

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie

Direktor Prof. Dr. Christian Zöllner

**Verlässlichkeit und trending ability transkardiopulmonaler Herzzeitvolumenmes-
sung unter Aortenklappeninsuffizienz unter verschiedenen kardialen**

Vorlastbedingungen

Dissertation

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

vorgelegt von:

Jan Ridder

aus Hamburg

Hamburg im Dezember 2018

Angenommen von der Medizinischen Fakultät am: 14.12.2018

Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Daniel A. Reuter

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. Evaldas Girdauskas

Zusammenfassung/Abstract

Ziel: Der Erhalt, beziehungsweise die Wiederherstellung, des Gleichgewichtes zwischen Sauerstoffangebot und -bedarf ist ein wesentliches Therapieziel bei der perioperativen und intensivmedizinischen Behandlung kritisch kranker Patienten. Ein wichtiger Baustein ist hierbei die zielgerichtete Therapie der hämodynamischen Funktion über die Beeinflussung von kardialer Vor- und Nachlast sowie kardialer Kontraktilität durch Flüssigkeitsgabe und/oder differenzierter Katecholamintherapie. In diesem Rahmen ist die Messung des Herzzeitvolumens (HZV) eine wichtige Komponente. In den letzten Jahren haben sich Verfahren, die das HZV mittels Thermodilution messen, hier vor allem eine transkardiopulmonale Messung (HZV_{TCPTD}, z.B. mittels PICCO®-System) im klinischen Alltag durchgesetzt. Jedoch ist bisher wenig über die Verlässlichkeit und die so genannte „trending ability“ solcher Messmethoden bei Vorliegen einer Aortenklappeninsuffizienz (AI) bekannt. Bedingt durch den demographischen Wandel ist jedoch mit einer Zunahme der Prävalenz dieser Herzvitien zu rechnen.

Das Ziel dieser Arbeit ist es daher, den Einfluss einer AI auf die Präzision, Präzision des Agreements und auf die trending ability der transkardiopulmonalen Herzzeitvolumenmessung im Vergleich zur Messung mittels Pulmonalarterienkatheter (HZV_{PATD}) herauszufinden.

Methode: Hierzu wurde bei 16 anästhesierten Hausschweinen durch das Zurückziehen eines entfalteten Dormiakörbchens in die Aortenklappenebene eine Aortenklappeninsuffizienz erzeugt. Die Platzierung und die Bestimmung des Insuffizienzgrades wurde durch eine subxiphoidal eingebrachte Echokardiographiesonde kontrolliert. Durch den Entzug von Blut (20 ml/kg KG) sowie die Retransfusion des Blutes und der Gabe einer äquivalenten Dosis kolloidaler Lösung (Voluven®) wurden unterschiedliche kardiale Vorlasten erzeugt, nämlich niedrige (NCV), mittlere (MCV) und hohe kardiale Vorlastbedingung (HCV). Die Messung des HZV erfolgte unter jeder Vorlastbedingung vor und nach Induktion der AI.

Ergebnisse: Die induzierte AI zeigte ein mittleres Regurgitationsvolumen von $33,6 \pm 12,0$ ml und eine Regurgitationsfraktion von $42,9 \pm 12,6\%$. Der prozentuale Fehler zwischen HZV_{TCPTD} und HZV_{PATD} betrug unter HCV Bedingungen 17,7% vs. 20,0%, bei MCV 20,5% vs. 26,1% und unter NCV 26,5% vs. 28,1%. Die Fähigkeit HZV-Veränderungen, durch Volumenentzug und -retransfusion erzeugt, valide darzustellen

unterschied sich zwischen den beiden Messmethoden nicht signifikant, weder unter kompetenter Aortenklappe noch unter Aortenklappeninsuffizienz. Die Konkordanzrate lag bei beiden Klappenzuständen bei 95,8%.

Fazit: Trotz substantieller AI, ist die transkardiopulmonale Thermodilutionsmessung, zumindest im Schweinmodell, in der Lage das HZV unter verschiedenen Vorlastbedingungen verlässlich zu bestimmen und zeigt eine gute Fähigkeit Veränderungen des HZVs, durch Vorlastveränderungen bedingt, verlässlich darzustellen. $\text{HZV}_{\text{TCPTD}}$ und HZV_{PATD} sind im Rahmen dieser Studie unter Vorliegen einer substantiellen AI austauschbar.

Aim: The preservation or restoration of the balance of oxygen demands and oxygen delivery is one of the most important aspects in perioperative care in critically ill patients. An important component in doing so, is the so called goal-directed therapy of hemodynamic functions. It can be achieved by either volume substitution and/ or administration of catecholamines. In this setting the measurement of cardiac output (CO) is an important factor. In recent years devices using thermodilution method have been generally accepted in clinical practice. Most of these devices using a transcariopulmonary thermodilution method, although remarkably little is known about the reliability and the trending ability of such devices in the presence of an aortic insufficiency (AI). With respect to the demographic change it can be assumed that the prevalence of this valvular disease is going to rise in the future. Therefore, the aim of this study is to investigate the impact of AI on precision, precision of agreement and trending ability of transcariopulmonary thermodilution measurements of CO (CO_{TCPTD}), using the PiCCO© system, versus CO measurements using a pulmonary artery catheter (CO_{PATD}) under a variety of preload conditions.

Methods: Through retraction of an expanded Dormia basket into the aortic valve an AI was induced in sixteen anaesthetised domestic pigs. The placement and the determination of the grade of insufficiency was achieved by using substernal epicardial echocardiography. By withdrawal of blood (20 ml/kg) and retransfusion of this blood and administration of an equal dose of colloidal fluid (Voluven®) various cardiac preload situations, i.e. low (NCV), medium (MCV) and high (HCV) preload conditions, were induced. Measurements of CO were performed under all preload conditions before and after induction of AI.

Results: Under AI conditions the regurgitation volume was $33,6 \pm 12,0$ ml with a regurgitation fraction of $42,9 \pm 12,6\%$. The percentage error of CO_{TCPTD} versus CO_{PATD} was 17,7% vs. 20,0% under HCV, 20,5% vs. 26,1% under MCV and 26,5% vs. 28,1% under NCV conditions. The ability to detect changes in CO induced through withdrawal and retransfusion of fluids did not differ significantly between both methods. The concordance rate was 95,8% under both aortic valve conditions.

Conclusion: Despite substantial AI transcariopulmonary thermodilution technique was able to measure CO under varying preload conditions and has showed a reliable ability to trend these changes, at least in a porcine model. CO_{PATD} and CO_{TCPTD} are interchangeable in these study in the presence of a substantial AI.

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung/Abstract	I
Inhaltsverzeichnis	IV
Abkürzungsverzeichnis	V
Tabellenverzeichnis	VI
Abbildungsverzeichnis	VII
1 Einleitung	8
1.2 Zielsetzung dieser Arbeit	12
2 Material und Methoden	13
2.1 Anästhesie	13
2.2 Instrumentierung	14
2.3 Monitoring	16
2.3.1 Basismonitoring	16
2.3.2 Erweitertes Hämodynamikmonitoring mittels PiCCO© und Pulmonalarterienkatheter	16
2.3.3 Echokardiographie	16
2.4 Versuchs- und Messprotokoll	17
2.5 Statistische Auswertung	20
3 Ergebnisse	22
3.1 Veränderung Hämodynamik	22
3.1.1 Veränderung durch Veränderungen der kardialen Vorlast	22
3.1.2 Veränderung durch Induktion der Aortenklappeninsuffizienz	23
3.2 Echokardiographische Daten	24
3.3 Vergleichbarkeit zwischen Herzzeitvolumenmessung mittels Pulmonalarterienkatheter (HZV _{PATD}) und transkardiopulmonaler Herzzeitvolumenmessung (HZV _{TCPTD})	25
3.3.1 Agreement	25
3.3.2 Trending ability	28
4 Diskussion	30
5 Literaturverzeichnis	34
6 Publikation	39
Danksagung	40
Lebenslauf	41
Eidesstattliche Erklärung	42

Abkürzungsverzeichnis

AF	Atemfrequenz
AI	Aortenklappeninsuffizienz
etCO ₂	endtidales CO ₂
FiO ₂	inspiratorische Sauerstofffraktion
Fr	French
fwSV	forward stroke volume
HCV	hohe kardiale Vorlastbedingung
HF	Herzfrequenz
HZV	Herzzeitvolumen
HZV _{PATD}	per pulmonalarterieller Thermodilution ermitteltes HZV
HZV _{TCPTD}	per transpulmonaler Thermodilution ermitteltes HZV
I:E	Verhältnis Inspiration zu Expiration
MAP	mittlerer arterieller Druck
MCV	mittlere kardiale Vorlastbedingung
MI	Mitralklappeninsuffizienz
mPAP	mittlerer pulmonalarterieller Druck
NCV	niedrige kardiale Vorlastbedingung
PAK	Pulmonalarterienkatheter
PEEP	engl. positive endexpiratory pressure
PHT	pressure half time
PP	Pulsdruck, Aortenpulsdruck
RF	Regurgitationsfraktion
RVol	Regurgitationsvolumen
SVV	Schlagvolumenvariabilität
TEE	transösophageale Echokardiographie
tSV	total stroke volume
Vol%	Volumenprozent
VT	Tidalvolumen
ZVD	zentralvenöser Druck

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Übersicht hämodynamischer Ausgangswerte sowie Veränderung durch Induktion Aortenklappeninsuffizienz und Vorlastveränderungen getestet im mixed model.....	23
Tabelle 2 Auswertung experimenteller Aortenklappeninsuffizienzen (n=44), *n=43 da ein fehlender Messwert	24

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Stewart-Hamilton-Gleichung	9
Abbildung 2 Schematischer Verlauf Thermodilutionskurve.....	10
Abbildung 3 modifizierte Stewart-Hamilton-Gleichung.....	10
Abbildung 4 Schema Pulmonalarterienkatheter. RA = rechter Vorhof, RV = rechter Ventrikel, PA = Pulmonalarterie [Quelle: Hahn J (2013), 2013 Checkliste Innere Medizin, 7. Auflage, Thieme; Stuttgart]	11
Abbildung 5 Schematischer Aufbau PiCCO© Plus mit möglichen Messorten [aus Brettner, F (2010) Hämodynamisches Monitoring. Med. Dissertation. Ludwig-Maximilians-Universität zu München]	12
Abbildung 6 Schematischer Messablauf. AK= kompetente Aortenklappe, AI=Aortenklappeninsuffizienz.....	19
Abbildung 7 Experimenteller Zugang zur Induktion einer Aortenklappeninsuffizienz (AI) im Schweinmodell sowie ausgewählte Echobilder. A) Ein Judkins-Katheter wurde als Führungskatheter benutzt, um das Dormiakörbchen in die Klappenebene einzuführen. B) Der Judkins-Katheter wurde mittels Schleuse über Karotis eingebracht und über den Truncus brachiocephalicus in die Aorta ascendens (AscAo) vorgeschoben. C) Ein zusammengefaltetes Dormiakörbchen wurde durch die Aortenklappe (AoV) in den linken Ventrikel (LV) eingebracht und das entfaltete Dormiakörbchen in die Aortenklappenebene zurückgezogen. D,E) Kontrolle der Regurgitation über die Aortenklappe mittels substernaler, epikardialer Echokardiographie. [Quelle: Petzoldt, M et al.; Reliability of transcadiopulmonary thermodilution cardiac output measurement in experimental aortic valve insufficiency. PLoS ONE, 12(10)]	19
Abbildung 8 Bland-Altman-Diagramm kompetente Aortenklappe	26
Abbildung 9 Bland-Altman-Diagramm Aortenklappeninsuffizienz	27
Abbildung 10 4-Quadranten-Plot kompetente Aortenklappe.....	28
Abbildung 11 4-Quadranten-Plot Aortenklappeninsuffizienz	29

1 Einleitung

Bei der perioperativen und intensivmedizinischen Behandlung von kritisch kranken Patienten, ist das Monitoring des Herzzeitvolumens ein wesentlicher Bestandteil einer zielgerichteten Volumentherapie. Ziel einer solchen Therapie ist es, über Veränderung von kardialer Vor- und Nachlast sowie kardialer Kontraktilität, das Verhältnis zwischen Sauerstoffbedarf und -angebot im Organismus ins Gleichgewicht zu bringen. Rivers et al. konnten 2001 in einer weit beachteten Studie zeigen, dass der Therapieansatz einer frühen und zielgerichteten Volumentherapie bei Patienten mit einer schweren Sepsis beziehungsweise einem septischen Schock mit einem besseres Überleben vergesellschaftet ist (Rivers, et al., 2001). Verschiedene weitere Untersuchungen konnten zeigen, dass eine zielgerichtete Volumentherapie bei verschiedenen Patientenkollektiven einen positiven Einfluss auf Morbidität, Mortalität, Länge des Intensiv- beziehungsweise Krankenhausaufenthaltes sowie möglicher Komplikationen hat (Aya, 2013, Goepfert, 2013, Pearse, 2014).

In den letzten Jahren sind verschiedenste Methoden zur Messung des Herzzeitvolumens entwickelt worden und einige davon haben im klinischen Alltag routinemäßige Anwendung gefunden (Funcke, et al., 2016). Es zeigt sich jedoch, dass bisher wenig über die Verlässlichkeit verschiedener Geräte beziehungsweise Techniken zur Herzzeitvolumenmessung bei Patienten mit Herzklappenerkrankungen, und hier vor allem der Aortenklappe, bekannt ist (Hoiseth, et al., 2015, Petzoldt & Reuter, 2015, Petzoldt, et al., 2013, Petzoldt, et al., 2015). Dieses ist vor dem Hintergrund einer zunehmenden Inzidenz von Herzklappenerkrankungen, unter anderem im Rahmen des demographischen Wandels, ein Problem (Vahanian, et al., 2012, Nishimura, et al., 2014).

In der intensivmedizinischen und perioperativen Behandlung kritisch kranker Patienten kommen häufig Verfahren zur Anwendung, bei denen die Berechnung des Herzzeitvolumens mittels eines sogenannten Thermodilutionsverfahrens erfolgt.

Hierbei handelt es sich um Verfahren nach dem Prinzip der Indikator-dilution. Grundlage dieses Verfahrens ist, dass ein löslicher, inerte Indikator in die Zirkulation eingebracht wird. Dieser Indikator wird durch das Herz transportiert und dabei mit dem vorhandenen Blutvolumen vermischt und verdünnt. An einer Stelle weiter abwärts im Blutstrom wird die Konzentration des Indikators über die Zeit gemessen und aufgezeichnet. Bereits 1897 beschrieb Stewart ein solches Verfahren, bei welchem er Natriumchlorid-

lösung in ein zentralnervöser Gefäß bei Hunden und Kaninchen injizierte und aus den Blutproben, die er aus der Femoralarterie der Tiere entnommen hatte, mittels der stattgehabten Konzentrationsverdünnung das Herzzeitvolumen berechnete (Stewart, 1897). Hamilton et al. modifizierten Stewarts Methode zur Berechnung des Herzzeitvolumens, um der Beobachtung Rechnung zu tragen, dass die Konzentration des Indikators am Detektionsort initial ansteigt und dann in nicht-linearer Weise abfällt (Hamilton, et al., 1928). Die daraus resultierende Gleichung ist als Stewart-Hamilton-Gleichung bekannt geworden.

$$HZV = \frac{Q}{\int_0^{\infty} c(t) dt}$$

Q = Menge des Injektats
c(t) = Konzentration als Funktion über die Zeit

Abbildung 1 Stewart-Hamilton-Gleichung

Bis in die 1970er Jahre war die Indikatorverdünnungsmethode mit Indocyaningrün die Methode der Wahl zur Messung des Herzzeitvolumens bei kritisch Kranken (Ganz, et al., 1971).

Bei der Thermodilutionsmethode entweder mittels Pulmonalarterienkatheter (PAK, HZV_{PATD}) oder transkardiopulmonal (HZV_{TCPTD}) über das PiCCO©-System wird als Indikator ein Bolus kalter Flüssigkeit, in der Regel 0,9% Natriumchloridlösung, verwendet. Abbildung 2 zeigt beispielhaft den Verlauf einer Thermodilutionskurve nach Injektion des Bolus. Hier ist die Veränderung der Temperatur gegen die Zeit aufgetragen, der schraffierte Bereich unter Kurve stellt die zur Berechnung des Herzzeitvolumens verwendete Fläche dar. Zur besseren Visualisierung ist die Temperaturabnahme positiv dargestellt.

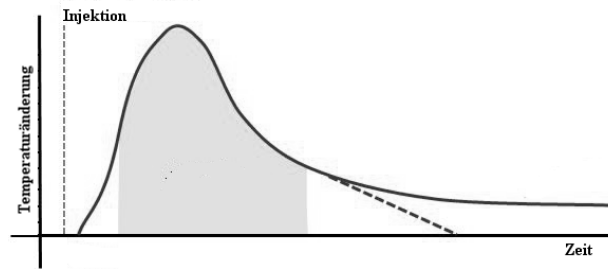


Abbildung 2 Schematischer Verlauf Thermodilutionskurve

Die Berechnung erfolgt durch eine Modifikation der oben genannten Stewart-Hamilton-Gleichung.

$$HZV = \frac{V_0(T_B - T_0) \times K_1}{\int \Delta T_B dt}$$

HZV	= Herzzeitvolumen
V_0	= Volumen <u>Injektat</u>
T_B	= Temperatur Blut
T_0	= Temperatur <u>Injektat</u>
$\int \Delta T_B dt$	= Fläche unter Thermodilutionskurve

Abbildung 3 modifizierte Stewart-Hamilton-Gleichung

Ein methodischer Schwachpunkt dieser Messmethode ist der Umstand, dass ein Teil des Indikators, also der Wärme, durch Konvektion an das umgebende Gewebe abgegeben wird und nicht in Gefäßsystem verbleibt (Huter, et al., 2007, Reuter, et al., 2010). Es wird davon ausgegangen, dass dieser Wärmeverlust durch das Vorhandensein einer Trikuspidalklappeninsuffizienz, und der damit bestehenden Regurgitation eines Teils des ausgeworfenen Volumens, zunimmt (Breukers, et al., 2009, Reuter, et al., 2010). Daher gilt bei diesen Patienten diese Art der Herzzeitvolumenmessung als nicht verlässlich. Allerdings muss man konstatieren, dass es verschiedenen Studien gibt, die konträre Ergebnisse hinsichtlich Richtung und Größe der Messfehler zeigen (Kashtan, et al., 1987, Cigarroa, et al., 1989, Hamilton, et al., 1989, Boerboom, et al., 1993, Balik, et al., 2002).

Bei der Messung mittels Pulmonalarterienkatheter wird die Temperaturveränderung in der Pulmonalarterie gemessen, das bedeutet der Kältebolus passiert lediglich das rechte Herz (siehe Abbildung 4) und ist somit von Veränderungen, die das linke Herz betreffen weitestgehend nicht beeinflusst. Bei der transkardiopulmonalen Messung hingegen, erfolgt die Detektion weiter abwärts im Blutstrom, zum Beispiel in der Femoralarterie, das bedeutet der Kältebolus passiert das rechte Herz, das pulmonale Stromgebiet, das linke Herz sowie die Aorta (siehe Abbildung 5). Es ist unklar, ob die transkardiopulmonale Thermodilutionsmessung analog zur Beeinträchtigung des Pulmonalarterienkatheters durch eine Trikuspidalklappeninsuffizienz, durch das Vorliegen einer Aortenklappeninsuffizienz und der damit vorliegenden Regurgitation ebenfalls beeinträchtigt wird. Auch ist unklar, ob eine eventuelle Beeinträchtigung durch variierende linkskardiale Vorlastbedingungen verstärkt wird.

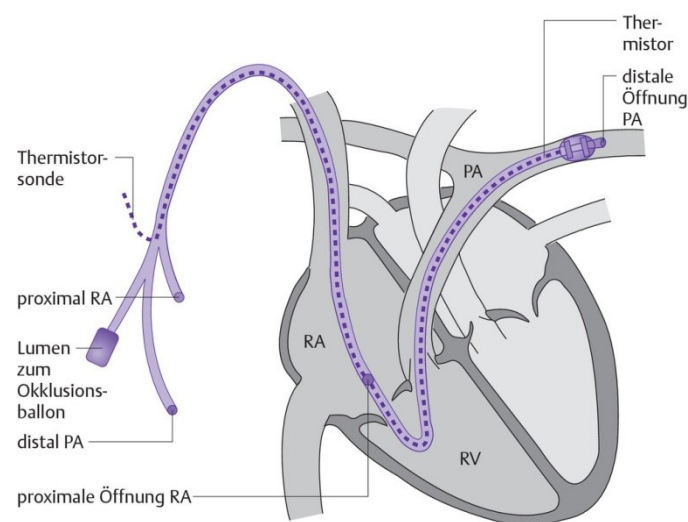


Abbildung 4 Schema Pulmonalarterienkatheter. RA = rechter Vorhof, RV = rechter Ventrikel, PA = Pulmonalarterie [Quelle: Hahn J (2013), 2013 Checkliste Innere Medizin, 7. Auflage, Thieme; Stuttgart]

]

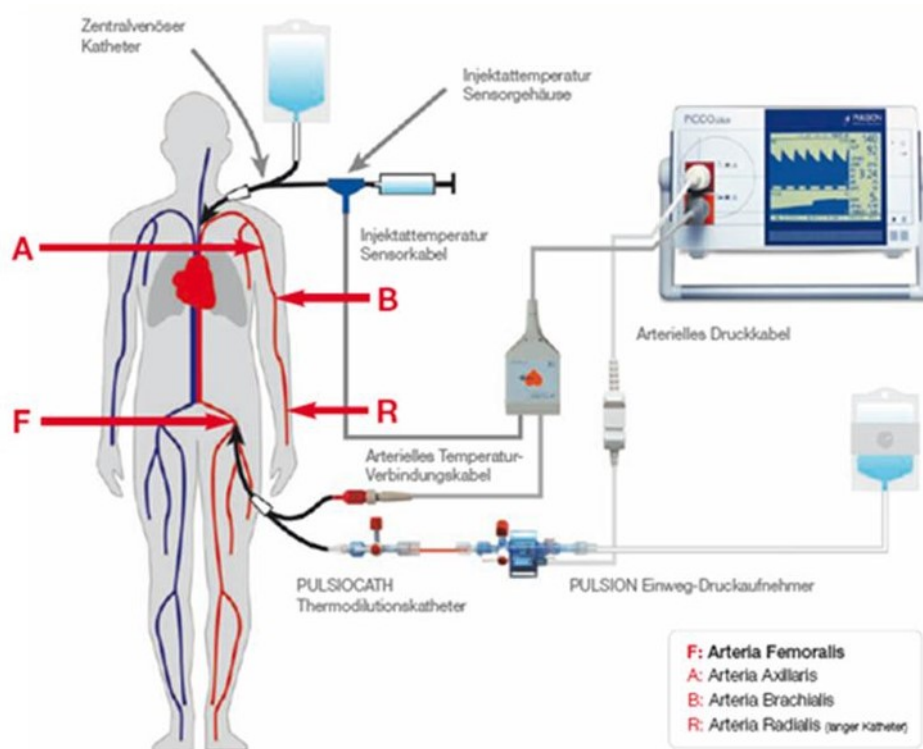


Abbildung 5 Schematischer Aufbau PiCCO® Plus mit möglichen Messorten [aus Brettner, F (2010) Hämodynamisches Monitoring. Med. Dissertation. Ludwig-Maximilians-Universität zu München]

1.2 Zielsetzung dieser Arbeit

Anhand der zuvor dargestellten Erläuterungen lässt sich feststellen, dass bisher wenig über den Einfluss einer Aortenklappeninsuffizienz auf die Messergebnisse der transkardiopulmonalen Herzzeitvolumenmessung bekannt ist. Ziel dieser Arbeit ist es daher zu herauszufinden, ob und in welcher Art eine Aortenklappeninsuffizienz diese Messungen hinsichtlich Präzision, Präzision des Agreements und der trending ability im Vergleich zur Herzzeitvolumenmessung mittels Pulmonalarterienkatheter beeinflussen kann.

2 Material und Methoden

Die hier dargestellten Tierversuche wurden an der Klinik für Anästhesiologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf im Rahmen eines größeren experimentellen Projektes durchgeführt. Eine Genehmigung der zuständigen Behörde für Soziales, Familie, Gesundheit und Verbraucherschutz der Stadt Hamburg (Antragsnummer 87/08) lag vor. Die Behandlung und der Umgang mit den Tieren, geschah im Einklang mit dem Europäischen Übereinkommen zum Schutz der für Versuche und andere wissenschaftliche Zwecke verwendeten Wirbeltiere (Strasbourg, Frankreich).

2.1 Anästhesie

Die Tiere blieben am Vorabend des Versuches, bei freiem Zugang zu Wasser, nüchtern. Am Versuchstag erfolgte die Prämedikation der Tiere mit 250 mg Ketamin S, 360 mg Azaperone (Stresnil®, Janssen Pharmaceutica, Beerse, Belgien) sowie 15 mg Midazolam mittels intramuskulärer Injektion in den Nacken. Anschließend erfolgte, nach ausreichender Sedierung, die Kanülierung einer Ohrvene zur Schaffung eines venösen Gefäßzugangs. Gegebenenfalls erfolgte die intravenöse Gabe von 0,5 g Atropin intravenös.

Nach Fixierung der Versuchstiere auf dem Operationstisch, erfolgte die chirurgische Präparation der Trachea und im Folgenden eine Tracheotomie mittels eines Endotrachealtubus. Nach Etablierung eines sicheren Atemweges erfolgte die Relaxierung mit 4 bis 8 mg Pancuronium intravenös pro Stunde. Die Aufrechterhaltung der Narkose erfolgte in Form einer balancierten Anästhesie mit Sevofluran® (Baxter Deutschland GmbH, Unterschleißheim) 1,4 Volumenprozent (Vol%) endexpiratorisch, und der kontinuierlichen intravenösen Gabe von Fentanyl mittels Spritzenpumpe mit einer Rate von 10 ml/h. Es wurde eine volumenkontrollierte Beatmung mit einer inspiratorischen Sauerstofffraktion (FiO_2) von 0,4, einem positiven endexpiratorischen Druck (positive endexpiratory pressure, PEEP) von 5 cmH₂O, einem Atemzugvolumen (VT) von 8 ml pro Kilogramm Körpergewicht, sowie einem Inspiration zu Expirationverhältnis (I:E) von 1,0:2,0 durchgeführt. Die Einstellung der Atemfrequenz (AF) orientierte sich an einen endexpiratorischen Kohlendioxidpartialdruck (etCO₂) von 35-45 mmHg. Zur

Durchführung der Narkose und Beatmung wurde ein Narkosegerät vom Typ Zeus® (Dräger Medical Deutschland GmbH, Lübeck) eingesetzt.

Die perioperative Flüssigkeitsgabe wurde mit 0,9%iger Natriumchloridlösung (NaCl) und einer Rate von 13 ml/kg/h durchgeführt. Zur Sepsisprophylaxe wurde eine single-shot-Antibiose mit 1g Cefazolin und zusätzlich 250 mg Prednisolon verabreicht.

Zur Vermeidung eines thrombogenen Ereignisses, wurde nach der Beendigung der Thorakotomie ein Bolus unfraktioniertes Heparin von 5000 IE intravenös und zusätzlich 500 mg Acetylsalicylsäure intravenös verabreicht.

2.2 Instrumentierung

Nach Etablierung des Atemweges begann die chirurgische Präparation beziehungsweise Katheterisierung der unten aufgeführten Gefäße zum Einbringen der Katheter und Messsonden.

Es erfolgte die chirurgische Präparation der Halsgefäße auf beiden Seiten. In die linke Arteria carotis interna wurde eine 5 French (Fr) Schleuse (Intradyn™ Venous Hemostasis Introducer, B. Braun Melsungen, Melsungen) eingebracht und hierüber ein Mikrotipkatheter (SPC 350, Millar Instruments, Houston/Texas, USA) zur invasiven Blutdruckmessung (IBP) bis in den Aortenbogen vorgelegt. Auf der rechten Seite wurde in der Arteria carotis interna eine 10 Fr Schleuse (Intradyn® Venous Hemostasis Introducer) platziert, über die ein Judkins-Katheters (Vista Brite™ Tip Guiding Catheter JR 4 SH 7F, Cordis, Miami; FL) vorgelegt und über den Truncus brachiocephalicus in die Aorta ascendens vorgeschoben wurde. Hierüber wurde ein zusammengefaltetes Dormiakörbchen (EPflex™ Feinwerktechnik GmbH, Dettingen, Germany) mit einem Durchmesser von fünf bis acht Millimeter (entfaltet) durch die Aortenklappe in den linken Ventrikel eingeführt, entfaltet und in die Aortenklappenebene zurückgezogen.

In die linke Vena jugularis interna wurde ein 7 Fr Zentralvenöser Katheter mit drei Lumen eingebracht (Certofix™ Trio V 730, Braun Melsungen AG, Melsungen). Hierbei diente ein Schenkel zur Ableitung des zentralvenösen Drucks (ZVD) sowie ein Schenkel zu Injektionszwecken und zur Flüssigkeitsgabe.

In die linke Vena jugularis externa wurde mittels 8 Fr Schleuse (Intradyn® Venous Hemostasis Introducer, B. Braun Melsungen, Melsungen) ein Pulmonalarterienkatheter (Intrathermodin™, 4-lumen, 7 Fr, 110 cm; Intraspecial Catheters GmbH, Rehlingensiersburg, Germany) eingebracht. Anschließend wurde die Haut wieder verschlossen.

In die A. iliaca rechts wurde durch eine 8 Fr Schleuse (Intradyn® Venous Hemostasis Introducer, B. Braun Melsungen, Melsungen) ein PiCCO©-Katheter (5-Fr, Pulsio-cath™, Pulsion Medical Systems SE, Feldkirchen, Germany) eingelegt und mit einem entsprechenden Monitor (PiCCO™ Plus, Version 7.1, Pulsion Medical Systems) verbunden.

In die rechte V. femoralis wurde ein Shaldon-Katheter (Certofix™ Trio HF S 1220, B. Braun) zur Flüssigkeitsgabe beziehungsweise -entzug eingebracht.

Es erfolgte die sternale Thorakotomie mit anschließender Eröffnung des Perikardbeutels zur Einlage eines transösophagealen Echokardiographie-Schallkopfes (Omniplane III, SONOS 5500™, Philips Medical Systems, Andover, USA). Für eine parallel durchgeführte Studie (Maisch, et al., 2011) wurden aortale Ultraschallflussmesssonden eingebracht. Aufgrund einer Interferenz mit der epikardialen Echokardiographie konnten die Werte dieser Messsonde nicht für diese Arbeit herangezogen werden. Anschließend erfolgten der Wiederverschluss des Perikards mittels Patch und des Sternums mit einer Drahtcerclage, sowie der Hautverschluss.

Zur Einlage eines Blasenkatheters wurde eine Minilaparotomie durchgeführt, die Blase eröffnet und ein Blasenkatheter eingelegt. Die Blase und Haut wurden verschlossen.

Außerdem erfolgte die Anlage einer Magensonde.

2.3 Monitoring

2.3.1 Basismonitoring

Die Messung der Hämodynamik beinhaltete als Basisparameter die Registrierung der Herzfrequenz (HF), der Aufzeichnung eines 3-Kanal-EKGs, des systolischen, diastolischen und mittleren arteriellen Blutdruck (RR_{sys}, RR_{dia}, MAP) und des zentralvenösen Druckes (ZVD). Die Messung dieser Daten erfolgte über einen Monitor vom Modell Infinity Explorer® (Dräger Medical Systems AG, Lübeck).

2.3.2 Erweitertes Hämodynamikmonitoring mittels PiCCO© und Pulmonalarterienkatheter

Zusätzlich wurde ein erweitertes hämodynamisches Monitoring etabliert, welches folgende Parameter beinhaltete:

- HZV mittels transkardiopulmonaler Thermodilution (HZV_{TCTPD}) (PiCCO©) gemessen
- HZV mittels Pulmonalarterienkatheter (HZV_{PATD}) gemessen
- Schlagvolumenvariabilität (SVV)
- Pulsdruckvariation (PPV)

Zur Aufzeichnung von HZV_{TCTPD}, SVV sowie PPV erfolgte über einen PiCCO Plus® Monitor (PULSION Medical Systems AG, München).

Die Aufzeichnung des HZV_{PATD} sowie die Registrierung des pulmonalarteriellen Druckes (PAP_{sys}, PAP_{dia}, mPAP) erfolgte über den oben genannten Infinity Explorer®.

2.3.3 Echokardiographie

Durch eine verbliebene Öffnung im distalen Bereich der Thorakotomiewunde wurde eine Echokardiographiesonde (Omniplane III©) unter das Xiphoid eingeführt. Die Darstellung erfolgte mit ein Gerät vom Modell SONOS 5500™ (Philips Medical Systems, Andover, USA). Die Echokardiographie diente zur Lagekontrolle der Judkins-Katheter und der Dormiakörbchen, sowie zur Bestimmung des Grades der Klappeninsuffizienz.

2.4 Versuchs- und Messprotokoll

Nach Abschluss der Präparationsphase, wurde eine Volumensubstitution durchgeführt bis die Schlagvolumenvariation (SVV) $< 12\%$ betrug. Anschließend wurde der Judkins-Katheter unter echokardiografischer Kontrolle über die Schleuse in der A. carotis interna in den linken Ventrikel vorgeschoben. Es schloss sich eine 5-minütige Ruhephase an, danach wurden Thermodilutionsmessungen zur Bestimmung des Herzzeitvolumens unter Ausgangsbedingungen bei moderaten Vorlastbedingungen durchgeführt. Die Thermodilution erfolgte zufällig über den Atemzyklus verteilt durch Bolusapplikation über den distalen Schenkel des Pulmonalarterienkatheters. Hierzu wurden dreimal jeweils 10 ml Boli eiskalter NaCl 0,9%-Lösung injiziert. Es erfolgte die Registrierung von HZV_{PATD} und $\text{HZV}_{\text{TCPTD}}$ über den Hämodynamikmonitor Infinity Explorer® beziehungsweise PiCCO®Plus-Monitor. Es wurde jeweils eine Mittelung aus den drei Messung durchgeführt.

Parallel wurden die weiteren Werte, wie Herzfrequenz (HF), Blutdruck, Pulmonalarterieller Druck, zentralvenöser Druck (ZVD) sowie Schlagvolumenvariation (SVV) und Pulsdruckvariation (PPV) registriert.

Nach Abschluss der Messungen wurde das über Dormiakörbchen über den Judkins-Katheter vorgelegt, expandiert und unter Echokontrolle in die Aortenklappenebene zurückgezogen. Es erfolgte die Bestimmung des Insuffizienzgrades mittels Echokardiografie, dabei wurden folgende Werte erhoben:

- forward stroke volume (fwSV)
- Total stroke volume (tSV)
- Regurgitationsvolumen (RVol)
- Regurgitationfraktion (RF)
- pressure half time (PHT)

Anschließend erfolgte eine erneute 5-minütige Stabilisierungsphase. Nach der Stabilisierung erfolgte eine weitere Thermodilutionsmessung des HZV und die Registrierung der weiteren Parameter wie oben beschrieben. Das Dormiakörbchen wurde in den lin-

ken Ventrikel zurückgeschoben, zusammengefaltet, in den Judkins-Katheter zurückgezogen und dann zusammen mit dem Judkins-Katheter entfernt.

Zum Erreichen einer niedrigen kardialen Vorlast erfolgte nun der Entzug von 20 ml/kg/KG Blut über einen Zeitraum von 15 min über den einliegenden Shaldonkatheter. Das Blut wurde in heparinsierten Beutel für die weitere Verwendung aufbewahrt. Es schloss sich eine 5-minütige Stabilisierungsphase an und im Anschluss wurden die Messwerte erneut erhoben. Es erfolgte die Induktion der Aortenklappeninsuffizienz wie zuvor beschrieben.

Nach Abschluss des Messzyklus unter niedrigen Vorlastbedingungen, wurde das zuvor entzogene Blut retransfundiert und zusätzlich wurden 20 ml/kg KG Hydroxyethylstärke (HAES, Voluven©) infundiert, um eine erhöhte kardiale Vorlast zu erzeugen. Nach Stabilisierung und Erhebung der Messwerte bei erhaltener Klappenfunktion, erfolgte auch unter dieser Vorlastbedingung die Induktion der Klappeninsuffizienz und die Erhebung der Messwerte.

Nach Abschluss des Versuchsablaufs wurde die Narkose stark vertieft und die Versuchstiere durch eine schnelle Injektion von 40 mmol Kaliumchloridlösung getötet.

Der gesamte Versuchsablauf ist in Abbildung 6 schematisch dargestellt. Insgesamt wurden die Parameter zu sechs Messpunkten erhoben:

- MP 1 kompetente Klappe, mittlere kardiale Vorlast (MCV)
- MP 2 AI, mittlere kardiale Vorlast
- MP 3 kompetente Klappe, niedrige kardiale Vorlast (NCV)
- MP 4 AI, niedrige Vorlast
- MP 5 kompetente Klappe, hohe kardiale Vorlast (HCV)
- MP 6 AI, hohe kardiale Vorlast

Abbildung 7 zeigt den verwendeten Katheter mit Dormiakörbchen und einige Echokardiographiebilder zum oben beschriebenen Messablauf.

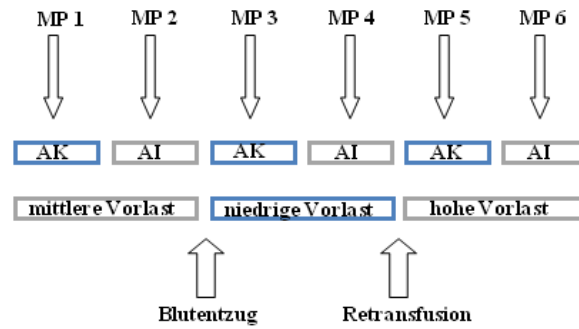


Abbildung 6 Schematischer Messablauf. AK= kompetente Aortenklappe, AI=Aortenklappeninsuffizienz

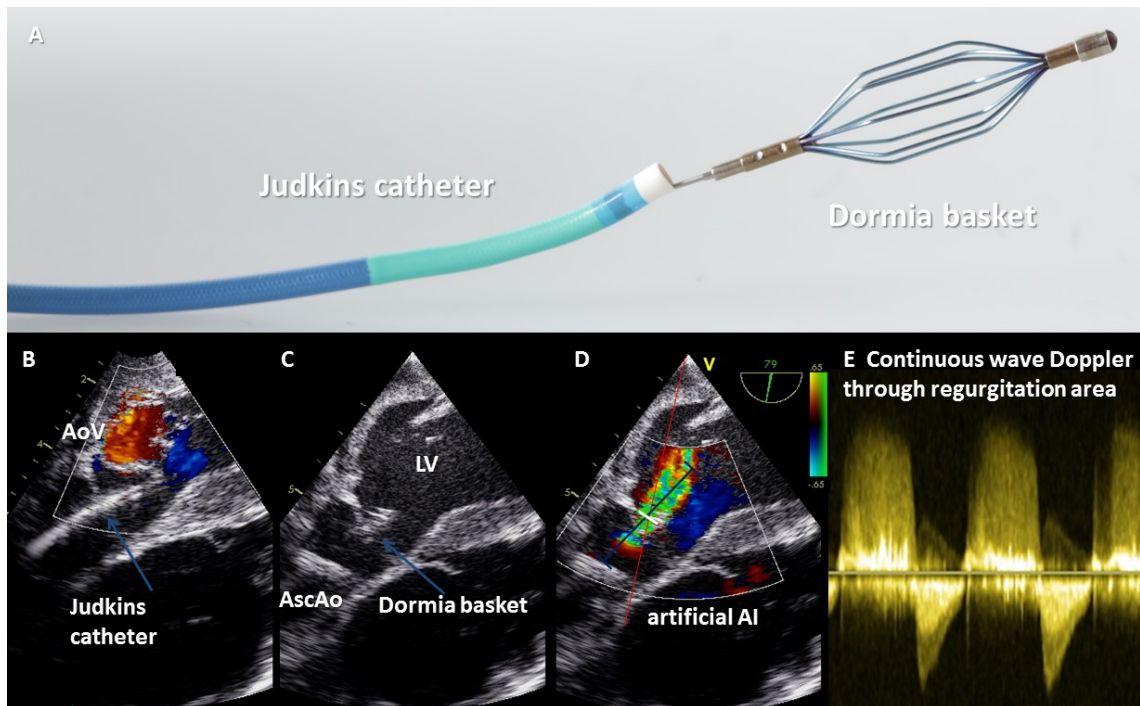


Abbildung 7 Experimenteller Zugang zur Induktion einer Aortenklappeninsuffizienz (AI) im Schweinemodell sowie ausgewählte Echobilder. A) Ein Judkins-Katheter wurde als Führungskatheter benutzt, um das Dormiakörbchen in die Klappenebene einzuführen. B) Der Judkins-Katheter wurde mittels Schleuse über Karotis eingebracht und über den Truncus brachiocephalicus in die Aorta ascendens (AscAo) vorgeschoben. C) Ein zusammengefaltetes Dormiakörbchen wurde durch die Aortenklappe (AoV) in den linken Ventrikel (LV) eingebracht und das entfaltete Dormiakörbchen in die Aortenklappenebene zurückgezogen. D,E) Kontrolle der Regurgitation über die Aortenklappe mittels substernaler, epikardialer Echokardiographie. [Quelle: Petzoldt, M et al.; Reliability of transcadiopulmonary thermodilution cardiac output measurement in experimental aortic valve insufficiency. PLoS ONE, 12(10)]

2.5 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit SPSS für Windows Release 22.0.0 (IBM SPSS Inc, Chicago, IL, USA), SigmaPlot 12.0 (Systat Software Inc, San Jose, CA, USA) und der Statistik Software R 3.2.3. Als statistisch signifikant wurde ein p-Wert von kleiner 0,05 angenommen.

Vor Analyse der Daten wurden diese per Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung überprüft. Die Messwerte werden soweit nicht anders angegeben als Mittelwert \pm Standardabweichung (SD) angegeben. Es handelt sich bei dieser Arbeit um eine Studie mit experimentellem Charakter.

Es wurde zunächst eine Varianzanalyse durchgeführt, um die hämodynamischen Werte zu den definierten Messpunkten beurteilen zu können. Ein mixed model mit dem individuellen Tier als random-effect und dem Gewicht des Tieres als fixed-effect wurde berechnet, um das Problem von Innersubjektsfehlern bei wiederholten Messungen bei einem Tier auszuschließen.

Die Messwerte wurden nach Bland-Altman bezüglich des systematischen Fehler \pm Standardabweichung (Bias \pm SD) und der Streubreite untersucht. Der systematische Fehler wurde durch Subtraktion von HZV_{PATD} (Goldstandard) von HZV_{TCPTD} (Studientechnologie) berechnet. Die Streubreite ergibt sich aus der Differenz von Goldstandard minus Studientechnologie gegen den Mittelwert aus Goldstandard und Studientechnologie

$$HZV_{PATD} - HZV_{TCPTD}$$

beziehungsweise

$$[HZV_{PATD} + HZV_{TCPTD}] / 2$$

Die „limits of agreement“ wurden berechnet nach

$$[[HZV_{PATD} - HZV_{TCPTD}] \pm 1,96 \times SD]$$

wie von unter anderem von Critchley beschrieben (Critchley & Critchley, 1999). Der prozentuale Fehler („percentage error“) wurde wie folgt berechnet:

$$\frac{[[HZV_{PATD} - HZV_{TCPTD}] \pm 1,96 \times SD] \times 100}{[\emptyset HZV_{PATD} + \emptyset HZV_{TCPTD}]/2}$$

Ein prozentualer Fehler von unter 30% wird im Allgemeinen als klinisch akzeptables „agreement“ bei dem Vergleich einer Studien- mit einer Referenztechnologie angesehen (Critchley & Critchley, 1999).

Um zu untersuchen, ob die Methode zur HZV_{TCPTD} -Messung in der Lage ist, Veränderungen des HZV s unter Aortenklappeninsuffizienz korrekt wiederzugeben, die so genannte „trending ability“, wurden 4-Quadranten-Plots erstellt und eine Konkordanzanalyse durchgeführt. Dieses Vorgehen scheint hinsichtlich der Untersuchung der „trending ability“ die beste Aussagekraft zu besitzen (Critchley, et al., 2010, Critchley, et al., 2011, Saugel, et al., 2015) Bei den 4-Quadranten-Plots wurde eine Ausschlusszone von $0,5 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1}$ definiert. Hinsichtlich der Konkordanzrate wird eine Rate größer 92% in der Literatur aktuell als gute „trending ability“ gewertet (Critchley, et al., 2010)

3 Ergebnisse

In die Ergebnisse flossen die Daten von 16 Versuchstieren ein, das Durchschnittsgewicht betrug 50,4 kg ($\pm 7,2$ kg). Bei einem Versuchstier kam es bei der Induktion der Aortenklappeninsuffizienz zu einem Herz-Kreislauf-Stillstand (Versuch 3), ein weiteres Tier zeigte eine extreme hämodynamische Instabilität (Versuch 7), so dass hier keine validen Messergebnisse erhoben werden konnten.

3.1 Veränderung Hämodynamik

Um den Einfluss der Veränderungen von einerseits Volumenentzug bzw. -zufuhr und andererseits Induktion der Aortenklappeninsuffizienz unterscheiden zu können, wurde ein mixed model verwendet.

3.1.1 Veränderung durch Veränderungen der kardialen Vorlast

Im Zustand einer niedrigen kardialen Vorlast (NCV) zeigte sich im Vergleich zum Zustand einer erhöhten kardialen Vorlast (HCV) ein signifikant niedrigeres Herzzeitvolumen mittels Pulmonalarterienkatheter (HZV_{PATD}) ($2.89 \pm 0.76 \text{ l min}^{-1}$ vs. $4.28 \pm 1.36 \text{ l min}^{-1}$, $p < 0.001$) sowie transkardiopulmonal ($\text{HZV}_{\text{TCPTD}}$) ($3.71 \pm 1.09 \text{ l min}^{-1}$ vs. $4.95 \pm 1.48 \text{ l min}^{-1}$, $p < 0.001$) gemessen, ein signifikant reduzierter arterieller Mitteldruck (MAP) ($51.6 \pm 11.2 \text{ mmHg}$ vs. $62.5 \pm 14.2 \text{ mmHg}$, $p = 0.005$), ein signifikant geringerer mittlerer pulmonalarterieller Druck (mPAP) ($23.3 \pm 5.4 \text{ mmHg}$ vs. $30.7 \pm 5.2 \text{ mmHg}$, $p < 0.001$) sowie ein signifikant erniedrigter zentralvenöser Druck (ZVD) ($6.8 \pm 2.4 \text{ mmHg}$ vs. $16.0 \pm 3.4 \text{ mmHg}$, $p < 0.001$). Die Herzfrequenz war signifikant erhöht ($119.1 \pm 20.5 \text{ min}^{-1}$ vs. $93.7 \pm 9.7 \text{ min}^{-1}$, $p < 0.001$). Der Aortenpulsdruck (PP) hingegen zeigte sich nicht signifikant verändert ($53.6 \pm 17.1 \text{ mmHg}$ vs. $54.2 \pm 10.7 \text{ mmHg}$, $p = 0.886$). Die Werte wurden unter Vorliegen der Aortenklappeninsuffizienz bestimmt. Die Veränderungen sind Tabelle 1 zu entnehmen.

3.1.2 Veränderung durch Induktion der Aortenklappeninsuffizienz

Nach Induktion der Aortenklappeninsuffizienz kam es zu einem Abfall des Herzzeitvolumens mittels Pulmonalarterienkatheter und transkardiopulmonal gemessen und des arteriellen Mitteldruckes. Der Aortenpulsdruck nahm signifikant zu. Der mittlere pulmonalarterielle Druck und die Herzfrequenz wurden nicht relevant beeinflusst. Die Veränderungen sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1 Übersicht hämodynamischer Ausgangswerte sowie Veränderung durch Induktion Aortenklappeninsuffizienz und Vorlastveränderungen getestet im mixed model

Messwert	Vorlastbedingung		AI	Baseline (BL)		Differenz AI vs. BL			p-Wert	Differenz hoch vs. niedrig			p-Wert
HZV _{PATD} [l*min ⁻¹]	hoch	(HVC)	4,28 ± 1,36	4,64 ± 1,40	-0,36 ± 0,47				p=0.005				
	mittel	(MVC)	4,03 ± 0,70	4,44 ± 0,64	-0,41 ± 0,26				p<0.001				
	niedrig	(NVC)	2,89 ± 0,76	3,20 ± 0,89	-0,31 ± 0,19	-1,40 ± 1,20			p=0.009			p<0.001	
HZV _{TCPTD} [l*min ⁻¹]	hoch	(HVC)	4,95 ± 1,48	5,42 ± 1,55	-0,47 ± 0,48				p=0.004				
	mittel	(MVC)	4,75 ± 0,80	5,12 ± 0,73	-0,37 ± 0,30				p=0.002				
	niedrig	(NVC)	3,71 ± 1,09	4,00 ± 0,99	-0,29 ± 0,39	-1,30 ± 1,40			p=0.171			p<0.001	
MAP [mmHg]	hoch	(HVC)	62,50 ± 14,20	69,40 ± 14,80	-7,00 ± 4,50				p<0.001				
	mittel	(MVC)	70,50 ± 9,30	76,00 ± 9,60	-5,50 ± 5,20				p<0.001				
	niedrig	(NVC)	51,60 ± 11,20	53,80 ± 8,40	-2,20 ± 3,80	-10,90 ± 14,00			p=0.071			p=0.005	
Aortenpulsdruck [mmHg]	hoch	(HVC)	54,20 ± 10,70	48,30 ± 8,50	5,90 ± 8,20				p=0.009				
	mittel	(MVC)	61,70 ± 11,00	47,10 ± 8,00	14,60 ± 6,50				p<0.001				
	niedrig	(NVC)	53,60 ± 17,10	43,40 ± 10,50	10,30 ± 8,80	-0,60 ± 18,10			p<0.001			p=0.886	
ZVD [mmHg]	hoch	(HVC)	16,00 ± 3,40	14,80 ± 4,60	1,20 ± 3,10				p<0.001				
	mittel	(MVC)	10,30 ± 3,10	10,80 ± 3,40	-0,50 ± 0,60				p=0.248				
	niedrig	(NVC)	6,80 ± 2,40	6,70 ± 2,40	0,10 ± 0,40	-9,30 ± 2,10			p=0.013			p<0.001	
HF [min ⁻¹]	hoch	(HVC)	93,70 ± 9,70	95,70 ± 10,70	-1,90 ± 3,80				p=0.254				
	mittel	(MVC)	97,80 ± 13,60	98,20 ± 12,70	-0,50 ± 5,30				p=0.771				
	niedrig	(NVC)	119,10 ± 20,50	119,90 ± 18,50	-0,90 ± 3,70	25,30 ± 17,00			p=0.972			p<0.001	
mPAP [mmHg]	hoch	(HVC)	30,70 ± 5,20	29,90 ± 7,60	0,80 ± 3,40				p=0.076				
	mittel	(MVC)	27,20 ± 6,20	27,10 ± 6,40	0,10 ± 1,30				p=0.735				
	niedrig	(NVC)	23,30 ± 5,40	23,60 ± 5,70	-0,20 ± 3,20	-7,40 ± 3,80			p=0.073			p<0.001	

3.2 Echokardiographische Daten

Die Auswertung der echokardiographischen Bilder zeigte, dass sich bei insgesamt 44 auswertbaren Messpunkten, in sieben Fällen eine leichte, in 22 Fällen eine mittlere und in 15 Fällen eine schwere Aortenklappeninsuffizienz (AI) mit dem beschriebenen Versuchsaufbau induzieren ließ. Dies entspricht einem Anteil mittel- bis hochgradiger Aortenklappeninsuffizienzen von 84,1 %. Das durchschnittliche Schlagvolumen betrug 48,6 ml ($\pm 26,8$ ml). Das Regurgitationsvolumen (RVol) betrug im Mittel 33,6 ml ($\pm 12,0$ ml), daraus ergibt sich eine mittlere Regurgitationsfraktion (RF) von 42,9 % ($\pm 12,9$ %). Die gemessene pressure half time (PHT) lag bei $183,2 \pm 71,8$

Die Einteilung des Schweregrades der Aortenklappeninsuffizienz erfolgt anhand der Kriterien des American College of Cardiology (ACC) beziehungsweise der American Heart Association (AHA). Hier wird eine leichte AI mit einer Regurgitationsfraktion ≤ 30 %, eine mittlere AI mit einer RF von 30 – 49 % und eine schwere AI mit einer RF ≥ 50 % definiert (Nishimura RA, 2014). Eine Zusammenfassung der echokardiographischen Daten zeigt Tabelle 2.

Tabelle 2 Auswertung experimenteller Aortenklappeninsuffizienzen (n=44), *n=43 da ein fehlender Messwert

Grad Aortenklappeninsuffizienz (gering/mittel/hoch) [n]	7 / 22 / 15
Anteil mittel- bis hochgradige Aortenklappeninsuffizienz [%]	84,1%
Forward stroke volume (fwSV) [ml]	$81,7 \pm 30,1$
Total stroke volume (tSV) [ml]	$48,0 \pm 26,8$
Regurgitationsvolumen (RVol) [ml]	$33,6 \pm 12,0$
Regurgitationsfraktion (RF) [%]	$42,9 \pm 12,6$
Pressure half time (PHT) [ms]*	$183,2 \pm 71,8$

3.3 Vergleichbarkeit zwischen Herzzeitvolumenmessung mittels Pulmonalarterienkatheter (HZV_{PATD}) und transkardiopulmonaler Herzzeitvolumenmessung ($\text{HZV}_{\text{TCPTD}}$)

3.3.1 Agreement

Um die Übereinstimmung beziehungsweise Austauschbarkeit (engl. Agreement) der beiden Messmethoden zu vergleichen, wurden Bland-Altman-Diagramme für die Messzeitpunkte vor und nach Induktion der Aortenklappeninsuffizienz unter den verschiedenen Volumenbedingungen erstellt (Abbildung 8 und 9).

Unabhängig vom Volumenstatus beziehungsweise dem Zustand der Aortenklappe zeigt sich zwischen dem HZV_{PATD} und dem $\text{HZV}_{\text{TCPTD}}$ ein konstantes Bias von 0,73 l/min (ohne Aortenklappeninsuffizienz) und 0,71 l/min (unter Aortenklappeninsuffizienz).

Der prozentuale Fehler lag für die kompetente versus inkompetente Aortenklappe bei 17,7% versus 20,0% (HCV), 20,5% vs. 26,1% (MCV) und 26,5% vs. 28,1% (NCV). Damit zeigte sich über alle Versuchsbedingungen ein akzeptables Agreement zwischen den beiden Messmethoden mit einem prozentualer Fehler $< 30\%$, wie von Critchley gefordert (Critchley & Critchley, 1999).

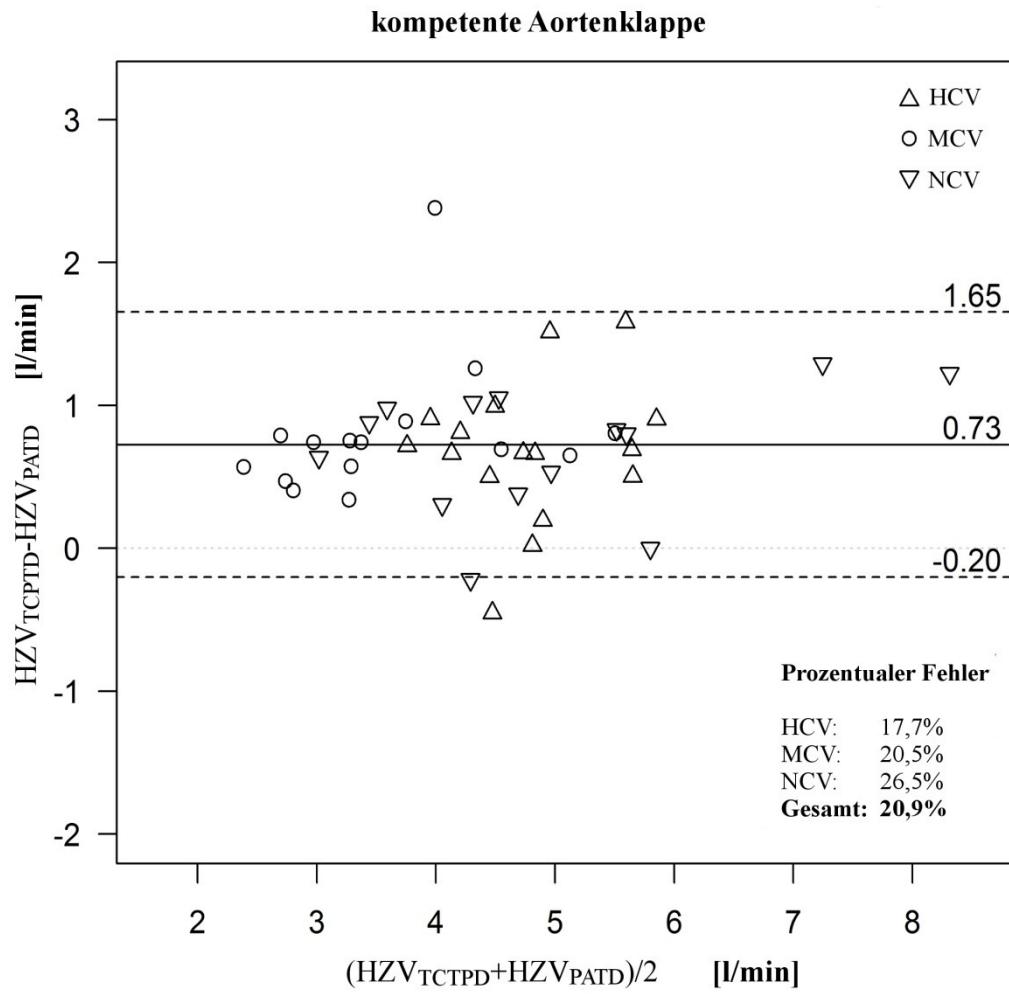


Abbildung 8 Bland-Altman-Diagramm kompetente Aortenklappe

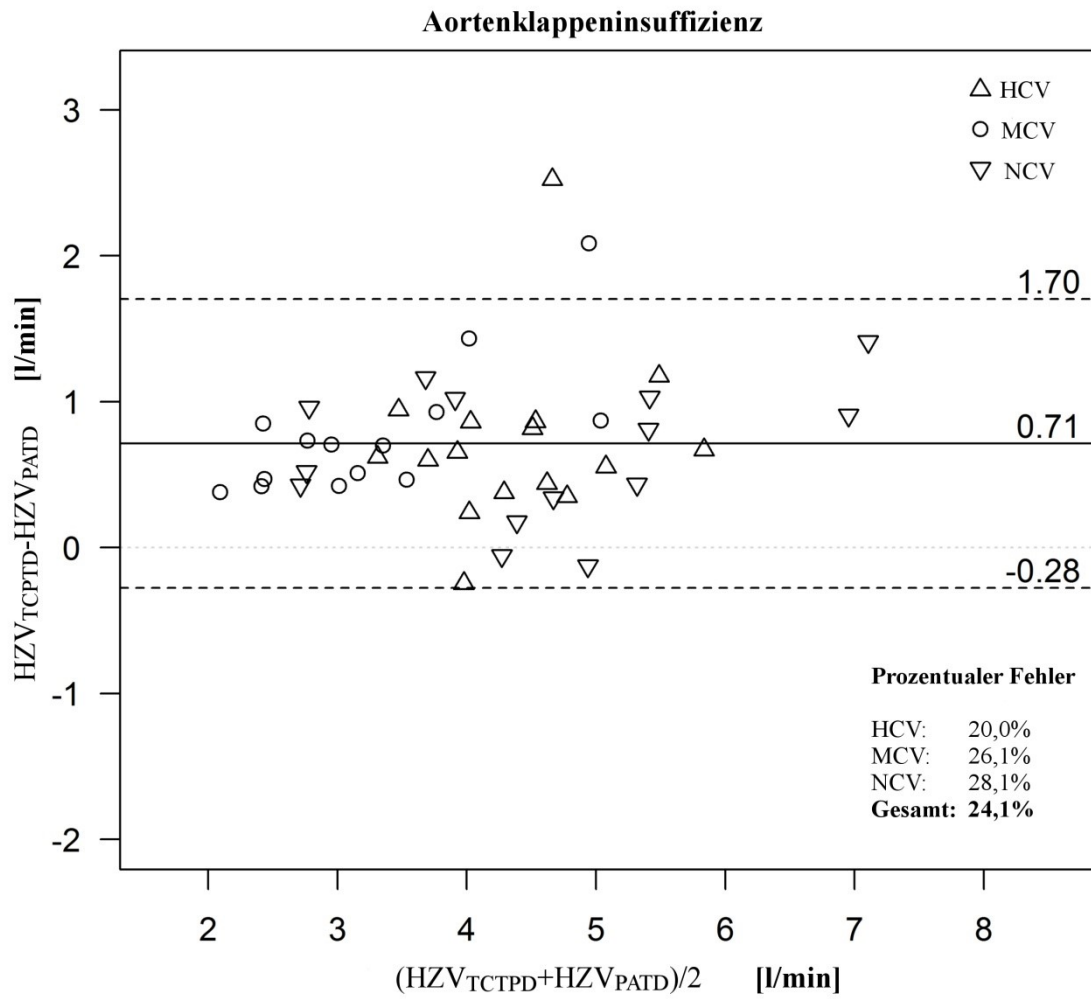


Abbildung 9 Bland-Altman-Diagramm Aortenklappeninsuffizienz

3.3.2 Trending ability

Hinsichtlich der trending ability für das $\text{HZV}_{\text{TCPTD}}$, d.h. der Fähigkeit einer Messmethode, Veränderungen der Messvariable in die eine oder andere Richtung abzubilden, wurden die Messdaten gegen das HZV_{PATD} als Referenzmethode, in so genannten 4-Quadranten-Plots aufgetragen. Hier zeigte sich eine Konkordanzrate von 95,8 % sowohl für die kompetente Aortenklappe als auch für die Aortenklappeninsuffizienz unter allen Volumenbedingungen, dargestellt in Abbildungen 10 und 11. Somit kann von einer guten trending ability ausgegangen werden, dass bedeutet, die Änderung des HZV werden von der $\text{HZV}_{\text{TCPTD}}$ -Messung valide abgebildet (Critchley, et al., 2010).

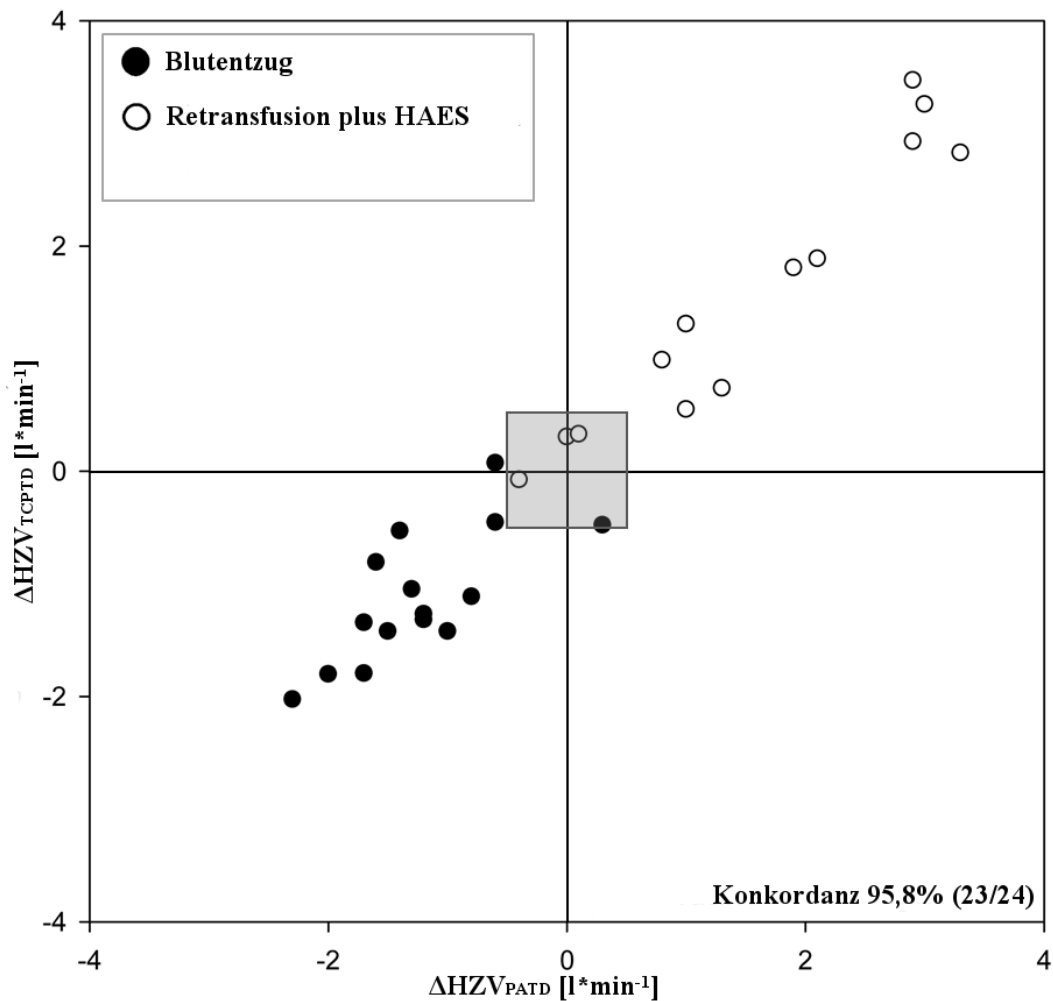


Abbildung 10 4-Quadranten-Plot kompetente Aortenklappe

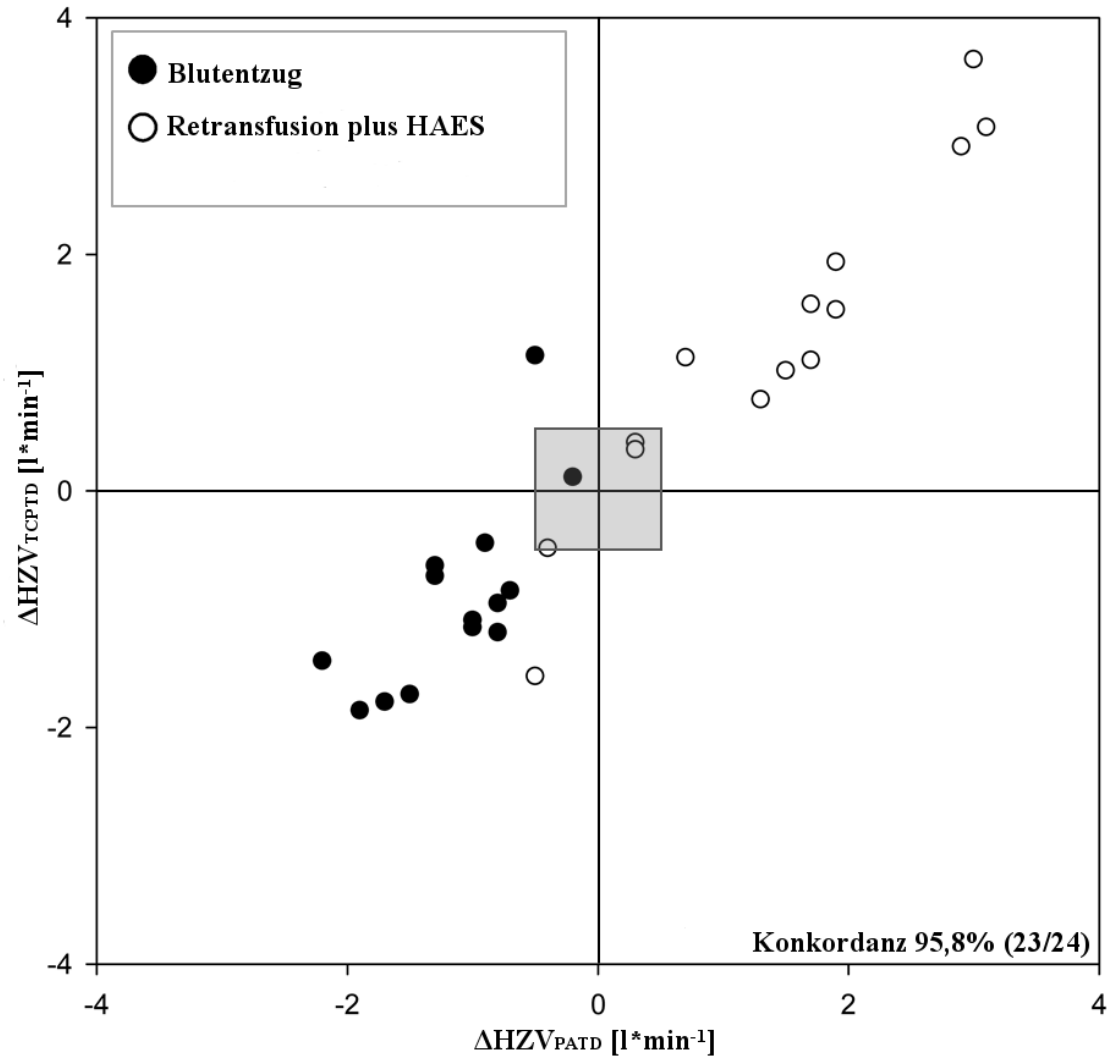


Abbildung 11 4-Quadranten-Plot Aortenklappeninsuffizienz

4 Diskussion

Bei dieser Arbeit handelt es sich um die erste Untersuchung zur Frage der Vergleichbarkeit von Herzzeitvolumenmessung mittels Thermodilutionsmethode über Pulmonalarterienkatheter und über transkardiopulmonale Messung mit PiCCO©-System unter relevanter Aortenklappeninsuffizienz. Genauer untersucht diese Arbeit das Zusammenspiel von linksventrikulärer Vorlast und Aortenklappeninsuffizienz, und die Auswirkungen auf Herzzeitvolumenmessung mittels Thermodilutionsmethode. Die wichtigste Aussage dieser Arbeit ist, dass die Herzzeitvolumenmessung mittels Pulmonalarterienkatheter und mittels transkardiopulmonaler Thermodilution mit PiCCO©-System unter relevanter Aortenklappeninsuffizienz austauschbar sind. Es konnte gezeigt werden, dass die Herzzeitvolumenmessung mit PiCCO©-System trotz Aortenklappeninsuffizienz Veränderung des Volumenstatus, durch Entzug von Blut und Retransfusion desselbigen induziert, im Tiermodell für die klinische Routine ausreichend verlässlich abbilden kann.

Unter anderem seit der Studie von Rivers et. al. zur frühen, zielgerichteten Therapie der Sepsis (Rivers, et al., 2001), ist die zielgerichtete Volumentherapie eine zunehmend etablierte Methode bei der Behandlung kritisch kranker Patienten. In jüngerer Zeit ist dabei das Monitoring des Herzzeitvolumens in den Vordergrund getreten. Aufgrund unter anderem des demographischen Wandels hat jedoch die Inzidenz der Herzklappenkrankungen stark zugenommen (Vahanian et al. 2012; Nishimura RA 2014; Petzoldt et al. 2013). Es wird angenommen, dass das Vorliegen einer Aortenklappeninsuffizienz, die hämodynamischen Parameter beeinflussen könnte, die von den meisten Verfahren zur Herzzeitvolumenmessung verwandt werden (Petzoldt, et al., 2013). Aufgrund der bisher geringen Studienlage zur Verlässlichkeit des hämodynamischen Monitorings bei Vorliegen einer Aortenklappeninsuffizienz, ist unklar, ob die im klinischen Alltag etablierten Messverfahren valide sind (Lorsomradee, et al., 2007; Breukers, et al., 2009; Furukawa, et al., 2013).

Ursache für den eingeschränkten Wissensstand über den Einfluss einer solchen Aortenklappeninsuffizienz auf die Verlässlichkeit hämodynamischer Messungen sind zu einem methodische Schwierigkeiten im Rahmen klinischer Studien, zum anderen das Fehlen größerer tierexperimenteller Studien.

Hinsichtlich der klinischen Studien ist es häufig schwierig qualitativ hochwertige und reproduzierbare Daten zum Vergleich kompetenter Klappenfunktion zu inkompetenter Klappenfunktion zu erhalten. Frühere Studien verglichen HZV-Messungen vor und nach chirurgischen Eingriffen zur Behandlung einer bestehenden Aorteninsuffizienz (Lorsomradee, et al., 2007; Furukawa, et al., 2013). Im Rahmen dieser Studien variierte nicht nur der Zustand der Aortenklappe zwischen den einzelnen Messpunkten, auch bestanden hier möglicherweise weitere Einflüsse auf das HZV durch Faktoren wie extrakorporale Zirkulation, Hypothermie, Kardioplegie und Thorakotomie.

Bei der Durchführung von Tierstudien wurde meist mit der irreversiblen Zerstörung der Aortenklappensegel gearbeitet (vgl. Zong, et al., 2013; Magalhaes, et al., 2014; Stugaard, et al., 2015). Wiggers et al. beschrieben 1930 eine Methode zur reversiblen Spreizung der Aortenklappensegel mittels eines transmyokardialen Zugangs (Wiggers, et al., 1930). Ein transvaskulärer Zugang für diese Methode wurde von 1970 von Spring et al. vorgestellt, in einer späteren Studie wurde jedoch über letale Ausgänge nach Schäden an der Aorta berichtet (Ardehali, et al., 1996).

In der vorliegenden Arbeit wird ein neuer simpler perkutaner, kathetergestützter Zugang mit einem selbstenfaltenden Dormia-Körbchen dargestellt, welches die Aortenklappensegel aufhält und somit eine Aortenklappeninsuffizienz erzeugt (Abbildung 7). Diese Technik ist daher innovativ und vielversprechend für weitere Vergleichstudien, da sowohl das Myokard als auch die Aortenklappensegel bei dieser Methode unversehrt bleiben. Eine Hauptvoraussetzung für diese Studie war die reproduzierbare und temporäre Induktion einer Aortenklappeninsuffizienz, um die verschiedenen HZV-Messmethoden unter verschiedenen Vorlastbedingungen miteinander vergleichen zu können.

Verlässlichkeit und trending ability von HZV-Messung mittels Thermodilution sind in der Literatur bisher nur in geringen Umfang untersucht worden (Breukers, et al., 2009; Petzoldt, et al., 2013). In einer Untersuchung aus dem Jahr 1986 fanden Hillis et al. einen relevanten prozentualen Unterschied zwischen transkardiopulmonaler HZV-Messung mit Dilution von Indocyaningrün gegenüber der HZV-Messung mittels der Fick-Methode bei sieben Patienten mit einer Regurgitation über die Aorten- bzw. Mitralklappe (vier Patienten mit Aortenklappeninsuffizienz, drei Patienten mit Mitralklappeninsuffizienz (MI)), die sich einer Herzkatheteruntersuchung unterzogen (Hillis, et al., 1986). Breukers et al. konnten bei acht Patienten mit residueller Aorten-

bzw. Mitralklappeninsuffizienz nach Klappeneingriff, minimale AI bei vier Patienten und minimale mit mittlere MI bei sechs Patienten, eine signifikante Korrelation zwischen transkardiopulmonaler Thermodilution und mittels Pulmonalarterienkatheter gemessenen HZV zeigen. Jedoch korrelierten hierbei die Veränderungen des HZV_{TCPTD} und HZV_{PAK} durch Volumengaben nicht miteinander (Breukers, et al., 2009). In einer klinischen Studie bei 18 Patienten, die sich einer kathetergestützten Aortenklappenrekonstruktion unterzogen hatten und nach aortaler Valvuloplastie eine substantieller AI aufwiesen, fanden Petzoldt et al. eine akzeptable Übereinstimmung des Schlagvolumens, bestimmt mittels transkardiopulmonaler Thermodilution und transösophagealer Echokardiographie (TEE). Ziel dieser Studie war die Verlässlichkeit von hämodynamischen Monitoring unter dem Vorliegen einer Aortenstenose zu untersuchen, so dass Vergleichsmessung zur HZV-Bestimmung über einer Pulmonalarterienkatheter und der Einfluß einer veränderten kardialen Vorlast fehlen beziehungsweise nicht untersucht wurden (Petzoldt, et al., 2013).

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, dass die HZV-Messung mittels transkardiopulmonaler Thermodilution im Vergleich zur HZV-Messung mittels Pulmonalarterienkatheter auch unter der ungünstigen Kombination von substantieller AI und schwerer Hypovolämie verlässlich ist. Außerdem besitzt die transkardiopulmonale Messung eine gute trending ability im Bezug auf HZV-Veränderungen unter verschiedenen kardialen Vorlastbedingungen, zumindest im Schweinmodell.

Es zeigten sich in dieser Arbeit leicht höhere prozentuale Fehler im Zustand einer niedrigen kardialen Vorlast, sowie, in geringeren Ausmaß, bei substantieller AI. Jedoch bewegte sich dieser prozentuale Fehler innerhalb der Grenze von 30%, die allgemein als klinisch akzeptables Agreement gewertet wird (Critchley & Critchley, 1999). Ursache könnte ein geringer Verlust an Kälte aufgrund der Durchmischung des Kältebolus durch die anteilige Regurgitation über die Aortenklappe bei der transkardiopulmonalen HZV-Messung sein. Andererseits ist zu bedenken, dass sowohl eine höhergradige AI und eine geringe kardiale Vorlast ein deutliches Absinken des HZV zur Folge haben. Dass ein niedriges HZV an sich die HZV-Messung mittels Thermodilution relevant beeinträchtigt, wurde bereits in zahlreichen Studien dargestellt (Böck, et al., 1989; Renner, et al., 1993; Huter, et al., 2007; Reuter, et al., 2010; Petzoldt, et al., 2013). Daher könnte der Trend zu einem höheren prozentualen Fehler unter AI eher durch das niedrige HZV, als durch die Verlust an Kälte durch die Regurgitation, zu sehen sein.

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine tierexperimentelle Studie am Schweinmodell. Grundsätzlich haben Schweine eine dem Menschen vergleichbare Hämodynamik, nichtsdestotrotz sollte die Übertragung der Ergebnisse auf die klinische Anwendung beim Menschen nicht unreflektiert erfolgen, zumal alle hier verwendeten Geräte, Messverfahren und ihre Berechnungsalgorithmen letztlich für die Anwendung am Menschen entwickelt worden sind.

Es zeigten sich in dieser Arbeit leichte Unterschiede zwischen HZV_{PAK} und HZV_{TCPTD} , dieses Phänomen wurde zuvor sowohl im klinischen Setting (Böck, et al., 1989; Sakka, et al., 2007), als auch in Tierstudien (Huter, et al., 2007) gefunden. Mögliche Erklärungen hierfür könnten zum einen der Indikatorverlust bei der transkardiopulmonalen Thermodilution aufgrund der längeren Wegsstrecke des Indikator sein, die oben bereits beschriebene Kompromittierung der Thermodilutionsverfahren durch ein niedriges HZV und zu guter Letzt auch die Tatsache, dass der Pulmonalarterienkatheter genaugenommen das HZV des rechten Ventrikels bestimmt und die transkardiopulmonale Messung das HZV des linken Ventrikels. Die durch Kälteboli bedingte Abnahme der Herzfrequenz wirkt sich aufgrund der deutlich geringen Transitzeit des Indikators von Applikationsort zum Detektionsort, wahrscheinlich bei der über den Pulmonalarterienkatheter durchgeführten HZV -Messung daher stärker aus (Böck, et al., 1989; Huter, et al., 2007; Sakka, et al., 2007; Reuter, et al., 2010). Eine weitere Einschränkung in den Ergebnissen dieser Arbeit ist daran zu sehen, dass in 15,9% der Fälle nur eine leichtgradige Induktion einer AI mit einer Regurgitationsfraktion kleiner 30% erreicht wurde, so dass die Ergebnisse unter Umständen sich anders dargestellt hätten, wenn in allen Fällen eine mittel- bis hochgradige AI erreicht worden wäre.

5 Literaturverzeichnis

- Ardehali, A., Segal, J. & Cheitlin, M. D., 1996. An improved valve-spreading catheter for producing reversible graded acute aortic regurgitation. *Cardiology*, Jul-Aug, 87(4), pp. 276-8.
- Aya, H. D., Cecconi, M., Hamilton, M., Rhodes, A., 2013. Goal-directed therapy in cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *British Journal of Anaesthesia*, Band 110, pp. 510-517.
- Balik, M., Pachel, J. & Hendl, J., 2002. Effect of the degree of tricuspid regurgitation on cardiac output measurements by thermodilution. *Intensive Care Medicine*, Aug, 28(8), pp. 1117-21.
- Böck, J. C., Barker, B. C., Mackersie, R. C., Tranbaugh, R. F., Lewis, F. R., 1989. Cardiac output measurement using femoral artery thermodilution in patients. *Journal of Critical Care*, Band 4, pp. 106-111.
- Boerboom, L. E., Kinney, T. E., Olinger, G. N. & Hoffmann, R. G., 1993. Validity of cardiac output measurement by the thermodilution method in the presence of acute tricuspid regurgitation. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, Oct, 106(4), pp. 636-42.
- Brettner, F., 2010. Hämodynamisches Monitoring. *Med. Dissertation*. Ludwig-Maximilians-Universität zu München.
- Breukers, R.M., Groeneveld, A. B., de Wilde, R. B., Jansen, J. R., 2009. Transpulmonary versus continuous thermodilution cardiac output after valvular and coronary artery surgery. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*, Jul, 9(1), pp. 4-8.
- Cigarroa, R. G., Lange R.A., Williams, R.H., Bedotto, J.B., Hillis, L.D., 1989. Underestimation of cardiac output by thermodilution in patients with tricuspid regurgitation. *The American Journal of Medicine*, Apr, 86(4), pp. 417-20.
- Critchley, L. A., Critchley, J. A., 1999. A meta-analysis of studies using bias and precision statistics to compare cardiac output measurement techniques. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, Feb, 15(2), pp. 85-91.
- Critchley, L. A., Lee, A., Ho, A. M.-H., 2010. A critical review of the ability of continuous cardiac output monitors to measure trends in cardiac output. *Anesthesia and Analgesia*, Nov, 111(5), pp. 1180-92.
- Critchley, L. A., Yang, X. X., Lee, A., 2011. Assessment of trending ability of cardiac output monitors by polar plot methodology. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, Jun, 25(3), pp. 536-46.

- Funcke, S., Sander, M., Goepfert, M.S.3, Groesdonk, H., Heringlake, M., Hirsch, J., Kluge, S., Krenn, C., Maggiorini, M., Meybohm, P., Salzwedel, C., Saugel, B., Wagenpfeil, G., Wagenpfeil, S., Reuter, D.A.; ICU-CardioMan Investigators., 2016. Practice of hemodynamic monitoring and management in German, Austrian, and Swiss intensive care units: the multicenter cross-sectional ICU-CardioMan Study. *Annals of Intensive Care*, Dec, 6(1), p. 49.
- Furukawa, H., Ohkado, A., Nagashima, M., Ohsawa, H., Ichikawa, S., 2013. Clinical evaluation of intraoperative cardiac output measurement by a new arterial pressure waveform analysis method (FloTrac/Vigileo) in open heart surgery. *Kyobu geka. The Japanese Journal of Thoracic Curgery*, Aug, 66(9), pp. 775-83.
- Ganz, W., Donoso, R., Marcus, H.S., Forrester, J.S., Swan, H.J., 1971. A new technique for measurement of cardiac output by thermodilution in man. *The American journal of Cardiology*, Apr, 27(4), pp. 392-6.
- Goepfert, M. S., Richter, H.P., Zu Eulenburg, C., Gruetzmacher, J., Rafflenbeul, E., Roehner, K., von Sandersleben, A., Diedrichs, S., Reichensperner, H., Goetz, A.E., Reuter, D.A., 2013. Individually optimized hemodynamic therapy reduces complications and length of stay in the intensive care unit: a prospective, randomized controlled trial. *Anesthesiology*, Band 119, pp. 824-836.
- Hamilton, M. A., Stevenson, L.W., Woo, M., Child, J.S., Tillisch, J.H., 1989. Effect of tricuspid regurgitation on the reliability of the thermodilution cardiac output technique in congestive heart failure. *The American Journal of Cardiology*, Oct, 64(14), pp. 945-8.
- Hamilton, W. F., Moore, J. W., Kinsman, J. M., Spurling, R. G., 1928. Simultaneous determination of the pulmonary and systematic circulation times in man and of a figure related to the cardiac output. *American Journal of Physiology-Legacy Content*, Band 84, pp. 338-344.
- Hillis, L. D., Firth, B. G., Winniford, M. D., 1986. Comparison of thermodilution and indocyanine green dye in low cardiac output or left-sided regurgitation. *The American Journal of Cardiology*, May, 57(13), pp. 1201-2.
- Hoiseith, L. O., Hoff, I.E., Hagen, O.A., Landsverk, S.A., Kirkebøen, K.A., 2015. Agreement between stroke volume measured by oesophageal Doppler and uncalibrated pulse contour analysis during fluid loads in severe aortic stenosis. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, Aug, 29(4), pp. 435-41.
- Hüter, L., Schwarzkopf, K.R., Preussler, N.P., Schubert, H., Schreiber, T., 2007. The level of cardiac output affects the relationship and agreement between pulmonary artery and transpulmonary aortic thermodilution measurements in an animal model. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, Oct, 21(5), pp. 659-63.

- Isakow, W., Schuster. D. P., 2006. Extravascular lung water measurements and hemodynamic monitoring in the critical ill: bedside alternatives to the pulmonary artery catheter. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* Dec;291(6):L1118-31.
- Kashtan, H. I., Maitland, A., Salerno, T.A., Lichtenstein, S.V., Byrick, R.J., 1987. Effects of tricuspid regurgitation on thermodilution cardiac output: studies in an animal model. *Canadian Journal of Anaesthesia = Journal canadien d'anesthésie*, May, 34(3 (Pt 1)), pp. 246-51.
- Lorsomradee, S., Lorsomradee, S., Cromheecke, S., De Hert, S. G., 2007. Uncalibrated arterial pulse contour analysis versus continuous thermodilution technique: effects of alterations in arterial waveform. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, Oct, 21(5), pp. 636-43.
- Magalhaes, M. A., Lipinski, M. J., Minha, S., Escarcega, R.O., Baker, N.C., Ota, H., Rodriguez-Weisson, J.F., Torguson, R., Wang, Z., Hellings, D., Satler, L. F., Pichard, A.D., Waksman, R., 2014. Aortic valve ChromaFlo(R): a feasibility study of aortic regurgitation and effective annular aortic area assessment in a porcine model. *Cardiovascular Revascularization Medicine : including molecular interventions*, Apr, 15(3), pp. 156-9.
- Maisch, S., Bohm, S.H., Solà, J., Goepfert, M. S., Kubitz, J. C., Richter, H. P., Ridder, J., Goetz, A. E., Reuter, D.A., 2011. Heart-lung interactions measured by electrical impedance tomography. *Critical Care Medicine*, Sep, 39(9), pp. 2173-6.
- Nishimura R. A., Otto, C. M., Bonow, R. O., Carabello, B. A., Erwin, J. P. 3rd, Guyton, R. A., O'Gara, P. T., Ruiz, C. E., Skubas, N. J., Sorajja, P., Sundt, T. M. 3rd, Thomas, J. D., Anderson, J. L., Halperin, J. L., Albert, N. M., Bozkurt, B., Brindis, R. G., Creager, M.A., Curtis, L.H., DeMets, D., Guyton, R.A., Hochman, J. S., Kovacs, R. J., Ohman, E. M., Pressler, S.J., Sellke, F.W., Shen, W.K., Stevenson, W.G., Yancy, C.W.; American College of Cardiology; American College of Cardiology/American Heart Association; American Heart Association , 2014. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*, Band 63(22), pp. e57-e185.
- Pearse, R. M., Harrison, D. A., MacDonald, N., Gillies, M. A., Blunt, M., Ackland, G., Grocott, M. P., Ahern, A., Griggs, K., Scott, R., Hinds, C., Rowan, K.; OPTIMISE Study Group, 2014. Effect of a perioperative, cardiac output-guided hemodynamic therapy algorithm on outcomes following major gastrointestinal surgery: a randomized clinical trial and systematic review. *JAMA* 2014, Band 311, pp. 2181-2190.

- Petzoldt, M., Reuter, D. A., 2015. Cardiac output monitoring in severe aortic stenosis: Which technologies are reliable?. *Journal of Clinical Monitoring Computing*, Aug;29(4):429-30.
- Petzoldt, M., Riedel, C., Braeunig, J., Haas, S., Goepfert, M. S., Treede, H., Baldus, S., Goetz, A. E., Reuter, D. A., 2013. Stroke volume determination using transcardiopulmonary thermodilution and arterial pulse contour analysis in severe aortic valve disease. *Intensive Care Med*, Apr, 39(4), pp. 601-11.
- Petzoldt, M., Riedel, C., Braeunig, J., Haas, S., Goepfert, M. S., Treede, H., Baldus, S., Goetz, A. E., Reuter, D. A., 2015. Dynamic device properties of pulse contour cardiac output during transcatheter aortic valve implantation. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, Jun, 29(3), pp. 323-31.
- Renner, L. E., Morton, M. J., Sakuma, G. Y., 1993. Indicator amount, temperature, and intrinsic cardiac output affect thermodilution cardiac output accuracy and reproducibility. *Critical Care Medicine*, Apr, 21(4), pp. 586-97.
- Reuter, D. A., Huang, C., Edrich, T., Shernan, S. K., Eltzschig, H. K., 2010. Cardiac output monitoring using indicator-dilution techniques: basics, limits, and perspectives. *Anesthesia and Analgesia*, Mar, 110(3), pp. 799-811.
- Rivers, E., Nguyen, B., Havstad, S., Ressler, J., Muzzin, A., Knoblich, B., Peterson, E., Tomlanovich, M.; Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group, 2001. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *The New England Journal of Medicine*, Nov, 345(19), pp. 1368-77.
- Sakka, S. G., Kozieras, J., Thuemer, O., van Hout, N., 2007. Measurement of cardiac output: a comparison between transpulmonary thermodilution and uncalibrated pulse contour analysis. *British Journal of Anaesthesia*, Sep, 99(3), pp. 337-42.
- Saugel, B., Grothe, O., Wagner, J. Y., 2015. Tracking Changes in Cardiac Output: Statistical Considerations on the 4-Quadrant Plot and the Polar Plot Methodology. *Anesthesia and Analgesia*, Aug, 121(2), pp. 514-24.
- Spring, D. A., Rowe, G. G., 1970. A device for production of aortic insufficiency in intact experimental animals. *Journal of Applied Physiology*, Oct, 29(4), pp. 538-40.
- Staier, K., Wilhelm, M., Wiesenack, C., Thoma, M., Keyl, C., 2012. Pulmonary artery vs. transpulmonary thermodilution for the assessment of cardiac output in mitral regurgitation: a prospective observational study. *European Journal of Anaesthesiology*, Sep, 29(9), pp. 431-7.
- Stewart, G. N., 1897. Researches on the Circulation Time and on the Influences which affect it. *The Journal of Physiology*, Band 22, pp. 159-183.

-
- Stugaard, M., Koriyama, H., Katsuki, K., Masuda, K., Asanuma, T., Takeda, Y., Sakata, Y., Itatani, K., Nakatani, S., 2015. Energy loss in the left ventricle obtained by vector flow mapping as a new quantitative measure of severity of aortic regurgitation: a combined experimental and clinical study. *European Heart Journal Cardiovascular Imaging*, Jul, 16(7), pp. 723-30.
- Vahanian, A., Alfieri, O., Andreotti, F., Antunes, M. J., Barón-Esquivias, G., Baumgartner, H., Borger, M. A., Carrel, T.P., De Bonis, M., Evangelista, A., Falk, V., Iung, B., Lancellotti, P., Pierard, L., Price, S., Schäfers, H.J., Schuler, G., Stepinska, J., Swedberg, K., Takkenberg, J., Von Oppell, U. O., Windecker, S., Zamorano, J. L., Zembala, M., 2012. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *European Heart Journal*, Oct, 33(19), pp. 2451-96.
- Wiggers, C. J., Theisen, H., Williams, H. A., 1930. Further observations on experimental aortic insufficiency: II. Cinematographic Studies of Changes in Ventricular Size and in Left Ventricular Discharge. *The Journal of Clinical Investigation*, Oct, 9(2), pp. 215-33.
- Zong, G.-J., Jiang H. B., Bai, Y., Wu, G. Y., Ye, G. M., Chen, J. K., Qin, Y. W., Zhao, X. X. , 2013. Percutaneous valved stent implantation in the ascending aorta for the treatment of very high-risk aortic regurgitation: an, animal study. *The Journal of Surgical Research*, Dec, 185(2), pp. 940-4.

6 Publikation

Petzoldt, M., Trepte, C. J., Ridder, J., Maisch, S., Klapsing, P., Kersten, J. F., Goepfert, M. S., 2017. Reliability of transcatheter pulmonary thermodilution cardiac output measurement in experimental aortic valve insufficiency. *PLoS ONE*, 12(10),

Danksagung

Mein Dank geht an alle Personen, die mich bei der Ausarbeitung meiner Dissertation unterstützt haben.

Herrn PD Dr. med. Matthias Göpfert, Herrn PD Dr. med. Stefan Maisch und Herrn PD Dr. med. Constantin Trepte möchte ich ganz herzlich für die Unterstützung bei der Durchführung der zugrunde liegenden Versuche danken. Bei Herrn Dr. med. Martin Petzoldt bedanke ich mich für die konstruktive Zusammenarbeit bei der Aufarbeitung der Ergebnisse. Meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Daniel Reuter danke ich für die Überlassung des Themas und die Betreuung bei der Erstellung dieser Arbeit.

Meinen Eltern möchte ich für die Unterstützung während meines Studiums und auf dem Weg dorthin danken.

Ein ganz besonderer Dank gilt meiner Frau Kirsten für die Unterstützung und die aufbauenden Worte in manchmal schwierigen Zeiten. Ohne diese Unterstützung wäre diese Dissertation nie entstanden.

Lebenslauf

Entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen.

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: