

Hämodynamisches Monitoring und Leberfunktionsüberwachung  
mittels Doppelindikatorverdünnungsmethode bei Patienten vor  
und nach orthotoper Herztransplantation

Tobias Seebauer

Technischen Universität München  
Fakultät für Medizin

Hämodynamisches Monitoring und Leberfunktionsüberwachung mittels  
Doppelindikatorverdünnungsmethode bei Patienten vor und nach orthotoper  
Herztransplantation

Tobias Seebauer

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. Priv.-Doz. Dr. U. J. Pfeiffer
2. Univ.-Prof. Dr. U. Heemann

Die Dissertation wurde am 10.06.2002 bei der Technischen Universität München  
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 12.02.2003 angenommen.

***No greater opportunity, responsibility, or obligation can fall to the lot of a human being than to become a physician***

Harrison TR et al, 1950

<b>Inhaltsverzeichnis</b>	<b>Seite</b>
1. EINLEITUNG	1
1.1. Entwicklung des invasiven hämodynamischen Monitorings	1
1.1.1. Erforschung und Entwicklung des Pulmonaliskatheters	1
1.1.2. Erforschung und Entwicklung der Doppelindikatorverdünnungsmethode	3
1.2. Stand der Technik	4
2. ZIELSETZUNG	6
3. MATERIAL UND METHODEN	7
3.1. Hämodynamisches Standardmonitoring	7
3.1.1. Der Pulmonaliskatheter	7
3.1.2. Pulmonalarterieller Herzzeitvolumen	8
3.1.3. Füllungsdrücke	10
3.1.3.1. Zentralvenöser Druck	10
3.1.3.2. Pulmonalarterieller Druck und pulmonalkapillärer Verschußdruck	11
3.2. Die transkardiopulmonale Doppelindikatorverdünnungsmethode	12
3.2.1. Theoretische Grundlagen	12
3.2.1.1. Hämodynamisches Monitoring	13
3.2.1.1.1. Femoralarterielles Herzzeitvolumen	13
3.2.1.1.2. Volumenbestimmung	14
3.2.1.1.2.1. Mittlere Durchgangszeit (MTt)	14
3.2.1.1.2.2. Exponentielle Abfallszeit (DSt)	16
3.2.1.2. Leberfunktionsbestimmung mittels Indocyaningrün	18
3.2.1.2.1. Pharmakokinetische Eigenschaften von ICG	18
3.2.1.2.2. Prinzip der Leberfunktionsbestimmung mit ICG und dem COLD <sup>®</sup> -System	19
3.2.2. Das COLD <sup>®</sup> - System	21
3.3. Studienprotokoll	22
3.3.1. Patientenauswahl, Ein- und Ausschlußkriterien	22
3.3.2. Parameter und Meßschema	22
3.3.3. Durchführung der Messung	23
3.4. Statistische Aufarbeitung	23
4. ERGEBNISSE	25
4.1. Tabellarische Zusammenstellung	25
4.1.1. Übersicht über Patientendaten	25
4.1.2. Zusammenfassung der Ergebnisse	27
4.2. Graphische Zusammenstellung	30
4.2.1. Verläufe der Parameter aller Patienten	30

4.2.2.	Verläufe im Vergleich von überlebenden und verstorbenen Patienten	39
4.3.	Ergebnisse im Einzelnen	47
4.3.1.	Vergleich pulmonal- und femoralarterieller Herzzeitvolumenbestimmung	47
4.3.2.	Vergleich der Vorlastparameter der femoralarteriellen Thermo-Dye-Dilution und des Pulmonalarterienkatheters	48
4.3.3.	Blutclearance und Plasmaverschwinderate von Indocyaningrün versus Laborparameter	54
4.3.4.	Der Summationseffekt von Indocyaningrün	58
5.	DISKUSSION	60
5.1.	Methodenkritik	60
5.1.1.	Versuchsaufbau und Designkritik	60
5.1.2.	Versuchsdurchführung	61
5.2.	Diskussion der Ergebnisse	63
5.2.1.	Beurteilung des pulmonalarteriellen versus femoralarteriellen Herzzeitvolumen sowie der Vorlastparameter ZVD/PCWP und GEDVI/ITBVI	63
5.2.2.	Kardiale Partialvolumina als Vorlastindikatoren	69
5.2.3.	Beurteilung der Leberfunktionsbestimmung mittels $CBI_{ICG}$ und $PDR_{ICG}$ sowie Laborparametern	70
5.2.4.	Beurteilung weiterer Parameter, Alternativmethoden	74
6.	SCHLUSSFOLGERUNG	78
7.	ZUSAMMENFASSUNG	79
8.	ABBILDUNGEN, TABELLEN UND ABKÜRZUNGEN	79
8.1.	Abbildungsverzeichnis	79
8.2.	Tabellenverzeichnis	83
8.3.	Abkürzungen	83
9.	LITERATUR	87
10.	DANKSAGUNG	99

# 1. EINLEITUNG

## 1.1 Historischer Überblick

*„Non extat prandium gratuitum“.*

Dieser Ausspruch des römischen Philosophen Fulminius der Jüngere – frei übersetzt „Es existiert keine Sache wie eine freie Mahlzeit“ – lässt sich metaphorisch gut auf die Entwicklung und die heutige Situation des hämodynamischen Monitorings übertragen: jedermann wünscht sich eine Methode, welche maximalen Informationsgewinn mit geringer Invasivität und optimalem Kosten-Nutzen-Verhältnis verbindet. Doch zeigten die vergangenen 40 Jahre seit den Anfängen der Intensivmedizin, dass solch eine Methode bis heute nicht existiert und auch in Zukunft nur schwer zu realisieren sein wird. So ist der Werdegang des hämodynamischen Monitorings ein ständiges Suchen und Forschen nach Kompromissen und neuen Möglichkeiten.

### 1.1.1 Erforschung und Entwicklung des Swan-Ganz-Katheters

Der Anfang des hämodynamischen Monitorings ging parallel einher mit dem zunehmenden Verständnis der Schockentwicklung und –behandlung. Wie Nelson in einer Übersicht schreibt, herrschte in den 1960er Jahren die Meinung vor, beim Schock handele es sich um eine Form der Hypotension, die es zu behandeln gelte. Somit entwickelten sich in dieser Zeit die Techniken der invasiven arteriellen Blutdruckmessung und der Bestimmung des zentralvenösen Druckes (ZVD). In den 1970er Jahren entwickelte sich das Verständnis, dass das Schockgeschehen eng verknüpft mit der Zirkulation und Perfusionssituation einzelner Organe und somit dem Blutfluss ist (72, 1996, S. 795). Swan veröffentlichte 1970 schließlich eine Arbeit, in der ein über Venae Sectio in der Ellenbeuge eingeführter Katheter aus Polyvinylchlorid und einem äußerem Durchmesser von fünf French (F) – dem entsprechen 1,7 Millimeter (mm) – vorgestellt wurde, welcher an seiner Spitze mit einem Latexballon mit einem Volumen von circa drei Milliliter (ml) ausgestattet war. Dieser konnte – neben einem Hauptlumen – durch ein separates Lumen aufgeblasen werden. Mittels dieses Ballons sollte der Pulmonalarterienkatheter (PAK) nach seiner Einführung in den rechten Vorhof unter Blutdruck- und EKG-Kontrolle und Füllung mit 0,8 ml Luft oder Kohlendioxid in Sekundenschnelle mit dem Blutstrom in der pulmonalarteriellen Strombahn zu liegen kommen und die Messung des

pulmonalkapillären Verschlussdruckes (PCWP) ermöglichen. Im Gegensatz zu bereits seit längerem verwendeten Modellen zur Herzkatheteruntersuchung sollte dieser Katheter drei Bedingungen erfüllen, welche eine routinemäßige klinische Anwendung erlaubten: kein Auftreten von Rhythmusstörungen bei der Platzierung, schnelles und verlässliches Einschwemmen in die Lungenstrombahn und der Verzicht auf begleitende radiologische Durchleuchtung (94, 1970, S. 447 ff). Die nächste Weiterentwicklung bestand in der Einführung der Messung des pulmonalarteriellen Thermodilutionsherzzeitvolumens ( $HZV_{TDpa}$ ) über den PAK durch Ganz 1972, welcher den PAK mit einem Thermofühler an der Katheterspitze ausstattete und über die Registrierung der Änderung der Bluttemperatur über die Zeit nach erfolgter Bolusinjektion kalter Kochsalzlösung das HZV ermittelte (22, 1972, S. 241). Somit wurde die Messung des HZV der wichtigste Bestandteil der Intensivüberwachung, wodurch auch das „golden age“ der positiv inotropen Substanzen eingeläutet wurde (72, 1996, S. 795).

Das zunehmende Wissen über pathophysiologische Mechanismen bei den verschiedenen Schockformen ließ in den 1980er Jahren die Bedeutung der Sauerstoffversorgung und des Sauerstoffbedarfs in den Mittelpunkt des Interesses rücken, so dass es zur Einführung von Fiberoptiksystemen in den PAK kam, welche die bettseitig durchführbare Bestimmung der gemischtvenösen Sauerstoffsättigung ermöglichte (3, 1982, S. 513 ff).

In den letzten Jahren gelangte man überdies zu der Auffassung, dass eine intermittierende Messung des HZV und weiterer kreislauffrelevanter Parameter besonders in Situationen mit schnell wechselnden hämodynamischen Bedingungen häufig nicht ausreichen, um eine optimale Therapiesteuerung zu ermöglichen. Als Ausweg wurde ein modifizierter PAK entwickelt, welcher über ein integriertes Heizfilament und einen extern daran angeschlossenen Monitoringcomputer eine kontinuierliche HZV-Bestimmung ermöglichen soll (71, 1994, 52 ff).

Aufgrund dieser intensiven technischen Weiterentwicklung des PAK in den vergangenen 30 Jahren und zunächst nicht vorhandenen alltagstauglichen Alternativen erreichte der PAK den Status des „golden standard“ im hämodynamischen Monitoring.

### 1.1.2 Erforschung und Entwicklung der Doppelindikatorverdünnungsmethode

Die Indikatorverdünnung wird seit langer Zeit zu Messungen von Flüssen oder Verteilungsvolumina verwendet (37, 1995, S. 250 und 254). Die Ursprünge dieser Technik sind im 18. Jahrhundert zu finden, als Albrecht v. Haller flüssiges Wachs intravasal injizierte, um dessen Verteilung zu studieren. Ein Pionier der Indikatorverdünnung war sicherlich A. Fick, der 1870 der Physiologisch-Medizinischen Gesellschaft in Würzburg über die Möglichkeit berichtete, das Herzzeitvolumen aus der spirometrisch ermittelten Sauerstoffaufnahme ( $\dot{V}O_2$ ) und arteriovenösen Sauerstoffdifferenz ( $avDO_2$ ) nach dem Gesetz der Massenerhaltung zu bestimmen. Ein weiterer Meilenstein wurde 1897 erreicht, als Stewart eine Methode zur kontinuierlichen Bestimmung des Herzzeitvolumens entwickelte: über die kontinuierliche Kochsalzinfusion und stromabwärts angebrachte Elektroden konnte er über die Änderungen der Leitfähigkeit das HZV ermitteln (91, 1897, S. 159 ff). Im 20. Jahrhundert war es vor allem Hamilton, der zum ersten Mal die Flussbestimmung sowie Berechnung von Verteilungsvolumina über Bolusinjektionen bestimmter Indikatoren untersuchte (34, 1948, S. 309). Die mathematische Aufarbeitung dieser Verfahren in Form der linearen und stochastischen Systemanalyse erfolgte jedoch erst 1948 und 1962 durch Stephenson und Zierler (90, 1948, S. 117; 112, 1962, S. 393).

Die ersten Versuche in vivo mit Kälte als Indikator zur HZV-Bestimmung führte Fegler 1953 durch (21, 1954, S. 153-164). Die klinische Einführung der Thermodilution erfolgte schließlich mittels des bereits erwähnten PAK mit Thermosensor durch Ganz 1972 (22, 1972, S. 241).

Die Kombination von Thermo- und Farbstoffverdünnung mit Indocyaningrün (ICG) zur Messung pulmonaler extravaskulärer Flüssigkeit wurde experimentell 1971 durch Gee zum ersten Mal beschrieben (23, 1971, S. 379). Die technische Grundlage hierfür wurde durch Polanyi geschaffen, indem er die intravaskuläre Faseroptik-Reflexions-Photometrie entwickelte (81, 1962, S. 1050). 1979 stellte Lewis einen Computer zur Bestimmung des extravaskulären Lungenwassers (EVLW(I)) mittels Thermo-Dye-Dilution (TDD) bei Intensivpatienten vor (55, 1979, S. 251). Somit war der Grundstein für eine klinische Nutzung dieser Methode gelegt, denn die in den folgenden Jahren durchgeführten Studien zur Untersuchung der Genauigkeit, Sensitivität, Spezifität sowie klinischer Zweckmäßigkeit erbrachten ermutigende Ergebnisse (31, 1984, S. 878-890; 18, 1987, S. 662-668).



1990 stellte Pfeiffer schließlich ein Monitoringsystem vor, welches, basierend auf der Technik der Faseroptik und der TDD, zahlreiche Parameter aus der kontinuierlichen Bestimmung der arteriellen Sauerstoffsättigung ( $\text{SaO}_2$ ) und der gemischtvenösen Sauerstoffsättigung ( $\text{SvO}_2$ ), sowie aus der intermittierenden TDD zur Überwachung der Kreislauffunktion und des Volumenhaushaltes intensivpflichtiger Patienten lieferte. Des Weiteren wurde hiermit erstmalig die Möglichkeit geschaffen, bettseitig die Leberfunktion des Patienten zu bestimmen. Dieses System, mit dessen weiterentwickelter Form auch diese Untersuchung durchgeführt wurde, erhielt den Namen COLD<sup>®</sup> (80, 1990, S. 114). Hiermit existierte zum ersten Mal eine wirkliche klinisch einsetzbare Alternative zum PAK, da sich andere Methoden wie die Messung der Bioimpedanz oder die HZV-Bestimmung nach Fick vor allem aufgrund hohen technischen und finanziellen Aufwands bis jetzt als nicht realisierbar in der täglichen klinischen Routine erwiesen.

## 1.2 Stand der Technik

Wie bereits erläutert, repräsentiert der PAK in der modernen Intensivmedizin die Methode der Wahl des hämodynamischen Monitorings. Dies wird allein durch die Anzahl verkaufter Katheter verdeutlicht: in den USA waren es 1996 mehr als zwei Millionen, europaweit circa 300.000 (25, 1997, S. 213). Speziell die heute verfügbaren hochtechnisierten Produkte in Kombination mit der entsprechenden Hardware, welche die kontinuierliche HZV-Messung und Bestimmung der  $\text{SvO}_2$  ermöglichen (71, 1994, 52 ff), versorgen den behandelnden Intensivmediziner mit einer Vielzahl an hämodynamischen Parametern. Doch wird auch der kritisch kranke Patient durch diese Methode umfassend versorgt?

In den letzten Jahren kam es aufgrund zahlreicher Untersuchungen zu heftigen Diskussionen über die Sicherheit und Verlässlichkeit des PAK. Kritiker bemängeln bereits seit langem, dass nie ein wissenschaftlicher Nachweis des Nutzens des PAK für den Patienten erbracht worden sei (25, 1997, S. 213). Demgegenüber standen die Aussagen von Befürwortern der Methode, eine Untersuchung im Sinne einer prospektiv, randomisierten Studie sei aus ethischen Gründen nicht vertretbar, da hierbei einigen Patienten in der Kontrollgruppe trotz medizinischer Indikation der PAK vorenthalten werden müsste (32, 1991, S. 91 ff). Die Diskussion gipfelte 1996 mit der Veröffentlichung der sogenannten „Connors-Studie“: Connors berichtete in dieser

prospektiven Kohortenstudie über eine höhere Mortalität, längere Liegedauer auf der Intensivstation und somit höhere Kosten bei Patienten mit PAK (17, 1996, S. 894-896).

Obwohl die statistische Korrektheit der Studie von Kritikern angezweifelt wurde (83, 1997, S. 606), wurde sie durch Ergebnisse bereits früher durchgeführter, retrospektiver Untersuchungen im Hinblick auf Komplikationen wie Infektionen, Thrombosierungen, Gefäßverletzungen und Verknotungen im Umgang mit dem PAK indirekt bestätigt (16, 1985, S. 568; 89, 1994, S. 3).

Bereits seit längerer Zeit ist überdies bekannt, dass die Parameter des PAK zur Steuerung des Volumenhaushaltes und der kardialen Vorlast, der ZVD und der PCWP, aufgrund zahlreicher Störeinflüsse keine korrekte Aussage in Bezug auf den Füllungszustand des kardiovaskulären Systems und die davon abhängende Therapie mit Volumen oder kreislaufwirksamen Medikamenten zulassen (87, 1984, S. 110; 77, 1990, S. 28; 57, 1992, S. 146).

Ein weiteres, nicht zu unterschätzendes Problem besteht in der korrekten Durchführung der Messungen, sowie der Interpretation der gewonnenen Parameter im Hinblick auf das klinische Bild des Patienten. Verdeutlicht wird dies durch die Arbeiten von Gnaegi und Iberti: hierbei beantworteten Intensivmediziner in Europa und den USA einen Fragebogen bezüglich der Verwendung des PAK und seiner Parameter. Es zeigten sich hierbei ausgeprägte Wissensdefizite, welche im klinischen Alltag zu Fehlentscheidungen in der Therapie führen können (25, 1997, S. 216; 40, 1990, S. 2930).

Aufgrund der beschriebenen Problematik sollte die Frage gestellt werden: welche Alternativen im hämodynamischen Monitoring verbinden eine geringere Invasivität mit höherem Informationsgewinn und einer dem PAK vergleichbaren Alltagstauglichkeit?

Neben der bereits aufgeführten TDD stehen als potentielle Alternativen vor allem die Pulskonturanalyse, die transoesophageale Echokardiografie (TEE), die HZV-Bestimmung nach Fick sowie die Messung der Bioimpedanz zur Verfügung.

Hierunter scheint die TDD zum gegenwärtigen Zeitpunkt die Alternativmethode zum PAK der Wahl zu sein: es handelt sich um eine seit längerer Zeit in klinischer Routine befindliche Technik, die in zahlreichen Studien sowohl ihre Reliabilität und Reproduzierbarkeit (27, 1998, S. 1073), als auch die Überlegenheit ihrer Vorlast- und Füllungsparameter - in Form von intrathorakalem Blutvolumen (ITBV(I)), global

enddiastolischem Volumen (GEDV(I)) und extravasalem Lungenwasser (EVLW(I)) - im Vergleich zu den mit dem PAK bestimmten Füllungsdrücken bewiesen hat (69, 1991, S. 995; 58, 1992, S. 146; Gødje, 1998, S. 5).

## **2. ZIELSETZUNG**

Nachdem sich die TDD als Alternative zum PAK beim hämodynamischen Monitoring herzchirurgischer Patienten nach Bypassoperation bewährt hat (27, 1998, S.1073), war das Ziel dieser Studie, diesen Nachweis auch bei Patienten vor und nach orthotoper Herztransplantation zu erbringen, da ein transplantiertes und somit denerviertes Herz ein unterschiedliches Verhalten auf Volumenänderungen und pharmakologische Interventionen zeigt (109, 1987, S. 703).

Im Einzelnen waren folgende Aspekte von Interesse:

1. Evaluation der Reproduzierbarkeit und Genauigkeit des mittels TDD bestimmten femoralarteriellen Herzzeitvolumen im Vergleich zur pulmonalarteriellen Thermodilution
2. Analyse und Validierung der intrathorakalen Partialvolumina GEDV und ITBV im Vergleich zu den Füllungsdrücken ZVD und PCWP als Vorlastparameter
3. Analyse des Leberfunktionsmonitorings mittels  $CBI_{ICG}$  und  $PDR_{ICG}$  im Vergleich zu den Routine-Laborparametern: lässt sich mit Hilfe der ICG-Clearance eine Aussage bezüglich des Outcomes der Patienten treffen?
4. Einordnung der Messresultate in den klinischen Verlauf, worin unterschieden sich verstorbene und überlebende Patienten?

### 3. MATERIAL UND METHODEN

#### 3.1 Hämodynamisches Standardmonitoring

##### 3.1.1 Der Pulmonalarterienkatheter

Das hämodynamische Standardmonitoring wird mit Hilfe eines sog. Swan-Ganz- beziehungsweise Pulmonalarterienkatheters (PAK) durchgeführt. Dieser mehrlumige Multifunktionskatheter ist aus gering thrombogenem Material wie Polyvinyl- oder Polyurethanverbindungen hergestellt; er weist eine Länge von circa 100 Zentimeter (cm) bis zur Kanaltrennung auf, sowie äußere Durchmesser von 5 F bis 7,5 F. Die Katheter weisen normalerweise fünf innere Lumina auf, ein proximales, circa 30 cm von der Spitze, ein mediales und ein distales, endoffenes an der Katheterspitze. Das vierte Lumen wird verwendet zur Insufflation von Luft in einen Latexballon, der 5 mm von der Spitze entfernt befestigt ist, im fünften verläuft die Thermistorleitung für die Bestimmung des Thermodilutionsherzeitvolumens ( $HZV_{TD}$ ) (94, 1970, S. 447 ff).

Dieser Katheter wird über ein spezielles Schleusensystem über verschiedene zentralvenöse Zugänge, vorzugsweise die Vena (V.) jugularis interna oder V. anonyma, eingeführt. Die Schleuse wird hierbei mittels Seldinger-Technik angelegt. Anschließend wird der PAK, welcher vorher entlüftet und dessen distales Lumen an ein Druckmesssystem mit Monitor angeschlossen wurde, zunächst zentralvenös vorgeschoben. In der V. cava superior wird der Ballon mit circa 1,5 ml Luft gefüllt und langsam weiter vorgeschoben. Hierbei kann die aktuelle Position der Katheterspitze mittels der charakteristischen Veränderungen der Druckkurve kontrolliert werden. So können zunächst eine Vorhof-, anschließend eine Ventrikel- und Pulmonalarterien-, sowie zuletzt eine Einklemmungs- beziehungsweise Wedgedruckkurve unterschieden werden (vgl. Abb. 1 und 2). Bei Vorliegen der Wedgekurve ist die richtige Position des Katheters erreicht, meist kommt der PAK hierbei in einer Bronchialarterie des rechten Truncus pulmonalis zu liegen.

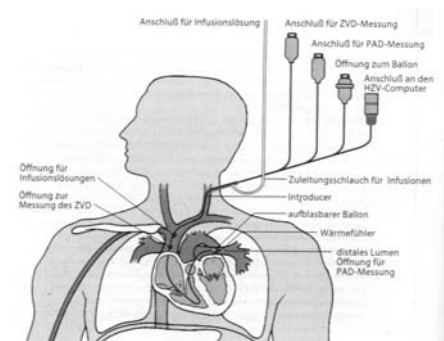


Abb. 1: Pulmonaliskatheter

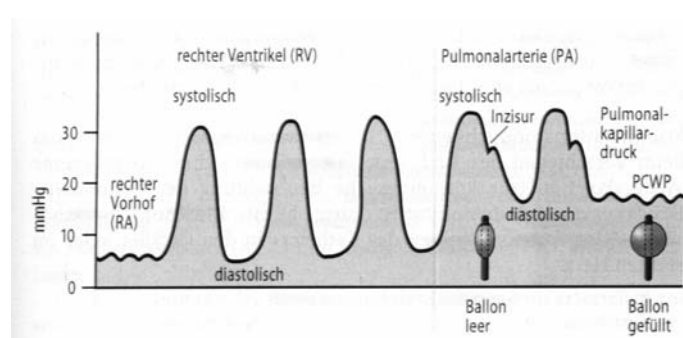


Abb.2: Typische Kurvenformen bei der Platzierung des PAK

### 3.1.2 Pulmonalarterielltes Thermodilutionsherzeitvolumen

Die Messung des pulmonalarteriellen – wie auch des femoralarteriellen – Thermodilutionsherzeitvolumen ( $\text{HZV}_{\text{TDpa}}$ ) basiert auf dem Prinzip der Thermodilution nach Stewart und Hamilton (91, 1897, S. 157 ff; 92, 1921, S. 20 ff.; 33, 1932, S. 534 ff.; 48, 1948, S. 309). Hierbei wird nach der zentralvenösen Bolusinjektion einer definierten Menge eines kalten Indikators als sogenannte negative Wärmemenge (37, 1995, S. 268), beispielsweise 10 ml einer eiskalten oder bei neueren Systemen auch raumtemperierten Kochsalz- oder Glucoselösung, die Temperaturänderung im Blut intravasal über den Thermistor im PAK gemessen und somit fortlaufend die sogenannte Thermodilutionskurve aufgezeichnet (vgl. Abb. 3).

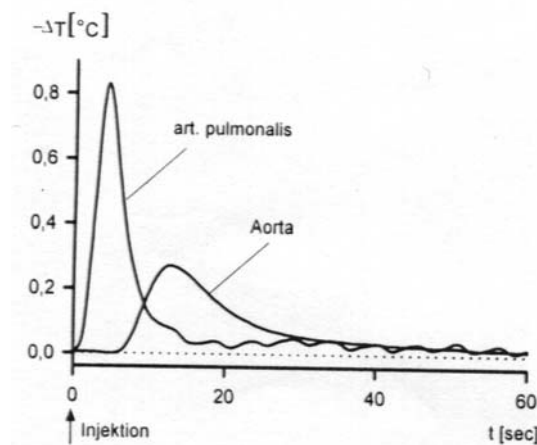


Abb.3: Thermodilutionskurve in der A. pulmonalis und der distalen Aorta

Die Berechnung des  $\text{HZV}_{\text{TDpa}}$  aus der Thermodilutionskurve folgt dem Prinzip der Massenerhaltung (37, 1995, S. 255). Hierbei wird angenommen, dass eine bestimmte Menge eines injizierten Indikators ( $= m_{\text{inj}}$ ), beispielsweise Kälte, die in den Blutstrom abgegeben wird ( $= m_{\text{in}}$ ), stromabwärts in seiner gesamten Menge wieder nachweisbar ist ( $= m_{\text{out}}$ ). Demzufolge ergibt sich:

$$m_{\text{inj}} = m_{\text{in}} = m_{\text{out}} \quad (\text{Gleichung 1})$$

Als Indikatorflußdichte ( $= \dot{m}_{\text{out}}$ ) bezeichnet man die Menge Indikator, die pro Zeiteinheit den Messort passiert. Diese Größe ist abhängig von Fluss ( $= \dot{V}(t)$ ) und Konzentration ( $= c(t)$ ) zum entsprechenden Zeitpunkt:

$$\dot{m}_{\text{out}} = \dot{V}(t) * c(t) \quad (\text{Gleichung 2})$$

Daraus kann gefolgert werden, dass sich die gesamte Menge des den Messort passierenden Indikators ( $=m_{\text{out}}$ ) aus folgendem Zusammenhang ergibt:

$$m_{\text{out}} = \int \dot{m}_{\text{out}}(t) dt = \int \dot{V}(t) * c(t) dt \quad (\text{Gleichung 3})$$

Wenn der erwähnte Fluss als konstant über die Zeit angenommen wird, kann der Fluss  $\dot{V}$  vor das Integral gestellt werden, woraus sich folgende Beziehung ergibt:

$$m_{\text{inj}} = m_{\text{in}} = m_{\text{out}} = \dot{V} \int c(t) dt \quad (\text{Gleichung 4}) \text{ bzw.}$$

$$\dot{V} = m_{\text{inj}} / \int c(t) dt \quad (\text{Gleichung 5})$$

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der Fluss - in diesem Fall das  $\text{HZV}_{\text{TDpa}}$  - als indirekt proportional zur Fläche unter der Thermodilutionskurve zu sehen und aus dem Verhältnis der applizierten Indikatormenge und dieser Fläche zu berechnen ist . Um Auswirkungen der Rezirkulation des Indikators auszuschließen, muss vor der Flächenbestimmung allerdings eine Extrapolation der Thermodilutionskurve erfolgen (vgl. Abb. 4).

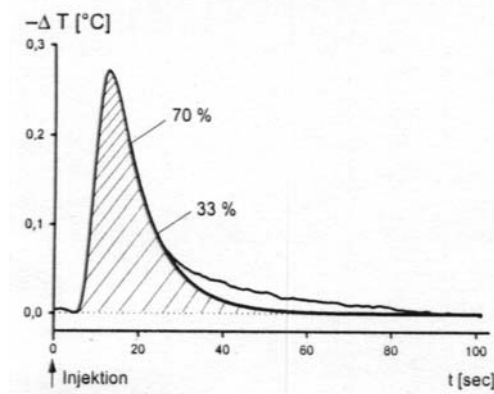


Abb.4: Typischer Rezirkulationseffekt bei der Thermodilution und Korrektur durch Extrapolation.

Daraus ergibt sich letztendlich die klinisch übliche Formel für das  $HZV_{TDpa}$ :

$$HZV_{TDpa} = m_{inj} / \int -\Delta T(t)dt \quad (\text{Gleichung 6})$$

Hierbei gilt:

$$m_{inj} = (T_{Blut} - T_{inj}) * V_{inj} * k_{spez} \quad (\text{Gleichung 7})$$

$T_{Blut}$ : Bluttemperatur in °C

$T_{inj}$ : Injektattemperatur in °C

$V_{inj}$ : Injektatvolumen in ml

$k_{spez}$ : spezifischer Koeffizient zur Kompensation unterschiedlicher spezifischer Wärmen von Blut und Injektat.

### 3.1.3 Füllungsdrücke

In der klinischen Routine werden zur Beurteilung der Hämodynamik und des Volumenhaushaltes bevorzugt die sogenannten Füllungsdrücke verwendet. Dabei unterscheidet man den ZVD, den pulmonalarteriellen Druck (PAP) sowie den PCWP.

#### 3.1.3.1 Zentralvenöser Druck

Zur Bestimmung des ZVD wird entweder ein zentralvenöser Katheter wahlweise über die V. subclavia, jugularis interna oder auch brachialis gelegt, welcher mit seiner Spitze unmittelbar vor dem rechten Vorhof zu liegen kommt. Das distale Lumen wird zur Messung an ein Drucksystem mit Monitor angeschlossen. Alternativ kann die Messung auch über das, im vorigen Abschnitt erwähnte, proximale Lumen eines PAK erfolgen. Bei Durchführung der Messung ist zu beachten, dass der Patient flach gelagert ist und der Druckabnehmer sich exakt auf Höhe des rechten Vorhofs befindet, sowie vor Beginn der Messung gegenüber dem atmosphärischen Druck nullabgeglichen wurde. Des Weiteren sollte die Messung unter maschineller Beatmung endexpiratorisch sowie ohne positiven endexpiratorischen Druck (PEEP) erfolgen.

Es ergibt sich bei der Messung folgende charakteristische Kurve:



Abb. 5: Typische Kurve bei korrekt platziertem ZVK

Hierbei entsprechen:

- die a-Welle der Kontraktion des rechten Vorhofes,
- die c-Welle dem Vorwölben der Trikuspidalklappe in den rechten Vorhof bei Kontraktionsbeginn des rechten Ventrikels,
- die x-Welle durch die kontraktionsbedingte Verschiebung der Klappenebene in Herzspitzenrichtung,
- die v-Welle der Füllung des rechten Vorhofes bei geschlossener Trikuspidalklappe sowie
- die y-Welle dem Einstrom des Blutes in den rechten Ventrikel nach Öffnen der Trikuspidalklappe.

Normwerte bei der Messung des ZVD sind 1 - 10 Millimeter Quecksilbersäule (mmHg).

### 3.1.3.2 Pulmonalarterieller Druck und pulmonalkapillärer Verschlussdruck

Nach der in Punkt 3.1.1 beschriebenen Einführung und Positionierung des PAK können der PAP und der PCWP bestimmt werden. Die kontinuierliche Messung des PAP wird über den Anschluss eines Drucksystems mit Monitor an das distale Lumen des PAK bei entblocktem Ballon durchgeführt. Bei korrekter Positionierung der Katheterspitze und des Druckabnehmers, sowie erfolgtem Nullabgleich kann wiederum eine charakteristische m-förmige Kurve abgeleitet werden (vgl. Abb. 2).

Die Normalwerte bei der Messung des PAP sind systolisch 15 – 28 mmHg, diastolisch 5 – 16 mmHg und als Mitteldruck 16 – 20 mmHg.

Wird der Ballon an der Katheterspitze mit circa 1 ml Luft insuffliert, schwemmt sich dieser mit dem Blutstrom in einen Pulmonalarterienast ein und verschließt diesen, so dass von proximal kein Blut mehr durch diesen Abschnitt der Lungenstrombahn fließen kann. Hiermit ist die sogenannte Wedgeposition erreicht, in der kein Druckgradient mehr zwischen der Katheterspitze und dem linken Herzen besteht, so dass der jetzt gemessene Verschlussdruck PCWP bei einem gesunden Herzen und



bei Spontanatmung dem Druck im linken Vorhof (LAP) respektive der linken Kammer enddiastolisch (LVEDP) entspricht und einen entsprechenden Kurvenverlauf zeigt (vgl. Abb. 2).

Der PCWP schwankt physiologischerweise mit dem Atemzyklus, d.h. er fällt bei Inspiration aufgrund der entstehenden Sogwirkung und steigt bei Expiration. In diesem Zusammenhang ist zu beachten, dass sich diese Beziehung im Falle einer maschinellen Beatmung umkehrt und speziell bei Beatmung mit hohem PEEP falsch hoch gemessen werden kann, so dass die Messung möglichst endexpiratorisch und ohne PEEP durchgeführt werden sollte. Im Falle einer Mitralinsuffizienz kann es zu hohen v-Wellen durch das regurgitierende Blut kommen, weshalb die hierbei abgeleitete Kurve leicht mit der PAP-Kurve verwechselt werden kann.

Im Anschluss an die Messung muss die Luft aus dem Ballon wieder entlassen werden, da ansonsten eine Infarzierung des betroffenen Lungenabschnittes droht. Lässt sich der Ballon beziehungsweise die Katheterspitze nicht in die Wedgeposition einschwemmen, kann der diastolische PAP als Näherungswert für den LAP verwendet werden.

Die Normalwerte bei Messung des PCWP liegen bei 5 – 16 mmHg.

## 3.2 Die transkardiopulmonale Doppelindikatorverdünnungsmethode

### 3.2.1 Theoretische Grundlagen

Bei der transkardiopulmonalen Doppelindikatorverdünnungsmethode (TDD) handelt es sich um eine Technik zur Bestimmung des arteriellen Thermodilutionsherzzeitvolumens ( $HZV_{TDfa}$ ), der intrathorakalen Partialvolumina intrathorakales Blutvolumen (ITBV), intrathorakales Thermovolumen (ITTV), global-enddiastolisches Blutvolumen (GEDV), pulmonales Blutvolumen (PBV), pulmonales Thermovolumen (PTT) und extravaskuläres Lungenwasser (EVLW), sowie des totalen zirkulierenden Blutvolumens (TBV) und des kardialen Funktionsindex (CFI) als Kontraktilitätsparameter zur Überwachung der Hämodynamik und der Steuerung der Volumen- bzw. Katecholamintherapie bei intensivpflichtigen Patienten. Außerdem ermöglicht die TDD die Quantifizierung der Leberfunktion mittels Messung der hepatischen Indocyaningrün-clearance ( $CB_{ICG}$ ) beziehungsweise Plasmaverschwinderate von Indocyaningrün ( $PDR_{ICG}$ ).

### 3.2.1.1 Hämodynamisches Monitoring

Das Prinzip der TDD besteht darin, in das strömende Blut eine definierte Menge zweier Indikatoren zu applizieren und stromabwärts das Auftauchen dieser Indikatoren am Messort in Abhängigkeit vom zeitlichen Konzentrationsverlauf zu bestimmen. Beeinflusst durch die Art des Indikators, wie zum Beispiel Farbstoffe, Gase, Temperatur, der Fließgeschwindigkeit des Blutes und Eigenschaften des Gefäßsystems werden unterschiedliche Ankunftszeiten und Konzentrationsgipfel gemessen und somit charakteristische asymmetrische Verdünnungskurven registriert.

Bei der TDD verwendet man gleichzeitig zwei Indikatoren mit unterschiedlichen Eigenschaften, nämlich Kälte und Farbstoff. Dies wird erreicht durch die Applikation von eisgekühlter Indocyaningrünlösung (ICG) über eine zentralvenöse Bolusinjektion. Die typischen Verdünnungskurven werden mittels eines kombinierten Thermistor-Fiberoptikkatheters, welcher über die Arteria (A.) femoralis in die distale Aorta vorgeschoben wird, simultan aufgezeichnet. Hierzu dient das COLD<sup>®</sup> - System (Pulsion Medical Systems, München), ein Monitoringsystem, welches sowohl an den ZVK, beziehungsweise den PAK, als auch an den arteriellen Katheter angeschlossen wird und im Folgenden noch näher beschrieben wird. Dieses System berechnet über die Aufzeichnung der Verdünnungskurven und der Transitzeiten der beiden Indikatoren die oben erwähnten Parameter. Bei einer parallelen Verwendung der TDD und eines PAK können darüber hinaus gleichzeitig  $HZV_{TDfa}$  und  $HZV_{TDpa}$  gemessen und verglichen sowie Rechtsherzpartialvolumina bestimmt werden.

#### 3.2.1.1.1 Femoralarterielles Herzzeitvolumen

Die Messung des  $HZV_{TDfa}$  erfolgt nach demselben Prinzip wie die Bestimmung des  $HZV_{TDpa}$ , nämlich dem von Stewart und Hamilton entwickelten Algorithmus der Thermodilution (vgl. 3.1.2), da eine Registrierung von Kälteverdünnungskurven in der distalen Aorta mit Hilfe eines femoralarteriell platzierten Katheters ebenso möglich ist wie in der A. pulmonalis. Es ergibt sich somit entsprechende Formel zur Berechnung von  $HZV_{TDfa}$ :

$$HZV_{TDfa} = m_{inj} / \int -\Delta T(t)dt \quad (\text{Gleichung 8})$$

Hierbei gilt äquivalent zum  $HZV_{TDpa}$ :

$$m_{inj} = (T_{Blut} - T_{inj}) * V_{inj} * k_{spez} \quad (\text{Gleichung 7})$$

$T_{Blut}$ : Bluttemperatur in °C

$T_{inj}$ : Injektattemperatur in °C

$V_{inj}$ : Injektatvolumen in ml

$k_{spez}$ : spezifischer Koeffizient zur Kompensation unterschiedlicher spezifischer Wärmen von Blut und Injektat.

### 3.2.1.1.2 Volumenbestimmung

Wie bereits einleitend erwähnt, können mit Hilfe der TDD Partialvolumina im Kreislauf bestimmt werden. Hierbei handelt es sich vornehmlich um das ITBV, GEDV, PBV sowie das EVLW. Das Prinzip der Volumenbestimmung basiert auf der Annahme, dass das Produkt aus dem Fluss, hier dem HZV, und der Transitzeit eines Indikators die Berechnung des durchströmten Volumens, beziehungsweise eines Anteil dessen zulässt. Ein entscheidender Punkt bei der Volumenberechnung mit der TDD ist die Tatsache, dass die beiden Indikatoren Kälte und ICG unterschiedliche physiologische Eigenschaften aufweisen: während die Kälte aus dem Gefäßbett diffundieren kann, bleibt ICG aufgrund seiner molekularen Beschaffenheit auch bei Leckagen streng intravasal (8, 1990, S. 165). In diesem Zusammenhang müssen zwei Transitzeiten zur Kalkulation von Volumina unterschieden werden:

#### 3.2.1.1.2.1 Mittlere Durchgangszeit (MTt)

Sie ist definiert als mittlere Passagezeit aller Indikatorpartikel und darf nicht mit der medianen Durchgangszeit verwechselt werden, welche den Zeitpunkt wiedergibt, zu dem die Hälfte der zugeführten Indikatormenge den Messort passiert hat (80, 1990, S. 116). Mathematisch ausgedrückt setzt sich die MTt aus der „Auftauchzeit“  $A_t$ , das heißt dem Zeitpunkt der ersten Registrierung eines Indikatorpartikels am Messort und der mittleren Zeitdifferenz zwischen  $A_t$  und dem Auftauchen jedes folgenden Partikels zusammen. Aufgrund dieser Definition repräsentiert das Produkt aus Fluss und MTt das gesamte Volumen zwischen dem Ort der Injektion und dem Ort der Messung, das sogenannte „needle-to-needle-Volumen“.

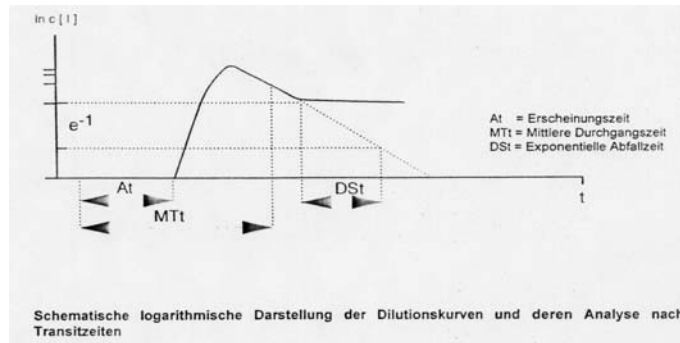
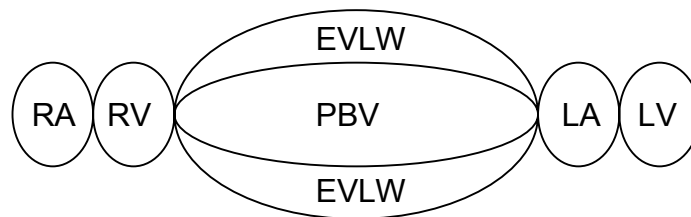


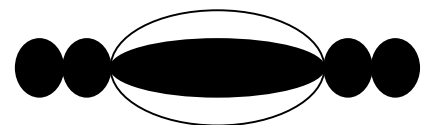
Abb. 6: Transitzeiten  $MTt$  und  $DSt$

Aus dem oben erwähnten Diffusionsverhalten der Indikatoren Kälte und ICG ergeben sich folgende Volumina unter Verwendung von  $HZV_{TDfa}$ ,  $MTt_{Kälte}$  und  $MTt_{ICG}$ . Die schwarz eingefärbten Anteile der rechtsstehenden Grafiken repräsentieren das in der jeweiligen Gleichung beschriebene Partialvolumen:

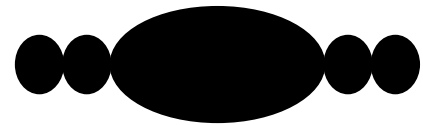


hierbei bedeuten: RA: rechter Vorhof; RV: rechter Ventrikel; PBV: pulmonales Blutvolumen; EVLW: extravaskuläres Lungenwasser; LA: linker Vorhof; LV: linker Ventrikel.

$$ITBV = MTt_{ICG} * HZV_{TDfa} \quad (\text{Gleichung 9})$$



$$ITTV = MTt_{Kälte} * HZV_{TDfa} \quad (\text{Gleichung 10})$$



$$EVLW = ITTV - ITBV \quad (\text{Gleichung 11})$$



### 3.2.1.1.2.2 Exponentielle Abfallzeit (DSt)

Newman entwickelte einen zweiten Ansatz der Volumenberechnung aus einer Verdünnungskurve. Hierbei wird von einer Mischkammer mit idealer Durchmischung ausgegangen, in der ein exponentieller Abfall der Indikatorkonzentration über die Zeit registriert werden kann. Der Verlauf dieses Abfalls ist abhängig von dem Quotienten aus Volumen der Kammer und Durchfluss. Schaltet man nun mehrere Kammern unterschiedlicher Größe in Serie, wobei eine Kammer ein deutlich größeres Füllungsvolumen aufweist als alle anderen, ist hierbei der exponentielle Abfall der Indikatorkonzentration aller Mischkammern annähernd identisch mit dem der isolierten größten Kammer (vgl. Abb. 6; 73, 1951, S. 738). Übertragen auf das kardiovaskuläre System, stellt hier die Lunge die weitaus größte Mischkammer dar. Ein Problem bei der in vivo registrierten Indikatorverdünnungskurve stellt die Rezirkulation speziell von intravasalen Indikatoren wie ICG dar, da es zu einem Zweit- oder Drittgipfel in der Kurve kommen kann (vgl. Abb. 7).

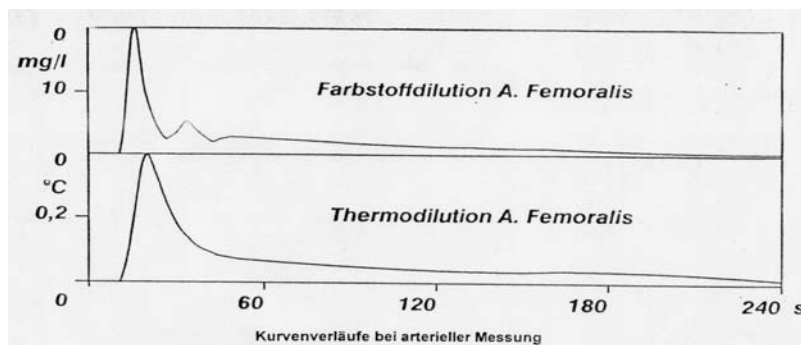


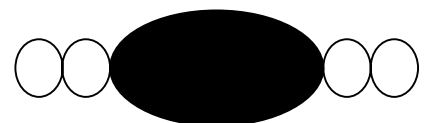
Abb. 7: Typische Kurvenverläufe bei der  $TDD_{fa}$

Zur Elimination dieses Phänomens muss vor der DSt-Berechnung eine Extrapolation der Kurve unter der Annahme eines exponentiellen Indikatorabfalls durchgeführt werden (vgl. Abb. 6). Somit lassen sich folgende Parameter für die TDD bestimmen:

$$PBV = DSt_{ICG} * HZV_{TDfa} \quad (\text{Gleichung 12})$$

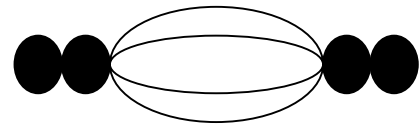


$$PTV = DSt_{Kälte} * HZV_{TDfa} \quad (\text{Gleichung 13})$$



Das GEDV ergibt sich in der Folge als Differenz aus ITTV und PTV:

$$\text{GEDV} = \text{ITTV} - \text{PTV} \quad (\text{Gleichung 14})$$

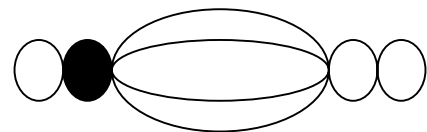


Mit Hilfe des GEDV wird zudem der kardiale Funktionsindex CFI als Maßstab für die Kontraktilität des Myokards berechnet:

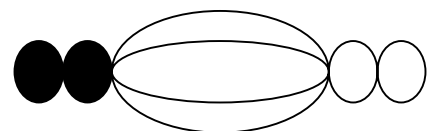
$$\text{CFI} = \text{HZV}_{\text{TDfa}} / \text{GEDV} \quad (\text{Gleichung 15}).$$

Verwendet man parallel das COLD<sup>®</sup>-System und einen PAK, besteht die Möglichkeit zur Bestimmung kardialer Partialvolumina aus der Thermodilutionskurve und den Indikatordurchgangszeiten in der A. pulmonalis: Rechtsventrikulär-enddiastolisches Volumen (RVEDV(I)), rechtsherzenddiastolisches Volumen (RHEDV(I)), rechtsatrial-enddiastolisches Volumen (RAEDV(I)) und linksherzenddiastolisches Volumen (LHEDV(I)):

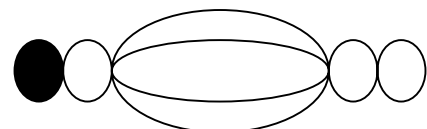
$$\text{RVEDV} = \text{DSt}_{\text{Kälte-pa}} * \text{HZV}_{\text{TDpa}} \quad (\text{Gleichung 16})$$



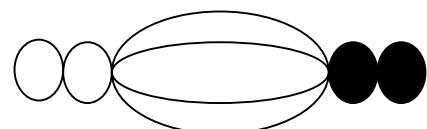
$$\text{RHEDV} = \text{MTt}_{\text{Kälte-pa}} * \text{HZV}_{\text{TDpa}} \quad (\text{Gleichung 17})$$



$$\text{RAEDV} = \text{RHEDV} - \text{RVEDV} \quad (\text{Gleichung 18})$$



$$\text{LHEDV} = \text{GEDV} - \text{RHEDV} \quad (\text{Gleichung 19})$$



### 3.2.1.2 Leberfunktionsbestimmung mittels ICG

Der bereits im Zusammenhang mit der TDD erwähnte Indikator ICG ermöglicht aufgrund seiner pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften eine am Patientenbett mit Hilfe des COLD<sup>®</sup>-Systems durchführbare Bestimmung der Leberfunktion.

#### 3.2.1.2.1 Pharmakokinetische Eigenschaften von ICG

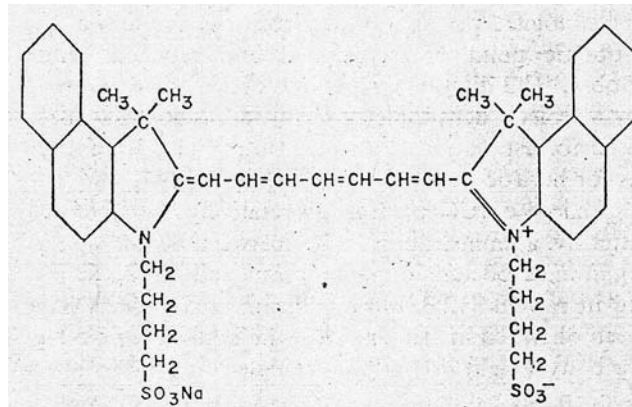


Abb. 8: Strukturformel von Indocyaningrün

ICG, ein anionischer Tricarbocyaninfarbstoff (vgl. Abb. 8), wird nach zentralvenöser Injektion komplett und rasch an Plasmaeiweiße gebunden und so im intravaskulären Kompartiment verteilt. Neben Albumin spielen hierbei Globuline, v.a.  $\alpha_1$ -Lipoproteine, eine entscheidende Rolle (76, 1975, S. 6). Die Elimination von ICG erfolgt ausschließlich hepatisch ohne Metabolisierung über das biliäre Exkretionssystem. Zu diesem Zweck wird ICG über die sinusoidale Leberzellmembran mit Hilfe energieabhängiger Transportsysteme in den Hepatocyten aufgenommen und in die Gallenflüssigkeit abgegeben; aufgrund weitgehend identischer Carriersysteme kommt es hierbei zu einer kompetitiven Verdrängung des Bilirubins. Entsprechend kann bei Hyperbilirubinämie über 3 Milligramm pro Deziliter (mg/dl), sowie Bilirubinausscheidungsstörungen wie dem Dubin-Johnson-Syndrom oder Funktionseinschränkungen im Rahmen einer chronischen Hepatitis (50, 1982, S. 909) eine reduzierte ICG-Elimination beobachtet werden (76, 1975, S. 14). Nach der Exkretion unterliegt ICG keinem enterohepatischen Kreislauf.

Als weitere wichtige chemische Eigenschaften für die Verwendung von ICG als Indikator sind das Absorptionsmaximum bei einer Wellenlänge von 805 Nanometer (nm) mit nahezu fehlender Absorption bei 900 nm zu erwähnen, so dass in diesem Bereich die Referenzmessungen erfolgen können (37, 1995, S. 279; vgl. Abb. 9).

Darüber hinaus besteht keine optisch wirksame Interferenz zwischen ICG und Bilirubin.

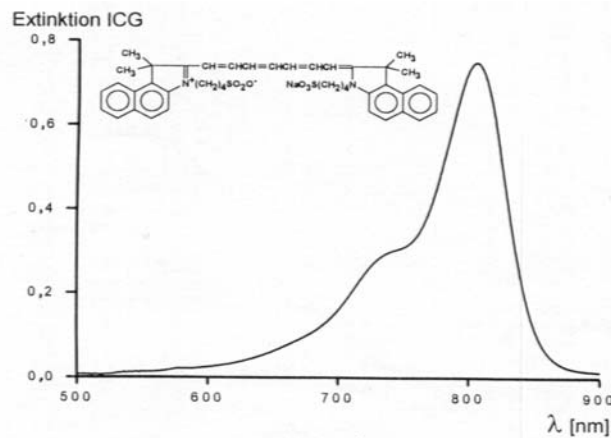


Abb. 9: Extinktionskurve von ICG

An Nebenwirkungen sind bei ICG lediglich ein geringes Vorkommen an allergischen Reaktionen (circa 1:35000), sowie ein flüchtiger Ikterus bei extrem hoher Dosierung durch Verdrängung des Bilirubins bekannt. Ferner sollte ICG bei Patienten mit bekannter Jodallergie aufgrund seines Jodanteils nicht verwendet werden.

### 3.2.1.2.2 Prinzip der Leberfunktionsbestimmung mit ICG und dem COLD<sup>®</sup>-System

Nach der zentralvenösen Bolusinjektion wird mit Hilfe des bereits erwähnten femoralarteriellen Kathetersystems die Verdünnungskurve von ICG registriert. In Abhängigkeit von den Kreislaufzeiten ermittelt das COLD<sup>®</sup>-System einen sogenannten Durchmischungszeitpunkt, zu dem sich 95 Prozent des injizierten Farbstoffs mit dem zirkulierenden Blutvolumen vermischt haben und Rezirkulation praktisch nicht mehr stattfindet. Mit Hilfe einer halblogarithmischen Darstellung der Verdünnungskurve (vgl. Abb. 10) kann ab dem Durchmischungszeitpunkt der ICG-Abfall über die Zeit berechnet werden und mit Hilfe folgender Formel als  $PDR_{ICG}$  ausgedrückt werden:

$$PDR_{ICG} = \ln 2 * 100/t_{1/2}(ICG) \quad (\text{Gleichung 15})$$



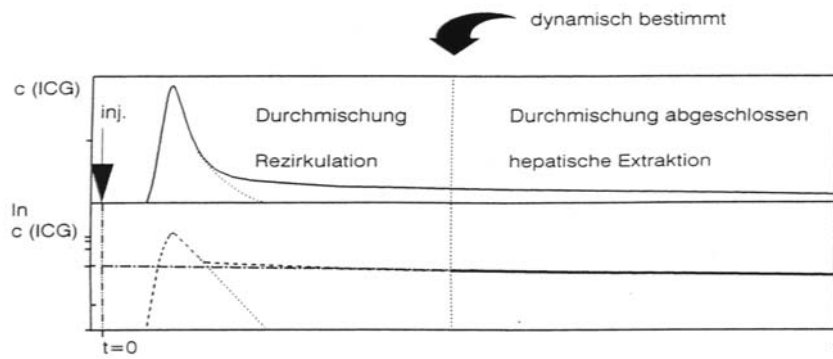


Abb. 10: Halblogarithmischen Darstellung der Verdünnungskurve von ICG

Die  $PDR_{ICG}$  gibt somit Auskunft über den prozentualen Anteil des injizierten Farbstoffes, der pro Minute aufgrund der hepatischen Elimination aus dem zirkulierenden Blutvolumen verschwindet.

Eine weiterer Parameter der Leberfunktion ist die  $CB_{ICG}$ , also die Menge an Blut, aus der minütlich der Indikator ICG komplett entfernt wird. Zur Berechnung der  $CB_{ICG}$  benötigt man zuerst das TBV; hierfür wird die für die  $PDR_{ICG}$  ermittelte logarithmische Steigungsgerade „rückwärts“ zum Injektionszeitpunkt  $t_0$  extrapoliert (vgl. Abb. 10), so dass man die Farbstoffkonzentration  $c(IGG)_0$  zum Zeitpunkt  $t_0$  erhält, an dem theoretisch noch kein ICG eliminiert wurde, aber bereits eine komplette Durchmischung des injizierten ICG mit dem zirkulierenden Blutvolumen stattgefunden hat. Mit Hilfe dieser Konzentration und der bekannten Gesamtmenge von injiziertem ICG  $a(IGG)$  lässt sich das TBV nach folgender Beziehung berechnen:

$$TBV = a(IGG) / c(IGG)_0 \quad (\text{Gleichung 16})$$

Bildet man nun das Produkt aus  $PDR_{ICG}$  und TBV, erhält man die  $CB_{ICG}$ :

$$CB_{ICG} = TBV * PDR_{ICG} \quad (\text{Gleichung 17})$$

### 3.2.2 Das COLD<sup>®</sup>-System



Abb. 11: Monitor und Rechereinheit des COLD<sup>®</sup>-Systems

Die Bestimmung der TDD-Parameter erfolgte mit dem COLD<sup>®</sup>-System (Pulsion Medical Systems, München; vgl. Abb. 11) durchgeführt. Es handelt sich hierbei um ein System zum integrierten Monitoring kritisch erkrankter Patienten. Die Abkürzung COLD<sup>®</sup> steht für:

- C        Circulation
- O        O<sub>2</sub>-Sättigung
- L        Lungenwasser
- D        Diagnosesystem.

Die Steuerung des COLD<sup>®</sup>-Systems erfolgt über einen Mikrocomputer mit 256 Kilobyte (KB) Arbeitsspeicher (RAM), zwei Floppy-disk-Laufwerken mit jeweils 720 KB Speicherkapazität, sowie einen 12-bit-16-Kanal-Analog/Digital-Wandler. Angeschlossen an den Computer finden sich ein Monitor, ein Thermodrucker, eine Tastatur und eine Injektionsmaschine (ZI-03 Pulsion Medical Systems, München), welche die ICG-Lösung konstant auf 0° Celsius kühlt. Der Beutel mit der ICG-Lösung wird mit dem proximalen Lumen des PAK verbunden, wodurch bei korrekter PAK-Positionierung die Injektion zentralvenös erfolgt.

Die Registrierung des Farbstoff- und Thermosignals erfolgt über einen in der A. femoralis platzierten 4F-Katheter, welcher über ein Schleusensystem mit hämostatischem Ventil eingeführt wird. Dieser Katheter, welcher ebenfalls aus gering thrombogenem Materialien hergestellt ist, beinhaltet eine Fiberoptik, einen Thermosensor, sowie ein Lumen zur arteriellen Blutdruckmessung und Blutentnahme beispielsweise für die Blutgasanalyse. Die Fiberoptik und der Thermosensor werden

über einen Optikkoppler und eine Thermobrücke an ein in das COLD<sup>®</sup> integrierte Reflexionsphotometer (IVH-4, Picker, München) und eine spezielle, computergesteuerte Thermodilutionsmessbrücke (ZIB-03 Pulsion Medical Systems München) angeschlossen. Die photometrische Registrierung von ICG erfolgt bei einer Wellenlänge von 800 nm; Überlagerungen durch Störungen durch die Blutströmung werden mittels Division des Signals mit einer Referenzwellenlänge von 930 nm eliminiert (77, 1990, S. 27).

### 3.3 Studienprotokoll

#### 3.3.1 Patientenauswahl, Ein- und Ausschlusskriterien

In die Untersuchung wurden 40 Patienten (34 männlich, 6 weiblich) vor und nach orthotoper Herztransplantation nach der modifizierten Technik nach Lower und Shumway (58, 1961, 196-202) eingeschlossen. Die Indikationen für den Eingriff waren dilatative Kardiomyopathie (n=33), ischämische Kardiomyopathie (n=6) und globales Pumpversagen nach Aortenklappenersatz (n=1). Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei  $53,2 \pm 8,34$  Jahre (Spannweite 22 - 68 Jahre). Insgesamt verstarben drei Patienten innerhalb der ersten 120 Stunden postoperativ auf der Intensivstation. Die Ein- und Ausschlusskriterien wurden durch die Zulassung respektive Ablehnung zur Herztransplantation erfüllt. Darüber hinaus wurden Patienten mit hochgradiger peripherer arterieller Verschlusskrankheit und mit bekannter Allergie gegen den Farbstoff ICG von der Studie ausgeschlossen. Die Untersuchung wurde gemäß den Kautelen der Helsinki- und Hong-Kong-Erklärung durchgeführt.

#### 3.3.2 Parameter und Messschema

Im Rahmen eines Messzyklus wurden folgende Parameter des COLD<sup>®</sup>-Systems (als Index bezogen auf die Körperoberfläche oder das Körpergewicht) erhoben und zur statistischen Auswertung herangezogen:  $HI_{TDfa}$  [ $l/min \cdot m^2$ ],  $HI_{TDpa}$  [ $l/min \cdot m^2$ ], GEDVI [ $ml/m^2$ ], ITBVI [ $ml/m^2$ ], EVLWI [ $ml/kg$  KG], RVEDVI [ $ml/m^2$ ], RAEDVI [ $ml/m^2$ ], LHEDVI [ $ml/m^2$ ], SVI [ $ml/m^2$ ], TBVI [ $ml/m^2$ ], CFI [ $min^{-1}$ ],  $CBI_{ICG}$  [ $ml/min \cdot m^2$ ],  $PDR_{ICG}$  [%].

Außerdem wurden gleichzeitig der ZVD [mmHg], PCWP [mmHg], arterielle Blutdruck ( $RR_{sys/dia}$ ) [mmHg], arterielle Mitteldruck (MAP) [mmHg], die Herzfrequenz (HF) [ $min^{-1}$ ] sowie der periphere und pulmonale Gefäßwiderstandsindex (SVRI, PVRI)

[dyn\*s\*cm<sup>-5</sup>\*m<sup>2</sup>] registriert. Parallel erfolgte die Dokumentation der Flüssigkeitsbilanz, Ventilationsdaten inklusive Blutgasanalyse und Therapie mit vasoaktiven Substanzen. In Abhängigkeit von Verfügbarkeit und Aktualität wurden Labordaten (Hämoglobin (Hb, [g/dl]), Hämatokrit (Hk, [%]), Leukozytenzahl (Leuko, [ $\mu\text{l}^{-1}$ ]), Laktat [mg/dl], GOT [U], GPT [U],  $\gamma$ -GT [U], Pseudocholinesterase (PCHE, [U]), Antithrombin 3 (AT 3, [%]), Quick [%], partielle Prothrombinzeit (PTT [sec]), Kreatinin (Krea, [mg/dl]), Harnstoff (Hst, [mg/dl]), Kalium (K, [mmol/l]), Natrium (Na, [mmol/l]) und C-reaktives Protein (CRP, [mg/dl]) erhoben.

Die Messungen erfolgten im Falle einer rechtzeitigen Benachrichtigung präoperativ nach Einleitung der Narkose und vor Hautschnitt, des weiteren 3, 6, 12, 36, 48, 60 und 72 Stunden (h) postoperativ (po) und darüber hinaus alle zwölf Stunden bis zum Verlassen der Intensivstation. Ein Meßzyklus bestand aus drei aufeinanderfolgenden Einzelmessungen mit dem COLD<sup>®</sup>-System.

### 3.3.3 Durchführung der Messung

Nach dem einmaligen Einschwenken des PAK (Ohmeda, Erlangen) und der Platzierung des TDD-Katheters in der A. femoralis mit Hilfe einer 5F-Schleuse mit hämostatischem Ventil (Arrow, Reading, PA, USA) wurde das COLD<sup>®</sup>-System angeschlossen und kalibriert, sowie eine arterielle Blutprobe für die Blutgasanalyse entnommen. Nach der Baseline-Analyse des COLD<sup>®</sup>-Systems erfolgte die Injektion von 15 ml 4°C kalter ICG-Glukose-5%-Lösung in einer Konzentration von 2.5 mg/ml ICG mit Hilfe eines Injektors über den proximalen Port des PAK. Nach Abschluß des Meßvorgangs (4 min.) wurde die Messung noch zweimal wiederholt.

### 3.4 Ergebnisse und statistische Aufarbeitung

Insgesamt wurden 1053 Einzelmessungen mit dem COLD<sup>®</sup>-System erhoben und zur statistischen Auswertung herangezogen. Die Parameter wurden zur interindividuellen Vergleichbarkeit als Index bezogen auf die Körperoberfläche - beziehungsweise auf das Körpergewicht beim extravasalen Lungenwasser - verwendet.

Die statistische Aufarbeitung erfolgte neben der Bildung von Mittelwerten, Standardabweichungen und Variationskoeffizienten mit der Bland-Altman-Analyse (7, 1986, S.308-310), der linearen Regressionsanalyse, der Berechnung des Pearson'schen Korrelationskoeffizienten, sowie dem Student's t-test für ungepaarte, normalverteilte Stichproben (35, 1998). Bei Stichproben mit zu geringer Fallzahl oder

fehlender Normalverteilung wurde auf eine statistische Auswertung verzichtet und lediglich eine deskriptive Analyse vorgenommen.

Für die Auswertung der Aussagekraft der Vorlastparameter ZVD, PCWP, GEDVI und SVI wurden nur Messungen verwendet, zu deren Zeitpunkt keine medikamentöse positiv inotrope Unterstützung mit Ausnahme von Isoprenalin, welches alle Patienten während ihres Aufenthaltes auf der Intensivstation in gleicher Dosis erhielten, erfolgte. Hiermit sollte sichergestellt werden, dass Veränderungen der Vorlastparameter durch Änderungen des Volumenstatus und nicht durch Beeinflussung der Kontraktilität ausgelöst wurden.

## **4. ERGEBNISSE**

### 4.1 Tabellarische Zusammenstellung

#### 4.1.1 Übersicht über Patientendaten

In Tabelle 1 sind die allgemeinen Patientendaten wie Alter, Geschlecht, Indikation zur Herztransplantation, relevante Nebenerkrankungen, die Dauer des Messzeitraumes sowie das Outcome der Patienten dargestellt. Die Anzahl der Messungen ergibt sich aus jeweils 3 Einzelmessungen zum jeweiligen Messzeitpunkt gemäß dem unter Kapitel 3 erläuterten Messschema.

Patient	Alter	m/w	Indikation	Nebenerkrankungen	Messzeitraum	Anzahl d. Messungen	Outcome
1	46	m	isch. CMP	---	3h-72h po	24	V
2	56	m	isch. CMP	---	3h-72h po	24	V
3	59	m	isch. CMP	art. Hypertonie, Hypercholesterinämie	prae-120h po	39	A
4	46	m	Transplantat- Vaskulopathie	Z.n. 3maliger HTX	prae-4h po	15	A
5	54	m	dil. CMP	Hyperurikämie, komp. Niereninsuffizienz	prae-84h po	30	V
6	54	m	dil. CMP	---	3h-96h po	30	V
7	49	m	dil. CMP	term. Niereninsuffizienz	prae-96h po	33	V
8	55	m	dil. CMP	Hyperurikämie	prae-108h po	36	V
9	55	m	dil. CMP	NIDDM	prae-48h po	21	V
10	57	w	dil. CMP	---	3h-72h po	24	V
11	64	w	dil. CMP	Hypercholesterinämie, chron. Typ-B-Gastritis	3h-72h po	24	V
12	58	m	Herzversagen nach AKE	pAVK, Carotisstenose re., COLE, Nikotin-/ Alkoholabusus	3h-96h po	30	A
13	45	m	isch. CMP	---	prae-60h po	24	V
14	57	m	dil. CMP	pulm. Hypertonie	12h-84h po	21	A
15	53	m	isch. CMP	art. Hypertonie, Hypercholesterinämie, Hyperurikämie	12h-72h po	18	V
16	47	m	dil. CMP	Schilddrüsenadenom, Z.n. TVT	prae-84h po	30	V
17	58	m	isch. CMP	art. Hypertonie, NIDDM	prae-84h po	30	A
18	51	m	dil. CMP	pulm. Hypertonie, Hypercholesterinämie, Colitis ulcerosa	3h-72h po	24	A
19	60	w	dil. CMP	Dysproteinämie	prae-108h po	36	A
20	50	m	dil. CMP	term. Niereninsuffizienz	prae-96h po	33	E
21	59	m	dil. CMP	pAVK, NIDDM, komp. Niereninsuffizienz, Z.n. Mediateilinfarkt	3h 60h po	21	V
22	58	w	dil. CMP	Z.n. Lungenembolie	3h-60h po	21	V
23	51	m	dil. CMP	Hypercholesterinämie, Hyperurikämie, Nikotinabusus	prae-72h po	27	V
24	65	m	dil. CMP	---	prae-84h po	30	A
25	59	m	dil. CMP	Cholezystolithiasis	3h-36h po	15	V
26	67	m	dil. CMP	Niereninsuffizienz	prae-84h po	30	E
27	21	m	dil. CMP	---	prae-72h po	27	V
28	49	w	dil. CMP	pulmonale Hypertonie	prae-84h po	30	A
29	41	m	dil. CMP	präterm. Nieren- versagen nach NTX	prae-120h po	39	A
30	54	m	dil. CMP	COLE	prae-72h po	27	V
31	53	w	dil. CMP	NIDDM, komp. Niereninsuffizienz	3h-72h po	24	V
32	48	m	dil. CMP	art. Hypertonie	3h-72h po	24	V
33	65	m	dil. CMP	pulm. Hypertonie	3h-72h po	24	E
34	42	m	dil. CMP	art. Hypertonie	3h-72h po	24	V
35	49	m	dil. CMP	KHK, NIDDM	3h-72h po	24	V
36	57	m	dil. CMP	pAVK, komp. Niereninsuffizienz	3h-72h po	24	V
37	41	m	dil. CMP	---	3h-72h po	24	V
38	60	m	dil. CMP	pulm. Hypertonie	3h-72h po	24	V
39	59	m	dil. CMP	pAVK, NIDDM	3h-72h po	24	V
40	55	m	dil. CMP	art. Hypertonie, Hyperurikämie	3h-72h po	24	V
Σ						1053	

Tab. 1: Übersicht über allgemeine Patientendaten und Beobachtungszeitraum; Zeichenerklärung: m/w: männlich/weiblich; V: Verlegung auf Normalstation; A: Abbruch der Messungen vor Verlegung; E: Exitus letalis

#### 4.1.2 Zusammenfassung der Ergebnisse

Tabelle 2 enthält die Ergebnisse der wichtigsten Messparameter als Mittelwerte sämtlicher Patienten zu den jeweiligen Messzeitpunkten. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurde auf die Darstellung der Ergebnisse 6h, 24h, 48h, 60h, 84h und 108h postoperativ verzichtet. Die Werte sind jeweils als Mittelwert mit entsprechender Standardabweichung ausgewiesen.

Tabelle 3 zeigt im Vergleich zu Tabelle 2 zur Demonstration der Messgenauigkeit der angewandten Messmethoden die Standardabweichungen (SA) und Variationskoeffizienten (VK) als Mittelwert der SA und VK der Einzelmessungen zum jeweiligen Messzeitpunkt.





Parameter	prae MW ± SA	3h po MW ± SA	12h po MW ± SA	36h po MW ± SA	72h po MW ± SA	96h po MW ± SA	120h po MW ± SA
HI <sub>Topa</sub> (l/min/m <sup>2</sup> ) 3.5 - 5.0	-----	3,41 ± 1,05	3,16 ± 0,87	3,13 ± 0,88	3,06 ± 0,87	2,39 ± 0,57	3,11 ± 0,26
HI <sub>Topa</sub> (l/min/m <sup>2</sup> ) 3.5 - 5.0	2,61 ± 0,92	3,77 ± 1,04	3,44 ± 0,87	3,49 ± 0,97	3,42 ± 0,87	2,71 ± 0,66	3,28 ± 0,80
SVI (ml/m <sup>2</sup> ) 40 - 60	36,6 ± 13,0	35,9 ± 10,2	34,9 ± 9,91	36,1 ± 10,4	36,8 ± 10,8	29,5 ± 7,59	35,7 ± 6,86
ITBVI (ml/m <sup>2</sup> ) 800 - 1000	1119 ± 318	874 ± 176	884 ± 159	936 ± 150	915 ± 152	887 ± 142	907 ± 144
GEDVI (ml/m <sup>2</sup> ) 600 - 800	882 ± 330	688 ± 147	707 ± 136	732 ± 125	712 ± 124	698 ± 104	734 ± 72
EVLWI (ml/kg) 5.0 - 8.0	10,3 ± 6,99	6,64 ± 2,24	7,22 ± 2,77	6,73 ± 1,26	6,76 ± 2,38	3,86 ± 0,55	4,46 ± 0,64
CFI (min <sup>-1</sup> ) 5.5 - 7.0	3,22 ± 0,97	5,54 ± 1,16	4,92 ± 1,08	4,83 ± 1,26	4,86 ± 1,04	3,86 ± 0,55	4,46 ± 0,64
TBVI (ml/m <sup>2</sup> ) 2600 - 3200	2796 ± 696	2248 ± 543	2336 ± 555	2670 ± 587	2717 ± 554	2701 ± 389	2975 ± 322
PDR (%) 18 - 25	16,7 ± 5,64	11,3 ± 4,89	12,3 ± 5,95	10,5 ± 5,87	12,2 ± 7,03	8,03 ± 3,04	7,07 ± 4,11
CB <sub>lCG</sub> (ml/min/m <sup>2</sup> ) 500 - 750	473 ± 211	253 ± 135	292 ± 161	265 ± 136	355 ± 27,8	202 ± 72,0	210 ± 112
HF (min <sup>-1</sup> ) 60 - 80	73 ± 16,0	107 ± 13,9	100 ± 10,8	98 ± 13,4	95 ± 12,7	93 ± 10,3	92 ± 3,5
MAP (mmHg) 80 - 100	80,3 ± 14,2	90,6 ± 11,1	92,6 ± 13,1	94,6 ± 15,1	97,6 ± 18,1	87,5 ± 17,8	87,1 ± 18,6
PAP (mmHg) 10 - 18	-----	23,6 ± 6,59	20,5 ± 6,32	23,8 ± 5,96	23,2 ± 5,87	22,3 ± 7,65	21,0 ± 1,41
ZVD (mmHg) 1 - 10	9,64 ± 3,93	10,8 ± 4,27	11,3 ± 4,71	13,3 ± 4,54	13,0 ± 4,33	13,5 ± 5,66	16,5 ± 4,95
PCWP (mmHg) 5 - 16	-----	9,96 ± 5,36	8,55 ± 4,21	11,4 ± 3,89	10,9 ± 3,76	9,63 ± 5,60	10,0 ± 4,24
SVRI (dyn/s <sup>-5</sup> /m <sup>2</sup> ) 1250 - 1750	2059 ± 823	1633 ± 524	1799 ± 425	1892 ± 651	1933 ± 513	2301 ± 430	2077 ± 40,5
PVRI (dyn/s <sup>-5</sup> /m <sup>2</sup> ) 150 - 250	-----	353 ± 129	333 ± 120	323 ± 130	325 ± 124	391 ± 135	260 ± 73,4

Tab. 2: Zusammenfassung der wichtigsten Parameter im prae- und postoperativen Verlauf; zur Verbesserung der Übersichtlichkeit wurden die Messzeitpunkte 6h, 24h, 48h, 60h, 84h und 108h postoperativ nicht dargestellt

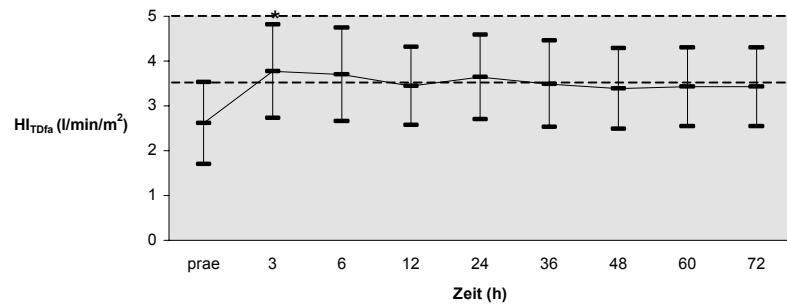
Parameter	prae		3h po		12h po		36h po		72h po		96h po		120h po	
	MW ± SA	VK	MW ± SA	VK	MW ± SA	VK	MW ± SA	VK	MW ± SA	VK	MW ± SA	VK	MW ± SA	VK
HI <sub>Topa</sub> (l/min/m <sup>2</sup> ) 3.5 - 5.0	---	---	3,41 ± 0,12	4,2	3,16 ± 0,08	2,7	3,13 ± 0,09	3,1	3,06 ± 0,11	3,3	2,39 ± 0,08	2,9	3,11 ± 0,03	1,0
HI <sub>Topa</sub> (l/min/m <sup>2</sup> ) 3.5 - 5.0	2,61 ± 0,89	34	3,77 ± 0,15	4,2	3,44 ± 0,11	3,4	3,49 ± 0,19	6,0	3,42 ± 0,19	5,5	2,71 ± 0,10	3,6	3,28 ± 0,15	5,1
SVI (ml/m <sup>2</sup> ) 40 - 60	36,6 ± 12,5	34	35,9 ± 1,60	4,7	34,9 ± 1,39	3,9	36,1 ± 2,06	6,1	36,9 ± 2,06	5,6	29,5 ± 1,02	3,4	35,7 ± 1,67	5,1
ITBVI (ml/m <sup>2</sup> ) 800 - 1000	1119 ± 307	27	874 ± 33,3	3,9	884 ± 28,7	3,4	936 ± 52,1	5,7	915 ± 44,1	4,9	887 ± 29,4	3,2	907 ± 47,1	4,9
GEDVI (ml/m <sup>2</sup> ) 600 - 800	882 ± 319	36	688 ± 27,8	4,0	707 ± 26,3	3,8	732 ± 47,9	6,7	712 ± 38,6	5,6	698 ± 28,7	4,0	734 ± 56,0	8,0
EVLWI (ml/kg) 5.0 - 8.0	10,3 ± 6,76	66	6,64 ± 0,35	5,6	7,22 ± 0,44	6,7	6,73 ± 0,57	8,4	6,76 ± 0,60	9,7	7,82 ± 0,65	7,6	8,26 ± 0,64	7,8
CFI (min <sup>-1</sup> ) 5.5 - 7.0	3,22 ± 0,94	29	5,54 ± 0,15	2,8	4,92 ± 0,10	2,2	4,83 ± 0,11	2,4	4,86 ± 0,12	2,3	3,86 ± 0,10	2,5	4,46 ± 0,12	2,9
TBVI (ml/m <sup>2</sup> ) 2600 - 3200	2796 ± 666	24	2248 ± 109	4,9	2336 ± 142	6,6	2670 ± 197	7,7	2717 ± 174	6,4	2701 ± 193	7,3	2975 ± 84,8	2,9
PDR (%) 18 - 25	16,7 ± 5,64	---	11,3 ± 4,89	---	12,3 ± 5,95	---	10,5 ± 5,87	---	12,2 ± 7,03	---	8,03 ± 3,04	---	7,07 ± 4,11	---
CB <sub>lCG</sub> (ml/min/m <sup>2</sup> ) 500 - 750	473 ± 211	---	253 ± 135	---	292 ± 161	---	265 ± 136	---	355 ± 27,8	---	202 ± 72,0	---	210 ± 112	---
HF (min <sup>-1</sup> ) 60 - 80	73 ± 16,0	---	107 ± 13,9	---	100 ± 10,8	---	98 ± 13,4	---	95 ± 12,7	---	93 ± 10,3	---	92 ± 3,5	---
MAP (mmHg) 80 - 100	80,3 ± 14,2	---	90,6 ± 11,1	---	92,6 ± 13,1	---	94,6 ± 15,1	---	97,6 ± 18,1	---	87,5 ± 17,8	---	87,1 ± 18,6	---
PAP (mmHg) 10 - 18	-----	-----	23,6 ± 6,59	---	20,5 ± 6,32	---	23,8 ± 5,96	---	23,2 ± 5,87	---	22,3 ± 7,65	---	21,0 ± 1,41	---
ZVD (mmHg) 1 - 10	9,64 ± 3,80	---	10,6 ± 4,19	---	11,1 ± 4,75	---	13,2 ± 4,45	---	12,9 ± 4,28	---	13,5 ± 5,29	---	16,5 ± 3,50	---
PCWP (mmHg) 5 - 16	-----	-----	9,74 ± 5,15	---	8,63 ± 4,23	---	11,2 ± 3,71	---	10,9 ± 3,74	---	9,63 ± 5,24	---	10,0 ± 3,00	---
SVRI (dyn/s <sup>-5</sup> /m <sup>2</sup> ) 1250 - 1750	2059 ± 793	38	1633 ± 97,5	6,0	1759 ± 75,1	4,0	1892 ± 139	6,8	1933 ± 121	6,3	2301 ± 87,4	3,8	2077 ± 113	5,5
PVRI (dyn/s <sup>-5</sup> /m <sup>2</sup> ) 150 - 250	-----	-----	353 ± 21,8	6,0	333 ± 18,9	6,2	323 ± 29,8	9,6	325 ± 22,0	7,2	391 ± 16,5	4,3	260 ± 13,8	6,1

Tab. 3: Zusammenfassung der wichtigsten Parameter im prae- und postoperativen Verlauf; im Vergleich zu Tabelle 2 wurden die Standardabweichungen (SA) und Variationskoeffizienten (VK) zur Demonstration der Messgenauigkeit als Mittelwert der SA und VK der Einzelmessungen zum jeweiligen Messzeitpunkt berechnet

## 4.2 Graphische Zusammenstellung

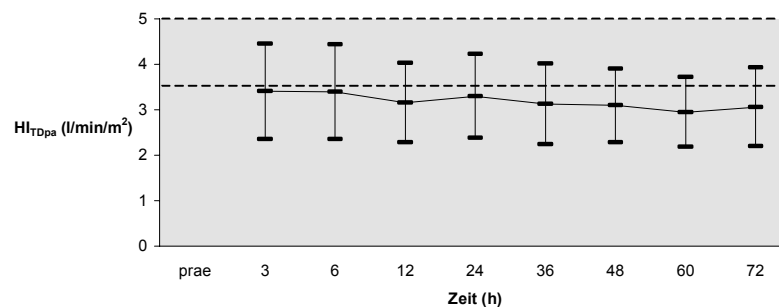
### 4.2.1 Verläufe der Parameter aller Patienten

Im Folgenden sind die prae- und postoperativen Verläufe der in Tab. 1-3 aufgeführten Hämodynamik- und Leberfunktionsparameter grafisch dargestellt. Aus organisatorischen Gründen konnte der PAK erst zur ersten postoperativen Messung gelegt werden, daher fehlen praeoperative Werte derjenigen Parameter, zu deren Bestimmung ein PAK benötigt wird. Eine statistische Auswertung und graphische Darstellung der Verläufe erfolgte nur bis 72 Stunden postoperativ, da nur in diesem Zeitraum eine konstante Patientenzahl ( $n = 40$ ) bestand. Im weiteren Verlauf kam es durch Verlegung auf Normalstation oder Versterben zu einer progressiven Verminderung der Patienten, so dass es zu einem Selektionseffekt kommen würde und eine Verzerrung der Ergebnisse resultieren würde.



\*: statistisch signifikante Änderung im Vergleich zum vorigen Messzeitpunkt mit  $p < 0,01$  zu jedem Messzeitpunkt  $n=40$

Abb. 12: Verlauf  $HI_{TDFa}$



zu jedem Messzeitpunkt  $n=40$

Abb. 13: Verlauf  $HI_{TDPa}$

Im prae- und postoperativen Vergleich zeigte sich ein signifikanter Anstieg des  $HI_{TDfa}$  aus einem pathologisch erniedrigten in einen niedrig-normalen Bereich. Nahezu parallel entwickelte sich der  $HI_{TDpa}$  (Abb. 12 – 13).

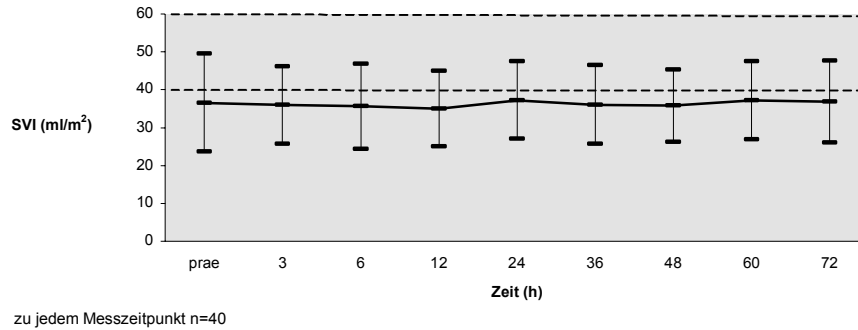
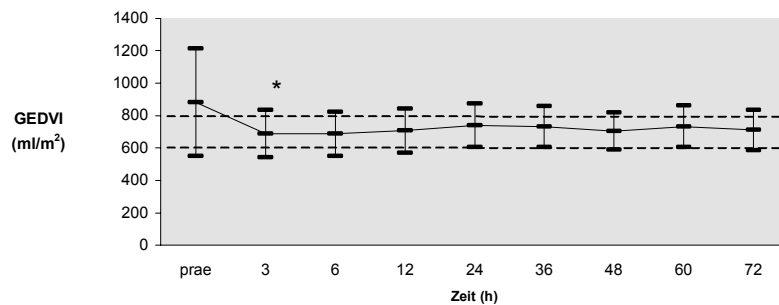


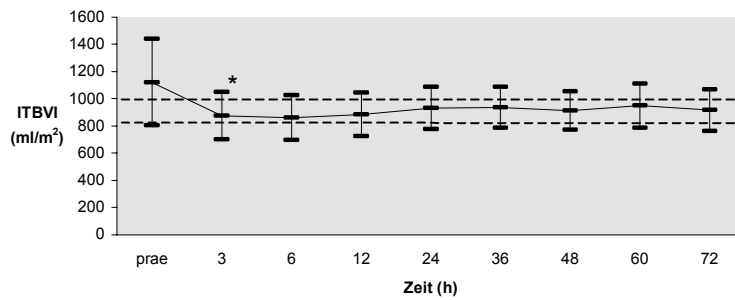
Abb. 14: Verlauf SVI

Der SVI zeigte sich über den gesamten Beobachtungszeitraum konstant ohne signifikante Änderungen (Abb. 14).



\*: statistisch signifikante Änderung im Vergleich zum vorigen Messzeitpunkt mit  $p < 0,01$   
zu jedem Messzeitpunkt n=40

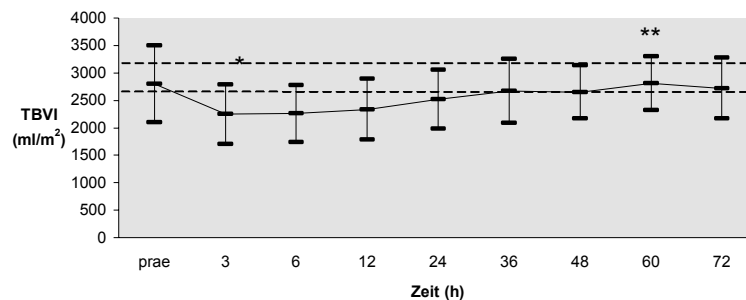
Abb. 15: Verlauf GEDVI



\*: statistisch signifikante Änderung im Vergleich zum vorigen Messzeitpunkt mit  $p < 0,01$  zu jedem Messzeitpunkt  $n=40$

Abb. 16: Verlauf ITBI

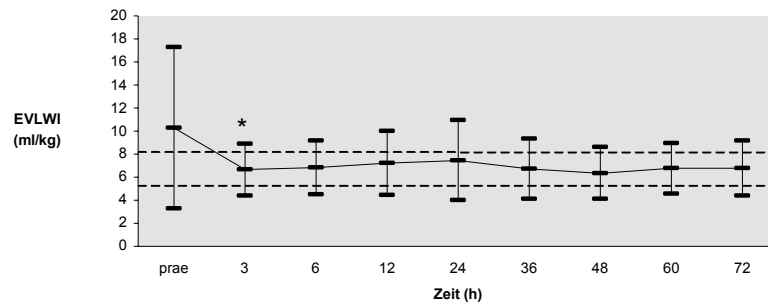
Die intrathorakalen Partialvolumina GEDVI und ITBI fielen statistisch signifikant im Vergleich prae- zu 3 Stunden postoperativ aus einem pathologisch hohen in einen normalen Bereich, im weiteren Verlauf kam es zu keinen wesentlichen Veränderungen der beiden Parameter (Abb. 15 - 16).



\*: statistisch signifikante Änderung im Vergleich zum vorigen Messzeitpunkt mit  $p < 0,01$   
 \*\*: statistisch signifikante Veränderung im Vergleich zum Messzeitpunkt 3h postoperativ mit  $p < 0,01$  zu jedem Messzeitpunkt  $n=40$

Abb. 17: Verlauf TBVI

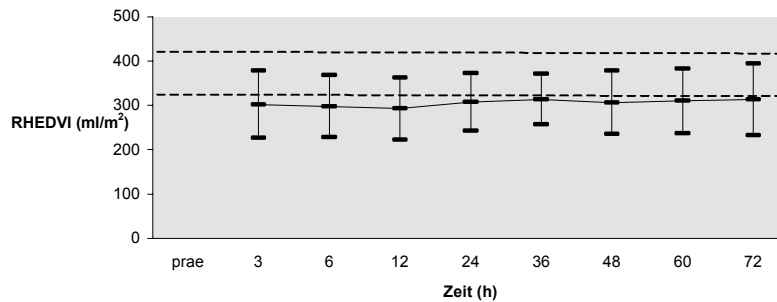
Auch der TBVI zeigte einen signifikanten Abfall von prae- zu 3 Stunden postoperativ, anschließend kam es jedoch wieder zu einem Anstieg, der 60 Stunden postoperativ signifikant im Vergleich zu 3 Stunden postoperativ war (Abb. 17).



\*: statistisch signifikante Änderung im Vergleich zum vorigen Messzeitpunkt mit  $p < 0,01$  zu jedem Messzeitpunkt  $n=40$

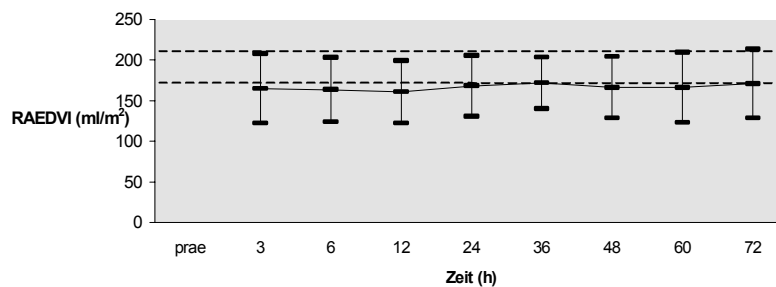
Abb. 18: Verlauf EVLWI

Der EVLWI war praeoperativ mit einem Mittelwert von 0,3 ml/kg deutlich pathologisch erhöht, nach der Transplantation kam es zu einem signifikanten, konstanten Abfall in einen den Normbereich unter 8 ml/kg (Abb. 18).



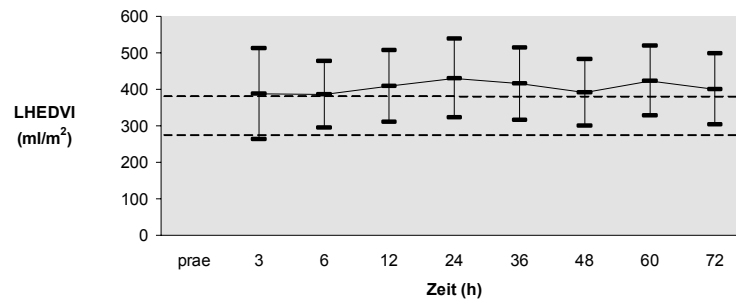
zu jedem Messzeitpunkt  $n=40$

Abb. 19: Verlauf RHEDVI



zu jedem Messzeitpunkt  $n=40$

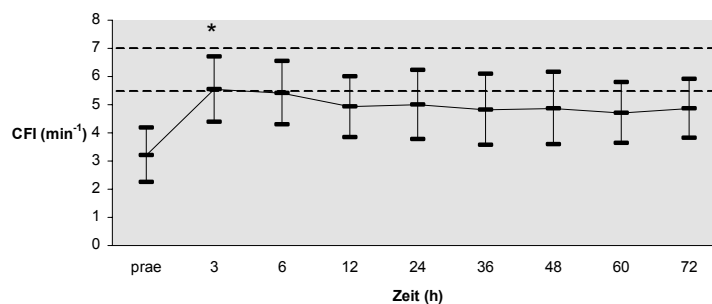
Abb. 20: Verlauf RAEDVI



zu jedem Messzeitpunkt n=40

Abb. 21: Verlauf LHEDVI

Die kardialen Partialvolumina RHEDVI, RAEDVI sowie LHEDVI wurden erstmalig postoperativ bestimmt und zeigten sich hierbei konstant im normalen bis grenzwertigen Bereich über den gesamten Beobachtungszeitraum (Abb. 19 – 21).

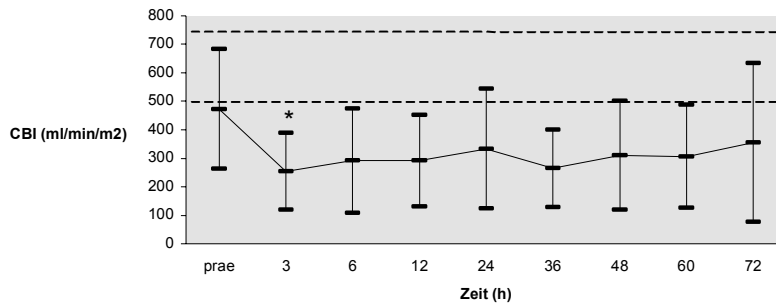


\*: statistisch signifikante Änderung im Vergleich zum vorigen Messzeitpunkt mit  $p < 0,01$   
zu jedem Messzeitpunkt n=40

Abb. 22: Verlauf CFI

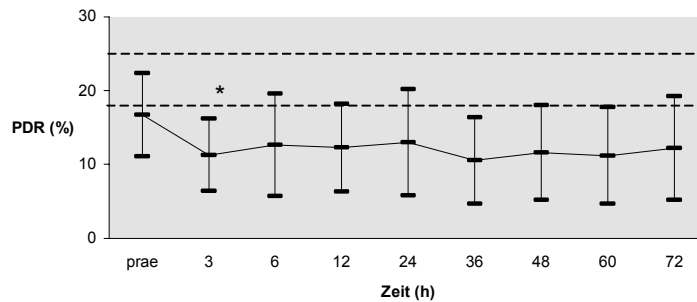
Der CFI als Maß für die Kontraktilität des Myokards stieg direkt postoperativ signifikant deutlich an und blieb anschließend konstant knapp unterhalb des Normbereichs (Abb. 22).





\*: statistisch signifikante Änderung im Vergleich zum vorigen Messzeitpunkt mit  $p < 0,01$  zu jedem Messzeitpunkt  $n=40$

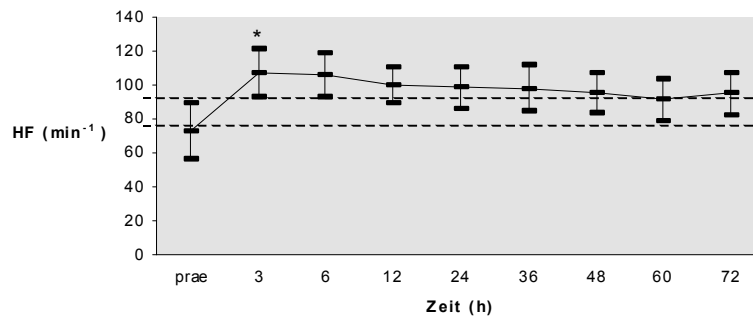
Abb. 23: Verlauf CBI



\*: statistisch signifikante Änderung im Vergleich zum vorigen Messzeitpunkt mit  $p < 0,01$  zu jedem Messzeitpunkt  $n=40$

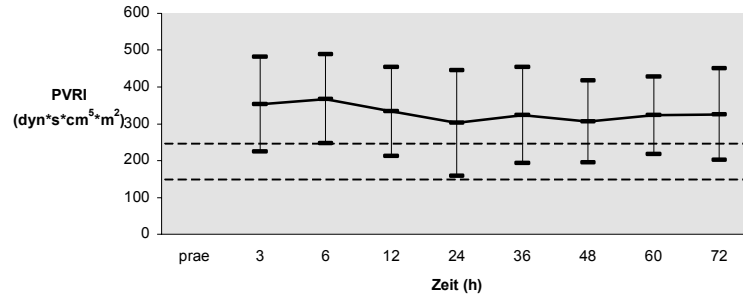
Abb. 24: Verlauf PDR

Die Leberfunktionsparameter CBI und PDR lagen praeoperativ an der unteren Normgrenze, postoperativ kam es zu einem Abfall in pathologisch erniedrigte Bereiche ohne weitere signifikante Änderungen (Abb 23 – 24).



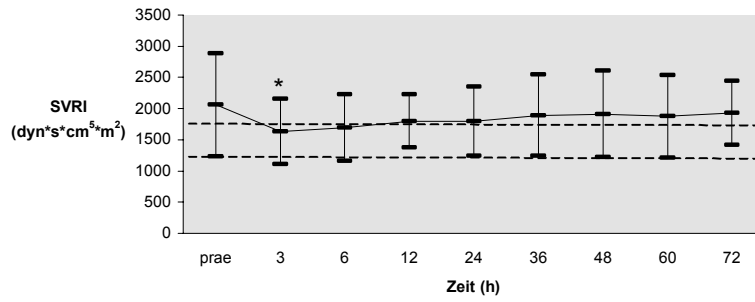
\*: statistisch signifikante Änderung im Vergleich zum vorigen Messzeitpunkt mit  $p < 0,01$  zu jedem Messzeitpunkt  $n=40$

Abb. 25: Verlauf HF



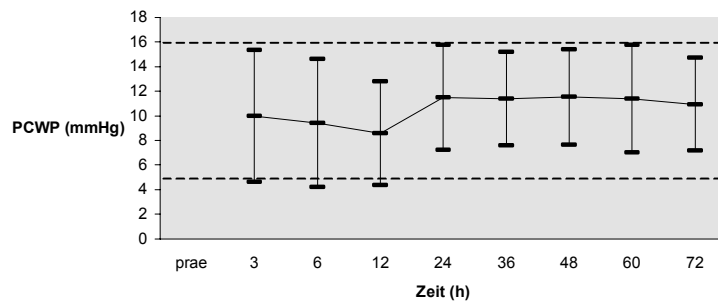
zu jedem Messzeitpunkt n=40

Abb. 26: Verlauf PVRI



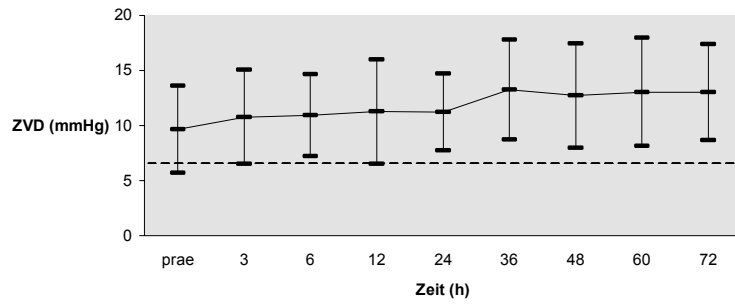
\*: statistisch signifikante Änderung im Vergleich zum vorigen Messzeitpunkt mit  $p < 0,01$   
zu jedem Messzeitpunkt n=40

Abb. 27: Verlauf SVRI



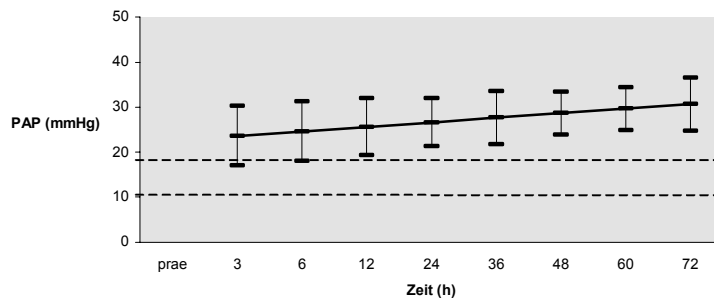
zu jedem Messzeitpunkt n=40

Abb. 28: Verlauf PCWP



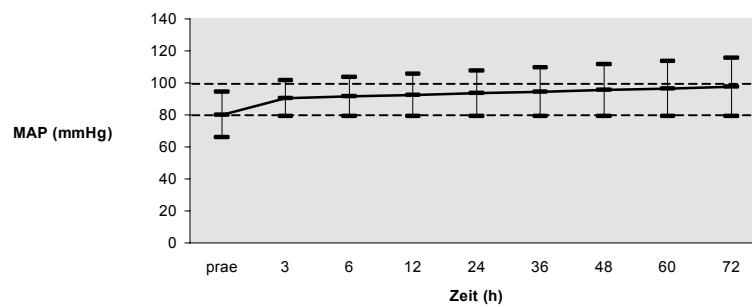
zu jedem Messzeitpunkt n=40

*Abb. 29: Verlauf ZVD*



zu jedem Messzeitpunkt n=40

*Abb. 30: Verlauf PAP*



zu jedem Messzeitpunkt n=40

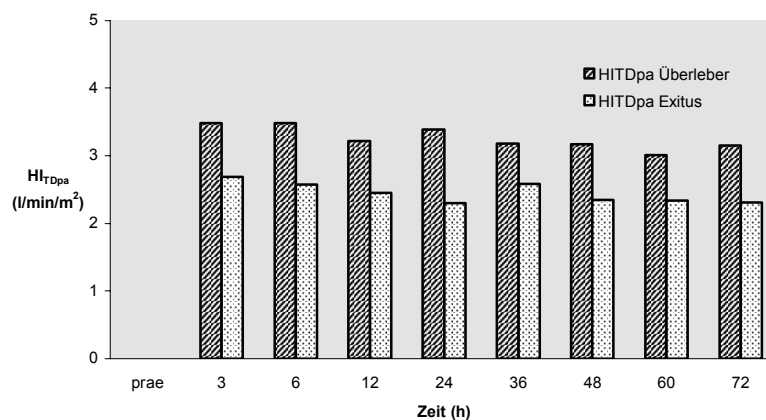
*Abb. 31: Verlauf MAP*

Bei den übrigen Kreislaufparametern zeigte sich 3 Stunden postoperativ ein signifikanter Anstieg der Herzfrequenz mit anschließend konstantem Verlauf, der arterielle Mitteldruck MAP hielt sich stets im Normbereich. Der Gefäßwiderstand im pulmonalen Kreislauf PVRI war über den gesamten Beobachtungszeitraum pathologisch erhöht, erst im späten postoperativen Verlauf kam es zu einem Anstieg. Ebenso befand sich der pulmonalarterielle Mitteldruck PAP über die gesamte Zeit im pathologisch erhöhten Bereich, erst im spät-postoperativen Verlauf zeigte sich ein Abfall. Der systemische Gefäßwiderstand SVRI fiel direkt postoperativ zunächst signifikant ab, um im späten postoperativen Verlauf parallel mit dem PVRI anzusteigen.

Die Füllungsdrücke PCWP und ZVD lagen konstant im Normbereich (Abb 25 – 31).

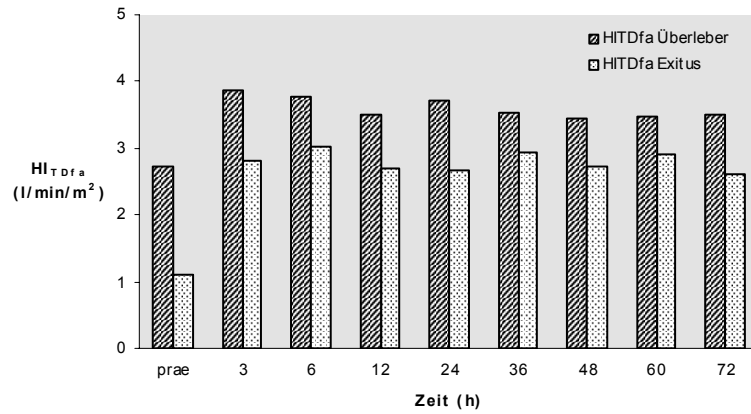
#### 4.1.1 Verläufe im Vergleich von überlebenden und verstorbenen Patienten

Die folgenden Abbildungen 32 bis 51 geben einen Überblick über den Verlauf der unter 4.2.1 im Kollektiv dargelegten Parameter im Vergleich der überlebenden (n=37) zu den verstorbenen Patienten (n=3). Aufgrund des zu geringen Stichprobenumfangs und fehlenden Normalverteilung der Gruppe der verstorbenen Patienten konnte eine statistische Auswertung nicht erfolgen, so dass lediglich eine deskriptive Auswertung durchgeführt wurde. Hierbei konnten jedoch eindrucksvolle Unterschiede beim  $HI_{TDpa}$ ,  $HI_{TDfa}$ , CFI und den Leberfunktionsparametern  $CBI_{ICG}$  und  $PDR_{ICG}$  festgestellt werden (Abb. 32, 33, 42, 43, 44). Dahingegen war bei den Füllungsvolumina abgesehen von einem höheren TBVI praeoperativ bei den überlebenden Patienten (GEDVI, ITBVI, RAEDVI, RHEDVI, LHEDVI), dem SVI, dem EVLWI und der HF keine wesentliche Differenz über den gesamten Zeitraum nachzuweisen (Abb. 34 – 41, 45). Der SVRI sowie die Füllungsdrücke PCWP und ZVD zeigten einen uneinheitlichen Verlauf über den Beobachtungszeitraum (Abb. 46, 48, 49), der PVRI war bei den verstorbenen Patienten nahezu durchweg pathologisch erhöht (Abb. 47). Parallel hierzu war in beiden Gruppen der PAP konstant über der oberen Normgrenze ohne wesentliche Unterschiede. Im Gegensatz hierzu zeigte sich der MAP bei der Gruppe der überlebenden Patienten durchweg im Normbereich, wohingegen er bei den Verstorbenen konstant pathologisch erniedrigt war (Abb. 50, 51).



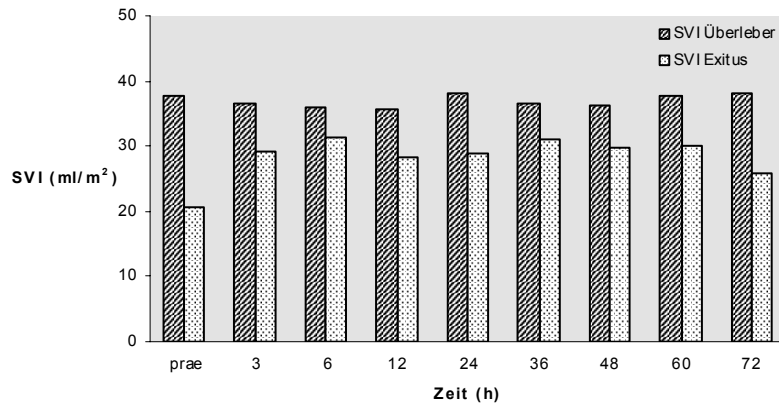
zu jedem Messzeitpunkt Überleber n=37 und Exitus n=3

Abb. 32: Überlebende vs. verstorbene Patienten für  $HI_{TDpa}$



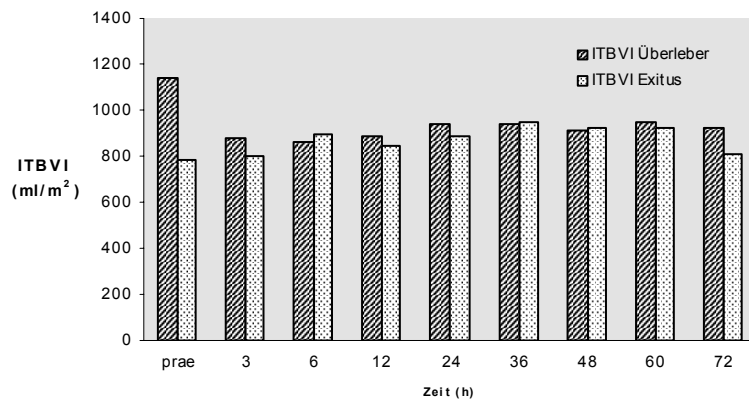
zu jedem Messzeitpunkt Überleber n=37 und Exitus n=3

Abb. 33: Überlebende vs. verstorbene Patienten für  $HI_{TDfa}$



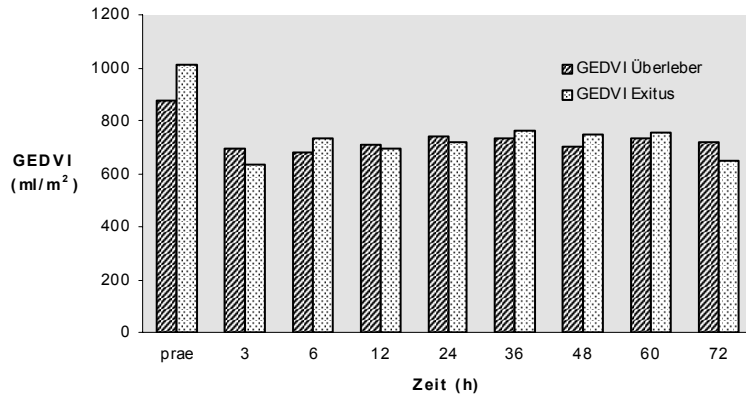
zu jedem Messzeitpunkt Überleber n=37 und Exitus n=3

Abb. 34: Überlebende vs. verstorbene Patienten für SVI



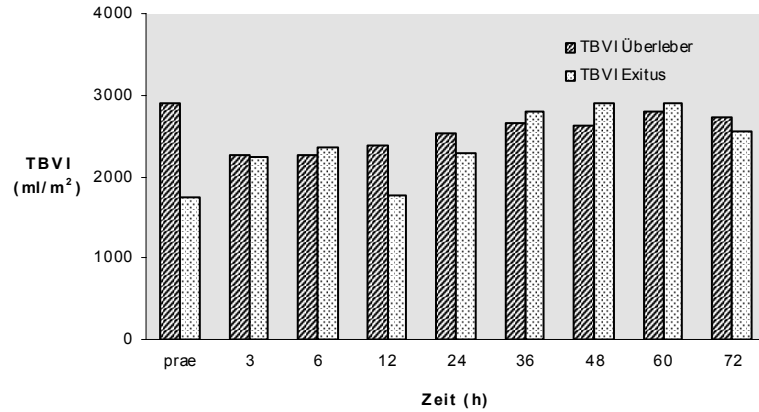
zu jedem Messzeitpunkt Überleber n=37 und Exitus n=3

Abb. 35: Überlebende vs. verstorbene Patienten für ITBVI



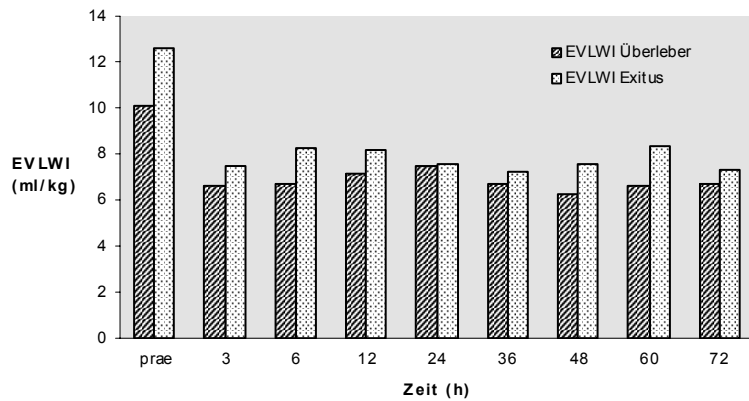
zu jedem Messzeitpunkt Überleber n=37 und Exitus n=3

Abb. 36: Überlebende vs. verstorbene Patienten für GEDVI



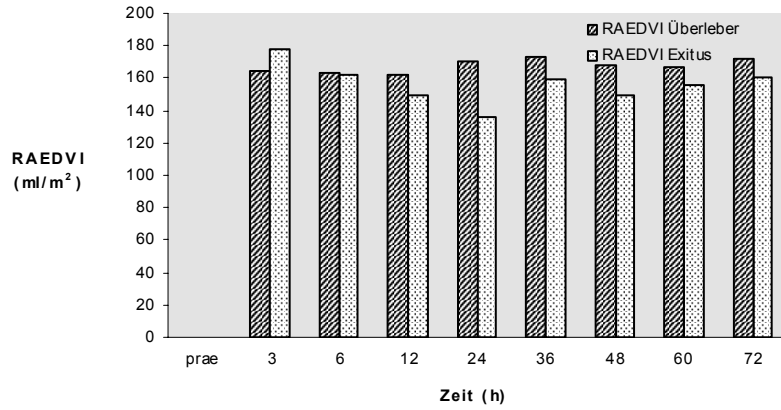
zu jedem Messzeitpunkt Überleber n=37 und Exitus n=3

Abb. 37: Überlebende vs. verstorbene Patienten für TBVI



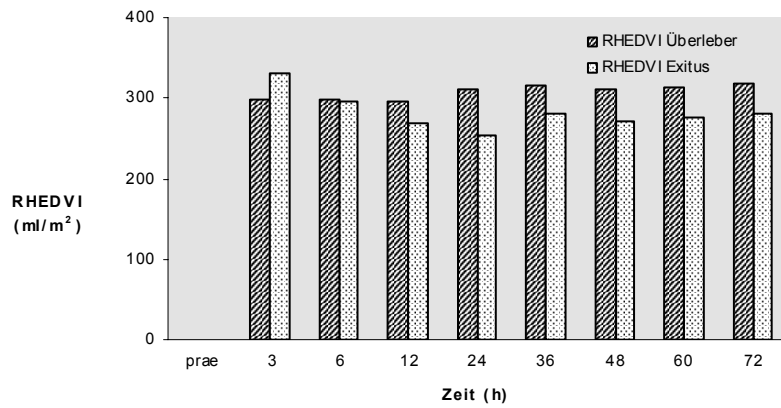
zu jedem Messzeitpunkt Überleber n=37 und Exitus n=3

Abb. 38: Überlebende vs. verstorbene Patienten für EVLWI



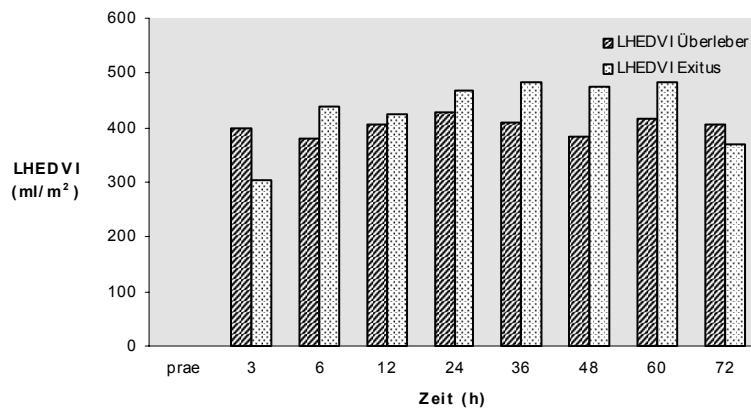
zu jedem Messzeitpunkt Überleber n=37 und Exitus n=3

Abb. 39: Überlebende vs. verstorbene Patienten für RAEDVI



zu jedem Messzeitpunkt Überleber n=37 und Exitus n=3

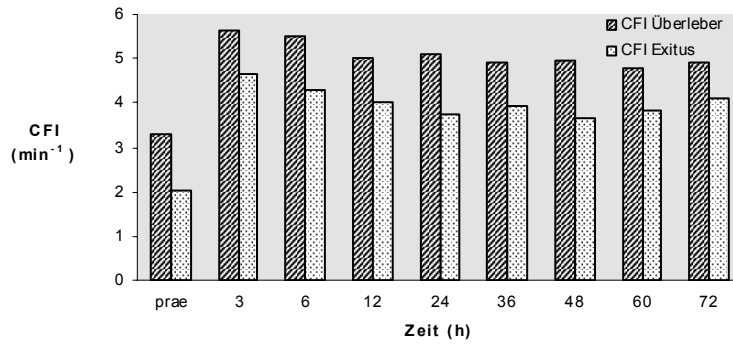
Abb. 40: Überlebende vs. verstorbene Patienten für RHEDVI



zu jedem Messzeitpunkt Überleber n=37 und Exitus n=3

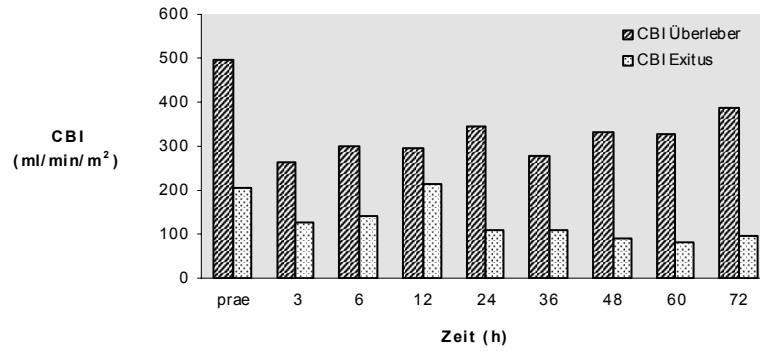
Abb. 41: Überlebende vs. verstorbene Patienten für LHEDVI





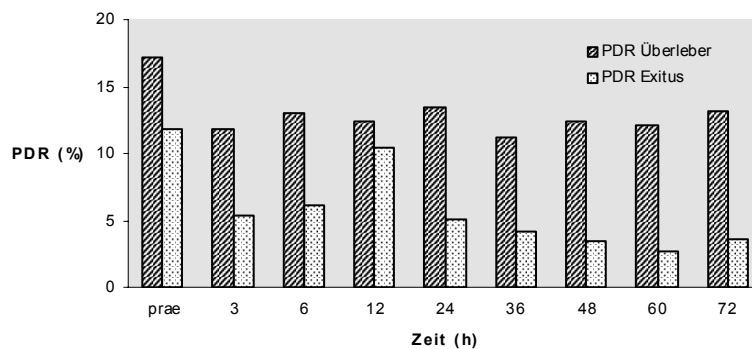
zu jedem Messzeitpunkt Überleber n=37 und Exitus n=3

Abb. 42: Überlebende vs. verstorbene Patienten für CFI



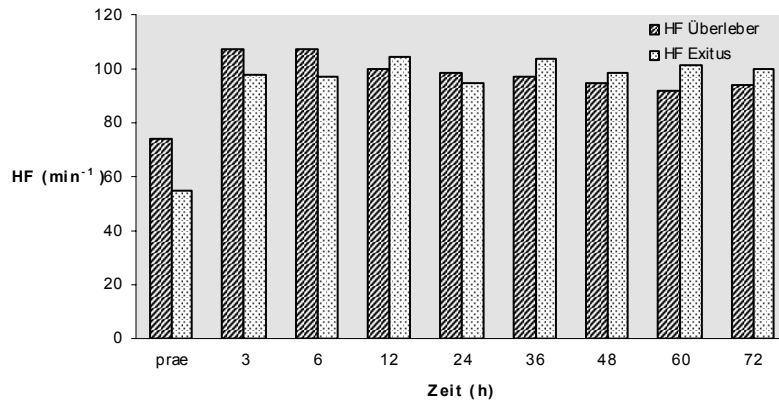
zu jedem Messzeitpunkt Überleber n=37 und Exitus n=3

Abb. 43: Überlebende vs. verstorbene Patienten für CBI



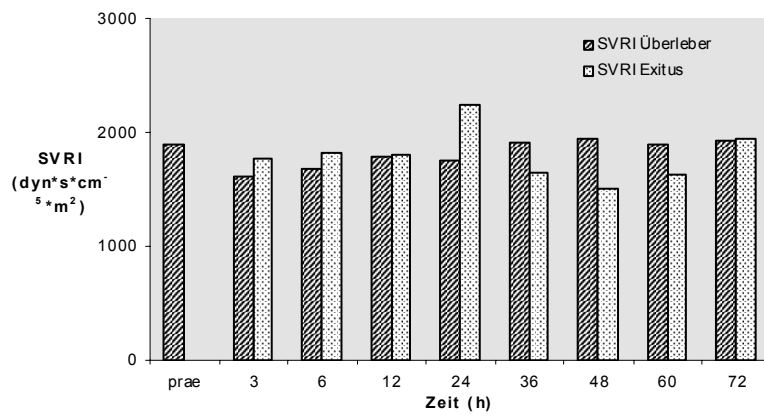
zu jedem Messzeitpunkt Überleber n=37 und Exitus n=3

Abb. 44: Überlebende vs. verstorbene Patienten für PDR



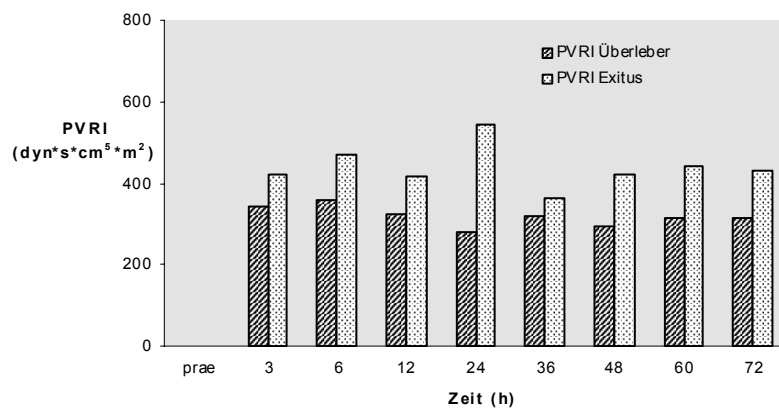
zu jedem Messzeitpunkt Überleber n=37 und Exitus n=3

Abb. 45: Überlebende vs. verstorbene Patienten für HF



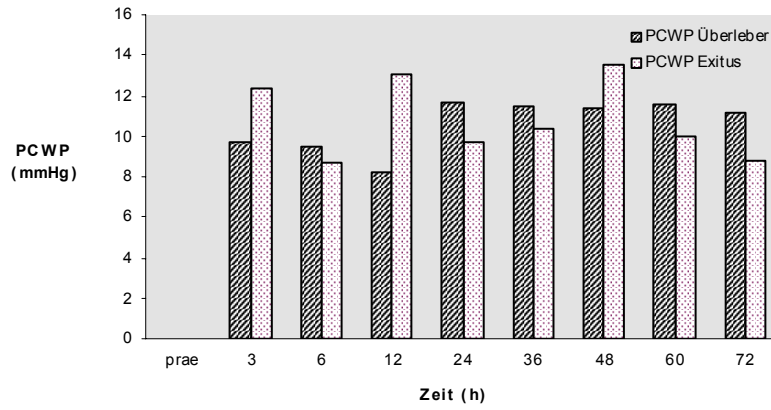
zu jedem Messzeitpunkt Überleber n=37 und Exitus n=3

Abb. 46: Überlebende vs. verstorbene Patienten für SVRI



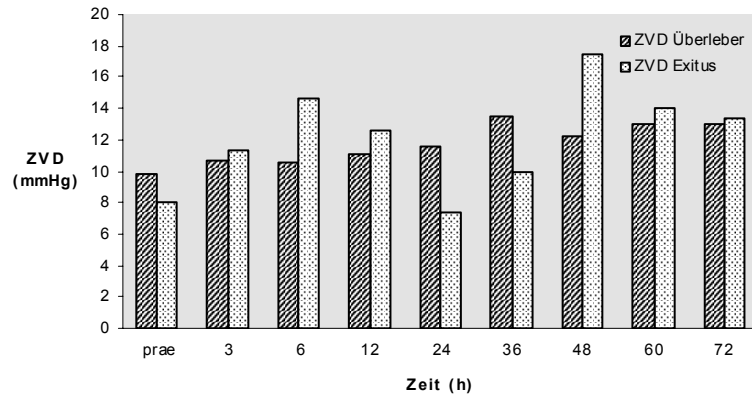
zu jedem Messzeitpunkt Überleber n=37 und Exitus n=3

Abb. 47: Überlebende vs. verstorbene Patienten für PVRI



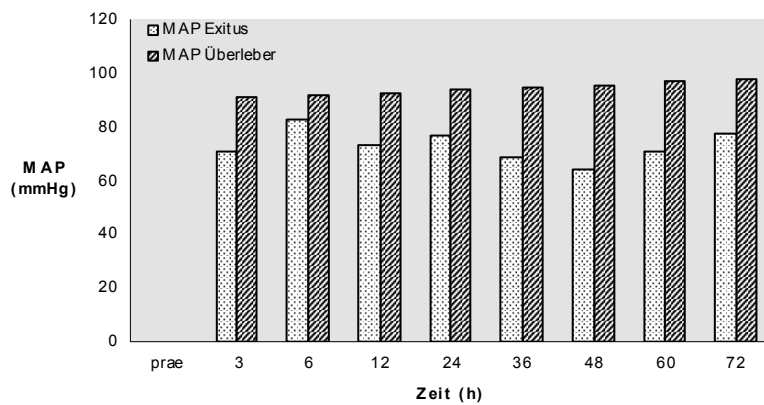
zu jedem Messzeitpunkt Überleber n=37 und Exitus n=3

Abb. 48: Überlebende vs. verstorbene Patienten für PCWP



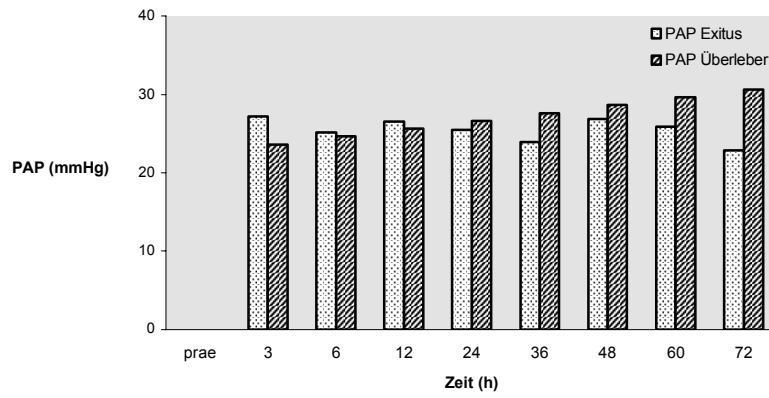
zu jedem Messzeitpunkt Überleber n=37 und Exitus n=3

Abb. 49: Überlebende vs. verstorbene Patienten für ZVD



zu jedem Messzeitpunkt Überleber n=37 und Exitus n=3

Abb. 50: Überlebende vs. verstorbene Patienten für MAP



zu jedem Messzeitpunkt Überleber n=37 und Exitus n=3

*Abb. 51: Überlebende vs. verstorbene Patienten für PAP*

### 4.3 Ergebnisse im Einzelnen

#### 4.3.1 Vergleich pulmonal- und femoralarterieller Herzzeitvolumenbestimmung

Wie bereits in Kapitel 3.2 erwähnt, wird der  $HI_{TDfa}$  zur Bestimmung der Füllungsvolumina GEDVI und ITBVI benötigt. Um die Reliabilität und Reproduzierbarkeit des  $HI_{TDfa}$  zu verifizieren, wurden alle simultanen Messungen des  $HI_{TDfa}$  und des Goldstandards  $HI_{TDpa}$  verglichen. Die Regressionsanalyse erbrachte einen Korrelationskoeffizienten von 0,98 (Abb. 52). In der Bland-Altman-Analyse war der  $HI_{TDfa}$  höher als der korrespondierende  $HI_{TDpa}$  mit einer mittleren Abweichung von 0,35  $l/min/m^2$ . Die Übereinstimmungsgrenzen – entsprechend zwei Standardabweichungen nach oben und unten – lagen zwischen -0,06 und 0,75  $l/min/m^2$  (Abb. 53).

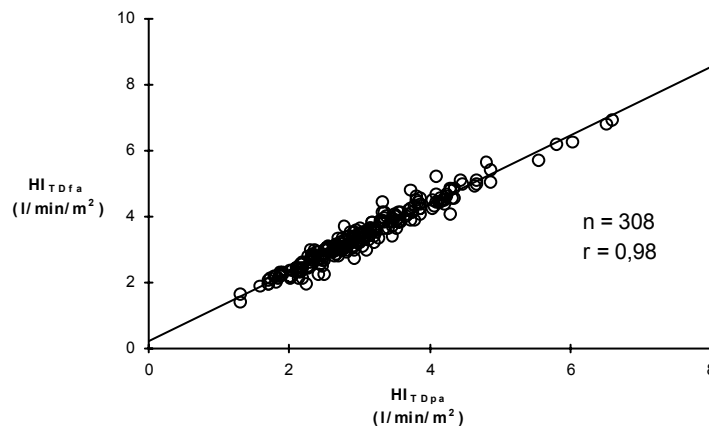


Abb. 52: Regressionsanalyse zwischen  $HI_{TDfa}$  und  $HI_{TDpa}$

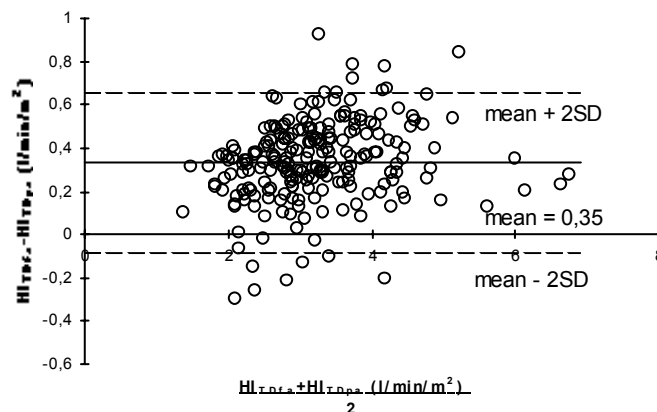


Abb. 53: Bland-Altman-Analyse zwischen  $HI_{TDpa}$  und  $HI_{TDfa}$

#### 4.3.2 Vergleich der Vorlastparameter der femoralarteriellen Thermo-Dye-Dilution und des Pulmonalarterienkatheters

Wie bereits erläutert, zeigt Tab. 2 die Mittelwerte und Standardabweichungen der 1053 Einzelmessungen der hämodynamisch relevanten Parameter, zusätzlich in Tab. 3 zur Verdeutlichung der Messgenauigkeit mit den Standardabweichungen und Variationskoeffizienten der Mittelwerte der Einzelmessungen zu den jeweiligen Zeitpunkten. Der höchste VK war mit 9,7 für das EVLW zu verzeichnen, wobei die präoperativen Ergebnisse aufgrund der geringen Fallzahl (n=15) sowie der lediglich erfolgten Einfachmessung nicht berücksichtigt werden.

Zur Darstellung der Beziehung zwischen der Änderung des SVI und der Vorlastparameter GEDVI, ITBVI, PCWP und ZVD dienen Abb. 54 – 59. Für alle vier Vorlastparameter wurde grafisch die Gesamtregressionsanalyse angefertigt, zusätzlich für GEDVI und ITBVI die Einzelregressionen (Abb. 55, 57). Die statistischen Ergebnisse wurden zusätzlich in Tab. 4 in Form der Korrelationskoeffizienten aufgeführt. Zur Auswertung herangezogen wurden alle Messungen des Gesamtkollektivs von 40 Patienten, zu deren Zeitpunkt keine Katecholmintherapie erfolgte (n=175). Es konnte hierbei ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Änderungen des GEDVI ( $r = 0,73$ ) bzw. ITBVI ( $r = 0,65$ ) im Vergleich zu Änderungen des SVI nachgewiesen werden. Zwischen Änderungen der Füllungsdrücke PCWP ( $r = -0,06$ ) und ZVD ( $r = -0,23$ ) und SVI konnten keine statistisch signifikanten Korrelationen ermittelt werden.

Tab. 5 zeigt als Ergänzung die prozentuale Übereinstimmung der gleichsinnigen Änderungen der Vorlastparameter mit dem SVI. Ein Anstieg des GEDVI bzw. ITBVI ging in 71,7% bzw. 65,5% mit einem Anstieg des SVI einher, ein Abfall in 78,4 bzw. 77,4%. Gleichgerichtete Änderungen des PCWP bzw. ZVD im Vergleich zum SVI zeigten sich insgesamt nur in 36,9% (Anstieg 30,2%, Abfall 38,9%) bzw. 35,1% (Anstieg 32,0%, Abfall 38,8%).

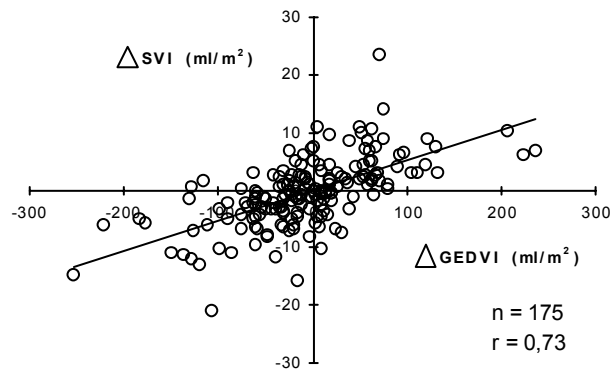


Abb. 54: Regressionsanalyse zwischen den Veränderungen des SVI sowie des GEDVI

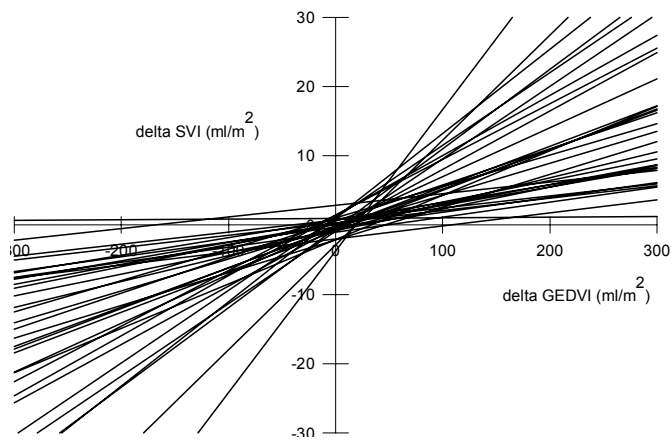


Abb. 55: Einzelregressionsanalysen zwischen den Veränderungen des SVI und des GEDVI

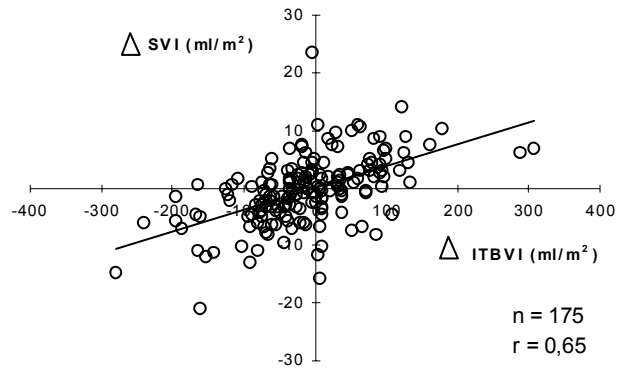


Abb. 56: Regressionsanalyse zwischen den Veränderungen des SVI sowie des ITBVI

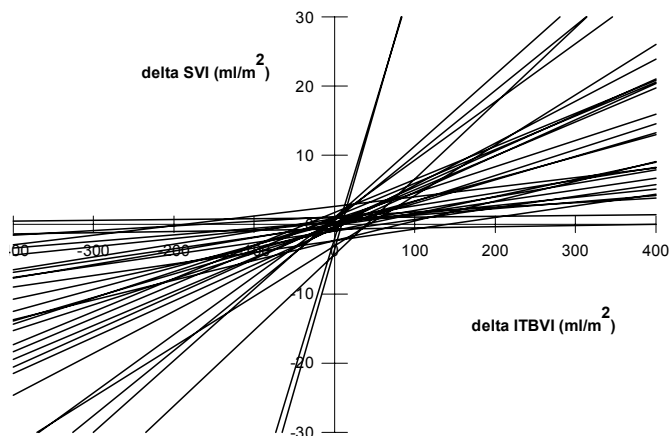


Abb. 57: Einzelregressionsanalysen zwischen den Veränderungen des SVI und des ITBVI



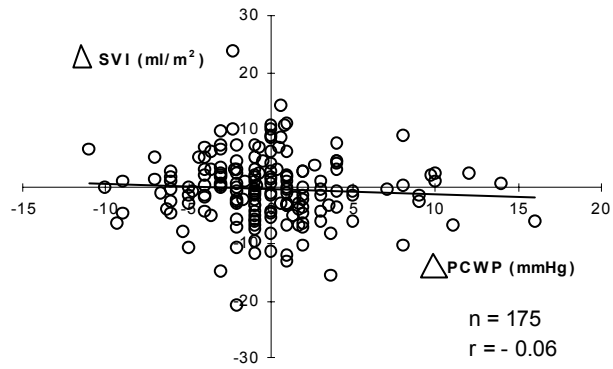


Abb. 58: Regressionsanalyse zwischen den Veränderungen des SVI sowie des PCWP

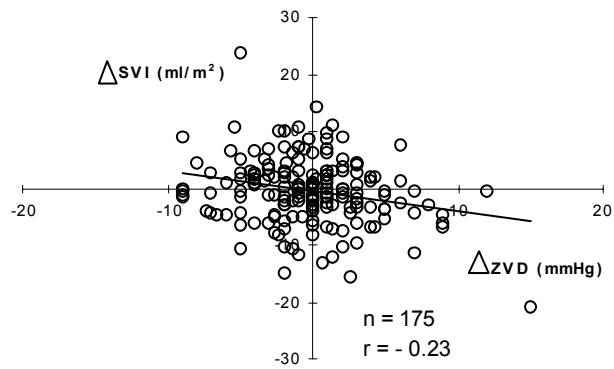


Abb. 59: Regressionsanalyse zwischen den Veränderungen des SVI und des ZVD

<b>Parameter</b>	<b><math>\Delta</math> SVI</b>	<b>Signifikanzniveau</b>
$\Delta$ GEDVI	0,734	< 0,01
$\Delta$ ITBVI	0,646	< 0,01
$\Delta$ PCWP	-0,06	ns
$\Delta$ ZVD	-0,23	ns
$\Delta$ HF	-0,04	ns

Tab. 4: Korrelationskoeffizienten und Signifikanzniveau für den Vergleich der Änderungen der Vorlastparameter mit dem SVI für alle Patienten (n=40);  $\Delta$ : Differenz der Messwerte zweier aufeinanderfolgender Messungen; ns: statistisch nicht signifikant

<b>Parameter</b>	<b>Anstieg</b>	<b>prozentuale Übereinstimmung mit <math>\Delta</math> SVI in %</b>	
		<b>Abfall</b>	<b>insgesamt</b>
$\Delta$ GEDVI	71,7 %	78,4 %	76,3 %
$\Delta$ ITBVI	65,5 %	77,4 %	71,9 %
$\Delta$ ZVD	32,0 %	38,8 %	35,1 %
$\Delta$ PCWP	30,2 %	38,9 %	36,9 %

Tab. 5: Vergleich der Übereinstimmung der Änderungen der Vorlastparameter und des SVI in Prozent;  $\Delta$ : Differenz der Messwerte zweier aufeinanderfolgender Messungen.

Abb. 60 – 61 zeigen ergänzend die Gesamtregressionsanalysen zwischen den kardialen Veränderungen der kardialen Partialvolumina RAEDVI, RVEDVI und LHEDVI und dem SVI. Es konnten keine signifikanten Korrelation zwischen diesen Füllungsparametern des rechten Herzens und dem Schlagvolumen gefunden werden ( $r = 0,32$  für RAEDVI,  $r = 0,18$  für RVEDVI), das LHEDVI korrelierte schwach ( $r = 0,53$ ).

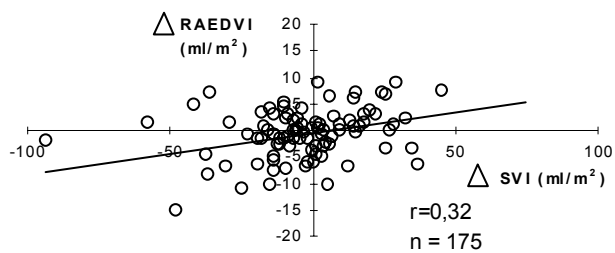


Abb. 60: Regressionsanalyse zwischen den Veränderungen des SVI und des RAEDVI

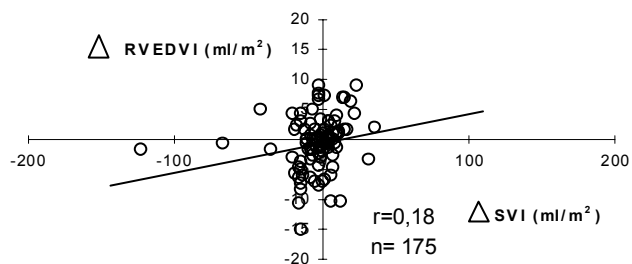


Abb. 61: Regressionsanalyse zwischen den Veränderungen des SVI und des RVEDVI

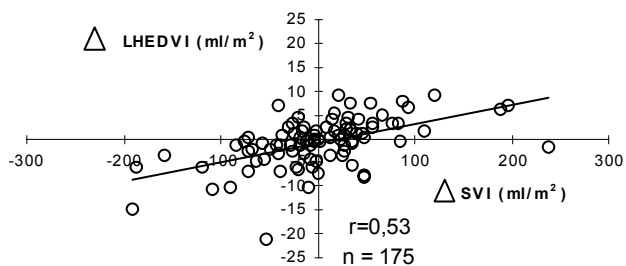
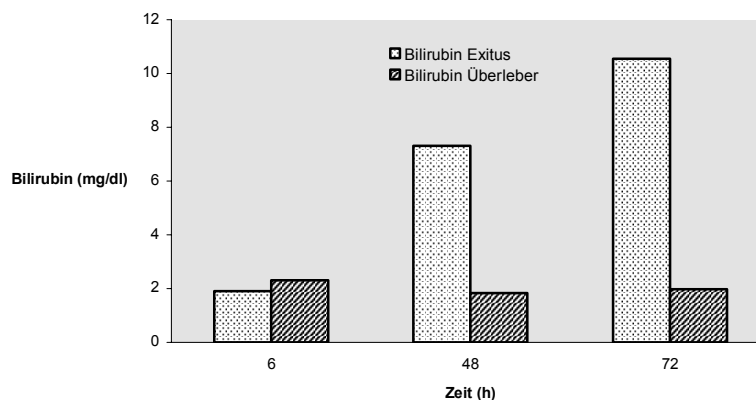


Abb. 62: Regressionsanalyse zwischen den Veränderungen des SVI und des LHEDVI

#### 4.3.3 Blutclearance und Plasmaverschwinderate von ICG versus Laborparameter

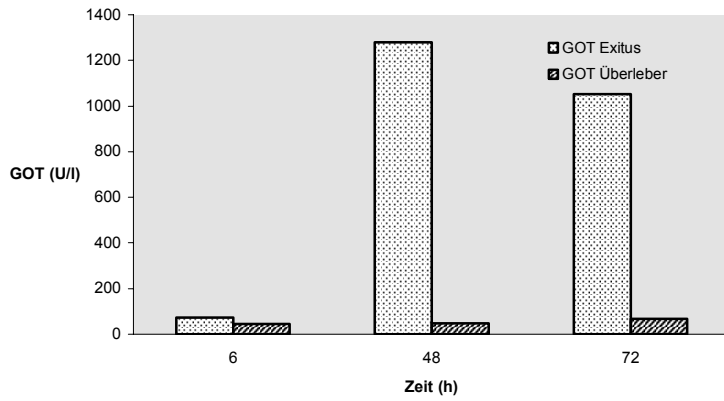
Wie bereits erläutert, kann mit Hilfe der TDD im Bedside-Verfahren die Leberfunktion anhand der Eliminationsparameter CBI und PDR gemessen werden. Um die Aussagekraft dieser Leberfunktionsprüfung zu untersuchen, erfolgte ein Vergleich mit herkömmlichen Parametern der Leberfunktion, dem Serum-Gesamtbilirubin und den Serumenzymen GPT, GOT, PCHE und  $\gamma$ -GT.

In den Abb. 63 – 67 sind die Vergleiche für Bilirubin, GPT, GOT, PCHE und  $\gamma$ -GT zwischen den überlebenden und verstorbenen Patienten dargestellt, in den Abb. 68 und 69 zur besseren Übersicht nochmals für CBI und PDR. Auf eine statistische Auswertung musste aufgrund des zu geringen Stichprobenumfangs der verstorbenen Patienten – wie unter 4.2.2 erläutert – verzichtet werden. Während sich für GPT, GOT und CBI sowie PDR deutliche Unterschiede zwischen den beiden Gruppen zeigten, konnte für PCHE und  $\gamma$ -GT kein wesentlicher Unterschied festgestellt werden. Ein direkter Vergleich zwischen CBI und PDR mit den Laborparametern in Form von Korrelationskoeffizienten beziehungsweise Regressionsanalysen erfolgte nicht aufgrund der nicht parallel zur TDD durchgeführten Laboruntersuchungen sowie der geringen Datenmenge der Laborwerte.



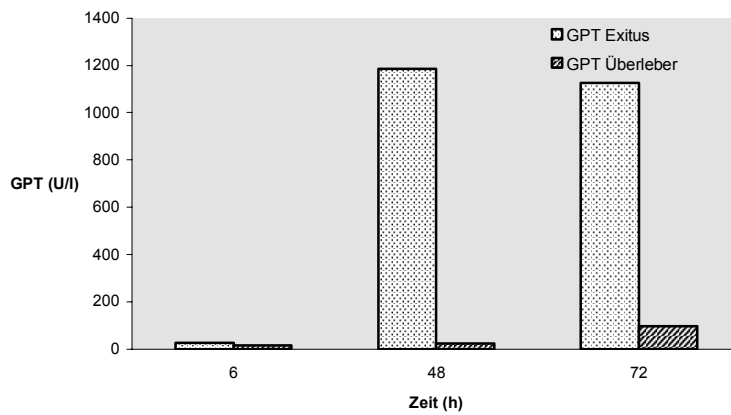
zu jedem Messzeitpunkt Überleber n=37 und Exitus n=3

Abb 63.: Überlebende vs. verstorbene Patienten für Bilirubin



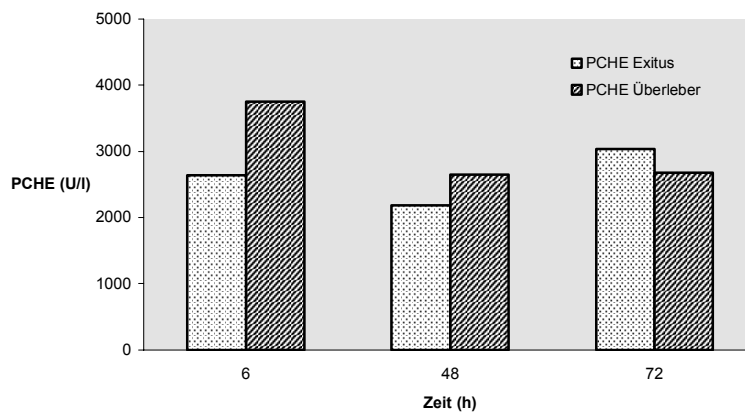
zu jedem Messzeitpunkt Überleber n=37 und Exitus n=3

**Abb. 64: Überlebende vs. verstorbene Patienten für GOT**



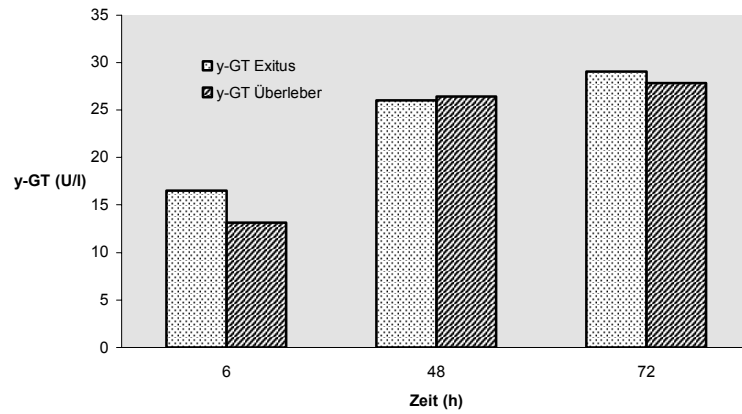
zu jedem Messzeitpunkt Überleber n=37 und Exitus n=3

**Abb. 65: Überlebende vs. verstorbene Patienten für GPT**



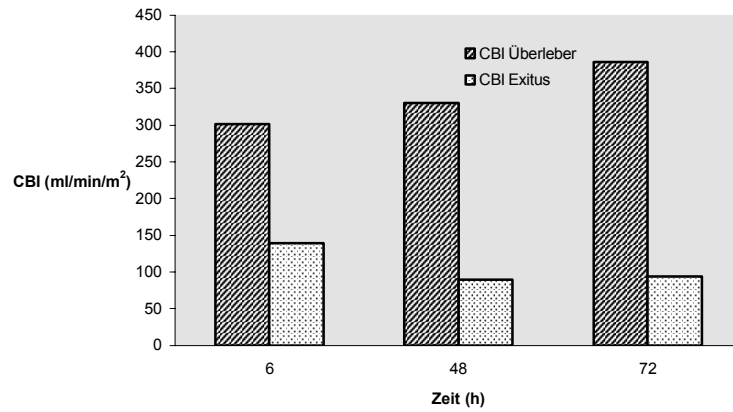
zu jedem Messzeitpunkt Überleber n=37 und Exitus n=3

**Abb. 66: Überlebende vs. verstorbene Patienten für PCHE**



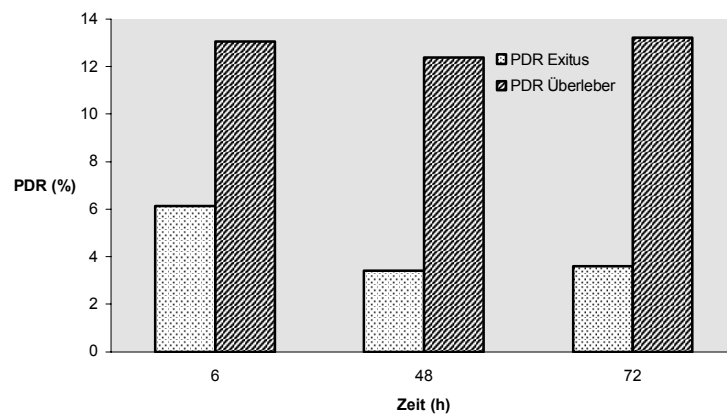
zu jedem Messzeitpunkt Überleber n=37 und Exitus n=3

Abb. 67.: Überlebende vs. verstorbene Patienten für y-GT



zu jedem Messzeitpunkt Überleber n=37 und Exitus n=3

Abb 68.: Überlebende vs. verstorbene Patienten für CBI



zu jedem Messzeitpunkt Überleber n=37 und Exitus n=3

Abb 69.: Überlebende vs. verstorbene Patienten für PDR

	<b>Überlebende Patienten</b>	<b>Verstorbene Patienten</b>
$PDR_{ICG-Mittel}$ (%)	12,9 ± 1,72	5,84 ± 3,19
$PDR_{ICG-Max}$ (%)	38,6	16,2
$PDR_{ICG-Min}$ (%)	2,45	1,20
$CBI_{ICG-Mittel}$ (ml/min/m <sup>2</sup> )	337 ± 70,5	129 ± 47,2
$CBI_{ICG-Max}$ (ml/min/m <sup>2</sup> )	919	354
$CBI_{ICG-Min}$ (ml/min/m <sup>2</sup> )	64,6	34,4

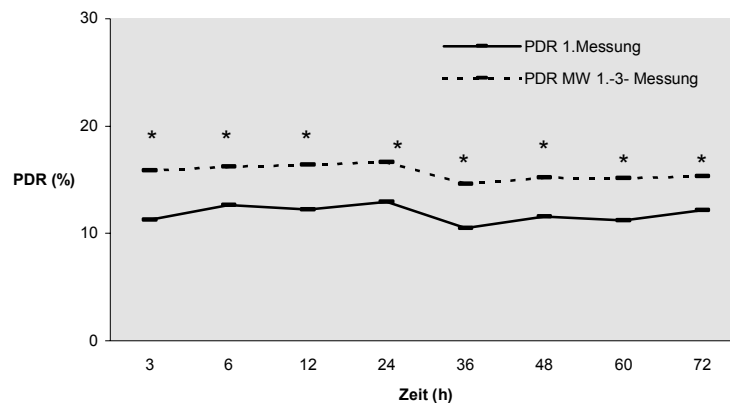
Tab. 6: Vergleich der Minimal- und Maximalwerte der PDR und  $CBI_{ICG}$  zwischen verstorbenen und überlebenden Patienten

<b>Parameter</b>	<b>Überlebende Patienten</b>	<b>Verstorbene Patienten</b>
$GOT_{Mittel}$	55,6 ± 21,7	704 ± 606
$GOT_{Max}$	324	711
$GOT_{Min}$	10	67
$GPT_{Mittel}$	30,6 ± 18,7	617 ± 579
$GPT_{Max}$	386	1185
$GPT_{Min}$	8	12
$Bili_{Mittel}$	1,89 ± 0,33	6,22 ± 2,74
$Bili_{Max}$	7,51	12,4
$Bili_{Min}$	0,49	1,78

Tab. 7: Vergleich der Minimal- und Maximalwerte GOT, GPT und Gesamt-Bilirubin zwischen verstorbenen und überlebenden Patienten

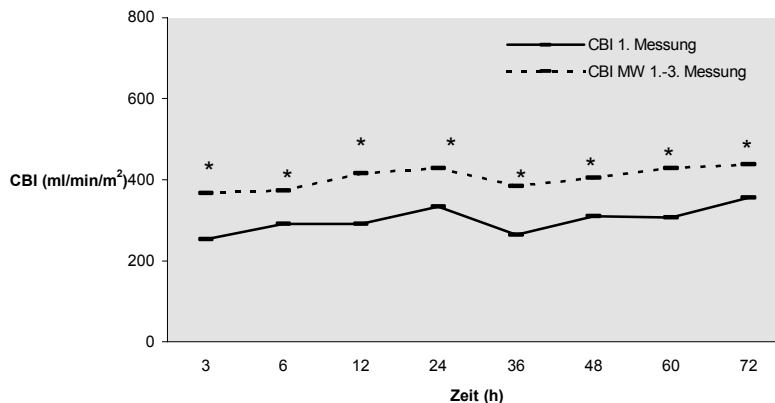
#### 4.3.4 Der Summationseffekt von Indocyaningrün

Bereits in früheren Untersuchungen wurde ein Summationseffekt bei konsekutiven Messungen mit Indocyaningrün beschrieben (Goedje, 1998, S. 1075). Dieser Effekt konnte auch bei dieser Studie beobachtet werden und ist in den Abb. 73 – 75 dargestellt. Abb. 73 und 74 zeigen parallel den Verlauf der Mittelwerte der ersten Messung der PDR bzw. CBI sowie der Mittelwerte aller drei Messungen zu einem Messzeitpunkt, Abb. 75 die grafisch-statistische Auswertung des linearen Anstiegs der PDR bei drei rasch hintereinander erfolgter Messungen.



\*: statistisch signifikanter Unterschied der beiden Reihen zum jeweiligen Messzeitpunkt mit  $p < 0.01$

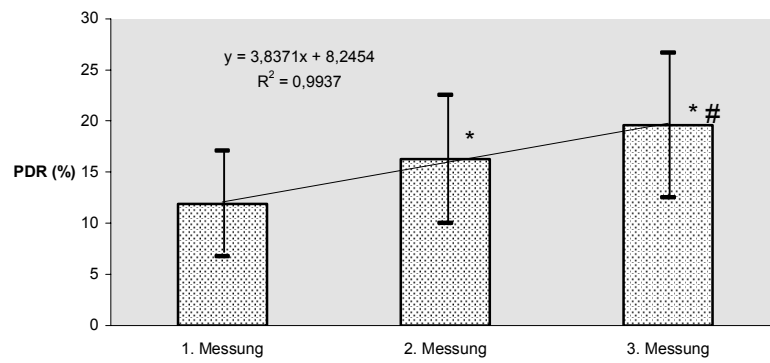
*Abb. 70: Vergleich der Verläufe des 1. Messwertes der PDR mit dem Mittelwert der 3 Messungen pro Zeitpunkt aller Patienten*



\*: statistisch signifikanter Unterschied der beiden Reihen zum jeweiligen Messzeitpunkt mit  $p < 0.01$

*Abb. 71: Vergleich der Verläufe des 1. Messwertes der CBI mit dem Mittelwert der 3 Messungen pro Zeitpunkt aller Patienten*





\*: statistisch signifikanter Unterschied zur 1. Messung mit  $p < 0,01$   
 #: statistisch signifikanter Unterschied im Vergleich zur Vormessung mit  $p < 0,01$

**Abb. 72: Vergleich der Mittelwerte der 1., 2. und 3. konsekutiven Messung der PDR**

## 5. DISKUSSION

### 5.1 Methodenkritik

#### 5.1.1 Versuchsaufbau und Designkritik

Es handelt sich sowohl beim hämodynamischen Monitoring mit dem PAK als auch der TDD um klinisch validierte Verfahren (89, 1970, S. 447 ff; 22, 1972, S. 241; 72, 1996, S. 795; 80, 1990, S. 114; 27, 1998, S. 1073; 57, 1992, S. 146). Der PAK gilt heute noch als Goldstandard speziell im Hinblick auf die Bestimmung des  $HI_{TDPa}$  und der Steuerung der Volumentherapie über die Füllungsdrücke, jedoch mehren sich – wie anfangs bereits erwähnt – die kritischen Stimmen bezüglich der Invasivität, des fraglichen Nutzens sowie eventueller Fehler in der Therapie aufgrund irreführender Messdaten. Daher erscheint es sinnvoll, im Vergleich hierzu Alternativmethoden auf eine klinische Überlegenheit zu untersuchen. In diesem Falle wurden eigens herztransplantierte Patienten als Untersuchungsgut ausgewählt, um unter der speziellen Situation der Denervation der Herzen und somit einer weitgehenden Unabhängigkeit der kardialen Funktion von vegetativen Einflüssen die Verlässlichkeit der beiden Methoden im Hinblick auf die Beurteilung des Volumenstatus und der daraus resultierenden kardialen Situation als zentralem Gesichtspunkt in der modernen Intensivmedizin untersuchen zu können.

Bei dieser Untersuchung handelte es sich formal um ein prospektiv angelegtes Studiendesign mit anfänglich festgelegtem Studienprotokoll. Es sollten hierbei 40 konsekutive Patienten vor und nach orthotoper Herztransplantation untersucht werden und in Gruppen mit und ohne Komplikationen eingeteilt und entsprechend statistisch ausgewertet werden. Aufgrund fehlender Daten zum hämodynamischen Monitoring bei herztransplantierten Patienten mit dem PAK respektive der TDD konnte keine Randomisierung der Patienten zu einer PAK- oder einer TDD-Gruppe erfolgen, da bislang nicht der Nachweis erbracht wurde, dass beide Patientengruppen mit einem gleichwertigen Monitoringsystem überwacht worden wären. Aus diesem Grunde wurden alle Patienten mit beiden Systemen versorgt, eine Verblindung war aus technisch-logistischen Umständen nicht möglich. Somit konnten zwar objektiv die Parameter der beiden Methoden des hämodynamischen Monitorings – des PAK und der TDD – verglichen werden, es konnte jedoch keine statistisch gesicherte Aussage getroffen werden, inwiefern die Volumen- und Katecholamintherapie aufgrund der Messungen mit dem PAK oder der TDD

beeinflusst und ein besseres Outcome, beispielsweise in Form einer kürzeren Beatmungsdauer oder Verweildauer auf der Intensivstation, mit der ein oder anderen Methode erzielt worden wäre.

Ein weiteres Problem war die Inhomogenität des Patientengutes bezüglich der Vorerkrankungen (Tab. 1) und der exakten Definition einer Komplikation. Die Zuteilung eines Patienten zu der Gruppe mit oder ohne Komplikation erwies sich im Verlauf der Untersuchung als nicht praktikabel, da jeder Patient im Beobachtungszeitraum „Komplikationen“ erlitt, welche unterschiedlich schwere Verlaufsformen zeigten. So traten bei nahezu allen Patienten im frühen postoperativen Verlauf Nierenfunktionsstörungen im Sinne eines akuten postoperativen Nierenversagens auf, welche medikamentös oder mittels temporärer Nierenersatzverfahren, vor allem der Hämofiltration, behandelt werden mussten. Ein weiteres Beispiel hierfür sind postoperative Bradyarrhythmien aufgrund der Denervation des transplantierten Herzens (93, 1975, S. 264 ff), welchen grundsätzlich mit der kontinuierlichen Gabe von Isoprenalin begegnet wurde. Diese typischen postoperativen Schwierigkeiten erwiesen sich jedoch nicht zwingend aussagekräftig als Prognosefaktor für das Outcome. Somit hätte bei einer Aufteilung der Patienten in oben genannte Gruppen die Gefahr einer „Vermischung“ und folgerichtig einer statistisch inkorrekten Auswertung bestanden. Aus diesem Grunde erfolgte retrospektiv nur eine Einteilung in überlebende und verstorbene Patienten, wobei auch hier nur eine deskriptive Analyse der Ergebnisse aufgrund der geringen Fallzahl der verstorbenen Patienten möglich war.

### 5.1.2 Versuchsdurchführung

Nach der Aufklärung des Patienten und der Narkoseeinleitung erfolgte präoperativ die Anlage des ZVK, der Schleuse für den PAK, der arteriellen Schleuse und des TDD-Katheters. Direkt postoperativ wurde der PAK in situ gebracht, eine Lagekontrolle erfolgte über eine routinemäßig durchgeführte Röntgenaufnahme des Thorax und die Kontrolle der zentralvenösen und pulmonalarteriellen Druckkurven. Hierbei wurde die Genauigkeit der intravasalen Druckmessung bei korrekter Funktion der Druckaufnehmer sowie des Monitors vorausgesetzt. Zum Ausschluss einer fehlerhaften Kalibrierung der Druckmesssysteme erfolgte vor Beginn eines jeden Messzyklus ein Nullabgleich. Aufgrund wechselnder Beatmungssituationen und Bewusstseinsgrade der Patienten kann es jedoch zu Lageänderungen des PAK

kommen, so dass es bei weitgehend akzeptabler Druckkurve durch das Anliegen des PAK an der Gefäßwand oder Lage in einer anderen Lungenzone mit unterschiedlichen Perfusionsverhältnissen zu Fehlmessungen des  $HI_{TDpa}$  und des PCWP kommen kann (11, 1985, S. 960; 74, 1993, S. 408; 105, 1971, S. 651; 107, 1960, S. 408).

Die Lagekontrolle des TDD-Katheters erfolgte anhand der über den Sideport ableitbaren arteriellen Druckkurve, des Weiteren wurde am Anfang jedes Messzyklus das COLD<sup>®</sup>-System kalibriert. Hierbei wird die Lage des Katheters über das optische Signal in Form einer Leuchtdiode am Gerät kontrolliert, bei freier Lage der Katheterspitze im Blutstrom kommt es zu einer regelmäßigen Schwankung des Signals im grünen Referenzbereich. Im Falle einer Signalgebung im gelben Bereich wurde eine Lagekorrektur des Katheters vorgenommen bzw. dieser angespült. Konnte auch hiermit kein regelrechtes Signal empfangen werden, wurde der Katheter ausgetauscht.

Die Güte der Thermo-Dye-Dilution wurde anhand der mit dem COLD<sup>®</sup>-System aufgezeichneten Dilutionskurven der Kälte in der pulmonalarteriellen und femoralarteriellen Strombahn sowie des ICG in der femoralarteriellen Strombahn überprüft (Abb. 3, 7). Um stets vom Ablauf her vergleichbare Messungen zu erhalten, wurde die Injektion des kalten Farbstoffbolus automatisch mit einem Injektor durchgeführt, um die Verfälschung der Messung durch unterschiedlich schnelle Injektionen zu vermeiden (78, 1984, S. 85). Dieses Vorgehen wird auch in der Literatur empfohlen (43, 1990, S. 423).

Ein häufiges Problem speziell der transpulmonalen Thermodilution stellt eine Temperaturdrift durch Temperaturschwankungen während der Messung dar. In Abhängigkeit von Injektatvolumen, Temperatur und aktuellem Herzzeitvolumen beträgt die Temperaturänderung in der A. pulmonalis ca.  $0,7^{\circ}\text{C}$ , in der A. femoralis bzw. der Bauchaorta nur  $0,3^{\circ}\text{C}$ . Hierdurch kann es zu deutlichen Fehlkalkulationen vor allem des  $HI_{TDfa}$  kommen (37, 1995, S. 273-274). Diesem Problem wurde begegnet, indem die Injektionslösung stets im Injektor auf  $4^{\circ}\text{C}$  gekühlt wurde, und sämtliche schnell einlaufende Infusionen während der Messung gestoppt wurden. Eine weitere Fehlerquelle stellt der extrakorporale Indikatorverlust durch Aufwärmung des Injektats durch sich im Totraum des Katheters befindliche raum- bis körperwarme Flüssigkeit dar, wodurch die injizierte Kältemenge und somit auch das Herzzeitvolumen überschätzt werden. Durch eine Injektion einer geringen Menge

gekühlter Kochsalzlösung kurz vor der Farbstoffinjektion konnte dieser Fehler wirksam behoben werden. Dahingegen konnte in einer experimentellen Studie nachgewiesen werden, dass der häufig vermutete Indikatorverlust, das heisst Temperaturanstieg, während des Durchlaufens der Lungenstrombahn vermutlich nicht stattfindet (2, 1971, S.533). Jedoch muss einschränkend hinzugefügt werden, dass zu diesem Zeitpunkt keine endgültige Klarheit über einen Kälteverlust bei ödematösen oder atelektatischen Lungen bestand. Böck berichtete in einer weiteren tierexperimentellen Studie über einen Indikatorverlust von drei bis vier Prozent sowie sieben Prozent bei einer Untersuchung an Intensivpatienten. Die Variationskoeffizienten der simultanen Mehrfachmessungen in der A. pulmonalis und Aorta waren nicht signifikant verschieden, so dass der Indikatorverlust klinisch nicht relevant zu sein scheint (8, 1990, S. 169-170).

## 5.2 Diskussion der Ergebnisse

### 5.2.1 Beurteilung des pulmonalarteriellen versus femoralarteriellen Herzzeitvolumen sowie der Vorlastparameter ZVD/PCWP und GEDVI/ITBVI

Mit der Erfindung des PAK und dessen Einführung in die klinische Routine Anfang der 70er Jahre (94, 1970, S. 447-451) wurde erstmals ein invasives hämodynamisches Monitoring zur Steuerung der Volumen- und Katecholamintherapie bei Intensivpatienten ermöglicht. In den folgenden zwei Jahrzehnten entwickelte sich der PAK zu einem „Goldstandard“ in der Intensivüberwachung, speziell auch bei Patienten nach herzchirurgischen Eingriffen wie der Herztransplantation. Wie bereits erwähnt, wuchsen jedoch in den letzten Jahren die kritischen Stimmen und Diskussionen um Zuverlässigkeit und Sicherheit (44, 1995, S. 294; 16, 1985, S. 571; 89, 1994, S. 3). In mehreren klinischen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass die Theorie, den Volumenstatus und die Vorlast des Herzens über die Füllungsdrücke ZVD und PCWP zu kontrollieren, signifikante Mängel im Hinblick auf die Reliabilität aufwies. Hieraus wurde der Schluss gezogen, dass diese Parameter nicht zwangsläufig den korrekten Füllungszustand des Patienten – speziell unter maschineller Beatmung – reflektierten (56, 1996, S. 184; 20, 1996, S. 1623; 87, 1984, S. 110; 111, 1977, S. 354; 24, 1983, S. 146; 77, 1990, S. 29). In einer groß angelegten retrospektiven Studie wurde sogar der Verdacht geäußert, dass allein die Verwendung des PAK bei schwerst erkrankten Patienten die Morbidität und Mortalität erhöht (17, 1996, S. 893). Weitere

Untersuchungen erbrachten den Nachweis alarmierender Unkenntnis technischer Details des PAK, sowie der korrekten Interpretation dessen Parameter durch Intensivmediziner in Europa, den Vereinigten Staaten von Amerika und Kanada. Gnaegi zeigte in einer in Frankreich, Belgien und der Schweiz durchgeführten Studie, dass 52 % der in Ausbildung befindlicher sowie 54 % der komplett ausgebildeten Intensivmediziner nicht in der Lage waren, eine eindeutige Wedgekurve zu erkennen (25, 1997, S.216). Iberti erzielte in einer 1990 veröffentlichten Studie in Nordamerika mit lediglich 47 % korrekt erkannter Wedgekurven ein noch schlechteres Ergebnis (40, 1990, S. 2930).

Bei transplantierten und somit immunsupprimierten Patienten müssen jedoch noch eine Reihe anderer Umstände betrachtet werden. In verschiedenen Metaanalysen und Fallberichten wurde über traumatische Läsionen der A. pulmonalis mit einer Inzidenz von 0,03% bis 2% sowie einer Mortalität von 15% bis 70% berichtet (46, 1995, S. 1350; 49, 1992, S. 1178). Das Risiko für einen solchen Zwischenfall könnte bei Patienten nach Herztransplantation durchaus noch höher sein, wenn es bei der Einführung des Katheters zu einer Verletzung der Anastomosen im Bereich des rechten Vorhofes sowie der A. pulmonalis kommt. Außerdem darf die Gefahr iatrogen-nosokomialer Infektionen nicht vernachlässigt werden. Bei nicht-transplantierten Intensivpatienten liegt die Inzidenz einer PAK-induzierten Sepsis in der Literatur zwischen 0 und 16% (66, 1994, S. 1022; 60, 1994, S. 1729; 89, 1994, S. 3). Obwohl sich im Rahmen einer modernen immunsuppressiven Therapie das Spektrum der infektbedingten Komplikationen unter postoperativer Antibiose in Richtung der viralen Infektionen – exemplarisch erwähnt sei das Cytomegalievirus – gewandelt hat, muss dennoch davon ausgegangen werden, dass das Risiko für eine Katheter-induzierte Sepsis bei transplantierten Patienten höher ist als bei nicht-transplantierten Patienten (65, 1997, S. 237 und 244). Im Vergleich hierzu zeigen arterielle Katheter – wie für die TDD eingesetzt – deutlich niedrigere Inzidenzen systemischer Katheterinfektionen zwischen 0,6 und 2,3% (89, 1994, S. 4).

Als Konsequenz aus diesen Umständen ergibt sich der Bedarf für die Erforschung und Entwicklung gering invasiver Alternativen für das hämodynamische Monitoring. In diesem Zusammenhang hat sich die TDD bereits in mehreren tierexperimentellen und klinischen Studien – auch bei pädiatrischen Intensivpatienten – als potente Alternative zum PAK erwiesen (80, 1990, S. 123; 56, 1996, S. 184-188; 57, 1992, S. 144-146; 28, 1998, S. 4-6; 77, 1990, S. 28-30; 27, 1998, S. 1076; 63, 1996, S. 337).

Jedoch existierten bis dato nur wenige Daten über die Anwendung dieser Methode bei herzchirurgischen und keine in Bezug auf herztransplantierte Patienten. Gerade hier besteht jedoch ein großes Interesse an aussagekräftigen Parametern für die Steuerung der Volumen- und Katecholamintherapie, da transplantierte und somit denervierte Herzen sehr sensibel auf Volumenänderungen und pharmakologische Interventionen reagieren (109, 1987, S. 696).

Bevor die Nützlichkeit und Aussagekraft der thorakalen Partialvolumina GEDVI und ITBVI jedoch untersucht werden kann, sollte sichergestellt sein, dass die für die Bestimmung der Volumina zugrundeliegende Messung des  $HI_{TDfa}$  auch bei herztransplantierten Patienten eine hohe Reliabilität zeigt. Hierfür wurde das  $HI_{TDfa}$  validiert im direkten Vergleich mit dem „Goldstandard“, dem  $HI_{TDpa}$ . In dieser Untersuchung konnte ebenfalls eine hochsignifikante Korrelation von 0,98 zwischen  $HI_{TDpa}$  und  $HI_{TDfa}$  nachgewiesen werden, wobei der  $HI_{TDfa}$  konstant leicht über dem  $HI_{TDpa}$  lag (Abb. 52). Diese Resultate stehen in Übereinstimmungen mit anderen Untersuchungen an nicht-herzchirurgischen sowie herzchirurgischen, nicht transplantierten Patienten (63, 1996, S. 337; 2, 1971, S. 531; 15, 1986, S. 1372; 9, 1989, S. 108). Es scheint sich hierbei um ein methodenspezifisches Phänomen zu handeln, welches aufgrund der geringen und unidirektional-systematischen Abweichung wohl vernachlässigbar ist. Der Grund hierfür ist weitgehend unklar, diskutiert werden ein Indikatorverlust während der transpulmonalen Passage der Kälte oder eine Verlangsamung der Herzfrequenz durch die Injektion der kalten Flüssigkeit in den rechten Vorhof und eine konsekutive kurzzeitige Irritation des Sinusknotens. Beide Hypothesen sind nicht bewiesen, das „wahre“ Herzzeitvolumen kann bis heute mit keiner Methode sicher bestimmt werden. (27, 1998, S. 1073; 2, 1971, S. 533; 15, 1986, S. 1372). In dieser Untersuchung konnte die Vernachlässigbarkeit dieser Tatsache mit einer mittleren Abweichung von 0,35 ml/min/m<sup>2</sup> bestätigt werden, wodurch eine hohe Reliabilität unterstrichen werden konnte (Abb. 53). Folglich kann die Messung des  $HI_{TDfa}$  auch bei Patienten nach Herztransplantation uneingeschränkt angewandt werden.

Der höchste Variationskoeffizient im postoperativen Verlauf innerhalb eines Dreifach-Messzyklus war für ITBVI 5,7% und für GEDVI 8,0% (Tab. 3). Da Variationskoeffizienten unter 10% im klinischen Gebrauch generell akzeptiert sind (27, 1998, S. 1073), erwiesen sich die Schwankungen der ITBVI- und GEDVI-Bestimmung als ausreichend klein.

Das Frank-Starling-Gesetz beschreibt die Abhängigkeit des Herzzeitvolumens, beziehungsweise des Schlagvolumens, von der enddiastolischen Wandspannung des Ventrikels. Diese Vorspannung jedoch ist vor allem determiniert durch das kardiale Füllungsvolumen und weniger die Füllungsdrücke. Weiterhin existieren andere Einflüsse wie beispielsweise vasokonstriktorisch wirkende Substanzen und bestimmte maschinelle Beatmungsmuster, die intravaskuläre Drücke unabhängig von Volumenänderungen beeinflussen können. Somit ist die Abschätzung der kardialen Vorlast mit Hilfe der Füllungsdrücke PCWP und ZVD weniger verlässlich als die direkte Bestimmung intrathorakaler Partialvolumina. In der bisherigen klinischen Routine versucht der behandelnde Arzt, den Volumenstatus über Veränderungen des ZVD, PCWP und Herzzeitvolumens während therapeutischer Maßnahmen zu steuern. Es zeigte sich jedoch auch in dieser Untersuchung kein statistischer Zusammenhang zwischen Änderungen der Füllungsdrücke und des Schlagvolumens (Abb. 58, 59). Speziell in der frühen postoperativen Phase nach Herztransplantation reagiert das Herz aufgrund der Ischämie und des Reperfusionsschadens äußerst sensibel auf eine Volumenüberladung und kann unter Umständen ein schwer kontrollierbares Rechtsherzversagen auf dem Boden eines häufig praeoperativ beim Empfänger bestehenden pulmonalen Hypertonus entwickeln (36, 1990, S. 282). In dieser Untersuchung erwiesen sich GEDVI und ITBVI als aussagekräftig für die Bestimmung der kardialen Vorlast. Der Grund hierfür dürfte in der Tatsache liegen, dass diese Parameter die enddiastolischen rechts- und linksventrikulären Volumina enthalten und somit den gesamten Füllungszustand des Herzens vor Beginn der Systole widerspiegeln (Kap. 3.2.1.1.2, Abb. 54 – 57).

Im direkten Vergleich zwischen GEDVI und ITBVI scheint das GEDVI als Vorlast-Indikator etwas aussagekräftiger zu sein (Tab. 4:  $r = 0,65$  für ITBVI,  $r = 0,73$  für GEDVI). Eine Rolle könnte hierbei spielen, dass das GEDVI definitionsgemäß lediglich die kardialen Partialvolumina beinhaltet, während beim ITBVI auch das pulmonale Blutvolumen mit einfließt. Diese Ergebnisse stimmen mit Untersuchungen bei Patienten nach aorto-koronarem Venenbypass überein. In dieser Studie konnten jedoch bessere Korrelation zwischen ITBVI/GEDVI und SVI ( $r = 0,83$  für ITBVI,  $r = 0,87$  für GEDVI) gefunden werden (28, 1998, S. 5). Als Erklärung dienen könnte die Tatsache, dass ein normal innerviertes Herz auf Volumenänderungen sowohl mit einer Änderung der Kontraktilität im Sinne des Starling-Gesetzes, aber auch wesentlich über die Anpassung der Herzfrequenz reagiert (1, 1990, S. 496). Im



Gegensatz hierzu fehlen dem transplantierten Herzen die efferente vegetative Regulation der Herzfrequenz durch die Anpassung des Vagotonus (65, 1997, S. 249). Auch die fehlende afferente Innervation über atriale Rezeptoren spielt vermutlich eine Rolle, vor allem indem neurohumorale Regulationsmechanismen wie der Gauer-Henry-Reflex ihre normale endokrine Auswirkung auf die kardiale Vorlast nach der Transplantation zumindest vorübergehend verlieren. Somit entwickelt sich eine Erhöhung der Serumspiegel des atrialen natriuretischen Faktors, Renin, Angiotensin II, Aldosteron und Vasopressin sowie eine Hypervolämie (10, 1996, S. 873 und 878; 67, 1993, S. 1006-1007). Um einer Schädigung der myokardialen Architektur durch Bradykardie und Überfüllung in der Diastole entgegenzuwirken, wurden alle Patienten postoperativ medikamentös positiv chronotrop mittels einer kontinuierlichen Gabe von Isoprenalin in einer Dosierung zwischen 0,2 und 0,4 mg/h unterstützt (52, 1995, S. 270; 93, 1975, S. 267). Trotz dieser auch inotropen Beeinflussung wäre eine Verbesserung der Korrelation zwischen den thorakalen Partialvolumina und dem Schlagvolumen zu erwarten gewesen, da die Denervation die Beziehung zwischen kardialer Vorlast und Kontraktilität im Sinne des Starling-Gesetzes vereinfacht. Aufgrund einer wohl zu multimodalen und komplexen Regulation des Volumenhaushaltes konnte diese Erwartung nicht erfüllt werden. Auch erscheinen die gemessenen Werte für GEDVI und ITBVI in Tab. 2 absolut gesehen als zu niedrig, wenn auch im Normbereich für nicht-transplantierte herzchirurgische Patienten (27, 1998, S. 1074). Grund für diese Annahme sind die bereits diskutierten endokrinen, neurologischen und neurohumoralen Veränderungen einerseits und die bekannte Vergrößerung der beiden Vorhöfe durch die modifizierte Operationstechnik nach Shumway, wodurch eine Erhöhung des GEDVI und ITBVI zu erwarten wäre (58, 1961, S. 196-202).

Es wurden in dieser Untersuchung aus wissenschaftlichen Gründen keine Messungen in die Auswertung miteinbezogen, zu deren Zeitpunkt die Patienten medikamentöse inotrope Unterstützung – abgesehen von Isoprenalin – erhielten, da die Beziehung zwischen kardialer Vorlast und dem Schlagvolumen hierdurch empfindlich gestört wird. Dennoch kann auf ein hämodynamisches Monitoring gerade bei katecholaminpflichtigen transplantierten Patienten nicht verzichtet werden, da eine verfehlte Volumentherapie wie bereits beschrieben fatale Folgen haben könnte. In diesem Kontext erscheint die Messung des GEDVI und ITBVI auch bei

herztransplantierten Patienten ein verlässliches und hilfreiches Instrument zur Optimierung der kardialen Vorlast zu sein.

Detailliertere Aussagen zur Nützlichkeit von GEDVI und ITBVI hätten sicher durch kontrollierte Manipulation am Volumenstatus der Patienten erzielt werden können. Aus den geschilderten Gründen war es jedoch nicht vertretbar, die Patienten einer Volumenbelastung auszusetzen, welche zu schwerwiegenden Komplikationen im weiteren Verlauf führen könnte. Zunächst ist es erforderlich, die bei Patienten nach aortokoronarer Bypassoperation nachgewiesene Korrelation zwischen GEDVI/ITBVI und Herzzeitvolumen (28, 1998, S. 4) auch bei herztransplantierten Patienten zweifelsfrei zu bestätigen. Da die Physiologie bzw. Pathophysiologie eines gesunden, aber transplantierten und denervierten Herzens auf der einen nicht mit derjenigen eines Herzens mit Koronarsklerose aber intakter Innervation auf der anderen Seite gleichgesetzt werden darf, können die Ergebnisse aus der Untersuchung mit den Patienten nach Bypass-Operation nicht automatisch übernommen werden.

Offensichtlich reduziert die TDD aufgrund einer hohen Reliabilität und deutlichen Minimierung der Invasivität (für die Bestimmung des GEDVI, ITBVI, SVI und  $HI_{TDFa}$  werden nur ein zentralvenöser und ein femoralarterieller Katheter benötigt) die Indikationen für einen PAK beim herztransplantierten Patienten deutlich. Lediglich in Fällen mit dringend erforderlichem Monitoring des pulmonalarteriellen Druckes – nicht des PCWP! – wie bei praeoperativ bekanntem therapierefraktärem pulmonalem Hypertonus oder einem sich postoperativ entwickelnden Rechtsherzversagen sollte der PAK weiterhin verwendet werden. In dieser Situation bietet sich zudem eine Kombination mit der TDD an, da hiermit eine Reihe weiterer klinischer Informationen und Parameter – als Beispiel sei die Messung der Rechtsherzvolumina und der rechtsventrikulären Ejektionsfraktion – gewonnen werden können. Auch die Indikation des PAK zur Bestimmung der gemischtvenösen Sauerstoffsättigung muss als äußerst kritisch angesehen werden, da Untersuchungen der zentralvenösen Sauerstoffsättigung eine nahezu identische Aussagekraft bescheinigten (84, 1992, S. 32-34). Darüber hinaus bietet sich als weitere gering invasive Alternative die Bestimmung des Serumspiegels von Laktat als Parameter zur Beurteilung der Sauerstoffschuld an, insbesondere seitdem diese Messung als Bedside-Test durchgeführt werden kann (29, 1997, S. 554).

Als Empfehlung aus diesen Betrachtungen kann ein zweistufiges Verfahren zum hämodynamischen Monitoring herztransplantierte Patienten aufgestellt werden: hierbei sollten Patienten mit unkompliziertem klinischen Verlauf mit Hilfe des GEDVI und ITBVI überwacht werden, während bei Patienten mit Komplikationen eine Kombination aus PAK und TDD sinnvoll erscheint.

Zusammenfassend bleibt festzustellen, dass die transpulmonale Thermo-Dye-Dilution mit der Möglichkeit zur Bestimmung der intrathorakalen Partialvolumina viele Vorteile gegenüber der pulmonalen Thermodilution bietet, auch bezüglich des schwierigen postoperativen Managements bei Patienten nach orthotoper Herztransplantation.

### 5.2.2 Kardiale Partialvolumina als Vorlastindikatoren

Zusätzlich zu den ausführlich besprochenen intrathorakalen Partialvolumina besteht bei paralleler Verwendung des COLD<sup>®</sup>-Systems und einem PAK die Möglichkeit zur Bestimmung kardialer Partialvolumina (vgl. Kap. 3.2.1.1). In dieser Untersuchung wurden RAEDVI, RVEDVI und LHEDVI bestimmt und einer Analyse unterzogen. In der Literatur konnten die kardialen Füllungsvolumina, speziell das RVEDVI, die Erwartungen als aussagekräftige Vorlastindikatoren nicht erfüllen. Wagner konnte in einer Studie an fünfundzwanzig Intensivpatienten mit unterschiedlichen Krankheitsmustern einen Korrelationskoeffizienten zwischen Veränderungen des RVEDVI und des SVI von 0,438 nachweisen (101, 1998, S. 1051). Lichtwarck-Aschoff konnte in einer tierexperimentellen Studie keinen statistischen Zusammenhang zwischen dem RVEDVI und dem Herzzeitvolumen ( $r = 0,21$ ) finden (56, 1996, S. 184). Als Gründe hierfür werden methodische Probleme aufgrund der geringen Erfahrung mit dieser Methode sowie der komplexen Beziehung zwischen rechtem und linken Ventrikel angegeben. Im Hinblick auf die Aussagekraft des LHEDVI konnten ermutigendere Ergebnisse gefunden werden: so berichtete Buhre 1999, dass Volumenveränderungen bei Patienten während aortokoronarer Bypassoperation durch ITBV und LHEDVI gut, durch die Füllungsdrücke ZVD und PCWP unzureichend wiedergegeben wurden (14, 1999, S. 16).

Die Ergebnisse bei den herztransplantierten Patienten konnten diese Resultate weitgehend bestätigen: die Rechtsherzvolumina RVEDVI und RAEDVI korrelierten nicht mit den Veränderungen des Schlagvolumens ( $r = 0,18$  für RVEDVI,  $r = 0,32$  für RAEDVI). Das LHEDVI hingegen zeigte eine signifikante Korrelation ( $r = 0,53$ ), diese

blieb jedoch hinter den Ergebnissen für das ITBVI und GEDVI zurück (Abb. 60 – 62). Da diese Parameter nur unter Zuhilfenahme eines PAK gewonnen werden können und offensichtlich keinen wesentlichen zusätzlichen klinischen Informationsgewinn besitzen, sollten sie wissenschaftlichen Zwecken vorbehalten bleiben. Hierdurch kann die Invasivität sowie die Kostenintensität des hämodynamischen Monitorings effektiv gesenkt werden.

### 5.2.3 Beurteilung der Leberfunktionsbestimmung mittels $CBI_{ICG}$ , $PDR_{ICG}$ und Laborparametern

In der klinischen Routine erfolgt die Einschätzung der Leberfunktion über die Bestimmung der Serumenzyme – zum Beispiel GOT, GPT, PCHE – sowie der Syntheseleistung und Ausscheidungskapazität in Form von Bilirubin und den Gerinnungsparametern Quick, PTT und INR. Diese Parameter besitzen eine Sensitivität von circa 90%, jedoch eine niedrige Spezifität, so dass Tests zur Bestimmung der quantitativen Leberfunktion hilfreich sein können, um Einschränkungen spezieller hepatozellulärer Partialfunktionen beurteilen zu können (51, 1990, S. 57). Die Bedeutung von ICG als Indikator zur Quantifizierung der Leberfunktion wurde erstmals von Hunton 1960 vorgestellt (39, 1960, S. 713) und von Leevy weiterentwickelt (53, 1963, S. 161; 54, 1967, S. 236). Paumgartner veröffentlichte 1975 eine Übersicht über pharmakologische und pharmakokinetische Eigenschaften im Tierversuch an gesunden Ratten (76, 1975, S. 26). Er konnte nachweisen, dass die Ausscheidung von ICG nicht mittels Metabolisierung, sondern im Rahmen von aktiven Transportmechanismen analog dem Bilirubin erfolgt. Dies konnte durch die Beobachtung bestätigt werden, dass die Elimination dosisabhängig ist und einer Michaelis-Menten-Kinetik unterliegt. Es folgten mehrere klinische Studien, die die Aussagekraft der ICG-Clearance bezüglich der Organfunktion sowie des Outcomes zu beurteilen versuchten. Pollack stellte bei 42 Intensivpatienten fest, dass sich im Vergleich verstorbener zu überlebenden Patienten kein Unterschied bezüglich der GOT, AP und Bilirubin ergab, jedoch ein signifikanter Unterschied der ICG-Clearance bestand; in dieser Studie wies kein überlebender Patient jemals eine  $PDR_{ICG}$  unter 6% auf (82, 1979, S. 853). Kholoussy konnte in seiner Untersuchung diese Beobachtungen weitgehend bestätigen und betonte, dass Leberenzyme zwar eine qualitative Aussage bezüglich der Organfunktion treffen können, jedoch kein Zusammenhang mit dem Outcome herzustellen ist. Hingegen fand sich bei der

$PDR_{ICG}$  zwischen überlebenden und verstorbenen Patienten mit 11,1 Prozent und 4,8 Prozent ein signifikanter Unterschied (47, 1984, S. 116).

Im Rahmen eines Einsatzes in der Lebertransplantation kam Wesslau zu dem Schluss, dass mit Hilfe der  $PDR_{ICG}$  funktionelle und morphologische Veränderungen des Organs erkannt werden, und somit die  $PDR_{ICG}$  als prognostischer Faktor vor der Organexplantation dienen könnte (106, 1994, S. 3). Diese These bestätigte Jalan, als er in der frühen postoperativen Phase nach Lebertransplantation eine enge Korrelation zwischen der Normalisierung der Prothrombinzeit und der  $CBI_{ICG}$  fand. Auch konnte eine Aussagekraft im Hinblick auf das Outcome gezeigt werden, da alle verstorbenen Patienten eine  $CBI_{ICG}$  unter 200 ml/min aufwiesen, während die überlebenden sämtlich darüber lagen (41, 1994, S. 198).

Mehrere Untersuchungen in jüngerer Zeit beschäftigten sich mit der Rolle der Splanchnikusperfusion, hepatischen Dysfunktionen im Rahmen einer Sepsis und den diagnostischen Möglichkeiten der ICG-Clearance in dieser Situation. Hierbei konnte im in vivo-Tiermodell eine frühzeitige hepatozelluläre Dysfunktion trotz gesteigerter Splanchnikusdurchblutung anhand einer signifikant verminderten ICG-Clearance festgestellt werden, obwohl es noch nicht zu einer hyperdynamen septischen Kreislagsituation gekommen war (102, 1991, S. 223; 103, 1995, S. 25). Kimura wies bei Patienten im septischen Schock ebenfalls eine Korrelation zwischen früh aufgetretener verminderter ICG-Clearance und Outcome nach, Laborparameter wie GOT und Bilirubin waren deutlich weniger sensitiv (48, 2001, S. 1161). Somit könnte die ICG-Clearance einer der am frühesten verwertbaren Prediktoren für die Entwicklung einer Sepsis sein. Am in vitro-Modell konnte zwar keine Aussage bezüglich der Leberfunktion in der Sepsis unter Verwendung von ICG oder Lidocain gefunden werden, jedoch dürfte dies mit den komplexen Abläufen in vivo – erwähnt sei das „systemic inflammatory response syndrome“ – begründbar sein (62, 1999, S. 470).

Bis dato existieren in der Literatur keine vergleichbaren Daten zur ICG-Clearance und hepatozellulären Funktion vor und nach Herztransplantation. Es ist jedoch bekannt, dass Patienten mit Indikation zur Herztransplantation aufgrund des chronischen Rechtsherzversagens bei pulmonaler Hypertonie mit Ausbildung einer Stauungsleber sowie des Vorwärtsversagens bei Linksherzinsuffizienz und konsekutiver Minderperfusion des Splanchnikusstromgebietes bereits praeoperativ häufig eine Einschränkung der Leberfunktion aufweisen. Einige Untersuchungen mit

Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz, die überbrückend mit einem linksventrikulären Unterstützungssystem (Novacor<sup>®</sup> bzw. Thoratec<sup>®</sup>) behandelt wurden, bestätigten dies und konnten darüberhinaus der Leberfunktion einen prognostischen Wert im Hinblick auf die Überlebensdauer zuordnen (85, 1998, S. 638; 86, 1997, S. 1049).

Die Ergebnisse dieser Untersuchung zeigten eine weitgehende Übereinstimmung mit den Daten der zitierten Literatur. Es bestand bereits präoperativ eine mäßige Einschränkung der Leberfunktion ( $\text{CBI}_{\text{ICG}} 473 \text{ ml/min/m}^2$ ,  $\text{PDR}_{\text{ICG}} 16,7 \%$ , Tab. 2). Postoperativ verschlechterte sich die ICG-Clearance bei allen Patienten signifikant weiter (Abb. 23, 24). Hiefür dürften mehrere Umstände verantwortlich sein: während der Transplantation besteht über einen längeren Zeitraum eine extrakorporale Zirkulation (EKZ) mit Hilfe der Herz-Lungen-Maschine, wodurch es zu einer intestinalen Minderperfusion kommen kann. Die Narkose wird während der EKZ mittels eines intravenös applizierten Sedativums fortgeführt, da die Lungen nicht beatmet werden; somit ist eine Beeinträchtigung der Leberfunktion als medikamentöse Nebenwirkung denkbar. Auch die Inhalationsnarkose während der Operationszeit ohne EKZ kommt als hepatotoxischer Faktor in Betracht (100, 2000, S. 958; 6, 1999, S. 614; 104, 1997, S. 893-894). Abhängig von der hämodynamischen Situation müssen die Patienten postoperativ potentiell einer Katecholamintherapie unterzogen werden, die wiederum zur Reduktion der Splanchnikusperfusion oder Verminderung der Sauerstoffausschöpfung im Splanchnikusgebiet führen kann; im Falle dieser Studie wurden 23 Patienten postoperativ intermittierend mit Suprarenin oder Dobutamin und drei mit Arterenol behandelt (98, 2000, S. 2341; 64, 2000, S. 1945). Ein weiterer Aspekt ist die postoperativ einsetzende hochdosierte immunsuppressive Therapie. In diesem Patientengut erfolgte die Immunsuppression durch die Gabe von Takrolimus zunächst intravenös über 24 bis 48 Stunden, anschließend oral in einer Dosierung von 0,1 bis 0,2 mg/kg/Tag. Es handelt sich bei Takrolimus um eine Substanz, die vornehmlich in der Leber über Cytochrom P450-3A4-Enzyme abgebaut und nahezu komplett über die Galle ausgeschieden wird (65, 1997, S. 242). Somit sind hepatozelluläre Dysfunktionen unter der Gabe dieses Medikaments nicht auszuschließen, wenn auch in der aktuellen Literatur keine eindeutigen Aussagen bezüglich der Hepatotoxizität zu finden sind.

Auffällig waren auch in diesen Untersuchungen die Unterschiede der ICG-Clearance zwischen überlebenden und verstorbenen Patienten (Abb. 43, 44, 68, 69). Tab. 6 zeigt die Maxima, Minima und Mittelwert der  $PDR_{ICG}$  und  $CBI_{ICG}$  in den beiden Gruppen. Hierbei fällt auf, dass zwar auch in der Gruppe der überlebenden Patienten eine hochgradige Einschränkung der  $PDR_{ICG}$  zu verzeichnen war ( $PDR_{ICG-Min}$  2,45%), jedoch das Minimum bei den verstorbenen Patienten noch deutlich darunter lag ( $PDR_{ICG}$  1,20%). Ansonsten lagen die überlebenden Patienten im Durchschnitt jedoch bei 12,3, die verstorbenen bei 5,36 Prozent. Diese Unterschiede bestätigen die Aussagen der bereits zitierten Literatur, wonach die ICG-Clearance wohl als prognostischer Faktor für das Outcome in der frühen postoperativen Phase dienen kann. Einschränkend muss nochmals erwähnt werden, dass es sich bei den vorliegenden Daten aufgrund der geringen Anzahl der verstorbenen Patienten um keine statistisch gesicherten Aussagen handelt.

Im Vergleich zu den Laborparametern als „Goldstandard“ in der Bestimmung der Leberfunktion konnte die ICG-Clearance durch die Entwicklung des Gesamt-Bilirubin, der GOT und GPT untermauert werden, auch hier konnte ein Unterschied zwischen überlebenden und verstorbenen Patienten gefunden werden. Auffallend war jedoch, dass die  $PDR_{ICG}$  bereits sechs Stunden postoperativ die deutlich schlechtere Leberfunktion bei den verstorbenen Patienten aufdecken konnte, während die Laborparameter diese Entwicklung erst 24 bis 48 Stunden postoperativ widerspiegeln (Abb. 63, 64, 65; Tab. 7). Hingegen zeigten die  $\gamma$ -GT und die PCHE als Syntheseparameter keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Gruppen (Abb. 66, 67). Die Gerinnungsparameter wurden nicht zur Beurteilung herangezogen, da die Patienten postoperativ heparinisiert wurden und somit eine Verfälschung der Werte nicht auszuschließen gewesen wäre.

Abschließend soll noch auf ein pharmakokinetisches Phänomen der ICG-Clearance eingegangen werden, das durchaus klinische Relevanz bei der Einschätzung der Leberfunktion besitzt. Wie beschrieben, konnte Paumgartner die Elimination des ICG im Sinne einer Michaelis-Menten-Kinetik nachweisen (76, 1975, S.26). Somit ist die Kapazität der ICG-Elimination unter der Gabe höherer Dosen oder der repetitiven Gabe kleinerer Einzeldosen von ICG in kurzen Zeitabständen bis zum Erreichen der Sättigung der Transportkanäle steigerbar. Um die maximale Eliminationskapazität bei lebergesunden Probanden zu erreichen, ist die Injektion von 5 bis 10 mg ICG pro kg Körpergewicht erforderlich (70, 1974, S. 597). Im Rahmen dieser Studie wurden pro

Messung 15 ml ICG-Lösung mit einer Konzentration von 2,5 mg/ml injiziert. Um valide Aussagen für die hämodynamischen Parameter zu erhalten, wurde die Messung innerhalb von 15 Minuten insgesamt drei Mal durchgeführt. Da die Halbwertszeit von ICG circa drei bis vier Minuten beträgt und eine Akkumulation des Farbstoffes im Blut auftrat, kam es zu einer jeweils höheren ICG-Clearance bei der zweiten und dritten Messung (Abb. 73 – 75). Dieser Summationseffekt wurde bereits von Goedje bei Patienten nach aortokoronarer Bypassoperation beschrieben (27, 1998, S. 1075) und konnte bei den herztransplantierten Patienten in gleicher Weise nachgewiesen werden. Als klinische Konsequenz ist daher zu beachten, dass bei Durchführung einer Mehrfachmessung mit ICG im Rahmen des hämodynamischen Monitorings nur die erste Messung der ICG-Clearance zur Beurteilung der Leberfunktion herangezogen werden sollte. Für die nächste Bestimmung der  $PDR_{ICG}$  oder  $CBI_{ICG}$  sollte ein Intervall von mindestens 30 Minuten eingehalten werden. Dies ist besonders wichtig bei Patienten mit bekannter hepatischer Dysfunktion, da in diesem Fall die maximale Transportkapazität schneller erreicht wird, die ICG-Halbwertszeit aber verlängert ist.

#### 5.2.4 Beurteilung weiterer Parameter, Alternativmethoden

Ein weiterer Parameter, mit großer klinischer Relevanz ist das extravaskuläre Lungenwasser EVLW. Wie in Kap. 3.2.1.1 erläutert, berechnet sich das EVLW aus der Differenz zwischen ITTV und ITBV und repräsentiert somit die gesamte Flüssigkeit, die sich extravaskulär im Thorax befindliche, sei es interstitiell oder pleural. Die Genauigkeit dieser Messung wurde anhand eines Vergleichs mit gravimetrischen Bestimmungen post mortem bewiesen (68, 1987, S. 74; 55, 1979, S. 252). In der Folge konnten klinische Studien die Verlässlichkeit dieser Methode zur Beurteilung eines Lungenödems weiter bestätigen und eine Überlegenheit sowohl im Vergleich zum PCWP als auch konventionellen Röntgenaufnahmen des Thorax aufweisen (88, 1983, S. 730; 4, 1982, S. 987). In dem Patientengut der herztransplantierten Patienten wurde das EVLW zwar keinem Vergleich mit anderen Methoden unterzogen, jedoch konnte der klinische Verlauf die Erkenntnisse bestätigen. So kam es direkt nach Beendigung der Operation – wohl bedingt durch die deutlich verbesserte Organfunktion als auch durch intensivmedizinische Maßnahmen – zu einem drastischen und statistisch signifikanten Rückgang des EVLWI. Im weiteren postoperativen Verlauf blieb das EVLWI konstant im



Normbereich, gegen Ende des Beobachtungszeitraumes ab 84 h postoperativ zeigte sich tendenziell jedoch ein leichter Anstieg (Abb. 18). Erklärbar dürfte diese Entwicklung mit der Selektion von Patienten mit komplikationsträchtigeren Verläufen sein, bei denen die eingeschränkte kardiale Funktion postoperativ zu einem „Rückwärtsversagen“ des linken Herzens führt. Auch im Hinblick auf den Vergleich zwischen verstorbenen und überlebenden Patienten zeigt sich konstant ein tendenzieller - wenn auch nicht statistisch signifikanter - Unterschied: sowohl prä- als auch postoperativ lagen die EVLWI-Werte der verstorbenen Patienten über denen der Überlebenden (Abb. 38). Aus diesen Beobachtungen kann die klinische Relevanz dieses Parameters abgeschätzt werden. Eine Studie von Mitchell verglich das Outcome von Intensivpatienten, deren Volumenhaushalt entweder über den PCWP oder das EVLW gesteuert wurden. Als wichtigste Ergebnisse ergaben sich in der EVLW-Gruppe eine ausgeglichene Flüssigkeitsbilanz, eine Verkürzung der Beatmungs- und Verweildauer auf der Intensivstation und hiermit verbunden eine deutliche Senkung der Behandlungskosten (69, 1992, S. 994-995).

Ein erst mit der Einführung der TDD geschaffener und in der Literatur bisher nicht beschriebener Parameter ist der kardiale Funktionsindex CFI. Er soll als Kontraktilitätsparameter eine Aussage über die Myokardfunktion erlauben. Physiologisch definiert ist die Kontraktilität des Myokards als Erhöhung der Kontraktionskraft vor allem durch die positiv inotrope Sympathikuswirkung bei gleichbleibendem enddiastolischem Füllungsvolumen mit Linksverlagerung und Versteilerung der Kurve der Unterstützungsmaxima (96, 1990, S. 105, Abb. 3-18). Der Verlauf dieser Kurven kann jedoch nur unter experimentellen Bedingungen ermittelt werden und steht somit in der Klinik nicht zur Verfügung. Als Kriterium für die Kontraktilität beim Herzen in situ wird als Standard daher die sogenannte maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit in der isovolumetrischen Anspannungsphase ( $dp/dt_{max}$ ) verwendet. Diese kann mittels Herzkatheter oder Pulskonturanalyse ermittelt werden (1, 1990, S. 497-498). Alle weiteren Parameter, wie zum Beispiel die Ejektionsfraktion, können die Kontraktilität nicht einwandfrei widerspiegeln, da sie zusätzlich von Vor- und Nachlast des Herzens beeinflusst werden. Der kardiale Funktionsindex nun ist „vorlastbereinigt“ als Quotient aus femoralarteriell bestimmten HZV und dem GEDV als Vorlast. Somit erhofft man sich bei stabiler Nachlast in Form eines konstanten systemischen Gefäßwiderstandes eine Aussagemöglichkeit zum Kontraktilitätsverhalten des Herzens beispielsweise

unter einer Katecholamintherapie. Im Falle der herztransplantierten Patienten konnte postoperativ ein deutlicher Anstieg des CFI festgestellt werden als Ausdruck der verbesserten Organfunktion unter unterstützender Therapie mit Isoprenalin und zum Teil Adrenalin oder Dobutamin. Jedoch erreichte er nie den definierten Normbereich und fiel im späten postoperativen Verlauf wieder ab, was wiederum durch den beschriebenen Selektionseffekt aufgetreten sein dürfte (Abb. 22). Interessant ist in diesem Zusammenhang die Beobachtung, dass die CFI-Werte der verstorbenen Patienten über den gesamten Beobachtungszeitraum unter denen der Überlebenden lagen, obwohl Vor- und Nachlast in Form von GEDVI, ITBVI und SVRI in beiden Gruppen konstant im Normbereich lagen (Abb. 35, 36, 42, 46). Lediglich der pulmonalarterielle Widerstand als isolierter Nachlastfaktor für das rechte Herz war in der Gruppe der verstorbenen Patienten konstant erhöht (Abb. 47). Aus diesen Beobachtungen kann vorsichtig vermutet werden, dass der CFI bei konstanten Vor- und Nachlastbedingungen ein am Bett des Patienten zu bestimmender Parameter ist, der eine Einschätzung der myokardialen Kontraktilität erlaubt. Um diese Vermutung zu validieren, sind jedoch klinische Studien notwendig, die den CFI beispielsweise mit der erwähnten  $dP/dt_{max}$  vergleichen.

Wie anfangs erwähnt, stehen als Alternativmethoden zur Zeit vor allem die gering-invasive Pulskonturanalyse, das TEE, die Bioimpedanz und die HZV-Bestimmung nach Fick zur Verfügung.

Bei der Pulskonturanalyse handelt es sich um eine Methode zur kontinuierlichen, gering-invasiven HZV-Bestimmung. Es wird hierbei über die Analyse der invasiv-arteriell aufgezeichneten Blutdruckkurve nach dem beat-to-beat-Prinzip das Schlagvolumen und daraus das HZV ermittelt, nachdem das Gerät mit einer femoralarteriellen Thermodilutionsmessung kalibriert wurde. Diskontinuierlich kann darüber hinaus mit Hilfe der femoralarteriellen Thermodilution und eines speziellen Algorithmus das ITBV(I), GEDV(I) und EVLW(I) gemessen werden. Auch eine Bestimmung der  $dP/dt_{max}$  für die Abschätzung der myokardialen Kontraktilität sowie des SVRI sind möglich. Erste Untersuchungsergebnisse sind äußerst vielversprechend (38, 2001, S. 32-55; 13, 1999, S. 437-440; 26, 1999, S. 2407-2412; 30, 1999, S. 1535).

Auch die TEE scheint eine verlässliche Methode für das cardiovaskuläre Monitoring zu sein, doch fehlen auch hier noch entsprechende Studien mit hohen Fallzahlen (59, 1999, S. 611). Außerdem handelt es sich um eine Methode mit hohem

technischen und zeitlichen Aufwand, hohen Anschaffungskosten sowie einer starken Untersucherabhängigkeit (42, 1997, S. 313-318).

Die beiden anderen Techniken, die Bioimpedanz sowie das Fick'sche Prinzip, erwiesen sich, wie bereits erwähnt, als nicht praktikabel und zum Teil auch nicht verlässlich genug, um sich als Standardverfahren im klinischen Alltag durchzusetzen und sind somit bis jetzt vor allem wissenschaftlichen Zwecken vorbehalten; das Ficksche Prinzip findet klinisch speziell in der Shuntdiagnostik in der Kinderkardiologie seine Anwendung (110, 1999, S. 21; 37, 1995, S.288).

Erwähnt sei auch die neue Generation der PAK mit der Möglichkeit zur kontinuierlichen HZV-Bestimmung mittels pulmonalarterieller Thermodilution über ein Heizelement. Hierbei wird das Blut an der Injektionsstelle erhitzt und eine der Kälte-dilution entsprechenden Temperaturkurve aufgezeichnet. Der große Vorteil wird hier in der kontinuierlichen HZV-Messung gesehen. Einige Untersuchungen zeigten jedoch deutliche Schwankungen speziell bei intraoperativen Messungen, die durch instabile Basistemperaturen im zentralen Gefäßsystem bedingt sein dürften. Darüber hinaus handelt es sich bei der HZV-Kalkulation um einen Mittelwert der letzten drei bis sechs Minuten, so dass plötzliche Veränderungen der Hämodynamik und des HZV erst nach zwölf Minuten erkannt werden (38, 2001, S. 71).

Abschließend lässt sich somit folgende Vorgehensweise zum hämodynamischen Monitoring bei Intensivpatienten empfehlen: als Standardmethode zur Überwachung des HZV und des Volumenhaushaltes bietet sich die gering-invasive Pulskonturanalyse an. Handelt es sich um einen Patienten mit Komplikationen wie Sepsis oder Multiorganversagen, können mittels der TDD mit dem COLD<sup>®</sup>-System weitere therapie-relevante Parameter gewonnen werden, vor allem bezüglich der Leberfunktion. Die TEE ist vor allem als additive Maßnahme zur Beurteilung der Herzfunktion und perioperativ bei herzchirurgischen Patienten sinnvoll. Der PAK sollte einer strengen Indikationsstellung unterworfen werden und nur bei Patienten mit schwerer pulmonalarterieller Hypertonie, welche beispielsweise mit Stickstoffmonoxyd behandelt werden, angewandt werden.

## 6. SCHLUSSFOLGERUNG

Aus der vorliegenden Studie resultierten die folgenden wesentlichen Ergebnisse bzw. Schlussfolgerungen:

1. Die gering invasive TDD ist auch bei Patienten vor und nach orthotoper Herztransplantation eine valide und reproduzierbare Methode zur Überwachung der Hämodynamik.
2. Die thorakalen Partialvolumina – vor allem GEDVI und ITBVI – erwiesen sich als Parameter zum Monitoring des Volumenhaushalts beziehungsweise der Volumen- und Katecholamintherapie den Füllungsdrücken ZVD und PCWP überlegen.
3. Die kardialen Partialvolumina RAEDVI, RHEDVI und RVEDVI, die nur mit Hilfe eines zusätzlichen PAK bestimmt werden können, zeigten sich als Vorlastindikatoren nicht ausreichend verlässlich.
4. Die Bestimmung der Leberfunktion mittels ICG-Clearance scheint bereits präoperativ ein aussagekräftiger Parameter bezüglich der Risikoabschätzung des Outcomes bei orthotoper Herztransplantation zu sein. Zur Bestätigung dieser These sind jedoch aufgrund der geringen Fallzahl der verstorbenen Patienten weitere, möglichst nach Kriterien der evidence-based medicine durchgeführte Studien erforderlich.

## 7. ZUSAMMENFASSUNG

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine prospektive Vergleichsstudie zwischen verschiedenen Alternativen des hämodynamischen Monitorings bei Patienten vor und nach orthotoper Herztransplantation. Es sollte hierbei untersucht werden, welches Verfahren - das konventionelle Monitoring mittels PAK mit Bestimmung von ZVD, PCWP und  $HZV_{TDFa}$  oder die TDD inklusive der Möglichkeit der Leberfunktionsbestimmung - bei der Überwachung und Steuerung des Volumenhaushaltes und der Herz-Kreislauf-Funktion Vor- bzw. Nachteile in Bezug auf Reliabilität, klinische Relevanz, Invasivität und Kosten-Nutzen-Verhältnis bringt. Hierzu wurden 40 Patienten vor und nach orthotoper Herztransplantation nach einem festen Messschema parallel mittels beider Methoden überwacht, sowie zusätzliche relevante Parameter zu den Messzeitpunkten exakt dokumentiert. Die erhobenen Daten wurden statistisch mit der Bland-Altman-Analyse, der linearen Regressionsanalyse, der Berechnung des Pearson'schen Korrelationskoeffizienten sowie dem Student's t-test aufgearbeitet.

Die Ergebnisse dieser Untersuchung bestätigten Ergebnisse früherer Studien, wonach die TDD mit der Bestimmung der intrathorakalen Partialvolumina deutliche Vorteile bei der Überwachung des Volumenstatus und Steuerung der Volumentherapie – insbesondere auch bei herzchirurgischen Intensivpatienten – im Vergleich zur Messung der Füllungsdrücke ZVD und PCWP aufweist. Auch die bei dieser Methode gleichzeitig durchführbare Bestimmung der Leberfunktion zeigte eine prädiktive Aussagekraft bezüglich des Outcomes der Patienten und war den üblichen Laborparametern zum Teil überlegen. Aufgrund dieser Resultate, der signifikant geringeren Invasivität und im klinischen Alltag guten Durchführbarkeit erweist sich die TDD als ein Verfahren, welches dem herkömmlichen hämodynamischen Monitoring mit dem PAK und den Alternativen wie TEE, der Bioimpedanzmessung oder dem Fickschen Prinzip überlegen ist.

## 8. ABBILDUNGEN, TABELLEN, ABKÜRZUNGEN

Seite

### 8.1 Abbildungen

- Abbildung 1: Pulmonalkatheter; aus: Kretz F. – J., Schäffer J., Eyrich K. Pulmonalarterienkatheter. In: Anästhesie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie. Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York 1996: 180 7
- Abbildung 2: Typische Kurvenformen bei der Platzierung des PAK; aus: Kretz F.–J., Schäffer J., Eyrich K. Pulmonalarterienkatheter. In: Anästhesie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie. Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York 1996, 2.Auflage, S. 181 7
- Abbildung 3: Thermodilutionskurve in der A. pulmonalis und der Aorta; aus: Hoefft A., Dilutionstechniken und Ficksches Prinzip. In: Monitoring in Anästhesie und Intensivmedizin, List W. F., Metzler H., Pasch T. (Hrsg.), Springer-Verlag Berlin – Heidelberg – New York, 1995, 1. Auflage, S. 270 8
- Abbildung 4: Rezirkulationseffekt bei der Thermodilution; aus: Hoefft A., Dilutionstechniken und Ficksches Prinzip. In: Monitoring in Anästhesie und Intensivmedizin, List W. F., Metzler H., Pasch T. (Hrsg.), Springer-Verlag Berlin – Heidelberg – New York, 1995, 1. Auflage, S. 271 9
- Abbildung 5: Typische Kurve bei korrekt platziertem ZVK aus: Larsen R., Anästhesie bei Herztransplantation. In: Anästhesie und Intensivmedizin in Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie. Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York 1995, 4. Auflage, S. 123 11
- Abbildung 6: Transitzeiten MTt und DSt; aus: Kompendium zum COLD-System-Anwendertreffen der Firma Pulsion Medical Systems, München, 1996, S. 6 15
- Abbildung 7: Typische Kurvenverläufe bei der  $TDD_{fa}$ ; aus: Kompendium zum COLD-System-Anwendertreffen der Firma Pulsion Medical Systems, München, 1996, S. 4 16

Abbildung 8: Strukturformel von Indocyaningrün; aus: Paumgartner G.: The handling of indocyanine green by the liver. Schweiz Med Wochenschr Suppl. 1 (1975) S. 5	17
Abbildung 9: Extinktionskurve von ICG; aus: Hoeft A., Dilutionstechniken und Ficksches Prinzip. In: Monitoring in Anästhesie und Intensivmedizin, List W. F., Metzler H., Pasch T. (Hrsg.), Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York, 1995, 1. Auflage, S. 279	18
Abbildung 10: Verdünnungskurve von ICG; aus: Kompendium zum COLD-System-Anwendertreffen der Firma Pulsion Medical Systems, München, 1996, S. 9	19
Abbildung 11: Monitor und Rechereinheit des COLD <sup>®</sup> -Systems; aus: Produktinformation zum COLD-System der Firma Pulsion Medical Systems, München, S. 4	21
Abbildung 12: Verlauf $HI_{TDfa}$	30
Abbildung 13: Verlauf $HI_{TDpa}$	30
Abbildung 14: Verlauf SVI	31
Abbildung 15: Verlauf GEDVI	31
Abbildung 16: Verlauf ITBVI	31
Abbildung 17: Verlauf TBVI	32
Abbildung 18: Verlauf EVLWI	32
Abbildung 19: Verlauf RHEDVI	33
Abbildung 20: Verlauf RAEDVI	33
Abbildung 21: Verlauf LHEDVI	33
Abbildung 22: Verlauf CFI	34
Abbildung 23: Verlauf CBI	34
Abbildung 24: Verlauf PDR	35
Abbildung 25: Verlauf HF	35
Abbildung 26: Verlauf PVRI	36
Abbildung 27: Verlauf SVRI	36
Abbildung 28: Verlauf PCWP	36
Abbildung 29: Verlauf ZVD	37
Abbildung 30: Verlauf PAP	37
Abbildung 31: Verlauf MAP	37
Abbildung 32: Überlebende vs. verstorbene Patienten für $HI_{TDpa}$	39

Abbildung 33: Überlebende vs. verstorbene Patienten für $HI_{TDfa}$	40
Abbildung 34: Überlebende vs. verstorbene Patienten für SVI	40
Abbildung 35: Überlebende vs. verstorbene Patienten für ITBVI	40
Abbildung 36: Überlebende vs. verstorbene Patienten für GEDVI	41
Abbildung 37: Überlebende vs. verstorbene Patienten für TBVI	41
Abbildung 38: Überlebende vs. verstorbene Patienten für EVLWI	41
Abbildung 39: Überlebende vs. verstorbene Patienten für RAEDVI	42
Abbildung 40: Überlebende vs. verstorbene Patienten für RHEDVI	42
Abbildung 41: Überlebende vs. verstorbene Patienten für LHEDVI	42
Abbildung 42: Überlebende vs. verstorbene Patienten für CFI	43
Abbildung 43: Überlebende vs. verstorbene Patienten für CBI	43
Abbildung 44: Überlebende vs. verstorbene Patienten für PDR	43
Abbildung 45: Überlebende vs. verstorbene Patienten für HF	44
Abbildung 46: Überlebende vs. verstorbene Patienten für SVRI	44
Abbildung 47: Überlebende vs. verstorbene Patienten für PVRI	44
Abbildung 48: Überlebende vs. verstorbene Patienten für PCWP	45
Abbildung 49: Überlebende vs. verstorbene Patienten für ZVD	45
Abbildung 50: Überlebende vs. verstorbene Patienten für MAP	45
Abbildung 51: Überlebende vs. verstorbene Patienten für PAP	46
Abbildung 52: Regressionsanalyse zwischen $HI_{TDfa}$ und $HI_{TDpa}$	47
Abbildung 53: Bland-Altman-Analyse zwischen $HI_{TDpa}$ und $HI_{TDfa}$	47
Abbildung 54: Regressionsanalyse zwischen SVI und GEDVI	49
Abbildung 55: Einzelregressionen zwischen SVI und GEDVI	49
Abbildung 56: Regressionsanalyse zwischen SVI und ITBVI	50
Abbildung 57: Einzelregressionen zwischen SVI und ITBVI	50
Abbildung 58: Regressionsanalyse zwischen SVI und PCWP	51
Abbildung 59: Regressionsanalyse zwischen SVI und ZVD	51
Abbildung 60: Regressionsanalyse zwischen SVI und RAEDVI	53
Abbildung 61: Regressionsanalyse zwischen SVI und RVEDVI	53
Abbildung 62: Regressionsanalyse zwischen SVI und LHEDVI	53
Abbildung 63: Überlebende vs. verstorbene Patienten für Bilirubin ges.	54
Abbildung 64: Überlebende vs. verstorbene Patienten für GOT	55
Abbildung 65: Überlebende vs. verstorbene Patienten für GPT	55
Abbildung 66: Überlebende vs. verstorbene Patienten für PCHE	55



Abbildung 67: Überlebende vs. verstorbene Patienten für $\gamma$ -GT	56
Abbildung 68: Überlebende vs. verstorbene Patienten für CBI	56
Abbildung 69: Überlebende vs. verstorbene Patienten für PDR	56
Abbildung 70: Vergleich 1. Messwert der PDR mit MW der 3 Einzelmessungen	58
Abbildung 71: Vergleich 1. Messwert der CBI mit MW der 3 Einzelmessungen	58
Abbildung 72: Vergleich der MW der drei konsekutiven Messungen der PDR	59

## 8.2 Tabellen

Tabelle 1: Übersicht über allgemeine Patientendaten	26
Tabelle 2: Wichtigsten Parameter im prae- und postoperativen Verlauf	28
Tabelle 3: SA und VK der Einzelmessungen zu jedem Messzeitpunkt	29
Tabelle 4: Korrelationskoeffizienten und Signifikanzniveau für Vorlastparameter und SVI	52
Tabelle 5: Übereinstimmung der Änderungen der Vorlastparameter und des SVI	52
Tabelle 6: Minima und Maxima der PDR und CBI bei Verstorbenen und Überlebenden	57
Tabelle 7: Minima und Maxima der GOT, GPT und Bilirubin bei Verstorbenen und Überlebenden	57

## 8.3 Abkürzungen

A.	Arteria
AKE	Aortenklappenersatz
AP	Alkalische Phosphatase
AT 3	Antithrombin III
avDO <sub>2</sub>	arteriovenöse Sauerstoffdifferenz
CB(I) <sub>ICG</sub>	Blutclearance(index) von Indocyaningrün
CFI	Cardiac Function Index
cm	Zentimeter
CMP	Kardiomyopathie
COLE	chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CRP	C-reaktives Protein
dil.	dilatativ
dl.	Deziliter

dP/dt <sub>max</sub>	maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit
DSt	Downslope-Zeit
EKZ	Extrakorporale Zirkulation
EVLW(I)	Extravaskuläres Lungenwasser(index)
F	French
FPIA	Fluorescence Polarization Immuno Assay
γ-GT	Gamma-Glutamyl-Transferase
GEDV(I)	Globales enddiastolisches Volumen(index)
GOT	Glutamat-Oxalat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
h	Stunden
Hst	Harnstoff
Hb	Hämoglobin
HF	Herzfrequenz
HI <sub>TDfa</sub>	femoralarterieller Thermodilutionsherzzeitvolumenindex
HI <sub>TDpa</sub>	pulmonalararterieller Thermodilutionsherzzeitvolumenindex
Hk	Hämatokrit
Hst	Harnstoff
HTX	Herztransplantation
HZV <sub>TD</sub>	Thermodilutionsherzzeitvolumen
HZV <sub>TDfa</sub>	femoralarterielles Thermodilutionsherzzeitvolumen
HZV <sub>TDpa</sub>	pulmonalararterielles Thermodilutionsherzzeitvolumen
ICG	Indocyaningrün
INR	international normalized ratio
isch.	ischämisch
ITBV(I)	intrathorakales Blutvolumen(index)
ITTV(I)	intrathorakales Thermovolumen(index)
K	Kalium
kg	Kilogramm
komp.	kompensiert
Krea	Kreatinin
LAP	linksatrialer Druck
LHEDV(I)	linksherzenddiastolisches Volumen(index)
LVEDP	linksventrikulär-enddiastolischer Druck

m <sup>2</sup>	Quadratmeter
MAP	mittlerer arterieller Druck
mg	Milligramm
min	Minute
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mmol	Millimol
MTt	Mean Transit time
MW	Mittelwert
µg	Mikrogramm
Na	Natrium
NIDDM	insulinunabhängiger Diabetes mellitus
nm	Nanometer
NTX	Nierentransplantation
O <sub>2</sub>	Sauerstoff
PAK	Pulmonalarterienkatheter = Swan-Ganz-Katheter
PAP	pulmonaler arterieller Druck
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PBV(I)	pulmonales Blutvolumen(index)
PCHE	Pseudocholinesterase
PCWP	pulmonalkapillärer Verschlussdruck
PDR <sub>ICG</sub>	Plasmaverschwinderate von ICG
PEEP	positiver endexpiratorischer Druck
po	postoperativ
PTT	partielle Thrombinzeit
PTT(I)	pulmonales Thermovolumen(index)
PVRI	pulmonaler Gefäßwiderstandsindex
RAEDV(I)	rechtsatrial-enddiastolisches Volumen(index)
RAM	Arbeitsspeicher eines Computers
RHEDV(I)	rechtsherz-enddiastolisches Volumen(index)
RR <sub>sys/dia</sub>	Blutdruck systolisch/diastolisch
RVEDVI	rechtsventrikulär-enddiastolisches Volumen(index)
s	Sekunde

SA	Standardabweichung
SVI	Schlagvolumen(index)
SaO <sub>2</sub>	arterielle Sauerstoffsättigung
SvO <sub>2</sub>	gemischtvenöse Sauerstoffsättigung
SVRI	systemischer Gefäßwiderstandsindex
TBV(I)	totales Blutvolumen(index)
TDD	Thermo-Dye-Dilution
TEE	transoesophageale Echokardiografie
TVT	tiefe Beinvenenthrombose
U	Units
V.	Vena
VK	Variationskoeffizient
$\dot{V}O_2$	Sauerstoffaufnahme
Z.n.	Zustand nach
ZVD	zentralvenöser Druck
ZVK	zentralvenöser Katheter

## 9. LITERATUR

- (1) Antoni H.: Funktionen des Herzens. In: Physiologie des Menschen, Schmidt R.F., Thews G. (Hrsg.). Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York, 1990: 461-504
- (2) Arfors K.-E., Malmberg P., Pavsek K.: Conservation of thermal indicator in lung circulation. *Cardiovascular Research* 5 (1971) 530-534
- (3) Baele P.L., McMichan J.C., Marsh H.M., Sill J.C., Southorn P.A.: Continuous monitoring of mixed venous oxygen saturation in critically ill patients. *Anesth Analg* 61(6) (1982) 513-517
- (4) Baudendiestel L., Shields J.B., Kaminski D.L.: Comparison of double indicator thermodilution measurements of extravascular lung water (EVLW) with radiographic estimation of lung water in trauma patients. *J Trauma* 22(12) (1982) 983-987
- (5) Benya R., Quintana J., Brundage B.: Adverse reactions to indocyanine green: a case report and a review of the literature. *Cathet Cardiovasc Diagn* 17(4) (1989) 231-233
- (6) Berghaus TM, Baron A., Geier A., Lamerz R., Paumgartner G.: Hepatotoxicity following desflurane anesthesia. *Hepatology* 29(2) (1999) 613-614
- (7) Bland J.M., Altman D.: Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 8 (1986) 307-310
- (8) Böck J., Lewis F.R.: Clinical relevance of lung water measurement with the thermal-dye dilution technique. In: *Fiberoptics in critical care monitoring*, Lewis F.R., Pfeiffer U.J. (Hrsg.), Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York, 1990, 1. Auflage, 164-180
- (9) Bock J.C., Barker W.C., Mockers R.C., Tranbaugh R.F., Lewis F.R.: Cardiac output measurement using femoral arterial thermodilution in patients. *J Crit Care* 4 (1989) 106-111

- (10) Braith R.W., Mills R.M., Wilcox C.S., Convertino V.A., Davis G.L., Limacher M.C., Wood C.E.: Fluid Homeostasis after Heart Transplantation: The Role of Cardiac Denervation. *J Heart Lung Transplant* 15 (1996) 872-880
- (11) Brower R., Wise R.A., Hassapoyannes C., Bromberger-Barnea B., Permutt S.: Effect of lung inflation on lung blood volume and pulmonary venous flow. *J Appl Physiol* 58 (1985) 954-963
- (12) Büch H.P., Rummel W.: Lokalanästhetika, Lokalanästhesie. In: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, Forth W., Henschler D., Rummel W., Starke K. (Hrsg.), BI-Wissenschaftsverlag Mannheim/Leipzig/Wien/Zürich, 1992, 6. Auflage, S. 225-231
- (13) Buhre W., Weyland A., Kazmaier S., Hanekop G.G., Barylaei N.M., Sydow M., Sonntag H.: Comparison of cardiac output assessed by pulse-contour analysis and thermodilution in patients undergoing minimally invasive direct coronary artery bypass grafting. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 13 (1999) 437-440
- (14) Buhre W., Weyland A., Schorn B., Scholz M., Kazmair S., Hoeft A., Sonntag H.: Changes in central venous pressure and pulmonary capillary wedge pressure do not indicate changes in right and left heart volume in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Eur J Anaesth* 16 (1999) 11-17
- (15) Carlile P.V., Beckett R.C., Gray B.A.: Relationship between CO and transit times for dye and thermal indicators in central circulation. *J Appl Physiol* 60 (1986) 1363-1369
- (16) Connors A.F., Castele R.J., Farhat N.Z., Tomashefski J.F.: Complications of right heart catheterization. *Chest* 88 (1985) 567-572
- (17) Connors A.F., Speroff T., Dawson N.V., Thomas C., Harrell F.E., Wagner D., Desbiens N., Goldman L., Wu A.W., Califf R.M., Fulkerson W.J., Vidaillet H., Broste S., Bellamy P., Lynn J., Knaus A.K.: The effectiveness of right heart catheterization in the initial care, of critically ill patients. *JAMA* 276 (1996) 889-897

- (18) Eisenberg P.R., Hansbrough J.R., Anderson D., Schuster D.P.: A prospective study of lung water measurements in an intensive care unit. *Am Rev Respir Dis* 136 (1987) 662-668
- (19) Ercolani G., Grazi G.L., Calliva R., Pierangeli F., Cescon M., Cavallari A., Mazziotti A.: The lidocaine (MEGX) test as an index of hepatic function: its clinical usefulness in liver surgery. *Surgery* 127(4) (2000) 464-471
- (20) Fang K., Krahmer R.L., Eypins E.B., Law W.R.: Starling resistor effects on pulmonary artery occlusion pressure in endotoxin shock provide inaccuracies in left ventricular compliance assessments. *Crit Care Med* 24(10) (1996) 1618-1625
- (21) Fegler G.: Measurement of cardiac output in anesthetized animals by a thermodilution method. *Quart J Exper Physiol* 39 (1954) 153-164
- (22) Ganz W., Swan H.J.: Measurement of blood flow by thermodilution. *Am J Cardiol* 29(2) (1972) 241-246
- (23) Gee M.H., Miller P.D., Stage A.F., Banchemo N.: Estimation of pulmonary extravascular fluid volume by use of thermodilution. *Fed Proc* 30 (1971) 379
- (24) Gershan J.A.: Effects of positive end-expiratory pressure on pulmonary capillary wedge pressure. *Heart Lung* 12 (1983) 143-148
- (25) Gnaegi A., Feihl F., Perret C.: Intensive care physicians' insufficient knowledge of right-heart catheterization at the bedside: time to act? *Crit Care Med* 25 (1997) 213-220
- (26) Gödje O., Hoeke K., Lichtwarck-Aschoff M., Faltlhauser A., Lamm P., Reichart B.: Continuous cardiac output by femoral arterial thermodilution calibrated pulse contour analysis: comparison with pulmonary arterial thermodilution. *Crit Care Med* 27 (1999) 2407-2412
- (27) Gödje O., Peyerl M., Seebauer T., Dewald O., Reichart B.: Reproducibility of double indicator dilution measurements of intrathoracic blood volume compartments, extravascular lung water, and liver function. *Chest* 113 (1998) 1070-1077

- (28) 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* 00 (1998) 1-8
- (29) Goedje O., Fuchs A., Dewald O., Fischlein T., Reichart B.: Stationsbezogenes Labor-Monitoring auf der Intensivstation – Blutgas-, Elektrolyt-, Glucose-, Hämoglobin- und Lactatbestimmungen mit dem CIBA-Corning 865 Analyse-System. *AINS* 32 (1997) 549-556
- (30) Goedje O., Thiel C., Lamm P., Reichenspurner H., Schmitz C., Schütz A., Reichart B.: Less invasive, continuous hemodynamic monitoring during minimally invasive coronary surgery. *Ann Thorac Surg* 68 (1999) 1532-1536
- (31) Gray B.A., Beckett R.C., Allison R.C., McCaffree D.R., Smith R.M., Sivak E.D., Carlile P.V. Jr.: Effect of edema and hemodynamic changes on extravascular thermal volume of the lung. *J Appl Physiol* 56 (1984) 878-890
- (32) Guyatt G.: A randomized control trial of right-heart catheterization in critically ill patients. Ontario Intensive Care Study Group. *J Intensive Care Med* 6 (1991) 91-95
- (33) Hamilton W.F., Moore J.W., Kinsmann J.M.: Studies on the circulation. *Am J Physiol* 99 (1932) 534-551
- (34) Hamilton W.F., Riley R.L., Attyah A.M., Courmand A., Fowell D.M., Himmelstein A., Noble R.P., Remington J.W., Richards D.W., Wheeler N.C., Witham A.C.: Comparison of the Fick and dye injection methods of measuring the cardiac output in man. *Am J Physiol* 153 (1948) 309
- (35) Harms V.: *Biomathematik, Statistik und Dokumentation: eine leicht verständliche Einführung nach dem Gegenstandskatalog für den 1. und 2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung. 7. überarbeitete Auflage*, Harms, Kiel-Mönkeberg: 1998
- (36) Haverich A., Dammenhayn L., Albes J., Ziemer G., Schmid C., Wahlers T., Schäfers H.J., Wagenbreth I., Borst H.G.: *Heart Transplantation: Intraoperative*



management, postoperative therapy and complications. *Thorac Cardiovasc Surg* 38 (1990) 280-284

- (37) Hoeft A.: Dilutionstechniken und Ficksches Prinzip. In: *Monitoring in Anästhesie und Intensivmedizin*, List W. F., Metzler H., Pasch T. (Hrsg.), Springer-Verlag Berlin – Heidelberg – New York, 1995, 1. Auflage, S. 250-291
  
- (38) Hoeke K.: Evaluierung einer gering invasiven kontinuierlichen Pulskontur-Methode zur Messung des Cardiac Output an herzchirurgischen Patienten. Dissertationsschrift, Technische Universität München, 2001
  
- (39) Hunton D.B., Bollmann J.L., Hoffmann H.N.: Studies of hepatic function with indocyanine green. *Gastroenterology* 39 (1960) 713
  
- (40) Iberti T.J., Fischer E.P., Leibowitz A.B., Panacek E.A., Silverstein J.H., Albertson T.E.: A multicenter study of physicians' knowledge of the pulmonary artery catheter. *JAMA* 264 (1990) 2928-2932
  
- (41) Jalan R., Plevris J.N., Jalan A.R., Finlayson N.D.C., Hayes P.C.: A pilot study of indocyanine green clearance as an early predictor of graft function. *Transplantation* 58(2) (1994) 196-200
  
- (42) Jalonen J.: Invasive hemodynamic monitoring: concepts and practical approaches. *Ann Med* 29 (1997) 313-318
  
- (43) Jansen J.R., Schreuder J.J., Settels J.J., Kloeck J.J., Versprille A.: An adequate strategy for the thermodilution technique in patients during mechanical ventilation. *Int Care Med* 16(7) (1990) 422-425
  
- (44) Jardin F., Bourdarias J.P.: Right heart catheterization at bedside: a critical review. *Int Care Med* 21 (1995) 291-295
  
- (45) Kaneko H., Otsuka Y., Katagiri M., Maeda T., Tsuchiya M., Tamura T., Takagi S., Shiba T.: Reassessment of monoethylglycinexylide as preoperative liver function test in a rat model of liver cirrhosis and man. *Clin Exp Med* 1(1) (2001) 19-26

- (46) Kearney T.J., Shabot M.M.: Pulmonary artery rupture associated with the Swan-Ganz catheter. *Chest* 108(5) (1995) 1349-1352
- (47) Kholoussy A.M., Pollack D., Matsumoto T.: Prognostic significance of indocyanine green clearance in critically ill patients. *Crit Care Med* 12 (1984) 115-116
- (48) Kimura S., Yoshioka T., Shibuya M., Sakano T., Tanaka R., Matsuyama A.: Indocyanine green elimination rate detects hepatocellular dysfunction early in septic shock and correlates with survival. *Crit Care Med* 29 (2001) 1159-1163
- (49) Kirton O.C., Varon A.J., Henry R.P., Civetta J.M.: Flow-directed, pulmonary artery catheter-induced pseudoaneurysm: Urgent diagnosis and endovascular obliteration. *Crit Care Med* 20(8) (1992) 1178-1180
- (50) Kuntz H.D., Meessen D., May B.: Hepatische Elimination von Indozyaningrün and Antipyrin bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen. *Med Welt* 33 (1982) 909-910
- (51) Kuntz H.D., Schregel W.: Indocyanine green : evaluation of liver function – application in intensive care medicine. In: *Fiberoptics in critical care monitoring*, Lewis F.R., Pfeiffer U.J. (Hrsg.), Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York, 1990, 1. Auflage, 57-62
- (52) Larsen R. Anästhesie bei Herztransplantation. In: *Anästhesie und Intensivmedizin in Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie*. Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York 1995:266-274
- (53) Leevy C.M., Bender J.: Physiology of dye extraction by the liver: comparative studies of sulfobromphtalein and indocyanine green. *Ann N Y Acad Sci* 111 (1963) 161
- (54) Leevy C.M., Smith F., Longueville J., Paumgartner G., Howard M.M.: Indocyanine green clearance as a test for hepatic function. *J Amer Med Ass* 200 (1967) 236
- (55) Lewis F.R., Elings V.B., Sturm J.A.: Bedside measurement of lung water. *J Surg Res* 27(4) (1979) 250-261

- (56) Lichtwarck-Aschoff M., Beale R., Pfeiffer U.J.: Central venous pressure, pulmonary artery occlusion pressure, intrathoracic blood volume and right ventricular end-diastolic volume as indicators of cardiac preload. *J Crit Care* 11(4) (1996) 180-188
- (57) Lichtwarck-Aschoff M., Zeravik J., Pfeiffer U.J.: Intrathoracic blood volume accurately reflects circulatory volume status in critically ill patients with mechanical ventilation. *Int Care Med* 18 (1992) 142-147
- (58) Lower R.R., Stofer R.C., Shumway N.E.: Homovital transplantation of the heart. *J Thorac Cardiovasc Surg* 41 (1961) 196-202
- (59) Madan A.K., UyBarreta V.V., Aliabadi-Wahle S., Jespersen R., Hartz R.S., Flint L.M., Steinberg S.M.: Esophageal doppler ultrasound monitor versus pulmonary artery catheter in the hemodynamic management of critically ill surgical patients. *J Trauma* 46 (1999) 611
- (60) Maki D.G., Stolz S.S., Wheeler S., Mermel L.A.: A prospective, randomized trial of gauze and two polyurethane dressings for site care of pulmonary artery catheters: implications for catheter management. *Crit Care Med* 22(11) (1994) 1729-1737
- (61) Maynard N.D., Bihari D.J., Dalton R.N., Beale R., Smithies M.N., Mason R.C.: Liver function and splanchnic ischemia in critically ill patients. *Chest* 111 (1997) 180-187
- (62) McKindley D.S., Chichester C., Raymond R.: Effect of endotoxin shock on the clearance of lidocaine and indocyanine green in the perfused rat liver. *Shock* 12(6) (1999) 468-472
- (63) McLuckie A., Murdoch I.A., Marsh M.J., Anderson D.: A comparison of pulmonary and femoral artery thermodilution cardiac indices in paediatric intensive care patients. *Acta Paediatr* 85 (1996) 336-338
- (64) Meier-Hellmann A., Sakka S.G., Reinhart K.: Catecholamines and splanchnic perfusion. *Schweiz Med Wochenschr* 130(50) (2000) 1942-1947

- (65) Meiser B.M., v. Scheidt W., Weis M.: Herztransplantation – State of the Art Today. *Herz* 22 (1997) 237-252
- (66) Mermel A.L., Maki D.G.: Infectious Complications of Swan-Ganz Pulmonary Artery Catheters. *Respir Crit Care Med* 194 (1994) 1020-1036
- (67) Mertes P.M., de Talancé N., Carreaux J.P., Pinelli G., Dopff C., Burtin P., Villemot J.P., Burlet C., Boulangé M.: Endocrine Response to Plasma Volume Expansion during the Early Postoperative Period in Heart Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 12 (1993) 1001-1008
- (68) Mihm F., Feeley T.W., Jamieson S.W.: Thermal dye double indicator dilution measurement of lung water in man: comparison with gravimetric measurements. *Thorax* 42 (1987) 72-76
- (69) Mitchell J.P., Schuller D., Calandrino F.S., Schuster D.P.: Improved outcome based on fluid management in critically ill patients requiring pulmonary artery catheter. *Am Rev Respir Dis* 145 (1992) 990-998
- (70) Moody F.G., Ridders L.F., Aldrete J.S.: Estimation of the functional reserve of human liver. *Ann Surg* 180(4) (1974) 592-598
- (71) Munro H.M., Wood C.E., Taylor B.L., Smith G.B.: Continuous invasive cardiac output monitoring – the Baxter/edwards Critical-Care Swan-Ganz IntelliCath and Vigilance system. *Clin Investive Care* 5 (1994) 52-55
- (72) Nelson L.D.: The new pulmonary artery catheters. *Crit Care Clin* 12 (1996) 795-818
- (73) Newman E.V., Merell M., Genecin A., Monge C., Milnor W.R., McKeever W.P.: The dye dilution method for describing the central circulation. *Circulation* 4 (1951) 735-746
- (74) Nishikawa T., Dohi S.: Errors in the measurement of cardiac output by thermodilution. *Can J Anaesth* 40 (1993) 142-153
- (75) Oellerich M., Armstrong V.W.: The MEGX test: a tool for the real-time assessment of hepatic function. *Ther Drug Monit* 23(2) (2001) 81-92

- (76) Paumgartner G.: The handling of indocyanine green by the liver. *Schweiz Med Wochenschr Suppl.* 1 (1975) 1-27
- (77) Pfeiffer U.J., Perker M., Zimmermann G.: Sensitivity of central venous pressure, pulmonary capillary wedge pressure, and intrathoracic blood volume as indicators for acute and chronic hypovolemia. In: *Fiberoptics in critical care monitoring*, Lewis F.R., Pfeiffer U.J. (Hrsg.), Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York, 1990, 1. Auflage, 25-31
- (78) Pfeiffer U.J., Zimmermann G.: Fehlermöglichkeiten und Grenzen der Lungenwasserbestimmung mit der Thermo-Dye-Technik. In: *Lungenwasserbestimmung II – Klinische Bedeutung. Beiträge zur Anästhesiologie und Intensivmedizin*. Bergmann H., Gilly H., Steinbereithner K. (Hrsg.), 6. Aufl., Vienna-Maudrich (1984) 81-104
- (79) Pfeiffer U.J.: Das intrathorakale Blutvolumen als hämodynamischer Leitparameter. In: *Anaesthesiologie und Intensivmedizin 214: Das intrathorakale Blutvolumen als hämodynamischer Leitparameter*, Bergmann H., Brückner J.B., Gemperle M., Henschel W.F., Mayrhofer O., Meßmer K., Peter K. (Hrsg.), Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York, 1990, 1. Auflage, S. 5-94
- (80) Pfeiffer UJ, Backus G, Blümel G et al. A Fiberoptics-Based System for Integrated Monitoring of Cardiac Output, Intrathoracic Blood Volume, Extravascular Lung Water, O<sub>2</sub> Saturation, and a-v Differences. In: *Practical Applications of Fiberoptics in Critical Care Monitoring*. Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York, 1990: 114-125
- (81) Polanyi M.L., Hehir M.R.: In vivo oximeter with fast dynamic response. *Rev Sci Instruments* 33 (1962) 1050
- (82) Pollack D.S., Sufian S., Matsumoto T.: Indocyanine green clearance in critically ill patients. *Surg Gynecol Obstet* 149(6) (1979) 852-854
- (83) Reinhart K., Radermacher P., Sprung C.L., Phelan D., Bakker J., Steltzer H.: PA catheterization – quo vadis? *Int Care Med* 23 (1997) 605-609

- (84) Reinhart K., Rudolph T., Kuhn J., Schäfer M., Hannemann L.: Zentral-venöse und gemischt-venöse O<sub>2</sub>-Sättigung im Vergleich bei kritisch Kranken. In: Kontinuierliche Überwachung der O<sub>2</sub>-Sättigung beim kritisch kranken Patienten, Schmucker P. (Hrsg.), Wissenschaftliche Verlagsabteilung Abbott GmbH, Wiesbaden, 1992, 1. Auflage, 28-36
- (85) Reinhartz O., Farrar D.J., Hershon J.H., Avery G.J., Haeusslein E.A., Hill J.D.: Importance of preoperative liver function as a predictor of survival in patients supported with Thoratec ventricular assist devices as a bridge to transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 116(4) (1998) 633-640
- (86) Roell W., Goedje O., Vetter H.O., Schmitz C., Dewald O., Reichart B.: Improvement of heart-, lung-, and liver-performance during mechanical circulatory support by the Novacor-system. *Eur J Cardiothorac Surg* 11(6) (1997) 1045-1051
- (87) Shippy C.R., Appel P.L., Shoemaker W.C.: Reliability of clinical monitoring to assess blood volume in critically ill patients. *Crit Care Med* 12 (1984) 107-112
- (88) Sibbald W.J., Warshawski F.J., Short A.K., Harris J., Lefcoe M.S., Holliday R.L.: Clinical studies of measuring extravascular lung water by the thermal dye technique in critically ill patients. *Chest* 83(5) (1983) 725-731
- (89) Slany J., Karnik R.: Komplikationen intensivmedizinischer Routineinterventionen. *Wien Klin Wochenschr* 106 (1994) 1-7
- (90) Stephenson J.L.: Theory of the measurement of blood flow by the dilution of an indicator. *Bull Math Biophys* 10 (1948) 117
- (91) Stewart G.N.: Researches on circulation time in organs and on influences which affect it. *Am J Physiol* 22 (1897) 159-183
- (92) Stewart G.N.: The pulmonary circulation time, the quantity of blood in the lungs and the output of the heart. *Am J Physiol* 58 (1921) 20-44
- (93) Stinson E.B., Caves P.K., Griep R.B., Griep R.B., Oyer P.E., Rider A.K., Shumway N.E.: Hemodynamic observations in the early postoperative period after human heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 69 (1975) 264-270

- (94) Swan H.J.C., Ganz W., Forrester J., Marcus H., Diamond G., Chonette D.: Catheterization of the heart in man with use of a flow-directed balloon-tipped catheter. *N Engl J Med* 283 (1970) 447-451
- (95) Testa R., Valente U., Cagliaris S., Giannini E., Fasoli A., Botta F., Dardano G., Lantieri P.B., Celle G.: Can the MEGX test and serum bile acids improve the prognostic ability of Child-Pugh's score in liver cirrhosis? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 11 (5) (1999) 559-563
- (96) Thews G., Vaupel P.: Herzfunktion. In: *Vegetative Physiologie*, Thews G., Vaupel P., Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York, 1990, 2. Auflage, 71-115
- (97) Thomas L.: Serumkonzentrationen von Pharmaka und ihre Bedeutung. In: Thomas L.: *Labor und Diagnose, Medizin*. Verlagsgesellschaft, 1995, 4. Auflage 1452-1453
- (98) Thoren A., Elam M., Ricksten S.E.: Differential effects of dopamine, dopexamine, and dobutamine on jejunal mucosal perfusion after cardiac surgery. *Crit Care Med* 28(7) (2000) 2338-2343
- (99) Tuman K.J., McCarthy R.J., Spiess B.D., DaValle M., Hompland S.J., Dabir R., Ivankovich A.D.: Effect of pulmonary artery catheterization on outcome in patients undergoing coronary artery surgery. *Anesthesiology* 70 (1989) 199-206
- (100) Turner G.B., O'Rourke D., Scott G.O., Beringer T.R.: Fatal hepatotoxicity after re-exposure to isoflurane: a case report and review of the literature. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 12(8) (2000) 955-999
- (101) Wagner J.G., Leatherman J.W.: Right ventricular end-diastolic volume as a predictor of the hemodynamic response to a fluid challenge. *Chest* 113 (1998) 1048-1054
- (102) Wang P., Ba Z.F., Chaudry I.H.: Hepatic extraction of indocyanine green is depressed early in sepsis despite increased hepatic blood flow and cardiac output. *Arch Surg* 126 (1991) 219-223

- (103)Wang P., Ba Z.F., Chaudry I.H.: Hepatocellular dysfunction occurs earlier than the onset of hyperdynamic circulation during sepsis. *Shock* 3(1) (1995) 21-26
- (104)Weitz J., Kienle P., Bohrer H., Hofmann W., Theilmann L., Otto G.: Fatal hepatic necrosis after isoflurane anaesthesia. *Anaesthesia* 52(9) (1997) 892-895
- (105)Wessel H.U., Paul M.H., James G.W., Grahn A.R.: Limitations of thermal dilution curves for cardiac output determinations. *J Appl Physiol* 30 (1971) 643-652
- (106)Wesslau C., Krüger R., May G.: Clinical investigations using indocyanine green clearance for evaluation of liver function in organ donors. *Transplantation* 5(1) (1994) 1-3
- (107)West J., Dollery C.: Distribution of blood flow and ventilation-perfusion ratio in the lung measured with radioactive CO<sub>2</sub>. *J Appl Physiol* 15 (1960) 405-410
- (108)Wolf S., Arend O., Schulte K., Reim M.: Severe anaphylactic reaction after indocyanine green fluorescence angiography. *Am J Ophthalmol* 114(5) (1992) 638-639
- (109)Yusuf S., Theodoropoulos S., Mathias C.J., Dhalla N., Wittes J., Mitchell A., Yacoub M.: Increased sensitivity of the denervated transplanted human heart to isoprenaline both before and after  $\beta$ -adrenergic blockade. *Circulation* 75 (1987) 696-704
- (110)Zacek P., Kunes P., Kobzova E., Dominik J.: Thoracic electrical bioimpedance versus thermodilution in patients post open-heart surgery. *Acta Medica* 42 (1999) 19-23
- (111)Zarins C.K., Virgilio R.W., Smith D.E., Peters R.M.: The Effect of Vascular Volume on Positive End-Expiratory Pressure-Induced Cardiac Output Depression and Wedge-Left Atrial Pressure Discrepancy. *J Surg Res* 23 (1977) 348-360
- (112)Zierler K.L.: Theoretical basis of indicator-dilution methods for measuring flow and volume. *Circ Res* Vol X (1962) 393-407



## 10. DANKSAGUNG

Ich möchte all denjenigen von ganzem Herzen danken, die durch ihre praktische, theoretische oder moralische Hilfe das Gelingen dieser Arbeit erst ermöglicht haben.

Mein ganz spezieller Dank gilt meinem Doktorvater Priv.-Doz. Dr. med. habil. U. J. Pfeiffer, der mit seiner exzellenten Fachkenntnis, seiner ihm ganz eigenen Motivationskunst und seiner herzlichen menschlichen Art und nicht zuletzt großer Geduld der Motor des Unternehmens „Doktorarbeit“ war.

Desweiteren möchte ich mich ganz herzlich bei Priv.-Doz. Dr. med. habil. O. Goedje bedanken, der mit seiner schier endlosen Energie und Enthusiasmus ein unersetzbarer Betreuer war.

Ein weiterer Dank gilt meinen Mitdoktoranden Kerstin Hoeke und Markus Peyerl, die mit ihrer tatkräftigen praktischen und moralischen Unterstützung zu Freunden wurden und einen großen Anteil am Gelingen der Arbeit haben.

Außerdem möchte ich mich bei allen Mitarbeitern der Firma Pulsion sowie den Ärzten, Pflegern und Schwestern auf der herzchirurgischen Intensivstation im Klinikum Großhadern bedanken, ohne deren Hilfe und Nachsicht speziell die praktische Ausführung der Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Nicht zuletzt geht mein aufrichtiger und tiefster Dank an meine Eltern, die mir auch in schwierigen Phasen immer mit endloser Geduld und seelischem Beistand geholfen haben, die Arbeit fertig zu stellen.