

Aus der Betriebsmedizinischen Untersuchungsstelle  
der Universität Würzburg  
Leiter: Prof. Dr. med. F. W. Schardt

**Herzminutenvolumenbestimmung nach dem Fickschen Prinzip.  
Vergleich von zwei Methoden in Ruhe und unter Belastung**

Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde  
der  
Medizinischen Fakultät  
der  
Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg  
vorgelegt von  
Dorothee Weber-Weigand  
aus Kronach

Würzburg, Juni 2007

Referent: Prof. Dr. med. Friedrich W. Schardt  
Koreferent: Prof. Dr. med. Peter J. Schanzenbächer  
Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 18.12.2007

Die Promovendin ist Ärztin

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b><u>EINLEITUNG</u></b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b><u>METHODEN ZUR BESTIMMUNG DES HERZMINUTENVOLUMENS</u></b>	<b>3</b>
2.1	HISTORISCHER ÜBERBLICK	3
2.2	METHODEN DER MODERNEN MEDIZIN	5
2.2.1	FICK'SCHES PRINZIP	5
2.2.2	INDIKATORVERDÜNNUNGSMETHODEN	7
2.2.2.1	Farbstoffverdünnungsmethode	8
2.2.2.2	Thermodilutionsmethode	8
2.2.3	SONOGRAPHIE	9
2.2.4	PERIPHERE PULSMESSUNG	10
2.2.5	IMPEDANZKARDIOGRAPHIE	11
<b>3</b>	<b><u>PROBLEMSTELLUNG</u></b>	<b>12</b>
<b>4</b>	<b><u>METHODIK</u></b>	<b>15</b>
4.1	PHYSIOLOGISCHE GRUNDLAGEN ZUR BESTIMMUNG DES HERZMINUTENVOLUMENS	15
4.1.1	PARAMETER DES HERZ-KREISLAUFSYSTEMS	15
4.1.1.1	Kardiale Pumpfunktion	15
4.1.1.2	Regulation des Herzminutenvolumens	16
4.1.1.3	Herzarbeit	17
4.1.2	PARAMETER DES PULMONALEN GASAUSTAUSCHES	18
4.1.2.1	Ventilation	19
4.1.2.2	Regelung der Atmung	21
4.1.2.3	Perfusion	23
4.1.2.4	Diffusion der Atemgase ins Blut	24
4.1.2.5	Bindung der Atemgase im Blut	27

<b>4.2</b>	<b>BESTIMMUNG DES HERZMINUTENVOLUMENS NACH DEM FICK'SCHEN PRINZIP</b>	<b>30</b>
4.2.1	BESTIMMUNG DES HERZMINUTENVOLUMENS DURCH REBREATHING	31
4.2.1.1	Rückatemmanöver zur Abschätzung von $P_v\text{CO}_2$	31
4.2.1.2	Berechnung von $Q_t$	36
4.2.2	BESTIMMUNG DES HERZMINUTENVOLUMENS NACH F.W. SCHARDT	37
4.2.2.1	Entwicklung einer Formel zur Abschätzung von $P_v\text{CO}_2$	37
4.2.2.2	Berechnung von HMV nach Schardt	40
<b>4.3</b>	<b>STATISTISCHE METHODEN</b>	<b>41</b>
4.3.1	ABSOLUTE UND PROZENTUALE ABWEICHUNG	41
4.3.2	REGRESSIONS- UND KORRELATIONSANALYSE	43
4.3.3	DARSTELLUNG NACH BLAND-ALTMANN [9]	45
4.3.4	DARSTELLUNG NACH CRITCHLEY UND CRITCHLEY [17]	46
<b>5</b>	<b><u>MATERIAL</u></b>	<b>48</b>
<b>5.1</b>	<b>PROBANDEN</b>	<b>48</b>
<b>5.2</b>	<b>TESTAUFBAU</b>	<b>50</b>
5.2.1	TESTBEDINGUNGEN	50
5.2.2	VERLAUFSPROTOKOLL DES STUFENTESTS	52
5.2.3	SOLLWERTE, AUSBELASTUNGS- UND ABBRUCHKRITERIEN	54
<b>5.3</b>	<b>MESSVORRICHTUNGEN</b>	<b>56</b>
5.3.1	ERGOMETER	56
5.3.2	ERGOSPIROMETRIE	57
5.3.3	HERZ KREISLAUFPARAMETER	58
5.3.4	BLUTGASANALYSE	58
5.3.5	STATISTISCHE AUSARBEITUNG	58
<b>6</b>	<b><u>ERGEBNISSE</u></b>	<b>59</b>
<b>6.1</b>	<b>ABSOLUTWERTE DER HERZMINUTENVOLUMENBESTIMMUNG</b>	<b>59</b>
6.1.1	HERZMINUTENVOLUMINA NACH REBREATHING	59
6.1.2	HERZMINUTENVOLUMINA NACH F. W. SCHARDT	61
6.1.3	VERGLEICH DER MITTELWERTE BEIDER METHODEN	62

<b>6.2</b>	<b>DIFFERENZEN ZWISCHEN <math>Q_T</math> UND <math>H_{MV}</math></b>	<b>63</b>
6.2.1	ABSOLUTE ABWEICHUNGEN	64
6.2.2	PROZENTUALE ABWEICHUNG	66
6.2.2.1	Prozentuale Abweichung von $H_{MV}$ bezogen auf $Q_t$	66
6.2.2.2	Prozentuale Abweichung von $H_{MV}$ bezogen auf den Mittelwert beider Methoden	69
<b>6.3</b>	<b>KORRELATION ZWISCHEN <math>Q_T</math> UND <math>H_{MV}</math></b>	<b>72</b>
<b>6.4</b>	<b>DARSTELLUNG NACH BLAND – ALTMANN/ CRITCHLEY UND CRITCHLEY</b>	<b>76</b>
<b>7</b>	<b><u>DISKUSSION</u></b>	<b>84</b>
7.1	ABSOLUTWERTE DER HERZMINUTENVOLUMENBESTIMMUNG	84
7.2	ABSOLUTE UND PROZENTUALE ABWEICHUNGEN DER METHODEN	88
7.3	KORRELATIONSKOEFFIZIENT	95
7.4	AUSWERTUNG NACH CRITCHLEY UND CRITCHLEY	96
<b>8</b>	<b><u>ZUSAMMENFASSUNG</u></b>	<b>97</b>
<b>9</b>	<b><u>ANHANG</u></b>	<b>103</b>
9.1	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	103
9.2	LITERATURVERZEICHNIS	107
9.3	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	117
9.4	TABELLENVERZEICHNIS	118

# 1 Einleitung

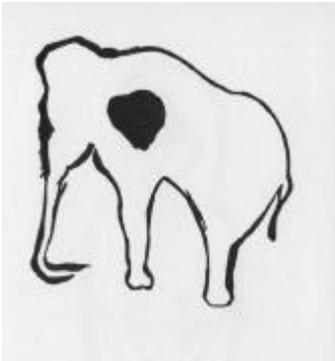


Abb. 1 Höhlenzeichnung eines Mammuts [62]

Kein menschliches Organ ist so mit emotionalem Wert belegt, wie unser Herz. Als Symbol der Liebe einerseits, als Sitz des Empfindens und des Gewissens, aber auch als Sinnbild des Lebens und Wohnort der Seele. „Der Lebensodem und das Herz – das dürften die ältesten anatomisch – funktionellen Begriffe der Völker sein“ [12].

Und so schenken wir von Herzen, loben Herzensgüte und Herzlichkeit, fürchten Herzschmerz und bekommen Herzklopfen vor Freude und Aufregung.



Abb. 2 Votivtafel: Eine Kranke vertraut ihr Herz Maria an, 1746 [26]

Manchmal nehmen wir uns etwas zu Herzen, es liegt uns etwas auf dem Herzen, dann fassen wir uns ein Herz oder geben unserem Herzen einen Stoß und schütten jemandem unser Herz aus, vielleicht um nicht am gebrochenen Herzen zu sterben.

Wir sprechen anderen aus dem Herzen und vertrauen einem anderen unser Herz an.

Kurzum, wir geben acht auf unser Herz und darauf was es uns sagen will.

Dem Arzt sagt das Herz seit jeher vor allem etwas über den Gesundheits- und Leistungszustand des Patienten. Denn als zentraler Angelpunkt des Kreislaufsystems hält es den Blutfluss aufrecht und gewährleistet dadurch die Versorgung des gesamten Körpers mit Sauerstoff und Nährstoffen. Die Auskultation des Herzens und die Palpation des Pulses dienen dem Arzt dabei zur Basisdiagnostik. Die moderne Medizin verfügt darüber hinaus über zahlreiche weitere Messinstrumente und –methoden, die alle ein Ziel verfolgen: den Zustand des Herzens zu beurteilen um pathologische Veränderungen zu

erkennen und deren Bedeutung für den Patienten einordnen zu können. Hierauf beruht schließlich die therapeutische Konsequenz.

Als Indikator der Leistungsfähigkeit des Herzens, die streng verwoben ist mit der Leistungsfähigkeit des Patienten dient dabei unter anderem das Herzzeit- oder auch Herzminutenvolumen.

Das Herzminutenvolumen (HMV) ist definiert als das Blutvolumen, das vom Herzen innerhalb einer Minute ausgeworfen und durch den Blutkreislauf gepumpt wird. Es berechnet sich aus dem Produkt aus Schlagvolumen (SV) und Herzfrequenz (f):

$$HMV = SV * f$$

Wird das Herzminutenvolumen auf die Körperoberfläche bezogen, so bezeichnet man das Resultat als Cardiac Index: (CI):

$$CI = \frac{HMV}{Körperoberfläche}$$

Das Herzminutenvolumen beträgt beim Erwachsenen in Ruhe etwa 4-7 l/min und kann bei schwerer Arbeit bis auf das Sechsfache ansteigen.

Zur Ermittlung des Herzminutenvolumens stehen eine Vielzahl von Methoden zur Verfügung, die im folgenden erörtert werden sollen um schließlich auf eine nicht-invasive neue Methode eingehen und deren Ergebnisse mit einer althergebrachten Methode vergleichen zu können.

## 2 Methoden zur Bestimmung des Herzminutenvolumens

### 2.1 Historischer Überblick



„Die älteste, schnellste, billigste und einfachste Methode zur - allerdings subjektiven - Bestimmung des Herzminutenvolumens besteht darin, einen Finger auf den Radialispuls zu legen. Damit kann die Herzfrequenz gemessen werden, und der Finger spürt auch, ob der Puls ‚kräftig‘ oder ‚schwach‘ ist, wobei ein kräftiger Puls mit einem großen Schlagvolumen und ein schwacher Puls mit einem kleinen Schlagvolumen assoziiert wird.“[49]

Abb. 3 Frans van Mieris d. Ä.; Besuch des Arztes, 1657, Öl auf Leinwand, 34 auf 26 cm, Kunsthistorisches Museum Wien[45]

Die Pulsanalyse in Kombination mit einer Blutdruckmessung ist fester Bestandteil jeder körperlichen Untersuchung und dient im klinischen Alltag sowohl im ambulanten Bereich, wie auch am Krankenbett nach wie vor der einfachen Abschätzung der Herz-Kreislauffunktion und des Herzzeitvolumens.

Um eine exakte Messung des Herzminutenvolumens gewährleisten zu können, steht heute die Rechts-Herz-Katheterisierung zur Verfügung.

Bereits im 18. Jahrhundert wurden die ersten Herzkatheterversuche mit Erfolg durchgeführt, jedoch zunächst nur an Tieren. Erst 1929 wagte der deutsche Arzt Werner Forßmann, eine Ureteren-Sonde über eine Armvene bis in sein eigenes Herz vorzuschieben. „Diese mutige Tat legte den Grundstein für die Katheterisierung des Menschen und brachte Forßmann die Missbilligung seines Klinikchefs und – später den Nobelpreis ein“ [49]. Werner Forßmanns Arbeit „über die Sondierung des Herzens“ erschien am 05.11.1929 in der klinischen Wochenschrift und stieß zunächst auf wenig Begeisterung. F. Sauerbruch kritisierte ihn, mit solchen Kunststücken habituiere man sich im Zirkus und nicht in einer anständigen Klinik! Später griffen die Amerikaner Cournard und Richards Forßmanns Erkenntnisse auf und entwickelten den Herzkatheterismus zu einem diagnostisch aussagefähigem Verfahren. 1956 erhielten sie gemeinsam mit Forßmann den Nobelpreis für Medizin „für ihre Entdeckungen der Herzkatheterisierung und pathologischen Veränderungen des Kreislaufsystems [31].

Der Katheterismus des rechten Herzens erlebte einen schnellen Aufschwung und ermöglichte die Entnahme von gemischt-venösem Blut aus dem rechten Ventrikel. Damit wurde die Voraussetzung geschaffen zur Anwendung des bereits 1870 von Adolf Fick<sup>1</sup> entwickelten Prinzips zur Berechnung des Herzminutenvolumens aus Sauerstoffaufnahme und arterieller- bzw. gemischt-venöser Sauerstoffkonzentration. 1947 verwirklichten Hellem, Dexter und Heines die Idee des retrograden Arterienkatheters über die Karotis eines Hundes. 1950 führten Gibert-Quéralto, Zimmermann und Steinberg die Methode des Katheterismus der linken Herzkammer am Menschen durch. Seldinger ermöglichte die Abschätzung der Herzleistung über Tracer. Bald wurden hierfür Farbstoffe anstelle des physiologischen Tracers Sauerstoff verwendet [67]. Die Farbstoffverdünnungsmethode basiert auf die von Hamilton bereits in den 20er Jahren des 20. Jahrhunderts gewonnenen Ergebnissen [32].

---

<sup>1</sup> Adolf Fick (1829-1901) einer der führenden Vertreter der experimentellen Physiologie, Professor der Physiologie zunächst in Zürich, bevor er 1868 dem Ruf nach Würzburg folgte. Neben grundlegenden Untersuchungen der Muskel- und Sinnesphysiologie entwickelte er das nach ihm benannte Diffusionsgesetz und das Fick'sche Prinzip zur Herzminutenvolumenbestimmung aus der arteriovenösen Sauerstoffdifferenz

Radioaktive Indikatoren wurden ebenso vorgeschlagen, aber sehr bald von der Thermodilutionsmethode abgelöst [67].

## 2.2 Methoden der modernen Medizin

Die Methoden der modernen Medizin umfassen die auf das Fick'sche Prinzip basierenden direkten und indirekten Bestimmungswege des Herzminutenvolumens aber auch weitere Indikatorverdünnungsmethoden. Darüber hinaus besteht die Möglichkeit, das Herzzeitvolumen mittels Sonographie, Radionukloid-Ventrikulographie, Impedanzkardiographie oder anhand moderner Ansätze der peripheren Pulsmessung zu bestimmen.

### 2.2.1 Fick'sches Prinzip

Die Messung des Herzminutenvolumens nach dem Fick'schen Prinzip ist der Goldstandard in der Herzminutenvolumenbestimmung und stellt den Maßstab für alle neu entwickelten Methoden dar. Sie basiert auf folgender Gleichung, welche die Berechnung des arteriellen Herzminutenvolumens (HMV) aus der Sauerstoffaufnahme  $V'O_2$  und der Differenz zwischen arteriellem und gemischt-venösen  $O_2$ -Gehalt erlaubt:

$$HMV = \frac{V'O_2}{C_a O_2 - C_{\bar{v}} O_2}$$

$V'O_2$  wird spiroergometrisch ermittelt,

$C_a O_2$  kann über den arteriellen Sauerstoffpartialdruck ( $P_a O_2$ ) durch arterielle Punktion oder näherungsweise durch Kapillarblutentnahme bestimmt werden.

Zur Bestimmung von  $C_{\bar{v}} O_2$  über den gemischt-venösen Sauerstoffpartialdruck ( $P_{\bar{v}} O_2$ ) steht für die klassische Methode der Rechts-Herzkatheter zur Verfügung:

Ein von Swan und Gaz entwickelte Ballonkatheter erlaubt eine sichere Einführung bis in den rechten Ventrikel bzw. der Pulmonalarterie. Bei korrekter Lage des Katheters können nicht nur das Herzminutenvolumen über die Blutgasermittlung im gemischt-venösen Schenkel, sondern auch der Druck im

rechten Ventrikel und der Pulmonalarterie, sowie über den kapillären Verschlussdruck auch der Druck im linken Ventrikel gemessen werden [56]. Vorteil der direkten Methode ist die Genauigkeit, mit der gemischt-venöse Partialdrücke bestimmt werden. Nachteilig ist unter anderem, dass die Messung unter schwerer Arbeit nicht möglich ist, da der Herzkatheter in einem schlagenden Herzen Arrhythmien auslösen kann [49]. Sie wird heute hauptsächlich in der internistischen Intensivmedizin eingesetzt. Auch findet die Methode „breite Anwendung beim kardialen Monitoring im Rahmen herzchirurgischer Eingriffe wie auch bei extrakardialen Eingriffen bei Hochrisikopatienten“[56].

Diese Methode der konventionelle Bestimmung des Herzminutenvolumens mit Hilfe eines Rechts-Herzkatheters wird auch direktes Fick'sches Prinzip genannt. Diesem steht das indirekte Fick'sche Prinzip gegenüber, eine nicht-invasive Bestimmung von HMV, die sich eines Rückatemmanövers behilft. Auch die in dieser Arbeit vorgestellte Formel nach F. W. Schardt [61] vertritt das indirekte Fick'sche Prinzip.

An die Stelle des Sauerstoffs tritt hierbei Kohlendioxid als Meßparameter. Das Herzminutenvolumen berechnet sich analog über CO<sub>2</sub>-Produktion und der Differenz von arteriellem und gemischt-venösen CO<sub>2</sub>-Gehalt:

$$HMV = \frac{V'CO_2}{C_vCO_2 - C_aCO_2}$$

V'CO<sub>2</sub> wird spiroergometrisch ermittelt,

C<sub>a</sub>CO<sub>2</sub> kann über den arteriellen partiellen Kohlendioxidpartialdruck (P<sub>a</sub>CO<sub>2</sub>) durch eine Blutentnahme berechnet werden oder unblutig ebenfalls spiroergometrisch abgeschätzt werden.

Das Rebreathing Verfahren wurde erstmalig von Collier 1956 eingeführt, allerdings noch nicht als geeignetes Verfahren zur Beurteilung des Herzminutenvolumens beurteilt: „This paper reports the successful measurement of mixed venous CO<sub>2</sub> tension by a rebreathing technique. The method is not adequate for the estimation of cardiac output“ [15]. Defares [19] stellte 1958 die Bestimmung des Herzminutenvolumens durch die Exponentialmethode vor. Erst die Arbeiten von Ashton und Mc Hardy [3] 1963, und Jones et al. [41] 1967

bzw. Ferguson et al. [24] 1968. und Clausen et al. [14] 1970 legten den Grundstock für die Anwendung der Rebreathingtechnik zur Herzminutenvolumenmessung unter Belastung.

Doch auch im intensivmedizinischen Bereich findet die Rückatmungsmethode Anwendung: 1980 wurde von Godeon et al [29, 53]. die partielle CO<sub>2</sub> - Rückatmung als Modifikation der CO<sub>2</sub>-Rückatmung am Krankenbett vorgestellt, die es ermöglicht über den NICO-Monitor das Herzzeitminutenvolumen beatmeter Patienten abzuschätzen [37]. Reutershan et. al. beschreiben 2003 ein vereinfachtes Rückatmungssystem zur Bestimmung des HMV bei kontrolliert beatmeten Patienten, das auf der Bestimmung des Sauerstoffgehalts basiert. [57]

Der Vorteil der modernen nicht-invasiven Varianten liegt sicherlich im Verzicht auf invasive Maßnahmen. Damit verbunden sind Kosten- und Zeitersparnis, Minderung von Aufwand und vor allem die Risikoverminderung für den betroffenen Patienten, denn die Mortalität bedingt durch die Anwendung von Kathetern liegt bei 0,02-1,5%. Die Bestimmung des Herzminutenvolumens nach dem indirekten Fick'schen Prinzip ist damit ambulant durchführbar geworden und insbesondere durch die von Schardt entwickelte Formel auch bei schwerer Arbeit einsetzbar [61].

Mit der Fick'schen Methode lassen sich allerdings Herzminutenvolumenänderungen nur als über die Zeit gemittelte Werte berechnen. Einzelne Schlagänderungen sind nicht bestimmbar. Auch kann eine Messung nur im Steady State erfolgen [49].

### **2.2.2 Indikatorverdünnungsmethoden**

Als Indikatorverdünnungsmethoden werden alle Methoden zusammengefasst die eine Bestimmung von HMV über die Verdünnungskonzentration einer Substanz bekannter Menge im Blut ermöglichen, die auf das Blutvolumen selbst schließen lässt, die pro Zeiteinheit vom Herzen befördert wird.

Auch das Fick'sche Prinzip kann der Indikatorverdünnungsmethode zugeordnet werden, da über die Konzentrationsdifferenz des Sauerstoffs bzw.

Kohlendioxids und damit der Verdünnung des Indikators Sauerstoff bzw. Kohlendioxid im Verhältnis zur Sauerstoffaufnahme bzw. Kohlendioxidabgabe auf HMV geschlossen wird.

Es stehen allerdings auch Fremdstoffe zur Verfügung, die erst durch Applikation in den Blutkreislauf eingebracht werden.

### 2.2.2.1 Farbstoffverdünnungsmethode

Zur Messung des Herzminutenvolumens durch die Farbstoffverdünnungsmethode wird eine Fremdschubstanz bekannter Menge wie z.B. der Farbstoff Tricarbo-Cyanin als Bolus in eine zentrale Vene oder direkt in das rechte Herz injiziert. Aus einer peripheren Arterie kann nun der Konzentrationsverlauf des Indikators über die Zeit photometrisch ermittelt werden. Aus der Menge des injizierten Indikators (Me) und der gemittelten Konzentration (C) berechnet sich das Blutvolumen (V), in dem der Indikator sich verteilt hat:

$$V = Me/C$$

Aus der Zeit, die dieses Blutvolumen benötigt, um die Blutentnahmestelle zu passieren, lässt sich das Herzminutenvolumen berechnen.

Diese Methode bietet eine gute Zeitaufösung (30s) und ist auch unter körperlicher Arbeit anwendbar, da bei peripherer Injektion keine Herzkatheterisierung von Nöten ist. Die Übereinstimmung der Indikatorverdünnungsmethode nach Hamilton mit der Fick'schen Methode wird in der Literatur als gut angegeben. Die technischen Fehlergrenzen liegen zwischen 10% - 15% [32]. Die Ergebnisse weichen von der Fick'schen Methode um +/-5% ab. Zur Bestimmung des Plasmaanteils des HMV ist eine Extrapolation notwendig, die insbesondere bei pathologischen Einschränkungen des Herzens - und damit beim kardiologisch erkranktem Patienten - die korrekte Berechnung des Herzminutenvolumens erschwert. [49]

### 2.2.2.2 Thermodilutionsmethode

Neben der Messung des Herzminutenvolumens nach dem Fick'schen Prinzip findet als weitere Variante der Indikatorverdünnungsmethode die Thermodilution eine häufige Anwendung [23, 57]. Hierbei stellt die Temperatur

die Indikatorgröße dar. Eine Kochsalzlösung bekannter Temperatur und bekannten Volumens in den rechten Vorhof oder in die proximale Pulmonalarterie injiziert, vermischt sich rasch mit dem körperwarmen Blut. Eine Thermosonde registriert sodann die Temperatur des in der distalen Pulmonalarterie anflutenden Blutes. Aus der Temperaturdifferenz über die Zeit lässt sich auf das ausgeworfene Blutvolumen schließen. Mittlerweile kann dieses Verfahren auch mit Hilfe des Swan-Ganz-Katheters durchgeführt werden, in dem bereits eine Heizspirale integriert ist. Anhand der Thermodilutionsmethode kann nicht nur das Herzminutenvolumen, sondern auch die Ejektionsfraktion berechnet werden.

Da die injizierte Kochsalzlösung sich, noch ehe sie den Pulmonalarterienkatheter erneut passiert, bereits auf Körpertemperatur erwärmt hat, kann eine Verfälschung des Messwertes aufgrund der Rezirkulation des Indikators vermieden werden. Dennoch führt die Thermodilutionsmethode zu einer Überschätzung des Herzminutenvolumens [2, 23], bedingt durch den Temperaturverlust durch Wärmetransfer über angrenzende Strukturen.

Auch ist diese Methode relativ aufwändig und eignet sich daher nicht für Routineuntersuchungen im Klinikalltag. Als Komplikationen werden Arrhythmien und die Ruptur einer Arterie gefürchtet [23].

### **2.2.3 Sonographie**

Bei der transaortalen Doppler-Ultrasonographie bedient man sich der modernen Doppler - Sonographie um den Blutfluss in der Aorta über die Zeit zu ermitteln. Dieser Blutfluss ergibt, multipliziert mit dem durch Echokardiographie bestimmten Durchmesser (bzw. Querschnitt) der Aorta den Aortenfluss. Das Herzminutenvolumen berechnet sich aus der Summe von Aortenfluss und dem Blutfluss durch die Koronararterien. Der große Vorteil der Dopplersonographie liegt in ihrem nicht-invasivem Charakter und vergleichsweise geringem Aufwand [49]. Arbeit oder Belastung des Patienten während der Messung lässt jedoch nur eine eingeschränkte Interpretation des Herzminutenvolumens zu [23].

Auch die transösophageale Echokardiographie ermöglicht ein Abschätzen des Herzminutenvolumens über die Messung der Ventrikeldurchmesser während

Systole und Diastole. Das Herzzeitvolumen berechnet sich dann aus geschätztem Schlagvolumen und Herzfrequenz.

#### **2.2.4 Periphere Pulsmessung**

Die sicherlich älteste Methode der Herzminutenvolumenbestimmung stellt die subjektive Beurteilung des peripheren Pulses dar. Die Palpation des Radialispulses gibt nicht nur Aufschluss über Herzfrequenz und Rhythmus, sondern auch über die Pulsqualität und ist auch heute noch ein probates Mittel zur schnellen, günstigen und technisch einfachen Abschätzung der Herzleistung. Der Druckpuls als Differenz zwischen systolischem Blutdruck und diastolischem Blutdruck verhält sich proportional zum Schlagvolumen. Diese Gesetzmäßigkeit machen sich auch moderne Innovationen zum Nutzen.

1983 [70] und 1993 [71] beschrieben Wesseling et. al. ein mathematisches Model zur Vorhersage des Schlagvolumens anhand der Pulsqualität in Abhängigkeit vom peripherem Gesamtwiderstand, der Impedanz der Aorta und der arterieller Dehnbarkeit, welche wiederum sowohl vom Alter wie auch von Geschlecht, Größe und Gewicht abhängig ist. Neue Verfahren berechnen nach Kalibrierung durch ein anderes Verfahren das HMV kontinuierlich aus einer arteriellen Blutdruckkurve, die durch einen arteriellen Katheter aufgezeichnet wird. Die moderne Modellflow®-Methode wird durch Clips am Finger ermöglicht, welche die Druckschwankungen photoplethysmographisch registrieren. Die klinische Relevanz dieser Methode wird heute vielfach diskutiert [50]. Generell tendiert die Modellflow®-Methode eher zu einer Überschätzung des Herzminutenvolumens [63, 55]. Pitt et. al. schließen bei ihrer Studie, die die Modellflow®-Methode im Vergleich zur Rückatmungs-Methode untersucht, aufgrund von auftretenden Zufallsfehlern darauf, dass Portapres besonders bei Messungen anwendbar ist, bei denen hohe Werte für das Herzminutenvolumen erwartet werden können [55]. Im klinischen Alltag findet die Pulskonturmethode (Picco® Monitoring) vor allem zum Monitoring im intensivmedizinischen Bereich Anwendung.

### **2.2.5 Impedanzkardiographie**

Die Impedanzkardiographie ist ein nicht-invasives bioelektrisches Verfahren zur Bestimmung von kardiopulmonalen Funktionsparametern. Widerstandsänderungen während der Herzaktion über dem Thorax gemessen, stellen die Grundlage dieses Meßsystems dar. Das in den großen Gefäßen fließende Blut bildet den stärksten elektrischen Leiter im Brustraum. Die elektrische Impedanz gilt daher als grober Marker der thorakalen Blutvolumenänderungen. Steigt das Blutvolumen in den großen Gefäßen, so fällt die Impedanz und umgekehrt. Über die Änderung der Spannung nach Anlegen eines Stromes kann auf die Impedanzänderung geschlossen werden. Vorteil der Impedanzkardiographie ist die Beat-to-beat-Messung des Schlagvolumens. Sie wird aufgrund des geringen technischen Aufwandes unter anderem zum hämodynamischen Monitoring der Hämodialyse und bei und pharmakologischen Studien [7, 74] eingesetzt. In der Literatur wird im Vergleich zur Thermodilution eine Unterschätzung bei kleinen Herzzeitvolumen und eine leichte Überschätzung bei größeren Herzzeitvolumen angegeben.[16]

### 3 Problemstellung

Die Bestimmung des Herzzeitvolumens ist insbesondere zur Abschätzung der Herz-Kreislauf-Funktion von großem Interesse und dient als dynamischer Parameter insbesondere zur Beurteilung der Leistungsfähigkeit des Patienten. Sie ist auch ein wichtiger Parameter für die Berechnung des peripheren Widerstandes und des Schlagvolumens.

Ganz besonders in der Sport- und Arbeitsmedizin - hierbei vor allem im Bereich der Luft und Raumfahrt – sind insbesondere Messungen unter Belastung von hoher Relevanz. Dabei stellt die geleistete Arbeit eine hohe Herausforderung an die Messtechnik. Anders als bei Ruhemessungen ist der Patient in ständiger Bewegung. Das Herz-Kreislaufsystem reagiert auf die physiologischen Anforderungen mit schnellen Pumpbewegungen des Herzens und einem starken Anstieg von Schlagvolumen, Herzfrequenz und Sauerstoffaufnahme bzw. Kohlendioxidabgabe. Die Messtechnik muss also so beschaffen sein, dass sie die Bewegungen flexibel mitmacht und für den Patienten keine zusätzliche Belastung darstellt.

Die Rechtsherzkatheterisierung im Sinne des direkten Fick'schen Prinzips als eigentliche Goldstandardmethode kann diesen Anforderungen nicht gerecht werden. Der Katheter birgt unter Belastung das Risiko, Arrhythmien auszulösen und stellt einen invasiven Eingriff mit entsprechendem Risiko dar, der für gesunde Patienten nicht zu rechtfertigen ist. Generell ist die Anwendung der klassischen direkten Fick'schen Methode in der klinischen Routine aufgrund des großen medizinischen Aufwands, wie auch das relativ großen Risikos für den Patienten eher ungeeignet und bleibt der Intensivmedizin vorbehalten.

Bei leichter Arbeit und wenigen Messungen stellt die Rückatmungsmethode eine gute Alternative dar [41]. In der Literatur wird in vielen Studien die hohe Übereinstimmung der Messdaten der  $\text{CO}_2$ -Rebreathingmethode mit denen der direkten Fick'schen Methode bestätigt [18, 58, 52, 38, 23], auch ist sie gut reproduzierbar [13].

Unter ökonomischen Gesichtspunkten spielt die Kostenersparnis der nicht – invasiven Methode eine große Rolle: Für die invasive Messung über den

Herzkatheter ist mit etwa 20fachen höheren Kosten zu rechnen.[1]. Auch stellt die Herzminutenvolumenbestimmung durch Rückatmung während einer Ergospirometrie im unteren Leistungsbereich eine für den Patienten relativ risikoarme Möglichkeit dar. Bei einer von 2000 Messungen kam es 1993 zu Komplikationen. In einem von 20000 Fällen zum Todesfall [28]. Die nicht invasive Methode wird insbesondere für Nachuntersuchungen nach kardiologischen Eingriffen und zur Therapiebeurteilung empfohlen [39]. Die Messung ist jedoch während einer Ergospirometrie nur wenige Male anwendbar [61]. Dies wiederum wird aber gerade bei kontinuierlicher Messung unter ansteigender Belastung problematisch. „Vor allem bei hohen Belastungen [ist] die Verwendung von mehr als 12% CO<sub>2</sub> oftmals unangenehm für den Probanden“[46]. Die Anwendung des CO<sub>2</sub>-Gases ruft nicht nur eine negative Geschmacks- bzw. Geruchsempfindung hervor. Bei Ausbelastung in hohen Leistungsbereichen steigt die CO<sub>2</sub> - Konzentration im Atembeutel so weit an, dass es in der zwar dann sehr kurzen Phase des Ausgleichs der Gaskonzentrationen zwischen Lunge und Beutel zu einem für den Patienten oft nicht tolerierbarem Atemnotgefühl kommt. So wird die Rückatmung zum limitierenden Faktor an der Leistungsgrenze. Gerade an der Toleranzgrenze ist zudem bei Interpretation der Messergebnisse Vorsicht geboten: „Es sollte jedoch beachtet werden, dass die Anwendung dieser Methode bei maximaler Belastung nicht ganz objektiv ist“[47].

Weiterer Nachteil der CO<sub>2</sub> – Rückatemmethode ist zudem, dass die, für die Herzminutenvolumenbestimmung wichtigen ergospirometrischen Parameter wie V'CO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub> und PvCO<sub>2</sub> nicht simultan, sondern stets zeitlich verschoben gemessen werden: Die Rückatmung selbst benötigt etwa 10 bis maximal 20 Sekunden, die Aktivierung der Messung nach Erreichen des Steady State und Vorbereitung im Vorfeld verzögert die eigentliche Messung zusätzlich um etwa eine Minute.

Bereits 1996 stellt Schardt im International Journal of Sports Cardiology eine Variante der indirekten Fick'schen Methode zur Herzminutenvolumenbestimmung vor, die ohne Rückatmung auskommt [61]. Sie ermöglicht durch die Berechnung von  $P_{\bar{v}}\text{CO}_2$  eine nahezu simultane Bestimmung von

$\bar{P}_{\text{CO}_2}$  und  $V'\text{CO}_2$  Aufgrund der Messgenauigkeit soll  $\text{PaCO}_2$  über die Blutgasanalyse ermittelt werden. Eine lückenlose Messung ist im Bedarfsfall über die kontinuierliche Blutgasanalyse möglich. Das Herzminutenvolumen kann somit im Rahmen der Ergospirometrie mit minimalem Aufwand bestimmt werden. Damit wurde eine Methode in Aussicht gestellt, die wiederholte Messungen unter Belastung bis hin zur Ausbelastung ermöglicht, und der Forderung nach einer möglichst risikoarmen, für den Patienten gut tolerierbaren, zeit- und kostensparenden Variante Rechnung getragen. Die Messung an sich ist somit nicht mehr limitierender Faktor in der Bestimmung des Herzminutenvolumens unter hoher Belastung.

Allerdings wurde die Methode 1996 lediglich für die Leistungsbereiche 50 und 100 Watt bestimmt.

Ziel dieser Studie soll sein, anhand der Variante der indirekten Fick'schen Methode nach Schardt Messungen an Sportlern unter ansteigender Belastung bis zur Ausbelastung im Stufentest auf dem Fahrradergometer vorzunehmen und die Ergebnisse mit den Messergebnissen der parallel angewandten herkömmlichen indirekten Fick'schen Methode mit  $\text{CO}_2$  – Rückatmung zu vergleichen und ihre Validität auch in höheren Leistungsbereichen, d.h. bei bis zu 300 Watt zu überprüfen.

## 4 Methodik

### 4.1 Physiologische Grundlagen zur Bestimmung des Herzminutenvolumens

#### 4.1.1 Parameter des Herz-Kreislaufsystems

##### 4.1.1.1 Kardiale Pumpfunktion

Die Pumpfunktion des Herzens nimmt im Herz-Kreislaufsystem eine zentrale Funktion ein. Das durch den venösen Rückstrom aus der V. cava stammende sauerstoffarme Blut gelangt in den rechten Vorhof. Der rechte Ventrikel fördert das venöse Blut anschließend über die A. pulmonalis gegen einen Druck von ca. 20 mmHg in den Lungenkreislauf, wo es mit Sauerstoff angereichert wird. Über die Pulmonalvenen und den linken Vorhof gelangt es durch die Sogwirkung des Ventilebenenmechanismus in den linken Ventrikel, der sich zeitgleich mit dem rechten Ventrikel kontrahiert um das Blutvolumen (Schlagvolumen SV) von in Ruhe etwa 70 ml gegen einen systolischen Druck von etwa 120 mmHg in der Aorta auszuwerfen. Die rhythmische Abfolge von Diastole und Systole gewährleisten eine optimale Versorgung des Körpers mit Sauerstoff und Energie.

„Erst unter körperlicher Belastung wird die volle Leistungsbreite des Kreislaufs deutlich. Jede Mehrleistung von 1 Watt [erfordert] einen Mehrtransport von Sauerstoff von 12 ml/min. Der Energiebedarf des Organismus steigt demnach linear mit der Belastungsintensität an. Auf der anderen Seite erhöht sich auch die Pumpleistung des Herzens linear mit dem Energieverbrauch“[59].

Um diesen Mehrbedarf an Sauerstoff unter körperlicher Belastung zu decken, muss das Herzminutenvolumen gesteigert werden. Die enge Beziehung zwischen Sauerstoffaufnahme und HMV beschreibt Holmgren [34] in folgender Gleichung:

$$\text{HMV [l/min]} = 7,03 + 0,058 * \text{VO}_2 \quad [\text{ml/min}]$$

#### 4.1.1.2 Regulation des Herzminutenvolumens

In Ruhe liegt etwa ein HMV von 3,5 - 5 l/min vor und kann unter Belastung auf etwa 30 l/min um das 5 - 8fache ansteigen. Diese dynamische Anpassung der Pumpleistung des Herzens kann durch Änderung der Herzfrequenz und /oder des Schlagvolumens erfolgen, da das Herzminutenvolumen bestimmt wird durch das Produkt aus Schlagvolumen SV und Herzfrequenz:

$$HMV = SV * f$$

Die Anpassung des Herzens an den jeweiligen Bedarf unterliegt zwei grundlegenden Mechanismen.

Entscheidend für die Zunahme der kardialen Leistung sind erstens extrakardiale Steuerungsmechanismen. Ort der zentralen Regelung des Herz-Kreislaufs ist die Medulla oblongata und die Pons, wo sowohl Afferenzen aus Dehnungs- und Pressorezeptoren der Aorta und der Carotis wie auch aus Dehnungsrezeptoren von V. cava, Vorhof und linkem Ventrikel zusammenlaufen. Die efferente Antwort erfolgt über das vegetative Nervensystem durch N. vagus und Sympathikus.

Eine Aktivierung des Sympathikus führt nicht nur zu einer Zunahme der Kontraktionskraft (Inotropie) durch Erhöhung des transmembranalen Calcium-Einstroms. Auch verkürzt sich gleichzeitig die Systolendauer und damit die Herzfrequenz (Chronotropie) sowie die Überleitungszeit (Dromotropie).

Die Herzfrequenz wird somit im Wesentlichen durch den Sympathikus reguliert. Dem menschlichen Herzen ist es möglich, seine Schlagfrequenz unter maximaler Belastung zu verdreifachen. Die maximale Herzfrequenz ist abhängig vom Alter und Geschlecht des Probanden oder Patienten. Als Faustregel gilt folgende Formel:

$$f_{max} = 220 - \text{Lebensalter (Sportler)}$$

$$\text{bzw. } f_{max} = 200 - \text{Lebensalter (Patient)}$$

Erst bei Frequenzen über 200/min kommt es aufgrund der hohen Frequenz zu einer Einschränkung der Füllphase und das Schlagvolumen nimmt wieder ab, wodurch auch das HMV steil absinkt.

Als zweiter Anpassungsmechanismus regeln intrakardialen Reservekräfte des Herzens die Muskelarbeit des Herzens und konsekutiv auch das Schlagvolumen. Ist ein Mehrbedarf an Transportleistung vorhanden, erhöht sich, als Antwort auf die erhöhte Vordehnung des Herzmuskels, das Auswurfsvolumen und damit der venöse Rückstrom. Dieser wiederum erhöht die Auswurfleistung des Herzens. Dieser Mechanismus (Frank-Starlin-Mechanismus) ist stark abhängig von Vor- und Nachlast, er sichert jedoch lediglich die „Anpassung an momentane Bedarfsschwankungen, [und] spielt bei der Leistungsanpassung des Herzens keine entscheidende Rolle“[59].

#### 4.1.1.3 Herzarbeit

Die Muskelarbeit des Herzens wird durch zwei Komponenten bestimmt:

Erstens durch die statische Muskelarbeit, welche für die Spannungsentwicklung zuständig ist und zweitens durch die dynamische Muskelarbeit, die im Wesentlichen die Faserverkürzung repräsentiert und die Pumpfunktion des Herzens gewährleistet. Sie ist eine Funktion von Muskellänge und Muskelspannung. Den größten Anteil der Herzarbeit leistet das Myokard beim Auswurf des Schlagvolumens durch aktive Kontraktion der Ventrikelmuskulatur in der Systole. Die elastischen Rückstellkräfte der durch die Füllung des Ventrikels vorgedehnten Muskelfasern wirken dabei unterstützend. Die diastolische Füllung erfolgt durch den Ventilebenenmechanismus, der durch Zusammenarbeit von Atemmuskulatur und Myokard entsteht.

In Ruhe beträgt die Gesamtleistung des Herzens etwa 1,5 Watt/sec.

## 4.1.2 Parameter des pulmonalen Gasaustausches

Unter Belastung ist ein enges Zusammenspiel von Muskulatur und Atmung notwendig. Aufgabe der Atmung ist die Arterialisierung des Blutes, d.h. Anreicherung des Blutes mit Sauerstoff und Befreiung des Blutes von durch Stoffwechselprozesse entstandenem Kohlendioxid. Der pulmonale Gasaustausch ist dabei der maßgebender Faktor. Er wird durch vier Teilprozesse bestimmt: Ventilation, Perfusion, Distribution und Diffusion.

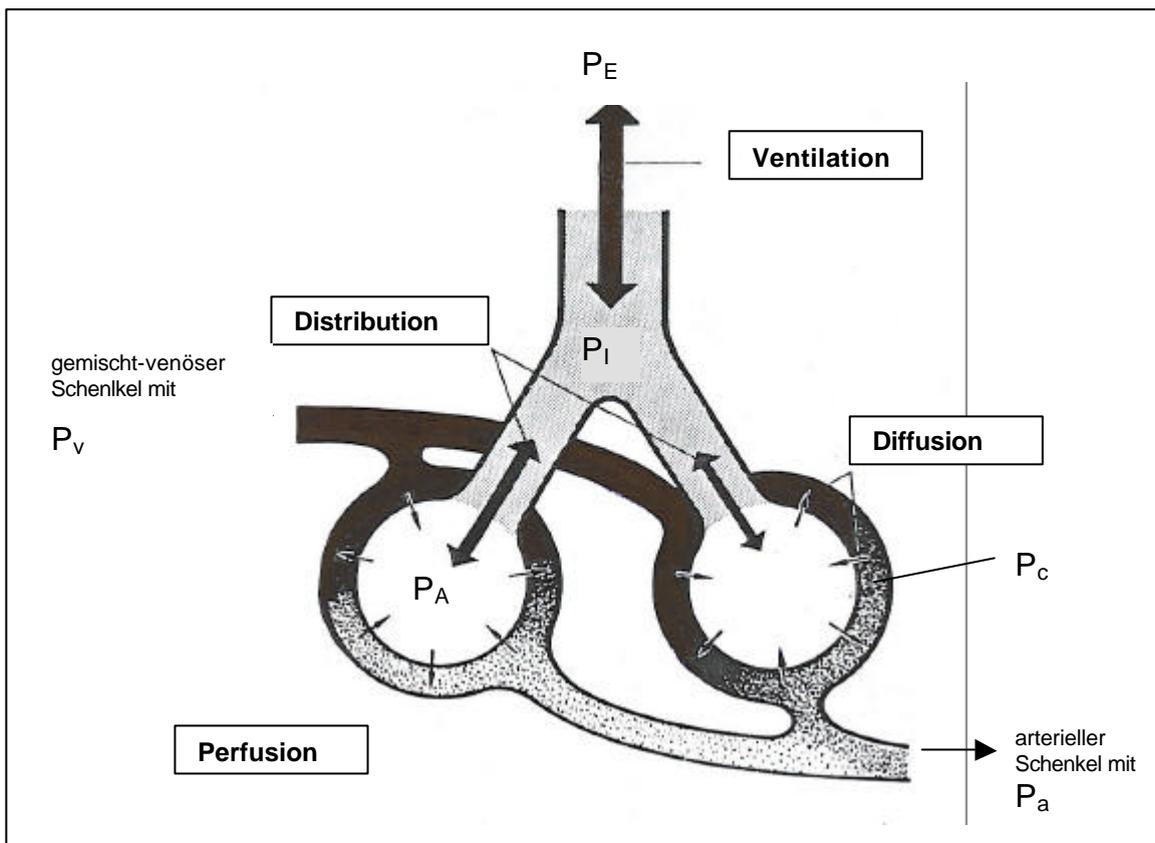


Abb. 4 Faktoren des Gasaustausches in der Lunge mit Einzeichnung der Gaspartialdrücke [66]

#### 4.1.2.1 Ventilation

Als Maß der Ventilation (Lungenbelüftung), gilt das Atemzeitvolumen, auch als Atemminutenvolumen  $V_E$  ausgedrückt. Es bezeichnet das Gasvolumen, das in einer Minute ausgeatmet wird (bei einem Respiratorischen Quotienten von  $RQ = 1$  kann  $V_E$  auch durch  $V'_I$ , dem inspiratorischen Atemzeitvolumen, ersetzt werden). Das Atemminutenvolumen berechnet sich aus dem Produkt von Atemfrequenz  $f$  und Atemzugvolumen  $V_t$ :

$$V'_E = V_t * f$$

Unter Ruhebedingungen bei einem Atemzugvolumen von etwa 500 ml und einer Atemfrequenz von etwa 16 /min beträgt das Atemzeitvolumen ungefähr 8 l/min.

Die Sauerstoffaufnahme  $V'O_2$  berechnet sich aus Atemzugvolumen und der Sauerstofffraktion in Inspirations- und Expirationsluft:

$$V'O_2 = V'_E * (F_I O_2 - F_E O_2)$$

Analog gilt für die  $CO_2$  – Abgabe  $V'CO_2$ :

$$V'CO_2 = V'_E * (F_E CO_2 - F_I CO_2)$$

(wobei  $F_I CO_2$  im Größenvergleich zu vernachlässigen ist)

Für die Arterialisierung des gemischt-venösen anschwemmenden Blutes im Kapillarstromgebiet der Lunge ist aber nur der Teil des Atemzugvolumens von Bedeutung, der tatsächlich am Gasaustausch teilnimmt. Dies sind etwa 70% des Atemzugvolumens  $V_t$ , während die restlichen 30% als Totraumventilation  $V_D$  entfallen:

$$V_t = V_A + V_D$$

Für die alveoläre Ventilation  $V'_A$  verbleiben damit in Ruhe etwa 5 l/min.

Aus  $V'_A$  können bei bekannter Konzentration von Sauerstoff und Kohlendioxid über die Zustandsgleichung idealer Gase unmittelbar  $O_2$ - bzw.  $CO_2$ - Partialdrücke abgeleitet werden.

Zustandsgleichung idealer Gase:  $\frac{P * V}{T} = Konst.$

wobei P dem Druck eines Gases, V seinem Volumen und T seiner thermodynamischen Temperatur entspricht.

Unter Verwendung der allgemeinen Gaskonstante  $R^* = 8,314 \cdot 10^3 \frac{J}{k \cdot kmol}$  gilt:

$$P \cdot V = n \cdot R^* \cdot T$$

wobei n die Stoffmenge darstellt;

Unter Verwendung der Boltzmannschen Konstante k gilt:

$$P \cdot V = N \cdot k \cdot T$$

wobei N die Teilchenzahl darstellt mit  $N = \frac{\text{Avogadrokonstante } L}{\text{Stoffmenge } n}$

Aufgelöst nach den Partialdrücken ergibt sich:

$$P_{A O_2} = P_{I O_2} - \frac{V' O_2}{V'_A} \cdot 115$$

$$P_{A CO_2} = \frac{V' CO_2}{V'_A} \cdot 115$$

In Ruhe beträgt der alveoläre Sauerstoffpartialdruck  $P_{A O_2}$  etwa 100 mmHg (13,4 kPa), der alveoläre Kohlendioxidpartialdruck  $P_{A CO_2}$  40 mmHg (5,3 kPa)

#### 4.1.2.2 Regelung der Atmung

Komplizierte Regelkreise der Atemsteuerung gewährleisten durch Anpassung der Ventilation an die Stoffwechselbedürfnisse einen nahezu konstanten alveolären Partialdruck sowohl in Ruhe, als auch unter konstanter

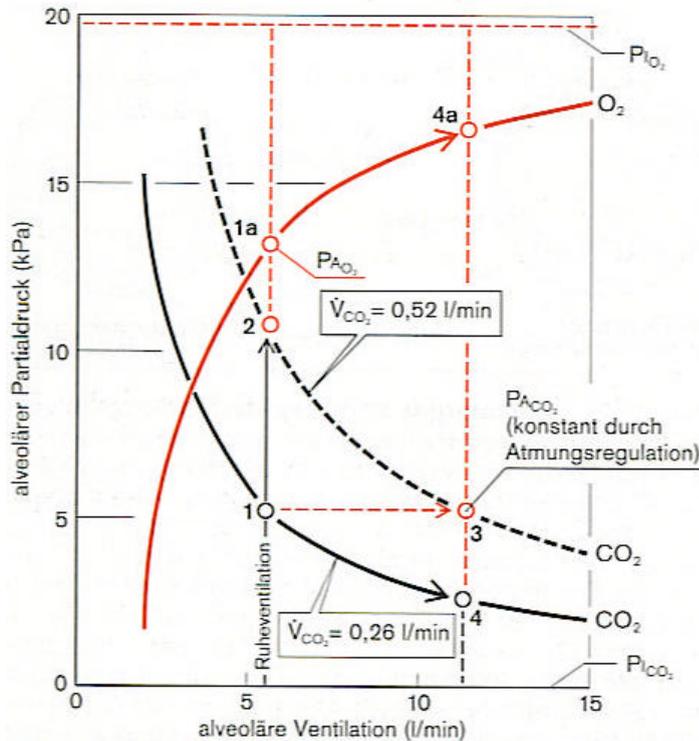


Abb. 5 Alveoläre Partialdrücke unter Belastung [44]

körperlicher Belastung im aeroben Bereich (steady state):

Unter konstanten Stoffwechselbedingungen (durchgezogene Linien) führt eine erhöhte Ventilation zu einem Abfall von  $P_{CO_2}$  (1 → 4) und Anstieg des  $P_{O_2}$  (1a → 4a). Unter Stoffwechselerhöhung (gestrichelte Linie) gilt: Bei unveränderter alveolärer Ventilation  $V'_A$  steigt  $P_{CO_2}$  (1 → 2),  $P_{O_2}$  sinkt (1a → 2). In vivo aber steigt aufgrund der Atmungsregulation bei Steigerung des Stoffwechsels  $V'_A$  in dem Maße an, dass der alveoläre Partialdruck trotz Steigerung der  $CO_2$ -Produktion konstant bleibt (1 → 3).

Denn steigt der Sauerstoffbedarf unter Arbeit an, wird durch die beginnende Laktatazidose eine Hyperventilation angeregt, wodurch vermehrt Kohlendioxid abgeatmet und Sauerstoff aufgenommen werden kann, so dass der alveoläre Kohlendioxidpartialdruck durch die erhöhte  $CO_2$ -Produktion konstant

bleibt (Abb. 5).

Das Atemzentrum als Regulator des Regelkreises liegt in der Medulla oblongata und bestimmt als Rhythmusgenerator den basalen Atemrhythmus. Aber auch in der Pons und am Boden des vierten Ventrikels liegen autonome Zentren, die in die Atemregulation eingreifen.

Als Transmitter sind vor allem das inhibitorische GABA (Gamma-Aminobuttersäure), das exzitatorische Glutamat, sowie die ebenfalls antriebssteigernde Substanz P zu nennen. ADP, Phosphat ein erhöhter  $\text{PCO}_2$  und  $\text{H}^+$ -Ionen, die bei Hypoxie entstehen, steigern ebenso die Atmung, wie auch ein zunehmender Pulmonalarteriendruck. Während das bei Hyperoxie erhöhte ATP und Vagusafferenzen die Atmung inhibieren.

Die Atmungsregulation wird bei erhöhter körperlicher Belastung und Laktatanstieg (anaerober Leistungsbereich) vorrangig durch die chemischen Rezeptoren modifiziert. Zentralen Chemorezeptoren bestimmen den Liquor-pH, periphere Chemorezeptoren im Karotis- und Aorten-Körperchen (glomera carotica und aortica) sind für die Messung von Gaspartialdrücken und Anionenkonzentrationen zuständig. Dabei stellt ein Anstieg des arteriellen  $\text{PCO}_2$  den größten Atemantrieb dar. Doch auch ein Anstieg des pH-Wertes bzw. Abfall des arteriellen  $\text{PO}_2$  bewirken über den Rhythmusgenerator eine Aktivierung der Atemmuskulatur.

Außerdem spielen auch Afferenzen von Propriozeptoren (Muskelspindeln) der Atemmuskulatur sowie von Barorezeptoren in Gefäßen, Herz und Lunge eine Rolle. Hier ist vor allem der Breuer-Hering-Reflex zu nennen: Die Aktivierung von Dehnungsrezeptoren in Bronchien und Trachea hemmen über den N. Vagus den Atemantrieb in der Medulla oblongata und verhindern so eine Überblähung des Lungenparenchyms. [44]

Neben den chemischen Reizen von Gaspartialdrücken und pH-Wert und den mechanischen Reizen des Atemapparates übt zudem auch die Temperatur einen steuernden Einfluss auf die Atmung aus. Ebenso beeinflussen Stress,

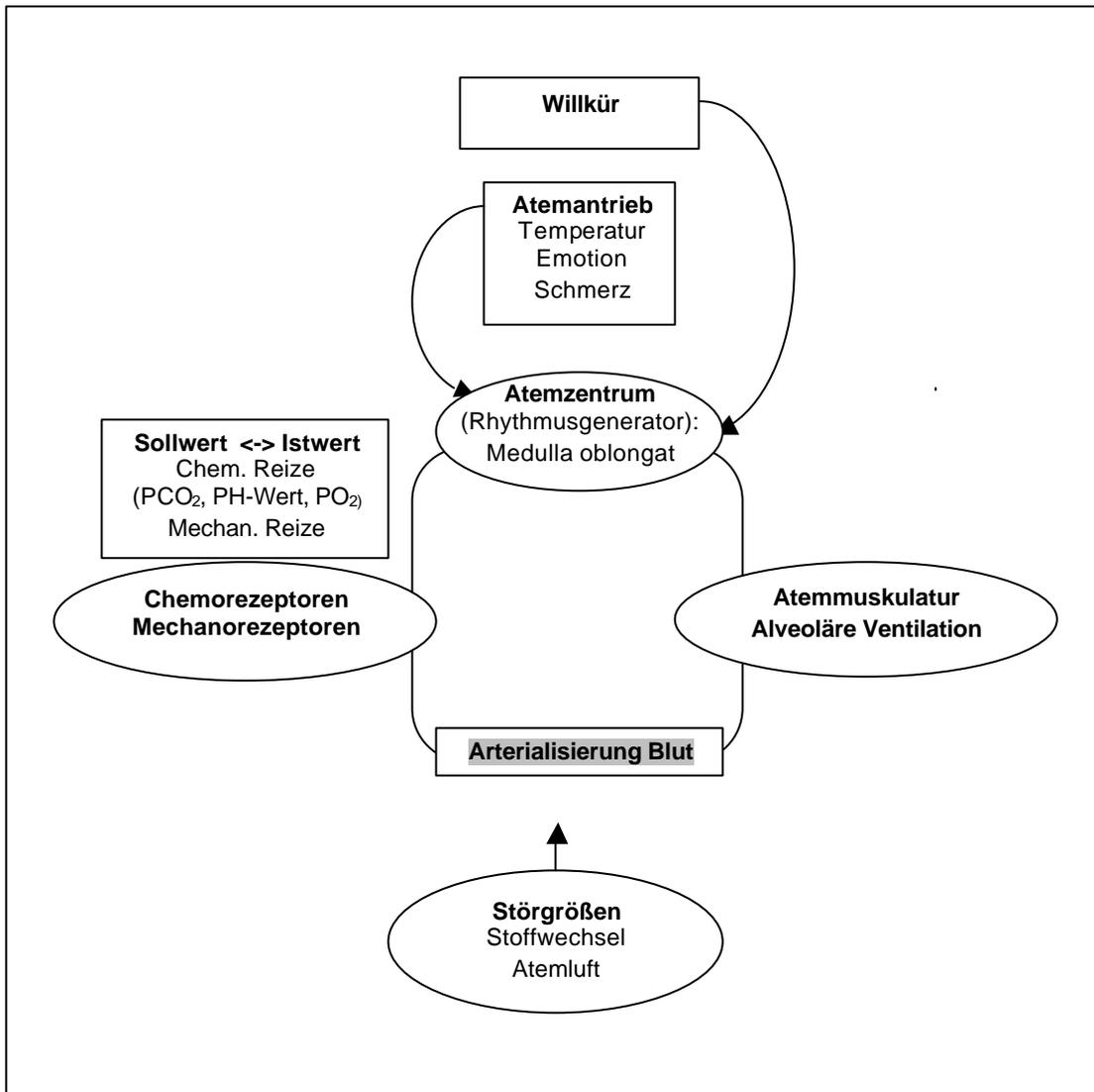


Abb. 6 Atmungsregulation mit Darstellung der Interaktion von peripheren Reizen und zentralvenösen Steuerung

Emotionen und Schmerzreize das Atemmuster. Neben der unwillkürlichen Regelung der Atmung ist außerdem auch die willkürliche Einflussnahme wie z.B. durch Singen, Sprechen, Husten und bewusstem Atemanhalten zu nennen.

#### 4.1.2.3 Perfusion

Die Lungenperfusion wird bestimmt durch das Fördervolumen des Herzens, dem Herzminutenvolumen, das je nach Belastung von 4 l/min bis zu 30 l/min variieren kann. Nahezu das gesamte Herzzeitvolumen durchströmt die Lunge. Dennoch steigt der pulmonalarterielle Mitteldruck bei einem Ruhedruck von etwa 20 – 25 mmHg unter Belastung nur auf etwa 30 mmHg an. Dies wird

gewährleistet durch eine druckpassive Erweiterung des Lungengefäßbettes einerseits und durch die Eröffnung von Reservekapillaren. Dadurch sinkt zum einen der Widerstand der Lungenstrombahn, zum anderen erhöht sich so die Austauschfläche, als wichtiger Parameter der Diffusion. Dahingegen steigt partiell der Widerstand der regionären Lungenstrombahn bei Abfall des lokalen alveolären O<sub>2</sub>-Partialdruckes (Euler–Liljestrand–Mechanismus), so dass bei körperlicher Ruhe minderbelüftete Alveolen weniger durchblutet werden. Durch diese komplizierten Regelmechanismen bleibt das Ventilations – Perfusionsverhältnis nahezu konstant im Bereich zwischen 1,0 und 2,0. Unter Belastung kann es auf ca. 3,0 ansteigen.

Nimmt venöses Blut nicht an der Arterialisierung in den Alveolen teil, sondern mengt sich über Kurzschlüsse direkt über das arterielle System wie zum einen durch Vasa privata der Lunge, zum anderen durch funktionelle Kurzschlüsse in minderbelüfteten Alveolen, spricht man von Shunt – Blut. Diese Shunt-Perfusion Q<sub>s</sub> macht ungefähr 2% des gesamten Herzzeitvolumens Q<sub>tot</sub> aus und senkt den arteriellen O<sub>2</sub> – Partialdruck um etwa 8 mmHg.

Q<sub>s</sub> berechnet sich wie folgt :

$$Q_s = Q_{tot} * \frac{C_A CO_2 - C_a CO_2}{C_A CO_2 - C_{\bar{v}} CO_2} \quad [66]$$

#### 4.1.2.4 Diffusion der Atemgase ins Blut

Der Gasaustausch in den Alveolen erfolgt durch Diffusion der Gasmoleküle.

Diese haben folgende Diffusionsmedien zu überwinden:

- Surfactantfilm und Alveolarepithel
- Interstitium der Alveole
- Kapillarendothel
- Blutplasma in der Kapillare
- Erythrozyt

Alle Diffusionsmedien stellen unterschiedliche Diffusionswiderstände dar, wobei der Erythrozyt hierbei als limitierender Faktor gilt [66]. Als Maß des Widerstandes stehen Krogh'scher Diffusionskoeffizient  $K$  und die Diffusionskonstante  $d$  zur Verfügung. Wobei gilt:  $K = a \cdot d$  (mit Bunsen'schem Löslichkeitskoeffizient  $a$ ) [66].

Im Plasma bei 37° C gilt für  $a$  :

$$a_{O_2} = 0,211 \frac{\text{ml (STPD)}}{\text{l} \cdot \text{kPa}} = 0,00943 \frac{\text{mmol}}{\text{l} \cdot \text{kPa}}$$

$$a_{CO_2} = 5,06 \frac{\text{ml (STPD)}}{\text{l} \cdot \text{kPa}} = 0,226 \frac{\text{mmol}}{\text{l} \cdot \text{kPa}}$$

Für  $K$  [ $\text{ml/cm} \cdot \text{min} \cdot \text{Atm}$ ] und  $d$  [ $\text{cm}^2/\text{s}$ ] werden in der Literatur für  $O_2$  (bzw. für  $CO_2$ ) angegeben:

Alveolokapilläre Membran:	$K = 1,2 \cdot 10^{-5} - 2,5 \cdot 10^{-5}$ $d = 1,3 \cdot 10^{-5} - 2,3 \cdot 10^{-5}$
Plasma:	$K = 2,5 \cdot 10^{-5} - 3,4 \cdot 10^{-5}$ $d = 1,8 \cdot 10^{-5} - 2,5 \cdot 10^{-5}$
Erythrozyt:	$K = 0,7 \cdot 10^{-5} - 1,3 \cdot 10^{-5}$ $d = 0,5 \cdot 10^{-5} - 0,9 \cdot 10^{-5}$
für $CO_2$	$K = 3,0 \cdot 10^{-4}$ $d = 1,0 \cdot 10^{-6}$

Insgesamt ist eine Diffusionsstrecke  $l$  von ca. 1 - 2  $\mu\text{m}$  zu überwinden, bei einer Gasaustauschfläche  $A$  von insgesamt 50-80  $\text{m}^2$ . Die Diffusionskapazität  $D$  lässt sich wie folgt berechnen:

$$D = d \cdot a \cdot A/l = K \cdot A/l$$

Die Diffusion erfolgt gemäß des Druckgradienten zwischen Gaspartialdruck in Alveole und Kapillare. Dabei gilt für den Diffusionsstrom  $I$ :

$$I = D \cdot dP \text{ [l/min]}$$

wobei  $dP$  der Partialdruckdifferenz als treibende Kraft der Diffusion entspricht.

Das 1. Fick'sche Diffusionsgesetz fasst diesen Zusammenhang wie folgt zusammen:

$$m = K \cdot A/l \cdot dP$$

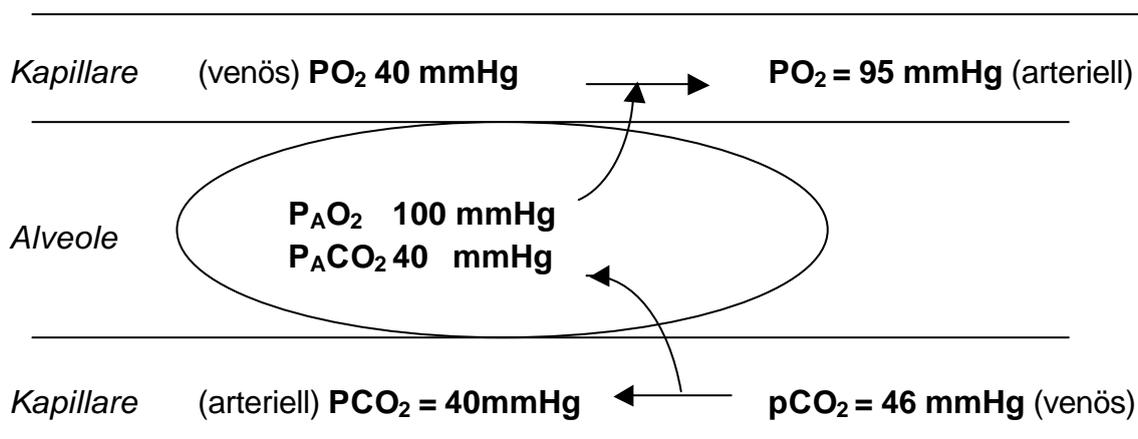


Abb. 7 Diffusionsvorgänge zwischen Alveole und Kapillare

Diese Diffusionsvorgänge sind abhängig von der zur Verfügung stehenden Zeit und damit auch vom Herzzeitvolumen.

Unter physiologischen Bedingungen beträgt der alveoläre Partialdruck für O<sub>2</sub> etwa 100 mmHg. Durch die Arterialisierung des venösen Blutes in der Lungenkapillare steigt dort der Partialdruck von etwa 40 auf 95 mmHg. Während der kapilläre CO<sub>2</sub>-Partialdruck von 60 mmHg auf 40 mmHg absinkt.

Der alveoläre CO<sub>2</sub>-Partialdruck entspricht aufgrund der guten Diffusionseigenschaften des CO<sub>2</sub> dem kapillären Druck.

„Die Angleichung des mittleren O<sub>2</sub>-Partialdruckes im Erythrozyten an den alveolären Wert folgt weitgehend einer Exponentialfunktion“ [66]. Für diesen Aufsättigungsprozess ist eine Zeit von etwa 0,15 s zu veranschlagen. Dies entspricht der von Thews experimentell ermittelten Zeitspanne bis zur Erreichen der maximalen Sauerstoffsättigung. Durch den „verzögernden Einfluss der alveolo-kapillären Membran“ sind mind. 0,13 Sekunden zu addieren. So dass mit einer alveolären Kontaktzeit des Erythrozyten mit der Gasphase von etwa 0,2 - 0,3 Sekunden bis zur fast vollständigen Aufsättigung zu rechnen ist [66].

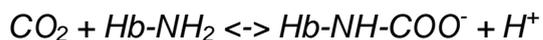
Unter normalen physiologischen Bedingungen, bei normalem Herzminutenvolumen, besteht eine Kontaktzeit des Erythrozyten von etwa 0,75 Sek. So dass unter Ruhebedingungen eine ausreichende Kontaktzeit gewährleistet ist. Erst unter stark ansteigendem Herzminutenvolumen bei Belastung verringert sich die Kontaktzeit auf kritische 0,3 – 0,25 Sek. [65].

Während die Austauschfläche und –strecke für alle Gase konstant bleibt und die Diffusionskonstante, für O<sub>2</sub> und CO<sub>2</sub> ähnliche Werte liefert [66], ist  $\alpha$  für CO<sub>2</sub> mehr als 23 mal größer als für O<sub>2</sub> [44]. Dadurch kann CO<sub>2</sub> erheblich leichter diffundieren. Silbernagl schreibt: „Tatsächlich gibt es für CO<sub>2</sub> keine messbare Diffusionsbehinderung in der Lunge“ [44, 30] Dies ist ein entscheidender Grund für die Anwendung von CO<sub>2</sub> als Messparameter bei der Rückatmungsmethode und unserer Berechnung des Herzminutenvolumens.

#### 4.1.2.5 Bindung der Atemgase im Blut

Dem Vorgang der Diffusion des Kohlendioxids geht ein komplizierter chemischer Mechanismus der Freisetzung des CO<sub>2</sub> aus seinen Bindungen voraus:

Der CO<sub>2</sub>-Gehalt des Blutes setzt sich zu etwa 10% aus physikalisch gelöstem CO<sub>2</sub> und zu etwa 90% aus chemisch gebundenem CO<sub>2</sub> zusammen. Die Fraktion des in gebundener Form vorliegenden CO<sub>2</sub> besteht zum Großteil aus HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> in Erythrozyt und Plasma. Der kleinere Anteil (etwa 10% des Gesamt-CO<sub>2</sub>) liegt als Carbamat an freien Aminogruppen von Proteinen, vornehmlich von Hämoglobin vor:



Der Gehalt des physikalisch gelöste CO<sub>2</sub> berechnet sich über:

$$C_a\text{CO}_{2\text{gelöst}} = \alpha_{\text{CO}_2} * P_a\text{CO}_2$$

$$C_v\text{CO}_{2\text{gelöst}} = \alpha_{\text{CO}_2} * P_v\text{CO}_2$$

In der Literatur wird teilweise zu dieser Fraktion neben dem CO<sub>2</sub> auch H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> gerechnet [66].



entsteht HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>. Der Gehalt an als HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> vorliegenden CO<sub>2</sub> berechnet sich wie folgt:

$$C_a\text{HCO}_3^- = \alpha_{\text{CO}_2} * P_a\text{CO}_2^{(\text{pH} - 6,197)}$$

$$C_v\text{HCO}_3^- = \alpha_{\text{CO}_2} * P_v\text{CO}_2^{(\text{pH} - 6,197)}$$

Komplizierter gestaltet sich die Berechnung der am Hämoglobin gebundenen Fraktion des CO<sub>2</sub>: Das Hämoglobin kann in oxygenierter HbO<sub>2</sub> und desoxygenierter Hb Form vorliegen. Es besteht aus 4 Häm-Molekülen. und dem Globinanteil. Dieser setzt sich aus den 4 Untereinheiten, 2 α- und 2 β-Ketten, zusammen. Die Untereinheiten sind Träger stets eines Häm-Moleküls. Im Zentrum des Häms erfolgt an einem gebundenen Eisenatom (Fe<sup>2+</sup>) die Bindung von O<sub>2</sub>. Diese Bindung ist, wie in der Sauerstoffbindungskurve dargestellt, abhängig von Temperatur, pH bzw. H<sup>+</sup>-Konzentration und PCO<sub>2</sub>. Eine Erhöhung des PCO<sub>2</sub> und damit Erhöhung der H<sup>+</sup>-Konzentration bewirkt über eine allosterische Wechselwirkung zwischen H<sup>+</sup>- und O<sub>2</sub>-Bindung eine verminderte Affinität des Sauerstoffes an Hämoglobin und damit eine Verschiebung der O<sub>2</sub> – Bindungskurve nach rechts. Dieser Effekt, auch Bohr – Effekt genannt, wichtig für die Sauerstoffabgabe im Gewebe, begünstigt andererseits auch die O<sub>2</sub> – Aufnahme in der Lunge, wo durch Abfall des PCO<sub>2</sub> die Affinität des Sauerstoffs und Hämoglobin ansteigt.

1 mol Hämoglobin kann an seinen 4 zweiwertigen Eisenatomen maximal 4 mol O<sub>2</sub> binden, bei 1g Hb entspräche dies 1,39 ml O<sub>2</sub> (Hüfner-Zahl). Da die Sauerstoffaufnahme pro Hämoglobin also beschränkt ist, lässt sich anhand der Hb-Konzentration die O<sub>2</sub> – Kapazität berechnen. Diese beträgt bei Halbsättigung durchschnittlich 9 mmol/l oder 200 ml O<sub>2</sub>/l bei Männern bzw. 8 mmol/l oder 180 ml O<sub>2</sub>/l bei Frauen. Die O<sub>2</sub>-Sättigung liefert folgende Formel:

$$S_{O_2} = \frac{[HbO_2]}{[Hb] + [HbO_2]}$$

Im Gegensatz zum O<sub>2</sub> erfährt die chemische Bindung des CO<sub>2</sub> keine Sättigung, die CO<sub>2</sub>-Bindungskurve folgt daher nicht wie die der O<sub>2</sub>-Bindung einer S-Form sondern einer Exponentialfunktion. Dennoch sind auch bei der CO<sub>2</sub>-Bindung allosterische Wechselwirkungen zu verzeichnen. Desoxygeniertes Blut bindet bei gleichem PCO<sub>2</sub> erheblich mehr CO<sub>2</sub> als oxygeniertes Blut. Dieser Effekt wird als Haldane-Effekt bezeichnet und erklärt auch die oxylabile Carbamatbindung: Eine Zunahme von PO<sub>2</sub> vermindert die Bindung von CO<sub>2</sub> als Carbamat. Dies gewährleistet eine rasche Aufnahme des durch Stoffwechsel anfallenden CO<sub>2</sub> aus dem Gewebe einerseits und die CO<sub>2</sub>-Abatmung in der Lunge andererseits

(Bohr Effekt). Wie die O<sub>2</sub>-Bindungskurve ist auch die CO<sub>2</sub>-Bindung abhängig von Temperatur und pH. Erhöhung des pH-Wertes bzw. Verringerung der Temperatur verschieben die Bindungskurve nach links.

Die Bindung der CO<sub>2</sub>-Moleküle erfolgt an den 4 Aminogruppen der 4 Proteinketten des Hämoglobins. Dabei verzeichnen die *a*-Ketten eine andere Affinität zu CO<sub>2</sub> als die *b*-Ketten [54].

Zur Berechnung des als Carbamat gebundenen Gehalts an CO<sub>2</sub> schlägt Perella vor:

$$[\text{Carbamino-Hb}] = [\text{HbCO}_2] \cdot [\text{Hb}] \cdot (1 - \text{SO}_2) + [\text{HbO}_2\text{CO}_2]$$

$$[\text{HbCO}_2] = \frac{2 \cdot (\mathbf{a} \cdot p\text{CO}_2) \cdot \mathbf{l}}{1 + (\mathbf{a} \cdot p\text{CO}_2) \cdot \mathbf{l}} + \frac{2 \cdot (\mathbf{a} \cdot p\text{CO}_2) \cdot \mathbf{m}}{1 + (\mathbf{a} \cdot p\text{CO}_2) \cdot \mathbf{m}}$$

$$\text{mit } \mathbf{l} = 1470 \cdot \text{pH} - 10148$$

$$\text{und } \mathbf{m} = 1575 \cdot \text{pH} - 1051$$

$$[\text{HbO}_2\text{CO}_2] = \frac{(\mathbf{a} \cdot p\text{CO}_2) \cdot 4 \cdot \mathbf{j}}{1 + (\mathbf{a} \cdot p\text{CO}_2) \cdot 4 \cdot \mathbf{j}}$$

$$\text{mit } \mathbf{j} = 252 \cdot \text{pH} - 1767$$

Der Gesamtgehalt von CO<sub>2</sub> berechnet sich wie folgt:

$$[\text{CO}_2]_{\text{ges}} =$$

$$(\mathbf{a} \cdot p\text{CO}_2) + (\mathbf{a} \cdot p\text{CO}_2)^{(\text{pH}-6,197)} +$$

$$\left[ \frac{2 \cdot (\mathbf{a} \cdot p\text{CO}_2) \cdot (1470 \cdot \text{pH} - 10148)}{1 + (\mathbf{a} \cdot p\text{CO}_2) \cdot (1470 \cdot \text{pH} - 10148)} + \frac{2 \cdot (\mathbf{a} \cdot p\text{CO}_2) \cdot (1575 \cdot \text{pH} - 1051)}{1 + (\mathbf{a} \cdot p\text{CO}_2) \cdot (1575 \cdot \text{pH} - 1051)} \right] \cdot (\text{Hb}) \cdot (1 - \text{SO}_2)$$

$$+ \frac{(\mathbf{a} \cdot p\text{CO}_2) \cdot 4 \cdot (252 \cdot \text{pH} - 1767)}{1 + (\mathbf{a} \cdot p\text{CO}_2) \cdot 4 \cdot (252 \cdot \text{pH} - 1767)}$$

Die Unterschiede zwischen venösem und arteriellem bzw. alveolärem CO<sub>2</sub> - Gehalt ergibt sich durch Einsatz der entsprechenden Partialdrücke.

## 4.2 Bestimmung des Herzminutenvolumens nach dem Fick'schen Prinzip

Wie bereits in 2.2.1. dargestellt, steht zur Bestimmung des Herzzeitvolumens nach dem Fick'schen Prinzip die direkte invasive Kathetermethode zur Verfügung, deren Führungsgröße die Sauerstoffaufnahme ist. Hierbei gelingt die Messung des Sauerstoffpartialdrucks in der A. pulmonalis im arteriellen Schenkel:

$$Q_{tot} = Q_a = \frac{V'O_2}{C_a - \bar{v}O_2}$$

Wird der gemischt-venöse CO<sub>2</sub>-Partialdruck als Führungsgröße herangezogen, spricht man vom indirekten Fick'schen Prinzip. Die Messung erfolgt nicht-invasiv in der Regel über Rebreathing (Q<sub>t</sub>), Thermodilution oder Farbstoffverdünnungsmethoden. Die Methode nach Schardt (HMV) stellt eine weitere nicht-invasive Möglichkeit dar.

$$Q_{tot} = Q_{\bar{v}} = \frac{V'CO_2}{C_{\bar{v}} - aCO_2}$$

## 4.2.1 Bestimmung des Herzminutenvolumens durch Rebreathing (Qt)

Die Rückatmungsmethode bzw. das CO<sub>2</sub>-Rebreathing ermöglicht die nicht – invasive Bestimmung des Herzminutenvolumens nach dem indirekten Fick'schen Prinzip.

### 4.2.1.1 Rückatemmanöver zur Abschätzung von $P_v\text{CO}_2$

Es erfolgt eine Ein- und Rückatmung eines Gasgemisches mit einer Konzentration von etwa 8 - 15% CO<sub>2</sub>, 30 - 50% O<sub>2</sub> und etwa 40% N<sub>2</sub> in einen Beutel. Dabei orientiert sich die CO<sub>2</sub>-Konzentration des Beutels am zu erwartenden gemischt-venösen CO<sub>2</sub>-Partialdruck (sie ist um etwa 1% höher) und steigt mit zunehmender Leistung an. In Ruhe liegt eine CO<sub>2</sub>-Gasfraktion FICO<sub>2</sub> von etwa 8% vor, bei 50 Watt liegt diese bei 9% bei 100 Watt bei 10%, bei höherer Belastung bei etwa 15%.

Die hohe O<sub>2</sub>-Konzentration im Beutel von 30 - 40% soll einer Hypoxie entgegenwirken. (Die physiologische Fraktion in der Einatemluft liegt für CO<sub>2</sub> bei 0.04%, für O<sub>2</sub> bei 21%).

Das Gasvolumen, mit dem sich der Beutel füllt, orientiert sich an der Vitalkapazität und liegt bei 3 - 4l.

Vorraussetzung für eine korrekte Messung ist dabei der Steady State, der durch eine kontinuierliche Messung der Atemgasparameter und Bestimmung von RQ vor und nach Durchführung des Rückatemmanövers gewährleistet wird.

Mit Beginn des Rückatemmanövers kann kein CO<sub>2</sub> mehr abgeatmet werden.

Zum Zeitpunkt null öffnet sich das Ventil zum Rückatembeutel, es erfolgt die Einatmung des vorgegebenen Gasgemisches. Zunächst steigt je nach Atemtiefe bzw. Atemzugvolumen mit jedem Atemzug die gemessene CO<sub>2</sub> - Fraktion an, bis der Ausgangswert des Beutelgasgemisches  $F\text{CO}_2$  erreicht ist. Durch wiederholte Ein- und Ausatmung desselben Gasgemisches gleichen sich im Alveolarraum inspiratorischer CO<sub>2</sub>-Partialdruck von Beutelgases  $P\text{CO}_2$  und vom gemischt-venösen Schenkel  $P_v\text{CO}_2$  einander an (Equilibrium). Dies erfolgt umso schneller, je höher das Atemzugvolumen und die Atemfrequenz ist. Je

höher also der Belastungsgrad ist, desto höher ist das Atemzeitvolumen und desto schneller erfolgt der Ausgleich. Die CO<sub>2</sub>-Fraktion wird kontinuierlich am Mundstück gemessen und in einem Diagramm gegen die Zeit aufgetragen. So bildet sich durch Ein- und Ausatmung im geschlossenen System eine Rückatemkurve ab.

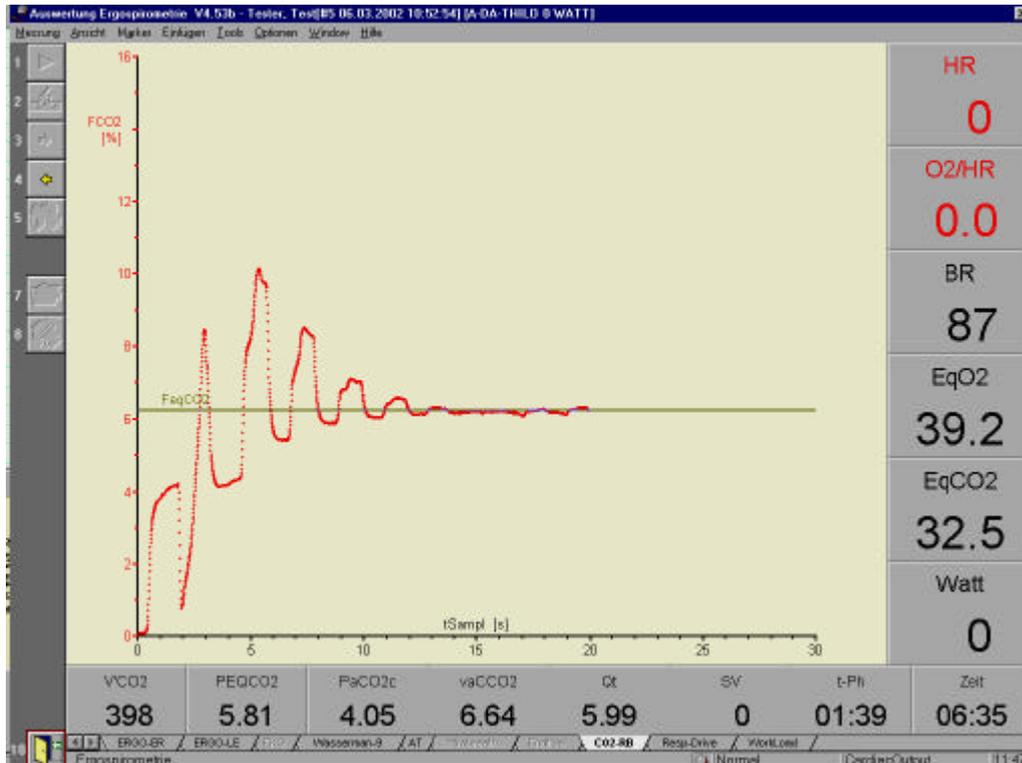


Abb. 8 Darstellung einer typischen Rückatemkurve [46]

Durch Extrapolation kann am Ende des Rückatemmanövers im Equilibrium  $F_{eq}CO_2$  ermittelt werden.  $F_{eq}CO_2$  stellt zugleich die CO<sub>2</sub>-Fraktion des Alveolarraums  $P_ACO_2$  dar. Über  $F_{eq}CO_2$  lässt sich  $P_{eq}CO_2$  berechnen:

$$P_{eq}CO_2 = F_{eq}CO_2 (P_B - P_{H_2O})$$

Dabei steht  $P_B$  für den atmosphärischen Umgebungsdruck, der vor der Messung bestimmt wird und bei etwa 760 mmHg liegt.  $P_{H_2O}$  steht für den Wasserdampfdruck von 47 mmHg.

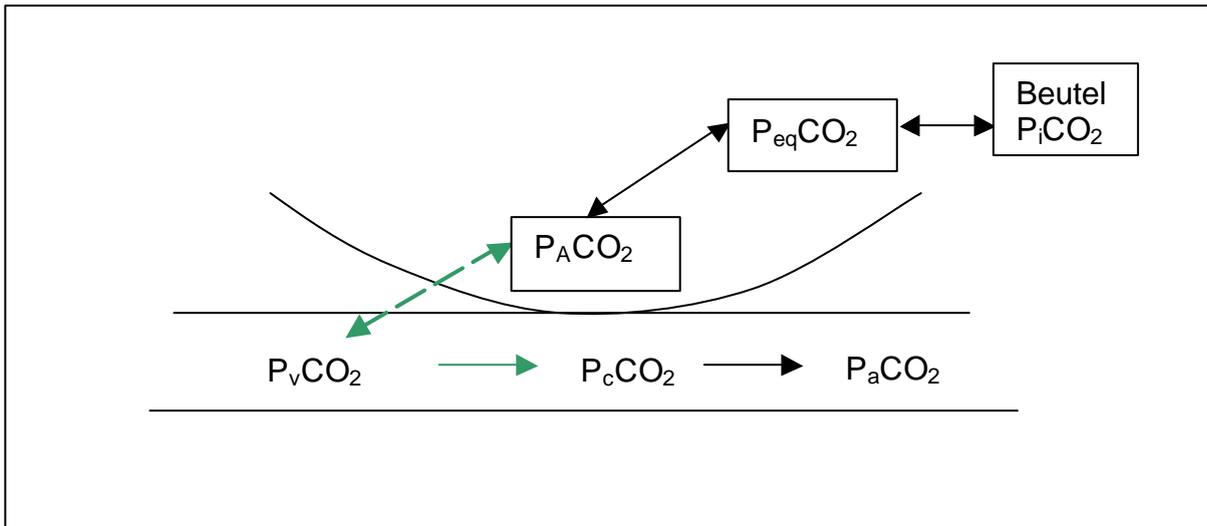


Abb. 9 Schematische Darstellung der Austauschvorgänge in der Lunge:

Zu Beginn der Rückatmung gilt:

$$P_iCO_2 > P_vCO_2 > P_ACO_2$$

Bedingt durch den hohen CO<sub>2</sub>-Partialdruck P<sub>i</sub>CO<sub>2</sub> in der Einatemluft steigt nun P<sub>A</sub>CO<sub>2</sub> in der Alveole stark an. P<sub>A</sub>CO<sub>2</sub> ist nun größer als P<sub>v</sub>CO<sub>2</sub>. Es kann keine CO<sub>2</sub>-Abgabe mehr stattfinden. P<sub>v</sub>CO<sub>2</sub> und P<sub>A</sub>CO<sub>2</sub> gleichen sich nahezu bis auf die restliche alveolo-gemischt-venöse bzw. alveolokapilläre Differenz ( $D_{Ac}$ ) an. (Vgl. Abb. 9: grüner Pfeil).

Im Equilibrium gilt:

$$P_{eq}CO_2 = P_ACO_2 \text{ aber } P_ACO_2 > P_{\bar{v}}CO_2$$

Um den gemischt-venösen CO<sub>2</sub>-Partialdruck zu ermitteln, muss nun die Differenz zwischen CO<sub>2</sub>-Partialdruck in den Alveolen und dem gemischt venösen System bzw. Kapillare berücksichtigt werden:

$$P_{\bar{v}}CO_2 = P_ACO_2 + (D_{Ac}) = P_{eq}CO_2 + (D_{Ac})$$

Jones empfiehlt als Korrektionsfaktor:

$$P_{\bar{v}}CO_2 = P_{eq}CO_2 - (0,24 * P_{eq}CO_2 - 11) \quad [40]$$

$$\text{oder: } P_{\bar{v}}CO_2 = P_{eq}CO_2 * 0,76 + 11^2$$

<sup>2</sup> Dies entspricht der Umwandlung der Formel Jones wie die Firma Jäger VIASYS HEALTHCARE sie benutzt.

## Kapnographie zur Abschätzung von $P_aCO_2$

Der arterielle  $CO_2$ -Partialdruck kann über eine arterielle Blutgasentnahme bestimmt werden. In der klinischen Praxis wird jedoch oft die Abschätzung des  $P_aCO_2$  mit Hilfe der Kapnographie durch Bestimmung von  $F_{et}CO_2$  angewandt.

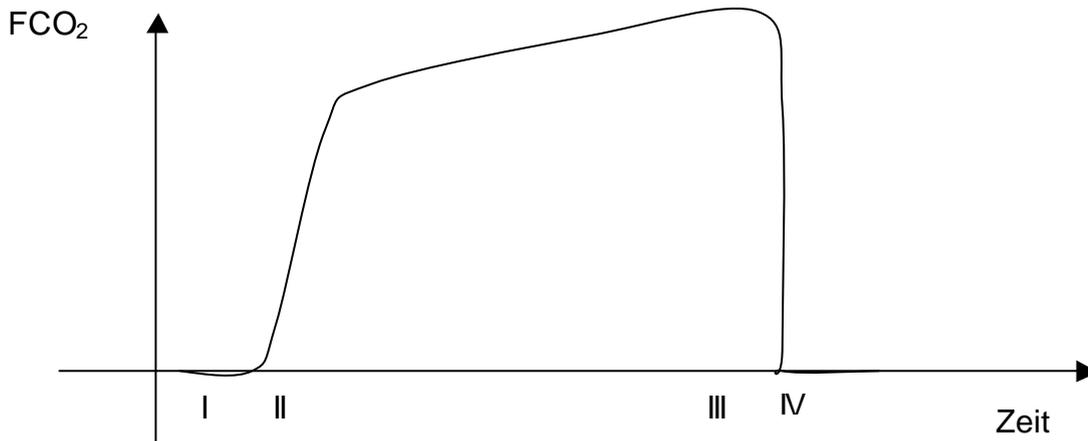


Abb. 10 Kapnogramm

Das Kapnogramm ist eine graphische Darstellung des expiratorischen  $CO_2$ -Partialdrucks oder der expiratorischen  $CO_2$  – Fraktion gemessenen über die Zeit oder das Volumen [43]. Zu Beginn der Ausatmung wird zunächst das Gasvolumen expiriert, das dem Totraumvolumen  $V_D$  entspricht (I)

$$V_D = V_t - V_A$$

$V_A$  entspricht der alveoläre Ventilation

Hier ist die  $CO_2$ -Konzentration sehr gering.

Dann folgt die zunehmende Entleerung des  $CO_2$  aus den Alveolen (II). Erst gegen Ende der Ausatmung entspricht die  $CO_2$ -Fraktion der Ausatemluft der eigentlichen  $CO_2$ -Fraktion der Alveolen. Im sogenannten alveolärem Plateau kann nun die endexpiratorische  $CO_2$ -Fraktion  $F_{ET}CO_2$  abgelesen werden (III).

Für den endexpiratorischen  $CO_2$ -Partialdruck  $P_{ET}CO_2$  gilt analog:

$$P_{ET}CO_2 = F_{ET}CO_2 (P_B - P_{H_2O}) \quad [kPa]$$

(wobei  $1 \text{ kPa} = 7,5 \text{ mmHg}$ )

Mit Beginn der Inspiration fällt die CO<sub>2</sub>-Fraktion wieder schlagartig auf nahezu 0% entsprechend der geringen CO<sub>2</sub>-Konzentration der Einatemluft (IV). [48]

„Der am Ende einer Expiration in der Atemluft gemessene CO<sub>2</sub> –Partialdruck entspricht dem alveolären CO<sub>2</sub> –Partialdruck und dieser im Idealfall, d.h. unter physiologischen Bedingungen und der Annahme einer alveolo – arteriellen Differenz [AaDCO<sub>2</sub>] von 0 mmHg, dem arteriellen pCO<sub>2</sub>“ [11]. Diese ideale Annahme ist in Realität nicht immer verwirklicht, denn der Gradient zwischen P<sub>a</sub>CO<sub>2</sub> und P<sub>A</sub>CO<sub>2</sub> liegt bei gesunden Patienten in Ruhe bei bis zu 5 mmHg [42] und steigt unter Belastung an.

Daher muss zur Berechnung von P<sub>a</sub>CO<sub>2</sub> eine Korrektur vorgenommen werden, die diesen alveoloarteriellen Gradienten D<sub>Aa</sub>CO<sub>2</sub> berücksichtigt:

$$P_aCO_2 = P_ACO_2 + D_{Aa}CO_2$$

$$P_aCO_2 = 5,5 + 0,90 * P_{ET}CO_2 - 0,0021 * V_t \quad [kPa] \quad [40]^3$$

Für die Berechnung von arteriellem bzw. gemischt-venösem CO<sub>2</sub>-Gehalt dient die CO<sub>2</sub>-Dissoziationskurve:

Nach Jones gilt bei einem Hb von 15, einer Sauerstoffsättigung S<sub>a</sub>O<sub>2</sub> im arteriellen Schenkel ebenso wie während des Rebreathing-Manövers im gemischt-venösen von 100%<sup>4</sup>:

$$\log_e C_{\bar{v}}CO_2 = (\log_e P_{\bar{v}}CO_2 * 0,396) + 2,38$$

$$\log_e C_aCO_2 = (\log_e P_aCO_2 * 0,396) + 2,38 \quad [40]$$

$$C_{\bar{v}}CO_2 = e^{2,38} * P_{\bar{v}}CO_2$$

$$C_aCO_2 = e^{2,38} * P_aCO_2$$

oder:  $C_{\bar{v}}CO_2 = 10,80 * P_{\bar{v}}CO_2^{0,396} \quad [ml CO_2 / 100ml]$

$$C_aCO_2 = 10,80 * P_aCO_2^{0,396} \quad [ml CO_2 / 100ml] \quad ^5$$

<sup>3</sup> Der Partialdruck hat hier die Einheit kPa, V<sub>T</sub> wird in ml eingesetzt

<sup>4</sup> Die Partialdrücke werden hier in der Einheit kPa eingesetzt

<sup>5</sup> dies entspricht der Abwandlung der Formel von Jones, wie sie die Firma Jäger VIASYS HEALTHCARE benützt.

#### 4.2.1.2 Berechnung von $Q_t$

Werden  $F_{eq}CO_2$  über die Rückatmung,  $F_{et}CO_2$  über das Kapnogramm und  $V_t$  bzw.  $V'CO_2$  ergospirometrisch bestimmt und ist zudem der Umgebungsdruck  $P_B$  bekannt, kann das Herzminutenvolumen zusammenfassend wie folgt berechnet werden:

- $Q_t = \frac{V'CO_2(STPD)[ml/min]}{C_{\bar{v}} - aCO_2 * 10(STPD)[ml/100ml]} \quad \left[ \frac{l}{min} \right]$
- $C_{\bar{v}} - aCO_2 [STPD] = 10,80 \left[ \frac{ml}{100ml * kPa} \right] * (P_{\bar{v}} CO_2^{0,396} - P_a CO_2^{0,396}) [kPa] \quad \left[ \frac{ml}{100ml} \right]$
- $P_{\bar{v}} CO_2 = P_{eq} [kPa] 0,76 + 11 \quad [kPa]$   
 $P_{eq} = F_{eq} * (P_B - P_{H_2O})/7,5 \quad [kPa]$   
 mit  $P_B$  = Umgebungsdruck [mmHg]  
 mit  $P_{H_2O}$  = Wasserdampfdruck = 47 mmHg
- $P_a CO_2 = 5,5 + 0,90 * P_{et} - 0,0021 * V_t \quad [kPa] \quad [40]$

Neben der dargestellten Equilibrationsmethode steht für Herzminutenvolumenmessungen unter hohen Belastungen auch eine „Exponentialmethode“ zur Verfügung. Bei dieser ist die  $CO_2$  – Konzentration im Beutel zu Beginn der Rückatmung geringer als in der Lunge. Der Ausgleich der Gaskonzentrationen folgt einem exponentiellen Verlauf.

In der Praxis gestaltete sich die Verwendung der Exponentialmethode jedoch als sehr schwierig. Bei stichprobenartigem Vergleich von Exponential- und Equilibrationsmethoden im Vorfeld der Studie differierten die Ergebnisse stark. Zudem liegt in der wissenschaftlichen Literatur zur Exponential-Methode entsprechend der geringeren klinischen Relevanz eine geringere Datenlage vor. Ihre Anwendung ist insbesondere in Ruhe und unter geringer Belastung problematisch. Für die vergleichende Studie mit dem Ziel eines möglichst eindeutigen und einheitlichen Designs mit gleichen Bedingungen für alle Probanden und Belastungsintensitäten ist daher der Equilibrationsmethode Vorzug zu geben.

## 4.2.2 Bestimmung des Herzminutenvolumens nach F.W. Schardt

### 4.2.2.1 Entwicklung einer Formel zur Abschätzung von $P_vCO_2$

Der gemischt venöse Anteil des  $CO_2$ -Gehaltes setzt sich zusammen aus dem arteriellen  $CO_2$ -Gehalt und dem aus der Peripherie durch Stoffwechsel anfallenden  $CO_2$ . Durch Abatmung ( $V'CO_2$ ) verlässt  $CO_2$  den Kreislauf.

Der arterielle  $CO_2$ -Gehalt ergibt sich daher aus der Differenz von gemischt-venösem Anteil weniger dem abgeatmeten Anteil von  $CO_2$ .

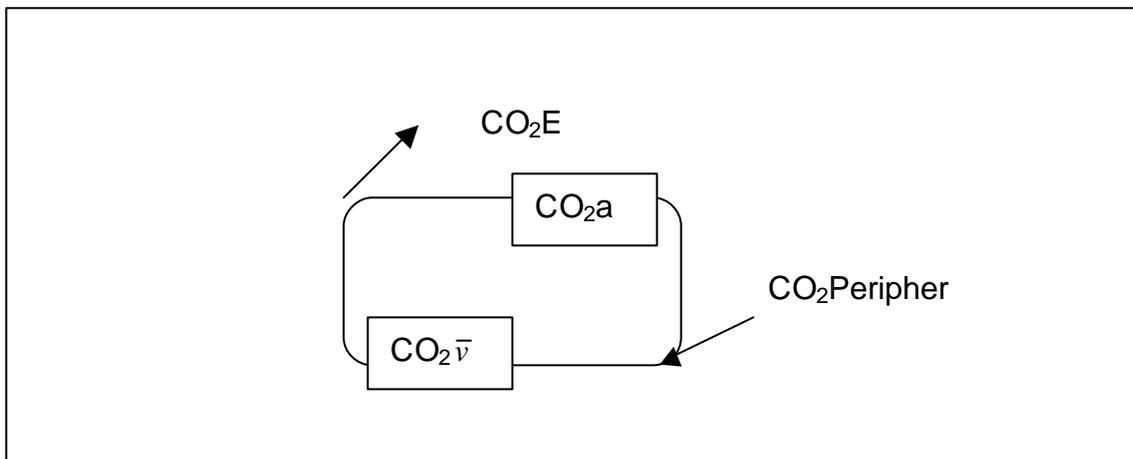


Abb. 11  $CO_2$ -Kreislauf

Hierbei gilt unter der Bedingung eines geschlossenen Systems, d.h. vollständigen Ausgleichs zwischen Alveole und Lungenkapillare:

$$C_{\bar{v}}CO_2 = C_ECO_2 + C_aCO_2$$

bzw. für die Partialdrücke entsprechend:

$$P_{\bar{v}}CO_2 = P_ECO_2 + P_aCO_2$$

Gemäß dem Fick'schen Diffusionsgesetz [25] steigt das pro Zeiteinheit diffundierende  $CO_2$ -Gasvolumen  $m_{CO_2}$  direkt proportional mit der Austauschfläche  $A$  und der arterio-venösen Partialdruckdifferenz  $dp$ , und fällt indirekt proportional zur Austauschstrecke  $l$ :

$$m_{CO_2} = K * A/l * (P_{\bar{v}}CO_2 - P_aCO_2)$$

Bedingt durch den hohen Diffusionskoeffizienten und der daraus resultierenden guten Diffusionseigenschaft des  $\text{CO}_2$  erfolgt sowohl in Ruhe wie auch unter geringer Belastung ein suffizienter Gasaustausch. Dieser ermöglicht eine nahezu vollständige Angleichung des Gaspartialdrucks der Lungenkapillaren  $P_c\text{CO}_2$  und Alveolen  $P_A\text{CO}_2$ , so dass  $P_c\text{CO}_2$  mit  $P_A\text{CO}_2$  gleichgesetzt werden kann. Bei gesteigerter Belastung, die eine erhöhte Atemfrequenz und ein erhöhtes Herzzeitvolumen bedingt und zudem zu einer höheren  $\text{CO}_2$ -Produktion führt, kann keine vollständige Angleichung der Gaspartialdrücke in Kapillaren und Alveolen bzw. arteriellem Schenkel und Alveole mehr erreicht werden. Die Differenz zwischen  $P_c\text{CO}_2$  und  $P_A\text{CO}_2$  steigt mit Zunahme der Belastung, wie im folgenden Diagramm schematisch dargestellt:

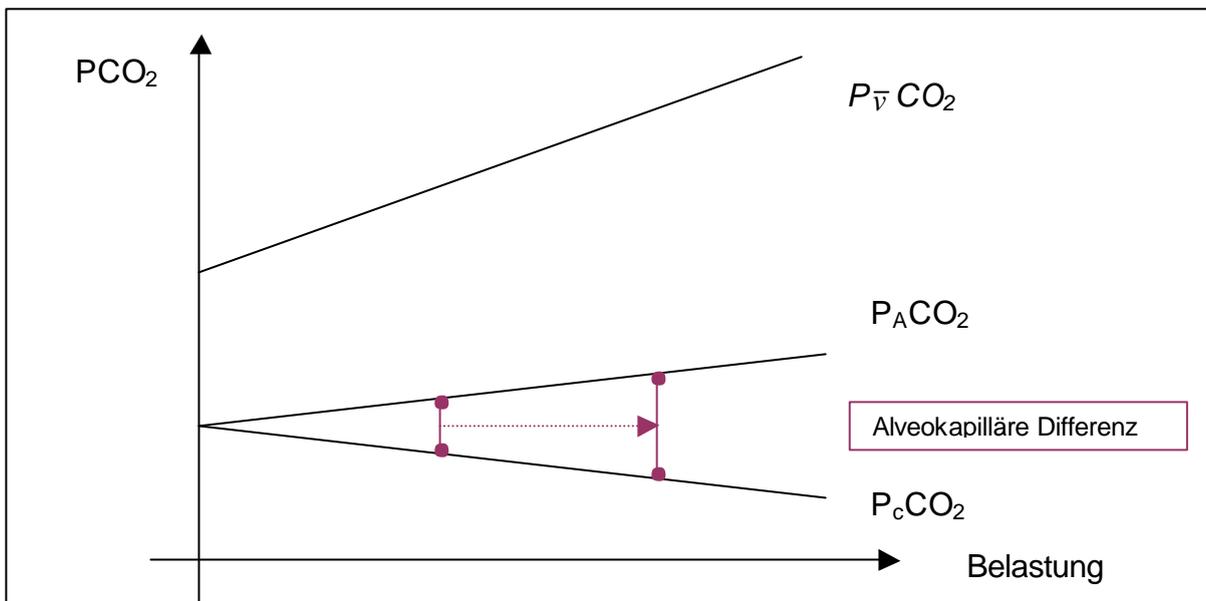


Abb. 12  $\text{CO}_2$ -Partialdrücke und alveokapilläre Differenz unter Belastung

Der arterielle CO<sub>2</sub>-Partialdruck steigt unter leichter Belastung zunächst geringfügig an, um dann bei steigender Belastung abzufallen. Bei Sportlern bleibt er zunächst im niedrig normalen Bereich und fällt dann unter hoher Belastung linear ab, während der Alveoläre CO<sub>2</sub>-Partialdruck unter Belastung ansteigt [68].

Unter der Annahme  $P_cCO_2 = P_aCO_2$  gilt

$$\begin{array}{ll} \text{in Ruhe:} & P_ACO_2 = P_aCO_2 = P_cCO_2 \\ \text{unter steigender Belastung:} & P_ACO_2 = P_aCO_2 + \text{alveokapilläre} \\ & \text{Differenz} \end{array}$$

Untersuchungen mit einem stabilen CO<sub>2</sub> - Isotopen [51] haben die Bestimmung eines Korrekturfaktors dF ermöglicht, der dieser Differenz Rechnung trägt:

$$dF = 2,3 * RQ * V'CO_2 (BTPS) \quad [l/min] \quad [61]$$

Für den respiratorischen Quotienten RQ gilt:

$$RQ = \frac{V'O_2}{V'CO_2}$$

In Ruhe liegt ein fast vollständiger Ausgleich der Partialdrücke von CO<sub>2</sub> zwischen Alveole und Kapillare vor, so dass nahezu die idealen Verhältnisse eines geschlossenen Systems vorliegen.

Der gemischt-venöse CO<sub>2</sub>-Partialdruck unter Belastung berechnet sich unter Berücksichtigung des Korrekturfaktors dF wie folgt:

$$P_{\bar{V}}CO_2 = P_ECO_2 + P_aCO_2 + (2,3 * V'CO_2 * RQ) \quad [61]$$

Der gemischt-venöse CO<sub>2</sub>-Partialdruck kann nun über die neu entwickelte Formel berechnet werden, die ohne  $P_{eq}CO_2$  auskommt und damit auch ohne Rückatmung:

Unter BTPS Bedingungen gilt:

$$P_{\bar{V}}CO_2 = P_eCO_2 + P_aCO_2 + (2,3 * RQ * V'CO_2 * BTPS)$$

mit  $P_ECO_2 = \frac{F_ECO_2}{100} * (P_B - P_{H_2O})$

Der CO<sub>2</sub>-Gehalt wird nach Norman Jones berechnet, analog zur konventionellen Fick'schen Methode:

$$C_{\bar{v}}CO_2 = P_{\bar{v}}CO_2^{0,396} * 10,80$$

$$C_aCO_2 = P_aCO_2^{0,396} * 10,80$$

#### 4.2.2.2 Berechnung von HMV nach Schardt

Der arterielle Kohlendioxidpartialdruck P<sub>a</sub>CO<sub>2</sub> wird direkt über eine Kapillarblutentnahme bestimmt.

Die CO<sub>2</sub> - Abgabe wird über den digitalen Volumensensor bzw. den CO<sub>2</sub>-Analyser direkt am Mundstück des Patienten gemessen. Dieser Messwert muss anschließend den BTPS-Bedingungen angepasst werden.

Unter Berücksichtigung der neuen Formel zur Bestimmung des P<sub>v</sub>CO<sub>2</sub>, lässt sich das Herzminutenvolumen nun ohne Rebreathingverfahren bestimmen:

$$HMV = \frac{V'CO_2 * BTPS * 100}{C_vCO_2 - C_aCO_2}$$

Bereits 1996 wurden in einer Studie Testergebnisse für P<sub>v</sub>CO<sub>2</sub>, die mit Hilfe der Formel nach Schardt berechnet wurden, mit den Ergebnissen der simultan durch Rebreathing ermittelten Werte verglichen. Die Untersuchungsreihe mit 12 Probanden ergab eine gute Übereinstimmung der Testergebnisse für P<sub>v</sub>CO<sub>2</sub> bei 50 und 100 Watt [61].

## 4.3 Statistische Methoden

Zum Vergleich der Ergebnisse beider Methoden bietet sich zunächst die Darstellung der Absolutwerte bzw. deren Differenz im Sinne einer absoluten Abweichung an, daneben die prozentuale Abweichung, um den verschiedenen Belastungsstufen und Bedingungen gerecht zu werden. Für den Vergleich zweier Medizinischer Meßmethoden hat sich die Darstellung nach Bland-Altman durchgesetzt, Critchley und Critchley haben dazu Forderungen für die statistische Auswertung von HMV - Messungen im Besonderen aufgestellt.

Oft wird im Methodenvergleich auch eine Korrelations- und Regressionsanalyse durchgeführt, die für diese Arbeit jedoch eher ungeeignet ist, im Folgenden soll dennoch auch darauf eingegangen werden.

### 4.3.1 Absolute und prozentuale Abweichung

Die individuellen Messergebnisse für das Herzzeitvolumen der einzelnen Probanden variieren je nach Leistungsfähigkeit sehr stark. Ein direkter Vergleich der Daten für HMV und Q ist daher nicht möglich. Indirekt sind die beiden Größen jedoch sehr gut anhand ihrer Differenz vergleichbar. Sowohl eine Gegenüberstellung der Differenzen  $Q - HMV$  mit Vorzeichen, wie auch der absoluten Differenzen ist möglich. Wird das Vorzeichen belassen, kann sogleich abgeschätzt werden, welcher der beiden Messwerte im gegebenen Fall der größer ist und eine Über- oder Unterschätzung des Messwertes dargestellt werden.

Jedoch ist ein Vergleich der eigentlichen Differenzen  $Q - HMV$  nur innerhalb einer Belastungsgröße sinnvoll. Denn der Betrag einer Differenz kann im Bereich unterer Wattzahlen einen verhältnismäßig großen Unterschied darstellen, da er hier einen großen Anteil am relativ kleinen Herzminutenvolumen ausmachen kann, während derselbe Betrag, bezogen auf hohe Belastungsstufen mit hohen Herzminutenvolumina, einen relativ geringen Unterschied bezeugt.

Um die Differenz der Messergebnisse beider Bestimmungsmethoden über alle Belastungsstufen vergleichbar zu machen, ist die Berechnung einer

prozentualen Abweichung Diff% nötig.  $Q_t$  als Standardmethode dient hierbei als Referenzgröße:

$$Diff\% = \frac{(Q_t - HMV) * 100}{Q_t}$$

Sowohl die eigentliche Differenz  $Q_t - HMV$  wie auch die prozentuale Abweichung der Messwerte erlauben die Berechnung eines arithmetischen Mittelwerts MW für die Differenzen der Ergebnisse der Herzminutenvolumenbestimmung aller Probanden innerhalb einer Belastungsstufe:

$$MW = \frac{Q_t - HMV}{2}$$

Die Standardabweichung als Maß für die Streuung der Werte um ihren Mittelwert berechnet sich aus der Quadratwurzel der Varianz.

Die Varianz  $Var(x)$  ist ein Streuungsmaß, d.h. ein Maß für die Abweichung einer Zufallsvariable  $x$  von ihrem Erwartungswert.

$$Var(x) = \sqrt{\frac{1}{N-1} \sum_{i=1}^N (x_i - MW)^2}$$

Die Standardabweichung  $s$  berechnet sich folglich:

$$s = \sqrt{V(x)}$$

Die Standardabweichung des Mittelwertes ist gegeben durch:

$$s_{MW} = \sqrt{\frac{1}{n(n-1)} \sum_{i=1}^n (x_{i_i} - MW)^2}$$

Auch kann der Median  $M$  dieser Differenzen bestimmt werden: Der Median ist resistenter gegen Ausreißer als der Mittelwert und eignet sich daher besonders gut zur Darstellung der mittleren Differenzen:

Der Median ist der Wert einer Messreihe, der in der Mitte aller Messwerte liegt, wenn diese in aufsteigender Reihenfolge sortiert sind. Das heißt, er teilt die Menge der Zahlen genau zur Hälfte. Die eine Hälfte der Zahlen, also 50% hat Werte, die kleiner sind als der Median, und die andere Hälfte, ebenfalls 50% hat Werte, die größer sind als der Median.

Neben der Darstellung des Schwerpunkts einer Datenreihe (Mittelwert), bzw. der Mitte der Werte (Median) können noch weitere Lagepunkte bestimmt werden. Hierunter sind die Quantile zu nennen, die Datenreihen teilen. Das 25% Quantil markiert beispielweise einen Punkt, unterhalb dessen mindestens 25% und darüber höchstens 75% der Werte liegen. Das 25%-Quantil, wie auch das 50%- und 75%-Quantil werden auch als Quartile bezeichnet. Dabei entspricht das 50%-Quantil dem Median.

Eine anschauliche Möglichkeit, Daten anhand von Quantilen darzustellen, bieten s. g. Box-and-Whisker-Plots oder kurz Box-Plots [73]. Eine senkrechte Linie kennzeichnet die gesamte Datenreihe, bzw. je nach Box-Plot auch den Bereich, in dem 95% der Werte liegen, das entspricht dem Intervall zwischen dem 5%- und 95%-Quantil. Diese Linie wird durch die waagerechten Whiskers (Schnurrhaare) begrenzt. Die Box des Box-Plots wird durch das 25%- und 75%-Quantil gebildet. Der Median wird als waagerechter Balken in die Box einbezogen. [47]

### **4.3.2 Regressions- und Korrelationsanalyse**

Der Zusammenhang zwischen zwei quantitativen Merkmalen kann statistisch über eine Korrelations- oder Regressionsanalyse dargestellt werden.

Hierzu wird zunächst durch Auftragen von Wertepaaren gegeneinander in einem Koordinatensystem eine Punktwolke erzeugt. Der Zusammenhang zwischen den Wertepaaren ist um stärker, je dichter die Punkte beieinander liegen, das heißt der eine Wert beeinflusst den anderen Wert. Eine Regressionsanalyse klärt die Art des Zusammenhangs: Kann die Punktwolke durch eine Gerade beschrieben werden (Regressionsgerade), besteht ein linearer Zusammenhang.

Andernfalls liegt entweder kein bzw. ein nur geringer oder aber ein exponentieller oder quadratischer Zusammenhang vor. Bei positiver Steigung der Regressionsgeraden ist der Zusammenhang gleichsinnig, bei einer negativen Steigung gegensinnig. Dies wird auch durch die Kovarianz  $K^*$  geklärt: Eine positive Kovarianz  $K^* > 0$  impliziert einen gleichsinnigen Zusammenhang, die Messwerte sind entweder beide größer oder beide kleiner als der

entsprechende Mittelwert. Die Differenzen  $(x_i - MW_x)$  und  $(y_i - MW_y)$  haben entweder beide ein positives oder beide ein negatives Vorzeichen, so dass deren Produkt positiv ist. Ist  $K^* < 0$  liegt ein gegensinniger Zusammenhang vor. Eine Kovarianz von 0 dagegen tritt dann auf, wenn nahe beieinander liegende Werte sowohl mit positiven wie auch mit negativen Abweichungen korrelieren, so dass sich die Produkte der Differenzen ausgleichen und in der Summe 0 ergeben. Dies „bedeutet jedoch keineswegs, dass generell kein Zusammenhang besteht. Dies zeigt lediglich, dass kein linearer Zusammenhang nachzuweisen ist“[69].

Eine Korrelationsanalyse quantifiziert den Grad des Zusammenhangs oder besser ausgedrückt, wie sehr die eine Größe die andere beeinflusst. Für metrisch skalierte Merkmale wird hierzu der Korrelationskoeffizient nach Pearson angewandt. Voraussetzung ist ein annähernd linearer Zusammenhang und voneinander unabhängige Variablen. Zudem sollten die Merkmale normalverteilt sein. Ein Histogramm informiert, ob die Daten der Stichprobe symmetrisch oder eher schief verteilt sind. Die Schiefe müsste dementsprechend bei Normalverteilung einen Wert um 0 annehmen. Je dichter Median und Mittelwert beieinander liegen, um so wahrscheinlicher ist zudem das Vorliegen einer Normalverteilung.

Basis des Korrelationskoeffizienten  $r$  ist die Kovarianz, diese wird durch die beiden Standardabweichungen  $s_x$  und  $s_y$  dividiert:

$$r = \frac{k_{xy}^*}{s_x \cdot s_y}$$

Der Korrelationskoeffizient ist dimensionslos, sein Wertebereich erstreckt sich über  $-1$  bis  $+1$ . Das Vorzeichen von  $r$  entspricht dem Vorzeichen der Kovarianz. Je näher der Betrag von  $r$  bei  $+1$  oder  $-1$  liegt, desto stärker ist der Zusammenhang und desto dichter liegen die Punkte der Punktwolke an der Regressionsgeraden. Je näher  $r$  bei  $0$  ist desto schwächer ist der Zusammenhang und desto weiter streut die Punktwolke um die Gerade. „Häufig wird der Korrelationskoeffizient jedoch falsch interpretiert oder seine Bedeutung wird überschätzt“[6]: „It is now well documented that researchers should avoid

the sole use for a correlation coefficient to compare methods“<sup>6</sup> schreiben Atkinson et al., die sich mehrfach mit dieser Problematik auseinandersetzen [5, 6].

Auch Bland und Altman warnen vor Fehlschlüssen bei der Verwendung des Korrelationskoeffizienten zum Vergleich einer neuen Messtechnik mit der althergebrachten, da dieser lediglich die Stärke der Beziehung zweier Datenreihen misst, nicht aber deren Übereinstimmung.

Der Korrelationskoeffizient nach Pearson tendiert Richtung 1, wenn der Zusammenhang zwischen den Datenreihen hoch ist, aber auch wenn die Daten entlang irgendeiner Gerade verlaufen, unabhängig von ihrer Übereinstimmung. Problematisch gestaltet sich die Interpretation des Korrelationskoeffizienten auch bei unterschiedlichen Messskalen, die zwar keinen Einfluss auf den Korrelationskoeffizienten ausüben, wohl aber auf die Übereinstimmung der Werte.

Die Signifikanz  $p$  zeigt, ob zwei Datenreihen in Relation zueinander stehen, Dies ist jedoch zwangsweise gegeben, wenn das gleiche gemessen werden soll. Die Signifikanz kann keine Aussage über den Grad der Übereinstimmung machen [10].

Um die Vergleichbarkeit und Austauschbarkeit eines Messverfahrens zu einem anderen zu untersuchen sollte „die Differenz der Mittelwerte und deren Standardabweichung angegeben werden. Als graphische Darstellung eignet sich der Bland-Altman-Plot, bei dem die Mittelwerte [des Methodenvergleichs] gegen die Differenzen aufgetragen werden“[69].

### 4.3.3 Darstellung nach Bland-Altman

Bereits 1983 befassten sich Bland und Altman mit der Problematik des Vergleichs von Meßmethoden in der Medizin [9]. 1986 bereiten sie ihre wissenschaftlichen Erkenntnisse für eine medizinische Leserschaft auf [10].

---

<sup>6</sup> Atkinson G, Davison RCR, Nevill AM (2005): Performance Characteristics of Gas Analysis Systems: What We Know and What We Need to Know. International Journal of Sports Medicine 2005, 26 (Suppl. 1): 2-10

Sie beschreiben die Problematik von indirekten Meßmethoden, die stets nur eine indirekte Bestimmung des zu messenden Wertes zulassen, der exakte wahre Wert bleibt unbekannt. Ein Vergleich zweier indirekter Methoden beinhaltet die Problematik, dass weder die eine, noch die andere Methode den Wert exakt garantieren kann, beide Messgrößen können im konkreten Fall fehlerhaft sein. Zudem sei es unwahrscheinlich, dass zwei verschiedene Bestimmungsmethoden derart übereinstimmen, dass für alle Individuen die gleichen Ergebnisse resultieren. Als Führungs- und Vergleichsbasis empfehlen sie daher den Mittelwert zwischen beiden Methoden.

Der Anleitung von Bland und Altman folgend, sollte zunächst die absoluten Werte der einen Meßmethode gegen die der anderen aufgetragen werden, ohne jedoch eine Regressionsgerade zu bestimmen.

Als zweiten Schritt schlagen sie das Auftragen der Differenz zwischen beiden Methoden gegen ihren Mittelwert vor. Dies erlaubt auch eine Abschätzung des Zusammenhangs zwischen wahrem Wert und möglichem Fehler.

Nun folgt die Berechnung des Bias, der mittleren Differenz zwischen den beiden Datenreihen ( $=MW_{Diff}$ ) und der Standardabweichung (precision) der Differenzen.

Falls die Daten normal verteilt sind und einer Gauß'schen Verteilungskurve folgen, sollten 95 % der Daten innerhalb ( $bias - 1,96 * precision$ ) und ( $bias + 1,96 * precision$ ) liegen (95%-Konfidenzintervall). Die absoluten Messdaten für  $Q_t$  und HMV selbst müssen keiner Normalverteilung entsprechen. Dieses Intervall stellt die „limits of agreement“, die Grenzen der Übereinstimmung dar. Liegen die Abweichungen vom Bias innerhalb dieses 95%-Konfidenzintervalls in einem klinisch vertretbaren Rahmen, so sind die beiden untersuchten Methoden austauschbar.

#### 4.3.4 **Darstellung nach Critchley und Critchley**

Critchley und Critchley untersuchen in ihrer Meta-Analyse die statistische Datenauswertung von 25 Studien, die sich mit dem Vergleich von Methoden der Herzzeitvolumenbestimmung befassen [17]. Dabei konnten sie eine große

Variationsbreite der statistischen Aufarbeitung feststellen, wobei 44% der Artikel sich auf objektive Kriterien bezogen.

Critchley und Critchley fordern daher bei vergleichenden Studien der HMV-Bestimmung die Präsentation von bias, precision und Grenzen der Übereinstimmung nach Bland Altman und zudem die prozentuale Abweichung vom Mittelwert beider Methoden.

Die Entscheidung über die Vertretbarkeit einer neuen Methode sollte auf eine Grenze der Abweichung der Methoden von ihrem Mittelwert von bis zu 30% basieren.

Diese maximal tolerable prozentuale Abweichung berechnet sich aus der Summe der Varianzen der einzelnen Methoden. Fehler von 20% werden als gängig eingeschätzt, dies liegt zum einen an der ständigen Veränderung des Herzminutenvolumens an sich, das keinen konstanten Wert annimmt, zum anderen stellt auch die Referenzmethode keine exakte Bestimmung des Herzminutenvolumens dar. Ein Fehler von  $\leq 20\%$  gilt daher in der Praxis als zulässige Messgenauigkeit [53, 32]. Bei einem Vergleich zweier Methoden mit einem Fehler von je  $\pm 20\%$  ergibt sich demnach ein maximal tolerabler prozentualer Fehler von  $\pm \sqrt{(0,2^2 + 0,2^2)} = \pm 28,28\%$ . Dies entspricht etwa  $\pm 30\%$  vom Mittelwert beider Methoden ( $MW_{MW}$ ).

Der Mittelwert  $MW_{MW}$  beider Methoden berechnet sich wie folgt:

$$MW_{MW} = \frac{(MW_{Qt} + MW_{HMV})}{2}$$

Daraus resultiert die maximal tolerable Abweichung von  $30\% * MW_{MW}$

Das resultierende Intervall wird als Grenzen der Genauigkeit bezeichnet:

$$MW_{MW} \pm 30\%$$

Sind die Grenzen der Übereinstimmung nach Bland Altman

( $\pm 1,96 * \text{precision}$ ) geringer als die Grenzen der Genauigkeit

( $\pm 30\% * MW_{MW}$ ) so gilt die Referenzmethode als durch die neue Methode ersetzbar.

## **5 Material**

### **5.1 Probanden**

Die Stufentestungen auf dem Fahrradergometer wurden mit 36 Probanden durchgeführt. Ziel des Studiendesigns war es einerseits eine möglichst zufällige Probandenauswahl zu verwirklichen, um die große Bandbreite an Patienten möglichst realitätsnah abzudecken. Andererseits sollte eine große Spannweite von Belastungsintensitäten von 50 bis 350 Watt gewährleistet sein. Insbesondere der Hochleistungsbereich von 250 bis 300 Watt ist aufgrund der zahlreichen Messstufen bis zum Erreichen der Leistungsgrenze und der bereits erwähnten Schwierigkeiten mit der herkömmlichen Methode nur äußerst schwierig zu bewerkstelligen. Diese hohen Belastungsintensitäten bis zu 350 Watt werden vor allem von männlichen Leistungssportlern abgedeckt. Daher waren 16 der 38 Probanden Leistungssportler, darunter hauptsächlich Radsportler, bzw. Triathleten, sowie auch 2 Schwimmer. Davon waren 7 weiblichen, bzw. 29 männlichen Geschlechts. Das Alter der Probanden variierte zwischen 19 und 59 Jahren, das mittlere Alter (Median) betrug 26 Jahre. Die Größe bewegte sich zwischen 162 cm und 180 cm bei den weiblichen, bzw. zwischen 173 cm und 197 cm bei den männlichen Testpersonen, die 55 kg bis 67 kg, bzw. 63 kg bis 100 kg schwer waren. Die Probanden konnten teils aus dem Bekanntenkreis, teils durch Aushänge an der Sportuniversität und Sportzentren in Würzburg, Internetannoncen in Radsportportalen und über direkte Anschreiben von Sportvereinen wie dem SVW 05 und der Radsportgruppe Uffenheim sowie von Probanden vorangegangener Studien der Universität Würzburg rekrutiert werden. Insgesamt wurden 37 Stufentests durchgeführt, wovon 2 Messungen nicht verwertet werden konnten. Die Probanden erreichten je nach Alter, Geschlecht, Gewicht und Trainingszustand Leistungen von 100 bis 350 Watt, im Mittel (Median) 250 Watt. So konnte das Ziel einer großen Bandbreite mit Schwerpunkt auf leistungsstarke Probanden verwirklicht werden.

Tabl. 1 Tabellarische Darstellung der Kennzeichen der Probanden

Nr.	Identifikation	Alter	Größe [cm]	Gewicht [kg]	w/m	Temp. [° Cel]	Leistung [Watt]	sonstiges
1	ACW190481	23	164	55	w	24	100	
2	ARM070273	31	182	88	m	30	300	Radsportler
3	BHM311076	27	181	74	m	30	300	Radsportler
4	BAM031183	20	197	80	m	27	250	Schwimmer
5	BSM210579	24	194	77	m	23	250	
6	DSW251151	52	162	55	w	30	200	Radsportler
7	FJM290884	19	183	77	m	28	350	Radsportler
8	HWM230364	40	174	73	m	30	300	Radsportler
9	KSW160179	25	168	65	w	25	175	Sportstud.
10	KPM270971	32	187	96	m	29	350	Radsportler
11	KKW150383	21	177	59	w	27	200	Sportstud.
12	LKM080960	43	187	91	m	29	350	Triathlet
13	NFM140778	25	186	70	m	26	250	
14	RMM110261	41	176	72	m	30	350	
15	RRM 210877	26	173	70	m	24	200	
16	RUM 060378	26	178	65	m	24	200	
17	SRM 270975	28	187	75	m	27	300	
18	SMM 180676	28	181	72	m	26	150	
19	SAW 120779	24	178	63	w	23	150	
20	SGM 031044	59	183	81	m	33	300	Triathlet
21	SMM 091182	21	176	63	m	28	250	
22	SPM 140580	24	184	80	m	28	300	
23	SHM 300463	41	183	77	m	28	350	Radsportler
24	STM 240279	25	178	68	m	28	250	
25	UJM 291179	24	178	72	m	26	200	
26	USM 050383	21	178	71	m	30	300	Radsportler
27	WJM 02078211	24	183	110	m	25	200	Schwimmer
28	WJM02078212							WH
29	WJM 0207822					26	150	WH Test
30	WFM 010777	26	186	89	m	26	300	
31	WFM 260478	26	176	63	m	29	300	
32	WTM 190862	42	184	82	m	30	300	
33	WBW 290460	44	167	55	w	30	250	Radsportler
34	WHM 210659	45	179	78	m	30	300	Radsportler
35	WSM 040778	25	187	100	m	25	200	Radsportler
36	ZSM 150276	28	174	70	m	29	300	Radsportler
37	MFW16041980	24	180	67	w	25	100	n. v.
38	BFM 071281	22	177	76	m	29	320	n. v.
M		26	179,5	72,5		28	250	
MWI		30,1	180,1	74,9714		27,58333333	258,194	

## **5.2 Testaufbau**

### **5.2.1 Testbedingungen**

Der Stufentest fand im Funktionslabor der Betriebsärztlichen Untersuchungsstelle der Universität Würzburg statt. Die Probanden wurden angehalten nach ausreichender Nahrungsaufnahme in den 2 Stunden vor Testbeginn möglichst keine Nahrung bzw. energiereichen Getränke, Nikotin oder Alkohol, jedoch genügend Flüssigkeit zu sich zu nehmen, und schwere körperliche Betätigung insbesondere Radsporttraining 24 Stunden vor Testbeginn zu vermeiden. Sportliche Kleidung wurde empfohlen. Handtücher und Mineralwasser wurden den Teilnehmern der Studie vor bzw. während des Tests gestellt. Der Test fand vornehmlich im Frühjahr und Sommer statt, da sich zu dieser Jahreszeit nach der Winterpause die Probanden im gutem Trainingszustand befanden. Um die teilweise recht hohen Raumtemperaturen für den Probanden erträglich zu gestalten, bzw. für während des Tests möglichst gleich bleibende Bedingungen zu schaffen, befand sich ein Ventilator im Raum, außerdem wurde auf eine ausreichend Belüftung geachtet, sowie auf eine ruhige Testatmosphäre und Vermeidung unnötigen Lärms.

Vor Beginn des Tests erfolgte die Aufklärung des Patienten über die Risiken des Stufentests und sowie die Einweisung in den Testablauf. Nach anamnestischem Ausschluss von akuten Infekten und chronischen schwerwiegenden Erkrankungen insbesondere des Herz – Kreislaufsystems und der Atemwege, sowie anderen Kontraindikationen, erfolgte eine orientierender internistischer Untersuchung des Patienten und eine Medikamentenanamnese.

### **Absolute Kontraindikationen für Belastungsuntersuchungen [60]**

- Akute fieberhafte Erkrankung
- Akute Karditis oder Mykardischämie, höhergradige Arrhythmien, symptomatische oder höhergradige Aortenstenose, schwere Herzinsuffizienz
- Arterielle Hypertonie ( $RR_{\text{syst}} > 210 \text{ mmHg}$  /  $RR_{\text{diast}} > 120 \text{ mmHg}$ )
- Akute Lungenstauung, schwere akute Atemwegsobstruktion
- Akute Bein/Beckenvenenthrombose

### **Relative Kontraindikationen für Belastungsuntersuchungen**

- Epilepsie
- Elektrolytstörungen
- Diabetes mellitus mit akuter Stoffwechsellage
- Ruhetachykardie  $> 120 \text{ mmHg}$ , arterielle Hypertonie ( $RR_{\text{syst}} > 180 \text{ mmHg}$  /  $RR_{\text{diast}} > 110 \text{ mmHg}$ , Myokardinfarkt innerhalb der letzten zwei Wochen, Karotisstenose  $> 90\%$ , hämodynamisch bedeutsame Vitien, Hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie
- Respiratorische Globalinsuffizienz

Anschließend wurden die EKG-Elektroden und die Blutdruckmanschette angelegt. Zur effektiven Blutgasanalyse wurde ein Ohrläppchen des Probanden mit Finalgon® - Salbe eingecremt. Ohringe mussten entfernt werden. Eine Nasenklemme gewährleistete das alleinige Atmen über den Mund bzw. das Mundstück. Der Proband wurde instruiert, den Test jederzeit auch selbstständig abubrechen, falls Übelkeit, Herzrasen, Schwindel, progrediente Dyspnoe, Angina Pectoris oder andere Symptome auftreten sollten.

## 5.2.2 Verlaufsprotokoll des Stufentests

Alter, Größe und Gewicht des Patienten, Datum und Tageszeit, Raumtemperatur und Luftdruck wurden im PC festgehalten.

Nach Eingabe der benötigten Daten in den Computer konnte der Test mit einer Ruhemessung beginnen. Dabei war auch zum weiteren Ausschluss von Kontraindikationen eine Messung des Ruhepulses, Ruheblutdrucks und die Aufzeichnung des Ruhe-EKGs von Bedeutung. Von Anfang an erfolgte die Atmung über ein Mundstück des Oxycon Pro®, was eine kontinuierliche Aufzeichnung der Atemparameter ermöglichte. Nach einer kurzen Referenzphase konnte dann die eigentlichen Belastungsphase beginnen.

Um eine abrupte Belastungssteigerung zu vermeiden, wurde eine etwa 30 Sek. andauernde Zwischenlast vor jeder Belastungsstufe eingeplant. Diese Zwischenlast entsprach einer Erhöhung der Belastung um 25 Watt.

Dadurch wurde ein fließender Zuwachs des Kraftaufwandes gewährleistet, und dem die Probanden die Umstellung auf die nächste Belastungsstufe erleichtert. Besonders im Ausbelastungsbereich war dies von hoher Relevanz, da eine steile Zunahme der hohen Belastung zum Abbruch des Tests geführt hätte.

Die Belastung erfolgte bis zur Leistungsgrenze bzw. bis zum Eintritt von Abbruchkriterien. Der Test wurde mit einer Erholungsphase beendet. Messungen erfolgten bei 0, 50, 100, 150, 200, 250 bzw. 300 Watt je nach Ausdauer des Probanden. Pro Belastungsstufe erfolgte nach Erreichen des individuellen Steady States eine Blutgasanalyse des Kapillarbluts aus dem Ohrläppchen. Anschließend, wurde möglichst ohne Zeitverzögerung das Rückatemmanöver durchgeführt. Hierbei erfolgte die Atmung für maximal 20 Sekunden ausschließlich über einen mit einer definierten CO<sub>2</sub>-Konzentration gefüllten Rückatembeutel, der an das Mundstück angeschlossen war. Am Ende der Rückatemphase, nach etwa 5 -15 Atemzügen, je nach Belastungsgrad, wurde ein Ausgleich der CO<sub>2</sub>-Konzentration im Beutel und der Lunge des Probanden erreicht. Worüber nun mit Hilfe von PaCO<sub>2</sub> und V'CO<sub>2</sub> das Herzminutenvolumen berechnet werden konnte. Nach Abschluss der Rückatmung wurde die nächste Belastungsstufe erneut über eine Zwischenlast erreicht.

Während des gesamten Stufentests wurde ein manuelles Belastungsprotokoll geführt. Hier wurde der exakte Zeitpunkt des Beginns der Rückatemmessung notiert, um die zeitgleiche Berechnung des HMV aus den ergospirometrischen Messdaten zu garantieren. Zudem wurden hier Blutdruck und Blutgaswerte eingetragen. Alle weiteren Herz-Kreislaufparameter wurden durch die Software des Oxycon Pro® aufgezeichnet, gespeichert und konnten nach dem Ablauf des Stufentests erneut aufgerufen und verarbeitet werden.

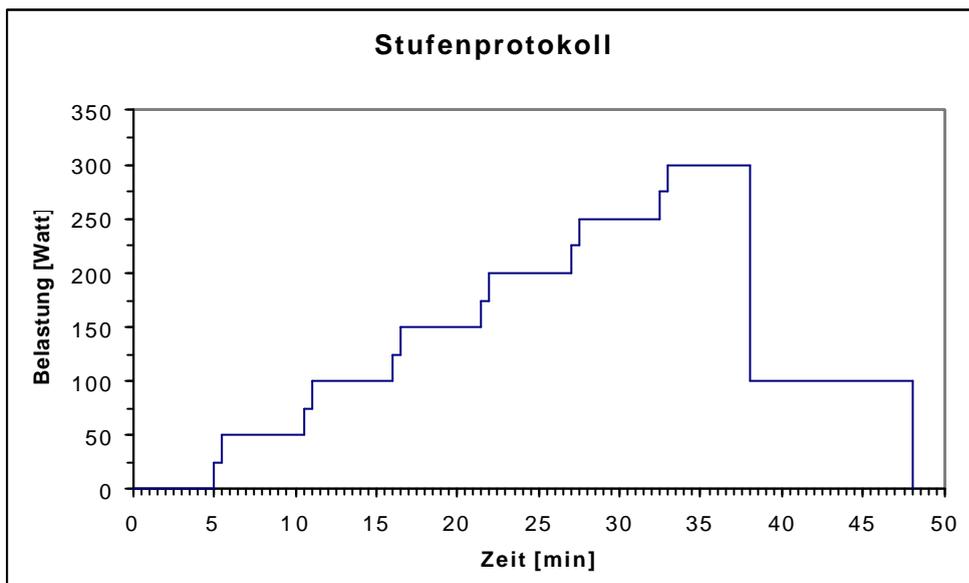


Abb. 13 Stufenprotokoll

## **Gliederung Stufentest** (incremental exercise test)

### **Ruhephase:**

- Gewöhnung an Mundstück und Apparatur,
- Ruhe- und Referenzmessung
- Dauer etwa 3 - 5 min

### **Belastungsphase:**

- Anstieg Belastung in Stufen von 50 Watt mit kurzer Zwischenstufe von 25 Watt: intermittierend konstante Belastung
- Messungen bei jeder 50 Watt-Stufe
- Beginn mit 50 Watt: Eintreten, Gewöhnung an Ergometer und Sitzposition
- Ende bei Ausbelastung bis zur Toleranzgrenze oder Eintreten von Abbruchkriterien
- Tretfrequenz möglichst konstant bei etwa 50 - 60 U/min
- Dauer je Belastungsstufe etwa 5 min (individuell je nach Zeitintervall bis zum Erreichen des Steady States)
- Dauer insgesamt je nach Leistungsstand etwa 10 – 40 min

### **Erholungsphase:**

- Weitertreten bei etwa 100 Watt bzw. bei niedrigeren Belastungen 25 – 50 Watt
- Dauer etwa 5-10 min

## **5.2.3 Sollwerte, Ausbelastungs- und Abbruchkriterien**

Der Grad der Ausbelastung gilt als erreicht, wenn der Proband infolge Symptomen wie Atemnot, Muskel- und Gelenkschmerzen oder Übelkeit selbst abbricht. Unabhängig davon sollte der Test selbstverständlich auch bei Auftreten von anderen Abbruchkriterien abgebrochen werden. Hierzu zählen z.B. progrediente Arrhythmien, ST-Strecken-Senkungen oder -Hebungen, Zunahme der QRS-Breite oder Frequenzabfall unter Belastung; progrediente arterielle Hypoxie (Untergrenze 40 mmHg), übermäßige Blutdruckanstiege (systolische Werte über 250 mmHg bzw. diastolisch über 130 mmHg), aber auch ein progredienter Abfall des Blutdrucks trotz steigender Belastung [60], starke Dyspnoe, Übelkeit oder Schwindel, Schmerzen.

Die Soll-Leistung in Watt kann nach folgender Formel abgeschätzt werden [61]:

$$\text{Watt-Soll}_{\text{Männer}} = \text{Körpergewicht [kg]} \cdot 3$$

$$\text{Watt-Soll}_{\text{Frauen}} = \text{Körpergewicht [kg]} \cdot 2$$

Diese Referenzwerte treffen bei dem Stufentest der Studie natürlich nur begrenzt zu. Einerseits handelt es sich bei den teilnehmenden Probanden größtenteils um Leistungssportler mit weit höheren Leistungsgrenzen, andererseits erfolgt hier eine Belastung innerhalb einer relativ langen Zeitperiode.

Als weiteren wichtigen Leistungsparameter ist die maximale Sauerstoffaufnahme  $\dot{V}O_{2\max}$  zu nennen. Hierbei sind unterschiedlichste Berechnungsmöglichkeiten gegeben. Bewährt hat sich folgende Formel nach Wassermann:

$$\dot{V}O_{2\max \text{ Männer}} = (\text{Größe [cm]} - \text{Alter [Jahre]}) \cdot 20$$

$$\dot{V}O_{2\max \text{ Frauen}} = (\text{Größe [cm]} - \text{Alter [Jahre]}) \cdot 14$$

Für die Abschätzung der maximalen Herzfrequenz  $f_{\max}$  hat sich, wie schon erwähnt, folgende Faustregel durchgesetzt:

$$f_{\max} = 220 - \text{Lebensalter}$$

Das Atemminutenvolumen steigt durchschnittlich auf Werte um die 97 +/- 25 l/min. bei Männern, bzw. auf 69 +/- 22 l/min bei Frauen an der Belastungsgrenze an. Die Atemfrequenz liegt maximal bei etwa 36 +/- 9 Atemzügen in der Minute [8].

Zur Darstellung der mittleren Normwerte der Blutgasanalyse in Ruhe dient folgende Tabelle in Ruhe:

Tabl. 2 Normwerte der Blutgasanalyse

pH	7,4
P <sub>a</sub> O <sub>2</sub>	90 mmHg bzw. 12,1 kPa
P <sub>a</sub> CO <sub>2</sub>	40 mmHg bzw. 5,3 kPa

## 5.3 Messvorrichtungen

### 5.3.1 Ergometer

Die Spiroergometrischen Messungen wurden auf dem Fahrradergometer durchgeführt. Als Fahrradergometer stand das ER 800 der Firma VIASYS HEALTHCARE zur Verfügung, das durch einen am Institut entwickelten Umbau problemlos auch als Halbliegefahrrad (70° Neigung des Oberkörpers) verwendbar ist.

Es handelt sich hierbei um ein Ergometer mit drehzahlunabhängiger Leistungsregelung. Die Probanden wurden dennoch angehalten, möglichst einen konstanten Drehzahlbereich von etwa 50–60 Umdrehungen pro Minute einzuhalten. So können große Schwankungen des  $V'CO_2$  bzw. HMV weitestgehend vermieden werden (in der Literatur wird der Einfluß der Drehzahl auf die Sauerstoffaufnahme u.a. Atemparameter diskutiert [68]). Die Einhaltung der gegebenen Drehzahl wird durch den Drehzahlmesser ermöglicht, der gut sichtbar für den Probanden im Bereich des Fahrradlenkers angebracht ist. Zur Belastungssteigerung wird der Tretwiderstand - bei konstanter Umdrehungszahl - erhöht. Bei nicht Einhalten der vorgegebenen Drehzahl erhöht sich automatisch der Bremswiderstand, so dass die erzielte Leistung die gleiche bleibt.

Dem Fahrradergometer wurde gegenüber dem Laufbandergometer der Vorzug gegeben, weil hier, insbesondere auf dem in der Studie meist verwendeten Halbliegeergometer, Sicherheit für den Patienten während des Tests gewährleistet ist. Dies ist insbesondere bei hohen Belastungen, bei denen während der Rückatemphase durchaus Schwindelgefühle auftreten können, von großer Bedeutung. Falls der Proband durch die Rückatmung irritiert wäre, birgt auch ein unbeabsichtigter Stop der Tretbewegung für den Probanden kein Risiko des Gleichgewichtsverlustes. Auch kann der Test vom Patienten jederzeit selbstständig abgebrochen werden. Bei einer orthostatischen Dysregulation wird der Patient durch die Halbliegeposition von der Lehne gehalten. Die Sturz und Verletzungsgefahr wird somit minimiert. Da der Patient

sich nicht wie bei der konventionellen Fahrradergometrie mit beiden Händen festhalten muss, ist auch die Qualität der EKG-Aufzeichnung deutlich besser.

Zum Vergleich mit Ergebnissen anderer Versuchsreihen ist von Bedeutung, dass das Herzminutenvolumen je nach Position des Probanden variieren kann.

Für die Höhe des Herzminutenvolumens ist die Position des Probanden von gewisser Bedeutung: eine aufrechte Körperhaltung bedingt ein kleineres Herzminutenvolumen als eine waagrechte Liegeposition [59].

### **5.3.2 Ergospirometrie**

Die ergospirometrischen Messungen wurden mit dem computergestützten Oxycon Pro® [36] der Firma VIASYS HEALTHCARE durchgeführt. Die Datenerfassung erfolgt wahlweise Intra-breath, gemittelt oder im offenen System breath by breath: der Proband atmet Raumluft über ein Mundstück, das an das Messgerät aggregiert ist. Über die Flussgeschwindigkeit kann dann im Messgerät, einem bidirektionalen Volumensensor (Triple V), auf die Atemvolumina geschlossen werden. Auch können hier über integrierte Hochgeschwindigkeitsanalysatoren Atemgaskonzentrationen abgelesen werden (differenzial-paramagnetische Messung von O<sub>2</sub>-Konzentration bzw. Infrarot-Absorptionsspektrometer zur CO<sub>2</sub>-Bestimmung). Das Meßsystem erlaubt somit, primäre Werte wie Atemfrequenz, Atemzugvolumen, Atemgaspartialdrücke zu erfassen und daraus abgeleitete Werte wie Sauerstoff- und Kohlendioxidab- bzw. -aufnahme, Respiratorischen Quotienten, Blut- und Luftshunts, Atemminutenvolumen, anaerobe Schwelle und Sauerstoffpuls zu berechnen.

Zur Ermittlung des Herzminutenvolumens ist die Atmung über einen Rückatembeutel mit einem Fassungsvermögen von etwa 6 Litern nötig. Dieser wird an das am Mundstück befestigte Messgerät angeschlossen. Startet die Rückatmung, öffnet sich das Ventil des Beutels, während sich die Verbindung zwischen Mundstück und Raumluft schließt. Ein Atmen ist somit nur noch über das geschlossene System des Beutels möglich. Während der Rückatmung erfolgt eine kontinuierliche Messung und graphische Darstellung der CO<sub>2</sub>-Konzentration. Hat sich ein Gleichgewicht zwischen der CO<sub>2</sub>-Konzentration in

den Alveolen und dem Beutel eingestellt, kann die Rückatmung manuell beendet werden. Dies geschieht spätestens automatisch nach 20 Sekunden. Nun schließt sich das Ventil des Rückatembeutels, der Proband atmet wieder Raumluft. Bis zum Equilibrium werden je nach Belastungsstufe und Atemzeitvolumen 5 - 15 Atemzüge benötigt.

Um eine möglichst hohe Genauigkeit der Messdaten zu gewährleisten, erfolgte vor jeder Testung eine Eichung der Gasanalytoren, sowie eine Volumeneichung.

### **5.3.3 Herz Kreislaufparameter**

Die elektrokardiographische Überwachung des Patienten vor und während der Belastung erfolgte über ein 12-Kanal-EKG, das über einen separaten Monitor mit gleichzeitiger Abbildung aller Ableitungen kontinuierlich registriert werden konnte. Auch ermöglicht dieser 12-Kanalschreiber die ständige Ermittlung der Herzfrequenz, die ein wichtiges Kriterium für die Ausbelastung der Probanden darstellte. Hierbei wurde als Richtlinie die maximale Herzfrequenz von 220 – Lebensalter verwandt.

Pro Belastungsstufe erfolgte mindestens eine Blutdruckmessung. Ein Anstieg des Blutdrucks auf systolisch über 250 mmHg bzw. diastolisch über 130 mmHg galt als Abbruchkriterien.

### **5.3.4 Blutgasanalyse**

Zur Blutgasanalyse stand das Gerät ABL 5 der Firma Radiometer [35] zur Verfügung, das pH, pCO<sub>2</sub> und pO<sub>2</sub> aus einer 85 µL Kapillarblutprobe misst.

### **5.3.5 Statistische Ausarbeitung**

Zur Berechnung von HMV stand ein Programm von Herrn Stefan Bedel zur Verfügung, das HMV aus den gegebenen Rohdaten berechnet. Die statistische Aufarbeitung erfolgte zum einen mit SPSS zum anderen mit Hilfe von Microsoft Excel.

## 6 Ergebnisse

Es konnten 35 Stufentests ausgewertet werden.

Dabei wurde in einem Falle ein Herzminutenvolumenwert bei 100 Watt wiederholt gemessen, so dass insgesamt 36 Datenreihen vorliegen.

### 6.1 Absolutwerte der Herzminutenvolumenbestimmung

#### 6.1.1 Herzminutenvolumina nach Rebreathing ( $Q_t$ )

Im folgenden erfolgt eine tabellarische Darstellung der durch Rebreathing gemessenen Herzminutenvolumina  $Q$  aller 36 Messungen. Pro Belastungsstufe erfolgt zudem die Angabe des Mittelwertes MW, der Standardabweichung  $s$  und des Medians  $M$ .

Tabl. 3 Herzminutenvolumina bestimmt durch Rebreathing

Nr.	$Q_t$ R	$Q_t$ 50	$Q_t$ 100	$Q_t$ 150	$Q_t$ 200	$Q_t$ 250	$Q_t$ 300	$Q_t$ 350
1	4,16	6,21	14,78					
2	9,8	11,88	15,06	18,59	21,92	24,43	25,46	
3	12,92	14,42	19,58	20,07	23,2	24,83	28,78	
4	8,42	11,24	13,03	19,5	24,8	30,27		
5	9,03	12,78	15,85	14,55	22,48	24,09		
6	6,74	7,16	15,67	20,15	24,53			
7	6,76	11,29	13,02	14,46	20,01	26,19	29,58	26,29
8	10,15	13,79	22,14	18,57	21,33	18,12	26,22	
9	3,22	8,76	12,18	16,11	18,42			
10	8,11	9,33	14,12	17,35	18,06	20,38	22,2	
11		9,03	10,88	14,46	17,01			
12	7,58	12,36	15,71	18,18	20,6	22,48	24,66	25,24
13	7,14	10,03	13,4	17,95	20,28	22,94		
14	5,54	16,39	16,52	18,77	20,59	28,98	30,57	35,01
15	4,5	12,71	16,15	22,08	18,47			
16	6,82	10,1	13,95	17,48	19,87			
17	7,62	15,9	17,09	19,52	19,82	22,69		
18	4,09	10,04	17,82	20,36				

Nr.	Q <sub>t</sub> R	Q <sub>t</sub> 50	Q <sub>t</sub> 100	Q <sub>t</sub> 150	Q <sub>t</sub> 200	Q <sub>t</sub> 250	Q <sub>t</sub> 300	Q <sub>t</sub> 350
19	2,31	9,912	13,37	15,06				
20	9,88	10,61	13,97	17,88	20,02	22,89	24,23	
21	8,3	11,81	14,99	18,53	21,92	22,69		
22	6,87	13,87	14,92	18,09	20,51	24,18	26,17	
23	7,49	11,3	13,21	17,09	20,35	22,28	24,4	
24	4,68	11,63	14,88	18,7	19,65	26,23		
25	4,96	12,81	22,27	19,13	23,22			
26	4,42	13,11	15,2	16,64	21,29	23,58	24,22	
27	5,96	11,25	16,69	21,15	24,71			
28			16,72					
29	7,3	13,21	16,74	20,86				
30	5,28	10,47	13,98	17,09	18,96	21,17	25,29	
31	6,41	7,02	15,79	21,27	19,7	28,46	31,1	
32	10,25	17,32	15,73	18,55	23,67	25,57	30,35	
33	7,16	12,48	23,08	15,86	17,63			
34	8,2	11,8	13,79	18,27	19,94	22,19	26,56	
35	8,62	14,75	17,84	20,22	22,82			
36	6,49	8,07	13,95	16,3	20,03	23,06	26,57	
MW	6,98	11,57	15,67	18,2	20,83	23,99	26,65	28,85
d	2,26	2,58	2,71	2	2,07	2,83	2,66	5,36
M	7,01	11,63	15,13	18,4	20,35	23,32	26,16	26,29

## 6.1.2 Herzminutenvolumina nach Schardt (HMV)

Folgende Tabelle stellt die Herzminutenvolumina aller 36 Messungen, ermittelt durch Methode nach Schardt dar.

Tabl. 4 Herzminutenvolumina bestimmt nach Schardt

Nr.	HMV R	HMV 50	HMV 100	HMV 150	HMV 200	HMV 250	HMV 300	HMV 350
1	3,25	7,18	12,58					
2	7,89	10,58	13,11	17,4	20,59	23,72	26,88	
3	6,25	8,99	13,15	15,96	20,41	24,36	28,86	
4	4,12	8,3	12,58	15,98	21,56	27,11		
5	4,86	9,87	14,15	17,93	22,53	27,9		
6	2,15	4,97	11,46	14,43	20,21			
7	4,82	9,23	10,92	13,81	19,78	17,34	28,85	33,89
8	4,06	9,7	13,59	16,37	20,94	23,44	27,81	
9	4,58	8,75	12,55	17,21	21,61			
10	6,7	10,38	12,07	16,74	20,08	25,26	29,37	34,46
11		6,81	10,32	14,17	18,34			
12	4,95	10,76	14,22	16,76	21,12	25,59	29,94	31,29
13	4,44	8,23	11,52	17,46	22,41	26,44		
14	3,5	10,23	13,31	16,61	20,76	23,58	28,31	32,71
15	3,99	8,23	13,65	19,47	21,94			
16	4,03	8,13	12	16,38	22,02			
17	5,08	13,23	16,58	20,26	21,63	25,16	34,01	
18	4,66	9,42	14,01	19,51				
19	2,94	8,07	12,93	17,96				
20	4,54	9,87	14,09	18,48	22,78	25,25	28,98	
21	5,06	8,99	13,38	17,82	23,67	22,43		
22	7,27	11,49	11,76	16,83	20,95	24,25	28,46	
23	5,76	10,27	13,54	17,43	21,84	26,87	29,25	29,6
24	2,74	8,57	11,94	15,72	20,67	25,69		
25	2,56	8,73	12,5	16,81	22,5			
26	5,82	10,99	14,2	14,97	21,11	26,38	30,21	
27	3,65	7,42	13,51	17,47	23,49			
28			13,12					
29	5,81	10,68	14,35	18,6				
30	4,67	11,2	11,59	16,12	18,96	22,11	24,13	
31	5,53	9,78	12,48	18,7	21,73	26,74	30,55	

Nr.	HMV R	HMV 50	HMV 100	HMV 150	HMV 200	HMV 250	HMV 300	HMV 350
32	4,85	14,56	18,47	21,73	25,31	28,92	31,81	
33	3,77	10,54	12,81	12,81	19,03	23,23		
34	4,14	8,41	11,44	15,2	20,35	22,36	28,63	
35	4,7	10,66	13,84	17,75	22,3			
36	4,28	8,4	11,65	15,29	19,46	23,78	28,22	
MW	4,63	9,47	13,04	16,95	21,29	24,69	29,07	32,39
d	1,27	1,79	1,52	1,87	1,49	2,43	2,08	1,98
M	4,62	9,42	13,02	16,82	21,12	25,16	28,86	32,71
Min	2,15	4,97	10,32	12,81	18,34	17,34	24,13	29,6
Max	7,89	14,56	18,47	21,73	25,31	28,92	34,01	34,46

### 6.1.3 Vergleich der Mittelwerte beider Methoden

In folgender Abbildung werden die Mittelwerte beider Methoden graphisch im Diagramm aufgetragen.

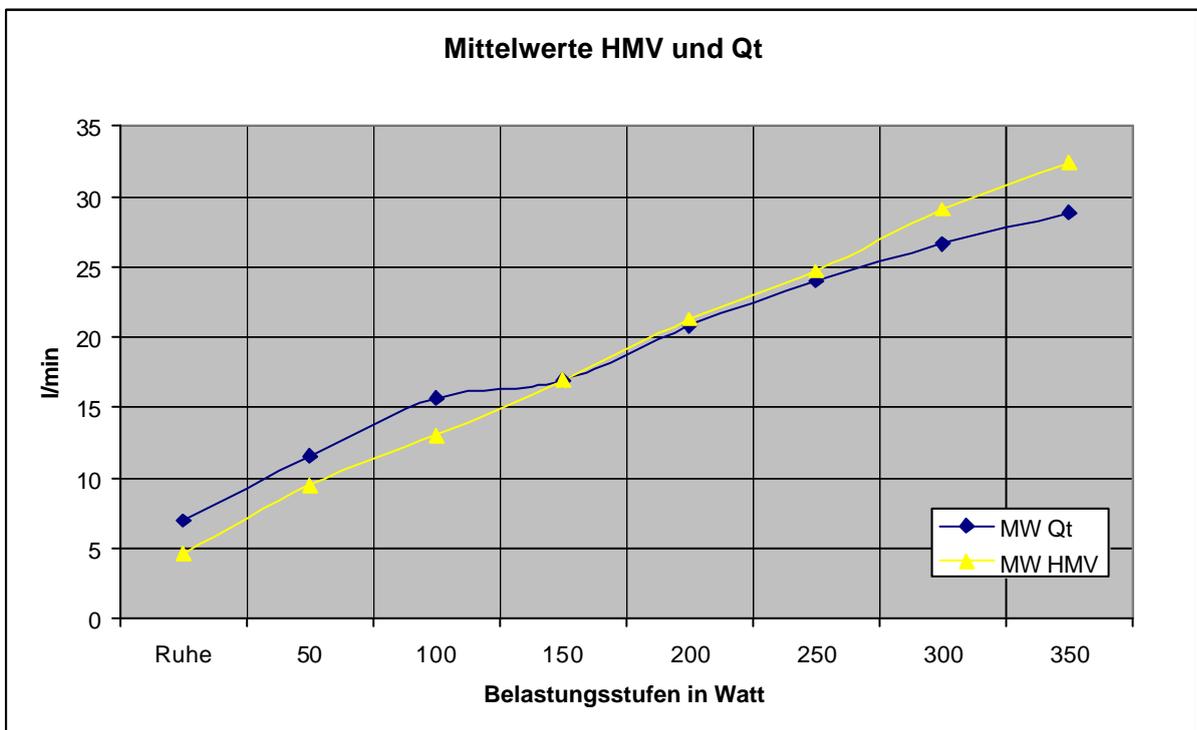


Abb. 14 Darstellung der Mittelwerte beider Methoden über alle Belastungsstufen

Hier wird besonders gut ersichtlich, dass HMV im Mittel in Ruhe und bei niedriger Belastung bis einschließlich 100 Watt niedrigere Werte repräsentiert als Q. Bei mittleren Belastungen von 150 - 250 Watt ergeben sich sehr ähnliche Mittelwerte für beide Methoden. Ab 300 Watt differieren Q und HMV wieder stärker. Q<sub>t</sub> liegt nun niedriger als HMV.

## 6.2 Differenzen zwischen Q<sub>t</sub> und HMV

In Tabelle 6 erfolgt zunächst eine tabellarische Übersicht der zur Auswertung der Differenzen herangezogenen Wertepaare. Von 36 Messungen an 35 Probanden konnten maximal 34 Ergebnisse zur weiteren Analyse verwendet werden.

Tabl. 5 Übersicht der zur Auswertung der Differenzen herangezogenen Wertepaare

	Fälle					
	Gültig		Fehlend		Gesamt	
	N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
Diff R	34	94,40%	2	5,60%	36	100,00%
Diff 50	35	97,20%	1	2,80%	36	100,00%
Diff 100	36	100,00%	0	0,00%	36	100,00%
Diff 150	34	94,40%	2	5,60%	36	100,00%
Diff 200	31	86,10%	5	13,90%	36	100,00%
Diff 250	22	61,10%	14	38,90%	36	100,00%
Diff 300	16	44,40%	20	55,60%	36	100,00%

Für 350 Watt liegen lediglich 3 Datenpaare zum Vergleich vor. Eine statistische Wertung dieser Ergebnisse bei 350 ist daher nicht sinnvoll. Im folgenden wird jedoch, um die Vollständigkeit der Darstellung gerecht zu werden alle Berechnungen bei 350 Watt mit dargestellt.

## 6.2.1 Absolute Abweichungen

Folgende Tabelle stellt eine Übersicht der Differenzen zwischen den Herzminutenvolumina ermittelt durch Rebreathing ( $Q_t$ ) und nach F. W. Schardt (HMV) in l/min dar:

Tabl. 6 Absolute Differenzen zwischen  $Q_t$  und HMV in l/min

Nr.	Diff R	Diff 50	Diff 100	Diff 150	Diff 200	Diff 250	Diff 300	Diff 350
1	0,91	-0,97	2,2					
2	1,91	1,3	1,95	1,19	1,33	0,71	-1,42	
3	6,67	5,43	6,43	4,11	2,79	0,47	-0,08	
4	4,3	2,94	0,45	3,52	3,24	3,16		
5	4,17	2,91	1,7	-3,38	-0,05	-3,81		
6	4,59	2,19	4,21	5,72	4,32			
7	1,94	2,06	2,1	0,65	0,23	8,85	0,73	-7,6
8	6,09	4,09	8,55	2,2	0,39	-5,32	-1,59	
9	-1,36	0,01	-0,37	-1,1	-3,19			
10	1,41	-1,05	2,05	0,61	-2,02	-4,88	-7,17	
11		2,22	0,56	0,29	-1,33			
12	2,63	1,6	1,49	1,42	-0,52	-3,11	-5,28	-6,05
13	2,7	1,8	1,88	0,49	-2,13	-3,5		
14	2,04	6,16	3,21	2,16	-0,17	5,4	2,26	2,3
15	0,51	4,48	2,5	2,61	-3,47			
16	2,79	1,97	1,95	1,1	-2,15			
17	2,54	2,67	0,51	-0,74	-1,81	-2,47		
18	-0,57	0,62	3,81	0,85				
19	-0,63	1,842	0,44	2,9				
20	5,34	0,74	-0,12	0,6	-2,76	-2,36	4,75	
21	3,24	2,82	1,61	0,71	-1,75	0,26	-	
22	-0,4	2,38	3,16	1,26	-0,44	-0,07	-2,29	
23	1,73	1,03	-0,33	-0,34	-1,49	-4,59	-4,85	
24	1,94	3,06	2,94	2,98	-1,02	0,54		
25	2,4	4,08	9,77	2,32	0,72			
26	-1,4	2,12	1	1,67	0,18	-2,8	-5,99	
27	2,31	3,83	3,18	3,68	1,22			
28			3,6					
29	1,49	2,53	2,39	2,26				
30	0,61	-0,73	2,39	0,97	0	-0,94	1,16	

Nr.	Diff R	Diff 50	Diff 100	Diff 150	Diff 200	Diff 250	Diff 300	Diff 350
31	0,88	-2,76	3,31	2,57	-2,03	1,72	0,55	
32	5,4	2,76	-2,74	-3,18	-1,64	-3,35	-1,46	
33	3,39	1,94	10,27	3,05	-1,4			
34	4,06	3,39	2,35	3,07	-0,41	-0,17	-2,07	
35	3,92	4,09	4	2,47	0,52			
36	2,21	0,33	2,3	1,01	0,57	-0,72	-1,65	
MW	2,35	2,09	2,63	1,26	-0,46	-0,77	-2,12	-3,78
d	2,04	1,89	2,66	2,02	1,82	3,45	2,78	5,33
M	2,26	2,19	2,25	1,26	-0,44	-0,83	-1,26	-6,05

In Ruhe wie auch bei niedrigen Belastungen von 50 und 100 Watt wird  $Q_t$  im Mittel wie auch im Median um etwa 2 Liter höher bestimmt als HMV. Dabei liegt bei 100 Watt der Mittelwert der Differenzen von 2,63 l/min über dem Median von 2,25 l/min. Ab 150 Watt gleichen sich  $Q_t$  und HMV näher an, im Mittel und Median liegt  $Q_t$  nun 1 Liter höher als HMV. Die größte Übereinstimmung zwischen der Bestimmung des Herzminutenvolumens durch Rebreathing und nach Schardt liegt bei einer Belastung von 200 Watt vor. Hier ist der Median und der MW der Differenz etwa 0. Ab 250 Watt wird die Differenz zwischen  $Q_t$  und HMV negativ. Dies bedeutet HMV erreicht nun höhere Werte als  $Q_t$ . Die Differenz liegt bei 100 Watt allerdings lediglich im Mittel und Median bei etwa 1 Liter, steigt aber bei weiter steigender Belastung auf etwa 2 Liter bei 300 bzw. 4 Liter bei 350 Watt. Da bei 350 Watt nur 3 Werte für die statistische Berechnung vorliegen, differieren hier Median und Mittelwert selbst um 2 Liter.

Folgende graphische Darstellung veranschaulicht den Verlauf von Median und Mittelwert der Differenzen zwischen  $Q_t$  und HMV:

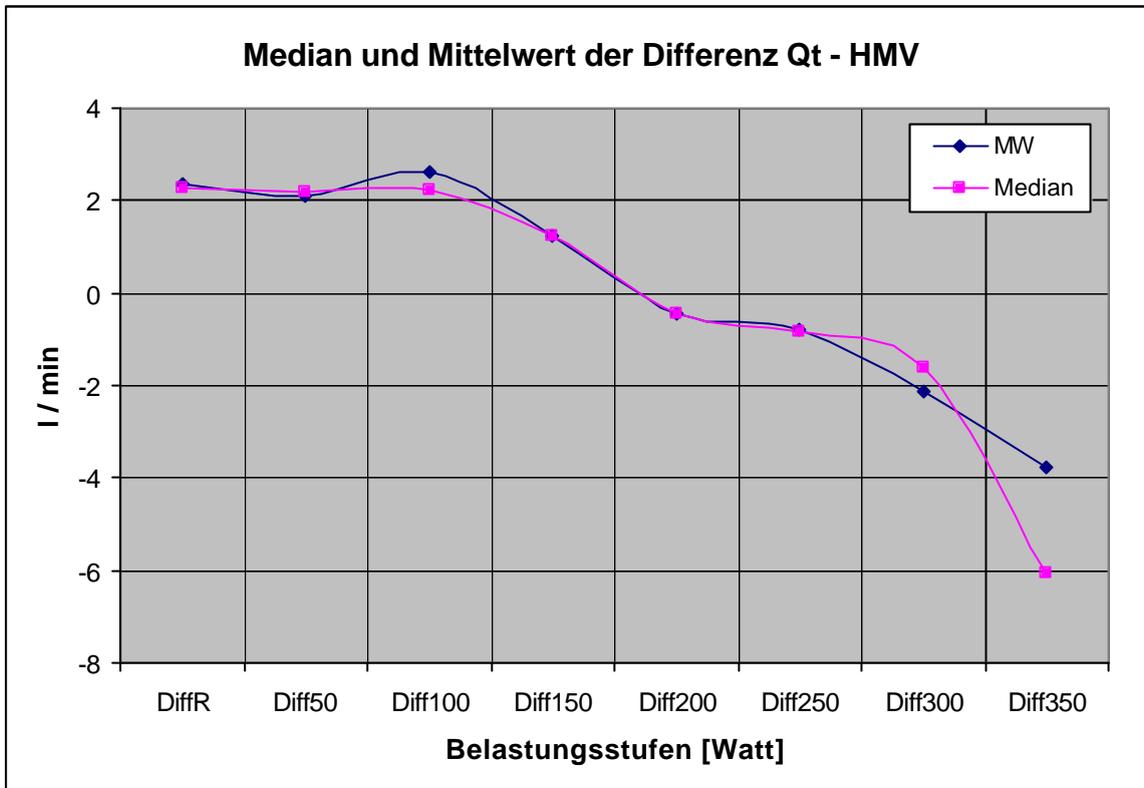


Abb. 15 Darstellung von Median und Mittelwert MW der Differenzen  $Q_t$ -HMV

## 6.2.2 Prozentuale Abweichung

### 6.2.2.1 Prozentuale Abweichung von HMV bezogen auf $Q_t$

Es folgt eine Übersicht über die Prozentuale Abweichung, dargestellt als Anteil an der Referenzmessgröße  $Q_t$  in %:

Tabl. 7 Prozentuale Abweichungen des HMV von  $Q_t$  in %

Nr.	Diff R	Diff 50	Diff 100	Diff 150	Diff 200	Diff 250	Diff 300	Diff 350
1	21,88	-15,62	14,88					
2	19,49	10,94	12,95	6,4	6,07	2,91	-5,58	
3	51,63	37,66	32,84	20,48	12,03	1,89	-0,28	
4	51,07	26,16	3,45	18,05	13,06	10,44		
5	46,18	22,77	10,73	-23,23	-0,22	-15,82		
6	68,1	30,59	26,87	28,39	17,61			
7	28,7	18,25	16,13	4,5	1,15	33,79	2,47	-28,91

Nr.	Diff R	Diff 50	Diff 100	Diff 150	Diff 200	Diff 250	Diff 300	Diff 350
8	60	29,66	38,62	11,85	1,83	-29,36	-6,06	
9	-42,24	0,11	-3,04	-6,83	-17,32			
10	17,39	-11,25	14,52	3,52	-11,18	-23,95	-32,3	
11		24,58	5,15	2,01	-7,82			
12	34,7	12,94	9,48	7,81	-2,52	-13,83	-21,41	-23,97
13	37,81	17,95	14,03	2,73	-10,5	-15,26		
14	36,82	37,58	19,43	11,51	-0,83	18,63	7,39	6,57
15	11,33	35,25	15,48	11,82	-18,79			
16	40,91	19,5	13,98	6,29	-10,82			
17	33,33	16,79	2,98	-3,79	-9,13	-10,89		
18	-13,94	6,18	21,38	4,17				
19	-27,27	18,58	3,29	19,26				
20	54,05	6,97	-0,86	3,36	-13,79	-10,31	19,6	
21	39,04	23,88	10,74	3,83	-7,98	1,15		
22	-5,82	17,16	21,18	6,97	-2,15	-0,29	-8,75	
23	23,1	9,12	-2,5	-1,99	-7,32	-20,6	-19,88	
24	41,45	26,31	19,76	15,94	-5,19	2,06		
25	48,39	31,85	43,87	12,13	3,1			
26	-31,67	16,17	6,58	10,04	0,85	-11,87	-24,73	
27	38,76	34,04	19,05	17,4	4,94			
28			21,53					
29	20,41	19,15	14,28	10,83				
30	11,55	-6,97	17,1	5,68	0	-4,44	4,59	
31	13,73	-39,32	20,96	12,08	-10,3	6,04	1,77	
32	52,68	15,94	-17,42	-17,14	-6,93	-13,1	4,81	
33	47,35	15,54	44,5	19,23	-7,94			
34	49,51	28,73	17,04	16,8	-2,06	-0,77	-7,79	
35	45,48	27,73	22,42	12,22	2,28			
36	34,05	4,09	16,49	6,2	2,85	-3,12	6,21	
MW	28,17	16,02	15,22	6,27	-2,81	-4,4	-8,82	-15,44
d	26,56	16,5	12,64	11,16	8,54	14,36	11,54	19,22
M-	35,76	18,25	15,18	6,68	-2,14	-3,78	-6,14	-23,97

Während zu Beginn (in Ruhe) eine Differenz im Median von etwa 36% vorliegt, wurden unter Belastung für den Median der Differenzen Werte zwischen 6% und 19% berechnet. Bei 350 Watt liegt der Median der Differenzen bei 24%.

Darstellung des Median der prozentualen Abweichung von HMV bezüglich  $Q_t$  als Box-Plots:

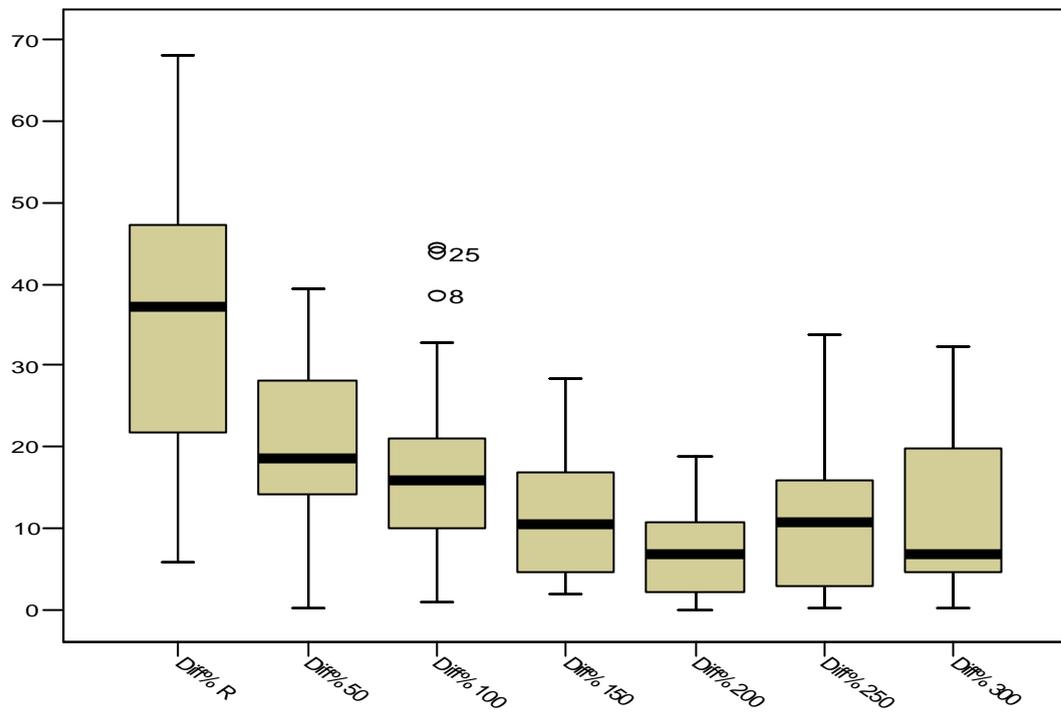


Abb. 16 Box-Plot-Diagramm der prozentualen Differenz von HMV bezüglich  $Q_t$

Graphische Darstellung von Median und Mittelwert der prozentualen Abweichung von HMV bezogen auf  $Q_t$ :

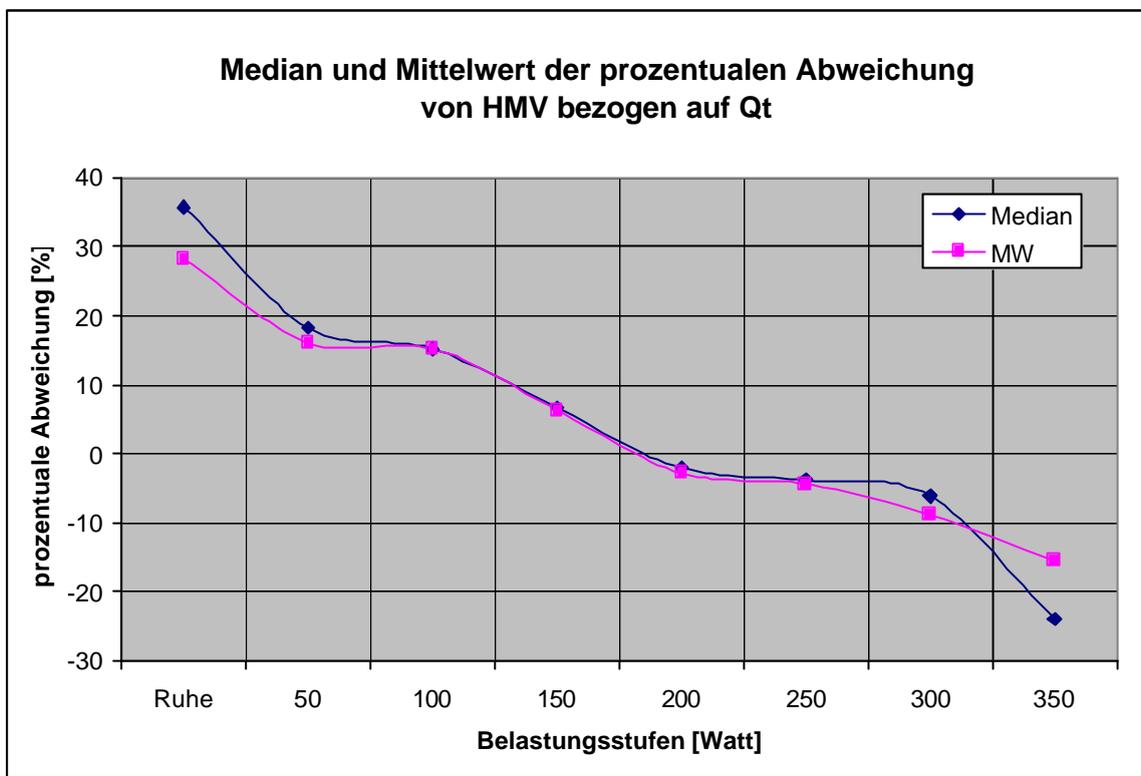


Abb. 17 Median und Mittelwert MW von HMV bezogen auf  $Q_t$  (prozentuale Unterschiede)

### 6.2.2.2 Prozentuale Abweichung von HMV bezogen auf den Mittelwert beider Methoden

Neben der prozentualen Abweichung von HMV bezogen auf  $Q_t$  soll hier die prozentuale Abweichung von HMV bezogen auf den Mittelwert beider Methoden betrachtet werden:

Tabl. 8 Prozentuale Abweichung des HMV bezogen auf den Mittelwert beider Methoden

Nr.	Ruhe	50 Watt	100 Watt	150 Watt	200 Watt	250 Watt	300 Watt	350 Watt
1	12,28	-7,24	8,05					
2	10,8	5,79	6,92	3,31	3,13	1,47	-2,71	
3	34,79	23,2	19,65	11,41	6,4	0,1	-0,14	
4	34,29	15,05	1,76	9,92	6,99	5,51		
5	30,02	12,85	5,67	-10,4	-0,11	-7,33		
6	51,63	18,05	15,52	16,54	9,66			
7	16,75	10,04	8,77	2,3	0,58	20,33	1,25	-12,63
8	42,86	17,41	23,93	6,3	0,92	-12,8	-2,94	
9	-17,44	0,06	-1,5	-3,3	-7,97			

Nr.	Ruhe	50 Watt	100 Watt	150 Watt	200 Watt	250 Watt	300 Watt	350 Watt
10	9,52	-5,33	7,83	1,79	-5,3	-10,69	-13,9	
11		14,02	2,64	1,01	-3,76			
12	20,99	6,92	4,98	4,06	-1,25	-6,47	-9,67	-10,7
13	23,32	9,86	7,54	1,38	-4,99	-7,09		
14	22,57	23,14	10,76	6,11	-0,41	10,27	3,84	3,4
15	6,01	21,39	8,39	6,28	-8,59			
16	25,71	10,81	7,51	3,25	-5,13			
17	20	9,17	1,51	-1,86	-4,37	-5,16		
18	-6,51	3,19	11,97	2,13				
19	-12	10,24	1,67	-8,78				
20	37,03	3,61	-0,43	-1,65	-6,45	-4,9	-8,93	
21	24,2515	13,56	5,68	1,95	-3,84	0,58		
22	-2,83	9,38	11,84	3,61	-1,06	-0,14	-4,19	
23	13,06	4,78	-1,23	-0,98	-3,53	-9,34	-9,04	
24	26,15	15,15	10,96	8,66	-2,53	1,04		
25	31,91	18,94	28,1	6,46	1,57			
26	-13,67	8,8	3,4	5,28	0,42	-5,6	-11	
27	24,04	20,51	10,53	9,53	2,53			
28			12,06					
29	11,37	10,59	7,69	5,73				
30	6,13	-3,37	9,35	2,92	0	-2,17	2,35	
31	7,37	-16,43	11,71	6,43	-4,9	3,12	0,89	
32	35,76	8,66	-8,01	-7,89	-3,35	-6,15	-2,35	
33	31,02	8,43	28,62	10,64	-3,82			
34	32,9	16,77	9,31	9,17	-1,02	-0,38	-3,75	
35	29,43	16,1	12,63	6,51	1,15			
36	20,52	-2	8,98	3,2	1,44	-1,54	-3,01	
MW	18,82	9,49	8,74	3,56	-1,21	-1,66	-3,96	-6,64
d	16,42	9	7,67	5,75	4,24	7,37	5,19	8,75
Median	21,77	10,03	8,22	3,46	-1,06	-1,85	-2,98	-10,7

In Ruhe ist im Mittel eine prozentuale Abweichung der Ergebnisse der HMV-Bestimmung nach Schardt von 18,82% ( +/- 16,42%) vom Mittelwert beider Methoden  $MW_{MW}$  zu verzeichnen. Dies entspricht einem Median von 21,77%. Bereits bei geringer Belastung von 50 bzw. 100 Watt ist lediglich ein Abweichen von HMV vom Mittelwert  $MW_{MW}$  von im Mittel 9,49 +/- 9,00 bzw. 8,74 +/- 7,67% erkennbar.

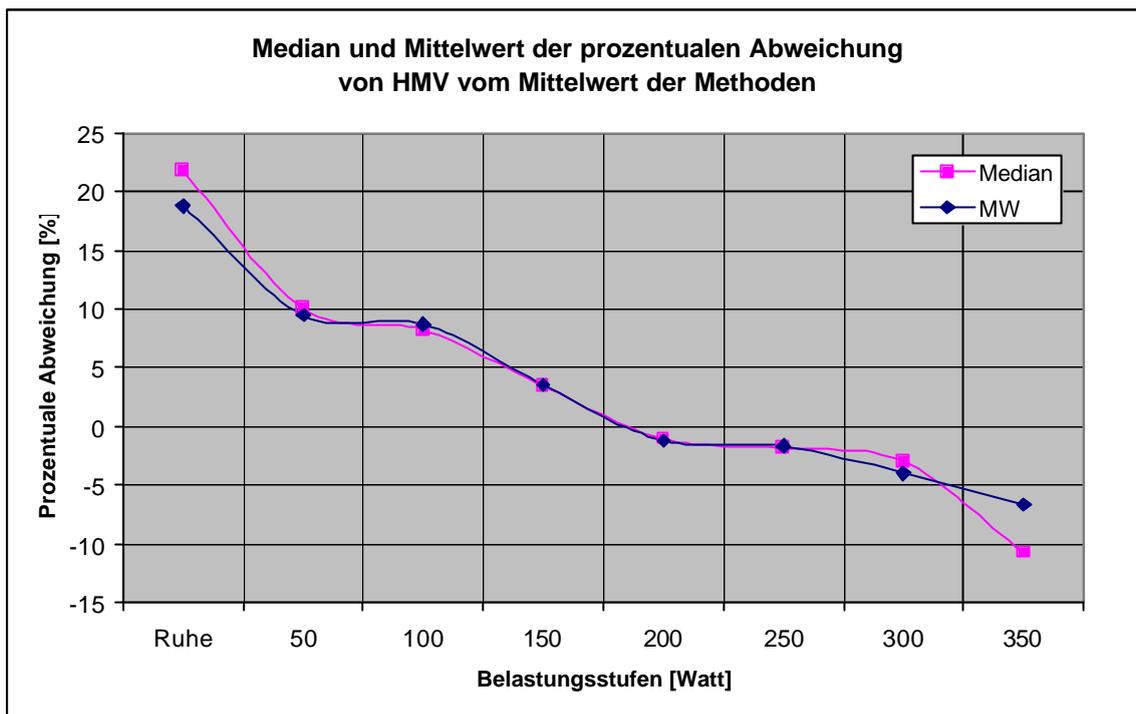


Abb. 18 Median und Mittelwert der prozentualen Abweichung des HMV vom Mittelwert beider Methoden

Die prozentuale Differenz von HMV bezogen auf  $MW_{MW}$  sinkt mit steigender Belastung weiter ab auf im Mittel  $3,56 \pm 5,75\%$  bzw. im Median auf  $-1,06$ , um dann bei 200 Watt die geringste Abweichung zu erreichen: hier wird HMV im Durchschnitt um etwa  $1,21 \pm 4,24\%$  geringer bestimmt als der Mittelwert des Methodenvergleichs. Der Median für 200 Watt liegt bei  $-1,06\%$ . Auch bei 250 Watt liegt lediglich eine geringe prozentuale Abweichung der Ergebnisse der HMV-Bestimmung vom gemeinsamen Mittelwert vor: die mittlere prozentuale Abweichung entspricht hier  $-1,66 \pm 7,37\%$ , der Median beträgt  $-2,98\%$ . Der Mittelwert des prozentualen Vergleichs von HMV und  $MW_{MW}$  für 300 Watt liegt bei  $-3,96 \pm 5,19\%$ , der Median bei  $-2,98\%$ . Bei den wenigen Datenpaaren für die 350 Watt Messung ergibt sich eine mittlere Abweichung von  $-6,64 \pm 8,75\%$ , der Median ist hier bei  $-10,70\%$  zu verzeichnen.

### 6.3 Korrelation zwischen $Q_t$ und H MV

Der Korrelationskoeffizient nach Pearson ist in Ruhe, 50, 150 und 200 Watt  $\geq 0,5$  (mit einer Signifikanz von 0,008; 0,006; 0,006; 0,003). Die Werte bei 100, 250 und 300 Watt liegen bei einer Signifikanz von 0,062; 0,489; 0,352 unter 0,5. Von einer Normalverteilung kann lediglich bei 150 Watt ausgegangen werden.

Tabl. 9 Übersicht über die Korrelationsanalyse

	Ruhe	50 Watt	100 Watt	150 Watt	200 Watt	250 Watt	300 Watt	350 Watt
Achse t	2,87	4,01	10,28	9,18	13,49	21,51	24,53	
Steigung a	0,25	0,47	0,18	0,43	0,37	0,14	0,16	
Korrelation	0,45	0,68	0,31	0,46	0,52	0,16	0,25	0,15
Signifikanz	0,008	0	0,062	0,006	0,003	0,489	0,352	0,904
Korrelation ohne Ausreißer	0,53	0,78	0,51	0,61	0,67	0,37	0,52	0,52
Normalverteilung	-	-	-	+	-	-	-	n.g.

Im folgenden ist die graphische Darstellung der Messwerte beider Meßmethoden gegeneinander aufgetragen zu finden. Auch wurde eine Regressionsgerade eingetragen.

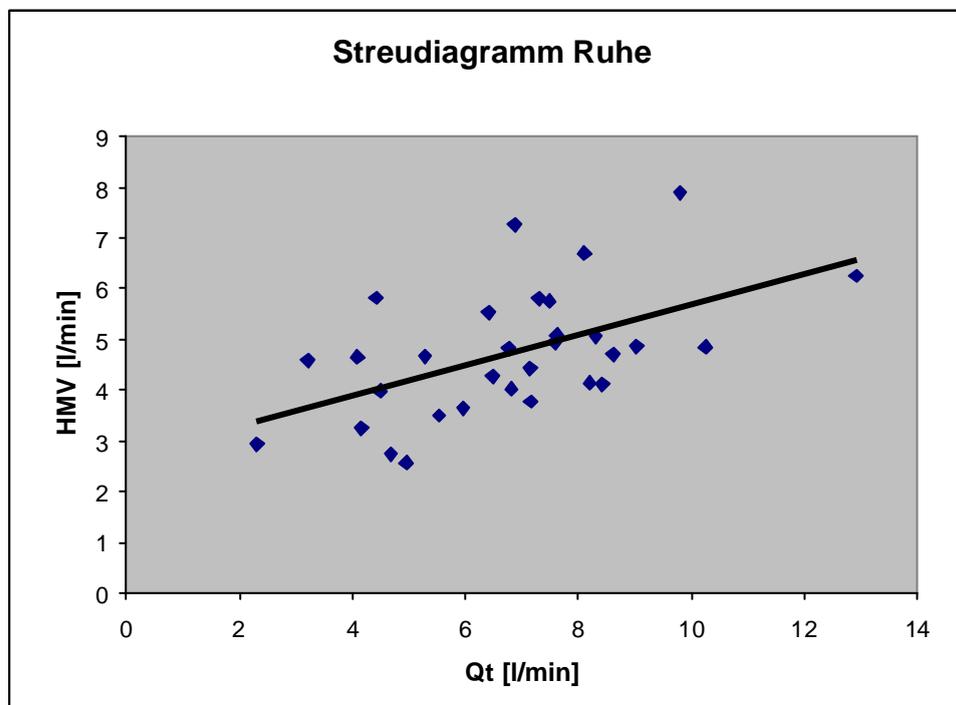


Abb. 19 Korrelationskoeffizient nach Pearson in Ruhe: 0,45 (Signifikanz von 0,008)

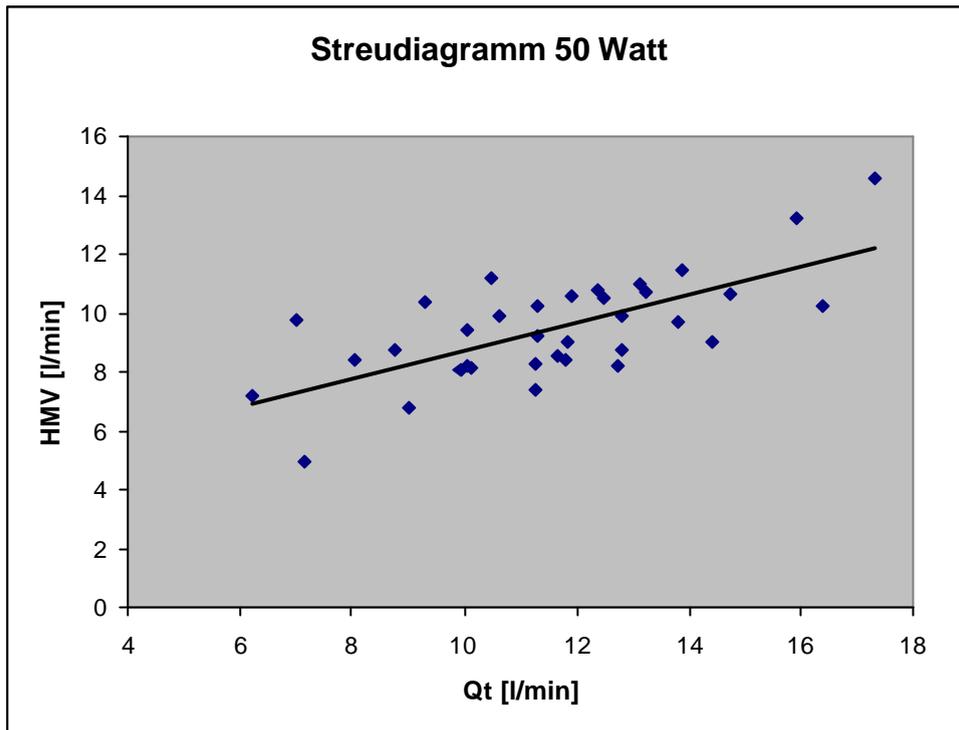


Abb. 20 Korrelationskoeffizient nach Pearson bei 50 Watt: 0,68 (Signifikanz von 0,000)

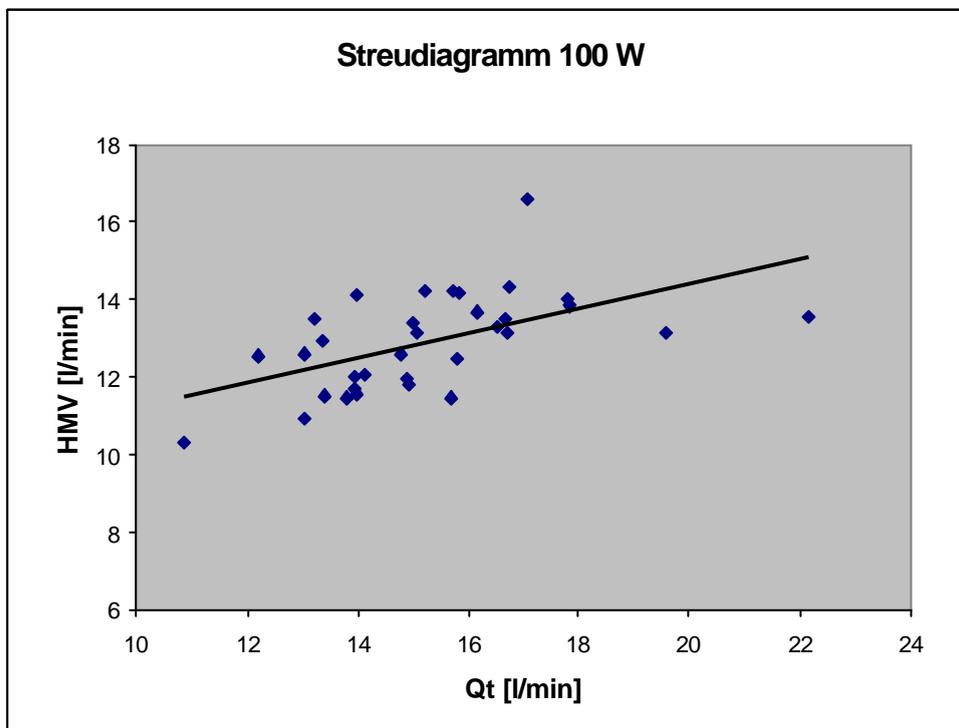


Abb. 211 Korrelationskoeffizient nach Pearson bei 100 Watt: 0,31 (Signifikanz von 0,062)

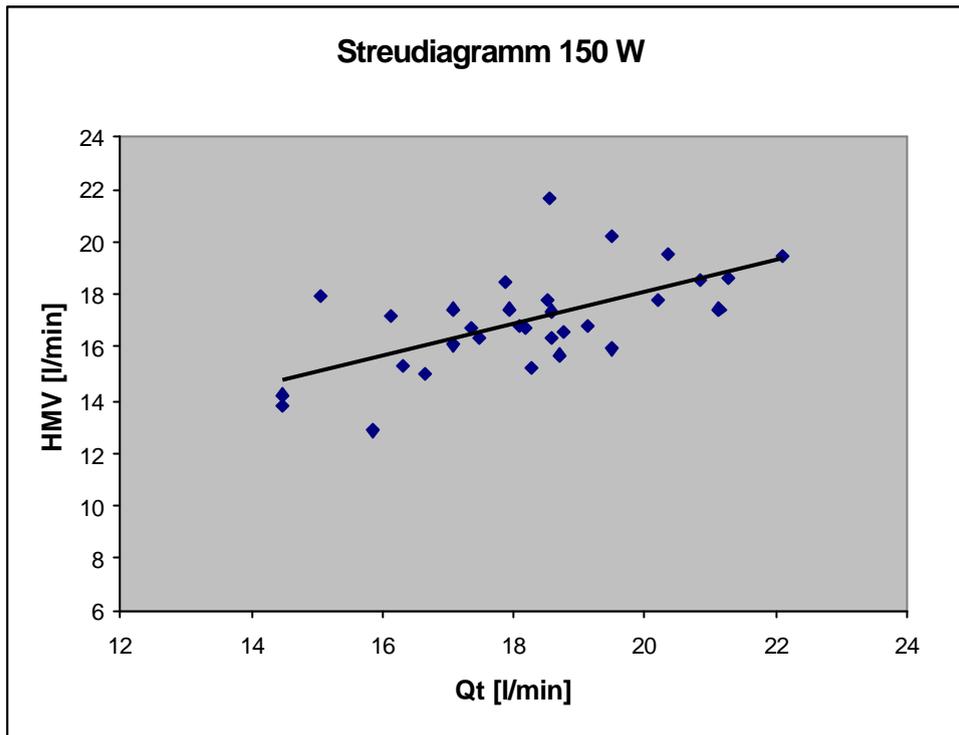


Abb. 22 Korrelationskoeffizient nach Pearson bei 150 Watt: 0,46 (Signifikanz von 0,006)

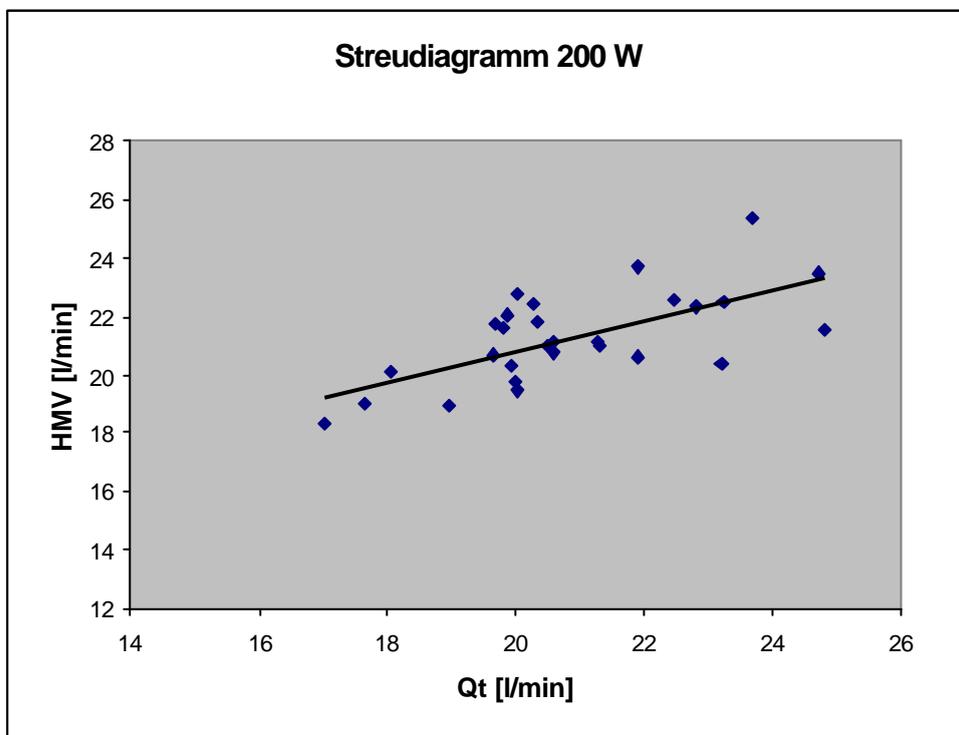


Abb. 23 Korrelationskoeffizient nach Pearson bei 200 Watt: 0,52 (Signifikanz von 0,003)

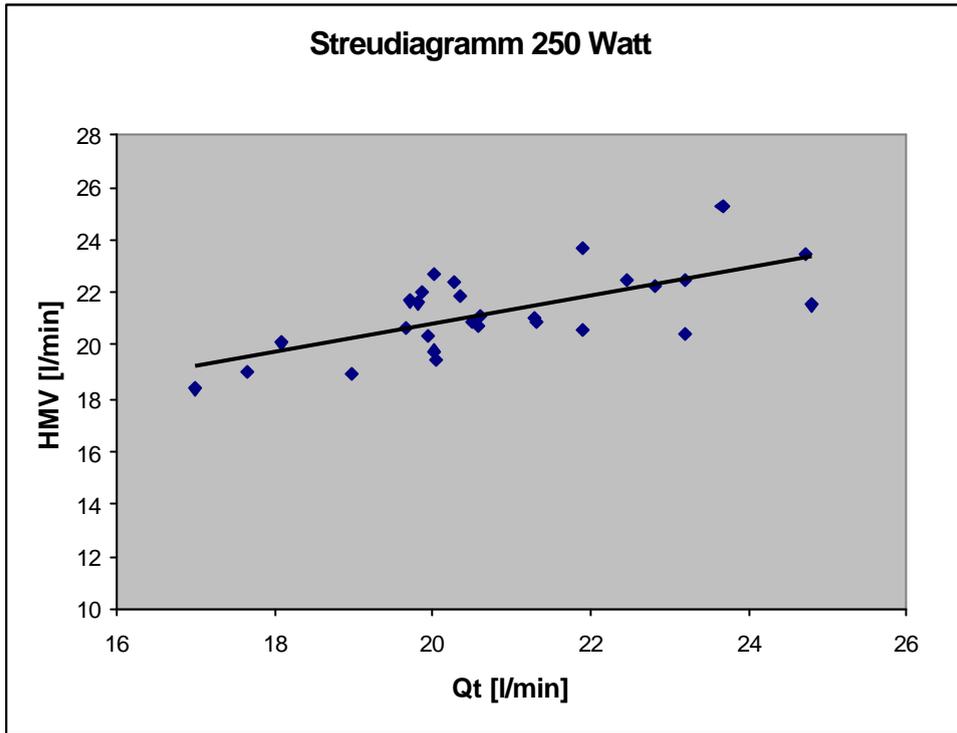


Abb. 24 Korrelationskoeffizient nach Pearson bei 250 Watt: 0,16 (Signifikanz von 0,489)

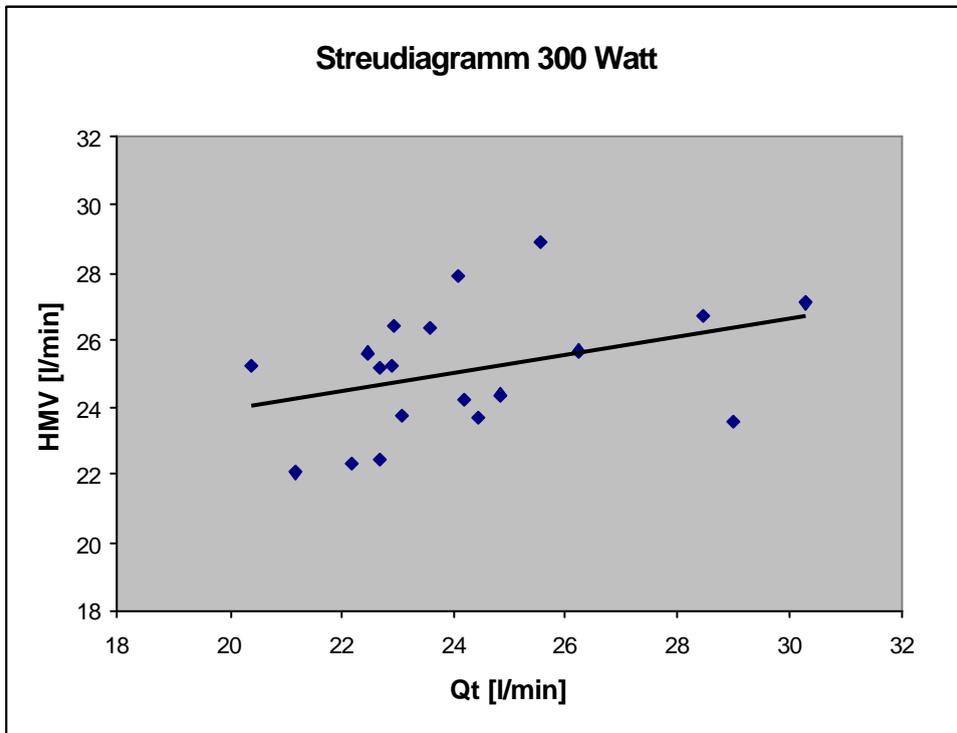


Abb. 25 Korrelationskoeffizient nach Pearson bei 300 Watt: 0,25 (Signifikanz von 0,352)

## 6.4 Darstellung nach Bland – Altman/ Critchley und Critchley

Im folgenden sollen die Kriterien von Bland – Altman bzw. Critchley und Critchley Anwendung finden und zur Entscheidungsfindung über die Austauschbarkeit der beiden Bestimmungsmethoden des Herzminutenvolumens beitragen.

Der Forderung von Critchley und Critchley nach einer Darstellung der prozentualen Abweichung der neuen Methode vom Mittelwert beider Methoden konnte bereits Rechnung getragen werden: Im Median liegt die prozentuale Abweichung von HMV bezogen auf den Mittelwert beider Methoden in Ruhe bei 22% für 50 Watt bei 10%, für 100 Watt bei 8%, für 150 Watt bei 4%, für 200 Watt bei -1%, für 250 Watt bei -2% für 300 Watt bei -4% und für 350 Watt bei -9%. Damit liegen die Messergebnisse für HMV innerhalb der von Critchley und Critchley geforderten maximal Differenz von +/- 30% vom gemeinsamen Mittelwert. Die Messungen unter Belastung können diese Maximaldifferenz sogar bei Weitem unterbieten.

Es folgt für jede Belastungsstufe die graphische Darstellung aller Mittelwerten zwischen  $Q_t$  und HMV  $[(Q_t + HMV)/2]$  der einzelnen Messungen gegen ihre Differenzen aufgetragen. Die mittlere Linie repräsentiert jeweils den bias (mittlere Differenz  $MW_{Diff}$ ), während die beiden äußeren Linien das 95%-Konfidenzintervall (bias +/- 1,96 \* precision) begrenzen, die nach Bland-Altman auch als Grenzen der Übereinstimmung zu interpretieren sind. Die Grenzen der Genauigkeit werden nach Critchley und Critchley bestimmt (+/- 30% von  $MW_{MW}$ )

### Bland-Altman-Diagramm für Ruhewerte

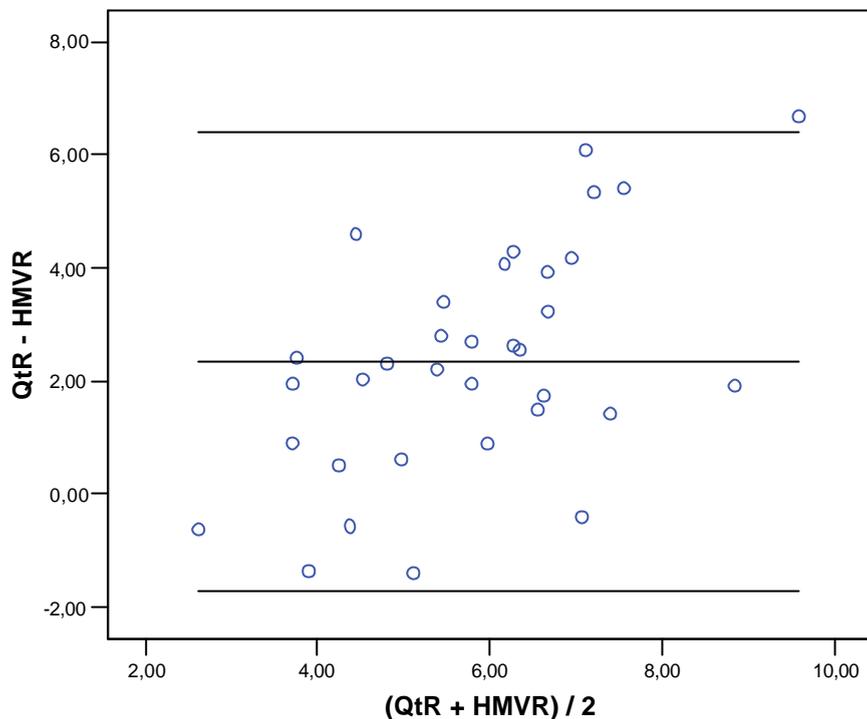


Abb. 26 Bland-Altman-Diagramm für Ruhewerte

Für die Messungen in Ruhe gilt:  $Q_R$  beträgt im Mittel 6,98 l/min  $\pm$  2,26 l/min. Der mittlere Wert für  $HMV_R$  ist etwa 2 l/min geringer und beträgt 4,63 l/min  $\pm$  1,27 l/min.

Der Mittelwert zwischen  $Q$  und  $HMV$  ( $MW_{MW}$ ) liegt somit im Mittel bei 5,80 l/min  $\pm$  1,52 l/min. Die Grenze der Genauigkeit wird bestimmt durch  $\pm$ 28,28% von  $MW_{MW}$  und beträgt  $\pm$  1,64 l/min.

Der Mittelwert aller Differenzen  $Q-HMV$  in Ruhe ( $Bias_R$ ) beträgt 2,35 l/min mit der Standardabweichung (=precision) 2,04 l/min. Das 95%-Konfidenzintervall liegt demnach zwischen 2,35 l/min  $- 1,96 \cdot 2,04$  l/min und 2,35 l/min  $+ 1,96 \cdot 2,04$  l/min. Dies ist gleichbedeutend mit der Aussage: die Grenze der Übereinstimmung (limits of agreement) liegen bei 2,35 l/min  $\pm$  4,00 l/min. Die Grenzen der Genauigkeit aller gemessenen Werte sind somit geringer als die Grenzen der Übereinstimmung. Nach Critchley und Critchley gelten die beiden Methoden in Ruhe demnach nicht als austauschbar.

### Bland-Altman-Diagramm für 50 W

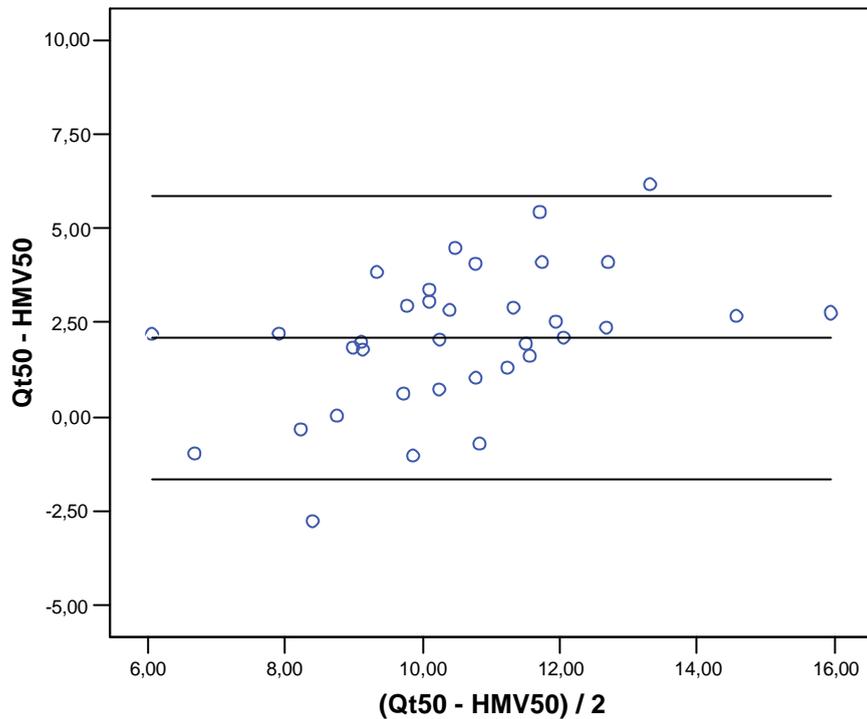


Abb. 27 Bland-Altman-Diagramm für 50 Watt

Für  $Q_{50}$  ergibt sich im Mittel ein Herzminutenvolumen von 11,57 l/min  $\pm$  2,58 l/min. HMV liegt um etwa 2 l/min niedriger bei 9,47 l/min  $\pm$  1,79 l/min. Der mittlere Mittelwert ist 10,52 l/min  $\pm$  2,01 l/min. Damit ergibt sich ein limit of precision von 10,52 l/min  $\pm$  2,89 l/min.

Das limit of agreement liegt für 50 Watt für einen Bias<sub>50</sub> von 2,09 l/min und dessen Standardabweichung von  $\pm$  1,89 l/min bei 2,09  $\pm$  3,70 l/min. Auch bei 50 Watt überschreitet somit die Grenze der Übereinstimmung die Grenze der Genauigkeit.

**Bland-Altman-Diagramm für 100 W**

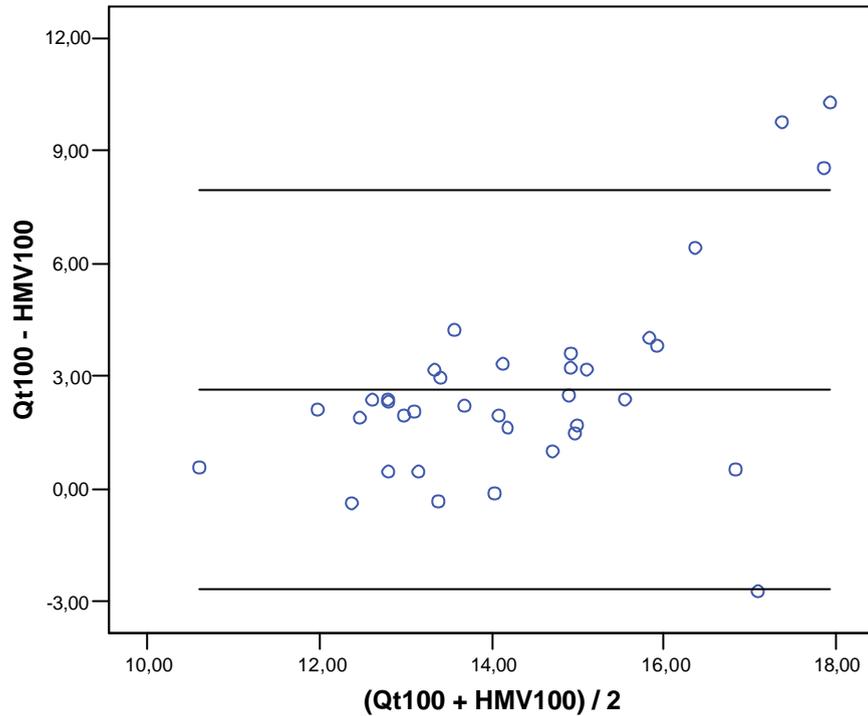


Abb. 28 Bland-Altman-Diagramm für 100 Watt

Für die limits of precision bei 100 Watt ist ein  $MW_{MW}$  von 14,35 l/min zu veranschlagen.  $Q_{100}$  ist im Mittel 15,67 l/min  $\pm$  2,71 l/min, für  $HMV_{100}$  gilt ein um etwa 2,6 l/min kleinerer Mittelwert von 13,04 l/min  $\pm$  1,52 l/min.

Für 100 Watt lässt sich ein Bias von 2,63 l/min mit einer precision von  $\pm$  2,66 l/min darstellen. Das 95%-Konfidenzintervall liegt somit bei 2,36 l/min  $\pm$  5,21 l/min und ist somit größer als die Grenze der Genauigkeit von  $\pm$  4,06 l/min. Auch bei 100 Watt werden die von Critchley und Critchley geforderten Kriterien für einen gleichwertigen Einsatz beider Methoden nicht erfüllt.

### Bland-Altman-Diagramm für 150 W

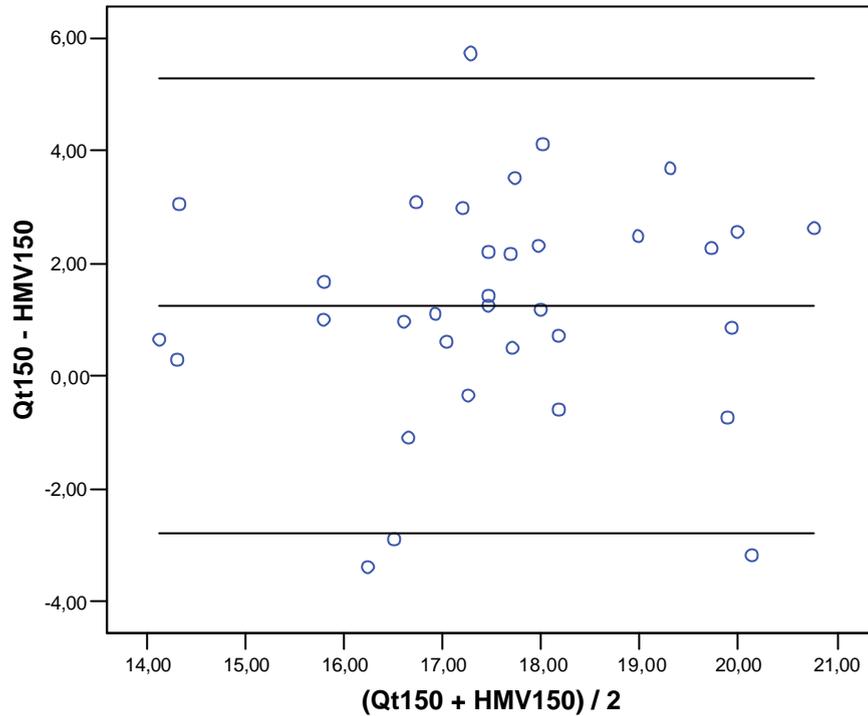


Abb. 29 Bland-Altman-Diagramm für 150 Watt

Der Mittelwert für  $Q_t$  liegt bei 150 Watt bei 18,20 l/min  $\pm$  2,00 l/min.  $HMV_{150}$  wird Durchschnitt um etwa 1 l/min geringer bestimmt und beträgt im Mittel 16,95 l/min  $\pm$  1,87 l/min. Der Mittelwert  $MW_{MW}$  für 150 Watt ist 17,57 l/min  $\pm$  1,65 l/min. Der Bias für 150 Watt liegt bei 1,26 l/min mit einer Standardabweichung von  $\pm$  2,02 l/min. Das limit of agreement ist bei 1,26 l/min  $\pm$  3,96 l/min und liegt damit unter dem limit of precision von  $\pm$  4,17 l/min.

Nach Critchley und Critchley sind also die beiden Methoden bei 150 Watt als austauschbar zu sehen.

### Bland-Altman-Diagramm für 200 W

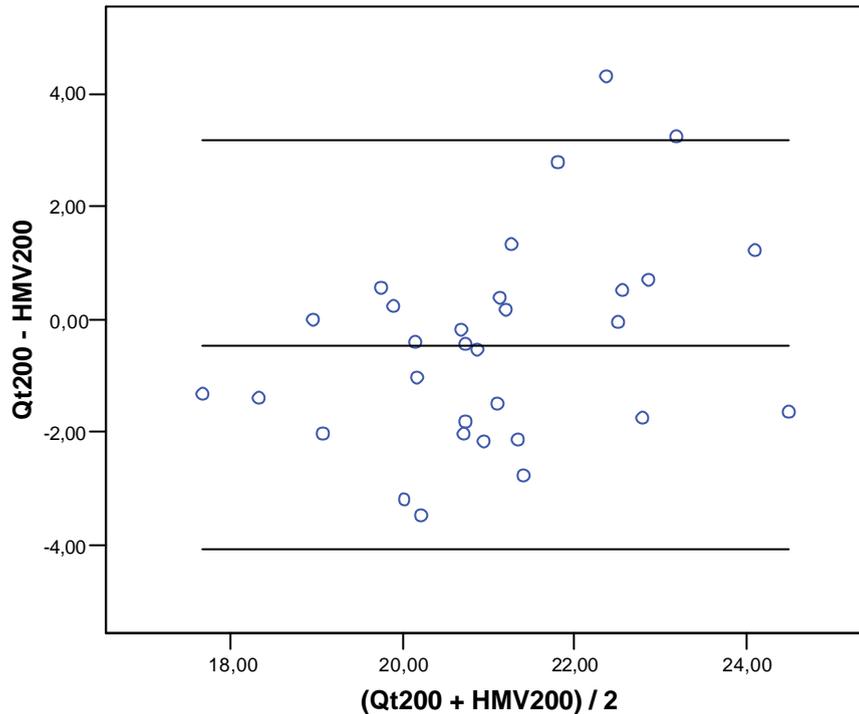


Abb. 30 Bland–Altman–Diagramm für 200 Watt

Für 200 Watt lässt sich ein Bias von  $-0,46$  l/min berechnen.

Die Standardabweichung beträgt  $\pm 1,82$  l/min. Hier ist die geringste Differenz zwischen den beiden Meßmethoden zu verzeichnen. Die Methode nach Schardt liefert im Durchschnitt nun etwas höhere Werte als das Rebreathing-Verfahren. Der Mittelwert für  $Q_{t200}$  ist  $20,83$  l/min  $\pm 2,07$  l/min, der Mittelwert für  $HMV_{200}$  ist  $21,29$  l/min  $\pm 1,49$  l/min. Dies ergibt einen mittleren Mittelwert von  $21,06$  l/min  $\pm 1,56$  l/min. Das limit of agreement liegt hier bei  $-0,46$  l/min  $\pm 3,57$  l/min. Somit werden bei 200 Watt die Grenzen der Genauigkeit von  $\pm 5,96$  l/min nicht überschritten. Beide Methoden sind als gleichwertig anzusehen.

### Bland-Altman-Diagramm für 250 W

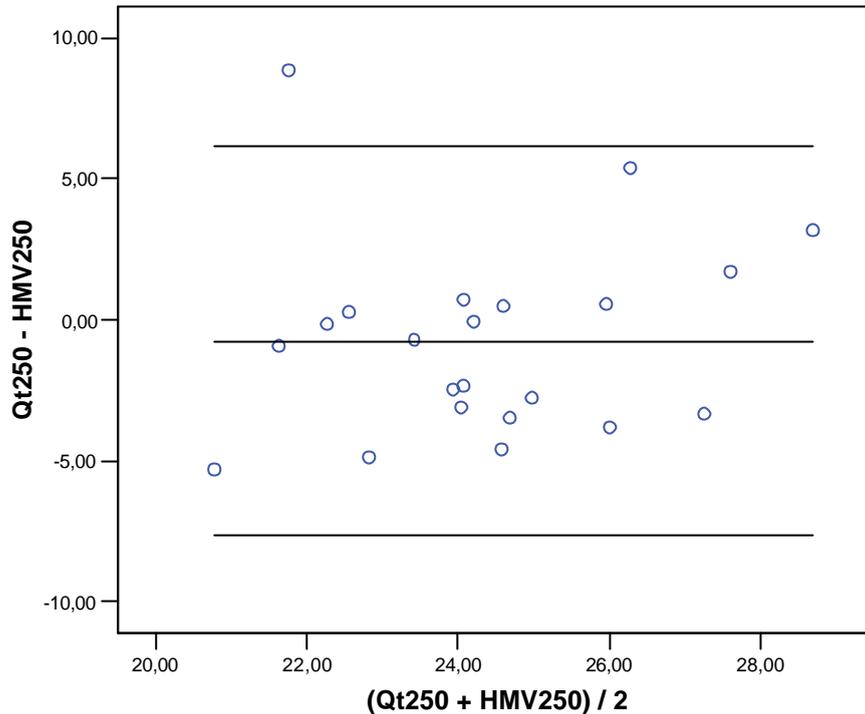


Abb. 31 Bland-Altman-Diagramm für 250 Watt

Das Rebreathing-Verfahren liefert bei 250 Watt weiterhin im Mittel geringere Werte als die Methode nach Schardt. Die mittlere Differenz zwischen  $Q$  und  $HMV$  für 250 Watt beträgt  $-0,77 \text{ l/min} \pm 3,45 \text{ l/min}$ . Für einen Mittelwert von  $Q_{t250}$  von  $23,99 \text{ l/min} \pm 2,83 \text{ l/min}$  und einen Mittelwert von  $HMV_{250}$  von  $24,76 \text{ l/min} \pm 2,46 \text{ l/min}$ . Das ergibt einen mittleren Mittelwert von beiden Bestimmungsmethoden von  $24,37 \text{ l/min} \pm 2,02 \text{ l/min}$ . Folgendes Intervall stellt das limit of agreement dar:  $-0,77 \text{ l/min} \pm 6,76 \text{ l/min}$ . Es liegt innerhalb der Grenzen der Genauigkeit von  $\pm 6,90 \text{ l/min}$ . Beide Methoden liefern also vergleichbare Werte, so dass das Rebreathing-Verfahren entsprechend den Kriterien von Critchley und Critchley bei 250 Watt durch die Herzminutenvolumenbestimmung nach Schardt ersetzt werden dürfte.

### Bland-Altman-Diagramm für 300 W

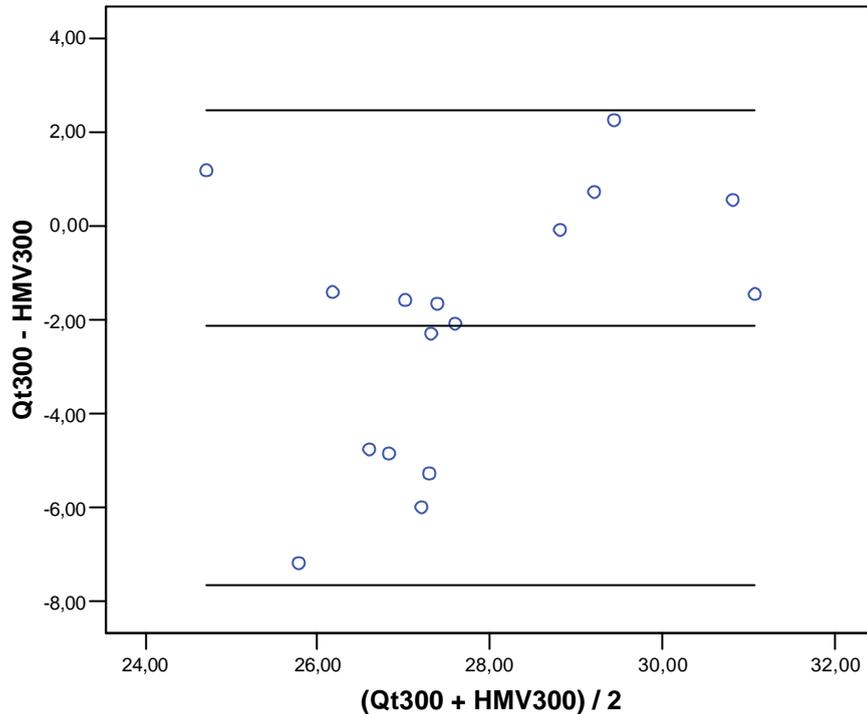


Abb. 32 Bland-Altman-Diagramm für 300 Watt

Bei 300 Watt wird das limit of agreement durch einen Bias von  $-2,11$  l/min  $\pm$   $2,78$  l/min bestimmt und liegt bei  $\pm$   $5,45$  l/min. Die Grenzen der Genauigkeit für 300 Watt liegen bei  $\pm$   $7,84$  l/min. Auch bei 300 Watt gelten somit beide Methoden als austauschbar.

Der Mittelwert beider Mittelwerte von  $Q_{t300}$  beträgt  $27,70$  l/min  $\pm$   $1,75$  l/min. Dabei liegt HVM mit einem Mittelwert von  $28,77$  l/min  $\pm$   $1,70$  l/min weiterhin um  $2$  l/min höher als  $Q_{t300}$  mit einem Mittelwert von  $26,65$  l/min  $\pm$   $2,66$  l/min.

Eine Darstellung eines Bland –Altman Diagramms für 350 Watt, bzw. eine Auswertung der Daten nach Critchley und Critchley ist aufgrund der geringen Datenzahl nicht sinnvoll. Um der Vollständigkeit Rechnung zu tragen liegt der berechnete Bias für 350 Watt bei  $-3,78$  l/min mit einer precision von  $\pm$   $5,32$  l/min. Der Mittelwert aller 4 gemessenen Herzminutenvolumen liegt bei  $31,70$  l/min  $\pm$   $3,03$  l/min.

## 7 Diskussion

### 7.1 Absolutwerte der Herzminutenvolumenbestimmung

Zusammenfassend liefert HMV in Ruhe und bei geringer Belastung niedrigere Werte als  $Q_t$ , während sich das Verhältnis bei hoher Belastungsstufen umkehrt: hier liefert HMV größere Werte als  $Q_t$ .

Bei niedrigerem Ausgangs-Ruhewert erfährt HMV also eine stärkere Steigung als  $Q_t$ .

Auch verläuft die Kurve von HMV nahezu linear, während bei  $Q_t$  eher ein parabelförmiger Kurvenverlauf anklingt.

Generell sind die Quellen der möglichen Fehler der HMV-Bestimmung, die sich in den Abweichungen der Werte im Methodenvergleich abbilden, in den prinzipiellen Unterschieden beider Methoden zu suchen.

Zunächst sind hier die unterschiedlichen Berechnungsmethoden anzuführen.

Die Methode nach Schardt geht von einer Abhängigkeit des Herzminutenvolumens von der Kohlendioxidabgabe aus. Die Berechnung von  $P_{\bar{v}}CO_2$  für HMV ist daher stark von der  $CO_2$  – Abgabe abhängig:

$$P_{\bar{v}}CO_2 = P_ECO_2 + P_aCO_2 + (2,3 * V'CO_2)$$

und bei einem gesunden Probanden steigt die Kohlendioxidabgabe wie auch die Sauerstoffaufnahme stetig mit der Belastung an [22], wie auch folgende Abbildung veranschaulicht:

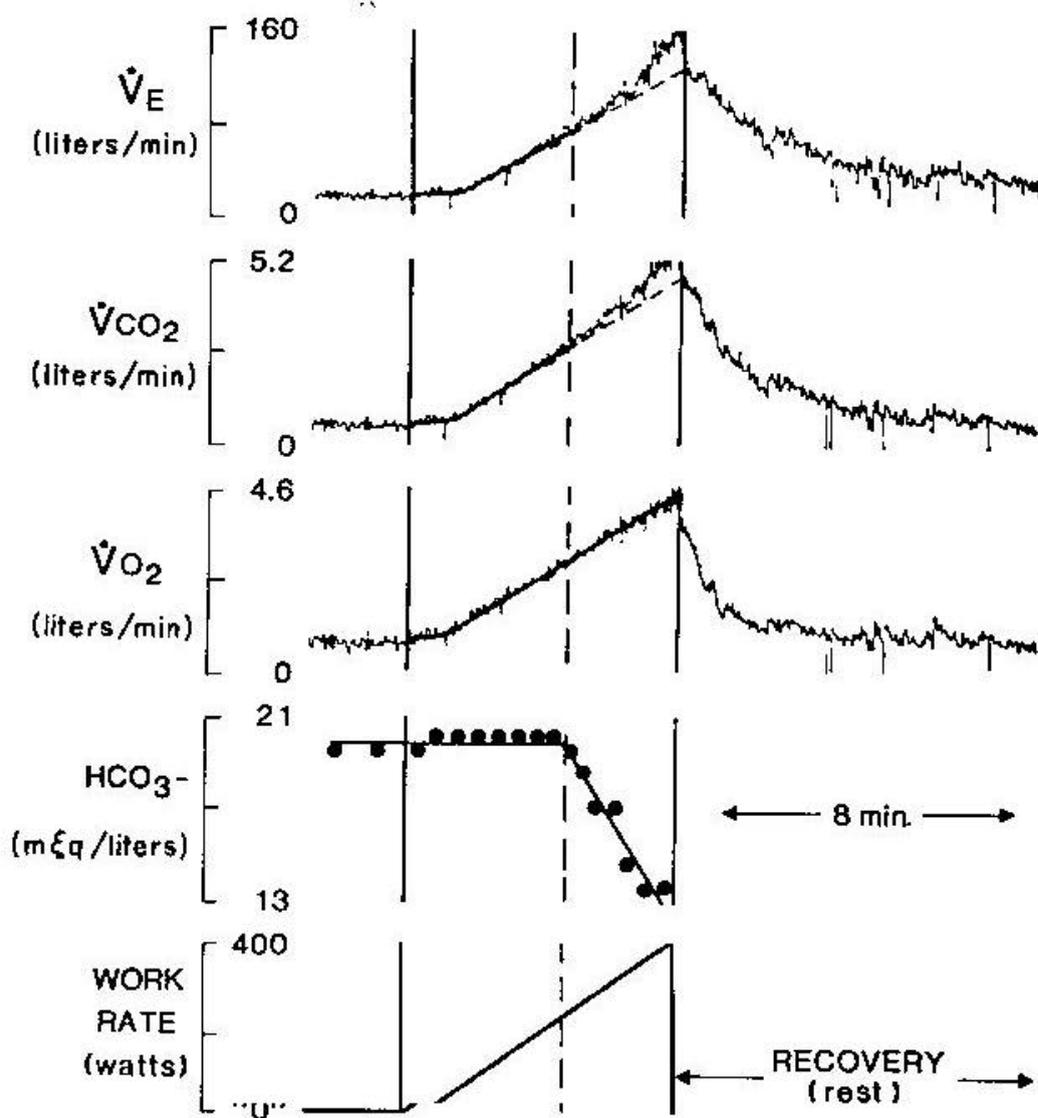


Abb. 33 Verhalten von  $\dot{V}_E$ ,  $\dot{V}_{CO_2}$ ,  $\dot{V}_{O_2}$ , und  $HCO_3^-$  eines gesunden Probanden bei Rampenbelastung bis zur Ausbelastung [72]

Dies bestätigen auch Whipp et al.: „ $\dot{V}_{O_2}$  does change as a linear function of the work rate“ [72]. Erst an der persönlichen Leistungsgrenze ist der Punkt erreicht, an dem  $\dot{V}_{O_2}$  nicht mehr weiter ansteigt: „Jeder Proband besitzt [jedoch] seine individuelle kardiovaskuläre / kardiopulmonale Limitierung, welche sich in einer Abflachung der Sauerstoffaufnahme trotz zunehmender Belastung zeigt“ [12] (levelling off).

Dies ist allerdings bei dieser Arbeit zu vernachlässigen, denn beim vorliegenden Stufentest war die Belastung des Probanden durch die Rückatmung der limitierende Faktor, so dass der Test abgebrochen wurde, bevor sich das Plateau von  $\dot{V}O_{2max}$  einstellen konnte. Geht man also von der Abhängigkeit des Herzminutenvolumens von der Sauerstoffaufnahme bzw. Kohlendioxidabgabe aus, ist ein linearer Verlauf der Werte bis in hohe Belastungsbereiche konsequent.

Verfolgt man dahingegen die Werte des  $Q_t$ , so ist ein starker Anstieg bei niedrigen Belastungsstufen zu erkennen, während die Werte bei Höchstbelastung nahezu sistieren.

Die Berechnung von  $P_{\bar{V}}CO_2$  für  $Q_t$  durch Rebreathing basiert auf der Bestimmung von  $P_{eq}CO_2$  im Equilibrium einerseits und vom alveolokapillären Korrekturfaktor andererseits:

$$P_{\bar{V}}CO_2 = P_{eq}CO_2 * 0,76 + 11$$

Sowohl in Ruhe wie auch unter Höchstleistung wird dabei zum Produkt aus  $P_{eq}CO_2$  und 0,76 der Wert 11 addiert. Dieser Summand hat als Absolutwert in Ruhe, bei relativ niedrigem  $P_{eq}CO_2$  eine weitaus höhere Gewichtung als bei hoher Belastung mit hohem  $P_{eq}CO_2$ .

Generell ist auf die Problematik der Bestimmung des alveolokapillären Korrekturfaktors hinzuweisen: The positive rebreathing (A-a)PCO<sub>2</sub> or ‚down-stream effect‘ when measured in a population indeed does have a large variability“ [33], betonen Hlastala und Robertson in ihrem Artikel beim Vergleich verschiedener Veröffentlichungen darunter auch die von Jones et al. 1967 [41].

Ein weiterer Grund für den geringeren Anstieg von  $Q_t$  bei höheren Belastungen im Vergleich zum HMV könnte auf der unterschiedlichen Bestimmung des arteriellen CO<sub>2</sub> –Partialdrucks basieren.

Während bei der Methode nach Schardt eine Blutgasbestimmung einer Kapillarblutprobe absolut gleichzeitig erfolgt, wird  $P_aCO_2$  für die  $Q_t$ -Berechnung vom Kapnogramm abgeleitet:

$$P_aCO_2 = 5,5 + 0,90 * P_{et}CO_2 - 0,0021 * V_t$$

In Ruhe werden relativ hohe Werte für  $P_a\text{CO}_2$  berechnet, da hier ein  $V_t$  von unter 1000 ml vorliegt: Während das von  $P_{\text{et}}\text{CO}_2$  abgeleitete  $P_a\text{CO}_2$  hier im Durchschnitt um etwa 60 mmHg liegt, wurden bei der direkten Messung aus dem Kapillarblut deutlich kleinere Werte um 40 mmHg bestimmt.

$V_t$  unterlag während der Messungen bei Zunahme der Anforderungen auf dem Ergometer einem stetigen Anstieg. Je höher die Belastung, desto größeren Stellenwert erlangt  $V_t$  im Verhältnis zum Summand 5,5 ebenso wie zum Verhältnis zu  $P_{\text{et}}\text{CO}_2$ , da sich  $P_{\text{et}}\text{CO}_2$  nicht im gleichen Maße erhöht. Der Wert des abgeleiteten  $P_a\text{CO}_2$  sinkt dadurch unter Belastung stark ab. Somit wird bei hohen Belastungen der Nenner in der Formel zur Berechnung von  $Q$  größer und das berechnete  $Q_t$  damit kleiner.

Auch die Kapnographie zur Bestimmung des  $P_{\text{et}}\text{CO}_2$  selbst birgt weitere Fehlerquellen. Katz-Papetheophilou beschreibt in ihrer Untersuchung des End-Tidal- $\text{CO}_2$ -Wertes bei beatmeten Notfallpatienten, eine Erhöhung des  $P_{\text{ET}}\text{CO}_2$  könne seine Ursache in einer erhöhten  $\text{CO}_2$ -Produktion bzw. verminderten Abtransport sowie gerätebedingt finden [43]: Bei erhöhter  $\text{CO}_2$  Elimination (Hyperventilation), sowie ebenfalls gerätebedingt fällt ein erniedrigter  $P_{\text{et}}\text{CO}_2$  an. Eine Über- oder Unterbestimmung des  $P_{\text{et}}\text{CO}_2$  führt zu entsprechender Verfälschung des arteriellen  $P_a\text{CO}_2$ .

Doch auch die direkte Bestimmung des  $P_a\text{CO}_2$  durch die Blutgasanalyse einer Kapillarprobe birgt gewisse Fehlerquellen. Durch unbeabsichtigtes Quetschen der Einstichstelle kann es zu Verfälschungen der Probe kommen. Auch führen Lufteinschlüsse innerhalb des Kapillarröhrchens zu nicht verwertbaren Messergebnissen. Zudem wird bei der Kapillarblutentnahme der kapilläre, anstelle des exakten arterielle Partialdrucks gemessen. Eine kontinuierliche arterielle Bestimmung des Kohlendioxidpartialdrucks wäre für die Studie allerdings zu aufwändig gewesen. Viele Probanden hätten dieser Punktion sicherlich nicht zugestimmt.

Falsch ermittelte Blutgaswerte für  $P_a\text{CO}_2$  sind gerade für die Methode nach Schardt sehr problematisch, da der  $P_a\text{CO}_2$  nicht nur im Nenner der Formel zur Berechnung des HMV auftritt, sondern auch zur Berechnung des  $P_{\bar{v}}\text{CO}_2$

herangezogen wird. Eine Überschätzung des  $P_a\text{CO}_2$  führt zu einer Unterschätzung des Herzminutenvolumens, eine Unterschätzung von  $P_a\text{CO}_2$  zu einer Überschätzung von HMV.

Die Entscheidung zur Anwendung der Blutgasanalyse in dieser Studie fiel aufgrund der genannten Problematik der Bestimmung des  $P_a\text{CO}_2$  über  $P_{\text{et}}\text{CO}_2$  bei hohen Belastungen und dem Umstand, dass die Blutgasanalyse eine zeitgleiche Bestimmung der Gaspartialdrücke ermöglicht. Denn die Kapnographie birgt den großen Nachteil, dass die Bestimmung von  $P_a\text{CO}_2$  über  $P_{\text{et}}\text{CO}_2$  nie gleichzeitig, sondern bereits 2-4 min vor der Rückatmung vorgenommen werden muss. Dagegen können die Werte der Kapillarprobe nahezu exakt den Werten von  $V'\text{CO}_2$  zugeordnet werden.

## **7.2 Absolute und prozentuale Abweichungen der Methoden**

Der beschriebene Kurvenverlauf der Mittelwerte von Q und HMV spiegelt sich auch in den berechneten Abweichungen wieder. Die absoluten Differenzen selbst haben keine bedeutende Aussagekraft, da sie nur innerhalb einer Belastungsstufe unter den Probanden vergleichbar sind. Zum Vergleich der Methoden über die gesamte Leistungsspanne ist eine prozentuale Abweichung von einer Bezugsgröße nötig. Als Bezugsgröße bietet sich zum einen Q als Referenzmethode an, zum anderen auch der Mittelwert des Methodenvergleichs, wie es auch Critchley und Critchley vorschlagen. Letzterer ergibt kleinere prozentuale Abweichungen. Hier liegt die Überlegung zugrunde, dass im Falle der Herzminutenvolumenbestimmung auch die Referenzmethode nur ein Abbild des eigentlichen Wertes liefern kann und der wahre Wert eher zwischen den Ergebnissen beider Methoden liegen kann: „Many of the methods we use to measure are indirect and we cannot be sure how closely they are related to what we really want to know. When a new method of measurement is

developed, rather than compare its outcome to a set of known values we must often compare it to another method just as indirect“[11].

Analog zum absoluten Vergleich beider Methoden treten hier die höchsten Abweichungen in Ruhe auf, während die geringsten Abweichungen bei mittlerer Belastung zu verzeichnen sind. Bei 200 Watt liegt HMV lediglich um 2,14% niedriger als  $Q_t$  bzw. 1,21% niedriger als der Mittelwert des Methodenvergleichs.

Unter weiterem Ansteigen der Belastung steigt der Mittelwert der HMV-Bestimmung erneut an, während  $Q_t$  nur einen flachen Anstieg zu verzeichnen hat. Dementsprechend verhält sich auch die Differenz beider Methoden.

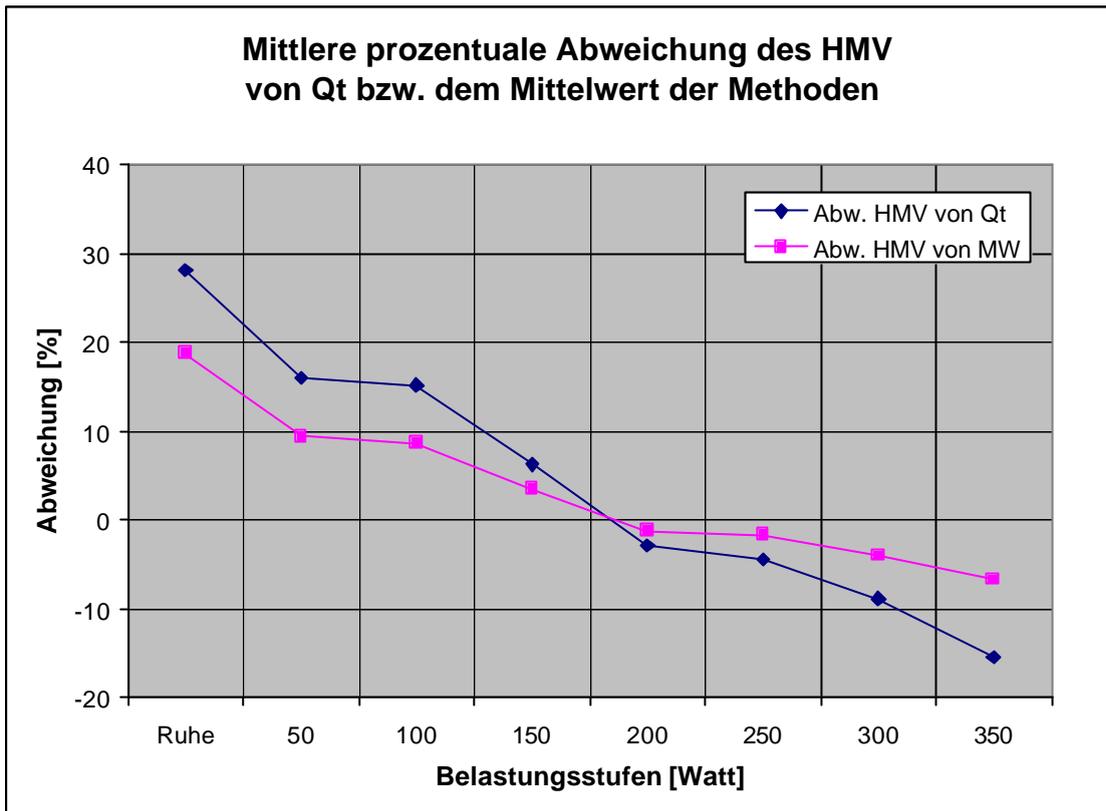


Abb. 34 Mittlere prozentuale Abweichung des HMV von  $Q_t$  bzw. dem Mittelwert beider Methoden

Über allen Belastungsstufen erfüllt jedoch die HMV-Bestimmung nach Schardt die Forderung von Critchley und Critchley im Mittel innerhalb  $\pm 30\%$  vom Mittelwert beider Methoden zu liegen.

Zu diskutieren bleibt, inwieweit die Rebreathing – Methode im hier untersuchten Sonderfall, der Belastung bis in hohe Leistungsbereiche, die wahren Werte abbildet. Und ob die Wahrscheinlichkeit nicht höher liegt, dass die durch die Methode nach Schardt berechneten Werte eher der Realität entsprechen als die der Referenzmethode. Denn es ist wie bereits in 7.1 dargelegt eher von einem linearen Anstieg des Herzminutenvolumen auszugehen[20].

Die Firma VIASYS Healthcare informiert die Anwender ihrer Messtechnik zur Bestimmung des Herzminutenvolumens durch Rückatmung:

„Es sollte jedoch beachtet werden, dass die Anwendung dieser Methode bei maximaler Belastung nicht ganz objektiv ist, bei eingeschränkter Lungeventilation und -perfusion sind die Messergebnisse unzuverlässig, vor

allem dann, wenn der arterielle  $\text{CO}_2$ -Gehalt aus den End-Tidal-Werten abgeleitet wird“ [46], denn mit steigender Belastung erhöht sich der Totraum und daher auch die alveolokapilläre Differenz.

Ein Vergleich einer Acetylenrückatemmethode mit dem direkten Fick'schen Prinzip zeigte ebenfalls, dass die Rückatemmethode unter starker Belastung zur Unterschätzung und in Ruhe zur Überschätzung des Herzminutenvolumens neigt [20].

Gerade in Ruhe und unter niedrigen Belastungen kann jedoch von einer besonders hohen Genauigkeit der Messungen nach Schardt ausgegangen werden, da es hier bedingt durch die hohe Kontaktzeit der Erythrozyten zu einem nahezu vollständigen Ausgleich der Partialdrücke von  $\text{CO}_2$  zwischen Lungenkapillare und Alveolen kommt. Damit sind die Bedingungen eines geschlossenen Systems erfüllt. In einem geschlossenen System können Partialdrücke ohne Korrektur addiert werden.

Fraglich bleibt dennoch - und auch trotz der in 7.1 angeführten Erklärungen - die relativ hohe Differenz der Methoden in Ruhe, die im Widerspruch zu den bereits 1996 durchgeführten Untersuchungen steht, bei denen gute Übereinstimmungen attestiert wurden [61] – allerdings handelte es sich dabei um Messergebnisse von lediglich 12 Probanden.

Hier sei auf die praktischen technischen Schwierigkeiten der Rückatmung insbesondere bei Ruheatmung hingewiesen. Die Bestimmung des Herzminutenvolumens durch Rebreathing erfordert vom Probanden in Ruhe und unter geringer Belastung ein relativ flaches Atmen bei gleichzeitig hoher Atemfrequenz. Andernfalls kann in den vorgegebenen 20 Sekunden keine Equilibration erfolgen und  $F_{\text{eq}}$  wird nicht exakt bestimmt.

Jones beschreibt bereits 1967 die Problematik der Rezirkulation des  $\text{CO}_2$  noch während des Rebreathing-Manövers [41]. Eine Rezirkulation ist allerdings nach Jones nicht vor einer Rebreathingdauer von 10 Sekunden zu erwarten und daher bei hohen Belastungen unter denen die Messung des  $P_{\text{eqCO}_2}$  relativ schnell abgeschlossen ist nicht zu befürchten. Bei niedriger Belastung, insbesondere aber in Ruhe wurden bei dieser Studie Rebreathingzeiten von

über 10 Sekunden erreicht, da die vom Gerät Oxycon Pro® vorgegebene maximale Rückatmungsdauer von 20 Sekunden voll ausgeschöpft wurde. In diesem Fall muss die zu erwartende CO<sub>2</sub>-Fraktion im Equilibrium durch Extrapolation ermittelt werden. Dies kann zu Ungenauigkeiten führen.

Die Notwendigkeit einer korrekten Atemtechnik wird auch in der Studie von Tachibana KMD et al. deutlich, welche die Schwierigkeit einer akkuraten Messung des Herzminutenvolumens unter Spontanatmung im Vergleich zur maschinellen Beatmung beschreibt [64]. Auch Gama de Abreu et al. schildern eine intraindividuelle Variabilität der CO<sub>2</sub>-Rebreathing Messung unter Spontanatmung im Vergleich zur maschineller Beatmung [27]. Möglicherweise lagen durch apparative technische Schwierigkeiten fehlerhafte Messungen vor. In einigen Fällen ist das sicherlich der Fall. Ruhewerte von 10 l/min sind sehr unrealistisch und entsprechen mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht dem zu messenden Wert. Vielleicht hätte eine Probemessung zu Beginn des Stufentests zur besseren Gewöhnung des Probanden an die Rückatmung und zu realistischeren Werten geführt. Die genaue Vorgabe eines Atemtaktes hätte eventuell das Atmen erleichtert und zu einer besser verwertbaren Rückatemkurve geführt.

Als Fehlerquelle bei der Bestimmung von Q durch die Rückatemmethode ist zusätzlich zu den bereits angesprochenen Schwachpunkten die starke Belastung des Probanden durch die Atmung in und aus einem Beutel, gefüllt mit einem Gasgemisch mit hohen CO<sub>2</sub>-Konzentrationen gegeben.

Neben dem physischen Stress bedeutet die Rückatmung vor allem bei hohen Belastungen auch eine enorme mentale Belastung, da der Proband das Gefühl hat, nicht mehr ausreichend Luft zu bekommen. Reflexartig steigert er daher sein Atemzugvolumen. Der Beutel stellt dem Probanden jedoch nur ein begrenztes Volumen zur Verfügung. Der Proband versucht dadurch im Extremfall Luft aus einem leeren Beutel zu bekommen und gerät dabei in Panik. Gerade bei hohen Belastungsstufen, in denen der Sauerstoffbedarf und das Atemzeitvolumen sehr hoch sind, wurde dadurch die Rückatmung zum limitierenden Faktor. Der Stufentest musste im Bereich der Ausbelastung häufig

deshalb abgebrochen werden, weil die Rückatmung vom Probanden nicht mehr toleriert wurde.

Schwachstellen der praktischen Handhabung der Methode nach Schardt kommen insbesondere für die Bestimmung des  $\text{PaCO}_2$  über die Blutgasanalyse zur Geltung. Zum einen ist die Blutentnahme ein invasiver Eingriff, der für den Probanden bzw. Patienten unangenehm sein kann, vor allem in Verbindung mit der durchblutungssteigernden Finalgon®-Salbe. Sie wird vom Probanden als unangenehmes Brennen wahrgenommen. Zum anderen kann sich die Kapillarblutentnahme durch die Bewegung des Probanden auf dem Fahrradergometer besonders an der Ausbelastungsgrenze als schwierig gestalten. Die Blutgasanalyse gestaltet sich relativ langwierig und kann nur mit Abständen von etwa 3 min erfolgen. Eine Wiederholung einer Messung auf gleicher Belastungsstufe verlängert daher den Stufentest, was eventuell zum Abbruch des Tests auf niedrigerer Leistungsstufe führt.

Ein weiteres generelles Fehlerpotential liegt in der Problematik begründet, dass viele Atemparameter, die zudem einer gewissen Variationsbreite unterliegen, nicht zeitgleich gemessen werden können. Zur Berechnung des Herzminutenvolumens aber werden die Werte zu einem bestimmten Zeitpunkt herangezogen. Diese stellen meist Durchschnittswerte dar, die über die Zeit gemittelt wurden.

Während die Kapnographie (aber auch eine wahlweise zum Rebreathingverfahren hinzuziehbare Kapillarprobe) stets vor dem Rebreathingverfahren stattfindet, erfolgt die Blutgasanalyse zeitgleich zur Bestimmung der Atemparameter der Methode nach Schardt. Dabei ändert sich  $\dot{V}'\text{CO}_2$  im Plateau des Steady States einer Belastungsstufe zwar nur geringfügig, dennoch ist der, zur Berechnung des HMV herangezogene Wert ein über die Zeit gemittelter Durchschnittswert der Zeit vor Beginn des Rebreathingverfahrens. Auch Atkinson et al. beschreiben ein gewisses Fehlerpotential in der Synchronisation der Messung der Atemgasparameter, was insbesondere unter Belastung ins Gewicht zu fallen scheint [6].

Atkinson et al., die sich mit den technischen Fehlerquellen von Systemen der Gasanalyse beschäftigten [6] sprechen zudem das Problem der Kalibrierung an. Zum einen bedingt die Temperaturdifferenz von Kalibrierungsgas (Raumtemperatur) und expirierten Gas (Körpertemperatur) eine nicht zu vernachlässigende Fehlerspanne. Im Falle der Berechnung von  $V'O_2$  beträgt diese etwa 6,7%. Desweiteren führen sie an, dass für die Gasanalyse ein trockenes Gas zu bevorzugen sei, da dieses die Kalibrationsbedingungen widerspiegelt. Das expirierte Gas ist jedoch mit Wasserdampf gesättigt. Um diesem Problem entgegenzuwirken wird ein spezielles Schlauchmaterial verwendet, das allerdings keine 100% Trocknung garantiert.

Weiterhin ist das Fehlerpotential zu nennen, das in der langen Dauer von aufwendigen Messungen liegt: „Most gas-analysis systems seem to perform well immediately after calibration [but] there is clearly potential for errors to escalate during more prolonged high intensity protocols“ Hierbei nennen die Autoren auch die Problematik der Speichelproduktion und Kondensation des Atemgases, was zu Verfälschungen der Messergebnisse führen kann.

Auch Undichtigkeiten des Mundstücks bzw. der Verbindungsteile oder ein Verrutschen der Nasenklemme kommen als Fehlerquelle in Betracht.

### 7.3 Korrelationskoeffizient

Der Korrelationskoeffizient liegt in Ruhe, 50, 150 und 200 Watt signifikant über 0 ( $p < 0,05$ ). Es ist also ein gleichsinniger Zusammenhang erkennbar. Andererseits ist  $r$  auch wesentlich kleiner als 1 und für 100, 250 und 300 Watt sind lediglich Korrelationskoeffizienten von kleiner 0,5 zu verzeichnen

( $p \geq 0,05$ ). Gerade bei den Belastungsstufen mit geringem Korrelationskoeffizienten ist in allen anderen deskriptiven statistischen Verfahren jedoch eine besonders gute Übereinstimmung beschrieben.

Grund für diese Diskrepanz könnte sein, dass die Werte bis auf die Ergebnisse bei 150 Watt schief verteilt sind. Gerade bei der graphischen Darstellung sind bereits auf den ersten Blick Ausreißer zu erkennen, die den Korrelationskoeffizienten verfälschen. Schon das Ausklammern von je zwei der offensichtlichsten Ausreißer ergibt ein  $r > 0,5$  über alle Belastungsstufen, ausgenommen der Ergebnisse bei 250 Watt.

Dies zeigt, dass der Korrelationskoeffizient, der ein Maß darstellt für die gleichsinnige Entwicklung zweier Datenreihen, für den vorliegenden Vergleich zweier Meßmethoden eher ungeeignet ist. Da es hier weniger darauf ankommt, dass einem hohen Wert für HMV ein hoher Wert für  $Q_t$  zugeordnet werden kann, sondern vielmehr darauf, dass beide Methoden zum gleichen Ergebnis kommen +/- der Fehlerquote. Dieser Fehler kann aber sowohl eine Summe wie auch eine Differenz darstellen. Denn beide Methoden können das Herzminutenvolumen sowohl über wie auch unterschätzen. Die Ergebnisse beider Methoden schwanken um einen Mittelwert, der, da das wahre Herzminutenvolumen nicht bekannt ist, als Referenz angenommen werden muss.

Dies macht deutlich, dass der Korrelationskoeffizient zur Beurteilung der Vergleichbarkeit der Meßmethoden hier eine untergeordnete Bedeutung hat, wie bereits von Bland-Altman herausgearbeitet wurde: „ Why has a totally inappropriate method, the correlation coefficient, become almost universally used für this purpose? In the analysis of measurement method comparison data

neither the correlation coefficient nor techniques such as regression analysis are appropriate. We suggest replacing these misleading analyses“[10].

## **7.4 Auswertung nach Critchley und Critchley**

Die Grenzen der Genauigkeit umfassen die Grenzen der Übereinstimmung bei mittleren bis hohen Belastungen von 150 bis 300 Watt. Nach der durch Critchley und Critchley überarbeiteten Methode nach Bland –Altmann ist es medizinisch vertretbar in diesen Belastungsbereichen Rebreathing-Verfahren und die Herzminutenvolumenbestimmung nach Schardt gleichwertig einzusetzen.

Bei niedrigen Belastungen und Ruhemessungen überschneiden sich die Grenzen der Genauigkeit und die Grenzen der Übereinstimmung, so dass die beiden Methoden in diesen Belastungsbereichen nach Critchley und Critchley als nicht austauschbar angesehen werden.

Das relativ weite Intervall der Übereinstimmung, das durch den Mittelwert der Differenz  $\pm 1,96 \cdot$  deren Standardabweichung (bias  $\pm$  precision) bestimmt wird, kommt durch die hohen Standardabweichungen der Differenzen zustande. Bei einigen Messungen differieren die Ergebnisse beider Methoden kaum, die Differenz beträgt  $< 1$  l/min dies entspricht 17% vom Mittelwert beider Methoden in Ruhe bzw. 10% und 6 % bei 50 und 100 Watt Belastung. Andere Messungen haben dahingegen eine sehr hohe Differenz von  $\leq 5$  l/min. Dies entspricht 86% in Ruhe bzw. 48% und 35% vom Mittelwert beider Methoden bei 50 und 100 Watt. Die hohe Standardabweichung der Differenz im Vergleich zum relativ geringen Herzzeitvolumen erklärt, warum die Grenzen der Übereinstimmung nicht innerhalb  $\pm 30\%$  vom Mittelwert des Methodenvergleichs liegen.

Geht man allerdings - wie ebenfalls von Critchley und Critchley vorgeschlagen - von der mittleren prozentualen Abweichung der neuen Methode vom Mittelwert beider Methoden aus, liegen alle Belastungsstufen innerhalb  $\pm 20\%$ .

## 8 Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit ist eine vergleichende Darstellung der  $\dot{V}'\text{CO}_2$  orientierten Herzminutenvolumenbestimmungsmethode nach Schardt mit dem als Referenzmethode dienenden Rebreathing-Verfahren unter hoher Belastung.

Zur Bestimmung des Herzzeitvolumens stehen zahlreiche Methoden zur Verfügung. Goldstandard bildet dabei die Anwendung des im Jahre 1870 von Adolf Fick entwickelten Fick'schen Prinzips, das die Berechnung des arteriellen Herzminutenvolumens (HMV) aus der Sauerstoffaufnahme  $\dot{V}'\text{O}_2$  und der Differenz zwischen arterieller und gemischt venöser  $\text{O}_2$  – Konzentration erlaubt:

Während  $\dot{V}'\text{O}_2$  spiroergometrisch ermittelt wird und  $C_a\text{O}_2$  über den arteriellen Sauerstoffpartialdruck ( $P_a\text{O}_2$ ) durch arterielle Punktion oder näherungsweise durch Kapillarblutentnahme bestimmt werden kann, ist für die klassische direkte Fick'sche Methode ein Rechts-Herzkatheter notwendig, um  $C_{\bar{v}}\text{O}_2$  über den gemischt-venösen Sauerstoffpartialdruck ( $P_{\bar{v}}\text{O}_2$ ) in der Pulmonalarterie zu bestimmen.

Zur indirekten Bestimmung des Herzminutenvolumens nach dem Fick'schen Prinzip nimmt heutzutage das nicht-invasive Rebreathing-Verfahren einen hohen Stellenwert ein. Hier tritt anstelle des Sauerstoffs Kohlendioxid als Führungsgröße.

Die Bestimmung des Kohlendioxidgehalts ( $C_a\text{CO}_2$  und  $C_{\bar{v}}\text{CO}_2$ ) aus dem Kohlendioxidpartialdruck erfolgt sowohl für die Rückatmungsmethode, als auch für die Methode nach Schardt über die Kohlendioxiddissoziationskurve.

Der arterielle Kohlendioxidpartialdruck wird bei der Rückatmungsmethode durch eine Kapnographie unter Berücksichtigung des alveoloarteriellen Gradienten berechnet.

Die anschließende Rückatmung in und aus einem Beutel mit einer gegebenen Kohlendioxidkonzentration erlaubt die Berechnung des gemischt-venösen  $\text{CO}_2$ -Gehalts: Mit Beginn des Rückatemmanövers kann kein  $\text{CO}_2$  mehr abgeatmet werden. Durch wiederholte Ein- und Ausatmung desselben Gasgemisches gleichen sich im Alveolarraum inspiratorischer  $\text{CO}_2$ -Partialdruck des

Beutelgases  $P_i\text{CO}_2$  und des gemischt-venösen Schenkels  $P_{\bar{v}}\text{CO}_2$  einander an (Equilibrium). Die  $\text{CO}_2$ -Fraktion wird kontinuierlich am Mundstück gemessen und in einem Diagramm gegen die Zeit aufgetragen. So bildet sich durch Ein- und Ausatmung im geschlossenen System eine Rückatemkurve ab, aus der durch Extrapolation die Kohlendioxidfraktion im Equilibrium  $F_{\text{eq}}\text{CO}_2$  abgelesen und damit  $P_{\text{eq}}\text{CO}_2$  berechnet werden kann.

Das Equilibrium wird sowohl durch Rückatmung eines Gasgemisches mit einer sehr hohen (Equilibrationsmethode) wie auch einer sehr niedrigen Kohlendioxidfraktion (Exponentialmethode) erreicht. In dieser Arbeit dient die Equilibrationsmethode als Referenzmethode zur Betrachtung der Herzminutenvolumenbestimmungsmethode nach Schardt.

Im Gegensatz zum Rebreathingverfahren wird hier der arterielle Kohlendioxidpartialdruck durch Blutgasanalyse einer Kapillarblutprobe bestimmt.

Die Methode nach Schardt basiert auf der Überlegung, dass sich der gemischt-venöse Kohlendioxidpartialdruck aus der Summe von arteriellem  $\text{CO}_2$ -Partialdruck und dem aus der Peripherie durch Stoffwechsel anfallenden  $\text{CO}_2$  zusammensetzt. Durch Abatmung ( $P_E\text{CO}_2$ ) verlässt  $\text{CO}_2$  den Kreislauf.

Der gemischt-venöse  $\text{CO}_2$ -Gehalt ergibt sich daher aus der Addition von arteriellem Anteil und dem abgeatmeten Anteil von  $\text{CO}_2$ .

Bedingt durch den hohen Diffusionskoeffizienten und der daraus resultierenden guten Diffusionseigenschaft des  $\text{CO}_2$  erfolgt sowohl in Ruhe wie auch unter geringer Belastung ein suffizienter Gasaustausch, d.h. die Diffusionseigenschaften des  $\text{CO}_2$  erfüllen in diesem Bereich die Bedingungen eines sogenannten geschlossenen Systems. Deshalb ist aufgrund der nahezu vollständigen Angleichung der Partialdrücke zwischen den Lungenkapillaren und Alveolen die HMV-Bestimmungsmethode nach Schardt in Ruhe und niedrigen Belastungsstufen sehr genau und zuverlässig und somit der Rückatmungsmethode überlegen.

Bei gesteigerter Belastung jedoch, kann keine vollständige Angleichung der Gaspartialdrücke in Kapillaren und Alveolen erreicht werden. Diese

alveokapilläre Differenz steigt mit Zunahme der Belastung an. Untersuchungen mit einem stabilen CO<sub>2</sub>-Isotopen haben die Bestimmung eines Korrekturfaktors dF ermöglicht, der dieser Differenz Rechnung trägt.

Insgesamt 36 gesunde Probanden zwischen 19 und 59 Jahren mit einer Körpergröße von 162-197 cm und einem Gewicht von 55-100 kg führten den Stufentest auf dem Fahrradergometer ER 800 von VIASYS HEALTHCARE in Halbliegeposition durch. Bei drehzahlunabhängiger Leistungsregelung wurde dennoch auf einen Drehzahlbereich von 50-60 Umdrehungen pro min geachtet. Die ergospirometrischen Messungen und das Rebreathingmanöver erfolgte mit Oxycon Pro®.

Es konnten 36 Stufentests ausgewertet werden. Neben einer Ruhemessung erfolgten Messungen bei 50, 100, 150, 200, 250, 300 bis maximal 350 Watt. Diese Laststufen wurden über Zwischenlasten von je +25 Watt erreicht.

Der Test wurde bis zur Ausbelastung des Probanden bzw. Eintreten von Abbruchkriterien durchgeführt. Dabei wurden Belastungsstufen von bis zu 350 Watt erreicht. Im Steady State erfolgte auf jeder Stufe die Bestimmung des Herzminutenvolumens nach Schardt, sowie im unmittelbaren Anschluss an die Kapillarblutentnahme, durch Rebreathing.

Im Median konnten dabei folgende Herzminutenvolumina ermittelt werden:

1. In Ruhe wurde durch Rebreathing ein Herzminutenvolumina ( $Q_t$ ) von 7 l/min ermittelt, das Herzminutenvolumen nach Schardt (HMV) betrug in Ruhe 5 l/min. Dies ergibt eine Differenz von 2 l/min bzw. eine Abweichung des HMV von  $Q$  um 36%. Damit waren in Ruhe die größten Abweichungen zu erkennen. Nach Critchley und Critchley sind die Methoden in Ruhe nicht austauschbar. Die Abweichung des HMV vom Mittelwert beider Methoden liegt bei 22%
2. Bei niedriger Belastung (50-100 Watt) wurden Herzminutenvolumina von 12-15 l/min (Rebreathing) bzw. 9-13 l/min erreicht. Damit wird HMV um 2 l/min niedriger bestimmt als  $Q$ . Dies entspricht einer prozentualen Abweichung des

HMV von  $Q_t$  von 15-18%. Die Grenzen der Übereinstimmung überschritten erneut die Grenzen der Genauigkeit. Die prozentuale Abweichung des HMV vom Mittelwert beider Methoden betrug 8-10%.

3. Die niedrigsten Abweichungen konnten bei mittelschwerer Belastung (150-200 Watt) verzeichnet werden. Bei einem  $Q$  von 18 –20 l/min und einem HMV von 17-21 l/min lag eine Differenz von 0-1l/min vor. Das entspricht einer prozentualen Abweichung des HMV von  $Q$  von –2,14 - 7%. Die Grenzen der Übereinstimmung nach Bland-Altman lagen unterhalb der Grenzen der Genauigkeit. Damit gelten die beiden Methoden für diesen Leistungsbereich als austauschbar. Die prozentuale Abweichung des HMV vom Mittelwert beider Methoden lag bei -1 bis 4%.

4. Unter sehr hoher Belastung (250-300 Watt) wurde ein  $Q$  von im Median 23-26 l/min bzw. ein HMV von 25-32 l/min gemessen. Die Differenz von –1 bis 6 l/min entspricht –3 bis 23%. Nach Critchley und Critchley sind auch unter diesen hohen Belastungen beide Methoden gleichwertig einsetzbar.

Unter Einbeziehung der Ergebnisse aller Belastungsstufen wird deutlich, dass HMV (Methode nach Schardt) bei niedrigeren Ausgangswerten unter den Werten der Rückatmungsmethode liegen. Dagegen bei hohen Belastungen für HMV (Methode nach Schardt) höhere Werte berechnet werden als für  $Q_t$  (Rückatmungsmethode).

Die Unterschiede zwischen den Bestimmungsmethoden basieren hauptsächlich auf die unterschiedliche Berechnung von  $P_{\bar{v}}\text{CO}_2$  bzw.  $P_a\text{CO}_2$ :

Für HMV wird  $P_{\bar{v}}\text{CO}_2$  in Abhängigkeit von der linear zur Belastung ansteigenden  $\text{CO}_2$ -Abgabe ( $V'\text{CO}_2$ ) berechnet, welche Teil des alveolokapillären Korrekturfaktors ist.

Für  $Q_t$  erfolgt die Berechnung von  $P_{\bar{v}}\text{CO}_2$  in Abhängigkeit von  $P_{\text{eq}}\text{CO}_2$  und ebenfalls einem alveolokapillären Korrekturfaktor, dessen Einfluss im Gegensatz zum Korrekturfaktor nach Schardt unter zunehmender Belastung geringer wird. So dass  $Q_t$  unter hoher Belastung eher unterschätzt wird.

Während für die Methode nach Schardt  $P_a\text{CO}_2$  durch eine Blutgasanalyse bestimmt wird, erfolgt die Berechnung des  $P_a\text{CO}_2$  der Rebreathing Methode auf Basis einer Kapnographie mit Subtraktion eines vom Atemzugvolumen ( $V_t$ ) abhängigen Korrekturfaktors. In Ruhe und bei kleinem  $V_t$  werden dadurch in Relation zur Blutgasanalyse sehr hohe Werte für  $P_a\text{CO}_2$  berechnet, die die relativ hohen Ausgangswerte und damit überhöhten Endwerte des  $Q_t$  bei der Rückatmungsmethode mitbegründen. Unter Belastung steigt  $V_t$  kontinuierlich an, so dass mit niedrigeren Werten für  $P_a\text{CO}_2$  ein flacherer Anstieg des  $Q_t$  im Vergleich zum HMV erfolgt.

Fehlerpotentiale liegen zudem in der praktischen Ausführung der Blutgasanalyse einerseits und der Rebreathingtechnik andererseits. Die Schwierigkeit einer gleichmäßigen Spontanatmung, verbunden mit einem Rezirkulationsrisiko besteht dabei hauptsächlich in Ruhe und niedriger Belastung und ist mit Ursache für die Diskrepanz der Ergebnisse im niedrigen Belastungsbereich. Bei hohen Belastungsstufen wird die Rückatmung selbst zum limitierenden Faktor.

Auch erfolgt für die Berechnung des  $Q_t$  durch das Rebreathingverfahren im Gegensatz zur Methode nach Schardt keine zeitgleiche Bestimmung von  $P_{\bar{v}}\text{CO}_2$  und  $P_a\text{CO}_2$ .

Insgesamt konnte gezeigt werden, dass die Methode nach Schardt insbesondere unter mittleren und hohen Belastungen eine Methode liefert, die als einfache, nicht invasive Maßnahme mit der Rebreathingmethode austauschbar ist. Die prozentuale Abweichung der Ergebnisse für das Herzminutenvolumen nach Schardt vom Mittelwert beider Methoden liegt über allen Belastungsstufen innerhalb +/- 20 Prozent.

Für zukünftige wissenschaftliche Arbeiten sind weitere Untersuchungen zur Modifikation der Formel für die Messungen in den unteren Belastungsbereichen und Ruhe sicherlich sinnvoll.

Das Herzminutenvolumen ist für die Bestimmung von kardiologischen Parametern wie z.B. Schlagvolumen, Ejektionsfraktion oder

Kreislaufparametern (peripherer Widerstand), sowohl in Ruhe als auch unter Belastung von grundlegender Bedeutung.

Im Gegensatz zur Rebreathing-Methode ist die HMV-Bestimmung nach Schardt auch bei Patienten fast uneingeschränkt anwendbar.

Mit der Berechnungsformel nach Schardt steht somit eine weitere nicht-invasive Möglichkeit zur Verfügung, die zur Beurteilung der Herz-Kreislauffunktion und Diagnostik beim Patienten beiträgt.

## 9 Anhang

### 9.1 Abkürzungsverzeichnis

<i>a</i>	Bunsen'sche Löslichkeitskoeffizient
A	Austauschfläche
AaD	Alveoloarterieller Gradient
ATPS	Ambient Temperature and Pressure, Saturated with water vapor (Spirometerbedingungen)
BTPS	Body Temperature and atmospheric Pressure, completely Saturated with water vapor at body temperature (Bedingungen in der Lunge)
CI	Cardiac Index
C	Konzentration, Gehalt
CO <sub>2</sub>	Kohlendioxid
d	Diffusionskonstante
D	Diffusionskapazität
D <sub>Ac</sub>	Alveolokapilläre Differenz
D <sub>Aa</sub>	Alveoarterielle Differenz
dF	Korrekturfaktor zur Berechnung des PvCO <sub>2</sub> nach Schardt
Diff	Differenz
Diff%	prozentuale Differenz
Diff <sub>max</sub>	Maximal tolerable Abweichung
dP	Partialdruckdifferenz
F	Gasfraktion
F	Frequenz
f <sub>max</sub>	Maximale Herzfrequenz
H <sup>+</sup>	Wasserstoff
H <sub>2</sub> O	Wasser
H <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	Bicarbonat
Hb	Hämoglobin

Hb-NH <sub>2</sub>	Aminogruppe des Hämoglobin
HMV	Herzminutenvolumen hier nach Schardt
I	Diffusionsstrom
k	Boltzman'sche Konstante
K*	Kovarianz
K	Diffusionskoeffizient
l	Austauschstrecke
L	Avogadrozahl
M	Median
Me	Menge
M	männlich
MW	Mittelwert
N	Anzahl Teilchen oder Daten
n	Stoffmenge
n.u.	nicht untersucht
n.v.	nicht verwertbar
O <sub>2</sub>	Sauerstoff
P	Signifikanz
P	Druck, Gaspartialdruck
pH	pH-Wert
P <sub>H<sub>2</sub>O</sub>	Wasserdruck
Q	Zeitvolumen
Q <sub>a</sub>	Im arteriellen Schenkel (A. pulmonalis ) gemessenes Herzminutenvolumen , Führungsgröße O <sub>2</sub>
Q <sub>S</sub>	Shuntperfusion
Q <sub>t</sub>	Herzminutenvolumen hier nach Rebreathing
Q <sub>tot</sub>	Gesamtperfusion, Gesamtherzeitvolumen
Q <sub>v̄</sub>	Im gemischt-venösen Schenkel gemessenes Herzminutenvolumen, Führungsgröße CO <sub>2</sub>
R	Korrelationskoeffizient
R*	Allgemeine Gaskonstante
RQ	Respiratorischer Quotient

RR <sub>diast</sub>	Blutdruck diastolisch
RR <sub>sys</sub>	Blutdruck systolisch
s	Standardabweichung
Sek	Sekunde
SO <sub>2</sub>	Sauerstoffsättigung
STPD	Standard Temperature (0 C) and Pressure (760mmHg), Dry
SV	Schlagvolumen
T	Temperatur
V	Volumen
Var(x)	Varianz
V'CO <sub>2</sub>	Kohlendioxidabgabe
V' <sub>E</sub>	Atemzeitvolumen
V'O <sub>2</sub>	Sauerstoffaufnahme
V <sub>D</sub>	Totraumvolumen
V <sub>t</sub>	Atemzugvolumen = Tidalvolumen
W	Weiblich
WH	Wiederholung

## Indices

A	Alveolär
A	Arteriell
B	Barometer
C	Kapillär
D	Totraum
Diast	Diastolisch
E	Expiratorisch
Et	Endtidal
Eq	im Euqilibrium
I	Inspiratorisch
Max	Maximal

Min	Minimal
S	Shunt
Syst	Systolisch
T	Tidal
Tot	total, insgesamt
V	Venös
$\bar{v}$	gemischt-venös

## 9.2 Literaturverzeichnis

- 1 **ACC / AHA Guidelines for Exercise Testing:**  
JACC 1977, 30,1: 260-311. Zitiert nach VIASYS Informationsbroschüre.  
Kardiorespiratorische Diagnostik: 10
- 2 **Altman PL, Dittmer SD:**  
Respiration and Circulation. Bethesda, Maryland 1971
- 3 **Ashton CH, MCHardy GJR:**  
A rebreathing method for determination of mixed venous PCO<sub>2</sub> during exercise. Journal of Applied physiology 1963, 18: 337-342
- 4 **Atkinson G, Davison RCR, Nevill AM:**  
Performance Characteristics of Gas Analysis Systems: What We Know and What We Need to Know. International Journal of Sports Medicine 2005, 26 (Suppl. 1): 2-10
- 5 **Atkinson G, Nevill AM:**  
Statistical methods in assessing measurement error (releability) in variables relevant in sport medicine. Sports Medicine 1998, 26: 217-238
- 6 **Atkinson G, Nevill AM:**  
Selected issues in the design and analysis of sport performance research. J Sports Sci 2001, 19: 811-872
- 7 **Birkenfeld AL:**  
Autonome, kardiovaskuläre und metabolische Wirkungen kombinierter pharmakologischer Noradrenalin- und Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmung.  
Dissertation aus der Abteilung für Nephrologie und Hypertensiologie

der Medizinischen Fakultät der Charité-Universitätsmedizin zu Berlin 2004

- 8 **Blackie SP, Fairbairn MS, McElevane NG:**  
Normal values and ranges for ventilation and breathing pattern at maximal exercise. Chest 1991, 100: 136-142
  
- 9 **Bland JM, Altman DG:**  
Measurement in medicine: the analysis of method comparison studies. Statistician 1983, 32: 307-317
  
- 10 **Bland JM, Altman DG:**  
Statistical Methods for Assessing Agreement Between Two Methods of Clinical Measurement. The Lancet, 1986, Febr. 8: 307-310
  
- 11 **Bland M:**  
An Introduction to Medical Statistics. New York, 1995
  
- 12 **Boenheim F:**  
Von Huang-gi bis Harvey. Zur Geschichte der Entdeckung des Blutkreislaufs. Jena, 1975
  
- 13 **Cade WT, Nabar SR, Keyser RE:**  
Reproducibility of the exponential rise technique of CO<sub>2</sub> rebreathing for measuring P<sub>v</sub>CO<sub>2</sub> and C<sub>v</sub>CO<sub>2</sub> to non-invasively estimate cardiac output during incremental maximal treadmill exercise. European Journal of Applied Physiology May 2004, 91 (5-6): 669-676
  
- 14 **Clausen JP, Larsen OQ, Trap-Jensen J:**  
Cardiac output in middle-aged patients determined with CO<sub>2</sub> rebreathing method. Journal of applied Physiology 1970, 28: 337-342

- 15 **Collier CR:**  
Determination fo Mixed Venous CO<sub>2</sub> Tensions by Rebreathing. Journal of Applied Physiology 1956, 9: 25-29
- 16 **Cotter G, Moshkovitz Y, Kaluski E, Cohen AJ, Miller H, Goor D, VeredZ:**  
Accurate, noninvasive continuous monitoring of cardiac output by whole-body electrical bioimpedance. CHEST April 2004, 125, 4: 1431-1440
- 17 **Critchley LAH, MD, FFARCSI, FHKAM, Critchley JAJH, MBChB, PhD, FRCP, FHKAM:**  
A Meta-Analysis of Studies Using Bias and Precision Statistics to Compare Cardiac Output Measurement Technicques. Journal fo Clinical Monitoring and Computing 1999, 15: 85-91
- 18 **Davis CC, Jones NL, Sealey BJ:**  
Measurements of Cardiac Output in Seriously Ill Patients Using a CO<sub>2</sub> Rebreathing Method. Chest Feb 1978, 73 (2): 167ff
- 19 **Defares JG:**  
Determination fo PvCO<sub>2</sub> from the exponential CO<sub>2</sub> Rise During Rebrathing. Journal of Applied Physiology 1958,13: 159-164
- 20 **Dullenkopf A:**  
Validierung einer Rückatemmethode zur Bestimmung von Sauerstoffaufnahme und Herzzeitvolumen in Ruhe und bei submaximaler Belastung sowie Untersuchung der Veränderung von Diffusionskapazität und Expirogramm bei steigender Belastung. Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin. Medizinische Fakultät der Universität Ulm 1999

- 21 **Enslé G, Altemeyer KH:**  
Arterio-endexpiratorische CO<sub>2</sub>-Differenz bei beatmeten Patienten in der Notfallmedizin. Notfall und Rettungsmedizin 1998, 1: 347-354
- 22 **Eschenbacher H:**  
Auswertung und Interpretation einer kardiopulmonalen Belastungsuntersuchung. VIASYS Info Sonderausgabe Ergospirometrie, März 2002: 26-31
- 23 **Esperson K, Jensen EW, Rosenborg D, Thomsen JK, Elliasen K, Olsen V, Kanstrup IL:**  
Comparison of cardiac output measurement techniques: Thermodilution, Doppler, CO<sub>2</sub>-rebreathing and the direct Fick method. Acta Anaesthesiologica Scandinavica 1995, 39: 245-251
- 24 **Ferguson RJ, Faulkner JA, Julius S, Conway J:**  
Comparison of cardiac output determined by CO<sub>2</sub> rebreathing and dye-dilution methods. Journal of Applied Physiology 1968, 25: 450-454
- 25 **Fick A:**  
Über die Messung des Blutquantums in den Herzventrikeln. Physik Med Ges Würzburg, 1855: 36
- 26 **Fuchs T:**  
„Gewogen und zu leicht befunden“ Herz und Gewissen. in Hahn S. (1995) Herz. Das menschliche Herz. Der herzliche Mensch. Begleitbuch zur Ausstellung „Herz“ vom 5. Oktober 1995 bis 31. März 1996 im Deutschen Hygiene Museum Dresden. Dresden, Basel 1995
- 27 **Gama de Abreum, Melo MFV, Gianella-Neto A:**  
Pulmonary capillary blood flow by partial CO<sub>2</sub> rebreathing. Importance of the regularity of the respiratory pattern. Clin Physiol 2000, 20: 388-398

- 28 **Gibbons LW:**  
The Safety of Exercise Testing. Primary Care 1994, 21; 3: 611-628. Zitiert nach VIASYS Informationsbroschüre. Kardiorespiratorische Diagnostik
- 29 **Godeon A, Forslund L, Hedenstierna G, Romano E:**  
A new method for non-invasive bedside determination of pulmonary blood flow. Med Bio Eng Comput 1980, 18: 411–418
- 30 **Grote J:**  
Die Sauerstoffdiffusionskonstanten im Lungengewebe und Wasser und ihre Temperaturabhängigkeit. Pflügers Arch Ges Physiol 1976, 295
- 31 **Hahn S:**  
„und der Tod wird nicht mehr sein...“ Herz und Wiederbelebung in Hahn S: Herz. Das menschliche Herz. Der herzliche Mensch. Begleitbuch zur Ausstellung „Herz“ vom 5. Oktober 1995 bis 31. März 1996 im Deutschen Hygiene Museum Dresden. Dresden, Basel 1995, 136ff
- 32 **Hegglin R, Rutishauser W:**  
Kreislaufdiagnostik mit der Farbstoffverdünnungsmethode. Stuttgart 1962
- 33 **Hlastala MP, Robertson HT:**  
Evidence for Active Elimination of Carbon Dioxide from the Lung. in West JB (1980): Pulmonary Gas Exchange New York, 1980, Vol I
- 34 **Holmgren A:**  
Circulatory changes during muscular work in man. Scand j Clin Lab Invest Suppl 24 1956
- 35 **Homepage der Firma Radiometer:**  
<http://www.radiometer.de>

- 36 **Homepage der Firma Jäger VIASYS HWEALTHCARE:**  
<http://www.jaeger-toennies.com>
- 37 **Homepage der Firma Novamatrix:**  
<http://www.novamatrix.respironics.com>
- 38 **Huber RM, Lange K, Held E, Häußinger K:**  
Ergospirometrie zur Klassifizierung der Herzinsuffizienz. Prax Klin  
Pneumol 1987: 41.
- 39 **Jaeger info**  
Ausgabe 3 1994: 5
- 40 **Jones NL:**  
Clinical Exercise Testing. Philadelphia, 1988
- 41 **Jones NL, Campbell EJM, MCHardy GJR, Higgs GE, Clode M:**  
The estimation of carbon dioxide pressure of mixed venous blood during  
exercise. Clinical Science 1967, 32: 311-327
- 42 **Jones NL, Robertson GG, Kane JW:**  
Difference between end-tidal and arterial pCO<sub>2</sub> in exercise. J Appl Physiol  
47, 1979: 954-960
- 43 **Katz-Papatheophilou E:**  
Nicht invasives respiratorisches Monitoring. Pneumologisch 2006, 3,  
Internetausgabe
- 44 **Klinke R, Silbernagl S:**  
Lehrbuch der Physiologie. Stuttgart, 1994

- 45 **Kümmel WF:**  
Die „süßeste Melodie des Lebens“ Historische Beziehung von Herzschlag,  
Puls und Musik in Hahn S, 1995: 13
- 46 **LAB elektronisches Benutzerhandbuch Jaeger**  
Version 4,5
- 47 **Lange S, Bender R:**  
Quantile, empirische Verteilungsfunktion und Box Plot. Dtsch. Med. Wschr.  
2001, 126: T27-28
- 48 **Lenz G, Klöss Th, Schoreer R:**  
Grundlagen und Anwendung der Kapnometrie. Anesthesiol Intensivmed 4:  
133-141
- 49 **Levic JR:**  
Physiologie des Herz-Kreislauf-Systems. Heidelberg, Leipzig, 1998:  
Johann Ambrosius Barth Verlag, Hüthig GmbH (=UTB für Wissenschaft)
- 50 **Matsukawa K, Kobayashi T, Nakamoto T, Murata J, Komine H,  
Nosō M:**  
Noninvasive evaluation of cardiac output during postural change and  
exercise in humans. Comparison between the Modelflow and pulse dye-  
densitometry. Japanese Journal of Physiology APR 2004, 54 (2):153-160.
- 51 **Meyer M:**  
Analyse des alveolär-kapillären Gasaustausches in der Lunge.  
Wiesbaden, 1982
- 52 **Muiesan G, Sorbini CA, Solinas E, Grassi V, Casucci , Petz R:**  
Comparison of CO<sub>2</sub>-rebreathing and direct Fick methods for determining  
cardiac output. Journal for Applied Physiology 1968, 24 (3): 424-429

- 53 **Neuhäuser C, Müller M, Bräu M, Scholz S, Böning O, Roth P, Hempelmann G:**  
Partielle CO<sub>2</sub>-Rückatmungstechnik versus Thermodilution. *Anaesthesist* 2002, 51: 625-633
- 54 **Perella M, Bresciani D, Rossi-Bernadi L:**  
The Binding of CO<sub>2</sub> to Human Haemoglobin. *The Journal of Biological Chemistry* 1974, 250:14, issue of July 25: 5413-5418.
- 55 **Pitt MS, Marshall P, Diesch JP, Hainsworth R:**  
Cardiac output by Portapres®. *Clinical Science* 2004, 106: 407-412
- 56 **Punzengruber C:**  
Patientenmonitoring auf der Intensivstation. *Journal für Kardiologie* 2004, 11 (Supplement 3): 4-6.
- 57 **Reutershan J, Kapp T, Unertl U, Fretschner R:**  
Nichtinvasive Bestimmung des Herzzeitvolumens bei beatmeten Patienten. Klinische Evaluation einer vereinfachten Rückatmungsmethode. *Anästhesist* 2003, 52: 778-786
- 58 **Reybrouck A, Billiet L, Fagard R, Stijns H:**  
Comparison of cardiac output determined by a carbondioxide-rebreathing and direct Fick-method at rest and during exercise. *Clinical Science and Molecular Medicine* 1978, 55: 445-452.
- 59 **Rost R:**  
Herz und Sport: eine Standortbestimmung der modernen Sportkardiologie. *Beiträge zur Sportmedizin Band 22*. Erlangen, 1990
- 60 **Rühle KH:**  
Praxisleitfaden der Spiroergometrie. Stuttgart, 2001

- 61 **Schardt FW:**  
A new method of determining cardiac output. *Int J Sports Cardiol*, 1996, 5 (1): 5-8.
- 62 **Sigerist H:**  
History of medicine. New York, 1951, Vol 1
- 63 **Sugawara J, Tanabe T, Miyachi M, Yamamoto K, Takahashi K, Lemitsu M, Otsuki T, Homma S, Maeda S, Ajisaka R, Matsuda M:**  
Non-invasive assessment of cardiac output during exercise in healthy young humans: comparison between Modelflow method and Doppler echocardiography method. *Acta Physiol Scand* 2003, 179: 361-366.
- 64 **Tachibana KMD, Imanaka HMD, Takeuchi MMD, Takauchi YMD, Miyano HMD, Nishimura MMD:**  
Noninvasive Cardiac Output Measurement Using Partial Carbon Dioxide Rebreathing Is Less Accurate at Settings of Reduces Minute Ventilation and when spontaneous Breathing Is Present. *Anesthesiology* 2003, 98: 830-837
- 65 **Thews G:**  
Untersuchung der Sauerstoffaufnahme und -abgabe sehr dünner Blutlamellen. *Pflügers Arch Ges Physiol* 1959, 268
- 66 **Thews G:**  
Der Einfluss von Ventilation, Perfusion, Diffusion und Distribution auf den pulmonalen Gasaustausch. Mainz, 1979
- 67 **Toellner R:**  
Illustrierte Geschichte der Medizin. Salzburg, 1986, 3

- 68 **Valentin H, Holzhauser KP:**  
Funktionsprüfung von Herz und Kreislauf. Köln-Lövenick, 1976
- 69 **Weiß C:**  
Basiswissen Medizinische Statistik. Heidelberg, 2005
- 70 **Wesseling KH, De Werr B, Weber JAP, Smith NT:**  
A simple device for the continuous measurement of cardiac output. Its model basis and experimental varification. Adv Cardiovasc Phys 1983, 5: 16-52.
- 71 **Wesseling KH, Jansen JR, Settels JJ, Schreuder JJ:**  
Computation of aortic flow from pressure in humans, using a nonlinear, three-element model. J Appl Physiol 74:2566-2573.
- 72 **Whipp BJ, Mahler M:**  
Dynamics of pulmonary Gas Exchange during Exercise, in West, J.B. Pulmonary Gas Exchange New York, 1980, Vol. II: 60
- 73 **Wilson APR:**  
Box-plots for microbiologists ?. The Lancet 1993, 441: 282
- 74 **Wöllenweber F:**  
Einfluss einer  $\alpha_1$ -Blockade auf die Barorezeptorsensitivität bei jungen und gesunden Probanden. Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades Doktor der Medizin (Dr. med.) vorgelegt an der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg 2003

### 9.3 **Abbildungsverzeichnis**

Abb. 1	Höhlenzeichnung eines Mammuts	1
Abb. 2	Votivtafel: Eine Kranke vertraut ihr Herz Maria an	1
Abb. 3	Frans van Mieris d. Ä.; Besuch des Arztes	3
Abb. 4	Faktoren des Gasaustausches in der Lunge	18
Abb. 5	Alveoläre Partialdrücke unter Belastung	21
Abb. 6	Atmungsregulation	23
Abb. 7	Diffusionsvorgänge zwischen Alveole und Kapillare	26
Abb. 8	Darstellung einer typischen Rückatemkurve	32
Abb. 9	Schematische Darstellung der Austauschvorgänge in der Lunge	33
Abb. 10	Kapnogramm	34
Abb. 11	CO <sub>2</sub> -Kreislauf	37
Abb. 12	CO <sub>2</sub> -Partialdrücke und alveokapilläre Differenz unter Belastung	38
Abb. 13	Stufenprotokoll	53
Abb. 14	Darstellung der Mittelwerte beider Methoden über allen Belastungsstufen	62
Abb. 15	Darstellung von Median und Mittelwert MW der Differenzen Q <sub>t</sub> -HMV	66
Abb. 16	Box-Plot-Diagramm der prozentualen Differenz von HMV bezüglich Q <sub>t</sub>	68
Abb. 17	Median und Mittelwert MW von HMV bezogen auf Q <sub>t</sub>	69
Abb. 18	Median und Mittelwert der prozentualen Abweichung des HMV vom Mittelwert beider Methoden	71
Abb. 19	Korrelationskoeffizient nach Pearson in Ruhe	72
Abb. 20	Korrelationskoeffizient nach Pearson bei 50 Watt	73
Abb. 21	Korrelationskoeffizient nach Pearson bei 100 Watt	73
Abb. 22	Korrelationskoeffizient nach Pearson bei 150 Watt	74
Abb. 23	Korrelationskoeffizient nach Pearson bei 200 Watt	74
Abb. 24	Korrelationskoeffizient nach Pearson bei 250 Watt	75
Abb. 25	Korrelationskoeffizient nach Pearson bei 300 Watt	75
Abb. 26	Bland-Altman-Diagramm für Ruhewerte	77

Abb. 27	Bland-Altman-Diagramm für 50 Watt	78
Abb. 28	Bland-Altman-Diagramm für 100 Watt	79
Abb. 29	Bland-Altman-Diagramm für 150 Watt	80
Abb. 30	Bland-Altman-Diagramm für 200 Watt	81
Abb. 31	Bland-Altman-Diagramm für 250 Watt	82
Abb. 32	Bland-Altman-Diagramm für 300 Watt	83
Abb. 33	Verhalten von $V'E$ , $V'CO_2$ , $V'O_2$ , und $HCO_3^-$	85
Abb. 34	Mittlere prozentuale Abweichung des HMV von $Q_t$ bzw. dem Mittelwert beider Methoden	90

#### **9.4 Tabellenverzeichnis**

Tabl. 1	Tabellarische Darstellung der Kennzeichen der Probanden	49
Tabl. 2	Normwerte der Blutgasanalyse	55
Tabl. 3	Herzminutenvolumina bestimmt durch Rebreathing	59
Tabl. 4	Herzminutenvolumina bestimmt nach F.W.Schardt	61
Tabl. 5	Übersicht der zur Auswertung der Differenzen herangezogenen Wertepaare	63
Tabl. 6	Absolute Differenzen zwischen $Q_t$ und HMV in l/min	64
Tabl. 7	Prozentuale Abweichungen des HMV von $Q_t$ in %	66
Tabl. 8	Prozentuale Abweichung des HMV bezogen auf den Mittelwert beider Methoden	69
Tabl. 9	Übersicht über die Korrelationsanalyse	72



Mein Dank gilt an erster Stelle meinem Doktorvater Herrn Professor Dr. med. Friedrich W. Schardt für die Möglichkeit dieser interessanten Arbeit und für die stets wohlwollende, gute Zusammenarbeit, sowie meinem Betreuer Herrn Stefan Bedel für die zahlreichen Ratschläge, fachlichen Diskussionen und die unermüdliche Hilfe insbesondere bei den spiroergometrischen Untersuchungen. Für die Übernahme der Zweitkorrektur möchte ich Herrn Professor Dr. med. Peter J. Schanzenbächer herzlich danken.

Besonderen Dank an Herrn Alois Spahn, der mir bei der statistischen Auswertung im SPSS eine große Hilfe war und Herrn Dr. Hermann Eschenbacher von VIASYS HEALTHCARE für die Erläuterung der wissenschaftlichen Hintergründe der Rebreathing-Anwendung des Oycon Pro®. Ganz besonders möchte ich allen Probanden meinen herzlichen Dank aussprechen, sie alle haben bis zu ihrer Leistungsgrenze alles gegeben, ohne sie hätte diese Arbeit nie zustande kommen können.

Mein Dank gehört nicht zuletzt meinem Mann Markus, er gab und gibt mir die nötige Kraft, meinen wunderbaren drei Brüdern, sie standen mir als Testprobanden im Vorfeld der Studie zur Verfügung ...und meinen beiden Vorbildern, meinen Eltern.



# LEBENS LAUF

---

**Dorothee Weber -Weigand , geb. Weigand**  
**geboren am 13.05.1980 in Würzburg**

## SCHULAU SBILDUNG

---

1986-1990	Pater-Lunkenbein-Schule Ebensfeld
1990-1991	Meranier-Gymnasium Lichtenfels
1992-1999	Kaspar-Zeuß-Gymnasium Kronach

## STUDIUM

---

1999-2002	Studium der Medizin an der Friedrich-Schiller-Universität Jena
2002-2005	Studium der Medizin an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg
2005-2006	Studium der Medizin an der Universität Ulm (Praktisches Jahr)
24.04.2006	Approbation als Ärztin

## ÄRZTLICHE TÄTIGKEIT

---

Seit 10.2006	Assistenzärztin in der Inneren Abteilung der Illertalklinik Illertissen
--------------	---

Vöhringen, Mai. 2007

*D. Weber-Weigand*