Medizinische Klinik und Poliklinik
Direktor: Prof. Dr. med. Gert Baumann
Medizinische Fakultät Charité
Humboldt-Universität zu Berlin

Digitale Dissertation

DISSERTATION

Kontinuierliche Messung des Herzzeitvolumens aus der rechtsventrikulären Druckkurve Validierung einer neuen Methode

Zur Erlangung der
Medizinischen Doktorwürde

Am Virchow-Klinikum, Medizinische Fakultät Charité

Vorgelegt von

Jan Paehler

Dekan: Prof. Dr. med. Felix

Gutachter: 1. PD Dr. med. Stangl

2. Prof. Dr. med. Spieckermann

3. PD Dr. med. Pison

eingereicht: 23.04.1999
Datum der Promotion: 12.05.2000

Zusammenfassung

Das Herzzeitvolumen ist ein wichtiger Parameter zur Beurteilung der Hämodynamik. Trotz des Bedarfs umfangreichen Monitorings in der heutigen Hochleistungsmedizin hat sich bisher keine Methode etablieren können, die diese Größe zuverlässig auf kontinuierlicher Basis bestimmt.

Die vorliegende Arbeit untersucht in einem Großtierhämodynamikmodell am Schwein die Möglichkeit, durch Verrechnungen des rechtsventrikulären Druckes (RVP) das korrespondierende Schlagvolumen (SV) zu bestimmen und dadurch eine neue Methode zur kontinuierlichen Schlagvolumen- respektive Herzzeitvolumenbestimmung zu entwickeln.

Dazu wurden bei insgesamt 16 Tieren in einem computergestützten Meßsystem kontinuierlich neben anderen wesentlichen Fluß- und Druckparametern der RVP mittels piezoresistiver Druckmessung und das SV mittel Ultraschall-Transit-Time bestimmt.

Schlagvolumenvariationen wurden durch akute Änderungen der kardialen Vor- und Nachlast sowie unter Bedingungen der Koronarischämie erreicht. So wurden die Atmungsparameter variiert, die Tiere atrial und ventrikulär frequenzmoduliert, sowie unter Applikation von Dobutamin untersucht.

In einer Modifikation der Pulskonturmethode wurde die Fläche unter der RVP-Kurve während der Austreibungsphase als Schlagvolumen bestimmt (SV_{RVP}). Diese Fläche wird von der Geraden mit den Schnittpunkten des RVP zu den Zeitpunkten des Maximums und des Minimums seiner ersten Ableitung (dP/dt) begrenzt. Die errechneten Werte für SV_{RVP} wurden zu den per Ultraschall bestimmten SV-Werten in Korrelation gesetzt.

Die Regressionsanalysen zwischen SV_{RVP} und SV zeigten einen engen linearen Zusammenhang zwischen beiden Größen bei geringen Standardfehlern. Dies traf für alle Interventionen - jeweils für sich und im Zusammenhang - gleichermaßen zu.

Somit erscheint durch die aufgezeigte Verrechnung des RVP eine kontinuierliche Herzzeitvolumenmessung möglich.

Anwendungsmöglichkeiten dieses einfach anzuwendenden Verfahrens ergeben sich im Monitoring auf Intensivstationen sowie im perioperativen Bereich. In erster Linie aber eröffnen sich neue Wege in der ambulanten Diagnostik und Therapieüberwachung von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz.

Eigene Schlagwörter (de): Schlagvolumen, Pulskonturmethode, RVP
kontinuierliche Aufzeichnung, HZV

Abstract

Cardiac output is an important parameter of haemodynamics. Despite the need for extensive monitoring in todays hightech medicine a method that can detect this parameter reliably on a continous basis has not yet emerged.

We tried to develop a new method on a haemodynamic pig model, to continously calculate the corresponding stroke volume (SV) from the right ventricular pressure curve (RVP) on the basis of the pulse contour method.

Sixteen pigs were examined. RVP and SV, among other flow and pressure parameters, were continously monitored on a computer-based-system. RVP was measured by piezo-resistive pressure monitoring, SV was determined by the ultrasound-transit-time method.

Variations of stroke volume were achieved by altering pre- and afterload and by inducing myocardial ischemia. The pigs were examined under varying parameters of respiration, atrial and ventricular stimulation, and application of dobutamine.

In a modification of the pulse contour method the area under the RVP-curve during the ejection period was determined as stroke volume (SV_{RVP}). This area is limited by the straight line intersecting the RVP at the time of the maximum and minimum of its first derivative (dP/dt). The calculated data for SV_{RVP} was correlated to the SV determined via the ultrasound-transit-time-method.

The regression analysis of SV and SV_{RVP} showed a close and linear relationship between the two parameters with a small standard error. This was true for all interventions.

It is therefore possible to monitor cardiac output continously with the variation of the pulse contour method used here.

This technique with little invasion may be used for monitoring on intensive care units and for the perioperative care. First of all it opens new ways in ambulatory diagnosis and optimizing medical therapy of patients with congestive heart failure.

eigene Keywords (en): stroke volume, pulse contour, RVP
continous monitoring, cardiac output

Widmung

Meinen Eltern

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. med. K. Stangl für die Überlassung des Themas und seine fachliche Beratung.

Ganz besonders danke ich Herrn Dr. med. M. Laule für seine unermüdliche Unterstützung, seine ständige Betreuung während der gesamten Arbeit, sowie für seine fachliche Anleitung.

Herrn Dipl. Ing. R. Heinze und Herrn Dipl. Ing. J. Hundertmark danke ich herzlich für die technische Betreuung der Versuche und für die große Hilfe beim Auswerten der Versuche am Computer.

Ich bedanke mich bei Moritz Paehler für die Softwarebeschaffung, bei Anke Paehler für die Hilfe bei der Literaturrecherche, bei Tim Paehler für die Unterstützung bei der Online-Veröffentlichung und bei meiner Frau für Geduld und Zuspruch, sowie Hilfe beim Drucken.

1 Einleitung

Das Herzzeitvolumen ist eine Kenngröße des Sauerstofftransportes zu den Geweben und zusammen mit den Blutdruckwerten im großen und kleinen Kreislauf ein wichtiger Funktionsparameter des kardiovaskulären Systems.

Eine verläßliche Methode, diese wesentliche Größe auf kontinuierlicher Basis zu bestimmen, besteht zur Zeit nicht [1], abgesehen von implantierbaren Flowmetern, deren Einsatz auf wenige Ausnahmen in der Thoraxchirurgie beschränkt bleibt.

1.1 Klinische Wertigkeit des Herzzeitvolumens

Das Herzzeitvolumen ist ein sensibler Parameter zur Beurteilung der hämodynamischen Situation.

Nimmt die myokardiale Kontraktilität durch Krankheit oder pharmakologische Intervention ab, ist das Herz in erster Linie abhängig von der Nachlast. Das Herzzeitvolumen nimmt ab, der systemvaskuläre Widerstand steigt kompensatorisch an, um einen zur Organperfusion ausreichenden Blutdruck aufrechtzuerhalten. Dadurch wird die Nachlast erhöht und die Pumpleistung zusätzlich eingeschränkt. Im Gegensatz zum Verhalten des gesunden Herzens bei systemischer Hypertonie, wo hohe systemvaskuläre Widerstände ohne Abfall des HZV toleriert werden, geht bei der Herzinsuffizienz die Erhöhung des systemvaskulären Widerstandes mit einem deutlichen Abfall des HZV einher. Wird der Widerstand nun durch arterielle Vasodilatatoren gesenkt, kann das HZV um bis zu 50 % erhöht, die Organperfusion wiederhergestellt, die metabolische Azidose korrigiert, die Kurzzeit- und potentiell die Langzeitprognose erheblich verbessert werden. Die effektive Applikation von Vasodilatatoren hängt aber von dem Wissen ab, daß das HZV tatsächlich deutlich vermindert ist. Da sich diese Dekompensation rasch entwickeln kann und schwerste Folgen für den Krankheitsverlauf hat, ist eine schnelle Intervention nötig und daher eine Methode notwendig, die das Herzzeitvolumen schnell und verläßlich bestimmen kann.

Hier hat sich die intermittierende Bestimmung des HZV in der Perioperativ- und Intensivmedizin zur Überwachung der kardiovaskulären Funktionen als sehr wertvoll erwiesen [2].

Die Bestimmung des Herzzeitvolumens als einflußreiche Größe der Herzleistung spielt nicht nur bei der akuten, sondern auch bei der chronischen Herzinsuffizienz eine besondere Rolle. Obwohl in der Vergangenheit erhebliche Fortschritte in der Therapie der chronischen Herzinsuffizienz erreicht wurden, bestehen weiterhin offene Fragen zur Pathophysiologie. Insbesondere fehlt die Möglichkeit, die Parameter der Herzleistung über Perioden von Stunden und Tagen, nicht nur am Krankenbett, sondern auch im Alltagsleben auf kontinuierlicher Basis zu bestimmen.

Was für die Erforschung der Pathophysiologie der chronischen Herzinsuffizienz gilt, gilt in gleicher Weise für ihre Therapie. Hier könnte ein Monitoring System entscheidend helfen, durch kontinuierliche Kontrolle des HZV unter den speziellen Belastungen des Alltags die medizinische Therapie optimal einzustellen. Denn heutzutage müssen Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz zur Therapieoptimierung stationär aufgenommen und wiederholt herzkatheterisiert werden. Diese belastenden Untersuchungen bieten nur kurze Momentaufnahmen während eines Zeitraumes weniger Tage, zudem können sie nicht die hämodynamischen Ernstfälle aufdecken, die durch die körperlichen oder emotionalen Belastungen des Alltags auftreten.

Monitoring devices zur ambulanten Langzeitbeobachtung, wie von der Fa. Medtronic (Minneapolis, MN, USA) auf der Basis des Fick'schen Prinzips (siehe Kap.1.3.1.1) entwickelt, könnten nicht nur zum besseren Verständnis der Pathophysiologie der chronischen Herzinsuffizienz, sondern entscheidend zur Optimierung und Erfolgskontrolle der Therapie beitragen [3,4].

Durch die enormen Fortschritte in der Medizin können heute mehr und mehr Menschen Operationen angeboten werden, die in der Vergangenheit davon ausgeschlossen waren.

So begann beispielsweise die Herzchirurgie ursprünglich mit Operationen von angeborenen Herzfehlern an eigentlich gesundem Gewebe. Heute aber werden auch Patienten mit Hochrisikofaktoren wie Herzinfarkt, Angina pectoris, Hypertonus, Aortenaneurysma, Karotisstenose, Schlaganfall und weiteren Grunderkrankungen wie Diabetes, Arteriosklerose, Nierenversagen und Immunsuppression operiert. Dementsprechend muß auch das Monitoring intensiviert werden, um Komplikationen rasch erkennen und eliminieren zu können.

Kontinuierliche Messungen des HZV oder gar des Schlagvolumens auf beat-to-beat Basis könnten das Monitoring vor allem bei schnellen Änderungen erheblich verbessern, z.B. beim Beginn therapeutischer Interventionen (Narkoseeinleitung, Gabe vasoaktiver Substanzen), bei Belastungstests oder bei auftretenden Arrhythmien [5].

Eine verläßliche Methode zur kontinuierlichen Herzzeitvolumenbestimmung könnte eine der Lücken schließen, die in der klinischen Beobachtung der Hämodynamik heute noch besteht.

1.2 Determinanten des Herzzeitvolumens

Änderungen des Herzzeitvolumens können durch Variation der Herzfrequenz oder des Schlagvolumens hervorgerufen werden.

Das Schlagvolumen ist direkt abhängig von:

- Der Vordehnung des Herzmuskels (Vorlast),
- Der Rate der Aktin/Myosin-Verbindungen (Kontraktilität) und
- Der Kraft, die der Ventrikel zu seiner Verkürzung benötigt (Nachlast).

Im Gegensatz zu anderen Muskelgruppen ist die Kraft des Herzmuskels von seiner Vordehnung, also der Ventrikelfüllung, abhängig. Diese Beziehung, die eine wichtige Rolle in der Bewältigung von Schlag-zu-Schlag-Änderungen des venösen Rückflusses spielt, stellt die Grundlage des Frank-Starling-Mechanismus dar. Faktoren, die den venösen Rückfluß und damit die Vorlast beeinflussen, sind Gesamtblutvolumen, Körperlage, intrathorakaler Druck, intraperikardialer Druck, Venentonus, Aktivität der Skelettmuskulatur und der atriale Beitrag zur Ventrikelfüllung. Bei hohen Herzfrequenzen verkürzt sich die Diastolendauer und verringert sich somit die Vorlast. Klinisch wird als Parameter der Vorlast des linken Herzens der pulmonalkapilläre Wedge-Druck (PCWP) als Approximation des linksventrikulär-enddiastolischen Druckes (LVEDP) bestimmt.

Kontraktilität steht für die Inotropie des Herzmuskels, also die Arbeit, die das Herz bei einer gegebenen Last leisten kann. Die myokardiale Kontraktilität wird durch verschiedene Faktoren, wie Koronarischämie, Kardiomyopathie oder Sepsis, vermindert. Pharmaka wie Digitalis oder β_1-Sympathomimetika, wie z.B. Dobutamin, erhöhen die Kontraktilität.

Die Messung der Kontraktilität ist insofern kompliziert, da die meisten Indizes - Ejektionsfraktion, mittlere systolische Ejektionsrate, Maximum der Steigung der ventrikulären Druckkurve (dP/dt) - auch sensibel gegenüber Vor- und Nachlast sind und diese nur schwer konstant zu halten sind.

Die Nachlast bezeichnet die Wandspannung des Ventrikels, die zur Förderung des Schlagvolumens gegen den diastolischen Aortendruck nötig ist. Da die Wandspannung schwer zu bestimmen ist, wird häufig der periphere Widerstand bestimmt, der die Hauptgröße der Nachlast darstellt:

$$TPR = 80 \times \frac{MAP - ZVD}{HZV}$$

(Legende: TPR, MAP, ZVD, HZV)

Im Folgenden sollen nun die unterschiedlichen Methoden vorgestellt werden, die zur Bestimmung des HZV heute zum Einsatz kommen.

1.3 Methoden zur Bestimmung des Herzzeitvolumens

Das Herzzeitvolumen kann kontinuierlich oder intermittierend gemessen werden.

1.3.1 Intermittierende Bestimmung des Herzzeitvolumens

Als klinische Standardverfahren haben sich die Herzzeitvolumenbestimmung nach Fick und die Indikatorverdünnungsmethode durchgesetzt. Als Indikatoren kommen Farbstoffe, hyperosmolare oder gekühlte isotone Lösungen zum Einsatz.

1.3.1.1 Fick´sches Prinzip

Adolf Fick beschrieb 1870, daß sich der Blutfluß aus dem Quotienten der Menge einer zugeführten Substanz und dem Konzentrationsunterschied zwischen zu- und abführenden Gefäß errechnen läßt. Der Lungendurchfluß kann somit mit dem aufgenommenen Sauerstoff, geteilt durch die arteriovenöse O_2-Differenz, errechnet werden. Unter Ausschluß eines Shunts gleicht dieser Fluß dem Herzzeitvolumen. Somit gilt:

$$HZV = \frac{VO_2}{AVDO_2}$$

(Legende: HZV, VO_2, $AVDO_2$)

Die Methode ist durch Rechtsherzkatheterisierung und Notwendigkeit eines arteriellen Zugangs invasiv. Die Blutentnahmen zur Berechnung der Sauerstoffsättigungen verhindern regelmäßige Messungen und plötzliche Flußänderungen werden durch die minutenlange Messung der Exspirationsgase nicht erkannt. Verläßliche Ergebnisse können nur im steady-state erreicht werden, da der Sauerstoffverbrauch am Mund und nicht in den Alveolen gemessen wird und zudem konstante Flußraten oder Sauerstoffsättigungen gefordert werden. Weiterhin ist die Methode bei Lungenerkrankungen nicht einsetzbar [6].

Vorteilhaft sind die Informationen über die Parameter des Sauerstofftransports, die einen besseren Überblick über den kardiorespiratorischen Status geben als das HZV allein.

Eine kontinuierliche Messung der zentralvenösen O_2-Sättigung ist durch die Entwicklung von glasfaseroptischen Systemen möglich geworden, die arterielle Sättigung kann durch Pulsoxymetrie bestimmt werden. Ein solches Meßsystem zur ambulanten HZV-Bestimmung über einen längeren Zeitraum wurde von der Fa. Medtronic (Minneapolis, USA) entwickelt. Erste Ergebnisse mit allerdings sehr kleinen Patientenkollektiven sind erfolgsversprechend [3,4]. Durch die Notwendigkeit zur kontinuierlichen Messung der Exspirationsgase ist ein Einsatz außerhalb des Krankenhauses allerdings nicht vorstellbar.

Die Vorraussetzungen zur kontinuierlichen Herzzeitvolumenbestimmung sind also gegeben, aber obige Limitationen, sowie ungenaue Messungen der Sättigungen schränken die Methode weiterhin ein [7,8,9].

1.3.1.2 Dilutionsmethoden

Die Indikatorverdünnung stellt die älteste Methode zur Bestimmung des Herzzeitvolumens dar. Nach Injektion eines Farbstoffs, zuerst Evans Blau und heute Indocyanin Grün, wird distal die Konzentration bestimmt. Daraus läßt sich der Fluß bestimmen [10]:

$$Q = \frac{m}{\bar{c} \times t}$$

(Legende: Q, m, $\bar{c}$, t)

Um danach das Herzzeitvolumen zu bestimmen, wird der Lungendurchfluß gemessen und daher ein zentralvenöser und ein arterieller Zugang benötigt. Zudem werden regelmäßige Blutentnahmen notwendig.

Durch die Einführung des Swan-Ganz-Katheters wurde die Farbstoffverdünnungsmethode von der Thermodilution abgelöst.

Bei der Thermodilution gilt die Kälte als Indikator. Hier werden 5-10 ml kalte isotone Kochsalz- oder Dextroselösungen in den rechten Vorhof injiziert und die Temperaturschwankungen über einen Thermistor in der Pulmonalarterie erfaßt [11]. Das HZV läßt sich dann über die Stewart-Hamilton-Gleichung berechnen:

$$HZV = \frac{V_{Injektat} \times (T_{Blut} - T_{Injektat}) \times K_1 \times K}{\int_0^{\infty} \Delta T_{Blut}(t)dt}$$

(Legende: HZV, VVV, T, K_1, K)

Der Vorteil der Thermodilutionsmethode liegt in der Beschränkung auf einen Swan-Ganz-Katheter, der weder Blutentnahmen noch einen arteriellen Zugang erforderlich macht. Des weiteren treten wegen des physiologischen Indikators im Gegensatz zum Farbstoff keine Verfälschungen durch Rezirkulation auf.

Nachteilig ist die große Zahl der möglichen Fehlerquellen: So kann bei kleinen Flußraten die Messung durch die Injektion selbst verfälscht werden [11]. Ebenso verändern hämodynamische Instabilität, inkonsequente Bedienung und insbesondere die wechselnden Druckverhältnisse während des Atemzyklus die Ergebnisse, so daß eine Mittelung von vier Messungen über verschiedenen Phasen des Atemzyklus gefordert wird und erst Abweichungen von mehr als 15% als klinisch relevant eingestuft werden [12]. Versuche, der Verfälschung durch den Atemzyklus durch modifizierte Verfahren zu begegnen, haben zu erheblich besseren Ergebnissen geführt [13].

Wiederholte Messungen stellen eine nicht unerhebliche Volumenbelastung dar.

1.3.2 Kontinuierliche Bestimmung des Herzzeitvolumens

Als Referenzmethode der kontinuierlichen Herzzeitvolumenbestimmung gilt die elektromagnetische Flußmessung oder die Ultraschall-Transit-Time-Methode. Hier wird ein Meßkopf um die Aorta oder Pulmonalarterie gelegt. Durch elektromagnetische Induktion wird eine Spannung erzeugt, die proportional zum Blutfluß ist [14]. Bei der Ultraschall-Transit-Time-Methode wird über die Zeit, die der Schall durch das Medium Blut benötigt, der Blutfluß errechnet [15].

Durch ihre Invasivität bleibt diese Methode auf Einsätze in der Thoraxchirurgie und dem experimentellen Bereich beschränkt. So wurden in den letzten Jahren verschiedene Methoden entwickelt, das Herzzeitvolumen auf kontinuierlicher Basis zu bestimmen.

1.3.2.1 Kontinuierliche Thermodilution

Die weite Verbreitung und Akzeptanz der Thermodilutionsmethode zur Herzzeitvolumenbestimmung bietet eine gute Basis, durch Modifikationen zu einer kontinuierlichen Meßmethode zu gelangen. Dies beinhaltet die Ergänzung des Swan-Ganz-Katheters durch ein wärmeerzeugendes Filament in der Nähe des Injektionsportes [16]:

Über dieses Filament wird phasenweise mit 15 Watt Wärme erzeugt, die über den Thermistor in der A. pulmonalis erfaßt wird. Der Phasenwechsel erfolgt zufällig, insgesamt wird aber nur in 50% der Zeit Wärme ins Blut abgegeben. Um die im Vergleich zum erzeugten Signal großen Temperaturschwankungen in der A. pulmonalis auszugleichen, verrechnet ein Mikrocomputer die Sequenz der Wärmeabgabe und die distale Temperatur über eine Kreuzkorrelation mit den physiologischen Temperaturschwankungen. Über die Stewart-Hamilton-Gleichung (s.o.) wird dann das Herzzeitvolumen berechnet.

Das System ist für eine Schlag-zu-Schlag Analyse nicht einsetzbar, da nur Durchschnittswerte des HZV über die letzten drei Minuten angegeben werden und diese auch nur alle 30-60 Sekunden erneuert werden.

Limitierend wirkt die vom Filament ausgehende Hitze, die unabhängig vom Fluß auf 44°C begrenzt ist. Morphologische Änderungen an Erythrozyten wurden erst nach 60 Minuten bei 46°C oder 150 Minuten bei 44°C erfaßt, selbst deutlichere Temperaturerhöhungen führten zu keiner Thrombenbildung. Konstanter Kontakt des Wärmefilaments zum Myokard führt zu keinen Schädigungen [17].

Der Vergleich zur intermittierenden Thermodilutionsmethode und zum Fick'schen Prinzip zeigt zwar Abweichungen, insbesondere bei hohen HZV, insgesamt aber wird der Einsatz der kontinuierlichen Thermodilutionsmethode zur intensivmedizinischen Überwachung als günstig

beurteilt [1,18].

1.3.2.2 Doppler Echokardiographie

Christian Doppler beschrieb 1842, daß bei Reflexion einer Schallwelle die Geschwindigkeit eines Objektes proportional zur Änderung der Frequenz ist. Die Geschwindigkeit kann mit der Formel berechnet werden [19]:

$$v = \frac{c \times \Delta f}{2 \times f_t \times \cos \Theta}$$

(Legende: v, c, f)

In der Doppler Echokardiographie wird durch Ultraschall (2-16 MHz) die Blutgeschwindigkeit im Herzen und den großen Gefäßen gemessen. Dies kann kontinuierlich oder durch Impulswellen geschehen.

Durch Integration der resultierenden Geschwindigkeit/Zeit-Kurve wird die Strecke, die das Blut in einem Herzzyklus zurückgelegt hat, berechnet (Schlagdistanz). Durch Multiplikation der Schlagdistanz mit der Querschnittsfläche des durchströmten Gefäßes erhält man das Schlagvolumen.

Folgende Voraussetzungen müssen erfüllt sein:

- Der Blutfluß ist laminar durch ein starres Rohr,
- Die Querschnittsfläche des durchströmten Gefäßes bleibt konstant,
- Das Geschwindigkeitsprofil ist uniform [20].

Ein großes Problem der Doppler Echokardiographie ist die korrekte Einstellung der zu bestimmenden Flußbahn. So wurde zunächst über transthorakale Meßmethoden der Fluß in der Aorta bestimmt [21]. Neuerdings gelingt es, durch transösophageale bzw. -gastrale Zugangswege, die Ausflußbahnen des Herzens auf Klappenebene ausreichend darzustellen. Als Meßort wird die linksventrikuläre Ausflußbahn bevorzugt, weil hier die Querschnittsänderungen während der Systole am geringsten sind [22], aber auch Messungen des rechtsventrikulären Ausflußtraktes und des Flusses durch die Mitralklappe oder die Pulmonalarterie wurden versucht [20].

Limitierend wirkt die mitunter schwierige Einstellung der Meßpunkte, die qualifiziertes Personal erfordert und Fragen nach inter- und intrapersonellen Abweichungen aufwirft [20,22]. In den vorliegenden Studien mußten regelmäßig Probanden wegen Nichteinstellbarkeit der Flußbahn sowie bestehender Regurgitationen ausgeschlossen werden.

Das Hauptproblem bleibt aber die korrekte Berechnung der Querschnittsfläche der Flußbahn, die zu widersprüchlichen Ergebnissen führt [23].

Insgesamt ist die Methode zwar kostengünstig und wenig invasiv, allerdings erfordert sie die ständige Präsenz eines geschulten Betreuers.

1.3.2.3 Impedanz

Volumenänderungen im rechten Ventrikel können über das Prinzip der Impedanzmessung erfaßt werden. Die Impedanz errechnet sich aus dem Quotienten aus Wechselspannung und Strom (U/I). Bei Gleichstrom (Frequenz = Null) wird die Impedanz als Widerstand bezeichnet. Baan konnte als erster das Schlagvolumen aus der Impedanzänderung der Enddiastole zur Endsystole bestimmen, indem er die Form des Ventrikels als Zylinder begriff und daraus folgerte [5]:

$$V = \frac{l^2}{Z \times s}$$

(Legende: V, l, Z, s)

Die Impedanz wird über mehrere Elektroden eines im linken Ventrikel positionierten Katheters

gemessen. McKay konnte nachweisen, daß auch im rechten Ventrikel vergleichbare jedoch deutlich ungenauere Ergebnisse erzielt werden können [24].

Voraussetzung für die Gültigkeit der Methode ist die Annahme, daß die Ventrikelhöhle die Form eines Zylinders besitzt, der Impedanzkatheter in der Mitte dieses Zylinders liegt und sich der spezifische Widerstand des Blutes nicht ändert [25].

Weitere Faktoren, die die Meßgenauigkeit beeinflussen, sind Änderungen des Blutflusses, der Temperatur, des Hämatokrits und der Position des Katheters [26].

Der Einsatz dieser Methode zur HZV-Bestimmung in einem frequenzadaptiven Herzschrittmacher (Precept, Cardiac Pacemakers, Inc.) führte zu widersprüchlichen Ergebnissen [26], so daß das Gerät inzwischen wieder vom Markt genommen wurde [27].

Weitere Methoden, die Impedanzänderungen durch transthorakale Messungen zu bestimmen, wurden entwickelt [28]. Hier wird die Impedanz über Elektroden auf Hals und Thorax gemessen. Änderungen der Impedanz werden durch den pulsierenden Blutfluß, aber auch durch den Atemzyklus hervorgerufen. Diese Methode ist komplett nichtinvasiv, allerdings hat sie sich aufgrund widersprüchlicher Ergebnisse [29,30] nicht durchsetzen können.

1.3.2.4 Pulskonturmethode

Der Ursprung der Pulskonturmethode geht auf das klassische „Windkesselmodell“ zurück. Stephen Hales verglich 1733 das arterielle System mit dem starrwandigen mit Flüssigkeit gefüllten Behälter, wie er früher bei handbetriebenen Feuerwehrpumpen Verwendung fand [31]. Durch das Luftpolster (Luft=„Wind“) kann unter mäßigem Druckanstieg weitere Flüssigkeit gespeichert werden. Durch dieses Prinzip läßt sich trotz rhythmisch unterbrochenem Flüssigkeitszustrom in den Behälter ein mehr oder weniger kontinuierlicher Abstrom erzielt werden.

Durch die grundlegenden Arbeiten der Weber-Brüder aus dem Jahre 1825 [32], die als die Begründer der qualitativen Windkesseltheorie angesehen werden [33,S.287], und die vielbeachteten Veröffentlichungen Otto Franks [34,35] wurde der deutsche Begriff des „Windkessels“ international zum Synonym für die Funktion des arteriellen Systems, durch die elastische Aufdehnung während der Systole vermehrt Volumen aufzunehmen, das dann während der Diastole durch Entdehnung der arteriellen Ausstrombahn gleichmäßig weiterbefördert wird.

Franks quantitative Formulierung der Windkesseltheorie in ihrer einfachsten Form von 1899 [34] und die Entwicklung eines Sphygmomanometers, der die arterielle Druckkurve korrekt messen konnte [36], legten den Grundstein zu den vielen folgenden Versuchen, aus der arteriellen Druckkurve den Blutfluß zu bestimmen.

Dieses genial einfache Modell konnte unter Vernachlässigung von Pulswellengeschwindigkeit und –reflexionen zunächst keine Erklärung für die Veränderung der arteriellen Druckkurve nach peripher liefern. Frank postulierte daher eine zusätzliche Grundschwingung, die sich als stehende Welle aus den peripheren positiven Reflexionen in der Aorta und den großen Arterien ergibt.

Der Widerspruch dieser Argumentation, der auch in den Weiterentwicklungen seiner Schüler Broemser und Ranke [37,38], Wezler und Böger [39,40] und Wetterer und Kenner [41,42] nicht aufgehoben wurde, besteht darin, daß einerseits das Arteriensystem als „punktförmiger Windkessel“ behandelt wird, in dem an allen Stellen zum gleichen Zeitpunkt derselbe, nämlich herznahe Druck herrscht. Andererseits wird zur Bestimmung der Volumenelastizität dieses Windkessels das Arteriensystem als zylindrischer Schlauch aufgefaßt, von dessen Eigenschaften gerade die endliche Ausbreitungsgeschwindigkeit des Drucks von Interesse ist [42,S.326;43,S.6-7].

Warner konnte 1953 zeigen, daß sich trotz des nicht unproblematischen theoretischen Hintergrunds vorzeigbare Ergebnisse mit Hilfe der Pulskonturmethode produzieren ließen, wenn eine einmalige Kalibration mit der Fick- oder der Indikatorverdünnungsmethode erfolgte, die inzwischen zum Standard erhoben worden waren [44]. In der Folge ist es zu verschiedenen Ansätzen gekommen, das Herzzeitvolumen aus der arteriellen Druckkurve zu errechnen.

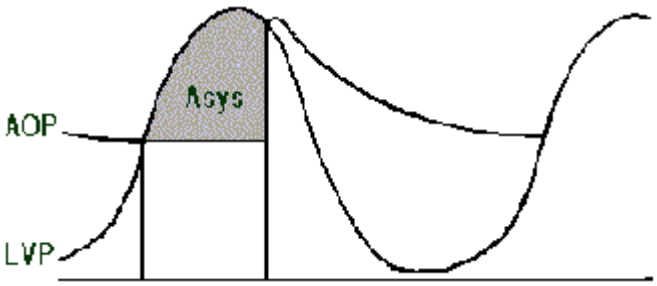

Abb. 1: Pulskonturmethode nach Wesseling

$$SV = \frac{1}{Z_{ao}} \times (a + b \times HF + c \times P_{ma} + A_{sys})$$ *(Wesseling [48], 1983)*

(Legende: SV, Z, HF, P_{ma}, A_{sys})

Das derzeit aktuelle Modell von Wesseling begreift das arterielle System als einen gleichförmigen, dehnbaren Schlauch mit konstanter Querschnittsfläche. Der Widerstand, gegen den der linke Ventrikel bei Auswurf eines pulsierenden Blutflusses in diesen Schlauch anarbeiten muß, wird als Nachlast definiert. Diese Nachlast setzt sich aus den Komponenten des total peripheren Widerstands (TPR) und der Impedanz zusammen. Der total periphere Widerstand, der den überwiegenden Teil der Nachlast darstellt, hängt vom präkapillären Sphinkterdruck und der Blutviskosität ab. Die Impedanz stellt die dynamische Komponente der Nachlast dar und beschreibt den Widerstand, mit dem sich das arterielle System der Pulswelle entgegenstellt. Denn eine wandernde Pulswelle ruft eine vorübergehende Änderung von Gefäßdurchmesser und Druck hervor. Die Zunahme des Durchmessers ist vom Volumen der Pulswelle abhängig und geht mit erhöhtem Druck einher. Das Verhältnis der Druck- zur Flußänderung wird von der Compliance (Dehnbarkeit) des Gefäßes und der spezifischen Dichte des Blutes bestimmt und als charakteristische Impedanz bezeichnet.

Ein wesentliches Problem der Bestimmung des Flusses aus dem Druck besteht in der großen interindividuellen Variation in der Compliance der Aorta und den großen Gefäßen. So nimmt die Compliance durch Alter, Arteriosklerose, Hypertonus ab. Gabe vasoaktiver Substanzen führen zu erheblichen Schwankungen der aortalen Dehnbarkeit. Daher schloß Warner auch ursprünglich noch die Pulswellengeschwindigkeit in seine Formeln ein, inzwischen wird diese als konstant betrachtet.

Um diese individuellen Unterschiede zu kompensieren, wurde eine Konstante K eingeführt, die für das Individuum spezifisch ist. Diese Konstante muß zuvor durch gleichzeitige Messung des Herzzeitvolumen durch ein Referenzverfahren, z.B. Thermodilution, kalibriert werden.

Kouchoukos [45] und Cibulski [46] fanden gute Korrelationen ihrer Ergebnisse bei wechselndem HZV, die Applikation vasoaktiver Substanzen führte aber zu Ungenauigkeiten.

Wesseling definierte daraufhin Z_{ao} als Kalibrationsfaktor für die charakteristische Impedanz der großen Gefäße [47]. Er konnte nun nachweisen, daß zugeführte vasoaktive Substanzen die charakteristische Impedanz der Aorta nicht direkt, sondern indirekt über Änderungen des Blutdrucks und der Herzfrequenz beeinflussen. Die charakteristische Impedanz ist somit unabhängig vom TPR [48]. So erweiterte er die Formel um die Parameter Blutdruck, Herzfrequenz und auch Alter, da mit diesem die charakteristische Impedanz abnimmt.

Mit einem geringen zusätzlichen Fehler soll die Messung auch an peripheren Arterien möglich sein [49]. Folgende Studien bestätigten diese Ergebnisse im Vergleich zur Thermodilution [50,51] und zur Doppler Echokardiographie [52], allerdings sind weiterhin regelmäßige Rekalibrierungen alle 1-2 Stunden vonnöten. Limitationen der Methode wurden in der postoperativen Phase beschrieben [53].

Ein Nachteil dieses Ansatzes ist die Notwendigkeit der regelmäßigen Kalibrierung durch eine andere der oben beschriebenen Methoden zur HZV-Bestimmung, was einen weiteren invasiven Eingriff erfordert und keinen Ersatz für bereits verwandte Methoden darstellt.

Aufgrund der anfangs widersprüchlichen Ergebnisse und der nicht unerheblichen Invasivität des Meßvorgangs übertrug Cibulski 1973 die Methode auf den kleinen Kreislauf und kam zu vergleichbaren Ergebnissen [46].

Obwohl die Compliance der A. pulmonalis sehr komplex ist, bestehen doch weit geringere Schwankungen der Compliance und der charakteristischen Impedanz als in der Aorta. Wandveränderungen, wie z.B. in den Fällen pulmonalvaskulärer Hypertonie, finden sich im Gegensatz zur systemischen Seite sehr viel seltener.

Nachfolgende Studien bestätigten Cibulskis Ergebnisse [55,56] und zudem wurden durch die geringeren Änderungen in der pulmonalarteriellen Compliance auch genauere Ergebnisse unter Gabe von vasoaktiven Substanzen erzielt [2]. Allerdings ist im kleinen Kreislauf die Abhängigkeit des Herzzeitvolumens von der Atmung größer.

Vorteilhaft ist die Bestimmung des Herzzeitvolumens im kleinen Kreislauf, da der benötigte Katheter im Gegensatz zur Aorta nur eine geringe Antikoagulation erfordert. Es gehört heute zur klinischen Routine, intensivmedizinische Patienten mit einem Pumonalarterienkatheter zu versorgen und diesen auch Tage bis Wochen dort zu belassen. Über diesen könnte über einen zusätzlichen Drucksensor die Druckkurve in der A. pulmonalis erfaßt werden und daraus das Herzzeitvolumen berechnet werden. Da mit demselben Katheter auch die HZV-Bestimmung mittels Thermodilution durchgeführt wird, würden regelmäßige Kalibrierungen keine zusätzliche Belastung für den Patienten darstellen.

Umgekehrt kann die Pulskonturmethode den Atemzyklus detektieren und so die Genauigkeit der Thermodilutionsmethode erheblich verbessern [13].

Ein Einsatz dieser Methode wäre zur perioperativen Überwachung und zum Monitoring in der Intensivmedizin also sehr gut geeignet.

1.3.2.5 Anwendung der Pulskonturmethode mit Meßort im rechten Ventrikel

Die für Druckmessungen in der A. pulmonalis benötigten Swan-Ganz-Katheter sind für den langfristigen Gebrauch nicht geeignet, da sie durch beide Herzklappenebenen des rechten Herzens gelegt werden müssen und so zu funktionellen Klappeninsuffizienzen führen können. Da die pulmonalarteriellen Katheter mit ihrer Spitze nicht fixiert sind, können sich durch die flottierende Katheterspitze Komplikationen ergeben.

Durch den sich in der Systole verkürzenden rechten Ventrikel kommt es zur zyklischen Verlagerung der Katheterspitze und so zu ungenauen Messungen. Zudem verfälschen Artefakte durch Anschlagen des Katheters an die Gefäßwand die Ergebnisse.

Seltener, aber gravierender, sind Deplazierungen nach distal, die zu Lungenverletzungen und Verschlüssen von Pulmonalarterien führen können. Ebenso besteht bei Umbiegen der Katheterspitze zurück in den rechten Ventrikel die Gefahr ventrikulärer Arrhythmien sowie von Perforationen.

Dagegen bietet eine Verlagerung des Meßortes in den rechten Ventrikel gerade für die langfristige Anwendung große Vorteile. Dies wird durch die Tatsache möglich, daß unter physiologischen Verhältnissen die Druckkurven der Pulmonalarterie und des rechten Ventrikels während der Austreibungsphase identisch sind. Die Implantation von Drucksensoren im rechten Ventrikel als Teil von antitachykarden und antibradykarden Schrittmachersystemen hat im Gegensatz zur langfristigen Anwendung von Pulmonalarterienkathetern keine signifikanten Komplikationen hervorgerufen [57,58,59].

Bei normaler Funktion der Pulmonal- und der Trikuspidalklappe kommt es während der isovolumetrischen Kontraktion zur Steigerung der Druckanstiegsgeschwindigkeit (dP/dt). Zu dem Zeitpunkt, wo sich die Pulmonalklappe öffnet und die Auswurfphase beginnt, kommt es zur Abnahme des intraventrikulären Volumens und zum Abfall der Druckanstiegsgeschwindigkeit. Da das Maximum der Druckanstiegsgeschwindigkeit mit dem Ende der isovolumetrischen Kontraktion zusammenfällt, kann dP/dt_{max} als Zeitpunkt definiert werden, wo der rechtsventrikuläre Druck dem diastolischen pulmonalarteriellen Druck entspricht und die Austreibungsperiode beginnt.

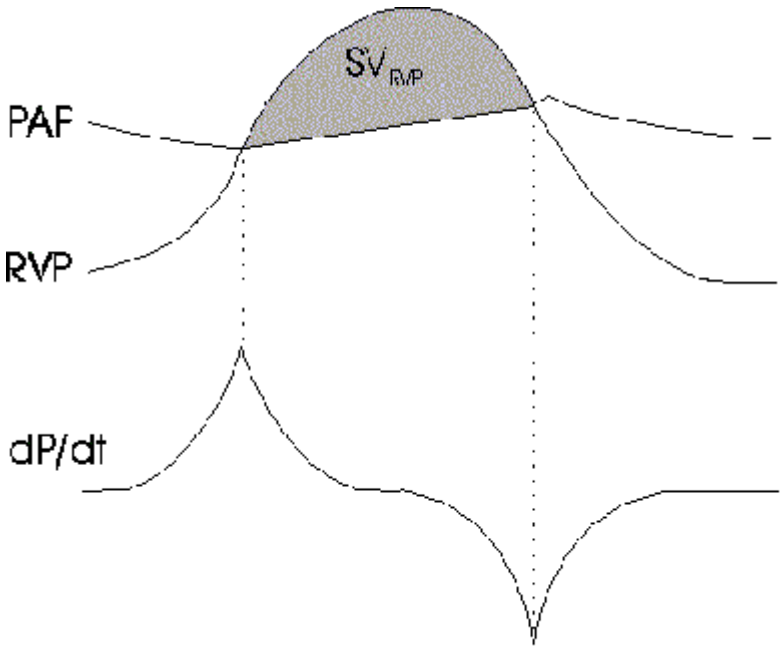

Abb. 2: Modell der Pulskonturmethode mit Meßort im rechten Ventrikel

Entsprechendes gilt für das Ende der Systole. Hier entspannt sich der Herzmuskel, es kommt zu einem intraventrikulären Druckabfall und zu einer negativen Druckanstiegsgeschwindigkeit, die mit dem Klappenschluß ihr Minimum erreicht. Mehrere Studien, unter anderem von Reynolds [58], konnten belegen, daß sich mit diesem theoretischen Ansatz tatsächlich Beginn und Ende der Auswurfphase korrekt bestimmen lassen.

Somit kann aus der Druckkurve des rechten Ventrikels allein die pulmonalarterielle Druckkurve während der Austreibungs-periode (von dP/dt_{max} bis dP/dt_{min}) errechnet werden.

2 Zielsetzung

Eine Methode zur kontinuierlichen Bestimmung des Herzzeitvolumens soll entwickelt werden.

Diese Arbeit soll zeigen, daß sich aus der Druckkurve des rechten Ventrikels das rechtsventrikuläre Schlagvolumen errechnen läßt: Dazu wird nach der Pulskonturmethode versucht, über das Flächenintegral unter der rechtsventrikulären Druckkurve, begrenzt von einer Geraden durch die Schnittpunkte der RVP-Kurve mit dP/dt_{max} und dP/dt_{min}, das Schlagvolumen auf kontinuierlicher Basis zu bestimmen.

Um die Anwendbarkeit der Methode in physiologischen und pathophysiologischen Situationen zu überprüfen, werden verschiedene Tiermodelle entwickelt, in denen die Einflußgrößen, die das Herzzeitvolumen bestimmen (Vorlast, Nachlast und Kontraktilität), verändert werden.

Im Einzelnen soll untersucht werden:

1. Welchen Einfluß hat die Atmung auf die Schlagvolumenbestimmung anhand der Pulskonturmethode?
   Die Atmung hat für die Betrachtung der Nachlast des rechten Ventrikels eine entscheidende Bedeutung. So führt die Inspiration zu einer Senkung, die Exspiration zu einer Erhöhung der Nachlast, und somit zu einer gegensinnigen Beeinflussung des Schlagvolumens. Durch Beatmung mit positiven Drücken wird der intrathorakale Druck erhöht und damit die Vorlast gesenkt. Gleichsinnig wirken Tachypnoe und PEEP-Beatmung und führen so zu einem verminderten Schlagvolumen.

2. Liefert die Methode auch bei Arrhythmien, hervorgerufen durch atriale und ventrikuläre Frequenzmodulation, korrekte Ergebnisse?

Eine Tachykardie verkürzt die Diastole und führt so über eine verminderte Vorlast zu einem geringeren Schlagvolumen. Ähnliches gilt für eine frühzeitig einfallende Extrasystole, allerdings erhöht sich beim nächsten Schlag bei erhöhter Vorlast gemäß dem Frank-Starling-Mechanismus das ausgeworfene Volumen.

3. Kann eine Variation des Schlagvolumens durch Applikation von Dobutamin richtig erkannt werden?

   Das β_1-Sympathomimetikum Dobutamin bewirkt am Herzen eine Zunahme der Kontraktilität.

4. Welche Auswirkungen haben eine Ischämie und die nachfolgende Reperfusion auf die Aussagekraft der Methode?

   Eine Koronarischämie führt zu einer Abnahme der Kontraktilität.

3 Material und Methoden

Die folgenden Tiermodelle waren Teil eines Großprojektes, an dem zahlreiche biologische Parameter auf ihr Verhalten unter den gegebenen Interventionen untersucht wurden. So wurden die Druckparameter des rechten und linken Herzens gemessen (RAP, RVP, PAP, LVP, AoP), sowie die Druckanstiegsgeschwindigkeit des rechten und linken Ventrikels (dP/dt) abgeleitet.

Darüberhinaus wurde das Herzzeitvolumen über den Fluß in der Pulmonalarterie, die Koronardurchblutung durch die Flußmessung der Koronarien (LAD, RCX, RCA) bestimmt.

Das Tierversuchsvorhaben wurde am 21.5.91 von der Regierung Oberbayern (Aktenzeichen 211-2531-66/90) genehmigt.

3.1 Versuchstiere

Die Untersuchungen wurden an 16 männlichen Läuferschweinen mit einem Durchschnittsgewicht von 41,6 kg (26 - 63 kg) durchgeführt. Die Tiere entstammten einem staatlichen Zuchtbetrieb und wurden auf Streßstabilität (Halothan negativ) geprüft. Die Schweine wurden in Gruppenboxen zu maximal drei Tieren gehalten. Die Raumtemperatur betrug 22°C, die Luftfeuchtigkeit zwischen 50 - 80%, im Mittel 60%. Die Beleuchtung wurde von 6 - 18 Uhr eingeschaltet, den Tieren stand eine Wärmeplatte zur Verfügung. Die Fütterung wurde täglich von 7 - 9 Uhr mit pelletiertem Futter (Deuka® gekörnt für Absatzferkel) in einer Menge von 50 g/kg KG pro Tag durchgeführt. Trinkwasser stand den ganzen Tag aus einer Selbsttränke zur Verfügung.

3.2 Anästhesie

Den Schweinen wurde 24 Stunden vor der Operation das Futter entzogen, die Wasseraufnahme war weiterhin gestattet. Zur Prämedikation wurde 30 Minuten vor Operationsbeginn Azaperon (Stresnil) in der Dosierung 2 mg/kg KG i.m. verabreicht. Zur Einleitung der Narkose wurde über eine Ohrvene Ketamin (Ketavet) (1 mg/kg KG) injiziert. Daraufhin wurde das Schwein in Rückenlage auf dem gewärmten Operationstisch plaziert und die Trachea präpariert. Die Trachea wurde inzidiert und ein Tubus (28-32 Ch) eingelegt. Anschließend wurde mit der maschinellen kontrollierten Beatmung (Siemens Servo 900 C) begonnen, die aus Sauerstoff und Lachgas im Verhältnis von 1:2 und einer F_IO_2 von 33 % bestand.

Bei Eröffnung des Thorax wurde ein positiv endexpiratorischer Druck (PEEP) von 5 cm H_20 eingestellt und die Sauerstoffkonzentration auf 50 % erhöht.

Die Ventilation erfolgte mit einem Atemzugvolumen von 15 ml/kg KG bei einer Atemfrequenz von 12/min, was zu einem Atemminutenvolumen von durchschnittlich 6,88 l (4,68 - 11,34 l) führte. Nach einer arteriellen Blutgasanalyse wurde die Beatmung an den Gasaustausch angepaßt.

Die Tiere erhielten eine Neuroleptanalgesie mit Fentanyl und Droperidol (Thalamonal, 0,1-0,5 mg/kg/h), zusätzlich wurde den Beatmungsgasen Ethrane (Enfluran) in einer Dosierung von 0,5-2 Vol % beigemischt. Zur Muskelrelaxierung wurde Pancuroniumbromid (Pancuronium Curamed) halbstündig in einer Dosierung von 0,07-0,1 mg/kg KG appliziert.

3.3 Tiermodell zur Variation des Schlagvolumens durch Atmung, Frequenzmodulation und Applikation von Dobutamin

An 8 männlichen Läuferschweinen mit einem Durchschnittsgewicht von 39,9 kg (26-63 kg) wurden Untersuchungen unter verschiedenen Interventionen vorgenommen. So wurden zum einen die Atmungsparameter variiert, zum anderen der Herzrhythmus durch atriale und ventrikuläre Frequenzmodulation verändert, sowie das Schlagvolumen durch Gabe von Dobutamin beeinflußt.

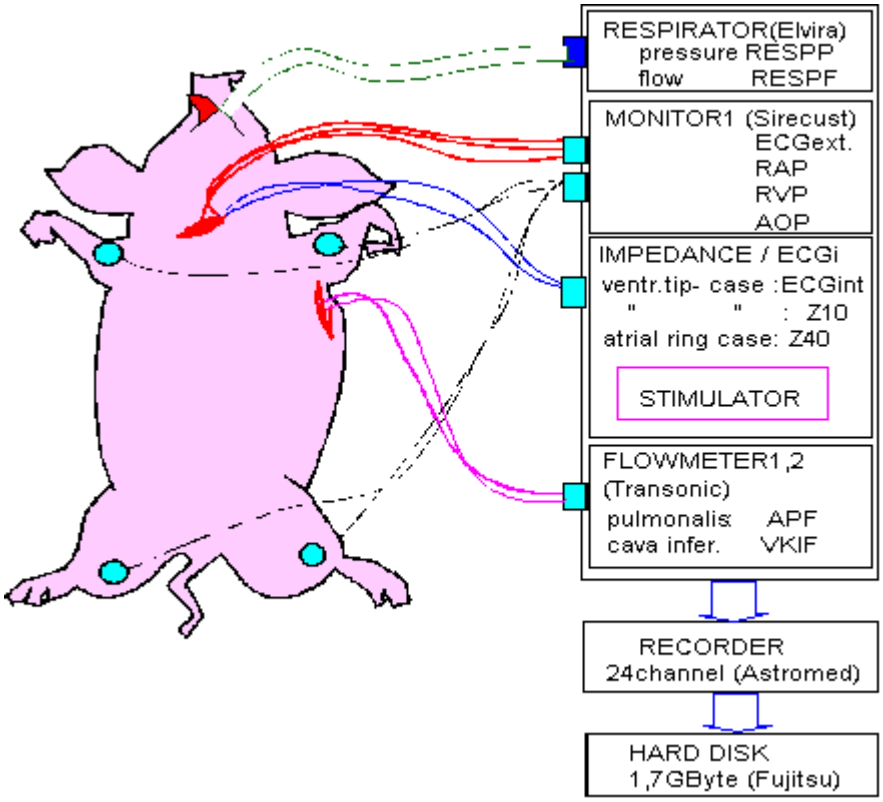

Abb. 3: Versuchsanordnung zur Schlagvolumenvariation durch Atmung, Frequenzmodulation und Applikation von Dobutamin

3.3.1 Operatives Vorgehen

Nach Narkoseeinleitung wurde in lateraler Thorakotomie ein Ultraschall-Transit-Time-Flowmeter (Fa. Transonic) um die A. pulmonalis angebracht. Danach wurden auf den rechten Vorhof und den rechten Ventrikel Stimulationsdrähte (Fa. Ethicon) aufgenäht. Die Anschlußkabel wurden subkutan verlegt.

Nach einer Woche wurde erneut in Allgemeinnarkose rechtsseitig die A. carotis communis und die V. jugularis externa freigelegt und Kathethereinführungsschleusen (8F, Fa. Cordis) eingebracht. Darüber wurden unter Röntgensicht ein Doppeltipmanometer (Sensodyn®, Fa. Braun) über die A. carotis communis in den linken Ventrikel und Aorta, sowie ein weiterer Doppeltipmanometer über die V. jugularis externa in den rechten Vorhof und Ventrikel eingelegt.

Die kardiorespiratorischen Funktionen wurden durch stündliche arterielle Blutgasanalysen, die renale Ausscheidung durch Bilanzierung nach Anlage eines suprapubischen Blasenkatheters kontrolliert.

3.3.2 Versuchsanleitung

Nun wurden in drei Schritten die Beatmungsparameter variiert. Zunächst wurde das Atemminutenvolumen (AMV) konstant gehalten und das Atemzugvolumen (AZV) in dreiminütigen Abständen auf 75, 150, 50 und 200% des Ausgangswertes verändert. Die Atemfrequenz (AF) änderte sich entsprechend gegensinnig.

Daraufhin wurde die Atemfrequenz konstant gehalten und das Atemminutenvolumen ebenfalls im Abstand von drei Minuten auf 75, 150, 50, 200% des Ausgangswertes variiert. Das Atemzugvolumen änderte sich gleichsinnig.

Schließlich wurde bei Verwendung der Ausgangswerte für AF, AZV und AMV Messungen unter Erzeugung eines positiv endexpiratorischen Druckes (PEEP) von 5 und 10 cm H_2O vorgenommen.

Unter diesen Veränderungen der Respiration wurden nun zusätzliche Interventionen vorgenommen, um das Schlagvolumen zu variieren.

So wurde über die implantierten Stimulationsdrähte die Herzfrequenz verändert. Dies geschah über die beiden Stimulationsmodi:

1. Atriale Einkammerstimulation (A00)
2. Ventrikuläre Einkammerstimulation (V00)

Die beiden Stimulationssmodi wurden jeweils bei Frequenzen von 90, 120 und 150/min durchgeführt. Auf jeder Frequenzstufe wurde über drei Minuten stimuliert.

Über Frequenzmodulation wurden durch frühzeitig einfallende Impulse unter Verkürzung der Diastolendauer Extrasystolen induziert. Die Modulationsgrade erstreckten sich jeweils um ± 10, 20, 30 %.

Weiterhin wurden die Schlagvolumina durch Stimulation der β_1-Rezeptoren durch Dobutamin (Dobutrex) in den Dosierungen 5 - 20 µg/kg KG/min angehoben.

3.4 Tiermodell Ischämie und Reperfusion

Acht Läuferschweine mit einem Durchschnittsgewicht von 43,4 kg (36-54 kg) wurden während einer halbstündigen Koronarischämie und anschließender Reperfusion untersucht.

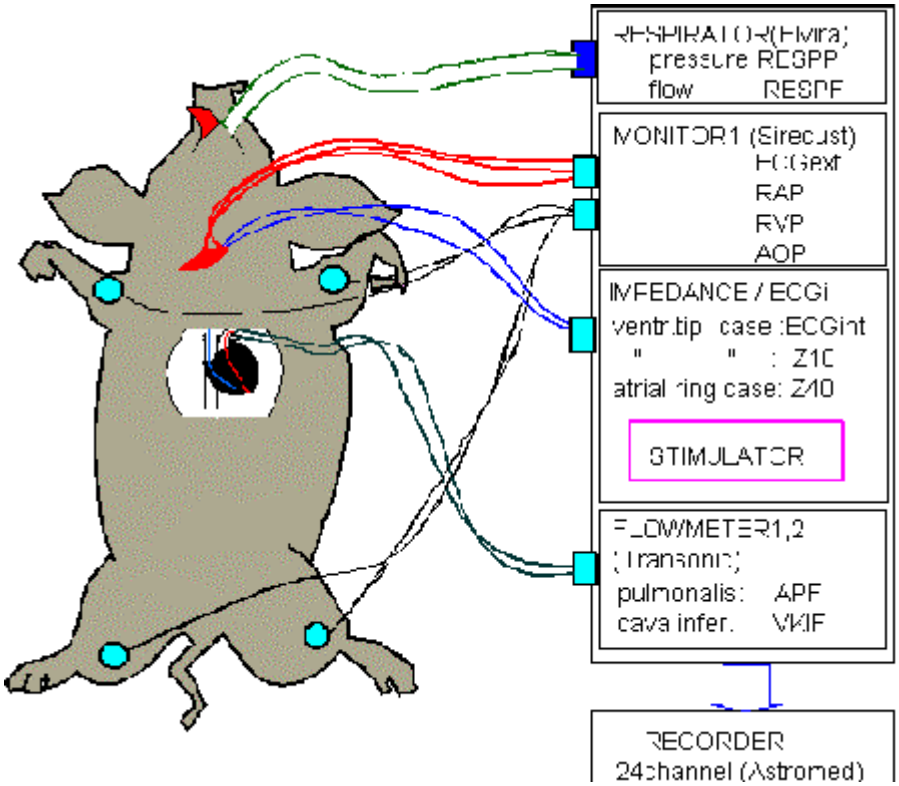

Abb. 4: Versuchsanordnung zur Schlagvolumenvariation durch Myokardischämie

3.4.1 Operatives Vorgehen

Nach der Intubation wurden zunächst die Arteria carotis dextra, die Vena jugularis dextra und Vena axillaris dextra freigelegt. In die drei Gefäße wurden Einführungsschleusen (8F, Fa. Cordis)

eingenäht und darüber die Druckkatheter eingeführt. Ein Doppel-Tip-Manometer (Sensodyn®, Fa. Braun) wurde über die A. carotis in die Aorta und den linken Ventrikel gelegt, ein weiterer durch die V. jugularis in den rechten Vorhof und den rechten Ventrikel. Durch die Vena axillaris wurde ein Tipmanometer in der Pulmonalarterie plaziert. Entsprechend einer arteriellen Blutgasanalyse, die in der Folge stündlich wiederholt wurde, wurde die Atmung angepaßt.

In die Harnblase wurde ein suprapubischer Katheter eingelegt und fixiert.

Anschließend wurde eine laterale Thorakotomie in Höhe des 4. Interkostalraums durchgeführt. Nach Entfernung der 4. Rippe wurden die Pleurablätter eröffnet und die Lungenanteile zurückgedrängt. Nun wurde die rechte Koronararterie aufgesucht und eine Flowprobe (Fa. Transonic) angebracht.

Das Ultraschall-Transit-Time-Flowmeter (Fa. Transonic) wurde um die Arteria pulmonalis drei Zentimeter nach Abgang des Gefäßes aus dem rechten Ventrikel gelegt. Anschließend wurden auch um LAD und RCX Flowprobes gelegt.

3.4.2 Versuchsanleitung

Nach Abschluß der operativen Präparation wurde die linke Koronararterie (LAD) unterhalb des Abgangs des ersten Diagonalastes durch eine Klemme okkludiert. Diese Klemme wurde nach der Okklusionszeit von 30 Minuten wieder gelöst und die Reperfusionsphase über einen Zeitraum von 300 Minuten beobachtet. Drei Tiere überlebten diese Periode, die anderen erreichten Reperfusionszeiten zwischen 70 und 250 Minuten. In unseren Auswertungen wurde die beobachtete Reperfusionsphase auf eine Stunde begrenzt.

3.5 Bestimmung und Verarbeitung der Meßwerte

Da die vorliegende Arbeit sich auf die Parameter rechtsventrikulärer Druck (RVP) und Flußrate der Arteria pulmonalis konzentrierte, sollen die hierzu eingesetzten Meßsysteme näher beschrieben werden.

3.5.1 Meßsysteme

Zur Messung des Herzzeitvolumens wurde ein Ultraschall-Transit-Time-Flowmeter (Fa. Transonic) verwendet, das im Gegensatz zu den elektromagnetischen Flowmetern keinen störenden Einflüssen durch die elektrische Stimulation unterworfen ist.

Der linksventrikuläre und der Aortendruck sowie der atriale und ventrikuläre Druck des rechten Herzens wurden mit einem Doppel-Tipmanometer-Katheter (Sensodyn®, Fa. Braun), der pulmonalarterielle Druck mit einem Tipmanometer-Katheter (Sensodyn®, Fa. Braun) gemessen.

Wurde dieser Doppel-Tipmanometer-Katheter mit seiner Spitze im rechten Ventrikel ungefähr einen Zentimeter unterhalb der Trikuspidalklappe plaziert, lag der proximale Drucksensor im Vorhof, der distale im Ventrikel des rechten Herzens.

Die Druckmessung erfolgte mit piezoresistiven Sensoren, deren Sensitivität bei 20µV/mmHg lag. Eine ca. 15 µm dünne Membran trennt hier den Meßraum (Blut) vom Referenzraum (Luftkammer). Um diese Membran sind vier Widerstände nach dem Prinzip der Wheatstone-Brücke symmetrisch angeordnet. Druckänderungen des Meßraumes deformieren die Membran. Die proportional dazu auftretende Änderung der Widerstandswerte kann nun gemessen werden. Die Steife der Membran ist dabei so gewählt, daß ein optimaler Kompromiß zwischen Sensitivität und Frequenzantwort gefunden werden kann. Bei einer Abtastfrequenz von 2 kHz und einer Amplitude von1,2 mV können mit diesem Meßverfähren statische und dynamische Druckverläufe im Herzen erfaßt werden.

Die Druckwandlersysteme nach dem Prinzip der Wheatstone-Brücke werden derzeit am häufigsten verwendet, da sie sich durch eine geringe Temperaturabhängigkeit und große Druckempfindlichkeit auszeichnen [60].

3.5.2 Meßwertverarbeitung

Die Meßwerte wurden in einem computergestützten Meßsystem erfaßt, gespeichert und dann weiterverarbeitet. Die analogen Signale wurden zunächst in eine Analog/Digital-Wandlerkarte

gespeist, die diese mit einer Abtastfrequenz von 400 Hz digitalisierte und auf einer Festplatte ablegte.

Hier wurde ein 24-Kanal-A/D-Wandler (Astromed®) eingesetzt, der die Signale automatisch auf einer 2-GigaByte-Festplatte ablegte, in Echtzeit auf einem Monitor darstellte und gleichzeitig auf Endlospapier ausdruckte.

Die Datensätze der einzelnen Versuche wurden auf CD-ROM gespeichert und konnten nun offline mit einer speziell entwickelten Software bearbeitet werden. Dies geschah mit den leistungsfähigsten zur Verfügung stehenden Rechnern (IBM Pentium 133).

Die weitere Signalbearbeitung bestand zunächst in einer automatischen Determinierung der R-Zacken im EKG, die manuell kontrolliert wurde. Anschließend erfolgte eine Datenreduktion, sodaß je Signal pro RR-Intervall nur noch ein Wert (z.B. Frequenz, Maximum, Minimum, Differential, Integral) bestimmt wurde. Diese errechneten Werte (z.B. Schlagvolumen, systolischer Druck, Herzfrequenz) konnten nun graphisch dargestellt und vermessen werden.

3.5.3 Statistische Verfahren

Für die Werte des nach der Ultraschall-Transit-Time bestimmten Schlagvolumens (SV) und des nach der Pulskonturmethode bestimmten Schlagvolumens (SV_{RVP}) wurde eine lineare Regression durchgeführt, in der jeweils die Regressionsgerade, der Standardfehler (SE), der Korrelationskoeffizient (R) und das Signifikanzniveau (p) errechnet wurde.

Alle Berechnungen wurden mit dem Statistikprogramm SigmaPlot 4.0 (SPSS, Inc.) durchgeführt.

4 Ergebnisse

4.1 Variation der Atmungsparameter

Abb. 5 zeigt den funktionellen Zusammenhang des per Ultraschall gemessenen Schlagvolumens (SV) und des errechneten Schlagvolumens (SV_{RVP}) für die einzelnen acht Tiere unter Variation der Beatmungsparameter.

Hierbei läßt sich eine lineare Beziehung mit den folgenden Regressionsgeraden herstellen:

Tier 1	$SV = 0{,}50 \times SV_{RVP} + 2{,}3$	SE = ± 1,9 ;	R= 0,86 ;	p<0,001
Tier 2	$SV = 0{,}54 \times SV_{RVP} + 0{,}2$	SE = ± 1,5 ;	R= 0,84 ;	p<0,001
Tier 3	$SV = 0{,}82 \times SV_{RVP} - 5{,}8$	SE = ± 2,6 ;	R= 0,97 ;	p<0,001
Tier 4	$SV = 1{,}09 \times SV_{RVP} - 13{,}5$	SE = ± 1,1 ;	R= 0,95 ;	p<0,001
Tier 5	$SV = 0{,}65 \times SV_{RVP} - 1{,}1$	SE = ± 1,0 ;	R= 0,90 ;	p<0,001
Tier 6	$SV = 1{,}04 \times SV_{RVP} - 9{,}9$	SE = ± 1,3 ;	R= 0,95 ;	p<0,001
Tier 7	$SV = 0{,}57 \times SV_{RVP} - 0{,}3$	SE = ± 1,3 ;	R= 0,96 ;	p<0,001
Tier 8	$SV = 0{,}36 \times SV_{RVP} - 0{,}9$	SE = ± 0,7	R= 0,88 ;	p<0,001

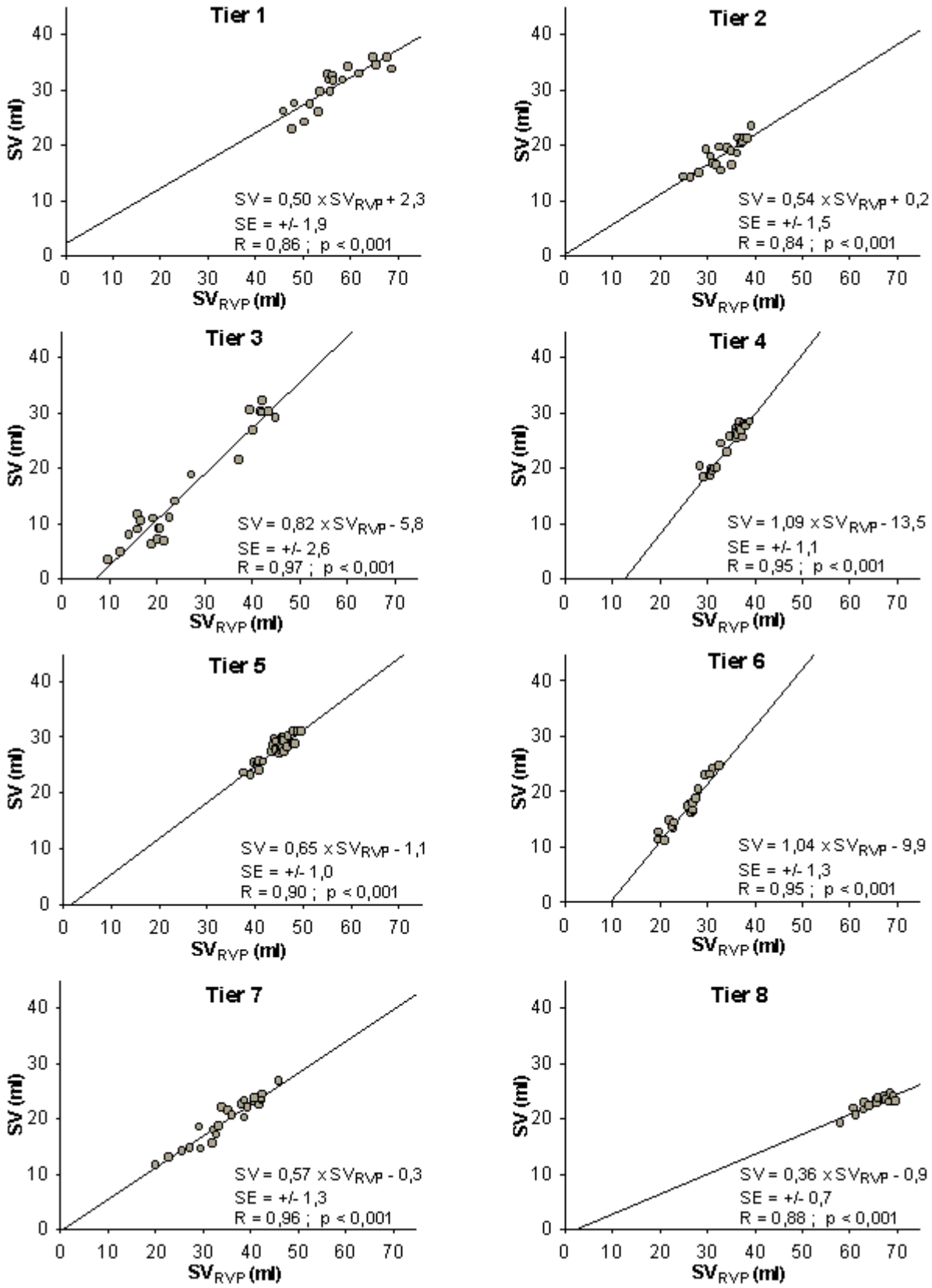

Abb. 5: Korrelation von SV und SV_{RVP} bei Variation der Atmungsparameter

Abb. 6 zeigt den funktionellen Zusammenhang des nach der Ultraschall-Transit-Time bestimmten Schlagvolumen (SV) und der errechneten Größe SV_{RVP} bei Variation der Atmungsparameter über

den gesamten Versuch am Beispiel von Tier 7.

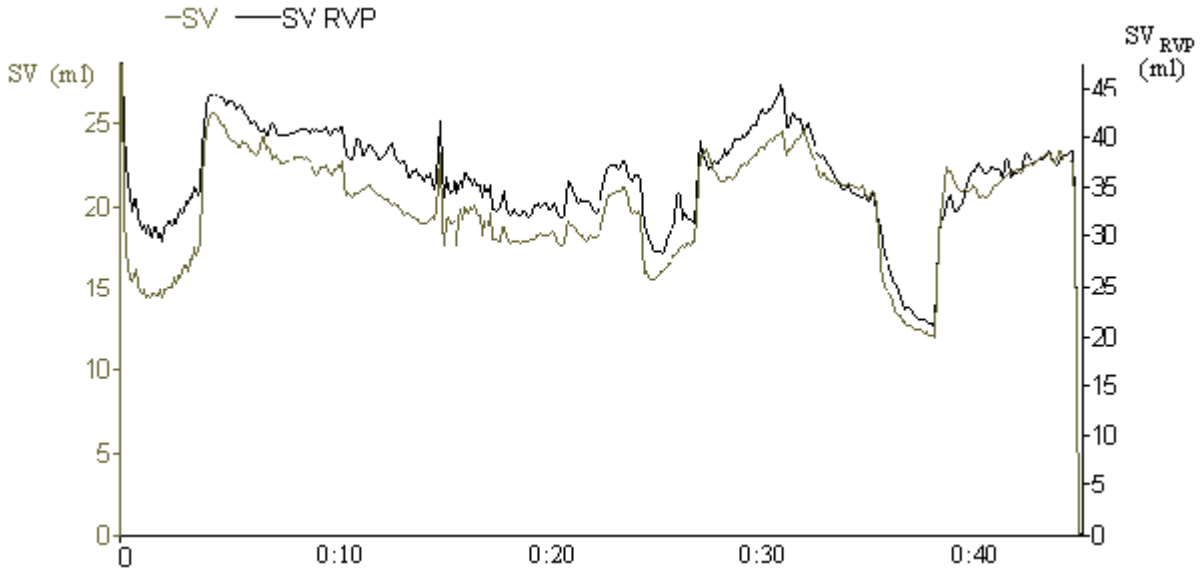

Abb. 6: Vergleich zwischen SV und SV_{RVP} unter Variation der Atmung über den gesamten Versuch am Beispiel von Tier 7.

4.2 Atriale Modulation

Abb. 7 zeigt den funktionellen Zusammenhang des per Ultraschall gemessenen Schlagvolumens (SV) und des errechneten Schlagvolumens (SV_{RVP}) für die einzelnen acht Tiere unter atrialer Frequenzmodulation.

Hierbei läßt sich eine lineare Beziehung mit den folgenden Regressionsgeraden herstellen:

Tier 1	$SV = 0{,}55 \times SV_{RVP} + 7{,}0$	SE = ± 2,2 ;	R= 0,93 ;	p<0,001
Tier 2	$SV = 0{,}66 \times SV_{RVP} + 2{,}5$	SE = ± 3,3 ;	R= 0,94 ;	p<0,001
Tier 3	$SV = 0{,}71 \times SV_{RVP} - 3{,}9$	SE = ± 1,8 ;	R= 0,97 ;	p<0,001
Tier 4	$SV = 1{,}08 \times SV_{RVP} - 13{,}1$	SE = ± 1,6 ;	R= 0,91 ;	p<0,001
Tier 5	$SV = 0{,}85 \times SV_{RVP} - 8{,}6$	SE = ± 1,5 ;	R= 0,96 ;	p<0,001
Tier 6	$SV = 0{,}80 \times SV_{RVP} - 3{,}5$	SE = ± 1,7 ;	R= 0,85 ;	p<0,001
Tier 7	$SV = 0{,}76 \times SV_{RVP} - 4{,}7$	SE = ± 1,4 ;	R= 0,89 ;	p<0,001
Tier 8	$SV = 0{,}39 \times SV_{RVP} - 5{,}2$	SE = ± 1,0 ;	R= 0,97 ;	p<0,001

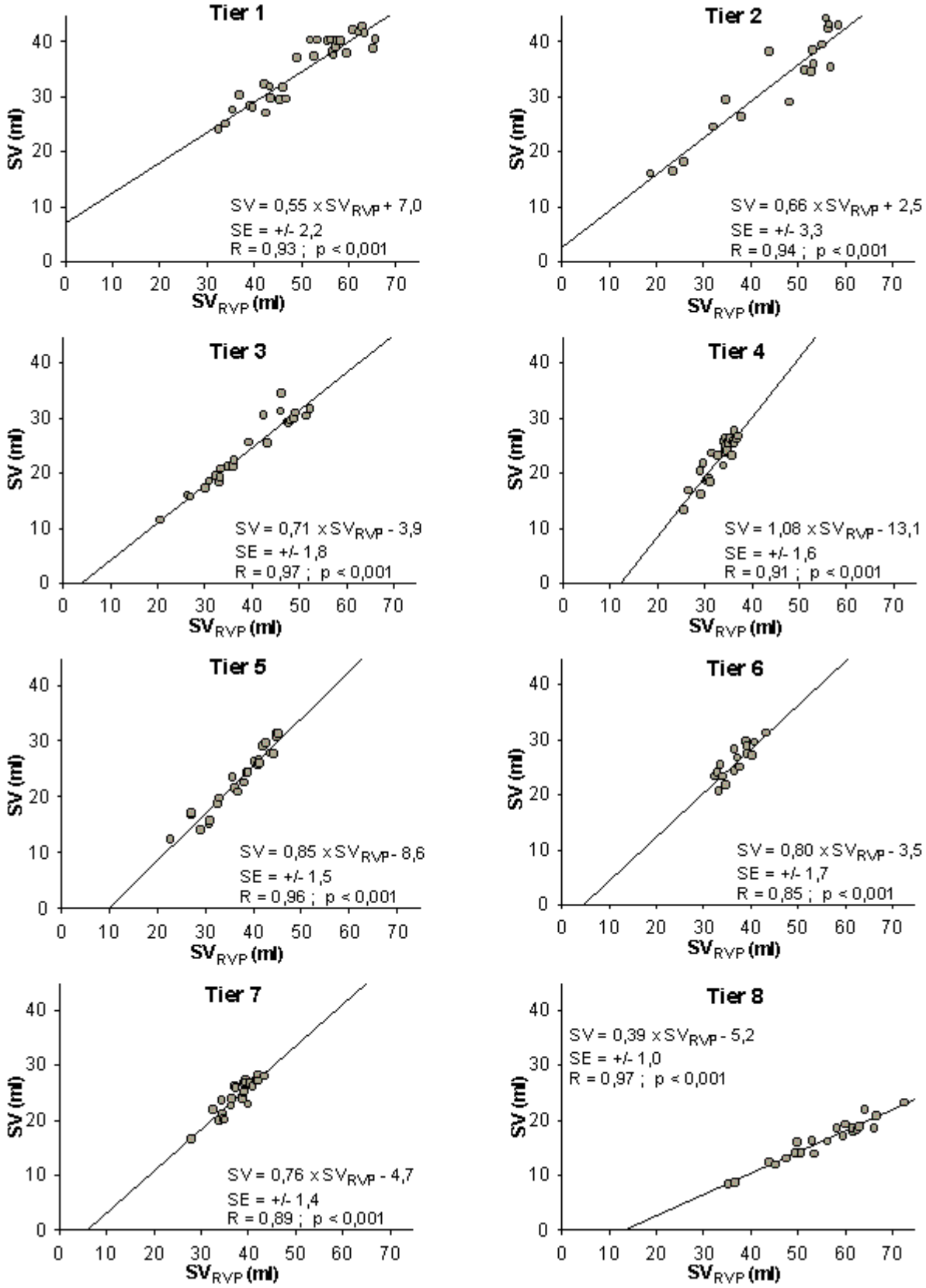

Abb. 7: Korrelation von SV und SV_{RVP} unter atrialer Modulation

Abb. 8 zeigt den funktionellen Zusammenhang des nach der Ultraschall-Transit-Time bestimmten Schlagvolumen (SV) und der errechneten Größe SV_{RVP} bei atrialer Frequenzmodulation über den

gesamten Versuch am Beispiel von Tier 8.

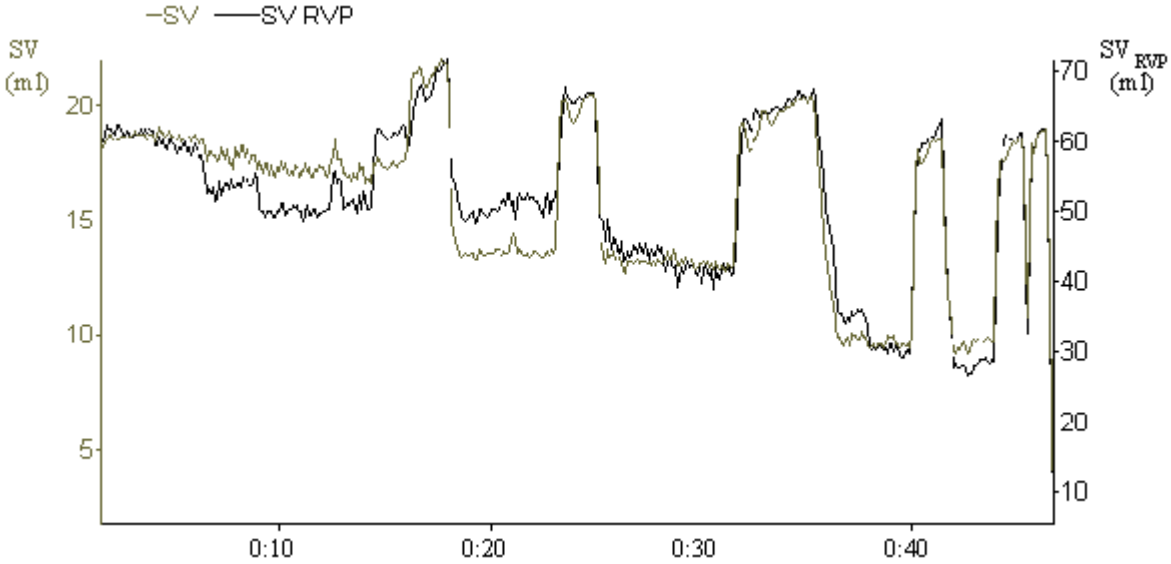

Abb. 8: Vergleich zwischen SV und SV_{RVP} unter atrialer Modulation über den gesamten Versuch am Beispiel von Tier 8.

4.3 Ventrikuläre Modulation

Abb. 9 zeigt den funktionellen Zusammenhang des per Ultraschall gemessenen Schlagvolumens (SV) und des errechneten Schlagvolumens (SV_{RVP}) für die einzelnen acht Tiere unter ventrikulärer Frequenzmodulation.

Hierbei läßt sich eine lineare Beziehung mit den folgenden Regressionsgeraden herstellen:

Tier 1	$SV = 0{,}51 \times SV_{RVP} + 0{,}3$	SE = ± 3,0 ;	R= 0,94 ;	p<0,001
Tier 2	$SV = 0{,}70 \times SV_{RVP} + 0{,}7$	SE = ± 2,7 ;	R= 0,96 ;	p<0,001
Tier 3	$SV = 0{,}66 \times SV_{RVP} - 2{,}0$	SE = ± 1,9 ;	R= 0,94 ;	p<0,001
Tier 4	$SV = 0{,}83 \times SV_{RVP} - 8{,}0$	SE = ± 1,7 ;	R= 0,91 ;	p<0,001
Tier 5	$SV = 0{,}71 \times SV_{RVP} - 2{,}8$	SE = ± 1,2 ;	R= 0,97 ;	p<0,001
Tier 6	$SV = 0{,}75 \times SV_{RVP} - 2{,}2$	SE = ± 1,9 ;	R= 0,85 ;	p<0,001
Tier 7	$SV = 0{,}59 \times SV_{RVP} + 1{,}1$	SE = ± 1,5 ;	R= 0,88 ;	p<0,001
Tier 8	$SV = 0{,}33 \times SV_{RVP} - 3{,}1$	SE = ± 1,1 ;	R= 0,96 ;	p<0,001

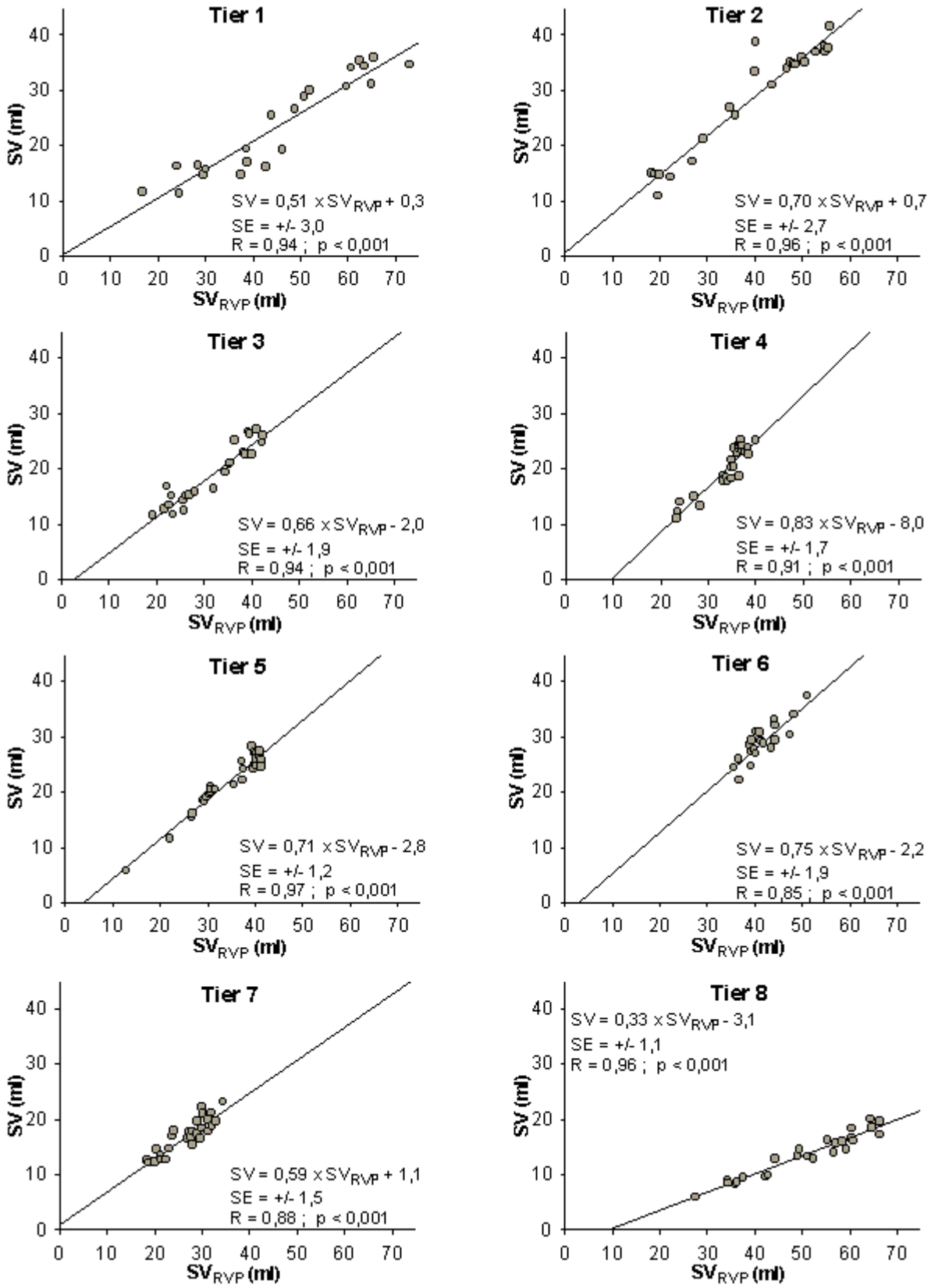

Abb. 9: Korrelation von SV und SV_{RVP} unter ventrikulärer Modulation

Abb. 10 zeigt den funktionellen Zusammenhang des nach der Ultraschall-Transit-Time bestimmten Schlagvolumen (SV) und der errechneten Größe SV_{RVP} bei ventrikulärer Frequenzmodulation über

den gesamten Versuch am Beispiel von Tier 5.

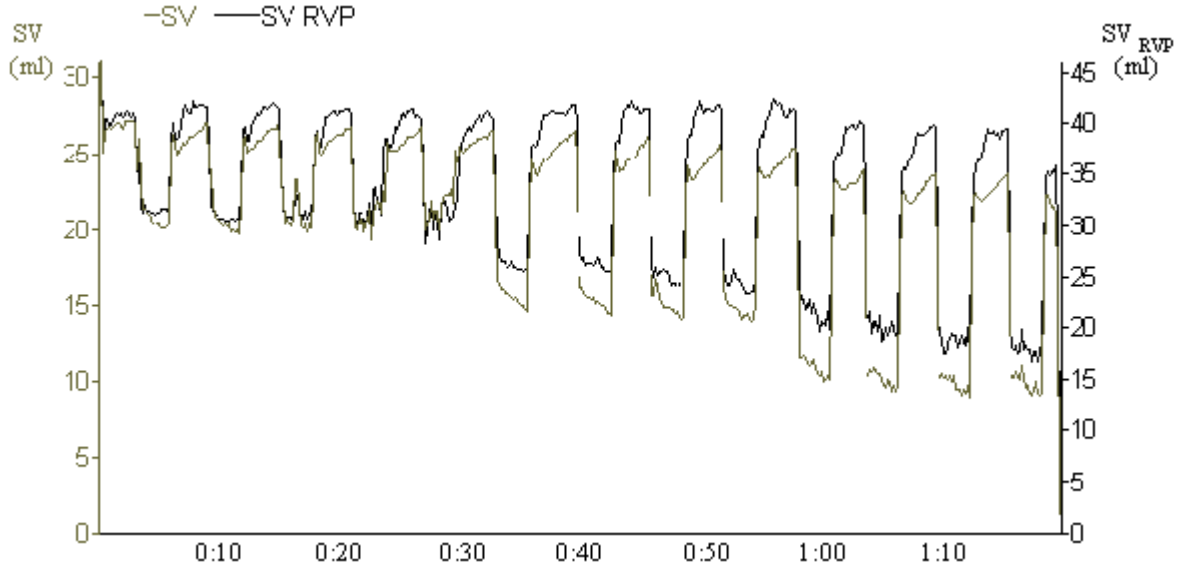

Abb. 10: Vergleich zwischen SV und SV_{RVP} unter ventrikulärer Modulation über den gesamten Versuch am Beispiel von Tier 5

4.4 Applikation von Dobutamin

Abb. 11 zeigt den funktionellen Zusammenhang des per Ultraschall gemessenen Schlagvolumens (SV) und des errechneten Schlagvolumens (SV_{RVP}) für die einzelnen acht Tiere unter Applikation von Dobutamin.

Hierbei läßt sich eine lineare Beziehung mit den folgenden Regressionsgeraden herstellen:

Tier 1	$SV = 0{,}50 \times SV_{RVP} + 4{,}7$	SE = ± 4,1 ;	R= 0,87 ;	p<0,001
Tier 2	$SV = 0{,}62 \times SV_{RVP} + 1{,}0$	SE = ± 2,5 ;	R= 0,91 ;	p<0,001
Tier 3	$SV = 0{,}84 \times SV_{RVP} - 6{,}3$	SE = ± 2,9 ;	R= 0,95 ;	p<0,001
Tier 4	$SV = 0{,}84 \times SV_{RVP} - 5{,}9$	SE = ± 0,9 ;	R= 0,96 ;	p<0,001
Tier 5	$SV = 0{,}63 \times SV_{RVP} - 0{,}4$	SE = ± 2,6 ;	R= 0,93 ;	p<0,001
Tier 6	$SV = 0{,}74 \times SV_{RVP} - 0{,}8$	SE = ± 1,4 ;	R= 0,84 ;	p<0,001
Tier 7	$SV = 0{,}75 \times SV_{RVP} - 3{,}3$	SE = ± 2,0 ;	R= 0,95 ;	p<0,001
Tier 8	$SV = 0{,}37 \times SV_{RVP} - 1{,}8$	SE = ± 1,0 ;	R= 0,91 ;	p<0,001

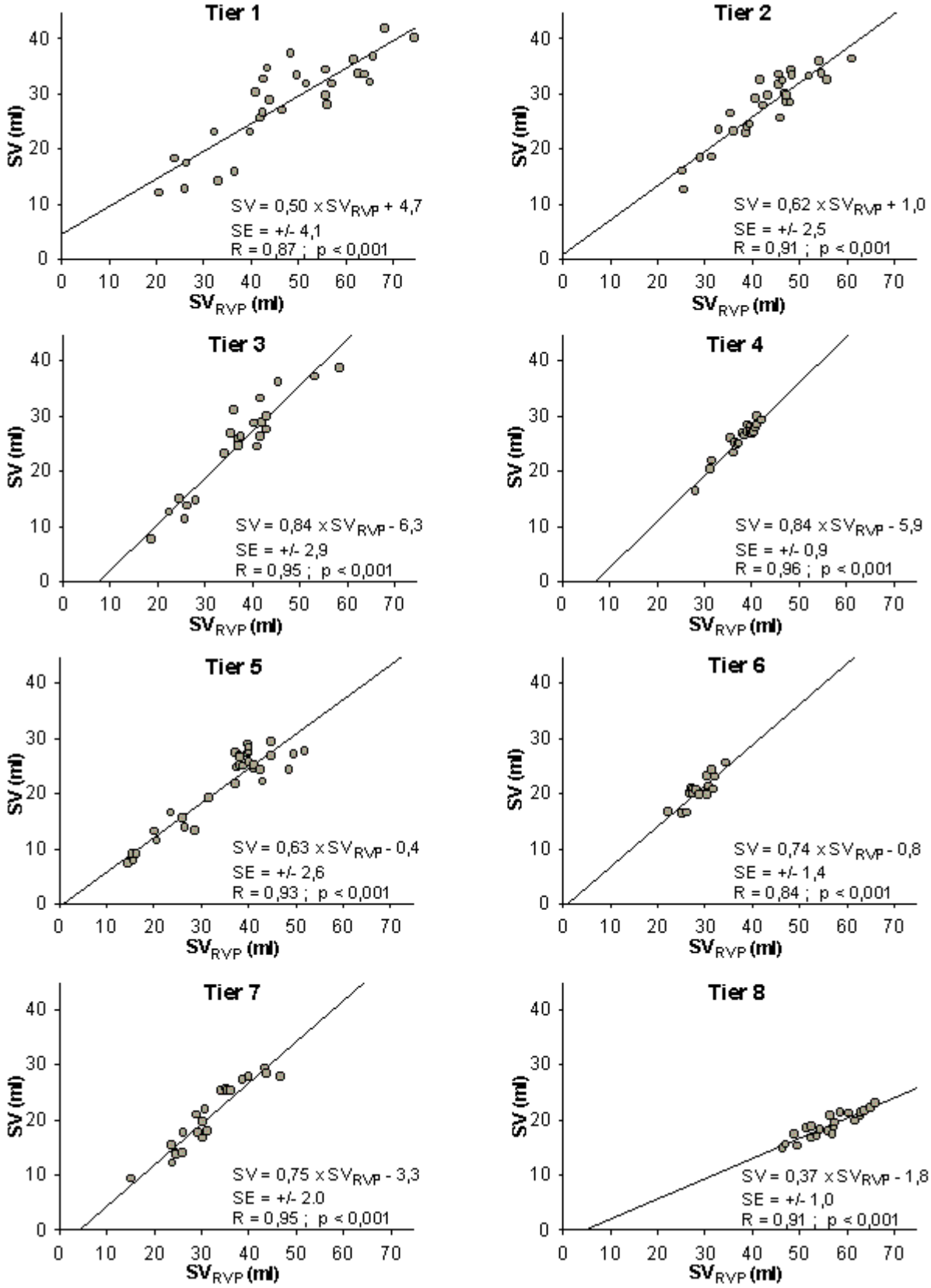

Abb. 11: Korrelation von SV und SV_{RVP} unter Applikation von Dobutamin

Abb. 12 zeigt den funktionellen Zusammenhang des nach der Ultraschall-Transit-Time bestimmten Schlagvolumen (SV) und der errechneten Größe SV_{RVP} bei atrialer und ventrikulärer

Frequenzmodulation und zusätzlicher Applikation von Dobutamin über den gesamten Versuch am Beispiel von Tier 3.

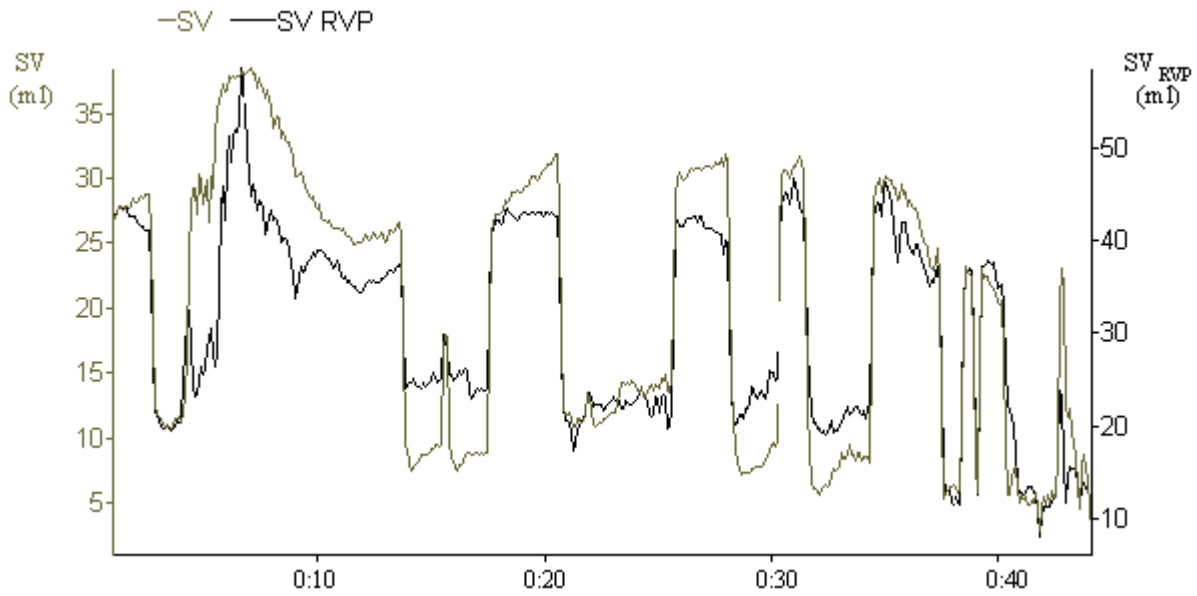

Abb. 12: Vergleich zwischen SV und SV_{RVP} unter Applikation von Dobutamin über den gesamten Versuch am Beispiel von Tier 3

4.5 Gesamtergebnisse für die einzelnen Tiere

Die Werte des per Ultraschall gemessenen Schlagvolumens (SV) und des nach der Pulskonturmethode errechneten Schlagvolumens (SV_{RVP}) aus den verschiedenen Interventionen (Variation der Atmung, atrialer und ventrikulärer Modulation, sowie Applikation von Dobutamin) wurden für die einzelnen Tiere in Abb. 13 zusammengefaßt.

Hierbei läßt sich zwischen SV und SV_{RVP} eine lineare Beziehung mit den folgenden Regressionsgeraden herstellen:

Tier 1	$SV = 0{,}52 \times SV_{RVP} + 3{,}7$	SE = ± 4,5 ;	R= 0,83 ;	p<0,001
Tier 2	$SV = 0{,}72 \times SV_{RVP} - 2{,}5$	SE = ± 3,5 ;	R= 0,92 ;	p<0,001
Tier 3	$SV = 0{,}76 \times SV_{RVP} - 4{,}7$	SE = ± 2,5 ;	R= 0,96 ;	p<0,001
Tier 4	$SV = 0{,}91 \times SV_{RVP} - 8{,}6$	SE = ± 2,0 ;	R= 0,88 ;	p<0,001
Tier 5	$SV = 0{,}67 \times SV_{RVP} - 1{,}6$	SE = ± 1,9 ;	R= 0,95 ;	p<0,001
Tier 6	$SV = 0{,}76 \times SV_{RVP} - 2{,}2$	SE = ± 1,7 ;	R= 0,96 ;	p<0,001
Tier 7	$SV = 0{,}63 \times SV_{RVP} - 0{,}5$	SE = ± 2,0 ;	R= 0,92 ;	p<0,001
Tier 8	$SV = 0{,}43 \times SV_{RVP} - 6{,}6$	SE = ± 1,8 ;	R= 0,92 ;	p<0,001

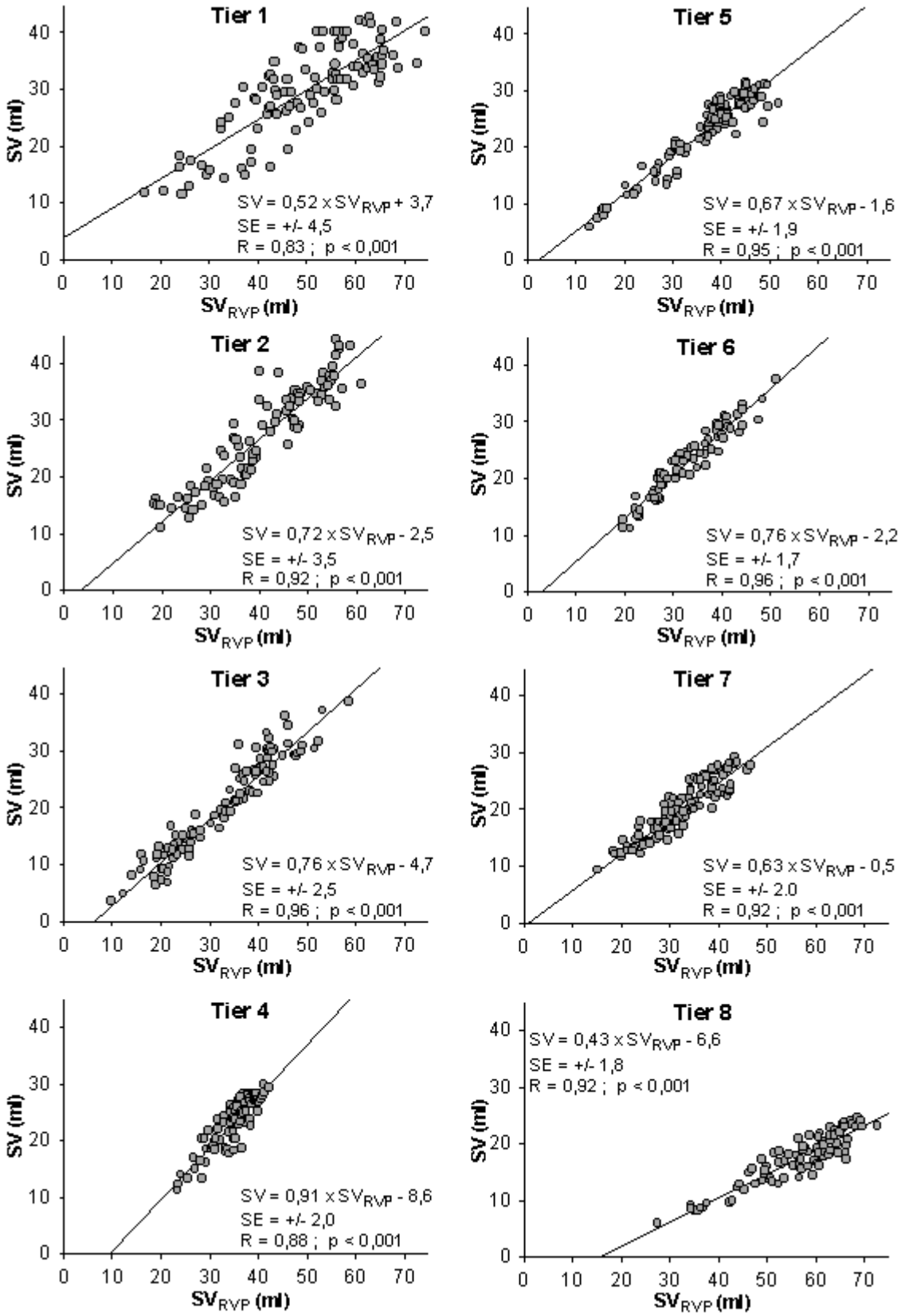

Abb. 13: Zusammenfassung der vier Interventionen für die einzelnen Tiere

Die Steigung der einzelnen Regressionsgeraden wird von einigen Autoren als reziproker Wert der Impedanz Z der Ausflußbahn begriffen. Deshalb wurden die Steigungen als 1/Z definiert und für

die Z-Werte der einzelnen Interventionsgruppen eine Varianzanalyse (ANOVA) durchgeführt, die in Tabelle 1 aufgeführt ist.

Tabelle 1: Durchschnittswerte und Standardabweichung von Z für die acht Tiere unter den verschiedenen Interventionen

	Z (∅)	**Standardabweichung**
Atmungsparameter	1,63	0,62
Atriale Modulation	1,50	0,50
Ventrikuläre Modulation	1,69	0,59
Dobutamin	1,62	0,51

Die Werte sind normalverteilt (p = 0,78) und haben eine gleiche Varianz (p = 0,57). Zwischen den errechneten Z-Werten besteht für die verschiedenen Interventionsgruppen kein signifikanter Unterschied (p = 0,142).

4.6 Ischämie

Abb. 14 zeigt den funktionellen Zusammenhang zwischen den per Ultraschall gemessenen Schlagvolumina (SV) und korrespondierenden berechneten Schlagvolumina (SV_{RVP}), die während einer 30-minütigen Koronarischämie und in der folgenden Reperfusionsphase bestimmt wurden.

Hierbei läßt sich eine lineare Beziehung mit den folgenden Regressionsgeraden herstellen:

Tier 1:	$SV = 0{,}40 \times SV_{RVP} + 0{,}8$	SE = ± 1,0 ;	R = 0,92 ;	p<0,001
Tier 2:	$SV = 0{,}35 \times SV_{RVP} + 2{,}0$	SE = ± 0,9 ;	R = 0,96 ;	p<0,001
Tier 3:	$SV = 0{,}47 \times SV_{RVP} + 2{,}9$	SE = ± 1,6 ;	R = 0,98 ;	p<0,001
Tier 4:	$SV = 0{,}38 \times SV_{RVP} - 1{,}2$	SE = ± 0,8 ;	R = 0,92 ;	p<0,001
Tier 5:	$SV = 0{,}24 \times SV_{RVP} + 5{,}8$	SE = ± 1,2 ;	R = 0,99 ;	p<0,001
Tier 6:	$SV = 0{,}29 \times SV_{RVP} + 2{,}6$	SE = ± 1,5 ;	R = 0,96 ;	p<0,001
Tier 7:	$SV = 0{,}41 \times SV_{RVP} - 0{,}6$	SE = ± 1,1 ;	R = 0,98 ;	p<0,001
Tier 8:	$SV = 0{,}53 \times SV_{RVP} - 4{,}4$	SE = ± 1,5 ;	R = 0,90 ;	p<0,001

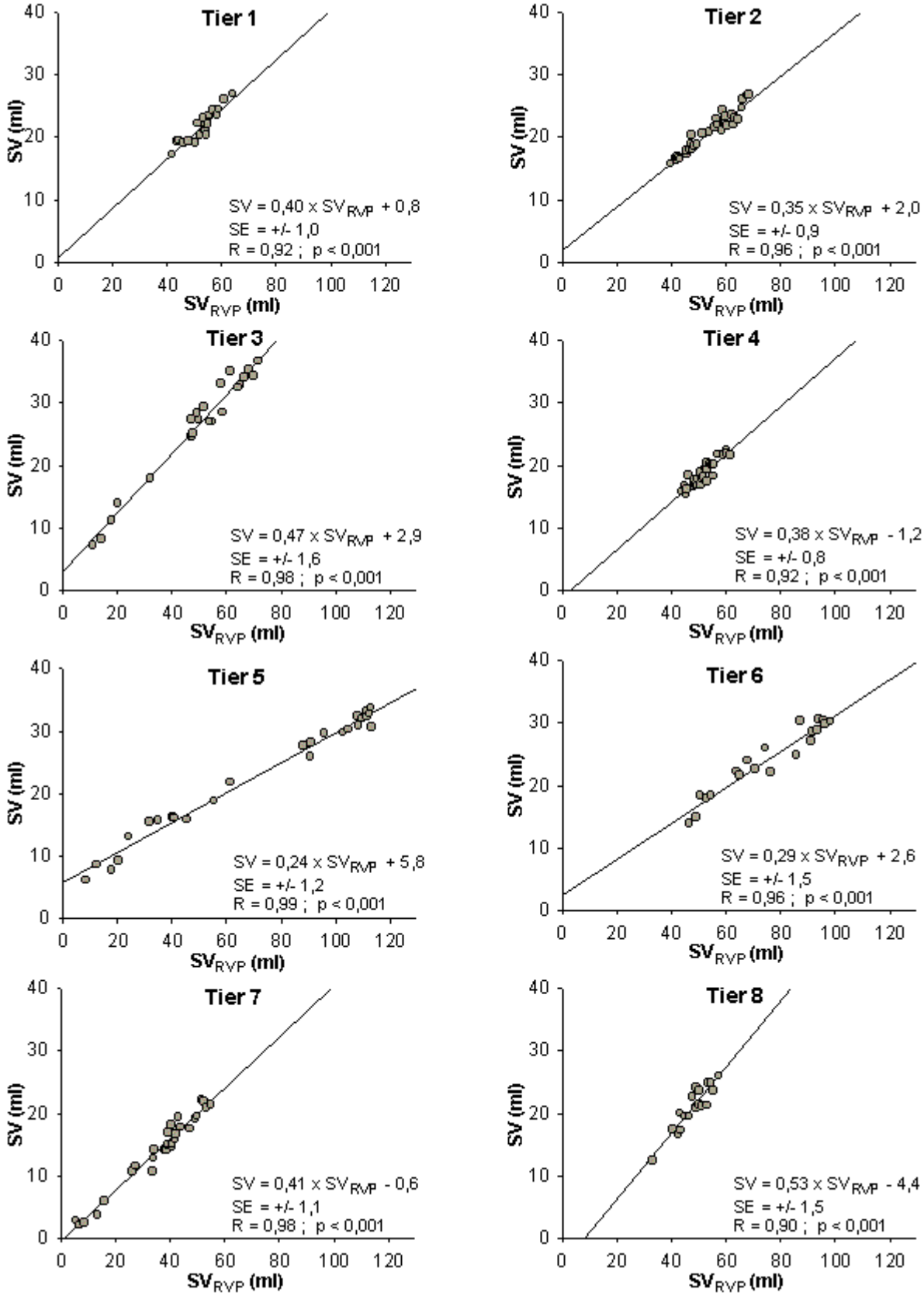

Abb. 14: Korrelation von SV und SV_{RVP} unter Myokardischämie

Abb. 15 zeigt den funktionellen Zusammenhang von per Ultraschall bestimmten Schlagvolumen (SV) und der errechneten Größe SV_{RVP} während der induzierten Ischämie und der anschließenden

Reperfusion exemplarisch am Beispiel von Tier 2.

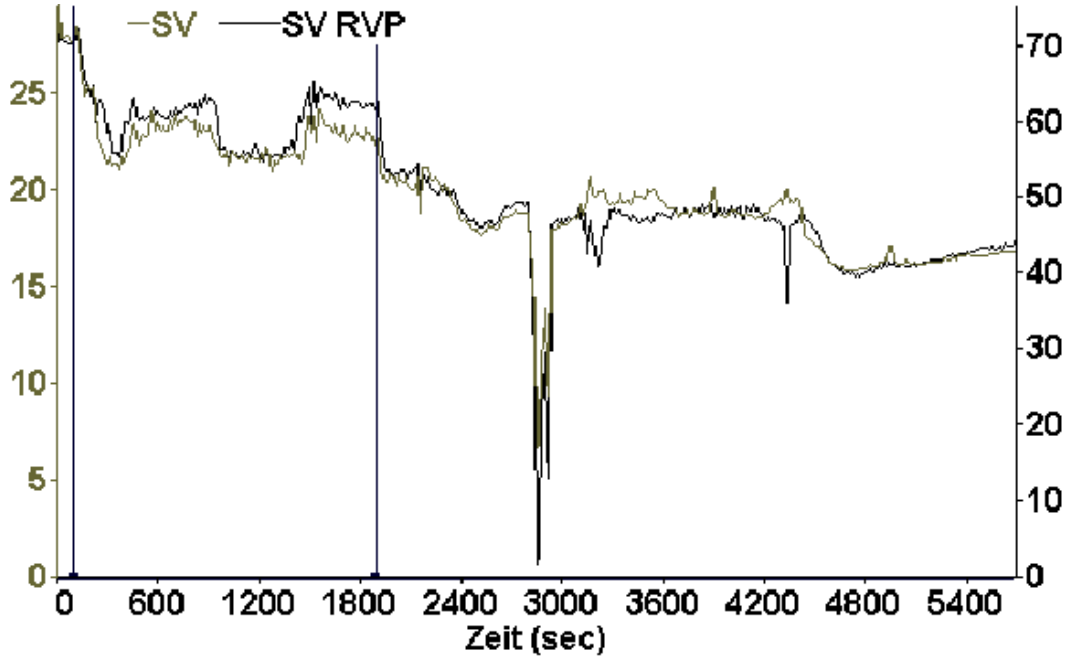

Abb. 15: Vergleich zwischen SV und SV_{RVP} unter Myokardischämie über den gesamten Versuch am Beispiel von Tier 2

Die Dauer der Ischämie von der 2. - 32. Minute ist in der Abbildung gekennzeichnet. Tier 2 hatte nach 47 Minuten einen funktionellen Herzstillstand mit Kammerflimmern, der nach zwei Minuten kardiopulmonaler Reanimation durch Defibrillation behoben werden konnte.

5 Diskussion

5.1 Versuchsaufbau

Im vorliegenden Hämodynamikmodell im Großtier dienten Läufer-Schweine als Versuchstiere. In diesem Modell werden sämtliche wesentlichen links- und rechtsventrikulären Fluß- und Druckparameter erfaßt. Als großer Vorteil gegenüber isolierten Herzmodellen (z.B. Langendorff-Herz) bleibt in diesem Großtiermodell die kardiovaskuläre Zirkulation und Regulation intakt.

Eine gewisse Beeinträchtigung der kardiovaskulären Regulation durch das Anästhesieverfahren muß allerdings erwähnt werden. Durch Verwendung einer Neuroleptanalgesie mit Fentanyl und Droperidol wurde deshalb ein Verfahren gewählt, das sich durch eine relativ geringe negative Inotropie auszeichnet.

Die kontrollierte Beatmung mit positiven Drücken führt zur Umkehr der physiologischen Atemdruckverhältnissen, was bei der Auswertung beachtet wurde.

Das operative Vorgehen war durch Thorakotomie und Freilegung des Herzens sehr invasiv. Die Ischämie-Versuchsreihe wurde gar am offenen Herzen durchgeführt, was einen erheblichen Eingriff in die intrathorakale Kontinuität darstellt.

Die chronische Implantation der Flowmeter machte die erste Versuchsreihe zu einem sehr aufwendigen Unternehmen, allerdings konnte dadurch die experimentelle Situation der physiologischen deutlich angenähert werden, da die Kontinuität der Thoraxorgane gewahrt blieb.

Als Versuchstiere dienten Schweine. Der Vorteil der Verwendung von Schweinen ist die Übertragbarkeit der gewonnen Ergebnisse auf humane Verhältnisse. Insbesondere bestehen hinsichtlich der kardialen Anatomie und des Herzrhythmus große Ähnlichkeiten zwischen Schwein und Mensch. So stimmen beispielsweise die Druckverhältnisse im großen und kleinen Kreislauf größtenteils überein. Ebenso wiesen die von uns verwendeten Schweine ähnlich dem gesunden Menschen einen stabilen Sinusrhythmus mit Frequenzen zwischen 70 und 100/min auf. Im

Gegensatz dazu finden sich beispielsweise bei Hunden deutliche höhere Frequenzen und eine starke respiratorische Arrhythmie.

Hinsichtlich der Koronarmorphologie ähneln sich gesunder Mensch und Schwein ebenfalls, da sich am Koronarsystem des Schweines keine Kollateralen finden.

Ein Unterschied zwischen Mensch und Schwein besteht darin, daß bei Schweinen die Regulation des peripheren Widerstandes eine geringere Rolle spielt. Die Extremitäten verfügen über weniger Muskelmasse und dementsprechend auch weniger Widerstandsgefäße. Ebenso sind die Perfusionsvolumina deutlich kleiner als beim Menschen. Hinsichtlich des kleinen Kreislaufs bestehen dagegen nur sehr geringe Unterschiede. Somit sind die im vorliegenden Tiermodell ermittelten Kreislaufverhältnisse mit denen des Menschen vergleichbar.

Die Übertragbarkeit auf menschliche Verhältnisse muß insofern eingeschränkt werden, daß unsere Untersuchung Schweine mit lediglich einem Durchschnittsgewicht von 41,6 kg und Herzzeitvolumina von 1,0 - 3,8 l/min umfaßte. Das HZV und somit auch das Schlagvolumen war somit deutlich niedriger als das des Menschen.

Insgesamt stellt das Schwein jedoch ein sehr gut geeignetes Modell für unsere Untersuchungen dar.

Die Güte eines Druckmeßsystems hängt von seinen statischen und dynamischen Eigenschaften ab. Um eine möglichst geringe Verfälschung von Amplitude und Phase der aufgezeichneten Druckkurve zu erlangen, wird ein Meßsystem mit hohem Frequenzgang und geringer Dämpfung benötigt.

Einen großen Fortschritt hat die Einführung der hier verwendeten Tipmanometer gebracht, wo ein Miniaturmanometer direkt auf der Katheterspitze Platz findet [15]. Dadurch wird eine zeitliche Verzögerung und Dämpfung des Signals vermieden, die bei flüssigkeitsgefüllten Kathetermanometern durch die Transmission der Druckwelle von der Katheterspitze bis zum externen Drucktransducer entsteht. Auf diese Weise können Punkte der Druckkurven und des EKG exakt einander zugeordnet werden. Wegen Ihrer im Kilohertzbereich liegenden Resonanzfrequenz können die Tipmanometer einen linearen Frequenzgang bis zu mehreren 100 Hz garantieren. Störungen durch Katheterbewegungen sind minimal.

Nachteilig sind die geringe mechanische Robustheit und die zum Teil erhebliche temperaturabhängige Nullpunktlage. Nicht selten konnte eine Meßwertdrift von 10-20 mmHg beobachtet werden. Da diese Drift wegen der Temperaturabhängigkeit der piezoresistiven Druckmessung vor allem innerhalb der ersten Stunde nach Eintritt des Manometers in das Meßmedium Blut auftrat, wurden die Meßkatheter zwei Stunden vor Versuchsbeginn in eine 37°C-warme Kochsalzlösung eingelegt.

Die erhaltenen Biosignale wurden zunächst einem A/D-Wandler zugeführt, der die analogen Signale mit einer Abtastfrequenz von 400 Hz digitalisierte. Diese Frequenz, die nach dem Abtasttheorem von Shannon [61] mindestens doppelt so hoch wie die obere Grenzfrequenz des Signals sein soll, ist dementsprechend für die Parameter mit den höchsten Frequenzanteilen, EKG und den intrakardialen Drücken, ausreichend.

Eine Frequenz von 400 Hz entspricht einer zeitlichen Auflösung von 5 ms, was eine gewisse Fehlermöglichkeit für die Bestimmung des dP/dt_{max} darstellt. Zwar ist die Abtastrate für den rechtsventrikulären dP/dt ausreichend hoch, jedoch kann eine zeitliche Unschärfe zwischen dP/dt_{max} und dem Beginn der Austreibung nicht ausgeschlossen werden. Dieser Fehler kann sich bei der Bestimmung des Integrals insofern verstärken, da sich die RVP-Kurve am Punkt ihrer größten Steigung befindet und geringe zeitliche Differenzen zu großen Unterschieden im rechtsventrikulären Druck führen.

Die Abtastrate von 400 Hz erzeugte bei 24 Kanälen eine Datenmenge von 19,2 KB/sec. Dies ergibt einen Datensatz mit einer Größe von 69 Megabyte pro Stunde. So mußte bei den Versuchen, die 2-6 Stunden dauerten, bis zu 420 MB an Rohdaten aufgenommen und verrechnet werden.

Bei rechtsventrikulärer Stimulation während der Frequenzmodulation zeigte sich ein physiologisches Phänomen, nämlich eine doppelgipflige dP/dt-Kurve. Über die Genese dieses

Phänomen kann nur spekuliert werden. Am wahrscheinlichsten ist die Annahme, daß es durch die rechtsventrikuläre Stimulation und dem dadurch erzeugten Bild eines Linksschenkelblocks zu einer meßtechnisch auflösbaren Dissoziation zwischen der mechanischen Systole des linken und rechten Ventrikels kommt und der zweite dP/dt-Gipfel durch die Kontraktion des linken Ventrikels bestimmt wird. Das Problem der doppelgipfligen dP/dt-Kurve wurde so gelöst, daß als Meßzeitpunkt immer der erste Gipfel gewählt wurde.

5.2 Ergebnisse

Bei acht Schweinen wurde das Schlagvolumen kontinuierlich mit der Pulskonturmethode gemessen, wobei auf verschiedenen Wegen versucht wurde, das Schlagvolumen zu verändern. So wurden zuerst die Beatmungsparameter variiert, anschließend die Tiere atrial und ventrikulär frequenzmoduliert und zuletzt unter Applikation von Dobutamin untersucht. In einer zweiten Versuchsreihe wurden acht weitere Schweine während einer halbstündigen Koronarischämie und darauffolgender einstündiger Reperfusionsphase beobachtet. Die so erzielten Werte wurden mit zeitgleich gemessen Schlagvolumina, die durch die Ultraschall-Transit-Time-Methode ermittelt wurden, verglichen und in Beziehung gesetzt.

Ziel der Arbeit war es zu zeigen, daß es prinzipiell möglich ist, aus der rechtsventrikulären Druckkurve das Schlagvolumen auf kontinuierlicher Basis zu bestimmen.

5.2.1 Anwendung der Pulskonturmethode im systemischen Kreislauf

Seit den grundlegenden Arbeiten von Otto Frank [34] hat es verschiedene Ansätze gegeben, das Herzzeitvolumen aus den arteriellen Druckkurven zu bestimmen. Hierbei wurde von der Annahme ausgegangen, daß das Schlagvolumen sich proportional zu Änderungen der Fläche unter der aortalen Druckkurve verhält. Somit kann aus dem Integral der Druckkurve während der Austreibungszeit das Schlagvolumen bestimmt werden. Da das Schlagvolumen die Einheit für Volumen (m^3), und das Integral aus Druck (Pa) und Zeit (sec) die Einheit Pa•sec besitzt, können die beiden Werte nicht identisch sein. Daher wird ein Kalibrationsfaktor mit den Einheiten m^3/Pa•sec benötigt. Diese Einheiten sind genau reziprok zu den Einheiten für die Impedanz (Z), daher wurde von Wesseling der Kalibrationsfaktor 1/Z eingeführt [47].

Die Impedanz ist Teil der Nachlast des Ventrikels. Diese ergibt sich aus dem Widerstand, gegen den der Ventrikel bei Auswurf eines pulsierenden Blutflusses in ein dehnbares arterielles System anarbeiten muß. Diese Last hat statische (nichtpulsatile) und dynamische (pulsatile) Komponenten. Die statische Komponente hängt hauptsächlich von der Blutviskosität und den präkapillären Sphinkteren ab und wird als total peripherer Widerstand (TPR) bezeichnet. Der TPR stellt den überwiegenden Teil der Nachlast dar. Die dynamische Komponente dagegen ist von der Dehnbarkeit (Compliance) und dem Lumen der großen Arterien sowie der Dichte des Blutes abhängig und wird als charakteristische Impedanz definiert [62].

Wesseling diente als Modell für die großen Arterien ein gleichförmiger, dehnbarer Schlauch, in dem simultan Druck- und Flußwellen zur Peripherie wandern. Die charakteristische Impedanz berechnet sich aus dem Quotienten von Druck- und Flußänderung. Dieses etwas einfache Modell läßt außer Acht, daß das aortale Lumen sowie die Compliance nach peripher abnehmen, die charakteristische Impedanz somit zunimmt. Ebenso sind Gefäßquerschnitt und Compliance druckabhängig. Erhöhter Druck führt zu größerem Gefäßquerschnitt, aber zu verminderter Compliance. Diese beiden Mechanismen kompensieren sich teilweise, insgesamt steigt jedoch die charakteristische Impedanz bei höherem Druck an. Ebenso erhöht sich die Impedanz mit dem Alter.

Wesseling wendet in seinem Ansatz die Pulskonturmethode auf die systemische Seite an. Wegen des ungeeigneten Meßortes in der Aorta, versuchte er, mit den Druckkurven peripherer Gefäße, wie der A. radialis oder A. femoralis, zu vergleichbaren Ergebnissen zu kommen. Da die charakteristische Impedanz der arteriellen Gefäße sich nach peripher erhöht, sind insbesondere bei Applikation vasoaktiver Substanzen Verfälschungen zu erwarten. Wesseling fand aber nun heraus, daß diese Substanzen die charakteristische Impedanz nicht direkt, sondern indirekt über Änderungen des Blutdrucks und der Herzfrequenz beeinflussen [48]. Nach Implementierung zusätzlicher Korrekturfaktoren für Blutdruck, Herzfrequenz und Alter hat diese Methode in mehreren Studien ihre Anwendbarkeit bewiesen [50,51,53]. Diese Studien folgen einem ähnlichen Schema. So wird die kontinuierliche Schlagvolumenbestimmung nach der Pulskonturmethode mit

Referenzwerten verglichen, die mit der intermittierenden Thermodilutionsmethode bestimmt wurden. Allerdings erfolgte die Kalibrierung der Pulskonturmethode alle 1-2 Stunden ebenfalls durch Thermodilution. Somit war die Thermodilution an beiden Bestimmungen beteiligt und eine saubere statistische Beurteilung der erzielten Ergebnisse nicht mehr möglich.

Die Anwendung der Pulskonturmethode auf der systemischen Seite erfordert nicht nur einen Swan-Ganz-Katheter, sondern auch einen arteriellen Zugang und ist somit erheblich belastender als der vorliegende Ansatz mit lediglich einem in den rechten Ventrikel implantierten Katheter.

5.2.2 Meßort rechter Ventrikel

Wegen der nicht unerheblichen Invasivität des Meßvorganges in der Aorta hatte Cibulski schon früh gezeigt, daß sich auch im kleinen Kreislauf anhand der Pulskonturmethode vergleichbare Ergebnisse erzielen ließen [46]. Aber auch sein Ansatz erforderte weiterhin den Einsatz eines Pulmonalarterienkatheters. Dieser ist aber zur chronischen Implantation ungeeignet, da ein solches Meßsystem wegen der mangelnden Fixierung der Katheterspitze in der A. pulmonalis erhebliche Gefahren birgt. Ventrikuläre Arrhythmien, bedingt durch die Lage des Katheters durch den ganzen rechten Ventrikel hindurch, sowie Dislokationen der Katheterspitze nach distal in die Wedgeposition, oder durch Umbiegen zurück in den rechten Ventrikel stellen ernstzunehmende Komplikationen dar. Darüber hinaus liegt der Katheter sowohl durch die Trikuspidalklappe, als auch durch die Pulmonalklappe, und erzeugt dadurch funktionelle Klappeninsuffizienzen, was sich insbesondere auf Pulmonalklappenebene negativ auf die Herzphysiologie auswirkt. Des weiteren führt die durch die Herzkontraktion bedingte periodische Verschiebung des Kathetermeßkopfes zu ungenauen Ergebnissen, durch Anschlagen an der Gefäßwand gar zu Meßartefakten.

Zum Ausschluß all dieser Gefahren ist eine Verlagerung des Meßortes in den rechten Ventrikel wünschenswert. Hier haben Implantationen von Langzeitdrucksensoren selbst bei langjährigen Liegedauern zu keinen signifikanten Komplikationen geführt [57].

Die Übertragbarkeit des Meßortes von der Pulmonalarterie in den rechten Ventrikel beruht auf der physiologischen Tatsache, daß unter intakten Kreislaufverhältnissen die Druckkurven des rechten Ventrikels und der Pulmonalarterie während der Austreibungsphase identisch sind. Diese Annahme gilt allerdings nicht für die klinisch eher selten anzutreffenden Fälle einer Pulmonalstenose. Die Bestimmung der Austreibungsphase geschieht über die Maxima und Minima der rechtsventrikulären Druckanstiegsgeschwindigkeit (dP/dt) (siehe Kap.1.3.2.5). So erreicht die Druckanstiegsgeschwindigkeit bei Pulmonalklappenöffnung am Ende der isovolumetrischen Kontraktion ihr Maximum, bei Ende der Systole und Klappenschluß ihr Minimum. Diese Methode zur zeitlichen Bestimmung der Austreibungsphase hat ihre Anwendbarkeit bewiesen [58]. An die verwendeten Drucksensoren sind hohe Stabilitätsanforderungen zu stellen. Hier hat sich gezeigt, daß diese Sensoren selbst nach Liegezeiten von fünf Jahren noch stabile dP/dt-Signale erzeugen [57].

5.2.3 Variation der Einflußgrößen

Um grundsätzliche Aussagen über die Gültigkeit der Pulskonturmethode machen zu können, wurden in verschiedenen Schritten die Einflußgrößen, die das Schlagvolumen bestimmen (Vorlast, Nachlast und Kontraktilität), verändert.

So wurde durch die Beatmung mit positiven Drücken der intrathorakale Druck während der Inspiration erhöht und die Vorlast dadurch gesenkt. Eine weitere Senkung der Vorlast und damit des Schlagvolumens wurde durch Tachypnoe und PEEP-Beatmung erreicht.

Die Atmung hat für die Betrachtung der Nachlast des rechten Ventrikels eine entscheidende Bedeutung. So wird durch Inspiration die Nachlast gesenkt, durch Exspiration erhöht, und damit das Schlagvolumen gegensinnig beeinflußt.

Durch die Frequenzmodulation wurde eine Tachykardie erzeugt, die die Diastole verkürzte und dadurch die Vorlast senkte. Die Simulation einer Extrasystole führte zu einem verminderten Schlagvolumen, aber schon beim nächsten Schlag durch die erhöhte Vorlast gemäß dem Frank-Starling-Mechanismus zu einem erhöhten Auswurf. Während bei der atrialen Modulation die atrioventrikuläre Kontinuität noch gewahrt blieb, so entfiel bei der ventrikulären Stimulation der Vorhofbeitrag zur Kammerfüllung und führte so zu einem verminderten Schlagvolumen.

Das Katecholamin Dobutamin bewirkt über die Beeinflussung der Kontraktilität ein höheres Schlagvolumen, während die Erzeugung einer Koronarischämie zu einer Abnahme der Kontraktilität und damit des Schlagvolumens führt.

5.2.4 Fehlerabschätzung

Die in den vorliegenden Versuchen durchgeführten Messungen ergaben eine enge lineare Beziehung der Schlagvolumina, die nach der Pulskonturmethode berechnet wurden, zu den durch Ultraschall bestimmten Referenzwerten. Unabhängig von der Art der Intervention konnten hohe Korrelationen und geringe Standardfehler beobachtet werden.

Werden nun die Messungen der verschiedenen Interventionen für die einzelnen Tiere zusammengefaßt, so ergeben sich auch hier vergleichbar hohe Korrelationen bei allerdings leicht höheren Standardfehlern.

In der Bewertung der Pulskonturmethode zur verläßlichen Messung des Schlagvolumens kommt dem Standardfehler eine große Bedeutung zu, da sich mit ihm die Präzision der Methode bestimmen läßt. Die Präzision (oder 95%-Konfidenzintervall) gibt den Bereich um die Regressionsgerade an, in dem sich 95% der ermittelten Werte befinden und beträgt 1,96•Standardfehler. Für die zusammengefaßten Interventionen der ersten Versuchsreihe ergeben sich somit Präzisionswerte zwischen ± 3,3 ml und ± 8,8 ml (∅ ± 4,8 ml). Diese Abweichung sind für menschliche Schlagvolumendimensionen sicher nicht groß, allerdings müssen diese Werte auf die in den zugehörigen Versuchen gemessenen Schlagvolumina von lediglich 3,5 - 44,2 ml (∅ 26,2 ml) bezogen werden. Prozentual ausgedrückt ergibt sich somit ein 95%-Konfidenzintervall von 18,3 % für die erste Versuchsreihe und gar nur 11,3% für die Ischämieversuche.

Wesseling, nach dessen Formel sich die meisten neueren Studien zur Pulskonturmethode richten, berichtet über 95%-Konfidenzintervalle von 24% [49], folgende Studien von 31,6% [50], 23,9% [51], 19,2% [53]. Insofern wurde in dieser Studie eine höhere Präzision der Methode gegenüber der Referenzmethode erzielt, als für die Wesseling-Formel in anderen Studien. Allerdings wurden dort die über die aortale Druckkurve errechneten Werte mit der ungenauen Thermodilutionsmethode verglichen. Cibulski [46] erreichte mit der Pulskonturmethode in der A. pulmonalis im Vergleich zur elektromagnetischen Schlagvolumenmessung lediglich ein 95%-Konfidenzintervall von 50,1%

In diesem Zusammenhang muß erwähnt werden, daß insbesondere bei den ersten beiden Tieren höhere Standardfehler zu verzeichnen waren. Insgesamt zeigte sich, daß die Genauigkeit der Meßmethode im Lauf der Versuchsreihe zunahm und dies weist auf eine mögliche Limitation der Methode hin. Denn für eine korrekte Berechnung des Schlagvolumens ist die Methode auf eine klare und artefaktfreie Druckkurve des rechten Ventrikels angewiesen. Das wohl bedeutsamste Meßartefakt stellen Schleuderzacken durch Anschlagen des Meßkatheters dar. Zwar ist die piezoresistive Druckmessung im Vergleich zur konventionellen Druckmessung mit Wassersäule weitgehend artefaktfrei, trotzdem sind auch bei optimaler Positionierung des Katheters Schleuderzacken nicht gänzlich zu eliminieren. Bei der durchgeführten automatischen Meßwertverarbeitung entsteht dabei das Problem, daß sowohl Amplitude als auch Form der RVP-Kurve verändert sein können. Dieser Fehler setzt sich in die abgeleitete Größe dP/dt fort. So wurde in der Folge mehr Wert auf eine einwandfreie RVP-Kurve gelegt, was sich in einer höheren Präzision der Methode niederschlug. Bei chronischer Implantation würde ein Einwachsen des Drucksensors, normalerweise nach Tagen bis Wochen, zu einer deutlichen Steigerung der Signalqualität und somit auch der Präzision der Methode führen.

Nicht bei jeder Intervention konnte bei allen Tieren eine Änderung des Schlagvolumens über den gesamten Bereich der Schlagvolumenvariation erreicht werden. Um hier eine lineare Beziehung zwischen dem per Ultraschall und dem durch Pulskonturmethode bestimmten Schlagvolumen feststellen zu können, wird eine Variation um mindestens den Faktor 5 gefordert. Deshalb sind diese Einzelkurven nur mit Vorsicht zu interpretieren. Die zusammengefaßten Werte und auch die Beobachtungen der Kurven über den Verlauf eines Versuches bestätigen die vermutete Linearität jedoch eindrucksvoll.

Es fällt auf, daß die Regressionsgeraden nicht immer durch den Nullpunkt des Achsensystems verlaufen. Der Schnittpunkt mit der y-Achse variiert sowohl innerhalb eines Tieres, wie auch, allerdings deutlicher, innerhalb der Interventionsgruppen. Auf die möglichen Drifts der Meßsysteme wurde bereits hingewiesen. Hier zeigt sich noch einmal, daß auf eine sorgfältige

Signalgewinnung großen Wert gelegt werden muß. Ebenso wäre eine einmalige Kalibration wünschenswert, denn die Methode zeigte im Verlauf eine gleichbleibende Präzision, wie aus den Verlaufskurven sehr gut zu ersehen ist.

Wesseling implementierte in seiner Formel als Kalibrationsfaktor die charakteristische Impedanz. Der numerische Wert für die charakteristische Impedanz ist für jeden Patienten unterschiedlich und kann nicht auf einfachem Weg bestimmt werden. Insofern kann mit der Pulskonturmethode streng genommen nur eine prozentuale Änderung des Herzzeitvolumens vom Ausgangswert errechnet werden. Wenn aber dieser Ausgangswert durch eine andere Methode, wie in dieser Versuchsreihe nach der Ultraschall-Transit-Time-Methode, bestimmt werden kann, kann die Impedanz Z errechnet werden und die Pulskonturmethode demnach auch korrekte HZV-Werte ausgeben.

Um herauszufinden, ob die charakteristische Impedanz sich abhängig von den verschiedenen Interventionen ändert, wurde eine Varianzanalyse durchgeführt. Diese ergab, daß keine statistisch signifikanten Unterschiede in den Impedanzwerten für die verschiedenen Interventionsgruppen erkannt werden konnten. Somit könnte mit einmaliger Kalibration eine kontinuierliche Schlagvolumenbestimmung mit gleichbleibender Präzision durchgeführt werden.

Zur Überwachung der Herzkreislauffunktionen oder zur Therapieoptimierung der chronischen Herzinsuffizienz ist allerdings die Kenntnis der absoluten Zahlen nicht unbedingt notwendig. Hier ist in erster Linie die anteilsmäßige Zu- oder Abnahme des HZV von Interesse, die die hier verwandte Methode auch ohne Kalibration errechnen kann.

5.2.5 Wertigkeit der Pulskonturmethode

Die Pulskonturmethode ist zur kontinuierlichen Herzzeitvolumenbestimmung besonders gut geeignet, da bereits Änderungen von Schlag zu Schlag erkannt werden können. Andere Methoden zur kontinuierlichen HZV-Bestimmung, wie die kontinuierliche Thermodilution oder der Methode nach Fick liefern immer ein über einen gewissen Zeitraum gemitteltes HZV. Ebenso erfordert die Pulskonturmethode einen wesentlich geringeren apparativen Aufwand als die meisten Konkurrenzverfahren wie z.B. Doppler Echokardiographie, Bioimpedanzverfahren, Fick-Methode, und ist durch seine Beschränkung auf einen in den rechten Ventrikel implantierten Katheter wenig invasiv.

Obwohl die Tiere dieser Studie intubiert und beatmet waren, stellt dies keine Voraussetzung zur Anwendung der Pulskonturmethode dar. Im Gegensatz dazu ist zur wiederholten Messung nach der Fick-Methode eine Intubation zur korrekten Bestimmung der Exspirationsgase erforderlich. Eine Herzzeitvolumenbestimmung durch transösophageale Dopplerechokardiographie ist bei wachen Patienten nur kurzfristig möglich.

Im Gegensatz insbesondere zur Dopplerechokardiographie kann bei der Pulskonturmethode auf die kontinuierliche Präsenz eines geschulten Betreuers verzichtet werden.

Die Herzzeitvolumenbestimmung durch transthorakale Impedanzmessung kommt zwar gänzlich ohne invasive Maßnahmen aus, bisher konnten aber noch keine ausreichend genauen Ergebnisse erzielt werden [29,30].

Insgesamt stellt die in dieser Versuchsserie verwendete Variante der Pulskonturmethode mit Meßort im rechten Ventrikel eine präzise, klinisch leicht anwendbare, wenig invasive Methode dar, das Herzzeitvolumen kontinuierlich auf Schlag-zu-Schlag-Basis zu bestimmen.

5.3 Weiterentwicklung

Ein Problem der Bestimmung des Schlagvolumens aus der rechtsventrikulären Druckkurve besteht darin, daß aus der Druckkurve allein nicht auf die Effektivität der Kontraktion geschlossen werden kann, wie zum Beispiel bei Extrasystolen. Der rechte Ventrikel kontrahiert sich isovolumetrisch bis der Ventrikeldruck das diastolische Druckniveau der Pulmonalarterie erreicht hat. Erst dann öffnen sich die Pulmonalklappen und es kommt zum Auswurf des Schlagvolumens. Erreicht der rechtsventrikuläre Druck dagegen den diastolischen pulmonalarteriellen Druck nicht, kommt es zu keinem Volumenauswurf. Die Pulskonturmethode berechnet aber über das RVP-Integral fälschlicherweise einen Wert. In der Praxis ist dieser Wert aber so gering, daß er zu keinen Konsequenzen führen würde.

Um diesen Fehler zu korrigieren, gibt es verschiedene Möglichkeiten.

So kann man den Wert aus der RVP-Kurve bei dP/dt_{max}, also dem vermuteten RV-Druck bei Beginn der Auswurfphase, mit dem korrespondierenden Druck der vorhergehenden Kurve vergleichen. Bei Überschreiten einer festgelegten Standardabweichung wird das nach der Pulskonturmethode errechnete Schlagvolumen nicht verwertet. Auf diesem Wege können Verfälschungen durch einzelne Extrasystolen verhindert werden. Allerdings bietet dieser Algorithmus immer noch keinen Schutz vor mehreren aufeinanderfolgenden Kontraktionen ohne Auswurf.

Daher versucht man in einer weiteren Variante empirisch den Zeitpunkt zu bestimmen, ab dem eine frühzeitig einfallende Systole zu einem tatsächlichen Auswurf führt. In der Folge verwertet man nur die Schlagvolumina, die jeweils nach diesem Zeitpunkt aus der RVP-Kurve berechnet werden. So können auch Serien von ineffektiven Kontraktionen erkannt und deren fälschlicherweise errechnete Werte eliminiert werden.

Mit der Kombination dieser beiden Algorithmen könnten Verfälschungen durch ineffektive Kontraktionen wirkungsvoll bekämpft werden, man ist aber auf empirisch ermittelte Werte und einen komplizierten Kalibrationsvorgang angewiesen.

Dadurch gewinnt eine andere Möglichkeit an Attraktivität, nämlich die Abfallcharakteristik des PA-Druckes aus der Amplitude des vorausgehenden RVP zu bestimmen und so zum Schnittpunkt mit der folgenden RVP-Kurve zu gelangen. Dies ergibt sich aus der Modifikation eines von Lanard [63] veröffentlichten Schaltbildes (siehe Abb. 16). Es faßt schematisch die Fluß- und Druckverhältnisse am Herzen zusammen.

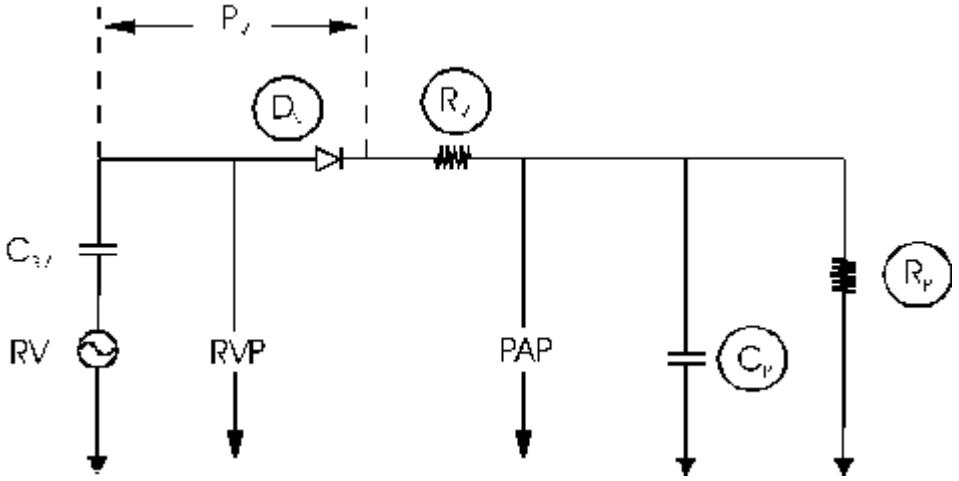

Abb. 16: Ersatzschaltbild des kleinen Kreislaufs, modifiziert nach Lanard [63]

Der rechte Ventrikel (RV) stellt demnach funktionell einen Kondensator (C_{RV}) mit angeschlossener Wechselstromquelle dar. Die Wechselstromquelle steht für die zyklische Füllung und Austreibung des Blutes, der Kondensator für die Speicherfunktion des Ventrikels. Der Widerstand, der während der isovolumetrischen Kontraktion bis zur Öffnung der Pulmonalklappen überwunden werden muß, ist durch den Ohmschen Widerstand R_V dargestellt. Das ausgeworfene Blutvolumen fließt durch die Pulmonalklappe, im Schaltbild als Diode (D_V) verzeichnet, in die A. pulmonalis. Die Windkesselfunktion der Pulmonalarterie, nämlich das systolisch ausgetriebene Blut aufzunehmen, kurzfristig zu speichern, und kontinuierlich an die Peripherie abzugeben, ist durch den Kondensator C_P dargestellt, der pulmonalvaskuläre Widerstand als R_P gekennzeichnet.

Anhand dieses Modells läßt sich nun ein Algorithmus zur Berechnung einer künstlichen Pulmonalisdruckkurve erstellen. Voraussetzung ist, wie unter physiologischen Verhältnissen, daß die Maxima von RVP und PAP gleich sind. So wird nun die PAP-Kurve berechnet, die nach diesem Modell vom Maximum von RVP bzw. PAP bis zum Beginn der nächsten Systole der Entladungskurve eines Kondensators entspricht:

$$PAP(t) = RVP_{\max} \times e^{\frac{-t}{R_p \times C_p}}$$

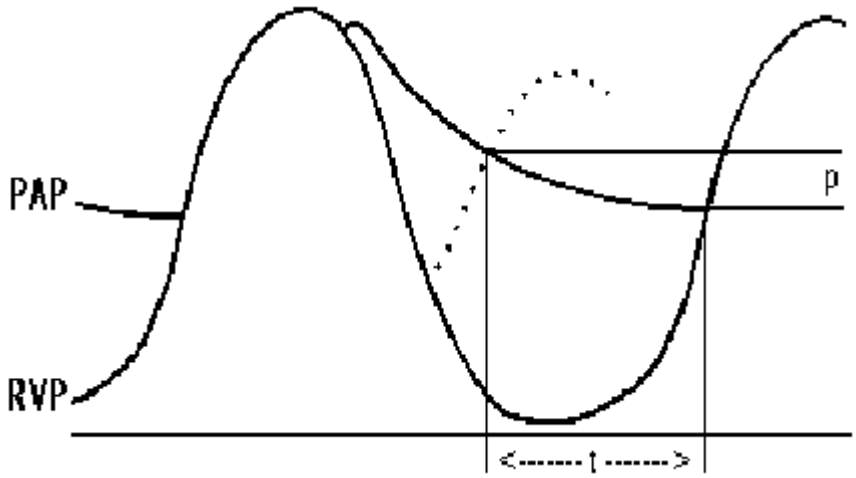

Abb. 17: Modell zur Kalibrierung der Pulskonturmethode

Übersteigt nun bei der folgenden Kontraktion der erzeugte Druck des rechten Ventrikels das errechnete enddiastolische Druckniveau der Pulmonalarterie, so kommt es zur Austreibung.

Dieser modelltheoretische Ansatz ermöglicht es also, aus der Abfallcharakteristik der pulmonalarteriellen Druckkurve abzuschätzen, ob der maximale RVP des nächsten Schlages für eine effektive Kontraktion ausreicht.

Zur Kalibrierung dieser Methode läßt sich durch die Frequenzmodulation ermitteln, in welchem Zeitfenster (t) oder aber ab welcher Druckdifferenz (p) eine frühzeitig einfallende Extrasystole zu einer effektiven Kontraktion führt (siehe Abb. 17).

5.4 Mögliche Anwendung

Um die hämodynamische Situation eines Patienten beurteilen zu können, ist die Kenntnis des aktuellen Herzzeitvolumens von großer Bedeutung.

Dies gilt im Besonderen für Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz. Für dieses Patientengut wird dringend eine Methode gesucht, mit der man die Herzleistung kontinuierlich beobachten kann. Mit der vorgestellten Methode wäre es möglich, das HZV nicht nur unter stationären Bedingungen zu bestimmen, sondern erstmals die Auswirkungen des normalen Lebensrhythmus auf das HZV mit all seinen spezifischen Belastungen über längere Zeit kontinuierlich zu dokumentieren.

Die im implantierten Meßsystem gespeicherten Daten ließen sich in regelmäßigen Abständen telemetrisch überspielen. So ließe sich eine Optimierung der medikamentösen Therapie erreichen, denn häufig kommt es vor, daß eine unter stationären Bedingungen erfolgte Therapieeinstellung der chronischen Herzinsuffizienz sich für die Belastungen des Alltags als oft nicht ausreichend erweist.

Für das langfristige Monitoring eignet sich die vorliegende Methode besonders, weil sich durch den Meßort im rechten Ventrikel im Gegensatz zu Pulmonalarterienkathetern keine signifikanten Komplikationen ergeben [57,59].

Es gibt darüber hinaus Ansätze, den enddiastolischen pulmonalarteriellen Druck, der wie der pulmonalarterielle Wedge-Druck Aussagen über die Vorlast des linken Ventrikels zuläßt, bereits im rechten Ventrikel zu messen [57]. Hier wird in Analogie zum vorliegenden Ansatz der enddiastolische PA-Druck aus der RVP-Kurve beim Zeitpunkt von dP/dt_{max} , also dem vermuteten Zeitpunkt der Pulmonalklappenöffnung, berechnet.

In Kombination dieser beiden Methoden ergäbe sich die Möglichkeit, durch einen einzelnen Katheter im rechten Ventrikel nicht nur umfangreiche Aussagen über das rechte Herz, sondern

auch über Vorlast und Auswurfleistung des linken Herzens machen zu können.

Ein Einsatz dieser beiden Methoden in Langzeitimplantaten würde neue Möglichkeiten in der ambulanten Diagnostik und Therapieüberwachung von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz eröffnen.

Anhang

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung 6

1.1 Klinische Wertigkeit des Herzzeitvolumens 6

1.2 Determinanten des Herzzeitvolumens 7

1.3 Methoden zur Bestimmung des Herzzeitvolumens 7

1.3.1 Intermittierende Bestimmung des Herzzeitvolumens 7

1.3.2 Kontinuierliche Bestimmung des Herzzeitvolumens 9

2 Zielsetzung 14

3 Material und Methoden 15

3.1 Versuchstiere 15

3.2 Anästhesie 15

3.3 Tiermodell zur Variation des Schlagvolumens durch Atmung, Frequenzmodulation und Applikation von Dobutamin 16

3.3.1 Operatives Vorgehen 16

3.3.2 Versuchsanleitung 16

3.4 Tiermodell Ischämie und Reperfusion 17

3.4.1 Operatives Vorgehen 17

3.4.2 Versuchsanleitung 18

3.5 Bestimmung und Verarbeitung der Meßwerte 18

3.5.1 Meßsysteme 18

3.5.2 Meßwertverarbeitung 18

3.5.3 Statistische Verfahren 19

4 Ergebnisse 19

4.1 Variation der Atmungsparameter 19

4.2 Atriale Modulation 21

4.3 Ventrikuläre Modulation 23

4.4 Applikation von Dobutamin 25

4.5 Gesamtergebnisse für die einzelnen Tiere 27

4.6 Ischämie 29

5 Diskussion 31

5.1 Versuchsaufbau 31

5.2 Ergebnisse 33

5.2.1 Anwendung der Pulskonturmethode im systemischen Kreislauf 33

5.2.2 Meßort rechter Ventrikel 34

5.2.3 Variation der Einflußgrößen 34

5.2.4 Fehlerabschätzung 35

5.2.5 Wertigkeit der Pulskonturmethode 36

5.3 Weiterentwicklung 36

5.4 Mögliche Anwendung 38

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Durchschnittswerte und Standardabweichung von Z für die acht Tiere unter den verschiedenen Interventionen 29

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Pulskonturmethode nach Wesseling 12
Abb. 2: Modell der Pulskonturmethode mit Meßort im rechten Ventrikel 14
Abb. 3: Versuchsanordnung zur Schlagvolumenvariation durch Atmung, Frequenzmodulation und Applikation von Dobutamin 16
Abb. 4: Versuchsanordnung zur Schlagvolumenvariation durch Myokardischämie 17
Abb. 5: Korrelation von SV und SV_{RVP} bei Variation der Atmungsparameter 20
Abb. 6: Vergleich zwischen SV und SV_{RVP} unter Variation der Atmung über den gesamten Versuch am Beispiel von Tier 7. 21
Abb. 7: Korrelation von SV und SV_{RVP} unter atrialer Modulation 22
Abb. 8: Vergleich zwischen SV und SV_{RVP} unter atrialer Modulation über den gesamten Versuch am Beispiel von Tier 8. 23
Abb. 9: Korrelation von SV und SV_{RVP} unter ventrikulärer Modulation 24
Abb. 10: Vergleich zwischen SV und SV_{RVP} unter ventrikulärer Modulation über den gesamten Versuch am Beispiel von Tier 5 25
Abb. 11: Korrelation von SV und SV_{RVP} unter Applikation von Dobutamin 26
Abb. 12: Vergleich zwischen SV und SV_{RVP} unter Applikation von Dobutamin über den gesamten Versuch am Beispiel von Tier 3 27
Abb. 13: Zusammenfassung der vier Interventionen für die einzelnen Tiere 28
Abb. 14: Korrelation von SV und SV_{RVP} unter Myokardischämie 30
Abb. 15: Vergleich zwischen SV und SV_{RVP} unter Myokardischämie über den gesamten Versuch am Beispiel von Tier 2 31
Abb. 16: Ersatzschaltbild des kleinen Kreislaufs, modifiziert nach Lanard [63] 37
Abb. 17: Modell zur Kalibrierung der Pulskonturmethode 38

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
AF	Atemfrequenz
AMV	Atemminutenvolumen
AoP	Aortendruck
A_{sys}	systolisches Integral oberhalb des enddiastolischen Druckes
AZV	Atemzugvolumen
$AVDO_2$	arteriovenöse Sauerstoffdifferenz
c	Schallgeschwindigkeit (=1540 m/s im Gewebe)
$\bar{c}$	mittlere Konzentration
dP/dt	erste Ableitung eines Drucksignals nach der Zeit
f	Frequenz
Fa.	Firma
F_IO_2	inspiratorische Sauerstoffkonzentration
HF	Herzfrequenz
HZV	Herzzeitvolumen
I	Strom
K	Berechnungskonstante
K_1	Dichtefaktor (Injektat/Blut)
KG	Körpergewicht
l	Länge
LAD	linke Koronararterie
LVEDP	linksventrikulärer enddiastolischer Druck
LVP	linksventrikulärer Druck
m	Menge
MAP	mittlerer arterieller Druck
O_2	Sauerstoff
p	Signifikanzniveau
PAP	pulmonalarterieller Druck
P_{ma}	mittlerer arterieller Druck
PEEP	positiv-endexspiratorischer Druck

PCWP	pulmonalkapillärer Wedge Druck
Q	Flußrate
R	Korrelationskoeffizient
RAP	rechtsatrialer Druck
RCA	rechte Koronararterie
RCX	Ramus circumflexus
RVP	rechtsventrikulärer Druck
s	spezifischer Widerstand des Blutes
SE	Standardfehler
SV	Schlagvolumen
SV_{RVP}	aus dem RVP-Signal errechnetes Schlagvolumen
T	Temperatur
t	Zeit
TPR	total peripherer Widerstand
U	Spannung
V.	Vena
V	Volumen
v	Geschwindigkeit
VO_2	Aufgenommener Sauerstoff
Z	Impedanz
ZVD	zentralvenöser Druck

Lebenslauf

Name:	Jan Paehler	
Geburtsdatum:	22.02.1970	
Geburtsort:	Köln	
Adresse:	Gleimstraße 44 10437 Berlin Jan@Paehler.org	
Familienstand:	verheiratet mit Katrin Gäbelein-Paehler Konsulatssekretärin im Auswärtigen Amt	
Konfession:	katholisch	
Eltern:	Dr. Hans-Hermann Paehler Richter	
	Katrin Paehler, geb. Perseke Physiotherapeutin	
Schulausbildung:	1976-1980	Gemeinschaftsgrundschule Meckenheim-Merl bei Bonn
	1980-1990	Vinzenz-Pallotti-Kolleg Rheinbach bei Bonn
	1987-1988	Austauschjahr Delhi, N.Y., USA
	1990	Abitur, Latinum
Zivildienst:	1990-1991	Malteser-Rettungswache Rheinbach bei Bonn
Studium:	1991-1995	Freie Universität Berlin
	1995-1998	Humboldt-Universität zu Berlin
Arzt im Praktikum:	17.8.98 - 30.4.99	Charité Robert-Rössle-Klinik Klinik für Chirurgie und Chirurgische Onkologie Berlin-Buch
	ab 1.5.99	Herzzentrum Brandenburg Abt. für Kardiologie 16321 Bernau

Erklärung

Ich erkläre an Eides Statt, daß die Dissertation von mir selbst ohne die unzulässige Hilfe Dritter verfaßt wurde. Sie stellt auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten dar. Die benutzten Hilfsmittel sowie die Literatur sind vollständig angegeben.

Literaturverzeichnis

1 Jacquet L, Hanique G et al. Analysis of the accuracy of continous thermodilution cardiac output measurement. Intensive Care Med 1996 *22* 1125-1129

2 Tajimi T, Sunagawa K et al. Evaluation of pulse contour methods in calculating stroke volume from pulmonary artery pressure curve (comparison with aortic pressure curve) Europ Heart J 1983 *4* 502-511

3 Ohlsson A, Bennett T et al. Long-term recording of cardiac output via an implantable haemodynamic monitoring device Europ Heart J 1996 *17* 1902-1910

4 Ohlsson A, Nordlander R et al. Continous ambulatory haemodynamic monitoring with an implantable system. The feasibility of a new technique Europ Heart J 1998 *19* 174-184

5 Baan J, Aouw Jong TT et al. Continous stroke volume and cardiac output from intra-ventricular dimensions obtained with an impedance catheter Cardiovasc Res 1981 *15* 328-334

6 Fagard R, Conway J Measurement of cardiac output: Fick principle using catheterization Europ Heart J 1990 *11 (Suppl.I)* 1-5

7 Davies GG, Jebson PJ et al. Continous Fick cardiac output compared to thermodilution cardiac output Crit Care Med 1986 *14* 881-885

8 Wippermann CF, Huth RG et al. Continous measurement of cardiac output by the Fick principle in infants and children: comparison with the thermodilution method Intensive Care Med 1996 *22* 467-471

9 Feustel PJ, Perkins RJ et al. Feasibility of continous oxygen delivery and cardiac output measurement by application of the Fick principle Am J Respir Crit Care Med 1994 *149* 751-758

10 Lund-Johansen P The dye-dilution method for measurement of cardiac output Europ Heart J 1990 *11 (Suppl I)* 6-12

11 Ganz W, Swan HJC Measurement of bloodflow by thermodilution Am J Cardiol 1972 *29* 241-246

12 Stevens JH, Raffin TA et al. Thermodilution cardiac output measurement. Effect of the respiratory cycle on its reproducibility JAMA 1985 *253* 2240-2242

13 Jansen JR, Schreuder JJ et al. Single injection thermodilution. A flow-corrected method Anesthesiology 1996 *85* 481-490

14 Wyatt DG Blood flow and blood velocity measurement in vivo by electromagnetic induction Med & Biol Eng & Comput 1984 *22* 193-211

15 Barnes RJ, Comline RS et al. An implantable transit-time ultrasonic blood flowmeter J Phys 1983 *35* 2-3P

16 Dollar ML, Yelderman ML et al. Evaluation of a continous thermodilution cardiac output catheter ASAIO J 1992 *38* 351-356

17 Yelderman ML Continous cardiac output by thermodilution Int Anesthesiol Clin 1993 *31* 127-140

18 Boldt J, Menges T et al. Is continous cardiac output measurement using thermodilution reliable in the critically ill patient? Crit Care Med 1994 *22* 1913-1918

19 Singer M Esophageal Doppler monitoring of aortic blood flow: beat-by-beat cardiac output monitoring Int Anesthesiol Clin 1993 *31* 99-125

20 Maslow A, Comunale ME et al. Pulsed wave Doppler measurement of cardiac output from the right ventricular outflow tract Anesth Analg 1996 *83* 466-471

21 Huntsman LL, Stewart DK et al. Non invasive Doppler determination of cardiac output in man;

clinical validation Circulation 1983 *67* 593-604

22 Descorps-Declere A, Smail N et al. Transgastric, pulsed Doppler echocardiographic determination of cardiac output Intensive Care Med 1996 *22* 34-38

23 Keyl C, Rödig G et al. A comparison of the use of transoesophageal Doppler and thermodilution techniques for cardiac output determination Eur J Anaesthesiol 1996 *13* 136-142

24 McKay RG, Spears JR et al. Instantaneous measurement of left and right ventricular stroke volume and pressure-volume relationship with an impedance catheter Circulation 1984 *69* 703-710

25 Stangl K, Wirtzfeld A Schlagvolumen Stangl K, Heuer H, Wirtzfeld A Frequenzadaptive Herzschrittmacher. Physiologie, Technologie, klinische Ergebnisse Darmstadt Steinkopff 1990 223

26 Burns CA, Sperry RE et al. Doppler echocardiographic assessment of an impedance-based dual-chamber rate-responsive pacemaker Am J Cardiol 1993 *71* 569-574

27 Fischer W, Ritter P Praxis der Herzschrittmachertherapie Berlin Springer 1997

28 Belardinelli R, Ciampani N et al Comparison of impedance cardiography with thermodilution and direct Fick methods for noninvasive measurment of stroke volume and cardiac output during incremental exercise in patients with ischemic cardiomyopathy Am J Cardiol 1996 *77* 1293-1301

29 Doering L, Lum E et al. Predictors of between-method differences in cardiac output measurement using thoracic electric bioimpedance and thermodilution Crit Care Med 1995 *10* 1667-1673

30 van der Meer BJM, Woltjer HH et al. Impedance cardiography. Importance of the equation and the electrode configuration Intensive Care Med 1996 *22* 1120-1124

31 Hales S Statistical essays: containing haemastaticks London Innys and Manby 1733

32 Weber EH, Weber WE Wellenlehre Leipzig Fleischer 1825

33 Wetterer E, Kenner T Grundlagen der Dynamik des Arterienpulses Berlin Springer 1968

34 Frank O Die Grundform des arteriellen Pulses Z Biol 37 1899 *37* 483-526

35 Frank O Schätzung des Schlagvolumens des menschlichen Herzens aufgrund der Wellen- und Windkesseltheorie Z Biol 1930 *90* 405-409

36 Frank O Kritik der elastischen Manometer Z Biol 1903 *44* 445-613

37 Broemser P, Ranke OF Über die Messung des Schlagvolumens des Herzens auf unblutigem Weg Z Biol 1930 *90* 467-507

38 Broemser P, Ranke OF Die physikalische Bestimmung des Schlagvolumens des Herzens Z Kreisl-Forsch 1933 *25* 11-21

39 Wezler K, Böger A Über einen neuen Weg zur Bestimmung des absoluten Schlagvolumens des Herzens beim Menschen auf Grund der Windkesseltheorie und seine experimentelle Prüfung Naunyn-Schmiedebergs Arch exp Path Pharmak 1937 *184* 482-505

40 Wezler K, Böger A Die Dynamik des arteriellen Systems Ergebn Physiol 1939 *41* 291-606

41 Wetterer E Quantitative Beziehungen zwischen Stromstärke und Druck im natürlichen Kreislauf bei zeitlicher variabler Elastizität des arteriellen Windkessels Z Biol 1940 *100* 260-317

42 Wetterer E, Kenner T Grundlagen der Dynamik des Arterienpulses Berlin Springer 1968

43 Nichols WW, O'Rourke MF McDonald's blood flow in arteries 4. London Arnold 1998

44 Warner HR, Swan HJC Quantitation of beat-to-beat changes in stroke volume for the aortic pulse contour in man J Appl Physiol 1953 *5* 495-507

45 Kouchoukos NT, Sheppard LC et al. Estimation of stroke volume in the dog by a pulse contour method Circ Res 1970 *26* 611-623

46 Cibulski AA, Lehan PH et al. Pressure methods for estimating right and left ventricular stroke volume Am J Physiol 1973 *23* 1460-1466

47 Wesseling KH, Smith NT et al. Beat-to-beat cardiac output from the arterial pressure pulse contour Feldman SA, Leigh JM, Spierdijk J Measurement anaesthesia Leiden University Press 1974 150-164

48 Wesseling KH, de Wit B et al. A simple device for the continous measurement of cardiac output Adv cardiovasc Phys 1983 *5* 26-52

49 Wesseling KH, de Wit B et al. Monitoring cardiac output continously in the operating room and intensive care unit Versprille A Monitoring Berlin Springer 1992

50 Weissman C, Ornstein EJ et al. Arterial pulse contour analysis trending of cardiac output: hemodynamic manipulations during cerebral arteriovenous malformation resection J Clin Monit 1993 *9* 347-353

51 Irlbeck M, Forst H et al. Die kontinuierliche Messung des Herzzeitvolumens mit der Pulskonturanalyse Anaesthesist 1995 *44* 493-500

52 Antonutto G, Girardis M et al. Noninvasive assessment of cardiac output from arterial pressure profiles during exercise Eur J Appl Physiol 1995 *72* 18-24

53 Tannenbaum GA, Mathews D et al. Pulse contour cardiac output in surgical intensive care unit patients J Clin Anesth 1993 *5* 471-478

54 Bourgeois MJ, Gilbert BK et al Continous determination of beat-to-beat stroke volume from aortic pressure pulses in the dog Circ Res 1976 *39* 15-18

55 Zacharoulis AA, Mills CJ et al. Estimation of stroke volume from the pulmonary artery pressure record Cardiovasc Res 1974 *8* 506-516

56 DeLoskey AF, Nichols WW et al. Estimation of beat-to-beat stroke volume from the pulmonary arterial pressure contour in man Med & Biol Eng Comput 1978 *16* 707-714

57 Bennett T, Sharma A et al. Development of a rate adaptive pacemaker based on the maximum rate-of-rise of right ventricular pressure (RVdP/dt max) PACE 1992 *15* 219-34

58 Reynolds DW, Bartelt N et al. Measurement of pulmonary artery diastolic pressure from the right ventricle J Am Coll Cardiol 1995 *25* 1176-1182

59 Connors AF, Speroff T et al. The effectiveness of right heart catheterization in the initial care of critically ill patients JAMA 1996 *276* 889-897

60 Stangl K, Wirtzfeld A Meßtechnische Grundlagen Stangl K, Heuer H, Wirtzfeld A Frequenzadaptive Herzschrittmacher. Physiologie, Technologie, klinische Ergebnisse Darmstadt Steinkopff 1990

61 Hesselmann N Das Abtasttheorem von Shannon Hesselmann N Digitale Signalverarbeitung Würzburg Vogel 1987 59-60

62 Nichols WW, O'Rourke MF Left ventricular arterial load Yin FCP Ventricular/vascular coupling New York Springer 1987 81-86

63 Larnard DJ Simulation of cardiac arrhythmia haemodynamics with a real-time computer model Med & Biol Eng & Comput 1986 *24* 465-470