

Aus der Klinik für Anästhesiologie
der Ludwig-Maximilian-Universität München
(Direktor: Prof. Dr. med. Bernhard Zwissler)
in Zusammenarbeit mit dem
Institut für Chirurgische Forschung der
Universität München

**Experimentelle Untersuchung der
beatmungsinduzierten linksventrikulären
Schlagvolumenvariation unter systematischer
Veränderung der kardialen Vorlast und des
Beatmungsmusters**

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

vorgelegt von
Georg A. Schultheiß
aus
Rosenheim
2008

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. A.E. Goetz

Mitberichterstatter: PD Dr. Christian Kupatt
Prof. Dr. Hubert Schad
PD Dr. Thomas Schiele

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: PD Dr. med. D. Reuter
Dekan: Prof. Dr. med. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung 03.04.2008

Meinen Eltern gewidmet

1.	Einleitung	9
1.1	Klinische Bedeutung der Überwachung des intravasalen Volumenstatus	9
1.2	Physiologische Grundlagen des kardialen Vorlast-Monitorings und der Einschätzung der Volumenreagibilität	10
1.2.1	Vorlast	10
1.2.2	Volumenreagibilität	11
1.2.3	Klinische Bedeutung der Volumenreagibilität	12
1.3	Parameter zur Beurteilung der kardialen Vorlast und deren Eignung zur Vorhersage der Volumenreagibilität	13
1.4	Beatmungsinduzierte Herz-Lungen-Interaktion	15
1.4.1	Entstehung der linksventrikulären Schlagvolumenvariation (SVV)	15
1.4.2	Systolische Druckvariation (SPV), arterielle Pulsdruckvariation (PPV) und arterielle Pulskonturanalyse als indirekte Größen zur Abschätzung der linksventrikulären Schlagvolumenvariation	18
2.	Fragestellung	19
3.	Methodik	21
3.1	Versuchstiere	21
3.2	Anästhesieverfahren	21
3.3	Operatives Vorgehen, Platzierung der Messkatheter und –sonden	22
3.4	Durchführung der isovolämischen Hämodilution	24
3.5	Versuchsprotokoll	25
3.6	Messungen	26

3.6.1	Zeitlicher Ablauf der Messungen an den jeweiligen Messzeitpunkten (M01-M15)	26
3.6.2.	Messung des globalen enddiastolischen Volumens (GEDV) mittels transkardiopulmonaler Thermodilution	27
3.6.3	Kontinuierliche Messverfahren	28
3.6.3.1	Elektrokardiogramm	29
3.6.3.2	Atemwegsdruck	29
3.6.3.3	Arterieller Blutdruck	29
3.6.3.4	Zentralvenöser Blutdruck	29
3.6.3.5	Aortaler Blutfluss	29
3.6.3.6	Bestimmung des pro individueller Herzaktion produzierten aortalen Blutflusses und des Schlagvolumens	31
3.6.3.7	Bestimmung der beatmungsinduzierten linksventrikulären Schlagvolumenvariation	32
3.7	Statistik	33
4.	Ergebnisse	35
4.1	Hämodynamische Konsequenzen der Volumenmanöver	35
4.1.1	Veränderungen des globalen enddiastolischen Volumens (GEDV), der intrathorakalen Druckverhältnisse, der arteriellen Blutgase, des pH und der Hämoglobin-Konzentration unter Modulation des Volumenstatus	35
4.1.2	Verlauf der systemischen Blutdrücke, des Herzzeitvolumens sowie der linksventrikulären Schlagvolumenvariation unter Modulation des Volumenstatus	36

4.2	Veränderungen der Hämodynamik unter Modulation des Beatmungsmusters	38
4.2.1	Veränderungen der Hämodynamik unter Modulation des Beatmungsmusters während Normovolämie (Abschnitt 1)	39
4.2.1.1	Veränderungen der intrathorakalen Druckverhältnisse unter Modulation des Beatmungsmusters während Normovolämie (Abschnitt 1)	39
4.2.1.2	Veränderungen der systemischen Blutdrücke, des Herzzeitvolumens, des globalen enddiastolischen Volumens sowie der beatmungsinduzierten linksventrikulären Schlagvolumenvariation unter Modulation des Beatmungsmusters während Normovolämie (Abschnitt 1)	39
4.2.2	Veränderungen der Hämodynamik unter Modulation des Beatmungsmusters nach Volumenzufuhr (Abschnitt 2)	41
4.2.2.1	Veränderungen der intrathorakalen Druckverhältnisse unter Modulation des Beatmungsmusters nach Volumenzufuhr (Abschnitt 2)	42
4.2.2.2	Veränderungen der systemischen Blutdrücke, des Herzzeitvolumens, des globalen enddiastolischen Volumens sowie der beatmungsinduzierten linksventrikulären Schlagvolumenvariation unter Modulation des Beatmungsmusters nach Volumenzufuhr (Abschnitt 2)	42
4.2.3	Veränderungen der Hämodynamik unter Modulation des Beatmungsmusters nach Volumenentzug (Abschnitt 3)	44
4.2.3.1	Veränderungen der intrathorakalen Druckverhältnisse unter Modulation des Beatmungsmusters nach Volumenentzug (Abschnitt 3)	45
4.2.3.2	Veränderungen der systolischen Blutdrücke, des Herzzeitvolumens, des globalen enddiastolischen Volumens sowie der beatmungsinduzierten linksventrikulären Schlagvolumenvariation unter Modulation des Beatmungsmusters nach Volumenentzug (Abschnitt 3)	45

5.	Diskussion	48
5.1	Diskussion des tierexperimentellen Modells und der angewandten Messmethoden	48
5.1.1	Wahl des Tiermodells	48
5.1.2	Anästhesiologisches Vorgehen, isovolämische Hämodilution und chirurgische Präparation	49
5.1.2.1	Narkoseführung	49
5.1.2.2	Laterale Thorakotomie	50
5.1.3	Angewandte Messmethoden	51
5.1.3.1	Messung des globalen enddiastolischen Volumens zur Abschätzung der kardialen Vorlast	51
5.1.3.2	Ultraschall-Flussmessung zur Bestimmung des aortalen Blutflusses	51
5.2	Mechanismus der linksventrikulären Schlagvolumenvariation unter mechanischer Beatmung: Bedeutung der vorliegenden Ergebnisse im Kontext der bisher publizierten Studien	52
5.2.1	Bestimmung der linksventrikulären Schlagvolumenvariation unter stabilen hämodynamischen Bedingungen (Abschnitt 1)	52
5.2.2	Bestimmung der linksventrikulären Schlagvolumenvariation nach Volumenbelastung (Abschnitt 2) und nach Volumenentzug (Abschnitt 3)	54
5.2.3	Verhalten der linksventrikulären Schlagvolumenvariation unter Veränderung des Atemhubvolumens und des positiv endexpiratorischen Atemwegsdrucks (PEEP)	56
5.2.4	Einfluss der Thorakotomie auf die linksventrikuläre Schlagvolumenvariation	60

6.	Schlussfolgerungen und Ausblick	61
7.	Zusammenfassung	63
8.	Literaturverzeichnis	64
9.	Danksagung	72
10.	Lebenslauf	73

1. Einleitung

1.1 Klinische Bedeutung der Überwachung des intravasalen Volumenstatus

Für den klinischen Alltag in der Anästhesie und Intensivmedizin stellt die Aufrechterhaltung der Herz-Kreislauf-Funktion kritisch kranker Patienten einen wichtigen Aufgabenbereich dar. Die Beurteilung des intravasalen Volumenstatus, und damit der kardialen Vorlast des Patienten, bildet hierbei einen wichtigen Teilaspekt. Neben der kardialen Nachlast und der Kontraktilität des Herzmuskels ist es vor allem die Vorlast, also das dem Herz-Kreislauf-System zur Verfügung stehende Blutvolumen das für die Aufrechterhaltung eines stabilen Kreislaufs verantwortlich ist. Durch Entzündungsreaktionen und Fieber, durch perioperative Blutungen, durch Verluste über Drainagen und Wundflächen kommt es bei kritisch kranken Patienten zu ausgeprägten endogenen und exogenen Flüssigkeitsverlusten, die es auszugleichen gilt. Zur Steuerung einer adäquaten Volumentherapie sind einfache Parameter, die eine Vorhersage über die Reaktion des Kreislaufsystems auf eine Volumensubstitution ermöglichen, notwendig. Nur durch fundierte Kenntnisse physiologischer und pathophysiologischer Einflüsse auf das hämodynamische System kritisch kranker Patienten lassen sich die Ursachen einer gestörten Herz-Kreislauffunktion erkennen und gezielt behandeln. Die bis heute am häufigsten zum Einsatz kommenden Parameter zur Steuerung einer Volumentherapie, nämlich der zentrale Venendruck (ZVD) und der pulmonalarterielle Verschlussdruck (PAOP) haben sich in zahlreichen Untersuchungen als wenig nützlich erwiesen, den Anstieg des Herzzeitvolumens durch eine Volumensubstitution vorherzusagen (Volumenreagibilität). Für die Beurteilung dieser komplexen Zusammenhänge sind fundierte Kenntnisse über Faktoren, die die kardiale Vorlast beeinflussen, unabdingbar. Aus klinischer Sicht betrachtet, unterscheidet sich die Definition der kardialen Vorlast oft entscheidend von der klassisch physiologischen Vorlastdefinition.

1.2 Physiologische Grundlagen des kardialen Vorlast-Monitorings und der Einschätzung der Volumenreagibilität

1.2.1 Vorlast

Aus physiologischer Sicht wird unter der kardialen Vorlast die enddiastolische myokardiale Wandspannung verstanden. Sie ist ein Maß für die Vordehnung der myokardialen Sarkomere, also dem Ineinandergreifen der Aktin- und Myosinfilamente während der Diastole (23). Neben der kardialen Nachlast und der Inotropie des Herzens ist es vor allem die Vordehnung der Sarkomerfilamente und damit die Vorlast, welche die Größe des Schlagvolumens beeinflusst. Der ideale Funktionsbereich der myokardialen Sarkomere liegt dabei nahe dem Punkt der physiologisch maximal möglichen Vordehnung (44). Vor allem eine dehnungsabhängige Veränderung der Kalzium-Sensitivität des Troponin C scheint neben der rein mechanischen Vordehnung eine wichtige Ursache für die Zunahme des Schlagvolumens zu sein (1).

Die myokardiale Vordehnung und damit die Vorlast wird in vivo hauptsächlich durch das am Ende der Diastole zur Ventrikelfüllung zur Verfügung stehende Blutvolumen bestimmt. Klinisch versteht man daher unter der kardialen Vorlast das Blutvolumen, das zur Füllung der beiden Ventrikel am Ende der Diastole bereitsteht. Beeinflusst wird dieses Volumen vor allem durch das zentrale Blutvolumen, welches sich im Wesentlichen aus dem Volumen der venösen Kapazitätsgefäße, der Lungenstrombahn und den vier Herzhöhlen zusammensetzt. Die Vorlast stellt somit ein quantitatives Maß für das am Ende der Diastole zur Ventrikelfüllung bereitstehende Blutvolumen dar. Parameter zur Bestimmung der kardialen Vorlast sollten es also ermöglichen, dieses zentrale Blutvolumen abzuschätzen und dessen Veränderung unter einer Volumentherapie quantitativ zu beurteilen und zu überwachen.

1.2.2 Volumenreagibilität

Trägt man das linksventrikuläre Schlagvolumen als Maß der vom Herzen verrichteten Arbeit gegen das linksventrikuläre enddiastolische Volumen als quantitatives Maß der kardialen Vorlast auf, so erhält man die linksventrikuläre Funktions- oder Starling-Kurve (48). In Abbildung 1 ist die Starling-Kurve bei normaler (A) und bei eingeschränkter linksventrikulärer Funktion (B) dargestellt. Sie setzt sich jeweils aus einem linken Teil mit großer Steigung und einem rechten Teil mit geringer Steigung zusammen.

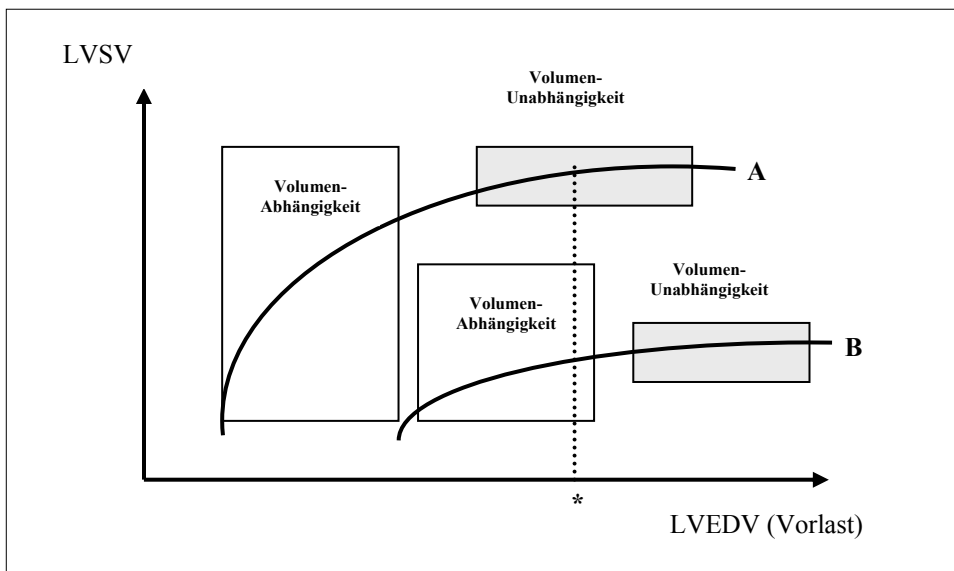


Abbildung 1

Linksventrikuläre Funktionskurve bei normaler (A) und bei eingeschränkter (B) ventrikulärer Pumpfunktion

LVEDV: linksventrikuläres enddiastolisches Volumen; LVSV: linksventrikuläres Schlagvolumen. Dargestellt ist die linksventrikuläre Funktionskurve bei (A) normaler myokardialer und (B) bei eingeschränkter myokardialer Funktion. Die weiß hinterlegten Kästen kennzeichnen den Bereich der Volumen-Abhängigkeit (Volumenreagibilität), während die Bereiche der Volumen-Unabhängigkeit grau unterlegt sind (entnommen aus: Reuter et al., Anästhesist 2003; 52: 1005-13).

Dies bedeutet, dass ein Ventrikel, der sich auf dem linken steilen Teil der Starling-Kurve befindet, durch eine Volumengabe und damit eine Vergrößerung des linksventrikulären enddiastolischen Volumens mit einem deutlichen Anstieg des linksventrikulären

Schlagvolumens reagieren wird. Der Ventrikel befindet sich also im volumenabhängigen Teil der Kurve und zeigt somit eine Volumenreagibilität. Dies entspräche dem klinischen Zustand der Hypovolämie. Befindet sich der Ventrikel jedoch im flachen rechten Abschnitt der Kurve, so wird das durch eine Volumengabe vergrößerte linksventrikuläre enddiastolische Volumen nicht zu einem weiteren Anstieg des linksventrikulären Schlagvolumens, und somit zu einer weiteren Ökonomisierung der Herzarbeit führen. Der Ventrikel befindet sich also im volumenunabhängigen Teil der Kurve und zeigt keine Volumenreagibilität. Dies entspricht dem Zustand der Normovolämie. Die Volumenreagibilität beschreibt also die Fähigkeit des Ventrikels, auf eine Steigerung der kardialen Vorlast mit einem Anstieg des Schlagvolumens zu reagieren. Wichtig ist, dass in dem abgebildeten Beispiel bei gleichem enddiastolischem Volumen (Sternchen) bei normaler linksventrikulärer Funktion (Kurve A) bereits der Bereich der Volumenunabhängigkeit erreicht ist, während bei eingeschränkter linksventrikulärer Funktion (Kurve B) eine Volumenzufuhr zur weiteren Verbesserung der hämodynamischen Situation führen würde. Ein die Volumenreagibilität beschreibender Parameter lässt also einen Rückschluss auf die individuelle Steigung der ventrikelspezifischen Starling-Kurve zu und ist damit ein qualitatives Maß für die kardiale Vorlast. Mit Hilfe eines solchen Parameters lässt sich also eine Voraussage über die hämodynamischen Folgen einer Volumensubstitution treffen.

1.2.3 Klinische Bedeutung der Volumenreagibilität

Durch eine im Rahmen eines massiven Volumenverlustes auftretende systemische Hypotension ist eine bedarfsgerechte Durchblutung der Endorgane nicht mehr gewährleistet. Potentielle Folge ist der Funktionsverlust der minderperfundierten Organe, was letztlich zum Multiorganversagen führen kann. Häufig ist die Ursache für die hämodynamische Instabilität ein intravasaler Volumenmangel, bedingt durch präoperative

Nüchternheit, vermehrte Perspiratio insensibilis durch Beatmung und große Wundflächen, Entzündungsreaktionen und Fieber sowie perioperative Blutverluste. Um die Kreislauffunktion zu stabilisieren, sollte neben anderen Maßnahmen vor allem eine bedarfsgerecht Volumensubstitution erfolgen. Durch die hiermit erzielte Anhebung der kardialen Vorlast soll das linksventrikuläre Schlagvolumen optimiert und damit die hämodynamische Situation stabilisiert werden. Allerdings birgt eine Volumenüberlastung des Patienten auch erhebliche Gefahren. Gerade bei kardial bereits eingeschränkten Patienten kann es durch eine Volumenüberladung zu einer Rechtsherzüberlastung mit schwer zu beherrschenden Folgen kommen (59). Ein übermäßiges Volumenangebot kann vor allem bei kardial vorgeschädigten Patienten zu einer volumenbedingten Gefügedilatation des Herzens führen. Ein Rückwärtsversagen des linken Herzens würde durch einen Rückstau des Blutvolumens in die pulmonale Strombahn zur Ausbildung eines Lungenödems mit Verschlechterung des Gasaustausches führen. Ein Vorwärtsversagen des linken Ventrikels würde über einen Abfall des Herzzeitvolumens die Organdurchblutung weiter reduzieren und gefährden. Neben der quantitativen Überwachung der Vorlast stellt die Beurteilung der Volumenreagibilität, d.h. die Entscheidung, ob der linke Ventrikel durch eine Erhöhung der kardialen Vordehnung mit einem Anstieg des Schlagvolumens reagiert, einen therapieentscheidenden Schritt dar. Wichtig ist hierbei die inhaltliche und begriffliche Trennung zwischen kardialer Vorlast und Volumenreagibilität.

1.3 Parameter zur Beurteilung der kardialen Vorlast und deren Eignung zur Vorhersage der Volumenreagibilität

Die klinisch am häufigsten eingesetzten Parameter zur Steuerung einer Volumentherapie stellen die kardialen Füllungsdrücke zentraler Venendruck (ZVD) und pulmonalarterieller Verschlussdruck (PAOP) dar. In zahlreichen Studien konnte belegt werden, dass die Abbildung der kardialen Vorlast mittels der kardialen Füllungsdrücke gerade beim

beatmeten Patienten nur sehr unzuverlässig möglich ist und sie zur Vorhersage einer Volumenreagibilität nicht geeignet sind (2,3,10,15,26,31,37-39,47,49,52,55). Trotzdem finden die kardialen Füllungsdrücke immer noch breite klinische Anwendung zur Steuerung einer Volumentherapie und werden sogar in aktuellen Guidelines empfohlen (7).

In den letzten Jahren waren es vor allem volumetrische Parameter, wie die mittels Thermodilution bestimmten Parameter globales enddiastolisches Volumen (GEDV), intrathorakales Blutvolumen (ITBV), rechtsventrikuläres enddiastolisches Volumen (RVEDV) und die echokardiographisch bestimmte linksventrikuläre enddiastolische Fläche (LVEDA), die für die Steuerung einer Volumentherapie neu zur Verfügung gestellt wurden. Wie in klinischen als auch in experimentellen Studien gezeigt werden konnte, sind die volumetrischen Parameter des GEDV, des ITBV und des RVEDV zwar sehr viel zuverlässiger, die Höhe der kardialen Vorlast und deren Verlauf unter einer intravasalen Volumenveränderung zu beschreiben, aber auch diese Parameter sind nicht in der Lage, eine sichere Aussage über die Volumenreagibilität eines Patienten zu treffen (3,6,9,18,22,27,37,40,46,47,55,57).

Einzig mit Hilfe der echokardiographisch bestimmten linksventrikulären enddiastolischen Fläche ließ sich in drei Studien eine signifikante inverse Korrelation zwischen LVEDA vor Volumengabe und dem erzielten Anstieg des Schlagvolumens bzw. des Herzzeitvolumens zeigen (38,39,50). Allerdings konnte aus den Daten kein Grenzwert definiert werden, der Responder sicher von Non-Respondern abgrenzt (49), und gerade bei beatmeten Patienten stellt die zuverlässige Beibehaltung der Schnittebene, die für die Reproduzierbarkeit der Messwerte von entscheidender Bedeutung ist, eine Schwachstelle dieses Verfahrens dar.

1.4 Beatmungsinduzierte Herz-Lungen-Interaktion

1.4.1 Entstehung der linksventrikulären Schlagvolumenvariation (SVV)

Bereits im Jahre 1948 beschrieben Cournand und Mitarbeiter eine Abhängigkeit der Herzaktion von der Mechanik einer künstlichen Beatmung mit positiven Atemwegsdrücken (5). Parameter, die auf der beatmungsinduzierten Interaktion zwischen Herz und Lunge beruhen, sind in den letzten Jahren zur Vorhersage der Volumenreagibilität beatmeter Patienten vorgeschlagen worden.

Grundlagen dieser Parameter sind die beatmungszyklusabhängigen Veränderungen des linksventrikulären Schlagvolumens. Die mechanische Inspiration führt zu einem Anstieg des intrathorakalen Drucks. In der frühen Inspirationsphase wird das sich in der Lungenstrombahn befindliche Blutvolumen hierdurch in Richtung des linken Herzens hin „ausgepresst“ und führt damit zu einer Erhöhung des linksventrikulären enddiastolischen Volumens. Die Erhöhung der linksventrikulären Vorlast führt, dem Frank-Starling-Mechanismus gemäß, zu einer Erhöhung des linksventrikulären Schlagvolumens und hierdurch auch zu einem Anstieg des systolischen arteriellen Blutdrucks.

Im weiteren Verlauf der Inspiration führt der zunehmende Druckanstieg im Thorax zu einer Abnahme des Blutrückstroms aus den großen venösen Kapazitätsgefäßen zum rechten Herzen. Hierdurch kommt es zu einer Verminderung der rechts-, und mit einer Verzögerung von einigen Herzaktionen, auch der linksventrikulären Vorlast. Die Vorlastreduktion bewirkt eine kurzzeitige Abnahme des linksventrikulären Schlagvolumens die von einem Absinken des systolischen arteriellen Blutdruckes gefolgt ist (31,32). Dieser Mechanismus ist in Abbildung 2 dargestellt.

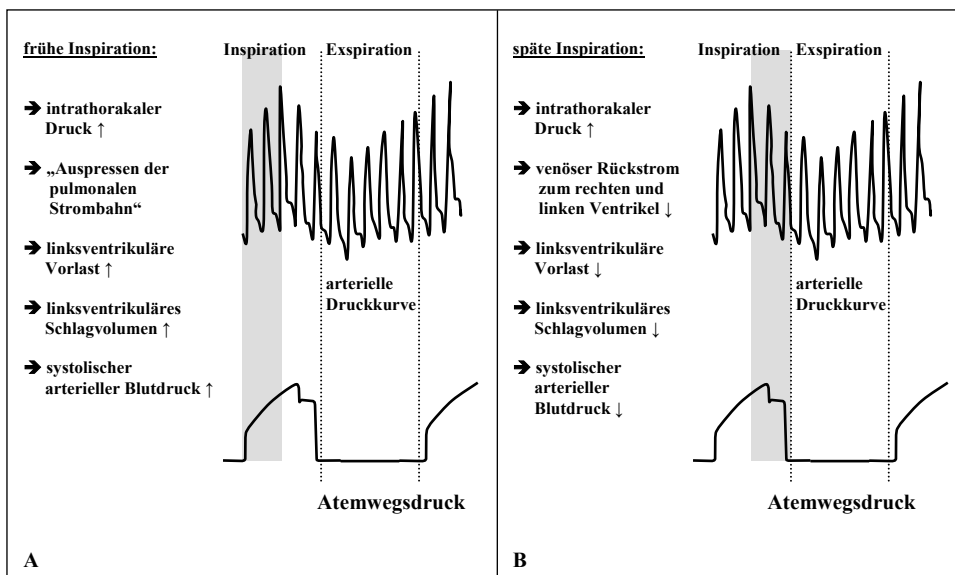


Abbildung 2

Beatmungsinduzierte Herz-Lungen-Interaktion während früher (A) und später Inspirationsphase (B)

Dargestellt sind die aortale Druckkurve (oben) sowie der Verlauf des Atemwegsdrucks (unten) unter mechanischer Beatmung (entnommen aus: Reuter DA et al., Anästhesist 2003; 52: 1005-13)

Die Veränderungen des linksventrikulären Schlagvolumens während eines Beatmungszyklus spiegeln also die hämodynamische Antwort auf ein endogenes Volumenmanöver wider. Ist eine ausgeprägte linksventrikuläre Schlagvolumenvariation zu beobachten, so ist dies ein Hinweis, dass sich der Ventrikel auf dem steilen Abschnitt der Starling-Kurve befindet und somit eine Volumenreagibilität vorliegen müsste. Reagiert der linke Ventrikel nur mit einer gering ausgeprägten Schlagvolumenvariation auf die mechanische Beatmung, so ist von einem flachen Verlauf der Starling-Kurve auszugehen. Durch eine Volumenzufuhr ist in diesem Fall nicht mit einer Erhöhung des Herzzeitvolumens zu rechnen. Dieser Mechanismus ist schematisch in Abbildung 3 dargestellt.

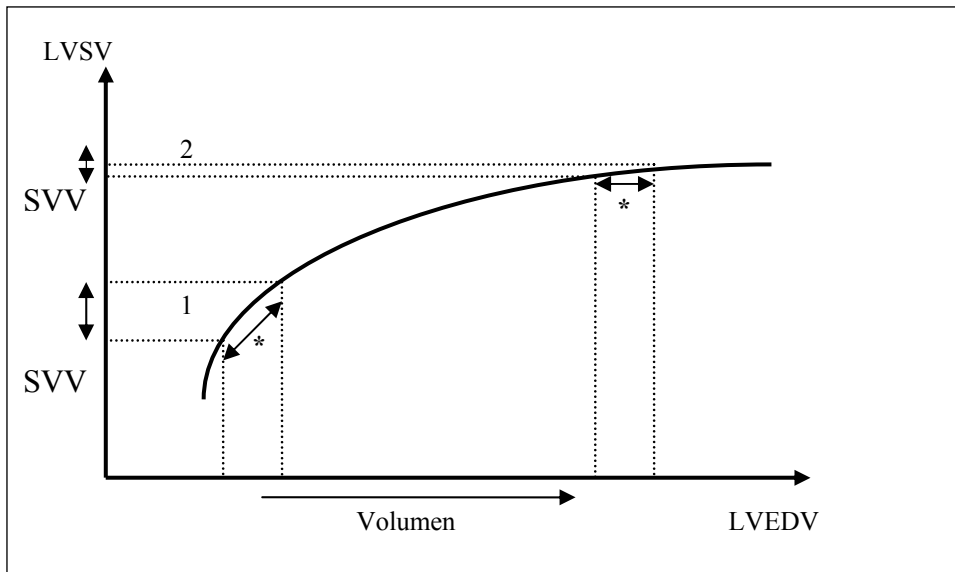


Abbildung 3

Die linksventrikuläre Schlagvolumenvariation unter mechanischer Beatmung

LVEDV: linksventrikuläres enddiastolisches Volumen; LVSV: linksventrikuläres Schlagvolumen; SVV: linksventrikuläre Schlagvolumenvariation. Die mit (*) gekennzeichneten Doppelpfeile zeigen den Einfluss des mechanischen Atemzyklus, der für die Entstehung der SVV verantwortlich ist. 1 zeigt die SVV bei Volumenreagibilität, während 2 die SVV beim Vorliegen einer Volumenunabhängigkeit zeigt (entnommen aus: Reuter et al., Anästhesist 2003; 52: 1005-13).

Aber nicht nur ein Volumenmanöver kann die Ausprägung der linksventrikulären Schlagvolumenvariation verändern. Bei der Interpretation der linksventrikulären Schlagvolumenvariation sind auch die Höhe des gewählten Atemhubvolumens und die Höhe des endexpiratorischen Atemwegsdruckes mit zu berücksichtigen, da die Dimension dieser Beatmungsparameter direkten Einfluss auf das Ausmaß der intrathorakalen Druckveränderungen hat (29). Des Weiteren kann es durch das Auftreten einer Herzinsuffizienz zu einer Verschiebung der Starling-Kurve und damit zu einer Beeinflussung des Ausmaßes der linksventrikulären Schlagvolumenvariation kommen.

1.4.2 Systolische Druckvariation (SPV), arterielle Pulsdruckvariation (PPV) und arterielle Pulsconturanalyse als indirekte Größen zur Abschätzung der linksventrikulären Schlagvolumenvariation

Da bis vor einigen Jahren ein wenig invasives Verfahren zur Abschätzung der einzelnen Schlagvolumina, und damit eine direkte Messung der Schlagvolumenvariation, nicht zur Verfügung stand, griff man auf Surrogat-Parameter der Herz-Lungen-Interaktion, wie die systolische Blutdruck-Variation (SPV) und die Pulsdruck-Variation (PPV) zurück (30,35).

Durch moderne Rechner gestützte Analysealgorithmen ist seit einigen Jahren, mittels der arteriellen Pulsconturanalyse, nahezu in Echtzeit eine kontinuierliche Abschätzung der linksventrikulären Schlagvolumenvariation möglich. Bereits im Jahre 1930 beschrieb der Physiologe Otto Frank das Prinzip der arteriellen Pulsconturanalyse zur Abschätzung des linksventrikulären Schlagvolumens (14). Grundlage dieses Verfahrens ist der Rückschluss auf das linksventrikuläre Schlagvolumen durch die Bestimmung des Flächenintegrals über den systolischen Anteil der arteriellen Druckkurve (11,12,14,20). Inzwischen konnte bereits in einigen klinischen Studien gezeigt werden, dass sich durch die mittels arterieller Pulsconturanalyse bestimmte beatmungsinduzierte linksventrikuläre Schlagvolumenvariation eine zuverlässige Vorhersage über die Volumenreagibilität von Patienten mit normaler und auch eingeschränkter linksventrikulärer Funktion treffen lässt (2,38,41). Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass es sich auch bei der arteriellen Pulsconturanalyse um ein indirektes Verfahren zur Bestimmung der beatmungsinduzierten linksventrikulären Schlagvolumenvariation handelt.

2. Fragestellung

Daher lagen dieser Arbeit folgende Fragestellungen zugrunde:

- Verursacht eine kontrollierte mechanische Beatmung mit positiven Atemwegsdrücken eine atemzyklus-synchrone Variation des linksventrikulären Schlagvolumens, welche sich mit Hilfe der direkten perivaskulären aortalen Blutfluss-Messung quantitativ erfassen lässt?
- Ist das Ausmaß der linksventrikulären Schlagvolumenvariation, gemessen mittels direkter perivaskulärer aortaler Blutfluss-Messung, abhängig vom intravasalen Volumenstatus und der Höhe des gewählten Atemhubvolumens bzw. der Höhe des positiv endexpiratorischen Atemwegsdruckes?

Hieraus wurden folgende Null-Hypothesen formuliert:

- Null-Hypothese I
Eine atemzyklus-synchrone Veränderung des linksventrikulären Schlagvolumens lässt sich mit Hilfe der direkten perivaskulären aortalen Blutflussmessung nicht darstellen.

- Null-Hypothese II

Das Ausmaß der beatmungsinduzierten linksventrikulären Schlagvolumenvariation zeigt keine signifikanten Unterschiede unter Normovolämie im Vergleich zu den Bedingungen nach Volumensubstitution bzw. nach Induktion einer Hypovolämie.

- Null-Hypothese III

Die Größe des Atemhubvolumens und des positiv endexpiratorischen Atemwegsdrucks beeinflussen das Ausmaß der linksventrikulären Schlagvolumenvariation nicht.

3. Methodik

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden experimentellen Untersuchungen wurden nach Genehmigung durch die Tierschutzkommission der Regierung von Oberbayern im Zeitraum von Juni 2004 bis August 2004 im Institut für Chirurgische Forschung der Ludwig-Maximilians-Universität München durchgeführt.

3.1 Versuchstiere

Als Versuchstiere dienten 15 juvenile Hausschweine beiderlei Geschlechts mit einem Körpergewicht von circa 25 kg. Die Tiere wurden an der Lehr- und Versuchsanstalt der tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München für Versuchszwecke gezüchtet und zwischen ein und vier Tage vor Versuchsbeginn angeliefert, um eine Anpassung der Tiere an die neue Umgebung zu ermöglichen. Die Tiere wurden vom Vorabend des Versuchstages an nüchtern gehalten, hatten jedoch zu jeder Zeit freien Zugang zu Trinkwasser.

3.2 Anästhesieverfahren

Am Morgen des Versuchstages wurden die Tiere mittels einer intramuskulären Injektion von 1.5-2 mg kg⁻¹ Körpergewicht Midazolam (Dormicum[®], Roche, Grenzach, Deutschland) und 10-15 mg kg⁻¹ Ketamin (Ketamin Curamed[®], Curamed, Karlsruhe, Deutschland) in die Nackenmuskulatur prämediziert. Nach 15 Minuten wurde über eine Ohrvene eine Venenverweilkanüle (Vasofix[®], B. Braun Melsungen AG, Deutschland) platziert. Die Narkose wurde daraufhin mit einer intravenösen Gabe von 20 µg 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 wurden die Tiere mit einer Beatmungsmaske und einem Ambu[®]-Beutel manuell zwischenbeatmet und durch intravenöse Gabe von 2 mg kg⁻¹ Atracuriumbesilat (Tracrium[®], GlaxoSmithKline, München, Deutschland) muskulär relaxiert. Nach Erreichen

des Toleranzstadiums erfolgte die orale, endotracheale Intubation unter direkter Laryngoskopie mit einem 7,5-mm-Magill-Tubus (Rüsch, Deutschland). Im Anschluss wurde unter direkter Laryngoskopie eine Magensonde in den Ösophagus eingeführt. Die Tiere wurden daraufhin unter manueller Beatmung in das Versuchslabor transportiert. Dort wurden die Tiere auf dem Rücken gelagert und mit einem Ventilator (Servo 900 C[®], Siemens, Solna, Schweden) volumenkontrolliert weiterbeatmet. Hierzu wurden eine inspiratorische Sauerstoffkonzentration des Atemgases von 50 %, ein Inspirations- zu Expirations-Verhältnis von 1 : 2, eine Atemfrequenz von 10-12 min⁻¹ und ein positiver endexpiratorischer Atemwegsdruck von 7 cm H₂O gewählt. Das individuelle Atemminutenvolumen wurde zunächst anhand der gemessenen endexpiratorischen CO₂-Konzentration des Atemgases reguliert (Zielbereich 35-40 mm Hg), später anhand des mittels arterieller Blutgasanalysen bestimmten CO₂-Partialdruckes korrigiert. Die Narkose und Analgesie wurden im Folgenden durch die kontinuierliche Applikation von Fentanyl 20 µg kg⁻¹ h⁻¹, Propofol 5 mg kg⁻¹ h⁻¹ und Midazolam 1 mg kg⁻¹ h⁻¹ mittels Spritzenpumpen gewährleistet. Die Perspiratio insensibilis wurde durch eine kontinuierliche intravenöse Infusion von Vollelektrolyt-Lösung mit einer Rate von 5 ml kg⁻¹ h⁻¹ ausgeglichen.

3.3 Operatives Vorgehen, Platzierung der Messkatheter und -sonden

Unmittelbar vor Beginn der operativen Präparation wurden die Tiere durch eine Bolus-Injektion mit Atracuriumbesilat 2 ml kg⁻¹ KG muskulär relaxiert. Im Folgenden wurden beidseits jeweils die V. jugularis externa und V. jugularis interna sowie auf einer Seite die A. carotis communis operativ freigelegt. Folgende Katheter wurden dann, nach jeweiliger distaler Ligierung des Gefäßes, eingebracht:

Venöse Katheter:

- Ein zweilumiger zentralvenöser Katheter (7,5 Fr., Arrow, Reading, USA) zur kontinuierlichen Applikation von Medikamenten und Infusionslösungen;
- ein 8,5-Fr.-Katheter-Einführbesteck (Arrow, Reading, USA), über welches im Folgenden der zentralvenöse Druck gemessen wurde;
- ein weiteres 8,5-Fr.-Katheter-Einführbesteck, über welches im Laufe des Studienprotokolls die isovolämische Hämodilution durchgeführt wurde.

Arterielle Katheter:

- Ein 8,5-Fr.-Katheter Einführbesteck, über dessen im Einführbesteck belassenen, starren Dilatator der arterielle Druck gemessen wurde.

Parallel wurde die A. femoralis communis operativ freigelegt und ebenfalls nach distal ligiert. In dieses Gefäße wurden ein einlumiger 5-Fr.-Thermodilutions- und Pulskontur-Katheter (PiCCO[®] PV 15L20, Pulsion Medical Systems AG, München, Deutschland) eingebracht und bis in die distale Aorta abdominalis vorgeschoben.

Die korrekte, intravasale Positionierung der Katheter sowohl zentralvenös als auch arteriell wurde anhand der an der Katheterspitze gemessenen Blutdrücke bestätigt und bei fraglicher Katheterposition bzw. Schwierigkeiten bei der Positionierung mittels Röntgenkontrolle verifiziert.

Über eine ca. 5 cm lange, suprapubische Längslaparatomie wurde die Blase freigelegt und ein Blasen Katheter eingebracht.

Die Tiere wurden daraufhin auf die rechte Seite gelagert. Über eine ca. 15-20 cm lange Hautinzision über der 5.-6. Rippe und die Eröffnung des 5. bzw. 6. Interkostalraums wurde eine laterale Thorakotomie durchgeführt. Nach Einsetzen eines Rippenretractors und atraumatischem Verdrängen des exponierten Lungenabschnittes wurde die Aorta descendens präpariert. Ein Ultraschall-Flussmesskopf mit einem Durchmesser von 16 mm (Medistim[®], PA100161, Medistim, Oslo, Norwegen) wurde zirkulär, unmittelbar distal der die Aorta kreuzenden V. hemiazygos, um das Gefäß gebracht. Zur Optimierung des Fluss-Signals wurde Ultraschall-Kontaktgel in den unmittelbaren Gefäß-Situs eingebracht. Nach Entlastung des Lungengewebes wurde in den Pleuraspalt eine Thoraxdrainage eingebracht. Daraufhin wurde der Thorax wieder schichtweise luftdicht verschlossen und die Thoraxdrainage mit einem über ein Wasserschloss angelegten kontinuierlichen Sog von 20 cm H₂O versehen. Nach Abschluss der chirurgischen Präparation wurden die Tiere wieder auf den Rücken gelagert.

3.4 Durchführung der isovolämischen Hämodilution

Es erfolgte nun im Rahmen einer isovolämischen Hämodilution die Entnahme von 20 ml kg⁻¹ Blut und der gleichzeitige Volumenersatz mit Hydroxyethylstärke 6 % 130 kD (Voluven[®], Fresenius-Kabi, Bad Homburg, Deutschland) im Verhältnis von 1 : 1. Das entnommene Blut wurde in einem mit Natrium-Citrat versetzten Hämodilutionsbeutel (Compoflex[®], Fresenius AG, Bad Homburg, Deutschland) gesammelt und unter Raumluft-Temperatur unter ständiger Bewegung für die spätere Retransfusion zu Beginn des Abschnitts 2 gelagert.

3.5 Versuchsprotokoll

Das Versuchsprotokoll war in drei Abschnitte gegliedert: Im ersten Abschnitt sollten die durch die mechanische Beatmung induzierten, zyklischen hämodynamischen Veränderungen unter den Bedingungen der Normovolämie bestimmt werden. Im zweiten

Abschnitt sollten diese beatmungsinduzierten hämodynamischen Mechanismen unter den Bedingungen der relativen Hypervolämie, die durch die Retransfusion des zuvor gewonnenen Hämodilutionsblutes ($20 \text{ ml kg}^{-1} \text{ KG}$) erzeugt wurde, charakterisiert werden. Im letzten Abschnitt des Versuchsprotokolls schließlich sollten diese Mechanismen unter Bedingungen der Hypovolämie nach Induktion eines hämorrhagischen Schocks untersucht werden. Zur Erzeugung einer Hypovolämie wurden den Versuchstieren je $30 \text{ ml kg}^{-1} \text{ KG}$ Blut über einen Zeitraum von 30 Minuten entzogen.

Während jedem dieser Abschnitte wurden systematisch das Beatmungsmuster verändert. Dies geschah zum einen durch Variation des positiven endexpiratorischen Atemwegsdrucks (PEEP) zwischen 0 und $15 \text{ cm H}_2\text{O}$ sowie durch systematische Veränderung der applizierten Atemhubvolumina ($10 \text{ ml kg}^{-1} \text{ KG}$ vs. $20 \text{ ml kg}^{-1} \text{ KG}$). Jeder spezifischen Einstellung des Beatmungsmusters war ein Messzeitpunkt (M01-M15) zugeordnet, an dem alle Messparameter (siehe unten) erhoben wurden. Nach je einer Stabilisierungsphase von 10 Minuten wiederholte sich während jedem der drei Abschnitte (Normovolämie, Hypervolämie und Hypovolämie) somit die systematische Veränderung des Beatmungsmusters in folgender Weise:

1. $V_T 10 \text{ ml kg}^{-1}$, PEEP $0 \text{ cm H}_2\text{O}$ (Baseline)
2. $V_T 20 \text{ ml kg}^{-1}$, PEEP $0 \text{ cm H}_2\text{O}$
3. $V_T 10 \text{ ml kg}^{-1}$, PEEP $15 \text{ cm H}_2\text{O}$
4. $V_T 20 \text{ ml kg}^{-1}$, PEEP $15 \text{ cm H}_2\text{O}$
5. $V_T 10 \text{ ml kg}^{-1}$, PEEP $0 \text{ cm H}_2\text{O}$ (erneute Baseline)

Das Atemhubvolumen (V_T) wurde hierbei bei vorgegebenem Atemminutenvolumen durch eine Regulierung der Atemfrequenz adaptiert. Das Inspirations- zu Expirationsverhältnis (I:E) blieb während des gesamten Versuchs konstant (1:2). Der Ablauf des gesamten Versuchsprotokolls ist in Abbildung 4 graphisch dargestellt.

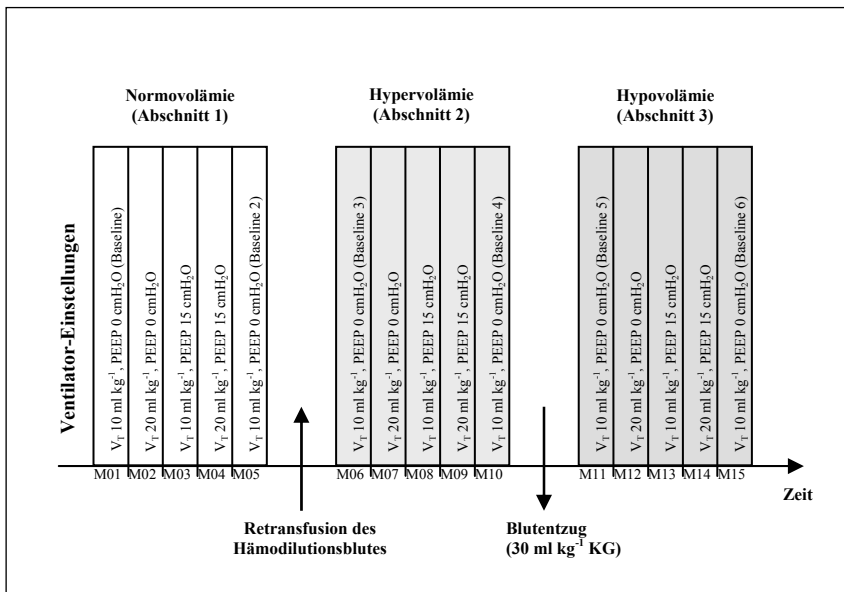


Abbildung 4

Ablauf des Versuchsprotokolls.

M01–M15 Messzeitpunkt 1–15; V_T: Atemhubvolumen; PEEP: positiv endexpiratorischer Atemwegsdruck; in den Abschnitten 1 (relative Normovolämie), 2 (nach Volumenbelastung) und 3 (Hypovolämie) wurde jeweils in der gleichen Weise das Beatmungsmuster (V_T, PEEP) variiert. Am Ende jedes dieser drei Abschnitte wurde eine wiederholte Baseline-Messung (Baseline 2, Baseline 4, Baseline 6) mit dem ursprünglichen Beatmungsmuster durchgeführt.

3.6 Messungen

3.6.1 Zeitlicher Ablauf der Messungen an den jeweiligen Messzeitpunkten (M01-M15)

Zu Beginn jedes der drei Abschnitte (Normovolämie, Hypervolämie, Hypovolämie) wurde eine Stabilisierungsperiode von jeweils 10 Minuten ohne jede Intervention am Versuchstier eingehalten. Nach Einstellung des geplanten Beatmungsmusters zu jedem Messzeitpunkt wurde eine jeweils dreiminütige, weitere Stabilisierungsperiode gewährt. Dann folgte zuerst die Erhebung des mittels Thermodilution bestimmten globalen enddiastolischen Volumens. Nach Abschluss dieser Messungen und Abnahme einer arteriellen Blutprobe erfolgte jeweils

eine Aufzeichnungsphase der kontinuierlichen Parameter (Blutdrücke, Atemwegsdruck, aortaler Blutfluss).

3.6.2 Messung des globalen enddiastolischen Volumens (GEDV) mittels transkardiopulmonaler Thermodilution

Für die transkardiopulmonale Thermodilution wird kalte Injektionslösung (hier 10 ml eisgekühltes NaCl 0,9%) im Bolus zentralvenös appliziert. Die Temperatur des Injektats wird am Ort der Injektion mittels eines Thermistors gemessen. Weiter wird die Blut-Temperatur und deren Verlauf stromabwärts in der Aorta bestimmt. In dieser Untersuchung fand hierzu ein in die Femoralarterie eingeführter und in die distale Aorta vorgeschobener, mit einem Thermistor ausgestatteter 5-Fr.-Katheter (PiCCO[®], PV 1518L20, Pulsion Medical Systems AG, München, Deutschland) Verwendung. Sowohl der Katheter als auch der dem zentralvenösen Injektionsport vorgeschaltete Thermistor waren mit einem speziellen Hämodynamik-Monitor (PiCCOplus[®] V6.0, Pulsion Medical Systems AG, München, Deutschland) verbunden.

Das globale enddiastolische Volumen stellt einen Parameter zur Abschätzung des Blutvolumens dar, welches sich in den vier Herzhöhlen befindet. Das GEDV lässt sich anhand des Herzzeitvolumens, der mittleren Durchgangszeit bzw. der mittleren Transitzeit (MT_t) und der exponentiellen Verschwindezeit bzw. der exponentiellen Downslope-Zeit des Indikators „Kälte“ ($DSt_{TD\ Aorta}$) berechnen. Diese Berechnung erfolgt, wie in Abbildung 5 dargestellt, über die Berechnung des so genannten intrathorakalen Thermovolumens (ITTV), welches den Gesamtverteilungsraum des Indikators „Kälte“ umfasst, sowie des pulmonalen Thermovolumens (PTV), welches den größten einzelnen Verteilungsraum dieses Indikators darstellt.

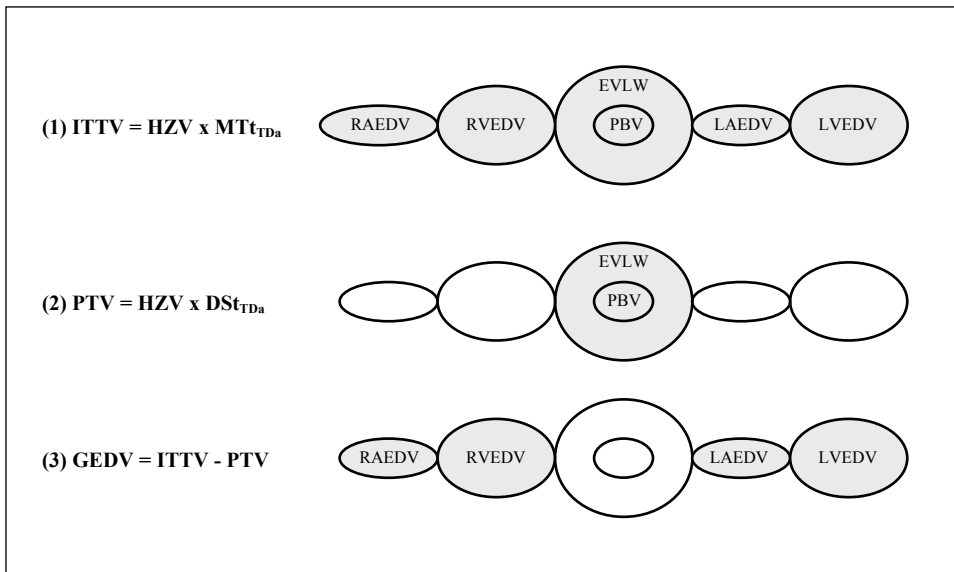


Abbildung 5

Prinzipien der transkardiopulmonalen Thermodilution zur Berechnung des globalen enddiastolischen Volumens

Die Messung des globalen enddiastolischen Volumens mittels Thermodilution erfolgt über die Zwischenschritte des intrathorakalen Thermovolumens (ITTV) und des pulmonalen Thermovolumens (PTV). Das ITTV (obere Reihe) stellt den gesamten Verteilungsraum des Indikators während der Passage zwischen zentralvenöser Injektion und aortaler Detektion dar. Es umfasst die Volumina des rechten Vorhofs (RA), des rechten Ventrikels (RV), des pulmonalen Blutvolumens (PBV), des extravaskulären Lungenwassers (EVLW) sowie die Volumina des linken Vorhofes (LA) und des linken Ventrikels (LV). Das pulmonale Thermovolumen (PTV, mittlere Reihe) umfasst die beiden pulmonalen Verteilungskompartimente, das PBV und das EVLW. Das GEDV (untere Reihe), welches die Volumina der 4 Herzhöhlen (RA, RV, LA, LV) umfasst, lässt sich aus der Differenz zwischen ITTV und PTV berechnen.

3.6.3 Kontinuierliche Messverfahren

Alle im Folgenden beschriebenen, kontinuierlich erfassten Signale wurden über einen Analog-Digital-Wandler als digitale Signale in ein speziell für dieses Versuchsvorhaben angepasstes Computerprogramm importiert, welches die zeitsynchrone Aufzeichnung dieser Signale als Einzelwerte mit einer Taktung von 250 Hz ermöglichte (DasyLab 5.0, measX GmbH, Mönchengladbach, Deutschland). Alle Drücke (Atemwegsdruck, arterieller

Blutdruck, zentraler Venendruck) wurden über die jeweiligen Katheter zur Erzielung von analogen Drucksignalen mit Statham-Druckwandlern (Baxter, USA) und einem Brückenverstärker (Hugo Sachs, Hugstetten, Deutschland) verbunden.

3.6.3.1 Elektrokardiogramm

Das Elektrokardiogramm wurde über 3 Stichelektroden abgeleitet, welche an typischer Stelle durch die Haut in das subkutane Fettgewebe eingestochen und direkt mit dem Brückenverstärker verbunden wurden. Es wurde hierfür die Ableitung II verwendet.

3.6.3.2 Atemwegsdruck

Der Atemwegsdruck wurde anhand eines flüssigkeitsgefüllten Katheters, der über den Endotrachealtubus in die Trachea vorgeschoben wurde, gemessen. Die Spitze des Katheters kam hierbei etwa 1–2 cm distal der Tubusspitze zu liegen.

3.6.3.3 Arterieller Blutdruck

Der arterielle Blutdruck wurde im Aortenbogen über den belassenen, starren Dilatator des 8,5-Fr.-Katheter-Einführbesteckes, welches in einer A. carotis communis platziert war, gemessen. Hierdurch wurde eine mögliche Eigenschwingung des Gefäßzuganges, welche bei den relativ weichen 8,5-Fr.-Schleusen anzunehmen ist, auf ein Minimum reduziert.

3.6.3.4 Zentralvenöser Blutdruck

Der zentralvenöse Blutdruck wurde über ein in eine V. jugularis eingebrachtes, 8,5 Fr.-Katheter-Einführbesteck (Arrow, Reading, USA) bestimmt.

3.6.3.5 Aortaler Blutfluss

Der aortale Blutfluss wurde mittels der um die Aorta descendens positionierten Ultraschall-Fluss-Mess-Sonde mit 16 mm Innendurchmesser (Medistim PA 100161, Medistim AS, Oslo, Norwegen) und einem speziellen Monitor (Cardiomed CM 4008, Medistim AS, Oslo,

Norwegen) registriert. Die Sonde arbeitet nach dem Prinzip der Transitzeitbestimmung bzw. der Durchgangszeitbestimmung eines Ultraschallsignals durch den Blutstrom. Das Verfahren beruht auf der Tatsache, dass die Zeit, die das Ultraschallsignal zur Durchdringung des Blutes benötigt, gegen die Stromrichtung etwas länger ist als mit der Stromrichtung. Dieses Prinzip ist schematisch in der Abbildung 6 dargestellt. Zwei piezoelektrische Kristalle senden dabei kontinuierlich je ein Ultraschallsignal durch den Blutstrom auf einen Reflektor, welcher auf der gegenüberliegenden Gefäßseite positioniert ist. Ein Ultraschallsignal verläuft dabei in relativer Richtung des Blutstroms, während das zweite relativ gegen den Blutstrom ausgerichtet ist. Anhand der unterschiedlichen Durchgangszeiten beider reflektierter Signale kann nun das Volumen, welches pro Zeiteinheit durch den Gefäßquerschnitt fließt, berechnet werden.

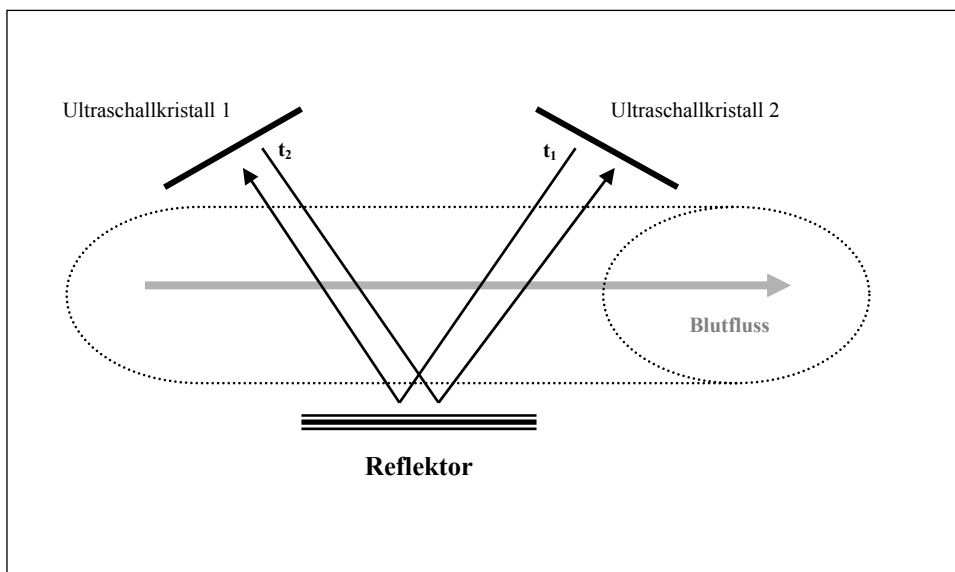


Abbildung 6

Prinzip der aortalen Blutfluss-Messung mittels einer perivaskulären Ultraschallsonde

Dargestellt ist das Prinzip der aortalen Blutfluss-Messung mittels perivaskulärer Flussmesssonde. Von zwei piezoelektrischen Kristallen wird jeweils gegenläufig ein Ultraschallsignal durch den Blutstrom gesendet. Auf der Gegenseite des Gefäßes werden diese Ultraschallsignale reflektiert. Anhand der unterschiedlichen Laufzeiten beider Signale lässt sich die Blutflussgeschwindigkeit bestimmen und auf Grund des bekannten Durchmessers das durchströmende Blutvolumen berechnen.

3.6.3.6 Bestimmung des pro individueller Herzaktion produzierten aortalen Blutflusses und des Schlagvolumens

In der vorliegenden Untersuchung wurden in den einzelnen Messzeitfenstern von jeweils 60 Sekunden die aortalen Blutflüsse während jeder einzelnen Herzaktion analysiert. Dies geschah durch jeweilige EKG-getriggerte Erkennung der einzelnen Herzzyklen, wie in Abbildung 7 dargestellt. Es konnte somit für jeden einzelnen Herzzyklus der mittlere aortale Blutfluss bestimmt werden ($\text{Flow}_{\text{Ao Mean}}$). Durch Integrierung des gemessenen aortalen Blutflusses während eines R-R Intervalls im EKG ließ sich weiter, wie in Abbildung 7 dargestellt, jedes individuelle Schlagvolumen ($\text{SV}_{\text{Ao 1-x}}$) während der 60-sekündigen Messzeitfenster bestimmen.

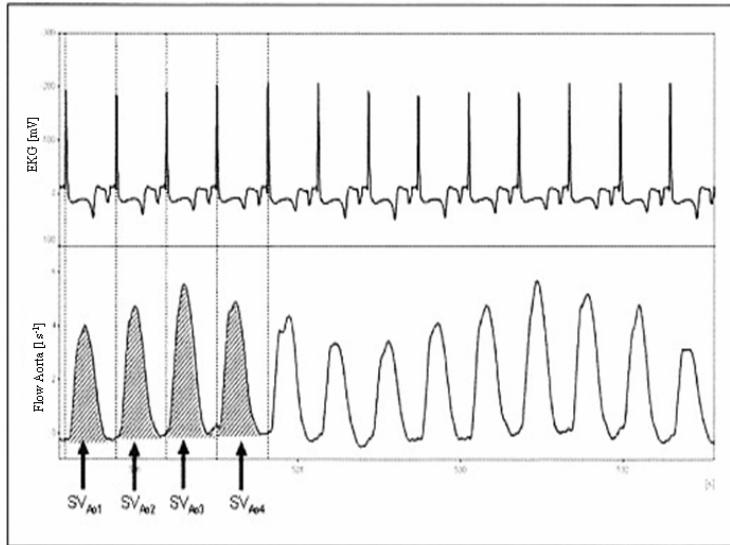


Abbildung 7

Bestimmung der individuellen Schlagvolumina anhand der direkten Messung des aortalen Blutflusses

Dargestellt ist ein Ausschnitt einer Originalregistrierung mittels des Software-Pakets FlexPro. Die zeitsynchrone Aufzeichnung des Elektrokardiogramms (oben) und des aortalen Blutflusses (unten) ermöglicht eine exakte Zuordnung des aortalen Blutflusses zu jedem individuellen Herzzyklus. Die so bestimmten herzyklusspezifischen Abschnitte des aortalen Fluss-Signals werden dann in einem weiteren Schritt einzeln integriert. Durch Division der so bestimmten herzyklusindividuellen Fluss-Integrale durch die Dauer der individuellen Zeitabschnitte (entsprechen den spezifischen R-R-Intervallen im EKG) lassen sich somit konsekutiv die einzelnen, aufeinander abfolgenden linksventrikulären Schlagvolumina (SV_{Ao1-x}) bestimmen (hier exemplarisch für die ersten 4 Herzaktionen rot schraffiert dargestellt).

3.6.3.7 Bestimmung der beatmungsinduzierten linksventrikulären Schlagvolumenvariation

Weiter wurde das pro Atemzyklus auftretende minimale Schlagvolumen ($SV_{Ao\ Min}$) bzw. das maximale Schlagvolumen ($SV_{Ao\ Max}$) zur Bestimmung der Schlagvolumenvariation (SVV_{Ao}) für jeden individuellen respiratorischen Zyklus bestimmt, wie in Abbildung 8 illustriert.

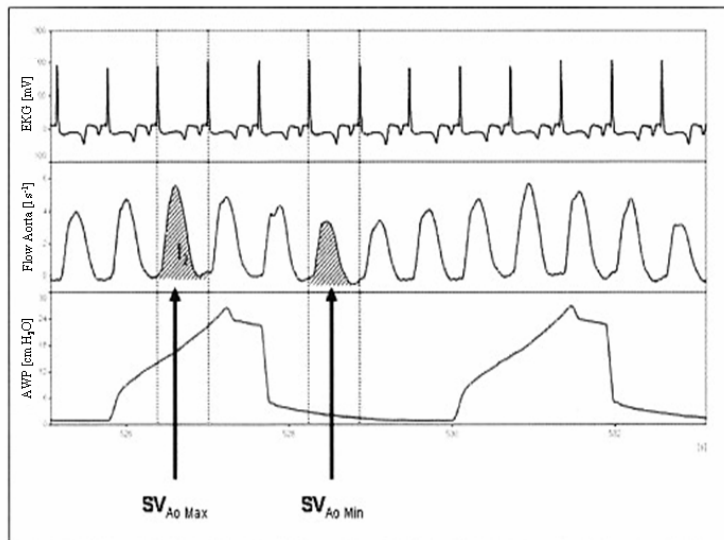


Abbildung 8

Bestimmung der maximalen und minimalen Schlagvolumina innerhalb jedes individuellen Atemzyklus mittels aortaler Blutfluss-Messung

Dargestellt ist ein Ausschnitt einer Originalregistrierung aus dieser Versuchsserie mittels der Software FlexPro[®]. Die zeitsynchrone Aufzeichnung des aortalen Blutflusses (Flow Aorta, Mitte) und des Atemwegsdruckes (AWP, unten) ermöglicht eine atemzyklusindividuelle Bestimmung des größten (SV_{AO Max}), bzw. des geringsten linksventrikulären Schlagvolumens (SV_{AO Min}). Unter Einbeziehung des mittleren Schlagvolumens (SV_{AO Mean}) lässt sich dann für jeden Atemzyklus die beatmungsinduzierte Schlagvolumenvariation berechnen.

Die SVV_{Ao} wurde demnach wie folgt aus den entsprechenden Mittelwerten von SV_{Ao Max}, SV_{Ao Min} und SV_{Ao Mean} bestimmt:

$$(4) \text{ SVV}_{\text{Ao}} = [(\text{SV}_{\text{Ao Max}} - \text{SV}_{\text{Ao Min}}) / \text{SV}_{\text{Ao Mean}}] \times 100$$

3.7 Statistik

Die tabellarische Organisation der erhobenen Daten erfolgte zunächst mit dem Programm Excel 2000 (Microsoft, USA). Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS for Windows 12.01 (SPSS GmbH, München, Deutschland). Alle Versuchstiere wurden als eine Versuchsgruppe betrachtet.

Zur Überprüfung der Null-Hypothesen wurden, wie oben beschrieben, zu jedem Messpunkt die jeweils erhobenen drei Einzelwerte aus den Dilutionsverfahren zu je einem Mittelwert zusammengefasst. Die mit einer Rate von 250 Hz für jeweils 60 Sekunden abgespeicherten Daten der verschiedenen Druck- und Flussmessungen wurden zunächst anhand des Daten-Analyse-Programms FlexPro® (Weisang, Deutschland) analysiert. Die Werte jedes Druck- bzw. Fluss-Signals wurden für diesen Teil der Analyse ebenfalls zu Mittelwerten pro Parameter pro Messzeitpunkt zusammengefasst. Hierzu erfolgte zunächst eine Identifikation und Analyse nach jeweiligen Maximal- und Minimalwerten während jedes einzelnen Herzzyklus. Alle Daten wurden zunächst mittels des Kolmogorov-Smirnov-Tests auf Normalverteilung geprüft. Die normalverteilten Daten sind im Folgenden als Mittelwerte \pm Standardabweichung (MW \pm SD) dargestellt. Veränderungen der verschiedenen Parameter wurden bei vorliegender Normalverteilung einer Varianzanalyse für wiederholte Messungen (ANOVA for repeated measurements) unterzogen. Etwaige Veränderungen wurden mittels des Post-hoc-Tests nach Student-Newman-Keuls auf ihre statistische Signifikanz überprüft. Bei Nicht-Normalverteilung wurde eine Varianzanalyse der Rangsummen durchgeführt (ANOVA for repeated measurements on ranks).

4. Ergebnisse

Die folgenden Ergebnisse repräsentieren die Messresultate, welche an zwölf Versuchstieren erhoben wurden. Bei drei der insgesamt fünfzehn Versuchstiere konnte die chirurgische Präparation nicht erfolgreich abgeschlossen werden. Im ersten Abschnitt (4.1) ist dargestellt, wie sich die hämodynamischen Zielparameter unter Modulation des intravasalen Volumens (Volumenbelastung und Volumenentzug) veränderten. Darauf folgt die Darstellung der hämodynamischen Auswirkungen einer Modulation der Beatmung (4.2). Diese Auswirkungen der Beatmung sind dargestellt unter Ausgangsbedingungen (4.2.1), nach Volumengabe (4.2.2) und nach Volumenentzug (4.2.3).

4.1 Hämodynamische Konsequenzen der Volumenmanöver

4.1.1 Veränderungen des globalen enddiastolischen Volumens (GEDV), der intrathorakalen Druckverhältnisse, der arteriellen Blutgase, des pH und der Hämoglobin-Konzentration unter Modulation des Volumenstatus

In Tabelle 1 sind die Ergebnisse der Messungen des globalen enddiastolischen Blutvolumens (Thermodilution), der Atemwegsdrücke (Spitzendruck, Mitteldruck, positiv endexpiratorischer Druck) sowie der arteriellen Blutgase, des pH und der Hämoglobin-Konzentration zu den Messzeitpunkten M01 (Baseline, Abschnitt 1), M06 (nach Volumenzufuhr, Abschnitt 2) und M11 (nach Volumenentzug, Abschnitt 3) dargestellt.

Tabelle 1

Veränderungen des globalen enddiastolischen Volumens, der Atemwegsdrücke, der arteriellen Blutgase, des pH und der Hämoglobin-Konzentration unter Modulation des Volumenstatus

	Baseline (Abschnitt 1)	Nach Volumenzufuhr (Abschnitt 2)	Nach Volumenentzug (Abschnitt 3)
GEDV [ml]	364 ± 72	435 ± 103*	303 ± 71*§
P _{AW Peak} [cmH ₂ O]	21,3 ± 5,5	21,4 ± 5,6	20,9 ± 5,4
P _{AW Mean} [cmH ₂ O]	8,6 ± 2,6	8,5 ± 2,6	8,3 ± 2,4
P _{AW End Exp} [cmH ₂ O]	1,5 ± 1,1	1,3 ± 0,6	1,1 ± 0,7
paO ₂ [mmHg]	234 ± 58	203 ± 61*	247 ± 74§
paCO ₂ [mmHg]	46 ± 6	46 ± 3	41 ± 4*§
pH	7,37 ± 0,06	7,34 ± 0,03*	7,37 ± 0,04§
Hb (g dl ⁻¹)	6,3 ± 0,6	7,6 ± 1,1*	6,7 ± 1,1§

Alle Mittelwerte ± SD; * signifikant unterschiedlich zu Baseline (Abschnitt 1); § signifikant unterschiedlich zu Abschnitt 2; GEDV: globales enddiastolisches Volumen (transkardiopulmonale Thermodilution; P_{AW Peak}: maximaler Atemwegsdruck; P_{AW Mean}: mittlerer Atemwegsdruck; P_{AW End Exp}: endexpiratorischer Atemwegsdruck; paO₂: arterieller Sauerstoff-Partialdruck; paCO₂: arterieller Kohlendioxid-Partialdruck; pH: pH-Wert; Hb: Hämoglobin-Konzentration

4.1.2 Verlauf der systemischen Blutdrücke, des Herzzeitvolumens sowie der linksventrikulären Schlagvolumenvariation unter Modulation des Volumenstatus

Der Verlauf der systemischen arteriellen Blutdrücke (systolischer, diastolischer und mittlerer arterieller Blutdruck), des zentralen Venendruckes, des Herzzeitvolumens sowie die Werte der während jedes Beatmungszyklus bestimmten maximalen, minimalen, und durchschnittlichen Schlagvolumina, welche anhand der direkten, aortalen Ultraschall-Blutfluss-Messung bestimmt wurden und die daraus resultierende Schlagvolumenvariation

(SVV_{Ao}) unter Modulation des intravasalen Volumenstatus sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2

Systemische Blutdrücke, Herzzeitvolumen und linksventrikuläre Schlagvolumenvariation unter Modulation des Volumenstatus

	Baseline (Abschnitt 1)	Nach Volumenzufuhr (Abschnitt 2)	Nach Volumenentzug (Abschnitt 3)
HR [min ⁻¹]	104 ± 16	95 ± 22*	96 ± 21*
SAP [mmHg]	89 ± 15	105 ± 23*	69 ± 17* [§]
MAP [mmHg]	67 ± 17	86 ± 26*	48 ± 16* [§]
DAP [mmHg]	50 ± 18	66 ± 26*	35 ± 15* [§]
ZVD [mmHg]	3,7 ± 2,1	7,8 ± 2,1*	2,1 ± 2,4* [§]
HZV _{Ao Mean} [l min ⁻¹]	1,53 ± 0,53	1,75 ± 0,31*	1,23 ± 0,38* [§]
SV _{Ao Max} [ml]	18,8 ± 7,5	20,8 ± 5,0	15,1 ± 5,9* [§]
SV _{Ao Min} [ml]	17,3 ± 7,3	19,1 ± 4,0	13,1 ± 5,3* [§]
SV _{Ao Mean} [ml]	18,1 ± 7,4	19,9 ± 4,0	14,1 ± 5,6* [§]
SVV _{Ao} [%]	8,4 ± 3,0	6,6 ± 3,0*	17,9 ± 7,5* [§]

Alle Mittelwerte ± SD; * signifikant unterschiedlich zu Baseline (Abschnitt 1); [§] signifikant unterschiedlich zu Abschnitt 2; HR: Herzrate; SAP: systolischer arterieller Blutdruck; MAP: mittlerer arterieller Blutdruck; DAP: diastolischer arterieller Blutdruck; ZVD: zentraler Venendruck; HZV_{Ao Mean}: Herzzeitvolumen bestimmt in der Aorta descendens mittels Ultraschall-Blutfluss-Sonde; SV_{Ao Max}: maximales Schlagvolumen; SV_{Ao Min}: minimales Schlagvolumen; SV_{Ao Mean}: durchschnittliches Schlagvolumen; SVV_{Ao}: Schlagvolumenvariation (jeweils während eines Beatmungszyklus)

Der Verlauf der linksventrikulären Schlagvolumenvariation ist graphisch in Abbildung 9 dargestellt.

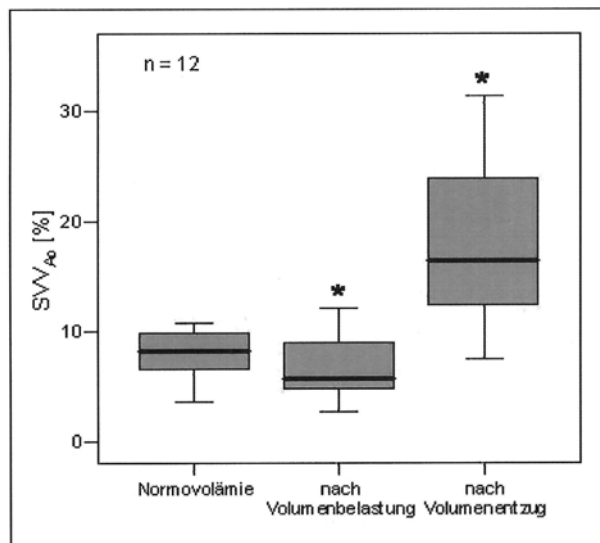


Abbildung 9

Schlagvolumenvariation unter relativer Normovolämie, nach Volumenbelastung sowie nach Volumenentzug

Dargestellt sind die Ergebnisse der Messungen der Schlagvolumenvariation gemessen anhand des aortalen Blutflusses (SVV_{Ao}: Ultraschall-Flussmess-Sonde) zu Beginn (Normovolämie), nach Volumenbelastung sowie nach Volumenentzug. Abgebildet sind die jeweiligen Mediane, Quartile und Extremwerte. Mit (*) markierte Werte unterscheiden sich im Mittel signifikant von den entsprechenden Werten zum Zeitpunkt M01 (Baseline).

4.2 Veränderungen der Hämodynamik unter Modulation des Beatmungsmusters

Gemäß des auf Seite 25 in Abbildung 4 dargestellten Versuchsprotokolls wurde jeweils während der Versuchsabschnitte der relativen Normovolämie (Abschnitt 1), nach Volumenzufuhr (Abschnitt 2) sowie nach Volumenentzug (Abschnitt 3) das Beatmungsmuster in standardisierter Form schrittweise verändert. Dem Beatmungsmuster zu Baseline-Bedingungen (V_T : 10 ml kg⁻¹; PEEP: 0 cmH₂O) folgte zunächst eine isolierte Erhöhung des Atemhubvolumens (V_T : 20 ml kg⁻¹; PEEP: 0 cmH₂O). Daraufhin erfolgte bei Ausgangsatemhubvolumen eine isolierte Erhöhung des PEEP (V_T : 10 ml kg⁻¹; PEEP: 15 cmH₂O). Diese Phase wurde gefolgt von einer kombinierten Erhöhung der Atemhubvolumina und des PEEP (V_T : 20 ml kg⁻¹; PEEP: 15 cmH₂O). Abschließend

erfolgte eine weitere Messung unter Ausgangsbedingungen (V_T : 10 ml kg^{-1} ; PEEP: 0 cmH₂O).

4.2.1 Veränderungen der Hämodynamik unter Modulation des Beatmungsmusters während Normovolämie (Abschnitt 1)

4.2.1.1 Veränderungen der intrathorakalen Druckverhältnisse unter Modulation des Beatmungsmusters während Normovolämie (Abschnitt 1)

Die durch die Modulation des Beatmungsmusters gemessenen Veränderungen der intrathorakalen Drücke (Atemwegsdrücke) sind in Tabelle 3 aufgeführt.

Tabelle 3

Intrathorakale Drücke unter Modulation des Beatmungsmusters während Normovolämie

	M01	M02	M03	M04	M05
$P_{AW\ Peak}$ [cmH ₂ O]	21,3 ± 5,5	29,3 ± 5,3*	34,5 ± 5,2*§	41,7 ± 6,1*§#	19,3 ± 5,7§# ^B
$P_{AW\ Mean}$ [cmH ₂ O]	8,6 ± 2,6	10 ± 3	21,9 ± 3,9*§	23 ± 3,8*§	8 ± 3 ^B
$P_{AW\ End\ Exp}$ [cmH ₂ O]	1,5 ± 1,1	1,4 ± 1,1	15,2 ± 3,4*§	14,3 ± 3,1*§	1,4 ± 0,6 ^{#B}

Alle Mittelwerte ± SD; * signifikant unterschiedlich zu M01 (Baseline 1); § signifikant unterschiedlich zu M02; # signifikant unterschiedlich zu M03; ^B signifikant unterschiedlich zu M04; $P_{AW\ Peak}$: Maximaler Atemwegsdruck; $P_{AW\ Mean}$: mittlerer Atemwegsdruck; $P_{AW\ End\ Exp}$: endexpiratorischer Atemwegsdruck

4.2.1.2 Veränderungen der systemischen Blutdrücke, des Herzzeitvolumens, des globalen enddiastolischen Volumens sowie der beatmungsinduzierten linksventrikulären Schlagvolumenvariation unter Modulation des Beatmungsmusters während Normovolämie (Abschnitt 1)

In Tabelle 4 sind weiter die beatmungsinduzierten hämodynamischen Veränderungen der systemischen Blutdrücke, des Herzzeitvolumens, des globalen enddiastolischen Volumens

sowie die Werte der während jedes Beatmungszyklus bestimmten maximalen, minimalen sowie der durchschnittlichen Schlagvolumina, welche anhand der direkten, aortalen Ultraschall-Blutfluss-Messung bestimmt wurden, und die daraus resultierende Schlagvolumenvariation (SVV_{Ao}) während der Phase der relativen Normovolämie (Abschnitt 1) aufgeführt.

Tabelle 4

Systemische Blutdrücke, Herzzeitvolumen, globales enddiastolisches Volumen sowie die beatmungsinduzierte linksventrikuläre Schlagvolumenvariation unter Modulation der Ventilation bei Normovolämie

	M01	M02	M03	M04	M05
HR [min^{-1}]	104 ± 16	109 ± 17	104 ± 32	106 ± 24	95 ± 26* ^{§#B}
SAP [mmHg]	89 ± 15	91 ± 14	68 ± 13* [§]	65 ± 13* [§]	96 ± 18 ^{#B}
MAP [mmHg]	67 ± 17	69 ± 17	47 ± 11* [§]	46 ± 11* [§]	76 ± 21 ^{#B}
DAP [mmHg]	50 ± 18	54 ± 19	37 ± 10* [§]	35 ± 11* [§]	57 ± 23 ^{#B}
ZVD [mmHg]	3,7 ± 2,1	4,4 ± 2,3	7,4 ± 1,6* [§]	8 ± 1,4* [§]	4,3 ± 2,0 ^{#B}
HZV _{Ao Mean} [l min^{-1}]	1,53 ± 0,53	1,48 ± 0,37	1,08 ± 0,4* [§]	1 ± 0,47* [§]	1,79 ± 0,42 ^{#B}
GEDV [ml]	364 ± 72	342 ± 62	289 ± 50*	297 ± 67*	389 ± 85
SV _{Ao Max} [ml]	18,8 ± 7,5	17,7 ± 7,1	13,6 ± 7,2* [§]	13,3 ± 8,4* [§]	22,1 ± 9,7 ^{#B}
SV _{Ao Min} [ml]	17,3 ± 7,3	13,5 ± 5,5*	12,0 ± 6,5*	8,4 ± 5,9* [§]	20,4 ± 9,0 ^{§#B}
SV _{Ao Mean} [ml]	18,1 ± 7,4	15,6 ± 6,3*	12,8 ± 6,8*	10,9 ± 7,1* [§]	21,3 ± 9,3 ^{§#B}
SVV _{Ao} [%]	8,4 ± 3,0	26,3 ± 4,9*	13,3 ± 4,9* [§]	49,9 ± 13,3* ^{§#}	8,3 ± 3,9 ^{§#B}

Alle Mittelwerte ± SD, * signifikant unterschiedlich zu M01 (Baseline); [§] signifikant unterschiedlich zu M02; [#] signifikant unterschiedlich zu M03; ^B signifikant unterschiedlich zu M04; GEDV: globales enddiastolisches Volumen HR: Herzrate; SAP: systolischer arterieller Blutdruck; MAP: mittlerer arterieller Blutdruck; DAP: diastolischer arterieller Blutdruck; ZVD: zentraler Venendruck; HZV_{Ao Mean}: Herzzeitvolumen bestimmt in der Aorta descendens mittels Ultraschall-Blutfluss-Sonde; SV_{Ao Max}: maximales Schlagvolumen; SV_{Ao Min}: minimales Schlagvolumen; SV_{Ao Mean}: durchschnittliches Schlagvolumen; SVV_{Ao}: Schlagvolumenvariation (jeweils während eines Beatmungszyklus)

Der Verlauf der linksventrikulären Schlagvolumenvariation während dieses Abschnittes des Versuchsprotokolls ist graphisch in Abbildung 10 dargestellt.

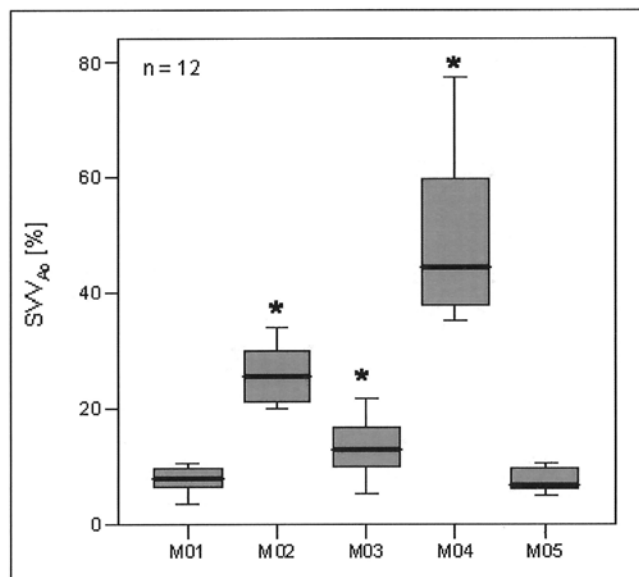


Abbildung 10

Schlagvolumenvariation unter Normovolämie bei Applikation verschiedener Beatmungsmuster (Abschnitt 1)

Dargestellt sind die Ergebnisse der Messungen der Schlagvolumenvariation (SVV) unter normovolämischen Bedingungen (Abschnitt 1) unter verschiedenen Beatmungsmustern. Messzeitpunkt 1 (M01, Baseline): Atemhubvolumina (V_T) 10 ml kg^{-1} , PEEP $0 \text{ cmH}_2\text{O}$; Messzeitpunkt 2 (M02): Atemhubvolumina (V_T) 20 ml kg^{-1} , PEEP $0 \text{ cmH}_2\text{O}$; Messzeitpunkt 3 (M03): Atemhubvolumina (V_T) 10 ml kg^{-1} , PEEP $15 \text{ cmH}_2\text{O}$; Messzeitpunkt 4 (M04): Atemhubvolumina (V_T) 20 ml kg^{-1} , PEEP $15 \text{ cmH}_2\text{O}$; Messzeitpunkt 5 (M05, Baseline 2): Atemhubvolumina (V_T) 10 ml kg^{-1} , PEEP $0 \text{ cmH}_2\text{O}$. Abgebildet sind die jeweiligen Mediane, Quartile und Extremwerte. Mit (*) markierte Werte unterscheiden sich im Mittel signifikant von den entsprechenden Werten zum Zeitpunkt M01 (Baseline 1).

4.2.2 Veränderungen der Hämodynamik unter Modulation des Beatmungsmusters nach Volumenzufuhr (Abschnitt 2)

Analog zu Abschnitt 1 (Normovolämie) wurde auch in Versuchsabschnitt 2 (nach Zufuhr von 20 ml kg^{-1} KG Hämodilutionsblut) das Beatmungsmuster durch Variierung des Atemhubvolumens bzw. des PEEP moduliert.

4.2.2.1 Veränderungen der intrathorakalen Druckverhältnisse unter Modulation des Beatmungsmusters nach Volumenzufuhr (Abschnitt 2)

Die durch die Modulation des Beatmungsmusters gemessenen Veränderungen der intrathorakalen Drücke sind in Tabelle 5 aufgeführt.

Tabelle 5

Intrathorakale Drücke unter Modulation des Beatmungsmusters nach Volumenzufuhr (Abschnitt 2)

	M06	M07	M08	M09	M10
$P_{AW\ Peak}$ [cmH ₂ O]	21,4 ± 5,6	29,7 ± 6,0 [*]	32,2 ± 3,9 ^{*§}	40,1 ± 5,4 ^{*§#}	20,3 ± 5,7 ^{§#B}
$P_{AW\ Mean}$ [cmH ₂ O]	8,5 ± 2,6	10,7 ± 2,8 [*]	20,5 ± 1,9 ^{*§}	22,3 ± 2,5 ^{*§}	8,2 ± 2,6 ^{#B}
$P_{AW\ End\ Exp}$ [cmH ₂ O]	1,3 ± 0,6	1,1 ± 0,6	14,7 ± 1,2 ^{*§}	14,5 ± 1,0 ^{*§}	1,3 ± 0,6 ^{#B}

Alle Mittelwerte ± SD; ^{*} signifikant unterschiedlich zu M06 (Baseline); [§] signifikant unterschiedlich zu M07; [#] signifikant unterschiedlich zu M08; ^B signifikant unterschiedlich zu M09; $P_{AW\ Peak}$: maximaler Atemwegsdruck; $P_{AW\ Mean}$: mittlerer Atemwegsdruck; $P_{AW\ End\ Exp}$: endexpiratorischer Atemwegsdruck

4.2.2.2 Veränderungen der systemischen Blutdrücke, des Herzzeitvolumens, des globalen enddiastolischen Volumens sowie der beatmungsinduzierten linksventrikulären Schlagvolumenvariation unter Modulation des Beatmungsmusters nach Volumenzufuhr (Abschnitt 2)

Tabelle 6 zeigt die beatmungsinduzierten hämodynamischen Veränderungen der systemischen Blutdrücke, des Herzzeitvolumens, des globalen enddiastolischen Volumens sowie die Werte der während jedes Beatmungszyklus bestimmten maximalen, minimalen sowie der durchschnittlichen Schlagvolumina, welche anhand der direkten, aortalen Ultraschall-Blutfluss-Messung bestimmt wurden, und die daraus resultierende Schlagvolumenvariation (SVV_{Ao}) nach Volumenzufuhr (Abschnitt 2).

Tabelle 6**Systemische Blutdrücke, Herzzeitvolumen, globales enddiastolisches Volumen sowie beatmungsinduzierte linksventrikuläre Schlagvolumenvariation unter Modulation der Ventilation nach Volumenzufuhr (Abschnitt 2)**

	M06	M07	M08	M09	M10
HR [min ⁻¹]	95 ± 22	92 ± 14	97 ± 18	100 ± 20* [§]	87 ± 16* ^{§#B}
SAP [mmHg]	105 ± 24	103 ± 22	91 ± 19* [§]	82 ± 20* ^{§#}	99 ± 20 ^{#B}
MAP [mmHg]	86 ± 26	86 ± 24	73 ± 21* [§]	64 ± 18* ^{§#}	82 ± 21 ^{#B}
DAP [mmHg]	66 ± 26	67 ± 25	56 ± 21* [§]	50 ± 17* ^{§#}	63 ± 22 ^{#B}
ZVD [mmHg]	7,8 ± 2,1	7,2 ± 2,5	8,7 ± 1,9 [§]	9,3 ± 1,8* ^{§#}	6,1 ± 2,6* ^{§#B}
HZV _{Ao Mean} [l min ⁻¹]	1,75 ± 0,31	1,67 ± 0,21	1,36 ± 0,32* [§]	1,18 ± 0,31* ^{§#}	1,74 ± 0,21 ^{#B}
GEDV [ml]	435 ± 103	429 ± 109	383 ± 103*	351 ± 82*	407 ± 94
SV _{Ao Max} [ml]	20,8 ± 5,0	19,8 ± 4,8	15,8 ± 4,3* [§]	14,8 ± 4,6* [§]	22,5 ± 6,4 ^{#B}
SV _{Ao Min} [ml]	19,1 ± 4,0	16,8 ± 4,5*	14 ± 3,9* [§]	10,9 ± 3,8* ^{§#}	20,2 ± 4,7 ^{§#B}
SV _{Ao Mean} [ml]	19,9 ± 4,4	18,3 ± 4,6	15,0 ± 4,1* [§]	12,8 ± 4,1* ^{§#}	21,3 ± 5,5 ^{#B}
SVV _{Ao} [%]	6,6 ± 3,0	14,3 ± 5,2*	10,4 ± 3,7* [§]	31,5 ± 9,0* ^{§#}	8,7 ± 4,0* ^{§#B}

Alle Mittelwerte ± SD, * signifikant unterschiedlich zu M06 (Baseline); [§] signifikant unterschiedlich zu M07; [#] signifikant unterschiedlich zu M08; ^B signifikant unterschiedlich zu M09; HR: Herzrate; SAP: systolischer arterieller Blutdruck; MAP: mittlerer arterieller Blutdruck; DAP: diastolischer arterieller Blutdruck; ZVD: zentraler Venendruck; HZV_{Ao Mean}: Herzzeitvolumen bestimmt in der Aorta descendens mittels Ultraschall-Blutfluss-Sonde; GEDV: globales enddiastolisches Volumen; SV_{Ao Max}: maximales Schlagvolumen; SV_{Ao Min}: minimales Schlagvolumen; SV_{Ao Mean}: durchschnittliches Schlagvolumen; SVV_{Ao}: Schlagvolumenvariation (jeweils während eines Beatmungszyklus)

Der Verlauf der SVV_{Ao} während dieses Versuchsabschnittes ist in Abbildung 11 dargestellt.

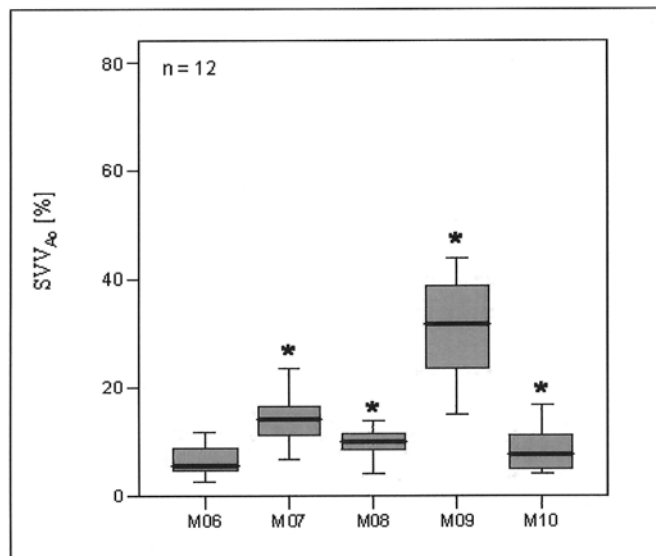


Abbildung 11

Schlagvolumenvariation nach Volumenbelastung bei Applikation verschiedener Beatmungsmuster (Abschnitt 2)

Dargestellt sind die Ergebnisse der Messungen der Schlagvolumenvariation (SVV) nach Volumenbelastung (Abschnitt 2) unter verschiedenen Beatmungsmustern. Messzeitpunkt 6 (M06, Baseline): Atemhubvolumina (V_T) 10 ml kg^{-1} , PEEP 0 cmH_2O ; Messzeitpunkt 7 (M07): Atemhubvolumina (V_T) 20 ml kg^{-1} , PEEP 0 cmH_2O ; Messzeitpunkt 8 (M08): Atemhubvolumina (V_T) 10 ml kg^{-1} , PEEP 15 cmH_2O ; Messzeitpunkt 9 (M09): Atemhubvolumina (V_T) 20 ml kg^{-1} , PEEP 15 cmH_2O ; Messzeitpunkt 10 (M10, Baseline 4): Atemhubvolumina (V_T) 10 ml kg^{-1} , PEEP 0 cmH_2O . Abgebildet sind die jeweiligen Mediane, Quartile und Extremwerte. Mit (*) markierte Werte unterscheiden sich im Mittel signifikant von den entsprechenden Werten zum Zeitpunkt M06 (Baseline 3).

4.2.3 Veränderungen der Hämodynamik unter Modulation des Beatmungsmusters nach Volumenentzug (Abschnitt 3)

Analog zu den Abschnitten 1 und 2 (Normovolämie, nach Volumenzufuhr) wurde auch im letzten Versuchsabschnitt 3 (relative Hypovolämie durch Entzug von 30 ml kg^{-1} KG Blut) das Beatmungsmuster durch Variation des Atemhubvolumens bzw. des PEEP moduliert.

4.2.3.1 Veränderungen der intrathorakalen Druckverhältnisse unter Modulation des Beatmungsmusters nach Volumenentzug (Abschnitt 3)

Die während dieses Abschnittes durch Modulation des Beatmungsmusters induzierten Veränderungen der intrathorakalen Druckverhältnisse sind in Tabelle 7 abgebildet.

Tabelle 7

Intrathorakale Drücke unter Modulation des Beatmungsmusters nach Volumenentzug (Abschnitt 3)

	M11	M12	M13	M14	M15
$P_{AW\ Peak}$ [cmH ₂ O]	20,9 ± 5,4	27,9 ± 4,5*	31,4 ± 3,1*§	39,1 ± 4,7*§#	19,4 ± 4,9 ^{§#B}
$P_{AW\ Mean}$ [cmH ₂ O]	8,3 ± 2,4	10,0 ± 2,1*	19,9 ± 1,7*§	21,5 ± 2,2*§	7,8 ± 2,2 ^{§#B}
$P_{AW\ End\ Exp}$ [cmH ₂ O]	1,1 ± 0,7	1,2 ± 0,6	14,1 ± 1,1*§	13,8 ± 1,1*§	1,4 ± 0,6 ^{#B}

Alle Mittelwerte ± SD; * signifikant unterschiedlich zu M11 (Baseline 5); § signifikant unterschiedlich zu M12; # signifikant unterschiedlich zu M13; ^B signifikant unterschiedlich zu M14; $P_{AW\ Peak}$: maximaler Atemwegsdruck; $P_{AW\ Mean}$: mittlerer Atemwegsdruck; $P_{AW\ End\ Exp}$: endexpiratorischer Atemwegsdruck

4.2.3.2 Veränderungen der systolischen Blutdrücke, des Herzzeitvolumens, des globalen enddiastolischen Volumens sowie der beatmungsinduzierten linksventrikulären Schlagvolumenvariation unter Modulation des Beatmungsmusters nach Volumenentzug (Abschnitt 3)

Tabelle 8 zeigt die beatmungsinduzierten hämodynamischen Veränderungen der systemischen Blutdrücke, des Herzzeitvolumens, des globalen enddiastolischen Volumens sowie die Werte der während jedes Beatmungszyklus bestimmten maximalen, minimalen sowie der durchschnittlichen Schlagvolumina, welche anhand der direkten, aortalen Ultraschall-Blutfluss-Messung bestimmt wurden, und die daraus resultierende Schlagvolumenvariation (SVV_{Ao}) nach Volumenentzug (Abschnitt 3).

Tabelle 8**Systemische Blutdrücke, Herzzeitvolumen und globales enddiastolisches Volumen unter Modulation der Ventilation nach Volumenentzug (Abschnitt 3)**

	M11	M12	M13	M14	M15
HR [min ⁻¹]	96 ± 21	93 ± 16	90 ± 21 [*]	88 ± 18 [*]	86 ± 24 ^{*§}
SAP [mmHg]	69 ± 17	68 ± 15	50 ± 20 ^{*§}	46 ± 20 ^{*§}	76 ± 21 ^{#B}
MAP [mmHg]	48 ± 16	52 ± 15	31 ± 11 ^{*§}	31 ± 12 ^{*§}	54 ± 17 ^{#B}
DAP [mmHg]	35 ± 15	36 ± 10	23 ± 8 ^{*§}	24 ± 9 ^{*§}	37 ± 14 ^{#B}
ZVD [mmHg]	2,1 ± 2,4	2,3 ± 1,7	6,0 ± 1,3 ^{*§}	7,3 ± 1,6 ^{*§#}	4,1 ± 1,6 ^{*§#B}
HZV _{Ao Mean} [l min ⁻¹]	1,23 ± 0,38	1,17 ± 0,33	0,69 ± 0,30 ^{*§}	0,57 ± 0,35 ^{*§}	1,36 ± 0,43 ^{#B}
GEDV [ml]	303 ± 71	299 ± 55	258 ± 41 [*]	237 ± 41 [*]	343 ± 69
SV _{Ao Max} [ml]	15,1 ± 5,9	16,1 ± 5,5	9,5 ± 4,0 ^{*§}	9,3 ± 5,1 ^{*§}	18,2 ± 6,8 ^{#B}
SV _{Ao Min} [ml]	13,1 ± 5,3	10,5 ± 3,8 [*]	8,2 ± 3,6 ^{*§}	5,5 ± 3,4 ^{*§#}	16,4 ± 6,5 ^{*§#B}
SV _{Ao Mean} [ml]	14,1 ± 5,6	13,3 ± 4,6	8,8 ± 3,8 ^{*§}	7,4 ± 4,3 ^{*§}	17,3 ± 6,6 ^{*§#B}
SVV _{Ao} [%]	17,9 ± 7,5	41,8 ± 13,9 [*]	17,5 ± 5,6 [§]	55,6 ± 10,4 ^{*§#}	15,0 ± 5,5 ^{§B}

Alle Mittelwerte ± SD, * signifikant unterschiedlich zu M11 (Baseline 5); § signifikant unterschiedlich zu M12; # signifikant unterschiedlich zu M13; ^B signifikant unterschiedlich zu M14; HR: Herzrate; SAP: systolischer arterieller Blutdruck; MAP: mittlerer arterieller Blutdruck; DAP: diastolischer arterieller Blutdruck; ZVD: zentraler Venendruck; HZV_{Ao Mean}: Herzzeitvolumen bestimmt in der Aorta descendens mittels Ultraschall-Blutfluss-Sonde; GEDV: globales enddiastolisches Volumen; SV_{Ao Max}: maximales Schlagvolumen; SV_{Ao Min}: minimales Schlagvolumen; SV_{Ao Mean}: durchschnittliches Schlagvolumen; SVV_{Ao}: Schlagvolumenvariation (jeweils während eines Beatmungszyklus)

Der Verlauf der SVV_{Ao} ist grafisch in Abbildung 12 dargestellt.

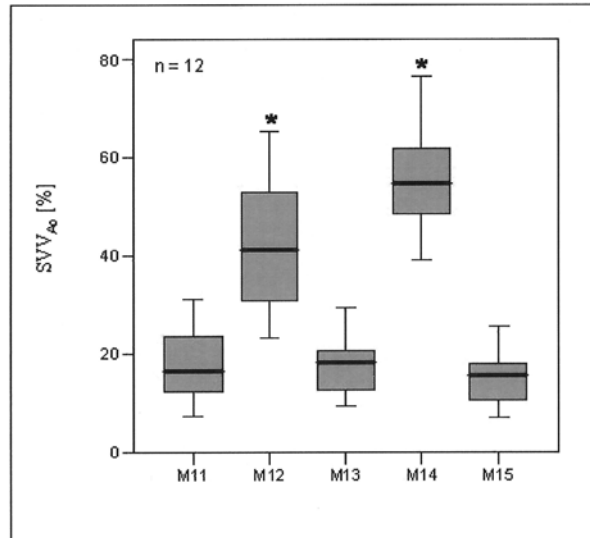


Abbildung 12

Schlagvolumenvariation nach Volumenentzug bei Applikation verschiedener Beatmungsmuster (Abschnitt 3)

Dargestellt sind die Ergebnisse der Messungen der Schlagvolumenvariation (SVV) nach Volumenentzug (Abschnitt 3) unter verschiedenen Beatmungsmustern. Messzeitpunkt 11 (M11, Baseline 5): Atemhubvolumina (V_T) 10 ml kg^{-1} , PEEP $0 \text{ cmH}_2\text{O}$; Messzeitpunkt 12 (M12): Atemhubvolumina (V_T) 20 ml kg^{-1} , PEEP $0 \text{ cmH}_2\text{O}$; Messzeitpunkt 13 (M13): Atemhubvolumina (V_T) 10 ml kg^{-1} , PEEP $15 \text{ cmH}_2\text{O}$; Messzeitpunkt 14 (M14): Atemhubvolumina (V_T) 20 ml kg^{-1} , PEEP $15 \text{ cmH}_2\text{O}$; Messzeitpunkt 15 (M15, Baseline 6): Atemhubvolumina (V_T) 10 ml kg^{-1} , PEEP $0 \text{ cmH}_2\text{O}$. Abgebildet sind die jeweiligen Mediane, Quartile und Extremwerte. Mit (*) markierte Werte unterscheiden sich im Mittel signifikant von den entsprechenden Werten zum Zeitpunkt M11 (Baseline 5).

5. Diskussion

Die Beurteilung, ob ein hämodynamisch instabiler Patient auf eine intravasale Volumengabe mit einem Anstieg seines Herzzeitvolumens reagieren wird oder nicht, und damit die Beurteilung der Volumenreagibilität ist bei der sinnvollen Steuerung einer Volumentherapie von herausragender Bedeutung. In zahlreichen Untersuchungen konnte belegt werden, dass die am weitesten verbreiteten Parameter zur Steuerung einer Volumentherapie, nämlich die kardialen Füllungsdrücke ZVD oder PAOP, für diesen Zweck nur wenig hilfreich sind. Neuere, für diesen Zweck besser geeignete Konzepte beruhen letztlich auf einer beatmungsinduzierten Variation des linksventrikulären Schlagvolumens. Bei den bisher klinisch verfügbaren Parametern wie der systolischen Druckvariation (SPV) der arteriellen Pulsdruckvariation (PPV) oder auch der mittels arterieller Pulskonturanalyse ermittelten linksventrikulären Schlagvolumenvariation (SVV) handelt es sich um indirekte und abgeleitete Parameter zur Abschätzung der linksventrikulären Schlagvolumenvariation. Die alle diesen Parametern zugrunde liegende beatmungsinduzierte linksventrikuläre Schlagvolumenvariation ist jedoch bis heute nur unzureichend untersucht worden. Deshalb war es erklärtes Ziel dieser Arbeit die linksventrikuläre Schlagvolumenvariation mittels eines Goldstandards, nämlich der perivaskulären Blutflussmessung um die Aorta descendens unter systematischer Veränderung der kardialen Vorlast und des Beatmungsmusters zu untersuchen.

5.1 Diskussion des tierexperimentellen Modells und der angewandten Messmethoden

5.1.1 Wahl des Tiermodells

Als Versuchstiere wurden junge Hausschweine mit einem Körpergewicht von ca. 25 kg verwendet. Der Entscheidung für dieses Tiermodell lagen zugrunde, dass die hämodynamischen Größenordnungen dieses Versuchsmodells den unteren Grenzbereichen

hämodynamisch instabiler, kritisch kranker Patienten, die es in dieser Studie zu untersuchen galt (Herzzeitvolumen von ca. $2,5 \text{ l min}^{-1}$ und weniger), entsprachen. Mit unserem Modell sollte der Mechanismus und das Ausmaß der beatmungsinduzierten linksventrikulären Schlagvolumenvariation bis hin zu den Grenzbereichen untersucht werden, wie sie in den bisher klinischen Studien beschrieben wurden (Schlagvolumenvariationen von 7–25 %, was einem Bereich von ca. 5–25 ml entspricht). Es war erklärtes Ziel dieser Arbeit, die Mechanismen der Herz-Lungen-Interaktion in den hämodynamischen Grenzbereichen, also in Hypervolämie (kleine Schlagvolumenvariationen, hohe Herzzeitvolumina) und im Bereich des hypovolämen Kreislaufversagens (hohe Schlagvolumenvariationen, extrem kleine Herzzeitvolumina), zu untersuchen.

5.1.2 Anästhesiologisches Vorgehen, isovolämische Hämodilution und chirurgische Präparation

5.1.2.1 Narkoseführung

Zur Narkoseführung wurde eine Kombination aus den Anästhetika Propofol und Midazolam mit dem Analgetikum Fentanyl als sogenannte balancierte Anästhesie gewählt. Dieses Konzept der Anästhesieführung hat sich bei der Verwendung dieses Tiermodells vielfach bewährt und spiegelt auch gängige klinische Praxis wider.

Vor Beginn des Versuchsprotokolls wurde eine isovolämische Hämodilution durchgeführt, um bei den im Rahmen des Versuchsablaufes stattfindenden intravasalen Volumenmanövern (Induktion einer relativen Hypervolämie bzw. einer Hypovolämie) keine wesentlichen Veränderungen des Hämatokrits und somit keine wesentliche Veränderung der rheologischen Fließeigenschaften zu erzeugen.

5.1.2.2 Laterale Thorakotomie

Die Platzierung einer perivaskulären Blutfluss-Mess-Sonde um die thorakale Aorta, und damit die direkte perivaskuläre Messung des linksventrikulären Schlagvolumens, nimmt eine zentrale Stellung in unserem Versuchsmodell ein. Eine chirurgische Eröffnung des Thoraxes lässt sich hierbei nicht umgehen. In den meisten bisherigen tierexperimentellen Untersuchungen zur Herz-Lungen-Interaktion wurde als Zugangsweg zur Sondenplatzierung eine mediane Thorakotomie gewählt. Hierbei kommt es häufig zur akzidentiellen Eröffnung beider Pleurahöhlen. Zur Implantation der perivaskulären Blutfluss-Mess-Sonde um die Aortenwurzel ist des Weiteren eine Eröffnung des Perikards notwendig. Jedoch hat gerade die Perikardiotomie potentiell entscheidenden Einfluss auf die biventrikuläre Pumpfunktion (16,19). Durch den Wegfall des intakten Perikards kommt es des weiteren zur Beeinflussung der Interaktion des rechten und linken Herzens untereinander, was gerade unter den Bedingungen einer Hypervolämie und bei ventrikulärer Dysfunktion Auswirkungen auf die linksventrikuläre Pumpfunktion haben kann (8). Hieraus resultiert eine Beeinflussung des eigentlichen Zielparameters, also der linksventrikulären Schlagvolumenvariation, durch die mediane Thorakotomie und die Perikardiotomie. Die Wahl des minimal invasiven chirurgischen Zugangs mittels linksseitiger, lateraler Thorakotomie und der Verzicht auf eine Perikarderöffnung zur Untersuchung der Herz-Lungen-Interaktion an einem weitgehend intakten thorakalen Kompartiment scheint in Anbetracht der oben dargestellten Beeinträchtigungen durch eine mediane Thorakotomie als sinnvoll. Als Einschränkung dieses Vorgehens muss jedoch berücksichtigt werden, dass die Platzierung der Mess-Sonde nur distal der Abgänge der Koronarien und der den Kopf und die oberen Extremitäten versorgenden Gefäße auf Höhe der thorakalen Aorta descendens möglich war. Dadurch konnte nur der Anteil des linksventrikulären Schlagvolumens erfasst werden, der nach Abgang der Koronar-, Kopf- und der oberen Extremitätengefäße noch das Lumen der Aorta descendens durchströmte. Es besteht also die Möglichkeit, dass Anteile

des linksventrikulären Schlagvolumens, die in hämodynamischen Extremsituationen wie z. B. im Zustand eines hämorrhagischen Schocks zugunsten der kardialen oder zerebralen Perfusion umverteilt werden, nicht mit erfasst wurden.

5.1.3 Angewandte Messmethoden

5.1.3.1 Messung des globalen enddiastolischen Volumens zur Abschätzung der kardialen Vorlast

Das mittels transkardiopulmonaler Thermodilution bestimmte globale enddiastolische Volumen (GEDV) erwies sich in zahlreichen klinischen Studien als auch in dem hier verwendeten tierexperimentellen Modell als valider Parameter zur Einschätzung des zur kardialen Vorlast beitragenden, zentralen Blutvolumens (28,34,40,46). Auch Veränderungen der kardialen Vorlast durch Volumenbelastung und Volumenentzug ließen sich erfassen (40,50). Aus diesem Grund wurde das GEDV in unserem Versuchsprotokoll herangezogen, um die Veränderungen des zentralen Blutvolumens durch Volumengabe und Volumenentzug nachzuvollziehen. Hierbei konnte des Weiteren gezeigt werden, dass die Applikation eines hohen PEEP eine deutliche Reduktion des zentralen Blutvolumens induziert und damit zu einer Reduktion der kardialen Vorlast führt. Dies bekräftigt klinische Beobachtungen (17) und kürzlich veröffentlichte tierexperimentelle Daten an Schweinen mit akutem Lungenschaden (25,29). Die Verabreichung höherer Atemhubvolumen hatte einen wesentlich geringeren Einfluss auf das globale enddiastolische Volumen und somit auf die kardiale Vorlast.

5.1.3.2 Ultraschall-Flussmessung zur Bestimmung des aortalen Blutflusses

Das Verfahren der Ultraschall-Flussmessung mittels einer direkt zirkulär um die Aorta implantierten Sonde ist neben der Verwendung einer elektromagnetischen Blutfluss-Sonde als das verlässlichste Verfahren zur kontinuierlichen Bestimmung der linksventrikulären

Schlagvolumina zu betrachten und wurde daher für diese Untersuchung als Referenzverfahren verwendet (13,16,24). Im Bezug auf den hier gewählten Platzierungsort der Sonde (thorakale Aorta descendens) gelten die im Abschnitt „die laterale Thorakotomie“ angesprochenen Einschränkungen, was die absolute Erfassung der linksventrikulären Schlagvolumina anbelangt. Die Vorteile der Platzierung der Mess-Sonde über die weniger invasive laterale Thorakotomie und somit die Untersuchung der Herz-Lungen-Interaktion an einem weitgehend intakten Thoraxkompartiment schienen uns jedoch wichtiger, so dass die damit verbundenen Einschränkungen durch die Messkopfplatzierung in Kauf genommen wurden.

5.2 Mechanismus der linksventrikulären Schlagvolumenvariation unter mechanischer Beatmung: Bedeutung der vorliegenden Ergebnisse im Kontext der bisher publizierten Studien

5.2.1 Bestimmung der linksventrikulären Schlagvolumenvariation unter stabilen hämodynamischen Bedingungen (Abschnitt 1)

Das Konzept, das unter dem Begriff des so genannten funktionellen hämodynamischen Monitorings zusammengefasst wird, war in den letzten Jahren der Fokus zahlreicher klinischer Studien (4,11,30,35,51). Allen diesen Parametern, wie der systolischen Druckvariation, der aortalen Pulsdruckvariation aber auch der Bestimmung der Variation des aortalen Spitzenflusses mittels transösophagealem Doppler, liegt die beatmungsinduzierte, atemzyklussynchrone Veränderung des linksventrikulären Schlagvolumens zugrunde. Eine erste tierexperimentelle Erfassung der linksventrikulären Schlagvolumenvariation an kontrolliert beatmeten Schweinen, die 1990 von Versprille und Mitarbeitern veröffentlicht wurde, diente primär der Untersuchung der pulmonalen Hämodynamik unter mechanischer Ventilation (53). Erstmals wurde hierbei auch die beatmungsinduzierte linksventrikuläre Schlagvolumenvariation mittels einer

elektromagnetischen Fluss-Mess-Sonde um die Aortenwurzel bestimmt. Mit der mittels einer medianen Thorakotomie und Perikardiotomie platzierten Fluss-Mess-Sonde konnten die Autoren exemplarisch an vier der insgesamt vierzehn Versuchstiere bei einem konstanten Beatmungsmuster mit einem PEEP von 2 cm H₂O, einer Atemfrequenz von 10 min⁻¹ und einem Verhältnis von Inspiration zu Expiration von 2:3 eine Schlagvolumenvariation des linken Ventrikels von 9,0 bis 14,7% erheben. Die von uns dargestellten Daten wiesen bei vergleichbaren Ventilatoreinstellungen während Normovolämie (Messzeitpunkt M01) im Mittel eine linksventrikuläre Schlagvolumenvariation von $8,4 \pm 3,0$ % auf und sind somit gut vergleichbar mit den Ergebnissen von Versprille. Es ist festzuhalten, dass von Versprille die linksventrikuläre Schlagvolumenvariation ausschließlich an normovolämen, hämodynamisch stabilen Versuchstieren untersucht wurde. Der Einfluss unterschiedlicher Beatmungsmuster wurde nur für die pulmonalen Blutflüsse, nicht aber für das linksventrikuläre Schlagvolumen untersucht. Auch hätte die kleine Fallzahl von vier Versuchstieren einen statistischen Vergleich der linksventrikulären Schlagvolumenvariation unter verschiedenen hämodynamischen Bedingungen nur sehr eingeschränkt zugelassen. Es ist jedoch festzuhalten, dass, obwohl dieser Untersuchung ein anderer Frageschwerpunkt zugrunde lag, erstmals der ursächliche Mechanismus für die bisher zur Verfügung stehenden funktionellen hämodynamischen Parameter, nämlich die linksventrikuläre Schlagvolumenvariation, quantitativ mittels direkter aortaler Blutfluss-Messung dargestellt wurde. Dies konnte anhand der vorliegenden Studie unter Vermeidung einer medianen Thorakotomie und Perikardiotomie an einer größeren Fallzahl reproduziert werden.

5.2.2 Bestimmung der linksventrikulären Schlagvolumenvariation nach Volumenbelastung (Abschnitt 2) und nach Volumenentzug (Abschnitt 3)

Um den physiologischen Mechanismus der Herz-Lungen-Interaktion als klinisches hämodynamisches Monitoring verwenden zu können, ist es unabdingbar, die linksventrikuläre Schlagvolumenvariation unter systematischer Veränderung des intravasalen Volumenzustandes zu untersuchen. In einer Folgestudie der Arbeitsgruppe um Versprille wurde an 6 Versuchstieren über eine laterale Thorakotomie und Perikardiotomie eine Blutfluss-Mess-Sonde um die Wurzel der Pulmonalarterie gelegt und die pulmonalen Blutfluss-Variationen unter Baseline-Bedingungen, nach einem Volumenbolus von 15 ml kg^{-1} KG kolloidaler Infusionslösung sowie nach Entzug von 15 ml kg^{-1} KG Blut untersucht (54). Das linksventrikuläre Schlagvolumen wurde hier ausschließlich anhand einer manuell durchgeführten, retrospektiven Analyse der aortalen Pulskontur nach einem Modell von Wesseling durchgeführt (56). Das hierbei verwendete Modell hatte zwar in der oben erwähnten Vorarbeit (53) unter hämodynamisch stabilen Bedingungen und einem moderaten Beatmungsmuster eine gute Übereinstimmung mit den korrespondierenden Werten der aortalen elektromagnetischen Blutflussmessung gezeigt. Doch gerade im Zustand der Hypo- und Hypervolämie gibt es noch keine gesicherten Daten über die Zuverlässigkeit der arteriellen Pulskonturanalyse zur Erfassung der linksventrikulären Schlagvolumenvariation, und es ist zu berücksichtigen, dass der Original-Algorithmus von Wesseling gerade bei Beatmungsmustern mit schnellem Anstieg und Abfall des intrathorakalen Druckes, wie dies z.B. bei einer Erhöhung der Atemfrequenz der Fall ist, eine zunehmende Diskrepanz zwischen den beiden Methoden aufweist (36,58). In der hier vorliegenden Arbeit konnte jedoch an allen 12 Versuchstieren gezeigt werden, dass bei gleich bleibender Ventilator-Einstellung die Größe der tatsächlichen linksventrikulären Schlagvolumenvariation sich gegenläufig zum zur Vorlast beitragenden Blutvolumen verhält. So wiesen hier die Versuchstiere bei einem PEEP von 0 cm H_2O und

Atemhubvolumina von $10 \text{ ml kg}^{-1} \text{ KG}$ während der relativen Normovolämie eine Schlagvolumenvariation von 8,4 %, nach Volumenentzug eine Schlagvolumenvariation von $17,9 \pm 7,5 \%$ auf. Jedoch ist hier zu erwähnen, dass die in der hier vorgestellten Studie in Abschnitt 2 des Versuchsprotokolls durchgeführte, definierte Volumenbelastung mit $20 \text{ ml kg}^{-1} \text{ KG}$ Hämodilutionsblut allem Anschein nach nicht zur Induktion einer hämodynamisch relevanten Hypervolämie führte, sondern vielmehr eine maskierte Hypovolämie, welche vorherrschend während Versuchsabschnitt 1 vorlag, ausglich. Hierfür spricht, dass es durch die Volumenbelastung bei der Mehrzahl der Versuchstiere noch zu einem weiteren Anstieg des Herzzeitvolumens kam. Dies ist ein Indiz dafür, dass diese Versuchstiere sich auch im Abschnitt 2 dieses Versuchsprotokolls noch im volumenabhängigen Teil ihrer individuellen linksventrikulären Funktionskurve (vergleiche Abbildung 1) befanden. Daher ist für eine differenzierte Analyse der linksventrikulären Schlagvolumenvariation speziell unter den Bedingungen der tatsächlichen Volumenüberladung eine weitere, eigenständige Untersuchung zu fordern.

Die signifikante Zunahme der linksventrikulären Schlagvolumenvariation nach Induktion einer Hypovolämie (Abschnitt 3 des Versuchsprotokolls) steht jedoch im klaren Einklang mit den experimentellen Untersuchungen von Perel, welcher als Erster die systolische Druckvariation (SPV) als Surrogat-Parameter für die linksventrikuläre Schlagvolumenvariation in einem Schockmodell bei Hunden untersuchte (35). Weiter werden hiermit auch die zahlreichen klinischen Arbeiten, welche die systolische Druckvariation, die Pulsdruckvariation und auch die Schlagvolumenvariation gemessen mittels arterieller Pulskonturanalyse bei normaler biventrikulärer Funktion unter Bedingungen der Hypovolämie beleuchteten, experimentell durch Messung der zugrunde liegenden linksventrikulären Schlagvolumenvariation anhand eines validen Gold-Standards bestätigt (2,31,33,38,41,49).

Nach Induktion der Hypovolämie in Abschnitt 3 bleibt, wie in Tabelle 8 zu erkennen ist, ein zu erwartender Anstieg der Herzfrequenz in unserer Versuchsreihe aus. Dieses Phänomen trat bereits bei anderen Untersuchungen auf, bei denen ebenfalls Schweine als Versuchmodell zur Anwendung kamen und Propofol zur Aufrechterhaltung der Narkose verwendet wurde (21). Als Erklärung für den ausbleibenden Herzfrequenzanstieg wird die negativ chronotrope Wirkung des Propofols angeführt. Eine Anpassung der Propofoldosis im Zustand des hämorrhagischen Schocks, die vielleicht eine Abschwächung des negativ chronotropen Propofoleffektes bewirkt hätte, fand in unserer Untersuchung nicht statt. Trotzdem spiegeln die Ergebnisse im Versuchsabschnitt 3 eine klinisch relevante Situation wider. Im Rahmen neuer perioperativer Konzepte (Fast-track) gehört der Einsatz der thorakalen Periduralanästhesie (PDA_{th}) bei großen visceralchirurgischen Eingriffen heute zum festen Bestandteil des Therapiekonzeptes. Auch ist eine immer größer werdende Zahl der Patienten kardial vorerkrankt und steht unter einer chronischen Betablockertherapie. In beiden Situationen sind die Patienten beim Auftreten eines hämorrhagischen Schocks durch zentrale Sympathikusblockade (PDA_{th}) bzw. durch die Betarezeptorenblockade nicht in der Lage mit einem Herzfrequenzanstieg auf die hypovoläme Kreislaufsituation zu reagieren.

5.2.3 Verhalten der linksventrikulären Schlagvolumenvariation unter Veränderung des Atemhubvolumens und des positiv endexpiratorischen Atemwegsdrucks (PEEP)

Durch eine mechanische Beatmung kommt es während der Inspirationsphase zu einem Anstieg des intrathorakalen Druckes. Hierbei wird in der frühen Inspirationsphase zunächst das sich in der Lungenstrombahn befindliche Blutvolumen in Richtung des linken Herzens ausgepresst und führt dadurch zu einem kurzfristigen Anstieg der linksventrikulären Vorlast und somit zu einem Anstieg des linksventrikulären Schlagvolumens. Im weiteren Verlauf der Inspiration wird durch den erhöhten intrathorakalen Druck der Blutfluss aus den großen

Kapazitätsgefäßen zum rechten Herzen vermindert, und es kommt zu einer Abnahme der rechtsventrikulären Vorlast, die wiederum eine Abnahme des rechtsventrikulären Schlagvolumens zur Folge hat. Mit einer zeitlichen Verzögerung von einigen Herzschlägen führt dies zur Abnahme der linksventrikulären Vorlast und damit auch des linksventrikulären Schlagvolumens. Durch die Herz-Lungen-Interaktion während einer mechanischen Beatmung kommt es also während der Applikation eines Atemhubvolumens zu einem singulären Volumenbe- und Entlastungsmanöver des linken Ventrikels. Die Höhe des gewählten Atemhubvolumens beeinflusst damit potentiell die Ausprägung der linksventrikulären Schlagvolumenvariation. Die Abhängigkeit der linksventrikulären Schlagvolumenvariation von der Höhe des gewählten Atemhubvolumens konnte klinisch bereits in einigen Untersuchungen gezeigt werden.

An herzchirurgischen Patienten zeigten Reuter und Mitarbeiter, dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Größe des gewählten Atemhubvolumens einerseits und der Ausprägung der mittels arterieller Pulskonturanalyse ermittelten Werte der linksventrikulären Schlagvolumenvariation andererseits besteht. Dieser Zusammenhang ließ sich sowohl vor als auch nach einer Volumenbelastung darstellen (42). Auch andere Autoren kamen in ihren Untersuchungen für den Zusammenhang zwischen der Höhe des applizierten Atemhubvolumens und den Veränderungen der linksventrikulären Schlagvolumenvariation bzw. der Pulsdruckvariation zu ähnlichen Ergebnissen (29). Aus den Erkenntnissen dieser Untersuchungen wurde geschlussfolgert, dass bei Verwendung der Schlagvolumenvariation zur Abschätzung der Volumenreagibilität beim kontrolliert beatmeten Patienten die Höhe des gewählten Atemhubvolumens bei der Interpretation der gemessenen Werte berücksichtigt werden muss. Des Weiteren ist bei einer Zunahme der linksventrikulären Schlagvolumenvariation nach einer Erhöhung des Atemhubvolumens von einer Volumenbedürftigkeit auszugehen.

In den hier vorliegenden Ergebnissen konnte zum einen dieser Einfluss der Größe des Atemhubvolumens auf die linksventrikuläre Schlagvolumenvariation sowohl am Versuchsbeginn (Abschnitt 1), bei guter kardialer Vorfüllung (nach Volumenbelastung, Abschnitt 2) als auch unter den Bedingungen der Hypovolämie (nach Volumenentzug, Abschnitt 3) unter experimentellen Bedingungen und mittels direkter aortaler Blutflussmessung gezeigt werden (Abbildung 10, 11 und 12). Gleichzeitig wurde hierbei auch das globale enddiastolische Volumen (GEDV) gemessen, welches sich bereits in mehreren Studien als valider Parameter zur Abschätzung des zur kardialen Vorlast beitragenden Blutvolumens erwiesen hat (6,17,22,40,46). Nach dem Erklärungsversuch von Michard und Mitarbeitern (29) wäre bei Applikation höherer Atemhubvolumina, welche zur Erhöhung der Schlagvolumenvariation führt, auch ein niedrigeres globales enddiastolisches Volumen zu erwarten gewesen. Bei den von uns untersuchten Tieren war dies jedoch nicht der Fall. Durch die alleinige Erhöhung des Atemhubvolumens von 10 auf 20 ml kg⁻¹ KG konnte eine signifikante Abnahme des globalen enddiastolischen Volumens in keinem der drei Versuchsabschnitte beobachtet werden.

Eine Erhöhung des positiv endexpiratorischen Atemwegsdruckes (PEEP) auf 15 cm H₂O bewirkte hingegen in allen drei Versuchsabschnitten (Normo-, Hyper- und Hypovolämie) eine signifikante Reduktion des globalen enddiastolischen Volumens. Dies zeigt, dass die Wirkung dieser im Vergleich zum einzelnen Beatmungszyklus „statischen“ intrathorakalen Druckveränderung in der Summe entscheidenderen Einfluss auf das zur Vorfüllung beider Ventrikel zur Verfügung stehende Blutvolumen hat als die alleinige Erhöhung des Hubvolumens. Die Ergebnisse dieser Untersuchung unterstützen somit die These, dass die Applikation eines PEEP das tatsächliche zur Vorlast beitragende Blutvolumen sowohl bei relativ hohem (Hypervolämie) als auch bei relativ niedrigem totalen Blutvolumen (Hypovolämie) signifikant reduziert. Je nach Position des Ventrikels auf der individuellen, linksventrikulären Starling-Kurve kommt es somit auch zu Veränderungen der

linksventrikulären Schlagvolumenvariation (vergleiche Abbildung 1). Unter „relativ“ hypervolämen Bedingungen während des Versuchsabschnittes 2 führte die Zunahme des PEEP zu einer Zunahme der linksventrikulären Schlagvolumenvariation. Durch die Applikation des PEEP kam es hier zu einer Linkverschiebung vom flachen, volumenunabhängigen Teil in den steilen, volumenabhängigen Teil der Starling-Kurve. Die Schlagvolumenvariation nahm dementsprechend zu (vergleiche Abbildung 3). Nach der Induktion der Hypovolämie durch Blutentzug (Abschnitt 3) befanden sich die Versuchstiere bereits im steilen, volumenabhängigen Bereich der ventrikulären Funktionskurve. Da in dieser Situation die linksventrikuläre Schlagvolumenvariation bereits maximal ausgeprägt war, konnte die Applikation des PEEP hier nicht mehr zu einer weiteren Linkverschiebung auf der Funktionskurve führen, und eine weitere Zunahme der Schlagvolumenvariation blieb somit aus. Dass die Applikation des PEEP in dieser Situation jedoch entscheidende Auswirkung auf die Herzkreislauffunktion hat, wird aus der signifikanten Reduktion des HZV nach PEEP ersichtlich.

Auch Michard und Mitarbeiter kommen in einer klinischen Studie an septischen Patienten zu vergleichbaren Ergebnissen (30). Anhand der Ausprägung der aortalen Pulsdruckvariation vor der Verabreichung eines PEEP von 15 cm H₂O war es möglich, das Ausmaß der Veränderung des Herzzeitvolumens auf die PEEP-Applikation korrekt vorherzusagen.

Aus diesem Teilaspekt der hier vorgestellten Daten lässt sich schlussfolgern, dass neben der absoluten Größe der linksventrikulären Schlagvolumenvariation gerade eine Veränderung der Schlagvolumenvariation unter Verabreichung eines PEEP auf eine durch die PEEP-Applikation bedingte Volumenbedürftigkeit hinweist.

5.2.4 Einfluss der Thorakotomie auf die linksventrikuläre Schlagvolumenvariation

Bei den oben beschriebenen experimentellen Studien von Versprille und Mitarbeitern zur Untersuchung der beatmungsinduzierten Herz-Lungen-Interaktion erfolgte zur Platzierung der benötigten Fluss-Mess-Sonden jeweils eine mediane Thorakotomie und Perikardiotomie. Es ist jedoch bekannt, dass sowohl der mediane Zugang zum Brustraum als auch die Eröffnung des Herzbeutels potentiell entscheidenden Einfluss auf die Interaktion zwischen Herz und Lunge und auf das Zusammenspiel zwischen rechtem und linkem Herzen untereinander haben kann (19,45).

Gerade die mediane Thorakotomie hat auf die im Fokus unserer Untersuchung stehende linksventrikuläre Schlagvolumenvariation entscheidend Einfluss. Hauptsächlich durch den erleichterten venösen Rückstrom zum rechten Herzen und eine daraus resultierende Erhöhung der Vorlast beider Ventrikel kommt es nach medianer Eröffnung des Brustkorbes zu einer Abnahme der Höhe der linksventrikulären Schlagvolumenvariation. Dies konnte kürzlich in einer an herzchirurgischen Patienten durchgeführten Untersuchung gezeigt werden (43). Auch unter den Bedingungen einer medianen Thorakotomie und anschließender Eröffnung des Herzbeutels ist weiterhin eine beatmungsinduzierte linksventrikuläre Schlagvolumenvariation vorhanden, die im Zustand einer Hypovolämie ebenfalls zur Abschätzung der Volumenreagibilität herangezogen werden kann (43). Für eine weitere klinische Anwendung der beatmungsinduzierten Schlagvolumenvariation zur Steuerung einer Volumentherapie bei eröffnetem Brustkorb und nach Perikardiotomie sind jedoch ausführliche experimentelle Untersuchungen zu fordern.

6. Schlussfolgerungen und Ausblick

Anhand der Daten der hier vorliegenden Arbeit konnte die direkt, mittels einer um die thorakale Aorta descendens platzierten Ultraschall-Fluss-Sonde gemessene beatmungsinduzierte linksventrikuläre Schlagvolumenvariation unter standardisierten, tierexperimentellen Bedingungen bei normaler kardialer Funktion untersucht werden. Hierbei führte eine Erhöhung des intravasalen Blutvolumens zu einer Reduktion der linksventrikulären Schlagvolumenvariation. Die Abnahme des zirkulierenden intravasalen Blutvolumens durch Induktion eines hämorrhagischen Schocks führte hingegen zu einem signifikanten Anstieg der linksventrikulären Schlagvolumenvariation.

Die Ergebnisse unserer Untersuchungen bekräftigen prinzipiell das Konzept des funktionellen hämodynamischen Monitorings zur Überwachung der kardialen Vorlast und der Volumenreagibilität. Als zugrunde liegende Ursache der Herz-Lungen-Interaktion hat die Größe des gewählten Atemhubvolumens entscheidenden Einfluss auf das Ausmaß der linksventrikulären Schlagvolumenvariation. Eine Vergrößerung des Atemhubvolumens hat eine deutliche Zunahme der linksventrikulären Schlagvolumenvariation zur Folge, die im Zustand der Hypovolämie besonders stark ausgeprägt ist. Beim Vorliegen einer normalen kardialen Funktion und weitgehend intaktem Lungengewebe muss die Höhe des Atemhubvolumens und vor allem vorgenommene Änderungen desselbigen unbedingt Berücksichtigung bei der Beurteilung der linksventrikulären Schlagvolumenvariation zur Einschätzung der Volumenreagibilität finden. Die durch die Erhöhung des endexpiratorischen Atemwegsdruckes verursachten Veränderungen der linksventrikulären Schlagvolumenvariation sind hingegen als Folge eines dauerhaft, über den gesamten Beatmungszyklus hinweg, erhöhten intrathorakalen Druckes anzusehen, der zu einer Reduktion des am Ende der Diastole zur Füllung beider Ventrikel bereitstehenden Blutvolumens führt. Dies führt zu einer Erhöhung der linksventrikulären

Schlagvolumenvariation, außer wenn diese im Zustand einer massiven Hypovolämie bereits maximal ausgeprägt ist.

Für die weitere klinische Umsetzung des hier beschriebenen Konzeptes sind Studien, in welchen der Parameter der linksventrikulären Schlagvolumenvariation unter weiteren, klinisch höchst relevanten Situationen, wie der chronischen und akuten kardialen Dysfunktion, systematisch evaluiert wird, von großer Wichtigkeit. Erste klinische Studien zeigen, dass das Konzept des funktionellen hämodynamischen Monitorings auch bei Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion zur Optimierung der Volumentherapie eingesetzt werden kann. Gerade aber für die Bedingungen bei akuter myokardialer Ischämie, wie z. B. nach einem Myokardinfarkt, gibt es bisher noch keine systematischen, experimentellen Untersuchungen.

Großen Nutzen könnte dieses Monitoring-Konzept eventuell auch für Patienten mit eingeschränkter rechtsventrikulärer Funktion mit sich bringen. Durch die gezielte systematische, experimentelle Untersuchung dieser klinisch höchst interessanten und relevanten Fragestellungen lässt sich der Informationsgewinn aus dem Konzept des funktionellen Hämodynamischen in Zukunft möglicher Weise noch entscheidend erweitern.

7. Zusammenfassung

Im Rahmen der vorliegenden tierexperimentellen Untersuchung konnte gezeigt werden, dass eine kontrollierte mechanische Beatmung mit positiven Atemwegsdrücken eine atemzyklus-synchrone Variation des linksventrikulären Schlagvolumens induziert. Diese beatmungsinduzierten Veränderungen im linksventrikulären Schlagvolumen lassen sich quantitativ mit Hilfe der direkten perivaskulären aortalen Blutfluss-Messung erfassen. Das Ausmaß der linksventrikulären Schlagvolumenvariation, gemessen mittels direkter perivaskulärer aortaler Blutfluss-Messung, ist abhängig vom intravaskulären Volumenstatus. Es konnte gezeigt werden, dass die Ausprägung der linksventrikulären Schlagvolumenvariation unter Volumengabe tendenziell ab- und durch Induktion einer Hypovolämie signifikant zunimmt. Die aufgestellten Null-Hypothesen I und II konnten somit widerlegt werden. Es konnte des Weiteren gezeigt werden, dass die Dimension der gewählten Beatmungsparameter, hier also die Größe des applizierten Atemhubvolumens und die Höhe des positiv endexpiratorischen Atemwegsdruckes, das Ausmaß der linksventrikulären Schlagvolumenvariation beeinflussen. Es wurde somit auch die Null-Hypothese III widerlegt.

8. Literaturverzeichnis

1. Backx P, ter Keurs HEDJ. Fluorescent properties of rat cardiac trabeculae microinjected with fura-2 salt. *Am J Physiol* 1993; 264: H1098-H1110
2. Berkenstadt H, Margalit N, Hadani M, Freidman Z, Segal E, Villa Y, Perel A. Stroke volume variation as a predictor of fluid responsiveness in patients undergoing brain surgery. *Anesth Analg* 2001; 92: 984-989
3. Calvin JA, Driedger AA, Sibbald WJ. The hemodynamic effect of rapid fluid infusion in critically ill patients. *Surgery* 1981; 90: 61 – 76
4. Coriat P, Vrillon M, Perel A, Baron JF, Le Bret F, Saada M, Viars P. Correlation of systolic pressure variations and echocardiographic estimates of end-diastolic left ventricular size in patients after aortic surgery. *Anesth Analg* 1994; 78: 46-53
5. Cournand A, Hurley LM, Lars W, Dickinson WR. Physiological studies of the effects of intermittent positive pressure breathing on cardiac output in man. *Am J Physiol* 1948; 151: 162-173
6. Della Rocca G, Costa MG, Coccia C, Pompei L, Di Marco P, Pietropaoli P. Preload index: pulmonary artery occlusion pressure versus intrathoracic blood volume monitoring during lung transplantation. *Anesth Analg* 2002; 95: 835-843
7. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, Gea-Banacloche J, Keh D, Marshall JC, Parker MM, Ramsay G, Zimmerman JL, Vincent JL, Levy MM. Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004; 32(3): 858-873

8. Denault AY, Gorcsan J, Pinsky MR. Dynamic effects of positive-pressure ventilation on canine left ventricular pressure-volume relations. *J Appl Physiol* 2001; 91: 298-308
9. Diebel L, Wilson RF, Heins J, Larky H, Warsaw K, Wilson S. End-diastolic volume versus pulmonary artery wedge pressure in evaluating cardiac preload in trauma patients. *J Trauma* 1994; 37: 950-955
10. Diebel LN, Wilson RF, Tagett MG, Kline RA, End-diastolic volume. A better indicator of preload in the critically ill. *Arch Surg* 1992; 127: 817-821
11. Feissel M, Michard F, Mangin I, Ruyet O, Faller JP, Teboul JL. Respiratory changes in aortic blood flow velocity as an indicator of fluid responsiveness in ventilated patients with septic shock. *Chest* 2001; 119: 867-873
12. Felbinger TW, Reuter DA, Eltzschig HK, Moerstedt K, Goedje O, Goetz AE. Comparison of pulmonary arterial thermodilution and arterial pulse contour analysis: evaluation of a new algorithm. *J Clin Anest* 2002; 14: 296-301
13. Fisher DC, Sahn DJ, Friedmann MJ, Larson D, Valdes-Cruz LM, Horowitz S, Goldberg SJ, Allen HD. The effect of variations of pulsed doppler sampling site on calculation of cardiac output: an experimental study in open-chest dogs. *Circulation* 1983; 67: 370-376
14. Frank O. Schätzung des Schlagvolumens des menschlichen Herzens aufgrund der Wellen- und Windkesseltheorie. *Z. Biol* 1930; 90: 405

15. Goedje O, Hoeke K, Lichtwarck-Aschoff M, Falthausen A, Lamm P, Reichart B. Continuous cardiac output by femoral arterial Thermodilution calibrated pulse contour analysis: comparison with pulmonary arterial thermodilution. *Crit Care Med* 1999; 27: 2407-12
16. Grohs JG, Huber S, Raberger G. Simultaneous assessment of cardiac output with pulsed doppler and electromagnetic flowmeters during cardiac stimulations. *J Pharmacol Toxicol Methods* 1993; 30: 33-38
17. Hachenberg T, Ebel C, Czorny M, Thomas H, Wendt M. Intrathoracic and pulmonary blood volume during CO₂-pneumoperitoneum in humans. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998; 42: 794-798
18. Hoefft A, Schorn B, Weyland A, Scholz M, Buhre W, Stepanek E, Allen SJ, Sonntag H. Bedside assesement of intravascular volume status in patients undergoing coronary bypass surgery. *Anesthesiology* 1994; 81: 76-86
19. Hoit B, Dalton N, Bhargava V, Shabetai R, Pericardial influences on right and left ventricular filling dynamics. *Cric Res* 1991; 69: 197-208
20. Irlbeck M, Forst H, Briegel J, Haller M, Peter K. Die kontinuierliche Messung des Herzzeitvolumens mit der Pulskonturanalyse. *Anästhesist* 1995; 44: 493-500
21. Johnson KB, Egan TD, Kern SE, McJames SW, Cluff ML, Pace NL. Influence of hemorrhagic shock followed by crystalloid resuscitation on Propofol. *Anesthesiology* 2004; 101: 647-59
22. Lichtwarck-Aschoff M, Zeravik K, Pfeiffer UJ. Intrathoracic blood volume accurately reflects circulatoy volume status in critically ill patients with mechanical ventilation. *Intensive Care Med* 1992; 18: 142-147

23. Lilly LS. Pathophysiology of heart disease. Baltimore MD: Williams&Wilkins 1998
24. Lucas CL, Keagy BA, Hsiao HS, Johnson TA, Henry GW, Wilcox BR. The velocity profile in the canine ascending aorta and its effects on the accuracy of pulsed doppler determinations of mean blood velocity. *Cardiovasc Res* 1984; 18: 282-293
25. Luecke T, Roth H, Herrmann P, Joachim A, Weisser G, Pelosi P, Quintel M. Assessment of cardiac preload and left ventricular function under increasing levels of positive end-expiratory pressure. *Intensive Care Med* 2004; 30: 119-126
26. Magder S. More respect for the CVP. *Intensive Care Med* 1998; 24: 651-653
27. Martyn JAJ, Snider MT, Farago LF, Burke JF. Thermodilution right ventricular volume: a novel and better indicator of volume replacement in acute thermal injury. *J Trauma* 1981; 21: 619-626
28. Michard F, Alaya S, Zarka V, Bahloul M, Richard C, Teboul JL. Global end-diastolic volume as an indicator of cardiac preload in patients with septic shock. *Chest* 2003; 124: 1900-1908
29. Michard F, Teboul JL, Richard C. Influence of tidal volume on stroke volume variation. Does it really matter ? *Intensive Care Med* 2003; 29: 1613
30. Michard F, Chemla C, Richard C, Wysocki M, Pinsky MR, Lecarpentier Y, Teboul JL. Clinical use of respiratory changes in arterial pulse pressure to monitor the hemodynamic effects of PEEP. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 935-939

31. Michard F, Booussat S, Chemla D, Anguel N, Mercat A, Lecarpentier Y, Richard C, Pinsky MR, Teboul JL. Relation between respiratory changes in arterial pulse pressure and fluid responsiveness in septic patients with acute circulatory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 134-138
32. Michard F, Teboul JL. Respiratory changes in arterial pressure in mechanically ventilated patients. *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine* 2000: 696-704
33. Michard F, Teboul JL. Using heart-lung interactions to assess fluid responsiveness during mechanical ventilation. *Crit Care* 2000; 4: 282-289
34. Nirmalan M, Niranjana M, Willard T, Edwards JD, Little RA, Dark PM. Estimation of errors in determining intrathoracic blood volume using thermal dilution in pigs with acute lung injury and haemorrhage. *Br J Anaesth* 2004; 93: 546-551
35. Perel A, Pizov R, Cotev S. Systolic blood pressure variation is a sensitive indicator of hypovolemia in ventilated dogs subjected to graded hemorrhage. *Anesthesiology* 1987; 67: 498-502
36. Pinsky MR. Probing the limits of arterial pulse contour analysis to predict preload responsiveness. *Anesth Analg* 2003; 96: 1245-1247
37. Reuse C, Vincent JL, Pinsky MR. Measurements of right ventricular volumes during fluid challenge. *Chest* 1990; 98: 1450-1454
38. Reuter DA, Felbinger TW, Schmidt C, Goedje O, Lamm P, Goetz AE. Stroke volume variations for assessment of cardiac responsiveness to volume loading in mechanically ventilated patients after cardiac surgery. *Intensive Care Med* 2002; 28: 392-398

39. Reuter DA, Kirchner A, Felbinger TW, Weis FC, Kilger E, Lamm P, Goetz AE. Usefulness of left ventricular stroke volume variations to assess fluid responsiveness in patients with reduced left ventricular function. *Crit Care Med* 2003; 31: 1399-1404
40. Reuter DA, Felbinger TW, Moerstedt K, Kilger E, Weis F, Goetz AE. Intrathoracic blood volume index by thermodilution for preload monitoring after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2002; 16: 191-195
41. Reuter DA, Felbinger TW, Kilger E, et al: Optimising fluid therapy in mechanically ventilated patients after cardiac surgery by on-line monitoring of left ventricular stroke volume variations – a comparison to aortic systolic pressure variations. *Br J Anaesth* 2002; 88: 124-126
42. Reuter DA, Bayerlein J, Goepfert MS, Weis FC, Kilger E, Lamm P, Goetz AE. Influence of tidal volume on stroke volume variation measured by arterial pulse contour analysis in cardiac surgery patients. *Intensive Care Med* 2003; 29: 476-478
43. Reuter DA, Goresch T, Goepfert MS, et al. Effects of mid-line thoracotomy on the interaction between mechanical ventilation and cardiac filling during cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2004; 92: 808-813
44. Rodriguez EK, Hunter WC, Royce MJ, Leppo MK, Douglas AS, Weisman HF: A method to reconstruct myocardial sarcomere lengths and orientations at transmural sites in beating canine hearts. *Am J Physiol* 1992; 263: H293-306
45. Royse CF, Royse AG, Wong Ct, Soeding PF. The effect of pericardial restraint, atrial pacing, and increased heart rate on left ventricular systolic and diastolic function in patients undergoing cardiac surgery. *Anesth Analg* 2003; 96: 1274-9

46. Sakka SG, Ruhl CC, Pfeiffer UJ, Beale R, McLuckie A, Reinhard K, Meier-Hellmann A. Assessment of cardiac preload and extravascular lung water by single transpulmonary thermodilution. *Intensive Care Med* 2000; 26: 180-187
47. Schneider AJ, Teule GJ, Groeneveld AB, Nauta J, Heidendal GA, Thijs LG. Biventricular performance during volume loading in patients with early septic shock, with emphasis on the right ventricle: a combined hemodynamic and radionuclide study. *Am Heart J* 1988; 116: 103-112
48. Sonnenblick EH, Strohbeck JE. Current concepts in cardiology. Derived indices of ventricular and myocardial function. *N Engl J Med* 1977: 296
49. Tavernier B, Makhotine O, Lebuffe G, Dupont J, Scherpereel P. Systolic pressure variation as a guide to fluid therapy in patients with septic-induced hypotension. *Anesthesiology* 1998; 89: 1313-1321
50. Thys DM, Hillel Z, Goldman M, Mindich BP, Kaplan JA. A comparison of hemodynamic indices derived by invasive monitoring and two-dimensional echocardiography. *Anesthesiology* 1987; 67: 630-634
51. Tibby SM, Hatherill M, Durward A, Murdock IA. Are transesophageal doppler parameters a reliable guide to paediatric hemodynamic status and fluid management? *Intensive Care Med* 2001; 27: 201-205
52. Tousignant CP, Walsh F, Mazer CD. The use of transesophageal echocardiography for preload assessment in critically ill patients. *Anesth Analg* 2000; 90: 351-355
53. Versprille A, Jansen JRC, Frietman RC, Hulsmann R, an den Klauw MM. Negative effect of insufflation on cardiac output and pulmonary blood volume. *Acta Anaesthesiol Scand* 1990; 34: 607-615

54. Versprille A, Jansen JRC. Tidal variation of pulmonary blood flow and blood volume in piglets during mechanical ventilation during hyper-, normo- and hypovolemia. *Pflügers Arch* 1993; 42: 255-265
55. Wagner JG, Leatherman JW. Right ventricular end-diastolic volume as predictor of the hemodynamic response to a fluid challenge. *Chest* 1998; 113: 1048-1054
56. Wesseling KH, de Wit B, Weber JAP, Smith NT. A simple device for the continuous measurement of cardiac output. *Adv Cardiovasc Phys* 1983; 5: 16-52
57. Wiesenack C, Prasser C, Keyl C, Rödig G. Assessment of intrathoracic blood volume as an indicator of cardiac preload: single transpulmonary thermodilution technique versus assessment of pressure preload parameters derived from a pulmonary artery catheter. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2001; 15: 584-588
58. Wiesenack C, Prasser C, Roedig G, Keyl C. Stroke volume variation as an indicator of fluid responsiveness in mechanically ventilated patients. *Anesth Analg* 2003; 96: 1254-1257
59. Zwissler B. Das akute Rechtsherzversagen. Ätiologie – Pathophysiologie – Diagnose – Therapie. *Anaesthesist* 2000; 49: 788-808

9. Danksagung

An dieser Stelle ist es mir wichtig, allen Personen zu danken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Mein besonderer Dank gilt hierbei meinem Doktorvater Prof. Dr. Alwin Goetz für die Überlassung dieses interessanten Themas.

Ganz besonderes möchte ich mich auch bei meinem Betreuer, PD Dr. Daniel Reuter für die geduldige Unterstützung während der nicht selten aufgetretenen Durststrecken bedanken.

Auch gilt mein besonderer Dank Dr. Gregor Kemming und Dr. Jens Kubitz ohne die sich die experimentellen Untersuchungen wohl nicht verwirklichen hätten lassen.

Für die fachliche Unterstützung im Kampf mit dem Layout gilt mein besonderer Dank Herrn Matthias Pauer.

Des Weiteren möchte ich mich an dieser Stelle noch bei meiner Mitstreiterin Julia Starke, meiner Familie und bei meiner Freundin Verena für die mir zu Teil gewordene Unterstützung bedanken.

München, im Dezember 2006

10. Lebenslauf

Familienname: Schultheiß
Vorname: Georg, Adolf
Geboren am: 12. September 1977 in Rosenheim
Familienstand: ledig
Nationalität: deutsch

Schulische Laufbahn:

1984 – 1988 Grundschule Bayrischzell
1988 – 1990 Hauptschule Fischbachau
1990 – 1994 Gunetzhainer-Realschule Miesbach, Mittlere Reife
1994 – 1995 Anschlussklasse, Asam-Gymnasium München
1995 – 1998 Gymnasium Miesbach, Abitur

Zivildienst:

1998 – 1999 Zivildienst im Rettungsdienst des Bayrischen Roten Kreuzes in Miesbach

Studium:

04/1999 Medizinstudium an der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) München
03/2001 Ärztliche Vorprüfung (LMU)
03/2002 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (LMU)
03/2004 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (LMU)
04/2005 Ärztliche Prüfung (LMU)

Praktisches Jahr:

04/2004 Klinik für Anästhesiologie, Klinikum Großhadern
08/2004 Department of Surgery, Mulago Hospital, Makerere University
Kampala, Uganda
11/2004 4. Medizinische Abteilung, Krankenhaus München-Neuperlach

Promotion:

05/2003 Doktorand in der Klinik für Anästhesiologie der LMU München
(Arbeitsgruppe Prof. Dr. A. Goetz)

Arbeitsstellen:

06/05 – 05/06 Assistenzarzt in der Abteilung für Anästhesie und operative
Intensivmedizin am Krankenhaus München-Neuperlach
Seit 06/2006 Assistenzarzt in der Abteilung für Anästhesie und
Intensivmedizin am Krankenhaus Agatharied