Die Acetylenauswaschmethode im Vergleich zum Fick'schen Prinzip und der Thermodilutionsmethode bei Patienten mit prä- oder postkapillarer pulmonaler Hypertonie

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Becker, Beate
aus Meschede

Gießen 2005

Aus der Medizinischen Klinik II
des Zentrums Innere Medizin

Leiter:
Prof. Dr. med. Werner Seeger
des Universitätsklinikums Giessen und Marburg GmbH,
Standort Giessen

Gutachter: Prof. Dr. Olschewski

Gutachter: Prof. Dr. Traupe

Tag der Disputation: 10.02.2006

Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbstständig, ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.

Beginne damit, das NÖTIGE zu tun.
Dann tue das MÖGLICHE
und plötzlich tust du das UNMÖGLICHE.

Franz von Assisi

1. **Abkürzungen**……..6
2. **Einleitung**……8
2.1. Das Herzzeitvolumen bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie
2.2. Prognostische Bedeutung des Herzzeitvolumens bei primärer pulmonaler Hypertonie……..……...……...10
2.3. Unterschiede zwischen prä- und postkapillarer pulmonaler Hypertonie……....10
2.4. Methoden zur Herzzeitvolumenbestimmung……..……11
2.5. Prinzip der Acetylenauswaschmethode……..12
3. **Methodik**…...……14
3.1. Patienten……...……...14
3.1.1. Übersicht...……14
3.1.2. Ein- und Ausschlusskriterien……14
3.1.3. Einverständniserklärung……....15
3.2. Messungen des Herzzeitvolumens……16
3.2.1. Fick'sches Prinzip……16
3.2.2. Thermodilutionsmethode……..16
3.2.3. Acetylenauswaschmethode……...17
3.3. Versuchsablauf……...18
3.3.1. Weitere Messgrößen……20
3.4. Statistische Auswertung……21
4. **Ergebnisse**……23
4.1. Anthropometrische Daten……23
4.2. Weitere Patientendaten……...……23
4.3. Spiroergometrische Parameter……25
4.3.1. Daten der Blutgasanalyse……..25
4.3.2. Daten der Spiroergometrie…..……..28
4.3.3. Errechnete Spirometriedaten……31
4.4. Hämodynamische Parameter……....34
4.4.1. Direkt gemessene Daten……....34
4.4.2. Errechnete hämodynamische Parameter……...38
4.4.3. Herzzeitvolumen……...39
4.4.4. Individuelle Verläufe des Herzzeitvolumens……41
4.4.5. Korrelationen zwischen den Verfahren zur Herzzeitvolumen- Messung…….45

5. Diskussion……..58
5.1. Methodenkritik……..58
5.1.1. Patienten……58
5.1.2. Spiroergometrie……59
5.1.3. Messmethoden zur Erfassung des Herzzeitvolumens……..……60
5.1.3.1.Fick'sches Prinzip……...…60
5.1.3.2.Thermodilutionsmethode……...…….60
5.1.3.3.Acetylenauswaschmethode…….....61
5.2. PVH/CTEPH- und PVH- Patienten im Vergleich……...…...61
5.2.1. Spiroergometrische Daten…….....61
5.2.2. Hämodynamische Daten……...63
5.3. Veränderungen unter Belastung……..64
5.3.1. Veränderungen in den spiroergometrischen Daten……...64
5.3.2. Veränderungen in den hämodynamischen Daten……..64
5.4. Die verschiedenen Methoden zur Herzzeitvolumenmessung im Vergleich……..65
5.4.1. Vergleich der Thermodilutionsmethode mit dem Fick'schen Prinzip……..65
5.4.2. Vergleich der Acetylenauswaschmethode mit dem Fick'schen Prinzip……...66
5.4.3. Vergleich der Acetylenauswaschmethode mit der Thermodilutionsmethode..68
6. Zusammenfassung……69
6.1. Summary……..……..70
7. Literaturliste……72
8. Danksagung……..77
9. Lebenslauf……78

1 Abkürzungen

$AaDO_2$	alveolo- arterielle Sauerstoffpartialdruckdifferenz
ANOVA	analysis of variance
art.	arteriell
$AVDO_2$	arteriovenöse Sauerstoffpartialdruckdifferenz
BE	Base excess, Basenüberschuss
CI	Cardiac Index, Herzindex
CMP	Kardiomyopathie
CO	cardiac output, Herzzeitvolumen
CTEPH	chronisch thrombembolische pulmonale Hypertonie
CVP	zentralvenöser Druck
dia	diastolisch
EKG	Elektrokardiogramm
Fa CO_2	alveolare CO_2- Fraktion
FE CO_2	mittlere exspiratorische CO_2- Konzentration
FEO_2	mittlere exspiratorische O2- Konzentration
FET CO_2	Fraction end tidal CO_2, endexspiratorische CO_2- Konzentration
FEV1	forciertes exspiratorisches Volumen in 1 Sekunde
Fick	Fick'sches Prinzip
Hb	Hämoglobinkonzentration
HF	Herzfrequenz
HZV	Herzzeitvolumen
max.	maximal
Min	Minuten
PAP mean	pulmonal-arterieller Mitteldruck
PAWP	pulmonal-arterieller Verschlussdruck
pCO_2	CO_2 Partialdruck
peak VO_2	maximale Sauerstoffaufnahme
$PETO_2$	endexspiratorischer O_2- Partialdruck
PH	pulmonale Hypertonie
pO_2	Sauerstoffpartialdruck
PPH	primäre pulmonale Hypertonie

PVH	pulmonal-venöse Hypertonie
PVR	pulmonaler Gefäßwiderstand
RR	Blutdruck
SO_2	Sauerstoffsättigung
S_vO_2	gemischt venöse Sättigung
SVR	systemischer Gefäßwiderstand
sys	systolisch
TD	Thermodilutionsmethode
tO_2	O_2- Gehalt
ven.	venös

2 Einleitung

Bei der pulmonalen Hypertonie (PH) handelt sich um ein schweres Krankheitsbild, das über die zunehmende Rechtsherzbelastung einen entscheidenden Einfluss auf die Prognose des betreffenden Patienten hat. Zu den wichtigsten prognostischen Faktoren zählt das Herzzeitvolumen (D'Alonzo '91)**,** welches außerdem einen wichtigen limitierenden Faktor für die Belastbarkeit darstellt. So stellt das HZV einen wichtigen Parameter für die Beurteilung des Krankheitsverlaufes ohne und mit Therapie dar.

Bei der Überwachung von Patienten mit PH stellt sich das Problem, dass der Lungenkreislauf der Diagnostik nicht so einfach zugänglich ist, wie der systemische Kreislauf. Um einen genauen Krankheitsstatus festzustellen ist daher eine invasive Maßnahme, die Rechtsherzkatheteruntersuchung, nötig. Diese ist für die Patienten belastend und auch mit einem gewissen Risiko verbunden. Daher ist man schon seit längerem auf der Suche nach nicht- invasiven Verfahren, die eine Abschätzung des HZVs erlauben. Der pulmonale Druck lässt sich mit der Echokardiographie relativ zuverlässig abschätzen. Das Problem dieser Methode liegt darin, dass mit ihr das HZV nicht zuverlässig bestimmt werden kann. Deshalb ist die Entwicklung weiterer Methoden zur nicht- invasiven Messung des HZVs bei Patienten mit PH sehr wünschenswert.

2.1 Das Herzzeitvolumen bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie

Durch den verminderten Gefäßdurchmesser und den erhöhten Druck in der Lungenstrombahn wird der rechte Ventrikel belastet und es kommt zu einem verminderten Herzzeitvolumen. Dies wird besonders unter Belastung deutlich (4), dann steigt der pulmonale Druck als eine Funktion des erhöhten Blutflusses, weil der PVR keine physiologische Absenkung erfährt. Allerdings kann man umgekehrt nicht einfach von einem verminderten Herzzeitvolumen auf den zugehörigen Lungendruck schließen, da das HZV auch den Zustand des Herzens widerspiegelt (4). Bei dem Vorliegen einer PH deutet dem entsprechend ein vermindertes HZV auf eine Rechtsherzinsuffizienz hin.

Zusammengefasst handelt es sich bei der Bestimmung des HZVs zwar nicht um einen Parameter anhand dessen man die Diagnose der pulmonalen Hypertonie stellen kann, aber als Verlaufsparameter lässt sich mit Hilfe des HZVs gut ein Progress der Erkrankung bzw. der Erfolg einer gezielten Therapie erkennen. Dabei spiegelt das HZV sowohl Veränderungen der Lungenstrombahn, wie auch des Herzens wider.

Außerdem konnte von Chomsky et al. gezeigt werden, dass bei der Auswahl von Kandidaten zur Herztransplantation ein reduziertes HZV ein besserer Marker für die Prognose des betreffenden Patienten ist, als die maximale Sauerstoffaufnahme, da letztere durch verschiedene nicht-kardiale Faktoren beeinflusst werden kann, wie Motivation, mangelndes Training oder Adipositas (5).

Das HZV sollte in regelmäßigen Abständen unter möglichst gleichen Bedingungen bestimmt werden. Ideal wäre auch die Integration der Herzzeitvolumenbestimmung in ein Belastungsprotokoll (z.B. der Spiroergometrie), wobei dann Veränderungen in Ruhe, unter Belastung und in der Erholungsphase erfasst werden könnten. Die praktische Umsetzung diese Vorhabens scheitert bisher zumeist an den zur Verfügung stehenden Methoden zur HZV- Bestimmung, die entweder zu invasiv, belastend oder zu zeitaufwändig sind, um in der Routinediagnostik eingesetzt zu werden.

2.2 Prognostische Bedeutung des Herzzeitvolumens bei primärer pulmonaler Hypertonie

Schon D'Alonzo et. al. stellte 1991 fest, dass es drei wichtige prognostische Faktoren für das Überleben von Patienten mit primärer pulmonaler Hypertonie gibt: den mittleren arteriellen Lungendruck, den mittleren rechtsatrialen Druck und den Herzindex, wobei sich letzterer direkt aus dem Herzzeitvolumen berechnet. Patienten mit einem Herzindex von unter 2,0 L/min/m^2 hatten eine mittlere Lebenserwartung von 17 Monaten, die mit einem Herzindex über 4,0 L/min/m^2 von 43 Monaten (8). Weitere Autoren bestätigen den prognostischen Wert des Herzindexes, und damit des HZVs, bei Patienten mit primärer PH (24, 30)

2.3 Unterschiede zwischen prä- und postkapillarer pulmonaler Hypertonie

Sowohl in der Ätiologie, Therapie als auch in dem pathologischen Korrelat der pulmonalen Hypertonie gibt es Unterschiede besonders zwischen prä- und postkapillar bedingten Formen (20). In der vorliegenden Studie haben wir Patienten miteinander verglichen, deren PH entweder durch Störungen auf der arteriellen (PPH/CTEPH-Gruppe) oder der venösen (PVH-Gruppe) Seite der Lungenstrombahn begründet ist. Der Erkrankung der PPH/CTEPH-Patienten liegt eine Rarefizierung der Gefäße bzw. des Gefäßdurchmessers im präkapillaren pulmonal vaskulären Abschnitt der Lungengefäße zugrunde. Bei der PPH ist dies durch einen Umbau der Gefäßwände begründet, dem „Remodeling", bei der CTEPH durch thrombembolische Verlegung einzelner Gefäße. Beides führt zu einer vermehrten Druckbelastung des rechten Herzens, da nur bei hohem Druck ausreichend viel Blut durch die Lunge zirkuliert.

Bei der pulmonal- venösen Hypertonie handelt es sich zunächst um eine passive Form der PH, bei der eine Linksherzinsuffizienz das Krankheitsgeschehen triggert. Dadurch kommt es zu einem Blutrückstau in die Lunge, so dass der pulmonalvenöse Druck, der Kapillardruck und schließlich auch der pulmonalarterielle Druck in der Lunge erhöht sind.

Beide Formen der PH haben ein erniedrigtes Herzzeitvolumen gemeinsam. Deshalb wäre es für beide Patientenkollektive erstrebenswert, wenn eine nicht- invasive Messmethode zur Bestimmung des HZVs zur Verfügung stände (s. a. 2.1).

Unser Ziel war es, herauszufinden, ob sich die unterschiedlichen Grunderkrankungen unserer Patienten mit dem daraus resultierendem Unterschied des Blutvolumens in der Lungenstrombahn auf die Messergebnisse der Acetylenauswaschmethode auswirken, oder

nicht. Besonderes Interesse an dieser Methode zur Bestimmung des HZVs lag von unserer Seite auch deshalb vor, weil für beide Kollektive, sowohl PPH/CTEPH- als auch PVH-Patienten, schon je eine Studie vorliegt, die eine gute Vergleichbarkeit zwischen Acetylenauswaschmethode, Thermodilutionsmethode und Messungen nach dem Fick'schen Prinzip aufzeigen (39, 12). Da aber bisher keine Studie vorliegt, in der beide Patientenkollektive direkt miteinander verglichen werden, haben wir die vorliegende Studie geplant und durchgeführt. Ziel dieser Studie war die Acetylenauswaschmethode für unser Patientenkollektiv in Ruhe und unter Belastung zu evaluieren.

2.4 Methoden zur Herzzeitvolumenbestimmung

Mittlerweile existiert eine ganze Reihe von verschiedenen Methoden zur Bestimmung des Herzzeitvolumens. Wirklich etabliert sind und breit eingesetzt werden davon allerdings nur die Bestimmung des HZVs nach dem Fick'schen Prinzip und die Thermodilutionsmethode. Beide Methoden sind invasiv und damit risikobehaftet. Deshalb ist man schon seit längerem auf der Suche nach einer nicht- invasiven Alternative, und es wurde eine große Anzahl von Methoden entwickelt: Doppler-Echokardiographie, Messung der Bioimpedanz, Analyse der arteriellen Pulswellenform, unterschiedliche Rückatmungsmethoden (z.B. mit Acetylen, CO_2). Das Problem dieser verschiedenen Methoden ist, dass sie zum Teil Untersucher abhängig sind, relativ große systematische Fehler aufweisen, recht neu sind oder bisher nur an kleinen oder sehr speziellen Patientengruppen untersucht wurden.

Ziel dieser Studie war es, die Acetylenauswaschmethode in ihrer „single breath" Variante hinsichtlich ihrer Zuverlässigkeit für die Beurteilung des HZVs bei Patienten mit PH zu untersuchen. Der Vorteil dieser Methode ist, dass sie schon recht lange im Gebrauch ist, und dass viele Studien gezeigt haben, dass man mit ihr vergleichbare Ergebnisse im Bezug auf das Fick'sche Prinzip und die Thermodilutionsmethode erzielen kann (9, 12, 14, 21, 27, 36, 39). Außerdem ist es durch technische Neuerungen gelungen, die Acetylenauswaschmethode weiter zu vereinfachen und für Patient und Anwender sicher zu gestalten (14). Eine besondere Herausforderung für die Methode stellt der Vergleich von Patienten mit vermindertem und solchen mit vergrößertem pulmonal kapillarem Blutvolumen dar. Daher sollten diese beiden Kollektive miteinander verglichen werden. Von hohem Interesse war nicht nur die hämodynamische Situation in Ruhe, sondern auch unter Belastung. Daher sollten die Messungen jeweils in Ruhe und während eines abgestuften Belastungstests erfolgen.

2.5 Prinzip der Acetylenauswaschmethode

Die Idee, das Herzzeitvolumen mittels inerter, löslicher Gase zu bestimmen, kam schon Anfang des 20. Jahrhunderts auf, und schon 1929 wurde zu diesem Zweck Acetylen verwendet (2). Für Acetylen spricht, dass es sich gut in Blut löst und gut die Kapillarschranke passiert. Wichtig dabei ist, dass es sich zum einen nicht zu gut löst, so dass es während der Exspiration noch nachweisbar ist, und zum anderen ist seine Löslichkeit groß genug, dass Konzentrationsunterschiede zwischen Ein- und Ausatemluft festgestellt werden können (2).

In der langen Entwicklungsgeschichte der Methode wurden auch andere Gase ausprobiert, vor allem weil Acetylen in höheren Konzentrationen toxisch und explosiv ist. Das Problem hierbei bestand darin ein Molekül zu finden, dass eine ähnliche Löslichkeit wie Acetylen aufweist, dabei aber nicht im Gewebe oder Blut metabolisiert wird. Da heute Acetylen in sehr niedrigen Konzentrationen verwendet werden kann, die Messmethoden sind hierfür mittlerweile fein genug, liegen keine Bedenken mehr hinsichtlich seiner Verwendung vor (21).

Durch Weiterentwicklung der Massenspektrometer konnte erreicht werden, dass für die Acetylenauswaschmethode ein tiefer Atemzug mit einem verlängertem Exspirium über wenige Sekunden ausreichend ist (9, 39). Dies hat die Methode deutlich vereinfacht, da vorher ein komplizierteres Atemmanöver mit längerem Atemanhalten erforderlich war (9), oder die Ausatemluft musste über mehrere Minuten in einem Douglassack gesammelt werden (11), was beides gerade unter Belastung schlecht durchführbar machte.

Die Acetylenauswaschmethode misst nicht direkt das Herzzeitvolumen, sondern den alveolaren Blutfluss, der unter normalen Bedingungen in etwa dem HZV entspricht. Dies geschieht, indem der Patient ein Gasgemisch einatmet (s. 3.2.3). In der Ausatemluft wird dann anhand der Konzentration eines unlöslichen Gases, in unserem Fall Methan, und der Konzentration des Acetylens der Acetylenanteil berechnet, der sich im Blut gelöst hat. Dank des bekannten Löslichkeitskoeffizienten von Acetylen kann dann daraus auf das Blutvolumen und letztlich auf das HZV geschlossen werden (9, 14, 21, 27).

Das dies Verfahren prinzipiell bei Gesunden (14, 36), und mit gewissen Abstrichen auch bei verschiedenen Patientenkollektiven (12, 21, 27, 39) funktioniert, konnte in der Vergangenheit gezeigt werden. Da allein schon vom theoretischen Hintergrund der Methode viele Störeinflüsse denkbar sind (s. a. 5.1.3.3), war es für uns von Interesse herauszufinden, inwieweit die Messmethode, so wie sie momentan ist, wirklich auf unser Kollektiv von PPH/CTEPH- und PVH-Patienten anwendbar ist. Aufgrund des systematischen Fehlers den wir gefunden haben (s. 5.4.3), schließen wir, dass die Acetylenauswaschmethode bei allen

Erkrankungen, die mit einem vergrößerten pulmonalen Blutvolumen einhergehen, nur mit Vorbehalt in ihrer jetzigen Form angewandt werden kann.

3 Methodik

Im Folgenden werden die Methoden erläutert, die wir zur Erhebung der Daten, die Grundlage der Studie sind, angewendet haben.

3.1 Patienten

3.1.1 Übersicht

Im Rahmen unserer Studie haben wir am Klinikum der Justus Liebig Universität Gießen zum einen Patienten aus der Kardiologischen Ambulanz im Zentrum für Innere Medizin (Direktor Prof. Tillmanns) und zum anderen Patienten aus der Ambulanz für Pulmonale Hypertonie im Zentrum für Innere Medizin, Klinik II (Direktor Prof. Seeger) untersucht, die sich zur Diagnostik oder Therapie in ambulanter Behandlung befanden. Dabei litten die Patienten aus der Kardiologischen Ambulanz durchgehend an einer pulmonal-venösen Hypertonie (PVH-Gruppe). Die Patienten aus der Ambulanz für Pulmonale Hypertonie litten an einer primären pulmonalen Hypertonie bzw. an einer chronisch thrombembolischen pulmonalen Hypertonie (PPH/CTEPH-Gruppe).

3.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Die Ein- und Ausschlusskriterien für die Patienten wurden so festgelegt (s. Tabelle 1a, b), dass als Einschlusskriterien die Hauptdiagnosen der einzelnen Patienten galten, nach denen sie auch auf eine der beiden Gruppen verteilt wurden.

präkapilläre pulmonale Hypertonie (PPH/CTEPH-Gruppe)	**pulmonal-venöse Hypertonie (PVH-Gruppe)**
Einschlusskriterien: – primäre pulmonale Hypertonie (PPH) – chronische thrombembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH)	Einschlusskriterien: – dilatative Kardiomyopathie – ischämische Kardiomyopathie – sonstige Kardiomyopathie

Tabelle 1a
Einschlusskriterien für die Studienteilnehmer

präkapilläre pulmonale Hypertonie (PPH/CTEPH-Gruppe)	**pulmonal-venöse Hypertonie (PVH-Gruppe)**
Ausschlusskriterien: a) Störungen des Bewegungsapparates b) mangelndes Sprachverständnis c) frische Thrombose d) schwere unbehandelte Herzrhythmusstörungen e) frischer Myokardinfarkt f) unkontrollierte systemische Hypertonie g) signifikante Atemwegs- und Lungenerkrankungen, ausgenommen pulmonale PH (s. Einschlusskriterien) h) schwere Niereninsuffizienz (Kreatinin >2,0 mg/dl) i) schwere Leberinsuffizienz	

Tabelle 1b
Ausschlusskriterien für die Studienteilnehmer

Die Ausschluss-Kriterien sind hier für beide Gruppen gleichermaßen aufgeführt, wobei diese so gewählt wurden, dass

a. die geplante Untersuchung möglichst reibungslos ablaufen konnte (s. Tab. 1 Punkt a, b),
b. für die Patienten das Risiko während der Untersuchung nicht unnötig hoch war (s. Tab 1 Punkt c-f)
c. keine zusätzlichen Erkrankungen einen Einfluss auf die Ergebnisse nehmen konnten (s. Tab. 1 Punkt g-i).

3.1.3 Einverständniserklärung

Die Patienten wurden über die durchzuführenden Untersuchungen aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis dazu. Alle Untersuchungen - bis auf die Bestimmung des Herzzeitvolumens mittels Acetylenauswaschmethode - wurden aus klinischen Gründen und nicht zu Studienzwecken durchgeführt. Für die Studie lag ein positives Votum der Ethikkommission Gießen vor.

3.2 Messungen des Herzzeitvolumens

3.2.1 Fick'sches Prinzip

Um das Herzzeitvolumen nach dem Fick'schen Prinzip bestimmen zu können, wurde zum einen arterielles bzw. kapillares Blut aus dem Ohr und zum anderen über den Einschwemmkatheter gemischt venöses Blut gewonnen. Außerdem wurde die Sauerstoffaufnahme spirometrisch bestimmt. So konnte das Herzzeitvolumen als Quotient der Sauerstoffaufnahme und der arteriovenösen Sauerstoffpartialdruckdifferenz (O_2-Aufnahme/ $AVDO_2$* 100) errechnet werden.

3.2.2 Thermodilutionsmethode

Bei der Thermodilutionsmethode handelt es sich um die so genannte Kälteverdünnungsmethode. Dabei wurde eine abgekühlte Kochsalzlösung über die proximale Öffnung des Einschwemmkatheters (Corodyn Dualtherm, B. Braun) in den rechten Vorhof injiziert. Diese vermischte sich mit dem dort befindlichen Blut und wurde vom Herzen weiter in die Lungenstrombahn gepumpt. Die genaue Temperatur der Kochsalzlösung wurde direkt an der proximalen Öffnung des Katheters über eine Messsonde bestimmt. Je nach Mischungsverhältnis von Blut und Kochsalzlösung konnte am distalen Ende des Einschwemmkatheters, das sich in einer Lungenarterie befand, dann eine Abkühlung des Blutes über eine weitere Messsonde wahrgenommen werden.
Das Herzzeitvolumen konnte dann ein angeschlossener Computer (Thermodilution, Cardiac output computer, B. Braun medicae) über die beiden im Katheter selbst bestimmten Temperaturen errechnen.

3.2.3 Acetylenauswaschmethode

Die Messung des Herzzeitvolumens mittels Acetylenauswaschmethode erforderte die kontrollierte Atmung durch ein Mundstück, das mit einem Analysegerät (Mvmax series 229D, Sensor Medics BV, Niederlande) verbunden war. Während der Atmung wurde eine geringe Menge Acetylen der Atemluft beigemischt, das dann vom zirkulierenden Blut der Lunge aufgenommen und mit ihm abtransportiert wurde. So konnte dieser Anteil Acetylen nicht mehr während des Atemmanövers zurück in die Alveolen diffundieren. Aus der Differenz des ein- und ausgeatmeten Acetylens konnte mit Hilfe des an das Analysegerät angeschlossenen Computers das jeweilige HZV berechnet werden (s. u.). Dabei korrelierte vom Messprinzip her das HZV mit der Größe dieser Differenz, und damit auch mit dem jeweiligen Blutfluss in der Lungenstrombahn.

Konkret sah das Vorgehen so aus, dass die Patienten während der Untersuchung Raumluft geatmet haben und nur zu den Zeitpunkten, wo die Acetylenauswaschmethode angewandt werden sollte, ein Gasgemisch mit 0,3% CO_2, 0,3% C_2H_2, 0,3% CH_4, 21% O_2, 78,1% N_2 über das Mundstück angeboten bekamen, wobei die Nasenlöcher durch eine Nasenklemme verschlossen waren. Nach ca. 2-3 Atemzügen erhielten die Patienten die Instruktion tief auszuatmen, dann sehr tief einzuatmen und über ca. 4 Sekunden mit einem konstanten Luftstrom auszuatmen, was zum einen an einer Flusskurve am Computerbildschirm kontrolliert werden konnte, und zum anderen für den Patienten an der Bewegung eines Ventils sichtbar war. Am Computer wurde dann der optimale Messbereich manuell bestimmt, d.h. der Bereich in dem die Flusskurve in etwa eine Gerade mit der Zeitachse bildete. Aus diesem Bereich ermittelte dann das Computerprogramm (VIPTRAC) das zugehörige Herzzeitvolumen.

3.3 Versuchsablauf

Der Versuchsablauf war für beide Patientengruppen gleich aufgebaut. Nach einer Vorbereitungsphase (s. Abbildung 1), folgte die eigentliche Testphase.

Vorbereitungsphase:

- Patient wird gebeten den Oberkörper freizumachen und auf dem Fahrradergometer Platz zu nehmen.
- Anbringen von EKG-Elektroden, einer Blutdruckmanschette und eines Fingerklips zur Überwachung der Sauerstoffsättigung im Blut
- Platzierung des Einschwemmkatheters entweder in eine Kubitalvene oder in eine Vena jugularis interna
- Einstellung des Ergometers auf die Größe des Patienten; diese Einstellung wird bis zum Ende der Untersuchung beibehalten
- detaillierte Erklärung des Untersuchungsablaufes, besonders wird dabei Wert auf das Atemmanöver für die CO-Messung mittels Acetylenauswaschmethode gelegt.
- kurzes Üben des Atemmanövers.

Testphase:

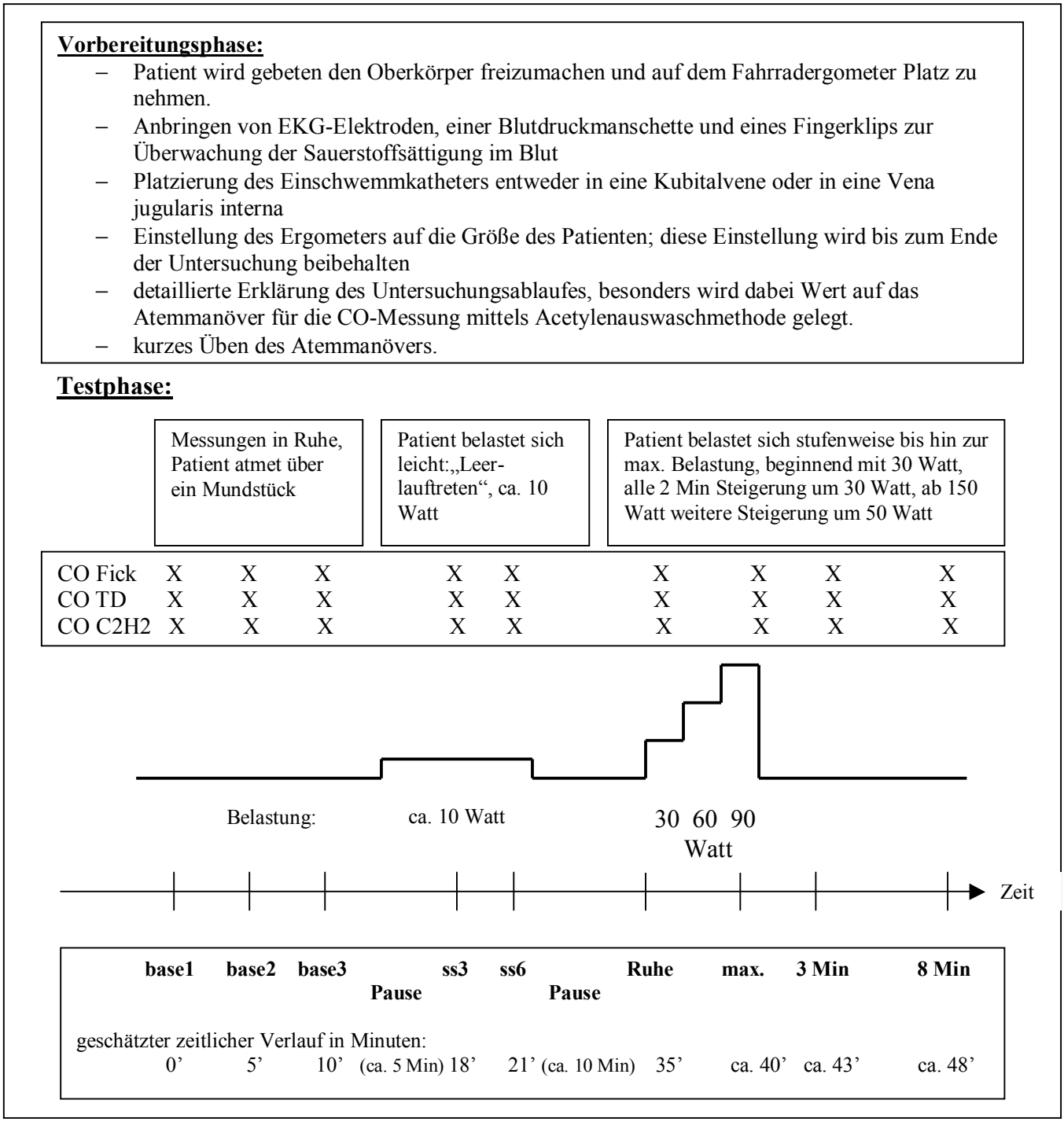


Abbildung 1
Versuchsablauf

Diese gliederte sich in drei Abschnitte: Die baseline- Messung zu Beginn, daran angeschlossen eine Phase mit leichter Belastung (ca. 10 Watt), zum Schluss der Ausbelastungstest. Zwischen diesen Abschnitten wurde jeweils eine Pause eingelegt damit

sich die Patienten zum einen nach der Belastung erholen konnten und zum anderen wurde die Zeit dafür genutzt, das weitere Procedere noch einmal zu erläutern.

Zu jedem Messzeitpunkt wurden zuerst die arteriellen und venösen Blutentnahmen für die Bestimmung des Herzzeitvolumens (HZV) nach Fick durchgeführt, dann erfolgte die Injektion der kalten Kochsalzlösung für die Thermodilutionsmethode und zum Schluss wurde mit dem Patienten das Atemmanöver für die Acetylenauswaschmethoden durchgeführt.

Während der baseline- Messung erfolgten drei dieser Messreihen in Ruhe (base 1-3). Unter leichter Belastung wurde nach drei und sechs Minuten gemessen (ss3, ss6).

Der Ausbelastungstest sah vor, dass zuerst noch einmal eine Messreihe in Ruhe durchgeführt wurde, bevor die eigentliche Belastung begann. Dann wurden die Patienten stufenweise belastet (s. Abbildung 1). Den Zeitpunkt der Ausbelastung legten die Patienten meist selber fest (subjektive Kriterien), was sie den Untersuchern durch ein vereinbartes Handzeichen mitteilten. Als subjektive Abbruchkriterien galten:

- allgemeine und/ oder periphere muskuläre Erschöpfung
- Bein-, Muskel- und Gelenkschmerzen
- Dyspnoe
- Angina pectoris
- Beschwerden durch das Mundstück
- Beschwerden durch unbequemes Sitzen auf dem Fahrradergometer
- Angst

Auch von Seiten der Untersucher konnte die Untersuchung abgebrochen werden beim Auftreten von Abbruchkriterien objektiver Art:

- systemischer Blutdruckanstieg über 230 mmHg systolisch und/ oder 115 mmHg diastolisch
- signifikante Ischämiezeichen im EKG
- komplexe Herzrhythmusstörungen

Zur Dokumentation von eventuellen Herzrhythmusstörungen und der Herzfrequenz wurde während des Ausbelastungstest ein 6-Kanal-EKG geschrieben. Nach dieser Ausbelastung schloss sich noch eine 8-minütige Erholungsphase an. Dabei wurde nach drei und acht Minuten erneut das Herzzeitvolumen mit allen drei Methoden bestimmt.

3.3.1 Weitere Messgrößen

Neben der Bestimmung des Herzzeitvolumens wurden zu den unter 3.3 genannten Zeitpunkten weitere Parameter direkt gemessen (s. Tabelle 2) oder ließen sich aus den gewonnenen Messdaten errechnen (s. Tabelle 3). Dabei war das Spirometer ein Teil des Analysegerätes, mit dem auch die Acetylenauswaschmethode durchgeführt wurde.

Parameter:	**Bestimmungsmethode:**
PAP mean (pulmonal- art. Mitteldruck)	Messung über den Einschwemmkatheter
PAWP (pulmonal- art. Verschlussdruck)	Messung über den Einschwemmkatheter
CVP (zentralvenöser Druck)	Messung über den Einschwemmkatheter
RR sys, RR dia	Blutdruckmonitoring
Herzfrequenz	EKG- Auswertung
art. pO_2 (art. Sauerstoffpartialdruck)	Blutgasanalyse
art. pCO_2 (art. CO_2-Partialdruck)	Blutgasanalyse
art. BE (art. Basenüberschuss)	Blutgasanalyse
art. SO_2 (art. Sauerstoffsättigung)	Blutgasanalyse
art. tO_2 (O_2-Gehalt)	Blutgasanalyse
ven. SO_2 (ven. Sauerstoffsättigung)	Blutgasanalyse
O_2-Aufnahme	Spirometer
Ventilation	Spirometer
Atemzugvolumen	Spirometer
FET CO_2 (endexspiratorische CO_2-Konzentration)	Spirometer
FE CO_2 (mittlere exspiratorische CO_2-Konzentration)	Spirometer
PET O_2 (endexspiratorische O_2-Konzentration)	Spirometer

Tabelle 2
Direkt gemessene Parameter

Parameter	**Berechnungsformel:**
mittlerer RR	(RR sys+ 2* RR dia)/ 3
PVR (pulmonaler Gefäßwiderstand)	(PAP mean- PAWP)/ HZV* 80
SVR (systemischer Gefäßwiderstand)	(mittlerer RR- CVP)/ HZV* 80
CI (Herzindex)	HZV/ Körperoberfläche
Atemfrequenz	Ventilation/ Atemzugvolumen
Fa CO_2 (alveolare CO_2-Fraktion)	100* art. pCO_2((Luftdruck-SVR*Körperoberfläche)
$AVDO_2$ (arteriovenöse Sauerstoffpartialdruckdifferenz)	art. tO_2- ven. tO_2
$AaDO_2$ (alveolar-arterielle Sauerstoffpartialdruckdifferenz)	PET O_2- art. pO_2
funktionelle alveolare Ventilation	FE CO_2/ FET CO_2* Ventilation
funktioneller Totraum	Atemzugvolumen* (1-(FE CO_2/ FET CO_2))

Tabelle 3
berechnete Parameter

3.4 Statistische Auswertung

Die erhobenen Daten wurden mit Hilfe des Computerprogramms „Microsoft Excel" statistisch ausgewertet. Wir errechneten lineare Regressionsanalysen, um die Frage einer Beziehung zwischen zwei untersuchten Größen zu analysieren. Die Nullhypothese H_0 für eine lineare Regressionsanalyse besagt, dass in der untersuchten Grundgesamtheit keine Beziehung zwischen den beiden untersuchten Größen besteht. Die Alternativhypothese besagt, dass eine Beziehung zwischen den untersuchten Größen vorliegt.

Das Ergebnis der linearen Regressionsanalyse besteht in der Angabe des Korrelations-koeffizienten und der Irrtumswahrscheinlichkeit. Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit $p< 0,05$ wurde die H_0- Hypothese verworfen und das Ergebnis als statistisch signifikant betrachtet.

Auch haben wir eine zweifaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung durchgeführt. Dabei wurden zum einen die Stichproben zu den verschiedenen Zeiten miteinander verglichen, zum anderen die beiden Gruppen (PPH/CTEPH- und PVH-Gruppe) miteinander verglichen. Die H_0-Hypothese bei beiden Vergleichen besagt, dass kein Unterschied zwischen den Messungen zu den einzelnen Zeitpunkten, bzw. zwischen den beiden Patientengruppen besteht. Die Alternativhypothese

dagegen geht von einem Unterschied aus. Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit $p< 0,05$ wurde die jeweilige H_0-Hypothese verworfen und das Ergebnis als statistisch signifikant betrachtet.

Des Weiteren haben wir mit einem Student-T-Test für paarige Stichproben die Erwartungswerte von zwei verbundenen, normalverteilten Stichproben miteinander verglichen. Für einen Student-T-Test für paarige Stichproben lautet die H_0-Hypothese, dass die Erwartungswerte der beiden Stichproben sich nicht unterscheiden. Die Alternativhypothese dagegen postuliert unterschiedliche Erwartungswerte für die beiden Stichproben. Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p< 0,05$ wurde die H_0-Hypothese abgelehnt und die Alternativhypothese angenommen.

4 Ergebnisse

4.1 Anthropometrische Daten

Tabelle 4 gibt einen Überblick über die von uns im Rahmen dieser Studie untersuchten Patienten.

		Mittelwert	Standabw.	Mittelwert	Standabw.	t- Test
		PPH/CTEPH	PPH/CTEPH	PVH	PVH	p
Anzahl		9		9		
Geschlecht	m/w	3/6		6/3		
Alter	Jahre	53	8	53	4	0,97
Größe	cm	170	10	173	10	0,50
Gewicht	kg	77,4	15,9	90,3	18,2	0,13
Körperoberfläche	m2	1,89	0,23	2,04	0,24	0,19

Tabelle 4
Anthropometrischen Daten der PPH/CTEPH- und der PVH-Gruppe. Angegeben sind jeweils die Mittelwerte und Standardabweichungen der einzelnen Gruppen und der p-Wert aus dem ungepaarten T-Test.

Von den anthropometrischen Daten (s. Tab. 4) her ist kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen auszumachen, da der T-Test immer deutlich über dem 5%-Niveau bleibt. Allerdings kann man sagen, dass die Gruppen in Alter und Größe deutlich besser übereinstimmen, als z.B. in Geschlecht und Gewicht.

4.2 weitere Patientendaten

Tabelle 5 enthält Angaben zur Hämoglobinkonzentraion und dem forcierten exspiratorischen Volumen der von uns untersuchten Patienten. Anhand des t-Testes lässt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ausmachen.

		Mittelwert	Standabw.	Mittelwert	Standabw.	t- Test
		PPH/CTEPH	PPH/CTEPH	PVH	PVH	p
Hb (g/100ml)	g/100ml	14,7	1,3	14,0	0,9	0,20
FEV1	l	2,48	0,59	2,97	0,85	0,18
FEV1	%Ist/Soll	82,7	9,5	91,0	14,8	0,17

Tabelle 5
Hämoglobinkonzentration und forciertes exspiratorisches Volumen der PPH/CTEPH- und der PVH-Gruppe. Angegeben sind jeweils die Mittelwerte und Standardabweichungen der einzelnen Gruppen und der p-Wert aus dem ungepaarten t-Test.

Wie sich innerhalb der einzelnen Gruppen die Hauptdiagnosen der einzelnen Patienten verteilen, kann man Tabelle 6 entnehmen.

Diagnosen	**Anzahl der Patienten**
PPH/CTEPH- Gruppe:	
– PPH	7
– CTEPH	2
PVH- Gruppe:	
– dilatative CMP	6
– ischämische CMP	3

Tabelle 6
Verteilung der einzelnen Diagnosen in den beiden Patientengruppen

Zu allen Patienten lagen echokardiografische Befunde vor. Tabelle 7 enthält daraus jeweils die pathologischen Befunde, die die Herzklappen und die Größe der Herzkammern betreffen.

	PPH/CTEPH-Patienten	**PVH-Patienten**
Mitralinsuffizienz I°	2	2
II°	1	2
III°	0	1
Trikuspidalinsuffizienz I°	2	1
II°	5	1
III°	0	1
Aorteninsuffizienz I°	0	1
Pulmonalinsuffizienz I°	1	0
II°	1	0
Linker Vorhof > 40mm	3	7
Linker Ventrikel enddiastolisch > 55mm	0	8
Rechter Ventrikel > 30mm	6	1

Tabelle 7
Echokardiografische Befunde, aufgeführt sind nur pathologische Befunde, die die Herzklappen und die Größe der Herzkammern betreffen.
Deutliche Unterschiede zwischen den Gruppen gibt es bezüglich der Ventrikelgrößen. So ist in der PPH/CTEPH-Gruppe zumeist der rechte Ventrikel deutlich vergrößert und der linke bei allen normal. In der PVH- Gruppe verhält es sich im Prinzip genau anders herum, wobei hierbei einem Patienten auch der rechte Ventrikel dilatiert ist.

Für den Ausbelastungstest waren verschiedene mögliche Abbruchkriterien festgelegt worden (s. S. 19). Die tatsächlichen Abbruchgründe unserer Patienten sind in Tabelle 8 zusammengefasst.

Abbruchkriterium :	**PPH/CTEPH**	**PVH**
allgemeine Erschöpfung	2	2
Periphere Erschöpfung	3	3
Dyspnoe	3	3
Schmerzen in den Beinen	1	1

Tabelle 8
Verteilung der Abbruchkriterien des Ausbelastungtest in den beiden Patientengruppen

Die maximale Leistung und die maximale Sauerstoffaufnahme der Patienten während des Ausbelastungstests sind in Tabelle 9 dargestellt. Anhand des t-Testes lässt sich kein Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen ausmachen.

		PPH/CTEPH	**PVH**	**t-Test**
Max. Leistung	**Watt**	**84 (39,6)**	**103 (66)**	**0,45**
peak VO_2	**% der Norm**	**44 (14)**	**41 (17)**	**0,7**

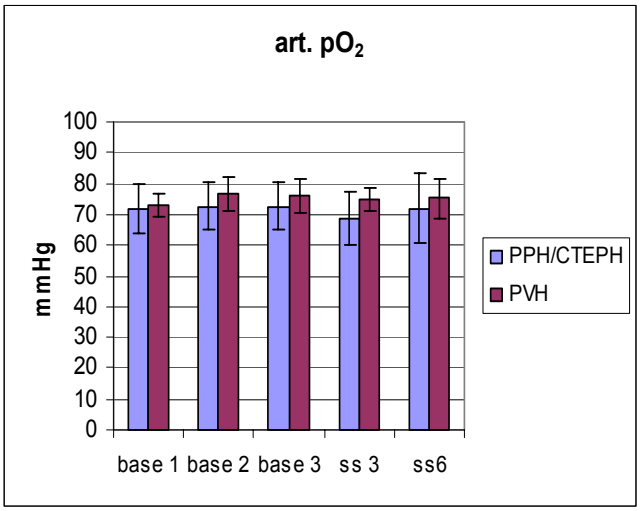
Tabelle 9
Maximale Leistung und maximale Sauerstoffaufnahme, die beim Ausbelastungstest erreicht wurde. Angegeben sind die Mittelwerte und in Klammern die Standardabweichungen der einzelnen Gruppen und der p-Wert aus dem ungepaarten t-Test.

4.3 Spiroergometrische Parameter

Um eine bessere Übersichtlichkeit zu erreichen, sind im Folgenden für jeden Parameter zwei Diagramme (a und b) abgebildet. Die Legenden beschreiben diese beiden Diagramme jeweils zusammen, da auch die statistische Auswertung gemeinsam erfolgt ist.

4.3.1 Daten der Blutgasanalyse

Mit Hilfe von Blutgasanalysen aus kapillar am Ohrläppchen gewonnenem arterialisierten Blut und zentralvenösem Blut aus dem Einschwemmkatheter abgenommen, wurden folgende Parameter bestimmt (s. Abbildung 2-7). Vergleiche zwischen den Gruppen und zwischen den dargestellten Messzeitpunkten werden in den Legenden zu den einzelnen Abbildungen näher beschrieben.



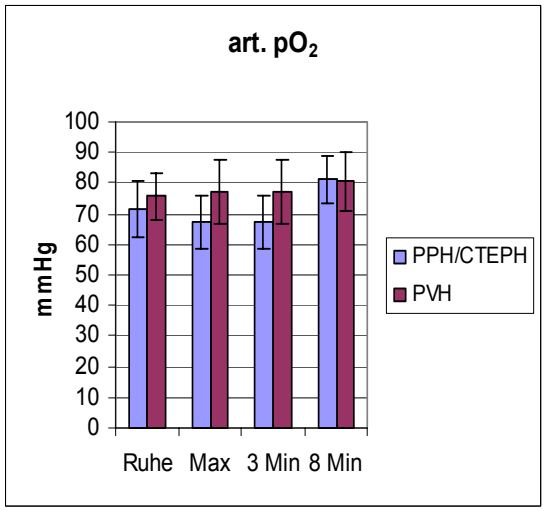
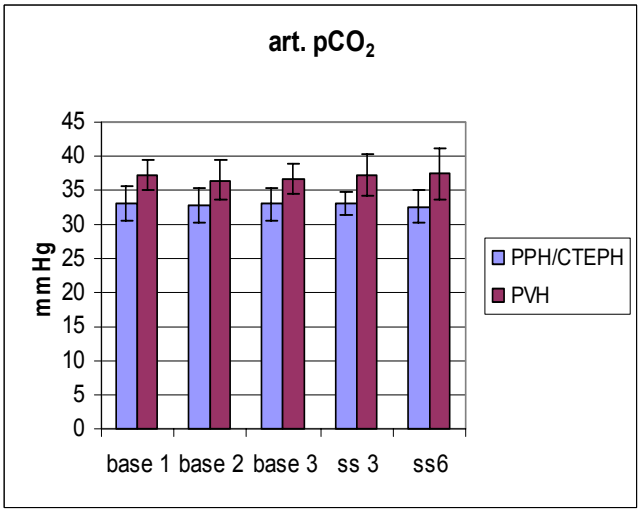


Abbildung 2 a **Abbildung 2 b**

Mittelwerte und Standardabweichungen des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks im zeitlichen Verlauf, a, steady state Untersuchungen in Ruhe (base 1-3) und bei leichter Belastung (ss 3-6), b, Ausbelastungstest.
Es fällt auf, dass die Sauerstoffpartialdrücke der PPH/CTEPH-Gruppe zu fast allen Zeitpunkten unter denen der PVH-Gruppe liegen (ANOVA p=0,0003).



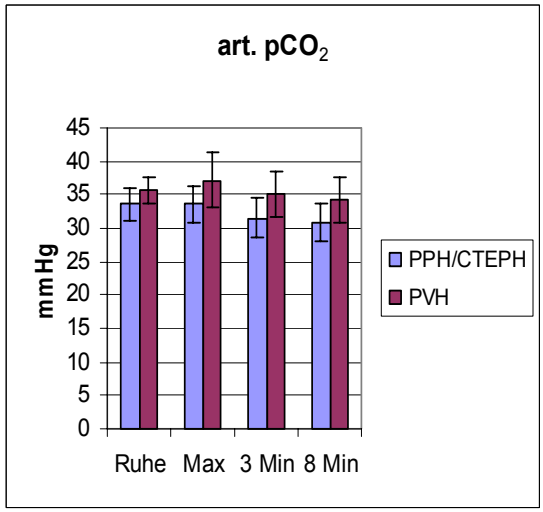
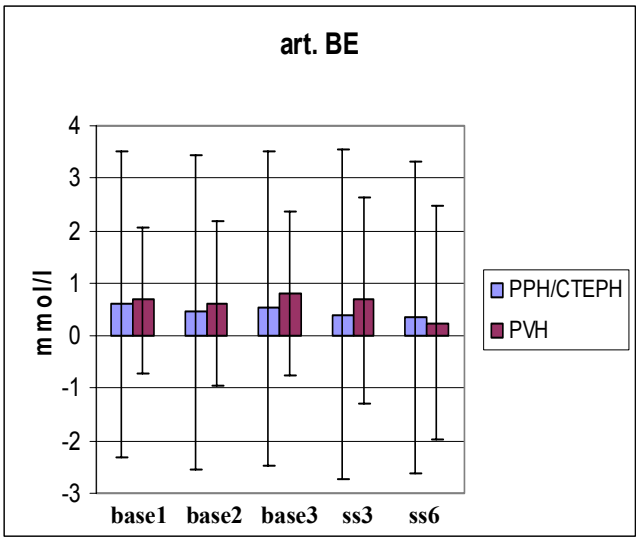


Abbildung 3 a **Abbildung 3 b**

Mittelwerte und Standardabweichungen des arteriellen CO_2-Partialdrucks im zeitlichen Verlauf, a, steady state Untersuchungen in Ruhe (base 1-3) und bei leichter Belastung (ss 3-6), b, Ausbelastungstest.
Es fällt auf, dass die CO_2-Partialdrücke der Patienten der PPH/CTEPH-Gruppe im Mittel unterhalb von denen aus der PVH-Gruppe liegen (ANOVA $p= 2*10^{-13}$).



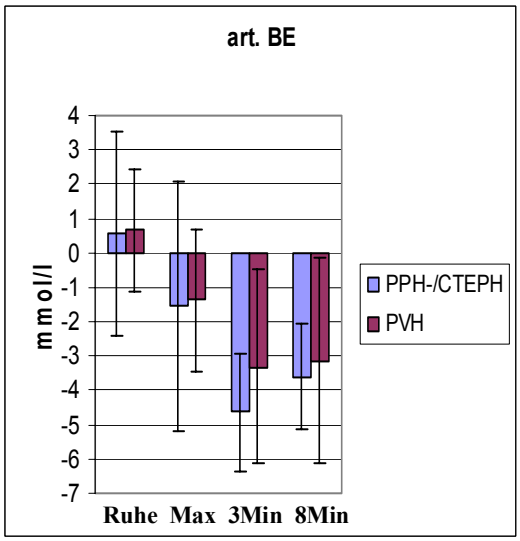
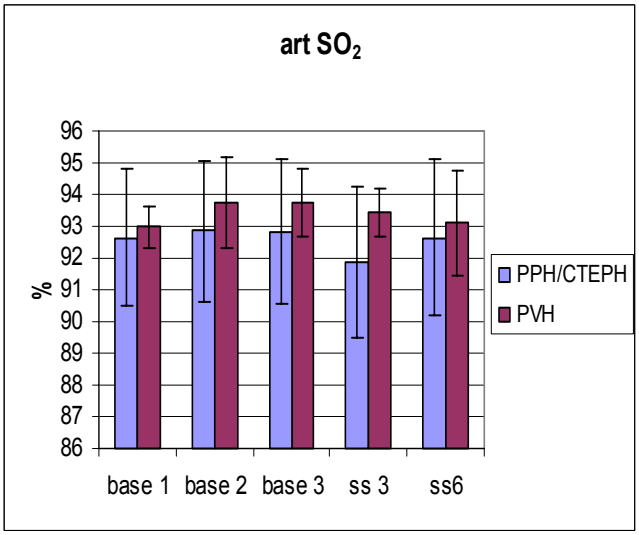


Abbildung 4 a **Abbildung 4 b**

Mittelwerte und Standardabweichungen des arteriellen Basenüberschusses im zeitlichen Verlauf, a, steady state Untersuchungen in Ruhe (base 1-3) und bei leichter Belastung (ss 3-6), b, Ausbelastungstest.
Es fällt auf, dass die Mittelwerte beider Gruppen in Ruhe (base 1-3) und unter leichter Belastung (ss 3-6) im positiven Bereich liegen. Unter max. Belastung (Max) werden die Werte negativ, wobei die tiefsten Werte erst drei Minuten nach Belastung erreicht werden (3 Min). Dies zeigt sich statistisch auch in einem signifikantem Unterschied zwischen den Zeitpunkten (ANOVA $p=6*10^{-8}$).



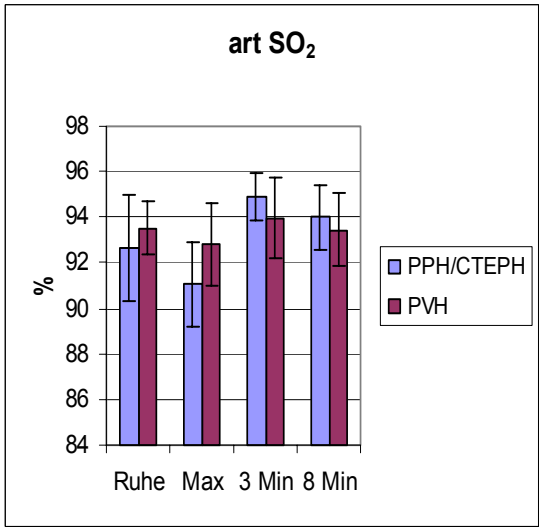


Abbildung 5 a **Abbildung 5 b**

Mittelwerte und Standardabweichungen der arteriellen Sauerstoffsättigung im zeitlichen Verlauf, a, steady state Untersuchungen in Ruhe (base 1-3) und bei leichter Belastung (ss 3-6), b, Ausbelastungstest.
Es fällt auf, dass die Sauerstoffsättigung bei den Patienten der PPH/CTEPH-Gruppe meist niedriger ist, als bei den PVH-Patienten (ANOVA p=0,015), bis auf die Erholungsphase (3 Min, 8 Min) nach maximaler Belastung. In beiden Gruppen sinkt unter maximaler Belastung (Max) die Sauerstoffsättigung ab.

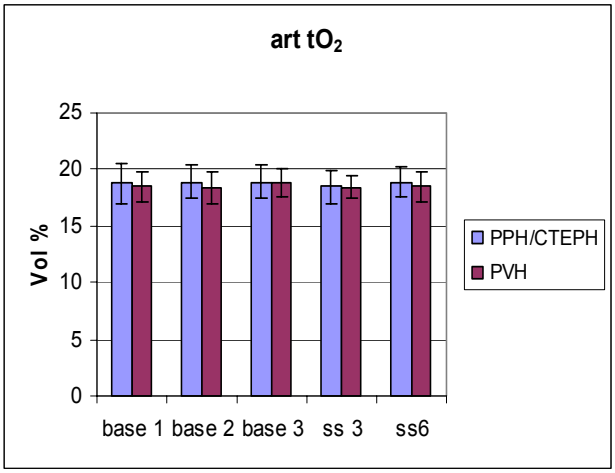


Abbildung 6 a

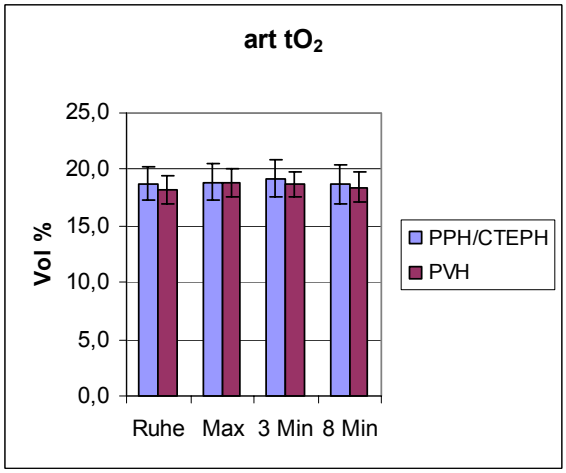


Abbildung 6 b

Mittelwerte und Standardabweichungen des arteriellen O_2- Gehalts im zeitlichen Verlauf, a, steady state Untersuchungen in Ruhe (base 1-3) und bei leichter Belastung (ss 3-6), b, Ausbelastungstest.

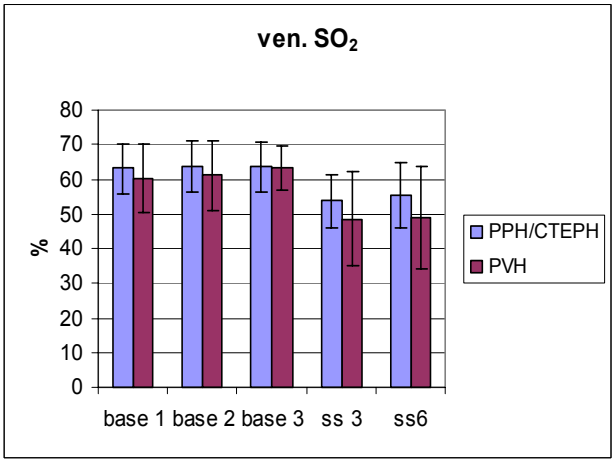


Abbildung 7 a

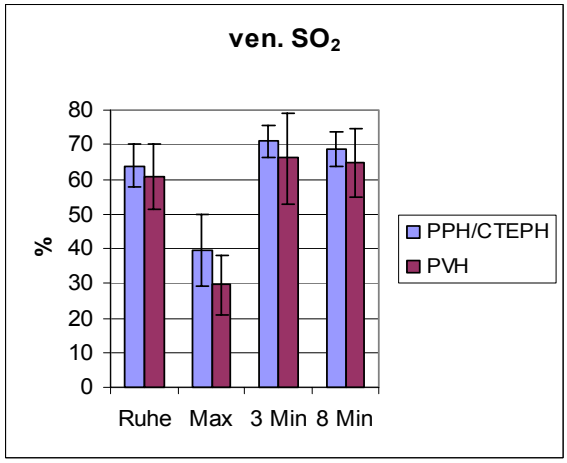


Abbildung 7 b

Mittelwerte und Standardabweichungen des venösen O_2-Gehalts im zeitlichen Verlauf, a, steady state Untersuchungen in Ruhe (base 1-3) und bei leichter Belastung (ss 3-6), b, Ausbelastungstest.
Es fällt auf, dass der venöse O_2-Gehalt der Patienten der PVH-Gruppe immer etwas niedriger ist, als in der PPH/CTEPH-Gruppe (ANOVA p=0,0043). Außerdem ist bei beiden Gruppen gleich, dass unter Belastung der venöse O_2- Gehalt stark absinkt, was sich statistisch in einem deutlichen Unterschied zwischen den einzelnen Zeitpunkten widerspiegelt (ANOVA $p=1*10^{-19}$).

4.3.2 Daten der Spiroergometrie

Mit Hilfe der Spiroergometrie konnten folgende Parameter bestimmt werden (s. Abbildung 8-12). Vergleiche zwischen den Gruppen und zwischen den dargestellten Messzeitpunkten werden in den Legenden zu den einzelnen Abbildungen näher beschrieben.

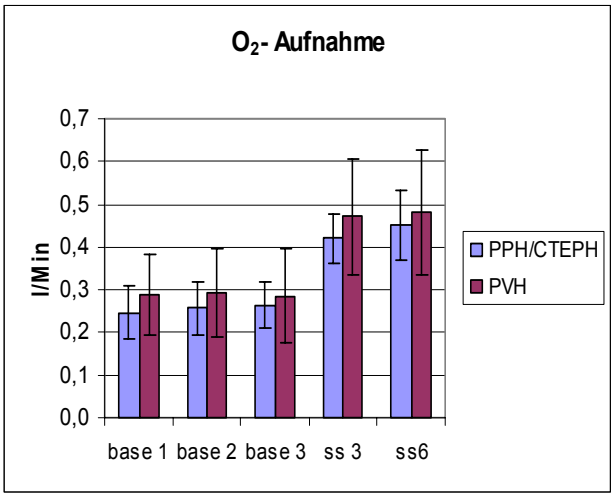


Abbildung 8 a

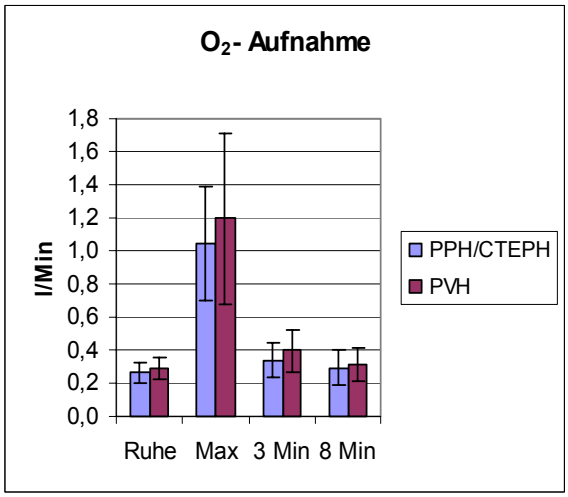


Abbildung 8 b

Mittelwerte und Standardabweichungen der Sauerstoffaufnahme im zeitlichen Verlauf, a, steady state Untersuchungen in Ruhe (base 1-3) und bei leichter Belastung (ss 3-6), b, Ausbelastungstest.
Es fällt auf, dass die Sauerstoffaufnahme der PVH- Patienten fast durchgehend etwas höher ist, als bei den PPH/CTEPH-Patienten, was statistisch allerdings nicht signifikant ist (ANOVA p=0,064).

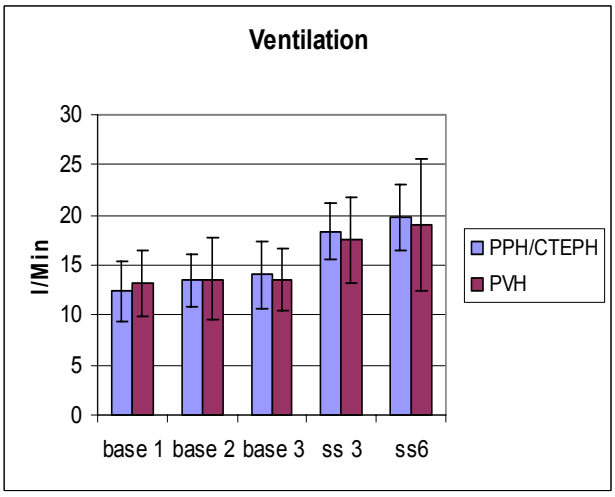


Abbildung 9 a

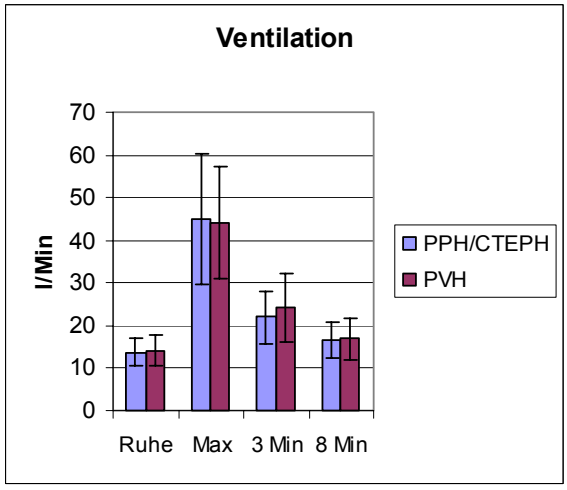
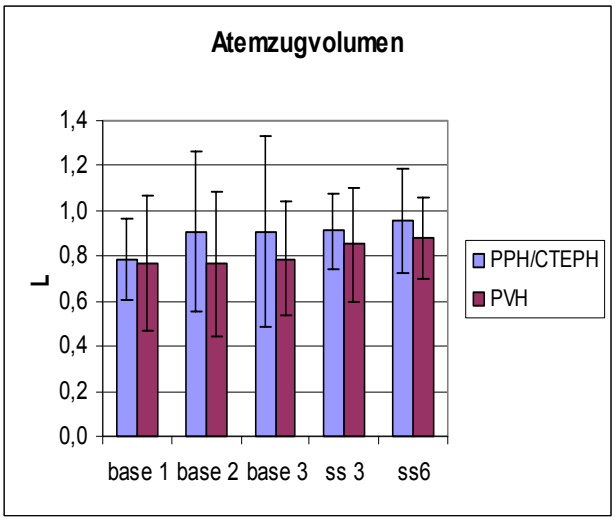


Abbildung 9 b

Mittelwerte und Standardabweichungen der Ventilation im zeitlichen Verlauf, a, steady state Untersuchungen in Ruhe (base 1-3) und bei leichter Belastung (ss 3-6), b, Ausbelastungstest.
Der Verlauf ist bei beiden Gruppen sehr ähnlich (ANOVA p=0,89). Bei beiden nimmt die Ventilation unter Belastung zu, was sich statistisch in einem signifikanten Unterschied zwischen den Zeitpunkten darstellt (ANOVA $p=7*10^{-36}$).



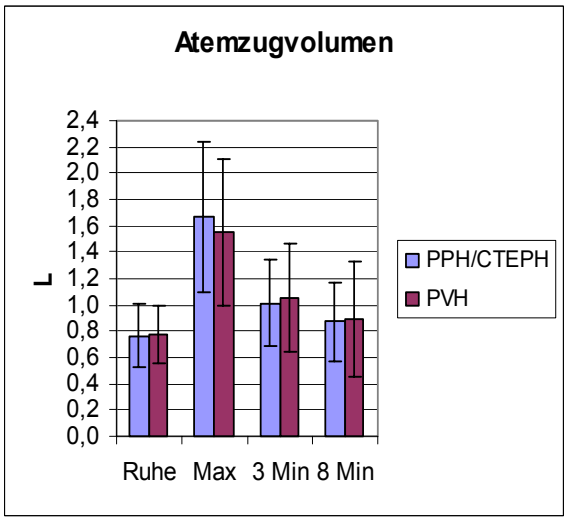
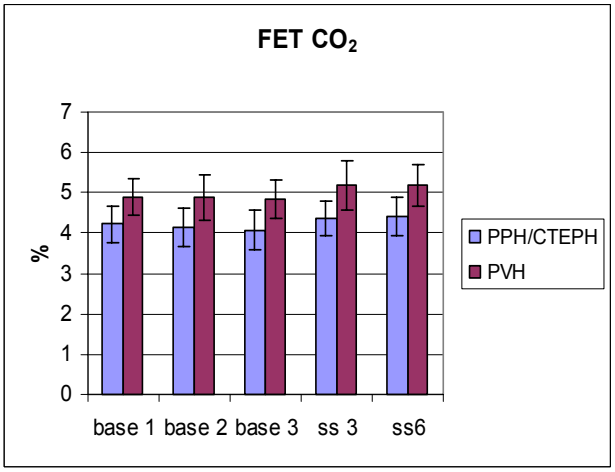


Abbildung 10 a **Abbildung 10 b**

Mittelwerte und Standardabweichungen des Atemzugvolumens im zeitlichen Verlauf, a, steady state Untersuchungen in Ruhe (base 1-3) und bei leichter Belastung (ss 3-6), b, Ausbelastungstest.
Bei beiden Gruppen ist das Atemzugvolumen unter maximaler Belastung deutlich erhöht, was sich statistisch in einem signifikanten Unterschied zwischen den Zeitpunkten darstellt (ANOVA $p=4*10^{-12}$).



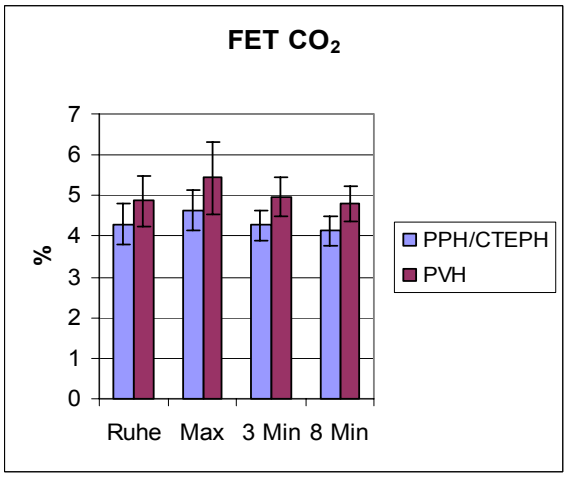


Abbildung 11 a **Abbildung 11 b**

Mittelwerte und Standardabweichungen der endexspiratorischen CO_2-Konzentration (FET CO_2), a, steady state Untersuchungen in Ruhe (base 1-3) und bei leichter Belastung (ss 3-6), b, Ausbelastungstest.
Es fällt auf, dass CO_2-Konzentrationen der PVH-Gruppe im Mittel über denen der PPH/CTEPH-Gruppe liegen (ANOVA $p=1*10^{-15}$). Außerdem steigt die FET CO_2 unter Belastung an, was sich statistisch in einem signifikanten Unterschied zwischen den Zeitpunkten darstellt (ANOVA p=0,013).

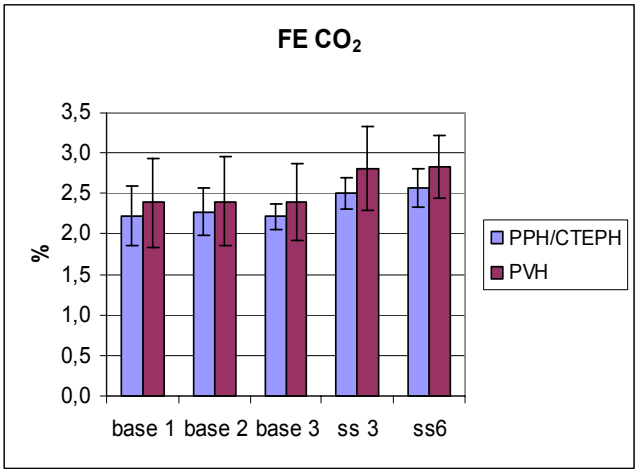


Abbildung 12 a

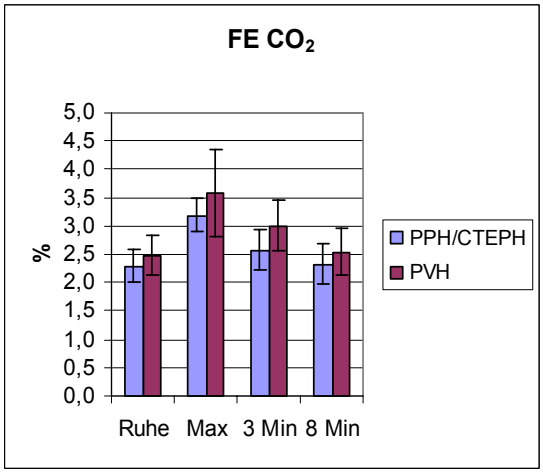


Abbildung 12 b

Mittelwerte und Standardabweichungen der mittleren exspiratorischen CO_2-Konzentration im zeitlichen Verlauf, a, steady state Untersuchungen in Ruhe (base 1-3) und bei leichter Belastung (ss 3-6), b, Ausbelastungstest.
Es fällt auf, dass die Patienten der PVH-Gruppe im Mittel höhere Werte haben, als die Patienten der PPH-Gruppe (ANOVA p=0,0002).

4.3.3 Errechnete Spirometriedaten

Mit Hilfe der gewonnenen Werte aus der Blutgasanalyse (s. 4.2.1) und aus der Spirometrie (s. 4.2.2) konnten folgende Parameter errechnet werden (s. Abbildung 13-18). Die einzelnen Berechnungsformeln sind in Tabelle 3 aufgeführt (s. 3.3.1). Vergleiche zwischen den Gruppen und zwischen den dargestellten Messzeitpunkten werden in den Legenden zu den einzelnen Abbildungen näher beschrieben.

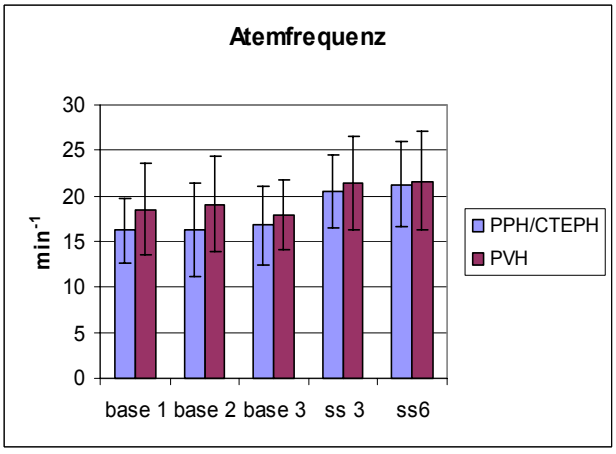


Abbildung 13 a

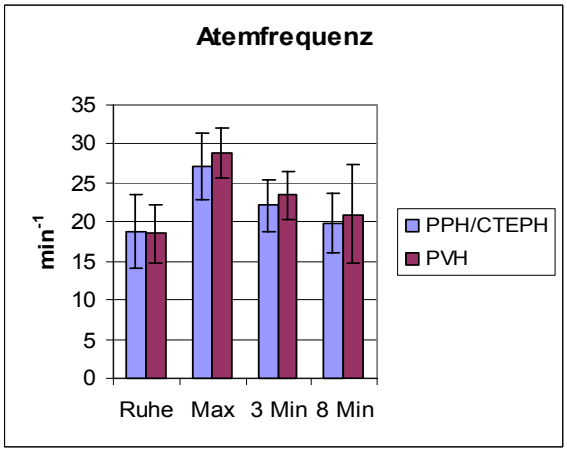


Abbildung 13 b

Mittelwerte und Standardabweichungen der Atemfrequenz im zeitlichen Verlauf, a, steady state Untersuchungen in Ruhe (base 1-3) und bei leichter Belastung (ss 3-6), b, Ausbelastungstest.
Es fällt auf, dass die Atemfrequenz der PVH-Gruppe meist über der der PPH/CTEPH-Gruppe liegen (ANOVA p=0,040). Unter Belastung steigt die Atemfrequenz in beiden Gruppen vergleichbar an, was sich statistisch in einem signifikanten Unterschied zwischen den einzelnen Zeitpunkten darstellt (ANOVA $p=3*10^{-11}$).

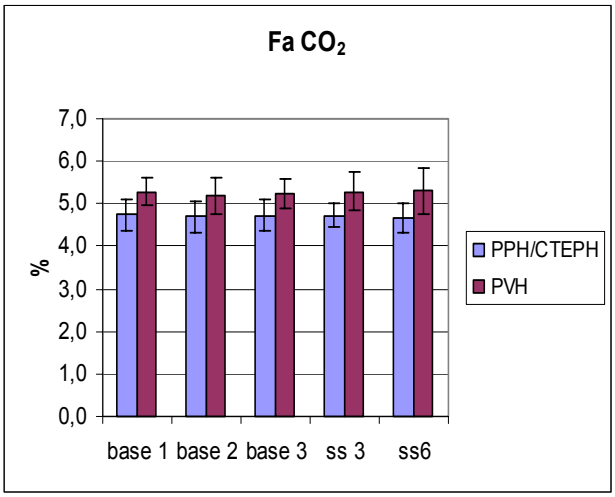


Abbildung 14 a

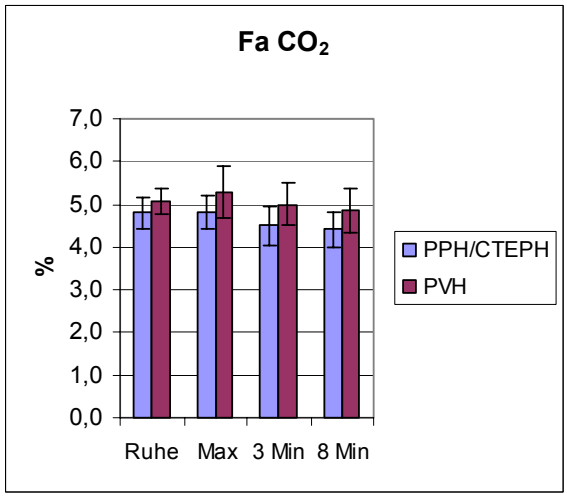


Abbildung 14 b

Mittelwerte und Standardabweichungen der alveolaren Kohlendioxidfraktion im zeitlichen Verlauf, a, steady state Untersuchungen in Ruhe (base 1-3) und bei leichter Belastung (ss 3-6), b, Ausbelastungstest.
Es fällt auf, dass die alveolare Kohlendioxidfraktion bei den PVH-Patienten konstant etwas höher ist, als bei den PPH/CTEPH-Patienten (ANOVA $p=1*10^{-11}$).

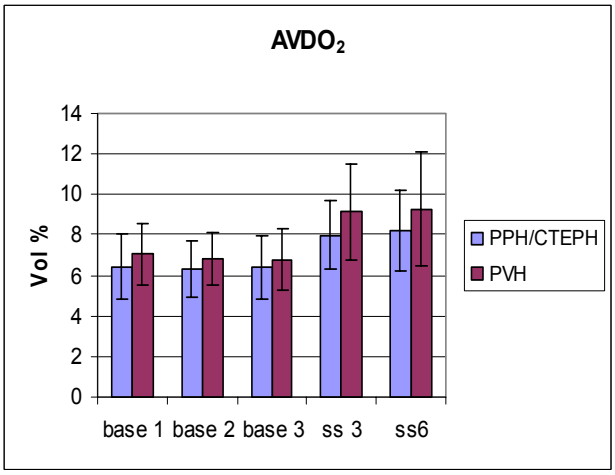


Abbildung 15 a

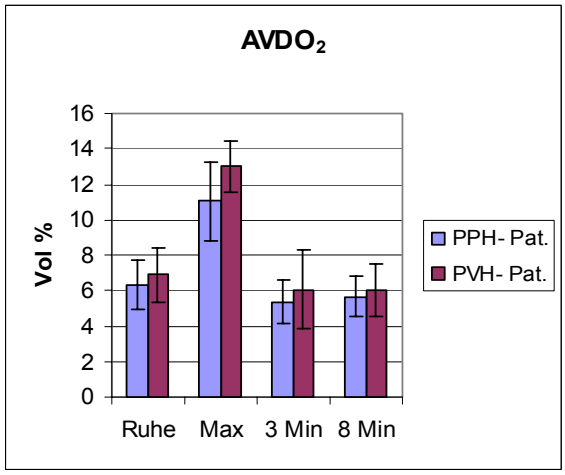


Abbildung 15 b

Mittelwerte und Standardabweichungen der arteriovenösen Sauerstoffpartialdruckdifferenz ($AVDO_2$) im zeitlichen Verlauf, a, steady state Untersuchungen in Ruhe (base 1-3) und bei leichter Belastung (ss 3-6), b, Ausbelastungstest.
Es fällt auf, dass im Mittel die $AVDO_2$ der PVH-Patienten konstant etwas höher ist, als bei den PPH/CTEPH-Patienten (ANOVA p=0,004). Unter Belastung steigt sie bei beiden Gruppen an, was sich statistisch in einem signifikanten Unterschied zwischen den einzelnen Zeitpunkten darstellt (ANOVA $p=2*10^{-19}$).

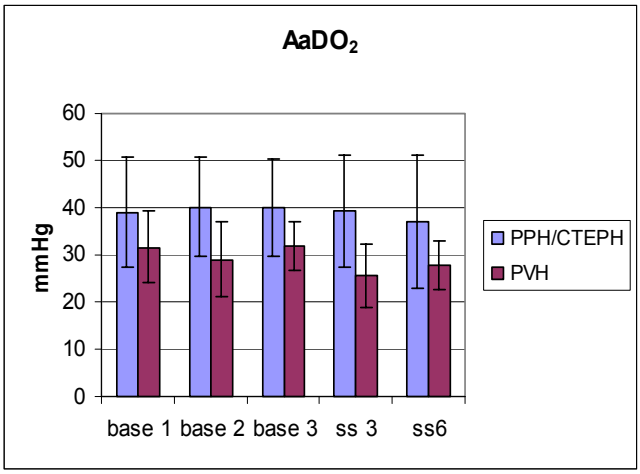


Abbildung 16 a

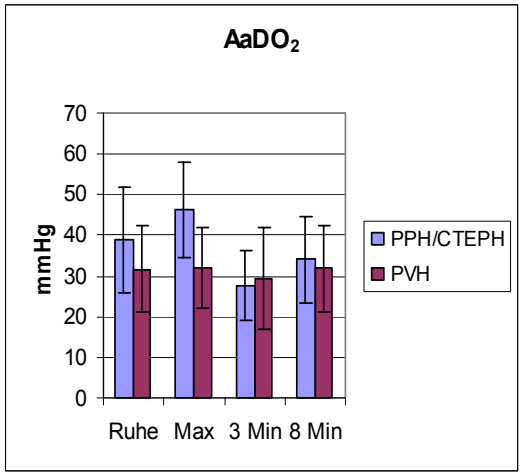


Abbildung 16 b

Mittelwerte und Standardabweichungen der arterioalveolaren Sauerstoffpartialdruckdifferenz ($AaDO_2$) im zeitlichen Verlauf, a, steady state Untersuchungen in Ruhe (base 1-3) und bei leichter Belastung (ss 3-6), b, Ausbelastungstest.
Es fällt auf, dass die $AaDO_2$ in der PPH/CTEPH-Gruppe deutlich höher ist, als in der PVH-Gruppe (ANOVA $p=6*10^{-7}$), abgesehen von der Erholungsphase nach maximaler Belastung (3 Min, 8 Min).

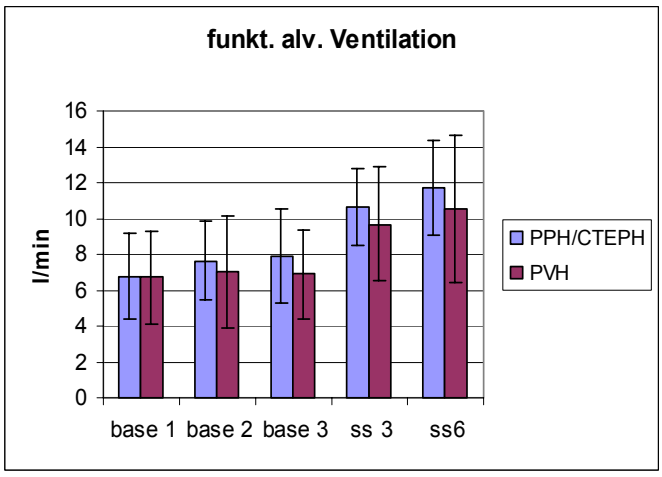


Abbildung 17 a

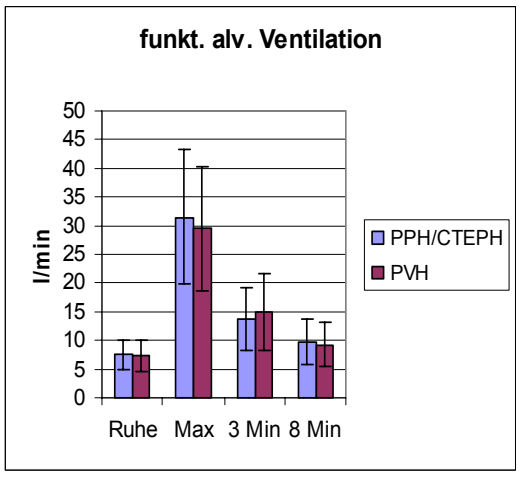


Abbildung 17 b

Mittelwerte und Standardabweichungen der funktionellen alveolaren Ventilation im zeitlichen Verlauf, a, steady state Untersuchungen in Ruhe (base 1-3) und bei leichter Belastung (ss 3-6), b, Ausbelastungstest.
Unter Belastung verhält sich die funktionelle alveolare Ventilation in beiden Gruppen annähernd gleich (Anova p=0,49). Beim Ausbelastungstest verändern sich die Werte signifikant (ANOVA $p=3*10^{-33}$) mit einem etwa 5-fachen Anstieg gegenüber Ruhebedingungen.

Bei den spirometrischen Daten fällt auf, dass bei allen Werten, die eine CO_2-Konzentration, -Fraktion oder Partialdruck wiedergeben, die PVH-Gruppe im mittel höhere Werte als die PPH/CTEPH-Gruppe aufweist (s. Abbildung 3,11,12,14).

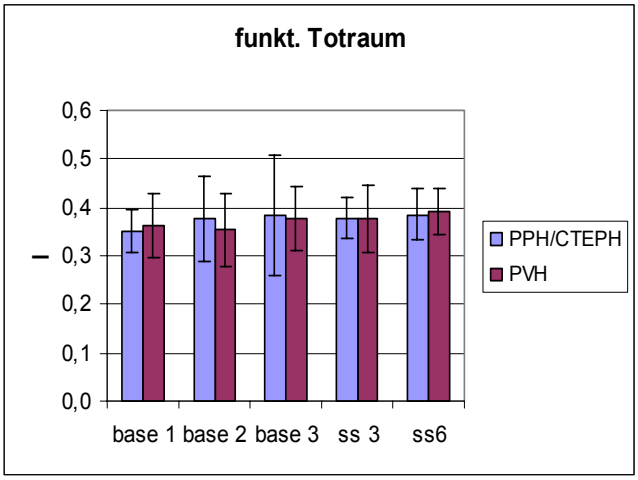


Abbildung 18 a

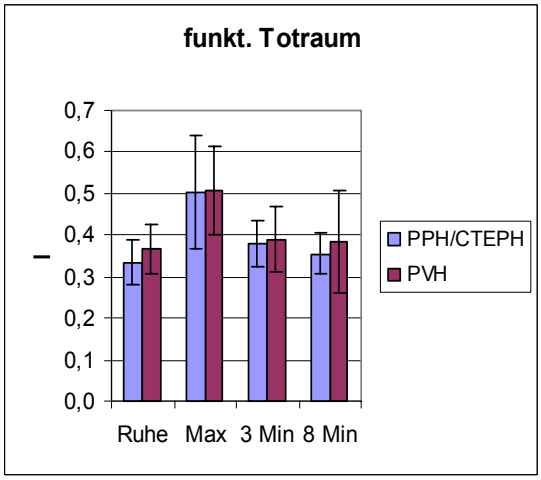


Abbildung 18 b

Mittelwerte und Standardabweichungen des funktionellen Totraums im zeitlichen Verlauf, a, steady state Untersuchungen in Ruhe (base 1-3) und bei leichter Belastung (ss 3-6), b, Ausbelastungstest.
Bei beiden Gruppen zeigt sich ein ähnlicher Verlauf mit deutlichem Anstieg des Totraums unter Belastung, was sich statistisch in einem signifikanten Unterschied zwischen den einzelnen Zeitpunkten darstellt (ANOVA $p=6*10^{-7}$).

4.4 Hämodynamische Parameter

Um eine bessere Übersichtlichkeit zu erreichen, sind im Folgenden für jeden Parameter zwei Diagramme (a und b) abgebildet. Die Legenden beschreiben diese beiden Diagramme jeweils zusammen, da auch die statistische Auswertung gemeinsam erfolgt ist.

4.4.1 Direkt gemessene Daten

Zum einen wurden über das Druckmonitoring am Einschwemmkatheter Parameter bestimmt (s. Abbildung 2-7) zum anderen über das Blutdruckmonitoring (s. Abbildung 22-24) und das EKG- Monitoring bzw. durch die Auswertung des 6-Kanal-EKGs (s. Abbildung 25). Vergleiche zwischen den Gruppen und zwischen den dargestellten Messzeitpunkten werden in den Legenden zu den einzelnen Abbildungen näher beschrieben.

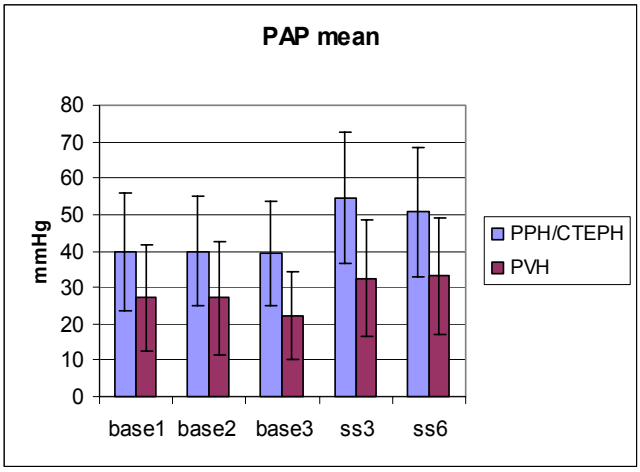


Abbildung 19 a

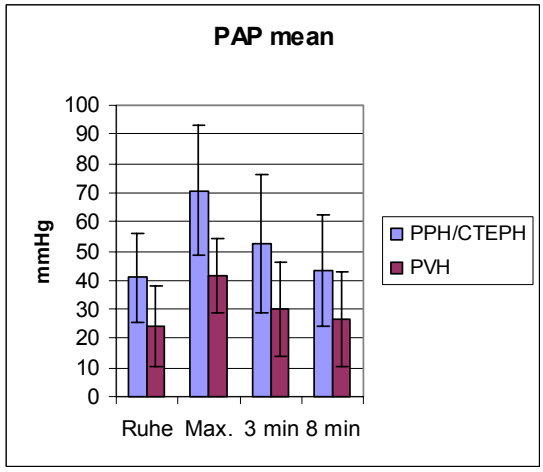


Abbildung 19 b

Mittelwerte und Standardabweichungen des pulmonal arteriellen Mitteldrucks (PAP mean) im zeitlichen Verlauf, a, steady state Untersuchungen in Ruhe (base 1-3) und bei leichter Belastung (ss3-6), b, Ausbelastungstest.

Es fällt auf, dass die Werte der Patienten aus der PPH/CTEPH-Gruppe konstant höher ausfallen, im Vergleich zu denen aus der PVH- Gruppe (ANOVA $p=0,1*10^{-9}$). Ansonsten sieht man einen Anstieg des PAP mean unter Belastung, was sich auch statistisch in einem signifikantem Unterschied zwischen den Zeitpunkten äußert (ANOVA p=0,0002).

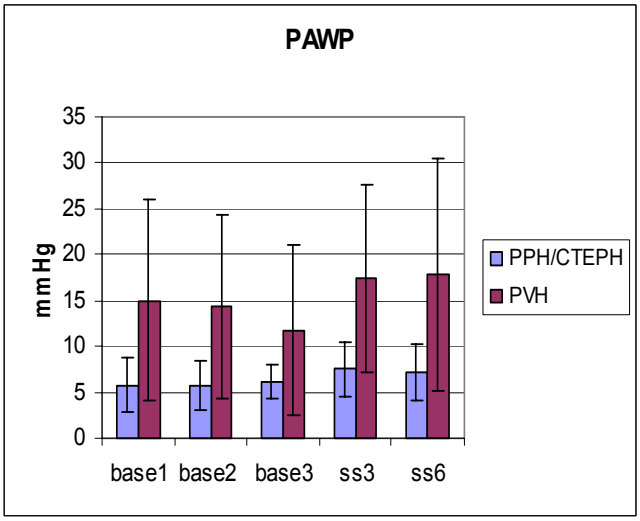


Abbildung 20 a

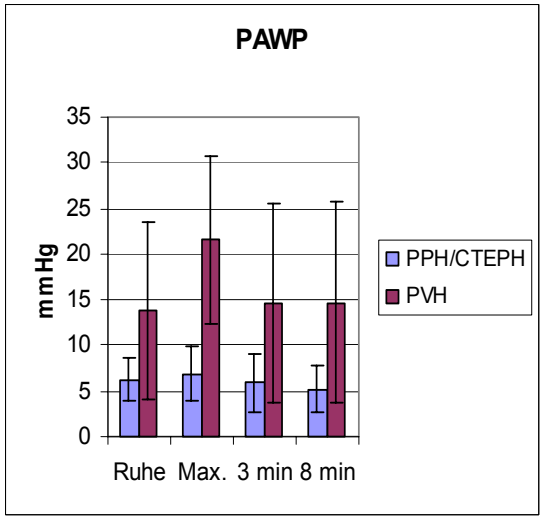


Abbildung 20 b

Mittelwerte und Standardabweichung des pulmonal- arteriellen Verschlussdrucks im zeitlichen Verlauf, a, steady state Untersuchungen in Ruhe (base 1- 3) und bei leichter Belastung (ss3-6), b, Ausbelastungstest.

Auffällig hier ist, dass die Werte aus der PVH-Gruppe während der Ruhephase zu Beginn (base1-3) abnehmen, dann unter leichter (ss3 + 6) und unter maximaler Belastung ansteigen. Im Gegensatz dazu bleiben die Werte der Patienten aus der PPH-Gruppe nahezu konstant. Statistisch ist kein Unterschied zwischen den Zeitpunkten zu erkennen (ANOVA p=0,531)

Zu allen Zeiten liegen die Werte aus der PVH-Gruppe deutlich über denen der PPH/CTEPH-Gruppe (ANOVA $p=0,1*10^{-12}$).

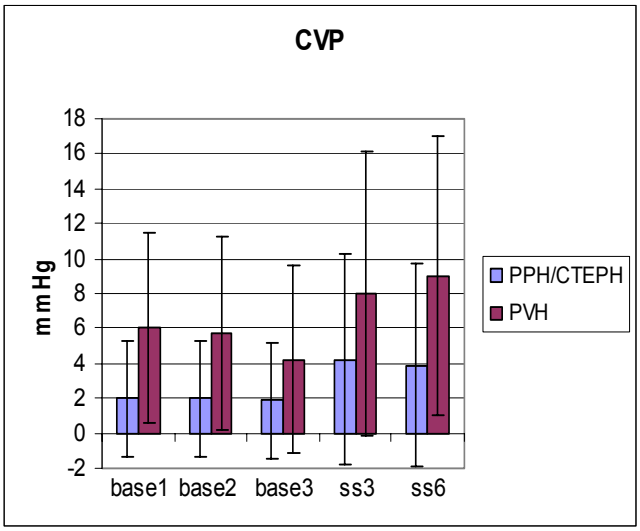


Abbildung 21 a

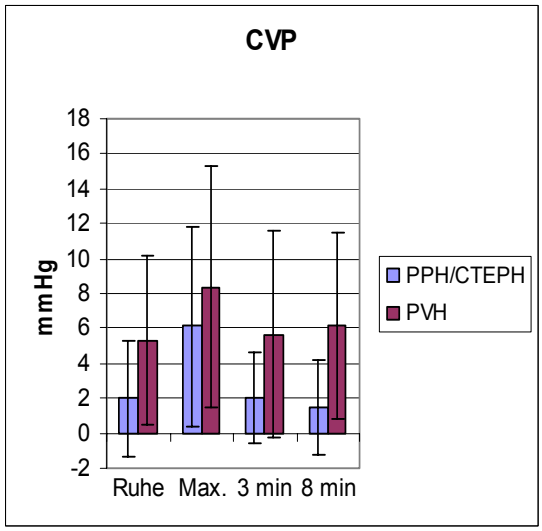


Abbildung 21 b

Mittelwerte und Standardabweichungen des zentralvenösen Druckes im zeitlichen Verlauf, a, steady state Untersuchungen in Ruhe (base 1-3) und bei leichter Belastung (ss 3-6), b, Ausbelastungstest.
Es fällt auf, dass die Drücke in der PVH- Gruppe während der Ruhephase zu Beginn (base 1-3) fallen, wobei die Drücke der Patienten aus der PPH/CTEPH- Gruppe konstant bleiben. Allerdings ist der Streuungsbereich auch sehr breit (s. Standardabweichung), weswegen statistisch kein Unterschied zwischen den Zeitpunkten gesehen werden kann (ANOVA p=0,197).
Insgesamt sind die Werte der Patienten der PVH- Gruppe höher als die aus der PPH/CTEPH- Gruppe (ANOVA p=0,0001).

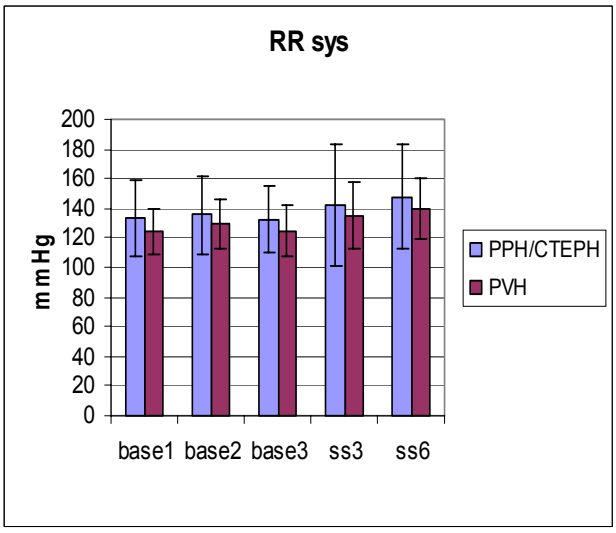


Abbildung 22 a

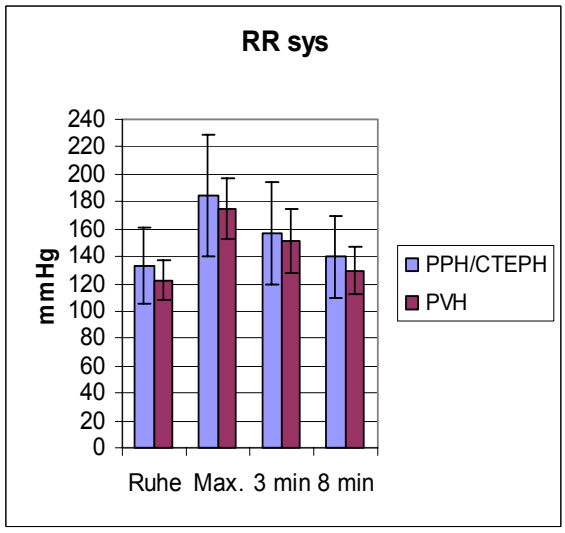
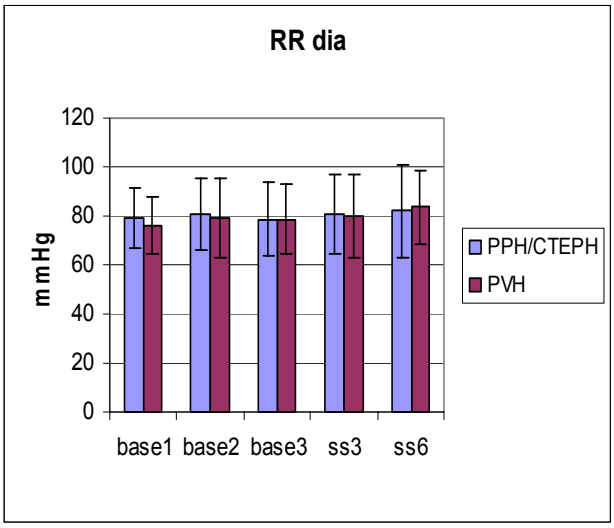


Abbildung 22 b

Mittelwerte und Standardabweichungen des systolischen, systemischen Blutdrucks im zeitlichen Verlauf, a, steady state Untersuchungen in Ruhe (base 1- 3) und bei leichter Belastung (ss3-6), b, Ausbelastungstest.
Zwischen den beiden Patientengruppen ist kein signifikanter Unterschied auszumachen (ANOVA p=0,088).
Insgesamt zeigen beide Gruppen einen ähnlichen zeitlichen Verlauf: Vom Niveau der Ruhemessungen (base 1-3) ist erst ein leichter Anstieg (ss 3 + 6) und dann ein deutlicher Anstieg unter maximaler Belastung (Max.) zu sehen. Bis zum Zeitpunkt 8 min nach der Belastung ist dann in etwa das Ausgangsniveau wieder erreicht, was sich damit deckt, dass es statistisch einen Unterschied zwischen den einzelnen Zeitpunkten gibt (ANOVA $p=2*10^{-7}$).



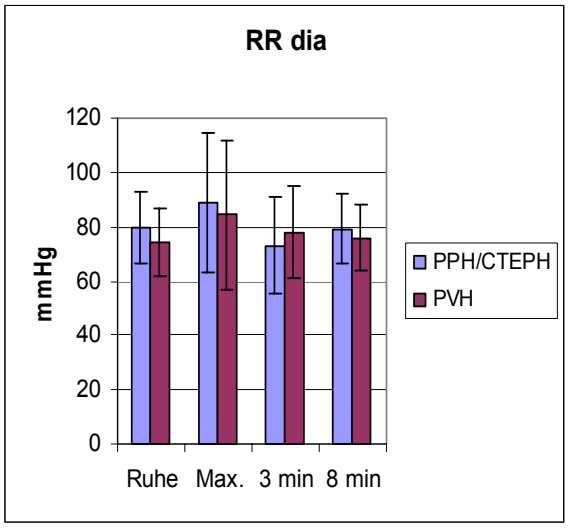
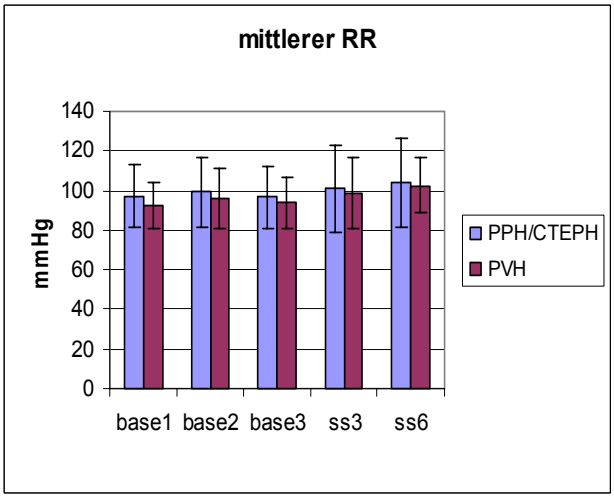


Abbildung 23 a **Abbildung 23 b**

Mittelwerte und Standardabweichungen des diastolischen, systemischen Blutdrucks im zeitlichen Verlauf, a, steady state Untersuchungen in Ruhe (base 1-3) und bei leichter Belastung (ss 3-6), b, Ausbelastungstest.
Die Drücke beider Gruppen schwanken konstant um 80 mmHg, wobei unter maximaler Belastung die Mittelwerte etwas ansteigen, aber gleichzeitig auch die Streuungsbereiche größer werden, so dass statistisch kein Unterschied zwischen den Gruppen gesehen werden kann (ANOVA p=0,721).



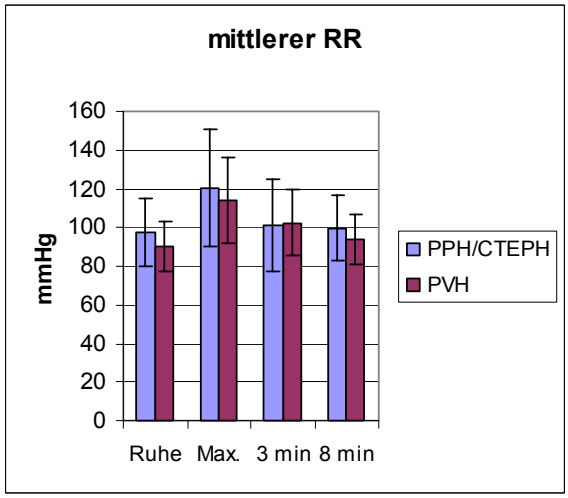


Abbildung 24 a **Abbildung 24 b**

Mittelwerte und Standardabweichungen des mittleren, systemischen Blutdrucks im zeitlichen Verlauf, a, steady state Untersuchungen in Ruhe (base 1-3) und bei leichter Belastung (ss 3-6), b, Ausbelastungstest.
Die einzelnen Werte bleiben relativ konstant nur ein Anstieg unter maximaler Belastung ist auszumachen. Dies zeigt sich statistisch in einem signifikantem Unterschied zwischen den Zeitpunkten (ANOVA p=0,007), während kein Unterschied zwischen den Patientengruppen auszumachen ist (ANOVA p=0,278).

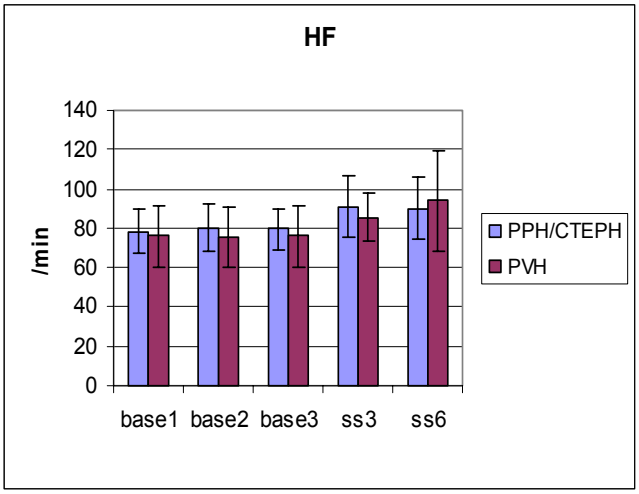


Abbildung 25 a

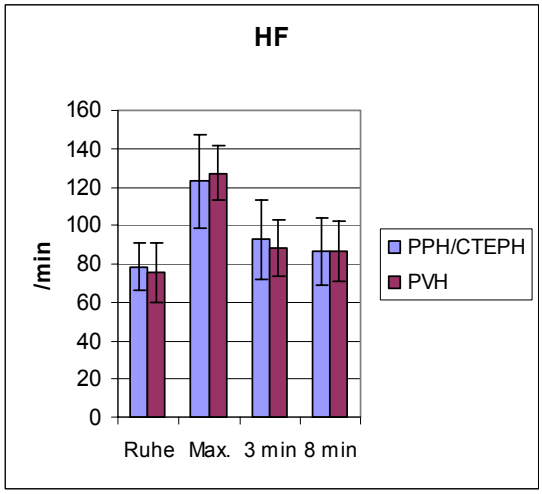


Abbildung 25 b

Mittelwerte und Standardabweichungen der Herzfrequenz im zeitlichen Verlauf, a, steady state Untersuchungen in Ruhe (base 1-3) und bei leichter Belastung (ss 3-6), b, Ausbelastungstest.
Beide Gruppen weisen zu jedem Zeitpunkt eine ähnliche Frequenz auf (ANOVA p=0,904): Während die Werte zu den Ruhezeitpunkten (base 1-3, Ruhe) konstant bleiben, steigen sie unter leichter Belastung (ss3 + 6) etwas, und unter maximaler Belastung (Max.) stark an. Dieser Unterschied zwischen den Zeitpunkten lässt sich auch statistisch nachweisen (ANOVA p= $2*10^{-15}$).

4.4.2 Errechnete hämodynamische Parameter

Mit Hilfe der gemessenen Werte konnten weitere hämodynamische Parameter errechnet werden. Die einzelnen Berechnungsformeln sind in Tabelle 3 aufgeführt (s. 3.3.1). Vergleiche zwischen den Gruppen und zwischen den dargestellten Messzeitpunkten werden in den Legenden zu den einzelnen Abbildungen näher beschrieben.

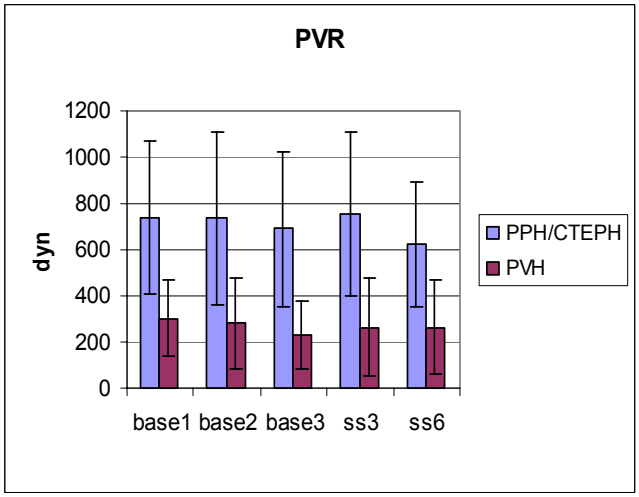


Abbildung 26 a

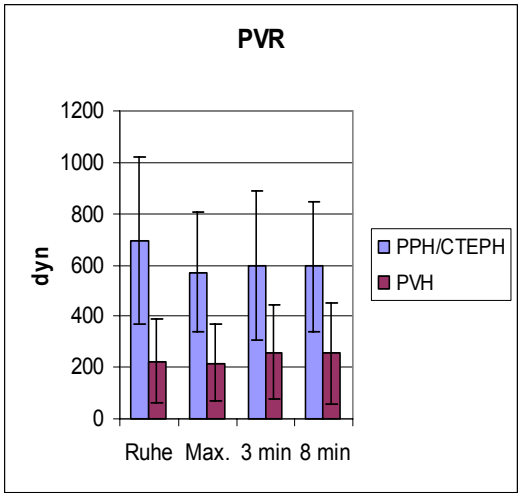
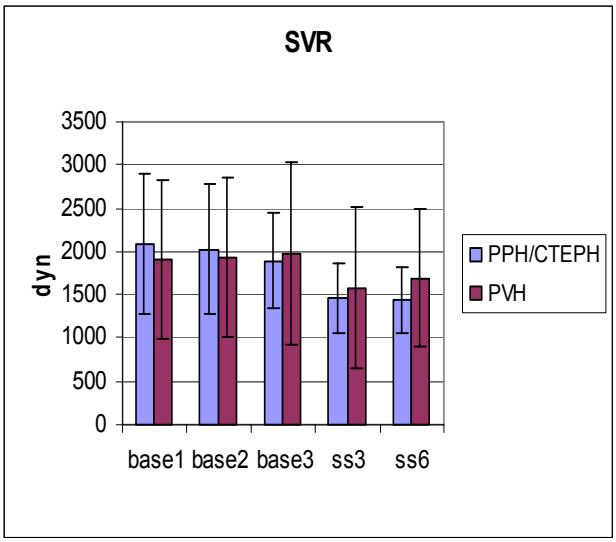


Abbildung 26 b

Mittelwerte und Standardabweichungen des pulmonalen Gefäßwiderstandes im zeitlichen Verlauf, a, steady state Untersuchungen in Ruhe (base 1-3) und bei leichter Belastung (ss 3-6), b, Ausbelastungstest.
Auffällig ist, dass die Werte aus der PPH/CTEPH-Gruppe deutlich erhöht sind im Vergleich zu den PVH-Patienten (ANOVA p=$3*10^{-19}$) und dass unter maximalen Belastung (Max.) der pulmonale Gefäßwiderstand bei den PPH-Patienten abnimmt, während er bei den PVH-Patienten eher konstant bleibt, wobei allerdings statistisch kein Unterschied zwischen den Zeitpunkten erkennbar ist (ANOVA p=0,930).



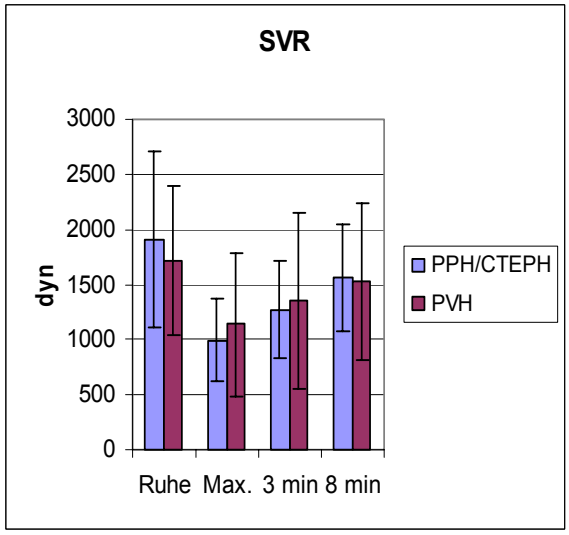
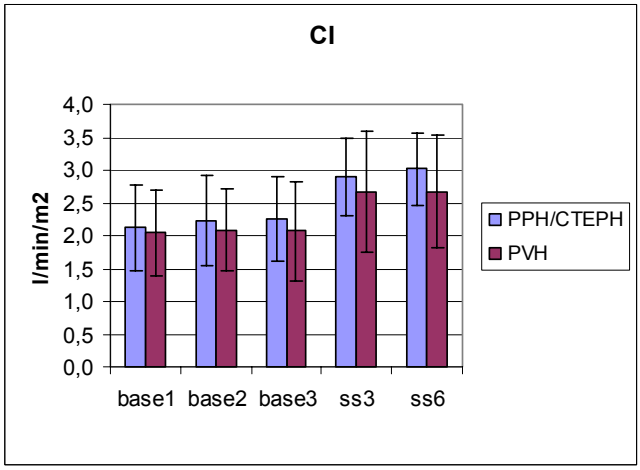


Abbildung 27 a **Abbildung 27 b**

Mittelwerte und Standardabweichungen des systemischen Gefäßwiderstandes im zeitlichen Verlauf, a, steady state Untersuchungen in Ruhe (base 1-3) und bei leichter Belastung (ss 3-6), b, Ausbelastungstest.
Beide Gruppen weisen ähnliche Verläufe des systemischen Gefäßwiderstandes auf (ANOVA p=0,9).
Es fällt auf, dass unter leichter (ss 3+6) und unter maximaler Belastung (Max.) der Gefäßwiderstand abnimmt, daher kommt auch der statistische Unterschied zwischen den Zeitpunkten (ANOVA p=0,005).



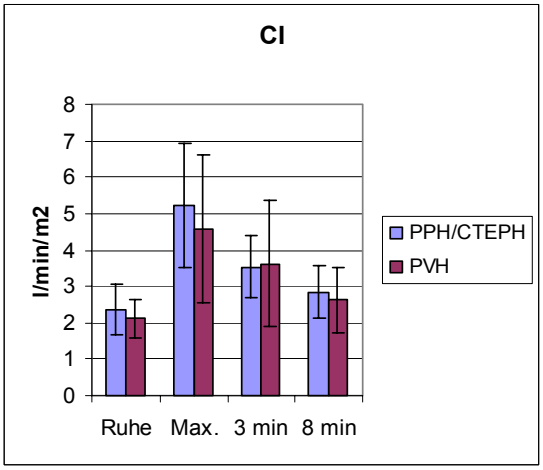


Abbildung 28 a **Abbildung 28 b**

Mittelwerte und Standardabweichungen des Herzindex (CI) im zeitlichen Verlauf, a, steady state Untersuchungen in Ruhe (base 1-3) und bei leichter Belastung (ss 3-6), b, Ausbelastungstest.
Es fällt auf, dass durchgehend die Mittelwerte der Patienten aus der PPH-Gruppe etwas höher sind als die der PVH-Patienten, was sich aber statistisch nicht belegen lässt (ANOVA p=0,165). Ansonsten nimmt der Herzindex unter leichter (ss 3+6) und unter maximaler Belastung (Max.) deutlich im Vergleich zum Ruheniveau zu, dies zeigt sich auch als statistischer Unterschied zwischen den Gruppen (ANOVA $p=9*10^{-16}$).

4.4.3 Herzzeitvolumen

Das Herzzeitvolumen haben wir mit Hilfe des Fick'schen Prinzips (s. Abbildung 29), mit dem Thermodilutionsverfahren (s. Abbildung 30) und der Acetylenauswaschmethode (s. Abbildung 31) bestimmt (näheres s. 3.2).Vergleiche zwischen den Gruppen und zwischen den dargestellten Messzeitpunkten werden in den Legenden zu den einzelnen Abbildungen näher beschrieben.

Wenn man die Methoden miteinander vergleicht, fällt auf, dass bei den Messungen des Herzzeitvolumens nach dem Fick'schen Prinzip kein Unterschied zwischen den beiden Patienten Gruppen auszumachen ist (s. Abbildung 29), während bei den Messungen mittels Thermodilutionsverfahren und noch stärker bei der Acetylenauswaschmethode ein Unterschied zwischen den Gruppen statistisch nachweisbar ist (s. Abbildung 30,31).

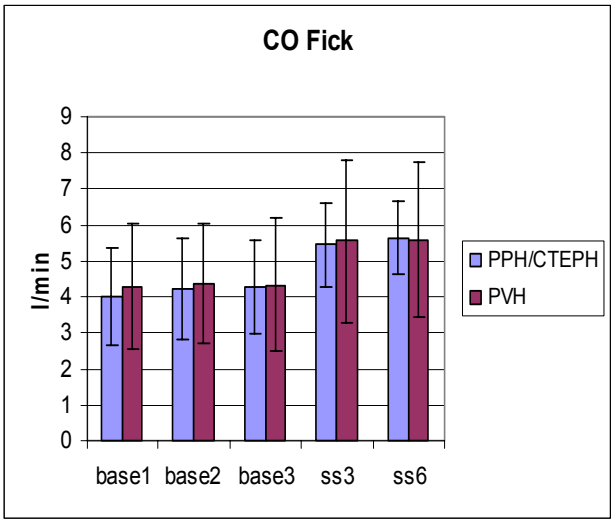


Abbildung 29 a

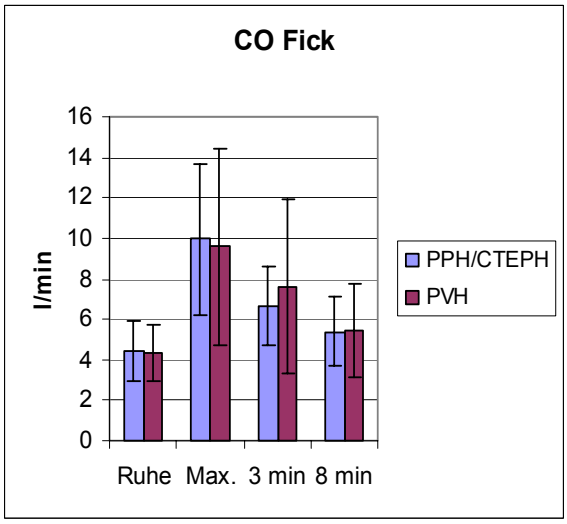


Abbildung 29 b

Mittelwerte und Standardabweichungen des Herzzeitvolumens (HZV), nach dem Fick'schen Prinzip bestimmt, im zeitlichen Verlauf, a, steady state Untersuchungen in Ruhe (base 1-3) und bei leichter Belastung (ss 3-6), b, Ausbelastungstest.
Es ist kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen zu erkennen (ANOVA p=0,743). Unter leichter Belastung (ss 3+6) und dann unter maximaler Belastung (Max.) nimmt das HZV zu, um nach den folgenden acht Minuten Erholung in etwa wieder Werte wie im Ruhebereich anzunehmen. Dieser zeitliche Verlauf macht sich auch statistischer Unterschied zwischen den Zeitpunkten bemerkbar (ANOVA $p=7*10^{-12}$).

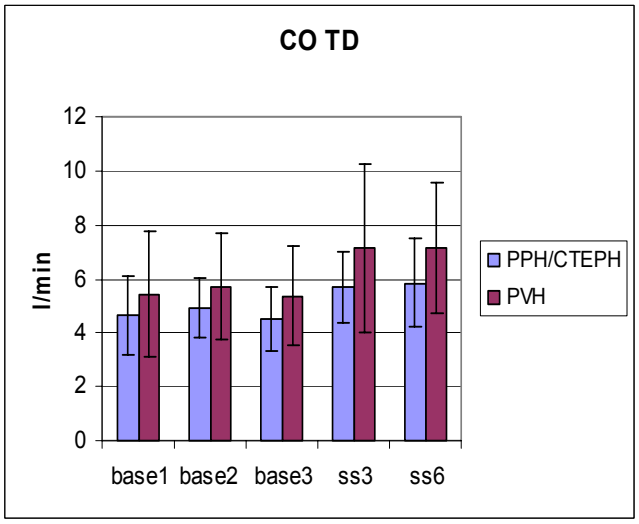


Abbildung 30 a

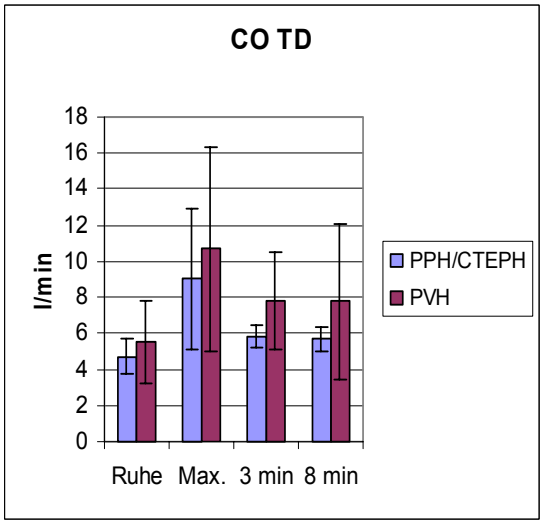
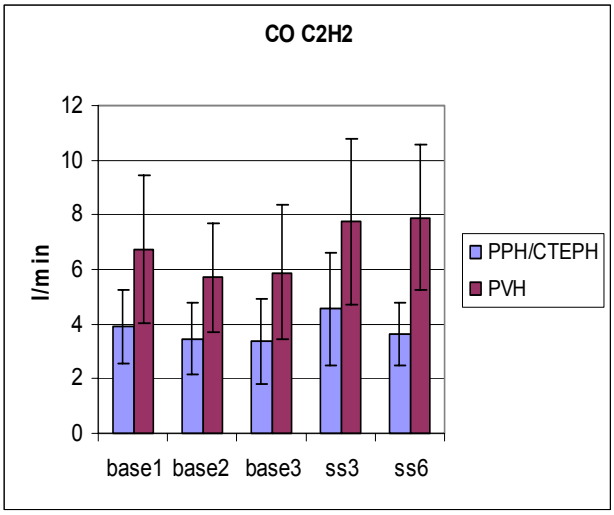


Abbildung 30 b

Mittelwerte und Standardabweichungen des Herzzeitvolumens (HZV), mit Hilfe der Thermodilutionsmethode bestimmt, im zeitlichen Verlauf, a, steady state Untersuchungen in Ruhe (base 1-3) und bei leichter Belastung (ss 3-6), b, Ausbelastungstest.
Es fällt auf, dass die Mittelwerte der PVH-Gruppe konstant etwas im Vergleich zur PPH/CTEPH-Gruppe erhöht sind (ANOVA p=0,002). Unter leichter Belastung (ss 3+6) und dann unter maximaler Belastung (Max.) nimmt das HZV zu, um nach den folgenden acht Minuten Erholung wieder abzusinken, wobei in der besonders in der PVH-Gruppe nicht das Ausgangsniveau erreicht wird. Dieser zeitliche Verlauf macht sich auch statistischer Unterschied zwischen den Zeitpunkten bemerkbar (ANOVA $p=7*10^{-6}$).



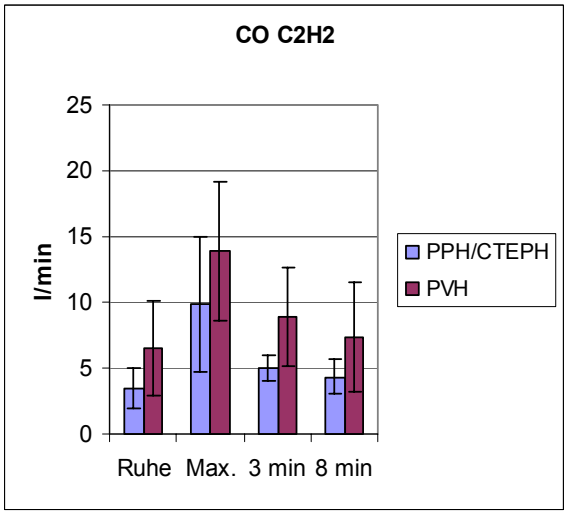


Abbildung 31 a **Abbildung 31 b**

Mittelwerte und Standardabweichungen des Herzzeitvolumens (HZV), mit Hilfe der Acetylenauswaschmethode bestimmt, im zeitlichen Verlauf, a, steady state Untersuchungen in Ruhe (base 1-3) und bei leichter Belastung (ss 3-6), b, Ausbelastungstest.

Es fällt auf, dass die Mittelwerte der PVH-Gruppe konstant deutlich im Vergleich zur PPH/CTEPH-Gruppe erhöht sind (ANOVA $p=1*10^{-10}$). Unter leichter Belastung (ss 3+6) und dann unter maximaler Belastung (Max.)nimmt das HZV zu, um nach den folgenden acht Minuten Erholung wieder abzusinken. Dieser zeitliche Verlauf macht sich auch als statistischer Unterschied zwischen den Zeitpunkten bemerkbar (ANOVA $p=5*10^{-9}$).

4.4.4 Individuelle Verläufe des Herzzeitvolumens

Im Folgenden sind die Verläufe des Herzzeitvolumens (HZV) der einzelnen Patienten dargestellt (s. Abbildung 32-37). Bei allen drei Untersuchungsmethoden ist bei den meisten Patienten unter leichter Belastung (ss3-6) ein leichter Anstieg des HZVs auszumachen. Allerdings fällt unter konstanter Belastung dann bei einigen Patienten das HZV wieder ab.

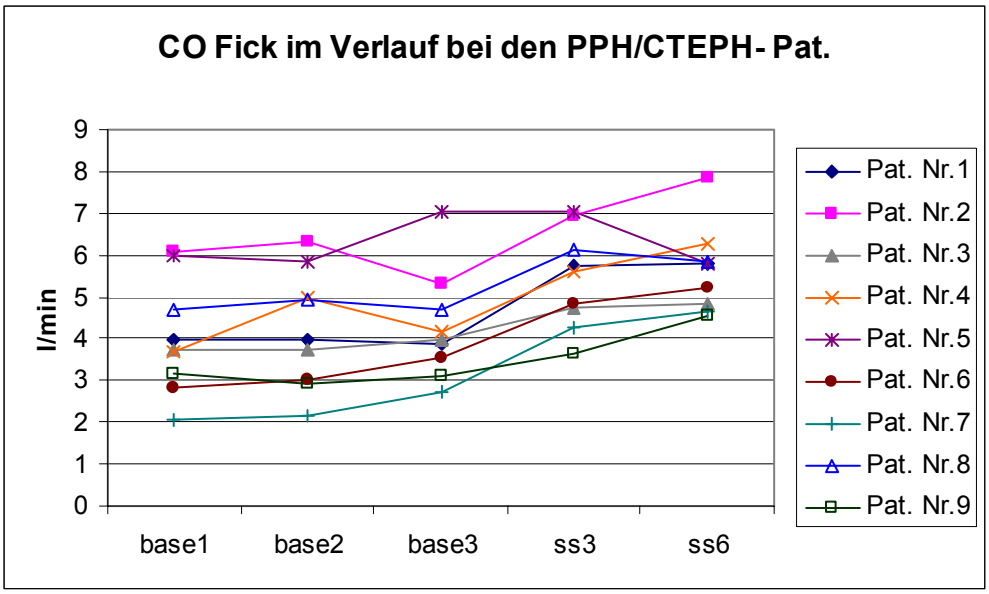


Abbildung 32

Das Herzzeitvolumen (HZV) der einzelnen PPH- Patienten im zeitlichen Verlauf, nach dem Fick'schen Prinzip bestimmt.

Es fällt auf, dass es bei Patient Nr. 5 unter leichter Belastung (ss6) zu einem Abfall des HZV kommt, während der allgemeine Trend eher dahin geht, dass es vom Ruheniveau (base 1-3) zur leichten Belastung (ss3) zu einem Anstieg des HZV kommt. Zwischen den Zeitpunkten ss3 und ss6, d.h. bei gleich bleibender Belastung, bleibt das HZV dann entweder konstant oder steigt weiter an.

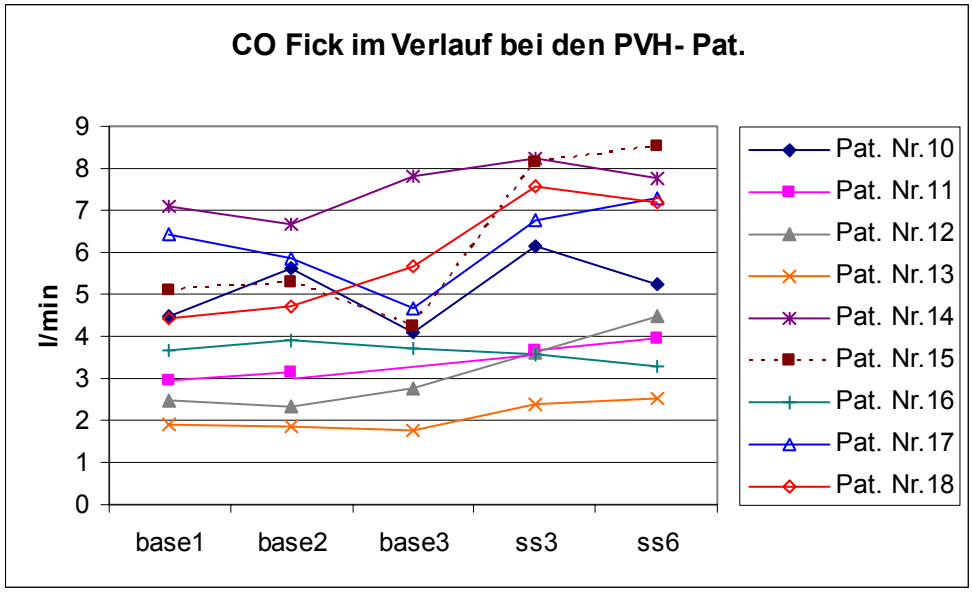


Abbildung 33

Das Herzzeitvolumen (HZV) der einzelnen PVH-Patienten im zeitlichen Verlauf, nach dem Fick'schen Prinzip bestimmt.

Bis auf den Patienten Nr. 16 steigt bei allen Patienten das HZV unter leichter Belastung (ss3) im Vergleich zum Ruheniveau (base 1-3). Allerdings kommt es bei mehreren Patienten (Nr.10, 14, 18) dann unter gleich bleibender Belastung (von ss3 nach ss6) zu einem Abfall des HZV, während es bei den anderen Patienten das HZV eher noch ansteigt.

Bei Patient Nr. 11 hat es ab dem Zeitpunkt base 3 Probleme mit dem verwendeten Katheter gegeben, die sich zum Teil beheben ließen, so dass das Studienprotokoll später fortgesetzt werden konnte.

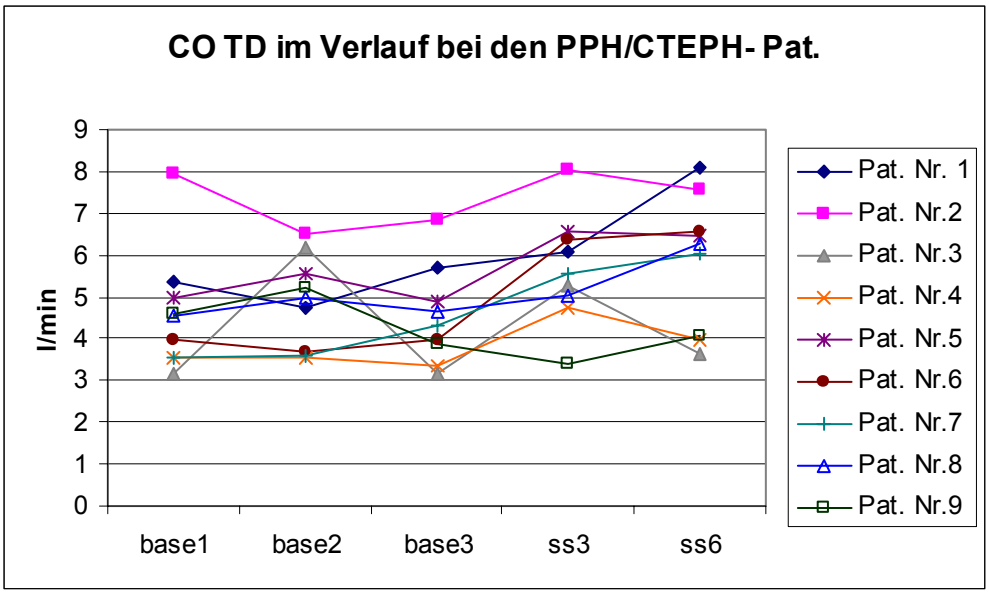


Abbildung 34

Das Herzzeitvolumen (HZV) der einzelnen PPH- Patienten im zeitlichen Verlauf, mit Hilfe der Thermodilutionsmethode bestimmt.

Bei Patient Nr. 3 fällt auf, dass bei den Ruhe-Messungen (base 1-3), der 2. Wert (base 2) doppelt so groß ist, wie die beiden anderen.

Außerdem ist auffällig, dass es bei den Patienten Nr.3 und 4 bei gleich bleibender Belastung (von ss3 nach ss6) zu einem Abfall des HZV kommt.

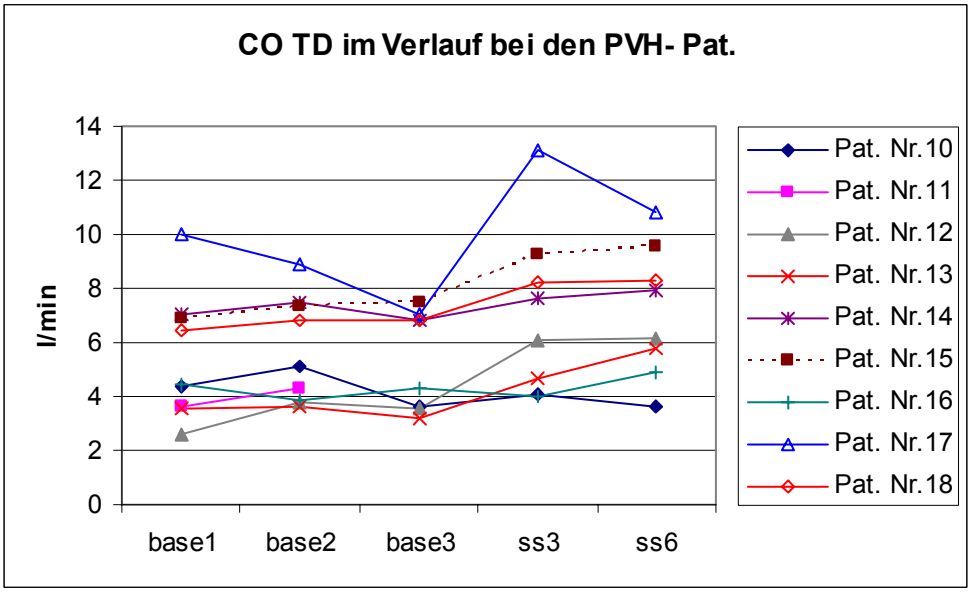


Abbildung 35

Das Herzzeitvolumen (HZV) der einzelnen PVH-Patienten im zeitlichen Verlauf, mit Hilfe der Thermodilutionsmethode bestimmt.

Auffällig ist der Verlauf der HZV- Kurve von Patient Nr.17. Während der Ruhemessungen (base 1-3) fällt sein HZV kontinuierlich ab, um dann unter leichter Belastung erst stark anzusteigen bevor es dann erneut bei gleich bleibender Belastung zu einem Abfall kommt.

Auch fällt auf, dass bei Patient Nr.10 kein Unterschied des HZV zwischen Ruhe (base 1-3) und leichter Belastung (ss3 + 6) auszumachen ist.

Bei Patient Nr. 11 hat es ab dem Zeitpunkt base 3 Probleme mit dem verwendeten Katheter gegeben, die sich zum Teil beheben ließen, so dass das Studienprotokoll später fortgesetzt werden konnte. Allerdings konnten keine Messungen nach dem Thermodilutionsverfahren mehr durchgeführt werden.

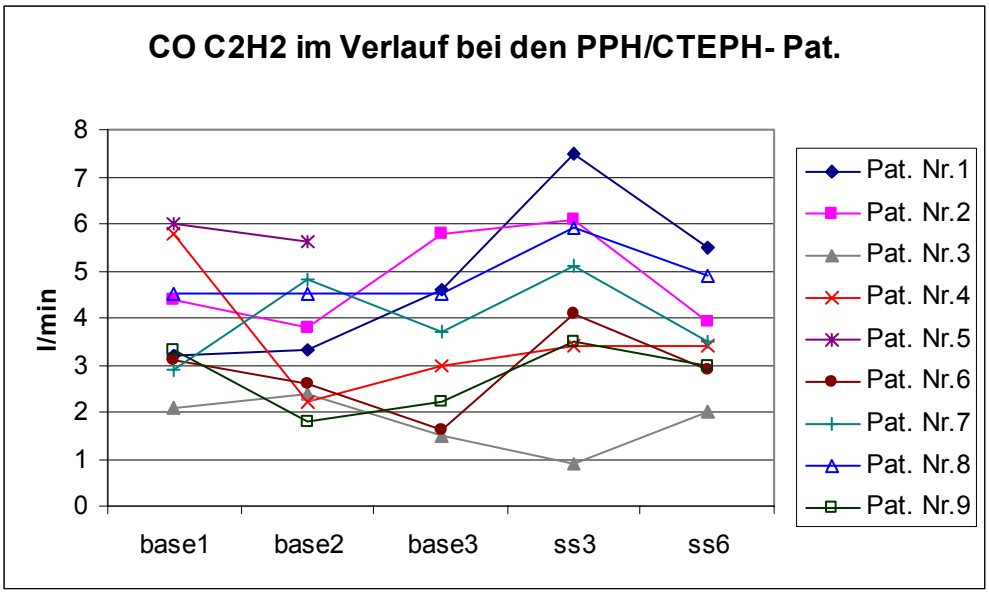


Abbildung 36

Das Herzzeitvolumen (HZV) der einzelnen PPH- Patienten im zeitlichen Verlauf, mit Hilfe der Acetylen-auswaschmethode bestimmt.

Auffällig ist, dass es nur bei Patient Nr.3 zu einem weiteren Anstieg des HZV (von ss3 nach ss6) unter leichter Belastung kommt und nur bei Patient Nr.4 der Wert konstant bleibt. Bei den anderen Patienten kommt es zu einem Abfall des Messwertes.

Bei Patient Nr.5 waren aus technischen Problemen nur zwei Messungen in Ruhe möglich (base1, 2).

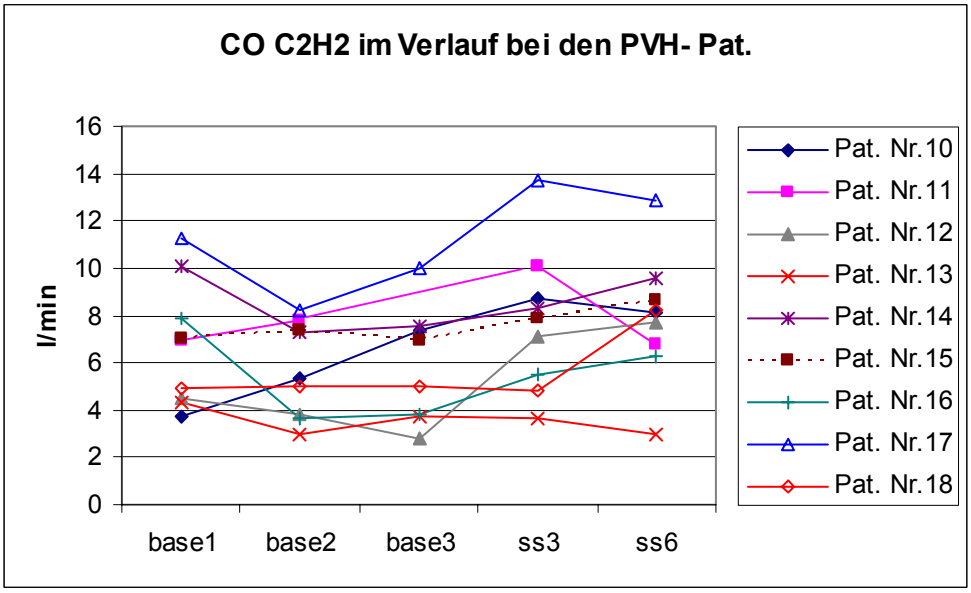


Abbildung 37

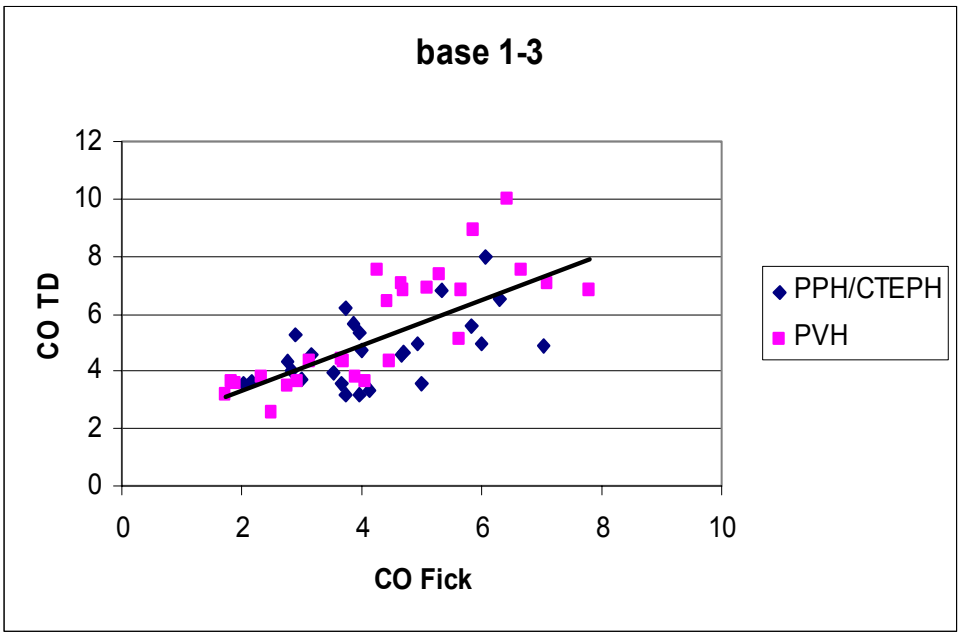
Das Herzzeitvolumen (HZV) der einzelnen PPH- Patienten im zeitlichen Verlauf, mit Hilfe der Acetylen-auswaschmethode bestimmt.

Es fällt auf, dass bei Patient Nr.13 kein Unterschied des HZV zwischen Ruhe (base 1-3) und leichter Belastung (ss 3+6) auszumachen ist. Außerdem kommt es bei Patient Nr.11 zu einem deutlichen Abfall des HZVs unter gleich bleibender Belastung (von ss3 nach ss6).

Bei Patient Nr. 11 hat es ab dem Zeitpunkt base 3 Probleme mit dem verwendeten Katheter gegeben, die sich zum Teil beheben ließen, so dass das Studienprotokoll später fortgesetzt werden konnte.

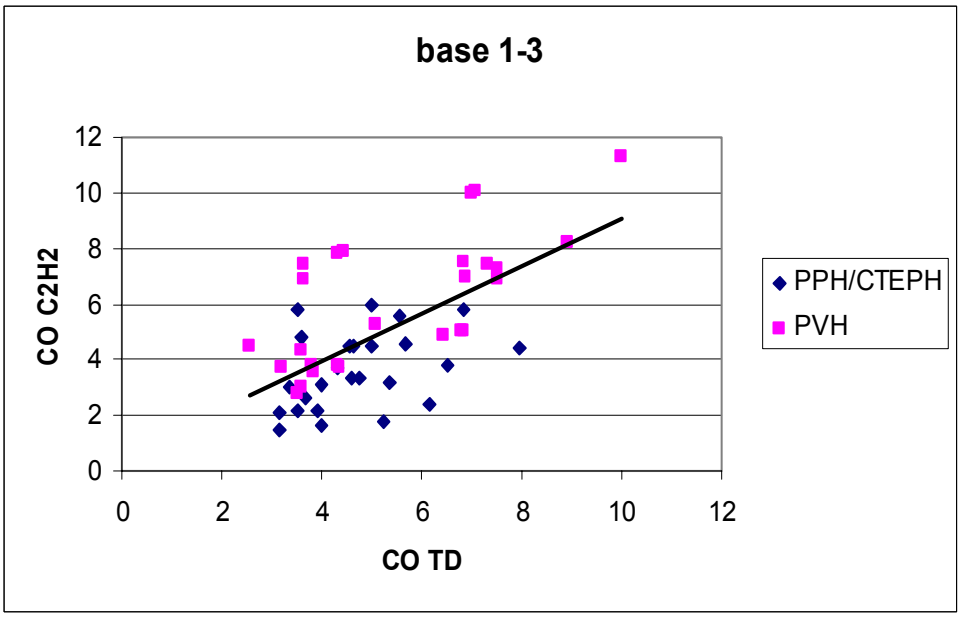
4.4.5 Korrelation zwischen den Verfahren zur Herzzeitvolumen- Messung

In den folgenden Diagrammen sind die Korrelationen von je zwei der drei Methoden zur Messung des Herzzeitvolumens, die wir angewendet haben, jeweils in Korrelation zu einander dargestellt. Angegeben ist weiter der dazugehörige Korrelationskoeffizient (r) und die Irrtumswahrscheinlichkeit (p) (s. Abbildung 38-61).



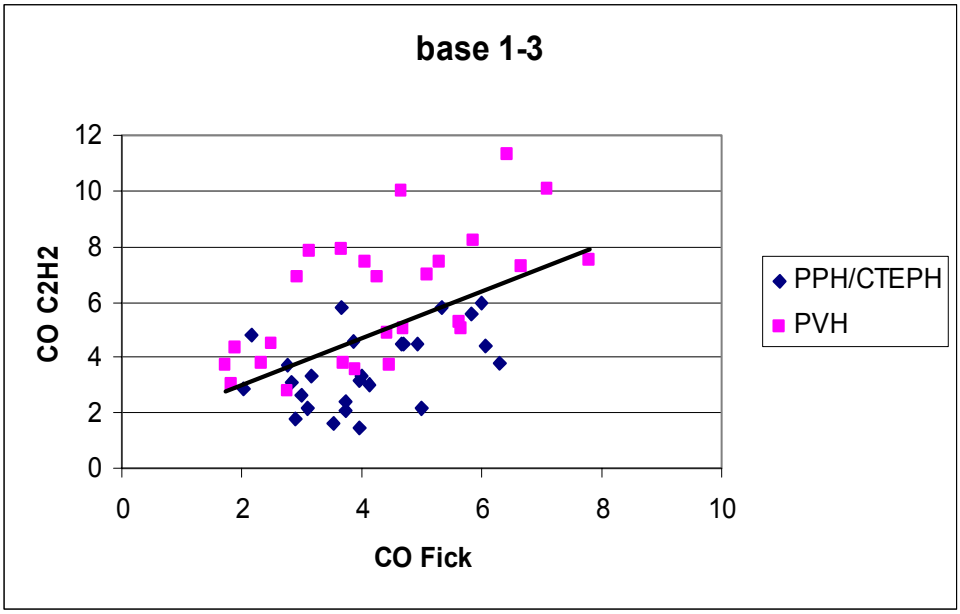
r = 0,707
p = $3*10^{-9}$

Abbildung 38
Korrelation zwischen dem HZV nach dem Fick'schen Prinzip und dem HZV nach Thermodilutionsverfahren zum Messzeitpunkt base 1-3



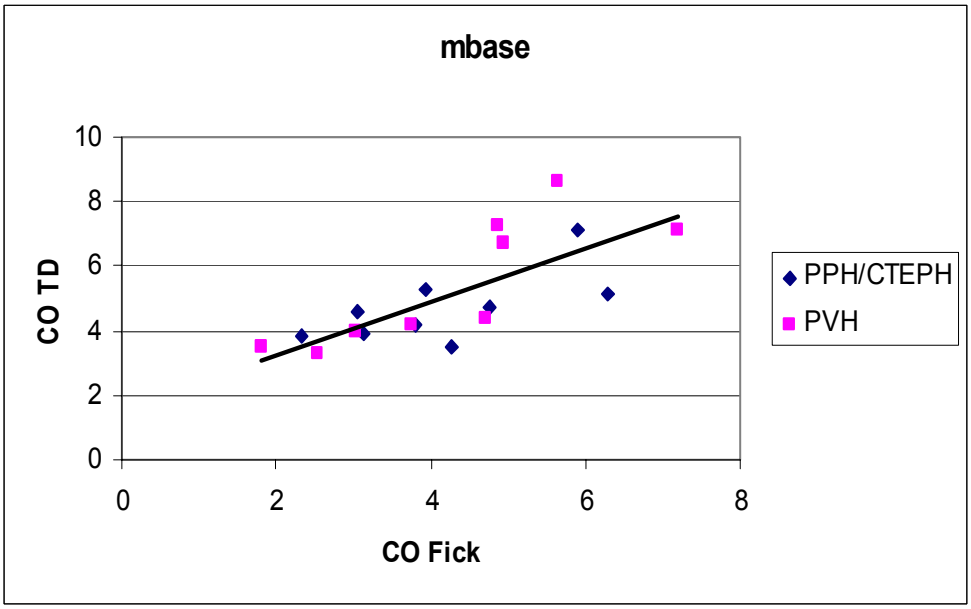
r = 0,630
p = $5*10^{-7}$

Abbildung 39
Korrelation zwischen dem HZV nach Thermodilutionsverfahren und Acetylenauswaschmethode zum Messzeitpunkt base 1-3
Es fällt auf, dass die einzelnen Punkte weit um die Regressionsgerade streuen.



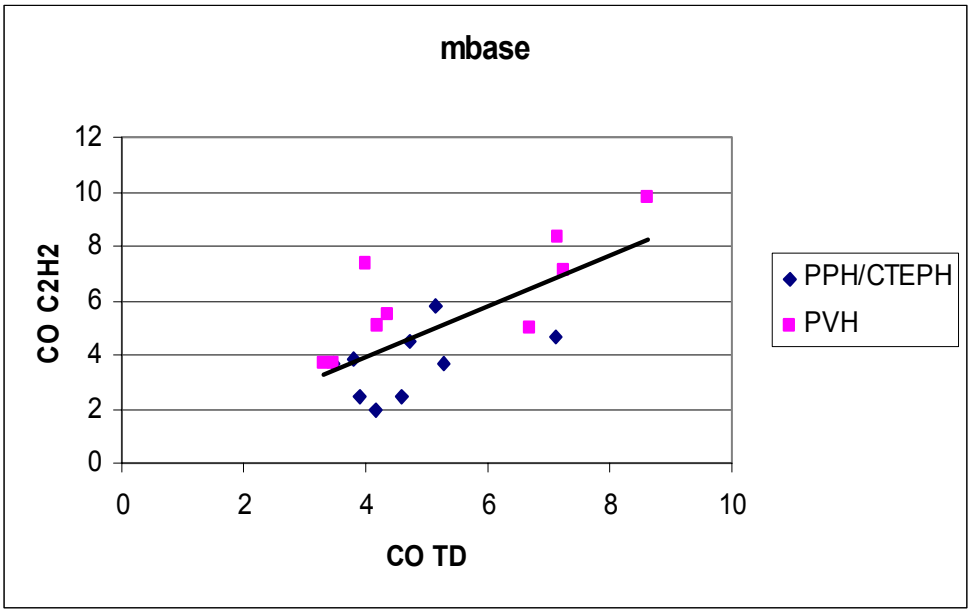
r = 0,531
p = $5*10^{-5}$

Abbildung 40
Korrelation zwischen dem HZV nach dem Fick'schen Prinzip und dem HZV nach der Acetylenauswaschmethode zum Messzeitpunkt base1-3
Es fällt auf, dass die die PVH-Patienten überwiegend oberhalb und die PPH/CTEPH-Patienten überwiegend unterhalb der Regressionsgeraden liegen, wobei die einzelnen Punkte weit um die Regressionsgerade streuen.



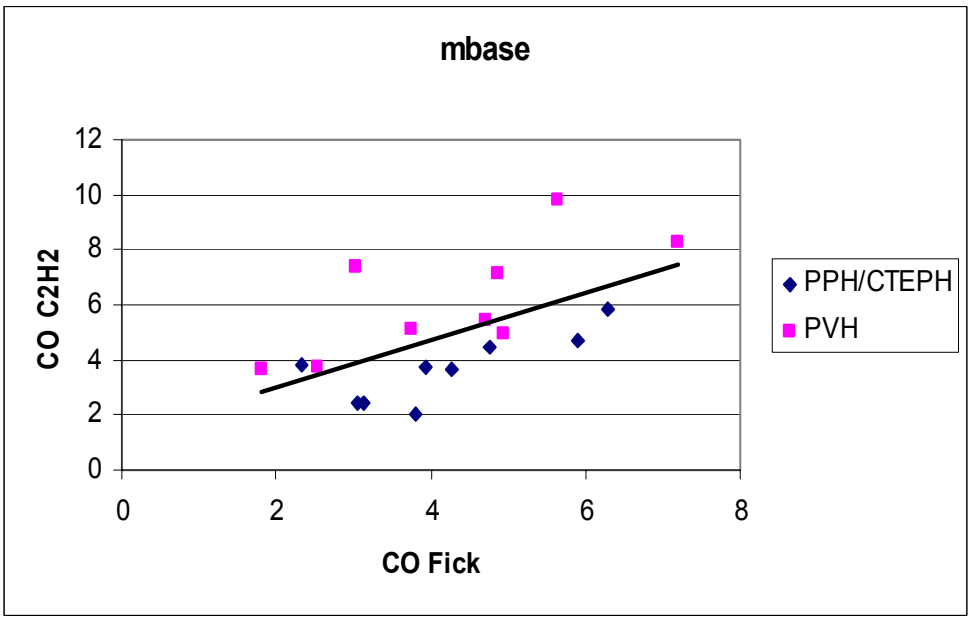
r = 0,755
p = 0,0003

Abbildung 41
Korrelation zwischen dem HZV nach dem Fick'schen Prinzip und dem HZV nach Thermodilutionsverfahren als Mittelung aus den drei Messungen in Ruhe (base 1-3)



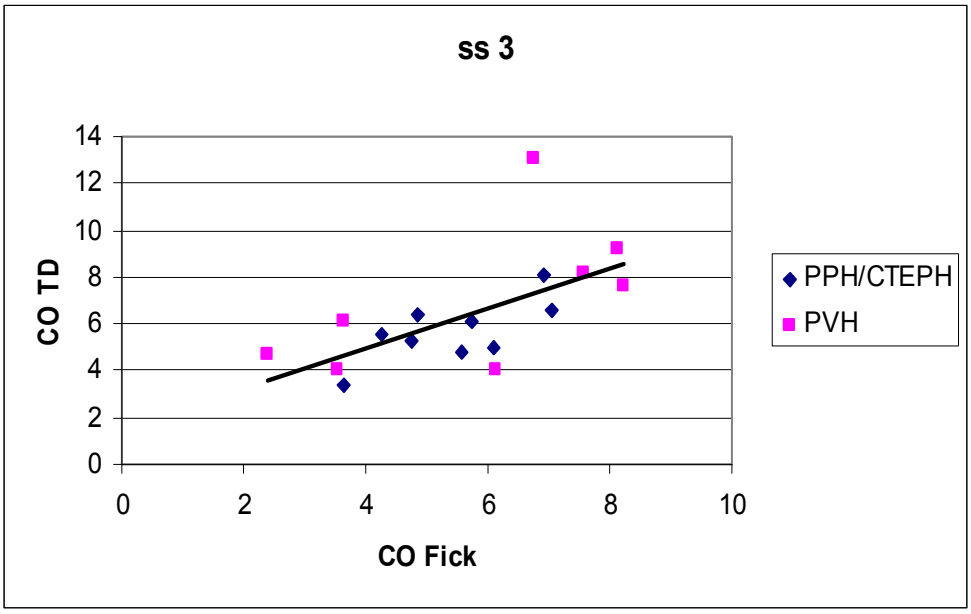
r = 0,697
p = 0,001

Abbildung 42
Korrelation zwischen dem HZV nach Thermodilutionsverfahren und Acetylenauswaschmethode als Mittelung aus den drei Messungen in Ruhe (base 1-3)
Es fällt auf, dass die die PVH-Patienten überwiegend oberhalb und die PPH/CTEPH-Patienten überwiegend unterhalb der Regressionsgeraden liegen.



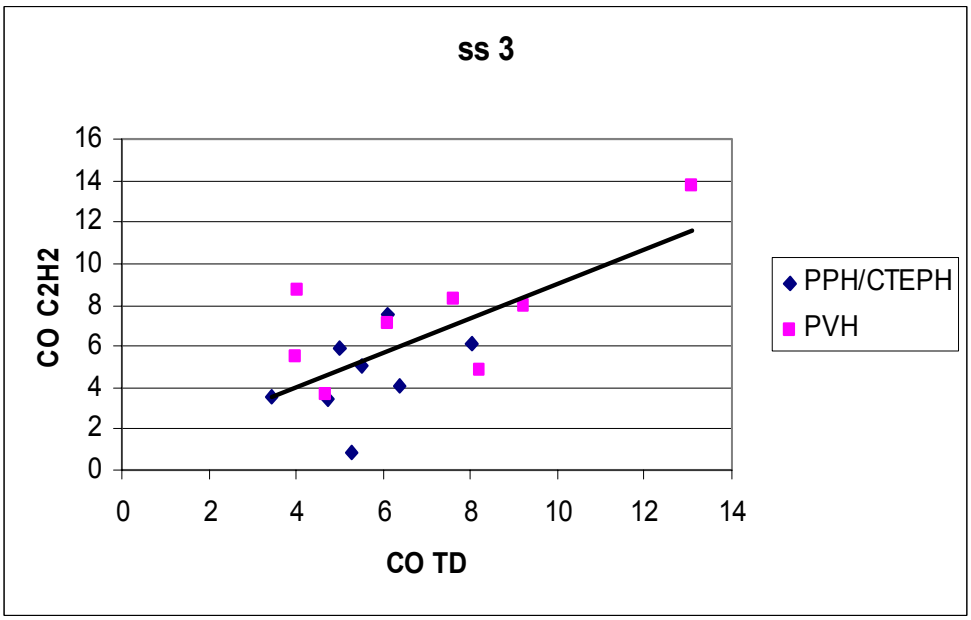
r = 0,599
p = 0,009

Abbildung 43
Korrelation zwischen dem HZV nach dem Fick'schen Prinzip und dem HZV nach der Acetylenauswaschmethode als Mittelung aus den drei Messungen in Ruhe (base 1-3)
Es fällt auf, dass die die PVH-Patienten überwiegend oberhalb und die PPH/CTEPH-Patienten überwiegend unterhalb der Regressionsgeraden liegen.



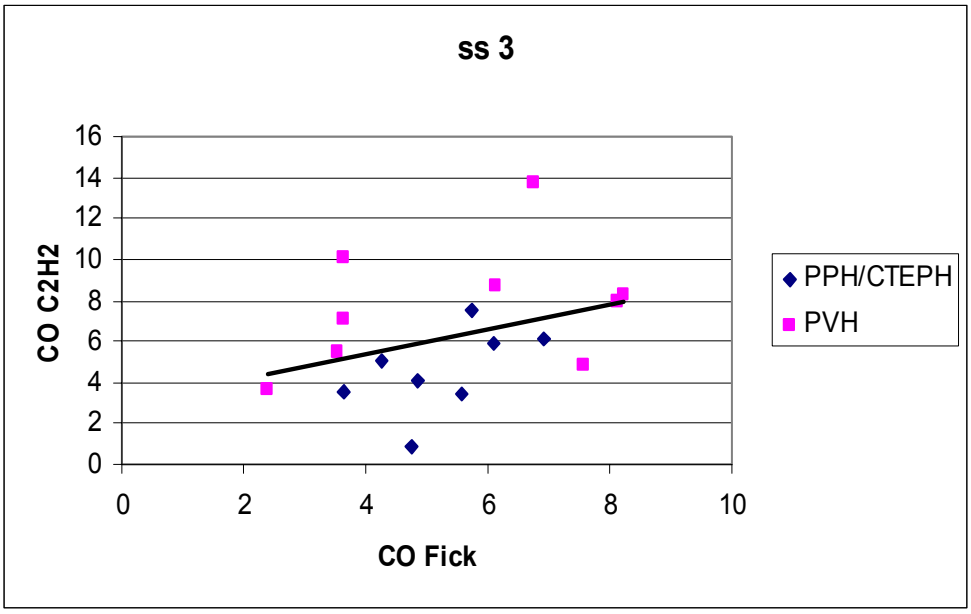
r = 0,623
p = 0,008

Abbildung 44
Korrelation zwischen dem HZV nach dem Fick'schen Prinzip und dem HZV nach Thermodilutionsverfahren zum Messzeitpunkt ss 3, d.h. nach ca. 3 Minuten leichter Belastung
Auffällig hier ist der eine Ausreißer aus der PVH-Gruppe, bei dem das Messergebnis der Thermodilutionsmessung stark von dem nach dem Fick'schen Prinzip abweicht.



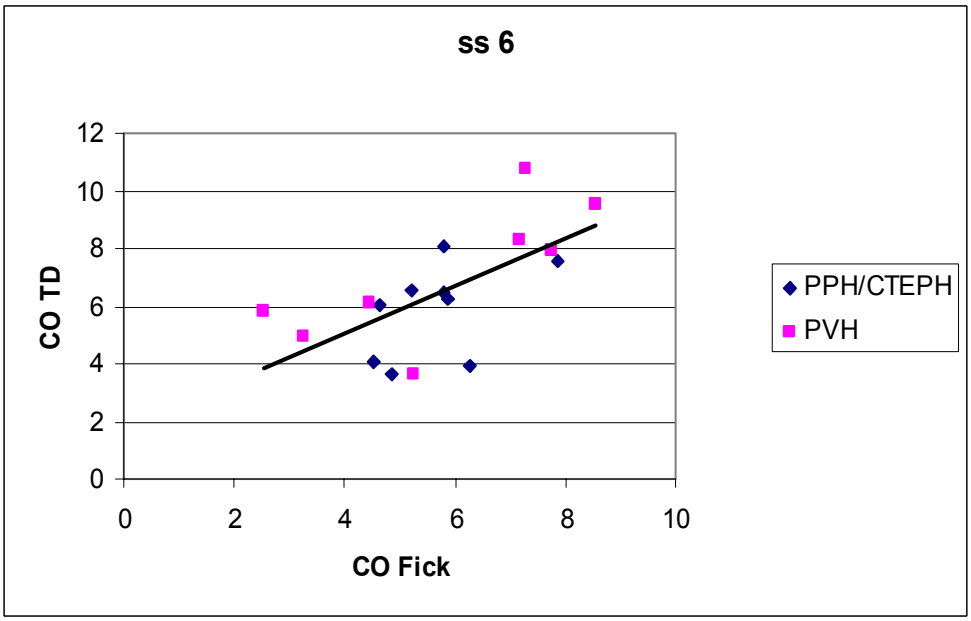
r = 0,688
p = 0,003

Abbildung 45
Korrelation zwischen dem HZV nach Thermodilutionsverfahren und Acetylenauswaschmethode zum Messzeitpunkt ss 3
Es fällt auf, dass sich die Messpunkte eher diffus verteilen und der Verlauf der Regressionsgeraden hauptsächlich durch einen Messpunkt bestimmt wird, der durch zwei Messergebnisse charakterisiert ist, die als „Ausreißer" bezeichnet werden müssen.



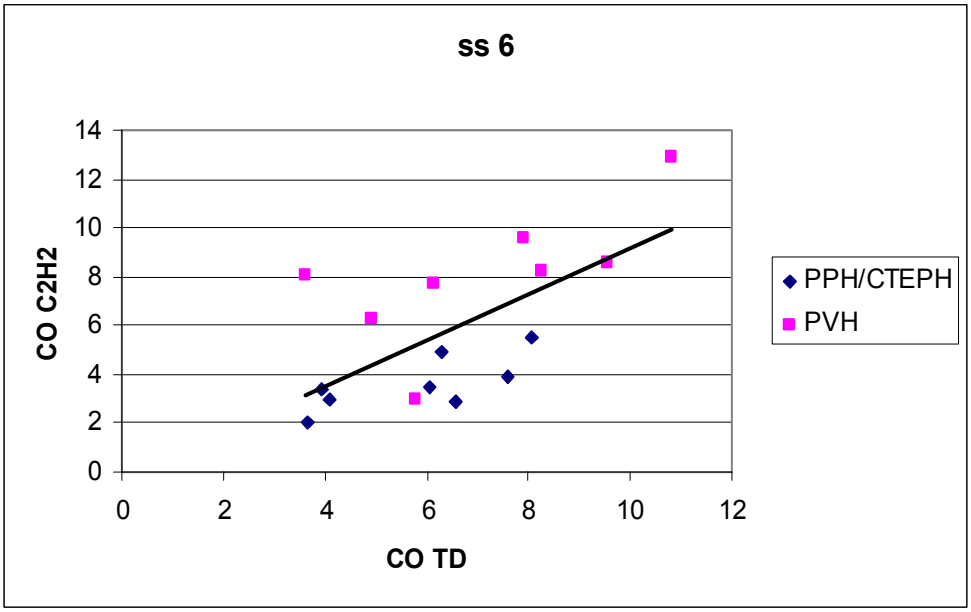
r = 0,352
p = 0,181

Abbildung 46
Korrelation zwischen dem HZV nach dem Fick'schen Prinzip und dem HZV nach der Acetylenauswaschmethode zum Messzeitpunkt ss 3
Da die Messpunkte so weit um die Regressionsgerade streuen, ist hier keine Korrelation zwischen den beiden Messverfahren zu erkennen, was auch der kleine Korrelationskoeffizient (s. r) belegt.



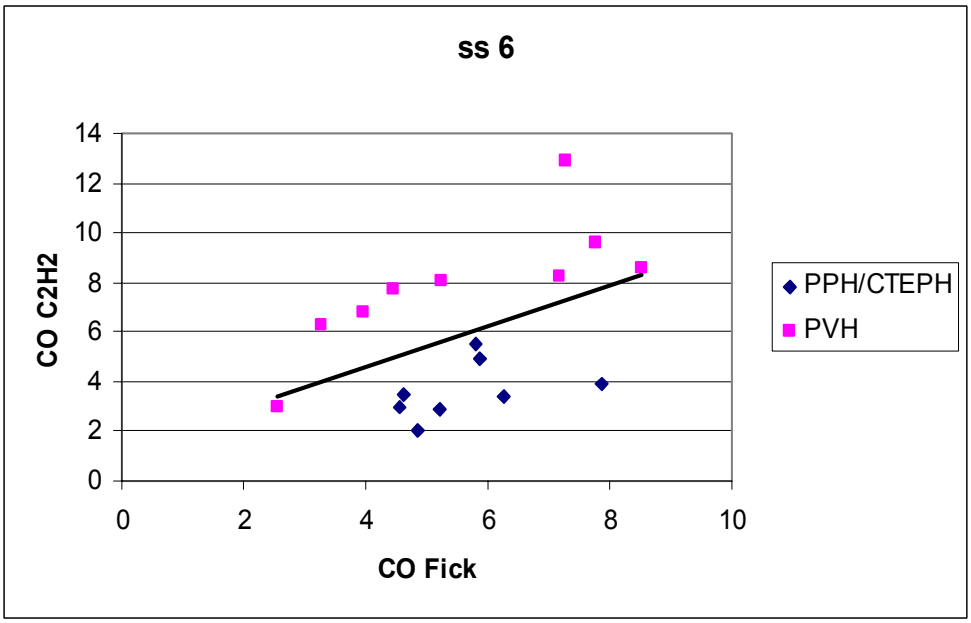
r = 0,653
p = 0,005

Abbildung 47
Korrelation zwischen dem HZV nach dem Fick'schen Prinzip und dem HZV nach Thermodilutionsverfahren zum Messzeitpunkt ss 6, d.h. nach ca. 6 Minuten leichter Belastung



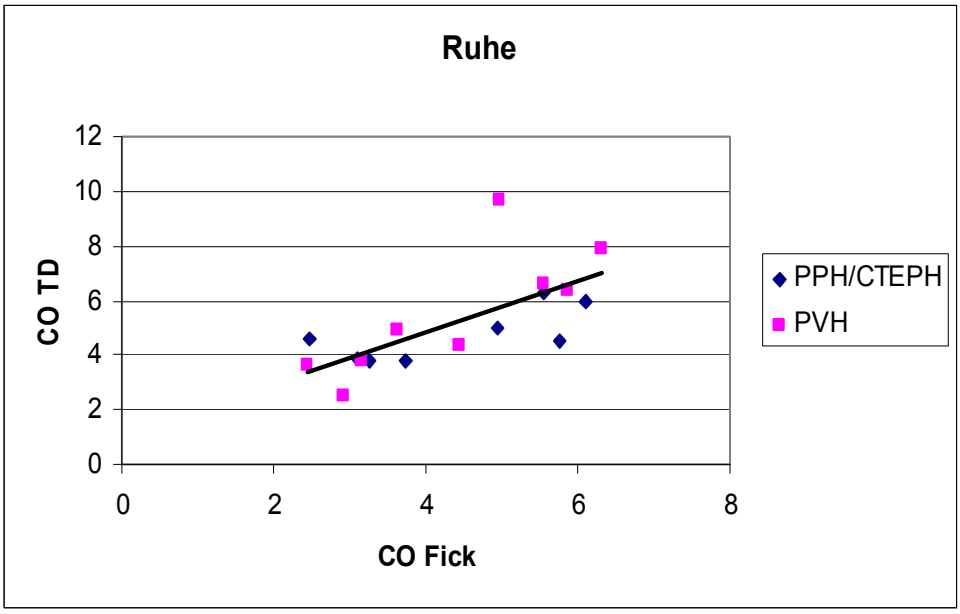
r = 0,656
p = 0,006

Abbildung 48
Korrelation zwischen dem HZV nach Thermodilutionsverfahren und Acetylenauswaschmethode zum Messzeitpunkt ss 6
Es fällt auf, dass die die PVH-Patienten überwiegend oberhalb und die PPH/CTEPH-Patienten überwiegend unterhalb der Regressionsgeraden liegen.



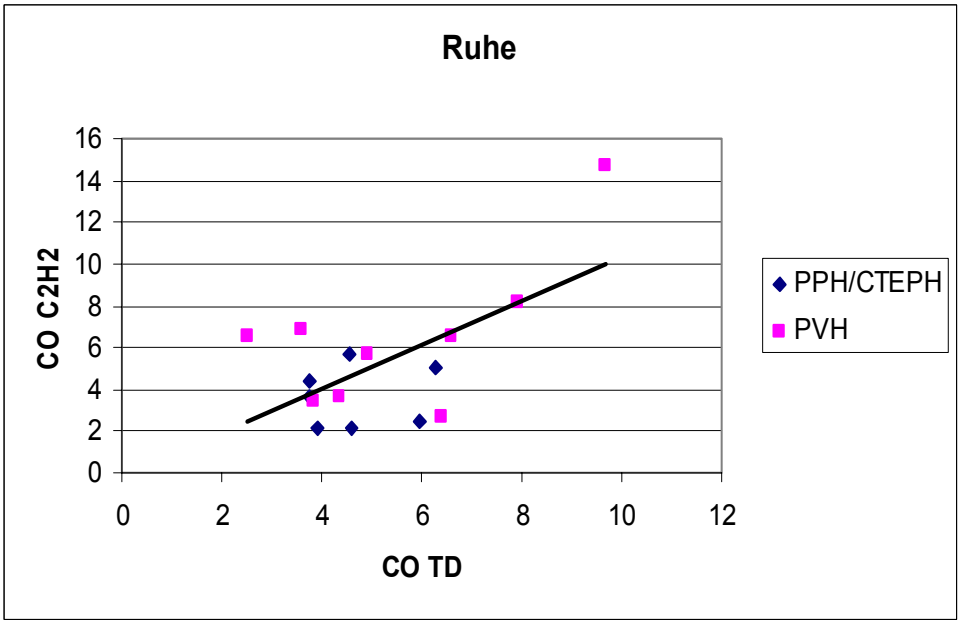
r = 0,470
p = 0,057

Abbildung 49
Korrelation zwischen dem HZV nach dem Fick'schen Prinzip und dem HZV nach der Acetylenauswaschmethode zum Messzeitpunkt ss 6
Es fällt auf, dass die die PVH- Patienten überwiegend oberhalb und die PPH/CTEPH- Patienten überwiegend unterhalb der Regressionsgeraden liegen.



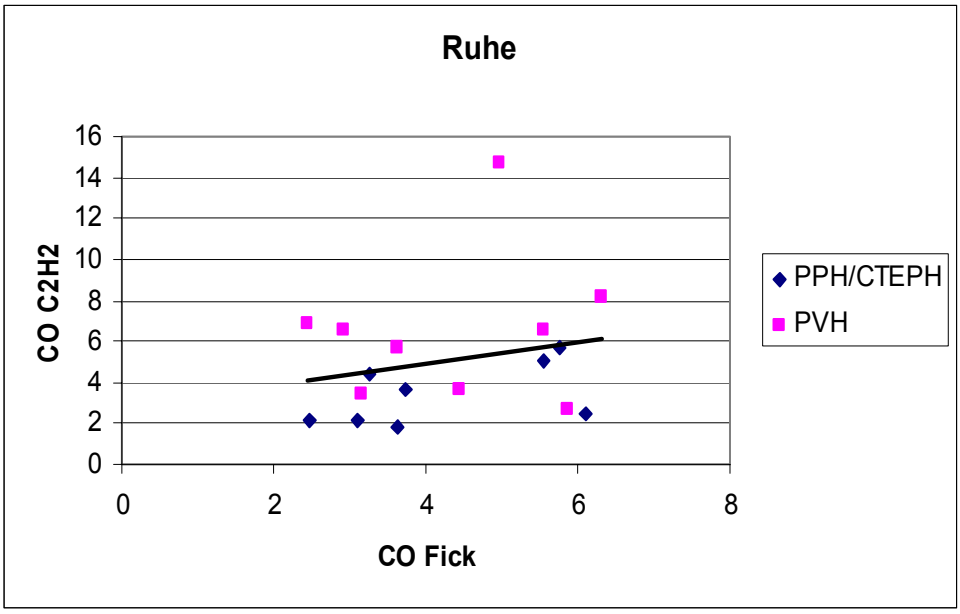
r = 0,696
p = 0,002

Abbildung 50
Korrelation zwischen dem HZV nach dem Fick'schen Prinzip und dem HZV nach Thermodilutionsverfahren zum Messzeitpunkt Ruhe, d.h. nach dem sich der Patient ca. 6 Minuten leicht belastet hat wurde eine Pause eingelegt, bis sich die alle Parameter wieder den Ausgangswerten angeglichen hatten.



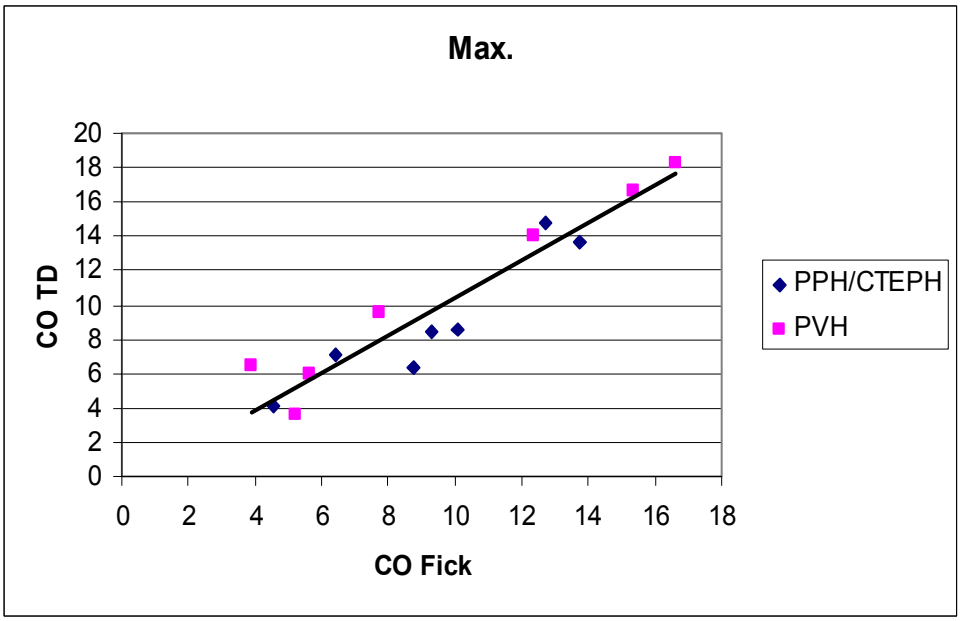
r = 0,609
p = 0,021

Abbildung 51
Korrelation zwischen dem HZV nach Thermodilutionsverfahren und Acetylenauswaschmethode zum Messzeitpunkt Ruhe
Es fällt auf, dass der Verlauf der Regressionsgeraden hauptsächlich durch einen Punkt bestimmt wird, während die anderen Messpunkte eher eine diffuse Punktwolke bilden.



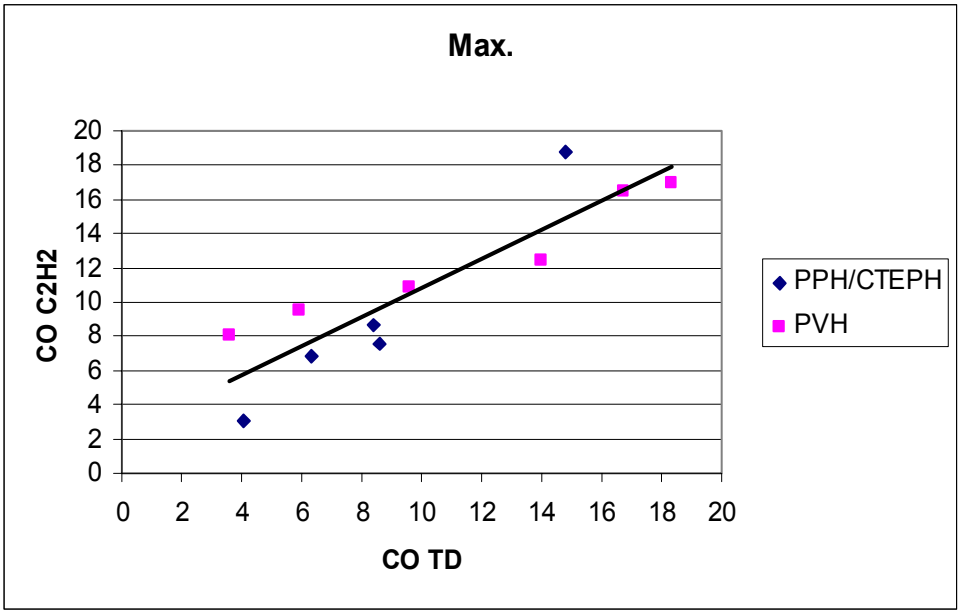
r = 0,227
p = 0,381

Abbildung 52
Korrelation zwischen dem HZV nach dem Fick'schen Prinzip und dem HZV nach der Acetylenauswaschmethode zum Messzeitpunkt Ruhe
Es fällt auf, dass die Regressionsgeraden eher parallel zur X-Achse verläuft und dadurch keine signifikante Korrelation zwischen den Methoden nachweisbar ist, daher auch der kleine Korrelationskoeffizient (s. r).



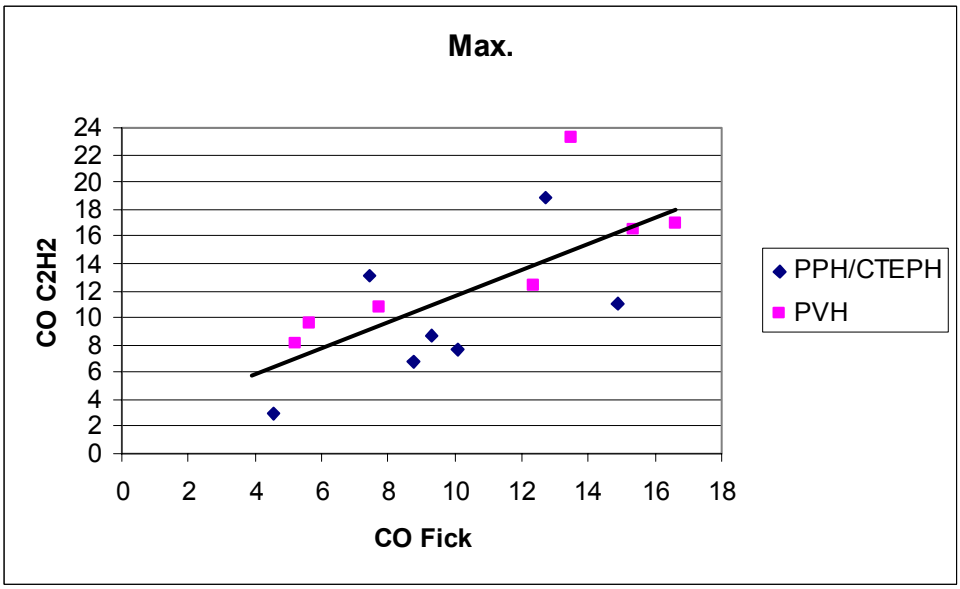
r = 0,948
p =0,0000003

Abbildung 53
Korrelation zwischen dem HZV nach dem Fick'schen Prinzip und dem HZV nach Thermodilutionsverfahren zum Messzeitpunkt Max., d.h. zu dem Zeitpunkt, wo der Patient seine maximale Belastungsstufe erreicht hat.
Auffällig ist, dass die Messpunkte alle sehr nahe an der Regressionsgeraden liegen, was sich auch in dem Korrelationskoeffizienten (s. r), der nahe 1 liegt, widerspiegelt.



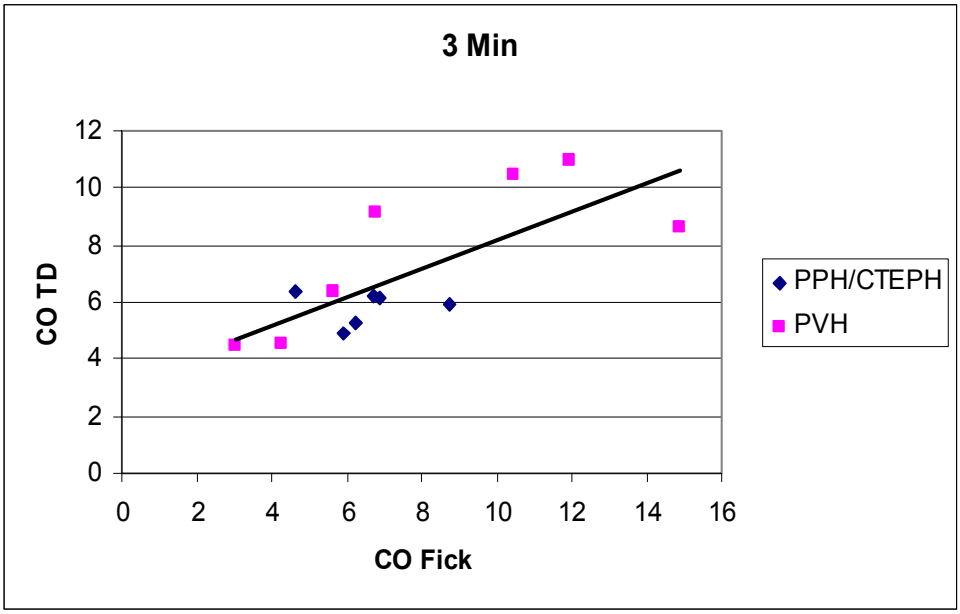
r = 0,900
p = 0,0002

Abbildung 54
Korrelation zwischen dem HZV nach Thermodilutionsverfahren und Acetylenauswaschmethode zum Messzeitpunkt Max.



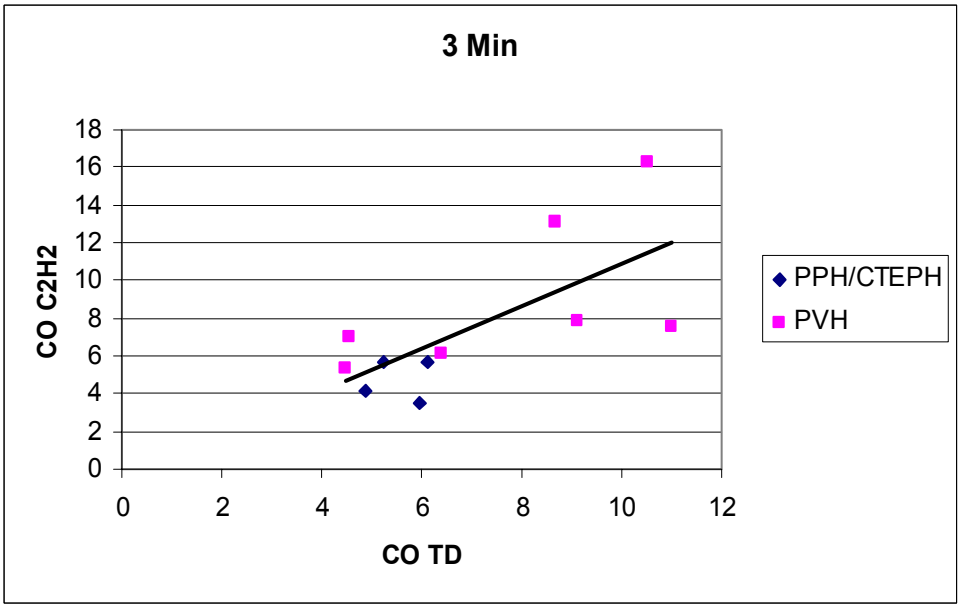
r = 0,710
p = 0,004

Abbildung 55
Korrelation zwischen dem HZV nach dem Fick'schen Prinzip und dem HZV nach der Acetylenauswaschmethode zum Messzeitpunkt Max.
Es fällt auf, dass die einzelnen Messpunkte relativ weit um die Regressionsgerade streuen.
Bei dem Patienten, dessen HZV nach der Acetylenauswaschmethode über 23 l/min beträgt, konnte unter maximalen Bedingungen kein Wert mit Hilfe der Thermodilution ermittelt werden. Deshalb taucht dieser Punkt in Abbildung 60 nicht auf.



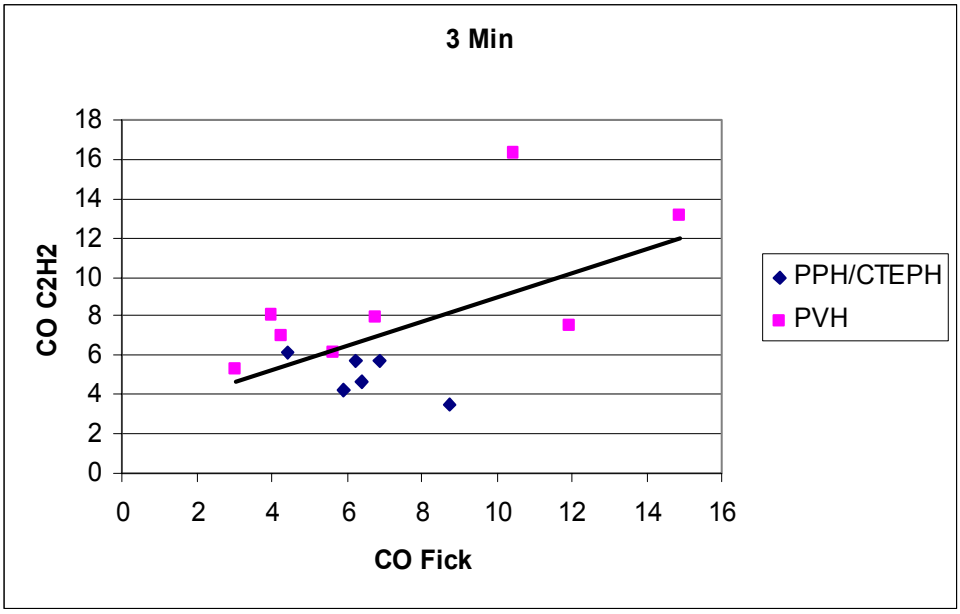
r = 0,752
p = 0,003

Abbildung 56
Korrelation zwischen dem HZV nach dem Fick'schen Prinzip und dem HZV nach Thermodilutionsverfahren zum Messzeitpunkt 3 Min, also drei Minuten nach der maximalen Belastung.



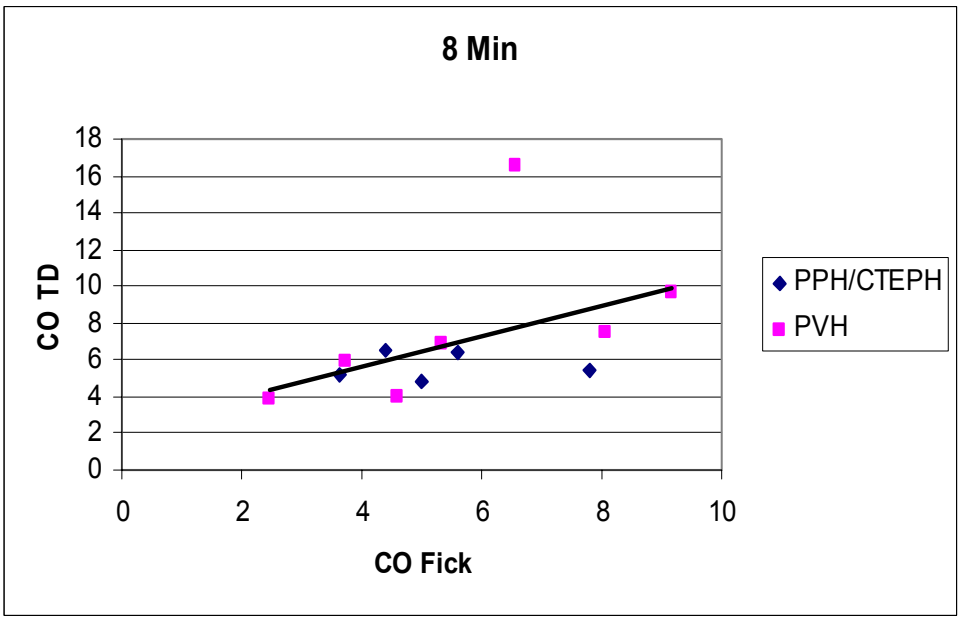
r = 0,695
p = 0,018

Abbildung 57
Korrelation zwischen dem HZV nach Thermodilutionsverfahren und Acetylenauswaschmethode zum Messzeitpunkt 3 Min.
Aufgrund von technischen Problemen bei beiden Messmethoden konnten in der PVH-Gruppe nur vier Wertepaare gemessen werden.



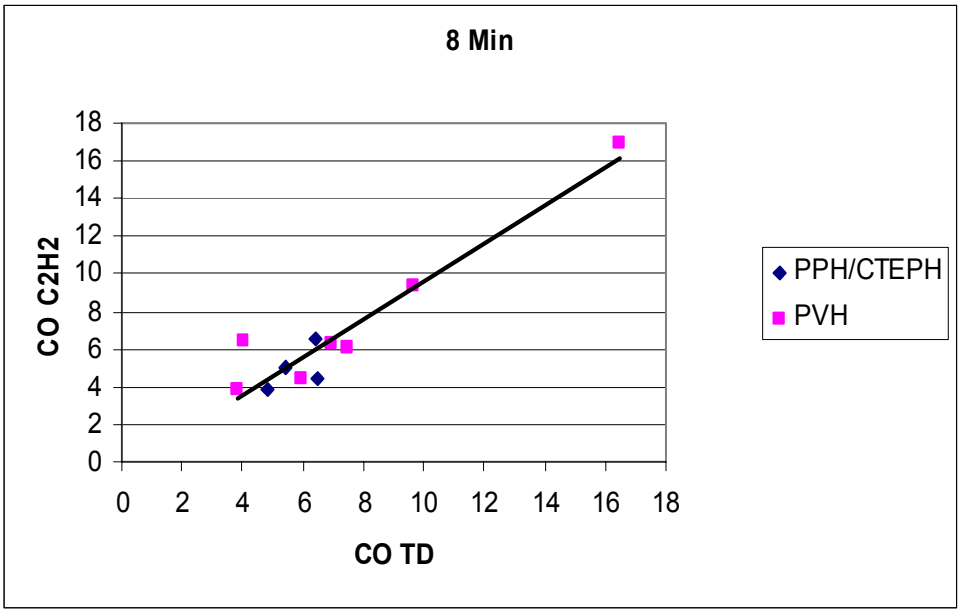
r = 0,587
p = 0,027

Abbildung 58
Korrelation zwischen dem HZV nach dem Fick'schen Prinzip und dem HZV nach der Acetylenauswaschmethode zum Messzeitpunkt 3 Min.
Es fällt auf, dass die die PVH-Patienten überwiegend oberhalb und die PPH/CTEPH-Patienten überwiegend unterhalb der Regressionsgeraden liegen.



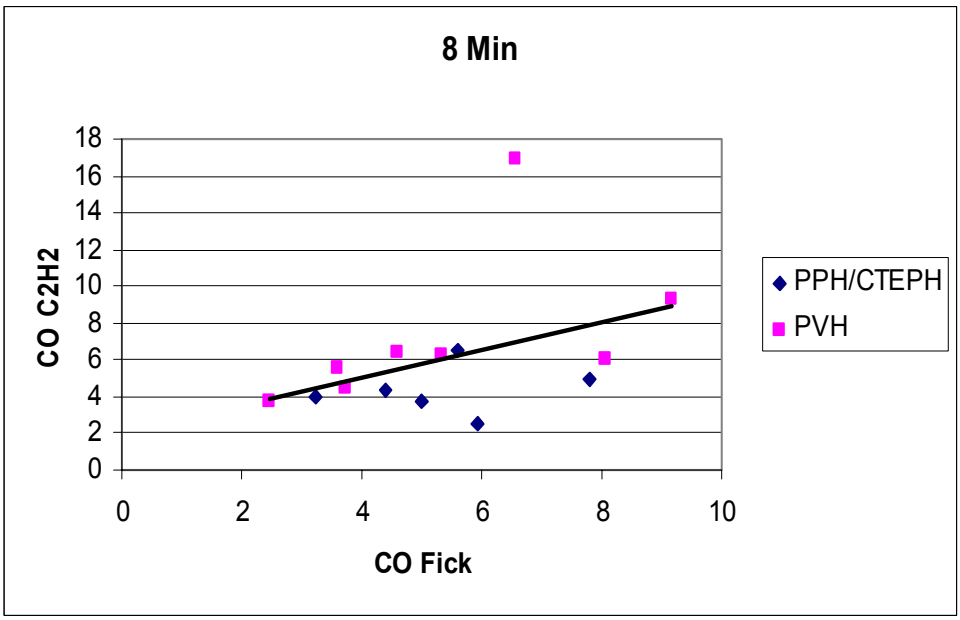
r = 0,482
p = 0,113

Abbildung 59
Korrelation zwischen dem HZV nach dem Fick'schen Prinzip und dem HZV nach Thermodilutionsverfahren zum Messzeitpunkt 8 Min, also acht Minuten nach der maximalen Belastung.
Es fällt auf dass die Messpunkte bis auf einen alle relativ nah an der Regressionsgeraden liegen.



r = 0,949
p = 0,00001

Abbildung 60
Korrelation zwischen dem HZV nach Thermodilutionsverfahren und Acetylenauswaschmethode zum Messzeitpunkt 8 Min.
Auffällig ist hier das Messergebnis des einen PVH-Patienten, der bei beiden Messmethoden extrem hohe Werte erreicht.



r = 0,233
p = 0,517

Abbildung 61
Korrelation zwischen dem HZV nach dem Fick'schen Prinzip und dem HZV nach der Acetylenauswaschmethode zum Messzeitpunkt 8 Min.
Es fällt auf, dass die die PVH-Patienten eher oberhalb und die PPH/CTEPH-Patienten überwiegend unterhalb der Regressionsgeraden liegen. Außerdem sticht der eine Punkt heraus, bei dem mit der Acetylenauswaschmethode im Gegensatz zum Fick'schen Prinzip ein extrem hohes HZV bestimmt wurde.

Insgesamt lässt sich eine gute Korrelation zwischen den Messungen nach dem Fick'schen Prinzip und der Thermodilutionsmethode nachweisen (r= 0,482-0,948), aber auch zwischen dem Thermodilutionsverfahren und der Acetylenauswaschmethode (r= 0,609-0,949). Hingegen sind die Korrelationen zwischen den Messungen nach dem Fick'schen Prinzip und

der Acetylenauswaschmethode deutlich schlechter (r= 0,227-0,710). Es fällt auf, dass unter maximaler Belastung die Korrelationen aller Messverfahren unter einander besonders gut sind (s. Abbildung 53-55).

Außerdem fällt auf, dass in den Diagrammen, die die Korrelation zwischen den Messungen nach dem Fick'schen Prinzip und der Acetylenauswaschmethode darstellen, zumeist die PVH/CTEPH- Patienten überwiegend oberhalb und die die PPH- Patienten überwiegend unterhalb der Regressionsgeraden liegen. Dieser Trend lässt sich in den anderen Korrelations-darstellungen nicht erkennen.

5 Diskussion

Ziel der beschriebenen Studie war es, zwei etablierte, aber invasive Messmethoden zur Herzzeitvolumenbestimmung (Thermodilutionsmethode, Messung nach dem Fick'schen Prinzip) mit der nichtinvasiven Acetylenauswaschmethode zu vergleichen. Frühere Studien hatten gezeigt, dass die Acetylenauswaschmethode bei gesunden Kollektiven gut durchführbar ist und gut mit den etablierten Methoden korreliert (14, 36). Uns interessierte daher, ob diese Ergebnisse auch auf unser Patientenkollektiv aus PVH und PPH/CTEPH-Patienten übertragbar waren.

Es stellte sich heraus, dass alle Methoden geeignet waren, das HZV zu schätzen. Bei der Acetylenauswaschmethode gab es aber offenbar einen systematischen Fehler, der zur Überschätzung des HZV bei pulmonal venöser Stauung führte.

5.1 Methodenkritik

5.1.1 Patienten

Folgende Einschränkungen müssen bezüglich der getroffenen Patientenauswahl formuliert werden:

- Zwischen den beiden untersuchten Patientengruppen zeigte sich gewisse Unterschiede hinsichtlich Geschlechtsverteilung, Gewicht und FEV1 (s. Tabelle 4, 5). Andererseits erreichten diese Unterschiede keine statistische Signifikanz und waren für die Beurteilung der hämodynamischen Ergebnisse von untergeordneter Bedeutung.
- Die Fallzahlen in den beiden Patientengruppen sind identisch, insgesamt aber relativ klein.
- Die Diagnosen der Patienten innerhalb der einzelnen Gruppen waren heterogen (s. Tabelle 6). Beispielsweise wurden, was Patienten mit präkapillarer PH betrifft, in früheren Untersuchungen aus der Literatur Unterschiede zwischen PPH und CTEPH bei der Analyse der Spiroergometriedaten nachgewiesen (19). Allerdings weisen diese beiden Patientenkollektive wichtige Gemeinsamkeiten auf, was die Reduktion des pulmonal kapillaren Blutvolumens, die Diffusionskapazität der alveolarkapillaren Membran und den erhöhten präkapillaren pulmonalen Gefäßwiderstand angeht (32). In der diagnostischen Klassifikation der pulmonalen Hypertonie nach der PPH Weltkonferenz in Evian werden die PPH und die CTEPH unterschiedlichen Krankheitsgruppen zugeordnet, allerdings gibt es, was die Therapie angeht, doch gleiche Ansätze (20). Insgesamt unterscheiden sich beide Krankheiten in einem wesentlichen Punkt von der pulmonal venösen Hypertonie:

Letztere weist einen erhöhten pulmonalen Kapillardruck auf und damit ein vergrößertes pulmonal- kapillares Blutvolumen.

Auch hinsichtlich unserer PVH-Gruppe lag kein ganz homogenes Kollektiv vor. Im Wesentlichen waren Patienten mit ischämischer CMP und solche mit dilatativer CMP eingeschlossen. Es gibt aber in der Literatur Hinweise auf einen, wenn auch marginalen Unterschied zwischen dilatativer und ischämischer Kardiomyopathie in der Spiroergometrie (7). Da beide Erkrankungen zu einer schweren pulmonal venösen Hypertonie (20) führen können, haben wir sie zu einer Gruppe zusammengeschlossen.

Insgesamt zielte diese Untersuchung auf Unterschiede zwischen pulmonal venöser Hypertonie und pulmonal arterieller Hypertonie. Dies konnte durch die Patientenauswahl vollständig erreicht werden.

- Durch ihre Grunderkrankungen waren die Patienten insbesondere durch den Ausbelastungstest einem Risiko ausgesetzt (s. Abbruchkriterien objektiver Art S.19) kardial zu dekompensieren oder Herzrhythmusstörungen zu erleiden. Da der Belastungstest aber in jedem Fall klinisch indiziert war, stellte die Studienteilnahme kein gesondertes Risiko dar. Das gleiche gilt für die Rechtsherzkatheteruntersuchung. Bei keinem der Studienteilnehmer traten während der Untersuchung Komplikationen auf. Alle Patienten brachen die Ausbelastung aus subjektiven Gründen ab (s. Tabelle 8).

5.1.2 Spiroergometrie

Um das Herzzeitvolumen auch unter Belastung messen zu können, haben wir das Verfahren der Spiroergometrie mit einem Rechtsherzkatheter kombiniert. Der Vorteil der Belastung liegt darin, dass zum Teil Störungen der Ventrikelfunktion aber auch eine latente pulmonale Hypertonie überhaupt erst unter Belastung erkannt werden können (28, 34). Für den Rechtsherzkatheter als invasive Maßnahme spricht, dass die nichtinvasiven Methoden, wie z.B. Echokardiographie, stark Untersucher abhängig sind und bei einer geringen pulmonalarteriellen Druckerhöhung unzuverlässig sind. Außerdem kann durch die invasive Druckmessung eine Differenzierung zwischen präkapillarer, kapillarer und postkapillarer pulmonaler Hypertonie erfolgen, was entscheidend für die weitere Therapie ist (28).

Für die Spiroergometrie an sich gibt es immer noch kein international einheitliches Protokoll, dennoch ist dank der Weiterentwicklung der computergestützten Auswertung die Spiroergometrie ein etabliertes Verfahren zur Überwachung von Patienten mit kardiopulmonalen Erkrankungen geworden. Gerade bei kombinierten Organerkrankungen

lassen sich mit Hilfe der Spiroergometrie objektive und reproduzierbare Aussagen über die Belastbarkeit des Patienten machen (3, 10, 37).

5.1.3 Messmethoden zur Erfassung des Herzzeitvolumens

5.1.3.1 Fick'sches Prinzip

Die Bestimmung des Herzzeitvolumens mit Hilfe des Fick'schen Prinzips gilt als Goldstandard in der Medizin. Das Problem bei dieser Methode ist der apparative und personelle Aufwand, da sowohl die Sauerstoffaufnahme des Patienten, als auch der venöse wie arterielle Sauerstoffgehalt des Blutes gemessen werden muss, und dies alles möglichst simultan. Durch diese Vielzahl an benötigten Messwerten kann es vorkommen, dass das bestimmte HZV eigentlich einem über 2-3 Minuten gemittelten Wert entspricht und raschere Veränderungen des HZVs nicht erfasst werden können (25). Wir haben uns bemüht, solche Fehler auf ein Minimum zu reduzieren. Jede einzelne Messmethode stellt eine mögliche Fehlerquelle dar und bestimmt letztlich den mittleren Fehler der HZV- Bestimmung nach Fick mit (25).

Außerdem ist genauso wie bei der Thermodilution ein Herzkatheter erforderlich, da gemischt-venöses Blut aus der A. pulmonalis benötigt wird (1, 25).

Am genausten wird das HZV nach dem Fick'schen Prinzip bestimmt bei einer großen arteriovenösen Sauerstoffdifferenz. Dies liegt meist bei einem niedrigen HZV in Ruhe vor und andererseits bei körperlicher Belastung (1, 25).

5.1.3.2 Thermodilutionsmethode

Die Thermodilutionsmethode zur Bestimmung des Herzzeitvolumens ist ein häufig angewandtes Verfahren, da sie in weiten Bereichen gut mit der Methode nach Fick korreliert (6, 21) und relativ einfach durchführbar ist. Die Vorteile dieser Methode gegenüber dem Fick'schen Prinzip liegen darin, dass die Berechnung des HZVs direkt nach Messung der Temperaturkurve am distalen Ende des Rechtsherzkatheters erfolgen kann. Auch kann die Messung im Prinzip direkt wiederholt werden, so dass auch kurzzeitige Veränderungen des HZVs erfasst werden können (25).

Nachteil der Thermodilution ist, dass es sich um ein invasives Verfahren handelt (s.3.2.2). Außerdem wird beschrieben, dass bei niedrigem HZV die Thermodilutionsmethode zu einer systematischen Überschätzung des wahren HZVs neigt (1, 21, 35). Dies wird allerdings kontrovers in der Literatur diskutiert (11). Auch soll das Vorliegen einer Trikuspidalinsuffizienz zu einer Unterschätzung des HZVs durch die

Thermodilutionsmethode führen (6, 21). Zusätzlich sind systematische Fehler durch zu langsame oder zu schnelle Injektion des Injektatvolumens und durch Ungenauigkeiten des injizierten Volumens möglich. Wir haben durch Verwendung eines Systems mit Temperaturmessungen am Injektionsort (rechter Vorhof) und am distalen Ende des Katheters (Pulmonalarterie) mittels Dualtherm- Katheter (Braun) versucht, die Fehlermöglichkeiten zu minimieren.

5.1.3.3 Acetylenauswaschmethode

Bei der Acetylenauswaschmethode handelt es sich um ein nicht invasives Verfahren zur Bestimmung des Herzzeitvolumens (s. S. 17). Bei gesunden Probanden konnte eine gute Korrelation zwischen der Acetylenauswaschmethode und Messungen nach dem Fick'schen Prinzip nachgewiesen werden (14, 21). Außerdem weist die Methode eine gute Reproduzierbarkeit der einzelnen Messungen auch unter Belastung auf (36).

Mit dieser Methode wird der pulmonal- kapillare Blutfluss als Maß für das Herzzeitvolumen bestimmt. Das Acetylen kann sich aber nur in den ventilierten Alveolen im Blut lösen. Das heißt, dass das HZV mehr oder weniger ungenau bei allen Erkrankungen gemessen wird, die zu einer Störung der Ventilation führen. Außerdem muss angenommen werden, dass auch Inhomogenitäten der Perfusion und Inhomogenitäten des pulmonalen Blutvolumens zu systematischen Fehlern führen können. Bekannt ist, dass Fehler der Acetylenauswaschmethode auftreten bei intrakardialen oder intrapulmonalen Shunts, Herzklappeninsuffizienz und chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen (9, 21).

Es existieren Studien, die eine gute Anwendbarkeit der Acetylenauswaschmethode zum einen bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie (12) und zum anderen bei Patienten mit Herzerkrankungen belegen (39). Bisher wurden nie diese beiden Gruppen miteinander verglichen.

5.2 PPH/CTEPH- und PVH- Patienten im Vergleich

5.2.1 Spiroergometrische Daten

Frühere Untersuchungen haben gezeigt, dass Patienten mit einer chronischen Linksherzinsuffizienz dazu neigen, sowohl in Ruhe als auch unter Belastung zu hyperventilieren (16, 29, 31), während dies bei PPH- Patienten nur unter Belastung beschrieben ist (23).

Bei unseren Untersuchungen zeigt sich, dass in der Gruppe der PPH/CTEPH-Patienten der arterielle CO_2-Partialdruck, die endexspiratorische CO_2-Konzentration, die mittlere

exspiratorische und die alveolare Kohlendioxidfraktion statistisch signifikant gegenüber den Werten aus der PVH-Gruppe erniedrigt waren (s. Abbildung 3, 11, 12, 14). Dies lässt darauf schließen, dass die Patienten der PPH/CTEPH- Gruppe stärker hyperventiliert haben, als die Patienten aus der PVH- Gruppe. Da sich die pCO_2-Werte der PVH-Gruppe im niedrig normalen Bereich befanden, bleibt fraglich, ob diese wirklich hyperventiliert haben. Für eine vermehrte Atemarbeit der PVH- Patienten spricht die im Vergleich zu den PPH/CTEPH-Patienten signifikant erhöhte Atemfrequenz (s. Abbildung 13). Allerdings lässt sich kein Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen in der funktionellen alveolaren Ventilation, im Atemzugvolumen und in der funktionellen Totraumventilation nachweisen (s. Abbildung 17, 10, 18).

Die Hyperventilation der PPH/CTEPH-Patienten könnte durch eine Hypoxämie bedingt sein, da auch die Werte des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes und der arteriellen Sauerstoffsättigung deutlich gegenüber den Werten der PVH- Gruppe erniedrigt waren (s. Abbildung 2, 5). Diese Unterschiede erreichten das Niveau der statistischen Signifikanz. Hierbei fällt auf, dass es zwar einen Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen bezüglich der arteriellen Sauerstoffsättigung (s. Abbildung 5), aber keinen Unterschied im arteriellen Sauerstoffgehalt gab (s. Abbildung 6). Dies ist durch den erhöhten Hämoglobinwert der PPH/CTEPH-Patienten bedingt (s. Tabelle 5), der in den Wert für den arteriellen Sauerstoffgehalt einfließt.

Weiter fällt auf, dass die alveolo- arterielle Sauerstoffpartialdruckdifferenz bei den PPH/CTEPH-Patienten signifikant höher war, als bei den PVH- Patienten (s. Abbildung 16). Dies lässt vermuten, dass die pulmonale Shuntblutfraktion bei den PPH/CTEPH-Patienten erhöht war, bzw. eine stärkere Ventilations-/ Perfusions- Verteilungsstörung vorlag, als bei den PVH- Patienten.

Außerdem war einerseits der venöse Sauerstoffgehalt in der PVH-Gruppe gegenüber der PPH/CTEPH-Gruppe erniedrigt und andererseits die arteriovenöse Sauerstoffpartialdruck-differenz erhöht (s. Abbildung 7, 15). Beides spricht dafür, dass die Patienten der PVH-Gruppe eine höhere periphere Sauerstoffextraktion aufwiesen und somit eine stärkere relative Einschränkung des HZV. Auch hinsichtlich der Geschlechtsverteilung in den beiden Gruppen würde man ein anderes Ergebnis erwarten. So haben Reybrouck et al. an einem Kollektiv aus hypertensiven Patienten gezeigt, dass die $AVDO_2$ bei Frauen niedriger ist, als bei Männern (22). Allerdings führte er dies auf einen erniedrigten Hämoglobinwert bei den Frauen zurück. Bei unserem Patientenkollektiv war aber gerade der Hb- Wert in der PPH/CTEPH- Gruppe erhöht, auch wenn hier der Frauenanteil größer war.

5.2.2 Hämodynamische Daten

Bei den Patienten der PPH/CTEPH-Gruppe lag der pulmonal arterielle Mitteldruck signifikant höher, als in der PVH-Gruppe (s. Abbildung 19). Die Messwerte beider Patientengruppen lagen deutlich über den Normwerten, wobei der Unterschied zwischen den Gruppen durch ihre verschiedenen Grunderkrankungen zustande kommt (15).

Da sich der pulmonale Gefäßwiderstand unter anderem aus dem PAP mean errechnet (s. Tabelle 3) ist es nicht verwunderlich, dass auch die Messwerte des PVR in der PPH/CTEPH-Gruppe signifikant über denen der PVH-Gruppe lagen. Die Werte beider Gruppen lagen aber deutlich über den Normalwerten, sowohl was den PAP mean (< 20mmHg in Ruhe) als auch den PVR (50-150 dyn*s/cm^5) angeht.

Der Herzindex bei den PPH/CTEPH-Patienten unterschied sich nicht signifikant von dem der PVH-Patienten (s. Abbildung 28).

Der pulmonal-arterielle Verschlussdruck war in der Gruppe der PVH-Patienten signifikant im Vergleich zu den PPH/CTEPH-Patienten erhöht (s. Abbildung 20). Dies ist ein Ausdruck der Linksherzinsuffizienz bei den betreffenden Patienten, da der PAWP weitestgehend dem Druck im linken Vorhof entspricht, der wiederum vom linksventrikulären Füllungsdruck bestimmt wird (1). Die Werte der PPH/CTEPH-Gruppe lagen dagegen im Normbereich (2-10 mmHg).

Auch der zentralvenöse Druck in der Gruppe der PVH-Patienten war signifikant gegenüber den PPH/CTEPH-Patienten erhöht (s. Abbildung 21). Dies ist ein Zeichen dafür, dass bei den PVH- Patienten die Rechtsherzinsuffizienz stärker ausgeprägt war, als in der PPH/CTEPH-Gruppe. Der CVP dieser Patienten zeigte in Ruhe zwar Normalwerte (2-5 mmHg), aber unter Belastung kam es zu einem deutlichen Anstieg des CVPs. Dies wäre bei Herzgesunden nicht der Fall (26) und entspricht einer latenten Rechtsherzinsuffizienz.

Ansonsten war kein Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen auszumachen, was den Blutdruck, die Herzfrequenz oder den systemischen Gefäßwiderstand angeht (s. Abbildung 22-25, 27).

Soweit zur Berechnung der hier genannten Parameter das HZV benötigt wurde, haben wir dazu die Messungen nach dem Fick'schen Prinzip verwendet, da diese Methode als Goldstandard gilt. Auf die Messungen des HZV wird weiter unter (s. 5.4) noch separat eingegangen.

5.3 Veränderungen unter Belastung

5.3.1 Veränderungen in den spiroergometrische Daten

Zu einem vergleichbaren Anstieg der Messwerte in beiden Patientengruppen kam es unter Belastung bei der Sauerstoffaufnahme, der Ventilation, dem Atemzugvolumen, der endexspiratorischen CO_2-Konzentration, der mittleren exspiratorischen CO_2-Konzentration, der Atemfrequenz, der arteriovenösen Sauerstoffpartialdruckdifferenz, der funktionellen alveolaren Ventilation und dem funktionellen Totraum (s. Abbildung 8-13, 15, 17, 18). Da wir kein Normalkollektiv untersucht haben, lässt sich schwer beurteilen, in wie weit die gemessenen Anstiege physiologisch sind. Immerhin können einige der genannten Parameter mit Normwerten verglichen werden. Danach erreichten die Patienten ca. 41% (PVH) bzw. 44% (PPH/CTEPH) der Norm hinsichtlich der peak VO_2 (s. Tabelle 9).

Es fällt auf, dass unter maximaler Belastung die alveolo- arterielle Sauerstoffpartialdruck-differenz nur bei den PPH/CTEPH-Patienten ansteigt. Dies deutet auf eine zusätzliche Verschlechterung des Ventilations-/ Perfusionsverhältnisses dieser Patienten unter Belastung hin (33), kann aber auch durch rechts- links Shuntblutfluß und durch die absinkende S_VO_2 bedingt sein.

Zu einem vergleichbaren Abfall der Messwerte in beiden Patientengruppen kommt es unter Belastung beim arteriellen Basenüberschuss, bei der arteriellen Sauerstoffsättigung und noch deutlicher bei der venösen Sauerstoffsättigung (s. Abbildung 4, 5, 7). Auch hier fällt eine Deutung ohne Normalkollektiv schwer. Aus der Literatur ist aber bekannt, dass die arterielle Sauerstoffsättigung unter Belastung nicht oder nur geringfügig absinkt und die gemischtvenöse Sauerstoffsättigung Werte unter 30% erreicht (13). Entsprechend kann man sagen, dass die von uns gemessenen Werte durchaus im Bereich des Erwarteten liegen.

Keine Unterschiede zwischen der Ruhesituation und den Bedingungen unter Belastung lassen sich bei dem arteriellen O_2- und CO_2-Partialdruck, dem arteriellen O_2-Gehalt und der alveolaren Kohlendioxidfraktion ausmachen (s. Abbildung 2, 3, 6, 14).

5.3.2 Veränderungen in den hämodynamischen Daten

Viele hämodynamische Parameter zeigten unter Belastung einen vergleichbaren Anstieg unter Belastung in beiden Patientengruppen (s. Abbildung 19, 21-25). Es fällt auf, dass der pulmonal- arterielle Verschlussdruck nur bei den PVH- Patienten deutlich anstieg (s. Abbildung 20). Dies ist ein Hinweis darauf, dass sich unter Belastung die Linksherz-insuffizienz dieser Patienten besonders bemerkbar macht.

Bei beiden Patientengruppen vergleichbar fiel der systemische Gefäßwiderstand unter Belastung ab (s. Abbildung 27), was durch die vermehrte Durchblutung der Muskulatur erklärbar ist. Dem gegenüber fiel der pulmonale Gefäßwiderstand nicht signifikant ab (s. Abbildung 26). Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass massive Remodeling- Phänomene an den Gefäßen zum Verlust der Fähigkeit zur Vasodilatation geführt haben.
Alle drei Verfahren zur Herzzeitvolumenmessung zeigten einen Anstieg des HZVs unter Belastung (s. Abbildung 29-31). Allerdings fällt auf, dass es bei den Messungen nach dem Fick'schen Prinzip keinen Unterschied zwischen den Gruppen gab, während bei der Thermodilutionsmethode und noch deutlicher bei der Acetylenauswaschmethode die Messwerte der PVH-Gruppe über denen der PPH/CTEPH-Gruppe lagen (näheres dazu s. u.).

5.4 Die verschiedenen Methoden zur Herzzeitvolumenmessung im Vergleich

5.4.1 Vergleich der Thermodilutionsmethode mit dem Fick'schen Prinzip

Wenn man sich die Abbildungen mit den Mittelwerten und Standardabweichungen der beiden Patientengruppen anschaut (s. Abbildung 29, 30), fällt auf, dass es einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen bei der Thermodilutionsmethode gab (ANOVA p= 0,002). Demgegenüber war bei den Messungen nach dem Fick'schen Prinzip kein Unterschied zwischen den Patientengruppen nachzuweisen (ANOVA p= 0,743). Dies deutet auf einen systematischen Fehler hin, der in der Thermodilutionsmethode zu liegen scheint. Diese Vermutung wird auch dadurch gestützt, dass zwar eine relativ gute Korrelation zwischen den beiden Methoden zu finden ist (s. 4.4.5), dass aber die Korrelationskoeffizienten größtenteils unter den Werten lagen, die man in der Literatur findet (11, 39).
Da beide Patientenkollektive vergleichbare maximale Leistungen erbracht haben (s. Tabelle 4), gibt es keinen Grund zu der Annahme, dass das HZV tatsächlich zwischen den beiden Patientengruppen unterschiedlich war.
Eine mögliche Erklärung für den beschriebenen Unterschied zwischen den Patientengruppen könnte darin begründet liegen, dass es in der PPH/CTEPH-Gruppe deutlich mehr Patienten mit einer Trikuspidalinsuffizienz gab, als in der PVH-Gruppe (s. Tabelle 7). Es finden sich nämlich in der Literatur mehrere Hinweise darauf, dass bei dem Vorliegen einer Trikuspidalinsuffizienz mit dem Verfahren der Thermodilution das HZV unterschätzt wird (6, 21). Andererseits ist eine Tendenz zur Überschätzung des HZVs bei den PVH- Patienten festzustellen, die insbesondere bei höheren Werten auffällt (s. Abbildung 38)

Auch fällt auf, dass die intraindividuellen Schwankungen bei der Messung des HZVs mit der Thermodilutionsmethode im Vergleich zu den Messungen nach dem Fick'schen Prinzip stärker ausfiel (s. Abbildung 32-35). Dies weist auf eine erhöhte Störanfälligkeit der Methode hin (s. a. 5.1.3.1 und 5.1.3.2). Das wird auch dadurch belegt, dass zu allen Zeitpunkten zwar das Herzzeitvolumen aller Patienten mit Hilfe des Fick'schen Prinzips bestimmt werden konnte, aber aus technischen Gründen nicht bei allen mit Hilfe der Thermodilutionsmethode (s. Abbildung 35).

5.4.2 Vergleich der Acetylenauswaschmethode mit dem Fick'schen Prinzip

Zum einen fällt bei der Acetylenauswaschmethode auf, dass in den Abbildungen mit den Mittelwerten und Standardabweichungen der beiden Patientengruppen die Messwerte der PVH-Gruppe deutlich über denen der PPH/CTEPH-Gruppe lagen. Dies ist in den Messungen nach dem Fick'schen Prinzip nicht zu erkennen ist (s. Abbildung 29, 31).

Zum anderen ist in fast allen Korrelationsdiagrammen zwischen der Acetylen-auswaschmethode und den Messungen nach dem Fick'schen Prinzip der Trend zu erkennen, dass sich die Messpunkte der PVH-Gruppe oberhalb der Regressionsgeraden befinden und die der PPH/CTEPH-Gruppe unterhalb (s. 4.4.5). Dies alles lässt vermuten, dass die Messwerte für das Herzzeitvolumen innerhalb der PVH-Gruppe eher zu hoch, und die in der PPH/CTEPH-Gruppe eher zu niedrig bestimmt wurden, also kein einheitlicher Trend in der Abweichung vom wahren HZV zu erkennen ist. Dies würde auch die relativ niedrigen Korrelationskoeffizienten zwischen den beiden Untersuchungsmethoden erklären ($r = 0{,}227$-$0{,}710$) (s. 4.4.5).

Besonders unter maximaler Belastung war es schwierig, das Atemmanöver für die Acetylenauswaschmethode korrekt durchzuführen. Außerdem gab es verschiedene kleinere technische Probleme, so dass im Gegensatz zu den Messungen nach dem Fick'schen Prinzip nicht bei allen Patienten zu allen Zeitpunkten eine Bestimmung des Herzzeitvolumens durchgeführt werden konnte (s. Abbildung 36).

In der Literatur finden sich für den Vergleich zwischen den drei auch von uns angewandten Methoden zur Herzzeitvolumenbestimmung eine Studie, die Patienten mit kardialen Erkrankungen untersucht (39), und eine weitere Studie, deren Patienten an pulmonaler Hypertonie erkrankt sind (12). Letztere hat wie wir sowohl Patienten mit PPH als auch mit CTEPH eingeschlossen. In der Studie mit den kardialen Patienten überwogen die Klappenfehler und nur wenige Patienten wiesen eine ischämische oder dilatative

Kardiomyopathie auf, im Gegensatz zu unserem Patientenkollektiv. Beide Studien kommen zu dem Schluss, dass man mit der Acetylenauswaschmethode das Herzzeitvolumen im Vergleich zum Fick'schen Prinzip und der Thermodilution unterschätzt. Diese Einschätzung kann mit unseren Messergebnissen nicht bestätigt werden, da es durchaus zu erheblichen Überschätzungen des HZVs durch die Acetylenauswaschmethode kam (s. z.B. Patient Nr. 17 in Abbildung 33, 35, 37).

Die Erklärung für den systematischen Fehler bei der Acetylenauswaschmethode muss in den Unterschieden zwischen den beiden Patientenkollektiven gesucht werden, da für die einzelnen Patienten jeweils vergleichbare Bedingungen geherrscht haben.

Der Hauptunterschied liegt in den Grunderkrankungen der beiden Patientengruppen. Bei den PPH/CTEPH-Patienten spielt sich die eigentliche Erkrankung in den Lungenarterien ab und führt zu einer Verminderung des pulmonalen Blutvolumens. Bei den PVH-Patienten ist die PH Folge der Linksherzinsuffizienz und ist mit einem erhöhten Blutvolumen in der Lungenstrombahn verbunden. Beide Krankheitsmechanismen führten bei unseren Patienten zu einer pulmonalen Hypertonie, deren Schweregrad aber in der PPH/CTEPH-Gruppe deutlich höher war als in der PVH-Gruppe (s. Abbildung 19).

Im Gegensatz zur pulmonal-arteriellen Hypertonie konnte bei der pulmonal-venösen Hypertonie gezeigt werden, dass der CO-Transferfaktor in der Frühphase der Erkrankung sogar zunimmt (29). Dies wird durch das erhöhte alveolare Blutvolumen bei der PVH erklärt.

Die Diffusionskapazität geht im Prinzip nicht in die Berechnung des Herzzeitvolumens mit der Acetylenauswaschmethode ein (9). Dennoch kann es im Kontext mit einer Veränderung des CO-Transferfaktors zu einem systematischen Fehler kommen, da auch der Transfer des Acetylens betroffen ist. Es ist zu konstatieren, dass die Diffusion nicht der limitierende Faktor für den Übertritt von Acetylen aus den Alveolen in die Kapillaren ist, sondern der kapillare Flüssigkeitsfluss und der Pool von Flüssigkeit. So ist anzunehmen, dass durch Einführung eines Korrekturfaktors, der den CO-Transferfaktor berücksichtigt, dieser systematische Fehler umgangen werden könnte. Besonders da schon gezeigt werden konnte, dass simultan zur Acetylenauswaschmethode auch der CO-Transferfaktor bestimmt werden kann (38). So könnten Veränderungen des CO-Transferfaktors unter Belastung direkt bei der Errechnung des HZVs nach der Acetylenauswaschmethode berücksichtigt werden.

Unter Belastung herrscht zwischen den beiden Methoden die beste Korrelation (s. 4.4.5). Dies lässt sich dadurch erklären, dass unter Belastung der pulmonale Blutfluss prinzipiell größer ist als in Ruhe. Deshalb wird der Fehler kleiner, der durch das unterschiedliche intrapulmonale Blutvolumen zwischen den beiden Patientengruppen herrscht. Außerdem vergrößern sich bei

Belastung die tatsächlichen Unterschiede im HZV zwischen den Individuen. Allein dadurch vergrößert sich der Korrelationskoeffizient.

5.4.3 Vergleich der Acetylenauswaschmethode mit der Thermodilutionsmethode

Insgesamt lies sich eine gute Korrelation zwischen der Acetylenauswaschmethode und der Thermodilutionsmethode nachweisen (r= 0,609-0,949) (s. 4.4.5).

In der Literatur wird auch sehr einheitlich eine gute Korrelation zwischen den beiden Methoden zur Bestimmung des Herzzeitvolumens beschrieben (9, 12, 27, 39). Allerdings beobachteten auch schon Hoeper et al. bei Patienten mit PPH, dass die Korrelation zwischen den oben genannten Methoden besser ist, als die Korrelation zwischen der Acetylenauswaschmethode und den Messungen nach dem Fick'schen Prinzip (12). Außerdem existiert eine Studie von Sadeh et al. an intensivpflichtigen Patienten (27). Bei dieser Studie fällt auf, dass eine gute Korrelation zwischen der Acetylenauswaschmethode und der Thermodilutionsmethode erst dadurch erreicht werden konnte, dass alle Patienten mit einer Kardiomyopathie ausgeschlossen wurden. Dadurch konnte ein Anstieg des Korrelationskoeffizienten von 0,66 auf 0,96 erreicht werden. Patienten mit einer Lungenerkrankung in der Anamnese wurden erst gar nicht in die Studie aufgenommen.

6 Zusammenfassung

Das Herzzeitvolumen ist einer der wichtigsten prognostischen Faktoren bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie. Bisher scheitert die routinemäßige Messung des HZV bei diesen Patienten an dem Fehlen einer nicht- invasiven Messmethode. Für die nicht- invasive Acetylenauswaschmethode existieren verschiedene Studien, die vergleichbare Ergebnisse zu den etablierten Messmethoden (Messungen nach dem Fick'schen Prinzip, Thermodilutionsmethode) bei Gesunden und bei verschiedenen Patientenkollektiven aufzeigen.

Das Prinzip der Acetylenauswaschmethode beruht darauf, dass sich das Acetylen als inertes Gas im Blut der Lungenstrombahn löst und zwar mit einem konstanten Löslichkeitskoeffizienten. So kann vereinfacht ausgedrückt anhand des Konzentrations-unterschiedes des Acetylens in der Ein- und Ausatemluft das HZV bestimmt werden.

Die wichtigste Fragestellung unserer Studie bezog sich auf den Einfluss, den die Ätiologie einer pulmonalen Hypertonie auf die Messergebnisse der Acetylenauswaschmethode nehmen kann. Dazu haben wir Patienten zum einen mit präkapillar und zum anderen mit postkapillar bedingter pulmonaler Hypertonie untersucht. Während bei der präkapillaren Form durch eine Reduktion des Gefäßdurchmessers in der Lunge das Blutvolumen der Lunge insgesamt eher vermindert ist, kommt es bei der postkapillaren PH durch einen Rückstau des Blutes vor dem linken Herzen zu einer Zunahme des Blutvolumens in der Lunge.

Bei insgesamt 18 Patienten mit PH haben wir Messungen des HZVs in Ruhe, unter leichter Belastung (10 Watt) und während eines Ausbelastungstest auf dem Fahrradergometer durchgeführt. Davon hatten 9 Patienten eine präkapillare PH, bei der es sich entweder um eine primäre PH oder um eine chronisch thrombembolische PH handelte (PPH/CTEPH-Gruppe). Die anderen 9 Patienten wiesen eine postkapillare PH auf, die durch eine dilatative oder ischämische Kardiomyopathie bedingt war (PVH-Gruppe).

Unsere Ergebnisse zeigten eine relativ gute Korrelationen zwischen den Messungen nach dem Fick'schen Prinzip und der Thermodilutionsmethode (r= 0,482-0,948). Dies galt auch für den Vergleich zwischen der Thermodilutionsmethode und der Acetylenauswaschmethode (r = 0,609-0,949). Bei der Thermodilutionsmethode war ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen auszumachen (ANOVA p =0,002). Dieser könnte dadurch bedingt gewesen sein, dass in der PPH/CTEPH- Gruppe insgesamt sieben Patienten eine Trikuspidalinsuffizienz aufwiesen, während dies in der PVH-Gruppe nur bei drei Patienten der Fall war.

Zwischen der Acetylenauswaschmethode und den Messungen nach dem Fick'schen Prinzip zeigte sich eine schlechtere Korrelation (r = 0,227-0,710). Außerdem war bei den HZV-Bestimmungen nach dem Fick'schen Prinzip kein Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen auszumachen (ANOVA p =0,743), wohl aber bei den Messungen mit der Acetylenauswaschmethode (ANOVA p =$1*10^{-10}$). Diese Unterschiede lassen sich durch das unterschiedliche pulmonale Blutvolumen in den beiden Patientengruppen erklären.

Insgesamt zeigen unsere Ergebnisse, dass mit auch mit Acetylenauswaschmethode das HZV bestimmt werden kann. Allerdings kann diese Methode bei allen Erkrankungen, die zu einer Zunahme des pulmonalen Blutvolumens führen, nur mit Vorbehalt in ihrer jetzigen Form angewandt werden. Außerdem sollte weiter untersucht werden, ob der CO-Transferfaktor dazu benutzt werden kann, den systematischen Fehler der Methode zu verkleinern.

6.1 Summary

The cardiac output is one of the most important prognostic factors in patients with pulmonary hypertension. Repeated measurement of cardiac output is difficult in these patients, because a non-invasive measuring method has not been established. For the non-invasive acetylene rebreathing method several studies exist, showing comparable results to the established methods (Fick method, thermodilution) in control subjects and various groups of patients.

The principle of the acetylene rebreathing method relies on the fact, that the inert gas acetylene is rapidly diluted in the blood of the pulmonary vessels. This happens with a constant coefficient of solubility and is limited by the available blood volume. So, simplified, the cardiac output can be determinated from the differences in concentration of acetylene in the in- and exhaled air.

The most important question of our study was which influence the etiology of pulmonary hypertension might have on the measurements of the acetylene rebreathing method. For that we examined patients with precapillary and with postcapillary pulmonary hypertension. While the blood volume of the lung is reduced in the precapillary form, it comes to a congestion of blood in the lung due to left heart disease in the postcapillary form of pulmonary hypertension.

Altogether, in 18 patients with pulmonary hypertension we measured cardiac output at rest, at light physical work load (10 watt) and at maximal work using a bicycle ergometry. Of these, 9 patients suffered from precapillary pulmonary hypertension, caused by a primary pulmonary

hypertension or by a chronic thrombembolic pulmonary hypertension (PPH/CTEPH- group). The other 9 patients suffered from postcapillary pulmonary hypertension, which was caused by a congestive or ischemic cardiomyopathy (PVH- group).

Our results showed a good correlation between the measurements with the Fick method and the thermodilution method (r = 0,482-0,948). It was similar for the comparison of the thermodilution with the acetylene rebreathing method (r = 0,609-0,949). The Thermodilution method suggested a difference between the patientgroups (ANOVA p =0,002). This could be explained by the fact that in the PPH/CTEPH- group, seven patients suffered from tricuspid insufficiency, while in the PVH- group only three patients were concerned.

Between the acetylene rebreathing method and the Fick method there was a bad correlation (r = 0,227-0,710). There was no difference between the patientgroups with the Fick method (ANOVA p =0,743), but with the acetylene rebreathing method there was a significantly higher cardiac output in the PVH-group than in the PPH/CTEPH-group(ANOVA p =$1*10^{-10}$). These differences can be explained by the different pulmonary blood volume in the both patientgroups.

In conclusion our results show that with the acetylene rebreathing method the cardiac output may be estimated. This method can be used in its present form with some restrictions in diseases, which cause an increase of the blood volume in the lung. It should be further examined, if a change in the CO-transfer capacity of the lung could allow a correction of the systematic error of the acetylene rebreathing method that is associated with differences in pulmonary blood volume.

7 Literaturliste

1 Baim DS, Grossman W, Waigand J, Dietz R
Diagnostische Herzkatheterisierung und Angiographie
In: Harrisons Innere Medizin 1
Dietel M, Dudenhausen J, Suttrop N. 15. Auflage, Deutsche Ausgabe, In Zusammenarbeit mit der Charité
McGraw-Hill, ABW-Wissenschaftsverlag 2002, S. 1407 ff.

2 Bonde-Petersen F, Norsk P, Suzuki Y
A comparison between freon and acetylene rebreathing for measuring cardiac output.
Aviat Space Environ Med. 1980; 51(11): 1214-21

3 Breuer HW
Spiroergometrie. Indikationen Methodik, Relevanz
Dtsch Med Wochenschr. 1997 Apr 4;122(14):447-9

4 Butler J, Chomsky DB, Wilson JR
Pulmonary Hypertension and Exercise Intolerance in Patients With Heart Failure
J Am Coll Cardiol. 1999 15; 34(6): 1802-6

5 Chomsky DB, Lang CC,Rayos GH, Shyr Y, Yeoh TK, Pierson RN 3rd, Davis SF, Wilson JR
Hemodynamic exercise testing. A valuable tool in the selection of cardiac transplantation candidates.
Circulation. 1996 15; 94(12): 3176-83

6 Cigarroa RG, Lange RA, Williams RH, Bedotto JB, Hillis LD
Underestimation of cardiac output by thermodilution in patients with tricuspid regurgitation.
Am J Med. 1989; 86(4): 417-20

7 Clark AL, Harrington D, Chua TP, Coats AJ
Exercise capacity in chronic heart failure is related to the aetiology of heart disease.
Heart. 1997 ;78(6):569-71

8 D'Alonzo GE et al.
Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry.
Ann Intern Med. 1991; 115(5): 343-9

9 Elkayam U, Wilson AF, Morrison J, Meltzer P, Davis J, Klosterman P, Louvier J, Henry WL
Non-invasive measurement of cardiac output by a single breath constant exspiratory technique.
Thorax. 1984; 39(2): 107-13

10 Fedderson CO
Spiroergometrie
Internist (Berl). 1995 Jan;36(1):29-34

11 Hillis LD, Firth BG, Winniford MD
Analysis of factors affecting the variability of Fick versus indicator dilution measurements of cardiac output.
Am J Cardiol. 1985 Nov1;56(12):764-8

12 Hoeper MM, Maier R, Tongers J, Niedermeyer J, Hohlfeld JM, Hamm M, Fabel H
Determination of Cardiac Output by the Fick Method, Thermodilution, and Acetylene Rebreathing in Pulmonary Hypertension
Am J Respir. Crit. Care Med. 1999; 160, 2;535-541

13 James KB, Maurer J, Wolski K, Lutton SR, Haas G, Schilz R, Rubin D, Young JB
Exercise hemodynamic findings in patients with exertional dyspnea.
Tex Heart Inst J. 2000; 27(2): 100-5

14 Johnson BD, Beck KC, Proctor DN, Miller J, Dietz NM, Joyner MJ
Cardiac output during exercise by the open circuit acetylene washin method: comparison with direct Fick
J Appl Physiol. 2000; 88(5): 1650

15 Kohl FV, von Wichert P
Pulmonale Hypertonie
In: Klinische Pathophysiologie
Siegenthaler W. 8. vollständig neu bearbeitete Auflage
Stuttgart, New York, Georg Thieme Verlag 2000, S. 768 ff.

16 Krüger S, Hoffmann R, Skobel E, Breuer C, Janssens U, Hanrath P
Einschränkung der Ventilationsparameter und Belastbarkeit durch pulmonale Hypertonie bei chronischer Herzinsuffizienz
Dtsch Med Wochenschr.2002; 839-844

17 Meyer FJ, Ewert R, Hoeper MM, Olschewski H, Behr J, Winkler J, Wilkens H, Breuer C, Kubler W, Borst MM; German PPH Study Group.
Peripheral airway obstruction in primary pulmonary hypertension.
Thorax. 2002; 57(6): 473-6

18 Nishikawa T, Dohi S
Errors in the measurement of cardiac output by thermodilution
Can J Anaesth. 1993; 40(2): 142-53

19 Olschewski H., Englisch C., Wiedemann R., Enke B. Afram G., Schulz R., Seeger W.
Differential diagnosis of PPH vs. CTEPH by spiroergometry with blood gas analysis
Eur Respir. J 20, 26s

20 Olschewski H., Ghofrani A., Wiedemann R., Rose F., Enke B., Gessler T., Voswinckel R., Kohstall M., Grimminger F., Seeger W.
Pulmonaler Hochdruck
Internist (Berl). 2002 Dec;43(12):1498,1501-9

21 Ramage J, Coleman E, MacIntyre N
Rest and Exercise Cardiac Output and Diffusing Capacity Assessed By a Single Slow Exhalation of Methane, Acetylene, and Carbon Monoxide
CHEST 1987;92:44-50

22 Reybrouck T, Fagard R
Gender Differences in the Oxygen Transport System During Maximal Exercises in Hypertensive Subjects
Chest. 1999; 115(3): 788-792

23 Riley MS, Porszasz J, Engelen MP, Brundage BH, Wasserman K
Gas exchange responses to continuous incremental cycle ergometry exercise in primary pulmonary hypertension in humans.
Eur J Appl. Physiol. 2000; 83(1): 63-70

24 Rubin LJ
Primary Pulmonary Hypertension
N Engl J Med. 1997 9; 336 (2): 111- 117

25 Rutishauser W, Hess O
Herzkatherismus- Herzminutenvolumen (HMV) und Shunts
In: Klinische Pathophysiologie
Siegenthaler W. 8. vollständig neu bearbeitete Auflage
Stuttgart, New York, Georg Thieme Verlag 2000, S.616 f.

26 Rutishauser W, Hess O
Venendruck
In: Klinische Pathophysiologie
Siegenthaler W. 8. vollständig neu bearbeitete Auflage
Stuttgart, New York, Georg Thieme Verlag 2000, S. 611 f.

27 Sadeh JS, Miller A, Kukin ML
Noninvasive Measurment of Cardiac Output by an Acetylene Uptake Technique and Simultaneous Comparison With Thermodilution in ICU Patients
Chest. 1997; 111(5): 1295-1300

28 Schneider H, Podsßzus T, von Wichert P
Die pulmonalarterielle Druckmessung zur Analyse des kleinen Kreislaufs
Internist (Berl). 1995 Jan;36(1):35-41

29 Sill V
Die Lunge bei Herzerkrankungen
Pneumologie. 1990; 44 Suppl 1: 121-6

30 Sitbon O et al.
Long- Term Intravenous Epoprostenol Infusion in Primary Pulmonary Hypertension
J Am Coll Cardiol. 2002 21; 40(4):780-8

31 Smith AA, Cowburn PJ, Parker ME, Denvir M, Puri S, Patel KR, Cleland JG
Impaired pulmonary diffusion during exercise in patients with chronic heart failure.
Circulation. 1999 28; 100(13): 1406-10

32 Stenhuis LH, Groen HJ, Koeter GH, van der Mark TW
Diffusion capacity and haemodynamics in primary and chronic thrombembolic pulmonary hypertension.
Eur Respir J. 2000 Aug; 16(2):276-81

33 Sue DY, Oren A, Hansen JE, Wasserman K
Diffusing capacity for carbon monoxide as a predictor of gas exchange during exercise.
N Engl J Med. 1987 21; 316(21): 1301-6

34 Sue XG, Hansen JE, Oudiz RJ, Wasserman K
Exercise pathophysiology in patients with primary pulmonary hypertension.
Ciculation. 2001; 104(4): 429-35

35 van Grondelle A, Ditchey RV, Groves BM, Wagner WW Jr, Reeves JT
Thermodilution method overestimates low cardiac output in humans.
Am J Physiol. 1983; 245(4): H690-2

36 Warburton D, Gledhill N, Jamnik V
Reproducibility of acetylene rebreathe technique for determining cardiac output
Med Sci Sports Exerc, June 1998 Volume 30(6).952-957

37 Wasserman K
Diagnosing Cardiovascular and Lung Pathophysiology From Exercise Gas Exchange
CHEST 1997; 112:1091-1101

38 Wilson AF, Savariryan S, James N, Mukai D, Nishimura E
Almost simultaneous measurement of cardiovascular and gas exchange variables during maximal exercise.
Med Sci Sports Exerc. 1996; 28(4): 436-43

39 Zenger MR, Brenner M, Haruno M, Mahon D, Wilson AF
Measurement of cardiac output by automated single breath technique, and comparison with thermodilution and Fick methods in patients with cardiac disease.
Am J Cardiol. 1993 1; 71(1): 105-9

8 Danksagung

Herrn Prof. Dr. Horst Olschewski danke ich für die geduldige Betreuung dieser Arbeit, die sich besonders bei meinen vielen Nachfragen und Problemen mit Computerprogrammen zeigte. Ich hatte immer das Gefühl, dass er mich mit den diversen Problemen nie alleine ließ.

Herrn Prof. Voss und Dr. Stadlbauer aus der Kardiologischen Ambulanz danke ich für die gute Zusammenarbeit und ihr Engagement für die Arbeit.

Für die tatkräftige Unterstützung während des praktischen Teils dieser Arbeit danke ich dem Team der Ambulanz für pulmonale Hypertonie, hier ganz besonders Beate Enke, Dr. Frank Reichenberger und Ralf Wiedemann, die die ärztliche Aufsicht über die Untersuchungen übernommen haben. Und natürlich danke ich auch den Ambulanzschwestern Zeynep Erdogan, Christina Traber- Ferdinand und Barbara Zenke, die durch ihre unermüdliche Arbeit vieles erst ermöglicht haben und dabei immer bei guter Laune waren.

Danken möchte ich auch meinen Eltern, die mir besonders auch finanziell zur Seite standen, so dass ich Studium und diese Arbeit gut vereinbaren ließen.

9 Lebenslauf

Name	Becker
Vorname	Beate
Geburtsdatum	13.05.1979
Geburtsort	Meschede
Familienstand	ledig
Nationalität	deutsch
Konfession	römisch- katholisch
Vater	Karl Becker, Bankkaufmann
Mutter	Gisela Becker, Schneidermeisterin
1985 - 1989	Wilhelmine-Lübke-Grundschule Bestwig-Ramsbeck
1989 – 1998	Gymnasium der Benediktiner in Meschede; Abschluss: allgemeine Hochschulreife
10/1998 – 11/2004	Studium der Humanmedizin an der Justus-Liebig-Universität Gießen
09/2000	Ärztliche Vorprüfung
03/2001	Famulatur in der Chirurgie und Unfallchirurgie am Brüderkrankenhaus St. Josef Olsberg
09/2001	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
03/2002	Famulatur in der Ambulanz für Pulmonale Hypertonie der Medizinischen Klinik II der Justus-Liebig-Universität, Gießen
08-09/2002	Famulatur in der Inneren Medizin sowie auf der Intensiv- Station am St. Walburga-Krankenhaus, Meschede
02-03/2003	Famulatur in der Inneren Medizin mit Diabetikerschulung am Städt. Krankenhaus Maria Hilf, Brilon
09/2003	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
10/2003-02/2004	PJ-Tertial Chirurgie, Justus-Liebig-Universität, Gießen
02-06/2004	PJ-Tertial Innere Medizin, Justus-Liebig-Universität, Gießen
06-09/2004	PJ-Tertial Anästhesie, Justus-Liebig-Universität, Gießen
11/2004	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
ab 01/2005	Assistenzärztin in der Inneren Medizin, St. Walburga-Krankenhaus, Meschede