

**Aus der Klinik für Anästhesiologie und
Operative Intensivmedizin
(Komm. Direktor: Prof. Dr. med. M. Steinfath,
Akademischer Vertreter: Prof. Dr. med. N. Weiler)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel**

**HÄMODYNAMISCHES MONITORING WÄHREND
AKUTER KORONARISCHÄMIE:
EINE VERGLEICHENDE UNTERSUCHUNG DER
PiCCO-VARIABLEN CFI, GEF und dP/dt_{Max} MIT DER
TRANSÖSOPHAGEALEN ECHOKARDIOGRAFIE AM
EXPERIMENTELLEN SCHWEINEMODELL**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der medizinischen Fakultät der
Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Vorgelegt von
SEBASTIAN ROSSÉE

aus Kiel

Kiel 2011

1. Berichterstatter:	Priv.-Doz. Dr. med. P. Meybohm
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. Bonnemeier
Tag der mündlichen Prüfung:	07.11.2011
Zum Druck genehmigt, Kiel, den	07.11.2011

gez.: Prof. Dr. Dr. I. Cascorbi
Vorsitzender des Ausschusses für Promotion

**Aus der Klinik für Anästhesiologie und
Operative Intensivmedizin
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
Komm. Direktor: Prof. Dr. med. M. Steinfath,
Akademischer Vertreter: Prof. Dr. med. N. Weiler**

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. P. Meybohm, Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, UKSH, Campus Kiel
2. Berichterstatter: Prof. Dr. Bonnemeier, Klinik für Innere Medizin III, UKSH, Campus Kiel

Zusammenfassung

Einleitung: Die linksventrikuläre Funktion ist maßgeblich an der Aufrechterhaltung des Herzzeitvolumens (HZV) beteiligt. Ihre Überwachung stellt bei kritisch kranken Patienten in der Anästhesie und Intensivmedizin eine besondere Herausforderung dar. Heute gilt die Echokardiografie als das Verfahren der Wahl zur Überwachung der kardialen Funktion. Speziell die transösophageale Echokardiografie (TEE) bietet die Möglichkeit, anhand von Parametern wie der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) die linksventrikuläre Funktion genau zu beurteilen. Ihr genereller Einsatz zur kontinuierlichen Überwachung ist jedoch aufgrund verschiedener Faktoren gewissen Limitationen unterworfen.

Das PiCCO-System stellt ein weniger invasives Verfahren zum erweiterten hämodynamischen Monitoring dar, mit dem es ebenfalls möglich ist, Variablen zur Beurteilung der linksventrikulären Kontraktilität zu bestimmen. Hierzu gehören insbesondere der kardiale Funktionsindex (CFI), die globale Ejektionsfraktion (GEF) sowie die aus der Pulsconturanalyse abgeleitete maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit des linken Ventrikels bei der linksventrikulären Kontraktion (dP/dt_{Max}). Diese aktuelle tierexperimentelle Arbeit untersucht an einem Modell der akuten Myokardischämie, inwiefern CFI, GEF und dP/dt_{Max} geeignet sind, eine akute Einschränkung der linksventrikulären Funktion im Vergleich zur TEE widerzuspiegeln.

Material und Methoden: Diese prospektive tierexperimentelle Untersuchung wurde nach Zustimmung durch das Ministerium für Landwirtschaft, Umwelt und ländliche Räume des Landes Schleswig-Holstein an 15 gesunden anästhesierten und mechanisch beatmeten weiblichen Hausschweinen (32 ± 5 kg) durchgeführt. Mittels Okklusion der linken Koronararterie (RIVA) wurde eine akute Koronarischämie induziert.

Die Messungen der Variablen CFI, GEF, dP/dt_{Max} und LVEF während akuter Koronarischämie erfolgte vor Okklusion (Baseline, BL) und 5, 10, 15 und 20 Minuten nach Okklusion des RIVA (AMI 5, 10, 15 und 20). Mit Hilfe einer *Receiver Operating Characteristic* (ROC)-Analyse untersuchten wir im Anschluss, in wie fern die Variablen CFI, GEF und dP/dt_{Max} eine LVEF von $\leq 50\%$ vorhersagen können.

Ergebnisse: Die akute Koronarischämie führte zu einem signifikanten Abfall der PiCCO-Kontraktilitätsvariablen und der LVEF ($p < 0,05$ für alle Variablen). Wir konnten außerdem signifikante Korrelationen zwischen der LVEF und CFI ($r = 0,59$, $p < 0,001$), GEF ($r = 0,62$, $p < 0,001$) und dP/dt_{Max} ($r = 0,37$, $p < 0,01$) nachweisen. Die Fläche unter der *Receiver Operating Characteristic* (ROC)-Kurve zur Abschätzung einer LVEF $\leq 50\%$ war 0,74 für CFI ($p < 0,01$), 0,80 für GEF ($p < 0,0001$), 0,67 für dP/dt_{Max} ($p < 0,05$) und 0,57 für HZV ($p = 0,33$).

Diskussion: Das PiCCO-System ermöglicht mit Hilfe der kardialen Funktionsparameter CFI, GEF und dP/dt_{Max} eine bettseitige Überwachung der linksventrikulären Pumpfunktion, zumindest am Schweinmodell während einer akuten Myokardischämie. Demzufolge könnte das PiCCO-System eine wertvolle ergänzende Methode zur kardiovaskulären Überwachung von Risikopatienten in der Anästhesie und Intensivmedizin darstellen. Dies gilt im Speziellen für die Überwachung der linksventrikulären Funktion.

Meinen Eltern und meiner Familie

I Inhaltsverzeichnis

I	Inhaltsverzeichnis	7
II	Abkürzungsverzeichnis	9
III	Abbildungsverzeichnis	10
IV	Tabellenverzeichnis	12
1.	Einleitung	13
1.1	Transösophageale Echokardiografie	13
1.2	Erweitertes hämodynamisches Monitoring mittels PiCCO-System.....	15
1.3	Überwachung der kardialen Funktion mittels PiCCO-System	17
1.4	Fragestellung	18
2.	Material und Methoden	20
2.1	Die Versuchstiere.....	20
2.2	Prämedikation und Narkose.....	21
2.3	Monitoring	22
2.4	Das PiCCO <i>plus</i> -System.....	23
2.4.1	Schematischer Aufbau des PiCCO <i>plus</i> -Systems.....	27
2.4.2	Beurteilung der linksventrikulären Funktion mittels PiCCO-System.....	28
2.4.3	Bestimmung des kardialen Funktionsindex (CFI) und der globalen Ejektionsfraktion (GEF).....	30
2.4.4	Bestimmung von dP/dt_{Max}	35
2.5	Transösophageale Echokardiografie (TEE)	36
2.6	Versuchsablauf im Überblick	38
2.7	Messung und Datenaufzeichnung.....	42
2.8	Datenanalyse	42
3.	Ergebnisse	45
3.1	Veränderungen der Variablen CFI, GEF, dP/dt_{Max} , HZV und der LVEF unter akuter Myokardischämie	46

3.1.1	Veränderungen des kardialen Funktionsindex (CFI) unter akuter Koronarischämie	47
3.1.2	Veränderung der globalen Ejektionsfraktion (GEF) unter akuter Koronarischämie	48
3.1.3	Veränderung der maximalen Geschwindigkeit des linksventrikulären Druckanstiegs (dP/dt_{Max}) unter akuter Koronarischämie	49
3.1.4	Veränderungen des Herzzeitvolumens (HZV) unter akuter Koronarischämie	50
3.1.5	Veränderungen der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) unter akuter Koronarischämie	51
3.2	Korrelationsanalysen zwischen den PiCCO-Variablen CFI, GEF, dP/dt_{Max} , HZV und der LVEF	52
3.2.1	Korrelationsanalysen zwischen dem CFI und der LVEF sowie zwischen der GEF und der LVEF	52
3.2.2	Korrelationsanalysen zwischen dP/dt_{Max} und der LVEF sowie zwischen dem HZV und der LVEF	53
3.3	Korrelationsanalysen zwischen Veränderungen der PiCCO-Variablen CFI, GEF, dP/dt_{Max} , HZV und der LVEF	53
4.	Diskussion	57
5.	Limitationen	67
6.	Fazit	68
V	Literaturverzeichnis	69
VI	Danksagung	80
VII	Eidesstattliche Erklärung	82
VIII	Lebenslauf	83
IX	Originalarbeiten und Abstracts, die Teile der Doktorarbeit enthalten	84

II Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
AMI	akute Myokardischämie
A_{Sys}	Fläche unter dem systolischen Anteil der Pulskonturkurve
AUC	Fläche unter der Kurve (engl.: <i>Area under the curve</i>)
BL	Baseline
CFI	Kardialer Funktionsindex (engl.: <i>Cardiac function index</i>)
dP/dt_{Max}	maximale Druckerhöhungsgeschwindigkeit bei der myokardialen Kontraktion
EKG	Elektrokardiogramm
GEF	globale Auswurfraction (engl.: <i>Global ejection fraction</i>)
HZV	Herzzeitvolumen (engl.: <i>Cardiac output</i>)
i. v.	intravenös
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MAP	mittlerer arterieller Druck
mg	Milligramm
min	Minute(n)
MW	Mittelwert
RIVA	Ramus Interventricularis Anterior
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic</i>
SD	Standardabweichung
TEE	Transösophageale Echokardiografie
V.	Vena

III Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Prinzip PiCCO-System	24
Abbildung 2:	PiCCO-Monitor mit Thermodilutionskurve	25
Abbildung 3:	Pulskonturkurve	26
Abbildung 4:	Schematischer Aufbau des PiCCO <i>plus</i> -Systems	28
Abbildung 5:	Schematische Darstellung der Thermodilutionskurve und der Zeitparameter MTt und DSt	31
Abbildung 6:	Schematische Darstellung der thorakalen Kompartimente	32
Abbildung 7:	Schematische Darstellung zur Berechnung der globalen Ejektionsfraktion (GEF)	34
Abbildung 8:	Bestimmung von dP/dt_{Max} aus der Pulskonturkurve	35
Abbildung 9:	Beispiel für die Bestimmung der LVEF mittels Scheibchensummationsmethode	38
Abbildung 10:	Versuchsablauf als Zeitstrahl	39
Abbildung 11:	Darstellung des RIVA	40
Abbildung 12:	Situs des RIVA vor Okklusion und unter Okklusion	41
Abbildung 13:	Myokardfärbung (links), Infarktgröße in Prozent und Infarktgröße in Prozent der AAR (rechts)	45
Abbildung 14:	Kardialer Funktionsindex (CFI) zu den Messzeitpunkten Baseline (BL) und akute Myokardischämie (AMI) 5, 10, 15 und 20 Minuten	47
Abbildung 15:	Globale Ejektionsfraktion (GEF) zu den Messzeitpunkten Baseline (BL) und akute Myokardischämie (AMI) 5, 10, 15 und 20 Minuten	48
Abbildung 16:	Maximale Geschwindigkeit des linksventrikulären Druckanstiegs (dP/dt_{Max}) zu den Messzeitpunkten Baseline (BL) und akute Myokardischämie (AMI) 5, 10, 15 und 20 Minuten	49
Abbildung 17:	Herzzeitvolumen (HZV) zu den Messzeitpunkten Baseline (BL) und akute Myokardischämie (AMI) 5, 10, 15 und 20 Minuten	50
Abbildung 18:	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) zu den Messzeitpunkten Baseline (BL) und akute Myokardischämie (AMI) 5, 10, 15 und 20 Minuten	51

Abbildung 19: Korrelationsanalysen zwischen dem CFI und der LVEF (links) sowie zwischen der GEF und der LVEF (rechts).....	52
Abbildung 20: Korrelationsanalysen zwischen dP/dt_{Max} und der LVEF (links) sowie zwischen dem HZV und der LVEF (rechts)	53
Abbildung 21: Korrelationsanalysen zwischen ΔCFI und $\Delta LVEF$ (links) sowie zwischen ΔGEF und $\Delta LVEF$ (rechts) während akuter Koronarischämie	54
Abbildung 22: Korrelationsanalysen zwischen $\Delta dP/dt_{Max}$ und $\Delta LVEF$ (links) sowie zwischen ΔHZV und $\Delta LVEF$ (rechts) während akuter Koronarischämie	54
Abbildung 23: <i>Receiver Operating Characteristic</i> -Kurve um die Fähigkeit zur Abschätzung einer $LVEF \leq 50\%$ für CFI, GEF (oben) und dP/dt_{Max} , HZV (unten) darzustellen.....	56

IV Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Hämodynamische Parameter	46
---	----

1. Einleitung

1.1 Transösophageale Echokardiografie

Wenige Bereiche in der Anästhesie und Intensivmedizin haben sich in den letzten Jahrzehnten so intensiv weiterentwickelt wie das erweiterte hämodynamische Monitoring. Es gilt heute als unverzichtbarer Bestandteil in der Diagnostik und adäquaten Therapiesteuerung von kritisch kranken Patienten. Insbesondere die Echokardiografie hat sich seit Mitte der 80er-Jahre des letzten Jahrhunderts zunehmend zu einem wertvollen diagnostischen Instrument für den Intensivmediziner weiterentwickelt. Sie stellt gegenwärtig das klinische Standardverfahren zur Abklärung einer unklaren hämodynamischen Instabilität dar [Hüttemann et al. 2008, Hainer et al. 2006, Brown 2002, Reichert et al. 1992]. Im Gegensatz zu anderen Monitoringverfahren wie dem Pulmonalkatheter zeichnet sich die Echokardiografie durch eine niedrige Komplikationsrate sowie eine große diagnostische Breite aus.

Speziell in der Evaluation der linksventrikulären Funktion besitzt die Echokardiografie gegenüber anderen Hämodynamiksystemen einen herausragenden Stellenwert [Hüttemann 2006, McLean et al. 1998, Oh et al. 1990, Pearson et al. 1990]. Mit der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) steht gegenwärtig eine klinische Variable zur Verfügung, die eine valide Abschätzung der linksventrikulären Funktion erlaubt. Die Funktion des linken Ventrikels ist maßgeblich an der Aufrechterhaltung des Herzzeitvolumens beteiligt und somit an einer ausreichenden Versorgung der Organe mit Sauerstoff. Eine gestörte linksventrikuläre Funktion mit konsekutivem Linksherzversagen gehört perioperativ und nach kardiochirurgischen Eingriffen zu den Hauptursachen für Morbidität und Mortalität [Poortmans et al. 2001]. Aus diesem Grund wird die transösophageale Echokardiografie (TEE) heutzutage vielfältig in der Anästhesie und Intensivmedizin zur Überwachung der kardialen Funktion eingesetzt und es existieren bereits eine Reihe von Studien zur klinischen Wertigkeit der TEE, die sich v. a. aus Untersuchungen am kardiochirurgischen Patientengut abgeleitet haben [Brederlau et al. 2006, Hüttemann et al. 2004, Heidenreich et al. 1995, Khoury et al. 1994].

In der täglichen Anwendung ist die TEE allerdings prinzipiell nicht ohne Risiko. Zu den häufigsten Komplikationen gehören oberflächliche Schleimhautläsionen und Hypoxämien sowie Arrhythmien. Die Gesamtkomplikationsrate wird jedoch im Allgemeinen als gering angesehen und für elektiv durchgeführte Untersuchungen mit 2,6 % angegeben [Hüttemann et al. 2008]. Die Perforation des Verdauungstraktes durch das Echoskop zählt wohl zu den am meisten gefürchteten Komplikationen. Untersuchungen zu Organperforationen während der Durchführung der TEE geben diesbezüglich aber eine geringe Komplikationsrate von 0,01–0,03 % der Untersuchungen an [Broscheit et al. 2006].

Wesentlicher Nachteil bei der Anwendung der TEE ist, dass sie bis auf wenige Ausnahmen für ein kontinuierliches Monitoring nicht geeignet ist. Ihre Durchführung erfolgt nur punktuell als Momentaufnahme und nicht kontinuierlich über einen längeren Zeitraum. Zusätzlich ist ein hoher technischer Aufwand erforderlich, der in der Anschaffung erhebliche Kosten verursacht. Auch ein längerer intraoperativer Einsatz ist nicht mit kontinuierlichen Verfahren vergleichbar, da eine ständige Bildbeobachtung durch den Anästhesisten nicht umsetzbar ist [Hüttemann et al. 2008]. Ebenfalls limitierend für die Verfügbarkeit und somit auch den generellen Einsatz der Echokardiografie in der Intensivmedizin sind die hohen Anforderungen an den Ausbildungsgrad des Untersuchers. Zur korrekten Durchführung und Erhebung valider Messwerte ist ein hohes theoretisches und praktisches Wissen erforderlich. Dementsprechend benötigt der Untersucher eine ausführliche und zeitaufwendige Ausbildung sowie ausreichend klinische Erfahrung. Auch deswegen kamen Studien zu dem Ergebnis, dass in der Erhebung echokardiografischer Daten eine hohe Variabilität zwischen verschiedenen Untersuchern besteht [Galema et al. 2008, Labovitz et al. 1987].

Aufgrund dieser genannten Einschränkungen könnte es sinnvoll sein, dass weitere Verfahren zum erweiterten hämodynamischen Monitoring etabliert werden, die der Echokardiografie in der Überwachung der linksventrikulären Funktion gleichwertig sind. Ein solches Verfahren sollte kostengünstig und wenig- bzw. nicht-invasiv sein, 24 Stunden am Patientenbett zur Verfügung stehen und eine kontinuierliche Überwachung der linksventrikulären Funktion erlauben.

1.2 Erweitertes hämodynamisches Monitoring mittels PiCCO-System

Ein alternatives Monitoringverfahren, das in der Intensivmedizin in den letzten Jahren immer mehr an Bedeutung gewonnen hat, ist das PiCCO-System (PiCCO = *puls (i) contour cardiac output*; Pulsion Medical Systems GmbH, München, Deutschland). Es stellt ein Verfahren zum erweiterten hämodynamischen Monitoring dar, welches bereits in unterschiedlichen Studien seine klinische Wertigkeit unter Beweis stellen konnte. Wesentliche Vorteile des PiCCO-Systems sind eine geringe Invasivität, eine niedrige Komplikationsrate und die Möglichkeit eines kontinuierlichen erweiterten hämodynamischen Monitorings direkt am Patientenbett rund um die Uhr [Cottis et al. 2003]. In der klinischen Anwendung erweist sich das PiCCO-Monitoring v. a. zur Steuerung und Überwachung der Katecholamin- und Volumentherapie als besonders nützlich [Wiesenack et al. 2001].

Mit der transpulmonalen Thermodilution und der Pulskonturanalyse kombiniert das PiCCO-System zwei Methoden des erweiterten hämodynamischen Monitorings in einem Gerät.

Die transpulmonale Thermodilution stellt ein Indikatordilutionsverfahren zur Bestimmung des Herzzeitvolumens (HZV) dar. Hierzu wird ein definiertes Volumen eines Kältebolus als Indikator zentralvenös injiziert und weiter distal nach Passage des Indikators durch Herz und Lunge detektiert. Die distale Detektion erfolgt durch einen speziellen Temperatursensor, der in einer zentralen Arterie platziert wird (z. B. in der A. femoralis, A. radialis oder A. axilaris). Die durch den Indikator hervorgerufene Temperaturveränderung am distalen Sensor wird grafisch auf der PiCCO-Monitoreinheit als Thermodilutionskurve dargestellt. Der Temperaturverlauf des Indikators ist abhängig vom Fluss und von der Größe und den Eigenschaften der durchlaufenen Volumina. Mithilfe verschiedener Variablen aus der Indikatordilutionsmessung bestimmt der PiCCO-Computer anschließend neben dem HZV eine Vielzahl an weiteren hämodynamischen Variablen. Hierzu gehören volumetrische Parameter wie das extravaskuläre Lungenwasser (Wassergehalt des Lungengewebes außerhalb der Gefäße), das globale enddiastolische Volumen (das gesamte enddiastolische

Blutvolumen in den vier Herzhöhlen) und das intrathorakale Blutvolumen (gesamtes Blutvolumen im Herzen und in der pulmonalen Strombahn).

Bei der Pulsconturanalyse handelt es sich dagegen um ein Verfahren zur Bestimmung des Schlagvolumens durch kontinuierliche Ableitung der Pulskurve. Zusätzlich zum Schlagvolumen kann die Schlagvolumenvariabilität (Variabilität der Schlagvolumina gemessen über einen Zeitraum von 30 Sekunden) bestimmt werden sowie eine kontinuierliche Ableitung des Herzzeitvolumens in Echtzeit erfolgen.

Im Vergleich mit anderen Monitoringverfahren wie der Echokardiografie oder der Indikator-dilutionsmethode mittels Pulmonalkatheter zeigte das PiCCO-System in verschiedenen Untersuchungen eine gute Übereinstimmung. So korreliert das mittels PiCCO-System gemessene globale enddiastolische Volumen mit echokardiografisch bestimmten Veränderungen der kardialen Vorlast wie der linksventrikulären enddiastolischen Fläche bei kardiochirurgischen Patienten [Hinder et al. 1998] und bei Patienten im septischen Schock [Rex et al. 2004]. Weitere Untersuchungen kamen zu dem Ergebnis, dass das globale enddiastolische Volumen sogar verlässlicher in der Beurteilung der kardialen Vorlast ist als die Bestimmung des zentralen Venendrucks oder die Messungen des pulmonalarteriellen Verschlussdrucks mit dem Pulmonalkatheter [Bindels et al. 2004, Brock et al. 2002, Wiesenack et al. 2001, Gődje et al. 1998^a].

Zusätzliche Studien untersuchten im Speziellen die klinische Wertigkeit des PiCCO-Systems gegenüber dem Pulmonalkatheter. Die Autoren dieser Arbeiten kamen zu dem Ergebnis, dass beide Systeme als gleichwertig im Bezug auf ihre Wertigkeit zur hämodynamischen Überwachung zu bewerten sind [Bajorat et al. 2006, Rupérez et al. 2004, Cottis et al. 2003]. Allerdings ist im Gegensatz zum Pulmonalkatheter beim PiCCO-System keine direkte Aussage zur rechtsventrikulären Funktion möglich, sodass bei bestimmten kardiochirurgischen Eingriffen (z. B. Herztransplantation) oder bei möglichen Vorliegen einer rechtsventrikulären Dysfunktion nach wie vor der Pulmonalkatheter bzw. die TEE indiziert sind. Der Pulmonalkatheter ist indes schon seit langer Zeit Gegenstand kontroverser Diskussionen [Connors et al. 1996]. Aus diesem Grund werden die Forderungen nach weniger invasiven Verfahren wie dem PiCCO-System immer lauter.

1.3 Überwachung der kardialen Funktion mittels PiCCO-System

Eine Besonderheit des PiCCO-Systems gegenüber anderen Indikator-dilutionsmethoden ist, dass es zusätzlich zu den bereits genannten Variablen die Möglichkeit bietet, Indizes zur Beurteilung der linksventrikulären systolischen Funktion zu ermitteln. Hierzu gehören die aus der Thermodilutionsmessung abgeleiteten Variablen kardialer Funktionsindex (CFI; engl.: *Cardiac function index*) und die globale Ejektionsfraktion (GEF; engl.: *Global ejection fraction*) sowie die aus der Pulsconturanalyse abgeleitete maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit des linken Ventrikels bei der myokardialen Kontraktion (dP/dt_{Max}). Diese Indizes werden automatisch nach der ersten Kalibration des PiCCO-Systems errechnet und auf dem PiCCO-Monitor dargestellt. Ihre Erhebung ist somit weitestgehend untersucherunabhängig und die Interpretation der Variablen ist nicht wie bei der Echokardiografie einer Subjektivität seitens des Untersuchers unterworfen. Zum jetzigen Zeitpunkt existieren nur wenige Untersuchungen zur Validität dieser Variablen unter verschiedenen klinischen Bedingungen.

Die Indizes CFI und GEF repräsentieren beide Variablen zur Beschreibung der globalen Kontraktilität des Herzens. Ihre Berechnung erfolgt jeweils aus dem Quotienten zwischen dem HZV bzw. dem Schlagvolumen und dem globalen enddiastolischen Volumen. Es besteht somit ein enger physiologischer Zusammenhang dieser Variablen mit der echokardiografisch bestimmten LVEF. Sie wird ebenfalls aus dem Verhältnis zwischen dem Schlagvolumen (enddiastolisches Volumen – endsystolisches Volumen) und dem enddiastolischen Volumen des linken Ventrikels bestimmt. Ihre Berechnung erfolgt allerdings aus zweidimensionalen Flächen und nicht direkt aus der Messung von Volumina.

Die Bestimmung von dP/dt_{Max} erfolgt im PiCCO-System aus der kontinuierlichen Analyse der arteriellen Pulsdruckkurve abgeleitet über einen speziellen PiCCO-Thermodilutionskatheter. Da Risikopatienten in der Regel zur invasiven Messung des arteriellen Blutdrucks und zur Entnahme von arteriellen Blutproben ohnehin einen arteriellen Katheter erhalten, ist für die Bestimmung von dP/dt_{Max} kein weiteres

invasives Vorgehen notwendig. Die Bestimmung von dP/dt_{Max} erfolgt in Echtzeit „beat – to – beat“ direkt am Patientenbett. Somit ist davon auszugehen, dass diese Variable die Möglichkeit anbietet, eine Einschränkung der myokardialen Kontraktion unmittelbar zu detektieren.

Bereits durchgeführte Untersuchungen zu CFI, GEF und dP/dt_{Max} kamen übereinstimmend zu dem Ergebnis, dass diese Kontraktilitätsindizes geeignete klinische Variablen zur Überwachung der linksventrikulären Funktion darstellen [Jabot et al. 2009, Ritter et al. 2009, De Hert et al. 2006, Combes et al. 2004]. Diese Studien wurden sowohl an kardiochirurgischen Patienten, an Patienten mit einer akuten Herzinsuffizienz als auch an Patienten mit einer schweren Sepsis durchgeführt. Anhand der Ergebnisse dieser Arbeiten konnte aufgezeigt werden, dass CFI, GEF und dP/dt_{Max} hilfreiche Variablen für den Intensivmediziner zur Therapiesteuerung und –optimierung darstellen und dass sie im Speziellen die Möglichkeit bieten, eine eingeschränkte linksventrikuläre Funktion zu erkennen. Bislang wurden diese Variablen jedoch nicht unter einer akuten hämodynamischen Instabilität, z. B. infolge einer akuten Myokardischämie systematisch untersucht.

1.4 Fragestellung

Das Ziel dieser Arbeit ist, die Zuverlässigkeit der PiCCO-Variablen CFI, GEF und dP/dt_{Max} unter akuter Koronarischämie zu untersuchen. Bisher ist unklar, wie sich diese Variablen in dieser Situation verhalten und ob sie eine valide Überwachung der linksventrikulären Funktion in dieser Situation erlauben. Es existieren zum jetzigen Zeitpunkt nur wenige Untersuchungen, die sich eingehend mit der klinischen Bedeutung der PiCCO-Kontraktilitätsvariablen CFI, GEF und dP/dt_{Max} zur Überwachung der linksventrikulären Funktion beschäftigt haben. Es ist erforderlich, diese Variablen in Bezug auf ihre Validität in verschiedenen klinischen Belastungssituationen zu untersuchen.

Um ihre klinische Wertigkeit einzustufen, sollen die PiCCO-Variablen in dieser Untersuchung mit der mittels TEE bestimmten LVEF in einem Modell der akuten Koronar-

ischämie verglichen werden. Es stellt sich die Frage, ob die Variablen CFI, GEF und dP/dt_{Max} geeignete Parameter darstellen, um eine linksventrikuläre Funktionseinschränkung im Rahmen einer akuten Myokardischämie valide zu erfassen.

Zur Beantwortung dieser Fragestellung sollen die Veränderungen der absoluten Werte der PiCCO-Variablen unter akuter Koronarischämie gemessen werden. Außerdem soll mittels Korrelationsanalysen untersucht werden, ob eine Veränderung der LVEF während akuter Koronarischämie begleitet ist von gleichwertigen Veränderungen der PiCCO-Variablen.

Ebenfalls soll in dieser Arbeit untersucht werden, ob die Möglichkeit besteht, Schwellenwerte für die Variablen CFI, GEF und dP/dt_{Max} zu bestimmen, die eine Einschränkung der LVEF von $\leq 50\%$ sicher wiedergeben. Solche Schwellenwerte sollen dem Intensivmediziner die Möglichkeit bieten zwischen physiologischer und pathologisch eingeschränkter linksventrikulärer Funktion sicher zu differenzieren, um gegebenenfalls eine weitergehende Diagnostik einzuleiten.

Wir wählten zur Untersuchung der Variablen CFI, GEF und dP/dt_{Max} ein Modell der akuten Koronarischämie, da dieses Krankheitsbild zusammen mit der sepsisinduzierten Kardiomyopathie für eine hohe Morbidität und Mortalität verantwortlich ist [Post et al. 2008, Charlson et al. 1989].

2. Material und Methoden

Dieses Projekt wurde vom zuständigen Ministerium für Landwirtschaft, Umwelt und ländliche Räume des Landes Schleswig-Holstein gemäß § 8b Abs. 1 des Tierschutzgesetzes vom 25. Mai 1998 über Versuche an lebenden Tieren genehmigt.

Die Tiere wurden in Übereinstimmung mit den Richtlinien der Universität Schleswig-Holstein, Campus Kiel behandelt. Die Versuche wurden in einem eigens dafür vorgesehenen Versuchs-OP am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel (Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin) durchgeführt.

2.1 Die Versuchstiere

Bei den für diese Studie zur Verfügung stehenden Tieren handelt es sich um 15 gesunde Hausschweine, deren artgerechte Aufzucht auf dem Versuchsgut Hohenschulen der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel in Achterwehr bei Kiel gewährleistet wurde. Die Tiere wogen im Durchschnitt 32 kg (32 ± 5 kg) und waren zum Versuchszeitpunkt im Mittel 15 Wochen ($15 \text{ Wochen} \pm 1 \text{ Woche}$) alt. Es wurden ausschließlich weibliche Schweine verwendet.

Aufgrund ihrer Körpergröße und der verhältnismäßig gut mit dem Menschen vergleichbaren Anatomie und Physiologie des Herz-Kreislaufsystems gilt das Hausschwein als gut geeignet für die experimentelle Medizin. Alle Tiere erhielten eine bestmögliche Stressabschirmung, Narkose und Pflege in Übereinstimmung mit den Richtlinien für die Pflege und den Einsatz von Labortieren veröffentlicht von dem National Institut of Health (NIH Publication No. 88.23, revised 1996). In der Nacht vor dem Versuch unterlagen die Tiere einer absoluten Nahrungskarenz, hatten jedoch freien Zugang zu Trinkwasser. Alle Schweine wurden am jeweiligen Versuchstag zum tierexperimentellen OP transportiert.

2.2 Prämedikation und Narkose

Der Transport der Tiere zum Versuchs-OP erfolgte mithilfe einer dafür eigens konzipierten, gut belüfteten Tiertransport-Box. Zur Stressabschirmung während des Transports erhielten die Tiere eine intramuskuläre Prämedikation in den Nackenmuskel. Diese bestand aus dem Neuroleptikum Azaperon (Stresnil[®], Janssen-Cilag Pharma, Wien, Österreich) in einer Dosierung von 2–4 mg/kg KG, dem Analgetikum S-Ketamin (Ketanest S[®], Pfizer Pharma GmbH, Berlin, Deutschland) in einer Dosierung von 2–4 mg/kg KG und dem Parasympatholytikum Atropin (Atropinsulfat[®], B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) in einer Dosierung von 0,01 mg/kg KG.

Zur Verabreichung der Induktionsmedikamente für die Allgemeinanästhesie wurde am sedierten Tier eine Ohrvene mit einer Venenverweilkanüle (Vasofix Braunüle[®], B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) punktiert. Über diesen Zugang erfolgte die intravenöse Narkoseeinleitung durch Injektion von Propofol (Disoprivan[®], AstraZeneca GmbH, Wedel, Deutschland) in einer Dosierung von 1–2 mg/kg KG und Sufentanil (Sufenta 10 mite[®], Janssen-Cilag GmbH, Neuss, Deutschland) in einer Dosierung von 0,3 µg/kg KG. Das anästhesierte Tier wurde in Rückenlage auf dem Operationstisch gelagert. Nach einer Masken-Beatmung mit Sauerstoffinsufflation von 100 % über ca. 2 Minuten wurde die endotracheale Intubation des Tieres mit einem Woodbridge-Tubus (I.D. 7,5 mm, Portex[®], Minnesota, USA) durchgeführt. Zur korrekten Einstellung von Larynx und Glottisebene verwendeten wir ein Laryngoskop mit einem überlangen (20 cm), geraden Laryngoskopspatel. Die korrekte Lage des Tubus wurde durch Messung des endexpiratorischen Kohlenstoffdioxidpartialdrucks mittels eines Infrarotabsorptionskapnometer (Datex-Ohmeda M-NESTPR Modul, Datex-Ohmeda Inc., Helsinki, Finnland) verifiziert.

Die weitere Beatmung des Tieres erfolgte maschinell (Siemens SV 900C, München, Deutschland) mit einem FiO_2 von 0,4. Wobei ein p_aCO_2 von 35–45 mmHg und p_aO_2 von 90–120 mmHg angestrebt wurde. Als Beatmungsmodus wurde eine volumenkontrollierte Beatmung mit Tidalvolumina von 10 ml/kg KG und einem positiv endexpiratorischen Druck von 5 mmHg gewählt. Die Atemfrequenz betrug 15–20 Atem-

züge/min. Außerdem wurde ein Inspirations-/ Expirationsverhältnis von 1:2 eingestellt.

Zur Aufrechterhaltung der Narkose wurde eine total intravenöse Anästhesie mit dem Anästhetikum Propofol in einer Dosierung von 4–8 mg/kg/h i. v. durchgeführt. Zur Analgesie wurde Sufentanil (Sufenta 10 mite[®], Janssen-Cilag GmbH, Neuss, Deutschland) in einer Dosierung von 0,3 µg/kg/h verabreicht. Eine Muskelrelaxierung erfolgte nach sicherer Intubation mit dem nichtdepolarisierenden Muskelrelaxans Pancuroniumbromid (Pancuronium DeltaSelect[®], DeltaSelect GmbH, Dreieich, Deutschland) in einer Dosierung von 0,2 mg/kg KG/h i. v.

Um Flüssigkeitsverluste auszugleichen wurde den Tieren kontinuierlich (6 ml/kg KG/h) eine isotone Vollelektrolytlösung (Sterofundin[®]ISO, B. Braun, Melsungen, Deutschland) intravenös zugeführt.

2.3 Monitoring

Bei allen Versuchstieren wurden Herzfrequenz, invasiver Blutdruck, expiratorischer Kohlendioxidgehalt, periphere Sauerstoffsättigung, Blutgasanalysen und die Körpertemperatur gemessen.

Die Überwachung von Herzfrequenz, Herzrhythmus sowie Veränderungen der ST-Strecken unter Koronarischämie wurde mittels eines 5-Kanal-Elektrokardiogramms (Datex-Ohmeda M-NESTPR Modul, Datex-Ohmeda Inc., Helsinki, Finnland) durchgeführt. Zur kontinuierlichen Überwachung wurden die Extremitätenableitung II und die Brustwandableitung V₅ verwendet. Über einen Pulsoxymetrie-Sensor (Datex-Ohmeda M-NESTPR Modul, Datex-Ohmeda Inc., Helsinki, Finnland) am Schwanz bzw. am Ohr des Tieres wurde die periphere Sauerstoffsättigung gemessen.

Die Anlage eines dreilumigen zentralen Venenkatheters (Arrow Deutschland GmbH, Erding, Deutschland) der Größe 7F wurde am anästhesierten, in Rückenlage befindlichen Tier durchgeführt. Hierzu wurde die V. jugularis interna rechts in Seldinger-Technik perkutan punktiert. Die Messung des zentralen Venendruckes erfolgte am distalen Schenkel des zentralen Venenkatheters. Die ermittelten Messwerte wurden

auf einem Überwachungsmonitor dargestellt. Im weiteren Verlauf wurden alle Medikamente über den zentralen Venenkatheter verabreicht.

Weiterhin erfolgte eine direkt invasive Messung der arteriellen Blutdrücke über einen Katheter in der A. femoralis communis. Der arterielle Katheter wurde in Seldinger Technik am anästhesierten Tier angelegt. Zur Anwendung kam ein spezieller arterieller Thermodilutionskatheter (PiCCO-Thermodilutionskatheter, Kit PV 2015L13, Firma Pulsion, Pulsion Medical AG, München, Deutschland). Dieser Katheter verfügt über einen Thermistor an der Katheterspitze, der neben der Messung der arteriellen Blutdrücke auch die Thermodilutionsmessung mittels PiCCO-System ermöglicht.

Die Blutgasanalysen wurden sowohl zentralvenös als auch arteriell durchgeführt. Die Zeitpunkte der Entnahme wurden durch das Versuchsprotokoll vorgegeben.

Die Körpertemperatur der Tiere wurde durch kontinuierliche Messung über den arteriellen Thermodilutionskatheter überwacht. Bei Bedarf wurden die Tiere mittels Wärmelampen (Sollux 760, Heraeus Holding GmbH, Hanau, Deutschland) gewärmt.

2.4 Das PiCCO *plus*-System

Das PiCCO *plus* ist ein mikroprozessorgesteuertes Monitoring-System zur Erfassung einer Vielzahl von hämodynamischen Variablen. Es stellt ein Verfahren zum erweiterten hämodynamischen Monitoring im operativen und intensivmedizinischen Bereich dar.

Zu den Haupteinsatzgebieten des PiCCO-Systems gehören v. a. kardiozirkulatorische Erkrankungen, die einer optimalen Volumen- und Katecholamintherapie bedürfen. Als Krankheitsbilder sind hier v. a. der septische Schock, der kardiogene Schock, Verbrennungen, Polytraumata, der hypovolämische Schock und große operative Eingriffe in den Bereichen der Kardiochirurgie sowie Pädiatrie zu nennen.

Wesentliche Vorteile des PiCCO-Systems gegenüber anderen Methoden ist die kontinuierliche Überwachung des HZV, die Quantifizierung der kardialen Vorlast und ei-

nes pulmonalen Ödems sowie die Detektion plötzlich auftretender hämodynamischer Veränderungen direkt am Patientenbett [Stubbe et al. 2006]. Außerdem gilt das PiCCO-System als ein wenig-invasives Verfahren und hat folglich im Vergleich zu anderen Verfahren wie z. B. dem Pulmonalkatheter eine niedrige Komplikationsrate [Friesecke et al. 2009, Della Rocca et al. 2002].

Zur Anwendung der PiCCO-Methode werden lediglich ein zentraler Venenkatheter sowie ein arterieller Zugang benötigt, die jedoch bei Patienten auf der Intensivstation mit oben genannten Krankheitsbildern heute zur Standardüberwachung gehören.

Die Funktion des PiCCO-Systems beruht auf der Kombination von zwei Messverfahren in einem Gerät. Es kombiniert die transpulmonale Thermodilution mit der Pulsconturanalyse (Abbildung 1).

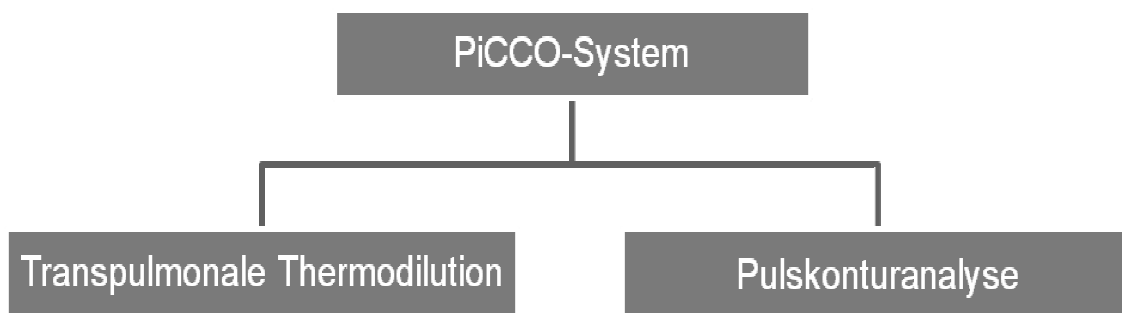


Abbildung 1: Prinzip PiCCO-System

Bei der transpulmonalen Thermodilution handelt es sich um ein Indikatordilutionsverfahren zur diskontinuierlichen Messung des HZV sowie zur Analyse zusätzlicher hämodynamischer Variablen.

Die Pulsconturanalyse hingegen ist ein kontinuierliches Verfahren, das herzaktions-synchron jedes einzelne vom Herzen produzierte Schlagvolumen messen und die Werte in Echtzeit anzeigen kann.

Zur Bestimmung des HZV mittels transpulmonaler Thermodilution wird ein Kältebolus (z. B. NaCl 0,9 %, 10–20 ml, $< 8^{\circ} \text{C}$) als Indikator zentralvenös injiziert und die Temperaturveränderung im Blut nach transkardiopulmonaler Passage weiter distal über einen speziellen Thermistorkatheter detektiert. Der Thermistorkatheter wird in der Regel über die A. femoralis bis in die distale Aorta bzw. über die A. radialis in die A. brachialis eingebracht. Abhängig von den Eigenschaften des Indikators, des Gefäß-

bettes und der Strömung ergeben sich unterschiedliche Ankunftszeiten der Indikatorpartikel am Detektionsort. Aus den unterschiedlichen Ankunftszeiten resultieren eine Verdünnung und eine Dispersion des Indikators, die zu einer typischen „linksschiefen“ Glockenform der registrierten Dilutionskurve führt. Die grafische Darstellung der Indikatorkonzentration am Messort wird auf dem PiCCO-Monitor als Thermodilutionskurve dargestellt (Abbildung 2). Sie bildet die Grundlage zur Berechnung des HZV.

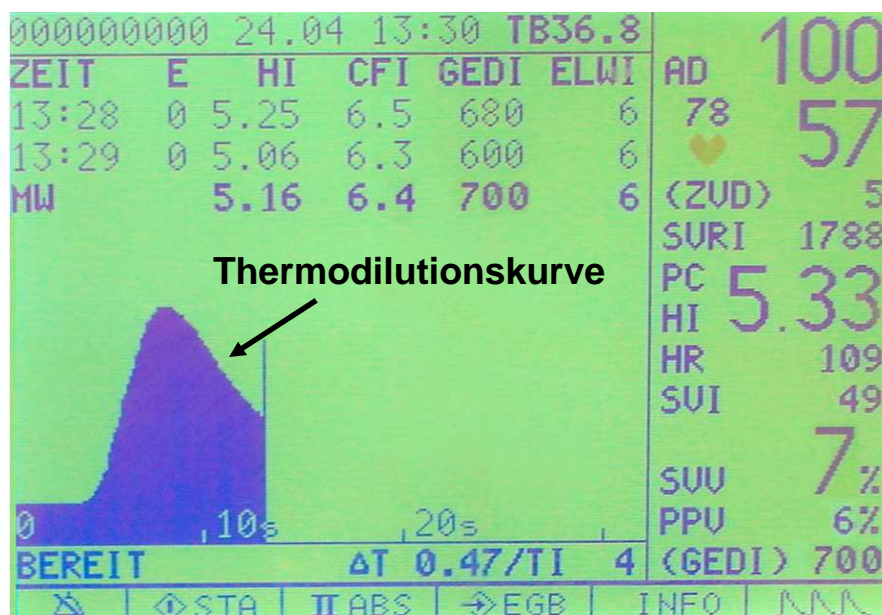


Abbildung 2: PiCCO-Monitor mit Thermodilutionskurve

Die Berechnung des HZV wird mithilfe der modifizierten Stewart-Hamilton-Gleichung über das Integral aus der Fläche unter der Thermodilutionskurve durchgeführt (Formel 1) [Kinsman et al. 1929, Stewart 1921]. Hierbei verhält sich das ermittelte HZV umgekehrt proportional zu der Fläche unter der Kurve.

$$HZV = \frac{Vi \cdot (Tb - Ti) + K1 \cdot K2}{\int \Delta Tb \cdot dT}$$

Formel 1: Modifizierte Stewart-Hamilton-Gleichung zur Berechnung des Herzzeitvolumens (HZV); Vi = Injektatvolumen, Tb = Bluttemperatur, Ti = Injektattemperatur, $\int \Delta Tb \cdot dT$ = Änderung der Bluttemperatur als Funktion der Zeit, $K1$ = Dichtefaktor, $K2$ = Berechnungsfaktor

Zur korrekten Berechnung der Fläche unter der Indikatorverdünnungskurve ist zu berücksichtigen, dass Rezirkulationsanteile aus der Messung ausgeschlossen werden. Hierzu bedient man sich zur Berechnung des Integrals einer linearen Extrapolation des absteigenden Schenkels der Indikatorcurve auf die Nulllinie [Pasch 1997, Hoelt 1995]. Vereinfachend wird vorausgesetzt, dass die Indikatorcurve ohne Rezirkulationsanteile einen exponentiellen Abfall aufweisen würde.

Die Pulsconturanalyse stellt im Gegensatz zur transpulmonalen Thermodilution ein kontinuierliches Verfahren zur Echtzeitbestimmung des Schlagvolumens und des HZV dar.

Das Konzept zur Messung von Schlagvolumina aus der Analyse der Pulsconturkurve basiert auf der Annahme, dass ein direkter Zusammenhang zwischen dem arteriellen Blutdruck bzw. dessen zeitlichem Verlauf und dem gleichzeitig stattfindenden arteriellen Blutfluss besteht. Erste konkrete Überlegungen, die genau diesen Zusammenhang beschreiben, stellte der berühmte Mediziner und Physiologe Otto Frank bereits im Jahre 1899 an. 1928 folgte ebenfalls durch ihn die erste Abschätzung des Schlagvolumens und des HZV anhand der Pulsconturanalyse. Otto Frank gelang es, eine Beziehung zwischen einem Flächenanteil unter der Aortendruckkurve während der Auswurfphase und dem ausgeworfenen Schlagvolumen herzustellen.

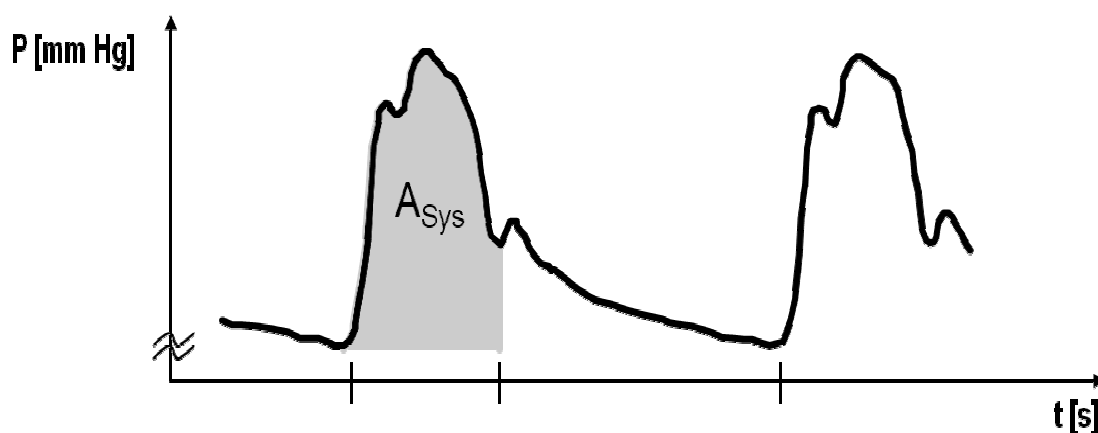


Abbildung 3: Pulsconturkurve; A_{Sys} = Fläche unter dem systolischen Anteil der Pulsconturkurve

Im Laufe der Jahre wurde das Konzept der Pulskonturanalyse durch verschiedene Forschungsgruppen aufgegriffen und es existieren gegenwärtig unterschiedliche mathematische Berechnungen zur Bestimmung des Schlagvolumens. Eine häufig verwendete Methode ist die von Wesseling et al. [Jansen 1990]. Hierbei wird zur Bestimmung des Schlagvolumens die Fläche unter dem systolischen Anteil der aortalen Druckkurve bestimmt (Abbildung 3).

$$SV = \frac{A_{Sys}}{Z_{AO}}$$

Formel 2: Berechnung des Schlagvolumens (SV) aus der Pulskonturkurve; A_{Sys} = Fläche unter dem systolischen Anteil der Pulskonturkurve, Z_{AO} = Aortale Impedanz

2.4.1 Schematischer Aufbau des PiCCO *plus*-Systems

In dieser Arbeit verwendeten wir zur Bestimmung der PiCCO-Variablen das PiCCO *plus*-Monitoringsystem. Der Aufbau des PiCCO *plus*-Systems ist zum besseren Verständnis in Abbildung 4 schematisch dargestellt und setzt sich aus einem Injektionssensorgehäuse, einem arteriellen Thermodilutionskatheter, einem Druckaufnehmer sowie einer Monitoreinheit zusammen.

Die Anbringung des Sensorgehäuses erfolgt an einem Schenkel des zentralen Venenkatheters hinter einen Dreiwegehahn. Nach Applikation eines Kältebolus für die transpulmonale Thermodilutionsmessung misst das Sensorgehäuse die Temperatur der Indikatorlösung zum Injektionszeitpunkt. Die für die Thermodilution notwendige 0,9%ige NaCl-Infusionslösung wurde vor Injektion in einer eisgekühlten Box aufbewahrt, um eine Injektattemperatur von $< 8^{\circ}\text{C}$ zu gewährleisten.

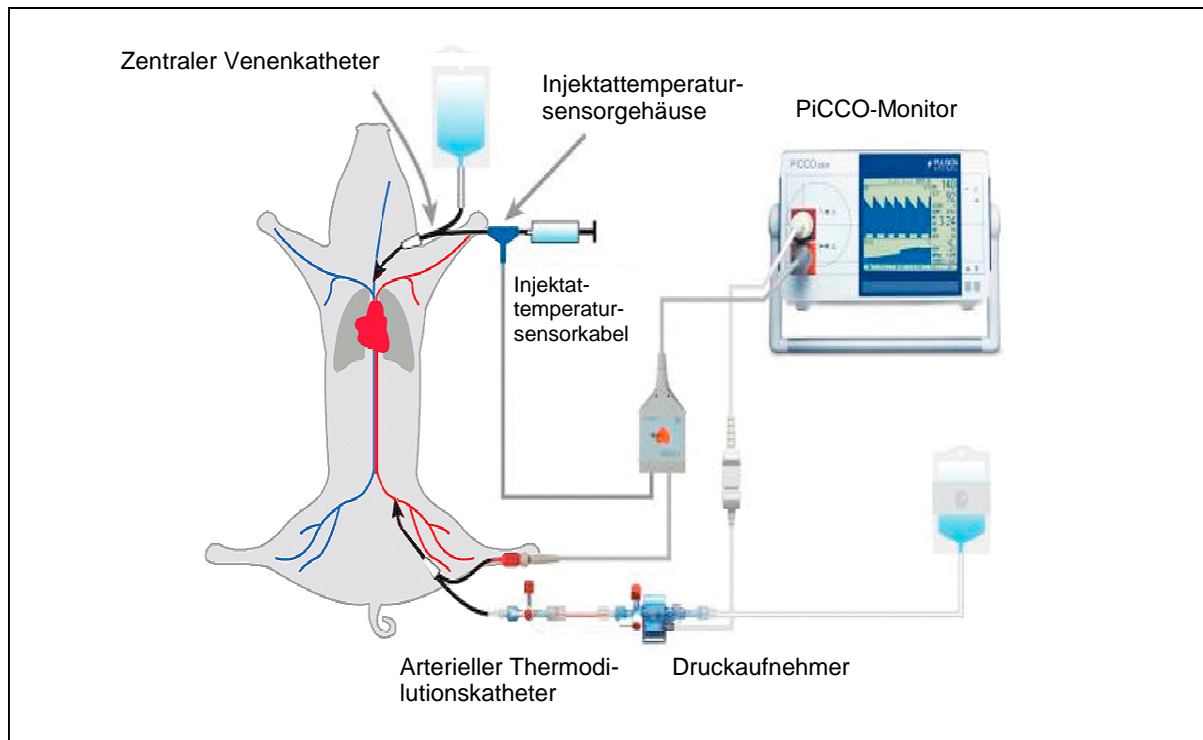


Abbildung 4: Schematischer Aufbau des PiCCO plus-Systems

Das zur Druckmessung angewandte PiCCO-Monitoring Kit PV 8015 besteht aus einem Druckaufnehmer, einem Infusionssystem und einer Druckleitung. Der Druckaufnehmer wird über das arterielle Lumen an den Thermodilutionskatheter angeschlossen und auf Höhe des rechten Vorhofs befestigt. Das entlüftete Infusionssystem wird als Spülvorrichtung an den Druckaufnehmer angeschlossen.

Die Darstellung der Thermodilutionskurve, der Pulskonturkurve sowie der übrigen hämodynamischen Variablen erfolgt schließlich auf der PiCCO-Monitoreinheit.

2.4.2 Beurteilung der linksventrikulären Funktion mittels PiCCO-System

Eine isolierte Überwachung des HZV ist allgemein zur Beschreibung der linksventrikulären Funktion sowie speziell bei instabilen Patienten als nicht ausreichend zu bezeichnen. Es ist erforderlich, zusätzliche Werte zu erheben, welche die bestimmen Faktoren messen, die einen unmittelbaren Einfluss auf die Aufrechterhaltung eines adäquaten HZV haben. Hierzu gehören Variablen, die die kardiale Vor- und

Nachlast sowie die myokardiale Kontraktilität beschreiben. Anhand dieser Variablen ist es möglich, weiterführende Erkenntnisse über pathophysiologische Veränderungen während einer akuten hämodynamischen Instabilität zu erlangen mit dem Ziel einer optimalen Therapie für den Patienten [Michard et al. 2003^a].

Im Mittelpunkt dieser Arbeit steht die Überwachung der systolischen Funktion des linken Ventrikels unter akuter Koronarischämie. Die systolische Funktion des linken Ventrikels hängt von der Fähigkeit zur myokardialen Kontraktion ab und ist maßgeblich an der Aufrechterhaltung eines adäquaten HZV beteiligt. Eine akute Insuffizienz der linksventrikulären Funktion führt zu einer Abnahme des HZV und in der weiteren Folge zu einer Unterversorgung der Organsysteme mit Sauerstoff. Aus diesem Grund ist es von Bedeutung, dass neben dem HZV hämodynamische Variablen ermittelt werden, die frühzeitig eine Einschränkung der linksventrikulären Funktion erkennen lassen.

Das PiCCO-System bietet für die Beurteilung der kardialen Funktion die Möglichkeit, kardiale Funktionsvariablen zu messen. Hierzu gehören CFI und GEF, erhoben aus der transpulmonalen Thermodilution, sowie dP/dt_{Max} , ermittelt aus der Pulskonturanalyse. Die Messung dieser Funktionsvariablen erfolgt beim PiCCO-System zusätzlich zur Bestimmung des HZV.

Zum jetzigen Zeitpunkt existieren nur wenige Studien, die sich mit der klinischen Wertigkeit der Variablen CFI, GEF und dP/dt_{Max} in Bezug auf ihre Fähigkeit zur Überwachung einer akuten linksventrikulären Funktionseinschränkung beschäftigt haben. Eine aktuelle klinische Studie durch Combes und Kollegen konnte aufzeigen, dass CFI und GEF verlässliche Variablen zur Überwachung und Beurteilung der linksventrikulären Funktion bei kritisch Kranken darstellen. Sowohl CFI als auch GEF korrelieren in dieser Studie mit der mittels TEE erhobenen linksventrikulären Flächenejektionsfraktion [Combes et al. 2004].

Eine weitere, erst kürzlich veröffentlichte Studie von Jabot und Kollegen untersuchte CFI unter verschiedenen Belastungssituationen (1. nach Dobutamin Infusion; 2. nach Volumenbelastung durch 500 ml NaCl-Infusion; 3. Korrelation mit der LVEF) an 48 Intensivpatienten. Die Autoren dieser Untersuchung konnten signifikante Korrelatio-

nen zwischen Veränderungen der LVEF und Veränderungen vom CFI darstellen [Jabot et al. 2009].

Es stellt sich jedoch die Frage, wie sich die Kontraktilitätsvariablen CFI, GEF und dP/dt_{Max} in einem Modell der akuten hämodynamischen Instabilität, hervorgerufen durch eine Koronarischämie, verhalten. Gegenwärtig existieren bezüglich dieser Fragestellung nur begrenzt klinische Erfahrungen. Ob diese Variablen in der Lage sind, eine akut eingeschränkte linksventrikuläre Funktion im Rahmen einer Myokardischämie klinisch valide zu erkennen und zu überwachen, ist zum jetzigen Zeitpunkt nicht eingehend untersucht worden.

2.4.3 Bestimmung des kardialen Funktionsindex (CFI) und der globalen Ejektionsfraktion (GEF)

Die Bestimmung von CFI und GEF erfolgt schrittweise aus der erweiterten Analyse der Thermodilutionskurve. Das bedeutet, dass zusätzlich zum HZV weitere Volumenparameter aus der Thermodilutionskurve ermittelt werden, welche die Grundlage zur Berechnung von CFI und GEF bilden. Diese Volumenparameter stellen die thorakalen Kompartimente dar, die der Indikator von der Injektion bis zur Detektion durchläuft.

Zunächst werden für die Berechnung der Volumina zwei Zeitparameter ermittelt, die sich aus der Passagezeit des Indikators durch die einzelnen thorakalen Kompartimente nach zentralvenöser Injektion ergeben. Diese Zeitparameter werden bezeichnet als die mittlere Transitzeit (MTt; engl.: *Mean transit time*) und die exponentielle Abfallzeit (DSt; engl.: *Down slope time*) des Indikators (Abbildung 5).

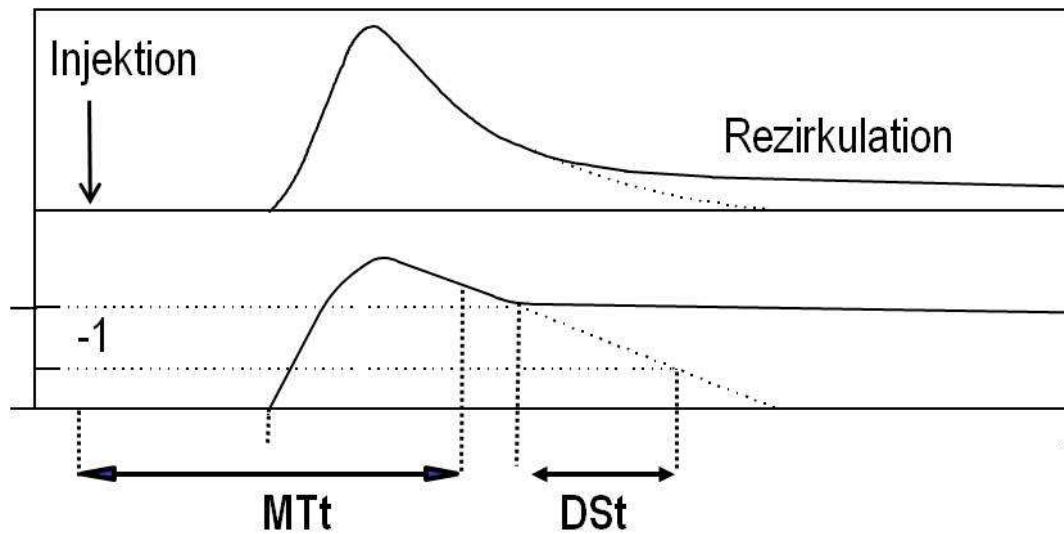


Abbildung 5: Schematische Darstellung der Thermodilutionskurve und der Zeitparameter MTt (mean transit time) und DSt (down slope time)

Die mittlere Transitzeit des Indikators durch die thorakalen Kompartimente stellt die durchschnittliche Zeit dar, die der Indikator von der Injektion bis zur Detektion benötigt. DSt beschreibt die exponentielle Abfallzeit des Indikators. Dies ist der Zeitraum, in der die Thermodilutionskurve von 75 % ihres Maximums auf 25 % ihres Maximums abfällt (Abbildung 5). Dieser Zeitabschnitt repräsentiert das Mischverhalten des Indikators in den größten einzelnen Mischkammern.

Die Zeitparameter MTt und DSt bilden gemeinsam mit dem HZV die Grundlage zur Berechnung des intrathorakalen Thermovolumens und des pulmonalen Thermovolumens. Das intrathorakale Thermovolumen und das pulmonale Thermovolumen als volumetrische Variablen stellen die größten intrathorakalen Kompartimente dar, die vom Indikator während der Thermodilutionsmessung durchlaufen werden, bevor er weiter distal detektiert wird. Sie dienen wiederum der Berechnung des globalen enddiastolischen Volumens. Das globale enddiastolische Volumen beschreibt das gesamte Volumen, das in allen vier Herzkammern zum Zeitpunkt der Enddiastole enthalten ist. In Abbildung 6 sind die thorakalen Kompartimente schematisch dargestellt.

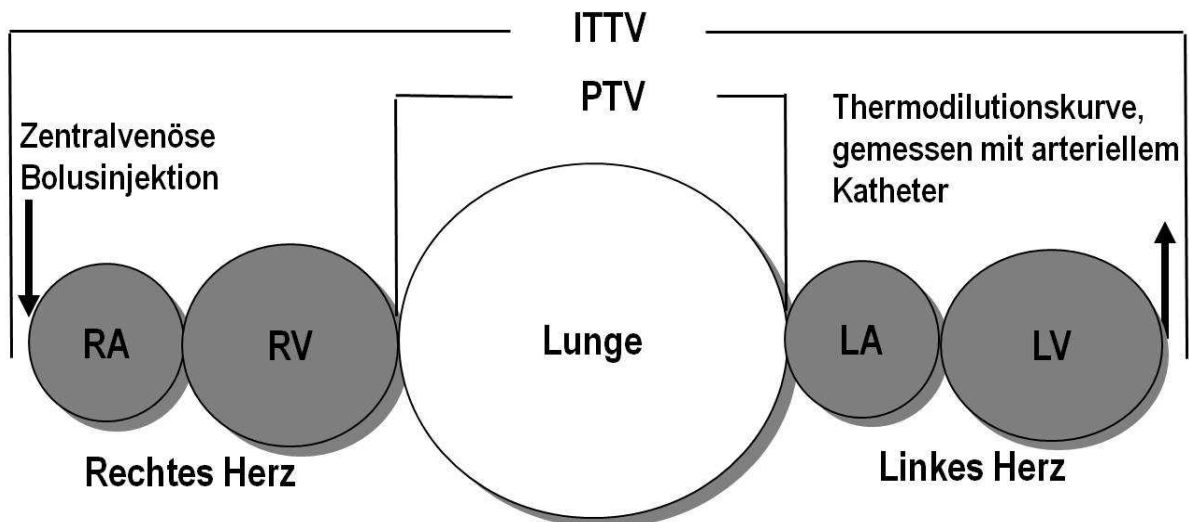


Abbildung 6: Schematische Darstellung der thorakalen Kompartimente; ITTV = intrathorakales Thermovolumen, PTV = pulmonales Thermovolumen, RA = rechter Vorhof, RV = rechter Ventrikel, LA = linker Vorhof, LV = linker Ventrikel

Zur besseren Verständlichkeit des intrathorakalen und pulmonalen Thermovolumens sowie des globalen enddiastolischen Volumens ist es notwendig, die einzelnen thorakalen Kompartimente näher zu betrachten. Zu diesen Kompartimenten gehören im Einzelnen die vier Herzhöhlen, die Lungenstrombahn und das extravaskuläre Lungengewebe (Wassergehalt des Lungengewebes außerhalb der Gefäße). Die größte Mischkammer in dieser Serie ist die Lunge. Hier hat der Indikator sein größtes Verteilungsvolumen. Addiert man alle thorakalen Kompartimente miteinander, erhält man das gesamte Verteilungsvolumen des Indikators im Thorax. Dieses Volumen wird dargestellt durch das bereits erwähnte intrathorakale Thermovolumen und es bezeichnet das gesamte „Nadel-zu-Nadel-Volumen“. Das pulmonale Thermovolumen stellt hingegen das Volumen der gesamten Lungenstrombahn und somit der größten, einzelnen Mischkammer des Indikators im Thorax dar.

Wird das gesamte Volumen der Lungenstrombahn vom gesamten intrathorakalen Volumen subtrahiert, bleibt das bereits erwähnte Volumen der vier Herzhöhlen – das globale enddiastolische Volumen – übrig. Das globale enddiastolische Volumen stellt eine klinisch etablierte Variable zur Beschreibung der kardialen Vorlast dar [Renner et al. 2007, Michard et al. 2003^b, Sakka et al. 1999^b, Gødje et al. 1998^b] und ist im Gegensatz zu den kardialen Füllungsdrücken nur wenig durch die kardiale Comp-

liance, den Vasotonus oder Änderungen des intrathorakalen Druckes beeinflussbar. Außerdem bildet es die Grundlage zur Berechnung der Kontraktilitätsvariablen CFI und GEF.

Gesundes Myokard ist in der Lage, auf eine Steigerung der kardialen Vorlast gemäß dem Frank-Starling-Mechanismus mit einer Steigerung des Schlagvolumens zu reagieren. Ein erhöhtes Schlagvolumen wiederum führt zu einer Steigerung des HZV. Die kardiale Kontraktilität stellt in diesem Zusammenhang eine weitere bedeutende Determinante dar. Geschädigtes Myokard kann auf eine Erhöhung der Vorlast nicht adäquat reagieren, da es nicht in der Lage ist, das Schlagvolumen zu erhöhen. Während das HZV aufgrund von Kompensationsmechanismen (wie z. B. Anstieg der Herzfrequenz, Erhöhung des systemisch vaskulären Widerstands, Senkung der Nachlast) bis zu einem gewissen Maß aufrecht gehalten werden kann, ist die kardiale Kontraktionsfähigkeit bereits eingeschränkt. Aus diesem Grund ist es notwendig, Variablen zu messen, die eine eingeschränkte kardiale Kontraktilität erkennen lassen, bevor ein Abfall des HZV auftritt. Dieser Erkenntnis soll durch die Variablen CFI und GEF Rechnung getragen werden.

Die kardialen Funktionsvariablen CFI und GEF dienen der Beschreibung des Auswurfes des linken Herzens. Der wesentliche Vorteil dieser Variablen ist, dass sie schnell zu erheben, leicht zu nutzen und einfach zu interpretieren sind.

Die Grundlage zur Bestimmung der Variablen CFI und GEF bildet das bereits beschriebene globale enddiastolische Volumen. Wie in Formel 3 und 4 ersichtlich wird jeweils der Quotient zwischen dem HZV bzw. dem Schlagvolumen und dem globalen enddiastolischen Volumen gebildet, um die kardialen Funktionsvariablen zu quantifizieren. Ihre Berechnung erfolgt gemäß nachstehenden Formeln:

$$CFI = \frac{HZV}{GEDV}$$

Formel 3: Berechnung des kardialen Funktionsindex (CFI); GEDV = globales enddiastolisches Volumen, HZV = Herzzeitvolumen

Der CFI (Formel 3) ist definiert als Quotient aus dem HZV und dem globalen enddiastolischen Volumen. Diese Variable stellt also das Verhältnis zwischen dem ausgeworfenen Volumen (Schlagvolumen \times Herzfrequenz) und dem Vorlastvolumen (globales enddiastolisches Volumen) dar. Folglich wird in der Berechnung vom CFI sowohl eine Veränderung der Vorlast als auch des Schlagvolumens und der Herzfrequenz berücksichtigt.

In Abbildung 7 ist die Berechnung der Funktionsvariable GEF zum besseren Verständnis schematisch dargestellt.

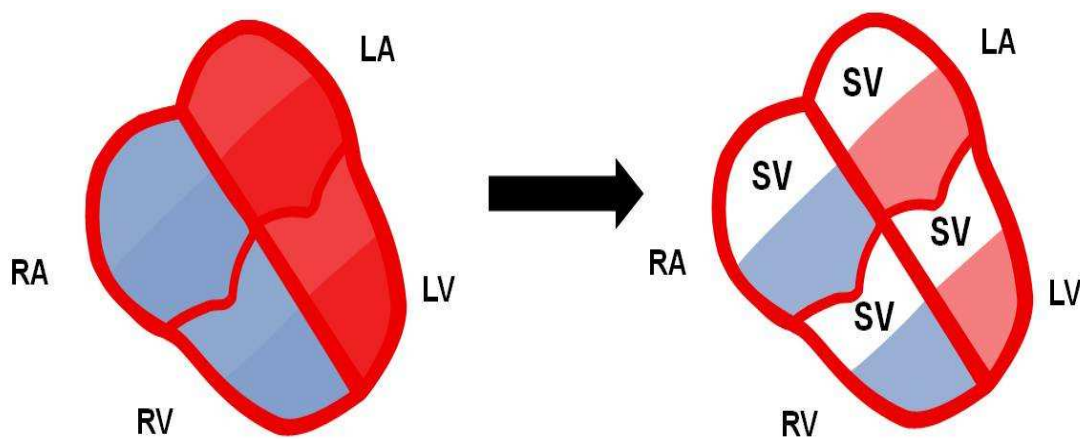


Abbildung 7: Schematische Darstellung zur Berechnung der globalen Ejektionsfraktion (GEF); enddiastolisches (links) und endsystolisches (rechts) Volumen aller vier Herzhöhlen, RA = rechter Vorhof, RV = rechter Ventrikel, LA = linker Vorhof, LV = linker Ventrikel, SV = Schlagvolumen

Wie in der Abbildung ersichtlich, gibt die GEF das theoretische Verhältnis zwischen dem gesamten Schlagvolumen aller vier Herzhöhlen (endsystolisches Volumen) und dem gesamten Vorlastvolumen (enddiastolisches Volumen) des Herzens an (Formel 4).

$$GEF = \frac{4 \times SV}{GEDV}$$

Formel 4: Berechnung der globalen Ejektionsfraktion (GEF); GEDV = globales enddiastolisches Volumen, SV = Schlagvolumen

Die Herzfrequenz findet bei der Berechnung von GEF im Gegensatz zu CFI keine Berücksichtigung. Deshalb hat eine Veränderung der Herzfrequenz nur indirekt Einfluss auf die Berechnung von GEF. Als Variable ist GEF physiologisch nicht existent, daher weicht auch der Normbereich (25–35 %) von der physiologisch normalen LVEF (60-70 %) ab.

2.4.4 Bestimmung von dP/dt_{Max}

Zusätzlich zu CFI und GEF ermittelt das PiCCO-System eine Surrogat-Variable der myokardialen Kontraktilität aus der peripher abgeleiteten Pulsconturanalyse. Die dP/dt_{Max} bezeichnet die maximale Geschwindigkeit des linksventrikulären Druckanstiegs bei der linksventrikulären Kontraktion und wird durch Bestimmung der maximalen Steilheit des aufsteigenden Teils der Pulsconturkurve ermittelt (Abbildung 8).

Die maximale Steilheit des aufsteigenden Teils der Pulsconturkurve stellt einen vor- und nachlastabhängigen Gradmesser für die Kontraktionskraft des Herzens dar. Bei sehr niedriger und bei sehr hoher Vorlast (Überdehnung) wird der Druckanstieg bei gleicher Kontraktilität langsamer sein als bei optimalem Füllungszustand.

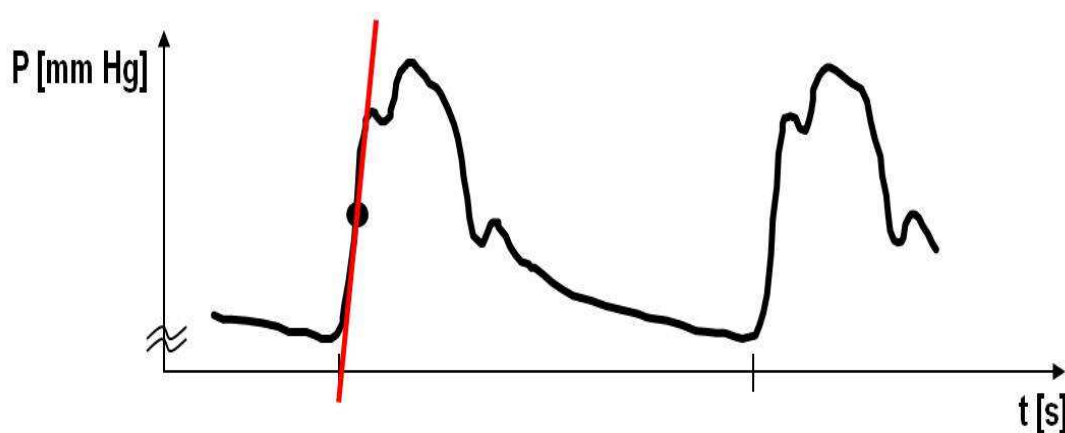


Abbildung 8: Bestimmung von dP/dt_{Max} aus der Pulsconturkurve

Es ist zu berücksichtigen, dass die periphere Ableitung arterieller Drücke bestimmten Einflüssen unterworfen ist. Hierzu gehören vor allem Veränderungen wie eine Zu- oder Abnahme der kardialen Vorlast als auch eine eingeschränkte

myokardiale Kontraktilität. Außerdem ist zu bedenken, dass dP/dt_{Max} als Index der Auswurfraction des linken Ventrikels nicht ausschließlich von der linksventrikulären Kontraktilität abhängt, sondern ebenfalls von der Compliance des arteriellen Gefäßsystems. Je höher die arterielle Compliance ist, umso niedriger ist der Anstieg der arteriellen Pulsconturkurve. Somit beeinflusst nicht ausschließlich die myokardiale Kontraktilität dP/dt_{Max} , sondern auch die Nachlast [De Hert et al. 2006, Lodato 1998].

2.5 Transösophageale Echokardiografie (TEE)

Die TEE wurde mittels *vivid i*-Ultraschallgerät (*vivid i*, GE Medical Systems, München, Deutschland) durchgeführt. Das Ultraschallgerät war mit einer multiplanen TEE-Sonde der Firma GE Healthcare (München, Deutschland) mit einer Schallfrequenz von 3,4 bis 5 MHz ausgestattet. Alle für die Erhebung der Messparameter benötigten Videosequenzen wurden als digitale Bild- und Videodateien erfasst. Die digitalen Dateien wurden als Endlos-*Cine-Loop* auf einer internen Festplatte des Ultraschallgerätes gespeichert. Ein *Loop* umfasste entsprechend den Empfehlungen der amerikanischen Gesellschaft für Echokardiografie drei elektrische Herzaktionen im EKG [Gottdiener et al. 2004].

Die Durchführung der TEE-Untersuchung und die Aufzeichnung der Loops erfolgte immer durch den gleichen erfahrenen Untersucher zu den durch das Protokoll vorgegebenen Zeitpunkten. Außerdem wurde im Anschluss an die Untersuchungen eine „*off-line*“-Analyse der erhobenen Daten durch einen zweiten erfahrenen Untersucher durchgeführt. Dieser war im Bezug auf die hämodynamischen Messungen der Tiere geblindet.

Mithilfe der TEE wurde die LVEF ermittelt, die sich prozentual auf den Anteil des enddiastolischen Blutvolumens, der pro Herzaktion an den Kreislauf abgegeben wird bezieht. Der prozentuale Anteil berechnet sich aus der Differenz zwischen enddiastolischem und endsystolischem linksventrikulären Volumen geteilt durch das enddiastolische Volumen [Solomonen 2007].

$$LVEF = \frac{EDV - ESV}{EDV} * 100\%$$

Formel 5: Berechnung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF); EDV = enddiastolisches Volumen, ESV = endsystolisches Volumen

Für die Bestimmung der linksventrikulären enddiastolischen und endsystolischen Volumina wurde die biplane Scheibchensummationsmethode nach Simpson (engl.: *Simpson's rule Algorithm*) verwendet, die von der amerikanischen Gesellschaft für Echokardiografie zur klinischen Anwendung empfohlen wird [Schiller et al. 1999]. Die Scheibchensummationsmethode ist ein mathematisches Modell zur Bestimmung von Volumina aus zweidimensionalen Querschnittsbildern. Hierzu wird der linke Ventrikel endsystolisch und enddiastolisch in mehrere horizontale Scheiben identischer Dicke (Abbildung 9) dividiert. Die Summe der Volumina der einzelnen Scheiben ergibt dann das gesamte Volumen. Die Scheibchensummationsmethode korreliert mit dem angiografischen Goldstandard [Bednarz et al. 1995].

Für die Bestimmung der LVEF aus der Scheibchensummationsmethode wurden zunächst die endsystolischen und enddiastolischen Endokardgrenzen markiert. Die Markierung erfolgte aus einem zweidimensionalen Bildausschnitt durch Anlotung des linken Ventrikels aus einem tiefösophagealen, longitudinalen Zweikammerblick. Der ermittelte, bewegte Bildausschnitt wird „eingefroren“ und als digitale Bilddatei gespeichert. Die Unterscheidung der Kammeraktionen in Systole und Diastole erfolgt anhand des gleichzeitig aufgezeichneten EKG. Vom enddiastolischen Zeitpunkt wird in der digitalen Bildfolge Bild für Bild weitergescrollt, bis der Ventrikel seinen kleinsten Durchmesser annimmt. Dieser Zeitpunkt wird als Ende der Systole definiert.

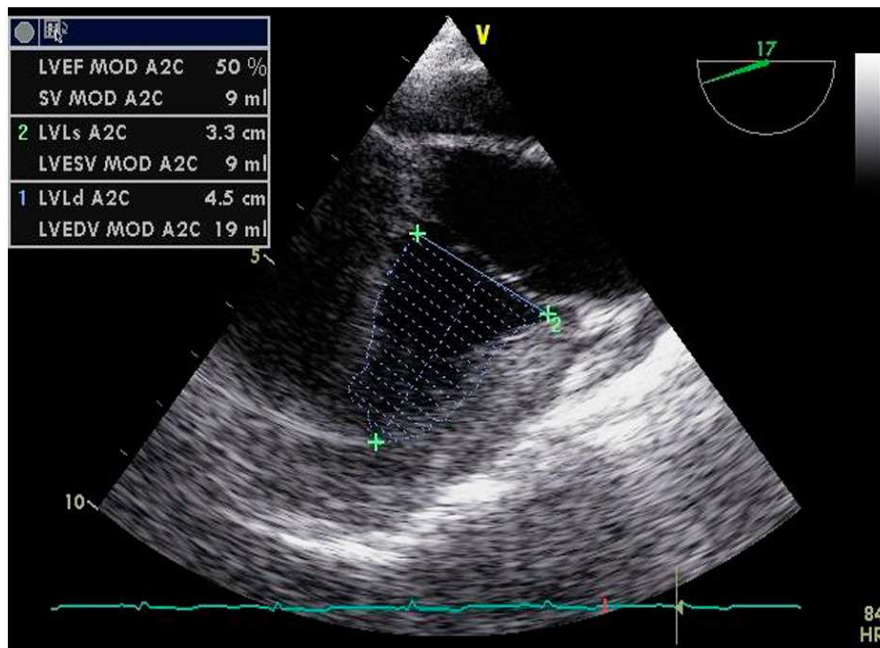


Abbildung 9: Beispiel für die Bestimmung der LVEF mittels Scheibchensummationsmethode (*modified Simpson's rule*)

Nach manuellem Umfahren der endokardialen enddiastolischen und endsystolischen Ventrikelkontur mit dem Cursor erfolgte die Bestimmung der LVEF automatisch durch die geräteimplementierte Software (vivid i-System, GE Medical Systems, München Deutschland).

2.6 Versuchsablauf im Überblick

Der Versuchsablauf ist zum besseren Verständnis in Abbildung 10 als Zeitstrahl dargestellt. Der Versuch gliederte sich in eine Vorbereitungsphase, die Phase der chirurgischen Präparation, die Phase der akuten Myokardischämie (AMI) und das Versuchsende.

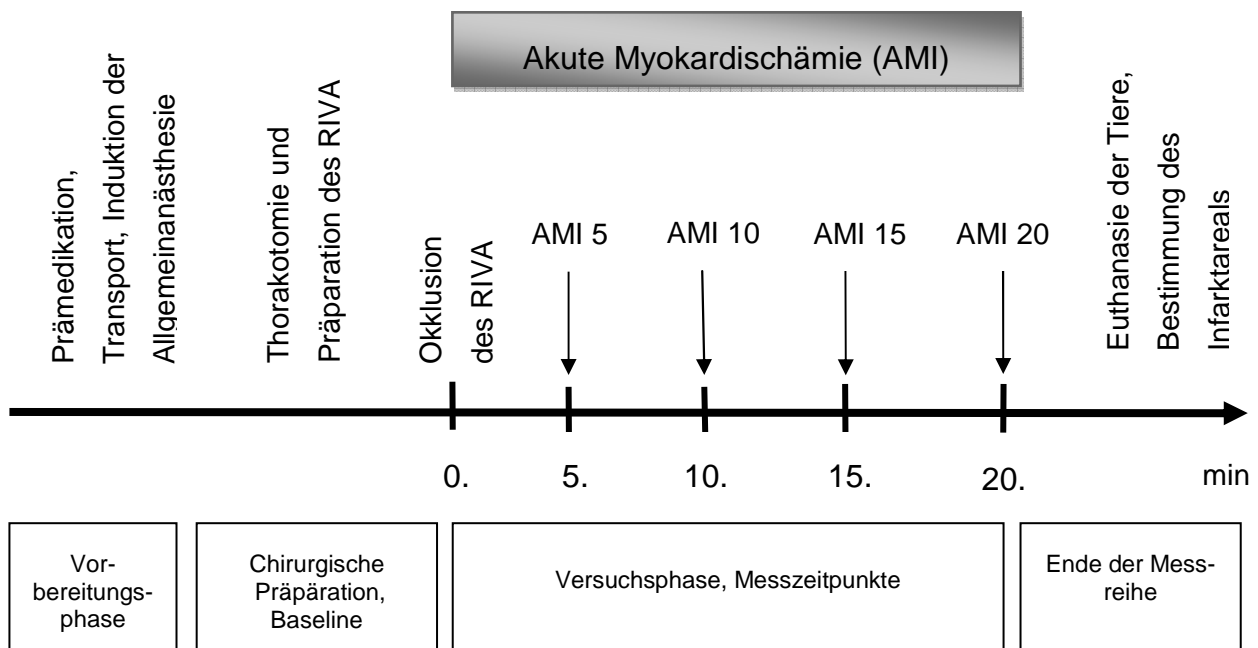


Abbildung 10: Versuchsablauf als Zeitstrahl; AMI = akute Myokardischämie 5, 10, 15, 20 Minuten, RIVA = Ramus interventricularis anterior

In der Vorbereitungsphase wurden die Prämedikation, der Transport der Tiere und die Einleitung der Allgemeinanästhesie durchgeführt. Die Phase der chirurgischen Präparation beinhaltet die Minithorakotomie links, die Eröffnung des Perikards sowie die Freipräparation der Koronararterien.

Die Aufzeichnung der Baseline-Daten für CFI, GEF, dP/dt_{Max} und LVEF fand vor Okklusion des Ramus interventricularis anterior (RIVA) statt. Die genaue Darstellung der Koronargefäße und die Vorbereitungen zur Okklusion des RIVA erfolgte vor der Dokumentation der Baseline-Daten. Zum Zeitpunkt „0“ wurde der RIVA okkludiert. Die Durchführung der weiteren Messungen erfolgte zu den Zeitpunkten AMI 5 (akute Myokardischämie 5 Minuten nach Okklusion), AMI 10, AMI 15 und AMI 20.

Die chirurgische Präparation wurde nach üblicher Desinfektion und steriler Abdeckung des Operationsgebietes durchgeführt. Ziel der Präparation war die Darstellung des RIVA mit seinem ersten abzweigenden Diagonalast. Vor den chirurgischen Maßnahmen erhielten alle Tiere 1,5 g Cefuroxim (Zinacef[®], GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, München, Deutschland) i. v. als „Single-Shot“ Antibiose.

Bei allen Tieren wurde als Zugangsweg eine anterolaterale Minithorakotomie links durchgeführt, da sich der linke Vorhof und der linke Ventrikel des Schweins im Mediastinum eher links kaudal befinden. Der Hautschnitt von ca. 10 cm erfolgte leicht bogenförmig im 4. bis 5. Intercostalraum unterhalb der Vorderläufe von medial nach lateral mittels Elektrokauter. Anschließend wurde die stumpfe Präparation der Thoraxwand unter manueller Blutstillung und Schonung der A. thoracica interna durchgeführt. Nach Durchtrennung der Intercostalmuskulatur und scharfer Eröffnung der Pleura wurde bei insgesamt beengten thorakalen Verhältnissen zur besseren Einsicht ein Rippenspreizer in den Zwischenrippenraum eingebracht.

Nach Aufspreizung des Intercostalraumes und manueller Verdrängung des Lungengewebes stellte sich der Perikardbeutel dar. Es folgte die Präparation der mediastinalen Umschlagfalte. Nach Mobilisation des präperikardialen Fettgewebes von medial nach lateral wurde das Perikard eröffnet. Vor Eröffnung des Perikardbeutels und Manipulation am Myokard wurden 10 ml Magnesium 10 % sowie 2 mg/kg KG Amiodaron (Cordarex[®], Sanofi-Synthelabo, Frankfurt, Deutschland) über 15 Minuten langsam injiziert, um vorzeitige präparationsbedingte Herzrhythmusstörungen zu verhindern. Die Perikardiotomie erfolgte durch leichtes Anheben des Perikards mit einer DeBakey Pinzette und vorsichtiges Einschneiden mit einer chirurgischen Schere. Der kurze Schnitt wurde anschließend durch Diathermie erweitert, bis der Verlauf des RIVA mit seinem ersten abgehenden Diagonalast dargestellt werden konnte.

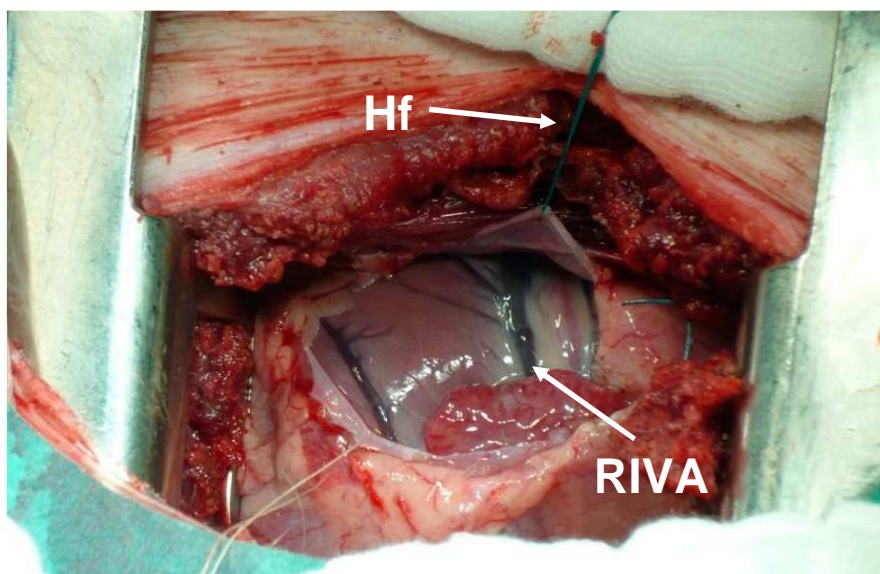
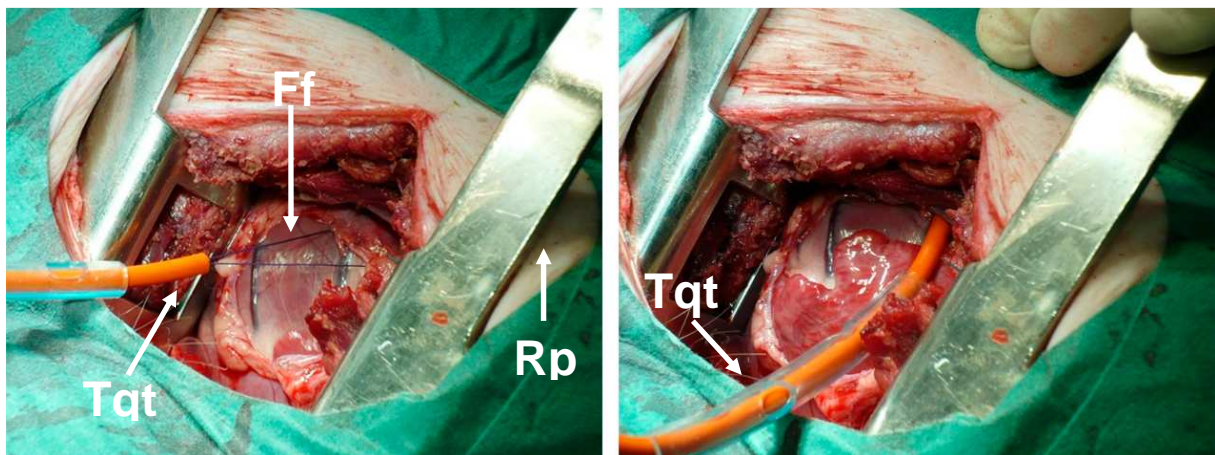


Abbildung 11: Darstellung des RIVA; Hf = Haltefäden, RIVA = Ramus interventricularis anterior

Nach Eröffnung des Perikards wurden vor Freipräparation des RIVA die Perikardränder mit Haltefäden an der Cutis festgenäht und aufgespannt. Nach Absaugen seröser Flüssigkeit aus dem Perikardbeutel wurden die sich präsentierenden Verhältnisse wie Lage des RIVA und des Ramus circumflexus sowie deren Abgänge und das Vorhandensein etwaiger Begleitvenen begutachtet.

Nach der genauen Identifikation des RIVA wurde eine vorsichtige u-förmige Umstechung des Gefäßes distal des ersten Diagonalastes mittels chirurgischem Kunststofffaden (Prolene[®], 3/0, Ethicon, Johnson & Johnson Medical GmbH, Norderstedt, Deutschland) durchgeführt. Nach Umstechung wurden die Fadenenden in einen ca. 10 cm langen Tourniquet (Abbildung 12 links) eingefädelt.



**Abbildung 12: Situs des RIVA vor Okklusion (links) und unter Okklusion (rechts);
Ff = Führungsfäden, Rps = Rippenspreizer, Tqt = Tourniquet**

Mithilfe des Tourniquet und der chirurgischen Fäden konnte der RIVA reversibel verschlossen werden (Abbildung 12, rechts). Mittels Arterienklemme wurde das Tourniquet unter Okklusion des RIVA fixiert. Nach Wiedereröffnung der Arterienklemme und Zurückziehen des Tourniquet wurde die Kompression auf den RIVA und damit die Koronarokklusion nach entsprechender Ischämiezeit wieder beendet.

Nach Beendigung des experimentellen Protokolls wurde dem Tier zur Bestimmung des Ischämieareals der Farbstoff *Evans Blue* (40 ml einer 2%igen Lösung) über den zentralvenösen Katheter injiziert. Durch Anfärben des Myokardgewebes mit dem Farbstoff Evans Blue kann zwischen ischämischem (AAR; engl.: *Area at risk*) und

nicht-ischämischem (AANR; engl.: *Area at no risk*) Myokardgewebe unterschieden werden. Nicht-ischämisches Myokardgewebe färbt sich nach der Injektion von *Evans Blue* blau an. Anschließend wurde das Herz entnommen und der linke Ventrikel in sechs 4 mm dicke Scheiben geschnitten und digital fotografiert. Danach wurden die Scheiben mit Triphenyltetrazolin-Chlorid (1%ige Lösung) bei 37 °C inkubiert und ein zweites Mal fotografiert um das Ischämieareal zu ermitteln [Roesner et al. 2007]. Die Ischämiegröße wurde von einem unabhängigen, verblindeten Untersucher bestimmt. Nach Versuchsende wurden die Tiere in tiefer Narkose mit Propofol, Sufentanil und Kaliumchlorid euthanasiert.

2.7 Messung und Datenaufzeichnung

Die Datenaufzeichnung wurde digital durchgeführt. Die Zeitpunkte der Dokumentation wurden in einem Versuchsprotokoll festgelegt.

Die digitale Erfassung der PiCCO-Daten erfolgte computergestützt mithilfe der Computersoftware PiCCOwin[®] (Pulsion Medical Systems, München, Deutschland). Vor Dokumentation der PiCCO-Variablen erfolgte immer eine Thermodilutionsmessung. Hierzu wurden drei aufeinanderfolgende Bolusinjektionen in kurzem Abstand zufällig über den respiratorischen Zyklus durchgeführt. Wenn die Ergebnisse der Messungen um mehr als 15 % voneinander abwichen, wurde eine erneute Messung durchgeführt.

2.8 Datenanalyse

Die statistische Auswertung erfolgte mittels der kommerziell erhältlichen Statistiksoftware Graph Pad Prism Version 4.03. für Windows (Graph Pad Software, San Diego, Kalifornien). Die Darstellung aller Variablen erfolgte, falls nicht anders angegeben, als Mittelwert \pm Standardabweichung.

Eine univariate Varianzanalyse (One-way-ANOVA) wurde durchgeführt, um die Veränderungen der Variablen zu den unterschiedlichen Messpunkten auf statistische

Signifikanz zu überprüfen. Zum Ausschluss einer Kumulation des α -Fehlers wurde im Anschluss eine Bonferroni-Korrektur angewendet. Ein Kolmogorov-Smirnov-Test erfolgte zur Überprüfung einer Normalverteilung der Variablen.

Eine statistische Signifikanz wurde durch zweiseitiges Testen mit einem p-Wert $\leq 0,05$ angenommen.

Um die Beziehungen der Messwertpaare der Variablen CFI, GEF, dP/dt_{Max} , HZV und LVEF zu den Zeitpunkten BL, AMI 5, AMI 10, AMI 15 und AMI 20 zu untersuchen, führten wir eine Korrelationsanalyse nach Spearman durch und berechneten den Korrelationskoeffizient r .

Mittels Regressionsanalyse wurde für den Vergleich der einzelnen Messwerte die Regressionsgleichung errechnet. Sie dient der Beschreibung eines möglichen Zusammenhangs der Messwerte mittels Regressionsgeraden. Bei einer positiven Steigung der Regressionsgeraden wird ein positiver Zusammenhang der Messwerte angenommen.

Wir untersuchten ebenfalls die Veränderungen der LVEF unter akuter Koronarischemie und verglichen diese mittels Korrelations- und Regressionsanalyse mit den Veränderungen von CFI, GEF, dP/dt_{Max} und dem HZV. Die Veränderung der Messwerte (delta; Δ) zu den einzelnen Messpunkten wurden bestimmt durch Subtraktion der gemessenen Werte vom vorausgehenden Messwert. So subtrahierten wir z. B. BL – AMI 5, AMI 5 – AMI 10, AMI 10 – AMI 15 usw.

In einem weiteren Schritt wurden die unterschiedlichen Variablen zur Beurteilung der linksventrikulären Kontraktilität mithilfe der *Receiver Operating Characteristic* (ROC)-Analyse miteinander verglichen. Die Bestimmung der LVEF mittels TEE sollte als Referenzverfahren gegenüber den PiCCO-Variablen CFI, GEF dP/dt_{Max} als neue Parameter und dem PiCCO-HZV unter akuter Koronarischemie verglichen werden. Ziel der ROC-Analyse war die Untersuchung, ob anhand der Variablen CFI, GEF und dP/dt_{Max} eine LVEF von $\leq 50\%$ vorhergesagt werden kann. Falls eine Aussage zu einer LVEF $\leq 50\%$ möglich ist, sollten Schwellenwerte für die Variablen CFI, GEF, dP/dt_{Max} und HZV ermittelt werden, die mit möglichst hoher Sensitivität und Spezifität

einen Abfall der LVEF auf ≤ 50 % vorhersagen können. Eine LVEF von ≤ 50 % wurde als Grenze definiert, da dieser Schwellenwert mit einer relevanten Beeinträchtigung der linksventrikulären Performance einhergeht [Elmas et al. 2008, Corteville et al. 2007].

Zur Beurteilung der Gesamtgenauigkeit des verwendeten Messverfahrens wurde die Fläche unter der *Receiver Operating Characteristic*-Kurve bestimmt (AUC; engl.: *Area under the curve*). Die Fläche kann Werte zwischen 0,5 und 1 annehmen, wobei ein höherer Wert die bessere Güte anzeigt. Eine Fläche unter der ROC-Kurve von 0,5 entspricht einer Vorhersagekraft vergleichbar mit dem Wurf einer Münze.

3. Ergebnisse

Der Stichprobenumfang in diesem Versuch betrug 15 Tiere. Alle Tiere konnten in die Auswertung einbezogen werden. Unmittelbar vor Versuchsbeginn wiesen die einzelnen Versuchstiere untereinander keine Unterschiede bezüglich Gewicht, Temperatur und hämodynamischen Variablen auf. Die Einleitung der Allgemeinanästhesie und die chirurgische Präparation gestalteten sich bei allen Tieren komplikationslos.

In Abbildung 13 (links) ist exemplarisch die durchgeführte Myokardfärbung dargestellt. Die blauen Anteile (EB = Evans Blue) repräsentieren die gesunden, perfundierten Myokardabschnitte (AANR; engl.: *Area at no risk*). Die unter EB nicht blau gefärbten Anteile stellen die ischämischen Myokardanteile dar (AAR; engl.: *Area at risk*). In der darauf folgenden Färbung mit Triphenyltetrazolium-Chlorid konnte das Infarktareal wie bereits vorher beschrieben innerhalb der *Area at risk* markiert werden. Die Infarktgröße wurde als der prozentuale Anteil der *Area at risk* ermittelt.

Ebenfalls in Abbildung 13 (rechts) ist die Infarktgröße der Tiere als Streudiagramm dargestellt. Die Infarktgröße in Prozent der *Area at risk* betrug im Mittel 40 ± 13 %.

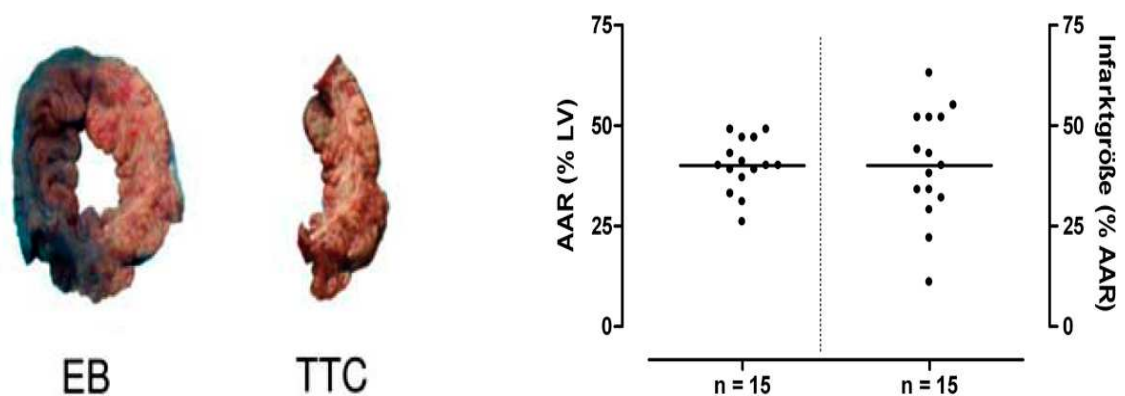


Abbildung 13: Myokardfärbung (links); EB = Evans Blue, TTC = Triphenyltetrazolium-Chlorid; Infarktgröße in Prozent (AAR; engl.: *Area at risk*) des linken Ventrikels und Infarktgröße in Prozent der AAR (rechts) (n=15)

In Tabelle 1 sind die erfassten hämodynamischen Parameter Herzfrequenz, mittlerer arterieller Druck, zentraler Venendruck und die ST-Strecken Hebung in Ableitung V₅ als Übersicht dargestellt.

	BL	AMI 5	AMI 10	AMI 15	AMI 20
MAP (mmHG)	72 ± 13	57 ± 7 ^b	57 ± 6 ^a	57 ± 6 ^a	59 ± 10 ^a
ZVD (mmHG)	9 ± 2	11 ± 2	11 ± 2	11 ± 2	11 ± 2
HF (1/Minute)	104 ± 16	96 ± 22	96 ± 22	96 ± 23	98 ± 18
ST-Hebung in V₅ (mV)	0,3 ± 0,3	1,9 ± 1,3 ^c	2,1 ± 0,9 ^c	1,7 ± 0,7 ^b	1,7 ± 1,2 ^b

Tabelle 1: Hämodynamische Parameter; Angaben als Mittelwerte ± Standardabweichung; BL = Baseline, AMI = akute Myokardischämie nach 5, 10, 15, 20 Minuten; MAP = mittlerer arterieller Druck; ZVD = zentralvenöser Druck; HF = Herzfrequenz; a = p <0,05 vs. BL, b = p <0,01 vs. BL, c = p <0,001 vs. BL

3.1 Veränderungen der Variablen CFI, GEF, dP/dt_{Max}, HZV und der LVEF unter akuter Myokardischämie

In den Abbildungen 14 bis 18 sind die zeitlichen Veränderung der PiCCO-Variablen CFI, GEF, dP/dt_{Max}, HZV und der LVEF unter akuter Koronarischämie dargestellt. Die Verlaufsänderungen der Variablen sind als Streudiagramm (*Scatter plot*) und Boxplot (*Box-and-Whisker-Plot*) dargestellt. Zum besseren visuellen Verständnis sind der Median und die 25. und 75. Perzentile dargestellt. Die „*Whiskers*“ kennzeichnen Minimum und Maximum der Werte.

3.1.1 Veränderungen des kardialen Funktionsindex (CFI) unter akuter Koronarischämie

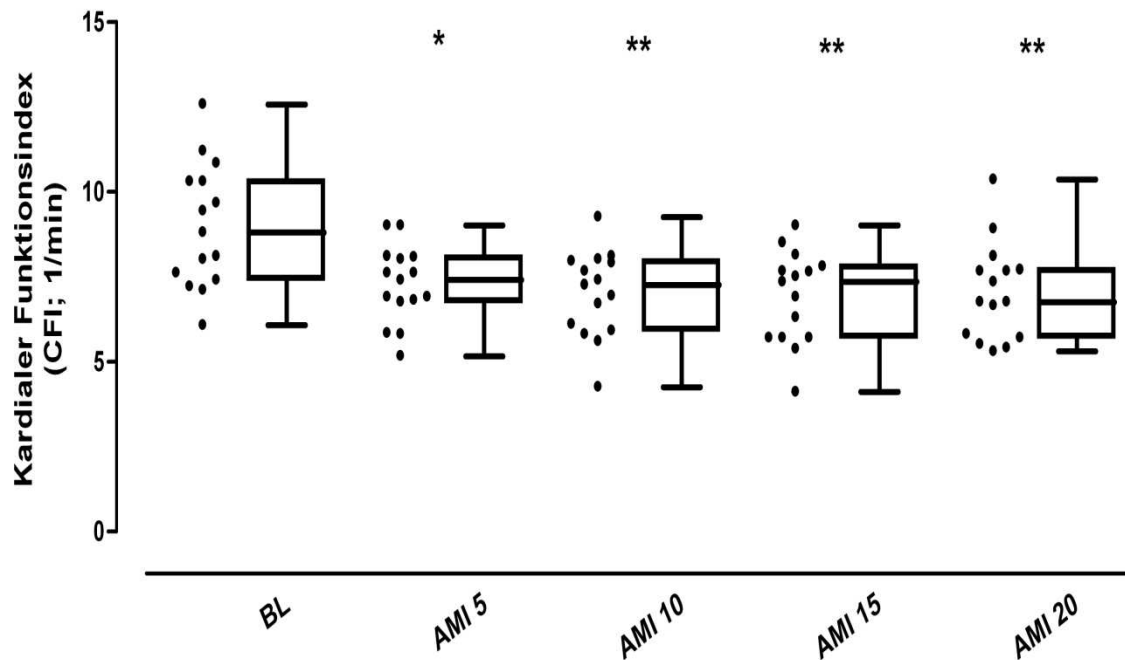


Abbildung 14: Kardialer Funktionsindex (CFI) zu den Messzeitpunkten Baseline (BL) und akute Myokardischämie (AMI) 5, 10, 15 und 20 Minuten (n=15); * = $p < 0,01$ vs. BL, ** = $p < 0,001$ vs. BL

Nach Induktion der akuten Koronarischämie fiel der CFI signifikant ab. Der stärkste Abfall zeigte sich 15 Minuten nach Okklusion des RIVA. Im Vergleich zur Baseline konnte bereits nach 5 Minuten akuter Koronarischämie ein signifikanter Abfall vom CFI aufgezeigt werden. Die Messungen zu den Zeitpunkten AMI 5 bis AMI 10 wiesen im Vergleich keine signifikanten Unterschiede auf. Lediglich bei einem Tier konnte im Verlauf kein signifikanter Abfall vom CFI unter Koronarischämie gemessen werden.

3.1.2 Veränderung der globalen Ejektionsfraktion (GEF) unter akuter Koronarischemie

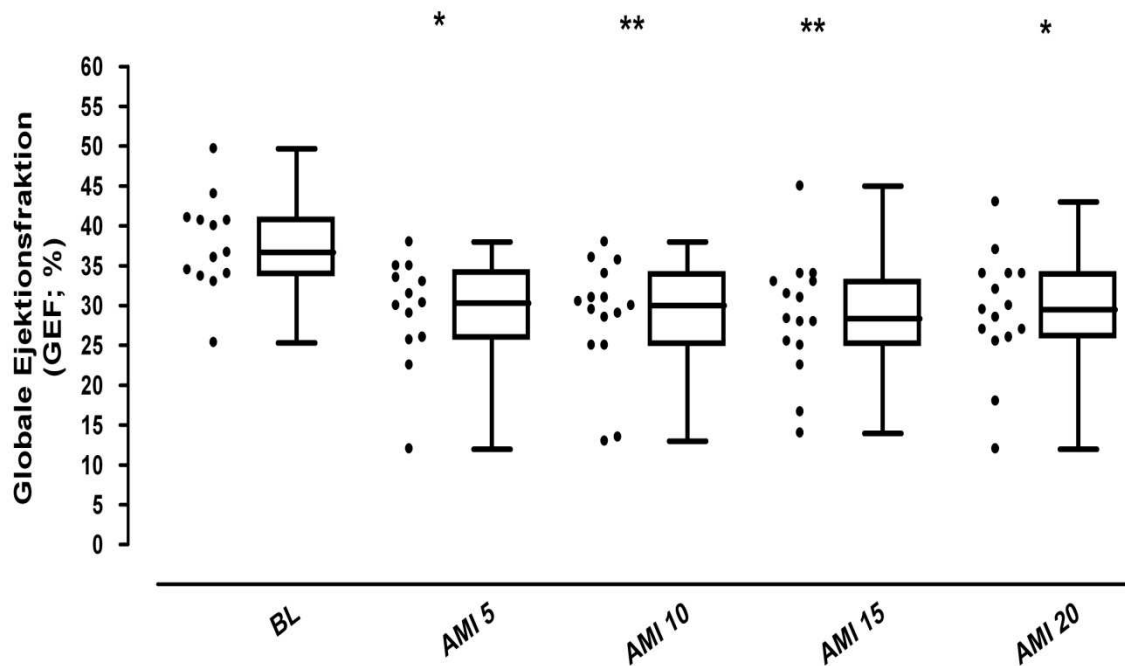


Abbildung 15: Globale Ejektionsfraktion (GEF) zu den Messzeitpunkten Baseline (BL) und akute Myokardischämie (AMI) 5, 10, 15 und 20 Minuten (n=15); * = $p < 0,05$ vs. BL, ** = $p < 0,01$ vs. BL

Insgesamt fiel die GEF im Verlauf der Koronarischemie signifikant ab. Bereits zum Zeitpunkt AMI 5 zeigte sich ein signifikanter Abfall gegenüber der Baseline. Im weiteren Verlauf konnte jedoch zu den Zeitpunkten AMI 10 bis AMI 20 kein weiterer signifikanter Abfall im Vergleich zu AMI 5 aufgezeigt werden. Im Vergleich zur Baseline war die GEF zu allen Messpunkten signifikant reduziert.

3.1.3 Veränderung der maximalen Geschwindigkeit des linksventrikulären Druckanstiegs (dP/dt_{Max}) unter akuter Koronarischämie

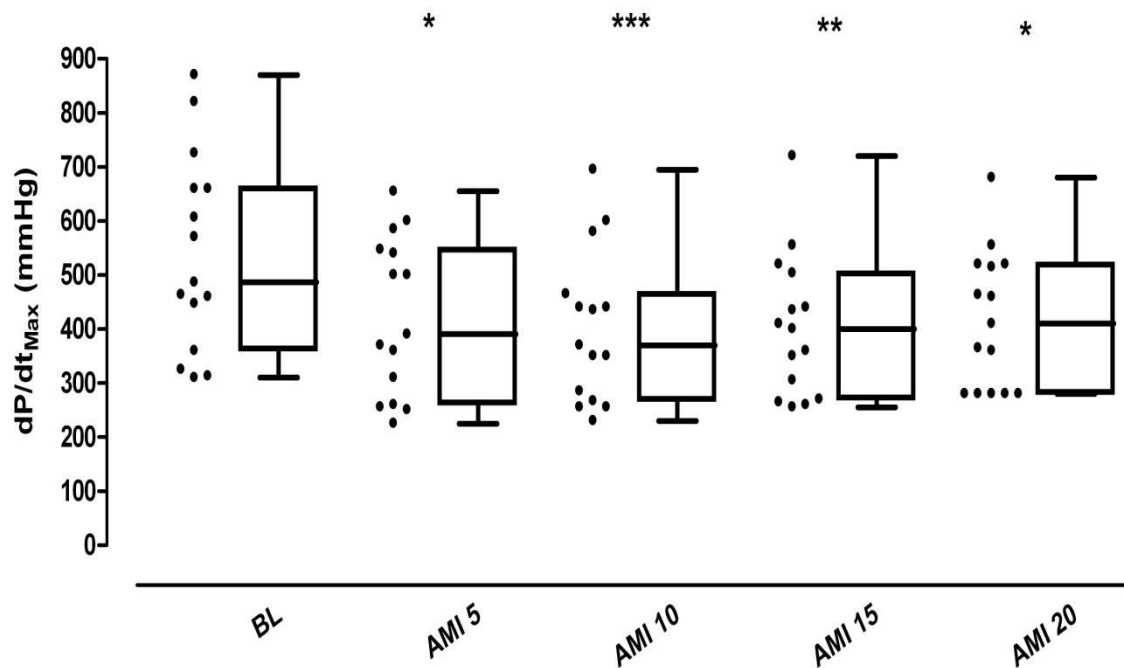


Abbildung 16: Maximale Geschwindigkeit des linksventrikulären Druckanstiegs (dP/dt_{Max}) zu den Messzeitpunkten Baseline (BL) und akute Myokardischämie (AMI) 5, 10, 15 und 20 Minuten (n=15); * = $p < 0,05$ vs. BL, ** = $p < 0,01$ vs. BL, *** = $p < 0,001$ vs. BL

Die Variable dP/dt_{Max} zeigte unter akuter Koronarischämie ebenfalls wie CFI und GEF einen signifikanten Abfall im Gegensatz zur Baseline. Bereits nach 5 Minuten akuter Koronarischämie konnte ein signifikanter Abfall für dP/dt_{Max} aufgezeigt werden. Im Verlauf der weiteren Messzeitpunkte AMI 5 bis AMI 20 zeigte sich kein weiterer Abfall für dP/dt_{Max} . Ebenfalls war dP/dt_{Max} zum Messzeitpunkt AMI 20 signifikant gegenüber der Baseline erniedrigt.

3.1.4 Veränderungen des Herzzeitvolumens (HZV) unter akuter Koronarischemie

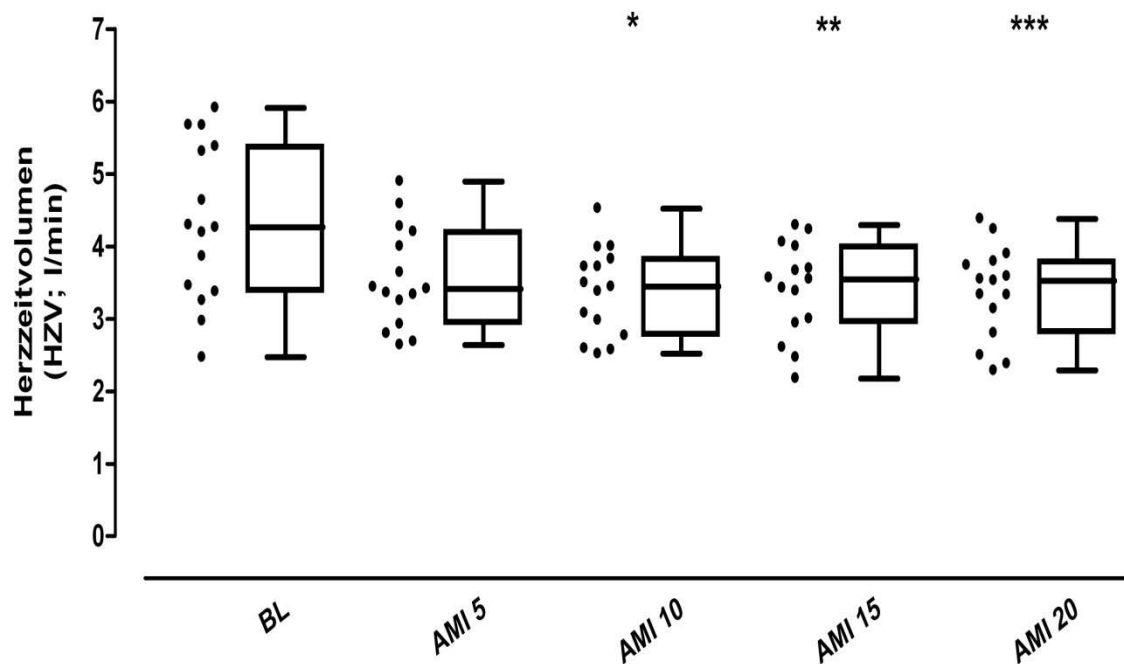


Abbildung 17: Herzzeitvolumen (HZV) zu den Messzeitpunkten Baseline (BL) und akute Myokardischämie (AMI) 5, 10, 15 und 20 Minuten (n=15); * = $p < 0,01$, ** = $p < 0,05$, *** = $p < 0,001$

Das HZV fiel im Verlauf der Koronarischemie ab dem Messzeitpunkt AMI 10 signifikant ab. Zu dem Zeitpunkt AMI 5 konnte kein signifikanter Abfall aufgezeigt werden. Im Mittel fiel das HZV aber nicht unter 3,4 l/min. Außerdem zeigte sich kein weiterer signifikanter Abfall des HZV im Vergleich der Messzeitpunkte AMI 5 bis AMI 20 zueinander.

3.1.5 Veränderungen der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) unter akuter Koronarischemie

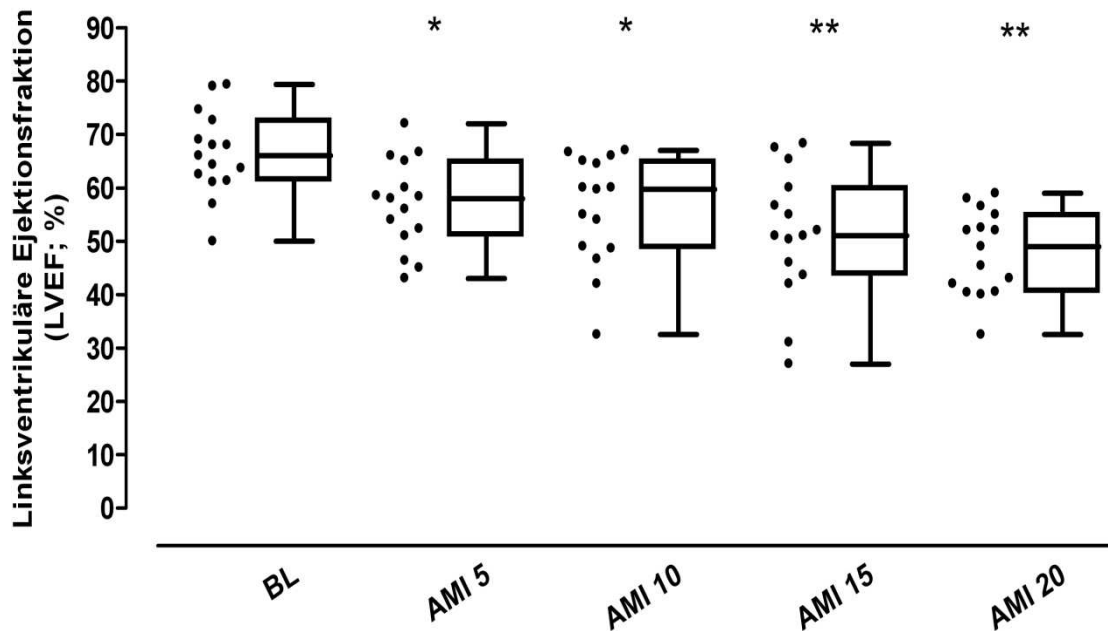


Abbildung 18: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) zu den Messzeitpunkten Baseline (BL) und akute Myokardischämie (AMI) 5, 10, 15 und 20 Minuten (n=15); * = $p < 0,05$ vs. BL, ** = $p < 0,001$ vs. BL

Die LVEF zeigte im Vergleich zur Baseline während akuter Ischämie einen signifikanten Abfall zu den Zeitpunkten AMI 5 bis AMI 20. Bereits 5 Minuten nach Induktion der akuten Koronarischemie konnte ein signifikanter Abfall der LVEF aufgezeigt werden. Die gemessenen Werte für die LVEF lagen zur Baseline im Mittel bei 66,4 %. Insgesamt fiel die LVEF im Mittel bis auf 48 % ab (AMI 20). Lediglich bei einem Tier konnte zu den Zeitpunkten Baseline bis AMI 20 kein signifikanter Abfall der LVEF aufgezeigt werden.

3.2 Korrelationsanalysen zwischen den PiCCO-Variablen CFI, GEF, dP/dt_{Max} , HZV und der LVEF

In den Abbildungen 19 und 20 sind die Korrelationsanalysen zwischen den PiCCO-Variablen CFI, GEF, dP/dt_{Max} und dem HZV mit der LVEF grafisch dargestellt.

Es zeigten sich positive Korrelationen zwischen den PiCCO-Variablen CFI, GEF und dP/dt_{Max} mit der LVEF. Außerdem zeigten sich moderate Korrelation zwischen dem HZV und der LVEF unter akuter Koronarischämie.

3.2.1 Korrelationsanalysen zwischen dem CFI und der LVEF sowie zwischen der GEF und der LVEF

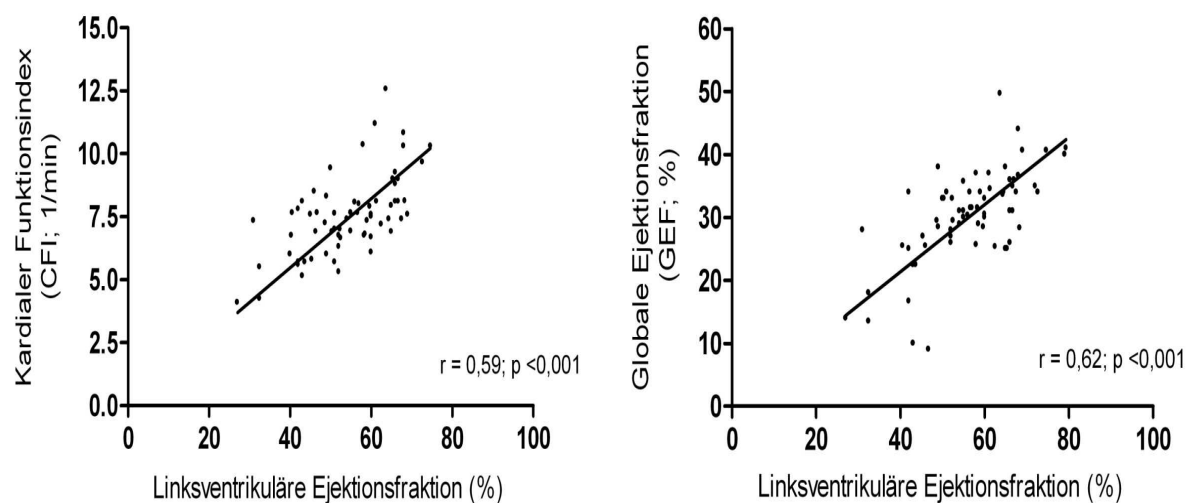


Abbildung 19: Korrelationsanalysen zwischen dem CFI und der LVEF (links) sowie zwischen der GEF und der LVEF (rechts)

3.2.2 Korrelationsanalysen zwischen dP/dt_{Max} und der LVEF sowie zwischen dem HZV und der LVEF

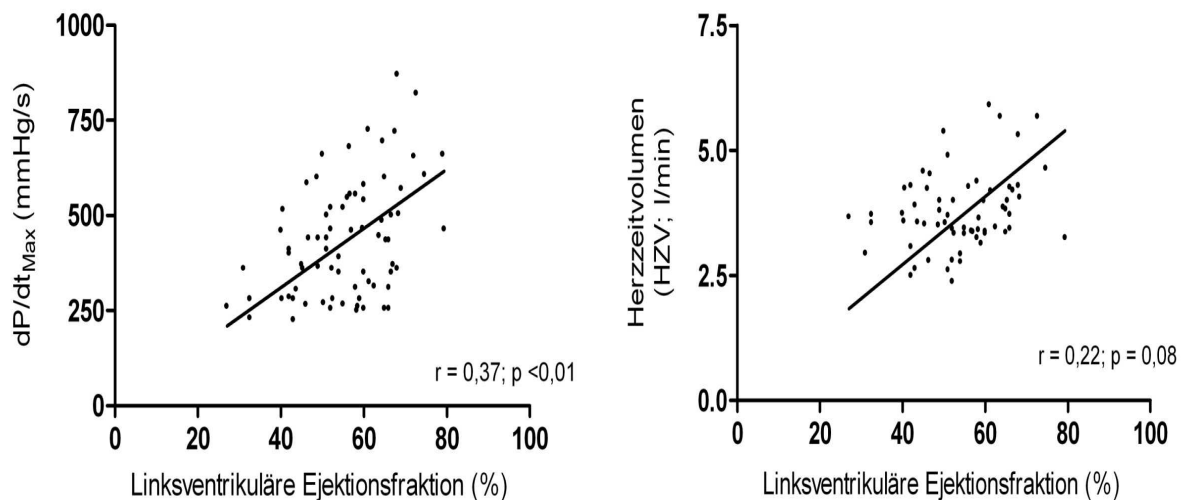


Abbildung 20: Korrelationsanalysen zwischen dP/dt_{Max} und der LVEF (links) sowie zwischen dem HZV und der LVEF (rechts)

3.3 Korrelationsanalysen zwischen Veränderungen der PiCCO-Variablen CFI, GEF, dP/dt_{Max} , HZV und der LVEF unter Koronarischämie

Zusätzlich zu den Korrelationsanalysen der absoluten Werte für CFI, GEF, dP/dt_{Max} , HZV und LVEF verglichen wir ebenfalls die Veränderungen der Variablen (Δ) unter Koronarischämie mittels Korrelations- und Regressionsanalyse miteinander. Diese zusätzliche Analyse wurde durchgeführt, um zu untersuchen, ob eine Veränderung der LVEF (z. B. ein Abfall) ebenfalls durch eine gleichwertige Veränderung der Variablen GEF, CFI, dP/dt_{Max} und dem HZV begleitet wird.

Hier zeigten sich während der akuten Koronarischämie signifikante Korrelationen zwischen Veränderungen der PiCCO-Variablen CFI, GEF und dP/dt_{Max} mit den Ver-

änderungen der LVEF. Zwischen Veränderungen der LVEF und Veränderungen des HZV konnte keine signifikante Korrelation nachgewiesen werden.

In den Abbildungen 21 und 22 sind die Korrelationsanalysen und Regressionsgeraden der Veränderungen der Messwerte (delta; Δ) unter akuter Koronarischämie grafisch dargestellt.

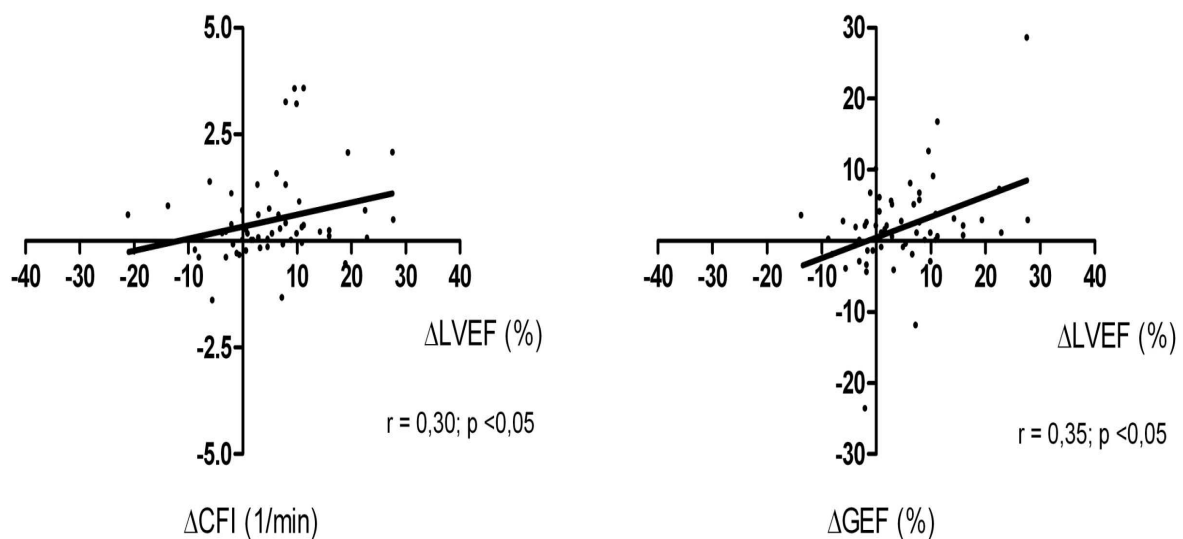


Abbildung 21: Korrelationsanalysen zwischen Δ CFI und Δ LVEF (links) sowie zwischen Δ GEF und Δ LVEF (rechts) während akuter Koronarischämie

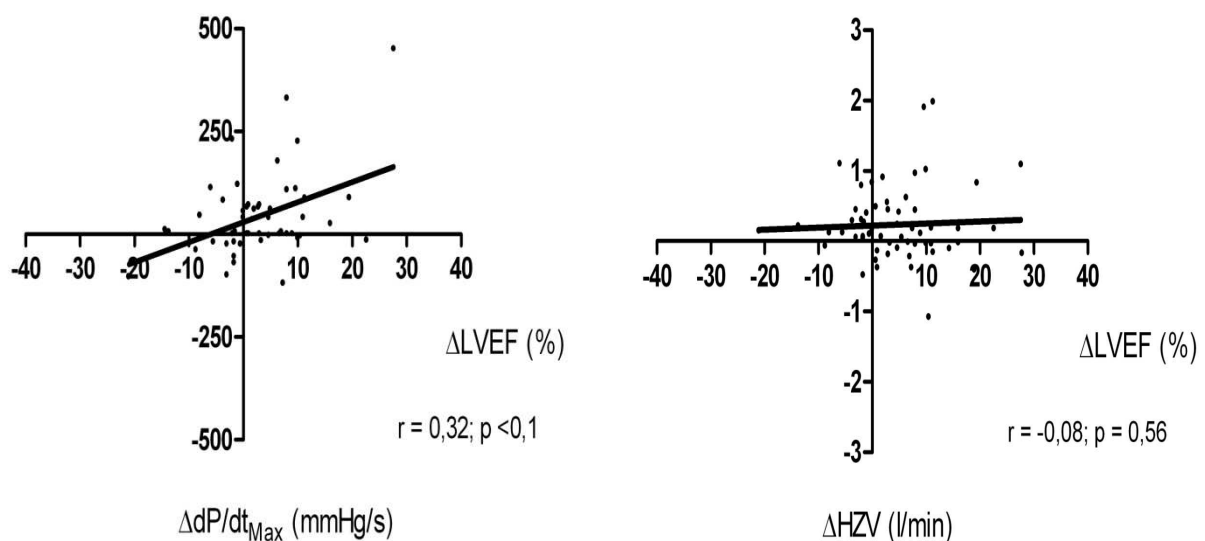


Abbildung 22: Korrelationsanalysen zwischen Δ dP/dt_{Max} und Δ LVEF (links) sowie zwischen Δ HZV und Δ LVEF (rechts) während akuter Koronarischämie

3.4 Receiver Operating Characteristic (ROC)-Analysen

In Abbildung 23 ist die grafische Darstellung der *Receiver Operating Characteristic* (ROC)-Analysen dargestellt. Zusätzlich sind die ermittelten Werte für die *Area under the curve* abgebildet.

Die Fläche unter der ROC-Kurve zur Abschätzung einer $LVEF \leq 50\%$ war für die PiCCO-Variablen wie folgt: CFI 0,74 [95 % Konfidenzintervall 0,617 bis 0,870; $p < 0,001$]; GEF 0,80 [95 % Konfidenzintervall 0,667 bis 0,930; $p < 0,0001$]; dP/dt_{Max} 0,67 [95 % Konfidenzintervall 0,545 bis 0,800; $p < 0,05$], HZV 0,57 [95 % Konfidenzintervall 0,437 bis 0,709; $p = 0,33$].

Der Schwellenwert für eine $LVEF \leq 50\%$ lag für CFI bei $\leq 7,6$ (Sensitivität 72 %, Spezifität 53 %), d. h. das mit einer 72%igen Sensitivität und einer 53%igen Spezifität bei einer Schwelle für $CFI < 7,6$ eine Reduktion der $LVEF \leq 50\%$ vorhergesagt werden kann. Der Schwellenwert für GEF lag bei $\leq 30\%$ (Sensitivität 76 %, Spezifität 76 %), und der Schwellenwert für dP/dt_{Max} lag bei ≤ 422 mmHg/s (Sensitivität 71 %, Spezifität 60 %).

Lediglich für das HZV konnten wir in der ROC-Analyse keine verwendbaren Schwellenwerte anhand Spezifität und Sensitivität zur Abschätzung einer $LVEF \leq 50\%$ ermitteln. Die Fläche unter der ROC-Kurve zur Abschätzung einer $LVEF \leq 50\%$ war für das HZV 0,57 (95 % Konfidenzintervall 0,437 bis 0,709, $p = 0,33$).

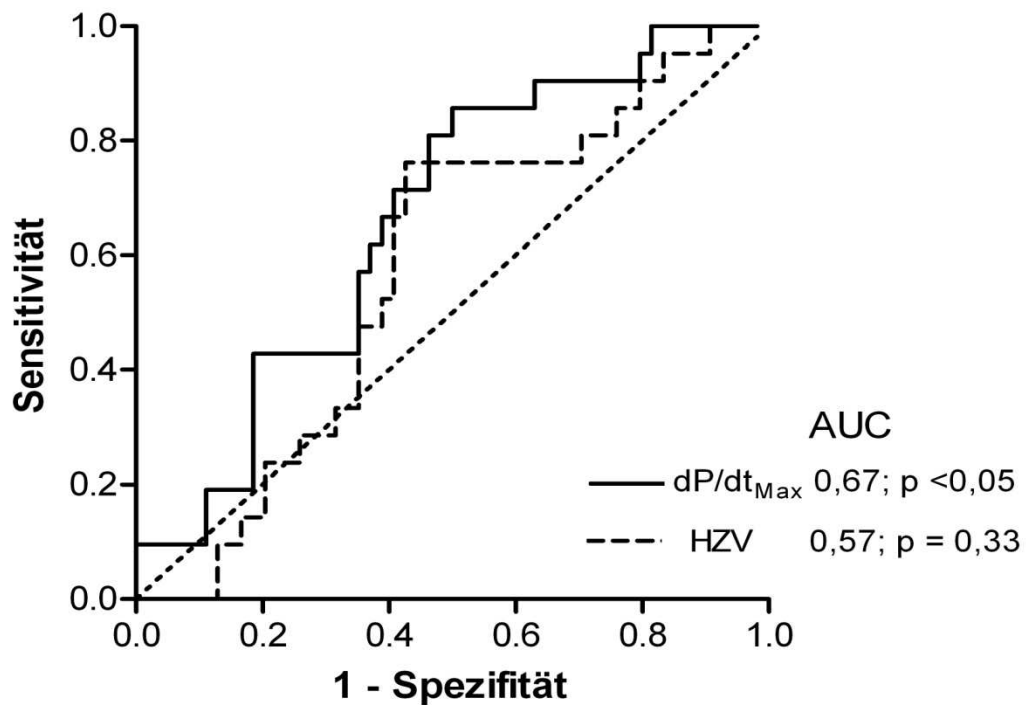
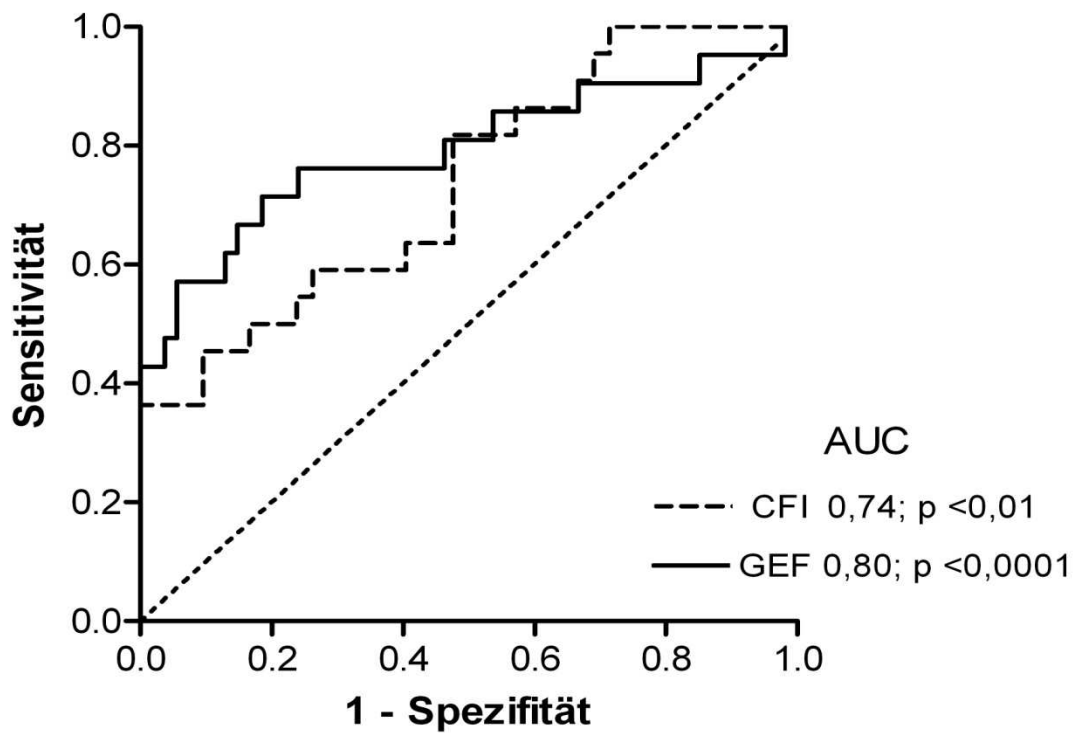


Abbildung 23: Receiver Operating Characteristic-Kurve um die Fähigkeit zur Abschätzung einer LVEF $\leq 50\%$ für CFI, GEF (oben) und dP/dt_{Max} , HZV (unten) darzustellen

4. Diskussion

In der Intensivmedizin ist ein zuverlässiges Monitoring zur Einschätzung des hämodynamischen Zustandes eines Risikopatienten von großer Bedeutung. Hierzu zählt insbesondere die Überwachung der linksventrikulären Funktion, da sie maßgeblich an der Aufrechterhaltung des HZV beteiligt ist.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war eine systematisch vergleichende Untersuchung der PiCCO-Funktionsvariablen CFI, GEF und dP/dt_{Max} mit der mittels TEE bestimmten LVEF in einem Modell der akuten linksventrikulären Myokardischämie. Die PiCCO-Variablen sollten bezüglich ihrer Validität zur Überwachung und Beurteilung der linksventrikulären Funktion mit der TEE als Referenzverfahren verglichen werden.

Zunächst wurden die absoluten Werte der PiCCO-Funktionsvariablen, des HZV und der LVEF unter Myokardischämie untersucht. Mittels Korrelationsanalysen wurde überprüft, ob eine gleichwertige Beziehung zwischen den PiCCO-Variablen und der LVEF während akuter Koronarischämie besteht. Im Anschluss wurden die Veränderungen der PiCCO-Variablen und die Veränderungen der LVEF miteinander verglichen und auf signifikante Korrelationen überprüft.

Abschließend sollten die PiCCO-Variablen mittels ROC-Analyse in Bezug auf ihre Aussagekraft untersucht werden, eine eingeschränkte LVEF $\leq 50\%$ vorherzusagen.

Die Ergebnisse dieser Arbeit lassen sich wie folgt zusammenfassen:

- (1) Eine akute Koronarischämie induziert eine signifikante Abnahme der LVEF und der PiCCO-Variablen CFI, GEF und dP/dt_{Max} . Außerdem konnten wir eine moderate Korrelation zwischen den Variablen CFI, GEF und dP/dt_{Max} und der LVEF nachweisen.
- (2) Die PiCCO-Funktionsvariablen CFI, GEF und dP/dt_{Max} sind geeignete hämodynamische Variablen, um eine Abnahme der LVEF unter akuter Koronarischämie verlässlich wiederzugeben. Anhand der alleinigen Messung des HZV ist es nicht möglich eine Abnahme der LVEF sicher zu erfassen.
- (3) Die Ergebnisse der ROC-Analyse zeigen, dass CFI und GEF präziser in der Abschätzung einer LVEF $\leq 50\%$ sind als dP/dt_{Max} .

In der perioperativen Phase können unterschiedliche Erkrankungen zu einer Abnahme der myokardialen Kontraktionsfähigkeit führen. Hierzu gehören insbesondere die akute Koronarischemie und die septische Kardiomyopathie. Diese Krankheitsbilder sind für eine hohe perioperative und sepsisinduzierte Morbidität und Mortalität verantwortlich [Post et al. 2008, Charlson et al. 1989]. Die Überwachung der systolischen linksventrikulären Funktion bei solchen Risikopatienten stellt im perioperativen und intensivmedizinischen Bereich immer noch eine zentrale Herausforderung dar. Die kontinuierliche Überwachung der kardialen Funktion kritisch kranker Patienten hat zum Ziel, eine akute Einschränkung der linksventrikulären Funktion frühzeitig zu erkennen. Eine Abnahme der systolischen Funktion des linken Ventrikels kann zu einem Abfall des HZV und somit zu einer hämodynamischen Instabilität mit Versagen einzelner Organsysteme führen. Hier bildet eine frühzeitige Diagnostik die Grundlage zur Stabilisierung und Aufrechterhaltung einer suffizienten Kreislauffunktion. Zur Einschätzung der Kontraktionsfähigkeit des linken Ventrikels dienen heute in erster Linie Variablen, die indirekt aus der Messung von Volumina, Flüssen oder Flächen bestimmt werden. Eine direkte Messung der Kontraktilität als dynamischer Parameter ist heute zwar mittels *Conductance*-Technik möglich, ihr Einsatz ist allerdings aufgrund eines hohen technischen Aufwandes auf spezielle Situationen, z. B. in der Kinderkardiologie, begrenzt. Alle bisherigen Variablen, insbesondere die LVEF oder das Maximum der Steigung der isovolumetrischen Druckkurve, müssen immer im Zusammenhang mit zusätzlichen Parametern, die die Vor- und Nachlast beschreiben, interpretiert werden. Ein Anstieg der LVEF kann z. B. durch eine Zunahme der Kontraktilität oder aber durch eine verminderte Nachlast infolge peripherer Vasodilatation bedingt sein.

Intraoperativ und auf der Intensivstation werden Patienten heutzutage vorwiegend mittels Standardmonitoring bestehend aus einem EKG, einer nicht-invasiven Blutdruckmessung und der Bestimmung der peripheren Sauerstoffsättigung überwacht. Je nach operativem Eingriff und Vorerkrankungen des Patienten ist es notwendig, dass ein solches Basismonitoring erweitert wird. In den meisten Fällen jedoch ist das EKG die einzige Möglichkeit zur Früherkennung einer kardialen Ischämie. Im Rahmen eines adäquaten erweiterten hämodynamischen Monitorings von Risikopatienten ist aber eine alleinige Überwachung mittels EKG zur Diagnostik einer Myokard-

ischämie nicht ausreichend. Dies gilt insbesondere für kardiale Risikopatienten, die einer direkten Überwachung der linksventrikulären Funktion bedürfen.

Eine Untersuchung durch Communale und Kollegen konnte diesbezüglich die Bedeutung zusätzlicher Monitoringverfahren wie der TEE zur intraoperativen Ischämiediagnostik deutlich machen. In dieser Studie verglichen die Autoren an 351 kardiochirurgischen Patienten die Zeit bis zum Auftreten von Wandbewegungsstörungen in der TEE mit der Zeit bis zum Auftreten von ST-Strecken-Veränderungen im gleichzeitig aufgezeichneten EKG. Die Arbeitsgruppe um Communale konnte aufzeigen, dass unter akuter Koronarischämie pathologische Wandbewegungsstörungen früher auftreten als Veränderungen der ST-Strecke im EKG. Darüber hinaus konnte Communale herausfinden, dass die TEE im Gegensatz zum EKG doppelt so präzise darin ist, Patienten mit einer Myokardischämie zu erkennen [Communale et al. 1998]. Weitere Arbeitsgruppen konnten die Ergebnisse von Communale und Kollegen in ihren Untersuchungen bestätigen. So kommen mehrere Studien zu dem Ergebnis, dass myokardiale Wandbewegungsstörungen unter akuter Koronarischämie bereits nach weniger als einer Minute auftreten können, während Veränderungen der ST-Strecken erst nach einigen Minuten Verzögerung nachweisbar sind [Shanewise 2006, Battler et al. 1987, Smith et al. 1985].

Aus diesem Grund wird in der Anästhesie und Intensivmedizin bereits seit längerer Zeit zusätzlich zum oben beschriebenen Standardmonitoring ein erweitertes hämodynamisches Monitoring zur Überwachung von Risikopatienten eingesetzt. Hierfür stehen verschiedene Verfahren zur Verfügung.

Die Echokardiografie wird bereits vielfach im perioperativen und intensivmedizinischen Bereich als Diagnostikum zur Abklärung spezifischer Fragestellungen eingesetzt. Ihre Durchführung kann sowohl von transthorakal als auch von transösophageal erfolgen. Mittlerweile besitzt die Echokardiografie einen so hohen klinischen Stellenwert, dass ihr Einsatz von verschiedenen Autoren und Fachgesellschaften in jeder Situation einer unklaren hämodynamischen Instabilität empfohlen wird [Hüttemann et al. 2008, Beaulieu 2007, Cheitlin 2003].

Die Bestimmung der LVEF mittels TEE gehört inzwischen zu den Standardmethoden zur Beurteilung der linksventrikulären Funktion [Guarracino et al. 2009, Galema et al. 2008, Hüttemann 2006] und findet vielfach klinische Anwendung. Ihre Bedeutung in

Bezug auf Patienten mit einer Myokardischämie konnte in der Vergangenheit bereits durch mehrere Studien belegt werden. In einer Untersuchung durch Pfeffer und Kollegen konnte z. B. aufgezeigt werden, dass die LVEF einen wichtigen Marker für die Mortalität nach Myokardischämie darstellt [Pfeffer et al. 1992]. Zu vergleichbaren Ergebnissen kommen Volpi und Kollegen in ihrer Untersuchung zur Mortalität von Patienten in den ersten sechs Monaten nach Myokardinfarkt. Sie beschreiben eine eingeschränkte linksventrikuläre Funktion als den stärksten Prädiktor einer 6-Monats-Mortalität von Patienten nach Myokardinfarkt [Volpi et al. 1993]. Auch die prognostische Wertigkeit einer reduzierten LVEF bezüglich des Auftretens kardialer Ereignisse wurde bei KHK-Patienten bereits mehrfach nachgewiesen [Kron et al. 1998, Bassevich et al. 1994].

In der von uns durchgeführten Untersuchung konnten wir eine signifikante Abnahme der LVEF unter akuter Okklusion des RIVA messen. Diese Abnahme infolge der Koronarokklusion erklärt sich vor allem durch eine ischämiebedingte Kontraktilitätsstörung des Myokards. Die LVEF fiel im Vergleich zur Baseline in den ersten 5 Minuten im Mittel um 10 % ab. 20 Minuten nach RIVA-Okklusion zeigte sich ein Abfall der LVEF im Mittel um 19 % im Vergleich zu Baseline. Diese Ergebnisse stimmen mit anderen Studien zur Veränderung der LVEF unter oder nach akuter Koronarischämie überein [Ruiz-Bailén et al. 2005, Lee et al. 1995].

Bei der Durchführung der TEE zur Bestimmung der LVEF ist jedoch zu bedenken, dass sie gewissen Einschränkungen unterliegt, die in der breiten klinischen Anwendbarkeit berücksichtigt werden müssen. Die TEE-Untersuchung ist technisch anspruchsvoll, abhängig von einem hohen Ausbildungsgrad des Untersuchers, zeitaufwendig und im Gegensatz zu anderen Verfahren relativ kostenintensiv. Vor allem aber sind echokardiografische Variablen nur punktuell und nicht kontinuierlich zu erheben, was einer Trendanalyse der hämodynamischen Variablen direkt am Patientenbett im Wege steht.

Aus diesem Grund wurden alternative wenig- bzw. nicht-invasive Verfahren eingeführt, die eine kontinuierliche Überwachung der linksventrikulären Funktion ermöglichen. Im Vordergrund steht hierbei die Notwendigkeit, eine hämodynamische Instabilität frühzeitig zu erkennen und die Ursache entsprechend therapieren zu können.

Mit dem PiCCO-System steht ein weniger invasives Verfahren zur Messung verschiedener hämodynamischer Variablen zur Verfügung. Es ermöglicht die kontinuierliche Messung des HZV „Schlag für Schlag“ in Echtzeit, die Bestimmung volumetrischer Variablen zur Beschreibung der kardialen Vorlast sowie eine Erhebung der dynamischen Variablen Schlagvolumenvariabilität und Pulskonturvariabilität zur Beschreibung einer Volumenreagibilität [Göpfert et al. 2007].

Die Grundlage zur Bestimmung der hämodynamischen Variablen mittels PiCCO-System bilden die transpulmonale Thermodilution und die Pulskonturanalyse. Dass die transpulmonale Thermodilution ein präzises Verfahren zur Überwachung des HZV und des globalen enddiastolischen Volumens darstellt, konnte bereits in früheren Untersuchungen aufgezeigt werden [Della Rocca et al. 2007, Gödje et al. 1999, Sakka et al. 1999^a]. Sakka und Kollegen bestimmten in ihrer Untersuchung an 37 Patienten mit Sepsis, septischem Schock und Subarachnoidalblutung gleichzeitig das HZV durch transpulmonale Thermodilution mittels PiCCO-System und durch eine pulmonalarterielle Thermodilution mittels Pulmonalarterienkatheter. Die Ergebnisse dieser Untersuchung zeigten eine gute Korrelation zwischen beiden Methoden zur Bestimmung des HZV. Weitere Studien befassten sich mit der diagnostischen Wertigkeit des globalen enddiastolischen Volumens und des intrathorakalen Blutvolumens als Variablen zur Beschreibung der kardialen Vorlast. Della Roca und Kollegen kamen in einer retrospektiven Zusammenfassung verschiedener Arbeiten über den klinischen Stellenwert volumetrischer Vorlastvariablen zu dem Ergebnis, dass das globale enddiastolische Volumen und das intrathorakale Blutvolumen zur Einschätzung der kardialen Vorlast gut geeignet sind [Della Roca et al. 2007]. Zu vergleichbaren Ergebnissen kommen ebenfalls Untersuchungen von Sakka et al. [Sakka et al. 1999^b].

Neben dem HZV und Parametern zur Volumensteuerung bietet das PiCCO-System anhand von CFI, GEF und dP/dt_{Max} zusätzlich die Möglichkeit, hämodynamische Variablen zu erheben, die der Beschreibung der kardialen Funktion dienen. Die klinische Wertigkeit dieser Variablen zur Überwachung der linksventrikulären Funktion konnte bereits in verschiedenen klinischen Studien untersucht werden. In einer hierzu durchgeführten Studie von Combes und Kollegen wurden CFI und GEF mit der linksventrikulären Flächenejektionsfraktion, erhoben durch die TEE, verglichen. Die

Autoren konnten bei 33 mechanisch beatmeten Patienten nachweisen, dass CFI und GEF verlässliche Variablen zur Einschätzung der linksventrikulären Funktion darstellen [Combes et al. 2004].

Eine weitere durch Jabot und Kollegen veröffentlichte Studie untersuchte an 39 hämodynamisch instabilen Patienten den CFI und verglich Veränderungen vom CFI mit Veränderungen der LVEF unter Dobutamin-Gabe und Volumentherapie. Diese Untersuchung hatte zum Ergebnis, dass der CFI die Kriterien einer klinischen validen Variable zur Abschätzung der globalen linksventrikulären Funktion erfüllt, da der CFI die Veränderungen der LVEF unter Belastung verlässlich erfasste [Jabot et al. 2009]. Sowohl Combes und Kollegen als auch Jabot und Kollegen kommen zu der Schlussfolgerung, dass anhand der PiCCO-Variablen CFI und GEF eine klinisch valide Methode zur Verfügung steht, die ein bettseitiges Monitoring zur Abschätzung der linksventrikulären Funktion ermöglicht.

Zum jetzigen Zeitpunkt wurden die Variablen CFI, GEF und dP/dt_{Max} aber noch nicht an einem experimentellen Modell der akuten Myokardischämie untersucht. Infolge einer akuten linksventrikulären Myokardischämie kommt es zu einer Funktionsstörung des linken Ventrikels. Aufgrund der eingeschränkten linksventrikulären Funktion kommt es im Weiteren zu einem verminderten Schlagvolumen und zu einem Anstieg des linksventrikulären Füllungsdrucks. Die Unfähigkeit des Herzens, sich normal zu entleeren, erhöht die Vorlast des Herzens. Es besteht die Gefahr der Entwicklung eines Lungenödems. Gleichzeitig wird durch die erhöhte Vorlast das verbleibende nicht ischämische Myokard gedehnt. Auf Kosten einer reduzierten Ejektionsfraktion normalisiert sich das Schlagvolumen jedoch nur, wenn das Ischämieareal nicht zu groß ist [Braunwald et al. 2001].

Um diesen *Circulos vitiosus* frühzeitig therapeutisch zu durchbrechen, ist ein valides Monitoring zur Detektion einer akut eingeschränkten linksventrikulären Funktion für die Prognose des Patienten von entscheidender Bedeutung. Ob die Variablen CFI, GEF und dP/dt_{Max} die Möglichkeit bieten, eine akute Einschränkung der linksventrikulären Funktion infolge einer akuten Myokardischämie zu erkennen, soll durch diese Untersuchung geprüft werden.

Im Rahmen dieser Arbeit konnten wir bezüglich der Variablen CFI und GEF unter akuter Koronarischemie eine signifikante Abnahme im Vergleich zur Baseline aufzeigen. Sowohl CFI als auch GEF zeigten einen frühzeitigen signifikanten Abfall an. Diese Abnahme erklärt sich am ehesten aufgrund eines reduzierten Schlagvolumens hervorgerufen durch eine ischämiebedingte Funktionsstörung der linksventrikulären Kontraktilität.

Die Variable dP/dt_{Max} repräsentiert die maximale Geschwindigkeit des linksventrikulären Druckanstieges. Im Gegensatz zu CFI und GEF wird sie kontinuierlich aus der Pulsconturanalyse ermittelt. Sie bietet die Möglichkeit eines hämodynamischen Monitorings in Echtzeit. Während akuter Koronarischemie konnten für dP/dt_{Max} vergleichbare Ergebnisse wie für CFI und GEF aufgezeigt werden. Bereits nach 5 Minuten Myokardischämie fiel dP/dt_{Max} signifikant im Gegensatz zur Baseline ab.

Zu analogen Ergebnissen wie in unserer Arbeit kommt eine von De Hert et al. veröffentlichte Studie zur klinischen Wertigkeit von dP/dt_{Max} . In dieser Untersuchung konnte während unterschiedlicher Belastungsbedingungen demonstriert werden, dass Veränderungen der femoralarteriell abgeleiteten dP/dt_{Max} signifikant mit Veränderungen der direkt intraventrikulären Messung des linksventrikulären Druckanstiegs korrelierten. Diese Untersuchung wurde an 70 kardiochirurgischen Patienten durchgeführt. De Hert und Kollegen konnten weiterhin zeigen, dass die femoralarterielle Messung von dP/dt_{Max} die direkt intraventrikuläre Messung des linksventrikulären Druckanstiegs systematisch unterschätzte. Die Autoren erklären diese Erkenntnisse dadurch, dass die femoralarterielle dP/dt_{Max} und die direkt intraventrikulären Messung des linksventrikulären Druckanstiegs unterschiedliche Phasen des Herzzyklus repräsentieren. Während die direkt intraventrikuläre Messung des linksventrikulären Druckanstiegs in der Phase der isovolumetrischen Kontraktion vorgenommen wird, erfolgt die Bestimmung der femoralarteriellen dP/dt_{Max} während der linksventrikulären Auswurfphase. Dennoch bezeichnen sie die femoralarterielle Messung von dP/dt_{Max} als geeignete Methode zur perioperativen Überwachung der kardialen Funktion [De Hert et al. 2006].

Des Weiteren konnten wir in der vorliegenden Arbeit signifikante Korrelationen zwischen den PiCCO-Variablen CFI, GEF und dP/dt_{Max} und der LVEF während akuter Koronarischemie feststellen. Daraus folgernd scheint das PiCCO-System eine er-

gänzende, hilfreiche Methode zur kontinuierlichen, wenig-invasiven Überwachung der linksventrikulären Funktion direkt am Patientenbett darzustellen. Diese Feststellung wird ebenfalls durch den Vergleich der Veränderungen (delta, Δ) der PiCCO-Kontraktilitätsvariablen und den Veränderungen der LVEF im Verlauf der Koronarschämie unterstützt. Hier zeigten sich ebenfalls signifikante Korrelationen zwischen Veränderungen der LVEF und Veränderungen von CFI, GEF und dP/dt_{Max} nach Induktion der Myokardischämie. Diese Ergebnisse weisen ebenfalls daraufhin, dass die Variablen CFI, GEF und dP/dt_{Max} verlässlich die linksventrikuläre Funktion überwachen. Lediglich die Veränderungen des HZV während Koronarschämie korrelierten nicht mit den Veränderungen der LVEF.

Im Gegensatz zu den PiCCO-Kontraktilitätsindizes konnte die Myokardischämie nicht mittels hämodynamischen Standardvariablen detektiert werden. Die hämodynamischen Standardvariablen Herzfrequenz, HZV und zentralvenöser Druck verhielten sich unter Myokardischämie inkonsistent.

Für das HZV konnte im Mittel erst 10 Minuten nach Koronarschämie ein statistisch signifikanter Abfall erfasst werden. Bei insgesamt vier Tieren konnte im gesamten Verlauf keine signifikante Änderung des HZV dokumentiert werden. Die Herzfrequenz zeigte in der Frühphase der Koronarschämie einen deutlichen Abfall. Im Verlauf konnte jedoch ein leichter Anstieg der Herzfrequenz registriert werden. Wenngleich sich hierfür keine statistische Signifikanz nachweisen ließ, ist dies wahrscheinlich als physiologische Kompensation zur Aufrechterhaltung eines adäquaten HZV zu deuten.

Die geringsten Veränderungen zeigte der zentralvenöse Druck. Im Vergleich zur Baseline konnten bei insgesamt 10 Tieren keine signifikanten Veränderungen während Myokardischämie detektiert werden.

Lediglich der MAP zeigte zu allen Messzeitpunkten einen signifikanten Abfall im Gegensatz zu BL ($p < 0,05$).

Ein weiteres wichtiges Ergebnis der vorliegenden Arbeit ist, dass der stärkste Abfall der hämodynamischen Funktionsvariablen CFI, GEF, dP/dt_{Max} und LVEF innerhalb der ersten 5 Minuten nach Induktion der Myokardischämie erfolgte. Im weiteren Verlauf konnte lediglich für die LVEF ein weiterer Abfall nachgewiesen werden. Dies ist

vermutlich durch den Einfluss physiologischer Kompensationsmechanismen wie einem Anstieg der Herzfrequenz oder des systemisch vaskulären Widerstands zur Aufrechterhaltung eines adäquaten HZV zu erklären. Die LVEF beschreibt das Kontraktionsverhalten des linken Ventrikels und ist weitestgehend unabhängig von einer moderaten Zu- bzw. Abnahme der Herzfrequenz. Zur Berechnung vom CFI hingegen wird der Quotient aus der Herzfrequenz multipliziert mit dem Schlagvolumen (= HZV) und dem globalen enddiastolischen Volumen gebildet. Dies erklärt den unmittelbaren Einfluss, den eine Zu- bzw. Abnahme der Herzfrequenz auf die Bestimmung vom CFI hat. Im Vergleich mit CFI findet die Herzfrequenz in der Berechnung von GEF keine Berücksichtigung. Aus diesem Grund korrelierten die absoluten Werte zu den Messzeitpunkten sowie die Veränderungen von GEF geringfügig besser mit der LVEF, als es der CFI tat. Als Schlussfolgerung lässt sich dementsprechend feststellen, dass die einzelnen Funktionsvariablen immer unter Berücksichtigung der zusätzlich erhobenen Standardvariablen wie der Herzfrequenz interpretiert werden müssen.

Hervorzuheben in Bezug auf die Kontraktilitätsvariablen CFI und GEF ist, dass die Berechnung beider Variablen aus dem HZV und dem globalen enddiastolischen Volumen erfolgt. Sowohl das HZV als auch das globale enddiastolische Volumen werden aus derselben Thermodilutionskurve ermittelt. Es stellt sich die Frage, ob CFI und GEF gleichwertig Veränderungen zeigen, sobald Veränderungen des HZV oder des globalen enddiastolischen Volumens auftreten.

Diese Bedenken konnten bereits in verschiedenen Studien widerlegt werden. In einer Untersuchung von Buhre und Kollegen konnte dargelegt werden, dass eine Veränderung des durch die transpulmonale Thermodilution bestimmten HZV nicht zu einer gleichwertigen Veränderung weiterer PiCCO-Variablen führt, welche auf der Basis des HZV berechnet werden. Buhre et al. wiesen nach, dass eine Veränderung des HZV keinen Einfluss auf die Bestimmung des intrathorakalen Blutvolumens mittels Thermodilution hat [Buhre et al. 2001]. McLuckie und Kollegen vermochten anhand Untersuchungen an Patienten während eines minimal-invasiven Koronarvenenbypasses zeigen, dass Veränderungen der *mean transit time* eines Indikators unabhängig von Änderungen des HZV sind [McLuckie et al. 2000]. Somit ist laut Walsh und Kollegen zum jetzigen Zeitpunkt anzunehmen, dass zwischen den Variablen keine mathematische Kopplung besteht [Walsh et al. 1998].

Des Weiteren untersuchten wir im Rahmen dieser Arbeit die Möglichkeit anhand der Variablen CFI, GEF und dP/dt_{Max} eine akute Reduktion der LVEF von $\leq 50\%$ während akuter Myokardischämie vorherzusagen. In der ROC-Analyse ermittelten wir akzeptable Werte für Sensitivität und Spezifität, aus denen sich folgende Grenzwerte zur Vorhersage einer LVEF $\leq 50\%$ ableiten ließen: CFI $\leq 7,6$, GEF $\leq 30\%$ und $dP/dt_{Max} \leq 422$ mmHg/s. Die Bestimmung von Grenzwerten für die einzelnen Variablen ist für den Intensivmediziner insofern von Interesse, als mit ihrer Hilfe eine Unterscheidung in 2 Gruppen - wie in unserem Fall LVEF $\leq 50\%$ oder LVEF $> 50\%$ - gelingt. Somit können Entscheidungs- und Therapiemodelle entworfen werden, die sich an den Schwellenwerten für eine eingeschränkte LVEF ($\leq 50\%$) oder eine nicht eingeschränkte LVEF ($> 50\%$) orientieren. Dieses Vorgehen könnte die Behandlung des Patienten und die Planung weiterer diagnostischer Schritte erleichtern.

Anhand der *Area under the curve* wurde die Gesamtgenauigkeit der einzelnen Variablen zur Abschätzung einer reduzierten LVEF $\leq 50\%$ berechnet. Aus diesen Werten lässt sich schlussfolgern, dass die Variablen CFI und GEF in der Einschätzung einer LVEF $\leq 50\%$ besser geeignet scheinen als dP/dt_{Max} . Dies ist vermutlich auf die engen physiologischen Zusammenhänge der Variablen CFI und GEF mit der LVEF zurückzuführen.

Im kardiochirurgischen und intensivmedizinischen Bereich wird man jedoch mit einer großen Anzahl an Patienten konfrontiert, die eine stärkere Einschränkung der LVEF aufweisen als $\leq 50\%$. Aufgrund dieser Tatsache ist es notwendig, anhand weiterer Untersuchungen den Stellenwert der PiCCO-Variablen CFI, GEF und dP/dt_{Max} zur Vorhersagefähigkeit einer LVEF von $\leq 40\%$ zukünftig zu prüfen.

Somit lässt sich hinsichtlich der Ergebnisse dieser Arbeit zusammenfassend feststellen, dass die transpulmonale Thermodilution nicht als Surrogat der Echokardiografie betrachtet werden sollte, sondern vielmehr als ein zusätzliches oder auch ergänzendes Monitoringverfahren, welches v. a. zur kontinuierlichen Überwachung der kardialen Funktion oder in Situationen, in denen die Durchführung einer Echokardiografie nicht möglich ist, eingesetzt werden kann. So sollte ein Abfall der PiCCO-Variablen, im Speziellen der kontinuierlich in Echtzeit abgeleiteten Variable dP/dt_{Max} , den Anstoß für eine zusätzliche Untersuchung mittels Echokardiografie geben. Anhand der Echokardiografie ist es dann möglich, zwischen einer links- oder rechtsventrikulären

Dysfunktion, einer Klappenpathologie oder extrakardialen Ursachen als Grund für die akute hämodynamische Instabilität differenziert zu unterscheiden.

5. Limitationen

In einigen Punkten mussten bei diesem experimentellen Tiermodell, welches eine akute Myokardischämie simuliert, Einschränkungen in Kauf genommen werden.

Zunächst ist zu bemerken, dass diese Untersuchung begrenzt ist auf die ersten 20 Minuten nach Induktion einer akuten Myokardischämie. Es erfolgte keine Untersuchung der PiCCO-Funktionsvariablen in der Reperfusionphase nach Wiedereröffnung der Koronarokklusion. Dies ist dadurch begründet, dass es sich bei dieser Untersuchung um ein Teilprojekt eines größer angelegten Tierversuchsprojekts mit nachfolgendem Herz-Kreislauf-Stillstand und Reanimation handelt. Die klinische Wertigkeit der Variablen CFI, GEF und dP/dt_{Max} sollte während der Reperfusionphase in weiteren Studien untersucht werden.

Da die Berechnung von CFI und GEF aus dem globalen enddiastolischen Volumen erfolgt, müssen bei der Überwachung der linksventrikulären Funktion mittels transpulmonaler Thermodilution in spezifischen klinischen Situationen limitierende Einflüsse berücksichtigt werden. In der bereits genannten Untersuchung von Combes und Kollegen konnte an drei Patienten mit einer isolierten rechtsventrikulären Dysfunktion demonstriert werden, dass die Variablen CFI und GEF die linksventrikuläre Flächenejektionsfraktion unterschätzten. Dies beruht vermutlich darauf, dass das globale enddiastolische Volumen im Rahmen einer rechtsventrikulären Dysfunktion das linksventrikuläre enddiastolische Volumen nicht exakt widerspiegelt [Combes et al. 2004].

Zusätzlich ist zu beachten, dass eine Trikuspidalinsuffizienz die Genauigkeit der transpulmonalen Thermodilution beeinflusst. Somit kann eine nicht erkannte Trikuspidalklappeninsuffizienz zu einer Fehlinterpretation der hämodynamischen Variablen führen.

Die Induktion der Ischämie führte in unserer Untersuchung bei dem Großteil der Tiere lediglich zu einem mäßigen Abfall der LVEF. Nur wenige Tiere zeigten unter Koronarokklusion einen schweren Abfall der LVEF auf $< 40\%$. Dies lässt sich hauptsächlich auf das Ausmaß des ischämischen Myokardareals zurückführen. Schweinemyokard reagiert auf eine Ischämie häufig mit einem spontanen Kammerflimmern. Aus diesem Grund versuchten wir, die Größe des ischämischen Myokardareals in Grenzen zu halten. Andernfalls wäre vermutlich ein Großteil der Tiere trotz der prophylaktischen Gabe von Magnesium und Amiodaron durch ein spontanes Kammerflimmern frühzeitig verstorben und es hätte einer größeren Anzahl an Tieren zur Durchführung der Versuchsreihe bedurft. Für zukünftige Studien wäre jedoch von Interesse, weitere Modelle der Myokardischämie oder der eingeschränkten myokardialen Funktion zu untersuchen.

6. Fazit

Das PiCCO-System ermöglicht mithilfe der kardialen Funktionsvariablen CFI, GEF und dP/dt_{Max} die Überwachung der linksventrikulären Funktion während akuter Myokardischämie am Schweinemodell. Somit steht ein wenig-invasives, leicht zu bedienendes Verfahren zur Verfügung, das wertvolle ergänzende Informationen bezüglich der hämodynamischen Situation eines Patienten liefern kann. So kann z. B. ein Abfall der kardialen Funktionsvariablen CFI, GEF und dP/dt_{Max} den Anstoß für eine detaillierte Untersuchung mittels Echokardiografie geben. Mit ihrer Hilfe kann dann zwischen einer links- bzw. rechtsventrikulären Dysfunktion, einem Herzklappenfehler oder einer extrakardialen Ursache der hämodynamischen Instabilität unterschieden werden. Außerdem kann das PiCCO-System dem Anästhesisten oder Intensivmediziner behilflich sein, diagnostische und therapeutische Strategien zur Behandlung der akuten linksventrikulären Dysfunktion zu entwickeln und ihren Erfolg direkt zu beurteilen. Diese Tatsache ist besonders dann hilfreich, wenn kein Ultraschallgerät zur Durchführung einer Echokardiografie zur Verfügung steht.

V Literaturverzeichnis

Alam et al. 1986 Alam M, Khaja F, Brymer J, Marzelli M, Goldstein S: Echocardiographic evaluation of left ventricular function during coronary artery angioplasty. *Am J Cardiol.* 1986; 57(1): 20-5

Bajorat et al. 2006 Bajorat J, Hofmockel R, Vagts DA, Janda M, Pohl B, Beck C, Noeldge-Schomburg G: Comparison of invasive and less-invasive techniques of cardiac output measurement under different haemodynamic conditions in a pig model. *Eur J Anaesthesiol.* 2006; 23(1): 23-30

Bassevich et al. 1994 Bassevich R, Zafir N, Sulkes J, Lubin E: Dipyridamole first-pass radionuclide ventriculography: prediction of future cardiac events. *Am J Cardiol.* 1994; 74(12): 1229-1232

Battler et al. 1987 Battler A, Froelicher VF, Gallagher KP, Kemper WS, Ross J: Dissociation between regional myocardial dysfunction and ECG changes during ischemia in the conscious dog. *Circulation.* 1980; 62(4): 735-44

Bazaral et al. 1992 Bazaral MG, Petre J, Novoa R: Errors in thermodilution cardiac output measurements caused by rapid pulmonary artery temperature decreases after cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology.* 1992; 77(1): 31-7

Beaulieu 2007 Beaulieu Y: Bedside echocardiography in the assessment of the critically ill. *Crit Care Med.* 2007; 35(5 Suppl): 235-49

Bednarz et al. 1995 Bednarz JE, Marcus RH, Lang RM: Technical guidelines for performing automated border detection studies. *J Am Soc Echocardiogr.* 1995; 8: 293-305

Bindels et al. 2000 Bindels AJ, van der Hoeven JG, Graafland AD, de Koning J, Meinders AE: Relationship between volume and pressure measurements and stroke volume in critically ill patients. *Crit Care.* 2000; 4(3): 193-9

Brederlau et al. 2006 Brederlau J, Kredel M, Wurmb T, Dirks J, Schwemmer U, Broscheit J, Roewer N, Greim CA: Transösophageale Echokardiografie bei nichtkardiologischen Intensivpatienten: Überflüssiger Luxus oder unerlässliches Diagnostikum? *Anästhesist*. 2006; 55: 937-943

Brock et al. 2002 Brock H, Gabriel C, Bibl D, Necek S: Monitoring intravascular volumes for postoperative volume therapy. *Eur J Anaesthesiol*. 2002; 19(4): 288-94.

Broscheit et al. 2006 Broscheit J, Greim CA: Ultraschall in der Anästhesie, Kardiovaskuläres Monitoring und Diagnostik mit der TEE. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerztherap*. 2006; 11-12: 750-757

Brown 2002 Brown JM: Use of echocardiography for hemodynamic monitoring. *Crit Care Med*. 2002; 30(6): 1361-4.

Buhre et al. 2001 Buhre W, Kazmaier S, Sonntag H: Changes in cardiac output and intrathoracic blood volume: a mathematical coupling of data? *Acta Anaesthesiol Scand*. 2001; 45: 863-867

Charlson et al. 1998 Charlson ME, MacKenzie CR, Gold JP, Ales KL, Topkins M, Fairclough GP, Jr: The preoperative and intraoperative hemodynamic predictors of postoperative myocardial infarction or ischemia in patients undergoing noncardiac surgery. *Ann Surg*. 1989; 210: 637-48.

Cheitlin et al. 2003 Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP et al.: American College of Cardiology; American Heart Association; American Society of Echocardiography. ACC/ AHA/ ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography: summary article: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/ AHA/ ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). *Circulation*. 2003; 108: 1146-1162

Combes et al. 2004 Combes A, Berneau J-B, Luyt C-E, Trouillet J-L: Estimation of left ventricular systolic function by single transpulmonary thermodilution. *Intensive Care Med.* 2004; 30: 1377-1383

Communale et al. 1998 Communale ME, Body SC, Ley C: The concordance of intraoperative left ventricular wall-motion abnormalities and electrocardiographic S-T segment changes: association with outcome after coronary revascularization. Multicenter Study of Perioperativ Ischemia (McSPI) Research Group. *Anesthesiology.* 1998; 88: 945-954

Connors et al. 1996 Connors AF Jr, Sperrof T, Dawson NV, Thomas C, Harrell FE Jr, Wagner D, Desbiens N, Goldman L, Wu AW, Califf RM, Fulkerson WJ Jr, Vidaillet H, Broste S, Bellamy P, Lynn J, Knaus WA: The effectiveness of right heart catheterization in the initial care of critically ill patients. SUPPORT Investigators. *J Am Med Assoc* 1996;276:889-897

Cottis et al. 2003 Cottis R, Magee N, Higgins DJ: Haemodynamic monitoring with pulse-induced contour cardiac output (PiCCO) in critical care. *Intensive Crit Care Nurs.* 2003; 19(5): 301-7

Damon et al. 1994 Damon PL, Hillel Z, Mogtader A, Mindich B, Thys D: Cardiac output by transesophageal echocardiography using continuous-wave Doppler across the aortic valve. *Anesthesiology.* 1994; 796-805: 80

De Hert et al. 2006 De Hert S, Robert D, Cromheecke S, Michard F, Nijs J, Rodrigus I: Evaluation of left ventricular function in anesthetized patients using femoral artery dP/dt_{Max} . *J CardioThorac & Vasc Anes.* 2006; 20(3): 325-330

Della Rocca et al. 2007 Della Rocca G, Costa MG, Pietropaoli P: How to measure and interpret volumetric measures of preload. *Curr Opin Crit Care.* 2007; 13: 297-302

Della Rocca et al. 2002 Della Rocca G, Costa MG, Pompei L, Coccia C, Pietropaoli P: Continuous and intermittent cardiac output measurement: pulmonary artery catheter versus aortic transpulmonary technique. *British Journal of Anaesthesia*. 2002; 88(3): 350-6

Friesecke et al. 2009 Friesecke S, Heinrich A, Abel P, Felix SB: Comparison of pulmonary artery and aortic transpulmonary thermodilution for monitoring of cardiac output in patients with severe heart failure: Validation of a novel method. *Crit Care Med*. 2009; 37(1): 119-123

Galema et al. 2008 Galema TW, Geleijnse ML, Yap SC: Assessment of left ventricular ejection fraction after myocardial infarction using contrast echocardiography. *Eur J Echocardiography*. 2008; 9: 250-254

Gottdiener et al. 2004 Gottdiener JS, Bednarz j, Devereux R, Gardin J, Klein A, Manning WJ, Morehead A, Kltzmann D, Oh J, Qulnonoes N, Schiller NB, Stein JH, Weissman NJ: American society of echocardiography recommendations for use of echocardiography in clinical trails. *J Am Soc Echocardiography* 2004; 17: 1086-1119

Gödje et al. 1999 Goedje O, Hoeke K, Lichtwarck-Aschoff M: Continuous cardiac output by femoral arterial thermodilution calibrated pulse contour analysis: comparison with pulmonary arterial thermodilution. *Crit Care Med*. 1999; 27: 2407-2412

Gödje et al. 1998^a Gödje O, Peyerl M, Seebauer T, Lamm P, Mair H, Reichert B: Central venous pressure, pulmonary capillary wedge pressure and intrathoracic blood volumes as preload indicators in cardiac surgery patients. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1998; 13(5): 533-9; discussion 539-40

Gödje et al. 1998^b Gödje O, Peyerl M, Seebau T, Dewald O, Reichert B: Reproducibility of double indicator dilution measurement of intrathoracic blood volume compartments, extravascular lung water and liver function. *Chest*. 1998; 113: 1070-1077

Göpfert et al. 2007 Göpfert MS, Reuter DA, Akyol D, Lamm P, Kilger E, Goetz AE: Goal-directed fluid management reduces vasopressor and catecholamine use in cardiac surgery patients. *Intensive Care Med.* 2007; 33: 96-103

Guarracino et al. 2009 Guarracino F, Baldassarri R: Transesophageal echocardiography in the OR and ICU. *Minerva Anesthesiol.* 2009; 75: 518-29

Hainer et al. 2006 Hainer C, Bernhard M, Scheuren K, Rauch H, Weigand MA: Echokardiografie bei akuter hämodynamischer Instabilität. *Anästhesist.* 2006; 55: 1117-1132

Heidenreich et al. 1995 Heidenreich PA, Stainback RF, Redberg RF, Schiller NB, Cohen NH, Foster E: Transesophageal echocardiography predicts mortality in critically ill patients with unexplained hypotension. *J Am Coll Cardiol.* 1995; 26: 152-158

Hinder et al. 1998 Hinder F, Poelaert JI, Schmidt C: Assessment of cardiovascular volume status by transesophageal echocardiography and dye dilution during cardiac surgery. *Eur J Anaesthesiol.* 1998; 15: 633-640

Hoefl 1995 Hoefl A: Transpulmonary indicator dilution: an alternative approach for hemodynamic monitoring. In: Vincent J-L: *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*, Springer, Berlin. 1995; 593-605

Hüttemann et al. 2008 Hüttemann E, Greim CA: Transösophageale Echokardiografie in der Intensivmedizin Technik, Indikation, Möglichkeiten. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerztherap.* 2008; 7-8: 500-512

Hüttemann 2006 Hüttemann E: Transesophageal echocardiography in critical care. *Minerva Anesthesiol.* 2006; 72: 891-913

Hüttemann et al. 2004 Hüttemann E, Schelenz C, Kara F, Chatzinikolaou K, Reinhart K: The use and safety of transesophageal echocardiography in the general ICU. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2004; 48; 827- 836

Jabot et al. 2009 Jabot J, Monnet X, Bouchra L, Chemla D, Richard C, Teboul JL: Cardiac function index provided by transpulmonary thermodilution behaves as an indicator of left ventricular systolic function. *Crit Care Med.* 2009; 37: 2913-2918

Jansen et al. 1990 Jansen JRC, Wesseling KH, Settels JJ, Schreuder JJ: Continuous cardiac output monitoring by pulse contour during cardiac surgery. *Eur Heart J.* 1990; 11: 26-32

Kinsman et al. 1929 Kinsman JM, Moore JW, Hamilton WF: Studies on the circulation: Injektion Method: Physical and mathematical Considerations. *Am J Physiol.* 1929; 89: 322-330

Khoury et al. 1994 Khoury AF, Afridi I, Quinones MA, Zoghbi WA: Transesophageal echocardiography critically ill patients: feasibility, safety and impact on management. *Am Heart J.* 1994; 127: 1363-1371

Kron et al. 1998 Kron IL, Flanagan TL, Blackbourne LH, Schroeder RA, Nolan SP: Coronary revascularization rather than cardiac transplantation for chronic ischemic cardiomyopathy. *Ann Surg.* 1998; 210(3): 348-54

Labovitz et al. 1987 Labovitz AJ, Lewen MK, Kern M, Vandormael M, Deligon-al U, Kennedy HL: Evaluation of left ventricular systolic and diastolic dysfunction during transient myocardial ischemia produced by angioplasty. *J Am Coll Cardiol.* 1987; 10: 748-755

Lee et al. 1995 Lee H, Eisenberg MJ, Schiller NB: Serial assessment of left ventricular function after myocardial infarction. *Am Heart J.* 1995; 130(5): 999-1002

-
- Lodato 1998** Lodato RF: Arterial pressure Monitoring, in Tobin MJ(ed): Principles and Practice of Intensive Care Monitoring. New York, NY, McGraw-Hill. 1998: 733-750
- McLean 1998** McLean AS: Transesophageal echocardiography in the intensive care unit. *Anaesth Intensive Care*. 1998; 26(1): 22-5
- McLuckie et al. 2000** McLuckie A, Bihari D: Investigating the relationship between intrathoracic blood volume index and cardiac index. *Intensive Care Med*. 2000; 26: 1376-1378
- McLuckie et al. 1996** McLuckie A, Marsh M, Murdoch I: A comparison of pulmonary and femoral artery thermodilution cardiac indices in pediatric intensive care patients. *Acta Paediatr*. 1996; 85: 336-338
- Michard et al. 2003^a** Michard F, Azriel P: Management of circulatory and respiratory failure using less invasive volumetric and functional hemodynamic monitoring. *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*. 2003: 508-520
- Michard et al. 2003^b** Michard F, Alaya S, Zarka V: Global end-diastolic volume as an indicator of cardiac preload in patients with septic shock. *Chest*. 2003; 124: 1900-1908
- Oh et al. 1990** Oh JK, Seward JB, Khandheria BK, Gersh BJ, McGregor CG, Freeman WK, Sinak LJ, Tajik AJ: Transesophageal echocardiography in critically ill patients. *Am J Cardiol*. 1990; 66(20): 1492-5
- Pasch 1997** Pasch T: Der Pulmonalkatheter - Vom Boom zum Bann? *Anästhesist*. 1997; 46: 79 – 80
- Pauli et al. 2002** Pauli C, Fakler U, Genz T: Cardiac output determination in children: equivalence of the transpulmonary thermodilution method to the direct Fick principle. *Intensive Care Med*. 2002; 28: 947-952

Pearson et al. 1990 Pearson AC, Castello R, Labovitz AJ: Safety and utility of transesophageal echocardiography in the critically ill patient. *Am Heart J.* 1990; 119(5): 1083-9

Pfeffer et al. 1992 Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown EJ Jr, Cuddy TE: Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. *N Engl J Med.* 1992; 327: 669-77

Poortmans et al. 2001 Poortmans G, Schüpfer G, Roosens C, Poelaert J: Transösophageale Echokardiografie zur Evaluation der linksventrikulären Funktion. *Intensiv- und Notfallmedizin.* 2001; 38: 99-110

Post et al. 2008 Post F, Weilemann LS, Messow CM, Sinning C, Munzel T: B-type natriuretic peptide as a marker for sepsis-induced myocardial depression in intensive care patients. *Crit Care Med.* 2008; 36: 3030-7

Reichert et al. 1992 Reichert CL, Visser AC, Koolen JJ, Brink BR, Wezel B vanH, Meyne GN, Dunning JA: Transesophageal echocardiography in hypotensive patients after cardiac operations. Comparison with hemodynamic parameters. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1992; 104: 321-326

Renner et al. 2007 Renner J, Meybohm P, Grünewald M, Steinfath M, Scholz J, Boening A, Bein B: Global End-Diastolic Volume During Different Loading Conditions in a Pediatric Animal Model. *Anesthesia & Analgesia.* 2007; 105: 1243-1249

Rex et al. 2004 Rex S, Brose S, Metzelder S: Prediction of fluid responsiveness in patients during cardiac surgery. *Br J Anaesth.* 2004; 93: 782-788

Rhodes et al. 2002 Rhodes A, Cusack RJ, Newman PJ, Grounds RM, Bennett ED: A randomised controlled trial of the pulmonary artery catheter in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2002; 28: 256-264

Ritter et al. 2009 Ritter S, Rudiger A, Maggiorini M: Transpulmonary thermodilution-derived cardiac function index identifies cardiac function in acute heart failure and septic patients: an observational study. *Crit Care Med.* 2009; 13(6): 1003

Roesner et al. 2007 Roesner JP, Petzelbauer P, Koch A, Mersmann J, Zacharowski PA, Boehm O, Reingruber S, Pasteiner W, Mascher D, Wolzt M, Barthuber C, Nöldge-Schomberg GE, Scheeren TW, Zacharowski K: The fibrin-derived peptide bBeta 15-42 is cardioprotective in a pig model myocardial ischemia-reperfusion injury. *Crit Care Med.* 2007; 35: 1730-1735

Ruiz-Bailés et al. 2005 Ruiz-Bailén M, Aguayo de Hoyos E, Ruiz-Navarro S, Díaz-Castellanos MA, Rucabado-Aguilar L, Gómez-Jiménez FJ, Martínez-Escobar S, Moreno RM, Fierro-Rosón J: Reversible myocardial dysfunction after cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation.* 2005; 66(2): 175-81

Rupérez et al. 2004 Rupérez M, López-Herce J, García C, Sánchez C, García E, Vigil D: Comparison between cardiac output measured by the pulmonary arterial thermodilution technique and that measured by the femoral arterial thermodilution technique in a pediatric animal model. *Pediatr Cardiol.* 2004; 25(2): 119-23

Sakka et al. 2000 Sakka SG, Reinhart K, Wegscheider K: Is the placement of a pulmonary artery catheter still justified solely for the measurement of cardiac output. *J Cardiothoracic Vasc Anesth.* 2000; 14: 119-124

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

Sakka et al 1999^b Sakka SG, Bredle DL, Reinhart K, Meier-Hellmann A: Comparison between intrathoracic blood volume and cardiac filling pressures in the early phase of hemodynamic instability of patients with sepsis or septic shock. *J Crit Care.* 1999; 14: 78-83

Schiller et al. 1999 Schiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H, Gutgesell H, Reichek N, Sahn D, Schnittger I, Silverman NH, Tajik AJ: Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography imaging. *Am Heart J.* 1999; 138: 163-168

Shanewise 2006 Shanewise JS: How to reliably detect ischemia in the intensive care unit and operating room. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* 2006; 10: 101-109

Smith et al. 1985 Smith JS, Cahalan MK, Benefiel DJ, Byrd BF, Lurz FW, Shapiro WA, Roizen MF, Bouchard A, Schiller NB: Intraoperative detection of myocardial ischemia in high-risk patients: electrocardiography versus two-dimensional transesophageal echocardiography. *Circulation.* 1985; 72(5): 1015-21

Solomonen 2007 Solomonen SD: *Essential Echokardiography: A practical handbook.* Human Press, Totowa, NJ, USA 2007

Stewart 1921 Stewart GN: The output of the heart in dogs. *Am J Physiol.* 1921; 57: 27-50

Stubbe et al. 2006 Stubbe H, Schmidt C, Hinder F: Invasives Kreislaufmonitoring – Vier Methoden im Vergleich. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 2006; 9: 550-554

Volpi et al. 1993 Volpi A, De Vita C, Franzosi MG, Geraci E, Maggioni AP, Mauri F: Determinants of 6-month mortality in survivors of myocardial infarction after thrombolysis. Results of the GISSI-2 database. The ad hoc working group of the gruppo italiano per lo studio della sopravvivenza nell'infarto miocardico (GISSI)-2 data base. *Circulation.* 1993; 88: 416-429

Walsh et al. 1998 Walsh TS, Lee A: Mathematical coupling in medical research: lessons from studies of oxygen kinetics. *Br J Anaesth.* 1998; 81: 118-120

Wiesenack 2010 Wiesenack C: Welcher Patient profitiert im Operationsaal vom erweiterten hämodynamischen Monitoring? Intensivmed. 2010; 47: 362-369

Wiesenack et al. 2001 Wiesenack S, Prasser C, Keyl C, Rödiger G: Assessment of intrathoracic blood volume as an indicator of cardiac preload: single transpulmonary thermodilution technique versus assessment of pressure preload parameters derived from a pulmonary artery catheter. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2001; 15(5): 584-8.

VI Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mich bei dieser Arbeit unterstützt haben:

Meinem Doktorvater Herrn Privatdozent Dr. med. Patrick Meybohm aus der Klinik für Anästhesiologie und operativer Intensivmedizin (UKSH, Campus Kiel) gilt mein großer Dank für eine intensive und sehr gute Zusammenarbeit. Durch seine persönliche Leidenschaft und den fachlichen Rat hat er maßgeblich an der Entstehung dieser Arbeit mitgewirkt und er hat mich immer bei meiner Tätigkeit als Doktorand unterstützt.

Ebenfalls möchte ich mich ganz besonders bei dem stellvertretenden Direktor der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin (UK S-H, Campus Kiel) Herrn Professor Dr. med. Berthold Bein für die Unterstützung zur Durchführung der Versuchsreihe bedanken. Sein persönlicher Beitrag und sein Engagement haben wesentlich zum Gelingen des gesamten Projekts beigetragen.

Mein ganz persönlicher Dank gilt Herrn Dr. med. Matthias Grünewald aus der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin (UK S-H, Campus Kiel) für seine zeitaufwendige, geduldige und fachlich hervorragende Unterstützung während der gesamten Zeit. Seine uneingeschränkte Hilfe hat maßgeblich bei der Ausarbeitung und Niederschrift dieser Arbeit geholfen.

Der klinisch wissenschaftlichen Forschungsgruppe um Herrn Professor Dr. med. Luther aus der Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie (UK S-H, Campus Kiel) danke ich für die konstruktive Zusammenarbeit während der Durchführung der Versuchsreihe sowie für die technische Unterstützung.

Den weiteren beteiligten Doktoranden Moritz Maracke, Björn Wegner, Imke Bressler und Nikola Fösel möchte ich für ihren unermüdlichen Einsatz bei der Durchführung der Versuchsreihe danken. Ein sehr freundschaftlicher Umgang hat dazu beigetragen, dass die eine oder andere Nachtschicht zu einem besonderen Erlebnis wurde.

Meiner Lebensgefährtin Frau Ina Skraball möchte ich ganz besonders für ihre uneingeschränkte Unterstützung und ihre Geduld danken.

Nicht zuletzt danke ich meinen Eltern und meinen Geschwistern, die mich während meines Studiums sowie bei der Anfertigung dieser Arbeit immer mit viel Geduld und Verständnis unterstützt haben. Meinen Eltern möchte ich ganz im Speziellen dafür danken, dass sie es mir ermöglicht haben Medizin zu studieren und dass sie mir immer mit viel Begeisterung vorgelebt haben, wie schön der Beruf eines Arztes ist.

VII Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass die vorliegende Arbeit von mir selbst und ohne die unzulässige Hilfe Dritter verfasst wurde, auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten darstellt und die benutzten Hilfsmittel sowie die Literatur vollständig angegeben sind.

Sebastian Rossée

VIII Lebenslauf

Persönliche Daten

Sebastian Rossée
geboren am 23.01.1980 in Kiel

Studium

- 10/2006 – 05/2010 Christian-Albrechts-Universität zu Kiel,
Studium der Humanmedizin, *Staatsexamen*
- 02/2009 – 02/2010 Praktisches Jahr:
1. Terial Anästhesie: Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, UK S-H, Campus Kiel, Schleswig-Holstein
 2. Terial Innere Medizin: Klinikum Itzehoe, Schleswig-Holstein
 3. Terial Chirurgie: Kreiskrankenhaus Rendsburg, Schleswig-Holstein
- 04/2004 – 10/2006 Justus-Liebig-Universität, Gießen,
Studium der Humanmedizin

Berufliche Tätigkeiten

- 02/2007 – 02/2009 Malteser Lehrrettungswache Kiel,
Studienbegleitende Anstellung als Rettungsassistent
- 12/2002 – 04/2004 Johanniter Lehrrettungswache Kiel,
Anstellung als Rettungsassistent
- 02/2002 – 11/2002 Malteser Lehrrettungswache Kiel,
Begleitende Tätigkeit als Rettungssanitäter
- 03/2001 – 02/2002 Malteser Lehrrettungswache Kiel,
Anstellung als Rettungssanitäter

Schulbildung

- 1991 - 2000 Toni-Jensen-Schule, Kiel-Dietrichsdorf,
Schleswig-Holstein, *Abitur*

IX Originalarbeiten und Abstracts, die Teile der Doktorarbeit enthalten

Meybohm et al. 2009 Meybohm P, Gruenewald M, Renner J, Maracke M, Rossee S, Höcker J, Hagelstein S, Steinfath M, Zacharowski K, Bein B: Assessment of myocardial function during acute myocardial ischemia: A comparison between transpulmonary thermodilution and transeosophageal echocardiography. *Minerva Anesthesiologica* 2011;77(2): 132-141

Meybohm et al. 2009 Meybohm P, Gruenewald M, Zacharowski K, Renner J, Scholz J, Bein B: Myocardial function assessment during acute myocardial ischemia: A comparison between transeosophageal echocardiography and transpulmonary thermodilution. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2009; 53 (Supplement 119): 49

Meybohm et al. 2008 Meybohm P, Gruenewald M, Zacharowski K, Scholz J, Bein B: Changes of myocardial function during myocardial ischemia assessed by transpulmonary thermodilution. *Anesthesiology* 109: ASA Meeting Abstracts A-1683, 2008