

**Der Einfluß eines erweiterten hämodynamischen
Monitorings auf den postoperativen Verlauf nach
Korrekturoperationen angeborener Herzfehler**

Nina I. L. Egermann

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

Der Einfluß eines erweiterten hämodynamischen Monitorings auf den
postoperativen Verlauf nach Korrekturoperationen angeborener Herzfehler

Nina I. L. Egermann

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

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

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

Die Dissertation wurde am 02.11.2004 bei der Technischen Universität
München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 15.06.2005
angenommen.

Inhalt

Abkürzungen, Abbildungen, Tabellen

1.	Einleitung	9
1.1	Monitoring in der Intensivmedizin	9
1.2	Zielsetzung und Motivation	11
2.	Material und Methode	12
2.1	Untersuchungsmaterial	12
2.1.1	Patienten	12
2.1.2	Das Gerät	13
2.1.2.1	Funktionsweise	13
2.1.2.2	Bestimmung der einzelnen Volumina	15
2.1.2.3	Die Leberfunktionsparameter PDRig und Cbig	18
2.1.2.4	Die Profilparameter SVI und SVRI	19
2.2	Untersuchungsmethode	20
2.2.1	Studienablauf	20
2.2.2	Die Beobachtungsparameter	21
2.2.3	Das Therapieschema der Therapiegruppe	23
2.2.4	Auswertung und Statistik	24
2.2.4.1	Der primäre Zielparameter	24
2.2.4.2	Die sekundären Zielparameter	24
2.2.4.3	Sonstige Parameter	24
2.2.4.4	Statistik	24

3.	Ergebnis	26
3.1	Patienten	26
3.1.1	Die Fallzahladjustierung	26
3.1.2	Die Gesamtheit der untersuchten Patienten	26
3.1.3	Die Patienten der Kontrollgruppe	26
3.1.4	Die Patienten der Therapiegruppe	29
3.1.5	Biometrie	30
3.2	Der primäre Zielparameter	32
3.3	Die sekundären Zielparameter	33
3.3.1	Die Beatmungsdauer	33
3.3.2	Die Dauer der Intensivpflichtigkeit	34
3.3.3	Laktat im postoperativen Verlauf	35
3.3.4	Der Oxygenierungsindex	36
3.3.5	Die Alveolo – arterielle Sauerstoffdifferenz	37
3.3.6	Der postoperative Gewichtsverlauf	38
3.3.7	Katecholamine, Vasodilatoren und Diuretika	39
3.4	Auswertung der sonstigen erhobenen Daten	47
3.4.1	Vergleich der intraoperativ erhobenen Daten	47
3.4.2	Vergleich der direkt postoperativ erhobenen Daten	48
3.4.3	Vergleich der im Rahmen des erweiterten hämodynamischen Monitorings erhobenen Daten	48
3.4.4	Vergleich der Verlaufsdaten zur Beurteilung der einzelnen Organsysteme	50
3.4.4.1	Lunge	50
3.4.4.2	Niere	50
3.4.4.3	Leber	51
3.4.4.4	Gastrointestinaltrakt	51
3.4.4.5	Weitere untersuchte Parameter	51

3.5	Die Gesamtdauer des stationären Aufenthaltes und weiterer Verlauf	53
3.5.1	Die Gesamtdauer des stationären Aufenthaltes	53
3.5.2	Die Patienten der Kontrollgruppe	53
3.5.3	Die Patienten der Therapiegruppe	54
3.6	Protokollkonformität	55
4.	Diskussion	56
4.1	Möglichkeiten und Grenzen der Methode	56
4.1.1	Die Bedeutung eines erweiterten hämodynamischen Monitorings	56
4.1.2	Vorteile und Zuverlässigkeit der transpulmonalen Thermodilution	57
4.1.3	Fehlermöglichkeiten der Methode	59
4.1.4	Katheterprobleme und mögliche Komplikationen	60
4.1.5	Andere Möglichkeiten eines erweiterten hämodynamischen Monitorings	61
4.2	Die Bedeutung der Ergebnisse	62
4.2.1	Die Bedeutung des HZV im postoperativen Verlauf	62
4.2.2	Der Herzindex als primärer Zielparameter	63
4.2.3	Therapie nach Herzoperationen	64
4.2.4	Die Bedeutung des Laktats als Indikator für perioperative Morbidität und Mortalität	65
4.2.5	Alveolo-arterielle Sauerstoffdifferenz und Oxygenierungsindex als Indikatoren eines pulmonalen Funktionsdefizites	67
4.2.6	Beatmungszeit und Dauer der Intensivpflichtigkeit	68
4.2.7	Die Gesamtdauer des stationären Aufenthaltes und der weitere Verlauf	69
4.2.8	Vergleich der Ergebnisse	70
4.3	Schlußfolgerung	72

5.	Zusammenfassung	74
6.	Literaturverzeichnis	75
7.	Lebenslauf	87
8.	Danksagung	88

Anhang

Abkürzungen

AaDO ₂	Alveolo-arterielle Sauerstoffdifferenz
AI	Aorteninsuffizienz
AKE	Aortenklappenersatz
ASD	Atriumseptumdefekt
CAVSD	Kompletter AV-Septumdefekt
CFI	Cardialer Funktionsindex
CI	Herzindex
CoA	Aortencoarktation
DORV	Double outlet right ventricle
EDV	Enddiastolisches Volumen
EK	Erythrozytenkonzentrat
EVLW	Extravasales Lungenwasser
FFP	Fresh Frozen Plasma
FiO ₂	inspiratorische Sauerstoffkonzentration
GEDV	Globales enddiastolisches Volumen
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HLM	Herzlungenmaschine
HZV	Herzzeitvolumen
ICG	Indocyaningrün
IMSE	Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie
ISD	Isosorbiddinitrat
ITBV	Intrathorakales Blutvolumen
ITTV	Intrathorakales Thermovolumen
KG	Körpergewicht
KOF	Körperoberfläche
LA	Linkes Atrium
LPA	Pulmonalarterie links
LRS	Links-Rechts-Shunt
LV	Linker Ventrikel
LVOTO	Linksventrikuläre Ausflußtraktobstruktion
MAD	mittlerer arterieller Druck
MI	Mitralinsuffizienz
MW	Mittelwert
PA	Pumonalararterie
PAK	Pumonalararterienkatheter
PBV	Pulmonales Blutvolumen
PDA	Persistierender ductus arteriosus
PDRig	Plasmaverschwinderate von ICG
PFO	Persistierendes Foramen ovale
PI	Pulmonalinsuffizienz
pO ₂	Sauerstoffsättigung
PS	Pulmonalstenose
PTV	Pulmonales Thermovolumen
RA	Rechtes Atrium
RPA	Pulmonalarterie rechts
RV	Rechter Ventrikel
RVOTO	Rechtsventrikuläre Ausflußtraktobstruktion
SD	Standardabweichung
SVR	Systemischer Gefäßwiderstand
TAC	Truncus arteriosus communis
TBV	Totales zirkulierendes Blutvolumen
TCPC	Totale Cavo-Pulmonale Connection
TGA	Transposition der großen Arterien
TI	Trikuspidalinsuffizienz
TOF	Fallot'sche Tetralogie
TPID	Transpulmonale Thermodilution
VSD	Ventrikelseptumdefekt
ZVD	Zentralvenöser Druck

Abbildungen und Tabellen

- Abbildung 1: Schematische Darstellung der Mischkammern im kardiopulmonalen System
- Abbildung 2: Schematische Darstellung der Dilutionskurven mit Angabe der Transitzeiten
- Abbildung 3: CI nach 48 Stunden bzw. der letzte gemessene Wert ($l/min\ m^2$)
- Abbildung 4: Beatmungsdauer (Stunden)
- Abbildung 5: Intensivpflichtigkeit (Stunden)
- Abbildung 6: Laktat im postoperativen Verlauf (mmol/l)
- Abbildung 7: Oxygenierungsindex
- Abbildung 8: Alveolo-arterielle Sauerstoffdifferenz (mmHg)
- Abbildung 9: Der postoperative Gewichtsverlauf (kg)
- Abbildung 10: Dopamin (mg/kg)
- Abbildung 11: Dobutrex (mg/kg)
- Abbildung 12: Nitrolingual (mg/kg)
- Abbildung 13: Isosorbiddinitrat (mg/kg)
- Abbildung 14: Furosemid (mg)
- Abbildung 15: Etacrynsäure (mg)
- Abbildung 16: Kumulativdosis Dopamin (mg/kg)
- Abbildung 17: Kumulativdosis Dobutamin (mg/kg)
- Abbildung 18: Kumulativdosis Nitrolingual (mg/kg)
- Abbildung 19: Kumulativdosis Isosorbiddinitrat (mg/kg)
- Abbildung 20: Kumulativdosis Furosemid (mg)
- Abbildung 21: Kumulativdosis Etacrynsäure (mg)

- Tabelle 1: Die nachträglich aus der Studie ausgefallenen Patienten
- Tabelle 2: Die Patienten der Kontrollgruppe
- Tabelle 3: Die Patienten der Therapiegruppe
- Tabelle 4: Mediane und p-Werte: Alter, Gewicht und Körperoberfläche (KOF)
- Tabelle 5: Präoperative Laborparameter im Überblick
- Tabelle 6: Mediane und p-Werte: Laktat im postoperativen Verlauf
- Tabelle 7: Mediane und p-Werte: Oxygenierungsindex
- Tabelle 8: Mediane und p-Werte: Alveolo-arterielle Sauerstoffdifferenz
- Tabelle 9: Mediane und p-Werte: Der postoperative Gewichtsverlauf
- Tabelle 10: Mediane und p-Werte: Katecholamine, Vasodilatoren und Diuretika
- Tabelle 11: Die intraoperativ verwendeten Medikamente
- Tabelle 12: Die Parameter des erweiterten hämodynamischen Monitorings
- Tabelle 13: Mediane und p-Werte: Niere
- Tabelle 14: Mediane und p-Werte: Leber
- Tabelle 15: Mediane und p-Werte: Volumensubstitution

1. Einleitung

1.1 Monitoring in der Intensivmedizin

Wesentlicher Bestandteil einer umfassenden Intensivtherapie ist das adäquate Monitoring der Vitalparameter. In den Richtlinien intensivmedizinischer Fachgesellschaften zur Behandlung kritisch kranker Patienten ist die kontinuierliche Messung der Herzfrequenz, der Sauerstoffsättigung und des invasiv arteriellen Blutdruckes unumstritten [3,35,131]. Die Sauerstoffversorgung aller Organsysteme hängt jedoch nicht nur vom Sauerstoffgehalt des arteriellen Blutes, sondern auch vom Herzzeitvolumen (HZV) des Patienten ab [152].

Obgleich ein großes HZV nicht unbedingt ein besseres „outcome“ des Patienten bedeutet [103], so ist anzunehmen, daß eine Erhöhung des HZV bei Patienten mit niedrigem und unzureichendem HZV das „outcome“ dieser Patienten verbessert [91].

Thermodilutionsmessungen mit Hilfe eines Pulmonalarterienkatheters (PAK) gelten nach wie vor als „Gold Standard“ für die Messung des HZV und der daraus abgeleiteten Größen bei Erwachsenen [61].

1954 beschrieb Fegler [36] erstmalig das Prinzip der Thermodilution. Branthwhite und Bradley [11] beschrieben 1968 die Anwendung dieser Methode am Menschen. Doch erst mit der Einführung des PAK 1970 durch Swan und Ganz [40] und der Bestimmung des HZV mittels Thermodilution [41] erfuhr diese Methode größere Akzeptanz. Erst ab Mitte der 70er Jahre wird das Prinzip der Thermodilution auch bei pädiatrischen Patienten eingesetzt [4,20,37,119]. Aufgrund der hohen Invasivität und der damit verbundenen Risiken dieser Methode [12,35,43,102] gab es immer wieder Bestrebungen, den pulmonalarteriellen Katheter zur HZV - Messung durch ein weniger invasives Verfahren zu ersetzen. Die transösophageale [16,21,33,56,92,142] oder transtracheale [1] Doppler- Echokardiographie, transthorakale echokardiographische Messungen [83], die Pulskonturanalyse [64], die Bioimpedanzkardiographie [38,117] oder die indirekte Fick'sche Methode [91] ermöglichen auf weniger invasive Weise eine Messung des HZV. Dennoch konnten sich diese Methoden aus Gründen der Meßgenauigkeit, der klinischen Handhabung oder aus Kostengründen nicht als routinemäßig einsetzbare Meßverfahren durchsetzen.

Bei Kindern kommt der PAK aufgrund der Komplikationsgefahr nur selten, bei Säuglingen und Neugeborenen aufgrund der kleinen anatomischen Verhältnisse zum hämodynamischen Monitoring überhaupt nicht zum Einsatz [91,147].

Die Kenntnis der bei bekanntem HZV zu berechnenden hämodynamischen Parameter

Gefäßwiderstand, Schlagvolumen und globales Sauerstoffangebot sind Voraussetzung für eine rationale Therapie mit positiv inotropen und/ oder vasoaktiven Substanzen, sowie eine individuell angepaßte optimierte Volumentherapie [113,125].

Die bisher vielfach vorgenommene indirekte Einschätzung der kardialen Füllung durch Messung des zentralvenösen Druckes (ZVD) oder des pulmonalarteriellen Verschlußdruckes zeigt insbesondere bei der Erfassung längerfristiger Veränderungen erhebliche, methodisch und physiologisch zu begründende, Fehlermöglichkeiten [62,115,126]. In tierexperimentellen Untersuchungen sowie in Untersuchungen am Patienten wurden die Sensitivität und die Spezifität des ZVD zur Interpretation des Volumenstatus wiederholt in Frage gestellt [77,91,101,133]. Auch hat sich in mehreren Studien gezeigt, daß der klinische Zustand von den behandelnden Ärzten nicht richtig eingeschätzt wird [88,89,134,140] und daß therapeutische Strategien nach Messung der Hämodynamik häufig geändert wurden [30,140]. Die Einführung des COLD Z- 021- Systems (Firma Pulsion Medical Systems, München) stellt ein transpulmonales Farbstoff- und Thermodilutionsverfahren dar, welches nicht nur eine genaue Messung des HZV, des globalen enddiastolischen Volumens (GEDV), des systemischen Gefäßwiderstandes (SVR), des extravasalen Lungenwassers (EVLW) und weiteren Parametern ermöglicht, sondern auch schnell und einfach am Krankenbett durchführbar ist, und ohne Blutverlust, was besonders bei pädiatrischen Patienten wichtig ist, ein erweitertes hämodynamisches Monitoring möglich macht [132].

Die Genauigkeit und Reproduzierbarkeit dieser Methode wurde sowohl im Tierexperiment, als auch in Studien am Patienten mehrfach bewiesen [48,71, 75,84, 101, 110, 126,132,147]. Da hierfür kein PAK benötigt wird, ist diese Methode weniger invasiv und macht ein erweitertes hämodynamisches Monitoring auch bei Säuglingen und Kleinkindern bis hinab zu einem Körpergewicht von 3 kg möglich [113,125], für die bisher kein ausreichend zuverlässiges Verfahren zur Verfügung stand [132].

Durch transpulmonale Thermodilution, genauer aber durch arterielle Farbstoffverdünnungskurven kann das intrathorakale Blutvolumen (ITBV) abgeschätzt bzw. gemessen werden, welches sich genauso wie das GEDV als sensitiverer und spezifischerer Indikator für die kardiale Vorlast erwiesen hat als der ZVD oder der pulmonalarterielle Verschlußdruck [45,57,77,78,84,101]. Insbesondere unter gleichzeitiger Beachtung des EVLW läßt sich die Volumengabe kritisch beurteilen. Eine ausreichende Organperfusion unter gleichzeitiger Vermeidung eines pulmonalen oder intestinalen Ödems kann so fundierter erfolgen als mit bisherigen diagnostischen Verfahren [126], eine pathologische Erhöhung des

EVLW läßt sich häufig schon nachweisen, bevor dies im Röntgenbild, am Gasaustausch oder sonst klinisch sichtbar wird [10,29,61,74].

1.2 Zielsetzung und Motivation

Die postoperative Betreuung nach großen korrigierenden Operationen bei angeborenen Herzfehlern ist zunehmend verbessert worden. Die Morbidität und Mortalität ist in den letzten drei Jahrzehnten aufgrund des chirurgisch – technischen Fortschritts und der verbesserten prä- und postoperativen Behandlungsmöglichkeiten von 30 % auf unter 5 % gesenkt worden. Dabei werden zunehmend kleinere Patienten mit komplexen angeborenen Herzfehlern primär korrigierend operiert, was zu neuen Herausforderungen in der postoperativen Therapie dieser Patienten führt [72,82,85].

Bei einigen Patienten kommt es zu sehr kritischen, protrahierten postoperativen Verläufen, teilweise auch zu akutem Kreislaufversagen mit letalem Ausgang und nicht selten bestehen in diesen Situationen Schwierigkeiten die hämodynamische Situation und die Vorboten eines Herz- Kreislaufversagens frühzeitig zu erfassen und behandeln zu können.

Ziel der nun durchgeführten Studie war es zu prüfen, ob ein erweitertes hämodynamisches Monitoring mit den sich daraus ergebenden therapeutischen Konsequenzen den postoperativen Verlauf, insbesondere die Herzkreislauffunktion, die Dauer der Beatmung, die Dauer der Intensivpflichtigkeit und andere Organfunktionen günstig beeinflusst. Durch die Bestimmung der aus der transpulmonalen Doppelindikator-dilution gewonnenen hämodynamischen Parameter und weiterer Parameter des postoperativen Verlaufs wie Beatmungsparameter, Laborparameter, Wasser- und Volumenbilanzen erfolgt die Funktionsprüfung des Herz- Kreislaufsystems, der Niere, der Leber und des Gastrointestinaltraktes.

2. Material und Methode

2.1 Untersuchungsmaterial

2.1.1 Patienten

Nachdem die Studie durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Technischen Universität München geprüft und zugelassen wurde, wurden 30 Patienten nach Korrekturoperationen sowie Reoperationen nach Korrekturoperationen - anatomisch und funktionell- untersucht.

Von der Teilnahme an der Studie ausgenommen waren alle Patienten nach Atriumseptumdefekt (ASD) - Verschuß, sowie Ventrikelseptumdefekt (VSD) - Verschuß, außer Patienten mit erhöhtem pulmonalvaskulärem Gefäßwiderstand und damit verbunden erhöhtem Risiko, außerdem Patienten mit nativen oder residuellen hämodynamisch wirksamen kardialen Shunts, Patienten mit einem Körpergewicht unter 3 kg, invasiver Blutdruckmessung über einen Katheter in der Femoralarterie (kontralaterale Punktion der Femoralarterie wird ausgeschlossen) und Patienten mit Durchblutungsstörungen des Beines nach einer vorausgegangenen Herzkatheteruntersuchung.

Die Gesamtzahl der untersuchten Patienten wurde in zwei Gruppen aufgeteilt, eine Kontrollgruppe und eine Therapiegruppe. Die Ergebnisse des erweiterten hämodynamischen Monitorings wurden bei der Kontrollgruppe den behandelnden Ärzten nicht mitgeteilt; die Patienten dieser Gruppe wurden konventionell therapiert, basierend auf Standardüberwachung (Herzfrequenz, kontinuierliche transkutane O₂-Sättigung, zentraler Venendruck (ZVD), Urinausscheidung, invasiver Blutdruckmessung, Blutgasanalysen) und klinischer Einschätzung. Bei der Therapiegruppe erfolgte die zusätzliche Nutzung der aus der transpulmonalen Indikatorindilution (TPID) gewonnenen Parameter Herzzeitvolumen (HZV), global enddiastolisches (GEDV) und intrathorakales Blutvolumen (ITBV), systemischer Gefäßwiderstand (SVRI), extravasales Lungenwasser (EVLW), und kardialer Funktionsindex (CFI).

Zur besseren Übersicht wurden die Patienten abhängig von der durchgeführten Operation in Kategorien nach Jenkins et al. [68] eingeteilt, wobei Kategorie 3 und 4 als „schwierig“ klassifiziert werden.

2.1.2 Das Gerät

2.1.2.1 Funktionsweise

Die Parameter des erweiterten hämodynamischen Monitorings werden mittels COLD Z- 021 - System (Firma Pulsion Medical Systems, München), gewonnen. Hierbei handelt es sich um ein gering invasives, integriertes transkardiopulmonales kombiniertes Farbstoff- und Thermodilutionsverfahren zur Bestimmung von Herzzeitvolumen, Blutvolumen, extravasalem Lungenwasser und Leberfunktion. "Integriert" bedeutet in diesem Zusammenhang, daß mit nur einer Meßsonde mehrere Parameter gemessen werden können. Es bedarf lediglich eines zentralvenösen Katheters (ZVK), der jedoch bei allen Patienten routinemäßig präoperativ gelegt wird. Außerdem wird ein Faseroptik- Thermistor- Katheter in der Femoralarterie benötigt, und zwar für die reine Thermodilution ein 1,3 F (=0,4 mm)- Thermistorkatheter (PULSIOCATH PV 2011, Firma Pulsion Medical Systems, München), der über eine 20 G (=1,1 mm) Schleuse (leader cath 115.11, VYGON, Frankreich) in der Femoralarterie platziert werden muß, für die kombinierte Farbstoff- und Thermodilution, bei Kindern mit einem Körpergewicht (KG) ab 10 kg, wird ein 3 F (=1 mm) –Katheter (PULSIOCATH PV 2023, Firma Pulsion Medical Systems, München) über eine 4F (= 1,3 mm)-Schleuse (desilet 1129, VYGON, Frankreich) verwendet. Der Messkatheter wird in beiden Fällen in der Aorta descendens in Höhe des Diaphragmas platziert. Über den Seitenarm des hämostatischen Ventils (Radiofocus, Terumo Corporation, U.S.A.) wird dieser arterielle Zugang kontinuierlich mit heparinisiertem NaCl 0,9% (2 ml/h) gespült.

Grundlegendes Prinzip ist die kombinierte Verwendung spezifischer Indikatoren für den intra- und extravasalen Raum des kardiopulmonalen Systems, welches für den verwendeten Indikator eine Aneinanderreihung von einzelnen Mischkammern darstellt.

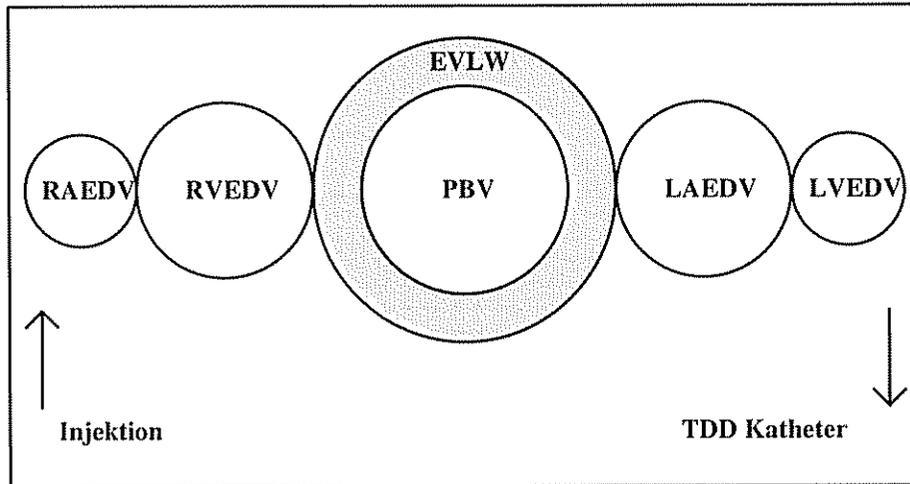


Abb 1: Schematische Darstellung der Mischkammern im kardipulmonalen System

Der Indikator wird bolusartig über den ZVK injiziert (1,5 ml + 0,15/kg KG) [151] und vermischt sich mit dem größten verfügbaren Volumen, in diesem Fall, auf die Herzkammervolumina bezogen, mit dem enddiastolischen Volumen (EDV). Nach der Verdünnung ist keine Konzentrierung mehr möglich.

Der Indikator Kälte durchmischt sich nach der Injektion mit dem EDV des rechten Atriums (RA), gelangt dann in den rechten Ventrikel (RV), wo es sich mit dessen EDV vermischt. Der Indikator durchläuft dann mit der Transportgeschwindigkeit des Herzeitvolumens die Lunge, das EDV des linken Atriums (LA) und des linken Ventrikels (LV). Während der Lungenpassage kann die Kälte im Gegensatz zum Indikator Indocyaningrün (ICG Pulsion®) durch Konvektion und Diffusion den intravasalen Raum verlassen und zusätzlich den extravasalen Raum der Lunge, vorwiegend den Lungenwasserraum, infiltrieren.

Der Indikator ICG ist ein untoxischer und gut verträglicher Farbstoff, der sich sofort nach der Injektion in die Blutbahn an Plasmaproteine mit einem Molekulargewicht von über 70000, vorwiegend an β -Lipoproteine bindet. Da Plasmaproteine auch bei schwerwiegenden vaskulären Permeabilitätsstörungen zu mehr als 99,9% intravasal bleiben, kann mit ICG der intravasale Raum markiert werden [106]. ICG wird rein hepatisch extrahiert und findet daher Anwendung als Leberfunktionstest. Gleichzeitig kann mit ICG nach kompletter Durchmischung das totale zirkulierende Blutvolumen (TBV) bestimmt werden. Wir verwendeten ICG in einer Konzentration von 2 mg/ml.

2.1.2.2 Bestimmung der einzelnen Volumina

Das HZV wird nach der Stewart- Hamilton- Methode berechnet [49]. Hieraus ergibt sich aus der applizierten Kältemenge und der Fläche unter der Thermo- bzw. Thermodyedilutionskurve für das HZV die Formel:

$$HZV = \frac{(T_b - T_i) \cdot V_i \cdot K}{\int \Delta T_b \cdot dt} \quad [l / \text{min}]$$

mit	T _b	=	Bluttemperatur
	T _i	=	Temperatur des Injektats
	V _i	=	Injektatvolumen
	K	=	Korrekturkonstante, zusammengesetzt aus spezifischen Gewichten und spezifischen Wärmen von Blut und Injektat
	$\int \Delta T_b \cdot dt$	=	Fläche unter der Thermodilutionskurve

Es müssen jedoch gewisse Bedingungen erfüllt sein, damit die Berechnungen mit der Stewart-Hamilton- Formel stimmen. Es darf kein Indikatorverlust auftreten, außerdem muß die vollständige Mischung von Indikator und Blut gegeben sein. Voraussetzung sind desweiteren ein konstanter Blutfluß, sowie eine stabile Baseline Temperatur [67].

Die spezifischen Volumina lassen sich durch Multiplikation des HZV mit bestimmten charakteristischen Zeiten aus der arteriellen Thermodilutions (TDa)- und Farbstoffdilutionskurve (FDa) berechnen. Hierzu wird aus jeder Indikatorverdünnungskurve die mittlere Durchgangszeit (MTt = mean transit time) und die exponentielle Abfall - oder Auswaschzeit (DSt = downslope time) ermittelt. Abbildung 2 zeigt eine schematische Darstellung der Dilutionskurven mit Angabe der Transitzeiten.

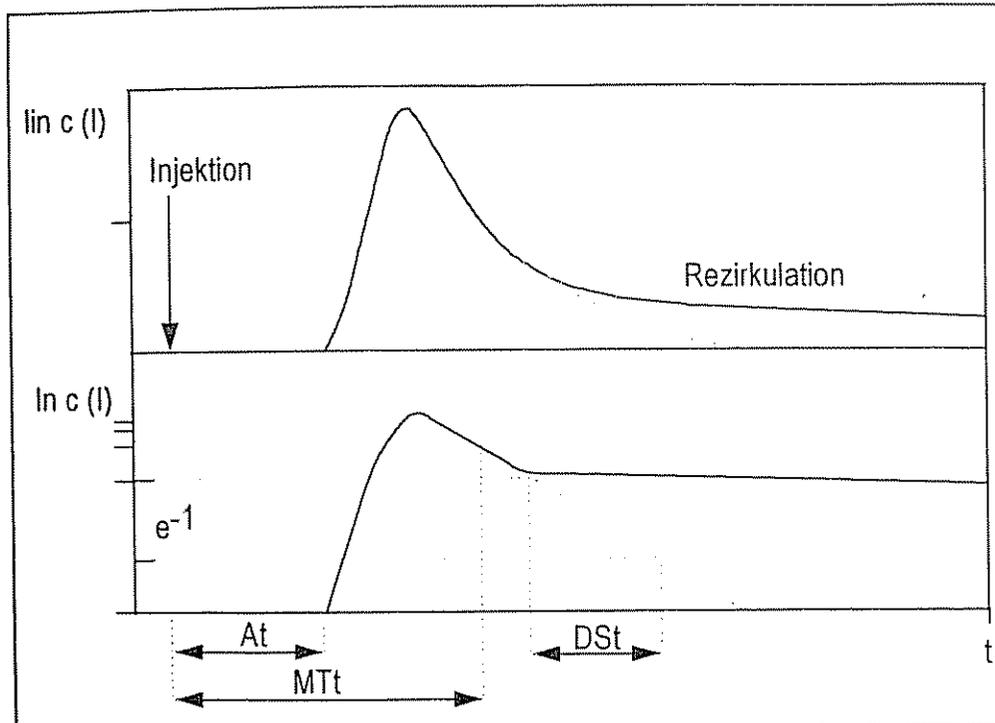


Abb. 2: Schematische Darstellung der Dilutionskurven mit Angabe der Transitzeiten [106]

Das MTt - Volumen ist das Produkt aus HZV und MTt . Es bezeichnet das von dem betreffenden Indikator durchlaufene Volumen zwischen dem Ort der Injektion und dem Ort der Messung.

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

Volumina der mittleren Durchgangszeit (MTt)

Intrathorakales Blutvolumen $ITBV = MTt_{FDa} \cdot HZV_{TDa}$ [ml]

Intrathorakales Thermovolumen $ITTV = MTt_{TDa} \cdot HZV_{TDa}$ [ml]

Extravasales Lungenwasser $EVLW = ITTV - ITBV$ [ml]

Volumina der exponentiellen Auswaschzeit (DSt)

Pulmonales Blutvolumen	$PBV = DSt_{FDa} \cdot HZV_{FDa}$	[ml]
Pulmonales Thermovolumen	$PTV = DSt_{TDa} \cdot HZV_{TDa}$	[ml]
Extravasales Lungenwasser [^]	$PTV - PBV$	[ml]

Kombination

Globales enddiastolisches Volumen	$GEDV = ITTV - PTV$	[ml]
Kardialer Funktionsindex	$CFI = HZV / GEDV$	[ml/min m ²]

Der kardiale Funktionsindex ist ein vorlastunabhängiger Herzleistungsindex und ergibt sich aus dem Verhältnis von Herzzeitvolumen zu globaler Herzvorlast.

Zusätzlich kann das zirkulierende Blutvolumen (TBV) aus dem langsam abfallenden Teil der arteriellen Indocyaningrünfarbstoffkurve zwischen circa 80 und 240 Sekunden berechnet werden. Nach der Farbstoffinjektion kann in Abhängigkeit von der primären Kreislaufzeit ein Durchmischungszeitpunkt ermittelt werden. Hierbei wird angenommen, daß die vollständige Durchmischung mit dem zirkulierenden Blutvolumen nach frühestens 80 Sekunden stattgefunden hat. Projiziert man die errechnete Steigungsgerade auf den Zeitpunkt $t = 0$, erhält man eine fiktive Farbstoffkonzentration c (ICG) zum Zeitpunkt $t = 0$, vor hepatischer Eliminierung des Farbstoffs. Aus der so ermittelten Farbstoffkonzentration zum Zeitpunkt $t = 0$ und der injizierten Menge an Farbstoff kann das zirkulierende Blutvolumen (TBV) berechnet werden.

$$TBV = a(IGC) / c(IGC)(t = 0) \quad [ml]$$

2.1.2.3 Die Leberfunktionsparameter PDRig, CBig

Aus der Farbstoffmessung mit ICG kann zusätzlich die Plasmaverschwinderate von ICG (PDRig), ein Maß für die exkretorische Leberfunktion, ermittelt werden. Aus dem durch die hepatische Elimination bedingten Abfall der ICG- Konzentration zwischen dem Durchmischungszeitpunkt und 240 Sekunden nach der Injektion wird die Plasmaabbaurrate aus dem Farbstoffkonzentrationsabfall nach dem Durchmischungszeitpunkt ermittelt. Hieraus ergibt sich für die Plasmaverschwinderate von ICG (PDRig) folgende Formel.

$$\text{PDRig} = 100 \cdot \ln 2 / t_{1/2} \quad [\%]$$

mit $t_{1/2}$ = Halbwertszeit von ICG

Die PDRig gibt an, wieviel % des injizierten ICG initial pro Minute infolge hepatischer Eliminierung aus dem Blut verschwinden.

Die Leberperfusion ist indirekt vom aktiv zirkulieren Blutvolumen abhängig, welches mit TBV erfaßt wird. Deswegen wird bei unterschiedlichem Blutvolumen die PDRig verschieden ausfallen, obwohl die hepatische Eliminierungsleistung gleich ist. Durch Multiplikation von TBV mit PDRig erhält man die Blut- Clearance von ICG als organspezifischen Leberfunktionsparameter.

$$\text{CBig} = \text{TBV} \cdot \text{PDRig} \quad [\text{ml}/\text{min}/\text{m}^2]$$

2.1.2.4 Die Profilparameter SVI und SVRI

Der Schlagvolumenindex SVI ist der Quotient aus HZVI und der Herzfrequenz während der Messung, so daß sich folgende Formel ergibt:

$$\text{SVI} = \text{HZVI} / \text{HF} \quad [\text{ml}/\text{m}^2]$$

mit HF= Herzfrequenz während der Messung

Der systemische Kreislaufwiderstand SVRI errechnet sich nach der Formel:

$$\text{SVRI} = [(\text{MAD} - \text{ZVD})/\text{HZV}] \cdot 79,98 \quad [\text{dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5} \cdot \text{m}^2]$$

2.2 Untersuchungsmethode

2.2.1 Studienablauf

Voraussetzung für die Einbeziehung in die Studie war die schriftliche Einwilligung der Patienten zur Teilnahme an der Untersuchung, oder im Falle deren Minderjährigkeit die Einwilligung der Erziehungsberechtigten.

Die Einteilung der Patienten erfolgte nach ihrem Alter in fünf Altersgruppen, entsprechend der in der Kinderheilkunde üblichen Definitionen.

Neugeborene, von der Geburt bis einschließlich 1. Monat, Säuglinge vom 2. bis einschließlich 12. Monat, Kleinkinder vom 13. Monat bis einschließlich 6. Lebensjahr, Schulkinder vom 7. bis einschließlich 14. Lebensjahr, Jugendliche und Erwachsene ab dem 15. Lebensjahr.

Die Zuteilung zur Kontroll- oder Therapiegruppe, erfolgt telefonisch durch das Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie (IMSE). Soweit das IMSE nicht erreichbar ist, erfolgt eine willkürliche Zuteilung zu einer der beiden Gruppen. Zum nächstmöglichen Zeitpunkt wird das IMSE hierüber informiert und nimmt eine unabhängige Zuteilung vor. Wird der Patient vom IMSE in dieselbe Gruppe randomisiert wie zuvor willkürlich auch, verbleibt der Patient in der Studie. Sollte die Einteilung nicht übereinstimmen, wird der Patient nachträglich aus der Studie ausgeschlossen. Durch die stratifizierte Einteilung wird gewährleistet, daß es innerhalb der fünf Altersgruppen zu einer möglichst gleichmäßigen Verteilung auf die beiden Gruppen kommt.

2.2.2 Die Beobachtungsparameter

Für alle Patienten werden präoperative, intraoperative und direkt postoperative Daten erhoben, außerdem die im Rahmen des erweiterten hämodynamischen Monitorings ermittelten Werte und Daten der postoperativen Therapie und des Verlaufs.

Präoperativ

Alter, Körpergewicht, Diagnose, Art der Operation, Laborwerte, präoperativer Zustand (beatmet, katecholaminpflichtig, prostaglandinpflichtig, Herzinsuffizienzzeichen, Reanimation) sowie Dringlichkeit der Operation (elektiv, dringlich, Notfalloperation)

Intraoperativ

Operationsdauer, Bypasszeit, Aortenabklemmzeit, Stillstandszeit, maximale Hypothermie, pO₂ während der extrakorporalen Zirkulation, Katecholamine, Vasodilatoren, Diuretika und die Urinausscheidung

Direkt postoperativ

Katecholamindosis, Dosis an Diuretika, Oxygenierungsindex (FiO₂ * 100 * Paw mittel/ PaO₂), Alveolo-arterielle O₂- Differenz (AaDO₂), Herzfrequenz, MAD, ZVD sowie Komplikationen wie Rhythmusstörungen, Blutung, Pneumothorax, Atektase, usw.

Die Parameter des erweiterten hämodynamischen Monitorings

Die Beobachtungszeitpunkte postoperativ sind 6, 12, 18, 24, 36, 48, 60, 72 Stunden, 5. Tag, 7. Tag, 9. Tag nach Aufnahme auf der Intensivstation sowie bei Entlassung von der Intensivstation. Die Messungen erfolgen zu den Beobachtungszeitpunkten jeweils mit einem Zeitfenster +/- 1,5 Stunden. Zu den Zeitpunkten werden bei Kontroll- und Therapiegruppe folgende Parameter dokumentiert:

Die Parameter des erweiterten hämodynamischen Monitorings (COLD - System) CI, GEDVI, ITBVI, PVBI, CFI, ELWI, SVRI, SVI, TBVI, PDR werden mindestens bis zum Ende der invasiven Blutdrucküberwachung, jedoch maximal 72 Stunden erhoben. Die Werte werden zur besseren Vergleichbarkeit bei sehr heterogenem Patientengut als Indices, bezogen auf die

Körperoberfläche bzw. auf das Gewicht, angegeben. Zudem werden jeweils die Durchschnittswerte aus 3 aufeinanderfolgenden Messungen gebildet [66,84,128,151].

Therapie und Verlauf

Hämodynamische Routineparameter

Herzfrequenz, ZVD, MAD und Laktat

Kreislaufwirksame Medikamente

Kumulativdosen von Katecholaminen und Vasodilatoren.

Organfunktionen

Lunge

Beatmungsdauer, Beatmungsmuster (kontrolliert/assiiert), Oxygenierungsindex und die AaDO₂.

Niere

Urinausscheidung, Wasserbilanz, Diuretikadosis, Kreatinin und Harnstoff .

Leber

Quickwert, GOT, GPT .

Außerdem werden mögliche Probleme des Gastrointestinaltraktes festgehalten. Weitere Parameter sind Volumenbilanz (Kolloide, Kristalloide, Blutprodukte), postoperativer Gewichtsverlauf, Intensivpflichtigkeit (definiert als Gabe von intravenöser Kreislaufmedikation, Beatmung, instabiler Zustand mit intensiver Überwachung) und Komplikationen wie Ergüsse, Aszites, hämodynamisch wirksame Rhythmusstörungen, Infektion sowie Komplikationen in Zusammenhang mit dem Messkatheter des COLD-Systems.

Um zusätzlichen Blutverlust zu vermeiden, werden die Laborparameter aus den Ergebnissen des postoperativen Routineprogrammes entnommen. Daher differieren die Beobachtungszeitpunkte hierfür für die einzelnen Patienten. Routinemäßig erfolgt eine Blutabnahme präoperativ, direkt postoperativ sowie am Morgen des 1.- 3. postoperativen

Tages. Weitere Blutabnahmen werden individuell je nach Bedarf durchgeführt.

Der Laborparameter Laktat wird zu jedem Beobachtungszeitpunkt abgenommen und dokumentiert.

2.2.3 Das Therapieschema der Therapiegruppe

In der Therapiegruppe werden zur Therapiesteuerung direkt postoperativ, sowie im weiteren Verlauf zu den Messzeitpunkten 6, 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48, 54, 60, 66, 72, am 5. postoperativen Tag, am 7. postoperativen Tag, am 9. postoperativen Tag und bei Entlassung von der Intensivstation Messungen mit dem COLD- System durchgeführt. Im Vergleich zur Kontrollgruppe bestehen also zusätzliche Beobachtungszeitpunkte 30, 42, 54, 66 Stunden postoperativ. Außerdem erfolgen weitere Messungen nach Therapieänderung zur Therapiekontrolle und je nach Bedarf.

Die Behandlung in der Therapiegruppe orientiert sich nach einem Therapiealgorithmus und an der Klinik des einzelnen Patienten. Der diagnostisch-therapeutische Entscheidungsbaum bezieht sich auf die im Rahmen des erweiterten hämodynamischen Monitorings gemessenen Parameter und deren pathophysiologischen Zusammenhänge. Leitgröße ist hierbei der CI. Dieser soll durch therapeutische Beeinflussung der Herzfunktion (kardiale Vorlast, Nachlast und myokardiale Kontraktilität) unter Berücksichtigung des EVLW optimiert werden.

Leitparameter der kardialen Vorlast ist das GEDV und ITBV. Ein Maß für die myokardiale Kontraktilität ist, bei Kenntnis der Nachlast, der CFI.

Im Anhang jeweils der therapeutische Entscheidungsbaum bei erniedrigtem CI und bei erhöhtem CI.

2.2.4 Statistik und Auswertung

2.2.4.1 Der primäre Zielparameter

Primärer Zielparameter ist der Herzindex nach 48 Stunden, bzw. der letzte gemessene Wert, zur Beurteilung der Wirksamkeit des erweiterten hämodynamischen Monitorings und der Therapie.

2.2.4.2 Die sekundären Zielparameter

Zu den sekundären Zielparametern gehören Laktat, Beatmungsdauer, Oxygenierungsindex, AaDO₂, postoperativer Gewichtsverlauf, kumulative Dosen von Katecholaminen, Vasodilatoren und Diuretika sowie die Dauer der Intensivpflichtigkeit.

2.2.4.3 Sonstige Parameter

Hierzu gehören alle übrigen im Rahmen der Studie dokumentierten Parameter, die nicht zu den primären oder sekundären Zielparametern gehören.

Außerdem wurde nach Ablauf der Studie die Gesamtdauer des stationären Aufenthaltes in Therapie –und Kontrollgruppe berechnet und verglichen, sowie Art und Umfang der im weiteren stationären Verlauf aufgetretenen Komplikationen dokumentiert.

2.2.4.4 Statistische Auswertung

Die benötigte Fallzahl wurde unter Voraussetzung des aus Voruntersuchungen bekannten mittleren Herzindex nach 48 Stunden postoperativ von 3,6 l/min m² und einer Standardabweichung von 0,8 l/min m² ermittelt. Als medizinisch relevant ist eine Veränderung des Herzindex um 30% anzusehen. Geht man bei der Berechnung von einem 2-seitigen Signifikanzniveau von $\alpha = 5\%$ (t- Test für unverbundene Stichproben) und einer Power von 90% aus, so ergibt sich für die benötigte Fallzahl $n = 13$ Patienten pro Gruppe. Die Berechnung erfolgte mit der Software nQuery 2.0 (Statistical Solutions Inc., Saugus, MA)

Um die bezüglich der Standardabweichung getroffene Annahme zu überprüfen, erfolgt nach der Hälfte der untersuchten Patienten ($n = 13$) eine Fallzahladjustierung.

Übersteigt die beobachtete Standardabweichung den ursprünglichen Wert von $0,8 \text{ l/min m}^2$ wird die Fallzahl nach oben korrigiert. Als Obergrenze wird das Doppelte der geplanten Fallzahl benutzt. Unterschreitet die beobachtete Standardabweichung den zuvor angenommenen Wert von $0,8 \text{ l/min m}^2$, wird die geplante Fallzahl ($n = 26$) beibehalten.

Die ermittelten Werte werden als Median angegeben. Die beiden Studiengruppen werden mittels zweiseitigen Mann-Whitney-U-Test für unverbundene Stichproben zum Signifikanzniveau von 5% verglichen. Zusätzlich wird der beobachtete Unterschied zwischen den Gruppen für den primären Zielparameter inklusive eines 95% Konfidenzintervalles geschätzt. Für sämtliche erhobenen Parameter erfolgt eine Beschreibung mittels deskriptiver Kenngrößen. Alle Berechnungen werden mit SPSS für Windows (Version 9.0, SPSS Inc. Chicago, IL) durchgeführt.

3. Ergebnis

3.1 Patienten

3.1.1 Die Fallzahladjustierung

Um die bezüglich der Standardabweichung getroffene Annahme zu überprüfen, erfolgte nach der Hälfte der untersuchten Patienten ($n = 13$) eine Fallzahladjustierung. Der Mittelwert (MW) des Herzindex nach 48 Stunden bzw. der letzte gemessene Wert ($l/min\ m^2$) war in der Kontrollgruppe MW 3,64, die Standardabweichung (SD 0,70). In der Therapiegruppe betrug der MW 3,52 (SD 1,02). Die resultierende „gepoolte“ SD betrug $0,85\ l/min\ m^2$.

Da bei der Fallzahlplanung von einer niedrigeren SD von $0,8\ l/min\ m^2$ ausgegangen worden war, mußte die Fallzahl nach oben korrigiert werden. Die adjustierte Fallzahl ist 30 Patienten ($n = 15$ pro Gruppe).

Alle Werte werden im folgenden als Median, Minimum und Maximum angegeben.

3.1.2 Die Gesamtheit der untersuchten Patienten

Im Zeitraum von 26.07.99 bis 26.11.99 erfüllten 67 Patienten die Ein- und Ausschlußkriterien zur Teilnahme an der Studie. Davon wurden 43 durch das IMSE randomisiert. Im Rahmen der Studie wurden 30 Patienten untersucht.

13 Patienten mußten nachträglich aus der Studie ausgeschlossen werden. Bezüglich des Alters dieser Patienten ergab sich ein Median von 3,70 Monaten (Min – Max: 0,27 – 398,20). Das Gewicht betrug $5,33\ kg$ (Min – Max: 3,02 – 68,20). Bezüglich des Stratums ergab sich der Median 2 (Min – Max: 1 – 5).

Sieben dieser Patienten konnte nicht gemessen werden, da der arterielle Zugang in der Femoralarterie zur invasiven Blutdrucküberwachung benötigt wurde. Das Alter dieser Patienten war 3,17 Monate (Min – Max: 0,30 – 398,20), das Gewicht $5,33\ kg$ (Min – Max: 3,02 – 68,20).

Bei drei der Patienten mußte aufgrund von vorübergehenden Perfusionsstörungen am Bein der Katheter vorzeitig entfernt werden. Das Alter dieser Patienten war 3,70 Monate (Min – Max: 0,27- 7,40). Das Gewicht war $4,86\ kg$ (Min – Max: 3,06 – 6,80).

Bei einem Patienten war der Thermistorkatheter nach 19 Stunden geknickt, so dass der Katheter unbrauchbar war. Ein Patient wurde, da im IMSE niemand erreichbar war, der Therapiegruppe zugeteilt, die nachträgliche Randomisierung durch das IMSE ergab eine Zuteilung zur Kontrollgruppe, so daß dieser Patient nachträglich ausgeschlossen werden mußte. Bei einem Patienten mußte anhand der im Rahmen des erweiterten hämodynamischen Monitorings gewonnenen Kurven ein Links- Rechts- Shunt > 30% angenommen werden, so dass auch dieser Patient ausgeschlossen werden mußte.

Neun der Patienten war männlichen Geschlechts, vier weiblich.

Bei 17 der für die Teilnahme an der Studie vorgesehenen Patienten stimmten die Erziehungsberechtigten der Untersuchung nicht zu. Drei Elternpaare waren aufgrund von mangelnden Sprachkenntnissen nicht aufklärbar, vier Patienten wurden nicht aufgeklärt. Tabelle 1 gibt einen Überblick über die Patienten, die nachträglich ausgeschlossen werden mußten.

Kategorie	Stratum	Diagnose	Operation	Grund
2	2	CAVSD	CAVSD-Doppelpatch-Korrektur	Thermistorprobleme
2	2	TOF	Korrektur TOF, VSD-Patch	Perfusionsstörungen Bein
2	2	VSD, Pulmonale Hypertonie	VSD - Patch	Perfusionsstörungen Bein
2	2	CAVSD	CAVSD-Doppelpatch-Korrektur	Invasive Blutdrucküberwachung
2	3	DORV, VSD	VSD- Patch, RVOTO- Resektion	Invasive Blutdrucküberwachung
3	3	PA, VSD, LPA-Stenose	Korrektur: VSD-Patch, RV-PA -Homograft	Primär in die Therapiegruppe randomisiert
3	2	TGA, LVOTO	RV - PA- Homograft	Invasive Blutdrucküberwachung
3	5	DORV, PA, LPA-Stenose, RPA-Stenose	RV - PA - Conduit - Wechsel (SJM 27)	Invasive Blutdrucküberwachung
3	4	CCTGA, PA, VSD, PFO	VSD - Patch, PFO-Naht, LV-PA-Allograft	Links - Rechts - Shunt >30%
4	1	TGA	arterieller Switch	Perfusionsstörungen Bein
4	1	TGA	arterieller Switch	Invasive Blutdrucküberwachung
4	1	TGA	arterieller Switch	Invasive Blutdrucküberwachung
4	1	TGA	arterieller Switch	Invasive Blutdrucküberwachung

Tab 1: Die nachträglich aus der Studie ausgefallenen Patienten Kategorie nach Jenkins et al.[68], Stratum gemäß stratifizierter Randomisierung. CAVSD = Kompletter AV- Septum- Defekt, TOF = Fallot'sche Tetralogie, VSD = Ventrikelseptumdefekt, DORV = Double outlet right ventricle, PA = Pulmonalatresie, LVOTO = Linksventrikuläre Ausflußtraktobstruktion, RVOTO = Rechtsventrikuläre Ausflußtraktobstruktion, LPA = Pulmonalarterie links, RPA = Pulmonalarterie rechts, PFO = Persistierendes Foramen ovale, TGA = Transposition der großen Arterien

3.1.3 Die Patienten der Kontrollgruppe

Die Kontrollgruppe umfaßt insgesamt 14 Patienten. 13 dieser Patienten wurde elektiv operiert, einer dringlich. Tabelle 2 zeigt eine Übersicht über die Patienten der Kontrollgruppe.

Kategorie	Stratum	Diagnosen	Operation
2	2	CAVSD Typ A. ASD II	Korrektur mit 2 Patches
2	2	CAVSD Typ C. PDA	Korrektur mit 2 Patches
2	3	VSD. subinfundibuläre RVOTO. PFO	VSD-Patch. RVOTO - Patch. PFO – Naht
2	3	VSD. PDA. Pulmonale Hypertonie	VSD-Patch. PDA – Ligatur
2	4	supravalvuläre Aortenstenose	Resektion der Aortenstenose. Aortenplastik mit Patch
2	3	TGA. perimembranöse VSD. PFO. supravalvuläre PS	Erweiterung der Pulmonalarterie mit Goretex
3	5	Aortenklappenstenose.-insuffizienz. PFO	AKE (SJM 25). PFO – Direktverschluß
3	2	TOF. Infundibulumstenose. LPA - Stenose. AP - Shunt	VSD-Patch. LPA -Patch-Erweiterung. RV-PA – Conduit
3	3	TOF. LPA – Stenose. PFO. offener Ductus	VSD und ASD-Patch. LPA-Erweiterung. RV – PA - Conduit
3	3	AI Grad 3	AKE (SJM 21). Patcherweiterung der subvalvulären Stenose
4	1	TGA. ASD. VSD. CoA	arterieller Switch. CoA- Resektion , VSD - Patch. ASD – Naht
4	3	TAC Ib. VSD. subvalvuläre PS	TCPC
4	3	TAC Ib mit PS. PFO. Stenose LV	TCPC
4	3	PA mit intaktem VS. ASD II. PDA. RV - Hypoplasie	TCPC. PDA Ligatur und Durchtrennung

Tab.2: Die Patienten der Kontrollgruppe. Kategorie nach Jenkins et al [68], Stratum gemäß stratifizierter Randomisierung. CAVSD = Kompletter AV – Septumdefekt, ASD = Atriumseptumdefekt, PDA = Persistierender Ductus arteriosus, VSD = Ventrikelseptumdefekt, RVOTO = Rechtsventrikuläre Ausflußtraktobstruktion, PFO = Persistierendes Foramen ovale, TGA = Transposition der großen Arterien, PS = Pulmonalstenose, TOF = Fallot'sche Tetralogie, LPA = Pulmonalarterie links, AI = Aorteninsuffizienz, AKE = Aortenklappenersatz, TAC = Truncus arteriosus communis, CoA = Aortenkoarktation, LV = Linker Ventrikel, RV = Rechter Ventrikel, PA = Pulmonatresie, TCPC = Totale Cavo – Pulmonale - Connection

3.1.4 Die Patienten der Therapiegruppe

Insgesamt wurden 16 Patienten in die Therapiegruppe randomisiert. Bei 12 dieser Patienten wurde der Eingriff elektiv, bei vier dringlich vorgenommen. Tabelle 3 gibt einen Überblick über die Patienten der Therapiegruppe.

Kategorie	Stratum	Diagnosen	Operation
2	3	VSD mit LRS.AI	VSD-Verschluß. AK-Plastik
2	4	Trikuspidalklappenatresie. TI III- IV mit Sehnenfadenabriß	plastische Korrektur der Trikuspidalklappe
2	2	ASD. VSD. subpulmonale Stenose	ASD-VSD -Direktverschluß. RVOT - Patch. Resektion der Stenose
2	3	VSD. AI I-III	VSD-Patchverschluß. AK – Rekonstruktion
2	2	TAC A1. Truncusklappeninsuffizienz. PA - Stenose. PFO	Truncusklappenrekonstruktion. PA - Conduit. PFO - Naht
2	2	VSD. ASD II. PDA	VSD-Patch. TK - Plastik. PFO – Naht. PDA - Ligatur
2	2	CAVSD. Pulmonale Hypertonie	CAVSD – Doppelpatchkorrektur
2	3	CAVSD linksdominant. hypoplastische Trikuspidalklappe	partielle AV-Kanal-Korrektur
2	2	VSD. ASD II. Pulmonale Hypertonie	Korrektur: VSD-Patchverschluß. ASD – Direktverschluß
2	3	VSD. Pulmonale Hypertonie. PFO. MI	VSD - Patchverschluß. MK – Plastik
3	3	DORV. Pulmonalatresie	Conduit-Wechsel Homograft #24. Hemashield 29
3	2	Pulmonalklappenaplasie. VSD. ASD II	Allograft bicuspidal distal -RV - PA. ASD und VSD - Patch
3	3	DORV. Pulmonalklappenaplasie. PS. PI	RV - PA – Homograft
3	3	TAC A1. AI III. Pulmonalarterienhypoplasie	Korrektur der Aortenklappe. Allograftwechsel PA 21. RV-PA
4	2	TGA	arterieller Switch
4	4	Double inlet left ventrikel. PDA. PFO. valvuläre PS	TCPC

Tab 3: Die Patienten der Therapiegruppe Kategorie nach Jenkins et al [68], Stratum gemäß stratifizierter Randomisierung. VSD = Ventrikelseptumdefekt, AI = Aorteninsuffizienz, AK = Aortenklappe, TI = Trikuspidalinsuffizienz, ASD = Atriumpseptumdefekt, RVOT = Rechtsventrikulärer Ausflußtrakt, TAC = Truncus arteriosus communis, PA = Pulmonalarterie, PDA = Persistierender Ductus arteriosus, CAVSD = Kompletter AV - Septumdefekt, PFO = Persistierendes Foramen ovale, MI = Mitralinsuffizienz, DORV = Double outlet right ventrikel, PS = Pulmonalstenose, PI = Pulmonalklappeninsuffizienz, TGA = Transposition der großen Arterien, TCPC = Totale Cavo – Pulmonale Connection

3.1.5 Biometrie

Bezüglich Alter, Gewicht und Körperoberfläche (KOF) unterschieden sich Kontroll- und Therapiegruppe nicht signifikant voneinander. Auch bei Vergleich dieser Parameter innerhalb der einzelnen Straten ergab sich kein signifikanter Unterschied. Tabelle 4 zeigt eine Übersicht der Mediane und p-Werte für das Alter, das Gewicht und die Körperoberfläche (KOF).

Für beide Gruppen ergab sich für das Stratum ein Median von 3 (Min – Max: Kontrollgruppe 1 – 5, Therapiegruppe 2 - 4; $p = 0,580$). 10 Patienten der Kontrollgruppe waren männlich, 3 weiblich, in der Therapiegruppe waren 9 Patienten männlich, 7 weiblich. ($p = 0,498$). Bezüglich des präoperativen Zustandes (Hämodynamisch stabil, Spontanatmung, Digitalis, Diuretika p. o., klinisches Herzversagen, Katecholaminpflichtig) unterschieden sich die beiden Gruppen nicht signifikant voneinander ($p = 0,860$).

		Kontrolle	Min-Max	Therapie	Min-Max	p
Gesamt	n	14		16		
n=30	Alter (Monate)	25,50	0,30-275,25	24,00	1,00-210,40	0,448
	Gewicht (kg)	11,10	3,90-74,10	11,40	3,60-51,30	0,313
	KOF (m ²)	0,52	0,23-1,90	0,53	0,23-1,56	0,580
Stratum 1	n	1		0		
n=1	Alter (Monate)	0,30				
	Gewicht (kg)	3,92				
	KOF (m ²)	0,23				
Stratum 2	n	5		5		
n=10	Alter (Monate)	6,20	6,13-8,00	3,17	1,00-11,50	0,117
	Gewicht (kg)	5,60	4,50-9,50	4,50	3,60-8,60	0,183
	KOF (m ²)	0,29	0,27-0,43	0,27	0,23-0,41	0,267
Stratum 3	n	6		9		
n=15	Alter (Monate)	26,15	18,00-195,30	46,50	12,00-189,70	0,694
	Gewicht (kg)	13,90	7,80-63,5	14,80	9,50-48,00	1,000
	KOF (m ²)	0,56	0,38-1,77	0,63	0,43-1,55	0,779
Stratum 4	n	1		2		
n=3	Alter (Monate)	110,00		153,58	96,76-210,40	1,000
	Gewicht (kg)	21,20		36,80	22,20-51,30	0,667
	KOF (m ²)	0,86		1,21	0,85-1,56	1,000
Stratum 5	n	1		0		
n=1	Alter (Monate)	275,25				
	Gewicht (kg)	74,10				
	KOF (m ²)	1,90				

Tab 4: Mediane und p-Werte: Alter, Gewicht und Körperoberfläche (KOF)

Tabelle 5 zeigt eine Übersicht der Mediane und p – Werte der präoperativ dokumentierten Laborparameter. Auch hier ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen Kontroll- und Therapiegruppe.

Labor präoperativ	Kontrolle	Therapie	p
	Median	Median	
Hämoglobin g/dl	13,90	13,20	0,179
Hämatokrit %	40,00	38,00	0,224
Thrombozyten 1000/ μ g	285,00	372,00	0,552
Leukozyten 1000/ μ g	8,20	8,00	0,822
Quick %	103,00	102,00	0,313
INR	1,00	1,00	0,334
GOT U/l	15,00	15,00	0,984
GPT U/l	11,00	10,00	0,448
Kreatinin mg/dl	0,70	0,70	0,473
Harnstoff mg/dl	25,00	64,00	1,000
CRP mg/l	8,1	18,7	0,692

Tab 5: Präoperative Laborparameter im Überblick

3.2 Der primäre Zielparameter

Der CI nach 48 Stunden bzw. der letzte gemessene Wert war in der Kontrollgruppe 3,44 l/min m² (Min – Max: 2,53 – 4,54), in der Therapiegruppe 3,38 l/min m² (Min – Max: 2,30 – 5,95; p = 0,854). Für die Schätzung des Unterschiedes zwischen den beiden Gruppen innerhalb eines 95% igen Konfidenzintervalls ergab sich -0,092 [-0,747; 0,720]. Abbildung 3 zeigt eine grafische Darstellung.

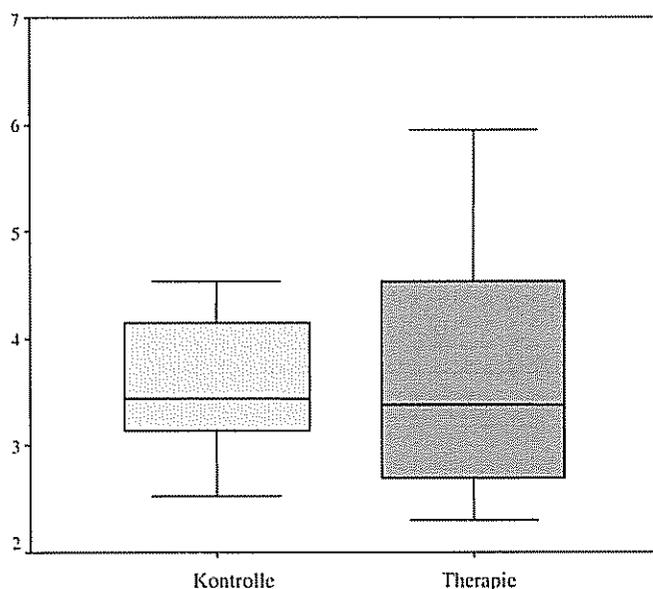


Abb 3: CI nach 48 Stunden bzw der letzte gemessene Wert (l/min m²)

In der Kontrollgruppe wurde bei 6 Patienten der CI nach 48 Stunden gemessen, in der Therapiegruppe bei 9 Patienten. Bei jeweils 8 Patienten in der Kontrollgruppe und 7 Patienten in der Therapiegruppe wurde für die Berechnungen ein zuvor gemessener Wert verwendet.

In den einzelnen Straten ergaben sich für den primären Zielparameter folgende Werte. Angegeben jeweils der Median in l/min m²:

Stratum 1:	Kontrolle	2,53	keine Patienten in der Therapiegruppe
Stratum 2:	Kontrolle	3,53	Therapie 3,67
Stratum 3:	Kontrolle	3,51	Therapie 2,79
Stratum 4:	Kontrolle	3,02	Therapie 3,96
Stratum 5:	Kontrolle	4,15	keine Patienten in der Therapiegruppe

3.3 Die sekundären Zielparameter

3.3.1 Die Beatmungsdauer

Für die Beatmungsdauer ergab sich in der Kontrollgruppe ein Median von 27,00 Stunden (Min – Max: 8,00 – 104,00), in der Therapiegruppe war der Median 31,00 Stunden (Min – Max: 42,00 – 308,00; $p = 0,377$). Abbildung 4 zeigt eine grafische Darstellung.

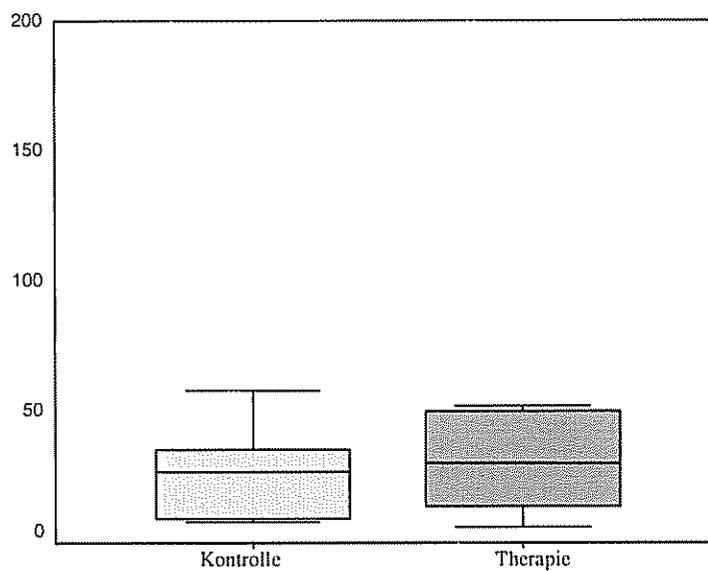


Abb 4: Beatmungsdauer (Stunden)

3.3.2 Die Intensivpflichtigkeit

Die Dauer der Intensivpflichtigkeit war in der Kontrollgruppe 80,50 Stunden (Min – Max: 50,00 – 210,00), in der Therapiegruppe 72,00 Stunden (Min – Max: 42,00 – 308,00; $p = 0,697$). Abbildung 5 zeigt eine grafische Darstellung.

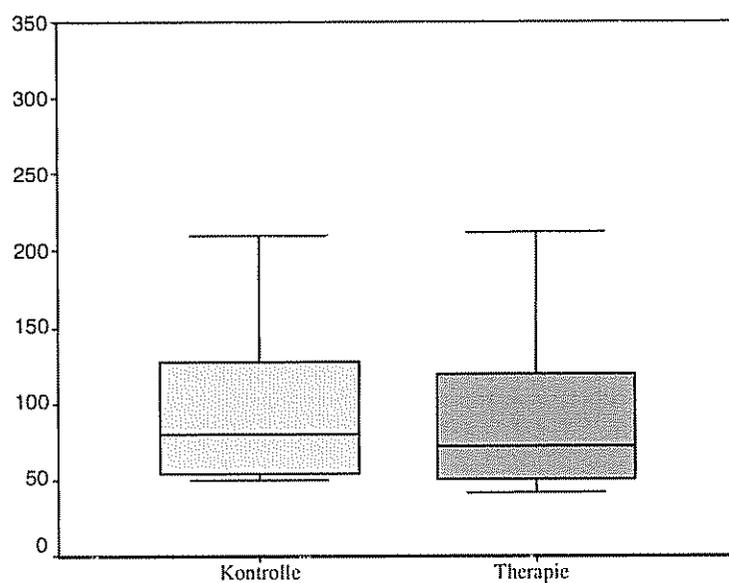


Abb 5: Intensivpflichtigkeit (Stunden)

3.3.3 Laktat im postoperativen Verlauf

Bezüglich der ermittelten Mediane und p-Werte für Laktat ergaben sich bei Vergleich der Kontroll- und Therapiegruppe keine signifikanten Unterschiede ($p > 0,05$). Abbildung 6 zeigt eine grafische Darstellung.

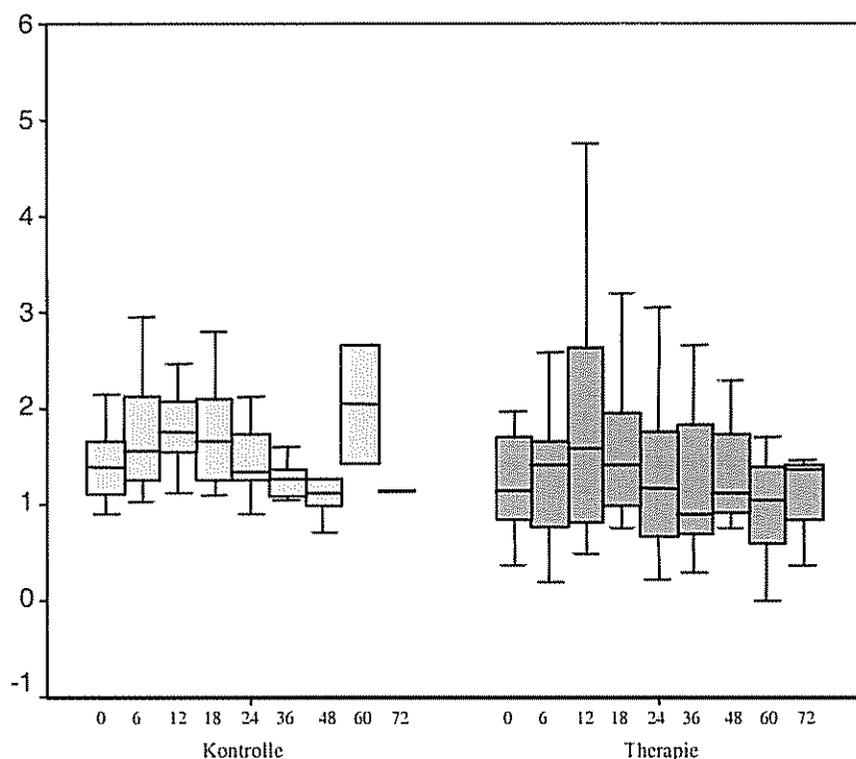


Abb. 6: Laktat im postoperativen Verlauf (mmol/l)

Tabelle 6 zeigt eine Übersicht der errechneten Mediane sowie die p-Werte für Laktat im postoperativen Verlauf.

	0 h	6 h	12 h	18 h	24 h	36 h	48 h	60 h	72 h
Kontrolle	1,38	1,56	1,76	1,65	1,33	1,26	1,125	2,04	1,14
Therapie	1,15	1,42	1,58	1,43	1,18	0,90	1,12	1,04	1,37
p	0,392	0,170	0,475	0,220	0,130	0,303	1,000	0,190	1,000

Tab. 6: Mediane und p-Werte: Laktat im postoperativen Verlauf (mmol/l)

3.3.3 Der Oxygenierungsindex

Bezüglich der berechneten Werte für den Oxygenierungsindex ergaben sich zu den Beobachtungszeitpunkten keine signifikanten Unterschiede ($p > 0,05$) zwischen Kontroll- und Therapiegruppe. Abbildung 7 zeigt eine grafische Darstellung.

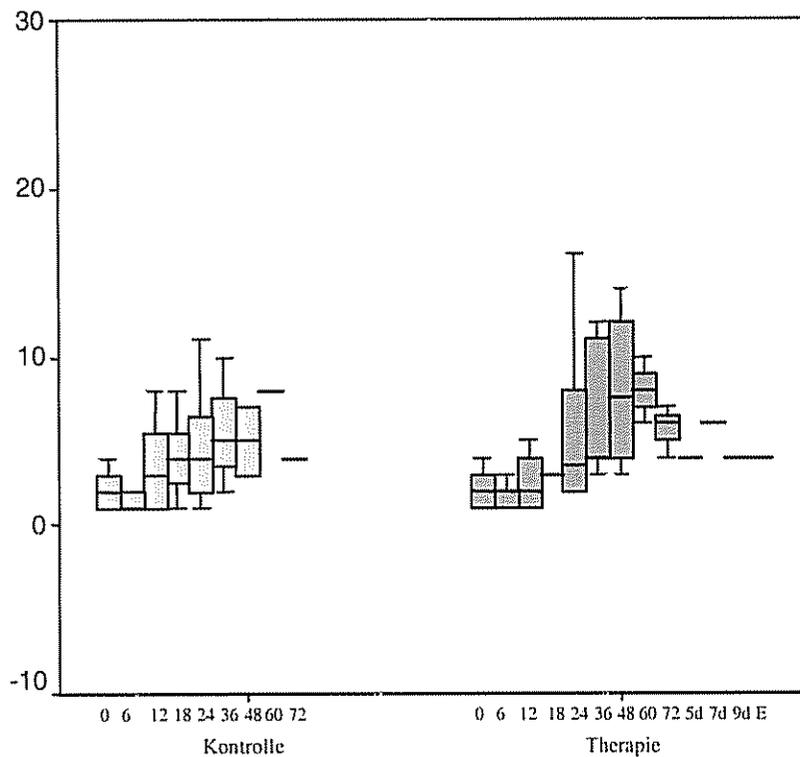


Abb 7: Oxygenierungsindex

Tabelle 7 zeigt die ermittelten Mediane sowie die berechneten p-Werte für den Oxygenierungsindex im postoperativen Verlauf.

	0 h	6 h	12 h	18 h	24 h	36 h	48 h	60 h	72 h	5 d	7 d	9 d	Entlassung
Kontrolle	2	1	3	4	4	5	5	8	4				
Therapie	2	2	2	3	4	4	8	8	6	4	6	4	4
p	0,976	0,685	0,910	0,837	0,959	0,786	0,533	1,000	0,500				

Tab 7: Mediane und p-Werte: Oxygenierungsindex im postoperativen Verlauf

3.3.4 Die Alveolo- arterielle Sauerstoffdifferenz (AaDO₂)

Bezüglich der berechneten Werte für die AaDO₂ ergaben sich in den beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede ($p > 0,05$). Abbildung 8 zeigt eine grafische Darstellung.

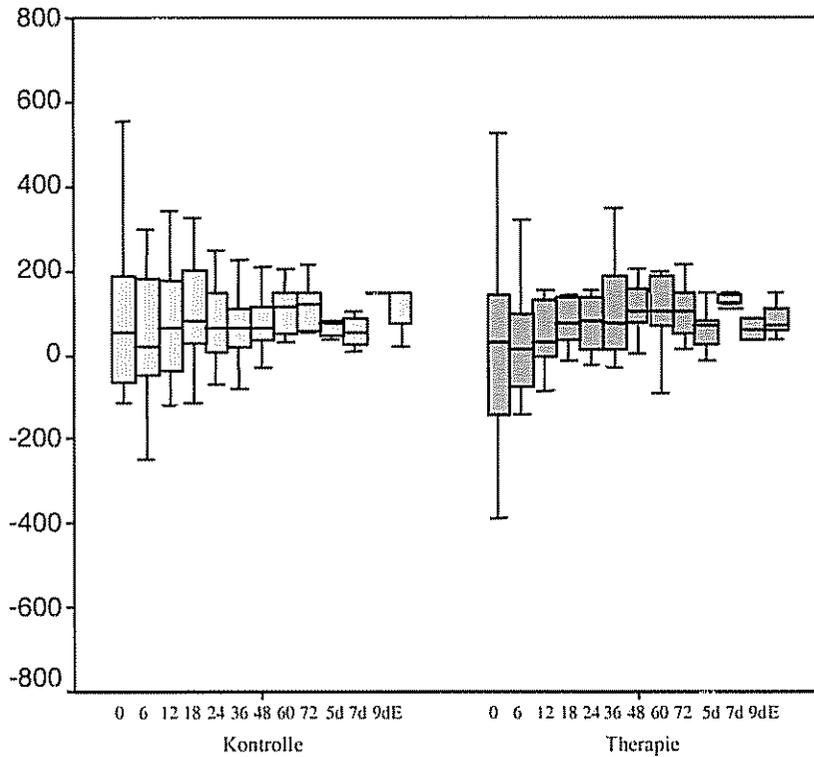


Abb. 8: Alveolo-arterielle Sauerstoffdifferenz (mmHg)

Tabelle 8 zeigt die errechneten Mediane und p-Werte für die Alveolo-arterielle Sauerstoffdifferenz zu den einzelnen Beobachtungszeitpunkten.

	0 h	6 h	12 h	18 h	24 h	36 h	48 h	60 h	72 h	5 d	7 d	9 d	Entlassung
Kontrolle	53,38	21,25	64,5	79,63	62,25	63,25	64,13	115,5	118,88	75,00	53,63	147,00	147,00
Therapie	28,38	16,25	29,5	76,13	80,13	72,88	101,00	105,13	101,25	68,25	134,75	61,13	67,13
p	0,525	0,759	0,822	0,886	0,498	0,667	0,770	0,905	0,894	0,837	0,570	0,333	0,770

Tab. 8: Mediane und p-Werte: Alveolo-arterielle Sauerstoffdifferenz (mmHg)

3.3.5 Der postoperative Gewichtsverlauf

Bezüglich der berechneten Werte für den postoperativen Gewichtsverlauf ergaben sich in den beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede ($p > 0,05$). Abbildung 9 zeigt eine grafische Darstellung.

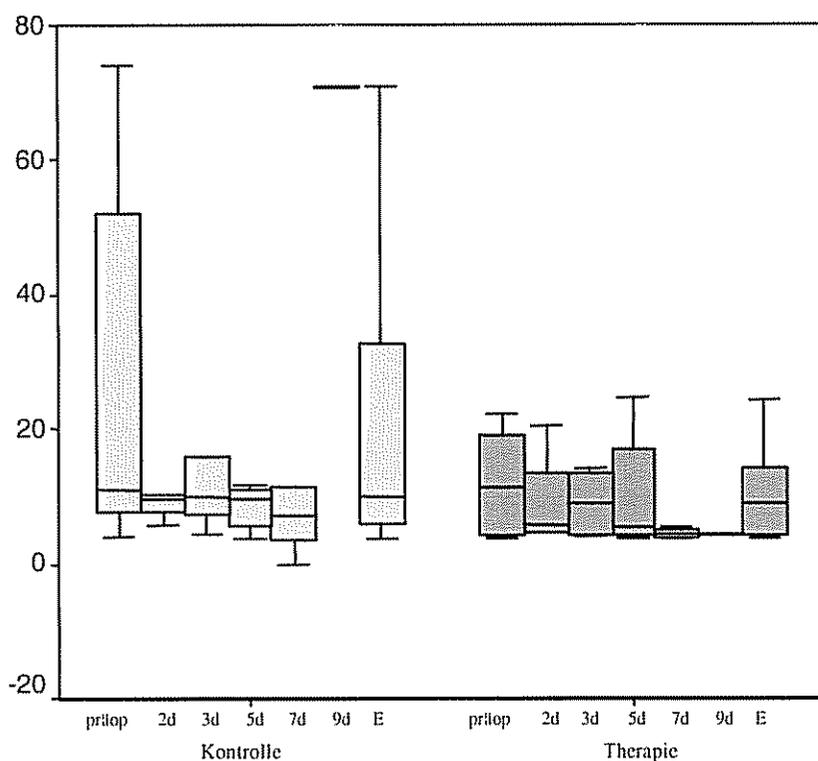


Abb. 9: Der postoperative Gewichtsverlauf (kg)

Tabelle 9 zeigt eine Übersicht der errechneten Mediane und p-Werte für den postoperativen Gewichtsverlauf.

	präoperativ	2 d	3 d	5 d	7 d	9 d	Entlassung
Kontrolle	11,10	9,45	10,10	9,6	7,3	70,8	10,00
Therapie	11,40	5,92	8,80	5,60	4,5	4,50	9,00
p	0,313	0,530	0,324	0,463	0,786	1,000	0,494

Tab. 9: Mediane und p-Werte: Postoperativer Gewichtsverlauf (kg)

3.3.6 Katecholamine, Vasodilatoren und Diuretika

Bei Vergleich der zu den einzelnen Beobachtungszeitpunkten verwendeten Katecholamine Dopamin, Dobutamin und Isoprenalin ergab sich für Dobutamin 6 Stunden postoperativ ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. (Kontrolle 32,40 mg/kg, Therapie 54,00 mg/kg, $p = 0,016$). Ansonsten konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden ($p > 0,05$). Isoprenalin wurde nur bei einem Patienten der Therapiegruppe verabreicht.

Bezüglich der Vasodilatoren Nitrolingual und Isosorbiddinitrat konnte für Nitrolingual 24 Stunden postoperativ ein signifikanter Unterschied gemessen werden. (Kontrolle Median 10,80 mg/kg, Therapie Median 31,50 mg/kg, $p = 0,030$). Zu keinem anderen Zeitpunkt konnte hier ein Unterschied festgestellt werden ($p > 0,05$).

Die Patienten der Therapiegruppe bekamen 36 Stunden postoperativ (Kontrolle 10 mg, Therapie 5 mg, $p = 0,043$), 60 Stunden (Kontrolle 9 mg, Therapie 5 mg; $p = 0,037$) und 5 Tage postoperativ (Kontrolle 45 mg, Therapie 25 mg, $p = 0,012$) signifikant weniger Diuretikum Furosemid. Sonst ergab sich kein signifikanter Unterschied ($p > 0,05$). Für das Diuretikum Etacrynsäure ergab sich kein signifikanter Unterschied ($p > 0,05$). Bumetanid wurde nur bei einem Patienten der Therapiegruppe angewendet. Abbildungen 10,11,12,13, 14 und 15 zeigen eine grafische Darstellung.

Bei Vergleich der im postoperativen Verlauf kumulativ verwendeten Dosis an Katecholaminen, Vasodilatoren und Diuretika konnte festgestellt werden, daß in der Therapiegruppe signifikant größere Mengen an Nitrolingual appliziert wurden als in der Kontrollgruppe (Kontrolle 203,00 mg/kg, Therapie 467,00 mg/kg, $p = 0,029$). Auch bezüglich der Kumulativdosis an Furosemid unterschieden sich Kontroll- und Therapiegruppe signifikant (Kontrolle 104 mg, Therapie 69 mg; $p = 0,043$). Ansonsten ergaben sich keine signifikanten Unterschiede ($p = > 0,05$). Abbildungen 16 – 21 zeigen eine grafische Darstellung.

Tabelle 10 zeigt einen Überblick über die verwendeten Katecholamine (Dopamin, Dobutamin), Vasodilatoren (Nitrolingual, Isosorbiddinitrat) und Diuretika (Furosemid, Etacrynsäure) zu den einzelnen Beobachtungszeitpunkten sowie die jeweiligen kumulativen Dosen als Median mit den berechneten p-Werten.

		6 h	12 h	18 h	24 h	36 h	48 h	60 h	72 h	5 d	7 d	9 d	E	Kum
Dopamin (mg/kg)	K	37.80	64.80	64.80	64.80	129.60	129.60	129.60	129.60	437.40	324.00		172.80	604.80
	I	43.20	64.80	64.80	54.00	64.80	64.80	64.80	64.80	552.60	259.20		162.00	533.70
	p	0,275	0,728	0,377	0,918	0,050	0,116	0,442	0,065	0,200	0,667		1,000	0,580
Dobutamin (mg/kg)	K	32.40	64.80	64.80	64.80	129.60	129.60	105.30	129.60	388.80	172.80	147.00	518.40	990.60
	I	54.00	81.00	90.00	90.00	108.00	72.00	64.80	64.80	999.00	1728.00	1188.00	693.00	795.60
	p	0,016*	0,320	0,090	0,661	0,050	0,414	0,927	0,190	0,533	1,000		1,000	0,753
Nitrolingual (mg/kg)	K	6.08	10.80	10.80	10.80	21.60	19.80	37.80	43.20	92.70	127.80	14.40	16.02	203.00
	I	8.70	14.40	30.60	31.50	37.80	36.00	64.80	59.40	432.00	476.10	561.60	80.64	467.00
	p	0,429	0,106	0,284	0,030*	0,228	0,101	0,126	0,730	0,229	0,333	1,000	0,800	0,029*
ISD (mg/kg)	K	6.12	30.51	31.32	39.33	68.40	64.80	64.80	64.80	259.20	118.80		37.80	545.58
	I	21.60	63.00	68.40	66.60	147.60	165.60	147.60	85.05	604.80	518.40	248.40	248.40	1733.85
	p	0,333	0,333	0,333	0,333	0,667	0,333	0,333	0,667	1,000	1,000		1,000	0,333
Furosemid (mg)	K	5	5	5	5	10	6	9	6	45	45	53	21	104
	I	5	5	5	5	5	5	5	5	25	27	20	20	69
	p	0,177	0,730	0,968	0,724	0,043*	0,316	0,037*	0,464	0,012*	0,267	0,667	0,487	0,043*
Etacrynsäure (mg)	K							4		16				10.00
	I			6		3	5	5		14	14	14	12	32.00
	p							0,667		1,000				0,571

Tab. 10: Mediane und p-Werte: Katecholamine, Vasodilatoren und Diuretika. ISD = Isosorbiddinitrat, K = Kontrollgruppe, I = Therapiegruppe, E = Entlassung, Kum = Kumulativdosis

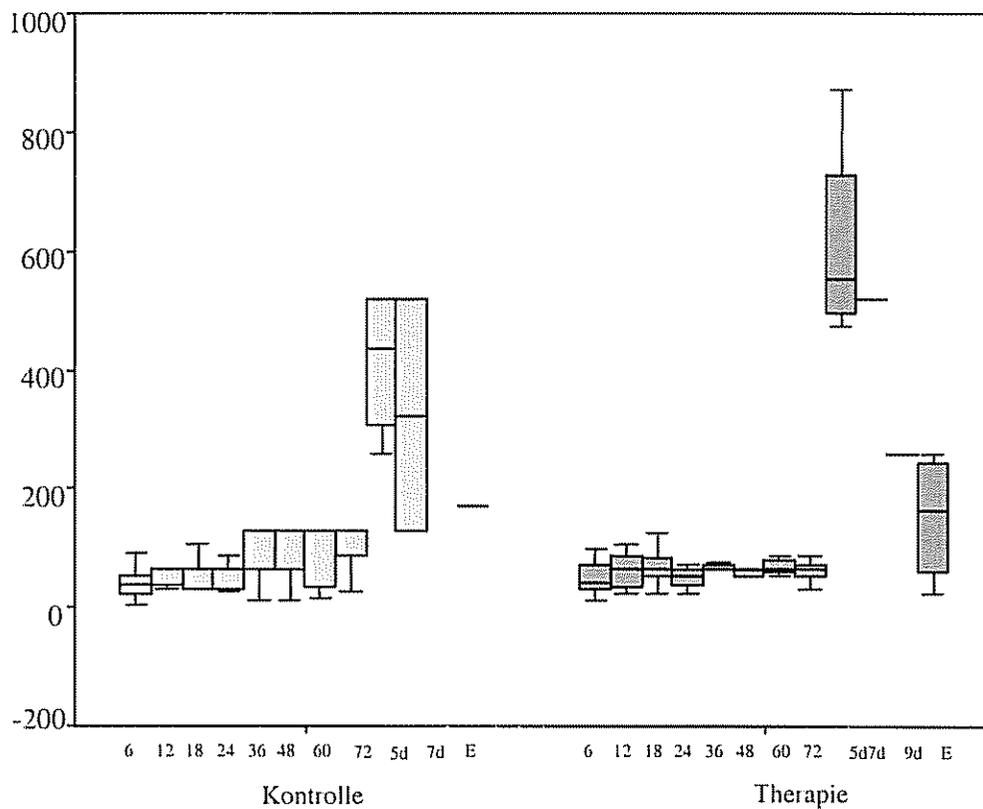


Abb. 10: Dopamin (mg/kg)

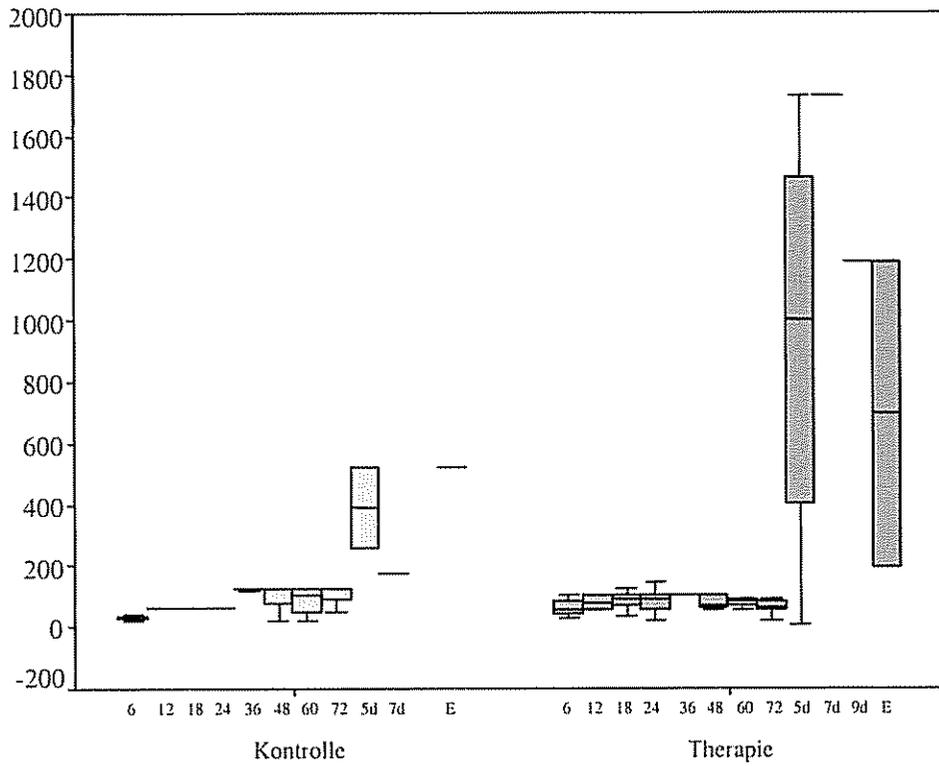


Abb. 11: Dobutamin (mg /kg)

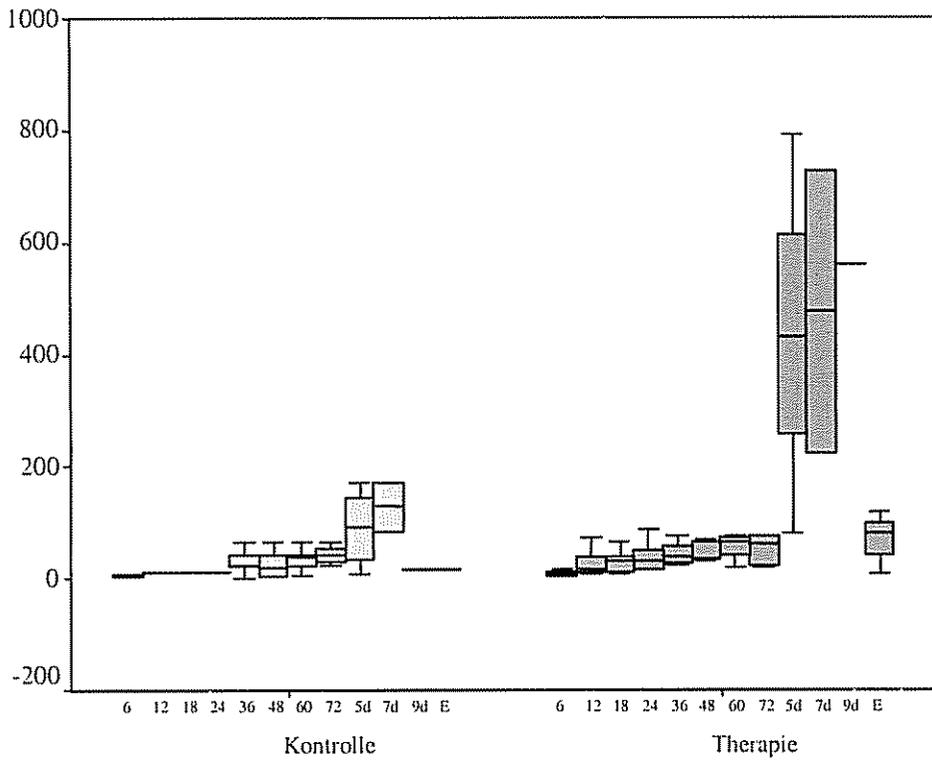


Abb. 12: Nitrolingual (mg /kg)

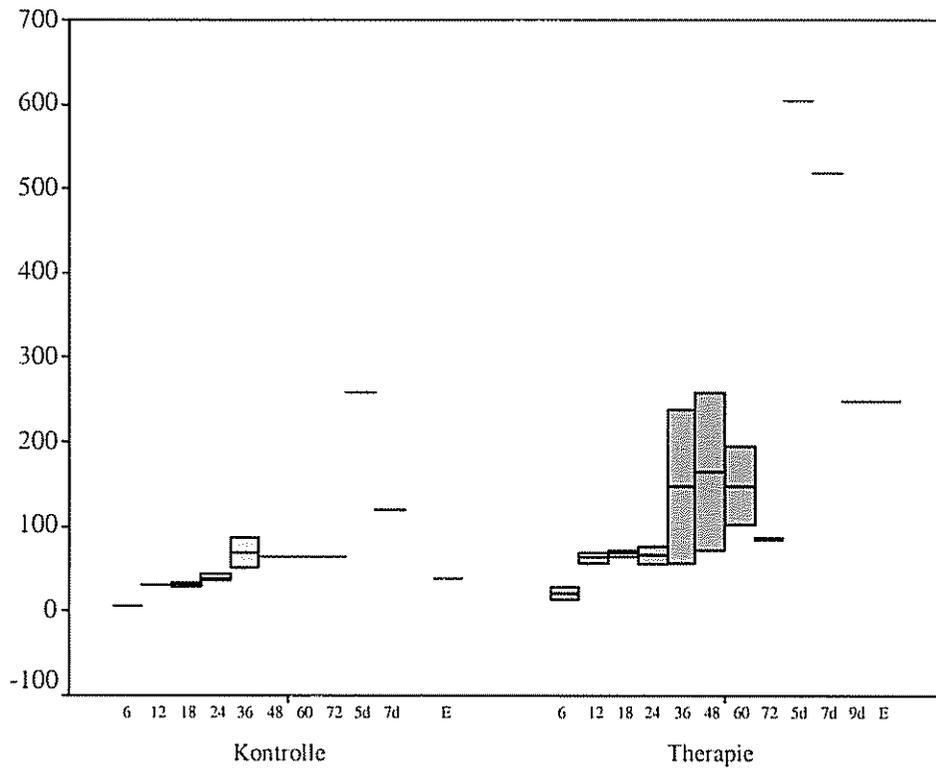


Abb 13: Isosorbiddinitrat (mg /kg)

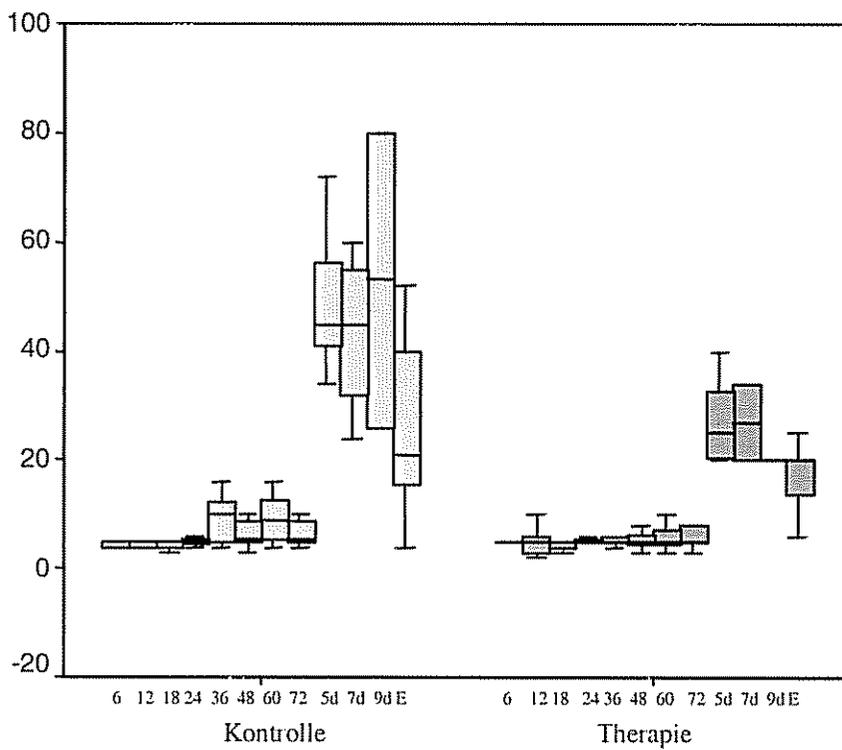


Abb. 14: Furosemid (mg)

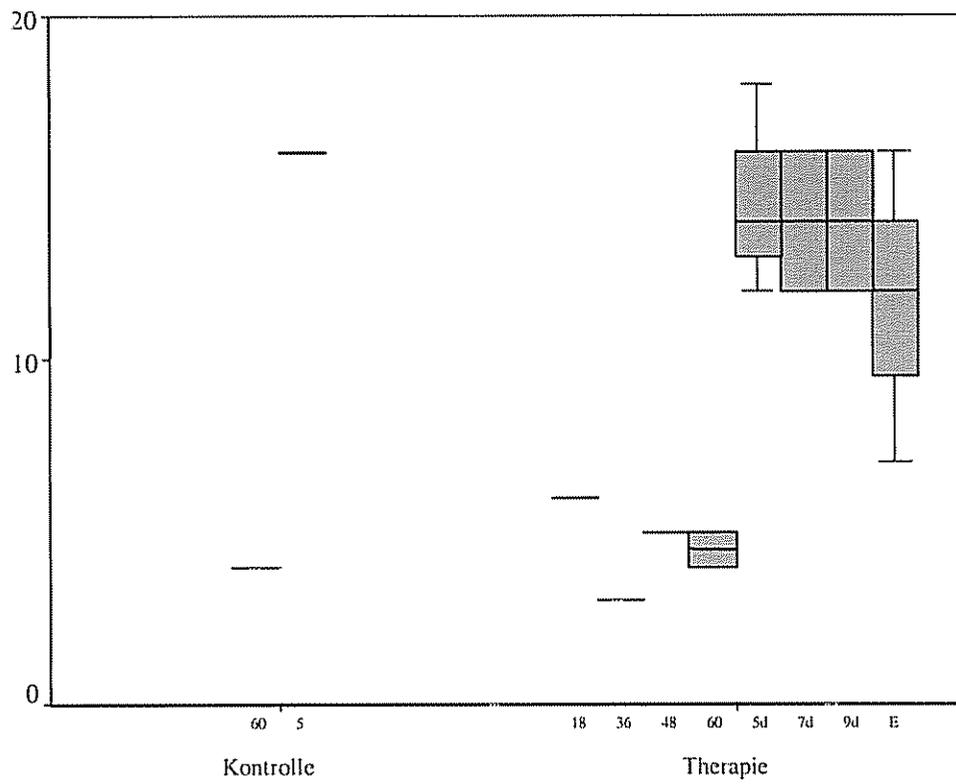


Abb. 15: Etacrynsäure (mg)

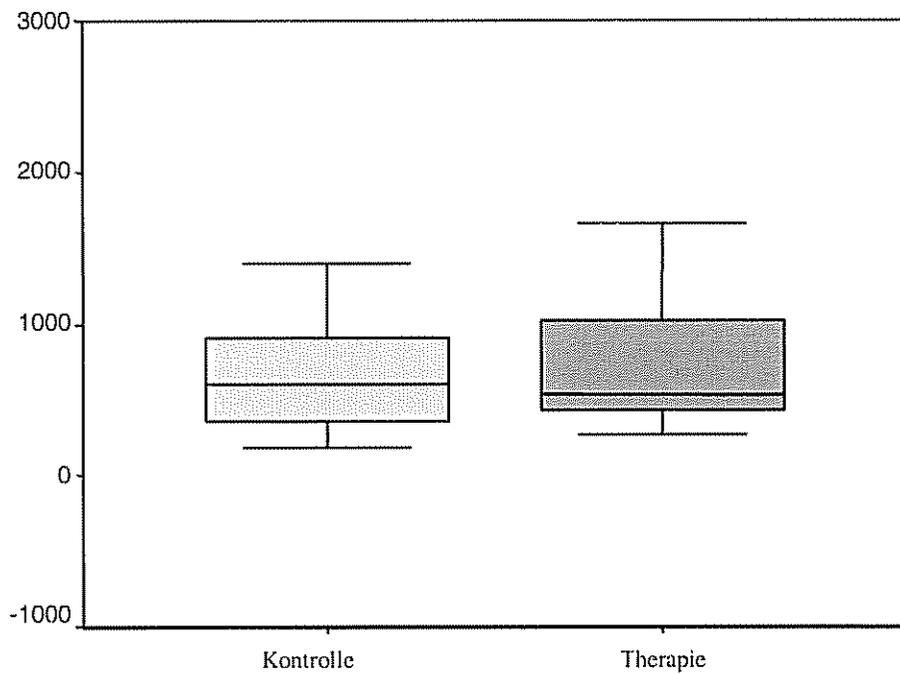


Abb. 16: Kumulativdosis Dopamin (mg/kg)

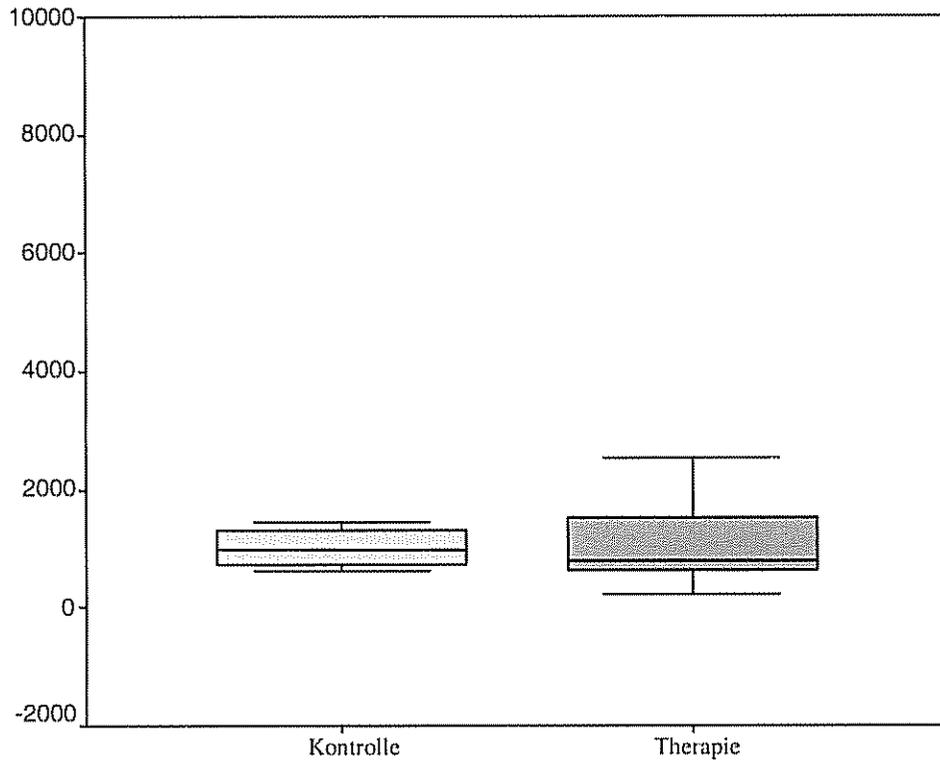


Abb. 17: Dobutamin (mg/kg)

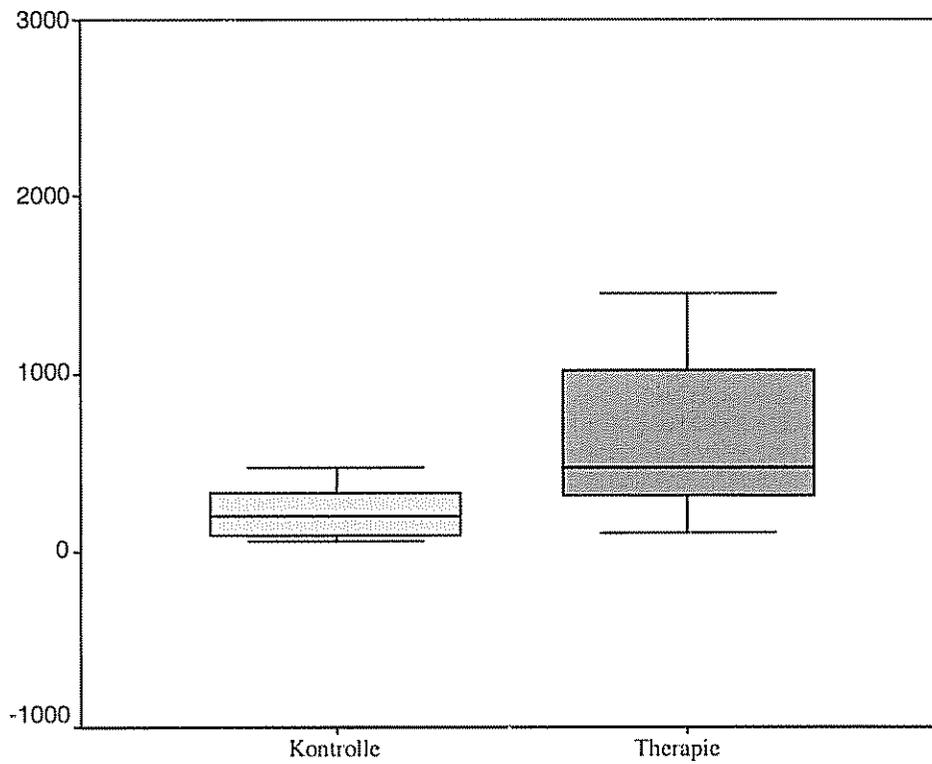


Abb. 18: Kumulativdosis Nitrolingual (mg /kg)

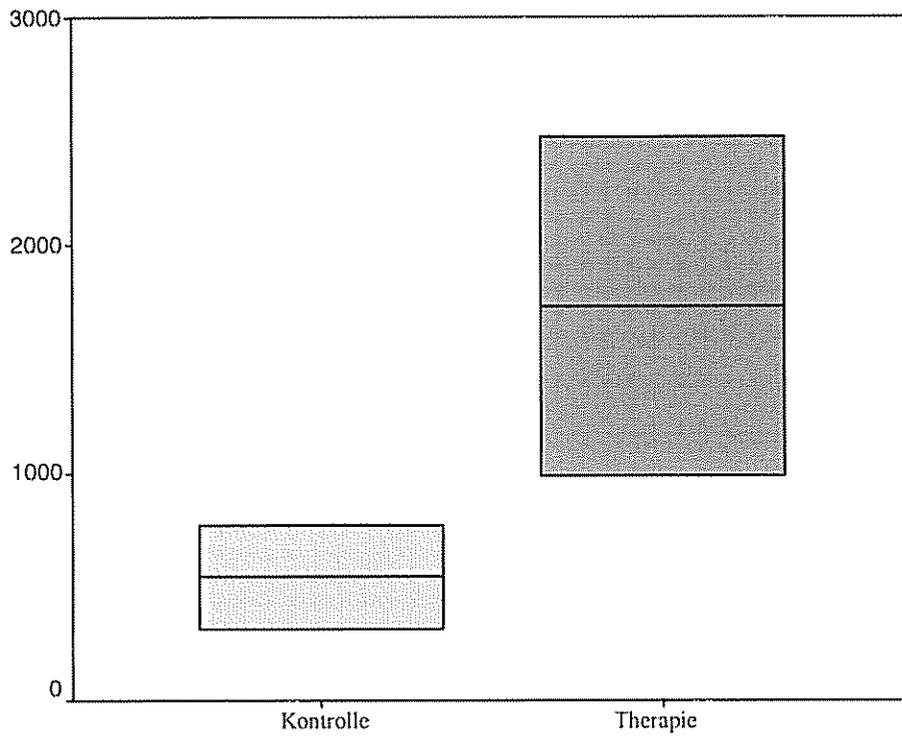


Abb. 19: Kumulativdosis Isosorbiddinitrat (mg/kg)

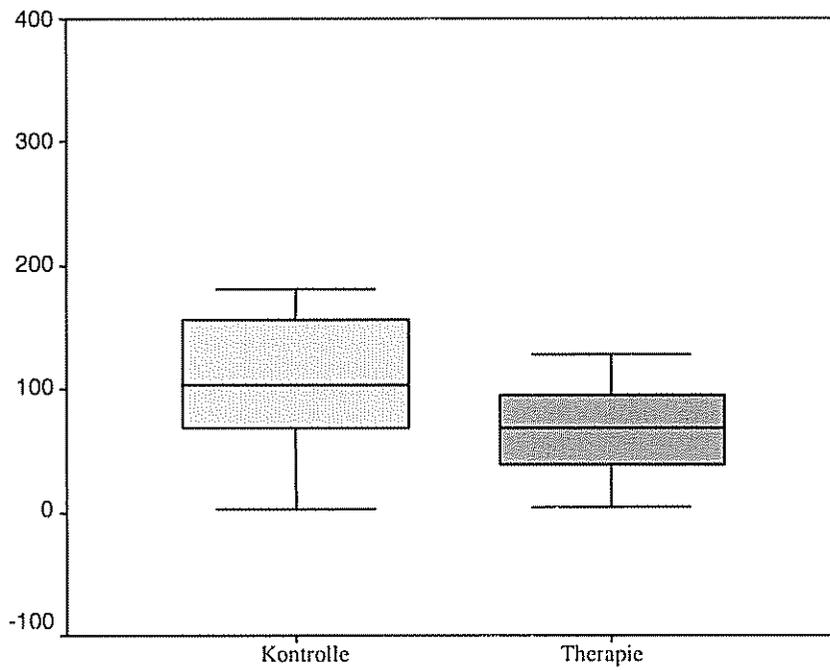


Abb 20: Kumulativdosis Furosemid (mg)

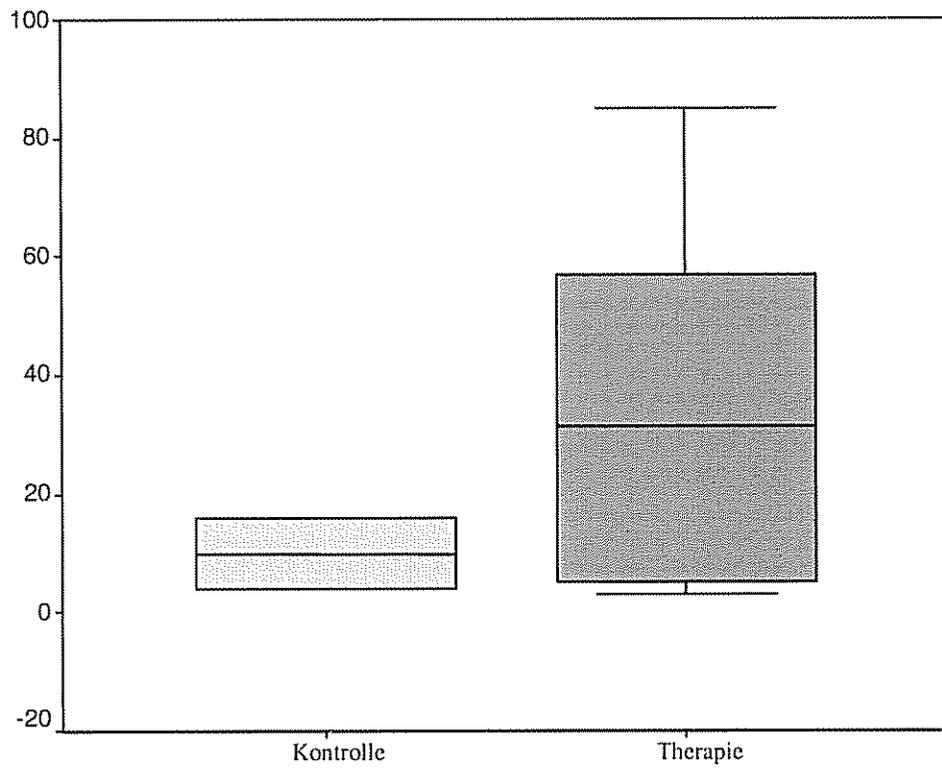


Abb. 21: Kumulativdosis Etacrynsäure (mg)

3.4 Auswertung der übrigen erhobenen Daten

3.4.1 Vergleich der intraoperativ erhobenen Daten

Die Operationsdauer betrug in der Kontrollgruppe 204 Minuten, in der Therapiegruppe 195 Minuten ($p = 0,608$). Für die Dauer der extrakorporalen Zirkulation ergab sich in der Kontrollgruppe 95 Minuten, in der Therapiegruppe 88 Minuten ($p = 0,667$). Die Aortenabklemmzeit betrug in der Kontrollgruppe 65 Minuten, in der Therapiegruppe 62 Minuten ($p = 0,516$). Nur ein Patient in der Kontrollgruppe hatte eine Stillstandszeit von 22 Minuten, in der Therapiegruppe hatte ebenfalls nur ein Patient eine Stillstandszeit von 3 minütiger Dauer ($p = 1,00$). Für die maximale Hypothermie ergab sich in der Kontrollgruppe $26,2^\circ$, in der Therapiegruppe $23,5^\circ$ ($p = 0,377$). Der pO_2 während der extrakorporalen Zirkulation war in der Kontrollgruppe 194,0 mmHg, in der Therapiegruppe 181,5 mmHg ($p = 0,846$). Die Urinausscheidung betrug in der Kontrollgruppe 11,37 ml/kg KG x h, in der Therapiegruppe 14,49 ml/ kg KG x h ($p = 0,179$). Auch bei den intraoperativ applizierten Katecholaminen, Vasodilatoren und Diuretika ergab sich kein signifikanter Unterschied in den beiden Gruppen. Tabelle 5 gibt eine genaue Übersicht über die intraoperativ verwendeten Medikamente.

Medikamente	Kontrolle	Therapie	p
	Median	Median	
Dopamin (mg/kg)	34,02	29,10	0,759
Dobutamin (mg/kg)	10,35	16,35	0,228
Adrenalin (mg/kg)	20,00	5,00	1,000
Noradrenalin (mg/kg)	10,00	6,25	0,800
ISD (mg/kg)	6,00	17,4	0,500
Furosemid (mg)	5,00	5,00	1,000
Lidokain (mg)	90,00	30,00	0,667
Digitalis (mg)		0,10	
NaHCO ₃ (mmol)	30,00	20,00	0,292

Tab. 11: Die intraoperativ verwendeten Medikamente

3.4.2 Vergleich der direkt postoperativ erhobenen Daten

Bei Vergleich der direkt postoperativ erhobenen Daten unterschieden sich die beiden Gruppen nur beim MAD signifikant voneinander ($p = 0,047$). Ansonsten konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

Im einzelnen ergaben sich für die angewandten Katecholamine folgende Werte: Dopamin in der Kontrollgruppe war $3,00 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, in der Therapiegruppe $3,00 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ($p = 0,088$), Dobutamin in der Kontrollgruppe war $3,00 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, in der Therapiegruppe betrug der Median $5,00 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ($p = 0,148$).

Nur ein Patient der Therapiegruppe bekam direkt postoperativ $2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ISD, ansonsten wurden keine Vasodilatoren verabreicht.

Der neonatologische Oxygenierungsindex war in der Kontrollgruppe 2, in der Therapiegruppe 2 ($p = 0,976$).

Für die Alveolo- arterielle O_2 - Differenz ergab sich in der Kontrollgruppe $53,37 \text{ mmHg}$, für die Therapiegruppe $28,37 \text{ mmHg}$ ($p = 0,525$).

Das Laktat war in der Kontrollgruppe $1,38 \text{ mmol/l}$, in der Therapiegruppe $1,15 \text{ mmol/l}$ ($p = 0,392$).

Die Herzfrequenz war in der Kontrollgruppe $125 \text{ Schläge}/\text{min}$, in der Therapiegruppe $135 \text{ Schläge}/\text{min}$ ($p = 0,448$), der ZVD in der Kontrollgruppe war 7 mmHg , in der Therapiegruppe ebenfalls 7 mmHg ($p = 0,790$), der MAD in der Kontrollgruppe war 72 mmHg , in der Therapiegruppe 66 mmHg ($p = 0,047$).

Bei zwei Patienten der Kontrollgruppe konnten direkt postoperativ Komplikationen festgestellt werden. Ein Patient hatte Rhythmusstörungen, in Form von multiplen ventrikulären Extrasystolen und V.a. eine koronare Luftembolie, bei einem wurde aufgrund von supraventrikulären Extrasystolen Pacing erforderlich. Nur ein Patient der Therapiegruppe hatte direkt postoperativ Rhythmusstörungen (Ventrikuläre Extrasystolen) ($p = 0,697$).

3.4.3 Vergleich der im Rahmen des erweiterten hämodynamischen Monitorings erhobenen Daten

Außer bei EVLWI nach 18 Stunden ($p = 0,026$) ergab sich hier kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Eine genaue Übersicht über die Mediane aller gemessenen Werte und die berechneten p- Werte gibt Tabelle 6.

		6 h	12 h	18 h	24 h	36 h	48 h	60 h	72 h
HF (Schläge/min)	Kontrolle	113	115	124	134	137	134	142	142
	Therapie	123	124	119	131	132	133	149	144
	p	0,822	0,680	0,822	0,983	0,899	0,607	0,400	1,000
ZVD (mmHg)	Kontrolle	9	8	7	8	9	8	4	7
	Therapie	9	9	8	8	11	7	7	8
	p	0,918	0,580	0,697	0,948	0,879	0,825	0,629	1,000
MAD (mmHg)	Kontrolle	69	70	67	67	69	72	79	56
	Therapie	70	67	68	71	70	61	65	67
	p	0,918	0,580	0,667	0,682	0,899	0,066	0,629	0,500
CI (l/min m ²)	Kontrolle	2.93	2.62	2.64	2.95	3.26	3.08	3.41	2.92
	Therapie	3.02	2.69	3.00	3.35	3.31	3.19	2.59	2.19
	p	0,667	1,000	0,525	0,503	0,631	0,864	0,629	1,000
CFI (l/min m ²)	Kontrolle	9.22	8.07	7.88	8.57	9.73	8.97	10.43	10.53
	Therapie	8.28	8.45	8.35	7.83	8.41	9.00	10.20	7.73
	p	0,886	0,498	0,637	0,475	0,297	0,955	0,629	1,000
GEDVI (ml/m ²)	Kontrolle	310.50	306.50	313.50	301.67	316.00	319.00	345.11	306.00
	Therapie	382.83	318.83	373.17	391.50	397.17	327.00	416.81	314.25
	p	0,984	0,667	0,580	0,449	0,462	0,955	0,857	1,000
ITBVI (ml/m ²)	Kontrolle	708.00	787.00	745.00	689.50	643.00	704.00		
	Therapie	616.00	709.00	790.50	849.50	789.25	970.00		
	p	0,836	1,000	0,931	0,662	0,257	0,333		
ITBVI* (ml/m ²)	Kontrolle	451.33	440.17	405.17	435.67	451.33	455.83	441.33	408.33
	Therapie	519.00	452.83	519.00	541.17	477.33	465.00	450.75	416.00
	p	0,918	0,608	0,400	0,232	0,503	0,955	0,857	1,000
PBVI (ml/m ²)	Kontrolle	191.75	243.75	221.25	201.00	249.50	239.75		
	Therapie	199.00	214.00	198.50	204.50	272.25	381.75		
	p	0,731	0,818	0,589	1,000	0,914	0,667		
PBVI* (ml/m ²)	Kontrolle	136.17	134.50	133.00	134.33	136.67	136.83	135.00	130.67
	Therapie	145.50	136.50	145.67	148.67	140.33	139.50	136.00	131.67
	p	0,728	0,728	0,294	0,156	0,320	0,958	0,857	1,000
EVLWI (ml/kg)	Kontrolle	4.62	5.66	5.12	5.27	6.02	4.44		
	Therapie	6.36	7.32	6.83	8.36	9.04	7.67		
	p	0,108	0,445	0,026*	0,149	0,257	0,333		
EVLWI* (ml/kg)	Kontrolle	9.02	9.83	9.67	11.19	10.85	9.35	7.16	14.71
	Therapie	12.20	12.62	14.29	11.55	13.18	17.68	18.82	20.19
	p	0,313	0,608	0,355	0,288	0,347	0,118	0,857	0,500
IBVI (ml/m ²)	Kontrolle	2508.00	2583.00	2361.00	2184.00	2358.00	704.00		
	Therapie	2069.00	1867.50	1708.00	2056.00	2246.00	970.00		
	p	0,836	0,384	0,589	0,876	1,000	0,333		
PDRig (%)	Kontrolle	23.60	21.15	21.35	21.60	25.00	21.50		
	Therapie	24.70	22.25	24.50	23.40	2620.00	17.95		
	p	0,537	1,000	0,394	0,931	0,905	0,667		
SVI (ml/m ²)	Kontrolle	24.33	20.50	20.50	23.67	24.00	23.17	22.67	20.67
	Therapie	29.33	25.42	25.50	27.00	29.58	25.83	18,25	17.00
	p	0,697	0,886	0,580	0,779	0,527	0,958	0,629	1,000
SVRI (dyn s cm ⁵ m ²)	Kontrolle	1752.50	1906.50	1639.17	1539.67	1558.00	1583.17	1649.67	1356.00
	Therapie	1874.00	1595.83	1513.75	1523.17	1337.58	1321.17	1741.50	2168.33
	p	0,790	0,697	0,498	0,983	0,742	0,073	0,857	0,500

Tab 6: Die Parameter des erweiterten hämodynamischen Monitorings

3.4.4 Vergleich der Verlaufsdaten zur Beurteilung der einzelnen Organsysteme

3.4.4.1 Lunge

Alle Patienten wurden während der Beatmungsdauer zu den jeweiligen Beobachtungszeitpunkten druckreguliert und volumenkontrolliert beatmet. Ein Unterschied zwischen beiden Gruppen konnte also nicht festgestellt werden.

3.4.4.2 Niere

Bezüglich Urinausscheidung, Wasserbilanz, Kreatinin und Harnstoff konnte zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied zwischen Kontroll- und Therapiegruppe festgestellt werden.

Tabelle 7 zeigt eine Übersicht über die berechneten Mediane und p- Werte zu den einzelnen Beobachtungszeitpunkten.

		6 h	12 h	18 h	24 h	36 h	48 h	60 h	72 h	5d	7d	9d	Entlassung
Urinausscheidung (ml)	K	313.00	540.00	767.00	737.00	484.00	518.00	360.00	323.00	1085.00	783.00	5435.00	545.00
	T	388.00	746.00	858.00	544.00	326.00	467.00	301.00	409.00	871.00	1049.00	550.00	496.00
	p	0,918	0,854	0,759	0,951	0,448	0,982	0,430	0,976	0,321	0,400	0,667	0,786
Wasserbilanz (ml)	K	-193.00	-259.00	-392.00	-359.00	-27.00	5.00	13.00	185.00	338.00	223.00	373.00	210.00
	T	-216.00	-372.00	-411.00	-197.00	-37.00	-56.00	47.00	76.00	382.00	42.00	214.00	90.00
	p	0,728	0,552	0,918	0,984	0,608	0,246	0,583	0,291	0,673	0,629	0,667	0,695
Kreatinin (mg/dl)	K		0.60	0.70		0.60	0.70	0.70	0.60	0.60	0.70		0.70
	T		0.60	0.60		0.60		0.60	0.70	0.60	0.50		0.60
	p		1,000	0,133		0,556		1,000	0,800	0,400	0,667		0,400
Harnstoff (mg/dl)	K		42.00	44.00		43.00	43.00	29.00	48.00	33.00	49.00		33.00
	T		36.00	41.00		49.00		41.00		45.00	33.00		38.00
	p		0,730	1,000		1,000		0,857		0,400	0,667		1,000

Tab. 7: Mediane und p – Werte: Niere K=Kontrolle, T=Therapie

3.4.4.3 Leber

Bezüglich des Quick – Wertes nach 36 Stunden unterschieden sich Kontroll- und Therapiegruppe signifikant voneinander (Kontrollgruppe 86%, Therapiegruppe 61%; $p = 0,038$). Die Leberfunktionsparameter GOT und GPT unterschieden sich zu keinem Zeitpunkt signifikant voneinander.

		6 h	12 h	18 h	36 h	48 h	60 h	72 h	5d	7d	9d	Entlassung
Quick (%)	Kontrolle	81	95	78	86	110	88	108	104	101	90	90
	Therapie	104	66	78	61		90	101	98			
	p	1,000	0,052	0,904	0,038*		0,857	0,900	0,400			
GOT (U/l)	Kontrolle		91	44	47	67	27	47	14	36	113	35
	Therapie		60	61	39		31		17	24		15
	p		0,700	0,412	1,000		0,533		0,800			0,200
GPT (U/l)	Kontrolle		12	11	11	14	10	8	11	31	129	22
	Therapie		11	9	10		9		16	29		13
	p		0,857	0,710	0,905		0,800		0,533	1,000		0,400

Tab 8: Mediane und p – Werte: Leber

3.4.4.4 Gastrointestinaltrakt

Der Nahrungsaufbau verlief bei allen untersuchten Patienten problemlos.

3.4.4.5 Weitere untersuchte Parameter

Art und Menge der verabreichten Volumensubstitution

Bezüglich der Volumenbilanz unterschieden sich die beiden Gruppen zu keinem Zeitpunkt signifikant voneinander.

Auch was die Art der verwendeten Präparate anbelangt (Blutprodukte, Kolloide, Kristalloide) konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

Tabelle 9 zeigt die errechneten Mediane und p- Werte.

		6 h	12 h	18 h	24 h	36 h	48h	60h	72h	5d	7d
Volumenbilanz	Kontrolle	206	244	212	210	140	125	-60	-130	-655	-295
	Therapie	309	376	552	338	30	-340				
	p	0,498	0,313	0,306	0,905	0,800	1,000				
HLM - Blut	Kontrolle	100	240	240	360						
	Therapie	150	150	100	100						
	p	0,601	0,744	0,190	0,315						
Biseko	Kontrolle	246	275	263	250	150	175	200	200	250	
	Therapie	250	223	200	200	30					
	p	0,825	0,743	0,792	0,724	1,000					
Haes	Kontrolle	500	500	500	625						
	Therapie	299	471	596	500						
	p	0,445	0,836	0,788	0,905						
FFP	Kontrolle	157	195	198	195						
	Therapie	120	165	165	150						
	p	0,836	0,836	0,573	0,222						
EK	Kontrolle	50	50	50	145	150	990	40	40	700	
	Therapie	48	95	213	290						
	p	0,762	0,639	0,429	0,686						
Kristalloide	Kontrolle	1500	1629	1065	1065						
	Therapie	825	1050	373	500						
	p	0,667	0,667	0,333	0,667						

Tab. 9: Mediane und p – Werte: Volumensubstitution in [ml] HLM-Blut = Herzlungenmaschinenblut, FFP = Fresh frozen plasma, EK = Erythrozytenkonzentrat.

Komplikationen im postoperativen Verlauf

Insgesamt entwickelten neun Patienten im postoperativen Verlauf Komplikationen (p = 1,000). Sechs dieser Patienten waren in der Kontrollgruppe, drei gehörten der Therapiegruppe an.

In der Kontrollgruppe entwickelte ein Patient einen Pleuraerguß, der am 4. postoperativen Tag punktiert wurde. Ein Patient bekam am 2. postoperativen Tag eine Perikardtampnade, so dass zunächst eine Drainage in das Perikard gelegt wurde. Am 4. postoperativen Tag wurde die Indikation zur operativen Revision gestellt und am selben Tag erfolgte die Rethorakotomie mit Hämatomausräumung.

Drei Patienten dieser Gruppe entwickelten Rhythmusstörungen (supraventrikuläre und ventrikuläre Extrasystolen). Bei einem dieser Patienten wurde Pacing erforderlich. Unter Annahme einer koronaren Luftembolie wurde bei einem Patienten eine Lidokain-Therapie begonnen und über 42 Stunden fortgeführt. Unter dieser Therapie sistierten die Rhythmusstörungen (ventrikuläre Extrasystolen). Die postoperativen z.T. bigeminiformen supraventrikulären und ventrikulären Extrasystolen des dritten Patienten waren im postoperativen Verlauf rückläufig.

Auch in der Therapiegruppe bekam ein Patient einen Pleuraerguß, der mittels Drainage entlastet werden musste, sowie einen Pneumothorax, der ebenfalls die Anlage einer Drainage

erforderlich machte. Ein Patient erlitt eine Nachblutung, so dass am ersten postoperativen Tag eine Rethorakotomie zur Blutstillung durchgeführt wurde. Drei Patienten hatten im postoperativen Verlauf Rhythmusstörungen (supraventrikuläre und ventrikuläre Extrasystolen, AV-Dissoziation), die jedoch bei weiteren Kontrollen rückläufig waren. Infektionen im postoperativen Verlauf traten bei keinem der untersuchten Patienten auf. Bei keinem der 30 Studienpatienten wurden Komplikationen in Zusammenhang mit dem Messkatheter festgestellt.

3.5 Die Gesamtdauer des stationären Aufenthaltes und der weitere Verlauf

3.5.1 Vergleich der Gesamtdauer des stationären Aufenthaltes

Die Patienten der Kontrollgruppe wurden im Median am 13 postoperativen Tag entlassen (Min-Max: 9-27 Tage), die Patienten der Therapiegruppe am 15 postoperativen Tag (Min-Max: 4-81 Tage; $p = 0,759$).

3.5.2 Die Patienten der Kontrollgruppe

Zwei Patienten der Kontrollgruppe entwickelten im weiteren stationären Verlauf einen fieberhaften Infekt, der antibiotisch behandelt werden musste. In einem Fall konnten im Trachealsekret Klebsiellen als Erreger einer Pneumonie identifiziert werden. Bei drei der Patienten der Kontrollgruppe konnte ein Perikarderguss diagnostiziert werden. Dies wurde im Sinne eines Postperikardiotomie-Syndromes mit Cortison behandelt und war unter dieser Therapie bei allen drei Patienten rückläufig.

Ein Patient wurde zur weiteren stationären Behandlung in ein anderes Krankenhaus verlegt.

3.5.3 Die Patienten der Therapiegruppe

Vier Patienten der Therapiegruppe mussten im weiteren stationären Verlauf nachoperiert werden. Bei einem dieser Patienten wurde 9 Tage nach der ursprünglichen Operation eine Rethorakotomie mit Revision des Operationssitus und Hämatomausräumung erforderlich, nachdem zuvor sowohl sonografisch als auch computertomografisch eine parakardiale Raumforderung sichtbar wurde (Gesamtdauer des postoperativen Aufenthaltes: 27 Tage).

Der zweite Patient erhielt bei unbefriedigendem hämodynamischen Operationsergebnis (höhergradige Aortenklappeninsuffizienz nach Aortenklappenplastik) der ersten Operation 23 Tage nach dieser eine Nachoperation. Hierbei wurde ein mechanischer Klappenersatz durchgeführt (Gesamtdauer des postoperativen Aufenthaltes: 57 Tage).

Die Nachoperation des dritten Patienten wurde 55 Tage nach der ursprünglichen Operation durchgeführt. Bei höchstgradiger Trunkusklappeninsuffizienz nach Korrekturoperation eines Truncus arteriosus communis Typ A I wurde eine plastische Korrektur der Aortenklappe vorgenommen. Der weitere stationäre Aufenthalt dieses Patienten auf der Normalstation verzögerte sich durch einen bronchopulmonalen Infekt, der antibiotisch behandelt wurde, sowie durch mangelnde Gewichtszunahme und rezidivierende Phasen mit bronchopulmonalen Obstruktionen (Gesamtdauer des postoperativen Aufenthaltes: 81 Tage).

Die vierte Patientin wurde 48 Tage nach der ersten Operation nachoperiert. Nachdem zunächst bei der Diagnose einer Pulmonalklappenaplasie, VSD und ASD ein Pulmonalklappenersatz mit VSD- und ASD Patchverschluß vorgenommen wurde, erfolgte in einer zweiten Operation eine Raffung und Rekonstruktion der Pulmonalarterie und des Allografts (Gesamtdauer des postoperativen Aufenthaltes: 55 Tage).

Ein Patient musste bei V.a. eine systemische Infektion antibiotisch behandelt werden. Ein Keimnachweis gelang hier jedoch nicht.

Drei Patienten der Therapiegruppe entwickelten im weiteren Verlauf einen Perikarderguss, der im Sinne eines Postperikardiotomie-Syndroms gedeutet wurde und unter der Behandlung mit Cortison rückläufig war.

Drei Patienten wurden zur weiteren stationären Behandlung in ein anderes Krankenhaus verlegt.

3.6 Protokollkonformität

Durch die stratifizierte Randomisierung ist es gelungen, zwei Behandlungsgruppen zu schaffen, die sich in keinem Punkt signifikant voneinander unterscheiden. Auch bezüglich der intraoperativ und direkt postoperativ erhobenen Daten konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

Bezüglich der Befolgung des Therapiealgorithmus konnte anhand von Übersichtsblättern, in die die behandelnden Ärzte die Medikation und eine Interpretation der gemessenen Parameter, sowie die Therapieänderung festhalten mußten, auch hier die Protokollkonformität bekräftigt werden.

4. Diskussion

4.1 Möglichkeiten und Grenzen der Methode

4.1.1 Die Bedeutung eines erweiterten hämodynamischen Monitorings

Die Fortschritte in der Behandlung von Kindern nach Korrekturoperationen angeborener Herzfehler sind zweifelsfrei auf verbesserte, heute zur Verfügung stehende diagnostische Möglichkeiten zurückzuführen. Neben der klinischen Einschätzung des Zustandes der kleinen Patienten durch die behandelnden Ärzte spielt hierbei das adäquate Monitoring der Vitalparameter eine bedeutende Rolle. Dies beinhaltet neben der kontinuierlichen Messung der Herzfrequenz, der Sauerstoffsättigung, und des invasiv arteriellen Blutdruckes auch die Erfassung des ZVD und intermittierende Messung der arteriellen Blutgase [3,35,131].

Dabei muss ein adäquates Monitoring ein frühzeitiges Erkennen potentiell gefährlicher Situationen, die möglicherweise eine schnelle therapeutische Intervention benötigen sicherstellen. Außerdem sollte eine kontinuierliche Kontrolle über den Zustand des Patienten erfolgen und eine objektive Einschätzung von Änderungen des klinischen Zustandes nach therapeutischen Interventionen möglich sein [3].

In mehreren Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass der klinische Zustand des Patienten von den behandelnden Ärzten oftmals nicht richtig eingeschätzt wird [89,91,134,140]. Die vielfach vorgenommene und weit verbreitete Messung des ZVD zur Einschätzung des Volumenstatus ist sowohl im Tierexperiment als auch in Untersuchungen am Menschen wiederholt in Frage gestellt worden [77,91,101]. Außerdem konnte gezeigt werden, dass therapeutische Strategien häufig geändert wurden, wenn eine objektive Einschätzung des Zustandes des Patienten durch im Rahmen eines erweitertes hämodynamisches Monitoring erhobene Daten erfolgte [30,140].

Ein erweitertes hämodynamisches Monitoring wie das im Rahmen der hier vorliegenden Therapiestudie zum Einfluß eines erweiterten hämodynamischen Monitorings auf den postoperativen Verlauf nach Korrekturoperationen angeborener Herzfehler angewendete COLD Z-021- System (Firma Pulsion Medical Systems, München) als transpulmonales Farbstoff- und Thermodilutionsverfahren sollte die Sicherheit des Patienten durch frühzeitiges Erkennen potentiell gefährlicher Situationen erhöhen („safety monitoring“) und der Gewinnung von Informationen zur Diagnostik und optimalen Therapiesteuerung auf der Grundlage einer objektiven Einschätzung des Zustandes des Patienten dienen („physiologic

monitoring“). Dieses „physiologic monitoring“ ist jedoch nur dann sinnvoll, wenn die Meßergebnisse ausreichend genau und zuverlässig sind, die zugrundeliegenden pathophysiologischen Konzepte richtig sind, dadurch gewonnene zusätzliche Erkenntnisse korrekt interpretiert werden, eine potentielle Therapie möglich ist und letztlich ein verbessertes „outcome“ der Patienten resultiert [28].

4.1.2 Vorteile und Zuverlässigkeit der transpulmonalen Thermodilution

Das Prinzip der Thermodilution hat sich als einfach anwendbar und schnell durchführbar erwiesen [119]. Die Meßergebnisse haben sich im Vergleich zur Fickschen Methode [37,59,99,119,150,151] oder der Messung des HZV mittels Dyedilution als genau und reproduzierbar erwiesen [12,15,34,41,69,70,122]. Es erfolgt kein Blutverlust und die Messungen sind in kurzen Intervallen wiederholbar [97].

Ein Vergleich der transpulmonalen Indikator-dilutionstechnik mit der pulmonalarteriellen Thermodilutionstechnik zeigte gute Übereinstimmung [44], mit einer leichten Überschätzung des HZV bei Messungen mit der transpulmonalen Thermodilution [84,112]. Murdoch et al. [91] zeigte eine konstante Überschätzung des HZV um 4,5%, die jedoch als klinisch nicht signifikant angesehen wurde. In derselben Untersuchung wurde eine gute Reproduzierbarkeit der Messungen mittels transpulmonaler Thermodilution nachgewiesen (Variationskoeffizient 3,8%). Die Injektion zu einem bestimmten Zeitpunkt während des Beatmungszyklus ist nicht notwendig [44,67,132]. Wegen der längeren Durchmischungszeit während der Lungenpassage wirken sich physiologische Schwankungen des HZV im Rahmen des respiratorischen Zyklus [66] weniger aus und man erhält einen über den Atemzyklus gemittelten Wert.

Auch der Vergleich der HZV-Messungen mittels transpulmonaler Thermodilution und der direkten Fick'schen Methode in einer Gruppe von 24 beatmeten Kindern zeigt eine gute Übereinstimmung ($r^2 = 0,994$) [132]. Diese Ergebnisse haben sich in einer Studie an Kindern mit einem größeren Altersspektrum und während Untersuchung mittels Herzkatheter als genau und reproduzierbar erwiesen [99].

Kisch et al. [69] konnten zeigen, daß das mit der transpulmonalen Thermodilution gemessene totale zirkulierende Blutvolumen gut mit den bis dahin etablierten Methoden mittels Evans blue oder Indocyaningrün übereinstimmt. Weder Messungen des totalen Blutvolumen mit einer dieser beiden Methoden, noch mit radioaktiv markierten Isotopen haben sich in der Praxis durchgesetzt. Die Gründe hierfür liegen einerseits in den möglichen Nebenwirkungen

in der Verwendung radioaktiver Substanzen, der Kanzerogenität von Evans blue und der zeitaufwendigen und komplizierten Blutabnahmen, die für diese Methoden notwendig sind.

Der Vorteil des kombinierten transpulmonalen Farbstoff – und Thermodilutionsverfahren liegt in der direkten Messung wichtiger volumetrischer Parameter wie das ITBV, TBV, EVLW sowie der Plasmaabbaurate von ICG, im Gegensatz zur Abschätzung dieser Parameter bei der reinen Thermodilution. Die Anwendung ist in unserer Studie aber auf Kinder mit einem Körpergewicht von über 10 kg beschränkt. Neumann [95] konnte im Tierexperiment eine leichte Überschätzung des EVLW* und eine Unterschätzung des ITBV* bei Messung mittels reiner Thermodilution mit eisgekühlter NaCl – Lösung nachweisen im Vergleich zu Messungen mit ICG. Bei Untersuchungen am Menschen konnte eine geringe systematische Überschätzung des ITBV* gezeigt werden [13]. Andere Studien belegen eine genauere Abschätzung des EVLW* ($r = 0,95$) und des ITBV* ($r = 0,96$) mit der reinen Thermodilutionsmethode sowohl im Tierversuch als auch an Untersuchungen am Menschen [110].

In Untersuchungen konnte gezeigt werden, daß die Messungen des EVLW mittels kombinierter Farbstoff – und Thermodilutionstechnik gut mit gravimetrischen Untersuchungen post mortem korrelieren [73]. Weyland et al. beschreibt eine Überschätzung des EVLW bei eigentlich normalen Werten aufgrund von Wärmeaustausch mit dem Herzen [148].

ICG als Marker für den intravasalen Raum ist ein verschreibungspflichtiges Medikament. ICG ist untoxisch und nicht mutagen. Bei bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Jodkomplexen darf ICG aufgrund der darin enthaltenen geringen Mengen an Jod nicht angewendet werden. Die Häufigkeit einer Unverträglichkeitsreaktion liegt bei 1 : 35000. Bei weltweit 6 Millionen Anwendungen sind drei Todesfälle zweifelsfrei auf eine ICG – Reaktion zurückzuführen. Bei Hyperbilirubinämie muß wegen der Verdrängung des Bilirubins aus der Proteinbindung auf die Anwendung verzichtet werden [63,80].

Bei keinem der im Rahmen dieser Studie untersuchten Patienten kam es jedoch zu einer Unverträglichkeitsreaktion nach Anwendung von ICG.

4.1.3 Fehlermöglichkeiten der Methode

Die Methode der transpulmonalen Thermodilution unterliegt gewissen Störgrößen. Wegen der im Vergleich zu pulmonalarteriellen Thermodilution geringeren Amplitude der ermittelten Kurven und des verlängerten Verlaufs bei längerer Durchmischungszeit ist das Signal-Rausch-Verhältnis bei transpulmonaler Messung etwas schlechter [126]. Spontane Temperaturschwankungen wie sie iatrogen z.B. durch während der Messung rasch einlaufende Infusionen, verursacht werden können, haben daher einen größeren Einfluß. Daher sollen Infusionen mit einer konstanten Geschwindigkeit infundiert werden oder 30 Sekunden vor der Thermodilutionsmessung unterbrochen werden [146].

Bradykardien, die nach Injektion von Kälte in den rechten Vorhof auftraten, und eine Verlangsamung der Herzfrequenz um 10 % und mehr zur Folge hatten [51], sind ein Effekt der direkten Kühlung des Sinusknotens durch das Injektat [96,98]. Dies beeinflusst jedoch nicht die Genauigkeit der durch Thermodilution gewonnenen Messungen [51]. Dies gilt auch für eine Erhöhung des Schlagvolumens, die nach Injektion eisgekühlter Lösung beobachtet werden konnte [46].

Durch Injektat mit einer Temperatur von unter 10° C ist das Signal – Rausch – Verhältnis besser als bei Injektat mit Raumtemperatur, so daß für genaue Messungen über eine große Variabilität von CO Werten die Messung mit eisgekühltem Injektat empfohlen wird [66,108]. Da die Fehlerrate bei nur einer einzelnen Messung 20 – 26 % beträgt [76], müssen drei aufeinanderfolgende Messungen erfolgen. Der Mittelwert dieser drei Messungen wird als Meßwert angenommen; der mögliche Fehler der so ermittelten Werte beträgt 10 – 15 % [91]. Zwischen den Messungen muß das System jeweils mit NaCl gespült werden [66,81], da sonst aufgrund von Wärmeverlust eine Überschätzung der Messung erfolgt.

Kälteverlust kann durch die Katheterwand [128,145] auftreten, durch Kälteverlust an die vom Indikator durchlaufenen Strukturen oder durch Erwärmung des Injektats vor der Injektion mit 1° C in 13 Sekunden in der Hand des Untersuchers [94,105].

Eine bakterielle Kontamination des eisgekühlten Injektats erfolgt nicht, es wird angenommen, daß die verwendeten Thermodilutionsflüssigkeiten im Eisbad 24 Stunden steril bleiben [14].

Bei anatomischen sowohl Rechts- Links- Shunts als auch Links- Rechts- Shunts liefert die transpulmonale Thermodilution keine brauchbaren Ergebnisse [91,110]. Eine Insuffizienz der Trikuspidal- oder Pulmonalklappe führt aufgrund des konsekutiven Regurgitationseffektes zu einer Unterschätzung der tatsächlichen Ejektionsfraktion, da die Berechnung mittels Steward-Hamilton-Gleichung von einem konstanten Blutfluß und einmaliger Passage des Indikators am Thermistor ausgeht [66,93]

4.1.4 Katheterprobleme und mögliche Komplikationen

Die transpulmonale Indikatordilutionstechnik ist ein invasives Verfahren mit seinen Risiken [104]. Diese sind neben der Fehlplatzierung und Dislokation der Katheterbruch [31], die Knotenbildung [42], sowie die Katheterinfektion mit konsekutiver Sepsis [8]. Die Inzidenz einer Infektion in Zusammenhang mit einem arteriellen Katheter ist jedoch als sehr gering anzusehen [39], ebenso das Risiko für Nervenverletzungen, und trat bei keinem der im Rahmen dieser Studie untersuchten Patienten auf. In einer Studie mit 774 Fällen von arteriellen oder venösen Zugängen entwickelten nur 11 Kinder eine Sepsis, nur in drei Fällen von insgesamt 377 arteriellen Zugängen konnte eine Durchblutungsstörung festgestellt werden, die in allen Fällen kurze Zeit nach Katheterinsertion erfolgte. Die Komplikation einer Blutung an der Insertionsstelle trat in sieben von 744 Fällen auf. In der Altersgruppe der 0 – 5 jährigen traten 71 % der festgestellten Komplikationen auf [123].

Bei drei der im Rahmen unserer hier durchgeführten Studie untersuchten Patienten traten innerhalb der ersten 16 Stunden postoperativ Durchblutungsstörungen auf, die nach sofortiger Entfernung des Katheters vollständig reversibel waren. Ein konservatives Vorgehen mit häufigen Kontrollen der peripheren Beinpulse und sofortiger Entfernung des Katheters bei den ersten Anzeichen einer Perfusionsstörung ist zur Vermeidung von Risiken angezeigt. Es konnte gezeigt werden, daß Hypotension, die Applikation von vasokonstriktiven Medikamenten, und ein Alter unter 5 Jahren prädisponierende Faktoren für die Entwicklung einer arteriellen Durchblutungsstörung sind [123]. In einer Studie an 24 Kindern [132] traten keinerlei Perfusionsstörungen durch die Katheterisierung des Beines aus, jedoch wird auch hier die Überwachung der peripheren Beinpulse sowie der Temperatur der betroffenen Extremität empfohlen.

Kleinere Komplikationen wie Hämatome, Katheterdysfunktion oder eine lokale Entzündung, die in 13,2 % von 350 Fällen von Katheterisierung der A. femoralis bei einer Untersuchung am Erwachsenen auftrat, konnten im Rahmen unserer Studie nicht festgestellt werden [47].

Bezüglich des ZVK kann man nicht von einer erhöhten Invasivität sprechen, da dieser bei allen Patienten routinemäßig gelegt wird, ebenso wie ein arterieller Zugang zur invasiven Blutdrucküberwachung. Bei der invasiven Überwachung mittels transkardiopulmonaler Thermodilution ist man grundsätzlich auf einen Messkatheter in der A. femoralis angewiesen. Eine invasive Blutdruckmessung über diesen arteriellen Zugang ist meist nicht möglich, da der verbleibende Innendurchmesser zu gering ist und es so zu einer Abdämpfung der Blutdruckkurven kommt mit folglich unzuverlässiger Blutdrucküberwachung.

Die Entwicklung eines Faseroptik- Thermistor- Katheters, der die gleichzeitige invasive Blutdrucküberwachung über denselben arteriellen Zugang möglich machen würde, könnte zur Reduktion der Invasivität und zur weiteren Akzeptanz dieser Methode beitragen.

4.1.5 Andere Möglichkeiten eines erweiterten hämodynamischen Monitorings

Kontinuierliche Messungen des HZV mittels transösophagealer Doppler- Echokardiographie bei Kindern nach Korrektur angeborener Herzfehler haben sich als reproduzierbar und einfach anwendbar erwiesen [92]. Allerdings ist die Messung des HZV bei wachen Patienten nur kurzfristig möglich [64]. Außerdem beeinflussen ein erhöhter systemischer Gefäßwiderstand, Hypovolämie und eine Verminderung der myokardialen Kontraktilität, wie es bei Kindern nach Korrektur angeborener Herzfehler häufig vorkommt, die Ergebnisse, so dass bei diesen Patienten zuverlässige Aussagen nicht möglich sind [133]. Die Messung des HZV mittels transtrachealer Echokardiographie [1] liefert keine zuverlässigen Ergebnisse [91].

Auch die Messung des HZV nach dem Fick'schen Prinzip ist nur bei intubierten Patienten sinnvoll, da die Messung der Sauerstoffaufnahme bzw. der CO₂ – Produktion über einen längeren Zeitraum notwendig ist [64]. Außerdem ist diese Methode bei einer Sauerstoffkonzentration von mehr als 60 % ungenau und zusätzlich kann ein Luftleck die genaue Bestimmung der ausgeatmeten CO₂ – Konzentrationen erschweren [91].

Ein komplett nichtinvasives Verfahren ist die Bioimpedanzmethode [117]. Hier konnten jedoch für klinische Bedingungen keine ausreichende Genauigkeit der Meßergebnisse erreicht werden [25,124]. Fuller [38] analysierte die Ergebnisse von 34 Studien, in denen die Impedanzkardiographie zur Bestimmung des HZV mit der Thermodilutionsmethode verglichen wurde und errechnete dabei einen mittleren Korrelationskoeffizienten von 0,81.

Ein weiteres Verfahren zur kontinuierlichen HZV- Messung ist die Pulskonturanalyse, bei der eine Berechnung des Schlagvolumens über die Analyse der Pulsdruckkurve erfolgt. In einer Studie an 20 kritisch kranken Erwachsenen, konnte gezeigt werden, daß es sich hierbei um ein leicht anwendbares Verfahren handelt, dessen Genauigkeit mit der Thermodilutionsmethode vergleichbar ist [64].

Hirschl et al. [58] beschreiben die nichtinvasive kontinuierliche Messung des HZV mittels Analyse der Blutdruckkurve des Fingers. Allerdings waren die ermittelten Werte, verglichen mit HZV- Messungen mittels Thermodilution, in 23,2 % der Fälle falsch.

4.2 Die Bedeutung der Ergebnisse

4.2.1 Die Bedeutung des HZV im postoperativen Verlauf

Das Sauerstoffangebot ist das Produkt aus HZV und Sauerstoffgehalt des arteriellen Blutes, der Sauerstoffverbrauch das Produkt aus HZV und der Differenz aus arteriellem und venösem Sauerstoffgehalt des Blutes [137]. Aus dieser Beziehung ergibt sich, dass ein großes HZV ein größeres Sauerstoffangebot zur Folge hat [109,135]. Bei kritisch kranken Kindern ist die Fähigkeit zur Sauerstoffextraktion gering, der Sauerstoffverbrauch ist unabhängig vom Sauerstoffangebot, bis zu einem „kritischen“ Punkt, wonach jede weitere Verminderung des Sauerstoffangebotes eine Senkung der Sauerstoffaufnahme zur Folge hat. So entwickelt sich aufgrund des Sauerstoffmangels eine Laktatazidose als Ausdruck des anaeroben Metabolismus [143]. Eine Azidose hat einen negativ inotropen Effekt auf das Myokard und führt beim Patienten zu zusätzlicher Venokonstriktion und Zentralisation [19]. Eine Optimierung der Sauerstoffversorgung durch adäquate Volumen- und Flüssigkeitssubstitution ist daher von großer Wichtigkeit [7]. Ein geringes Sauerstoffangebot kann aufgrund eines niedrigen HZV oder mangelhafter Durchblutung auftreten, aber auch Zustände mit erhöhtem Metabolismus wie Sepsis oder Hyperthermie können den Sauerstoffverbrauch erhöhen und trotz normalem oder erhöhtem HZV und Sauerstoffangebot eine Sauerstoffmangelversorgung des Gewebes zur Folge haben [79].

Ein großes HZV bedeutet nicht gleichzeitig ein besseres „outcome“ [103], aber Untersuchungen haben gezeigt, dass eine erhöhte periphere Sauerstoffversorgung vor allem durch eine Verbesserung der kardialen Funktion die Überlebenschancen erhöht. Bland et al. konnte zeigen, dass postoperativ verstorbene Patienten ein niedrigeres HZV, eine erhöhte AaDO₂, einen erhöhten pulmonalarteriellen Druck und ein trotz normaler Blutgaswerte erniedrigtes Sauerstoffangebot aufwiesen [9]. Eine Reduktion der AaDO₂ – Werte, sowie eine Verbesserung der Sauerstoffversorgung hat eine günstige prognostische Bedeutung [23]. Überlebende Patienten mit ARDS infolge von Schockzuständen unterschiedlicher Ätiologie hatten ein höheres HZV, sowie ein größeres Sauerstoffangebot und einen höheren Sauerstoffverbrauch [50]. Desweiteren konnte gezeigt werden, dass eine Optimierung dieser Parameter zu einer höheren Überlebensrate führt [116]. Es ist also anzunehmen, dass eine Optimierung des HZV sowie des Sauerstoffangebotes und des Sauerstoffverbrauches entweder durch Volumensubstitution oder durch Katecholamine die Überlebenschancen kritisch kranker Patienten erhöht [55].

4.2.2 Der Herzindex als primärer Zielparameter

Der hier durchgeführten Therapiestudie lag die Annahme zugrunde, dass durch optimierte Therapie basierend auf im Rahmen des erweiterten hämodynamischen Monitorings erhobenen objektiven Messwerten eine Erhöhung des Herzindex um 30 % in der Therapiegruppe erreicht werden kann. Mit den nun vorliegenden Ergebnissen für den Herzindex von Median 3,44 l/m² in der Kontrollgruppe und 3,38 l/m² in der Therapiegruppe (p = 0,854) konnte diese Zielsetzung nicht erreicht werden.

Ein Grund hierfür ist sicherlich die Tatsache, dass der postoperative Verlauf von Kindern nach Korrektur angeborener Herzfehler ein multifaktorielles Geschehen ist, beeinflusst von vielen verschiedenen nicht kalkulierbaren Faktoren. So spielen nicht nur der präoperative Zustand und der Verlauf der Operation eine Rolle, sondern auch das Ausmaß der postoperativen Myokarddepression, nach Hausdorf et al. [53] eine der häufigsten Ursachen für ein Low-cardiac-output-Syndrom. Auch Komplikationen, die während des Aufenthaltes auf der Intensivstation auftreten, wie eventuelle Nachoperationen, Herzrhythmusstörungen und Infektionen beeinflussen den Herzindex.

Aber auch die Umsetzung der Therapierichtlinien mit einem eher konservativen Vorgehen nach Interpretation der Messergebnisse könnten dazu beigetragen haben, dass der Surrogatparameter nicht erreicht wurde. Dieses Schema wurde im Rahmen der hier vorliegenden Studie entwickelt und basiert auf einem Algorithmus auf der Grundlage der durch ein erweitertes hämodynamisches Monitoring erhobenen Messwerte. Leitparameter ist der Herzindex. Unter Beachtung der übrigen hämodynamischen Parameter wurde die Therapie angepasst. Die jeweiligen Änderungen in der Therapie wurden in Übersichtsblättern dokumentiert. Wichtig hierbei ist, dass in den Therapierichtlinien keine spezifischen Endpunkte festgelegt waren, bis zu denen die Therapie titriert werden sollte. Lediglich die Normalwerte der jeweiligen Parameter wurden angegeben, um diese durch eine im Sinne des Flussdiagramms optimierte Therapie zu erreichen. Es wurden keine Dosierungen und Mengenangaben der zu verwendenden Medikamente und Volumensubstitution angegeben, da beides der Einschätzung der behandelnden Ärzte überlassen werden muss.

Allerdings konnte in Untersuchungen an Erwachsenen gezeigt werden, dass eine auf ein erweitertes hämodynamisches Monitoring basierte Therapie, die auf vorher festgelegte Endpunkte titriert wurde zu signifikanten Verbesserungen bezüglich der Mortalität führte [116,139]. Bei kritisch kranken Kindern scheint ein solches Vorgehen bei bisherigem Stand der Untersuchungen zu den Auswirkungen eines hämodynamischen Monitorings nicht gerechtfertigt.

Weiterhin sollte beachtet werden, dass es möglicherweise Defizite bei der Interpretation der Messergebnisse durch die behandelnden Ärzte gegeben hat [64], die zwar zu einer Änderung der Therapie im Sinne der Therapierichtlinien geführt haben, aber nicht entsprechend aggressiv waren. Allerdings wird frühe aggressive therapeutische Intervention mit dem Ziel das Sauerstoffangebot zu erhöhen in Untersuchungen an Kindern nach Herzoperationen zur Senkung der Mortalität empfohlen. Dies geschieht zum einen durch eine Erhöhung des Herzzeitvolumens und durch einen erhöhten arteriellen Sauerstoffgehalt. Das Herzzeitvolumen kann durch eine Optimierung der Herzfrequenz, Erhöhung der Vorlast, Verbesserung der Myokardkontraktilität und einer Verminderung der Nachlast erhöht werden. Der Sauerstoffgehalt des arteriellen Blutes kann durch eine Erhöhung der Hämoglobinkonzentration sowie der Sauerstoffsättigung durch Erhöhung des Sauerstoffanteils in der Einatemluft und Verbesserung der Beatmungssituation optimiert werden [18].

4.2.3 Therapie nach Herzoperationen

Nach Herzoperationen muß die Therapie eines zentralisierten Patienten mit geringer peripherer Perfusion und hohem systemischen Gefäßwiderstand eine Erhöhung der Vorlast, eine Verbesserung der Kontraktilität des Myokards und eine Reduzierung der Nachlast beinhalten. Vasodilatoren reduzieren die Nachlast und erhöhen die Vorlast. Dies reduziert die Herzarbeit, den linksventrikulären enddiastolischen Druck, das Volumen und die Wandspannung, so daß der Blutfluß und die Sauerstoffversorgung steigt und die Leistung des Herzens verbessert wird. Die Kontraktilität des Myokards wird durch positiv inotrope Substanzen wie Dopamin und Dobutamin gesteigert.

Die Wirkung von Dobutamin liegt in einer Erhöhung des HZV durch Stimulation von β_1 -adrenergen Rezeptoren und peripheren β_2 -Rezeptoren, was zu einer Öffnung von zuvor vasokonstriktiven Gebieten führt [116]. In unserer Untersuchung unterschieden sich Kontroll- und Therapiegruppe signifikant bezüglich der im Rahmen der sekundären Zielparameter erhobenen Kumulativedosen an Nitrolingual (Kontrolle 203 mg/kg, Therapie 467 mg/kg; $p = 0,029$) und Furosemid (Kontrolle 104 mg, Therapie 69 mg; $p = 0,043$). Auch bei Vergleich der applizierten Medikamente zu den einzelnen Beobachtungszeitpunkten zeigte sich ein signifikant höherer Katecholaminverbrauch in der direkt postoperativen Phase in der Therapiegruppe und ein signifikant höherer Verbrauch an Vasodilatoren. Bei Vergleich der

Dosis an Furosemid konnte im Verlauf des Aufenthaltes auf der Intensivstation ein signifikant niedrigerer Verbrauch an Diuretika festgestellt werden.

Diese Ergebnisse sind im Sinne eines Trendes zu bewerten, der erkennen lässt, dass möglicherweise eine optimierte auf den Messdaten des erweiterten hämodynamischen Monitorings basierte objektive Einschätzung des klinischen Zustandes der Patienten durch die behandelnden Ärzte zu einer Änderung der Dosis der applizierten Medikamente im Sinne der Therapierichtlinien geführt hat. Um endgültige Aussagen über das Ausmass der Therapieänderungen zu treffen müssen weitere Untersuchungen folgen.

4.2.4 Die Bedeutung des Laktats als Indikator für perioperative Morbidität und Mortalität

Erhöhte Laktatwerte haben sich als Marker für Gewebehypoxie und Sauerstoffmangel erwiesen [5] und waren prognostisch bedeutsam bei Patienten mit Schock infolge verschiedener Ursachen [26]. Allerdings ist die Sauerstoffversorgung nicht nur abhängig vom Sauerstoffangebot, sondern vor allem von der Fähigkeit der Gewebe zur Sauerstoffextraktion [107], so dass Patienten mit erhöhten Laktatwerten eine verminderte periphere Sauerstoffutilisation haben, die verhindert, dass mit steigendem Sauerstoffangebot der Sauerstoffverbrauch steigt [127]. Hayes et al. [54] konnte zeigen, dass eine mangelnde Fähigkeit zur Sauerstoffextraktion eng mit der Mortalität zusammenhängt.

Die Bedeutung des Laktats als intraoperativer, direkt postoperativer und Verlaufsparemeter für eine erhöhte Morbidität und Mortalität nach Korrekturoperationen angeborener Herzfehler ist bereits vielfach untersucht worden [17, 18,27,52,90,114,118].

Munoz et al. [90] konnte zeigen, dass erhöhte intraoperative Laktatwerte während der kardiopulmonalen Bypasszeit einen frühen und spezifischen Indikator für eine erhöhte postoperative Morbidität und Mortalität darstellen. Außerdem war ein Anstieg der intraoperativen Laktatwerte assoziiert mit einer verlängerten Beatmungsdauer und Dauer der Intensivpflichtigkeit. Shemie et al. [114] fanden in einer Studie an 109 Kindern nach kardiopulmonalem Bypass-Operationen, daß Laktatwerte von über 5 mmol/l direkt postoperativ mit einer Sensitivität von 75 % und einer Spezifität von 84 % mit Komplikationen im postoperativen Verlauf assoziiert waren.

Siegel et al. [118] zeigte an einer Studie an 41 Kindern nach Herzoperationen, dass eine anfängliche Laktatkonzentration von über 4,5 mmol/l eine Vorhersagekraft von 100 %

bezüglich der Mortalität hatte. Auch Cheifetz et al. [18] konnten einen Zusammenhang zwischen erhöhten Laktatwerten und postoperativer Mortalität zeigen. Hatherill et al. [52] konnten für Werte über 4,5 mmol/l nur mit 16,7 % eine Vorhersage bezüglich der Mortalität treffen. Die Laktatwerte in unserer Studie lagen jedoch alle unter diesen Werten. So fand sich direkt postoperativ in der Kontrollgruppe ein Laktatwert von Median 1,38 mmol/l, in der Therapiegruppe war dieser Wert 1,15 mmol/l, die maximal gemessenen Werte waren in der Kontrollgruppe 3,20 mmol/l, der Therapiegruppe 3,34 mmol/l.

Die Bedeutung erhöhter Laktatwerte als Indikatoren für das Auftreten von Komplikationen im postoperativen Verlauf nach Korrekturoperationen angeborener Herzfehler wurde von Duke et al. [27] untersucht. Allerdings konnte nur für hohe Laktatwerte ab 4,5 mmol/l ein Zusammenhang mit dem Auftreten von Komplikationen gezeigt werden. In der hier vorliegenden Untersuchung betrugen die im postoperativen Verlauf maximal gemessenen Laktatwerte in der Therapiegruppe 4,75 mmol/l 12 Stunden postoperativ, in diesem Fall assoziiert mit einer postoperativen Komplikation im Sinne einer Nachblutung, die eine Rethorakotomie notwendig machte. In der Kontrollgruppe war der maximal gemessene Laktatwert 4,65 mmol/l 18 Stunden postoperativ und stand in keinem Zusammenhang mit postoperativen Komplikationen.

Bisher sind in der Literatur noch keine absoluten Laktatwerte publiziert worden, die eine genaue und frühzeitige Vorhersage der postoperativen Morbidität und Mortalität erlauben und so Indikatoren ausmachen, die eine Verschlechterung des Zustandes des Patienten frühzeitig erkennen lassen und eine therapeutische Intervention zu einem früheren Zeitpunkt möglich machen [72,90].

4.2.5 Alveolo-arterielle Sauerstoffdifferenz und Oxygenierungsindex als Indikatoren eines pulmonalen Funktionsdefizites

Die Bedeutung der AaDO₂ und des OI für eine erhöhte Morbidität und Mortalität wurde bereits vielfach untersucht [22,100,129,136].

Die AaDO₂ ist die Differenz des Partialdruckes von Sauerstoff zwischen Alveole und Arterie und damit ein Marker für die Effektivität des Sauerstoffaustausches zwischen den Lungenalveolen und den Pulmonalkapillaren. Dabei ist vor allem das Ausmass pathologisch erhöhter Werte und die Dauer von Bedeutung [22,129,136]. In Untersuchungen an Kindern mit Lungenversagen infolge unterschiedlicher Ursachen hatte eine AaDO₂ von >450 mmHg für 16 Stunden eine Vorhersagekraft von 100 % bezüglich der Mortalität, Werte > 400 mmHg für 20 und 24 Stunden zeigten ähnliche Vorhersagekraft [129]. Auch andere Studien konnten eine AaDO₂ von >470 mmHg [136] und >420 mmHg [22] als frühen Indikator für ein erhöhtes Mortalitätsrisiko im weiteren Verlauf identifizieren. Dies ist bedeutsam um zu einem früheren Zeitpunkt aggressive therapeutische Maßnahmen einzuleiten und den Krankheitsverlauf im Sinne einer reduzierten Morbidität und Mortalität positiv zu beeinflussen [22,129]. Eine ausbleibende Besserung des Zustandes nach therapeutischer Intervention, gemessen an weiterhin pathologisch erhöhten AaDO₂ Werten ist dabei mit einer erhöhten Mortalität assoziiert [22].

Bei näherer Betrachtung der im Rahmen der hier vorliegenden Studie gemessenen AaDO₂ Werte konnten sowohl in der Kontrollgruppe als auch in der Therapiegruppe Kinder mit pathologisch erhöhten AaDO₂ Werten >420 mmHg indentifiziert werden. Dabei waren in der Kontrollgruppe bei einem Kind für einen Zeitraum von 36 Stunden pathologisch erhöhte Werte messbar, in der Therapiegruppe 54 Stunden und 60 Stunden, wobei diese Werte nicht mit einer erhöhten Mortalität einhergingen. Dies stützt die in neueren Untersuchungen vertretene These, dass nicht allein die Schwere des pulmonalen Defizites, sondern die Pathophysiologie der zugrundeliegenden Erkrankung von Bedeutung ist [100].

Allerdings hatten diese zwei Kinder der Therapiegruppe mit 308 Stunden und 212 Stunden eine im Vergleich verlängerte Dauer der Intensivpflichtigkeit, ein Zusammenhang der auch von Tasker et al. [130] gefunden wurde und bei der Interpretation der Effektivität spezieller therapeutischer Massnahmen auch auf die Dauer der Intensivpflichtigkeit berücksichtigt werden muss.

Auch der OI als pulmonaler Funktionsparameter ist bezüglich seiner Aussagekraft für eine erhöhte Morbidität und Mortalität evaluiert worden [6,23,100,136].

Dabei konnte gezeigt werden, dass ein OI von 64 nach 24 Stunden mit einer 70 %igen Mortalitätsrate assoziiert war und ein OI von 50 nach 24 Stunden mit 70 %iger Wahrscheinlichkeit zu einer chronischen Lungenerkrankung führte [6].

Werte in dieser Grössenordnung wurden bei keinem der Studienpatienten erreicht. Maximal konnte ein OI von 20 nach 12 Stunden bei einem Kind der Therapiegruppe registriert werden.

Jedoch konnte für den OI, wie auch für die AaDO₂ gezeigt werden, dass die Vorhersagekraft dieser pulmonalen Funktionsparameter bezüglich einer erhöhten Morbidität und Mortalität bisher überschätzt wurde. Vielmehr scheint nicht das Ausmass pathologisch erhöhter Ventilationsparameter ausschlaggebend für den Krankheitsverlauf, sondern vielmehr die Pathophysiologie der zugrundeliegenden Erkrankung [100].

4.2.6 Beatmungszeit und Dauer der Intensivpflichtigkeit

In Untersuchungen an Erwachsenen konnte durch optimierte Therapie basierend auf einer objektiven Einschätzung des Zustandes des Patienten durch im Rahmen eines erweiterten hämodynamischen Monitoring erhobene Parameter eine kürzere Dauer der Beatmung und der Intensivpflichtigkeit nachgewiesen werden [87,139].

So wurde durch Mitchell et. al [87] durch Messung des EVLW und danach gesteuerter Flüssigkeitsbilanzierung eine Verkürzung der Beatmungsdauer und eine kürzere Verweildauer auf der Intensivstation nachgewiesen. Auch Tuchs Schmidt et al. [139] konnte zeigen, dass durch eine optimierte Therapie mit Erhöhung des HZV und damit einer Verbesserung des Sauerstoffangebotes eine signifikant kürzere Dauer der Intensivpflichtigkeit erreicht wurde. Außerdem konnte gezeigt werden, dass ein postoperatives Low-output-Syndrom in einer Untersuchung an 67 Erwachsenen nach Operation einer Aortendissektion mit einer verlängerten Dauer der Intensivpflichtigkeit assoziiert war [60].

Die Patienten unserer Studie unterschieden sich weder bezüglich der Wasser- noch der Volumenbilanzen, auch bezüglich der Beatmungsdauer und der Dauer der Intensivpflichtigkeit konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Hier muss davon ausgegangen werden, dass die Dauer der Intensivpflichtigkeit ein multifaktorielles Geschehen ist, nicht zuletzt abhängig von der Beatmungsdauer. Aber auch das Auftreten postoperativer Komplikationen, wie Herzrhythmusstörungen, Nachblutung, Reoperationen und das Auftreten von nosokomialen Infektionen beeinflussen die Beatmungsdauer und die Dauer der Intensivpflichtigkeit.

Ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten nosokomialer Infektionen und der Dauer der intensivmedizinischen Behandlung konnte bereits gezeigt werden [24]. Dabei ist das Auftreten nosokomialer Infektionen oftmals assoziiert mit erhöhter Morbidität, Mortalität und vermehrten Kosten [24], wobei Kinder mit kardialen Erkrankungen und nach Herzoperationen eine besondere Risikogruppe darstellen [121]. Am häufigsten treten hierbei Infektionen des Respirationstraktes, der Harnwege und Sepsis auf [120]. Es konnte gezeigt werden, dass vor allem die Dauer der mechanischen Beatmung assoziiert war mit der Entwicklung einer nosokomialen Pneumonie [141,144]. Hierbei vervierfachte das Auftreten einer Pneumonie die Dauer der Intensivpflichtigkeit, verdreifachte die Gesamtdauer des stationären Aufenthaltes und führte zu einer signifikant höheren Mortalität [32].

Im Rahmen der hier durchgeführten Studie konnten wir keine Unterschiede bezüglich der Infektionsrate zwischen Kontroll- und Therapiegruppe feststellen, da bei keinem Patienten eine Infektion während des Beobachtungszeitraumes im Sinne von positiven Blutkulturen nachgewiesen werden konnte. Zum einen mag dies an der relativ kleinen Stichprobe von 30 Studienpatienten liegen, bezogen auf eine Prävalenz infektiöser Komplikationen, die in neueren Studien mit 2,2% angegeben wird [24]. Andererseits ist die Annahme einer Infektion nur bei positiven Blutkulturen und Keimnachweis ein strenges Kriterium, das nicht in allen Fällen bei Vorliegen von klinischen Anzeichen einer Infektion gelingt und zu einer Unterschätzung der tatsächlichen Infektionshäufigkeit führen kann [32].

Natürlich muß auch untersucht werden, ob durch die Behandlung nach dem vorliegenden Behandlungsschema mögliche schädliche Effekte auf den Patienten resultieren, die sich in einer erhöhten postoperativen Komplikationsrate manifestieren. Dies war jedoch in der vorliegenden Studie nicht der Fall.

4.2.7 Die Gesamtdauer des stationären Aufenthaltes und der weitere Verlauf

Der Einfluss einer optimierten Therapie basierend auf einer objektiven Einschätzung der Patienten auf der Grundlage eines erweiterten hämodynamischen Monitorings beinhaltet nicht nur den Beobachtungszeitraum bis zur Entlassung von der Intensivstation, sondern den gesamten Zeitpunkt bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus.

Deshalb untersuchten wir retrospektiv die Dauer des Gesamtaufenthaltes, sowie das Auftreten möglicher Komplikationen im weiteren Verlauf. Schließlich kann eine Verkürzung der Dauer der Intensivpflichtigkeit bedeuten, dass möglicherweise Patienten in einem instabilen Zustand

auf eine Normalstation verlegt werden und die Gesamtdauer des stationären Aufenthaltes und das Risiko für mögliche Komplikationen erhöht wird [60]. Auch Komplikationen, die auf eine Therapie gemäss den Therapierichtlinien zurückzuführen sind, könnten auch noch nach Entlassung von der Intensivstation auftreten.

Signifikante Unterschiede bezüglich der Gesamtdauer des stationären Aufenthaltes in Kontroll- und Therapiegruppe konnten nicht festgestellt werden, allerdings fiel auf, dass in der Therapiegruppe vier Patienten nachoperiert werden mussten, während in der Kontrollgruppe kein Patient nachoperiert wurde. Diese Nachoperationen wurden durch ein unbefriedigendes Operationsergebnis in der ursprünglichen Operation notwendig, ein Zusammenhang mit der Teilnahme an der Therapiestudie war nicht erkennbar. Es ist anzunehmen, dass diese Unterschiede durch die relativ geringe Fallzahl von nur 30 Patienten zustande kommt.

4.2.8 Vergleich der Ergebnisse

Die Prognose für Kinder mit angeborenen Herzfehlern hat sich in den letzten Jahrzehnten stetig verbessert. Dabei konnte gezeigt werden, dass sich eine verbesserte Prognose im Sinne einer verringerten Morbidität und Mortalität sowohl auf die präoperative, frühe postoperative und die Langzeitprognose bezieht. Die steigende Anzahl der Kinder, die bis ins Erwachsenenalter überleben muss als Impetus dienen, um den postinterventionellen Verlauf nach Korrektur angeborener Herzfehler zu optimieren. Dies gilt nicht nur für das Überleben dieser Patienten sondern auch für ein verbessertes funktionelles Operationsergebnis und letztlich eine bessere Lebensqualität.

Optimierung der prä- und perioperativen Situation tragen dabei massgeblich zu einer Besserung der Langzeitprognose bei. Verbesserte diagnostische Möglichkeiten und eine frühe Diagnosestellung führen zu einer Stabilisierung des präoperativen Zustandes mit Prävention oder Minimierung metabolischer Entgleisungen wie Azidose und Hypoxämie und damit zu einer optimierten Ausgangssituation für die Korrekturoperation eines angeborenen Herzfehlers.

Das höchste Mortalitätsrisiko für fast alle Arten angeborener Herzfehler besteht in den ersten 30 Tagen nach Korrektur eines angeborenen Herzfehlers [82]. Daher ist der postoperative Verlauf ein wichtiger Indikator für die weitere Prognose dieser Kinder.

Bereits mehrfach wurde in Untersuchungen versucht, Parameter zu identifizieren die frühzeitig Änderungen des Zustandes im postoperativen Verlauf anzeigen, die klinisch oder mit den üblichen Monitoringverfahren nicht erfassbar sind und damit zu einer genaueren Einschätzung des Patienten durch die behandelnden Ärzte führen, frühere therapeutische Intervention möglich machen sowie als Indikatoren für ein vermehrtes Auftreten von Komplikationen und einer erhöhten Morbidität und Mortalität dienen [26,27, 52,72,82,90,114,118,138].

Dazu gehört auch der Einsatz eines erweiterten hämodynamischen Monitorings [2,4,9,29,30,53,60,86,87,111,140]. Die Einschätzungen bezüglich der Effektivität in Relation zu den damit verbundenen Risiken wird kontrovers diskutiert.

In Untersuchungen an Erwachsenen konnte bei Patienten, die gemäss einem Schema basierend auf den Parametern des erweiterten hämodynamischen Monitorings therapiert wurden, festgestellt werden, dass eine genauere Einschätzung des Zustandes der Patienten zu Änderungen in der Therapie und zu einer reduzierten Morbidität und Mortalität führten [2,30,86,139]. Außerdem konnte gezeigt werden, dass therapeutische Volumensubstitution auf der Grundlage des gemessenen EVLW zu einer kürzeren Beatmungsdauer sowie zu einer reduzierten Verweildauer auf der Intensivstation führte [87].

In anderen Studien konnte kein Effekt wie Änderungen in der pharmakologischen Therapie oder eine Reduktion der Morbidität und Mortalität bei den Patienten gefunden werden, die durch ein erweitertes hämodynamisches Monitoring überwacht wurden [29,111,149]. Eine routinemässige Anwendung invasiver Monitoringmethoden kann sogar zu einem Anstieg an Labortests, zu unnötigen und übermassigen Behandlungen, zu signifikanten Anstiegen an Kosten und Morbidität führen ohne die Prognose zu verbessern [149].

Mit der hier vorliegenden prospektiven Therapiestudie wird bisher erstmals in der Literatur der Einfluß eines erweiterten hämodynamischen Monitorings auf den postoperativen Verlauf nach Korrekturoperationen angeborener Herzfehler bei Kindern beschrieben. Insgesamt konnte gezeigt werden, dass Therapie gemäss dem hier etablierten Therapieschema basierend auf Parametern, die durch ein erweitertes hämodynamischen Monitorings gewonnen wurden zu signifikanten Änderungen in der medikamentösen Therapie führt. Ob ein erweitertes hämodynamisches Monitoring in einem Kollektiv nach besonderen Risikofaktoren ausgewählt, zu einer Reduktion der Morbidität und Mortalität führt, müssen weitere Studien zeigen.

4.3 **Schlußfolgerung**

Unter Einhaltung der internationalen Vorgaben des „Good Clinical Practice“ als ethischer und wissenschaftlicher Qualitätsstandard bei der Planung, Durchführung, Dokumentation und Veröffentlichung klinischer Studien können sich die Ergebnisse der hier vorliegenden Studie an einer „evidence based medicine“ messen lassen.

Durch prospektive stratifizierte Randomisierung ist es gelungen, zwei Behandlungsgruppen zu schaffen, die sich in keinem der präoperativ, intraoperativ und postoperativ dokumentierten Parameter unterscheiden.

Bezüglich des primären Zielparameters CI nach 48 Stunden bzw. der letzte gemessene Wert konnte kein signifikanter Unterschied zwischen Kontroll- und Therapiegruppe festgestellt werden (Kontrolle 3,44 l/m² , Therapie 3,38 l/m² ; p = 0,854). Auch bei Vergleich der sekundären Zielparameter Beatmungsdauer, Dauer der Intensivpflichtigkeit, Alveoloarterielle Sauerstoffdifferenz, Oxygenierungsindex, postoperativer Gewichtsverlauf und Laktatwerte konnten keine signifikanten Unterschiede eruiert werden.

Lediglich bei Vergleich der im postoperativen Verlauf applizierten Dosis an Katecholaminen, Vasodilatoren und Diuretika konnten signifikante Unterschiede berechnet werden. So hatten die Patienten der Therapiegruppe in der direkt postoperativen Phase einen signifikant höheren Verbrauch an Katecholaminen (p = 0,016) und Vasodilatoren (p = 0,03), sowie im weiteren Verlauf eine signifikant niedrigere Dosis an Diuretika (p = 0,043 36 Stunden postoperativ, p = 0,037 60 Stunden postoperativ und p = 0,012 5 Tage postoperativ). Bei Vergleich der im postoperativen Verlauf verabreichten absoluten kumulativen Dosen an Katecholaminen, Vasodilatoren und Diuretika erhielten die Patienten, die in der Therapiegruppe behandelt wurden signifikant mehr Nitrolingual (Kontrolle 203 mg/kg, Therapie 467 mg/kg; p=0,029) und signifikant weniger Furosemid (Kontrolle 104 mg, Therapie 69 mg; p = 0,043). Bezüglich der übrigen im Rahmen dieser Studie untersuchten Parameter des erweiterten hämodynamischen Monitorings und der dokumentierten Therapie- und Verlaufsdaten konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen Kontroll- und Therapiegruppe gefunden werden.

Es konnte gezeigt werden, dass die Behandlung von Patienten nach einem Protokoll basierend auf Messungen mittels transpulmonaler Thermodilution ein für den Patienten sicheres Verfahren ist und zu signifikanten Unterschieden bezüglich der postoperativen medikamentösen Therapie führt.

Ein erweitertes hämodynamisches Monitoring erscheint vor dem Hintergrund der hier vorliegenden Ergebnisse nicht generell für alle Patienten nach Korrekturoperationen angeborener Herzfehler sinnvoll. Allerdings muss in weiteren klinischen Untersuchungen

geklärt werden, ob ein bestimmtes Kollektiv nach besonderen Risikofaktoren oder Schwierigkeit der Operation ausgewählter Patienten von einer Behandlung nach dem hier vorliegenden Schema möglicherweise profitiert.

5. Zusammenfassung

Ziel der hier vorliegenden prospektiven, randomisierten Studie war es zu prüfen, ob ein invasives Monitoring mittels transpulmonaler Thermodilution zu einem günstigeren postoperativen Verlauf bei Patienten nach Korrekturoperationen angeborener Herzfehler führt. Das hier verwendete Meßverfahren COLD Z- 021 (Firma Pulsion Medical Systems, München) arbeitet in zwei gleichzeitig stattfindenden Meßschritten. Dabei handelt es sich zum einen um die Indikator-dilution eines intravasalen Indikators, ICG, zum anderen um den intra – und extravasal markierenden Indikator Kälte mittels jeweils zentralvenöser Applikation und femoroarterieller Detektion als Äquivalent der zentralarteriellen Detektion.

Durch den Vergleich von insgesamt 30 Patienten, 14 in der Kontrollgruppe und 16 Patienten in der Therapiegruppe, die gemäß einem Therapiealgorithmus basierend auf den durch die transpulmonale Thermodilution gemessenen Werte CI, GEDVI, ITBVI, SVRI, ELWI behandelt wurden, sollten die Unterschiede im Behandlungserfolg aufgezeigt werden. Eine aufgrund der gemessenen Daten objektive Einschätzung des hämodynamischen Zustandes der Patienten sollte zu einer optimierten postoperativen Therapie führen.

Verglichen wurden zur Beurteilung des postoperativen Verlaufs der primäre Zielparameter CI nach 48 Stunden bzw. der letzte gemessene Wert. Hier unterschieden sich die beiden Gruppen jedoch nicht signifikant voneinander ($p = 0,854$). Die sekundären Zielparameter waren Beatmungsdauer, Dauer der Intensivpflichtigkeit, Alveolo-arterielle Sauerstoffdifferenz, Oxygenierungsindex, der postoperative Gewichtsverlauf, Laktatwerte sowie Unterschiede bezüglich der angewendeten Medikamente (Katecholamine, Vasodilatoren, Diuretika).

Bezüglich der Menge der applizierten Medikamente kommt es zu signifikanten Unterschieden zwischen Kontroll- und Therapiegruppe. So wurden im postoperativen Verlauf anfangs mehr Katecholamine und Vasodilatoren verabreicht, dann aber im weiteren Verlauf deutlich weniger Diuretika. Bei Vergleich der Kumulativdosis der verwendeten Medikamente konnten bei Nitrolingual (Kontrolle 203,00 mg/kg, Therapie 467 mg/kg; $p=0,029$) und Furosemid (Kontrolle 104 mg, Therapie 69 mg; $p = 0,043$) signifikante Ergebnisse gefunden werden. Bezüglich aller übrigen berechneten Daten konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ermittelt werden.

Ein genereller Nutzen eines invasiven Monitorings mittels transpulmonaler Thermodilution für alle Patienten nach Korrektur angeborener Herzfehler kann aufgrund der hier vorliegenden Daten nicht angenommen werden, hier müssen weitere Untersuchungen folgen.

6. Literaturverzeichnis in alphabetischer Reihenfolge

1. Abrahms JH, Weber RE, Holmen KD. Continuous cardiac output determination using transtracheal doppler: initial results in humans. *Anesthesiology* 1989; 71: 11 – 15
2. Abou-Khalil B, Scalea TM, Trooskin SZ, Henry SM, Hitchcock R. Hemodynamic responses to shock in young trauma patients: need for invasive monitoring. *Crit Care Med* 1994; 22: 633-639
3. Aitkenhead AR, Dhainaut JF. International standards for safety in the intensive care unit. Development by the international task force on safety in the intensive care unit. *Int Care Med* 1993; 19: 178 - 181
4. Alfieri O, Agosti J, Submaranian S. Thermodilution cardiac output measurement in infants and small children following intracardiac surgery. *J Pediatr Surg* 1975; 5: 649-656
5. Ariza M, Gothard JWW, Macnaughton P, Hooper J, Morgan CJ, Evans TW. Blood lactate and mixed venous – arterial PCO₂ gradient as indices of poor peripheral perfusion following cardiopulmonary bypass surgery. *Int Care Med* 1991; 17: 320 – 324
6. Arnold JH, Anas NG, Lockett P, Cheifetz IM, Reyes G, Newth CJL, Kocis KC, Heidemann SM, Hanson J, Brogan TV, Bohn DJ. High-frequency oscillatory ventilation in pediatric respiratory failure: a multicenter experience. *Crit Care Med* 2000; 28: 3913-3919
7. Bakker J, Schieveld SJ, Brinkert W. Serum lactate level as indicator of tissue hypoxia in severely ill patients. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000; 144 (16): 737-741
8. Band JD, Maki DG. Infections caused by arterial catheters used for hemodynamic monitoring. *Am J Med* 1979; 67: 735 - 738
9. Bland RD, Shoemaker WC, Abraham E, Cobo JC. Hemodynamic and oxygen transport patterns in surviving and nonsurviving postoperative patients. *Crit Care Med* 1985;13: 85-90
10. Böck J, Hoefl A, Korb H, Vivie de R, Hellige G. Determination of central blood volume and extravascular lung water. *Thorac Cardiovasc Surgeon* 1987; 35: 53-56
11. Branthwaite MA, Bradley RD. Measurement of cardiac output by thermal dilution in man. *J Appl Physiol* 1968; 24: 434 - 438
12. Buchbinder N, Ganz W. Hemodynamic monitoring: Invasive techniques. *Anesthesiology* 1976; 45: 146-155
13. Buhre W, Bendyk K, Weyland A, Kazmaier S, Schmidt M, Mursch K, Sonntag H. Assessment of intrathoracic blood volume. *Anaesthesist* 1998;47:51-53

14. Caldera D, Long MC, Cullen DJ. Thermodilution technic for cardiac output. *N Engl J Med* 1975; 293: 1210
15. Callaghan ML, Weintraub WH, Coran AG. Assesment of thermodilution cardiac output in small subjects. *J Pediatr Surg* 1976; 11: 629-633
16. Cariou A, Monchi M, Joly L - M, Bellenfant F, Claessens Y- E, Thebert D. Noninvasive cardiac output monitoring by aortic blood flow determination: evaluationof the Sometec Dynemo – 3000 system. *Crit Care Med* 1998; 26: 2066-2072
17. Charpie JR, Dekeon MK, Goldberg CS, Mosca RS, Bove EL, Kulik TJ. Serial blood measurements predict early outcome after neonatal repair or palliation for complex congenital heart disease. *J Cardiovasc Surg* 2000; 120(1): 73-80
18. Cheifetz IM, Kern FH, Schulman R, Greeley WJ, Ungerleider RM, Meliones JN. Serum lactate correlate well with mortality after operations for complex congenital heart disease. *Ann Thorac Surg* 1997; 64: 735 - 738
19. Cohen RD, Woods HF. Lactic acidosis revisited. *Diabetes* 1983; 32: 181 - 191
20. Colgan FJ, Stewart S. An assessment of cardiac output by thermodilution in infant and children following cardiac surgery. *Crit Care Med* 1977;5:220- 225
21. Darmon PL, Hillel Z, Mogtader A, Mindich B, Thys D. Cardiac output by transoesophageal echocardiography using continuos wave doppler across the aortic valve. *Anesthesiology* 1994; 80: 796-805
22. Davis SL, Furman DP, Costarino AT. Adult respiratory distress syndrome in children: associated disease, clinical course, and predictors of death. *J Pediatr* 1993; 123: 35-45
23. Despotova-Toleva L; A panel of indices in newborns with birthweight more than 2500 grams treated with conventional ventilation during the neonatal period. *Folia Med (Plovdiv)* 1998; 40(3): 58-70
24. Dominguez TE, Chalom R, Costarino AT. The impact of adverse patient occurences on hospital costs in the pediatric intensive care unit. *Crit Care Med* 2001; 29: 169-174
25. Donovan KD, Dobb GJ, Woods PD, Hockings BE. Comparison os transthoracic electrical impedance and thermodilution methods for measuring cardiac output. *Crit Care Med* 1986; 14: 1038 - 1044
26. Duke TD, Butt W, South M. Predictors of mortality and multiple organ failure in children with sepsis. *Int Care Med* 1997; 23: 684-692
27. Duke TD, Butt W, South M. Early markers of mayor adverse events in children after cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 114: 1042-1052
28. Eichhorn JH. Influence of practice standards on anesthesia outcome. In: Desmonts JM (

- ed.) Outcome after anesthesia and surgery (Bailliere's Clinical Anesthesiology Vol.6. Bailliere Tindall, London, Philadelphia, Sydney pp. 663 - 690
29. Eisenberg PR, Hansbrough JR, Anderson D, Schuster DP. A prospective study of lung water measurement during patient management in an intensive care unit. *Am Rev Resp Dis* 1987; 136:662-668
 30. Eisenberg PR, Jaffe AS, Schuster DP. Clinical evaluation compared to pulmonary artery catheterization in the hemodynamic assessment of critically ill patients. *Crit Care Med* 1984; 12: 549-553
 31. Eisenhauer DE, Derveloy JR, Hastings JM. Prospektive evaluation of central venous (CVP) catheters in a large city hospital. *Ann Surg* 1982; 996: 560 – 564
 32. Elward AM, Warren DK, Fraser VJ. Ventilator-associated pneumonia in pediatric intensive care unit patients: risk factors and outcome. *Pediatrics* 2002; 109: 758-764
 33. Estagnasie P, Djedaini K, Mier L, Coste F, Dreyfuss. Measurement cardiac output by transoesophageal echokardiography in mechanically ventilated patient. Comparison with thermodilution. *Int Care Med* 1997; 23: 753 - 759
 34. Evonuk E, Imig CJ, Greenfield W, Eckstein JW. Cardiac output measured by thermal dilution of room temperature injectate. *J Appl Physiol* 61; 16: 271-276
 35. Expert panel: Practice guidelines for pulmonary artery catheterization. *Anesthesiology* 1993; 78: 380 – 394
 36. Fegler G. Measurement of cardiac output in anesthetised animals by a thermodilution method. *Q J Exp Physiol* 1954; 39: 153-164
 37. Freed MD, Keane JF. Cardiac output measurements by thermodilution in infants and children. *J of pediatr* 1978; 92:39-42
 38. Fuller HD. The validity of cardiac output measurement by thoracic impedance: a meta analysis. *Clin Invest* 1992; 15: 103 – 112
 39. Furfaro S, Gauthier M, Lacroix J, Nadeau D, Lafleur L, Mathews S. Arterial catheter-related infections in children. *AJDC* 1991; 145: 1037-1043
 40. Ganz W, Donoso R, Marcus HS, Forrester JS, Swan HJC. A new technique for measurement of cardiac output by thermodilution in man. *Am J Cardiol* 1971; 27: 392-396
 41. Ganz W, Swan HJC. Measurement of blood flow by thermodilution. *Am J Cardiol* 1972; 29: 241-246
 42. Graff J, Gong R, Byron R, Hassett JM. Knotting and entanglement of multiple central venous catheters. *J Parent Ent Nutr* 1986; 10: 319 - 320

43. Goldenheim PD, Kazemi H. Cardiopulmonary monitoring of critically ill patients. *N Engl J Med* 1984; 311: 776-780
44. Gödje O, Peyerl M, Seebauer T, Dewald O, Reichart B. Reproducibility of double indicator dilution measurements of intrathoracic blood volume compartments, extravascular lung water and liver function. *Chest* 1998; 113:1070-1077
45. Gödje O, Peyerl M, Seebauer T, Lamm P, Mair H, Reichart B. Central venous pressure, pulmonary capillary wedge pressure and intrathoracic blood volumes as preload indicators in cardiac surgery patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998; 13:533-540
46. Groban L, Cheng EY, Mazzeo A, Muzi M. Change in stroke volume by iced temperature injectate for thermodilution cardiac output. *Anesthesiology* 1993; 79: 1444-1445
47. Gurmam GM, Kriemermann S. Cannulation of big arteries in critically ill patients. *Crit Care Med* 1985; 13: 217-220
48. Gust R, Gottschalk A, Bauer H, Böttiger BW, Böhrer H, Martin E. Cardiac output measurement by transpulmonary versus conventional thermodilution technique in intensive care patients after coronary bypass grafting. *J Cardiothorac Anesth* 1998; 12: 519-522
49. Hamilton WF, Moore JW, Kinsman JM, Spurling RG. Simultaneous determination of the pulmonary and systemic circulation times in man and a figure related to the cardiac output. *Am J Physiol* 1928; 84: 338-344
50. Hankeln KB, Gronemeyer R, Held A, Böhmert F. Use of continuous noninvasive measurement of oxygen consumption in patients with adult respiratory distress syndrome following shock of various etiologies. *Crit Care Med* 1991; 19:642-649
51. Harris AP, Miller CF, Beattie C, Rosenfeld GI, Rogers MC. *Anesthesiology* 1985; 63: 540-541
52. Hatherill M, Sajjanhar T, Tibby SM, Champion MP, Anderson D, Marsh MJ, Murdoch IA. Serum lactate as a predictor of mortality after paediatric cardiac surgery. *Arch Dis Child* 1997; 77: 235-238
53. Hausdorf G., Loebe M. Behandlung eines Low-cardiac-output-Syndroms bei Neugeborenen und Kindern. *Z. Kardiol.* 83: Suppl.2, 91-100
54. Hayes MA, Timmins AC, Yau ES, Palazzo M, Hinds CJ, Watson D. Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. *N Engl J Med* 1994; 336: 1717 - 1722
55. Hayes MA, Yau EHS, Timmins AC, Hinds CJ, Watson D. Response of critically ill patients to treatment aimed at achieving supranormal oxygen delivery and consumption.

- Chest 1993; 103: 886-895
56. Haxby EJ, Gray MR, Rodriguez C, Nott D, Springall M, Mythen M. Assessment of cardiovascular changes during laparoscopic hernia repair using oesophageal Doppler. *Brit J Anesth* 1997; 78: 515-519
 57. Hedenstierna G. What value does the recording of intrathoracic blood volume have in clinical practice. *Int Care Med* 1992; 18:137-138
 58. Hirschl MM, Binder M, Gwechenberger M, Herkner H, Bur A, Kittler H, Laggner AN. Noninvasive assessment of cardiac output in critically ill patients by analysis of the finger blood pressure waveform. *Crit Care Med* 1997; 25: 1909-1914
 59. Hodges M, Downs JB, Mitchell LA. Thermodilution and Fick cardiac index determinations following cardiac surgery. *Crit Care Med* 1975; 3: 182-184
 60. Hoefler D, Ruttman E, Riha M, Schobersberger W, Mayr A, Laufer G, Bonatti J. Factors influencing intensive care unit length of stay after surgery for acute aortic dissection Type A. *Ann Thorac Surg* 2002; 73: 714-719
 61. Hoefl A. Doppelindikatormethoden als Monitoring in der Intensivmedizin. *Anästhesiol. Intensivmed. Notfallmed. Schmerzther.* 1996; 31 (Suppl. 1): 26-29
 62. Hoefl A, Schorn B, Weyland A, Scholz M, Buhre W, Stepanek E, Allen S, Sonntag H. Bedside assessment of intravascular volume status in patients undergoing coronary bypass surgery. *Anesthesiology* 1994; 81:76-86
 63. Hope-Ross. Adverse reaction due to indocyanine green. *Ophthalmology* 1994; 101: 529-533
 64. Iberti T, Fischer E, Leibowitz A, Panacek E, Silverstein J, Albertson T. A multicenter study of physicians knowledge to the pulmonary artery catheter. *JAMA* 1990; 264: 2928-2932
 65. Irlbeck M, Forst H, Briegel J, Haller M, Peter K. Die kontinuierliche Messung des Herzzeitvolumens mit der Pulskonturanalyse. *Anesthesist* 1995; 44: 493 - 500
 66. Jansen JRC. The thermodilution method for the clinical assessment of cardiac output. *Int Care Med* 1995; 21:691-697
 67. Jansen JRC, Schreuder JJ, Settels JJ, Kloek JJ, Versprille. An adequate strategy for the thermodilution technique in patients during mechanical ventilation. *Int Care Med* 1990; 16: 422-425
 68. Jenkins KJ, Newburger JW, Lock JE, Davis RB, Coffmann GA, Iezzoni LI. In-hospital mortality for surgical repair of congenital heart defects: preliminary observations of variation by hospital caseload. *Pediatrics* 1995; 95: 323-330

69. Kisch H, Leucht S, Lichtwarck – Aschoff M, Pfeiffer UJ. Accuracy and reproducibility of the measurement of actively circulating blood volume with an integrated fiberoptic monitoring system. *Crit Care Med* 1995; 23: 885-893
70. Kohanna FH, Cunningham JN. Monitoring of cardiac output by thermodilution after open heart surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1977; 73: 451-457
71. Kozlik – Feldmann R, Brangenberg R, Welz A, Netz H, Reichart B. Postoperative Therapieüberwachung und Steuerung durch Thermodilutions- und Doppelindikatormessungen nach Korrektur angeborener Herzfehler. *Kinderheilkunde* 1993; 144 (Suppl 1): V151
72. Laussen PC. Neonates with congenital heart disease. *Curr Opin Pediatr* 2001; 13(3): 220-226
73. Lewis FR, Elings VB, Hill SL. The measurement of extravascular lung water by thermal green dye indicator dilution. *Ann N Y Acad Sci* 1982; 384: 394 - 410
74. Lewis FR, Elings VB, Sturm JA. Bedside management of lung water. *J Surg Res* 1979; 27: 250-261
75. Lewis FR, Pfeiffer (Eds.). *Practical applications of fiberoptics in critical care monitoring.* Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York 1990; 114-125
76. Levett JM, Repogle RL. Thermodilution cardiac output: a critical analysis and review over the literature. *J Surg Res* 1979; 27: 392 - 404
77. Lichtwarck-Aschoff M, Beale R, Pfeiffer U. Central venous pressure, pulmonary occlusion pressure, intrathoracic blood volume, and right ventricular enddiastolic volume as indicators of cardiac preload. *J Crit Care* 1996; 11:180-188
78. Lichtwarck-Aschoff M, Zeravik J, Pfeiffer U. Intrathoracic blood volume accurately reflects circulatory volume status in critically ill patients with mechanical ventilation. *Int Care Med* 1992; 18:142-147
79. Lucking S, Williams TM, Chaten FC, Metz R, Mickell JJ. Dependence of oxygen consumption on oxygen delivery in children with hyperdynamic septic shock and low oxygen extraction. *Crit Care Med* 1990; 18:1316-1319
80. Luty GA. The acute intravenous toxicity of biological stains, dyes and other fluorescent substances. *Tox Appl Pharma* 1978; 44: 225-249
81. Maruschak GF, Potter AM, Schauble JF, Rogers MC. Overestimation of pediatric cardiac output by thermal indicator loss. *Circulation* 1982; 65: 380-383
82. Mc Elhinney DB, Wernovsky G. Outcomes of neonates with congenital heart disease. *Curr Opin Pediatr* 2001; 13: 104-110

83. McLean AS, Needham A, Stewart D, Parkin R. Estimation of cardiac output by noninvasive echokardiographic techniques in the critically ill subject. *Anaesth Intens Care* 1997; 25: 250 - 254
84. McLuckie A, Murdoch IA, Marsh MJ, Anderson D. A comparison of pulmonary and femoral artery thermodilution cardiac indices in paediatric intensive care patients. *Acta Paediatr* 1996; 85:336-338
85. Midgley FM. Recent advances in the postoperative care of the pediatric cardiac surgical patient. *Crit Care Med* 1980; 8: 559 – 561
86. Mimos O, Rauss A, Rekik N, Brun-Buisson, Lemaire F, Brochard L. Pulmonary artery catheterization in critically ill patients: a prospective analysis with catheter-prompted changes in therapy. *Crit Care Med* 1994; 22: 573-579
87. Mitchell JP, Schuller D, Calandrino FS, Schuster DP. Improved outcome based on fluid management in critically ill patients requiring pulmonary artery catheterization. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 990-998
88. Moodie DS. Measurement of cardiac output by thermodilution in pediatric patients. *Pediatric Clinics of North America* 1980; 27: 513-520
89. Moodie DS, Feldt RH, Kaye MP, Danielson GK, Pluth J, Fallon O' M. Measurement of postoperative cardiac output by thermodilution in pediatric and adult patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1979; 78: 796-798
90. Munoz R, Laussen PC, Palacio G, Zienko L, Piercey G, Wessel DL. Changes in whole blood lactate levels during cardiopulmonary bypass for surgery for congenital heart disease: an early indicator of morbidity and mortality. *J Thorac Cardiothorac Surg* 2000; 119: 155-162
91. Murdoch IA, Marsh MJ, Morrison G. Measurement of cardiac output in children. In: Vincent JL. *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine* Springer - Verlag 1995:606-614
92. Murdoch IA, Marsh MJ, Tibby SM, McLuckie A. Continuous haemodynamic monitoring in children: use of transoesophageal doppler. *Acta Paediatr* 1995; 84: 761 - 764
93. Nadeau S, Noble WH. Limitations of cardiac output measurements by thermodilution. *Can Anesth Soc J* 1986; 33: 780-784
94. Nelson LD, Anderson HB. Patient selection for iced versus room temperature injectate for thermodilution cardiac output determinations. *Crit Care Med* 1985; 13: 182-184
95. Neumann P. Extravascular lung water and intrathoracic blood volume: double versus single indicator dilution technique. *Int Care Med* 1999 25:216-219

96. Nishikawa T, Dohi S. Hemodynamic status susceptible to slowing of heart rate during thermodilution cardiac output determination in anesthetized patients. *Crit Care Med* 1990; 18: 841-844
97. Nishikawa T, Dohi S. Errors in the measurement of cardiac output by thermodilution. *Can J Anaesth* 1993 40:142-153
98. Nishikawa T, Namiki A. Mechanism for slowing of heart rate and associated changes in pulmonary circulation elicited by Cold injectate during thermodilution cardiac output determination in dogs. *Anesthesiology* 1988; 68: 221-225
99. Pauli C, Fakler U, Genz T, Hennig M, Lorenz HP, Hess J. Cardiac output determination in children: equivalence of the transpulmonary thermodilution method to the direct Fick principle. *Int Care Med* 2002; 28: 947-952
100. Peters MJ, Tasker RC, Kiff KM, Yates R, Hatch DJ. Acute hypoxemic respiratory failure in children: case mix and the utility of respiratory severity indices. *Int Care Med* 1998; 24: 699-705
101. Pfeiffer UJ, Backus G, Blümel G, Eckart J, Müller P, Winkler P, Zeravik J, Zimmermann GJ. A fiberoptics - based system for integrated monitoring of cardiac output, intrathoracic blood volume, extravascular lung water, O₂ saturation, and a -v differences. In: Lewis FR, Pfeiffer UJ, editors. *Fiberoptics in critical care monitoring*. Berlin: Springer - Verlag 1990:114-125
102. Pinsky MR. The meaning of cardiac output. *Int Care Med* 1990; 16:415-417
103. Pollack MM, Fields AI, Ruttman UE. Distribution of cardiopulmonary variables in pediatric survivors and nonsurvivors of septic shock. *Crit Care Med* 1985; 13: 454 - 459
104. Popovich MJ, Hoffmann WD. Noninvasive cardiac output monitoring. *Crit Care Med* 1997; 25: 1783 – 1784
105. Powner DJ. Thermodilution technic for cardiac output. *N Engl J Med* 1975; 293: 1210
106. Pulsion COLD Z – 021 Version 4.1 User manual, Pulsion Medizintechnik, Munich, Germany
107. Raper RF, Cameron G, Walker D, Bowey CJ. Type B lactic acidosis following cardiopulmonary bypass. *Crit Care Med* 1997; 25: 46-51
108. Renner LE, Morton MJ, Sakuma GY. Indicator amount, temperature, and intrinsic cardiac output accuracy and reproducibility. *Crit Care Med* 1993; 21:586-597
109. Routsis C, Vincent JL, Bakker J, Backer De D, Lejeune P, Hollander d' A, Le Clerc JL, Kahn RJ. Relation between oxygen consumption and oxygen delivery in patients after cardiac surgery. *Anesth Analg* 1993; 77:1104-1110

110. Rühl C. Klinische und experimentelle Evaluierung einer neuen transkardiopulmonalen Thermodilutionsmethode zur Abschätzung des extravaskulären Lungenwassers. Dissertationsschrift, Technische Universität München, 1998
111. Saarela E, Kari A, Nikki P, Rauhala V, Iisalo E, Kaukinen L. Current practice regarding invasive monitoring in intensive care units in Finland. *Intensive Care Med* 1991; 17: 264-271
112. Sakka SG, Reinhart K, Meier-Hellmann A. Comparison of pulmonary artery and arterial thermodilution cardiac output in critically ill patients. *Int Care Med* 1999; 25:843-846
113. Schiffmann H, Singer D, Harms K, Buhre W, Hoeft A. Transpulmonary indicator dilution (TPID): A new method for cardiovascular monitoring in critically ill neonates and infants. *Appl Cardiopulmonary Pathophysiol* 1995; 5:237-244
114. Shemie SD. Serum lactate predicts postoperative complications after pediatric cardiac surgery. *Pediatr Res* 1996; 39: 54 A: 307
115. Shippy CR, Appel PL, Shoemaker WC. Reliability of clinical monitoring to assess blood volume in critically ill patients. *Crit Care Med* 1984; 12:107-112
116. Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB, Waxmann K, Lee TS. Prospective trial of supranormal values of survivors as therapeutic goals in high - risk surgical patients. *Chest* 1988; 94:1176-1186
117. Shoemaker WC, Wo CCJ, Bishop MH, Appel PL, Water van de J, Harrington GR, Wang X, Patil RS. Multicenter trial of a new thoracic electrical bioimpedance device for cardiac output estimation. *Crit Care Med* 1994; 22: 1907 - 1912
118. Siegel LB, Hauser GJ, Hertzog JH, Hopkins RA, Hannan RL, Dalton HJ. Initial post-operative serum lactate predicts outcome in children after open heart surgery. *Crit Care Med* 1995; 23: A 205
119. Silove ED, Tynan MJ, Simcha AJ. Thermal dilution measurement of pulmonary and systemic blood flow in secundum atrial septal defect, and transposition of great arteries with intact interventricular septum. *British Heart J* 1972; 34: 1142-1146
120. Singh-Naz N, Sprague BM, Patel KM, Pollack MM. Risk factors for nosocomial infection in critically ill children: A prospective cohort study. *Crit Care Med* 1996; 24: 875-878
121. Singh-Naz N, Sprague BM, Patel KM, Pollack MM. Risk assesment and standardized nosocomial infection rate in critically ill children. *Crit Care Med* 2000; 28: 2069-2075
122. Singh R, Ranieri AJ, Vest HR, Bowers DL, Dammann JF. Simultaneous

- determinations of cardiac output by thermal dilution, fiberoptic and dye - dilutions methods. *Am J Cardiol* 1970; 25: 579-587
123. Smith – Wright DL, Green TP, Lock JE, Egar M, Fuhrmann BP. Complications of vascular catheterization in critically ill children. *Crit Care Med* 1984; 12: 1015-1017
 124. Spahn DR, Schmid ER, Tornic M, Jenni R, Segesser v. L, Turina M, Baetscher A. Noninvasive versus invasive assessment of cardiac output after cardiac surgery: clinical validation. *J Cardiothorac Anesth* 1990; 4: 46 - 59
 125. Spiegel v. T, Hoeft A. Transpulmonale Indikatorverfahren in der Intensivmedizin. *Anaesthesist* 1998; 47: 220-228
 126. Spiegel v. T, Wietasch G, Bürsch J, Hoeft A. HZV - Bestimmung mittels transpulmonaler Thermodilution. *Anesthesist* 1996; 45:1045-1050
 127. Steffes CP, Bender JS, Levison MA. Blood transfusion and oxygen consumption in surgical sepsis. *Crit Care Med* 1991; 19:512-517
 128. Stetz CW, Miller RG, Kelly GE, Raffin TA. Reliability of the thermodilution method in the determination of cardiac output in clinical practice. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126: 1001-1004
 129. Tamburro RF, Bugnitz MC, Stidham GL. Alveolar-arterial oxygen gradient as a predictor of outcome in patients with nonneonatal pediatric respiratory failure. *J Pediatr* 1991; 119: 935-938
 130. Tasker RC, Gordon I, Kiff K. Time course of severe respiratory syncytial virus infection in mechanically ventilated infants. *Acta Paediatr* 2000; 89: 938-941
 131. The international task force on safety in the intensive care unit: International standards for safety in the intensive care unit. *Crit Care Med* 1993; 21: 453 - 456
 132. Tibby SM, Hatherill M, Marsh MJ, Morrison G, Anderson D, Murdoch IA. Clinical validation of cardiac output measurements using femoral artery thermodilution with direct Fick in ventilated children and infants. *Int Care Med* 1997; 23: 987-991
 133. Tibby SM, Hatherill M, Durward A, Murdoch IA. Are transösophageal doppler parameters a reliable guide to pediatric haemodynamic status and fluid management. *Int Care Med* 2001; 27: 201-205
 134. Tibby SM, Hatherill M, Marsh MJ, Morrison G, Murdoch IA. Clinicians abilities to estimate cardiac index in ventilated children and infants. *Arch Dis Child* 1997; 77: 516 - 518
 135. Tietjen GW, Gump FE, Kinney JM. Cardiac output determinations in surgical patients. *Surg Clin North Am* 1975; 55: 521-529

136. Timmons OD, Dean JM, Vernon DD. Mortality rates and prognostic variables in children with adult respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 1991; 119: 896-899
137. Tobin JR, Wetzel RC. Cardiovascular physiology and shock. aus: Nichols D, Cameron D. *Critical heart diseases in Infants and children*. 1995; 17-74
138. Toffaletti J, Hansell D. Interpretation of blood lactate measurements in pediatric open - heart surgery and in extracorporeal membrane oxygenation. *Scand J Clin Lab Invest* 1995; 55: 301-307
139. Tuchs Schmidt J, Fried J, Astiz M, Rackow E. Elevation of cardiac output and oxygen delivery improves outcome in septic shock. *Chest* 1992 ; 102 : 216-220
140. Tuchs Schmidt J, Sharma OP. Impact of hemodynamic monitoring in a medical intensive care unit. *Crit Care Med* 1987; 15: 840-843
141. Tullu MS, Deshmukh CT, Baveja SM . Bacterial nosocomial pneumonia in pediatric intensive care unit. *J Postgrad Med* 2000 Jan-Mar; 46(1): 18-22
142. Valtier B, Cholley BP, Belot JP, de la Coussaye JE, Mateo J, Payen DM. Noninvasive monitoring of cardiac output in critically ill patients using transoesophageal doppler. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 77-83
143. Villan J, Slutsky AS, Hew E, Abermann A. Oxygen transport and oxygen consumption in critically ill patients. *Chest* 1990; 98:687-692
144. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, Briuning HA, White J, Nicolas-Chanoin MH, Wolff M, Spencer RC, Hemmer M. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. *JAMA* 1995; 274: 639-644
145. Weisel RD, Berger RL, Hechtman HB. Measurement of cardiac output by thermodilution. *N Engl J Med* 1975; 292: 682-684
146. Wetzel RC, Latson TW. Major errors in thermodilution cardiac output measurement during rapid volume infusion. *Anesthesiology* 1985; 62: 684-887
147. Weyland A, Buhre W, Hoeft A, Wietasch G, Ruschewski W, Allgeier B, Schorn B, Sonntag H. Application of transpulmonary double indicator dilution method for postoperative assessment of cardiac index, pulmonary vascular resistance index, and extravascular lung water in children undergoing total cavo-pulmonary anastomosis: preliminary results in six patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1994; 8:636-641
148. Weyland A, Buhre W, Wietasch G, Hoeft A, Cuhls H, Ruschewski W, Sonntag H. Clinical value of aortic thermodilution monitoring of cardiac output in a small child after surgical correction of tetralogy of fallot. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1995; 9:435-437
149. Willson DF, Jiao JH, Hendley JO, Donowitz L. Invasive monitoring in infants with

- respiratory syncytial virus infection. *J Pediatr* 1996; 128: 357-362
150. Wippermann CF, Huth RG, Schmidt FX, Thul J, Betancor M, Schranz D. Continuous measurement of cardiac output by the fick principle in infants and children: comparison with the thermodilution method. *Int Care Med* 1996; 22:467-471
151. Wyse SD, Pfitzner J, Rees A, Lincoln JCR, Branthwaite MA. Measurement of cardiac output by thermodilution in infants and children. *Thorax* 1975; 30:262-265
152. Zöllner C, Briegel J, Haller M. Retrospektive Analyse von transpulmonal und pulmonalarteriell gemessenem Herzzeitvolumen bei ARDS – Patienten. *Anesthesist* 1998; 47: 912-917

7. Lebenslauf

Nina Irena Lillan Egermann

03.08.1975	geboren in Wien
1982 – 1995	Grundschule und Gymnasium in Freising
1995-2002	Medizinstudium an der Universität von Kopenhagen und an der LMU München
3/98	Ärztliche Vorprüfung
3/99	1. Staatsexamen
3/01	2. Staatsexamen
04/01-08/01	Praktisches Jahr: Dr. von Haunersches Kinderspital, München (Pädiatrie)
08/01-10/01	Praktisches Jahr: Mount Sinai Medical School, New York, USA (Endokrinologie)
10/01-11/01	Praktisches Jahr: Städtisches Krankenhaus München-Schwabing (Kardiologie)
12/01-02/02	Praktisches Jahr: Städtisches Krankenhaus München-Harlaching (Chirurgie)
5/02	3. Staatsexamen
8/02-01/04	Ärztin im Praktikum, Kinderkrankenhaus St. Marien, Landshut
2/04-04/05	Assistenzärztin, Kinderkrankenhaus St. Marien, Landshut
Seit 04/05	Assistenzärztin, Klinikum Großhadern, München

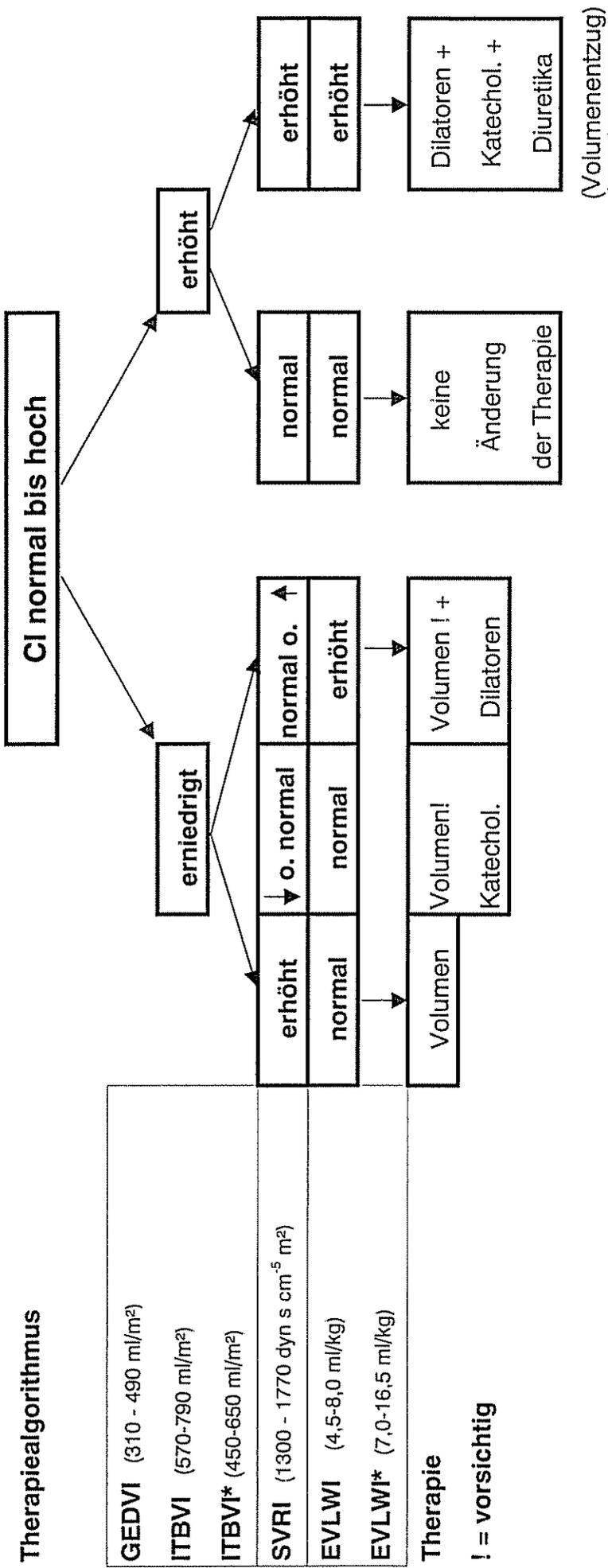
8. Danksagung

Ich möchte an dieser Stelle allen Personen danken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Mein Dank gilt insbesondere meinem Doktorvater Prof. Dr. med. John Hess, der mir ermöglicht hat, dieses interessante Thema im Rahmen einer Doktorarbeit zu bearbeiten. Außerdem möchte ich mich bei meinem Betreuer Dr. med. Christian Pauli für die umfassende Unterstützung während der klinischen Studie und Betreuung bei der Erstellung meiner Doktorarbeit bedanken.

Schließlich danke ich auch allen beteiligten Ärzten und den Schwestern der Station 3.3 des Deutschen Herzzentrum München für die konstruktive Mithilfe bei der Durchführung der klinischen Studien.

Therapiealgorithmus

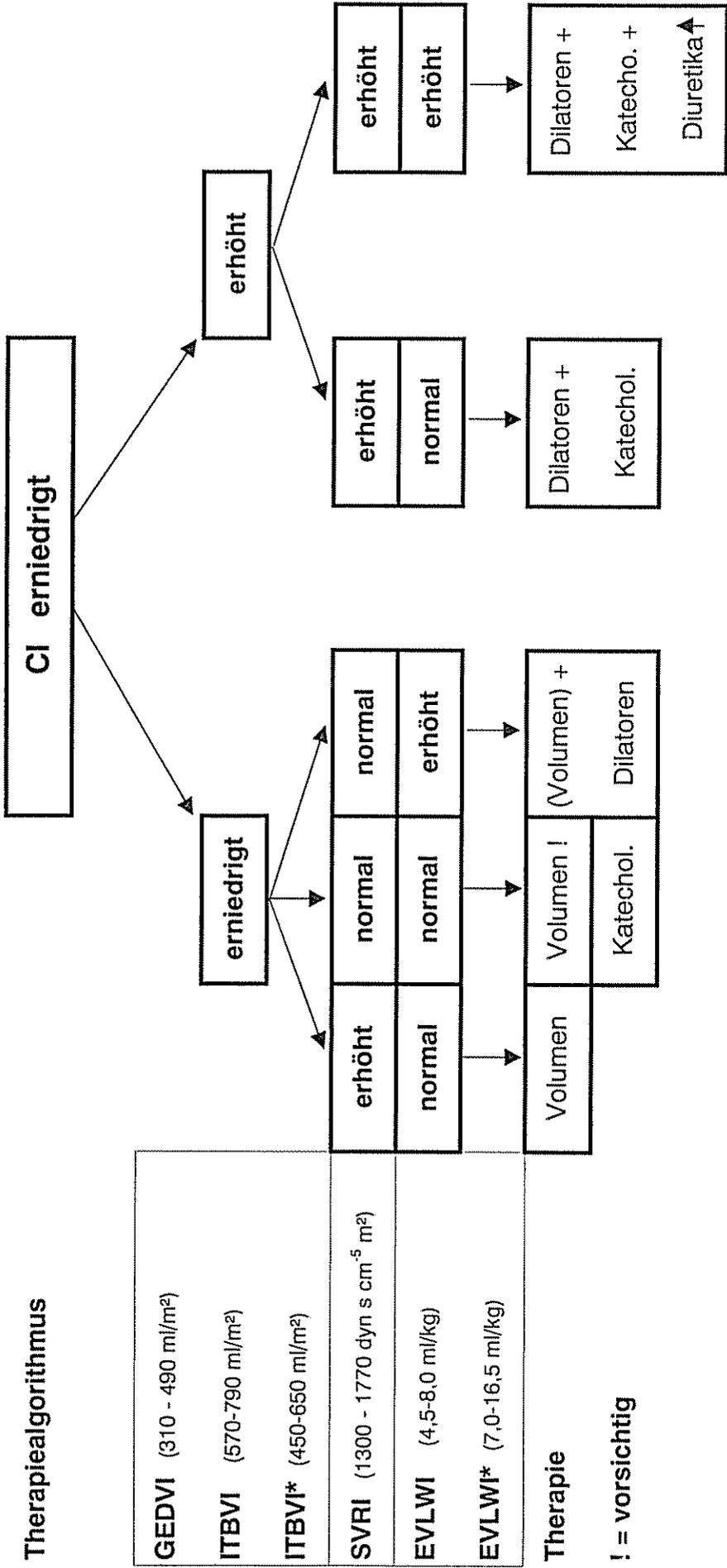


Therapiekontrolle

CI (2,7 - 3,8 l/min m ²)	↑	↑	↑
GEDVI / ITBVI	↑ ↑	↑ ↑	↑ ↑
CFI (7,1 - 9,5 1/min)	↓	(↑)	↑
EVLWI	↔ ↔	↔ ↔	↔
SVRI	↓	↑ o. normal	↓

↑
↓
↑
↓
↓

Therapiealgorithmus



! = vorsichtig

Therapiekontrolle

CI (2,7 - 3,8 l/min m ²)	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑
GEDVI / ITBVI	↑↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑
CFI (7,1 - 9,5 l/min)	↓	↑	↑	↑	↑	↑	↑
EVLWI	↔↔	↔↔	↔↔	↔↔	↔↔	↔↔	↔↔
SVRI	↓	↔↔	↔↔	↔↔	↔↔	↔↔	↔↔