

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie

Ärztlicher Leiter: Prof. Dr. med. Alwin E. Goetz

Erweitertes hämodynamisches Monitoring während Einlungenventilation

Der Einfluss der Einlungenventilation auf die Bestimmung des Herzminutenvolumens mittels
pulmonalarterieller und transpulmonaler Thermodilution

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Nicolas Meyer
aus Hamburg

Hamburg 2013

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 13.06.2013**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. D. Reuter

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. M. Bockhorn

Prüfungsausschuss, dritte/r Gutachter/in: Prof. Dr. H. Ehmke

Inhalt

1	Einleitung	2
1.1	Die Einlungenventilation (ELV)	2
1.2	Hämodynamische Veränderungen während der ELV	3
1.3	Erweitertes hämodynamisches Monitoring während der ELV	6
1.4	Zielsetzung	8
2	Material und Methoden.....	10
2.1	Anästhesie und Instrumentierung	10
2.2	Operatives Prozedere	13
2.3	Versuchs- und Messprotokoll.....	14
2.4	Statistische Auswertung.....	16
3	Ergebnisse.....	19
3.1	Normovolämie	20
3.2	Hypovolämie.....	22
3.3	Trenddetektion	25
4	Diskussion	28
5	Zusammenfassung.....	32
6	Abkürzungsverzeichnis	34
7	Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	35
8	Literaturverzeichnis	36
9	Publikationen	40
10	Danksagung.....	41
11	Eidesstattliche Versicherung	42

1 Einleitung

1.1 Die Einlungenventilation (ELV)

Eine Vielzahl von thoraxchirurgischen Eingriffen erfordert die selektive Beatmung von nur einer Lunge. Durch die reduzierte Weichteilbewegung lassen sich die Operationsbedingungen bei Eingriffen an der Wirbelsäule oder im Mediastinum deutlich verbessern. Außerdem verhindert die räumliche Trennung der Lungenflügel einen Sekretübertritt von der operierten auf die beatmete Lunge oder eine Luftleckage (*Scherer et al. 1984*).

Die selektive Beatmung einer Lungenseite wurde erstmals 1931 durch Gale und Waters beschrieben (*Brodsky 2005*). Magill beschrieb 1936 die selektive Beatmung einer Lungenseite bei Lobektomien. Der Patient wurde alternativ intrabronchial in den Hauptbronchus der gesunden Lungenseite intubiert, oder der Hauptbronchus der operierten Lungenseite wurde mit einem Absaugkatheter verschlossen, an dessen Spitze sich ein aufblasbarer Cuff befand (*Magill 1936*).

Die Durchführung einer Einlungenventilation erfolgt heute meistens mithilfe eines Doppellumentubus. Dieser wird bis in einen der Hauptbronchien vorgeschoben. Das eine Lumen endet im intubierten Hauptbronchus, das zweite weiter proximal vor der Carina. Proximal jeder Tubusmündung sitzt ein Cuff. Durch selektives Blocken der Cuffs und die Wahl des Tubuslumens lässt sich so über das proximale Lumen alternativ eine Beatmung beider oder des nicht intubierten Hauptbronchus durchführen. Über das distale Lumen kann der intubierte Hauptbronchus beatmet werden.

Alternativ kann ein Bronchusblocker eingelegt werden, an dessen distalem Ende sich ein aufblasbarer Cuff befindet. Unter fiberoptischer Kontrolle wird dieser im Hauptbronchus der nicht-ventilierten Lunge platziert.

1.2 Hämodynamische Veränderungen während der ELV

Alle angewandten mechanischen Beatmungsformen haben eines gemeinsam: Sie kehren die intrathorakalen Druckverhältnisse um. Der physiologische Atemzyklus beginnt durch die Absenkung des Zwerchfells und die Extension der Thoraxwand mit dem Aufbau eines negativen Druckes von intrapleural ca. -8 cm Wassersäule. Dem negativen Druckgefälle folgend strömt Luft in die Alveolen. Nach der aktiven Extension des Thorax verringert sich das intrathorakale Volumen passiv durch elastische Rückstellkräfte. Der intrathorakale Druck steigt, und die intrapulmonal befindliche Luft entweicht, bis sich intrapulmonaler und atmosphärischer Druck einander wieder angeglichen haben. Während des physiologischen Atemzyklus bleibt der intrapleurale Druck durchgehend im negativen Bereich, der intraalveoläre Druck liegt bei maximal $+1$ cm Wassersäule (*Braun und Weber 2006*).

Wird ein Patient beatmet, steigt der intrapulmonale Druck bei Inspiration, abhängig von Beatmungsmodus und Lungenparenchym, auf über $+15$ cm Wassersäule. Der venöse Rückstrom aus dem systemischen Kreislauf zum rechten Herzen wird so auf gleich zwei Arten reduziert. Zum einen entfällt die Sogwirkung des negativen intrathorakalen Druckmilieus, zum anderen verhindert der positive intrathorakale Druck den Rückstrom. Beides wirkt sich insbesondere negativ auf die kardiale Vorlast aus, von der das Schlagvolumen entscheidend abhängt.

Darüber hinaus kommt es im Rahmen der Überdruckbeatmung, gerade bei Applikation eines positiven endexpiratorischen Druckes (PEEP), zu einer Kompression der kleinen Lungengefäße, was einen erhöhten Widerstand im Lungenkreislauf zur Folge hat. Die rechtskardiale Nachlast und damit die rechtskardiale Arbeit nimmt unter Überdruckbeatmung also zu.

Die ELV hat eine Totalatelektase einer Lungenseite zur Folge. Daraus resultiert ein intrapulmonaler Rechts-Links-Shunt, der zu einem Abfall des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes (P_aO_2) und zu einer Hyperkapnie führt. Das pulmonale Gefäßbett reagiert darauf mit einer Widerstandszunahme. Diese Reaktion nennt man hypoxische pulmonale Vasokonstriktion (*Ketabchi et al. 2009*).

Intrapulmonaler Rechts-Links-Shunt

Zu einem geringen Teil stellt das arterialisierte Blut im linken Herzvorhof immer arteriovenöses Mischblut dar. Venöse Fraktionen kommen zum einen aus den Vasa privata der Lunge und entstammen zum anderen Lungenarealen, in denen gute Ventilation und gute Perfusion nicht zur Deckung kommen. Diese Verteilungsstörung bezeichnet man als Ventilations-Perfusions-Mismatch. Es entsteht bei aufrechter Haltung in den basalen, zwerchfellnahen Lungenarealen, die gut durchblutet, aber verhältnismäßig schlecht ventiliert sind. Beim liegenden Patienten finden sich solche Mismatches in den tiefliegenden Lungenbereichen bzw. bei Patienten in Seitenlage insbesondere in der unteren Lunge. Unter Normalbedingungen beträgt die Shuntfraktion ca. 10 % des Herzzeitvolumens (HZV). Aus der Totalatektase einer Lungenseite unter ELV resultiert eine Shuntfraktion von bis zu über 30 % des HZV und damit ein entsprechender P_{aO_2} -Abfall (*Benumof 1986; Malmkvist et al. 1989*).

Hypoxische pulmonale Vasokonstriktion

Auf den Abfall des P_{aO_2} reagiert das pulmonale Gefäßbett mit einer Widerstandszunahme. Diesen Mechanismus nennt man hypoxische pulmonale Vasokonstriktion (HPV) oder auch nach den Erstbeschreibern Euler-Liljestrand-Mechanismus. Die HPV ist ein physiologischer Mechanismus mit dem Zweck, die Perfusion in minderventilierten Lungenarealen zu reduzieren und auf besser ventilierte Areale umzuleiten. Der depressive Einfluss der oben genannten Ventilations-Perfusions-Mismatches auf den P_{aO_2} kann so verringert werden (*Leach und Treacher 1995*). Getriggert wird die HPV anscheinend durch den alveolären Sauerstoffpartialdruck (P_{AlO_2}). Den stärksten Reiz für eine schnelle pulmonale Vasokonstriktion bilden P_{AlO_2} -Werte von 40–100 mmHg (*Weir et al. 2005*). Die HPV setzt ca. 1 Minute nach Reduktion des P_{AlO_2} ein und ist nach 7–13 Minuten maximal ausgeprägt (*Archer und Michelakis 2002; Pirlo et al. 1981*).

Die HPV reduziert den Anteil des HZV, der unter ELV durch die nicht-ventilierte Lungenseite fließt, um ca. 50 %. Das hat zur Folge, dass die Shuntfraktion unter ELV nicht, wie zunächst zu erwarten wäre, ca. 50 % des HZV beträgt. Durch die Zunahme des pulmonalen Gefäßwiderstandes (PVR) auf der nicht-ventilierten

Lungenseite reduziert sich die Shuntfraktion auf ca. 30 % des HZV (*Benumof 1986*).

Hyperkapnie

Durch die Totalatelektase eines Lungenflügels wird nicht nur die Sauerstoffaufnahme beeinträchtigt, sondern auch die Kohlendioxidelimination gestört. Um diesem entgegenzuwirken, wäre ein verhältnismäßig hohes Atemminutenvolumen nötig, welches wiederum hohe Spitzendrücke erfordern würde. Das Applizieren hoher Beatmungsdrücke zur Erlangung hoher Tidalvolumina versucht man jedoch aus zweierlei Gründen zu vermeiden: erstens um das Lungenparenchym vor Barotraumen zu schützen und zweitens um eine aus dem Druckanstieg in der ventilierten Lunge resultierende Verlagerung des HZV von der ventilierten auf die nicht-ventilierte Lungenseite zu reduzieren (*Flacke et al. 1976; Gama de Abreu et al. 2003; Slinger 2006*). Während der ELV werden also verhältnismäßig hohe Kohlendioxid-Partialdrücke toleriert (permissive Hyperkapnie). Die Hyperkapnie verstärkt den Mechanismus der HPV und bewirkt so einen nochmals erhöhten PVR (*Ketabchi et al. 2009*).

In der Zusammenschau der oben genannten Phänomene wird klar, dass die ELV eine kardiozirkulatorisch belastende Situation darstellt.

Die Überdruckbeatmung und die HPV führen zu einer Zunahme insbesondere der rechtskardialen Nachlast mit signifikant steigendem pulmonalarteriellen Druck (*Scherer et al. 1984*). Der venöse Rückfluss aus dem systemischen Kreislauf wird im Rahmen der Überdruckbeatmung gestört. Der fallende P_{aO_2} hat eine reduzierte Sauerstoffversorgung des Myokards zur Folge, und die Hyperkapnie birgt die Gefahr der Entstehung von Herzrhythmusstörungen.

Hauptsächlich die rechtskardiale Funktion wird in dieser Situation beeinträchtigt. Die Ejektion in das pulmonalarterielle Niederdrucksystem beginnt nahezu zeitgleich mit der Ventrikelkontraktion und endet erst mit erfolgter Relaxation. Isovolumetrische Druckänderungen finden quasi nicht statt. Ein steigender PVR ändert diese Situation sofort und reduziert in erster Linie die während der Relaxation stattfindende Ejektion. Diese macht unter Normalbedingungen ca. 43 % des Schlagvolumens aus (*Redington et al. 1988 und 1990*). Aus der

ausgedehnten HPV resultiert also eine signifikante Zunahme der rechtsventrikulären Schlagarbeit (*Leach und Treacher 1995*).

Ein kardiopulmonal gesunder Patient wird diese Veränderungen in der Regel kompensieren. Bei bestehender rechtskardialer Dysfunktion oder ohnehin erhöhter Nachlast, z. B. im Rahmen eines pulmonalen Hypertonus, kann ein ansteigender PVR jedoch zur rechtsventrikulären Dekompensation führen (*Forrest 2009*). Eine Gefahr dieser Dekompensation ist die rechtsventrikuläre Dilatation mit konsekutiver Trikuspidalinsuffizienz.

Dekompensiert und dilatiert der rechte Ventrikel, wird auch der linke in seiner Funktion beeinträchtigt. Durch die räumliche Nähe der Ventrikel im dicken Perikard führt die Dilatation des einen zur diastolischen Funktionsbeeinträchtigung des anderen Ventrikels (ventrikuläre Interdependenz). Darüber hinaus wird die Kontraktilität des linken Ventrikels durch einen pulmonalen Hypertonus auch direkt reduziert (*Amá et al. 2006*). Eine verminderte Kontraktilität des linken Ventrikels beeinträchtigt wiederum die rechtsventrikuläre Funktion: zum einen aufgrund des gemeinsamen Septums, zum anderen aufgrund des sinkenden systemischen Blutdruckes. Dieser hat eine verminderte Koronarperfusion zur Folge, was zu weiteren diastolischen und systolischen Funktionsbeeinträchtigungen führen kann.

1.3 Erweitertes hämodynamisches Monitoring während der ELV

Das Ziel des angewandten Monitorings muss es sein, hämodynamische Veränderungen kurzfristig und korrekt zu detektieren, um ein frühzeitiges Einlenken zu ermöglichen.

Aus den vorstehenden Erläuterungen ergibt sich, dass dem HZV im Rahmen der ELV eine zentrale Rolle zukommt. Es steht in direktem Zusammenhang mit der Kontraktilität des linken und aufgrund der ventrikulären Interdependenz auch des rechten Ventrikels. Es beeinflusst die gemischtvenöse Sauerstoffsättigung ($C_{PA}O_2$) und darüber mittelbar auch den P_aO_2 (*Mathru et al. 1990*). Dieser ist neben dem HZV selbst wiederum für die kardiale Sauerstoffversorgung und damit die kardiale Funktion entscheidend.

Zur Messung des HZV stehen mehrere klinische Verfahren zur Verfügung. Seit Jahren etabliert sind die pulmonalarterielle Thermodilution (PATD) und die transkardiopulmonale Thermodilution (TPTD).

Beide Verfahren nutzen zur Berechnung des HZV einen zentralnervös injizierten Kältebolus, der im Rahmen der PATD in der Pulmonalarterie und bei der TPTD in der distalen Aorta als Thermodilutionskurve detektiert wird. Bei der PATD passiert der Kältebolus bis zu seiner Detektion also lediglich das rechte Herz, während er bei der TPTD erst nach der Passage von rechtem Herzen, pulmonalem Gefäßbett und Aorta detektiert wird.

Beide Verfahren ermitteln das HZV anhand der Stewart-Hamilton-Gleichung (Reuter et al. 2010).

Abbildung 1: Stewart-Hamilton-Gleichung

$$\text{HZV} = \frac{V \text{ Injektat} \times (T \text{ Blut} - T \text{ Injektat}) \times K1 \times K}{\int_0^{\infty} \Delta T \text{ Blut} (t) dt}$$

V = Volumen

T = Temperatur

K1 = Dichtefaktor (Injektat/Blut)

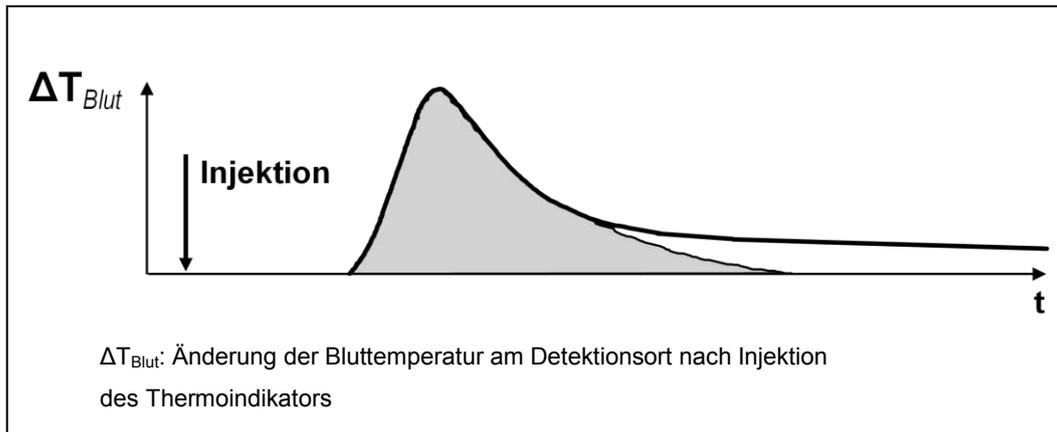
K = Berechnungskonstante

$\int_0^{\infty} \Delta T \text{ Blut} (t) dt$ = Fläche unter der Thermodilutionskurve

Die Stewart-Hamilton-Gleichung berechnet das HZV unter der Annahme, dass der Blutfluss proportional ist zu dem Quotienten aus dem Volumen der injizierten Testflüssigkeit und der Fläche unter der Thermodilutionskurve.

Abbildung 2 zeigt beispielhaft eine Thermodilutionskurve nach der Injektion eines Thermoindikators. Aufgetragen ist hier die Änderung der Bluttemperatur (ΔT) gegen die Zeit (t). Der schraffierte Bereich markiert die zur Berechnung des HZV herangezogene Fläche unter der Dilutionskurve.

Abbildung 2: Thermodilutionskurve



Während der ELV besteht aufgrund der reduzierten Tidalvolumina bei fehlender Belüftung einer Lungenseite, der veränderten pulmonalen Gefäßwiderstände und der damit einhergehend veränderten pulmonalen Durchblutung ein differentes intrathorakales Temperatur- und Dilutionsmilieu. Bisher ist noch nicht bekannt, welche Auswirkungen die ELV auf die Verteilung und die Detektion des Thermoindikators hat.

1.4 Zielsetzung

Aufgrund der oben dargelegten Veränderungen der Herz-Kreislauf-Physiologie im Rahmen der ELV (Kapitel 1.2) ergeben sich folgende Fragen:

1. Wird das HZV in relevanter Größenordnung durch die ELV beeinflusst?
2. Sind die zwei genannten Thermodilutionsverfahren in der Lage, auch während der ELV das HZV valide zu detektieren?
3. Ist die Thermodilution weiterhin in der Lage, Veränderungen des HZV, die während der ELV stattfinden, adäquat abzubilden?

Zur Klärung dieser Fragen haben wir 23 Hausschweine in Vollnarkose mit einem Ultraschall-Flussmesskopf auf dem Truncus pulmonalis zur Messung des HZV

instrumentiert (pulmonalarterielle Flow Probe = PAFP). Anhand dieses Goldstandards konnten daraufhin durchgeführte Thermodilutionsmessungen während der ELV validiert werden.

Bezüglich der oben gestellten Fragen lautet die Forschungshypothese:

Das HZV wird aufgrund der veränderten Herz-Kreislauf-Physiologie (Kapitel 1.2) durch die ELV signifikant beeinflusst. Weiterhin werden auch die Messergebnisse der Thermodilutionsverfahren sowohl bezüglich der HZV-Bestimmung als auch bezüglich der Detektion von relativen HZV-Veränderungen signifikant durch die ELV beeinflusst.

Die Nullhypothese bildet die gegenteilige Behauptung:

Weder das HZV noch die Messergebnisse der Thermodilutionsverfahren bezüglich HZV und relativer HZV-Veränderungen werden durch die ELV signifikant beeinflusst.

2 Material und Methoden

Die Studie wurde nach erfolgter Genehmigung durch die regionale Ethikkommission durchgeführt (Tierversuchsantrag Nr. 123/09 bei der Behörde für Soziales, Familie, Gesundheit und Verbraucherschutz Hamburg).

Die Tiere wurden in Einklang mit der Richtlinie zur Pflege und Nutzung von Labortieren des National Institutes of Health (NIH) publication No. 86-23 (überarbeitet 1996) untergebracht und versorgt.

Die Tiere wurden mindestens vier Tage vor Versuchsbeginn in die Stallungen des Tierversuch-OPs gebracht, um dort ohne die Stressbelastung durch den Transport für die Experimente zur Verfügung zu stehen.

2.1 Anästhesie und Instrumentierung

Vor Versuchsbeginn wurde das entsprechende Versuchstier für 24 Stunden von der Gruppe separiert und nüchtern gestellt.

Am Versuchstag wurde das jeweilige Versuchstier im Stall mit Ketamin-S (10 mg/kg), Midazolam (0,5 mg/kg), Azaperon (4 mg/kg) und Atropinsulfat (1 mg) i. m. prämediziert.

Das spontanatmende Versuchstier wurde in den Tier-OP gebracht. Hier erfolgte das Wiegen und anschließend die Lagerung in Rückenlage.

Das Monitoring bestand aus einem 5-Kanal-EKG und einer Pulsoxymetrie, durchgeführt mit einem bettseitigen Patientenmonitor (Infinity, Drägermedical®, Deutschland). Darüber hinaus wurden die Tiere noch kapnographisch überwacht. Mit einer 20G-Venenverweilkanüle wurde über eine Ohrvene ein i. v. Zugang geschaffen, über welchen die Narkose im Sinne einer total intravenösen Anästhesie durch kontinuierliche Infusion von Propofol (10 mg/kg/h) und Fentanyl (0,05 mg/kg/h) aufrechterhalten wurde.

Die Sicherung der Atemwege erfolgte über eine chirurgische Tracheotomie. Der Hautschnitt wurde dabei longitudinal zwischen Cartilago thyroidea und Jugulum geführt, die infrahyoidale Muskulatur gespalten und auf diesem Wege die Trachea im Bereich der oberen Knorpelspannen erreicht. Durch eine

Schnittinzision zwischen der 2. und 3. Knorpelspange wurde ein gekürzter 8,5-mm-Endotrachealtubus so eingelegt, dass die Tubusspitze oberhalb des Abganges zum Bronchus trachealis zu liegen kam, also eine Belüftung sämtlicher Lungenareale sichergestellt war.

Nach der Sicherung der Atemwege wurde zur Erleichterung der chirurgischen Präparation Pancuronium (0,1 mg/kg) i. v. verabreicht.

Die Beatmung wurde mit einem Zeus (Drägermedical[®], Deutschland) im volumenreguliert-druckkontrollierten Modus durchgeführt.

Die Beatmungsparameter wurden wie folgt festgelegt: FiO₂: 50 %, Inspirations-Expirations-Verhältnis: 1 : 1,6, Tidalvolumen: 10 ml/kg während Zweilungenventilation (ZLV) und 6 ml/kg während ELV, PEEP: 5 cm Wassersäule. Als Zielwert für den endexpiratorischen pCO₂ wurde ein Bereich von 5,3–6 kPa definiert und die Beatmungsfrequenz entsprechend gewählt.

Die ELV im Verlauf des Messprotokolls wurde mittels eines 5-Fr-Bronchusblockers (CookMedical[®], Bloomington, USA) etabliert. Die Platzierung des Bronchusblockers im linken Hauptbronchus erfolgte unter fieberoptischer Kontrolle. Durch die Platzierung im linken Hauptbronchus wurde die linke Lunge von den ventilerten Lungenarealen separiert. Die Entlüftung der linken Lunge zur Aufhebung des PEEP wurde durch einen zentralen Kanal des Bronchusblockers sichergestellt. Alle Bereiche der rechten Lunge wurden via rechten Hauptbronchus und Bronchus trachealis weiterhin ventiliert.

Es erfolgte eine Flüssigkeitssubstitution von 13 ml/kg/h mit isotonen, kristalloiden Lösungen.

Die Körpertemperatur wurde kontinuierlich über den arteriellen Katheter abgeleitet und durch die Infusion von gegebenenfalls vorgewärmten Infusionen sowie durch die Lagerung des Versuchstiers auf einer Wärmedecke konstant gehalten.

Jedes Tier erhielt eine Antibiotika-Prophylaxe mit 1,5 g Cefuroxim i. v. und nach abgeschlossener operativer Tätigkeit 5000 IE unfraktioniertes Heparin zum Offenhalten der Katheter.

Die Instrumentierung der Versuchstiere erfolgte mit einem dreilumigen Zentralvenen-Katheter über die rechte Vena jugularis interna zur kontinuierlichen Messung des zentralvenösen Druckes sowie zu Infusionszwecken. Mit einer 8,5-

Fr-Schleuse wurde ein Zugang in die rechte Vena jugularis externa geschaffen, über welche dann ein 7-Fr-Pulmonalarterienkatheter (PAK) (Intra Special Catheters[®], Deutschland) platziert wurde. Die korrekte Platzierung der Katheterspitze in der Pulmonalarterie wurde anhand einer kontinuierlichen Überwachung der pulmonalarteriellen Druckkurve gewährleistet. Mit dem Pulmonalarterienkatheter konnten das HZV_{PATD} , der pulmonalarterielle Druck (mPAP) und der pulmonale Gefäßwiderstand (PVR) ermittelt werden. Die Messungen wurden mit einem bettseitigen Patientenmonitor (Infinity, Drägermedical[®], Deutschland) registriert und die erhobenen Daten anhand einer Bypass-Verbindung mit einem Hämodynamik-Monitor (PiCCO₂, Pulsion[®], München, Deutschland) aufgezeichnet. So konnte sichergestellt werden, dass die Daten der PATD und der TPTD für die Auswertung synchronisiert vorliegen.

In die linke Vena jugularis externa wurde eine 8,5-Fr-Schleuse eingelegt, welche im Verlauf zur Volumengabe und zum Volumenentzug genutzt wurde.

Zur Bestimmung des HZV_{TPTD} sowie zur kontinuierlichen Messung des arteriellen Druckes wurde ein 5-Fr-Arterienkatheter mit Thermistorspitze (PiCCO Katheter, Pulsion[®], München, Deutschland) über eine Femoralarterie in der distalen Aorta platziert. Die Messungen und die Datenspeicherung wurden mit einem Hämodynamik-Monitor (PiCCO₂, Pulsion[®], München, Deutschland) durchgeführt. Der Injektions-Thermosensor des PiCCO-Systems wurde gemeinsam mit dem Thermosensor für die PATD auf dem proximalen Schenkel des PAK platziert. So war es möglich, das HZV_{PATD} und das HZV_{TPTD} zeitgleich und mittels derselben Injektion zu bestimmen.

Die venösen Schleusen und der zentrale Venenkatheter wurden nach chirurgischer Präparation eingebracht. Nach dem Hautschnitt wurde dazu das jeweilige Gefäß vom umliegenden Gewebe freipräpariert, inzidiert und nach Einlage und Fixierung des Instruments distal ligiert.

Lediglich der PiCCO-Arterienkatheter wurde nach perkutaner Punktion einer Femoralarterie in Seldinger-Technik eingelegt.

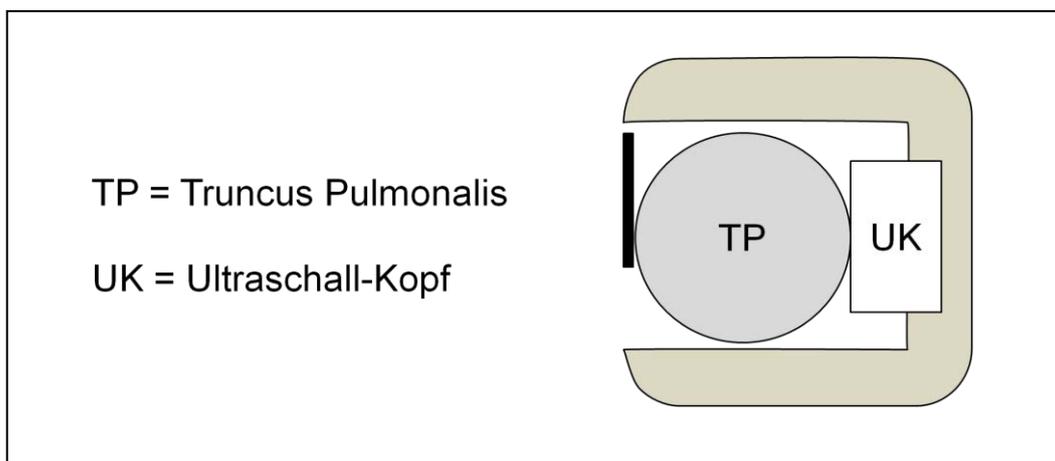
2.2 Operatives Prozedere

Mit dem Elektrokauter wurden auf der gesamten Sternumlänge die Haut und das subdermale Gewebe bis auf das Sternum herunter durchtrennt. Das Diaphragma wurde stumpf vom Xyphoid gelöst und eine mediane Sternotomie durchgeführt. Nach erfolgter Blutstillung wurde ein Thoraxspreizer eingesetzt.

Anschließend wurde der retrosternale Fettkörper entfernt, um freie Sicht auf die Aorta ascendens und den Truncus pulmonalis zu erlangen. Das Perikard wurde in kraniokaudaler Richtung eröffnet und mit Fäden an der jeweiligen Sternumseite fixiert. Der Truncus pulmonalis wurde vorsichtig vom hinteren Mediastinum gelöst und das umgebende Perikard abpräpariert. Um den Truncus pulmonalis wurde nun ein Ultraschall-Flussmesskopf (Flow Probe, 18 mm, MediStim[®], Norwegen) gelegt.

Abbildung 3 zeigt beispielhaft eine anliegende Ultraschall-Flussmesssonde um den Truncus pulmonalis. Die Flussgeschwindigkeit wird per Ultraschall mittels des Dopplereffektes bestimmt. Aus der Flussgeschwindigkeit und dem Gefäßdurchmesser errechnet sich dann das Strömungsvolumen pro Zeiteinheit.

Abbildung 3: Ultraschall-Flussmesskopf



Nachdem eine ausreichende Menge Ultraschallgel zwischen dem Ultraschallkopf und dem Truncus pulmonalis platziert war, wurde das Perikard mittels eines Latex-Patches wieder spannungsfrei geschlossen.

Die linke Pleura parietalis wurde entlang des Mediastinums eröffnet. Die später etablierte ELV konnte so makroskopisch verifiziert werden.

Der Harnabfluss wurde mittels eines operativ eingelegten Dauerkatheters sichergestellt. Der Katheter wurde über einen longitudinalen, kranial der Symphysis pubica geführten Hautschnitt transmural in die Harnblase eingelegt und mittels Tabaksbeutelnaht fixiert.

Der Thoraxspreizer wurde nach erfolgter Präparation entfernt und der thorakale Zugang in entspannter Lage offen belassen. Alle übrigen Hautschnitte wurden zur Verringerung der Wundfläche unter Berücksichtigung der Gewebeschichten mit Seidennähten verschlossen.

Mittels transösophagealer Echokardiographie wurden vor Versuchsbeginn relevante Herzklappenvitien ausgeschlossen und der Volumenstatus beurteilt.

2.3 Versuchs- und Messprotokoll

Das Messprotokoll umfasste vier Messpunkte (M1–M4). Zu jedem Messpunkt wurde gleichzeitig das HZV mittels pulmonalarterieller und transpulmonaler Thermodilution bestimmt und beide Ergebnisse sowie das durch den Ultraschall-Flussmesskopf ermittelte HZV erfasst. Die HZV_{PATD} und HZV_{TPTD} wurden als Durchschnittswert aus drei aufeinanderfolgenden Einzelmessungen errechnet. Einzelmessungen mit einer Abweichung von über 10 % vom Mittelwert wurden dabei als Fehlmessung interpretiert und nicht berücksichtigt. Die Thermodilutionsmessungen erfolgten durch die beatmungssynchronisierte Injektion von je 10 ml eiskalter 0,9-%-NaCl-Lösung durch den proximalen Schenkel des Pulmonalarterienkatheters. Die Aufzeichnung von HZV_{PATD} und HZV_{TPTD} erfolgte mit einem Hämodynamik-Monitor (PiCCO₂, Pulsion[®], München, Deutschland). Die Messungen des Goldstandards, also des Ultraschall-Flussmesskopfes auf dem Truncus pulmonalis, wurden mit einem PC mittels

einer EMKA-Aufzeichnungs-Software gesichert (EMKA Technologies[®], Paris, Frankreich).

Ebenfalls zu jedem Messpunkt registriert und mit dem PiCCO₂-Monitor aufgezeichnet wurden die Parameter Herzfrequenz (HF), mittlerer arterieller Druck (mAP), zentralvenöser Druck (ZVD) und mittlerer pulmonalarterieller Druck (mPAP). Des Weiteren wurde die Schlagvolumenvarianz (SVV) per Pulsconturanalyse bestimmt und darüber hinaus anhand der durch den Pulmonalarterienkatheter ermittelten Parameter und der Formel $PVR [dyn \text{ sec cm}^{-5}] = (PAP_{\text{mean}} - PCWP \times CO^{-1} \times 80)$ der pulmonalarterielle Widerstand (PVR) errechnet.

Während der Messungen waren die Tiere in Rückenlage gelagert. Vor Versuchsbeginn wurde durch die Infusion von 5 ml/kg kolloidaler Lösung (Volumen 130/0,4 6 %, Fresenius Kabi[®], Deutschland) in fünfminütigen Intervallen eine normovoläme Kreislaufsituation hergestellt. Als Erfolgskontrolle diente hierbei die durch den PiCCO₂-Monitor ermittelte linksventrikuläre Schlagvolumenvariation (SVV). Von einer Normovolämie wurde ausgegangen bei einer SVV < 10 % (*Berkenstadt et al. 2001*).

Die erste Messung (M1) wurde nach dem Erreichen einer SVV < 10 % bei normovolämer Kreislaufsituation und ZLV durchgeführt. Nach der Messung wurde durch das fieberoptisch kontrollierte Platzieren des Bronchusblockers in den linken Hauptbronchus eine rechtsseitige ELV etabliert. Zur Platzierung des Bronchusblockers wurde vorübergehend der PEEP aufgehoben, um das Kollabieren der nicht-ventilierten Lunge leichter zu ermöglichen. Nach einer 15-minütigen Equilibrierungsphase (*Pirlo et al. 1981*) wurde die zweite Messung (M2) durchgeführt. M2 wurde also bei nach wie vor bestehender Normovolämie während rechtsseitiger ELV gemessen.

Nach der Beendigung der ELV wurden die großen Bronchien der nicht-ventilierten Lunge mittels eines Bronchoskops vom Sekret befreit und anschließend für eine Minute mit einem PEEP von 10 cmH₂O und einem Tidalvolumen von 15 ml/kg rekrutiert.

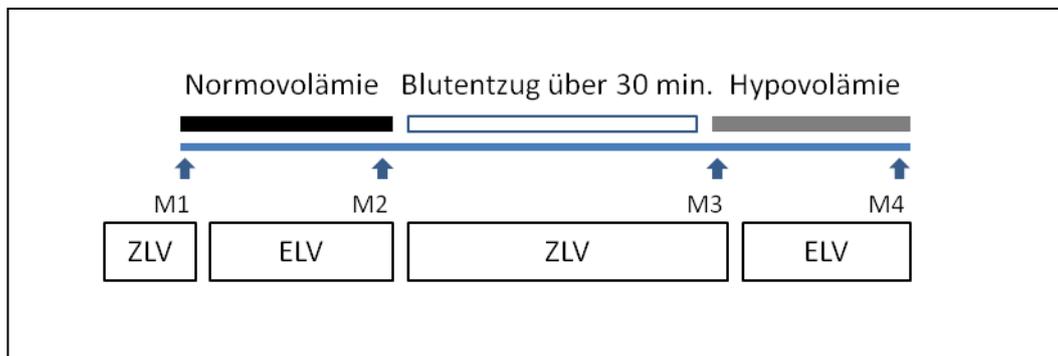
Nach einer weiteren 15-minütigen Equilibrierungsphase wurden dem Versuchstier durch die einliegende venöse Schleuse in der linken Vena jugularis

externa über 30 Minuten 20 ml/kg Blut entnommen und direkt anschließend die dritte Messung (M3) durchgeführt. M3 wurde also bei hypovolämer Kreislaufsituation während ZLV gemessen.

Wie oben beschrieben, wurde nun erneut eine ELV etabliert und wieder eine 15-minütige Equilibrierungsphase abgewartet. Anschließend wurde die vierte Messung (M4) bei weiterhin bestehender Hypovolämie und unter ELV durchgeführt. Abbildung 4 zeigt den Ablauf der Messungen (M1–M4) mit der jeweiligen Ventilations- und Kreislaufsituation.

Nach Beendigung des Messprotokolls wurde das Versuchstier durch eine schnelle intravenöse Injektion von 50 mmol Kaliumchlorid in tiefer Narkose getötet.

Abbildung 4: Ablauf des Messprotokolls



2.4 Statistische Auswertung

Zur Auswertung und Darstellung der Daten wurde die Software SigmaPlot 12 (Systat Software Inc., San Jose, USA), GraphPad Prism 5 (GraphPad Software, La Jolla, USA) und Excel (Microsoft Corporation, Redmond, USA) verwendet.

Bei einer gewählten Power von $1 - \beta = 0,8$ und einem gesetzten α -Fehler von 0,05 hat die Power-Analyse für diese zweiseitige Studie ergeben, dass eine Zahl von 22 Versuchstieren notwendig ist, um einen hier als relevant erachteten Messfehler von über 0,5 l/min HZV zwischen ZLV und ELV zu detektieren.

Per Kolmogorov-Smirnov-Test wurden die Daten auf Normalverteilung überprüft und als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben. Bei nicht normalverteilten Werten wurde der Median (25 % Perzentile; 75 % Perzentile) angegeben.

Mittels t-Test für gepaarte Stichproben wurden die während ZLV und ELV erhobenen Messergebnisse für jedes Messverfahren hinsichtlich eines statistisch signifikanten Unterschiedes untersucht. Als signifikant wurde ein $p < 0,05$ erachtet.

Durch Subtraktion des HZV_{PAFP} vom jeweiligen Thermodilutionsergebnis (d. h. HZV_{PATD} bzw. HZV_{TPTD}) wurde sowohl für die PATD als auch für die TPTD der systematische Fehler (Bias) errechnet. Wiederum mittels t-Test für gepaarte Stichproben wurde dieser Fehler hinsichtlich der statistischen Signifikanz überprüft. Als signifikant wurde ein $p < 0,05$ erachtet.

Das Verhältnis von HZV_{PATD} zu HZV_{PAFP} sowie HZV_{TPTD} zu HZV_{PAFP} wurde mittels linearer Regressionsanalyse untersucht und grafisch aufgetragen. Darüber hinaus wurde der Concordance Correlation Coefficient (CCC) nach Lin angewandt, um basierend auf der line of identity ($x = y$) die Thermodilutionsverfahren hinsichtlich ihrer Messübereinstimmung mit dem Goldstandard zu beurteilen (*Critchley et al. 2010; Lin 1989*).

Nach Bland und Altman wurde das HZV_{PATD} bzw. das HZV_{TPTD} hinsichtlich des systematischen Fehlers (\pm Standardabweichung) und der Streubreite der Messergebnisse untersucht. Zu diesem Zweck wurde nach Bland und Altman die Differenz zwischen Thermodilution und Goldstandard ($HZV_{PATD} - HZV_{PAFP}$ bzw. $HZV_{TPTD} - HZV_{PAFP}$) gegen das errechnete Mittel aus Thermodilution und Goldstandard ($[HZV_{PATD} + HZV_{PAFP}] / 2$ bzw. $[HZV_{TPTD} + HZV_{PAFP}] / 2$) aufgetragen. Die grafisch gezogenen Übereinstimmungsgrenzen („limits of agreement“) errechneten sich wie folgt: (limits of agreement = systematischer Fehler $\pm 1,96$ x Standardabweichung) (*Bland und Altman 1986; Mantha et al. 2000*).

Der prozentuale Fehler wurde wie folgt berechnet: limits of agreement multipliziert mit 100, dividiert durch den Mittelwert aus durchschnittlichem HZV_{PAFP} und HZV_{PATD} bzw. durchschnittlichem HZV_{PAFP} und HZV_{TPTD} .

Also: $1,96 \times \text{Standardabweichung des Bias} \times 100 / [(\bar{H}ZV_{PAFP} + \bar{H}ZV_{PATD}) / 2]$

bzw. $1,96 \times \text{Standardabweichung des Bias} \times 100 / [(\text{ØHZV}_{\text{PAFP}} + \text{ØHZV}_{\text{TPTD}}) / 2]$.
 Nimmt man, wie in vorangegangenen Publikationen der Fall, für die
 Thermodilutionsverfahren eine Fehlerquote von 20 % an und geht für die
 dopplersonographische Flussmessung von einer Fehlerquote < 5 % aus, ergibt
 sich für den prozentualen Fehler im Vergleich der beiden Verfahren ein
 erwarteter Wert von 21 %.

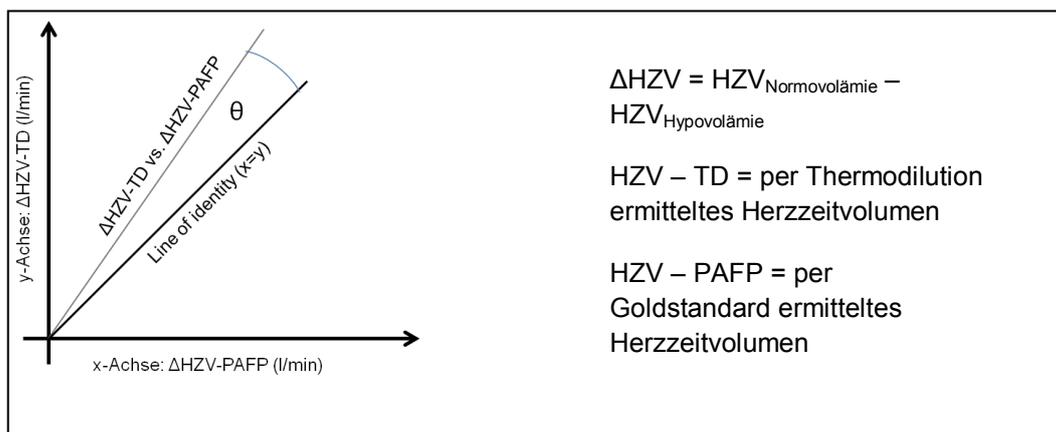
$$(\sqrt{(20^2 + 5^2)} = \sqrt{(400 + 25)} = \sqrt{425} = 20,6.)$$

Zur Analyse der Fähigkeit, eine Veränderung des HZV zu detektieren (trending
 ability), wurde der θ -Winkel berechnet (Critchley 2010).

Den θ -Winkel bilden der Vektor der gegeneinander aufgetragenen ΔHZV
 ($\Delta\text{HZV} = \text{HZV}_{\text{Normovolämie}} - \text{HZV}_{\text{Hypovolämie}}$) und die line of identity ($x = y$).
 Aufgetragen wurde $\Delta\text{HZV}_{\text{PATD}}$ bzw. $\Delta\text{HZV}_{\text{TPTD}}$ gegen $\Delta\text{HZV}_{\text{PAFP}}$. Bei einem θ -
 Winkel von 0° ist die Übereinstimmung der verglichenen Methoden 100 %, was in
 diesem Fall bedeutet, dass die Trenddetektion sehr gut ist. Bei einem θ -Winkel
 von 90° ist keine Übereinstimmung der verglichenen Messmethoden vorhanden.
 Abbildung 5 zeigt beispielhaft die gegeneinander aufgetragenen ΔHZV .
 Eingezeichnet sind die line of identity und der θ -Winkel.

In dieser Arbeit wurden zur grafischen Darstellung der Trenddetektion Polar-Plots
 verwendet. Der Winkel θ ist hier der Winkel zwischen dem ΔHZV -Vektor und der
 horizontalen Achse (0°). Ein Bereich von $\pm 0,5 \text{ l/min HZV}$ wurde als gute trending
 ability angenommen (Critchley 2010).

Abbildung 5: Beispielgrafik θ -Winkel



3 Ergebnisse

Diese Untersuchung wurde an 23 Hausschweinen durchgeführt. Das mittlere Körpergewicht der Versuchstiere lag bei 36,0 ($\pm 5,6$) kg. Die im Verlauf der Messungen mit dem PiCCO-Katheter in der distalen Aorta gemessene Körpertemperatur betrug im Mittel 37,8 ($\pm 0,9$) °C.

Das mit dem Goldstandard gemessene HZV bewegte sich während der Versuchsreihe zwischen 1,5 und 3,0 l/min und wurde durch die Etablierung der ELV nicht signifikant beeinflusst. So wie die Messergebnisse des Goldstandards zeigten sich in dieser Hinsicht auch die Thermodilutionsergebnisse unbeeinflusst. Nach Etablierung der ELV konnte bei normovolämer wie auch bei hypovolämer Kreislaufsituation ein signifikanter Anstieg sowohl des pulmonalarteriellen Widerstandes (PVR) als auch des mittleren pulmonalarteriellen Druckes (mPAP) beobachtet werden.

Tabelle 1 zeigt die hämodynamischen Parameter sowie die statistische Signifikanz ihrer Veränderung zwischen ZLV und ELV oben für Normo- und unten für Hypovolämie.

Tabelle 1: Änderung der Hämodynamik bei ELV

	HF [min ⁻¹]	mAP [mmHg]	mPAP [mmHg]	PVR [dyn sec cm ⁻⁵]	HZV _{PAFP} [l min ⁻¹]	HZV _{PATD} [l min ⁻¹]	HZV _{TPTD} [l min ⁻¹]	
ZLV (M1)	73.4 ± 14.8	75.1 ± 14.9	18.7 ± 2.9	331 ± 150	2.90 ± 0.78	2.86 ± 0.74	3.48 ± 0.88	Normo- volämie
ELV (M2)	76.8 ± 14.3	67.8 ± 12.9	24.8 ± 3.4	512 ± 149	2.74 ± 0.65	2.81 ± 0.67	3.59 ± 0.85	
<i>p-Wert (t- Test)</i>	<i>0,42</i>	<i>0,08</i>	<i>< 0.001</i>	<i>< 0.001</i>	<i>0,45</i>	<i>0,85</i>	<i>0,67</i>	
ZLV (M3)	97.8 ± 22.0	44.4 ± 6.9	14.9 ± 1.9	436 ± 105	1.66 ± 0.37	1.89 ± 0.38	2.27 ± 0.44	Hypo- volämie
ELV (M4)	106.8 ± 25.3	45.2 ± 9.9	21.3 ± 3.5	670 ± 196	1.67 ± 0.41	1.97 ± 0.47	2.39 ± 0.58	
<i>p-Wert (t- Test)</i>	<i>0,21</i>	<i>0,74</i>	<i>< 0.001</i>	<i>< 0.001</i>	<i>0,94</i>	<i>0,52</i>	<i>0,43</i>	

HF = Herzfrequenz; **mAP** = mittlerer arterieller Druck; **mPAP** = mittlerer pulmonalarterieller Druck; **PVR** = pulmonaler Gefäßwiderstand; **HZV** = Herzzeitvolumen; **PATD** = pulmonalarterielle Thermodilution; **TPTD** = transpulmonale Thermodilution; **PAFP** = Goldstandard (pulmonalarterielle Ultraschall-Flow Probe)

3.1 Normovolämie

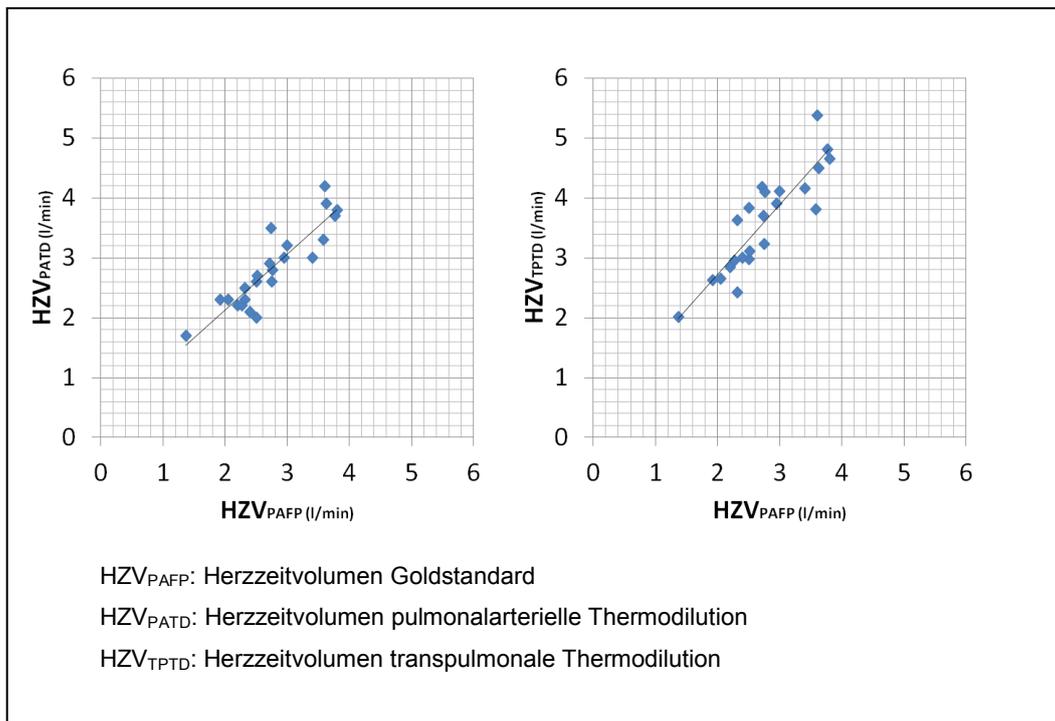
Die pulmonalarterielle Thermodilution zeigte sowohl während der ZLV als auch während der ELV eine hohe Übereinstimmung mit dem Goldstandard. Der CCC zwischen HZV_{PATD} und HZV_{PAFP} betrug 0,83 für die Ergebnisse während ZLV und stieg während ELV auf 0,89.

Die Übereinstimmung der transpulmonalen Thermodilution mit dem Goldstandard lag mit einem CCC = 0,66 während der ZLV und einem Abfall auf CCC = 0,52 während der ELV deutlich darunter.

Die lineare Regressionsanalyse ergab während der ELV die Gleichung $HZV_{PATD} = 0,254 + (0,935 \times HZV_{PAFP})$ für die pulmonalarterielle und $HZV_{TPTD} = 0,398 + (1,164 \times HZV_{PAFP})$ für die transpulmonale Thermodilution.

Die Regressionsgeraden HZV_{PATD} vs. HZV_{PAFP} und HZV_{TPTD} vs. HZV_{PAFP} während ELV und Normovolämie zeigt Abbildung 6.

Abbildung 6: Regressionsgeraden Thermodilutionsverfahren vs. Goldstandard während ELV und normovolämer Kreislaufsituation

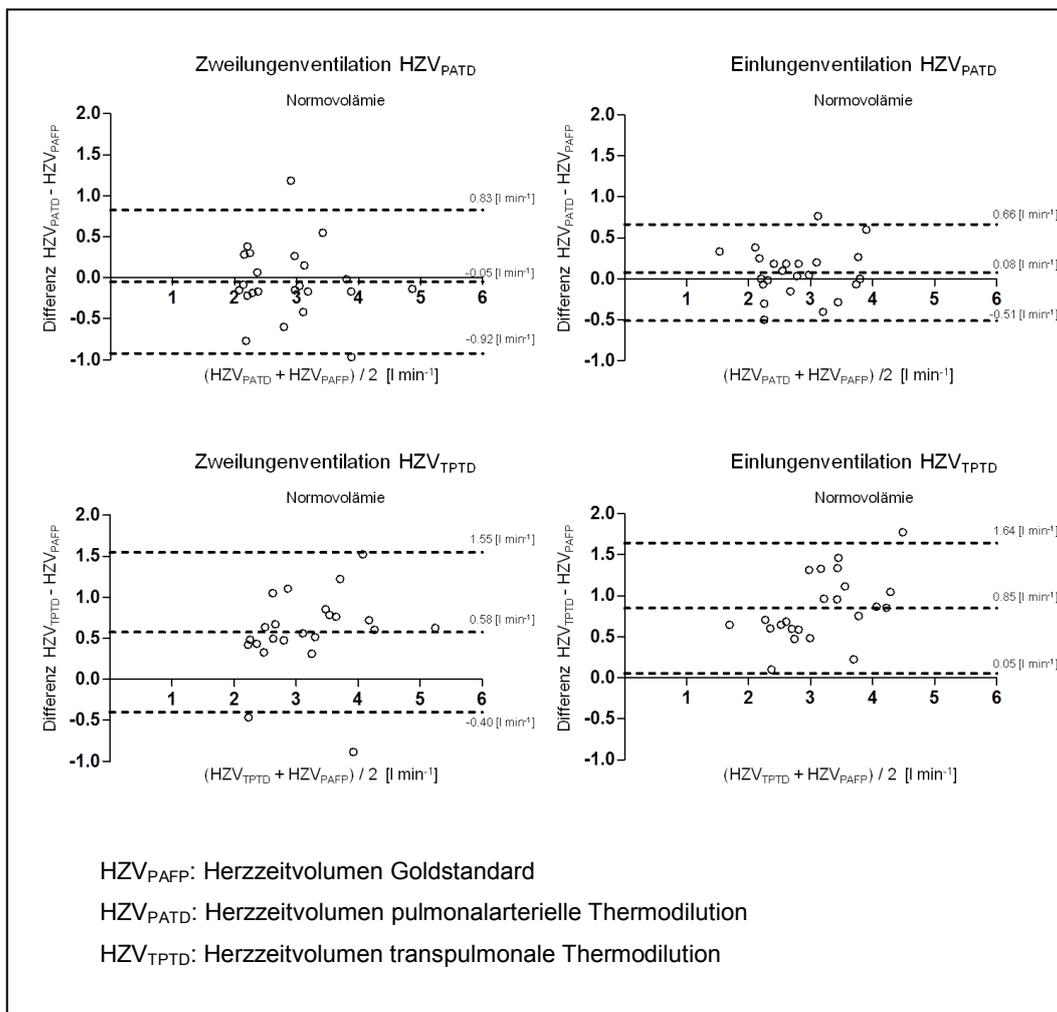


Der systematische Fehler der pulmonalarteriellen Thermodilution zeigte nach Etablierung der ELV im Vergleich zur ZLV keine signifikante Veränderung.

Für die transpulmonale Thermodilution ergab sich nach Etablierung der ELV eine statistisch signifikante Zunahme des systematischen Fehlers.

Die Bland-Altman-Diagramme für das HZV_{PATD} und das HZV_{TPTD} während ELV und ZLV bei Normovolämie zeigt Abbildung 7.

Abbildung 7: Bland-Altman-Diagramme Thermodilutionsverfahren vs. Goldstandard für Zwei- und Einlungenventilation bei normovolämer Kreislaufsituation



Der prozentuale Fehler sank sowohl für das HZV_{PATD} als auch für das HZV_{TPTD} während der ELV und zeigte mit einer Größenordnung von 20–25 % eine akzeptable Messgenauigkeit.

Tabelle 2 zeigt den systematischen Fehler (Bias) und den prozentualen Fehler von HZV_{PATD} und HZV_{TPTD} sowie die statistische Signifikanz der Fehler-Änderung bei Normovolämie.

Tabelle 2: Systematischer Fehler der Thermodilutionsmessungen bei normovolämer Kreislaufsituation

	ZLV (M1)		ELV (M2)		<i>p</i> -Wert
	Bias [ml min ⁻¹]	prozentualer Fehler [%]	Bias [ml min ⁻¹]	prozentualer Fehler [%]	
HZV_{PATD}	-0.05 ± 0.45	30,6	0.08 ± 0.3	21,1	0,27
HZV_{TPTD}	0.58 ± 0.5	30,7	0.85 ± 0.41	25,4	0,047

ZLV: Zweilungenventilation; **ELV:** Einlungenventilation; **HZV_{PATD} :** Herzzeitvolumen pulmonalarterielle Thermodilution; **HZV_{TPTD} :** Herzzeitvolumen transpulmonale Thermodilution

3.2 Hypovolämie

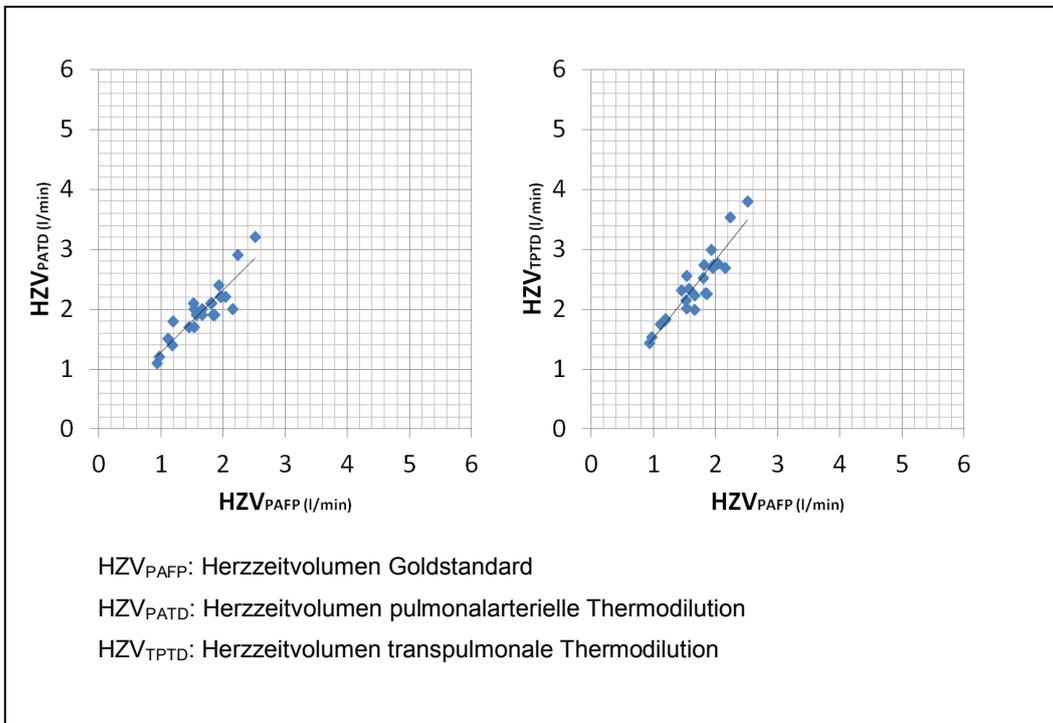
Auch die Messungen bei bestehender Hypovolämie zeigten eine hohe Übereinstimmung von HZV_{PATD} und HZV_{PAFP} mit einem CCC = 0,7 bei ZLV und einem weitestgehend unveränderten CCC = 0,72 nach etablierter ELV.

Das HZV_{TPTD} zeigte während bestehender Hypovolämie eine schwächere Übereinstimmung mit dem HZV_{PAFP} . Während der ZLV lag der CCC für das HZV_{TPTD} bei 0,42 und sank während der ELV weiter auf CCC = 0,38.

Die lineare Regressionsanalyse ergab für das HZV_{PATD} während ELV die Gleichung: $\text{HZV}_{\text{PATD}} = 0,238 + (1,039 \times \text{HZV}_{\text{PAFP}})$. Das HZV_{TPTD} wird während der ELV durch folgende Gleichung beschrieben: $\text{HZV}_{\text{TPTD}} = 0,204 + (1,306 \times \text{HZV}_{\text{PAFP}})$.

Die Regressionsgeraden HZV_{PATD} vs. HZV_{PAFP} und HZV_{TPTD} vs. HZV_{PAFP} während ELV und Hypovolämie zeigt Abbildung 8.

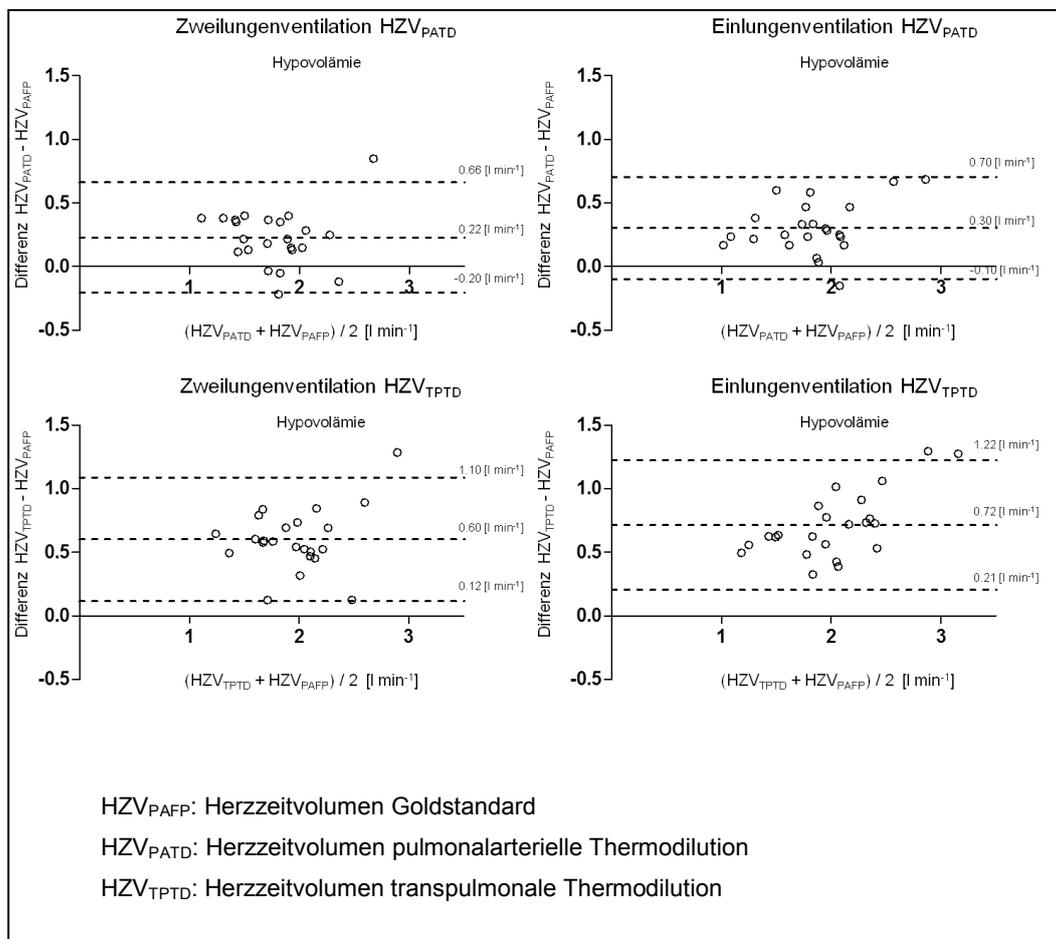
Abbildung 8: Regressionsgeraden Thermodilutionsverfahren vs. Goldstandard während ELV und hypovolämer Kreislaufsituation



Weder der systematische Fehler des HZV_{PATD} noch der des HZV_{TPTD} wurden während bestehender Hypovolämie durch die Etablierung der ELV statistisch signifikant beeinflusst.

Die Bland-Altman-Plots zeigen deutlich, dass die transpulmonale Thermodilution wie auch schon während der Normovolämie ein deutlich zu hohes HZV lieferte. Auch die pulmonalarterielle Thermodilution lieferte während der Hypovolämie sowohl bei ZLV als auch bei ELV ein etwas zu hohes HZV. Die Überschätzung des HZV durch die PATD fiel jedoch deutlich geringer aus als durch die TPTD. Die Bland-Altman-Diagramme für die Messungen bei Hypovolämie zeigt Abbildung 9.

Abbildung 9: Bland-Altman-Diagramme Thermodilutionsverfahren vs. Goldstandard für Zwei- und Einlungenventilation bei hypovolämer Kreislaufsituation



Auch während der Hypovolämie war der prozentuale Fehler für beide Thermodilutionsverfahren mit 20–25 % in einem Bereich, der auf eine akzeptable Messgenauigkeit hinweist.

Tabelle 3 zeigt den systematischen Fehler (Bias) und den prozentualen Fehler von HZV_{PATD} und HZV_{TPTD} sowie die statistische Signifikanz der Fehler-Änderung bei Hypovolämie.

Tabelle 3: Systematischer Fehler der Thermodilutionsmessungen bei hypovolämer Kreislaufsituation

	ZLV (M3)		ELV (M4)		<i>p</i> -Wert
	Bias [ml min ⁻¹]	prozentualer Fehler [%]	Bias [ml min ⁻¹]	prozentualer Fehler [%]	
HZV_{PATD}	0.22 ± 0.22	24,2	0.30 ± 0.21	22,6	0,25
HZV_{TPTD}	0.60 ± 0.25	25	0.72 ± 0.26	25,1	0,14
ZLV: Zweilungenventilation; ELV: Einlungenventilation; HZV_{PATD}: Herzzeitvolumen pulmonalarterielle Thermodilution; HZV_{TPTD}: Herzzeitvolumen transpulmonale Thermodilution					

3.3 Trenddetektion

Zur Bestimmung der Genauigkeit der Trenddetektion wurde zunächst ein $\Delta\text{HZV}_{\text{PATD}}$ bzw. $\Delta\text{HZV}_{\text{TPTD}}$ bei ELV errechnet. Dazu wurde das jeweils bei Hypovolämie ermittelte HZV von dem bei Normovolämie ermittelten subtrahiert.

Das so ermittelte $\Delta\text{HZV}_{\text{PATD}}$ bzw. $\Delta\text{HZV}_{\text{TPTD}}$ wurde daraufhin in Beziehung zu dem in gleicher Weise errechneten $\Delta\text{HZV}_{\text{PAFP}}$ gesetzt.

Der CCC war für beide Thermodilutionsmethoden hoch. Für das $\Delta\text{HZV}_{\text{PATD}}$ betrug der CCC = 0,87 und für das $\Delta\text{HZV}_{\text{TPTD}}$ war der CCC = 0,87.

Die lineare Regressionsanalyse ergab für die pulmonalarterielle Thermodilution die Gleichung $\Delta\text{HZV}_{\text{PATD}} = 0,23 + (1,003 \times \Delta\text{HZV}_{\text{PAFP}})$. Für die transpulmonale Thermodilution ergab sich folgende Gleichung: $0,071 + (1,191 \times \Delta\text{HZV}_{\text{PAFP}})$.

Die Regressionsgeraden $\Delta\text{HZV}_{\text{PATD}}$ vs. $\Delta\text{HZV}_{\text{PAFP}}$ und $\Delta\text{HZV}_{\text{TPTD}}$ vs. $\Delta\text{HZV}_{\text{PAFP}}$ sind in Abbildung 10 dargestellt.

Der θ -Winkel zwischen dem ΔHZV und der line of identity zeigte für beide Methoden eine gute Trenddetektion. Für die pulmonalarterielle Thermodilution war $\theta = 11,2^\circ$ und für die transpulmonale Thermodilution $\theta = 1,3^\circ$.

Abbildung 10: Regressionsgeraden Δ HZV-Thermodilutionsverfahren vs. Δ HZV-Goldstandard während Einlungenventilation

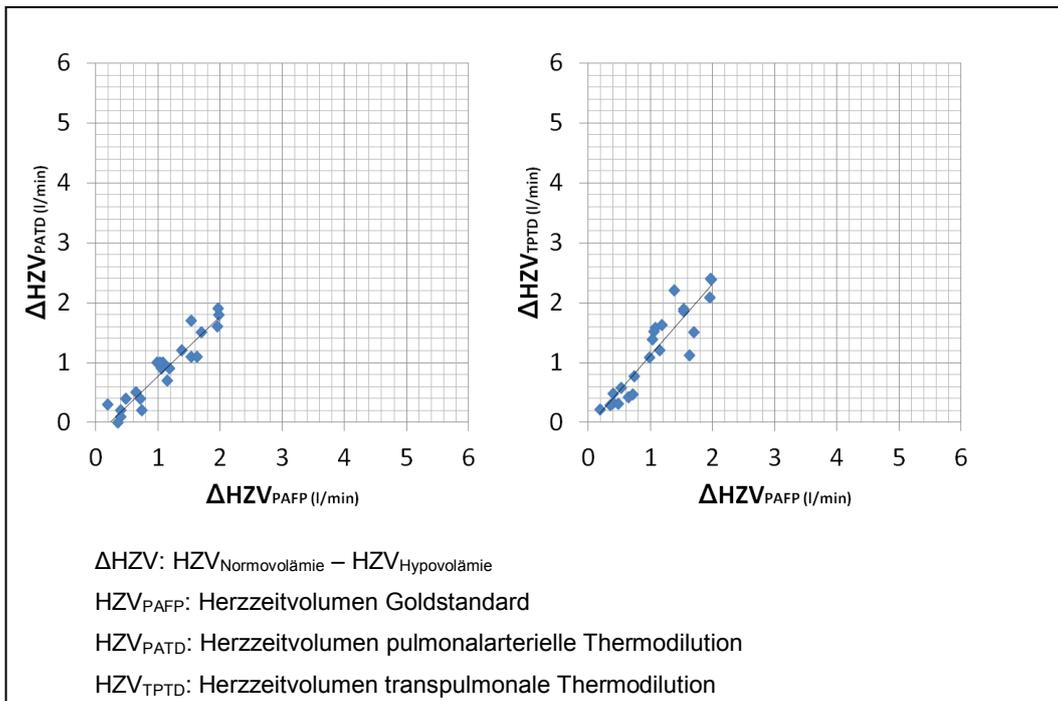
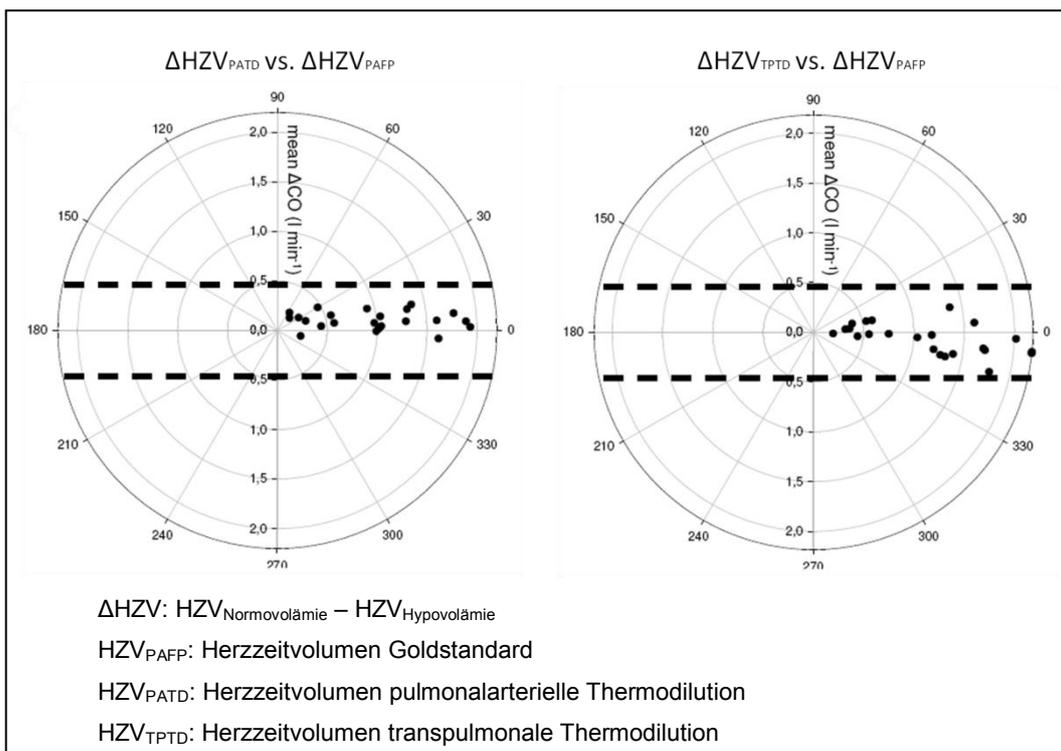


Abbildung 11: Polar-Plots Δ HZV-Thermodilutionsverfahren vs. Δ HZV-Goldstandard während Einlungenventilation



Der θ -Winkel ist in den Polar-Plots (Abbildung 11) visualisiert. Die Polar-Plots zeigen weiterhin sowohl für die pulmonalarterielle als auch für die transpulmonale Thermodilution, dass alle ΔHZV in einem Bereich von $\pm 0,5$ l/min liegen. Auch das spricht für eine gute Trenddetektion beider Verfahren.

Aus den Polar-Plots lässt sich schließlich noch ersehen, dass das $\Delta\text{HZV}_{\text{TPTD}}$ eine etwas größere Streuung der Werte aufweist als das $\Delta\text{HZV}_{\text{PATD}}$.

4 Diskussion

In dieser Arbeit wurde erstmalig das per pulmonalarterieller bzw. transpulmonaler Thermodilution ermittelte HZV unter den speziellen Begebenheiten der ELV mit einem experimentellen Goldstandard-HZV verglichen.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass das HZV_{PATD} insgesamt weniger durch die ELV beeinflusst wird als das HZV_{TPTD} .

Der systematische Fehler des HZV_{TPTD} stieg bei Normovolämie nach Etablierung der ELV statistisch signifikant an, während er sich für das HZV_{PATD} weder bei Normo- noch bei Hypovolämie signifikant veränderte.

Auch der Concordance Correlation Coefficient nach Lin blieb für die pulmonalarterielle Thermodilution nach Etablierung der ELV stabil oder stieg sogar, während er sich für die transpulmonale Thermodilution reduzierte und so eine sinkende Übereinstimmung mit dem Goldstandard anzeigte.

Trotz allem bewegten sich der systematische Fehler und die Präzision der Messungen für beide Verfahren sowohl während der Normo- als auch während der Hypovolämie in einem akzeptablen Bereich (*Critchley und Critchley 1999*).

Auch der prozentuale Fehler war, insbesondere für die Messungen während der ELV, mit Werten zwischen 20–25 % akzeptabel niedrig. Der höhere prozentuale Fehler von ca. 30 % während ZLV und Normovolämie sowohl für das HZV_{PATD} als auch für das HZV_{TPTD} ließe sich durch zwei Ausreißermessungen erklären.

Darüber hinaus zeigten sich beide Methoden als geeignet, Änderungen des HZV adäquat zu detektieren. Sowohl Änderungen, welche durch die Etablierung der ELV hervorgerufen wurden, als auch solche, die durch einen akuten Blutverlust bedingt waren, wurden von beiden Methoden hinreichend abgebildet.

Bei der Übertragung dieser Auswertung auf die Anwendung am Menschen muss berücksichtigt werden, dass die gemessenen Herzminutenvolumina in dieser Studie zwischen 1,5 und 3 l/min lagen. Die Herzminutenvolumina, die hier zur Analyse herangezogen wurden, sind im Mittel also niedriger, als es beim Menschen zu erwarten wäre. Allerdings kommt es im klinischen Alltag nicht vorrangig auf die korrekte Bestimmung des HZV, sondern insbesondere auf die Detektion von HZV-Veränderungen an. Beide hier untersuchten Methoden haben gezeigt, dass sie mit ausreichender Genauigkeit in der Lage sind, das HZV im

niedrigen Bereich zu bestimmen und insbesondere HZV-Änderungen zu detektieren.

Sowohl die pulmonalarterielle als auch die transpulmonale Thermodilution sind also nach den Ergebnissen dieser Arbeit adäquate Werkzeuge, das HZV während der ELV zu überwachen und bei der Entscheidungsfindung bezüglich Volumenmanagement oder anderweitiger kreislaufsupportiver Maßnahmen behilflich zu sein.

Frühere Studien, die die pulmonalarterielle mit der transpulmonalen Thermodilution während ZLV verglichen, kamen zu dem Ergebnis, dass die transpulmonale Thermodilution im Vergleich stets höhere Ergebnisse für das HZV lieferte (*Della Rocca et al. 2002; Sakka et al. 1999; Zöllner et al. 1998*). Diese Tatsache wurde von den Autoren damit erklärt, dass der kalte Thermoindikator nach der zentralvenösen Injektion die Herzfrequenz senkt und so vorübergehend zu einer Verminderung des HZV führt. Da bei der transpulmonalen Thermodilution Injektions- und Detektionsort weiter voneinander entfernt sind als bei der pulmonalarteriellen Thermodilution, fließt der Indikator länger bis zu seiner Detektion und reflektiert in seiner Flussgeschwindigkeit deutlich mehr Herzaktionen. Das HZV_{TPTD} wird durch diese kurzzeitige Verlangsamung der Herzfrequenz also weniger beeinflusst als das HZV_{PATD} .

Auch in dieser Studie lag das HZV_{TPTD} sowohl während der ZLV als auch während der ELV über dem HZV_{PATD} . Dabei war das HZV_{PATD} stets dichter an den Ergebnissen des Goldstandards als das HZV_{TPTD} . Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass die Überschätzung des HZV durch die transpulmonale Thermodilution während ELV noch statistisch signifikant zunimmt. Diese Ergebnisse sprechen dafür, dass das HZV_{TPTD} in höherem Maße von der ELV beeinflusst wird als das HZV_{PATD} .

Erklären ließe sich diese Tatsache damit, dass es im Rahmen der ELV in der nicht-ventilierten Lunge zu der oben bereits erwähnten hypoxischen pulmonalen Vasokonstriktion kommt. Diese bei sinkendem alveolärem pO_2 stattfindende Verengung des pulmonalen Gefäßbettes hat sich in unserer Studie auch durch die signifikante Zunahme von PVR und mPAP während der ELV gezeigt. Durch die HPV könnte es zu einem Indikatorverlust in der nicht-ventilierten Lunge kommen. Aufgrund des Indikatorverlustes in der Lungenstrombahn wird stromab in der distalen Aorta weniger Thermoindikator detektiert, und die Fläche unter der

Thermodilutionskurve fällt kleiner aus. Da nach der Stewart-Hamilton-Gleichung das HZV invers proportional zu der Fläche unter der Thermodilutionskurve ist, wäre ein zu hohes HZV_{TPTD} durch den Indikatorverlust zu erklären (*Reuter et al. 2010*). Dass das HZV_{PATD} durch dieses Phänomen nicht tangiert wird, liegt daran, dass der Detektionsort der pulmonalarteriellen Thermodilution die Pulmonalarterie ist. Der Thermoindikator wird also detektiert, bevor er in seinem Fluss durch das Gefäßbett der nicht-ventilierten Lunge beeinflusst werden könnte.

Als zentrale Aussage lässt sich festhalten, dass trotz der Überschätzung des HZV durch die transpulmonale Thermodilution beide Verfahren in der Lage waren, relative Änderungen des HZV für klinische Zwecke adäquat zu detektieren. Die durch die ELV hervorgerufenen hämodynamischen Veränderungen wurden genauso mit ausreichender Sensitivität abgebildet wie die hämodynamischen Veränderungen, die während der ELV durch den Blutentzug bedingt waren. Bezogen auf die klinische Anwendung stellt gerade diese Fähigkeit zur Detektion einer Veränderung des HZV die zentrale Anforderung an ein Werkzeug des erweiterten hämodynamischen Monitorings dar.

Bis jetzt wurden die pulmonalarterielle und die transpulmonale Thermodilution zur HZV-Messung während der ELV nur in einer Studie untersucht. Hüter et al. verglichen 2004 die pulmonalarterielle mit der transpulmonalen Thermodilution während ELV in einem ähnlichen Tiermodell (*Hüter et al. 2004*).

Diese Arbeitsgruppe fand damals ebenfalls, dass die transpulmonale Thermodilution höhere Herzminutenvolumina lieferte als die pulmonalarterielle. Hüter et al. beschrieben weiterhin eine gute Korrelation der beiden Methoden während ELV. Die damalige Studie beinhaltete jedoch keinen Vergleich mit einem experimentellen Goldstandard. Sie konnte somit nicht beantworten, inwiefern das während ELV per Thermodilution ermittelte HZV dem realen HZV entspricht.

Die hier durchgeführte Studie birgt bezüglich der Übertragbarkeit auf die klinische Anwendung am Menschen einige Limitierungen. Zunächst wurde im Rahmen der von uns durchgeführten ELV stets die rechte Lungenseite beatmet. Dies war unumgänglich, da das Schwein einen akzessorischen Hauptbronchus besitzt, der den rechten Oberlappen direkt ventilert. Ein Doppellumentubus war

also gar nicht und ein Bronchusblocker lediglich auf der linken Seite adäquat zu platzieren.

Bei einem geschätzten Verhältnis der rechten zur linken Schweinelunge von ca. 4 zu 3 hätte eine selektive Ventilation der linken Lungenseite möglicherweise zu eindeutigeren Ergebnissen geführt. Da allerdings auch bei der menschlichen Lunge die rechte Seite größer ist als die linke, beeinträchtigt diese Tatsache nicht unbedingt die Übertragbarkeit der Ergebnisse.

In der Thoraxchirurgie, in der die ELV am häufigsten benötigt wird, wird in der Regel eine laterale Thorakotomie in Seitenlage durchgeführt. Daraus resultiert, dass die ventilierte, abhängige Lunge gravitationsbedingt stärker durchblutet wird als die nicht-ventilierte. In dieser Studie war es notwendig, als Zugang zum Thorax eine mediane Sternotomie durchzuführen und das Versuchstier in Rückenlage zu lagern. Nur auf diesem Wege war es möglich, den Ultraschall-Flussmesskopf korrekt auf dem Truncus pulmonalis zu positionieren. Für die Positionierung des Ultraschallkopfes auf dem Truncus pulmonalis haben wir uns entschieden, weil das Strömungsvolumen der Aorta ascendens aufgrund der unmittelbar postvalvulär abgehenden Koronargefäße nicht das gesamte Herzminutenvolumen widerspiegelt.

In dieser Studie war es notwendig, das Perikard zu eröffnen, um den Ultraschall-Flussmesskopf auf dem Truncus pulmonalis zu platzieren. Zwar haben wir das eröffnete Perikard vor dem Messbeginn mittels eines Latex-Patches wieder spannungsfrei geschlossen, allerdings war es schon aufgrund der Materialbeschaffenheit sicher nicht möglich, die natürlichen anatomischen Gegebenheiten hundertprozentig zu imitieren. Diese Studie ist also nur eingeschränkt in der Lage, den Einfluss des Perikards auf die Pumpfunktion des Herzens im Rahmen der ELV mit abzubilden.

Allerdings gehen wir trotz dieser Einschränkungen davon aus, dass die Daten, die wir im Rahmen dieser Arbeit erhoben haben, grundsätzlich die physiologischen Reaktionen des Herzkreislaufsystems auf die ELV widerspiegeln.

Zusammenfassend stellten wir in dieser Studie fest, dass das HZV_{PATD} durch die ELV weniger beeinflusst wurde als das HZV_{TPTD} . Alles in allem scheinen aber beide Methoden, insbesondere aufgrund der guten trending ability, für ein erweitertes hämodynamisches Monitoring während der ELV geeignet.

5 Zusammenfassung

Diese Arbeit untersucht an 23 Hausschweinen die Validität der HZV-Messung anhand transpulmonaler (HZV_{TPTD}) und pulmonalarterieller Thermodilution (HZV_{PATD}) unter den speziellen physiologischen Bedingungen der Einlungenventilation (ELV). Zu diesem Zweck wurden die beiden Thermodilutionsverfahren mit einem experimentellen Goldstandard verglichen. Als Goldstandard diente ein auf dem Truncus pulmonalis platzierter Ultraschall-Flussmesskopf (HZV_{PAFP}).

23 Schweine in Allgemeinanästhesie wurden mit einem Pulmonalarterienkatheter, einem System zur transpulmonalen Thermodilution (PiCCO, Pulsion[®], München, Deutschland) und einem Ultraschall-Flussmesskopf (Flow Probe) auf dem Truncus pulmonalis instrumentiert.

In einem standardisierten Messprotokoll von 4 Messpunkten wurden die beiden Thermodilutionsverfahren sowohl bei normovolämer als auch bei hypovolämer Kreislaufsituation jeweils unter ZLV und ELV mit dem Goldstandard verglichen.

Die im Rahmen dieser Arbeit erhobenen Daten zeigen, dass das HZV nicht signifikant durch die ELV selbst beeinflusst wird. Das HZV_{PATD} zeigte während der ELV eine gute Korrelation mit dem Goldstandard (CCC = 0,89 während Normo- bzw. 0,72 während Hypovolämie). Das HZV_{TPTD} korrelierte schwächer (CCC = 0,51 bzw. 0,38). Darüber hinaus lieferte das HZV_{TPTD} unter allen Bedingungen zu hohe Werte und zeigte eine signifikante Zunahme des systematischen Fehlers während der ELV unter Normovolämie.

Der prozentuale Messfehler lag für beide Thermodilutionsverfahren während der ELV zwischen 20 und 25 % und somit in einem akzeptablen Bereich.

Beide Thermodilutionsverfahren waren in der Lage, Veränderungen des HZV während ELV adäquat zu detektieren. Das Prä-/Post-Aderlass- $\Delta\text{HZV}_{\text{PATD}}$ korrelierte mit dem $\Delta\text{HZV}_{\text{PAFP}}$ mit einem CCC = 0,87. Das $\Delta\text{HZV}_{\text{TPTD}}$ korrelierte mit dem $\Delta\text{HZV}_{\text{PAFP}}$ mit einem CCC = 0,87. Der θ -Winkel zwischen dem ΔHZV -Vektor und der line of identity ($x = y$) betrug für das $\Delta\text{HZV}_{\text{PATD}}$ $\theta = 11,2^\circ$ und für das $\Delta\text{HZV}_{\text{TPTD}}$ $\theta = 1,3^\circ$.

Trotzdem die absoluten Messergebnisse der Thermodilutionsverfahren in dieser Studie zum Teil von den Ergebnissen des Goldstandards abweichen, stellen sie aufgrund der adäquaten trending ability auch während der ELV brauchbare Werkzeuge des erweiterten hämodynamischen Monitorings dar.

6 Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung	K	Konstante
c_{PAO₂}	pulmonalarterielle Sauerstoffsättigung	M1 ...	Messpunkt 1 ...
CCC	Concordance Correlation Coefficient	mAP	mittlerer arterieller Druck
ELV	Einlungenventilation	mPAP	mittlerer pulmonalarterieller Druck
et al.	et alia (lat. und andere)	P_aO₂	arterieller Sauerstoffpartialdruck
Fr	French	P_{Al}O₂	alveolärer Sauerstoffpartialdruck
F_iO₂	inspiratorische Sauerstofffraktion	PAFP	auf dem Truncus pulmonalis platzierte Flow Probe (= Ultraschall-Flussmesskopf)
FP	Flow Probe (= Ultraschall- Flussmesskopf)	PAK	Pulmonalarterienkatheter
G	Gauge	PATD	pulmonalarterielle Thermodilution
HF	Herzfrequenz	pCO₂	Kohlendioxidpartialdruck
HPV	hypoxische pulmonale Vasokonstriktion	PEEP	positiver endexpiratorischer Druck
HZV	Herzzeitvolumen	PVR	pulmonalvaskulärer Widerstand
HZV_{PAFP}	per Ultraschall- Flussmesskopf auf dem Truncus pulmonalis gemessenes HZV (= Goldstandard)	SVV	Schlagvolumenvariation
HZV_{PATD}	per pulmonalarterieller Thermodilution ermitteltes HZV	T	Temperatur
HZV_{TPTD}	per transpulmonaler Thermodilution ermitteltes HZV	TD	Thermodilution
i. v.	intravenös	TPTD	transpulmonale Thermodilution
		V	Volumen
		ZLV	Zweilungenventilation
		ZVD	zentralvenöser Druck

7 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

- Abb. 1:** S. 7, Stewart-Hamilton-Gleichung
- Abb. 2:** S. 8, Thermodilutionskurve
- Abb. 3:** S. 13, Ultraschall-Flussmesskopf
- Abb. 4:** S. 16, Ablauf des Messprotokolls
- Abb. 5:** S. 18, Beispielgrafik θ -Winkel
- Abb. 6:** S. 20, Regressionsgeraden Thermodilutionsverfahren vs. Goldstandard während ELV und normovolämer Kreislaufsituation
- Abb. 7:** S. 21, Bland-Altman-Diagramme Thermodilutionsverfahren vs. Goldstandard für Zwei- und Einlungenventilation bei normovolämer Kreislaufsituation
- Abb. 8:** S. 23, Regressionsgeraden Thermodilutionsverfahren vs. Goldstandard während ELV und hypovolämer Kreislaufsituation
- Abb. 9:** S. 24, Bland-Altman-Diagramme Thermodilutionsverfahren vs. Goldstandard für Zwei- und Einlungenventilation bei hypovolämer Kreislaufsituation
- Abb. 10:** S. 26, Regressionsgeraden Δ HZV-Thermodilutionsverfahren vs. Δ HZV-Goldstandard während Einlungenventilation
- Abb. 11:** S. 26, Polar-Plots Δ HZV-Thermodilutionsverfahren vs. Δ HZV-Goldstandard während Einlungenventilation
- Tabelle 1:** S. 19, Änderung der Hämodynamik bei ELV
- Tabelle 2:** S. 22, Systematischer Fehler der Thermodilutionsmessungen bei normovolämer Kreislaufsituation
- Tabelle 3:** S. 25, Systematischer Fehler der Thermodilutionsmessungen bei hypovolämer Kreislaufsituation

8 Literaturverzeichnis

Zeitschriften

Aalto-Setälä M, Heinonen J, Salorinne Y (1975) Cardiorespiratory function during thoracic anaesthesia: a comparison of two-lung ventilation and one-lung ventilation with and without PEEP. *Acta Anaesthesiol Scand.* 19:287-95.

Amá R, Leather HA, Segers P, Vandermeersch E, Wouters PF (2006) Acute pulmonary hypertension causes depression of left ventricular contractility and relaxation. *Eur J Anaesthesiol.* 23:824-31.

Archer S, Michelakis E (2002) The mechanism(s) of hypoxic pulmonary vasoconstriction: potassium channels, redox O₂ sensors, and controversies. *News Physiol Sci.* 17:131-7.

Benumof JL (1986) Isoflurane anesthesia and arterial oxygenation during one-lung ventilation. *Anesthesiology* 64:419-22.

Berkenstadt H, Margalit N, Hadani M, Friedman Z, Segal E, Villa Y, Perel A (2001) Stroke volume variation as a predictor of fluid responsiveness in patients undergoing brain surgery. *Anesth Analg.* 92: 984-9.

Bland JM, Altman DG (1986) Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 8: 307-10.

Brodsky JB (2005) The evolution of thoracic anesthesia. *Thorac Surg Clin.* 15:1-10.

Critchley LA, Critchley JA (1999) A meta-analysis of studies using bias and precision statistics to compare cardiac output measurement techniques. *J Clin Monit Comput.* 15:85-91.

Critchley LA, Lee A, Ho AM (2010) A critical review of the ability of continuous cardiac output monitors to measure trends in cardiac output. *Anesth Analg.* 111:1180-92.

Della Rocca G, Costa MG, Pompei L, Coccia C, Pietropaoli P (2002) Continuous and intermittent cardiac output measurements: Pulmonary artery catheter versus aortic transpulmonary technique. *Br J Anaesth.* 88:350-356.

Flacke JW, Thompson DS, Read RC (1976) Influence of tidal volume and pulmonary artery occlusion on arterial oxygenation during endobronchial anesthesia. *South Med J.* 69:619-26.

Forrest P (2009) Anaesthesia and right ventricular failure. *Anaesth Intensive Care* 37:370-85.

Gama de Abreu M, Heintz M, Heller A, Széchényi R, Albrecht DM, Koch T (2003) One-lung ventilation with high tidal volumes and zero positive end-expiratory pressure is injurious in the isolated rabbit lung model. *Anesth Analg.* 96:220-8, *table of contents.*

Haas S, Kiefmann R, Eichhorn V, Goetz AE, Reuter DA (2009) Hemodynamic monitoring in one-lung-ventilation. *Anaesthesist* 58:1085-96.

Hüter L, Schwarzkopf K, Preussler NP, Gaser E, Schubert H, Karzai W, Schreiber T (2004) Measuring cardiac output in one-lung ventilation: a comparison of pulmonary artery and transpulmonary aortic measurements in pigs. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 18:190-3.

Ketabchi F, Egemnazarov B, Schermuly RT, Ghofrani HA, Seeger W, Grimminger F, Shid-Moosavi M, Dehghani GA, Weissmann N, Sommer N (2009) Effects of hypercapnia with and without acidosis on hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 297:L977-83.

Leach RM, Treacher DF (1995) Clinical aspects of hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Exp Physiol.* 80:865-75.

Lin LI (1989) A concordance correlation coefficient to evaluate reproducibility. *Biometrics.* 45:255-68.

Lohser J (2008) Evidence-based management of one-lung ventilation. *Anesthesiol Clin.* 26:241-72, v. *Review.*

Magill IW (1936) Anaesthesia in Thoracic Surgery, with Special Reference to Lobectomy: (Section of Anaesthetics). *Proc R Soc Med.* 29:643-53.

Malmkvist G, Fletcher R, Nordström L, Werner O (1989) Effects of lung surgery and one-lung ventilation on pulmonary arterial pressure, venous admixture and immediate postoperative lung function. *Br J Anaesth.* 63:696-701.

Mantha S, Roizen MF, Fleisher LA, Thisted R, Foss J. (2000) Comparing methods of clinical measurement: reporting standards for bland and altman analysis. *Anesth Analg.* 90:593-602.

Mathru M, Dries DJ, Kanuri D, Blakeman B, Rao T (1990) Effect of cardiac output on gas exchange in one-lung atelectasis. *Chest* 97:1121-4.

Pirlo AF, Benumof JL, Trousdale FR (1981) Potentiation of lobar hypoxic pulmonary vasoconstriction by intermittent hypoxia in dogs. *Anesthesiology* 55:226-30.

Redington AN, Gray HH, Hodson ME, Rigby ML, Oldershaw PJ (1988) Characterisation of the normal right ventricular pressure-volume relation by biplane angiography and simultaneous micromanometer pressure measurements. *Br Heart J.* 59:23-30.

Redington AN, Rigby ML, Shinebourne EA, Oldershaw PJ (1990) Changes in the pressure-volume relation of the right ventricle when its loading conditions are modified. *Br Heart J.* 63:45-9.

Reuter DA, Huang C, Edrich T, Sherman SK, Eltzschig HK (2010) Cardiac output monitoring using indicator-dilution techniques: basics, limits, and perspectives. *Anesth Analg.* 110:799-811.

Sakka SG, Reinhart K, Meier-Hellmann A (1999) Comparison of pulmonary artery and arterial thermodilution cardiac output in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 25:843-846.

Scherer R, Van Aken H, Lawin P (1984) Hemodynamic and respiratory changes in operations of the esophagus by unilateral ventilation. *Chirurg* 55:665-9.

Slinger P (2006) Pro: low tidal volume is indicated during one-lung ventilation. *Anesth Analg.* 103:268-70.

Weir EK, López-Barneo J, Buckler KJ, Archer SL (2005) Acute oxygen-sensing mechanisms. *N Engl J Med.* 353:2042-55.

Zöllner C, Briegel J, Kilger E, Haller M (1998) Retrospective analysis of transpulmonary and pulmonary arterial measurement of cardiac output in ARDS patients. *Anaesthetist* 47:912-917.

Monographien

Braun T, Weber F (2006) Kurzlehrbuch Physiologie, Elsevier-Verlag, München.

9 Publikationen

- **Effects of one-lung ventilation on thermodilution-derived assessment of cardiac output.** Trepte C, Haas S, Meyer N, Gebhardt M, Goepfert MS, Goetz AE, Reuter DA. *Br J Anaesth.* 2012; 108:922-8. Epub 2012 Mar 22.

10 Danksagung

Bedanken möchte ich mich zunächst bei meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Daniel Reuter für die interessante Aufgabenstellung, die Aufnahme in die Arbeitsgruppe und die konstruktive Korrektur der Arbeit. Die Mitarbeit in Ihrem Team hat mir die Chance geboten, sowohl meine wissenschaftlichen als auch meine anästhesiologischen Kenntnisse immens auszubauen. Herzlichen Dank dafür!

Für die lehrreiche und freundschaftliche Zusammenarbeit im Rahmen der Datenerhebung und Datenauswertung sowie für etliche Tipps und Ratschläge bedanke ich mich ganz herzlich bei Dr. med. Sebastian Haas und Dr. med. Constantin Trepte.

Sebastian Haas gebührt darüber hinaus ein besonderer Dank für das engagierte Korrekturlesen und die stets wohlwollenden Verbesserungsvorschläge. Tausend Dank, Sebastian!

11 Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Unterschrift: