PBVI Median	419,8	183,2
PBVI Standardabweichung	654,7	101,8
	[ml/m ²]	[ml/m ²]
ITBVI Mittelwert	1041,7	734,9
95% CI des Mittelwerts	863,1 bis 1220,2	679,2 bis 790,6
ITBVI Median	813,1	709,7
ITBVI Standardabweichung	635,1	187,5
	[ml/m ²]	[ml/m ²]
GEDVI Mittelwert	371,9	524,4
95% CI des Mittelwerts	342,5 bis 401,3	488,9 bis 559,8
GEDVI Median	365,3	521,6
GEDVI Standardabweichung	104,6	119,4
	[ml/m ²]	[ml/m ²]
TBVI Mittelwert	2599,1	2239,1
95% CI des Mittelwerts	2244,1 bis 2954,0	2022,4 bis 2455,9
TBVI Median	2070,4	2102,7
TBVI Standardabweichung	1235,7	729,9
	[1/min]	[1/min]
CFI Mittelwert	10,1	7,7
95% CI des Mittelwerts	9,4 bis 10,8	7,0 bis 8,3
CFI Median	9,5	7,1
CFI Standardabweichung	2,5	2,1
	[ml/kg]	[ml/kg]
EVLWI Mittelwert	10,75	9,3
95% CI des Mittelwerts	8,63 bis 12,87	8,2 bis 10,4
EVLWI Median	7,88	8,4
EVLWI Standardabweichung	6,44	3,72
	[l/m ²]	[l/m ²]
Hla Mittelwert	3,5	3,9
95% CI des Mittelwerts	3,2 bis 3,8	3,58 bis 4,17
Hla Median	3,22	3,61
Hla Standardabweichung	1,05	0,99

Tabelle 4

Im Vergleich der beiden Gruppen fand sich bei den Kindern mit Shunt ein erhöhtes PBVI als Ausdruck der erhöhten pulmonalen Gefäßkapazität bei großen Links-Rechts-Shunts. Das intrathorakale Blutvolumen (ITBV) und das extravasale Lungenvasser (EVLW) lagen im Trend in dieser Gruppe höher als in der Referenzgruppe.

Die Berechnung des GEDVI (Index des globalen enddiastolischen Volumens) als Vorlastparameter zeigte ein deutlich geringeres Volumen in der Gruppe der Patienten mit Shunt.

Hämodynamisch stark wirksame Shunts aus Gruppe 1 bedingen die größere Spannweite und Standardabweichung der hämodynamischen Parameter in dieser Gruppe und verdeutlichen den hämodynamischen Effekt der Shunts.

Der Mann-Whitney-U-Test der Variablen zeigt für die Gruppe 1:

- ein signifikant erhöhtes ITBVI ($P = 0,0035$)
- ein signifikant erhöhtes PBVI ($P < 0,0001$)
- kein signifikant erhöhtes TBVI ($P = 0,4386$)
- ein signifikant erniedrigtes GEDVI ($P < 0,0001$)

Die Boxplots und Details der Tests sind im Anhang dargestellt.

4.3 Ergebnisse der Shunt-Quantifizierung

Die Ergebnisse der Shunt-Quantifizierung lauten wie folgt.

Qp : Qs, N=40	Herzkatheter	COLD
Mittelwert	1,47	1,56
Median	1,24	1,27
Standardabweichung	0,64	0,67

Tabelle 5

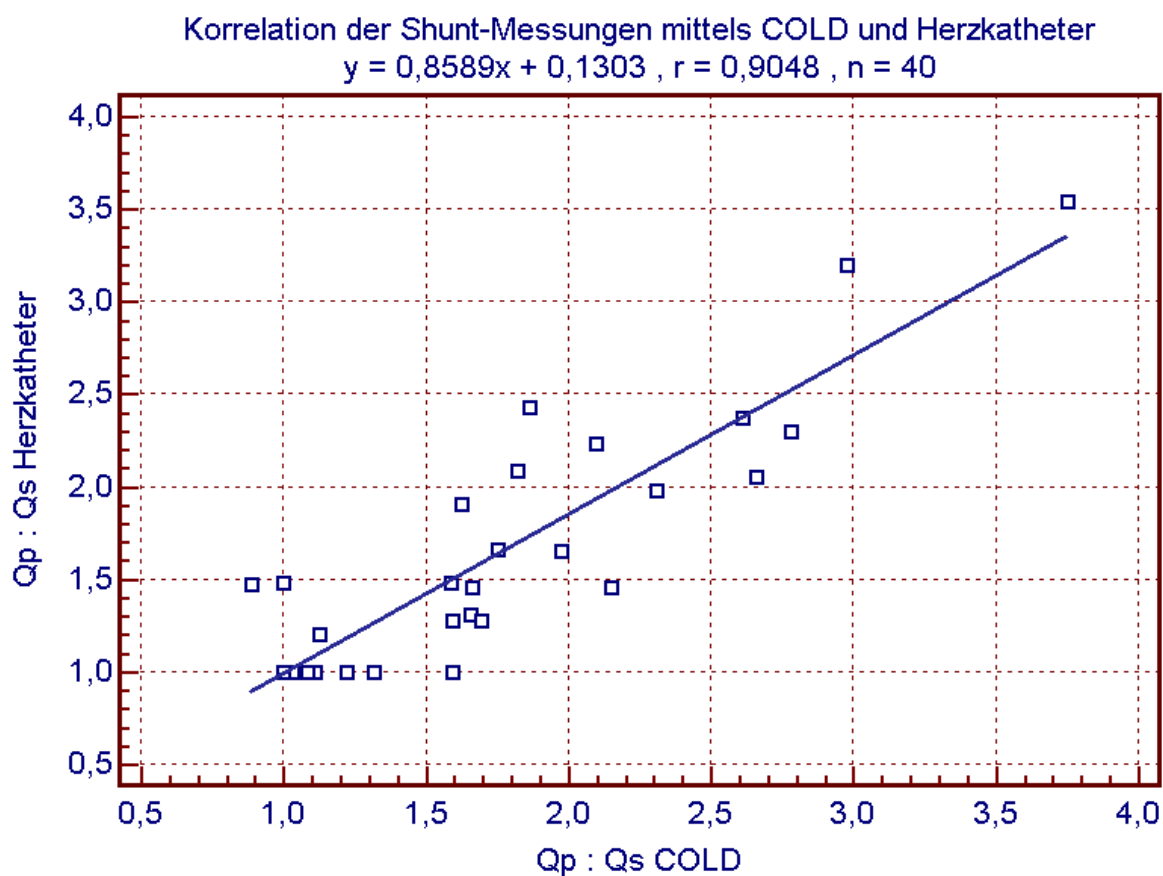


Abbildung 12

Auch hier wurde zum Methodenvergleich und zur Beurteilung der Reproduzierbarkeit die Methode nach Bland und Altman herangezogen:

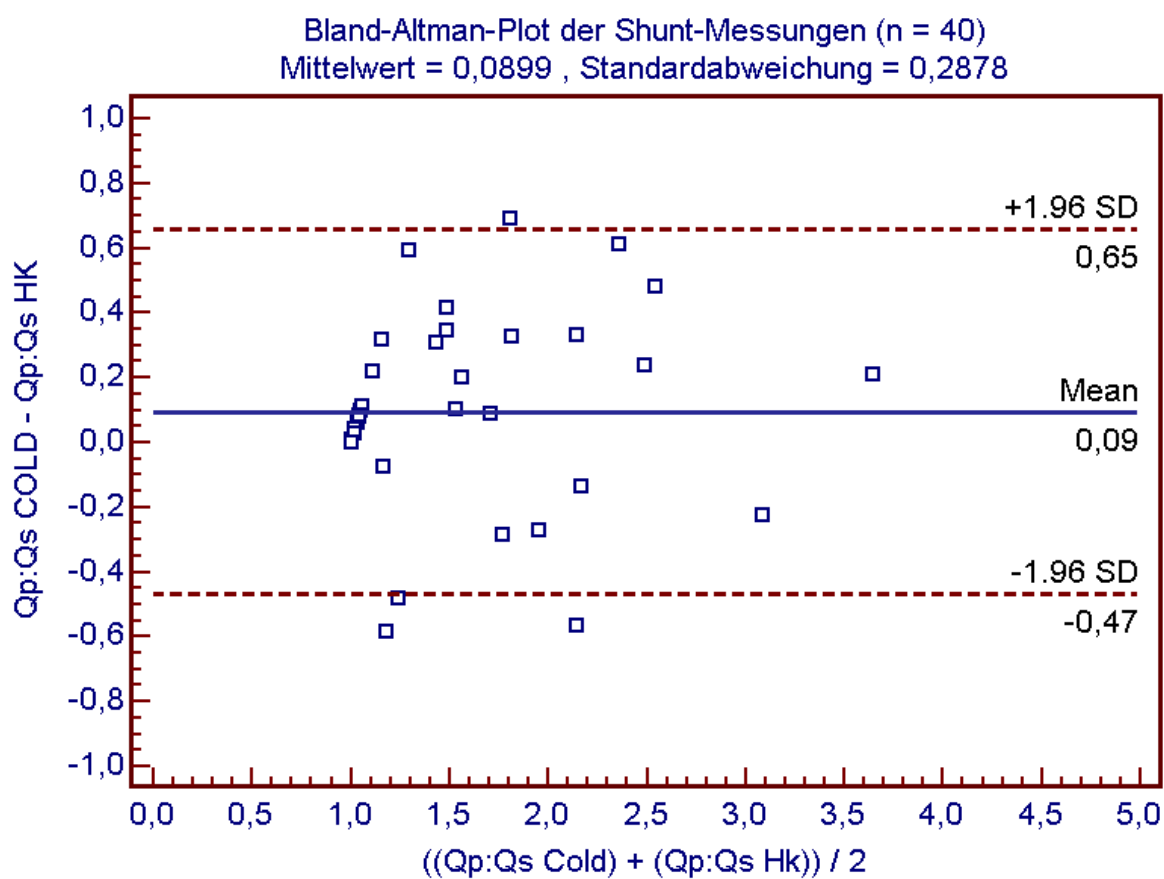


Abbildung 13

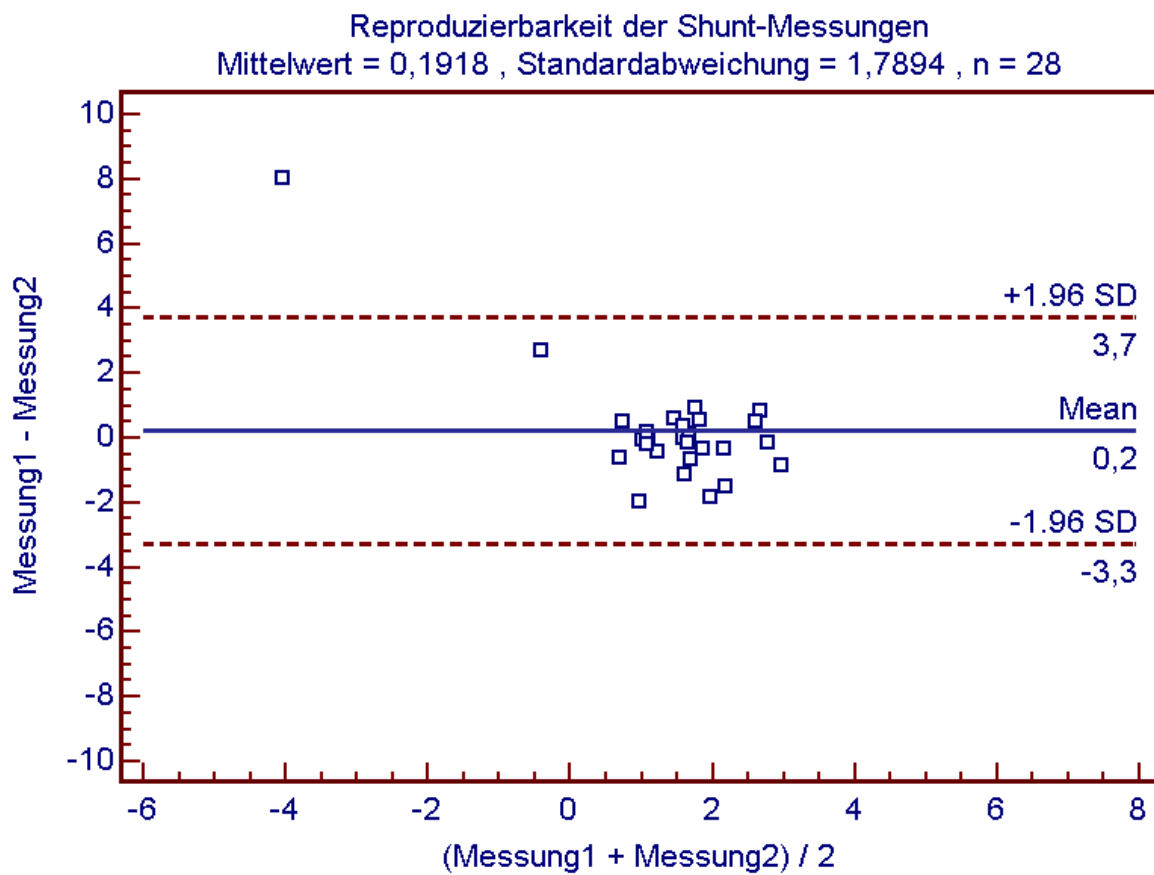


Abbildung 13

Anhand der Ergebnisse aus der Berechnung der Herzkatheter-Daten wurden die Patienten in zwei Gruppen geteilt („relevanter Shunt“= Gruppe 1, „kein relevanter Shunt“ = Gruppe 2). Shunts größer als Qp:Qs=30% wurden als hämodynamisch relevant eingestuft, Kinder mit kleineren Shunts galten als gesund.

Folgende Tabelle zeigt die Ergebnisse der Kinder mit **Shunt (Gruppe 1)**:

Qp:Qs Gruppe 1, n=20	Herzkatheter	COLD
Mittelwert	1,93	2,02
Median	1,79	1,84
Standardabweichung	0,62	0,68

Tabelle 6

Der Korrelationskoeffizient der Vergleichsmessungen der Gruppe 1 hat einen Wert von $r = 0,8291$ ($P < 0,0001$, 95% CI: 0,6107 bis 0,9303, $n = 20$)

Folgende Tabelle zeigt die Ergebnisse der gesunden **Kontrollgruppe (Gruppe 2)**:

Qp:Qs Gruppe 2, n=20	Herzkatheter	COLD
Mittelwert	1,01	1,06
Median	1	1,04
Standardabweichung	0,04	0,07

Tabelle 7

Der Korrelationskoeffizient der Vergleichsmessungen der Gruppe 2 hat einen Wert von $r = 0,2184$ ($P = 0,3550$, 95% CI $-0,2482$ bis $0,6026$, $n = 20$)

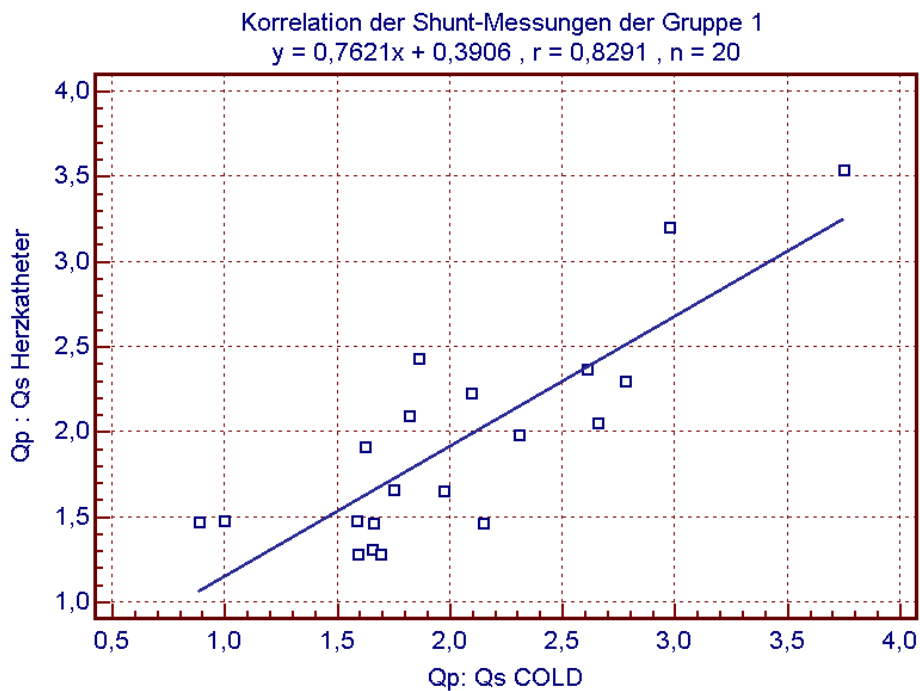


Abbildung 14

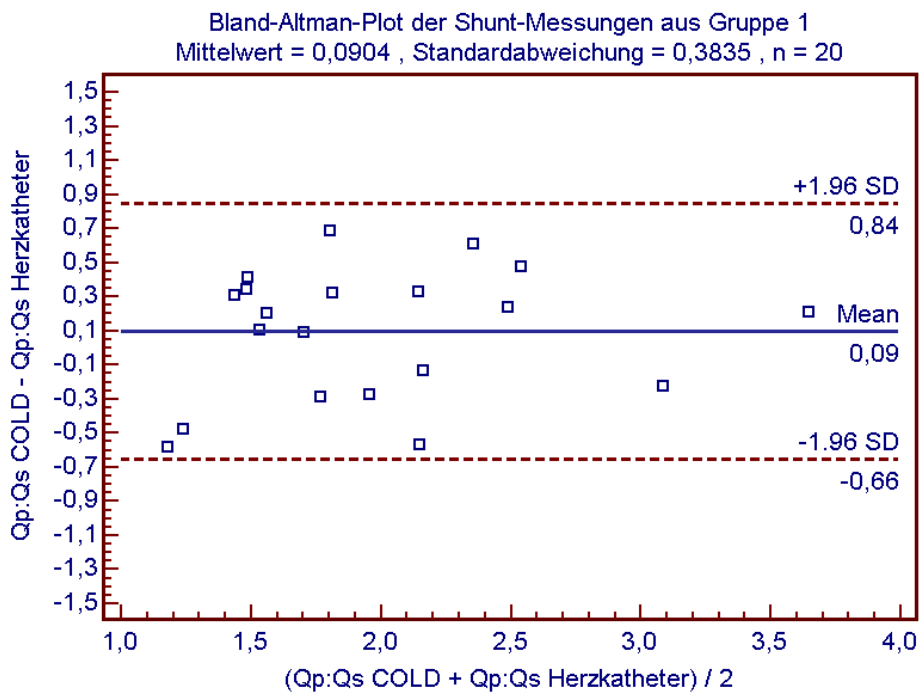


Abbildung 15

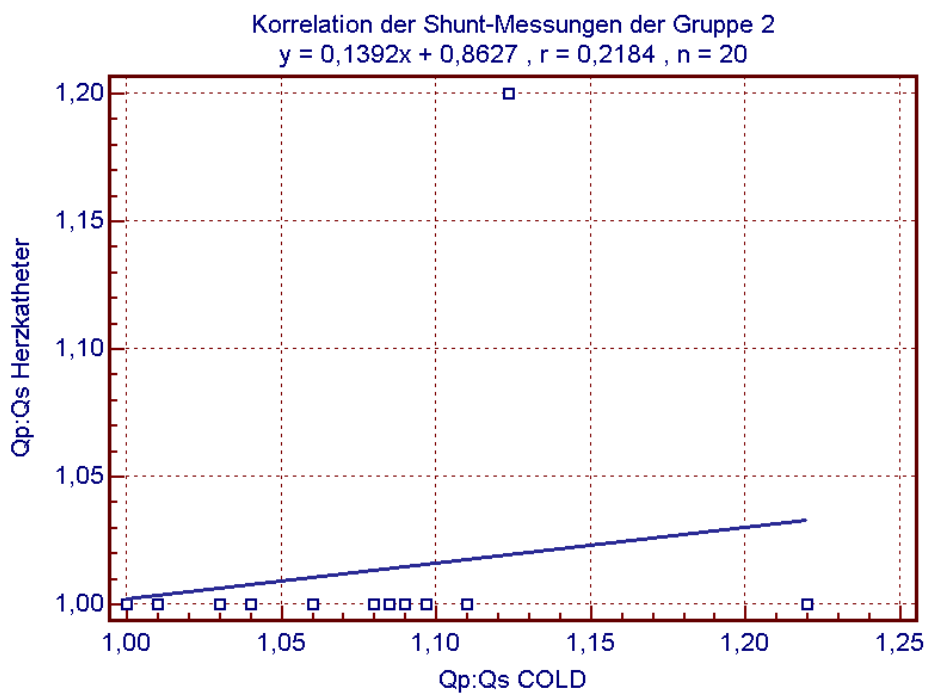


Abbildung 16

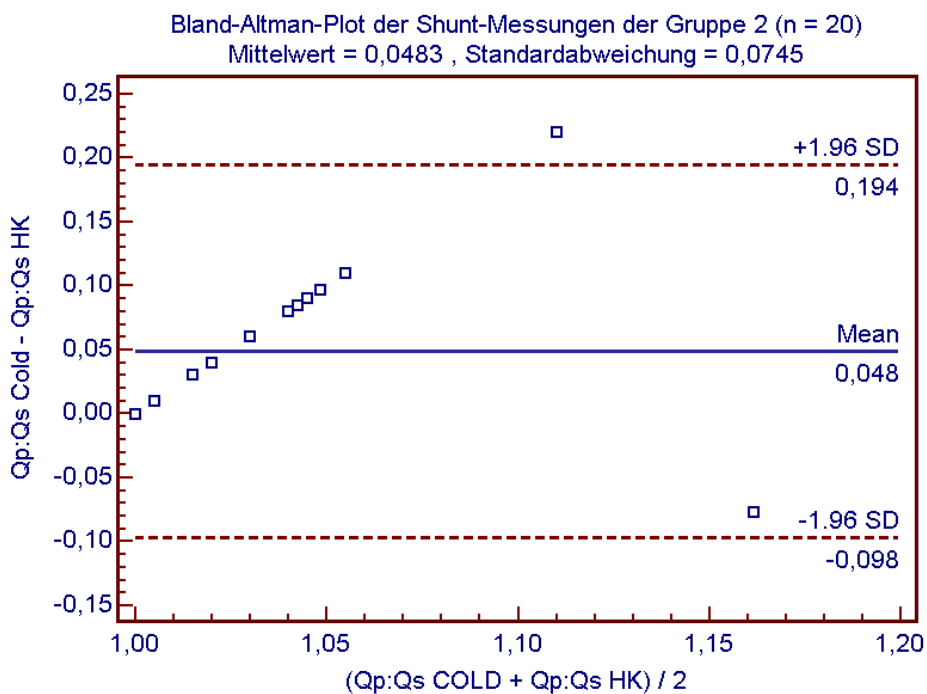


Abbildung 17

4.4 Die Leberfunktionsparameter

Die Leberfunktionswerte waren im Vergleich beider Gruppen gleich. Der Mann – Whitney – U - Test ergab mit $P = 0,6233$ keinen signifikanten Unterschied (siehe Anhang). Somit ergibt sich für die PDRig (plasma disappearance rate) ein Normbereich für Kinder von $30,5 \text{ \%/min} \pm 7,9 \text{ \%/min}$.

PDRig % Mittelwert	30,5
95% CI des Mittelwerts	27,8 bis 33,2
PDRig % Median	30,2
PDRig % Standardabweichung	7,9

Tabelle 8

Für das Ergebnis wurde nur der Wert der jeweils 1.Messung herangezogen. Bei den Patienten mit Mehrfachmessungen lag die 2.Messung bereits signifikant ($P = 0,0032$) höher als bei der 1.Messung (siehe Anhang). Dies kann man auf die Tatsache zurückführen, dass bei einer 2.Messung bereits ICG im Blut zirkuliert und sich der Abbau der einzelnen Boli überschneidet.

4.5 Ergebnisse der Coil-Verschlüsse der Ductus Botalli

Parallel zu den relevanten prä-interventionellen Messungen im Herzkatheter, wie zum Beispiel HZV, Shunt-Größe oder Darstellung des Ductus durch Kontrastmittel, wurden unter sterilen Bedingungen jeweils 2 COLD-Messungen durchgeführt.

Nach erfolgreicher Platzierung des Coils wurden neben den Kontroll-Oxymetrie-Untersuchungen wiederum 2 COLD-Messungen durchgeführt.

Insgesamt konnte bei 3 Patienten interventionell gemessen werden, diese Ergebnisse zeigt folgende Tabelle:

Patient	Qp:Qs COLD vor Intervention	Qp:Qs COLD nach Intervention		Qp:Qs HK vor Intervention	Qp:Qs HK nach Intervention
S.F.	1,59	1,11		1,28	1
P.R.	1,66	1,59		1,46	1,48
Z.J.	1,22	1,04		1	1

Tabelle 9

Die Werte der COLD-Messungen spiegeln die Ergebnisse des Herzkatheters wider. Bei erfolgreicher Intervention konnte man den veränderten Kurvenverlauf (fehlende Rezirkulationsschulter) gut nachvollziehen. Die folgenden Abbildungen zeigen exemplarisch die COLD-Messungen von S.F.:

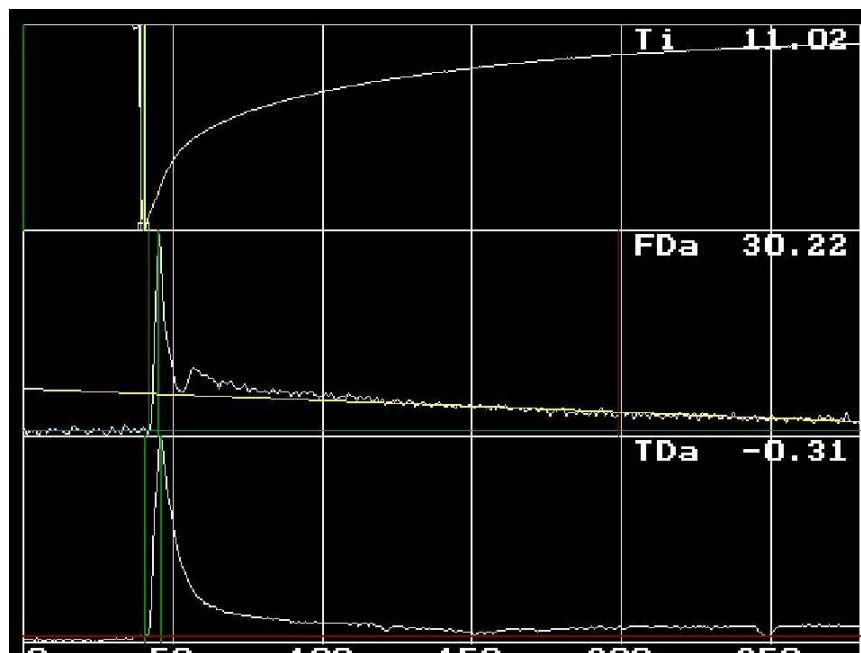


Abbildung 18: COLD-Messung von Patient S.F. mit bestehendem Shunt. Die Rezirkulationsschulter in der Farbstoffdilutionskurve ist gut zu erkennen.

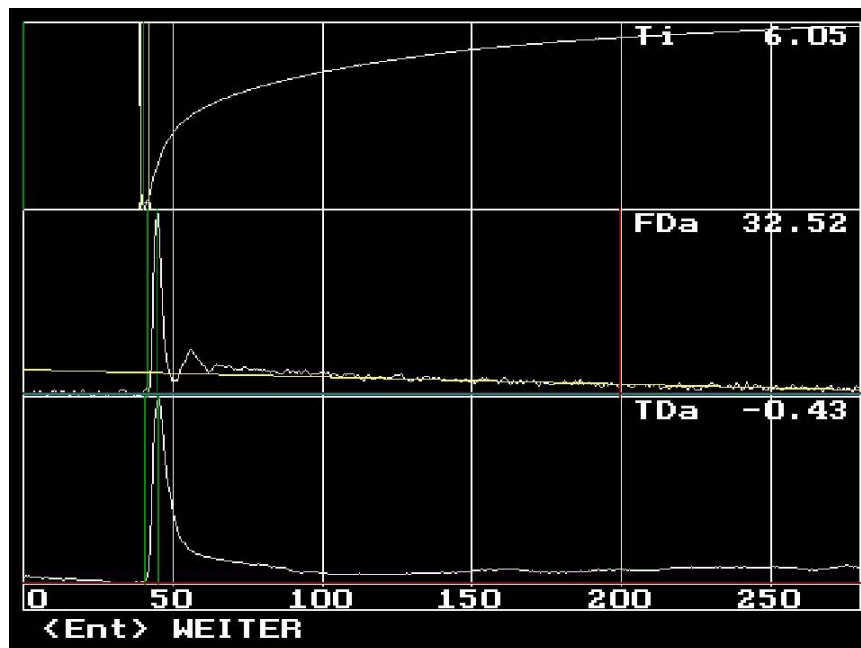


Abbildung 19: COLD-Messung von Patient S.F. nach Intervention. Die Rezirkulationsschulter ist verschwunden.

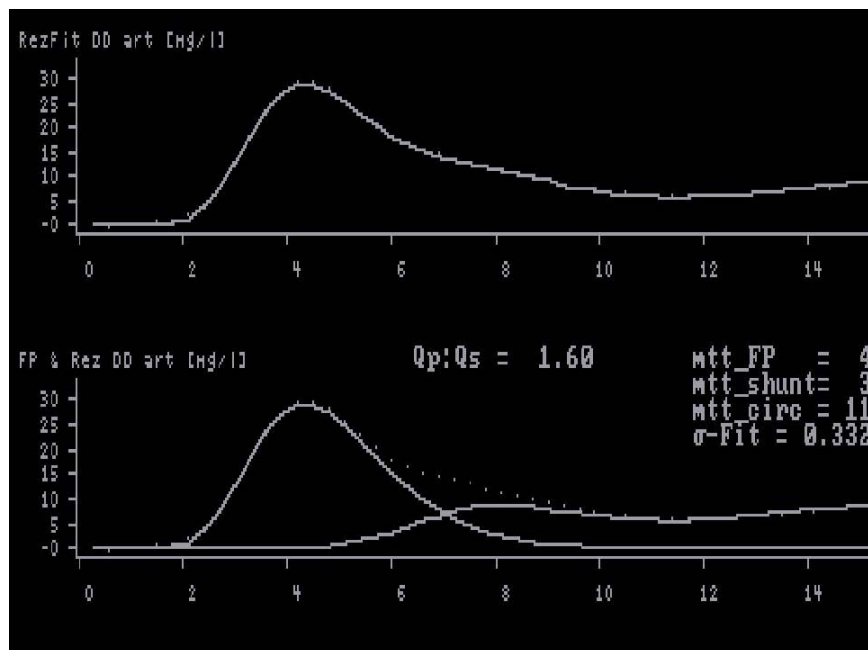


Abbildung 20: Berechnung des Shunts (Software Cold ZS-021) von S.F. vor Korrektur.

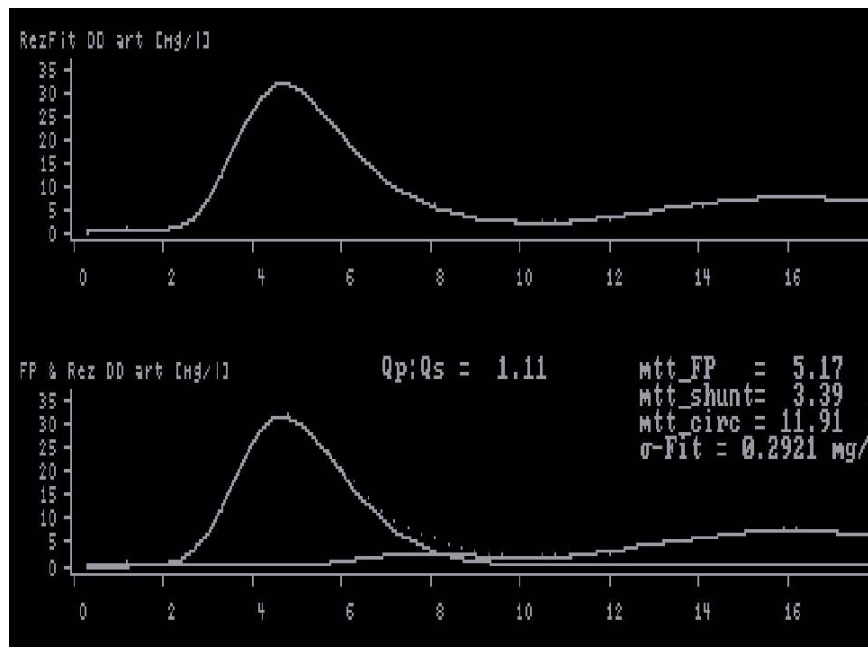


Abbildung 21: Berechnung des Shunts (Software Cold ZS-021) von S.F. nach Coil-Platzierung.

5 Diskussion

5.1 Methodenkritik

Eine klinische Validierung einer Methode braucht ein etabliertes Vergleichsverfahren das nach Möglichkeit als Goldstandard betrachtet wird. Beurteilen kann man jedoch nur die Reproduzierbarkeit und Zuverlässigkeit der Messungen, nicht aber die Fähigkeit den wahren Wert zu messen. Als Goldstandard zur Abschätzung der Zielparame-ter wurde der Herzkatheter gewählt, da er nicht nur als Referenzmethode aner-kannt ist, sondern sich so auch die Möglichkeit interventioneller Messungen bot. Darüberhinaus konnte die Lage der COLD – Katheter mittels Bildwandler erfolgen.

Von der Korrektheit der im Herzkatheter ermittelten Ergebnisse ist ausgegangen worden. Alle Herzkatheteruntersuchungen wurden von derselben Person durchge-führt. Somit ließ sich Untersucher - basierte Bias möglichst klein halten.

Die Möglichkeit zur standardisierten Injektion des Indikatorbolus durch eine Injekti-onsmaschine stand nicht zur Verfügung. Maschinelle Injektion zur HZV-Messung ist zwar kein klinischer Standard und wird nicht zwingend gefordert, jedoch kann nur so ein immer gleich temperierter Bolus mit gleicher Dynamik injiziert werden. Um Unter-sucher-basierte Bias bei der Messung zu vermeiden, wurden alle Doppelindikator-dilutionen vom Autor durchgeführt. Abweichungen von der Injektionstechnik, Kraft und Kontinuität konnten so weitgehend unverändert gehalten werden. Die Qualität der Dilutionskurven wurde direkt im Anschluss an die Messungen visuell kontrolliert. Dabei lag besonderes Augenmerk auf der In-Line gemessenen Temperatur des In-jektats, auf einem typischen Kurvenverlauf und auf plausiblen hämodynamischen Werten.

Bei vier Patienten war lediglich eine Einzelmessung mit dem COLD-System möglich.

Bei der Shunt-Berechnung am PC erhielt ich bei 12 Patienten eine Fehlermeldung bei der Auswertung der 2. Messungen. Somit konnten die Mehrfachmessungen lediglich bei 28 Patienten verwertet werden.

Generell ist zu bemerken, dass das untersuchte Patientenkollektiv mit insgesamt 40 Patienten natürlich recht klein ist. Die in dieser Arbeit ermittelten Ergebnisse sind immer in diesem Kontext zu sehen.

5.2 Volumenmonitoring

5.2.1 HZV / Cardiac Index

Die Ergebnisse der HZV-Bestimmung mittels COLD zeigen eine befriedigende Übereinstimmung zu den Ergebnissen der Methode nach Fick ($r = 0,89$, Bias = 0,27 l/min, SD +/- 0,63 l/min), bei guter Reproduzierbarkeit (Bias = 0,09, SD +/- 0,29). HZV-Vergleichsmessungen zwischen Fick und COLD anderer Autoren zeigen ähnliche Ergebnisse [TIBBY ET AL. (1997), PAULI ET AL. (2002)]. Die zuverlässige HZV-Quantifizierung des COLD-Systems, sowohl bei pädiatrischen, als auch bei erwachsenen Patienten, wurde bereits in früheren Studien im Vergleich mit unterschiedlichen Referenzverfahren nachgewiesen [Hillis et al. (1985), MCLUCKIE (1996), MCLUCKIE ET AL (1996), GÖDJE ET AL (2000)].

Das Herzzeitvolumen wird im COLD-System ausschließlich nach der Thermodilutionsmethode berechnet. Vergleicht man HZV-Messungen mittels Thermodilution und Farbstoffdilution, so zeigt sich, dass das Ergebnis der Thermo-HZV-Messung statistisch genauer reproduzierbar ist als die Dye-Messung [ELKAYAM ET AL. (1983)].

Ein Vorteil der aortalen Registrierung der Dilutionskurven ist, vor allem bei pädiatrischen Patienten, im möglichen Verzicht auf den Pulmonalkatheter zu sehen. Deshalb möchte ich an dieser Stelle die relevanten Unterschiede ansprechen:

Bei normalem Wassergehalt der Lunge sind die arteriell registrierten Thermodilutionskurven fünfmal länger als pulmonalarterielle Thermodilutionskurven. Aufgrund der deutlich längeren Zeitdauer der Thermodilutionskurve ist die arterielle Herzzeitvolumenmessung nicht so stark von der Atemphase abhängig wie die Herzzeitvolumenmessung in der A. pulmonalis (HZVpa). Das HZVa stellt damit einen repräsentativen Mittelwert über den Atemzyklus dar. Die Strecke, die der injizierte Kältebolus zurücklegen muss, bis er in der Aorta abdominalis gemessen werden kann, ist jedoch relativ lang. Somit ergibt sich nur eine geringe Temperaturänderung am Messort. Daraus wird ersichtlich, dass situationsbedingte Schwankungen der Basisbluttemperatur (zum Beispiel durch schnelle Infusion kühler Lösungen) Thermodilutionsmessungen zwischen rechtem Vorhof und Aorta wesentlich mehr beeinträchtigen als die üblichen HZV-Messungen zwischen rechtem Vorhof und Arteria pulmonalis.

Da einzelne Temperaturänderungen umso weniger ins Gewicht fallen, je größer die Temperaturänderungen durch den Indikator sind, ist eine Mindesttemperatur von 10°C des Injektats zu fordern.

Im Vergleich von pulmonalarteriell zu peripherarteriell erhobenen cardiac indices liegt der Wert aus der Arteria femoralis im Trend höher als der pulmonalarteriell ermittelte Wert [MCLUCKIE ET AL. (1996)], [MURDOCH ET AL. (1995)]. Dies ist wohl durch zwei Tatsachen bedingt: Erstens geht ein Anteil des linkskardialen Thermosignals direkt in Lungengewebe und -gefäße verloren [BOCK ET AL. (1989)], somit verlängert sich die Passagezeit. Zweitens ist das pulmonalarteriell gemessene HZV deutlich anfälliger gegenüber vagalen Reflexen auf die injizierte Kälte. Eine aus diesem Effekt resultierende Überschätzung des peripherarteriell gemessenen Cardiac Output um ca. 4,5 % im Vergleich zu pulmonalarteriellen Messungen ist gegenüber dem Gewinn der leichten klinischen Anwendbarkeit zu vernachlässigen [MURDOCH ET AL. (1995)].

Lichtwarck et al. fanden für die HZVpa-Messung einen Variationskoeffizienten von 6,7 %, für die HZVa-Messung liegt dieser bei 3,8 % [LICHTWARCK-ASCHOFF ET AL. (1993)].

5.2.3 ITBV/ PBV / EVLW

Im Vergleich der beiden Gruppen fand sich bei den Kindern mit Shunt ein signifikant erhöhtes pulmonales Blutvolumen PBVI ($P < 0,0001$), das intrathorakale Blutvolumen (ITBV) war ebenfalls signifikant erhöht ($P = 0,0035$), das extravasale Lungenwasser (EVLW) lag im Trend in dieser Gruppe etwas höher als in der Referenzgruppe

Untersuchungen haben gezeigt, dass ITBV ein guter Parameter der kardialen Vorlast und somit der Volumensteuerung ist [HOEFT ET AL. (1994), GÖDJE ET AL. (1998), VON SPIEGEL ET AL. (1998), SAKKA ET AL. (1999), WIESENACK ET AL. (2001)]. Die „klassischen Parameter“ ZVD und PCWP zeigen eine „Momentaufnahme“ des Kreislaufs. Bei einer Erhöhung des intrathorakalen Drucks, zum Beispiel bei Beatmung, kommt es zu einer Kompression des Niederdrucksystems. Somit steigen ZVD und PCWP, gegen atmosphärischen Druck gemessen, an und reflektieren somit nicht mehr den tatsächlichen Volumenstatus. Zwischen ZVD und Herzindex (CI) oder PCWP und CI wird keine Korrelation gefunden [LICHTWARCK-ASCHOFF ET AL. (1992)].

Das intrathorakale Blutvolumen ITBV setzt sich zusammen aus den enddiastolischen Herzvolumina (GEDV, entspricht ca. 2/3 von ITBV) und dem pulmonalen Blutvolumen (PBV). Im Thorax befinden sich drei variable Volumina, die sich aufgrund der limitierten Expansionsfähigkeit des Thorax gegenseitig beeinflussen können:

- das intrathorakale Blutvolumen,
- das intrathorakale Gasvolumen und
- das extravasale Lungenwasser.

(Als potentiell 4. Kompartiment können intrathorakale raumfordernde Prozesse wie Tumore oder Ergüsse hinzukommen.)

Bei dieser Untersuchung liegt das pulmonale Blutvolumen der Gruppe ohne Shunt mit einem Index von 210,5 ml/m² (Mittelwert) im Bereich der für Erwachsene geltenden Normwerte (150-250 ml/m²). Der PBVI in der Gruppe der Kinder mit Shunt lag im Mittel bei 669,8 ml/m² und ist somit mehr als dreimal so hoch. Das ITBV der Gruppe2 beträgt ca. 70% des ITBV in der Shunt-Gruppe.

Aufgrund der Rezirkulation wird das ITBV in der Shunt-Gruppe wahrscheinlich überschätzt. Es ist nicht klar, inwieweit die Software dies korrigiert. Somit ist nicht erkennbar, ob diese Werte tatsächliche physiologische Veränderungen (zum Beispiel im Sinne einer erhöhten pulmonalen Gefäßkapazität bei großen Links-Rechts-Shunts) widerspiegeln, oder ob ITBV und PBV bei Links-Rechts-Shunts nur falsch hoch gemessen werden. Vor allem die signifikant erniedrigten GEDV-Werte in der Shunt-Gruppe ($P < 0,0001$) lassen sich physiologisch nicht erklären. Für die intrathorakalen Volumina gilt das bereits oben erwähnte Gleichgewicht: $ITBV = GEDV + PBV$. Somit scheint es sich hier um einen mathematischen Effekt zu handeln. Leider findet sich bislang keine Literatur, die dieser Frage nachgeht.

Im COLD-System wird das intrathorakale Blutvolumen wie folgt berechnet:

$$ITBV = HZVa \cdot MTt FDa$$

mit FDA = mittels Fiberoptik gemessene mittlere Durchgangszeit des Farbstoffs Indocyaningrün vom Ort der zentralvenösen Injektion bis zum Ort der arteriellen Messung.

Die Aussagekraft von ITBV könnte, aufgrund der rechnerischen Abhängigkeit vom HZV, angezweifelt werden. BUHRE ET AL. haben 2001 zeigen können, daß sich Änderungen des HZV jedoch nicht auf das ITBV auswirken.

Das extravasale Lungenwasser entspricht dem extravasalen Thermovolumen in der Lunge und berechnet sich nach der MTt-Methode nach folgender Formel:

$$\text{EVLW} = \text{ITTV} - \text{ITBV}$$

wobei gilt:

ITTV = mittels Thermodilution gemessenes intrathorakales Kälteverteilungsvolumen vom Ort der Injektion bis zum Ort der Messung;

ITTV = $\text{HZVa} \cdot \text{MTt Tda}$.

Das von mir gemessene EVLW lag in der gesunden Kontrollgruppe bei 9,3 +/- 3,7 ml/kg in der Shunt-Gruppe bei 10,75 +/- 6,44 ml/kg. Beide Werte liegen geringfügig höher als die für Erwachsene geltenden Normwerte (5,0 bis 8,0 ml/kg).

Durch Herzinsuffizienz, Pneumonie, Intoxikationen, Verbrennungen, Sepsis etc. Steigt der Wassergehalt der Lunge. Das extravasale Lungenwasser EVLW kann bei Zunahme des Flüssigkeitstransports ins Interstitium ansteigen; dies resultiert entweder aus einem Anstieg des intravasalen Filtrationsdrucks (zum Beispiel bei Linksherzinsuffizienz oder Volumenbelastung) oder aus einer Zunahme der pulmonalvaskulären Permeabilität für Plasmaproteine (diese ziehen eine dem kolloidosmotischen

Druck entsprechende Wasserhülle mit sich), etwa bei Intoxikationen, Sepsis, Verbrennung oder Pneumonie.

Beim durch erhöhte pulmonalvaskuläre Permeabilität verursachten Lungenödem kann man mittels COLD den Permeabilitätsschaden quantifizieren. Ein genaues Maß für die pulmonalvaskuläre Permeabilität ergibt sich aus dem Verhältnis von Lungewasser zu pulmonalem Blutvolumen (EVLW / PBV).

Der Nutzen aus der Kenntnis des EVLW lässt sich insbesondere in einer differenzierten Volumentherapie auf der Intensivstation, vor allem bei beatmeten Patienten, sehen. Eine große randomisierte prospektive Studie aus Washington [MITCHELL ET AL. (1992)] zeigte bei wiederholter EVLW-Kontrolle und entsprechender Therapie eine deutlich verringerte Beatmungs- und Liegezeit bei 52 von insgesamt 101 Patienten. Auch als prognostischer Parameter ist EVLW bei Erwachsenen inzwischen positiv untersucht worden [SAKKA ET AL. (2002)].

Alternative Verfahren lassen nur indirekt auf den Flüssigkeitsgehalt der Lunge schließen:

- Blutgase und daraus abgeleitete Lungenfunktionsindices sind nicht organspezifisch, da sie nicht nur vom Lungenzustand abhängen, sondern auch von der Lungenperfusion und der Ventilation. Die Korrelationskoeffizienten zwischen EVLW und Oxygenierungsindices liegen im Bereich von $r = 0,5$ [LEWIS FR ET AL. (1982), PFEIFFER HG (1987), PFEIFFER UJ ET AL. (1980)].
- Das Lungenröntgenbild stellt eine Dichtemessung des gesamten Thorax dar. Somit ist es abhängig vom Luft- und Blutgehalt sowie vom extravasalen Lungewasser. Darüber hinaus beeinträchtigen Muskel- und Fettschichten eine quantitative Dichtebeurteilung der Lunge aus dem Röntgenbild [HALPERIN BD ET AL. (1988), SIBBALD WJ ET AL. (1983)].

5.2.5 PDR

Für die Plasma Disappearance Rate von ICG ergab sich für Kinder ein Normwert von $30,5 \text{ \%/min} \pm 7,9 \text{ \%/min}$. Allgemein wird für erwachsene Patienten ein Normwert von $18 - 25 \text{ \%/min}$ angegeben. KUNTZ ET AL. berichteten 1990 von einem Normwert für PDR beim Menschen von $26,2 \text{ \%/min}$. Bei einer Fettleber im Stadium I/II erniedrigt sich dieser Wert auf $18,6 \text{ \%/min}$, bei einer chronischen Hepatitis auf $4,2 \text{ \%/min}$.

Über die Kenntnis der ICG-Abbaurrate erhofft man sich, Aussagen über die Leberfunktion machen zu können. Dies konnte in einigen Studien gezeigt werden:

LEEVY ET AL. haben gezeigt, dass die Clearance eines Stoffes, der hauptsächlich von der Leber abgebaut wird, eine gute Methode zur Überprüfung der Leberfunktion darstellt [LEEVY ET AL. (1967)]. Insbesondere als präoperativer Leberfunktionstest ist die ICG-Clearance zuverlässig einsetzbar [HEMMING ET AL. (1992)].

Bei chirurgischen Intensivpatienten besteht eine signifikante Korrelation zwischen dem Abbau von ICG und der Prognose. Dies konnten POLLACK ET AL. (1979) und KHOULOussy ET AL. (1984) zeigen.

GOTTLIEB ET AL. konnten zeigen, dass bei Patienten mit Polytrauma die PDR früh einen Leberschaden anzeigt und sich als der sensitivste Parameter erwies.

WEßLAU ET AL. verwendeten das COLD-System zur Konditionierung und Untersuchung von Leberspendern. In ihrer Untersuchung zeigte sich, dass nur Lebern mit einer $\text{PDR}_{\text{ig}} > 15 \text{ \%/min}$ im Empfänger eine primäre Organfunktion zeigten, Lebern mit einer geringeren PDR konnten nicht erfolgreich transplantiert werden.

5.3 Shunt-Quantifizierung

Bei den untersuchten Patienten zeigte das Qp:Qs –Verhältnis mittels COLD eine gute Übereinstimmung ($r = 0,9$, Bias = 0,09, SD +/- 0,29) gegenüber den oxymetrisch bestimmten Qp:Qs – Verhältnissen (Gruppe1 + Gruppe2). Dies deckt sich mit vergleichenden Untersuchungen zur Shunt-Quantifizierung bei erwachsenen Patienten [WIETASCH ET AL. (1994), DANIEL ET AL. (1995)]. Leider konnte nur bei 70% der Patienten eine COLD-Doppelbestimmung des Qp:Qs durchgeführt werden, hier zeigte sich jedoch eine gute Reproduzierbarkeit (Bias = 0,2, SD +/- 1,8, n = 28).

Interessant ist das unterschiedliche Ergebnis von Gruppe1 im Vergleich zu Gruppe2. Während die Software Shunts >30% zuverlässig erkennt ($r = 0,83$, Bias = 0,09, SD +/- 0,38), scheint dies bei Shunts <30% nicht der Fall zu sein ($r = 0,22$). Jedoch zeigt die Bland-Altman-Untersuchung (Bias = 0,05, SD +/- 0,07) und die Grafiken auf Seite 60, dass die schlechte Korrelation auf einzelne „Ausreisser“ zurückzuführen ist.

Im Vergleich zum Fick'schen Prinzip, d.h. der Shunt-Bestimmung mittels mehrfacher Blutentnahme und Oxymetrie, ist die Farbstoffverdünnungstechnik deutlich weniger aufwendig. Sie eignet sich daher besonders zum interventionellen oder perioperativen Einsatz, wie zum Beispiel zur intraoperativen Kontrolle eines Shunt-Verschlusses [HEGGLIN ET AL. (1962), GÜNTHER UND MÜNSTER (1968)].

Fehler bei der Dosierung / Konzentration des Farbstoffes können klinisch vernachlässigt werden [WIETASCH (1996)].

5.4 Risikovergleich Herzkatheteruntersuchung / COLD-Monitoring

Invasive Verfahren bieten ein bestimmtes Komplikationsrisiko, dessen Kenntnis zur Auswahl der Untersuchung mit herangezogen werden sollte.

Die Kanülierung arterieller und (zentral-)venöser Gefäße kann einerseits zu direkten, durch die Punktion verursachten Problemen führen (Hämatom, Aneurysma, Gefäßverschluss, etc.), andererseits zu Komplikationen, die durch die Verweildauer der Katheter mitbestimmt werden (z.B. Thrombose, Embolie, Nekrose, Infektion, Sepsis, Dislokation, Verschluss des Katheters).

Das Risiko zentralvenöser Katheter bei Kindern wird in der Literatur sehr unterschiedlich angegeben. Die Gesamt-Komplikationsrate liegt zwischen 3% und 39%, das Punktionsrisiko wird mit 3,2% bis 22% beziffert. Diese Zahlen sind sowohl für die Untersuchung im Herzkatheterlabor, als auch für das COLD-Monitoring von Relevanz. Bei hämodynamischem Langzeitmonitoring muss mit weiteren Komplikationen gerechnet werden, hierbei spielen Infektionen mit 8,5% bis 31% die grösste Rolle [WIENER ET AL. (1992), VENKATARAMAN ET AL. (1997), JOHNSON ET AL. (1998), CHIANG, BASKIN (2000), CASADO-FLORES ET AL. (2001)].

Das Risiko der femoralarteriellen Kanülierung bei Kindern liegt nach VENKATARAMAN ET AL. (1997) bei 5% bis 13% für Sofortkomplikationen und bei 1,9% bis 2,5% für infektiöse Komplikationen. Mit peripheren Durchblutungsstörungen muss vor allem bei sehr kleinen Kindern gerechnet werden, insgesamt ist die Methode aber als sicher anzusehen [GRAVES ET AL. (1990)]

Bei einer drei Monate alten Patientin, Körpergewicht 5 kg, Größe 62 cm, Körperoberfläche $0,284 \text{ cm}^2$, zeigte sich nach einer Liegezeit der arteriellen Schleuse von ungefähr zwei Stunden eine Durchblutungsstörung des betroffenen Beines, die sich aber nach Entfernung des Katheters rasch folgenlos normalisierte. Durch sorgfältiges Palpieren der peripheren Pulse, Temperaturkontrolle des kanülierten Beines und durch Gabe von Heparin 2 I.E. pro Kilo pro Stunde über die Femoralis-Kanüle können derartige Komplikationen minimiert werden [MCLUCKIE ET AL. (1996)].

5.4.1 COLD - spezifische Risiken

5.4.1.1 Der Farbstoff Indocyaningrün

Die Anwendung von Indocyaningrün erwies sich bei meinen Messungen als unproblematisch. ICG ist nicht toxisch, es wird jedoch in der Literatur von anaphylaktischen Reaktionen berichtet.

Während 97 Einzelanwendungen kam es zu keiner objektiv erkennbaren allergischen Reaktion, alle hämodynamischen Parameter wie Herzfrequenz und Blutdruck blieben unverändert. Hautreaktionen wurden nicht beobachtet. Jedoch kann aufgrund der Sedierung keine Angabe über subjektive Symptome gemacht werden.

Über die Inzidenz allergischer Reaktionen bei der Anwendung von ICG bei Kindern sind in der Literatur keine Zahlen zu finden. Lediglich für die Untersuchung an Erwachsenen gibt es einige wenige Aussagen.

HOPE-ROSS ET AL. berichten von einer ophtalmologischen Untersuchungsserie mit 1923 ICG-Videoangiographien. Ein schwerer (0,05 %), vier mittlere (0,2 %) und drei leichte (0,15 %) Zwischenfälle wurden beobachtet [HOPE-ROSS ET AL. (1994)]. BENYA ET AL. zitieren den Hersteller und nennen 1 anaphylaktoide Reaktion auf 42000 Anwendungen [BENYA ET AL. (1989)].

Eventuell sensibilisiert der wiederholte Gebrauch von ICG. MITCHIE ET AL. berichten von einem Patienten, dessen Symptome sich bei separaten Anwendungen jeweils intensivierten [MITCHIE ET AL. (1971)]. NANIKAWA ET AL. berichten von einem Patienten, der nach einer ersten Untersuchung mit ICG keinerlei Symptome zeigte. Bei einer erneuten Anwendung 3 Monate später verstarb dieser Patient an einer akuten anaphylaktischen Reaktion [NANIKAWA ET AL. (1979)].

Ebenso scheint das Auftreten bzw. die Schwere der Reaktionen direkt mit der Größe des ICG-Bolus zusammenzuhängen [SPEICH ET AL. (1988)]. So scheint insbesondere die hohe Konzentration von 5 mg/kg, welche zur Kapillarmikroskopie benötigt wird, risikoreich zu sein.

Sicher scheint zu sein, dass terminale Niereninsuffizienz das Risiko einer allergischen Reaktion drastisch erhöht. ISEKI ET AL. berichten von einer Inzidenz von 9,3 % bei Dialysepatienten, 41,2 % aller in der Literatur gefundenen Fälle ereigneten sich während Hämodialyse [ISEKI ET AL. (1980)].

Durch den selektiven Abbau von ICG durch die Leber nach dem Michaelis-Menten-Formalismus [PAUMGARTNER (1957)] findet der Farbstoff auch Verwendung als Leberfunktionstest. Die Plasmakonzentration fällt dabei nach intravasaler Injektion mit einer Halbwertszeit von 5-10 min annähernd monoexponentiell ab [EDWARDS ET AL. (1960)].

ICG darf nicht in NaCl oder Ringerlösung gelöst werden, da dadurch eine Aggregation der Farbstoffmoleküle ausgelöst wird. Hierbei verschiebt sich das Absorptionsmaximum irreversibel auf 900 nm, somit kann ICG nach Injektion in die Blutbahn mit den eingesetzten Messgeräten nicht mehr erfasst werden.

Der gelöste Farbstoff ist kühl und dunkel aufzubewahren. Um die optische Stabilität zu gewährleisten, muss die Lösung vor jeder Anwendung frisch zubereitet werden.

Die Absorption von ICG erfolgt nur bis zu einer Konzentration von 15 mg/l Blut dem Lambert-Beer'schen Gesetz und ist somit auch nur bis zu dieser Konzentration linear. Bei der tatsächlichen Anwendung wird diese Konzentration jedoch bei Kindern nicht erreicht werden.

5.4.1.2 Der Indikator „Kälte“

Der Indikator Kälte ist für Kinder problemlos anwendbar. Vagale Reaktionen auf den eiskalten Bolus oder Hypothermieneigung wurden von mir nicht beobachtet. HARRIS ET AL. sprechen von einer Verringerung der Herzfrequenz um bis zu 20 % bei bo-

lusartiger Anwendung kalter Lösungen [HARRIS ET AL. (1985)]. Die hämodynamischen Parameter, auch die systemischen und pulmonalartiellen Drücke, blieben unverändert. Da nicht alle Patienten mit einer Bradykardie reagierten, wird eine direkte Stimulation des Sinusknotens durch den Indikatorstrom bzw. den dadurch ausgeübten Druck diskutiert.

5.4.2 Herzkatheter – spezifische Risiken

Als ernsthafte Komplikationen der Herzkatheteruntersuchung sind vor allem Herzrhythmusstörungen aller Schweregrade zu nennen (3% bis 6%) [SCHUHMACHER ET AL. (1990), VITIELLO ET AL. (1998), TAVLI ET AL. (2000)]. Das Risiko interventioneller Komplikationen die eine chirurgische Intervention erfordern liegt um 2% [SCHROEDER ET AL.(2002)].

Berücksichtigen muss man auch die Strahlenbelastung [MODAN ET AL. (2000), RASSOW ET AL. (2000), LI ET AL. (2001)], Reaktionen auf Röntgen-Kontrastmittel [SCHUHMACHER ET AL. (1990)], oder eventuell nötige Anästhesie.

Insgesamt scheint die pädiatrische Herzkatheteruntersuchung in den letzten Jahren sicherer geworden zu sein. Dies führen SCHUHMACHER ET AL. auf mehrere Faktoren zurück:

- Die Erfahrung der Untersucher wird grösser,
- das Patientenkollektiv ist sorgfältiger selektiert,
- das Monitoring hat sich verbessert,
- die prä-interventionelle Diagnostik ist detaillierter,
- die Prämedikation der Patienten ist differenzierter.

5.5 Thermodilution – mögliche Fehlerquellen

Die Injektion sollte möglichst sofort nach Abschluss der Basislinienanalyse erfolgen, denn eine Zeitverzögerung kann zu einem beträchtlich höheren Fehler des Thermodilutionsintegrals führen, wenn die Basislinie infolge von Atmungs- und/oder Herztätigkeit oder sogar Fieberanstieg oder -abfall driftet. Auch schnelle Zufuhr kalter Infusionslösungen kann zu einer Drift führen. Ob es unter bestimmten Bedingungen zu einer Drift der Bluttemperatur kommt, hängt in erster Linie von der individuellen Temperaturregulationsfähigkeit, der Menge der zugeführten Kälte bzw. Wärme und der Wärmekapazität des Körpers ab.

Langsame Injektion des Indikators Kälte führt zu zusätzlichem Kälteverlust in den Katheter, zu schlechter Durchmischung beider Indikatoren mit Blut und letztendlich zu einem Verstoß gegen die Voraussetzung einer diracstoßartigen Injektion im Stewart-Hamilton-Gesetz. Darüber hinaus verschlechtert sich bei langsamer Injektion das Signal-Rausch-Verhältnis, wodurch sich die physiologisch vorhandenen Basislinienschwankungen noch stärker bemerkbar machen.

Ein weiteres Problem stellen die respiratorischen Schwankungen dar. Je nach Zeitpunkt der Injektion in Bezug auf den respiratorischen Zyklus können nach Jansen HZV-Werte gemessen werden, die bis zu 70 % divergieren [JANSEN ET AL. (1978)]. Dies geschieht aufgrund der respiratorischen Schwankungen des venösen Rückstroms und die daraus resultierenden Unterschiede in der rechtsventrikulären Füllung und dem resultierenden Schlagvolumen. Auch genau zu bestimmten Zeitpunkten des Atemzyklus durchgeführte Messungen repräsentieren nicht zwangsläufig das zeitliche Mittel, sodass es sich empfiehlt, Mehrfachmessungen zeitlich über den Atemzyklus zu verteilen und die erhaltenen Werte zu mitteln. Der Mittelwert von 3-4 HZV-Messungen weicht nur noch in 7 % der Fälle um mehr als 10 % vom tatsächlichen Mittelwert ab. Generell gilt jedoch, dass bei transpulmonalen Messungen die

Schwankungen aufgrund der größeren Messstrecke und somit auch des längeren Kurvenverlaufs nicht so groß sind.

Ebenso Voraussetzung für eine genaue Messung ist die völlige Durchmischung des Indikators mit dem transportierenden Medium. Hierfür sind möglichst viele Turbulenzen hilfreich, eine laminare Strömung, wie sie im Gefäßsystem vorkommt, verhindert eher die Durchmischung. Jedoch ist durch die Kontraktion des rechten Ventrikels eine „Mischkammer“ vorhanden, sodass bereits bei pulmonalarterieller Messung eine ausreichende Durchmischung vorliegt. Bei transpulmonalen Messungen sind zusätzliche Mischkammern vorhanden.

5.6 Farbstoffdilution – mögliche Fehlerquellen

Messfehler können durch wandständige Katheterlage oder durch „Erblinden“ der Fiberoptikfasern durch Fibrinauflagerungen auftreten. Dies kommt besonders bei langer Verweildauer des Katheters auf und kann, ebenso wie die wandständige Katheterlage, zu einer nicht proportionalen Registrierung der Farbstoffkonzentration führen [TAYLOR ET AL. (1972)]. Eine Fibrinauflagerung kann an der Funktionskontrolle des Messgeräts durch einen Pulsatilitätsverlust des Farbstoffsignals erkannt werden. Bei keinem der untersuchten Patienten wurde während des Untersuchungszeitraums eine solche „Erblindung“ der Fiberoptikfasern beobachtet.

Ein lineares Messverhalten des Farbstoffs ist Grundvoraussetzung für die Shunt-Bestimmung. Hierfür müssen sowohl eine ausreichende Durchmischung und spektrale Stabilität des Farbstoffs, ein linear arbeitendes Messsystem als auch ungestörte Registrierung gewährleistet werden.

Nach Applikation des molekularen Farbstoffs ICG findet die Bindung an α 1-Lipoproteine und damit die Stabilisierung der Absorptionseigenschaften statt [BAKER

(1966)]. Dieser Prozess erfolgt jedoch nicht augenblicklich wie bei der Kälte, sondern kann – abhängig vom Lösungsmittel des ICG – mehrere Sekunden benötigen. Hier hat sich die Auflösung von ICG in Aqua destillata bewährt, wodurch im Blutgefäß eine Umverteilung und optische Stabilität bereits nach 2 s erreicht wird. Ursächlich für diese Stabilisierung ist der Übergang des ICG von der in wässriger Lösung vorherrschenden polymeren Molekülform in die monomere Molekülform (durch Bindung an die α 1-Lipoproteine).

Hinsichtlich der Linearität der fiberoptischen Messtechnik gibt es mehrere Untersuchungen. Im Gegensatz zu Befunden von MOOK ET AL. (1968), die nur eine Linearität bis zu einer Farbstoffkonzentration von 20 mg/l fanden, zeigte sich in Untersuchungen von WIETASCH (1996) ein lineares Verhalten bis zu Farbstoffkonzentrationen von 50 mg/l. Diese Ergebnisse deckten sich gut mit den Befunden von MCCARTHY ET AL. (1967) und KORVETZ ET AL. (1978), die ein lineares Messverhalten des Systems bis zu ICG-Konzentrationen von 40 mg/l beschrieben.

Theoretisch wäre auch eine Basisliniendrift nach in kurzen Abständen wiederholter Injektion größerer Farbstoffmengen (über 5 mg/10 ml) denkbar. Diese Drift wäre die Folge des hepatischen Eliminierungsprozesses von noch zirkulierendem Farbstoff, das heisst Indocyaningrün wird während der Basislinienregistrierung weiter abgebaut. Die Eliminationskinetik des Abbaus in der Leber ist im Vergleich zur Farbstoffdilutionskurve jedoch sehr viel langsamer, somit ist dies in der Regel nur von hypothetischem Interesse.

5.7 Bemessung des Totraums

Die Menge des applizierten Indikators ergibt sich aus dem effektiv injizierten Volumen und der effektiven Temperaturdifferenz. Das effektiv injizierte Volumen erhält man nach Subtraktion des Totraums vom applizierten Volumen. Man muss zwischen extrakorporalem und intrakorporalem Totraum unterscheiden. Bei der Injektion geht dem eigentlichen Injektatbolus zunächst der intrakorporale Totraum des Katheters voraus. Dieser Teil (ca. $\frac{1}{4}$) weist keine Temperaturdifferenz zum Blut auf (und ist somit völlig vom Injektatvolumen zu subtrahieren). Der folgende extrakorporale Anteil des Totraums (ca. $\frac{3}{4}$) weist in der Regel Raumtemperatur auf und verändert somit den Temperaturverlauf (und kann nicht einfach subtrahiert werden). Wenn keine Korrektur stattfindet, wird die injizierte Indikatormenge überschätzt und folglich auch das HZV falsch hoch berechnet.

5.8 Fehlerhafte Messungen

Das mir zur Verfügung stehende COLD-Z021[®] war nur mit separater Software (Version D5.4.2.03 T, 28.07.96) zur Shunt-Berechnung erhältlich. Somit entfiel bei meinen Messungen die Möglichkeit der sofortigen Kontrolle. Zudem geht diese Beta-Version der Software zur Shunt-Berechnung von einem tatsächlich vorhandenen Shunt aus. Somit kommt es bei der Berechnung von Patienten aus der Kontrollgruppe ohne Shunt zu unsinnigen Ergebnissen. Eine visuelle Prüfung der Kurven ist somit unerlässlich. Bei 5 Patienten aus Gruppe 2 (Kinder ohne Shunt) kam es zu nicht nachvollziehbaren Ergebnissen bei der Berechnung des Shunts. Diese variierten innerhalb der Mehrfachmessungen erheblich. Die Messzyklen verliefen bei diesen Patienten völlig normal, das Gerät gab keine Fehlermeldung aus. Die Thermodilutionskurve zeigte einen steilen Verlauf, es war keine Rezirkulationsschulter in der Farbstoffver-

dünnungskurve erkennbar. Die Volumenparameter lagen bei allen fünf Patienten innerhalb der ermittelten Normbereiche, die Software des Herzkatheters ermittelte aus den Oxymetriedaten jeweils ein $Q_p:Q_s = 1$. Somit wurde das COLD-Ergebnis bei diesen Patienten manuell auf $Q_p:Q_s = 1$ korrigiert.

Bei der Messung eines klinisch unauffälligen 26 Monate alten Patienten mit einem ASD vom Primumtyp und einer leichten Mitralklappeninsuffizienz bei Trisomie 21, Körpergröße 88 cm, Gewicht 10 kg, KOF $0,49\text{m}^2$, Hb 13,7 g/dl, kam es trotz mehrfacher Erhöhung der Injektatmenge zu keiner EVLW-Messung (Fehlermeldung: EVLW nicht plausibel, EVLW^\wedge nicht plausibel). (COLD-Bidschirmausgabe siehe Abbildungen 23 bis 25) ITBVI und TBVI lagen deutlich (2-3 Liter) über dem Durchschnittswert, es wurde ein $Q_p:Q_s$ zwischen 78,95 und 0,71 berechnet.

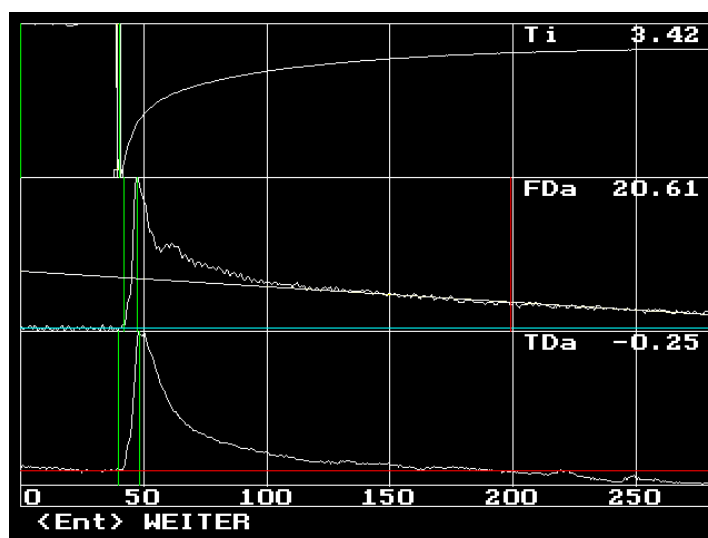


Abbildung 23

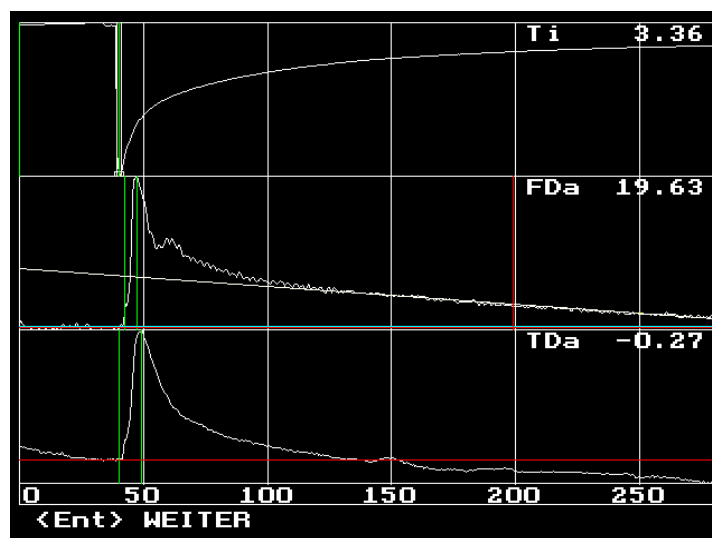


Abbildung 24

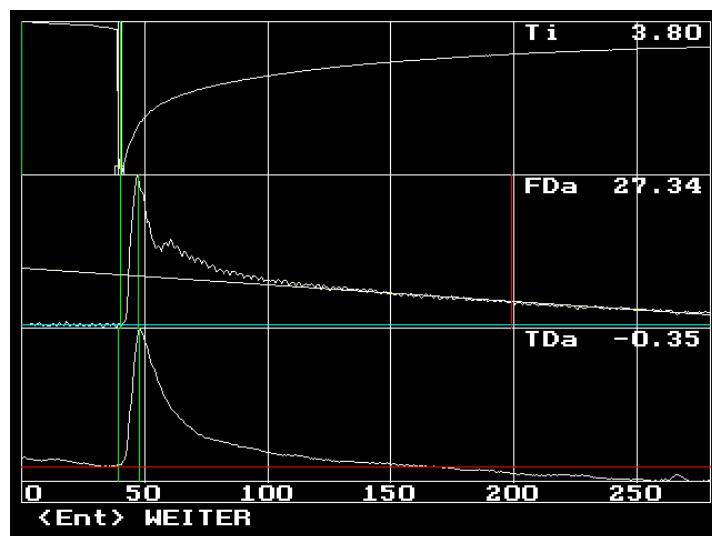


Abbildung 25

Die visuelle Analyse der Kurven zeigte eine deutliche frühe Shunt-Rezirkulation, ausreichende Änderung der Farb- und Temperaturverläufe (FDa = z.B. 27,34; Tda = z.B. -0,35) sowie einen kaum schwankenden Kurvenverlauf. Die fehlerhafte Interpretation der Ergebnisse ist nicht nachvollziehbar. Diese Messung wurde aufgrund der deutlichen Fehlergebnisse aus der Statistik genommen.

6 Zusammenfassung

In dieser Studie wurden im Rahmen einer diagnostischen Herzkatheteruntersuchung bei insgesamt 40 Patienten im Alter von 3,5 Monaten bis 154 Monaten insgesamt 97 Doppelindikatorenmessungen durchgeführt. Die Hälfte dieser Patienten hatte einen hämodynamisch relevanten Links-Rechts-Shunt. Die Ergebnisse der Shunt- und Hämodynamik-Berechnungen aus der COLD-Doppelindikatorenmessung und der Herzkatheteruntersuchung wurden verglichen.

Die Ergebnisse der HZV-Bestimmung zeigen eine gute Übereinstimmung zu den Ergebnissen des „Goldstandards“ Herzkatheter. Dies unterstreicht die Aussagen verschiedener Studien.

Die Quantifizierung des Links-Rechts-Shunts mit dem COLD-System erbrachte prinzipiell valide Ergebnisse im Vergleich zur Herzkatheter-Gruppe. Die mir zur Verfügung stehende Software erschien jedoch nicht immer zuverlässig:

- Die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse ist gut, jedoch brach die Software bei 30% der Patienten bei der Wiederholungsmessung die Shunt-Berechnung ab.
- Die Software geht immer von einem vorhandenen Shunt aus. Somit ergaben sich aufgrund des unvollständigen Algorithmus bei der Berechnung in der gesunden Kontrollgruppe teilweise falsche Werte. Nach visueller Kontrolle der Kurven konnte jedoch in allen Fällen ein Shunt ausgeschlossen werden. Die Ergebnisse mussten daraufhin den Ergebnissen des Herzkatheterlabors angeglichen werden. Dies führt zur Verunsicherung beim Untersucher. Bei der endgültigen Version der Analyse-Software ist eine entsprechende Plausibilitätskontrolle geplant.

Die Doppelindikatorenmessung ergibt valide Meßwerte für das Volumenmonitoring und die Herzzeitvolumen-Bestimmung bei Säuglingen und Kindern. Das ITBV wird ent-

sprechend den Ergebnissen aus Tiermodellen und Studien bei Erwachsenen im Vergleich zum zentralvenösen Druck als besserer Indikator der kardialen Vorlast gesehen. Die Volumensteuerung erlaubt insbesondere bei Sepsis und postchirurgischen Patienten eine differenzierte Therapie (Volumen versus Katecholamine).

Im Vergleich der beiden Gruppen fand sich in der Shunt-Gruppe ein signifikant höheres PBVI und ITBVI. Dies muss zumindest zum Teil als Ausdruck der erhöhten pulmonalen Gefäßkapazität bei Herzfehlern mit großem LRS interpretiert werden, in der Bedienungsanleitung der Firma Pulsion wird jedoch vor falsch hohen intrathorakalen Blutvolumina bei vorhandenen LRS gewarnt. Eine genaue Quantifizierung des Effekts ist zur Zeit nicht möglich.

Die Empfindlichkeit der COLD-Messungen spiegelte sich bei den Aufzeichnungen nach Coilverschluss in der prompten Veränderung der Dilutionskurven kurze Zeit nach Intervention wider. Somit lässt sich die Doppelindikatorverdünnungsmethode als rasche postinterventionelle Kontrolle einsetzen. Ein intraoperativer Einsatz nach Korrektur eines Vitiums zum Monitoring eines eventuell vorhandenen Restshunts wäre denkbar.

Der Normwert für die hepatische Eliminationsrate von ICG als Maß für die Clearancefunktion der Leber wurde bestimmt. Er liegt nach dieser Untersuchung für Kinder im Trend geringfügig höher als bisher in Untersuchungen an Erwachsenen Patienten ermittelt.

Die Vorteile des COLD-Systems sind vor allem im geringeren apparativen und personellen Aufwand zu sehen. Es gilt als „bedside-Verfahren“, ist schnell erlernbar und setzt wenig manuelle Fähigkeiten beim Untersucher voraus. Im Vergleich zur Herzkatheteruntersuchung ist das Verfahren weniger invasiv, bietet jedoch als reines Monitoringverfahren keinerlei interventionelle Möglichkeit.

Zusammenfassend läßt sich festhalten, dass die Doppelindikator-dilution mittels COLD-System unter Bedingungen des Herzkatheterlabors valide Parameter in Bezug auf das hämodynamische Monitoring zeigt. Normwerte der hämodynamischen Parameter konnten für Kinder ermittelt werden.

Das COLD-System eignet sich unter den vorliegenden Bedingungen zur Quantifizierung von Links-Rechts-Shunts bei Kindern.

7 Literatur

1. Altman DG (1991): Practical Statistics for Medical Research. *Chapman & Hall/CRC*; 14:397-402
2. Baker J (1966): Binding of Sulfobromphtalein (BSP) Sodium and Indocyanine Green (ICG) by Plasma α_1 Lipoproteins. *Proc Soc Exptl Biol Med* 122:957-936
3. Bland, J. M. and D. G. Altman (1986): Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1(8476): 307-10
4. Bland, J. M. and D. J. Altman (1986): Regression analysis. *Lancet* 1(8486):908-9
5. Bland, J. M. and D. G. Altman (1995): Comparing methods of measurement: why plotting difference against standard method is misleading. *Lancet* 346 (8982): 1085-7
6. Benya R, Quintana J, Brundage B (1989): Adverse Reactions to Indocyanine Green: A Case Report and a Review of the Literature. *Catheterization and Cardiovascular Diagnosis* 17:231-233.
7. Bock JC, Barker BC, Mackersie RC, Trannbaugh RF, Lewis FR (1989): Cardiac output measurement using femoral arterial thermodilution in patients. *J Crit Care* 3:106-111
8. Broadbent JC, Clagett OT, Burchell HB, Wood EH (1951): Dye-dilution curves in acyanotic heart disease. *Am J Physiol* 167, 770
9. Broadbent JC, Wood EH (1954): Indicator-dilution curves in acyanotic heart disease. *Circulation* 9, 890-902
10. Buhre W, Kazmaier S, Sonntag H, Weyland A. (2001): Changes in cardiac output and intrathoracic blood volume: a mathematical coupling of data? *Acta Anaesthesiol Scand*. 2001 Aug;45(7):863-7

-
11. Carter SA, Bajec DF, Yannicelli E, Wood EH (1960): Estimation of left-to-right shunt from arterial dilution curves. *J Lab Clin Med* 55, 77-88
 12. Casado-Flores J, Barja J, Martino R, Serrano A, Valdivielso A. (2001): Complications of central venous catheterization in critically ill children. *Pediatr Crit Care Med.* 2001 Jan;2(1):57-62
 13. Cherrick GR, Stein SW, Leevy CA, Davidson CS (1959): Indocyanine Green: Observations on its physical properties, plasma decay and hepatic extraction. *J Clin Invest* 1960;39:592-600.
 14. Chiang VW, Baskin MN (2000): Uses and complications of central venous catheters inserted in a pediatric emergency department. *Pediatr Emerg Care.* 2000 Aug;16(4):230-2
 15. Cutler DJ (1979): A linear recirculation model for drug disposition. *J Pharmacokinetic Biopharm* 7, 101-116
 16. Connors AF, Spersoff T., Dawson NV, Thomas C, Harell FE, et al. (1996): The Effectiveness of Right Heart Catheterization in the Initial Care of Critically Ill Patients. *JAMA, September 18, 1996 Vol. 276, N.r 11, 889-897*
 17. Daniel WC, Lange RA, Willard JE, Landau C, Hillis LD (1995): Oximetric versus indicator dilution techniques for quantitating intracardiac left-to-right shunting in adults. *Am J Cardiol.* 1995 Jan 15;75(2):199-200.
 18. Dock DS, Kraus, McGuire, Hyland, Haynes, Dexter (1960): The Pulmonary Blood Volume in Man. *The Journal of Clinical Investigation, Vol. 40* 1962;317-328
 19. Edwards AWT, Bassingthwaighte JB, Sutterer WF, Wood EH (1960): Blood level of indocyanine green in the dog during multiple dye curves and its effect on instrumental calibration. *Proc Staff Meet Majo Clin* 35, 745-751
 20. Elkayam U, Berkley R, Azen S, Weber L, Geva B, Henry WL (1983): Cardiac output by thermodilution technique. Effect of injectate's volume and temperature on accuracy and reproducibility in the critically ill patient. *Chest* 84:418-422 (1983)

-
21. Fegler G (1954): Measurement of cardiac output in anesthetized animals by a thermo-dilution method. *Q J Exp Physiol* 42, 254-266
 22. Fegler G (1956): The Reliability of the Thermodilution Method for Determination of the Cardiac Output and the Blood Flow in Central Veins. *Quarterly journal of experimental physiology*;1956,42,254-266
 23. Fick A, (1870): Über die Messung des Blutquantums in den Herzventrikeln. *Sitzungsberichte der Verhandlungen der Physikalisch Medizinischen Gesellschaft zu Würzburg, XIV.Sitzung am 9. Juli 1870, 16*
 24. Fox IJ, Brooker LGS, Heseltine DW, Essex HE, Wood EH (1957): A tricarbo-cyanine dye for continuous recording of dilution curves in whole blood independent of variations in blood oxygen saturation. *Proc Staff Meet Mayo Clin* 32, 478-484
 25. Fronek A, Ganz V (1960): Measurement of flow in single blood vessels including cardiac output by local thermodilution. *Circ Res* 8, 175-182
 26. Ganz W, Donoso R, Marcus HS, Forrester JS, Swan HJC (1971): A new technique for measurement of cardiac output by thermodilution in man. *Am J Cardiol* 27:393–398
 27. Gathje J, Steuer R, Nicholes K (1970): Stability Studies on Indocyanine-Green Dye. *Journal of Applied Physiology, Vol. 29, Nr. 2, August 1970*
 28. Gödje O, Fischlein T, Mair H, Dewald O, Röhl W, Vetter H, Reichart B. (1996): Intrathorakale Blutvolumina, Kardialer Funktionsindex, Lungenwasser und Leberfunktion: Neue Parameter zur früheren Diagnose von Organversagen. *Dt Ges f Herz-Kreislaufforschung* 1996
 29. Gödje O, Peyerl M, Seebauer T, Dewald O, Reichart B (1998): Reproducibility of double indicator dilution measurements of intrathoracic blood volume compartments, extravascular lung water, and liver function. *Chest* 1998 Apr;113(4):1070-7
 30. Gödje O, Peyerl M, Seebauer T, et al. (1998): Central venous pressure, pulmonary capillary wedge pressure and intrathoracic blood volumes as preload

-
- indicators in cardiac surgery patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998; 13:533–539
31. Gödje O, Seebauer T, Peyerl M, Pfeiffer UJ, Reichart B. (2000): Hemodynamic monitoring by double-indicator dilution technique in patients after orthotopic heart transplantation. *Chest*. 2000 Sep;118(3):775-81
 32. Gottlieb ME, Stratton HH, Newell JC, Shah DM (1984): Indocyanine green. Its use as an early indicator of hepatic dysfunction following injury in man. *Arch surg* 119:264-268, 1984
 33. Graves PW, Davis AL, Maggi JC, Nussbaum E (1990): Femoral artery cannulation for monitoring in critically ill children: prospective study. *Crit Care Med*. 1990 Dec;18(12):1363-6
 34. Günther KH, Münster W (1968): Vergleichende Messung von Links-Rechts-Shunts und ihre Probleme bei angeborenen Herzfehlern. *Dtsch Gesundheitsw* 23, 1014-1021
 35. Halperin BD, Freeley TW, Mihm FG, Chiles C, Guthaner DF, Blank NE: Evaluation of the portable roentgenogram for quantitating extravascular lung water in critically ill adults. *Chest* 88:649-652, 1988
 36. Harris AP, Miller CF, Beattie C, Rosenfeld GI, Rogers MC (1985): The slowing of sinus rhythm during thermodilution cardiac output determination and the effect of altering injectate temperature. *Anesthesiology* 1985 Nov; 63(5):540-1
 37. Hegglin R, Rutishauser W, Kaufmann G, Lüthy E, Scheu H (1962): Kreislaufdiagnostik mit der Farbstoffverdünnungsmethode; Georg Thieme Verlag; Stuttgart 1962
 38. Hemming AW, Scudamore CH, Shackleton CR, Pudeck M, Erb SR: Indocyanine green clearance as a predictor of successful hepatic resection in cirrhotic patients. *Am J Surg* 1992 May; 163(5):515-8
 39. Hillis LD, Firth BG, Winniford MD (1985): Analysis of factors affecting the variability of Fick versus indicator dilution measurements of cardiac output. *Am J Cardiol*. 1985 Nov 1;56(12):764-8.

-
40. Hoefft A, Schorn B, Weyland A, Scholz M, Buhre W, Stephanek E, Allen SJ, Sonntag H (1994): Bedside assessment of intravascular volume status in patients undergoing coronary bypass surgery. *Anesthesiology* 81, 76-86.
 41. Hope-Ross M, Yannuzzi LA, Gragoudas ES, Guyer DR, Slakter JS, Sorenson JA, Krupsky S, Orlock DA, Puliafito CA (1994): Adverse reactions due to indocyanine green. *Ophthalmology* 1994 Mar;101(3):529-33
 42. Hundley WG, Li HF, Lange RA, Pfeifer DP, Meshack BM, Willard JE, Landau C, Willett D, Hillis LD, Peshock RM (1995): Assessment of left-to-right intracardiac shunting by velocity-encoded, phase-difference magnetic resonance imaging. A comparison with oximetric and indicator dilution techniques. *Circulation*. 1995 Jun 15;91(12):2955-60
 43. Iseki K, Onoyama K, Fujimi S, Omae T (1980): Shock caused by indocyanine green dye in chronic hemodialysis patients [Letter]. *Clin Nephrol* 14:210, 1980
 44. Jansen JR, Bogaard JM, Versprille A (1987): Extrapolation of thermodilution curves obtained during a pause in artificial ventilation; *J Appl Physiol* 1987 Oct; 63(4):1551-7
 45. Johnson EM, Saltzman DA, Suh G, Dahms RA, Leonard AS.(1998): Complications and risks of central venous catheter placement in children. *Surgery*. 1998 Nov;124(5):911-6
 46. Kholoussy AM, Pollack D, Matsumoto T (1984): Prognostic significance of Indocyanine green clearance in critically ill surgical patients. *Crit Care Med* 12:115-116, 1984
 47. Kotthoff S, Kececioglu D, Vogt J (1994): Dopplersonographische Shuntbestimmung beim VSD – Ein Vergleich zur Oxymetrie. *Z Kardiol* 83, 103, 1994
 48. Krovetz LJ, Brenner JI, Polanyi M, Ostrowski D (1978): Application of an improved intracardiac fibreoptic system. *Br Heart J* 40, 1010-1013
 49. Kuntz HD, Schregel W (1990): Indocyanine Green: Evaluation of liver function – Application in intensive care medicine. *In: Lewis FR and Pfeiffer UJ*

-
- (Eds.), *Practical Applications of Fiberoptics in Critical Care Monitoring*. Springer Verlag Berlin – Heidelberg – New York, pp 57-62, 1990
50. Lassen NA, Pearl WA (1979): Tracer kinetic methods in medical physiology; *Raven Press, New York 1979*
 51. Lewi P (1964): Areas under thermal-dilution curves, assuming log-normal distribution. *Am J Physiol* 207, 144-148
 52. Leevy CM, Smith F, Longueville J, Paumgartner G, Howard MM: Indocyanine green clearance as a test for hepatic function. Evaluation by dichromatic ear densitometry. *JAMA* 1967;200(3):236-40
 53. Lewis FR, Elings VB, Hill SL, Christensen JM (1982): The measurement of extravascular lung water with the thermal green dye indicator dilution. *Ann NY Acad Sci* 384;393-410, 1982
 54. Li LB, Kai M, Kusama T. (2001): Radiation exposure to patients during paediatric cardiac catheterisation. *Radiat Prot Dosimetry*. 2001;94(4):323-7
 55. Lichtwarck-Aschoff M, Zeravik J, Pfeiffer UJ: Intrathoracic blood volume accurately reflects circulatory volume status in critically ill patients with mechanical ventilation. *Intensive Care Med* 1992;18(3):142-7
 56. Lichtwarck-Aschoff M, Beale R, Pfeiffer UJ (1993): Intrathoracic blood volume versus right-ventricular end-diastolic volume as indicators of cardiac preload. *PULSION Medical Systems München, 1993 submitted*
 57. Lichtwarck-Aschoff M, Beale R, Pfeiffer UJ: Central venous pressure, pulmonary artery occlusion pressure, intrathoracic blood volume, and right ventricular end-diastolic volume as indicators of cardiac preload. *J Crit Care* 1996 Dec; 11(4):180-8
 58. McCarthy B, Hood Jr. WB, Lown B (1967): Fiberoptic monitoring of cardiac output and hepatic dye clearance in dogs. *J Appl Physiol* 23, 641-645
 59. McLuckie A. (1996): The COLD System of Hemodynamic Monitoring. *Intensive Care World March 1996; Vol.13 N.1:24-28*

-
60. McLuckie A, Murdoch IA, Marsh MJ, Anderson D. (1996): A comparison of pulmonary and femoral artery thermodilution cardiac indices in pediatric intensive care patients. *Acta Paediatr* 1996;85:336-8
 61. Mendlowitz M (1984): The specific heat of human blood. *Science* 23, 97-99
 62. Mitchell JP, Schuller D, Calandrino FS, Schuster DP: Improved outcome based on fluid management in critically ill patients requiring pulmonary artery catheterization. *Am Rev Respir Dis* 1992 May; 145(5):990-8
 63. Mitchie DD, Wombolt DG, Caretta RF, Zencka AE, Egan JD (1971): Adverse reactions associated with the administration of a tricarboyanine dye (cardio green) to uremic patients. *J Allergy Clin Immunol.* 1971;48:235-9
 64. Modan B, Keinan L, Blumstein T, Sadetzki S. (2000): Cancer following cardiac catheterization in childhood. *Int J Epidemiol.* 2000 Jun;29(3):424-8
 65. Mook GA, Zijlstra WG (1961): Quantitative evaluation of intracardiac Shunts from arterial dye dilution curves. Demonstration of very small shunts. *Acta Med Scand* 170, 703-715
 66. Mook GA, Osypka P, Sturm RE, Wood EH (1968): Fiber optic reflection photometry on blood. *Cardiovasc Res* 2, 199-209, 1968
 67. Murdoch A, Marsh MJ, Morrison G (1995): Measurement of Cardiac Output in Children. *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine, Springer Verlag, 1995*
 68. Newman EV, Merell M, Genecin A, Monge C, Milnor WR, McKeever WP (1951): The dye dilution method for describing the central circulation. An analysis of factors shaping the time-concentration curves. *Circulation* 4: 735-746, 1951
 69. Nanikawa R, Hayashi T, Hayashi K, Hashimoto Y, Ameno K (1978): A case of fatal shock induced by indocyanine green (ICG) test. *Jpn J Legal Med* 32:209-214, 1978
 70. Odegard KC, DiNardo JA, Tsai-Goodman B, Powell AJ, Geva T, Laussen PC (2004): Anaesthesia considerations for cardiac MRI in infants and small children. *Paediatr Anaesth.* 2004 Jun;14(6):471-6

-
71. Paumgartner G, Probst P, Kraines R, Leevy CM (1970): Kinetics of Indocyanine-Green Removal from the Blood. *N.Y.Acad Sci* 170, 134-147, 1970
 72. Pearce ML, Beazell JW (1966): The measurement of pulmonary parenchymal volume by thermal indicator dilution. *Clin Res* 14, 182
 73. Peyerl M, Gödje O, Fischlein T, Pfeiffer U, Reichart B. (1996): Accuracy and Reproducibility of Pulmonary Artery and Arterial Thermal and Thermal-Dye-Dilution Variables in Cardiac Surgery Patients. *Abstract, 9th European Congress on Intensive Care Medicine Glasgow, Sept. 1996*
 74. Peyerl M, Gödje O, Fischlein T, Pfeiffer U, Reichart B. (1996): COLD System Partial Blood Volumes, Lung Water and Liver Function after Coronary Artery Bypass-Grafting. *Abstract, 9th European Congress on Intensive Care Medicine Glasgow, Sept. 1996*
 75. Piccione R, Bernardi E, Campagna S, Caribotti A, Fac M, Spedicato S, Volpini MJ, Ugucioni C, Nastasi M (1996): Trends of Intrathoracic Blood Volume (ITBV) and Cardiac Output (CO) in a group of critically ill patients. *Intensive Care Medicine, Abstract, ICMED 9 22 (Supplement 1)*
 76. Pfeiffer HG: Zur Bedeutung der Lungenwasserbestimmung als diagnostisches Verfahren in der Intensivmedizin. *Beitr Intensiv-Notfallmed, Karger-Basel, Vol. 5, pp 112-139, 1987*
 77. Pfeiffer HG, Pfeiffer UJ, Aschenbrenner G, Kolb E, Blümel G. Intrathoracic Blood Volume Is a Useful Guide for Volume Substitution in Intensive Care Patients. Lewis, *Practical Applications of Fiberoptics in Critical Care Monitoring, Springer Verlag, S. 42-44*
 78. Pfeiffer UJ, Sagerer M, Kohler W, Aschenbrenner G, Blümel G (1982): Zur Wertigkeit der Bestimmung des extravasalen Lungenwassers mit der Thermo-Dye-Technik. *Chir Forum* 82:43-47, 1982
 79. Pfeiffer UJ, Aschenbrenner G, Kolb E, Blümel G, Pfeiffer HG (1986): Die Messung des intrathorakalen Blutvolumens als sensitiver Parameter zur Steuerung der Volumensubstitution. *Chir Forum* 86:203-207

-
80. Pfeiffer UJ, Wisner-Euteneier AJ, Lichtwarck-Aschoff, Blümel G. (1994): Less invasive monitoring of cardiac performance using arterial thermodilution. *Clinical Intensive Care 5 (Suppl):28, 1994*
 81. Phinney AO, Stoughton PV, Clason WP, McLean CE (1964): The spread to appearance time ratio in the estimation of left-to-right shunts. *Am Heart J 68,6, 748-756*
 82. Pollack DS, Sufian S, Matsumoto T (1979): Indocyanine clearance in critically ill patients. *Surg Gynec Obstet 149:852-860, 1979*
 83. Rah Kang H, Dunwiddie Walter C, Lower Richard R. (1984): A Method for Continuous Postoperative Measurement of Mixed Venous Oxygen Saturation in Infants and Children after Open Heart Procedures. *Anesth Analg 1984;63:873-81*
 84. Rassow J, Schmaltz AA, Hentrich F, Streffer C. (2000): Effective doses to patients from paediatric cardiac catheterization. *Br J Radiol. 2000 Feb;73(866):172-83*
 85. Sakka SG, Bredle DL, Reinhart K, et al. (1999): 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 1999; 14:78–83*
 86. Sakka SG, Klein M, Reinhart K, Meier-Hellmann A. (2002): Prognostic value of extravascular lung water in critically ill patients. *Chest. 2002 Dec;122(6):2080-6.*
 87. Schiffmann H, Singer D, Harms K, Buhre W, Hoeft A. (1995): Transpulmonary Indicator-Dilution (TPID): A new method for cardiovascular monitoring in critically ill neonates and infants. *Applied Cardiopulmonary Pathophysiology 1995;5:237-244*
 88. Schroeder VA, Shim D, Spicer RL, Pearl JM, Manning PJ, Beekman RH 3rd. (2002): Surgical emergencies during pediatric interventional catheterization. *J Pediatr. 2002 May;140(5):570-5*

-
89. Schuhmacher G, Bühlmeier K: Diagnostik angeborener Herzfehler, Band 1, Kapitel 5 ; *Perimed Fachbuch Verlagsgesellschaft, Erlangen 1978, 135-160*
 90. Schumacher G, Genz T, Lorenz HP, Bühlmeier K. (1990): Current risk of heart catheterization study and angiocardiology in children. A prospective study. *Z Kardiol. 1990 May;79(5):324-35*
 91. Sibbald WJ, Warshafski FJ, Short AK, Harris J, Lefcoe MS, Holliday RL: Thermal dye measurement of extravascular lung water in critically ill patients. *Chest 83:725-731, 1983*
 92. Speich R, Saesseli B, Hoffmann U, Neftel KA, Reichen J (1988): Anaphylactoid Reactions after Indocyanine-Green Administration. *Annals of internal Medicine, Letters, 15. Aug. 1988*
 93. von Spiegel T, Wietasch G, Bürsch J, Hoeft A. (1996): HZV-Bestimmung mittels transpulmonaler Thermodilution. *Anaesthesist (1996) 45:1045-1050*
 94. von Spiegel T, Hoeft A.(1998): Transpulmonary indicator methods in intensive medicine. *Anaesthesist. 1998 Mar;47(3):220-8.*
 95. Stow RW, Hetzel PS (1954): An empirical formular for indicator-dilution curves as obtained in human beings. *J Appl Physiol 7, 161-167*
 96. Tavli V, Kayhan B, Okur FF, Kirman M, Tekdogan M. (2000): Complications of pediatric cardiac catheterization: 18-month study. *Turk J Pediatr. 2000 Oct-Dec;42(4):294-7*
 97. Taylor JB, Lown B, Polanyi M (1972): In vivo monitoring with a fiber optic catheter. *JAMA 221, 667-673*
 98. Töns Ch, Klosterhalfen B, Schumpelick V. (Kongressbericht 1996): Überwachung kritisch kranker Intensivpatienten durch halbinvasives COLD-Monitoring anstelle Pulmonalis-Katheterisierung. *Langenbecks Arch Chir Suppl II (Kongressbericht 1996)*
 99. Töns Ch, Schumpelick V (1993): Verbesserte Qualitätssicherung in der chirurgischen Intensivstation durch halbinvasives computergestütztes Farbstoff- und Thermodilutionsmonitoring. *Intensivmedizin und Notfallmedizin, Band 30, Heft 7:406-407, 1993*

-
100. Vitiello R, McCrindle BW, Nykanen D, Freedom RM, Benson LN.(1998): Complications associated with pediatric cardiac catheterization. *J Am Coll Cardiol.* 1998 Nov;32(5):1433-40
 101. Venkataraman ST, Thompson AE, Orr RA (1997): Femoral vascular catheterization in critically ill infants and children. *Clin Pediatr (Phila).* 1997 Jun;36(6):311-9
 102. Vincent RN, Lang P, Elixson EM, Gamble WJ, Fulton DR, Fellows KE, Norwood WI, Castaneda AR (1984): Measurement of extravascular lung water in infants and children after cardiac surgery. *Am J Cardiol.* 1984 Jul 1;54(1):161-5
 103. Weßlau C, Krüger R, May G (1993): Clinical investigations using indocyanine green clearance (ICGC) for evaluation of liver function in organ donors. *Eur Zeitschr (J) Anaesthesiol Grenzgebiete* 3, 1:P14, 1993 (abstract)
 104. Weßlau C, Krüger R, Egerer K, May G (1993): Läßt sich durch die Bestimmung der Leberfunktion beim Organspender eine prognostische Aussage zur Transplantatfrühfunktion treffen? *Anaesthesist* 42 (Suppl 1): S306, 1993 (abstract)
 105. Wessel HU, Paul HM, James GW, Grahn AR (1971): Limitations of thermal dilution curves for cardiac output determinations. *J Appl Physiol* 1971 May; 30(5):643-52
 106. Weyland A, Buhre W, Weyland W, Wietasch G, Allgeier B, Schorn B, Stephan H, Sonntag H (1993): Validierung und Vergleich verschiedener Thermodilutions-Computer zur HZV-Messung in einem extrakorporalen Flußmodell. *Z. Herz-, Thorax-, Gefäßchir.* 7:133-134 (1993)
 107. Wiener ES, McGuire P, Stolar CJ, Rich RH, Albo VC, Ablin AR, Betcher DL, Sitarz AL, Buckley JD, Krailo MD, et al. (1992): The CCSG prospective study of venous access devices: an analysis of insertions and causes for removal. *J Pediatr Surg.* 1992 Feb;27(2):155-63; discussion 163-4
 108. Wiesenack C, Prasser C, Keyl C, Rodig G. (2001): Assessment of intrathoracic blood volume as an indicator of cardiac preload: single transpulmonary

-
- thermodilution technique versus assessment of pressure preload parameters derived from a pulmonary artery catheter. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2001 Oct;15(5):584-8
109. Wietasch G, Hoefft A, Weyland A, Allgeier B, Buhre W, Scholz M, Bürsch J, Sonntag H (1994): Herzzeitvolumenmessungen mit der Doppelindikatorverdünnungsmethode bei Patienten mit Links – Rechts – Shunt. *Anaesthetist, 1994 Band 43 (Suppl 1) FV19.6*
110. Wietasch G (1996): Die Doppelindikatordilution zur Quantifizierung von Herzzeitvolumen und Links-Rechts-Shunt bei Patienten mit kongenitalem Vitium cordis. -Ein neuer systemanalytischer Ansatz-; *Med. Diss. Göttingen 1996*
111. Wisner-Euteneier AJ, Kisch HW, Lichtwarck-Aschoff M, Blümel G, Pfeiffer UJ (1994): Evaluation of pressure- versus volume-rated cardiac preload-indicators. *Clinical Intensive Care, Abstract 1994*

8 Danksagung

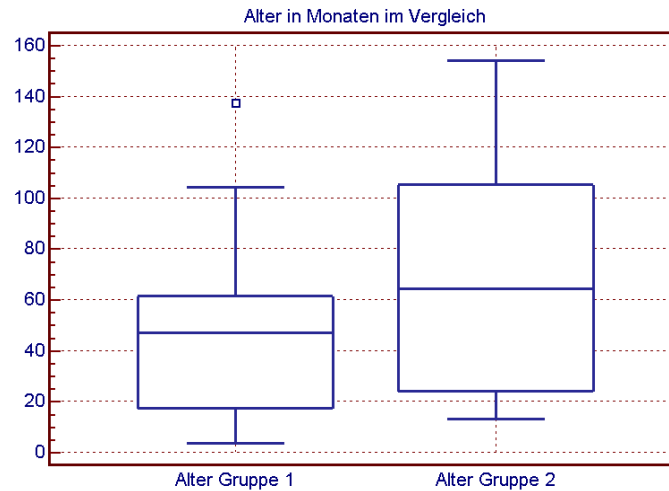
Herrn **Prof. Dr. Heinrich Netz** für die Überlassung des Themas

Herrn **Dr. Rainer Kozlik – Feldmann** für die kompetente Betreuung und Hilfe bei der Entstehung dieser Arbeit und für die Herzkatheteruntersuchungen

Den **Pflegekräften des Herzkatheterlabors** im Klinikum Grosshadern für Unterstützung und Geduld während meiner Messungen

Der **Station G9** des Klinikums Grosshadern

Meiner Frau **Sarah** für viel Geduld und Hilfe



Variable : Alter: Gruppel

Sample size	=	20
Lowest value	=	3,6333
Highest value	=	137,5000
Arithmetic mean	=	46,4783
95% CI for the mean	=	30,1343 to 62,8223
Median	=	46,9167
95% CI for the median	=	16,4761 to 62,0328
Variance	=	1219,5476
Standard deviation	=	34,9220
Relative standard deviation	=	0,7514 (75,14%)
Standard error of the mean	=	7,8088

Kolmogorov-Smirnov test
for Normal distribution : accept Normality (P=0,883)

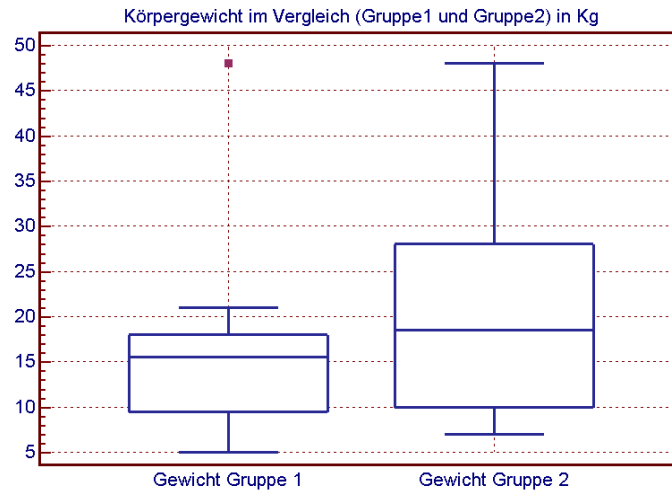
Percentiles : 2.5th =	3,6333	97.5th =	137,5000
5th =	4,3167	95th =	120,8667
10th =	5,3500	90th =	91,7500
25th =	17,2667	75th =	61,5833

Variable : Alter: Gruppe 2

Sample size	=	20
Lowest value	=	13,0000
Highest value	=	153,8333
Arithmetic mean	=	68,5217
95% CI for the mean	=	44,5841 to 92,4592
Median	=	64,2167
95% CI for the median	=	23,9202 to 108,3317
Variance	=	2616,0235
Standard deviation	=	51,1471
Relative standard deviation	=	0,7464 (74,64%)
Standard error of the mean	=	11,4368

Kolmogorov-Smirnov test
for Normal distribution : accept Normality (P=0,393)

Percentiles : 2.5th =	13,0000	97.5th =	153,8333
5th =	13,1500	95th =	153,7333
10th =	15,7833	90th =	150,7667
25th =	23,9833	75th =	105,1333



Variable : Gewicht: Gruppe 1

Sample size	=	20
Lowest value	=	5,0000
Highest value	=	48,0000
Arithmetic mean	=	15,6000
95% CI for the mean	=	11,2907 to 19,9093
Median	=	15,5000
95% CI for the median	=	9,4459 to 18,0000
Variance	=	84,7789
Standard deviation	=	9,2075
Relative standard deviation	=	0,5902 (59,02%)
Standard error of the mean	=	2,0589

Kolmogorov-Smirnov test
for Normal distribution : accept Normality (P=0,215)

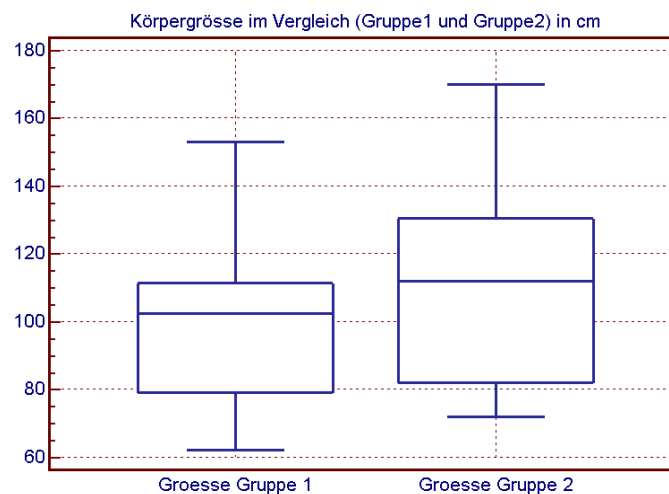
Percentiles : 2.5th =	5,0000	97.5th =	48,0000
5th =	5,5000	95th =	34,5000
10th =	6,5000	90th =	21,0000
25th =	9,5000	75th =	18,0000

Variable : Gewicht: Gruppe 2

Sample size	=	20
Lowest value	=	7,0000
Highest value	=	48,0000
Arithmetic mean	=	21,4500
95% CI for the mean	=	14,9482 to 27,9518
Median	=	18,5000
95% CI for the median	=	9,8917 to 28,6498
Variance	=	192,9974
Standard deviation	=	13,8923
Relative standard deviation	=	0,6477 (64,77%)
Standard error of the mean	=	3,1064

Kolmogorov-Smirnov test
for Normal distribution : accept Normality (P=0,193)

Percentiles : 2.5th =	7,0000	97.5th =	48,0000
5th =	7,5000	95th =	48,0000
10th =	8,0000	90th =	46,0000
25th =	10,0000	75th =	28,0000



Variable : Groesse: Gruppe 1

Sample size	=	20
Lowest value	=	62,0000
Highest value	=	153,0000
Arithmetic mean	=	97,7000
95% CI for the mean	=	86,7355 to 108,6645
Median	=	102,5000
95% CI for the median	=	78,4585 to 111,8790
Variance	=	548,8526
Standard deviation	=	23,4276
Relative standard deviation	=	0,2398 (23,98%)
Standard error of the mean	=	5,2386

Kolmogorov-Smirnov test
for Normal distribution : accept Normality (P=0,905)

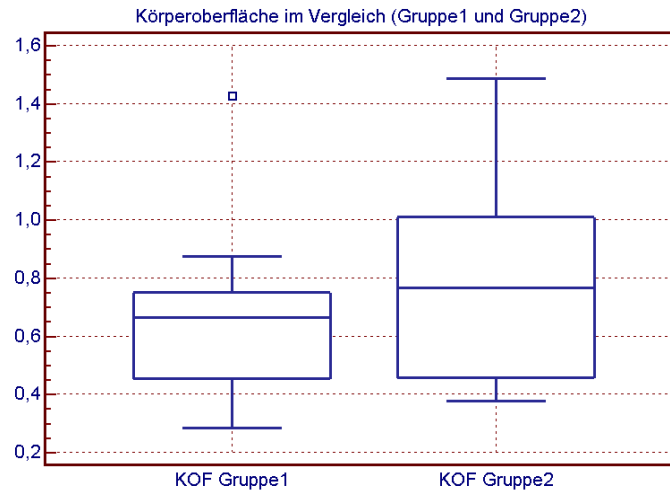
Percentiles : 2.5th =	62,0000	97.5th =	153,0000
5th =	62,5000	95th =	139,5000
10th =	64,5000	90th =	121,0000
25th =	79,0000	75th =	111,5000

Variable : Groesse: Gruppe 2

Sample size	=	72
Lowest value	=	72,0000
Highest value	=	170,0000
Arithmetic mean	=	111,5000
95% CI for the mean	=	96,9226 to 125,3774
Median	=	112,0000
95% CI for the median	=	81,7834 to 131,5288
Variance	=	924,1342
Standard deviation	=	30,3996
Relative standard deviation	=	0,2735 (27,35%)
Standard error of the mean	=	6,7976

Kolmogorov-Smirnov test
for Normal distribution : accept Normality (P=0,684)

Percentiles : 2.5th =	72,0000	97.5th =	170,0000
5th =	73,5000	95th =	164,5000
10th =	76,5000	90th =	155,0000
25th =	82,0000	75th =	130,5000



Variable : KOF: Gruppe 1

Sample size	=	20
Lowest value	=	0,2836
Highest value	=	1,4276
Arithmetic mean	=	0,6381
95% CI for the mean	=	0,5164 to 0,7599
Median	=	0,6628
95% CI for the median	=	0,4482 to 0,7525
Variance	=	0,0677
Standard deviation	=	0,2602
Relative standard deviation	=	0,4078 (40,78%)
Standard error of the mean	=	0,0582

Kolmogorov-Smirnov test
for Normal distribution : accept Normality (P=0,753)

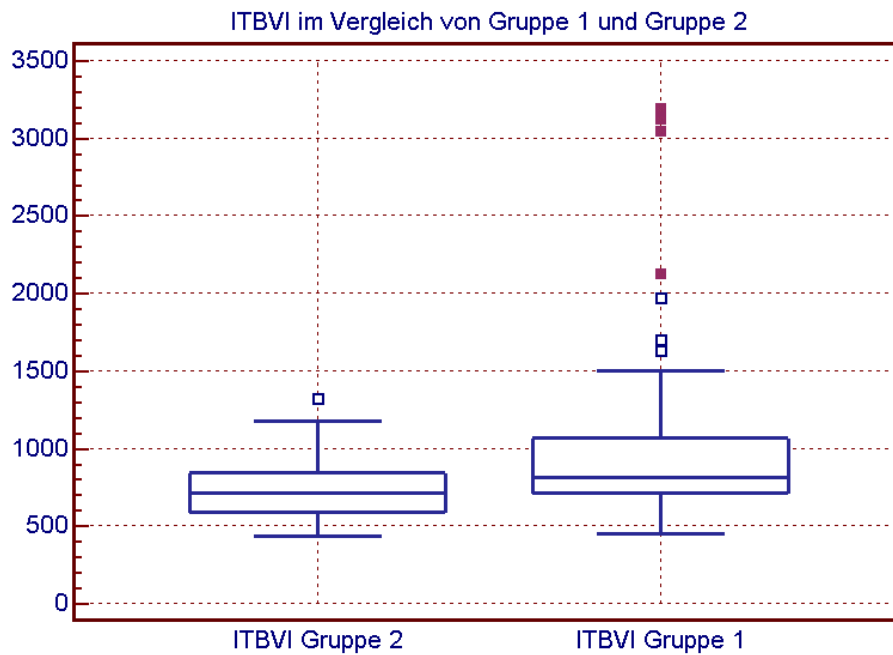
Percentiles : 2.5th =	0,2836	97.5th =	1,4276
5th =	0,2968	95th =	1,1502
10th =	0,3262	90th =	0,8448
25th =	0,4524	75th =	0,7504

Variable : KOF: Gruppe 2

Sample size	=	20
Lowest value	=	0,3756
Highest value	=	1,4850
Arithmetic mean	=	0,8008
95% CI for the mean	=	0,6242 to 0,9773
Median	=	0,7667
95% CI for the median	=	0,4512 to 1,0261
Variance	=	0,1424
Standard deviation	=	0,3773
Relative standard deviation	=	0,4712 (47,12%)
Standard error of the mean	=	0,0844

Kolmogorov-Smirnov test
for Normal distribution : accept Normality (P=0,473)

Percentiles : 2.5th =	0,3756	97.5th =	1,4850
5th =	0,3907	95th =	1,4765
10th =	0,4074	90th =	1,4376
25th =	0,4554	75th =	1,0103



Sample 1
Variable : ITBVI_Gruppe2

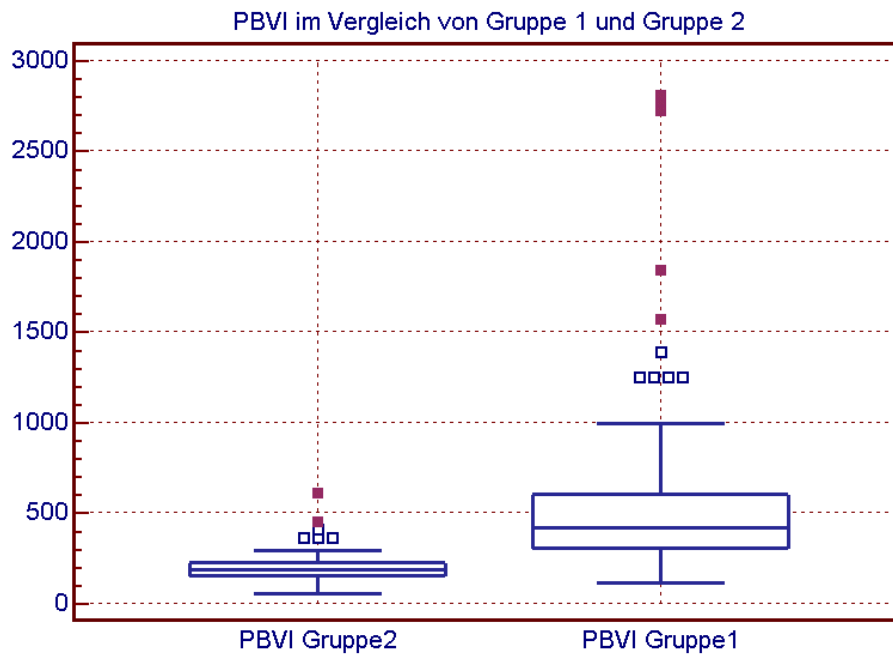
Sample size = 46
 Lowest value = 430,4191
 Highest value = 1319,5048
 Median = 709,7151
 95% CI for the median = 642,6660 to 795,1233

Sample 2
Variable : ITBVI_Gruppe1

Sample size = 51
 Lowest value = 448,0234
 Highest value = 3192,7575
 Median = 813,0984
 95% CI for the median = 746,9397 to 881,8015

Wilcoxon test

Average rank of first group = 40,2174 (n=46)
 Average rank of second group = 56,9216 (n=51)
 Large sample test statistic Z = -2,918737
 Two-tailed probability P = 0,0035



Sample 1
Variable : PBVI_Gruppe2

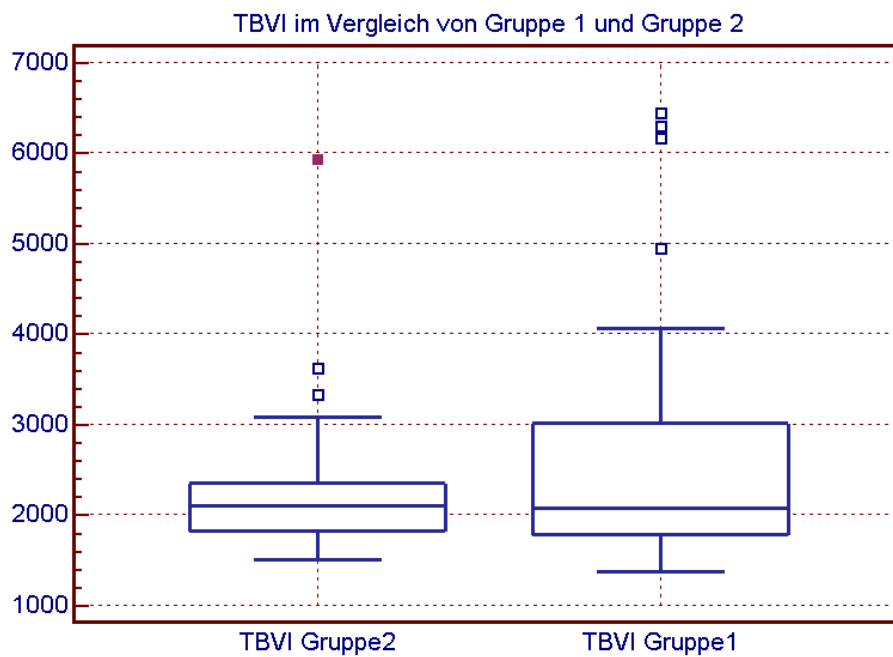
Sample size = 46
 Lowest value = 55,2405
 Highest value = 612,0384
 Median = 183,2461
 95% CI for the median = 156,3297 to 207,9138

Sample 2
Variable : PBVI_Gruppe1

Sample size = 51
 Lowest value = 109,3383
 Highest value = 2806,3409
 Median = 419,7906
 95% CI for the median = 345,5407 to 465,9029

Wilcoxon test

Average rank of first group = 28,8043 (n=46)
 Average rank of second group = 67,2157 (n=51)
 Large sample test statistic Z = -6,711650
 Two-tailed probability P < 0,0001



Sample 1
Variable : TBVI_Gruppe2

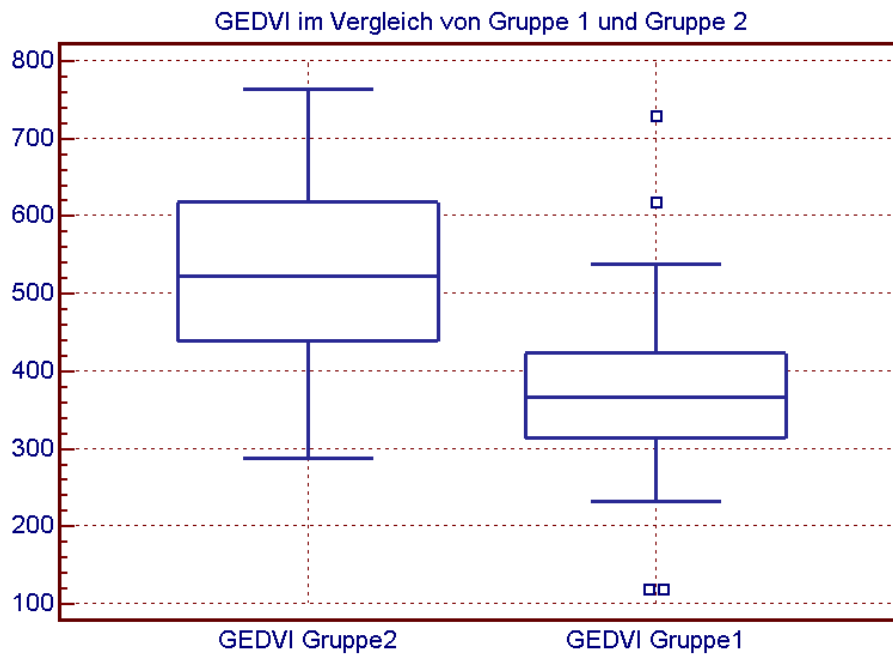
Sample size = 46
Lowest value = 1506,7950
Highest value = 5924,1215
Median = 2102,6603
95% CI for the median = 1916,4052 to 2210,3817

Sample 2
Variable : TBVI_Gruppe1

Sample size = 51
Lowest value = 1367,3933
Highest value = 6444,3857
Median = 2070,3927
95% CI for the median = 1994,8270 to 2456,8212

Wilcoxon test

Average rank of first group = 45,7391 (n=46)
Average rank of second group = 50,1224 (n=51)
Large sample test statistic Z = -0,774482
Two-tailed probability P = 0,4386



Sample 1
Variable : GEDVI_Gruppe2

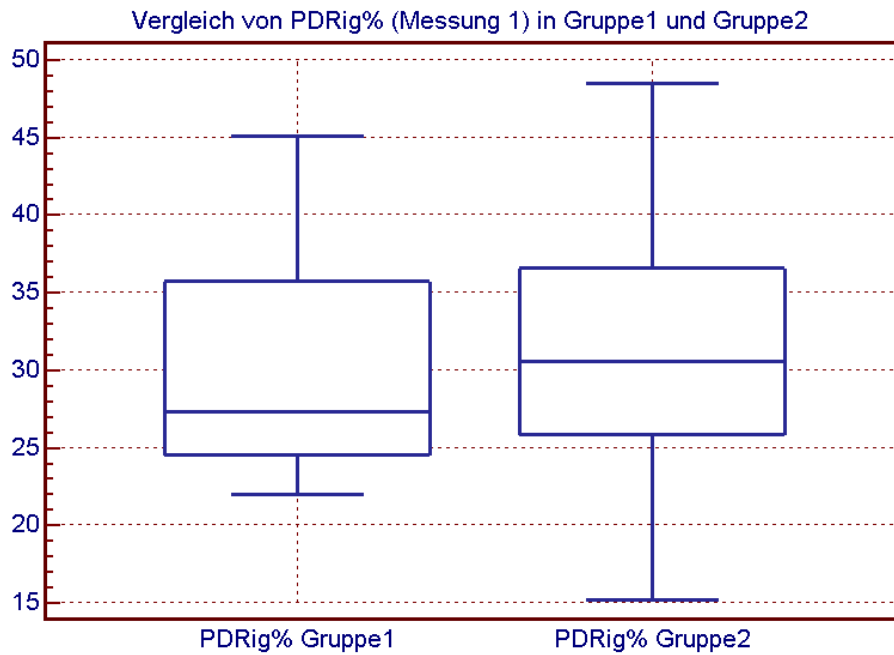
Sample size = 46
Lowest value = 286,9966
Highest value = 762,3710
Median = 521,6106
95% CI for the median = 456,0351 to 573,6925

Sample 2
Variable : GEDVI_Gruppe1

Sample size = 51
Lowest value = 118,5579
Highest value = 728,2869
Median = 365,2644
95% CI for the median = 347,8720 to 392,7019

Wilcoxon test

Average rank of first group = 66,7174 (n=46)
Average rank of second group = 33,0196 (n=51)
Large sample test statistic Z = 5,888046
Two-tailed probability P < 0,0001



Sample 1
 Variable : PDRig_M1_G1

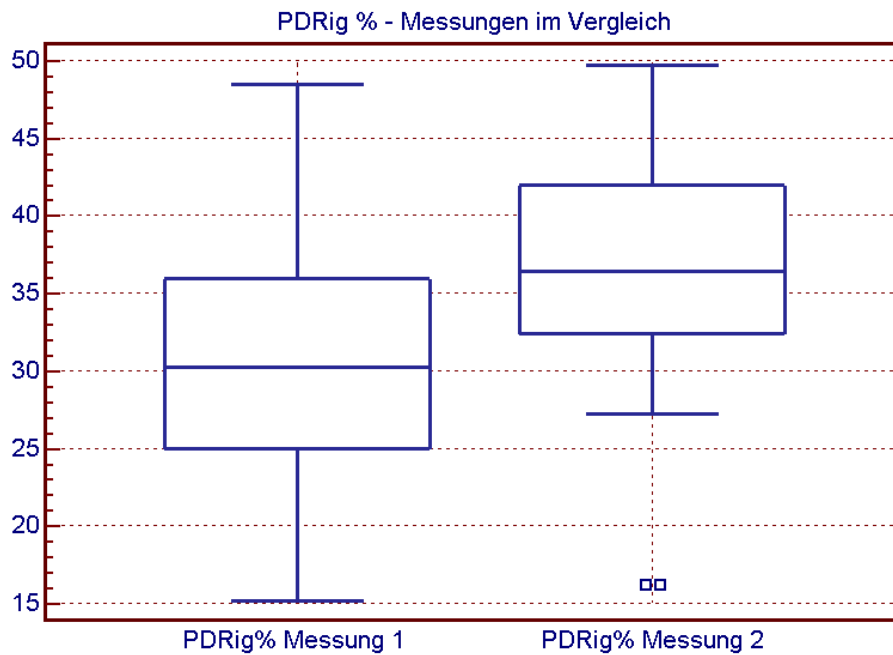
Sample size	=	19
Lowest value	=	21,9462
Highest value	=	45,0619
Median	=	27,2652
95% CI for the median	=	24,3118 to 35,7139

Sample 2
 Variable : PDRig_M1_G2

Sample size	=	17
Lowest value	=	15,1929
Highest value	=	48,4194
Median	=	30,5427
95% CI for the median	=	25,1957 to 37,0025

Wilcoxon test

Average rank of first group	=	17,6842	(n=19)
Average rank of second group	=	19,4118	(n=17)
Large sample test statistic Z	=	0,491157	
Two-tailed probability	P =	0,6233	



Sample 1
Variable : PDRig_M1

Sample size	=	36
Lowest value	=	15,1929
Highest value	=	48,4194
Median	=	30,1889
95% CI for the median	=	25,9363 to 34,8409

Sample 2
Variable : PDRig_M2

Sample size	=	28
Lowest value	=	16,1985
Highest value	=	49,6655
Median	=	36,3802
95% CI for the median	=	32,6764 to 41,7018

Wilcoxon test

Average rank of first group	=	26,4444	(n=36)
Average rank of second group	=	40,2857	(n=28)
Large sample test statistic Z	=	2,950259	
Two-tailed probability	P =	0,0032	

10 Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Konert, Markus Thomas
 Geburtsdatum: 27.6.1971
 Geburtsort: Köln
 Familienstand: verheiratet, 1 Kind
 Staatsangehörigkeit: deutsch

Schullaufbahn: 1978 – 1982 Volksschule München an der Konrad - Celtis - Straße
 1982 - 1991 Dante-Gymnasium München
 10. Juli 1991 Allgemeine Hochschulreife

Zivildienst: Okt. 1991 - Dez. 1992 Rettungssanitäter, Malteser Hilfsdienst München

Studium: April 1993 – Oktober 1999 Studium der Humanmedizin, LMU München
 März 1995 Physikum
 März 1996 1.Staatsexamen
 September 1998 2.Staatsexamen

Famulaturen:

September 1995 Anästhesiologie, KKH Wolfratshausen
 August 1996 Allgemeinmedizinische Praxis München
 September 1996 NEF Aicher Ambulanz Union
 September 1997 Chirurgie, KH Barmherzige Brüder München

Praktisches Jahr:

10/98 bis 2/99 Innere Medizin, Medizinische Klinik Ziemssenstraße
 2/99 bis 5/99 Chirurgie, KH Neuperlach
 5/99 bis 10/99 Anästhesiologie, Klinikum Großhadern

Ärztliche Prüfung:

27.10.1999 3.Staatsexamen

AiP: 01.12.1999 – 31.05.2001 LMU München, Klinikum Großhadern
Klinik für Anästhesiologie
CA Professor Dr. Dr. h.c. K. Peter

Facharztausbildung: seit 01.06.2001 Abteilung für Anästhesie und Intensivmedizin,
CA PD Dr. J. Groh
Krankenhaus Agatharied, Hausham