

AUS DEM LEHRSTUHL FÜR INNERE MEDIZIN II  
DIREKTOR: PROF. DR. MED. LARS MAIER  
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN  
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**NICHT- INVASIVE HERZZEITVOLUMEN-BESTIMMUNG  
BEI PATIENTEN MIT PULMONALER HYPERTONIE**

Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der  
Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Laura Christina Mayer

2016



AUS DEM LEHRSTUHL FÜR INNERE MEDIZIN II  
DIREKTOR: PROF. DR. MED. LARS MAIER  
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN  
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**NICHT- INVASIVE HERZZEITVOLUMEN-BESTIMMUNG  
BEI PATIENTEN MIT PULMONALER HYPERTONIE**

Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der  
Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Laura Christina Mayer

2016

Dekan:	Prof. Dr. med. Dr. dent. Torsten E. Reichert
1.Berichterstatter:	PD Dr. med. Tobias Lange
2.Berichterstatter:	PD Dr. med. Daniele Camboni
Tag der mündlichen Prüfung:	31.05.2016



*“There is no simple 'push button' method  
for accurately measuring cardiac output.”*

(Conway 1990)

# Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung .....	6
1.1	Hintergrund.....	6
1.1.1	Pulmonale Hypertonie.....	6
1.1.2	Das Herzzeitvolumen bei Patienten mit PH .....	13
1.2	Methoden zur Messung des Herzzeitvolumens.....	17
1.2.1	Überblick.....	17
1.2.2	Rückatmungsmethode .....	19
1.3	Fragestellung.....	22
2	Methodik .....	23
2.1	Studiendesign.....	23
2.1.1	Übersicht.....	23
2.1.2	Ein- und Ausschlusskriterien.....	23
2.1.3	Versuchsablauf .....	25
2.2	Messungen des Herzzeitvolumens.....	29
2.2.1	Fick'sches Prinzip .....	29
2.2.2	Thermodilution .....	31
2.2.3	Inert-Gas-Rückatmung mit Innocor™ .....	32
2.3	Zusätzlich bestimmte Parameter .....	35
2.4	Statistische Auswertung .....	37
3	Ergebnisse .....	40
3.1	Patientenkollektiv.....	41
3.1.1	Übersicht.....	41
3.1.2	Anthropometrische Daten .....	43
3.1.3	Ausgewählte Parameter der Lungenfunktion .....	44
3.1.4	Ausgewählte Parameter der Blutgasanalysen .....	45

3.1.5	Hämodynamische Parameter.....	46
3.2	Herzzeitvolumen.....	49
3.3	Messmethoden im Vergleich .....	51
3.3.1	Mittelwerte des Herzzeitvolumens .....	51
3.3.2	Korrelation zwischen den Messmethoden .....	52
3.3.3	Übereinstimmung der Messmethoden .....	55
3.3.4	Detektion der Änderung des Herzzeitvolumens.....	65
3.3.5	Sauerstoffsättigung.....	65
3.3.6	Sauerstoffaufnahme.....	68
3.3.7	HZV nach Fick mit gemittelter und berechneter Sauerstoffaufnahme...	69
4	Diskussion.....	72
4.1	Methoden im Vergleich.....	74
4.1.1	Thermodilution und Fick-Methode.....	75
4.1.2	Rückatmungsmethode und Thermodilution .....	76
4.1.3	Rückatmungsmethode und Methode nach Fick.....	79
4.1.4	Rückatmungsmethode und Referenzmethoden unter Belastung.....	81
4.1.5	Detektion von Änderungen des Herzzeitvolumens .....	83
4.1.6	Shuntkorrektur .....	84
4.1.7	Rückatmungsmethode bei Lungenerkrankungen und CTEPH .....	85
4.2	Methodenkritik .....	87
4.2.1	Fick-Methode .....	87
4.2.2	Thermodilution .....	88
4.2.3	Rückatmungsmethode .....	89
4.3	Limitierungen.....	91
4.3.1	Studienaufbau.....	91
4.3.2	Versuchsablauf .....	91

5	Fazit .....	93
6	Zusammenfassung.....	94
7	Anhang.....	96
7.1	Abkürzungsverzeichnis.....	96
7.2	Formelverzeichnis .....	100
8	Literaturverzeichnis .....	103

# 1 Einleitung

## 1.1 Hintergrund

### 1.1.1 Pulmonale Hypertonie

Unter pulmonaler Hypertonie (PH) versteht man den pathophysiologischen Zustand eines erhöhten pulmonalarteriellen Drucks, der durch eine heterogene Gruppe von Erkrankungen bedingt werden kann.

Hämodynamisch ist die PH definiert als eine Erhöhung des invasiv gemessenen mittleren pulmonalarteriellen Drucks (mPAP) auf  $\geq 25$  mmHg in Ruhe (Hoepfer et al. 2013; Simonneau et al. 2009; Galie et al. 2009a; Hoepfer et al. 2010b). Weiterhin wird eine präkapilläre von einer postkapillären PH unterschieden: Während die präkapilläre PH (Gruppen 1,3,4,5) einen pulmonalarteriellen Wedgedruck (PAWP) von  $\leq 15$  mmHg aufweist, zeichnet sich die postkapilläre PH (Gruppe 2) durch eine Erhöhung des PAWP auf  $>15$  mmHg in Ruhe aus.

Die korrekte ätiologische Zuordnung der PH ist ausschlaggebend für das weitere therapeutische Vorgehen und den Erfolg einer medikamentösen oder chirurgischen Behandlungsmethode.

Die Klassifikation nach Dana Point 2008 unterscheidet die pulmonalarterielle Hypertonie (PAH, Gruppe 1) von anderen Formen der PH, die in Folge chronischer Linksherzerkrankungen (Gruppe 2), chronischer Lungenerkrankungen bzw. Hypoxie (Gruppe 3), chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie (CTEPH, Gruppe 4) oder multifaktorieller Ursachen (Gruppe 5) auftreten. Im Rahmen der 5. Weltkonferenz in Nizza 2013 wurde beschlossen, dieses Schema mit geringfügigen Änderungen in den Gruppen 1, 2, 5 beizubehalten (**Tabelle 1.1**) (Simonneau et al. 2013).

Aktuell gibt es keine gültige Definition der PH unter Belastung, da weder der Grenzwert eindeutig belegt werden konnte noch die prognostische und therapeutische Relevanz ausreichend untersucht sind (Hoepfer et al. 2013). Einige Arbeiten weisen darauf hin, dass der belastungsinduzierte Druckanstieg im Lungenkreislauf insbesondere bei Patienten mit einem hohem Risiko für eine pulmonale Vaskulopathie eine frühe hämodynamische und klinisch relevante Manifestation der PH darstellen könnte, insbesondere bei ungenügendem Anstieg

des Herzzeitvolumens (HZV) (Tolle et al. 2008; Saggat et al. 2010). Des Weiteren können Belastungsuntersuchungen bei Patienten mit Linksherzerkrankungen und konsekutiver PH zur Demaskierung einer diastolischen Dysfunktion beitragen (Hoepfer et al. 2013). Neben diesen diagnostisch relevanten Aspekten ist jedoch insbesondere das prognostische Potential von Belastungsuntersuchungen von großem Interesse. Es konnte gezeigt werden, dass die Höhe des HZV unter Belastungsbedingungen stärker als in Ruhe mit dem Überleben von Patienten mit PAH und CTEPH korreliert (Blumberg et al. 2013; Chaouat et al. 2014). Der Stellenwert für die initiale Diagnostik der PH als auch für die derzeit noch unzureichend standardisierten Verlaufskontrollen sowie die resultierende therapeutische Relevanz müssen anhand von Studien noch genauer analysiert werden.

Die klinische Manifestation der PH ist variabel und unspezifisch. Die wichtigsten Symptome sind Kurzatmigkeit, Synkopen und Thoraxschmerzen, die alle schleichend und zunächst nur bei Belastung auftreten (Peacock et al. 2011). Die Belastungsdyspnoe ist das häufigste Initialsymptom der PAH (Dana Point Gruppe 1), welche von 60% der Patienten berichtet wird und zum Diagnosezeitpunkt bei fast allen Patienten vorliegt (RICH 1987). Erst in fortgeschrittenen Stadien der PH können bei der körperlichen Untersuchung klinische Zeichen einer Rechtsherzinsuffizienz wie periphere Ödeme, Hepatomegalie und Jugularvenenstauung festgestellt werden. Obwohl das Krankheitsbild der PH und insbesondere die PAH aufgrund des wissenschaftlichen Fortschritts und der Einführung effektiver Behandlungsmöglichkeiten zunehmend mehr Aufmerksamkeit erfährt, wird die Diagnose nach wie vor erst spät gestellt. Neue Registerdaten zeigen, dass zum Diagnosezeitpunkt bei ca. 20% der PAH-Patienten der Beginn der Symptomatik mehr als 2 Jahre zurückliegt (Brown 2011). Die Mehrheit der Patienten mit idiopathischer PAH (IPAH) werden bereits bei Erstdiagnose in die prognostisch ungünstigeren WHO-Klassen III und IV eingestuft (Humbert et al. 2006; Badesch 2010; Benza et al. 2010; Nickel et al. 2012).

**Tabelle 1.1 Aktuelle klinische Klassifikation der pulmonalen Hypertonie**  
**Nizza 2013 (Simonneau et al. 2013)**

<p><b>1. Pulmonal arterielle Hypertonie (PAH)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1.1. Idiopathische PAH</li> <li>1.2. Hereditäre PAH <ul style="list-style-type: none"> <li>1.2.1. BMPR-2</li> <li>1.2.2. ALK-1, Endoglin, SMAD9, CAV1, KCNK3</li> <li>1.2.3. Unbekannte Mutationen</li> </ul> </li> <li>1.3. Durch Medikamente oder Toxine verursacht</li> <li>1.4. Assoziiert mit <ul style="list-style-type: none"> <li>1.4.1. Bindegewebserkrankungen</li> <li>1.4.2. HIV-Infektion</li> <li>1.4.3. Portaler Hypertension</li> <li>1.4.4. Angeborenen Herzfehlern</li> <li>1.4.5. Schistosomiasis</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>1'. Pulmonale veno-okklusive Erkrankung (PVOD) / Pulmonale kapilläre Hämangiomatose (PCH)</b></p>
<p><b>1''. Persistierende pulmonale Hypertonie des Neugeborenen</b></p>
<p><b>2. Pulmonale Hypertonie infolge Linksherzerkrankung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>2.1. Systolische Dysfunktion</li> <li>2.2. Diastolische Dysfunktion</li> <li>2.3. Valvuläre Erkrankungen</li> <li>2.4. Kongenitale/Erworbene Obstruktionen des linksventrikulären Einfluss-/Ausflusstrakts; Kongenitale Kardiomyopathien</li> </ul>
<p><b>3. Pulmonale Hypertonie infolge Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>3.1 Chronisch obstruktive Lungenerkrankungen</li> <li>3.2 Interstitielle Lungenkrankheiten</li> <li>3.3 Andere Lungenerkrankungen mit gemischt restriktivem/obstruktivem Muster</li> <li>3.4 Schlafbezogene Atemstörungen</li> <li>3.5 Alveoläre Hypoventilationssyndrome</li> <li>3.6 Chronischer Aufenthalt in großer Höhe</li> <li>3.7 Fehlentwicklungen</li> </ul>
<p><b>4. Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH)</b></p>
<p><b>5. Pulmonale Hypertonie mit unklarem und/oder multifaktoriellem Mechanismus</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>5.1. Hämatologische Erkrankungen: Chronisch haemolyt. Anämie, Myeloproliferative Erkrankungen, Splenektomie</li> <li>5.2. Systemische Erkrankungen, Sarkoidose, pulmonale Langerhanszell-Histiozytose, Lymphangioliomyomatose, Neurofibromatose, Vaskulitiden</li> <li>5.3. Metabolische Störungen: Glykogen-Speicherkrankheiten, Morbus Gaucher, Schilddrüsenerkrankungen</li> <li>5.4. Andere: Tumorobstruktion, fibrosierende Mediastinitis, chronisches Nierenversagen mit Hämodialyse, Segmentale PH</li> </ul>
<p>ALK-1: activin-receptor-like kinase 1 gene; BMPR2: bone morphogenic protein receptor type II; CAV1: caveolin-1, ENG: endoglin</p>

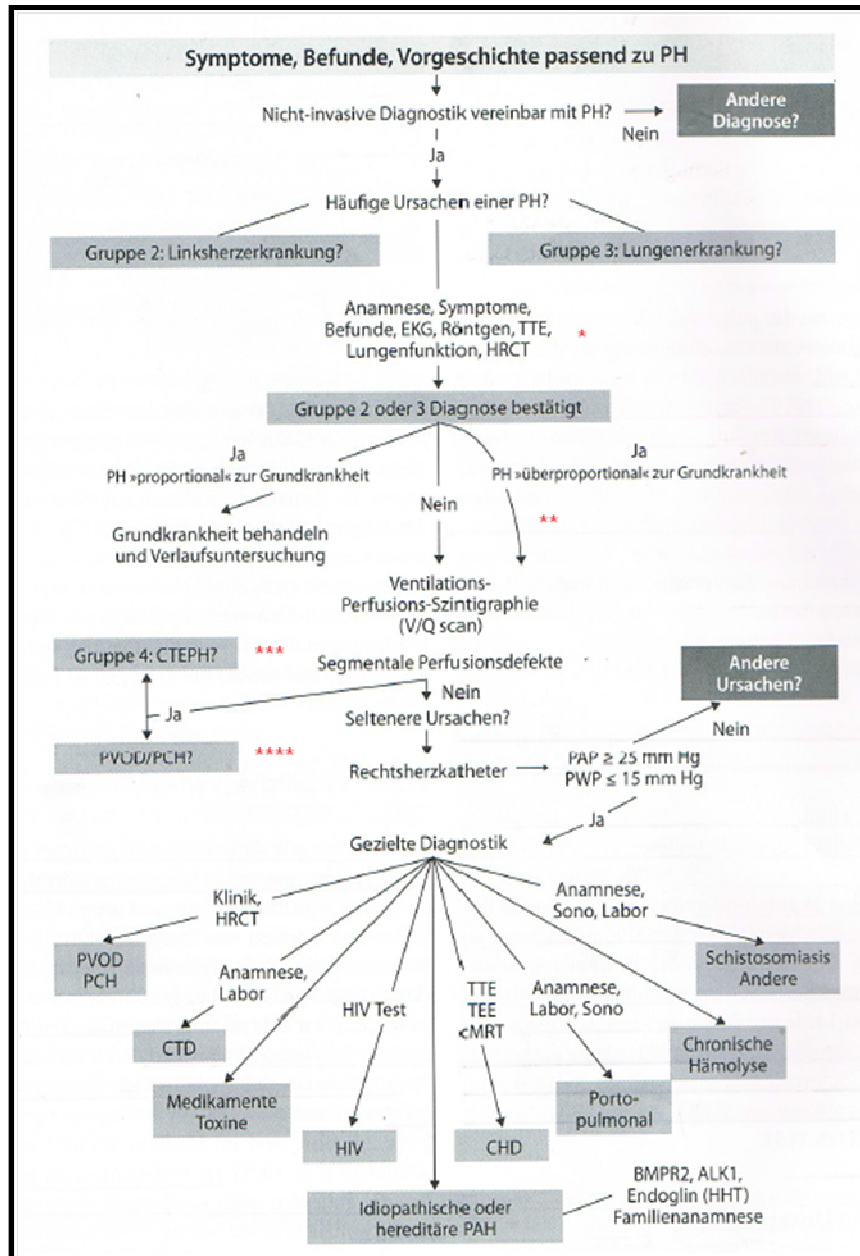
Besteht aufgrund des klinischen Beschwerdebilds, der körperlichen Untersuchung und der Befunde unspezifischer Routineuntersuchungen der Verdacht auf eine PH, sollte laut den aktuellen europäischen Leitlinien die weitere Abklärung der Symptomatik systematisch anhand des 2008 in Dana Point eingeführten diagnostischen Algorithmus erfolgen (Galie et al. 2009b) (in Nizza wurden keine grundlegenden Veränderungen der Diagnostik vorgenommen **Abbildung 1.1**). Dieser kombiniert nicht-invasive und invasive Untersuchungen in einer Reihenfolge, die die unterschiedlichen Häufigkeiten der einzelnen PH Gruppen berücksichtigt und letztlich zur PAH als Ausschlussdiagnose führt. Das wichtigste nicht-invasive Verfahren zur initialen Abklärung der Verdachtsdiagnose PH ist die Echokardiographie (Badesch et al. 2009; Hoeper et al. 2010b; Galie et al. 2009b), die sich jedoch nicht zur endgültigen Diagnosesicherung eignet (Fisher et al. 2009). Hierfür gilt nach wie vor die Rechtsherzkatheteruntersuchung als Goldstandard, die die Objektivierung der pulmonalen Hämodynamik ermöglicht (Hoeper et al. 2013). Der Algorithmus dient neben der Diagnosesicherung auch der ätiologischen Zuordnung und ermöglicht zusätzlich eine initiale Einschätzung des klinischen und hämodynamischen Schweregrads. Dies erfolgt sowohl klinisch anhand der Evaluierung der körperlichen Belastbarkeit als auch apparativ mittels Rechtsherzkatheter durch Erfassung der Hämodynamik im kleinen Kreislauf. Insbesondere für die PAH wurden Parameter identifiziert, die nicht nur den Schweregrad abbilden können, sondern auch von prognostischer Relevanz sind.

Unbehandelt geht die PH unabhängig von der Ätiologie mit einer schlechten Prognose einher (Rosenkranz 2011). Die Analyse von Registerdaten zeigt jedoch eine signifikante Verbesserung des Überlebens bei PAH-Patienten im Vergleich mit historischen Daten: Die 1-Jahresüberlebensrate heute beträgt in den meisten PAH-Studien über 85% (Humbert et al. 2006; Benza et al. 2010; Sitbon et al. 2002; McLaughlin et al. 2002; Thenappan et al. 2010) im Vergleich zu 68% vor Einführung der gezielten PAH-Medikation (D'Alonzo et al. 1991). Der Funktionszustand des rechten Herzens bestimmt neben der klinischen Beeinträchtigung des Patienten letztendlich auch maßgeblich dessen Prognose (D'Alonzo et al. 1991). Deswegen kommt der Evaluierung der Belastungstoleranz (WHO-Funktionsklasse, 6-min-Gehstrecke; Miyamoto et al. 2000), der maximalen Sauerstoffaufnahme (Peak  $VO_2$ ) (Wensel et al. 2002) und der Erfassung der rechtsventrikulären Funktion (Echokardiographie, Rechtsherzkatheter) bereits bei Diagnosestellung eine



entscheidende Rolle zu. Die wichtigsten invasiv ermittelten hämodynamischen Variablen, die mit der Überlebensrate korrelieren, sind der rechtsatriale Druck (RAP), das HZV bzw. der Herzindex (HI) und die gemischt-venöse Sauerstoffsättigung (SvO<sub>2</sub>) (D'Alonzo et al. 1991; Benza et al. 2010; Humbert et al. 2010; Thenappan et al. 2010), nicht aber der für die Diagnose entscheidende pulmonalarterielle Druck. Bisher wurden in PH Registern und Kohortenstudien nur die bei Erstdiagnose erhobenen Parameter (Baseline) zur Risikostratifikation und Therapieentscheidung verwendet (Sandoval et al. 1994; Humbert et al. 2010; Thenappan et al. 2010; Benza et al. 2012). Die prognostische Relevanz deren Modifikation und die angestrebten Referenzwerte unter laufender Therapie werden kontrovers diskutiert (RICH 2007; Macchia et al. 2007; Ghofrani et al. 2008).

Die fortschreitende Weiterentwicklung der spezifischen PAH Therapie erfordert zur Einschätzung des Therapieansprechens und der Krankheitsprogression die Etablierung von Verlaufsparemtern. Für die aktuell angestrebte Ziel-orientierte Therapie sind Parameter von Bedeutung, deren Veränderungen klinisch messbar Therapieeffekte reflektieren und zugleich von prognostischer Relevanz sind. Nickel et al. (2012) konnten zeigen, dass im Rahmen von Verlaufsuntersuchungen erhobene Parameter (WHO-Funktionsklasse, NT-proBNP, HI, SvO<sub>2</sub>) unabhängig von den Baseline-Untersuchungen die Prognose von Patienten mit IPAH abschätzen können (Nickel et al. 2012). Der Stellenwert der Verlaufsbestimmungen spezifischer hämodynamischer Variablen unter Belastungsbedingungen ist bis dato nicht ausreichend geklärt. Angesichts der höheren prognostischen Aussagekraft der pulmonalen Hämodynamik unter Belastung im Vergleich zu den Ruhemessungen (zum Baseline-Zeitpunkt) könnten Belastungsuntersuchungen allerdings zukünftig mehr Bedeutung in der Verlaufsdiagnostik erlangen (Chaouat et al. 2014).



**Abbildung 1.1 Diagnostischer Algorithmus bei pulmonaler Hypertonie, Leitlinien ESC/ERS 2009** (frei nach Galie 2009, Rosenkranz 2011)

ALK-1: activin-receptor-like kinase, BMPR2: bone morphogenetic protein receptor 2, CHD: angeborene Herzfehler (Congenital heart failure), cMRT: kardiale Kernspintomographie, CTD: Bindegewebserkrankung (Connective tissue disease), HHT: Hereditäre hämorrhagische Teleangiektasie (Morbus Osler), HRCT: hochauflösendes CT, mPAP: mittlerer pulmonal arterieller Druck, PWP: pulmonal kapillärer Verschlussdruck, Sono: Sonographie Abdomen, TEE: transösophageale Echokardiographie, TTE: transthorakale Echokardiographie.

**\*/\*\*/\*\*/\*\*\*\*** = Änderungen Nizza 2013 (Hoepfer et al. 2013) \* Lungenfunktion mit DLCO (Diffusionskapazität)-Messung, \*\* Überweisung in PH-Zentrum, \*\*\* weitere CTEPH Diagnostik erforderlich (CT-Angiographie, RHK, Pulmonalisangiographie in PEA-Zentrum), \*\*\*\* Verknüpfung von V/Q Scan und PVOD wurde entfernt

Die endgültige Umsetzung der empfohlenen Ziel-orientierten Therapie und der frühzeitigen Therapieeskalation erfordert eine Standardisierung der Verlaufsuntersuchungen in Ruhe und unter Belastungsbedingungen (McLaughlin et al. 2013). Basierend auf dem bereits etablierten Patientenstatus (Galie et al. 2009b) (**Abbildung 1.2**), der zur Einschätzung eines adäquaten klinischen Ansprechens für Patienten mit PAH formuliert wurde, sollten weitere, vorzugsweise nicht-invasive, Verlaufsvariablen validiert und deren angestrebte Referenzwerte formuliert werden.

Stabil	Prognostische Determinanten	Instabil
Nein	Klinische Zeichen für Rechtsherzversagen	Ja
Keine oder langsam	Progredienz der Erkrankung	Rasch
Nein	Synkopen	Ja
I, II	WHO Funktionelle Klasse	IV
> 400, 500 m	6-min-Gehstrecke *	< 300 m
Peak VO <sub>2</sub> > 15 ml/min/kg	Spiroergometrie	Peak VO <sub>2</sub> < 12 ml/min/kg
Normal oder nahezu normal	BNP/NT-proBNP Plasmaspiegel	Stark erhöht und/oder steigend
Kein Perikarderguss TAPSE > 2,0 cm	Echokardiographische Befunde °	Perikarderguss TAPSE < 1,5 cm
RAP < 8 mmHg und CI ≥ 2,5 l/min/m <sup>2</sup>	Hämodynamik	RAP > 15 mmHg oder CI ≤ 2,0 l/min/m <sup>2</sup>

**Abbildung 1.2 Patientenstatus: Parameter zur Unterscheidung zwischen stabilen und instabilen Patienten**, frei nach Hoepfer et al. 2010 (Hoepfer et al. 2010a)

BNP: Brain-natriuretic peptide; CI: Herzindex; Peak VO<sub>2</sub>: Maximale Sauerstoffaufnahme; RAP: rechtsatrialer Druck; TAPSE Tricuspid annular plane systolic excursion.

\* Abhängig von zahlreichen Variablen wie Alter, Größe, Trainingszustand, Komorbiditäten. ° TAPSE und Perikarderguss wurden ausgewählt, da sie in der Mehrzahl der Patienten bestimmbar sind.

### 1.1.2 Das Herzzeitvolumen bei Patienten mit PH

Die Höhe des pulmonalarteriellen Drucks definiert die PH, ist jedoch weniger relevant für das klinische Beschwerdebild und die Prognose des Patienten. Es ist vor allem die Fähigkeit des rechten Ventrikels zur Adaptation an die chronisch erhöhte Nachlast, die den Schweregrad und damit die Prognose und Symptomatik der Patienten mit PH bestimmt. Initial kann die erhöhte rechtsventrikuläre Nachlast mittels adaptiver Hypertrophie des rechten Ventrikels kompensiert und damit die systolische Funktion in Ruhe aufrechterhalten werden. Bei Fortschreiten der Erkrankung resultiert eine progrediente kardiale Dekompensation mit Ausbildung einer systolischen Dysfunktion und Abnahme des HZV bereits unter Ruhebedingungen. Es entwickelt sich eine Rechtsherzinsuffizienz mit den klassischen klinischen Zeichen, die bis hin zum finalem Rechtsherzversagen führt (Bogaard et al. 2009; Rosenkranz 2011; Chin et al. 2005). Die Höhe des HZV stellt als eine Funktionsvariable des rechten Ventrikels deswegen einen wichtigen Verlaufsparemeter dar, anhand dessen medikamentöse und chirurgische Therapieentscheidungen getroffen werden können.

“Thus, it is not the load per se,  
but the failing right ventricle itself that leads to death.”

(Handoko et al. 2010)

### **1.1.2.1 Die prognostische Bedeutung des Herzzeitvolumens in Ruhe bei Erstdiagnose**

Bereits die ersten Registerdaten zur primären pulmonalen Hypertonie (heute: IPAH) vor über 20 Jahren identifizierten den HI bei Erstdiagnose als einen von insgesamt drei Überlebensprädiktoren (D'Alonzo et al. 1991). Die prognostische Relevanz des HZV konnte zwischenzeitlich durch mehrere Studien bestätigt werden (Sandoval et al. 1994; Humbert et al. 2006; Benza et al. 2010; Thenappan et al. 2010). Die initiale Rechtsherzkatheteruntersuchung ermöglicht damit neben der Diagnosesicherung zugleich mittels Erfassung des HZV eine Abschätzung der Prognose.

### **1.1.2.2 Die prognostische Bedeutung des Herzzeitvolumens unter medikamentöser Therapie**

Studienergebnisse wie die von Nickel et al. (2012) bestätigen die prognostische Relevanz der Verlaufsbestimmung des HZV bei Patienten mit PAH und bekräftigen damit die Empfehlungen der aktuellen Leitlinien zur Notwendigkeit invasiver Messungen der Hämodynamik im Krankheitsverlauf, anhand derer das Therapieansprechen eingeschätzt und therapeutische Konsequenzen abgeleitet werden können (Sitbon et al. 2002; Galie et al. 2009a; Galie et al. 2009b; Nickel et al. 2012). Bei den in dieser Studie untersuchten Patienten mit IPAH wies der HI unter laufender Therapie einen höheren prädiktiven Wert bezüglich des Langzeitüberlebens auf als bei Erstdiagnose. Entscheidend für die langfristige Prognose ist demnach insbesondere die Änderung bzw. der Erhalt des HZV im Krankheitsverlauf als Ausdruck der Anpassungsfähigkeit des rechten Herzens an die chronisch erhöhte Nachlast. Auch im Hinblick auf neue Ansätze zur gezielten Rechtsherztherapie wäre die Bestimmung des HZV im Intervall von großem Interesse (Vonk-Noordegraaf et al. 2013): So könnten potentiell direkte Wirkungen auf den rechten Ventrikel objektiviert und quantifiziert werden.

Aktuell wird ein HI  $> 2,5$  L/min/m<sup>2</sup> in Ruhe als Therapieziel definiert, die Erweiterung hin zu einem Zielbereich  $> 2,5$  bis 3 L/min/m<sup>2</sup> wird diskutiert (Galie et al. 2009a; Galie et al. 2009b; McLaughlin et al. 2013). Bis dato besteht kein Konsens, wann und wie oft invasive Verlaufsuntersuchungen durchgeführt werden sollten. Empfohlen wird eine Rechtsherzkatheteruntersuchung ca. 3 bis 6 Monate nach Initiierung oder weitreichender Änderung einer Therapie sowie bei klinischer Verschlechterung (Galie et al. 2009a; Galie et al. 2009b; Hoeper et al. 2010a). Von routinemäßigen invasiven

Kontrollen wird abgeraten. Weitere Langzeitstudien zur Determinierung prognostisch relevanter Änderungen des HZV im Krankheitsverlauf sind nötig.

### **1.1.2.3 Die prognostische Bedeutung des Herzzeitvolumens unter Belastung**

Die progrediente Belastungsintoleranz und –dyspnoe sind die wichtigsten, allerdings unspezifischen Symptome der PH, da sich die pathologischen Veränderungen der Lungengefäße zuerst unter Belastungsbedingungen auf die Hämodynamik im kleinen Kreislauf auswirken. Im Gegensatz zu gesunden Probanden weisen Patienten mit pulmonalvaskulärer Erkrankung unter Belastung einen deutlich steileren Anstieg des pulmonalarteriellen Drucks und einen nicht adäquaten Anstieg des HZV als Zeichen der Beeinträchtigung des physiologischen Verhältnisses aus niedrigem Druck und hohem Fluss im Lungenkreislauf auf (Blumberg et al. 2002; Castelain et al. 2002; Naeije et al. 2013). Als Grund dafür nimmt man eine verringerte Kapazität der Lungengefäße zur Vasodilation bei erhöhtem pulmonalem Blutfluss (PBF) (Laskey et al. 1993) infolge einer pathologisch verminderten Dehnbarkeit und beeinträchtigten Rekrutierungsfähigkeit des Lungengefäßbetts an (Damato et al. 1966; Epstein et al. 1967). Ein nicht adäquater Anstieg des HZV unter Belastung ist ein klinisch messbarer Indikator einer beginnenden Rechtsherzinsuffizienz und bestimmt maßgeblich die Symptomatik von PH-Patienten. Parameter der körperlichen Leistungsfähigkeit wie die Funktionsklasse, die 6-Minuten-Gehstrecke oder die Peak  $VO_2$  haben nachweislich eine größere prognostische Relevanz als die in Ruhe erhobenen hämodynamischen Variablen (Miyamoto et al. 2000; Sun et al. 2001; Wensel et al. 2002). Die Fähigkeit zur Steigerung des HZV als Zeichen der Anpassungsfähigkeit des rechten Ventrikels ist damit von entscheidender prognostischer Relevanz.

Insbesondere den Verlaufsbestimmungen der hämodynamischen Variablen unter Belastungsbedingungen wird zukünftig vermutlich mehr Bedeutung beigemessen werden. Zum einen weist die pulmonale Hämodynamik unter Belastung eine höhere prognostische Aussagekraft als in Ruhe auf. Zum anderen scheint das Therapieansprechen unter Belastung besser erfasst zu werden als unter Ruhebedingungen (Blumberg et al. 2002; Castelain et al. 2002). Bei Patienten mit PAH und CTEPH zeigt sich eine starke Korrelation zwischen der Änderung des HI unter Belastung bei Erstdiagnose und der Überlebensrate (Chaouat et al. 2014; Blumberg et al. 2013).

Der Anstieg des HZV unter Belastung stellt bei diesem Patientenkollektiv zugleich den stärksten hämodynamischen Überlebensprädiktor dar (Blumberg et al. 2013). Desweiteren konnte gezeigt werden, dass die Änderungen des HZV unter Belastung sowohl bei Erstdiagnose als auch unter laufender Therapie besser mit der körperlichen Belastbarkeit korrelieren (Chaouat et al. 2014).

Die Messung des HZV unter Belastungsbedingungen birgt folglich zusätzliche prognostische Information und könnte sich zusammen mit anderen hämodynamischen Belastungsparametern als hilfreich bei der Erfassung von frühen Therapieeffekten erweisen (Badesch et al. 2009; Saggar und Sitbon 2012) und damit insbesondere bei Patienten mit PAH und CTEPH einen entscheidenden Beitrag zur Therapieoptimierung leisten.

## 1.2 Methoden zur Messung des Herzzeitvolumens

### 1.2.1 Überblick

Als Goldstandard zur Bestimmung des HZV gilt die Methode nach Fick, die aufgrund der aufwendigen direkten Messung der Sauerstoffaufnahme ( $VO_2$ ) jedoch in dieser Form selten im klinischen Alltag verwendet wird. Stattdessen wird die sogenannte indirekte Fick-Methode angewandt, bei der anhand von Nomogrammen und Formeln die  $VO_2$  geschätzt wird (LaFarge und Miettinen 1970; Dehmer et al. 1982; Bergstra et al. 1995). Die Berechnung der  $VO_2$  ist jedoch fehleranfällig und ungenau (Narang et al. 2012; Narang et al. 2014), so dass bei hämodynamischen Messungen nicht die Verwendung der berechneten, sondern die der gemessenen  $VO_2$  empfohlen wird (Hoeper et al. 2013). Die Thermodilutionsmethode ist eine weitere Alternative (Ganz et al. 1971), die in der Literatur häufig als der „klinische Goldstandard“ deklariert wird (Caruso et al. 2002).

Es konnte gezeigt werden, dass die direkte Fick-Methode und die Thermodilution vergleichbare Resultate bei Patienten mit PAH erzielen (Hoeper et al. 1999). Jedoch gibt es auch einige Studien, die auf eine ungenügende Übereinstimmung der zwei unterschiedlichen Arten der invasiven HZV-Bestimmung hinweisen (Dhingra et al. 2002). Erwähnenswert, aber in der Literatur kontrovers diskutiert, sind Messungengenauigkeiten der Thermodilutionsmethode bei Vorliegen einer moderaten bis schweren Trikuspidalinsuffizienz oder eines verringerten HZV, zwei Bedingungen die bei Patienten mit fortgeschrittener PH häufig vorkommen (Cigarroa et al. 1989; Hoeper et al. 1999; Hillis et al. 1985). Auch die Methode nach Fick birgt mit der aufwendigen Bestimmung der  $VO_2$  und der arteriovenösen Sauerstoffdifferenz einige potentielle Fehlermöglichkeiten.

Die aktuellen Leitlinien empfehlen, für eine zuverlässige Bestimmung des HZV bei Patienten mit PH drei Bedingungen einzuhalten (Galie et al. 2009b): Die Messungen sollten bei der Thermodilutionsmethode, infolge potentieller beschriebener Messungengenauigkeiten (Stetz et al. 1982), dreimal wiederholt werden. Desweiteren soll für die Bestimmung nach Fick die gemessene und nicht die nach Normwerttabellen geschätzte  $VO_2$  verwendet werden. Beim Vorliegen eines relevanten Links-Rechts-Shunts ist die Durchführung der Fick-Methode verpflichtend, da die Messung mit Thermodilution hier versagt (Conway und Lund-Johansen 1990).

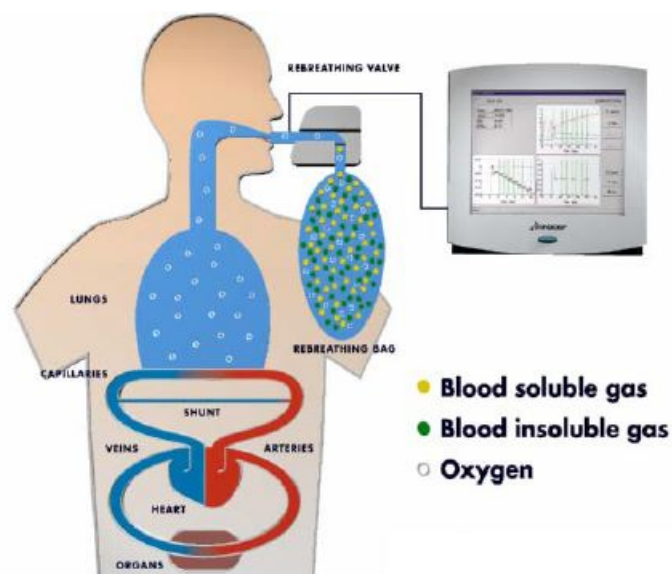


Beide obengenannten Methoden setzen eine invasive Rechtsherzkatheteruntersuchung voraus, die in erfahrenen Zentren eine niedrige Komplikationsrate aufweist (Morbidität 1,1%, Mortalität 0,055%) (Hoeper et al. 2006). Doch besonders bei Patienten mit PAH sind Verlaufsbestimmungen des HZV sinnvoll und invasive Routinekontrollen werden zur Verlaufsbeurteilung der rechtsventrikulären Funktion empfohlen (Galie et al. 2009b), was die Rate an potenziellen Komplikationen pro Patient kumulativ erhöhen könnte.

Es wurden bereits einige nicht-invasive Alternativmethoden vorgestellt, doch keine hat sich bisher im klinischen Alltag gegen die etablierten invasiven Messverfahren durchsetzen können. Die Echokardiographie gilt zwar als PH-Screening-Methode der Wahl, doch hat sie aufgrund ihrer technischen Fehleranfälligkeit und der Untersucherabhängigkeit keinen Stellenwert bei der routinemäßigen Bestimmung des HZV (Fisher et al. 2009). Bioimpedanzmessungen werden durch Bewegungsartefakte und Arrhythmien verfälscht (Appel et al. 1986; Franko et al. 1991) und können zum aktuellen Zeitpunkt die Thermodilutionsmethode nicht zuverlässig ersetzen (Petter et al. 2011). Die kardiale Magnetresonanztomographie (MRT) gilt derzeit als Methode der Wahl zur direkten Erfassung der rechtsventrikulären Morphologie und Funktion. Aufgrund der nachgewiesenen prognostischen Relevanz der mittels MRT erhobenen Parameter (van Wolferen, Serge A et al. 2007; van de Veerdonk, Marielle C et al. 2011; Zafrir et al. 2007), der Reproduzierbarkeit und der geringen Inter-Observer-Variabilität stellt die kardiale MRT eine potentielle nicht-invasive Methode zur Verlaufsbestimmung der Hämodynamik dar (Badesch et al. 2009; Galie et al. 2009b). Deren breite Anwendung wird aber aktuell vor allem durch Verfügbarkeit und Kosten limitiert. Die dynamische CT-Untersuchung ist eine weitere Bildgebungsmethode zur Erfassung des HZV, beinhaltet jedoch die Applikation von Röntgenstrahlen und muss noch in Studien mit größerer Patientenzahl evaluiert werden (Pienn et al. 2014).

### 1.2.2 Rückatmungsmethode

Die Methode der Gas-Rückatmung zur nicht-invasiven HZV-Bestimmung basierend auf dem Fick'schen Prinzip wurde bereits 1912 von August Krogh vorgestellt (Krogh A, Lindhard J 1912) und wird seitdem mit unterschiedlichen Zusammensetzungen des Gasgemisches in klinischen Studien angewendet. Der Grundgedanke beruht auf der Beobachtung, dass die Aufnahme einer Substanz in ein peripheres Gewebe dem Produkt des Blutflusses in dieses Gewebe und der arterio-venösen Konzentrationsdifferenz der zu untersuchenden Substanz entspricht (Adolf Fick, 1872). So wird bei der Rückatmungsmethode ein Gasgemisch inhaliert, welches aus zwei inaktiven Komponenten besteht, wobei die eine blutlöslich und die andere blutunlöslich ist (**Abbildung 1.3**).



**Abbildung 1.3 Prinzip der Rückatmungsmethode**

Schematische Darstellung: Rückatmungsbeutel mit Gasgemisch aus blutlöslicher (gelb) und blutunlöslicher (grün) Komponente sowie Sauerstoff (weiß) (Quelle: Innovision A/S 2005)

Die Konzentrationsänderungen bzw. die Absorptionsrate des blutlöslichen Gases werden proportional von dem Anteil des HZV bestimmt, der die ventilierten Areale der Lunge durchblutet, und damit der effektiven Lungenperfusion entspricht. Die gleichzeitige Messung der Konzentrationsänderungen des blutunlöslichen Anteils des Gasgemisches ermöglicht die Bestimmung des am Gasaustausch teilnehmenden Lungenvolumens, welches in die Berechnung der Auswaschrates

blutlöslichen Anteils mit eingeht. Wenn kein relevanter intrakardialer und/oder intrapulmonaler Shunt vorliegt, entspricht die Höhe des effektiven pulmonalen Blutflusses ( $PBF_{\text{eff}}$ ) der des HZV (Gabrielsen et al. 2002).

Aufgrund der Notwendigkeit eines Massenspektrometers zur Messung der Gaskonzentrationen, wie beispielsweise bei der Acetylenauswaschmethode, fand das Rückatmungsverfahren lange Zeit keine Anwendung in der klinischen Praxis. Mittlerweile ist ein kommerzielles  $\text{CO}_2$ -Rückatmungssystem erhältlich, dessen Messgenauigkeit und -zuverlässigkeit jedoch kontrovers diskutiert wird (Gama de Abreu et al. 2003). Mit der Entwicklung einer Rückatmungsmethode mit inerten Gasen (0,5% Lachgas ( $\text{N}_2\text{O}$ ) und 0,1% Schwefelhexafluorid ( $\text{SF}_6$ )) wurde ein neues portables Gerät entwickelt (**Abbildung 1.4**), dessen vereinfachtes Messverfahren auf dem photo-magnetoakustischen Prinzip beruht (Innocor™, Innovision, Odense Denmark) (Clemensen et al. 1994).



**Abbildung 1.4 Innocor™-Gerät**

Innocor™-System mit Rückatmungsmodul incl. Beutel, Mundstück und Filter

(Quelle: Innovision A/S 2005)

Die neue Technik ist sowohl in Ruhe als auch unter Belastung einfach durchführbar (Agostoni et al. 2005; Lang et al. 2007; Fontana et al. 2009) und zeigt in kleinen Patientenkollektiven eine gute Übereinstimmung mit den beiden etablierten invasiven Methoden zur HZV-Messung (Thermodilution und direkte Fick Methode) (Christensen et al. 2000; Gabrielsen et al. 2002; Reutershan et al. 2003; Agostoni et al. 2005; Dong et al. 2005; Agostoni und Cattadori 2009) und dem nicht invasiven Goldstandard, der MRT (Saur et al. 2009). Allerdings wurden die meisten dieser Studien bei Patienten mit Linksherzinsuffizienz durchgeführt und nur wenige bei Lungengerüsterkrankungen (Corte et al. 2010; Saur et al. 2010) und pulmonaler Hypertonie (Mclure L 2007; Desole et al. 2011). Es konnte gezeigt werden, dass die Innocor™-Technik sowohl eine gute Reproduzierbarkeit während einer Messeinheit als auch bei Verlaufsmessungen aufweist (Corte et al. 2010).

### 1.3 Fragestellung

Das HZV in Ruhe ist ein wichtiger prognostischer Parameter bei Patienten mit PH unterschiedlicher Ätiologie und sollte sowohl bei Erstdiagnose als auch im Verlauf der Erkrankung wiederholt ermittelt werden. Bei manchen Formen der PH hat die Steigerung des HZV unter Belastungsbedingungen eine zusätzliche prognostische Bedeutung. Allerdings ist die HZV-Bestimmung mit der Notwendigkeit einer invasiven Messung mittels Rechtsherzkatheteruntersuchung und somit möglichen Komplikationen verbunden.

In der vorliegenden Arbeit soll daher die nicht-invasive Bestimmung des PBF als HZV-Äquivalent durch Inertgas-Rückatmung mit den beiden derzeitigen Routinemethoden der invasiven HZV-Messung (Fick, Thermodilution) bei Patienten mit gesicherter PH oder V.a. PH unterschiedlicher Ätiologie in Bezug auf die Messgenauigkeit sowohl in Ruhe als auch unter Belastung verglichen werden. Bei ausreichender Genauigkeit der Methode könnte zukünftig die Notwendigkeit wiederholter invasiver Prozeduren bei Patienten mit PH reduziert werden.

## 2 Methodik

### 2.1 Studiendesign

#### 2.1.1 Übersicht

Die vorliegende prospektive Studie wurde nach positiver Bewertung durch die zuständige Ethikkommission im Zeitraum von 10/2010 bis 02/2013 in der Ambulanz für Pulmonale Hypertonie der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II am Universitätsklinikum Regensburg durchgeführt. Der Einschluss erfolgte anhand vordefinierter Kriterien (siehe Abschnitt 2.1.2).

Die teilnehmenden Patienten wurden ausführlich über die durchzuführenden Untersuchungen und die zusätzlich zur Routineuntersuchung erfolgenden Prozeduren sowie Sinn und Zweck der Studie durch den verantwortlichen Arzt aufgeklärt. Alle Teilnehmer erteilten ihr schriftliches Einverständnis durch eine Unterschrift einer vorformulierten Einverständniserklärung. Letztere wurde allen Patienten zusammen mit der Patienteninformation in Kopie ausgehändigt.

#### 2.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Eingeschlossen wurden Patienten mit klinischem Verdacht auf eine PH oder bereits diagnostizierter P(A)H und bestehender Indikation zur (Re-)Evaluation mittels einer Rechtsherzkatheteruntersuchung.

Bei den Ausschlusskriterien (**Tabelle 2.1**) wurde im Speziellen auf zwei Punkte geachtet:

- Ein möglichst geringes Untersuchungsrisiko für den Patienten  
(Die allgemeinen Kontraindikationen einer Rechtsherzkatheter-Untersuchung (RHK) (Rosenkranz et al. 2011) werden hier nicht gesondert aufgeführt).
- Ein möglichst reibungsloser Untersuchungsablauf.

Die für die Ruhemessungen und Belastungsuntersuchungen definierten Abbruchkriterien sind in **Tabelle 2.2** zusammengefasst.

Tabelle 2.1 Ausschlusskriterien

Untersuchungsablauf	
	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Fehlende Einverständniserklärung</li> <li>2. Mangelndes Sprachverständnis</li> <li>3. Mangelnde Kooperation</li> <li>4. Mangelndes Umsetzungsvermögen der Belastungsuntersuchung (nur Ausschluss für die Belastungsmessung)</li> <li>5. Störungen des Bewegungsapparates (bei Messung unter Belastung)</li> </ol>
Untersuchungsrisiko	
	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Respiratorische hypoxämische Insuffizienz mit kontinuierlichem Sauerstoffbedarf</li> <li>2. Akute nicht-kompensierte Ventilationsstörungen</li> <li>3. Generelle Kontraindikationen zur Durchführung der Rechtsherzkatheter-Untersuchung</li> </ol>

Tabelle 2.2 Abbruchkriterien

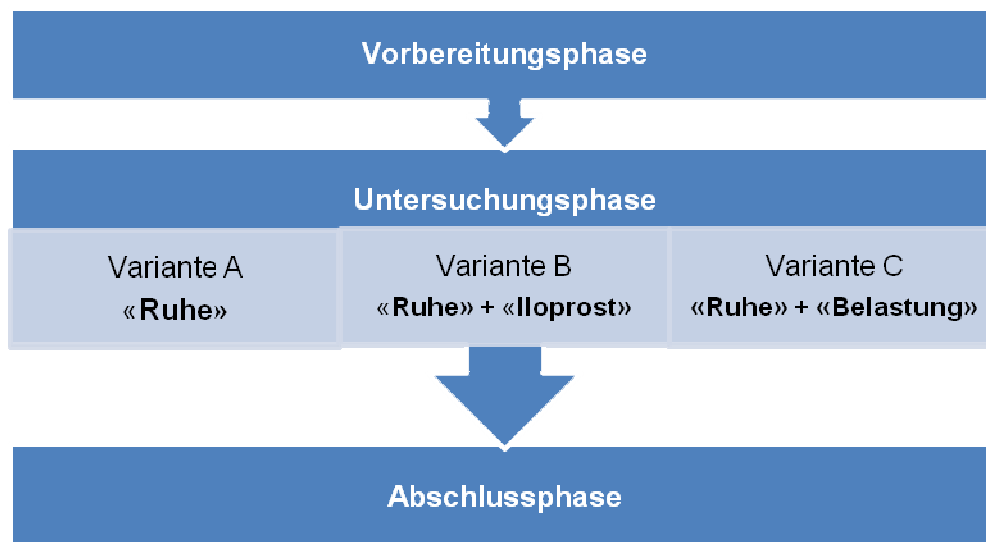
Subjektiv	
<b>Allgemein</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Beschwerden durch das Mundstück</li> <li>2. Beschwerden durch unbequemes Liegen auf dem Fahrradergometer</li> <li>3. Angst</li> </ol>
<b>Unter Belastung</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Atemnot</li> <li>2. Pektanginöse Beschwerden</li> <li>3. Allgemeine und/oder periphere muskuläre Erschöpfung</li> <li>4. Bein-, Muskel- und Gelenkbeschwerden</li> </ol>
Objektiv	
	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Hämodynamisch wirksame Herzrhythmusstörungen</li> <li>2. Atemstörungen bedingt durch Mundstück und/oder Nasenklemme</li> <li>3. Kritischer Abfall der Sauerstoffsättigung während des Atemmanövers/unter Belastung</li> </ol>

### 2.1.3 Versuchsablauf

Der Versuchsablauf war gegliedert in eine **Vorbereitungsphase**, die eigentliche **Untersuchungsphase** und eine **Abschlussphase**. Die **Vorbereitungsphase** und die **Abschlussphase** gestalteten sich für alle Patienten gleich. Für die **Untersuchungsphase** standen drei verschiedene Messreihen zur Auswahl:

- Ruhemessung: «**Ruhe**»,
- Messung nach Vasoreagibilitätstestung: «**Illoprost**»,
- Belastungsmessung: «**Belastung**».

Bei allen Patienten wurde die Ruhemessung durchgeführt. Im Anschluss erfolgte dann entweder keine oder eine zweite Messreihe, was individuell für jeden Patienten vor Beginn der Untersuchung entschieden wurde. Demnach ergaben sich drei unterschiedliche Varianten des Versuchsablaufs (Variante A, B, C; **Abbildung 2.1**).



**Abbildung 2.1** Untersuchungsablauf



Die ca. 30 minütige **Vorbereitungsphase** begann mit der Lagerung des Patienten auf der Untersuchungsliege und endete mit dem Nullabgleich des eingeschwemmten Swan-Ganz-Katheters (**Tabelle 2.3**).

**Tabelle 2.3 Vorbereitungsphase**

#### Vorbereitung

1. Halbsitzende Lagerung des Patienten auf der Rechtsherzkatheterliege
2. Anschluss von EKG und Pulsoxymetrie, Messung eines Ruheblutdrucks
3. Einstellung des Ergometers auf die Größe des Patienten
4. Positionierung des Druckaufnehmers auf Höhe des rechten Vorhofs (Nullpunktbestimmung nach Burri (Lapp 2013))
5. Kalibrierung des Innocor™-Systems inklusive Durchführung eines Probe-Rückatmungsmanövers
6. Steriles Abwaschen
7. Anlage einer venösen 8F-Schleuse (French sheath, Arrow, Reading, PA, USA) in Seldinger-Technik in die V. mediana cubiti oder V. jugularis interna
8. Spülung aller Katheter-Lumina, Überprüfung der Dichtigkeit des Ballons, Anschluss der Druckleitungen an die Katheteranlage, Nullabgleich
9. Einschwemmen des 7F-Swan-Ganz-Katheters (Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA) unter Monitorsicht mit Lagekontrolle anhand des typischen Druckkurvenverlaufs, ggf. unter Zuhilfenahme der Röntgendurchleuchtung
10. Verbindung der Anschlüsse zur Temperaturmessung (Blut- und Injektattemperatur)

Im Rahmen der ersten Messreihe (**Tabelle 2.4**) wurde im Anschluss an die Bestimmung der hämodynamischen Parameter die Ermittlung des HZV vorgenommen. Begonnen wurde mit der Thermodilutionsmethode (TD). Im unmittelbaren Anschluss wurden bei konstanten  $VO_2$ -Werten zur Berechnung des HZV nach Fick gemischt-venöse Blutproben über den Pulmonalarterienkatheter (PAK) aus der Pulmonalarterie und zeitgleich dazu Kapillarblut aus dem hyperämisierten Ohrläppchen der Patienten entnommen. Nach den Blutentnahmen wurde das Rückatmungsmanöver mit dem Innocor™-Gerät gestartet (RB) und währenddessen erneut die  $VO_2$  (im geschlossenen System) registriert.

Mit der angewandten Reihenfolge der unterschiedlichen Messungen konnte in einem Zeitfenster von 1 bis 5 Minuten eine nahezu simultane Erfassung des HZV mittels der verschiedenen Methoden erfolgen und eine mögliche Beeinflussung der TD- und Fick-Werte durch die Rückatmungsmanöver ausgeschlossen werden.

**Tabelle 2.4 Untersuchungsabläufe**

HZV: Herzzeitvolumen, PAK: Pulmonalarterienkatheter, PAP: pulmonalarterieller Druck, PAWP: pulmonalarterieller Verschlussdruck, RB: Rückatmungsmethode, TD: Thermodilution, VO<sub>2</sub>: Sauerstoffaufnahme, VO<sub>2</sub> mean: mittlere Sauerstoffaufnahme

**Ruhe**

1. Ablesen des arteriellen Drucks, der Sättigung, der Herzfrequenz am Monitor
2. Messung PAP in Atemmittellage
3. Messung PAWP in Atemmittellage
4. Aufsetzen von Maske des Innocor™-Systems und Nasenklammer
5. Beginn der kontinuierlichen VO<sub>2</sub>-Messung (pro Atemzug)
6. 5-minütige Ruhephase, anschl. Wiederholung der Schritte 1. - 3.
7. Bestimmung des HZV mittels TD
  - 5 konsekutive Injektionen je 10 ml kühler, steriler 0,9% NaCl-Lösung in das proximale Lumen des PAK mit jeweiliger Berechnung des HZV
  - Individuelle Ermittlung der 3 Werte mit Abweichung < 10 %
  - Automatische Berechnung des Mittelwerts aus den 3 verbliebenen Werten
8. Zeitgleiche Entnahme von gemischt-venösen und kapillären Blutgasen (Fick) bei Erreichen eines graphischen VO<sub>2</sub> – Plateaus (VO<sub>2</sub> mean)
9. Bestimmung des HZV mittels Innocor™
  - Füllen des Rückatmungsbeutels mit dem Gasmisch
  - Durchführung der Rückatmung mit simultaner Bestimmung der VO<sub>2</sub> RB (Fick)
  - Registrierung des HZV (RB)

**Iloprost**

1. Inhalation mit Iloprost 20 µg für 5 -10 min
2. Wiederholung der Schritte 1. - 5. und 7. - 10. der Ruhemessung (Schritt 6. der Ruhemessung entfällt)

**Belastung**

1. Submaximale konstante fahrradergometrische Belastung bis VO<sub>2</sub>-Plateau (unterhalb der anaeroben Schwelle)
2. Aufrechterhaltung der Belastung bis zum Abschluss der Messungen
3. Wiederholung 1. - 3. und 7. - 10. der Ruhemessung (Schritte 4. - 6. der Ruhemessung entfallen)

**Tabelle 2.5 Abschlussphase****Abschluss**

1. Absetzen der Innocor™-Maske und der Nasenklemme
2. Katheterrückzug
3. Evtl. Stufenoxymetrie

Für die Patienten mit dem Untersuchungsablauf gemäß *Variante A* schloss sich der ca. 20-minütigen Ruhemessung die **Abschlussphase (Tabelle 2.5)** an. Bei Patienten mit Verdacht auf einen intrakardialen Links-Rechts-Shunt (aufgrund einer erhöhten gemischt-venösen Sauerstoffsättigung) wurden in der letzten Phase mit dem Rückzug des Katheters Blutentnahmen zur Stufenoxymetrie durchgeführt.

In die *Variante B* wurden Patienten eingeteilt, bei denen eine Vasoreagibilitätstestung gemäß den aktuellen Leitlinien indiziert war. Hierzu inhalierten die Patienten nach Abschluss der Messreihe 1 für ca. 5 bis 10 min 20 µg Iloprost. Im Anschluss wurden die hämodynamischen Parameter und die Herzzeitvolumina gemäß der Ruhemessung erhoben (**Tabelle 2.4**). Wie bei *Variante A* endete die Untersuchung mit der **Abschlussphase**.

Wurden unter Ruhebedingungen grenzwertig erhöhte pulmonalarterielle Druck- und Widerstandswerte gemessen, wurde bei diesen Patienten wenn möglich (siehe Ausschlusskriterien) eine weitere Evaluation der Hämodynamik unter Belastung durchgeführt. So schloss sich im Rahmen der *Variante C* der Ruhemessung nach einer kurzen Erholungspause für den Patienten eine Belastungsmessung an (**Tabelle 2.4**). Die *Variante C* wurde ebenso mit der **Abschlussphase** beendet.

## 2.2 Messungen des Herzzeitvolumens

### 2.2.1 Fick'sches Prinzip

Das HZV nach Fick wurde anhand folgender Formel kalkuliert:

$$\text{HZV (l/min)} = \frac{\text{VO}_2 \text{ (ml/min)}}{\text{avDO}_2 \text{ (ml/100ml)}} \times 10 \quad (1)$$

Herzzeitvolumen (HZV), Sauerstoffaufnahme ( $\text{VO}_2$ ), arteriovenöse Sauerstoffdifferenz ( $\text{avDO}_2$ )

Dabei wurde die arteriovenöse Sauerstoffdifferenz wie folgt berechnet:

$$\text{avDO}_2 = \text{CaO}_2 - \text{CvO}_2 \quad (2)$$

$$\text{CaO}_2 \text{ (ml/100 ml)} = \text{SaO}_2 \text{ (\%)} \times \text{Hb (g/dl)} \times 1,34 \text{ (ml/g)} + 0,0031 \times \text{PaO}_2 \quad (3)$$

$$\text{CvO}_2 \text{ (ml/100ml)} = \text{SvO}_2 \text{ (\%)} \times \text{Hb (g/dl)} \times 1,34 \text{ (ml/g)} + 0,0031 \times \text{PvO}_2 \quad (4)$$

arteriovenöse Sauerstoffdifferenz ( $\text{avDO}_2$ ), arterieller/venöser  $\text{O}_2$ -Gehalt ( $\text{CaO}_2/\text{CvO}_2$ ), arterielle/venöse Sauerstoffsättigung ( $\text{SaO}_2/\text{SvO}_2$ ), arterieller/venöser Sauerstoffpartialdruck ( $\text{PaO}_2/\text{PvO}_2$ ), Hämoglobinkonzentration (Hb)

Zur Bestimmung des arteriellen  $\text{O}_2$ -Gehalts wurde kapilläres Blut aus dem hyperämisierten Ohrläppchen verwendet. Die arterielle Sauerstoffsättigung wurde zur Vermeidung zeitlicher Schwankungen und damit potentiell verfälschter Momentbestimmungen bei Blutentnahme zusätzlich kontinuierlich pulsoxymetrisch bestimmt. Um Berechnungsfehler aufgrund hämolysebedingter Fehlbestimmungen der Hämoglobin-Konzentrationen aus den kapillären Blutentnahmen zu vermeiden, wurden anstatt der kapillären die gemischtvenösen Hämoglobin-Konzentrationen verwendet. Die gemischtvenösen Blutproben wurden über den Einschwemmkatheter aus der Pulmonalarterie entnommen.

Zur Bestimmung des HZV nach Fick wurde die während des Rückatmungsmanövers vom Innocor™-Gerät gemessene Sauerstoffaufnahme ( $VO_2RB$ ) herangezogen. Zusätzlich erfolgten Berechnungen mit der mittleren vor Beginn des Atemmanövers bestimmten  $VO_2$  ( $VO_{2mean}$ ,  $Fick_{VO_{2mean}}$ ) und der geschätzten  $VO_2$  ( $VO_{2errechnet}$ ,  $Fick_{indirekt}$ ). Für die Kalkulation von  $VO_{2mean}$  wurde das Erreichen eines Steady States der während der jeweiligen Messreihe kontinuierlich pro Atemzug aufgezeichneten  $VO_2$ -Werte näherungsweise graphisch bestimmt und die im Plateau liegenden Werte über den entsprechenden Zeitraum gemittelt. Für die Bestimmung des HZV nach der indirekten Fick-Methode wurde die  $VO_2$  anhand der Formeln nach LaFarge und Mietinnen für die Ruhemessung berechnet (LaFarge und Mietinnen 1970):

**Männer:**

$$VO_2 \text{ (ml/min/m}^2\text{)} = 138,1 - (11,49 \times \log_e(\text{Alter})) + (0,378 \times \text{HF}) \quad (5)$$

**Frauen:**

$$VO_2 \text{ (ml/min/m}^2\text{)} = 138,1 - (17,04 \times \log_e(\text{Alter})) + (0,378 \times \text{HF}) \quad (6)$$

Sauerstoffaufnahme ( $VO_2$ ), Herzfrequenz (HF)
--

### 2.2.2 Thermodilution

Zur HZV-Bestimmung mittels Thermodilution wurden 10 ml kalte sterile Kochsalzlösung (NaCl 0,9%) durch das proximale Lumen des PAK in den rechten Vorhof injiziert. Die Temperatur des Injektats wurde dabei von einem direkt distal des zuführenden Katheterschenkels gelegenen ersten Thermistor registriert. Der konsekutive vorübergehende Abfall der Bluttemperatur wurde von dem weiter stromabwärts in der Pulmonalarterie gelegenen zweiten Thermistor an der Spitze des PAK gemessen. Es erfolgte unabhängig vom Atemzyklus des Patienten und nach Einhaltung des vorgegebenen Mindestabstands zwischen zwei Messungen eine fünfmalige Wiederholung der Injektionen unter Ruhebedingungen (unter Belastungsbedingungen dreimal). Das HZV, das nach dem Prinzip der Indikatorverdünnungsmethode (bzw. in diesem Fall Kälteverdünnungsmethode) umgekehrt proportional zur Abkühlung (und Wiedererwärmung) im zeitlichen Verlauf ist, wurde jeweils computergestützt (GE Medical Systems, Prucka CardioLab® 2000/4000/7000) nach der Stewart-Hamilton-Formel berechnet.

$$\text{HZV (l/min)} = \frac{\text{TB} - \text{TI}}{\text{AUC}} \times \text{VI} \times \text{K} \quad (7)$$

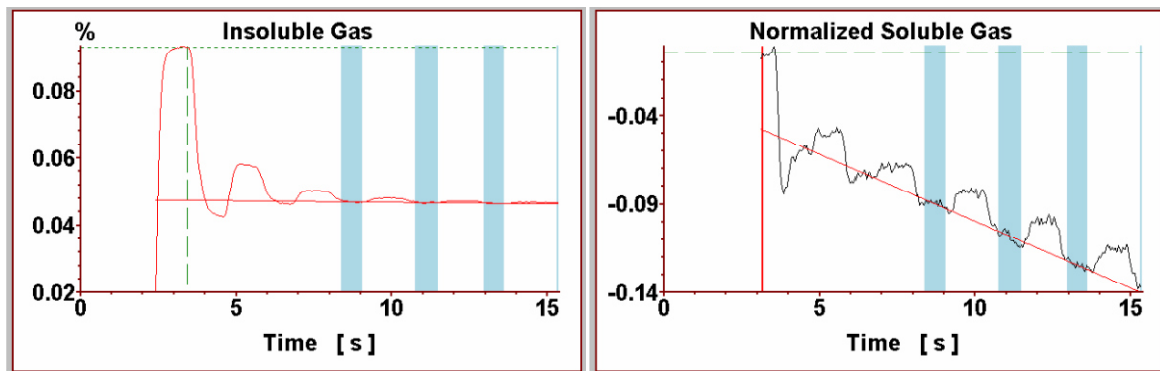
Herzzeitvolumen (HZV), Temperatur Blut (TB), Temperatur Injektat (TI), Area under the curve (AUC), Injektatvolumen (VI), Berechnungskonstante (K)
--

Von den insgesamt 5 Messwerten in Ruhe wurden die 3 Werte zur Errechnung des Mittelwerts verwendet, die eine Abweichung von weniger als 10 % voneinander aufwiesen. Die 3 Messwerte der Belastungsuntersuchung wurden ohne weitere Anpassungen gemittelt.

### 2.2.3 Inert-Gas-Rückatmung mit Innocor™

Das Rückatmungssystem von Innocor™ verwendet ein mit Sauerstoff ( $O_2$ ) angereichertes Gasmisch aus 0,5 % Stickstoffoxid ( $N_2O$ ) und 0,1 % Schwefelhexafluorid ( $SF_6$ ), wobei  $N_2O$  die blutlösliche und  $SF_6$  die blutunlösliche Komponente darstellt.

Die Patienten wurden zunächst aufgefordert, bei aufgesetzter Nasenklemme durch ein Mundstück mit Bakterien-/Virenfilter normal ein- und auszuatmen. Die  $VO_2$  wurde während dieser ersten Phase kontinuierlich (pro Atemzug) vom Innocor™-Gerät ermittelt und aufgezeichnet. Das Rückatmungsmanöver wurde am Ende einer normalen Ausatmung mit Verschluss eines Ventils am Mundstück gestartet, so dass ab diesem Zeitpunkt nach dem Prinzip eines geschlossenen Systems nur aus dem und in den Beutel geatmet werden konnte. Die Patienten wurden angeleitet, mit einer möglichst regelmäßigen Atemfrequenz von ca. 20/min (entsprechend der Empfehlungen von Daamgard und Norsk Damgaard und Norsk 2005) für einen Zeitraum von 10 bis 20 Sekunden in den Rückatmungsbeutel ein- und auszuatmen und das vor Beginn der Messung an die Größe und an das Alter des Patienten angepasste Beutelvolumen mit jedem Atemzug vollständig zu leeren. Das Rückatmungsmanöver wurde nach ausreichender Vermischung der Gase zwischen Beutel und Lunge (Konzentrationsausgleich von  $SF_6$ ) nach ca. 5 Atemzügen mit der Öffnung des Ventils am Mundstück automatisch durch das Innocor-System beendet. Alle Gasanteile, inklusive des Sauerstoffs, wurden kontinuierlich und simultan am Mundstück registriert und mit dem in dem Gerät integrierten photoakustischen Gasanalysator analysiert. Nach einem initialen Abfall der vorgegebenen Konzentration im Beutel erfolgte ein Konzentrationsausgleich mit Stabilisierung von  $SF_6$  auf einen konstanten Wert, der zum einen die vollständige Durchmischung der Gase anzeigte und zum anderen zur Berechnung des System- und Lungenvolumens verwendet wurde. Da es während der Rückatmung durch die Aufnahme von  $N_2O$  und  $O_2$  bzw. der Abgabe von  $CO_2$  zur Verschiebung der Anteile innerhalb des Gasmisches kommt, die damit auch Änderungen der gemessenen Gaskonzentrationen zur Folge hat, wurde bei allen Messungen die Konzentrationen der löslichen Gase um die Veränderungen des unlöslichen  $SF_6$  korrigiert (Saur et al. 2009). Aufgrund der initial ungenügenden Gasmischung gingen die ersten zwei bis drei Atemzüge des Rückatmungsmanövers nicht in die weiteren Berechnungen ein.



**Abbildung 2.2 Konzentrationskurven der Testgase**

Semilogarithmische Auftragung der endexpiratorischen fraktionellen Gaskonzentrationen in % (y-Achse) als Funktion der Zeit (Time) in Sekunden (x-Achse)

**Links:** Die Konzentration des unlöslichen Gases ( $\text{SF}_6$ ) erreicht ein Fließgleichgewicht nach 10 Sekunden.

**Rechts:** Die Konzentration des löslichen Gases ( $\text{N}_2\text{O}$ ) fällt mit jeder Expiration (blaue Säulen) exponentiell und kann nach logarithmischer Transformation durch eine lineare Regressionsgerade abgebildet werden. (Innocor™ Gebrauchsanweisung, Innovision 2005)

Während der Rückatmungsphase kommt es zu einer Aufnahme des löslichen  $\text{N}_2\text{O}$  ins Blut. Unter der Annahme eines konstanten PBF und Systemvolumens, sowie einer zu vernachlässigenden  $\text{N}_2\text{O}$ -Konzentration im gemischt-venösen Blut, beschreibt die Absorptionskurve des Stickstoffoxids eine mit der Zeit einfach exponentiell abnehmende Kurve, solange die Absorptionsrate proportional zur alveolären Gaskonzentration ist. Durch die Innocor™-Software erfolgt automatisch eine logarithmische Transformation der exponentiell fallenden expiratorischen Gaskonzentrationskurven und deren Auftragung gegen die Zeit (**Abbildung 2.2**). Es resultieren lineare Regressionsgeraden. Der  $\text{PBF}_{\text{eff}}$  kann so aus der Konfiguration der logarithmisch transformierten  $\text{N}_2\text{O}$ -Absorptionsgerade errechnet werden. Er entspricht dem Blutfluss, der die ventilerten Alveolen perfundiert und damit, in der Abwesenheit intrakardialer und/oder intrapulmonaler Shunts, dem Herzzeitvolumen (Gabrielsen et al. 2002).

Der Shuntfluss in der Lunge ( $Q_{\text{shunt}}$ ) kann nach dem Fick'schen Prinzip und unter der Annahme einer pulmonalkapillären Sättigung ( $\text{ScO}_2$ ) von 98% abgeschätzt werden (Saur et al. 2009).



$$HZV (l/min) = PBF_{eff} + Q_{shunt} \quad (8)$$

Herzzeitvolumen (HZV), effektiver pulmonale Blutfluss ( $PBF_{eff}$ ), Shuntfluss in der Lunge ( $Q_{shunt}$ )
--

$$Q_{shunt} (l/min) = 1 / \left[ \frac{CaO_2 - CcO_2}{VO_2} + \frac{1}{PBF_{eff}} \right] - PBF_{eff} \quad (9)$$

Shuntfluss in der Lunge ( $Q_{shunt}$ ), arterieller/pulmonalkapillärer Sauerstoffgehalt ( $CaO_2/CcO_2$ ), Sauerstoffaufnahme ( $VO_2$ ), effektiver pulmonaler Blutfluss ( $PBF_{eff}$ )
--

Die Kalkulation des intrapulmonalen Shunts ist von zahlreichen Parametern abhängig, die entweder gemessen (z.B.  $VO_2$ ,  $SpO_2$ ,  $PaO_2$ , Hb), berechnet (z.B.  $C_{cap}O_2$ ) oder abgeschätzt (z.B.  $S_{cap}O_2$ ) werden, und deswegen vergleichsweise mit einer hohen Fehlerwahrscheinlichkeit behaftet (Reutershan et al. 2003). Die Genauigkeit der in das Innocor™-Gerät implementierte Shunt-Korrektur wird kontrovers diskutiert (Agostoni und Cattadori 2009; Farina et al. 2014; Desole et al. 2011; Sobanski et al. 2008; Trinkmann et al. 2009), weswegen in der vorliegenden Arbeit auf die Shunt-Korrektur verzichtet wurde. Der PBF wurde unter Inkaufnahme systematischer Abweichungen vereinfachend als HZV-Äquivalent verwendet und mit den invasiv erhobenen HZV-Werten verglichen.

Vor Beginn der einzelnen Rechtsherzkatheteruntersuchungen wurden die Patienten mit dem Rückatmungsmanöver anhand von Probemessungen vertraut gemacht. Während der kontinuierlich auf einem konstanten Niveau gehaltenen Belastungsphase wurde die  $VO_2$  weiterhin stetig gemessen. Nach Erreichen einer graphischen Plateauphase der  $VO_2$  führten die Patienten das Rückatmungsmanöver wie oben beschrieben erneut durch.

## 2.3 Zusätzlich bestimmte Parameter

Im Rahmen der Rechtsherzkatheteruntersuchung wurden zusätzlich zu den Messungen des HZV und den Blutgasanalysen gemäß den Vorgaben der aktuellen Leitlinien weitere hämodynamische Parameter direkt gemessen bzw. errechnet (**Tabelle 2.6**). Außerdem wurden die bereits vor der Untersuchung erhobenen allgemeinen anthropometrischen Messgrößen und relevanten Lungenfunktionswerte aller Patienten erfasst (**Tabelle 2.7**).

**Tabelle 2.6** Zusätzliche hämodynamische Parameter

Hämodynamik	
<b>HF, 1/min</b>	Herzfrequenz
<b>SpO<sub>2</sub>, %</b>	Pulsoxymetrische Sauerstoffsättigung
<b>RR syst/diast, mmHg</b>	Systolischer/diastolischer Blutdruck
<b>PAP syst/diast, mmHg</b>	Systolischer/diastolischer pulmonalarterieller Druck
<b>mPAP, mmHg</b>	Mittlerer pulmonalarterieller Druck
<b>PAWP, mmHg</b>	Pulmonalarterieller Verschlussdruck
<b>PVR, WU</b>	Pulmonaler Gefäßwiderstand = (mPAP - PAWP) / HZV
<b>VO<sub>2</sub> RB</b>	Sauerstoffaufnahme bei Rückatmung
<b>VO<sub>2</sub> mean</b>	Mittlere Sauerstoffaufnahme vor Rückatmung

Tabelle 2.7 Weitere Parameter

Anthropometrie	
<b>Körpergröße, cm</b>	
<b>BMI , kg/m<sup>2</sup></b>	Body Mass Index
Lungenfunktion	
<b>TLC, % v. Soll</b>	Totale Lungenkapazität
<b>FEV<sub>1</sub>/FVC, %</b>	Relative Einsekundenkapazität Bezogen auf forcierte Vitalkapazität (FVC)
<b>DLCO, % v . Soll</b>	Diffusionskapazität
Blutgasanalyse (für die HZV-Berechnung nach Fick relevante Werte)	
<b>paO<sub>2</sub>, mmHg</b>	arterieller O <sub>2</sub> – Partialdruck
<b>SvO<sub>2</sub>, %</b>	gemischt-venöse Sauerstoffsättigung
<b>pvO<sub>2</sub>, mmHg</b>	gemischt-venöser O <sub>2</sub> – Partialdruck
<b>Hb, g/dl</b>	Hämoglobinkonzentration

## 2.4 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mittels der Software SPSS (Version 21.0, SPSS, IBM Inc., Chicago, USA). Alle Variablen wurden zunächst mit dem Kolmogorow-Smirnow-Test auf Normalverteilung und mit dem Levene-Test auf Varianzgleichheit überprüft. Zur Detektion signifikanter Unterschiede zwischen den unterschiedlichen Patientengruppen (PH, keine PH) und den verschiedenen Messreihen (Ruhe, Belastung, Iloprost) wurden Varianzanalysen mittels einfaktorieller ANOVA (Analysis of Variance) und t-Tests für ungepaarte bzw. gepaarte Stichproben durchgeführt.

Die Übereinstimmung der HZV-Messmethoden wurde, wie nachfolgend beschrieben, anhand verschiedener Empfehlungen zum Vergleich zweier Messmethoden analysiert (Grouven et al. 2007; Cecconi et al. 2009; Critchley und Critchley 1999).

- 1) Berechnung der Mittelwerte der Herzzeitvolumina (TD, RB, Fick) und Prüfung auf signifikante Abweichungen innerhalb der unterschiedlichen Patientengruppen und Messreihen anhand des t-Tests für gepaarte Stichproben;
- 2) Lineare Regressionsanalyse und die Berechnung des Korrelationskoeffizienten nach Pearson als Maß für den linearen Zusammenhang zwischen TD – Fick, TD – RB, Fick – RB;
- 3) Anhand der Empfehlungen von Bland und Altman zum Vergleich zweier Messmethoden (Bland und Altman 1986) wurden für alle 3 Messreihen folgende statistische Größen berechnet:
  - Die mittlere Differenz zweier Methoden (Bias, Verzerrung) als Maß der Genauigkeit. Dabei gilt: je höher der Bias desto größer die Abweichung der Methoden. Ein negativer Bias deutet auf eine Unterschätzung der mit der Vergleichsmethode erhobenen Messwerte hin, ein positiver Bias auf eine Überschätzung.
  - Die Standardabweichung (SD) dieser Differenz als Maß der Streuung.
  - Die obere bzw. untere Grenze der Übereinstimmung (LoA, Limits of Agreement) als Maß der Präzision. Die Weite der Übereinstimmungsgrenze lässt auf die Präzision der Messmethoden schließen: Je näher die Grenzen liegen desto höher ist die Präzision.

- Dabei werden die Grenzen mit Bias  $\pm 1,96$  SD bestimmt und umfassen so den Bereich, in dem 95 % der Messwertdifferenzen liegen.
- 4) Im sogenannten Bland-Altman-Plot wurden die für jeden einzelnen Patienten ermittelten Mittelwerte der beiden jeweiligen Methoden (Abszisse) gegen die korrespondierenden Differenzen (Ordinate) aufgetragen. Anhand dieser graphischen Darstellung wurden die Größenordnung der Abweichungen und die Güte der Übereinstimmung visualisiert;
- 5) Um eine Aussage über die Austauschbarkeit der 3 verschiedenen Methoden zu erhalten, wurde zusätzlich das Verfahren nach Critchley und Critchley (Critchley und Critchley 1999) angewendet.  
Hiernach gelten zwei Methoden zur HZV-Messung als untereinander austauschbar, wenn die Grenzen der Übereinstimmung (siehe oben Punkt 3)) geringer als die Grenzen der Messgenauigkeit sind. Letztere wurden von den Autoren mit jeweils 20 % für jedes Verfahren festgelegt (als Referenzwert galt dabei die Präzision der Thermodilution, die laut Literatur höchstens  $\pm 20\%$  beträgt).

$$\text{Precision}_b \approx \text{Precision}_a \leq \pm 20 \% \quad (10)$$

Messgenauigkeit Testmethode (Precision<sub>b</sub>), Messgenauigkeit Referenzmethode (Precision<sub>a</sub>)

Daraus ergibt sich ein Grenzwert für den sogenannten prozentualen Fehler beim Vergleich zweier Methoden (Percentage error, PE<sub>a-b</sub>) von  $\pm 28,3$  % bzw. näherungsweise  $\pm 30$  % (klinischer Cut-off Wert).

$$\text{PE}_{a-b} = \frac{\text{LoA}}{\left(\frac{\text{HZV}_a + \text{HZV}_b}{2}\right)} \leq \pm 30 \% \quad (11)$$

Prozentualer Fehler Referenz- (a) und Testmethode (b) (PE<sub>a-b</sub>),  
Übereinstimmungsgrenzen bzw. Limits of Agreement (LoA),  
Herzzeitvolumen Referenzmethode (HZV<sub>a</sub>), Herzzeitvolumen Testmethode (HZV<sub>b</sub>)

In der vorliegenden Arbeit wurde der prozentuale Fehler für die 3 Messpaare (TD – RB, Fick – RB, TD – FICK) in allen 3 Messreihen (Ruhe, Iloprost, Belastung) ermittelt. Die zur direkten Bestimmung der Messgenauigkeit erforderlichen wiederholten Messungen pro Messreihe wurden in der vorliegenden Arbeit aufgrund der für die Patienten inakzeptablen Verlängerung der Untersuchungsdauer nicht durchgeführt. Die Messung von HZV anhand der Rückatmungsmethode und nach Fick erfolgte einmal pro Messreihe. Das HZV mittels Thermodilution wurde zwar mehrmals pro Messreihe gemessen, im für die Datenerhebung relevanten Rechtsherzkatheterprotokoll waren jedoch nur der jeweils computergestützt ermittelte Endwert und nicht die Einzelwerte dokumentiert. Stattdessen wurden die Messgenauigkeiten wie in der Arbeit von Critchley und Critchley indirekt errechnet.

$$\text{Precision}_b = \sqrt{[(\text{PE}_{a-b})^2 - (\text{Precision}_a)^2]} \quad (12)$$

Prozentualer Fehler Referenz-(a) und Testmethode (b) ( $\text{PE}_{a-b}$ );  
Messgenauigkeit Testmethode ( $\text{Precision}_b$ ) / Referenzmethode ( $\text{Precision}_a$ )

Ist die Präzision der Referenzmethode (a) bekannt, kann die Präzision der Testmethode (b) errechnet werden. Unter der Annahme einer in der Literatur vorbeschriebenen Präzision der Thermodilutionsmethode von  $\pm 20\%$  wurden die Messgenauigkeiten von Fick und der Rückatmungsmethode ermittelt.

In der vorliegenden Arbeit werden alle Daten, soweit nicht anders vermerkt, mit dem Mittelwert (MW)  $\pm$  Standardabweichung (SD) und dem minimalem und maximalem Wert (min – max) angegeben. Als statistisch signifikant gilt ein p-Wert  $< 0,05$ .

### **3 Ergebnisse**

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden von Oktober 2010 bis Februar 2013 52 Patienten bei Verdacht auf das Vorliegen verschiedener Formen der PH oder bei bereits bekannter P(A)H zur leitlinienkonformen (Re-)Evaluation mittels einer Rechtsherzkatheteruntersuchung in die Studie eingeschlossen.

Um technische Messfehler zu vermeiden, wurden die Werte von 4 Patienten aufgrund des Vorliegens eines Links-Rechts-Shunts und der damit verbundenden bekannten Fehleranfälligkeit der angewendeten HZV-Messmethoden nicht in die Datenauswertung aufgenommen. Aus organisatorischen Gründen war die simultane Durchführung der Innocor™-Messung mit der Rechtsherzkatheteruntersuchung durch die Untersucher PD Dr. med. T. Lange und Laura C. Mayer im Rahmen des alltäglichen klinischen PH-Ambulanz-Settings nicht kontinuierlich möglich, weswegen kein konsekutiver Einschluss von P(A)H-Patienten erfolgen konnte.

## 3.1 Patientenkollektiv

### 3.1.1 Übersicht

Insgesamt wurden 83 Messungen bei 48 Patienten durchgeführt. Alle 48 Patienten erhielten eine Ruhemessung («Ruhe»). Bei 12 Patienten wurde zusätzlich eine Messung nach Vasoreagibilitätstestung («Iloprost») durchgeführt. Letztere erfolgte bei 10 Patienten mit PAH leitliniengerecht, zwei Patienten mit nachgewiesener PH (Gruppe 3 nach Dana Point) wurden ebenfalls aufgrund des ausgeprägten Schweregrads ihres Lungenhochdrucks getestet. Bei 23 Patienten wurde eine Belastungsmessung («Belastung») realisiert. Eine Übersicht über die Anzahl der Messungen pro Messreihe ist in **Tabelle 3.1** aufgelistet.

**Tabelle 3.1 Übersicht Messreihen**

Messreihen	Alle n (%)	PH in Ruhe n (%)
<b>Alle</b>	<b>83 (100)</b>	<b>64 (77)</b>
<b>Ruhe</b>	48 (58)	37 (77)
<b>Iloprost</b>	12 (14)	12 (100)
<b>Belastung</b>	23 (28)	15 (65)

Ca. 80 % der Messungen wurden bei Patienten erhoben, bei denen unter Ruhebedingungen eine PH vorlag. Eine Charakterisierung des Studienkollektivs anhand PH Gruppen ist in **Tabelle 3.2** sowie **Abbildung 3.1** aufgeführt.



Tabelle 3.2 Übersicht PH Gruppen

PH Gruppen	Ruhe n	Iloprost n (%)	Belastung n (%)
<b>Alle</b>	<b>48</b>	<b>12 (25)</b>	<b>23 (48)</b>
<b>PH</b>	37	12 (32)	15 (41)
<b>PAH</b>	20	10 (50)	5 (22)
<b>Non-PAH-PH</b>	17	2 (12)	10 (15)
<b>Keine PH</b>	11	0 (0)	8 (73)

Gemäß der klinischen Klassifikation von Nizza befand sich der größte Anteil der PH-Patienten unserer Studie in Gruppe 1, auch die Mehrheit der Messungen wurde bei Patienten mit PAH erhoben. Die meisten Patienten mit Non-PAH-PH waren in Gruppe 3. Bei 11 Patienten konnte eine PH ausgeschlossen werden.

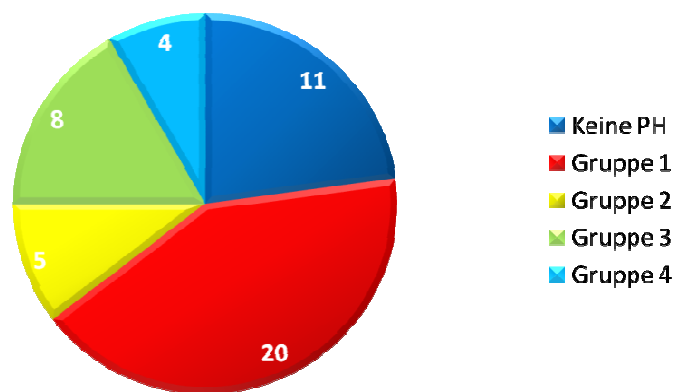


Abbildung 3.1 Kreisdiagramm Übersicht PH Gruppen Ruhemessung, n = 48

PAH (Gruppe 1) n = 20 (42%); Non-PAH-PH: Gruppe 2 n = 5 (10 %), Gruppe 3 n = 8 (17%), Gruppe 4 n = 4 (8%); keine PH n = 11 (23%).

### 3.1.2 Anthropometrische Daten

**Tabelle 3.3** gibt einen Überblick über allgemeine anthropometrische Daten der in der Studie untersuchten Patienten. Dabei bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten mit PH und denen ohne nachgewiesene PH.

**Tabelle 3.3 Anthropometrische Daten**

Alle Daten angegeben mit MW  $\pm$  SD (min-max), wenn nicht anders aufgeführt. BMI: Body Mass Index.

Parameter	Alle n = 48	PH n = 37	Keine PH n = 11	p-Wert
<b>Frauen, n (%)</b>	25 (52)	18 (49)	7 (64)	0,382
<b>Alter, Jahre</b>	65 $\pm$ 11 (41 - 81)	64 $\pm$ 11 (42 - 81)	67 $\pm$ 11 (41 - 79)	0,419
<b>Körpergröße, cm</b>	167 $\pm$ 8 (150 - 184)	168 $\pm$ 8 (150 - 184)	166 $\pm$ 8 (151 - 178)	0,390
<b>BMI, kg/m<sup>2</sup></b>	29,1 $\pm$ 5,5 (16,1-46,9)	29,6 $\pm$ 5,6 (20,7-47)	27,4 $\pm$ 5 (16,1 - 33,3)	0,211

### 3.1.3 Ausgewählte Parameter der Lungenfunktion

Die durchschnittlichen Spirometriewerte aller untersuchten Patienten lagen bis auf die Diffusionskapazität im Normbereich (siehe **Tabelle 3.4**). Signifikante Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne PH zeigten sich beim Vergleich der relativen und absoluten Einsekundenkapazität ( $FEV_1$ ). Die durchschnittliche  $FEV_1$  bei PH-Patienten war grenzwertig erniedrigt, 46 % ( $n = 17$ ) wiesen eine manifeste obstruktive Ventilationsstörung auf ( $FEV_1/FVC < 70\%$ ) (versus 8% ( $n = 1$ ) bei Patienten ohne PH). Zwar waren die gemittelten Werte der totalen Lungenkapazität (TLC) sowohl bei den Patienten mit PH als auch ohne PH normwertig. Bei 5 Patienten (10%) konnte jedoch eine Restriktion ( $TLC < 80\%$ ) nachgewiesen werden (3 Patienten mit PH, 2 Patienten ohne PH).

**Tabelle 3.4 Lungenfunktionsparameter**

Alle Daten angegeben mit MW  $\pm$  SD (min-max); TLC: Totale Lungenkapazität,  $FEV_1$ : Forcierte Einsekundenkapazität, FVC: Forcierte Vitalkapazität,  $FEV_1/FVC$ : Relative Einsekundenkapazität, DLCO: Diffusionskapazität.

Parameter	Alle n = 48	PH n = 37	Keine PH n = 11	p-Wert (PH, Keine PH)
<b>TLC, % v. Soll</b>	94 $\pm$ 14 (59 - 125)	93 $\pm$ 14 (59 - 125)	95 $\pm$ 16 (71 - 120)	0,751
<b><math>FEV_1</math>, % v. Soll</b>	82 $\pm$ 20 (35 - 132)	79 $\pm$ 21 (35 - 132)	91 $\pm$ 13 (70 - 112)	0,044
<b><math>FEV_1 / FVC</math>, %</b>	74 $\pm$ 11(33 - 96)	72 $\pm$ 11 (33 - 88)	80 $\pm$ 11 (61 - 96)	0,029
<b>DLCO, % v . Soll</b>	48 $\pm$ 18 (17 - 81)	47 $\pm$ 19 (17 - 81)	54 $\pm$ 14 (34 - 71)	0,184

### 3.1.4 Ausgewählte Parameter der Blutgasanalysen

Die Analyse der für die HZV-Bestimmung nach Fick relevanten Blutgaswerte ergab signifikante Unterschiede der arteriellen und gemischt-venösen Sauerstoffsättigung zwischen Patienten mit und ohne PH (siehe **Tabelle 3.5**). Patienten ohne PH wiesen durchschnittlich signifikant höhere O<sub>2</sub>-Sättigungswerte auf als Patienten mit PH. Im Durchschnitt lag bei den Studienteilnehmern eine leichte bis moderate hypoxämische respiratorische Insuffizienz vor (pO<sub>2</sub> < 70 mmHg).

**Tabelle 3.5 Blutgase**

Alle Daten angegeben mit MW ± SD (min-max); SO<sub>2</sub>: Sauerstoffsättigung (pulsoxymetrisch bestimmt), paO<sub>2</sub>: arterieller O<sub>2</sub>-Partialdruck, SvO<sub>2</sub>: gemischt-venöse Sauerstoffsättigung, pvO<sub>2</sub>: gemischt-venöser O<sub>2</sub>-Partialdruck, Hb: Hämoglobin-konzentration (gemischtvenös).

Parameter	Alle n = 48	PH n = 37	Keine PH n = 11	p-Wert
SO <sub>2</sub> , %	93 ± 5 (76 - 99)	92 ± 5 (76 - 99)	96 ± 3 (92 - 99)	0,001
paO <sub>2</sub> , mmHg	61 ± 13 (40 - 105)	60 ± 13 (40 - 105)	67 ± 10 (54 - 82)	0,060
SvO <sub>2</sub> , %	62 ± 8 (39 - 78)	61 ± 9 (39 - 78)	66 ± 5 (59 - 73)	0,023
pvO <sub>2</sub> , mmHg	34 ± 4 (27 - 43)	33 ± 4 (27 - 43)	35 ± 2 (31 - 39)	0,153
Hb, g/dl	14 ± 2 (10 - 20)	14 ± 2 (10 - 20)	13 ± 1 (11 - 15)	0,074

### 3.1.5 Hämodynamische Parameter

#### 3.1.5.1 Hämodynamik in Ruhe

Unter Ruhebedingungen wiesen 37 Patienten eine PH mit mPAP-Werten zwischen 27 und 92 mmHg auf. Es lagen sowohl präkapilläre als auch postkapilläre Formen der PH vor. Der pulmonalvaskuläre Widerstand (PVR) bei den PH-Patienten war mit durchschnittlich 6,8 Wood Units (WU) deutlich erhöht. Dabei zeigten die Werte eine breite Streuung zwischen 1,6 und 20,6 WU. Die Analyse der restlichen hämodynamischen Parameter ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen PH-Patienten und Patienten ohne Nachweis einer PH (siehe **Tabelle 3.6**).

**Tabelle 3.6 Hämodynamische Parameter in Ruhe**

Alle Daten angegeben mit MW  $\pm$  SD (min-max), \* Einteilungskriterium PH/No-PH, HF: Herzfrequenz, RR syst/diast: systolischer/diastolischer Blutdruck, PAP syst/diast: systolischer/diastolischer pulmonalarterieller Druck, mPAP: mittlerer pulmonalarterieller Druck, PAWP: pulmonalarterieller Verschlussdruck, PVR: pulmonaler Gefäßwiderstand,  $VO_2$ RB: Sauerstoffaufnahme bei Rückatmung,  $VO_2$  mean: mittlere Sauerstoffaufnahme vor Rückatmung,  $VO_2$  berechnet: Berechnung nach LaFarge und Mietinnen, HZV TD: Herzzeitvolumen hier zur besseren Übersicht nur mittels Thermodilution aufgeführt.

Parameter	Alle n = 48	PH n = 37	Keine PH n = 11	p-Wert
HF, 1/min	74 $\pm$ 16 (50 - 150)	75 $\pm$ 17 (50-150)	73 $\pm$ 13 (55-101)	0,723
RR syst, mmHg	116 $\pm$ 22 (79 - 175)	115 $\pm$ 22 (79-175)	121 $\pm$ 24(89-158)	0,492
RR diast, mmHg	67 $\pm$ 10 (51 - 101)	68 $\pm$ 11 (51-101)	67 $\pm$ 6 (53-73)	0,566
PAP syst, mmHg	60 $\pm$ 26 (19 - 141)	69 $\pm$ 22 (42-141)	30 $\pm$ 8 (19-41)	< 0,001
PAP diast, mmHg	23 $\pm$ 12 (3 - 68)	27 $\pm$ 11 (12-68)	11 $\pm$ 4 (3-15)	< 0,001
mPAP, mmHg	36 $\pm$ 16 (8 - 92)	41 $\pm$ 14 (27-92)	17 $\pm$ 5 (8-24)	- *
PAWP, mmHg	9 $\pm$ 6 (1 - 28)	9 $\pm$ 6 (1-28)	7 $\pm$ 4 (2-16)	0,107
PVR, WU	5,7 $\pm$ 4,0 (0,5 - 20,6)	6,8 $\pm$ 4,1 (1,6-20,6)	2,4 $\pm$ 1,1 (0,6-4,0)	< 0,001
$VO_2$ RB, ml/min	201 $\pm$ 75 (102 - 378)	211 $\pm$ 75 (114-378)	159 $\pm$ 62 (102-290)	0,062
$VO_2$ mean, ml/min	307 $\pm$ 69 (154 - 511)	312 $\pm$ 63 (154-430)	289 $\pm$ 89 (156-511)	0,434
$VO_2$ berechnet, l/min	203 $\pm$ 35 (143 - 280)	208 $\pm$ 35 (143-280)	188 $\pm$ 30 (148-245)	0,091
HZV TD l/min	5,0 $\pm$ 1,4 (2,9-9,0)	5,2 $\pm$ 1,4 (2,9-9,0)	4,4 $\pm$ 1,0 (2,9-6,1)	0,059

Bei 25 Patienten wurde bei bereits in Ruhe deutlich erhöhten pulmonalarteriellen Druckwerten auf eine Belastungsuntersuchung verzichtet. Lag ein nur leicht oder grenzwertig erhöhter mPAP unter Ruhebedingungen vor, wurde eine Messung unter Belastung angestrebt. Ein Vergleich der hämodynamischen Ruheparameter von belasteten und nicht belasteten Patienten ist in nachfolgender **Tabelle 3.7** aufgeführt.

**Tabelle 3.7 Hämodynamische Parameter nicht belastete vs. belastete Patienten in Ruhe**

Alle Daten angegeben mit MW  $\pm$  SD (min-max), HF: Herzfrequenz, RR syst/diast: systolischer/diastolischer Blutdruck, PAP syst/diast: systolischer/diastolischer pulmonalarterieller Druck, mPAP: mittlerer pulmonalarterieller Druck, PAWP: pulmonalarterieller Verschlussdruck, PVR: pulmonaler Gefäßwiderstand,  $VO_2$ RB: Sauerstoffaufnahme bei Rückatmung,  $VO_2$  mean: mittlere Sauerstoffaufnahme vor Rückatmung,  $VO_2$  berechnet: Berechnung nach LaFarge und Miattinnen, HZV TD: Herzzeitvolumen hier zur besseren Übersicht nur mittels Thermodilution aufgeführt.

Parameter	Nicht belastet n = 25	Belastet n = 23	p-Wert
HF, 1/min	74 $\pm$ 11 (50 - 91)	74 $\pm$ 20 (51 - 150)	0,981
RR syst, mmHg	113 $\pm$ 22 (79 - 173)	120 $\pm$ 22 (89 - 175)	0,276
RR diast, mmHg	68 $\pm$ 11 (51 - 101)	67 $\pm$ 8 (51 - 88)	0,808
PAP syst, mmHg	72 $\pm$ 26 (24 - 141)	48 $\pm$ 19 (19 - 91)	0,001
PAP diast, mmHg	30 $\pm$ 12 (9 - 68)	17 $\pm$ 6 (3 - 28)	< 0,001
mPAP, mmHg	44 $\pm$ 17 (15 - 92)	27 $\pm$ 10 (8 - 48)	< 0,001
PAWP, mmHg	10 $\pm$ 6 (1 - 28)	8 $\pm$ 5 (2 - 25)	0,267
PVR, WU	7,5 $\pm$ 4,8 (1,3 - 20,6)	3,9 $\pm$ 1,9 (0,6 - 9,1)	0,002
$VO_2$ RB, ml/min	207 $\pm$ 77 (114 - 356)	195 $\pm$ 75 (102 - 378)	0,642
$VO_2$ mean, ml/min	318 $\pm$ 59 (200 - 430)	296 $\pm$ 78 (154 - 511)	0,289
$VO_2$ berechnet, ml/min	207 $\pm$ 32 (162 - 267)	196 $\pm$ 39 (143 - 280)	0,309
HZV TD l/min	5,1 $\pm$ 1,4 (2,9 - 8,5)	5,0 $\pm$ 1,3 (2,9 - 9,0)	0,846

### 3.1.5.2 Hämodynamik unter Belastung

Alle hämodynamischen Parameter veränderten sich unter Belastung signifikant (siehe **Tabelle 3.8**). Nur der PVR zeigte annähernd konstante Werte. Die PAP-Werte wiesen bereits unter Ruhebedingungen eine breite Streuung auf. Der systolische PAP unter Belastung reichte bis hinzu systemischen Druckwerten, der mPAP stieg durchschnittlich um knapp 20 mmHg. Die belasteten Patienten konnten ihr HZV signifikant steigern.

**Tabelle 3.8 Hämodynamische Parameter Ruhe vs. Belastung**

Alle Daten angegeben mit MW  $\pm$  SD (min-max), HF: Herzfrequenz, RR syst/diast: systolischer/diastolischer Blutdruck, PAP syst/diast: systolischer/diastolischer pulmonalarterieller Druck, mPAP: mittlerer pulmonalarterieller Druck, PAWP: pulmonalarterieller Verschlussdruck, PVR: pulmonaler Gefäßwiderstand,  $VO_2$ RB: Sauerstoffaufnahme bei Rückatmung,  $VO_2$  mean: mittlere Sauerstoffaufnahme vor Rückatmung, HZV TD: Herzzeitvolumen hier zur besseren Übersicht nur mittels Thermodilution aufgeführt.

Parameter	Ruhe n = 23	Belastung n = 23	p-Wert
HF, 1/min	74 $\pm$ 20 (51 - 150)	97 $\pm$ 19 (71 - 165)	< 0,001
RR syst, mmHg	120 $\pm$ 22 (89 - 175)	145 $\pm$ 28 (105 - 197)	0,003
RR diast, mmHg	67 $\pm$ 8 (51 - 88)	76 $\pm$ 11 (57 - 100)	0,007
PAP syst, mmHg	48 $\pm$ 19 (19 - 91)	75 $\pm$ 17 (46 - 110)	< 0,001
PAP diast, mmHg	17 $\pm$ 6 (3 - 28)	28 $\pm$ 6 (13 - 41)	< 0,001
mPAP, mmHg	27 $\pm$ 10 (8 - 48)	44 $\pm$ 8 (24 - 64)	< 0,001
PAWP, mmHg	8 $\pm$ 5 (2 - 25)	15 $\pm$ 8 (6 - 35)	0,001
PVR, WU	3,9 $\pm$ 1,9 (0,6 - 9,1)	3,8 $\pm$ 1,7 (1,0 - 7,9)	0,955
$VO_2$ RB, ml/min	195 $\pm$ 75 (102 - 378)	572 $\pm$ 304 (167 - 1692)	< 0,001
$VO_2$ mean, ml/min	296 $\pm$ 78 (154 - 511)	748 $\pm$ 163 (353 - 958)	< 0,001
HZV TD, l/min	5,0 $\pm$ 1,3 (2,9 - 9,0)	7,7 $\pm$ 1,9 (4,8 - 11,7)	< 0,001

## 3.2 Herzzeitvolumen

Das Vorliegen von pulmonalen und/oder kardialen Shunts führt zu einer Unterschätzung des HZV durch den PBF (Gabrielsen et al. 2002). Rechts-Links-Shunts (intrapulmonale (funktionelle) oder intrakardiale (anatomisch bedingte) Shunts) bewirken eine Abnahme des gemessenen PBF. Links-Rechts-Shunts (z.B. Vorhofebene) erhöhen den PBF, aufgrund der pulmonalen Rezirkulation des löslichen Testgases wird mit der Rückatmungsmethode jedoch ein falsch niedriger PBF erfasst. Aufgrund dessen wurden 4 Patienten mit gesichertem Links-Rechts-Shunt (Atriumseptumdefekt, n = 3; Pulmonalvenenfehlmündung, n = 1) von der weiteren Analyse ausgeschlossen. Die kontrovers diskutierte, in das Gerät implementierte Shunkorrektur wurde nicht eingesetzt, sondern der mit der Rückatmungsmethode gemessene PBF vereinfachend als Äquivalent für das HZV verwendet (Gabrielsen et al. 2002).

Je nach Messmethode lagen dabei im Durchschnitt normwertige (Thermodilution (TD), Rückatmung (RB)) bis moderat verminderte (Fick) Herzzeitvolumina vor (siehe **Tabelle 3.9**). Allerdings wiesen einzelne Patienten bereits unter Ruhebedingungen deutlich erniedrigte HZV-Werte auf. Sowohl unter Belastung als auch nach Iloprost-Inhalation konnte eine signifikante Steigerung des HZV (Iloprost: > 25%, Belastung > 50%) nachgewiesen werden.



**Tabelle 3.9 Übersicht HZV, Unterteilung nach Methoden und Messreihen**

HZV (Herzzeitvolumen) angegeben mit MW  $\pm$  SD (min-max), TD: HZV mittels Thermodilution, RB: HZV mittels Rückatmungsmanöver, Fick: HZV gemäß Fick-Methode mit gemessener O<sub>2</sub> – Aufnahme bei Atemmanöver; p-Wert für T-Test bei gepaarten Stichproben.

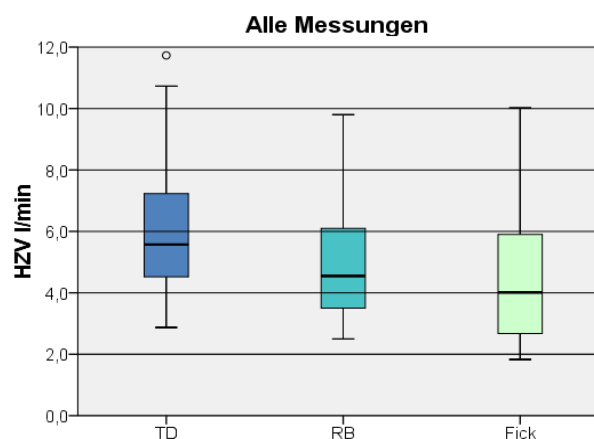
HZV (l/min)	Alle n = 83	Ruhe n = 48	Iloprost n = 12	Belastung n = 23	p-Wert (Ruhe, Belastung)	p-Wert (Ruhe, Iloprost)
<b>TD</b>	5,8 $\pm$ 1,9 (2,9 - 11,7)	5,0 $\pm$ 1,4 (2,9 - 9,0)	5,4 $\pm$ 1,0 (3,7 - 6,9)	7,7 $\pm$ 1,9 (4,8 - 11,7)	< 0,001	< 0,001
<b>RB</b>	5,0 $\pm$ 1,9 (2,5 - 12,5)	4,3 $\pm$ 1,4 (2,5 - 9,8)	4,0 $\pm$ 0,8 (2,9 - 5,5)	6,9 $\pm$ 2,1 (3,3 - 12,5)	< 0,001	0,017
<b>Fick</b>	4,5 $\pm$ 2,1 (1,8 - 10,0)	3,8 $\pm$ 1,8 (1,8 - 8,7)	4,8 $\pm$ 0,9 (3,3 - 6,0)	6,0 $\pm$ 2,3 (1,9 - 10,0)	0,007	0,002
<b>p-Wert (TD, RB)</b>	< 0,001	< 0,001	0,009	0,02		
<b>p-Wert (TD, Fick)</b>	< 0,001	< 0,001	0,058	0,001		
<b>p-Wert (Fick, RB)</b>	0,007	0,001	0,131	0,219		

### 3.3 Messmethoden im Vergleich

Bei 64 der insgesamt 83 HZV-Messungen (77%) konnten alle 3 Messmethoden (Thermodilution, Rückatmung, Fick) angewendet werden. Die Methode nach Fick wies am häufigsten ungültige Messungen auf: In 17 % der Fälle ( $n = 14$ ) konnte aufgrund fehlerhafter  $VO_2$ -Messungen durch das Innacor™-Gerät (a.e. technisch bedingt  $VO_2$  nicht erfasst oder unplausibel niedrig) ( $n = 13$ ) und/oder hämolysierter Blutproben ( $n = 1$ ) keine Kalkulation erfolgen. Die Rückatmungsmethode war bei 8 % der Messungen ( $n = 7$ ) nicht simultan zu den beiden invasiven Methoden durchführbar. Die Messung mit Thermodilution war bei einem Patienten mit hochgradiger Trikuspidalinsuffizienz technisch bedingt nicht möglich.

#### 3.3.1 Mittelwerte des Herzzeitvolumens

In allen Messreihen wurden mit der Thermodilutionsmethode signifikant höhere Werte ermittelt als mittels Rückatmung bzw. Fick (siehe **Tabelle 3.9** und **Abbildung 3.2**). Eine Ausnahme zeigte sich nach Vasoreagibilitätstestung, hier war der Unterschied zwischen Thermodilutions- und Fick-Werten statistisch nicht signifikant ( $p = 0,058$ ). Die Herzzeitvolumina nach Fick waren im Durchschnitt niedriger als die RB-Werte, wobei der Unterschied zwischen Fick und RB nach Vasoreagibilitätstestung und unter Belastung nicht signifikant war ( $p = 0,131$  bzw.  $p = 0,219$ ).



**Abbildung 3.2 Vergleich HZV nach Methode, Alle Messungen (n = 83)**

HZV in l/min; TD, Fick:  $p < 0,001$ ; TD, RB:  $p < 0,001$ ; Fick, RB:  $p = 0,007$ .

TD: Thermodilution, RB: Rückatmungsmethode, Fick: Fickmethode

### 3.3.2 Korrelation zwischen den Messmethoden

In **Abbildung 3.3**, **Abbildung 3.4** und **Abbildung 3.5** sind die Korrelationen mit dazugehöriger Regressionsgerade von jeweils 2 der 3 Methoden (TD + RB, TD + Fick, Fick + RB) graphisch aufgetragen. Hierzu wurden die Werte aus allen 3 Messreihen herangezogen, die einzelnen Wertepaare sind unterschiedlich markiert (Ruhe, Iloprost, Belastung).

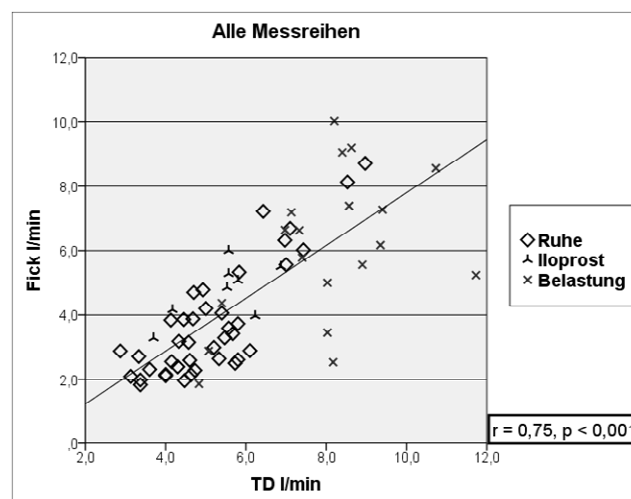


Abbildung 3.3 Korrelation Herzzeitvolumina Thermodilution (TD) und Fick

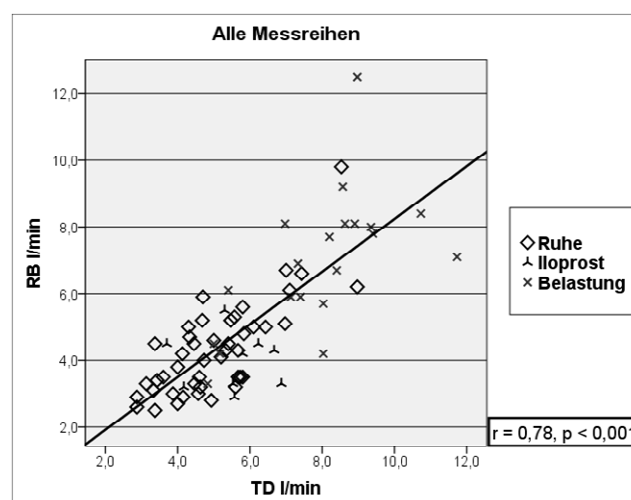


Abbildung 3.4 Korrelation Herzzeitvolumina Thermodilution (TD) und Rückatmung (RB)

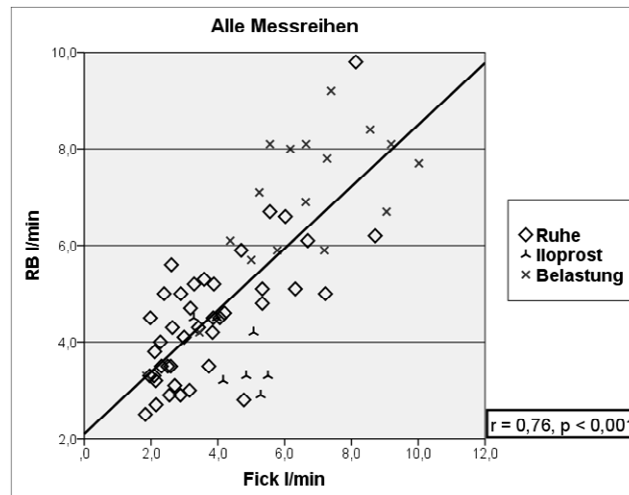


Abbildung 3.5 Korrelation Herzzeitvolumina Fick und Rückatmungsmethode (RB)

In **Abbildung 3.6**, **Abbildung 3.7** und **Abbildung 3.8** sind die Korrelationen mit den entsprechenden Regressionsgeraden von jeweils 2 der 3 Methoden (TD + Fick, TD + RB, Fick + RB) sowohl für die Ruhe- als für die Belastungsmessung graphisch aufgetragen und gegenübergestellt. Zur detaillierteren Darstellung wurden Wertepaare von Patienten mit PH (PH) und ohne PH (No PH) unterschiedlich markiert.

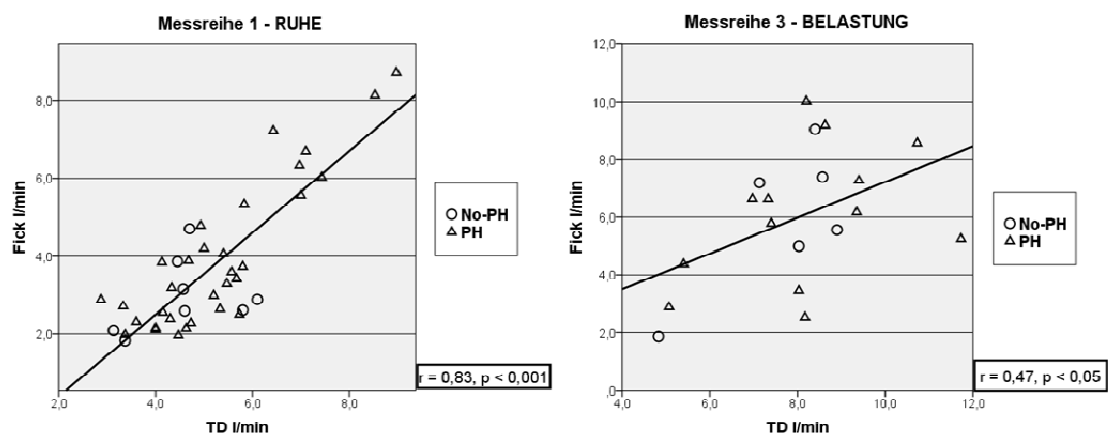
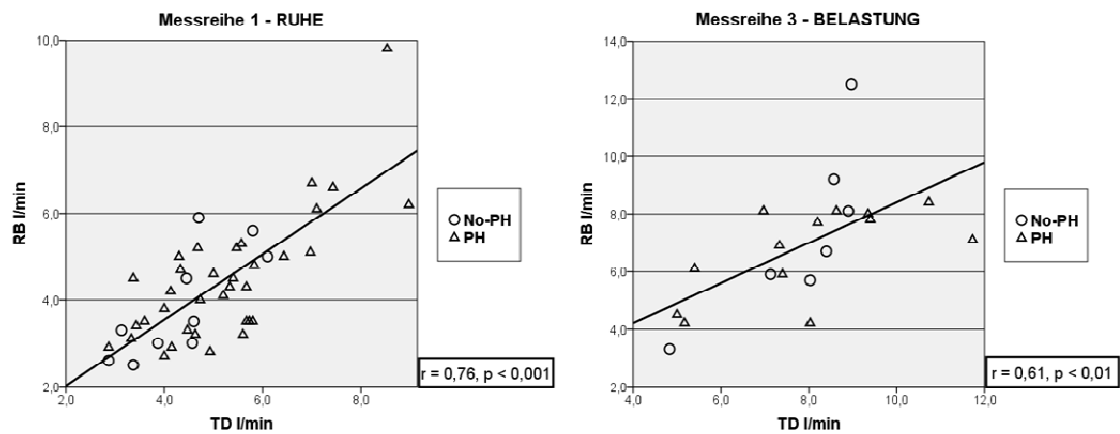
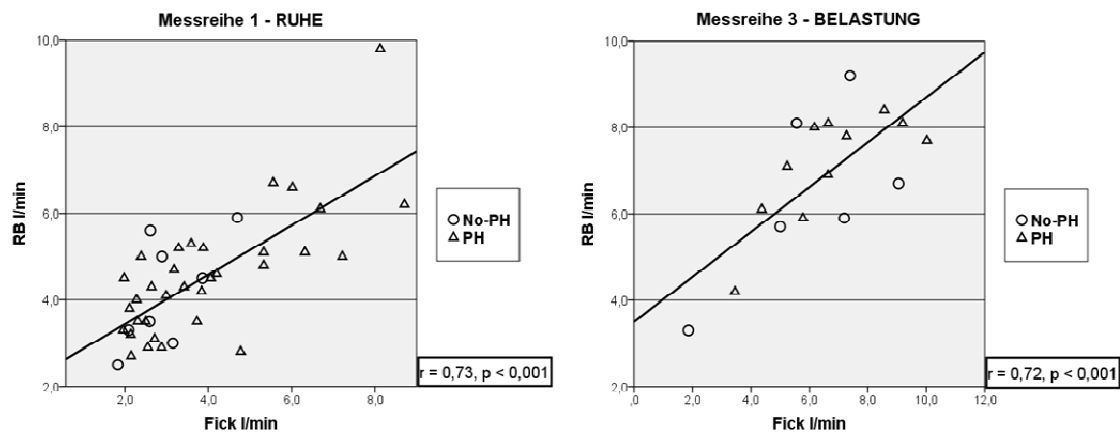


Abbildung 3.6 Korrelation Herzzeitvolumina Ruhe vs. Belastung: Thermodilution (TD) und Fick



**Abbildung 3.7 Korrelation Herzzeitvolumina Ruhe vs. Belastung: Thermodilution (TD) und Rückatmungsmethode (RB)**



**Abbildung 3.8 Korrelation Herzzeitvolumina Ruhe vs. Belastung: Fick und Rückatmungsmethode (RB)**

Unter Ruhebedingungen zeigte sich eine stärkere Korrelation der einzelnen HZV-Werte als unter Belastung. Nur die HZV-Werte gemessen mit Fick und RB korrelierten sowohl in Ruhe als auch unter Belastung gleich stark ( $r = 0,73$  vs.  $r = 0,72$ ).

Nach Vasoreagibilitätstestung mit Iloprost konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen den unterschiedlich erhobenen Herzzeitvolumina nachgewiesen werden.

### **3.3.3 Übereinstimmung der Messmethoden**

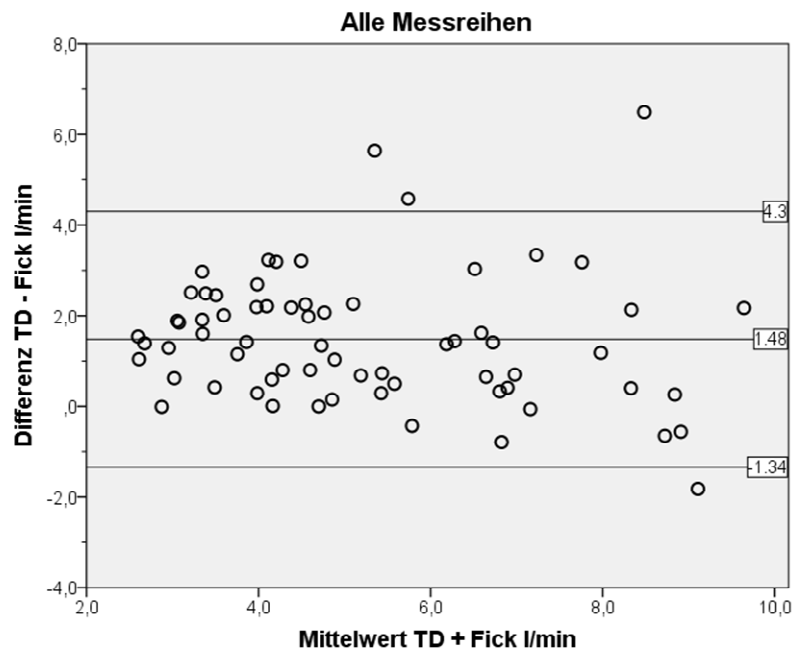
Die Übereinstimmung von jeweils 2 der 3 Messmethoden (TD und RB, TD und Fick, Fick und RB) wurde anhand der Empfehlungen von Bland und Altman geprüft. Zur Visualisierung der Größenordnung der Abweichungen und der Güte der Übereinstimmung der Messmethoden wurden die sogenannten Bland-Altman-Plots erstellt (Abschnitt **3.3.3.1**). Zusätzlich wurde die Präzision der 3 Messverfahren nach Critchley und Critchley analysiert (Abschnitt **3.3.3.2**).

#### **3.3.3.1 Bland-Altman-Plots**

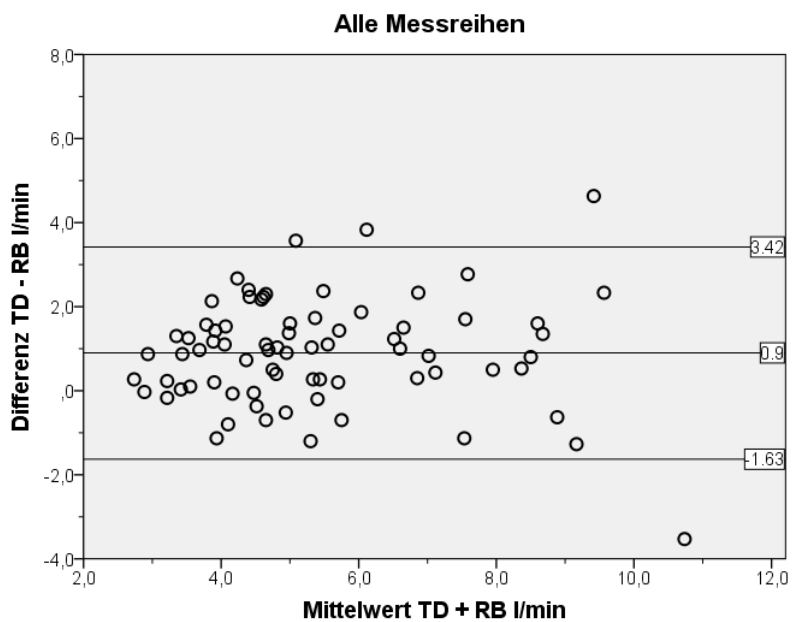
In den folgenden Diagrammen wurden die für jeden Patienten aus allen 3 Messreihen berechneten HZV-Mittelwerte der beiden jeweils verglichenen Methoden (Abszisse) gegen die korrespondierenden Differenzen (Ordinate) aufgetragen. Dargestellt sind sowohl die mittlere Abweichung (Bias) der Methoden voneinander als auch die Übereinstimmungsgrenzen (die beiden äußeren Linien).

## 3.3.3.1.1 Bland-Altman-Plot: Alle Messreihen

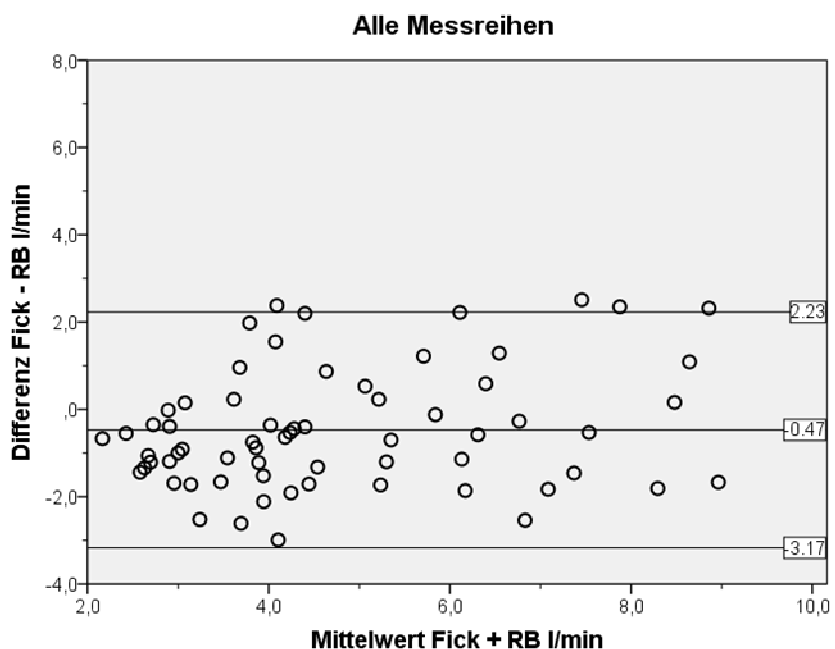
Die Übereinstimmungsgrenzen der Rückatmungsmethode mit den beiden klinischen Referenzmethoden Thermodilution und Fick lagen im paarweisen Vergleich, unter Berücksichtigung aller Messungen aus den 3 Messreihen, annähernd gleich weit wie bei dem Vergleich von TD und Fick auseinander (siehe **Abbildung 3.9**, **Abbildung 3.10**, **Abbildung 3.11**).



**Abbildung 3.9 Bland-Altman-Plot Vergleich Thermodilution (TD) und Fick**  
Mittlere Abweichung 1,48 l/min, Grenzen der Übereinstimmung -1,34 l/min bis 4,3 l/min



**Abbildung 3.10 Bland-Altman-Plot Vergleich Thermodilution (TD) und Rückatmung (RB)**  
Mittlere Abweichung 0,9 l/min, Grenzen der Übereinstimmung -1,63 l/min bis 3,42 l/min

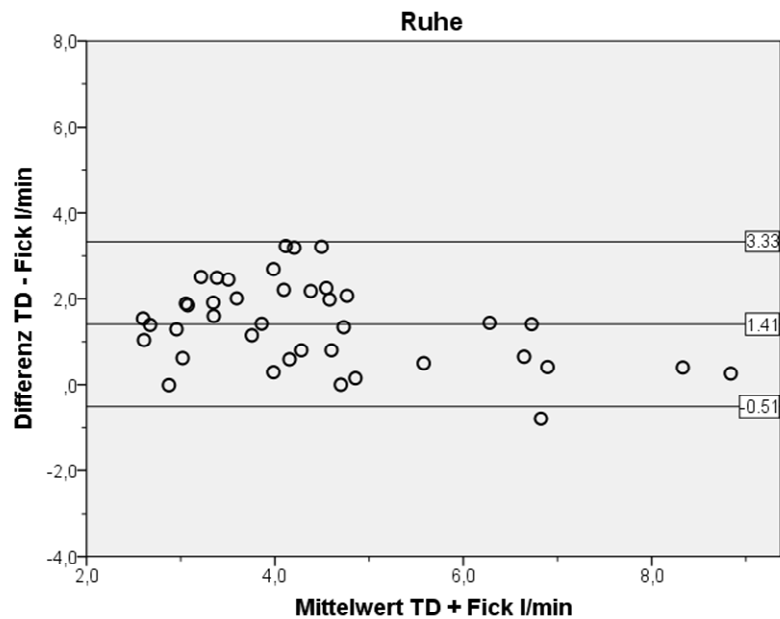


**Abbildung 3.11 Bland-Altman-Plot Vergleich Fick und Rückatmungsmethode (RB)**  
Mittlere Abweichung -0,47 l/min, Grenzen der Übereinstimmung -3,17 l/min bis 2,23 l/min

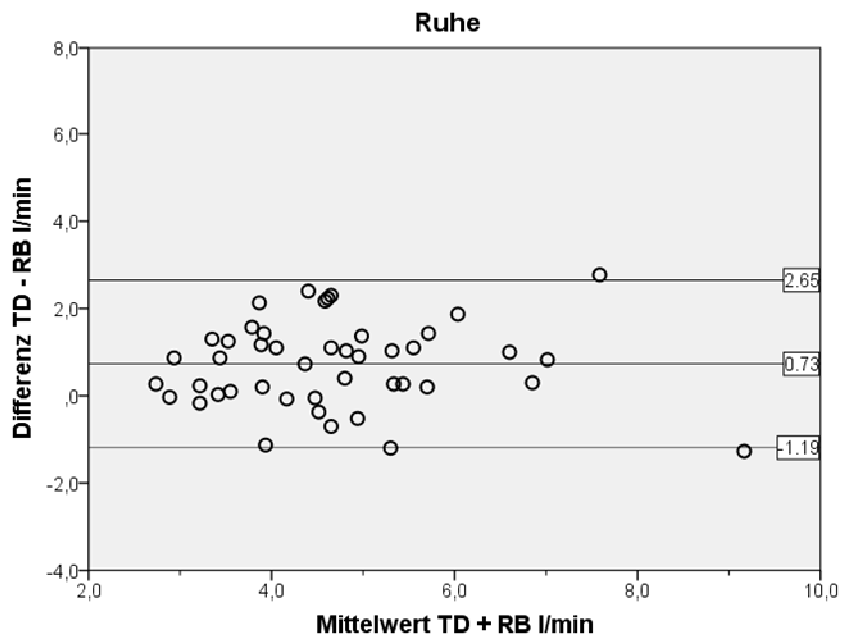


## 3.3.3.1.2 Bland-Altman-Plot – Ruhe

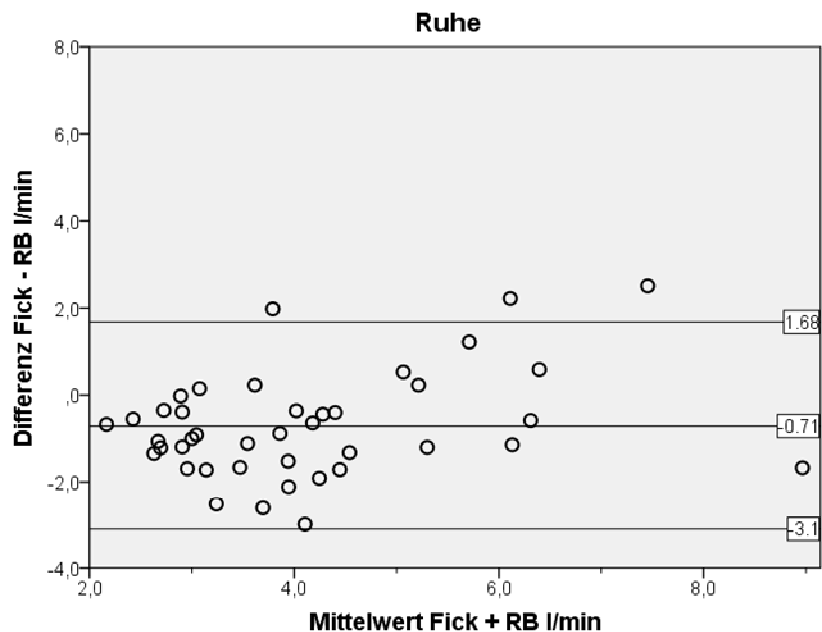
Unter Ruhebedingungen unterschied sich RB von TD um  $0,73 \pm 1,92$  l/min bzw. von Fick um  $0,71 \pm 2,39$  l/min. Die beiden Standardmethoden wiesen im Durchschnitt eine Abweichung von  $1,41 \pm 1,92$  l/min auf. Die entsprechenden Bland-Altman-Plots sind in **Abbildung 3.12**, **Abbildung 3.13** und **Abbildung 3.14** dargestellt.



**Abbildung 3.12 Bland-Altman-Plot Vergleich Thermodilution (TD) und Fick in Ruhe**  
Mittlere Abweichung 1,41 l/min, Grenzen der Übereinstimmung -0,51 l/min bis 3,33 l/min



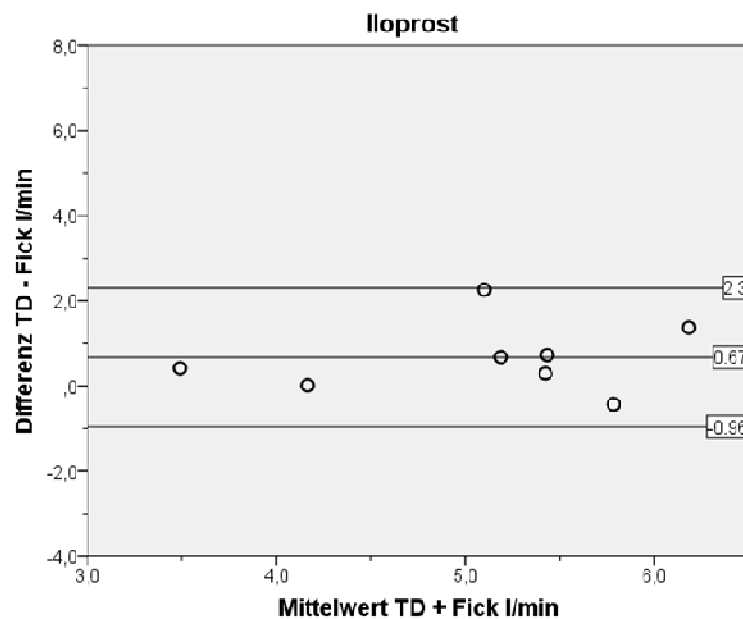
**Abbildung 3.13 Bland-Altman-Plot Vergleich Thermodilution (TD) und Rückatmung (RB) in Ruhe; Mittlere Abweichung 0,73 l/min, Grenzen der Übereinstimmung -1,19 l/min bis 2,65 l/min**



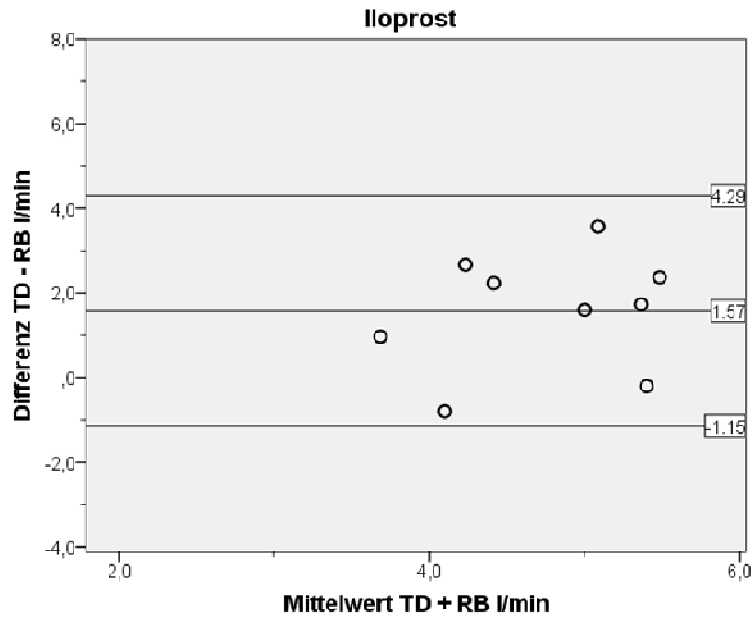
**Abbildung 3.14 Bland-Altman-Plot Vergleich Fick und Rückatmungsmethode (RB) in Ruhe; Mittlere Abweichung -0,71 l/min, Grenzen der Übereinstimmung -3,1 l/min bis 1,68 l/min**

## 3.3.3.1.3 Bland-Altman-Plot – Iloprost

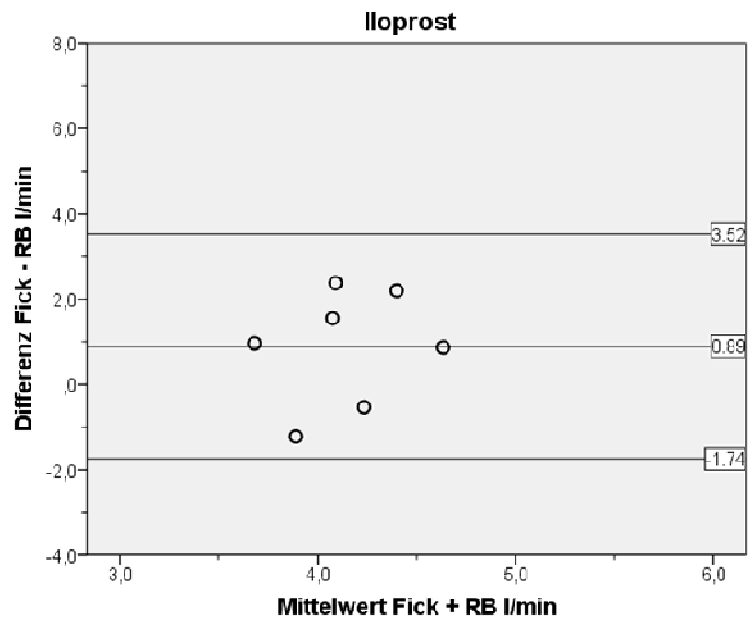
Nach der Vasoreagibilitätstestung mit Iloprost wiesen die Werte nach Fick und TD die geringsten Abweichungen voneinander auf. Die Grenzen der Übereinstimmung lagen für TD und Fick ähnlich eng wie unter Ruhebedingungen beieinander, für die Rückatmungsmethode im Vergleich mit den Standardmethoden jedoch deutlich weiter auseinander (**Abbildung 3.15, Abbildung 3.16, Abbildung 3.17**).



**Abbildung 3.15 Bland-Altman-Plot Vergleich Thermodilution (TD) und Fick nach Iloprost Inhalation;** Mittlere Abweichung 0,67 l/min, Grenzen der Übereinstimmung -0,96 l/min bis 2,3 l/min



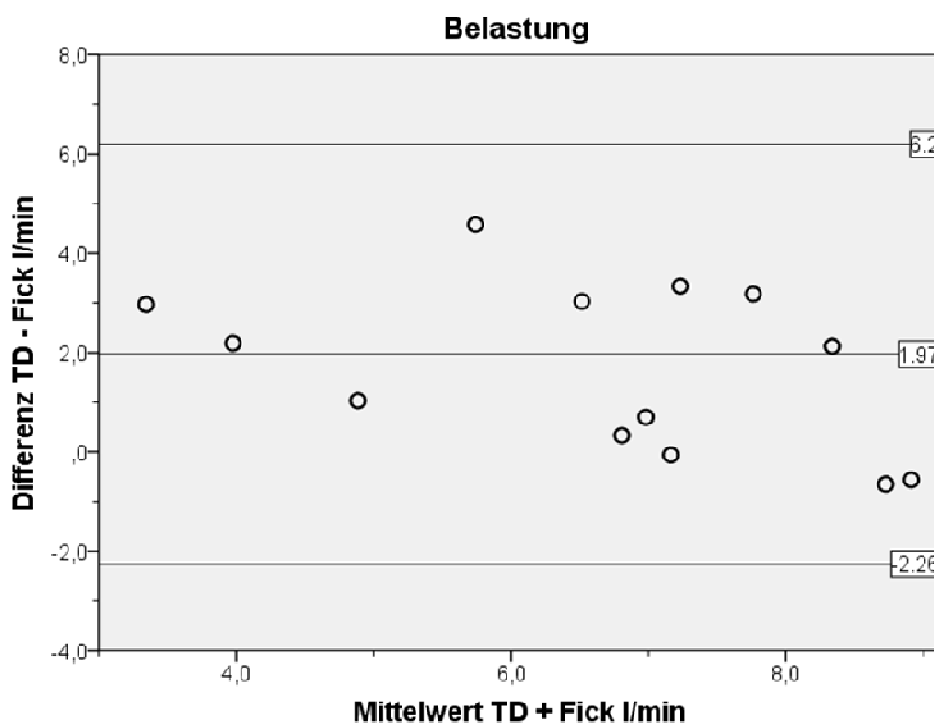
**Abbildung 3.16 Bland-Altman-Plot Vergleich Thermodilution (TD) und Rückatmung (RB) nach Iloprost Inhalation; Mittlere Abweichung 1,57 l/min, Grenzen der Übereinstimmung -1,15 l/min bis 4,29 l/min**



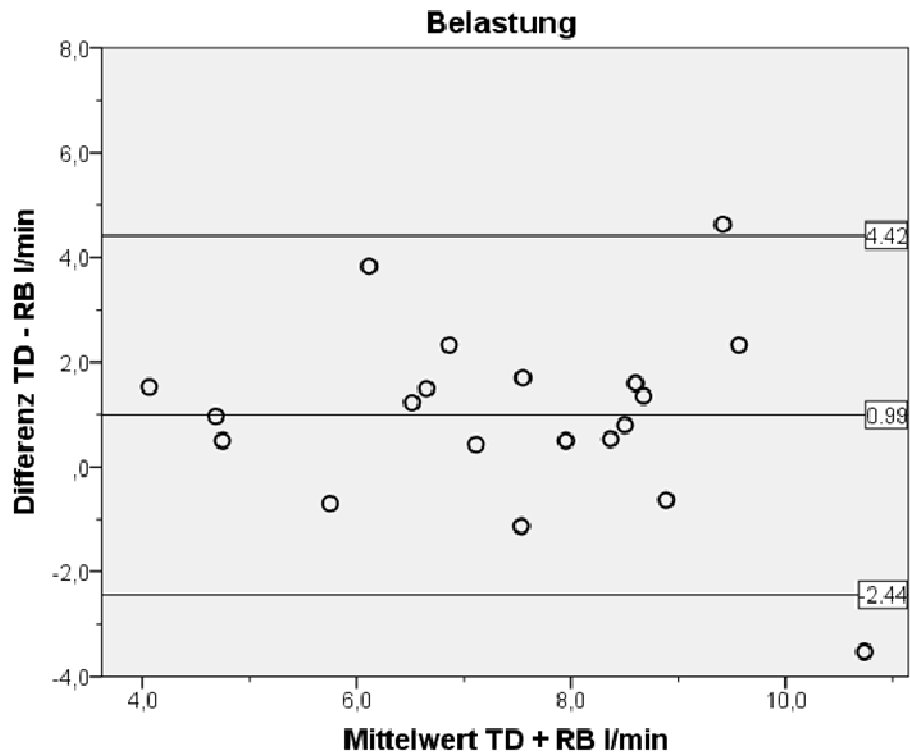
**Abbildung 3.17 Bland-Altman-Plot Vergleich Fick und Rückatmung (RB) nach Iloprost Inhalation; Mittlere Abweichung 0,89 l/min, Grenzen der Übereinstimmung -1,74 l/min bis 3,52 l/min**

## 3.3.3.1.4 Bland-Altman-Plot – Belastung

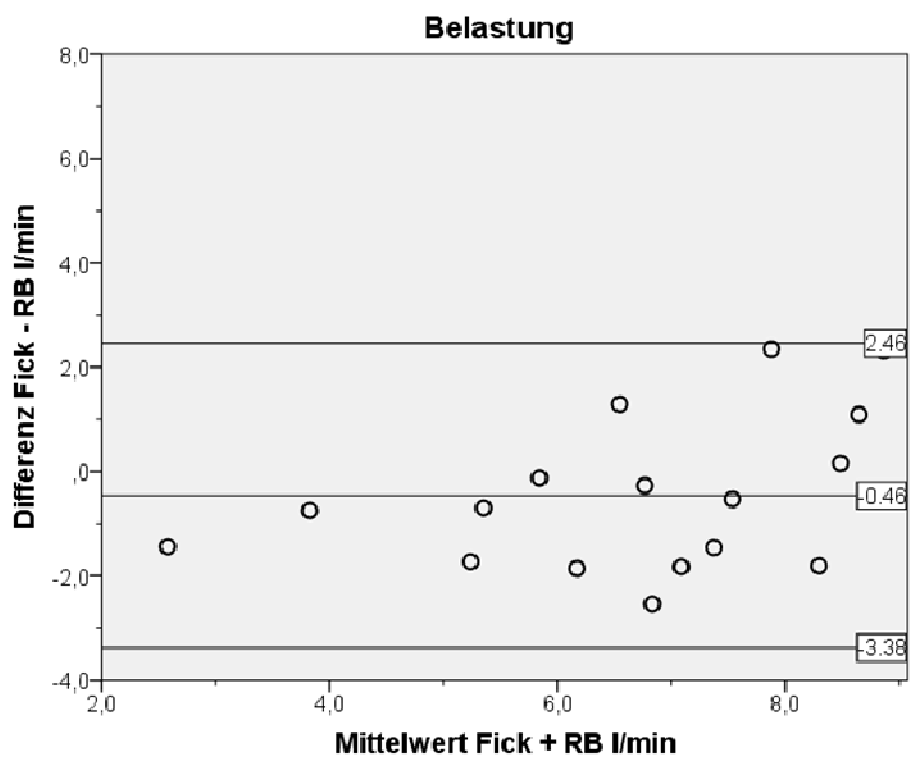
Unter Belastung lagen die Übereinstimmungsgrenzen für alle 3 Messpaare am weitesten auseinander (**Abbildung 3.18**, **Abbildung 3.19**, **Abbildung 3.20**). Dabei lagen die Grenzen der Übereinstimmung von TD und Fick sehr viel weiter auseinander als die von RB und den Referenzmethoden. Die Abweichung von TD und Fick war mit  $1,97 \pm 4,23$  l/min sowohl die größte dieser Messreihe als auch insgesamt aller Messreihen.



**Abbildung 3.18 Bland-Altman-Plot Vergleich Thermodilution (TD) und Fick unter Belastung;** Mittlere Abweichung 1,97 l/min, Grenzen der Übereinstimmung -2,26 l/min bis 6,2 l/min



**Abbildung 3.19 Bland-Altman-Plot Vergleich Thermodilution (TD) und Rückatmung (RB) unter Belastung; Mittlere Abweichung 0,99 l/min, Grenzen der Übereinstimmung -2,44 l/min bis 4,42 l/min**



**Abbildung 3.20 Bland-Altman-Plot Vergleich Fick und Rückatmung (RB) unter Belastung; Mittlere Abweichung -0,46 l/min, Grenzen der Übereinstimmung -3,38 l/min bis 2,46 l/min**

### 3.3.3.2 Austauschbarkeit der Messmethoden

Laut Critchley und Critchley (Critchley und Critchley 1999) sind zwei Messmethoden in ihrer Präzision vergleichbar und damit austauschbar, wenn deren gemeinsamer prozentualer Fehler (Percentage Error = PE) maximal  $\pm 30\%$  bzw. die Messgenauigkeit (Präzision) der zu vergleichenden Methoden  $\leq \pm 20\%$  beträgt.

In der vorliegenden Studie lag der PE der Rückatmungsmethode und den Standardmethoden für alle 3 Messreihen deutlich über  $30\%$  (TD – RB  $40\%$  bzw. Fick – RB  $57\%$ ). Die Analyse ergab jedoch auch, dass beim Vergleich der eigentlichen Referenzmethoden der Schwellenwert von  $30\%$  ebenfalls überschritten wurde (TD – Fick  $46\%$ ). Die unter der Annahme einer Präzision der Thermodilution von maximal  $\pm 20\%$  (laut Literatur) errechneten Messgenauigkeiten von Fick und der Rückatmungsmethode überschritten in allen die von Critchley und Critchley festgesetzten Grenzen von  $\pm 20\%$  (RB  $35\%$  bzw. Fick  $42\%$ ).

Damit war in dieser Arbeit trotz nachgewiesener Übereinstimmung der 3 Methoden keines der Kriterien für die Austauschbarkeit der Rückatmungsmethode mit den Referenzmethoden erfüllt.

### 3.3.4 Detektion der Änderung des Herzzeitvolumens

#### 3.3.4.1 Nach Iloprost-Inhalation

Mit der Thermodilutionsmethode wurde nach der Inhalation von Iloprost eine durchschnittliche Steigerung des HZV von  $0,96 \pm 0,60$  l/min (ca. + 22%) gemessen. Im Vergleich dazu war die mit der Rückatmungsmethode bestimmte HZV-Steigerung ( $0,59 \pm 0,59$  l/min, ca. + 17%) niedriger und die mit Fick ermittelte größer ( $1,79 \pm 1,08$  l/min, ca. + 60%).

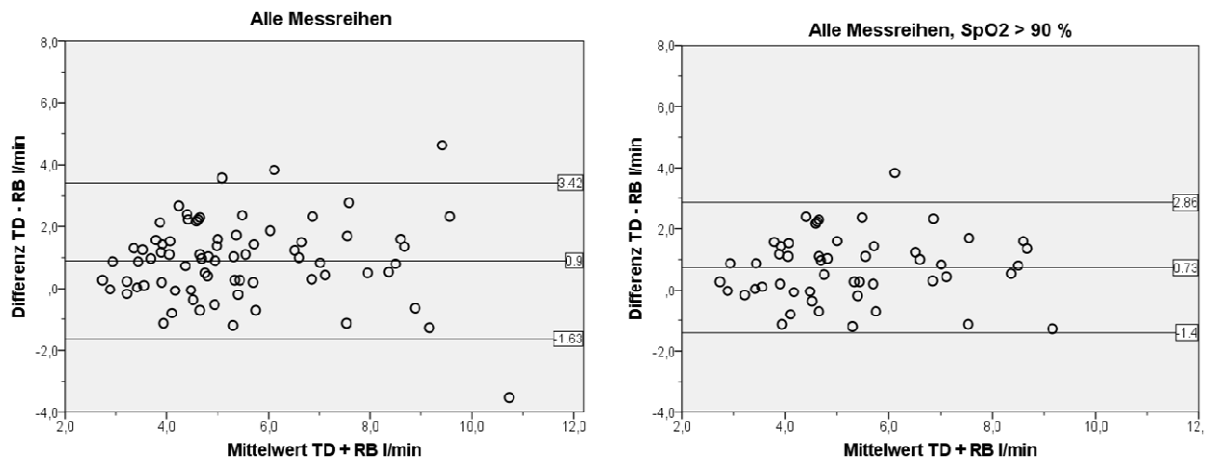
#### 3.3.4.2 Unter Belastung

Unter Belastung detektierte die Thermodilutionsmethode einen durchschnittlichen Anstieg des HZV ( $\Delta$  TD) von  $2,70 \pm 1,14$  l/min (ca. + 54%). Gemäß TD konnten alle Patienten das HZV um mindestens 0,7 l/min bis um maximal 5,33 l/min steigern. Die Methode nach Fick zeigte eine annähernd gleiche relative HZV-Steigerung  $\Delta$  Fick  $2,10 \pm 2,89$  l/min (ca. + 54%). Gemäß der Rückatmungsmethode wurde verglichen mit TD eine etwas niedrigere absolute und relative HZV-Steigerung ermittelt:  $\Delta$  RB  $2,22 \pm 1,38$  l/min (ca. + 47%). Dabei war der Unterschied zwischen  $\Delta$  TD und  $\Delta$  RB signifikant und zwischen  $\Delta$  TD und  $\Delta$  Fick nicht signifikant.

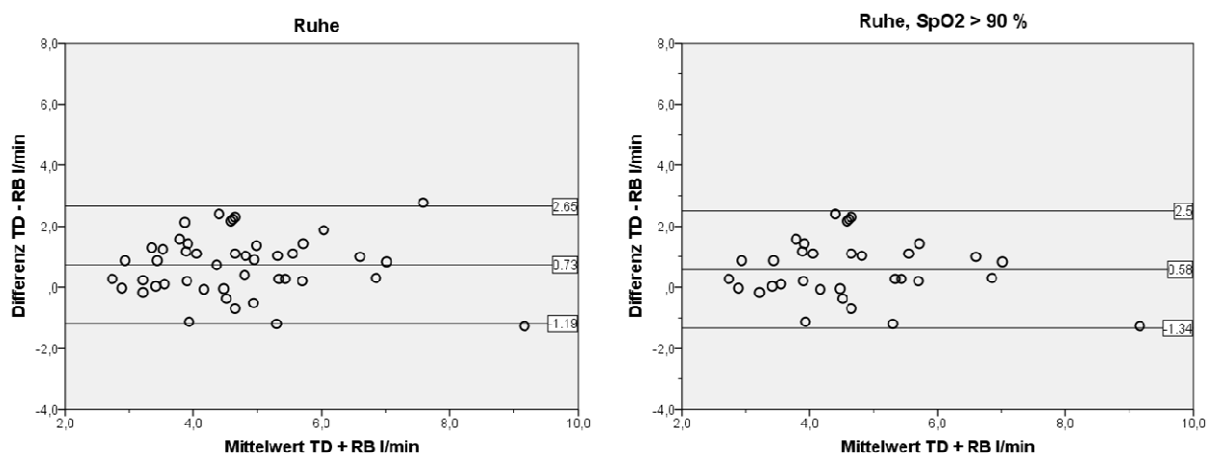
### 3.3.5 Sauerstoffsättigung

Aufgrund vorbeschriebener Messungenauigkeiten der Rückatmungsmethode bei PH-Patienten mit einer arteriellen Sättigung  $\leq 90$  % (Farina et al. 2014) wurden die Berechnungen der Korrelationskoeffizienten nach Pearson und der Übereinstimmung nach Bland-Altman (TD – RB und Fick – RB) für Patienten mit einer Sauerstoffsättigung ( $SpO_2$ )  $> 90$  % wiederholt. Nach Ausschluss der Patienten mit  $SpO_2 \leq 90$  % zeigten sich sowohl eine stärkere Korrelation (TD – RB:  $r = 0,81$  vs.  $r = 0,78$ ; Fick – RB:  $r = 0,82$  vs.  $r = 0,76$ ) als auch eine bessere Übereinstimmung der Rückatmungsmethode mit den beiden Referenzmethoden. Die Bland-Altman-Plots sind in **Abbildung 3.21**, **Abbildung 3.22**, **3.23** und **3.24** jeweils gegenübergestellt.

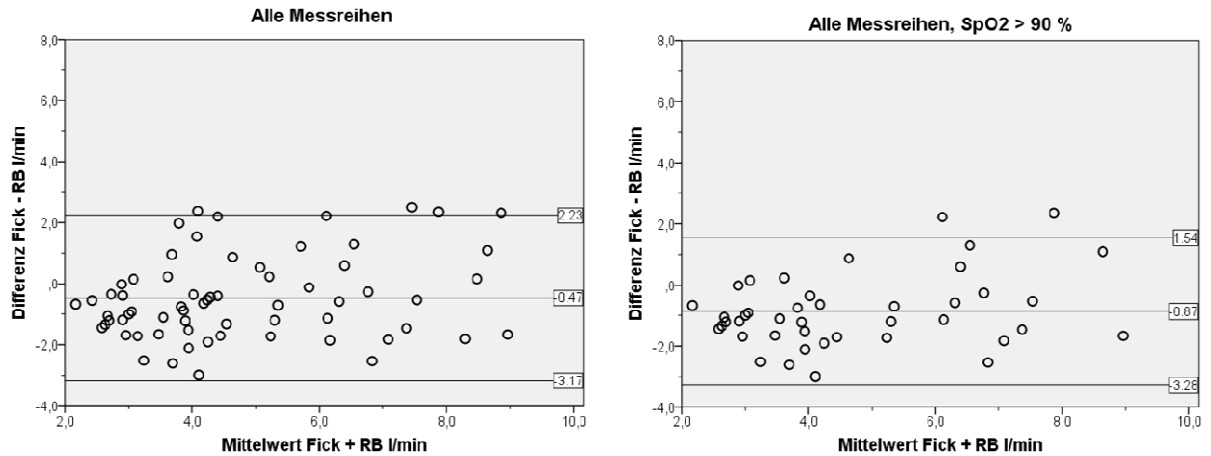




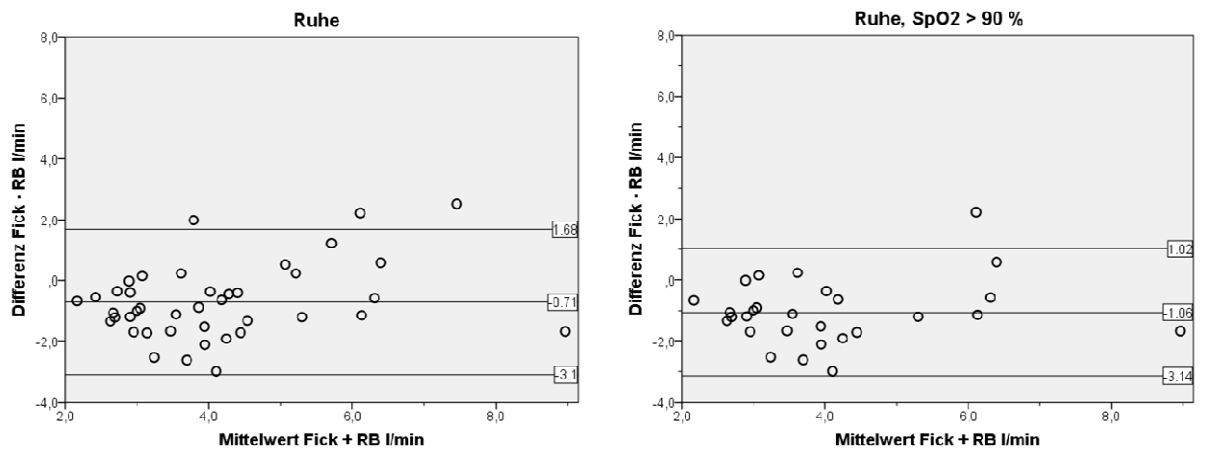
**Abbildung 3.21 Vergleich Bland-Altman-Plot Thermodilution (TD) und Rückatmung (RB):** Alle SpO<sub>2</sub> (mittlere Abweichung 0,9 l/min, Grenzen der Übereinstimmung von -1,63 bis 3,42 l/min) vs. SpO<sub>2</sub> > 90 % (mittlere Abweichung 0,73 l/min, Grenzen der Übereinstimmung von -1,4 l/min bis 2,86 l/min)



**Abbildung 3.22 Vergleich Bland-Altman-Plot Thermodilution (TD) und Rückatmung (RB) in Ruhe:** Alle SpO<sub>2</sub> (mittlere Abweichung 0,73 l/min, Grenzen der Übereinstimmung von -1,19 bis 2,65 l/min) vs. SpO<sub>2</sub> > 90 % (mittlere Abweichung 0,58 l/min, Grenzen der Übereinstimmung von -1,34 l/min bis 2,5 l/min)



**3.23 Vergleich Bland-Altman-Plot Fick und Rückatmungsmethode (RB):** Alle SpO<sub>2</sub> (mittlere Abweichung -0,47 l/min, Grenzen der Übereinstimmung von -3,17 bis 2,23 l/min) vs. SpO<sub>2</sub> > 90 % (mittlere Abweichung -0,87 l/min, Grenzen der Übereinstimmung von -3,28 bis 1,54 l/min)



**3.24 Vergleich Bland-Altman-Plot Fick und Rückatmungsmethode (RB) in Ruhe:** Alle SpO<sub>2</sub> (mittlere Abweichung -0,71 l/min, Grenzen der Übereinstimmung von -3,1 bis 1,68 l/min) vs. SpO<sub>2</sub> > 90 % (mittlere Abweichung -1,06 l/min, Grenzen der Übereinstimmung von -3,14 bis 1,02 l/min)

### 3.3.6 Sauerstoffaufnahme

In **Tabelle 3.10** ist ein Vergleich der unterschiedlich bestimmten  $VO_2$ -Werte aufgeführt. Unter Ruhebedingungen zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen der während des Rückatmungsmanövers bestimmten und der nach LaFarge und Miettinnen errechneten  $VO_2$ . Die aus den Innocor™ breath-by-breath-Werten gemittelte  $VO_2$  ( $VO_2$  gemittelt) wies sowohl in Ruhe als auch unter Belastung signifikant höhere Werte als  $VO_2$ RB auf ( $p < 0,001$ ).  $VO_2$  berechnet und  $VO_2$  RB wiesen eine stärkere Korrelation auf als  $VO_2$  gemittelt und  $VO_2$  RB (Korrelation nach Pearson  $r = 0,645$  vs.  $0,557$ ).

**Tabelle 3.10 Vergleich Sauerstoffaufnahme ( $VO_2$ )**

Alle Daten angegeben mit MW  $\pm$  SD (min-max);  $VO_2$ RB: Sauerstoffaufnahme bei Rückatmung,  $VO_2$ gemittelt: mittlere Sauerstoffaufnahme vor Rückatmung,  $VO_2$  berechnet: Berechnung nach LaFarge und Miettinnen (nur in Ruhe).

$VO_2$ (ml/min)	Alle n = 83	Ruhe n = 48	Belastung n = 23	p-Wert
$VO_2$ RB	315 $\pm$ 239 (102-1692)	201 $\pm$ 75 (102-378)	572 $\pm$ 304 (167-1692)	< 0,001
$VO_2$ gemittelt	431 $\pm$ 224 (154-958)	307 $\pm$ 69 (154-511)	748 $\pm$ 163 (353-958)	< 0,001
$VO_2$ berechnet	-	203 $\pm$ 35 (143-280)	-	-
p-Wert (RB, gemittelt)	< 0,001	< 0,001	< 0,001	
p-Wert (RB, berechnet)	-	0,721	-	
p-Wert (gemittelt, berechnet)	-	< 0,001	-	

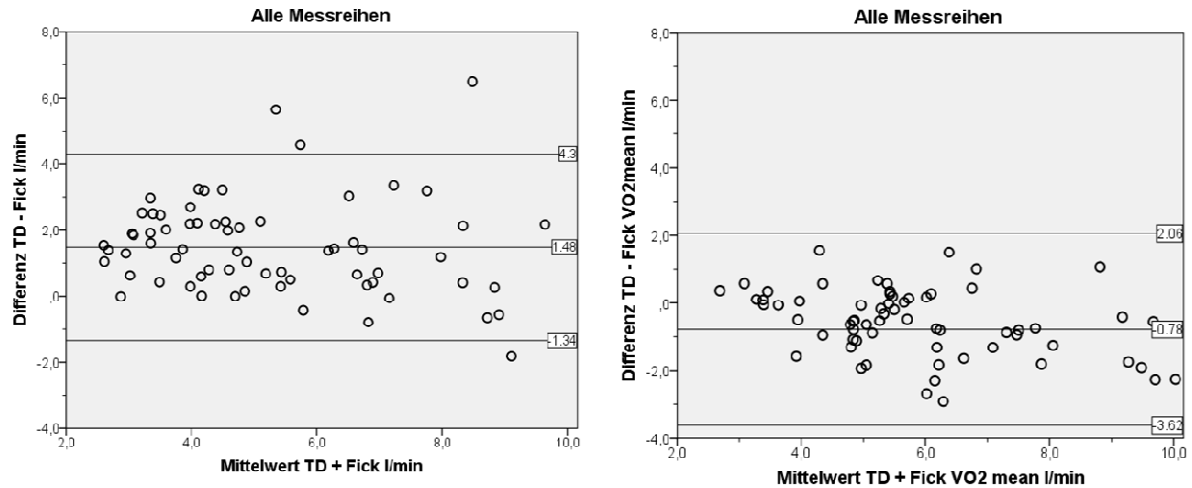
### 3.3.7 HZV nach Fick mit gemittelter und berechneter Sauerstoffaufnahme

Wurde die über die Untersuchungszeit gemittelte  $VO_2$  zur Berechnung nach Fick ( $Fick_{VO_2\text{gemittelt}}$ ) verwendet, resultierte ein signifikant höheres HZV (**Tabelle 3.11**).  $Fick_{VO_2\text{gemittelt}}$  wies in allen Messreihen signifikant höhere Werte als TD und RB auf. Die Korrelationsanalyse nach Pearson ergab einen etwas stärkeren Zusammenhang von  $Fick_{VO_2RB}$  mit TD und RB (TD –  $Fick_{VO_2\text{gemittelt}}$   $r = 0,848$  vs. TD –  $Fick_{VO_2RB}$   $r = 0,752$ ;  $Fick_{VO_2\text{mean}}$  – RB  $r = 0,801$  vs.  $Fick_{VO_2RB}$  – RB  $r = 0,764$ ). Zwar wich  $Fick_{VO_2\text{gemittelt}}$  weniger von TD ab (-0,78 l/min vs. 1,48 l/min), die Bland-Altman-Analyse für alle Messreihen zeigte jedoch eine fast identische Weite der Übereinstimmungsgrenzen von TD und  $Fick_{VO_2\text{gemittelt}}$  verglichen mit TD und  $Fick_{VO_2RB}$  (**Abbildung 3.25**). Damit entsprach die Übereinstimmung zwischen TD und  $Fick_{VO_2\text{gemittelt}}$  der von TD und  $Fick_{VO_2RB}$ . Die Rückatmungsmethode zeigte eine schlechtere Übereinstimmung mit  $Fick_{VO_2\text{gemittelt}}$  (**Abbildung 3.26**). Die Abweichungen von RB waren deutlich höher und die Grenzen der Übereinstimmung lagen weiter auseinander.

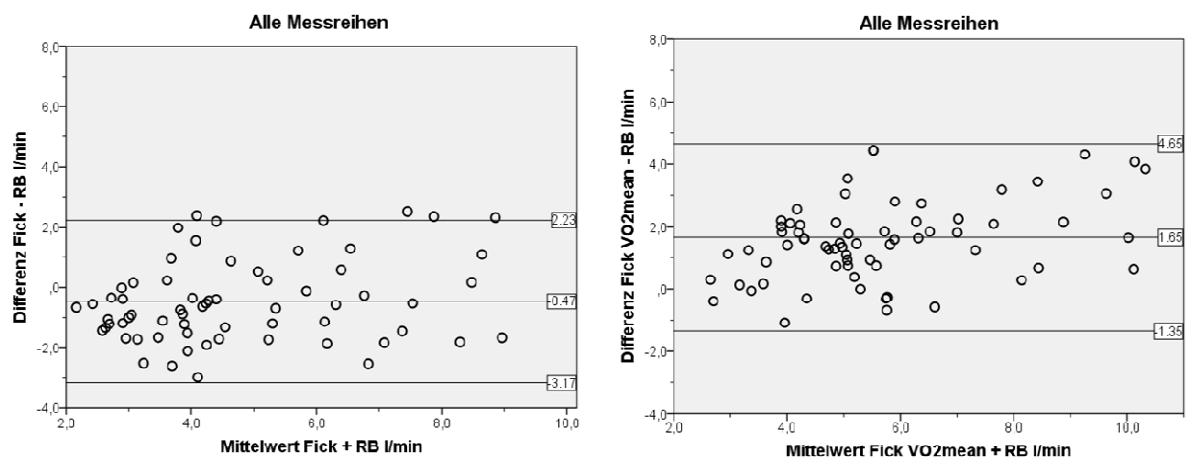
**Tabelle 3.11 Vergleich Herzzeitvolumina nach Fick anhand verwendeter Sauerstoffaufnahme**

HZV angegeben mit MW  $\pm$  SD (min-max), Fick  $VO_2$  gemittelt: Herzzeitvolumen gemäß Fick-Methode mit gemittelter  $O_2$ -Aufnahme, Fick  $VO_2$  RB: Herzzeitvolumen gemäß Fick-Methode mit gemessener  $O_2$ -Aufnahme bei Atemmanöver, Fick indirekt: Herzzeitvolumen gemäß indirekter Fick-Methode mit berechneter  $O_2$ -Aufnahme nach LaFarge und Miittinen (nur in Ruhe).

HZV (l/min)	Alle n = 83	Ruhe n = 48	Belastung n = 23
<b>Fick <math>VO_2</math> RB</b>	4,5 $\pm$ 2,1 (1,8 - 10,0)	3,8 $\pm$ 1,8 (1,8 - 8,7)	6,0 $\pm$ 2,3 (1,9 - 10,0)
<b>Fick <math>VO_2</math> gemittelt</b>	6,6 $\pm$ 2,6 (2,5 - 16,3)	5,6 $\pm$ 1,7 (2,5 - 10,4)	9,1 $\pm$ 3,2 (3,5 - 16,3)
<b>Fick indirekt</b>	-	3,7 $\pm$ 0,9 (2,4 - 6,6)	-
<b>p-Wert (RB, gemittelt)</b>	< 0,001	< 0,001	< 0,001
<b>p-Wert (RB, indirekt)</b>	-	0,767	-
<b>p-Wert (gemittelt, indirekt)</b>	-	< 0,001	-



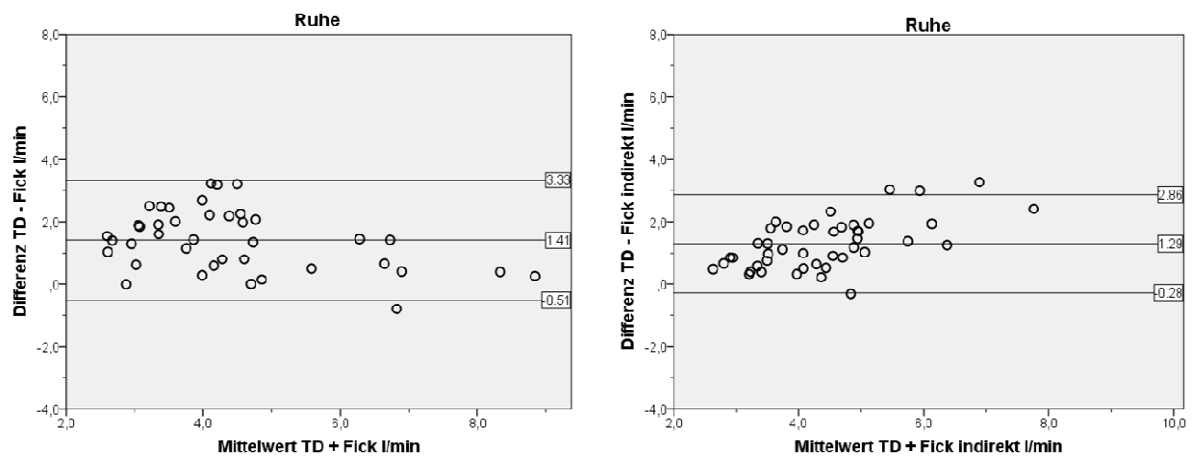
**Abbildung 3.25 Vergleich Bland-Altman-Plot Fick<sub>VO2RB</sub> und Fick<sub>VO2gemittelt</sub> vs. Thermodilution (TD), alle Messreihen:** TD und Fick<sub>VO2RB</sub> (mittlere Abweichung 1,48 l/min, Grenzen der Übereinstimmung von -1,34 bis 4,3 l/min) vs. TD und Fick<sub>VO2gemittelt</sub> (mittlere Abweichung -0,78 l/min, Grenzen der Übereinstimmung von -3,62 l/min bis 2,06 l/min).



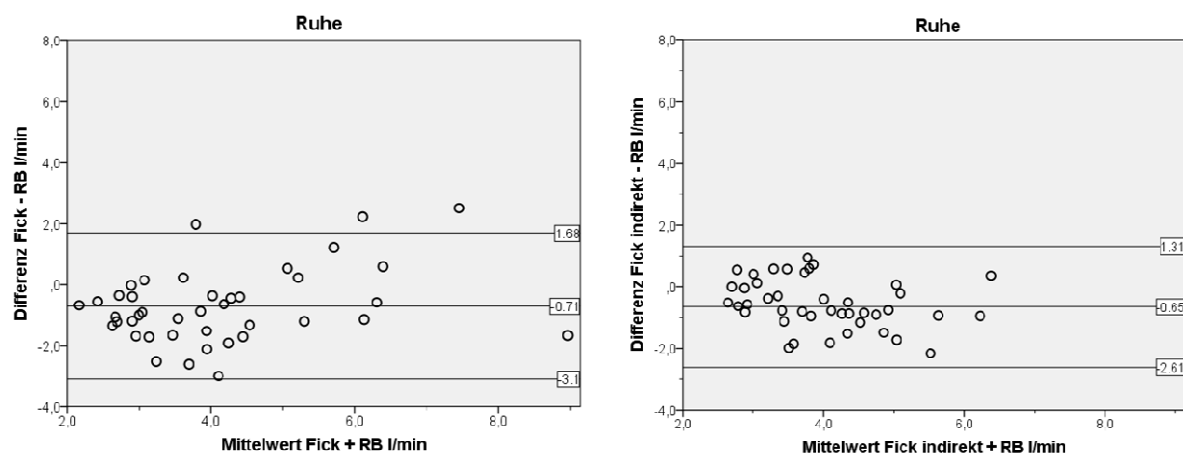
**Abbildung 3.26 Vergleich Bland-Altman-Plot Fick<sub>VO2RB</sub> und Fick<sub>VO2gemittelt</sub> vs. Rückatmung (RB), alle Messreihen:** RB und Fick<sub>VO2RB</sub> (mittlere Abweichung -0,47 l/min, Grenzen der Übereinstimmung von -3,17 bis 2,23 l/min) vs. RB und Fick<sub>VO2gemittelt</sub> (mittlere Abweichung 1,65 l/min, Grenzen der Übereinstimmung von -1,35 bis 4,65 l/min).

Wurde die indirekte Fick-Methode für die Ruhemessung angewendet, resultierte ein HZV, das sich nicht signifikant von Fick<sub>VO2RB</sub> unterschied (**Tabelle 3.11**). Dementsprechend lagen die HZV-Werte nach der indirekten Fick-Methode wie Fick<sub>VO2RB</sub> unter denen von TD und RB. Die Korrelationsanalyse nach Pearson zeigte einen ähnlich starken Zusammenhang von Fick<sub>indirekt</sub> mit TD und RB (TD - Fick<sub>indirekt</sub>  $r = 0,833$  vs. TD - Fick<sub>VO2RB</sub>  $r = 0,830$ , Fick<sub>indirekt</sub> - RB  $r = 0,705$  vs. Fick<sub>VO2RB</sub> - RB  $r = 0,730$ ).

Die Bland-Altman-Analyse für die Ruhemessung ergab eine bessere Übereinstimmung zwischen TD bzw. RB und  $Fick_{indirekt}$  verglichen mit TD bzw. RB und  $Fick_{VO_2RB}$  (**Abbildung 3.27** und **Abbildung 3.28**).



**Abbildung 3.27 Vergleich Bland-Altman-Plot  $Fick_{VO_2RB}$  und  $Fick_{indirekt}$  vs. Thermodilution (TD), Ruhemessung:** TD und  $Fick_{VO_2RB}$  (mittlere Abweichung 1,41 l/min, Grenzen der Übereinstimmung von -0,51 bis 3,33 l/min) vs. TD und  $Fick_{indirekt}$  (mittlere Abweichung 1,29 l/min, Grenzen der Übereinstimmung von -0,28 bis 2,86 l/min).



**Abbildung 3.28 Vergleich Bland-Altman-Plot  $Fick_{VO_2RB}$  und  $Fick_{indirekt}$  vs. Rückatmungsmethode (RB), Ruhemessung:** RB und  $Fick_{VO_2RB}$  (mittlere Abweichung -0,71 l/min, Grenzen der Übereinstimmung von -3,1 bis 1,68 l/min) vs.  $Fick_{indirekt}$  und RB (mittlere Abweichung -0,65 l/min, Grenzen der Übereinstimmung von -2,61 bis 1,31 l/min).

## 4 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde die Messgenauigkeit des nicht-invasiven Inertgas-Rückatmungs-Verfahrens (Innocor™) zur Bestimmung des PBF als HZV-Äquivalent mit der Messgenauigkeit der beiden invasiven Routinemethoden zur HZV-Bestimmung (Fick, Thermodilution) bei Patienten mit gesicherter PH oder V.a. PH unterschiedlicher Ursache verglichen. Die mit dem Rückatmungsverfahren bestimmten HZV-Werte zeigten sowohl in Ruhe als auch unter Belastung eine gute Übereinstimmung mit den invasiv ermittelten Werten. Die Güte der Übereinstimmung entsprach dabei in unserer Studie annähernd der der beiden invasiven Methoden (Thermodilution, direkte Fick-Methode).

In der Literatur findet sich eine Vielzahl an Studien, in denen unterschiedliche Methoden zur HZV-Messung bei verschiedenen Patientenkollektiven verglichen wurden. Die direkte Methode nach Fick, als „experimenteller Goldstandard“, und die Thermodilutionsmethode, als „klinischer Goldstandard“ (Caruso et al. 2002), wurden für verschiedene Patientenkollektive, u.a. auch für Patienten mit PH, validiert und erzielten vergleichbare Resultate (Hoepfer et al. 1999). Sie werden deswegen gemäß der aktuellen Leitlinien zur Evaluation von PH-Patienten empfohlen (Galie et al. 2009b). Einige Studien weisen jedoch auf eine ungenügende Übereinstimmung der beiden invasiven Methoden hin (Dhingra et al. 2002; Espersen et al. 1995; van Grondelle et al. 1983). Bisher konnte noch keine ideale Methode zur HZV-Messung entwickelt werden. Neuere Techniken (Echokardiographie, MRT, dynamische CT, Bioimpedanz) bieten zwar alle den elementaren Vorteil einer non-invasiven Messung, konnten sich jedoch bislang aufgrund verschiedenster Unzulänglichkeiten nicht gegen die invasiven Standardmethoden durchsetzen. Wie für Patienten mit Herzinsuffizienz (Agostoni und Cattadori 2009) wäre insbesondere für die Evaluation von PH-Patienten eine Methode erstrebenswert, die sich auch für eine Anwendung unter Belastung eignet.

Dementsprechend groß ist das Interesse an der Rückatmungsmethode mit inerten Gasen mittels Innocor™. Die Genauigkeit des Verfahrens wurde in einer Vielzahl von Studien sowohl bei Gesunden als auch Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen in Ruhe und unter Belastung untersucht. In kleinen Patientenkollektiven zeigte sich eine gute Übereinstimmung mit den beiden etablierten invasiven Methoden zur HZV-

Messung (Thermodilution und direkte Fick Methode) (Christensen et al. 2000; Gabrielsen et al. 2002; Reutershan et al. 2003; Agostoni et al. 2005; Dong et al. 2005; Lang et al. 2007; Agostoni und Cattadori 2009) und der MRT (Saur et al. 2009). Die Reproduzierbarkeit der Messwerte und damit die Präzision des Innocor™-Verfahrens ist mit der Präzision der Thermodilutionsmethode (Stetz et al. 1982; Christensen et al. 2000; Rich et al. 2012) und des 6min-Gehtests (ATS statement: guidelines for the six-minute walk test 2002) vergleichbar: Der Variationskoeffizient (CV) wiederholter Messungen liegt zwischen 6-10% (Christensen et al. 2000; Saur et al. 2009; Stahlberg et al. 2009; Desole et al. 2011; Saur et al. 2010; Corte et al. 2010). Im Gegensatz zu den anderen non-invasiven Methoden ist diese Rückatmungsmethode auch unter Belastung einfach durchführbar (Agostoni et al. 2005; Lang et al. 2007; Fontana et al. 2009). Allerdings wurde das Innocor™-Verfahren bisher nur in wenigen Studien bei Patienten mit Lungenhochdruck untersucht (Mclure L 2007; Desole et al. 2011; Lee et al. 2011; Farina et al. 2014). Bei Patienten mit V.a. PH zeigte sich eine gute Übereinstimmung mit Fick, Thermodilution und MRT unter Ruhebedingungen (Mclure L 2007; Farina et al. 2014). HZV-Änderungen unter Therapie konnten durch das Rückatmungsverfahren bei bestimmten Subgruppen von PH-Patienten gut detektiert werden (Lee et al. 2011). Es gilt als potentielles diagnostisches Mittel zum engmaschigen Monitoring der therapeutischen Wirksamkeit PAH spezifischer Medikation (Desole et al. 2011). Die Fähigkeit der Detektion von HZV-Änderungen wurde jedoch nicht anhand invasiver Messdaten validiert, sondern lediglich mit Veränderungen non-invasiver Verlaufparameter wie der 6min-Gehstrecke korreliert.

In der vorliegenden Arbeit wurde das Innocor™-Verfahren sowohl in Ruhe als auch nach Iloprost inhalation sowie unter Belastung mit den invasiven Methoden bei Patienten des gesamten PH-Spektrums verglichen, was zudem eine Überprüfung der Detektion von HZV-Änderungen ermöglichte.



## 4.1 Methoden im Vergleich

Der Methodenvergleich gestaltet sich als schwierig, da auch die derzeitigen Referenzmethoden (Fick, Thermodilution) lediglich Schätzungen des wahren HZV-Wertes und keine direkte Messung ermöglichen. Ist der wahre Wert des HZV nicht bekannt, kann zwar die Vergleichbarkeit der Messmethoden beurteilt werden, jedoch nicht, ob eine der beiden genauer ist als die andere. Sowohl die Thermodilution als auch die Fick-Methode dürfen nicht unkritisch als Referenzmethoden verwendet werden (Espersen et al. 1995; van Grondelle et al. 1983; Dhingra et al. 2002; Baylor 2006). Ebenso sollte bei der Interpretation der potentiellen Abweichungen zweier Methoden berücksichtigt werden, dass diese auch durch eine mangelnde Präzision der Referenzmethode und nicht ausschließlich durch die Ungenauigkeit der neuen zu testenden Methode entstehen kann (Cecconi et al. 2009). Die beiden wichtigsten Kriterien für die Güte einer HZV-Messmethode sind die Präzision und die Detektion relevanter Änderungen (Squara et al. 2009). Ersteres wurde sowohl in Ruhe als auch unter Belastung überprüft, letzteres unter Belastung und nach der Vasoreagibilitätstestung mit Iloprost.

Auch sollte man sich beim Vergleich der Messmethoden vor Augen führen, dass die Fick-Methode das durchschnittliche HZV reflektiert, das innerhalb einer gewissen Zeitspanne (ca. 2 – 3 min) benötigt wird, um eine relevante Veränderung der venösen und arteriellen Gaskonzentrationen zu bewirken. Thermodilution und Rückatmung messen hingegen temporäre Werte (ca. 10 – 15 sec) (Bogert, Lysander W J und van Lieshout, Johannes J 2005).

#### 4.1.1 Thermodilution und Fick-Methode

Die deutlich höhere Anzahl ungültiger Messungen der direkten Fick-Methode (18%) im Vergleich zur Thermodilutionsmethode (2%) veranschaulicht das Problem der aufwendigen und fehleranfälligen Bestimmung des HZV nach Fick. Die  $VO_2$ -Fehlmessungen während des Rückatmungsmanövers waren technisch bedingt. Als Fehlerquelle kommt am ehesten ein Defekt in der photo-magnetoakustischen Erfassung der Sauerstoffkonzentration im geschlossenen System des Innocor™-Geräts in Betracht. Auch Agostoni et al. stellten eine Fehleranfälligkeit der  $VO_2$ -Messung während des Rückatmungsmanövers durch das Innocor™-Geräts fest (Trinkmann et al. 2009).

In Ruhe zeigte sich eine starke Korrelation der Werte der beiden invasiven Methoden, die mit der aus der Literatur vergleichbar war (Dhingra et al. 2002; Peyton und Thompson 2004; Baylor 2006). Die niedrigere Fallzahl könnte eine Erklärung für die unter Belastungsbedingungen schwächere Korrelation der beiden Methoden sein. Aber auch Dhingra et al (Dhingra et al. 2002) beschrieben in ihrer Studie zur fehlenden Übereinstimmung der beiden Standardmethoden eine deutlich weniger starke Korrelation und eine geringere Übereinstimmung mit breiteren Übereinstimmungsgrenzen bei Herzzeitvolumina von  $> 7$  l/min. Für den mangelnden linearen Zusammenhang nach Iloprost-Inhalation, auch zwischen der Rückatmungsmethode und den beiden Standardmethoden, konnte keine plausible Erklärung gefunden werden. Insgesamt überschätzte in dieser Studie die Thermodilution das HZV im Vergleich zur direkten Fick-Methode ( $1,48 \pm 1,44$  l/min), dabei waren die durchschnittlichen Abweichungen höher als die bereits beschriebenen. In der Literatur finden sich sowohl Überschätzungen (Gabrielsen et al. 2002; Gonzalez et al. 2003; Peyton und Thompson 2004; Jarvis et al. 2007) als auch Unterschätzungen (Agostoni et al. 2005; Baylor 2006; Sobanski et al. 2008). Dhingra et al stellten fest, dass bei Herzzeitvolumina  $< 4$  l/min die Thermodilutionsmethode durchschnittlich höhere HZV-Werte als die Fick-Methode lieferte ( $+ 0,32 \pm SD 0,89$  l/min) und bei HZV  $> 7$  l/min im Mittel niedrigere ( $- 1,9 \pm SD 1,89$  l/min) (Dhingra et al. 2002). Die Grenzen der Übereinstimmung lagen in Ruhe deutlich weiter auseinander als von Hoeper et al (Hoeper et al. 1999) beschrieben ( $- 1,0$  bis  $+ 1,2$  l/min) und näher zusammen als bei Dhingra et al ( $- 3,3$  bis  $+ 2,96$  l/min) (Dhingra et al. 2002) und Baylor et al ( $- 3,88$  bis  $+ 3,2$  l/min) (Baylor 2006).

Unter Belastung entsprachen sie in etwa denen von Dhingra et al (Dhingra et al. 2002) in der Subgruppe HZV >7 l/min (- 5,67 bis + 1,87 l/min).

Die Resultate der vorliegenden Arbeit zeigen, dass die derzeitigen Standardmethoden zur HZV-Bestimmung zwar eine akzeptable Übereinstimmung ihrer Werte aufweisen, die Abweichungen jedoch ein klinisch relevantes Ausmaß annehmen können. Die Differenzen beim Vergleich der drei Methoden könnten somit auch auf mangelnde Messgenauigkeiten der invasiven Methoden zurückgeführt werden (Cecconi et al. 2009). Sowohl die Thermodilution als auch die Fick-Methode sollten und dürfen folglich nicht unkritisch als Referenzmethoden verwendet werden.

#### **4.1.2 Rückatmungsmethode und Thermodilution**

Die Thermodilutionsmethode ist in Studien zur Untersuchung der Messgenauigkeit der Rückatmungsmethode die vorherrschende Referenzmethode. Die meisten Vergleichsdaten wurden an kleinen Patientenkollektiven erhoben und zeigten eine für den klinischen Alltag akzeptable Übereinstimmung der beiden Techniken. In unserer Studie unterschätzte die Rückatmungsmethode das HZV mittels Thermodilution durchschnittlich um 0,9 l/min. Dies lag in der Größenordnung vorbeschriebener Abweichungen von TD und PBF von ca. 0,6 l/min – 1 l/min (Gabrielsen et al. 2002; Peyton und Thompson 2004; Dong et al. 2005; Peyton et al. 2009; Farina et al. 2014). Sowohl die Thermodilution mittels RHK als auch die Rückatmung messen den PBF. Die stark positive und statistisch signifikante Korrelation zwischen TD und RB ( $r = 0,76$ ,  $p < 0,001$ ) entsprach den Erwartungen und wurde in der Literatur bereits mehrfach beschrieben. Unter Ruhebedingungen zeigten TD und RB in dieser Studie eine akzeptable Übereinstimmung, die Höhe der Abweichungen variierte jedoch deutlich und die resultierenden Übereinstimmungsgrenzen lagen dementsprechend weit auseinander ( $\pm 1,96$  l/min). Demnach lag das mit der Rückatmungsmethode bestimmte HZV in Ruhe bis zu ca. 1,2 l/min unter und bis zu ca. 2,7 l/min über TD, weswegen eine Austauschbarkeit der beiden Methoden kritisch zu sehen ist. Auffällig war, dass die Güte der Übereinstimmung zwischen RB und TD der der beiden invasiven Standardmethoden entsprach.

Ähnliche Resultate wurden in anderen Studien zum Vergleich der Rückatmungsmethode mit den invasiven Standardmethoden erzielt. In der Untersuchung von Christensen et al. lagen die Übereinstimmungsgrenzen von TD und PBF gemessen mit Innocor bei  $\pm 2,38$  l/min (Christensen et al. 2000). Gabrielsen und Videbaek evaluierten ein älteres Modell des in dieser Arbeit verwendeten Rückatmungsgeräts (AMIS 2001) und verglichen den non-invasiv erhobenen PBF und das mit einer kontinuierlichen Thermodilutionsmethode gemessene HZV bei 10 Patienten mit Herzinsuffizienz (Gabrielsen et al. 2002). Die mittlere Differenz zwischen TD und PBF lag hier bei  $1,0 \pm 0,8$  l/min. In einigen Studien wurde die im Innocor™-Gerät implementierte Shunt-Korrektur verwendet und damit nicht der PBF sondern das HZV mit TD verglichen. Die Übereinstimmungsgrenzen lagen hier zwischen  $\pm 1$  und  $\pm 2$  l/min (Reutershan et al. 2003; Peyton und Thompson 2004; Agostoni et al. 2005; Sobanski et al. 2008): In der Untersuchung von Reutershan et al. wurde wie bei Gabrielsen et al. das vereinfachte Rückatmungsverfahren (AMIS 2001) bei 40 kontrolliert beatmeten Patienten angewendet. Die HZV-Messung mittels Thermodilution fungierte als Referenzmethode und als Referenzwert wurde der Mittelwert von TD und RB festgelegt. Die mittlere Differenz zwischen TD und RB betrug  $0,18 \pm 1,22$  l/min (mittlere Abweichung  $\pm$  Übereinstimmungsgrenzen). Bezogen auf den Mittelwert vom gemessenen HZV ergab sich eine Abweichung von  $\pm 10$  % entsprechend der Messgenauigkeit der Thermodilutionsmethode (Stetz et al. 1982). Peyton und Thompson analysierten die Genauigkeit von Innocor™ in einem kleinen Patientenkollektiv ( $n = 9$ ) während elektiven Herzoperationen. 20 Vergleichsmessungen ergaben eine mittlere Differenz zwischen TD und RB von  $-0,01 \pm 1,7$  l/min (mittlere Differenz  $\pm$  Übereinstimmungsgrenzen).

Die Abweichung der Messwerte von RB und TD ist pathophysiologisch erklärbar. Das Innocor™-Gerät erfasst basierend auf dem Rückatmungsprinzip nur den PBF in den ventilerten Lungenabschnitten (effektiver PBF). Nicht ventilerte, jedoch perfundierte Abschnitte können nicht abgebildet werden (intrapulmonaler Rechts-Links-Shunt). Eine ausreichende alveoläre Gasmischung ist Voraussetzung für eine valide Bestimmung des PBF anhand des Rückatmungsprinzips. Die Thermodilutionsmethode ist unabhängig von der Ventilation und erfasst zusätzlich den Blutfluss in nicht belüfteten Lungenanteilen, entsprechend dem intrapulmonalen Shuntfluss.

Die physiologische intrapulmonale Shuntfraktion beträgt 3 – 5 % des HZV und ist bedingt durch anatomische Gefäß-kurzschlüsse (Kroegel und Costabel 2014). Bei Patienten mit kardiopulmonalen Erkrankungen, wie in dem hier analysierten Kollektiv, liegen bedingt durch Ventilations-Perfusions-Missverhältnisse höhere intrapulmonale Shuntfraktionen als bei Lungengesunden vor (Petrini et al. 1978). Auf die Anwendung der in das Innocor™-Gerät implementierten Shunt-Korrektur wurde in dieser Arbeit verzichtet, da deren Genauigkeit kontrovers diskutiert wird (Agostoni und Cattadori 2009; Farina et al. 2014; Desole et al. 2011; Sobanski et al. 2008; Trinkmann et al. 2009).

Zwar wurden in dem vorliegenden Patientenkollektiv in Zusammenschau der Lungenfunktionswerte im Mittel weder relevante obstruktive noch restriktive Ventilationsstörungen gemessen. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass sowohl Patienten mit interstitiellen als auch obstruktiven pulmonalen Grunderkrankungen eingeschlossen wurden. Über ein Drittel der Patienten wies eine manifeste Obstruktion auf, bei 10% lag eine restriktive Ventilationsstörung vor, sodass im Einzelfall eine alveoläre Minderbelüftung vorgelegen haben könnte, die zur einer Vergrößerung des Rechts-Links-Shunts und damit zur Erhöhung der Abweichung von RB und TD führte. Zudem zeigte sich eine für PH-Patienten typische Einschränkung der Diffusionskapazität als potentieller Hinweis für das Vorliegen eines Perfusions-Ventilations-Missverhältnisses mit konsekutiver Abweichung von HZV und PBF.

### 4.1.3 Rückatmungsmethode und Methode nach Fick

Die Bestimmung des HZV mittels Innocor™ wurde in mehreren Studien anhand der Fick-Methode bei Patienten mit Herzinsuffizienz in Ruhe und unter Belastung (Agostoni et al. 2005; Gabrielsen et al. 2002; Dong et al. 2005; Lang et al. 2007; Sobanski et al. 2008) und bei PH-Patienten in Ruhe validiert (McLure L 2007; Corte et al. 2010; Farina et al. 2014). Im Gegensatz zu einigen Vergleichsarbeiten wurde in der vorliegenden Studie die direkte Fick-Methode als Referenzmethode verwendet. Die sonst aufwendige Bestimmung der  $VO_2$  wurde hier durch die Möglichkeit der simultanen Messung mit Hilfe des Innocor™-Geräts erleichtert. Zusätzlich erfolgten Berechnungen mit der geschätzten  $VO_2$  (indirekte Fick-Methode) und der über ein Intervall konstanter Werte gemittelten  $VO_2$ .

Die Rückatmungsmethode überschätzte Fick durchschnittlich um 0,47 l/min. Diese Differenz lag zwar betragsmäßig in der Größenordnung vorbeschriebener Abweichungen von Fick und RB von ca. 0,31 l/min – 0,8 l/min, jedoch wurden zuvor nur Unterschätzungen durch den PBF und keine Überschätzungen dokumentiert (Gabrielsen et al. 2002; Peyton und Thompson 2004; Farina et al. 2014). Betrachtet man zusätzlich die Vergleichsergebnisse von Shunt-korrigiertem RB und Fick zeigten sich auch Überschätzungen von bis zu 0,34 l/min (Peyton und Thompson 2004). Wie beim Vergleich von TD und RB zeigte sich eine positive und statistisch signifikante Korrelation ( $r = 0,73$ ,  $p < 0,001$ ) zwischen Fick und RB. Dieser lineare Zusammenhang war ebenfalls zu erwarten, da beide Methoden in der Abwesenheit kardialer und/oder pulmonaler Shunts dieselbe physiologische Größe abbilden. Analog zum Vergleich mit der Thermodilutionsmethode zeigte RB eine akzeptable Übereinstimmung mit Fick unter Ruhebedingungen mit jedoch deutlicher Variation der Abweichungen. Die resultierenden Übereinstimmungsgrenzen lagen dementsprechend weit auseinander ( $\pm 2,44$  l/min). Demnach könnte RB in Ruhe bis zu 3,16 l/min unter und bis zu 1,73 l/min über Fick liegen, weswegen eine Austauschbarkeit der beiden Methoden ebenfalls kritisch zu sehen ist. Im Mittel waren die Abweichungen von Fick und RB jedoch geringer als die von TD und RB ( $-0,47 \pm 1,38$  l/min vs.  $0,9$  l/min  $\pm 1,29$  l/min), was den Resultaten anderer Studien entsprach (Gabrielsen et al. 2002; Peyton und Thompson 2004). Peyton et al. stellten vergleichbare Übereinstimmungsgrenzen der beiden Methoden von  $-2,81$  bis  $+2,13$  l/min (hier  $-3,16$  bis  $+1,73$  l/min) unter Ruhebedingungen fest, die wie in

der vorliegenden Studie weiter waren als die von TD und RB (Peyton und Thompson 2004).

Wurde die über die Untersuchungszeit gemittelte  $VO_2$  zur Berechnung nach Fick ( $Fick_{VO_2\text{gemittelt}}$ ) verwendet, resultierte aufgrund der durchschnittlich höheren  $VO_2$ -Werte ein signifikant höheres HZV. Die Rückatmungsmethode zeigte eine schlechtere Übereinstimmung mit  $Fick_{VO_2\text{gemittelt}}$ . Es zeigten sich allerdings im Gegensatz zu den Ergebnissen einer kürzlich größer angelegten HZV-Vergleichsstudie bei Patienten mit PH engere Übereinstimmungsgrenzen und damit eine bessere Übereinstimmung (hier -1,35 bis 4,65 l/min vs. ca. -5 bis ca. 4 l/min) (Farina et al. 2014). Allerdings wurde in der zitierten Studie die in das Innocor™-Gerät implementierte Shunt-Korrektur verwendet und damit das HZV und nicht wie hier der PBF abgebildet. Wurde die indirekte Fick-Methode für die Ruhemessung angewendet, resultierte ein HZV, das sich nicht signifikant von  $Fick_{VO_2RB}$  unterschied und damit wie  $Fick_{VO_2RB}$  unter den Werten von TD und RB lag. Es zeigte sich eine tendenziell bessere Übereinstimmung von TD bzw. RB und  $Fick_{\text{indirekt}}$  verglichen mit  $Fick_{VO_2RB}$ . Die Resultate einer Vergleichsstudie bei Patienten mit Lungenfibrose und V.a. PH zeigten eine ähnliche Übereinstimmung der indirekten Fick-Methode mit RB (hier -2,6 bis 1,3 l/min vs. - 2.10 bis +1.45 l/min) (Corte et al. 2010).

Es ist anzunehmen, dass ein gewisser Grad der Abweichung von RB und Fick methodisch bedingt ist. Während das Rückatmungsmanöver temporäre Werte und damit auch physiologische Schwankungen erfasst, bildet das mittels Fick-Methode bestimmte HZV einen gemittelten Wert ab. Wurde die über mehrere Minuten gemittelte  $VO_2$  verwendet, war die Übereinstimmung zwischen RB und Fick am schlechtesten. Eine Ursache der niedrigeren  $VO_2$ -Werte während des Rückatmungsmanövers war nicht eruierbar. Bedingt durch die Tendenz zur Hyperventilation während des Atemmanövers wären im Vergleich zur gemittelten  $VO_2$  im Gegenteil eher höhere  $VO_2$ -Werte denkbar gewesen. Auch Trinkmann et al. beschrieben sowohl in Ruhe als auch unter Belastung niedrigere  $VO_2RB$ -Werte ohne eine Erklärung dafür finden zu können ( $VO_2RB$ :  $201 \pm 75$  ml/min bzw.  $572 \pm 304$  ml/min vs.  $VO_2\text{mean}$ :  $307 \pm 69$  ml/min bzw.  $748 \pm 163$  ml/min) (Trinkmann et al. 2009). Es ist zu diskutieren, ob die  $VO_2RB$ -Werte, die im Rahmen des Atemmanövers in einem geschlossenen System erhoben wurden, nicht eine potentiell höhere Genauigkeit als die im offenen System gemessenen und im

Anschluss gemittelten  $VO_2$  –Werte aufweisen. Im Gegensatz zu anderen Vergleichsstudien zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen der nach LaFarge und Mietinen Formel errechneten  $VO_2$  und der während des Rückatmungsmanövers erfassten  $VO_2$  (Desole et al. 2012; Narang et al. 2012; Narang et al. 2014). Die Übereinstimmung von  $Fick_{VO_2RB}$  bzw. indirekter Fick-Methode und RB war besser als die von  $Fick_{VO_2gemittelt}$  und RB, sodass die Vermutung nahe liegt, dass die gemittelten  $VO_2$ -Werte falsch hoch waren. Für diese Hypothese spricht, dass bei höheren  $VO_2$ -Werten unter Belastung die Diskrepanz zwischen  $VO_2RB$  und  $VO_2gemittelt$  und damit auch zwischen  $Fick_{VO_2gemittelt}$  und RB am größten war. Dagegen spricht, dass sich die Übereinstimmung mit TD bei der Verwendung von  $Fick_{VO_2gemittelt}$  nicht verschlechterte.

#### 4.1.4 Rückatmungsmethode und Referenzmethoden unter Belastung

Die in Ruhe gemessenen Abweichungen zwischen der Rückatmungsmethode und den beiden Referenzmethoden zeigten sich unter Belastungsbedingungen als annähernd konstant (TD – RB: 0,73 vs. 0,99 l/min; Fick – RB: - 0,71 vs. - 0,46 l/min), die Spannbreite der Abweichungen war allerdings höher. Wie auch unter Ruhebedingungen wies RB durchschnittlich niedrigere Werte als TD und höhere Werte als Fick auf. In anderen Studien wurden unter Belastungsbedingungen beide Referenzmethoden durch die Rückatmungsmethode unterschätzt (Siebenmann et al. 2014; Agostoni et al. 2005). Bei Patienten mit chronischer systolischer Herzinsuffizienz wurde die durchschnittliche Abweichung von TD und RB unter maximaler Belastung größer (- 0,01 l/min vs. + 1,1 l/min), die von Fick und RB blieben hingegen annähernd konstant (0,04 l/min vs. 0,06 l/min) (Agostoni et al. 2005). Die niedrigere Patientenzahl (n = 23 vs. n = 48) könnte zum einen die im Vergleich zu Ruhebedingungen weniger starke Korrelation zwischen TD und RB unter Belastung (r = 0,61 vs. r = 0,76) und zum anderen die weiter auseinander liegenden Übereinstimmungsgrenzen (TD – RB: - 2,5 l/min bis + 4,48 l/min vs. -1,22 l/min bis + 2,68 l/min; Fick – RB: -3,43 l/min bis + 2,51 l/min vs. -3,16 l/min bis + 1,73 l/min) erklären. Lefrant et al. legten in ihrer Arbeit dar, dass sich die Übereinstimmungsgrenzen zweier HZV-Messmethoden mit einer zunehmenden Spannbreite der gemessenen HZV-Werte vergrößerten (Lefrant et al. 1995).



Die Verbreiterung der Übereinstimmungsgrenzen unter Belastung wäre demnach aufgrund des weiteren Spektrums an gemessenen Werten nicht zwangsläufig mit einer höheren Abweichung der beiden Methoden voneinander gleichzusetzen. Die Verminderung der Übereinstimmungsgüte unter Belastung zeigte sich auch beim Vergleich der Referenzmethoden (Ruhe: +/- 1,96 l/min, Belastung: 4,32 l/min), was in der Literatur bereits beschrieben wurde (Dhingra et al. 2002). Bis dato liegen keine Untersuchungen vor, welche die Rückatmungsmethode mit TD bzw. Fick anhand der Methode von Bland Altman unter Belastungsbedingungen verglichen haben.

Die Rezirkulation von N<sub>2</sub>O während des Rückatmungsmanövers unter Belastung infolge der höheren Blutflussgeschwindigkeit könnte eine potentielle Ursache für die Unterschätzung des HZV durch RB gewesen sein. In der Literatur sind Abweichungen von bis zu 10 – 20 % durch Rückatmungsmethoden unter Belastung beschrieben (Simmons und Shephard 1971; Jarvis et al. 2007). Es konnte gezeigt werden, dass die Rückatmungsmethode nach forcierter Expiration, wie sie unter Belastung vorliegt, vermutlich aufgrund der vermehrten Atemarbeit höhere HZV-Werte misst (Damgaard und Norsk 2005) und damit die vermeintliche Unterschätzung nach oben korrigiert und den möglichen Fehler minimiert (Saur et al. 2009). In Anbetracht der Optimierung des Ventilations-Perfusions-Verhältnisses unter Belastung und konsekutiven Verminderung der intrapulmonalen Shuntfraktion hätte man eine geringere Abweichung von TD und RB erwartet.

Es bleibt fraglich, ob die geringere Genauigkeit und Übereinstimmungsgüte bei höheren Herzzeitvolumina von klinischer Relevanz sein wird. Insbesondere wenn, wie bei PH-Patienten angestrebt, Verlaufsmessungen durchgeführt werden und zudem bei diesem Patientenkollektiv bekanntermaßen tendenziell niedrigere HZV-Werte und eine geringere Steigerung unter Belastung zu erwarten sind. Zur Überprüfung dessen sind weitere Studien nötig und wünschenswert.

#### 4.1.5 Detektion von Änderungen des Herzzeitvolumens

Alle 3 Messmethoden erfassten Änderungen des HZV unter Belastung bzw. nach Vasoreagibilitätstestung. Sowohl für das HZV als auch für den durchschnittlichen HZV-Anstieg unter Belastungsbedingungen wurden mittels Fick und RB im Vergleich zur Thermodilutionsmethode, wie in der Literatur vorbeschrieben, niedrigere Werte gemessen (Hoeper et al. 1999; Dhingra et al. 2002). Auch nach der Inhalation von Iloprost war der Anstieg von RB niedriger als von TD.

Die Rezirkulation von N<sub>2</sub>O während des Rückatmungsmanövers ist ein potentieller Grund für die falsch niedrigen Anstiege der RB-Werte unter Belastung. In wie weit die Inhalation von Iloprost das Rückatmungsmanöver per se beeinflusst und damit zu höheren Abweichungen des RB von Fick bzw. TD führt, gilt es an größeren Patientenkollektiven zu prüfen. Die niedrige Patientenzahl bei der Vasoreagibilitätstestung (n = 12) sollte als Ursache für die fehlende signifikante Korrelation zwischen den unterschiedlich erhobenen Herzzeitvolumina nach Iloprostinhalation diskutiert werden. Zudem ist anzunehmen, dass physiologischen Schwankungen in der hyperdynamen Kreislaufsituation mitunter zu starken Abweichungen der punktuell ermittelten Volumina (TD und RB) von den kontinuierlichen HZV-Werten (Fick) führen können.

Neben der Änderung des PAP (Abfall von  $\geq 10$  mmHg damit mPAP  $\leq 40$  mmHg ist ein gleichbleibendes bzw. ansteigendes HZV für die Einteilung Responder/Non-Responder von Bedeutung (Galie et al. 2009a; Galie et al. 2009b). Da mit allen 3 Methoden eine korrekte Klassifikation in Responder/Non-Responder erfolgen konnte, sind die detektierten Abweichungen der Absolutwerte deswegen als weniger klinisch relevant zu werten.

Bis dato wurde lediglich gezeigt, dass das Innocor™-System Änderungen des PBF unter spezifischer PAH-Therapie erfassen kann. Diese Änderungen wurden allerdings nicht mit invasiven HZV-Messungen korreliert (Lee et al. 2011; Desole et al. 2011). Die hier vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass die Rückatmungsmethode mittels Innocor™ zuverlässig HZV-Änderungen erfasst und damit ein entscheidendes Gütekriterium von HZV-Messmethoden erfüllt (Squara et al. 2009). Die Anwendbarkeit des Innocor™-Systems unter Belastungsbedingungen ist insbesondere im Hinblick auf Verlaufsuntersuchungen von potentiell großer Bedeutung. Aufgrund des nachgewiesenen höheren prognostischen Stellenwerts

und der Möglichkeit einer frühzeitigen Objektivierung von Therapieeffekten könnten Belastungsuntersuchungen im Krankheitsverlauf einen entscheidenden Beitrag zur Erfassung des Fortschreitens der PH und zur Therapieoptimierung leisten (Blumberg et al. 2002; Castelain et al. 2002; Chaouat et al. 2014; Blumberg et al. 2013; Badesch et al. 2009; Sagar und Sitbon 2012). Das Innocor™-System stellt somit eine vielversprechende Methode zur Evaluation von PH-Patienten im Erkrankungsverlauf dar.

#### 4.1.6 Shuntkorrektur

In der vorliegenden Arbeit wurde auf die in das Innocor™-Gerät implementierte Shunt-Korrektur verzichtet. Der PBF wurde vereinfachend als HZV-Äquivalent verwendet und mit den invasiv erhobenen HZV-Werten verglichen, was die systematische Abweichung nach unten erklären dürfte. Die Kalkulation des intrapulmonalen Shunts ist von zahlreichen Parametern abhängig, die entweder gemessen (z.B.  $VO_2$ ,  $P_aO_2$ , Hb), berechnet (z.B.  $C_{cap}O_2$ ) oder abgeschätzt (z.B.  $S_{cap}O_2$ ) werden, und deswegen vergleichsweise mit einer hohen Fehlerwahrscheinlichkeit behaftet sind (Reutershan et al. 2003). So beruht die in das Innocor™-Gerät implementierte Shunt-Korrektur auf der Annahme einer konstanten pulmonalkapillären Sättigung von 98%, die bei Patienten mit Normoxämie zulässig und mit Hypoxämie überschätzt und damit unzulässig ist (Agostoni und Cattadori 2009; Farina et al. 2014; Desole et al. 2011). In der Studie von Sobanski et al. (Sobanski et al. 2008) wurde durch die Korrektur des effektiven PBF um den kalkulierten pulmonalen Shunt keine Verbesserung der Übereinstimmung mit den invasiv gemessenen HZV-Werten erreicht. Dies widerspricht der Arbeit von Trinkmann et al., deren Resultate für eine ausreichende Genauigkeit der automatischen Shunt-Korrektur sprechen (Trinkmann et al. 2009). Nach Ausschluss der 4 Patienten mit hämodynamisch relevanten Shunts lag bei 13 Patienten eine periphere Sauerstoffsättigung von  $\leq 90\%$  unter Ruhebedingungen vor. Ein nicht detektierter Rechts-Links-Shunt würde sowohl die niedrige Sauerstoffsättigung als auch die Unterschätzung des HZV durch den PBF erklären. Die niedrige Sauerstoffsättigung ist hier jedoch vermutlich, wie bei Patienten mit fortgeschrittener pulmonaler Hypertonie beschrieben, vielmehr auf eine niedrige gemischt-venöse Sättigung infolge eines erniedrigten HZV sowie auf Einschränkungen der Diffusionskapazität zurückzuführen.

Auffallend war eine im Vergleich zu Patienten mit  $\text{SpO}_2 > 90\%$  schlechtere Übereinstimmung der Rückatmungsmethode mit den Referenzmethoden. Wie in der Arbeit von Farina et al. lag RB und damit der PBF bei Patienten mit Hypoxämie unter TD (Farina et al. 2014).

#### 4.1.7 Rückatmungsmethode bei Lungenerkrankungen und CTEPH

Bei 3 Patienten fielen deutliche Abweichungen zwischen Fick und RB von 2 – 3 l/min unter Ruhebedingungen auf. Jedoch zeigte der Vergleich von TD und RB bei diesen Studienteilnehmern ebenfalls Differenzen von ca. 1,5 – 3 l/min, während Fick und TD nur gering voneinander abwichen (ca. 0,2 – 0,8 l/min). Bei 2 Patienten lag eine PH der Gruppe 3, bei einem Patienten eine PH der Gruppe 4 vor.

Die Einschränkung der Rückatmungsmethode bei Erkrankungen des Lungenparenchyms wird kontrovers diskutiert, zuletzt konnte aber gezeigt werden, dass das Innocor™-System auch bei restriktiven und obstruktiven Lungenerkrankungen valide Messwerte liefert (Saur et al. 2010). Voraussetzung für eine zuverlässige Bestimmung des PBF mittels Rückatmung ist eine korrekte alveoläre Gasdurchmischung. Eine ungleichmäßige Verteilung zwischen Ventilation, Diffusion und Perfusion, wie sie bei Patienten mit Lungenerkrankungen vorliegt, stellt somit eine potentielle Fehlerquelle der PBF-Messung mittels Rückatmung dar. Weder obstruktive noch restriktive pulmonale Funktionseinschränkungen, wie sie bei COPD und Lungenfibrose vorliegen, scheinen jedoch einen Einfluss auf die Genauigkeit der Rückatmungsmethode zu nehmen (Saur et al. 2010; Corte et al. 2010). Vermutlich sind es weniger die Lungenfunktionswerte als die Konzentrationsänderungen des blutunlöslichen  $\text{SF}_6$  und damit die erforderliche Gasdurchmischung, welche die Genauigkeit der Innocor™-Methode bestimmen (Gabrielsen et al. 2002; Damgaard und Norsk 2005; Saur et al. 2010). Bei 18 Patienten (= 38%) lag eine relevante Obstruktion vor (Tiffneau-Index  $< 70\%$ ), wobei sich 90% der Patienten in GOLD-Klasse I und II befanden ( $\text{FEV}_1 > 50\%$ ). Zudem konnte eine, bei PH-Patienten vorbeschriebene, mittelgradige Einschränkung der Diffusionskapazität nachgewiesen werden. Letztere lag mit  $48 \pm 18\%$  vom Soll über der in der Arbeit von Corte et al. durchschnittlich gemessenen Diffusionskapazität von  $23 \pm 7\%$  vom Soll (Corte et al. 2010). Die Ursache der Abweichungen zwischen RB und TD bzw. Fick können damit auch auf spirometrische Einschränkungen zurückgeführt werden.

Die bei CTEPH beschriebenen Bronchialkollateralen (Delcroix et al. 2013) könnten zu einer Abweichung des PBF vom systemischen HZV und damit zu Messfehlern der Rückatmungsmethode bei Patienten mit PH Gruppe 4 führen. Desweiteren könnten die kürzlich erstmals zwischen PAH und CTEPH beschriebenen signifikanten Unterschiede im Gasaustausch aufgrund der erhöhten Heterogenität des effektiven PBF bedingt durch die thrombembolischen Gefäßverschlüsse zu Abweichungen zwischen PBF und HZV beitragen (Schwaiblmair et al. 2012; Zhai et al. 2011). Diese Hypothesen müssten in weiteren Studien untersucht werden, die Anzahl der hier durchgeführten Messungen bei CTEPH-Patienten ( $n = 8$ ) war für eine Subgruppenanalyse nicht ausreichend.

## 4.2 Methodenkritik

### 4.2.1 Fick-Methode

HZV-Messungen nach dem Fick-Prinzip erfolgen punktuell, spiegeln jedoch Veränderungen über eine Zeit von 2 bis 3 Minuten wider, sodass auch transiente physiologische Schwankungen gemittelt werden (Thrush et al. 1995). Die Methode nach Fick birgt mit der aufwendigen Bestimmung der  $VO_2$  und der arteriovenösen Sauerstoffdifferenz einige potentielle Fehlermöglichkeiten (Hoepfer et al. 1999; J. Dale and L. Jespersen; Kendrick et al. 1988; Narang et al. 2012; Narang et al. 2014; Fakler et al. 2005). Bei einer niedrigen arteriovenösen Sauerstoffdifferenz, wie sie bei hohen Herzzeitvolumina vorliegt, besteht die Gefahr einer Potenzierung dieser Fehler (Dhingra et al. 2002). Bei der Erhebung der unterschiedlichen metabolischen Parameter, die zur Kalkulation benötigt werden, besteht eine Diskrepanz in den zeitlichen Komponenten: Die  $VO_2$  beruht auf einer Mittelung der in- und expiratorischen Gaskonzentrationen über einige Minuten. Hämoglobin-Wert und Blutgasanalysen stellen dagegen Momentaufnahmen dar. Messfehler, insbesondere unter Belastung (Warburton et al. 1999), sind eine logische Konsequenz (Baylor 2006; J. Dale and L. Jespersen).

Sowohl Hypo- als auch Hyperventilationen sowie Gasleckagen durch Verrutschen des Innocor™-Mundstücks, die beiden letzteren vor allem unter Belastung, könnten zu Verfälschungen der  $VO_2$  geführt haben. In der vorliegenden Arbeit wurde für das HZV nach Fick zunächst die  $VO_2$  während des Rückatmungsmanövers (Dauer max. 30 s) und nicht während der gesamten Ruhemessung (Dauer bis zu 10 min) zur Berechnung verwendet. Somit wurde der Faktor „Zeit“ als potentielle Fehlerquelle von Fick und die zeitliche Differenz zwischen der Erhebung von Fick und RB minimiert. Die höheren Abweichungen von  $Fick_{VO_2\text{mean}}$  und RB bestätigen die Annahme der zeitlichen Verfälschung. Die Wertigkeit der  $VO_2$ -Messung während des Atemmanövers ( $VO_{2RB}$ ) durch das Innocor™-System wurde bisher in keiner Studie analysiert und es liegen keine Daten vor, ob sich die  $VO_{2RB}$  zur HZV-Berechnung nach Fick eignet. Die meisten Vergleichsstudien verwendeten eine über 2-3 Minuten gemittelte  $VO_2$  ( $Fick_{VO_2\text{mean}}$ ). Trinkmann et al. vermuteten eine falsch niedrige  $VO_2$  während des Innocor™-Atemmanövers (Trinkmann et al. 2009). Zudem wurden starke Schwankungen der mit Innocor™ gemessenen  $VO_2$ -Werte (0,1 – 3,2 ml/kg/min) beschrieben, ohne dass eine Erklärung für diese Schwankungen

gefunden werden konnte (Peyton und Thompson 2004). Es bedarf noch weiterer Studien zur Überprüfung der Wertigkeit von  $VO_2RB$  und zur genaueren Analyse der Diskrepanz zwischen  $VO_2mean$  und  $VO_2RB$ .

#### 4.2.2 Thermodilution

Abweichungen der Rückatmungsmethode vom klinischen Goldstandard sollten unter Berücksichtigung der vorbeschriebenen Schwankungen von  $\pm 10 - 20 \%$  und kontrovers diskutierten Fehleranfälligkeit (Stetz et al. 1982; Hillis et al. 1985; Cigarroa et al. 1989; Hoeper et al. 1999; Konishi et al. 1992) der Thermodilutionsmethode interpretiert und diskutiert werden (Peyton und Thompson 2004). Zwar wurde die untersucherabhängige Variabilität (Interobservervariabilität) der Injektionstechnik vermindert, da alle Messungen vom gleichen Untersucher vorgenommen wurden. Jedoch konnten weitere potentielle Schwankungen bedingt durch eine Intraobservervariabilität der Injektion, Fluktuationen der Bluttemperatur und des HZV im Atemzyklus nicht ausgeschlossen werden (Elkayam et al. 1983; Renner et al. 1993; Stevens et al. 1985). Die Differenz zwischen den untersuchten Methoden muss daher teilweise auch auf die Ungenauigkeit der Thermodilutionsmethode zurückgeführt werden. Vier Patienten wurden aufgrund des Vorliegens eines Links-Rechts-Shunts nicht in die Datenauswertung aufgenommen, um potentielle technische Messfehler zu vermeiden. Relevante Messfehler bedingt durch eine höhergradige Trikuspidalinsuffizienz waren in dieser Studie unwahrscheinlich, da selbige bei nur 2 der 48 untersuchten Patienten vorlag. Aufgrund stark schwankender Thermodilutionswerte wurde bei einem der beiden Patienten kein HZV mittels Thermodilution erhoben. Bei dem zweiten Patienten zeigten RB und TD ähnliche Werte (5,6 l/min vs. 5,8 l/min), was den Resultaten von Hoeper et al. entspricht (Hoeper et al. 1999). Auffällig war, dass bei Patienten ( $n = 22$ ) mit vermindertem HZV ( $Fick < 3$  l/min) das HZV mittels Thermodilution im Vergleich zu den anderen beiden Methoden deutlich höhere Werte aufwies ( $Fick 2,4 \pm 0,36$  l/min, RB  $3,7 \pm 0,83$  l/min, TD  $4,6 \pm 1,2$  l/min). Die Überschätzung des HZV durch die Thermodilution bei niedrigen Werten wird in der Literatur kontrovers diskutiert: Während Hoeper et al. dies nicht nachweisen konnten, beschrieben van Grondelle et al. Überschätzungen von bis zu 35 % bei einem HZV  $< 2,5$  l/min (Hoeper et al. 1999; van Grondelle et al. 1983).

Herzrhythmusbedingte Fehlmessungen des HZV durch die Thermodilution können bei 8 Patienten mit Vorhofflimmern nicht ausgeschlossen werden. Im Gegensatz zur Thermodilution wird die Genauigkeit der Rückatmungsmethode nicht durch Vorhofflimmern beeinflusst (Ostergaard et al. 2005; Saur et al. 2009). Eine Subgruppenanalyse war bei der niedrigen Patientenzahl nicht sinnvoll und wurde deswegen nicht durchgeführt.

#### **4.2.3 Rückatmungsmethode**

Die Anteil ungültiger Messungen mittels Innocor™ lag relativ hoch (n = 8, 10 %). Die Einschränkungen der Rückatmungsmethode zur HZV-Bestimmung können prinzipiell in zwei Kategorien eingeteilt werden (Gabrielsen et al. 2002): Faktoren (1), die zu Fehlmessungen des PBF per se führen, und Faktoren (2), die Unterschiede zwischen HZV und effektivem PBF verursachen.

(1) Voraussetzung für eine zuverlässige Bestimmung des PBF mittels Rückatmung ist eine korrekte alveoläre Gasdurchmischung. Eine ungleichmäßige Verteilung zwischen Ventilation, Diffusion und Perfusion, wie sie bei Patienten mit Lungenerkrankungen vorliegt, stellt somit eine potentielle Fehlerquelle der PBF-Messung mittels Rückatmung dar. Entgegen der neuesten Empfehlungen wurden primär weder restriktive noch obstruktive Lungenfunktionseinschränkungen wie sie bei einzelnen Patienten vorlagen bei der Wahl des Beutelvolumens berücksichtigt (Saur et al. 2013). In der vorliegenden Studie wurde das Beutelvolumen automatisch durch das Innocor-Gerät an die Größe und das Gewicht des einzelnen Patienten angepasst. Zeigte sich beim Probemanöver eine unvollständige Beutelentleerung wurde das Beutelvolumen dementsprechend adaptiert. Individuelle Abweichungen könnten damit auf die fehlende Anpassung des zu inhalierenden Volumens zurückzuführen sein. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass das Beutelvolumen zwischen 1,2 und 2,2 Litern verändert werden kann ohne die Reproduzierbarkeit des Innocor™-Systems zu beeinflussen (Saur et al. 2013). Die Patienten befanden sich während der gesamten Untersuchung in einer halbaufrechten Position. Zwar wird die Genauigkeit und Reproduzierbarkeit der Rückatmungsmethode nachweislich nicht durch die Körperposition beeinflusst (Stahlberg et al. 2009), allerdings hätte eine aufrechte Sitzposition bei einigen Patienten die korrekte Durchführung des Atemmanövers erleichtern können. Bei den meisten Patienten wurde aufgrund des



nachgewiesenen Lerneffekts (Vanhees et al. 2000) ein Probemanöver durchgeführt, letzten Endes beruht die Rückatmungsmethode jedoch auf der situativen Kooperation des Patienten. Die Atmung durch ein Mundstück in halbaufrechter Position mit aufgesetzter Nasenklemme stellte für einige Patienten auch im Hinblick auf die mit der invasiven Untersuchung verbundene Nervosität und Angst eine große Herausforderung dar.

Ob das Rückatmungsmanöver per se zu einer Änderung des PBF führt, ist nicht hinreichend geklärt (Reutershan et al. 2003): Sowohl die Hyperventilation während des Atemmanövers als auch die einzelnen Bestandteile des Gasgemisches könnten zu Veränderungen der Lungenperfusion führen (Damgaard und Norsk 2005).

(2) Rückatmungsverfahren mit inerten Gasen bestimmen den pulmonalen PBF bzw. präziser den effektiven PBF, also den Anteil des PBF, der am Gasaustausch teilnimmt. In der Abwesenheit von intrapulmonalen und/oder kardialen Shunts entspricht der PBF dem HZV (Gabrielsen et al. 2002; Agostoni und Cattadori 2009; Lang et al. 2007). Das Vorliegen von pulmonalen und/oder kardialen Shunts führt zu einer Unterschätzung des HZV durch den PBF. Die Daten von 4 Patienten mit Links-Rechts-Shunts (Atrium-Septum-Defekt (ASD) (n = 3), Pulmonalvenen-Fehlmündung (n = 1)) wurden aufgrund dessen von der statistischen Auswertung ausgenommen. In der vorliegenden Arbeit wurde auf eine Shunt-Korrektur verzichtet. Der PBF wurde vereinfachend als HZV-Äquivalent verwendet und mit den invasiv erhobenen HZV-Werten verglichen, was die systematische Abweichung nach unten erklären dürfte. Unter Berücksichtigung der Einschränkungen der Rückatmungsmethode sollte eine zuverlässige HZV-Messung mittels Rückatmungsmanöver nach Ausschluss relevanter Shunts bei Vorliegen einer normwertigen SpO<sub>2</sub> (≥ 90 %) (2) und bei Sicherstellung einer ausreichenden Gasdurchmischung (SF<sub>6</sub>-Kurve) während des Atemmanövers (1) gewährleistet sein. In der vorliegenden Studie wurden diese Kriterien erfüllt.

## 4.3 Limitierungen

### 4.3.1 Studienaufbau

In der vorliegenden monozentrischen Studie wurde ein sehr heterogenes Patientenkollektiv untersucht. Zum einen wurden Patienten aus den Gruppen 1 bis 4 eingeschlossen, zum anderen lagen deutliche Unterschiede des Schweregrads der pulmonalen Hypertonie vor. Diese Heterogenität wurde bewusst in Kauf genommen, um den klinischen Alltag besser abbilden und das gesamte PH-Spektrum abdecken zu können. Zwar war die Gesamtzahl der Messungen ( $n = 83$ ) größer als in den zitierten Vergleichsstudien, die Fallzahl insbesondere in den einzelnen Messreihen jedoch relativ klein. Subgruppenanalysen in den Messreihen waren somit nicht möglich. Ein weiterer wesentlicher Kritikpunkt ist der fehlende konsekutive Einschluss, der aus organisatorischen Gründen nicht möglich war, da zur Vermeidung der untersucherabhängigen Variabilität (Interobservervariabilität) die Messungen von den gleichen Untersuchern (Rechtsherzkatheteruntersuchung: Dr. med. T. Lange, Rückatmungsmanöver: L. C. Mayer) vorgenommen werden sollten.

### 4.3.2 Versuchsablauf

Zwar wurde auf eine annähernd zeitgleiche Durchführung der 3 HZV-Messungen geachtet, gänzlich simultane Messungen waren aber nicht möglich. Die Interpretation der vorliegenden Ergebnisse sollte deswegen auch unter dem Aspekt der nachgewiesenen intraindividuellen Schwankungen des HZV und anderer Parameter wie der  $VO_2$  vorgenommen werden. Insbesondere die mit der invasiven Rechtsherzkatheteruntersuchung verbundene Stresssituation für den einzelnen Patienten könnte einen Einfluss auf das Rückatmungsmanöver genommen und intermittierende Schwankungen des HZV bewirkt haben. Weder mit der Rückatmungsmethode noch mit der Methode nach Fick wurden wiederholte Messungen innerhalb einer Messreihe durchgeführt. Laut den Empfehlungen von Damgaard et al. sollten die Rückatmungsmanöver mit einem Abstand von mindestens 3 Minuten durchgeführt werden, um eine Rezirkulation von  $N_2O$  und damit eine Verfälschung der RB-Werte zu vermeiden (Damgaard und Norsk 2005). Die Wiederholung von Messungen hätte eine nicht unwesentliche Verlängerung der Untersuchungsdauer zur Folge gehabt, die, insbesondere unter Belastungsbedingungen, wenig praktikabel gewesen und von den meisten Patienten

nicht toleriert worden wäre. Die Reliabilität der jeweiligen HZV-Bestimmung hätte durch mehrere konsekutive Messungen, wie bei der Thermodilutionsmethode, eventuell verbessert werden können (Stetz et al. 1982; Peyton et al. 2009). Auch wäre eine bessere Vergleichbarkeit der Messgenauigkeiten der 3 angewandten Methoden in dieser Studie möglich gewesen. Stattdessen wurde die in der Literatur angegebene Präzision der Thermodilutionsmethode als Referenz verwendet und die in mehreren Studien bestätigte, ausreichende Messgenauigkeit der Rückatmungsmethode vorausgesetzt. Eine zuverlässige Evaluation einer neuer Messmethode kann letztendlich nur erfolgen, wenn die Präzision der Referenzmethoden, anhand derer die Testmethode geprüft wird, innerhalb der durchgeführten Untersuchung erhoben wird (Cecconi et al. 2009).

## 5 Fazit

Die Resultate dieser Studie zeigen, dass ausreichend akkurate nicht-invasive Bestimmungen des HZV mittels Innocor™ bei Patienten mit unterschiedlichen PH-Formen sowohl in Ruhe als auch unter Belastung möglich sind und Änderungen des HZV zuverlässig detektiert werden. Die mit dem Rückatmungsverfahren bestimmten HZV-Werte zeigten sowohl in Ruhe als auch unter Belastung eine gute Übereinstimmung mit den invasiv ermittelten Werten. Wenngleich die Streuung der Einzelwerte teilweise erheblich war, entsprach die Güte der Übereinstimmung in unserer Studie der der beiden invasiven Methoden untereinander.

Da neben dem HZV zum Zeitpunkt der PH-Erstdiagnose auch andere hämodynamische Variablen erhoben werden müssen, kann das Innocor™-Verfahren die initiale Rechtsherzkatheteruntersuchung nicht ersetzen. Aufgrund der einfachen Durchführbarkeit und des geringen technischen und personellen Aufwands könnte die Rückatmungsmethode mittels Innocor™ allerdings regelmäßige HZV-Verlaufskontrollen (u.a. unter der Frage des Ansprechens auf gezielte PAH-Medikation) im ambulanten Setting ermöglichen. Damit würde das Innocor™-System zum einen als Ergänzung der invasiven Diagnostik fungieren und zum anderen den Bedarf an invasiven Verlaufsmessungen reduzieren. Insbesondere ist auch die einfache Anwendbarkeit unter Belastungsbedingungen ein Vorteil gegenüber anderen nicht-invasiven Methoden wie z.B. der MRT.

Vor einer endgültigen Etablierung der Rückatmungsmethode im klinischen Alltag bedarf es allerdings weiterer, größer angelegten Studien, welche die klinische und prognostische Relevanz der Innocor™-Verlaufsuntersuchungen in Ruhe und unter Belastung bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie unterschiedlichen Schweregrads überprüfen.

## 6 Zusammenfassung

Die PH hat trotz weitreichender diagnostischer und therapeutischer Fortschritte in den letzten Jahren eine schlechte Prognose, die entscheidend vom Ausmaß der Rechtsherzinsuffizienz bestimmt wird. Das HZV hat sich als ein wichtiger Prognoseparameter sowohl bei Erstdiagnose als auch im Krankheitsverlauf der PH bewährt, anhand dessen der Schweregrad eingeschätzt, medikamentöse und chirurgische Therapieentscheidungen getroffen und das Therapieansprechen bewertet und optimiert werden können. Neben Verlaufsmessungen des HZV in Ruhe könnte zukünftig Bestimmungen unter Belastung eine größere Bedeutung zukommen, da diese ein höheres prognostisches Potential im Vergleich zu den Ruhewerten bei Erstdiagnose bergen.

Bis dato ist die HZV-Bestimmung mit der Notwendigkeit einer invasiven Messung mittels Rechtsherzkatheteruntersuchung und somit möglichen Komplikationen verbunden. Insbesondere für die Verlaufsuntersuchungen unter Belastung wäre allerdings die Etablierung einer nicht-invasiven Diagnostik erstrebenswert. Mit der Entwicklung des portablen Innacor™-Systems basierend auf der Inertgas-Rückatmungsmethode wurde ein Messverfahren entwickelt, welches sowohl in Ruhe als auch unter Belastung einfach durchführbar ist und eine gute Reproduzierbarkeit während einer Messeinheit als auch bei Verlaufsmessungen aufweist.

Das Ziel dieser Arbeit war der Vergleich der nicht-invasiven Bestimmung des PBF (HZV-Äquivalent) mittels Innacor™-Verfahren mit den beiden derzeitigen Routinemethoden der invasiven HZV-Messung (Fick, Thermodilution) bei Patienten mit gesicherter PH oder V.a. PH unterschiedlicher Ätiologie in Bezug auf die Messgenauigkeit sowohl in Ruhe als auch unter Belastung. Die Übereinstimmung der HZV-Methoden wurde anhand von Korrelationsanalysen und den Verfahren nach Bland und Altman sowie Critchley und Critchley überprüft.

Im Rahmen der Rechtsherzkatheteruntersuchung erfolgte nach Bestimmung der pulmonalen Hämodynamik die Ermittlung des HZV anhand der 3 verschiedenen Methoden. Begonnen wurde mit der Thermodilutionsmethode gefolgt von der Erhebung der zur Berechnung des HZV nach Fick benötigten Parameter sowie dem Rückatmungsmanöver.

Gemäß der klinischen Klassifikation von Nizza befand sich der größte Anteil der PH-Patienten unserer Studie in Gruppe 1 (n = 20) (Gruppe 2: n = 5, Gruppe 3: n = 8, Gruppe 4: n = 4). Bei 11 Patienten konnten eine PH ausgeschlossen werden. Insgesamt wurden 83 Messungen bei 48 Patienten durchgeführt. Alle 48 Patienten erhielten eine Ruhemessung. Zusätzlich wurde bei 12 Patienten eine Messung nach Vasoreagibilitätstestung mit Iloprost und bei 23 Patienten eine Belastungsmessung realisiert.

Die HZV-Werte aller drei Messmethoden (TD, Fick, RB) zeigten einen starken signifikanten Zusammenhang mit Korrelationskoeffizienten (r) von  $\geq 0,75$  bei  $p < 0,001$ . Fick und RB wiesen durchschnittlich niedrigere Abweichungen auf als TD und RB ( $0,47 \pm 1,38$  l/min vs.  $0,9$  l/min  $\pm 1,29$  l/min). Der Vergleich der beiden Standardmethoden Fick und TD ergab höhere Differenzen ( $1,48$  l/min  $\pm 1,44$  l/min). Die mit dem Innacor™-System bestimmten HZV-Werte zeigten eine gute Übereinstimmung mit den invasiv ermittelten Werten. Dabei entsprach die Güte der Übereinstimmung annähernd der der beiden invasiven Methoden (TD – RB: Mittlere Abweichung  $0,9$  l/min, Grenzen der Übereinstimmung  $-1,63$  l/min bis  $3,42$  l/min; Fick – RB:  $-0,47$  l/min,  $-3,17$  l/min bis  $2,23$  l/min; TD – Fick:  $1,48$  l/min,  $-1,34$  l/min bis  $4,3$  l/min). Die in Ruhe gemessenen Abweichungen der Rückatmungsmethode von den beiden Referenzmethoden erwiesen sich unter Belastungsbedingungen als annähernd konstant (TD – RB:  $0,73$  (Ruhe) vs.  $0,99$  (Belastung) l/min; Fick – RB:  $-0,71$  vs.  $-0,46$  l/min).

Die Resultate dieser Studie zeigen, dass ausreichend akkurate nicht-invasive Bestimmungen des HZV mittels Innacor™ bei Patienten mit unterschiedlichen PH-Formen sowohl in Ruhe als auch unter Belastung möglich sind und Änderungen des HZV zuverlässig detektiert werden. Wenngleich die Streuung der Einzelwerte teilweise erheblich war, entsprach die Güte der Übereinstimmung in unserer Studie der der beiden invasiven Methoden untereinander. Die klinische und prognostische Relevanz der beschriebenen Abweichungen von den Referenzmethoden gilt es insbesondere im Hinblick auf die bei PH-Patienten angestrebten Verlaufsmessungen in weiteren Studien zu überprüfen.

## 7 Anhang

### 7.1 Abkürzungsverzeichnis

ALK-1	Activin-receptor-like kinase 1 Gen
ANOVA	Analysis of variance
ASD	Atriumseptumdefekt
avDO <sub>2</sub>	Arteriovenöse Sauerstoffdifferenz
BMI	Body Mass Index
BMP2	Bone Morphogenic Protein Rezeptor Typ II
BNP	Brain Natriuretic Peptide
C <sub>a</sub> O <sub>2</sub>	Arterieller Sauerstoffgehalt
CAV1	Caveolin-1
C <sub>cap</sub> O <sub>2</sub>	Pulmonalkapillärer Sauerstoffgehalt
CHD	Angeborene Herzfehler (Congenital heart disease)
CI	Cardiac Index (Herzindex HI)
cMRT	Kardiale Kernspintomographie
CO <sub>2</sub>	Kohlenstoffdioxid
CT	Computertomographie
CTD	Bindegewebserkrankung (Connective tissue disease)
CTEPH	Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie
CV	Variationskoeffizient
C <sub>v</sub> O <sub>2</sub>	Venöser Sauerstoffgehalt
DLCO	Diffusionskapazität

---

EKG	Elektrokardiogramm
ENG	Endoglin
ERS	European Respiratory Society
ESC	European Society of Cardiology
FEV <sub>1</sub>	Einsekundenkapazität
Fick <sub>VO<sub>2</sub>RB</sub>	HZV nach Fick mit Sauerstoffaufnahme während Rückatmungsmanöver
Fick <sub>VO<sub>2</sub>gemittelt</sub>	HZV nach Fick mit gemittelter Sauerstoffaufnahme
Fick <sub>indirekt</sub>	HZV nach Fick mit errechneter Sauerstoffaufnahme
FVC	Funktionelle Vitalkapazität
GOLD	Global Initiative für Chronic Obstructive Lung Disease
Hb	Hämoglobinkonzentration
HF	Herzfrequenz
HHT	Hämorrhagische Teleangiektasie
HI	Herzindex
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HRCT	High Resolution Computertomographie
HZV	Herzzeitvolumen
HZV <sub>F</sub>	Herzzeitvolumen nach Fick
HZV <sub>RB</sub>	Herzzeitvolumen mittels Rückatmungsmethode
HZV <sub>TD</sub>	Herzzeitvolumen mittels Thermodilution
IPAH	Idiopathische pulmonalerterielle Hypertonie



---

LoA	Limits of Agreement (Übereinstimmungsgrenzen)
Max	Maximaler Wert
Min	Minimaler Wert
mPAP	Mittlerer pulmonalarterieller Druck
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
N <sub>2</sub> O	Distickstoffmonoxid (Lachgas)
NaCl	Natriumchlorid (Kochsalz)
Non-PAH-PH	Pulmonale Hypertonie Gruppe 2 bis 5
NT-proBNP	N-terminales Propeptid Brain Natriuretic Peptid
O <sub>2</sub>	Sauerstoff
PAH	Pulmonalarterielle Hypertonie
PAK	Pulmonalarterienkatheter
P <sub>a</sub> O <sub>2</sub>	Arterieller Sauerstoffpartialdruck
PAP syst/diast	Systolischer/Diastolischer pulmonalarterieller Druck
PAWP	Pulmonalarterieller Verschlussdruck
PBF	Pulmonaler Blutfluss
PBF <sub>eff</sub>	Effektiver pulmonaler Blutfluss
PCH	Pulmonale kapilläre Hämangiomatose
PE	Percentage Error, Prozentualer Fehler
Peak VO <sub>2</sub>	Maximale Sauerstoffaufnahme
PH	Pulmonale Hypertonie
PV	Pulmonalvenen
P <sub>v</sub> O <sub>2</sub>	Venöser Sauerstoffpartialdruck

---

PVOD	Pulmonale venookklusive Erkrankung
PVR	Pulmonaler Gefäßwiderstand
$Q_{\text{shunt}}$	Shuntfluss
RAP	Rechtsatrialer Druck
RB	Rückatmungsmethode
RHK	Rechtsherzkatheter
RR diast/syst	Diastolischer/Systolischer Blutdruck
RR	Blutdruck
$S_aO_2$	Arterielle Sauerstoffsättigung
$S_{\text{cap}}O_2$	Pulmonalkapilläre Sauerstoffsättigung
SD	Standardabweichung
$SF_6$	Schwefelhexafluorid
$S_pO_2$	Periphere Sauerstoffsättigung
$S_vO_2$	Gemischt-venöse Sauerstoffsättigung
TAPSE	Tricuspid annular plane systolic excursion
TD	Thermodilutionsmethode
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TLC	Totale Lungenkapazität
TTE	Transthorakale Echokardiographie
V/Q - Scan	Ventilations-Perfusion-Szintigraphie
$VO_2$	Sauerstoffaufnahme
$VO_2$ errechnet	Geschätzte Sauerstoffaufnahme
$VO_2$ gemittelt	Mittlere Sauerstoffaufnahme
$VO_2$ RB	Sauerstoffaufnahme während Rückatmungsmanöver
WHO	World Health Organization
WU	Wood Units

## 7.2 Formelverzeichnis

### (1) Herzzeitvolumen nach Fick

$$\text{HZV (l/min)} = \frac{\text{VO}_2 \text{ (ml/min)}}{\text{avDO}_2 \text{ (ml/100ml)}} \times 10$$

Herzzeitvolumen (HZV), Sauerstoffaufnahme ( $\text{VO}_2$ ), arteriovenöse Sauerstoffdifferenz ( $\text{avDO}_2$ )

### (2) bis (4) Arteriovenöse Sauerstoffdifferenz

$$\text{avDO}_2 = \text{CaO}_2 - \text{CvO}_2 \quad (2)$$

$$\text{CaO}_2 \text{ (ml/100 ml)} = \text{SaO}_2 \text{ (\%)} \times \text{Hb (g/dl)} \times 1,34 \text{ (ml/g)} + 0,0031 \times \text{PaO}_2 \quad (3)$$

$$\text{CvO}_2 \text{ (ml/100ml)} = \text{SvO}_2 \text{ (\%)} \times \text{Hb (g/dl)} \times 1,34 \text{ (ml/g)} + 0,0031 \times \text{PvO}_2 \quad (4)$$

arteriovenöse Sauerstoffdifferenz ( $\text{avDO}_2$ ), arterieller/venöser  $\text{O}_2$ -Gehalt ( $\text{CaO}_2/\text{CvO}_2$ ), arterielle/venöse Sauerstoffsättigung ( $\text{SaO}_2/\text{SvO}_2$ ), arterieller/venöser Sauerstoffpartialdruck ( $\text{PaO}_2/\text{PvO}_2$ ), Hämoglobinkonzentration (Hb)

### (5) und (6) Errechnete Sauerstoffaufnahme

Männer:

$$\text{VO}_2 \text{ (ml/min/m}^2\text{)} = 138,1 - (11,49 \times \log_e(\text{Alter})) + (0,378 \times \text{HF}) \quad (5)$$

Frauen:

$$\text{VO}_2 \text{ (ml/min/m}^2\text{)} = 138,1 - (17,04 \times \log_e(\text{Alter})) + (0,378 \times \text{HF}) \quad (6)$$

Sauerstoffaufnahme ( $\text{VO}_2$ ), Herzfrequenz (HF)

**(7) Berechnung HZV nach Indikatorverdünnungsmethode**

$$\text{HZV (l/min)} = \frac{\text{TB} - \text{TI}}{\text{AUC}} \times \text{VI} \times \text{K}$$

Herzzeitvolumen (HZV), Temperatur Blut (TB), Temperatur Injektat (TI),  
Area under the curve (AUC), Injektatvolumen (VI), Berechnungskonstante (K)

**(8) Definition Herzzeitvolumen**

$$\text{HZV (l/min)} = \text{PBF}_{\text{eff}} + \text{Q}_{\text{shunt}}$$

Herzzeitvolumen (HZV), effektiver pulmonale Blutfluss ( $\text{PBF}_{\text{eff}}$ ),  
Shuntfluss in der Lunge ( $\text{Q}_{\text{shunt}}$ )

**(9) Berechnung Shuntvolumen**

$$\text{Q}_{\text{shunt}} \text{ (l/min)} = 1 / \left[ \frac{\text{CaO}_2 - \text{CcO}_2}{\text{VO}_2} + \frac{1}{\text{PBF}_{\text{eff}}} \right] - \text{PBF}_{\text{eff}}$$

Shuntfluss in der Lunge ( $\text{Q}_{\text{shunt}}$ ), arterieller/pulmonalkapillärer Sauerstoffgehalt ( $\text{CaO}_2/\text{CcO}_2$ ),  
Sauerstoffaufnahme ( $\text{VO}_2$ ), effektiver pulmonaler Blutfluss ( $\text{PBF}_{\text{eff}}$ )

**(10) Präzision**

$$\text{Precision}_b \approx \text{Precision}_a \leq \pm 20 \%$$

Messgenauigkeit Testmethode ( $\text{Precision}_b$ ), Messgenauigkeit Referenzmethode ( $\text{Precision}_a$ )

**(11) Prozentualer Fehler**

$$PE_{a-b} = \frac{LoA}{\left(\frac{HZV_a + HZV_b}{2}\right)} \leq \pm 30 \%$$

Prozentualer Fehler Referenz- (a) und Testmethode (b) ( $PE_{a-b}$ ), Übereinstimmungsgrenzen bzw. Limits of Agreement (LoA), Herzzeitvolumen Referenzmethode ( $HZV_a$ ), Herzzeitvolumen Testmethode ( $HZV_b$ )

**(12) Präzision, indirekte Berechnung**

$$Precision_b = \sqrt{[(PE_{a-b})^2 - (Precision_a)^2]}$$

Prozentualer Fehler Referenz-(a) und Testmethode (b) ( $PE_{a-b}$ );  
Messgenauigkeit Testmethode ( $Precision_b$ ), Messgenauigkeit Referenzmethode ( $Precision_a$ )

## 8 Literaturverzeichnis

- ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories statement: guidelines for the six-minute walk test (2002). In: *Am J Respir Crit Care Med* 166 (1), S. 111–117.
- Agostoni, P.; Cattadori, G. (2009): Noninvasive cardiac output measurement: A new tool in heart failure. In: *Cardiology* 114 (4), S. 244–246.
- Agostoni, P.; Cattadori, G.; Apostolo, A.; Contini, M.; Palermo, P.; Marenzi, G.; Wasserman, K. (2005): Noninvasive Measurement of Cardiac Output During Exercise by Inert Gas Rebreathing Technique: A New Tool for Heart Failure Evaluation. In: *Journal of the American College of Cardiology* 46 (9), S. 1779–1781.
- Appel, P. L.; Kram, H. B.; Mackabee, J.; Fleming, A. W.; Shoemaker, W. C. (1986): Comparison of measurements of cardiac output by bioimpedance and thermodilution in severely ill surgical patients. In: *Crit Care Med* 14 (11), S. 933–935.
- Badesch, D. B. (2010): Pulmonary Arterial Hypertension Baseline Characteristics From the REVEAL Registry. In: *CHEST* 137 (2), S. 376.
- Badesch, D. B.; Champion, H. C.; Sanchez, M. A. G.; Hoeper, M. M.; Loyd, J. E.; Manes, A. et al. (2009): Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. In: *J Am Coll Cardiol* 54 (1 Suppl), S. S55-66.
- Baylor, P. (2006): Lack of Agreement Between Thermodilution and Fick Methods in the Measurement of Cardiac Output. In: *Journal of Intensive Care Medicine* 21 (2), S. 93–98.
- Benza, R. L.; Miller, D. P.; Gomberg-Maitland, M.; Frantz, R. P.; Foreman, A. J.; Coffey, C. S. et al. (2010): Predicting Survival in Pulmonary Arterial Hypertension: Insights From the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). In: *Circulation* 122 (2), S. 164–172.
- Benza, R. L.; Gomberg-Maitland, M.; Miller, D. P.; Frost, A.; Frantz, R. P.; Foreman, A. J. et al. (2012): The REVEAL Registry risk score calculator in patients newly diagnosed with pulmonary arterial hypertension. In: *Chest* 141 (2), S. 354–362.
- Bergstra, A.; van Dijk, R B; Hillege, H. L.; Lie, K. I.; Mook, G. A. (1995): Assumed oxygen consumption based on calculation from dye dilution cardiac output: an improved formula. In: *Eur Heart J* 16 (5), S. 698–703.
- Bland, J. M.; Altman, D. G. (1986): Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. In: *Lancet* 1 (8476), S. 307–310.
- Blumberg, F. C.; Arzt, M.; Lange, T.; Schroll, S.; Pfeifer, M.; Wensel, R. (2013): Impact of right ventricular reserve on exercise capacity and survival in patients with pulmonary hypertension. In: *Eur J Heart Fail* 15 (7), S. 771–775.
- Blumberg, F. C.; Riegger, G. A J; Pfeifer, M. (2002): Hemodynamic effects of aerosolized iloprost in pulmonary hypertension at rest and during exercise. In: *Chest* 121 (5), S. 1566–1571.
- Bogaard, H. J.; Abe, K.; Vonk Noordegraaf, A.; Voelkel, Norbert F. (2009): The right ventricle under pressure: cellular and molecular mechanisms of right-heart failure in pulmonary hypertension. In: *Chest* 135 (3), S. 794–804.

- Bogert, L. W. J.; van Lieshout, J. J. (2005): Non-invasive pulsatile arterial pressure and stroke volume changes from the human finger. In: *Exp Physiol* 90 (4), S. 437–446.
- Brown, L.M. (2011): Delay in Recognition of Pulmonary Arterial Hypertension Delay Recognizing Pulmonary Arterial Hypertension Factors Identified From the REVEAL Registry. In: *CHEST* 140 (1), S. 19.
- Caruso, L. J.; Layon, A. J.; Gabrielli, A. (2002): What is the best way to measure cardiac output? Who cares, anyway? In: *Chest* 122 (3), S. 771–774.
- Castelain, V.; Chemla, D.; Humbert, M.; Sitbon, O.; Simonneau, G.; Lecarpentier, Y.; Herve, P. (2002): Pulmonary artery pressure-flow relations after prostacyclin in primary pulmonary hypertension. In: *Am J Respir Crit Care Med* 165 (3), S. 338–340.
- Cecconi, M.; Rhodes, A.; Poloniecki, J.; Della Rocca, G.; Grounds, R. M. (2009): Bench-to-bedside review: the importance of the precision of the reference technique in method comparison studies—with specific reference to the measurement of cardiac output. In: *Crit Care* 13 (1), S. 201.
- Chaouat, A.; Sitbon, O.; Mercy, M.; Poncot-Mongars, R.; Provencher, S.; Guillaumot, A. et al. (2014): Prognostic value of exercise pulmonary haemodynamics in pulmonary arterial hypertension. In: *Eur Respir J* 44 (3), S. 704–713.
- Chin, K. M.; Kim, N. H. S.; Rubin, L. J. (2005): The right ventricle in pulmonary hypertension. In: *Coron Artery Dis* 16 (1), S. 13–18.
- Christensen, P.; Clemensen, P.; Andersen, P. K.; Henneberg, S. W. (2000): Thermodilution versus inert gas rebreathing for estimation of effective pulmonary blood flow. In: *Crit Care Med* 28 (1), S. 51–56.
- Cigarroa, R. G.; Lange, R. A.; Williams, R. H.; Bedotto, J. B.; Hillis, L. D. (1989): Underestimation of cardiac output by thermodilution in patients with tricuspid regurgitation. In: *Am J Med* 86 (4), S. 417–420.
- Clemensen, P.; Christensen, P.; Norsk, P.; Gronlund, J. (1994): A modified photo- and magnetoacoustic multigas analyzer applied in gas exchange measurements. In: *J Appl Physiol* (1985) 76 (6), S. 2832–2839.
- Conway, J.; Lund-Johansen, P. (1990): Thermodilution method for measuring cardiac output. In: *Eur Heart J* 11, S. 17–20.
- Corte, T. J.; Wells, A. U.; Gatzoulis, M. A.; Cramer, D.; Ward, S.; Macdonald, P. S. et al. (2010): Non-invasive assessment of pulmonary blood flow using an inert gas rebreathing device in fibrotic lung disease. In: *Thorax* 65 (4), S. 341–345.
- Critchley, L. A.; Critchley, J. A. (1999): A meta-analysis of studies using bias and precision statistics to compare cardiac output measurement techniques. In: *J Clin Monit Comput* 15 (2), S. 85–91.
- D'Alonzo, G. E.; Barst, R. J.; Ayres, S. M.; Bergofsky, E. H.; Brundage, B. H.; Detre, K. M. et al. (1991): Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. In: *Ann Intern Med* 115 (5), S. 343–349.
- Dale J.; Jespersen L. (1987): Determination of cardiac output with a modified Fick method using estimated instead of measured oxygen consumption. In: *Scand J Clin Lab Invest.* 47(8), S. 759-63.

- Damato, A. N.; Galante, J. G.; Smith, W. M. (1966): Hemodynamic response to treadmill exercise in normal subjects. In: *J Appl Physiol* 21 (3), S. 959–966.
- Damgaard, M.; Norsk, P. (2005): Effects of ventilation on cardiac output determined by inert gas rebreathing. In: *Clin Physiol Funct Imaging* 25 (3), S. 142–147.
- Dehmer, G. J.; Firth, B. G.; Hillis, L. D. (1982): Oxygen consumption in adult patients during cardiac catheterization. In: *Clin Cardiol* 5 (8), S. 436–440.
- Delcroix, M.; Vonk Noordegraaf, A.; Fadel, E.; Lang, I.; Simonneau, G.; Naeije, R. (2013): Vascular and right ventricular remodelling in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. In: *Eur. Respir. J.* 41 (1), S. 224–232.
- Desole, S.; Dolp, K.; Kähler, C. M. (2012): VO<sub>2</sub> Berechnungen im Visier: ist die angenommene Sauerstoffaufnahme akzeptabel? In: *Pneumologie* 66 (04).
- Desole, S.; Mayer, E.; Cima, K.; Müller, S.; Kähler, C. (2011): Zuverlässiges, nicht invasives Monitoring der Hämodynamik bei PAH – Ist ein Märchen wahr geworden? In: *Pneumologie* 65 (S 02), S. S129.
- Dhingra, V. K.; Fenwick, J. C.; Walley, K. R.; Chittock, D. R.; Ronco, J. J. (2002): Lack of agreement between thermodilution and fick cardiac output in critically ill patients. In: *Chest* 122 (3), S. 990–997.
- Dong, L.; Wang, J.; Jiang, C. (2005): Validation of the use of foreign gas rebreathing method for non-invasive determination of cardiac output in heart disease patients. In: *J. Zhejiang Univ. - Sci. B* 6 (12), S. 1157–1162.
- Elkayam, U.; Berkley, R.; Azen, S.; Weber, L.; Geva, B.; Henry, W. L. (1983): Cardiac output by thermodilution technique. Effect of injectate's volume and temperature on accuracy and reproducibility in the critically ill patient. In: *Chest* 84 (4), S. 418–422.
- Epstein, S. E.; Beiser, G. D.; Stampfer, M.; Robinson, B. F.; Braunwald, E. (1967): Characterization of the circulatory response to maximal upright exercise in normal subjects and patients with heart disease. In: *Circulation* 35 (6), S. 1049–1062.
- Espersen, K.; Jensen, E. W.; Rosenborg, D.; Thomsen, J. K.; Eliassen, K.; Olsen, N. V.; Kanstrup, I. L. (1995): Comparison of cardiac output measurement techniques: thermodilution, Doppler, CO<sub>2</sub>-rebreathing and the direct Fick method. In: *Acta Anaesthesiol Scand* 39 (2), S. 245–251.
- Fakler, U.; Pauli, C.; Hennig, M.; Sebening, W.; Hess, J. (2005): Assumed oxygen consumption frequently results in large errors in the determination of cardiac output. In: *J Thorac Cardiovasc Surg* 130 (2), S. 272–276.
- Farina, S.; Teruzzi, G.; Cattadori, G.; Ferrari, C.; Martini, S. de; Bussotti, M. et al. (2014): Noninvasive cardiac output measurement by inert gas rebreathing in suspected pulmonary hypertension. In: *Am J Cardiol* 113 (3), S. 546–551.
- Fisher, M. R.; Forfia, P. R.; Chamera, E.; Houston-Harris, T.; Champion, H. C.; Girgis, R. E. et al. (2009): Accuracy of Doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension. In: *Am J Respir Crit Care Med* 179 (7), S. 615–621.
- Fontana, P.; Boutellier, U.; Toigo, M. (2009): Reliability of measurements with Innocor during exercise. In: *Int J Sports Med* 30 (10), S. 747–753. DOI: 10.1055/s-0029-1225340.



- Franko, E. R.; Van De Water, J. M.; Xiang Wang (1991): Ideal Measurement of Cardiac Output: Is Impedance Cardiography the Answer? In: *Vascular and Endovascular Surgery* 25 (7), S. 550–558.
- Gabrielsen, A.; Videbaek, R.; Schou, M.; Damgaard, M.; Kastrup, J.; Norsk, P. (2002): Non-invasive measurement of cardiac output in heart failure patients using a new foreign gas rebreathing technique. In: *Clin Sci (Lond)* 102 (2), S. 247–252.
- Galie, N.; Hoeper, M. M.; Humbert, M.; Torbicki, A.; Vachiery, J-L; Barbera, J. A. et al. (2009a): Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. In: *Eur Respir J* 34 (6), S. 1219–1263.
- Galie, N.; Hoeper, M. M.; Humbert, M.; Torbicki, A.; Vachiery, J-L; Barbera, J. A. et al. (2009b): Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). In: *Eur Heart J* 30 (20), S. 2493–2537.
- Gama de Abreu, M.; Winkler, T.; Pahlitzsch, T.; Weismann, D.; Albrecht, D. M. (2003): Performance of the partial CO<sub>2</sub> rebreathing technique under different hemodynamic and ventilation/perfusion matching conditions. In: *Crit Care Med* 31 (2), S. 543–551.
- Ganz, W.; Donoso, R.; Marcus, H. S.; Forrester, J. S.; Swan, H. J. (1971): A new technique for measurement of cardiac output by thermodilution in man. In: *Am J Cardiol* 27 (4), S. 392–396.
- Ghofrani, H. A.; Wilkins, M. W.; Rich, S. (2008): Uncertainties in the diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. In: *Circulation* 118 (11), S. 1195–1201.
- Gonzalez, J.; Delafosse, C.; Fartoukh, M.; Capderou, A.; Straus, C.; Zelter, M. et al. (2003): Comparison of bedside measurement of cardiac output with the thermodilution method and the Fick method in mechanically ventilated patients. In: *Crit Care* 7 (2), S. 171–178.
- Grouven, U.; Bender, R.; Ziegler, A.; Lange, S. (2007): Vergleich von Messmethoden. In: *Dtsch. Med. Wochenschr.* 132 Suppl 1, S. e69-73.
- Handoko, M. L.; de Man, F S; Allaart, C. P.; Paulus, W. J.; Westerhof, N.; Vonk-Noordegraaf, A. (2010): Perspectives on novel therapeutic strategies for right heart failure in pulmonary arterial hypertension: lessons from the left heart. In: *Eur Respir Rev* 19 (115), S. 72–82.
- Hillis, L. D.; Firth, B. G.; Winniford, M. D. (1985): Analysis of factors affecting the variability of Fick versus indicator dilution measurements of cardiac output. In: *Am J Cardiol* 56 (12), S. 764–768.
- Hoeper, M.; Ghofrani, H.; Gorenflo, M.; Grünig, E.; Schranz, D.; Rosenkranz, S. (2010a): Diagnostik und Therapie der pulmonalen Hypertonie: Europäische Leitlinien 2009. In: *Pneumologie* 64 (07), S. 401–414.
- Hoeper, M. M.; Ghofrani, H. A.; Gorenflo, M.; Grünig, E.; Schranz, D.; Rosenkranz, S. (2010b): Diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: European guidelines 2009. In: *Pneumologie* 64 (7), S. 401–414.

- Hoeper, M. M.; Maier, R.; Tongers, J.; Niedermeyer, J.; Hohlfeld, J. M.; Hamm, M.; Fabel, H. (1999): Determination of cardiac output by the Fick method, thermodilution, and acetylene rebreathing in pulmonary hypertension. In: *Am J Respir Crit Care Med* 160 (2), S. 535–541.
- Hoeper, M. M.; Bogaard, H. J.; Condliffe, R.; Frantz, R.; Khanna, D.; Kurzyna, M. et al. (2013): Definitions and Diagnosis of Pulmonary Hypertension. In: *Journal of the American College of Cardiology* 62 (25), S. D42.
- Hoeper, M. M.; Lee, S. H.; Voswinckel, R.; Palazzini, M.; Jais, X.; Marinelli, A. et al. (2006): Complications of right heart catheterization procedures in patients with pulmonary hypertension in experienced centers. In: *J Am Coll Cardiol* 48 (12), S. 2546–2552.
- Humbert, M.; Sitbon, O.; Yaici, A.; Montani, D.; O'Callaghan, D. S.; Jais, X. et al. (2010): Survival in incident and prevalent cohorts of patients with pulmonary arterial hypertension. In: *European Respiratory Journal* 36 (3), S. 549–555.
- Humbert, M.; Sitbon, O.; Chaouat, A.; Bertocchi, M.; Habib, G.; Gressin, V. et al. (2006): Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. In: *Am J Respir Crit Care Med* 173 (9), S. 1023–1030.
- Innovision A/S (2005): Innocor™ Gebrauchsanweisung Deutsch, Ausgabe B, Rev. 8, Odense S – Dänemark
- Jarvis, S. S.; Levine, B. D.; Prisk, G. K.; Shykoff, B. E.; Elliott, A. R.; Rosow, E. et al. (2007): Simultaneous determination of the accuracy and precision of closed-circuit cardiac output rebreathing techniques. In: *J. Appl. Physiol.* 103 (3), S. 867–874.
- Kendrick, A. H.; West, J.; Papouchado, M.; Rozkovec, A. (1988): Direct Fick cardiac output: are assumed values of oxygen consumption acceptable? In: *Eur Heart J* 9 (3), S. 337–342.
- Konishi, T.; Nakamura, Y.; Morii, I.; Himura, Y.; Kumada, T.; Kawai, C. (1992): Comparison of thermodilution and Fick methods for measurement of cardiac output in tricuspid regurgitation. In: *Am J Cardiol* 70 (4), S. 538–539.
- Kroegel, C. (2014): Berechnung des arteriovenösen Shuntvolumens. In: Kroegel, C.; Costabel, U.: *Klinische Pneumologie. Das Referenzwerk für Klinik und Praxis*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG, S. 89 – 90.
- Krogh A, Lindhard J (1912): Measurement of the blood flow through the lungs of man. In: *Scand Arch Physiol* (27), S. 100–125.
- LaFarge, C. G.; Miettinen, O. S. (1970): The estimation of oxygen consumption. In: *Cardiovasc Res* 4 (1), S. 23–30.
- Lang, C. C.; Karlin, P.; Haythe, J.; Tsao, L.; Mancini, D. M. (2007): Ease of noninvasive measurement of cardiac output coupled with peak VO<sub>2</sub> determination at rest and during exercise in patients with heart failure. In: *Am J Cardiol* 99 (3), S. 404–405. DOI:
- Lapp, H. (2005): Häodynamik. In: Harald Lapp (Hg.) et al.: *Das Herzkatheterbuch*. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag KG, S.92.
- Laskey, W. K.; Ferrari, V. A.; Palevsky, H. I.; Kussmaul, W. G. (1993): Pulmonary artery hemodynamics in primary pulmonary hypertension. In: *J Am Coll Cardiol* 21 (2), S. 406–412.

- Lee, W.-T N.; Brown, A.; Peacock, A. J.; Johnson, M. K. (2011): Use of non-invasive haemodynamic measurements to detect treatment response in precapillary pulmonary hypertension. In: *Thorax* 66 (9), S. 810–814.
- Lefrant, J. Y.; Bruelle, P.; Ripart, J.; Ibanez, F.; Aya, G.; Peray, P. et al. (1995): Cardiac output measurement in critically ill patients: comparison of continuous and conventional thermodilution techniques. In: *Can J Anaesth* 42 (11), S. 972–976.
- Macchia, A.; Marchioli, R.; Marfisi, R. M. ; Scarano, M.; Levantesi, G.; Tavazzi, L.; Tognoni, G. (2007): A meta-analysis of trials of pulmonary hypertension: a clinical condition looking for drugs and research methodology. In: *Am Heart J* 153 (6), S. 1037–1047.
- McLaughlin, V. V.; Gaine, S. P.; Howard, L. S.; Leuchte, H. H.; Mathier, M.A.; Mehta, S. et al. (2013): Treatment goals of pulmonary hypertension. In: *J. Am. Coll. Cardiol.* 62 (25 Suppl), S. D73-81.
- McLaughlin, V. V.; Shillington, A.; Rich, S. (2002): Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. In: *Circulation* 106 (12), S. 1477–1482.
- Mclure L (2007): Non-invasive assessment of pulmonary blood flow using an inert gas rebreathing device in patients with pulmonary hypertension. In: *Thorax* (62), S. S111. (abstract S33).
- Miyamoto, S.; Nagaya, N.; Satoh, T.; Kyotani, S.; Sakamaki, F.; Fujita, M. et al. (2000): Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing. In: *Am J Respir Crit Care Med* 161 (2 Pt 1), S. 487–492.
- Naeije, R.; Vanderpool, R.; Dhakal, B. P.; Saggar, R.; Saggar, R.; Vachiery, J.-L.; Lewis, G. D. (2013): Exercise-induced pulmonary hypertension: physiological basis and methodological concerns. In: *American journal of respiratory and critical care medicine* 187 (6), S. 576–583.
- Narang, N.; Gore, M. O.; Snell, P. G.; Ayers, C. R.; Lorenzo, S.; Carrick-Ranson, G. et al. (2012): Accuracy of estimating resting oxygen uptake and implications for hemodynamic assessment. In: *Am J Cardiol* 109 (4), S. 594–598.
- Narang, N.; Thibodeau, J.T.; Levine, B. D.; Gore, M. O.; Ayers, C. R.; Lange, R.A. et al. (2014): Inaccuracy of estimated resting oxygen uptake in the clinical setting. In: *Circulation* 129 (2), S. 203–210.
- Nickel, N.; Golpon, H.; Greer, M.; Knudsen, L.; Olsson, K.; Westerkamp, V. et al. (2012): The prognostic impact of follow-up assessments in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. In: *Eur Respir J* 39 (3), S. 589–596.
- Oczenski, W. (2008): Intrapulmonaler Rechts-Links-Shunt. In: Oczenski, W. (Hg.): *Atmen – Atemhilfen*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, Kapitel 2.16 .
- Ostergaard, M.; Nilsson, L. B.; Nilsson, J. C.; Rasmussen, J. P.; Berthelsen, P. G. (2005): Precision of bolus thermodilution cardiac output measurements in patients with atrial fibrillation. In: *Acta Anaesthesiol Scand* 49 (3), S. 366–372.
- Peacock, A. J.; Naeije, Robert; Rubin, Lewis J. (2011): *Pulmonary circulation. Diseases and their treatment*. 3rd ed. London: Hodder Arnold.
- Petrini, M. F.; Peterson, B. T.; Hyde, R. W. (1978): Lung tissue volume and blood flow by rebreathing theory. In: *J Appl Physiol* 44 (5), S. 795–802.

- Petter, H.; Erik, A.; Björn, E.; Göran, R. (2011): Measurement of cardiac output with non-invasive Aesculon® impedance versus thermodilution. In: *Clinical Physiology and Functional Imaging* 31 (1), S. 39–47.
- Peyton, P. J.; Bailey, M.; Thompson, B. R. (2009): Reproducibility of cardiac output measurement by the nitrous oxide rebreathing technique. In: *J Clin Monit Comput* 23 (4), S. 233–236.
- Peyton, P. J.; Thompson, B. (2004): Agreement of an inert gas rebreathing device with thermodilution and the direct oxygen Fick method in measurement of pulmonary blood flow. In: *J Clin Monit Comput* 18 (5-6), S. 373–378.
- Pienn, M.; Kovacs, G.; Tscherner, M.; Avian, A.; Johnson, T. R.; Kullnig, P. et al. (2014): Non-invasive determination of pulmonary hypertension with dynamic contrast-enhanced computed tomography: a pilot study. In: *Eur Radiol* 24 (3), S. 668–676.
- Renner, L. E.; Morton, M. J.; Sakuma, G. Y. (1993): Indicator amount, temperature, and intrinsic cardiac output affect thermodilution cardiac output accuracy and reproducibility. In: *Crit Care Med* 21 (4), S. 586–597.
- Reutershan, J.; Kapp, T.; Unertl, K.; Fretschner, R. (2003): Noninvasive determination of cardiac output in ventilated patients. Clinical evaluation of a simplified quick method. In: *Anaesthesist* 52 (9), S. 778–786.
- Rich, J. D.; Archer, S. L.; Rich, S. (2012): Noninvasive cardiac output measurements in patients with pulmonary hypertension. In: *European Respiratory Journal*.
- Rich, S. (1987): Primary Pulmonary Hypertension: A National Prospective Study. In: *Ann Intern Med* 107 (2), S. 216.
- Rich, Stuart (2007): The value of approved therapies for pulmonary arterial hypertension. In: *Am Heart J* 153 (6), S. 889–890.
- Rosenkranz, S. (2011): Pulmonale Hypertonie. In: Erland Erdmann (Hg.): *Klinische Kardiologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, S. 309–334.
- Rosenkranz, S.; Behr, J.; Ewert, R.; Ghofrani, H.; Grünig, E.; Halank, M. et al. (2011): Rechtsherzkatheter-Untersuchung bei pulmonaler Hypertonie. In: *Dtsch med Wochenschr* 136 (50), S. 2601–2625.
- Saggar, R.; Sitbon, O. (2012): Hemodynamics in pulmonary arterial hypertension: current and future perspectives. In: *Am J Cardiol* 110 (6 Suppl), S. 9S-15S.
- Saggar, R.; Khanna, D.; Furst, D.E.; Shapiro, S.; Maranian, P.; Belperio, J. A. et al. (2010): Exercise-induced pulmonary hypertension associated with systemic sclerosis: four distinct entities. In: *Arthritis Rheum* 62 (12), S. 3741–3750.
- Sandoval, J.; Bauerle, O.; Palomar, A.; Gomez, A.; Martinez-Guerra, M. L.; Beltran, M.; Guerrero, M. L. (1994): Survival in primary pulmonary hypertension. Validation of a prognostic equation. In: *Circulation* 89 (4), S. 1733–1744.
- Saur, J.; Fluechter, S.; Trinkmann, F.; Papavassiliu, T.; Schoenberg, S.; Weissmann, J. et al. (2009): Noninvasive Determination of Cardiac Output by the Inert-Gas-Rebreathing Method – Comparison with Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging. In: *Cardiology* 114 (4), S. 247–254.

- Saur, J.; Kraus, F.; Brade, J.; Haghi, D.; Behnes, M.; Hoffmann, U. et al. (2013): Influence of bag volume on reproducibility of inert gas rebreathing pulmonary blood flow measurements in patients with pulmonary diseases. In: *Lung* 191 (5), S. 467–473.
- Saur, J.; Trinkmann, F.; Doesch, C.; Scherhag, A.; Brade, J.; Schoenberg, S. O. et al. (2010): The impact of pulmonary disease on noninvasive measurement of cardiac output by the inert gas rebreathing method. In: *Lung* 188 (5), S. 433–440.
- Schwaiblmair, M.; Faul, C.; Scheidt, W. von; Berghaus, T. M. (2012): Differences of cardiac output measurements by open-circuit acetylene uptake in pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a cohort study. In: *Respir Res* 13 (1), S. 18.
- Siebenmann, C.; Rasmussen, P.; Sorensen, H.; Zaar, M.; Hvidtfeldt, M.; Pichon, A. et al. (2014): Cardiac output during exercise: A comparison of four methods. In: *Scand J Med Sci Sports*, 25: e20–e27.
- Simmons, R.; Shephard, R. J. (1971): Measurements of cardiac output in maximum exercise. Application of an acetylene rebreathing method to arm and leg exercise. In: *Int Z Angew Physiol* 29 (2), S. 159–172.
- Simonneau, G.; Gatzoulis, M. A.; Adatia, I.; Celermajer, D.; Denton, C.; Ghofrani, A. et al. (2013): Updated Clinical Classification of Pulmonary Hypertension. In: *Journal of the American College of Cardiology* 62 (25), S. D34.
- Simonneau, G.; Robbins, I. M.; Beghetti, M.; Channick, R.N.; Delcroix, M.; Denton, C. P. et al. (2009): Updated clinical classification of pulmonary hypertension. In: *J Am Coll Cardiol* 54 (1 Suppl), S. S43-54.
- Sitbon, O.; Humbert, M.; Nunes, H.; Parent, F.; Garcia, G.; Herve, P. et al. (2002): Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. In: *J Am Coll Cardiol* 40 (4), S. 780–788.
- Sobanski, P.; Sinkiewicz, W.; Kubica, J.; Blazejewski, J.; Bujak, R. (2008): The reliability of noninvasive cardiac output measurement using the inert gas rebreathing method in patients with advanced heart failure. In: *Cardiol J* 15 (1), S. 63–70.
- Squara, P.; Cecconi, M.; Rhodes, A.; Singer, M.; Chiche, J.-D. I. (2009): Tracking changes in cardiac output: methodological considerations for the validation of monitoring devices. In: *Intensive Care Med* 35 (10), S. 1801–1808.
- Stahlberg, M.; Damgaard, M.; Norsk, P.; Gabrielsen, A.; Sahlen, A.; Linde, C.; Braunschweig, F. (2009): Cardiac output response to changes of the atrioventricular delay in different body positions and during exercise in patients receiving cardiac resynchronization therapy. In: *Europace* 11 (9), S. 1160–1167.
- Stetz, C. W.; Miller, R. G.; Kelly, G. E.; Raffin, T. A. (1982): Reliability of the thermodilution method in the determination of cardiac output in clinical practice. In: *Am Rev Respir Dis* 126 (6), S. 1001–1004.
- Stevens, J. H.; Raffin, T. A.; Mihm, F. G.; Rosenthal, M. H.; Stetz, C. W. (1985): Thermodilution cardiac output measurement. Effects of the respiratory cycle on its reproducibility. In: *JAMA* 253 (15), S. 2240–2242.
- Sun, X. G.; Hansen, J. E.; Oudiz, R. J.; Wasserman, K. (2001): Exercise pathophysiology in patients with primary pulmonary hypertension. In: *Circulation* 104 (4), S. 429–435.

- Thenappan, T.; Shah, S. J.; Rich, S.; Tian, L.; Archer, S. L.; Gomberg-Maitland, M. (2010): Survival in pulmonary arterial hypertension: a reappraisal of the NIH risk stratification equation. In: *Eur Respir J* 35 (5), S. 1079–1087.
- Thrush, D.; Downs, J. B.; Smith, R. A. (1995): Continuous thermodilution cardiac output: agreement with Fick and bolus thermodilution methods. In: *J Cardiothorac Vasc Anesth* 9 (4), S. 399–404.
- Tolle, J. J.; Waxman, A.B.; Van Horn, T. L.; Pappagianopoulos, P. P.; Systrom, D.M. (2008): Exercise-induced pulmonary arterial hypertension. In: *Circulation* 118 (21), S. 2183–2189.
- Trinkmann, F.; Papavassiliu, T.; Kraus, F.; Leweling, H.; Schoenberg, Stefan O.; Borggrefe, M. et al. (2009): Inert gas rebreathing: the effect of haemoglobin based pulmonary shunt flow correction on the accuracy of cardiac output measurements in clinical practice. In: *Clinical Physiology and Functional Imaging* 29 (4), S. 255–262.
- van de Veerdonk, M. C.; Kind, T.; Marcus, J. T.; Mauritz, G.-J.; Heymans, M. W.; Bogaard, H.-J. et al. (2011): Progressive right ventricular dysfunction in patients with pulmonary arterial hypertension responding to therapy. In: *J Am Coll Cardiol* 58 (24), S. 2511–2519.
- van Grondelle, A.; Ditchey, R. V.; Groves, B. M.; Wagner, W W Jr; Reeves, J. T. (1983): Thermodilution method overestimates low cardiac output in humans. In: *Am J Physiol* 245 (4), S. H690-2.
- van Wolferen, S. A.; Marcus, J. T.; Boonstra, A.; Marques, K. M. J.; Bronzwaer, J. G. F.; Spreeuwenberg, M.D. et al. (2007): Prognostic value of right ventricular mass, volume, and function in idiopathic pulmonary arterial hypertension. In: *Eur Heart J* 28 (10), S. 1250–1257.
- Vanhees, L.; Defoor, J.; Schepers, D.; Brusselle, S.; Reybrouck, T.; Fagard, R. (2000): Comparison of cardiac output measured by two automated methods of CO<sub>2</sub> rebreathing. In: *Med Sci Sports Exerc* 32 (5), S. 1028–1034.
- Vonk-Noordegraaf, A.; Haddad, F.; Chin, K. M.; Forfia, P.R.; Kawut, S. M.; Lumens, J. et al. (2013): Right heart adaptation to pulmonary arterial hypertension: physiology and pathobiology. In: *J. Am. Coll. Cardiol.* 62 (25 Suppl), S. D22-33.
- Warburton, D. E.; Haykowsky, M. J.; Quinney, H. A.; Humen, D. P.; Teo, K. K. (1999): Reliability and validity of measures of cardiac output during incremental to maximal aerobic exercise. Part I: Conventional techniques. In: *Sports Med* 27 (1), S. 23–41.
- Wensel, R.; Opitz, C. F.; Anker, S. D.; Winkler, J.; Hoffken, G.; Kleber, F. X. et al. (2002): Assessment of survival in patients with primary pulmonary hypertension: importance of cardiopulmonary exercise testing. In: *Circulation* 106 (3), S. 319–324.
- Zafir, N.; Zingerman, B.; Solodky, A.; Ben-Dayana, D.; Sagie, A.; Sulkes, J. et al. (2007): Use of noninvasive tools in primary pulmonary hypertension to assess the correlation of right ventricular function with functional capacity and to predict outcome. In: *Int J Cardiovasc Imaging* 23 (2), S. 209–215.
- Zhai, Z.; Murphy, K.; Tighe, H.; Wang, C.; Wilkins, M.R.; Gibbs, J. S. R.; Howard, L. S. (2011): Differences in ventilatory inefficiency between pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. In: *Chest* 140 (5), S.1284–1291.



## Danksagung

Zunächst möchte ich mich bei Herrn PD Dr. med. Tobias Lange für die Übernahme der Doktorvaterschaft und die Betreuung dieser Dissertation bedanken. Die gemeinsame Durchführung und Befundung der Rechtsherzkatheteruntersuchungen sowie deren pathophysiologische Einordnung haben mein großes Interesse für die pulmonale Hämodynamik maßgeblich geprägt.

Vera Oelve danke ich ausdrücklich für ihre große Hilfsbereitschaft. Sie stand mir jederzeit fachlich sowie menschlich zur Seite. Nicht nur bei der Anleitung der Rückatmungsmanöver, sondern insbesondere auch bei der zum Teil schwierigen Gewinnung kapillärer Blutgasproben durfte ich stets auf Ihre tatkräftige Unterstützung zählen.

Nicht zuletzt möchte ich meinen Eltern und meinen beiden Schwestern für ihre anhaltende Unterstützung danken. Sowohl während meines Medizinstudiums als auch bei der Fertigstellung dieser Arbeit habt ihr für den nötigen physischen und psychischen Ausgleich (Bergluft, Schnee, Sonne, Strand und Meer) gesorgt.

Danke für eure konstruktive Kritik und die wichtigen Denkanstöße in allen Belangen.