

Aus der Klinik für Anästhesiologie
der Ludwig-Maximilians-Universität München
(Direktor: Prof. Dr. med. B. Zwissler)

in Kooperation mit dem Walter-Brendel-Zentrum für
Experimentelle Medizin
(Vorstand: Prof. Dr. med. A. U. Pohl)

Funktionelle Vorlastparameter nach myokardialer Ischämie und Reperfusion

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Nils Christian Kronas
aus Hamburg

2013

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität
München

Berichterstatter:	Prof. Dr. A. E. Goetz
Übernahme ab dem 01.08.2006 durch:	Prof. Dr. D. A. Reuter
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. S. Massberg Prof. Dr. Dr. B. F. Becker PD Dr. M. Kleen Prof. Dr. C. Weber
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	Prof. Dr. J. C. Kubitz
Dekan:	Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR
Tag der mündlichen Prüfung:	5.12.2013

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Einführung	1
1.1.1	Hämodynamik	1
1.1.2	Vorlast	1
1.1.3	Volumenreagibilität	2
1.1.4	Statische Vorlastparameter	3
1.1.5	Funktionelle Vorlastparameter	4
1.2	Zielsetzung	6
2	Methoden	7
2.1	Versuchstiere	7
2.2	Anästhesie	7
2.3	Chirurgische Präparation	9
2.4	Versuchsprotokoll	10
2.4.1	Vorlastoptimierung	10
2.4.2	PEEP Beatmung	10
2.4.3	Ischämie und Reperfusion	11
2.5	Messparameter	11
2.5.1	Intravasale Druckregistrierungen	12

2.5.2	Ultraschall Flußmessung	12
2.5.3	Indikatorverfahren	13
2.5.4	Ventrikuläre Druck-Volumen-Registrierung	14
2.6	Statistik	16
3	Ergebnisse	19
3.1	Übersicht	19
3.2	Vor Ischämie/Reperfusion	19
3.2.1	PEEP Applikation	19
3.2.2	Korrelationen Vorlastveränderungen	22
3.2.3	ROC Analyse	22
3.3	Nach Ischämie/Reperfusion	25
3.3.1	Ischämie/Reperfusion	25
3.3.2	PEEP Applikation	25
3.3.3	Korrelationen Vorlastveränderungen	25
3.3.4	ROC Analyse	27
4	Diskussion	29
4.1	Methoden	29
4.1.1	Versuchstiere	29
4.1.2	Messmethodik	30
4.1.3	Interventionen	32
4.2	Ergebnisse	33
4.3	Schlussfolgerungen	34
	Zusammenfassung	36
	Abkürzungsverzeichnis	49

Programmierung Flexpro	51
1 Herzfrequenz	51
1.1 Arterieller Puls	51
1.2 Ventrikelschlagfrequenz	51
1.3 EKG	51
2 Arterielle Drücke	51
2.1 Mittlerer arterieller Druck	51
2.2 Mittlerer pulmonalarterieller Druck	52
3 Schlagvolumen	52
3.1 Einzelnes Schlagvolumen	52
3.2 Maximales Schlagvolumen	53
3.3 Mitteleres Schlagvolumen	53
3.4 Minimales Schlagvolumen	53
4 Funktionelle Vorlastparameter	54
4.1 Schlagvolumen Variation	54
4.2 Pulsdruck Variation	56
4.3 Systolische Pulsvariation	57
Danksagung	59

Abbildungsverzeichnis

1.1	Frank Starling Kurve	3
1.2	Herz-Lungen-Interaktion	5
2.1	Zeitstrahl der einzelnen Messungen	11
2.2	Ultraschall Flußmessung	13
3.1	SV, LVEDV, SVV, PPV vor Ichämie/Reperfusion	23
3.2	SVV, PPV, dSV durch PEEP vor Ischämie/Reperfusion	24
3.3	Vor Ischämie/Reperfusion: ROC Analyse SVV und PPV für dSV>10%	24
3.4	SV, LVEDV, SVV, PPV nach Ischämie/Reperfusion	26
3.5	SVV, PPV, dSV durch PEEP nach Ischämie/Reperfusion	27
3.6	Nach Ischämie/Reperfusion: ROC Analyse SVV und PPV für dSV>10%	28

Tabellenverzeichnis

3.1	Allgemeine Hämodynamik	20
3.2	Linksventrikuläre Volumina und Drücke	20
3.3	Thermodilutionsvolumina	21
3.4	Funktionelle Vorlastparameter	21

Formelverzeichnis

2.1	Modifikation der Steward-Hamilton Gleichung	13
2.2	Conductance In-Phase	15
2.3	Conductance Außer-Phase	15
2.4	Conductance Annäherung	16
2.5	Conductance Volumina	16
2.6	Conductance Schlagvolumen	16

1 Einleitung

1.1 Einführung

1.1.1 Hämodynamik

Kritisch kranke Patienten bedürfen intensiver Behandlung. Sie zeigen häufig als Folge oder in Begleitung ihrer Grunderkrankung zusätzlich Störungen der Hämodynamik. Diese sind oftmals behandlungsbedürftig, um eine adäquate Perfusion der Organe aufrecht zu erhalten. Eine frühe und zielgerichtete Wiederherstellung von adäquater Perfusion und damit Sauerstoff- und Nährstofftransport, sowie Abtransport von Metaboliten, führt zu einer Verbesserung der Prognose dieser Patienten [43]. Die Perfusion der Organe ist abhängig vom Herz-Minuten-Volumen, dessen Verteilung sowie dem Perfusionsdruck. Das Herz-Minuten-Volumen entspricht dem Produkt von Schlagvolumen und Herzfrequenz, respektive der Summe der Schlagvolumina innerhalb einer Minute.

1.1.2 Vorlast

Die kardiale Vorlast ist gemeinsam mit Nachlast und Kontraktilität wichtige Determinante des Schlagvolumens. Sie entspricht physiologisch der Wandspannung des Ventrikels am Ende der Diastole, entsprechend der Vordehnung der Muskelzellen und kardialen Sarkomere vor der Ejektion. Die Vordehnung der Sarkomere bestimmt das Ineinandergreifen von

Aktin- und Myosinfilamenten [24]. Hierbei gibt es eine Zunahme der Kontraktilität mit zunehmender Dehnung bis zu einem Maximum [44], welche zusätzlich über eine dehnungsabhängige Kalzium-Sensitivität des Troponin C vermittelt wird [4]. Durch diesen Mechanismus wird über die Vordehnung des Herzens das Schlagvolumen beeinflusst [16, 49].

1.1.3 Volumenreagibilität

Die Abschätzung der Vorlast und insbesondere die Vorhersage eines Optimierungspotentials, also ob ihre Steigerung beispielsweise durch intravenöse Flüssigkeitsgabe zu einem höheren Schlagvolumen führt, ist daher von elementarem Interesse, um eine hämodynamische Störung differenziert zu therapieren. Unter Volumenreagibilität versteht man diese Vorhersage eines Anstiegs des Schlagvolumens als Reaktion auf eine Steigerung der Vorlast. Die aus den Änderungen der kardialen Vorlast resultierenden Veränderungen des Schlagvolumens folgen einer nicht-linearen Beziehung, welche abhängig von der kardialen Inotropie ist. Die linksventrikuläre Funktionskurve, von Frank und Starling beschrieben, besitzt einen flachen sowie einen steilen Anteil. Das Ausmaß der Reaktion des Schlagvolumens (SV) auf eine Änderung der Vorlast durch Volumengabe ist folglich von der Ausgangsvorlast (im Sinne des enddiastolischen Volumens EDV) abhängig. In Abbildung 1.1 sind zwei gleich große Änderungen des EDV dargestellt (Schraffur). Es ist zu erkennen, dass diese Veränderungen je nach Position auf der Kurve zu unterschiedlich starker Steigerung des SV führen. Eine Erhöhung des EDV führt im steilen Anteil der Kurve zu einer großen Änderung des SV, wohingegen der gleiche Anstieg des EDV im flachen Anteil nur zu einer geringen Steigerung des SV führt. Eine Volumenüberlastung des Herzens kann bei kritisch kranken Patienten potenziell schwere Komplikationen wie die Dekompensation einer Herzinsuffizienz und Lungenödem [50] hervorrufen aber auch über eine ANP-Ausschüttung [20] Störungen von Glykokalix und Gefäßpermeabilität verursachen [8]. Es ist daher notwendig bereits im Voraus eine Aussage darüber zu treffen, ob eine Volumengabe zu einer Steigerung des

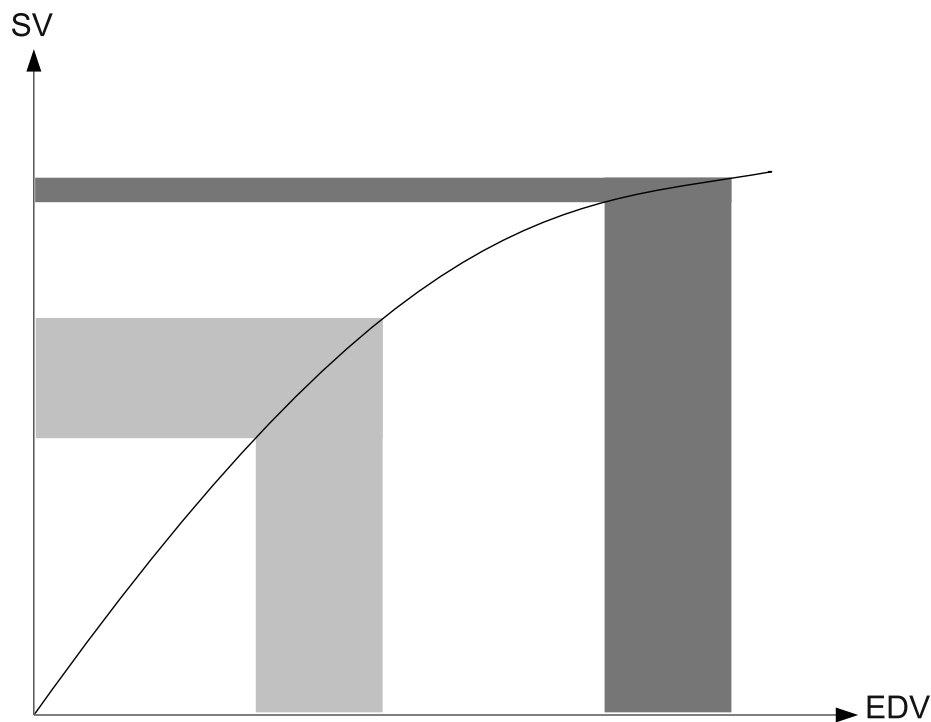


Abbildung 1.1: Frank Starling Kurve

Schlagvolumens führen wird oder ob sich der Patient bereits im flachen Anteil seiner individuellen Frank-Starling-Kurve befindet und auf Volumengabe nicht weiter mit erhöhtem Schlagvolumen reagieren kann.

1.1.4 Statische Vorlastparameter

Zur Einschätzung der Vorlast und Volumenreagibilität wurden traditionell die messbaren Füllungsdrücke von Vorhöfen und Kammern verwendet. Insbesondere zentraler Venendruck (ZVD) als Spiegel des rechtsatrialen Druckes und pulmonalarterieller Verschlussdruck (pulmonary arterial occlusion pressure, PAOP, auch pulmonary capillary wedge pressure, PCWP) als Spiegel des linksatrialen Druckes wurden hierfür herangezogen. Diese spiegeln eine Volumenreagibilität jedoch nur unzureichend wider [7, 14, 29, 39]. Diese statischen Parameter erlauben keinerlei Vorhersagekraft bezüglich der Reaktion auf Volumengabe oder der Unterscheidung von volumenreagiblen Patienten [27]. Volumenreagibilität lässt sich

kaum zuverlässiger durch die enddiastolischen Füllungsvolumina abschätzen [37, 38], auch wenn hier ein interindividuell geringerer Einfluß von Faktoren wie Compliance, Beatmung und intrathorakaler Druck besteht.

1.1.5 Funktionelle Vorlastparameter

Im Gegensatz konnte jedoch in den letzten Jahren für funktionelle Vorlastparameter, die sich der Interaktion zwischen Lunge, Beatmung und Herzfunktion bedienen, eine sehr gute Vorhersagekraft bezüglich der Volumenreagibilität nicht nur bei kritisch kranken Patienten gezeigt werden [6, 7, 18, 28, 30, 32, 33, 41]. Dieses konnte in verschiedenen klinischen Szenarien verifiziert werden, wenngleich Situationen beschrieben sind, in denen dieser Zusammenhang nicht zuverlässig zu bestehen scheint, etwa bei pulmonalarteriellen Hypertonus [13] oder Beatmung mit hohem positiven end-expiratorischen Druck (PEEP) [12] und kleinen Tidalvolumina [12, 18, 23, 35, 36]. Auch ein erhöhter intraabdomineller Druck kann die Vorhersagekraft einschränken [19]. Funktionelle Parameter beruhen auf den zyklischen Vorlastvariationen während einer mechanischen Überdruckbeatmung und bilden die dadurch verursachten Variationen im Schlagvolumen ab. Diese Veränderungen wurden bereits 1947 von Cournaud erstmals beschrieben [10, 11]. Mit Anstieg des Beatmungsdruckes erhöht sich der intrathorakale Druck und verursacht hierüber vorübergehend einen verminderten Rückfluss zur rechten Herzkammer sowie eine gesteigerte Nachlast derselben. Diese wirkt ein entsprechend kleineres Schlagvolumen aus, welches nach Passage der Lungenstrombahn zu einer erniedrigten Vorlast des linken Ventrikels führt. Dieser Zusammenhang ist schematisch in Abbildung 1.2 dargestellt. Die obere Kurve zeigt ein aortales Flußsignal über die Zeit, die untere Kurve ein Atemwegsdrucksignal im gleichen Zeitfenster. Diese zyklischen Veränderungen ergeben sich also aus dem Beatmungsmuster und sind in ihrer Ausprägung entsprechend von ihren Parametern wie Beatmungsdrücke und -volumina [21], sowie PEEP abhängig. Demnach ergibt sich je nach Beatmungsmuster eine stärkere oder schwächere

Modulation des Rückflusses zum linken Ventrikel. Zusätzlich hat natürlich für die beobachteten Variationen ebenfalls der Rückfluss zum rechten Herzen, also dessen Füllung eine Bedeutung. Wenn sich das Herz im steilen Anteil der Frank-Starling-Kurve befindet fallen die Variationen in rechten und linken Schlagvolumina entsprechend höher aus. Es existieren

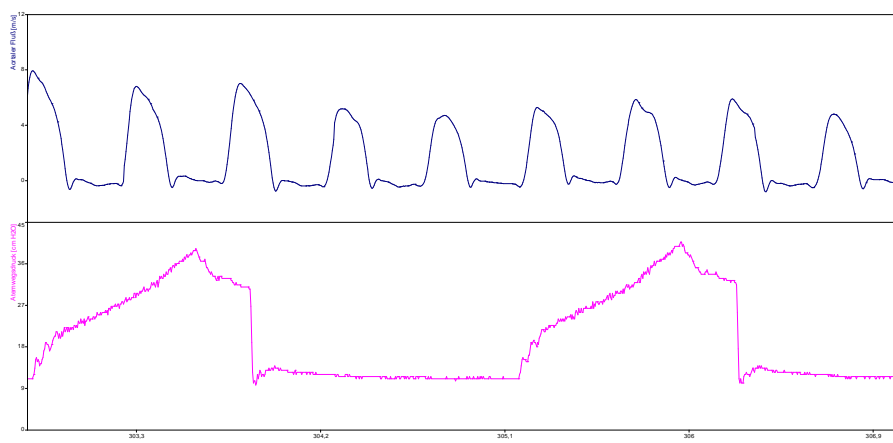


Abbildung 1.2: Herz-Lungen-Interaktion

eine Reihe von Surrogatparametern, welche diese Variationen im Schlagvolumen reflektieren. Die Variation des Schlagvolumens über den Beatmungszyklus führt zu Variationen des systolischen Blutdrucks (systolic pressure variation, SPV) sowie der Blutdruckamplitude (pulse pressure variation, PPV). Für die PPV, aber auch SPV und beispielsweise die durch Pulskonturanalyse abgeschätzte Schlagvolumenvariation (SVV) konnten gute Korrelationen mit der tatsächlichen SVV gezeigt werden. Diese Arbeit beschäftigt sich primär mit der SVV als allen funktionellen Parametern zugrunde liegendes physiologisches Korrelat, sowie desweiteren mit der PPV, einem der klinisch verfügbaren abgeleiteten Parameter. Für Patienten mit uneingeschränkter [9, 17, 34, 40, 52] aber auch stabil eingeschränkter [41, 42] myokardialer Kontraktilität gibt es eine Anzahl an Studien, die die Diskrimination von Volumenreagiblen und nichtreagiblen Patienten belegt.

1.2 Zielsetzung

Die Arbeit widmet sich nun der Frage, inwiefern sich diese Parameter nach einer akuten myokardialer Ischämie und Reperfusion zur Einschätzung der Volumenreagibilität eignen, für welche Situation es bisher noch keine Daten in der Literatur zu finden gibt. Eine einzige ähnliche Studie wurde bisher publiziert [48]. Diese verzichtete jedoch auf eine Reperfusionsphase und stellte Untersuchungen direkt nach einem myokardialen Infarkt an. Das klinische Korrelat zu der in dieser Arbeit untersuchten Situation, der kardialen Ischämie mit anschließender Reperfusion, findet sich bei einem akuten Myokardinfarkt und anschließender Reperfusionstherapie. Die Frage der Volumenreagibilität ließe sich anhand von funktionellen Vorlastparametern hier nur unter mechanischer Überdruckbeatmung beantworten. Diese Situation ist bei Patienten zur akuten aortokoronaren Bypass-Chirurgie klinisch anzutreffen. Diese Patienten werden aufgrund einer chronischen oder auch akuten myokardialen Ischämie einer Revaskularisierung zugeführt und erleben intraoperativ eine Phase der myokardialen Reperfusion. Ebenso finden sich in der Klinik Patienten im kardiogenen Schock, beispielsweise nach Myokardinfarkt und erfahren intubiert und beatmet eine Reperfusion nach perkutaner transluminaler Koronarangioplastie (PTCA). Die Zielsetzung dieser Arbeit bezieht sich daher auf die Evaluation der Aussagekraft funktioneller Vorlastparameter zur Volumenreagibilität in dieser spezifischen Situation. Hierzu wurden folgende Hypothesen aufgestellt.

- I Die funktionellen Vorlastparameter SVV und PPV ermöglichen nach Ischämie und Reperfusion eine Einschätzung der Volumenreagibilität.
- II Diese ist vergleichbar mit der Situation am gesunden Herzen.

2 Methoden

Die Ergebnisse dieser Arbeit beruhen auf Tierversuchen am Hausschwein. Diese wurden nach Genehmigung durch die Tierschutzkommission der Regierung von Oberbayern (Aktenzeichen 209.1/211-2531-54/04) am Walter-Brendl-Zentrum für Experimentelle Medizin der Ludwig-Maximilians-Universität München durchgeführt.

2.1 Versuchstiere

Untersucht wurden 21 Tiere beiderlei Geschlechts mit einem Gewicht von $28(\pm 3)$ kg. Die Anlieferung erfolgte einen bis drei Tage vor dem Versuchstermin, um den Tieren zu ermöglichen, sich an die neue Umgebung zu gewöhnen. Bei freiem Zugang zu Trinkwasser wurden die Tiere vom Vorabend des Versuches an nüchtern gehalten.

2.2 Anästhesie

Alle Tiere erhielten zuerst eine Prämedikation mittels Injektion von $0,1-0,15 \text{ mg kg}^{-1}$ Azaperon (Stresnil, Janssen AG, Neuss, Deutschland), 15 mg kg^{-1} Ketamin (Ketamin Curamed, Curamed, Karlsruhe, Deutschland) und $0,5 \text{ mg kg}^{-1}$ Midazolam (Dormicum, Roche, Grenzach, Deutschland) in die Nackenmuskulatur. Nach Wirkungseintritt erfolgte die Kanülierung einer Ohrvene mittels Venenverweilkanüle (Vasofix, B. Braun Melsungen

AG, Deutschland). Hierüber wurde die Narkose durch intravenöse Applikation von 0,02 mg kg⁻¹ Fentanyl (Fentanyl, Janssen AG, Neuss, Deutschland) und 1-2 mg kg⁻¹ Propofol (Propofol 1%, Fresenius, Bad Homburg, Deutschland) eingeleitet. Nach Sistieren der Spontanatmung erfolgte eine Beatmung mit reinem Sauerstoff über Maske und Beatmungsbeutel. Nachfolgend wurden 1-2 mg kg⁻¹ Atracuriumbesilat (Tracrium, GlaxoSmithKline, München, Deutschland) zur muskulären Relaxation injiziert, bevor unter direkter Laryngoskopie ein 7,5-mm-Magill-Tubus (Rüsch, Deutschland) endotracheal platziert wurde. Nach Verifikation der korrekten Lage des Tubus mittels Auskultation wurde hierüber die manuelle Beatmung des Tieres fortgesetzt und anschließend eine Magensonde durch den Ösophagus eingeführt. Daraufhin erfolgte der Transport des Tieres in das Versuchslabor, wo es auf den Rücken gelagert wurde. Die Beatmung wurde durch einen Ventilator (Servo 900 C, Siemens, Solna, Schweden) volumenkontrolliert weitergeführt. Es wurde eine inspiratorische Sauerstoffkonzentration von 50%, ein Inspirations- zu Expirationsverhältnis von 1:2 und ein Tidalvolumen von 12 ml kg⁻¹ gewählt. Das endexpiratorische Atemgas wurde mittels Kapnometrie analysiert und die Atemfrequenz entsprechend angepasst, sodass eine endexpiratorische CO₂ Konzentration von 35-40 mmHg gemessen wurde. Zu späterem Zeitpunkt, bei Verfügbarkeit arterieller Blutgasanalysen, wurde die Atemfrequenz gegebenenfalls anhand der arteriellen CO₂ Konzentration modifiziert. Zur Aufrechterhaltung von Narkose und Analgesie wurden über Spritzenpumpen kontinuierlich 0,045 mg kg⁻¹ h⁻¹ Fentanyl, 2,5 mg kg⁻¹ h⁻¹ Propofol und 10 mg kg⁻¹ h⁻¹ Midazolam infundiert. Zum Ausgleich der Flüssigkeitsverluste über Wundflächen sowie der Perspiratio Insensibilis wurde desweiteren eine Vollelektrolytlösung mit einer Rate von 10 ml kg⁻¹ h⁻¹ zugeführt. Nach Beendigung der Präparation wurden die Infusionsraten von Analgetikum und Hypnotika um 33% reduziert.

2.3 Chirurgische Präparation

Die auf dem Rücken gelagerten Tiere wurden steril abgewaschen. Anschließend erfolgte die operative Freilegung der Vv. jugulares externae sowie Aa. carotides communes beidseits, sowie jeweils einer A. und V. femoralis. Nach Darstellung des Gefäßverlaufs wurden diese distal ligiert. Nachfolgend wurde eine proximale Gefäßklemme gesetzt und über eine Mikroinzision zunächst ein Führungsdraht eingeführt. Anschließend wurden hierüber 8,5 French Schleusen in die Halsgefäße sowie eine 5 French Schleuse in der A. femoralis platziert. In die V. femoralis wurde direkt ein Fogarthy Katheter eingeführt, nach proximal in die V. cava vorgeschoben und abschließend angenäht. Es erfolgte eine mediane Thorakotomie und Eröffnung des Perikards, um nun die Ultraschall-Flußmess-Sonden um Aorta ascendens und A. pulmonalis zu platzieren. Anschließend wurde Ultraschallgel in den unmittelbaren Gefäßsitus eingebracht. Hiernach wurde der Thorax luftdicht durch eine Vicryl Naht verschlossen. Über die implantierten Schleusen wurden schließlich nachfolgend aufgeführte Katheter platziert:

- über die rechte A. carotis communis in die Aorta descendens ein Katheter-Tip-Manometer (SPC 350, Millar Instruments, Houston, Texas)
- über die rechte V. jugularis externa ein zentralvenöser Katheter (Arrow, Reading, PA)
- über die linke A. carotis communis in den linken Ventrikel einen kombinierten Katheter-Tip und Conductance Katheter (SPC 570-9, Millar Instruments)
- über die linke V. jugularis externa in die rechte oder linke Pulmonalarterie einen Thermistor-Tip Pulmonalarterien-Katheter (VoLEF, Pulsion Medical Systems, München, Deutschland)

- über die A. femoralis in die distale Aorta abdominalis ein Thermistor-Tip und Manometer Katheter (PiCCO PV 15L20, Pulsion Medical Systems)

Eine Verifikation der korrekten Lage der Katheter erfolgte durch typische Drucksignal Kurven sowie mittels radiographischer Durchleuchtung. Eine suprapubische Längs-Laparotomie über 5 cm ermöglichte die Platzierung eines Blasendauerkatheters in die Harnblase zur kontinuierlichen Harnableitung.

2.4 Versuchsprotokoll

2.4.1 Vorlastoptimierung

Zu Beginn der Studie wurde bei allen Tieren eine Optimierung der kardialen Vorlast durchgeführt. Diese wurde durch einzelne Bolusgaben von 100ml Hydroxyethylstärke 6% (Volumen 6%, 130/0,4, Fresenius Kabi, Deutschland) vorgenommen, die wiederholt wurden, solange das in Echtzeit über die aortale Flussmesssonde gemessene Herzzeitvolumen um mindestens 5% nach Volumengabe anstieg. Anschließend erfolgte die erste Baseline Messung (B1).

2.4.2 PEEP Beatmung

Während Baseline-Messungen sowie während der koronaren Intervention und Reperfusionphase wurden die Tiere ohne PEEP beatmet. Zur temporären Reduktion der Vorlast erfolgte eine Beatmung unter Erhöhung des PEEP auf 10 cm H₂O. Nach Veränderung der Beatmungsparameter folgte eine Anpassungszeit von 3 Minuten bevor die Messungen während der nachfolgenden Minute vorgenommen wurden (P1 vor sowie P2 nach Ischämie und Reperfusion, siehe Abbildung 2.1).

2.4.3 Ischämie und Reperfusion

Nach Messung einer weiteren Baseline (B2) und vor Beginn der Intervention wurden 5000 internationale Einheiten (IE) Heparin verabreicht. Anschließend wurde über die Schleuse in der A. femoralis ein Katheter zur perkutanen transluminalen koronaren Angioplastie Dilatation (Maverick 2, Boston Scientific, SCIMED, Irland) eingeführt. Dieser wurde unter radiographischer Darstellung mittels Röntgenkontrastmittel (Imeron, Bracco Imaging Deutschland, Konstanz, Deutschland) in den Ramus interventrikularis anterior geleitet (left anterior descending, LAD). Hier wurde der Abgang seines zweiten Diagonalastes aufgesucht und distal von diesem der Ballon gefüllt. Die Okklusion wurde nun für 60 Minuten aufrechterhalten. Anschließend wurde die Füllung des Ballons abgelassen und der Katheter entfernt. Es folgten 30 Minuten Reperfusionzeit und eine Baseline Messung (B3). Nach anschließender PEEP Beatmung (P2) folgte eine Abschließende Baseline Messung (B4).

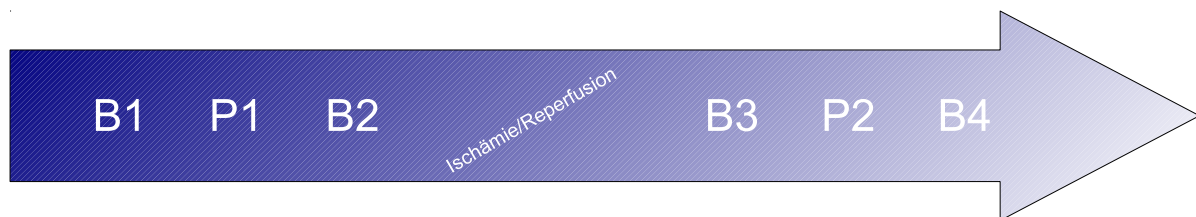


Abbildung 2.1: Zeitstrahl der einzelnen Messungen

2.5 Messparameter

Über ein Stichelektroden-EKG wurden Herzfrequenz und -rhythmus überwacht. Intravasale und Atemwegsdrücke, sowie das aortale Flussignal wurden auf einem PC mittels der Software DASylab (Measurement Computing, Norton, MA, USA) erfasst und zu jedem Messzeitpunkt über eine Minute gespeichert. Anschließend erfolgte die elektronische Weiterverarbeitung und Auswertung der Signale mittels der Software Flexpro (Version 6.0.18,

Weisang, Deutschland) und der im Anhang dargelegten Programmierung. Die funktionellen Vorlastparameter wurden hierüber über die Atemzyklen einer Messminute ermittelt. Die Auswertung der Conductance Signale erfolgte durch die Software Conduct NT (Version 2.8.1, CD Leycom, Leyden, Niederlande).

2.5.1 Intravasale Druckregistrierungen

Aortaler und linksventrikulärer Druck sowie zentraler Venendruck wurden über Micro-Tip-Katheter bestimmt. Diese wurden zur Vermeidung von Temperatur bedingten Instabilitäten vor dem Einbringen in einem Wärmebad auf Körpertemperatur des Tieres erwärmt und kalibriert. Da der Drucksensor dieser Katheter sich direkt an der Spitze befindet, ist eine Verzögerung und Dämpfung des Signals, wie sie bei Messungen über eine Wassersäule auftritt, zu vernachlässigen. Der Druckimpuls erzeugt hier über eine piezoelektronische Membran eine elektrische Spannung die sich analog der Druckstärke verhält. Aufgrund einer hohen Resonanzfrequenz können diese Katheter Frequenzänderungen von mehreren Kilohertz korrekt wiedergeben, eine Druckmessung ist von -760 bis 4000 mmHg möglich. Daher werden sie als Goldstandard mit der derzeitig höchsten Messgenauigkeit angesehen und auch für kardiologische Fragestellungen präferiert [25, 53]. Über einen pulmonalarteriellen Messkatheter (VoLEF, PV2047, Pulsion Medical Systems, Deutschland) wurde mittels einer Wassersäule der pulmonalarterielle Druck kontinuierlich registriert.

2.5.2 Ultraschall Flußmessung

Beim Verfahren der Flußmessung durch Ultraschall wird über zwei gegenläufige Ultraschallimpulse der Blutfluß in dem von der Sonde umschlossenen Gefäß bestimmt. Die Sonde besteht aus einem Rahmen bekannter Größe mit zwei Ultraschallemittern und -detektoren sowie einem gegenüberliegendem Reflektor. Zur Flußbestimmung werden Ultraschallimpul-

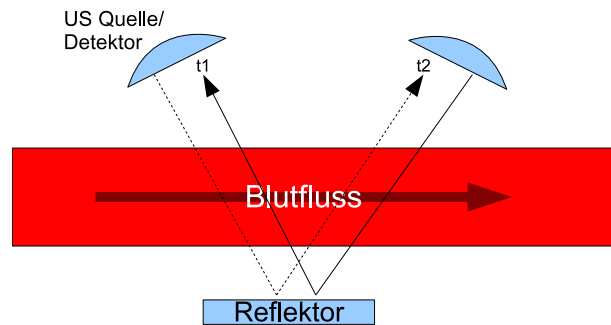


Abbildung 2.2: Ultraschall Flußmessung

se ausgesendet, welche durch die Anordnung gegenläufig mit und entgegen der Flußrichtung verlaufen. Hieraus ergibt sich eine Zeitdifferenz der beiden Impulse, welche durch Integration eine Information über den Volumenfluss ergibt (Abbildung 2.2).

2.5.3 Indikatorverfahren

Volumenbestimmungen durch Thermodilution

Bei der Thermodilution handelt es sich um eine Verdünnungsmethode, die sich eines kalten bekannten Volumens als Indikator bedient. Über die Messung des zeitlichen Konzentrationsverlaufes des Indikators stromabwärts, können vorausgesetzt die Konstanz der Volumina, die Verteilungsvolumen berechnet werden. Nach der Stewart-Hamilton-Methode wird

$$HZV = \frac{(T_b - T_i)V_i K}{\int_0^{\text{inf}} \Delta T_b dt}$$

Legende:

HZV – Herz-Zeit-Volumen

T_b – Bluttemperatur

T_i – Injektattemperatur

V_i – Injektatvolumen

K – Koeffizient für Gewicht und Wärmekapazität von Blut und Injektat

Formel 2.1: Modifikation der Stewart-Hamilton Gleichung

die Fläche unter der Temperaturverlaufskurve am Detektor stromabwärts durch Integration bestimmt. Zum Ausschluß rezirkulierender Anteile des Indikators wird der exponentiell abfallende Teil der Kurve linearisiert und auf die Nulllinie extrapoliert. Als Indikator dienen üblicherweise 5-15 ml kalte isotone Kochsalzlösung, welche in den rechten Vorhof injiziert wird. Über eine Temperaturmessung in der Pulmonalarterie lässt sich somit das Herzzeitvolumen des rechten Ventrikels bestimmen. Durch transkardiopulmonale Thermodilution und Registrierung der Temperatur bspw. in der Femoralarterie lassen sich Volumina beider Ventrikel erfassen (Formel 2.1). Eine erweiterte Analyse der transpulmonalen und pulmonalarteriellen Dilutionskurven erlaubt zusätzliche Berechnungen der intrathorakalen Volumina. Hierzu werden die Erscheinungszeit des Indikators nach Injektion (A_t), die mittlere Durchgangszeit (MT_t) sowie die exponentielle Abfallzeit (D_{st}) herangezogen. Geschwindigkeitslimitierend ist bei letzterer das Volumen der größten Mischkammer (Lunge). Betrachtet man den Verlauf der Thermodilutionskurve linear mit der Zeit und logarithmisch mit der Temperaturänderung so lässt sich mit den Formeln nach Newman et al. [31] die Abfallzeit (D_{St}) als Zeit zwischen 85% und 45% der maximalen Temperaturantwort bestimmen. Über das Volumenberechnungsprinzip lassen sich rechts sowie links atriale und ventrikuläre enddiastolische Volumina (RAEDV, RVEDV, LAEDV, LVEDV) bestimmen. Ihre Summe ergibt das intrathorakale Thermovolumen (ITTV).

2.5.4 Ventrikuläre Druck-Volumen-Registrierung

Die simultane Bestimmung von intraventrikulärem Druck und Volumen erfolgte über die von Baan und Kollegen [2, 3] entwickelte Conductance-Methode. Hierbei wird sich der Veränderungen der elektrischen Impedanz der Blutmenge im Ventrikel bedient. Hierfür wurde ein 7 French Katheter mit acht gleichmäßig angeordneten zylindrischen Platinelektroden retrograd in den linken Ventrikel einbracht, sodass Elektrode 8 auf Höhe der Aortenklappe und Elektrode 1 in der Nähe des Apex zu liegen kam. Ein konstanter Wechselstrom

von 0,4 mA (p-p) mit einer Frequenz von 20 kHz wurde zwischen den äußersten beiden Elektroden angelegt und über die Elektroden 2 bis 7 die Spannung gemessen, die durch den Strom und die Impedanz innerhalb des Ventrikels bestimmt wird. Die intraventrikuläre Blutmenge kann hierbei als Summe der 5 Segmente verstanden werden, die durch die Elektroden und die innere Ventrikelwand begrenzt werden. Da Blut sowohl leitende als auch dielektrische Eigenschaften besitzt, kann jedes Segment als ein Widerstand in Parallelschaltung mit einem Kondensator von konstanter Höhe (dem Elektrodenabstand) und einer über die Zeit wechselnden medianen Fläche $A(t)$. Unter der Annahme, dass die Ventrikelwand vom intraventrikulären Blutvolumen elektrisch isoliert ist, kann der sich über die Zeit verändernde Quotient von Stromfluß/Spannung pro Segment durch eine in-Phase Komponente (Formel 2.2) und eine außer-Phase Komponente (Formel 2.3) beschrieben wer-

$$\frac{\sigma}{L}A(t) + \frac{\varepsilon}{L} \frac{dA(t)}{dt}$$

Formel 2.2: Conductance In-Phase

$$\omega \frac{\varepsilon}{L}A(t)$$

Formel 2.3: Conductance Außer-Phase

den, wobei ω die Winkelgeschwindigkeit des Stromflusses, σ die Leitfähigkeit und ε die dielektrische Konstante des Blutes bezeichnen. Weil ε sehr klein ist (ungefähr $7 \times 10^{-10} Fm^{-1}$) verglichen mit σ (ungefähr $0,7 \Omega^{-1}m^{-1}$), ist der hintere Term in Formel 2.2 gegen den vorderen zu vernachlässigen, auch wenn dA/dt sehr groß sein kann. Daher lässt sich die mittlere Fläche $A(t)$ eines Segments, und damit sein Volumen $V(t) \sim A(t) L$ bestimmen. Hierfür wird die Leitfähigkeit ($1/\text{Widerstand} = 1/R$) gemessen und folgende Annäherung für das Volumen verwendet (Formel 2.4). Diese Information könnte theoretisch auch aus Formel 2.3 gewonnen werden, würde man die Kapazität messen. Dieses wäre jedoch technisch schwieriger zu bestimmen. Die Volumenveränderungen ΔV ergeben sich aus der Differenz

$$1/R(t) = \sigma V(t)/L^2$$

Formel 2.4: Conductance Annäherung

der Leitfähigkeit zu Beginn (be) und Ende (ee) der Ejektion (Formel 2.5). Das gesamte

$$\Delta V = L^2/\sigma(1/R_{be} - 1/R_{ee})$$

Formel 2.5: Conductance Volumina

Schlagvolumen kann nun durch Aufsummieren aller ΔV der 5 Segmente zwischen Elektroden 2 und 6 berechnet werden (Formel 2.6). Da L bekannt ist, benötigt eine Kalibration

$$SV = \sum_{i=2}^6 \Delta V_{i,i+1}$$

Formel 2.6: Conductance Schlagvolumen

lediglich eine Bestimmung der spezifischen Leitfähigkeit einer Blutprobe. Zu diesem Zweck wird eine zylindrische Küvette mit 6 cm³ arteriellem Blut gefüllt. Diese besitzt vier Elektroden, von denen die äußeren beiden benutzt werden um eine 20 kHz Strom zu erzeugen und die inneren ein präzises Volumen von 2 cm³ Blut definieren, über das die Leitfähigkeit gemessen wird. Die Conductance Signale wurden mit der Software Conduct NT (Version 2.8.1, CD Leycom, Leyden, Niederlande) berechnet.

2.6 Statistik

Die statistische Analyse wurde mit der Software R Version 2.6.2 (The R Foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich) durchgeführt. Quantilen-Plots sowie Shapiro-Wilk-Test zeigten, dass die Daten normalverteilt waren. Die Daten wurden daher mit einer Einweg-Varianz-Analyse (ANOVA) verglichen. Irrtumswahrscheinlichkeiten unter 5% wurden als signifikant angesehen. Korrelationen wurden mit Pearsons Produkt Moment berechnet. Die zugehörigen Graphiken zeigen die zum Messzeitpunkt verfügbaren Messwerte

mit Regressionsgerade. Receiver Operating Characteristic Kurven wurden erstellt indem wahre positiv Raten über falsch positiv Raten gezeichnet wurden für eine Vorhersage von Änderungen im Schlagvolumen $\geq 10\%$. Tabellarische Ergebnisse sind als Mittelwert und Standardabweichung dargestellt. Box-Whisker-Plots für einzelne Messparameter stellen Median, oberes und unteres Quartil, Maximum und Minimum sowie, falls vorhanden, Ausreißer (außerhalb des eineinhalbfachen Interquartilabstandes) dar.

3 Ergebnisse

3.1 Übersicht

Die dargestellten Ergebnisse entstammen einer Versuchsserie an 21 Tieren. Neun Tiere zeigten während Ischämie oder Reperfusion Kammerflimmern und wurden nicht in die Studie eingeschlossen. Ein weiteres Tier wurde aufgrund unzureichender Signalqualität ausgeschlossen. Aufgrund der Abhängigkeit von der Qualität zweier Signale konnte die Berechnung der dynamischen Vorlastparameter zum Zeitpunkt P1 nur bei 10 und zum Zeitpunkt P2 für SVV und PPV nur bei 7 und 10 Tieren durchgeführt werden.

3.2 Vor Ischämie/Reperfusion

3.2.1 PEEP Applikation

Die Applikation von PEEP führte zu einer signifikanten Reduktion des linksventrikulären enddiastolischen Volumens (Abbildung 3.1, obere Zeile). Ejektionsfraktion und Schlagvolumen (Abbildung 3.1, obere Zeile) nahmen ebenfalls wie Herz-Zeit-Volumen und mittlerer arterieller Druck signifikant ab. Der linksventrikuläre enddiastolische Druck, die Pulsrate, mittlerer pulmonalarterieller Druck und systemisch vaskulärer Widerstand veränderten sich nicht. Schlagvolumen Variation (Abbildung 3.1, untere Zeile) und Pulsdruck Variation (Abbildung 3.1, untere Zeile) stiegen signifikant an, der zentrale Venendruck unterschied

	B1	P1	B2	B3	P2	B4
HR [min^{-1}]	90(22)	100(36)	90(22)	120(27)	126(28)	123(35)
SV [ml]	30(7) [*]	20(6) [*]	27(7) [*]	15(4) ^{§#}	11(3)	15(7)
CO [L min^{-1}]	2.6(0.2) [*]	1.8(0.3)	2.3(0.3) [*]	1.7(0.6) [#]	1.4(0.4)	1.7(0.5) ^{**}
MAP [mmHg]	79(14) [*]	63(11)	78(10) [*]	57(11) ^{§††}	50(14)	57(12) ^{††}
MPAP [mmHg]	21(5)	18(3)	19(4)	21(6)	20(5)	22(9)
CVP [mmHg]	5(4) [†]	6(4)	5(5) [*]	5(5) ^{††}	7(4)	6(6)
SVR [dyn s cm^{-5}]	2289(341)	2514(406)	2599(476)	2444(536)	2510(729)	2472(767)

Signifikanz zu P1 ^{*} $p < 0.001$, [†] $p < 0.05$, zu B2 [§] $p < 0.001$, ^{||} $p < 0.01$, [¶] $p < 0.05$, zu P2 [#] $p < 0.001$, ^{**} $p < 0.01$, ^{††} $p < 0.05$

Legende:

HR – Herzfrequenz (heartrate)

SV – Schlagvolumen

CO – Herzzeitvolumen (cardiac output)

MAP – mittlerer arterieller Blutdruck (mean arterial pressure)

MPAP – mittlerer pulmonalarterieller Blutdruck (mean pulmonary artery pressure)

CVP – zentraler Venendruck (central venous pressure)

SVR – systemisch vaskulärer Widerstand

Tabelle 3.1: Allgemeine Hämodynamik

	B1	P1	B2	B3	P2	B4
EF [%]	44(9) [†]	37(7)	40(8) x	29(10)	26(10)	24(7)
LVEDV [ml]	71(14) [†]	53(11)	65(18)	52(19) [¶]	47(16)	54(14) ^{††}
LVEDP [ml]	9(3)	8(3)	8(3)	5(3) ^{¶††}	8(5)	6(5) ^{††}

Signifikanz zu P1 [†] $p < 0.05$, zu B2 ^{||} $p < 0.01$, [¶] $p < 0.05$, zu P2 ^{††} $p < 0.05$

Legende:

EF – Ejektionsfraktion

LVEDV – linksventrikuläres enddiastolisches Volumen

LVEDP – linksventrikulärer enddiastolischer Druck (enddiastolic pressure)

Tabelle 3.2: Linksventrikuläre Volumina und Drücke

	B1	P1	B2	B3	P2	B4
RVEDV [ml]	144(19)*	107(14)	133(18)	118(15) [¶]	99(17)	121(15) ^{††}
GEDV [ml]	473(98)*	414(61)	439(91)	431(79) [¶]	375(75)	428(117) ^{††}

Signifikanz zu P1 * $p < 0.001$, zu B2 [§] $p < 0.001$, ^{||} $p < 0.01$, [¶] $p < 0.05$, zu P2 ^{††} $p < 0.05$

Legende:

RVEDV – rechtsventrikuläres enddiastolisches Volumen

GEDV – globales enddiastolisches Volumen

Tabelle 3.3: Thermodilutionsvolumina

	B1	P1	B2	B3	P2	B4
SVV [%]	8(2)*	17(7)	10(4) [‡]	19(11) ^{¶#}	20(4)	19(18) [#]
PPV [%]	5(2)*	11(5)	7(3) [‡]	13(9)	17(6)	11(5) ^{††}

Signifikanz zu P1 * $p < 0.001$, [‡] $p < 0.01$, zu B2 [¶] $p < 0.05$, zu P2 [#] $p < 0.001$, ^{††} $p < 0.05$

Legende:

SVV – Schlagvolumenvariation

PPV – Pulsdruckvariation (pulse pressure variation)

Tabelle 3.4: Funktionelle Vorlastparameter

sich nicht von der Ausgangsmessung.

3.2.2 Korrelationen Vorlastveränderungen

Die Schlagvolumenvariation während des PEEP-Manövers korrelierte signifikant mit den relativen Veränderungen des Schlagvolumens durch Rückkehr zur Beatmung ohne PEEP. Der Korrelationskoeffizient nach Pearson war hier $r=0.87$ bei $p<0.001$. Auch die Veränderungen der Schlagvolumenvariation korrelierten mit den entsprechenden Veränderungen im Schlagvolumen mit $r=0.82$ $p<0.01$ (Abbildung 3.2). Die Pulsdruckvariation während Beatmung mit PEEP korrelierte ebenfalls mit den relativen Veränderungen im Schlagvolumen mit $r=0.75$ $p<0.05$ und auch die Veränderungen der Pulsdruckvariation bei Rückkehr zu keinem PEEP korrelierten mit den dadurch verursachten relativen Veränderungen im Schlagvolumen $r=0.67$ $p<0.05$ (Abbildung 3.2).

3.2.3 ROC Analyse

Die Berechnung der Flächen unter den Receiver Operating Characteristics (ROC) Kurven für SVV und PPV und eine Vorhersage von relativen Veränderungen des Schlagvolumens $>10\%$ (Messzeitpunkte B1 und P1, jeweils 11 Tiere) ergaben 0,95 sowie 0,89 (Abbildungen 3.3 und 3.3).

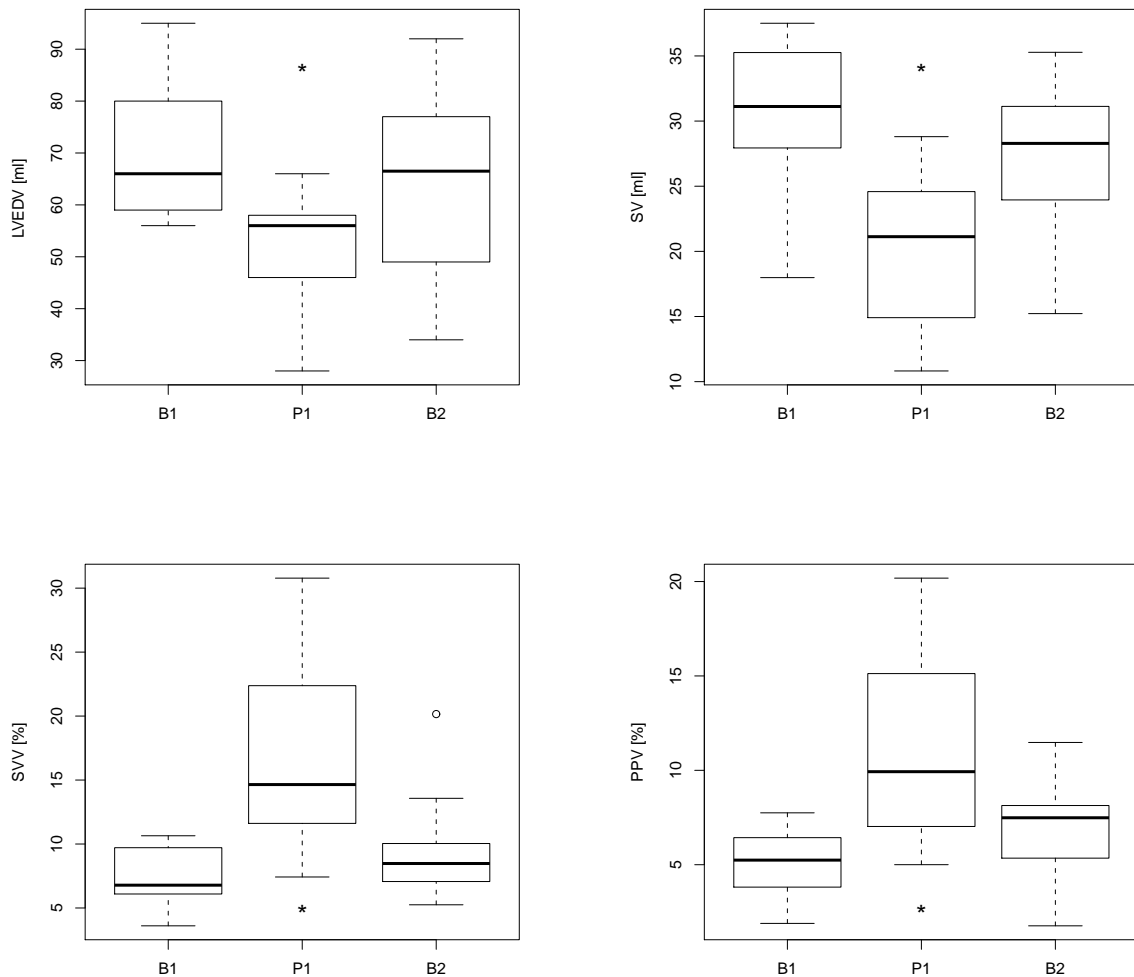


Abbildung 3.1: Darstellung von linksventrikulärer Füllung und Schlagvolumen, sowie funktionellen Vorlastparametern SVV und PPV vor Ischämie/Reperfusion als Box-Whisker-Plots unter Einfluß der PEEP Ventilation. *LVEDV* linksventrikuläres enddiastolisches Volumen, *SV* Schlagvolumen, *SVV* Schlagvolumenvariation, *PPV* Pulsdruckvariation (pulse pressure variation), *B1* Baselinemessung vor Intervention, *P1* Ventilation mit PEEP, *B2* Baselinemessung nach Intervention. * Signifikanter Unterschied zu B1.

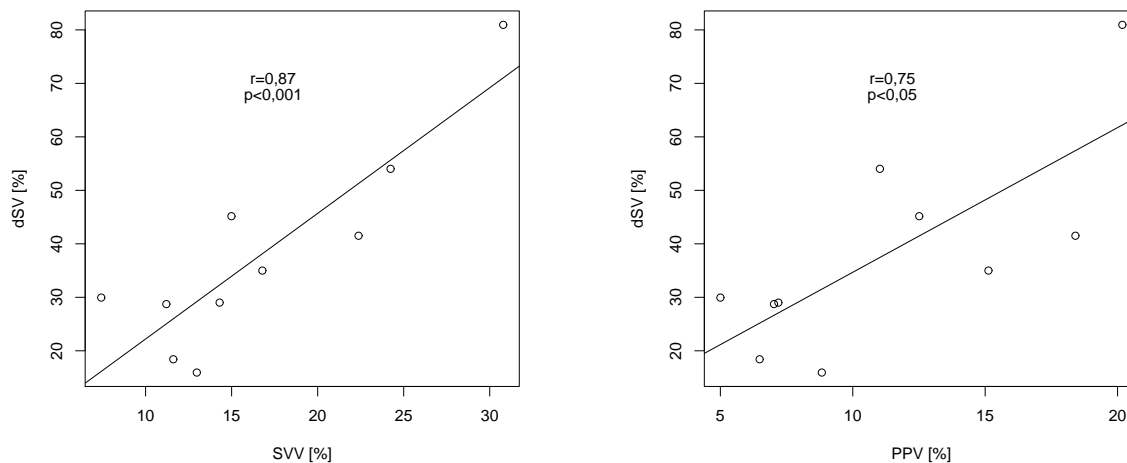


Abbildung 3.2: Korrelationen von SVV sowie PPV mit den relativen Veränderungen im Schlagvolumen dSV durch PEEP Ventilation vor Ischämie/Reperfusion. SVV Schlagvolumenvariation, PPV Pulsdruckvariation, dSV prozentuale Differenz im Schlagvolumen.

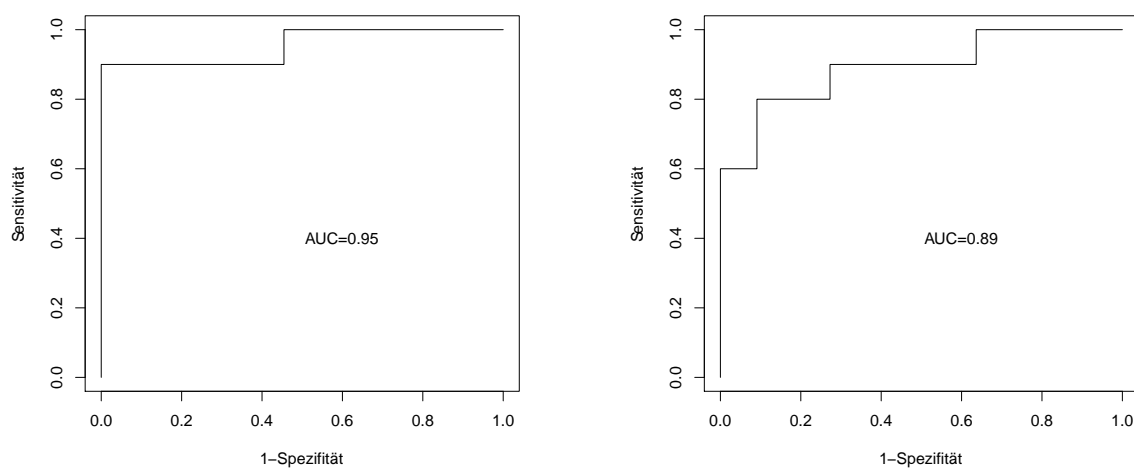


Abbildung 3.3: Darstellung der Fläche unter der ROC-Kurve AUC für SVV Schlagvolumenvariation und PPV Pulsdruckvariation vor Ischämie und Reperfusion für eine Vorhersage einer Steigerung des Schlagvolumens $>10\%$

3.3 Nach Ischämie/Reperfusion

3.3.1 Ischämie/Reperfusion

Nach Ischämie und Reperfusion fielen die Ejektionsfraktion sowie das Schlagvolumen signifikant ab. Ebenso waren Herzzeitvolumen, mittlerer arterieller Druck und der linksventrikuläre enddiastolische Druck signifikant geringer als vor Ischämie und Reperfusion. Die Pulsrate steigerte sich signifikant, mittlerer pulmonalarterieller Druck, linksventrikuläres enddiastolisches Volumen und systemisch vaskulärer Widerstand zeigten keine signifikanten Unterschiede. Sowohl Schlagvolumen- als auch Pulsdruckvariation waren erhöht, hierbei erreichte jedoch lediglich die SVV Signifikanzniveau.

3.3.2 PEEP Applikation

Die Beatmung mit PEEP senkte wiederum signifikant Schlagvolumen (Abbildung 3.4, obere Zeile) und Herzzeitvolumen. Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen sowie mittlerer arterieller Druck wurden niedriger (Abbildung 3.4, obere Zeile), erreichten jedoch lediglich zur nachfolgenden Messung ohne PEEP Signifikanz. Pulsrate, Ejektionsfraktion, systemisch vaskulärer Widerstand und mittlerer pulmonalarterieller Druck veränderten sich nicht signifikant. Die Schlagvolumenvariation (Abbildung 3.4, untere Zeile) stieg leicht an, unterschied sich jedoch signifikant, die Pulsdruckvariation (Abbildung 3.4, untere Zeile) stieg nicht signifikant unter der Beatmung mit PEEP und erreichte Signifikanz zur niedrigeren Variation nach Reduktion des PEEP.

3.3.3 Korrelationen Vorlastveränderungen

Nach Ischämie und Reperfusion fanden sich keine signifikanten Korrelationen zwischen den Vorlastparametern (Abbildung 3.5) unter PEEP und den dadurch verursachten Verände-

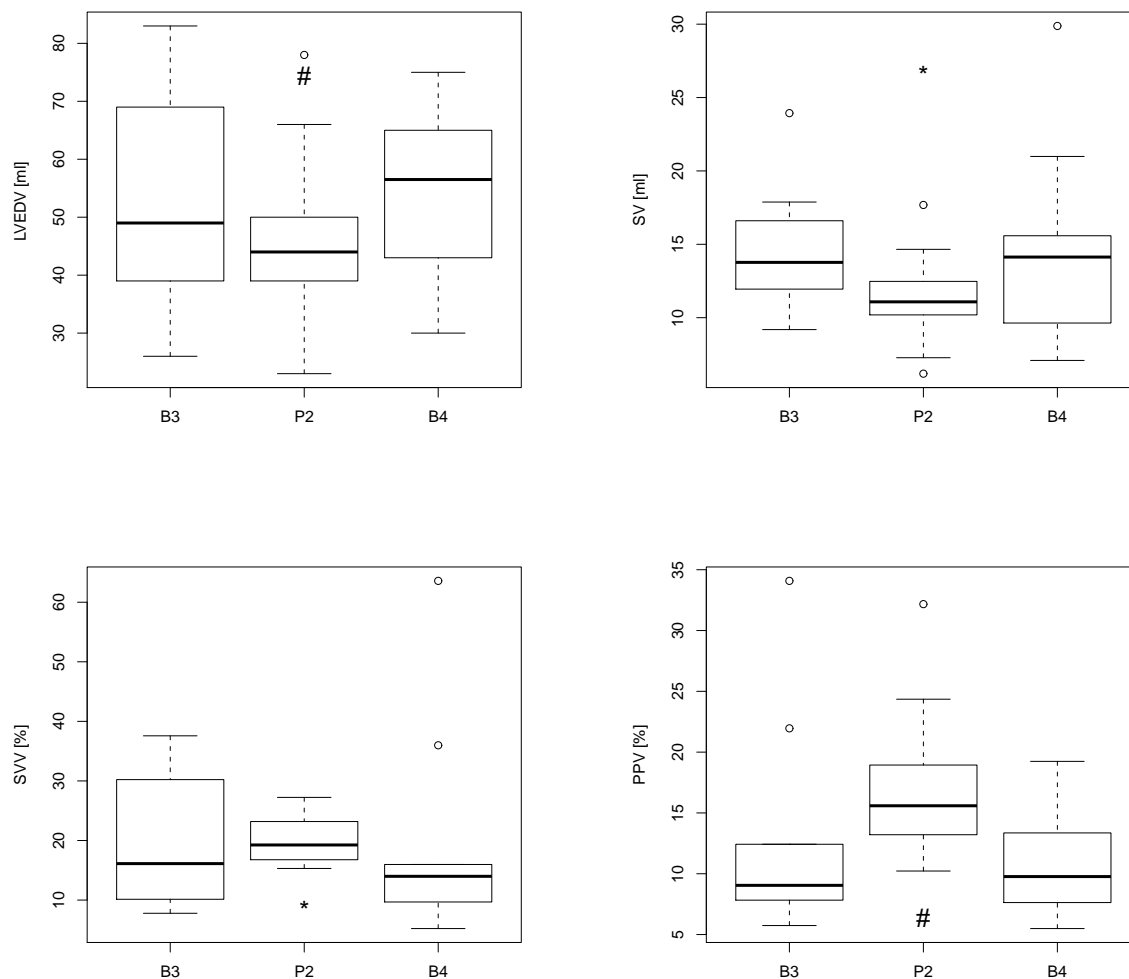


Abbildung 3.4: Darstellung von linksventrikulärer Füllung und Schlagvolumen, sowie funktionellen Vorlastparametern SVV und PPV nach Ischämie/Reperfusion als Box-Whisker-Plots unter Einfluß der PEEP Ventilation. *LVEDV* linksventrikuläres enddiastolisches Volumen, *SV* Schlagvolumen, *SVV* Schlagvolumenvariation, *PPV* Pulsdruckvariation (pulse pressure variation), *B3* Baselinemessung vor Intervention, *P2* Ventilation mit PEEP, *B4* Baselinemessung nach Intervention. * Signifikanter Unterschied zu B3. # Signifikanter Unterschied zu B4.

rungen im Schlagvolumen.

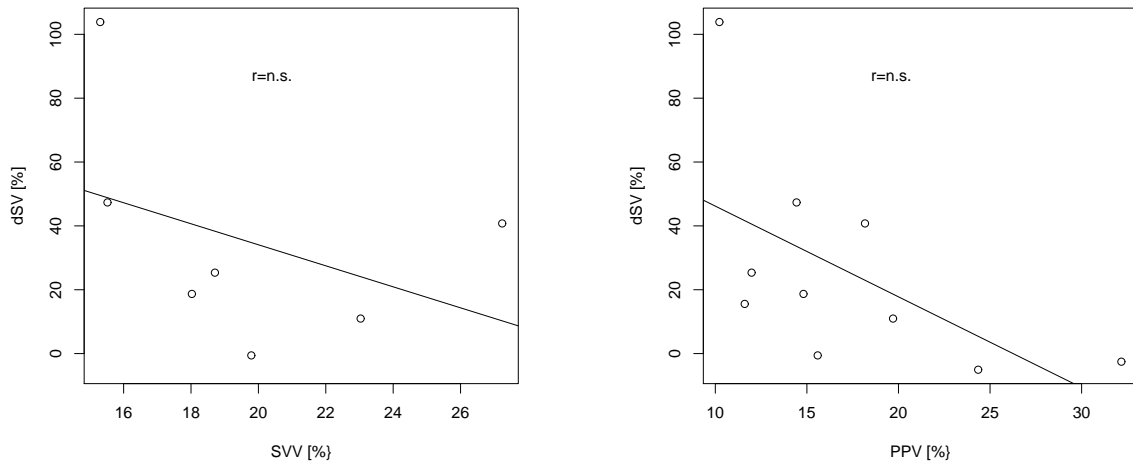


Abbildung 3.5: Korrelationen von SVV sowie PPV mit den relativen Veränderungen im Schlagvolumen dSV durch PEEP Ventilation nach Ischämie/Reperfusion. *SVV* Schlagvolumenvariation, *PPV* Pulsdruckvariation, *dSV* prozentuale Differenz im Schlagvolumen.

3.3.4 ROC Analyse

Die Berechnung der Flächen unter den ROC Kurven für SVV und PPV und eine Vorhersage von relativen Veränderungen des Schlagvolumens ergaben 0,33 sowie 0,1 (Abbildung 3.6). Als Volumen Responder wurden Tiere mit einem SV Anstieg $>10\%$ gewertet (Messzeitpunkt P2, 6 Tiere, 4 Tiere mit SV Anstieg $<10\%$, Non-Responder).

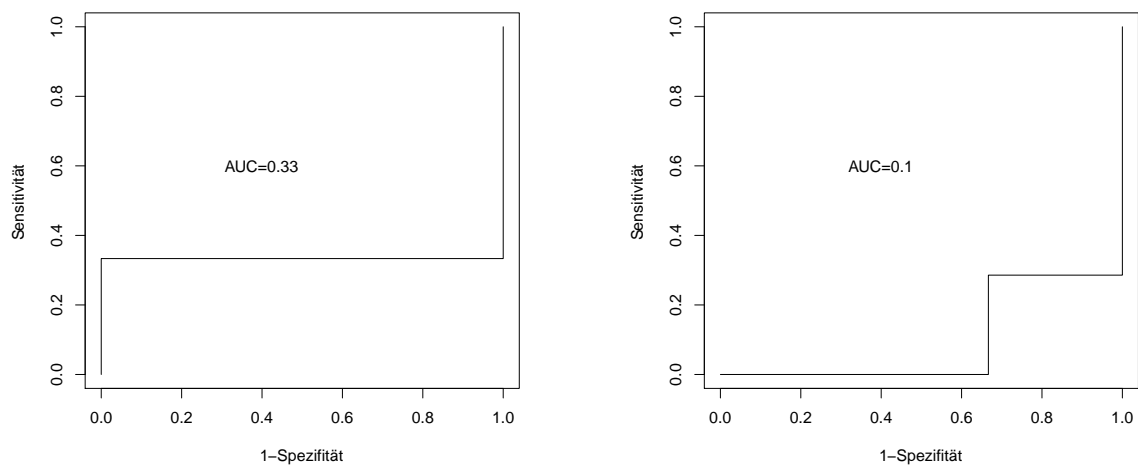


Abbildung 3.6: Darstellung der Fläche unter der ROC-Kurve AUC für SVV Schlagvolumenvariation und PPV Pulsdruckvariation nach Ischämie und Reperfusion für eine Vorhersage einer Steigerung des Schlagvolumens $>10\%$

4 Diskussion

4.1 Methoden

4.1.1 Versuchstiere

Die Invasivität der Messmethodik zur exakten Beantwortung der Fragestellung erschwert direkte Messungen am Menschen. Daher ist es notwendig zur systematischen Untersuchung von Herz-Kreislauf-Zusammenhängen ein geeignetes Modell zu finden. Hierbei kann primär ein Tiermodell in Betracht gezogen werden, da mechanische Modelle die komplexen Zusammenhänge nur unvollständig nachbilden. Bei der vorliegenden Studie wurden die Untersuchungen an jungen Hausschweinen mit einem Gewicht zwischen 30 und 40 kg durchgeführt. Hier gibt es bereits eine Vielzahl an kardiovaskulären Forschungsprojekten, bei denen eine gute Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die menschliche Physiologie belegt wurde [1]. Schweine weisen trotz geringerer peripherer Muskelmasse und geringerem Gefäßwiderstand als Menschen ein sehr ähnliches Verhältnis von Herz- zu Körpermasse auf. Sie besitzen ebenfalls einen Sinusrhythmus und sind von den kardiovaskulären Parametern, wie bspw. Herzzeitvolumen, mit den unteren Grenzbereichen kritisch kranker Patienten vergleichbar.

4.1.2 Messmethodik

Thermodilution

Zur Bestimmung der rechtsventrikulären Volumina wurde die pulmonalarterielle Thermodilution verwendet. Hierbei wurde der Verlauf der Temperatur in der Pulmonalarterie registriert. Dieser Verlauf ist kürzer und steiler als die aufgrund geringerer Invasivität klinisch häufiger verwendeten peripher arteriellen Kurve der transpulmonalen Thermodilution. Beide Verfahren weisen jedoch eine gute Übereinstimmung auf [46] [45], auch wenn die Atemphasen in der pulmonalarterielle Thermodilution tendenziell zu größeren Schwankungen im gemittelten HZV führen können [51]. Die Regelmäßigkeit der Thermodilutionskurve und damit die Meßgenauigkeit ist durch verschiedene Störgrößen beeinflusst, welche bei der Durchführung beachtet wurden. Störfaktoren sind neben inkorrektur Durchführung der Indikatorinjektion (Temperatur, Volumen, Verlust) auch Arrhythmien, intrakardiale Shunts sowie Insuffizienzen der Herzklappen. Auffällige Thermodilutionskurven wurden wiederholt, bis sich über drei Messungen eine Ergebniskonstanz innerhalb 10% Streuung ergab. Relevante Vitien wurden nach Versuchsende durch Eröffnung der Herzhöhlen und Inspektion ausgeschlossen.

Ultraschall Flußmessung

Als Goldstandard zur Bestimmung des HZV sowie der Schlagvolumina und zur Berechnung der SVV wurde die Transit-Time-Technik mittels Ultraschallflußproben um die Aorta ascendens herangezogen. Diese Technik stellt zur Zeit das genaueste Verfahren zur Bestimmung von Schlagvolumina, SVV und HZV dar. Gute Übereinstimmung mit HZV Bestimmungen durch Thermodilution wurden sowohl bei Hunden als auch Schweinen gezeigt. Neuere Untersuchungen zeigen die Wichtigkeit der korrekten Sondenpositionierung aufgrund der Abhängigkeit von Störungen beispielsweise durch Flußturbulenzen an Klappen.

Dieses ließ sich durch Platzierung in der Nähe der abgehenden supraaortalen Gefäße vermeiden. Die operative Eröffnung des Perikards, welche zur Platzierung notwendig war, hat bekanntermaßen einen Einfluß auf die Ruhe-Dehnungs-Kurve des Herzens sowie auf die Beeinflussung des Herzens durch die intrathorakalen Druckverhältnisse. Hieraus ergeben sich Limitationen bei der Übertragbarkeit auf die klinische Situation mit geschlossenem Perikard, jedoch auch Parallelen zu den Verhältnissen während operativen Eingriffen am Herzen.

Conductance Technik

Der Conductance Messkatheter kombiniert eine intraventrikuläre Druckregistrierung mit gleichzeitiger Messung des intraventrikulären Volumens. Dieses wird durch die Elektroden des Katheters innerhalb des Ventrikels ermöglicht und aus der elektrischen Leitfähigkeit innerhalb des Ventrikels errechnet. Für diese Methode konnte eine sehr gute Übereinstimmung bei der Bestimmung von SV und HZV mit elektromagnetischen Flußmesssonden gezeigt werden. Tendenziell besteht bei diesem Verfahren die Gefahr aufgrund suboptimaler Position der Elektroden im Ventrikel das wahre SV zu unterschätzen. Desweiteren bietet die Bestimmung der spezifischen Blutleitfähigkeit eine Fehlerquelle, da sich das stehende Blut in der Eichküvette nicht identisch zum fließenden Blut im Ventrikel verhält. Auch Beeinflussen sowohl das angrenzende Myokard als auch benachbarter Ventrikel und Vorhöfe die Leitfähigkeit. Zuletzt bedient sich diese Methode der Annahme, dass die equipotentiellen Scheiben der durch die Elektroden gebildeten einzelnen Segmente parallel angeordnet wären, welches eine Vereinfachung der wahren elektrischen Flüsse im Ventrikel darstellt [2, 3]. Diese methodischen Fehlerquellen erklären die in dieser Untersuchung beobachtete deutliche Abweichung von RV- (Thermodilution) und LVEDV (Conductance), welche physiologisch nicht mit der beobachteten Hämodynamik zu vereinbaren wäre.

4.1.3 Interventionen

PEEP

In dieser Studie wurde durch einen PEEP der intrathorakale Druck erhöht, um hierüber eine Reduktion der kardialen Vorlast zu erreichen. Das Interventionsziel wurde durch eine konsekutive Reduktion der linksventrikulären Füllung (LVEDV) und entsprechend Schlagvolumen und HZV bestätigt. Diese Intervention erlaubte es die kardiale Vorlast deutlich zu reduzieren und anschließend wieder zur vorherigen höheren Vorlast zurückzukehren, welches durch einen Volumenentzug und Retransfusion nicht gleichermaßen kurzfristig möglich gewesen wäre. Die Effekte von PEEP sind komplex [26]. Auch wenn der PEEP einen Einfluß auf die kardiale Nachlast hat, so betrifft dieses doch vornehmlich den rechten Ventrikel, welcher auch gleichzeitig eine Reduktion der Vorlast erfährt. Nach Passage der Lunge reduziert dieses schließlich in der Folge die Vorlast des linken Ventrikels, dessen Nachlast nahezu unverändert ist. PEEP scheint keinen Einfluß auf die myokardiale Kontraktilität zu haben [5, 22] und, maßgeblich bei Betrachtung des linken Ventrikels, konnten während der vorliegenden Versuche keine signifikanten Veränderungen des systemisch vaskulären Widerstandes durch PEEP festgestellt werden. Es kann daher in Bezug auf den linken Ventrikel von einer mit Vorlastreduktion durch akuten Volumenentzug vergleichbaren Situation ausgegangen werden. Ähnlich konnte in einer Arbeit von Sellgren [47] eine Gleichwertigkeit von positiven Atemwegsdrücken zur Vorlastreduktion mit einer Obstruktion der Vena cava inferior gezeigt werden.

Ischämie und Reperfusion

Die Induktion der myokardialen Ischämie erfolgte über einen temporären Verschuß in der LAD und resultierte in schwer kompromittierter kardialer Funktion. Diese Funktionseinschränkung konnte in ihrer Ausprägung relativ homogen bei allen Versuchstieren

beobachtet werden und zeigte sich in einer deutlichen Reduktion von EF, SV und CO.

4.2 Ergebnisse

Die vorliegende Arbeit untersuchte funktionelle Vorlastparameter und deren Reflektion von Veränderungen der kardialen Vorlast in der spezifischen klinischen Situation von akuter myokardialer Ischämie und Reperfusion. Die Ergebnisse stellen die Anwendung der häufig angewendeten Parameter SVV und PPV in dieser Situation in Frage, wohingegen ihr genereller Wert zur Quantifizierung von Volumenreagibilität bestätigt werden kann. Nach Ischämie und Reperfusion konnten hohe Variationen in SVV und PPV mit einer grossen Standardabweichung beobachtet werden. Die Reduktion der Vorlast durch PEEP resultierte in einer weiteren Tendenz zu homogener erhöhter SVV und PPV, die Veränderung war jedoch lediglich im Vergleich zur letzten Baseline Messung signifikant, hinweisgebend auf einen andauernden dynamischen Prozess nach Reperfusion. Korrelationen zwischen Vorlastparametern und Veränderungen des Schlagvolumens durch Vorlastveränderung konnten nicht repliziert werden. Verschiedene Gründe können diese Entkopplung bewirken. Regionale Wandbewegungsstörungen des schwer eingeschränkten Herzens sowie gelegentlich supraventrikuläre und ventrikuläre Extrasystolen leisten einen Beitrag zu hoher Variation des ventrikulären Auswurfs welche nicht eine Volumenreagibilität reflektiert. Weitere Variation kann durch eine andauernde Dynamik der Kontraktilität des reperfundierten Myokards erklärt werden, einhergehend mit noch veränderbaren inter- und intraindividuellen Frank-Starling-Kurven innerhalb der Messzeiträume. Auch eine beim gesunden Herzen noch maskierte Augmentation des linksventrikulären Auswurfs durch den positiven intrathorakalen Druck kann zu signifikanter Variation des ansonsten niedrigen kardialen Auswurfs beitragen, sowohl durch transmuralen Druck als auch temporär erniedrigte Nachlast. Diese Ergebnisse scheinen lediglich auf den ersten Blick in Widerspruch zu vorge-

gangenen Arbeiten und einer kürzlich von Snygg und Kollegen publizierten Studie [48] zu stehen. Studien, die sich bisher mit Vorlastparametern unter eingeschränkter myokardialer Pumpfunktion beschäftigt haben, haben eine Vorhersagefähigkeit von Volumenreagibilität für dynamische Vorlastparameter zeigen können [15, 34, 41]. Ein wichtiger Unterschied zur vorliegenden Arbeit ist jedoch in der Stabilität der myokardialen Situation bei diesen Studien zu finden. Zusätzlich waren alle eingeschlossenen Patienten respektive Tiere im Sinusrhythmus ohne Arrhythmien oder regelmäßigem Schrittmacherrhythmus. Desweiteren wurden in der vorliegenden experimentellen Arbeit im Gegensatz zu klinischen Studien Goldstandard Methoden zur Bestimmung von HZV sowie SVV und eine aufgrund der verwendeten Meßkatheter überlegene Signalqualität für die PPV Berechnung verwendet. In Snyggs ebenfalls tierexperimentellem Modell eines kleineren Myokardinfarktes wurde die PPV jedoch als möglicher Prädiktor von Volumenreagibilität unmittelbar während einer myokardialen Reperfusion bestimmt. Zwei wichtige Faktoren neben der Größe des Myokardinfarktes können hier zusätzlich die Unterschiede im Ergebnis erklären. Es kann damit gerechnet werden, dass wenn man Volumenreagibilität unmittelbar nach einer Ischämie und somit während der initialen Reperfusion untersucht, zwei Phänomene sich überlagern werden. Zum einen die Rekompensationseffekte während der initialen Reperfusion und zum anderen der vermutete positive Effekt durch die Volumengabe. Daher scheint die Interpretation der Ergebnisse im Vergleich zur vorliegenden Arbeit aufgrund der unterschiedlichen Messzeitpunkte erschwert.

4.3 Schlussfolgerungen

Zusammenfassend zeigen die vorliegenden Daten der dynamischen Vorlastparameter SVV und PPV die gute Reflektion von Änderungen des SV aufgrund Modifikation der Vorlast. Dieser Zusammenhang konnte jedoch nach Ischämie und Reperfusion nicht repliziert wer-

den. Weitere Untersuchungen sind notwendig, um dieses zu verifizieren und die ursächlichen physiologischen Hintergründe während und nach Ischämie und Reperfusion zu ergründen.

Zusammenfassung

Die Vorhersage der kardialen Volumenreagibilität, also der Veränderung des Schlagvolumens durch intravasale Volumenzufuhr, ist bei hämodynamisch instabilen Patienten von besonderer Bedeutung zur adäquaten Steuerung einer Volumentherapie. Dies gilt insbesondere für Patienten, die eine übermäßige Volumenzufuhr schlecht kompensieren können, etwa aufgrund einer Herzinsuffizienz. Zur Einschätzung der Volumenreagibilität konnte bereits gezeigt werden, dass unter mechanischer Beatmung funktionelle Vorlastparameter wie Schlagvolumenvariation und Pulsdruckvariation statischen Füllungsdrücken wie zentralem Venendruck oder pulmonalarteriellen Verschlussdruck in ihrer Aussagekraft überlegen sind. Es gab jedoch bisher keinerlei Untersuchungen zum Verhalten dieser Parameter nach einer myokardialen Ischämie und Reperfusion. Daher wurde bei 21 narkotisierten und beatmeten Hausschweinen eine Ultraschallflußmess-Sonde um die Aorta ascendens gelegt und Schlagvolumen sowie Schlagvolumenvariation bestimmt. Der arterielle Blutdruck und die Pulsdruckvariationen wurden über einen Microtip-Katheter gemessen, linksventrikuläres Volumen und Druck wurden von einem Conductance-Katheter registriert. Der venöse Rückfluss zum rechten Ventrikel wurde temporär durch Ventilation mit einem PEEP von 10 cm H₂O reduziert. Eine myokardiale Ischämie wurde durch Verschluss der LAD über 60 Minuten induziert und von einer 30-minütigen Reperusionsphase gefolgt. Die hämodynamischen Messungen wurden sowohl vor, während, als auch nach PEEP Beatmung, zuerst vor und schließlich nach Ischämie und Reperfusion durchgeführt. 11 Tiere durchliefen das

Studienprotokoll vollständig und wurden ausgewertet. Vor Ischämie und Reperfusion korrelierten sowohl SVV ($r=0.87$, $p<0.001$) als auch PPV ($r=0.75$, $p<0.05$) während PEEP mit den relativen Veränderungen im Schlagvolumen durch Herausnahme des PEEP. Desweiteren korrelierten die Veränderungen in SVV ($r=0.82$, $p<0.01$) und PPV ($r=0.67$, $p<0.05$) mit den Veränderungen im Schlagvolumen. Der Infarkt und die anschließende Reperfusion wirkten sich stark einschränkend auf die Hämodynamik aus. SV, HZV, MAP sowie EF waren signifikant niedriger. Nach Ischämie und Reperfusion konnten weder die Korrelationen von SVV und PPV zu den relativen Veränderungen noch die Korrelationen der Änderungen von SVV und PPV mit den Veränderungen des Schlagvolumens reproduziert werden. Diese Arbeit konnte nochmals die gute Reflektion der funktionellen Parameter am gesunden Herzen demonstrieren, jedoch scheint diese Verbindung nach Ischämie und Reperfusion gestört zu sein, sodass sich hier keine signifikanten Korrelationen zwischen Vorlastparametern und Änderungen des Schlagvolumens feststellen liessen. Bei der Verwendung dieser Parameter zur klinischen Abschätzung der Volumenreagibilität in akuten Situationen von kardialer Ischämie und Reperfusion, beispielsweise im interventionellen Herzkatheter oder bei der operativen Myokardrevaskularisierung, scheint Vorsicht geboten zu sein.

Literaturverzeichnis

- [1] G. W. Almond. Research applications using pigs. *Vet Clin North Am Food Anim Pract*, 12(3):707–716, Nov 1996.
- [2] J. Baan, T. T. Jong, P. L. Kerkhof, R. J. Moene, A. D. van Dijk, E. T. van der Velde, and J. Koops. Continuous stroke volume and cardiac output from intra-ventricular dimensions obtained with impedance catheter. *Cardiovasc Res*, 15(6):328–334, Jun 1981.
- [3] J. Baan, E. T. van der Velde, H. G. de Bruin, G. J. Smeenk, J. Koops, A. D. van Dijk, D. Temmerman, J. Senden, and B. Buis. Continuous measurement of left ventricular volume in animals and humans by conductance catheter. *Circulation*, 70(5):812–823, Nov 1984.
- [4] P. H. Backx and H. E. T. Keurs. Fluorescent properties of rat cardiac trabeculae microinjected with fura-2 salt. *Am J Physiol*, 264(4 Pt 2):H1098–H1110, Apr 1993.
- [5] J. E. Berglund, E. Haldén, and S. Jakobson. The effect of peep-ventilation on cardiac function in closed chest pigs. *Ups J Med Sci*, 99(2):167–178, 1994.
- [6] H. Berkenstadt, Z. Friedman, S. Preisman, I. Keidan, D. Livingstone, and A. Perel. Pulse pressure and stroke volume variations during severe haemorrhage in ventilated dogs. *Br J Anaesth*, 94(6):721–726, Jun 2005.

-
- [7] H. Berkenstadt, N. Margalit, M. Hadani, Z. Friedman, E. Segal, Y. Villa, and A. Perel. Stroke volume variation as a predictor of fluid responsiveness in patients undergoing brain surgery. *Anesth Analg*, 92(4):984–989, Apr 2001.
- [8] D. Bruegger, M. Jacob, M. Rehm, M. Loetsch, U. Welsch, P. Conzen, and B. F. Becker. Atrial natriuretic peptide induces shedding of endothelial glycocalyx in coronary vascular bed of guinea pig hearts. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 289(5):H1993–H1999, Nov 2005.
- [9] V. d. Castro, J.-P. Goarin, L. Lhotel, N. Mabrouk, A. Perel, and P. Coriat. Comparison of stroke volume (sv) and stroke volume respiratory variation (svv) measured by the axillary artery pulse-contour method and by aortic doppler echocardiography in patients undergoing aortic surgery. *British Journal of Anaesthesia*, 97(5):605–610, 2006.
- [10] A. Cournand and H. L. Motley. Physiological studies of the effects of intermittent positive pressure breathing on cardiac output in man. *Am J Physiol*, 152(1):162–174, Jan 1948.
- [11] A. Cournand, H. L. Motley, and L. Werko. Mechanism underlying cardiac output change during intermittent positive pressure breathing (ipp). *Fed Proc*, 6(1 Pt 2):92, Mar 1947.
- [12] F. J. da Silva Ramos, E. M. de Oliveira, M. Park, G. P. P. Schettino, and L. C. P. Azevedo. Heart-lung interactions with different ventilatory settings during acute lung injury and hypovolaemia: an experimental study. *Br J Anaesth*, 106(3):394–402, Mar 2011.
- [13] F. Daudel, D. Tüller, S. Krähenbühl, S. M. Jakob, and J. Takala. Pulse pressure varia-

- tion and volume responsiveness during acutely increased pulmonary artery pressure: an experimental study. *Crit Care*, 14(3):R122, 2010.
- [14] L. N. Diebel, R. F. Wilson, M. G. Tagett, and R. A. Kline. End-diastolic volume. a better indicator of preload in the critically ill. *Arch Surg*, 127(7):817–21; discussion 821–2, Jul 1992.
- [15] V. Eichhorn, C. Trepte, H. P. Richter, J. C. Kubitz, M. S. Goepfert, A. E. Goetz, and D. A. Reuter. Respiratory systolic variation test in acutely impaired cardiac function for predicting volume responsiveness in pigs. *Br J Anaesth*, Mar 2011.
- [16] O. Frank. Zur dynamik des herzmuskels. *Z Biol*, 32:370–437, 1895.
- [17] C. K. Hofer, S. M. Müller, L. Furrer, R. Klaghofer, M. Genoni, and A. Zollinger. Stroke volume and pulse pressure variation for prediction of fluid responsiveness in patients undergoing off-pump coronary artery bypass grafting. *Chest*, 128(2):848–854, Aug 2005.
- [18] C.-C. Huang, J.-Y. Fu, H.-C. Hu, K.-C. Kao, N.-H. Chen, M.-J. Hsieh, and Y.-H. Tsai. Prediction of fluid responsiveness in acute respiratory distress syndrome patients ventilated with low tidal volume and high positive end-expiratory pressure. *Crit Care Med*, 36(10):2810–2816, Oct 2008.
- [19] D. Jacques, K. Bendjelid, S. Duperret, J. Colling, V. Piriou, and J.-P. Viale. Pulse pressure variation and stroke volume variation during increased intra-abdominal pressure: an experimental study. *Crit Care*, 15(1):R33, Jan 2011.
- [20] M. Kamp-Jensen, K. L. Olesen, V. Bach, H. J. Schütten, and A. Engquist. Changes in serum electrolyte and atrial natriuretic peptide concentrations, acid-base and haemodynamic status after rapid infusion of isotonic saline and ringer lactate solution in healthy volunteers. *Br J Anaesth*, 64(5):606–610, May 1990.

-
- [21] H. K. Kim and M. R. Pinsky. Effect of tidal volume, sampling duration, and cardiac contractility on pulse pressure and stroke volume variation during positive-pressure ventilation. *Crit Care Med*, 36(10):2858–2862, Oct 2008.
- [22] J. C. Kubitz, T. Annecke, R. Hinkel, D. A. Reuter, N. Kronas, S. Forkl, P. Boekstegers, A. E. Goetz, and G. I. Kemming. Positive end-expiratory pressure does not compromise myocardial contractility in myocardial ischemia/reperfusion. *Shock*, 27(6):638–43, June 2007.
- [23] K. Lakhal, S. Ehrmann, D. Benzekri-Lefèvre, I. Runge, A. Legras, P.-F. Dequin, E. Mercier, M. Wolff, B. Régnier, and T. Boulain. Respiratory pulse pressure variation fails to predict fluid responsiveness in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care*, 15(2):R85, Mar 2011.
- [24] L. Lilly. *Pathophysiology of heart disease*. Williams&Wilkins, Baltimore MD, 1998.
- [25] J. N. Lorenz and J. Robbins. Measurement of intraventricular pressure and cardiac performance in the intact closed-chest anesthetized mouse. *Am J Physiol*, 272(3 Pt 2):H1137–H1146, Mar 1997.
- [26] T. Luecke and P. Pelosi. Clinical review: Positive end-expiratory pressure and cardiac output. *Crit Care*, 9(6):607–621, 2005.
- [27] P. E. Marik, M. Baram, and B. Vahid. Does central venous pressure predict fluid responsiveness? a systematic review of the literature and the tale of seven mares. *Chest*, 134(1):172–178, Jul 2008.
- [28] G. Marx, T. Cope, L. McCrossan, S. Swaraj, C. Cowan, S. M. Mostafa, R. Wenstone, and M. Leuwer. Assessing fluid responsiveness by stroke volume variation in mechanically ventilated patients with severe sepsis. *Eur J Anaesthesiol*, 21(2):132–138, Feb 2004.

- [29] F. Michard, S. Boussat, D. Chemla, N. Anguel, A. Mercat, Y. Lecarpentier, C. Richard, M. R. Pinsky, and J. L. Teboul. Relation between respiratory changes in arterial pulse pressure and fluid responsiveness in septic patients with acute circulatory failure. *Am J Respir Crit Care Med*, 162(1):134–138, Jul 2000.
- [30] F. Michard, L. Ruscio, and J. L. Teboul. Clinical prediction of fluid responsiveness in acute circulatory failure related to sepsis. *Intensive Care Med*, 27(7):1238, Jul 2001.
- [31] E. V. Newman, M. Merrell, A. Genecin, C. Monge, W. R. Milnor, and W. P. McKeever. The dye dilution method for describing the central circulation. an analysis of factors shaping the time-concentration curves. *Circulation*, 4(5):735–746, Nov 1951.
- [32] A. Perel, R. Pizov, and S. Cotev. Systolic blood pressure variation is a sensitive indicator of hypovolemia in ventilated dogs subjected to graded hemorrhage. *Anesthesiology*, 67(4):498–502, Oct 1987.
- [33] R. Pizov, Y. Ya’ari, and A. Perel. Systolic pressure variation is greater during hemorrhage than during sodium nitroprusside-induced hypotension in ventilated dogs. *Anesth Analg*, 67(2):170–174, Feb 1988.
- [34] S. Preisman, S. Kogan, H. Berkenstadt, and A. Perel. Predicting fluid responsiveness in patients undergoing cardiac surgery: functional haemodynamic parameters including the respiratory systolic variation test and static preload indicators. *Br J Anaesth*, 95(6):746–755, Dec 2005.
- [35] J. Renner, E. Cavus, P. Meybohm, M. Gruenewald, M. Steinfath, J. Scholz, A. Boening, and B. Bein. Pulse pressure variation and stroke volume variation during different loading conditions in a paediatric animal model. *Acta Anaesthesiol Scand*, 52(3):374–380, Mar 2008.

- [36] J. Renner, E. Cavus, P. Meybohm, P. Tonner, M. Steinfath, J. Scholz, G. Lutter, and B. Bein. Stroke volume variation during hemorrhage and after fluid loading: impact of different tidal volumes. *Acta Anaesthesiol Scand*, 51(5):538–544, May 2007.
- [37] J. Renner, M. Gruenewald, P. Brand, M. Steinfath, J. Scholz, G. Lutter, and B. Bein. Global end-diastolic volume as a variable of fluid responsiveness during acute changing loading conditions. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 21(5):650–654, Oct 2007.
- [38] J. Renner, P. Meybohm, M. Gruenewald, M. Steinfath, J. Scholz, A. Boening, and B. Bein. Global end-diastolic volume during different loading conditions in a pediatric animal model. *Anesth Analg*, 105(5):1243–9, table of contents, Nov 2007.
- [39] D. A. Reuter, T. W. Felbinger, C. Schmidt, E. Kilger, O. Goedje, P. Lamm, and A. E. Goetz. Stroke volume variations for assessment of cardiac responsiveness to volume loading in mechanically ventilated patients after cardiac surgery. *Intensive Care Med*, 28(4):392–398, Apr 2002.
- [40] D. A. Reuter, T. W. Felbinger, C. Schmidt, E. Kilger, O. Goedje, P. Lamm, and A. E. Goetz. Stroke volume variations for assessment of cardiac responsiveness to volume loading in mechanically ventilated patients after cardiac surgery. *Intensive Care Med*, 28(4):392–398, 2002.
- [41] D. A. Reuter, A. Kirchner, T. W. Felbinger, F. C. Weis, E. Kilger, P. Lamm, and A. E. Goetz. Usefulness of left ventricular stroke volume variation to assess fluid responsiveness in patients with reduced cardiac function. *Crit Care Med*, 31(5):1399–1404, May 2003.
- [42] S. Rex, S. Brose, S. Metzelder, R. Hueneke, G. Schaelte, R. Autschbach, R. Rossaint, and W. Buhre. Prediction of fluid responsiveness in patients during cardiac surgery. *British Journal of Anaesthesia*, 93(6):782–788, 2004.

- [43] E. Rivers, B. Nguyen, S. Havstad, J. Ressler, A. Muzzin, B. Knoblich, E. Peterson, M. Tomlanovich, and E. G.-D. T. C. Group. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*, 345(19):1368–1377, Nov 2001.
- [44] E. K. Rodriguez, W. C. Hunter, M. J. Royce, M. K. Leppo, A. S. Douglas, and H. F. Weisman. A method to reconstruct myocardial sarcomere lengths and orientations at transmural sites in beating canine hearts. *Am J Physiol*, 263(1 Pt 2):H293–H306, Jul 1992.
- [45] M. Rupérez, J. López-Herce, C. García, C. Sánchez, E. García, and D. Vigil. Comparison between cardiac output measured by the pulmonary arterial thermodilution technique and that measured by the femoral arterial thermodilution technique in a pediatric animal model. *Pediatr Cardiol*, 25(2):119–123, 2004.
- [46] S. G. Sakka, K. Reinhart, and A. Meier-Hellmann. Comparison of pulmonary artery and arterial thermodilution cardiac output in critically ill patients. *Intensive Care Med*, 25(8):843–846, Aug 1999.
- [47] J. Sellgren, S. Söderström, G. Johansson, B. Biber, S. Häggmark, and J. Pontén. Preload changes by positive pressure ventilation can be used for assessment of left ventricular systolic function. *Acta Anaesthesiol Scand*, 47(5):541–548, May 2003.
- [48] J. Snygg, O. Bech-Hanssen, L. Lönn, B. Andersson, and A. Aneman. Fluid therapy in acute myocardial infarction: evaluation of predictors of volume responsiveness. *Acta Anaesthesiol Scand*, 53(1):26–33, Jan 2009.
- [49] E. Starling. The compensating mechanism of the heart. *The Lancet*, 1:569–572, 1897.
- [50] V. K. Verma and S. M. Hollenberg. Update on acute coronary syndromes and st-elevation myocardial infarction. *Curr Opin Crit Care*, 11(5):401–405, Oct 2005.

- [51] T. von Spiegel and A. Hoeft. [Transpulmonary indicator methods in intensive medicine]. *Anaesthetist*, 47:220–228, Mar 1998.
- [52] C. Wiesenack, C. Prasser, G. Roedig, Keyl, and Cornelius. Stroke volume variation as an indicator of fluid responsiveness using pulse contour analysis in mechanically ventilated patients. *Anesthesia & Analgesia*, pages 1254–1257, 2003.
- [53] H. G. Zimmer and H. D. Millar. Technology and application of ultraminiature catheter pressure transducers. *Can J Cardiol*, 14(10):1259–1266, Oct 1998.

Eigene Publikationen:

- Kronas N, Kubitz JC, Forkl S, Kemming GI, Goetz AE, Reuter DA. Functional Hemodynamic Parameters Do Not Reflect Volume Responsiveness in the Immediate Phase After Acute Myocardial Ischemia and Reperfusion. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2011 Oct;25(5):780-3. Epub 2010 Nov 5. PubMed PMID: 21115364.
- Kubitz JC, Forkl S, Annecke T, Kronas N, Goetz AE, Reuter DA. Systolic pressure variation and pulse pressure variation during modifications of arterial pressure. *Intensive Care Med*. 2008 Aug;34(8):1520-4. Epub 2008 Apr 22. PubMed PMID: 18427779.
- Kubitz JC, Annecke T, Hinkel R, Reuter DA, Kronas N, Forkl S, Boekstegers P, Goetz AE, Kemming GI. Positive end-expiratory pressure does not compromise myocardial contractility in myocardial ischemia/reperfusion. *Shock*. 2007 Jun;27(6):638-43. PubMed PMID: 17505303.
- Kubitz JC, Annecke T, Forkl S, Kemming GI, Kronas N, Goetz AE, Reuter DA. Validation of pulse contour derived stroke volume variation during modifications of cardiac afterload. *Br J Anaesth*. 2007 May;98(5):591-7. PubMed PMID: 17456489.

- Kubitz JC, Annecke T, Kemming GI, Forkl S, Kronas N, Goetz AE, Reuter DA. The influence of positive end-expiratory pressure on stroke volume variation and central blood volume during open and closed chest conditions. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006 Jul;30(1):90-5. Epub 2006 May 24. PubMed PMID: 16723238.

Kongressbeiträge:

- Kronas N, Peters B, Goetz AE, Kubitz JC. Soluble guanylate cyclase stimulator BAY 41-8543 reduces pulmonary vascular resistance and increases cardiac output when inhaled or administered intravenously in porcine endotoxemic shock. 25. Herbsttreffen des AK Kardioanästhesie 2011 (Fulda)
- Kronas N, Peters B, Goetz AE, Kubitz JC. Inhaled and intravenous application of a stimulator of the soluble guanylate cyclase (BAY 41-8543) reduces pulmonary vascular resistance in a model of septic shock. cGMP 5th International Conference 2011 (Halle)
- Kronas N, Kubitz JC, Annecke T, Forkl S, Reuter DA. Assessing Left Ventricular Response to Change in Preload after Acute Myocardial Ischemia/Reperfusion. DAC 2009 (Leipzig)
- Kronas N, Kubitz JC, Forkl S, Kemming GI, Reuter DA. Aortic Notch Pressure Relation: A New Parameter for Assessing Fluid Responsiveness. DAC 2009 (Leipzig)
- Kronas N, Kubitz JC, Annecke T, Forkl S, Reuter DA. Assessing Left Ventricular Response to Change in Preload after Acute Myocardial Ischemia/Reperfusion. ASA Meeting 2008 (Orlando, FL, USA)
- Kronas N, Kubitz JC, Forkl S, Kemming GI, Reuter DA. Aortic Notch Pressure Relation: A New Parameter for Assessing Fluid Responsiveness. ASA Meeting 2008 (Orlando, FL, USA)

Abkürzungsverzeichnis

ANOVA Varianzanalyse

ANP Atriales Natriuretisches Peptid

AUC Fläche unter der Kurve

CO Herzzeitvolumen

CVP Zentraler Venendruck

dSV delta Schlagvolumen

EDV Enddiastolisches Volumen

EF Ejektionsfraktion

EKG Elektrokardiogramm

GEDV Globales enddiastolisches Volumen

HR Herzfrequenz

HZV Herzzeitvolumen

IE Internationale Einheiten

ITTV Intrathorakales Thermovolumen

LAD Left anterior descendent

LAEDV Linksatriales enddiastolisches Volumen

LVEDV Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen

MAP Mittlerer arterieller Druck

MPAP Mittlerer pulmonalarterieller Druck

n.s. nicht signifikant

PAOP Pulmonalarterieller Verschlussdruck

PC Personal Computer

PEEP Positiver endexpiratorischer Druck

PTCA Perkutane transluminale Coronarangioplastie

PPV Pulsdruckvariation

RAEDV Rechtsatriales enddiastolisches Volumen

ROC Receiver Operating Characteristics

RVEDV Rechtsventrikuläres enddiastolisches Volumen

SPV Systolische Druckvariation

SV Schlagvolumen

SVR Systemischer vaskulärer Widerstand

SVV Schlagvolumen Variation

ZVD Zentraler Venendruck

Programmierung Flexpro

1 Herzfrequenz

1.1 Arterieller Puls

Arguments AOP, ekgr, ekgn, as, ae

NumberOfValues(Tindices(1,AOP,ekgr,ekgn,as,ae)) * 14943.0 / (ae-as)

1.2 Ventrikelschlagfrequenz

Arguments LVP, ekgr, ekgn, as, ae

NumberOfValues(Tindices(2,LVP,ekgr,ekgn,as,ae)) * 14943.0 / (ae-as)

1.3 EKG

Arguments EKG, ekgr, ekgn, as, ae

NumberOfValues(Tindices(0,EKG,ekgr,ekgn,as,ae)) * 14943.0 / (ae-as)

2 Arterielle Drücke

2.1 Mittlerer arterieller Druck

Arguments AOP, bs, be

Mean(AOP[bs,be], MEAN_ARITHMETIC + PROCESS_COLUMNS)

2.2 Mittlerer pulmonaler arterieller Druck

Arguments PAP,bs,be

Mean(PAP[bs,be], MEAN_ARITHMETIC + PROCESS_COLUMNS)

3 Schlagvolumen

3.1 Einzelnes Schlagvolumen

Arguments was,Signal, QAORTA, ekgtr, ekgpn, bs, be

Dim Min, Zeit, Volumes, Zeiten, Result, SV, i, Wave, Surface

Min = TIndices(was,Signal,ekgtr,ekgpn,bs,be)

Zeit = TValues(was,Signal,ekgtr,ekgpn,bs,be)

Volumes = Empty

Zeiten = Zeit.X[0]

Result = Empty

SV = 0

For i = 0 to NumberOfValues(Min) - 2 Do

Wave = QAORTA [Min [i], Min [i+1]]

If Maximum(Wave) > 0 Then

Surface = (Integral(Wave).Y) [NumberOfValues(Wave)-1]

If (Surface > 0) Then

Volumes = Volumes : Surface

Zeiten = Zeiten : Zeit.X[i+1]

End

```
End
End
For i = 1 to NumberOfValues(Zeiten) - 1 Do
SV = Volumes[i-1] / 60 * 1000
if ((SV > 150) and (SV < 5)) then
Result = Result : SV
end
End
return Result
```

3.2 Maximales Schlagvolumen

```
Arguments was,Signal, QAORTA, ekgtr, ekgpn,bs,be
Dim result
result = GlobalMaximum(line_corrected(SV(was,Signal,QAORTA,ekgtr,ekgpn,bs,be)),
EVENT_EXTRACT)
return result[0]
```

3.3 Mittleres Schlagvolumen

```
Arguments was,Signal, QAORTA,ekgtr,ekgpn,bs,be
mean_corrected(SV(was,Signal,QAORTA,ekgtr,ekgpn,bs,be))
```

3.4 Minimales Schlagvolumen

```
Arguments was,Signal, QAORTA,ekgtr,ekgpn,bs,be
Dim result
```

```

    result = GlobalMinimum(line_corrected(SV(was,Signal,QAORTA,ekgtr,ekgpn,bs,be)),
EVENT_EXTRACT)
    return result[0]

```

4 Funktionelle Vorlastparameter

4.1 Schlagvolumen Variation

```

Arguments was,Signal, QAORTA, AWP,ekgtr,ekgpn,bs,be
Dim Min, Zeit, zeitin, Volumes, Zeiten, Result, SV, i, Wave, Surface, az,
indices, j, asv, svv, svvmax, svvmin, k, l
Min = TIndices(was,Signal,ekgtr,ekgpn,bs,be)
Zeit = TValues(was,Signal,ekgtr,ekgpn,bs,be)
zeitin = TIndices(was,Signal,ekgtr,ekgpn,bs,be)
az = Extrema(AWP[bs,be], 10, EVENT_NEGATIVE, EVENT_INDEX)
For Each Value i In az Do
az[i] = az[i] + bs
End
Volumes = Empty
Zeiten = Zeit.X[0]
indices = Empty
Result = Empty
asv = Empty
svv = Empty
SV = 0
k = 0
For i = 0 to NumberOfValues(Min) - 2 Do

```

```
Wave = QAORTA [Min [i], Min [i+1]]
If Maximum(Wave) > 0 Then
Surface = (Integral(Wave).Y) [NumberOfValues(Wave)-1]
If (Surface > 0) Then
Volumes = Volumes : Surface
Zeiten = Zeiten : Zeit.X[i+1]
End
End
End
For i = 1 to NumberOfValues(Zeiten) - 1 Do
SV = Volumes[i-1] / 60 * 1000
if ((SV > 150) and (SV > 5)) then
Result = Result : SV
indices = indices : zeitin[i]
end
End
l = 0
for i = 1 to NumberOfValues(az) -1 Do
k = 0
asv = Empty
for j = 0 to NumberOfValues(Result) -1 Do
if ((az[i] > indices[j]) And (az[i-1] > indices[j])) then
asv = asv : Result[j]
k = k + 1
End
End
```

```

if (k < 1) then
svvmax = GlobalMaximum(asv, EVENT_EXTRACT)
svvmin = GlobalMinimum(asv, EVENT_EXTRACT)
svv = svv : (svvmax-svvmin) / ((svvmax+svvmin) / 2) * 100
l = l + 1
End
End
if l < 1 then
return -1
else
return mean_corrected(svv)
end

```

4.2 Pulsdruck Variation

```

Arguments AOP, AWP,bs,be
Dim pf, i, j, k, pfz, pfv, pfav, pfmax, pfmin, az, l, max
pf = Empty
pfz = Empty
pfav = Empty
pfv = Empty
max = 0
pf = Extrema(AOP[bs,be], 10, EVENT_NEGATIVE, EVENT_EXTRACT)
az = Extrema(AWP[bs,be], 10, EVENT_NEGATIVE, EVENT_EXTRACT)
l = 0
for i = 1 to NumberOfValues(az) -1 Do
k = 0

```

```

pfav = Empty
for j = 0 to NumberOfValues(pf) -2 Do
if ((az.X[i] < pf.X[j]) And (az.X[i-1] < pf.X[j])) then
max = GlobalMaximum(AOP[[pf.X[j],pf.X[j+1]]], EVENT_EXTRACT)
pfav = pfav : (max - pf.Y[j])
k = k + 1
End
End
if (k < 1) then
pfmax = GlobalMaximum(pfav, EVENT_EXTRACT)
pfmin = GlobalMinimum(pfav, EVENT_EXTRACT)
pfv = pfv : (pfmax-pfmin) / ((pfmax+pfmin) / 2) * 100
l = l + 1
End
End
if l < 1 then
return -1
else
return mean_corrected(pfv)
end

```

4.3 Systolische Pulsvariation

Arguments AOP, AWP,bs,be

Dim pf, i, j, k, pfz, pfv, pfav, pfmax, pfmin, az, l

pf = Empty

pfz = Empty

```
pfav = Empty
pfv = Empty
pf = Extrema(AOP[bs,be], 10, EVENT_POSITIVE, EVENT_EXTRACT)
az = Extrema(AWP[bs,be], 10, EVENT_NEGATIVE, EVENT_EXTRACT)
l = 0
for i = 1 to NumberOfValues(az) -1 Do
k = 0
pfav = Empty
for j = 0 to NumberOfValues(pf) -1 Do
if ((az.X[i] < pf.X[j]) And (az.X[i-1] < pf.X[j])) then
pfav = pfav : pf.Y[j]
k = k + 1
End
End
if (k < 1) then
pfmax = GlobalMaximum(pfav, EVENT_EXTRACT)
pfmin = GlobalMinimum(pfav, EVENT_EXTRACT)
pfv = pfv : (pfmax-pfmin) / ((pfmax+pfmin) / 2) * 100
l = l + 1
End
End
if l < 1 then
return -1
else
return mean_corrected(pfv)
```


Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. Daniel A. Reuter, sowie Arbeitsgruppenleiter Prof. Dr. Alwin E. Goetz für die Überlassung dieses interessanten Themas. Für die geduldige Unterstützung danke ich meinem Betreuer Herrn Prof. Dr. Jens Kubitz, ebenfalls besonderer Dank gebührt Priv.-Doz. Dr. Gregor I. Kemming, Priv.-Doz. Dr. Thorsten Annecke sowie Dr. Steffanie Forkl für die gute Zusammenarbeit während der Durchführung der experimentellen Untersuchungen. Nicht zuletzt habe ich für Rückhalt und Geduld meiner Frau Katja und meinen Kindern Elsa, Tristan und Ida nochmals herzlich zu danken.