

**Aus der Universitätsklinik für Kinder und Jugendmedizin  
(Department) Tübingen  
Abteilung II  
(Schwerpunkte: Kinderkardiologie, Pulmologie, Intensivmedizin)  
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. M. Hofbeck**

**Spiroergometrie und vergleichende invasive und  
nichtinvasive Bestimmung des Herzzeitvolumens bei  
Patienten mit univentrikulärer Zirkulation oder  
biventrikulärer Korrektur komplexer Vitien.**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard-Karls-Universität  
zu Tübingen**

**vorgelegt von  
Stefan Tobias Kühner  
aus  
Stuttgart  
2009**

Dekan:	Professor Dr. I. B. Autenrieth
1. Berichterstatter:	Professor Dr. M. Hofbeck
2. Berichterstatter:	Professor Dr. A. Nieß

Meiner Familie,  
meiner Freundin Tina



# I. Inhaltsverzeichnis

<b>I. Inhaltsverzeichnis .....</b>	<b>I</b>
<b>II. Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>III</b>
<b>1. Einleitung .....</b>	<b>1</b>
1.1 Belastungsuntersuchung .....	1
1.2 Bestimmung des Herzminutenvolumen .....	2
1.2.1 Invasive Messung.....	2
1.2.1.1 Fick'sches Prinzip .....	3
1.2.1.2 Indikatorverdünnungsuntersuchung (IVU) .....	3
1.2.2 Nichtinvasive Messung.....	4
1.2.2.1 Indirektes Fick'sches Prinzip/ CO <sub>2</sub> -Rückatmung .....	4
1.3 Untersuchte Herzfehler .....	6
1.3.1 Komplexe Herzfehler mit univentrikulärer Zirkulation .....	6
1.3.1.2 Fontan'sche Kreislauftrennung.....	6
1.3.1.2.1 Atriopulmonale Anastomose nach Fontan .....	7
1.3.1.2.2 Totale Cavopulmonale Anastomose (TCPC).....	7
1.3.2 Transposition der großen Arterien.....	8
1.3.2.1 Operationen bei Transposition der großen Arterien.....	8
1.3.2.1.1 Vorhofumkehr nach Senning/ Mustard.....	9
1.3.2.1.2 Arterielle Switchoperation .....	9
1.4 Zielsetzung .....	9
1.5 Fragestellung .....	10
<b>2. Patienten und Methoden.....</b>	<b>12</b>
2.1 Patienten.....	12
2.1.1 Kriterien zur Teilnahme .....	13
2.1.2 Ausschlusskriterien .....	13
2.2 Methoden.....	13
2.2.1 Datenerhebung .....	13
2.2.2 Untersuchungsmethoden .....	14
2.2.2.1 Lungenfunktionsuntersuchung.....	14
2.2.2.2 Spiroergometrie .....	16
2.2.2.3 Belastungs-EKG .....	19
2.2.2.4 Blutdruck.....	20
2.2.2.5 Blutgasanalyse .....	20
2.2.3 Untersuchungsablauf .....	20
2.2.3.1 Lungenfunktionsuntersuchung.....	21
2.2.3.2 Spiroergometrie .....	22
2.2.3.3 HZV-Messung/ CO <sub>2</sub> -Rückatmung.....	25
2.2.4 Auswertung .....	25
2.2.4.1 Lungenfunktionsuntersuchung.....	25
2.2.4.2 Spiroergometrie .....	26
2.2.4.3 CO <sub>2</sub> -Rückatmung.....	30
2.2.4.4 Blutgasanalyse .....	31
2.2.4.5 Anamnese und klinische Untersuchung.....	32
2.2.4.6 EKG .....	32
2.2.4.7 Echokardiographie.....	32

2.2.4.8 HZV-Messung mittels Herzkatheter .....	33
2.2.5 Statistische Methoden .....	33
<b>3. Ergebnisse .....</b>	<b>36</b>
3.1 Gruppeneigenschaften.....	36
3.2 Diagnosen.....	37
3.3 Anamnese.....	38
3.4 Belastungs-EKG .....	38
3.5 Lungenfunktion .....	40
3.6 Spiroergometrie .....	41
3.6.1 Ausbelastung .....	42
3.6.2 Erholung.....	51
3.6.2.1 Gruppenvergleich .....	51
3.6.2.2 Vergleich innerhalb der Gruppe .....	55
3.6.3 Anaerobe Schwelle .....	60
3.6.3.1 Gruppenvergleich .....	61
3.6.3.2 Vergleich der Methoden.....	73
3.7 HZV-Bestimmung/ indirektes Fick`sches Prinzip: Gruppenvergleich .....	77
3.8 HZV-Bestimmung/ indirektes Fick`sches Prinzip: Reproduzierbarkeit .....	80
3.9 HZV-Bestimmung: Methodenvergleich .....	81
<b>4. Diskussion .....</b>	<b>85</b>
4.1 Spiroergometrie .....	85
4.1.1 Ausbelastung .....	85
4.1.1.2 Maximaler Sauerstoffpuls .....	88
4.1.2 Erholung.....	88
4.1.3 Anaerobe Schwelle/ AT.....	89
4.2 Methodenvergleich zur Bestimmung der anaeroben Schwelle .....	90
4.3 HZV-Bestimmung mittels indirekten Fick`schen Prinzips.....	91
4.4 Gruppenvergleich der HZV-Messung mittels indirekten Fick`schen Prinzips .....	93
4.5 Vergleich der HZV-Bestimmung mittels Herzkatheter und indirekten Fick`schen Prinzips.....	95
<b>5. Zusammenfassung.....</b>	<b>99</b>
<b>6. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>102</b>
<b>7. Danksagung .....</b>	<b>113</b>
<b>8. Lebenslauf .....</b>	<b>114</b>

## II. Abkürzungsverzeichnis

a	Jahr
Af	Atemfrequenz
AMV	Atemminutenvolumen
AZV	Atemzugvolumen
APC	Atriopulmonale Anastomose
ASD	Atriumseptumdefekt
AT	Anaerobe Schwelle
ATP	Adenosintriphosphat
AZV	Atemzugvolumen
BMI	Body Mass Index
BTPS	Body temperature pressure saturated
CO <sub>2</sub>	Kohlendioxid
DILV	Double inlet left ventricle
DIRV	Double inlet right ventricle
EVS	Eiweißverlustsyndrom
EQO <sub>2</sub>	Atemäquivalent von Sauerstoff
FEV1	Einsekundenkapazität
FRC <sub>pleth</sub>	Funktionelle Residualkapazität
FRV	Funktionelles Residualvolumen
FVC	Forcierte Vitalkapazität
GI	Gleichung
Hf	Herzfrequenz
HK	Herzkatheter
HRST	Herzrhythmusstörung
HZV = Qt	Herzminuten/(zeit)volumen
IVU	Indikatorverdünnungsuntersuchung
kgKG	Körpergewicht in Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche

## Abkürzungsverzeichnis

l	Liter
LVH	Linksventrikuläre Hypertrophie
m	Meter
M	Mittelwert
min	Minute
n	Anzahl
O <sub>2</sub>	Sauerstoff
P <sub>a</sub>	Alveolärer Druck
PEEP	Positiver endexpiratorischer Druck
PEF	Maximaler expiratorischer Fluss
m <sup>2</sup>	Quadratmeter
Qt	Herzminutenvolumen
Qt <sub>i</sub>	Qt/m <sup>2</sup> Körperoberfläche
RQ	Respiratorischer Quotient
R <sub>tot</sub>	Totaler Atemwegswiderstand
RVH	Rechtsventrikuläre Hypertrophie
s	Sekunde
SE	Standardfehler
SR <sub>eff</sub>	Effektiver spezifischer Widerstand
SV	Schlagvolumen
SV <sub>i</sub>	SV/m <sup>2</sup> Körperoberfläche
SVES	Supraventrikuläre Extrasystole
TCPC	Totale cavopulmonale Anastomose
TGA	Transposition der großen Arterien
TLC	Totale Lungenkapazität
VC <sub>in</sub>	Inspiratorische Vitalkapazität
VES	Ventrikuläre Extrasystolen
VSD	Ventrikelseptumdefekt



# 1. Einleitung

## 1.1 Belastungsuntersuchung

Belastungsuntersuchungen dienen der Abschätzung der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit (69).

Sie sind auch bei Kindern sehr aussagekräftige Untersuchungen mit geringem Risiko (2).

Belastungen werden nach definierten Belastungsprotokollen durchgeführt, welche die Dauer und die Art der Belastung festlegt. Die Belastung kann stufenförmig oder kontinuierlich gesteigert werden. Es gibt zahlreiche Variationen in Belastungsprotokollen, Belastungsgeräten- und -arten (6,15).

Am häufigsten werden Laufband- und Fahrradergometer eingesetzt. Eine Übersicht über die Vor- und Nachteile dieser beiden Belastungsgeräte zeigt Tabelle 1.

**Tabelle 1: Vor- und Nachteile zweier Belastungsgeräte**

Laufbandergometer	Fahrradergometer
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Groß, teuer</li> <li>• Einfach anzupassen an große und kleine Patienten</li> <li>• Ab 3 Jahren</li> <li>• Physiologischer Bewegungsablauf, Nutzung des gesamten Bewegungsapparates</li> <li>• RR-Messung schwierig</li> <li>• Leistungsbestimmung schwierig</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Preisgünstig, Platz sparend</li> <li>• Erst ab 6 Jahren oder 1,30 m Körpergröße</li> <li>• Startdrehkraft oftmals zu groß für kleine Patienten</li> <li>• Einfache RR-Messung</li> <li>• Einfache Leistungsbestimmung</li> <li>• Exakt kalibrierbar</li> </ul>

Durch die Variationen der Belastungsformen ist das Übernehmen von Normalwerten schwierig. Ferner spielen subjektive und auch unterschiedliche objektive Abbruchkriterien, aber auch unterschiedliche Bedingungen, wie z.B. die Raumtemperatur eine Rolle, deren Bewertung eine wichtige Rolle neben den gemessenen Werten einnimmt und diese auch mit beeinflussen können (70,71,73).

Als Standard wird ein 12-Kanal-EKG aufgezeichnet, die maximale Leistung, Belastungszeit und bei der Laufbandergometrie die Belastungsstrecke vermerkt.

Bei der Spiroergometrie werden zusätzlich die Atemvolumina sowie die Atemfrequenz registriert und die Atemgase analysiert. Wichtige Volumina bilden das Atemzugvolumen und das Atemminutenvolumen. Durch die Atemgasanalyse werden die Sauerstoffaufnahme und die Kohlendioxidabgabe bestimmt. Aus diesen Messwerten werden weitere kardiopulmonale Funktionsparameter wie anaerobe Schwelle, Sauerstoffpuls sowie Atemäquivalente berechnet. Die spirometrischen Daten dienen als indirektes Maß der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit, geben Auskunft über die Ökonomie der Atmung und lassen Rückschlüsse auf die aerobe beziehungsweise anaerobe Arbeitsweise zu (127).

## **1.2 Bestimmung des Herzminutenvolumen**

### **1.2.1 Invasive Messung**

Bei der Herzminutenvolumenbestimmung mittels Pulmonalkatheter handelt es sich um eine invasive Diagnostik mit typischen Risiken (131). Grundsätzlich stehen mehrere, nachfolgend erläuterte Verfahren zur Verfügung. Bei Kindern erfordert diese Untersuchung meist eine Sedierung oder kurze Narkose. Die Messungen können unter Ruhebedingungen und schrittmacherstimuliert bzw. durch medikamentöse Katecholaminbelastung bei unterschiedlichen Herzfrequenzen durchgeführt werden (4).

### 1.2.1.1 Fick'sches Prinzip

Als Goldstandard wird die Messung des Herzminutenvolumens (HZV) mittels Fick'schen Prinzips angesehen, wenn auch nicht kritiklos, da das Messverfahren sehr aufwendig ist und dessen Genauigkeit experimentell nicht bestimmt werden kann (109). Zur Bestimmung des Herzminutenvolumens mittels Fick'schen Prinzips wird durch eine Blutentnahme im kleinen und großen Kreislauf mittels Herzkatheter die gemischtvenöse und arterielle Sauerstoffkonzentration gemessen. Der Sauerstoffverbrauch wird kontinuierlich, spirometrisch erfasst. Nach dem Fick'schen-Prinzip errechnet sich das HZV aus dem Quotienten von Sauerstoffverbrauch und der Sauerstoffdifferenz zwischen arteriellem und gemischtvenösem Blut (33).

$$HZV = \frac{\Delta V(O_2)}{Ca(O_2) - C_{gemv.}(O_2)} \quad [\text{in l/min}]$$

### 1.2.1.2 Indikatorverdünnungsuntersuchung (IVU)

Bei der IVU werden unterschiedliche Indikatoren verwendet. Als Indikatoren stehen Farbstoffe, wie Indozyangrün („Cardiogreen“), zur Verfügung. Der Farbstoff wird in das proximale (zentralvenöse) Lumen des Pulmonalkatheters gespritzt. Am distalen Ende des Katheters wird über fiberoptische Bündel die Farbstoffkonzentration photometrisch gemessen und darüber das HZV bestimmt (130). Nicht zuletzt aus Kostengründen wird häufig die Thermodilutionsmethode durchgeführt, die vom Prinzip her einer IVU entspricht (31,81). Dabei wird eine Kälte- oder Kochsalzlösung, meist physiologische Kochsalzlösung oder 5%ige Glucoselösung, als Indikator verwendet. Über einen Thermistor am distalen Ende des Pulmonalkatheters wird die Temperatur gemessen und graphisch über die Zeit dargestellt. Die Fläche unter der Kurve, die über ein Integral berechnet werden kann, entspricht dabei dem HZV (130).

## 1.2.2 Nichtinvasive Messung

Ein nichtinvasiver Ansatz ist die Bestimmung des HZV nach dem indirekten Fick'schen Diffusionsgesetz. Dabei wird das HZV durch eine CO<sub>2</sub>-Rückatmung bestimmt. Diese Methode ist unter Belastung gut durchführbar und evaluiert (36,65), weshalb sie bei unserer Untersuchung verwendet wurde.

### 1.2.2.1 Indirektes Fick'sches Prinzip/ CO<sub>2</sub>-Rückatmung

Die CO<sub>2</sub>-Rückatmung basiert auf dem indirekten Fick'schen Prinzip. Im Gegensatz zum Fick'schen Prinzip werden dabei nicht die Sauerstoffkonzentrationen als Bezug verwendet, sondern die Kohlendioxidkonzentrationen (48). Daraus ergibt sich folgende Formel:

$$HZV = \frac{\Delta V(CO_2)}{C_{gemv.}(CO_2) - C_a(CO_2)} \quad [\text{in l/min}]$$

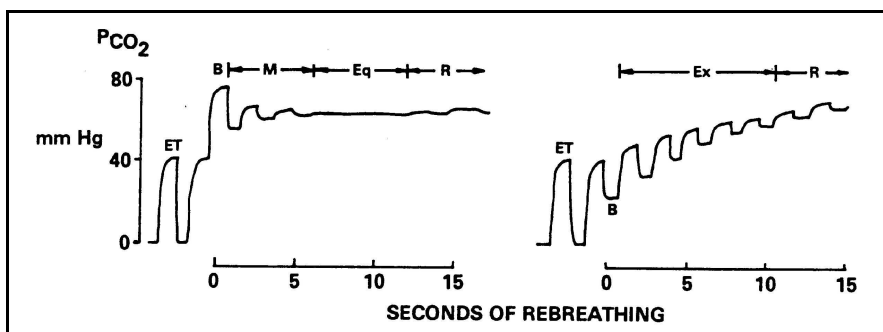
Die arterielle Kohlendioxidkonzentration wird über die endexpiratorische Kohlendioxidkonzentration abgeschätzt. Die endexpiratorische CO<sub>2</sub>-Konzentration wird im steady state kurz vor der Rückatmung bestimmt. Man geht davon aus, dass die Kohlendioxidwerte in der Lunge denen der Lungenkapillaren entsprechen.

Der gemischtvenöse Kohlendioxidgehalt wird über die CO<sub>2</sub>-Rückatmung gewonnen. Für eine genaue Messung ist ein Fließgleichgewicht, steady state, zu fordern. Mit den mittlerweile sehr genauen Analysatoren kann man aber auch unter unsteady state Bedingungen valide Messungen durchführen (3,45-47,52,76). Das liegt vermutlich daran, dass der gemischtvenöse pCO<sub>2</sub> über kurze Zeitspannen auch unter unsteady state Bedingungen konstant ist (93).

Die CO<sub>2</sub>-Rückatmung zur Bestimmung des gemischtvenösen Kohlendioxidgehaltes ist mit 2 unterschiedlichen Methoden durchführbar (57), zum einen mit der Equilibriummethode nach Collier und zum anderen mit der Exponentialmethode nach Defares.

Bei beiden Methoden wird ein Rückatmungsbeutel mit Kohlendioxid, Sauerstoff und Stickstoff gefüllt. Das Volumen entspricht dem 1,5fachen des

Atemzugvolumens. Die Höhe der Kohlendioxidkonzentration hängt von der gewählten Methode ab. Bei der Equilibriummethode nach Collier (19) wird die Kohlendioxidkonzentration im Rückatmungsbeutel so gewählt, dass sie höher ist als die gemischtvenöse Kohlendioxidkonzentration. Die  $\text{CO}_2$ -Konzentration darf aber nicht zu hoch gewählt werden, damit ein Ausgleich bei der Rückatmung innerhalb kurzer Zeit möglich ist, bevor eine Rezirkulation des  $\text{CO}_2$  stattfindet. Durch die Rückatmung gleicht sich das ausgeatmete  $\text{CO}_2$  mit dem  $\text{CO}_2$  in dem Beutel aus, es entsteht ein Equilibrium, wie in Abb.1 ersichtlich. Dieser Kohlendioxidwert ist ein Maß für die gemischtvenöse  $\text{CO}_2$ -Konzentration. Wird kein Ausgleich erreicht, so wird eine lineare Extrapolation zur Bestimmung des  $\text{CO}_2$ -Wertes angewendet und zur Berechnung wird der extrapolierte Wert bei 20 Sekunden verwendet (48,58).



**Abbildung 1:** Rückatmungskurve aus Jones, Clinical Exercise Testing, 1997  
links: Equilibriummethode, rechts: Exponentialmethode

Bei der Exponentialmethode nach Defares (24) hingegen wird die  $\text{CO}_2$ -Konzentration im Rückatmungsbeutel niedriger als die gemischtvenöse  $\text{CO}_2$ -Konzentration gewählt. Dadurch kommt es nicht zu einem Ausgleich der  $\text{CO}_2$ -Konzentrationen, sondern zu einer asymptotischen Annäherung (siehe Abb.1). Durch diese asymptotische Annäherung kann die gemischtvenöse  $\text{CO}_2$ -Konzentration computergestützt berechnet werden, wobei es zahlreiche Variationen dieser Berechnung gibt (5,34,48,126).

## **1.3 Untersuchte Herzfehler**

### **1.3.1 Komplexe Herzfehler mit univentrikulärer Zirkulation**

Bei komplexen Herzfehlern mit funktionell univentrikulärer Zirkulation steht nur ein einzelner Ventrikel für den Systemkreislauf und den Pulmonalkreislauf zur Verfügung. Dem funktionell univentrikulären Herzen können eine Reihe anatomisch verschiedener Herzfehler zugeordnet werden. Münden beide AV-Klappen in einen der beiden Ventrikel, so spricht man von einem „double inlet ventricle“. Nach der Morphologie des Ventrikelmyokards kann man unterscheiden, ob es sich um einen morphologisch linksseitigen oder rechtsseitigen Ventrikel handelt. Man spricht dann von einem „double inlet left ventricle“ (DILV) oder einem „double inlet right ventricle“ (DIRV)(27).

Münden beide Vorhöfe, bzw. ein gemeinsamer Vorhof bei fehlendem Vorhofseptum, über eine AV-Klappe in den dominanten Ventrikel, so handelt es sich um einen „common inlet ventricle“.

Bei einer dritten Variante ist eine AV-Klappe atretisch. Der betroffene Vorhof kommuniziert mit der Kammer nur indirekt über den anderen Vorhof und einen bestehenden Vorhofseptumdefekt. Bei einer Mitralatresie ist die linksseitige AV-Klappe atretisch, bei der Trikuspidalatresie die rechtsseitige.

Bei diesen komplexen Herzfehlern ist eine biventrikuläre Kreislaufftrennung nicht möglich. Eine Kreislaufftrennung kann für diese Patienten nur nach dem Fontan`schen Prinzip erfolgen(1).

#### **1.3.1.2 Fontan`sche Kreislaufftrennung**

Im Neugeborenenalter erfolgt die Optimierung der Lungendurchblutung durch Anlage eines aortopulmonalen Shunts oder eines pulmonalen Bandings. Bei einem zweiten Eingriff im Alter von ca. 6 Monaten wird eine Glenn-Anastomose angelegt, bei der die obere Hohlvene abgesetzt und mit der Pulmonalarterie verbunden wird (77,91).

Komplettiert wird eine Palliation nach Fontan durch die totale cavopulmonale Anastomose (TCPC) (siehe 1.3.1.2.2).

#### **1.3.1.2.1 Atriopulmonale Anastomose nach Fontan**

Bei der atriopulmonalen Anastomose nach Fontan wird das rechte Herzohr direkt an die Pulmonalarterie angeschlossen (35). Ein Vorhofseptumdefekt und bzw. oder bestehende Shuntverbindungen werden verschlossen. Das gemischtvenöse Blut fließt dann über die untere und obere Hohlvene in den rechten Vorhof und gelangt von dort in die Lungenarterie. Hierbei wird der rechte Vorhof, der das Blut aus den Hohlvenen in die Lunge weiterleitet, durch den erhöhten zentralvenösen Druck stark belastet. Eine Dilatation des Vorhofs ist die Folge, was zu atrialen Rhythmusstörungen, wie Vorhofflattern führen kann (79).

Einen weiteren Faktor für die Entstehung von atrialen Herzrhythmusstörungen nach Fontanoperation stellt der operative Eingriff im Vorhof selbst dar. Durch die Verletzung des Sinusknotens oder seiner Blutversorgung sowie durch die Nahtführung und daraus folgende Narben im Vorhof können atriale Rhythmusstörungen verursacht werden (40).

#### **1.3.1.2.2 Totale Cavopulmonale Anastomose (TCPC)**

Die Totale Cavopulmonale Anastomose (total cavopulmonary connection, TCPC) stellt eine Modifikation der atriopulmonalen Anastomose nach Fontan dar, die von Kawashima et al. erstbeschrieben wurde (61). Dabei wird die obere Hohlvene in Höhe der rechten Pulmonalarterie durchtrennt und beide Enden seitlich und gegenüberliegend mit der rechten Pulmonalarterie verbunden. Die untere Hohlvene wird durch einen Tunnel mit der oberen Hohlvene verbunden. Der Hauptstamm der Pulmonalarterie wird abgesetzt. Das Blut aus der oberen Körperhälfte fließt dann direkt über die obere Hohlvene in die Pulmonalarterie. Das Blut aus der unteren Körperhälfte gelangt über den gebildeten Tunnel und den unteren Teil der oberen Hohlvene auch in die Pulmonalarterie.

Die Totale Cavopulmonale Anastomose hat sich gegenüber der klassischen Atriopulmonalen Anastomose als Operation der Wahl durchgesetzt. Vorteile liegen in besseren Strömungsverhältnissen des Blutes sowie in der geringeren Zahl postoperativer Rhythmusstörungen (7,22,38,39,51,54,60,74,87,94,108,121,129).

### **1.3.2 Transposition der großen Arterien**

Die Transposition der großen Arterien ist mit ca. 5 Prozent der zweithäufigste zyanostische, angeborene Herzfehler (4). Dabei entspringt die Aorta aus dem rechten Ventrikel, die Lungenarterie aus dem linken Ventrikel. Dadurch kommt es zu einer Parallelschaltung des Lungen- und Körperkreislaufes. Zur Durchmischung des venösen Blutes und des oxygenierten Blutes ist das Vorhandensein von Shunts Voraussetzung – durch das offene Foramen ovale und einen offenen Ductus arteriosus. Ein offenes Foramen ovale reicht zur Durchmischung aber meist nicht aus, sodass oftmals ein Notfallherzkatheter zur Atrioseptostomie (Rashkind) notwendig ist (95,96).

Eine „einfache Transposition“ liegt vor, wenn neben dieser keine weitere Fehlbildung vorhanden ist. Bei Vorliegen eines großen Ventrikelseptumdefekts und bzw. oder einer linksventrikulären Ausflusstraktobstruktion wird der Begriff der „komplexen Transposition“ verwendet (42).

#### **1.3.2.1 Operationen bei Transposition der großen Arterien**

Zur Korrektur der Transposition der großen Arterien gibt es zwei verschiedene operative Strategien. Zum einen handelt es sich um die früher durchgeführten Vorhofumkehroperationen nach Mustard oder Senning zum anderen um die moderne arterielle Switchoperation der großen Arterien. Die Operationen nach Mustard bzw. Senning wurden zu Beginn der 90er Jahren weitgehend verlassen (18,23).



### **1.3.2.1.1 Vorhofumkehr nach Senning/ Mustard**

Durch die Vorhofumkehr wird erreicht, dass das venöse Blut aus dem rechten Vorhof in die linke Kammer fließt. Dies wird durch einen Tunnel aus Perikard bei der Operation nach Mustard beziehungsweise durch einen Tunnel aus vorhofeigenem Gewebe bei der Operation nach Senning erreicht. Das pulmonalvenöse Blut gelangt ebenfalls durch einen Tunnel in die rechte Kammer. Die rechte Kammer funktioniert dann als Systemkammer, die linke Kammer betreibt den Lungenkreislauf. Es besteht eine deutliche Limitation, da die rechte Kammer morphologisch eigentlich nicht für die Funktion als Systemventrikel geeignet ist und chronisch überfordert ist. Spätpostoperativ finden sich vor allem atriale Dysrhythmien durch Narbenbildung im Vorhofbereich(90,98).

### **1.3.2.1.2 Arterielle Switchoperation**

Bei der Arteriellen Switchoperation werden die beiden großen Arterien unter Belassung der Semilunarklappen abgesetzt. Die Verlagerung der Pulmonalisbifurkation vor die ascendierende Aorta wird als Lecompte-Manöver bezeichnet. Durch die arterielle Switchoperation wird erreicht, dass die rechte Kammer den Lungenkreislauf unterhält und die linke Kammer den Körperkreislauf. Neben den großen Arterien müssen auch die Koronararterien abgesetzt und an dem anderen Gefäßstumpf reimplantiert werden. Die Arterielle Umkehroperation, als anatomische Korrektur, gilt als die Operation der Wahl, da dadurch erreicht wird, dass die Kammern den für sie anatomisch vorgesehen Kreislauf unterhalten (55,92,114).

## **1.4 Zielsetzung**

Patienten mit komplexen Herzfehlern sind oftmals nicht korrigierbar und es kann nur eine palliative Kreislauftrennung durchgeführt werden. Hieraus resultiert in der Regel eine verminderte Belastbarkeit, sodass sie im täglichen

Leben deutlich eingeschränkt sind. Um die kardiopulmonale Einschränkung zu objektivieren, besteht die Möglichkeit einer invasiven Hämodynamikmessung zur Bestimmung des Herzminutenvolumens. Als Standard erfolgt im Rahmen einer Herzkatheteruntersuchung die Bestimmung des Herzminutenvolumens nach dem Fick'schen Prinzip oder mit der Indikatorverdünnungsmethode. Neuerdings besteht auch die Möglichkeit einer nichtinvasiven Bestimmung des Herzminutenvolumens durch eine CO<sub>2</sub>-Rückatmung.

Untersuchungen unter Katecholamingabe oder unter elektrophysiologischer Stimulation ermöglichen das Herzminutenvolumen bei unterschiedlichen Herzfrequenzen zu messen, um Auskunft über die Herzleistung bei höheren Herzfrequenzen, wie sie unter Belastung erreicht werden, zu bekommen. Der Nachteil dabei liegt in der unphysiologischen Situation einer Untersuchung in Vollnarkose.

## **1.5 Fragestellung**

Mit der Promotionsarbeit wurden folgende Fragestellungen untersucht:

1. Welche Ergebnisse bringt die Bestimmung des Herzzeitvolumens mittels CO<sub>2</sub>-Rückatmung im Vergleich zur invasiven Bestimmung des Herzminutenvolumens im Herzkatheterlabor mittels Thermodilutionsmethode oder Fick'schem Prinzip.
2. Wie unterscheiden sich die Herzzeitvolumenmessungen unter simulierter Belastung im Herzkatheterlabor durch externe Schrittmacherstimulation von Messungen unter leichter Laufbandbelastung die mit der CO<sub>2</sub>-Rückatmungsmethode erhoben werden
3. Welche Belastungsreaktionen zeigen sich bei dem speziellen Patientenkollektiv nach Mustard- oder Senning-Korrektur sowie nach Fontan-Palliation funktionell univentrikulärer Herzen.
4. Kommt es unter Steigerung der Herzfrequenz durch externe

Schrittmacherstimulation während der Herzkatheteruntersuchung zur gleichen Steigerung des Herzzeitvolumens wie bei der physiologischen Laufbelastung auf dem Laufband?

5. Welche Abweichungen der Belastungsparameter finden sich bei den Patientenkollektiven gegenüber dem Referenzkollektiv gesunder Kinder

## 2. Patienten und Methoden

### 2.1 Patienten

In die Arbeit wurden alle Kinder aufgenommen, die sich in regelmäßiger Betreuung in der kinder-kardiologischen Ambulanz der Universitätsklinik Tübingen befanden und folgende Bedingungen erfüllten:

- Kinder mit univentrikulärer Zirkulation oder operativer biventrikulärer Korrektur komplexer Vitien,
- bei denen kürzlich eine Herzminutenvolumenbestimmung mittels Herzkatheteruntersuchung durchgeführt worden war,
- die sich zur Teilnahme an der spiroergometrischen Untersuchung der Studie bereit erklärten.

Insgesamt konnten 26 Kinder untersucht werden. 9 Mädchen und 17 Jungen, im Alter von 6 – 19 Jahren.

Bei 16 Kindern bestand eine univentrikuläre Zirkulation. Bei 2 Kindern handelte es sich um eine klassische Fontanzirkulation, und bei 14 um eine modifizierte Fontanzirkulation (TCPC), von denen 11 einen intraatrialen und 3 einen extrakardialen Tunnel hatten.

Eine Transposition der großen Arterien mit Vorhofumkehr nach Senning lag bei 6 Kindern vor, 1 Kind hatte einen korrigierten AV-Kanal und bei Herzinsuffizienz eine Mitralklappenrekonstruktion. 2 Kinder mit Pulmonalatresie, eines mit zusätzlicher Transposition der großen Gefäße als Grunderkrankung, waren biventrikulär durch Conduitimplantation korrigiert.

Ein Kind mit einer mittelgradigen Aortenstenose war bislang noch nicht operiert worden.

Es wurden zur Auswertung zwei Gruppen gebildet. Gruppe 1 setzte sich aus den Kindern mit univentrikulärer Zirkulation zusammen; die Kinder nach Vorhofumkehr, Shuntoperation und AV-Kanal bildeten die Gruppe 2. Das Kind mit der Aortenstenose wurde nur im Vergleich der invasiv und nichtinvasiv bestimmten HZV-Messung ausgewertet.

Als Bezugsgruppe wurden 17 gesunde Kinder untersucht. 6 Mädchen und 11 Jungen im Alter von 7 – 18 Jahren. Es handelte sich um klinisch gesunde Probanden, die freiwillig an den spiroergometrischen Untersuchungen teilnahmen.

### **2.1.1 Kriterien zur Teilnahme**

Es musste eine Hämodynamikmessung mittels Herzkatheter stattgefunden haben oder zeitnah stattfinden. Die Kinder mussten mindestens 6 Jahre alt sein, da bei jüngeren keine adäquate Mitarbeit und Koordination vorausgesetzt werden konnte.

### **2.1.2 Ausschlusskriterien**

Ausgeschlossen wurden Kinder unter 6 Jahren sowie Kinder mit schwerer körperlicher Behinderung und Kinder, deren Allgemeinzustand keine Belastungsuntersuchung zuließ.

## **2.2 Methoden**

### **2.2.1 Datenerhebung**

Bei allen 26 Kindern wurden die Untersuchungen während einer Routineuntersuchung in der kinderkardiologischen Ambulanz oder während einem stationären Aufenthalt durchgeführt, sofern die Eltern und Patienten nach der Aufklärung einverstanden waren. Dabei wurden die Daten der Spiroergometrie, der CO<sub>2</sub>-Rückatmung, einer Lungenfunktionsprüfung und einer Echokardiographie erhoben. Daten der Hämodynamikmessung mittels Herzkatheter und Daten zur Krankengeschichte wurden den Akten entnommen, bzw. zeitnah erhoben.

## 2.2.2 Untersuchungsmethoden

### 2.2.2.1 Lungenfunktionsuntersuchung

Die Lungenfunktionsuntersuchung erfolgte mit dem Gerät „MasterLab-Body“ Version 4.23 der Firma Jäger (Würzburg).

- **Fluss/ Volumen-Messung**

Mit einem Pneumotachographen werden der Fluss (Strömungsgeschwindigkeit) und das Volumen bestimmt. Der Pneumotachograph besteht aus einem siebförmigen Strömungswiderstand. Die gemessene Differenz der Drücke vor und hinter dem Sieb steht mit der Strömungsgeschwindigkeit in einem linearen Verhältnis.

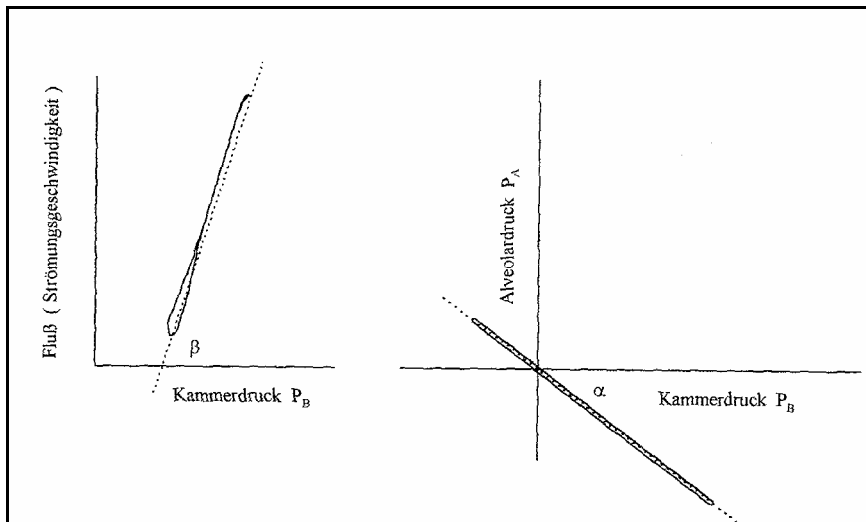
Das Integral des Flusses über die Zeit entspricht dem Volumen. Die so ermittelten Werte werden auf BTPS-Bedingungen umgerechnet. Außerdem werden die Werte mit einem in- und expiratorischen Korrekturfaktor berichtigt, der bei der Volumeneichung ermittelt wurde.

- **Ganzkörperbodyplethysmographie**

*Bestimmung des totalen Atemwegswiderstands ( $R_{tot}$ ):*

Die Grundlage der Bodyplethysmographie ist eine volumenkonstante Messung, d.h. die Atembewegungen des Thorax werden in der Messkammer als Druckschwankungen registriert. Gemessen wird mit einem automatischen Schleifen-Computer-Kopf, d.h. die Kompensation findet mittels elektronischer BTPS-Korrektur über einen automatischen Schleifen-Computer statt.

Für die Widerstandsmessung wird durch den Pneumotachographen der am Mund gemessene Atemfluss registriert und über die während der Atembewegung in der Kammer registrierten Druckschwankungen aufgetragen, wie in Abb. 2 ersichtlich.



**Abbildung 2:** Bestimmung des totalen Atemwegwiderstands  $R_{tot}$  (links) und der funktionellen Residualkapazität ( $FRC_{pleth}$ ) (rechts)

Der Tangens des Winkels  $\beta$  zwischen der Horizontalen und der Tangente durch die Widerstandskurve ist ein Maß für den Atemwegwiderstand. Je größer die gemessene Druckänderung  $\Delta P_B$  pro Flusseinheit, desto flacher die Resistanceschleife, desto größer der  $\tan \beta$  und somit auch der Atemwegwiderstand.

Nimmt man für die Berechnung des  $\Delta P_B$  nur den linearen Anteil der Resistanceschleife, so erhält man die „mittlere“ oder auch „effektive“ Resistance. Bei stark deformierten Schleifen charakterisiert der lineare Anteil am besten das Resistancediagramm.

Will man die Volumenabhängigkeit des Atemwegwiderstands erfassen, so multipliziert man den Wert mit der  $FRC_{box}$ . Man bekommt den spezifischen Wert des Widerstands.

#### *Bestimmung der funktionellen Residualkapazität ( $FRC_{pleth}$ ):*

Am Ende einer normalen Expiration wird die  $FRC_{pleth}$  gemessen und gleicht somit dem funktionellen Residualvolumen (FRV) (6).

Während der Messung wird der Luftweg kurzzeitig verschlossen. Der am Mund gemessene Druck entspricht dem alveolären Druck. Durch die Thoraxbewegung während des Atemversuchs gegen das verschlossene

Anschlussstück ändern sich der alveoläre Druck  $P_a$  und der Kammerdruck  $P_B$ . Durch Auftragen der alveolären Druckschwankungen  $\Delta P_a$  über die Druckschwankungen  $\Delta P_B$  in der Kammer erhält man die Verschlussdruckkurve. Der Tangens des Winkels  $\alpha$  zwischen der Tangente durch die aufgezeichnete Kurve und der Horizontalen ergibt ein Maß für die  $FRC_{pleth}$ .

Die gemessenen Werte für die  $FRC_{pleth}$  und die Widerstandswerte werden gemittelt. Bei der inspiratorischen Vitalkapazität ( $VC_{in}$ ) wird der größte Wert übernommen.

### 2.2.2.2 Spiroergometrie

Die Spiroergometrie wurde mit dem auf Abb.3 gezeigten Gerät Oxycon Pro der Firma Jäger (Würzburg) durchgeführt.



**Abbildung 3:** Belastungseinheit Oxycon Pro mit Laufband und Auffangvorrichtung



*Laufband:*

Zur Belastung wurde das Laufband LE 200 CE der Firma Jäger (Würzburg) verwendet. Dies wird von einem 2,2 kW starken Motor angetrieben und ist für Geschwindigkeiten bis 22 km/h zugelassen. Der Steigungswinkel beträgt maximal 24%; die Steuerung erfolgt durch Oxycon Pro (s. Abbildung 3).

*Flussmesser:*

Der Flussmesser (Pneumotachograph) misst den Luftstrom über eine fast widerstandslose Turbine (s. Abb. 4). Als Integral über die Zeit wird das Volumen ermittelt. Die technischen Daten sind Tabelle 2 zu entnehmen.



**Abbildung 4:** widerstandslose Turbine

**Tabelle 2:** Technische Daten des Pneumotachographen

	<b>Volumenmessung</b>	<b>Flussmessung</b>
<b>Bereich</b>	0-10 l	0-15 (20) l/s
<b>Genauigkeit</b> (je nach größter Genauigkeit)	0,05 l oder 2%	0,07 l/s oder 3%
<b>Auflösung</b>	Ca. 3 ml	-
<b>Messrate</b>	100 Hz	100 Hz

*O<sub>2</sub>-Analysator:*

Die Sauerstoffkonzentration wird in- und expiratorisch gemessen. Die Differenz zeigt die Sauerstoffaufnahme an und wird unter Beachtung der Zeitverzögerung mit der Flussmessung verrechnet. Der O<sub>2</sub>-Analysator basiert auf einem paramagnetischen Prinzip. Die technischen Daten sind Tabelle 3 zu entnehmen.

**Tabelle 3:** Technische Daten des O<sub>2</sub>-Analysators

<b>FO<sub>2</sub></b>	0-25 %	0-60 %
<b>Genauigkeit</b>	0,05 %	0,2 %
<b>Auflösung</b>	0,01 %	0,02 %
<b>Stabilität</b>	0,02 %/h	
<b>Messrate</b>	100 Hz	

*CO<sub>2</sub>-Analysator:*

Die Kohlendioxidkonzentration wird in- und expiratorisch gemessen. Die Differenz zeigt die Kohlendioxidabgabe an und wird unter Beachtung der Zeitverzögerung mit der Flussmessung verrechnet. Der CO<sub>2</sub>-Analysator basiert auf einem Infrarot-Absorptions-Prinzip. Die technischen Daten sind Tabelle 4 zu entnehmen.

**Tabelle 4:** Technische Daten des CO<sub>2</sub>-Analysators

<b>FCO<sub>2</sub></b>	0-15 %
<b>Genauigkeit</b>	0,05 %
<b>Auflösung</b>	0,01 %
<b>Stabilität</b>	0,02 %/h
<b>Messrate</b>	100 Hz

### *Zentrale Rechneinheit:*

Die Messungen erfolgen atemzugsweise, „breath by breath“. Sie werden in der zentralen Rechneinheit miteinander verrechnet, messbedingte Verzögerungszeiten werden ausgeglichen, genauso wie das nichtlineare Verhalten der Gasanalytoren.

Die Daten können numerisch sowie graphisch am Bildschirm angezeigt werden. Der Ausdruck der Daten erfolgte in 15 s Intervallen und kann bei Bedarf variiert werden.

### *CO<sub>2</sub>-Rückatmung:*

Für die CO<sub>2</sub>-Rückatmung wird zwischen Mundstück und Pneumotachograph ein Rückatmungsbeutel geschaltet. Zur Vorbereitung wird dieser mit dem 1,5fachen Atemzugvolumen des Probanden in folgender Vorgehensweise gefüllt: Zuerst wird der Beutel restlos geleert, dann wird er mit Sauerstoff gefüllt, sodass die endgültige Sauerstofffraktion 20,9 % beträgt. Als nächstes wird Kohlendioxid dem Beutel beigemischt, bis die vorgewählte Kohlendioxidfraktion (in der Regel zwischen 8 – 11 %) erreicht wird. Das restliche Volumen wird mit Pressluft aufgefüllt. Zur Rückatmung werden die Ventile so gestellt, dass der Patient in den Beutel rückatmet. Die Rückatmung wird beendet, sobald ein Equilibrium der CO<sub>2</sub>-Konzentration erreicht ist. Nach Beenden der Rückatmung, bzw. nach maximal 20 Sekunden atmet der Patient wieder Raumluft.

Durch die Rückatmung wird die gemischtvenöse CO<sub>2</sub>-Konzentration bestimmt, die zur Berechnung des Herzminutenvolumens nach dem indirekten Fick'schen Prinzip notwendig ist.

### **2.2.2.3 Belastungs-EKG**

Das Belastungs-EKG wurde als 12-Kanal-EKG mit dem Elektrokardiographen „CardioSoft vers.4.2“ der Firma GE Medical Systems aufgezeichnet. Während der Belastung wurden wahlweise 6 Ableitungen an einem Bildschirm angezeigt. Abgeleitet wurden die bipolaren Ableitungen nach Einthoven, die unipolaren Ableitungen nach Goldberger und die Standard-Brustwandableitungen (V<sub>1</sub>-V<sub>6</sub>)

nach Wilson. Alle Ableitungen wurden vollständig online gespeichert und das komplette Belastungs-EKG ausgedruckt. Das EKG wurde am Bildschirm ständig verfolgt um Arrhythmien bzw. pathologische ST-Streckenveränderungen zu erkennen und nach der Messung nochmals bewertet.

Belastet wurde nach dem Bruce-Protokoll, das bei Spiroergometrie (s.u.) genauer erklärt ist.

#### **2.2.2.4 Blutdruck**

Der Blutdruck wurde durch ein vollautomatisches Messgerät „CMP-CMS-Monitor-Blutdruckmodul“ der Firma HP/Agilent gemessen. Die Messung erfolgt oszillometrisch. Durch die pulssynchronen Druckschwankungen in der Manschette und deren Amplitudenverlauf bestimmt das Gerät den systolischen und diastolischen Blutdruck. Die austauschbaren Manschetten wurden größenentsprechend gewählt.

#### **2.2.2.5 Blutgasanalyse**

Die Blutgasanalyse wurde mit dem Gerät ABL 625 Radiometer, Kopenhagen, durchgeführt. Bestimmt wurden die Blutgase, das Laktat, die Glucose, die Elektrolyte und das Hämoglobin. Das Blut wurde am Ende der Untersuchung, nach der HZV-Messung abgenommen.

#### **2.2.3 Untersuchungsablauf**

Die Lungenfunktion und die Laufbandbelastungen fanden am Vormittag statt, meist im Rahmen einer ambulanten Kontrolluntersuchung oder bei der stationären Aufnahmeuntersuchung. Vor der Belastungsuntersuchung wurde von jedem Kind ein Ruhe-EKG geschrieben und bei Kindern mit Herzschrittmacher eine Schrittmacherkontrolle durchgeführt. Alle Kinder wurden

zuvor von einem Arzt der kinder-kardiologischen Ambulanz körperlich untersucht.

Alle Eltern wurden über Sinn und Zweck der Studie ausführlich aufgeklärt und den Kindern wurde vorher der Versuchsablauf genau erklärt. Die Eltern waren mit der Untersuchung einverstanden und dabei anwesend, um eventuelle Ängste ihrer Kinder zu vermeiden.

Nach Ermittlung des Alters, der Körpergröße und des Körpergewichtes erfolgte die Lungenfunktionsdiagnostik mit Bodyplethysmographie und forcierten Fluß-Volumen-Manövern, um eine obstruktive oder restriktive Atemwegserkrankung auszuschließen.

Daran schloss sich die Belastungsuntersuchung nach dem Bruce-Belastungsprotokoll (Erklärung bei Spiroergometrie) an. Nach Anlegen der Elektroden und Starten der Geräte folgte vor der Ausbelastung eine dreiminütige Referenzphase zur Gewöhnung der Kinder an die Untersuchungssituation. Nach Beendigung der Belastungsuntersuchung begann die 5-minütige Erholungsphase, in der sich die Kinder sitzend ausruhten und spirometrische Werte, Herzfrequenz und Blutdruck registriert wurden. Nach einer 30-minütigen Pause fand eine zweite, leichte Belastung auf Stufe 2 des Bruceprotokolls mit einer Geschwindigkeit von 4 km/h und einer Steigung von 12%, was einer Belastung von ca. 2 Watt/kgKG entspricht, statt. Nach Erreichen eines steady states der CO<sub>2</sub>-Abgabe, der O<sub>2</sub>-Aufnahme und der Herzfrequenz wurde die CO<sub>2</sub>-Rückatmung durchgeführt. Direkt danach wurde aus der Fingerbeere Kapillarblut zur Blutgasanalyse entnommen. Innerhalb der Pause oder vor der spirometrischen Untersuchung wurde die routinemäßig geplante Echokardiographie durchgeführt.

### **2.2.3.1 Lungenfunktionsuntersuchung**

#### *Fluss-Volumen-Messung:*

Es wurde eine forcierte Spirometrie durchgeführt. Die Patienten bekamen die Anweisung langsam maximal auszuatmen und dann maximal einzuatmen, um dann so schnell wie möglich die ganze Luft auszuatmen. Gemessen wurden die

forcierte Vitalkapazität (FVC), die Einsekundenkapazität (FEV<sub>1</sub>), der maximale expiratorische Fluss (PEF) und der maximale expiratorische Fluss bei 75%, 50% und 25% von FVC (MEF<sub>75</sub>, MEF<sub>50</sub> und MEF<sub>25</sub>).

*Ganzkörperbodyplethysmographie:*

Nach einer kurzen Phase des Druck- und Temperatúrausgleichs wurde die Messung in folgenden Schritten begonnen:

1. Bestimmung der Resistanceschleife.
2. Verschlussdruckmessung zur Bestimmung der funktionellen Residualkapazität (FRC<sub>pleth</sub>).

Danach wurde nochmals eine forcierte Spirometrie durchgeführt.

### 2.2.3.2 Spiroergometrie

Es wurde mit den Kindern der Ablauf besprochen, die Gesichtsmaske für die Spiroergometrie und die CO<sub>2</sub>-Rückatmung (s. Abb. 5) gezeigt und erklärt und das Laufbandprogramm vorgestellt.

Die Blutdruckmessung erfolgte einmalig in Ruhe vor der Belastung und einminütig in der 5-minütigen Erholungsphase.



**Abbildung 5:** Links: Maske und Turbine; rechts: Maske, Rebreathing-Setup und Turbine

Belastet wurde nach dem Bruce-Protokoll (14,21). Dabei wurden die Kinder nach einer 3-minütigen Referenzphase in Schritten von jeweils ca. 1 Watt pro kg Körpergewicht kontinuierlich belastet. Die Belastungssteigerung fand ohne Unterbrechung nach jeweils 3 Minuten statt, indem sich die Geschwindigkeit und die Steigung des Laufbands änderten, bis die Kinder das vereinbarte Zeichen zum Abbruch bei Erschöpfung anzeigten. Die anschließende Erholungsphase betrug 5 Minuten, in der sich die Kinder sitzend ausruhten. Tabelle 5 zeigt die Stufen des Bruce-Protokolls.

Die Angabe der Leistung in Watt pro Kilogramm Körpergewicht ist nur eine grobe Näherung durch eine physikalische Formel. Die Ermittlung der Wattzahl bei einer Laufbandbelastung ist wegen folgenden Faktoren schwierig:

- Ökonomie der Laufarbeit des Probanden
- Beschaffenheit des Laufbandes (bei harter Laufbandfläche ist eine höhere Energie nötig als bei einer federnden Laufbandfläche)
- Beschaffenheit der Schuhsohlen
- Unterschiedlicher O<sub>2</sub>-Verbrauch beim Gehen oder Laufen

Daneben spielen auch die unterschiedlichen Bewegungsabläufe zwischen Gehen und Laufen eine Rolle.

**Tabelle 5:** Bruce-Protokoll

<b>Stufe</b>	1	2	3	4	5	6	7
<b>Zeit [min]</b>	3	3	3	3	3	3	3
<b>Geschwindigkeit [km/h]</b>	2,7	4,0	5,5	6,8	8,0	8,8	9,7
<b>Steigung [%]</b>	10	12	14	16	18	20	22
<b>Leistung [Watt/kgKG]</b>	1	2	3	4	5	6	7

*Referenzphase:*

Die Referenzphase diente zur Gewöhnung an die Untersuchungsbedingungen und um die Werte in Ruhebedingungen aufzuzeichnen, dabei lief das Laufband mit 0,5 km/h. Das EKG wurde genauso wie die spirometrischen Ruhedaten am

Ende der 3-minütigen Referenzphase erfasst und am Bildschirm angezeigt. Auch der Ruheblutdruck wurde gemessen.

*Belastungsphase:*

Nach dem Bruce-Protokoll wurden die Geschwindigkeit und die Steigung des Laufbands alle drei Minuten gesteigert. Die Kinder sollten möglichst frei auf dem Laufband laufen, sie durften sich aber zu ihrer Sicherheit am Geländer festhalten. Es wurde darauf geachtet, dass sie sich nicht aufstützten. Die Belastung wurde abgebrochen, wenn das Kind subjektiv erschöpft war oder ein anderes Abbruchkriterium (siehe Abbruchkriterien) vorlag.

*Erholungsphase:*

Die Erholungsphase dauerte 5 Minuten und begann sofort nach Belastungsende. Dabei saßen die Kinder um eine Blutdruckmessung zu ermöglichen. Alle Parameter wurden in dieser Zeit weiter gemessen, zusätzlich wurde der Blutdruck jede Minute gemessen, der erste sofort nach Abbruch der Belastung.

### **2.2.3.2.1 Abbruchkriterien**

Neben subjektiver Erschöpfung wurden objektive Kriterien festgelegt, wann eine Belastung durch den Untersucher abgebrochen wird (72):

- Erreichen der Grenzherzfrequenz ( $220 - \text{Alter}$ )
- Einsetzen von schweren Arrhythmien, wie z.B.:
  - Supraventrikuläre oder ventrikuläre Tachykardien
  - Gehäuftes Auftreten von SVES oder VES mit frühzeitigem Einfall oder in Salven
  - Blockbilder
  - Bradykardien
- Auftreten potentieller Gefahren für den Patienten:



- Störungen der EKG-Ableitung
- Körperliche Symptome wie z.B. Schmerzen, Schwindel, Blässe, Atemnot, Synkopen
- ST-Streckenveränderungen um mehr als 3 mm

### **2.2.3.3 HZV-Messung/ CO<sub>2</sub>-Rückatmung**

Diese Untersuchung fand auf der zweiten Stufe des Bruce-Protokolls statt, da davon ausgegangen wurde, dass alle Patienten diese Stufe erreichen würden. Die gemessenen Parameter entsprachen denen der Belastungsuntersuchung. Zusätzlich wurde nach Erreichen eines Fließgleichgewichts (steady state) eine CO<sub>2</sub>- Rückatmung durchgeführt, die nach Möglichkeit wiederholt wurde, um eine Reproduzierbarkeit nachzuweisen.

## **2.2.4 Auswertung**

### **2.2.4.1 Lungenfunktionsuntersuchung**

Es wurden folgende Werte berücksichtigt: Die Einsekundenkapazität (FEV<sub>1</sub>) als ein Globalwert für eine Obstruktion und der effektive spezifische Widerstand (S<sub>Reff</sub>) als Wert für eine zentrale Obstruktion. Der maximale expiratorische Fluss (MEF) bei 75, 50 und 25 % der auszuatmenden Vitalkapazität wurde als Wert für eine periphere Obstruktion festgehalten. Die funktionelle Residualkapazität (FRC<sub>pleth</sub>) wurde als Wert für eine absolute Überblähung herangezogen sowie die funktionelle Residualkapazität in Prozent der totalen Lungenkapazität (FRC<sub>pleth</sub> % TLC) als Maß für eine relative Überblähung, die totale Lungenkapazität (TLC) als Maß für eine restriktive Störung. Die genannten Werte außer der funktionellen Residualkapazität in Prozent der totalen Lungenkapazität (FRC<sub>pleth</sub> % TLC) wurden in Prozent des Sollwertes

angegeben und wie in Tabelle 6 ersichtlich in leichte, mittlere und schwere Störungen eingeteilt.

**Tabelle 6:** Einteilung der Lungenfunktionsparameter (abgeleitet von der Einteilung des Zentrums für Kinderheilkunde und Jugendmedizin der Universitätsklinik Freiburg)

	leicht	mittel	schwer
<b>SReff</b> (zentrale Obstruktion)	160-200 %	201-300 %	>300 %
<b>MEF 75</b>	75-50 %	49-30 %	<30 %
<b>MEF 50</b>	75-50 %	49-30 %	<30 %
<b>MEF 25</b>	75-50 %	49-30 %	<30 %
<b>FEV1</b> (Obstruktion global)	70-60 %	59-50 %	<50 %
<b>FRC<sub>pleth</sub></b> (Überblähung absolut)	130-140 %	141-150 %	>150 %
<b>FRC<sub>pleth</sub> % TLC</b> (Überblähung relativ)	55-60 %	61-65 %	>65 %
<b>TLC</b> (Restriktion)	80-70 %	69-60 %	< 60 %

#### 2.2.4.2 Spiroergometrie

##### *Ausbelastung:*

Die spiroergometrische Belastung wurde im Gruppenvergleich ausgewertet. Neben der Ausdauerzeit und der maximalen Belastung wurden dazu folgende kardiopulmonalen Parameter verwendet: maximale Atem- und Herzfrequenz, maximales Atemzug- und minutenvolumen, maximale Sauerstoffaufnahme und maximaler Sauerstoffpuls sowie die maximalen Blutdruckwerte.

Die Werte nach 5-minütiger Erholungsphase wurden mit den Ruhewerten verglichen.

##### *Anaerobe Schwelle:*

Muskelzellen gewinnen Energie in Form von ATP durch die Verbrennung von Kohlenhydraten, Eiweißen und Fettsäuren. Glucose wird über die Glykolyse in Pyruvat abgebaut, dieses wiederum durch die Pyruvatdehydrogenase in Acetyl-

CoA. Acetyl-CoA wird durch den Citratzyklus und die Atmungskette unter Sauerstoffverbrauch zu  $\text{CO}_2$  und  $\text{H}_2\text{O}$ . Fettsäuren werden durch die  $\beta$ -Oxidation auch zu Acetyl-CoA gespalten, welches dann wie oben beschrieben weiter abgebaut wird. Eiweiße bzw. Aminosäuren spielen bei der Energiegewinnung unter physiologischen Bedingungen kaum eine Rolle. In Hungerphasen können sie aber einen wichtigen Beitrag zur Energiegewinnung liefern. Aminosäuren können zu Acetyl-CoA abgebaut werden. Bei manchen Aminosäuren entstehen bei ihrem Abbau Zwischenprodukte, die zum Glucoseaufbau verwendet werden können.

Wie oben erwähnt, ist für diese Vorgänge Sauerstoff notwendig. Reicht diese aerobe Energiegewinnung nicht aus, muss der Körper zusätzlich anaerob Energie gewinnen. Unter anaeroben Bedingungen kann die gemeinsame Endstrecke der Substratoxidation, also der Abbau von Acetyl-CoA zu  $\text{CO}_2$  und  $\text{H}_2\text{O}$ , nicht stattfinden. Auch die  $\beta$ -Oxidation kann anaerob nicht ablaufen, da die anfallenden Coenzyme  $\text{NADH}_2$  und das  $\text{FADH}_2$  nicht mehr in der Atmungskette in ihre oxidierte Ausgangsformen  $\text{NAD}^+$  und  $\text{FAD}$  umgewandelt werden können. In der Glykolyse kann das anfallende  $\text{NADH}_2$  auch anaerob in das  $\text{NAD}^+$  regeneriert werden, indem Pyruvat in Laktat umgebaut wird. Die Laktatbildung stellt eine Sackgasse im Stoffwechsel dar. Um es weiter verwenden zu können, muss es erst wieder in Pyruvat zurückgeführt werden. Dies kann gleichzeitig in anderen Geweben stattfinden oder auch zu einem späteren Zeitpunkt bei besserer Sauerstoffversorgung im gleichen Gewebe. Bei der anaeroben Glykolyse entsteht Energie in Form von ATP (68,110).

Das intrazellulär gebildete Laktat wird in die Blutbahn abgegeben und führt auch dort zu einem Anstieg der Laktatkonzentration. Die daraus folgende Laktatazidose wird vor allem über  $\text{HCO}_3^-$  abgepuffert. Das daraus entstehende  $\text{H}_2\text{CO}_3$  steht im Gleichgewicht mit  $\text{H}_2\text{O}$  und  $\text{CO}_2$ , wodurch es dann in Form einer respiratorischen Kompensation zu einem verstärkten  $\text{CO}_2$ -Abatmen kommt (10,63,64,115,118,123,124).

Die anaerobe Schwelle (AT) kann nach Wasserman et al. (117) auf unterschiedliche Weise bestimmt werden. Alle drei hier angewandten Verfahren

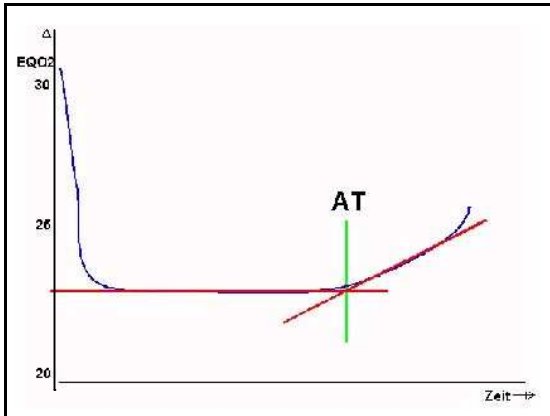
sind Näherungen der anaeroben Schwelle, da die genaue Bestimmung nur über die Laktatkonzentration im Blut möglich ist.

*Respiratorischer Quotient:*

Das erste Verfahren verwendet den respiratorischen Quotienten (RQ), der sich aus der  $\text{CO}_2$ -Abgabe geteilt durch die  $\text{O}_2$ -Aufnahme berechnet. Wie oben schon erwähnt, führt die Laktatazidose zu einer verstärkten  $\text{CO}_2$ -Abatmung, wodurch der respiratorische Quotient steigt. Nimmt der RQ unter Belastung Werte über 1 an, wird die anaerobe Energiegewinnung angenommen. Der RQ ist ein ungenauer Parameter, da er von mehreren Covariablen, wie z.B. der Ernährung, abhängig ist (63,110), weiter ist der Wert an der anaeroben Schwelle nicht genau 1 sondern liegt etwas darunter (64,106,117,119,123).

*Atemäquivalent von  $\text{O}_2$ :*

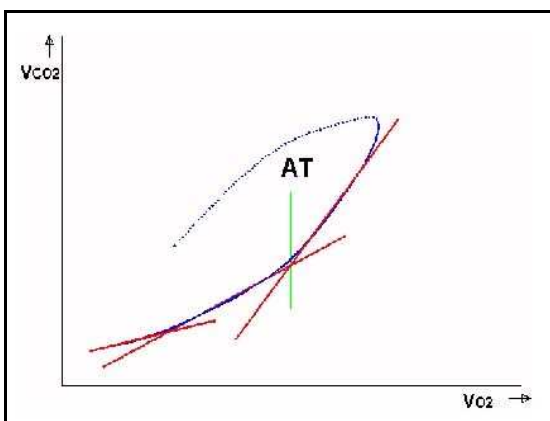
Das zweite angewandte Verfahren verwendet zur Bestimmung der anaeroben Schwelle das Atemäquivalent von  $\text{O}_2$ . Dieses berechnet sich aus dem Quotienten des Atemminutenvolumens geteilt durch die Sauerstoffaufnahme. Dieser Parameter ist ein Maß für die Ökonomie der Atmung. Er fällt zu Beginn einer Belastung meist etwas ab, da die Atmung ökonomischer wird - also pro geatmeten Liter Luft mehr Sauerstoff aufgenommen werden kann und nimmt dann einen konstanten Wert an. An der anaeroben Schwelle kommt es durch den pH-Abfall und durch das vermehrt gebildete  $\text{CO}_2$  zu einem Atemantrieb. Die alveoläre Ventilation nimmt nun überproportional zur Sauerstoffaufnahme zu, da die Sauerstoffaufnahmekapazität überschritten wird und es kommt zu einer Zunahme des Atemäquivalents (62). Der Punkt des Anstiegs des Atemäquivalentes ist ein Maß für die anaerobe Schwelle. Zur Bestimmung wird wie in Abbildung 6 ersichtlich eine gerade durch den konstanten Teil und durch den ansteigenden Teil der Kurve gelegt. Der Schnittpunkt gibt die anaerobe Schwelle (AT) an (64,106,111,117,119,123).



**Abbildung 6:** Skizze der AT-Bestimmung mittels  $EQO_2$

### *V-Slope:*

Bei der V-Slope-Methode zur Bestimmung der anaeroben Schwelle wird die  $CO_2$ -Abgabe gegen die  $O_2$ -Aufnahme aufgetragen. In den linearen Anteil unterhalb der anaeroben Schwelle wird eine Ausgleichsgerade gezeichnet, deren Steigung etwas unter eins liegt. Kommt es im anaeroben Stoffwechsel zu einer vermehrten Abatmung von  $CO_2$  wird die Steigung größer als eins. Auch in diesen Teil der Kurve wird eine Ausgleichsgerade gelegt. Der Schnittpunkt dieser zwei Geraden zeigt, wie in Abbildung 7 ersichtlich, die anaerobe Schwelle an (8,9,117).



**Abbildung 7:** Skizze der AT-Bestimmung mittels V-Slope

Grundsätzlich kann die anaerobe Schwelle als Zeitdauer der Belastung angegeben werden. Üblich ist aber eine Angabe der Sauerstoffaufnahme zum

Zeitpunkt der anaeroben Schwelle, bzw. in Prozent der Sauerstoffaufnahme von der maximalen Sauerstoffaufnahme (57,117).

Die Bestimmung der AT nach V-Slope ist die gebräuchlichste Methode.

### 2.2.4.3 CO<sub>2</sub>-Rückatmung

*Berechnung der arteriellen Kohlendioxidkonzentration:*

Gemessen wird die endexpiratorische CO<sub>2</sub>-Fraktion in Prozent. Daraus berechnet sich der endexpiratorische Partialdruck wie folgt, wobei P<sub>b</sub> der Luftdruck ist, dem der Wert 47 abgezogen wird, da das Gas vor der Analyse getrocknet wird und somit keinen Wasserdampf enthält:

$$P_{\text{et}}(\text{CO}_2) = F_{\text{et}}(\text{CO}_2) * (P_b - 47) \text{ [in mmHg]} \quad \text{Gl.1}$$

Mehrere Faktoren beeinflussen die Differenz zwischen dem endexpiratorischen Partialdruck von CO<sub>2</sub> und dem arteriellen Partialdruck von CO<sub>2</sub>. Um diese Differenz auszugleichen wird folgende Gleichung verwendet, wobei V<sub>T</sub> das Atemzugvolumen ist:

$$P_a(\text{CO}_2) = 5,5 + 0,90 P_{\text{et}}(\text{CO}_2) - 0,0021 V_T \text{ [in mmHg]} \quad \text{Gl.2}$$

Die Umrechnung des Partialdruckes in eine Stoffkonzentration geschieht wie folgt:

$$C_a(\text{CO}_2) = 11,02 (P_a(\text{CO}_2))^{0,396} \text{ [in ml/ 100 ml]} \quad \text{Gl.3}$$

*Berechnung der gemischt-venösen Kohlendioxidkonzentration:*

Gemessen wird die CO<sub>2</sub>-Fraktion des Equilibriums der Rückatmungskurve in Prozent. Daraus berechnet sich der Partialdruck wie folgt, wobei P<sub>b</sub> der Luftdruck ist. Die 47 werden abgezogen, da das Gas vor der Analyse getrocknet wird und somit keinen Wasserdampf enthält:

$$P_{\text{eq}}(\text{CO}_2) = F_{\text{eq}}(\text{CO}_2) * (P_b - 47) \text{ [in mmHg]} \quad \text{Gl.4}$$

Um die Differenz der Partialdrücke zwischen Alveolen und Blut auszugleichen, wird folgende Formel verwendet:

$$P_{\text{gemv}}(\text{CO}_2) = 0,76 P_{\text{eq}}(\text{CO}_2) + 11 \quad [\text{in mmHg}] \quad \text{Gl.5}$$

Die Umrechnung des Partialdruckes in eine Stoffkonzentration geschieht wie folgt:

$$C_{\text{gemv}}(\text{CO}_2) = 11,02 (P_{\text{gemv}}(\text{CO}_2))^{0,396} \quad [\text{in ml/ 100 ml}] \quad \text{Gl.6}$$

Aus Gleichung 3 und 6 ergibt sich die gemischtvenös-arterielle Kohlendioxidkonzentration. Damit errechnet sich nach dem indirekten Fick'schen Prinzip das Herzminutenvolumen ( $Q_t$ ) wie folgt:

$$Q_t = V(\text{CO}_2) / (\Delta C_{\text{gemv-a}}(\text{CO}_2) * 10) \quad [\text{in l/ min}] \quad \text{Gl.7}$$

Diese Gleichung ist gültig für eine Sauerstoffsättigung von 100 %, normale Hämoglobinkonzentration (15 g/100ml) und einen Blut-pH von 7,3-7,5. Da Änderungen dieser Parameter zu Änderungen in der Hämoglobinbindungskurve von  $\text{CO}_2$  führen, wäre dann eine Korrektur der Kohlendioxidkonzentrationen notwendig. Bei im Normbereich liegenden Werten ist allerdings die Veränderung der  $\text{CO}_2$ -Bindungskurve so gering, dass es zu keiner entscheidenden Veränderung kommt. Nur bei sehr stark von den Normwerten abweichenden Werten muss eine Korrektur stattfinden (48). Eine so starke Abweichung sahen wir bei unserer Untersuchung für nicht gegeben.

#### 2.2.4.4 Blutgasanalyse

pH-Wert,  $\text{pCO}_2$ -Wert,  $\text{pO}_2$ -Wert und die Elektrolyte werden elektrochemisch bestimmt.

##### *Glukose/ Laktat:*

Diese Metabolite werden an unterschiedlichen Elektroden enzymatisch metabolisiert. Bei diesen Vorgängen entstehen Elektronen, die

elektrochemisch, wie bei der  $pO_2$ -Bestimmung, durch die Änderung des Stromflusses die Berechnung der jeweiligen Konzentration zulassen.

*Hämoglobin:*

Die Hämoglobinkonzentration wird optisch an einem Photometer bestimmt.

### 2.2.4.5 Anamnese und klinische Untersuchung

Die körperliche Belastungsfähigkeit wurde anamnestisch erhoben und nach der NYHA-Klassifikation (s. Tab. 7) in Stadien eingeteilt, um wenigstens eine grobe Einschätzung zu erhalten, obwohl diese Klassifikation bei Kindern nicht optimal geeignet ist.

**Tabelle 7:** NYHA-Klassifikation

Stadien	Symptome
I	Normale körperliche Belastungsfähigkeit ohne Beschwerden
II	Beschwerden bei stärkerer Belastung
III	Beschwerden bei geringer Belastung
IV	Beschwerden in Ruhe

### 2.2.4.6 EKG

Zur EKG-Auswertung wurde das Ruhe-EKG verwendet sowie der Verlauf während der Belastung und der Erholungsphase bewertet.

### 2.2.4.7 Echokardiographie

Die ventrikuläre Verkürzungsfraction konnte nur in ca. 60 % der Patienten exakt gemessen werden. Wenn die Verkürzungsfraction auf Grund einer komplexen Ventrikelanatomie bei univentrikulären Herzen nicht gemessen werden konnte, so wurde die Qualität der Kontraktilität deskriptiv vermerkt. Die Kontraktilität des



Ventrikels wurde bei Werten von 25 – 45 % als gut eingestuft, bei Werten von 20 – 24 % als mäßig.

#### 2.2.4.8 HZV-Messung mittels Herzkatheter

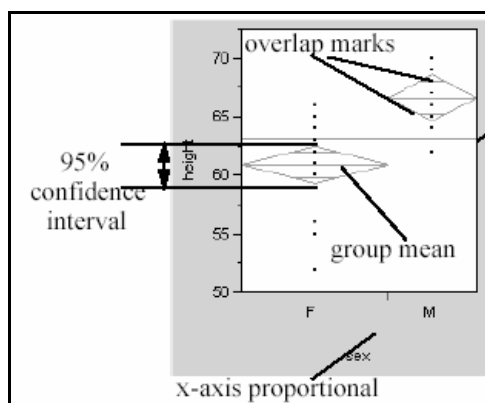
Die bei unserer Untersuchung verwendeten Herzminutenvolumenmessungen mittels Herzkatheter wurden bei unterschiedlichen Herzfrequenzen gemessen. Zum einen wurde bei der vorhandenen Eigenfrequenz zum anderen bei stimulierten Herzfrequenzen von 80, 100 und 120 Schlägen/ Minute gemessen. Die unterschiedlichen Frequenzen wurden mittels Elektrodenkathetern von extern stimuliert. Alle Patienten wurden bei eigener Überleitung atrial stimuliert, nur bei Patienten mit kompletter AV-Blockierung wurden der Vorhof und der Ventrikel sequentiell stimuliert.

Die Herzminutenvolumen wurden nach der Thermodilutionsmethode sowie der Fick'schen Methode bestimmt.

#### 2.2.5 Statistische Methoden

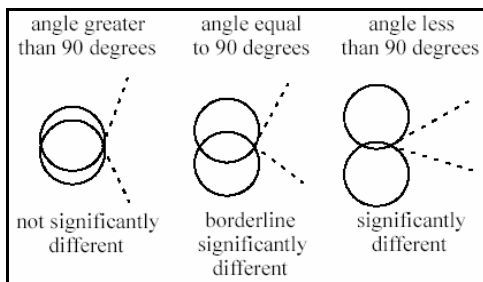
Die Daten wurden in MS Access erfasst und mit dem SAS – Programm JMP vers. 4.0 ausgewertet.

Gruppenvergleiche wurden mittels ANOVA auf Unterschiedlichkeit getestet. Die folgende Abbildung erklärt die graphische Darstellung.



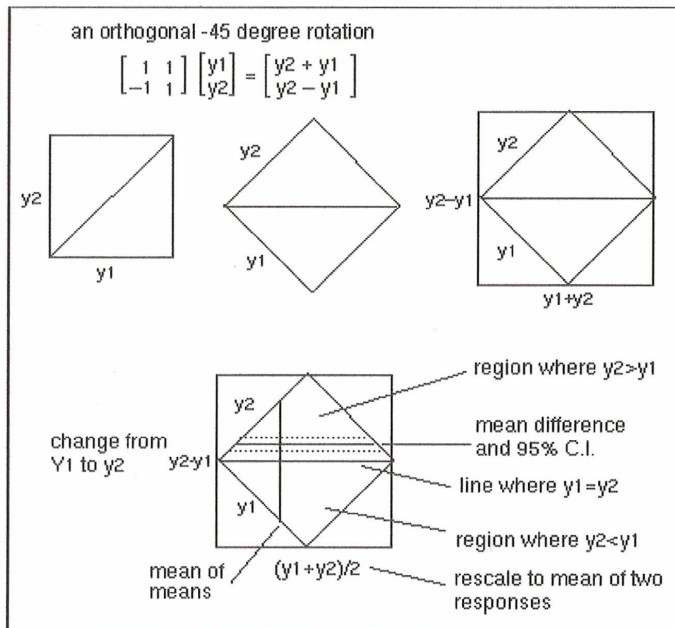
**Abbildung 8:** Erklärung der graphischen Darstellung beim Gruppenvergleich mittels ANOVA. (Quelle: statistics and graphics guide, JMP)

Unterschiede in Gruppenmittelwerten wurden mit dem Turkey-Kramer-HSD-Test ermittelt. Neben der graphischen Darstellung des Gruppenvergleiches mittels ANOVA wurde die Unterschiedlichkeit der Gruppenmittelwerte wie folgt dargestellt:



**Abbildung 9:** Erklärung der graphischen Darstellung des Gruppenmittelwertvergleiches mittels Turkey-Kramer-HSD-Test. (Quelle: statistics and graphics guide, JMP)

Abhängige Variablen, wie z.B. Erholungswerte und Ruhewerte innerhalb einer Gruppe wurden korreliert und die Mittelwerte mit dem abhängigen T-Test auf Unterschiedlichkeit untersucht. Die folgende Abbildung erklärt die graphische Darstellung.



**Abbildung 10:** Erklärung der graphischen Darstellung beim Mittelwertvergleich mittels abhängigen T-Test. (Quelle: statistics and graphics guide, JMP)

Der Vergleich von zwei Methoden wurde mit einer Korrelationsanalyse sowie der graphischen Darstellung nach Bland-Altman durchgeführt.

Signifikanz wurde bei  $p < 0,05$  angenommen.

Bei der Korrelationsanalyse galt die in Tabelle 8 gezeigte Interpretation:

**Tabelle 8:** Interpretation der Korrelationsanalyse

<b>Wert</b>	<b>Interpretation</b>
bis 0,2	sehr geringe Korrelation
bis 0,5	geringe Korrelation
bis 0,7	mittlere Korrelation
bis 0,9	hohe Korrelation
über 0,9	sehr hohe Korrelation

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Gruppeneigenschaften

Die Kinder wurden drei Gruppen zugeordnet:

- Gruppe 1: Kinder mit univentrikulärer Zirkulation  
7 Jungen, 9 Mädchen
- Gruppe 2: Kinder mit operativer biventrikulärer Korrektur komplexer Vitien  
9 Jungen
- Gruppe 3: Gesunde Kinder (Vergleichsgruppe)  
11 Jungen, 6 Mädchen

Ein Kind mit einer mittelgradigen valvulären Aortenstenose wurde keiner Gruppe zugeordnet und daher im Gruppenvergleich nicht berücksichtigt. Die Werte dieses Kindes wurden lediglich bei dem Vergleich der Werte der CO<sub>2</sub>-Rückatmung mit denen des Herzkatheters einbezogen.

Die einzelnen Gruppen wurden hinsichtlich Geschlecht, Alter, Gewicht, Größe und Body Mass Index (BMI) miteinander verglichen. Tabelle 9 zeigt hierzu eine Übersicht.

**Tabelle 9:** Vergleich der Gruppen hinsichtlich der relevanten Beschreibungsmerkmale

	<b>Geschlecht</b> 1=männlich 2=weiblich	<b>Alter</b> [a] Mittel ± SE	<b>Gewicht</b> [kg] Mittel ± SE	<b>Größe</b> [cm] Mittel ± SE	<b>BMI</b> [kg/m <sup>2</sup> ] Mittel ± SE
<b>Gruppe 1</b>	1 (n = 7)	9,9 ± 3,9	29,9 ± 12,8	135,6 ± 23,6	15,6 ± 1,5
	2 (n = 9)	10,2 ± 4,3	33 ± 13,9	142,1 ± 17,2	15,6 ± 2,9
<b>Gruppe 2</b>	1 (n = 9)	13,6 ± 3,7	51,4 ± 18,1	161,2 ± 20,8	18,9 ± 3,4
<b>Gruppe 3</b>	1 (n = 11)	10 ± 3,4	37,5 ± 14,3	145,5 ± 20,3	17,2 ± 1,8
	2 (n = 6)	10,2 ± 2,3	37,1 ± 11,4	145 ± 13,6	17,3 ± 2,1

Anmerkung: SE = Standardfehler

### 3.2 Diagnosen

#### Gruppe 1:

Von den 16 Kindern mit univentrikulärem Herzen hatten 11 Kinder ein morphologisch linksventrikuläres und 5 Kinder ein morphologisch rechtsventrikuläres Herz. Eine Übersicht zeigt Tabelle 10.

**Tabelle 10:** Einteilung der Diagnosen aus Gruppe 1

	Diagnosen	Anzahl Kinder	Anzahl weiterer Fehlbildungen	Anzahl Eiweißverlustsyndrom
Linksventrikulärer Typ	Trikuspidalatresie	7	4	0
	DILV	3	3	1
	AV-Kanal-Typ	1	0	0
Rechtsventrikulärer Typ	Mitralatresie	3	1	2
	DIRV	2	2	1
Gesamt		16	10	4

Zwei dieser 16 Kinder hatten als endgültige Palliativoperation eine klassische Fontanoperation im Sinne einer atriopulmonalen Anastomose, 14 eine totale cavo-pulmonale Anastomose.

Bei 5 der 16 Kinder war ein Herzschrittmacher implantiert (siehe 3.4). Die Fontan-Operation lag im Mittel  $5,2 \pm 3,3$  Jahre zurück.

#### Gruppe 2:

Von den 9 Kindern wiesen 7 eine Transposition der großen Arterien auf. Bei 5 Kindern lag zusätzlich ein VSD vor und drei hatten darüber hinaus folgende Fehlbildungen: Aortenisthmusstenose, offener Ductus arteriosus und ein Kind mit zusätzlicher Pulmonalatresie.

Ein Kind hatte einen partiellen AV-Kanal mit valvulärer Pulmonalstenose, ein anderes eine Pulmonalatresie mit ASD vom Sekundumtyp.

6 Kinder wurden mit einer Vorhofumkehr nach Senning behandelt, bei dem Kind mit partiellem AV-Kanal wurde dieser korrigiert, die 2 Kinder mit

Pulmonalatresie erhielten eine Kreislaufftrennung mit Anlage eines Konduits zu den Pulmonalarterien.

Bei 3 dieser 9 Kinder war ein Schrittmacher implantiert (siehe 3.4).

Die letzte Operation lag im Mittel  $11,3 \pm 5,1$  Jahre zurück.

### 3.3 Anamnese

Bei der Einteilung nach der NYHA-Klassifikation ergab sich die in Tabelle 11 veranschaulichte Verteilung:

**Tabelle 11:** Anzahl Kinder in NYHA-Stadien

Stadien	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3
I	2	0	17
II	8	9	0
III	6	0	0

Dem Stadium III der NYHA-Klassifikation wurden nur Kinder der Gruppe 1 zugeordnet. Alle Kinder der Gruppe 2 befanden sich im Stadium 2, alle Kinder der Gruppe 3 im Stadium 1.

### 3.4 Belastungs-EKG

Die wichtigsten Parameter sind in Tabelle 12 aufgelistet.

**Tabelle 12:** EKG-Charakteristika

		Gruppe 1 (16 Kinder)	Gruppe 2 (9 Kinder)	Gruppe 3 (17 Kinder)
<b>Sinusrhythmus</b>		12	6	17
<b>Ersatzrhythmen</b>	Schrittmacher	5	3	0
	Oberer Knoten	2	0	0
	Intermitt. AV-Knoten	1	0	0

		<b>Gruppe 1 (16 Kinder)</b>	<b>Gruppe 2 (9 Kinder)</b>	<b>Gruppe 3 (17 Kinder)</b>
<b>Ventrikuläre HRST</b>	Monomorphe VES	4	6	1*
	Bimorphe VES	1	0	0
<b>Vorhofflimmern</b>		1	0	0
<b>Patholog. ST- Veränderungen</b>		0	0	0

Anmerkung: \* VES traten nur in Ruhe auf, unter Belastung waren sie nicht nachweisbar

### Gruppe 1:

Bei allen Kindern mit Schrittmachern war der Schrittmacherrhythmus führend. Die Schrittmacherprogrammierungen sind der folgenden Tabelle zu entnehmen.

**Tabelle 13: Programmierung der Schrittmacher in Gruppe 1**

Patienten	Betriebsart	Max. Sensorfrequenz [1/min]
Patient 1	DDDR	170
Patient 2	DDDR	160
Patient 3	DDDR	150
Patient 4	AAIR	140
Patient 5	DDDR	155

Ein Kind der 5 Kinder mit ventrikulären Extrasystolen bekam diese erst unter Belastung.

Die Belastungsuntersuchung wurde bei einem Kind wegen einer hämodynamisch relevanten, atrialen Tachykardie abgebrochen.

### Gruppe 2:

Bei allen Kindern mit Schrittmachern war der Schrittmacherrhythmus führend. Die Programmierungen der Schrittmacher sind der folgenden Tabelle zu entnehmen.

**Tabelle 14: Programmierung der Schrittmacher in Gruppe 2**

Patienten	Betriebsart	Max. Sensorfrequenz [1/min]
Patient 1	AAIR	160
Patient 2	DDDR	170
Patient 3	DDDR	160

**Gruppe 3:**

Alle Kinder dieser Gruppe hatten einen Sinusrhythmus, bei einem Kind traten in Ruhe einzelne monomorphe, ventrikuläre Extrasystolen auf. Diese waren aber unter Belastung nicht mehr nachweisbar.

**3.5 Lungenfunktion**

Die Fluss-Volumen-Messung wurde bei 41 der 42 Kinder durchgeführt. Von diesen 41 Kindern konnte bei 35 Kindern eine Ganzkörperbodyplethysmographie durchgeführt werden. Bei 6 Kindern, alle aus Gruppe 1, wurde wegen problematischer Mitarbeit auf die ganzkörperbodyplethysmographische Untersuchung verzichtet. Bei einem Kind der Gruppe 1 wurde wegen mangelnder Mitarbeit auf die komplette Lungenfunktion verzichtet.

Bei folgenden 5 Kindern erwies sich die Auswertung als schwierig, da vor allem bei der Ganzkörperbodyplethysmographie die Werte wegen schlechter Kooperation verfälscht wurden: Aus Gruppe 1 (Patient 10, 13); aus Gruppe 2 (Patient 5, 9); aus Gruppe 3 (Patient 16). Diese Tatsache ist in der folgenden gruppenbezogenen Auswertung zu berücksichtigen.



**Gruppe 1:**

Bei jeweils 2 Kindern wurde eine leichte zentrale Obstruktion (Patienten 8 u. 13) bzw. eine mittlere zentrale Obstruktion (Patient 9 u. 16) festgestellt. Ein weiteres Kind (Patient 13) mit leichter zentraler Obstruktion wies dazu eine leichte absolute und relative Überblähung auf.

Eine kombinierte restriktive und obstruktive Störung wurde bei Patient 10 festgestellt.

**Gruppe 2:**

Eine leichte zentrale Obstruktion wurde bei 2 Kindern (Patient 1 u. 9) festgestellt, bei Patient 9 mit zusätzlicher leichter peripherer Obstruktion. Jeweils ein Kind hatte eine mittlere zentrale Obstruktion (Patient 2), eine leichte periphere Obstruktion (Patient 8) und eine mittlere restriktive Störung (Patient 4).

**Gruppe 3:**

Eine leichte zentrale Obstruktion wurde bei 2 Kindern (Patient 1 u. 3) festgestellt, bei Patient 3 mit einer zusätzlichen leichten absoluten Überblähung. Ein Kind (Patient 16) hatte eine leichte, kombinierte obstruktive und restriktive Störung.

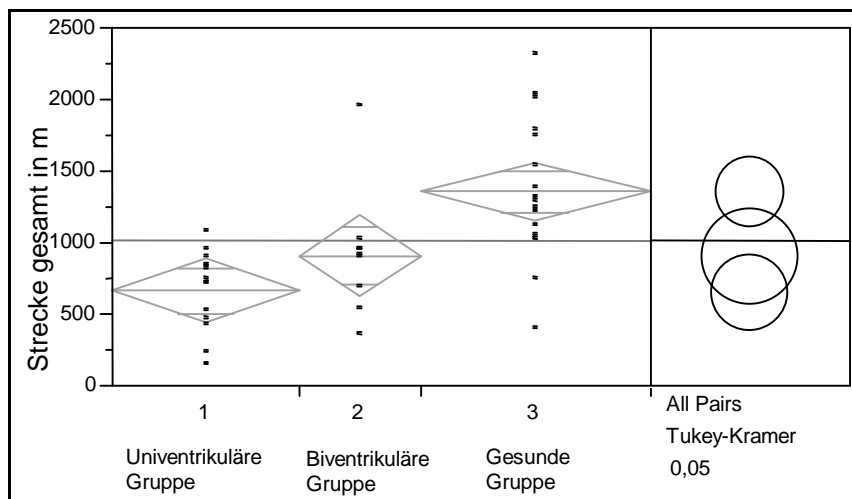
**3.6 Spiroergometrie**

Die spiroergometrische Untersuchung konnte bei allen Kindern der Gruppe 2 und 3 durchgeführt werden. Bei 2 Kindern der Gruppe 1 (Patient 7 u. 14) wurde wegen mangelnder Mitarbeit keine Ausbelastung durchgeführt, sodass bei der Auswertung der Ausbelastung nur 14 Kinder der Gruppe 1 eingeschlossen waren.

### 3.6.1 Ausbelastung

Die spiroergometrische Ausbelastung wurde im Gruppenvergleich mittels Varianzanalyse untersucht. Unterschiede in Gruppenmittelwerten wurden mit dem Turkey-Kramer-HSD-Test ermittelt.

*Maximale Laufstrecke in Meter:*



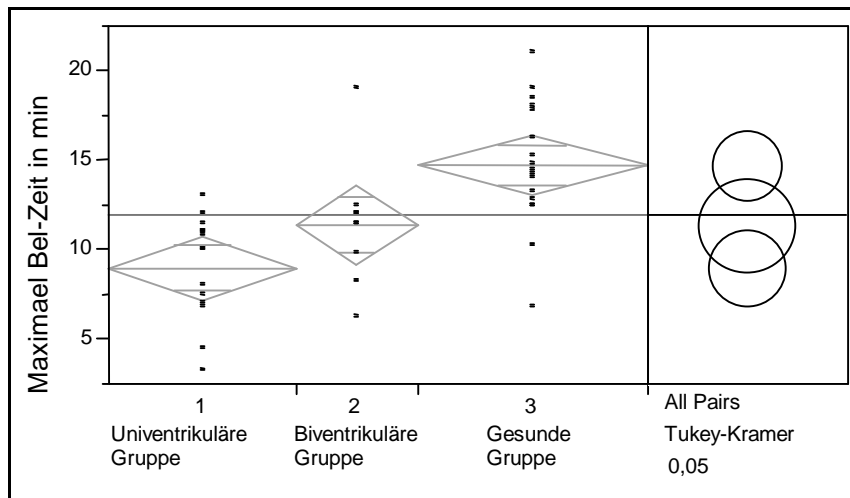
**Abbildung 11:** Gruppenvergleich der Laufstrecke

Beim Gruppenvergleich der maximal zurückgelegten Strecke zeigte sich bei der Varianzanalyse ein hochsignifikanter Unterschied ( $F = 11,03$ ;  $df = 2$ ;  $p < 0,001$ ). Beim Mittelwertvergleich zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen Gruppe 2 und 3,  $p = 0,05$ , sowie ein hochsignifikanter Unterschied zwischen Gruppe 1 und 3,  $p = 0,01$  (s. Abbildung 11 und Tabelle 15)

**Tabelle 15: Auswertung der Laufstrecke**

Gruppe	Anzahl	M [m]	SE	KI < 95%	KI > 95%
1	14	671	111	446	896
2	9	916	139	635	1198
3	17	1365	101	1160	1569

Anmerkung: M = Mittelwert; SE = Standardfehler, KI = Konfidenzintervall

*Maximale Belastungszeit in Minuten:***Abbildung 12:** Gruppenvergleich der maximalen Belastungszeit

Beim Gruppenvergleich der maximalen Belastungszeit zeigte sich bei der Varianzanalyse ein hochsignifikanter Unterschied ( $F = 11,87$ ;  $df = 2$ ;  $p < 0,001$ ). Beim Mittelwertvergleich zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen Gruppe 2 und 3,  $p = 0,05$ , sowie ein hochsignifikanter Unterschied zwischen Gruppe 1 und 3,  $p = 0,01$  (s. Abbildung 12 und Tabelle 16).

**Tabelle 16:** Auswertung der maximalen Belastungszeit

Gruppe	Anzahl	M [min]	SE	KI < 95%	KI > 95%
1	14	9,02	0,88	7,23	10,81
2	9	11,4	1,1	9,2	13,6
3	17	14,78	0,80	13,16	16,40

Anmerkung: M = Mittelwert; SE = Standardfehler, KI = Konfidenzintervall

Maximale Atemfrequenz in 1/ min:

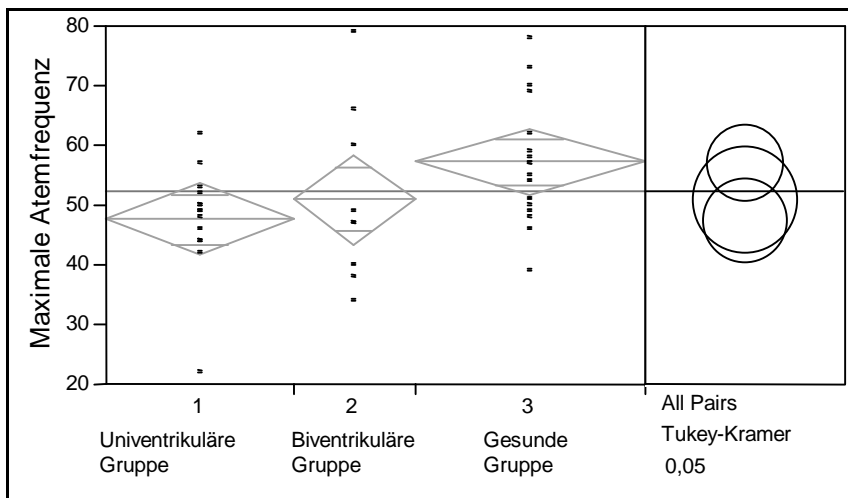


Abbildung 13: Gruppenvergleich der maximalen Atemfrequenz

Beim Gruppenvergleich der maximalen Atemfrequenz zeigte sich bei der Varianzanalyse kein signifikanter Unterschied ( $F = 3,03$ ;  $df = 2$ ;  $p = 0,06$ ).

Die gesunden Kinder atmeten zwar fast 10 Atemzüge mehr als die Kinder der Gruppe 1, dennoch zeigte sich beim Mittelwertvergleich zwischen den Gruppen kein signifikanter Unterschied (s. Abbildung 13 und Tabelle 17).

Tabelle 17: Auswertung der maximalen Atemfrequenz

Gruppe	Anzahl	M [1/min]	SE	KI < 95%	KI > 95%
1	14	47,7	2,9	41,7	53,7
2	9	51,1	3,7	43,7	58,6
3	17	57,4	2,7	51,9	62,8

Anmerkung: M = Mittelwert; SE = Standardfehler, KI = Konfidenzintervall

Maximales Atemzugvolumen/ kg Körpergewicht in ml/ Zug \*kg:

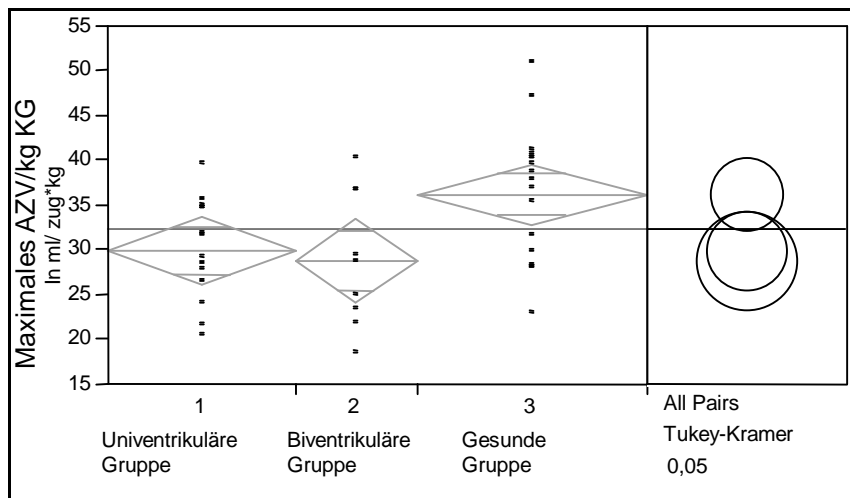


Abbildung 14: Gruppenvergleich des maximalen Atemzugvolumens/ kg KG

Beim Gruppenvergleich des maximalen Atemzugvolumens/ kg Körpergewicht zeigte sich bei der Varianzanalyse ein signifikanter Unterschied ( $F = 4,75$ ;  $df = 2$ ;  $p = 0,01$ ).

Beim Mittelwertvergleich zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen Gruppe 2 und 3,  $p = 0,05$ , sowie ein signifikanter Unterschied zwischen Gruppe 1 und 3,  $p = 0,05$  (s. Abbildung 14 und Tabelle 18).

Tabelle 18: Auswertung des maximalen Atemzugvolumens/ kg KG

Gruppe	Anzahl	M [ml/kg]	SE	KI < 95%	KI > 95%
1	14	30,0	1,8	26,3	33,7
2	9	28,9	2,3	24,3	33,5
3	17	36,3	1,7	32,9	39,7

Anmerkung: M = Mittelwert; SE = Standardfehler, KI = Konfidenzintervall

Maximales Atemminutenvolumen/ kg Körpergewicht in l/ min \*kg:

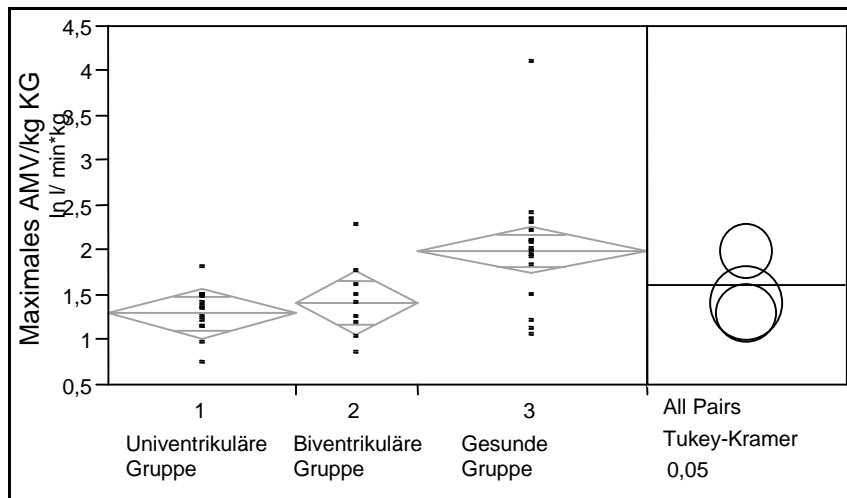


Abbildung 15: Gruppenvergleich des maximalen Atemminutenvolumen/ kg KG

Beim Gruppenvergleich des maximalen Atemminutenvolumens/ kg Körpergewicht zeigte sich bei der Varianzanalyse ein hochsignifikanter Unterschied ( $F = 8,06$ ;  $df = 2$ ;  $p < 0,01$ ).

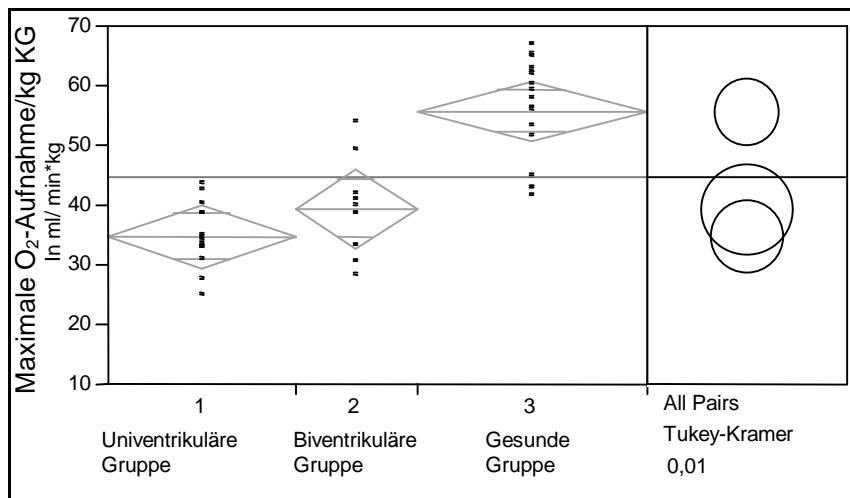
Beim Mittelwertvergleich zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen Gruppe 2 und 3,  $p = 0,05$ , sowie ein hochsignifikanter Unterschied zwischen Gruppe 1 und 3,  $p = 0,01$  (s. Abbildung 15 und Tabelle 19).

Tabelle 19: Auswertung des maximalen AMV/ kg KG

Gruppe	Anzahl	M [l/min*kg]	SE	KI < 95%	KI > 95%
1	14	1,30	0,14	1,02	1,58
2	9	1,42	0,17	1,08	1,77
3	17	2,00	0,12	1,75	2,26

Anmerkung: M = Mittelwert; SE = Standardfehler, KI = Konfidenzintervall

Maximale O<sub>2</sub>-Aufnahme/ Körpergewicht in ml/ min\*kg:



**Abbildung 16:** Gruppenvergleich der maximalen Sauerstoffaufnahme/ kg KG

Beim Gruppenvergleich der maximalen Sauerstoffaufnahme/ kg Körpergewicht zeigte sich bei der Varianzanalyse ein hochsignifikanter Unterschied

( $F = 33,18$ ;  $df = 2$ ;  $p = <0,0001$ ).

Beim Mittelwertvergleich zeigte sich ein hochsignifikanter Unterschied zwischen Gruppe 2 und 3, sowie zwischen Gruppe 1 und 3,  $p = 0,01$  (s. Abbildung 16 und Tabelle 20).

**Tabelle 20:** Auswertung der maximalen Sauerstoffaufnahme/ kg KG

Gruppe	Anzahl	M [ml/min*kg]	SE	KI < 95%	KI > 95%
1	14	34,9	2,0	30,9	39,0
2	9	39,6	2,5	34,5	44,6
3	17	55,9	1,8	52,2	59,6

Anmerkung: M = Mittelwert; SE = Standardfehler, KI = Konfidenzintervall

Maximaler Sauerstoffpuls in ml/ Herzschlag:

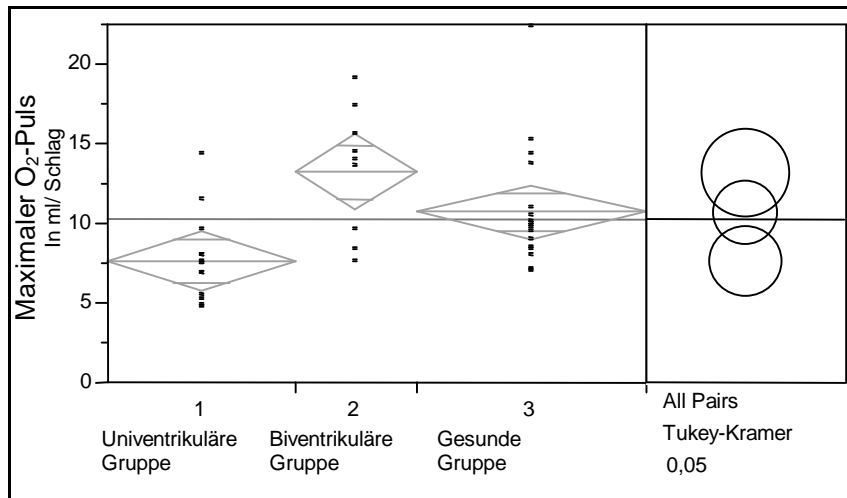


Abbildung 17: Gruppenvergleich des maximalen Sauerstoffpulses

Beim Gruppenvergleich des maximalen Sauerstoffpulses zeigte sich bei der Varianzanalyse ein hochsignifikanter Unterschied ( $F = 7,33$ ;  $df = 2$ ;  $p = <0,01$ ). Beim Mittelwertvergleich zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen Gruppe 1 und 3, sowie ein hochsignifikanter Unterschied zwischen Gruppe 1 und 2,  $p = 0,01$ . Gruppe 2 lag zwar im Mittel mit  $13,3 \pm 1,2$  deutlich über Gruppe 3 mit  $10,78 \pm 0,85$ , was aber nicht signifikant war (s. Abbildung 17 und Tabelle 21).

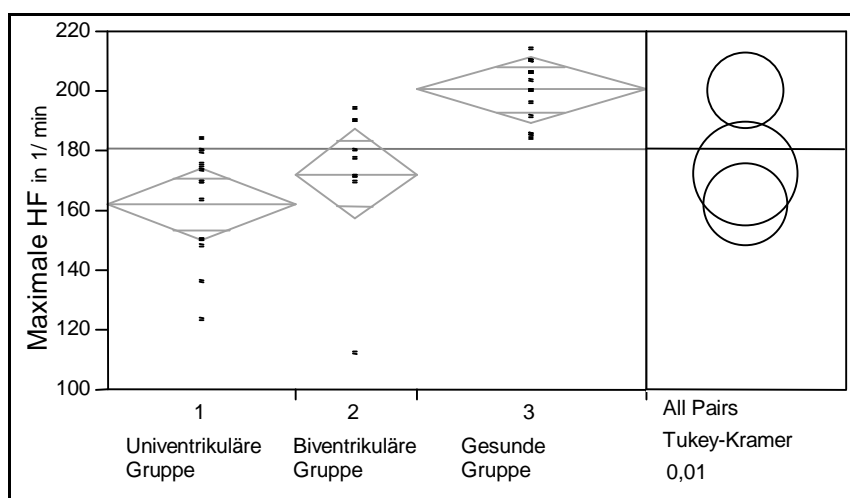
Tabelle 21: Auswertung des maximalen Sauerstoffpulses

Gruppe	Anzahl	M [ml/Herzschlag]	SE	KI < 95%	KI > 95%
1	14	7,69	0,93	5,80	9,58
2	9	13,3	1,2	10,9	15,6
3	17	10,78	0,85	9,07	12,50

Anmerkung: M = Mittelwert; SE = Standardfehler, KI = Konfidenzintervall



Maximale Herzfrequenz in 1/ min:



**Abbildung 18:** Gruppenvergleich der maximalen Herzfrequenz

Beim Gruppenvergleich der maximalen Herzfrequenz zeigte sich bei der Varianzanalyse ein hochsignifikanter Unterschied ( $F = 21,14$ ;  $df = 2$ ;  $p = <0,0001$ ).

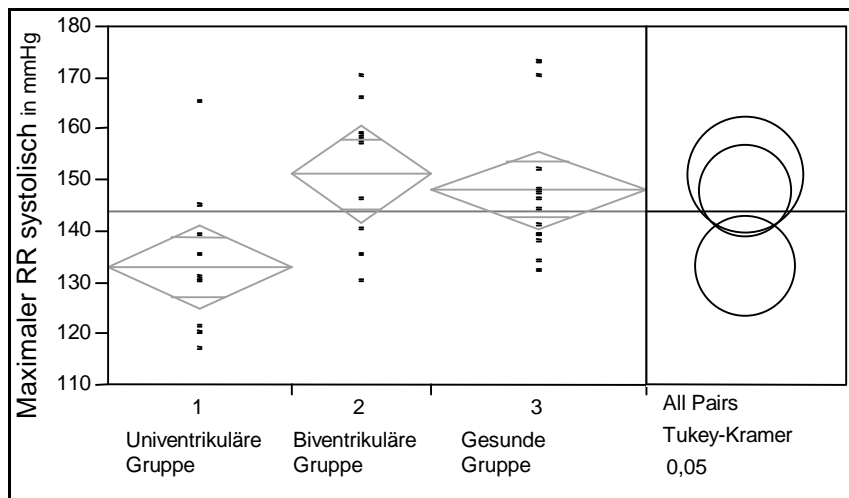
Beim Mittelwertvergleich zeigte sich ein hochsignifikanter Unterschied zwischen Gruppe 1 und 3, sowie zwischen Gruppe 2 und 3,  $p = 0,01$  (s. Abbildung 18 und Tabelle 22).

**Tabelle 22:** Auswertung der maximalen Herzfrequenz

Gruppe	Anzahl	M [1/min]	SE	KI < 95%	KI > 95%
1	14	162,4	4,5	153,2	171,5
2	9	172,7	5,6	161,3	184,1
3	17	200,7	4,1	192,4	209,0

Anmerkung: M = Mittelwert; SE = Standardfehler, KI = Konfidenzintervall

*Maximaler systolischer Blutdruck in mmHg:*



**Abbildung 19:** Gruppenvergleich des maximalen RR systolisch

Der Blutdruck konnte technisch bedingt nur bei 12 Kindern aus der Gruppe 1 und bei 14 Kindern der Gruppe 3 gemessen werden, in Gruppe 2 wurden alle Kinder gemessen.

Beim Gruppenvergleich des maximalen systolischen Blutdruckes zeigte sich bei der Varianzanalyse ein hochsignifikanter Unterschied ( $F = 5,49$ ;  $df = 2$ ;  $p < 0,01$ ).

Beim Mittelwertvergleich zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen Gruppe 1 und 2 sowie zwischen Gruppe 1 und 3,  $p = 0,05$  (s. Abbildung 19 und Tabelle 23).

**Tabelle 23:** Auswertung des maximalen systolischen Blutdruckes

Gruppe	Anzahl	M [mmHg]	SE	KI < 95%	KI > 95%
1	12	133,2	4,0	125,0	141,4
2	9	151,2	4,6	141,8	160,7
3	14	148,3	3,7	140,7	155,9

Anmerkung: M = Mittelwert; SE = Standardfehler, KI = Konfidenzintervall

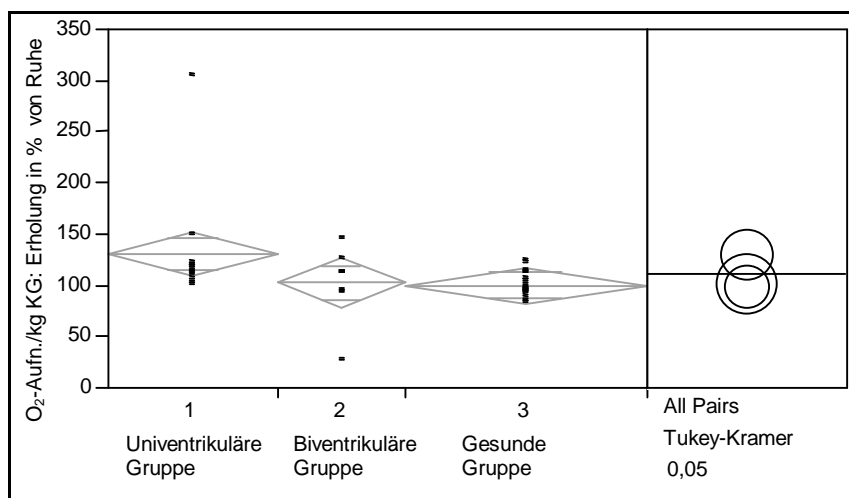
### 3.6.2 Erholung

Die Erholungsphase wurde zum einen im Gruppenvergleich untersucht, um Unterschiede zwischen den Gruppen aufzudecken. Zum anderen wurden die Erholungswerte in Bezug zu den Ruhewerten jeder Gruppe untersucht. 2 Kinder der Gruppe 1 (Patienten 2 u. 8) tolerierten das Mundstück in der Erholungsphase nicht mehr, weshalb die Erholungsphase frühzeitig abgebrochen wurde. Somit liegen die Daten nach 5-minütiger Erholung nur bei 12 Kindern der Gruppe 1 vor. Bei Gruppe 2 und 3 wurden von allen Kindern die Daten der Erholung erfasst.

#### 3.6.2.1 Gruppenvergleich

Die Atemgase, die Atemfrequenz sowie die Herzfrequenz nach 5-minütiger Erholungsphase wurden in Prozent der Ruhewerte angegeben. Der Gruppenvergleich wurde mittels Varianzanalyse untersucht. Unterschiede in Gruppenmittelwerten wurden mit dem Turkey-Kramer-HSD-Test ermittelt.

*O<sub>2</sub>-Aufnahme/ Körpergewicht nach 5-minütiger Erholung in Prozent der Ruhewerte:*



**Abbildung 20:** Sauerstoffaufnahme: Erholung in % von Ruhe

Die Sauerstoffaufnahme nach 5-minütiger Erholungsphase war im Mittel in Gruppe 1 etwas höher als in den anderen Gruppen, was aber vor allem durch ein Kind ausgelöst wurde, welches nach 5-minütiger Erholung noch immer bei über 300% des Ruhewertes lag. Die Varianzanalyse ergab keinen signifikanten Unterschied ( $F = 2,74$ ;  $df = 2$ ;  $p = 0,08$ ).

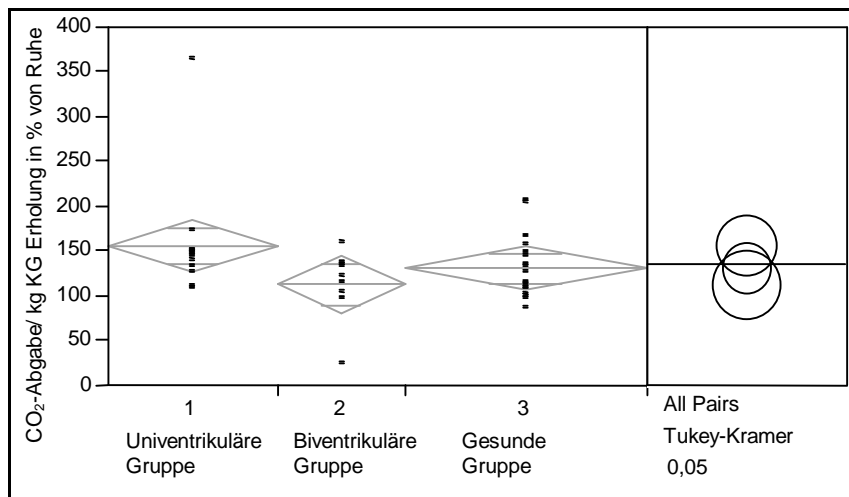
Auch der Mittelwertvergleich zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (s. Abbildung 20 und Tabelle 24).

**Tabelle 24:** Auswertung der Sauerstoffaufnahme: Erholung in % von Ruhe

Gruppe	Anzahl	M [%]	SE	KI < 95%	KI > 95%
1	12	131	10	110	152
2	9	103	12	79	128
3	17	100,8	8,8	83,0	118,6

Anmerkung: M = Mittelwert; SE = Standardfehler, KI = Konfidenzintervall

*CO<sub>2</sub>-Abgabe/ Körpergewicht nach 5-minütiger Erholung in Prozent der Ruhewerte:*



**Abbildung 21:** Kohlendioxidabgabe: Erholung in % von Ruhe

Die Kohlendioxidabgabe nach 5-minütiger Erholungsphase war im Mittel in Gruppe 1 etwas höher als in den anderen Gruppen, was aber vor allem durch

ein Kind ausgelöst wurde, welches nach 5-minütiger Erholung noch immer bei über 300% des Ruhewertes lag. Die Varianzanalyse ergab keinen signifikanten Unterschied ( $F = 2,19$ ;  $df = 2$ ;  $p = 0,13$ ).

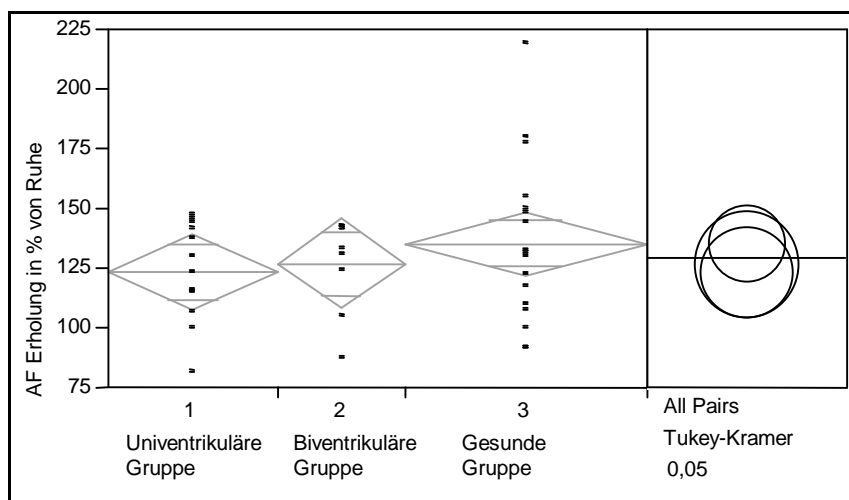
Auch der Mittelwertvergleich zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (s. Abbildung 21 und Tabelle 25).

**Tabelle 25:** Auswertung der Kohlendioxidabgabe: Erholung in % von Ruhe

Gruppe	Anzahl	M [%]	SE	KI < 95%	KI > 95%
1	12	157	14	129	186
2	9	113	16	81	146
3	17	132	12	108	156

Anmerkung: M = Mittelwert; SE = Standardfehler, KI = Konfidenzintervall

*Atemfrequenz nach 5-minütiger Erholung in Prozent der Ruhewerte:*



**Abbildung 22:** Atemfrequenz: Erholung in % von Ruhe

Beim Gruppenvergleich der Atemfrequenz nach 5-minütiger Erholung in % der Ruhewerte zeigte sich bei der Varianzanalyse kein signifikanter Unterschied ( $F = 0,70$ ;  $df = 2$ ;  $p = 0,51$ ).

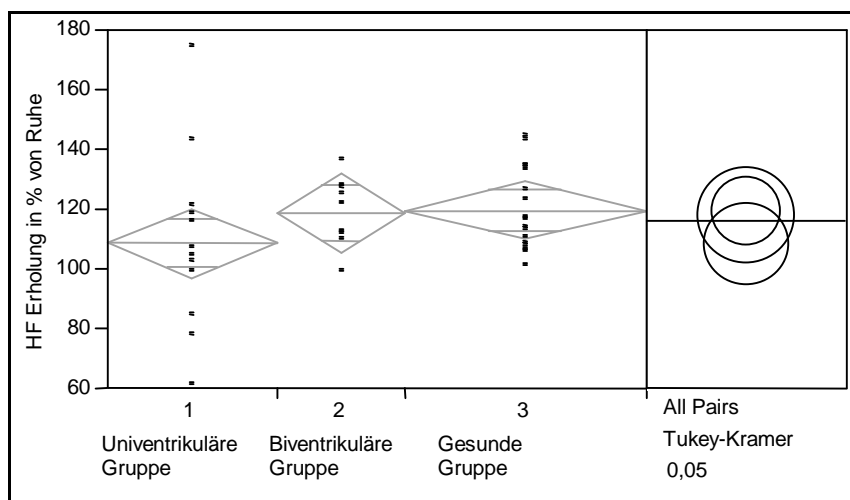
Auch der Mittelwertvergleich zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (s. Abbildung 22 und Tabelle 26).

**Tabelle 26:** Auswertung der Atemfrequenz: Erholung in % von Ruhe

Gruppe	Anzahl	M [%]	SE	KI < 95%	KI > 95%
1	12	123,7	7,9	107,6	139,9
2	9	127,3	9,2	108,7	145,9
3	17	135,5	6,7	122,0	149,1

Anmerkung: M = Mittelwert; SE = Standardfehler, KI = Konfidenzintervall

*Herzfrequenz nach 5-minütiger Erholung in Prozent der Ruhewerte:*



**Abbildung 23:** Herzfrequenz: Erholung in Prozent der Ruhewerte

Beim Gruppenvergleich der Herzfrequenz nach 5-minütiger Erholung in % der Ruhewerte zeigte sich bei der Varianzanalyse kein signifikanter Unterschied ( $F = 1,17$ ;  $df = 2$ ;  $p = 0,32$ ).

Auch der Mittelwertvergleich zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (s. Abbildung 23 und Tabelle 27).

**Tabelle 27:** Auswertung der Herzfrequenz: Erholung in Prozent der Ruhewerte

Gruppe	Anzahl	M [%]	SE	KI < 95%	KI > 95%
1	12	108,9	5,7	97,3	120,6
2	9	118,9	6,6	105,4	132,4
3	17	119,9	4,8	110,1	129,7

Anmerkung: M = Mittelwert; SE = Standardfehler, KI = Konfidenzintervall

### 3.6.2.2 Vergleich innerhalb der Gruppe

Der Unterschied der Ruhewerte und der Erholungswerte wurde für jede Gruppe mit dem abhängigen t-Test untersucht.

Für nachfolgende Abbildungen gilt die Gruppeneinteilung weiter:

Gruppe 1: Patienten mit univentrikulärer Zirkulation

Gruppe 2: Patienten mit biventrikulärer Zirkulation

Gruppe 3: gesunde Probanden

Vergleich der  $O_2$ -Aufnahme in Ruhe und nach 5-minütiger Erholung in  $ml/min \cdot kg$  Körpergewicht:

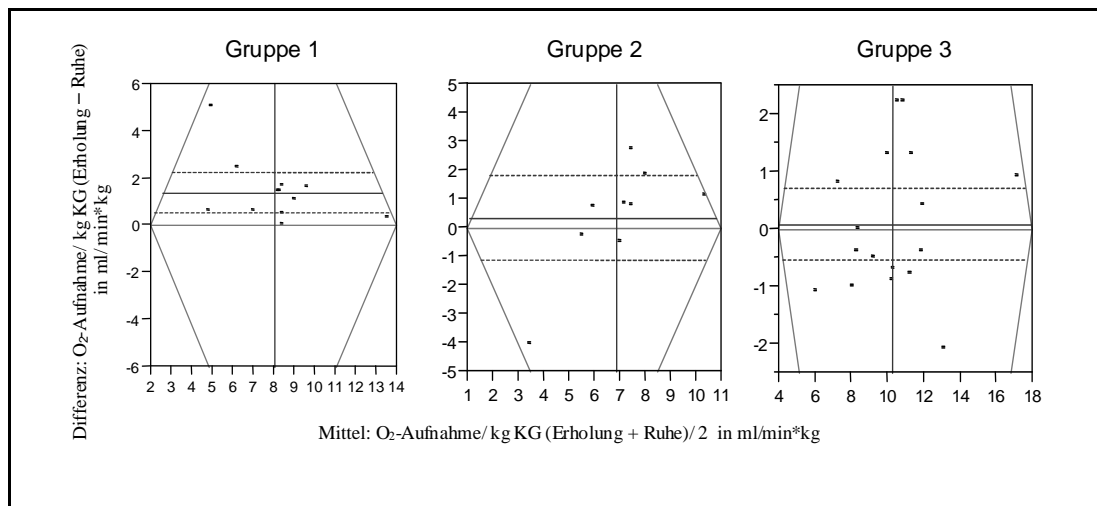


Abbildung 24: Gruppe1-3: Vergleich der Sauerstoffaufnahme in Ruhe und Erholung

Tabelle 28: Gruppe1: Auswertung Sauerstoffaufnahme Ruhe/ Erholung

	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3
<b>Mittlere <math>O_2</math>-Aufn. Ruhe in <math>ml/min \cdot kg</math></b>	7,39	6,78	10,34
<b>Mittlere <math>O_2</math>-Aufn. Erholung in <math>ml/min \cdot kg</math></b>	8,77	7,11	10,41
<b>Mittlere Differenz</b>	1,38	0,33	0,07
<b>SE</b>	0,39	0,64	0,30
<b>KI &lt; 95 %</b>	0,53	-1,15	-0,56
<b>KI &gt; 95 %</b>	2,23	1,81	0,70
<b>Anzahl</b>	12	9	17

Anmerkung: SE = Standardfehler, KI = Konfidenzintervall

**Gruppe 1:**

Bei der Sauerstoffaufnahme/ kg Körpergewicht lagen die Erholungswerte, wie in Abbildung 24 ersichtlich, im Mittel über den Ruhewerten. Beim t-Test für abhängige Stichproben ergab sich ein hochsignifikanter Unterschied der jeweiligen Mittelwerte,  $t = 3,57$ ;  $df = 11$ ;  $p < 0,01$ .

**Gruppe 2:**

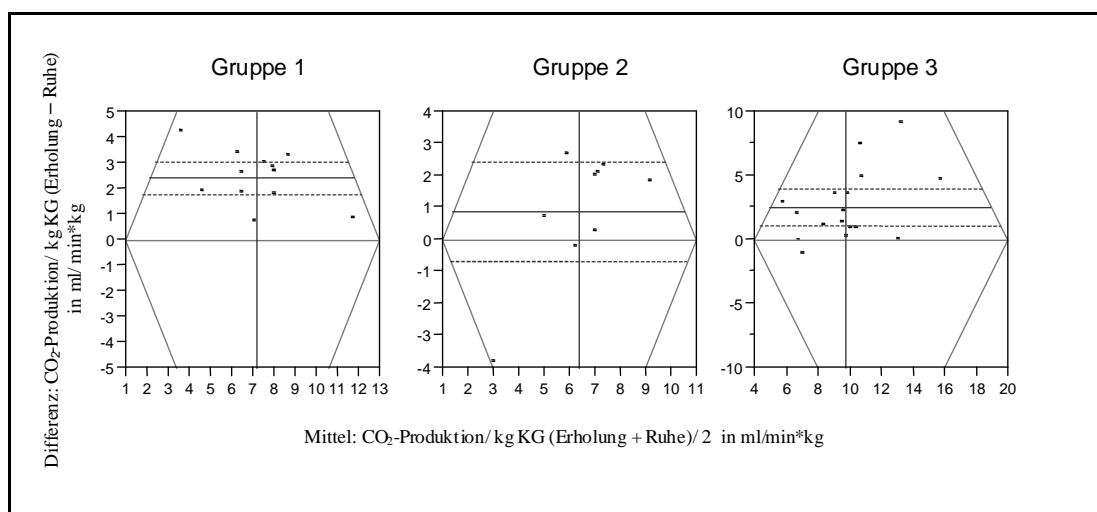
In Gruppe 2 lagen die Erholungswerte teils über, teils unter den Ruhewerten. Beim t-Test für abhängige Stichproben ergab sich kein signifikanter Unterschied der jeweiligen Mittelwerte,  $t = 0,51$ ;  $df = 8$ ;  $p = 0,62$ .

**Gruppe 3:**

Zwischen den Ruhewerten und Erholungswerten der Sauerstoffaufnahme/ kg Körpergewicht lagen die Erholungswerte teils über, teils unter den Ruhewerten. Beim t-Test für abhängige Stichproben ergab sich kein signifikanter Unterschied der jeweiligen Mittelwerte,  $t = 0,24$ ;  $df = 16$ ;  $p = 0,81$ .

Einen Vergleich der Gruppenwerte zeigt Tabelle 28.

*Vergleich der CO<sub>2</sub>-Produktion in Ruhe und nach 5-minütiger Erholung in ml/min\*kg Körpergewicht:*



**Abbildung 25:** Gruppe1-3: Vergleich der Kohlendioxidproduktion in Ruhe und Erholung



**Gruppe 1:**

Bei der Kohlendioxidproduktion/ kg Körpergewicht lagen die Erholungswerte, wie in Abbildung 25 ersichtlich, im Mittel deutlich über den Ruhewerten. Beim t-Test für abhängige Stichproben ergab sich ein hochsignifikanter Unterschied der jeweiligen Mittelwerte,  $t = 7,97$ ;  $df = 11$ ;  $p = <0,0001$ .

**Gruppe 2:**

In Gruppe 2 gab es keinen deutlichen Unterschied zwischen den Ruhe- und Erholungswerten. Beim t-Test für abhängige Stichproben ergab sich kein signifikanter Unterschied der jeweiligen Mittelwerte,  $t = 1,27$ ;  $df = 8$ ;  $p = 0,24$ .

**Gruppe 3:**

Die Erholungswerte der Kohlendioxidproduktion / kg Körpergewicht lagen im Mittel deutlich über den Ruhewerten. Beim t-Test für abhängige Stichproben ergab sich ein hochsignifikanter Unterschied der jeweiligen Mittelwerte,  $t = 3,76$ ;  $df = 16$ ;  $p < 0,01$ .

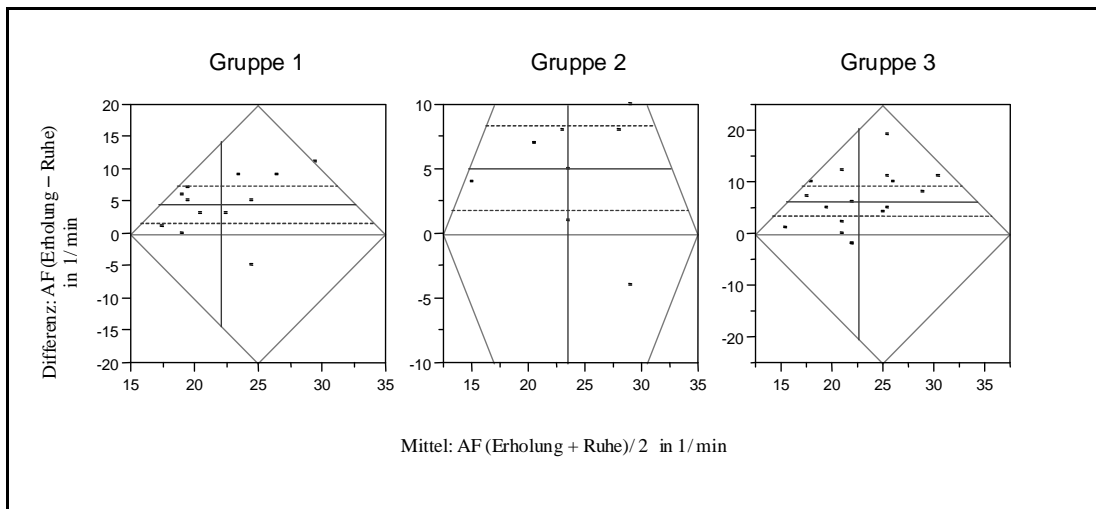
Einen Vergleich der Gruppenwerte zeigt Tabelle 29.

**Tabelle 29:** Gruppe1-3: Auswertung Kohlendioxidproduktion Ruhe/ Erholung

	<b>Gruppe 1</b>	<b>Gruppe 2</b>	<b>Gruppe 3</b>
<b>Mittlere CO<sub>2</sub>-Produktion Ruhe in ml/min*kg</b>	6,04	6,01	8,58
<b>Mittlere CO<sub>2</sub>-Produk. Erholung in ml/min*kg</b>	8,43	6,87	11,09
<b>Mittlere Differenz</b>	2,39	0,85	2,51
<b>SE</b>	0,30	0,67	0,67
<b>KI &lt; 95 %</b>	1,73	-0,70	1,09
<b>KI &gt; 95 %</b>	3,05	2,41	3,92
<b>Anzahl</b>	12	9	17

Anmerkung: SE = Standardfehler, KI = Konfidenzintervall

*Vergleich der Atemfrequenz in Ruhe und nach 5-minütiger Erholung in 1/ min:*



**Abbildung 26:** Gruppe 1-3: Vergleich der Atemfrequenz in Ruhe und Erholung

**Gruppe 1:**

Bei der Atemfrequenz lagen, wie in Abbildung 26 ersichtlich, im Mittel die Erholungswerte bis auf eine Ausnahme deutlich über den Ruhewerten. Beim t-Test für abhängige Stichproben ergab sich ein hochsignifikanter Unterschied der jeweiligen Mittelwerte,  $t = 3,49$ ;  $df = 11$ ;  $p < 0,01$ .

**Gruppe 2:**

Auch in dieser Gruppe lagen die Erholungswerte im Mittel über den Ruhewerten. Beim t-Test für abhängige Stichproben ergab sich ein hochsignifikanter Unterschied der jeweiligen Mittelwerte,  $t = 3,55$ ;  $df = 8$ ;  $p < 0,01$ .

**Gruppe 3:**

Die Erholungswerte lagen auch in dieser Gruppe im Mittel über den Ruhewerten. Beim t-Test für abhängige Stichproben ergab sich ein hochsignifikanter Unterschied der jeweiligen Mittelwerte,  $t = 4,64$ ;  $df = 16$ ;  $p < 0,001$ .

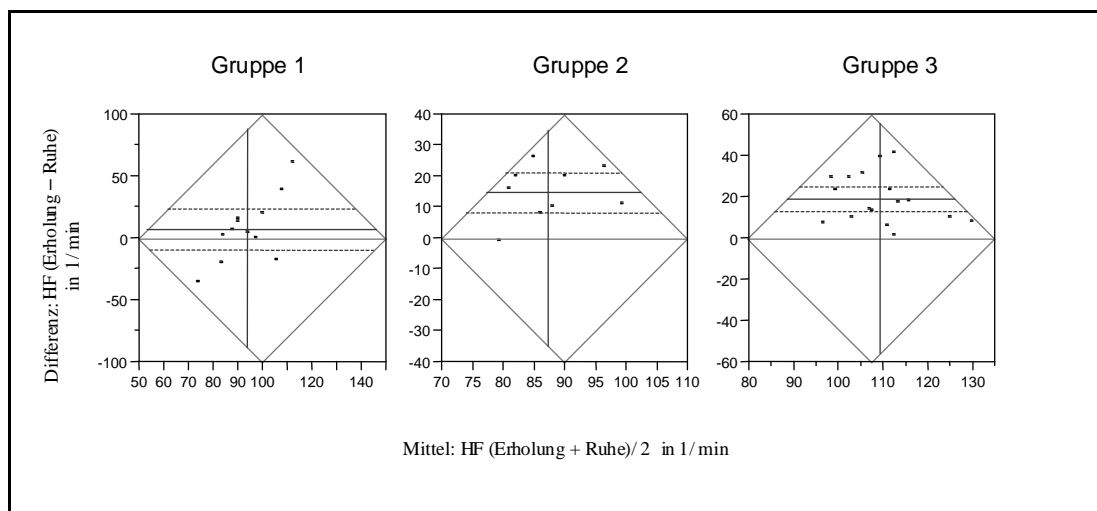
Einen Vergleich der Gruppenwerte zeigt Tabelle 30.

**Tabelle 30:** Gruppe 1-3: Auswertung Atemfrequenz Ruhe/ Erholung

	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3
<b>Mittlere Atemfrequenz Ruhe in 1/ min</b>	19,9	21	19,6
<b>Mittlere Atemfrequenz Erholung in 1/ min</b>	24,4	26,1	25,9
<b>Mittlere Differenz</b>	4,5	5,1	6,3
<b>SE</b>	1,3	1,4	1,4
<b>KI &lt; 95 %</b>	1,7	1,8	3,4
<b>KI &gt; 95 %</b>	7,3	8,4	9,2
<b>Anzahl</b>	12	9	17

Anmerkung: SE = Standardfehler, KI = Konfidenzintervall

*Vergleich der Herzfrequenz in Ruhe und nach 5-minütiger Erholung in 1/ min:*

**Abbildung 27:** Gruppe1-3: Vergleich der Herzfrequenz in Ruhe und Erholung

### Gruppe 1:

Bei der Herzfrequenz lagen, wie in Abbildung 27 ersichtlich, die Werte der Erholung teils über teils unter den Ruhewerten. Beim t-Test für abhängige Stichproben ergab sich kein signifikanter Unterschied der jeweiligen Mittelwerte,  $t = 0,91$ ;  $df = 11$ ;  $p = 0,38$ .

**Gruppe 2:**

In Gruppe 2 lagen im Mittel die Erholungswerte der Herzfrequenz deutlich über den Ruhewerten. Beim t-Test für abhängige Stichproben ergab sich ein hochsignifikanter Unterschied der jeweiligen Mittelwerte,  $t = 5,20$ ;  $df = 8$ ;  $p < 0,001$ .

**Gruppe 3:**

Wie in Abbildung 22 ersichtlich, lagen im Mittel die Erholungswerte der Herzfrequenz deutlich über den Ruhewerten. Beim t-Test für abhängige Stichproben ergab sich ein hochsignifikanter Unterschied der jeweiligen Mittelwerte,  $t = 6,53$ ;  $df = 16$ ;  $p < 0,001$ .

Einen Vergleich der Gruppenwerte zeigt Tabelle 31.

**Tabelle 31:** Gruppe1-3: Auswertung Herzfrequenz Ruhe/ Erholung

	<b>Gruppe 1</b>	<b>Gruppe 2</b>	<b>Gruppe 3</b>
<b>Mittlere Herzfrequenz Ruhe in 1/ min</b>	90,7	80,1	100,1
<b>Mittlere Herzfrequenz Erholung in 1/ min</b>	97,5	94,9	118,9
<b>Mittlere Differenz</b>	6,8	14,8	18,8
<b>SE</b>	7,5	2,8	2,9
<b>KI &lt; 95 %</b>	-9,7	8,2	12,7
<b>KI &gt; 95 %</b>	23,4	21,3	24,9
<b>Anzahl</b>	12	9	17

*Anmerkung:* SE = Standardfehler, KI = Konfidenzintervall

**3.6.3 Anaerobe Schwelle**

Die anaerobe Schwelle wurde mit drei unterschiedlichen Methoden bestimmt, dem respiratorischen Quotienten, dem Atemäquivalent von O<sub>2</sub> und der V-Slope-Methode. Die Methoden wurden mittels Korrelationsanalyse und der graphischen Darstellung nach Bland-Altman miteinander verglichen. Ein Gruppenvergleich wurde für jede Methode durchgeführt. Der Gruppenvergleich

wurde mittels Varianzanalyse untersucht. Unterschiede in Gruppenmittelwerten wurden mit dem Turkey-Kramer-HSD-Test ermittelt.

Bei allen Kindern der Gruppen 2 und 3 sowie bei 12 Kindern der Gruppe 1 konnte die anaerobe Schwelle mittels V-Slope-Methode bestimmt werden.

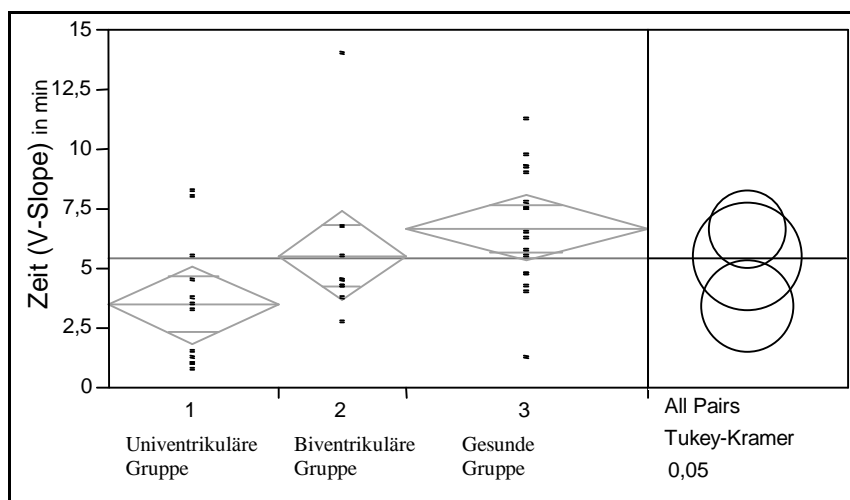
Die Bestimmung der anaeroben Schwelle mittels Atemäquivalent von Sauerstoff war bei 11 Kindern der Gruppe 1 möglich, sowie bei allen Kindern der Gruppen 2 und 3.

Beim Respiratorischen Quotienten wurde die anaerobe Schwelle nur noch bei 7 Kindern der Gruppe 1, bei 4 Kindern der Gruppe 2 und bei 14 Kindern der Gruppe 3 erkannt.

### 3.6.3.1 Gruppenvergleich

#### Belastungszeit bis zur anaeroben Schwelle

*Bestimmung der AT als Belastungszeit mittels V-Slope:*



**Abbildung 28:** Vergleich der Zeit bis zur anaeroben Schwelle mittels V-Slope

Beim Gruppenvergleich der Belastungszeit bis zur anaeroben Schwelle mittels V-Slope zeigte sich bei der Varianzanalyse ein signifikanter Unterschied,  $F = 4,67$ ;  $df = 2$ ;  $p < 0,05$ .

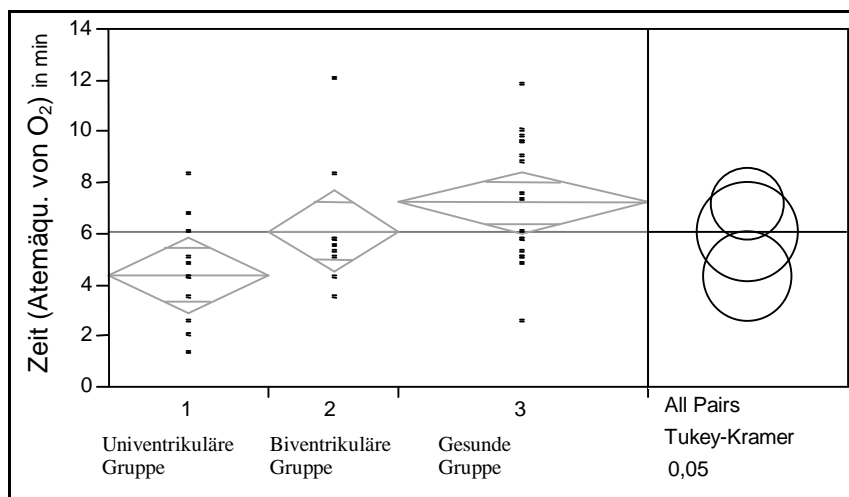
Beim Mittelwertvergleich zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen Gruppe 1 und 3,  $p = 0,05$  (s. Abbildung 28 und Tabelle 32).

**Tabelle 32:** Auswertung der Zeit mittels V-Slope (in min)

Gruppe	Anzahl	M [min]	SE	KI < 95%	KI > 95%
1	12	3,52	0,80	1,89	5,15
2	9	5,58	0,93	3,70	7,46
3	17	6,72	0,67	5,35	8,09

Anmerkung: M = Mittelwert; SE = Standardfehler, KI = Konfidenzintervall

*Bestimmung der AT als Belastungszeit mittels Atemäquivalent von O<sub>2</sub>:*



**Abbildung 29:** Vergleich der Zeit bis zur anaeroben Schwelle mittels Atemäquivalent von O<sub>2</sub>

Beim Gruppenvergleich der Belastungszeit bis zur anaeroben Schwelle mittels Atemäquivalent von Sauerstoff zeigte sich bei der Varianzanalyse ein signifikanter Unterschied,  $F = 4,67$ ;  $df = 2$ ;  $p < 0,05$ .

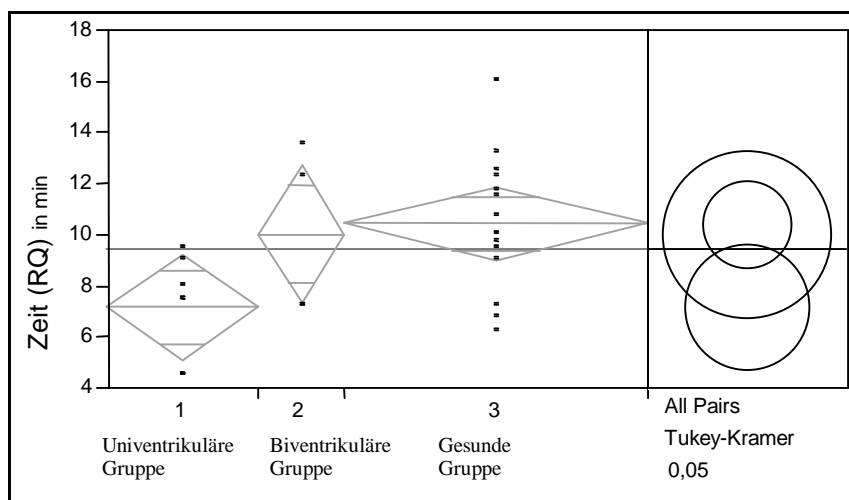
Beim Mittelwertvergleich zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen Gruppe 1 und 3,  $p = 0,05$  (s. Abbildung 29 und Tabelle 33).

**Tabelle 33:** Auswertung der Zeit mittels Atemäquivalent von Sauerstoff (in min)

Gruppe	Anzahl	M [min]	SE	KI < 95%	KI > 95%
1	11	4,41	0,72	2,94	5,87
2	9	6,14	0,80	4,52	7,76
3	17	7,24	0,58	6,06	8,41

Anmerkung: M = Mittelwert; SE = Standardfehler, KI = Konfidenzintervall

Bestimmung der AT als Belastungszeit mittels Respirat. Quotienten (RQ):

**Abbildung 30:** Vergleich der Zeit bis zur anaeroben Schwelle mittels RQ

Beim Gruppenvergleich der Belastungszeit bis zur anaeroben Schwelle mittels respiratorischen Quotienten zeigte sich bei der Varianzanalyse ein signifikanter Unterschied,  $F = 3,71$ ;  $df = 2$ ;  $p < 0,05$ .

Beim Mittelwertvergleich zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen Gruppe 1 und 3,  $p = 0,05$  (s. Abbildung 30 und Tabelle 34).

**Tabelle 34:** Auswertung der Zeit mittels RQ (in min)

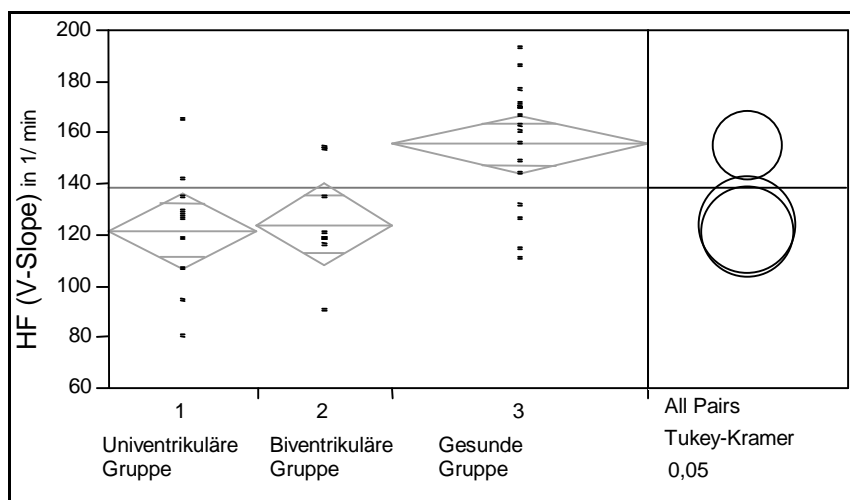
Gruppe	Anzahl	M [min]	SE	KI < 95%	KI > 95%
1	7	7,21	0,99	5,16	9,27
2	4	10,1	1,3	7,3	12,8
3	14	10,46	0,70	9,01	11,91

Anmerkung: M = Mittelwert; SE = Standardfehler, KI = Konfidenzintervall

Die anaerobe Schwelle wurde mittels V-Slope am frühesten ermittelt, gefolgt von der Bestimmung mittels Atemäquivalent. Durch den respiratorischen Quotienten wurde die anaerobe Schwelle erst später angezeigt. In der Gruppe 1 war die Belastungszeit bis zum Erreichen der anaeroben Schwelle bei allen drei Methoden am kürzesten.

### Herzfrequenz an der anaeroben Schwelle

*Bestimmung der Herzfrequenz an der AT mittels V-Slope:*



**Abbildung 31:** Vergleich der Herzfrequenz an der anaeroben Schwelle mittels V-Slope

Bei 2 Kindern der Gruppe 1 konnte die Herzfrequenz an der anaeroben Schwelle nicht bestimmt werden, da das EKG wegen technischen Problemen zu diesem Zeitpunkt nicht aufgezeichnet wurde.

Beim Gruppenvergleich der Herzfrequenz an der anaeroben Schwelle mittels V-Slope zeigte sich bei der Varianzanalyse ein hochsignifikanter Unterschied,  $F = 8,97$ ;  $df = 2$ ;  $p < 0,001$ .

Beim Mittelwertvergleich zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen Gruppe 1 und 3,  $p = 0,05$  sowie zwischen Gruppe 2 und 3,  $p = 0,05$  (s. Abbildung 31 und Tabelle 35).

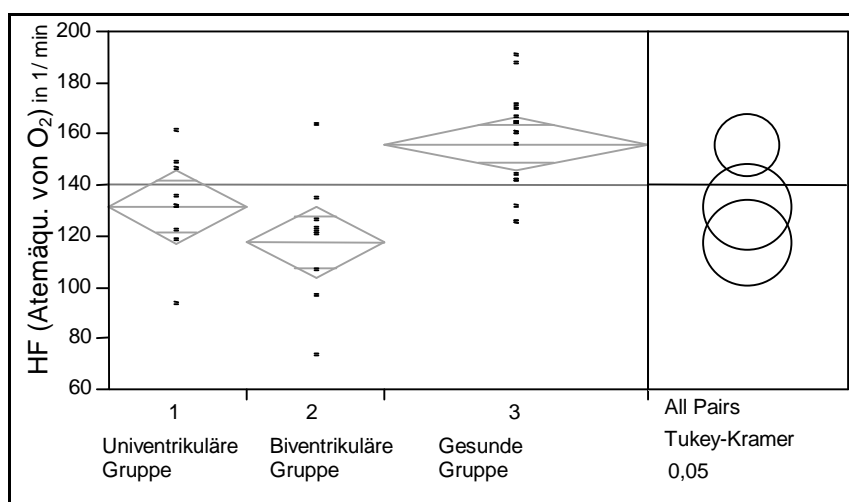


**Tabelle 35:** Auswertung der Herzfrequenz mittels V-Slope (in 1/min)

Gruppe	Anzahl	M [1/min]	SE	KI < 95%	KI > 95%
1	10	122,0	7,3	107,1	136,9
2	9	124,6	7,7	108,9	140,2
3	17	155,8	5,6	144,4	167,2

Anmerkung: M = Mittelwert; SE = Standardfehler, KI = Konfidenzintervall

*Bestimmung der Herzfrequenz an der AT mittels Atemäquivalent von O<sub>2</sub>:*



**Abbildung 32:** Vergleich der Herzfrequenz an der anaeroben Schwelle mittels Atemäquivalent von O<sub>2</sub>

Bei 3 Kindern der Gruppe 1 konnte die Herzfrequenz an der anaeroben Schwelle nicht bestimmt werden, da das EKG durch Artefakte überlagert war.

Beim Gruppenvergleich der Herzfrequenz an der anaeroben Schwelle mittels Atemäquivalent von Sauerstoff zeigte sich bei der Varianzanalyse ein hochsignifikanter Unterschied,  $F = 10,75$ ;  $df = 2$ ;  $p < 0,001$ .

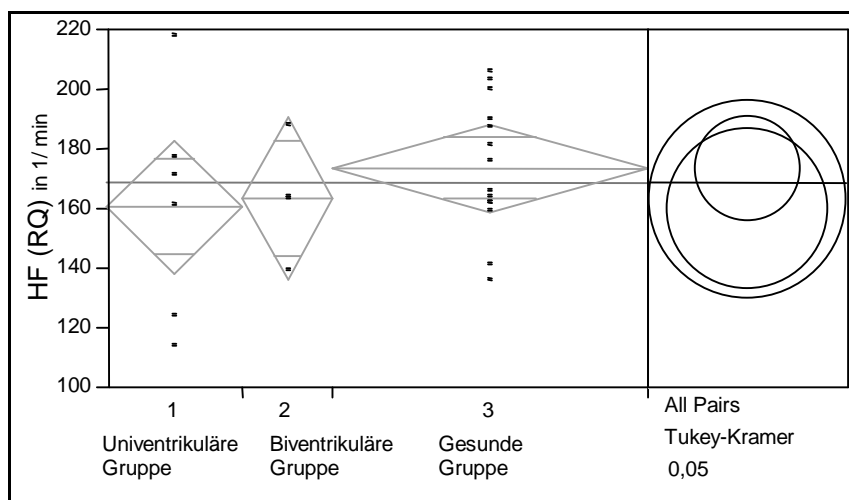
Beim Mittelwertvergleich zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen Gruppe 1 und 3,  $p = 0,05$  sowie zwischen Gruppe 2 und 3,  $p = 0,05$  (s. Abbildung 32 und Tabelle 36).

**Tabelle 36:** Auswertung der Herzfrequenz mittels Atemäquivalent von O<sub>2</sub> (in 1/min)

Gruppe	Anzahl	M [1/min]	SE	KI < 95%	KI > 95%
1	9	131,7	7,0	117,4	145,9
2	9	118,0	7,0	103,7	132,3
3	17	156,3	5,1	145,9	166,7

Anmerkung: M = Mittelwert; SE = Standardfehler, KI = Konfidenzintervall

*Bestimmung der Herzfrequenz an der AT mittels respirat. Quotienten (RQ):*



**Abbildung 33:** Vergleich der Herzfrequenz an der anaeroben Schwelle mittels Respiratorischen Quotienten

Bei einem Kind der Gruppe 1 konnte die Herzfrequenz an der anaeroben Schwelle nicht bestimmt werden, da das EKG in diesem Moment durch Artefakte überlagert war.

Beim Gruppenvergleich der Herzfrequenz an der anaeroben Schwelle mittels respiratorischen Quotienten zeigte sich bei der Varianzanalyse kein signifikanter Unterschied,  $F = 0,60$ ;  $df = 2$ ;  $p = 0,56$ .

Beim Mittelwertvergleich zeigte sich zwischen keinen Gruppen ein signifikanter Unterschied (s. Abbildung 33 und Tabelle 37).

**Tabelle 37:** Auswertung der Herzfrequenz mittels respiratorischen Quotienten (in 1/min)

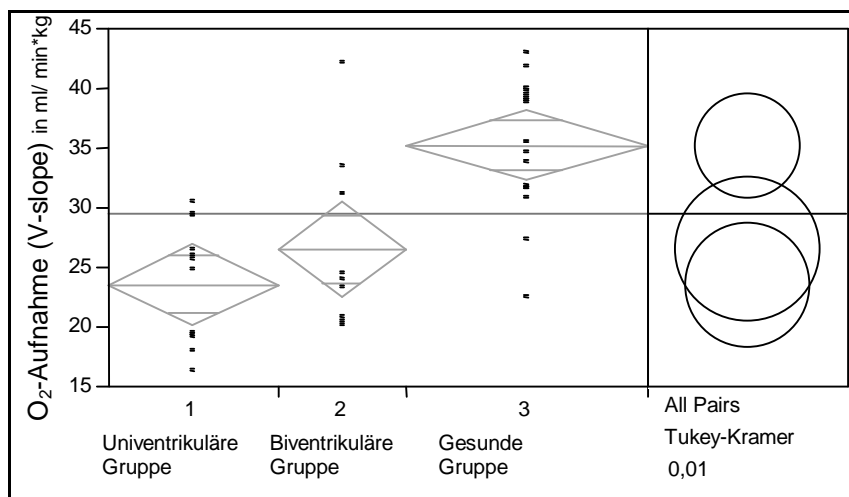
Gruppe	Anzahl	M [1/min]	SE	KI < 95%	KI > 95%
1	6	161	11	138	183
2	4	164	13	136	191
3	14	173,8	7,1	159,1	188,5

Anmerkung: M = Mittelwert; SE = Standardfehler, KI = Konfidenzintervall

Bei der Bestimmung der Herzfrequenz mittels respiratorischen Quotienten war kein Unterschied zwischen den Gruppen erkennbar. Bei den anderen Methoden wurde allerdings sichtbar, dass beide Gruppen sich deutlich von der Kontrollgruppe unterschieden. An dem Punkt, an dem zusätzlich anaerobe Energie gewonnen wurde, war die Herzfrequenz bei den kranken Kindern deutlich erniedrigt.

### Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle

*Bestimmung der O<sub>2</sub>-Aufnahme/ kg Körpergewicht an der AT mittels V-Slope:*

**Abbildung 34:** Vergleich der O<sub>2</sub>-Aufnahme an der anaeroben Schwelle mittels V-Slope

Beim Gruppenvergleich der Sauerstoffaufnahme/kg Körpergewicht an der anaeroben Schwelle mittels V-Slope zeigte sich bei der Varianzanalyse ein hochsignifikanter Unterschied,  $F = 15,23$ ;  $df = 2$ ;  $p = <0,0001$ .

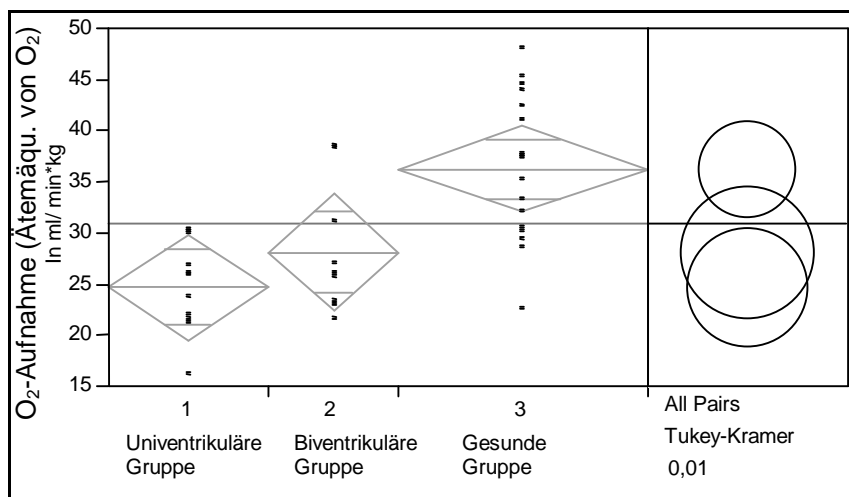
Beim Mittelwertvergleich zeigte sich zwischen Gruppe 1 und 3 sowie zwischen Gruppe 2 und 3 ein hochsignifikanter Unterschied,  $p = 0,01$  (s. Abbildung 34 und Tabelle 38).

**Tabelle 38:** Auswertung der  $O_2$ -Aufnahme mittels V-Slope (in ml/min\*kg)

Gruppe	Anzahl	M [ml/min*kg]	SE	KI < 95%	KI > 95%
1	12	23,7	1,7	20,2	27,1
2	9	26,6	2,0	22,6	30,6
3	17	35,3	1,4	32,4	38,2

Anmerkung: M = Mittelwert; SE = Standardfehler, KI = Konfidenzintervall

*Bestimmung der  $O_2$ -Aufnahme/ kg Körpergewicht an der AT mittels Atemäquivalent von  $O_2$ :*



**Abbildung 35:** Vergleich der  $O_2$ -Aufnahme an der anaeroben Schwelle mittels Atemäquivalent von  $O_2$

Beim Gruppenvergleich der Sauerstoffaufnahme/kg Körpergewicht an der anaeroben Schwelle mittels Atemäquivalent von Sauerstoff zeigte sich bei der Varianzanalyse ein hochsignifikanter Unterschied,  $F = 12,61$ ;  $df = 2$ ;  $p = <0,0001$ .

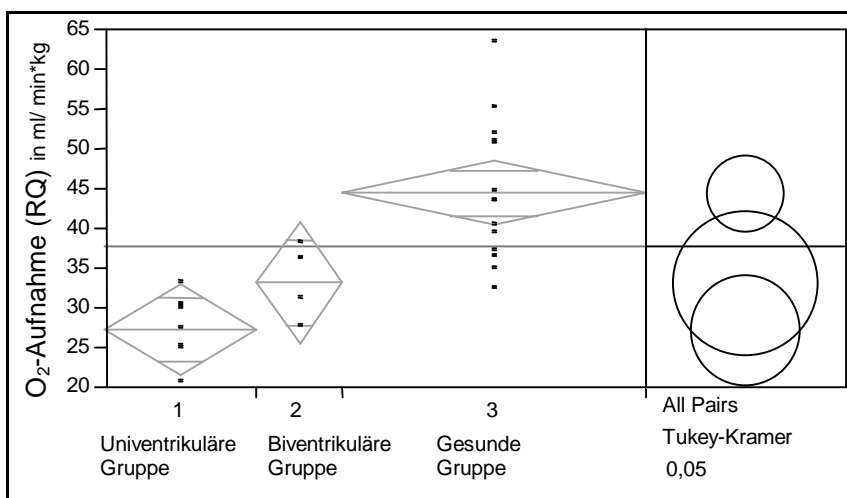
Beim Mittelwertvergleich zeigte sich zwischen den Gruppen 1 und 3 sowie 2 und 3 ein hochsignifikanter Unterschied,  $p = 0,01$  (s. Abbildung 35 und Tabelle 39).

**Tabelle 39:** Auswertung der  $O_2$ -Aufnahme mittels Atemäquivalent von  $O_2$  (in  $ml/min \cdot kg$ )

Gruppe	Anzahl	M [ $ml/min \cdot kg$ ]	SE	KI < 95%	KI > 95%
1	11	24,8	1,9	21,0	28,6
2	9	28,2	2,1	24,0	32,4
3	17	36,4	1,5	33,3	39,4

Anmerkung: M = Mittelwert; SE = Standardfehler, KI = Konfidenzintervall

*Bestimmung der  $O_2$ -Aufnahme/  $kg$  Körpergewicht an der AT mittels respiratorischen Quotienten (RQ):*



**Abbildung 36:** Vergleich der  $O_2$ -Aufnahme an der anaeroben Schwelle mittels RQ

Beim Gruppenvergleich der Sauerstoffaufnahme/ $kg$  Körpergewicht an der anaeroben Schwelle mittels RQ zeigte sich bei der Varianzanalyse ein hochsignifikanter Unterschied,  $F = 13,91$ ;  $df = 2$ ;  $p = <0,0001$ .

Beim Mittelwertvergleich zeigte sich zwischen Gruppe 1 und 3 ein hochsignifikanter Unterschied,  $p = 0,01$  und zwischen Gruppe 2 und 3 ein signifikanter Unterschied,  $p = 0,05$  (s. Abbildung 36 und Tabelle 40).

**Tabelle 40:** Auswertung der O<sub>2</sub>-Aufnahme mittels RQ (in ml/min\*kg)

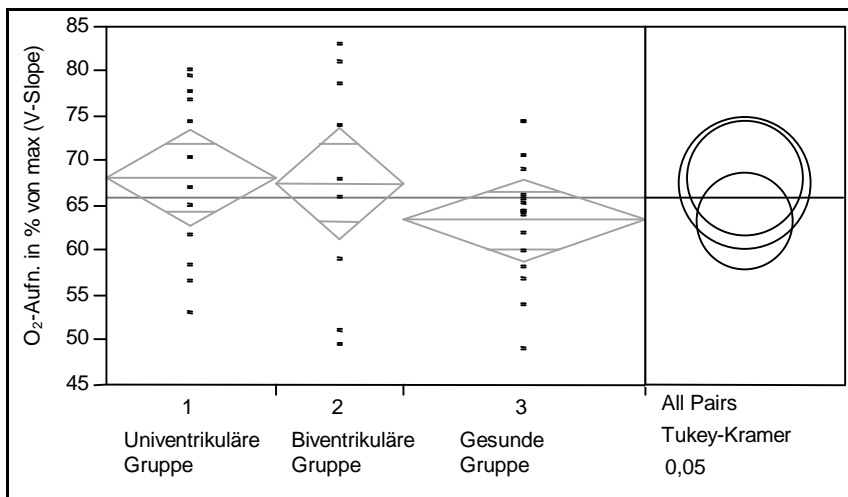
Gruppe	Anzahl	M [ml/min*kg]	SE	KI < 95%	KI > 95%
1	7	27,3	2,8	21,6	33,1
2	4	33,3	3,7	25,7	40,9
3	14	44,6	2,0	40,5	48,6

Anmerkung: M = Mittelwert; SE = Standardfehler, KI = Konfidenzintervall

Bei allen drei Methoden war die Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle in Gruppe 1 am niedrigsten und unterschied sich nicht signifikant von der Sauerstoffaufnahme der Gruppe 2.

### Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle in Prozent der maximalen Sauerstoffaufnahme

*Bestimmung der Sauerstoffaufnahme in Prozent mittels V-Slope:*



**Abbildung 37:** Vergleich der O<sub>2</sub>-Aufnahme an der anaeroben Schwelle in % der maximalen O<sub>2</sub>-Aufnahme mittels V-Slope

Beim Gruppenvergleich der Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle in Prozent der maximalen Sauerstoffaufnahme mittels V-Slope zeigte sich bei der Varianzanalyse kein signifikanter Unterschied,  $F = 1,11$ ;  $df = 2$ ;  $p = 0,34$ .

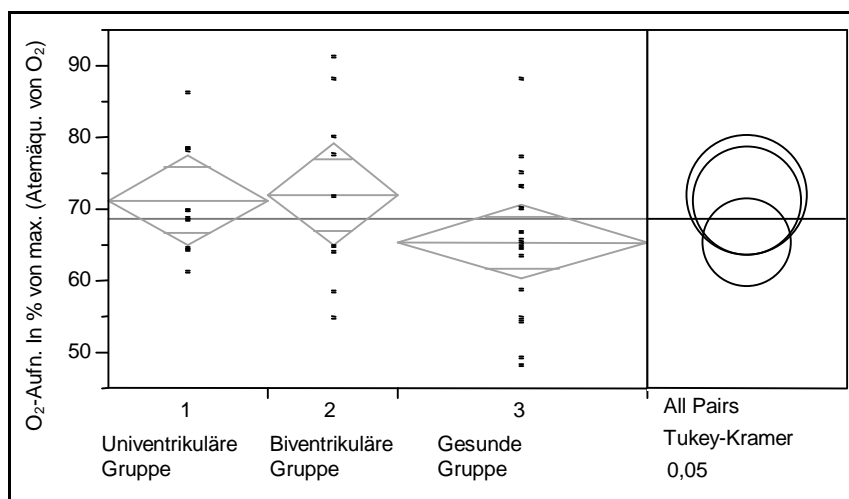
Auch der Mittelwertvergleich zeigte keinen signifikanten Unterschied (s. Abbildung 37 und Tabelle 41).

**Tabelle 41:** Auswertung der  $O_2$ -Aufnahme an der anaeroben Schwelle in Prozent der maximalen  $O_2$ -Aufnahme mittels V-Slope

Gruppe	Anzahl	M [%]	SE	KI < 95%	KI > 95%
1	12	68,2	2,7	62,8	73,6
2	9	67,6	3,1	61,4	73,9
3	17	63,5	2,2	59,0	68,1

Anmerkung: M = Mittelwert; SE = Standardfehler, KI = Konfidenzintervall

*Bestimmung der Sauerstoffaufnahme in Prozent mittels Atemäquivalent von Sauerstoff:*



**Abbildung 38:** Vergleich der  $O_2$ -Aufnahme an der anaeroben Schwelle in % der maximalen  $O_2$ -Aufnahme mittels Atemäquivalent von  $O_2$

Beim Gruppenvergleich der Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle in Prozent der maximalen Sauerstoffaufnahme mittels Atemäquivalent von

Sauerstoff zeigte sich bei der Varianzanalyse kein signifikanter Unterschied,  $F = 1,67$ ;  $df = 2$ ;  $p = 0,20$ .

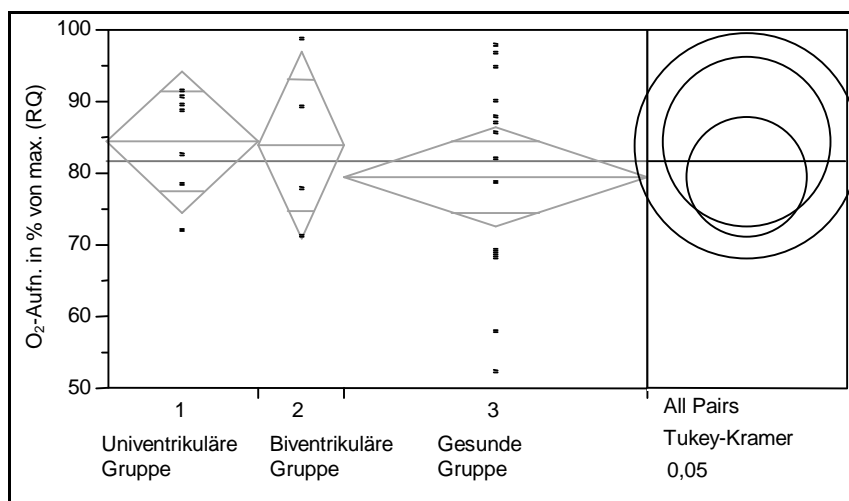
Auch der Mittelwertvergleich zeigte keinen signifikanten Unterschied (s. Abbildung 38 und Tabelle 42).

**Tabelle 42:** Auswertung der  $O_2$ -Aufnahme an der anaeroben Schwelle in Prozent der maximalen  $O_2$ -Aufnahme mittels Atemäquivalent von  $O_2$

Gruppe	Anzahl	M [%]	SE	KI < 95%	KI > 95%
1	11	71,4	3,1	65,0	77,7
2	9	72,2	3,5	65,2	79,2
3	17	65,5	2,5	60,4	70,6

Anmerkung: M = Mittelwert; SE = Standardfehler, KI = Konfidenzintervall

*Bestimmung der Sauerstoffaufnahme in Prozent mittels respiratorischen Quotienten:*



**Abbildung 39:** Vergleich der  $O_2$ -Aufnahme an der anaeroben Schwelle in % der maximalen  $O_2$ -Aufnahme mittels RQ

Beim Gruppenvergleich der Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle in Prozent der maximalen Sauerstoffaufnahme mittels respiratorischen Quotienten zeigte sich bei der Varianzanalyse kein signifikanter Unterschied,  $F = 0,44$ ;  $df = 2$ ;  $p = 0,65$ .



Auch der Mittelwertvergleich zeigte keinen signifikanten Unterschied (s. Abbildung 39 und Tabelle 43).

**Tabelle 43:** Auswertung der O<sub>2</sub>-Aufnahme an der anaeroben Schwelle in Prozent der maximalen O<sub>2</sub>-Aufnahme mittels RQ

Gruppe	Anzahl	M [%]	SE	KI < 95%	KI > 95%
1	7	84,5	4,8	74,7	94,4
2	4	84,1	6,3	71,1	97,1
3	14	79,6	3,4	72,7	86,6

Anmerkung: M = Mittelwert; SE = Standardfehler, KI = Konfidenzintervall

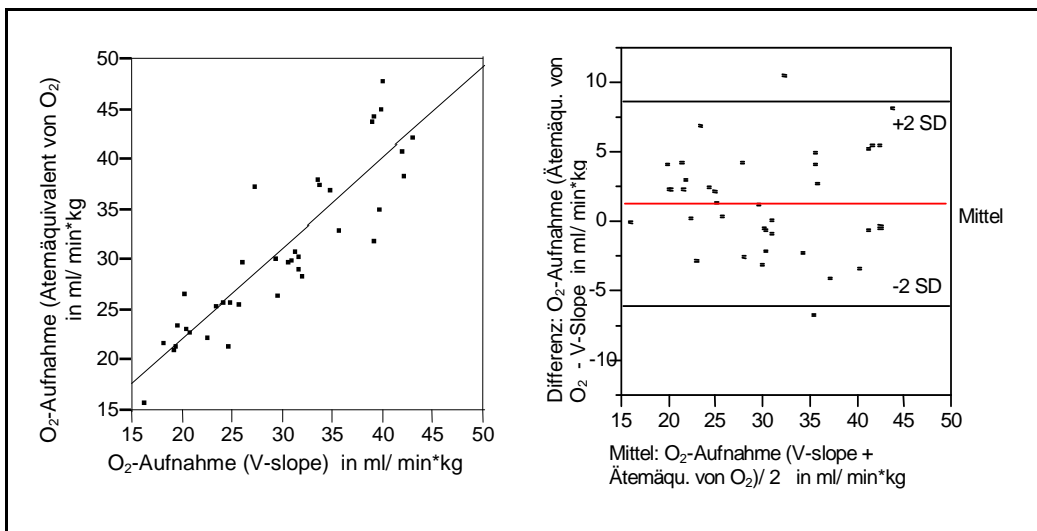
Bei allen drei Methoden zeigte sich bei der Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle in Prozent der maximalen Sauerstoffaufnahme, dass die Gruppen 1 und 2 etwas über der Gruppe 3 lagen, was aber nicht signifikant unterschiedlich war.

D.h. die anaerobe Leistungsfähigkeit war in Gruppe 1 und 2 reduziert.

### 3.6.3.2 Vergleich der Methoden

Die anaerobe Schwelle wurde durch drei unterschiedliche Verfahren bestimmt und die Ergebnisse verglichen: Dem V-Slope, dem Atemäquivalent von Sauerstoff und dem respiratorischen Quotienten. Die Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle bezogen auf das Körpergewicht wurde mit jeder Methode bestimmt. Die Werte wurden miteinander korreliert, graphisch nach Bland-Altman dargestellt sowie mit dem t-Test für abhängige Stichproben untersucht.

## Vergleich der Bestimmung der anaeroben Schwelle mittels V-Slope und Atemäquivalent von Sauerstoff



**Abbildung 40:** Vergleich der Bestimmung der anaeroben Schwelle mittels V-Slope und Atemäquivalent von Sauerstoff (linkes Bild: Korrelation; rechtes Bild: Bland-Altman)

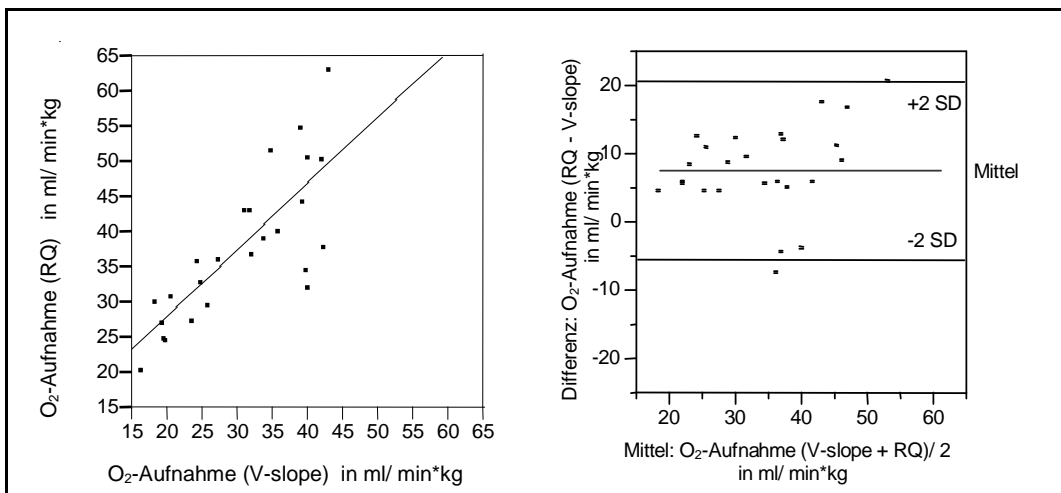
Durch die V-Slope-Methode konnte die anaerobe Schwelle bei 38 Kindern bestimmt werden, durch das Atemäquivalent von Sauerstoff nur bei 37 Kindern, weshalb ein Vergleich beider Methoden bei 37 Messpaaren möglich war.

Die Werte für die Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle, bestimmt durch V-Slope und Atemäquivalent von Sauerstoff, wiesen eine hohe Korrelation auf,  $r = 0,89$ . Wie in Abbildung 40 rechtes Bild ersichtlich, lagen die Werte, die durch das Atemäquivalent von Sauerstoff bestimmt wurden, im Mittel etwas über den Werten nach V-Slope, mittlere Differenz =  $1,30 \text{ ml/min*kg}$ . Das 95%-Konfidenzintervall der Differenzen reichte von  $-6,05$  bis  $8,68 \text{ ml/min*kg}$ . Dies war eine große Spannweite bei Mittelwerten von ca.  $30 \text{ ml/min*kg}$ .

Die mittlere Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle betrug bei der Bestimmung durch die V-Slope-Methode  $29,65 \text{ ml/min*kg}$ , bei der Bestimmung mittels Atemäquivalent von Sauerstoff  $30,95 \text{ ml/min*kg}$ .

Beim t-Test für abhängige Stichproben zeigte sich ein signifikanter Unterschied,  $t = 2,15$ ;  $df = 36$ ;  $p < 0,05$ .

## Vergleich der Bestimmung der anaeroben Schwelle mittels V-Slope und respiratorischen Quotienten



**Abbildung 41:** Vergleich der Bestimmung der anaeroben Schwelle mittels V-Slope und respiratorischen Quotienten (linkes Bild: Korrelation; rechtes Bild: Bland-Altman)

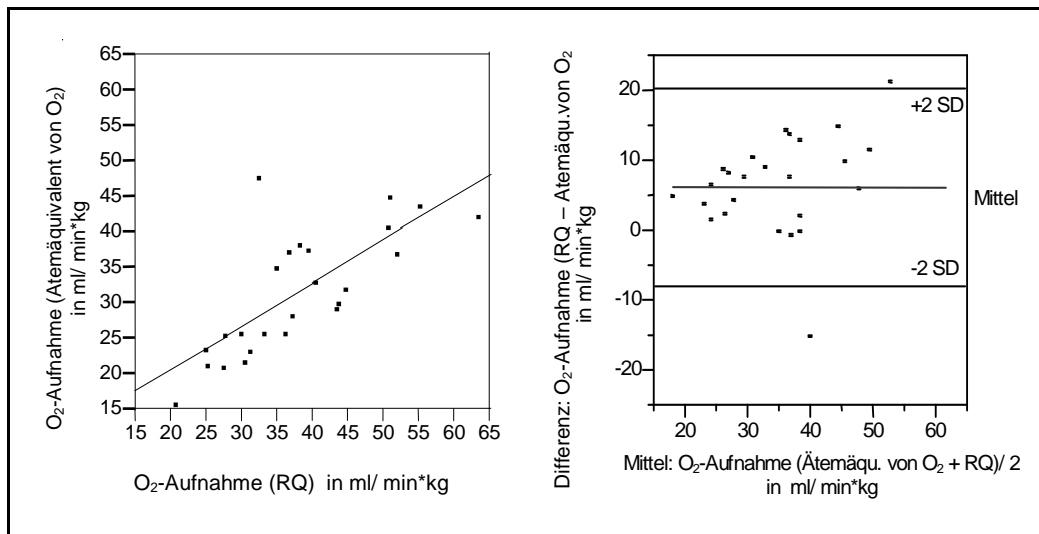
Durch die V-Slope-Methode konnte die anaerobe Schwelle bei 38 Kindern bestimmt werden, durch den respiratorischen Quotienten nur bei 25 Kindern. Deshalb war ein Vergleich der Methoden bei 25 Messpaaren möglich.

Die Werte für die Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle, bestimmt durch V-Slope und respiratorischen Quotienten, wiesen eine hohe Korrelation auf,  $r = 0,79$ . Wie in Abbildung 41 rechtes Bild ersichtlich, lagen die Werte, die durch den respiratorischen Quotienten bestimmt wurden, im Mittel deutlich über den Werten nach V-Slope, mittlere Differenz = 7,58 ml/min\*kg. Das 95%-Konfidenzintervall der Differenzen reichte von -5,47 bis 20,62 ml/min\*kg. Dies war eine sehr große Spannweite bei Mittelwerten von ca. 34 ml/min\*kg.

Die mittlere Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle betrug bei der Bestimmung durch die V-Slope-Methode 30,36 ml/min\*kg, bei der Bestimmung mittels respiratorischen Quotienten 37,94 ml/min\*kg.

Beim t-Test für abhängige Stichproben zeigte sich ein hochsignifikanter Unterschied,  $t = 5,81$ ;  $df = 24$ ;  $p < 0,0001$ .

## Vergleich der Bestimmung der anaeroben Schwelle mittels Atemäquivalent von Sauerstoff und respiratorischen Quotienten



**Abbildung 42:** Vergleich der Bestimmung der anaeroben Schwelle mittels Atemäquivalent von O<sub>2</sub> und RQ (linkes Bild: Korrelation; rechtes Bild: Bland-Altman)

Durch das Atemäquivalent von Sauerstoff konnte die anaerobe Schwelle bei 37 Kindern bestimmt werden, durch den respiratorischen Quotienten nur bei 25 Kindern, weshalb ein Vergleich der Methoden bei 25 Messpaaren möglich war.

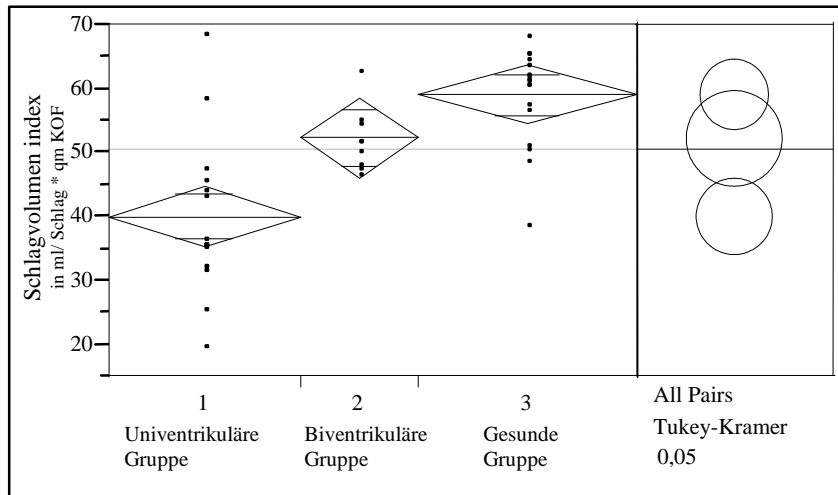
Die Werte für die Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle, bestimmt durch Atemäquivalent von Sauerstoff und respiratorischen Quotienten, wiesen eine hohe Korrelation auf,  $r = 0,75$ . Wie in Abbildung 42 rechtes Bild ersichtlich, lagen die Werte, die durch den respiratorischen Quotienten bestimmt wurden, im Mittel deutlich über den Werten, die durch das Atemäquivalent von Sauerstoff bestimmt wurden, mittlere Differenz = 6,33 ml/min\*kg. Das 95%-Konfidenzintervall der Differenzen reichte von -7,80 bis 20,47 ml/min\*kg. Dies war eine sehr große Spannweite bei Mittelwerten von ca. 35 ml/min\*kg.

Die mittlere Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle betrug bei der Bestimmung durch das Atemäquivalent von Sauerstoff 31,61 ml/min\*kg, bei der Bestimmung mittels respiratorischen Quotienten 37,94 ml/min\*kg.

Beim t-Test für abhängige Stichproben zeigte sich ein hochsignifikanter Unterschied,  $t = 4,48$ ;  $df = 24$ ;  $p < 0,001$ .

### 3.7 HZV-Bestimmung/ indirektes Fick'sches Prinzip: Gruppenvergleich

Schlagvolumen Index in ml/ Schlag \* m<sup>2</sup> Körperoberfläche:



**Abbildung 43:** Gruppenvergleich des Schlagvolumens/ KOF

Beim Gruppenvergleich des Schlagvolumens/m<sup>2</sup> Körperoberfläche zeigte sich bei der Varianzanalyse ein hochsignifikanter Unterschied,  $F = 17,26$ ;  $df = 2$ ;  $p = <0,0001$ .

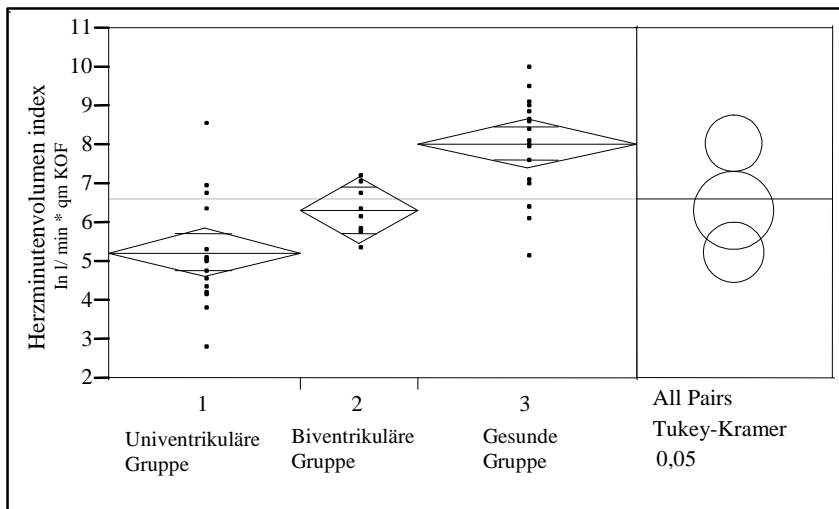
Beim Mittelwertvergleich zeigte sich ein hochsignifikanter Unterschied zwischen Gruppe 1 und 2,  $p = 0,01$ , sowie zwischen Gruppe 1 und 3,  $p = 0,01$ . Zwischen Gruppe 2 und 3 zeigte sich kein signifikanter Unterschied (s. Abbildung 43 und Tabelle 44).

**Tabelle 44:** Auswertung des Schlagvolumens

Gruppe	Anzahl	M [ml]	SE	KI < 95%	KI > 95%
1	15	40,1	2,4	35,2	44,9
2	9	52,4	3,1	46,2	58,6
3	17	59,2	2,3	54,6	63,7

Anmerkung: M = Mittelwert; SE = Standardfehler, KI = Konfidenzintervall

*Herzminutenvolumen Index in l/ min \* m<sup>2</sup> Körperoberfläche:*



**Abbildung 44:** Gruppenvergleich des Herzminutenvolumens/ KOF

Beim Gruppenvergleich des Herzminutenvolumens/ m<sup>2</sup> Körperoberfläche zeigte sich bei der Varianzanalyse ein hochsignifikanter Unterschied,  $F = 20,67$ ;  $df = 2$ ;  $p = <0,0001$ .

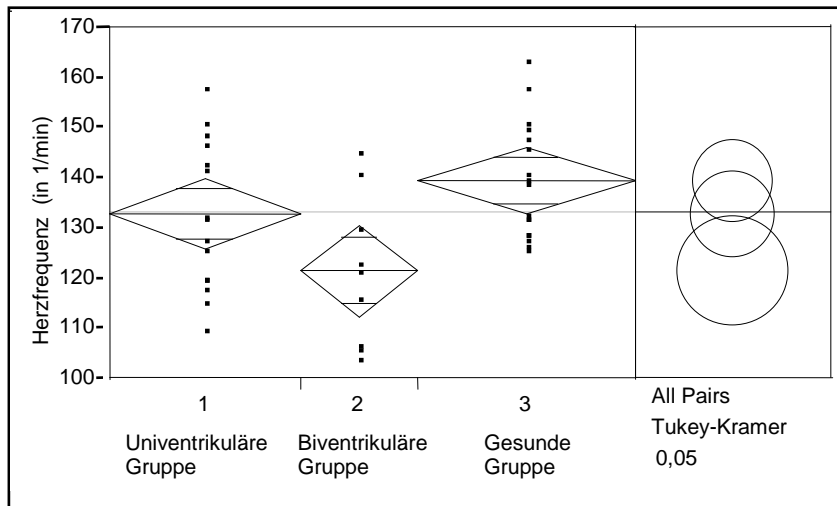
Beim Mittelwertvergleich zeigte sich ein hochsignifikanter Unterschied zwischen Gruppe 1 und 3,  $p = 0,01$ , sowie zwischen Gruppe 2 und 3,  $p = 0,01$ . Zwischen Gruppe 1 und 2 zeigte sich kein signifikanter Unterschied (s. Abbildung 44 und Tabelle 45).

**Tabelle 45:** Auswertung des Herzminutenvolumens

Gruppe	Anzahl	M [l/min]	SE	KI < 95%	KI > 95%
1	15	5,25	0,32	4,6	5,9
2	9	6,32	0,41	5,49	7,16
3	17	8,04	0,30	7,44	8,65

Anmerkung: M = Mittelwert; SE = Standardfehler, KI = Konfidenzintervall

Herzfrequenz in 1/min während der HZV-Bestimmung/ indirektes Fick'sches Prinzip:



**Abbildung 45:** Gruppenvergleich der Herzfrequenz während der HZV-Bestimmung/ indirektes Fick'sches Prinzip

Beim Gruppenvergleich der Herzfrequenz während der HZV-Bestimmung mittels indirekten Fick'schen Prinzips zeigte sich bei der Varianzanalyse ein signifikanter Unterschied,  $F = 5,16$ ;  $df = 2$ ;  $p < 0,05$ .

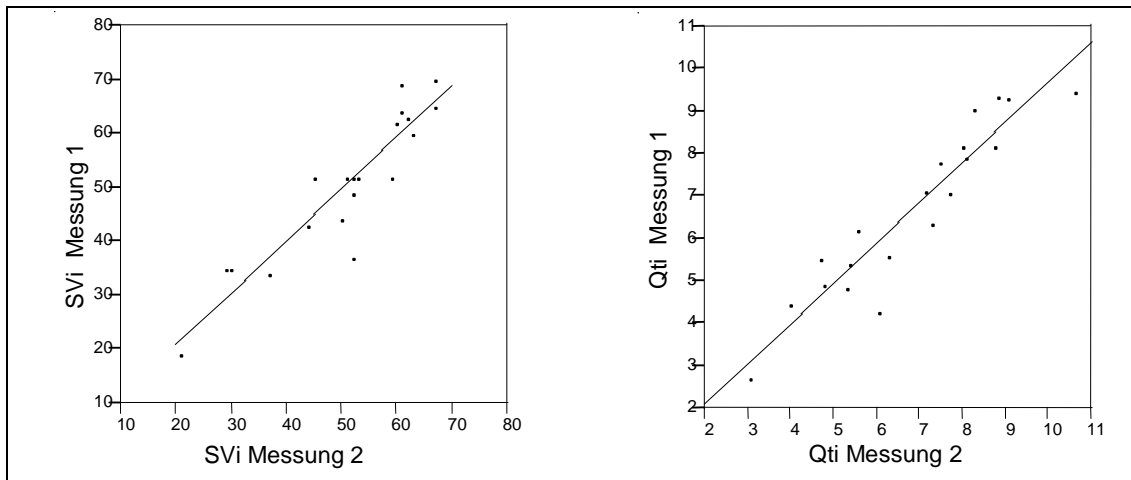
Beim Mittelwertvergleich zeigte sich ein hochsignifikanter Unterschied zwischen Gruppe 2 und 3,  $p = 0,01$ . Zwischen Gruppe 1 und 3 und zwischen Gruppe 1 und 2 zeigte sich kein signifikanter Unterschied (s. Abbildung 45 und Tabelle 46).

**Tabelle 46:** Auswertung der Herzfrequenz während der HZV-Bestimmung

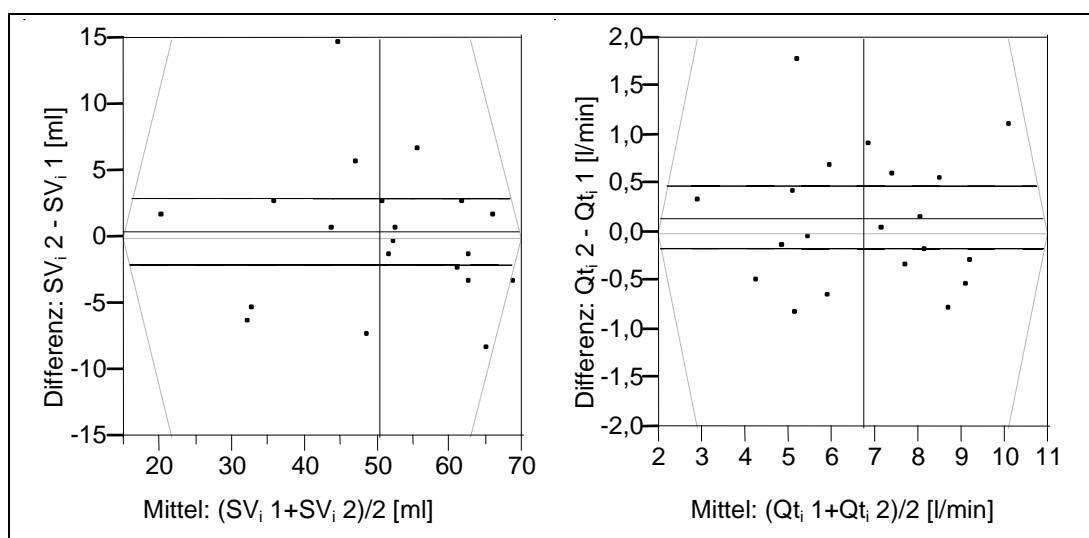
Gruppe	Anzahl	M [1/min]	SE	KI < 95%	KI > 95%
1	15	132,8	3,5	125,7	139,9
2	9	121,6	4,5	112,4	130,7
3	17	139,5	3,3	132,9	146,2

Anmerkung: M = Mittelwert; SE = Standardfehler, KI = Konfidenzintervall

### 3.8 HZV-Bestimmung/ indirektes Fick'sches Prinzip: Reproduzierbarkeit



**Abbildung 46:** Korrelation des Schlagvolumen/KOF in ml/Schlag \*KOF (links) und des Herzminutenvolumen/KOF (Qt<sub>i</sub>) in l/min\*KOF (rechts)



**Abbildung 47:** Vergleich der Messwerte des SV<sub>i</sub> und des Qt<sub>i</sub> der 1. und 2. Messung als Grafik der Differenzen gegen die Mittelwerte nach Bland & Altman. (Indexwerte bezogen auf KOF)

Bei 20 Kindern konnte die CO<sub>2</sub>-Rückatmung zweimalig durchgeführt werden, so dass 20 Doppelmessungen vorlagen. Bei den anderen Kindern wurde die zweite Messung nicht mehr durchgeführt. Gründe dafür lagen vor allem darin, dass sich die Kinder von der CO<sub>2</sub>-Rückatmung sehr beeinträchtigt fühlten. Andere kamen durch die längere Belastungszeit bis zum erneuten Erreichen des steady states an ihre Leistungsgrenze.



Zwischen den Messpaaren des Schlagvolumens bezogen auf die Körperoberfläche bestand eine sehr hohe Korrelation mit  $r = 0,92$ . Ebenso zwischen den Messpaaren des Herzminutenvolumens mit  $r = 0,94$ , siehe Abbildung 46 u. 47. Beim t-Test für abhängige Stichproben zeigte sich beim Schlagvolumen kein Unterschied der jeweiligen Mittelwerte,  $t = 0,29$ ;  $df = 19$ ;  $p = 0,77$ . Ebenso auch beim Herzminutenvolumen,  $t = 0,98$ ;  $df = 19$ ;  $p = 0,34$ .

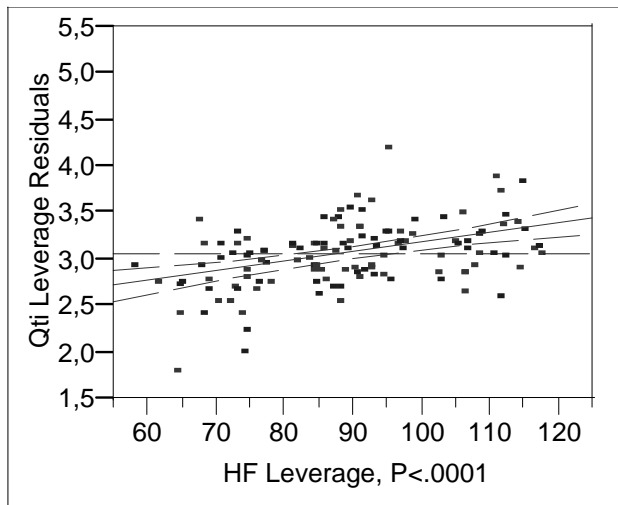
### **3.9 HZV-Bestimmung: Methodenvergleich**

#### **Auswertung der Herzkatheterdaten:**

Das Herzminutenvolumen wurde mittels Herzkatheter bei unterschiedlichen, elektrisch stimulierten Herzfrequenzen gemessen. Die Messung erfolgte mittels Fick'schen Prinzips sowie der Thermodilutionsmethode. Zur Auswertung wurde das Herzminutenvolumen pro Körperoberfläche ( $Qt_i$ ) in  $l/min \cdot m^2$  als abhängige Variable herangezogen. Um den Einfluss der zwei Methoden auf das Herzminutenvolumen zu untersuchen, wurde eine multifaktorielle Varianzanalyse mit den Faktoren Herzfrequenz (HF) und Methode (Fick'schem Prinzip und Thermodilutionsmethode) durchgeführt. Es wurden Haupt-, wie Interaktionseffekte berechnet. Der individuelle Einfluss der Patienten wurde als zufälliger Effekt untersucht.

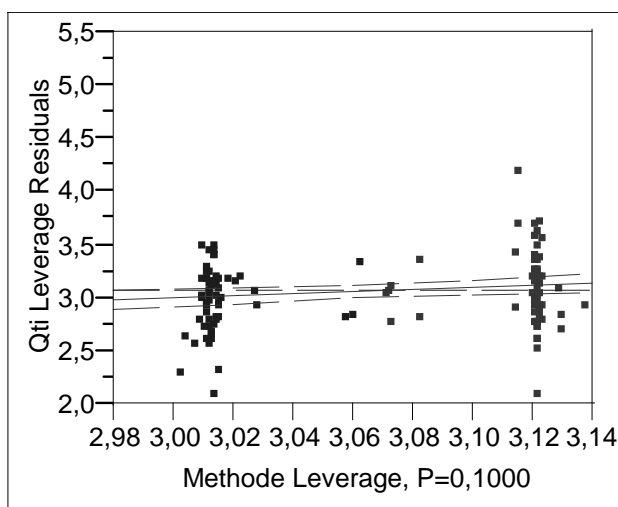
#### *Einfluss der Herzfrequenz:*

Die Herzfrequenz zeigt den erwarteten Einfluss auf das Herzminutenvolumen. Bei der Untersuchung des Haupteffektes der Herzfrequenz zeigte sich ein hochsignifikanter Unterschied ( $F = 23,07$ ;  $df = 1$ ;  $p = < 0,0001$ ). In der Abbildung 48 sind die Regressionslinie und die Linien des 95%-Konfidenzintervalls eingezeichnet. Diese Linien kreuzen die Linie des Mittelwertes, wodurch der signifikante Unterschied graphisch dargestellt ist.



**Abbildung 48:** Graphische Darstellung des Einflusses der Herzfrequenz auf das Herzminutenvolumen

*Einfluss der Methode:*



**Abbildung 49:** Graphische Darstellung des Einflusses der Messmethode auf das Herzminutenvolumen

Bei der Untersuchung des Haupteffektes der Methode (Fick'schem Prinzip und Thermodilutionsmethode) zeigte sich kein signifikanter Unterschied ( $F = 2,76$ ;  $df = 1$ ;  $p = 0,1$ ), wie in Abbildung 49 ersichtlich. Auch die Standardabweichungen der beiden Methoden unterschieden sich nicht signifikant.

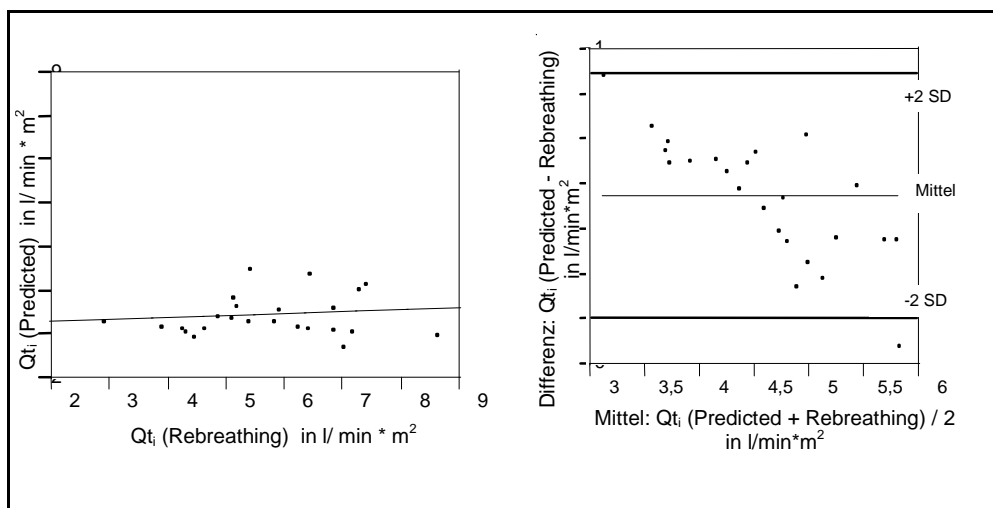
Die berechnete Interaktion von Herzfrequenz und Methode war nicht signifikant ( $F = 0,93$ ;  $df = 1$ ;  $p = 0,34$ ).

Da zwischen den  $Q_{t_i}$ -Werten, die mittels Fick'schen Prinzips und der Thermodilutionsmethode gewonnen wurden, kein signifikanter Unterschied bestand, konnten die  $Q_{t_i}$ -Werte aufgrund der Herzfrequenz ohne Rücksicht auf die Methode vorausgesagt werden.

Die aus diesem Modell berechneten  $Q_{t_i}$ -Werte waren abhängig von der Herzfrequenz und dem Patienteneffekt.

Zum Vergleich der  $Q_{t_i}$ -Werte, die mittels Herzkatheter und  $\text{CO}_2$ -Rückatmung gemessen wurden, wurden nun die  $Q_{t_i}$ -Werte für den Herzkatheter aus der obigen Berechnung verwendet. Die, der Berechnung zugrunde liegende Herzfrequenz, war die Herzfrequenz, die bei der  $\text{CO}_2$ -Rückatmung vorlag. Der Patienteneffekt wurde für jeden Patienten berücksichtigt.

### Vergleich der Herzkatheterdaten mit denen der $\text{CO}_2$ -Rückatmung



**Abbildung 50:** Vergleich des Herzminutenvolumens der prädiktiven Herzkatheterdaten mit den Rebreathingdaten (linkes Bild: Korrelation; rechtes Bild: Bland-Altman)

Bei 24 von 26 Kindern konnte das Herzminutenvolumen, das mittels  $\text{CO}_2$ -Rückatmung gemessen wurde, mit den prädiktiven Werten der

Herzkathetermessung verglichen werden (bei 2 Kindern wurde keine Herzkathetermessung durchgeführt).

Die Daten der CO<sub>2</sub>-Rückatmung und die prädiktiven Werte der Herzkathetermessung korrelierten sehr gering,  $r = 0,12$ . Wie in Abbildung 50 ersichtlich, lagen die Werte, die mittels CO<sub>2</sub>-Rückatmung gemessen wurden, fast alle deutlich über den prädiktiven Werten der Herzkathetermessung, mittlere Differenz =  $2,25 \text{ l/min}\cdot\text{m}^2$ . Weiter war ersichtlich, dass bei zunehmenden Werten auch die Differenzen zunahmten. Das 95%-Konfidenzintervall der Differenzen reichte von  $0,49$  bis  $4,98 \text{ l/min}\cdot\text{m}^2$ , eine sehr große Spannweite bei Werten, die im Mittel ca.  $4,6 \text{ l/min}\cdot\text{m}^2$  annahmen.

Beim t-Test für abhängige Stichproben zeigte sich ein hochsignifikanter Unterschied mit  $t(23) = -8,05$  und  $p < 0,0001$ .

## 4. Diskussion

### 4.1 Spiroergometrie

#### 4.1.1 Ausbelastung

Nach Cumming et al. ist die Belastungszeit bei Belastungsuntersuchungen von Kindern nach dem Bruce-Protokoll ein ausreichender Indikator für die Belastungsfähigkeit (21). Der von der Belastungszeit abhängige Mittelwert der Laufstrecke lag in unserer Kontrollgruppe etwas höher als die von Cumming et al. genannten Normwerte für gesunde Kinder, aber noch unterhalb des 90. Perzentils (21). Das könnte zum einen daran liegen, dass die Kinder freiwillig an unserer Untersuchung teilgenommen hatten und damit sehr motiviert waren. Zum anderen wurden die genannten Normwerte nur nach Altersgruppen und Geschlecht unterschieden, über biometrische Daten dieser Kinder war jedoch nichts bekannt. Weiter ist zu bedenken, dass die Normalwerte von Cumming et al. sehr alt sind und die Jugend von heute eine andere Physiognomie hat. Die Belastungszeit von Gruppe 1 und 2 unterschied sich im Mittel signifikant von der Kontrollgruppe und lag auch in beiden Gruppen knapp unter dem 10. Perzentil der oben genannten Normwerte, was einer deutlichen Leistungseinschränkung entsprach. Dementsprechend lagen die gemessenen Werte des Herz-Lungen-Systems bis auf die maximale Atemfrequenz in den Gruppen 1 und 2 signifikant unter den Werten der Kontrollgruppe.

#### **Gruppe 1:**

Die Kinder mit univentrikulärer Zirkulation hatten, wie in zahlreichen Studien bewiesen (29,79,80,102,112,128), eine deutlich eingeschränkte Leistungsfähigkeit. Wie auch bei Driscoll et al.(28), Joshi et al.(59) sowie Grant et al. (44) blieb die maximale Herzfrequenz im Mittel deutlich unter den Normwerten, worin eine wichtige Ursache für die verminderte Leistungsfähigkeit

zu sehen ist (17). Eine weitere wichtige Ursache ist in dem verminderten Schlagvolumen zu sehen (20,25,29,128).

Bei allen Kindern mit Schrittmacher war dieser auch unter Belastung führend. Da alle Patienten Schrittmacher mit rate response implantiert hatten, unterschieden sich die maximalen Herzfrequenzen und die Herzfrequenzanstiege unter Belastung nicht von denen der Kinder ohne Schrittmacher.

Die maximale Sauerstoffaufnahme (bezogen auf das Körpergewicht) lag bei den oben genannten Studien deutlich (ca.  $10 \text{ ml/min}\cdot\text{m}^2$ ) unter unseren Werten, aber prozentual auf die jeweilige Vergleichsgruppe gesunder Kinder bezogen waren sie sehr ähnlich. Bei Belastungsuntersuchungen, die mit einem Fahrradergometer durchgeführt werden, kann die maximale Sauerstoffaufnahme bis zu 25% niedriger sein als bei Laufbanduntersuchungen (127). Dies liegt daran, dass bei Laufbandbelastungen mehr Muskelgruppen in Bewegung sind. Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass die o.g. Studien mit einem Fahrradergometer durchgeführt wurden, sind die Werte der maximalen Sauerstoffaufnahme als gleichwertig anzusehen.

Es zeigte sich zwar, dass die Kinder mit rechtsventrikulärer Morphologie des Ventrikels eine geringere Belastbarkeit als die Kinder mit linksventrikulärer Morphologie aufwiesen, eine statistische Auswertung war aber wegen der geringen Anzahl nicht möglich.

Im Vergleich mit der Gruppe 2 waren alle Werte der Belastung zwar niedriger, der Unterschied war aber nur beim Sauerstoffpuls und dem maximalen systolischen Blutdruck signifikant. Eine stärker eingeschränkte kardiopulmonale Leistungsfähigkeit bei univentrikulären Kindern im Vergleich mit Senning-korrigierten Kindern stellte auch Buheitel et al. fest (17).

### **Gruppe 2:**

Bei den Kindern der Gruppe 2 handelte es sich zu einem großen Teil um Kinder mit TGA und Korrektur nach Senning, bei denen aufgrund von Residuen oder Komplikationen eine Herzkatheteruntersuchung und in diesem Rahmen auch die spiroergometrische Untersuchung durchgeführt wurden. Demzufolge waren

die Werte dieser Gruppe nicht repräsentativ für alle Senning-korrigierten Kinder, da Kinder ohne Komplikationen in diese Studie gar nicht aufgenommen wurden. Spätpostoperative Probleme entstehen vor allem durch atriale Arrhythmien (30) und durch die rechtsventrikuläre Dysfunktion (43,50).

Die Leistungsfähigkeit der Kinder in Gruppe 2 war deutlich niedriger als in anderen Studien. In diesen Studien variierte die Leistungsfähigkeit von 42 bis 84 % der jeweiligen Kontrollgruppe (11,13,26,32). Unter Berücksichtigung der oben genannten Auswahlkriterien erscheint unsere Gruppe damit aber vergleichbar.

Die Ursache für die eingeschränkte Leistungsfähigkeit ist zum einen in der verminderten maximalen Herzfrequenz, zum anderen aber auch in der Dysfunktion des rechten Ventrikels zu sehen. Paridon et al. (84) sahen keinen Zusammenhang zwischen maximaler Sauerstoffaufnahme und maximaler Herzfrequenz und kamen zu dem Schluss, dass das verminderte Ansteigen der Herzfrequenz nicht die Ursache für die verminderte Leistungsfähigkeit sei. Im Gegensatz dazu konnte in der Studie von Schulze-Neick et al. (107) eine klare Abhängigkeit der maximalen Leistungsfähigkeit und der maximalen Sauerstoffaufnahme von der maximalen Herzfrequenz ermittelt werden. Die Studie von Matthys et al. (75) zeigte, dass bei submaximaler Belastung kein Unterschied in der Sauerstoffaufnahme und der Herzfrequenz zwischen seiner Studiengruppe und der gesunden Kontrollgruppe bestand, bei maximaler Belastung waren die Sauerstoffaufnahme und die Herzfrequenz aber signifikant niedriger. Die Studiengruppe bestand allerdings bei Matthys et al. aus klinisch asymptomatischen Patienten. Nach Paul et al. (86) lag ein Zusammenhang von rechtsventrikulärer Dysfunktion und verminderter maximaler Herzfrequenz vor. Die Kinder konnten trotz vermindertem Herzfrequenzanstieg bei submaximaler Belastung klinisch asymptomatisch bleiben bis eine kritische Schwelle der rechtsventrikulären Dysfunktion erreicht wurde.

#### 4.1.1.2 Maximaler Sauerstoffpuls

Der maximale Sauerstoffpuls lag in Gruppe 2 mit ca. 13,3 ml O<sub>2</sub>/Herzschlag über der Gruppe 3 mit 10,8 ml O<sub>2</sub>/Herzschlag. Der Unterschied war zwar nicht signifikant, dennoch ist es verwunderlich, dass der maximale Sauerstoffpuls in Gruppe 2 nicht deutlich niedriger lag als in der gesunden Kontrollgruppe, wie es zum Beispiel in der Studie von Buheitel et al. der Fall war (17). Paul et al. beschrieben den Sauerstoffpuls zwar auch als erniedrigt, aber weniger erniedrigt als die maximale Sauerstoffaufnahme und die Belastbarkeit (86).

Der Sauerstoffpuls ( $= \frac{V(O_2)}{Hf}$ ) ist ein Maß für das Schlagvolumen unter der

Annahme, dass die arteriovenöse Sauerstoffdifferenz konstant bleibt, da der Sauerstoffpuls das Produkt aus Schlagvolumen und arteriovenöser Sauerstoffdifferenz ist (127).

Bei gesunden Kindern besteht über weite Strecken eine lineare Beziehung zwischen der Sauerstoffaufnahme und der Herzfrequenz, da bei Kindern die Kreislaufadaptation vor allem durch einen Anstieg der Herzfrequenz stattfindet (67). Durch die Dysfunktion des Systemventrikels und vor allem durch den verminderten Anstieg der Herzfrequenz in Gruppe 2 ist aber anzunehmen, dass unter Belastung wegen der erhöhten peripheren Ausschöpfung bei verringertem HZV die arteriovenöse Sauerstoffdifferenz deutlich ansteigen wird (12,78,120) und dadurch auch der Sauerstoffpuls höhere Werte als erwartet annehmen wird. Dass in der Gruppe 1 die Werte deutlich erniedrigt waren, obwohl auch da von einer erhöhten arteriovenösen Sauerstoffdifferenz auszugehen war, liegt wahrscheinlich an einem verminderten Schlagvolumen (17).

#### 4.1.2 Erholung

Im Gruppenvergleich der Sauerstoffaufnahme, Kohlendioxidabgabe, Atem- und Herzfrequenz nach fünfminütiger Erholung in Prozent der Ruhewerte zeigten sich auf dem 5%-Signifikanzniveau keine Unterschiede.



Bei den Kindern mit univentrikulärer Zirkulation lagen die Sauerstoffaufnahme und Kohlendioxidabgabe dennoch deutlich über den Werten der anderen zwei Gruppen. Dies spricht für eine höhere Sauerstoffschuld, die diese Kinder eingegangen sind. Beim Vergleich der Sauerstoffaufnahme nach 5-minütiger Erholung mit den Ruhewerten mittels des abhängigen t-Tests gab es in dieser Gruppe einen hochsignifikanten Unterschied, während in den anderen Gruppen kein Unterschied festzustellen war.

#### **4.1.3 Anaerobe Schwelle/ AT**

Die anaerobe Schwelle (AT) wurde mit der V-Slope-Methode, dem Atemäquivalent von Sauerstoff und dem respiratorischen Quotienten bestimmt. Bei allen Methoden fiel auf, dass die Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle wie auch die Zeit bis zum Erreichen dieser in den Gruppen 1 und 2 signifikant niedriger waren als in der Kontrollgruppe. Die Werte der Sauerstoffaufnahme an der AT in Prozent der maximalen Sauerstoffaufnahme zeigten zwar keinen signifikanten Unterschied, lagen aber in den Gruppen 1 und 2 deutlich über den Werten der Kontrollgruppe. Die Kinder in diesen Gruppen haben eine geringere Toleranz anaerobe Leistung zu erbringen. Die aerobe Phase hängt vor allem von dem Herzkreislaufsystem, der normalen Lungenfunktion sowie der Transportkapazität des Blutes für Sauerstoff ab (21). Die erniedrigte anaerobe Schwelle in beiden Gruppen entspricht auch den Ergebnissen anderer Studien (99-101,116).

Dennoch besteht die Frage, ob die anaerobe Schwelle bei diesen Kindern mit diesen Methoden zuverlässig bestimmt werden kann. Buheitel et al. zeigten auf, dass die Kinder mit dem höchsten Atemminutenvolumen die niedrigsten endexpiratorischen Partialdrücke für CO<sub>2</sub> hatten, was dem arteriellen Partialdruck für CO<sub>2</sub> entspricht, sodass die Atmung nicht durch erhöhte CO<sub>2</sub>-Werte stimuliert sein konnte (17).

Rosenthal et al. zeigten auf, dass die Änderung der Atemfrequenz unter Belastung bei Kindern nach atriopulmonaler wie auch totaler cavopulmonaler Anastomose nicht durch die erhöhte CO<sub>2</sub>-Produktion begründet war (102).

Weiter zeigten sie auf, dass der pulmonale Blutfluss von der Atembewegung abhängig war. Diese Beobachtung war bei den Kindern nach totaler cavopulmonaler Anastomose deutlicher als bei den Kindern nach atriopulmonaler Anastomose nachzuweisen. Die Auswirkung der Atmung als „respiratorische Pumpe“ auf den pulmonalen Blutfluss wurde bis dahin unterschätzt. Rosenthal et al. sahen aber genau darin die Ursache für die gesteigerte Atemfrequenz dieser Patientengruppe unter Belastung (102): darauf wird zu einem späteren Zeitpunkt noch genauer eingegangen.

Verfahren zur Bestimmung der anaeroben Schwelle, bei denen Änderungen über die Zeit berücksichtigt werden, wie die V-Slope-Methode und das Atemäquivalent von Sauerstoff, haben deutliche Vorteile. Dennoch ist der verstärkte Atemantrieb zur Verbesserung des pulmonalen Blutflusses als mögliche Fehlerquelle zu diskutieren, die auch bei diesen Verfahren zu einer falschen Bestimmung führen kann.

#### **4.2 Methodenvergleich zur Bestimmung der anaeroben Schwelle**

Bei allen drei in dieser Studie angewandten Methoden erfolgte die respiratorische Bestimmung der anaeroben Schwelle (AT) manuell, da sich die automatische Auswertung als nicht zuverlässig zeigte, wie es auch schon in anderen Studien beschrieben wurde (37). Die V-Slope-Methode nach Beaver et al. (9) gilt als eine der zuverlässigsten Methoden zur Bestimmung der AT (117,127). Pulmonale Erkrankungen, die bei unseren Probanden teilweise in Form leichter obstruktiver bzw. restriktiver Störungen vorlagen, können ebenso wie unregelmäßige Atmungsmuster die Bestimmung erschweren (117). Dies ist vor allem bei der Bestimmung mittels Atemäquivalent für Sauerstoff der Fall. Weiterhin kann die anaerobe Schwelle auch mit dem Beginn der respiratorischen Kompensation verwechselt werden. Die V-Slope-Methode ist auch darin am wenigsten störanfällig (41). Zudem wurde bei unserer Untersuchung zur Bestimmung der AT mittels respiratorischem Quotienten ein

Grenzwert von  $RQ=1$  eingesetzt. Dies entspricht nicht der anaeroben Schwelle, die immer etwas kleiner als 1 ist (41).

Bei dem Vergleich der Methoden zur Bestimmung der anaeroben Schwelle wurde die Sauerstoffaufnahme als Parameter herangezogen. Es zeigte sich zwischen V-Slope und Atemäquivalent von Sauerstoff die höchste Korrelation ( $r = 0,894$ ). Im Mittel wurde die AT mittels V-Slope etwas früher bestimmt. Die Korrelation zwischen V-Slope und RQ lag bei  $r = 0,787$ . Im Mittel lagen die Werte, die mittels RQ bestimmt wurden, deutlich über den Werten des V-Slopes. Bei der Korrelation des Atemäquivalents von Sauerstoff und des RQ zeigte sich die niedrigste Korrelation ( $r = 0,746$ ). Aufgrund unserer Ergebnisse kann die AT mittels V-Slope am besten ermittelt werden.

### **4.3 HZV-Bestimmung mittels indirekten Fick'schen Prinzips**

Die HZV-Bestimmung mittels  $CO_2$ -Rückatmung, dem indirekten Fick'schen Prinzips, ist eine Methode, die seit Jahrzehnten bekannt und erprobt ist, sich in der klinischen Routine bisher jedoch nicht durchsetzen konnte (36,48,49,56,113). Vor allem durch die Entwicklung neuer Messsysteme ist diese Methode allerdings in der Durchführung so weit vereinfacht worden, dass ein erneutes Interesse an dieser Methode zu erkennen ist. Weiter spielt die Bestimmung der Herzzeitvolumina bei immer mehr klinischen Fragestellungen eine wichtige Rolle, wodurch auch der Einsatz von nichtinvasiven Methoden gestiegen ist (53,65,93,103). In zahlreichen Studien wurde die Genauigkeit der Bestimmung mittels  $CO_2$ -Rückatmung untersucht. Ohlsson et al. verglichen die  $CO_2$ -Rückatmung mit der Bestimmung mittels der Fick'schen Methode und fanden eine sehr hohe Korrelation von  $r = 0,91$ . Die Messergebnisse mittels  $CO_2$ -Rückatmung lagen zwar höher als die mittels Herzkatheter, was aber vermutlich daran lag, dass an unterschiedlichen Tagen unter etwas unterschiedlichen Bedingungen gemessen wurde (82). Bei Vergleichsstudien mit simultanen Herzkathetermessungen zeigte sich eine sehr hohe Korrelation (33,36,103,113). Bei 20 Kindern führten wir die Messung zweimalig durch. Die

hohe Korrelation des Schlagvolumens mit  $r = 0,92$  und des Herzminutenvolumens mit  $r = 0,94$  lassen auf eine sehr hohe Zuverlässigkeit der Messung schließen.

In den Studien von Heigenhauser et al. und Pothoff et al. wurde die Indikatorverdünnungsmethode als Standard gesehen (48,93). Stetz et al. wiesen in ihrer Metaanalyse eine hohe Korrelation zwischen der Thermodilutionsmethode und der Indikatorverdünnungsmethode bzw. der Fick'schen Methode nach. Sie gaben jedoch zu bedenken, dass diese Methoden zwar allgemeingültige Referenzen darstellten, ihre Genauigkeit aber experimentell nicht bestimmt werden könne und die theoretische Grundlage so kompliziert sei, dass bei der Bestimmung Fehler nicht sicher auszuschließen seien (109).

Die CO<sub>2</sub>-Rückatmung kann als Equilibriummethode nach Collier (19) bzw. als Exponentialmethode nach Defares (24) durchgeführt werden. Beide Methoden zeigten in Studien ähnliche Ergebnisse, wenn auch die Equilibriummethode etwas bessere Ergebnisse lieferte. Beispielsweise betrug bei Franciosa et al. (36) der Korrelationskoeffizient zwischen der Equilibriummethode nach Collier und der Indikatorverdünnungsmethode mittels Herzkatheter  $r = 0,96$ , der Exponentialmethode nach Defares und der Indikatorverdünnungsmethode mittels Herzkatheter nur  $r = 0,75$ . Alves da Silva et al. gingen davon aus, dass vor allem bei Patienten mit pulmonalen Erkrankungen die Equilibriummethode von Vorteil ist, da die vergrößerten Schwankungen des CO<sub>2</sub>-Gehaltes in der Ausatemluft bei diesen Patienten die Equilibriummethode weniger störten (3).

Ob Veränderungen des kardiopulmonalen Systems die Genauigkeit der HZV-Messung mittels CO<sub>2</sub>-Rückatmung beeinflussen, war Gegenstand mehrerer Studien. Russell et al. (103) untersuchten Erwachsene mit Herzklappenerkrankungen oder einer Kardiomyopathie, Franciosa et al. (36) evaluierten die CO<sub>2</sub>-Rückatmung bei Patienten mit Hypertonie bzw. einer Herzinsuffizienz. Beide Studien zeigten gute Ergebnisse und keinen Einfluss der Erkrankungen auf die Messergebnisse. Die Beeinflussung der Messergebnisse durch pulmonale Erkrankungen war ein oft diskutiertes Thema,

dennoch zeigten Lands et al. (65) bei Patienten mit cystischer Fibrose oder schwerer obstruktiver Lungenerkrankung gute Ergebnisse. Weiter zeigten sie auch, dass die Hämoglobinkonzentration die Genauigkeit nicht beeinflusste. Scheid und Piiper kamen zu dem Schluss, dass bei pulmonalen Erkrankungen die Equilibriummethode weniger störanfällig als die Exponentialmethode war (65,104).

Die meisten Untersuchungen wurden mit erwachsenen Probanden durchgeführt. Die unterschiedliche Physiologie bei Erwachsenen und Kindern, wie z.B. kleinere Atemzugvolumen und höhere Atemfrequenzen sowie eine geringere kardiopulmonale Kapazität bei Kindern, wirft die Frage auf, ob dadurch die Genauigkeit der CO<sub>2</sub>-Rückatmung beeinflusst wird. Wie oben beschrieben, ist die Methode der CO<sub>2</sub>-Rückatmung auch bei pathologischen Veränderungen im kardiopulmonalen System valide, sodass auch die physiologischen Veränderungen bei Kindern theoretisch keinen Einfluss haben dürften. Dennoch ist die Studienlage bei Kindern sehr spärlich. Bei der Studie von Jacob et al., die die Genauigkeit der CO<sub>2</sub>-Rückatmung im Vergleich zu Herzkatheterdaten bei Kindern und Erwachsenen untersuchten, wurden keine Unterschiede zwischen Kindern und Erwachsenen festgestellt (56). Paterson et al. untersuchten Kinder über einen längeren Zeitraum mittels mehrerer Messungen. Sie stellten zwar bei Kindern eine höhere Tag-zu-Tag-Variabilität fest als bei Erwachsenen, kamen aber dennoch zu dem Schluss, diese Methode in der klinischen Praxis einsetzen zu können (85).

#### **4.4 Gruppenvergleich der HZV-Messung mittels indirekten Fick'schen Prinzips**

Die CO<sub>2</sub>-Rückatmung wurde bei allen Kindern auf der Stufe 2 des Bruce-Protokolls durchgeführt. Dies entsprach einer Belastung von ca. 2 Watt/kg Körpergewicht. Diese Stufe wurde gewählt, um die Messung unter einer leichten Belastungssituation durchzuführen. Jedes Kind konnte dies ohne an seine Belastungsgrenze zu kommen erreichen. Die Messung wurde erst

durchgeführt, wenn sich die Sauerstoffaufnahme und CO<sub>2</sub>-Abgabe auf einem konstanten Level eingependelt hatten, sodass von einer steady state Bedingung ausgegangen werden konnte.

Untersucht wurde das Schlagvolumen und das Herzminutenvolumen bezogen auf die Körperoberfläche. Das Schlagvolumen lag bei den Kindern mit univentrikulärer Zirkulation mit einem Mittelwert von 40,04 ml/m<sup>2</sup> KOF hochsignifikant unter den Mittelwerten der beiden anderen Gruppen. Die Kinder mit biventrikulärer Korrektur komplexer Vitien hatten ein mittleres Schlagvolumen von 52,39 ml/m<sup>2</sup> KOF, die gesunden Kinder von 59,15 ml/m<sup>2</sup> KOF. Der Vergleich der beiden Gruppen ergab keinen signifikanten Unterschied. Das Mittel des Herzminutenvolumens lag in Gruppe 1 mit 5,25 l/min\*m<sup>2</sup> KOF am niedrigsten, unterschied sich aber nicht von der Gruppe 2 mit 6,32 l/min\*m<sup>2</sup> KOF. Beide Gruppen unterschieden sich aber hochsignifikant (p = 0,01) von den gesunden Kindern, deren Herzminutenvolumen im Mittel bei 8,04 l/min\*m<sup>2</sup> KOF lag. Auffällig war das deutlich verminderte Schlagvolumen in der Gruppe mit univentrikulärer Zirkulation, das aber über eine höhere Herzfrequenz in Bezug zur Gruppe 2 ausgeglichen wurde. Gruppe 2 wies zwar ein normales Schlagvolumen auf, die Herzfrequenz stieg aber subnormal an.

Das verminderte Ansprechen des kardiopulmonalen Systems bei Kindern mit univentrikulärer Zirkulation wurde schon mehrfach untersucht und es zeigte sich stets ähnliche Einschränkungen wie bei unserer Untersuchung. Del Torso et al., Zellers et al., Driscoll et al. sowie Cortes et al. berichteten über ein inadäquates Ansteigen des Schlagvolumens sowie des Herzminutenvolumens unter Belastung (20,25,28,128).

Bei Kindern mit Vorhofumkehr nach Senning zeigten mehrere Studien ebenfalls ein vermindertes Ansprechen des kardiopulmonalen Systems (32,75,83). Neben einer gewissen Dysfunktion des rechten Ventrikels mit Reduktion des Schlagvolumens bestand auch eine Einschränkung der maximalen Herzfrequenz (86).

#### 4.5 Vergleich der HZV-Bestimmung mittels Herzkatheter und indirekten Fick'schen Prinzips

Bei 24 der 26 Kinder lagen Messungen mittels Herzkatheter vor, die mit den Messungen der CO<sub>2</sub>-Rückatmung (indirektes Fick'sches Prinzip) verglichen wurden. Die Herzkathetermessungen wurden mit 2 Methoden, dem Fick'schen Prinzip und der Thermodilution, durchgeführt. Bei den Messungen mit diesen zwei Methoden zeigte sich kein Unterschied, so dass das Herzminutenvolumen signifikanter ohne Berücksichtigung der Methode vorausgesagt werden konnte. Der Vergleich mit den Herzminutenvolumendaten, die mittels indirekten Fick'schen Prinzips gewonnen wurden, zeigte nur eine sehr geringe Korrelation von  $r = 0,12$ . Weiter zeigte sich auch, dass die Herzminutenvolumina mittels indirekten Fick'schen Prinzips deutlich über den Volumina lagen, die mittels Herzkatheter bei vergleichbaren Herzfrequenzen ermittelt wurden. Vor allem bei größeren Herzminutenvolumina nahm die Differenz zwischen den unterschiedlichen Methoden zu.

Die geringe Korrelation zwischen den unterschiedlichen Methoden erklärt sich durch mehrere Faktoren:

1. Zum einen bestanden komplett unterschiedliche Bedingungen während den Messungen. Bei der Herzkathetermessung waren die Kinder in Narkose bzw. unter Sedation, während die CO<sub>2</sub>-Rückatmung (indirektes Fick'sches Prinzip) unter leichter Belastung durchgeführt wurde. Unter Narkose bzw. Sedation können über elektrische Stimulation zwar verschiedene Herzfrequenzen erzeugt werden, die aber nicht wie bei einer physiologischen Belastung durch die Freisetzung von Hormonen wie z.B. Adrenalin, Noradrenalin, Angiotensin II begleitet werden. Dies verändert nicht nur die Kontraktilität des Herzens und die Herzfrequenz, sondern auch die Durchblutung der Muskulatur. Um die Kreislauffähigkeit der Belastung anzupassen, finden zentrale Regulationen statt: Erregende wie hemmende Afferenzen aus intrathorakalen Rezeptoren im Niederdrucksystem, wie auch Barorezeptoren im Hochdrucksystem, Chemorezeptoren sowie Ergorezeptoren, steuern über die Medulla oblongata, die auch Einflüsse aus Hypothalamus sowie höheren Zentren

bekommt, die Katecholaminfreisetzung in den Nebennieren, über das vegetative Nervensystem die Herzfrequenz und Kontraktilität sowie über den Gefäßtonus die erhöhte Durchblutung in der Muskulatur aber auch niedrigere Durchblutung in unter Belastung weniger belasteten Geweben und Organen, z. B. Splanchnicusgebiet.

2. Zum anderen trägt die Muskelpumpe ebenso bei wie die Sogwirkung der Atmung zur beschleunigten Rückkehr des Blutes in das intrathorakale Reservoir bei (63). Unter Narkose bzw. Sedation fehlen diese Mechanismen. Weiter führen die Narkotika/ Sedativa eher zu einer peripheren Vasodilatation mit einer Verringerung des peripheren Widerstandes (16). Zum anderen besteht unter Narkose/Sedation eine künstliche Beatmung bzw. eine flache Eigenatmung. Unter Belastung nimmt die Eigenatmung in Form von tieferen Atemzügen und einer erhöhten Atemfrequenz zu. Der negative intrathorakale Druck während der Einatmung fördert den Blutfluss zum Herzen und nimmt damit deutlichen Einfluss auf die Hämodynamik, insbesondere bei Patienten mit Fontan`scher Palliation bei univentrikulärer Zirkulation.

Rückschlüsse auf die Belastung im täglichen Leben sind bei der CO<sub>2</sub>-Rückatmung unter physiologischer Belastung eher als beim Herzkatheter möglich. Dies wird durch folgende Ergebnisse gestützt. Es zeigte sich bei unserer Untersuchung, dass die Kinder der Gruppe 2 bei nur gering niedrigerem Schlagvolumen bezogen auf die gesunde Kontrollgruppe ein hochsignifikant niedrigeres Herzminutenvolumen hatten, also unter Belastung nicht adäquat mit der Herzfrequenz anstiegen. Bei den Kindern mit univentrikulärer Zirkulation zeigte sich ein besseres Verhalten der Herzfrequenz bei deutlich vermindertem Schlagvolumen.

Das niedrigere Herzminutenvolumen in Gruppe1 bei der Herzkathetermessung im Vergleich zur CO<sub>2</sub>-Rückatmung ist vor allem durch ein niedrigeres Schlagvolumen zu erklären, denn die Herzfrequenz war in dieser Gruppe bei der CO<sub>2</sub>-Rückatmung relativ gut angestiegen. Die Physiologie des kardiopulmonalen Systems bei Fontanzirkulation ist deutlich verschieden. Die



Atmung bildet hier einen wesentlichen Beitrag zum Herzminutenvolumen. Wie schon unter Abschnitt 4.1.3 beschrieben, stellten Rosenthal et al. fest, dass die Änderung der Atemfrequenz unter Belastung bei Kindern nach atriopulmonaler wie auch totaler cavopulmonaler Anastomose nicht durch die erhöhte CO<sub>2</sub>-Produktion begründet war und dass der pulmonale Blutfluss von der Atembewegung abhängig war (102), die Atmung also als „respiratorische Pumpe“ den Kreislauf unterstützte. Die Annahme, dass die Atmung einen wesentlichen Einfluss auf den pulmonalen Blutfluss hat, wird durch weitere Untersuchungen gestützt:

Williams et al. untersuchten bei Kindern nach atriopulmonaler Anastomose den Einfluss eines positiven end-expiratorischen Druckes (PEEP) auf den pulmonalen Blutfluss. Sie stellten fest, dass ein PEEP den pulmonal-kapillären Widerstand sowie die rechtsventrikuläre Nachlast erhöhte und den venösen Rückstrom zum Herzen reduzierte. Der erhöhte intrathorakale Druck führte darüber zu einem deutlichen Absinken des Herzminutenvolumens (125).

Penny et al. (89) untersuchten Kinder nach Fontanoperation dopplerechokardiographisch und stellten eine deutliche Abhängigkeit des pulmonalen Blutflusses von der Atmung fest. Der negative intrathorakale Druck während der Einatmung führte zu einer Erhöhung des pulmonalen Blutflusses um 64 %. Sie schrieben der Atmung die wichtigste zusätzliche Pumpfunktion zu.

Penny et al. (88) untersuchten die Auswirkungen eines negativen extrathorakalen Druckes bei 2 spontan atmenden Kindern mit TCPC auf den pulmonalen Blutfluss. Bei beiden Kindern zeigten sich drucksynchrone Veränderungen des pulmonalen Blutflusses. Während negativer extrathorakaler Druck herrschte, kam es zu einer sehr starken Zunahme des pulmonalen Blutflusses. Der positive end-expiratorische, extrathorakale Druck führte zu einer Abnahme des pulmonalen Blutflusses und sogar zu einer Strömungsumkehr in der Pulmonalarterie und der oberen Hohlvene.

Redington et al. maßen bei drei Patienten mit totaler cavopulmonaler Anastomose dopplerechokardiographisch den pulmonalen Blutfluss. Sie stellten eine atemsynchrone Veränderung fest. Während der Einatmung erhöhte sich der Blutfluss in die Lungen, was durch das verlängerte

Müllermanöver (Einatmung gegen geschlossene Glottis bzw. Ventil) noch verstärkt werden konnte. Bei dem Valsalva-Manöver (Ausatmung gegen geschlossene Glottis bzw. Ventil) zeigte sich sogar eine Flussumkehr des Blutflusses aus der Lunge heraus. Weiter konnten sie keine phasischen Elemente des Blutflusses messen, die in Zusammenhang mit der Herzkontraktion standen, und nannten die Atembewegungen den wichtigsten Einfluss auf den pulmonalen Blutfluss (97).

Zusammenfassend sprechen diese Befunde dafür, dass die Atmung bei Kindern mit univentrikulärer Zirkulation von entscheidender Bedeutung für den pulmonalen Blutfluss ist. Durch Anhebung der Herzfrequenz im Katheterlabor durch Schrittmacherstimulation kann keine adäquate Simulation einer Belastungssituation erfolgen. Die CO<sub>2</sub>-Rückatmung hat den Vorteil, dass sie unter Belastung durchgeführt werden kann und somit der vermehrte Atemantrieb und der damit erhöhte pulmonale Blutfluss neben den physiologischen metabolischen Veränderungen Berücksichtigung finden.

## 5. Zusammenfassung

Spiroergometrische Laufbanduntersuchungen sind relativ einfache Untersuchungen mit sehr großem Aussagewert. Auch mit Kindern ist diese Untersuchung sehr gut durchführbar. Bei den von uns untersuchten 41 Kindern, 15 mit univentrikulärer Zirkulation, 9 mit biventrikulärer Zirkulation bei komplexen Vitien und pulsatilem Fluss in der A. pulmonalis, 17 gesunde Kinder, konnte nur bei einem Kind aufgrund mangelnder Mitarbeit keine spiroergometrische Messung durchgeführt werden.

Durch die ständige Messung und Berechnung der Atemgase und physiologischer Parameter (wie Atemfrequenz und Atem(teil)volumina, O<sub>2</sub>-Verbrauch, CO<sub>2</sub>-Abgabe, Herzfrequenz, Sauerstoffpuls) kann nicht nur die maximale Belastbarkeit bestimmt werden, sondern auch die Anpassung und Reaktion des Organismus an jede Belastungssituation. Man kann somit die Einschränkungen der Belastbarkeit objektivieren und eventuell ursächliche Faktoren aufspüren.

Bei den von uns untersuchten Kindern wurde zuvor eine invasive Hämodynamikmessung mittels Herzkatheter, meist unter der Fragestellung der Möglichkeit der Kreislaufoptimierung mittels Herzschrittmacher, durchgeführt.

Ziel dieser Untersuchung war es, die Einschränkung der Belastbarkeit bei Kindern mit univentrikulärer Zirkulation bzw. biventrikulärer Zirkulation nach Korrektur komplexer Vitien zu erfassen und Besonderheiten bei der Anpassung des Kreislaufes an die Belastungssituation zu erkennen.

Zusätzlich zu der spiroergometrischen Ausbelastung wurde durch eine CO<sub>2</sub>-Rückatmung das Herzminutenvolumen nicht-invasiv mittels indirekten Fick'schen Prinzips auf Stufe 2 des Bruce-Protokolls gemessen. Unter der Fragestellung einer besseren Aussagekraft über die Belastbarkeit im täglichen Leben wurde diese Untersuchung der Herzkathetermessung gegenübergestellt. Bei der Ausbelastung zeigte sich wie erwartet eine deutliche Leistungseinschränkung der Kinder mit Fontan'scher Palliation univentrikulärer Herzen oder operativer biventrikulärer Korrektur komplexer Vitien. Die Gruppe mit biventrikulärer Zirkulation nach Korrektur komplexer Vitien bestand zum

größten Teil aus Kindern mit Vorhofumkehr nach Senning. Bei diesen ist aber zu bedenken, dass vor allem Kinder mit verringerter Belastbarkeit einer Hämodynamikmessung und damit dieser Untersuchung zur Verfügung standen, die Stichprobe also nicht repräsentativ für alle Kinder mit Vorhofumkehr nach Senning ist.

Bei der HZV-Messung mittels CO<sub>2</sub>-Rückatmung zeigte sich bei den Kindern mit univentrikulärer Zirkulation ein signifikant niedrigeres Schlagvolumen als in den anderen zwei Gruppen. Das Herzminutenvolumen unterschied sich in beiden Gruppen nicht, lag aber signifikant unter den Werten der gesunden Kinder. Der Vergleich der HZV-Messung mittels CO<sub>2</sub>-Rückatmung mit der Herzkathetermessung zeigte eine nur schwache Korrelation. Auffallend waren die stets höheren Messergebnisse für das HZV und das SV bei der CO<sub>2</sub>-Rückatmung.

Bei den Kindern mit univentrikulärer Zirkulation ist sowohl das verringerte Schlagvolumen als auch ein vermindertes Ansteigen der Herzfrequenz als Ursache der verminderten Belastbarkeit zu betrachten.

Bei den Kindern mit biventrikulärer Korrektur komplexer Vitien zeigte sich auch bei der CO<sub>2</sub>-Rückatmung ein schlechteres Ansteigen der Herzfrequenz, worin - wie auch in einer Dysfunktion des Systemventrikels - eine Ursache der verminderten Belastbarkeit zu sehen ist.

Die nur geringe Korrelation des Herzminutenvolumens bei der CO<sub>2</sub>-Rückatmung im Vergleich mit der Herzkathetermessung bei stets höheren Werten bei der CO<sub>2</sub>-Rückatmung, liegt zum einen an den unterschiedlichen Bedingungen, unter denen die Messungen durchgeführt wurden. Die CO<sub>2</sub>-Rückatmung wurde unter leichter Belastung durchgeführt, die Herzkathetermessung unter Narkose bzw. Sedation. Unter Belastung wird der Kreislauf durch verschiedene Mechanismen, wie unterschiedliche vegetative Regulation der Durchblutung in beanspruchtem und nicht beanspruchtem Gewebe, Katecholaminausschüttung sowie zentraler Steuerung der Atmung und der Kreislauffunktion, gesteuert. Unter Narkose bzw. Sedation fehlen diese Einflüsse und der periphere Widerstand ist durch eine medikamentös bedingte Vasodilatation eher verringert. Zum anderen ist die Atmung bei der CO<sub>2</sub>-

Rückatmung unter leichter Belastung erhöht, bei der Herzkathetermessung eher vermindert oder es liegt sogar eine künstliche Beatmung vor. Der negative intrathorakale Druck während der Einatmung fördert den venösen Rückstrom zum Herzen. Dieser Mechanismus ist bei Herzgesunden ebenso wie bei strukturellen Herzerkrankungen wirksam. Bei Kindern mit univentrikulärer Zirkulation hat dieser Mechanismus einen noch größeren Einfluss auf den venösen Rückfluss und das Herzminutenvolumen. Bei der passiven Lungendurchblutung dieser Kinder scheint die Atmung eine überragende Rolle als „respiratorische Pumpe“ bei der Generierung des Herzminutenvolumens zu haben. Unter der Fragestellung der Kreislaufbeurteilung unter Belastung ist daher die CO<sub>2</sub>-Rückatmung einer simulierten Belastung im Herzkatheterlabor durch externe Schrittmacherstimulation überlegen.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Aeba R, Katogi T, Takeuchi S, Kawada S. Long-term follow-up of surgical patients with single-ventricle physiology: prognostic anatomical determinants. *Cardiovasc Surg* 5: 526-32, 1997.
2. Alpert BS, Verrill DE, Flood NL, Boineau JP, Strong WB. Complications of ergometer exercise in children. *Pediatr Cardiol* 4: 91-6, 1983.
3. Alves-da-Silva G, el Manshawi A, Heigenhauser GJ, Jones NL. Measurement of mixed venous carbon dioxide pressure by rebreathing during exercise. *Respir Physiol* 59: 379-92, 1985.
4. Apitz J. Pädiatrische Kardiologie, Erkrankungen des Herzens bei Neugeborenen, Säuglingen, Kindern und Heranwachsenden; 2., überarbeitete und erweiterte Auflage. Darmstadt: Steinkopff, 2002.
5. Auchincloss JH, Jr., Gilbert R, Kuppinger M, Peppi D, Teperow-Putter K. One- and three-minute exercise response in coronary artery disease. *J Appl Physiol* 46: 1132-7, 1979.
6. Baden W. Lungenfunktionsprüfung und spiroergometrische Untersuchung. In: Apitz J. Pädiatrische Kardiologie, Erkrankungen des Herzens bei Neugeborenen, Säuglingen, Kindern und Heranwachsenden; 2., überarbeitete und erweiterte Auflage. Darmstadt: Steinkopff, p. 136-143, 2002.
7. Balaji S, Gewillig M, Bull C, de Leval MR, Deanfield JE. Arrhythmias after the Fontan procedure. Comparison of total cavopulmonary connection and atriopulmonary connection. *Circulation* 84: III162-III167, 1991.
8. Beaver WL, Wasserman K, Whipp BJ. On-line computer analysis and breath-by-breath graphical display of exercise function tests. *J Appl Physiol* 34: 128-32, 1973.
9. Beaver WL, Wasserman K, Whipp BJ. A new method for detecting anaerobic threshold by gas exchange. *J Appl Physiol* 60: 2020-7, 1986.
10. Beaver WL, Wasserman K, Whipp BJ. Bicarbonate buffering of lactic acid generated during exercise. *J Appl Physiol* 60: 472-8, 1986.
11. Bowyer JJ, Busst CM, Till JA, Lincoln C, Shinebourne EA. Exercise ability after Mustard's operation. *Arch Dis Child* 65: 865-70, 1990.
12. Braden DS, Carroll JF. Normative cardiovascular responses to exercise in children. *Pediatr Cardiol* 20: 4-10, 1999.

13. Bradley LM, Galioto FM, Jr., Vaccaro P, Hansen DA, Vaccaro J. Effect of intense aerobic training on exercise performance in children after surgical repair of tetralogy of Fallot or complete transposition of the great arteries. *Am J Cardiol* 56: 816-8, 1985.
14. Bruce RA, Kusumi F, Hosmer D. Maximal oxygen intake and nomographic assessment of functional aerobic impairment in cardiovascular disease. *Am Heart J* 85: 546-62, 1973.
15. Bruce RA, McDonough JR. Stress testing in screening for cardiovascular disease. *Bull N Y Acad Med* 45: 1288-305, 1969.
16. Büch HP, Büch U. Narkotika/ Hypnotika. In: Forth W, Henschler D, Rummel W, Starke K, eds. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. Heidelberg, Berlin; Oxford: Spektrum Akademischer Verlag, p. 235-261, 1996.
17. Buheitel G, Hofbeck M, Gerling S, Koch A, Singer H. Similarities and differences in the exercise performance of patients after a modified Fontan procedure compared to patients with complete transposition following a Senning operation. *Cardiol Young* 10: 201-7, 2000.
18. Carrel T, Pfammatter JP. Complete transposition of the great arteries: surgical concepts for patients with systemic right ventricular failure following intraatrial repair. *Thorac Cardiovasc Surg* 48: 224-7, 2000.
19. Collier CR. Determination of mixed venous CO<sub>2</sub> tensions by rebreathing. *J Appl Physiol* 9: 25-9, 1956.
20. Cortes RG, Satomi G, Yoshigi M, Momma K. Maximal hemodynamic response after the Fontan procedure: Doppler evaluation during the treadmill test. *Pediatr Cardiol* 15: 170-7, 1994.
21. Cumming GR, Everatt D, Hastman L. Bruce treadmill test in children: normal values in a clinic population. *Am J Cardiol* 41: 69-75, 1978.
22. de Leval MR, Kilner P, Gewillig M, Bull C. Total cavopulmonary connection: a logical alternative to atriopulmonary connection for complex Fontan operations. Experimental studies and early clinical experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 96: 682-95, 1988.
23. Deanfield J, Camm J, Macartney F, Cartwright T, Douglas J, Drew J, de Leval M, Stark J. Arrhythmia and late mortality after Mustard and Senning operation for transposition of the great arteries. An eight-year prospective study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 96: 569-76, 1988.
24. Defares JG. Determination of PvCO<sub>2</sub> from the exponential CO<sub>2</sub> rise during rebreathing. *J Appl Physiol* 13: 159-64, 1958.

25. Del Torso S, Kelly MJ, Kalff V, Venables AW. Radionuclide assessment of ventricular contraction at rest and during exercise following the Fontan procedure for either tricuspid atresia or single ventricle. *Am J Cardiol* 55: 1127-32, 1985.
26. Douard H, Labbe L, Barat JL, Broustet JP, Baudet E, Choussat A. Cardiorespiratory response to exercise after venous switch operation for transposition of the great arteries. *Chest* 111: 23-9, 1997.
27. Dovgan' AM. [The basic anatomical variants of the single heart ventricle and the characteristics of their clinical courses]. *Lik Sprava* 49-53, 1997.
28. Driscoll DJ, Danielson GK, Puga FJ, Schaff HV, Heise CT, Staats BA. Exercise tolerance and cardiorespiratory response to exercise after the Fontan operation for tricuspid atresia or functional single ventricle. *J Am Coll Cardiol* 7: 1087-94, 1986.
29. Driscoll DJ, Durongpisitkul K. Exercise testing after the Fontan operation. *Pediatr Cardiol* 20: 57-9, 1999.
30. el Said G, Rosenberg HS, Mullins CE, Hallman GL, Cooley DA, McNamara DG. Dysrhythmias after Mustard's operation for transposition of the treat arteries. *Am J Cardiol* 30: 526-32, 1972.
31. Elkayam U, Berkley R, Azen S, Weber L, Geva B, Henry WL. Cardiac output by thermodilution technique. Effect of injectate's volume and temperature on accuracy and reproducibility in the critically ill patient. *Chest* 84: 418-22, 1983.
32. Ensing GJ, Heise CT, Driscoll DJ. Cardiovascular response to exercise after the Mustard operation for simple and complex transposition of the great vessels. *Am J Cardiol* 62: 617-22, 1988.
33. Espersen K, Jensen EW, Rosenborg D, Thomsen JK, Eliassen K, Olsen NV, Kanstrup IL. Comparison of cardiac output measurement techniques: thermodilution, Doppler, CO<sub>2</sub>-rebreathing and the direct Fick method. *Acta Anaesthesiol Scand* 39: 245-51, 1995.
34. Farhi LE, Nesarajah MS, Olszowka AJ, Metildi LA, Ellis AK. Cardiac output determination by simple one-step rebreathing technique. *Respir Physiol* 28: 141-59, 1976.
35. Fontan F, Baudet E. Surgical repair of tricuspid atresia. *Thorax* 26: 240-8, 1971.
36. Franciosa JA, Ragan DO, Rubenstone SJ. Validation of the CO<sub>2</sub> rebreathing method for measuring cardiac output in patients with hypertension or heart failure. *J Lab Clin Med* 88: 672-82, 1976.



37. Fritsch J, Winter UJ, Gitt AK, Berge PG, Pothoff G, Hilger HH. Validität computerisierter Bestimmungsmethoden der respiratorischen anaeroben Schwelle bei einer Ergospirometrieanlage (CPX). *Z Kardiol (Suppl 3/81)*: 103: 1992.
38. Gamillscheg A, Rigler B, Beitzke A, Zobel G, Stein JI, Dacar D. Totale kavopulmonale Konnektion bei komplexen Herzfehlern mit funktionell singularem Ventrikel. [Total cavopulmonary connection in complex heart defects with a single functional ventricle]. *Z Kardiol* 83: 513-8, 1994.
39. Gardiner HM, Dhillon R, Bull C, de Leval MR, Deanfield JE. Prospective study of the incidence and determinants of arrhythmia after total cavopulmonary connection. *Circulation* 94: II17-II21, 1996.
40. Gewillig M, Wyse RK, de Leval MR, Deanfield JE. Early and late arrhythmias after the Fontan operation: predisposing factors and clinical consequences. *Br Heart J* 67: 72-9, 1992.
41. Gitt AK, Winter UJ, Fritsch J, Pothoff G, Sedlak M, Ehmanns S, Ostmann H, Hilger HH. Vergleich der vier verschiedenen Methoden zur respiratorischen Bestimmung der anaeroben Schwelle bei Normalpersonen, Herz- und Lungenkranken. *Z Kardiol* 83 Suppl 3: 37-42, 1994.
42. Goor DA, Edwards JE. The spectrum of transposition of the great arteries: with specific reference to developmental anatomy of the conus. *Circulation* 48: 406-15, 1973.
43. Graham TP, Jr., Atwood GF, Boucek RJ, Jr., Boerth RC, Bender HW, Jr. Abnormalities of right ventricular function following Mustard's operation for transposition of the great arteries. *Circulation* 52: 678-84, 1975.
44. Grant GP, Mansell AL, Garofano RP, Hayes CJ, Bowman FO, Jr., Gersony WM. Cardiorespiratory response to exercise after the Fontan procedure for tricuspid atresia. *Pediatr Res* 24: 1-5, 1988.
45. Grimby G, Nilsson NJ, Saltin B. Cardiac output during submaximal and maximal exercise in active middle-aged athletes. *J Appl Physiol* 21: 1150-6, 1966.
46. Grimby G, Nilsson NJ, Sanne H. Repeated serial determination of cardiac output during 30 min exercise. *J Appl Physiol* 21: 1750-6, 1966.
47. Hanson JS, Tabakin BS. Simultaneous and rapidly repeated cardiac output determinations by dye-dilution method. *J Appl Physiol* 19: 275-8, 1964.
48. Heigenhauser GJ, Jones NL. Comparison of two rebreathing methods for the determination of mixed venous partial pressure of carbon dioxide during exercise. *Clin Sci (Lond)* 56: 433-7, 1979.

49. Heigenhauser GJ, Jones NL. Measurement of cardiac output by carbon dioxide rebreathing methods. *Clin Chest Med* 10: 255-64, 1989.
50. Helbing WA, Hansen B, Ottenkamp J, Rohmer J, Chin JG, Brom AG, Quaegebeur JM. Long-term results of atrial correction for transposition of the great arteries. Comparison of Mustard and Senning operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 108: 363-72, 1994.
51. Hofbeck M, Koch A, Buheitel G, Gerling S, Rauch R, Weyand M, Singer H. Spätpostoperative Herzrhythmusstörungen nach totaler cavopulmonaler Anastomose und ihre Beziehung zum Operationsalter der Patienten. *Z Kardiol* 89: 788-94, 2000.
52. Holmgren A. Circulatory changes during muscular work in man; with special reference to arterial and central venous pressures in the systemic circulation. *Scand J Clin Lab Invest* 8: 1-97, 1956.
53. Hornby L, Coates AL, Lands LC. Effect of analyzer on determination of mixed venous PCO<sub>2</sub> and cardiac output during exercise. *J Appl Physiol* 79: 1032-8, 1995.
54. Hort W, Reinecke P. Pathologische Anatomie angeborener Herzfehler. *Z Kardiol* 78 Suppl 7: 27-32, 1989.
55. Imai Y, Seo K, Aoki M, Shin'oka T, Hiramatsu K, Ohta A. Double-Switch operation for congenitally corrected transposition. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu* 4: 16-33, 2001.
56. Jacob SV, Hornby L, Lands LC. Estimation of mixed venous PCO<sub>2</sub> for determination of cardiac output in children. *Chest* 111: 474-80, 1997.
57. Jones NL. Exercise testing; 4 th ed. Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo: W.B. Saunders company, 1997.
58. Jones NL, Rebeck AS. Rebreathing equilibration of CO<sub>2</sub> during exercise. *J Appl Physiol* 35: 538-41, 1973.
59. Joshi VM, Carey A, Simpson P, Paridon SM. Exercise performance following repair of hypoplastic left heart syndrome: A comparison with other types of Fontan patients. *Pediatr Cardiol* 18: 357-60, 1997.
60. Kaulitz R, Ziemer G, Luhmer I, Kallfelz HC. Modified Fontan operation in functionally univentricular hearts: preoperative risk factors and intermediate results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 112: 658-64, 1996.
61. Kawashima Y, Kitamura S, Matsuda H, Shimazaki Y, Nakano S, Hirose H. Total cavopulmonary shunt operation in complex cardiac anomalies. A new operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 87: 74-81, 1984.

62. Kirsch K. Der Sauerstofftransport. In: Klinke R, Silbernagel S, eds. Lehrbuch der Physiologie, 2.Auflage. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, p. 515-523, 1996.
63. Klinke R, Silbernagel S. Lehrbuch der Physiologie; 2., neugestaltete und überarb. Aufl. Stuttgart, New York: Thieme, 1996.
64. Koyal SN, Whipp BJ, Huntsman D, Bray GA, Wasserman K. Ventilatory responses to the metabolic acidosis of treadmill and cycle ergometry. *J Appl Physiol* 40: 864-7, 1976.
65. Lands LC, Canny G, Xu F, Coates AL. Noninvasive determination of cardiac output in patients with severe airflow limitation. *Am J Respir Crit Care Med* 153: 981-4, 1996.
66. Larsen R. Physiologie der Atmung. In: Anästhesie. München, Jena: Urban & Fischer, p. 215-248, 2002.
67. Lindemann H, Leupold W, Niggemann B. Meßprinzip, Ergometrie. In: Lungenfunktionsdiagnostik bei Kindern. Stuttgart, Berlin, Köln: Kohlhammer, p. 107-114, 1997.
68. Löffler G, Petrides PE. Biochemie und Pathobiochemie; 7., völlig neu bearb. Aufl. Berlin, Heidelberg: Springer, 2003.
69. Lollgen H, Dirschedl P, Fahrenkrog U. Belastungsprogramme in der Spiroergometrie. *Z Kardiologie* 83 Suppl 3: 43-50, 1994.
70. Lollgen H, Winter HJ. Ergometrie. Folge 1: Indikationen, Hinweise für spezielle Fragestellungen. *Fortschr Med* 112: 207-9, 1994.
71. Lollgen H, Winter HJ. Ergometrie. Folge 2: Bedingungen zur Durchführung, Qualitätskontrolle, Notfallausrüstung. *Fortschr Med* 112: 221-2, 1994.
72. Lollgen H, Winter HJ. Ergometrie. Folge 3: Praktisches Vorgehen bei der Ergometrie. *Fortschr Med* 112: 233-4, 1994.
73. Lollgen H, Winter HJ. Ergometrie. Folge 4: Beurteilung ergometrischer Messgrößen. *Fortschr Med* 112: 251-4, 1994.
74. Low HT, Chew YT, Lee CN. Flow studies on atriopulmonary and cavopulmonary connections of the Fontan operations for congenital heart defects. *J Biomed Eng* 15: 303-7, 1993.
75. Matthys D, De Wolf D, Verhaaren H. Lack of increase in stroke volume during exercise in asymptomatic adolescents in sinus rhythm after intraatrial repair for simple transposition of the great arteries. *Am J Cardiol* 78: 595-6, 1996.

76. McKelvie RS, Heigenhauser GJ, Jones NL. Measurement of cardiac output by CO<sub>2</sub> rebreathing in unsteady state exercise. *Chest* 92: 777-82, 1987.
77. Mendelsohn AM, Bove EL, Lupinetti FM, Crowley DC, Lloyd TR, Beekman RH, III. Central pulmonary artery growth patterns after the bidirectional Glenn procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 107: 1284-90, 1994.
78. Mocellin R. Exercise testing in children with congenital heart disease. *Pediatrician* 13: 18-25, 1986.
79. Nakazawa M, Nakanishi T, Okuda H, Satomi G, Nakae S, Imai Y, Takao A. Dynamics of right heart flow in patients after Fontan procedure. *Circulation* 69: 306-12, 1984.
80. Nir A, Driscoll DJ, Mottram CD, Offord KP, Puga FJ, Schaff HV, Danielson GK. Cardiorespiratory response to exercise after the Fontan operation: a serial study. *J Am Coll Cardiol* 22: 216-20, 1993.
81. Nishikawa T, Dohi S. Errors in the measurement of cardiac output by thermodilution. *Can J Anaesth* 40: 142-53, 1993.
82. Ohlsson J, Wranne B. Non-invasive assessment of cardiac output and stroke volume in patients during exercise. Evaluation of a CO<sub>2</sub>-rebreathing method. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 55: 538-44, 1986.
83. Page E, Perrault H, Flore P, Rossignol AM, Pironneau S, Rocca C, Aguilaniu B. Cardiac output response to dynamic exercise after atrial switch repair for transposition of the great arteries. *Am J Cardiol* 77: 892-5, 1996.
84. Paridon SM, Humes RA, Pinsky WW. The role of chronotropic impairment during exercise after the Mustard operation. *J Am Coll Cardiol* 17: 729-32, 1991.
85. Paterson DH, Cunningham DA, Plyley MJ, Blimkie CJ, Donner AP. The consistency of cardiac output measurement (CO<sub>2</sub> rebreath) in children during exercise. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 49: 37-44, 1982.
86. Paul MH, Wessel HU. Exercise studies in patients with transposition of the great arteries after atrial repair operations (Mustard/Senning): a review. *Pediatr Cardiol* 20: 49-55, 1999.
87. Paul T, Ziemer G, Luhmer I, Hecker H, Kallfelz HC. Atriale Dysrhythmien nach der modifizierten Fontan-Operation: Einfluss der präoperativen Hämodynamik und der Art der Operation (atriopulmonale vs. totale kavopulmonale Anastomose). *Z Kardiol* 82: 368-75, 1993.

88. Penny DJ, Hayek Z, Redington AN. The effects of positive and negative extrathoracic pressure ventilation on pulmonary blood flow after the total cavopulmonary shunt procedure. *Int J Cardiol* 30: 128-30, 1991.
89. Penny DJ, Redington AN. Doppler echocardiographic evaluation of pulmonary blood flow after the Fontan operation: the role of the lungs. *Br Heart J* 66: 372-4, 1991.
90. Peters B, Abdul-Khaliq H, Lange PE. Spätkomplikationen nach frühkindlichen Vorhofumkehr-Operationen bei d-Transposition der großen Arterien. Inzidenz, Diagnostik und Therapie. *Dtsch Med Wochenschr* 126: 1037-42, 2001.
91. Peuster M, Fink C, Klima U, Peters T, Wiedemann M, Kohlen F, Haverich A, Hausdorf G. Eine neue kombinierte chirurgisch-interventionelle Methode zur univentrikularen Palliation angeborener Herzfehler. *Z Kardiol* 90: 414-8, 2001.
92. Planche C, Bruniaux J, Lacour-Gayet F, Kachaner J, Binet JP, Sidi D, Villain E. Switch operation for transposition of the great arteries in neonates. A study of 120 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 96: 354-63, 1988.
93. Pothoff G, Wassermann K, Winter UJ, Geyer D, Hilger HH. Nichtinvasive Messung des Herzzeitvolumens während Steady-State- und Unsteady-State-Belastungen mittels CO<sub>2</sub>-Rückatmung. *Z Kardiol* 83 Suppl 3: 67-71, 1994.
94. Puga FJ, Chiavarelli M, Hagler DJ. Modifications of the Fontan operation applicable to patients with left atrioventricular valve atresia or single atrioventricular valve. *Circulation* 76: III53-III60, 1987.
95. Rashkind WJ. Palliative procedures for transposition of the great arteries. *Br Heart J* 33: Suppl-72, 1971.
96. Rashkind WJ. Balloon atrioseptostomy. A palliative measure for transposition of the great arteries and certain other critical congenital cardiac defects. *Adv Cardiol* 11: 2-10, 1974.
97. Redington AN, Penny D, Shinebourne EA. Pulmonary blood flow after total cavopulmonary shunt. *Br Heart J* 65: 213-7, 1991.
98. Redington AN, Rigby ML, Oldershaw P, Gibson DG, Shinebourne EA. Right ventricular function 10 years after the Mustard operation for transposition of the great arteries: analysis of size, shape, and wall motion. *Br Heart J* 62: 455-61, 1989.
99. Reybrouck T, Gewillig M, Dumoulin M, van der Hauwaert LG. Cardiorespiratory exercise performance after Senning operation for transposition of the great arteries. *Br Heart J* 70: 175-9, 1993.

100. Reybrouck T, Mertens L, Kalis N, Weymans M, Dumoulin M, Daenen W, Gewillig M. Dynamics of respiratory gas exchange during exercise after correction of congenital heart disease. *J Appl Physiol* 80: 458-63, 1996.
101. Reybrouck T, Rogers R, Weymans M, Dumoulin M, Vanhove M, Daenen W, Van der HL, Gewillig M. Serial cardiorespiratory exercise testing in patients with congenital heart disease. *Eur J Pediatr* 154: 801-6, 1995.
102. Rosenthal M, Bush A, Deanfield J, Redington A. Comparison of cardiopulmonary adaptation during exercise in children after the atriopulmonary and total cavopulmonary connection Fontan procedures. *Circulation* 91: 372-8, 1995.
103. Russell AE, Smith SA, West MJ, Aylward PE, McRitchie RJ, Hassam RM, Minson RB, Wing LM, Chalmers JP. Automated non-invasive measurement of cardiac output by the carbon dioxide rebreathing method: comparisons with dye dilution and thermodilution. *Br Heart J* 63: 195-9, 1990.
104. Scheid P, Piiper J. Blood/gas equilibrium of carbon dioxide in lungs. A critical review. *Respir Physiol* 39: 1-31, 1980.
105. Schmaltz AA, Schaible T, Apitz J. Special heart diagnosis in the 1st year of life. An analysis of 1,131 infants with congenital heart defects 1972-1983. *Monatsschr Kinderheilkd* 137: 144-50, 1989.
106. Schmidt RF, Thews G. *Lehrbuch der Physiologie des Menschen*. Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo: Springer, 1990.
107. Schulze-Neick IM, Wessel HU, Paul MH. Heart rate and oxygen uptake response to exercise in children with low peak exercise heart rate. *Eur J Pediatr* 151: 160-6, 1992.
108. Seipel L, Borggreffe M, Horstkotte D, Kuhlkamp V, Ostermeyer J. Herzrhythmusstörungen nach Operation angeborener Herzfehler. *Z Kardiol* 78 Suppl 7: 53-64, 1989.
109. Stetz CW, Miller RG, Kelly GE, Raffin TA. Reliability of the thermodilution method in the determination of cardiac output in clinical practice. *Am Rev Respir Dis* 126: 1001-4, 1982.
110. Stryer L. *Biochemistry*. 4. ed. New York: Freeman, 1995.
111. Sue DY, Wasserman K, Moricca RB, Casaburi R. Metabolic acidosis during exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Use of the V-slope method for anaerobic threshold determination. *Chest* 94: 931-8, 1988.

112. Troutman WB, Barstow TJ, Galindo AJ, Cooper DM. Abnormal dynamic cardiorespiratory responses to exercise in pediatric patients after Fontan procedure. *J Am Coll Cardiol* 31: 668-73, 1998.
113. van Herwaarden CL, Binkhorst RA, Fennis JF, van't Laar A. Reliability of the cardiac output measurement with the indirect Fick-principle for CO<sub>2</sub> during exercise. *Pflugers Arch* 385: 21-3, 1980.
114. Van Praagh R, Papagiannis J, Grunenfelder J, Bartram U, Martanovic P. Pathologic anatomy of corrected transposition of the great arteries: medical and surgical implications. *Am Heart J* 135: 772-85, 1998.
115. Wasserman K. Coupling of external to internal respiration. *Am Rev Respir Dis* 129: S21-S24, 1984.
116. Wasserman K. Determinants and detection of anaerobic threshold and consequences of exercise above it. *Circulation* 76: VI29-VI39, 1987.
117. Wasserman K. Principles of exercise testing and interpretation; 3rd ed. Philadelphia, Baltimore, New York, London, Buenos Aires, Hongkong, Sydney, Tokyo: Lippincott Williams & Wilkins, 1999.
118. Wasserman K, Beaver WL, Whipp BJ. Gas exchange theory and the lactic acidosis (anaerobic) threshold. *Circulation* 81: II14-II30, 1990.
119. Wasserman K, Whipp BJ, Koyl SN, Beaver WL. Anaerobic threshold and respiratory gas exchange during exercise. *J Appl Physiol* 35: 236-43, 1973.
120. Weber KT, Janicki JS. Cardiopulmonary exercise testing for evaluation of chronic cardiac failure. *Am J Cardiol* 55: 22A-31A, 1985.
121. Weipert J, Noebauer C, Schreiber C, Kostolny M, Zrenner B, Wacker A, Hess J, Lange R. Occurrence and management of atrial arrhythmia after long-term Fontan circulation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 127: 457-64, 2004.
122. West JB. Ventilation: Blood and Gas Exchange, 5th ed. Oxford: Blackwell Scientific, 1990.
123. Whipp BJ. Dynamics of pulmonary gas exchange. *Circulation* 76: VI18-VI28, 1987.
124. Whipp BJ, Ward SA, Wasserman K. Ventilatory responses to exercise and their control in man. *Am Rev Respir Dis* 129: S17-S20, 1984.
125. Williams DB, Kiernan PD, Metke MP, Marsh HM, Danielson GK. Hemodynamic response to positive end-expiratory pressure following right atrium-pulmonary artery bypass (Fontan procedure). *J Thorac Cardiovasc Surg* 87: 856-61, 1984.

126. Winsborough M, Miller JN, Burgess DW, Laszlo G. Estimation of cardiac output from the rate of change of alveolar carbon dioxide pressure during rebreathing. *Clin Sci (Lond)* 58: 263-70, 1980.
127. Winter UJ, Gitt AK, Fritsch J, Berge PG, Pothoff G, Hilger HH. Methodische Aspekte der modernen, computerisierten Ergospirometrie (CPX): Rampenprogramm, konstanter Belastungstest und CO<sub>2</sub>-Rückatmungsmethode. *Z Kardiol* 83 Suppl 3: 13-26, 1994.
128. Zellers TM, Driscoll DJ, Mottram CD, Puga FJ, Schaff HV, Danielson GK. Exercise tolerance and cardiorespiratory response to exercise before and after the Fontan operation. *Mayo Clin Proc* 64: 1489-97, 1989.
129. Ziemer G, Luhmer I, Karck M, Feickert HJ, Haverich A. Komplexe weiterführende Palliation univentrikularer Kreislaufsysteme. [Complex progressive palliation for univentricular circulation]. *Helv Chir Acta* 58: 473-7, 1992.
130. Zink W., Graf B.M. Der Pulmonalarterienkatheter. *Der Anaesthetist*, Springer-Verlag 50: 623-45, 2001.



## 7. Danksagung

Ich möchte mich ganz herzlich bei all denjenigen bedanken, die mich unterstützt haben und ohne die diese Arbeit nicht hätte entstehen können. Mein besonderer Dank gilt

Herrn Prof. Dr. M. Hofbeck für die Überlassung des Themas und für die Bereitstellung der notwendigen Rahmenbedingungen.

Herrn Dr. Winfried Baden für die exzellente Betreuung, seine fachliche und menschliche Begleitung während dieser Zeit und seinen stets unermüdlichen Einsatz.

Herrn Prof. Dr. K. Dietz, Direktor des Instituts für medizinische Biometrie, für seine kompetente und hilfreiche Begleitung der statistischen Auswertung.

Den Kindern und ihren Familien für ihre Bereitschaft an dieser Untersuchung teilzunehmen. Ohne ihr Engagement wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Dem Team der kinderkardiologischen Ambulanz für die hilfreiche Unterstützung und das freundliche Arbeitsklima.

Meiner Mitdoktorantin Claudia Langerjahn für die kollegiale Zusammenarbeit.

Meinem Studienkollegen und Freund Dr. Georg Dangel für die vielen kleinen Tipps, die Aufmunterungen und Ablenkungen sowie die gemeinsame Zeit in Tübingen.

Meiner Freundin Tina Betschinger für die wertvollen Beiträge, die statistische Hilfe, ihr geduldiges Zuhören und ihren liebevollen Rückhalt.

Meinen Eltern, Doris und Reiner Kühner, für das Korrekturlesen dieser Arbeit, ihre ständige und liebevolle Unterstützung während meines Studiums und in allen Lebenslagen.

## 8. Lebenslauf

### ANGABEN ZUR PERSON

Name: Stefan Tobias Kühner  
Geburtsdatum: 04. April 1978  
Geburtsort: Stuttgart  
Familienstand: ledig  
Staatsbürgerschaft: deutsch

### SCHULISCHE AUSBILDUNG

1984 – 1988 Grundschole Stuttgart-Hofen  
1988 – 1997 Jörg-Ratgeb-Schole, Stuttgart-Neugereut  
Abschluss Abitur

### AKADEMISCHE AUSBILDUNG

WS 1997/98 Studium der Medizin an der Eberhard-Karls-  
Universität Tübingen  
Herbst 1999 Ärztliche Vorprüfung  
Frühjahr 2001 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
Herbst 2003 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
09. November 2004 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
  
Januar 2005-März 2006 Assistenzarzt, Klinik für Anästhesiologie und  
Intensivmedizin, Kreiskrankenhaus Calw  
Seit April 2006 Assistenzarzt, Klinik für Anästhesiologie und  
operative Intensivmedizin, Klinikum am  
Steinenberg Reutlingen