

University of Groningen

Die Doppelindikatoreddilution zur Quantifizierung von Herzzeitvolumen und Links-Rechts-Shunt bei Patienten mit kongenitalem Vitium cordis

Wietasch, J. K. G.

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

1996

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Wietasch, J. K. G. (1996). *Die Doppelindikatoreddilution zur Quantifizierung von Herzzeitvolumen und Links-Rechts-Shunt bei Patienten mit kongenitalem Vitium cordis: Ein neuer systemanalytischer Ansatz.*

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

Aus der Abteilung Pädiatrische Kardiologie
(Prof. Dr. med. J. Bürsch)
im Zentrum Kinderheilkunde
des Fachbereichs Medizin der Universität Göttingen

Die Doppelindikatorendilution zur Quantifizierung von Herzzeitvolumen und
Links-Rechts-Shunt bei Patienten mit kongenitalem Vitium cordis

- Ein neuer systemanalytischer Ansatz -

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
des Fachbereichs Medizin
der Georg - August - Universität zu Göttingen

vorgelegt von
Johann Klaus Götz Wietasch
aus
Berlin - Charlottenburg

Göttingen 1995

Dekan:

Prof. Dr. med. W. Engel

I. Berichterstatter:

Prof. Dr. med. J. Bürsch

II. Berichterstatter:

Prof. Dr. med. G. Hellige

Tag der mündlichen Prüfung:

2. Juli 1996

Meinen Eltern, in Dankbarkeit gewidmet.

„Wer Materialien zu einem Gebäude liefert, bringt immer mehr oder weniger, als erforderlich ist. Denn dem Herbeigeschafften muß öfters so viel genommen werden, nur um ihm eine Form zu geben, und an dasjenige, was eigentlich zur letzten besten Zierde gereicht, daran pflegt man zu Anfang einer Bauanstalt am wenigsten zu denken.“

(J. W. GOETHE: Geschichte der Farbenlehre - Erster Teil)

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Theoretische Grundlagen	3
2.1	Herzeitvolumen Bestimmung	3
2.1.1	<i>Ficksches Prinzip</i>	3
2.1.2	<i>IndikatorverdünnungstechnikI</i>	5
2.1.2.1	<i>Abgrenzung der Primärkurve</i>	6
2.1.2.2	<i>Thermodilution</i>	7
2.1.2.3	<i>Farbstoffverdünnungstechnik</i>	8
2.2	Shuntquantifizierung	9
2.2.1	<i>Oxymetrie</i>	9
2.2.2	<i>IndikatorverdünnungstechnikII</i>	10
2.2.2.1	<i>Empirische Verfahren</i>	10
2.2.2.2	<i>Quantitative Verfahren</i>	13
2.3	Die stochastische Systemanalyse	14
2.3.1	<i>Grundlagen</i>	14
2.3.1.1	<i>Stationarität</i>	15
2.3.1.2	<i>Linearität</i>	15
2.3.2	<i>Das Faltungsintegral</i>	15
2.3.3	<i>Die Entfaltung von Indikatorverdünnungskurven</i>	16
2.3.4	<i>Das mathematische Rezirkulationsmodell</i>	17
2.3.4.1	<i>Der rekursive Faltungsalgorithmus</i>	17
2.3.4.2	<i>Die Kreislauftransportfunktion</i>	18
2.3.4.3	<i>Indikatorelimination</i>	19
2.4	Bestimmung von Verteilungsvolumina	19
2.4.1	<i>Zentrales Blutvolumen (ZBV)</i>	20
2.4.2	<i>Zentrales thermoakzessibles Volumen (ZTV)</i>	21
2.4.3	<i>Extravaskuläres Lungenwasser (EVLW)</i>	22
2.4.4	<i>Totales zirkulierendes Blutvolumen (TBV)</i>	22
3	Methoden	23
3.1	Meßtechnik	23
3.1.1	<i>Die Doppelindikatorverdünnungstechnik</i>	23
3.1.1.1	<i>Indikatoren</i>	23
3.1.1.2	<i>Kälteverdünnungstechnik</i>	24
3.1.1.3	<i>Farbstoffverdünnungstechnik</i>	25
3.1.2	<i>Digitale Aufzeichnung der Meßdaten</i>	26
3.2	Messungen am Kreislaufmodell	27
3.2.1	<i>Thermodilutionstechnik bei Kreislauf-Shunt</i>	28
3.2.2	<i>Farbstoffverdünnungstechnik bei Kreislauf-Shunt</i>	29
3.2.3	<i>Datenanalyse beim Kreislaufmodell</i>	29
3.2.3.1	<i>Thermodilution beim Kreislaufmodell</i>	29
3.2.3.2	<i>Farbstoffverdünnungstechnik beim Kreislaufmodell</i>	30

3.3	Messungen am Patienten	32
3.3.1	Weitere Meßtechnik	32
3.3.1.1	Messung der Sauerstoffaufnahme	32
3.3.1.2	Messung des Sauerstoffgehaltes	32
3.3.1.3	Hämodynamik	32
3.3.2	Ablauf	33
3.3.3	Datenanalyse beim Patienten	35
3.3.3.1	Thermodilution beim Patienten	35
3.3.3.2	Farbstoffverdünnungstechnik beim Patienten	36
3.4	Statistik	37
3.4.1	Regressionsanalyse	37
3.4.2	Methoden- und Gruppenvergleich	38
4	Ergebnisse	39
4.1	Untersuchungen am Kreislaufmodell	39
4.1.1	Die Thermodilution bei simuliertem Links-Rechts-Shunt	39
4.1.2	Die Farbstoffverdünnungstechnik bei simuliertem Links-Rechts-Shunt	40
4.2	Untersuchungen am Patienten	41
4.2.1	Biometrische Daten	41
4.2.2	Die monoexponentielle Extrapolation zur HZV-Bestimmung	42
4.2.2.1	Vergleich der Kälteverdünnungstechnik mit dem Fickschen Prinzip	42
4.2.2.2	Vergleich der Farbstoffverdünnungstechnik mit dem Fickschen Prinzip	43
4.2.3	Die kompartmentelle Analyse zur HZV-Bestimmung	44
4.2.3.1	Vergleich der Kälteverdünnungstechnik mit dem Fickschen Prinzip	45
4.2.3.2	Vergleich der Farbstoffverdünnungstechnik mit dem Fickschen Prinzip	46
4.2.4	Die kompartmentelle Analyse zur Shunt-Quantifizierung	47
4.2.4.1	Vergleich der Thermodilutionstechnik mit der Oxymetrie	48
4.2.4.2	Vergleich der Farbstoffverdünnungstechnik mit der Oxymetrie	49
4.2.5	Kreislaufvolumina	50
4.2.5.1	Totales zirkulierendes Blutvolumen	50
4.2.5.2	Zentrale Verteilungsvolumina	51
5	Diskussion	53
5.1	Methodenkritik	53
5.1.1	Fehlerquellen beim Fickschen Prinzip	53
5.1.1.1	Sauerstoffaufnahme	53
5.1.1.2	Sauerstoffgehalt	54
5.1.1.3	Beurteilung des Fickschen Prinzips	56
5.1.2	Fehlerquellen bei der Thermodilution	56
5.1.2.1	Fehler bei der Indikator dosierung	57
5.1.2.2	Fehler bei der Flächenbestimmung der primären Thermodilutionskurve	59
5.1.2.3	Beurteilung der Thermodilutionstechnik	63
5.1.3	Fehlerquellen bei der Farbstoffverdünnungstechnik	64
5.1.3.1	Fehler bei der Farbstoffdosierung	64
5.1.3.2	Fehler bei der Flächenbestimmung unter der Farbstoffverdünnungskurve	65
5.1.3.3	Beurteilung der Farbstoffverdünnungstechnik	68

5.2	Kreislauftransportfunktionen	69
5.2.1	<i>Farbstofftransportfunktion</i>	69
5.2.1.1	<i>Kreislauftransportfunktion bei Patienten ohne Kreislauf-Shunt</i>	70
5.2.1.2	<i>Kreislauftransportfunktion bei Patienten mit Kreislauf-Shunt</i>	70
5.2.2	<i>Kältetransportfunktion</i>	71
5.2.2.1	<i>Kältetransportfunktion bei Patienten ohne Kreislauf-Shunt</i>	71
5.2.2.2	<i>Kältetransportfunktion bei Patienten mit Kreislauf-Shunt</i>	72
5.3	Methodenvergleich	73
5.3.1	<i>HZV-Bestimmung</i>	74
5.3.1.1	<i>Validierung am Flußmodell</i>	74
5.3.1.2	<i>HZV-Bestimmung bei Patienten ohne Kreislauf-Shunt</i>	76
5.3.1.3	<i>HZV-Bestimmung bei Patienten mit Kreislauf-Shunt</i>	78
5.3.1.4	<i>Vergleichende Beurteilung der untersuchten Methoden zur HZV-Bestimmung</i> ..	79
5.3.2	<i>Shunt-Quantifizierung</i>	80
5.3.2.1	<i>Validierung am Flußmodell</i>	80
5.3.2.2	<i>Shunt-Quantifizierung beim Patienten</i>	81
5.4	Bestimmung von Kreislaufvolumina	83
5.4.1	<i>Bestimmung des totalen zirkulierenden Blutvolumens</i>	83
5.4.2	<i>Bestimmung der zentralen Verteilungsvolumina</i>	83
5.4.3	<i>Kreislaufvolumina bei pathologischen Kreislaufverhältnissen</i>	85
5.5	Anwendungsmöglichkeiten	85
5.5.1	<i>Klinische Anwendung</i>	86
5.5.2	<i>Weiterentwicklung der Methodik</i>	86
6	Zusammenfassung	88
7	Anhang	90
7.1	Grenzwertberechnung Shunt-kontaminierter Thermodilutionskurven	90
7.2	Tabellen	94
7.2.1	<i>Biometrische Daten und Ficksches HZV</i>	94
7.2.2	<i>Farbstofftransportfunktion bei Patienten ohne Kreislauf-Shunt</i>	96
7.2.3	<i>Farbstofftransportfunktion bei Patienten mit Links-Rechts-Shunt</i>	97
7.2.4	<i>Kältetransportfunktion bei Patienten ohne Kreislauf-Shunt</i>	98
7.4.5	<i>Kältetransportfunktion bei Patienten mit Links-Rechts-Shunt</i>	101
8	Literaturverzeichnis	103

Abkürzungsverzeichnis

*	Operator, der für eine Faltung steht
a	Gewichtungsfaktor
<i>A-D</i>	Analog-Digital
<i>Abb.</i>	Abbildung
<i>Ao</i>	Aorta
<i>art</i>	arteriell
<i>Art.</i>	Arterie
<i>AUC</i>	Fläche unter der Kurve („ <i>area under curve</i> “)
<i>avD_o</i> , <i>avD_v</i>	arterio-(gemischt)venöse Sauerstoffkonzentrationsdifferenz
<i>BT</i>	Konzentrierungszeit („ <i>build up time</i> “)
<i>C</i>	spezifische Wärmekapazität
<i>c</i> , <i>c(t)</i>	Konzentration, Konzentrationszeitverlauf
<i>c</i>	Erwartungswert einer Konzentration
<i>ca.</i>	circa
<i>Cl_{Ind}</i>	Organclearance eines Indikators
<i>c_p</i>	Gipfelkonzentration („ <i>peak concentration</i> “)
<i>DD</i>	Farbstoffverdünnungstechnik („ <i>dye-dilution</i> “)
<i>DT</i>	Verdünnungszeit („ <i>disappearance time</i> “)
<i>EKG</i>	Elektrokardiogramm
<i>EMF</i>	elektromagnetisches Flußmeter
<i>EVLW</i>	extravaskuläres Lungenwasser
<i>F</i>	French, Maß für Katheterdurchmesser (<i>1 F = 1 Charriere = 1/3 mm</i>)
<i>FOK</i>	Fiberoptik-Thermodilutionskatheter
<i>FRT</i>	schnell ansprechender Thermistor („ <i>fast response thermistor</i> “)
<i>g(t)</i>	Transportfunktion
<i>g_{zirk}(t)</i>	Kreislauftransportfunktion
<i>Geschl.</i>	Geschlecht
<i>Gl.</i>	Gleichung
<i>Hb</i>	Hämoglobinkonzentration
<i>Hkt</i>	Hämatokrit
<i>HV</i>	Hohlvenen
<i>HZV</i>	Herzzeitvolumen
<i>i(t)</i>	Diracsche Impulsfunktion
<i>ICG</i>	Indozyaningrün
<i>Inj</i>	Injektat
<i>IVC 3</i>	Meßgerät zur Temperatur- und Thermodilutionsmessung
<i>IVH 5</i>	Meßgerät zur fiberoptischen Farbstoffregistrierung
<i>KG</i>	Körpergewicht
<i>KO</i>	Körperoberfläche
<i>k_{spez}</i>	Berechnungskoeffizient für spez. Gewicht und spez. Wärmekapazität
I	Wellenlänge
<i>LA</i>	linker Vorhof
<i>LED</i>	Licht emittierende Diode
<i>LRS, LRS%</i>	Links-Rechts-Shunt, - in Prozent vom pulmonalen Fluß
<i>m</i>	Stoffmenge pro Zeit (Stoffdichte)
<i>m</i> , <i>m₀</i>	Stoffmenge, applizierte Stoffmenge
<i>m(t)</i>	Indikatorflußdichte
<i>MBM</i>	Meßgerät zur Bestimmung der <i>VO₂</i> („ <i>metabolic monitor</i> “)

<i>mtt</i>	mittlere Transitzeit („ <i>mean transit time</i> “)
<i>mtt_{zent}</i>	mittlere Transitzeit durch das zentrale Kreislaufkompartiment
<i>mtt_{zirk}</i>	mittlere Transitzeit durch das Körperkompartiment
<i>MVB</i>	gemischt-venöses Blut („ <i>mixed venous blood</i> “)
<i>MW</i>	Mittelwert
<i>n</i>	Anzahl
<i>NaCl</i>	Natriumchlorid
<i>o.g.</i>	oben genannt
<i>O₂</i>	Sauerstoff
<i>Ox</i>	Oxymetrie
<i>P</i>	Potentiometer
<i>P_O</i>	Sauerstoff-Partialdruck
<i>PA</i>	Arteria pulmonalis
<i>Pat</i>	Patient
<i>PC</i>	IBM-kompatibler „ <i>Personal Computer</i> “
<i>PCWP</i>	pulmonalkapillärer Verschußdruck („ <i>pulmonary cappillary wedge pressure</i> “)
<i>PDA</i>	persistierender Ductus arteriosus Botalli
<i>PPTV</i>	prae-pulmonales thermoakzessibles Volumen (Myokard und Gefäße)
<i>Prim</i>	Primärkurve
<i>pulm</i>	pulmonal, den kleinen Kreislauf betreffend
<i>PV</i>	Vena pulmonalis
<i>Q, Q(t)</i>	Fluß, Flußzeitverlauf
<i>Q_p, HZV_{pulm}</i>	pulmonaler Blutfluß
<i>Q_s, HZV_{syst}</i>	systemischer Blutfluß
<i>Q_p:Q_s</i>	Shunt-Verhältnis
r	Dichte
R	Widerstand
<i>r, r</i>	Korrelationskoeffizient, gemittelter Korrelationskoeffizient
<i>R_{kal}</i>	Kalibrierwiderstand
<i>R_{temp}</i>	temperaturabhängiger Thermistorwiderstand
RA	rechtes Atrium, Herzvorhof
<i>Ref</i>	Referenz
<i>Rez, Rezirk</i>	Rezirkulation, -skurve
RG	Regressionsgerade
RV	rechter Ventrikel
s	Sigma, Parameter für die Breite einer Lognormalverteilung
S	Seite
SD	Standardabweichung („ <i>standard deviation</i> “)
<i>sem</i>	Standardfehler („ <i>standard error of the mean</i> “)
<i>S_O</i>	Sauerstoffsättigung
<i>sog.</i>	sogenannt
SRT	langsam ansprechender Thermistor („ <i>slow response thermistor</i> “)
<i>syst</i>	systemisch, den großen Kreislauf betreffend
t, D	Zeit, Zeitdifferenz
T, DT, T_{Blut}	Temperatur, Temperaturdifferenz, Bluttemperatur
J ↑↓	Heißeleiter
Tab.	Tabelle
TBV	totales zirkulierendes Blutvolumen
TD	Thermodilution
TD_{MW}	Mittelwert aus pulmonalarterieller und aortaler Thermodilutionsmessung
TDK	Thermodilutionskatheter

u	Integrationsvariable bei der Faltung
U_{aus}	Ausgangsspannung
V, V_d, V_{tot}	Volumen, Verteilungsvolumen („ <i>volume of distribution</i> “), Totraumvolumen
V	Fluß, vgl. Q
VB	Vertrauensbereich
VCI	Vena cava inferior
VCS	Vena cava superior
ven	venös
$Ven.$	Vene
$vgl.$	vergleiche
VK	Variationskoeffizient
V_O	respiratorisch aufgenommene Sauerstoffmenge
VSD	Ventrikelseptumdefekt
ZBV	zentrales Blutvolumen
ZTV	zentrales thermoakzessibles Volumen

1 Einleitung

Unter den angeborenen Herzfehlern stellen die Links-Rechts-Shunt-Vitien mit annähernd 50% den größten Anteil dar [MITCHELL ET AL. (1971)]. Für die Entscheidung über das weitere therapeutische Vorgehen ist die Bestimmung der Shunt-Größe, des pulmonalen Herzzeitvolumens und - daraus abgeleitet - des pulmonalvaskulären Widerstands von entscheidender Bedeutung. Weiterhin ist auch das extravasale Lungenwasser von klinischem Interesse. Neben den Untersuchungstechniken wie Auskultation, EKG und Phonokardiographie kommen zur Shunt- und HZV-Bestimmung 1. echokardiographische, 2. invasiv-radiologische und 3. hämodynamische Verfahren zur Anwendung.

Obwohl die Echokardiographie als nicht-invasives Verfahren einen großen Fortschritt in der Diagnostik von Herzfehlern darstellte, erlaubt sie bislang jedoch weder eine zuverlässige Shunt-Quantifizierung [KOTTHOFF ET AL. (1994)], noch - mit Ausnahme bei Kindern - eine valide HZV-Bestimmung [SPAHN ET AL. (1990)]. Hierzu ist immer noch die Angiokardiographie notwendig, die jedoch bei nur begrenzter Meßgenauigkeit (Ventrikulometrie) einen hohen gerätetechnischen Aufwand erfordert.

Bei den hämodynamischen Meßverfahren stehen das Ficksche Prinzip [FICK (1872)] - als klinisches Standardverfahren - und die Indikatorverdünnungstechniken im Vordergrund. Mit dem Fickschen Prinzip kann theoretisch, unter Kenntnis der Sauerstoffaufnahme (V_{O_2}) und der arteriovenösen Sauerstoffgehaltsdifferenz (avD_{O_2}), eine korrekte HZV- und Shunt-Bestimmung durchgeführt werden. Hierzu ist eine spirometrische Messung der Sauerstoffaufnahme und die Bestimmung des Sauerstoffgehalts in der Art. pulmonalis, unterer und oberer Hohlvene sowie in der Aorta erforderlich, wie sie im Rahmen von Herzkatheteruntersuchungen durchgeführt werden. Das Ficksche Prinzip ist jedoch bei abnehmender avD_{O_2} , d.h. großen Links-Rechts-Shunts, zunehmend fehlerträchtig. Als Alternative wurden deshalb Indikatorverdünnungsverfahren eingesetzt, bei denen meist der Farbstoff Indozyaningrün verwendet wird [FOX ET AL. (1957)]. Nach zentralvenöser Bolusinjektion erfolgte hierbei eine kontinuierliche Blutentnahme aus der Art. femoralis, wobei das Blut zur Farbstoffmessung durch ein Densitometer geleitet wurde [BLOOMFIELD (1974)]. Aus dem registrierten Konzentrationszeitverlauf des Indikators wurde nach Abgrenzung der frühen Shunt-Rezirkulation das HZV und - mittels empirischer Methoden aus der Kurvenform - der Shunt bestimmt.

Der Einsatz der konventionellen Farbstoffverdünnungstechnik ist bei Kindern und Schwerkranken durch die Blutverluste bei der Messung und die aufwendige Kalibrierung problematisch und wird daher kaum angewandt. Erst durch die Entwicklung der intravasalen Farbstoffregistrierung mit fiberoptischer Meßtechnik konnte eine Vereinfachung dieses Verfahrens erreicht werden. In Kombination mit der Thermodilution hat sich diese Technik zur Messung von Blutvolumina und extravaskulärem Lungenwasser im intensivmedizinischen

Bereich etabliert, wobei die Thermodilutionsmethode nach GANZ und SWAN (1972) zur HZV-Messung genutzt wird. Nur wenig Erfahrung gibt es bezüglich der Anwendung bei Patienten mit Links-Rechts-Shunt, bei denen es bislang nicht möglich war, das HZV zuverlässig zu bestimmen, da in aller Regel der abfallende Schenkel der Thermodilutionskurve durch die frühe Shunt-Rezirkulation kontaminiert wird [PEARL ET AL. (1986)].

Ziel der vorliegenden Untersuchung war eine Weiterentwicklung der Analyseverfahren von intravasal registrierten Indikatorverdünnungskurven auf der Basis der transpulmonalen Doppelindikator dilution zur Shunt- und HZV-Bestimmung. Hierzu wurden Auswertungsalgorithmen entwickelt, bei denen mehrkompartimentelle Rezirkulationsmodelle unter Verwendung von rekursiven Faltungsalgorithmen eingesetzt werden sollen. Darüber hinaus sollten die folgenden Anwendungen und Untersuchungen durchgeführt werden:

1. Validierung der Methode zur HZV- und Shunt-Bestimmung an einem Kreislaufmodell.
2. Einsatz der entwickelten Analyseverfahren bei Indikatoruntersuchungen am Patienten (im Rahmen von diagnostischen Herzkatheteruntersuchungen) und Vergleich mit dem Fickschen Prinzip.
3. Bestimmung von Normalwerten für das totale Blutvolumen, das zentrale Blutvolumen und das extravaskuläre Lungenwasser bei Kindern.
4. Untersuchung des totalen Blutvolumens und der zentralen Kreislaufvolumina bei pathologischer Erhöhung des pulmonalen Flusses durch Links-Rechts-Shunt sowie bei pulmonaler Hypertension.

2 Theoretische Grundlagen:

Die Bestimmung von Blutflüssen, insbesondere des Herzzeitvolumens (*HZV*), wie auch die Quantifizierung von Kreislauf-Shunts können *in vivo* mit Hilfe von Indikatorverdünnungstechniken durchgeführt werden. Diese beruhen in der Regel auf dem Prinzip der Massenerhaltung, wobei sowohl Farbstoffe, Kälte, als auch der Sauerstoff als Indikator verwendet werden.

2.1 Herzzeitvolumen-Bestimmung

Bereits 1870 wurde von A. Fick auf einer Sitzung der Physiologisch-Medizinischen Gesellschaft zu Würzburg [FICK (1872)] ein Verfahren vorgestellt, bei dem aus Messungen der Sauerstoffaufnahme des Körpers und des Sauerstoffgehalts des Blutes eine Abschätzung des HZV erfolgte. Dieses Verfahren wird seitdem als Ficksches Prinzip bezeichnet und kommt nach wie vor in der klinischen Diagnostik zur Anwendung.

Die Anfänge der Indikatorverdünnungstechnik zur HZV-Bestimmung gehen bis ins letzte Jahrhundert zurück. G. N. STEWARD führte schon 1897 erste Experimente mit konstanter Indikatorapplikation von Natriumchlorid mit Injektionszeiten zwischen 5 und 15s durch, wobei er bereits die linksschiefe Form der Indikatorverdünnungskurven am Registrierort beschrieb. V. HENRIQUES (1913) verwendete mit dem Indikator Rhodanidnatrium als erster die Bolusinjektionstechnik von nur 1s Dauer. Bei seinen Untersuchungen wies er erstmals auf den Einfluß der Indikatorrezirkulation auf die Verdünnungskurve hin. Die Grundlage des heutigen Auswertungsverfahrens geht auf Ergebnisse der Arbeitsgruppe um W. F. Hamilton zurück [HAMILTON ET AL. (1928, 1932)], die durch monoexponentielle Extrapolation des abfallenden Schenkels der Indikatorverdünnungskurve einen Weg zur Ausschaltung der Indikatorrezirkulation gefunden hat. Durch die Einführung der Thermodilutionstechnik gelang schließlich G. FEGLER (1954) eine intravasale und verzögerungsfreie Registrierung von Indikatorverdünnungskurven.

2.1.1 Ficksches Prinzip

Beim Fickschen Prinzip handelt es sich im Grunde auch um ein Indikatorverdünnungsverfahren, bei dem als Besonderheit der eingeatmete Sauerstoff (O_2) als Indikator verwendet wird. Betrachtet man die pro Zeiteinheit respiratorisch aufgenommene Sauerstoffmenge (V_{O_2}) als konstante Indikatorapplikation, so muß die gleiche Menge des Indikators pro Zeiteinheit in den pulmonalen Blutstrom aufgenommen werden. Nach dem Prinzip der Massenerhaltung berechnet sich die pro Zeiteinheit in den pulmonalen Blutstrom aufgenommene Indikatormenge aus der Differenz zwischen Indikatorfluß am Ausgang (m_{out}) und Eingang (m_{in}) des Systems. Bei Verwendung von Sauerstoff als Indikator, wie von Fick angegeben, gilt dabei folgender Zusammenhang:

$$\dot{V}_{O_2} = \dot{m}_{out} - \dot{m}_{in} \quad (1)$$

Die Indikatorflußdichte am Systemeingang und -ausgang entspricht dem Produkt aus Blutfluß (\dot{Q}) und Indikatorkonzentration (c_O):

$$\dot{m}_{O_2} = \dot{Q} \cdot c_{O_2} \quad (2)$$

so daß sich *Gleichung 1* umformulieren läßt:

$$\dot{V}_{O_2} = \dot{Q}_{out} \cdot c_{O_2 \ out} - \dot{Q}_{in} \cdot c_{O_2 \ in} \quad (3)$$

Unter der Bedingung, daß der Blutfluß am Eingang und Ausgang des Systems gleich ist, kann obige Gleichung wie folgt vereinfacht werden:

$$\dot{V}_{O_2} = \dot{Q} \cdot (c_{O_2 \ out} - c_{O_2 \ in}) \quad (4)$$

Für die Berechnung des Blutflusses ergibt sich folglich:

$$\dot{Q} = \frac{\dot{V}_{O_2}}{(c_{O_2 \ out} - c_{O_2 \ in})} \quad (5)$$

Entsprechend kann das Herzzeitvolumen aus \dot{V}_O und der Differenz zwischen dem arteriellen ($c_{O \ art}$) und venösen ($c_{O \ venös}$) Sauerstoffgehalt - der arteriovenösen Sauerstoff-Gehalts-Differenz (avD_O) - berechnet werden:

$$HZV = \frac{\dot{V}_{O_2}}{(c_{O_2 \ art} - c_{O_2 \ venös})} = \frac{\dot{V}_{O_2}}{avD_{O_2} \cdot 10} \quad \text{in } [l \ min^{-1}] \quad (6)$$

Die Sauerstoffaufnahme kann spirometrisch ermittelt werden. Unter Ruhebedingungen besteht im Prinzip eine Abhängigkeit zwischen Sauerstoffaufnahme, Alter, Geschlecht und Herzfrequenz, so daß vorgeschlagen wurde, diesen Wert mit Hilfe empirisch ermittelter Nomogramme abzuschätzen [LAFARGE und MIETTINEN (1970)]. Der für die Bestimmung der avD_O benötigte Sauerstoffgehalt (c_O) berechnet sich aus der Sauerstoffsättigung (S_O), dem Sauerstoffpartialdruck (P_O) und der Hämoglobinkonzentration (Hb) der jeweiligen Blutprobe:

$$c_{O_2} = Hb \cdot 1.34 \cdot S_{O_2} + 0.0031 \cdot P_{O_2}. \quad (7)$$

Die arteriovenöse Sauerstoff-Gehalts-Differenz berechnet sich somit aus:

$$avD_{O_2} = Hb \cdot 1.34 \cdot (S_{O_2 art} - S_{O_2 venös}) + 0.0031 \cdot (P_{O_2 art} - P_{O_2 venös}). \quad (8)$$

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

Unter normalen Kreislaufbedingungen sollte der pulmonalarterielle O_2 -Gehalt ($c_{O_2 PA}$) zur Bestimmung der systemischen avD_{O_2} verwendet werden, da hier eine ausreichende Mischung der Hohlvenenzuflüsse mit unterschiedlichem O_2 -Gehalt zu erwarten ist. Beim Vorliegen eines Septumdefekts mit Links-Rechts-Shunt findet jedoch bereits auf Ventrikel Ebene eine O_2 -Anreicherung des venösen Blutes statt, so daß zur Berechnung der systemischen avD_{O_2} anstelle des pulmonalarteriellen, der gemischtvenöse O_2 -Gehalt ($c_{O_2 MVB}$) verwendet werden muß. Aus der gewichteten Mittelwertbildung des O_2 -Gehalts von oberer ($c_{O_2 VCS}$) und unterer Hohlvene ($c_{O_2 VCI}$) läßt sich dieser gemischtvenöse O_2 -Gehalt abschätzen [SCHUHMACHER und BÜHLMAYER (1978)]

$$c_{O_2 MVB} = \frac{2 \cdot c_{O_2 VCS} + c_{O_2 VCI}}{3}. \quad (9)$$

2.1.2 Indikatorverdünnungstechnik

Nach dem Prinzip der Massenerhaltung muß eine Indikatormenge (m_0) die in den Blutstrom vor einem System appliziert wird (m_{in}) das System auch wieder verlassen (m_{out}).

$$m_0 = m_{in} = m_{out} \quad (10)$$

Im biologischen Kreislauf ist es nicht möglich, diese Indikatormenge direkt zu messen. Nach Bolusapplikation eines Indikators kann jedoch die Indikatorflußdichte ($\dot{m}_{out}(t)$) durch die Messung der Indikatorkonzentration ($c(t)$) und Gewichtung mit dem Blutfluß ($\dot{Q}(t)$) bestimmt werden:

$$\dot{m}_{out}(t) = \dot{Q}(t) \cdot c(t). \quad (11)$$

Die Gesamtmenge des applizierten Indikators, die den Meßort passiert (m_{out}) ergibt sich demnach aus dem Zeitintegral der Indikatorflußdichte:

$$m_{out} = \int_0^{\infty} \dot{m}_{out}(t) dt = \int_0^{\infty} \dot{Q}(t) \cdot c(t) dt \quad (12)$$

Unter der Voraussetzung eines „*steady states*“ kann der Fluß als konstant angesehen werden, so daß der Fluß vor das Integral geschrieben werden kann:

$$m_0 = m_{out} = \dot{Q} \cdot \int_0^{\infty} c(t) dt \quad (13)$$

Der Fluß berechnet sich bei Bolusapplikation demnach aus dem Verhältnis der applizierten Indikatormenge zur Fläche unter der Indikatorverdünnungskurve ($AUC =$ „*area under curve*“) (sog. Stewart-Hamilton Verfahren):

$$\dot{Q} = \frac{m_0}{\int_0^{\infty} c(t) dt} = \frac{m_0}{AUC} \quad (14)$$

2.1.2.1 Abgrenzung der Primärkurve

Ein grundsätzliches Problem bei der HZV-Bestimmung mittels Indikator dilution stellt die Rezirkulation von Indikatoranteilen dar. Insbesondere nach Bolusapplikation intravasaler Indikatoren lassen sich am Registrierort neben der Primärkurve, aus deren Fläche das HZV berechnet wird, weitere Kurvengipfel erkennen, die durch erneute Zirkulation des Indikators entstehen (vgl. Abb. 5, S. 18). HAMILTON ET AL. stellten 1928 bereits fest, daß sich der Anfangsteil des abfallenden Kurvenschenkels nach dem Maximum der Primärkurve durch einen exponentiellen Abfall beschreiben läßt. Unter der Annahme, daß in Abwesenheit einer Rezirkulation der weitere Verlauf der Indikatorverdünnungskurve die selbe Charakteristik beibehalten würde, schlug er erstmals eine monoexponentielle Extrapolation dieses Kurvenschenkels zur Elimination der Indikatorrezirkulation vor. Die klassische monoexponentielle Extrapolation wird an den abfallenden Kurvenschenkel meist zwischen 70% und 30% des Kurvenmaximums angelegt [WESSEL HU ET AL. (1971)] (vgl. Abb. 43, S. 75).

Ein anderes, weniger gebräuchliches Verfahren ergibt sich durch die mathematische Beschreibung der gesamten Primärkurve als linksschiefe Verteilungsfunktion (vgl. Abb. 44, S. 75), wie z.B. einer Lognormal Verteilung [STOW und HETZEL (1954); LEWI (1964)]:

$$c(t) = f(t, \mathbf{s}, t) \quad \text{mit} \quad f(t) = \frac{1}{\sqrt{2 \cdot \mathbf{p} \cdot \mathbf{s} \cdot t}} \cdot e^{-\frac{\left(\ln \frac{t}{\tau} + \frac{s^2}{2}\right)^2}{2 \cdot s^2}} \quad (15)$$

Durch eine iterative, nichtlineare Anpassung dieser Modellfunktion an den aufsteigenden Schenkel der Indikatorverdünnungskurve können die einzelnen Funktionsparameter bestimmt werden. Dabei kann sowohl der ansteigende Kurvenschenkel, als auch der Kurvengipfel zur Identifizierung der rezirkulationsfreien Primärkurve herangezogen werden [JANSEN ET AL. (1987)]. Dieses Verfahren setzt jedoch eine gleichmäßige, ungestörte Indikatorinjektion voraus.

2.1.2.2 Thermodilution

Die Berechnung des HZV erfolgt bei der heute meist gebräuchlichen Thermodilution nach dem klassischen Stewart-Hamilton Verfahren (Gl. 14). Hierbei ergibt sich die applizierte Indikator-Kältemenge (m_{0TD}), aus der Differenz von Blut - und Injektattemperatur ($T_{Blut} - T_{inj}$) und aus der Differenz von injiziertem Indikatorvolumen (V_{inj}) und Kathetertotraum (V_{tot}):

$$m_{0TD} = (T_{Blut} - T_{inj}) \cdot (V_{inj} - V_{tot}) \cdot \quad (16)$$

Die Unterschiede von Dichte (\mathbf{r}) und spezifischer Wärmekapazität (C) zwischen Injektat (Inj) und Blut müssen durch einen weiteren Koeffizienten (k_{spez}) berücksichtigt werden:

$$k_{spez} = \frac{\mathbf{r}_{Inj} \cdot C_{Inj}}{\mathbf{r}_{Blut} \cdot C_{Blut}} \quad (17)$$

Bei einem Hämatokrit von 40% ist $C_{Blut} = 0.87 \text{ cal g}^{-1} \text{ }^\circ\text{C}^{-1}$ [MENDLOWITZ (1948)] und $\mathbf{r}_{Blut} = 1.045 \text{ g ml}^{-1}$. Das Produkt aus C_{Blut} und \mathbf{r}_{Blut} ist über einen weiten Hämatokritbereich konstant, da sich beide Größen in unterschiedlicher Richtung ändern [FRONEK und GANZ (1960)]. Häufig wird isotonische Natriumchlorid- ($NaCl$, 0.9%), 5% Glucose- oder bei der Doppelindikatortechnik eine wässrige Indozyaningrün - Lösung (ICG , 0.125%) zur Injektion verwendet. Hierfür ergeben sich folgende Parameter:

Tabelle 1: Spezifische Wärmekapazität und Dichte verschiedener Lösungen.

	C_{inj} [cal g ⁻¹ °C ⁻¹]	ρ_{inj} [g ml ⁻¹]	k_{spez}
NaCl, 0.9%	0.997	1.005	1.102
Glucose, 5%	0.965	1.018	1.081
ICG, 0.125%	1.004	1.000	1.104

Das Thermodilutions - HZV ergibt sich dann mit:

$$HZV = \frac{m_{0TD} \cdot k_{spez}}{\int_0^{\infty} -\Delta T(t) dt} \quad (18)$$

2.1.2.3 Farbstoffverdünnungstechnik

Ebenso wie bei der Thermodilution erfolgt auch die HZV Berechnung aus Farbstoffverdünnungskurven nach dem Stewart-Hamilton Verfahren (Gl. 14). Die applizierte Farbstoffmenge (m_{0ICG}) ergibt sich aus der Differenz von Injektatvolumen (V_{inj}) und Kathetertotraum (V_{tot}) und aus der Farbstoffkonzentration des injizierten Indikators (c_{Inj}):

$$m_{0ICG} = (V_{inj} - V_{tot}) \cdot c_{Inj} \quad (19)$$

Bei der intravasalen, fiberoptischen Meßtechnik werden direkt Farbstoffkonzentrationen (c_{ICG}) gemessen, so daß keine weiteren Kalibrationsfaktoren benötigt werden. Nach Abgrenzung der Rezirkulation wird die Fläche unter der Konzentrationszeitkurve durch Integration ermittelt. Unter Berücksichtigung der applizierten Indikatormenge wird das HZV nach folgender Formel berechnet:

$$HZV = \frac{m_{0ICG}}{\int_0^{\infty} c_{ICG}(t) dt} \quad (20)$$

2.2 Shunt - Quantifizierung

Die Quantifizierung von Kreislauf-Shunts kann mit Hilfe von Messungen des Sauerstoffgehalts (c_O) auf der Basis des Fickschen Prinzips (sogn. Oxymetrie) oder mittels Indikator dilution erfolgen. Die Indikator dilution wird vorzugsweise unter Verwendung von Farbstoffen als Indikatoren durchgeführt, die als Bolus appliziert werden.

2.2.1 Oxymetrie

Da normalerweise keine Querverbindung zwischen großem und kleinem Kreislauf besteht, sind die Blutflüsse im systemischen (HZV_{syst} oder auch Q_s) und pulmonalen Kreislauf (HZV_{pulm} oder auch Q_p) gleich. Beim Vorliegen eines Kreislauf-Shunts sind die Blutflüsse jedoch unterschiedlich, so daß für jeden Teil-Kreislauf eine separate avD_O berücksichtigt werden muß. Üblicherweise wird neben dem aortalen ($c_{O_{Ao}}$) und pulmonalarteriellen O_2 -Gehalt ($c_{O_{PA}}$) der O_2 -Gehalt des Blutes vor der Einmündung des Shunts bestimmt. Im Falle eines Links-Rechts-Shunts wird entsprechend eine zusätzliche mischvenöse Blutprobe ($c_{O_{MVB}}$) benötigt, die mittels *Gleichung 9* (S. 5) abgeschätzt werden kann. Zur Quantifizierung eines Shunts wird das Verhältnis der beiden Blutflüsse zueinander angegeben ($Q_p:Q_s$):

$$\dot{Q}_p:\dot{Q}_s = \frac{HZV_{pulm}}{HZV_{syst}} = \frac{\frac{\dot{V}O_2}{(c_{O_2 Ao} - c_{O_2 PA})}}{\frac{\dot{V}O_2}{(c_{O_2 Ao} - c_{O_2 MVB})}} \quad (21)$$

Die Indizierung des O_2 -Gehalts (cO) bezeichnet den Entnahmeort: Ao = Aorta; PA = Pulmonalarterie; MVB = mischvenöses Blut (s. Gl. 9).

Mit Hilfe von *Gleichung 8* (vgl. S. 5) läßt sich formulieren:

$$\dot{Q}_p:\dot{Q}_s = \frac{\frac{\dot{V}O_2}{Hb \cdot 1.34 \cdot (S_{O_2 Ao} - S_{O_2 PA}) + 0.0031 \cdot (P_{O_2 Ao} - P_{O_2 PA})}}{\frac{\dot{V}O_2}{Hb \cdot 1.34 \cdot (S_{O_2 Ao} - S_{O_2 MVB}) + 0.0031 \cdot (P_{O_2 Ao} - P_{O_2 MVB})}} \quad (22)$$

Durch die Quotientenbildung lassen sich, unter Vernachlässigung des physikalisch gelösten Sauerstoffanteils (P_O), $\dot{V}O_2$ und Hb herauskürzen, so daß die Berechnung des Shunts deutlich vereinfacht werden kann:

$$\dot{Q}_p : \dot{Q}_s = \frac{S_{O_2 Ao} - S_{O_2 MVB}}{S_{O_2 Ao} - S_{O_2 PA}} . \quad (23)$$

Es wird im klinischen Sprachgebrauch deshalb bei der Shunt-Bestimmung von der Oxymetrie, anstatt vom Fickschen Prinzip gesprochen. Da beim Links-Rechts-Shunt Q_p größer als Q_s , ist, ergibt sich für das Shunt-Verhältnis definitionsgemäß ein Wert größer 1.

2.2.2 Indikatorverdünnungstechnik II

Es wurden bislang verschiedene Verfahren mit dem Ziel entwickelt, die Shunt-bedingten Änderungen von Indikatorverdünnungskurven mit der Größe des Shunts in Verbindung zu bringen. Diese Verfahren lassen sich in zwei Gruppen unterteilen: 1. empirische Verfahren, die eine abschätzende Beurteilung von bestimmten Merkmalen der Indikatorverdünnungskurven im Vergleich mit Referenzverfahren anstreben und 2. quantitative Verfahren, die auf einer mathematisch begründeten Analyse von Indikatorverdünnungskurven beruhen.

2.2.2.1 Empirische Verfahren

Hierbei handelt es sich um Verfahren, denen eine rein deskriptive Kurvenanalyse zugrunde liegt. Bestimmte, durch den Kreislauf-Shunt kontaminierte Abschnitte von Indikatorverdünnungskurven werden hierbei vermessen und die Größe des Kreislauf-Shunts durch die Korrelation mit einem Referenzverfahren (meist dem Fickschen Prinzip) abgeschätzt. Meist wird bei diesen Verfahren das Verhältnis von Zeitdifferenzen oder Indikatorkonzentrationen zwischen bestimmten Punkten der Indikatorverdünnungskurve gebildet [BROADBENT ET AL. (1951), SWAN ET AL. (1953), BROADBENT und WOOD (1954), CARTER ET AL. (1960), PHINNEY ET AL. (1964)].

BROADBENT und WOOD unterschieden bei der Beschreibung der Primärkurve zwischen der Konzentrierungszeit ($BT = „build-up time“$), die der Zeitdifferenz zwischen Fußpunkt und Konzentrationsmaximum der Verdünnungskurve entspricht, und der Verdünnungszeit ($DT = „disappearance time“$), die der Zeitdifferenz zwischen Konzentrationsmaximum der Verdünnungskurve und dem Schnittpunkt der Wendepunkt tangente des abfallenden Kurvenschenkels mit der Nulllinie entspricht (*Abb. 1*). Sie beobachteten, daß sich das Verhältnis dieser beiden Zeitdifferenzen proportional zur prozentualen Shunt-Größe ($LRS\%$) verhält:

$$\frac{DT}{BT} \sim LRS\% . \quad (24)$$

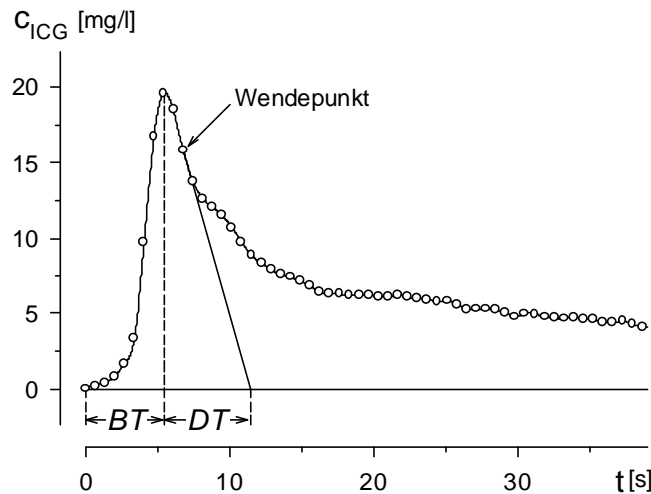


Abb. 1: Shunt-Quantifizierung nach BROADBENT und WOOD (1954).

Die Zeitdifferenzen von „disappearance time“ (DT), der Zeit zwischen Gipfelkonzentration und Schnittpunkt der Wendepunkt tangente mit der Nulllinie, und „build up time“ (BT), der Zeit zwischen Fußpunkt ($t=0$) und Gipfelkonzentration der Farbstoffverdünnungskurve, werden zueinander ins Verhältnis gesetzt.

Mit Hilfe dieses Quotienten läßt sich die Größe des Links-Rechts-Shunts approximieren (Tab. 2) [HEGGLIN ET AL. (1962)]. Besonders bei Klappeninsuffizienzen, jedoch auch durch respiratorische Schwankungen kann dieser Quotient gelegentlich starke Schwankungen aufweisen.

Tabelle 2: Größe des Links-Rechts-Shunts in Abhängigkeit vom DT/BT Verhältnis.

DT/BT	1.2 - 1.8	2	3	4	5
LRS%	Norm	20-25	35-40	50-55	> 60
$Q_p:Q_s$	Norm	1.25-1.33	1.5-1.66	2-2.22	> 2.5

Bei der Methode von CARTER ET AL. (1960) wird die Indikatorverdünnungskurve mit einem Zeitraster versehen, das durch die Konzentrierungszeit (BT) vorgegeben ist (Abb. 2).

Die Gipfelkonzentration des Indikators am Kurvenmaximum ($c_p = „peak concentration“$) und am Punkt der zweifachen BT ($c(2BT)$) werden in folgendes Verhältnis gesetzt:

$$\frac{c(2BT)}{c_p} = \text{Konzentrationsverhältnis.} \quad (25)$$

CARTER ET AL. fanden eine gute Korrelation zwischen dem so gewonnenen Konzentrationsverhältnis und der nach Fickschem Prinzip ermittelten prozentualen Shunt-Größe. Anhand der empirisch ermittelten Regression läßt sich aus dem Konzentrationsverhältnis die prozentualen Shunt-Größe bestimmen:

$$LRS\% = 141 \cdot \left[\frac{c(2BT)}{c_P} \right] - 42 \quad \text{in [\%]}. \quad (26)$$

Hierbei wird der Shunt-Fluß (\dot{Q}_{Shunt}) als prozentualer Anteil des pulmonalen Flusses betrachtet:

$$LRS\% = \frac{\dot{Q}_{Shunt}}{\dot{Q}_p} \cdot 100 = \frac{\dot{Q}_p - \dot{Q}_s}{\dot{Q}_p} \cdot 100 \quad (27)$$

Für das $\dot{Q}_p : \dot{Q}_s$ Verhältnis ergibt sich daraus:

$$\dot{Q}_p : \dot{Q}_s = \frac{1}{1 - \frac{LRS\%}{100}} \quad (28)$$

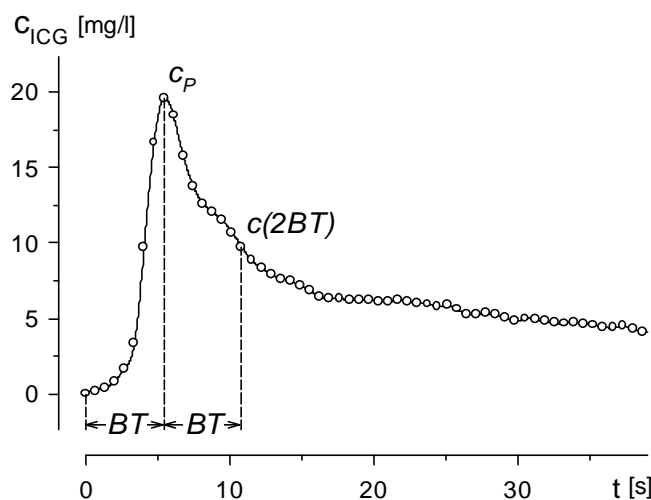


Abb. 2: Shunt-Quantifizierung nach CARTER ET AL (1960).

Vom Fußpunkt der Farbstoffverdünnungskurve ($t=0$) bis zur Gipfelkonzentration ($c_P =$ „peak concentration“) wird das Zeitraster der „builduptime“ (BT) vorgegeben. Zur Shunt-Abschätzung wird die Farbstoffkonzentration nach zweifacher BT ($c(2BT)$) ins Verhältnis zur Gipfelkonzentration gesetzt.

2.2.2.2 Quantitative Verfahren

Einer der ersten Ansätze, der eine direkte, quantitative Analyse der Indikatorverdünnungskurven ermöglichte wurde von MOOK und ZIJLSTRA (1961) beschrieben. Bei dieser Methode wird von der Indikatorverdünnungskurve zunächst die Primärkurve mittels monoexponentieller Extrapolation abgegrenzt und die Fläche unter diesem Kurventeil bestimmt (AUC_{Prim}). Die auf das Kurvenmaximum folgende Shunt-Rezirkulation wird ebenfalls mittels monoexponentieller Extrapolation abgegrenzt und die Fläche unter der Shunt-Rezirkulationskurve (AUC_{Shunt}) ohne Primärkurve bestimmt (Abb. 3).

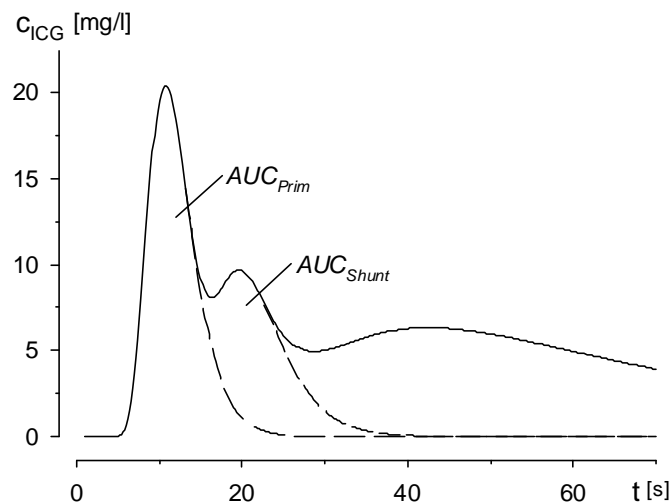


Abb. 3: Shunt-Quantifizierung nach MOOK und ZIJLSTRA (1961).

Die Primärkurve und die darauf folgende Shunt-Rezirkulation werden monoexponentiell extrapoliert (– –). Die Flächen unter der Primärkurve (AUC_{Prim}) und der Shunt-Rezirkulationskurve (AUC_{Shunt}) werden bestimmt und zueinander ins Verhältnis gesetzt.

Unter der Voraussetzung, daß durch monoexponentielle Extrapolation sowohl Primärkurve als auch die Shunt-bedingte Kurve rezirkulationsfrei abgegrenzt werden kann, ist bei rechtsatrialer Indikatorinjektion und Links-Rechts-Shunt die Fläche unter der Primärkurve proportional zu Q_{pulm} und die Fläche unter der Shunt-Kurve proportional zu Q_{shunt} . Für die Shunt-Größe (LRS) ergibt sich daraus:

$$LRS = \frac{\dot{Q}_{Shunt}}{\dot{Q}_p} = \frac{AUC_{Shunt}}{AUC_{Prim}}. \quad (29)$$

Für das $Q_p:Q_s$ Verhältnis gilt hiernach:

$$\dot{Q}_p:\dot{Q}_s = \frac{\dot{Q}_p}{\dot{Q}_p - \dot{Q}_{Shunt}} = \frac{AUC_P}{AUC_P - AUC_S} \quad (30)$$

Dieses Verfahren setzt eine ausreichende Abgrenzbarkeit sowohl der Primär- als auch der Shunt-Rezirkulationskurve voraus. Gerade letztere wird jedoch häufig durch die bereits einsetzende Körperrezirkulation verdeckt bzw. kontaminiert. Außerdem macht sich der Shunt in der Regel schon im frühen abfallenden Kurvenschenkel bemerkbar und kann unter Umständen bereits am eigentlichen Kurvenmaximum die Primärkurve überlagern. In solchen Fällen bieten Auswertverfahren Vorteile, die auch den ansteigenden Schenkel der Indikatorverdünnungskurve mit berücksichtigen. So können durch die Anpassung von Modellfunktionen, die der Indikatordispersion Rechnung tragen, mehr Informationen aus der Indikatorverdünnungskurve genutzt werden [ASKENAZI ET AL.(1976)]. Hierbei werden jedoch auch nur selektive Kurvenabschnitte analysiert. Eine vollständige Analyse von Indikatorverdünnungskurven wird erst durch die im folgenden Abschnitt beschriebene stochastische Systemanalyse möglich.

2.3 Die stochastische Systemanalyse

Die stochastische Systemanalyse wurde erstmals theoretisch von STEPHENSON (1948) für Indikatorverdünnungskurven beschrieben und später von MEIER und ZIERLER (1954) zur Beschreibung von organ- und kreislaufbedingter Indikator-Dispersion weiter ausgeführt. Diesem Verfahren liegt die Betrachtung zugrunde, daß die ein Organ verlassende Indikatorordilutionskurve ähnlichen Veränderungen unterworfen ist, wie Strom-Spannungskurven bei der Passage eines elektrischen Filters. Entsprechend orientiert sich diese Beschreibung an mathematischen Methoden wie sie im elektrotechnischen Bereich zur Beschreibung von Filtern und Schaltkreisen gebräuchlich sind.

2.3.1 Grundlagen

Durch die stochastische Systemanalyse können bei bekannter Eingangs- und Ausgangsfunktion die charakteristischen Eigenschaften eines unbekanntes Systems, ohne Kenntnis des inneren Aufbaus („*black box*“), abgeleitet werden. Die stochastische Systemanalyse beinhaltet als notwendige Bedingung, daß sich das System stationär und linear verhalten muß.

2.3.1.1 Stationaritat

Stationäres Systemverhalten liegt vor, wenn die Wiederholung des gleichen Eingangssignals zum gleichen Ausgangssignal führt. Dies erfordert - zumindest während des Untersuchungszeitraums - das Vorliegen eines Fliegleichgewichtes im Sinne eines „*steady state*“. Aufgrund der rhythmischen Herzaktivität liegen zwar keine streng stationären Verhältnisse vor, da die zeitliche Indikatordispersion jedoch mehrere Herzschläge iberdauert, wird sie bezuglich des Herzzyklus unabhängig vom Applikationszeitpunkt des Indikators. Annäherungsweise darf deshalb von stationären Verhältnissen ausgegangen werden.

2.3.1.2 Linearität

Lineares Systemverhalten liegt vor, wenn die iberlagerung von Eingangssignalen zu einer iberlagerung der zugehorigen Ausgangssignale führt. Bei der Verwendung biologisch inerter Indikatoren kann diese Bedingung auf jeden Fall erfüllt werden. Auch für Indikatoren, die innerhalb eines untersuchten Kreislaufsystems verloren gehen, gilt dieser lineare Zusammenhang zwischen Eingangs- und Ausgangssignal, solange der Indikatorverlust proportional zur Indikatorkonzentration ist. Daraus läßt sich ableiten, daß bei der stochastischen Systemanalyse eines Organsystems nicht die gesamte Indikatormenge erfaßt werden muß, sodaß die Messungen des Konzentrationszeitverlaufs in einem repräsentativen zu- und abführenden Gefäß ausreichend sind.

2.3.2 Das Faltungsintegral

Werden die Bedingungen der Stationaritat und Linearität erfüllt, läßt sich das Systemverhalten durch ein sog. Faltungsintegral beschreiben:

$$c_{out}(t) = \int_0^t c_{in}(t-u) \cdot g(u) du. \quad (31)$$

Hierbei stellt $c_{out}(t)$ die Ausgangsfunktion, $c_{in}(t)$ die Eingangsfunktion und u eine Integrationsvariable dar. Die Funktion $g(t)$ bzw. $g(u)$ repräsentiert die charakteristischen ibertragungseigenschaften des Systems und wird als Gewichtsfunktion bezeichnet. Zur Vereinfachung wird die Faltung im folgenden durch den Operator $*$ gekennzeichnet:

$$c_{out}(t) = c_{in}(t) * g(t). \quad (32)$$

Hat die Eingangsfunktion die Form einer Dirac'schen Impulsfunktion $i(t)$, so nimmt die Ausgangsfunktion die Werte der Gewichtsfunktion an:

$$c_{out}(t) = i(t) * g(t) = g(t). \quad (33)$$

$$\left. \begin{array}{l} \text{mit} \quad i(t) = 0 \quad \text{für } t \neq 0 \\ \quad \quad i(t) \neq 0 \quad \text{für } t = 0 \\ \\ \int_{-\infty}^{\infty} i(t) dt = 1 \end{array} \right\} \text{Diracsche Impulsfunktion}$$

Entsprechend wird die Gewichtsfunktion auch als Impulsantwort bezeichnet. Bei Indikatorverdünnungskurven entspricht die Impulsantwort eines Systems dem Konzentrationszeitverlauf am Systemausgang, den man bei idealer Bolusapplikation des Indikators am Systemeingang erhalten hätte. BASSINGTHWAIGHTE (1967) führte in diesem Zusammenhang den Begriff der „Transportfunktion“ ein, der inhaltlich mit den Begriffen Gewichtsfunktion und Impulsantwort identisch ist und wegen seiner Anschaulichkeit im weiteren Verlauf benutzt werden soll.

2.3.3 Die Entfaltung von Indikatorverdünnungskurven

Die für den Dispersionsvorgang charakteristische Transportfunktion läßt sich in vivo nur selten durch eine impulsförmige Applikation des Indikators gewinnen, da es, neben Durchmischungsproblemen bei der Injektion, zusätzlich zu einer Rezirkulation des Indikators mit erneutem Eintritt in das Organ kommen kann. Bei bekanntem Eingangs- und Ausgangskonzentrationszeitverlauf ist es jedoch möglich die organspezifische Transportfunktion durch eine Umkehr des Faltungsintegrals (sog. „Entfaltung“) zu bestimmen. Der Indikator kann bei dieser Methode an jeder Stelle außerhalb des untersuchten Organsystems in den Kreislauf eingebracht werden.

Die im technischen Bereich übliche Entfaltung durch Fouriertransformation der Signale ist bei Messungen im Herzkreislaufsystem nicht möglich, da die Signale hierzu entweder streng periodisch oder innerhalb eines endlichen Zeitraumes integrierbar sein müßten.

Eine numerisch stabile Lösung zur Entfaltung von Indikatorverdünnungskurven kann mit Hilfe von nichtlinearen Anpassungsverfahren erhalten werden. Dabei wird vorausgesetzt, daß die gesuchte Transportfunktion durch eine mathematische Formel beschreibbar ist. Die zu berechnenden Größen reduzieren sich dann auf die Parameter dieser Funktion. Das Grundprinzip ist eine iterative Faltung der Eingangsfunktion $c_{in}(t)$ mit einer vorgegebenen Transportfunktion $g(t)$, die solange unter Veränderung der Parameter der Transportfunktion durchgeführt wird, bis das errechnete Faltungsergebnis $c_{out}(t)$ nur noch minimal von den gemesse-

nen Daten der Ausgangsfunktion $c_{out}(t)$ abweicht. Mathematisch wird iterativ das Minimum der Abstandsquadrate ermittelt:

$$\int_0^{\infty} (c_{out}(t) - \hat{c}_{out}(t))^2 dt = \text{Minimum} \quad , \text{wobei} \quad \hat{c}_{out}(t) = c_{in}(t) * g(t). \quad (34)$$

Als Transportfunktion $g(t)$ haben sich im allgemeinen linksschiefe Verteilungsfunktionen wie die Log-Normal Verteilung (vgl. GL. 15, S. 7) bewährt.

2.3.4 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. Wegen der besonderen Bedeutung für diese Arbeit soll dieses Verfahren am Beispiel von aortal gemessenen Farbstoffverdünnungskurven weiter erläutert werden.

2.3.4.1 Der rekursive Faltungsalgorithmus

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 (*Abb. 4*).

Die Konzentrationszeitkurve des Indikators am aortalen Meßort ($c_{Aorta}(t)$) (*Abb. 5*) läßt sich demnach wie folgt beschreiben:

$$c_{Aorta}(t) = c_{Prim}(t) + c_{Rezirk}(t). \quad (35)$$

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

$$c_{Rezirk}(t) = c_{Aorta}(t) * g_{zirk}(t) \quad (36)$$

Durch die Einbeziehung des Faltungsergebnisses $c_{Rezirk}(t)$ - zur Simulation der Indikatorrezirkulation - in Gleichung 35, stellt Gleichung 36 eine rekursive Funktion dar, die bei Kenntnis von $c_{Aorta}(t)$ durch iterative Anpassung für die Transportfunktionsparameter gelöst werden kann (vgl. 2.3.3 und Gl. 34). Hierdurch kann der Prozeß der Rezirkulation ($c_{Rezirk}(t)$) eindeutig charakterisiert werden, und durch Subtraktion von der Gesamtkurve ($c_{Aorta}(t)$) somit auch zur Identifikation der Primärkurve ($c_{Prim}(t)$) herangezogen werden.

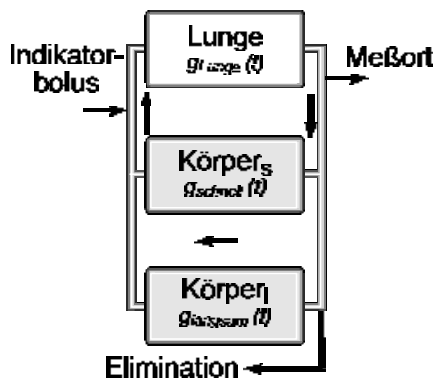


Abb. 4: Theoretisches Rezirkulationsmodell. Der Indikator wird als Bolus in Höhe des rechten Vorhofs injiziert und erscheint nach Lungenpassage am Meßort. Nach Passage eines Körperkompartiments und erneutem Lungendurchfluß wird die Indikatorrezirkulation am Meßort erfaßbar. Aufgrund der Indikatorrelimintion rezirkuliert nur ein Teil des Indikators.

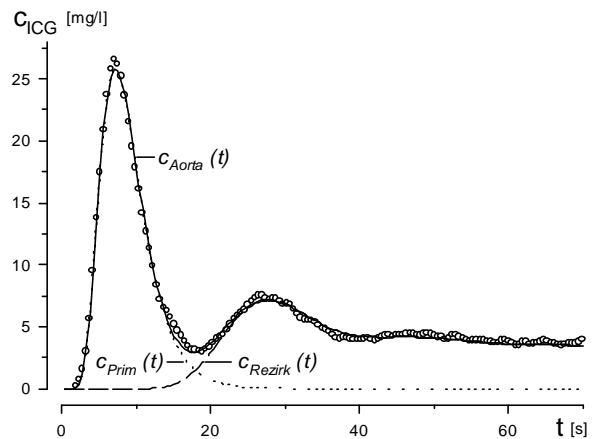


Abb. 5: Typische aortale Farbstoffverdünnungskurve. Darstellung der Meßdaten (\circ), der Primärkurve (\dots), der Indikatorrezirkulation ($-\cdot-$) und der angepaßten Modellfunktion ($—$).

2.3.4.2 Die Kreislauftransportfunktion

Die Indikatorpassage durch den Körper läßt sich durch zwei Kompartimente charakterisieren [CALDINI ET AL. (1974); HENTHORN ET AL. (1992)]. Zur Beschreibung der Kreislauftransportfunktion $g_{zirk}(t)$ hat sich die gewichtete Summation von zwei logarithmischen Normalverteilungen (s.o.) bewährt [HOEFT ET AL. (1994)]:

$$g_{zirk}(t) = (\alpha_{schnell} \cdot g_{schnell}(t) + \alpha_{langsam} \cdot g_{langsam}(t)) * g_{Lunge}(t) \quad (37)$$

Hierbei entspricht $g_{schnell}(t)$ der Transportfunktion des schnellen, $g_{langsam}(t)$ der des langsamen und $g_{Lunge}(t)$ der des Lungenkompartiments. Da die Fläche unter den Transportfunktionen definitionsgemäß 1 ist, dienen $a_{schnell}$ und $a_{langsam}$ als Gewichtungsfaktoren der beiden

Körperkompartimente. Es wird vermutet, daß das schnelle Kompartiment den Blutfluß durch Nieren-, Koronar- und Hirngefäße, das langsame Kompartiment vorwiegend den intestinalen Blutfluß repräsentiert [HENTHORN ET AL. (1992)]. Zur Beschreibung der einzelnen Parameter der Primärkurve und der Transportfunktionen erfolgt eine iterative, nichtlineare Anpassung [DEUFLHARD und APOSTOLESCU (1980)] des beschriebenen mathematischen Modells an die registrierten Meßwerte (Abb. 5).

2.3.4.3 Indikatorelimination

Ein Teil des Indikators nimmt nicht an der Rezirkulation teil. Dies kann zum einen, wie bei intravasalen Indikatoren, durch die organbedingte Elimination, zum anderen, wie bei der Kälte durch einen Indikatorverlust bedingt sein. Der Anteil des Indikators, der nicht an der Rezirkulation teilnimmt läßt sich aus den Gewichtungsfaktoren der Kreislaufkompartimente berechnen:

$$Elimination = 1 - (a_{schnell} + a_{langsam}). \quad (38)$$

Bei intravasalen Indikatoren läßt sich unter Berücksichtigung des HZV die Organclearance (Cl_{Ind}) wie folgt berechnen:

$$Cl_{Ind} = Elimination \cdot HZV. \quad (39)$$

2.4 Bestimmung von Verteilungsvolumina

Die Messung von Verteilungsvolumina beruht auf der Messung von Transitzeiten und muß von dem Stewart-Hamilton Verfahren unterschieden werden. Bei dem Prinzip der Transitzeitenmessung kann die mittlere Transitzeit mtt („mean transit time“) aus Fluß (V) und Volumen (V_d) berechnet werden [LASSEN und PEARL (1979)]:

$$mtt = \frac{V_d}{V}. \quad (40)$$

Wenn V und mtt als Meßgrößen bekannt sind, kann dieser Zusammenhang zur Bestimmung des Verteilungsvolumens V_d genutzt werden:

$$V_d = mtt \cdot \dot{V}. \quad (41)$$

In biologischen Systemen kommt es jedoch stets zu einer Dispersion des Indikators. Die resultierende Indikatorverdünnungskurve kann entsprechend auch als Transitzeitenverteilung der einzelnen Indikator-Partikel betrachtet werden. Interpretiert man die Konzentrationszeitkurve als Transitzeitenverteilung, entspricht die Indikatorkonzentration zu einem Zeitpunkt der Anzahl der Partikel zu diesem Zeitpunkt [LASSEN und PEARL (1979)]. Entsprechend berechnet sich die *mtt* als:

$$mtt = \frac{c_1 \cdot t_1 + c_2 \cdot t_2 + \dots + c_n \cdot t_n}{c_1 + c_2 + \dots + c_n} = \frac{\sum_{i=1}^n c_i \cdot t_i}{\sum_{i=1}^n c_i} . \quad (42)$$

Für eine kontinuierliche Kurve gilt analog:

$$mtt = \frac{\int_{t_0}^{\infty} c(t) \cdot t \, dt}{\int_{t_0}^{\infty} c(t) \, dt} . \quad (43)$$

2.4.1.1 Zentrales Blutvolumen (ZBV)

Da Kälte (hochdiffusibel) und ICG (nicht-diffusibel) als Indikatoren unterschiedliche Verteilungseigenschaften aufweisen, können verschiedene Verteilungsräume erfaßt werden.

Nach der Definition von GAUER (1972) entspricht das zentrale Blutvolumen (ZBV) dem Blutvolumen im kleinen Kreislauf, das sich zwischen der Pulmonal- und der Aortenklappe befindet. Es kann aus zentraler Farbstofftransitzeit $mtt_{ICG_{zent}}$ und HZV berechnet werden:

$$ZBV = mtt_{ICG_{zent}} \cdot HZV . \quad (44)$$

Die mittlere zentrale Transitzeit könnte durch direkte Farbstoffapplikation in eine Art. pulmonalis bestimmt werden. Die Durchmischung mit dem Blut kann hier jedoch problematisch sein, außerdem besteht die Gefahr von Kreislaufreaktionen, vermutlich auf der Basis eines Reflexgeschehens. Günstiger ist die Farbstoffapplikation in den rechten Vorhof, bei der der rechte Ventrikel als Mischkammer genutzt werden kann, in Kombination mit einer zusätzlichen fiberoptischen Messung des Farbstoffs in der Art. pulmonalis. Da für die Transitzeiten

ein einfaches, additives Verhalten gilt, kann die zentrale Farbstofftransitzeit aus der Differenz der Farbstofftransitzeit vom Injektionsort bis zur Art. pulmonalis ($mtt_{ICG\ pulm}$) und der Farbstofftransitzeit vom Injektionsort bis zur Aorta ($mtt_{ICG\ Aorta}$) berechnet werden:

$$mtt_{ICG\ zent} = mtt_{ICG\ Aorta} - mtt_{ICG\ pulm}. \quad (45)$$

Gerade bei kleineren Kindern ist jedoch eine fiberoptische Messung in der Art. pulmonalis aufgrund der größeren Bauart von Fiberoptik-Thermistorkathetern häufig nicht möglich. Anstelle dessen kann aber meist noch ein Thermodilutionskatheter in der Art. pulmonalis plaziert werden. Unter Vernachlässigung der Kälteabsorption durch das rechte Herz, kann die Berechnung der zentralen Farbstofftransitzeit durch Verwendung der mittleren Kältetransitzeit vom Injektionsort bis zur Art. pulmonalis vereinfacht werden:

$$mtt_{zent} = mtt_{ICG\ Aorta} - mtt_{TD\ pulm}. \quad (46)$$

2.4.1.2 Zentrales thermoakzessibles Volumen (ZTV)

Analog zum zentralen Verteilungsvolumen für den intravasalen Indikator ICG kann ein zentrales Verteilungsvolumen (ZTV) für den extravasalen Indikator Kälte berechnet werden. Da sich die Kälte auf der Ebene der Mikrozirkulation vollständig mit dem Gewebe äquilibriert und die Wärmekapazität von Wasser im Vergleich zur Wärmekapazität von trockenem Gewebe sehr hoch ist [HENSEL ET AL. (1973)], wird hiermit nahezu ausschließlich das Wasser zwischen dem Injektionsort und dem Meßort als Verteilungsvolumen erfaßt:

$$ZTV = mtt_{TD\ zent} \cdot HZV. \quad (47)$$

Die zentrale Kältetransitzeit $mtt_{TD\ zent}$ berechnet sich analog zur zentralen Farbstofftransitzeit aus der Differenz der Kältetransitzeit vom Injektionsort bis zur Art. pulmonalis ($mtt_{TD\ pulm}$) und der Kältetransitzeit vom Injektionsort bis zur Aorta ($mtt_{TD\ Aorta}$):

$$mtt_{TD\ zent} = mtt_{TD\ Aorta} - mtt_{TD\ pulm}. \quad (48)$$

Ein alternatives Verfahren wurde von BÖCK ET AL. (1988 a) vorgeschlagen, bei dem durch Entfaltung von pulmonalarterieller und aortaler Thermodilutionskurve eine pulmonale Kälte-transportfunktion bestimmt werden kann. Die mtt dieser Funktion entspricht dabei der $mtt_{TD\ zent}$.

2.4.1.3 Extravaskuläres Lungenwasser (EVLW)

Durch Subtraktion des zentralen Blutvolumens vom zentralen thermoakzessiblen Volumen läßt sich ein extravaskuläres thermoakzessibles Volumen berechnen [LEWIS ET AL. (1982)]. Unter Vernachlässigung des additiven Fehlers, der durch Abkühlung von Wandstrukturen im linken Herzen und im Aortenbogen entsteht, entspricht dieses extravaskuläre thermoakzessible Volumen dem extravaskulären Lungenwasser:

$$EVLW = ZTV - ZBV. \quad (49)$$

2.4.1.4 Totales zirkulierendes Blutvolumen (TBV)

Die Berechnung des TBV kann durch Verwendung des unter 2.3.4 (S. 17) beschriebenen Re-zirkulationsmodells erfolgen. Das totale zirkulierende Blutvolumen (TBV) berechnet sich aus mittlerer Kreislauftransitzeit (mtt_{zirk}) und dem Herzzeitvolumen (HZV) nach dem unter 2.3.5 erläuterten Prinzip:

$$TBV = mtt_{zirk} \cdot HZV. \quad (50)$$

Die mittlere Kreislauftransitzeit errechnet sich aus den mittleren Transitzeiten der einzelnen Kreislaufkompartimente und deren Gewichtungsfaktoren (s. 2.3.4.2, S. 18) wie folgt:

$$mtt_{zirk} = \frac{(a_{schnell} \cdot mtt_{zirk\ schnell} + a_{langsam} \cdot mtt_{zirk\ langsam})}{a_{schnell} + a_{langsam}}, \quad (51)$$

mit $mtt_{zirk\ schnell, langsam} = mtt_{schnell, langsam} + mtt_{Lunge}$.

Der Meßzeitraum beträgt bei der fiberoptischen Farbstoffregistrierung nur 4 Minuten, dadurch können nur solche Volumenanteile des Kreislaufs erfaßt werden, die innerhalb des Meßzeitraums zur Rezirkulation beitragen. Im Vergleich mit dem TBV, das mittels Blutentnahmen über 30 Minuten bestimmt wird, ergibt sich bei Verwendung der fiberoptischen Registrierung ein um 40% kleineres Volumen [HOEFT ET AL. (1994)]. Es wird daher - abhängig vom Meßzeitraum - eine Unterscheidung in TBV_4 und TBV_{30} getroffen.

3 Methoden

Beim Vergleich der verschiedenen Methoden zur HZV-Bestimmung wurden vor den Untersuchungen am Patienten zunächst Untersuchungen am Modell durchgeführt.

3.1 Meßtechnik

Sowohl bei den *in vitro*, als auch bei den *in vivo* Untersuchungen wurden gleiche Meßmethoden angewendet, die im folgenden beschrieben werden.

3.1.1 DieDoppelindikatorverdünnungstechnik

Die gleichzeitige Verwendung von Indikatoren mit unterschiedlichen physikochemischen Eigenschaften bietet die Möglichkeit, verschiedene Verteilungsräume erfassen zu können [LASSEN UND PEARL (1979)]. Wird als intravasaler Indikator der Farbstoff Indozyaningrün (ICG) und als diffusibler Indikator Kälte verwendet, so kann der Indikatornachweis intravasal und verzögerungsfrei mittels eines kombinierten Fiberoptik-Thermistor Katheters durchgeführt werden.

3.1.1.1 Indikatoren

Fox beschrieb als erster die klinische Anwendung von Indozyaningrün (ICG) als Indikator zur HZV-Messung [FOX ET AL. (1957)]. Bei ICG handelt es sich um einen Farbstoff der Tricarbozyanidgruppe mit dem Molekulargewicht von 775 u, der wasserlöslich ist und sich damit für sterile intravasale Injektionen eignet. ICG ist nicht toxisch, anaphylaktoide Reaktionen können jedoch in äußerst seltenen Fällen hervorgerufen werden [BENYA ET AL. (1989)]. Die Plasmakonzentration fällt nach intravasaler Injektion mit einer Halbwertszeit von 5 bis 10 min annähernd monoexponentiell ab [EDWARDS ET AL. (1960)]. Hierbei erfolgt die Elimination des Farbstoffes aus dem Blut ausschließlich über die Leber [PAUMGARTNER (1975)].

In Wasser gelöst hat ICG sein Absorptionsmaximum bei $\lambda = 780$ nm. Im menschlichen Blut erfolgt eine Bindung an α_1 -Lipoproteine, die das Absorptionsmaximum bis auf $\lambda = 810$ nm verschiebt [BAKER (1966)]. Bei dem verwendeten ICG (ICG-PULSION[®], PULSION-MEDIZINTECHNIK, MÜNCHEN) lag das Absorptionsmaximum bei $\lambda = 805$ nm (*Abb. 6*). Bei dieser Wellenlänge liegt gleichzeitig ein isobestscher Punkt des Hämoglobins vor, d. h. die Lichtabsorption des Hämoglobins ist von der Sauerstoffbindung unabhängig. Die Bindung von ICG an Plasmaeiweiße erfolgt rasch und ist nach rechtsatrialer Injektion spätestens zum Zeitpunkt der aortalen Registrierung abgeschlossen [TRIPP ET AL. (1973)].

Der nichtmolekulare Indikator Kälte ist hochdiffusibel und eignet sich damit ideal zur Erfassung extravaskulärer Flüssigkeitsräume. Er wurde erstmals von FEGLER (1954) zur Messung des Herzzeitvolumens und später von PEARCE und BEAZELL (1966) in Kombination mit ICG zur Bestimmung des extravaskulären Lungenwassers eingesetzt. Aufgrund der einfachen Durchführbarkeit hat sich die HZV-Messung mittels Thermodilution im Bereich des klinischen Monitorings als Standardverfahren etablieren können.

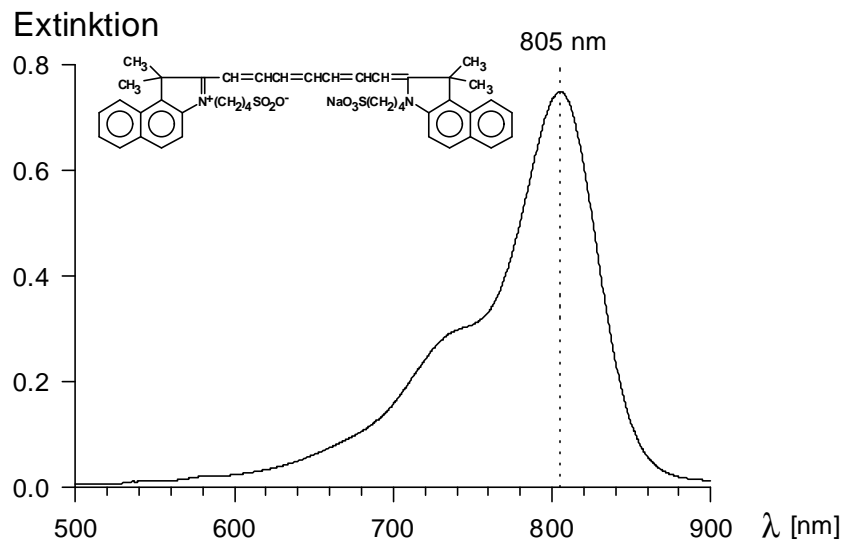


Abb. 6: Strukturformel und Extinktionsspektrum des verwendeten Farbstoffs Indozyanin grün (ICG) im Patientenserum. Das Extinktionsmaximum liegt bei 805 nm.

Bei der vorliegenden Untersuchung erfolgte eine Simultanregistrierung von Kälte- und Farbstoffverdünnungskurven, wobei eine wässrige ICG-Lösung (Konzentration 1,25 mg/ml) im Eisbad auf 0 °C abgekühlt und in den rechten Vorhof injiziert wurde. Da der ICG-Gewichtsanteil gegenüber dem Wasser-Gewichtsanteil sehr gering ist (0,125%), wird zur Berechnung des Thermodilutions-HZV die spezifische Wärmekapazität und das spezifische Gewicht von Wasser verwendet.

3.1.1.2 Kälteverdünnungstechnik

Die Kälteverdünnungskurven wurden mit handelsüblichen 5F und 7F Ballon-Thermodilutionskathetern (AI-07165/7, ARROW INT, READING, PENNSYLVANIA, USA) und 4F Faser-optik-Thermistor-Kathetern (PV 2024, PULSION-MEDIZINTECHNIK, MÜNCHEN) registriert und über einen Standard HZV-Computer (IVC 3, SCHWARZER, MÜNCHEN) gemessen. Bei den

verwendeten Kathetern befindet sich nahe der Katheterspitze (1-2 cm) ein Thermistor, der die Eigenschaften eines Heißleiters besitzt und dessen Widerstand bei steigender Temperatur nahezu linear abnimmt [TROLANDER und STERLING (1962)].

Zusätzlich zu diesem temperaturabhängigen Widerstand (R_{temp}) befindet sich im Katheterstecker ein katheterspezifischer Kalibrierwiderstand (R_{kal}) (Abb. 7). Die Temperaturmessung erfolgt üblicherweise über eine Wheatstonsche Meßbrücke, wobei sich die beiden Katheterwiderstände in zwei Spannungsschenkeln der Brücke befinden (Abb. 8). Die Wheatston'sche Meßbrücke wird hierbei als Ausschlagsbrücke verwendet, bei der nach einem Potentialabgleich (Nullage bei konstantem Thermistorwiderstand) die Widerstandsänderungen des Thermistors über eine Potentialverschiebung der Meßspannung U_{aus} erfaßt und durch den nachfolgenden Operationsverstärker linear übertragen werden. Über den Kalibrierwiderstand (R_{kal}) kann die Größe von U_{aus} so variiert werden, daß auch bei unterschiedlichen Grundwiderständen der Thermistoren R_{temp} die angezeigte Temperatur gleich ist. Da die Widerstandsänderungen des Thermistors mit $-520 \Omega/^\circ\text{C}$ gegenüber dem Grundwiderstand von $14.004 \text{ k}\Omega$ sehr gering sind, hängt die Potentialänderung bei U_{aus} nahezu linear von der Widerstandsänderung ab.

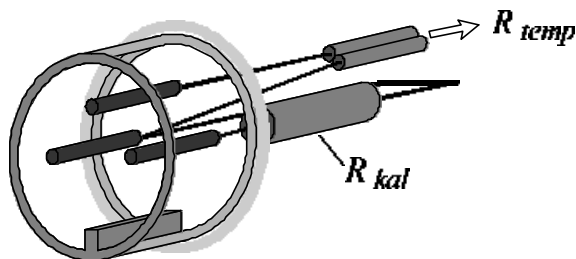


Abb. 7: Aufbau des Thermistor-Kathetersteckers mit katheterspezifischem Kalibrierwiderstand (R_{kal}) und der Leitung zum Thermistor (R_{temp}).

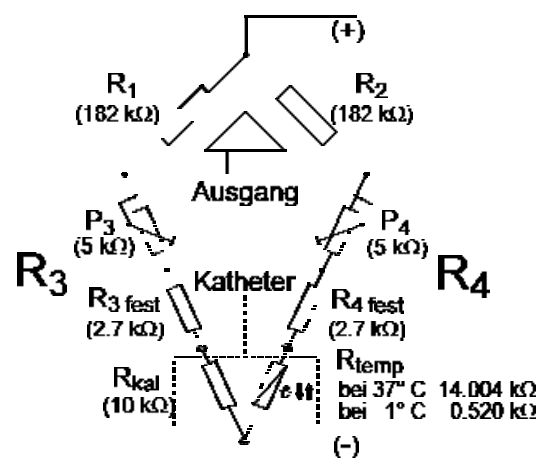


Abb. 8: Aufbau der Wheatstone'schen Meßbrücke zur Erfassung der Temperaturänderung. In einem Brückenschenkel befindet sich der Thermistor (R_{temp}) in dem anderen der Kalibrierwiderstand (R_{kal}).

3.1.1.3 Farbstoffverdünnungstechnik

Die Farbstoffverdünnungskurven wurden mit den Fiberoptikkathetern in der Aorta registriert und mit einem handelsüblichen Hämoreflektometer (IVH 5, SCHWARZER / PULSION-

MEDIZINTECHNIK, MÜNCHEN) gemessen. Bei dieser Meßtechnik wird zusätzlich zur Wellenlänge am Absorptionsmaximum von ICG ($\lambda = 805 \text{ nm}$) auch bei einer Referenzwellenlänge von $\lambda = 900 \text{ nm}$ gemessen. Durch Division der Reflexionsintensitäten beider Wellenlängen können konvektive Einflüsse auf das Meßsignal eliminiert werden [POLANYI UND HEHIR (1962)]. Bei dem verwendeten Gerät wird monochromatisches Licht der Wellenlänge $\lambda = 805 \text{ nm}$ und $\lambda = 900 \text{ nm}$ mit einer Frequenz von 300 Hz im Wechsel über eine Faseroptikfaser zur Katheterspitze eingekoppelt. Nach Reflexion im Blutstrom wird das Signal über eine zweite Faser zu einer Photozelle transportiert und dort die Lichtintensität gemessen. Diese Signale werden zeitsynchronisiert den beiden Wellenlängen zugeordnet und analog dividiert. Danach steht ein Ausgangssignal zur Verfügung, das sich proportional zur Farbstoffkonzentration verhält (Abb. 9). Vor einer Messung muß am IVH 5 neben dem Nullabgleich im farbstofflosen Blut (*Baseline*), eine katheterspezifische „A-Nummer“ eingestellt werden. Hierbei handelt es sich um einen linearen Verstärkungsfaktor für das Meßsignal, der Produktions-bedingte Unterschiede zwischen den Faseroptikfasern verschiedener Katheter kompensiert.

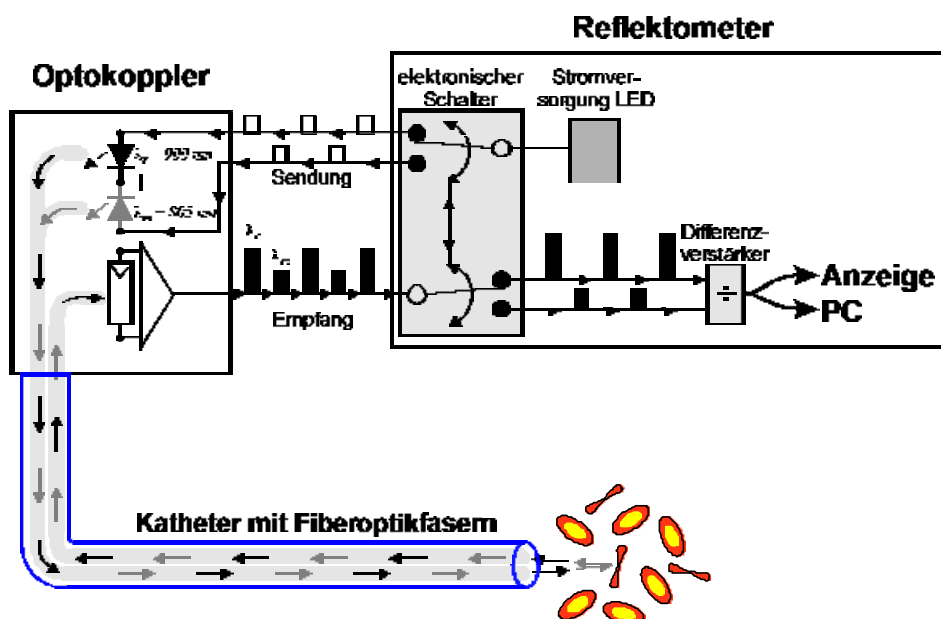


Abb. 9: Funktionsschema des IVH 5 zur Erfassung von Farbstoffverdünnungskurven mittels Faseroptikkatheter. Zur digitalen Registrierung wurde das Signal nach analoger Division einem A/D Wandler zugeführt und auf einen PC übertragen.

3.1.2 Digitale Aufzeichnung der Meßdaten

Die am Ausgang des IVC 3 (Temperaturmessung) und IVH 5 (Farbstoffmessung) anliegenden analogen Signal-Ausgangsspannungen wurden über einen 12 Bit Mehrkanal Analog-Digital Wandler auf einen handelsüblichen IBM-kompatiblen Personal Computer (PC; 8086 Prozes-

sor, 8 MHz) übertragen. Die Meßdaten wurden mit einer Frequenz von 5 Hz auf der Festplatte gespeichert, um so für die spätere Auswertung zur Verfügung zu stehen. Die zur Aufzeichnung und zur Auswertung der Meßdaten benutzte Software wurde in der Programmiersprache Pascal (BORLAND PASCAL V 7.0, BORLAND, MÜNCHEN) geschrieben und zu einem maschinenlesbaren Code kompiliert. Die Auswertung der Daten erfolgte ebenfalls mit einem handelsüblichen PC (80486 Prozessor, 33 MHz).

3.2 Messungen am Kreislaufmodell

Zur systematischen Validierung von Indikatordilutionsmessungen unter kontrollierten Bedingungen wurde ein extrakorporales Flußmodell konzipiert, daß die Simulation physiologischer Kreislaufverhältnisse ermöglichte. Folgende Anforderungen sollte das Modell erfüllen: 1. Konstanzhaltung der Temperatur bei 37 °C, 2. humanes Blut als zirkulierendes Medium zur Gewährleistung physiologischer Dispersionseigenschaften, 3. Gewährleistung einer vollständigen Indikatordurchmischung bei „rechtsatrialer“ Injektion durch Simulation des rechten Ventrikels und 4. mittlere Transitzeiten für den pulmonalen und systemischen Kreislauf, die sich in der Größenordnung der physiologischen Transitzeiten für diese Kreisläufe befinden.

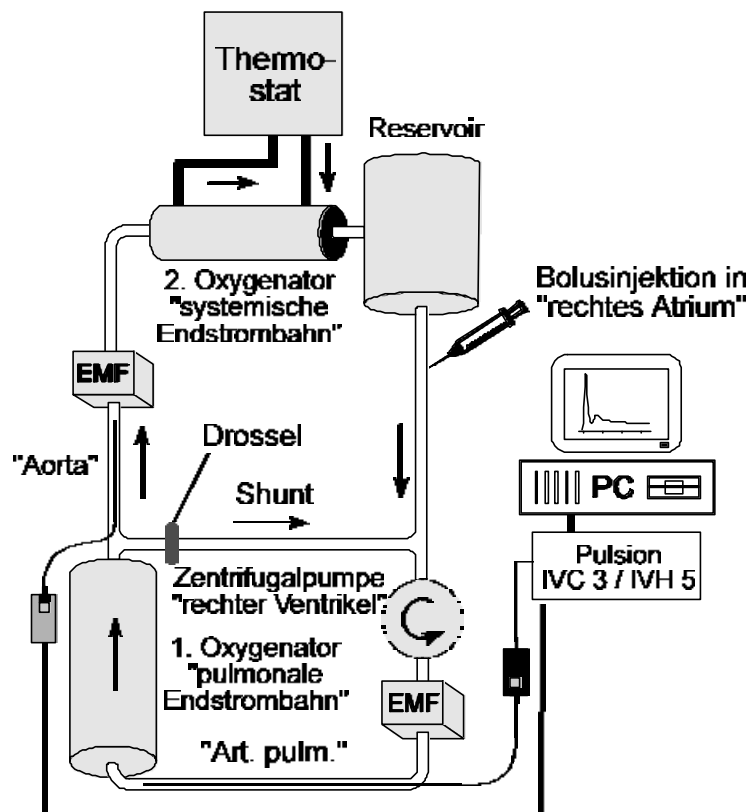


Abb. 10: Kreislaufmodell zur Validierung der HZV-Bestimmung und der Shunt-Quantifizierung mittels Indikatordilution. Als Referenz-Meßgeräte wurden zwei elektromagnetische Flußmeter (EMF) verwendet; das Flußverhältnis der beiden Kreisläufe konnte durch eine Drossel im Kurzschluß variiert werden.

Das Flußmodell wurde auf Grundlage einer Herz-Lungen-Maschine aufgebaut (*Abb. 10*). Als Antrieb diente eine Zentrifugalpumpe (BIOKONSOLE 540, MEDTRONIC-BIOMEDIKUS, EDEN PRAIRIE, MINNESOTA), die gleichzeitig den rechten Ventrikel als Mischkammer simulierte. In den folgenden „pulmonalen“ Abschnitt wurde das elektromagnetische Flußmeter (*EMF*) der Zentrifugalpumpe, mehrere Katheterschleusen (CP-08703, ARROW INT, READING, PENNSYLVANIA) und ein Membran-Oxygenator (MAXIMA, MEDTRONIC BLOOD SYSTEMS, ANAHEIM, KALIFORNIEN) zur Simulation der pulmonalen Endstrombahn geschaltet. Hinter dem Oxygenator befand sich eine Aufzweigung des Kreislaufs zum Shunt und zum „systemischen“ Abschnitt. Der Shunt war zur Flußvariierung mit einer lumenverengenden Schraubdrossel versehen und mündete vor dem Eingang der Zentrifugalpumpe. Im „systemischen“ Abschnitt befand sich neben einer weiteren Katheterschleuse, einem baugleichen *EMF* und einem Membran-Oxygenator (als „systemische“ Endstrombahn) noch ein Reservoir zur Simulation des venösen Kapazitätssystems. An den „systemischen“ Oxygenator war ein Hypothermiegerät [N 4 R, HAAKE, KARLSRUHE] zur Konstanthaltung der Kreislauf-temperatur angeschlossen. Nach dem venösen Reservoir und 30 cm vor Einmündung der Shunt-Verbindung befand sich der Injektionszugang. Zur Verbindung der einzelnen Bauteile wurde Silikonschlauch ($\varnothing = 10$ mm; REHAUMEDIC, REHAU, DEUTSCHLAND) verwendet. In dem Kreislauf zirkulierten ca. 4 l Blut, das mit Erythrozytenkonzentrat, Frischplasma und Elektrolytlösung auf einen Hämatokrit von 32% eingestellt wurde.

Vor den Messungen wurde neben dem Nullpunktgleich der *EMF* ein simultaner Abgleich bei konstantem Fluß durch Reihenschaltung der *EMF* durchgeführt. Die eingeführten Thermistor- und Faseroptik-Katheter wurden zum Ausschluß einer wandständigen Lage visuell kontrolliert. Die Injektattemperatur wurde mittels externer Temperatursonde ermittelt. Die Auswertung der digital aufgezeichneten Meßkurven mit verschiedenen Verfahren erfolgte mit o.g. selbstentwickelter Software.

3.2.1 *Thermodilutionstechnik bei Kreislauf-Shunt*

Zunächst wurden die Auswirkungen verschieden großer Shunt-Verhältnisse auf die Thermodilutions *HZV*-Messung unter Verwendung unterschiedlicher Thermistoren untersucht. Über die Schleusen im pulmonalen Kreislauf wurden ein Faseroptik-Thermistorkatheter (PV 2024) mit schnell ansprechendem Thermistor und ein 7F Thermodilutionskatheter (AI-07165) mit langsam ansprechendem Thermistor plziert. Die Shunt-Verhältnisse wurden über pulmonalen Fluß und Drossel in der Kurzschlußverbindung eingestellt, der systemische Fluß wurde bei 4 l/min konstant gehalten (*Tab. 3*).

Bei jedem eingestellten Shunt-Verhältnis wurden in Vierfachbestimmung Injektionen von 10 ml eisgekühlter isotoner NaCl Lösung vorgenommen. Die Thermodilutionskurven wurden wiederum mit beiden Kathetern simultan registriert und via IVC 3 und A-D Wandler zur spä-

teren Auswertung digital aufgezeichnet. Da zur HZV-Berechnung die Fläche unter der Primärkurve bestimmt werden muß, ist grundsätzlich eine Abtrennung der Indikatorrezirkulationen nötig. Zur Abgrenzung der Primärkurve wurde sowohl die klassische monoexponentielle Extrapolation des abfallenden Schenkels der Indikatorkurve zwischen 70% und 33%, als auch die neuentwickelte kompartmentelle Analyse (vgl. 3.2.3.1) angewendet. Aus der Fläche unter der jeweiligen Primärkurve wurden die Thermodilutions-HZV-Werte berechnet.

Tabelle 3: Simulierte Flüsse und Shunt-Verhältnisse im Kreislaufmodell

„pulmonaler“ Fluß (Q_p) [l/min]	4	6	8	10
„systemischer“ Fluß (Q_s) [l/min]	4	4	4	4
$Q_p:Q_s$	1.0	1.5	2.0	2.5

3.2.2 Farbstoffverdünnungstechnik bei Kreislauf-Shunt

Die zweite Versuchsreihe diente der Validierung der HZV- und Shunt-Quantifizierung mittels stochastischer Systemanalyse von Farbstoffverdünnungskurven. Das Kreislaufmodell wurde in gleicher Weise wie bei der ersten Versuchsreihe aufgebaut. Über die Schleuse im systemischen Kreislauf wurde ein 5F Fiberoptik-Thermistor-Katheter in „aortaler“ Position plaziert. Insgesamt wurden 9 Boli ICG á 10 ml (12.5 mg) injiziert. Die Injektionen erfolgten wie oben beschrieben in „rechts-atrialer“ Position. Es wurden Mehrfachmessungen bei jeweils vier verschiedenen Shunt-Verhältnissen von 1:1, 1.5:1, 2:1 und 2.5:1 durchgeführt. Die Registrierung der Farbstoffverdünnungskurven erfolgte mit Hilfe des IVH 5, wobei vor jeder Messung ein erneuter Nullabgleich statt fand. Via A-D Wandler wurden die Meßdaten mit dem PC zur späteren Auswertung digital aufgezeichnet.

3.2.3 Datenanalyse beim Kreislaufmodell

Die Auswertung der aufgezeichneten Meßdaten erfolgte mit zwei verschiedenen mathematischen Modellen (vgl. 2.3.4, S. 17), unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Indikator-eigenschaften von Kälte und Farbstoff.

3.2.3.1 Thermodilution beim Kreislaufmodell

Bei den im Kreislaufmodell gemessenen Thermodilutionskurven konnte eine Abgrenzung der Rezirkulation auf der Basis eines einfachen rekursiven Faltungsalgorithmus (vgl. 2.3.4) durchgeführt werden. Als Modellfunktion ($g(t)$) für die Anpassung diente die Lognormalverteilung. Der Temperaturzeitverlauf in der Aorta ($T_{Aorta}(t)$) stellt sich wie folgt dar:

$$T_{Aorta}(t) = T_{Prim}(t) + T_{Aorta}(t) * g(t). \quad (52)$$

Bei dem zugrundeliegenden Modell (Abb. 11) umfaßt $g(t)$ (sog. „Jumped“-Transportfunktion) sowohl eine kombinierte Shunt- und „systemische“-Transportfunktion ($g_{Rezirk}(t)$), als auch die pulmonale Transportfunktion ($g_{Lunge}(t)$):

$$g(t) = \alpha \cdot g_{Rezirk}(t) * g_{Lunge}(t). \quad (53)$$

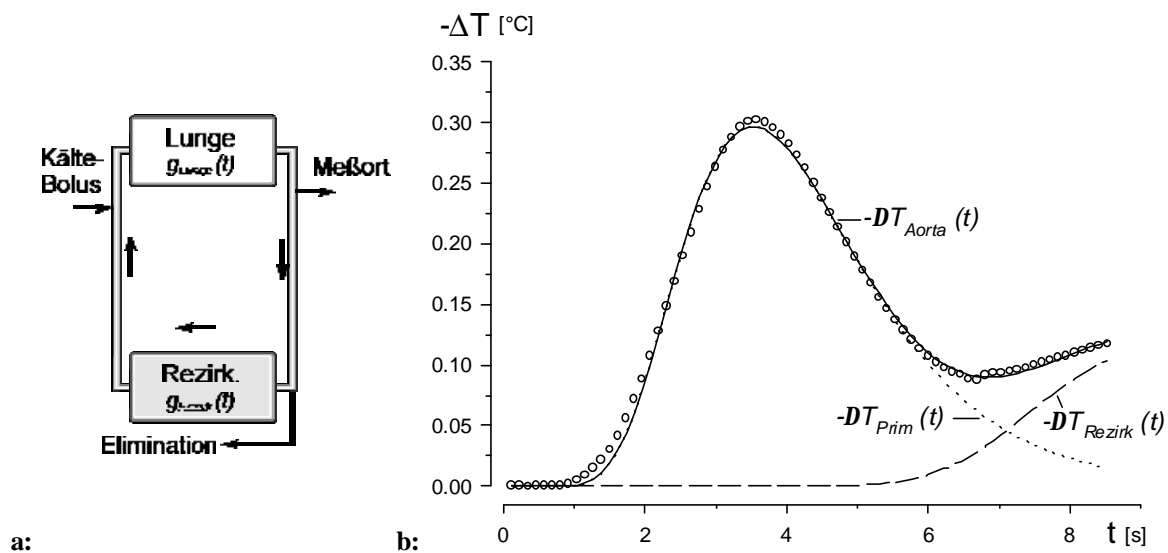


Abb. 11: Einkompartimentelles Rezirkulationsmodell (a) zur Beschreibung der Thermodilutionskurven im Kreislaufmodell. Kompartimentelle Analyse des Anfangsteils der Kurve (b); Darstellung der Meßwerte (•), der angepaßten Modellfunktion (—), der Primärkurve (---) und des Rezirkulationsanteils (···).

3.2.3.2 Farbstoffverdünnungstechnik beim Kreislaufmodell

Beim untersuchten Kreislaufmodell erfolgte die Analyse der Farbstoffverdünnungskurven ohne Shunt mit einem einkompartimentellen-, beim Vorliegen eines Shunts mit einem zwei-kompartimentellen Rezirkulationsmodell. Auch hierbei wurde die Lognormalverteilung zur Beschreibung der Transportfunktion $g(t)$ gewählt. Der Konzentrationszeitverlauf des Farbstoffs in der „Aorta“ ($c_{Aorta}(t)$) kann beschrieben werden als:

$$c_{Aorta}(t) = c_{Prim}(t) + c_{Aorta}(t) * g(t). \quad (54)$$

Bei dem zugrundeliegenden zweikompartimentellen Modell (Abb. 12) kann $g(t)$ wie folgt beschrieben werden, wobei das schnelle Kompartiment die Transportfunktion des Shunts, das langsame die des „Körpers“ repräsentiert:

$$g(t) = (\alpha_{Shunt} \cdot g_{Shunt}(t) + \alpha_{Körper} \cdot g_{Körper}(t)) * g_{Lunge}(t) . \tag{55}$$

Die Gewichtungsfaktoren von Shunt- und „Körper“-Kompartiment sind als Maß für die Blutflußverteilung aufzufassen. So sind am „pulmonalen“ Blutfluß sowohl das Shunt-, als auch das „Körper“-Kompartiment ($\alpha_{Shunt} + \alpha_{Körper}$) (vgl. Gl. 55), am „systemischen“ Blutfluß jedoch nur das Körperkompartiment ($\alpha_{Körper}$) beteiligt. Aus dem Verhältnis der Blutflußverteilung zwischen beiden Kreisläufen läßt sich die Shunt-Größe berechnen:

$$\dot{Q}_p : \dot{Q}_s = \frac{a_{Shunt} + a_{Körper}}{a_{Körper}} = \frac{1}{1 - a_{Shunt}} . \tag{56}$$

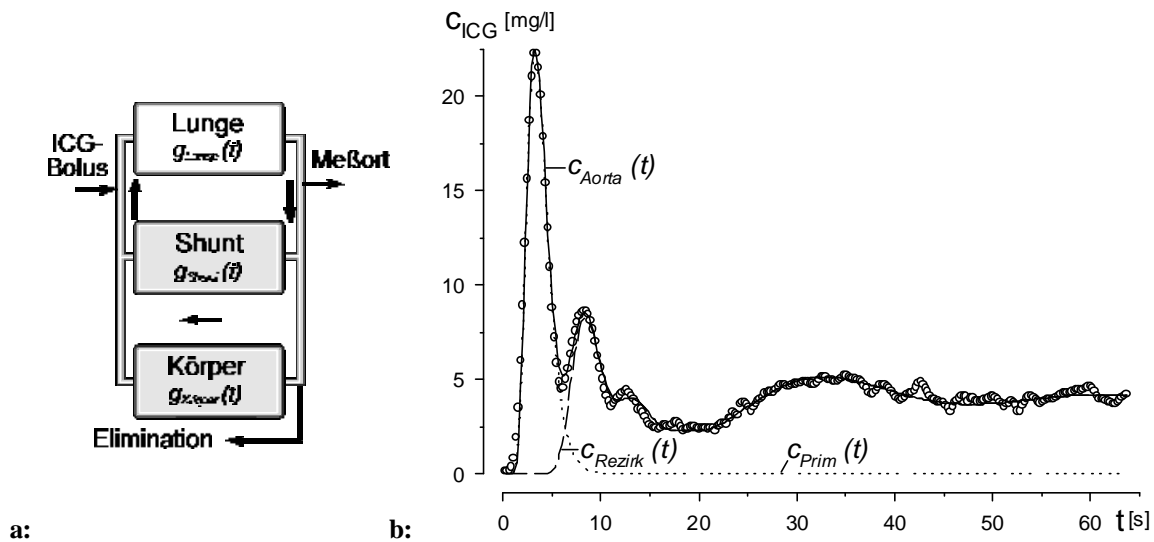


Abb. 12: Zweikompartimentelles Rezirkulationsmodell (a) zur Beschreibung der Farbstoffdilutionskurven im Kreislaufmodell. Kompartimentelle Analyse der gesamten Kurve (b); Darstellung der Meßwerte (·), der angepaßten Modellfunktion (—), der Primärkurve (---) und des Rezirkulationsanteils (---).

3.3 Messungen am Patienten

Mit Zustimmung der hiesigen Ethikkommission und schriftlichem Einverständnis der Patienten wurden die Indikatorverdünnungsmessungen im Rahmen von insgesamt 52 diagnostischen Herzkatheteruntersuchungen durchgeführt.

3.3.1 Weitere Meßtechnik

Bei der Herzkatheterisierung wurden Drucke und oxymetrische Daten aus repräsentativen Körpergefäßen zur Bestimmung von Flüssen und Gefäßwiderständen erhoben. Zusätzlich zum Standard-Monitoring der Hämodynamik erfolgte eine Messung der respiratorischen Sauerstoffaufnahme, um eine zuverlässige Flußberechnung mittels Fickschem Prinzip zu gewährleisten.

3.3.1.1 Messung der Sauerstoffaufnahme

Bei insgesamt 29 Patienten wurde die Messung der respiratorischen Sauerstoffaufnahme durchgeführt (DELTATRAC METABOLIC MONITOR 100, DATEX, HELSINKI, FINLAND). Die Messung der Sauerstoffaufnahme erfolgt hierbei nach einem Dilutionsverfahren, bei dem die vom Patienten ausgeatmete Luft unter einer Haube gesammelt und durch Raumluft mit einem konstanten Luftfluß verdünnt wird (*Abb. 13*) [WEYLAND W ET AL. (1988)]. Nach der Kalibration des Meßgerätes mit Raumluft und einem Prüfgas erfolgte eine 10 minütige Messung. Die über 10 s gemittelten Meßdaten wurden mit einem PC aufgezeichnet, die Weiterverarbeitung erfolgte mit einem kommerziellen Auswertungsprogramm (SIGMAPLOT, JANDEL, USA).

3.3.1.2 Messung des Sauerstoffgehaltes

Der Sauerstoffgehalt der während der Herzkatheteruntersuchung entnommenen Blutproben wurde mit einem Hämoximeter (OSM 2, RADIOMETER, KOPENHAGEN, DÄNEMARK) bestimmt, der Sauerstoffpartialdruck mit einem Blutgasanalysator (STAT 5 PROFILE, NOVA-BIOMEDICAL, RÖDEMARK, DEUTSCHLAND) gemessen.

3.3.1.3 Hämodynamik

Das hämodynamische Monitoring der Patienten von Herzfrequenz und invasiv-gemessenen Drucken erfolgte über ein Siemens-Monitoring-System (MINGOGRAPH 7, SIEMENS-ELEMA, SCHWEDEN). Der Blutdruck wurde zusätzlich unblutig am Arm des Patienten gemessen (Dinamap 8100, CRITICON, USA). Der Oxygenierungszustand des Patienten wurde mittels peripherer Pulsoxymetrie (OHMEDA, LOUISEVILLE, USA), die Körpertemperatur mittels rektaler Temperaturmessung (SERVOMED SM 108, HELLIGE, DEUTSCHLAND) überwacht (*Abb. 13*).

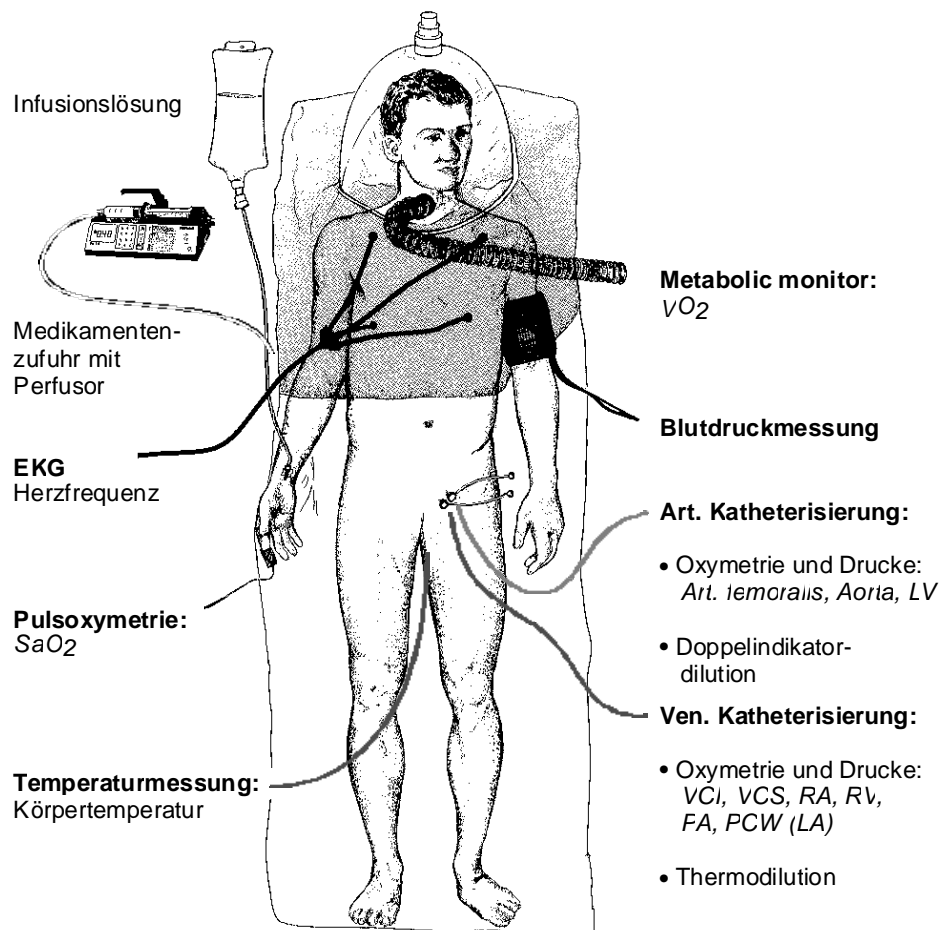


Abb. 13: Meßaufbau am Patienten. Messung der respiratorischen Sauerstoffaufnahme mittels Metabolic Monitor. Standard-Monitoring von EKG, Blutdruck, O₂-Sättigung und Körpertemperatur sowie eine erweiterte hämodynamische Diagnostik durch arterielle und venöse Katheterisierung.

3.3.2 Ablauf

Nach dem Transport von der kinder-kardiologischen Klinik ins Herzkatheterlabor wurde der Patient auf den Untersuchungstisch umgelagert, an das EKG und O₂-Monitoring angeschlossen und zur Untersuchung vorbereitet. Die kleineren Patienten erhielten eine Analgosedierung mit Fentanyl/Dormicum und evtl. zusätzlich Etomidat zur Schlafinduktion vom anwesenden Anästhesisten. In dieser Zeit war die Messung der Sauerstoffaufnahme mittels Metabolic Monitor (MBM) unter annähernden „steady state“ Bedingungen möglich. Die Messungen erfolgten über einen Zeitraum von 6 bis 10 Minuten. Nach Lokalanästhesie der Leistenbeuge wurden nacheinander Vena und Arteria femoralis punktiert und in Seldinger-Technik je eine Katheterschleuse (ARROWS INT., READING, PENNSILVANIA, USA) in das Gefäß eingebracht (Tab. 4).

Tabelle4: Verwendete Schleusen, Katheter und Injektions-Spritzen

KG	art.Schleuse	art. Katheter	ven.Schleuse	ven. Katheter	Inj. Spritze
< 25 kg	4 F	4 F FOK	6 F	5 F TDK	5 ml, 2 ml
> 25 kg	5 F	4 F FOK	8 F	7 F TDK	10 ml

Nach Abschluß der routinemäßigen Oxymetrie und Druckmessungen sowie der Angiokardiographie wurden zwei weitere Katheter positioniert. Der Fiberoptikkatheter (PV 2024, PULSION-MEDIZINTECHNIK, MÜNCHEN, DEUTSCHLAND) wurde via Art. femoralis in der Aorta descendens in Zwerchfellhöhe positioniert, der Thermodilutions-Katheter (ARROWS INT, READING, PENNSYLVANIA, USA) via Ven. femoralis und rechtem Herz in einer Art. pulmonalis plaziert, wobei die Öffnung seines proximalen Lumens im rechten Vorhof lag (Abb. 14).

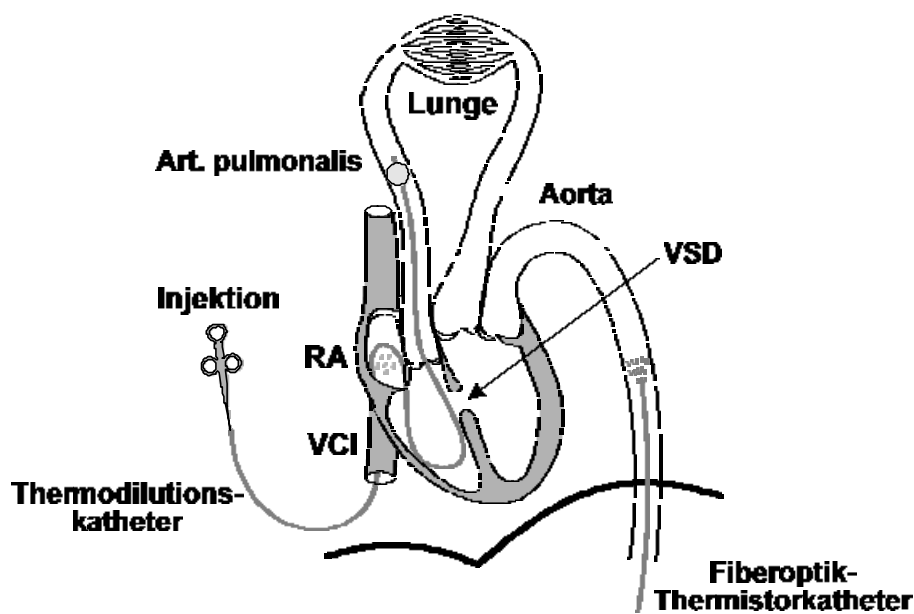


Abb. 14: Katheterpositionierung bei der transpulmonalen Doppelindikatorverdünnungstechnik. Über die Ven. femoralis wird ein Ballon-Thermodilutionskatheter in einer Art. pulmonalis plaziert, in dessen proximale Katheteröffnung in Höhe des rechten Vorhofs (RA) die Bolusinjektion des Indikators erfolgte. Zur Indikatorregistrierung wird ein zusätzlicher Fiberoptik-Thermistorkatheter über eine Art. femoralis in der Aorta descendens in Zwerchfellhöhe plaziert.

An die beiden Katheter wurden zwei IVC 3-Module zur Thermodilutions und ein IVH 5-Modul zur Farbstoffmessung angeschlossen. Für die Injektion wurde eisgekühlte ICG Lösung (0.2 - 0.3 mg/kg Körpergewicht in 2 - 10 ml Aqua destillata) mit einer sterilen 2, 5 oder 10 ml Einwegspritze aufgezogen. Nach Start des Meßprogramms wurde das Injektat manuell in das

proximale Lumen des Pulmonalkatheters injiziert. Im Anschluß an die vierminütige Aufzeichnung wurde das Katheterlumen gespült und die Messungen wiederholt. Nach Abschluß der Messungen wurden drei zusätzliche Blutproben á 1 ml aus Art. pulmonalis, rechtem Vorhof und Art. femoralis zur Wiederholung der O_2 -Sättigungsmessungen und der Blutgasanalysen entnommen.

3.3.3 Datenanalyse beim Patienten

Im Vergleich zu den *in vitro* gemessenen Indikatorverdünnungskurven war bei *in vivo* Messungen festzustellen, daß die Indikatorpassage durch den Körperkreislauf grundsätzlich mit einem schnellen und einem langsamen Kompartiment beschrieben werden muß. Dazu wurde bei der Analyse der Farbstoffverdünnungskurven im Vergleich zur Analyse der im Kreislaufmodell gewonnenen Kurven jeweils ein zusätzliches Kompartiment berücksichtigt.

3.3.3.1 Thermodilution beim Patienten

Die Analyse der Thermodilutionskurven erfolgte bei Patienten ohne Kreislauf-Shunt analog zum Kreislaufmodell zunächst mit einem einkompartimentellen Rezirkulationsmodell (vgl. 3.2.3.1, S. 29). Bei einem Teil der Patienten war ebenso wie bei den Patienten mit Kreislauf-Shunt eine Beschreibung der Thermodilutionskurven mit einem zweikompartimentellen Rezirkulationsmodell möglich (Abb. 15).

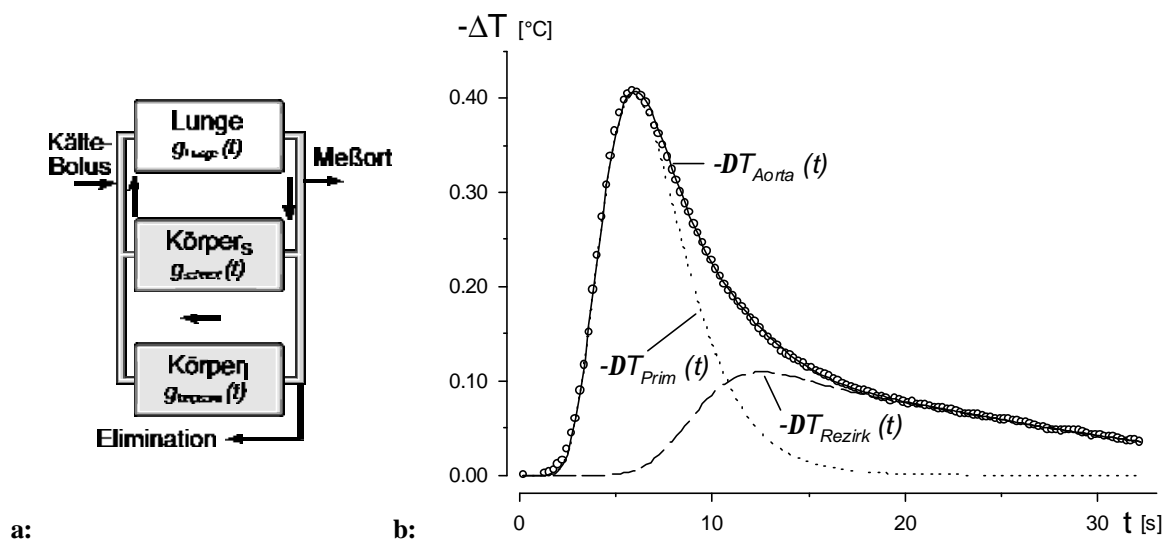


Abb. 15: Zweikompartimentelles Rezirkulationsmodell (a) zur Beschreibung der Thermodilutionskurven bei Patienten mit VSD und Links-Rechts-Shunt. Kompartmentelle Analyse des Anfanges der Kurve (b); Darstellung der Meßwerte (.), der angepaßten Modellfunktion (—), der Primärkurve (---) und des Reizirkulationsanteils(—)

Der Temperaturzeitverlauf in der Aorta kann wie beim Modell (vgl. Gl. 52, S. 29) beschrieben werden, die für die Rezirkulation verantwortliche Transportfunktion $g(t)$ ergibt sich neben der pulmonalen Transportfunktion ($g_{Lunge}(t)$), aus einem schnellen ($g_{schnell}(t)$) und einem langsamen ($g_{langsam}(t)$) Kompartiment (Abb. 15):

$$g(t) = (\alpha_{schnell} \cdot g_{schnell}(t) + \alpha_{langsam} \cdot g_{langsam}(t)) * g_{Lunge}(t). \quad (57)$$

3.3.3.2 Farbstoffverdünnungstechnik beim Patienten

Die Farbstoffverdünnungskurven konnten bei Patienten ohne Kreislauf-Shunt - wie von HOEFT ET AL. (1994) beschrieben - mit einem zweikompartimentellen Rezirkulationsmodell analysiert werden. Bei Patienten mit Links-Rechts-Shunt erfolgte die Analyse mit dem neu entwickelten dreikompartimentellen Rezirkulationsmodell (Abb. 16), mit dem die vollständige Analyse der Farbstoffkurven möglich war.

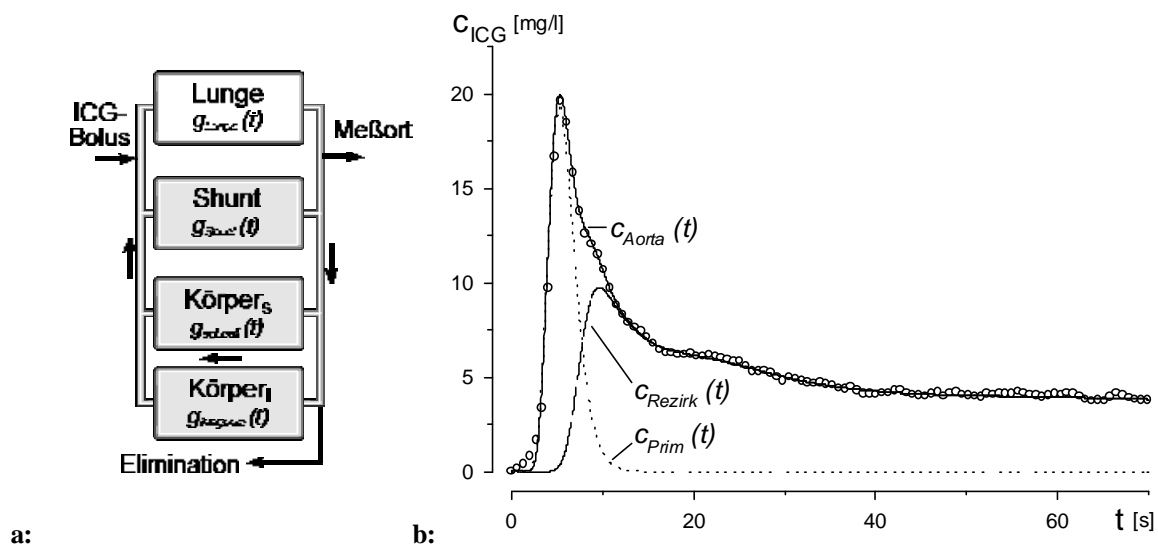


Abb. 16: Dreikompartimentelles Rezirkulationsmodell (a) zur Beschreibung der Farbstoffverdünnungskurven bei Patienten mit VSD und Links-Rechts-Shunt. Kompartimentelle Analyse der gesamten Kurve (b); Darstellung der Meßwerte (•), der angepaßten Modellfunktion (—), der Primärkurve (---) und des Rezirkulationsanteils (---),

Der Konzentrationszeitverlauf in der Aorta kann wie schon beim Kreislaufmodell nach Gleichung 54 (S. 30) beschrieben werden. Die für die Rezirkulation verantwortliche Transportfunktion $g(t)$ ergibt sich aus der pulmonalen Transportfunktion ($g_{Lunge}(t)$), dem Shunt-Kom-

partment ($g_{Shunt}(t)$) und einem schnellen ($g_{schnell}(t)$) und langsamen ($g_{langsam}(t)$) Körperkompartiment:

$$g(t) = (\alpha_{Shunt} \cdot g_{Shunt}(t) + \alpha_{schnell} \cdot g_{schnell}(t) + \alpha_{langsam} \cdot g_{langsam}(t)) * g_{Lunge}(t). \quad (58)$$

Ebenso wie am Kreislaufmodell (vgl. Gl. 56, S. 31) läßt sich aus den Gewichtungsfaktoren der einzelnen Kompartimente der Kreislauf-Shunt berechnen. Am pulmonalen Blutfluß sind hierbei sowohl das Shunt-Kompartiment, als auch die beiden Körperkompartimente beteiligt ($\alpha_{Shunt} + \alpha_{schnell} + \alpha_{langsam}$) (vgl. Gl. 58), am systemischen Blutfluß jedoch nur die beiden Körperkompartimente ($\alpha_{schnell} + \alpha_{langsam}$). Für die Shunt-Größe ergibt sich somit:

$$\dot{Q}_p : \dot{Q}_s = \frac{\mathbf{a}_{Shunt} + \mathbf{a}_{schnell} + \mathbf{a}_{langsam}}{\mathbf{a}_{schnell} + \mathbf{a}_{langsam}} = \frac{1}{1 - \mathbf{a}_{Shunt}}. \quad (59)$$

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

3.4 Statistik

Als deskriptive Verfahren wurden arithmetischer Mittelwert (*MW*) und empirische Standardabweichung (*SD*) verwandt. In einigen Fällen erfolgte eine zusätzliche Beschreibung durch Standardfehler (*sem*) und Variationskoeffizient (*VK*), auf die bei Verwendung im Text hingewiesen wird. Der Zusammenhang zwischen zwei Beobachtungsgrößen wurde mittels Regressionsanalyse überprüft. Beim Methoden- und Gruppenvergleich wurde die deskriptive Darstellung nach ALTMAN und BLAND (1983) gewählt. Nach Überprüfung einer Normalverteilung der Beobachtungswerte mit der Lilliefors-Modifikation des Kolmogoroff-Smirnoff-Test wurden als konfirmatorische Verfahren der Student t-Test sowie die Bestimmung des 95% Vertrauensbereiches gewählt [SACHS (1992)].

3.4.1 Regressionsanalyse

Zur Beschreibung des Zusammenhangs zwischen zwei Beobachtungen wurde zunächst eine lineare Regressionsanalyse zur Bestimmung der Regressionsgeraden (*RG*) und des Korrelationskoeffizienten (*r*) durchgeführt. Die Normierung der Körpervolumina auf das Körpergewicht erfolgte mittels nichtlinearer Regressionsanalyse mit einer Potenzfunktion der Form:

$$y = a \cdot x^b. \quad (60)$$

Diese Potenzfunktion konnte durch nichtlineare Anpassung an die Beobachtungen nach der „Methode der kleinsten Quadrate“ bestimmt werden. Die Anpassung der mathematischen Rezirkulationsmodelle an die Indikatorverdünnungskurven erfolgte ebenfalls unter Verwendung eines iterativen nichtlinearen Anpassungsverfahrens. Die Zuverlässigkeit der Parameter der angepaßten Modellfunktion wurde durch Angabe des jeweiligen 95%-Vertrauensbereichs beschrieben. Bei der zusammenfassenden Beurteilung wurden Median und 90% Perzentile gewählt.

3.4.2 Methoden- und Gruppenvergleich

Von ALTMANN und BLAND (1983) wurde ein Verfahren zum Vergleich zweier Methoden vorgestellt, bei dem keine der beiden Methoden als Referenz angesehen werden muß. Im Unterschied zur Regressionsanalyse, bei der eine große interindividuelle Varianz im Vergleich zum Meßfehler notwendigerweise zu einer hohen Korrelation führt, ermöglicht der von ALTMANN und BLAND vorgestellte einfache Ansatz eine zuverlässigere Beurteilung über den Unterschied zweier Methoden.

Bei der graphischen Darstellung erfolgt die Auftragung des Mittelwertes der beiden Methoden (Abszisse) gegenüber der Differenz zwischen den beiden Methoden (Ordinate). Die mittlere Abweichung zwischen den untersuchten Methoden wird auch als Bias bezeichnet, sie dient als Maß für einen systematischen Fehler. Als Streumaß für die Bias wird der Standardfehler (*sem*) angegeben. Die Zuverlässigkeit zwischen den beiden Methoden wird durch den $2 \cdot SD$ Vertrauensbereich (*VB*) der Methodendifferenz angegeben. Abhängig von den untersuchten Methoden kann mit steigenden Meßwerten eine zunehmende Streuung auftreten, so daß ein unzuverlässiges absolutes Streumaß bestimmt wird. Zur Kompensation wurde in diesen Fällen die prozentuale Methodendifferenz gewählt.

4 Ergebnisse

Zunächst wurde eine Validierung des neuentwickelten Verfahren zur HZV-Bestimmung und Shunt-Quantifizierung am Modell durchgeführt. Des weiteren erfolgte ein Einsatz am Patienten und der Vergleich mit dem Fickschen Prinzip. Abschließend wurden mit diesem Verfahren das totale und zentrale Blutvolumen, sowie das extrvaskuläre Lungenwasser bestimmt.

4.1 Untersuchungen am Kreislaufmodell

Am Kreislaufmodell erfolgte in zwei getrennten Versuchsreihen die gezielte Validierung 1. der Thermodilution zur Flußmessung sowie 2. der Farbstoffverdünnungstechnik zur Shunt-Quantifizierung.

4.1.1 Die Thermodilution bei simuliertem Links-Rechts-Shunt

Bei Variation des Flußes zwischen 4 und 10 l/min wurden Vierfach-Flußbestimmungen mit jeweils einem schnell ($FRT = \text{„fast response thermistor“}$) und einem langsam ($SRT = \text{„slow response thermistor“}$) ansprechenden Thermistorkatheter durchgeführt. Bei der Anwendung der konventionellen monoexponentiellen Extrapolation der Thermodilutionskurve zeigt sich mit zunehmendem $Q_p:Q_s$ -Verhältnis ein deutlicher Abfall des Thermodilutions-Flußes (Q_{TD}) gegenüber der elektromagnetischen Referenz (Q_{EMF}). Besonders die Messung mit dem lang-

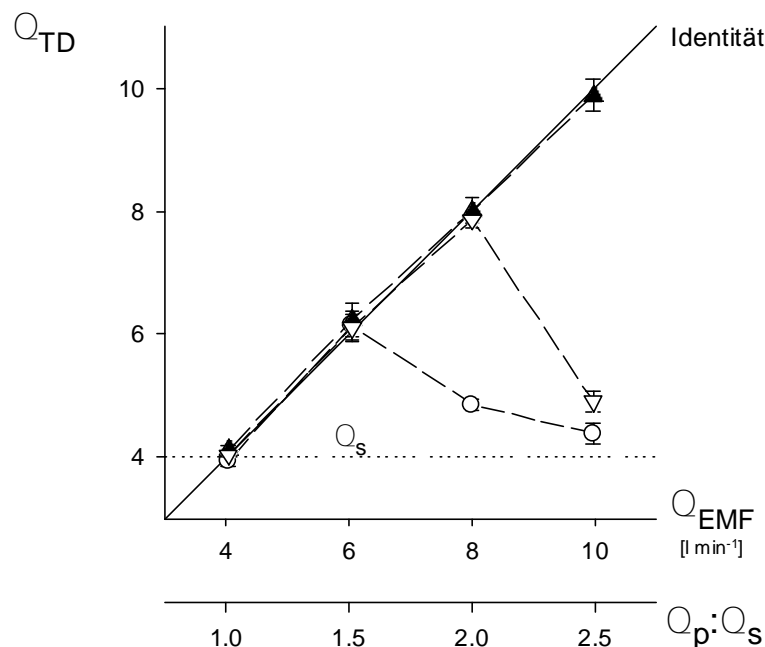


Abb. 17: Flußmessung am Kreislaufmodell mit simuliertem Shunt. Thermodilution versus elektromagnetischer Flußmessung. Verwendet wurden Katheter mit schnell (FRT (S, &)) und langsam (SRT (.,)) ansprechenden Thermistoren und unterschiedliche Auswertungsalgorithmen (Extrapolation (&, .), Entfaltung (S)). Darstellung von $MW \pm SD$ (I), der Identität (—), sowie dem „systemischen“ Blutfluß (Q_s , ...).

sam ansprechenden Thermistorkatheter zeigte schon bei kleinem Links-Rechts-Shunt eine Unterschätzung des „pulmonalen“ Flußes, wobei mit steigendem Shunt-Verhältnis eine Annäherung des falsch niedrig bestimmten Flußes an den „systemischen“ Fluß zu erkennen ist (Abb. 17). Im Gegensatz hierzu kann durch die stochastische Analyse der Thermodilutionskurven auch bei größeren $Q_p:Q_s$ -Verhältnissen von 2.5:1 ($Q_p = 10$ l/min), die Primärkurve Shunt-frei abgesetzt werden. Verglichen mit dem elektromagnetisch bestimmten Fluß zeigt der mittels Thermodilution und kompartmenteller Analyse bestimmte Fluß eine mittlere Abweichung von lediglich 0.8% bei einer Streuung von 2.35%, der Korrelationskoeffizient lag bei $r = 0.997$. Die Streuung am jeweiligen Meßpunkt lag bei Vierfachmessung zwischen 0.9% und 3.7% (VK).

4.1.2 Die Farbstoffverdünnungstechnik bei simuliertem Links-Rechts-Shunt

Intravasale Indikatoren wie ICG bieten bei der HZV- und Shunt-Quantifizierung prinzipielle Vorteile. Die resultierenden Indikatorverdünnungskurven weisen kürzere Transitzeiten auf, als die hochdiffusibler Indikatoren und ermöglichen so eine bessere Abgrenzbarkeit der Shunt-Rezirkulation. Bei insgesamt neun Injektionen wurden mittels intravasaler fiberoptischer Farbstoffregistrierung und stochastischer Analyse Flüsse (Q_{ICG}) und Shunt-Verhältnisse ($Q_p:Q_s$ ICG) ermittelt.

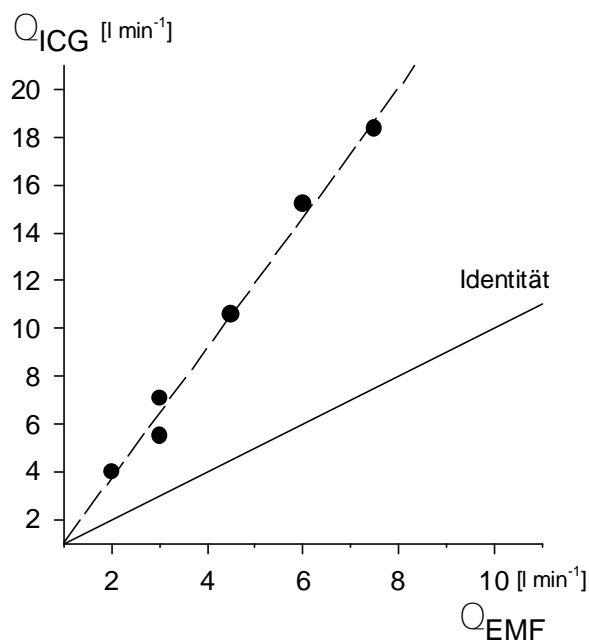


Abb. 18: Flußmessung am Kreislaufmodell. Entfaltung der Farbstoffverdünnungskurven (Q_{ICG}) versus EMF-Referenz (Q_{EMF}). Es zeigte sich eine gute Korrelation ($r = 0.994$) bei einem deutlichen systematischen Fehler. Regression(—)

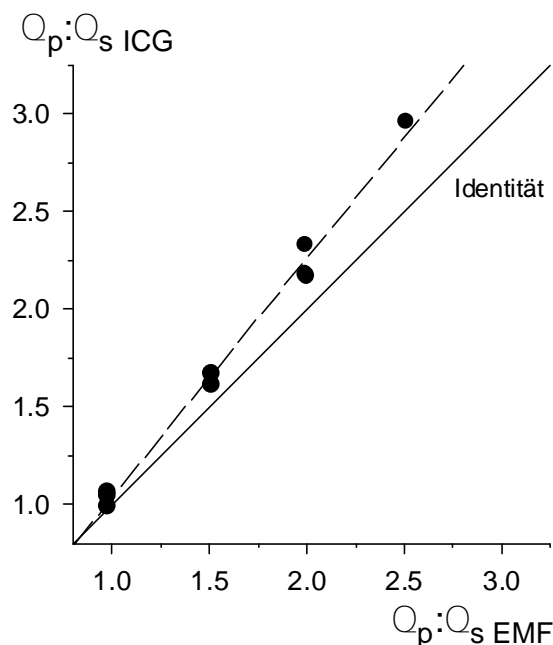


Abb. 19: Shunt-Quantifizierung am Kreislaufmodell. Stochastische Analyse der Farbstoffverdünnungskurven ($Q_p:Q_s$ ICG) versus elektromagnetischer Flußmessung ($Q_p:Q_s$ EMF). Wiederum tritt ein systematischer Fehler bei guter Korrelation ($r = 0.996$) auf. Regression(—).

Die Flußbestimmung zeigte im Vergleich mit dem EMF (Q_{EMF}) eine sehr gute Korrelation ($r = 0.994$) und eine akzeptablen Streuung von 10.4%. Mit einer mittleren Abweichung von $76.6\% \pm 3.9\%$ (sem) trat jedoch ein deutlicher systematischen Fehler auf (*Abb. 18*). Auch bei der Shunt-Quantifizierung ergab der Vergleich mit der elektromagnetischen Referenz ($Q_p:Q_s$ EMF) eine sehr gute Korrelation ($r = 0.996$). Mit einer mittleren Abweichung von $8.95\% \pm 1.6\%$ (sem) machte sich jedoch auch hier eine systematische Überschätzung der Farbstoffverdünnungstechnik gegenüber der EMF-Referenz bemerkbar (*Abb. 19*); die Streuung war mit 4.8% gering. Bei Mehrfachmessung lag die Reproduzierbarkeit zwischen 2.5% und 8% (VK). Im Unterschied zum biologischen Kreislauf fand keine Elimination des Indikators statt, so daß die Anzahl der Injektionen durch die ansteigende Farbstoffkonzentration im Flußmodell limitiert waren. Nach der 9. Injektion hatte die ICG-Konzentration annähernd 25 mg/l erreicht. Bei einem Gesamt-Hb von 8 g/dl (Htk = 32%) lag die Konzentration des freien Hb (als Zeichen einer Hämolyse) am Ende des Versuchs mit 290 mg/l noch im akzeptablen Bereich.

4.2 Untersuchungen am Patienten

Im Rahmen einer diagnostischen Herzkatheteruntersuchung konnte bei 22 Patienten ohne Kreislauf-Shunt (*Normalgruppe*) und 30 Patienten mit Ventrikelseptumdefekt und Links-Rechts-Shunt (*VSD-Gruppe*), insgesamt 113 Doppelindikatorverdünnungskurven in der Art. pulmonalis (nur Kälte) und der Aorta (Kälte und Farbstoff) aufgezeichnet werden. Bei 3 Patienten wurden aufgrund technischer Probleme bei der Farbstoffregistrierung nur Thermo-dilutionskurven aufgezeichnet. Zusätzlich wurde bei insgesamt 29 Patienten eine Messung der respiratorischen Sauerstoffaufnahme mittels metabolic monitor (*MBM*) durchgeführt. Bei 5 Patienten der Normalgruppe bestand das Krankheitsbild einer pulmonalen Hypertension, so daß diese Patienten bei der Bestimmung der Kreislaufvolumina getrennt betrachtet wurden.

4.2.1 Biometrische Daten

Die Gruppe der Patienten ohne Kreislauf-Shunt (*Tab. 7, S. 94*) unterschied sich nicht wesentlich von der Patientengruppe mit Ventrikelseptumdefekt und Links-Rechts-Shunt in Bezug auf Alter, Körpergewicht und Körperoberfläche (*Tab. 8, S. 95*). Das Alter der 18 weiblichen und 34 männlichen Patienten variierte zwischen 4.5 Monaten und 33.3 Jahren ($MW = 11.8$ Jahre), das Körpergewicht zwischen 3.7 und 99.7 kg ($MW = 38.1$ kg) und die berechneten Körperoberflächen zwischen 0.23 und 2.28 m² ($MW = 1.15$ m²).

Das mittlere HZV nach Fick (HZV_{Fick}) betrug bei der Normalgruppe 4.43 l/min. Hierbei zeigte sich eine befriedigende Korrelation von 0.81 mit der Körperoberfläche. Damit ergibt sich bezogen auf die Körperoberfläche ein mittleres HZV von 3.88 l/min/m² ± 1.05 l/min/m² (*Abb. 20*). Die Patienten der VSD-Gruppe zeigen im Vergleich mit dem 2-SD Vertrauens-

bereich der Normalgruppe kein signifikant unterschiedliches systemisches HZV (HZV_{sys}), jedoch ein deutlich erhöhtes pulmonales HZV (HZV_{pulm}) (Abb. 21).

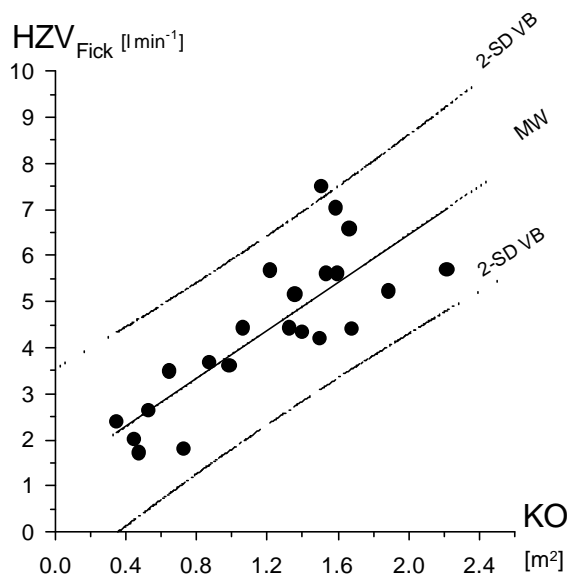


Abb. 20: Herzzeitvolumen nach Fickschem Prinzip (HZV_{Fick}) versus Körperoberfläche (KO) bei 22 Patienten ohne Kreislauf-Shunt (Normalgruppe (!)). Definition des Normalbereichs durch MW (—) und 2-SD VB (- · -); $r = 0.83$.

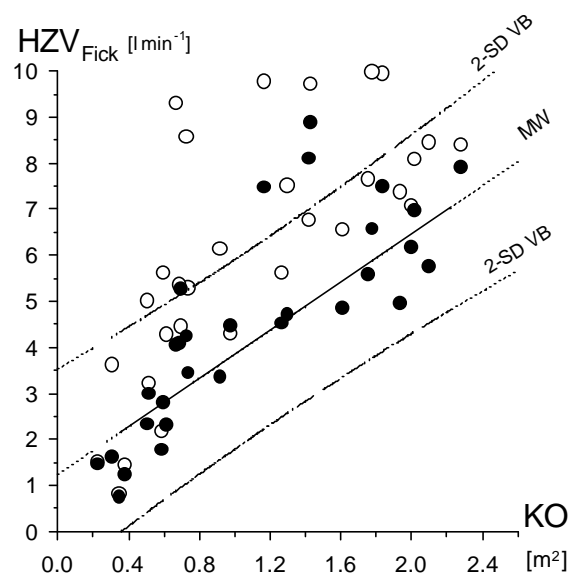


Abb. 21: Herzzeitvolumen nach Fickschem Prinzip (HZV_{Fick}) versus Körperoberfläche (KO) bei 30 Patienten mit Ventrikelseptumdefekt und Links-Rechts-Shunt. Vergleich von systemischem (!) und pulmonalem HZV (.), mit dem 2-SD VB der Normalgruppe (- · -).

4.2.2 Die monoexponentielle Extrapolation zur HZV -Bestimmung

Zur Validierung der Kälte- und Farbstoffverdünnungsmethode wurde das Ficksche Prinzip als Referenz betrachtet. Um individuelle Abweichungen der Sauerstoffaufnahme auszuschließen wurden nur Patienten berücksichtigt, bei denen eine Messung der VO_2 mittels *MBM* durchgeführt wurde. Bei den Indikatorverdünnungskurven soll zunächst die klassische monoexponentielle Extrapolation zur Abgrenzung der Primärkurve betrachtet werden. Im folgenden Abschnitt werden dann die Ergebnisse der stochastischen Systemanalyse dieser Kurven dargestellt.

4.2.2.1 Vergleich der Kälteverdünnungstechnik mit dem Fickschen Prinzip.

Zum Vergleich des Thermodilutions- HZV mit dem HZV nach Fickschem Prinzip wurden die mehrfach gemessenen Thermodilutionswerte gemittelt. Zusätzlich wurde bei den Patienten ohne Kreislauf-Shunt der Mittelwert aus den HZV -Werten beider Registrierorte (Aorta und Art. pulmonalis) gebildet.

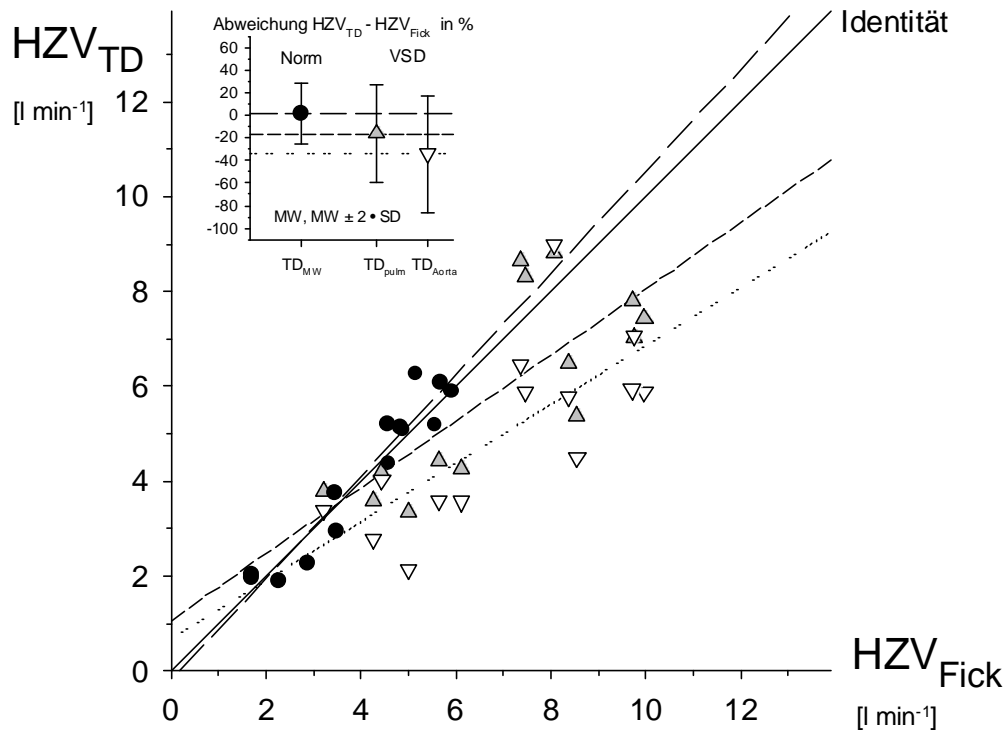


Abb. 22: Regression und Methodenabweichung bei der Bestimmung des Herzzeitvolumens aus Thermo-dilutionskurven mittels monoexponentieller Extrapolation der Primärkurve (HZV_{TD}) versus Berechnung nach Fickschem Prinzip (HZV_{Fick}). Es zeigt sich eine gute Übereinstimmung bei Patienten ohne Kreislauf-Shunt ($r = 0.96$, (!, --)). Im Gegensatz dazu ist bei Patienten mit Kreislauf-Shunt und pulmonaler Registrierung ($r = 0.77$, (§, ---)) eine deutliche Unterschätzung des HZV_{Fick} zu erkennen, die bei aortaler Registrierung noch stärker ausgeprägt ist ($r = 0.73$, (&, ···)).

Bei den 14 Patienten ohne Kreislauf-Shunt zeigte das Thermo-dilutions-HZV mit einer mittleren Abweichung von lediglich $0.4\% \pm 3.5\%$ (*sem*) keine systematische Abweichung gegenüber dem Fickschen Prinzip (*Abb. 22*). Der 2-SD Vertrauensbereich lag zwischen -25.1% und 25.9% , der Korrelationskoeffizient bei $r = 0.96$. Bei den 14 Patienten mit VSD zeigt der Vergleich mit dem Fickschen Prinzip erwartungsgemäß Unterschiede zwischen pulmonaler und aortaler Registrierung. So unterschätzte bei pulmonaler Registrierung die Thermo-dilution das Ficksche HZV mit einer mittleren Abweichung von $-16.1\% \pm 5.8\%$ (*sem*), bei aortaler Registrierung verschlechterte sich die mittlere Abweichung sogar auf $-34.3\% \pm 6.9\%$ (*sem*). Der 2-SD Vertrauensbereich lag bei pulmonaler Registrierung zwischen -59.2% und 27.0% und war deutlich größer als bei der Normalgruppe, wobei der Korrelationskoeffizient mit $r = 0.77$ deutlich kleiner war. Bei aortaler Registrierung verschlechterte sich der 2-SD Vertrauensbereich auf Werte zwischen -85.9% und 17.3% und der Korrelationskoeffizient auf $r = 0.73$.

4.2.2.2 Vergleich der Farbstoffverdünnungstechnik mit dem Fickschen Prinzip.

Hier zeigt sich bereits bei den 14 Patienten der Normalgruppe mit einer mittlere Abweichung von $-24.0\% \pm 4.5\%$ (*sem*) ein systematischer Fehler im Sinne einer Unterschätzung des HZV_{Fick} durch die Farbstoffverdünnungsmethode. Der 95% Vertrauensbereich lag zwischen

-57.3% und 9.4%, der Korrelationskoeffizient bei $r = 0.93$ (Abb. 23). Bei den 14 Patienten der VSD-Gruppe zeigte die mittlere Abweichung von $-49.9\% \pm 7.3\%$ (*sem*) eine noch stärkere Unterschätzung des HZV_{Fick} als bei der Normalgruppe. Der 2-SD Vertrauensbereich verbreiterte sich auf Werte von -106.4% bis 6.5%, der Korrelationskoeffizient war mit $r = 0.83$ schlechter als bei der Normalgruppe.

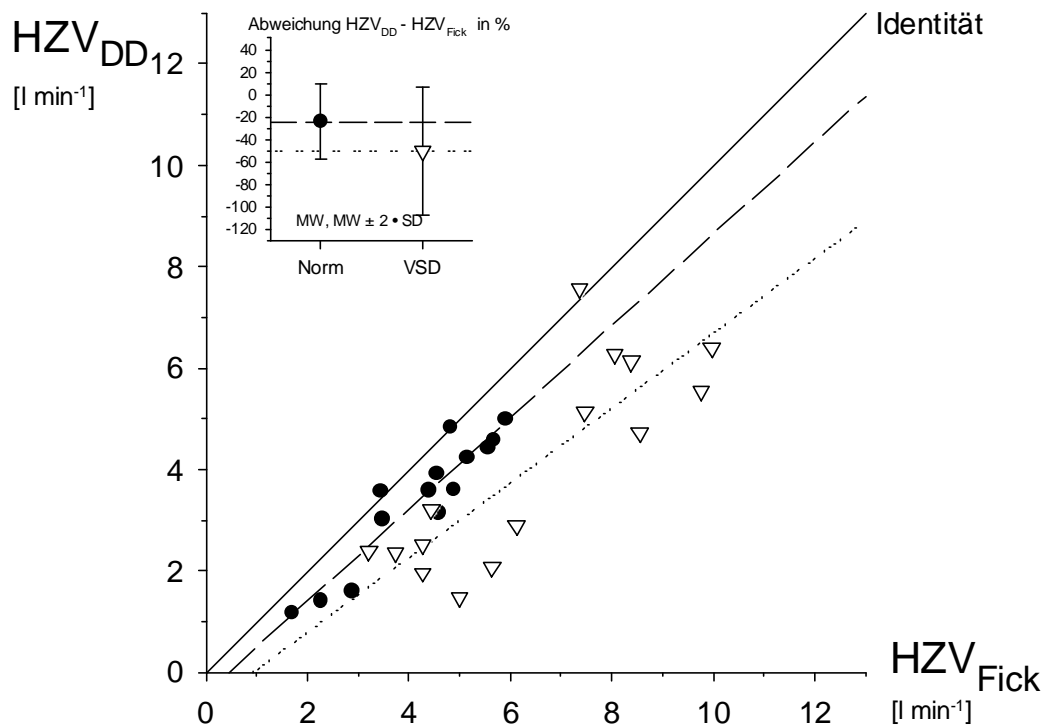


Abb. 23: Regression und Methodenabweichung bei der Bestimmung des Herzzeitvolumens aus Farbstoffverdünnungskurven mittels monoexponentieller Extrapolation der Primärkurve (HZV_{DD}) versus Berechnung nach Fickschem Prinzip (HZV_{Fick}). Der Vergleich bei Patienten ohne Kreislauf-Shunt ($r = 0.93$, (!, --)) zeigt eine systematische Unterschätzung des HZV_{Fick} , die bei Patienten mit Kreislauf-Shunt und aortaler Registrierung ($r = 0.88$, (&, ···)) noch ausgeprägter ist.

4.2.3 Die kompartimentelle Analyse zur HZV -Bestimmung

Im Gegensatz zur monoexponentiellen Extrapolation ermöglicht die mehrkompartimentelle Analyse von Indikatorverdünnungskurven die zuverlässige Erfassung unterschiedlich schneller Rezirkulationsanteile (Abb. 24), so daß die Primärkurve zur Berechnung des HZV Shunt-frei abgegrenzt werden kann.

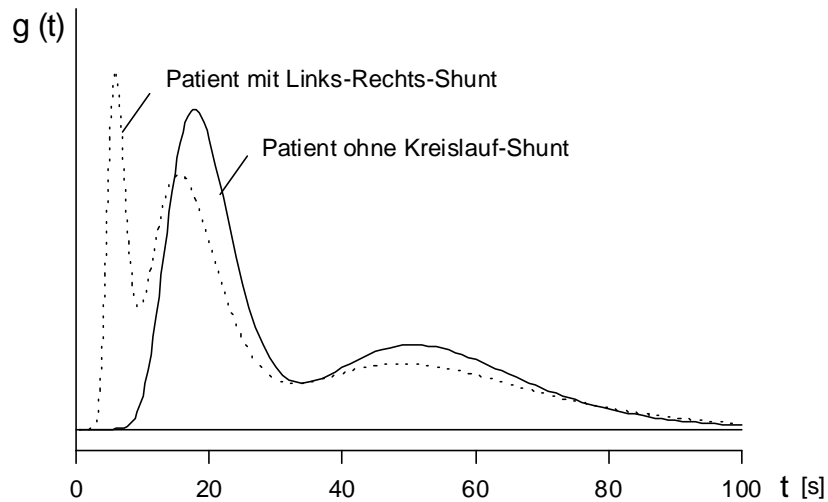


Abb. 24: Beispiel der Körpertransportfunktionen des intravasalen Farbstoffs ICG bei Patienten ohne Kreislauf-Shunt (—) und mit Links-Rechts-Shunt (⋯), mit deren Kenntnis die jeweilige Primärkurve rezirkulationsfrei zur HZV-Bestimmung abgegrenzt werden kann. Charakteristisch ist bei Patienten mit Links-Rechts-Shunt eine dreigipflige Körpertransportfunktion, wobei der erste Gipfel dem Shunt-Kompartiment zuzuordnen ist.

4.2.3.1 Vergleich der Kälteverdünnungstechnik mit dem Fickschen Prinzip.

Zur kompartimentellen Analyse der Thermodilutionskurven wurde das einkompartimentelle Rezirkulationsmodell verwendet, da bei allen untersuchten Kurven eine gute Übereinstimmung der „Rückfaltung“ mit den Originaldaten zu verzeichnen war. Bei den Patienten der Normalgruppe zeigt sich mit einer mittleren Abweichung von $2.5\% \pm 3.7\%$ (*sem*) ebenso wie bei der monoexponentiellen Extrapolation kein systematischer Unterschied im Vergleich zum Fickschen HZV (Abb. 25). Auch der 2-SD Vertrauensbereich -25.1% und 30.1% sowie der Korrelationskoeffizient von 0.95 wiesen keine wesentlichen Unterschiede zur monoexponentiellen Extrapolation auf. Bei den Patienten mit VSD ergab die stochastische Analyse einen gegenüber der Normalgruppe breiteren 2-SD Vertrauensbereich und eine geringere Korrelation (Tab. 5).

Tabelle 5: HZV kompartimentelle Analyse Thermodilution versus HZV Ficksches Prinzip

Gruppe	n	mittlere Abw. ± sem	2-SD VB	r
Normal	13	2.5% ± 3.7%	-25.1% bis 30.1%	0.95
VSD (Art. pulm.)	14	0.5% ± 5.8%	-42.6% bis 43.6%	0.76
VSD (Aorta)	14	-8.2% ± 5.7%	-50.8% bis 34.4%	0.75

Im Gegensatz zur monoexponentiellen Extrapolation traten hier jedoch weder eine signifikante Abweichung des HZV zwischen den Registrierorten auf, noch ließ sich eine systematische Abweichung zum Fickschen Prinzip beobachten (Abb. 25).

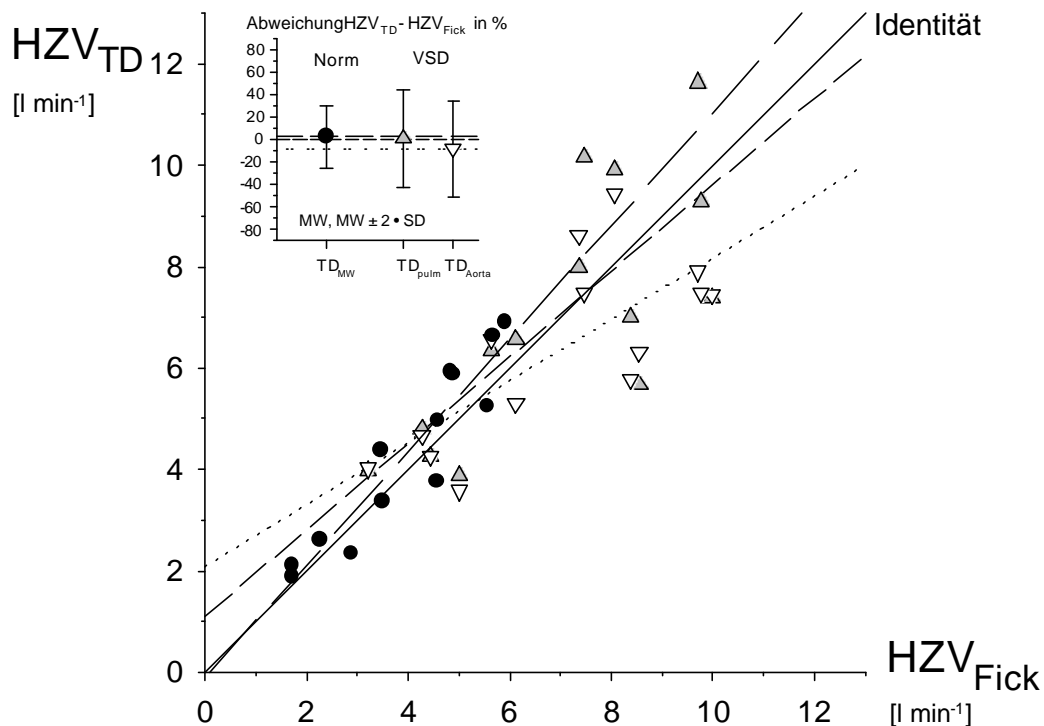


Abb. 25: Regression und Methodenabweichung bei der Bestimmung des Herzzeitvolumen aus Thermodilutionskurven mittels kompartmenteller Analyse (HZV_{TD}) versus Berechnung nach Fickschem Prinzip (HZV_{Fick}). Darstellung der gemittelten Werte bei Patienten ohne Kreislauf-Shunt ($r = 0.93$, (●, --)) und der Werte bei Patienten mit Kreislauf-Shunt und pulmonalarterieller ($r = 0.78$, (△, - - -)) bzw. aortaler ($r = 0.80$, (□, · · ·)) Registrierung. Unabhängig vom Registrierort zeigt das HZV_{TD} auch bei Patienten mit Kreislauf-Shunt eine gute Übereinstimmung mit dem HZV_{Fick} .

4.2.3.2 Vergleich der Farbstoffverdünnungstechnik mit dem Fickschen Prinzip.

Die Farbstoffverdünnungskurven wurden bei Patienten ohne Kreislauf-Shunt mit dem zweikompartimentellen Rezirkulationsmodell, bei Patienten mit VSD mit dem dreikompartimentellen Rezirkulationsmodell analysiert, da sich mit diesen Modellen die jeweils beste Übereinstimmung zwischen Originaldaten und „Rückfaltung“ der Indikator-dilutionskurven ergab (vgl. Abb. 5 und 16). Die unter Verwendung der Rezirkulationsmodelle berechneten HZV -Werte zeigten bei Patienten ohne Kreislauf-Shunt gegenüber dem Fickschen Prinzip eine mittlere Abweichung von $-21.0\% \pm 4.1\%$, womit die Unterschätzung geringfügig kleiner war als bei der monoexponentiellen Extrapolation (mittlere Abweichung = -24.0%). Der 2-SD Vertrauensbereich zwischen -53.7% und 9.8% und der Korrelationskoeffizient von $r = 0.94$

entsprechen weitestgehend den monoexponentiell ermittelten Werten (Abb. 26). Bei den 14 Patienten mit VSD ergab sich jedoch, mit einer mittleren Abweichung von $-29.6\% \pm 5.6\%$, eine deutlich geringere Unterschätzung des Fickschen Prinzips als bei der Anwendung der konventionellen Auswertungsmethode. Auch der 2-SD Vertrauensbereich zwischen -72.9% und 13.8% war hier schmaler, beim Korrelationskoeffizient zeigte sich mit $r = 0.81$ kein Unterschied.

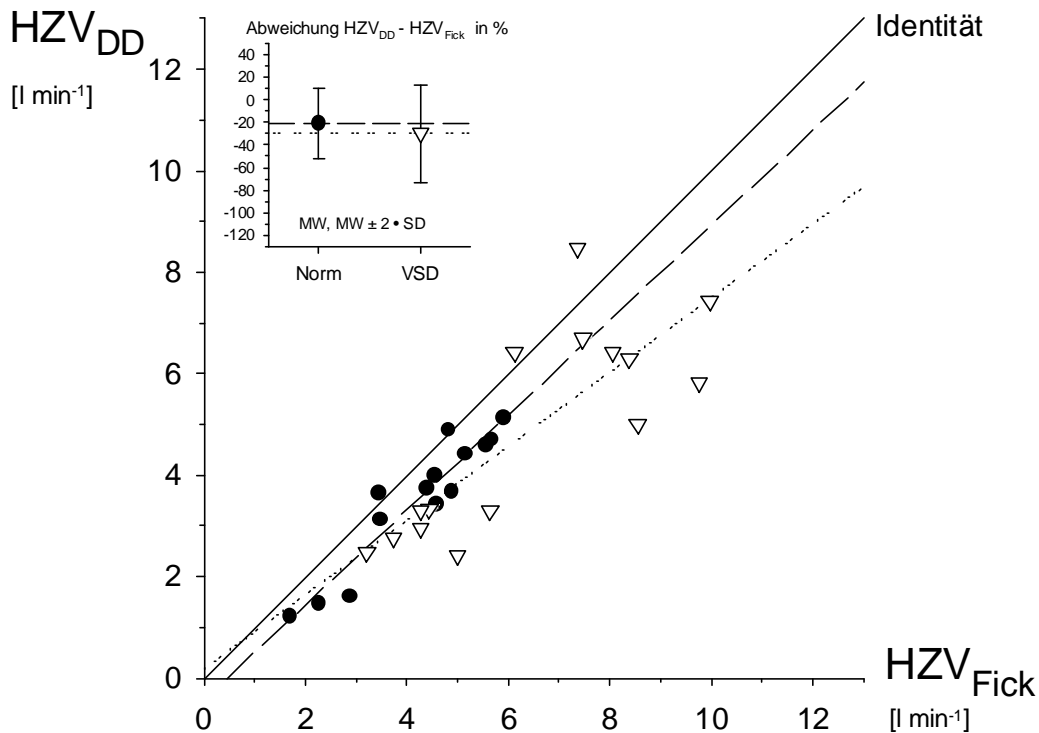


Abb. 26: Regression und Methodenabweichung bei der HZV -Bestimmung aus aortal registrierten Farbstoffverdünnungskurven mittels kompartimenteller Analyse (HZV_{DD}) versus Berechnung nach Fickschem Prinzip (HZV_{Fick}). Der Zusammenhang mit dem HZV_{Fick} unterschied sich bei den Patienten mit Kreislauf-Shunt ($r = 0.89$, (&, ···)) nicht signifikant gegenüber den Patienten ohne Kreislauf-Shunt ($r = 0.94$, (!, - -)).

4.2.4 Die kompartimentelle Analyse zur Shunt-Quantifizierung

Die verwendeten Rezirkulationsmodelle ließen bei allen Patienten mit signifikantem VSD ein erstes, sehr schnelles Kompartiment erkennen, das der Shunt-Durchblutung zugeordnet werden konnte. Die aus den Kälte- und Farbstoffverdünnungskurven berechneten Shunt-Verhältnisse wurden denen nach Oxymetrie gegenübergestellt. Da in die Berechnung des Shunts mittels Oxymetrie die zugrunde gelegte Sauerstoffaufnahme nicht eingeht, konnten die Indikatorverdünnungskurven auch derjenigen Patienten mit berücksichtigt werden, bei denen keine Messung der VO_2 erfolgt war.

4.2.4.1 Vergleich der Thermodilutionstechnik mit der Oxymetrie.

Bei den Thermodilutionskurven ist die Zuordnung der beiden Rezirkulationsanteile durch die extravaskuläre Verteilung des Indikators problematisch. In dem zugrunde liegenden zwei-kompartimentellen Modellansatz wird - analog zu den Farbstoffverdünnungskurven - das schnellste Kompartiment der Shunt-Rezirkulation zugeordnet. Das langsamere Kompartiment ist als Überlagerung aus intra- und extravaskulären Rezirkulationsanteilen aufzufassen.

Beim Vergleich der Shunt-Verhältnisse aus Thermodilutionskurven mit denen nach Fickschem Prinzip ergeben sich registrierortabhängige Unterschiede. So überschätzte bei 24 Patienten mit Links-Rechts-Shunt die Thermodilution ($Q_p:Q_s$ TD) den oxymetrisch ermittelten Shunt ($Q_p:Q_s$ Ox) deutlich. Hier zeigte sich bei aortaler Registrierung eine mittleren Abweichung von 0.14 ± 0.04 (sem), bei pulmonalarterieller Registrierung sogar eine mittleren Abweichung von 0.25 ± 0.05 (sem) (Abb. 27). Bei größeren Shunts war bei aortaler Registrierung eine geringere Überschätzung gegenüber der Oxymetrie zu beobachten.

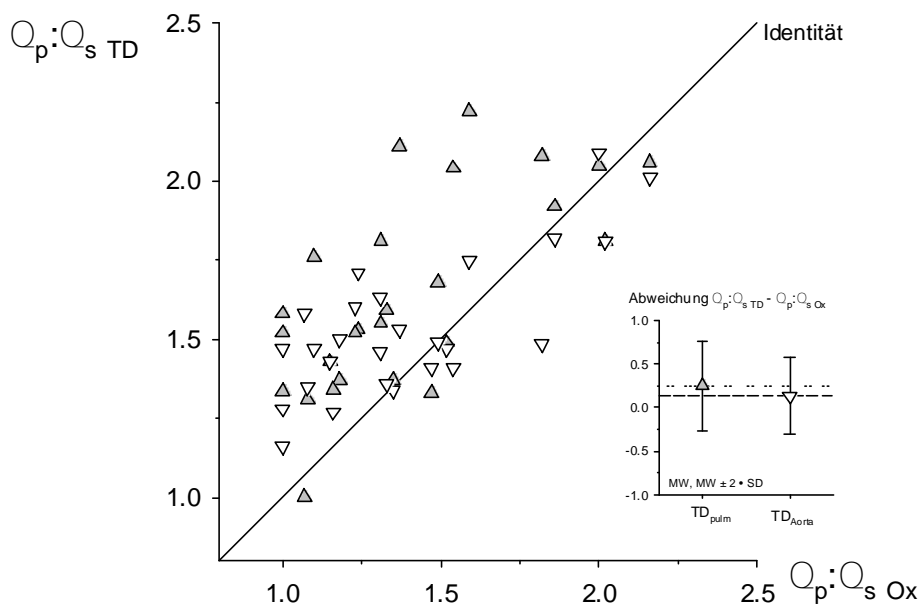


Abb. 27: Korrelation und Methodenabweichung bei der Shunt-Quantifizierung mittels kompartmenteller Analyse der Thermodilutionskurven ($Q_p:Q_s$ TD) versus oxymetrisch ermitteltem Shunt ($Q_p:Q_s$ Ox). Pulmonalarterielle ($r = 0.68$, (S)) und aortale ($r = 0.75$, (&)) Registrierung. Unabhängig vom Registrierort ist nur eine unbefriedigende Bestimmung der Shunt-Verhältnisse mittels Thermodylution möglich.

Zeigte bei den pulmonalarteriellen Thermodilutionkurven der 2-SD Vertrauensbereich zwischen -0.27 und 0.77 und der Korrelationskoeffizient mit $r = 0.68$ eine unbefriedigende

Übereinstimmung mit der Oxymetrie, so ließ sich bei den aortalen Thermodilutionskurven ein schmalerer 2-SD Vertrauensbereich zwischen -0.32 und 0.58 mit einem Korrelationskoeffizienten von $r=0.75$ beobachten. Eine valide Shunt-Quantifizierung scheint jedoch aus Thermodilutionskurven nicht möglich.

4.2.4.2 Vergleich der Farbstoffverdünnungstechnik mit der Oxymetrie.

Als wesentliches Ergebnis zeigte der Vergleich der Farbstoff-Shunt-Verhältnisse ($Q_p:Q_{s\ ICG}$) mit der Oxymetrie ($Q_p:Q_{s\ Oxi}$) eine gute Übereinstimmung mit einer nur geringen mittleren Abweichung von -0.05 ± 0.025 (Abb. 28). Der 2-SD Vertrauensbereich lag zwischen -0.3 und 0.2, der Korrelationskoeffizient bei $r=0.93$. Bei 23 Patienten der VSD-Gruppe konnte in allen bis auf drei Fällen ein drittes, sehr schnelles Kompartiment identifiziert werden. Bei den 3 Ausnahmefällen war der Kreislauf-Shunt so gering (lediglich angiographisch erkennbarer geringer Kontrastmittelübertritt vom linken in den rechten Ventrikel), daß eine stochastische Analyse mit dem dreikompartimentellen Rezirkulationsmodell nicht möglich war. Mittels zweikompartimentellem Rezirkulationsmodell ließen sich die Kurven jedoch problemlos analysieren, so daß das Farbstoff-Shunt-Verhältnis in den drei Fällen mit $Q_p:Q_{s\ ICG} = 1$ betrachtet wurde.

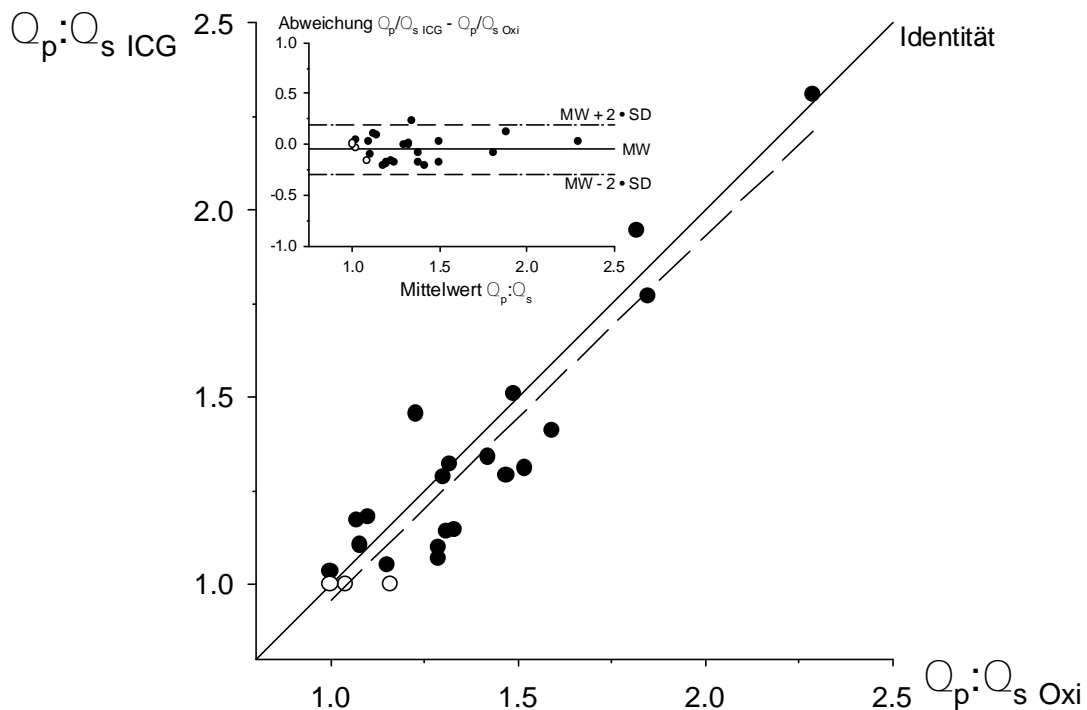


Abb. 28: Korrelation und Methodenabweichung bei der Shunt-Quantifizierung mittels stochastischer Analyse der Farbstoffverdünnungskurven ($Q_p:Q_{s\ ICG}$) versus oxymetrisch ermitteltem Shunt ($Q_p:Q_{s\ Oxi}$). Dreikompartimentelles (!) und zweikompartimentelles Rezirkulationsmodell (,) mit Gesamtregression ($r=0.93$, (---)) und Identität (—). Es zeigt sich eine gute Übereinstimmung zwischen Farbstoffverdünnungstechnik und Oxymetrie.

4.2.5 Kreislaufvolumina

Bei Patienten mit Kreislauf-Shunt war es bislang nicht möglich die Kreislaufvolumina exakt zu bestimmen, da die Primärkurven der Indikatoren durch die schnelle Shunt-Rezirkulation kontaminiert ist. Dadurch konnte weder das *HZV*, noch die *mtt* zuverlässig ermittelt werden. Durch die in dieser Arbeit entwickelte stochastische Kurvenanalyse gelingt eine rezirkulationsfreie Beschreibung der Primärkurven. Dadurch wird auch bei diesen Patienten eine Bestimmung der Kreislaufvolumina aus *HZV* und *mtt* möglich.

4.2.5.1 Totales zirkulierendes Blutvolumen

Das totale zirkulierende Blutvolumen (TBV_4) zeigte bei Patienten ohne Kreislauf-Shunt einen linearen Zusammenhang mit dem Körpergewicht (Abb. 29), der sich wie folgt beschreiben läßt:

$$TBV_4 = 47.9 \cdot KG + 227.6 \text{ [ml/kg]}$$

$$SD = 11.5\%$$

$$r = 0.98$$

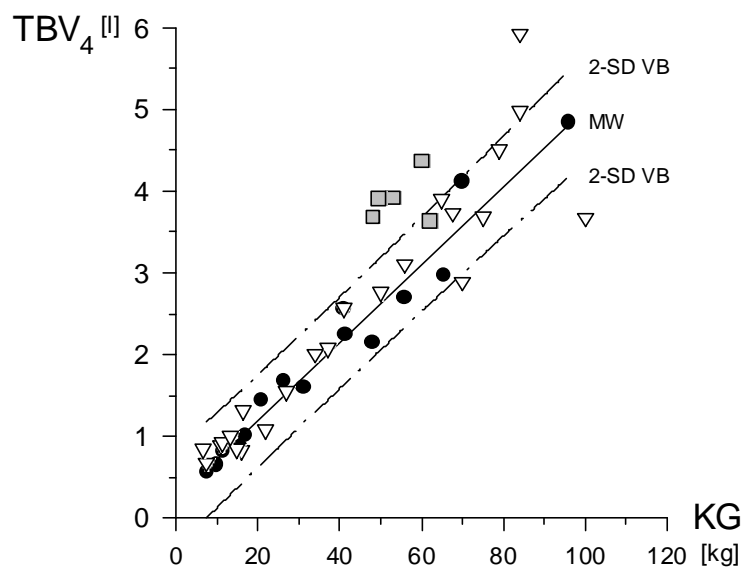


Abb. 29: Totales zirkulierendes Blutvolumen (TBV_4) versus Körpergewicht. Normalgruppe (!) mit Regressionsgeraden (—) und 95% Vertrauensbereich (---). Im Vergleich dazu Patienten mit *pulmonaler Hypertension* (/) und Links-Rechts-Shunt (&). Die Berechnung erfolgte mittels stochastischer Analyse von Farbstoffverdünnungskurven.

Von den 5 Patienten mit pulmonaler Hypertension zeigten alle bis auf einen, ein erhöhtes TBV_4 im Vergleich mit dem Normalbereich (2-SD Vertrauensbereich der Normalgruppe). Bei den Patienten mit Links-Rechts-Shunt zeigte sich hingegen keine Abweichung vom Normalbereich (Abb. 29).

4.2.5.2 Zentrale Verteilungsvolumina

Für das zentrale thermoakzessible Volumen (*ZTV*) wurde die mittlere Transitzeit der pulmonalen Kältetransportfunktion durch Entfaltung der pulmonalarteriellen und aortalen Thermodilutionskurve bestimmt. Bei den 15 Patienten ohne Kreislauf-Shunt und pulmonale Hypertension zeigte sich ein nichtlinearer Zusammenhang zwischen Körpergewicht (*KG*) und *ZTV*, der sich am besten mit einer Potenzfunktion (*Abb. 30*) beschreiben läßt:

$$ZTV = 30.51 \cdot KG^{0.82} \qquad SD = 17.3\% \qquad r = 0.94$$

Das zentrale Blutvolumen (*ZBV*), das aus der zentralen mittleren Transitzeit für den Farbstoff berechnet wurde, wies ebenso einen, durch eine Potenzfunktion zu beschreibenden nichtlinearen Zusammenhang mit dem Körpergewicht auf. Auch hier ergab sich eine gute Korrelation, wenngleich eine größere Streuung auftrat (*Abb. 31*):

$$ZBV = 20.36 \cdot KG^{0.80} \qquad SD = 26.0\% \qquad r = 0.93$$

Auch das aus *ZTV* und *ZBV* berechnete extravaskuläre Lungenwasser (*EVLW*) ergab einen nichtlinearen Zusammenhang im Vergleich mit dem Körpergewicht. Die Verknüpfung mit einer Potenzfunktion ergab abermals eine gute Korrelation mit akzeptabler Streuung (*Abb. 32*).

$$EVLW = 11.65 \cdot KG^{0.80} \qquad SD = 22.9\% \qquad r = 0.95$$

Bei Doppelmessung zeigte die Indikatorverdünnungstechnik bei allen drei Parametern eine gute Reproduzierbarkeit mit einem 2-SD Vertrauensbereich von 22% (*ZTV*), 16% (*ZBV*) und 23% (*EVLW*), ohne einen systematischen Fehler.

Bei 23 Patienten mit VSD und Links-Rechts-Shunt war bei keinem der zentralen Verteilungsvolumina eine signifikante Abweichung von der Normalgruppe zu beobachten. Lediglich bei kleinen Patienten mit geringerem Körpergewicht machte sich eine erhöhte Streuung bemerkbar.

Bei 5 Patienten, die das Symptom einer pulmonalen Hypertension aufwiesen, zeigte sich im Vergleich mit dem Normalbereich (2-SD Vertrauensbereich der Normalgruppe) ein erhöhtes *ZTV*, ein grenzwertig erhöhtes *ZBV* und eine deutlich erhöhte *EVLW* (*Abb. 30 - 32*).

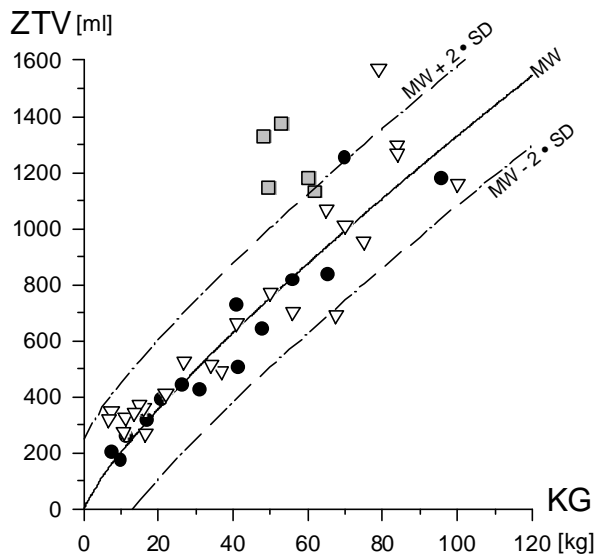


Abb. 30: Zentrales thermoakzessibles Volumen (ZTV) versus Körpergewicht. Normalgruppe (!) mit Regression (—) und 2-SD Vertrauensbereich (- · -) im Vergleich zu Patienten mit *pulmonaler Hypertension* (∇) und *VSD* (&).

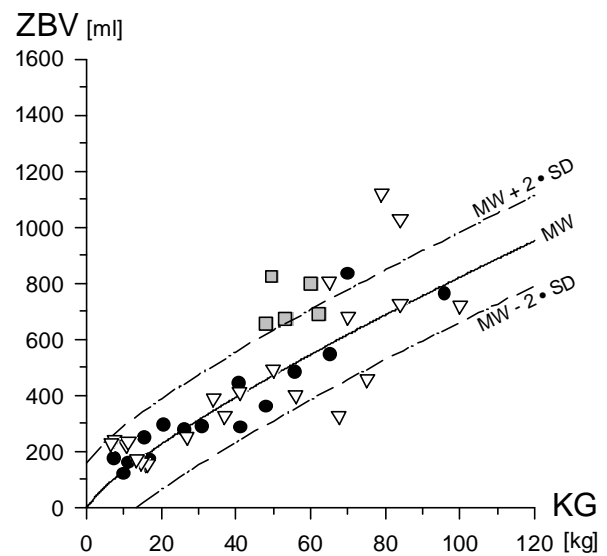


Abb. 31: Zentrales Blutvolumen (ZBV) versus Körpergewicht. Normalgruppe (!) mit Regression (—) und 2-SD Vertrauensbereich (- · -) im Vergleich zu Patienten mit *pulmonaler Hypertension* (∇) und *VSD* (&).

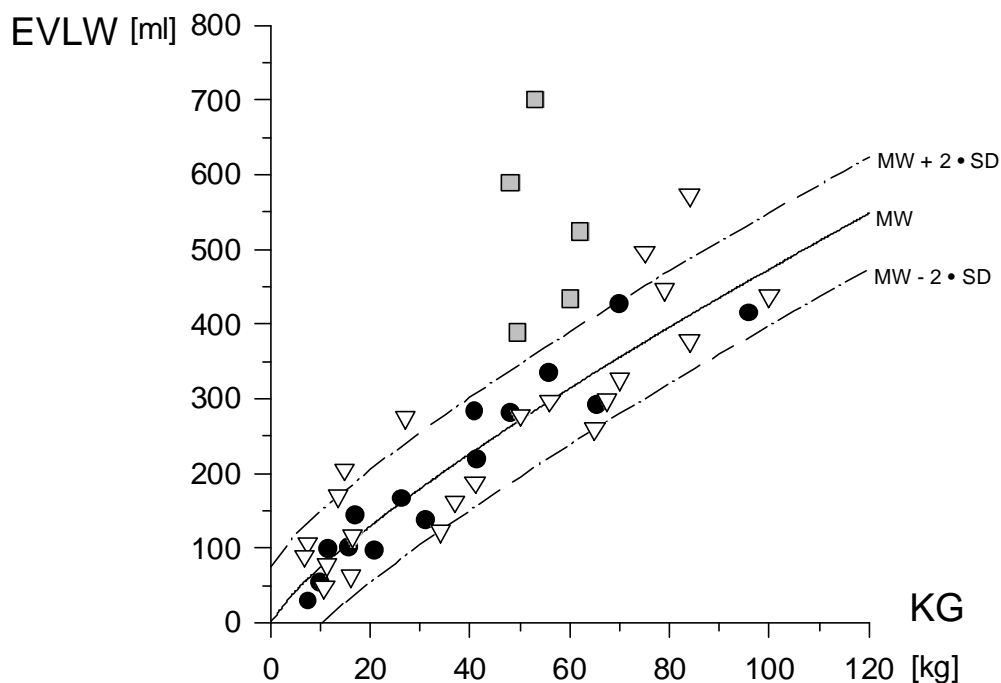


Abb. 32: Extravaskuläres Lungenwasser (EVLW) versus Körpergewicht. Normalgruppe (!) mit Regression (—) und 2-SD Vertrauensbereich (- · -) im Vergleich zu Patienten mit *pulmonaler Hypertension* (∇) und *VSD* (&).

5 Diskussion

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, bei Patienten mit Kreislauf-Shunt das Herzzeitvolumen und das Shunt-Verhältnis zuverlässig zu bestimmen. Hierzu wurde die Technik der Doppelindikator dilution (vgl. 3.1.1) verwandt, ein bereits in der Intensivmedizin etabliertes Verfahren zur Messung von Herzzeitvolumen sowie intra- und extravakulärer Verteilungsräume [PFEIFFER (1990); LICHTWARCK-ASCHOFF ET AL. (1992), HOEFT ET AL. (1994)]. Durch eine erweiterte stochastische Systemanalyse (auf einem pharmakokinetisch fundierten Ansatz) der Indikatorverdünnungskurven wurde es möglich, bei Patienten mit Links-Rechts-Shunt sowohl die Indikatorrezirkulation zuverlässig zu eliminieren, als auch die Shunt-Fraktion eindeutig zu quantifizieren. Hiermit ist erstmals die Grundlage für eine korrekte Bestimmung des Herzzeitvolumens auch bei Patienten mit Links-Rechts-Shunt gegeben.

Nach einer einleitenden Kritik der verwendeten Methoden, sollen die Befunde zur Kreislauftransportfunktion bei Patienten mit und ohne Kreislauf-Shunt, sowie methodenvergleichend die Befunde zur HZV- und $Q_p:Q_s$ -Bestimmung diskutiert werden. Anschließend werden die durch Ermittlung der Kreislauftransportfunktion quantifizierten Kreislaufvolumina, wie totales zirkulierendes Blutvolumen, zentrales Blutvolumen und extravaskuläres Lungenwasser, im Hinblick auf Veränderungen bei pathologischen Kreislaufverhältnissen besprochen.

Der letzte Abschnitt der Diskussion beinhaltet Beispiele und Möglichkeiten für eine klinische Anwendung und einige Ausblicke zur Weiterentwicklung der Methodik.

5.1 Methodenkritik

5.1.1 Fehlerquellen beim Fickschen Prinzip

Die HZV-Bestimmung nach dem Fickschen Prinzip beruht auf verschiedenen Einzelmeßgrößen, wie Sauerstoffaufnahme, Hämoglobinkonzentration sowie arterielle und gemischtvenöse Sauerstoffsättigung, wodurch es einer ganzen Reihe von Fehlerquellen ausgesetzt ist. Die wichtigsten von ihnen sollen im Folgenden besprochen werden.

5.1.1.1 Sauerstoffaufnahme

In der klinischen Diagnostik wird die Sauerstoffaufnahme meist vereinfachend durch die Verwendung empirischer Nomogramme abgeschätzt (vgl. 2.1.1), die jedoch individuelle, zum Teil situationsbedingte Unterschiede (z.B. Sedierung) nur zum Teil erfassen können. Die individuelle Sauerstoffaufnahme wurde deshalb im Rahmen dieser Untersuchungen mit einem DATEX DELTATRAC METABOLIC MONITOR gemessen, ein Verfahren, das einen systematischen Fehler von ca. 3% und eine Meßgenauigkeit von ca. 2.7% aufweist [WEYLAND W (1994)]. Im

Vergleich dieser gemessenen V_O mit den tabellarischen Werten des Nomogramms (Abb. 33) ließ sich zwar eine nur geringe mittlere Methodendifferenz von 1.41% beobachten, der 2-SD Vertrauensbereich zwischen -20.3% und 23.1% zeigt jedoch eine starke Streuung zwischen den beiden Verfahren. Ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit und ohne Kreislauf-Shunt ließ sich beim Vergleich der V_O nicht beobachten. Da der V_O -Wert als Faktor in die HZV-Bestimmung eingeht, ist bei Verwendung der Nomogrammwerte das daraus errechnete HZV der gleichen Streuung ausgesetzt. Diese ist im wesentlichen den tabellarischen Werten anzulasten, da individuelle Schwankungen der V_O nur unzureichend berücksichtigt werden. Zumindest für eine wissenschaftliche Fragestellung sind daher nur gemessene V_O -Werte verwendbar.

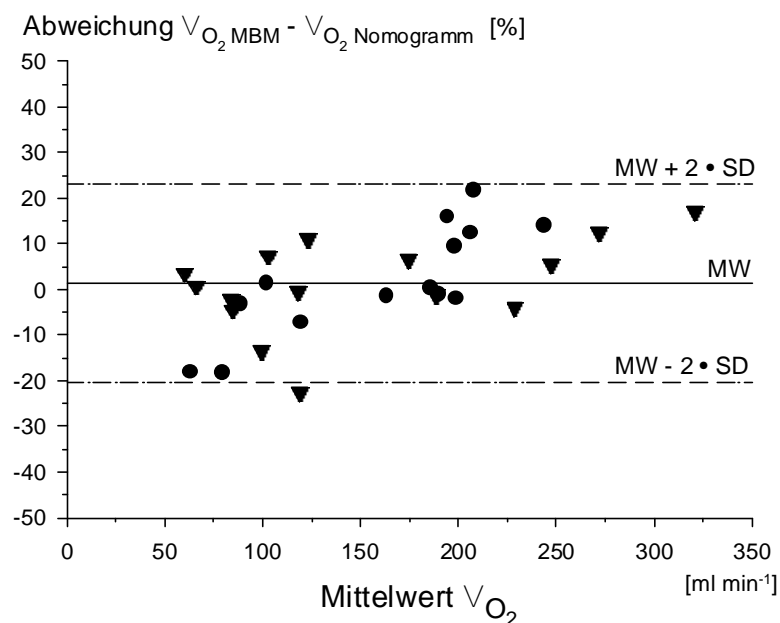


Abb. 33: Methodendifferenz zwischen gemessener Sauerstoffaufnahme ($V_{O_{MBM}}$) und mittels Nomogramm abgeschätzter Sauerstoffaufnahme ($V_{O_{Nomogramm}}$) bei Patienten mit (●) und ohne Kreislauf-Shunt (▲). Mittelwert (MW, —) und 2-SD Vertrauensbereich (---).

5.1.1.2 Sauerstoffgehalt

Die Differenz des Sauerstoffgehalts vor und nach einem Organ bzw. Kreislaufabschnitt (avD_O) stellt die zweite grundlegende Meßgröße bei der HZV-Berechnung nach Fick dar. Die avD_O ist besonders anfällig für Ungenauigkeiten, da sich auch bei guter Genauigkeit der Einzelmessung durch die Differenzbildung Meßungenauigkeiten ergänzen können. So konnte von WEYLAND A ET AL (1994) gezeigt werden, daß die Reproduzierbarkeit der avD_O bei einer wiederholten Blutentnahme innerhalb von 10 s bei 5.8% liegt. Über einen Entnahmezeitraum

von 10 Minuten vergrößert sich diese Streuung unter steady state Bedingungen auf 7.7%. Dieser Zeitraum entspricht in etwa dem Zeitraum der bei den Patienten benötigt wurde, um Blutproben aus Aorta, Art. pulmonalis, unterer- und oberer Hohlvene zu entnehmen, so daß auch hier von einer Streuung der avD_O von ca. 8% ausgegangen werden muß.

Bei Patienten mit VSD und Links-Rechts-Shunt ergibt sich als weitere Problematik die „Schlierenbildung“ des O_2 -Gehalts durch den Zusammenfluß des unteren- und oberen Hohlvenenbluts, so daß die Durchmischung vor der Einmündung des Shunts nur unzureichend ist. Da eine direkte Messung in der Art. pulmonalis auch das sauerstoffreiche Blut des Shunts miterfaßt, wurden verschiedene Formeln zur Abschätzung eines gemischtvenösen Sauerstoffgehalts (c_{OMVB}) vorgeschlagen. Hierbei wird unter anderem aus unterer- und oberer Hohlvenensättigung die gemischtvenöse Sauerstoffsättigung (S_{OMVB}) berechnet. Der Vergleich der mit diesen Formeln berechneten S_{OMVB} mit der pulmonalarteriellen Sauerstoffsättigung (S_{OPA}) zeigte bei Patienten ohne Shunt in einer Untersuchung von MILLER ET AL. (1974) befriedigende Korrelationen zwischen $r = 0.75$ und $r = 0.88$. Die Streuung der Werte lag hier bei ca. 10%. Bei den vorliegenden Untersuchungen wurde die Berechnung nach SCHUHMACHER und BÜHLMAYER (1978) gewählt, die bei den Patienten ohne Kreislauf-Shunt mit einer mittleren Abweichung von $1.13\% \pm 1.15\%$ (*sem*) die beste Übereinstimmung zwischen S_{OMVB} und S_{OPA} ergab. Die Korrelation der eigenen Werte war mit $r = 0.47$ unbefriedigend im Vergleich zu den Untersuchungen von MILLER, was einerseits an der geringeren Zahl von untersuchten Patienten (21 anstelle von 63), andererseits an der weit geringeren Spannweite der gemessenen Sättigungswerte (65% - 78% im Vergleich zu 23% - 80% bei MILLER) lag. Die Streuung der berechneten gegenüber der pulmonalarteriellen S_O lag bei 5.3% (*Abb. 34*). Berechnet man aus diesen gemischtvenösen Sättigungswerten und der arteriellen Sauerstoffsättigung die korrespondierende avD_O , so vergrößert sich die Streuung zwischen gemessener und berechneter avD_O auf 18.2% (*Abb. 35*). Da bei Patienten mit Links-Rechts-Shunt aufgrund der Pathophysiologie grundsätzlich die gemittelte gemischtvenöse S_O zur Berechnung des systemischen HZV herangezogen wird, ist der gleiche Fehler auch für das HZV anzunehmen.

Ein weit größerer Einfluß der Streuung der gemischtvenösen Sauerstoffsättigung ist bei der Shunt-Quantifizierung mittels Oxymetrie zu erwarten. Berechnet man bei den Patienten der Normalgruppe nach dieser Formel den Kreislauf-Shunt, so ergibt sich ein 2-SD Vertrauensbereich zwischen $Q_p:Q_s = 0.64$ und $Q_p:Q_s = 1.36$. Nimmt man des weiteren bei einem Patienten mit Links-Rechts-Shunt eine arterielle Sättigung von 95%, eine pulmonalarterielle Sättigung von 82% und eine berechnete gemischtvenöse Sättigung von 70% an, ergibt sich alleine durch die Variabilität der berechneten gemischtvenösen Sauerstoffsättigung ein 2-SD Vertrauensbereich zwischen $Q_p:Q_s = 1.1$ und $Q_p:Q_s = 2.4$. Diese beiden Beispiele zeigen, daß mit dem Verfahren der Oxymetrie, trotz geringerer Anzahl benötigter Parameter und damit reduzierter Fehlerquellen im Vergleich zum Fickschen Prinzip, eine große Ungenauigkeit bei der Shunt-Bestimmung besteht.

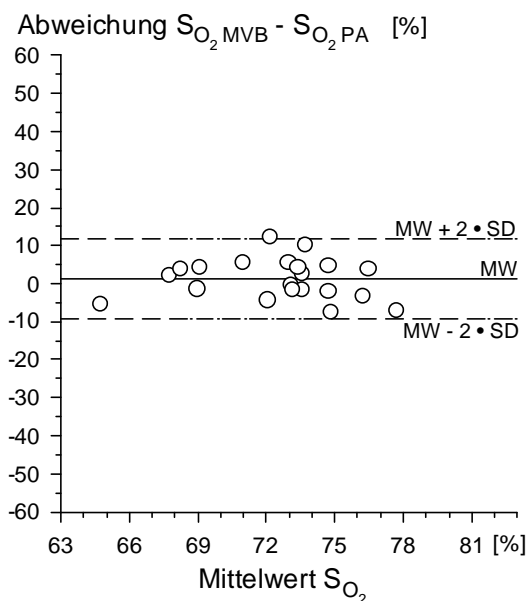


Abb. 34: Methodendifferenz zwischen berechneter gemischtvenöser ($S_{O_{MVB}}$) und pulmonalarterieller Sauerstoffsättigung ($S_{O_{PA}}$) bei Patienten ohne Kreislauf-Shunt. Mittelwert (—) und 2-SD Vertrauensbereich(- . -).

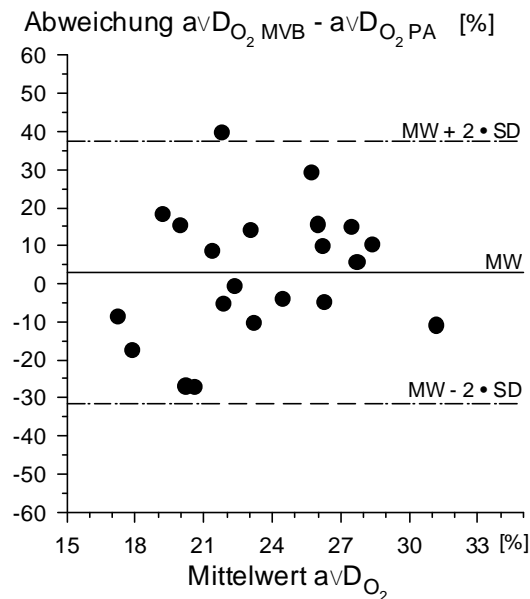


Abb. 35: Auswirkung der Methodendifferenz der Sauerstoffsättigungsbestimmung auf die berechnete arteriovenöse Differenz (aVD_{O_2}). Mittelwert (—) und 2-SD Vertrauensbereich(- . -).

5.1.1.3 Beurteilung des Fickschen Prinzips

Betrachtet man die Meßfehler der einzelnen Determinanten, die zur HZV-Bestimmung nach dem Fickschen Prinzip benötigt werden, so liegt der Streuungsgrad in einer für klinische Messungen akzeptablen Größenordnung. Bei der Berechnung des HZV aus diesen Parametern ergänzen sich diese Ungenauigkeiten jedoch, so daß die Streuung der berechneten HZV-Werte wesentlich größer und damit für den klinischen Einsatz nur noch bedingt akzeptabel wird. Dies trifft vor allem bei Patienten zu, bei denen die gemischtvenöse Sättigung abgeschätzt werden muß. Dadurch verliert die diagnostische Aussagekraft des HZV nach Fick bei Patienten mit VSD und Links-Rechts-Shunt an Bedeutung. Zudem bedarf es bei diesen Patienten zusätzlicher Kathetermanöver, um alle zur HZV-Berechnung benötigten Blutproben zu erhalten. Der Einsatz außerhalb des Herzkatheterlabors ist damit nicht denkbar.

5.1.2 Fehlerquellen bei der Thermodilution

Aufgrund der einfachen Anwendbarkeit, der geringen Kosten und der praktisch nicht vorliegenden Toxizität, hat sich die Thermodilution als Routineverfahren im Bereich des klinischen Monitorings etabliert. Entsprechend der HZV-Berechnung nach dem Stewart-Hamilton-Verfahren (vgl. 2.1.2.2):

$$HZV = \frac{m_0 \cdot k_{spez}}{\int_0^{\infty} -\Delta T(t) dt} \quad (61)$$

HZV = Herzeitvolumen, m_0 = Injektatmenge; k_{spez} = Koeffizient für spez. Wärmekapazität und Dichte;

$-\Delta T(t)$ = Temperatur-Zeit-Verlauf

kommen als Fehlerquellen dieser Technik sowohl Ungenauigkeiten bei der Dosierung des Indikators (m_0), als auch Fehler bei der Flächenbestimmung unter der primären Thermo-dilutionskurve in Betracht.

5.1.2.1 Fehler bei der Indikator dosierung (m_0)

Die Menge des applizierten Indikators berechnet sich aus dem effektiv injizierten Volumen und der effektiven Temperaturdifferenz (vgl. 2.1.2.2):

$$m_0 = (V_{Inj} - V_{Tot}) \cdot (T_{Blut} - T_{Inj}). \quad (62)$$

m_0 = Indikatormenge; $V_{Inj, Tot}$ = Injektat- bzw. Totraumvolumen; $T_{Blut, Inj}$ = Blut- bzw. Injektattemperatur.

Hierbei können Fehler *a.* bei der Bemessung des Injektatvolumens und des Totraums ($V_{Inj} - V_{Tot}$) und *b.* bei der Messung der Blut- und Injektattemperatur ($T_{Blut} - T_{Inj}$) auftreten.

Ad a: Das effektive Indikatorvolumen ergibt sich aus der Differenz von Injektionsvolumen und Totraum des Katheters. Das Injektionsvolumen wurde bei den Untersuchungen mit 5 und 10 ml Kunststoff Einwegspritzen bemessen. Auch bei der Verwendung von Einwegspritzen liegt der Dosierfehler lediglich in einer Größenordnung von ca. 1,4% [LEVETT und REPLOGLE (1979)] und ist damit verhältnismäßig klein. Der Kathetertotraum beträgt 0,7 ml für die 5F und 1,2 ml für die 7F Thermo-dilutionskatheter (ca. 10 - 14% des Injektionsvolumens), wobei jedoch der intra- und extrakorporale Anteil des Katheters unterschiedlich zu bewerten sind. Bei der Injektion geht dem eigentlichen Injektatbolus zunächst das Volumen des intrakorporalen Kathetertotraums (ca. $\frac{1}{4}$ des Totraums) voraus. Da der intrakorporale Kathetertotraum keine Temperaturdifferenz zum Blut aufweist, ist dieser Teil als reiner Totraum zu bewerten und vollständig vom Injektatvolumen zu subtrahieren. Bei dem darauf folgenden Volumen des extrakorporalen Kathetertotraums (ca. $\frac{3}{4}$ des Totraums) ist von Raumtemperatur und somit von ca. der halben Temperaturdifferenz zwischen Injektat und Blut auszugehen. Das am Ende der Injektion im intrakorporalen Kathetertotraum verbleibende Injektat gibt seine Kältemenge nur langsam über die Katheterwand an das Blut ab und erscheint zum Teil erst spät als scheinbare Rezirkulation in der Thermo-dilutionskurve. Ein Teil dieser Kälte muß jedoch als zusätzlich applizierte Indikatormenge betrachtet werden, da sie zur Vergrößerung der Primärkurve beiträgt (Abb. 36) [VLIERS ET AL. (1973)]. Bei der abschät-

zenden Bewertung aller Faktoren, die letztlich die effektiv applizierte Indikatormenge determinieren, wurde in der vorliegenden Untersuchung der halbe Kathetertotraum als Totraum bei den Thermodilutionsmessungen angesetzt. Der Fehler der sich hierbei ergeben könnte, ist aller Wahrscheinlichkeit nach kleiner als 4%.

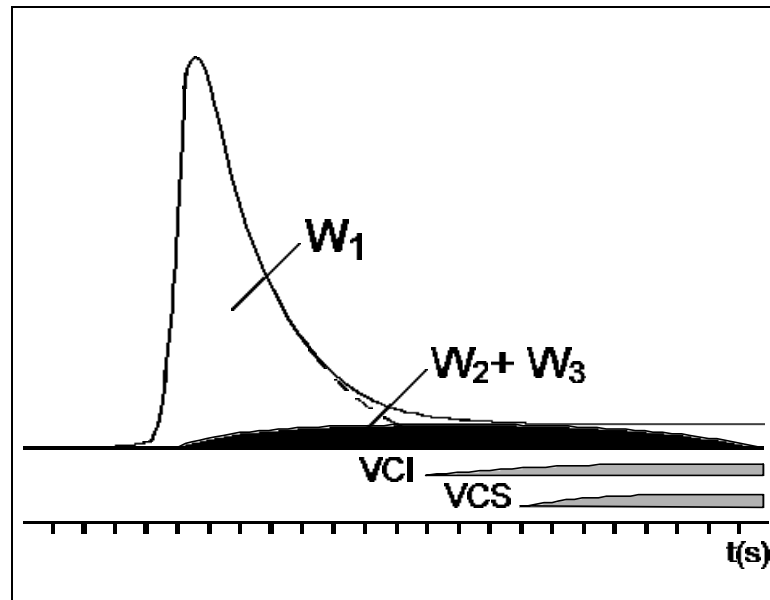


Abb. 36: Einflußfaktoren auf die Thermodilutionskurve (nach VLIERS ET AL (1973), S. 127).

Darstellung der Primärkurve ($W_1 = AUC_{prim}$) und den Anteilen der Indikatorrezirkulation durch die untere- (VCI) und die obere (VCS) Hohlvene. Die verzögerte Kälteabgabe über die Wand des Injektionskatheters beeinflusst sowohl die Primärkurve (W_2), als auch den Rezirkulationsanteil (W_3).

Ad b: Zur Berechnung der effektiven Injektattemperatur ist neben der Temperatur des Injektats die Bluttemperatur im Gefäß erforderlich. Eine Überprüfung der Katheterkalibration ergab, daß bei der Messung der Bluttemperatur im Mittel ein Fehler von $\pm 0.56^\circ\text{C}$ entsteht. Bei der Auswertung wurde daher jeder Katheter mit der entsprechenden kathetereigenen Abweichung korrigiert. Für die Richtigkeit dieser Korrektur wurde bei einer Stichprobe der Patienten ($n = 21$) eine zusätzliche Messung der rektalen Temperatur gewählt, zu der sich jedoch kein systematischer Unterschied zeigte.

In der vorliegenden Untersuchung wurde nicht bei allen Patienten eine Messung der Injektattemperatur durchgeführt. Da sich auch bei sachgerechter, rascher Handhabung eine Aufwärmung des Injektats beim sterilen Aufziehen nicht vermeiden läßt, wurde bei einer Stichprobe der untersuchten Patienten ($n = 10$) die Temperatur des Injektats am Eingang des Injektionskatheters gemessen. Die Temperatur lag bei $7.97^\circ\text{C} \pm 0.98^\circ\text{C}$ und wurde für die weiteren

Auswertungen als Injektattemperatur verwendet. Der mögliche Fehler, der hieraus bei der HZV-Berechnung entstehen kann, ist kleiner als 3,5%.

5.1.2.2 Fehler bei der Flächenbestimmung der primären Thermodilutionskurve

Die Fläche unter der primären Thermodilutionskurve kann durch folgende Fehlerquellen beeinflusst werden: 1. respiratorische Einflüsse, 2. mögliche Temperaturdrift, 3. Indikatorrezirkulation und 4. eventueller Indikatorverlust zwischen Injektions- und Registrierort.

Ad 1 (respiratorische Einflüsse): Die Variabilität der Thermodilutions-HZV-Messung in Abhängigkeit vom respiratorischen Zyklus ist vielfach beschrieben worden [Übersicht bei: LEVETT und REPLOGLE (1979); NISHIKAWA und DOHI (1993)]. Zum einen bewirkt die respiratorische Druckänderung im Thorax eine physiologische Variation des venösen Rückstroms und der rechtsventrikulären Füllung [BRECHER und MIXTER (1953)] mit konsekutiver physiologischer Variabilität des Schlagvolumens [BAXTER und PEARCE (1951)]. Zum anderen können atemzyklusabhängige Schwankungen der Bluttemperatur auftreten. Diese respiratorischen Temperaturschwankungen betragen beim spontanatmenden Patienten in der Art. pulmonalis bis zu 0.06°C [WESSEL HU ET AL. (1966)] bzw. 0.086°C [WOODS ET AL. (1976)], in der Aorta sind diese Temperaturschwankungen vernachlässigbar [WESSEL HU ET AL. (1966)]. Im Vergleich hierzu beträgt die Temperaturamplitude - bei Verwendung von eiskaltem Injektat - in der Art. pulmonalis ca. $0.5 - 0.9^{\circ}\text{C}$, in der Aorta ca. $0.2 - 0.4^{\circ}\text{C}$. Aufgrund der höheren Amplitude kann bei der Verwendung von eisgekühltem gegenüber raumtemperiertem Injektat der Einfluß der Temperaturschwankung auf die pulmonalarterielle Thermodilutionskurve um das 2 bis 3 fache verringert werden.

Alle beschriebenen Faktoren der respiratorischen Variabilität der pulmonalarteriellen Thermodilutionskurve bewirken zusammen, daß in der vorliegenden Untersuchung mit Verwendung von eisgekühltem Injektat und zufälliger Verteilung über den Atemzyklus, eine Streuung der HZV-Werte bei Doppelmessung von ca. 11.0% entsteht (*Abb. 37*). Diese Werte decken sich mit den Ergebnissen von ARMENGOLE ET AL. (1981), die eine Streuung der pulmonalarteriellen HZV-Werte von 9.8% beobachteten. Sie beschrieben dabei eine Variabilität der Reproduzierbarkeit (Injektion jeweils zur gleichen Atemphase) von 5,1%. Bei der aortalen Thermodilutionskurve sind zwar die respiratorischen Einflüsse geringer, da durch den deutlich längeren Verlauf der Kurve eine Mittlung stattfindet, jedoch ist hier ein schlechteres Signal-Rauschverhältnis aufgrund der niedrigeren Maximalamplituden zu beobachten. Die Variabilität der HZV-Werte unterscheidet sich mit 11.7% nicht von der Variabilität bei pulmonalarterieller Registrierung (*Abb. 38*).

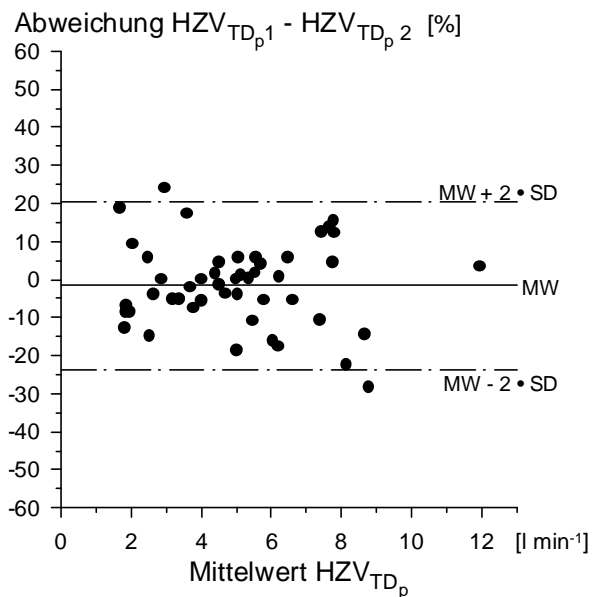


Abb. 37: Doppelbestimmung des Thermodilutions-HZV bei pulmonalarterieller Registrierung und Atemzyklus unabhängiger Indikatorapplikation. Mittelwert (MW, —) und 2-SD VB (-.-).

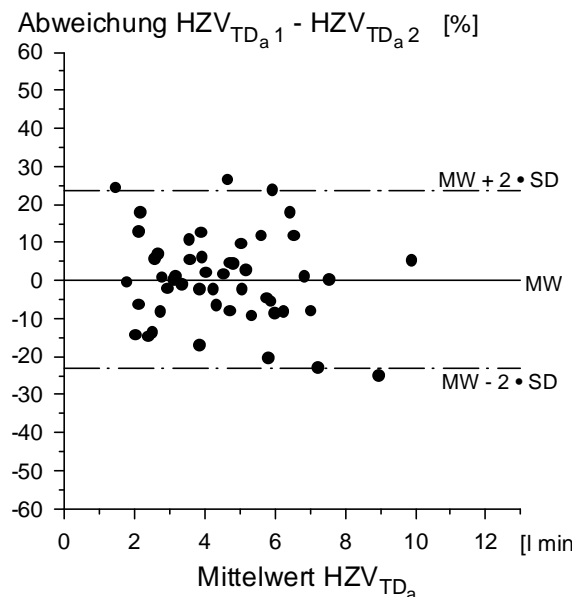


Abb. 38: Doppelbestimmung des Thermodilutions-HZV bei aortaler Registrierung und Atemzyklus unabhängiger Indikatorapplikation. Mittelwert (MW, —) und 2-SD VB (-.-).

Durch mehrere (2 - 4) gleichmäßig über den Atemzyklus verteilte Indikatorapplikationen und Mittelung der HZV-Werte können sowohl die respiratorischen, als auch auf anderen Ursachen beruhende HZV Schwankungen minimiert werden [STETZ ET AL. (1982), JANSEN und VERSPRILLE (1986)]. In der vorliegenden Untersuchung wurden 2 - 3 zufällig über den Atemzyklus verteilte Bolusinjektionen des Indikators durchgeführt. Die Genauigkeit der gemittelten HZV-Werte liegt demnach bei ca. 5%.

Ad 2 (Temperaturdrift): Die Fehlerquelle mit der vermutlich größten Bedeutung bei der Anwendung der Thermodilutionstechnik ist eine Inkonstanz der Bluttemperatur während der Messung. Vor allem in Situationen mit hämodynamischer Instabilität können erhebliche Temperaturschwankungen auftreten, die sich als Neigung der Grundlinie (*Drift*) bemerkbar machen. Diese kann z.B. durch einlaufende Infusionslösungen oder durch Auskühlung des Patienten zu einem Anstieg bzw. durch eine reflektorische Thermogenese nach Abkühlung des Körpers zu einem Abfall der Grundlinie ($-DT$ als Ordinate!) führen. Wie in einem Beispiel dargestellt (Abb. 39), kann eine Temperaturdrift von nur einem hundertstel Grad Celsius pro Minute ($0.01^{\circ}\text{C}/\text{min}$) hierbei schon zu einem Fehler bei der HZV-Bestimmung von mehr als 4% führen. In der vorliegenden Untersuchung wurde davon ausgegangen, daß eine Temperaturdrift über den Meßzeitraum von 4 Minuten linear verläuft, so daß Thermodilutionskurven mit erkennbarer Drift entsprechend korrigiert wurden.

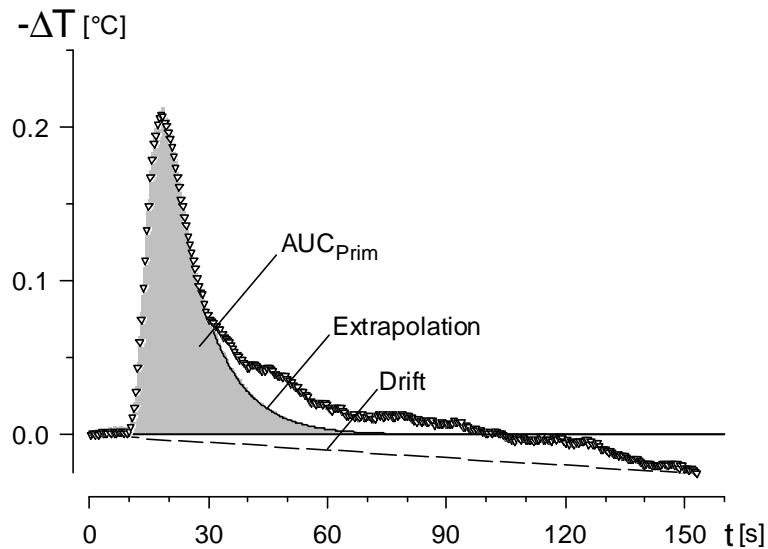


Abb. 39: Beispiel einer Thermodilutionskurve bei einem Patienten ohne Kreislauf-Shunt, bei der durch eine Erwärmung des Blutes eine Temperaturdrift auftrat (s. Text). Bei der Abgrenzung der Primärkurve aus der Originalregistrierung (&) (z.B. durch Extrapolation (—)) wird die Fläche unter der Kurve (AUC_{Prim}) durch die aufgetretene Temperaturdrift(—) zu klein eingeschätzt, wodurch eine Überschätzung des HZV resultiert.

Ad 3 (Indikatorrezirkulation): Der hochdiffusible Indikator Kälte ist in seiner Ausbreitung nicht an Gefäßstrukturen gebunden, sondern verteilt sich in alle Strukturen die einen hohen Temperaturgradienten aufweisen. Das führt, im Vergleich zu rein intravasalen Indikatoren, zu einer deutlich verzögerten und geringer ausgeprägten systemischen Rezirkulationskurve, die unter anderem auf eine Kälterezirkulation über die Gefäßwand und deren Vasa vasorum zurückzuführen ist [MEISNER (1974)].

Eine besondere Eigenheit besteht bei der Kälterezirkulation durch das koronare Gefäßsystem, bei der es zu einer direkten Kälteabgabe an die Ventrikelwand und über die Koronarvenen zu einer frühen Rezirkulation im Sinne eines funktionellen schnellen Kälteshunts kommt [FEGLER (1956)]. Diese frühe Indikatorrezirkulation macht sich dabei besonders in der Art. pulmonalis bemerkbar.

Eine weitere Einflußgröße auf die Thermodilutionskurven besteht durch eine protrahierte Kälteabgabe über die Wand des Injektionskatheters, die die Rezirkulationskurve überlagert (vgl. 5.1.2.1). Diese zusätzliche Indikatormenge führt zu Temperatur-Zeit-Kurven, die eine Amplitude von bis zu -0.13°C (pulmonalarteriell) bzw. bis zu -0.006°C (aortal) aufweisen können [MEISNER ET AL. (1973)]. Die Zeitdauer dieses zusätzlichen Kälteanteils liegt zwischen $t = 53$ s und $t = 118$ s. Entsprechend beeinflusst der Anfangsteil dieses Anteils die Primärkurve, der hintere Teil überlagert als scheinbare Rezirkulation die eigentliche Rezirkulation (Abb. 36, S. 58).

Die Bestimmung der Primärkurve erfordert eine korrekte Abgrenzung der Rezirkulation. Ein niedrigeres HZV, größere Entfernung zwischen Injektions- und Registrierort (transpulmonale Messung) und/oder ein trägeres Ansprechverhalten des Meßsystems führen zu einer Glättung der Thermodilutionskurven und damit zu einer schlechteren Abgrenzbarkeit der Primärkurve.

Das Ansprechverhalten des Meßsystems ist durch die Zeitkonstante (τ) des Thermistors limitiert. Diese Zeitkonstante gibt an, nach welcher Zeit 63.2% eines idealen Temperatursprungs erreicht sind. Wie eine Überprüfung der Thermistoren ergab, ist die Zeitkonstante bei den verwendeten Kathetern unterschiedlich ($\tau = 0.45$ s, $\tau = 0.58$ s sowie $\tau = 0.9$ s) und führt damit besonders bei pulmonalarteriellen Kurven zu einer zusätzlichen Glättung und damit zu einer deutlich schlechteren Abgrenzbarkeit der Indikatorrezirkulationen.

Eine Abtrennung dieser Rezirkulationen und Störungen von der Primärkurve kann entweder durch monoexponentielle Extrapolation des abfallenden Kurvenschenkels des ersten Gipfels [HAMILTON ET AL. (1928)] oder durch die Anpassung von Modellfunktionen an den ersten Kurvengipfel erfolgen. [JANSEN ET AL. (1987)]. Die monoexponentielle Extrapolation der Primärkurve hat den Nachteil, daß sie gegenüber Schwankungen des abfallenden Kurvenschenkels empfindlich ist. Außerdem ist die Definition eines unteren Extrapolationspunktes, an dem noch keine Rezirkulation stattgefunden hat, problematisch. Insbesondere bei pathologischen Kurven, wie z.B. bei einem Links-Rechts-Shunt, ist eine ausreichende Abgrenzung der Rezirkulation nicht mehr durchführbar (vgl. 5.3.2.1). Erst durch die Anpassung von Modellfunktionen an die Primärkurve gelingt es, die Rezirkulation zuverlässiger abzutrennen, da hierbei zusätzliche Informationen des aufsteigenden Kurvenschenkels und des Kurvengipfels genutzt werden. Unter der großen Auswahl von Modellfunktionen hat sich die Log-Normal Verteilung zur Beschreibung der Primärkurve bei Patienten ohne Kreislauf-Shunt als ausreichend genau erwiesen [STOW und HETZEL (1954), WISE (1966), JANSEN ET AL. (1987)].

Grundvoraussetzung für eine Modellfunktionsanpassung ist eine ungestörte und gleichmäßige Applikation des Indikators. Bei der manuellen Indikatorapplikation lag die Injektionszeit unter 3 s, wodurch kein Nachteil gegenüber einer automatischen Injektion bestand und das Signal-Rauschverhältnis der Thermodilutionskurven als gut zu bewerten ist [ENGHOFF und SJÖGREN (1973)]. Eine ausreichende Durchmischung des Indikators Kälte konnte auch bei pulmonalarterieller Registrierung gewährleistet werden, da Injektionsort und Registrierort mehr als 20 cm von einander entfernt waren [PÁVEK ET AL. (1964)].

Ad 4 (Indikatorverlust): Bei Patienten ohne Kreislauf-Shunt zeigte der Vergleich der pulmonalarteriellen und der aortalen Thermodilutionskurven, deren Rezirkulationen durch monoexponentielle Extrapolation abgegrenzt wurden, eine Unterschätzung des aortal bestimmten HZV um $4.7\% \pm 1.5\%$ (*sem*) (Abb. 40). Dies bestätigt die Befunde von BÖCK ET AL (1988 b), die in tierexperimentellen Untersuchungen eine Unterschätzung des aortal bestimm-

ten HZV von $8\% \pm 2\%$ (*sem*) bei Verwendung der monoexponentiellen Extrapolation fanden. Durch die Entfaltung von aortaler und pulmonalerarterieller Thermodilutionskurve konnte von BÖCK ET AL. im Tierexperiment nachgewiesen werden, daß dieser scheinbare Indikatorzugewinn nach Lungenpassage auf einen systematischen Fehler bei der monoexponentiellen Extrapolation zurückzuführen ist. Auch bei der vorliegenden Untersuchung konnte durch die Entfaltung der Thermodilutionskurven ein Indikatorverlust von ca. $8\% \pm 1.5\%$ (*sem*) nach Lungenpassage nachgewiesen werden.

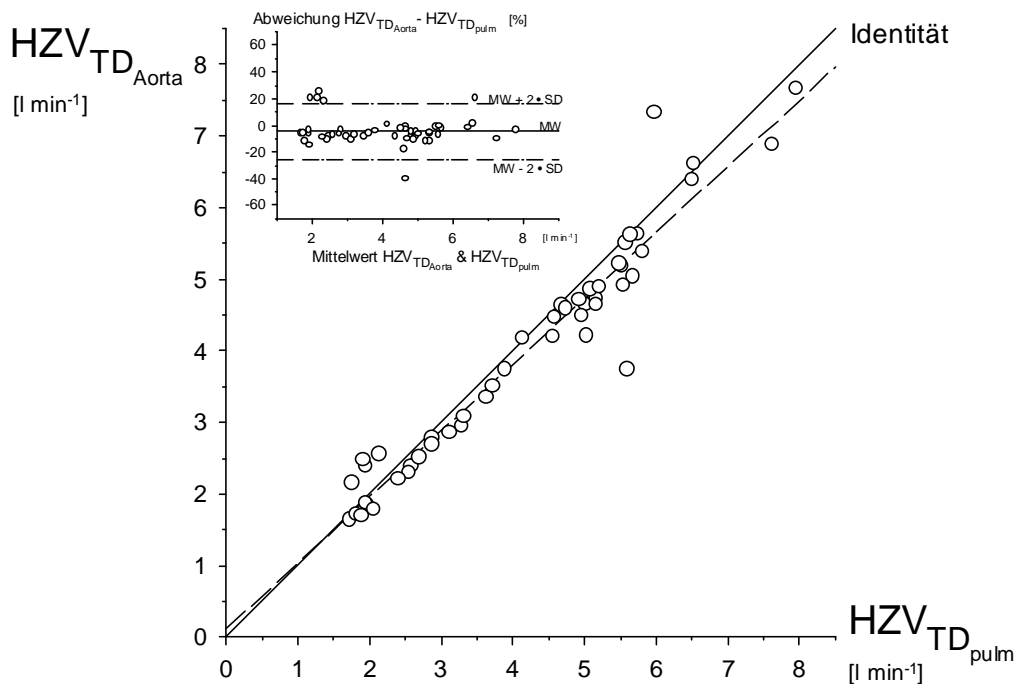


Abb. 40: Regression, Korrelation und Methodendifferenz des Thermodilutions- HZV zwischen aortaler ($HZV_{TD\ Aorta}$) und pulmonalerarterieller Simultanregistrierung ($HZV_{TD\ pulm}$) bei Patienten ohne Shunt. Die Injektion des Kältebolus erfolgte in den rechten Vorhof, die Rezirkulationsabgrenzung erfolgte mittels monoexponentieller Extrapolation. Es zeigte sich eine geringe systematische Unterschätzung des $HZV_{TD\ Aorta}$ gegenüber dem $HZV_{TD\ pulm}$. Korrelation ($r = 0.97, - -$), Mittelwert (MW, —) und 2-SD VB ($- . -$).

5.1.2.3 Beurteilung der Thermodilutionstechnik

Die einzelnen Fehler der Thermodilutionstechnik erscheinen für eine klinische Methode, besonders im Vergleich mit dem oben diskutierten Fickschen Prinzip, verhältnismäßig klein. Darüber hinaus zeigte sich in den Modellversuchen (*vgl. 4.1.1.1*) nur ein geringer Gesamtfehler, der zudem deutlich kleiner ist als klinische Einflußgrößen auf das HZV . Die Thermodilution hat sich somit, nicht nur wegen der einfachen Anwendbarkeit, als klinischer Standard etabliert.

5.1.3 Fehlerquellen bei der Farbstoffverdünnungstechnik

Im Gegensatz zur Thermodilution hat sich die Farbstoffverdünnungstechnik nicht als Verfahren zur HZV-Bestimmung durchsetzen können. Obwohl mit der Entwicklung der intravasalen Farbstoffregistrierung [POLANYI und HEHIR (1960)] der meßtechnische Aufwand und der Blutverlust des Patienten gegenüber der extrakorporalen Farbstoffdetektion entscheidend reduziert werden konnte, sind nicht zuletzt die hohen Kosten und die aufwendigere Kalibrierung dieser Meßtechnik für die geringe klinische Verbreitung dieses Verfahrens mit verantwortlich.

Trotz dieser Nachteile findet die Farbstoffverdünnungstechnik bei der Diagnostik von Kreislauf-Shunts nach wie vor ihre Anwendung, da im Gegensatz zur HZV-Bestimmung eine patientenspezifische Kalibrierung dieser Meßtechnik nicht notwendig ist, sondern lediglich die Linearität des Meßsystems patientenunabhängig zu gewährleisten ist. Im Vergleich zum Fickschen Prinzip, d.h. der Shunt-Bestimmung mittels mehrfacher Blutentnahme und Oxy-metrie, ist die Farbstoffverdünnungstechnik deutlich weniger aufwendig. Sie eignet sich daher besonders zum ambulanten bzw. perioperativen Einsatz, wie z.B. zur intraoperativen Kontrolle eines Shunt-Verschlusses [HEGGLIN ET AL. (1962), GÜNTHER und MÜNSTER (1968)].

Analog zur Thermodilution können die Fehlerquellen der Farbstoffverdünnungstechnik in Ungenauigkeiten bei der Indikator-dosierung (m_0) und in Fehler bei der Flächenbestimmung unter der Farbstoffverdünnungskurve ($\int_0^{\infty} c_{ICG}(t) dt$) unterschieden werden.

5.1.3.1 Fehler bei der Farbstoffdosierung

Bei der Farbstoffverdünnungstechnik errechnet sich die applizierten Indikatormenge nach:

$$m_0 = (V_{Inj} - V_{Tot}) \cdot c_{Inj} \quad (63)$$

m_0 = Indikatormenge; $V_{Inj, Tot}$ = Injektat- bzw. Totraumvolumen; c_{Inj} = Injektatkonzentration.

Fehler können danach sowohl bei der Volumendosierung ($V_{Inj} - V_{Tot}$) als auch bei Dosierung der Farbstoffkonzentration (c_{Inj}) auftreten.

Im Gegensatz zur Thermodilution, bei der der Effekt des Kathetertottraums durch zusätzliche Kälteabgabe über die Katheterwand schwierig zu bewerten ist, muß bei der Farbstoffverdünnungstechnik der gesamte Totraum berücksichtigt werden. Fehler bei der Volumendosierung beschränken sich deshalb auf die nur geringen produktionsbedingten Volumenschwankungen

des Totraums und auf den Dosierfehler der Injektionsspritzen (vgl. 5.1.2.1). Ein dadurch entstehender Fehler kann jedoch bei der klinischen Anwendung vernachlässigt werden.

Ungenauigkeiten der verwendeten Farbstoffkonzentration können durch die Verdünnung des Farbstoffkonzentrats ($c_{ICG} = 25 \text{ mg/ml}$) verursacht werden. Unter Verwendung von 5 bzw. 10 ml Einwegspritzen wird das Konzentrat mit 24 ml H_2O auf eine resultierende Farbstoffkonzentration von 1 mg/ml verdünnt. Der hierbei entstehende Fehler liegt unterhalb von 3%.

5.1.3.2 Fehler bei der Flächenbestimmung unter der Farbstoffverdünnungskurve

Die Erfassung und die Flächenbestimmung unter der Farbstoffverdünnungskurve kann durch folgende Fehlerquellen beeinflusst werden: 1. Kalibrierung der gemessenen Farbstoffkonzentrationen, 2. Unlinearität der gemessenen Farbstoffsignale, 3. respiratorische Einflüsse und 4. Indikatorrezirkulation.

Ad 1 (Kalibrierung der gemessenen Farbstoffkonzentrationen): Im Gegensatz zur Shunt-Quantifizierung erfordert die HZV-Bestimmung aus Farbstoffverdünnungskurven eine exakte Kalibration der gemessenen Farbstoffkonzentrationen. Die fiberoptisch ermittelte Farbstoffkonzentration unterliegt jedoch einer Reihe von Einflußgrößen, die bei der Kalibration beachtet werden müssen. So können sowohl Änderungen der Sauerstoffsättigung, als auch Änderungen des Hämoglobingehaltes (bzw. des Hämatokritwertes) die fiberoptische Messung der Farbstoffkonzentration beeinflussen. Von einer Hämolyse bis zu 30% bleibt die Kalibration dahingegen unbeeinflusst [POLANYI und HUGENHOLTZ (1967)].

Da die Referenzwellenlänge der Farbstoffmessung bei $\lambda = 900 \text{ nm}$ nicht an einem isosbesticen Punkt des Hämoglobins liegt, kann die gemessene Farbstoffkonzentration durch eine Änderung der Sauerstoffsättigung beeinflusst werden. So führt eine Abnahme der Sauerstoffsättigung von 95% auf 85% zu einer Zunahme der gemessenen Farbstoffkonzentration um ca. 2%, bei Sauerstoffsättigungen unterhalb von 70% kann diese Zunahme bis zu 15% betragen [ENSON ET AL. (1962)]. Um Einflüsse einer Änderung der Sauerstoffsättigung auf die Farbstoffmessung zu verhindern, wurden bei allen untersuchten Patienten grundsätzlich nur aortale Farbstoffmessungen durchgeführt, wobei die Sauerstoffsättigung des aortalen Blutes nicht unterhalb von 90% lag. Veränderungen der aortalen Sauerstoffsättigung anhand der kontinuierlichen Pulsoxymetrie wurden während der Untersuchung nicht beobachtet.

Weiterhin wird die Reflektionsintensität des Blutes bei der Meß- und der Referenzwellenlänge vom Hämatokritwert beeinflusst. Da sich die Lichtreflektionen beider Wellenlängen im Blut jedoch gleichartig verändern, wird der Quotient - als eigentliche Meßgröße - bei Hämatokritwerten oberhalb von 25 - 30% nur noch unwesentlich beeinflusst [ENSON ET AL. (1962), MOOK ET AL. (1968), WAGNER ET AL. (1968)]. In der vorliegenden Untersuchung wurden diese Werte

nicht unterschritten, so daß eine patientenunabhängige in vitro Kalibrierung der Fiberoptikkateter durchgeführt werden konnte. Die aufwendige Kalibration der fiberoptischen Meßtechnik bei jedem einzelnen Patienten unter sterilen Bedingungen, wie sie von einigen Arbeitsgruppen durchgeführt wurde [WAGNER ET AL. (1968); BUSSMAN ET AL. (1971)], ließ sich so vermeiden.

Die Intensität des reflektierten Lichts, und damit auch die Kalibration der fiberoptischen Meßtechnik wird weiterhin von den lichtleitenden Eigenschaften der jeweiligen Fiberoptikfaser determiniert. Die Lichtleit-Qualität der Katheter kann sowohl durch mechanische Beanspruchung bei der Untersuchung und bei der Reinigung der Katheter, als auch durch thermische Belastung bei der Sterilisation beeinflußt werden. Es zeigte sich, daß die Abnahme der optischen Leitfähigkeit durch die Erhöhung des geräteseitigen Verstärkungsfaktors (*A-Nr.*) ausgeglichen werden kann.

Ad 2 (Linearität der Farbstoffsignale): Die Linearität des Farbstoffsignals ist Grundvoraussetzung sowohl für die Shunt, als auch für die HZV-Bestimmung mittels Farbstoffverdünnungstechnik. Für ein lineares Meßverhalten muß 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 Absorbtionseigenschaften statt [BAKER (1966)]. Dieser Prozeß erfolgt jedoch nicht instantan 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 2s erreicht wird. Ursächlich für diese Stabilisierung ist der Übergang des ICG von der (in wässriger Lösung) polymeren in die monomere (Bindung an die α_1 -Lipoproteine) Molekülform. Erstaunlicherweise wird die Umverteilung durch eine Änderung der Molekülform gegenüber einer einfachen Molekülverteilung, wie sie bei ICG stattfindet das mit Plasma oder Blut vorgebunden ist, deutlich beschleunigt. [TRIPP ET AL. (1973)].

Die Linearität der fiberoptischen Meßtechnik konnte in einer weiteren Voruntersuchung überprüft werden. Im Gegensatz zu Befunden von MOOK ET AL. (1968), die nur eine Linearität bis zu einer Farbstoffkonzentration von 20 mg/l fanden, zeigten sich in den eigenen Untersuchungen 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.

Weitere Meßfehler können durch wandständige Katheterlage oder durch Auflagerung von Fibrinkomplexen auf den Lichtaustrittstellen der Faseroptikfasern verursacht werden. Dieses „Erblinden“ der Faseroptikfasern durch Fibrinauflagerungen tritt besonders bei langer intravasaler 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 Faseroptikfasern beobachtet.

Ad 3 (respiratorische Einflüsse): Ebenso wie die Thermodilutionstechnik spiegelt die HZV-Bestimmung mittels Farbstoffverdünnungstechnik nur eine Momentaufnahme der hämodynamischen Situation wieder. Die respiratorischen Flußschwankungen führen entsprechend zu einer physiologischen Variabilität der bestimmten HZV-Werte. Bei zufälliger Verteilung der Bolusinjektionen über den Atemzyklus ergibt sich bei Doppelmessung eine Streuung von 8.2% gegenüber dem Mittelwert, ohne daß ein systematischer Fehler erkennbar ist (*Abb. 41*).

Die Streuung der HZV-Werte ist damit deutlich geringer als bei der aortalen Thermodilution ($SD = 11.73\%$), deren zusätzliche Variabilität durch respiratorische Temperaturschwankungen verursacht wird.

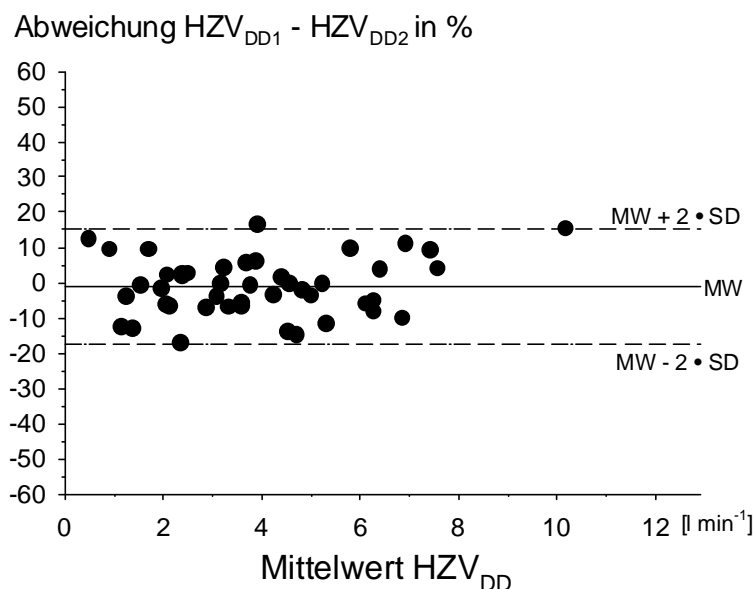


Abb. 41: Prozentuale Abweichung bei der Doppelbestimmung des transpulmonal gemessenen Farbstoff HZV bei Patienten ohne Kreislauf-Shunt. Die Indikatorapplikation erfolgte zufällig über den Atemzyklus verteilt, die Farbstoffzirkulation wurde mittels monoexponentieller Extrapolation abgegrenzt. Es zeigt sich eine geringere Streuung der HZV-Werte als bei der Thermodilution. Mittelwert (MW, —) und 2-SD VB (- -).

Ad 4 (Indikatorrezirkulation): Der rein intravasale Farbstoff ICG wird - im Vergleich zur Kälte - nur relativ langsam durch die Leber eliminiert ($t_{1/2} = 5 - 10$ min) [PAUMGARTNER (1975)], so daß ein Großteil des Indikators nach Organpassage wieder an den Injektionsort rezirkuliert. Die bei Organpassage geringere Dispersion des Farbstoffs gegenüber dem Indikator Kälte, führt zu einem deutlich besseren Rezirkulationssignal, das in der Regel als 2. Kurvengipfel nach der Primärkurve zu erkennen ist (vgl. *Abb. 5, S. 18*). Eine Abgrenzung der Rezirkulation gelingt sowohl mittels monoexponentieller Extrapolation als auch mittels Modellfunktionsanpassung entsprechend zuverlässiger als bei der Thermodilution. Beim Vorliegen eines Links-Rechts-Shunts ist die Shunt-bedingte Rezirkulation häufig visuell erkennbar (vgl. *Abb. 16, S. 36*). Eine Abgrenzung dieser schnellen Rezirkulation von der Primärkurve gelingt zwar in Einzelfällen mit der monoexponentiellen Extrapolation, eine zuverlässige Abgrenzung bei Vorliegen eines Shunts ist jedoch nur durch die Anpassung einer Modellfunktion möglich.

5.1.3.3 Beurteilung der Farbstoffverdünnungstechnik

Die Farbstoffverdünnungstechnik mit fiberoptischer intravasaler Messung liefert Indikatorverdünnungskurven deren Qualität und Signal-Rauschverhältnis deutlich über denen der Thermodilutionstechnik liegt. Da eine ausgezeichnete Linearität der Farbstoffverdünnungstechnik gegeben ist, bietet sich die Möglichkeit an, relative Farbstoffkonzentrationen, wie sie für eine Shunt-Quantifizierung ausreichend sind, zu messen. Eine exakte Kalibration der fiberoptisch gemessenen Farbstoffkonzentrationen war zwar *in vitro* möglich, allerdings zeigt der Vergleich der am Patienten gemessenen HZV-Werte eine systematische Unterschätzung der Farbstoffverdünnungstechnik gegenüber der Thermodilution von 23.0% und eine Streuung von 18.2% (*Abb. 42*).

Im Gefäßsystem des Organismus scheinen somit zusätzliche Einflußfaktoren auf die fiberoptische Farbstoffmessung zu bestehen, die durch eine *in vitro* Kalibration nicht erfaßt werden können. Die geringe Streuung bei Doppelmessung, die zuverlässigere Abgrenzbarkeit der Primärkurve und die rein systematische Abweichung vom Thermodilutions-HZV zeigt, daß die HZV-Messung mittels Farbstoffverdünnungstechnik im Prinzip möglich ist. Hierzu müßte eine nachträgliche systematische Korrektur des Farbstoff-HZV, z.B. auf der Basis des Thermodilutions-HZV, durchgeführt werden.

Es ist jedoch zu beachten, daß alle durchgeführten Untersuchungen ausschließlich Kurzmessungen waren, bei denen der Fiberoptikkatheter weniger als 1 Stunde im Blutgefäß lag. Bei Langzeitmessungen über mehrere Tage, wie sie z.B. im Rahmen des intensivmedizinischen Monitorings durchgeführt werden, kann die fiberoptische Farbstoffmessung durch Fibrinauflagerungen auf der Katheterspitze (sog. „Erblinden“) gestört werden und so zu unzuverlässigen Meßergebnissen führen.

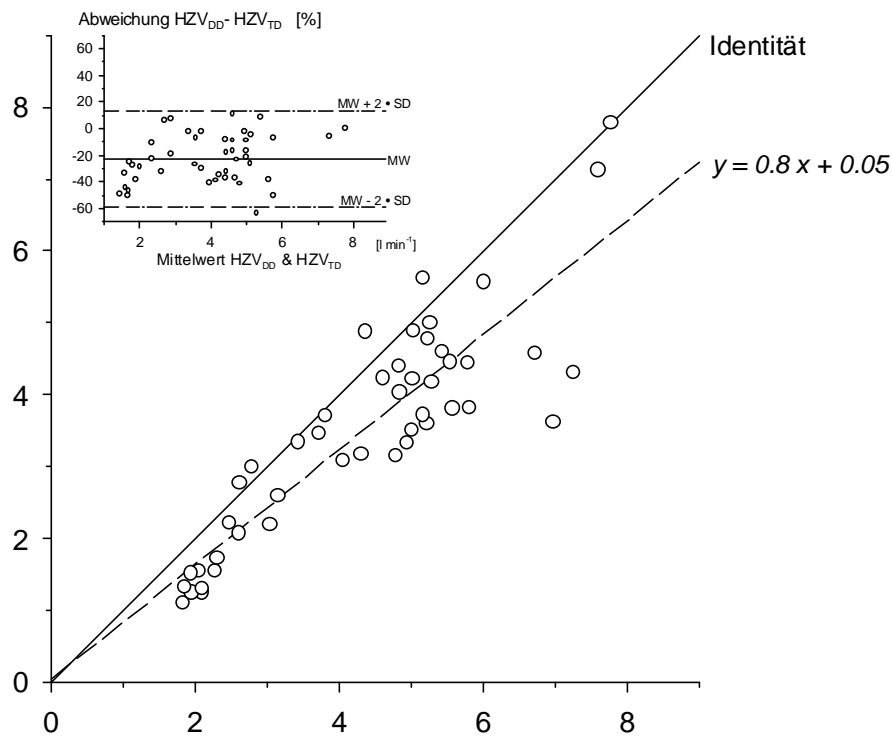


Abb. 42: Regression, Korrelation und Methodendifferenz zwischen Kälte- (HZV_{TD}) und Farbstoff-HZV (HZV_{DD}) bei Patienten ohne Kreislauf-Shunt. Die Rezirkulation wurde mittels monoexponentieller Extrapolation abgegrenzt. Es zeigt sich eine systematische Unterschätzung des Farbstoff-HZV um ca. 20%. Korrelation ($r = 0.88, - -$), Mittelwert (MW, $-$) und 2-SD VB ($- \cdot -$).

5.2 Kreislauftransportfunktionen

Die unterschiedlichen physikalischen Eigenschaften der Indikatoren ICG (nicht diffusibel) und Kälte (diffusibel) führen bei Organpassage zu voneinander abweichenden Transportfunktionen. So berücksichtigt die Farbstofftransportfunktion nur die intravasale Indikatorausbreitung, die Kälte-transportfunktion zusätzlich auch die extravasale Indikatorausbreitung.

5.2.1 Farbstofftransportfunktionen

Die Analyse der Indikatorverdünnungskurven mit einem mehrkompartimentellen Rezirkulationsmodell ermöglicht die Beschreibung der Indikatorrezirkulation durch eine Körpertransportfunktion, die in der Regel die Summen von mindestens zwei Einzeltransportfunktionen (sog. „Kompartimente“) darstellt. Die Kompartimente sind rein funktionell aufzufassen und können a priori nicht bestimmten physiologischen Organabschnitten zugeordnet werden. Eine Zuordnung bestimmter Kompartimente zu physiologischen Kreislaufabschnit-

ten, z.B. einem Shunt-Fluß durch einen Septumdefekt, ist erst durch den Vergleich der Farbstofftransportfunktionen von Patienten mit und ohne Kreislauf-Shunt möglich.

5.2.1.1 Kreislauftransportfunktion bei Patienten ohne Kreislauf-Shunt

Eine Analyse der Farbstoffverdünnungskurven mit einem einkompartimentellen Rezirkulationsmodell war bei Patienten ohne Kreislauf-Shunt in keinem Fall möglich, hingegen führte die Verwendung eines zweikompartimentellen Rezirkulationsmodells bei allen Patienten ohne Kreislauf-Shunt zu sehr guten Anpassungsergebnissen. Die Existenz von zwei unterschiedlich schnellen Kompartimenten wurde bereits von CALDINI ET AL. (1974), GREEN (1979), HENTHORN (1992) und HOEFT ET AL. (1994) beschrieben. Das langsamere Kompartiment wurde dabei der intestinalen Durchblutung zugeschrieben, da hier als Besonderheit zwei Organsysteme nacheinander durchblutet werden. Bei den untersuchten Patienten unterschieden sich das schnelle Kompartiment mit einer mittleren Transitzeit von 18.4 ± 5.1 s und das langsame Kompartiment mit einer mittleren Transitzeit von 52.5 ± 14.7 s signifikant voneinander (vgl. Tab. 9 und Abb. 49, S. 96). Die berechneten mittleren Transitzeiten als Charakteristikum für die beiden Kompartimente entsprachen näherungsweise den von HOEFT ET AL. (1994) beschriebenen Werten, die bei erwachsenen Patienten eine *mtt* von 14.9 ± 2.0 s für das schnelle und eine *mtt* von 72.5 ± 12.3 s für das langsame Kompartiment fanden. Hierbei war mit zunehmendem Körpergewicht auch eine Zunahme der mittleren Transitzeiten der beiden Körperkompartimente zu beobachten.

5.2.1.2 Kreislauftransportfunktion bei Patienten mit Kreislauf-Shunt

Die Analyse der Farbstoffverdünnungskurven mit einem zweikompartimentellen Rezirkulationsmodell führte bei Patienten mit Kreislauf-Shunt nicht zu befriedigenden Ergebnissen. Erst durch die Anwendung eines dreikompartimentellen Modells war eine gute Anpassung der Modellfunktion an die Farbstoffverdünnungskurven möglich (vgl. Abb. 16, S. 36). Die dabei erhaltenen mittleren Transitzeiten der drei Kompartimente unterschieden sich auch hier signifikant voneinander (vgl. Tab. 10 und Abb. 50, S. 97). So lag die mittlere Transitzeit des schnellsten Kompartiments bei $mtt = 6.1 \pm 2.4$ s, die des schnellen Kompartiments bei $mtt = 16.3 \pm 5.0$ s und die des langsamen Kompartiments bei $mtt = 51.9 \pm 15.3$ s. Das schnelle und das langsame Kompartiment zeigten keinen signifikanten Unterschied zu den beiden Kompartimenten der Patienten ohne Kreislauf-Shunt (vgl. Tab. 9 und Abb. 49, S. 96). Das schnellste Kompartiment war hingegen nur bei Patienten mit Links-Rechts-Shunt erfassbar, seine Transportfunktion lag in der gleichen Größenordnung wie die pulmonale Transportfunktion (vgl. 5.2.2.1, sowie Tab. 11 und Abb. 51, S. 98). Demnach muß auf kardialer Ebene für dieses Kompartiment eine extrem „schmale“ Transportfunktion existieren, die nur durch einen „kardialen Kurzschluß“ im Sinne eines Links-Rechts-Shunts interpretierbar ist.

5.2.2 Kältetransportfunktionen

Der Indikator Kälte äquilibriert sich größtenteils schon nach einer Körperpassage mit dem Gewebe, so daß im Gegensatz zu ICG keine Rezirkulation aus dem langsamen Körperkompartiment erfolgt. Lediglich aus dem schnellen Körperkompartiment sind Kälteanteile an einer Rezirkulation beteiligt. Die bei der Rezirkulationsanalyse erhaltenen Kreislauftransportfunktionen sind dabei als Ergebnis von intra- und extravasalen Dispersions- sowie von Rückverteilungsprozessen aufzufassen. Im Vergleich zum Farbstoff ergibt sich durch die zusätzliche extravasale Indikatordispersion bei der Kälte eine sehr viel komplexere Kreislauftransportfunktion. Die resultierende Indikatorrezirkulation setzt sich bei „Normal-Patienten“ aus einer Überlagerung zwischen schneller intravasaler Körperrezirkulation, funktioneller extravasaler Shunt-Rezirkulation und einem Anteil zusammen, der durch die verzögerte Kälteabgabe über die Katheterwand entsteht. Ein Links-Rechts-Shunt führt darüber hinaus zu einer weiteren Überlagerung der Indikatorrezirkulation mit einer zusätzlichen Verbreiterung der Thermodilutionskurve.

5.2.2.1 Kältetransportfunktion bei Patienten ohne Kreislauf-Shunt

Die einkompartimentelle Rezirkulationsanalyse der pulmonalarteriellen Thermodilutionskurven ergab für das Rezirkulationskompartiment eine mittlere Transitzeit von 6.3 ± 3.1 s (Tab. 12, Abb. 52, S. 99), die erstaunlicher Weise kürzer war als die *mtt* der pulmonalen Transportfunktion ($mtt = 8.7 \pm 3.2$ s). Die Rezirkulation der Kälte erfolgt somit schneller als theoretisch durch einen rein intravasalen Transport erklärbar wäre. Vermutlich sind drei Ursachen für das Zustandekommen dieser sehr schnellen Kältereizirkulation verantwortlich: 1. ein funktioneller Kälteshunt, d.h. Kälteanteile die zu einer Abkühlung der Wand und des Septums des rechten Ventrikels führen und via Koronarzirkulation sehr frühzeitig rezirkulieren, 2. eine verzögerte Kälteabgabe über die Wand des Injektionskatheters, die im Prinzip keine Rezirkulation darstellt (vgl. 5.1.2.2 ad 3, S. 61) und 3. eine nicht ideale Indikatordurchmischung, die eine Beschreibung der pulmonalarteriellen Primärkurve durch eine Log-Normalverteilung genaugenommen nicht zuläßt, so daß Anteile der primären Thermodilutionskurve bereits als frühe Rezirkulation interpretiert werden. Die Log-Normalverteilung führte jedoch zu stabilen Funktionsanpassungen, so daß die Gefahr einer systematischen Unterschätzung der Kurvenfläche zugunsten einer stabilen Auswertung in Kauf genommen wurde.

Eine Analyse mit dem zweikompartimentellen Rezirkulationsmodell war nur in wenigen Fällen möglich. Dabei ließ sich zusätzlich zu dem bereits charakterisierten schnellen Kältereizirkulationskompartiment ein zweites, langsames Kompartiment erfassen, das mit einer mittleren Transitzeit von 25.9 ± 19.4 s größtenteils durch das schnelle intravasale Körperkompartiment ($mtt = 18.4 \pm 5.1$ s, vgl. 5.2.1.1) bedingt ist (vgl. Tab. 13 und Abb. 53, S. 100).

Bei der Rezirkulationsanalyse der aortalen Thermodilutionskurven ließ sich mit dem ein-kompartimentellen Modell eine Transportfunktion mit einer mtt von 27.8 ± 11.4 s erfassen (vgl. Tab. 12 und Abb. 52, S. 99). Analog zu den pulmonalarteriellen Kurven ließen sich unter Verwendung eines zweikompartimentellen Modells bei einigen Kurven zwei getrennte Anteile charakterisieren, wobei sich zeigte, daß die Transportfunktion des einkompartimentellen Modells als Verschmelzung dieser beiden Kompartimente aufzufassen ist (vgl. Tab. 13 und Abb. 53, S. 100). Für das schnelle Kompartiment ergab sich eine mtt von 14.7 ± 6.0 s, für das langsame eine mtt von 41.4 ± 28.2 s. Diese Transitzeiten waren damit den Transitzeiten der Rezirkulationskompartimenten des Indikators ICG vergleichbar (vgl. Tab. 9, S. 96).

Theoretisch müßten sich bei der Thermodilution jedoch unabhängig vom Registrierort identische Transportfunktionen ergeben. Für das Fehlen des schnellen pulmonalarteriellen Kältekompartiments sind zwei Ursachen denkbar: 1. theoretisch erscheint eine zuverlässige Beschreibung der aortalen Primärkurve durch eine Log-Normalverteilung möglich und 2. wird die verzögerte Kälteabgabe über die Katheterwand nach Lungenpassage in der aortalen Thermodilutionskurve zu einem größeren Anteil noch als Fläche unter der Primärkurve erfaßt und nicht bereits als Rezirkulation wie bei der pulmonalarteriellen Kurve.

Im Vergleich zum Farbstoff ist die Streubreite der Modellfunktionsparameter bei den Thermodilutionskurven deutlich größer. Durch die zusätzliche extravaskuläre Dispersion des Indikators Kälte und die komplexe Zusammensetzung der beiden Kompartimente wird hierdurch eine klare Abgrenzung erschwert, so daß eine Beschreibung der Kälterezirkulation nur ansatzweise möglich ist.

5.2.2.2 Kältetransportfunktion bei Patienten mit Kreislauf-Shunt

Analog zur Shunt-Quantifizierung aus Farbstoffverdünnungskurven ist mit Kenntnis des Gewichtungsfaktors für das intravasale Shunt-Kompartiment (α_{Shunt}) eine theoretische Berechnung des Shunt-Verhältnisses möglich (vgl. Gl. 59, S. 37):

$$\dot{Q}_p : \dot{Q}_s = \frac{1}{1 - \alpha_{Shunt}} . \quad (64)$$

Wie im vorigen Abschnitt bereits im Detail erläutert, beinhaltet die pulmonalarterielle Thermodilutionskurve jedoch auch bei Patienten ohne Kreislauf-Shunt ein sehr schnelles Rezirkulationskompartiment. Da die intravasale Farbstofftransportfunktion eines Kreislauf-Shunts in der gleichen Größenordnung liegt wie die der schnellen Kälterezirkulation (vgl. 5.2.1.2), kommt es zu einer zusätzlichen Überlagerung, so daß eine Diskriminierung von dem physiologischen schnellen Kältekompartiment nicht möglich ist. Dementsprechend zeigten die

pulmonalarteriellen Thermodilutionskurven der VSD-Gruppe mit einer mittleren Transitzeit des schnellen Kompartiments von 6.31 ± 3.6 s (vgl. Tab. 15 und Abb. 55, S. 102) keinen Unterschied zu den mittleren Transitzeiten der Normalgruppe ($mtt = 6.73 \pm 2.6$ s, Tab. 13, S. 100). Allerdings resultiert durch die Überlagerung von Shunt- und schneller Kältereizirkulation eine Vergrößerung des Gewichtungsfaktors für das schnelle Kompartiment die im Trend von der Shunt-Größe abhängig ist (vgl. 5.3.2.2). Da hierbei aber keine eindeutige Unterscheidung zwischen dem schnellen, physiologischen Kältekompartiment und der pathologischen, intravasalen Shunt-Rezirkulation gelingt, ist nach den vorliegenden Befunden eine Shunt-Quantifizierung nicht möglich. Diese Befunde widersprechen damit dem von BILLINGS ET AL. (1978) auf der Basis von pulmonalarteriellen Thermodilutionskurven beschriebenen Verfahren zur Shunt-Bestimmung, bei dem nur von einer schnellen Shunt-bedingten intravasalen Kältereizirkulation ausgegangen wurde. Mit den oben diskutierten Befunden zur Beteiligung des extravasalen Kältetransports an der schnellen Indikator-rezirkulation scheint eine Vernachlässigung dieses Phänomens allerdings unzulässig.

Bei den aortalen Thermodilutionskurven der VSD-Gruppe war die mittlere Transitzeit für das schnelle Kompartiment mit 9.5 ± 3.3 s gegenüber der Normalgruppe deutlich verkürzt (vgl. Tab. 15 und Abb. 55, S. 102). Hier erlangt das schnelle Kreislaufkompartiment durch den Links-Rechts-Shunt eine stärker gewichtete schnelle Komponente, die sich auch in einer Verkürzung der *mtt* bemerkbar macht. Da auch hier eine Überlagerung von Shunt- und Körper-rezirkulation stattfindet, ergibt sich wie bei den pulmonalarteriellen Thermodilutionskurven auch eine Vergrößerung des Gewichtungsfaktors ohne daß eine eindeutige Abgrenzung des Shunts möglich ist. Auf das langsame Kompartiment mit $mtt = 24.6 \pm 7.1$ s hatte der Kreislauf-Shunt keine Auswirkung, so daß sich hierbei kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen zeigte (vgl. Tab 13, S. 100).

Die Entfaltung von pulmonalarterieller- und aortaler Thermodilutionskurve ergab bei den Patienten mit Shunt für die pulmonale Kältetransportfunktion eine mittlere Transitzeit von 6.2 ± 2.4 s (vgl. Tab. 14 und Abb. 54, S. 101). Diese Transitzeit ist damit gegenüber der pulmonalen Transitzeit der Normalgruppe ($mtt = 8.7$ s) signifikant verkürzt, was mit dem höheren pulmonalen Blutfluß bei Links-Rechts-Shunt Vitien gut zu vereinbaren ist.

5.3 Methodenvergleich

Für die Anwendung der oben diskutierten Meßtechnik ergeben sich zwei Einsatzgebiete: 1. die Erfassung des Herzzeitvolumens und 2. die Quantifizierung eines Kreislauf-Shunts. In der Methodenkritik konnte gezeigt werden, daß bei der Erfassung des HZV die Thermodilution, bei der Quantifizierung eines Kreislauf-Shunts die Farbstoffverdünnungstechnik besondere Vorzüge besitzen. Im Vergleich mit der konventionellen Methode des Fickschen Prinzips sollen diese beiden Techniken zur Anwendung am Patienten diskutiert werden.

5.3.1 HZV-Bestimmung

Vor dem Einsatz am Patienten wurde die Thermodilutions- und Farbstoffverdünnungstechnik an einem extrakorporalen Flußmodell untersucht (vgl. 4.1.1). Dadurch war es möglich die Indikatorverdünnungstechniken durch ein unabhängiges Referenzverfahren methodisch zu validieren.

5.3.1.1 Validierung am Flußmodell

Als Referenzmethode wurden zwei elektromagnetische Flußmeter verwendet, die als Standardmeßgeräte zur Flußmessung im experimentellen Bereich gelten. Durch das Flußmodell konnte die Präzision der Verdünnungstechniken unter Ausschluß von Einflußgrößen untersucht werden, die bei der Untersuchung am Patienten die Meßtechnik beeinflussen können. So traten weder respiratorische Fluß- und Temperaturschwankungen auf, noch waren funktionelle Kälte-Shunts vorhanden. Durch die direkte Indikatorapplikation in das System konnte auch die verzögerte Kälteabgabe über die Wand des Injektionskatheters vermieden werden. Die Dispersion der Indikatoren war deutlich geringer als im biologischen Kreislauf, da die pulmonalkapilläre Endstrombahn nur begrenzt simuliert werden konnte und der pulsatile Fluß fehlte. Die registrierten Thermodilutions- und Farbstoffverdünnungskurven zeichneten sich durch hohe Signal-Qualität und gute Abgrenzbarkeit der Rezirkulationswellen aus (vgl. Abb. 11, S. 30), so daß die Auswertung in allen Fällen gelang.

Die Flußbestimmung mittels monoexponentieller Extrapolation der Thermodilutionskurven zeigte bei normaler Zirkulation eine gute Übereinstimmung mit der EMF-Referenz (vgl. Abb. 17, S. 39). Bei zunehmendem Kreislauf-Shunt war eine korrekte HZV-Bestimmung mittels monoexponentieller Extrapolation jedoch nicht mehr möglich, da die schnelle, Shunt-bedingte Kälterezirkulation den abfallenden Schenkel der Primärkurve sehr früh kontaminiert. Hierdurch tritt am unteren Extrapolationspunkt bereits eine Kälterezirkulation auf, was zu einer Überschätzung der extrapolierten Primärkurve und damit zu einer Unterschätzung des Flusses führte. Insbesondere bei der Verwendung von langsam ansprechenden Thermistoren ist die Kälterezirkulation nur noch ungenügend abzugrenzen (Abb. 43), so daß die Kurvenfläche durch mehrere Shunt-Rezirkulationen überlagert wird. Bei zunehmendem Links-Rechts-Shunt kommt es zu einer Annäherung des gemessenen „pulmonalen Flußes“ (Q_{TD}) an den „systemischen Fluß“ (Q_s) (vgl. Abb. 17, S. 39). Diese zunächst unerwartete Beobachtung deckt sich mit den Ergebnissen von PEARL und SIEGEL (1991), die an Hand eines Fallberichts und Computer-simulierter Thermodilutionskurven beobachteten, daß eine mangelhafte Abgrenzung der schnellen Kälterezirkulation zur Berechnung eines HZV führt, das eher dem systemischen als dem pulmonalen Blutfluß entspricht. In einer mathematischen Abschätzung der HZV-Meßwerte, die aus einer Shunt-kontaminierten Kurvenfläche resultieren, konnte gezeigt werden, daß - trotz Indikatorapplikation in den pulmonalen Kreislauf - der theore

tische Grenzwert bei der Berücksichtigung unendlich vieler Indikatorrezirkulationen das systemische HZV liefert (vgl. 7.1). Da in praxi jedoch nicht alle Rezirkulationen bei der Extrapolation miterfaßt werden, kann in der Regel nur von einer Annäherung des gemessenen HZV an das systemische HZV ausgegangen werden. Im Gegensatz dazu war durch die mehrkompartimentelle Analyse der Thermodilutionskurven eine ausreichende Abgrenzung der Kälterezirkulation möglich (Abb. 44). Über den gesamten Flußbereich von 4 bis 10 l/min mit Shunt-Verhältnissen von $Q_p:Q_s$ von 1 bis 2,5 ergab sich eine sehr gute Übereinstimmung mit dem elektromagnetisch gemessenen „pulmonalen“ Fluß. Die systematische Abweichung der Thermodilution betrug lediglich 1%, bei einer maximalen Streuung von 3.7% (VK). Damit zeigte sich die Thermodilution in den Modellversuchen als äußerst zuverlässiges Verfahren zur HZV-Bestimmung. Weiterhin ist mit der Verwendung der stochastischen Analyse erstmals eine zuverlässige Fluß-Bestimmung beim Vorliegen eines Links-Rechts-Shunt am Modell möglich.

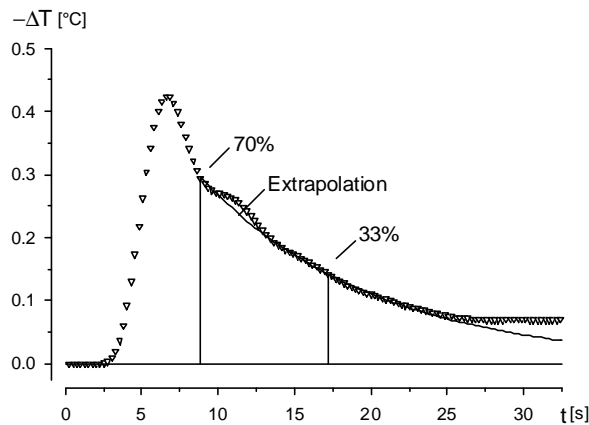


Abb. 43: Thermodilutionsmessung am Flußmodell mit einem simulierten Links-Rechts-Shunt von $Q_p:Q_s = 2.5$ bei Verwendung eines langsam ansprechenden Thermistors. Die monoexponentielle Kurvenextrapolation beinhaltet mehrere Indikatorrezirkulationen. Originalregistrierung (&) und Extrapolation (—).

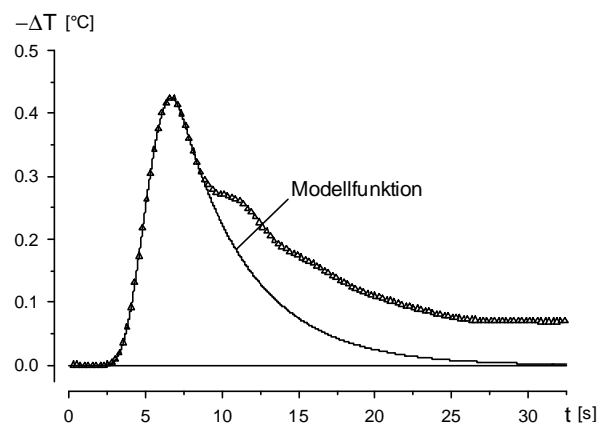


Abb. 44: Abgrenzung der Indikatorrezirkulation durch kompartimentelle Analyse der gleichen Thermodilutionskurve. Die Primärkurve kann durch eine Modellfunktion rezirkulationsfrei beschrieben werden. Originalregistrierung (\$) und angepaßte Modellfunktion (—).

Farbstoff-HZV:

Die Flußbestimmung aus Farbstoffverdünnungskurven mittels mehrkompartimenteller Analyse zeigte über einen weiten Bereich von 2 bis 7.5 l min⁻¹ eine sehr gute Korrelation mit der EMF-Referenz. Im Vergleich mit dem EMF trat jedoch eine deutliche systematische Überschätzung des Blutflusses um den Faktor 2.39 auf. Die auffällig kleine Maximalamplitude der Farbstoffverdünnungskurven geht mit einer zu kleinen Fläche unter der Primärkurve einher und führt so zu einer Überschätzung des Flusses. Ursächlich kann entweder eine fehlerhafte

Registrierung oder ein frühzeitiger Verlust des Indikators zugrunde liegen. Ein Registrierfehler um den Faktor 2.39 läßt sich jedoch nicht alleine durch einen Kalibrierungsfehler der Faseroptiken oder eine Beeinflussung der Registrierung durch den Silikonschlauch erklären. Auch eine noch inhomogene Durchmischung am Registrierort kann zur unvollständigen Bindung des ICG an Plasmaproteine führen, so daß eine verringerte Absorption bei 805 nm und entsprechen eine zu niedrige Farbstoffmessung resultiert. Ein Indikatorverlust kann durch Absorption des ICG von Kontaktflächen, besonders der großen Membranflächen der Oxygenatoren, verursacht werden. Eine Elimination des Farbstoffs aus dem System ist jedoch nur im geringen Maße anzunehmen, da die Fläche unter der „Körper“-transportfunktion im Modell nahezu 1 ist (vgl. 5.3.2.1). Es ist also nur von einer kurzzeitigen Absorption des Indikators von Silikonmaterial und Plasmaproteinauflagerungen, mit späterer Rückverteilung in das zirkulierende Blut, auszugehen. Durch die Absorption resultiert eine Verkleinerung der Primärkurve, durch die Rückverteilung eine Überschätzung besonders des schnellen Rezirkulationskompartiments (vgl. 5.3.2.1). Eine endgültige Klärung dieses systematischen Fehlers ist mit den vorliegenden Untersuchungen nicht möglich. Da die gute Korrelation mit der EMF-Referenz jedoch einen linearen Zusammenhang mit dem Farbstoff-HZV zeigt, wäre eine nachträgliche Korrektur der HZV-Werte theoretisch möglich.

5.3.1.2 HZV-Bestimmung bei Patienten ohne Kreislauf-Shunt

Als Referenzverfahren zur HZV-Bestimmung am Patienten wurde das Ficksche Prinzip gewählt. Dieses Verfahren ist zwar vielfältigen Fehlerquellen ausgesetzt, die zu einer vermehrten Streuung der HZV-Werte, jedoch ohne einen großen systematischen Fehler, führen. Im klinischen Bereich gilt es nach wie vor als Standard-Referenzverfahren zur HZV-Bestimmung.

Da bei monoexponentieller Extrapolation der Thermodilutionskurven verschiedener Registrierorte nur geringe Unterschiede der HZV-Werte auftraten und die dafür verantwortlichen Fehlerquellen keinen systematischen Fehler verursachten (vgl. 5.1.2.2 ad 4 und Abb. 40, S. 63), wurde zur Minimierung der Streuung der Mittelwert aus den beiden HZV-Werten gebildet. Zur Elimination respiratorischer Einflüsse erfolgte eine Doppelbestimmung, deren Ergebnisse ebenfalls gemittelt wurden (vgl. 5.1.2.2 ad 1 sowie Abb. 37 und 38, S. 60).

Der Vergleich des monoexponentiell extrapolierten Thermodilutions-HZV mit dem HZV nach Fickschem Prinzip zeigte keine systematische Abweichung (vgl. Abb. 22, S. 43). Die Streuung der HZV-Werte war mit 12.7% nur geringfügig größer als die Streuung bei der Doppelbestimmung der Thermodilutions-HZV-Werte (vgl. 5.1.2.2 ad 1) und damit deutlich geringer als die Streuung durch methodische Ungenauigkeiten des Fickschen Prinzips (vgl. 5.1.1.2). Die Ergebnisse bestätigen die klassische Thermodilutionstechnik für eine zuverlässige HZV-Bestimmung beim Patienten [STETZ ET AL. (1982)], wobei die Thermodilution im Vergleich

zum Fickschen Prinzip eine deutlich bessere Reproduzierbarkeit aufweist und so die validere Technik im Sinne eines klinischen „goldenen Standards“ darstellt.

Bei der Modellfunktionsanpassung wird durch die zuverlässigere Elimination der frühen Kälterezirkulationsanteile auch ein geringerer Teil der über die Katheterwand abgegebenen Kältemenge miterfaßt, so daß die Fläche unter der Primärkurve kleiner eingeschätzt wird als bei der monoexponentiellen Extrapolation. Aus diesen theoretischen Überlegungen wurde bei der stochastischen Analyse der Thermodilutionskurven der gesamte Kathetertotraum vom Injektionsvolumen abgezogen. Das auf diese Weise bestimmte HZV zeigte keine systematische Abweichung gegenüber dem Fickschen Prinzip (vgl. Abb. 25, S. 46). Die Streuung der HZV-Werte war mit 14.7% der Streuung der monoexponentiell extrapolierten HZV-Werte vergleichbar.

Farbstoff-HZV:

Um respiratorische HZV Schwankungen auszugleichen, wurde auch bei der Farbstoffverdünnungstechnik der Mittelwert aus einer Doppelbestimmung zugrunde gelegt. Im Gegensatz zur Thermodilution tritt bei der Farbstoffverdünnungstechnik keine verzögerte Indikatorabgabe über den Injektionskatheter auf, so daß bei guter Abgrenzbarkeit der Körperrezirkulation kein signifikanter Unterschied zwischen monoexponentieller Extrapolation und kompartimenteller Analyse zu erwarten ist. Das Farbstoffverdünnungs HZV zeigte eine systematische Unterschätzung von -24.0% (*SD*, monoexponentiell) bzw. -21.1% (*SD*, kompartimentell) zum HZV nach Fickschem Prinzip ohne daß sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Auswertungsverfahren zeigte (vgl. Abb. 23, S. 44 und Abb. 26, S. 47). Diese Ergebnisse stehen damit im Widerspruch zur Überschätzung des Flusses im Modellversuch. Es muß entsprechend ein methodischer Unterschied zwischen *in vitro* und *in vivo* Messung bestehen, dessen Ursache jedoch ungeklärt bleibt. Die Unterschätzung des Farbstoff-HZV beim Patienten ist, wie bereits diskutiert (vgl. 5.1.3.2 ad 1, S. 65), auf eine unzureichende Kalibrierbarkeit der Fiberoptikkatheter zur Messung der intravasalen Farbstoffkonzentrationen zurückzuführen. Die systematische Abweichung entspricht etwa der zwischen Thermodilution und Farbstoffverdünnungstechnik, so daß eine Korrektur der Farbstoff HZV-Werte denkbar wäre (vgl. 5.1.3.3). Auch die Streuung des Methodenvergleichs zeigte mit 16.7% für die monoexponentielle Extrapolation bzw. 16.4% (*SD*) für die kompartimentelle Analyse keinen Unterschied zwischen den beiden Verfahren. Die Ungenauigkeit ist damit geringfügig größer als beim Vergleich zwischen Thermodilution und Fickschem Prinzip, obwohl die Reproduzierbarkeit der Farbstoffverdünnungstechnik besser war als die der Thermodilutionstechnik (vgl. 5.1.2.2 ad 1, S. 59 und 5.1.3.2 ad 3, S. 67). Hierbei ist jedoch zu beachten, daß bei der Thermodilution durch die Doppelmessung in Art. pulmonalis und Aorta eine Mittelwertbildung über insgesamt vier HZV-Werte gegenüber einer Mittelwertbildung über lediglich zwei HZV-Werte bei der Farbstoffverdünnungstechnik stattfand.

5.3.1.3 *HZV-Bestimmung bei Patienten mit Kreislauf-Shunt*

Bei Patienten mit Kreislauf-Shunt wurde eine Differenzierung der HZV-Werte in Bezug auf den Registrierort vorgenommen, da die frühe, Shunt-bedingte Kältereizirkulation die Primärkurve unterschiedlich stark kontaminiert. So führt die stärkere Indikator dispersion der aortalen Thermodilutionskurve im Vergleich zur pulmonalarteriellen Thermodilutionskurve zu einer zusätzlich erschwerten Abgrenzbarkeit der Kältereizirkulation. Zur Elimination der respiratorischen Einflüsse auf das Thermodilutions-HZV, wurde wiederum der Mittelwert aus den Doppelbestimmungen gebildet.

Bei der monoexponentiellen Extrapolation der Thermodilutionskurven zeigte sich bei pulmonalarterieller Registrierung mit -16.1% eine deutliche systematische Abweichung des HZV im Vergleich zum Fickschen Prinzip (*vgl. Abb. 22, S. 43*). Die unzuverlässige Abgrenzung der Shunt-Rezirkulation führte zu einer Überlagerung der Primärkurve, woraus eine Überschätzung der Kurvenfläche und damit eine Unterschätzung des HZV resultierte (*vgl. 5.3.1.1*). Bei aortaler Registrierung vergrößert sich die systematische Abweichung zum HZV nach Fickschem Prinzip sogar auf -34.3%. Hier wird die Abgrenzung der Shunt-Rezirkulation durch die zusätzliche pulmonale Indikator dispersion nahezu unmöglich. Die Streuung zwischen Thermodilutions-HZV und Fickschem HZV war mit 21.6% (*SD*) bei pulmonalarterieller und 25.8% (*SD*) bei aortaler Registrierung gegenüber den Patienten ohne Kreislauf-Shunt deutlich erhöht. Abhängig von der Shunt-Größe kommt es hier zu einer unterschiedlich starken Unterschätzung des pulmonalen HZV und dadurch zu einer Zunahme der Variabilität zwischen Thermodilution und Fickschem Prinzip.

Im Gegensatz dazu zeigte die stochastische Analyse der Thermodilutionskurven bei den Patienten mit Kreislauf-Shunt keine signifikante Abweichung zum Fickschen Prinzip (*Abb. 25, S. 46*). Auch traten zwischen den beiden Registrierorten der Thermodilutionsmessung nur noch geringe Unterschiede auf. Bei aortaler Registrierung führt die Verschmelzung der Shunt-Rezirkulation mit der Primärkurve zu einer leichten Überschätzung der Kurvenfläche woraus im Vergleich zur pulmonalarteriellen Registrierung eine geringe Unterschätzung des HZV auftritt, die jedoch vernachlässigbar ist.

Bei den Farbstoffverdünnungskurven zeigte sich eine deutliche Diskrepanz zwischen den Auswertungsverfahren. So ergab das monoexponentiell extrapolierte HZV eine starke systematische Abweichung von -49.9% gegenüber der HZV-Referenz nach Fick (die damit auch deutlich über der systematischen Abweichung beim Vergleich in der Normalgruppe lag) (*vgl. Abb. 23, S. 44 und Abb. 26, S. 47*). Die Ursache hierfür ist in der unzureichenden Abgrenzbarkeit der schnellen Shunt-Rezirkulation durch die klassische monoexponentielle Extrapolation zu sehen. Dadurch wird zum Teil auch die deutlich höhere Streuung von 28.2% (*SD*) im Vergleich mit dem Fickschen Prinzip verursacht. Dabei ist zu berücksichtigen, daß beim Vor-

liegen eines Kreislauf-Shunts die HZV-Bestimmung mittels Fickschem Prinzip bereits eine beachtliche Ungenauigkeit von $SD = 18.2\%$ aufweist (vgl. 5.1.1.2).

Durch die kompartmentelle Analyse der Farbstoffverdünnungskurven gelingt hier eine ausreichende Abgrenzung der schnellen Shunt-Rezirkulation, so daß sich beim HZV-Vergleich von Farbstoffverdünnungstechnik und Fickschem Prinzip kein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit und ohne Kreislauf-Shunt zeigte. Die um 8.6% größere systematische Abweichung von der HZV-Referenz gegenüber der Normalgruppe liegt noch im Bereich des Kalibrierfehlers (vgl. 5.1.3.3). Trotz der großen Ungenauigkeit des Fickschen Prinzip bei Kreislauf-Shunts zeigte der Vergleich mit den Ergebnissen des kompartmentell analysierten Farbstoff HZV erstaunlicherweise nur eine gering größere Streuung von 21.7% (SD). Bei Links-Rechts-Shunts zeigte die stochastische Analyse der Farbstoffverdünnungskurven im Verleich zur monoexponentiellen Extrapolation eine deutliche Überlegenheit bei der HZV-Bestimmung. Da eine ausreichende Abgrenzung der frühen, Shunt-bedingten Rezirkulation zu gewährleisten war, könnte nach Korrektur des Kalibrierfehlers der Farbstoffverdünnungskurven (vgl. 5.1.3.3) mit diesem Verfahren eine zuverlässige HZV-Messung auch bei Patienten mit Links-Rechts-Shunt durchgeführt werden.

5.3.1.4 Vergleichende Beurteilung der untersuchten Methoden zur HZV-Bestimmung

Die HZV-Bestimmung mittels Thermodilution und monoexponentieller Extrapolation zeigte sich unter normalen Kreislaufbedingungen als zuverlässiges und einfach zu handhabendes Verfahren. Beim Vorliegen eines Kreislauf-Shunts war mit dieser Methode jedoch eine zuverlässige Flußmessung weder am Kreislaufmodell, noch am Patienten möglich. Erst durch die in dieser Arbeit vorgestellte stochastische Analyse der Thermodilutionskurven wurde auch beim Vorliegen eines Links-Rechts-Shunts eine zuverlässige Flußbestimmung sowohl am Modell, als auch am Patienten erreicht. Obwohl die Farbstoffverdünnungstechnik gerade bei Patienten mit Kreislauf-Shunt eine besonders zuverlässige Abgrenzung der Indikatorrezirkulationen erlaubte, gelang eine zuverlässige HZV-Messung, aufgrund einer systematischen Unterschätzung gegenüber den Vergleichs HZV-Werten (Thermodilution und Fick), nicht. Eine nachträgliche Korrektur dieser, vermutlich auf eine unzureichende Kalibrierbarkeit der intravasalen Meßtechnik zurückzuführende Abweichung scheint jedoch möglich. Im Vergleich der HZV-Bestimmung mittels Fickschem Prinzip mit den beiden Indikatorverdünnungstechniken bestätigte sich - trotz optimalen Untersuchungsbedingungen im Herzkatheterlabor und individueller Messung der Sauerstoffaufnahme - die bereits in der Methodenkritik näher erläuterte Ungenauigkeit dieser Methode. Der große Vorteil dieses Verfahrens lag bislang in der Anwendbarkeit auch bei unphysiologischen Kreislaufverhältnissen, z.B. bei Links-Rechts-Shunt, bei denen die sonst zuverlässigere Thermodilution bislang nur in Ausnahmefällen anwendbar war. Durch die neuentwickelte stochastische Analyse steht nun auch bei Patienten mit Links-

Rechts-Shunt die Thermodilution als zuverlässigere und praktikablere Alternative zur Verfügung.

5.3.2 Shunt-Quantifizierung

Ebenso wie die HZV-Messung bei der Thermodilution wurde die Shunt-Quantifizierung mittels Farbstoffverdünnungstechnik zunächst an einem Kreislaufmodell untersucht (vgl. 4.1.2.2). Dadurch war es möglich, zunächst eine methodische Validierung durchzuführen, um so die Voraussetzung für einen Vergleich mit dem Fickschen Prinzip zu schaffen.

5.3.2.1 Validierung am Flußmodell

Durch die Verwendung zweier elektromagnetischer Flußmeter, sowohl im „pulmonalen“, als auch im „systemischen“ Teilkreislauf konnte eine exakte Referenzmessung der Shunt-Verhältnisse durchgeführt werden. Im Vergleich zum Patienten war die Farbstoffdispersion (ebenso wie die Kälte dispersion) im Flußmodell deutlich geringer ausgeprägt, da eine Simulation der Endstombahnen nur bedingt gelang und zudem ein nichtpulsatiler Fluß vorlag. Als Folge hiervon ließen sich bei sehr guter Kurvenqualität z.T. mehrere „Shunt-“ und „Körperzirkulationen“ erkennen (vgl. Abb. 12, S. 31). Die vollständige Beschreibung dieser teilweise außergewöhnlich aussehenden Kurven führte mit dem ein- bzw. zweikompartimentellen Rezirkulationsmodell (vgl. 3.2.3) zu guten Anpassungsergebnissen der mathematischen Modellfunktion an die registrierten Verdünnungskurven. Der enge Vertrauensbereich der einzelnen Funktionsparameter spiegelt die große Stabilität des zugrundeliegenden mathematischen Modells bei der Beschreibung der simulierten Kurven wieder (Tab 6).

Tabelle6: Vertrauensbereiche für die einzelnen Parameter der Kurvenanpassung

		Primärkurve			„Shunt“		„Körper“		
		α	σ	<i>mtt</i>	α	<i>mtt</i>	α	σ	<i>mtt</i>
Median	[%]	0.93	0.98	0.43	1.40	1.06	1.29	2.06	0.51
90% Percentile	[%]	1.60	1.57	1.19	1.63	1.42	2.35	3.50	0.86

Da eine Transportfunktion per definitionem die Fläche 1 besitzt [LASSEN und PEARL (1979)], muß bei der Annahme einer Körpertransportfunktion, die sich aus zwei parallelen, verschieden schnellen Körperkompartimenten (α_{schnell} , α_{langsam}) zusammensetzt, folglich deren Summe ebenfalls 1 ergeben solange der Indikator das System nicht verläßt. Bei dem verwendeten Kreislaufmodell variierten die tatsächlich berechneten Werte nur gering zwischen 0.98 und 1.00.

Die Shunt-Quantifizierung durch die stochastische Analyse der Farbstoffverdünnungskurven zeigte eine sehr gute Korrelation ($r = 0.996$) mit der EMF-Referenz (vgl. Abb. 19, S. 40), wodurch die Zuverlässigkeit der Auswertungsalgorithmen bestätigt wurde. Gegenüber dem elektromagnetischen Verfahren trat jedoch eine systematische Überschätzung der Farbstoffverdünnungstechnik von 9% auf. Dieser Fehler kann durch Indikatoranteile verursacht werden, die nach anfänglicher Absorption an Kontaktflächen (vgl. 5.3.1.1) wieder in den Blutfluß rückverteilt werden und damit überwiegend die schnelle Shunt-Rezirkulation überlagern, so daß die Bestimmung eines falsch großen Shunt-Kompartiments im Modell resultiert. Aufgrund der hohen Korrelation mit der EMF-Referenz kann jedoch auch hier ein linearer Zusammenhang angenommen werden, so daß eine Korrektur der Shunt-Verhältnisse theoretisch möglich wäre, angesichts des geringen Fehlers aber vernachlässigbar ist.

5.3.2.2 Shunt-Quantifizierung beim Patienten

Anders als bei der HZV-Bestimmung war eine Shunt-Quantifizierung, durch Ermittlung eines Shunt-Kompartiments mittels stochastischer Analyse der Thermodilutionskurven (vgl. 5.2.2.2), nicht möglich. Die Ursache hierfür liegt in der unzureichenden Abgrenzbarkeit zwischen intra- und extravasalem Kältetransport. So zeigte sich bei den pulmonalarteriellen Thermodilutionskurven kein zeitlicher Unterschied zwischen intravasaler Shunt- und schneller extravasaler Kältereizirkulation (vgl. 5.2.2.2). Dadurch wird eine eindeutige Beschreibung des Shunt-Kompartiments und damit eine Quantifizierung des Kreislauf-Shunts unmöglich. Bei aortaler Registrierung wurde eine zeitliche Differenz zwischen intra- und extravasaler Kältereizirkulation deutlich. Dadurch wird eine Beschreibung (besonders bei größeren Shunts) des schnellen Shunt-Kompartiments möglich. Eine Shunt-Quantifizierung mittels Thermodilution erwies sich jedoch beim Vergleich mit den Ergebnissen der Fickschen Methode als unzuverlässig (vgl. Abb. 27, S. 48).

Im Gegensatz dazu war bei den Farbstoffverdünnungskurven eine eindeutige Beschreibung des Links-Recht-Shunts möglich (vgl. Abb. 16, S. 36). Die Reproduzierbarkeit der Farbstoffverdünnungstechnik war hierbei mit 8% deutlich besser, als sie für das Ficksche Prinzip (mit ca. 18% (vgl. 5.1.1.2)) zu erwarten ist. Im Vergleich der Farbstoffverdünnungstechnik mit der Oxymetrie zeigte sich keine systematische Abweichung, die Streuung betrug lediglich $Q_p:Q_s = 0.13$ (SD), was in Anbetracht der Reproduzierbarkeit (besonders der Oxymetrie) sehr gering ist. Eine zufällige Kompensation gegenseitiger Fehler ist bei diesem Befund nicht auszuschließen. Bei sehr kleinen, funktionell nicht wirksamen Shunts ($Q_p:Q_s < 1.1$) ließ sich die Analyse der Farbstoffverdünnungskurven mit dem dreikompartimentellen Rezirkulationsmodell nicht mehr durchführen, so daß diese (meist nur angiographisch erkennbaren) Kreislauf-Shunts nicht mehr erfaßt werden konnten. Im Vergleich gelang bei der vorliegenden Untersuchung eine zuverlässige Shunt-Erfassung mittels Oxymetrie erst bei einem $Q_p:Q_s > 1.36$.

Stellvertretend für eine Vielzahl von Verfahren zur Bestimmung von Kreislauf-Shunts, wurden die beiden klassischen Methoden von BROADBENT und WOOD (1954) und von CARTER (1960) an den gemessenen Farbstoffverdünnungskurven angewendet (vgl. 2.2.2.1).

Beide Verfahren sind für die Auswertung von extrakorporalen Farbstoffverdünnungskurven entwickelt worden, bei denen es - im Vergleich zur fiberoptischen intravasalen Registrierung - durch das träge Meßverhalten zu einer stärkeren Überlagerung von Shunt- und Körperrezirkulation kommt. Hierbei wird der Shunt nur noch selten als „Schulter“ im abfallenden Kurvenschenkel erkennbar. Durch das Prinzip der verzögerungsfreien fiberoptischen Farbstoffregistrierung gelingt eine deutlich bessere Abgrenzung der einzelnen Rezirkulationsanteile, so daß die bei den klassischen Auswertungsverfahren stets vorhandene Überlagerung aus Shunt- und Körperrezirkulation weitestgehend fehlt. Wie vorausszusehen war, zeigte das Verfahren nach BROADBENT und WOOD (1954) (Abb. 45) mit $r = -0.03$ keinerlei Korrelation zum Fickschen Prinzip. Ebenso war auch bei der Shunt-Bestimmung nach CARTER (1960) (Abb. 46) mit $r = 0.53$ nur eine unzureichende Korrelation zum Fick'schen Prinzip feststellbar. Die vorliegenden Befunde bestätigen, daß die Anwendung dieser klassischen Verfahren zur Shunt-Bestimmung aus intravasal gemessenen Farbstoffverdünnungskurven nicht möglich ist.

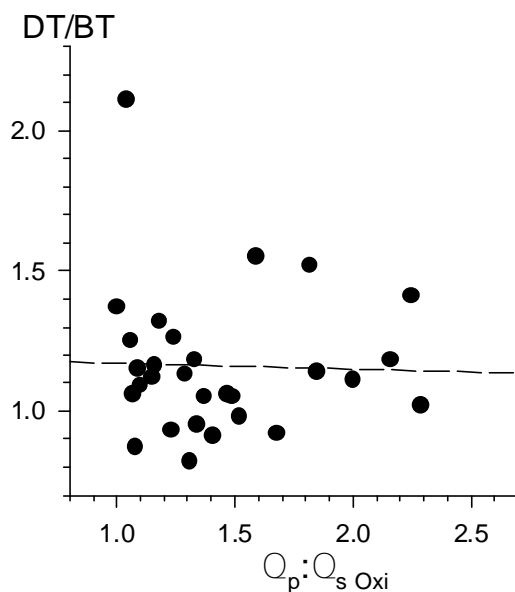


Abb 45: Shunt-Bestimmung nach BROADBENT und WOOD. Der Quotient aus Verdünnungszeit (DT) und Konzentrierungszeit (BT) (vgl. 2.2.2.1) zeigte keinerlei Korrelation ($r = -0.03$) zum oxymetrisch bestimmten Shunt ($Q_p:Q_s \text{ Oxi}$). Darstellung der Regressionsgeraden (---).

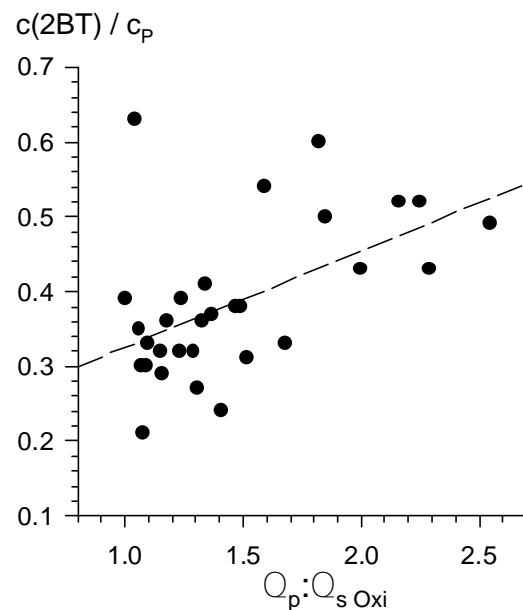


Abb 46: Shunt-Bestimmung nach CARTER. Der Quotient aus der Indikatorkonzentration nach zweifacher Konzentrierungszeit ($c(2 \cdot BT)$) und Gipfelkonzentration (c_p) (vgl. 2.2.2.1) zeigte nur eine unzureichende Korrelation ($r = 0.53$) zum oxymetrisch bestimmten Shunt ($Q_p:Q_s \text{ Oxi}$). Darstellung der Regressionsgeraden(---).

5.4 Bestimmung von Kreislaufvolumina

Die Kreislaufvolumina, wie z.B. das totale zirkulierende Blutvolumen, das zentrale Blutvolumen und das extravaskuläre Lungenwasser stellen wichtige Parameter zur Beurteilung des hämodynamischen Zustands eines Patienten dar [HEGGLIN ET AL. (1962), STAUB (1974)]. In der vorliegenden Untersuchung wurden die von KORB ET AL. (1989) (Messung des ZBV und EVLW) und HOEFT ET AL. (1994) (Messung des TBV_4) (vgl. 2.4) entwickelten Verfahren auf Basis stochastischer Systemanalysen von Indikatorverdünnungskurven erstmalig auch an Kindern angewendet. Zunächst sollen die bestimmten Normalwerte der Patienten ohne pathologische Kreislaufverhältnisse diskutiert werden.

Durch die Weiterentwicklung der Verfahren wurde auch bei Patienten mit Kreislauf-Shunt die Messung der Kreislaufvolumina möglich, so daß hier, im Vergleich mit den Normalwerten, eine Beurteilung der hämodynamischen Verhältnisse gelingt.

5.4.1 Bestimmung des totalen zirkulierenden Blutvolumens

Die Standardmethode zur Messung des totalen Blutvolumens beruht auf einem in vitro Nachweis von Farbstoffen in Blutproben, die über einen Zeitraum von 30 - 60 Minuten nach einer Farbstoffapplikation ins Blutsystem, entnommen wurden. Der Vergleich der Blutvolumina mit dem Körpergewicht ergab dabei eine gute Korrelation, bei der sich auch bei Säuglingen ein linearer Zusammenhang zeigte [BRINES ET AL. (1941), RUSSELL (1949)]. Das von HOEFT ET AL. (1994) mittels stochastischer Analyse bei 11 Patienten bestimmte TBV_4 lag im Mittel bei 42.0 ± 5.0 ml/kg; also etwas niedriger als das von uns mit 52.11 ± 9.2 ml/kg berechnete TBV_4 . Bei der Regressionsanalyse (vgl. 4.2.5.1) zeigte sich jedoch ein Ordinaten-Abschnitt von 227.6 ml. Folglich ist bei kleinen Kindern ein höheres TBV_4 pro kg Körpergewicht zu erwarten, wie es bereits von RUSSEL beschrieben wurde. Im Vergleich zu den von uns ermittelten Werten, lag das von Russel berechnete TBV_{30} mit ca. 85 ml/kg deutlich höher. Hierbei ist jedoch zu beachten, daß es durch den kurzen Meßzeitraum von nur 4 Minuten nur zu einer unzureichenden Erfassung der „tiefen“ Kreislaufkompartimente kommt, so daß im Vergleich zur „Standard in vitro Methode“ nur ca. 60% des totalen Blutvolumens erfaßt werden [HOEFT ET AL. (1994)].

5.4.2 Bestimmung der zentralen Verteilungsvolumina

Die zentralen Verteilungsvolumina sind bislang nur bei Erwachsenen gemessen worden [LEWIS ET AL. (1979); KORB ET AL. (1989); MEHLHORN ET AL. (1992); SCHORN ET AL. (1992); HACHENBERG ET AL. (1993); IHA ET AL. (1993); HOEFT ET AL. (1994)]. In diesen Untersuchungen wurde stets von einem linearen Zusammenhang zwischen den Volumina und dem Körpergewicht ausgegangen. Bei der vorliegenden Untersuchung zeigte sich jedoch, daß von

einem annähernd linearen Zusammenhang erst ab einem Körpergewicht von 25 kg ausgegangen werden kann, unterhalb dieser Grenze ergeben sich für ZBV, ZTV und EVLW relativ höhere Werte (Abb. 47). Der Vergleich der Untersuchungsbefunde mit der Literatur erfolgt deshalb nur bei den acht größeren Patienten (Körpergewicht > 25 kg) ohne Kreislauf-Shunt.

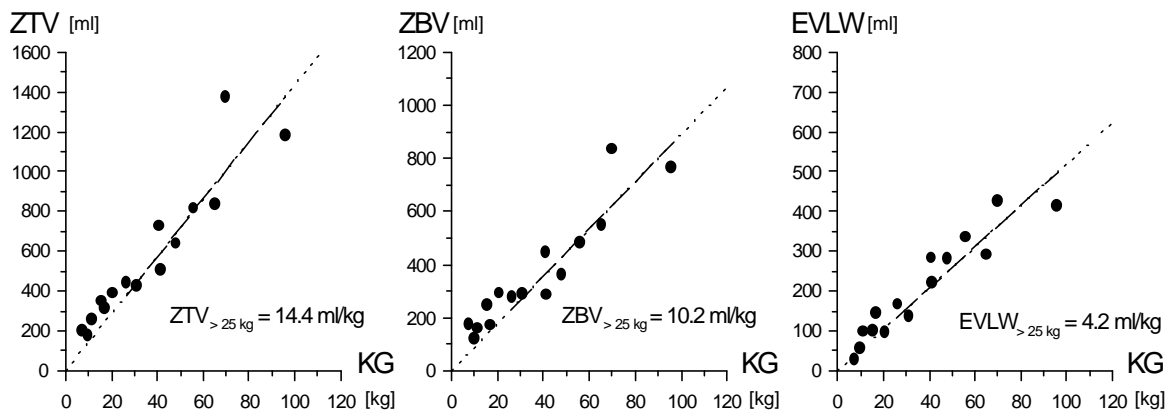


Abb. 47: Normierung der zentralen Verteilungsvolumina ZBV, ZTV und EVLW bei Patienten ohne Kreislauf-Shunt auf das Körpergewicht. Bei Patienten ab 25 kg Körpergewicht kann von einem linearen Zusammenhang zwischen den Verteilungsvolumina und dem Körpergewicht ausgegangen werden (– –). Bei kleineren Kinder (< 25 kg) ist jedoch bei allen Verteilungsvolumina von relativ höheren Normalwerten auszugehen.

Die Untersuchung des zentralen Blutvolumens (ZBV) konnte aufgrund der fehlenden pulmonalarteriellen Farbstoffverdünnungskurve nicht mit der Entfaltungsmethode durchgeführt werden. Durch die alternative Verwendung der pulmonalen Termodilutionskurve konnte jedoch die mittlere Transitzeit des Farbstoffs über die Lunge abgeschätzt werden (vgl. 2.4.1). Dabei ist zu beachten, daß die Transitzeit der Thermodilution in der Art. pulmonalis durch das praepulmonale thermoakzessible Verteilungsvolumen (PPTV; Myokard und Gefäße) gegenüber der *mtt* des Farbstoffs verlängert ist. Daraus resultiert eine kürzere *mtt_{zent}* (vgl. Gl. 46, S. 21), wodurch das mit diesem Verfahren berechnete ZBV methodisch unterschätzt wird. Die *mtt* der jeweiligen Primärkurve wurde durch Anpassung einer Log-Normalverteilung ermittelt, so daß die Rezirkulationsabgrenzung zuverlässiger erfolgte als durch eine monoexponentielle Extrapolation. Die Ergebnisse zeigten mit $ZBV = 8.8 \pm 0.7$ ml/kg ein Unterschätzen des von MEHLHORN ET AL. und HOEFT ET AL. gefundenen ZBV von 12.2 ± 1.9 ml/kg bzw. von 11.6 ± 2.1 ml/kg. Berücksichtigt man jedoch das von MEHLHORN ET AL. beschriebene praepulmonale thermoakzessible Volumen von $PPTV = 1.36 \pm 0.63$ ml/kg so ergibt sich ein korrigiertes ZBV von 10.2 ml/kg, das keinen signifikanten Unterschied mehr zu den mittels Entfaltung bestimmten Werten aus der Literatur zeigt. Die Verwendung der angepaßten Modellfunktionen zur Ermittlung der Transportfunktions-*mtt* stellt somit eine zuverlässige Alternative zur Entfaltungstechnik dar.

Da das extravaskuläre Lungenwasser (*EVLW*) aus der Differenz von *ZTV* und *ZBV* berechnet wird (vgl. 2.4.3), führte das bei der angewendeten Methodik mitberücksichtigte *PPTV* auch zu einer Überschätzung des *EVLW*. Nach Korrektur mit dem *PPTV* ergab sich in der vorliegenden Untersuchung ein *EVLW* von 4.18 ± 0.35 ml/kg, das mit den in der Literatur beschriebenen Werten von 3.58 ± 1.04 ml/kg [MEHLHORN ET AL. (1992)] bzw. von 4.58 ± 0.89 ml/kg [SCHORNETAL. (1992)] in Einklang steht. Diese Werte decken sich auch mit den von MIHM ET AL. (1982) gefundenen Ergebnissen, die das *EVLW* durch postmortale gravimetrische Messung bestimmten und Werte von 4.08 ± 0.43 ml/kg fanden. Der additive Fehler durch Mitberücksichtigung der thermoakzessiblen Wandstrukturen von linkem Herz und Aortenbogen scheint bei der Untersuchungsmethode nur einen vernachlässigbaren Einfluß zu haben.

Betrachtet man die zentralen Kreislaufvolumina über das gesamte Patientenkollektiv, zeigte sich weder zu Körpergröße, noch zu Körperlänge oder Körperoberfläche ein linearer Zusammenhang. Die Ursache für diese nicht-Linearität ist auf die verschobenen Thorax-Körper Proportionen in den Anfangsstadien des Körperwachstums zurückzuführen. Häufig lassen sich diese Zusammenhänge erst durch Potenzfunktionen zuverlässig beschreiben [WESSEL A (1992)]. Bei Patienten ohne Kreislauf-Shunt ergab sich dabei die beste Korrelation der zentralen Kreislaufvolumina zum Körpergewicht (vgl. 4.2.5.2, S. 51), so daß die Definition eines Normalbereichs für alle Patienten ohne Kreislauf-Shunt möglich wird.

5.4.3 *Kreislaufvolumina bei pathologischen Kreislaufverhältnissen*

Bei den sonst körpergesunden Patienten mit Ventrikelseptumdefekt und Links-Rechts-Shunt zeigte sich bei keinem der Kreislaufvolumina ein signifikanter Unterschied zum Normalbereich. Der erhöhte pulmonale Blutfluß hat bei den untersuchten Patienten noch zu keiner Veränderung des totalen zirkulierenden Blutvolumens, des zentralen Blutvolumens oder des extravaskulären Lungenwassers geführt. Es ist entsprechend noch von einer Kompensation der pathologischen Kreislaufverhältnisse auszugehen.

Die Untersuchung von 5 Patienten mit pulmonaler Hypertension und Lungenvenenstauung ergab ein leicht erhöhtes *ZBV*, bei signifikant erhöhtem *EVLW*. Die Zunahme des *ZBV* kann hierbei durch eine mögliche druckpassive Aufweitung der Gefäße der pulmonalen Strombahn bedingt sein. Die Zunahme des *EVLW* ist nach der klassischen Theorie von Starling auf eine Gleichgewichtsverschiebung der transkapillären Drucke zurückzuführen [STAUB (1974)].

5.5 Anwendungsmöglichkeiten

Die zuverlässige Beschreibung der Körpertransportfunktion bei Patienten mit und ohne Kreislauf-Shunt ermöglicht eine Aussage zu den einzelnen physiologischen und unphysio-

logischen Kompartimenten dieser Körpertransportfunktion. Damit gelingt sowohl eine Quantifizierung von Kreislauf-Shunts im Sinne einer Durchblutungsverteilung, eine Beschreibung der Kreislaufvolumina und - durch die zuverlässige Abgrenzung der Rezirkulation - eine valide HZV-Bestimmung. Durch die Doppelindikatorverdünnungstechnik sind somit Aussagen zu einer beachtlichen Anzahl unterschiedlicher, hämodynamischer Parameter möglich.

5.5.1 *Klinische Anwendung*

Im Rahmen der klinischen Diagnostik ergibt sich eine denkbare Anwendung als Erweiterung der reinen Thermodilution, wobei Invasivität und Untersuchungszeit nur geringfügig vergrößert sind. Die Methode stellt so eine sinnvolle Erweiterung der perioperativen Diagnostik bei kardialen Shunt-Verschlüssen dar. Weiterhin ist durch den ergänzenden Einsatz im Herzkatheterlabor neben der Shunt-Diagnostik auch eine schnelle und zuverlässige Bestimmung des Blutflusses möglich. Hierdurch ist eine Verkürzung der Untersuchungszeit möglich; aufwendige Blutprobenentnahmen und -analysen können reduziert werden. Ergänzend steht mit den zentralen Kreislaufvolumina diagnostisch ein zuverlässiges Maß zur Beurteilung der Herzfunktion zur Verfügung [HEGGLINET AL. (1962)].

Im Bereich der Intensivmedizin bietet das von uns vorgestellte Verfahren erstmals die Möglichkeit eines kontinuierlichen Monitorings von Kreislaufvolumina und Blutfluß auch bei Patienten mit Links-Rechts-Shunt. Dazu wird prinzipiell nur ein aortaler Fiberoptik-Thermistor-Katheter benötigt, der über eine femoralarterielle Katheterschleuse in die Aorta eingeführt wird. Die Katheterschleuse stellt hierbei nur eine geringe zusätzliche Invasivität dar, da sie zur standardmäßigen arteriellen Blutdruckmessung verwendet werden kann, so daß auf einen Zugang über eine Art. radialis verzichtet werden kann. Besonders bei Neu- oder Frühgeborenen ist das vorgestellte Verfahren von großem Interesse, da bei diesen Patienten häufig noch ein persistierender Ductus arteriosus (*PDA*) besteht, der im Sinne eines Links-Rechts-Shunt aufzufassen ist. Anstelle eines arteriellen Zugangs über eine Art. femoralis ergibt sich bei diesen kleinen Patienten eine alternative Zugangsmöglichkeit über die noch persistierende Nabelarterie. Zur Zeit stehen für solche Anwendungen bereits kombinierte 3F-Fiberoptik-Thermistor-Katheter zur Verfügung. Im Vergleich zu zentralem Venendruck und pulmonalkapillärem Verschußdruck (bei Säuglingen meist nicht meßbar), stehen mit den Kreislaufvolumina adäquatere Parameter zur intensivmedizinischen Therapiesteuerung zur Verfügung [CALVIN ET AL. (1981), SHIPPY ET AL. (1984), LICHTWARCK-ASCHOFF ET AL. (1992)].

5.5.2 *Weiterentwicklung der Methodik*

Durch technische Weiterentwicklung der in dieser Arbeit verwendeten Meßgeräte, steht mit dem COLD Z-021 System [PULSION MEDIZINTECHNIK, MÜNCHEN] bereits ein kommerziell erhältliches Meßsystem zur Verfügung, dessen Größe und Handhabung einem normalen

HZV-Computer entspricht. Eine weitere Vergrößerung der Rechenleistung dieses Gerätes ermöglicht die Integration der von uns entwickelten Software, so daß eine Kurvenanalyse „*on-line*“ durchgeführt werden kann. Die Untersuchungsergebnisse stehen damit direkt zur weiteren Therapieplanung zur Verfügung.

Ferner ist die Weiterentwicklung der kompartmentellen Analyse zur Quantifizierung auch von Rechts-Links-Shunts möglich. Bei der transpulmonalen Indikatorverdünnungstechnik fließt der Indikator nach rechtsatrialer Injektion parallel durch den Shunt und die Lunge, so daß in der Aorta eine Summation aus beiden Primärkurven erscheint. Der Shunt-Anteil trifft dabei durch die kürzere Passagestrecke vor dem pulmonalen Anteil in der Aorta ein. Die pulmonalarterielle und aortale Indikatorverdünnungskurve sind hier durch eine zweikompartimentelle Transportfunktion miteinander verbunden, wobei das schnellere Kompartiment den Shunt, das langsamere die pulmonale Durchblutung charakterisiert. Eine Shunt-Quantifizierung wäre sowohl mittels Thermodilution als auch mittels Farbstoffverdünnungstechnik denkbar. Durch die Entfaltung von pulmonalarterieller und aortaler Termodilutionskurve mit einer zweikompartimentellen Transportfunktion könnte die Unterscheidung zwischen Shunt- und Lungenkompartiment gelingen. Bei der Farbstoffverdünnungstechnik wäre eine aufwendigere Verknüpfung von Shunt-, Lungen- und den beiden Körperkompartimenten für eine ausreichende Beschreibung mittels Rezirkulationsmodell nötig. Damit wäre jedoch auch bei dieser Patientengruppe eine zuverlässige Shunt-, HZV- und Kreislaufvolumenbestimmung möglich.

6 Zusammenfassung

Die Doppelindikator-dilution gilt als Routineverfahren im Bereich des hämodynamischen Monitorings. Bei Patienten mit Kreislauf-Shunt war eine Anwendung dieser Methode jedoch bislang nicht möglich, da die herkömmlichen Auswertungsverfahren keine zuverlässige Abgrenzung der frühen Shunt-Rezirkulation erlaubten.

Ziel dieser Arbeit war die Entwicklung von Algorithmen, die eine Charakterisierung der Primärkurve und des Rezirkulationsanteils von Indikator-Verdünnungskurven bei Patienten mit Links-Rechts-Shunt ermöglichen. Methodisch wurde hierzu die transpulmonale Doppelindikator-dilutionstechnik angewandt. Nach rechts-atrialer Injektion eines eisgekühlten ICG-Bolus erfolgte die simultane Registrierung einer pulmonalarteriellen und aortalen Thermodilutionskurve sowie einer aortalen Farbstoffverdünnungskurve, die mittels fiberoptischer Meßtechnik intravasal verzögerungsfrei aufgezeichnet wurden. Die Auswertung der Indikatorverdünnungskurven erfolgte mit einem neuentwickelten mathematischen Modell, das auf einem systemanalytischen Ansatz beruht. Durch diese sog. kompartmentelle Analyse war es möglich eine Kreislauftransportfunktion zu ermitteln, die die Passage des Indikators durch verschiedene, unterschiedlich schnelle Kompartimente charakterisiert. Die genaue Erfassung der Kompartimente ermöglicht 1. eine zuverlässige Rezirkulationsabgrenzung der Primärkurve zur HZV-Bestimmung 2. die Quantifizierung eines Kreislauf-Shunts aus dem Shunt-assoziierten Kreislaufkompartiment, 3. die Berechnung des totalen zirkulierenden Blutvolumens (*TBV*) aus der Körpertransportfunktion des Farbstoffs und 4. die Berechnung der zentralen Kreislaufvolumina und des extravaskulären Lungenwassers (*EVLW*), durch die Verwendung der transpulmonalen Doppelindikatorverdünnungstechnik.

Zur Validierung dieses mathematischen Ansatzes wurde ein Kreislaufmodell konzipiert, das die Simulation verschiedener Fluß- und Shunt-Verhältnisse ermöglichte. Als Referenzverfahren wurden zwei elektromagnetische Flußmesser eingesetzt. In diesem in vitro-Modell konnte die Zuverlässigkeit der kompartmentellen Analyse sowohl zur HZV-Bestimmung, als auch zur Shunt-Quantifizierung aus Thermodilutions- und Farbstoffverdünnungskurven bestätigt werden. Die Farbstoffverdünnungstechnik zeigte dabei jedoch eine systematische Überschätzung gegenüber der EMF-Referenz, die auf methodische Ursachen zurückzuführen ist. Aufgrund der ausgezeichneten Korrelation zwischen den beiden Methoden wäre eine nachträgliche Korrektur dieses Fehlers theoretisch möglich.

Bei der Untersuchung von 52 Patienten diente das Ficksche Prinzip als Standardreferenzverfahren. Bei Patienten ohne Kreislauf-Shunt zeigte die HZV-Bestimmung mittels Thermodilution eine gute Übereinstimmung mit dem Fickschen Prinzip (mittlere Abweichung = 0,4%). Bei Patienten mit Kreislauf-Shunt war eine valide Abgrenzung der primären Thermodilutionskurve durch monoexponentielle Extrapolation jedoch nicht möglich (mittlere

Abweichung: pulmonal = -16.1% und aortal = -34.3%). Erst nach kompartmenteller Analyse der Thermodilutionskurven zeigte sich hier eine vergleichbar gute Übereinstimmung mit dem Fickschen Prinzip (mittlere Abweichung: pulmonalarteriell = 0.5% und aortal = -8.2%). Die Quantifizierung eines Links-Rechts-Shunt gelang mittels kompartmenteller Analyse der Thermodilutionskurven nicht, da aufgrund von Rezirkulationsüberlagerungen keine eindeutige Zuordnung eines Kältekompartiments zum Kreislauf-Shunt möglich war.

Die HZV-Bestimmung mittels intravasaler Farbstoffverdünnungstechnik zeigte eine systematische Unterschätzung zum Thermodilutions-HZV von 23.0% und entsprechend auch zum Fickschen Prinzip. Im Gegensatz zur Thermodilution war bei Patienten mit Kreislauf-Shunt durch die stochastische Analyse der Farbstoffverdünnungskurven eine eindeutige Charakterisierung eines Shunt-bedingten schnellen Kreislaufkompartiments möglich. Die aus diesem schnellen Kreislaufkompartiment berechneten Shunt-Verhältnisse zeigten eine gute Übereinstimmung mit dem Fickschen Prinzip ($r = 0.93$, $SD = 0.13$).

Das aus der Körpertransportfunktion des Farbstoffs berechnete *TBV* zeigte sowohl bei erwachsenen Patienten, als auch bei kleinen Kindern, einen linearen Zusammenhang zum Körpergewicht (*KG*). Das *TBV* lag hier bei 52.1 ± 5.3 ml/kg. Im Gegensatz dazu zeigten die zentralen Kreislaufvolumina einen nichtlinearen Zusammenhang mit dem Körpergewicht, der sich am besten durch eine Potenzfunktion beschreiben lässt. Für das zentrale Blutvolumen ergibt sich $ZBV = 20.36 \cdot KG^{0.80}$ und für das extravaskuläre Lungenwasser $EVLW = 11.65 \cdot KG^{0.80}$. Eine Normierung der zentralen Kreislaufvolumina ist erst ab einem Körpergewicht von 25 kg möglich. Die normierten Werte lagen bei $ZTV = 14.4$ ml/kg, $ZBV = 10.2$ ml/kg und $EVLW = 4.2$ ml/kg. Bei kleineren Kinder (< 25 kg) ergeben sich für alle drei zentralen Kreislaufvolumina relativ höhere Normalwerte.

Durch die kompartmentelle Analyse von Indikatorverdünnungskurven ist die Berechnung der Kreislaufvolumina auch bei Patienten mit Shunt möglich. Bei den untersuchten, nicht kreislaufinsuffizienten Patienten mit Links-Rechts-Shunt zeigten sich keine Abweichungen der Kreislaufvolumina von den Vergleichswerten der Patienten ohne Shunt. Im Gegensatz dazu war bei fünf untersuchten Patienten mit pulmonaler Hypertension und ohne Kreislauf-Shunt sowohl ein erhöhtes *ZBV* und *TBV*, als auch ein erhöhtes *EVLW* zu beobachten.

Das in dieser Arbeit vorgestellte Auswertungsverfahren der transpulmonalen Doppelindikator-dilution stellt eine Erweiterung der Thermodilutionstechnik dar und ermöglicht eine schnelle und zuverlässige Kreislauf- und Shunt-Diagnostik. Darüber hinaus erlaubt es auch bei Patienten mit Links-Rechts-Shunt ein perioperatives- und intensivmedizinisches Monitoring von Herzzeitvolumen sowie *TBV*, *ZBV* und *EVLW*.

7 Anhang

7.1 Linearität und Genauigkeit der Meßsysteme

Die HZV-Bestimmung aus Indikatorverdünnungskurven setzt eine ausreichende Linearität und Genauigkeit des verwendeten Meßsystems bei der Indikatorregistrierung voraus. Zur Überprüfung dieser Voraussetzung wurden zwei weite Modellversuche konzipiert, die eine Beurteilung von Linearität und Meßgenauigkeit der Temperatur- und Farbstoffmessungen erlauben.

7.1.1 Temperaturmessung

Die Überprüfung von Linearität und Meßgenauigkeit bei der Temperaturregistrierung erfolgte im Wasserreservoir eines Hypothermiegerätes (N 4 R, HAAKE, KARLSRUHE), das zur Regulierung der Bluttemperatur in Verbindung mit Herz-Lungen-Maschinen verwendet wird. Es wurden damit 8 Wasserbad-Temperaturen zwischen 36° und 37.4 °C ($\Delta T = 0.2$ °C) simuliert, die durch ein Doppel-Digitalthermometer (CTM-205, TERUMO, JAPAN) überprüft wurden. In dem durchströmten Flüssigkeitsreservoir (Volumen ca. 5 l) wurden die untersuchten Thermodilutions-Katheter zusammen mit den zwei Thermometer-Sonden in einem Bündel (Durchmesser in Höhe der Thermistoren ca. 5 cm), zentral plziert. Die Temperaturen konnten im Bereich von ± 0.02 °C konstant gehalten werden. Bei jeder eingestellten Wasserbadtemperatur wurde bei den Thermistoren sowohl die eigentlichen Thermistor-Widerstände mit einem digitalen Widerstandsmeßgerät (85 MULTIMETER, JOHN FLUKE, EVERETT, WASHINGTON; Meßgenauigkeit 10 Ω) bestimmt, als auch in Verbindung mit dem IVC 3 die resultierende Temperatur gemessen (Meßgenauigkeit $\frac{1}{4}$ °C).

7.1.1.1 Linearität der Temperaturmessung

Für die Messung des Herzzeitvolumens mittels Thermodilution ist insbesondere die relative Temperaturänderung und damit die Linearität der Katheter von entscheidender Bedeutung. Der Industriestandard für Thermistoren, die zur HZV-Messung verwendet werden ist die sogenannte „Edwards-Norm“. Hiernach sollte der Thermistor bei einer Umgebungstemperatur von 37 °C einen Widerstand von 14.004 k Ω besitzen, der bei Temperaturerhöhung um 520 $\Omega/^\circ\text{C}$ ab, bzw. bei Erwärmung ebenso zunimmt. Es wurden insgesamt 41 Thermistorkatheter untersucht, ohne daß systematische Unterschiede zwischen den zehn 5F, den einundzwanzig 7F Thermodilutions- und den zehn Faseroptik-Thermistor-Kathetern auftraten. Die Ergebnisse sollen daher für alle untersuchten Katheter gemeinsam besprochen werden.

Die drei unterschiedlichen Thermistorkatheter zeigten mit einer mittleren Widerstandsänderung von $516.24 \Omega \pm 33.75 \Omega$ ($VK = 6.5\%$) nur geringe Abweichungen von der Edwards

Norm (Abb. 47). Für die Messung von Temperaturänderungen ergibt sich daraus eine mittlere Abweichung von -0.7% , sowie eine Variabilität von 6.5% (Abb. 48). Der 2 SD-Vertrauensbereich für eine Temperaturänderung von $1\text{ }^{\circ}\text{C}$ liegt damit zwischen $0.862\text{ }^{\circ}\text{C}$ und $1.124\text{ }^{\circ}\text{C}$. Da die Variabilität zwischen den einzelnen Thermistoren bei der relativen Temperaturmessung zu unterschiedlichen Größen der registrierten Thermodilutionskurven führt, ist folglich auch das daraus berechnete HZV dieser Variabilität ausgesetzt. Die Korrelationskoeffizienten der einzelnen Thermistoren lagen zwischen $r = 0.988$ und $r = 0.9996$ ($r = 0.998$) und spiegelten damit exzellente Linearitätseigenschaften wieder.

7.1.1.2 Meßgenauigkeit bei der Temperaturmessung

Neben der Registrierung der eigentlichen Thermodilutionskurve dienen die Thermistoren auch zur Messung der Bluttemperatur, die zur Bestimmung der applizierten Indikatormenge benötigt wird (vgl. 2.1.2.2). Hierdurch können wiederum katheterspezifische Abweichungen auftreten, die damit auch das gemessene HZV beeinflussen. Der Widerstand des Thermistors (R_{Temp}) betrug bei $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ Umgebungstemperatur im Mittel $13.90\text{ k}\Omega \pm 0.82\text{ k}\Omega$ ($VK = 5.9\%$; Abb. 47). Die Abweichung von der „Edwards-Norm“ kann jedoch durch den katheterspezifischen Kalibrierwiderstand teilweise reduziert werden.

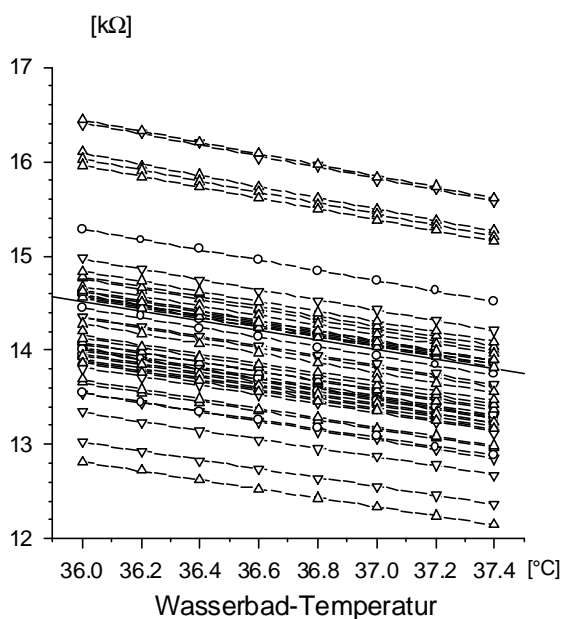


Abb. 47: Widerstände (R_{Temp}) der verwendeten Katheter-Thermistoren (Fiberoptik- (.), 5F (&) und 7F (\$) Thermodilutions-Katheter) bei verschiedenen Umgebungstemperaturen. Darstellung der katheterspezifischen Regressionsgeraden (---) im Vergleich zur sog. Edwards-Norm (—). Die Katheter zeigten eine ausreichende Linearität, jedoch erhebliche Streuungen in der Meßgenauigkeit.

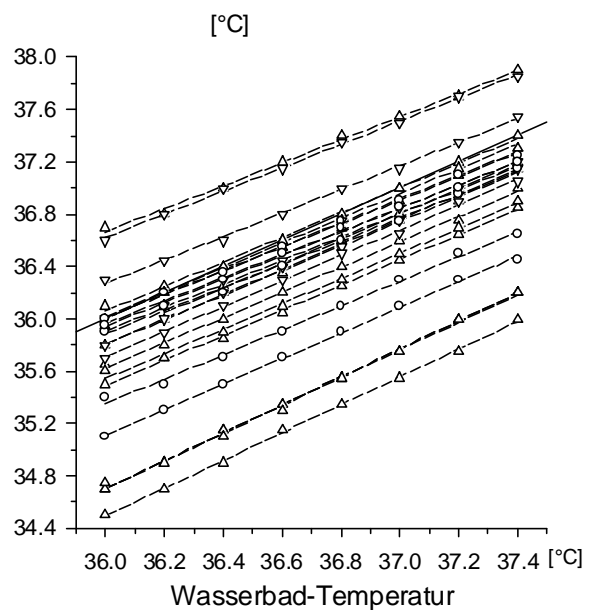


Abb. 48: Aus den Widerständen in Abb. 47 resultierende Temperatur die mittels IVC 3 gemessen wurde. Darstellung der katheterspezifischen Regressionsgeraden (---) und der Identität (—). Durch den katheterspezifischen Kalibrierwiderstand ist eine verringerte Streuung der Meßgenauigkeit, bei ausreichender Linearität der Katheter, zu beobachten.

Für die Temperaturmessung bei 37 °C ergibt sich unter Berücksichtigung des katheterspezifischen Kalibrierwiderstands entsprechend eine mittlere Abweichung von lediglich -0.3 °C bei einer Variabilität von ± 1.13 °C ($VK = 3.1\%$; *Abb. 48*). Bei einer Temperatur von 37 °C liegt der 2 SD-Vertrauensbereich zwischen 34.48 °C und 38.92 °C. Bei einer Injektattemperatur von 8 °C führt eine Fehleinschätzung der Bluttemperatur um 1 °C bereits zu einer HZV-Abweichung von 3.5%. Zur Minimierung dieses zufälligen Fehlers wurde deshalb bei der vorliegenden Untersuchung eine katheterspezifische Korrektur der gemessenen Bluttemperatur durchgeführt.

7.1.2 Farbstoffmessung

Die Farbstoffmessungen mittels Fiberoptikkathetern wurden in humanem Blut mittels einer ICG-Verdünnungsreihe untersucht. Aus Erythrozytenkonzentrat und Frischplasma wurde ein Blutpool hergestellt, dessen Hämatokrit 40% betrug; das Gesamteiweiß lag bei 5.5 g/dl. Der Farbstoff ICG wurde nach Herstellerangaben mit Aqua destillata auf eine Endkonzentration von 1.25 mg/ml ($ICG_{1.25}$) verdünnt. Es wurden insgesamt 14 Blutproben á 50 ml in 200ml-Braunglas-Flaschen pipetiert, deren ICG-Konzentrationen ($c_{ICG\ Pip}$) zwischen 0 und 50 mg/l lagen (*Tab. 7*). Die Farbstoffkonzentration der Proben wurde mittels Spektralphotometer (MR 3000, MILTONROY, USA) überprüft ($c_{ICG\ Photo}$).

Tabelle 7: Pipettierschemazu ICG-Verdünnungsreihe

ProbenNr.	Ref	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	
ICG_{1.25}	[ml]	0.0	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8	1.0	1.2	1.4	1.6	1.8	2.0
hum. Blut	[ml]	50.0	49.9	49.8	49.3	49.6	49.5	49.4	49.3	49.2	49.0	48.8	48.6	48.4	48.2	48.0
ges. Vol.	[ml]	50.0	50.0	50.0	50.0	50.0	50.0	50.0	50.0	50.0	50.0	50.0	50.0	50.0	50.0	50.0
c_{ICG Pip}	[mg/l]	0.0	2.5	5	7.5	10	12.5	15	17.5	20	25	30	35	40	45	50
c_{ICG Photo}	[mg/l]	0.0	2.0	4.3	6.7	9.5	12.4	14.9	17.6	20.8	25.8	30.8	34.2	40.7	46.3	48.0

Zur Messung befanden sich die Braunglasflaschen in einer selbstkonstruierten Meßbox (*Abb. 49*), in der sie zur Lichtabschirmung durch schwarzen Photokarton voneinander getrennt wurden. Im Deckel der Meßbox befinden sich 8 cm lange Aluminiumhülsen, die den Katheter in der Mitte der jeweiligen Probe so fixierten, daß ein Wand oder Luftkontakt der Fiberoptikfasern ausgeschlossen war. Da die Erythrozyten in stehendem Blut sedimentieren, wurde die Meßbox auf einem Schüttler (MTS 4, IKA-WERK, STAUFEN) befestigt, der sich mit 100 U/min bewegte. Zur Farbstoffmessung waren die Fiberoptikkatheter an o.g. IVH 5 angeschlossen, über das die Aufzeichnung der Meßwerte durch einen PC erfolgte. Die Farbstoffkonzentrationen wurden mittels selbstentwickelter Software aus den gespeicherten Meßwerten berechnet.

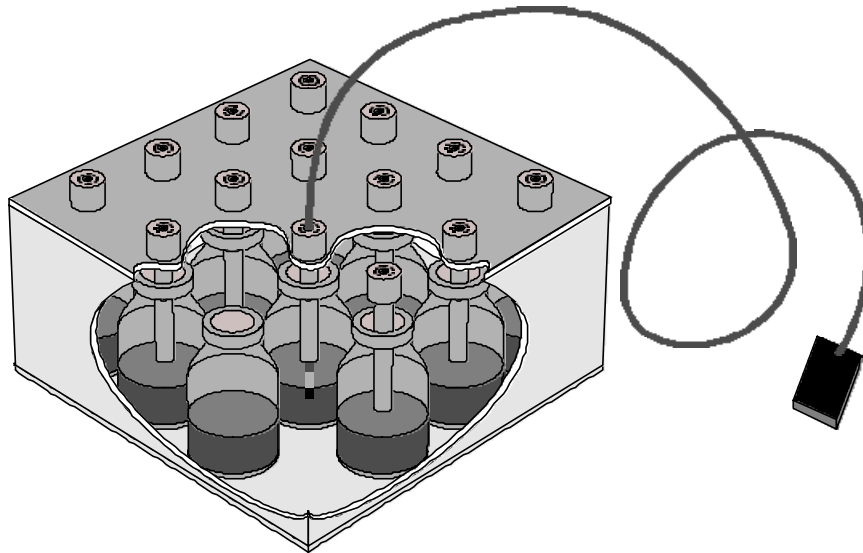


Abb. 49: Meßbox mit 200ml-Braunglas-Fläschchen in denen sich die ICG-Blutproben der Farbstoffverdünnungsreihe befanden. Durch Führungshülsen im Deckel der Meßbox konnten die Fiberoptikkatheter ohne Wandkontakt in der ICG-Blut-Probe plaziert werden. Um eine Sedimentation der Erythrozyten zu verhindern wurde die Meßbox mit 100 U/mingeschüttelt.

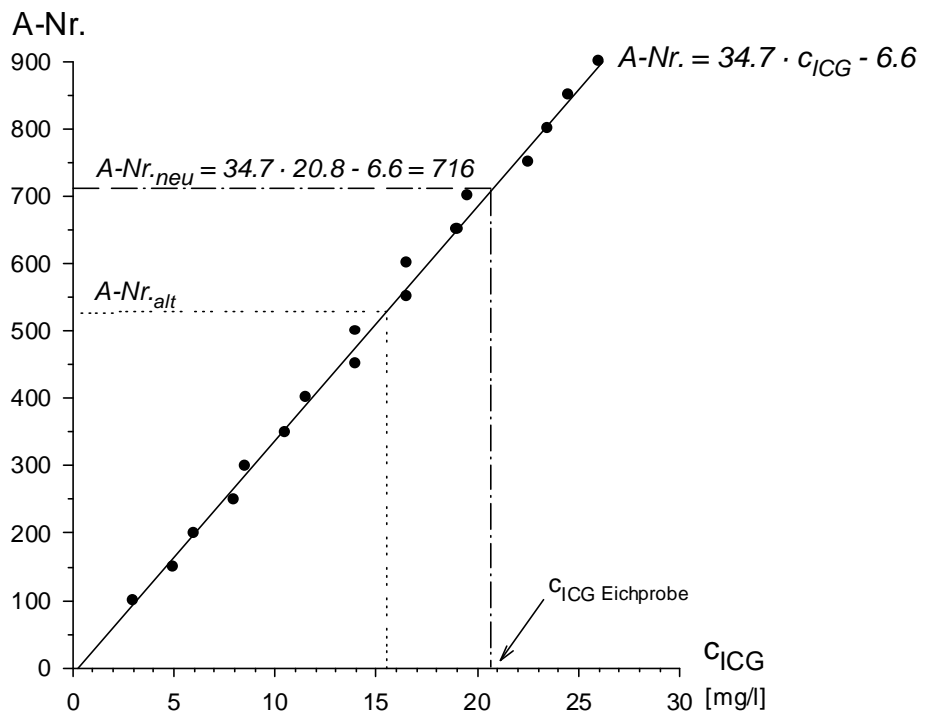


Abb. 50: Eichgerade zur Bestimmung des katheterspezifischen Verstärkungsfaktors ($A-Nr.$). Der gemessene Fiberoptikkatheter befindet sich in einer ICG-Blut-Eichprobe mit einer Konzentration von 20.8 mg/l ($c_{ICG} \text{ Eichprobe}$). Durch Vergrößerung des Verstärkungsfaktors erhöhten sich ebenso die gemessene ICG-Konzentrationen. Aus der resultierenden Regressionsgeraden wurde der neue Verstärkungsfaktor ($A-Nr. \text{ neu}$) ermittelt.

7.1.2.1 Vorkalibration der Fiberoptikkatheter

Um Unterschiede zwischen den lichtleitenden Eigenschaften der untersuchten Katheter auszu-schließen, wurden alle Katheter zuvor an zwei Eichpunkten kalibriert. Als erster Eichpunkt wurde die Referenzprobe mit farbstofflosem Blut gewählt, in der der Farbstoff-Nullpunkt des jeweiligen Katheters eingestellt wurde. Als zweiter Eichpunkt wurde Probe 8 ($c_{ICG} = 20.8$ mg/l) gewählt, in der sich der Fiberoptikkatheter während der Kalibrierung befand. Am IVH 5 wurde der Verstärkungsfaktor ($A-Nr.$) in 50er Schritten von 0 bis 900 erhöht und das Meß-signal digital aufgezeichnet. Da sich der Verstärkungsfaktor des Meßgerätes linear verhält, kann so aus den ermittelten Meßdaten eine katheterspezifische Regressionsgerade aufgestellt werden (Abb.50). Mit Kenntnis der spektralphotometrisch verifizierten ICG-Konzentration der Probe wurde die katheterspezifische $A-Nr.$ aus der Regressionsgradengleichung bestimmt.

7.1.2.2 Linearität der Farbstoffmessung

Unter Vorgabe der neuermittelten katheterspezifischen $A-Nr_{neu}$ wurde zunächst bei jedem Fiberoptikkatheter ein Abgleich des Nullpunktes in der Referenzprobe durchgeführt. Danach folgte die Messung der einzelnen Proben der ICG-Verdünnungsreihe. Der jeweils untersuchte Katheter wurde in der ersten Probe plaziert, dort ca. 5 s zur Messung belassen, wieder herausgezogen, mit Aqua destillata gereinigt und in die nächste Probe gesetzt. Dieser Vorgang wurde bis zur letzten Probe wiederholt, wobei als Abschluß abermals die Referenz erfaßt wurde. Es erfolgte eine fortlaufende digitale Registrierung während aller Messungen eines Katheters. Aus den Meßdaten jeder Probe wurde nach Mittelwertbildung die fiberoptisch gemessene ICG-Konzentration ($c_{ICGIVH5}$) bestimmt; eine Referenzmessung erfolgte mittels Spektralphotometer ($c_{ICGPhoto}$).

Nach der Zweipunkt-Vorkalibrierung, zeigten alle neun untersuchten Fiberoptik-Katheter gute Linearitätseigenschaften bis zu Farbstoffkonzentrationen von 50 mg/l. Bei einer Konzentration größer als 35 mg/l läßt sich jedoch ein geringe Zunahme der Streuung und eine leichte Unterschätzung der Farbstoffkonzentration erkennen (Abb. 51). Im Mittel zeigte die fiberoptisch gemessenen Farbstoffkonzentration eine mittlere Abweichung von -0.1% gegenüber der photometrischen Referenz, die Streuung lag bei 6.9%. Die Korrelationskoeffizienten als Maß für die Linearität lagen zwischen $r = 0.990$ und $r = 0.999$ ($r = 0.997$). Bei der Überprüfung einer Stichprobe von Kathetern die am Patienten eingesetzt wurden, zeigte sich eine Zunahme der mittlere Abweichung auf $8.6\% \pm 9.4\%$, die Linearität wurde jedoch nicht beeinträchtigt.

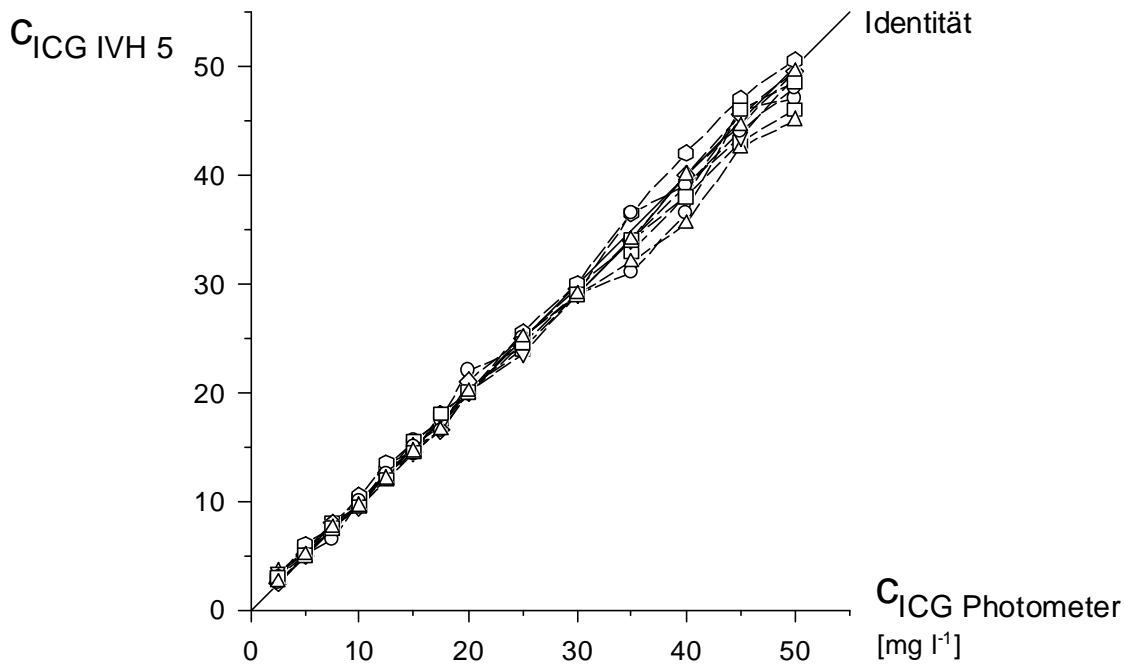


Abb. 51: ICG Bestimmung in Blutproben mit verschiedenen ICG Konzentration. Spektralphotometrische Messung ($C_{ICG Photo}$) versus fiberoptische Messung ($C_{ICG IVH 4}$). Methodenabweichung und Korrelation ($r = 0.997$) von 9 Fiberoptikkathetern (Symbole, --) und Identität (—). Die Katheter zeigten eine gute Linearität und Meßgenauigkeit.

7.1.2.3 Qualitätsverlust der Fiberoptikkatheter

Die Lichtleit-Qualität der Katheter kann sowohl durch mechanische Beanspruchung bei der Untersuchung und bei der Reinigung der Katheter, als auch durch thermische Belastung bei der Sterilisation beeinflusst werden. Bei der Überprüfung einer Stichprobe von 10 am Patienten eingesetzten Kathetern, zeigte sich im Verlauf drei aufeinanderfolgender Untersuchungen eine leichte Abnahme der optischen Leitfähigkeit. Auffällig war, daß der vom Hersteller angegebene Verstärkungsfaktor bei allen Kathetern systematisch größer war, als der durch nachträgliche Kalibration bestimmte Verstärkungsfaktor. Bei Verwendung dieser Werksangabe wäre eine deutlich größere Farbstoffverdünnungskurve zu erwarten, folglich wäre das berechnete HZV deutlich kleiner. Bei der vorliegenden Untersuchung wurden deshalb nur von uns nachkalibrierte Katheter verwendet. In Anbetracht der - auch bei sorgfältiger in vitro Kalibration - systematischen HZV Unterschätzung der Farbstoffverdünnungstechnik, wird bei Verwendung der Werksangabe für die Verstärkungsfaktoren dieser Fehler noch verstärkt. Die Abnahme der optischen Leitfähigkeit, die im Verlauf von vier Kalibrationen (drei Untersuchungen) beobachtet wurde, lag im Mittel bei 2%. Durch eine Erhöhung des Verstärkungsfaktors am Meßgerät konnte dieser Qualitätsverlust ausgeglichen werden (Abb. 52).

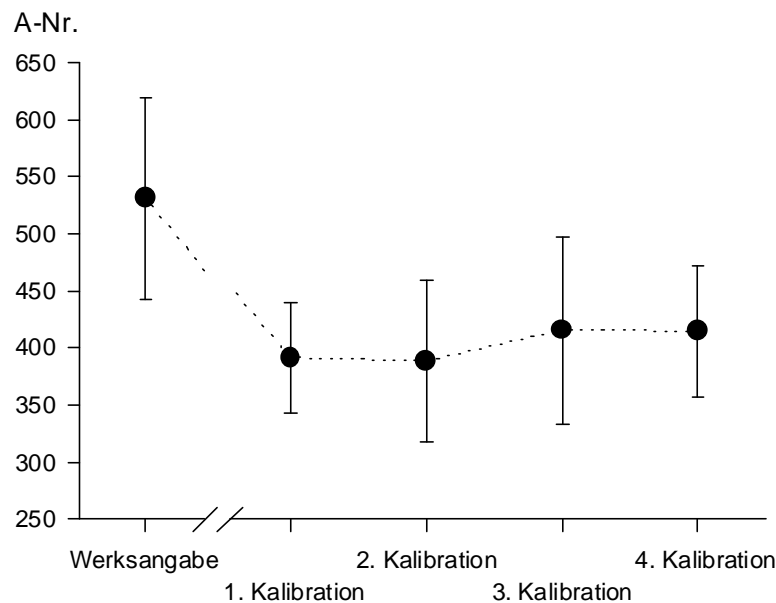


Abb. 52: Einstellung des Verstärkungsfaktors (*A-Nr.*) am IVH 5 nach Werksangabe im Vergleich zur *A-Nr.* nach erneuter Kalibration am Beispiel von 10 Faseroptik-Thermistorkathetern. Darstellung des Verlaufs der *A-Nr.* über mehrere Kalibrationen, zwischen denen die Katheter am Patienten eingesetzt wurden. Die Zunahme des Verstärkungsfaktors spiegelt die Abnahme der optischen Leitfähigkeit der Faseroptikfasern wider. *MW* (!) und *SD* (I).

7.2 Ansprechverhalten der Thermistoren

Theoretisch betrachtet führt ein langsames Ansprechverhalten eines Thermistors (größere Zeitkonstante τ) zu einer längeren *mtt* der Primärkurve, die jedoch eine geringere Amplitude aufweist, so daß die Kurvenfläche und damit das berechnete HZV unverändert bleibt. In praxi führt eine längere Zeitkonstante des Thermistors jedoch zu einer schlechteren Abgrenzbarkeit der Primärkurve gegenüber der Kältereizirkulation, wodurch bei der Standardextrapolation der Primärkurve eine Überschätzung der Kurvenfläche und damit eine Unterschätzung des HZV resultiert.

In einem weiteren Modellversuch konnten die Zeitkonstanten der verwendeten Katheter bestimmt werden. Hierzu wurden in zwei Hypothermiegeräten (N 4 R, HAAKE, KARLSRUHE) eine Temperaturdifferenz von 30 °C eingestellt und mittels externem Thermometer (CTM-205, TERUMO, JAPAN) kontrolliert. Zur Messung des Ansprechverhaltens wurden die Thermistoren über eine stabilisierte Meßspannung mit einem hochempfindlichen Spannungsmesser verbunden, der via A-D Wandler eine digitale Registrierung der Daten mit einer Frequenz von 100 Hz erlaubte (TURBO LAB, STEMMLER-ELEKTRONIK, DEUTSCHLAND). Nach Abkühlung eines Thermistors im 10 °C kalten Wasserreservoir wurde der Thermistor manuell (unter 0.5 s) in das 40 °C warme Wasserreservoir gesetzt. Dabei erfolgte eine automatische Registrie-

rung der Thermistor-bedingten Spannungsänderung. Zur Darstellung der katheterspezifischen Kennlinien wurden aus den registrierten Digital-Werten die zugehörigen Temperaturen berechnet.

Abbildung 53 zeigt die aus 5 Messungen gemittelten Kennlinien des aortalen 4F Faseroptik-Thermistor-Katheters ($t = 0.45\text{ s}$) und der pulmonalarteriellen 5F und 7F Thermodilutions-Katheter ($t = 0.58\text{ s}$ bzw. $t = 0.90\text{ s}$). Die Zeitkonstante τ bezeichnet hierbei die Zeit, die der Thermistor benötigt um 63.2% der maximalen Temperaturdifferenz zu detektieren.

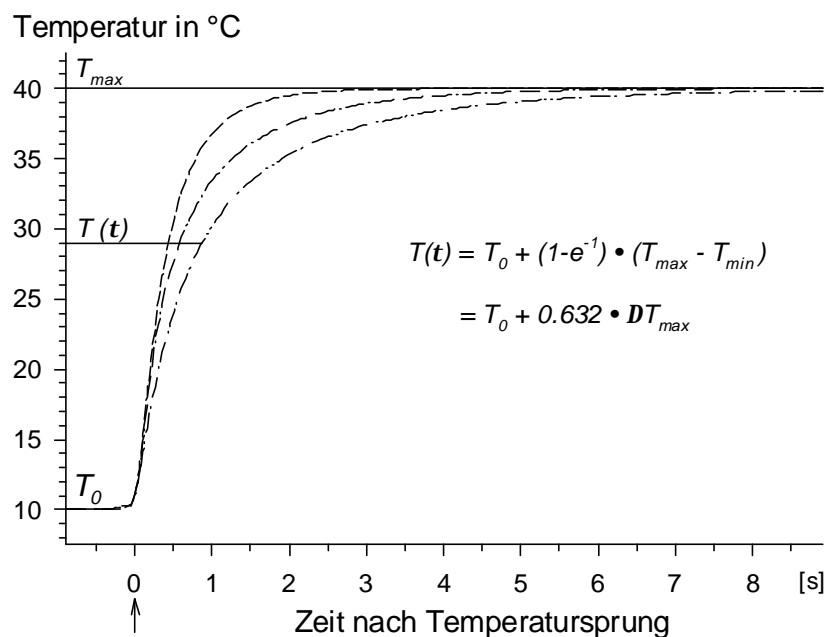


Abb. 53: Thermistor-Ansprechverhalten der verwendeten 7F- (— · —), 5F- (— · —) und Faseroptik - Thermistor-katheter (—). Je Kathetermodell wurden 5 Temperatursprünge von $\Delta T_{max} = 30^\circ\text{C}$ simuliert und digital aufgezeichnet. Zur Darstellung kommen für jedes Kathetermodell daraus gemittelte Kennlinien.

7.3 Grenzwertberechnung Shunt-kontaminierter Thermodilutionskurven

Für die Flußbestimmung mittels Bolusinjektion einer Indikatormenge m_0 gilt nach Gl. 13 (S. 6):

$$\dot{Q}_p = \frac{m_0}{AUC_{Prim}} \quad (65)$$

wobei AUC_{Prim} die rezirkulationsfreie Fläche unter der Primärkurve repräsentiert (Abb. 54).

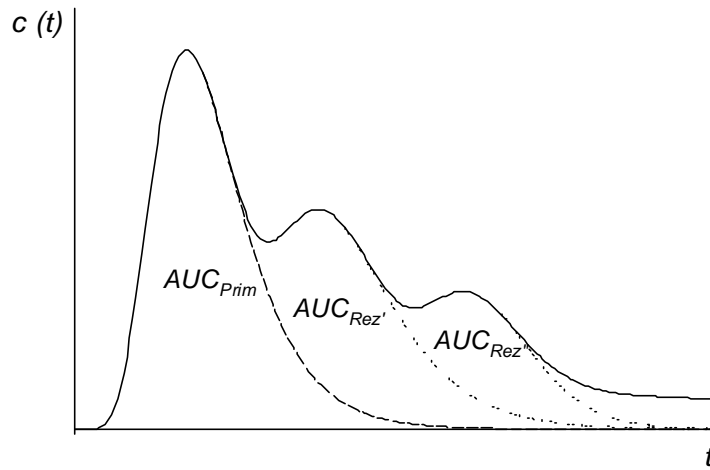


Abb. 54: Primäre Indikatorverdünnungskurve (AUC_{Prim} , $---$) an die sich mehrere Rezirkulationen des Indikators anschließen ($AUC_{Rez'}$, $AUC_{Rez''}$, \dots). Bei einer unvollständigen Abgrenzung der Rezirkulationen kommt es zu einer Überschätzung der Primärkurve (AUC_{Prim}) und damit zu einer Unterschätzung des berechneten HZV.

Bei einem Links-Rechts-Shunt gilt für die erstmalig in die pulmonale Strombahn rezirkulierende Fraktion ($m_{0\text{Rez}'}$) der ursprünglichen Injektionsmenge m_0 :

$$m_{0\text{Rez}'} = \frac{\dot{Q}_{Shunt}}{\dot{Q}_p} \cdot m_0 = \frac{\dot{Q}_p - \dot{Q}_s}{\dot{Q}_p} \cdot m_0 \quad (66)$$

Da der pulmonale Fluß \dot{Q}_p analog zu Gleichung 65 auch auf der Basis der rezirkulierenden Indikatormenge berechnet werden kann, ergibt sich unter der Annahme, daß die Fläche unter der Rezirkulationskurve $AUC_{Rez'}$ (Abb. 54) nicht durch eine zusätzliche systemische Rezirkulation kontaminiert wird:

$$\frac{m_{0\text{Rez}'}}{AUC_{Rez'}} = \dot{Q}_p = \frac{\dot{Q}_p - \dot{Q}_s}{AUC_{Rez'}} \cdot m_0 \quad (67)$$

$$\Leftrightarrow \frac{AUC_{Rez'}}{m_0} = \frac{\dot{Q}_p - \dot{Q}_s}{\dot{Q}_p^2} \quad (68)$$

Wenn diese Shunt-bedingte Indikatorrezirkulation bei der Ermittlung der Fläche unter der Indikatorverdünnungskurve (AUC) nicht erfolgreich abgegrenzt werden kann, kommt es zu einer Summation der beiden Kurvenflächen, so daß für den so (fälschlicherweise) errechneten Fluß \dot{Q}' gilt:

$$\dot{Q}' = \frac{m_0}{AUC_{Prim} + AUC_{Rez'}} \quad (69)$$

$$\Leftrightarrow \frac{1}{\dot{Q}'} = \frac{AUC_{Prim}}{m_0} + \frac{AUC_{Rez'}}{m_0} \quad (70)$$

In diesen Term lassen sich nun die *Gleichungen 65* und *68* einsetzen, so ergibt sich für den Shuntkontaminierten Fluß \dot{Q}' :

$$\frac{1}{\dot{Q}'} = \frac{1}{\dot{Q}_p} + \frac{\dot{Q}_p - \dot{Q}_s}{\dot{Q}_p^2} = \frac{2 \cdot \dot{Q}_p - \dot{Q}_s}{\dot{Q}_p^2} \quad (71)$$

$$\Leftrightarrow \dot{Q}' = \frac{\dot{Q}_p^2}{2 \cdot \dot{Q}_p - \dot{Q}_s} \quad (72)$$

Für eine zweite Shuntrezirkulation läßt sich analog zur ersten Shuntrezirkulation (vgl. *Gl. 67*) eine Injektionsmenge $m_{0\text{ Rez}''}$ als diejenige Fraktion der Injektionsmenge $m_{0\text{ Rez}'}$ der ersten Shunt-Rezirkulation betrachten, die abermals durch den Links-Rechts-Shunt in die pulmonale Strombahn gelangt.

$$\frac{m_{0\text{ Rez}''}}{AUC_{Rez''}} = \dot{Q}_p = \frac{\frac{\dot{Q}_p - \dot{Q}_s}{\dot{Q}_p} \cdot m_{0\text{ Rez}'}}{AUC_{Rez''}} \quad (73)$$

Durch einsetzen von *Gleichung 66* ergibt sich:

$$\dot{Q}_p = \frac{\frac{\dot{Q}_p - \dot{Q}_s}{\dot{Q}_p} \cdot \frac{\dot{Q}_p - \dot{Q}_s}{\dot{Q}_p} \cdot m_0}{AUC_{Rez''}} = \frac{(\dot{Q}_p - \dot{Q}_s)^2 \cdot m_0}{\dot{Q}_p^2 \cdot AUC_{Rez''}} \quad (74)$$

$$\Leftrightarrow \frac{AUC_{Rez''}}{m_0} = \frac{(\dot{Q}_p - \dot{Q}_s)^2}{\dot{Q}_p^3} \quad (75)$$

Auf Basis einer durch zwei Shuntrezirkulationen kontaminierten AUC gilt für den resultierenden Fluß \dot{Q}'' analog zu den *Gleichungen 69* und *70*:

$$\dot{Q}'' = \frac{m_0}{AUC_{Prim} + AUC_{Rez'} + AUC_{Rez''}} \quad (76)$$

$$\Leftrightarrow \frac{1}{\dot{Q}''} = \frac{AUC_{Prim}}{m_0} + \frac{AUC_{Rez'}}{m_0} + \frac{AUC_{Rez''}}{m_0} \quad (77)$$

Durch einsetzen der *Gleichungen 71* und *73* ergibt sich somit:

$$\frac{1}{\dot{Q}''} = \frac{2 \cdot \dot{Q}_p - \dot{Q}_s}{\dot{Q}_p^2} + \frac{(\dot{Q}_p - \dot{Q}_s)^2}{\dot{Q}_p^3} = \frac{\dot{Q}_p^2 + \dot{Q}_p \cdot (\dot{Q}_p - \dot{Q}_s) + (\dot{Q}_p - \dot{Q}_s)^2}{\dot{Q}_p^3} \quad (78)$$

$$\Leftrightarrow \dot{Q}'' = \frac{\dot{Q}_p^3}{\dot{Q}_p^2 + \dot{Q}_p \cdot (\dot{Q}_p - \dot{Q}_s) + (\dot{Q}_p - \dot{Q}_s)^2} \quad (79)$$

Unter der Annahme, daß der durch n Shuntrezirkulationen kontaminierte Fluß Q^n nicht durch eine Körperrezirkulation betroffen wird läßt sich folgender allgemeiner Term formulieren:

$$\dot{Q}'^n = \frac{\dot{Q}_p^{(n+1)}}{\dot{Q}^n + \dot{Q}^{(n-1)} \cdot (\dot{Q}_p - \dot{Q}_s) + \dots + \dot{Q} \cdot (\dot{Q}_p - \dot{Q}_s)^{(n-1)} + (\dot{Q}_p - \dot{Q}_s)^n} \quad (80)$$

$$= \frac{\dot{Q}_p^{(n+1)}}{\sum_{i=0}^n \dot{Q}_p^{(n-i)} \cdot (\dot{Q}_p - \dot{Q}_s)^i} \quad (81)$$

Aus Umformung von *Gleichung 81* folgt:

$$\dot{Q}'^n = \frac{\dot{Q}_p}{\dot{Q}_p^{-n} \cdot \sum_{i=0}^n \dot{Q}_p^{(n-i)} \cdot (\dot{Q}_p - \dot{Q}_s)^i} = \frac{\dot{Q}_p}{\sum_{i=0}^n \dot{Q}_p^{-i} \cdot (\dot{Q}_p - \dot{Q}_s)^i} = \frac{\dot{Q}_p}{\sum_{i=0}^n \left(1 - \frac{\dot{Q}_s}{\dot{Q}_p}\right)^i} \quad (82)$$

Wird der Term $1 - \frac{\dot{Q}_s}{\dot{Q}_p}$ durch α ersetzt, ergibt sich verkürzt:

$$\dot{Q}'^n = \frac{\dot{Q}_p}{\sum_{i=0}^n \alpha^i} \quad (83)$$

Der Term $\sum_{i=0}^n \alpha^i$ stellt jedoch eine geometrische Reihe dar, die für $|\alpha| < 1$ konvergiert. (Diese Voraussetzung trifft bei einem Links-Rechts-Shunt zu, da $Q_s < Q_p$ ist) Der Grenzwert läßt sich somit als:

$$\lim_{n \rightarrow \infty} \sum_{i=0}^n \mathbf{a}^i = \frac{1}{1 - \mathbf{a}} \quad (84)$$

formulieren. Unter Berücksichtigung von *Gleichung 83* ergibt sich folglich für $n \rightarrow \infty$:

$$\lim_{n \rightarrow \infty} \dot{Q}'^n = \frac{\dot{Q}_p}{1 - \left(1 - \frac{\dot{Q}_s}{\dot{Q}_p}\right)} = \frac{\dot{Q}_p}{\frac{\dot{Q}_s}{\dot{Q}_p}} = \dot{Q}_s . \quad (85)$$

7.4 Tabellen

7.4.1 Biometrische Daten und Ficksches HZV

Tabelle8: Biometrische Daten und Ficksches HZV der Normalgruppe:

Nr.	Pat.	Alter [Jahre]	Geschl.	KG [kg]	KO [m ²]	V_OMBM [ml/min/m ²]	V_ONomogram [ml/min/m ²]	HZV_{sysFick} [l/min]	HZV_{pulmFick} [l/min]
9	S. R.	1.6	W	9.8	0.48		167.0	1.65	1.74
14	N. Ot.	15.2	M	56.0	1.60		141.0	5.09	6.10
16	H. L.	4.4	M	26.5	0.99		153.0	3.41	3.75
17	Ma. B.	13.9	M	48.1	1.51		134.5	7.80	7.15
23	C. Ca.	9.1	W	31.2	1.07		123.0	4.42	4.38
25	S. J.	19.7	W	41.5	1.33		117.5	4.07	4.73
28	P. M.	2.4	M	11.5	0.53	165.0	170.5	2.26	2.88
31	A. T.	3.5	M	15.8	0.65	158.0	156.0	3.44	3.49
34	M. G.	13.2	M	41.0	1.36	137.0	136.5	5.44	4.83
40	M. R.*	23.4	W	60.0	1.59	132.0	112.5	8.35	5.68
44	N. S.	0.9	M	10.0	0.45	161.0	193.5	1.92	1.71
54	S. G.*	22.1	W	53.0	1.40	135.0	136.5	4.07	4.56
55	F. B.*	23.2	W	62.0	1.67	138.0	111.0	7.96	5.16
56	S. Sc.	19.1	W	65.5	1.68	123.5	112.5	4.20	4.59
58	N. N.	4.1	W	17	0.73		146.5	2.72	2.54
59	K. H.	25.2	M	70.0	1.89	138.0	120.0	4.51	5.91
60	S. H.	7.8	M	20.9	0.88	131.0	141.0	3.86	3.46
61	T. R.	10.0	W	37.0	1.22	133.0	135.0	6.43	4.89
68	T. W.	0.5	M	7.6	0.35	165.0	198.0	2.46	2.27
71	J. L.*	9.7	W	49.5	1.50	146.0	129.0	3.98	4.40
74	K. C.*	23.4	M	48.0	1.54	128.0	130.5	5.63	5.56
MW		12.0		37.2	1.16	142.2	141.2	4.46	4.28
DMW								4.37	
n			21			14			
			1 = 10; 2 = 11						

* Patienten mit pulmonaler Hypertension

Tabelle9: Biometrische Daten und Ficksches HZV der VSD-Gruppe:

Nr.	Pat.	Alter [Jahre]	Geschl.	KG [kg]	KO [m ²]	V _O MBM [ml/min/m ²]	V _O Nomogram [ml/min/m ²]	HZV _{sysFick} [l/min]	HZV _{pulmFick} [l/min]
2	<i>U. K.</i>	30.1	M	54.0	1.61		125.0	4.81	6.54
6	<i>S. E.</i>	0.4	W	3.7	0.23		190.0	1.45	1.50
12	<i>K. A.</i>	4.2	M	16.0	0.67		159.0	4.05	9.29
13	<i>D. V.</i>	4.5	M	17.5	0.74		155.0	3.43	5.27
18	<i>H. R.</i>	23.8	M	84.0	2.10		125.5	5.74	8.44
19	<i>K. I.</i>	17.1	M	75.0	2.00		134.0	6.17	7.06
20	<i>M. A.</i>	17.9	M	70.0	1.84		127.5	7.47	9.94
21	<i>T. H.</i>	3.2	M	16.5	0.69		177.5	4.08	5.35
22	<i>C. O.</i>	12.4	M	37.0	1.27		137.5	4.51	5.60
24	<i>A. W.</i>	24.0	W	56.0	1.42		129.5	8.09	6.74
26	<i>V. S.</i>	15.9	M	66.5	1.76		125.0	5.56	7.63
30	<i>M. H.</i>	4.3	M	16.8	0.73	178.0	159.0	4.23	8.55
37	<i>K. Y.</i>	1.5	W	7.4	0.38	174.0	172.5	1.22	1.44
38	<i>H. I.</i>	32.1	M	99.7	2.28	152.5	128.5	7.90	8.38
41	<i>D. K.</i>	2.9	M	18.0	0.70	168.0	168.5	5.26	4.44
45	<i>A. H.</i>	21.9	M	65.0	1.78	126.0	131.0	6.56	9.97
48	<i>S. Se.</i>	19.7	M	79.0	1.94	131.0	124.0	4.94	7.36
53	<i>D. B.</i>	0.8	M	5.4	0.31	196.0	189.0	1.60	3.60
57	<i>J. S.</i>	2.3	M	10.8	0.51	162.5	170.0	2.32	5.00
62	<i>S. B.</i>	24.2	M	84.0	2.02	143.0	126.0	6.95	8.06
64	<i>L. V.</i>	2.4	W	11.2	0.52	160.0	163.5	2.98	3.21
66	<i>A. S.</i>	14.3	M	41.0	1.30		136.0	4.71	7.47
70	<i>C. G.</i>	1.6	W	15.0	0.58	154.0	176.0	2.82	5.64
72	<i>Z. G.</i>	12.6	W	34.0	1.17	154.0	144.0	7.46	9.76
73	<i>Mi. B.</i>	1.6	M	6.7	0.35		165.5	0.75	0.80
75	<i>N. Os.</i>	13.2	W	50.0	1.43	131.0	132.5	8.87	9.71
76	<i>F. N.</i>	7.5	M	26.9	0.98		141.5	4.45	4.28
77	<i>V. D.</i>	3.2	M	14.8	0.62	172.0	159.5	2.30	4.27
78	<i>F. F.</i>	2.4	M	13.5	0.59		168.0	3.04	3.73
80	<i>N. W.</i>	9.1	W	22.0	0.92	115.0	144.0	3.35	6.12
MW		11.0		37.2	1.11	154.5	149.5	4.57	6.17
n			30						

1 = 8; 2 = 22

7.4.2 Farbstofftransportfunktion bei Patienten ohne Kreislaufshunt

Tabelle 10: Parameter des zweikompartimentellen Rezirkulationsmodells bei Farbstoffverdünnungskurven von Patienten ohne Kreislauf-Shunt

	Primärkurve			Kreislauftransportfunktion				
	α	σ	mtt	α_1	σ	mtt_1	α_2	mtt_2
MW	126.5	0.39	8.34	0.54	0.27	18.4	0.24	52.5
SD	48.0	0.07	2.14	0.13	0.05	5.1	0.08	14.7
n	46	46	46	46	46	46	46	46
VB_{0,5} [%]	1.2	1.3	0.7	2.8	4.5	1.6	6.2	4.1
VB_{0,9} [%]	1.6	1.8	1.0	6.4	8.4	3.0	10.2	6.5

α, σ, mtt = Parameter einer Log-Normal Verteilung; $VB_{0,5,0,9}$ = Median und 90% Perzentile des 95% Vertrauensbereichs der Parameter

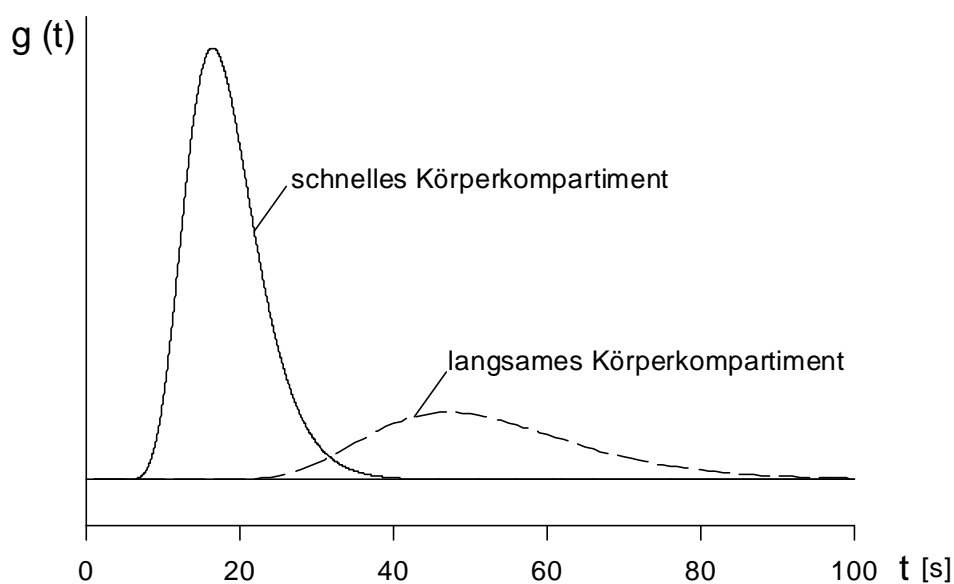


Abb. 55: Körpertransportfunktion des intravasalen Farbstoffs ICG bei Patienten ohne Shunt. Es ließen sich zwei Kompartimente unterscheiden, wobei das langsamere wahrscheinlich der intestinalen Durchblutung zugeordnet werden kann. Die dargestellten Einzeltransportfunktionen ergeben sich aus den Mittelwerten der analysierten Kurven (Tab. 10).

7.4.3 Farbstofftransportfunktion bei Patienten mit Links-Rechts-Shunt

Tabelle 11: Parameter des dreikompartimentellen Rezirkulationsmodells bei Farbstoffverdünnungskurven von Patienten mit Links-Rechts-Shunt

	Primärkurve			Kreislauftransportfunktion							
	α	σ	mtt	α_1	σ_1	mtt_1	α_2	σ_2	mtt_2	α_3	mtt_3
MW	84.5	0.35	6.59	0.32	0.23	6.05	0.44	0.32	16.3	0.20	51.9
SD	30.3	0.05	1.43	0.15	0.12	2.44	0.11	0.09	5.0	0.08	15.3
n	31	31	31	23	23	23	29	29	29	29	29
VB_{0,5} [%]	1.9	1.7	1.0	15.5	39.6	3.4	8.0	10.6	4.0	8.5	5.8
VB_{0,9} [%]	4.6	3.9	2.2	29.4	67.6	11.5	16.5	18.2	7.9	20.0	12.8

α , σ , mtt = Parameter einer Log-Normal Verteilung; VB_{0,5,0,9} = Median und 90% Perzentile des 95% Vertrauensbereichs der Parameter

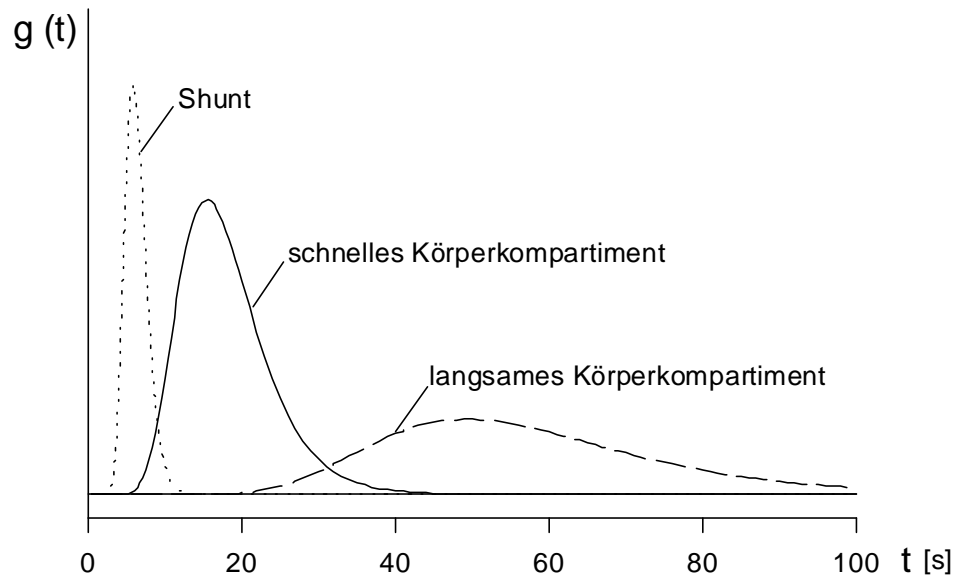


Abb. 56: Körpertransportfunktion des intravasalen Farbstoffs ICG bei Patienten mit Links-Rechts-Shunt. Neben den beiden Körperkompartimenten ließ sich hier ein weiteres, sehr schnelles Kompartiment abgrenzen, das der Shunt-Durchblutung zuzuordnen ist. Die dargestellten Einzeltransportfunktionen ergeben sich wiederum aus den Mittelwerten der analysierten Kurven (Tab. 11).

7.4.4 Kältetransportfunktion bei Patienten ohne Kreislaufshunt

Tabelle 12: Parameter der pulmonalen Kälte-Transportfunktion nach Entfaltung von aortaler und pulmonaler arterieller Thermodilutionskurve.

	α	σ	mtt
MW	0.90	0.48	8.73
SD	0.13	0.07	3.17
n	51	51	51
VB_{0.5}[%]	1.7	3.5	1.9
VB_{0.9}[%]	2.9	5.3	2.8

α , σ , mtt = Parameter einer Log-Normal Verteilung; $VB_{0.5,0.9}$ = Median und 90% Perzentile des 95% Vertrauensbereichs der Parameter.

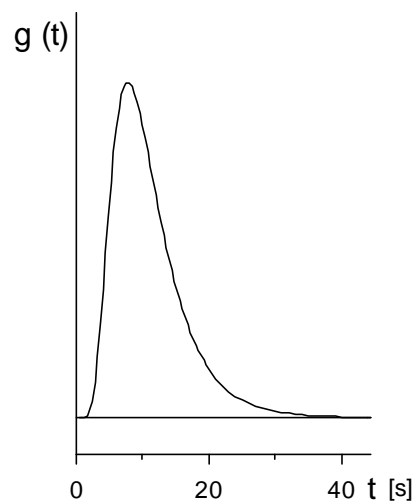


Abb 57: Mittlere pulmonale Kälte-Transportfunktion bei Patienten ohne Shunt. Die Darstellung erfolgte nach den Parametern der *Tabelle 12*.

Tabelle13: Parameter der Primärkurve und der Anpassung eines einkompartimentellen Rezirkulations modells an Thermodilutionskurven von Patienten ohne Shunt

	Registrierung in der Art. pulmonalis					Registrierung in der Aorta				
	Primärkurve			Kältetransp. Fkt.		Primärkurve			Kältetransp. Fkt.	
	α	σ	<i>mtt</i>	α	<i>mtt</i>	α	σ	<i>mtt</i>	α	<i>mtt</i>
MW	2.49	0.36	6.50	0.30	6.31	2.85	0.52	12.05	0.53	27.8
SD	0.89	0.05	1.08	0.20	3.08	0.66	0.08	3.09	0.40	11.4
n	32	32	32	31	31	42	42	42	42	42
VB_{0,5} [%]	4.4	2.7	2.2	14.5	22.6	1.6	1.4	1.2	35.4	18.8
VB_{0,9} [%]	8.1	5.3	3.9	55.0	71.6	2.6	1.8	2.2	98.6	42.0

α , σ , *mtt* = Parameter einer Log-Normal Verteilung; VB_{0,5,0,9} = Median und 90% Perzentile des 95% Vertrauensbereichs der Parameter.

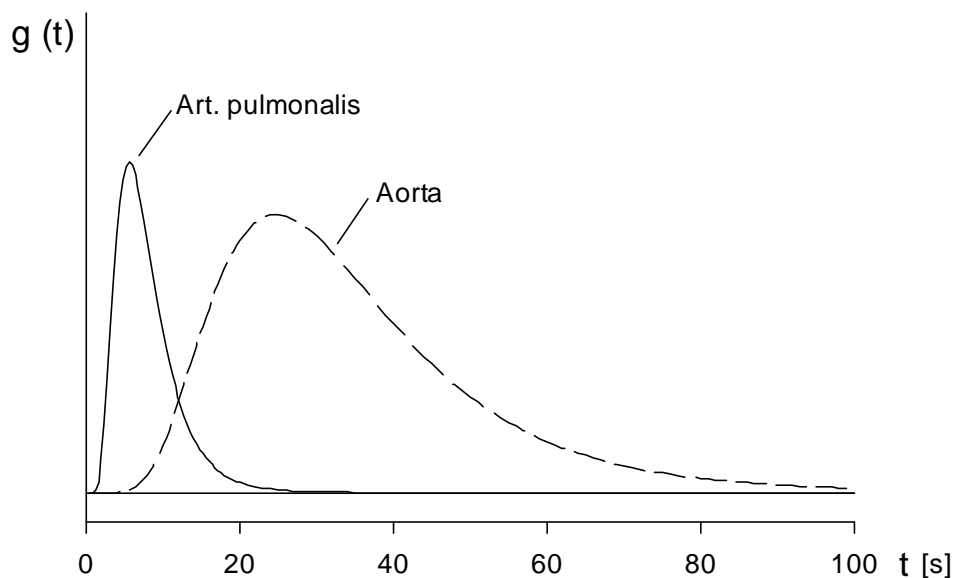


Abb. 58: Einkompartimentelle Kältetransportfunktion bei Patienten ohne Shunt. Simultane Registrierung an unterschiedlichen Orten. Die Kurvenanalyse erfolgte zunächst nur über den Zeitraum der dreifachen *mtt* der Primärkurve, um Kurvenartefakte auszugrenzen und so stabile Anpassungsergebnisse zu ermöglichen. Langsamere Kompartimente konnten besonders bei pulmonalarterieller Registrierung nicht erfasst werden. Die Darstellung erfolgte aus den Parametern der *Tabelle13*.

Tabelle14: Parameter der Anpassung eines zweikompartimentellen Rezirkulationsmodells an Thermodilutionskurven von Patienten ohne Shunt

	Registrierung in der Art. pulmonalis					Registrierung in der Aorta				
	α_1	mtt_1	α_2	σ	mtt_2	α_1	mtt_1	α_2	σ	mtt_2
MW	0.26	6.73	0.22	0.33	25.9	0.23	14.7	0.30	0.42	41.42
SD	0.12	2.58	0.20	0.23	19.4	0.08	6.0	0.23	0.14	28.23
n	15	15	15	15	15	6	6	6	6	6
VB_{0.5} [%]	10.4	7.5	38.4	38.3	11.4	20.6	8.4	98.8	63.1	19.4
VB_{0.9} [%]	23.9	15.5	69.0	66.7	22.2	131.1	15.9	266	155	179

α , σ , mtt = Parameter einer Log-Normal Verteilung; $VB_{0.5, 0.9}$ = Median und 90% Perzentile des 95% Vertrauensbereichs der Parameter.

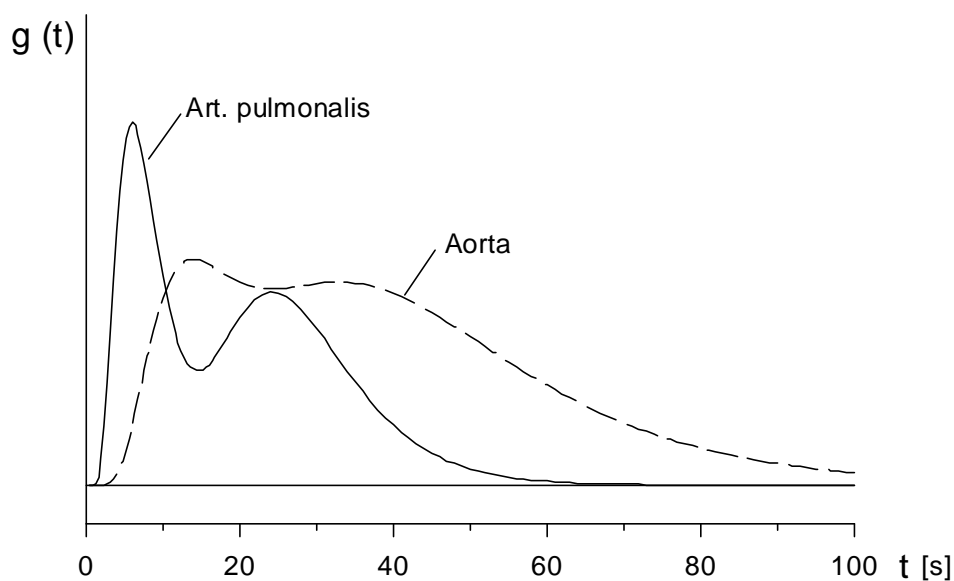


Abb. 59: Zweikompartimentelle Kältetransportfunktion bei Patienten ohne Shunt. Simultane Registrierung an unterschiedlichen Orten. Die Kurvenanalyse erfolgte über den gesamten Meßzeitraum. An beiden Registrierorten konnte ein zusätzliches langsames Kompartiment erfaßt werden. Aufgrund von häufigen Artefakte im späteren Verlauf der Thermodilutionskurven war diese zweikompartimentelle Analyses jedoch nur bei wenigen Kurven möglich. Die Darstellung erfolgte aus den Parametern der *Tabelle14*.

7.4.5 Kältetransportfunktion bei Patienten mit Links-Rechts-Shunt:

Tabelle15: Parameter der pulmonalen Kälte-Transportfunktion nach Entfaltung von aortaler und pulmonal-arteriellerThermodilutionskurve.

	α	σ	mtt
MW	0.95	0.41	6.18
SD	0.10	0.08	2.40
n	63	63	63
VB_{0,5} [%]	1.3	3.6	1.4
VB_{0,9} [%]	2.1	5.3	2.1

α , σ , mtt = Parameter einer Log-Normal Verteilung; $VB_{0,5,0,9}$ = Median und 90% Percentile des 95% Vertrauensbereichs der Parameter.

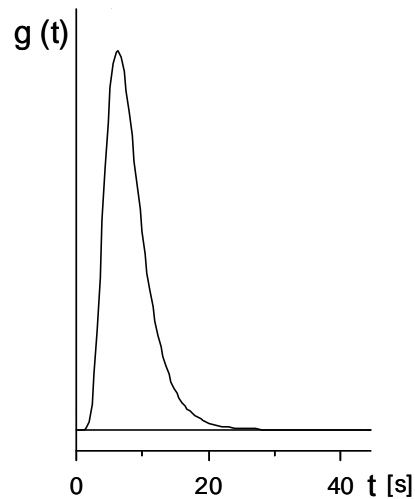
**Abb 60:** Gemittelte pulmonale Kälte-Transportfunktion bei Patienten mit Shunt. Im Vergleich zu Patienten ohne Shunt fällt eine schmalere Transportfunktion auf, die den höheren pulmonalen Blutfluß bei diesen Patienten widerspiegelt. Die Darstellung erfolgte nach den Parametern der *Tabelle15*.

Tabelle16: Parameter der Primärkurve und der Anpassung eines zweikompartimentellen Rezirkulationsmodells an Thermodilutionskurven von Patienten mit Links-Rechts-Shunt

	Primärkurve					
	Art.pulmonalis			Aorta		
	α	σ	mtt	α	σ	mtt
MW	1.77	0.33	6.11	2.06	0.45	9.52
SD	0.68	0.07	1.82	0.85	0.07	2.78
n	46	46	46	60	60	60
VB_{0.5} [%]	4.1	3.4	1.7	2.2	1.6	1.5
VB_{0.9} [%]	6.1	4.9	3.2	4.9	3.1	2.7

	Kältetransportfunktion									
	Art.pulmonalis					Aorta				
	α_1	mtt_1	α_2	σ	mtt_2	α_1	mtt_1	α_2	σ	mtt_2
MW	0.36	6.31	0.16	0.37	16.7	0.32	9.46	0.19	0.35	24.63
SD	0.11	3.64	0.10	0.21	5.4	0.10	3.27	0.09	0.15	7.05
n	34	34	34	34	34	34	34	34	34	34
VB_{0.5} [%]	6.9	4.5	59.2	8.4	22.6	7.2	3.5	21.7	31.8	7.7
VB_{0.9} [%]	21.8	16.7	170.4	14.4	71.9	29.8	8.5	80.8	73.2	30.6

α , σ , mtt = Parameter einer Log-Normal Verteilung; $VB_{0.5,0.9}$ = Median und 90% Perzentile des 95% Vertrauensbereichs der Parameter

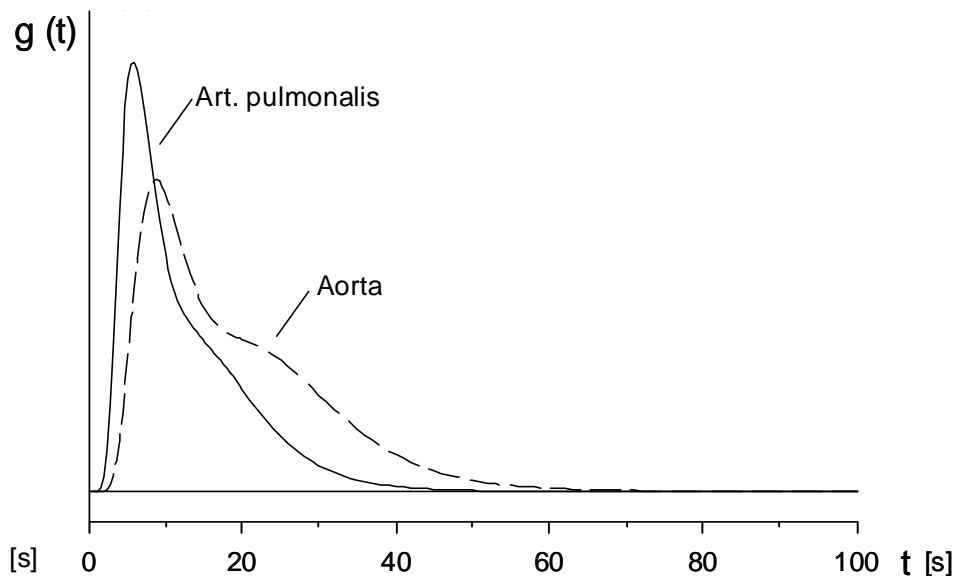


Abb. 61: Kältetransportfunktion bei simultaner Registrierung an unterschiedlichen Orten bei Patienten mit Links-Rechts-Shunt. An beiden Registrierorten macht sich der Shunt durch eine Vergrößerung des schnellen Kältekompartiments bemerkbar, ohne daß er jedoch durch eine eigenständige Transportfunktion beschreibbar ist. Die Darstellung erfolgte aus den Parametern der *Tabelle16*.

8 Literaturverzeichnis

Altman DG, Bland JM (1983): Measurement in medicine: the analysis of method comparison studies. *Statistician* 32, 307-317

Armengol J, Man GC, Balsys AJ, Wells AL (1981): Effects of the respiratory cycle on cardiac output measurements: reproducibility of data enhanced by timing the thermodilution injections in dogs. *Crit Care Med* 9, 852-854

Askenazi J, Ahnberg DS, Korngold E, LaFarge CG, Maltz DL, Treves S (1976): Quantitative radionuclide angiocardiology: detection and quantitation of left to right shunts. *Am J Cardiol* 37, 382-387

Baker KJ (1966): Binding of sulfobromophthalein (BSP) sodium and indocyanine green (ICG) by plasma alpha-1 lipoproteins. *Proc Soc Exp Biol Med* 122, 957-963

Bassingthwaighte JB (1967): Circulatory transport and the convolution integral. *Mayo Clin Proc* 42, 137-154

Baxter IG, Pearce JW (1951): Simultaneous measurement of pulmonary arterial flow and pressure using condenser manometers. *J Physiol* 115, 410-429

Benya R, Quintana J, Brundage B (1989): Adverse reactions to indocyanine green: a case report and a review of the literature. *Cathet Cardiovasc Diagn* 17, 231-233

Billings RG, Clark JS, Veasy LG, Cutler CA (1978): Shunt quantification by mathematical analysis of indicator dilution curves. *Cathet Cardiovasc Diagn* 4, 143-162

Bloomfield DA: A method for performing an indicator-dilution curve to measure cardiac output; in: *Dye curves: the theory and practice of indicator dilution*, Kapitel 3; hrsg. v. Bloomfield DA; University park press, Baltimore 1974, 41-54

Böck JC, Deuflhard P, Hoeft A, Korb H, Steinmann J, Wolpers HG, Hellige G (1988 a): Evaluation of monoexponential extrapolation of transpulmonary thermal-dye kinetics by use of a new model-free deconvolution algorithm. *Med Instrum* 22, 20-28

Böck JC, Deuflhard P, Hoeft A, Korb H, Wolpers HG, Steinmann J, Hellige G (1988 b): Thermal recovery after passage of the pulmonary circulation assessed by deconvolution. *J Appl Physiol* 64, 1210-1216

- Brecher GA, Mixer G (1953): Effect of respiratory movements on superior cava flow under normal and abnormal conditions. *Am J Physiol* 172, 458-461
- Brines JK, Gibson JG, Kunkel P (1941): The blood volume in normal infants and children. *J Pediatr* 18, 447-457
- Broadbent JC, Wood EH (1954): Indicator-dilution curves in acyanotic congenital heart disease. *Circulation* 9, 890-902
- Broadbent JC, Clagett OT, Burchell HB, Wood EH (1951): Dye-dilution curves in acyanotic heart disease. *Am J Physiol* 167, 770
- Bussmann WD, Krayenbuhl HP, Rutishauser W (1971): Simultaneous determination of the stroke volume and the left ventricular residual fraction with the fiberoptic- and thermodilution method. *Cardiovasc Res* 5, 136-140
- Caldini P, Permutt S, Waddell JA, Riley RL (1974): Effect of epinephrine on pressure, flow, and volume relationships in the systemic circulation of dogs. *Circ Res* 34, 606-623
- Calvin JE, Dridger AA, W.J, Sibbald (1981): Does the pulmonary capillary wedge pressure predict left ventricular preload in critically ill patients?. *Crit Care Med* 12, 437-443
- 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
- Cutler DJ (1979): A linear recirculation model for drug disposition. *J Pharmacokinet Biopharm* 7, 101-116
- Deuflhard P, Apostolescu V: A study of the Gauss-Newton algorithm for the solution of nonlinear least squares problems; in: *Special topics of applied mathematics*; hrsg. v. v Frehse J, Pallaschke D, Trottenberg U; North Holland publishing company, Amsterdam 1980, 129-150
- Edwards AWT, Bassingthwaight 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 Mayo Clin* 35, 745-751

Enghoff E, Sjogren S (1973): Thermal dilution for measurement of cardiac output in the pulmonary artery in man in relation to choice of indicator volume and injection time. *Ups J Med Sci* 78, 33-37

Enson Y, Briscoe WA, Polanyi ML, Cournand A (1962): In vivo studies with an intravascular and intracardiac reflection oximeter. *J Appl Physiol* 17, 552-558

Fegler G (1954): Measurement of cardiac output in anaesthetized animals by a thermo-dilution method. *Q J Exp Physiol* 39, 153-164

Fegler G (1956): The reliability of the thermodilutionmethod for determination of the cardiac output and the blood flow in central veins. *Q J Exp Physiol* 42, 254-266

Fick A (1872): Über die Messung des Blutquantums in den Herzventrikeln. *Verhandlungen der Physikalisch-Medizinischen Gesellschaft in Würzburg* 2, 16

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

Fronek A, Ganz V (1960): Measurement of flow in single blood vessels including cardiac output by local thermodilution. *Circ Res* 8, 175-182

Ganz W, Swan HJ (1972): Measurement of blood flow by thermodilution. *Am J Cardiol* 29, 241-246

Gauer OH: Kreislauf des Blutes; in: *Physiologie des Menschen, Band 3: Herz und Kreislauf*; hrsg. v. Gauer O, Kramer, Jung; Urban und Schwarzenberg, Berlin Wien 1972

Green JF: Determinants of systemic blood flow; in: *Cardiovascular Physiology III, Band 18*; hrsg. v. Guyton AC, Young DB ; University Park Press, Baltimore 1979, 33-65

Günther KH, Münster W (1968): Vergleichende Messung von Links-Rechts-Shunts und ihre Probleme bei angeborenen Herzfehlern. *Dtsch Gesundheitsw* 23, 1014-1021

Hachenberg T, Tenling A, Rothen HU, Nystrom SO, Tyden H, Hedenstierna G (1993): Thoracic intravascular and extravascular fluid volumes in cardiac surgical patients. *Anesthesiology* 79, 976-984

Hamilton WF, Moore JW, Kinsman JM, Spurling RG (1928): Simultaneous determination of the pulmonary and systemic circulation times in man and of a figure related to the cardiac output. *Am J Physiol* 84, 338-344

Hamilton WF, Moore JW, Kinsman JM, Spurling RG (1932): Studies on the circulation. IV. Further analysis of the injection method, and of change in hemodynamics under physiological and pathological conditions. *Am J Physiol* 99, 534-551

Hegglin R, Rutishauser W, Kaufmann G, Lüthy E, Scheu H: *Kreislaufdiagnostik mit der Farbstoffverdünnungsmethode* ; Georg Thieme Verlag; Stuttgart 1962

Henriques V (1913): Über die Verteilung des Blutes vom Linken Herzen zwischen dem Herzen und dem übrigen Organismus. *Biochem Z* 56, 230-248

Hensel H, Brück K, Raths P: Homeothermic organisms; in: *Temperature and life*; hrsg. v. Precht H, Christophersen J, Hensel H, Larcher W ; Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York 1973, 503-761

Henthorn TK, Avram MJ, Krejcie TC, Shanks CA, Asada A, Kaczynski DA (1992): Minimal compartmental model of circulatory mixing of indocyanine green. *Am J Physiol* 262, H903-10

Hoelt A, Schorn B, Weyland A, Scholz M, Buhre W, Stepanek E, Allen SJ, Sonntag H (1994): Bedside assessment of intravascular volume status in patients undergoing coronary bypass surgery. *Anesthesiology* 81, 76-86

Iha K, Koja K, Kuniyoshi Y, Akasaki M, Miyagi K, Shinya E, Ohmine Y, Shiroma H, Kina M, Kusaba A (1993): Extravascular lung water in patients after cardiac surgery. *Nippon Kyobu Geka Gakkai Zasshi* 41, 389-395

Jansen JR, Versprille A (1986): Improvement of cardiac output estimation by the thermodilution method during mechanical ventilation. *Intensive Care Med* 12, 71-79

Jansen JR, Bogaard JM, Versprille A (1987): Extrapolation of thermodilution curves obtained during a pause in artificial ventilation. *J Appl Physiol* 63, 1551-1557

Korb H, Böck J, Hoelt A, DeVivie R (1989): Determination of central blood volume and extravascular lung water by a double fiberoptic device. *Proc FBIE* 1067, 69-74

- Kotthoff S, Kececioglu D, Vogt J (1994): Dopplersonographische Shuntbestimmung beim VSD - Ein Vergleich zur Oxymetrie. *ZKardiol* 83, 103 (P52)
- Krovetz LJ, Brenner JI, Polanyi M, Ostrowski D (1978): Application of an improved intracardiac fiberoptic system. *Br Heart J* 40, 1010-1013
- LaFarge CG, Miettinen OS (1970): The estimation of oxygen consumption. *Cardiovasc Res* 4, 23-30
- Lassen NA, Pearl WA: Tracer kinetic methods in medical physiology; Raven Press, New York 1979
- Levett JM, Replegle RL (1979): Thermodilution cardiac output: a critical analysis and review of the literature. *J Surg Res* 27, 392-404
- Lewi P (1964): Areas under thermal-dilution curves, assuming log-normal distribution. *Am J Physiol* 207, 144-148
- Lewis FR, Elings VB, Hill SL, Christensen JM (1982): The measurement of extravascular lung water by thermal-green dye indicator dilution. *Ann N Y Acad Sci* 384, 394-410
- Lewis FR, Elings VB, Sturm JA (1979): Bedside measurement of lung water. *J Surg Res* 27, 250-261
- Lichtwarck-Aschoff M, Zeravik J, Pfeiffer UJ (1992): Intrathoracic blood volume accurately reflects circulatory volume status in critically ill patients with mechanical ventilation. *Intensive Care Med* 18, 142-147
- 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
- Mehlhorn U, Hoeft A, Borowski A, Korb H, Stephan H, de Vivie R (1992?): Messung des extravaskulären Lungenwassers am Patienten: Höhere Genauigkeit bei pulmonalarteriellen und aortalem Indikatornachweis. *ECC International* 2, 91-104
- Meier P, Zierler KL (1954): On the theory of the indicator-dilution method for measurement of blood flow and volume. *J Appl Physiol* 6, 731-744

Meisner H, Glanert S, Steckmeier B, Gams E, Hagl S, Heimisch W, Sebening F, Messmer K (1973): Indicator loss during injection in the thermodilution system. *Res Exp Med Berl* 159, 183-196

Meisner H, Hagl S, Heimisch W, Mayr N, Mendler N, Struck E, Walther V, Sebening F (1974): Evaluation of the thermodilution method for measurement of cardiac output after open-heart surgery. *Ann Thorac Surg* 18, 504-515

Mendlowitz M (1948): The specific heat of human blood. *Science* 23, 97-99

Mihm F, Feeley T, Rosenthal M, Lewis F (1982): Measurement of extravascular lung water in dogs using the thermal-green dye indicator dilution method. *Anesthesiology* 57, 116-122

Miller HC, Brown DJ, Miller GA (1974): Comparison of formulae used to estimate oxygen saturation of mixed venous blood from caval samples. *Br Heart J* 36, 446-451

Mitchell SC, Sellmann AH, Westphal MC, Park J (1971): Etiologic correlates in a study of congenital heart disease in 56,109 births. *Am J Cardiol* 28, 653-657

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

Mook GA, Osypka P, Sturm RE, Wood EH (1968): Fiber optic reflection photometry on blood. *Cardiovasc Res* 2, 199-209

Nishikawa T, Dohi S (1993): Errors in the measurement of cardiac output by thermodilution. *Can J Anaesth* 40, 142-153

Paumgartner G (1975): The handling of indocyanine green by the liver. *Schweiz Med Wochenschr* 105, 1-30

Pávek K, Boska D, Selecky FV (1964): Measurement of cardiac output by thermodilution with constant rate injection of indicator. *Circ Res* 15, 311-319

Pearce ML, Beazell JW (1966): The measurement of pulmonary parenchymal volume by thermal indicator dilution. *Clin Res* 14, 182

Pearl RG, Siegel LC (1991): Thermodilution cardiac output measurement with a large left-to-right shunt. *J Clin Monit* 7, 146-153

Pearl RG, Rosenthal MH, Nielson L, Ashton JP, Brown Jr. BW (1986): Effect of injectate volume and temperature on thermodilution cardiac output determination. *Anesthesiology* 64, 798-801

Pfeiffer UJ: Das intrathorakale Blutvolumen als hämodynamischer Leitparameter. ; Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York 1990

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

Polanyi M-L, Hugenholtz PG: Recent developments in dye dilution measurements with fiber optics; in: 7th International conference on medical and biological engineering, Stockholm 1967; o. hrsg., o. Verl., Stockholm 1967, 280 (Nr. 18-11)

Polanyi ML, Hehir RM (1960): New reflection oximeter. *Rev Sci Instr* 31, 401-403

Polanyi ML, Hehir RM (1962): In vivo oximeter with fast dynamic response. *Rev Sci Instr* 33, 1050-1054

Russel SJ (1949): Blood volume studies in healthy children. *Arch Dis Child* 24, 88-98

Sachs L: Angewandte Statistik, 7. Auflage ; Springer-Verlag, Berlin Heidelberg 1992

Schorn B, Hoefl A, Weyland A, Buhre W, Stepanek E, Scholz M, Dalichau H (1992): Perioperatives Verhalten des extravaskulären Lungenwassers nach Mitralklappenersatz. *Z Herz Thorax Gefäßschir* 6, 251-256

Schuhmacher G, Bühlmeier K: Diagnostik angeborener Herzfehler, Band 1, Kapitel 5 ; Perimed Fachbuch Verlagsgesellschaft, Erlangen 1978, 135-160

Shippy CR, Appel PL, Shoemaker WC (1984): Reliability of clinical monitoring to assess blood volume in critically ill patients. *Crit Care Med* 12, 107-112

Spahn DR, Schmid ER, Tornic M, Jenni R, von-Segesser L, Turina M, Baetscher A (1990): Noninvasive versus invasive assessment of cardiac output after cardiac surgery: clinical validation. *J Cardiothorac Anesth* 4, 46-59

Staub N (1974): Pulmonary edema. *Physiol Rev* 54, 678-811

Stephenson JL (1948): Theory of the measurement of blood flow by the dilution of an indicator. *Bull Math Biophys* 10, 117-121

Stetz CW, Miller RG, Kelly GE, Raffin TA (1982): Reliability of the thermodilution method in the determination of cardiac output in clinical practice. *Am Rev Respir Dis* 126, 1001-1004

Stewart GN (1897): Researches on the circulation time and on the influences which affect it. IV. The output of the heart. *J Physiol* 22, 159-183

Stow RW, Hetzel PS (1954): An empirical formula for indicator-dilution curves as obtained in human beings. *J Appl Physiol* 7, 161-167

Swan HJC, Zapata-Diaz J, Wood EH (1953): Dye dilution curves in cyanotic congenital heart disease. *Circulation* 8, 70-81

Taylor JB, Lown B, Polanyi M (1972): In vivo monitoring with a fiber optic catheter. *JAMA* 221, 667-673

Tripp MR, Cohen GM, Gerasch DA, Fox IJ (1973): Effect of protein and electrolyte on the spectral stabilization of concentrated solutions of indocyanine green. *Proc Soc Exp Biol Med* 143, 879-883

Trolander HW, Sterling JJ (1962): Behavior of thermistors at biological temperatures. *IRE Trans Bio Med Elec* 9, 142-144

Vliers AC, Visser KR, Zijlstra WG (1973): Analysis of indicator distribution in the determination of cardiac output by thermal dilution. *Cardiovasc Res* 7, 125-132

Wagner HR, Gamble WJ, Albers WH, Hugenholtz PG (1968): Fiberoptic-dye dilution method for measurement of cardiac output. Comparison with the direct Fick and the angiocardiographic methods. *Circulation* 37, 694-708

Wessel A: *Quantitative 2D-Echokardiographie des linken Ventrikels im Kindesalter*; Verlag Dr. Kovac, Hamburg 1992

Wessel HU, James GW, Paul MH (1966): Effects of respiration and circulation on central blood temperature of the dog. *Am J Physiol* 211, 1403-1412

Wessel HU, Paul MH, James GW, Grahn AR (1971): Limitations of thermal dilution curves for cardiac output determinations. *J Appl Physiol* 30, 643-652

Weyland A, Weyland W, Sydow M, Weyland C, Kettler D (1994): Inverses Ficksches Prinzip im Vergleich zu Messungen der Sauerstoffaufnahme aus respiratorischen Gasen. *Anaesthesist* 43, 658-666

Weyland W: Der Einfluß von ausgewählten Maßnahmen der postoperativen intensivmedizinischen Therapie auf die Sauerstoffaufnahme; Med. Habil. Göttingen 1994

Weyland W, Weyland A, Lippmann M, Braun U (1988): Validierung des Datex Deltatrac Metabolic Monitors durch Simulation respiratorischer und metabolischer Parameter. *Anaesthesist* 37, 716

Wise ME (1966): Tracer dilution curves in cardiology and random walk and lognormal distributions. *Acta Physiol Pharmacol Neerl* 14, 175-204

Woods M, Scott RN, Harken AH (1976): Practical considerations for the use of a pulmonary artery thermistor catheter. *Surgery* 79, 469-475

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinen verehrten Lehrern Herrn Prof. Dr. med. J. Bürsch und Herrn Prof. Dr. med. A. Hoeft, für die Überlassung des Themas, die weiterführenden Anregungen und die stets bereitwillige Förderung der Arbeit.

Herrn Dr. med. B. Allgeier und Herrn Dr. med. A. Weyland danke ich für die Betreuung und freundschaftliche Hilfe bei der Realisierung und Durchführung der Modell- und Patienten-Untersuchungen, Herrn PD Dr. med. W. Weyland für die Unterstützung bei der Messung der patientenspezifischen Sauerstoffaufnahme.

Ebenso danke ich meinen Studienkollegen Wolfgang Buhre und Martin Scholz, die mich in enger, freundschaftlicher und sehr fruchtbarer Zusammenarbeit während unserer gemeinsamen Zeit am Zentrum für Anaesthesiologie in Göttingen begleitet haben.

Weiterhin danke ich den Kardiotechnikern der Abteilung für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie, vor allem Herrn Dipl.-Ing. A. Knorr, für die technische Unterstützung bei den in vitro-Experimenten, sowie den Mitarbeitern des Kinderherzkatheterlabors, für die Hilfsbereitschaft bei der Untersuchung der Patienten.