

2. Ziel der Untersuchung

Ziel der Untersuchung ist es, die Übereinstimmung von kalorimetrisch und nach der Fickschen Formel bestimmtem $\dot{V}O_2$ in einer prospektiven Studie zu untersuchen. Hierzu wird der $\dot{V}O_2$ bei Patienten im septischen Schock auf der Intensivstation gleichzeitig aus kardiozirkulatorischen Parametern mit Hilfe der Fickschen Formel kalkuliert und in den Atemgasen kalorimetrisch gemessen.

3. Material und Methodik

3.1. Patienten

Die prospektive Untersuchung wurde in der Klinik für Anaesthesiologie und operative Intensivmedizin des Klinikums Benjamin Franklin der Freien Universität Berlin an 30 kontrolliert beatmeten Patienten mit Sepsis durchgeführt. Voraussetzung für die Teilnahme an der Untersuchung war die schriftliche Erklärung der Angehörigen, daß die Teilnahme im Sinne des Patienten sei. Die Zustimmung der örtlichen Ethikkommission lag vor.

Der Diagnose „Sepsis“ wurden die Kriterien der Konsensus-Konferenz der Society of Critical Care Medicine von 1992 zugrunde gelegt (54):

- Temperatur $> 38\text{ °C}$ oder $< 36\text{ °C}$,
- Herzfrequenz $> 90 / \text{min}$,
- Atemfrequenz $> 20 / \text{min}$ oder $\text{PaCO}_2 < 32\text{ mm Hg}$ ($< 4,3\text{ kPa}$),
- Leukozyten > 12.000 oder $< 4.000 / \text{mm}^3$ oder $> 10^3$ unreife Formen.

Jeder Patient wurde nach dem „Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II Score“ (APACHE II-Score, 55) und dem „Multiple Organ Failure Score“ (MOF-Score, 18) gemäß dem Schweregrad seiner Erkrankung klassifiziert.

Alle Patienten wurden mit konstanten Parametern und einer $\text{FiO}_2 \leq 0,5$ kontrolliert beatmet (Ventilator 7250, Nellcor Puritan Bennett, Carlsbad, CA). Zur Verhinderung der

Spontanatmung wurde eine Sedierung (Fentanyl, Midazolam) und Muskelrelaxation (Pancuronium) durchgeführt.

Alle Patienten wurden parenteral ernährt (1,5 – 3,0 g Glukose / kg KG, 0,3 – 0,8 g Fette / kg KG). Die Kalorienzufuhr wurde in den letzten sechs Stunden vor und während der Untersuchung konstant gehalten.

Als weitere Einschlusskriterien galten hämodynamische Stabilität unter konstanter Katecholaminzufuhr sowie Temperaturkonstanz während der Untersuchung mit einer Schwankung der zentral gemessenen Körpertemperatur $\leq 0,5$ °C.

Als Ausschlusskriterien galten liegende Thoraxdrainagen sowie eine $FiO_2 > 0,5$.

3.2. Methodik

3.2.1. Kalkulation mit Hilfe der Fickschen Formel

Die Bestimmung des $\dot{V}O_2$ und $\dot{D}O_2$ aus kardiozirkulatorischen Parametern erfolgte mit einem vierlumigen Pulmonalarterienkatheter (Swan-Ganz Oximetry/TD-Catheter, model 93A-741H-7,5 french, Baxter Edwards Laboratories, Irvine, CA) via V. jugularis interna und einem arteriellen Katheter (A. radialis, A. dorsalis pedis, A. femoralis). Diese Katheter wurden im Rahmen des kardiovaskulären Monitorings bei Patienten mit Sepsis routinemäßig verwendet.

Der Pulmonalarterienkatheter ermöglicht die Messung des Lungenkapillarverschlußdruckes (PCWP), die Bestimmung des HZV und die Entnahme von gemischtvenösen Blutproben.

Die korrekte Lage der distalen Spitze des Pulmonalarterienkatheters wurde durch die kontinuierliche Aufzeichnung der pulmonalarteriellen Druckkurve und radiologisch bestätigt. Für die Messung des PCWP war zum Füllen des Katheterballons mindestens 1 ml Luft notwendig, um die Wedge-Position zu erreichen. Die kardiovaskulären Drücke wurden endexpiratorisch in Referenz auf die mittlere Axillarlinie gemessen.

Das HZV wurde mit der Thermodilutionsmethode mindestens dreimal unabhängig vom Atemzyklus bestimmt und daraus der Mittelwert errechnet. Dazu wurden 10 ml einer physiologischen Kochsalzlösung mit einer Temperatur < 12 °C als Indikator über das proximale Lumen des Pulmonalarterienkatheters in den rechten Vorhof injiziert und die

Abkühlung des Blutes in der Pulmonalarterie mittels eines nahe der Katheterspitze lokalisierten Thermistors gemessen. Die Berechnung der einzelnen Werte und des Mittelwertes erfolgte durch den SAT-2 Oximeter / Cardiac Output Computer (Baxter / Edward Laboratories, Irvine, CA, Computerkonstante 0,574) nach der Stewart-Hamilton-Gleichung (56,57,58). Die Meßwerte mußten eine Differenz $< 10\%$ haben, um zur Mittelwertberechnung herangezogen zu werden (59).

Zur Bestimmung der Sauerstoffspannung wurden aus dem distalen Lumen des Pulmonalarterienkatheters 2 ml gemischtvenöses Blut in heparinisierten Einmalspritzen entnommen. Die Blutentnahme erfolgte langsam und kontinuierlich, um eine Vermischung von gemischtvenösem und kapillarisiertem Blut zu vermeiden (60). Entsprechend erfolgte die Entnahme der arteriellen Blutprobe aus dem arteriellen Katheter. Nach Entfernung eventuell vorhandener Luftblasen erfolgte die umgehende Analyse der Blutproben auf der Intensivstation mit dem Blutgasanalysator (ABL 300, Fa. Radiometer, Kopenhagen). Dieser Blutgasanalysator mißt die Sauerstoffspannung polarographisch mit der Clarkelektrode, welche aus einer Platinelektrode und einer Silber-Silberchloridelektrode als Bezugselektrode besteht. Eine an die Platinelektrode angelegte Gleichspannung bewirkt einen Reduktionsstrom, der Sauerstoff zu Wasser reduziert und der Höhe des Sauerstoffpartialdruckes proportional ist (61). Vor jeder Untersuchung wurde eine Zweipunktkalibrierung des Blutgasanalysators durchgeführt.

Die Bestimmung der Hämoglobinkonzentration und Sauerstoffsättigung erfolgte spectrophotometrisch (OSM-3 Haemoximeter, Fa. Radiometer, Kopenhagen). Hierbei wird eine Blutprobe mit Licht verschiedener Wellenlängen bestrahlt und die Absorption der verschiedenen Wellenlängen mit Photozellen erfaßt. Da sich die Absorptionseigenschaften von Oxyhämoglobin und Desoxyhämoglobin unterscheiden, kann durch den Vergleich der absorbierten Wellenlängen die Sauerstoffsättigung des Blutes gemessen werden. Zusätzlich wird von dem Oxymeter der Hämoglobingehalt und die prozentuale Sättigung des Karboxyhämoglobins angegeben (61).

Die Geräte wurden vor jeder Untersuchung nach Herstellervorschrift kalibriert und täglich eine Qualitätskontrolle durchgeführt.

3.2.2. Indirekte Kalorimetrie

Die Bestimmung des Sauerstoffverbrauchs aus den Atemgasen erfolgte mit einem speziellen metabolischen Monitor (7250 Metabolic Monitor, Fa. Nellcor Puritan-Bennett, CA), der in Verbindung mit einem konventionellen Beatmungsgerät (7200 ae, Fa. Nellcor Puritan-Bennett, CA) eingesetzt wird. Der Monitor war auf dem Ventilator montiert und über ein externes Verbindungskabel und ein Schlauchsystem an diesen angeschlossen.

Der Monitor basiert auf einem offenen Meßsystem. Er mißt das vom Patienten expirierte O_2 ($F_{E}O_2$), den inspirierten Sauerstoff (F_iO_2), das expirierte Kohlendioxid ($F_{E}CO_2$) sowie den expiratorischen Flow (\dot{V}_E), und leitet den inspiratorischen Flow (\dot{V}_i) aus der Haldane-Gleichung ab. Dazu entnimmt er während der Inspiration und Expiration über zwei Gasprobenschläuche Atemgasproben.

Die inspiratorischen Gaskonzentrationen werden in der Nähe des Atemgasanfeuchters entnommen, die expiratorischen Gaskonzentrationen in der Nähe der Expirationsventilöffnung des Ventilators. Vor Erreichen der Gassensoren durchfließen die Gasproben einen Air-Kondensator, der die Gassensoren von Druckschwankungen während der Messungen abschirmt. Eventuelle Restschwankungen im Inspirationsdruck werden durch Drucktransducer kompensiert. Eine Trockenpatrone (Perma Pure, Toms River) paßt die Feuchtigkeit der inspiratorischen und expiratorischen Gasproben den Umgebungsbedingungen an. Der expiratorische Flow wird durch einen Flow-Sensor in der Nähe der Expirationsöffnung des Ventilators gemessen.

Zwischen dem metabolischen Monitor und dem Ventilator bestehen ein analoger und digitaler Datenaustausch.

Den Messungen ist eine Vorwärmphase von 45 Minuten und eine automatische Gas- und Druckkalibration vorgeschaltet. Die Eichung der Sensoren erfolgt mit zertifizierten Eichgasen. Der Monitor mischt die Charakteristika der konventionellen Mischkammer mit der atemzugsweisen Probenentnahme. Er mißt während jedes Atemvorgangs den Flow sowie die Sauerstoff- und Kohlendioxidkonzentrationen. Aus diesen Messungen errechnet er den $\dot{V}O_2$, die $\dot{V}CO_2$, den Atmungsquotienten (RQ), den Energieaufwand (EE) und die Substratausnutzung. Außerdem mißt der Monitor die F_iO_2 und den Kohlendioxidgehalt am Ende des

Atemvorgangs. Alle Messungen werden auf STPD-Bedingungen (Standard Temperature, Pressure, Dry) umgerechnet.

Der Monitor benutzt einen paramagnetischen differentiellen Sauerstoffsensor (Fa. Datex, Helsinki, Finnland; 61,62). Bei diesem Sensortyp werden das zu untersuchende Gas und ein Referenzgas in je eine Meßkammer geleitet, die durch einen Differentialdrucktransducer getrennt werden und dem Einfluß eines starken Magnetfeldes ausgesetzt sind. Gase mit unterschiedlichen Sauerstoffkonzentrationen induzieren unter dem Einfluß eines Magnetfeldes zwischen den Meßkammern einen Druckgradienten, der durch den Drucktransducer aufgenommen und in ein elektrisches Signal transformiert wird, das linear proportional zu der Sauerstoffkonzentrationsdifferenz der zu messenden Gase ist.

Durch dieses Meßverfahren wird die kontinuierliche Messung der Differenz zwischen inspiratorischer und expiratorischer Sauerstoffkonzentration bei jedem Atemzug ermöglicht. Der durch Schwankungen der FiO_2 entstehende Meßfehler läßt sich hierdurch unabhängig von der FiO_2 auf ca. 1 % senken (62).

Inspiratorisches und expiratorisches FCO_2 wurden mit einem Infrarot-Absorptions- CO_2 -Sensor gemessen. Der Infrarotsensor mißt den Anteil von Kohlendioxid in der Gasprobe durch Messung der Fraktion von infrarotem Licht einer spezifischen Wellenlänge, die beim Durchdringen der Probe durch das darin enthaltene CO_2 absorbiert wird (61).

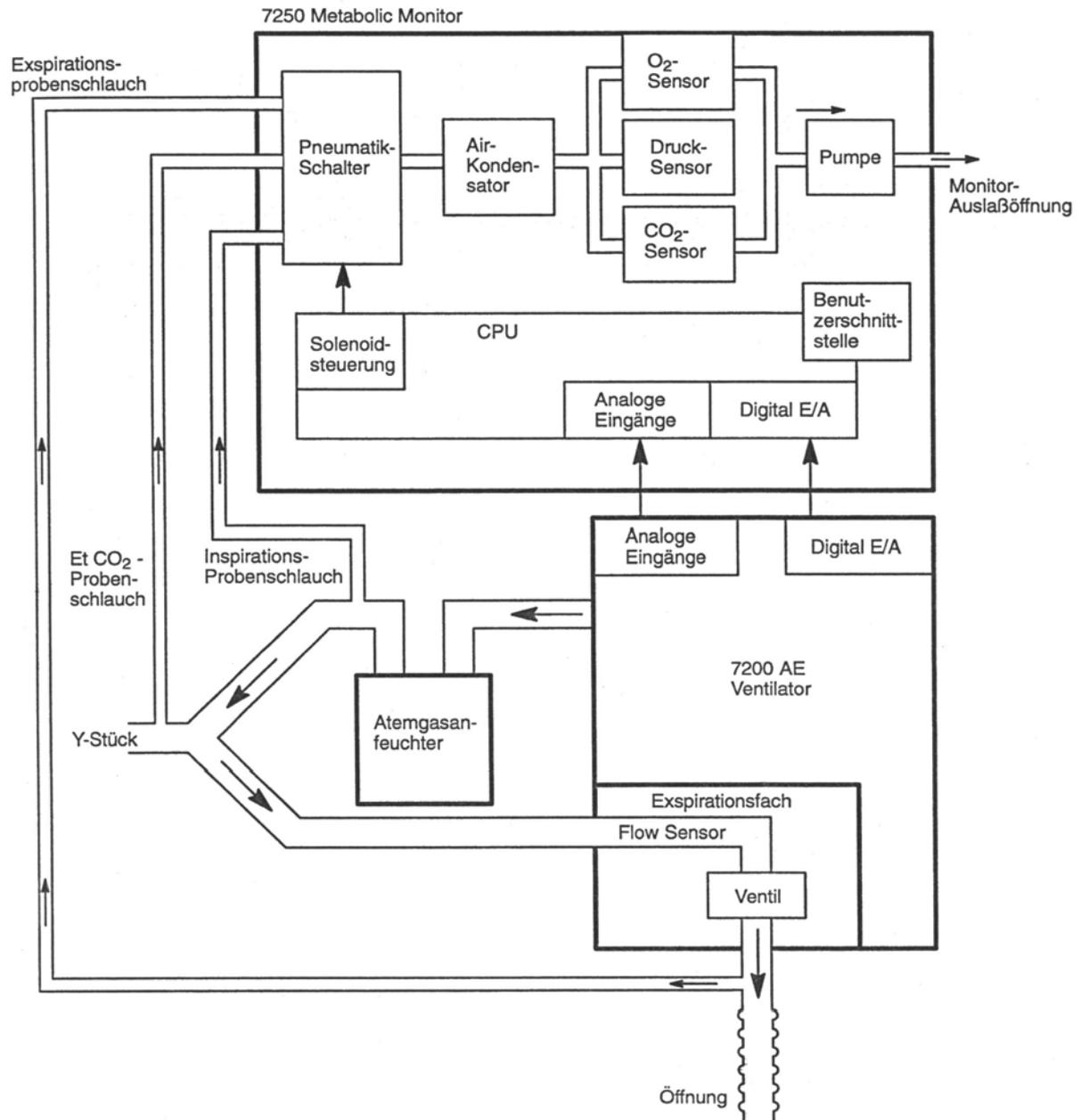


Abbildung 2: Blockschaltbild des 7250 Monitor

3.2.3. Berechnungen

Das arterielle Sauerstoffangebot ($\dot{D}O_2$) wird als das Produkt aus Herzzeitvolumen und arteriellem Sauerstoffgehalt definiert:

$$\dot{D}O_2 = \text{HZV} \times \text{CaO}_2$$

HZV = Herzzeitvolumen

CaO₂ = arterieller Sauerstoffgehalt

Der Sauerstoffgehalt ist definiert als die Summe des an Hämoglobin gebundenen und des physikalisch im Plasma gelösten Sauerstoffs. Die Sauerstoffmenge, die im Blut physikalisch gelöst transportiert wird, ist gering. Sie ist abhängig vom Sauerstoffpartialdruck (PaO₂) und einem spezifischen Löslichkeitskoeffizienten für Sauerstoff im menschlichen Plasma (0,0031).

Der überwiegende Teil des im Blut transportierten Sauerstoffs ist an Hämoglobin gebunden. Bei der Berechnung dieses Anteils wird von der Annahme ausgegangen, daß 1 g Hämoglobin in vivo 1,36 ml Sauerstoff bindet (Sauerstoffbindungskoeffizient). Der an Hämoglobin gebundene Sauerstoff ergibt sich dann aus dem Produkt von Hämoglobingehalt, Sauerstoffbindungskoeffizienten und der Sauerstoffsättigung:

$$\text{ml O}_2 / 100 \text{ ml Blut} = \text{Hb} \times 1,36 \times \text{SaO}_2$$

Hb = Hämoglobingehalt

SaO₂ = arterielle Sauerstoffsättigung

Daraus folgt für den arteriellen Sauerstoffgehalt:

$$\text{CaO}_2 = (\text{Hb} \times 1,36 \times \text{SaO}_2) + (\text{PaO}_2 \times 0,0031)$$

Der Sauerstoffverbrauch ($\dot{V}O_2$) ergibt sich aus dem Produkt von Herzzeitvolumen und arteriovenöser Sauerstoffgehaltsdifferenz:

$$\dot{V}O_{2,FICK} = HZV \times (CaO_2 - CvO_2)$$

CaO_2 = arterieller Sauerstoffgehalt

CvO_2 = gemischtvenöser Sauerstoffgehalt

$$CvO_2 = (Hb \times 1,36 \times SvO_2) + (PvO_2 \times 0,0031)$$

Stewart-Hamilton-Gleichung:

$$HZV = V_i \times (T_b - T_i) \times K_1 \times K_2 / \int T_b(t) dt$$

V_i = Injektatvolumen

T_b = Bluttemperatur

T_i = Injektattemperatur

K_1 = Dichtefaktor (Injektat/ Blut)

K_2 = Berechnungskonstante

$\int T_b(t) dt$ = Wechsel der Bluttemperatur als Funktion der Zeit

Die kalorimetrisch bestimmte Kohlendioxidproduktion ist definiert als Differenz der Produkte von expiratorischem Flow und anteilmäßig expiriertem Kohlendioxid sowie inspiratorischem Flow und anteilmäßig inspiriertem Kohlendioxid:

$$\dot{V}CO_{2,IC} = \dot{V}_e \times FeCO_2 - \dot{V}_i \times FiCO_2$$

\dot{V}_e = expiratorisches Atemminutenvolumen

\dot{V}_i = inspiratorisches Atemminutenvolumen

$FeCO_2$ = expiratorische Kohlendioxidfraktion

$FiCO_2$ = inspiratorische Kohlendioxidfraktion

Entsprechend berechnet sich der Sauerstoffverbrauch als Differenz der Produkte von inspiratorischem Flow und anteilmäßig inspiriertem Sauerstoff sowie expiratorischem Flow und anteilmäßig expiriertem Sauerstoff:

$$\dot{V}_{O_{2,IC}} = \dot{V}_i \times FiO_2 - \dot{V}_e \times FeO_2$$

FiO_2 = inspiratorische Sauerstofffraktion

FeO_2 = expiratorische Sauerstofffraktion

Unter der Annahme, daß während der Ventilation weder eine Aufnahme noch eine Abgabe von Stickstoff (N_2) stattfindet, läßt sich der inspiratorische Flow (\dot{V}_i) berechnen als:

$$\dot{V}_i = FeN_2 / FiN_2 \times \dot{V}_e$$

Unter der Annahme, daß außer O_2 , CO_2 und N_2 keine weiteren Gase vorhanden sind ergibt sich die inspiratorische Stickstofffraktion (FiN_2) aus der Gleichung:

$$FiN_2 = 1.0 - FiO_2 - FiCO_2$$

und die expiratorische Stickstofffraktion entsprechend aus der Gleichung:

$$FeN_2 = 1.0 - FeO_2 - FeCO_2$$

Nach Einsetzen dieser Gleichungen in die Formel zur Berechnung des \dot{V}_i ergibt sich:

$$\dot{V}_i = (1.0 - FeO_2 - FeCO_2) / (1.0 - FiO_2 - FiCO_2) \times \dot{V}_e.$$

Wird schließlich diese Gleichung wiederum in die Formel zur Berechnung des $\dot{V}O_2$ eingesetzt, so erhält man die Haldane-Gleichung zur Berechnung des $\dot{V}O_2$:

$$\dot{V}O_{2,IC} = \dot{V}_e \times (FiO_2 - FeO_2) \times FeCO_2 / (1 - FiO_2 - FiCO_2).$$

Der respiratorische Quotient ist definiert als Quotient von Kohlendioxidproduktion zu Sauerstoffverbrauch:

$$RQ = \dot{V}CO_2 / \dot{V}O_2.$$

3.3. Untersuchungsprotokoll

Während der Untersuchungen wurden parallel Bestimmungen des $\dot{V}O_2$ aus den kardiozirkulatorischen Parametern sowie die kontinuierliche kalorimetrische Messung durchgeführt.

Pro Patient wurden 3 Meßzyklen durchgeführt. Die Untersuchung begann mit Ausgangsmessungen nach 30, 60 und 90 Minuten. Danach erfolgte der zweite Meßzyklus unter Katecholaminsubstitution. Hierzu wurde Dobutamin in einer Dosierung von 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ infundiert. Nach 2 Stunden wurde die Dosierung auf 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ erhöht und für weitere 2 Stunden beibehalten. Nach 4 Stunden wurde die Dobutamininfusion beendet. Die Messungen erfolgten jeweils nach hämodynamischer Stabilisierung sowie 2 Stunden nach Beendigung der Dobutamininfusion.

Jede Messung bestand aus der Bestimmung der hämodynamischen Parameter und der zeitgleichen Abnahme von arteriellen und gemischt-venösen Blutproben zur Bestimmung von PaO_2 , Hb und SaO_2 . Bei der Bestimmung des Sauerstoffverbrauchs in den Atemgasen wurde während jeder Messung der $\dot{V}O_2$ über zehn Minuten kontinuierlich pro Atemzug aufgezeichnet und anschließend der Mittelwert berechnet. Außerhalb der jeweiligen Messung erfolgte die Aufzeichnung mit gemittelten Werten in einminütigen Abständen. Die Parameter $\dot{V}O_{2,FICK}$, $\dot{V}O_{2,IC}$, $\dot{D}O_2$, $\dot{V}CO_2$ und EE werden auf die Körperoberfläche bezogen angegeben ($\text{ml}/\text{min}/\text{m}^2$).

3.4. Statistische Auswertung

Die Meßwerte wurden als Mittelwert mit Standardabweichung angegeben. Ein $p < 0.05$ wurde als statistisch signifikant angesehen. Die statistische Auswertung erfolgte anhand der Methode von Altman und Bland, mit der zwei unterschiedliche Meßmethoden desselben Parameters auf ihre individuelle Übereinstimmung untersucht werden können (63,64). Dazu wurde im ersten Schritt $\dot{V}O_{2,IC}$ gegen $\dot{V}O_{2,FICK}$ aufgetragen und die Korrelation zwischen $\dot{V}O_{2,IC}$ und $\dot{V}O_{2,FICK}$ mit dem PEARSON Korrelationskoeffizienten (R) berechnet (64). In einem zweiten Schritt wurde der relative Fehler in Relation zum Mittelwert beider Meßmethoden berechnet. Hierzu wurden die Differenzen der beiden Methoden ($\dot{V}O_{2,FICK} - \dot{V}O_{2,IC}$) in Abhängigkeit von der Höhe des $\dot{V}O_2$ dargestellt.

4. Ergebnisse

Bei den 30 Patienten wurden insgesamt 187 Messungen durchgeführt.

Tabelle 2: Patientencharakteristika

Patienten (n)	30
Geschlecht (weiblich/männlich)	8/22
Alter (Jahre)*	$62,0 \pm 18,65$
APACHE II*	$23,9 \pm 6,62$
MOF*	$8,7 \pm 1,18$

*Mittelwert und Standardabweichung