

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie

Klinikdirektoren:
Prof. Dr. med. Alwin E. Goetz
Prof. Dr. med. C. Zöllner

Titel der Dissertation

Funktionelles hämodynamisches Monitoring des rechten Ventrikels beim akuten
rechtsventrikulären Versagen

Dissertation

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

vorgelegt von:

Christian Petersen
aus Hamburg

Hamburg 2013

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 20.05.2014**

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

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

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. L. Fischer

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	V
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	VI
TABELLENVERZEICHNIS	VI
FORMELVERZEICHNIS	VII
1 EINLEITUNG	8
1.1 VOLUMENMANAGEMENT	8
1.1.1 Bilanzierte Flüssigkeitstherapie	8
1.1.2 Kardiale Vorlast	9
1.1.3 Volumenreagibilität des Herzens	10
1.1.4 Statische hämodynamische Parameter	11
1.1.5 Funktionelle hämodynamische Parameter	12
1.2 PULMONALARTERIELLE HYPERTONIE	13
1.3 PATHOPHYSIOLOGIE DES RECHTSHERZVERSAGENS	14
1.4 PROBLEMSTELLUNG UND ZIELSETZUNG DER UNTERSUCHUNG	17
2 METHODEN	20
2.1 VERSUCHSTIERE	20
2.2 PRÄMEDIKATION	20
2.3 INSTRUMENTIERUNG	21
2.3.1 Tracheotomie und Beatmung	21
2.3.2 Gefäßpräparation	21
2.3.3 Laparotomie	22
2.3.4 Thorakotomie	24
2.4 MESSTECHNIK UND MONITORING	25
2.4.1 Pulsoxymetrie	26
2.4.2 Elektrokardiogramm	26
2.4.3 Druckbasierte Hämodynamikparameter	27
2.4.4 Volumetrische Hämodynamikparameter	28
2.4.5 Funktionelle Hämodynamikparameter	33
2.4.6 Blutflussmessung	41
2.4.7 Parameter der rechtsventrikulären Funktion	43
2.5 MAßNAHMEN	43
2.5.1 Messung der Ausgangswerte (Baseline Messung)	44
2.5.2 Messungen nach Erhöhung des pulmonalarteriellen Druckes	44
2.5.3 Interventionen unter Rechtsherzbelastung	45
2.6 ÜBERSICHT ÜBER DEN VERSUCHSABLAUF	46
2.7 DATENAUSWERTUNG	47
2.7.1 Statistik	47
3 ERGEBNISSE	48
3.1 ERHÖHUNG DES PULMONALARTERIELLEN DRUCKES	48
3.1.1 Herzfrequenz und druckbasierte Hämodynamikparameter unter RHB	49
3.1.2 Volumetrische Hämodynamikparameter unter RHB	51
3.1.3 Funktionelle Hämodynamikparameter unter RHB	51
3.1.4 Blutflussmessung unter RHB	53
3.1.5 Parameter der rechtsventrikulären Funktion unter RHB	53
3.2 RECHTSVENTRIKULÄRE VORLASTPARAMETER	54
3.2.1 Responder	56
3.2.2 Nonresponder	57
4 DISKUSSION UND ANSCHLIEßENDE FORSCHUNGSFRAGEN	58
4.1 TIERMODELL UND VERSUCHSABLAUF	58

4.2	BEURTEILUNG DER ERGEBNISSE	61
4.3	STELLENWERT IM KLINISCHEN ALLTAG	66
4.4	SCHLUSSFOLGERUNG	68
5	ZUSAMMENFASSUNG	70
6	LITERATURVERZEICHNIS	72
7	DANKSAGUNG	78
8	EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG	79

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bezeichnung
ARDS	acute respiratory distress Syndrome
$dP/dt_{\max}$	maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit
DSt	exponentielle Abfall- / Auswaschzeit
EIT	elektrische Impedanztomographie
EKG	Elektrokardiogramm
EVLW	extravaskuläres Lungenwasser
GEDV	globales enddiastolisches Volumen
HF	Herzfrequenz
HZV	Herzzeitvolumen
HZV _{PC}	Pulskontur Herzzeitvolumen
ITBV	intrathorakales Blutvolumen
ITTV	intrathorakales Thermovolumen
LAEDV	linksatriales enddiastolisches Volumen
LV	linker Ventrikel
LVEDV	linksventrikuläres enddiastolisches Volumen
LVSV	linksventrikuläres Schlagvolumen
LVSV _{max}	maximales linksventrikuläres Schlagvolumen
LVSV _{min}	minimales linksventrikuläres Schlagvolumen
LVSVV	linksventrikuläre Schlagvolumenvariation
MAP	mittlerer arterieller Druck
MPAP	mittlerer pulmonalerarterieller Druck
MTt	mittlere Durchgangszeit (mean transit time)
MW	Mittelwert
PAOP	pulmonalerarterieller Verschlussdruck
PAP	pulmonalerarterieller Druck
PBV	pulmonales Blutvolumen
PCHZV	Pulskontur Herzzeitvolumen
PEEP	positiver endexpiratorischer Druck
PP _{max}	maximaler Pulsdruck
PP _{min}	minimaler Pulsdruck
PPPV	pulmonalerarterielle Pulsdruckvariation
PPV	Pulsdruckvariation
PSPV	Pulmonalerarterielle systolische Druckvariation
PTV	pulmonales Thermovolumen
RAP	rechtsatrialer Druck
RAP _{max}	maximaler rechtsatrialer Druck
RAP _{min}	minimaler rechtsatrialer Druck
RAPV	rechtsatriale Druckvariation
REDP	rechtventrikulärer enddiastolischer Druck
RHB	Rechtherzbelastung
RV	rechter Ventrikel

RVEDP	rechtsventrikulärer enddiastolischer Druck
RVEDV	rechtsventrikuläres enddiastolisches Volumen
RVEF	rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion
RVSV	rechtsventrikuläres Schlagvolumen
$RVSV_{\max}$	maximales rechtsventrikuläres Schlagvolumen
$RVSV_{\min}$	minimales rechtsventrikuläres Schlagvolumen
RVSVV	rechtsventrikuläre Schlagvolumenvariation
SA	Standardabweichung
$SP_{\max}$	maximaler systolischer Druck
$SP_{\min}$	minimaler systolischer Druck
SpO_2	partielle Sauerstoffsättigung
SPV	systolische Druckvariation
SV	Schlagvolumen
SVV	Schlagvolumenvariation
VGEF	vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor
ZVD	zentralvenöser Druck

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Mechanismus der rechtsventrikulären Dekompensation	15
Abbildung 2: Übersicht über die Präparation der Gefäße	22
Abbildung 3: Chirurgische Präparation Trachea, Thorax und Abdomen	25
Abbildung 4: Volumenkompartimente der transkardiopulmonalen Indikatordilution ..	30
Abbildung 5: Volumenkompartimente der pulmonalarteriellen Indikatordilution	32
Abbildung 6: Herz-Lungen-Interaktion unter mechanischer Beatmung	34
Abbildung 7: Beziehung von enddiastolischem Volumen und Kontraktilität	37
Abbildung 8: Aufbau einer Ultraschall Flussmesssonde	42
Abbildung 9: Schematische Darstellung des Versuchsablaufes	46
Abbildung 10: Induktion der Pulmonalarteriellen Hypertonie	49
Abbildung 11: Schematische Darstellung der Responder.....	56
Abbildung 12: Schematische Darstellung der Nonresponder	57

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Präparation der Gefäße.....	23
Tabelle 2: Erhöhung des pulmonalarteriellen Druckes	48
Tabelle 3: Herzfrequenz und druckbasierte Hämodynamikparameter.....	50
Tabelle 4: Volumetrische Hämodynamikparameter	51
Tabelle 5: Funktionelle Hämodynamikparameter.....	52

Tabelle 6: Blutflussmessung	53
Tabelle 7: Parameter der rechtsventrikulären Funktion	54
Tabelle 8: RVSVV im Vergleich zu pulmonalarterieller Flussmessung.....	55
Tabelle 9 RVSVV vs. HZV unter Volumenbelastung bei Respondern	57
Tabelle 10: RVSVV vs. HZV unter Volumenbelastung bei Nonrespondern.....	58

Formelverzeichnis

1: HZV	29
2: PTV	30
3: GEDV	30
4: ITTV	30
5: ITTV	31
6: PTV	31
7: GEDV	31
8: RVEDV	32
9: PPV	36
10: SPV	36
11: RAPV	36
12: RVSVV	39
13: PCHZV	40
14: LVSVV.....	40
15: RVEF.....	43

1 Einleitung

Eine große Herausforderung für den Anästhesiologen in der perioperativen und intensivmedizinischen Betreuung von kritisch kranken Patienten ist die korrekte Beurteilung des Volumenstatus und die Durchführung einer individuell angepassten Flüssigkeitstherapie, die den Erhalt einer Normovolämie sichert. Dahinter steht das therapeutische Ziel, durch ein adäquates Herzzeitvolumen die optimale Versorgung peripherer Organe zu gewährleisten. Hypovolämie bedingt instabile Kreislaufverhältnisse mit Bedarfstachykardie und Hypotonie, wobei Organdysfunktionen durch Gewebhypoxie und prärenales Nierenversagen mögliche Folgen sind [1]. Auch Hypervolämie beeinträchtigt die Organfunktionen, denkbar sind hierbei kardiale und pulmonale Funktionsstörungen, sowie Wundheilungsstörungen zum Beispiel nach abdominalen Eingriffen [2, 3]. Aus der Bemühung um eine zielgerichtete perioperative Volumentherapie, resultiert ein verbessertes Ergebnis des Therapieverlaufes. Durch eine dem Patienten individuell angepasste Volumensubstitution, kann nachweislich eine Verkürzung der Intensivliegezeiten und die Senkung des Katecholaminbedarfs erzielt werden [4].

1.1 Volumenmanagement

1.1.1 Bilanzierte Flüssigkeitstherapie

Die in der Einleitung aufgeführten Beispiele belegen, wie wichtig eine differenzierte Volumentherapie ist. Der Volumenstatus des Patienten ist eine durch viele Faktoren beeinflusste Größe. Ihrer adäquaten Einschätzung stehen im klinischen Alltag ebenso viele verschiedene Methoden gegenüber. Diese reichen von dem Gebrauch von Erfahrungswerten und Faustformeln über die körperliche Untersuchung zur Beurteilung der Haut und Schleimhäute bis hin zur Bilanzierung einer ausreichenden Diurese. Weiterhin unternimmt man die Verlaufsbeobachtung klinischer Routineparameter wie Blutdruck und Herzfrequenz, bis schließlich unter größerem Komplikationsrisiko für den Patienten und größerem Aufwand für den Arzt ein erweitertes, invasives hämodynamisches Monitoring eingesetzt werden kann. Die Frage nach einer optimalen Strategie unter Zuhilfenahme von aussagekräftigen

Parametern und Monitoring-Systemen, welche eine individuell angepasste Volumentherapie ermöglichen und dabei im klinischen Alltag praktikabel sind, ist immer noch Gegenstand zahlreicher Studien [5]. Die Schlussfolgerungen zeigen dabei sehr unterschiedliche Handlungsempfehlungen zur Applikation von Flüssigkeit auf. Einige Untersuchungsergebnisse fordern beispielsweise ein liberales-, andere wiederum ein restriktives Volumenmanagement. Hierbei besitzen „liberale“ und „restriktive“ Flüssigkeitstherapie nicht einmal eine einheitliche Definition [2, 6, 7]. Worin hingegen Einigkeit besteht ist, dass die Optimierung von Herzzeitvolumen und Sauerstoffangebot eines der wesentlichen therapeutischen Prinzipien bei kritisch kranken Patienten ist.

Die Determinanten des HZV sind die Herzfrequenz und das Schlagvolumen. Die Menge des Schlagvolumens ist abhängig von der Vorlast, der Kontraktilität und der Nachlast der Ventrikel. Die in der Praxis für die Optimierung des Schlagvolumens wichtige Größe ist die Vorlast, denn durch ihre Bestimmung lässt sich auf die Volumenbedürftigkeit des Herzens bzw. den intravasalen Flüssigkeitsstatus des Patienten zurückschließen. Ein zielgerichtetes Flüssigkeitsmanagement orientiert sich an dieser Größe und erlaubt dadurch eine auf den Patienten abgestimmte Volumengabe [4].

1.1.2 Kardiale Vorlast

Das Ermitteln der kardialen Vorlast ist von herausragender Bedeutung für die Entscheidungen beim therapeutischen Vorgehen, denn ursächlich für eine Hypotonie sind differenzialdiagnostisch, neben dem intravasalen Volumendefizit, auch ein mangelnder peripherer Gefäßtonus und eine myokardiale Kontraktionsminderung [8]. Die Vorlast ist nach dem bekannten Frank-Starling-Mechanismus (vgl. 2.4.5) eine wesentliche Determinante der Pumpleistung des Herzens, von der in der klinischen Praxis häufig die Rede ist. Trotzdem herrscht weder hinsichtlich der Definition noch bezüglich der Möglichkeit ihrer Quantifizierung eine einheitliche Meinung [9, 10]. Die beste Annäherung an eine Definition ist, die kardiale Vorlast als eine physikalische Größe zu beschreiben, welche im Stande ist die passive Wandspannung der Ventrikel am Ende der Diastole zu beeinflussen. Abhängig von der enddiastolischen Wandspannung generiert das Myokardgewebe eine angepasste isovolumetrische Kontraktionskraft. Diese kann von einer Herzaktion zur nächsten variieren [9, 10].

Alle Determinanten, welche die Wandspannung beeinflussen und ihre Beziehung zueinander sind in dem Gesetz von LaPlace beschrieben. Hiernach kann die Wandspannung aus dem Quotienten von Wanddicke mit dem Produkt aus transmuralen Druck und Radius in kugelförmigen Gebilden bestimmt werden [9, 10]. Aufgrund der Tatsache, dass es keinen klinisch messbaren Parameter gibt, der eine exakte Bestimmung der Wandspannung zulässt, versucht man sich dieser Größe durch Verwendung von Surrogatparametern zu nähern. Die Interpretation von zentral gemessenen Drücken und der Beobachtung ihres Verlaufes sollen auf die enddiastolische Vordehnung des Myokards, bzw. der Sarkomere, als kleinste kontraktile Funktionseinheit des Muskels, schließen lassen (vgl. 2.4.5.). Diese Vordehnung ergibt sich durch die enddiastolische Ventrikelfüllung, die wiederum von dem zur Verfügung stehenden intravasalen Volumen abhängig ist [11].

Ein in der anästhesiologischen Praxis verwertbarer hämodynamischer Parameter sollte allerdings die Vorlastsituation im Zusammenhang mit jedem erdenklichen funktionellen Zustand des Herzens erfassen. Es reicht also nicht aus, dass ein solcher Parameter in der Lage ist, das zentrale, für die Füllung der Ventrikel am Ende der Diastole zur Verfügung stehende Blutvolumen aufzuzeigen. Sondern er muss außerdem darüber informieren ob das Myokard unter der aktuellen Vorlastsituation seine Leistungsgrenze erreicht hat oder die Substitution von Flüssigkeit zu einer Erhöhung der Auswurfleistung führt. Somit wäre die Abschätzung des intravasalen Volumens im Verhältnis zum individuellen Funktionspotential des Herzens eines Patienten möglich.

1.1.3 Volumenreagibilität des Herzens

Nach dem Frank-Starling-Mechanismus, der die Beziehung zwischen linksventrikulärem enddiastolischem Volumen (LVEDV) und Schlagvolumen (SV) beschreibt und somit den Verlauf einer von der kardialen Leistung abhängigen ventrikulären Funktionskurve aufzeichnet, reagiert das Herzkreislaufsystem nur solange auf Flüssigkeitszufuhr mit einem Anstieg des SV, bis der annähernd horizontal verlaufende, vom Volumen unabhängige Anteil des Funktionsverhältnisses erreicht ist (vgl. 2.4.5. Abbildung 7). Geht demnach die enddiastolische Füllung über

ein individuelles Optimum hinaus, lässt sich die Kontraktilität des Myokards nicht mehr steigern, es besteht vielmehr die Gefahr der kardialen Dekompensation. Der Ventrikel ist in dieser Situation nicht mehr volumenreagibel. Hat der Ventrikel allerdings die bestmögliche enddiastolische Vordehnung (Wandspannung) noch nicht erreicht, steigert er unter zunehmender enddiastolischer Füllung seine Auswurfleistung. Das Herz ist in dieser Situation volumenreagibel.

Ein hämodynamischer Parameter, der therapeutisch nutzbar die Vorlastsituation des Herzens widerspiegelt, informiert den Arzt über die funktionelle Reserve der Ventrikel. Das ist gegeben, wenn eine Voraussage darüber getroffen werden kann, ob das Herz auf die intravenöse Gabe von Flüssigkeit mit einer Erhöhung des HZV reagieren kann oder nicht. Hämodynamische Parameter, die quantitativ auf das zentrale, dem Herzen zur Verfügung stehenden Blutvolumen schließen lassen, korrelieren zum Teil eng mit Veränderungen im Flüssigkeitsstatus bzw. Veränderungen im HZV, lassen aber keine Voraussage über eine potenzielle Volumenreagibilität des Ventrikels zu [11]. Parameter, welche die funktionelle Dynamik des Herzens reflektieren und somit eine qualitative Information über das vorhandene intravasale Volumen geben, ermitteln die Volumenreagibilität des Herzens und verdeutlichen die aktuelle Position auf der Starling-Kurve. Das relative Verhältnis zwischen Vorlast und Leistungspotenzial des Herzens wird deutlich und kann für die Überwachung und balancierte Steuerung der Volumentherapie genutzt werden [8]

1.1.4 Statische hämodynamische Parameter

Die Voraussage der Volumenreagibilität des Herzens bietet eine verlässliche Einschätzung des intravasalen Flüssigkeitsstatus des Patienten. Viele Untersuchungen haben sich damit beschäftigt herauszufinden, mit welchem der bettseitig messbaren, statischen Parametern, sich die makrohämodynamische Reaktion des Herzens auf Volumenbelastung und –Entzug vorhersagen lässt [11-21]. Unter den statischen Hämodynamikparametern subsumiert man zum einen die kardialen Füllungsdrücke, wie zentraler Venendruck (ZVD) und pulmonalarterieller Verschlussdruck (PAOP) (vgl. 2.4.3.) und zum anderen volumetrische Parameter zentraler Kompartimente wie intrathorakales Blutvolumen (ITBV), globales

enddiastolisches Volumen (GEDV) und rechtsventrikuläres enddiastolisches Volumen (RVEDV) (vgl. 2.4.4.).

Eindeutige Ergebnisse in mehreren Studien belegen, dass die druckbasierten Parameter weder mit einer Veränderung im intravasalen Volumenstatus korrelieren, noch lassen sie eine Einschätzung der Volumenreagibilität zu [11-14, 17, 18]. Dies liegt unter anderem daran, dass zentrale, intravasal gemessene Drücke auch von äußeren Faktoren wie dem intrathorakalen Druck und seinen Schwankungen zum Beispiel während mechanischer Beatmung beeinflusst werden.

Im Falle der volumetrischen Parameter ITBV und GEDV haben die Untersuchungen gezeigt, dass eine deutliche Korrelation zu Veränderungen im HZV besteht und somit die Überwachung des Patienten während einer Flüssigkeitstherapie vorgenommen werden kann. Allerdings lässt sich so lediglich die hämodynamische Antwort des Herzens auf eine vorgenommene Volumengabe verifizieren, nicht aber eine Voraussage über die Volumenreagibilität treffen [15, 16, 20]. Beim RVEDV kam es zu unterschiedlichen Studienergebnissen bezüglich einer Korrelation mit Veränderungen im Schlagvolumen. Allerdings besteht auch hier Einigkeit darüber, dass eine gesicherte Vorhersage der Volumenreagibilität nicht möglich ist [17, 19].

1.1.5 Funktionelle hämodynamische Parameter

Dynamische Parameter der Auswurfleistung des Herzens beschreiben den Verlauf der ventrikulären Funktionskurve im Sinne des Frank-Starling-Mechanismus und lassen dadurch eine Vorhersage der Volumenreagibilität zu. Grundbedingung für ihre Bestimmbarkeit ist die mechanische Ventilation des Patienten. Auf der Basis spezifischer, atemwegsdruckabhängiger Interaktionen von Herz und Lunge während eines Zyklus von Inspiration und Expiration kann man eine Schlagvolumenvariation (SVV), eine systolische Druckvariation (SPV) und eine Pulsdruckvariation (PPV) messen (vgl. 2.4.5.). Wechselnde intrathorakale und transpulmonale Drücke bedingen eine Modifikation der Vor- und Nachlastbedingungen des rechten- und linken Ventrikels, wodurch eine sich fortlaufend wiederholende Abwandlung der Auswurfleistung von Herzaktion zu Herzaktion stattfindet, wenn die Vorlastsituation eine Volumenreagibilität zulässt [8, 22-24]. Diese ist dann in ihrer Ausprägung abhängig vom intravasalen Volumenstatus und dem durch die Beatmung generierten

Druckniveau [25]. Viele Untersuchungen haben gezeigt, dass das funktionelle Monitoring valide Aussagen über die Volumenreagibilität des Herzens trifft und ließen in den Versuchen eine eindeutige Unterscheidung zwischen Respondern (Patienten, die auf intravenöse Flüssigkeitsgabe mit einer Erhöhung des HZV reagieren) und Nonrespondern (Patienten, die auf intravenöse Flüssigkeitsgabe nicht mit einer Erhöhung des HZV reagieren) zu [18, 26-30].

1.2 Pulmonalarterielle Hypertonie

Das pulmonale Gefäßbett unterscheidet sich vom systemischen Kreislauf dadurch, dass selbst bei hohem Blutfluss der pulmonalarterielle Druck unter physiologischen Bedingungen sehr viel niedriger ist als im großen Kreislauf. Der geringe Gefäßwiderstand basiert auf einer höheren Compliance des Gefäßsystems und einer großen Querschnittsfläche durch eine hohe Anzahl rekrutierbarer Gefäße, so dass zum Beispiel ein gesteigertes HZV nur zu geringfügigen Veränderungen im mittleren arteriellen Druck führt [31]. Allerdings können viele Faktoren den pulmonalen Gefäßwiderstand beeinflussen.

Zu den endogenen Faktoren gehören beispielsweise Mediatoren, die eine Vasokonstriktion aber auch Vasodilatation auslösen. Diese sind Metabolite des Arachidonsäurestoffwechsels wie Prostazyklin und Thromboxan_{A2} aber auch Stickstoffmonoxid, Endothelin, Serotonin, Adrenomedullin, vasoaktives Peptid und VGEF (vascular endothelial growth factor). Gefäßverengende Zytokine entstehen in der Situation der Hypoxie (Euler-Liljestrand-Reflex) und Hyperkapnie (Azidose). Die Einnahme von Appetitzüglern, zentralen Nervenstimulanzien (Metamphetamin, Kokain) und gebräuchlichen Anästhetika können ebenfalls den pulmonalen Vasotonus erhöhen. Weiterhin können Thrombosen, Embolien, mechanische Beatmung, operative Entfernung von Lungengewebe und ein Lungenödem zu einer plötzlichen pulmonalen Widerstandserhöhung führen [32, 33].

Eine dauerhafte pulmonalarterielle Hypertonie auf der Basis einer histologischen Veränderungen der einzelnen Gefäßwandschichten, wie Intimafibrosierung oder Mediahypertrophie, kann infolge einer chronisch –progressiven Erkrankung unterschiedlicher Genese auftreten und auch als Konsequenz kardiopulmonaler Dysfunktion, wie dekompensierte Herzvitien oder chronisch obstruktive

Lungenerkrankungen entstehen [33]. Beachtet man diese eben aufgeführte Ätiologie, oder vergleicht die Anamnese des typischen anästhesiologischen Patientenkollektivs mit der WHO-Klassifikation der pulmonalen Hypertonie [34] wird deutlich, dass diese Patienten besonders häufig von dem Krankheitsbild der pulmonalen Hypertonie betroffen sind. Eine chronisch pulmonale Hypertonie liegt bei einem mittleren pulmonalarteriellen Druck von >25 mmHg in Ruhe und >30 mmHg unter Belastung vor. Besondere Aufmerksamkeit gilt unter solchen pulmonalen Druckbedingungen der Rechtsherzfunktion, da es unter erhöhten rechtsventrikulären Nachlastbedingungen schnell zum Rechtsherzversagen kommen kann. Das frühzeitige Erkennen und eine gezielte Therapie sind deshalb besonders wichtig.

1.3 Pathophysiologie des Rechtsherzversagens

Die Beeinträchtigung der rechtsventrikulären Funktion entsteht meist als Folge einer pulmonalen Hypertension. Ein seltenerer Grund ist die Myokardischämie [35]. Eine differenzierte Beschreibung der möglichen Funktionseinschränkungen des rechten Ventrikels lässt sich unterteilen in eine „Dysfunktion“ und eine „Insuffizienz“ mit konsekutivem Rechtsherzversagen und Schock. Rechtsherzdysfunktion definiert man als „Zunahme der enddiastolischen Füllung und Abnahme der Auswurffraktion bei unverändertem Schlagvolumen“. Eine Rechtsherzinsuffizienz ist die Zunahme der enddiastolischen Füllung, Abnahme der Auswurffraktion und zusätzlich die Abnahme des Schlagvolumens [32]. Die genaue Inzidenz der Dysfunktion und Insuffizienz ist nicht bekannt, denn das Monitoring und die Diagnostik des rechten Herzens gestalten sich schwierig. Sogar eine Insuffizienz bleibt häufig unbemerkt oder wird fehlgedeutet [32]. Diese Tatsache kann für den Patienten verheerende Folgen haben, denn die Prognose bei einem Rechtsherzversagen mit Schock ist schlecht und fordert zudem ein anspruchsvolles Therapiemanagement, welches sich von dem der Linksherzinsuffizienz unterscheidet [32]. Besonders häufig scheinen dabei Patienten in der perioperativen oder intensivmedizinischen Phase betroffen zu sein, wobei die Ursache einer akuten Rechtsherzinsuffizienz zumeist in einer Lungenembolie oder einem acute respiratory distress Syndrom (ARDS) mit seiner obligatorischen Ventilationsstrategie zu sehen ist (vgl. 1.2.) [35, 36]. Hierbei sind die Kompensationsmechanismen des rechten Ventrikels eingeschränkt. Dieser reagiert

bereits auf eine geringe Erhöhung seiner Nachlast oder Verringerung der Kontraktilität mit einer Dilatation, welche dann die nachfolgend aufgeführten Folgen nach sich zieht. Eine Dilatation des rechten Ventrikels erhöht die Wandspannung und den O₂-Verbrauch. Eine gesteigerte Wandspannung verringert die physiologisch ohnehin schon, im Vergleich zum linken Ventrikel, niedrige Durchblutung. Hieraus entsteht eine rechtsventrikuläre Ischämie, welche schließlich die Kontraktilität verringert. Durch die Kontraktilitätsminderung und der ventrikulären Interdependenz (s.u.) kommt es zu einer Verringerung der Vorlast, des Schlagvolumens beider Ventrikel, des arteriellen Druckes und des koronaren Perfusionsdruckes, was in der Folge weiterhin zur Ischämie führt. Dieser Ablauf ist in Abbildung 1 dargestellt [32].

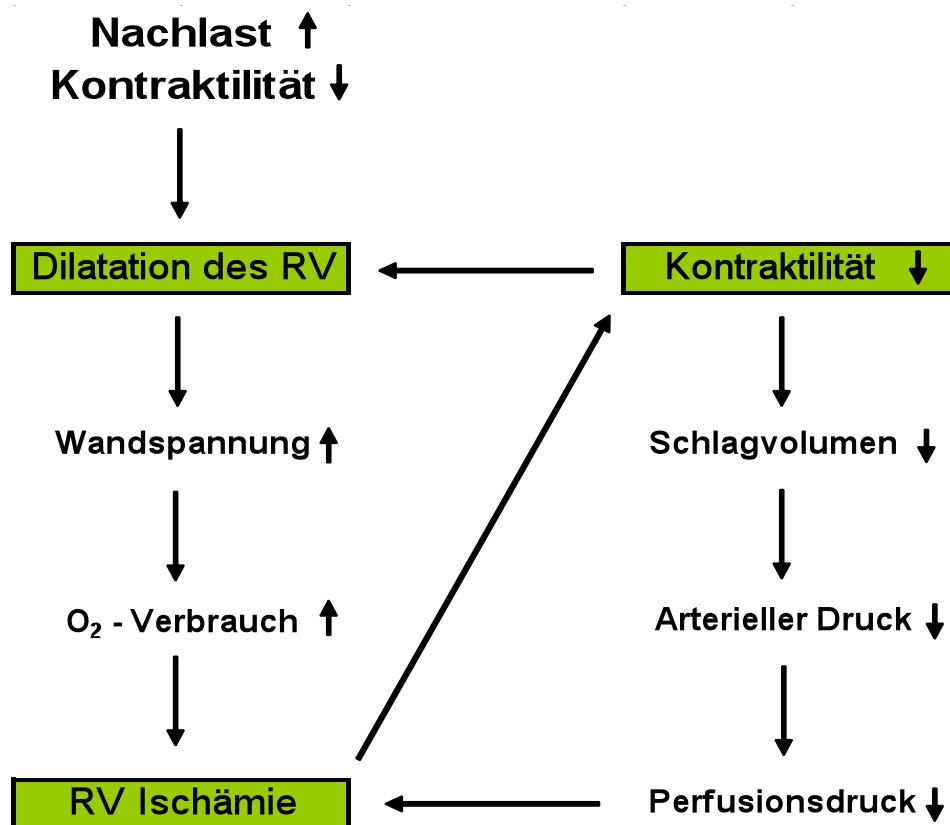


Abbildung 1: Mechanismus der rechtsventrikulären Dekompensation

Die Abbildung veranschaulicht den Mechanismus (circulus vitiosus) der rechtsventrikulären Dekompensation. Veranschaulicht wird, dass erhöhte Nachlast eine Minderung der Kontraktilität zur Folge hat. Dieses bedingt eine Dilatation des rechten Ventrikels, woraus eine erhöhte Wandspannung und erhöhter O₂ Verbrauch resultiert. Die entstehende rechtsventrikuläre Ischämie vermindert zusätzlich die Kontraktilität, was letztlich das

Schlagvolumen, den arteriellen Druck und den Perfusionsdruck herabsetzt. Dieses Phänomen fördert erneut die Ischämie des Myokards. Abbildung modifiziert aus [32].

Zur Durchführung einer adäquaten Therapie der Rechtsherzinsuffizienz sind eine effiziente Diagnostik und ein kontinuierliches Monitoring grundlegende Voraussetzung. Im Gegensatz zur Interpretation von klinischen Zeichen, dem EKG und Röntgenthorax ist die Echokardiographie als ausreichend sensitiv und spezifisch anzusehen, um den Nachweis einer akuten Rechtsherzinsuffizienz zu liefern [37]. Die Anwendung dieses bildgebenden Verfahrens erfordert allerdings eine gewisse Erfahrung des Untersuchers und kann außerdem nur diskontinuierlich eingesetzt werden. Somit stellt es kein engmaschig anzuwendendes Monitoring-Prinzip zur Beurteilung des Therapieverlaufes dar. In einer zielgerichteten Therapie der Rechtsherzinsuffizienz sollte neben einer Senkung der Nachlast, die Optimierung der Kontraktilität und der Vorlast des rechten Ventrikels stattfinden [32, 35, 38]. Allerdings ist die Bestimmung dieser beiden Größen für den rechten Ventrikel selbst unter Verwendung invasiver Diagnostik bisher nicht adäquat möglich [32]. Weder volumetrische Parameter wie GEDV, ITBV und RVEDV, noch Parameter der rechtsventrikulären Kontraktilität, zu denen die maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit ($dp/dt_{\max}$) und die Auswurffraktion des rechten Ventrikels gehören, spiegeln unter pathophysiologischen Bedingungen die Vorlast und die Kontraktilität valide wider [32]. Die in der Klinik angewendeten Verfahren zur Messung funktioneller hämodynamischer Parameter erfassen die Variation des Schlagvolumens des systolischen Druckes und des Pulsdruckes anhand des linksventrikulären Auswurfs bzw. der linksventrikulären Druckkurve. Inwieweit diese einen Rückschluss auf die funktionelle Situation eines akut insuffizienten rechten Ventrikels zulassen, ist bisher ungeklärt. Ebenfalls fehlen Untersuchungsergebnisse, zu einem funktionellen hämodynamischen Monitoring, welches isoliert auf das Schlagvolumen und die pulmonalarterielle Druckkurve des rechten Ventrikels angewendet wurden. Diese könnten in der Situation der Rechtsherzinsuffizienz ein valides kontinuierliches Monitoring der Vorlast und der Kontraktilität zur optimalen Steuerung einer Flüssigkeits- und Katecholamintherapie darstellen.

1.4 Problemstellung und Zielsetzung der Untersuchung

In der klinischen Anwendung des hämodynamischen Monitorings ist es nicht nur wichtig, die erzielten Ergebnisse interpretieren zu können, sondern man muss außerdem über die physiologischen Grundlagen informiert sein, um im Kontext mit der Patientenanamnese mögliche Limitationen des Verfahrens zu erkennen. In Bezug auf die funktionellen hämodynamischen Parameter sind hier bereits Herzrhythmusstörungen und spontane Atembemühungen des Patienten beschrieben [24, 39]. Herzrhythmusstörungen bedingen durch Extrasystolie eine Variation ventrikulärer Auswurfleistung, so dass diese dann nicht mehr allein auf die Vorlastsituation zurückgeführt werden kann. Spontane Atembemühungen verändern die intrathorakalen Druckverhältnisse und stören somit den geordneten Verlauf des durch das Beatmungsgerät induzierten Druckzyklus. Mit denen in der Klinik zur Verfügung stehenden Messsystemen ermittelt man die funktionellen Parameter SVV, SPV und PPV des linken Ventrikels. Dieser ist aufgrund der ventrikulären Interdependenz in seiner Funktion von der Leistung des rechten Ventrikels abhängig. Eine reduzierte rechtsventrikuläre Funktion vermindert die linksventrikuläre Vorlast. Dieses mechanische Zusammenspiel des rechten und linken Ventrikels begründet sich durch ihre Hintereinanderschaltung im Kreislauf. Durch ihre gemeinschaftliche „Nutzung“ des Septums und des Perikards bringt eine Zunahme des rechtsventrikulären Volumens das gemeinsame Septum der Ventrikel aus seiner Neutralposition [40]. Eine Vorwölbung der Herzscheidewand in den linken Ventrikel reduziert dessen diastolische Compliance, was wiederum die enddiastolische Füllung und somit das SV reduziert [41]. Dieses Phänomen kann durch die hämodynamischen Effekte der mechanischen Beatmung noch gesteigert werden, besitzt aber bei intakter rechtsventrikulärer Funktion keine klinische Relevanz [41, 42].

Die Messung linksventrikulärer funktioneller hämodynamischer Parameter für die Gesamtbeurteilung einer Volumenreagibilität des Herzens ist bereits ein klinisches Routineverfahren. Hohe Variationsbreite von Schlagvolumen, Pulsdruck und systolischem Druck verweisen dabei auf einen linksventrikulären Volumenbedarf [14, 22]. Dieser Volumenbedarf kann zum einen durch den Mangel an zentralem Blutvolumen bedingt sein aber auch durch eine reduzierte rechtsventrikuläre Auswurfleistung.

Bei einer isolierten Dysfunktion bzw. Dekompensation des rechten Herzens kann das Verfahren des linksventrikulären funktionellen Monitorings zur Vorhersage von Volumenreagibilität deshalb zu kurz greifen [43]. Untersuchungen, die das Verhalten statischer und funktioneller Parameter des linken- und vor allem des rechten Ventrikels während des Rechtsherzversagens beschreiben, sind bisher ungenügend. Eine parallele Verlaufsbeurteilung rechtsventrikulärer Füllungsdrücke und dynamischer linksventrikulärer Parameter während der Durchführung von Volumenbelastungsmanövern scheint zur Beurteilung der Volumenreagibilität unter Rechtsherzdysfunktion geeignet zu sein. Das Aufzeigen dieser Abhängigkeit war der erste Teil der durchgeführten Untersuchung [43]. Der Einsatz einer echokardiographischen Bildgebung kann in dieser Situation ebenfalls valide differentialdiagnostische Aussagen zur hämodynamischen Situation liefern. Leider ist dies ein diskontinuierliches Verfahren und in ihrer Aussagekraft stark von der Qualifikation des Anwenders abhängig [44-46]. Aus diesem Grunde ist es wichtig, zum einen die Dynamik des rechten Ventrikels unter pathophysiologischen Bedingungen der Rechtsherzbelastung zu ergründen und die funktionelle Abhängigkeit der Ventrikel voneinander zu untersuchen. Zum anderen muss evaluiert werden, ob das Prinzip des funktionellen hämodynamischen Monitorings als kontinuierliches Vorlastmonitoring auch auf den rechten Ventrikel bzw. die rechtsventrikuläre Druckkurve anzuwenden ist und somit eine Vorhersage der rechtsventrikulären Volumenreagibilität möglich ist. Im zweiten Teil des Versuches sollte also das Verfahren des funktionellen Vorlastmonitorings auf das pulmonalarterielle Signal angewendet werden.

Das in dieser Studie genutzte Tiermodell sollte Möglichkeiten aufzeigen, ein Rechtsherzversagen frühzeitig und eindeutig anhand von hämodynamischen Parametern zu erkennen. Für das genaue Verständnis der Ursache einer hämodynamischen Instabilität wäre es wünschenswert, mit Hilfe von hämodynamischen Parametern auch eine Beurteilung der rechtsventrikulären Funktion vornehmen zu können. Somit könnte ein isoliert auf den rechten Ventrikel angewendetes Monitoringverfahren, bestehend aus funktionellen Parametern kombiniert mit statischen Parametern, zeitnah über die hämodynamische Situation des Patienten Auskunft geben.

In dieser Arbeit soll deshalb das funktionelle hämodynamische Monitoring des rechten Ventrikels unter der pathophysiologischen Voraussetzung einer plötzlichen rechtsventrikulären Nachlasterhöhung durch pulmonalarterielle Hypertonie und konsekutivem Rechtsherzversagen beschrieben werden. Dabei ist das Ziel der Untersuchung aufzuzeigen, dass eine Vorhersage der rechtsventrikulären Volumenreagibilität und somit die korrekte Einschätzung des Volumenstatus des rechten Ventrikels in dieser Situation durch das Messen von rechtsventrikulären dynamischen Parametern wie die rechtsventrikuläre Schlagvolumenvariation (RVSVV), die pulmonalarterielle systolische Druckvariation (PSPV), die pulmonalarterielle Pulsdruckvariation (PPPV) und die rechtsatriale Druckvariation (RAPV) möglich ist.

2 Methoden

2.1 Versuchstiere

In dieser tierexperimentellen Studie sind 25 Hausschweine mit einem Körpergewicht von 25 bis 35 kg untersucht worden. Das Modell der Untersuchung und die Gesamtheit der geplanten Interventionen wurden durch das Amt für Gesundheit und Verbraucherschutz der Hansestadt Hamburg genehmigt (Genehmigung Nr. 15/06 vom 20.04.06). Die Schweine stammten aus einem landwirtschaftlichen Zuchtbetrieb und wurden stets in kleinen Gruppen von maximal 3 – 4 Tieren, immer in absehbarer Zeit vor einer geplanten Versuchsreihe in die Tierhaltung des Universitätsklinikums Eppendorf angeliefert. Hier wurden sie bis zur Durchführung der Versuche, welche frühestens 3 Tage nach Ankunft der Tiere stattfanden, artgerecht, nach den aktuellen Maßgaben des Europäischen Übereinkommens zum Schutz der für Versuche und andere wissenschaftliche Zwecke verwendeten Wirbeltiere von 2006 gehalten und sowohl durch Veterinärmediziner als auch Tierpfleger betreut. Aufgrund der Tatsache, dass die für den Versuch notwendige Präparation, eine vollständige bzw. lebensfähige Wiederherstellung der Hausschweine unmöglich machte, wurde bei den Tieren am Ende des Versuches in tiefer Narkose ein Herzstillstand induziert.

2.2 Prämedikation

Nachdem die Tiere ca. 12 Stunden vor dem Versuchsbeginn kein Futter mehr erhalten hatten, wurde ihnen durch eine intramuskuläre Injektion in den Nacken zur Prämedikation folgende Medikamente und Dosierungen appliziert: 500 mg Ketamin, 4mg Azaperone und 15 mg Dormicum. Mit dieser Medikation erreichte man eine tiefe Analgosedierung unter Spontanatmung und ermöglichte den Tieren eine schmerz- und stressfreie Narkoseeinleitung. Sobald die Tiere sich unter Einsetzen der Medikamentenwirkung ausreichend beruhigt zeigten, wurde vor dem Transport von den Stallungen in den OP eine Ohrvene kanüliert und sicher fixiert.

2.3 Instrumentierung

2.3.1 Tracheotomie und Beatmung

Die Tiere wurden nach erfolgter Prämedikation und dem Anschluss eines Basismonitorings, bestehend aus Pulsoxymetrie und Elektrokardiographie sowie unter Sauerstoffinsufflation, in Rückenlage auf einem OP-Tisch fixiert. Nun erfolgte die Tracheotomie zur sicheren Platzierung eines Tubus mit 8,0 mm Innendurchmesser. Hierauf erfolgte die Narkoseeinleitung durch Applikation von 0,5 mg Fentanyl, 4 mg Pancuronium. Die Narkoseaufrechterhaltung erfolgte mittels Sevofluran in einer endexpiratorischen Konzentration von 1,5 – 2,0 Vol% und der kontinuierlichen Infusion von 0,01 mg/kg/h Fentanyl. Die Beatmung wurde mit Hilfe des Beatmungsgerätes „Zeus“ der Firma Dräger volumenkontrolliert vollzogen. Dabei entsprach das Tidalvolumen 8 ml/kgKG bei einem PEEP von 5 mbar. Die Einstellung der Atemfrequenz entsprach dem endexpiratorischen $p\text{CO}_2$, welcher zwischen 35 und 45 mmHg gehalten wurde.

2.3.2 Gefäßpräparation

Die Gefäße, welche unter sorgfältiger Präparation freigelegt wurden, werden in Abbildung 1 veranschaulicht. Nach Inzision der Gefäßwand wurden die Schleusen bzw. Katheter eingeführt. Anschließend ist ihre regelrechte Position mit Hilfe einer Röntgenkontrolle verifiziert und durch eine Ligatur 1.0 im Gewebe fixiert worden. Abschließend wurde die Haut unter Aussparung der implantierten Katheter mit Vicryl 1.0 genäht. Die Aorta ascendens und die Arteria pulmonalis sind im Rahmen einer Thorakotomie präpariert und mit Flussmesssonden versehen worden (vgl. Abschnitt Thorakotomie, S. 23). Mit Ausnahme des 8 F zentralvenösen Katheters in der rechten Vena jugularis externa wurden sämtliche Katheter über 8 F bzw. 5 F Schleusen eingebracht was zum einen eine gezielte Führung der verwendeten Katheter an ihren Bestimmungsort und zum anderen eine eventuell im Laufe des Versuchs notwendige Repositionierungen ermöglichte. Tabelle 1 gibt eine Übersicht über die präparierten Gefäße und den Zielort der einzelnen Katheter sowie ihren individuellen Nutzen.

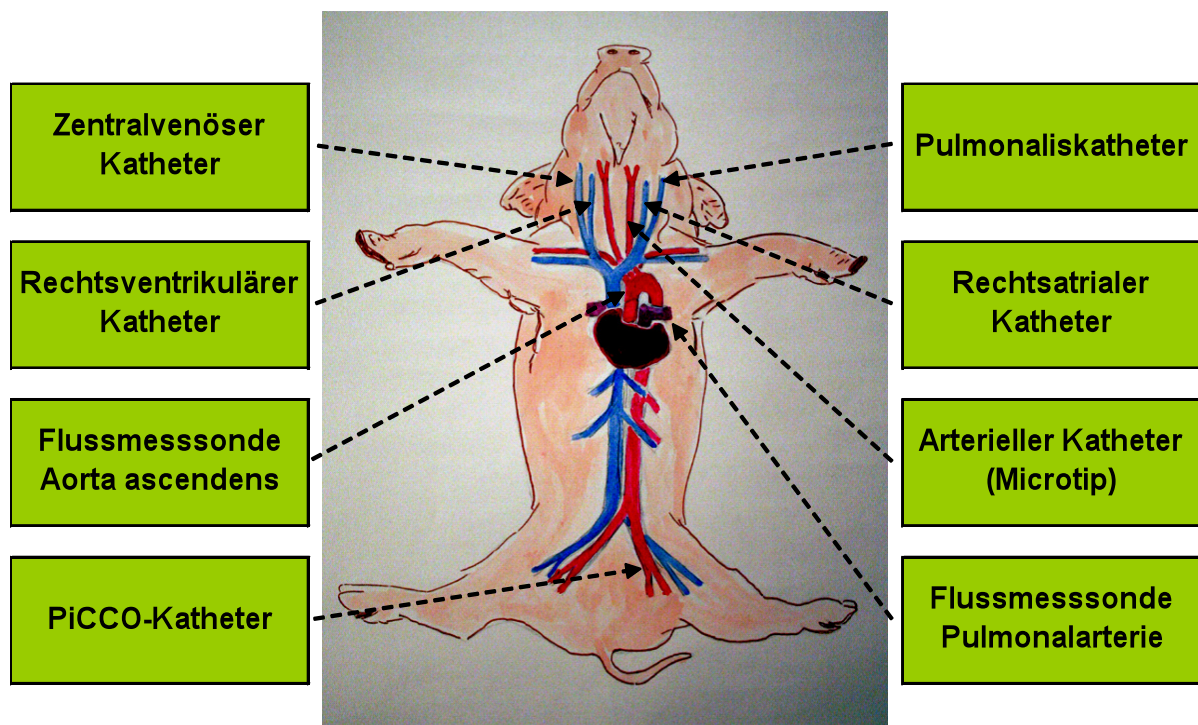


Abbildung 2: Übersicht über die Präparation der Gefäße

2.3.3 Laparotomie

Um eine kontinuierliche Ableitung des Urins zu ermöglichen wurde eine Katheterisierung der Harnblase vorgenommen. Hierzu ist nach medianer Laparotomie die Harnblase freigelegt und unter Zuhilfenahme einer Stichinzision der Blasenwand ein Blasenkatheter eingeführt worden. Mittels einer Tabaksbeutelnaht und Blockung mit 5 ml NaCl wurde die Position des Blasenkatheters gesichert. Der Verschluss der Bauchdecke fand in zwei Schichten mit Vicryl 1.0 statt.

Gefäß	Schleuse	Kath./Sonde	Zielort	Parameter
linke Vena jug. externa	8,0 F Schleuse	7 F Pulmonalis-katheter	Arteria pulmonalis Wedgeposition	PAP, PAOP, RVEDV, PPPV, PSPV
linke Vena jug. interna	5 F Schleuse	Microtip Katheter	rechtes Atrium	RAP, RAPV
rechte Vena jug. externa		8 F zentralvenöser Katheter	Vena cava superior	ZVD
rechte Vena jug. interna	5 F Schleuse	Microtip Katheter	rechter Ventrikel	RVEDP, dP/dTmax
linke Arteria carotis interna	5 F Schleuse	Microtip Katheter	Arteria carotis communis	MAP, SPV, PPV
linke Arteria femoralis	5 F Schleuse	5 F Katheter mit Thermistor (PiCCO)	Aorta abdominalis	HZV, PCHZV, LVSV, LVSVV, MAP, SPV, PPV, GEDV
Aorta ascendens		16 – 20 mm Flussmesssonde	Aorta ascendens	LVSV, LVSVV
Arteria pulmonalis		16 -20 mm Flussmesssonde	Arteria pulmonalis	RVSV, RVSVV

Tabelle 1: Präparation der Gefäße

Übersicht über die Präparation der Gefäße, **Kath.:** Katheter, **PAP:** pulmonalarterieller Druck, **PAOP:** pulmonalarterieller Occlusionsdruck, **RVEDV:** rechtventrikuläres enddiastolisches Volumen, **RAP:** rechtsatrialer Druck, **RAPV:** rechtsatriale Druckvariation, **ZVD:** zentralvenöser Druck, **RVEDP:** rechtsventrikulärer enddiastolischer Druck, **dP/dTmax:** maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit, **MAP:** mittlerer arterieller Druck, **SPV:** systolische

„arterielle“ Druckvariation, **PPV**: Pulsdruck Variation, **HZV**: Herzzeitvolumen, **PCHZV**: Pulskontur Herzzeitvolumen, **LVSVV**: linksventrikuläre Schlagvolumenvariation, **LVS**: linksventrikuläres Schlagvolumen, **RVS**: rechtsventrikuläres Schlagvolumen, **RVSVV**: rechtsventrikuläre Schlagvolumenvariation, **PPP**: pulmonalarterielle Pulsdruckvariation, **PSP**: pulmonalarterielle systolische Druckvariation

2.3.4 Thorakotomie

Die Eröffnung des Thorax wurde unter Anwendung einer medianen Sternotomie vorgenommen. Der Thymus wurde entfernt und das Perikard eröffnet. Nach Präparation der arteria pulmonalis und der aorta ascendens wurden mit einem Mersilene-Bändchen (4mm x 75 cm) die Gefäße zunächst umschlungen und konnten auf diese Art vorsichtig vom umgebenden Gewebe abgehoben werden. Dieses Vorgehen ermöglichte die atraumatische Platzierung von Ultraschallflussmesssonden (siehe Abschnitt Blutflussmessung). Nach Implantation der Sonden wurde das Perikard mit Prolene 4.0 genäht, anschließend eine Osteosynthese des Sternums durch Drahtcerclage vorgenommen und schließlich subcutis und cutis mit Vicryl 1.0 verschlossen. Zwei Drainagen ermöglichten das Abfließen von Wundsekret aus dem Mediastinum. Abbildungen 2 und 3 geben eine grobe Übersicht über die vorgenommenen chirurgischen Interventionen.

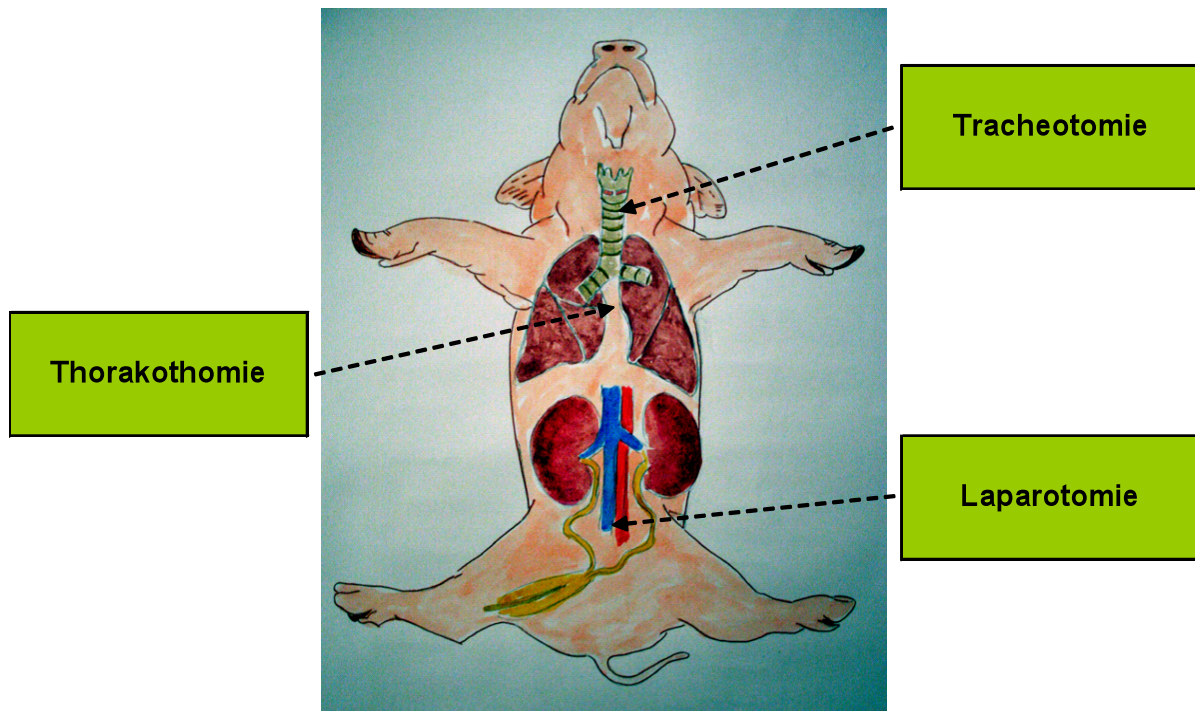


Abbildung 3: Chirurgische Präparation Trachea, Thorax und Abdomen

2.4 Messtechnik und Monitoring

Die Überwachung der Tiere während des Versuches bestand aus der Ableitung von Beatmungsparametern, Pulsoxymetrie, Elektrokardiographie und invasiv gemessenem arteriellem Blutdruck. Ein erweitertes hämodynamisches Monitoring bestand aus druckbasierten-, volumetrischen-, funktionellen Hämodynamikparametern und einer Blutflussmessung des rechtsventrikulären sowie linksventrikulären Ausflusstraktes. Im Folgenden wird eine Übersicht über die Messverfahren zur Gewinnung und Berechnung der ausgewerteten Parameter gegeben. Zur Narkoseführung und Narkoseüberwachung wurden die Kreislaufparameter auf einem Vitalparameter-Monitor (Infinity Delta, Dräger Medical Deutschland GmbH) und die Ventilationsparameter auf dem Monitor des Beatmungsgerätes (Infinity C500, Dräger Medical Deutschland GmbH) angezeigt. Um die Aufzeichnung der Zielparameter zu gewährleisten wurde spezielle Hardware und Software für tierexperimentelle Studien (emka Technologies, Paris, Frankreich) verwendet, die im Folgenden genauer erläutert werden. Zur Übertragung der Messwerte von den verwendeten Kathetern und Flussmesssonden, dem Signal des EKG und dem Druckverlauf des Atemwegs auf einen Computer, kamen

Druckaufnehmer, Brückenverstärker und Analog-Digitalwandler zum Einsatz. Auf diese Weise konnte unter Verwendung eines Programms (IOX2, emka Technologies, Paris, Frankreich) die Aufzeichnung aller Parameter in einer einstellbaren Frequenz gewährleistet werden. Durch das Programmieren ausgewählter Messzeiträume konnte zu bestimmten Versuchsabschnitten ein kontinuierliches Erfassen aller relevanten Daten vorgenommen werden. Die Messergebnisse der transkardipulmonalen Thermodilution (PiCCO plus Monitor, Pulsion Medical Systems SE, Deutschland) und der pulmonalarteriellen Thermodilution (VoLEF PiCCO plus Zusatz-Monitor, Pulsion Medical Systems SE, Deutschland) sind auf einem weiteren Computer durch Verwendung eines zugehörigen Programms (PiCCOWin PiCCO – VoLEF Data Acquisition Version 6.0, Pulsion Medical Systems SE, Deutschland) übertragen und aufgezeichnet worden.

2.4.1 Pulsoxymetrie

- SpO₂ partielle Sauerstoffsättigung [%]

Ein Fingerclip (Pulsoxymetrie, Dräger Medical Deutschland GmbH) wurde am Schwanz des Tieres angesteckt.

2.4.2 Elektrokardiogramm

- HF Herzfrequenz [Schläge/min]

Die Herzfrequenz (HF) wurde in den Versuchen durch eine kontinuierliche Aufzeichnung eines 5 - poligen EKG bestimmt, welches nach sorgfältiger Rasur der Haut der Tiere über klebbare Einmalelektroden abgeleitet wurde.

2.4.3 Druckbasierte Hämodynamikparameter

- MAP mittlerer arterieller Druck [mmHg]
- MPAP mittlerer pulmonalarterieller Druck [mmHg]
- ZVD zentralvenöser Druck [mmHg]
- RAP rechtsatrialer Druck [mmHg]
- RVEDP rechtsventrikulärer enddiastolischer Druck [mmHg]

Der MAP, RAP und RVEDP wurden mittels Micro-Tip-Katheter (Micro-Cath, Millar Instruments Houston, Texas, USA) gemessen. Diese, speziell für das Einführen in Gefäßlumen konstruierten Katheter, sind mit einem Sensor an der Katheterspitze ausgestattet. Unter Krafteinwirkung generiert dieser, durch elastische Verformung, eine elektrische Spannung (Piezoelektrischer Effekt). Diese ist dem, auf den Aufnehmer ausgeübten Druck, direkt proportional. Somit wird das analoge Signal linear in ein digitales konvertiert. Auf diese Weise wird die mechanische Druckübertragung direkt am Ort der Entstehung vorgenommen und zwar unabhängig von den unterschiedlichen physikalischen Übertragungseigenschaften der klinisch üblicherweise angewandten artefaktanfälligen Technologie. Die Millar-Katheter erfassen Veränderungen sowohl über einen großen Frequenzbereich (10kHz), als auch Wertebereich (-760 – 4000 mmHg). Die schnelle Registrierung von Druckschwankungen erlaubt die Messung von dP/dT und den zeitlich akkuraten Abgleich von Druckveränderungen zum EKG bzw. Atemwegsdrucksignal [47]. Unter Verwendung eines Vorverstärkers (Millar-Box) wurde das Messsystem zuerst durch Vorgabe von 0 und 100 mit Wasser 2 Punkt kalibriert, und ist schließlich über die oben beschriebene Messbrücke angeschlossen worden. Über Schleusen wurden diese Katheter an ihrem Bestimmungsort positioniert. Im Fall des rechten Ventrikels ist die korrekte Lage anhand des typischen rechtsventrikulären Druckverlaufes festgestellt worden. Für die Verbringung des Sensors in das rechte Atrium ist der Katheter aus dem Ventrikel soweit zurückgezogen worden, bis das Drucksignal von diesem gerade verschwunden war. Die Anordnung des Druckaufnehmers für den MAP erfolgte, indem der Katheter bis zum Erreichen eines artefaktfreien arteriellen Signals in der Schleuse vorgeschoben wurde und somit im Bereich der Arteria carotis communis bzw. im Aortenbogen zu liegen kam.

Der MPAP konnte unter Verwendung eines Pulmonalkatheters (VoLEF-Katheter, Pulsion medical Systems SE, Deutschland) bestimmt werden. Über die Schleuse in

der linken Vena jugularis externa wurde dieser unter Beobachtung der abgeleiteten Druckkurve über den rechten Ventrikel in die arteria pulmonalis eingeschwenkt, bis die Wedgeposition erreicht war. Anschließend wurde der Einschwemmballon entlüftet um eine pulmonalarterielle Druckkurve ableiten zu können. Um den ZVD zu ermitteln, wurde ein dreilumiger zentralvenöser Katheter (Certofix, B. Braun Melsungen AG, Deutschland) verwendet. Dieser konnte ohne den Gebrauch einer Schleuse in die rechte Vena jugularis externa eingeführt werden. Über eine Wassersäule in Druckleitungen wurde das analoge Signal des Pulmonalkatheters und des zentralvenösen Katheters bis hin zu einem Drucksensor fortgeleitet, um so kontinuierlich und digital übersetzt aufgezeichnet zu werden. Zuvor wurde der Nullpunkt des Druckwandler-Systems definiert und auf Höhe des rechten Atriums zur Atmosphäre hin ausgeglichen.

2.4.4 Volumetrische Hämodynamikparameter

- RVEDV rechtsventrikuläre enddiastolische Volumen [ml]
- GEDV globales enddiastolisches Volumen [ml]

Grundlage der Bestimmung dieser beiden Parameter ist die Indikatordilutionsmethode, welche zur Messung von Blutflüssen und Verteilungsvolumina eingesetzt werden kann [48]. Dazu wird in den Blutkreislauf eine definierte Menge eines Indikators appliziert. Stromabwärts des Injektionsortes wird die Konzentration des Indikators über die Zeit gemessen. Der aufgezeichnete Konzentrationsverlauf ergibt die sogenannte Dilutionskurve, welche die zunehmende Verdünnung des Indikators im Blutstrom widerspiegelt. Das HZV ist umgekehrt proportional zur Fläche unter der Kurve. Setzt man diese Fläche ins Verhältnis zur applizierten Indikatormenge, kann der Absolutwert des Volumenflusses bestimmt werden. Da der Blutkreislauf ein geschlossenes System ist, entstehen als Ausdruck einer Rezirkulation des Indikators im Kurvenverlauf nach einem ersten Maximum weitere kleinere Kurven. Um diese bei der Berechnung des Integrals zu extrapolieren, führt man den abfallenden Teil der Verdünnungskurve nach dem ersten Maximum rechnerisch exponentiell weiter. Dies gelingt durch Verwendung der Stewart-Hamilton-Gleichung [48-50].

$$HZV = [(T_b - T_i) \times V_i \times K] / (\int \Delta T_b \times dt)$$

1: HZV

HZV *Herzzeitvolumen*

T_b *Bluttemperatur*

T_i *Injektattemperatur*

V_i *Injektatvolumen*

$\int \Delta T_b \times dt$ *Fläche unter der Thermodilutionskurve*

K *Korrekturkonstante, aus spezifischem Gewicht und spezifischer Wärmekapazität von Blut und Injektat*

Zur Berechnung spezieller Volumina ist es notwendig, sowohl das HZV zu kennen, als auch der Zeit-Konzentrations-Kurve charakteristische Transitzeiten zu entnehmen. Die mittlere Durchgangszeit „mean transit time“ (MTt) ist die mittlere Zeit, die sich aus der Summe aller Transitzeiten der in der applizierten Menge des Indikators enthaltenen Teilchen oder Quanten vom Ort der Injektion bis zum Ort der Erfassung ergibt (16). Die exponentielle Abfall- oder Auswaschzeit „exponential downslope time“ (DSt) ist das Zeitintervall zwischen 75% und 45% des Kurvenmaximums und repräsentiert den Bereich des exponentiellen Abfalls der Dilutionskurve [50].

Benutzt man als Indikator Kälte, so spricht man vom Thermodilutionsverfahren. In diesem Fall dient NaCl-Lösung einer definierten Menge und einer definierten Temperatur als Injektat. Der Applikationsort ist die Vena cava superior (vor dem rechten Atrium). Bestimmt durch die Lage des Thermistors, der den Temperaturverlauf aufzeichnet, unterscheidet man die pulmonalarterielle- (der Sensor liegt durch einen PA-Katheter eingeschwenkt in der Pulmonalarterie) von der transkardiopulmonalen- (der Sensor liegt z.B. im Bereich der infrarenalen Aorta) Thermodilutionsmessung. Abbildung 3 zeigt schematisch den Verlauf eines Kältebolus bei der transkardiopulmonalen Thermodilution.

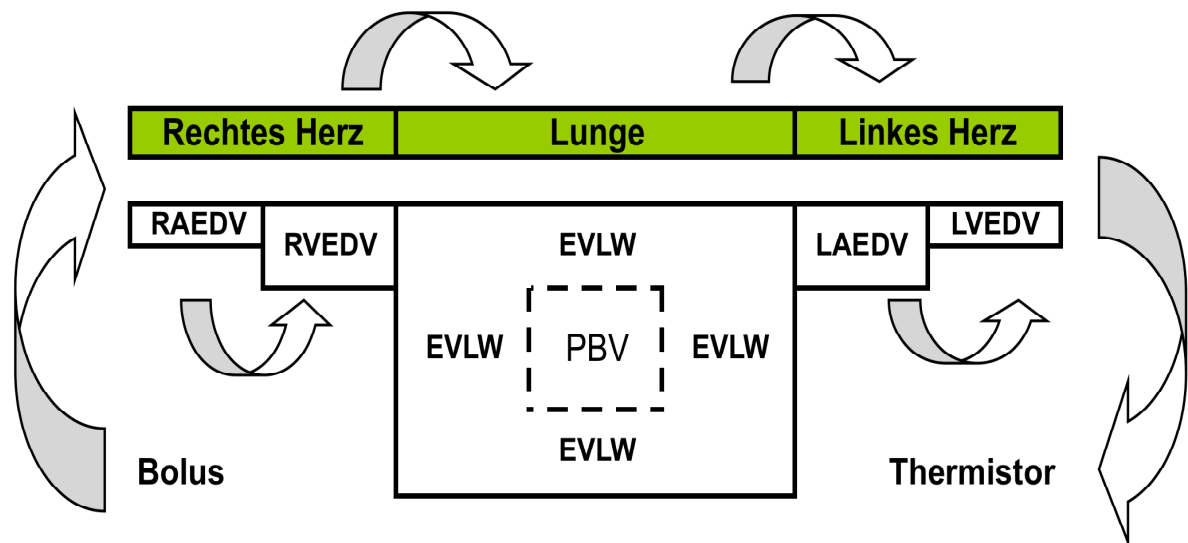


Abbildung 4: Volumenkompartimente der transkardiopulmonalen Indikatordilution

Schematische Abbildung der Kompartimente des kardiopulmonalen Systems. Die Pfeile verdeutlichen den Weg des Indikators vom Injektionsort zum Messpunkt bei einer transkardiopulmonalen Thermodilution. **RAEDV**: rechtsatriales enddiastolisches Volumen, **RVEDV**: rechtsventrikuläres enddiastolisches Volumen, **EVLW**: extravaskuläres Lungenwasser, **PBV**: pulmonales Blutvolumen, **LAEDV**: linksatriales enddiastolisches Volumen, **LVEDV**: linksventrikuläres enddiastolisches Volumen, **PTV**: pulmonales Thermovolumen, **ITTV**: intrathorakales Thermovolumen, **GEDV**: globales enddiastolisches Volumen. Modifiziert aus [50]

$$\text{PTV} = \text{EVLW} + \text{PBV}$$

2: PTV

$$\text{GEDV} = \text{RAEDV} + \text{RVEDV} + \text{LAEDV} + \text{LVEDV}$$

3: GEDV

$$\text{ITTV} = \text{RAEDV} + \text{RVEDV} + \text{EVLW} + \text{PBV} + \text{LAEDV} + \text{LVEDV}$$

4: ITTV

Multipliziert man das HZV mit der MTt, so erhält man als Produkt das Volumen, welches sich in der gesamten vom Indikator durchströmten Strecke bzw. der durchströmten Kompartimente befindet. Es wird als intrathorakales Thermovolumen

(ITTV) bezeichnet. Es ist die Summe aus RAEDV, RVEDV, EVLW, PBV, LAEDV und LVEDV (16) [50].

$$\text{ITTV} = \text{HZV} \times \text{MTt}$$

5: ITTV

ITTV *intrathorakales Thermovolumen*

HZV *Herzzeitvolumen*

MTt *mittlere Durchgangszeit*

Multipliziert man das HZV mit der DSt, so erhält man als Produkt das Volumen des größten Kompartiments der vom Indikator durchströmten Strecke. Führt man eine transkardiopulmonale Thermodilution durch, ist die größte „Mischkammer“ die Lunge. Das ermittelte Volumen wird als pulmonales Thermovolumen (PTV) bezeichnet. Es ist die Summe aus EVLW und PBV (s. Abb. 3) [50].

$$\text{PTV} = \text{HZV} \times \text{DSt}$$

6: PTV

PTV *pulmonales Thermovolumen*

HZV *Herzzeitvolumen*

DSt *exponentielle Abfall- / Auswaschzeit*

Zur Berechnung des GEDV subtrahiert man vom ITTV das PTV. Es gibt Auskunft über das enddiastolische Volumen aller vier Herzkammern und stellt somit die Summe aus RAEDV, RVEDV, LAEDV und LVEDV dar. (s. Abb. 3) [50].

$$\text{GEDV} = \text{ITTV} - \text{PTV}$$

7: GEDV

GEDV *globales enddiastolisches Volumen*

ITTV *intrathorakales Thermovolumen*

PTV *pulmonales Thermovolumen*

Das RVEDV wird mit Hilfe der pulmonalarteriellen Thermodilution ermittelt. Analog zum oben erläuterten Verfahren kann durch Multiplikation von HZV und DSt das Volumen des größten Kompartiments zwischen dem Ort der Injektion und der Thermistorelektrode, in diesem Fall der rechte Ventrikel, ermittelt werden. Abbildung 4 zeigt schematisch den Weg des Kältebolus bei der pulmonalarteriellen Thermodilution.

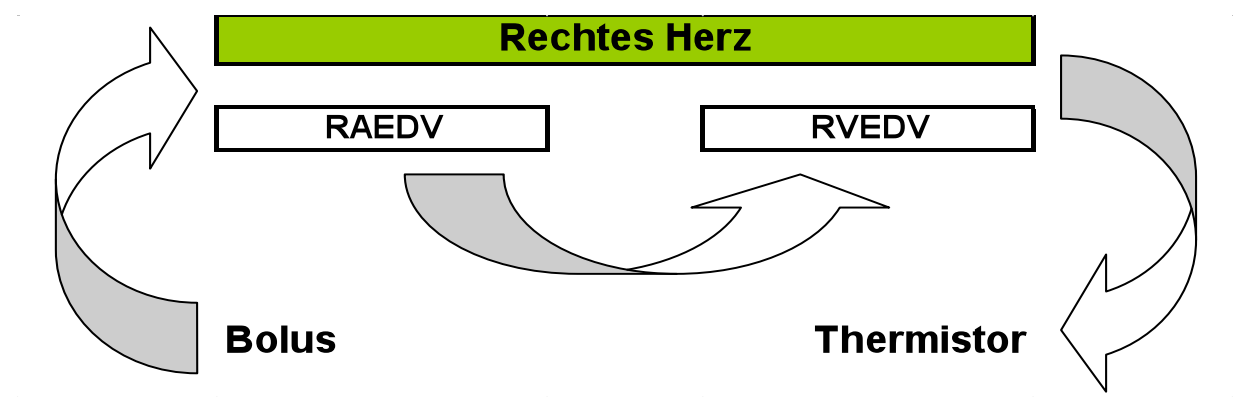


Abbildung 5: Volumenkompartimente der pulmonalarteriellen Indikatordilution

Schematische Darstellung einer pulmonalarteriellen Thermodilution. Die Pfeile verdeutlichen den Weg des Indikators vom Injektionsort zum Messpunkt. **RAEDV**: rechtsatriales enddiastolisches Volumen, **RVEDV**: rechtsventrikuläres enddiastolisches Volumen. Modifiziert aus [50].

$$\text{RVEDV} = \text{HZV} \times \text{DSt}$$

8: RVEDV

RVEDV rechtsventrikuläres enddiastolisches Volumen

HZV Herzzeitvolumen

DSt exponentielle Abfall - / Auswaschzeit (pulmonalarterielle Thermodilution)

Zur Durchführung der transkardiopulmonalen – und pulmonalarteriellen Thermodilution ist neben dem oben beschriebenen Pulmonalkatheter mit Thermistorfunktion (VoLEF-Katheter, Pulsion medical Systems SE, Deutschland) ein

weiterer Thermistorkatheter (Pulsiocath Thermistorkatheter, Pulsion medical Systems SE, Deutschland) in die Arteria femoralis eingeführt worden. Unter Verwendung des zugehörigen Monitorsystems (PiCCO plus Monitor und VoLEF PiCCO plus Zusatz-Monitor, Pulsion Medical Systems SE, Deutschland) konnte durch einmalige Bolusinjektion des Indikators sowohl eine pulmonalarterielle-, als auch eine transkardiopulmonale Thermodilution aufgezeichnet werden.

Die Thermodilutionsmessungen erfolgten durch Injektion von 10 ml NaCl 0,9% mit einer Temperatur unter 8° C. Es wurden stets drei aufeinanderfolgende Messungen durchgeführt, wobei die Ergebnisse, orientiert am HZV nur dann Gültigkeit hatten, wenn sie nicht um mehr als 10% vom Mittelwert der anderen beiden Messungen abwichen. Das durch die Bildung des Mittelwertes aus drei Thermodilutionen in die Auswertung übernommene Ergebnis zeigte sich weniger beeinflusst durch die physiologischerweise auftretenden Schwankungen des HZV über den Atemzyklus.

2.4.5 Funktionelle Hämodynamikparameter

- LVSVV linksventrikuläre Schlagvolumenvariation [%]
- SPV systolische arterielle Druckvariation [%]
- PPV arterielle Pulsdruckvariation [%]
- RVSVV rechtsventrikuläre Schlagvolumenvariation [%]
- PSPV pulmonalarterielle systolische Druckvariation [%]
- PPPV pulmonalarterielle Pulsdruckvariation [%]
- RAPV rechtsatriale Druckvariation [%]

Die physiologische Grundvoraussetzung für ein funktionelles hämodynamisches Monitoring ist die Interaktion zwischen Lunge und Herz unter der zyklischen Druckveränderung von Inspiration zu Expiration im Thorax während mechanischer Beatmung [8, 11]. Die hämodynamischen Effekte der maschinellen Ventilation sind in Abbildung 6 zusammengefasst. Die Pumpleistung der Ventrikel ist abhängig von ihrem Füllungsvolumen (enddiastolische Wandspannung), ihrer Kontraktilität und dem Druck, gegen den sie sich entleeren müssen [41]. Unter ansteigendem intrathorakalem -, und transpulmonalem Druck während der Inspirationsphase ergibt sich für den rechten Ventrikel eine Verringerung der Vorlast und eine Erhöhung der

Nachlast, was eine Reduktion des rechtsventrikulären Auswurfs zur Folge hat. Der linke Ventrikel hingegen erlebt genau entgegengesetzt eine Erhöhung der Vorlast durch das Auspressen der pulmonalvenösen Strombahn [8, 11] und eine Verringerung der Nachlast aufgrund des intrathorakalen Druckanstiegs (3). Dieses Phänomen führt abhängig vom Volumenstatus und der Position des Patienten auf der individuellen linksventrikulären Starling-Funktionskurve [11] zu einem Anstieg des linksventrikulären Schlagvolumens und somit sowohl zu einer Anhebung des arteriellen systolischen Drucks, als auch einer Zunahme des Pulsdruckes im Sinne einer Vergrößerung der Amplitude zwischen arteriellem systolischen und diastolischen Druck [13]. Am Ende der Inspiration, d.h. beim Erreichen des höchsten Atemwegsdrucks, generiert der rechte Ventrikel ein Minimum an Schlagvolumen über den Beatmungszyklus, der linke Ventrikel hingegen ein Maximum.

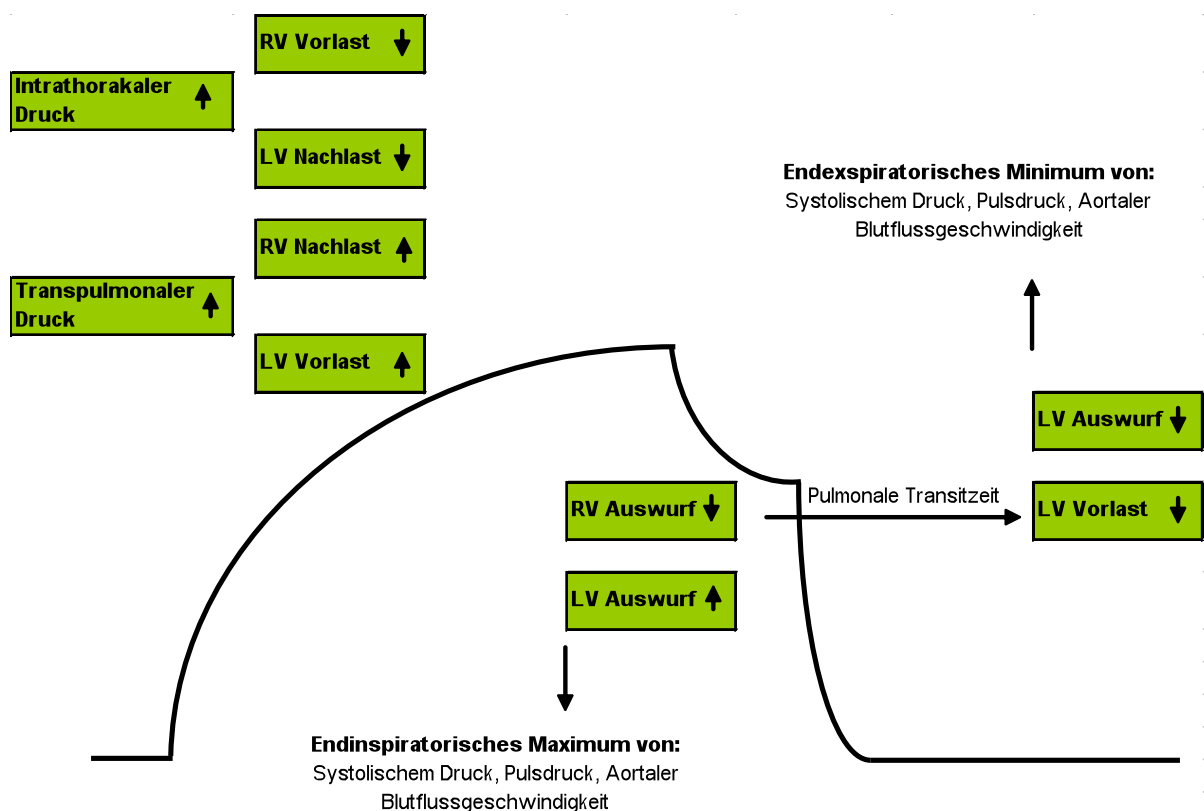


Abbildung 6: Herz-Lungen-Interaktion unter mechanischer Beatmung

Die Abbildung zeigt schematisch die Veränderung des Druckes in den Atemwegen während mechanischer Beatmung (**schwarze Linie**). Vom Niveau des endexpiratorischen Druckes

ausgehend steigt während der Inspiration der Druck kontinuierlich an, um im Übergang zur Expiration wieder auf seinen Ausgangswert abzusinken. Darüber wird, dem Druckverlauf zeitlich kongruent, die Veränderung der Vor- und Nachlast des rechten-, sowie des linken Ventrikels aufgeführt (RV, LV). Außerdem wird die daraus resultierende Variation von systolischem Druck, Pulsdruck und aortaler Blutflussgeschwindigkeit aufgezeigt. Modifiziert aus Michard u. Teboul [8].

Diese Verminderung der rechtsventrikulären Auswurfleistung wirkt sich nach Überwindung der pulmonalen Transitzeit (zwei bis drei Herzschläge) negativ auf die linksventrikuläre Vorlast aus, was eine Verringerung des linksventrikulären Schlagvolumens zur Folge hat [8]. Am Ende der Expiration besteht somit ein Minimum an linksventrikulärem Auswurf während sich die hämodynamische Situation des rechten Ventrikels aufgrund des niedrigeren Atemwegsdruckes verbessert hat. Als Konsequenz sinken sowohl der arterielle systolische Druck, als auch der arterielle Pulsdruck. Unter diesen Voraussetzungen eines atemsynchronen Auf- und Abschwanken des Schlagvolumens ergibt sich ebenfalls für den systolischen Druck sowie für den Pulsdruck (systolischer minus diastolischer Druck) ein Maximum während der Inspirationsphase und ein Minimum während der Expirationsphase. Bestimmt man einen systolischen Referenzwert innerhalb einer endexpiratorischen Beatmungspause durch Diskonnektion des Beatmungsschlauches vom Patienten, so lässt sich die tatsächliche Erhöhung des inspiratorischen Anstiegs, ausgedrückt als „ Δ_{up} “ bzw. expiratorische Erniedrigung, ausgedrückt als „ Δ_{down} “, des systolischen Druckes unter positiver Druckbeatmung erschließen. Aufgrund dieses Phänomens kann man an der arteriellen Druckkurve zum einen eine systolische Druckvariation (SPV) und zum anderen eine Pulsdruckvariation (PPV) ermitteln. In dem durchgeführten Tiermodell sind Analog zum SPV und PPV des arteriellen Signals auch die SPV und PPV des pulmonalarteriellen Signals (PSPV, PPPV) bestimmt worden.

Zur Bestimmung von SPV und PPV wurden die Druckableitungen des Micro-Tip-Katheters in der Arteria carotis communis und des Pulmonalikatheters verwendet. Eine Software zur Darstellung und der Bearbeitung der Messergebnisse (Dataanalyst, emka Technologies Paris, Frankreich) erlaubte eine graphische Gegenüberstellung des Atemwegsdrucks und der arteriellen Drücke über eine definierte Zeitspanne von 60 Sekunden.

Über 10 Atemzyklen erfolgte für jede einzelne Phase, bestehend aus In- und Expiration, die Bestimmung von maximalen und minimalen systolischen Drücken sowie von maximalen und minimalen Pulsdruckamplituden. Mit folgenden Formeln wurden schließlich arterielle und pulmonalarterielle Pulsdruckvariation, sowie arterielle und pulmonalarterielle systolische Druckvariation berechnet [13]:

$$PPV [\%] = 100 \times (PP_{\max} - PP_{\min}) / [(PP_{\max} + PP_{\min}) / 2]$$

9: PPV

$PP_{\max}$ *maximaler Pulsdruck*

$PP_{\min}$ *minimaler Pulsdruck*

$$SPV [\%] = 100 \times (SP_{\max} - SP_{\min}) / [(SP_{\max} + SP_{\min}) / 2]$$

10: SPV

$SP_{\max}$ *maximaler systolischer Druck*

$SP_{\min}$ *minimaler systolischer Druck*

Analog zu dem oben beschriebenen Vorgehen ist die Druckvariation im rechten Vorhof (RAPV) mit Hilfe des hier eingebrachten Micro-Tip-Katheters bestimmt worden. Abermals ist unter graphischer Darstellung der Druckverläufe des Atemweges und des rechten Atriums die RAPV für 10 Atemzyklen mit folgender Formel berechnet worden:

$$RAPV [\%] = 100 \times (RAP_{\max} - RAP_{\min}) / [(RAP_{\max} + RAP_{\min}) / 2]$$

11: RAPV

$RAP_{\max}$ *maximaler rechtsatrialer Druck*

$RAP_{\min}$ *minimaler rechtsatrialer Druck*

Die rechtsventrikuläre-, und linksventrikuläre Schlagvolumenvariation (RVSVV, LVSVV) sind ebenfalls Parameter des funktionellen hämodynamischen Monitorings. Sie geben prozentual die maximale Schwankung des Schlagvolumens (SV) des rechten bzw. des linken Ventrikels über einen Zyklus von Inspiration und Expiration an. Der physiologische Mechanismus ihrer Entstehung unter mechanischer Beatmung ist oben erklärt. Die SVV ist ursächlich für die SPV und die PPV und in ihrer Ausprägung abhängig vom Frank-Starling-Mechanismus. Dieser beschreibt die Beziehung zwischen ventrikulärem enddiastolischem Füllungsvolumen und Auswurfleistung der Ventrikel und zeichnet somit eine ventrikuläre Funktionskurve auf. Diese ist in ihrem Verlauf abhängig von der individuellen myokardialen Funktion des Patienten. Mit zunehmender Füllung des Ventrikels, welche für eine zunehmende Dehnung des erschlafften Muskels in der Diastole sorgt, nimmt auch die isometrische Kontraktionskraft zu [51]. Dieser Zusammenhang ist in Abbildung 7 durch die Darstellung von zwei ventrikulären Funktionskurven illustriert.

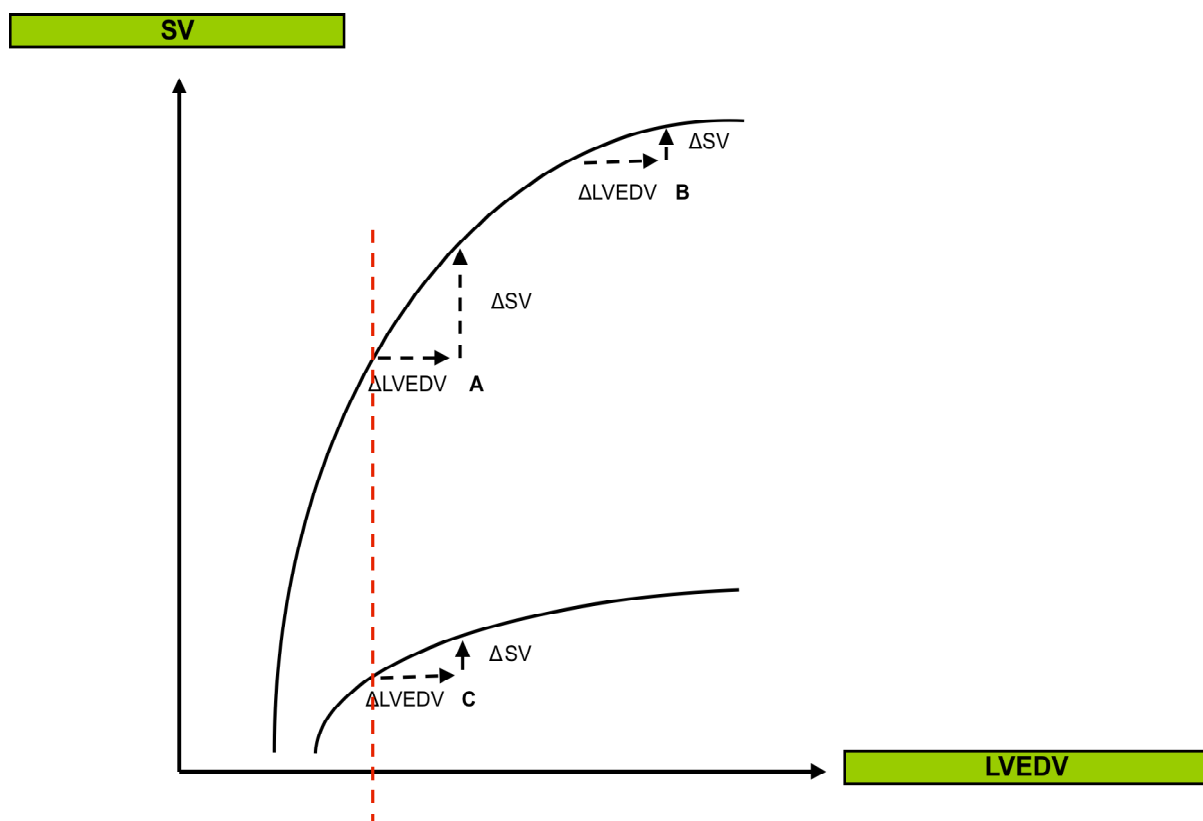


Abbildung 7: Beziehung von enddiastolischem Volumen und Kontraktilität

*Schematische Darstellung zweier ventrikulärer Funktionskurven und der von Frank und Starling beschriebenen Beziehung zwischen linksventrikulärem enddiastolischem Volumen (LVEDV) hier auf der Abszissenachse aufgetragen und Schlagvolumen (SV) hier auf der Ordinatenachse aufgetragen. Abhängig von der enddiastolischen Füllung des Ventrikels und der myokardialen Funktion führt die gleiche Zunahme des LVEDV (Δ LVEDV) zu unterschiedlichen Anstiegen im SV (Δ SV). Im aufsteigenden Anteil der Kurve reagiert der Ventrikel beträchtlich mit seiner Pumpleistung auf Veränderungen im LVEDV (A), während dies im späteren abflachenden Anteil der Funktionskurve nicht mehr der Fall ist (B). Dabei wird außerdem veranschaulicht, dass eine identische Menge an Vorlastvolumen (**rote gestrichelte Linie**) sowohl mit einer deutlichen Volumenreagibilität bei normaler myokardialer Funktion (A), als auch mit annähernd keiner Volumenreagibilität bei eingeschränkter myokardialer Funktion vergesellschaftet sein kann (C). Modifiziert nach [8, 11]*

Der physiologische Hauptmechanismus dieses Phänomens ist, dass durch ein größeres enddiastolisches Volumen und dadurch bedingt eine höhere Wandspannung die kontraktile Grundeinheit, das Sarkomer der Muskelfibrille, gedehnt und verlängert wird. Dieses führt zu einer ansteigenden Affinität der Myofilamente zu aktivierenden Ca^{2+} -Ionen, was wiederum die Kontraktilität steigert [52-54]. Der beschriebene Zusammenhang nimmt allerdings mit steigendem Ventrikelvolumen nach einer gewissen Vordehnung des kontraktiven Apparates des Herzmuskels sukzessive ab. Abhängig von der individuellen Funktionskurve des Ventrikels, ist dann keine Steigerung des SV mehr möglich (s. Abb. 6). Somit ist die Ausprägung der SVV, unter dem Wechsel der Vorlastbedingungen während mechanischer Beatmung ebenfalls von der vorbestehenden enddiastolischen Füllung und demnach von der Menge des zur Verfügung stehenden intravasalen Volumens abhängig. Ist die Variation des Schlagvolumens hoch, befindet sich der Patient im aufsteigenden, volumenreagiblen Anteil der myokardialen Funktionskurve und man erreicht durch Volumengabe eine Steigerung des HZV. Ist die Variation allerdings niedrig, befindet sich der Patient im abgeflachten, nicht volumenreagiblen Anteil der myokardialen Funktionskurve. Eine intravasale Volumengabe führt zu keinem Anstieg des HZV. Dies beweist einen ausreichenden Volumenstatus zur Füllung der Ventrikel in der Diastole.

Unter Verwendung spezieller Flussmesssonden mit denen durch die Ultraschall-Transit-Zeit-Methode [55-57] kontinuierlich der Auswurf des rechten Ventrikels aufgezeichnet werden konnte, ist die RVSVV ermittelt worden. Durch genaue Detektion des rechtsventrikulären Schlagvolumens (RSV) einer jeden Herzaktion war es auch in diesem Fall möglich, die Maxima und Minima im Verhältnis zum Atemwegsdrucksignal über 10 Atemzyklen zu messen und entsprechend den oben aufgeführten Formeln zu berechnen. Die genaue Beschreibung des Messverfahrens wird im Abschnitt Blutflussmessung (vgl. S. 40) vorgenommen.

$$\text{RVSVV [\%]} = 100 \times (\text{RVSV}_{\max} - \text{RVSV}_{\min}) / [(\text{RVSV}_{\max} + \text{RVSV}_{\min}) / 2] \quad 12: \text{RVSVV}$$

RVSV_{max} maximales rechtsventrikuläres Schlagvolumen

RVSV_{min} minimales rechtsventrikuläres Schlagvolumen

Das linksventrikuläre Schlagvolumen (LVSV) und die LVSVV sind durch Pulskonturanalyse des arteriellen Signals aus der distalen Aorta gemessen worden. Hierbei handelt es sich um ein kontinuierliches Messverfahren, das in Echtzeit das Schlagvolumen (SV) einer jeden Herzaktion misst. Das hierzu verwendete Monitoring bestand aus einem Thermistor-Katheter (Pulsiocath Thermistorkatheter, Pulsion medical Systems SE, Deutschland), der über die Arteria femoralis in die distale Aorta eingebracht war, und dem dazugehörigen Monitor (PiCCO plus Monitor, Pulsion Medical Systems SE, Deutschland). Die Pulskonturanalyse basiert auf einem Algorithmus, der von Wesseling et al. beschrieben wurde [58] und hier in Gleichung 10 veranschaulicht wird. Demnach kann das Schlagvolumen durch die Berechnung der Fläche unter dem systolischen Anteil der arteriellen Druckkurve, der Herzfrequenz und einer differenzierten Analyse der Form der Kurve ermittelt werden, nachdem, im Falle des hier verwendeten Systems, eine Kalibration durch transkardiopulmonale Thermodilution stattgefunden hat [48]. Sie liefert die patientenspezifische Information des Kalibrationsfaktors und der aortalen Compliance.

$$HZV_{PC} = cal \times HR \times \int_{Systole} [(P_{(t)} / SVR) + C_{(p)} \times (dP / dt)] \times dt$$

13: PCHZV

<i>HZV_{PC}</i>	<i>Pulskontur-Herzeitvolumen</i>
<i>cal</i>	<i>patientenspezifischer Kalibrationsfaktor</i>
<i>HR</i>	<i>Herzfrequenz</i>
<i>P_(t)/SVR</i>	<i>Fläche unter der Kurve</i>
<i>C_(p)</i>	<i>Compliance der Aorta</i>
<i>dP/dt</i>	<i>Form der Druckkurve</i>

Um definieren zu können, welcher Abschnitt der arteriellen Druckkurve der Systole zuzuordnen ist, registriert das Messsystem jeden plötzlichen Druckanstieg, der mindestens 200 mmHg x sec.⁻¹ beträgt. Die zu berechnende Fläche endet schließlich am dikroten Umschlagpunkt der Signalkurve. Dieser wird als der erste erneute Druckanstieg nach Durchlaufen des maximalen systolischen Druckes erkannt. Mit Hilfe des für jeden Herzschlag ermittelten SV bestimmt das Messsystem für die LVSVV alle 30 Sekunden einen Mittelwert, der sich aus vier Zeitintervallen mit jeweils 7,5 Sekunden ergibt. Jedes dieser Zeitintervalle liefert dabei ein maximales und ein minimales SV, welches dann mit folgender Gleichung berechnet, zum Ergebnis führt.

$$LVSVV [\%] = 100 \times (LVSV_{max} - LVSV_{min}) / [(LVSV_{max} + LVSV_{min}) / 2]$$

14: LVSVV

<i>LVSV_{max}</i>	<i>maximales rechtsventrikuläres Schlagvolumen</i>
<i>LVSV_{min}</i>	<i>minimales rechtventrikuläres Schlagvolumen</i>

Im ursprünglich entwickelten Tiermodell sollten das LVSV und die LVSVV analog zum RVSV und der RVSVV, unter Anwendung der oben beschriebenen Referenzmethode, der Ultraschall-Transit-Zeit-Messung, ermittelt werden. In der von

uns durchgeführten Studie gelang es allerdings nur bei 9 Tieren, das Messsystem an der Aorta so zu implantieren, dass keine Einengung des Gefäßes stattfand. Somit wurde die Pulskonturanalyse als Methode zur Bestimmung der linksventrikulären Schlagvolumina und deren Variation in dieser Untersuchung gewählt. In einer Studie von Kubitz et al. [59] konnte in einem direkten Vergleich der Pulskonturanalyse und der Ultraschall-Transit-Zeit-Methode unter medikamentöser Modifikation der linksventrikulären Nachlast eine gute Übereinstimmung beider Verfahren gezeigt werden.

2.4.6 Blutflussmessung

- RVSV rechtsventrikuläres Schlagvolumen [ml]
- LVSV linksventrikuläres Schlagvolumen [ml]
- HZV Herzzeitvolumen [l min^{-1}]

Zur kontinuierlichen Bestimmung des Blutflusses in der Arteria pulmonalis und der Aorta ascendens wurde die Ultraschall-Transit-Zeit-Methode, unter Verwendung entsprechender Messsonden der Firma Medi-Stim AS, angewendet. Das Vorgehen zur Platzierung dieser, die Gefäße umschließenden Clips, ist im Abschnitt Thorakotomie erläutert (vgl. 2.3.4). Die Präzision dieser Messmethode ist sowohl in vitro durch die Arbeitsgruppe A. Lundell et al. [57] als auch in vivo von J. Laustsen et al. [56] validiert worden. In beiden Fällen ergab die Transit-Zeit-Methode eine gute Korrelation zu einer Referenzmessung, nämlich einem kalibrierten Pumpensystem und der Exsanguination aus Bypassgefäßen.

Abbildung 7 zeigt eine schematische Übersicht des Messprinzips der verwendeten Sonden. Zwei Ultraschallquellen, an deren Position zugleich auch Empfänger installiert sind, senden ihr Signal in einer Breite, die dem Gefäßdurchmesser entsprechen (Sondengröße). Die Ausrichtung ist 60° zum Gefäßquerschnitt, wobei der Ultraschall in einem Fall gegen die Stromrichtung des Blutes und im anderen Fall mit der Stromrichtung des Blutes verläuft. Durch einen gegenüberliegend positionierten Reflektor gelangen die Signale nach zweimaligem Gefäßdurchtritt schließlich zu einem Detektor. Auf diese Weise werden die Durchgangszeiten des

einen, in Flussrichtung verlaufenden Signals und des anderen, gegen die Flussrichtung verlaufenden Signals, registriert. Die zeitliche Differenz, die sich hieraus ermitteln lässt, denn in Flussrichtung ist der Schall schneller als gegen die Flussrichtung, ist dem Summenfluss über den gesamten Gefäßquerschnitt direkt proportional [55]. Eine graphische Echtzeitdarstellung des Flusssignals wurde durch den zugehörigen Monitor der Firma Medi-Stim AS erzielt. Auf diese Weise konnte ebenfalls die Übertragungsqualität geprüft werden, welche durch eine farbliche Codierung der Flusskurve kontrolliert werden konnte. Zur Signalverbesserung wurde Ultraschallgel verwendet. Das rechtsventrikuläre Schlagvolumen (RVSV) und das Herzzeitvolumen (HZV) der Arteria pulmonalis wurden kontinuierlich aufgezeichnet und durch IOX2 archiviert.

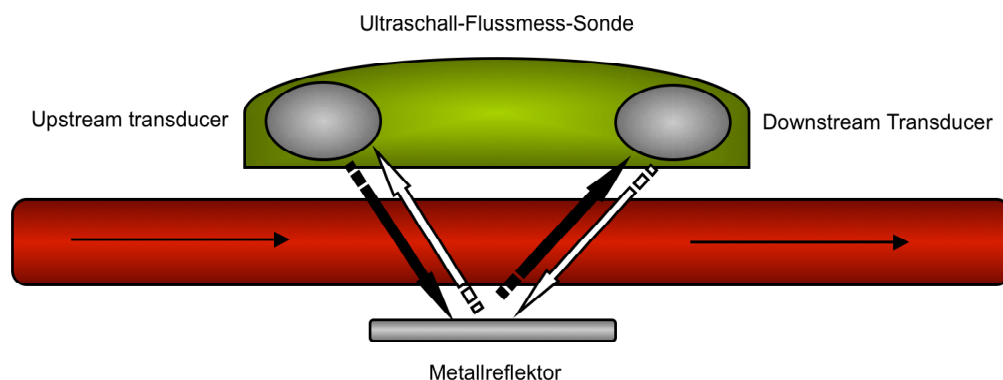


Abbildung 8: Aufbau einer Ultraschall Flussmesssonde

Die Abbildung zeigt schematisch den Aufbau einer Flussmesssonde und das Prinzip zur Messung von Blutfluss in einem Gefäß (hier rot dargestellt, Blutfluss in Pfeilrichtung) durch die Ultraschall-Transit-Zeit-Methode. Der **Downstreamtransducer** ist die Schallquelle, welche ihr Signal 60° zum Gefäßquerschnitt in Richtung des Blutflusses aussendet (**schwarze, gestrichelte Pfeile**), während der **Upstreamtransducer** in 60° zum Gefäßquerschnitt gegen den Blutfluss schallt (**weiße, gestrichelte Pfeile**). Entworfen in Anlehnung an [56].

2.4.7 Parameter der rechtsventrikulären Funktion

- $dP/dt_{\max}$ maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit [$\text{mmHg} \times \text{s}^{-1}$]
- RVEF rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion [%]

Die maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit ($dP/dt_{\max}$) als Kontraktilitätsparameter gibt Auskunft über die Funktion des Ventrikels bzw. über die funktionelle Reserve des Herzens [60]. $dP/dt_{\max}$ ist durch die Vorlast beeinflussbar aber unabhängig von der Nachlast [61, 62]. In unserem Fall wurde diese für den rechten Ventrikel bestimmt. Für die Quantifizierung der isovolumetrischen Kontraktion eignet sich die invasive Druckmessung mit einem hochauflösenden Mikromanometer, wie er oben beschrieben wurde. Im Ventrikel liegend ermöglicht er die Aufzeichnung des Drucks im zeitlichen Verlauf. Unter Verwendung von der Software IOX2 konnte $dP/dt_{\max}$ aus dem gespeicherten rechtsventrikulären Druckverlauf ermittelt werden.

Die rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion (RVEF) konnte, nachdem die beiden für die Berechnung notwendigen Größen bestimmt wurden, aus dem Quotienten von Schlagvolumen und enddiastolischem Volumen errechnet werden.

$$\text{RVEF [\%]} = (\text{RVSV} / \text{RVEDV}) \times 100$$

15: RVEF

RVSV *Rechtsventrikuläres Schlagvolumen*

RVEDV *Rechtsventrikuläres enddiastolisches Volumen*

2.5 Maßnahmen

Von 17 geplanten Versuchstieren verstarben 2 während der Präparation an Komplikationen. Ein Tier verstarb aufgrund eines akuten Myokardinfarkts. Bei dem anderen Tier ergab sich eine akute unstillbare Blutung nach Ruptur der Pulmonalarterie, beim Versuch der Einlage der Flussmesssonde. Bei 15 Tieren

konnte erfolgreich eine Erhöhung des pulmonalarteriellen Druckes vorgenommen werden. Von diesen 15 Tieren haben 11 alle Maßnahmen des Versuchsablaufes überstanden. Die restlichen 4 Schweine erlitten unter Volumenbelastung eine akute hämodynamische Instabilität an der sie bald verstarben. Die Verwendung von Katecholaminen in solchen Situationen war im Studienprotokoll nicht vorgesehen und hat aus diesem Grunde während des gesamten Versuchsablaufes nicht stattgefunden.

2.5.1 Messung der Ausgangswerte (Baseline Messung)

Nach Abschluss der Instrumentierung und Überprüfung der einwandfreien Funktion sämtlicher Messverfahren schloss sich eine Stabilisierungsphase von 30 minütiger Dauer an. In dieser Zeit wurde durch Infusion von NaCl-Lösung der Volumenstatus des Tieres so korrigiert, dass die LVSVV $\leq 12\%$ betrug. Nun folgte der erste Messzeitpunkt (Baseline Messung). Wie oben beschrieben erfolgte vor jedem Messzeitpunkt eine dreimalige pulmonalarterielle- und transkardiopulmonale Thermodilution, wonach über 5 Minuten von der genannten Software bei sämtlichen Parametern jede Veränderung kontinuierlich registriert und aufgezeichnet wurde.

2.5.2 Messungen nach Erhöhung des pulmonalarteriellen Druckes

Auf die Baseline Messung folgte die Induktion der Rechtsherzbelastung. Hierzu wurde durch das Thromboxan (A2) Analogon U46619 (Sigma-Aldrich GmbH) eine pulmonalarterielle Hypertonie (PAH) induziert. In einer Studie von AB Roehl et al. an Schweinen [63], wurden verschiedene Methoden zur akuten Erzeugung einer PAH miteinander verglichen. Der Applikation von U46619 wurde die Embolisation mit Polystyrolkugeln gegenübergestellt. Durch die kontinuierliche Infusion von U46619 lies sich ein Tiermodell konstruieren, dass eine stabile, unmittelbar einsetzende und reversible PAH aufwies, ohne einen direkten Effekt auf die myokardiale Funktion zu zeigen. Im Fall der von uns durchgeführten hämodynamischen Studie konnte auf diese Weise eine gut kontrollierbare pulmonalvaskuläre Vasokonstriktion bewirkt werden. Der mittlere pulmonalarterielle Ausgangsdruck (Baseline Messung) sollte um 50% gesteigert werden. Dazu wurde

U46619 durch eine perfusorgesteuerte Infusion zunächst in der Dosierung 0,03 µg/kg/min appliziert. Um herauszufinden unter welcher Perfusorlaufrate der gewünschte Zielwert erreicht wird, ist diese Dosierung stetig in Schritten von 0,005 µg/kg/min gesteigert worden.

Nach Induktion des gewünschten mittleren pulmonalarteriellen Drucks ist die Dosierung des Throboxan (A2) Analogons nicht mehr verändert worden und es schloss sich eine kurze Stabilisierungsphase von ca. 20 min an, um dann, nach dreimaliger Thermodilution, eine fünfminütige kontinuierliche Messwertaufzeichnung unter Rechtsherzbelastung durch PAH vorzunehmen.

2.5.3 Interventionen unter Rechtsherzbelastung

Nachdem die geplante Ausgangssituation der stabilen PAH mit akuter Rechtsherzbelastung im Tiermodell geschaffen war, fand die Aufzeichnung der hämodynamischen Parameter unter Veränderung der Volumensituation statt. Dazu wurden dem Tier zunächst in drei Schritten jeweils 100 ml Blut entzogen und in Retransfusionsbeuteln gesammelt. Im Anschluss an den Volumenentzug wurde eine Volumenbelastung vorgenommen. Hierzu wurde abermals in drei Schritten jeweils 200 ml Flüssigkeit (100 ml Blut + 100 ml Kolloid) infundiert. Jedem Volumenentzug und jeder Volumenbelastung folgte eine Aufzeichnung der Messwerte, wie sie oben beschrieben wurde.

2.6 Übersicht über den Versuchsablauf

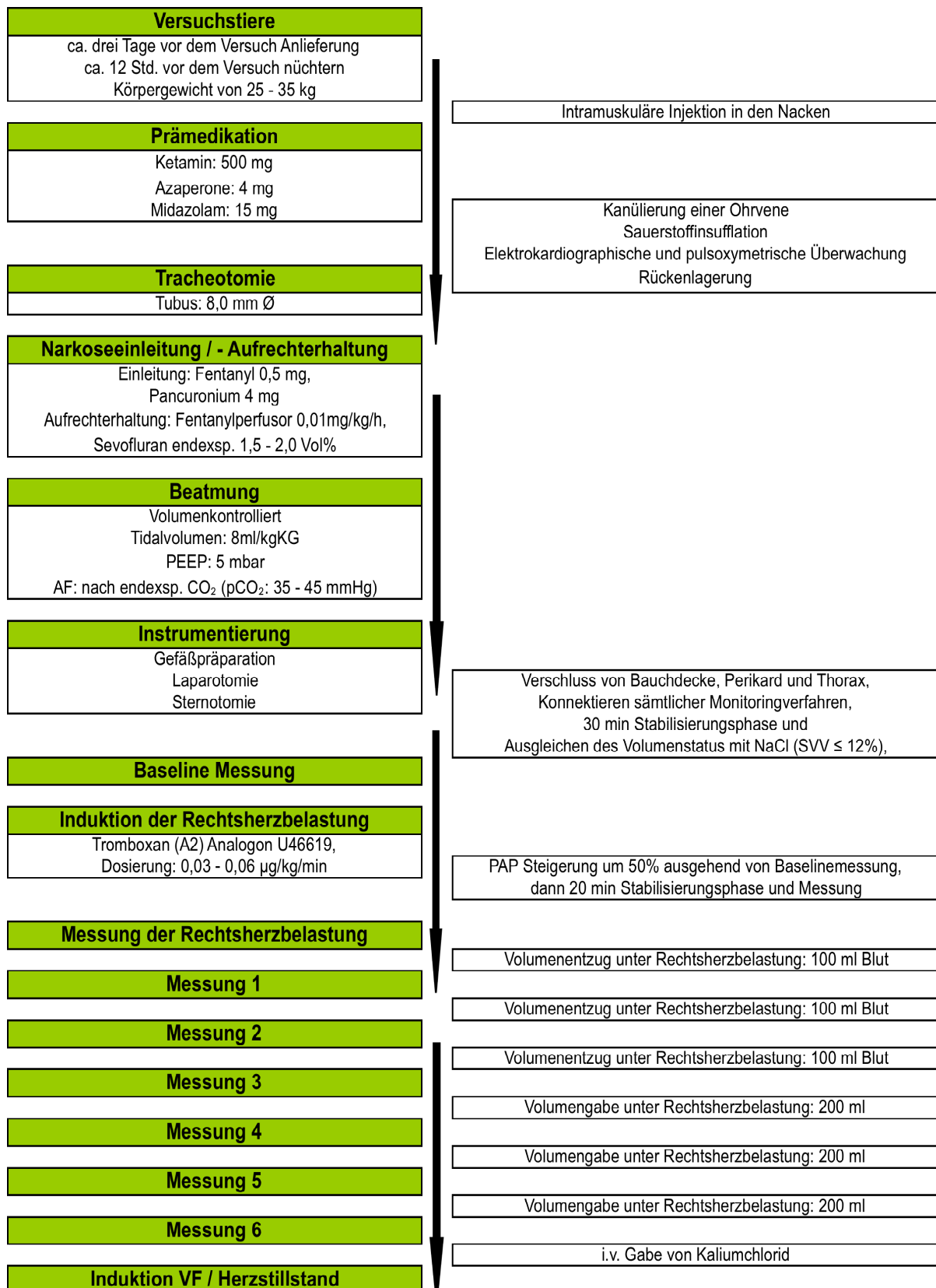


Abbildung 9: Schematische Darstellung des Versuchsablaufes

2.7 Datenauswertung

2.7.1 Statistik

Die statistische Datenanalyse wurde unter Verwendung des Programms SigmaStat (Systat Software, Inc., Deutschland) durchgeführt. Hierbei wurden die Daten, unter der Zuhilfenahme des Kolmogorow-Smirnow-Test, zunächst auf Normalverteilung überprüft. Lag eine Normalverteilung vor, wurde zur Feststellung signifikanter Unterschiede der errechneten Mittelwerte eine Varianzanalyse (ANOVA) für wiederholte Messungen vorgenommen. Erwiesen sich die Daten als nicht normal verteilt, so wurde durch den Friedmann Test eine Untersuchung auf Gleichheit der Lageparameter vorgenommen.

Um aufzuzeigen, welche Mittelwerte sich signifikant voneinander unterschieden, wurde als Post-hoc Test der Tukey Test angewendet und die Studiengruppe in Volumenresponder und Volumennonresponder eingeteilt. Als signifikanter Unterschied wurde ein $P < 0,05$ angenommen. Die Ergebnisse werden als Mittelwert $\pm$ Standardabweichung angegeben. Hiervon abweichende Darstellungen sind entsprechend kenntlich gemacht.

3 Ergebnisse

3.1 Erhöhung des pulmonalarteriellen Druckes

Nach erfolgreicher Präparation, Positionierung aller Messkatheter und Dokumentation der Ausgangswerte konnte die Erhöhung des pulmonalarteriellen Druckes (PAP) vorgenommen werden (vgl.: 2.3 und 2.5). Ausgehend vom erstmals gemessenen PAP wurde dieser nun durch eine perfusorgestützte sukzessive Steigerung der Applikation von Thromboxan A2 um 50% abgehoben und schließlich in einer Stabilisierungsphase kontinuierlich auf diesem Niveau gehalten, wie in Tabelle 2 und Abbildung 8 veranschaulicht.

	Baseline	RHB
MPAP (mmHg)	25,1 (3,3)	37,4 (4,9)

Tabelle 2: Erhöhung des pulmonalarteriellen Druckes

Mittlerer pulmonalarterieller Druck (MPAP) zu unterschiedlichen Zeitpunkten des Versuchsablaufes **Baseline:** Ausgangswerte vor Erhöhung des pulmonalarteriellen Druckes, **RHB:** Werte nach Erhöhung PAP.

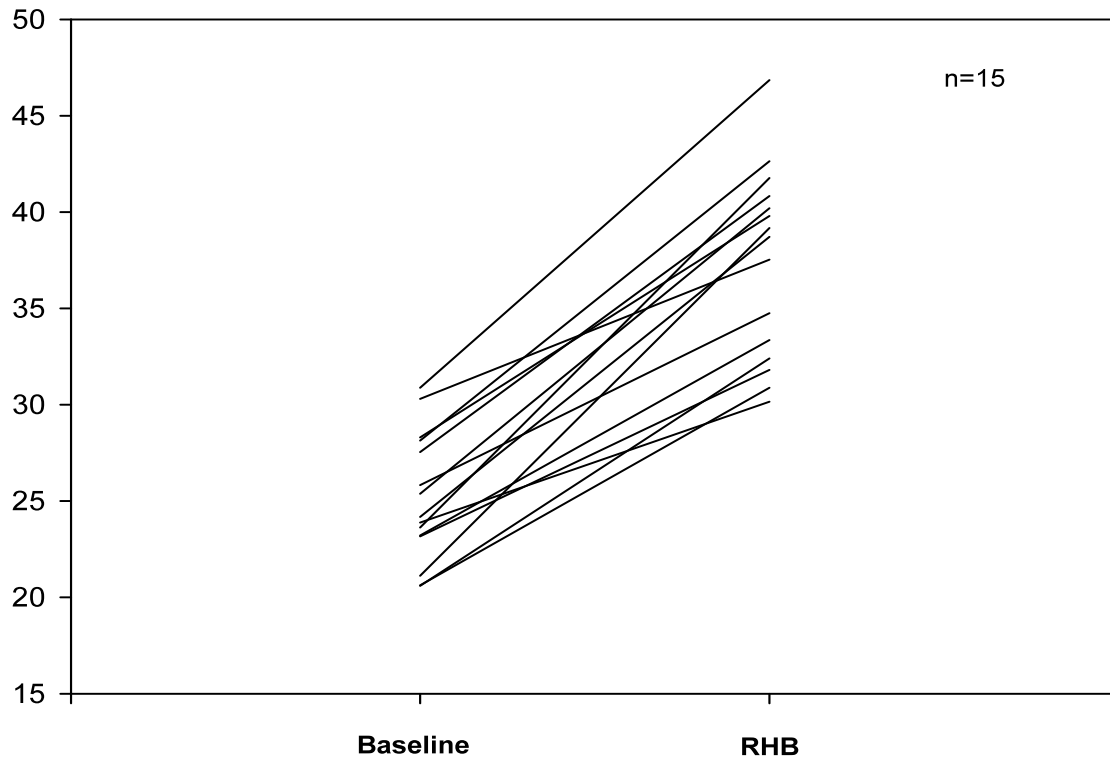


Abbildung 10: Induktion der pulmonalarteriellen Hypertonie

Die Darstellung trägt die mittleren pulmonalarteriellen Drücke in mmHg (Ordinate) gegen zwei Zeitpunkte im Versuchsablauf auf. **Baseline**: nach Beendigung der Präparation und einer Stabilisierungsphase von ca. 30 min, **RHB**: nach Erhöhung des PAP (Induktion der Rechtsherzbelastung) auf ein definiertes Niveau und einer Stabilisierungsphase von ca. 20 min. Abbildung entnommen aus: Habilitationsschrift 2009 von Dr. med. Jens Christian Kubitz „Detektion einer Rechtsherzdysfunktion und Steuerung der Volumentherapie anhand von statischen und funktionellen Vorlastparametern“

3.1.1 Herzfrequenz und druckbasierte Häodynamikparameter unter RHB

Die unten aufgeführte Tabelle (Tab.3) zeigt die Veränderungen der gemessenen Herzfrequenz und intravasalen Drücke zu den vier aufgeführten Zeitpunkten im Versuchsablauf. Aufgeführt sind die Mittelwerte, die Standardabweichung sowie eine Kennzeichnung der unterschiedlichen Signifikanzniveaus. Bei der Herzfrequenz kam es zu keinem Messzeitpunkt zu einer signifikanten Veränderung. Der MAP hingegen zeigte signifikante Veränderungen unter den am Versuchstier durchgeführten Maßnahmen. Unter Erhöhung des MPAP und zusätzlichem Volumenentzug wurde der MAP deutlich reduziert, um dann bei Volumenbelastung wieder anzusteigen. Die

rechtsventrikulären Füllungsdrücke ZVD, RAP und RVEDP veränderten sich bei den Durchgeführten Maßnahmen immer gleichsinnig. Jedoch war unter Rechtsherzbelastung nur der ZVD im Vergleich zu den Baselinewerten signifikant gestiegen. Unter Volumenentzug allerdings erfuhren alle drei Parameter zunächst einen signifikanten Abfall, um schließlich unter Volumenbelastung wieder anzusteigen.

	Baseline	RHB	Volumenentzug (-300 ml)	Volumenbelastung (+600 ml)
HF (Schläge/min)	96 (15)	98 (16)	100 (19)	100 (15)
MAP (mmHg)	72 (14)	60 (11) [#]	53 (11) ⁺	64 (9) [%]
MPAP (mmHg)	25 (3)	37 (5) [#]	34 (6) [§]	42 (8) ^{&}
ZVD (mmHg)	11 (5)	13 (5) [*]	10 (5) ⁺	15 (6) ^{&}
RAP (mmHg)	11 (3)	12 (4)	10 (3) ⁺	13 (3) ^{&}
RVEDP (mmHg)	14 (5)	15 (6)	11 (5) ⁺	17 (4) ^{&}

Tabelle 3: Herzfrequenz und druckbasierte Hämodynamikparameter

Herzfrequenz und druckbasierte Hämodynamikparameter zu unterschiedlichen Zeitpunkten des Versuchsablaufes **Baseline**: Ausgangswerte vor Erhöhung des PAP, **RHB**: Werte nach Erhöhung PAP, **Volumenentzug (-300)**: Werte nach dreimaligem Entzug von 100 ml Blut, **Volumenbelastung (+600)**: Werte nach dreimaliger Retransfusion von 100 ml Blut + 100 ml Voluven, **HF**: Herzfrequenz, **MAP**: Mittlerer arterieller Druck, **MPAP**: Mittlerer pulmonalarterieller Druck, **ZVD**: zentralvenöser Druck, **RAP**: rechtsatrialer Druck, **RVEDP**: rechtsventrikulärer Enddiastolischer Druck. Darstellung der Werte als Mittelwert mit Standardabweichung (MW±SA).

Signifikanzniveau: * $p < 0,05$ Baseline vs RHB, # $p < 0,001$ Baseline vs. RHB

§ $p < 0,01$ RHB vs. Vol.-Entzug, + $p < 0,001$ RHB vs. Vol. Entzug

% $p < 0,01$ Vol.-Ent. vs Vol.-Bel., & $p < 0,001$ Vol.-Ent. vs Vol.-Bel.

3.1.2 Volumetrische Hämodynamikparameter unter RHB

Die Füllungsvolumina RVEDV und GEDV wurden durch die pulmonalarterielle und transkardiopulmonale Indikator dilutionsmethode (vgl. 2.4.4.) ermittelt. Als volumetrische kardiale Vorlastparameter unterlagen sowohl das RVEDV als auch das GEDV während der Veränderungen von Druck- und Volumenbedingungen im kardiopulmonalen System teils signifikanten Veränderungen. Das RVEDV blieb unter der rechtsventrikulären Nachlasterhöhung und dem folgenden Volumenentzug weitgehend konstant. Erst unter Volumenbelastung kam es zu einer signifikanten Volumenzunahme. Beim GEDV hingegen stellten sich bereits nach initialer PAP Erhöhung signifikante Volumenverringerungen ein, welche durch den Entzug von 300 ml Blut abermals deutlich abnahmen. Nach Volumengabe stieg das GEDV dann markant wieder an.

	Baseline	RHB	Volumenentzug (-300 ml)	Volumenbelastung (+600 ml)
RVEDV (ml)	112 (27)	111 (19)	108 (23)	125 (19) &
GEDV (ml)	432 (113)	402 (111) #	377 (101) *	404 (83)

Tabelle 4: Volumetrische Hämodynamikparameter

Verteilungsvolumina RVEDV und GEDV zu unterschiedlichen Zeitpunkten des Versuchsablaufes. **RVEDV**: rechtsventrikuläres enddiastolisches Volumen, **GEDV**: globales enddiastolisches Volumen. Darstellung der Werte als Mittelwert mit Standardabweichung (MW $\pm$ SA).

Signifikanzniveau: # $p < 0,001$ Baseline vs. RHB

* $p < 0,05$ RHB vs. Vol.-Ent.

& $p < 0,001$ Vol.-Ent. vs. Vol.-Bel.

3.1.3 Funktionelle Hämodynamikparameter unter RHB

Unter der Erhöhung des PAP zeigten die linksventrikulären funktionellen Vorlastparameter einen signifikanten Anstieg. Bei den rechtsventrikulären dynamischen Parametern zeigte nur die RVSVV einen signifikanten Anstieg. Zur PSPV, PPPV und RAPV ließen sich allerdings keine bemerkenswerten

Veränderungen beschreiben. Während der Durchführung von Volumenentzug und anschließender Volumenbelastung konnte lediglich bei der rechtsventrikulären Schlagvolumenvariation weiterhin markante Veränderungen notiert werden, denn sowohl die restlichen gemessenen rechtsventrikulären funktionellen Parameter, als auch die linksventrikuläre SPV, PPV und SVV blieben weitestgehend konstant. RVSVV zeigte einen weiteren signifikanten Anstieg unter Volumenentzug, um schließlich unter Volumengabe auf einen Wert unterhalb der Baselinemessung zu gelangen.

	Baseline	RHB	Volumenentzug (-300 ml)	Volumenbelastung (+600 ml)
SPV (%)	5 (2)	7 (3) *	8 (4)	6 (3)
PPV (%)	13 (4)	17 (6) *	16 (7)	15 (5)
LVSVV (%)	11 (3)	14 (4) *	14 (5)	13 (4)
PSPV (%)	14 (6)	13 (7)	15 (10)	13 (12)
PPPV (%)	39 (20)	42 (31)	45 (35)	44 (45)
RVSVV (%)	14 (8)	20 (8) #	25 (14) &	12 (7) %
RAPV (%)	17 (10)	17 (10)	18 (14)	16 (7)

Tabelle 5: Funktionelle Hämodynamikparameter

*Funktionelle Vorlastparameter des linken und rechten Ventrikels zu unterschiedlichen Zeitpunkten des Versuchsablaufes. **SPV**: systolische Druckvariation, **PPV**: Pulsdruckvariation, **LVSVV**: linksventrikuläre Schlagvolumenvariation, **PSPV**: pulmonalarterielle systolische Druckvariation, **PPPV**: Pulmonalarterielle Pulsdruckvariation, **RVSVV**: rechtsventrikuläre Schlagvolumenvariation, **RAPV**: rechtsatriale Druckvariation. Darstellung der Werte als Mittelwert mit Standardabweichung (MW±SA).*

Signifikanzniveau: * $p < 0,05$ Baseline vs.RHB, # $p < 0,01$ Baseline vs.RHB

& $p < 0,001$ RHB vs. Vol.-Ent.

% $p < 0,05$ Vol.-Ent. vs Vol.-Bel.

3.1.4 Blutflussmessung unter RHB

Durch die Erhöhung des pulmonalarteriellen Druckes und der anschließenden Volumenreduktion im Kreislauf kam es zu einer signifikanten Abnahme der Auswurfleistung sowohl rechts- als auch linksventrikulär. Unter anschließender Volumenbelastung nahmen die gemessenen Blutflüsse wieder zu. Die Werte nach Retransfusion zeigen allerdings nur einen gewissen Trend, denn ihre Veränderung erreichte nicht das statistisch angestrebte Signifikanzniveau.

	Baseline	RHB	Volumenentzug (-300 ml)	Volumenbelastung (+600 ml)
RVSV (ml)	28 (4)	22 (6) [#]	18 (5) ^{&}	21 (6)
LVSV (ml)	26 (3)	20 (4) [*]	18 (5)	20 (4)
HZV (l/min)	2,8 (0,6)	2,3 (0,7) [#]	2,1 (0,7) ^{&}	2,3 (0,6)

Tabelle 6: Blutflussmessung

Blutflussmessung des rechten und linken Ventrikels zu unterschiedlichen Zeiten des Versuchsablaufes. **RVSV**: rechtsventrikuläres Schlagvolumen, **LVSV**: linksventrikuläres Schlagvolumen, **HZV**: Herzzeitvolumen. Darstellung der Werte als Mittelwert mit Standardabweichung (MW±SA).

Signifikanzniveau: # $p < 0,001$ Baseline vs. RHB

& $p < 0,05$ RHB vs. Vol.-Ent.

* $p < 0,05$ Baseline vs. RHB

3.1.5 Parameter der rechtsventrikulären Funktion unter RHB

Unter der Rechtsherzbelastung stieg $dP/dt_{\max}$ signifikant an und RVEF viel signifikant ab. Im Zuge der Volumenretraktion und der Volumenbelastung konnten bei beiden Parametern im weiteren Verlauf keine statistisch markanten Veränderungen festgestellt werden. $dP/dt_{\max}$ wies im Fall der beiden folgenden Volumenmanöver weiterhin eine ansteigende Tendenz auf, während RVEF unter Volumenentzug zunächst unverändert blieb, um schließlich bei Volumengabe weiter abzufallen.

	Baseline	RHB	Volumenentzug (-300 ml)	Volumenbelastung (+600 ml)
$dP/dt_{\max}$ (mmHg/s)	545 (163)	635 (172) *	644 (210)	703 (156)
RVEF (%)	30 (23) (37)	25 (18) (30) *	25 (20) (29)	22 (19) (27)

Tabelle 7: Parameter der rechtsventrikulären Funktion

Parameter der rechtsventrikulären Funktion zu unterschiedlichen Zeitpunkten des Versuchsablaufes. $dP/dt_{\max}$: maximale Drucksanstiegsgeschwindigkeit, **RVEF**: globales enddiastolisches Volumen. Darstellung der Werte als Mittelwert mit Standardabweichung ($MW \pm SA$) oder Median mit 25%- und 75%-Perzentile.

Signifikanzniveau: * $p < 0,05$ Baseline vs. RHB

3.2 Rechtsventrikuläre Vorlastparameter

Ziel der vorliegenden Studie war es zu veranschaulichen, ob funktionelle hämodynamische Parameter wie die RVSVV, in der Situation des Rechtsherzversagens eine Einschätzung der rechtsventrikulären Reaktion auf Volumenbelastung zulässt. Aus diesem Grunde sind im Folgenden zu unterschiedlichen Messzeitpunkten der Ergebnisverlauf vom HZV und der RVSVV gegeneinander aufgetragen. Die Bestimmung dieser beiden Parameter erfolgte durch eine kontinuierliche Flussmessung mit einer Ultraschallsonde an der Pulmonalarterie (Tabelle 8). Nach Induktion der Rechtsherzbelastung war bei allen 15 Versuchstieren als Reaktion auf die erhöhte rechtsventrikuläre Nachlast eine Verringerung des HZV und eine Erhöhung der RVSVV zu verzeichnen. Nach dem Volumenentzug fiel das HZV weiterhin signifikant ab, während die RVSVV wiederum markant anstieg. Im Rahmen der Volumenbelastung zeigte sich bei den 11 Tieren, welche das komplette Studienprotokoll durchliefen, ein signifikanter Abfall der RVSVV. Der HZV Mittelwert aller Versuchstiere stieg zwar unter der Retransfusion an, erreichte dabei allerdings nicht das erwartete Signifikanzniveau.

	Baseline	RHB	Volumenentzug (-300 ml)	Volumenbelastung (+600 ml)
RVSVV (%)	14 (8)	20 (8) %	25 (14) &	12 (7) *
HZV (l/min)	2,8 (0,6)	2,3 (0,7) #	2,1 (0,7) &	2,3 (0,6)

Tabelle 8: RVSVV im Vergleich zu pulmonalarterieller Flussmessung

RVSVV als funktioneller hämodynamischer Vorlastparameter des rechten Ventrikels verglichen mit dem HZV zu unterschiedlichen Zeitpunkten des Versuchsablaufes. Darstellung der Werte als Mittelwert mit Standardabweichung (MW±SA)

Signifikanzniveau: # $p < 0,001$ Baseline vs. RHB

& $p < 0,05$ RHB vs. Vol.-Ent.

% $p < 0,01$ Baselin vs. RHB

* $p < 0,05$ Vol.-Ent. vs Vol.-Bel

Betrachtet man die HZV Veränderung des einzelnen Tieres ist es auffallend, dass sich bezüglich der Retransfusionsintervention zwei unterschiedliche Gruppen unterteilen lassen. Die eine Gruppe, die „Volumenresponder“, bestand aus Individuen, die unter der Volumenrückgabe mit einem Anstieg im HZV von mehr als 5% reagierten. Hiervon waren 5 Tiere betroffen. Die andere Gruppe, die „Nonresponder“ bestand aus 6 Tieren, die unter Flüssigkeitsbelastung mit keinem Anstieg im HZV reagierten.

Im Folgenden findet eine Gegenüberstellung dieser beiden Gruppen zum Zeitpunkt der Volumenbelastung statt. Verglichen werden abermals die Veränderungen im HZV im Verhältnis zur RVSVV. Als Vergleichswerte zum Volumenentzug von 300 ml Blut wurde die Flüssigkeitsrückgabe von 400 ml gewählt, weil sich zu diesem Messzeitpunkt die beiden Gruppen am besten diskriminieren ließen. Das retransfundierte Volumen setzte sich wie oben beschrieben aus 200 ml Blut und 200 ml kolloidale Flüssigkeit zusammen.

3.2.1 Responder

Versuchstiere, welche unter der Volumenbelastung einen HZV Anstieg von mehr als 5% erfuhren sind in der Abbildung 11 dargestellt. Diese Individuen wiesen nach Volumenentzug höhere RVSVV Werte auf, als es bei den Nonrespondern der Fall war. Ebenfalls erfuhren sie auch einen signifikanten Abfall der RVSVV während der Volumentransfusion.

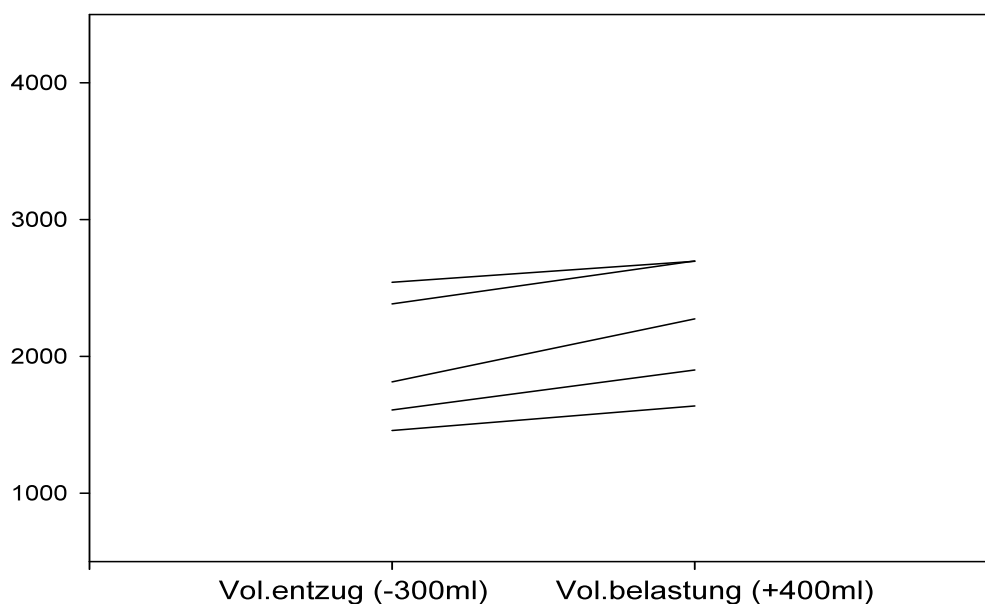


Abbildung 11: Schematische Darstellung der Responder

Die Darstellung trägt das HZV ml/min (Ordinate) gegen zwei Zeitpunkte im Versuchsablauf für jeden einzelnen Responder auf. **Volumenentzug (-300 ml):** nach Induktion der RHB wurde den Tieren in drei Schritten jeweils 100 ml Blut entzogen. **Volumenbelastung (+400 ml):** zweiter von drei Schritten der Volumenbelastung mit jeweils 200 ml. Abbildung entnommen aus: Habilitationsschrift 2009 von Dr. med. Jens Christian Kubitz „Detektion einer Rechtsherzdysfunktion und Steuerung der Volumentherapie anhand von statischen und funktionellen Vorlastparametern“

	Volumenentzug (-300 ml)	Volumenbelastung (+400 ml)
RVSVV (%)	34 (31) (53)	16 (14) (22)*
HZV (ml/min)	1960 (478)	2240 (473)*

Tabelle 9 RVSVV vs. HZV unter Volumenbelastung bei Respondern

Tabelle 9: RVSVV als funktioneller hämodynamischer Vorlastparameter des rechten Ventrikels verglichen mit dem HZV zum Zeitpunkt der Volumenbelastung bei den Respondern. Darstellung der Werte als Median mit 25%- und 75%-Perzentile oder als Mittelwert mit Standardabweichung (MW±SA)

Signifikanzniveau: * $p < 0,05$ Vol.-Ent. vs Vol.-Bel

3.2.2 Nonresponder

Versuchstiere, welche unter der Volumenbelastung lediglich einen Anstieg von weniger als 5% im HZV verzeichneten, oder durch die Transfusion sogar einen massiven Abfall des Minutenvolumens verzeichneten, wiesen nach Volumenentzug geringere RVSVV Werte auf. Im weiteren Verlauf konnte unter der Volumenrückgabe nur eine minimale Reduktion in der RVSVV verzeichnet werden.

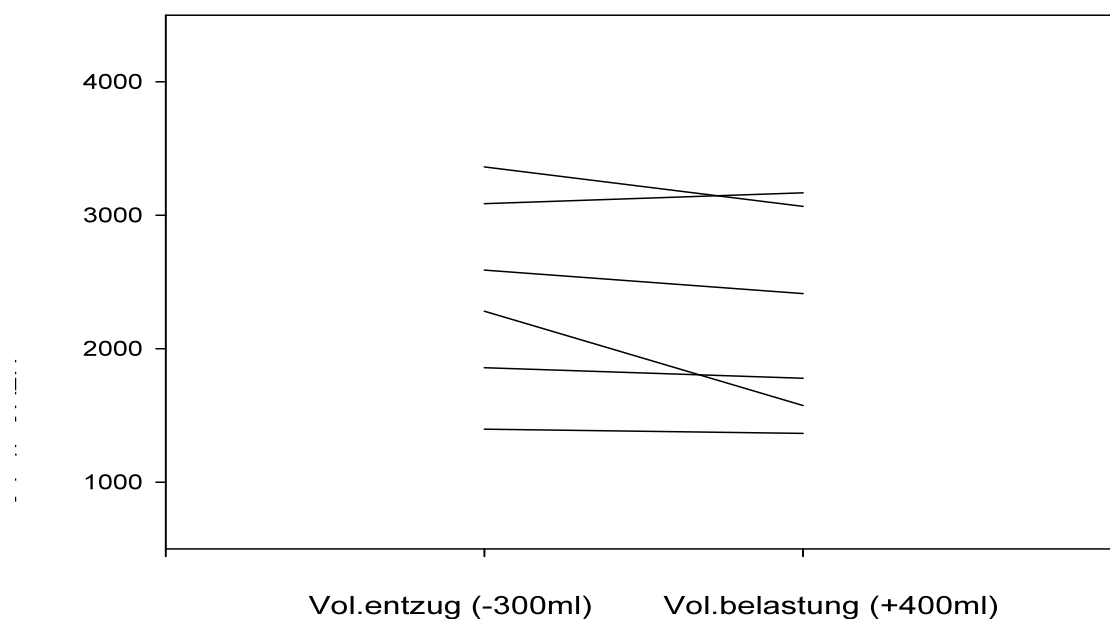


Abbildung 12: Schematische Darstellung der Nonresponder

Die Darstellung trägt das HZV ml/min (Ordinate) gegen zwei Zeitpunkte im Versuchsablauf für jeden einzelnen Nonresponder auf. **Volumenentzug (-300 ml)**: nach Induktion der RHB wurde den Tieren in drei Schritten jeweils 100 ml Blut entzogen. **Volumenbelastung (+400 ml)**: zweiter von drei Schritten der Volumenbelastung mit jeweils 200 ml. Abbildung entnommen aus: Habilitationsschrift 2009 von Dr. med. Jens Christian Kubitz „Detektion einer Rechtsherzdysfunktion und Steuerung der Volumentherapie anhand von statischen und funktionellen Vorlastparametern“

	Volumenentzug (-300 ml)	Volumenbelastung (+400 ml)
RVSVD (%)	25 (23) (33)	20 (10) (27)
HZV (ml/min)	2428 (740)	2228 (773)

Tabelle 10: RVSVD vs. HZV unter Volumenbelastung bei Nonrespondern

Tabelle 10: RVSVD als funktioneller hämodynamischer Vorlastparameter des rechten Ventrikels verglichen mit dem HZV zum Zeitpunkt der Volumenbelastung bei den Nonrespondern. Darstellung der Werte in Median mit 25%- und 75%-Perzentile oder als Mittelwert mit Standardabweichung (MW±SA)

4 Diskussion und anschließende Forschungsfragen

4.1 Tiermodell und Versuchsablauf

Die durchgeführte Studie diente der Untersuchung von physiologischen Veränderungen im Herzkreislaufsystem unter der pathophysiologischen Situation der Rechtsherzdysfunktion und des Rechtsherzversagens. Hierzu wurde, in einem auf den Menschen übertragbaren Modell während der Situation der akuten Rechtsherzbelastung, eine schrittweise Variation des intravasalen Volumenstatus mit gleichzeitiger Messung der Veränderungen von makrohämodynamischen Parametern vorgenommen. Um der physiologischen Komplexität des menschlichen Herzkreislaufsystems gerecht zu werden,, und nach Möglichkeit eine direkte

Übertragbarkeit der im Labor gewonnenen Erkenntnisse auf die Klinik zu erzielen, wurde ein in Vivo Modell am Hausschwein etabliert. Das kardiovaskuläre System dieser Tiere ist dem des Menschen anatomisch und physiologisch sehr ähnlich, weshalb sie bei Untersuchungen, die das Herz und das Gefäßsystem betreffen, zur häufig verwendeten Tierspezies zählen [64-68].

Zum Einleiten eines Rechtsherzversagens wurde die rechtsventrikuläre Nachlast erhöht. In der Klinik entsteht eine Störung der Rechtsherzfunktion in den meisten Fällen als Folge einer pulmonalarteriellen Hypertonie [32]. Die Nachlasterhöhung sollte unter möglichst physiologischen Bedingungen am geschlossenen Thorax durchgeführt werden und die gesamte Lungenstrombahn betreffen. Außerdem war eine gute Steuerbarkeit zur Etablierung einer in allen Versuchen gleichmäßigen und in vergleichbarem Ausmaß induzierten PAH erwünscht. Ein solches standardisiertes Verfahren zur kontrollierten, gleichmäßigen, reproduzierbaren und reversiblen Druckerhöhung im Lungenkreislauf gelang durch die kontinuierliche intravenöse Gabe von Thromboxan (A2) Analogon U46619. Der Einsatz eines Torniquet oder die Embolisation mit Kunststoffkügelchen schienen im Vergleich hierzu keine geeignete Alternative [63].

Bei den erhobenen Parametern des linken Ventrikels handelte es sich um klinisch bereits gut etablierte Parameter welche druckbasiert, volumenbasiert und funktionell die Hämodynamik und den Blutfluss im großen Kreislauf beschreiben. Sämtliche der genannten Parameter lassen sich valide mit dem im Experiment genutzten Monitoring-System erheben und sind fester Bestandteil heutiger klinischer Routine [14, 22]. Eine Ausnahme der klinischen Verwendung stellten in diesem Zusammenhang die hier im Tierexperiment genutzten Microtip Katheter und Flussmesssonden dar. Die Microtipkatheter wurden in dieser Arbeit zur Bestimmung des mittleren arteriellen Druckes und der arteriellen Druckvariationen parallel zur Druckableitung durch den Thermistorkatheter in der Arteria femoralis verwendet. Die Flussmesssonden zur Bestimmung von HZV, LVSV und LVSVV an der Aorta ascendens konnten nur bei 9 von 15 Tieren aufgrund eines zu großen Durchmessers des Gefäßes implementiert werden. Hier wurde auf die Messwerterhebung der SVV durch die Pulsconturanalyse zurückgegriffen, dessen Flussmessung mit der Genauigkeit von Flussmesssonden im Tierexperiment vergleichbar ist [59]. Damit bei allen Versuchstieren eine annähernd gleiche und korrekte Positionierung der genannten Katheter und Sonden gewährleistet werden konnte und auch das mit der

Präparation einhergehende operative Trauma bei den Versuchstieren ein nahezu gleiches Ausmaße hatten, wurde das Verfahren zur Implementierung der Messinstrumente streng standardisiert. Wichtig war in diesem Zusammenhang auch die Verwendung eines immer gleichen großlumigen Tubus zur validen Ableitung und Registrierung des Atemwegsdruckes, da dieser Druckzyklus die Basis für die Berechnung der Variationen der funktionellen hämodynamischen Parameter darstellte. Aufgrund der subglottischen Enge bei den Schweinen wurde hier der Tracheotomie unter der Gewährleistung des Gebrauchs eines 8,0 mm Tubus der Vorzug vor der orotrachealen Intubation gegeben.

Anders als die erhobenen Parameter des linken Ventrikels gehörten die rechtsventrikulären Messwerte zum Teil nicht zu den in der klinischen Routine erhobenen Parametern. Somit konnte neben den gängigen Parametern des PA Katheters mit Thermistorfunktion zur pulmonalarteriellen Thermodilution nicht nur der MPAP, PAOP und RVEDV bestimmt werden, sondern mit Hilfe der Microtip Katheter, der Flussmesssonden und dem Atemwegsdrucksignal auch HZV, RAPV, dP/dT_{max} und RVSVV bestimmt werden. Durch die Positionierung einer Flussmesssonde an der Arteria Pulmonalis wurde die kontinuierliche rechtsventrikuläre Schlagvolumenmessung möglich, wofür es in der Klinik bettseitig bisher keine Möglichkeiten gibt. Das absolute HZV welches in die Datenauswertung eingegangen ist wurde ebenfalls mit dieser Flussmesssonde bestimmt, die sich problemlos bei allen Versuchstieren etablieren ließ. Zur Anlage dieser Flussmesssonde ist eine Eröffnung von Thorax und Perikard notwendig gewesen. Die Situation eines offenen Thorax und Perikard bietet eine Veränderungen der makrohämodynamischen Verhältnisse [69, 70]. Um möglichst die physiologischen Ausgangsverhältnisse wiederherzustellen, wurden das Perikard und der Thorax nach der Präparation mehrschichtig wieder verschlossen. Eine wichtige Überlegung war, wie und in welchem Umfang man schließlich die geplante Intervention im Sinne einer Variation des intravasalen Volumenstatus durchführen mußte. Es sollte in diesem Zusammenhang möglich sein, während der Intervention sowohl Tendenzen zur Verbesserung der hämodynamischen Situation zu erkennen und zu beschreiben als auch eine komplette Dekompensation durch die gemessenen Parameter zu erfassen. Veränderungen die sich zwischen den genannten Extremsituationen abspielten sollten ebenfalls dokumentierbar sein. Nach Induktion einer rechtsventrikulären Nachlasterhöhung muss potentiell mit einer erheblichen

Druckbelastung des rechten Ventrikels, mit gleichzeitiger Zunahme der rechtsventrikulären Füllung gerechnet werden. Um in dieser Situation durch Volumengabe nicht schon eine Dekompensation zu riskieren, begannen wir zunächst mit dem Volumenentzug von 300 ml aufgeteilt in drei Volumenentzugsschritten. Die Tiere besaßen ein zirkulierendes Blutvolumen von ca. 75 ml/kg KG [71]. Bei einem durchschnittlichen Gewicht von ca. 30 kg in einem Alter von 3 bis 6 Monaten entsprach der Entzug ca. 13,5% des totalen Blutvolumens. Durch den fraktionierten Entzug sollte beurteilt werden, ob vor dem gewünschten Eintritt in eine Volumenmangelsituation die Pumpleistung des rechten Ventrikels durch Flüssigkeitsentlastung unter der erhöhten Nachlast zunächst verbessert werden konnte und ob solche Tendenzen mit dem Verlauf der RVSVV korrelieren. Nach dem Volumenentzug wurde eine Volumengabe durchgeführt. Hierbei wurden 600 ml ebenfalls in drei Schritten transfundiert. Jeweils 100 ml des zuvor entzogenen Blutes wurden zusammen mit 100 ml kolloidaler Lösung appliziert. Die kolloidale Lösung sollte gewährleisten, dass das retransfundierte Volumen während der verbleibenden Versuchszeit im intravasalen Raum verblieb. Insgesamt wurde die doppelte Menge des zuvor entnommenen Volumens infundiert, um zunächst den induzierten Volumenmangel wieder auszugleichen und dann den rechten Ventrikel bis zur Dekompensation mit Volumen zu belasten.

4.2 Beurteilung der Ergebnisse

Durch die Erhöhung des pulmonalarteriellen Druckes von 25,1 (3,3) mmHg auf 37,4 (4,9) mmHg (Mittelwert mit Standardabweichung) innerhalb eines kurzen Zeitraumes, wurde die makrohämodynamische Situation des rechten Ventrikels plötzlich und ohne die Möglichkeit der Anpassung wie an eine chronische Situation verändert. Durch die hohe Compliance, welche der rechte Ventrikel besitzt, kompensiert dieser eine Volumenbelastung eher als die akute Erhöhung seiner Nachlast [32, 72, 73]. Als Kompensationsmechanismus auf eine erhöhte Nachlast reagiert der rechte Ventrikel aufgrund seiner geringen kontraktiven Reserven mit einer Dilatation bedingt durch eine Verringerung der Auswurfraction. Dieses erhöhte Füllungsvolumen, die Vorlaststeigerung und der Frank-Starling-Mechanismus ermöglichen gegebenenfalls eine Konstanthaltung des SV bei reduzierter Ejektionsfraction [32]. Der sich

anschließende Mechanismus der Dekompensation ist in Abbildung 1 dargestellt. Erreicht die Wandspannung durch die Dilatation ein bestimmtes Maß, kommt es schließlich zu einem Missverhältnis zwischen Sauerstoffbedarf und -Angebot. Eine hieraus resultierende Ischämie führt zur weiteren Verminderung der Kontraktilität. Die Abnahme des arteriellen Druckes und daraus folgend eine zusätzlich verminderte Perfusion schließt letztlich den Problemkreis [32]. Entsprechend beobachteten wir in dieser Situation eine Abnahme des HZV von 2,8 (0,6) l min⁻¹ auf 2,3 (0,7) l min⁻¹, des SV von 28 (4) ml auf 22 (6) ml und eine Abnahme der RVEF von 30 (23) (37) % auf 25 (18) (30) % (Median mit 25%- und 75%-Perzentile). Die maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit dP/dt_{max} stieg in dieser Situation von 545 (163) auf 635 (172) mmHg/s. Des Weiteren ergab sich ein signifikanter Anstieg des ZVD von 11 (5) mmHg auf 13 (5) mmHg und der RVSVV von 14 (8) % auf 20 (8) %. Hingegen waren der RVEDP und die Herzfrequenz nur marginal angestiegen. Das RVEDV blieb trotz der Nachlasterhöhung sogar unverändert, während das GEDV von 432 (13) auf 402 (11) abnahm.

Da sich das Schlagvolumen aus dem Produkt von Auswurffraktion und enddiastolischem Volumen berechnet [32], spiegelt die Konstellation der erhobenen Parameter nach Induktion der RHB bei gleichbleibendem RVEDV und reduzierter Auswurffraktion eine erwartungsgemäße Reduktion des rechtsventrikulären SV wieder. Die kompensatorische Erhöhung der dP/dt_{max} konnte bei annähernd gleichbleibender Herzfrequenz das ursprüngliche HZV offensichtlich ebenfalls nicht aufrechterhalten. Die Zunahme der maximalen Druckanstiegsgeschwindigkeit könnte durch eine verbesserte Vordehnung der Muskelfilamente zustande gekommen sein. Dieses führt nicht nur zu einer Kontraktilitätssteigerung der freien Wand des rechten Ventrikels sondern auch zu einer Rekrutierung weiterer kontraktile Elemente des Herzseptums. Ein weiterer beschriebener Kompensationsmechanismus des rechten Ventrikels unter Druckbelastung oder Volumenbelastung ist die aktive Kontraktion des Herzseptums mit Umkehr der funktionellen Zugehörigkeit zum rechten Ventrikel. Hierbei kommt es in der Systole zu einer paradoxen Auswärtsbewegung in die Richtung des rechtsventrikulären Lumens [32]. Wir führten in unserem Versuch kein bildgebendes Verfahren wie etwa ein TEE durch, so dass es keinen Beleg für eine aktive Kontraktion des Herzseptums zugunsten des rechten Ventrikels gibt. Unter den statischen Vorlastparametern, welche die Füllungsdrücke des rechten Herzens beschreiben, erhöhte sich lediglich der ZVD, nicht aber der RVEDP signifikant. Dafür,

dass das RVEDV unter plötzlicher pulmonalarterieller Hypertonie konstant blieb, konnte im Versuchsablauf und dem etablierten Tiermodell keine befriedigende Erklärung gefunden werden. Das Versagen der Induktion der pulmonalarteriellen Hypertonie oder das Auftreten einer Trikuspidalinsuffizienz konnten ausgeschlossen werden. Letztlich kann eine mangelhafte Korrelation von rechtsventrikulären Füllungsdrücken und RVEDV viele Ursachen haben [74]. Die Beziehung zwischen Druck und Volumen im rechten Ventrikel muss nicht zwangsläufig linear verlaufen. In Abhängigkeit vom initialen Füllungszustand, der Myokardcompliance und dem thorakalen Druck, können sich Volumen und Druckveränderungen unabhängig voneinander entwickeln [74]. So hätte beispielsweise eine Verringerung der myokardialen Dehnbarkeit unter vermehrter Füllung einen Anstieg des Druckes, wie hier im ZVD und leicht im RVEDP ohne eine Zunahme des RVEDV zur Folge.

Das RVEDV ergab letztlich in Zusammenschau mit dem GEDV und den funktionellen Vorlastparametern des linken Ventrikels eine schlüssige Konstellation der gemessenen Werte, denn unter abnehmender Auswurfleistung des rechten Ventrikels war eine verringerte Vorlast und eine Minderung des linksventrikulären Füllungsvolumens anzunehmen. Bei gleichbleibendem RVEDV verringerte sich somit das GEDV signifikant. Die SVV, PPV und SPV des linken Ventrikels hingegen erfuhren einen ebenfalls signifikanten Anstieg.

Eine aus der akuten Nachlasterhöhung resultierende übermäßige Volumenbelastung des rechten Ventrikels war auch mittels der Beurteilung der rechtsventrikulären funktionellen hämodynamischen Parameter unwahrscheinlich. Trotz einer Zunahme der rechtskardialen Füllungsdrücke ließ sich aus der Erhöhung der RVSVV sogar schließen, dass trotz der akuten Nachlasterhöhung eine Volumenbedürftigkeit des Ventrikels in dieser Situation zu verzeichnen war.

Als weitere funktionelle Parameter der rechtsventrikulären Vorlast wurden, wie oben beschrieben, die RAPV, die PSPV und die PPPV erhoben. Im Falle der RAPV zeigte sich jedoch weder unter der akuten Nachlasterhöhung noch unter den darauffolgenden Volumenmanövern eine signifikante Veränderung. Der RAP scheint neben dem intravasalen Volumenstatus auch von zyklischen Druckveränderungen im Thorax unter einer mechanischen Beatmung beeinflusst zu werden und eignet sich demnach nicht zur Voraussage der Volumenreagibilität des rechten Ventrikels [75-77]. Auch die Variationen der gemessenen Drücke in der Pulmonalarterie, welche als Reaktion auf die zyklischen Veränderungen des RVSV einen gleichsinnigen Wandel

ihrer Pulsdruckvariation und systolischen Druckvariation erwarten ließen, zeigten unter der Durchführung von rechtsventrikulärer Nachlasterhöhung und den beschriebenen Volumenmanövern keine signifikanten Ergebnisse. Möglicherweise spiegeln die herznahen pulmonalarteriellen Gefäße die Veränderungen im rechtsventrikulären Schlagvolumen nicht in der Art wieder, wie es die großen Arterien vermögen. Gründe hierfür könnten zum einen sein, dass die zu detektierenden Druckvariationen in der Pulmonalarterie wesentlich kleiner sind als die arteriellen. Zum anderen sind die anatomisch dünnwandigeren Pulmonalarterien stärker den beatmungsabhängigen Druckveränderungen im Thorax ausgesetzt als die Arterien. Ein zyklischer Druckwandel in solchen Gefäßen kann dann nicht mehr alleinig auf eine Variation im Schlagvolumen zurückgeführt werden.

Unter dem beschriebenen Volumenentzug stieg der Volumenbedarf des rechten Ventrikels weiterhin an. So erhöhte sich die RVSVV bis auf ein Maximum von 25 (14)% und das HZV verringerte sich weiterhin auf 2,1 (0,7) l min⁻¹. Der ZVD fiel auf 10 (5) mmHg und der RVEDP auf 11 (5) mmHg. Das RVEDV blieb auch unter Volumenentzug unverändert während das GEDV von 402 (111) auf 377 (101) zunehmend abfiel. Die statischen Vorlastparameter ZVD und RVEDP verringerten sich unter dem Volumenentzug erwartungsgemäß. Die RVSVV schien in diesem Zusammenhang die Vorlastsituation des rechten Ventrikels adäquat zu veranschaulichen, da ein weiterer Anstieg der RVSVV unter Flüssigkeitsentzug auf eine Zunahme der Volumenbedürftigkeit hindeutete. Diese Tendenz korrelierte außerdem mit der weiteren Abnahme des HZV. Das unveränderte RVEDV im Gegensatz zum verringerten GEDV ließe sich ebenfalls durch eine zunehmend verminderte linksventrikuläre Füllung unter der weiteren Abnahme des rechtsventrikulären SV erklären. Allerdings blieben die linksventrikulären funktionellen Parameter nahezu unverändert. Ein abermals unverändertes RVEDV könnte damit erklärt werden, dass für den rechten Ventrikel ausreichend Volumen aus dem zentralvenösen Schenkel bereit stand, um die enddiastolische Füllung trotz des Volumenentzuges aufrecht zu erhalten.

Dem Volumenentzug folgte eine Volumenbelastung wie sie oben beschrieben wird. Hierunter kam es zu signifikanten Veränderungen von fast allen rechtsventrikulär gemessenen Parametern mit Ausnahme des HZV und wie oben bereits beschrieben der Druckvariationen. Die statischen Vorlastparameter ZVD und RVEDP stiegen von 10 (5) mmHg auf 15 (6) mmHg und von 11 (5) auf 17 (4) mmHg an. Das RVEDV

zeigte einen Anstieg von 108 (23) auf 125 (19) mmHg. Die RVSVV fiel markant auf 12 (7) % ab, allerdings steigerte sich das HZV darunter nicht signifikant auf einen Wert von 2,3 (0,6) l min⁻¹. Der deutliche Anstieg der rechtsventrikulären Volumen- und Druckparameter bewies eine Zunahme der ventrikulären Füllung des rechten Herzens, was zwar zu einem Abfall der RVSVV führte, aber keinen Anstieg des HZV im Gesamtkollektiv zur Folge hatte. Bei genauerer Betrachtung der 11 Versuchstiere, welche das komplette Versuchsprotokoll durchlaufen haben, konnten Individuen mit einem Anstieg des HZV von mehr als 5% von solchen die keinen Anstieg des HZV von mindestens 5% unter Volumenbelastung zeigten unterschieden werden. Aus diesem Grund führten wir eine Unterteilung der Gesamtkohorte in Responder, definiert als Tiere mit einer Erhöhung des HZV von mehr als 5 % und Nonresponder, definiert als Tiere deren HZV sich nicht um mehr als 5 % nach einer Volumengabe von 400 ml erhöhte durch. Aufgrund der Tatsache, dass die HZV-Messung mit Hilfe von Ultraschallflussmesssonden getätigt wurde, was im experimentellen Bereich als sehr genaues Goldstandard Messverfahren angesehen wird [78], definierten wir bereits eine fünfprozentige Veränderung als signifikant. Die Gruppe der Responder umfasste 5 Versuchstiere. Unter der Volumengabe und dem HZV Anstieg von über 5 %, reduzierte sich die RVSVV von 34 (31) (53) % auf 16 (14) (22) %. Dies ließ darauf schließen, dass hier eine Volumenmangelsituation einhergehend mit hoher Variation eines funktionellen rechtsventrikulären Vorlastparameters durch eine Füllungsoptimierung zur Verbesserung des rechtsventrikulären Auswurfs und zur Abnahme der RVSVV geführt hat. Dieser Prozess hatte eine Optimierung der linksventrikulären Vorlast zur Folge, weshalb die LVSVV von 16 (11) (22) % auf 12 (9) (22) % und die PPV von 25 (14) (30) % auf 17 (8) (21) ebenfalls signifikant abfielen. Hingegen ließ sich eine solche Tendenz in der Gruppe der Nonresponder, bestehend aus 6 Tieren nicht verzeichnen. Hier zeigte sich unter Volumengabe keine Erhöhung des HZV über 5 % und eine geringere Ausgangs RVSVV von 25 (23) (33) % zeigte sich fast unverändert mit einem Abfall auf 20 (10) (27) %. Hierbei wurde deutlich, dass unter Volumebelastung und somit Erhöhung der rechtsventrikulären Füllung ohne eine Reaktion im Sinne eines Abfallens der RVSVV keine Optimierung der Auswurf Funktion stattgefunden hat. Dieses spiegelte sich abermals im Verlauf der funktionellen linksventrikulären Parametern wieder, denn die LVSVV blieb mit 13 % unverändert, während die PPV sogar von 12 (7) (20) % auf 16 (10) (24) % noch zunahm.

4.3 Stellenwert im klinischen Alltag

Ziel der Untersuchung war es, unter der geschaffenen Rechtsherzbelastung den Verlauf bzw. die Veränderung funktioneller hämodynamischer Parameter des rechten Ventrikels zu beurteilen. Hierbei konzentrierte sich die Aufmerksamkeit auf die RVSVV, die mit Hilfe der pulmonalarteriellen Flussmesssonde erhoben wurde. Es sollte erörtert werden, inwieweit sich dieser potentiell auch kontinuierlich gemessene Parameter eignet, die hämodynamische Situation während der Rechtsherzbelastung und des Rechtsherzversagens wiederzuspiegeln. Des Weiteren sollte geprüft werden, ob mit der Hilfe rechtsventrikulärer funktioneller Parameter therapeutische Entscheidungen getroffen und überwacht werden können. Vergleichbar mit dem linksventrikulären funktionellen Vorlastmonitoring [14, 22] könnte somit für den rechten Ventrikel die Einschätzung der Volumenreagibilität möglich sein und die optimale Steuerung einer Flüssigkeitstherapie zur Vorlastoptimierung begonnen werden.

In der klinischen Situation einer hämodynamischen Dekompensation ist die Einschätzung der Volumenreagibilität von herausragender Bedeutung. Verweist ein linksventrikuläres funktionelles hämodynamisches Monitoring in dieser Situation mit hohen Werten von SVV, PPV und SPV auf einen Volumenbedarf, so könnte diese geringe linksventrikuläre Vorlast zum einen durch intravasalen Volumenmangel bedingt sein, aber auch auf verminderten rechtsventrikulären Auswurf aufgrund eines Rechtsherzversagens zurückzuführen sein. Zur Differentialdiagnose in dieser Situation könnten gleichzeitig erhöhte rechtsventrikuläre Füllungsdrücke auf eine eingeschränkte Rechtsherzfunktion hindeuten [43]. Stiegen diese unter dem Versuch einer Volumengabe oder einem passiv leg rising Manöver bei gleichbleibender oder sich erhöhender SVV, SPV und PPV weiterhin an, würde dieses auf eine mangelnde Volumenreagibilität hinweisen [43]. Ebenfalls könnte der Einsatz einer Echokardiographie zum Ausschluss eines dilatierten rechten Ventrikels stattfinden [45, 79]. Eine Einschätzung der Volumenreagibilität des rechten Ventrikels in dieser Situation ist eine wichtige Information, um falsch positive Werte des linksventrikulären funktionellen Vorlastmonitorings zu diagnostizieren. Diese Information, welche entscheidende therapeutische Handlungskonsequenz besitzt, kann mit Hilfe der Echokardiographie geführt werden. Hierfür wird durch das Messen

der systolischen Spitzengeschwindigkeit des Trikuspidalklappenringes als rechtsventrikulärer Funktionsparameter auf die potentielle Volumenreagibilität des rechten Ventrikels geschlossen [80]. Obwohl die Arbeitsgruppe Mahjoub et al in dieser Untersuchung bettseitig eine valide Voraussage zur rechtsventrikulären Reaktion auf Volumengabe führen konnte und somit zuverlässig Patienten mit falsch positiven Werten von PPV identifizierte, bleibt die Echokardiographie ein diskontinuierliches Verfahren, welche dem Anwender für die präzise Durchführung ein gewisses Maß an praktischer Erfahrung abfordert.

Dagegen gibt es nur wenige wissenschaftliche Untersuchungen, welche die Variation des rechtsventrikulären Auswurfes unter mechanischer Ventilation beschreiben. In einer Studie an Hunden, bestimmte Pinsky den rechtsventrikulären Auswurf mit einer Ultraschallflussmesssonde an der Pulmonalarterie während Spontanatmung und mechanischer Beatmung. Hier zeigte sich der venöse Rückfluss zum Herzen abhängig vom Atemzyklus und den intrathorakalen Druckschwankungen. Als Reaktion darauf zeigten sich Veränderungen im rechtsventrikulären SV, so dass eine rechtsventrikuläre Funktionskurve definiert werden konnte [81, 82]. In einer weiteren Arbeit von Kubitz et al konnte ebenfalls eine Variation des rechtsventrikulären Schlagvolumens beschrieben werden. Abhängig von Veränderungen der thorakalen Druckverhältnisse durch Applikation von PEEP oder der Durchführung einer Sternotomie variierte der venöse Rückfluss zum Herzen. Die Änderung im Füllungszustand des rechten Ventrikels korrelierte mit der Variation im SV. Verminderte rechtsventrikuläre Füllung durch erhöhten PEEP bedingte einen Anstieg der SVV gemessen an der arteria Pulmonalis. Nach Sternotomie und Entlastung der hohen thorakalen Druckbedingungen erhöhte sich der venöse Rückfluss zum Herzen. Diese Verbesserung des Füllungszustandes bedingte eine Abnahme der SVV [69]. Auch diese Untersuchung zeigt, dass die rechtsventrikuläre SVV als funktionelles Vorlastmonitoring den Volumenbedarf des Ventrikels auf seiner individuellen Funktionskurve widerspiegelt.

In der klinischen Situation des akuten Rechtsherzversagens wäre die valide Einschätzung der rechtsventrikulären Volumenreagibilität von herausragender Bedeutung. Ein entsprechendes gering invasives Messsystem zur bettseitigen Erhebung der RVSVV sowie Untersuchungsdaten der RVSVV in der Situation der Rechtsherzdekompensation existieren bislang nicht. Deshalb führten wir diese Untersuchung zur Beschreibung der RVSVV unter akuter Nachlasterhöhung durch.

In der Klinik gibt es bislang kein etabliertes kontinuierliches Messverfahren für die RVSVV. Ein möglicher Ansatz wäre, als Surrogatparameter der RVSVV, aus der pulmonalarteriellen Druckkurve die Variationen im systolischen Druck oder dem Pulsdruck über den mechanischen Atemzyklus zu bestimmen. Dies ermöglicht eventuell in Anlehnung an die linksventrikulären funktionellen hämodynamischen Parameter SPV und PPV einen Rückschluss auf die Variation des SV. Das hierzu notwendige kontinuierliche Drucksignal könnte ggf. durch einen handelsüblichen pulmonalarteriellen Katheter abgeleitet werden. Eine weitere Möglichkeit wäre der Einsatz der elektrischen Impedanz Tomographie (EIT). Maisch et al [83] konnte in einem Tiermodell an Schweinen aufzeigen, dass die EIT gut mit der Bestimmung der linksventrikulären SVV durch Ultraschallflussmesssonden und der Pulskonturanalyse korreliert. Die Anwendung dieses Verfahrens auf die RVSVV sollte weiterführend untersucht werden.

4.4 Schlussfolgerung

Die Ergebnisse unserer Untersuchung deuten darauf hin, dass die rechtsventrikuläre SVV zur Einschätzung der Volumenreagibilität geeignet ist und somit als sensitiver Parameter des Flüssigkeitsbedarfs des rechten Ventrikels dienen kann. Funktionelle Parameter, welche aus dem pulmonalarteriellen Drucksignal abgeleitet wurden, veränderten sich im Verlauf der Interventionen nicht signifikant und ließen keinen Zusammenhang zu Veränderungen im HZV erkennen. Somit konnte durch sie keine Einschätzung der Vorlastsituation gewonnen werden. Die statischen Parameter RVEDV und RVEDP blieben nach Induktion der RHB zunächst unverändert. Das RVEDV veränderte sich lediglich unter Volumenbelastung signifikant. Eine enge Korrelation mit den Veränderungen im HZV konnte in diesem Versuch nicht festgestellt werden. RVEDV und RVEDP scheinen somit ebenfalls keine Voraussage zur Volumenreagibilität des rechten Ventrikels zu ermöglichen.

Wie es für die linksventrikulären funktionellen Vorlastparameter bereits gut untersucht ist [14, 22], scheinen sich Veränderungen in der rechtsventrikulären Füllung durch die RVSVV aussagekräftig beschreiben zu lassen. Dabei korreliert die RVSVV mit Veränderungen in der kardialen Vorlast und dem HZV.

Die rechtsventrikulären SVV könnte in der klinischen Situation der Rechtsherzbelastung und Rechtsherzdekompensation kritisch kranker Patienten

helfen, die Volumenreagibilität des rechten Ventrikels korrekt einzuschätzen. Somit könnte dazu beigetragen werden, schwierige hämodynamische Verhältnisse valide zu beschreiben und zu verbessern. Nach den vorliegenden Ergebnissen sollten weiterführende Untersuchungen eine Einführung und Evaluation in den klinischen Alltag anstreben. Hierbei gilt es, möglichst gering invasive Methoden zu entwickeln, die eine bettseitige und kontinuierliche Ableitung funktioneller rechtsventrikulärer Parameter ermöglicht.

5 Zusammenfassung

In einem Tiermodell an Hausschweinen wurde nach Induktion einer akuten pulmonalarteriellen Hypertonie und der Beeinflussung des intravasalen Volumenstatus die Veränderung der rechtsventrikulären Schlagvolumenvariation beschrieben.

17 Tiere wurden in die Studie eingeschlossen. Nach Einleitung einer Allgemeinanästhesie, Tracheotomie und mechanischer Beatmung wurde eine standardisierte Präparation zur Anlage der benötigten Katheter und Flussmesssonden vorgenommen. Nach Sternotomie zur Positionierung der Flussmesssonde an der arteria pulmonalis wurde das Perikard und der Thorax wieder verschlossen. Nach einer Ausgangsmessung wurde zunächst die rechtsventrikuläre Nachlast durch eine definierte Erhöhung des pulmonalarteriellen Druckes vorgenommen. Hatte sich das Versuchstier auf dem gewünschten Druckniveau stabilisiert, erfolgte die Durchführung von Volumenmanövern. In drei Schritten wurden zunächst insgesamt 300 ml Blutvolumen entzogen, um anschließend in weiteren drei Schritten insgesamt 600 ml Blut und kolloidale Infusionslösung zu retransfundieren. In den Ergebnissen zeigte sich unter Induktion der Rechtsherzbelastung und dem Volumenentzug eine signifikante Korrelation zwischen der RVSVV und dem HZV. Die statischen rechtsventrikulären Druck- und Volumenparameter spiegelten die Veränderungen im HZV nicht wider. Durch sie ließ sich im Gegensatz zur RVSVV kein enger Zusammenhang zwischen der Modifikation des intravasalen Volumenstatus und der Variationen im HZV nachweisen. Unter der Volumenbelastung konnten die Versuchstiere in zwei Untergruppen separiert werden. Die Responder wurden als die Individuen definiert, welche unter Volumenrückgabe mit einem Anstieg von mehr als 5 % im HZV reagierten. Bei diesen Tieren war ebenfalls ein signifikanter Abfall der RVSVV zu verzeichnen. Die Nonresponder dagegen reagierten unter Volumenbelastung weder mit dem HZV noch mit der RVSVV.

Die RVSVV erwies sich als sensitiver Parameter für die Volumenbedürftigkeit des rechten Ventrikels während einer druckinduzierten Rechtsherzdysfunktion. Mit Hilfe der RVSVV ließ sich eine individuelle Funktionskurve des rechten Ventrikels definieren. Es ist davon auszugehen, dass dieser Parameter die Einschätzung hämodynamisch schwieriger Situationen kritisch kranker Patienten in der Klinik

ermöglicht und somit die Durchführung einer zielgerichteten Volumentherapie erleichtert.

6 Literaturverzeichnis

1. Grocott, M.P., M.G. Mythen, and T.J. Gan, *Perioperative fluid management and clinical outcomes in adults*. Anesth Analg, 2005. **100**(4): p. 1093-106.
2. Nisanevich, V., et al., *Effect of intraoperative fluid management on outcome after intraabdominal surgery*. Anesthesiology, 2005. **103**(1): p. 25-32.
3. Holte, K., N.E. Sharrock, and H. Kehlet, *Pathophysiology and clinical implications of perioperative fluid excess*. Br J Anaesth, 2002. **89**(4): p. 622-32.
4. Goepfert, M.S., et al., *Goal-directed fluid management reduces vasopressor and catecholamine use in cardiac surgery patients*. Intensive Care Med, 2007. **33**(1): p. 96-103.
5. Rex, S., E.E. de Waal, and W. Buhre, *Perioperatives hämodynamisches Monitoring*. Anästh Intensivmed, 2010. **51**: p. 160-177.
6. Holte, K., et al., *Liberal or restrictive fluid administration in fast-track colonic surgery: a randomized, double-blind study*. Br J Anaesth, 2007. **99**(4): p. 500-8.
7. von Heymann, C. and C. Spies, *Volumentherapie in der Fast-Track-Kolon-Chirurgie*. AINS, 2006. **41**(6): p. 400-403.
8. Michard, F. and J.L. Teboul, *Using heart-lung interactions to assess fluid responsiveness during mechanical ventilation*. Crit Care, 2000. **4**(5): p. 282-9.
9. Norton, J.M., *Toward consistent definitions for preload and afterload*. Adv Physiol Educ, 2001. **25**(1-4): p. 53-61.
10. Rothe, C., *Toward consistent definitions for preload and afterload--revisited*. Adv Physiol Educ, 2003. **27**(1-4): p. 44-5; author reply 89-90.
11. Reuter, D.A., A.E. Goetz, and K. Peter, *Einschätzung der Volumenreagibilität beim beatmeten Patienten*. Der Anaesthesist, 2003. **52**(11): p. 1005-1013.
12. Osman, D., et al., *Cardiac filling pressures are not appropriate to predict hemodynamic response to volume challenge*. Crit Care Med, 2007. **35**(1): p. 64-8.
13. Michard, F., *Changes in Arterial Pressure during Mechanical Ventilation*. Anesthesiology, 2005. **103**(2): p. 419-428.
14. Bendjelid, K. and J.A. Romand, *Fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: a review of indices used in intensive care*. Intensive Care Med, 2003. **29**(3): p. 352-60.

15. Michard, F., *Global End-Diastolic Volume as an Indicator of Cardiac Preload in Patients With Septic Shock*. Chest, 2003. **124**(5): p. 1900-1908.
16. Reuter, D.A., et al., *Intrathoracic blood volume index measured by thermodilution for preload monitoring after cardiac surgery*. Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia, 2002. **16**(2): p. 191-195.
17. Reuse, C., *Measurements of right ventricular volumes during fluid challenge*. CHEST Journal, 1990. **98**(6): p. 1450.
18. Michard, F., et al., *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**(1): p. 134-8.
19. Wagner, J.G., *Right Ventricular End-Diastolic Volume as a Predictor of the Hemodynamic Response to a Fluid Challenge*. CHEST Journal, 1998. **113**(4): p. 1048.
20. Reuter, D.A., et al., *Stroke volume variations for assessment of cardiac responsiveness to volume loading in mechanically ventilated patients after cardiac surgery*. Intensive Care Med, 2002. **28**(4): p. 392-8.
21. Reuter, D.A., et al., *Usefulness of left ventricular stroke volume variation to assess fluid responsiveness in patients with reduced cardiac function*. Crit Care Med, 2003. **31**(5): p. 1399-404.
22. Hadian, M. and M.R. Pinsky, *Functional hemodynamic monitoring*. Curr Opin Crit Care, 2007. **13**(3): p. 318-23.
23. Pinsky, M.R. and D. Payen, *Functional hemodynamic monitoring*. Crit Care, 2005. **9**(6): p. 566-72.
24. Kubitz, J.C. and D.A. Reuter, *Using Heart-Lung Interactions for Functional Hemodynamic Monitoring: Important Factors beyond Preload*. Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine. 2007: Springer Berlin Heidelberg.
25. Perel, A., et al., *Assessing fluid-responsiveness by a standardized ventilatory maneuver: the respiratory systolic variation test*. Anesth Analg, 2005. **100**(4): p. 942-5.
26. Reuter, D.A., et al., *Assessing fluid responsiveness during open chest conditions*. Br J Anaesth, 2005. **94**(3): p. 318-23.
27. Pinsky, M.R. and J.L. Teboul, *Assessment of indices of preload and volume responsiveness*. Curr Opin Crit Care, 2005. **11**(3): p. 235-9.
28. Michard, F., *Predicting Fluid Responsiveness in ICU Patients* : A Critical Analysis of the Evidence*. Chest, 2002. **121**(6): p. 2000-2008.
29. Berkenstadt, H., et al., *Pulse pressure and stroke volume variations during severe haemorrhage in ventilated dogs*. Br J Anaesth, 2005. **94**(6): p. 721-6.

30. Berkenstadt, H., et al., *Stroke volume variation as a predictor of fluid responsiveness in patients undergoing brain surgery*. *Anesth Analg*, 2001. **92**(4): p. 984-9.
31. Fischer, L.G., H.V. Aken, and H. B??rkle, *Management of Pulmonary Hypertension: Physiological and Pharmacological Considerations for Anesthesiologists*. *Anesthesia & Analgesia*, 2003: p. 1603-1616.
32. Zwissler, B., *Das akute Rechtsherzversagen Ätiologie – Pathophysiologie – Diagnostik – Therapie*. *Der Anaesthesist* 2000. **49**(9): p. 788-809.
33. Dembinski, R., *[Pulmonary hypertension]*. *Anaesthesist*, 2006. **55**(2): p. 195-212; quiz 213-4.
34. Simonneau, G., et al., *Clinical classification of pulmonary hypertension*. *J Am Coll Cardiol*, 2004. **43**(12 Suppl S): p. 5S-12S.
35. Woods, J., P. Monteiro, and A. Rhodes, *Right ventricular dysfunction*. *Curr Opin Crit Care*, 2007. **13**(5): p. 532-40.
36. Stoltzfus, D.P., *RIGHT VENTRICULAR FUNCTION AND FAILURE IN THE PERIOPERATIVE PERIOD*. *Anesthesiology clinics of North America*, 1997. **15**(4): p. 797-822.
37. Vieillard-Baron, A., *Assessment of right ventricular function*. *Curr Opin Crit Care*, 2009. **15**(3): p. 254-60.
38. Mercat, A., et al., *Hemodynamic effects of fluid loading in acute massive pulmonary embolism*. *Crit Care Med*, 1999. **27**(3): p. 540-4.
39. Rex, S., et al., *Limitations of arterial pulse pressure variation and left ventricular stroke volume variation in estimating cardiac pre-load during open heart surgery*. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2007. **51**(9): p. 1258-67.
40. Weber, K.T., et al., *Contractile mechanics and interaction of the right and left ventricles*. *Am J Cardiol*, 1981. **47**(3): p. 686-95.
41. Luecke, T., P. Pelosi, and M. Quintel, *[Haemodynamic effects of mechanical ventilation]*. *Anaesthesist*, 2007. **56**(12): p. 1242-51.
42. Scharf, S.M. and R. Brown, *Influence of the right ventricle on canine left ventricular function with PEEP*. *J Appl Physiol*, 1982. **52**(1): p. 254-9.
43. Richter, H.P., et al., *Detection of right ventricular insufficiency and guidance of volume therapy are facilitated by simultaneous monitoring of static and functional preload parameters*. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2011. **25**(6): p. 1051-5.
44. Fusini, L., et al., *Feasibility of intraoperative three-dimensional transesophageal echocardiography in the evaluation of right ventricular volumes and function in patients undergoing cardiac surgery*. *J Am Soc Echocardiogr*, 2011. **24**(8): p. 868-77.

45. Backer, D.d., et al., *Hemodynamic Monitoring Using Echocardiography in the Critically Ill*. 2011: Springer Berlin Heidelberg.
46. Denault, A.Y., et al., *Perioperative right ventricular dysfunction*. Curr Opin Anaesthesiol, 2013. **26**(1): p. 71-81.
47. Zimmer, H.-G. and H. Millar, *Technology and application of ultraminiature catheter pressure transducers*. Can J Cardiol, 1998. **14**(10): p. 1259 - 1266.
48. Reuter, D.A. and A.E. Goetz, *[Measurement of cardiac output]*. Anaesthesist, 2005. **54**(11): p. 1135-51; quiz 1152-3.
49. Wittkowski, U., et al., *[Haemodynamic monitoring in the perioperative phase. Available systems, practical application and clinical data]*. Anaesthesist, 2009. **58**(8): p. 764-78, 780-6.
50. von Hintzenstern, U. and S.G. Sakka, *Praxisbuch Invasives hämodynamisches Monitoring*. 2006: Urban und Fischer.
51. Patterson, S.W., H. Piper, and E.H. Starling, *The regulation of the heart beat*. J Physiol, 1914. **48**(6): p. 465-513.
52. Konhilas, J.P., T.C. Irving, and P.P. de Tombe, *Frank-Starling law of the heart and the cellular mechanisms of length-dependent activation*. Pflugers Arch, 2002. **445**(3): p. 305-10.
53. Solaro, R.J., *Mechanisms of the Frank-Starling law of the heart: the beat goes on*. Biophys J, 2007. **93**(12): p. 4095-6.
54. de Tombe, P.P., et al., *Myofilament length dependent activation*. J Mol Cell Cardiol, 2010. **48**(5): p. 851-8.
55. Voigtländer, T., et al., *Intraoperative Flußmessung koronarer Bypassgefäße mit der Ultraschall-Transit-Zeit-Methode*. Z Kardiologie, 1999. **88**(10): p. 773-779.
56. Laustsen, J., et al., *Validation of a new transit time ultrasound flowmeter in man*. Eur J Vasc Endovasc Surg, 1996. **12**(1): p. 91-6.
57. Lundell, A., et al., *Volume blood flow measurements with a transit time flowmeter: an in vivo and in vitro variability and validation study*. Clin Physiol, 1993. **13**(5): p. 547-57.
58. Wesseling, K.H., et al., *A computer module for the continuous monitoring of cardiac output in the operating theatre and the ICU*. Acta Anaesthesiol Belg, 1976. **27 suppl**: p. 327-41.
59. Kubitz, J.C., et al., *Validation of pulse contour derived stroke volume variation during modifications of cardiac afterload*. Br J Anaesth, 2007. **98**(5): p. 591-7.
60. De Hert, S.G., et al., *Evaluation of left ventricular function in anesthetized patients using femoral artery dP/dt(max)*. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2006. **20**(3): p. 325-30.

61. Little, W.C., *The left ventricular dP/dtmax-end-diastolic volume relation in closed-chest dogs*. Circ Res, 1985. **56**(6): p. 808-15.
62. Morgenstern, C., et al., *[Velocity of pressure rise in the left ventricle as criterion of contractility under different hemodynamic conditions]*. Pflugers Arch, 1970. **315**(2): p. 173-86.
63. Roehl, A.B., et al., *Comparison of 3 methods to induce acute pulmonary hypertension in pigs*. Comp Med, 2009. **59**(3): p. 280-6.
64. Verdouw, P.D., B.H. Wolffenbuttel, and W.J. van der Giessen, *Domestic pigs in the study of myocardial ischemia*. Eur Heart J, 1983. **4 Suppl C**: p. 61-7.
65. Hannon, J.P., C.A. Bossone, and C.E. Wade, *Normal physiological values for conscious pigs used in biomedical research*. Lab Anim Sci, 1990. **40**(3): p. 293-8.
66. Almond, G.W., *Research applications using pigs*. Vet Clin North Am Food Anim Pract, 1996. **12**(3): p. 707-16.
67. Bowman, T.A. and H.C. Hughes, *Swine as an in vivo model for electrophysiologic evaluation of cardiac pacing parameters*. Pacing Clin Electrophysiol, 1984. **7**(2): p. 187-94.
68. Hughes, H.C., *Swine in cardiovascular research*. Lab Anim Sci, 1986. **36**(4): p. 348-50.
69. Kubitz, J.C., et al., *The influence of positive end-expiratory pressure on stroke volume variation and central blood volume during open and closed chest conditions*. Eur J Cardiothorac Surg, 2006. **30**(1): p. 90-5.
70. Angelini, G.D., et al., *Adverse hemodynamic effects and echocardiographic consequences of pericardial closure soon after sternotomy and pericardiotomy*. Circulation, 1990. **82**(5 Suppl): p. IV397-406.
71. Kubitz, J.C., et al., *The influence of cardiac preload and positive end-expiratory pressure on the pre-ejection period*. Physiol Meas, 2005. **26**(6): p. 1033-8.
72. Konstam, M.A., et al., *Comparison of left and right ventricular end-systolic pressure-volume relations in congestive heart failure*. J Am Coll Cardiol, 1985. **5**(6): p. 1326-34.
73. Bristow, M.R., et al., *The pressure-overloaded right ventricle in pulmonary hypertension*. Chest, 1998. **114**(1 Suppl): p. 101S-106S.
74. Zwissler, B., *[Monitoring the right ventricle: methods and relevance]*. Infusionsther Transfusionsmed, 1993. **20**(3): p. 116-20.
75. Magder, S., *Central venous pressure: A useful but not so simple measurement*. Crit Care Med, 2006. **34**(8): p. 2224-7.

76. Magder, S. and F. Bafaqeeh, *The clinical role of central venous pressure measurements*. J Intensive Care Med, 2007. **22**(1): p. 44-51.
77. Magder, S., *How to use central venous pressure measurements*. Curr Opin Crit Care, 2005. **11**(3): p. 264-70.
78. Botero, M., et al., *Measurement of cardiac output before and after cardiopulmonary bypass: Comparison among aortic transit-time ultrasound, thermodilution, and noninvasive partial CO₂ rebreathing*. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2004. **18**(5): p. 563-72.
79. Au, S.M. and A. Vieillard-Baron, *Bedside echocardiography in critically ill patients: a true hemodynamic monitoring tool*. J Clin Monit Comput, 2012. **26**(5): p. 355-60.
80. Mahjoub, Y., et al., *Assessing fluid responsiveness in critically ill patients: False-positive pulse pressure variation is detected by Doppler echocardiographic evaluation of the right ventricle*. Crit Care Med, 2009. **37**(9): p. 2570-5.
81. Pinsky, M.R., *Determinants of pulmonary arterial flow variation during respiration*. J Appl Physiol, 1984. **56**(5): p. 1237-45.
82. Pinsky, M.R., *Instantaneous venous return curves in an intact canine preparation*. J Appl Physiol, 1984. **56**(3): p. 765-71.
83. Maisch, S., et al., *Heart-lung interactions measured by electrical impedance tomography*. Crit Care Med, 2011. **39**(9): p. 2173-6.

7 Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. Daniel Reuter und Prof. Dr. Jens Kubitz für die Betreuung und Begleitung meiner Promotionsarbeit. Außerdem danke ich Ihnen dafür, dass ich an dem Forschungsprojekt teilnehmen konnte. Auch Dr. Hans Peter Richter gilt mein herzlicher Dank, für die Unterweisung in Theorie und Praxis, sowie die kontinuierliche Anleitung während meiner Mitarbeit bei der Durchführung der Versuche.

8 Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig 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.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: