Universitätsklinikum Ulm

Institut für Anästhesiologische Pathophysiologie und Verfahrensentwicklung (APV)

Institutsleiter: Prof. Dr. med. Dr. med. h. c. Peter Radermacher

Linksventrikuläre Druck-Volumen-Beziehung im septischen Schock bei Schweinen mit vorbestehender koronarer Herzerkrankung

DISSERTATION

Zur Erlangung des Doktorgrades
der Humanbiologie (Dr. biol. hum.)
der Medizinischen Fakultät
der Universität Ulm

vorgelegt von
Frank Gottschalch
Monheim am Rhein

2017

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Dr. hc. Peter Radermacher
2. Berichterstatter: PD. Dr. Miriam Kalbitz

Tag der Promotion: 24.11.2017

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis IV
1. Einleitung 1
1.1 Pathophysiologie der Sepsis 1
1.2 Septische Kardiomyopathie und Ko-Morbidität 3
1.3 Herz-Kreislaufphysiologie/Hämodynamik 6
1.4 Zielsetzung der Arbeit 21
2. Material und Methoden 23
2.1 Verwendete Geräte und Materialien 23
2.2 Aufbau und Ablauf der Studie 25
2.3 Systolische Parameter 37
2.4. Diastolische Parameter 39
2.5 Statistische Auswertung / Fehlerbetrachtung 40
3. Ergebnisse 41
3.1 Allgemeine Anmerkungen 41
3.2 Auswertung der Messdaten 43
3.3 Zusammenfassung der Auswertung der Messdaten 51
3.4 Systolische Funktion 52
3.5 Diastolische Funktion 65
3.6 Zusammenfassung der Hämodynamik 71
4. Diskussion 72
4.1 Studienmodell 72
4.2 Methodischer Umgang mit der Konduktanzmethode 73
4.3 Systolische Hämodynamik 74
4.4 Diastolische Hämodynamik 75
4.5 Bedeutung dieser Studie 78
4.6 Einschränkungen dieser Studie 78
4.7 Schlussfolgerung 81
5. Zusammenfassung 84
6. Literaturverzeichnis 86
Danksagung 100
Lebenslauf 101

Abkürzungsverzeichnis

τ ..... Tau [ms] Relaxationszeit
°C ..... Grad Celsius
µg/kg/min ..... Mikrogramm/Kilogramm/Minute
µl ..... Mikroliter
µmol/l ..... Mikromol/Liter
A ..... Arteria (Arterie)
Aa ..... Arteriae (Arterien)
Alpha (α) ..... Kalibrierfaktor
CAD ..... coronary artery disease
CO ..... Cardiac Output (engl. für Herzzeitvolumen)
CO_2 ..... Kohlendioxid
CVP ..... Zentraler Venendruck
DMSO ..... Dimethylsulfoxid
dP/dt ..... Druckänderungsgeschwindigkeit
dP/dt_{max} ..... Druckanstiegsgeschwindigkeit
dP/dt_{min} ..... Druckabfallgeschwindigkeit
dP/dV ..... Steifheit
dV/dP ..... Compliance
Ea ..... Elastance
ED ..... Enddiastole
EDP ..... enddiastolischer Druck [mmHg]
EDV ..... enddiastolisches Volumen [ml]
EEG ..... Elektroenzephalografie
Ees ..... endsystolische Elastance
EF ..... Ejektionsfraktion [%]
EKG ..... Elektrokardiogramm
EL ..... elastische Energie [mmHg x ml]
Emax ..... maximale Elastance
ES ..... Endsystole
ESP ..... endsystolischer Druck [mmHg]
ESPVR ..... end-systolic pressure-volume relationship
ESV ..... endsystolisches Volumen [ml]
et al. ..... et altera (lat.), und andere

F ..... „French“, Größenangabe
FBM ..... familial hypercholesterolemia Bretoncelles Meishan (Schweinerasse)
FiO2 ..... inspiratorische Sauerstoffkonzentration
gr. ..... griechisch
h ..... hora (lat.), Stunde
H_2O ..... Wasser
HES ..... Hydroxyethylstärke
HF ..... Herzfrequenz
Hz ..... Frequenz (Maßeinheit ist Hertz)
HZV ..... Herzzeitvolumen, Herzzeitvolumen [ml/min]
i.v. ..... intravenös
ITBV ..... intrathorakale Blutvolumen
KCl ..... Kaliumchlorid
kg ..... Kilogramm
kHz ..... Kiloherz, Kilohertz
kPa ..... kilopascal (Druckeinheit)
l/min ..... Liter/Minute
LV ..... als tiefgestelltes Indize oder Vorsilbe = linksventrikulär
LVEDV ..... linksventrikuläres enddiastolisches Volumen
LVEF ..... linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MAD ..... Mittlerer arterieller Druck
MAP ..... mean arterial pressure
mg ..... Milligramm
mg/dl ..... Milligramm/Deziliter, Milligramm/Deziliter
mg/kg/h ..... Miligramm pro Kilogramm und Stunde
ml/kgKg ..... Milliliter pro Kilogramm Körpergewicht
ml/Tag ..... Milliliter/Tag
mmHg ..... Millimeter Quecksilbersäule
mmol/l ..... Millimol/Liter
MPAP ..... mittlerer Pulmonalarteriendruck
MRT ..... Magnetresonanztomographie (Kernspinresonanztomographie)
ms ..... Millisekunde
MZP ..... Messzeitpunkt
NaCl ..... Natriumchlorid

NO-Synthase ..... Stickstoffmonoxid-Synthase
Ohm ..... Maß für den elektrischen Widerstand
p ..... Irrtumswahrscheinlichkeit
P_0 ..... ursprünglicher Ausgangsdruck
PaO_2 ..... arterieller Sauerstoffpartialdruck
PaO_2/FiO2 ..... Horovitz-Quotient
PAOP ..... pulmonalarterien Occlusionsdruck
PAP ..... Pulmonalarteriendruck
PCO_2 ..... Partialdruck Kohlendioxid
PEEP ..... positive endexpiratory pressure
P_{LV} ..... linksventrikulärer Druck
PPAR ..... Peroxisom-Proliferator-aktivierter Rezeptor
PRSW ..... preload recruitable stroke work
P-V ..... Druck-Volumen
S ..... Steifheit
SIRS ..... Systemic Inflammatory Response Syndrom
SOFA ..... Sequential (Sepsis-Related) Organ Failure Assessment Score
SpO_2 ..... Sauerstoffsättigung
SR ..... sarkoplasmatische Retikulum
SV ..... Schlagvolumen [ml], Schlagvolumen [ml]
SVR ..... systemischer vaskulärer Gefäßwiderstand
S_w ..... Stroke Work (Arbeitsleistung des Herzens)
V. ..... Vena (Vene)
Zc ..... Impedanzlast
µA ..... Mikroampere

1. Einleitung

1.1 Pathophysiologie der Sepsis

Die Sepsis (gr. für Fäulnis) als systemische Antwort des Organismus auf eine Einschwemmung von Bakterien und/oder ihrer Toxine ist neben den Todesfällen als Folge kardiovaskulärer Erkrankungen eine der häufigsten Ursachen postoperativer Komplikationen auf Intensivstationen [27] [54]. Dies gilt unabhängig davon, ob die Auslöser einer Infektion parasitärer, viraler oder fungaler Genese sind. Aktuelle Zahlen aus Deutschland (2013) belegen, dass ca. 280.000 Erkrankte im statistischen Mittel eine Sepsis entwickeln, mit einer Krankenhaussterblichkeit von ca. 24% [38].

Aufgrund der Fortschritte in der Medizin in den letzten Dekaden war es möglich, immer mehr schwerkranke und auch ältere Patienten als Risikogruppen zu operieren. Durch den Einsatz therapeutischer Maßnahmen wie z.B. hochwirksame Breitbandantibiotika oder invasiver diagnostischer und therapeutischer Verfahren wie intravasale Katheter zur parenteralen Ernährung oder zum Monitoring konnten die Überlebensraten der Patienten maßgeblich verbessert werden. Dennoch bietet eben diese Intensivbehandlung den Nährboden für die Entwicklung einer Sepsis.

Eine einheitliche Definition und Terminologie des Begriffes Sepsis ist schwer zu fassen, da es keinen monokausalen Auslöser der Sepsis gibt, sondern verschiedene komplexe pathophysiologische Vorgänge eine Sepsis verursachen oder begünstigen. Historisch gesehen, wurde mit der ersten Konsensus-Konferenz des Komitee der ACCP/SCCM (American College of Chest Physicians/Society Critical Care Medicine) in 1991 eine einheitliche und verbindliche, für alle Patienten gültige Definition der Sepsis bzw. des SIRS (**SIRS S**ystemic **I**nflammatory **R**esponse **S**yndrom) und ihrer Folgeerkrankungen erarbeitet [124].

Sie basierte auf dem gleichzeitigen Vorliegen einer vermuteten oder bestätigten Infektion und zumindest zwei von vier Kriterien für ein SIRS. Diese, nun veraltete Definition unterschied zwischen schwerer Sepsis (bei Vorliegen von Organversagen) und einem septischen Schock (beim Abfall des Blutdrucks). Neuere Erkenntnisse zur Pathophysiologie machten in den letzten Jahren eine Überarbeitung der Definition notwendig, die mit der dritten internationalen Konsensus Definition der Sepsis (Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)) und des septischen Schocks nun als

Sepsis-3 [96] bezeichnet wird. Die wichtigste, grundsätzliche Änderung in diesem Bezug ist der Verzicht auf die bisherigen SIRS Kriterien, da diese zu unspezifisch und klinisch von geringem Nutzen sind [92].

Demnach wird die Sepsis-3 definiert als eine lebensbedrohliche Organdysfunktion, die durch eine dysregulierte Reaktion des Organismus (Wirtsantwort) auf eine Infektion hervorgerufen wird. Der bisherige Begriff der schweren Sepsis wird somit hinfällig, bzw. die Sepsis nach der jetzigen Definition entspricht somit der schweren Sepsis Definition von 1991. Das zentrale Bewertungselement von „Sepsis 3“ ist deshalb der **SOFA-Score** (**S**equential (Sepsis-Related) **O**rgan **F**ailure **A**ssessment **Score**) [112], der anhand der sechs Kriterien (Atmung, Koagulation, Leberfunktion, Herzkreislauffunktion, Glasgow Coma-Scale und Nierenfunktion) ganz eindeutig die Organfunktion in den Mittelpunkt rückt.

Tabelle 1: Bewertungskriterien für SOFA Score (nach JL Vincent et al. Int Care Med 1996;22:707) [112] Mit dem SOFA-Score wird der Grad der Organdysfunktion beurteilt und dadurch das Mortalitätsrisiko bestimmt. Eine Sepsis oder Organdysfunktion liegt demnach dann vor, wenn sich der SOFA-Score als Folge der Infektion des Patienten akut um zwei oder mehr Punkte verschlechtert hat, da dies gleichzeitig mit einer höheren Mortalität von ungefähr 10 Prozent einer allgemeinen Krankenhauspopulation verbunden ist.

SOFA SCORE					
System	**0**	**1**	**2**	**3**	**4**
Respiration PaO_2/FiO_2, mmHg (kPa)	≥ 400 (53,3)	< 400 (53,3)	< 300 (40)	Beatmung < 200 (26,7)	Beatmung < 100 (13,3)
Gerinnung Thrombozyten, x $10^3/\mu l$	≥ 150	< 150	< 100	< 50	< 20
Leber Bilirubin, mg/dl (µmol/l)	< 1,2 (20)	1,2-1,9 (20-32)	2,0-5,9 (33-101)	6,0-11,9 (102-204)	> 12,0 (> 204)
Herz-Kreislauf Hypotonie Katecholamine µg/kg/min	MAD > 70 mmHg	MAD < 70 mmHg	Dopamin < 5 oder Dobutamin (jede Dosis)	Dopamin 5,1-15 oder Adrenalin ≤ 0,1 oder Noradrenalin ≤ 0,1	Dopamin > 15 oder Adrenalin > 0,1 oder Noradrenalin > 0,1
ZNS Glasgow Coma Scale	15	13-14	10-12	6-9	< 6
Niere Kreatinin, mg/dl (µmol/l) Urinausscheidung, ml/Tag	<1,2 (<110)	1,2-1,9 (110-170)	2,0-3,4 (171-299)	3,5-4,9 (300-400) < 500	> 5,0 (> 440) < 200

Dabei wird der SOFA Score bei Patienten ohne vorbekannte Organdysfunktion als Null angenommen.

Eine Sepsis oder Organdysfunktion liegt demnach dann vor, wenn sich der SOFA-Score als Folge der Infektion des Patienten akut um zwei oder mehr Punkte verschlechtert hat, da dies gleichzeitig mit einer höheren Mortalität von ungefähr 10 Prozent einer allgemeinen Krankenhauspopulation verbunden ist.

Der septische Schock ist eine Untergruppe der Sepsis nach neuerer Definition, bei der die vorliegenden zirkulatorischen zellulären/metabolischen Störungen so ausgeprägt sind, dass die Sterblichkeit substantiell zunimmt. D. h. bei Vorliegen einer Sepsis und einer erforderlichen Vasopressorengabe (um bei persistierender Hypotonie einen mittleren arteriellen Druck ≥ 65 mmHg aufrecht zu erhalten), sowie einem Serum-Laktatwert > 2 mmol/l (> 18 mg/dl) trotz adäquater Volumensubstitution, wird von einem septischen Schock ausgegangen.
Charakteristisch für den septischen Schock ist der Abfall des systemischen vaskulären Gefäßwiderstands (SVR), der trotz eines erhöhten Herzminutenvolumens zur arteriellen Hypotension führt. Der Abfall des SVR wird hierbei durch eine unphysiologische Aktivierung des endothelialen NO-Synthase (Stickstoffmonoxid-Synthase) verstärkt und die ohnehin schlechte Versorgung des Gewebes mit Sauerstoff wird durch ein interstitielles Ödem und eine mitochondriale Dysfunktion durch oxidativen Stress intensiviert [2]. Insbesondere bei Vorliegen einer relevanten Begleiterkrankungen (Ko-Morbidität) verschlechtert sich der Outcome dieser Patienten erheblich [57]. Viele der insbesondere älteren Patienten haben eine myokardiale Funktionsstörung, die durch eine reduzierte systolische Kontraktilität und Dilatation des linken Ventrikels charakterisiert ist und bei der die arterielle Hypotension noch weiter verstärkt wird, und somit letztlich mit einer Erhöhung der sepsisbezogenen Letalität verbunden ist [118]. Angesichts dessen ist der Bedarf an Therapieoptionen offenkundig, die frühzeitig die Ausbildung einer Kardiomyopathie im Rahmen eines septischen Schocks verhindern können oder zumindest den Outcome verbessern.

1.2 Septische Kardiomyopathie und Ko-Morbidität

In der klassischen Einteilung unterscheidet man zwischen einer hyperdynamen und einer anschließenenden hypodynamen Phase des septischen Schocks. Die hyperdyname Phase ist dabei maßgeblich von einer erhöhten Auswurfleistung,

Tachykardie und der Abnahme des systemischen Gefäßwiderstandes geprägt. Diese Phase geht im weiteren Schockverlauf dann in eine hypodyname Phase über, die durch eine verminderte Myokardkontraktilität, Hypotension als auch ventrikuläre Dilatation geprägt ist [56].

Im Jahre 1985 konnte Parrillo et al. einen zirkulierenden „myocardial depressant factor“ im Plasma von Patienten mit Sepsis und septischem Schock nachweisen, der in vitro zu einer Beeinträchtigung der Kontraktionsfähigkeit von Kardiomyozyten führte. Hierbei wurde im Folgenden TNF-α (Tumornekrosefaktor-alpha) als einer der beteiligten Mediatoren identifiziert [77]. Seitdem wurden weitere kardiodepressive Faktoren gefunden, deren Struktur bis dato noch nicht umfänglich aufgeklärt werden konnte. Daraus resultierten Zweifel an der Existenz dieser Faktoren und damit auch an der durch sie hervorgerufenen Myokarddepression [66]. Heutzutage ist bekannt, dass sowohl für die Bakterientoxine Endotoxin, Pseudomonas-Exotoxin A als auch für die primären, sekundären und finalen Mediatoren der infektiös oder nichtinfektiös initiierten Abwehrkaskade (Immunantwort des Körpers auf eine Infektion) durch Aktivierung von Mediatorzellen mit Freisetzung von Zytokinen eine kardiodepressive Wirkung nachgewiesen werden konnte [28] [85] [56] [75]. Mit der massiven Aktivierung des Immunabwehrystems sind Auswirkungen auf das kardiozirkulatorische System und direkte Zell- bzw. Organschädigungen verbunden. Dies führt zunächst zu einer Aktivierung des Gerinnungs- und Komplementsystems (mit Koagulopathie und Apoptose) mit einer überschießenden Gerinnungsaktivierung und vorerst aktivierter, dann blockierender Fibrionolysekapazität. Daraus folgt auf der Ebene der Mikrozirkulation die Ablagerung von Fibringerinnseln mit anschließender Organminderperfusion [39]. Zur Hypoxie einzelner Organe kommt es ursächlich nicht infolge eines verminderten Sauerstoffangebots, sondern durch verminderte Sauerstoffausnutzung der Organe mit reduziertem Sauerstoffverbrauch. Die gemeinsame pathogenetische Enwicklung der Organdysfunktion ist die Organminderperfusion, die Zellhypoxie und die intrazelluläre Energieverarmung, verursacht durch eine verminderte intrazelluläre Calciumfreisetzung [24] [58] sowie eine mitochondriale Störung der Zellatmung [84] [25].

Die Arbeitsgruppe um Parrillo und weitere konnten in den 80er-Jahren die in der Sepsis auftretende Myokarddepression klinisch überzeugend belegen [63]. Hierbei ist die kardiale Pumpfunktion offensichtlich nicht eingeschränkt, bzw. im Vergleich

zu der des Gesunden nicht wesentlich erniedrigt sondern sogar erhöht Dies ist zurückzuführen auf die erhöhte Vasodilatation mit massiver Nachlastsenkung für das Herz.

Myokardiale Funktionsstörungen spielen eine zentrale Rolle im klinischen Outcome von Patienten mit Sepsis bzw. septischem Schock und wurden 1984 als reversibler Prozess durch Parker et al. beschrieben [74]. Unter der septischen Kardiomyopathie versteht man eine Myokardbeteiligung im Sinne einer Myokarddepression mit einer Beeinträchtigung der Kontraktionsfähigkeit von Kardiomyozyten, die sich im Verlauf einer fortschreitenden Sepsis durch die zuvor beschriebenen zellulären/metabolischen Störungen manifestiert. Die septische Kardiomyopathie stellt somit eine sekundäre Kardiomyopathie im Rahmen einer Systemerkrankung dar. Diese kardialen Funktionsstörungen können sowohl den linken als auch den rechten Ventrikel betreffen und ebenso Einfluss auf die systolischen wie auch diastolischen Parameter des Herzens haben [110], wobei sich die überwiegende Anzahl der Studien mit der linksventrikulären systolischen Funktion des Herzens auseinandergesetzt haben. In der vorgenannten Studie von Parker et al. konnte durch die Verwendung der Radionuklidventrikulographie bei Patienten mit überlebtem septischen Schock eine verringerte linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF), sowie eine akute Dilatation des linken Ventrikels (gekennzeichnet durch einen Anstieg des linksventrikulären enddiastolischen Volumens - LVEDV) beobachtet werden, welche sich aber nach 7-10 Tagen wieder normalisierten. Nicht-Überlebende hatten dagegen über den gesamten Zeitraum des septischen Schocks bis zum Tode eine normale LVEF und keinen Anstieg des LVEDV aufgewiesen. Alle Patienten beider Gruppen hatten dabei über den Krankheitsverlauf normale oder erhöhte Herzindices und einen erniedrigten systemischen Gefäßwiderstand.

Nachfolgende Studien bestätigten diese „adaptive“ linksventrikuläre Dilatation im septischen Schock sowohl in Tiermodellen [68] [120] als auch beim Menschen [13]. Kontrovers bleibt aber dennoch die Hypothese der adaptiven linksventrikulären Dilatation, da in weiteren Studien mit Hilfe der Echokardiographie keine solche linksventrikuläre Dilatation in Patienten mit septischem Schock nachgewiesen werden konnte [111] [109]. Anzumerken ist, dass bei den meisten dieser Studien am Patienten bei der Bewertung der Herzfunktionen in der Sepsis die kardiale Ko-Morbidität wie z.B. Koronarsklerose

nicht ausreichend berücksichtigt wurde bzw. sogar explizit ausgeschlossen wurde. Auch experimentelle Studien gingen immer von gesunden Tiermodellen ohne kardiale Begleiterkrankungen aus. Dabei gehören die koronaren Herzkrankheiten alleine schon zu den führenden Ursachen der Morbidität und Mortalität in den westlichen Industrienationen [70]. Hierbei steht die kardiovaskuläre Mortalität im engen Zusammenhang mit den funktionellen und strukturellen Veränderungen der arteriellen Gefäßwand [6] [72], die sich mit fortschreitendem Alter sowie unter Einfluss verschiedener Ko-Morbiditäten (z.B. Niereninsuffizienz, Diabetes Mellitus, Stoffwechselerkrankungen) manifestieren [53]. Hierbei ist eine der wichtigsten funktionellen Veränderungen im Koronarstromgebiet in der Zunahme der Gefäßsteifigkeit (abnehmende Gefäßelastizität) im Bereich der Aorta und der proximalen elastischen Arterien zu sehen [86], mit der Folge der Zunahme des Blutdrucks, Zunahme der kardialen Nachlast sowie verminderter koronarer Perfusion infolge der Senkung des diastolischen Blutdrucks. Dies trägt seinerseits zur Steigerung der kardiovaskulären Mortalität bei [72].

Festzustellen ist, dass heutzutage eine große Anzahl von Sepsispatienten eine Ko-Morbidität aufweist [57] [88], welche einen Einfluss auf die sepsisbezogene Sterblichkeitsrate hat [118]. Durch zusätzliche kardiovaskuläre Einschränkungen steigt demzufolge die Mortalitätsrate der Sepsis von 20% auf 90% an [76].

1.3 Herz-Kreislaufphysiologie/Hämodynamik

Für die Erfassung und die Analyse der Herzfunktionen wird neben der Echokardiographie und der Kernspinresonanztomographie (MRT) heutzutage ebenso die invasive Messung des Drucks im linken Ventrikel durchgeführt. Hierbei wird die kardiale Funktion einerseits durch den Druck, andererseits durch das Blutvolumen im linken Ventrikel bestimmt. Diese Zusammenhänge sind seit Otto Frank und Ernest Starling bekannt, die den Herzzyklus als theoretische Druck-Volumen-Kurve aufzeichneten und wesentliche physiologische Aspekte der Herzfunktionen im Frank-Starling-Mechanismus zusammenfassten [47]. Seit den 80er-Jahren ist es nun möglich, diese theoretischen Zusammenhänge in vivo als Druck-Volumen-Kurve aufzuzeichnen [8]. Diese Druck-Volumen-Beziehungen (P-V-Kurven, P-V-Loops) entstehen durch die grafische Aufzeichnung von ventrikulärem Druck gegen ventrikuläres Volumen während der Herzaktion

(Abb.1). Hierfür hat sich die in dieser Arbeit verwendete Konduktanzmethode in der Zwischenzeit etabliert. Anzumerken ist allerdings, dass diese Methode in der Klinik wegen des hohen technischen Aufwandes und des invasiven Eingriffs nur bei wenigen wissenschaftlichen Fragestellungen angewandt wird.

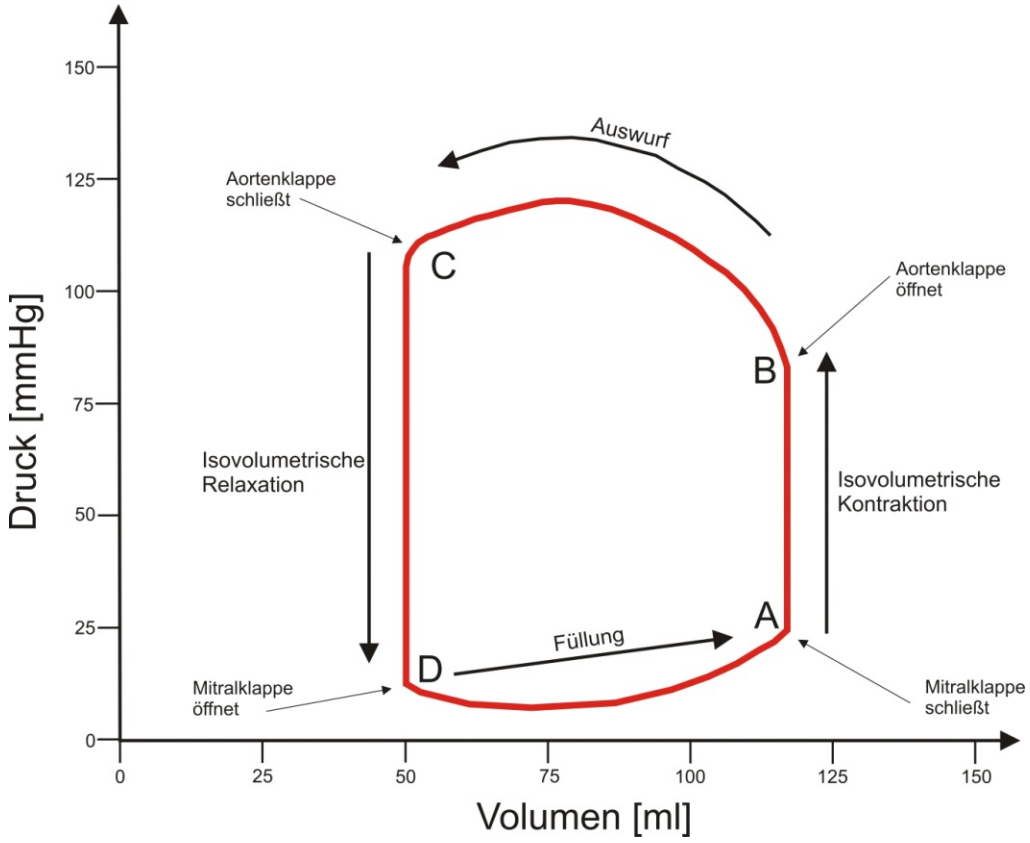

Abb. 1 Druck-Volumen-Beziehung während einer Herzkontraktion
In Punkt A beginnt die Systole bei konstantem Volumen und steigendem Druck. In Punkt B ist ein Druck erreicht bei dem die Aortenklappe öffnet und die Auswurfphase beginnt. In Punkt C ist die Auswurfphase beendet und der Ventrikel erschlafft, wobei sich die Aortenklappe wieder schließt und der Druck abfällt. An dieser Stelle endet die Systole und die Diastole beginnt. In Punkt D beginnt bei nahezu konstantem Druck die Befüllung des Ventrikels.

Die rein mechanische Herzfunktion wird maßgeblich durch drei Parameter beschrieben: die Herzfrequenz, der Frank-Starling-Mechanismus und die Kontraktilität.

Das Produkt der Herzfunktion ist das Herzzeitvolumen (HZV):

$$HZV = Herzfrequenz \cdot Schlagvolumen \quad \frac{l}{min} \qquad (1)$$

Das Schlagvolumen wird zum einen durch die Kontraktilität des Ventrikels, zum anderen durch Vor- und Nachlast des Herzens bestimmt. Externe Einflussgröße ist hierbei der systemische periphere Widerstand, den der Organismus sozusagen der Herzleistung entgegenstellt.
Die Herzfunktion, insbesondere die ventrikuläre Leistungsfähigkeit wird dabei durch die systolische und die diastolische Funktion bestimmt. Zwischen der systolischen und der diastolischen Funktion ist jeweils eine Phase, in der keine Volumenänderung (isovolumetrisch) stattfindet.
Die für einen Herzzyklus physikalische benötigte Arbeit (S_w = stroke work) ergibt sich hieraus zu:

$$S_w = \oint p \cdot dV \tag{2}$$

Anm.: Bei einem Ringintergral sind Start- und Endpunkt identisch. Es wird über eine geschlossene Kurve integriert (P-V-Loop)

In den folgenden Punkten werden die systolische und diastolische Funktion, sowie die Messung derer Parameter detailliert erläutert.

1.3.1 Systolische Funktionsparameter

Die Systole oder auch Kontraktionsphase, entspricht der Anspannungs- und Austreibungsphase des Herzens und ist gekennzeichnet durch den Auswurf von Blut aus der Herzkammer in das Gefäßsystem. Sie ist bestimmend für die Förderleistung des Herzens und ist von der Vorlast, der Nachlast sowie der Kontraktilität abhängig.

1.3.1.1 Vorlast

Die Vorlast (auch als Preload bezeichnet) beschreibt die Dehnung der Herzwandmuskulatur, also die diastolische Wandspannung des Ventrikelmyokards. Diese wird verursacht durch die volumenabhängige Dehnung der kleinsten kontraktilen Einheiten der Muskelfibrillen (enddiastolische Sarkomerlänge). Nach dem Frank-Starling-Mechanismus wird sie als ein

maßgeblicher Faktor für die Autoregulation des Schlagvolumens (SV) beschrieben (Abb. 2).

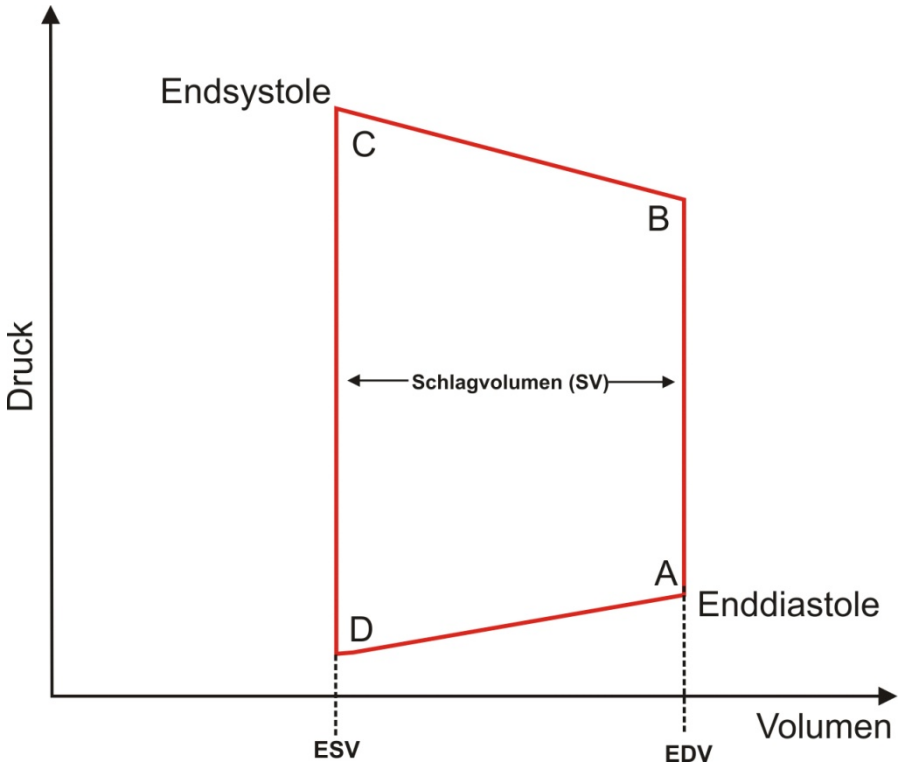

Abb. 2 Idealisierte Druck-Volumen Kurve mit Darstellung des Schlagvolumens (SV). Dargestellt ist zwischen den Pfeilspitzen das Schlagvolumen, als Differenz zwischen dem endsystolischen Volumen und dem enddiastolischen Volumen.

Dabei steigt bei zunehmender Vorlast die Kontraktionskraft und damit das SV des Herzens [31]. Die Vorlast ist dabei grundsätzlich abhängig von der Rigidität (bei Herzinsuffizienz) des Ventrikelmyokards, dem Venentonus, dem venösen Rückstrom, dem Speichervolumen der venösen präkardialen Gefäße sowie der Aufnahme des Blutvolumens während der Diastole [83]. Kenngrößen für die diastolische Vordehnung sind das enddiastolische Volumen (EDV) sowie der enddiastolische Druck (EDP) [26] [97]. Nur durch eine direkte Messung der vorgenannten Messgrößen ergibt sich eine möglichst genaue Bestimmung der Vorlast. Da EDV und EDP keinen exakten linearen Zusammenhang aufzeigen, stellt nur die elastische Energie (EL) eine genauere Messgröße zur Erfassung der Vorlast dar.

Die Fläche unter dem diastolischen Anteil der Druck-Volumen-Kurve (Abb. 3) ist daher ein Maß für die EL und beschreibt damit die dem Ventrikel zugeführte Energie während der Diastole.

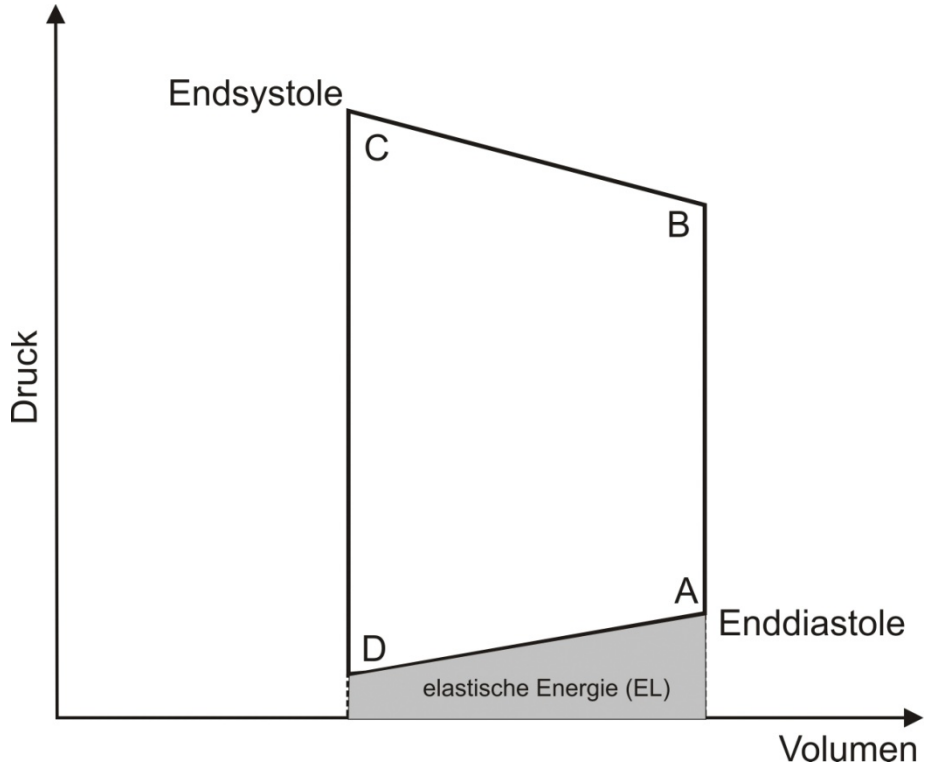

Abb. 3 Idealisierte Druck-Volumen Kurve mit Darstellung der elastischen Energie (EL)
Die graue Fläche unter dem diastolischen Anteil der Druck-Volumen-Kurve ist daher ein Maß für die EL und beschreibt damit die dem Ventrikel zugeführte Energie während der Diastole.

1.3.1.2 Nachlast

Grundsätzlich beschreibt die Nachlast (Afterload) die mechanische Last des Herzens während einer Ejektionsphase, d.h. der Kraft, die sich der Verkürzung der Herzmuskelfasern entgegensetzt. Für eine genauere Definition der Nachlast muss zuerst festgelegt werden, welche Art der Nachlast betrachtet werden soll. Hierbei ist zu unterscheiden zwischen der myokardialen Nachlast, der Nachlast aufgrund der Kraftspitzen bzw. Wandspannung im Ventrikelmyokard während einer Kontraktion oder (was klinisch relevanter ist) die Betrachtung der ventrikulären Nachlast, die sich zusammen aus dem Gefäßwiderstand, der Gefäßelastizität (Compliance), der ventrikulären Wandspannung und Blutviskosität sowie der Beschleunigung der Blutsäule zusammensetzt [16].
Die Nachlast muss hierbei den enddiastolischen Aortendruck überwinden, um das Schlagvolumen (SV) zu fördern. Steigt die Nachlast durch eine Erhöhung des systemischen oder des pulmonalen Gefäßwiderstands, verringert sich zwangsläufig die Auswurfleistung (SV) des Herzens [83].

Qualitativ ergibt sich der Verlauf aus der aufgezeichneten Druck-Volumenkurve in vivo. Um eine quantitative Aussage über die Nachlast bekommen zu können, werden weitere Messgrößen wie der mittleren arterielle Druck (MAP), der endsystolische Druck (ESP), der systemische Gefäßwiderstand (SVR), die arterielle Elastance (Ea), die endsystolische Wandspannung und die arterielle Impedanzlast (Zc) benötigt [12].

Die arterielle Elastance (Ea) entspricht dabei:

$$E_a = \frac{ESP}{SV} \tag{3}$$

Die Ventrikelwandspannung kann nicht direkt gemessen werden. Somit sind Rückschlüsse auf die Größe der Wandspannung nur indirekt möglich und resultieren aus der Multiplikation von endsystolischem Druck (ESP) und endsystolischem Volumen (ESV). Bei der arteriellen Impedanzlast (Zc) wird das Verhältnis von pulsatilem Fluss und Druckamplituden im Gefäßsystem aus der Fourier-Transformation bei einer bestimmten Frequenz (zwischen 2-20 Hz) wiedergegeben [91]. Die charakteristische Zc ist ein indirektes Maß für die passive Steifheit (Compliance) des Gefäßsystems und stellt daher den distalen pulsatilen Anteil der Nachlast wider. Der im klinischen Alltag überwiegend gemessene MAP stellt eine einfache, jedoch ungenaue Methode zur Erfassung der Nachlast dar [97], da der MAP sowohl vom Widerstand als auch von der Kontraktilität abhängig ist. Der systemische (periphere) Gefäßwiderstand stellt auf Grund des pulsatilen Flusses und der Dehnbarkeit des arteriellen Systems ebenfalls nur einen Teil der Nachlast dar, den nichtpulsatilen Anteil [69]. Alle vorgenannten Messgrößen (mit Ausnahme der Zc) haben den Nachteil, dass sie erstens vom Fluss abhängig sind und darüber hinaus nur die nicht-pulsatilen Anteile der Nachlast widerspiegeln.
Eine präzise Impedanzberechnung konnte in der vorliegenden Arbeit nicht durchgeführt werden, da eine dazu notwendige hochauflösende Druck- und Flussmessung in den zentralen Gefäßen nicht zur Verfügung stand. Vorliegend wurden somit nur der ESP sowie die Ea zur Beurteilung der Nachlast berücksichtigt.

1.3.1.3 Kontraktilität – Inotropie

Die Kontraktilität bzw. Inotropie ist als die Fähigkeit des Herzmuskels zur Änderung der Kontraktionskraft bei unveränderter Vor- und Nachlast definiert [26]. Eine Zunahme der Kontraktilität (positive Inotropie) führt sowohl zu einem Anstieg der maximalen Zugkraft während der isovolumetrischen Kontraktion, als auch zu einer schnelleren maximalen Kontraktionsgeschwindigkeit bei isotonischer Kontraktion. Um die Kontraktilität hinreichend zu beschreiben, stehen mehrere Messgrößen zur Verfügung. Die klassischen Messgrößen wie die Ejektionsfraktion (EF) und die maximale intraventrikuläre Druckänderungsgeschwindigkeit (dP/dt_{max}) sind lastabhängig und erschweren dadurch deutlich die Quantifizierung der Inotropie. Die dP/dt_{max} ist vorlastabhängig, während die Ejektionsfraktion sowohl von der Vor- als auch von der Nachlast beeinflusst wird [97]. Darüber hinaus, führt eine Erhöhung der Herzfrequenz über eine Steigerung der Kontraktilität auch zu einer Erhöhung von dP/dt_{max} [11]. Die gängigsten Messgrößen zur Beurteilung der systolischen Funktion des Herzens sind das Schlagvolumen (SV) und das Herzzeitvolumen (HZV). Auch diese beiden Messgrößen sind ebenfalls lastabhängig und damit zur isolierten Betrachtung der Kontraktilität auch nur mit Einschränkung geeignet [89].

Die endsystolische Druck-Volumen-Beziehung (ESPVR) bzw. endsystolische Elastance (Ees) sowie das Verhältnis zwischen Schlagarbeit und enddiastolischem Volumen, die „preload recruitable stroke work“ (PRSW) haben sich hierbei zur Beurteilung der Kontraktilität zwischenzeitlich etabliert. Beide Messgrößen sind nahezu unabhängig von der Vor- bzw. Nachlast [102] [97], setzen aber eine kontinuierliche Registrierung von Druck-Volumen-Schleifen („pressure-volume-loops“ - P-V-Loops) voraus [105].

Eine Steigerung der Kontraktilität bzw. der positiven Inotropie hat eine Verschiebung der Endsystole nach links oben zur Folge und ist sowohl durch eine tatsächliche Kontraktilitätserhöhung als auch durch den Frank-Starling-Mechanismus zu erklären. Die Erfassung der Messgrößen „Druck“ und „Volumen“ erfolgt in der vorliegenden Arbeit mittels eines Konduktanz-Katheters, mit dessen Hilfe u.a. das schwer messbare Ventrikelvolumen für jeden Herzzyklus berechnet werden kann [8]. Mit Hilfe des hier verwendeten Konduktanz-Katheters könnte grundsätzlich während kurzer Vorlaständerung (Vena cava inferior-Okklusion) und ohne den Atmungseinfluss (in Apnoe) auf die P-V-Loops die endsystolische

Druck-Volumen-Beziehung (ESPVR-“end-systolic pressure-volume relationship“) bzw. endsystolische Elastance (Ees) sowie die „preload recruitable stroke work“ (PRSW) aus den Druck-Volumen Schleifen abgeleitet werden. Vorliegend konnte dies aber aufgrund des angewendeten Tiermodels (hier war kein operativer Eingriff zur Vena cava inferior-Okklusion vorgesehen) nicht durchgeführt werden.
Suga und Sagawa beschrieben 1973 erstmals diese endsystolische Druck-Volumen-Beziehung und definierten den Schnittpunkt der ESPVR-Geraden mit der x-Achse als sog. „Korrekturvolumen“ V_0 [101]. Hierbei erfolgt die Bestimmung der ESPVR-Steigung aus einer Serie von 6-10 endsystolischen Druck-Volumen-Punkten (ESP/ESV=Endsystole) während Vorlastreduktion [89] und wird weiterhin mittels linearer Regression als Gerade durch die endsystolischen Punkte ermittelt [115].

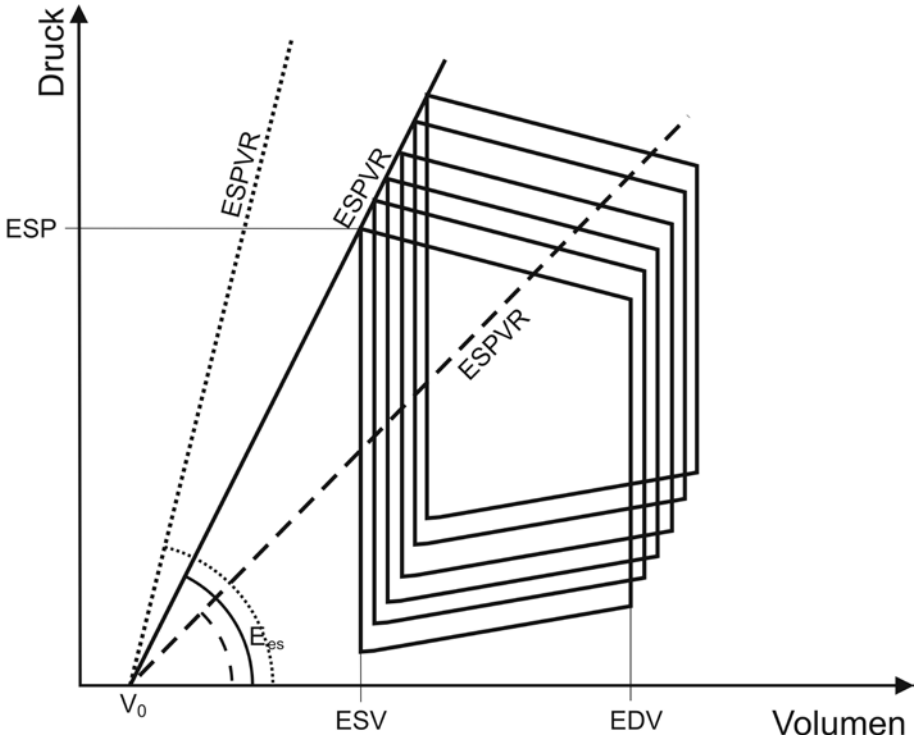

Abb. 4 Darstellung der endsystolischen Elastance (Ees): gepunktete Linie - positive Inotropie, gestrichelte Linie - negative Inotropie. ESV - endsystolisches Volumen; EDV - **enddiastolisches** Volumen; ESP endsystolischer Druck; ESPVR - endsystolische Druck-Volumen-Beziehung; V_0 - Schnittpunkt der Gerade.

Die Steigung der ESPVR ist somit ein weitgehend vor- und nachlastunabhängiger Parameter für die Ees oder die maximale Elastance (Emax) und gilt als Goldstandard zur Beschreibung der linksventrikulären Kontraktilität [17]. Die Elastance erreicht ihren maximalen Wert am Ende der Systole [52] [89] und kann unter den meisten Umständen als linear angenommen werden [51] [87].

Die Steigung der Gerade (Ees) durch die endsystolischen Druck-Volumen Punkte (ESP/ESV) und durch den Schnittpunkt der Gerade mit der X-Achse am Punkt V_0 charakterisiert diese lineare Beziehung in Abb.4 [97].

Mit zunehmender Kontraktilität (positive Inotropie) verläuft die Gerade in Abb.4 steiler (Steigung Ees nimmt zu), bei negativer Inotropie führt dies zu einer flacheren Gerade. In der Literatur ist derzeit nicht geklärt, ob eine völlige Unabhängigkeit der Ees von der Nachlast besteht. Um die ventrikuläre Leistungsfähigkeit besser beurteilen zu können wird deshalb häufig zur Berechnung der Quotient aus Ees und Ea herangezogen. Grundsätzlich jedoch können Änderungen im PRSW ein Hinweis auf eine ischämische Erkrankung der Herzmuskulatur sein, die zu einer Rechtsverlagerung der P-V-Loops und somit infolge fehlender Kontraktilität des betroffenen Gewebes zu einer flacheren Gerade und damit Verringerung der Steigung einhergehen [63].

Im Rahmen einer septischen Kardiomyopathie ist nicht ursächlich von einer koronaren Minderperfusion auszugehen, denn auch die Herzkranzarterien sind in Übereinstimmung zur systemischen Vasodilatation erweitert und der koronare Blutfluss ist entsprechend hoch [29]. Pathophysiologisch ist eher die in Kapitel 1.2 angesprochene Abwehrkaskade als Auslöser anzunehmen. Nur über diese Mechanismen würde sich eine akut eingeschränkte myokardiale Kontraktilität erklären.

1.3.2 Diastolische Funktionsparameter

Die Diastole beschreibt die Dilatationsphase des Herzmuskels zwischen zwei Herzschlägen. Sie dient der Füllung des Herzens mit Blut und bestimmt damit das Fördervolumen des Herzens. Hierbei handelt es sich um das Zeitintervall vom Schluss der Pulmonal- bzw. Aortenklappe bis zum Schluss der Trikuspidal- und Mitralklappe [31].

Physiologisch kann man die Diastole in eine aktive, energieverbrauchende Phase der Relaxation (Lusitropie) sowie in eine passive Phase der Relaxation (passive Füllungsphase, passive Steifheit, ventrikuläre Compliance) einteilen [121] [122].

Wird die ventrikuläre Füllung in der Diastole durch eine gestörte Relaxation oder durch eine verminderte Compliance des linken Ventrikels beeinträchtigt, so liegt eine diastolische Dysfunktion vor.

Traditionell unterteilt man die Diastole in vier mechanische Phasen [73] [42]:

1. isovolumetrische Relaxation

Beginnend mit dem Schluss der Taschenklappen, hervorgerufen durch das Unterschreiten des intraaortalen und intrapulmonalen Drucks im Ventrikel und dauert bis zur Öffnung der Segelklappen.

2. schnelle ventrikuläre Füllung

Beginnt mit der Öffnungsbewegung der Mitral- bzw. Trikuspidalklappe durch das Unterschreiten des atrialen Drucks im Ventrikel und endet beim Flussminimum in der Mitte der Diastole. In dieser Phase erfolgen ca. 75-80% der ventrikulären Füllung.

3. Diastase (langsame ventrikuläre Füllung)

Durch den Druckausgleich zwischen Vorhof und Ventrikel persistiert der Blutfluss nahezu. Nur das aus den Lungenvenen kommende Blut hält den geringen Fluss aufrecht. Dieser trägt maximal 5% zur Füllung des linken Ventrikels bei.

4. atriale Systole

Mit der Vorhofkontraktion kommt es durch den Aufbau eines kurzfristigen atrioventrikulären Druckgradienten erneut zu einem Anstieg des ventrikulären Volumens. Der Anteil dieser Phase an der ventrikulären Füllung betrug bis zu 25% [1].

1.3.2.1 Aktive Relaxation – Lusitropie

Die Ventrikelrelaxation ist ein aktiver energieverbrauchender Prozess der maßgeblich von der Geschwindigkeit des Calciumtransportes aus dem Zytoplasma abhängt. Die aktive Relaxation beginnt schon vor dem Schluss der Aortenklappe und dauert auch noch während der schnellen Füllungsphase an.
Für die Beurteilung der aktiven Relaxation wird meistens die Zeitkonstante der Relaxation mit dem Kürzel TAU (τ) (Time constant of relaxation) benutzt. TAU ist eine von Weiss et al. beschriebene monoexponentielle mathematische Funktion, die von der Ventrikelkurve während der Phase der isovolumetrischen Relaxation abgeleitet ist [114].

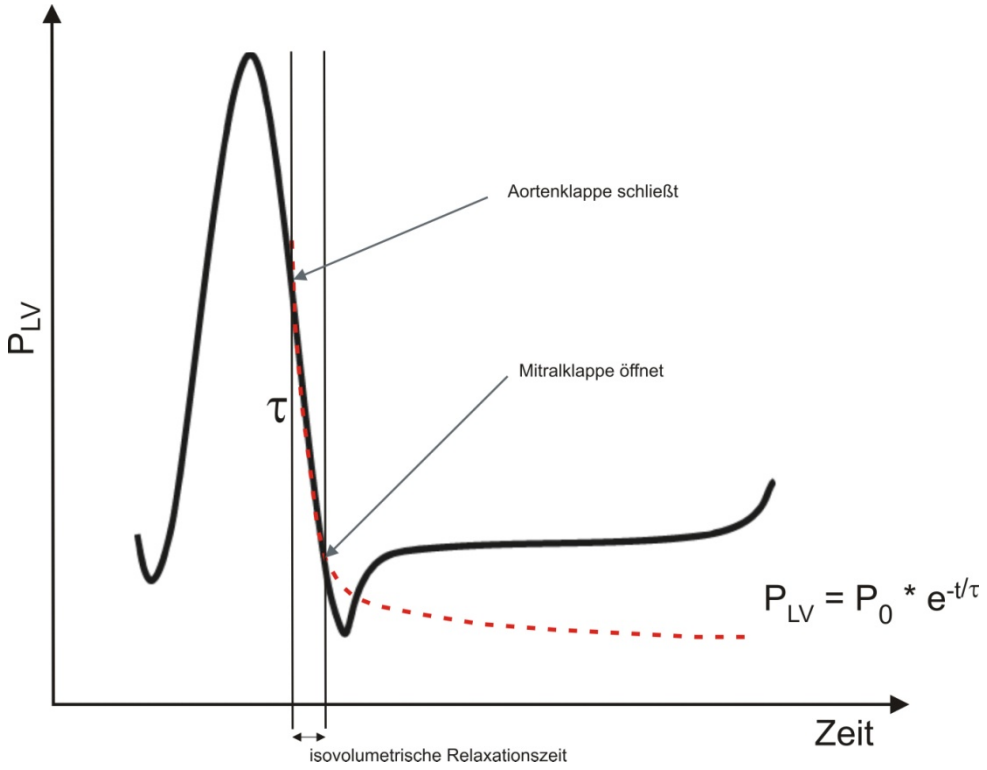

Abb. 5 Zeitkonstante der Relaxation TAU: P_{LV} = Linksventrikulärer Druck, P_0 = Linksventrikulärer Druck bei Aortenschluss, Zeit nach Beginn der Relaxation, e = natürlicher Logarithmus, τ = Zeitkonstante der Relaxation, gestrichelte Linie = monoexponentielle Funktion [30].

Hierbei wird TAU als die Zeit definiert, in welcher der linksventrikuläre Druck P_{LV} von seinem ursprünglichen Ausgangsdruck P_0 auf den e-ten Teil abgesunken ist (Abb. 5) [30].

TAU ist somit die Zeit in welcher der linksventrikuläre Druck auf ungefähr zwei Drittel ($t = Tau = 36{,}8\,\% \cong (1/e)$) seines Ausgangswertes abgefallen ist [122].

Liegen Abweichungen im myokardialen Metabolismus vor, oder neurohormonale Gifte, Alter, Ischämie, Hypertrophie, Fibrose und Medikamente kommen im Sinne einer Ko-Morbidität hinzu, kann die Inaktivierung der Aktin-Myosin-Verbindungen beeinträchtigt sein und daraus eine Veränderung des linksventrikulären Druckes resultieren [15]. Eine Ischämie verhindert hierbei einen optimalen Calcium-Austausch zwischen Zytosol und sarkoplasmatischem Retikulum (SR), weshalb es ebenso wie bei Patienten mit Myokardinfarkt in der Vorgeschichte zu einem Anstieg von TAU kommt [78] [106]. Eine weitere Ursache für eine verlängerte myokardiale Relaxationszeit können ein verringertes myokardiales Sauerstoffangebot (Hypoxie) oder eine erhöhte Vor- und Nachlast sein [99]. Im Rahmen einer Blutdruck-Krise bei arterieller Hypertonie, verursacht durch einen gestörten Abfall des zytosolischen Calziums und damit einer verzögerten Aufnahme in das SR, könnte so durch Nachlasterhöhung und fehlende Anpassungshypertrophie ein konsekutiv steigender linksventrikulärer Druck und eine erhöhte Wandspannung folgen [41]. Ebenso kann eine Sepsis Einfluss auf die Energiebalance der Myozyten und damit auf die linksventrikuläre Relaxation laut Rabuel et al. haben [81]. Hinzu kommen weitere lokale Mechanismen im Myokard, bei der sowohl Unterschiede in der Myofibrillenverlängerung als auch zeitliche Unterschiede im Beginn der Relaxation auftreten können und somit die diastolische Relaxation verschlechtern. Weitere Faktoren, die die kontraktile Funktion und damit die Relaxation beeinflussen können, sind eine Änderung der Nachlast und der Gebrauch von inotrop wirksamen Medikamenten.

Demzufolge hat ein zunehmendes TAU, als Zeichen einer längeren myokardialen Relaxation zur Folge, dass es während der frühdiastolischen Füllung zu einem Anstieg des frühdiastolischen linksventrikulären Drucks bzw. zur verlangsamten Druckabnahme kommt (Abb. 6), weil die eigentliche Relaxation zu diesem Zeitpunkt noch nicht abgeschlossen ist. Die Herzfrequenz bleibt hierbei über weite Strecken normal mit eher sinkender Tendenz bei ausgeprägter Relaxationsstörung.

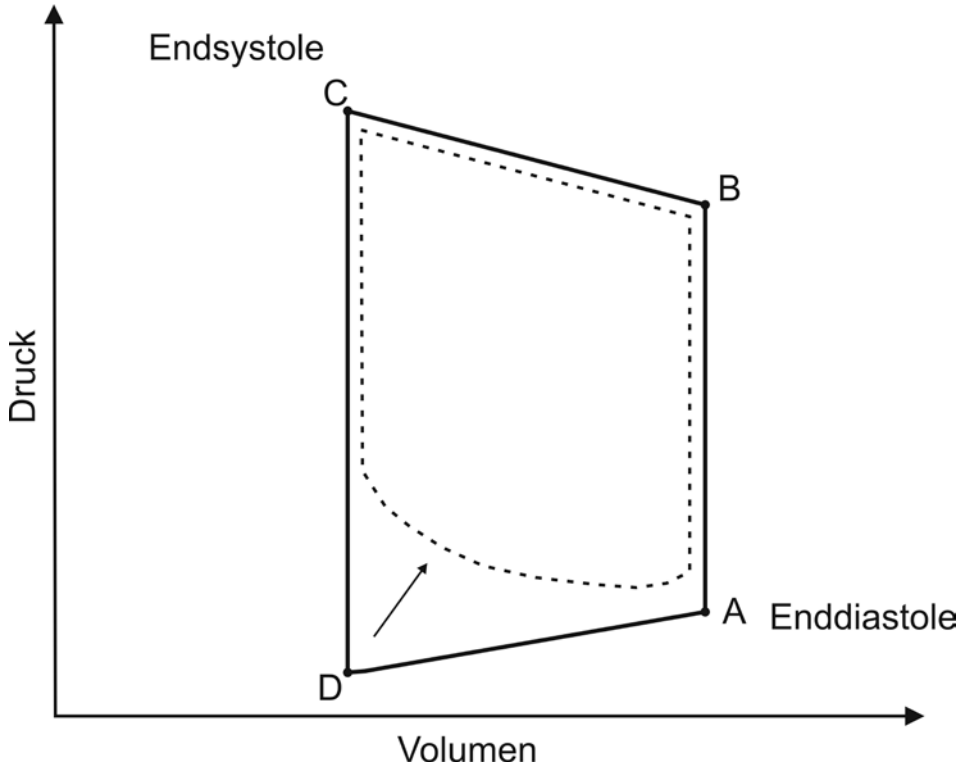

Abb. 6 Vereinfachte Darstellung der gestörten myokardialen Relaxation: Strecke A-B-C = systolische isovolumetrische Kontraktion und Ejektion, Strecke C-D-A = diastolische isovolumetrische Relaxation und Füllungsphase, gestrichelte Linie = gestörte Relaxation

Als Folge der gestörten Relaxation kommt es somit zu einem zeitlich folgenden, verringerten atrioventrikulären Druckgradienten und damit zu einer geringeren frühdiastolischen Füllung. Fällt TAU hingegen, steigt die maximale Füllungsgeschwindigkeit.

Neben TAU ist die maximale Druckänderungsgeschwindigkeit (dP/dt) eine weitere wesentliche Größe und quantitative Beschreibung der aktiven Relaxation. Die maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit (dP/dt_{max}) hingegen ist ein Parameter der durch positiv- und negativ-inotrope Substanzen beeinflusst werden kann und somit bei kräftiger und geschwächter Herzkontraktion entsprechend steigt oder fällt. Dabei ist aber zu berücksichtigen, dass die maximale Druckänderungsgeschwindigkeit auch von anderen Faktoren, wie dem enddiastolischen Volumen oder dem Aortendruck beeinflusst werden können, die primär keinen Einfluss auf die Kontraktilität haben. Sie ist jedoch im Vergleich zu TAU stärker von Vor- und Nachlast abhängig [14], wird aber dennoch als Parameter im Rahmen der hier vorliegenden Arbeit erfasst. Zusätzlich kommt die maximale Druckabfallrate (dP/dt_{min}) zum Einsatz. Die dP/dt_{min} beschreibt den Beginn des isovolumetrischen ventrikulären Druckabfalls [89] und gilt auch als

konventioneller Parameter der diastolischen Funktion. Auch bei dP/dt_{min} führt eine Erhöhung der Herzfrequenz über eine Steigerung der Füllgeschwindigkeit und einer Abnahme von TAU auch zu einer Erhöhung von dP/dt_{min}.

1.3.2.2 Passive Relaxation – Compliance

Die letzten beiden Phasen der schon angesprochenen vier diastolischen Phasen, die Diastase und die atriale Systole (Vorhofkontraktion), werden vor allem durch die passive Steifheit bzw. passive Relaxation (Compliance) beeinflusst. Diese Parameter lassen sich am besten mittels der Druck-Volumen-Beziehung des linken Ventrikels nach vollständiger Relaxation durch die sogenannte enddiastolische Druck-Volumen-Beziehung (EDPVR) beschreiben [89][99][123][16].

Die ventrikuläre Relaxation gilt dann als beendet, wenn die diastolische Dauer mindestens dreimal die Zeit von TAU erreicht hat [89]. In der nachfolgenden Abb. 7 sind schematisch Druck-Volumen-Kurven bei unterschiedlicher Steifheit des linken Ventrikels dargestellt. Die Steifheit (S), der reziproke Wert der Compliance, ist die Druckänderung, die durch eine Volumenveränderung verursacht wird:

$$S = \frac{dP}{dV} \tag{4}$$

Die Steifheit ist somit ein Maß für die Steigung der Druck-Volumen-Kurve [122], während die Compliance deren reziproken Wert (dV/dP) darstellt. Die diastolische Druck-Volumen-Beziehung ist eher gekrümmt und folgt für gewöhnlich einer exponentiellen Form (Abb. 7), die Beziehung von Steifheit (dP/dV) und Druck (EDP_{LV}) folgen dagegen einer eher linearen Beziehung [122]. Eine Vergrößerung der Steifheit, wie in Abb. 7 gezeigt, führt zu einer Linksverschiebung der Druck-Volumen-Kurve ($k_1 \rightarrow k_2$) und somit zu einem Anstieg von dP/dV-versus-EDP_{LV} mit Zunahme der Steifheitskonstante k. Bei gleicher Compliance, bzw. Steifigkeit (k_1) muss bei erhöhtem Ausgangsdruck eine höhere Druckänderung aufgebracht werden, um eine gleiche Volumenänderung zu erreichen. Auch bei einer verringerten Steifigkeit (k_1) wird ein erhöhter Druck benötigt, um die gleiche Volumenänderung zu erzielen. Diese Druckerhöhung tritt vor allem zum Ende der Diastole durch eine erhöhte Vorhofkontraktion auf (Abb. 8) [7].

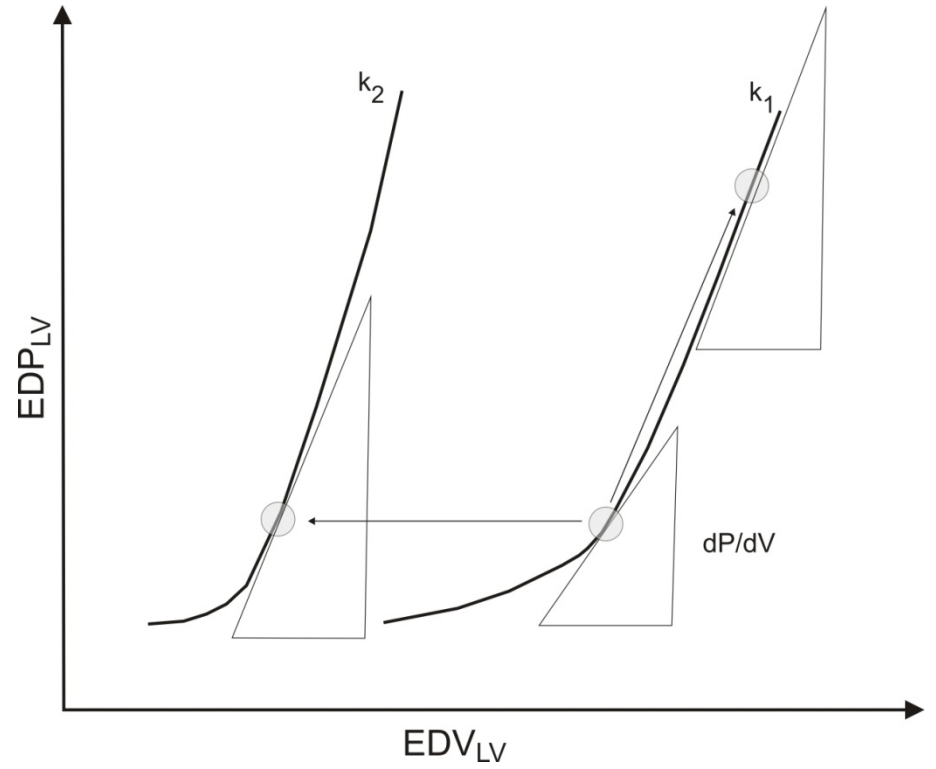

Abb. 7 Schematische Darstellung von enddiastolische Druck-Volumen-Beziehungen (EDPVR) bei unterschiedlicher Steifheit: EDP_{LV} = linksventrikulärer enddiastolischer Druck; EDV_{LV} = linksventrikuläres enddiastolisches Volumen; k = Steifheitskonstante; dP/dV = Druckänderung/Volumenänderung

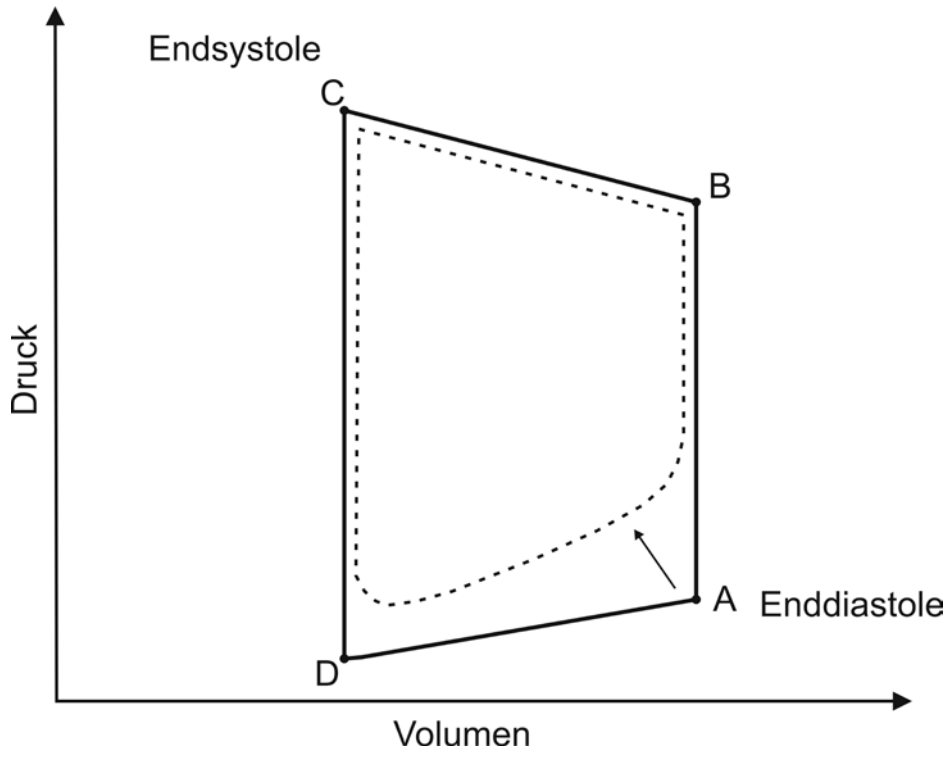

Abb. 8 Vereinfachte Darstellung der gestörten myokardialen Compliance: Strecke A-B-C = systolische isovolumetrische Kontraktion und Ejektion, Strecke C-D-A = diastolische isovolumetrische Relaxation und Füllungsphase, gestrichelte Linie = gestörte Compliance

1.4 Zielsetzung der Arbeit

Die vorliegende Arbeit wurde im Rahmen der Studie *„Effekte des PPAR-β/Δ-Agonisten GW0742 auf Nieren- und Herzfunktion sowie Organmorphologie bei fäkaler Peritonitis des Schweins“* erstellt [116]. Hierbei handelt es sich um ein Langzeitmodell (36 Std.), bei dem der zeitliche Verlauf der Herzfunktion während einer hyperdynamen fäkalen Peritonitis mit Hilfe eines linksventrikulären Katheters untersucht wurde. Für die Versuchsreihe wurden Schweine verwendet, da diese Spezies anatomisch (Lage und Konfiguration der thorakalen und abdominalen Organe, Gefäßversorgung), metabolisch sowie physio- und pathophysiologisch von den in Frage kommenden Spezies die größte Homologie mit dem Menschen besitzt [33].

Die verwendeten Versuchstiere waren kastrierte FBM (familial hypercholesterolemia Bretoncelles Meishan) Schweine, eine Kreuzung eines schon lange in der Tierforschung verwendeten hypercholesterämischen „Rapacz-Schweines“ mit einem kleineren chinesischen „Meishan“-Schwein, um anschließend das daraus entstandene Schwein mit einer noch kleineren französischen Schweinerasse aus Bretoncelles zu kreuzen. Die Tiere tragen eine homozygote R84C-LDL-Rezeptor Mutation und entwickeln aufgrund ihrer Genetik bereits im Alter von 11-12 Monaten, weil eine atherogene Diät über mindestens 18 Wochen durchgeführt wurde, eine ubiquitäre Arteriosklerose [104] [103], die insbesondere die Koronarergefäße umfasst.

Das Modell erfüllt so die von verschiedenen Autoren [32] [36] [107] formulierten Kriterien eines *klinisch relevanten* Modells des septischen Schocks, wie er im Alltag der Intensivmedizin auftritt. Die Auslösung des septischen Schocks durch eine fäkale Peritonitis repräsentiert schließlich die wichtigste Ursache eines septischen Schocks bei (nicht-kardiochirurgischen) operativen Patienten [64] [90].

Hinzu kommt mit vorbestehender koronarer Herzerkrankung (Koronarsklerose) eine Ko-Morbidität hinzu, wie sie auf Intensivstationen insb. bei älteren Patienten häufig anzutreffen ist.

Die Betrachtung verschiedener systolischer und diastolischer Herzparameter sollte der Klärung der Frage dienen, wie sich eine Sepsis im Großtiermodell auf die linksventrikulären Eigenschaften bei vorbestehender koronarer Herzerkrankung

auswirkt und welche Probleme bei der Datenerhebung mit dem hierbei verwendeten Konduktanzkatheter im Langzeitmodell zu erwarten sind.
Im Rahmen dieser Arbeit wurden folglich in einem hyperdynamen Langzeitmodell des septischen Schocks beim Schwein folgende Fragen untersucht:

- Welche Probleme entstehen bei der Datenerfassung im vorliegenden Langzeitmodell über die lange Liegezeit (ca. 32h) des Herzkatheters?
- Gibt es innerhalb der Gruppen signifikante Unterschiede in den hämodynamischen Funktionen?
- Gibt es zwischen den Gruppen signifikante Unterschiede in den hämodynamischen Funktionen?
- Wie wirkt die Sepsis auf die Herzfunktion bei bestehender Ko-Morbidität?
- Wie reihen sich die Ergebnisse in die Ergebnisse anderer Studien ein, bei denen gesunde Tiermodelle benutzt wurden?

2. Material und Methoden

2.1 Verwendete Geräte und Materialien

2.1.1 Operationsmaterialien / Operationsgeräte

• Alcuronium	Alloferin®, Hoffmann-La Roche, Basel, Schweiz
• Atropin	Atropinsulfat®, Braun, Melsungen
• Azaperon	Stresnil®, Janssen, Neuss
• Buprenorphin	Temgesic®, Boehringer, Mannheim
• Cystofix-Katheder	Freka®Cyst Standard 8 cm – CH 10, Fresenius Kabi, Bad Homburg
• Hydroxyethylstärke	HES-steril® 6% 200/0.5, Fresenius Kabi, Bad Homburg
• Kaliumchlorid	KCL-Lösung Fresenius, Fresenius Kabi, Bad Homburg
• Katheder 4F	Multipurpose® A1, Cordis, Roden, Niederlande
• 8,5F Multipurpose® A1	Cordis, Roden, Niederlande
• Kathederschleuse 4F	Introducer-Set PV3240®, Pulsion, München
• Kathederschleuse 7F	Introducer-Set PV3240®, Pulsion, München
• Ketamin	Ketavet®, Pharmacia & Upjohn, Erlangen
• Na-Pentobarbital	Narkoren®, Merial, Hallbergmoos
• Natriumchloridlösung	Isotone Kochsalz-Lösung 0,9% NaCl, Braun, Melsungen
• Noradrenalin	Arterenol® 25 ml, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Frankfurt
• Ringer-Lösung	Ringerlösung Fresenius®, Fresenius Kabi, Erlangen
• Stomabeutel	Stomadres plus®, Bristol-Myers, Baar, Schweiz
•	
• Beatmungsgerät	Servo900B® Siemens, Erlangen
• ICU-Monitor	66S™-Monitor Hewlett Packard, Palo Alto, CA, USA
• Pulsoxymeter	Datex Capnomac® ULT-S-3301 Datex Instrumentation Corp., Helsinki, Finnland

- Cardiac Output Computer COLD-System Z-021, Pulsion, München, Deutschland

2.1.2 Laborgeräte

- Absaugpumpe
  Wisa Absaugpumpe, W.Sauer GmbH&Co KG, Wuppertal
- Cardiac Signal Conditioner – Processor
  Sigma 5 DF CD Leycom, Zoetemeer, Netherland
- Pressure Interface
  Sentron SPI-220 CD Leycom, Zoetemeer, Netherland
- Rho-Küvette
  CD Leycom, Zoetemeer, Netherland

2.1.3 Verwendete Katheter / Katheterschleusen

- Millar Mikro-Tip® Pressure-Volume (P-V) Combination Catheter Transducer, Model SPC-5611 6F
  FMI Föhr Medical Instruments GmbH, 64342 Seeheim/Ober-Beerbach
- Pressure Volume Catheter 71083-PL, 7F x 110 cm
  CD Leycom, Zoetemeer, Netherland

2.1.4 Versuchstiere

Kastrierte französische Landschweine männlichen Geschlechts, die eine homozygote, familiäre Hypercholesterinämie aufweisen, mittleres Gewicht: ca. 72 (zw. 60-96) kg, Alter: 12-18 Monate.

2.1.5 Software

- ConductNT, Vers. 3.18 CD Leycom, Zoetemeer, Netherland
- Excel 2007 Microsoft, Redmond, WA, USA
- GraphPad Prism 6 for Windows GraphPad Software, Inc. USA
- Word 2007 Microsoft, Redmond, WA, USA

2.2 Aufbau und Ablauf der Studie

Die Versuche wurden im Einklang mit den Deutschen und Europäischen Richtlinien zum Umgang mit Labortieren durchgeführt. Das Versuchsprotokoll wurde über den Tierschutzbeauftragten der Universität Ulm gestellt und vom Regierungspräsidium Tübingen, Baden-Württemberg genehmigt (Tierversuch Reg.-Nr. 1024). Für die Versuchsreihe wurden 32 jeweils 12-18 Monate alte Schweine verwendet, die eine homozygote, familiäre Hypercholesterinämie aufweisen und durch entsprechende Diät eine ubiquitäre Arteriosklerose, insbesondere der Koronarergefäße entwickeln [104]. Diese spezielle Rasse wird unter anderem auch deshalb verwendet, da eine große Zahl von Patienten mit septischem Schock derzeit als „Ko-Morbidität“ eine Koronarsklerose aufweist, so dass das beantragte Vorhaben zusätzlich klinische Relevanz gewinnt.

2.2.1 Studiendesign

Die 32 Versuchstiere wurden vor Beginn der Studie *„Effekte des PPAR-β/Δ-Agonisten GW0742 auf Nieren- und Herzfunktion sowie Organmorphologie bei fäkaler Peritonitis des Schweins“* randomisiert in die Gruppen „Placebo“, „PPAR“ und „Sham“ eingeteilt. In der Gruppe „Placebo“ (12 Tiere) erhielten die Tiere 6, 12 und 18 Stunden nach Auslösung der fäkalen Peritonitis die Trägerlösung DMSO (Dimethylsulfoxid). In der Gruppe „PPAR“ (10 Tiere) erhielten die Tiere 6, 12 und 18 Stunden nach Auslösung der fäkalen Peritonitis GW0742 *(0.03 mglkg)* langsam zentralvenös injiziert. Desweiteren wurde als Vergleichsgruppe eine weitere Gruppe untersucht, die auch der Anästhesie und der chirurgischen Instrumentierung unterzogen wurde, bei denen jedoch keine Peritonitis ausgelöst wurde (so genannte „Sham-operierte“ Tiere, n=6). Vor Zuweisung zu einer Gruppe verstarben weitere n=4 Tiere.

Da nach Auswertung der vorgenannten Studie [116] keine Unterschiede zwischen den sogenannten Sepsis-Gruppen „Placebo“ und „PPAR“ (bei denen eine fäkale Peritonitis ausgelöst wurde) festzustellen waren, konnten somit für die vorliegende Arbeit diese beiden Gruppen zu einer Sepsis-Gruppe zusammengefasst werden, um somit eine größere, auswertbare Datenmenge mit n= 22 Tieren zu bekommen.

Somit standen für die vorliegende Arbeit folgende Gruppen für die Auswertung zur Verfügung:

„Sepsis“ (22 Tiere): Bei diesen Tieren wurde eine fäkale Peritonitis ausgelöst.

„Sham“ (6 Tiere): Kontrollgruppe, keine Peritonitis ausgelöst.

2.2.2 Tierhaltung

Zur Versuchsvorbereitung gehört ein Futterentzug über 12 h, Wasser stand in diesem Zeitraum weiterhin ad libitum zur Verfügung. Die Versuchstiere erhielten im Tierforschungszentrum 1 Stunde vor der Narkose eine intramuskuläre Prämedikation mit 5 mg/kg Azaperon und 2,5 mg Atropin. Anschließend wurden die Tiere in einer Transportkiste schlafend in den Tier-OP transportiert. Die Tiere lebten vor dem jeweiligen Versuchstag etwa eine Woche in der zentralen Tierforschungsanlage am Oberberghof der Universität Ulm. Um eine Belastung der Tiere während des operativen Eingriffes möglichst gering zu halten, wurde auf eine Inzision des Zoekums zur Gewinnung von autologem Faeces verzichtet. Anstatt dessen wurde der in den Haltungsboxen der Tiere im Tierforschungszentrum abgesetzte Faeces der jeweiligen Versuchstiere bei der Abholung der Tiere eingesammelt.

2.2.3 Narkose

Zunächst erfolgte das Anlegen eines intravenösen Zuganges über eine Ohrvene. Zur Einleitung wurde pulsoximetrisch die O_2-Sättigung über einen Fingerclip am Schwanz des Tieres überwacht. Unter Sauerstoffgabe erfolgt die Einleitung der Narkose über den i.v.-Zugang der Ohrvene mit 1-2 mg/kg Propofol und 1-2 mg/kg Ketamin. Dabei wurde das Tier in Rückenlage orotracheal intubiert mit 10 ml/kgKg Alcuronium relaxiert und kontrolliert beatmet. Die Narkose wurde mit einer Dauerinfusion von Pentobarbital (6-12 mg/kg/h) und Buprenorphin aufrecht gehalten. Diese Verfahrensweise zeigt eine ausreichende Narkosetiefe und weist eine gute Steuerbarkeit der Narkose auf [93][95]. Es wurden für die kontinuierliche EKG-Überwachung Nadelelektroden gelegt. Während der operativen

Instrumentierung wurde eine Standard-Respiratoreinstellung (Tidalvolumen 8 ml/kg, PEEP 10 cm H_2O, IIE-Verhältnis 1:1.5, Atemfrequenz nach arteriellem pCO_2, Zielbereich 35-40 mmHg) gewählt. Die Respiratoreinstellung wurde während der Beobachtungsphase modifiziert, um der durch die Peritonitis zu erwartenden Verschlechterung der Lungenmechanik Rechnung zu tragen. Die Beatmung wurde so angepasst, dass ein arterieller pCO_2 zwischen 35 und 40 mmHg sowie eine Sauerstoffsättigung (SpO_2) von >90% erreicht wurden, um somit Effekte einer Hypoxämie auf die Organfunktion zu vermeiden. Dieses Vorgehen hat sich bei vorherigen Versuchsvorhaben bewährt und ist den Leitlinien des „ARDS Networks“ angelehnt [34]. Um die Narkose aufrecht zu erhalten bekamen die Tiere eine Dauerinfusion von 6-12 mg/(kg•h) Na-Pentobarbital und intermittierend 0,9 - 1,5 mg des Analgetikums Buprenorphin in Abhängigkeit von Wirkung und EEG-Monitoring. Die perioperative Relaxation wurde durch Infusion von 14 mg/h Alcuronium erreicht, um so die Thoraxcompliance hoch und damit Effekte auf die P-V-Messungen möglichst gering zu halten Zur Überwachung der Beatmung wurde kontinuierlich die exspiratorische CO_2-Konzentration gemessen. Die Körpertemperatur wurde dabei kontinuierlich rektal überwacht und mit Hilfe einer Heizmatte oder durch externe Kühlung in dem für Schweine dieses Alters physiologischen Bereich von 37,5 - 38,5°C gehalten. Über die gesamte Versuchsdauer wurde eine Ringer-Lösung mit 10 ml/(kg•h) appliziert. Bei Bedarf wurde während der Operation zusätzlich Hydroxyethylstärke 6% (HES) gegeben, um den Blutdruck und -volumen konstant aufrecht zu erhalten. Im weiteren Vorgehen wurden die Versuchstiere gewaschen, in den OP-Bereichen rasiert und es wurde eine Desinfektion sowie steriles Abdecken durchgeführt.

2.2.4 Operativer Eingriff

Zur Dekomprimierung und zum Ableiten des Magensaftes wurde den Tieren eine Magensonde eingelegt. Danach wurden die rechte und die linke Aa. Femoralis freigelegt und mit je einer 7F-Katheterschleuse kanüliert. Sowohl die rechte V. submandibularis als auch die rechte V. Femoralis wurden mit Einlegen je einer 8,5F-Katheterschleuse präpariert. Die linke A. carotis wurde zudem mit Einlegen einer 7F-Katheterschleuse präpariert. Durch die seitliche Bauchwand wurden zwei Drainagen eingelegt, bevor die Bauchdecke dreischichtig verschlossen wurde. Ein Pulmonalarterienkatheter wurde über die Katheterschleuse in der rechten V.

submandibularis. sowie eine Katheter zur kontinuierlichen Messung des Herzminutenvolumens über die Katheterschleusen in den beiden Aa. Femorales eingeschwemmt. Zur Urinableitung wurde ein Cystofix-Katheder gelegt.
Unter Kontrolle der Druckkurve wurde ein Konduktanz-Katheter in den linken Ventrikel über die Katheterschleuse in der A. carotis vorgeschoben. Für die Operation wurden ca. 4 Stunden benötigt. An den operativen Eingriff schloss sich eine achtstündige Ruhe- und Erholungsphase an.

2.2.5 Durchführung

Im Anschluss an die Ruhephase erfolgt zunächst eine Erhebung der Ausgangsdaten. Danach wurde die fäkale Peritonitis ausgelöst (bei den „Sham-operierten“ Tieren sind Anästhesie, chirurgische Instrumentierung und Datenerhebung identisch, es wurde jedoch auf die Auslösung der Peritonitis verzichtet): Während der Prämedikation wurden ca. 1 g/kg autoleger Faeces eingesammelt und in 500 ml 38 °C warmer NaCl 0.9% gelöst. Nach Absetzen der Suspension wurden 200 ml des Überstands über die abdominalen Drainagen in die Bauchhöhle injiziert.
Während der folgenden 12 Stunden entwickelte sich dann eine Peritonitis bzw. konsekutiv ein septischer Schock [10][43][94]. Die Flüssigkeitszufuhr betrug 10 ml/kg/h Ringer- Lösung als Erhaltungsdosis. Zur Kreislaufstabilisierung wurden 10 ml/kg/h Hydroxyethylstärke 6% in balancierter Elektrolytlösung (ITBV max. 30-35 ml/kg) infundiert. War es durch Volumensubstitution allein nicht möglich, den arteriellen Mitteldruck auf dem Niveau *vor* Auslösung der Peritonitis zu halten, wurde zusätzlich Noradrenalin infundiert (Infusionsrate nach Bedarf). Es erfolgte eine randomisierte Behandlung der Tiere entsprechend der unter 2.2.1. erläuterten, mit Beginn der operativen Instrumentierung durchgeführten Gruppeneinteilung. Am Ende des Versuchs wurden die Tiere nach zusätzlicher Gabe von Buprenorphin 10 µg/kg in tiefer Narkose durch einen Pentobarbital-Bolus und nachfolgende Injektion von 20 ml Kaliumchlorid (KCl) getötet.

2.2.6 Versuchsprotokoll: Messzeitpunkt und Datenerhebung

Nach der sich an den operativen Eingriff anschließenden, achtstündigen Erholungsphase wurden als sog. Baseline (Messzeitpunkt MZP 1) die ersten

Messwerte aufgezeichnet. Danach wurden den Tiere, die per Losentscheid den jeweiligen Gruppen zugeordnet wurden, die fäkale Peritonitis (Versuchsgruppe Sepsis), wie beschrieben induziert, beziehungsweise auf die Injektion der autologen Faeces verzichtet (Sham-Gruppe). In der sich an die Induktion der Peritonitis anschließenden Beobachtungsphase erfolgte nach 12 h Sepsis und nach 24 h Sepsis die Aufzeichnung zweier weiterer Druck-Volumen-Kurven (MZP 2 und MZP 3). Einen Überblick über den gesamten Versuchsablauf in Form einer graphischen Darstellung gibt die Abb. 9.

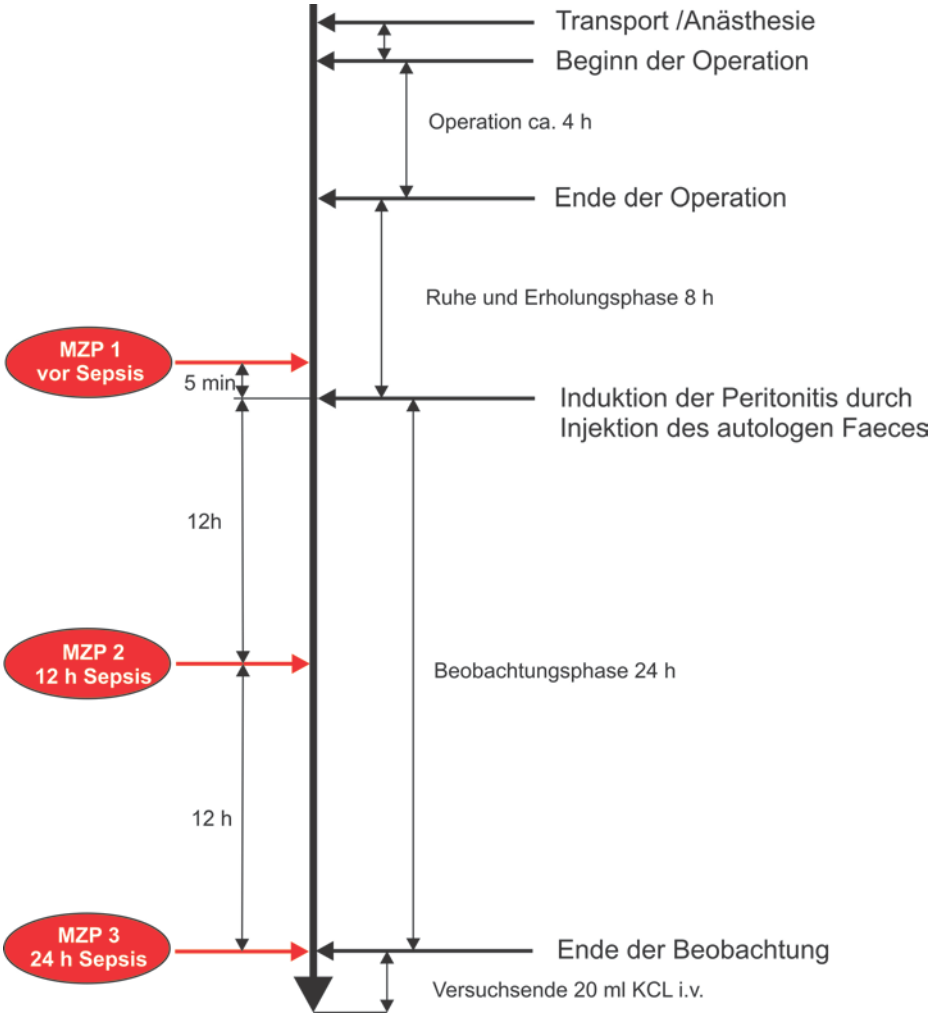

Abb. 9 Graphische Darstellung des Versuchsablaufes mit Messzeitpunkten (MZP). KCl: Kaliumchlorid
Die MZP waren kurz vor Auslösen der Sepsis (MZP 1), nach 12 h Sepsis (MZP 2) und 24 h nach Sepsis (MZP 3).

2.2.7 Linksventrikuläre Katheterisierung

Die linke Arteria carotis communis wurde freigelegt und dargestellt, um so eine 7F-Katheterschleuse einzubringen. Eventuelle Blutungen wurden koaguliert. Über die Katheterschleuse wurde der Konduktanz-Katheter in das Gefäß eingebracht und danach retrograd über die Aortenklappe in den linken Ventrikel eingeführt und durch ständige Kontrolle der Druck-Volumen-Kurve optimal platziert und dann fixiert. Der Konduktanzkatheter verblieb über die gesamte Zeit des Versuchsablaufes im Versuchstier. Eine Wiedereinführung und Entnahme jeweils zu den Messzeitpunkten im septischen Tier, insbesondere bei tachykarden Versuchstieren, wurde als zu riskant bewertet. Hierbei hätte die Gefahr bestanden, dass entweder durch den Katheter Herzrhythmusstörungen ausgelöst werden und/oder die Aortenklappe bzw. das Endokard direkt beschädigt werden. Zudem wäre eine erneute Platzierung des Katheters bei den geringen Öffnungszeiten der Aortenklappe im tachykarden Versuchstier auch technisch gesehen kaum durchführbar gewesen.

2.2.8 Globale Hämodynamik-Messung

Die Messwerte der globalen Hämodynamik mit den Parametern Herzfrequenz (HF), Schlagvolumen (SV), Herzzeitvolumen (HZV), zentraler Venendruck (CVP), mittlerer Pulmonalarteriendruck (MPAP), pulmonalarterien Occlusionsdruck (PAOP) und mittlerer arterieller Druck (MAP) wurden aufgezeichnet. Das Herzzeitvolumen (HZV) wurde mittels der Thermodilutionsmethode bestimmt. Hierfür injiziert man 10ml einer gekühlten NaCl-Lösung als Bolus. Der Doppel-Indikator- Thermodilutionskatheter misst dann die Abkühlung des Blutes und der Messcomputer (COLD-System Z-021, Pulsion, München, Deutschland) errechnet daraus das HZV.

2.2.9 Spezielle Hämodynamik-Messung (Konduktanz-Katheter)

Bis auf die Messwerte der globalen Hämodynamik erfolgte die Aufzeichnung aller weiteren in Tab.2 aufgelisteten Messgrößen der Hämodynamik jeweils zum Messzeitpunkt mit Hilfe eines Konduktanz-Katheters des Herstellers Millar bzw. CD Leycom (siehe 2.1.3). Die Messungen zur Parallelkonduktanz, d.h. das Blutvolumen, welches sich im Myokard und den umgebenden Strukturen (z.B.

rechter Ventrikel) befindet und naturgemäß anteilig mit gemessen wird, wurden im „Steady State“ Zustand unter Ausatemapnoe gemessen, um atembedingte Veränderungen auf die Parallelkonduktanz sowie auf die Hämodynamik auszuschließen [22]. Hierfür wurde die Ventilation für ca. 15-20 Sekunden unterbrochen. Die Herzaktionen wurden während der exspiratorischen Apnoe aufgezeichnet und später analysiert.

Die Messungen wurden pro Messzeitpunkt mindestens dreimal durchgeführt. Die Werte des digitalen Druckwandlers (Sentron pressure interface, Firma CD Leycom, Niederlande) und die im Sigma 5 DF (Firma CD Leycom, Niederlande) generierten Volumen-Signale konnten mit Hilfe einer PC-gestützten Software (Conduct 2000, Firma CD LeyCom, Niederlande) mit einer Abtastrate von 500 Hz aufgezeichnet werden.

Tab. 2 Untersuchungsparameter und verwendete Messinstrumente/Methode (grün markierte Parameter sind abgeleitete oder aus anderen Messgrößen berechnete Werte).

Parameter	Abkürzung de/engl.	Methode/Gerät	Formel [Einheit]
Globale Hämodynamik			
Herzfrequenz	HF bzw. HR	HP-Patientenmonitor	[1/min] oder [b/min]
Schlagvolumen	SV_{PICCO}	Pulmonalaterienkatheter + PiCCO	SV=(HZV/HF)x1000 [ml]
	$SV_{dP/dt}$	Konduktanz-Katheter	$SV_{dP/dt}=EDV_{dP/dt}-ESV_{dP/dt}$
Herzzeitvolumen	HZV bzw. CO	Katheter + PiCCO	[l/min]
	$CO_{dP/dt}$	Konduktanz-Katheter	$SV_{dP/dt}$ x HF [l/min]
Herzleistung (Stroke Work)	SW	Konduktanz-Katheter	$S_w = \oint p \cdot dV$
Systolische Funktionen			
Vorlast			
Enddiastolischer Druck	EDP	Konduktanz-Katheter	[mmHg]
Enddiastolisches Volumen	EDV	Konduktanz-Katheter	[ml]
Nachlast			
Endsystolischer Druck	ESP	Konduktanz-Katheter	[mmHg]
Arterielle Elastance (Nachlast)	E_a	Konduktanz-Katheter	Ea = ESP/SV [mmHg/ml]
Kontraktilität - Inotropie			
Ejektionsfraktion	EF	Konduktanz-Katheter	[%]
Endsystolisches Volumen	ESV	Konduktanz-Katheter	[mmHg]
Maximale Druckanstiegsrate	dP/dt_{Max}	Konduktanz-Katheter	[mmHg/s]
Diastolische Ventrikelfunktion			
Aktive Relaxation-Lusitropie			
Maximale Druckabfallrate	dP/dt_{Min}	Konduktanz-Katheter	[mmHg/s]
Zeitkonstante der Relaxation	TAU (τ)	Konduktanz-Katheter	$P_{LV} = P_0 \times e^{-t/\tau}$ [ms]
Passive Relaxation			
n.a.			
Lastabhängigkeit der diastolischen Ventrikelfunktion			
n.a.			

2.2.10 Technik des Konduktanz-Katheters

Das physikalische Messprinzip [19] des Konduktanz-Katheters nutzt die bessere elektrische Leitfähigkeit des Blutes (ca. 160 Ohm) gegenüber den Herzwänden (ca. 400 Ohm) aus. Der bei dieser Arbeit benutzte Katheter besteht aus 12 Platinelektroden und einem hochempfindlichen Piezo-Drucksensor. Die Wechselfeldelektroden sind paarweise über und unter dem Drucksensor angebracht. Die Messung von kardialen Blutvolumina mittels dieser Methode beruht auf einem definierten elektrischen Dual-Wechselfeld (30 µA, 20 kHz) (Abb. 10), welches durch die äußeren Elektroden im linken Ventrikel aufgebaut wird. Die Potentialunterschiede an den inneren Elektroden werden kontinuierlich aufgezeichnet, um so die Konduktanz zwischen den Elektroden im Ventrikel zu messen. Das zugrunde liegende physikalische Prinzip liefert das Ohm´sche Gesetz:

$$U = R \cdot I \tag{5}$$

mit *U* = *Spannung*, *R* = *Widerstand* und *I* = *Strom*.
Der Widerstand *R* eines zylindrischen Leiters ist proportional zur Länge *L* und umgekehrt proportional zur Querschnittsfläche *A*.

Das Volumen eines Leiters ist:

$$V = L \cdot A \tag{6}$$

Der Leitwert ist definiert ist als:

$$G = \frac{1}{R} = \frac{I}{U} = \rho \frac{A}{L} \tag{7}$$

mit $\rho = Rho = spezifische\ Leitfähigkeit\ (Blut)$, ergibt sich somit nach Einsetzen und Umstellen der Größen für den Leitwert *G*:

$$G = \frac{1}{\rho} \cdot \frac{V}{L^2} \tag{8}$$

Wenn nun der Abstand zwischen den Elektroden als Länge *L* angenommen wird, so ergibt sich als Größe für ein *i-tes* Volumensegment zum Zeitpunkt *t* (Abb. 10):

$$Vi(t) = \rho \cdot L^2 \cdot Gi(t) \tag{9}$$

mit $G_i(t)$ = Konduktanz (Leitwert) zum Zeitpunkt *t*

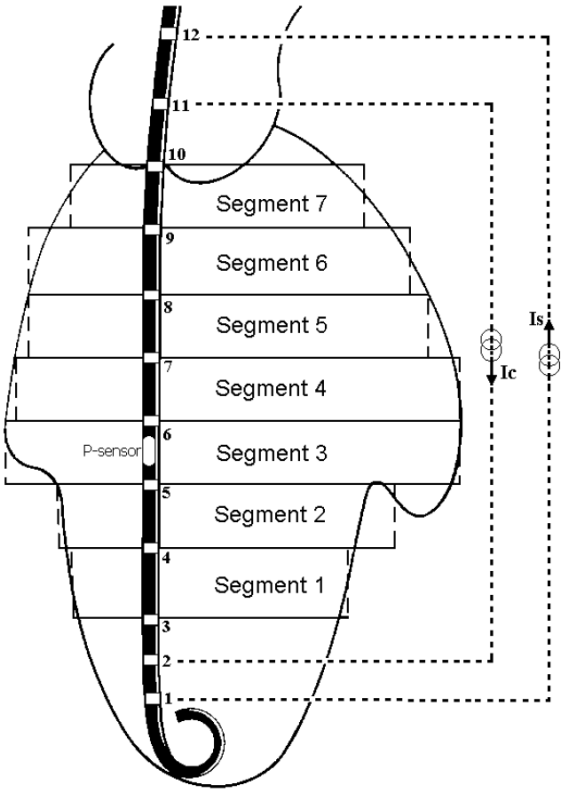

Abb. 10 Prinzip der Konduktanzmessmethode [23], Seite 2-4
Zwischen den beiden distalen und proximalen Elektrodenpaaren wird ein elektrisches Feld aufgebaut. Mit den übrigen Elektroden werden die maximal 7 segmentalen elektrischen Leitfähigkeiten fortlaufend bestimmt. Segmentale Veränderungen der Konduktanz reflektieren segmentale Volumenveränderungen. Das Gesamtvolumen des Ventrikels wird durch Summation der Segmentvolumina berechnet. Dieses Schema wurde freundlicherweise von der Fa. CD Leycom zur Verfügung gestellt.

Wenn das Ventrikelvolumen als „Stapel“ von Volumensegmenten (1-7) angenommen wird, ergibt sich somit das Gesamtvolumen des Ventrikels als Summe aller Volumensegmente zu:

$$V(t) = \rho \cdot L^2 \cdot \sum_{n=1}^{7} Gi(t) \tag{10}$$

Physikalisch und physiologisch wird aber bei dieser Art der Messung zwangsläufig ein Teil des Blutvolumens mit gemessen, welches sich im Myokard befindet. D.h.

die Gleichung (12) erweitert sich um einen Term für das mitgemessene Blutvolumen V_K (Parallel-Konduktanz) und einem Kalibrierfaktor α (Alpha) zu:

$$Vi(t) = \frac{1}{\alpha}(\rho \cdot L^2 \cdot \sum_{n=1}^{7} Gi(t) - V_K) \quad (11)$$

Der Kalibrierfaktor α ist notwendig, um das so berechnete Blutvolumen mit einer anderen Methode (z.B. Thermodilution) abgleichen zu können. Alpha (α) ist demnach definiert als:

$$\alpha = \frac{SV\ aus\ Konduktanzmethode}{SV\ aus\ Referenzmethode\ (z.B. Thermodilution)} \quad (12)$$

Die Messung des intraventrikulären Druckes erfolgt hierbei simultan über ein Piezoelement im Katheter zwischen dem fünften und sechsten Segment (Abb. 10). Um den Wert für die spezifische Leitfähigkeit des Blutes zum jeweiligen Messzeitpunkt (MZP) zu erhalten, wird eine spezielle Rho-Küvette (Abb. 11) des Herstellers CD Leycom verwendet.

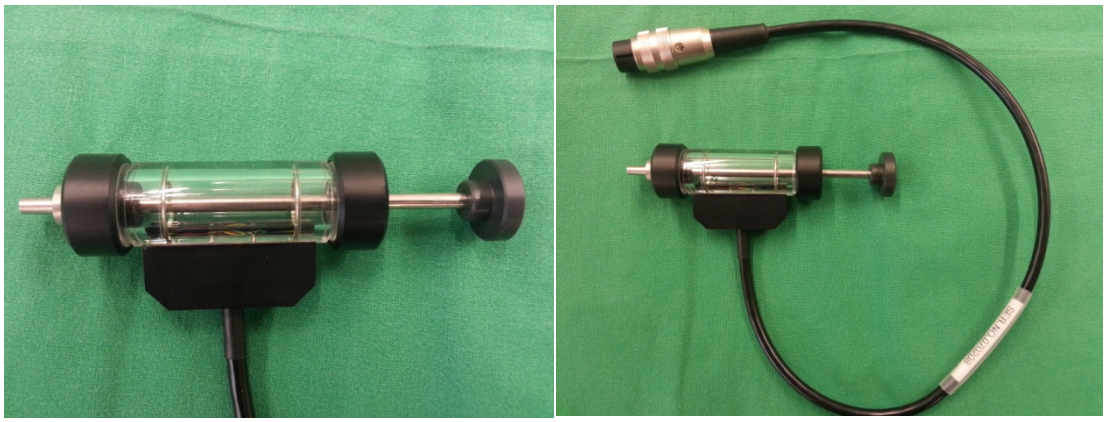

Abb. 11 RHO-Küvette (eigene Aufnahmen)

Hierfür wurde zu jedem MZP mit der Rho-Küvette Blut entnommen und nach dem Anschließen an das Auswertemodul SIGMA 5 DF die spezifische Leitfähigkeit des Blutes zum MZP bestimmt. Der hierbei bestimmte Wert wurde dann zur Auswertung der Druck-Volumen-Kurven in die Auswertesoftware Conduct NT übernommen.

2.2.11 Kalibrierung des Konduktanz-Volumen-Signals

Wie vorgenannt beschrieben, ist das aufgezeichnete Volumensignal ein Gesamtvolumen aus der Konduktanz des Blutes im Ventrikel und der parallelen Konduktanz, d.h. dem Blutvolumen, welches sich im Myokard und den umgebenden Strukturen (z.B. rechter Ventrikel) befindet und naturgemäß anteilig mit gemessen wird. Um diesen Anteil heraus rechnen zu können, wurde ein Bolus hypertoner Kochsalzlösung über den distalen Port der Pulmonalarterie injiziert. Hierbei ändert sich kurzfristig der Leitwert des Blutes im zu messenden Ventrikel, wogegen der Leitwert im Myokard und den umgebenden Strukturen keine Leitwertänderung erfährt. Da zu diesem Zeitpunkt alle Parameter (α, Vi, Gi, Rho) konstant und bekannt sind, kann über die verwendete Auswertesoftware die sogenannte Parallelkonduktanz berechnet und so das reale Blutvolumen bestimmt werden [98]. In der vorliegenden Arbeit hat sich gezeigt, dass im Schwein für eine ausreichende Konduktanzmessung ein Bolus von 10 ml 20%-NaCl injiziert werden sollte. Durch diese Berechnung ist es nun möglich, in Echtzeit und in vivo Druck und Volumen gleichzeitig aufzuzeichnen, um so Druck-Volumen-Kurven zu erstellen.

2.3 Systolische Parameter

2.3.1 Schlagvolumen: SV

Das Schlagvolumen ist das Volumen, das während der Systole über die Aortenklappe ausgeworfen wird. Es errechnet sich aus der Differenz zwischen enddiastolischem Volumen (EDV) und endsystolischem Volumen (ESV) im linken Ventrikel (SV=EDV-ESV). Sind jedoch die aufgezeichneten Druck-Volumen-Kurven aufgrund einer kardialen Insuffizienz nicht optimal in ihrem Verlauf, so führt die vorgenannte Berechnung des SV regelmäßig zu erhöhten Werten.

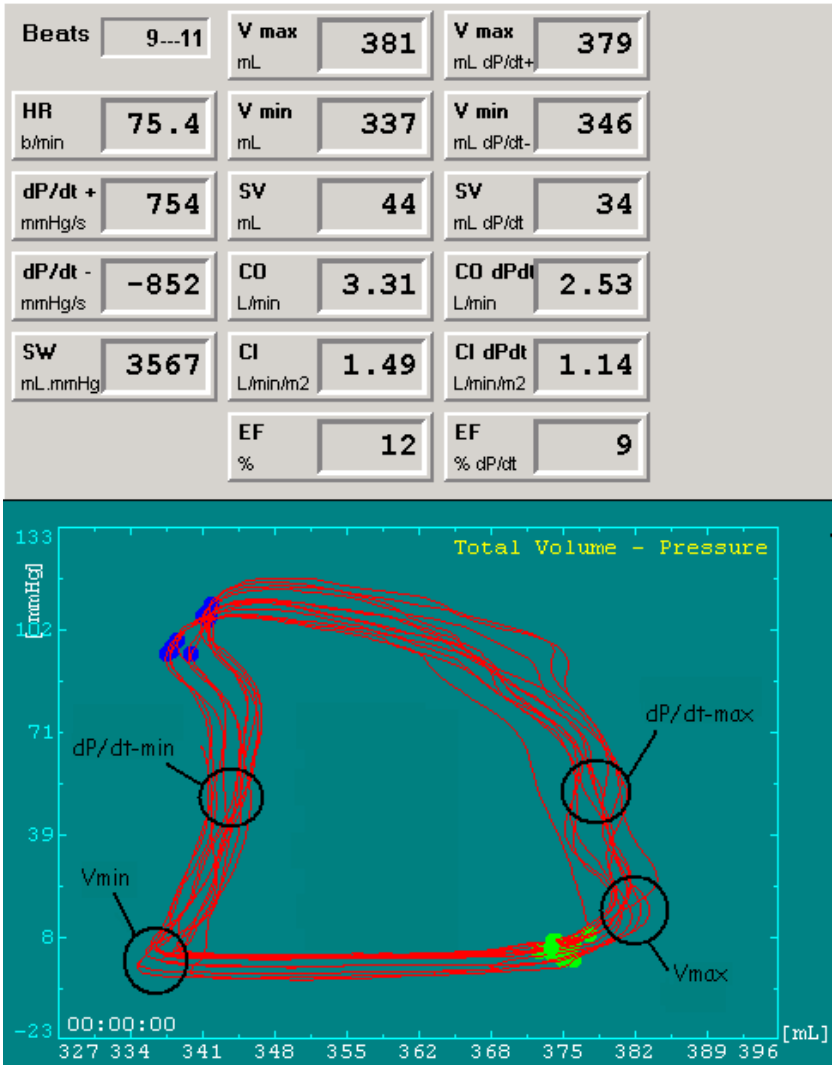

Abb. 12 Berechnung des SV mit Hilfe der Volumina an den Punkten dP/dt $_{-min\ und\ -max}$ [21].
Dargestellt sind die möglichen Messpunkte um das Schlagvolumen zu berechnen. Bei diesen Kurvenverläufen mit kardialer Insuffizienz führen die Werte V_{min} und V_{max} regelmäßig zu erhöhten Messwerten. Deshalb ist hierbei zur Berechnung des Schlagvolumens die Nutzung der Messpunkte an den Stellen von dP/dt $_{min}$ und $_{max}$ vorzuziehen. Diese Abbildungen wurden freundlicherweise von der Fa. CD Leycom zur Verfügung gestellt.

In diesem Fall ist es notwendig (Abb. 12), das Schlagvolumen aus den Volumina an den Punkten des jeweiligen dP/dt_{max} und dP/dt_{min} zu berechnen. Das Schlagvolumen ist dann durch die Bezeichnung $SV_{dP/dt}$ gekennzeichnet. Die Einheit des Schlagvolumens ist [ml].

2.3.2 Herzfrequenz: HF

Die Herzfrequenz bezeichnet die Anzahl der Herzaktionen pro Minute. Sie wird in Herzschlägen pro Minute [b/min] angegeben.

2.3.3 Herzzeitvolumen: HZV oder CO

Das Herzzeitvolumen HZV (engl. Cardiac Output) errechnet sich durch Multiplikation der Herzfrequenz mit dem Schlagvolumen (HF×SV=HZV). Wird das Herzzeitvolumen aus dem Produkt mit korrigierten SV, also $SV_{dP/dt}$ berechnet, so trägt es ebenfalls die Bezeichnung $CO_{dP/dt}$. Es wird in l pro Minute [l/min] angegeben.

2.3.4 Herzleistung: SW

Herzleistung (engl. Stroke Work) ist die Fläche innerhalb der Druck-Volumen-Kurven und stellt physikalisch eine Energie dar. Die Herzleistung wird in Volumen x Druck [ml x mmHg] angegeben.

2.3.5 Endsystolisches Volumen: ESV

Das endsystolische Volumen ist das Volumen, das nach Beendigung der Systole im linken Ventrikel verbleibt. Es wird in [ml] angegeben.

2.3.6 Endsystolischer Druck: ESP

Dieser Parameter ist der während einer Systole maximal gemessene linksventrikuläre Druck. Er wird in der Einheit [mmHg] angegeben.

2.3.7 Arterielle Elastance (Nachlast): E_a

Die arterielle Elastance E_a errechnet sich gemäß Gleichung (3) aus dem ESP geteilt durch das Schlagvolumen. Entsprechend dieser Formel stellt sie den Widerstand des arteriellen Gefäßsystems dar. Die Elastance (Nachlast) ist damit direkt an der Regulierung der kardialen Pumpfunktion beteiligt und wird in der Einheit [mmHg/ml] angegeben.

2.3.8 Druckanstiegsgeschwindigkeit: dP/dt_{max}

Die linksventrikuläre maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit wird aus der ersten Ableitung der linksventrikulären Druckkurve ermittelt. Sie wird in der Einheit mmHg pro Sekunde [mmHg/s] angegeben.

2.3.9 Ejektionsfraktion: EF

Die Ejektionsfraktion (Auswurfverhältnis) ist der prozentualen Anteil des enddiastolischen Volumens, der während der Systole aus dem linken Ventrikel ausgeworfen (SV) wird pro Gesamtvolumen des linken Ventrikels. EF wird berechnet zu EF = (SV / V_{max} * 100%). Die Ejektionsfraktion wird in Prozent [%] angegeben.

2.4. Diastolische Parameter

2.4.1 Enddiastolisches Volumen: EDV

Das enddiastolische Volumen ist das Volumen, welches sich am Ende der Diastole noch im linken Ventrikel befindet. Es wird in [ml] angegeben.

2.4.2 Enddiastolischer Druck: EDP

Der linksventrikuläre enddiastolische Druck ist der Druck, welcher kurz vor Beginn der Systole im linken Ventrikel vorliegt. Er ist einer der wichtigsten konventionellen Parameter zur Beurteilung der diastolischen Funktion. Er wird in [mmHg] angegeben.

2.4.3 Druckabfallgeschwindigkeit: dP/dt_{min}

Die maximale Druckabfallgeschwindigkeit wird wie die linksventrikuläre Druckanstiegsgeschwindigkeit aus der ersten Ableitung der Druckkurve errechnet. Sie wird in der Einheit mmHg pro Sekunde [mmHg/s] angegeben und dient der Beurteilung der Relaxationsfähigkeit des linken Ventrikels.

2.4.4 TAU

TAU bezeichnet die Zeitspanne zwischen dem Zeitpunkt der maximalen Druckabfallgeschwindigkeit dP/dt_{min} und einem Zeitpunkt kurz vor Ende der Diastole. Letzterer ist erreicht, wenn der linksventrikuläre Druck auf ungefähr zwei Drittel seines Ausgangswertes abgefallen ist. Dieser Parameter bezieht sich

ebenfalls auf die Relaxationsfähigkeit des linken Ventrikels und wird in [ms] angegeben.

2.5 Statistische Auswertung / Fehlerbetrachtung

Die grafische Darstellung der Messwerte erfolgt mittels Box- und Whisker-Plots. Zur besseren Unterscheidung ist die Box der Sepsis-Gruppe zu jedem MZP grau dargestellt. Die Box wird begrenzt durch die 25./75. Perzentile. Der Median ist als Strich in der Mitte eingezeichnet. Die Whisker (Antennen) markieren jeweils den Minimal- und Maximalwert. Unterschiede innerhalb jeder Gruppe wurden mit dem Kruskal-Wallis-Test zur einfaktoriellen Varianzanalyse und nachfolgend als Post-hoc Test (Signifikanztest) der Dunn's Test for multiple comparisons durchgeführt. Zur Berechnung signifikanter Unterschiede zwischen den Versuchsgruppen wurde der Mann-Whitney-Rangsummentest durchgeführt. Für die hier verwendeten Tests wurde hinsichtlich der Signifikanz eine Fehlerwahrscheinlichkeit von $p \leq 0.05$ als ein signifikantes Ergebnis gewertet, wobei jeweils das genaue Signifikanzniveau als p-Wert angeben wurde. P-Werte größer 0.05 wurden folglich als nicht signifikantes (n.s.) Ergebnis gewertet. Die Auswertung und grafische Darstellung wurde mit GraphPad Prism, Version 6 for Windows, durchgeführt.

Der relative Messfehler für die Volumenmessungen wird vom Hersteller der verwendeten Katheter, Messelektronik und Software, CD Leycom [23] mit ±5% angegeben. Da alle Untersuchungen an den Tieren mit identischen Material und Methoden, die Auswertung mit derselben Software durchgeführt wurde, ist der angesprochene relative Fehler als systematischer Fehler zu betrachten und sollte die Relationen der Unterschiede und damit die Ergebnisse nicht verfälschen. Eine weiterführende Fehleranalyse unterbleibt deshalb.

3. Ergebnisse

3.1 Allgemeine Anmerkungen

Das folgende Kapitel zeigt die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit, insbesondere werden im ersten Teil die Probleme und Lösungsmöglichkeiten im Umgang mit der Datenerfassung und – Auswertung beschrieben. Im zweiten Teil werden die gewonnen Messergebnisse, welche anhand der beschriebenen Testverfahren statistisch abgesichert wurden, dargestellt. Es werden die Werte der systolischen und diastolischen Hämodynamik innerhalb der Gruppen als auch die Gruppen gegeneinander verglichen, um Rückschlüsse auf die Wirkung der Sepsis durch die hämodynamischen Herzfunktionen zu erhalten.

Von den ursprünglich 32 Versuchstieren konnten letztendlich wegen technischer Defekte n=7 (Ausfall der Herzkatheter oder Elektronik) oder Drop-Out n=5 (frühzeitiger Tod eines Versuchstieres) nur die in Tabelle 3 grün hinterlegten Versuche der Gruppen ausgewertet werden. Teilweise konnten auch nur Werte zum Messzeitpunkt 1 (Sham, Tier # 827; Sepsis, Tier # 816) aufgenommen werden, da danach der Katheter oder die Elektronik ausgefallen sind und somit die MZP 2 und MZP 3 nicht erfasst werden konnten.

Somit standen für eine Auswertung aus den Gruppen

- „Sham“ n=5
- „Sepsis“ n=15

Messergebnisse zur Verfügung.

Tab. 3 Tabelle der Versuchstiere mit Gruppeneinteilung und Auswertemöglichkeiten.
Dargestellt sind in der ersten Spalte die Nummern der Versuchstiere. Die zweite Spalte beziffert das Gewicht der Tiere und der dritten Spalte ist die Einteilung der Versuchstiere zur jeweiligen Gruppe zu entnehmen. Die Spalte Bemerkungen enthält Hinweise auf den Grund des Ausfalls, bzw. inwiefern eine Auswertung stattfinden konnte. Zusätzlich sind die auswertbaren Versuche grün hinterlegt.

Versuchsnr.:	***Gewicht[kg]***	***Gruppe***	***Bemerkung***
# 801	80		Drop out, keine Auswertung
# 802	67	Sepsis	Auswertung
# 803	81	Sepsis	Auswertung
# 804	81	Sepsis	Drop out, keine Auswertung
# 805	61	Sepsis	Auswertung
# 806	69	Sepsis	Auswertung
# 807	77		Drop out, keine Auswertung
# 808	64	Sepsis	Auswertung
# 809	84	Sepsis	Auswertung
# 810	70	Sepsis	Auswertung
# 811	76	Sepsis	keine Auswertung
# 812	78	Sepsis	keine Auswertung
# 813	96	Sepsis	keine Auswertung
# 814	89	Sepsis	keine Auswertung
# 815	66	Sepsis	keine Auswertung
# 816	83	Sepsis	nur MZP 1
# 817	70		Drop out, keine Auswertung
# 818	79	Sepsis	nur MZP 1
# 819	72	Sepsis	Auswertung
# 820	61	Sepsis	keine Auswertung
# 821	55	Sepsis	Auswertung
# 822	80	Sepsis	Auswertung
# 823	75	Sham	Auswertung
# 824	66		Drop out, keine Auswertung
# 825	60	Sham	Auswertung
# 826	62	Sham	keine Auswertung
# 827	69	Sham	Auswertung
# 828	69	Sham	nur MZP 1
# 829	62	Sepsis	Auswertung
# 830	71	Sepsis	Auswertung
# 831	65	Sepsis	Auswertung
# 832	73	Sham	Auswertung

3.2 Auswertung der Messdaten

Die Positionierung des Herzkatheters ist essentiell, um verwertbare Ergebnisse zu erzielen. Aber auch wenn die optimale Positionierung gelingt (die beste Lage des Katheters ist direkt in der Ventrikellängsachse mit der Katheterspitze im Apex), ist nicht auszuschließen, dass sich im Laufe der Liegezeit des Katheters oder im septischen Herz aufgrund von Verlagerung des Katheters oder mechanischen Ausfällen von Sensorelektroden die Messwerterfassung verschlechtert. Abb. 13 zeigt einen optimalen P-V-Loop des Versuchstieres #823 zum MZP 1, welches als grafische Oberfläche über die Auswertesoftware *Conduct NT for Sigma M* bereitgestellt wird.

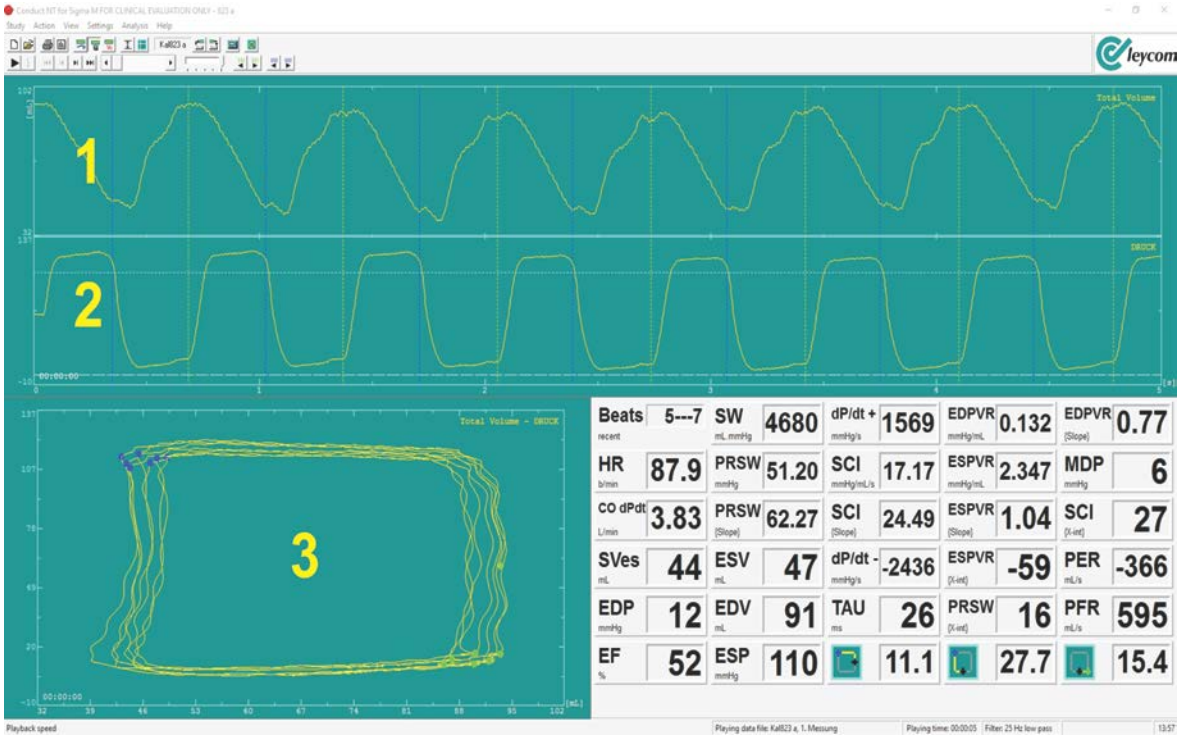

Abb. 13 Grafische Oberfläche der Auswertesoftware Conduct NT for Sigma M des Herstellers CD Leycom. Zu sehen sind bei Punkt 1 (horizontal) der Signalverlauf des Gesamtvolumens über alle nutzbaren Segmente und in Punkt 2 (horizontal) der Signalverlauf des aufgezeichneten linksventrikulären Drucks. In Punkt 3 ist die P-V-Kurve, basierend aus dem o.a. Volumen- und Druckverlauf, aufgezeichnet. Im rechten unteren Feld sind die daraus berechneten Herzwerte abzulesen. Daten: Versuchstier #823 zum MZP 1 nach Volumenkalibrierung.

Die folgenden Beispiele zeigen typische fehlerbehaftete Messergebnisse und deren Lösungsmöglichkeiten, um dennoch an verwertbare Messergebnisse zu gelangen.

3.2.1 Volumensegmente nicht nutzbar

Eines der am häufigsten auftretenden Probleme ist die fehlende Nutzbarkeit einiger der 7-Volumensegmente (siehe Abb. 10), da der linke Ventrikel entweder in Form und/oder Größe nicht den komplette Katheter aufnehmen konnte, so dass distale Segmente noch in der Aorta verbleiben. Zum anderen können aber auch bei Volumensegmenten, die definitiv innerhalb des Ventrikels liegen unphysiologische Kurvenverläufe auftreten, wenn es nicht gelingt den Katheter so zu platzieren, dass möglichst kein direkter Kontakt zum Endokard besteht und die Katheterspitze im Apex umknickt. Es sind dann über diese Segmente keine verwertbaren Volumensignale zu bekommen und folglich müssen diese bei den Einstellungen zum verwendeten Katheter deaktiviert werden (rot markiert in Abb. 14). Das Volumensegment 1 zeigt in der untenstehenden Abbildung einen unphysiologischen Kurvenverlauf, wogegen die Volumensegmente 6 und 7 keinen Volumenbeitrag zum Gesamtvolumen liefern.

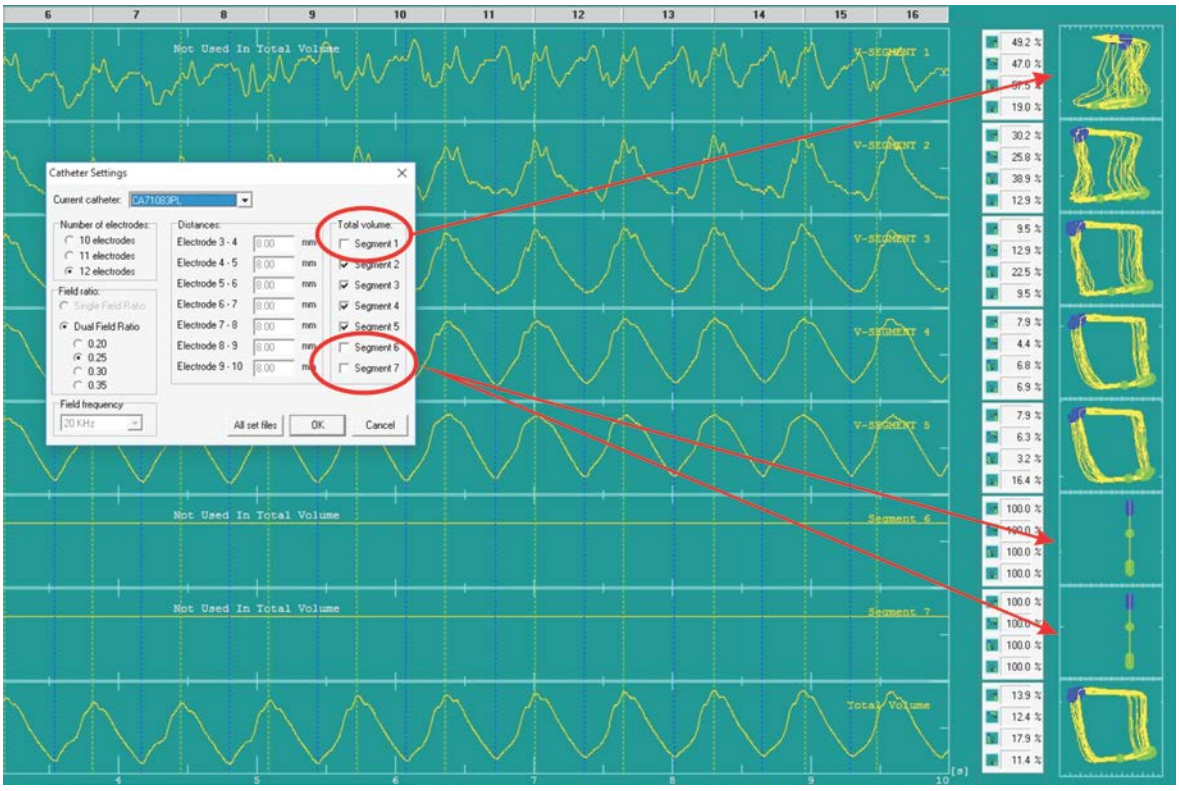

Abb. 14 Grafische Oberfläche der Auswertesoftware Conduct NT for Sigma M des Herstellers CD Leycom. Zu sehen ist das Menü der Kathetereinstellungen im Vordergrund. Im Hintergrund die Anzeige aller Volumensegmente 1-7 (jeweils waagerecht) mit den daraus resultierenden Volumensegmentkurven im rechten Bereich. Die unterste waagerechte Kurve stellt das aus den resultierenden Volumensegmenten berechnete Gesamtvolumen dar. Der dazugehörige P-V-Loop ist in der gleichen Zeile rechts dargestellt. Die roten Pfeile, ausgehend vom Kathetermenü, zeigen die deaktivierten Volumensegmente an. Das „herausgenommene" Volumensegment 1 (erste Zeile) stellt einen unphysiologischen Verlauf dar und wurde deshalb für die Berechnung des Gesamtvolumens deaktiviert. Die Volumensegmente 6 und 7 (untere Pfeile) zeigen kein Volumen an und wurden deshalb ebenfalls deaktiviert. Daten: Versuchstier #828 zum MZP 1 nach Volumenkalibrierung.

Eine weitere Form der nicht verwertbaren Volumensignale tritt auf, wenn Volumensegmente über die Zeitachse nicht synchron ablaufen. Hierbei kann es vorkommen, dass zum Zeitpunkt der Enddiastole (ED) (grüner Pfeil markiert grüne senkrechte gestrichelte Linie in Abb. 15) oder der Endsystole (ES) (blauer Pfeil markiert blaue senkrechte gestrichelte Linie in Abb. 15) zwischen den Volumensegmenten kein einheitlich steigender bzw. fallender Verlauf auftritt. In der obersten Zeile (Volumensegment 1) sieht man, wie die Volumenkurve zwischen den Punkten der ED und ES sinkt, wogegen in den untersten beiden Volumensegmenten die Volumenkurve ansteigt.

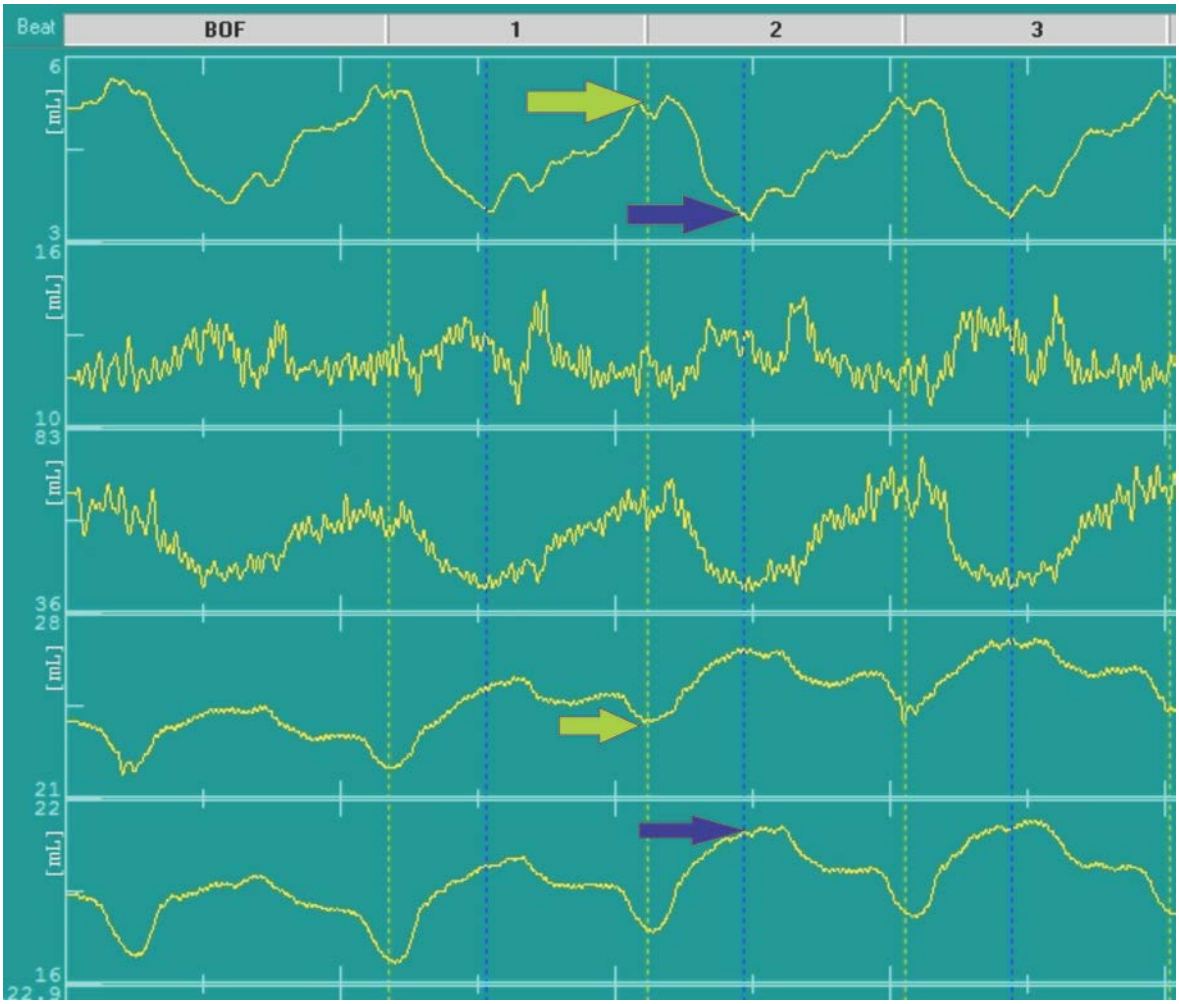

Abb. 15 Grafische Oberfläche der Auswertesoftware Conduct NT for Sigma M des Herstellers CD Leycom. Zu sehen sind die ersten 5. Volumensegmente (waagerecht, von oben nach unten) einer Messwertaufzeichnung. Der grüne Pfeil markiert die senkrechte grüne gestrichelte Linie und damit den Zeitpunkt der Enddiastole (ED). Der blaue Pfeil markiert die blaue senkrechte gestrichelte Linie und damit die Endsystole (ES). Zu sehen ist, dass zwischen den Volumensegmente kein einheitlich steigender bzw. fallender Verlauf auftritt. In der obersten Zeile (Volumensegment 1) sieht man, wie die Volumenkurve zwischen den Punkten der ED und ES sinkt, wogegen in den untersten beiden Volumensegmenten die Volumenkurve ansteigt. Am Punkt der ES ist das Ventrikelvolumen ausgetrieben (1. Volumensegment), also ein physiologischer Verlauf. In den unteren beiden Volumensegmenten läuft das Volumensignal dagegen nicht synchron und deshalb unphysiologisch. Ebenfalls ist im zweiten und dritten Volumensegment ein unsteter Verlauf der Volumenkurven zu sehen. Diese Daten liefern ebenfalls kein verwertbares Signal und sind wie die vorgenannten bei einer Berechnung heraus zu nehmen. Daten: Versuchstier #814 zum MZP 1. Keine Volumenkalibrierung möglich.

Am Punkt der ES ist das Ventrikelvolumen ausgetrieben (1. Volumensegment), also ein physiologischer Verlauf. In Abb. 16 sieht man den P-V-Kurvenverlauf der unteren beiden Volumensegmente aus Abb. 15. Die farbigen Punkte symbolisieren dabei den Punkt der Endsystole (blau) und den Punkt der Enddiastole (grün). Wie man erkennen kann, sind die Punkte der ES und der ED nicht an den richtigen Stellen des P-V-Loops (vergleiche mit Abb. 2). In den unteren beiden Volumensegmenten läuft das Volumensignal deshalb nicht synchron und unphysiologisch. Diese Volumensegmente sind deshalb nicht zu berücksichtigen.

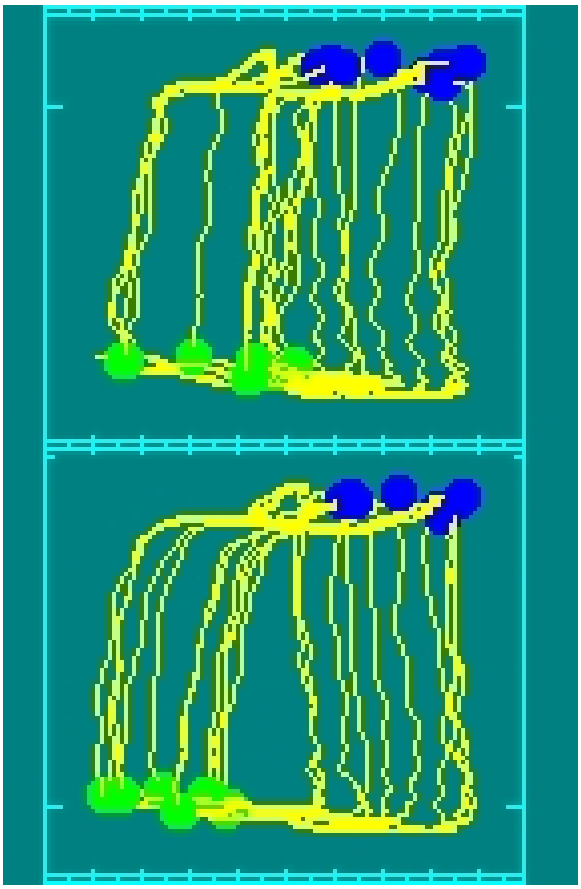

Abb. 16 Grafische Oberfläche der Auswertesoftware Conduct NT for Sigma M des Herstellers CD Leycom. Zu sehen ist der P-V-Kurvenverlauf der unteren beiden Volumensegmente aus Abb. 15. Die farbigen Punkte symbolisieren dabei den Punkt der Endsystole (blau) und den Punkt der Enddiastole (grün). Wie man erkennen kann, sind die Punkte der ES und der ED nicht an den richtigen Stellen des P-V-Loops (vergleiche mit Abb. 2). In den unteren beiden Volumensegmenten läuft das Volumensignal deshalb nicht synchron und unphysiologisch. Diese Volumensegmente sind deshalb nicht zu berücksichtigen. Daten: Versuchstier #814 zum MZP 1. Keine Volumenkalibrierung möglich.

Im Weiteren sieht man ebenfalls in Abb. 15, wie das zweite und dritte Volumensegment einen „sehr zackeligen“ Verlauf hat. Die Ursache hierfür ist

unklar, könnte aber auf elektrische Störungen im Katheter und/oder der Auswerteelektronik für diese Kanäle hindeuten. Diese Volumenkurven sind ebenfalls nicht für eine Volumenberechnung nutzbar.

De facto ergibt sich somit für die Volumenberechnung im aufgezeigten Beispiel am Versuchstier #814 nur ein funktionierendes Volumensegment (Segment 1) als nutzbares Signal. Deshalb konnte in diesem Fall keine Auswertung der P-V-Kurven durchgeführt werden.

3.2.2 Nicht auswertbare P-V-Kurven

Wenn es trotz Repositionierung des Katheters zu Signal- und Kurvenverläufen wie in den Abb. 17 und 18 kommt (hierbei zeigen alle Volumensegmente irreguläre/unphysiologische Verläufe an), so ist eine Auswertung der Messdaten von vornherein nicht möglich und es liegt eine Störung des Katheters vor. Hierbei ist der Katheter zu weiteren Messungen zu wechseln.

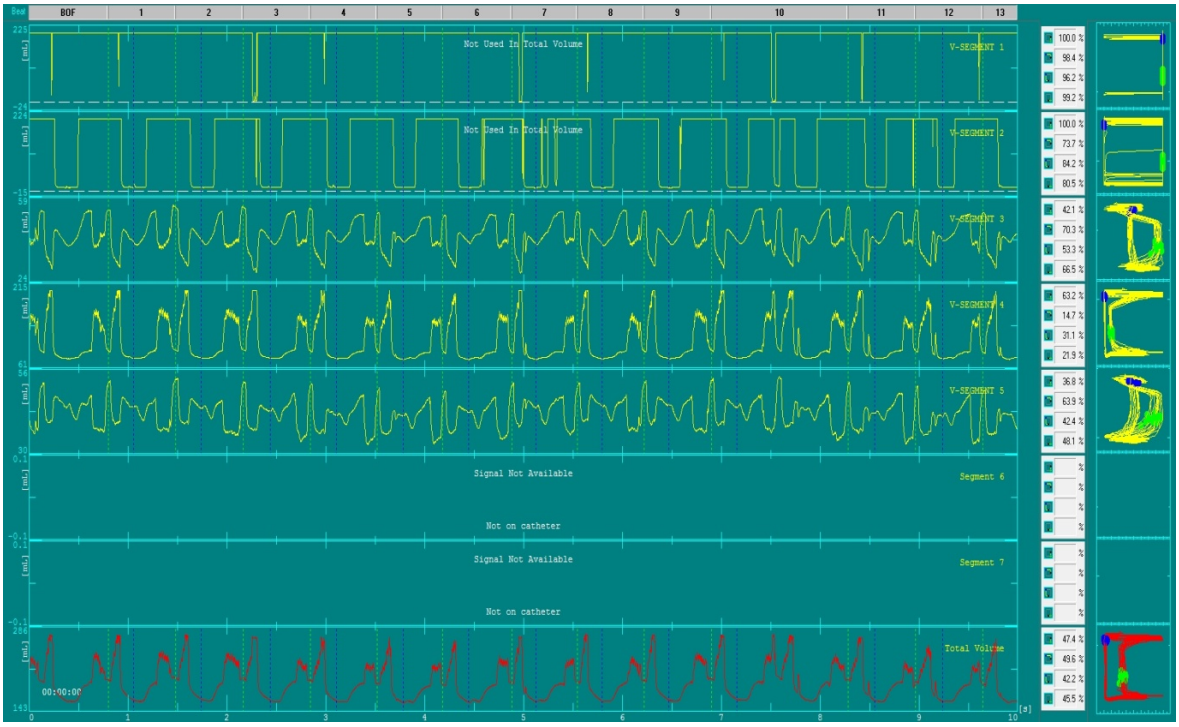

Abb. 17 Grafische Oberfläche der Auswertesoftware Conduct NT for Sigma M des Herstellers CD Leycom. Zu sehen sind die ersten 5. Volumensegmente (waagerecht, von oben nach unten) einer Messwertaufzeichnung, sowie am rechten Rand die zugehörigen P-V-Loops des Volumensegmentes. Daten: Versuchstier #820 zum MZP 1. Keine Volumenkalibrierung möglich.

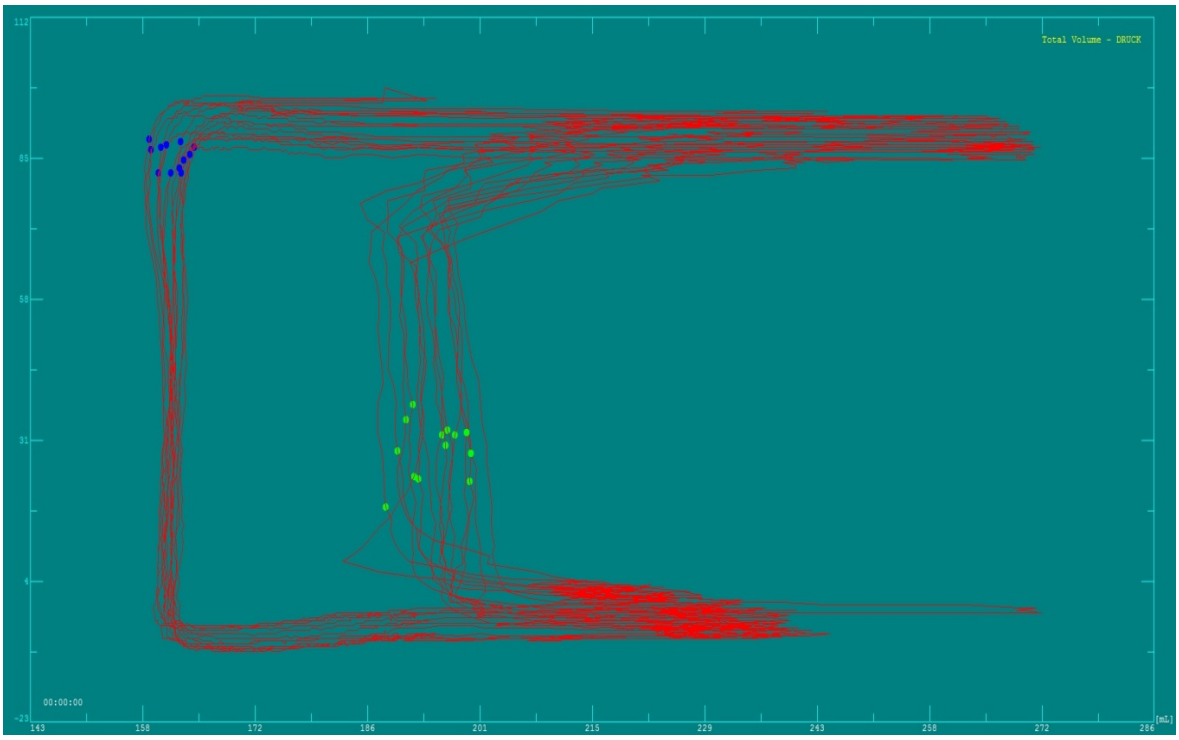

Abb. 18 Grafische Oberfläche der Auswertesoftware Conduct NT for Sigma M des Herstellers CD Leycom. P-V-Loop aus den gesamten Volumensegmenten aus Messung in Abb. 17. Daten: Versuchstier #820 zum MZP 1. Keine Volumenkalibrierung möglich.

Die vorliegenden Daten konnten somit bei diesem Versuchstier #820 nicht verwertet werden. Ein Ersatzkatheter stand am Versuchstag nicht zur Verfügung.

3.2.3 Fehlerhafte Signalverläufe

Wenn während vereinzelter Herzschläge Signalverläufe auftreten, die wie in Abb. 19, zu Ausreißern am Endsystolischen Punkt (blaue Punkte, gelbe Pfeile) führen oder im P-V-Loop (siehe gelber Pfeil innerhalb des Loops) zu Artefakten werden, so können diese gezielt deaktiviert werden und finden somit keinen Eingang in der Berechnung des Gesamtvolumens. In der nachfolgenden Abb. 19 sind mit weißen Pfeilen die Volumen- bzw. Druckwerte (obere waagerechte Zeile ist das Gesamtvolumen, darunter der Druckverlauf) pro Herzschlag markiert, die im darunterliegenden P-V-Loop zu Artefakten und/oder Ausreißern (gelbe Pfeile) führen.

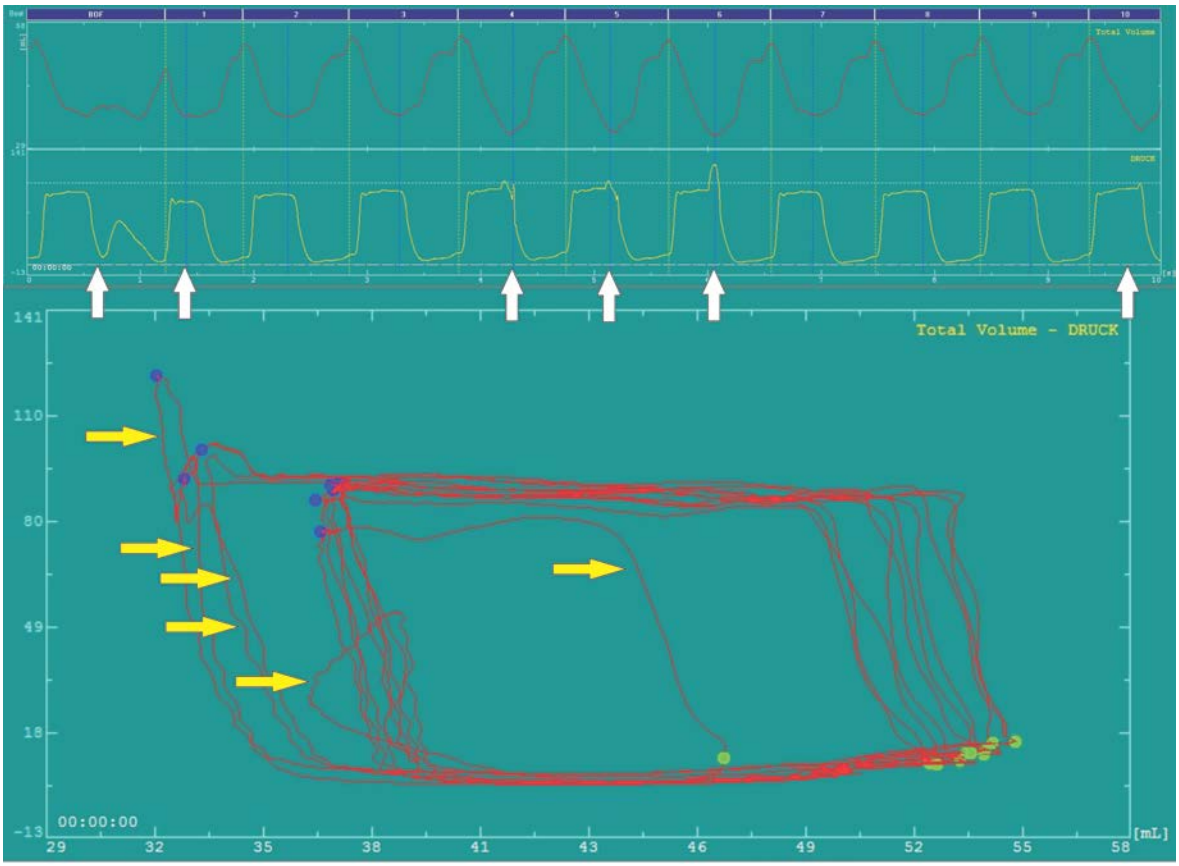

Abb. 19 Grafische Oberfläche der Auswertesoftware Conduct NT for Sigma M des Herstellers CD Leycom. In den oberen waagerechten Zeile ist das Gesamtvolumensignal, darunter das Drucksignal pro Herzschlag (Beats sind durchnummeriert) dargestellt. Im unteren Bild ist der P-V-Loop aus den dargestellten Volumen und Druckwerten berechnet. Zu sehen sind (gelbe Pfeile) Ausreißer und Artefakte im P-V-Loop, die aufgrund fehlerhafter Volumen und/oder Druckverläufe (weiße Pfeile) auftreten können. Daten: Versuchstier #832 zum MZP 1. Vor Volumenkalibrierung.

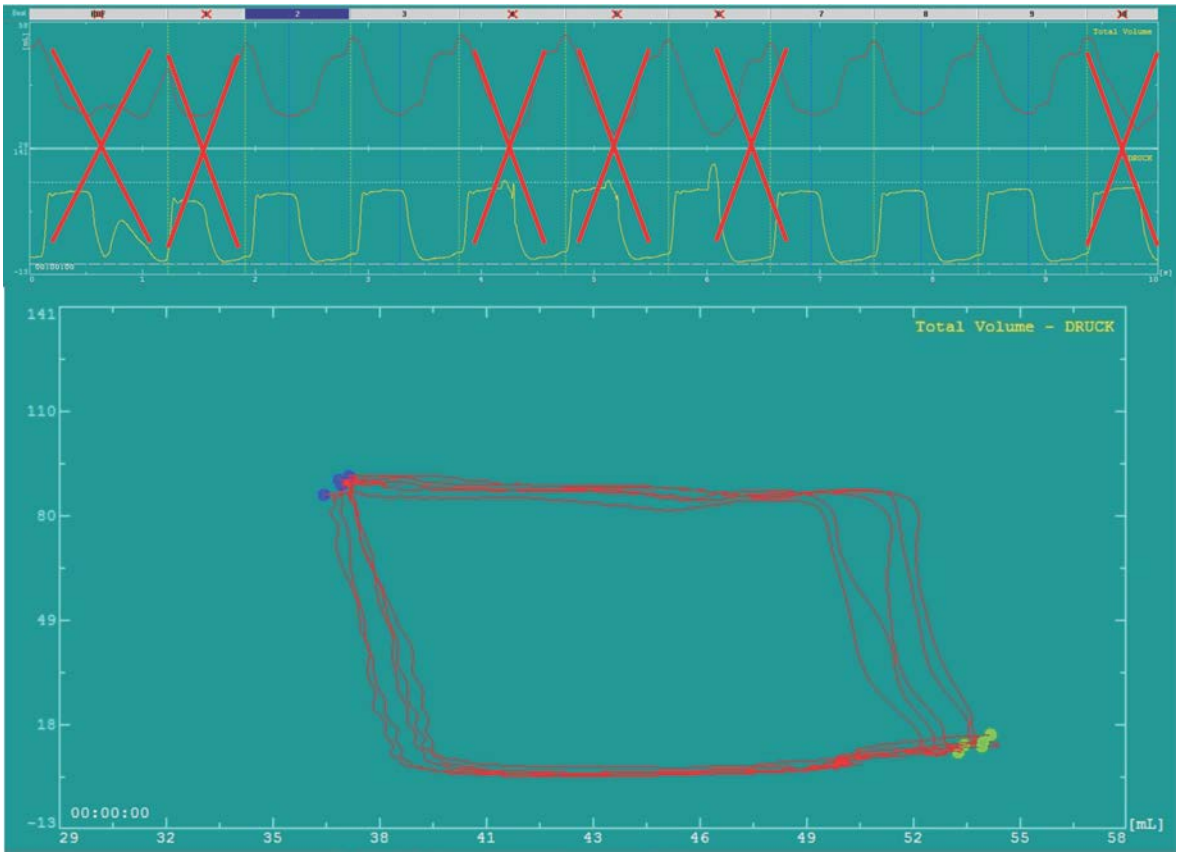

Abb. 20 Grafische Oberfläche der Auswertesoftware Conduct NT for Sigma M des Herstellers CD Leycom. Nach Herausnahme der fehlerhaften Herzschläge (Nummerierung der Beats ist durchgestrichen, oberer Bildrand), gekennzeichnet durch rote Kreuze, ergibt sich im unteren P-V-Loop eine Druck-Volumenkurve ohne Artefakte oder Ausreißer. In den oberen waagerechten Zeilen ist das Gesamtvolumensignal, darunter das Drucksignal pro Herzschlag (Beats sind durchnummeriert) dargestellt. Im unteren Bild ist der P-V-Loop aus den dargestellten Volumen und Druckwerten berechnet. Daten: Versuchstier #832 zum MZP 1. Vor Volumenkalibrierung.

Nach Deaktivierung der fehlerhaften Beats (rote Kreuze) ergibt sich somit ein Druck-Volumensignal, welches zur weiteren Verarbeitung (Volumenkalibrierung) geeignet ist (Abb. 20).

3.3 Zusammenfassung der Auswertung der Messdaten

Die beschriebenen Probleme bei der Messdatenerfassung und Auswertung lassen sich durch einen Wechsel des Katheters und/ oder durch geeignete Herausnahme von Volumensegmenten oder Herzschlägen beheben. Hierbei hat sich gezeigt, dass für die Berechnung des Gesamtvolumens mindestens zwei Volumensegmente ein brauchbares Signal liefern müssen, d.h. folgende Voraussetzungen müssen erfüllt sein:

- die Volumensegmente liegen nebeneinander
- beide Volumensegmente zeigen einen synchronen Verlauf
- ein sauberes Signal liegt vor (kein „Zittern“ des Messwertes)
- das Gesamtvolumen ist kalibrierbar.

Für die Bewertung von Signalverläufen sind die pro Herzschlag aufgezeichneten Volumen- und Druckkurven zu betrachten. Hierbei sind unphysiologische Signalformen (Volumen und/oder Druck) aus der Berechnung des Gesamtvolumens zu eliminieren, um so eine reguläre Druck-Volumen-Kurve zur weiteren Auswertung zu erhalten.

3.4 Systolische Funktion

3.4.1 Schlagvolumen: SV

Das linksventrikuläre Schlagvolumen war innerhalb als auch zwischen den Gruppen über den Versuchszeitraum nicht signifikant erhöht (Abb.21).

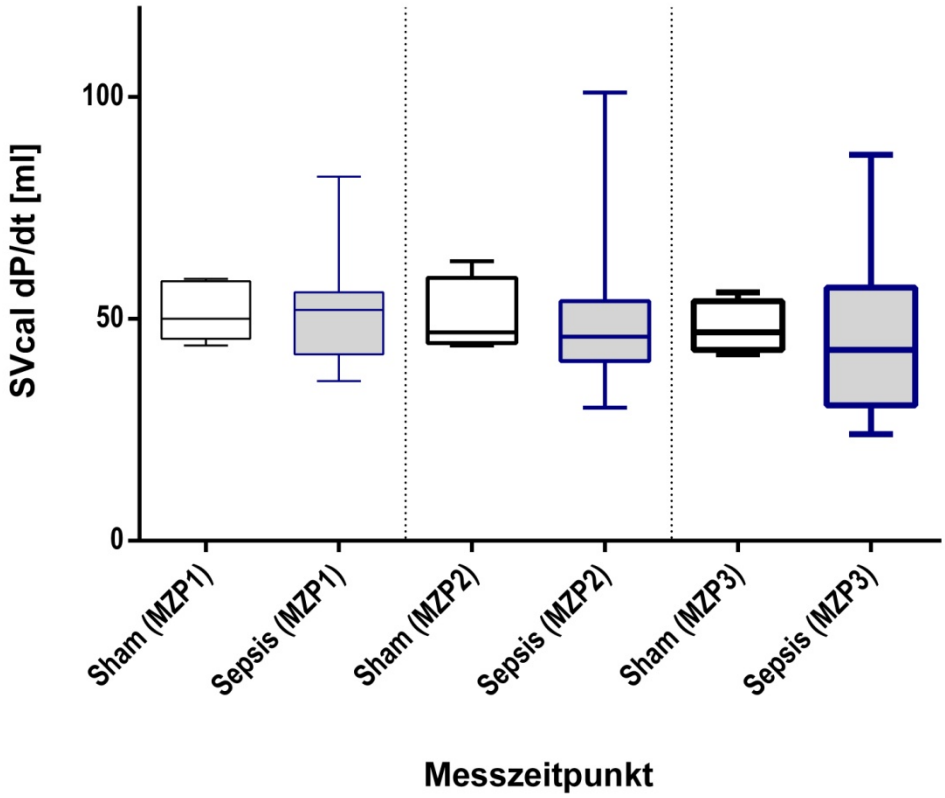

Abb. 21 Box und Whisker Plot des linksventrikulären Schlagvolumens SV [ml] der Versuchsgruppen zu den Messzeitpunkten MZP 1,2,3. Dargestellt sind die Mediane, die 25./75. Perzentile (Begrenzungen der Kästen) und der jeweilige minimale und maximale Wert. Alle Versuchsgruppen sind jeweils nebeneinander zu einem Messzeitpunkt dargestellt. Alle Messzeitpunkte sind aufsteigend auf der x-Achse nebeneinander dargestellt und durch eine gestrichelte senkrechte Linie getrennt.

3.4.2 Herzfrequenz: HF

Die Herzfrequenz (Abb. 22) innerhalb der Gruppe „Sham“ unterschied sich zu den verschiedenen Messzeitpunkten nicht signifikant. Bei der „Sepsis-Gruppe“ stieg die Herzfrequenz mit den Messzeitpunkten zum Ende der Versuchszeit sowohl gegenüber der Sham-Gruppe als auch innerhalb der Gruppe gegen die Baseline (MZP 1 vor Sepsis) signifikant an.

Die Nachfolgenden Abbildungen stellen die Signifikanzen (Adjusted P-Value) sowohl innerhalb der Gruppen nach Dunn’s multiple comparisons test als auch zwischen den Gruppen nach dem Mann-Whitney-Rangsummentest grafisch und numerisch im Detail (Abb. 23 - 25) dar.

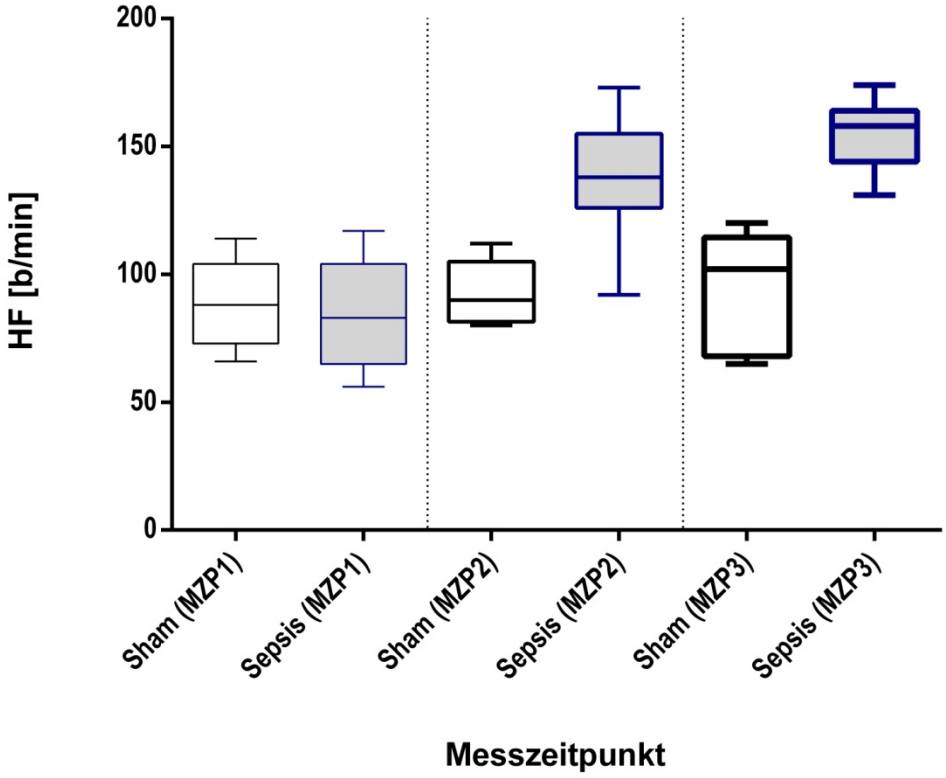

Abb. 22 Box und Whisker Plot der Herzfrequenz [b/min] der Versuchsgruppen zu den Messzeitpunkten MZP 1,2,3. Dargestellt sind die Mediane, die 25./75. Perzentile (Begrenzungen der Kästen) und der jeweilige minimale und maximale Wert. Alle Versuchsgruppen sind jeweils nebeneinander zu einem Messzeitpunkt dargestellt. Alle Messzeitpunkte sind aufsteigend auf der x-Achse nebeneinander dargestellt und durch eine gestrichelte senkrechte Linie getrennt.

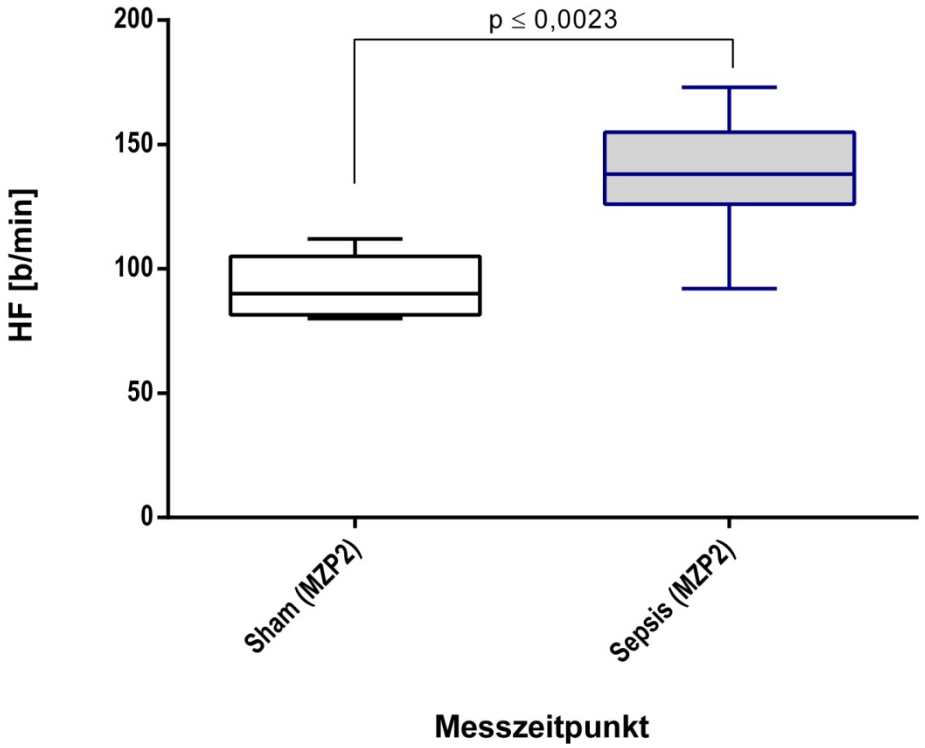

Abb. 23 Box und Whisker Plot der Herzfrequenz [b/min] zwischen den Versuchsgruppen zum Messzeitpunkt 2. Dargestellt sind die Mediane, die 25./75. Perzentile (Begrenzungen der Kästen) und der jeweilige minimale und maximale Wert. Zum Messzeitpunkt 2 gibt es einen signifikanten Anstieg der Herzfrequenz zwischen den Gruppen *Sham-Sepsis* ($p \leq 0{,}0023$).

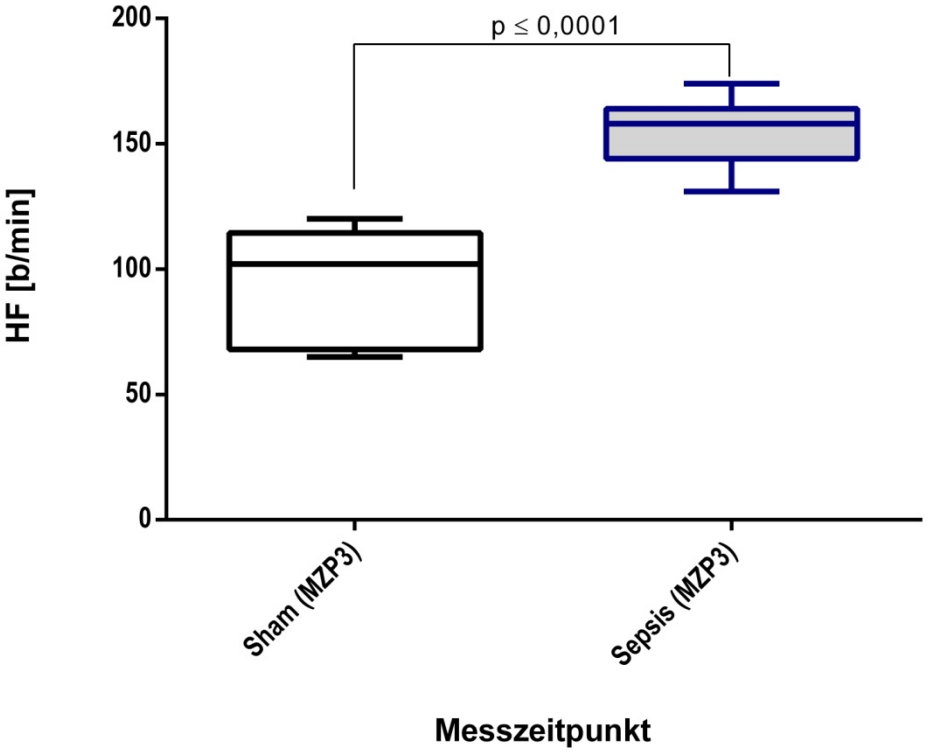

Abb. 24 Box und Whisker Plot der Herzfrequenz [b/min] zwischen den Versuchsgruppen zum Messzeitpunkt 3. Dargestellt sind die Mediane, die 25./75. Perzentile (Begrenzungen der Kästen) und der jeweilige minimale und maximale Wert. Zum Messzeitpunkt 3 gibt es einen signifikanten Anstieg der Herzfrequenz zwischen den Gruppen *Sham-Sepsis* ($p \leq 0{,}0001$).

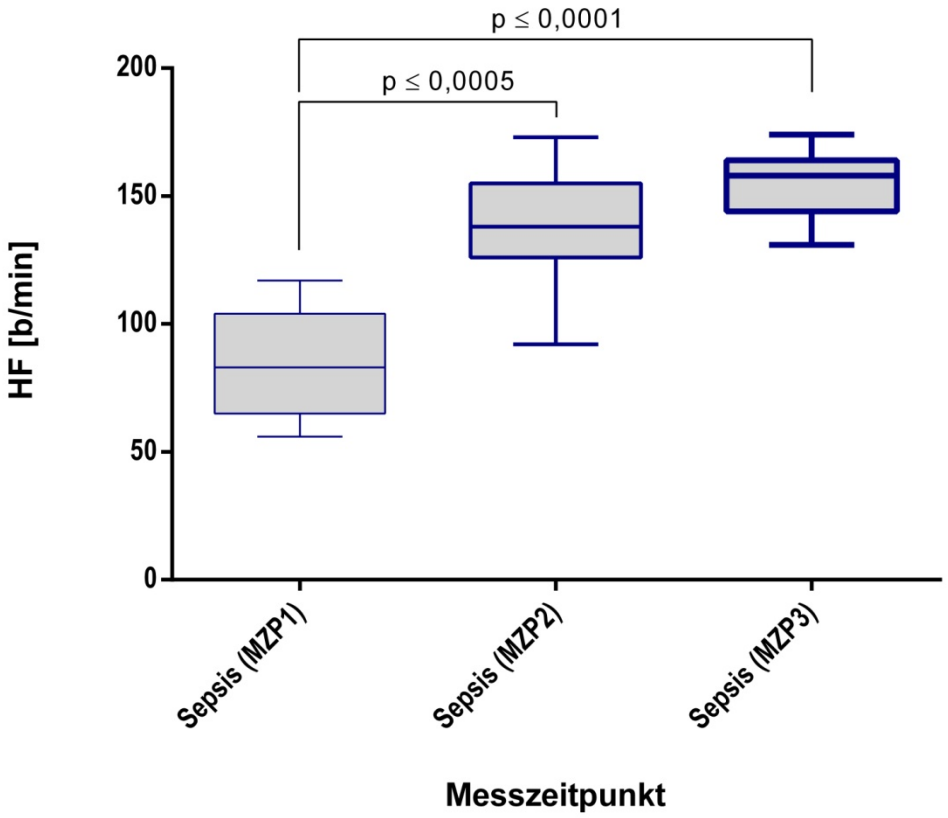

Abb. 25 Box und Whisker Plot der Herzfrequenz [b/min] innerhalb der Sepsis-Gruppe zu den Messzeitpunkten MZP 1,2,3. Dargestellt sind die Mediane, die 25./75. Perzentile (Begrenzungen der Kästen) und der jeweilige minimale und maximale Wert. Zu den Messzeitpunkten gibt es einen signifikanten Anstieg der Herzfrequenz zwischen *MZP 2 – MZP 1* ($p \leq 0{,}0005$) und *MZP 3 – MZP 1* ($p \leq 0{,}0001$).

3.4.3 Herzzeitvolumen: CO

Das Herzzeitvolumen (Abb. 26) innerhalb der Sham-Gruppe unterschied sich zu den verschiedenen Messzeitpunkten nicht signifikant. Innerhalb der Sepsis-Gruppe stieg das Herzzeitvolumen zwischen den Messzeitpunkten signifikant an (Abb. 27).

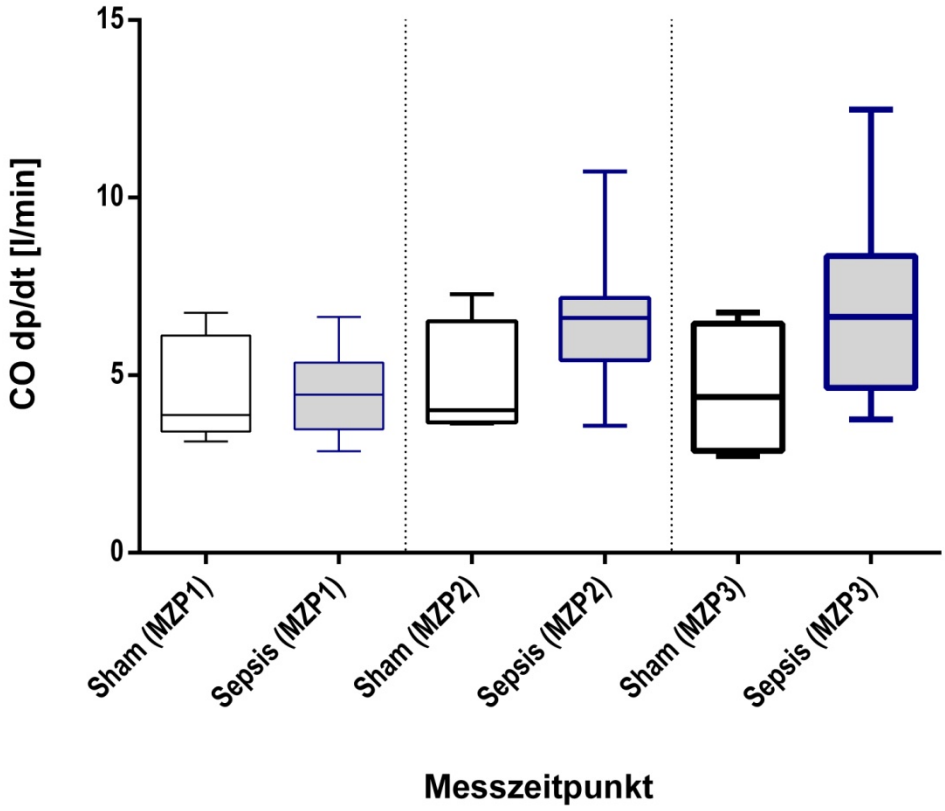

Abb. 26 Box und Whisker Plot des Herzzeitvolumens [l/min] der Versuchsgruppen zu den Messzeitpunkten MZP 1,2,3. Dargestellt sind die Mediane, die 25./75. Perzentile (Begrenzungen der Kästen) und der jeweilige minimale und maximale Wert. Alle Versuchsgruppen sind jeweils nebeneinander zu einem Messzeitpunkt dargestellt. Alle Messzeitpunkte sind aufsteigend auf der x-Achse nebeneinander dargestellt und durch eine gestrichelte senkrechte Linie getrennt.

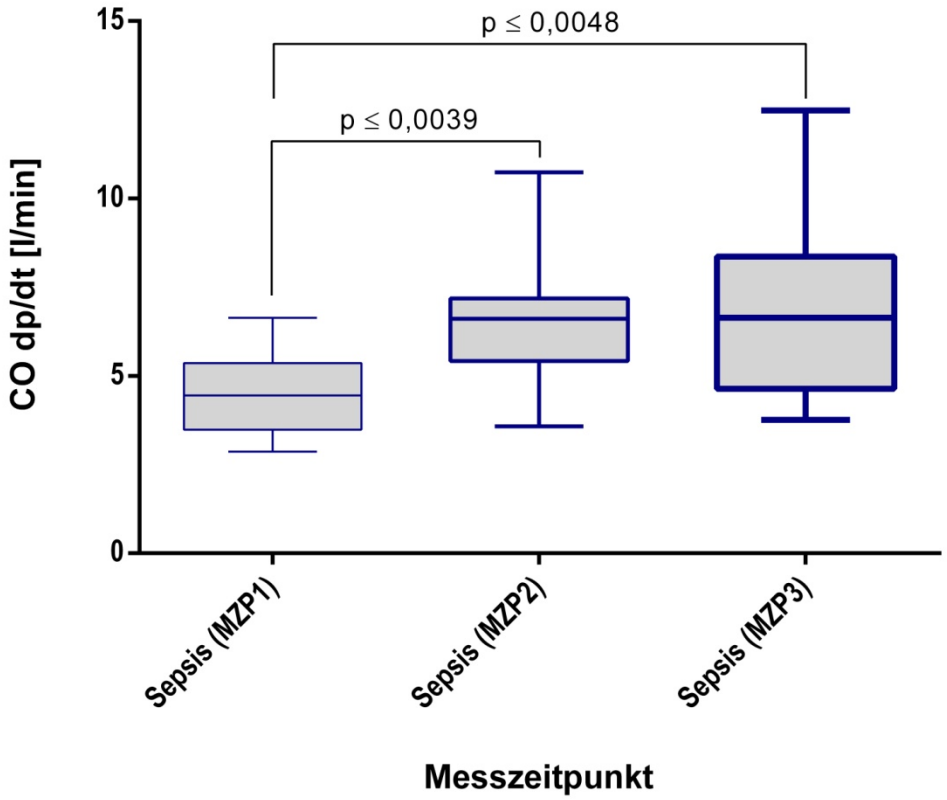

Abb. 27 Box und Whisker Plot des Herzzeitvolumens [l/min] innerhalb der Sepsis-Gruppe zu den Messzeitpunkten MZP 1,2,3. Dargestellt sind die Mediane, die 25./75. Perzentile (Begrenzungen der Kästen) und der jeweilige minimale und maximale Wert. Zu den Messzeitpunkten gibt es einen signifikanten Anstieg des Herzzeitvolumens in der Sepsis-Gruppe zwischen *MZP 2 – MZP 1* ($p \leq 0{,}0039$) und *MZP 3 – MZP 1* ($p \leq 0{,}0048$).

3.4.4 Herzleistung: SW

Die Herzleistung (Abb. 28) unterschied sich nicht signifikant zwischen als auch innerhalb der Versuchsgruppen.

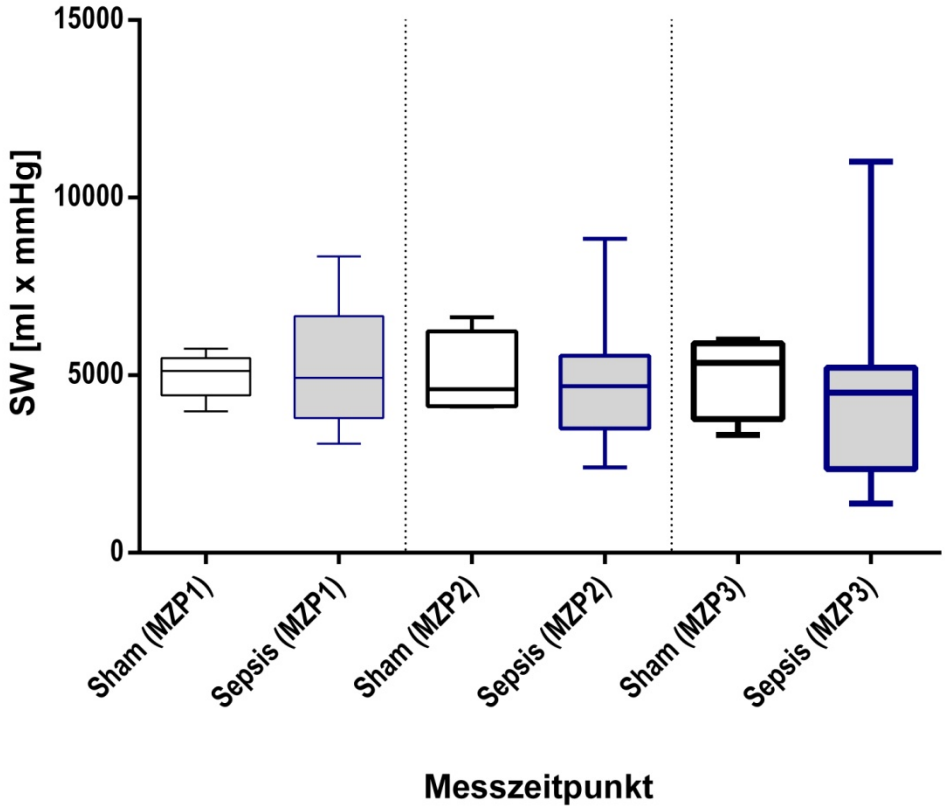

Abb. 28 Box und Whisker Plot der Herzleistung [ml x mmHg] der Versuchsgruppen zu den Messzeitpunkten MZP 1,2,3. Dargestellt sind die Mediane, die 25./75. Perzentile (Begrenzungen der Kästen) und der jeweilige minimale und maximale Wert. Alle Versuchsgruppen sind jeweils nebeneinander zu einem Messzeitpunkt dargestellt. Alle Messzeitpunkte sind aufsteigend auf der x-Achse nebeneinander dargestellt und durch eine gestrichelte senkrechte Linie getrennt.

3.4.5 Linksventrikuläres endsystolisches Volumen: ESV

In den einzelnen Gruppen als auch innerhalb der Versuchsgruppen unterschied sich das endsystolische Volumen (Abb. 29) nicht signifikant.

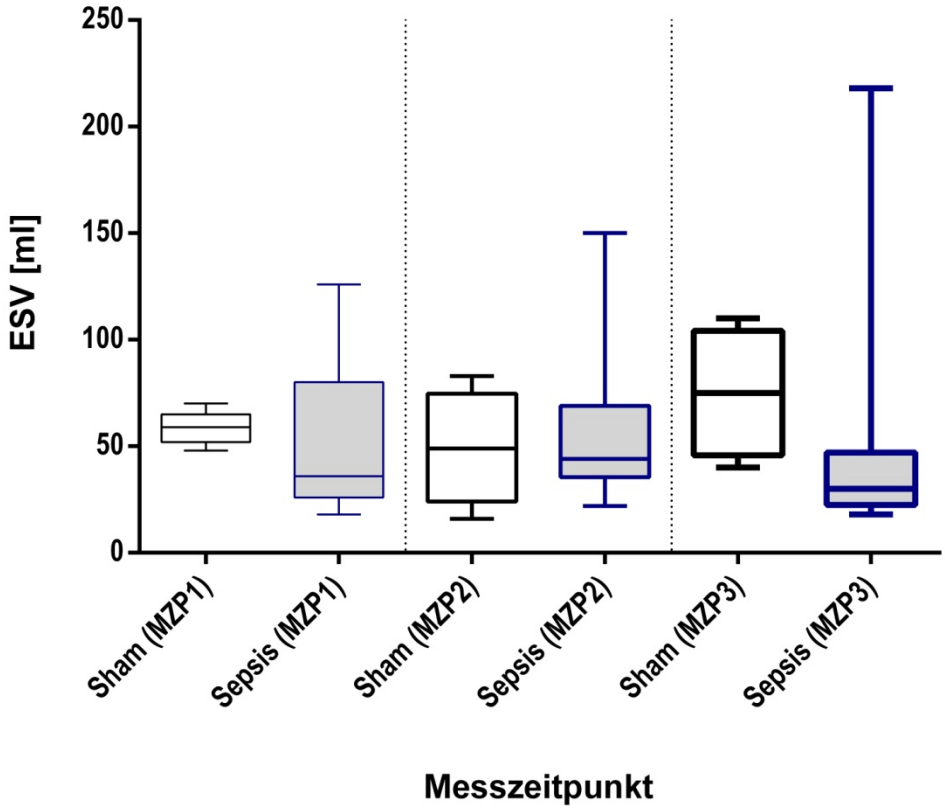

Abb. 29 Box und Whisker Plot des linksventrikulären endsystolischen Volumens ESV [ml] der Versuchsgruppen zu den Messzeitpunkten MZP 1,2,3. Dargestellt sind die Mediane, die 25./75. Perzentile (Begrenzungen der Kästen) und der jeweilige minimale und maximale Wert. Alle Versuchsgruppen sind jeweils nebeneinander zu einem Messzeitpunkt dargestellt. Alle Messzeitpunkte sind aufsteigend auf der x-Achse nebeneinander dargestellt und durch eine gestrichelte senkrechte Linie getrennt.

3.4.6 Linksventrikulärer endsystolischer Druck: ESP

Auch der linksventrikuläre endsystolische Druck (Abb. 30) unterschied sich zwischen als auch innerhalb der Versuchsgruppen nicht signifikant, sank aber geringfügig in der Sepsis-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe Sham.

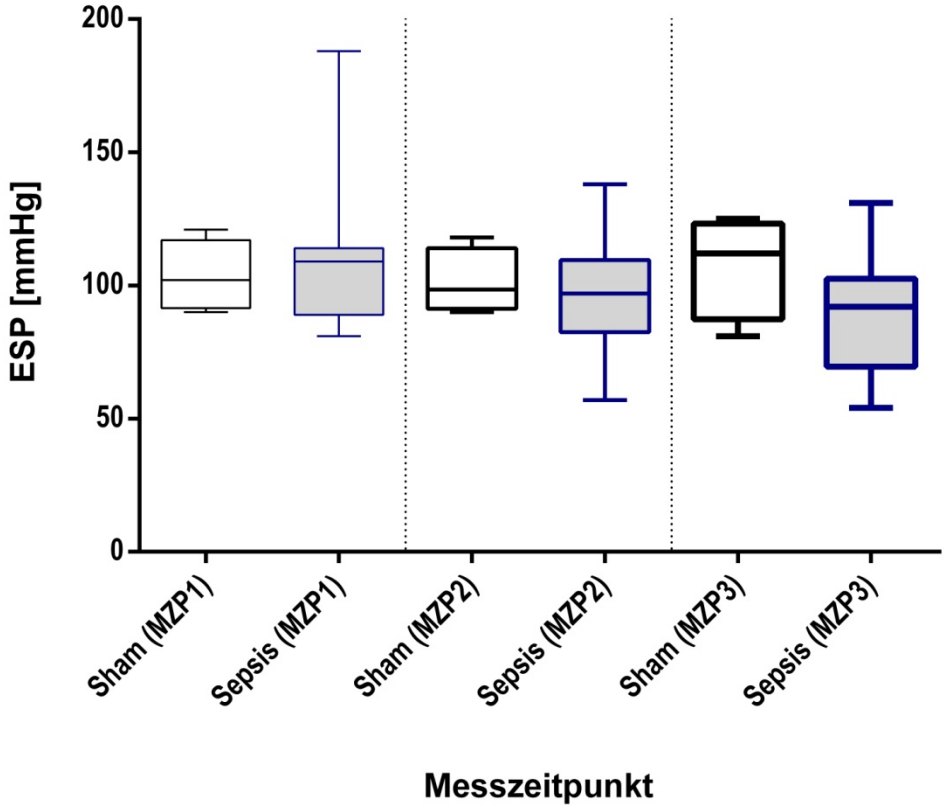

Abb. 30 Box und Whisker Plot des linksventrikulären endsystolischen Drucks EDP [ml] der Versuchsgruppen zu den Messzeitpunkten MZP 1,2,3. Dargestellt sind die Mediane, die 25./75. Perzentile (Begrenzungen der Kästen) und der jeweilige minimale und maximale Wert. Alle Versuchsgruppen sind jeweils nebeneinander zu einem Messzeitpunkt dargestellt. Alle Messzeitpunkte sind aufsteigend auf der x-Achse nebeneinander dargestellt und durch eine gestrichelte senkrechte Linie getrennt.

3.4.7 Elastance: Ea

Die Elastance (Abb. 31) unterschied sich zwischen als auch innerhalb der Versuchsgruppen nicht signifikant.

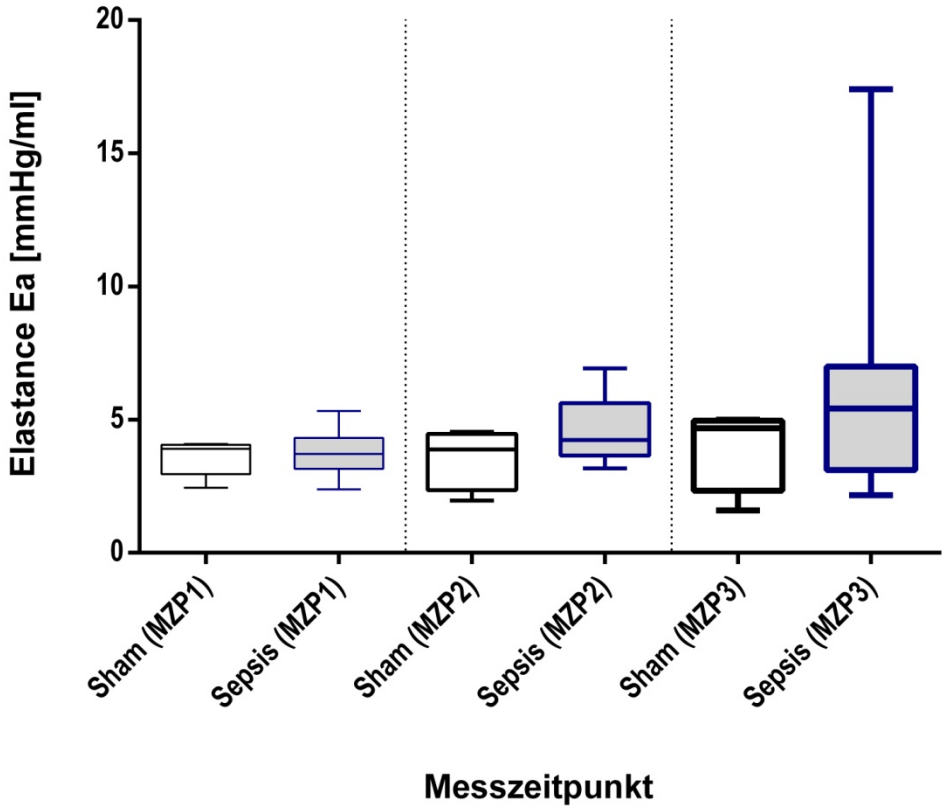

Abb. 31 Box und Whisker Plot der Elastance Ea [mmHg/ml] der Versuchsgruppen zu den Messzeitpunkten MZP 1,2,3. Dargestellt sind die Mediane, die 25./75. Perzentile (Begrenzungen der Kästen) und der jeweilige minimale und maximale Wert. Alle Versuchsgruppen sind jeweils nebeneinander zu einem Messzeitpunkt dargestellt. Alle Messzeitpunkte sind aufsteigend auf der x-Achse nebeneinander dargestellt und durch eine gestrichelte senkrechte Linie getrennt.

3.4.8 Maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit: dP/dt_{max}

Die linksventrikuläre Druckanstiegsgeschwindigkeit (Abb. 32) ist ein Maß für die Kontraktilität während des Druckanstiegs in der Systole. Die Werte zeigen einen signifikanten Anstieg innerhalb der Sepsis-Gruppe auf.

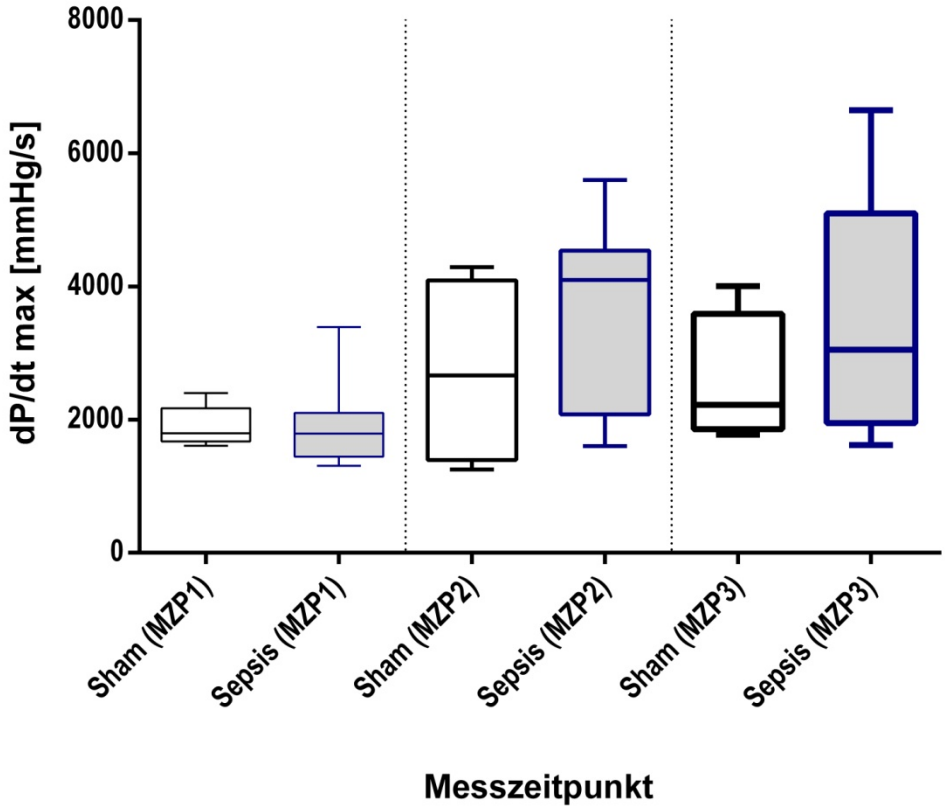

Abb. 32 Box und Whisker Plot der maximalen Druckanstiegsgeschwindigkeit dP/dt_{max} [mmHg/s] der Versuchsgruppen zu den Messzeitpunkten MZP 1,2,3. Dargestellt sind die Mediane, die 25./75. Perzentile (Begrenzungen der Kästen) und der jeweilige minimale und maximale Wert. Alle Versuchsgruppen sind jeweils nebeneinander zu einem Messzeitpunkt dargestellt. Alle Messzeitpunkte sind aufsteigend auf der x-Achse nebeneinander dargestellt und durch eine gestrichelte senkrechte Linie getrennt.

Die nachfolgende Abbildung 34 zeigt die Signifikanzen innerhalb der septischen Versuchsgruppe jeweils im Vergleich der Messzeitpunkte 2 und 3 zum Messzeitpunkt 1 (vor Auslösen der Sepsis).

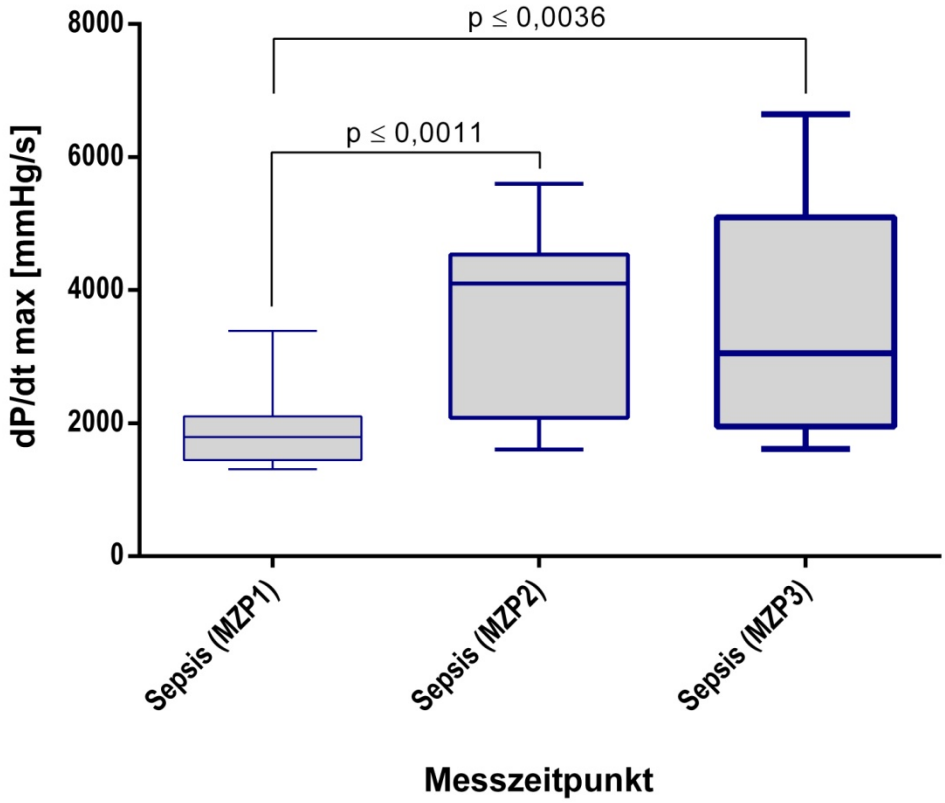

Abb. 33 Box und Whisker Plot der maximalen Druckanstiegsgeschwindigkeit dP/dt_{max} [mmHg/s] innerhalb der Versuchsgruppe Sepsis zu den Messzeitpunkten MZP 1,2,3. Dargestellt sind die Mediane, die 25./75. Perzentile (Begrenzungen der Kästen) und der jeweilige minimale und maximale Wert. Zu den Messzeitpunkten gibt es einen signifikanten Anstieg von dP/dt_{max} zwischen *MZP 2 – MZP 1* ($p \leq 0{,}0011$) und *MZP 3 – MZP 1* ($p \leq 0{,}0036$)

3.4.9 Ejektionsfraktion: EF

Die Ejektionsfraktionen (Abb. 34) unterscheiden sich nicht signifikant zwischen als auch innerhalb der Versuchsgruppen.

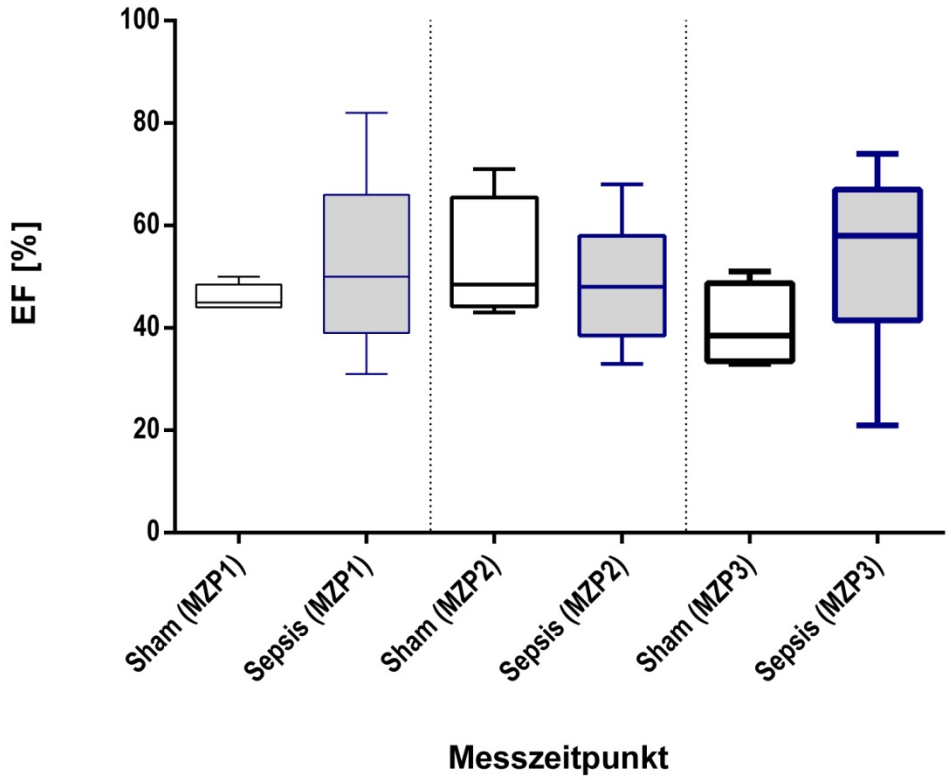

Abb. 34 Box und Whisker Plot der Ejektionsfraktion EF [%] der Versuchsgruppen zu den Messzeitpunkten MZP 1,2,3. Dargestellt sind die Mediane, die 25./75. Perzentile (Begrenzungen der Kästen) und der jeweilige minimale und maximale Wert. Alle Versuchsgruppen sind jeweils nebeneinander zu einem Messzeitpunkt dargestellt. Alle Messzeitpunkte sind aufsteigend auf der x-Achse nebeneinander dargestellt und durch eine gestrichelte senkrechte Linie getrennt.

3.5 Diastolische Funktion

3.5.1 Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen: EDV

Das linksventrikulär enddiastolische Volumen (Abb. 35) unterscheidet sich zwischen als auch innerhalb der Versuchsgruppen nicht signifikant. Zum Ende der Versuche (MZP 3) sanken die Werte jedoch leicht in der Sepsis-Gruppe.

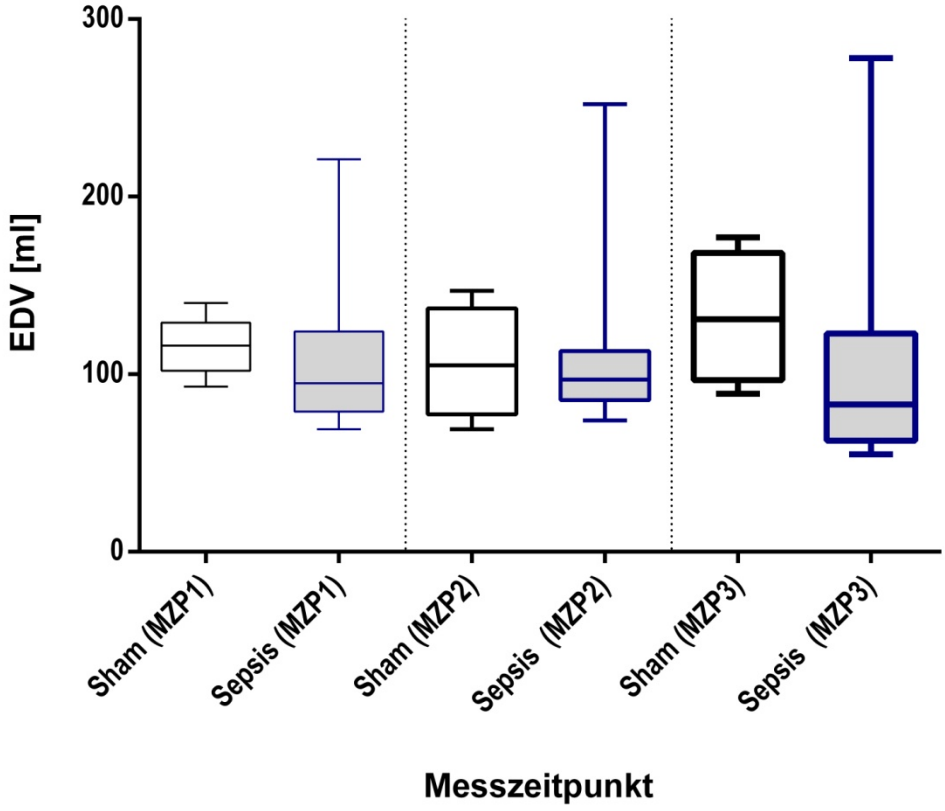

Abb. 35 Box und Whisker Plot des linksventrikulären enddiastolischen Volumens EDV [ml] der Versuchsgruppen zu den Messzeitpunkten MZP 1,2,3. Dargestellt sind die Mediane, die 25./75. Perzentile (Begrenzungen der Kästen) und der jeweilige minimale und maximale Wert. Alle Versuchsgruppen sind jeweils nebeneinander zu einem Messzeitpunkt dargestellt. Alle Messzeitpunkte sind aufsteigend auf der x-Achse nebeneinander dargestellt und durch eine gestrichelte senkrechte Linie getrennt.

3.5.2 Linksventrikulärer enddiastolischer Druck: EDP

Der linksventrikulär enddiastolische Druck (Abb. 36) ist einer der konventionellen Parameter zur Beschreibung der diastolischen Funktion. Er ist allerdings vor- und nachlastabhängig. Der linksventrikulär enddiastolische Druck unterscheidet sich zwischen den Gruppen nicht signifikant, steigt aber leicht zum Ende der Versuchsreihen (MZP 3) in der Sepsis-Gruppe an.

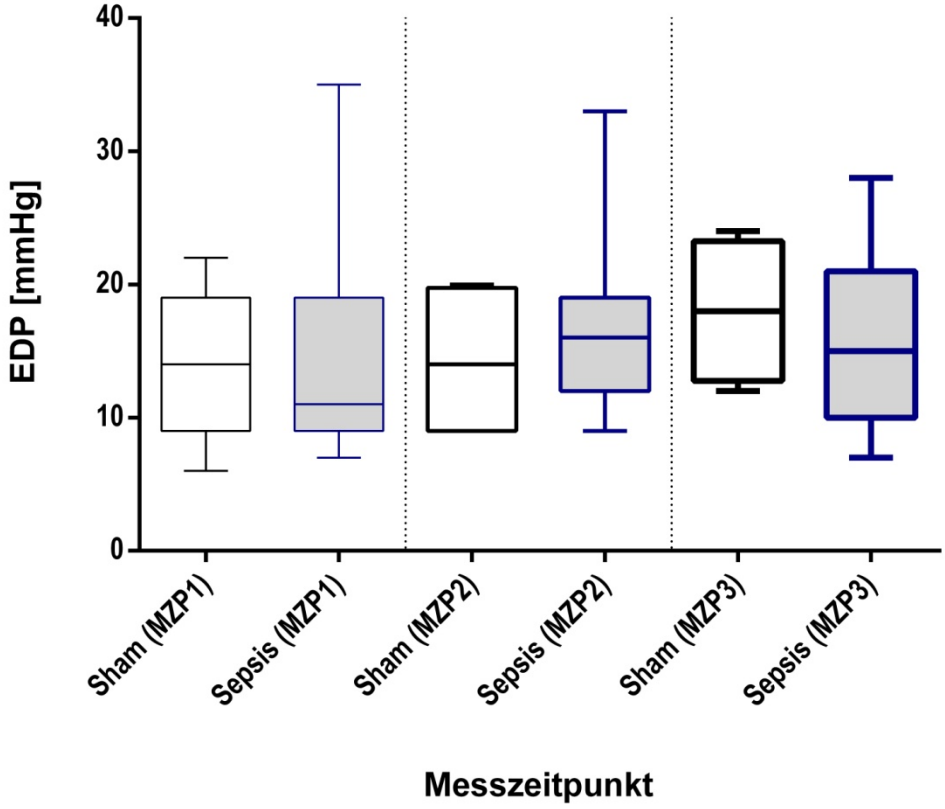

Abb. 36 Box und Whisker Plot des linksventrikulären enddiastolischen Drucks EDP [mmHg] der Versuchsgruppen zu den Messzeitpunkten MZP 1,2,3. Dargestellt sind die Mediane, die 25./75. Perzentile (Begrenzungen der Kästen) und der jeweilige minimale und maximale Wert. Alle Versuchsgruppen sind jeweils nebeneinander zu einem Messzeitpunkt dargestellt. Alle Messzeitpunkte sind aufsteigend auf der x-Achse nebeneinander dargestellt und durch eine gestrichelte senkrechte Linie getrennt.

3.5.3 Maximale Druckabfallgeschwindigkeit: dP/dt_{min}

Die linksventrikuläre Druckabfallgeschwindigkeit (Abb. 37) ist ein Maß für die Relaxation während des Druckabfalls in der Diastole und gilt auch als konventioneller Parameter der diastolischen Funktion. In keiner der Gruppen wurden in dieser Arbeit signifikante Unterschiede gefunden.

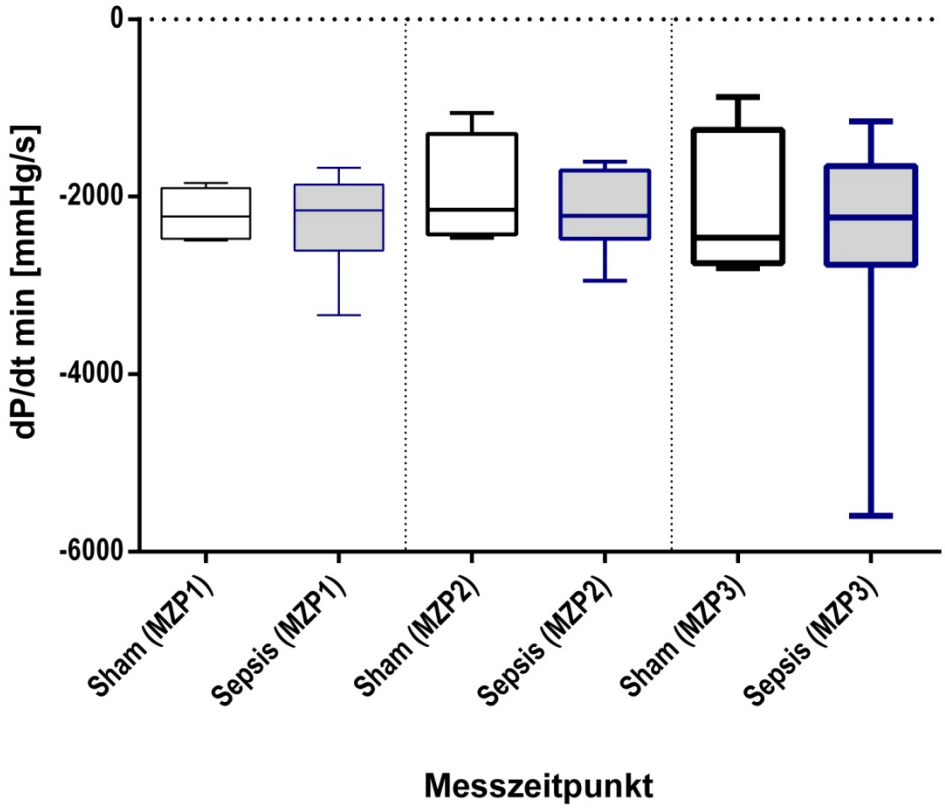

Abb. 37 Box und Whisker Plot der maximalen Druckabfallgeschwindigkeit dP/dt_{min} [mmHg/s] der Versuchsgruppen zu den Messzeitpunkten MZP 1,2,3. Dargestellt sind die Mediane, die 25./75. Perzentile (Begrenzungen der Kästen) und der jeweilige minimale und maximale Wert. Alle Versuchsgruppen sind jeweils nebeneinander zu einem Messzeitpunkt dargestellt. Alle Messzeitpunkte sind aufsteigend auf der x-Achse nebeneinander dargestellt und durch eine gestrichelte senkrechte Linie getrennt.

3.5.4 Relaxationszeit: TAU

TAU ist ein Parameter, der die frühe Relaxation widerspiegelt. TAU zeigt einen signifikanten Abfall (Abb. 38). Bei der Sepsis-Gruppe sank die Relaxationszeit TAU zum Ende der Versuchszeit sowohl gegenüber der Sham-Gruppe als auch innerhalb der Gruppen gegen die Baseline (MZP 1 vor Sepsis) signifikant. Die Nachfolgenden Abbildungen 39-41 stellen die Signifikanzen (Adjusted P-Value) grafisch und numerisch im Detail dar.

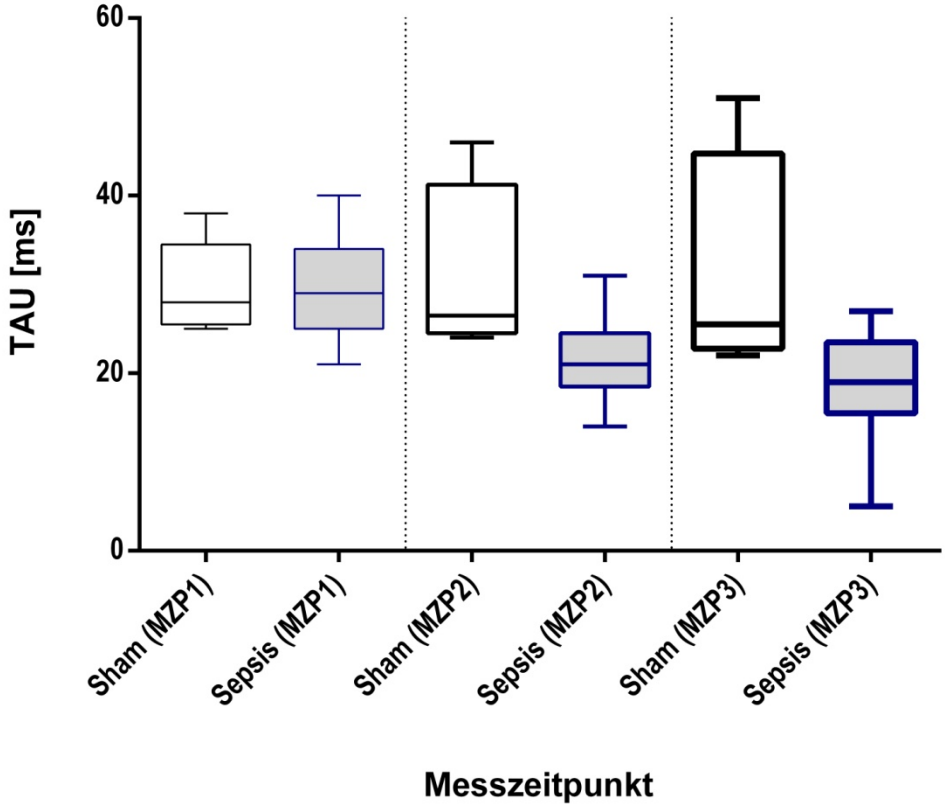

Abb. 38 Box und Whisker Plot der Relaxationszeit TAU [ms] der Versuchsgruppen zu den Messzeitpunkten MZP 1,2,3. Dargestellt sind die Mediane, die 25./75. Perzentile (Begrenzungen der Kästen) und der jeweilige minimale und maximale Wert. Alle Versuchsgruppen sind jeweils nebeneinander zu einem Messzeitpunkt dargestellt. Alle Messzeitpunkte sind aufsteigend auf der x-Achse nebeneinander dargestellt und durch eine gestrichelte senkrechte Linie getrennt.

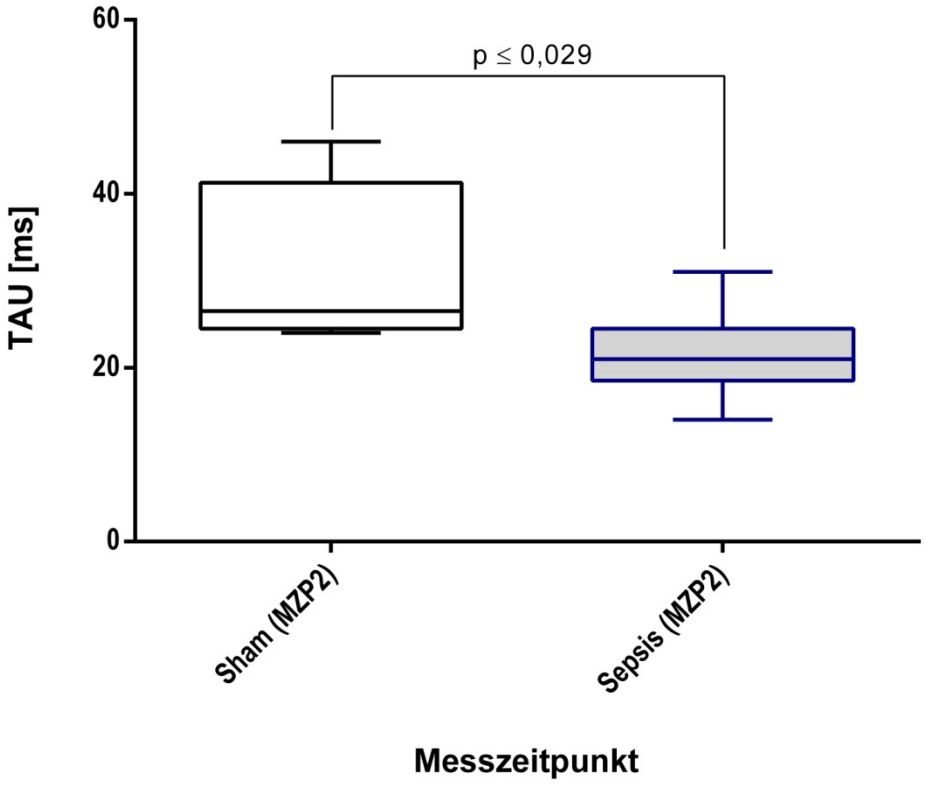

Abb. 39 Box und Whisker Plot der Relaxationszeit TAU [ms] zwischen den Versuchsgruppen zum Messzeitpunkt 2. Dargestellt sind die Mediane, die 25./75. Perzentile (Begrenzungen der Kästen) und der jeweilige minimale und maximale Wert. Zum Messzeitpunkt 2 gibt es einen signifikanten Abfall der Relaxationszeit zwischen den Gruppen *Sham-Sepsis* (p ≤ 0,029).

.

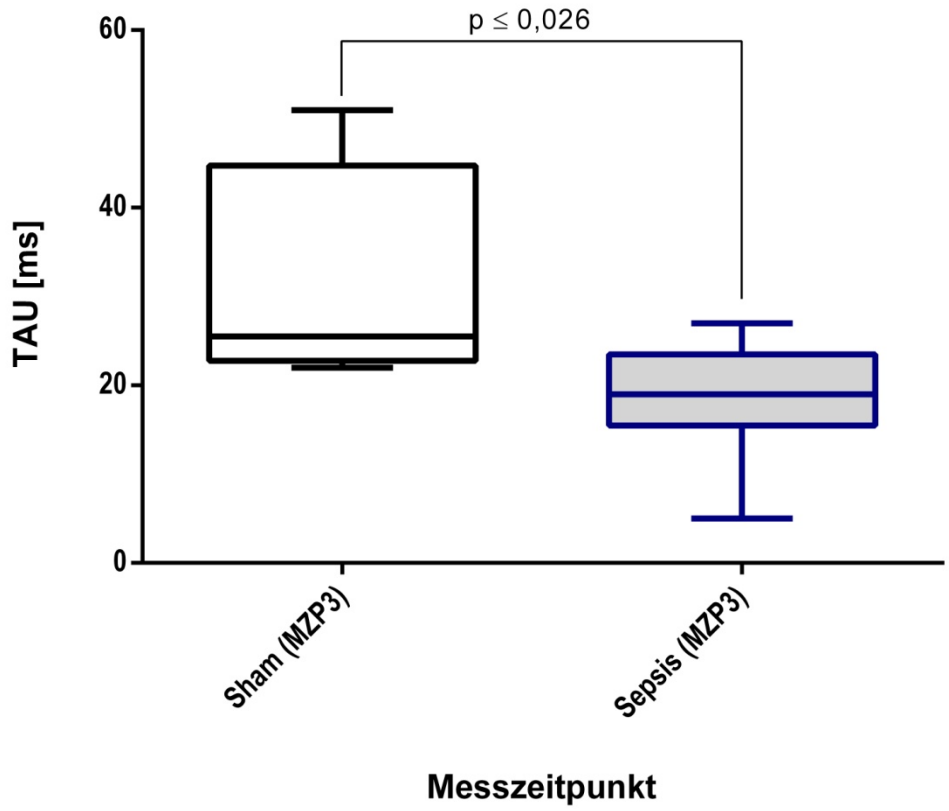

Abb. 40 Box und Whisker Plot der Relaxationszeit TAU [ms] zwischen den Versuchsgruppen zum Messzeitpunkt 3. Dargestellt sind die Mediane, die 25./75. Perzentile (Begrenzungen der Kästen) und der jeweilige minimale und maximale Wert. Zum Messzeitpunkt 3 gibt es einen signifikanten Abfall der Relaxationszeit zwischen den Gruppen *Sham-Sepsis* (p ≤ 0,026).

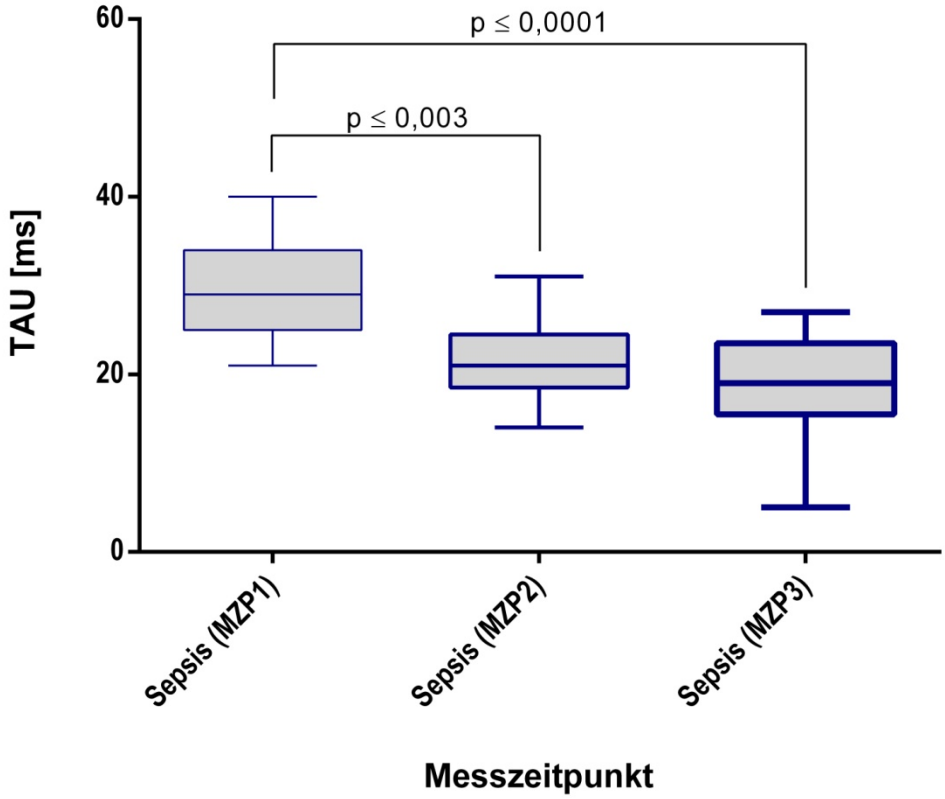

Abb. 41 Box und Whisker Plot der Relaxationszeit TAU [ms] innerhalb der Versuchsgruppe Sepsis zu den Messzeitpunkten MZP 1,2,3. Dargestellt sind die Mediane, die 25./75. Perzentile (Begrenzungen der Kästen) und der jeweilige minimale und maximale Wert. Zu den Messzeitpunkten gibt es einen signifikanten Abfall der Relaxationszeit zwischen *MZP 2 – MZP 1* ($p \leq 0{,}003$) und *MZP 3 – MZP 1* ($p \leq 0{,}0001$).

3.6 Zusammenfassung der Hämodynamik

Die Herzfrequenz HF steigt nach 12 h (MZP 2) und 24 h (MZP 3) Sepsis sowohl innerhalb der Sepsis-Gruppe im Vergleich zur Baseline (MZP 2-1: $p \leq 0{,}0005$; MZP 3-1: $p \leq 0{,}0001$; siehe Abb. 25) als auch gegenüber der Kontrollgruppe Sham zum jeweiligen Messzeitpunkt (MZP 2: $p \leq 0{,}0023$; MZP 3: $p \leq 0{,}0001$; siehe Abb. 23-24) signifikant an. Ebenfalls ist ein signifikanter Anstieg bei der maximalen Druckanstiegsgeschwindigkeit dP/dt_{max} innerhalb der Sepsis-Gruppe und Messzeitpunkten gegenüber der Baseline zu verzeichnen (MZP 2-1: Sepsis $p \leq 0{,}0011$; MZP 3-1: Sepsis $p \leq 0{,}0036$; siehe Abb. 33). Das Herzzeitvolumen CO weist einen signifikanten Anstieg in der Sepsis-Gruppe zum MZP 2-1: $p \leq 0{,}0039$; MZP 3-1: $p \leq 0{,}0048$; siehe Abb. 27 auf.

Andere systolische Parameter wie der linksventrikuläre endsystolische Druck ESP waren in der Sepsis-Gruppe zum Ende der Versuchszeit leicht erniedrigt, wogegen in der Kontrollgruppe (Sham) kein wesentlicher Unterschied festellbar war. Das linksventrikuläre endsystolische Volumen ESV war in der Sepsis-Gruppe ebenfalls zum Versuchsende leicht erniedrigt, wogegen aber die Kontrollgruppe Sham einen geringen Anstieg zu verzeichnen hatte. Die Sepsis-Gruppe hatte zur Mitte der Versuchszeit MZP 2 einen leichten Anstieg bei ESV und Herzleistung SW zu verzeichnen. Diese Änderungen waren aber statistisch nicht signifikant.

Das Schlagvolumen SV, die Elastance Ea sowie die Ejektionsfraktion EF zeigte weder innerhalb der Gruppen noch gegenüber der Kontrollgruppe eine signifikante Änderung. Die diastolische Funktion zeigte in den konventionellen Parametern wie dem enddiastolischen Druck EDP, dem enddiastolischen Volumen EDV und der maximalen Druckabfallgeschwindigkeit dP/dt_{min} keine signifikanten Unterschiede. Allerdings war nach 24 h Sepsis (MZP 3) beim EDV ein leicht erniedrigter Wert festzustellen, wogegen EDP zum gleichen MZP einen etwas erhöhten Wert widerspiegelt. Das könnte auf eine beginnende linksventrikuläre Kammersteifigkeit hindeuten. Bei der Relaxationskonstante TAU konnten signifikante Unterschiede zum Ende der Versuchszeit in der Sepsis-Gruppe als auch im Vergleich zur Sham-Gruppe festgestellt werden. Tau sank gegenüber der Kontrollgruppe Sham zum jeweiligen Messzeitpunkt (MZP 2: $p \leq 0{,}0029$; MZP 3: $p \leq 0{,}0026$; siehe Abb. 39-40) signifikant. In der Sepsis-Gruppe konnten signifikante Änderungen innerhalb der Gruppe gegen die Baseline, allerdings zu beiden Messzeitpunkten festgestellt werden (MZP 2-1: $p \leq 0{,}003$; MZP 3-1: $p \leq 0{,}0001$; siehe Abb. 41).

4. Diskussion

4.1 Studienmodell

Die vorliegende Studie wurde an einem Tiermodell durchgeführt, um die linksventrikulären Funktionen im septischen Schock bei vorbestehender koronarer Herzerkrankung (hier Arteriosklerose) zu bewerten. Die Verwendung von Schweinen gestattet es, aufgrund der im Vergleich zum Menschen größten Homologie insb. der Myokardfunktionen eine Aussage über die linksventrikulären hämodynamischen Herzparameter im septischen Schock bei koronarer Vorerkrankung zu erhalten. Aus den vorhergegangenen Studien des Institutes APV lagen Erfahrungen mit einem etablierten Tiermodell vor [5] [4] [61] [62] [67] [108], das den Anforderungen nahe kommt, wie sie von verschiedenen Autoren für ein Tiermodell in Analogie zur schweren Sepsis beim Menschen formuliert wurden [37] [46]: Hypermetabolismus, niedriger peripherer Widerstand mit erhöhtem Herzzeitvolumen, respiratorische Insuffizienz mit erforderlicher maschineller Beatmung und Organversagen. Dieses Modell beruht auf der Auslösung eines hyperdynamen Schocks durch kontinuierliche Endotoxininfusion. Das Modell erfüllt so die von verschiedenen Autoren [32] [36] [107] formulierten Kriterien eines *klinisch relevanten* Modells des septischen Schocks, wie er im Alltag der Intensivmedizin auftritt. Die Auslösung des septischen Schocks durch eine fäkale Peritonitis repräsentiert schließlich eine der wichtigsten Ursachen eines septischen Schocks bei (nicht-kardiochirurgischen) operativen Patienten [64] [90].

Im Rahmen einer Weiterentwicklung des bisher verwendeten Modells wurde in der vorliegenden Studie das hämodynamische Bild durch eine fäkale Peritonitis ausgelöst. Dieses Vorgehen repräsentiert ein in der Literatur inzwischen in diversen Studien etabliertes Modell, das als besonders adäquate Reproduktion des septischen Schocks beim Menschen gilt [3] [44] [45] [55] [113]. Die Arbeitsgruppe hatte die Schweinerasse bereits im Rahmen anderer Versuchsvorhaben verwendet, so dass ausreichend Erfahrungen vorlagen und zusätzliche Versuche zur Etablierung des Narkoseverfahrens sowie der chirurgischen Instrumentierung nicht benötigt wurden.
In der vorliegenden Studie wurden Schweine verwendet, die eine homozygote, familiäre Hypercholesterinämie aufweisen und die durch eine entsprechende

ubiquitäre, cholesterinreiche Diät eine Arteriosklerose, insbesondere der Koronargefäße entwickeln konnten [104][103]. Da eine große Zahl von Patienten mit septischem Schock als Ko-Morbidität eine Koronarsklerose aufweist, gewinnt dieses Studienmodell an klinischer Relevanz, um neue pathophysiologische Erkenntnisse über diese Erkrankung zu gewinnen und vor allem, um bewährte Therapiestrategien und neue pharmakologische Interventionsmöglichkeiten zu überprüfen.

Die hier vorliegenden Messungen der Herzparameter mit der Konduktanzmethode wurden im Rahmen eines Versuchsvorhabens durchgeführt, das primär der Fragestellung nach einem möglichen klinischen Einsatz und einem therapeutischem Zweck von GW0742 dienen sollte. Der wirksame Nachweis von GW0742 konnte zwischenzeitlich nicht bestätigt werden [116], so dass die Versuchsgruppen PPAR (Peritonitis + Wirkstoff GW0742) und Placebo (Peritonitis + Trägerlösung) in der vorliegenden Arbeit als sog. Sepsis-Gruppe zusammengeführt und gemeinsam ausgewertet wurde.

4.2 Methodischer Umgang mit der Konduktanzmethode

Mit Hilfe der Konduktanzmethode die Herzfunktionen in vivo in einem physiologisch sehr ähnlichen Zustand zu betrachten und zu messen wurde bei Patienten bereits in den 80er Jahren durchgeführt [8][98][9]. Die kardialen Parameter können hierbei direkt im linken Ventrikel erfasst werden. Über die simultane Aufzeichnung von Druck- und Volumenparametern lassen sich somit die linksventrikulären Funktionen sehr genau erfassen und beschreiben. Aufgrund der hohen Kosten, des invasiven Eingriffs, des technischen Aufwandes und der schwierigen Interpretation der Daten hat sich die Konduktanzmethode in der wissenschaftlichen Forschung inzwischen etabliert, wird aber als Standardmethode im klinischen Alltag nicht verwendet. Die Genauigkeit dieser Messmethode konnte durch vergleichende, bildgebende Verfahren wie der MRT oder der Echokardiografie bestätigt werden [35] [117].

In der vorliegenden Arbeit wurden keine Vor- und Nachlastunabhängigen kardialen Parameter, wie z.B. die ESPVR und die EDPVR aufgezeichnet, da im Studienmodell eine Okklusion der Vena cava als Voraussetzung der lastunabhängigen Messung nicht durchführbar war. Vor der Anwendung des

Konduktanzmessverfahrens müssen die Versuchstiere anästhesiert werden. Eine Beeinflussung des Herzkreislaufsystems durch das Narkotikum bzw. die Medikamentierung und Volumensubstitution während der Versuchszeit muss also berücksichtigt werden.

Die manuelle Korrektur der aufgezeichneten Volumen- oder Druckkurven scheint auf den ersten Blick etwas „willkürliches“ zu haben und nicht wissenschaftlich fundiert zu sein. Bei näherer Betrachtung aber, ist dies ein nützliches Hilfsmittel, um die Integrität der Messdaten zu erhöhen, in dem unphysiologische und/oder technisch bzw. physiologisch nicht mögliche Volumen und/oder Druckverläufe aus der Gesamtberechnung manuell herausgenommen werden. Die so gewonnen Daten sind im Vergleich zu „problemlosen Messungen“ oder hämodynamischen Messwerten aus anderen Quellen als plausibel und valide zu bezeichnen.

4.3 Systolische Hämodynamik

Die systolischen Funktionen innerhalb der Sham-Gruppe sind unauffällig und zeigen mit fortschreitendem Messzeitpunkt keine signifikanten Änderungen im Rahmen der Messabweichungen. Änderungen der kardialen Parameter der Sepsis-Gruppe verlaufen weitgehend parallel. So zeigt die Sepsis-Gruppe in den Abbildungen 22 – 24 eine signifikante Steigerung der Herzfrequenz gegenüber der Sham-Gruppe als auch innerhalb der Gruppen gegen Baseline ab dem Messzeitpunkt 2, d.h. 12 Stunden nach Auslösen der Sepsis (Abb. 25). Das Schlagvolumen bleibt bei allen Gruppen über die gesamten Messzeitpunkte hinweg nahezu konstant. Für das Herzzeitvolumen CO, welches sich aus dem Produkt von Schlagvolumen und Herzfrequenz berechnet, bedeutet dies bei signifikant steigender Herzfrequenz eine Überkompensation (bei leicht fallenden SV) des Herzminutenvolumens, so dass auch hier eine signifikante Steigerung zumindest in der Sepsis-Gruppe ab dem MZP 2 (Abb. 27) zu verzeichnen ist.

Auch waren die Werte für dP/dt_{max} innerhalb der Sepsis-Gruppe ab 12 h Sepsis (MZP 2) signifikant erhöht. Eine Erklärung hierfür ist sicherlich die Medikation während der Versuchsdauer mit Katecholaminen (positiv Inotropen Effekt von Noradrenalin) sowie der Volumensubstitution. [20]. Noradrenalin erhöht in der

Sepsis hierbei nicht nur die Vorspannung im Herzen sondern auch die Herzfrequenz, wodurch infolge dessen auch dP/dt_{max} ansteigt [80].
Für die Herzleistung, den endsystolischen Druck, die arterielle Nachlast (Elastance), die Ejektionsfraktion und das endsystolische Volumen waren zu keinem Messzeitpunkt signifikante Inter- bzw. Intra-Gruppenunterschiede erkennbar.

Für die arterielle Nachlast hätte man ab dem MZP 2 (12h Sepsis) einen Anstieg der Messwerte erwarten dürfen, ebenso für die Ejektionsfraktion ein Absinken der Auswurfleistung, da EF ein lastabhängiger Parameter ist. Da aber im Rahmen eines septischen Schocks der Gefäßwiderstand absinkt [29] und bei gleichzeitiger Gabe von Noradrenalin mit seiner vasokonstrikiven Wirkung ist es denkbar, dass die Parameter deshalb über den Versuchszeitraum nahezu stabil blieben [18]. Somit wäre eine Beeinträchtigung der eigentlichen systolischen Funktion nicht wahrnehmbar, da sich die Effekte der Medikation (Vasokonstriktion) und des verringerten Gefäßwiderstandes mit den Auswirkungen durch die septische Kardiomyopathie gegenseitig aufheben [71].

4.4 Diastolische Hämodynamik

Die konventionellen Parameter (EDP, EDV und dP/dt_{min}) der diastolischen Funktion konnten in dieser Studie keine diastolische Dysfunktion aufzeigen. Das bedeutet, dass sowohl der EDP wie auch EDV und die Druckabfallgeschwindigkeit dP/dt_{min} über alle Messzeitpunkte und alle Gruppen nicht signifikant verändert waren.
Hier hätte man gerade im septischen Schock erwarten dürfen, dass der linke Ventrikel als Antwort auf eine kardiale Dysfunktion zur Aufrechterhaltung des Schlagvolumens mit einer Dilatation des Ventrikels reagiert [74] und der Wert von EDV über die Versuchsdauer (Sepsis) hin zunimmt. Dies wurde schon in der Literatur am Kaninchen [68] als auch an Mäusen [120] beschrieben. Andere Studien beschrieben diesen Effekt bei überlebenden Patienten im Vergleich zu verstorbenen Patienten nach einer Sepsis [49][40][58]. In dieser vorgenannten Studie von Parker et al. [74] konnte durch die Verwendung der Radionuklidventrikulographie bei Patienten mit überlebtem septischen Schock

eine verringerte linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) sowie eine akute Dilatation des linken Ventrikels (gekennzeichnet durch einen Anstieg des linksventrikulären enddiastolischen Volumens - LVEDV) beobachtet werden, welche sich aber nach 7-10 Tagen wieder normalisierte, also reversibel war. Nicht überlebende Patienten hatten dagegen über den gesamten Zeitraum des septischen Schocks bis zum Tode eine normale LVEF und keinen Anstieg des LVEDV aufgewiesen. Alle Patienten beider Gruppen hatten dabei über den Krankheitsverlauf normale oder erhöhte Herzindices und einen erniedrigten systemischen Gefäßwiderstand. Nachfolgende Studien bestätigten diese „adaptive“ linksventrikuläre Dilatation im septischen Schock sowohl in Tiermodellen [68] [120] als auch beim Menschen [13]. Kontrovers bleibt aber dennoch die Hypothese der adaptiven linksventrikulären Dilatation, da in weiteren Studien, obwohl Dysfunktionen beobachtbar waren, mit Hilfe der Echokardiographie keine solche linksventrikuläre Dilatation mit Zunahme des EDV in Patienten mit septischem Schock nachgewiesen werden konnte [111] [109] [79][48].

Wie in der Einleitung schon erwähnt, ist bei den meisten dieser Studien am Patienten bei der Bewertung der Herzfunktionen in der Sepsis die kardiale Ko-Morbidität wie z.B. Koronarsklerose überwiegend nicht berücksichtigt worden, bzw. wurde beim Versuchssetup explizit ausgeschlossen. Zudem bekamen die Mehrzahl der untersuchten Patienten keine Vasopressoren verabreicht. Auch experimentelle Studien gingen immer von gesunden Tiermodellen ohne kardiale Begleiterkrankungen aus.

Weiterhin ist auch nicht auszuschließen, dass allein die unterschiedlichen angewendeten Messmethoden in diesen Studien (MRT, transösophageale oder transthorakale Echokardiographie, Radionuklidventrikulographie), zumindest quantitativ, auch zu einer abweichenden Bewertung führen können [50]. Auch besteht bei den bildgebenden Verfahren die Gefahr, dass zumindest die visuelle Beurteilung im hohen Maße abhängig vom Untersucher ist.

Festzuhalten ist, ob eine Dilatation des Ventrikels als „Systemantwort“ stattfindet, ist individuell verschieden. In den vorliegenden Messungen gab es nur ein Versuchstier (#822), welches ein EDV von 110 ml zu Beginn der Sepsis hatte und zum Versuchsende (24h) ein EDV von 278 ml aufwies, während alle anderen Versuchstiere keine Vergrößerung aufwiesen. Es kann aber nicht ausgeschlossen

werden, dass eine Dilatation des LV erst nach einer längeren Versuchsdauer als in der vorliegenden Arbeit auftritt. Parker et al. [74] berichtet zwar vom Auftreten von Dilatation innerhalb der ersten 24 h, was diesem Versuchszeitraum entsprechen würde. Von Experimenten an wachen Hunden mit Sepsis [68] und Schweinen mit Endotoxämie [60][59] ist jedoch bekannt, dass eine LV Dilatation erst nach 48 Stunden aufgetreten war.

Die von der Herzfrequenz unabhängige Relaxationszeit TAU wies ab dem MZP 2 (12h) einen signifikanten Abfall innerhalb der Sepsis-Gruppe gegenüber der Sham-Gruppe auf. Wie in den Abb. 39-41 dargestellt, gab es hierbei einen signifikanten Abfall gegenüber den Basalwerten bzw. der Kontrollgruppe. Eine Erklärung könnte auch hierbei die Gabe von Katecholaminen mit ihrem positiv lusitropen Effekt auf die diastolische Relaxation sein, welches eine schnellere diastolische Relaxation ermöglicht [20].

Wie schon erwähnt, haben sich die Werte EDV und EDP im septischen Schwein über den Versuchsablauf nicht signifikant verändert. Eine signifikante Veränderung mit sinkendem EDV und steigendem EDP wäre aber zu erwarten gewesen und hätte auf eine Verschlechterung der linksventrikulären Compliance durch eine zunehmende Steifheit des linken Ventrikels hingewiesen. Diese Annahme wird auch durch eine Studie bekräftigt, in welcher Sepsispatienten mit vorbestehender koronarer Arterienerkrankung (CAD, coronary artery disease) ein signifikant niedrigeres EDV vorweisen, als Sepsispatienten ohne eine Koronarerkrankung. Dies lässt die Vermutung zu, dass eine vorbestehende Arteriosklerose zu einer Verschlechterung der ventrikulären Dilatation beiträgt [82]. Weiterhin wurde bei einer Studie mit 40 Patienten, von denen 12 eine Herzvorerkrankung aufwiesen, festgestellt, dass sich bei 7 Patienten eine reversible kardiale Dysfunktion (mit reduziertem EF und vergrößertem linksventrikulärem enddiastolischem Durchmesser) im Vergleich zu Patienten mit normalem EF, während der Sepsis entwickelt hatte. Interessanterweise hatte keiner dieser 7 Patienten eine vorbestehende Herzerkrankung und alle diese Patienten überlebten, trotz einer Sterblichkeitsrate von 23% [65]. Auch bei einer weiteren Studie mit Freiwilligen ohne eine Ko-Morbidität, denen Endotoxine injiziert wurden, zeigten diese eine verringerte ventrikuläre Performance und ein erhöhtes enddiastolisches Volumen [100].

4.5 Bedeutung dieser Studie

Mit dieser Studie konnte gezeigt werden, wie eine fäkale Sepsis im Tiermodell bei vorbestehender koronarer Herzerkrankung zu einer Verschlechterung der Herzfunktion führt. Damit erweitert diese Studie das Wissen um die Pathophysiologie der kardialen Funktion im septischen Schwein bei vorbestehender koronarer Herzerkrankung. Das grundlegende Verständnis für die Mechanismen einer septischen Kardiomyopathie bleibt aber weiterhin Grundlage für Diskussionen [119].

Ferner konnte im Rahmen der Studie *„Effekte des PPAR-β/Δ-Agonisten GW0742 auf Nieren- und Herzfunktion sowie Organmorphologie bei fäkaler Peritonitis des Schweins“* bestätigt werden, dass die Gabe von GW0742 (PPAR-Gruppe) keinen nachweisbaren Effekt bzgl. einer etwaigen Beeinflussung der Myokardinsuffizienz im Rahmen eines septischen Schockes hat [116], weshalb die in dieser Arbeit erwähnte gemeinsame Betrachtung und Zusammenlegung zur sog. Sepsis-Gruppe durchaus berechtigt ist.

Im Übrigen konnte durch die Benutzung des Konduktanz-Katheters gezeigt werden, dass eine genaue Bewertung der kardialen Funktion am besten durch die Analyse der Druck-Volumen-Kurven und vor allem der hochgenauen Druckmessung im Ventrikel möglich ist. Insbesondere kann somit die Darstellung der diastolischen Funktion durch den Einsatz von Druck-Volumen-Kathetern verbessert werden, da auch mit modernster Doppler-Echokardiographie keine direkte Druckmessung im Ventrikel möglich ist.

4.6 Einschränkungen dieser Studie

Hauptziel eines Modells ist grundsätzlich die Wirklichkeit möglichst genau abzubilden, d.h. im vorliegenden Fall die größtmögliche Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den Menschen. Die allgemeinen Limitationen dieser Studie ergeben sich somit aus der generellen Übertragbarkeit eines Tiermodells auf die menschliche Physiologie und Pathophysiologie, auch wenn sich Schweine auf Grund ihrer Größe, Physiologie und dem Menschen vergleichbarer Hämodynamik besonders gut für tierexperimentelle Studien eignen.

Insbesondere eine größere Anzahl gesunder Schweine als weitere Kontrollgruppe wäre vorteilhaft gewesen. Hierbei hätte man die Einflüsse der Instrumentierung und Narkose bei den gesunden Tieren mit dem vorliegen Tiermodel vergleichen können, um so eine bessere Differenzierung, welche Effekte auf die Volumensubstitution, welche auf die Katecholamingabe oder auf die vorbestehende Arteriosklerose zurückzuführen sind, treffen zu können.

Was nicht abgeschätzt werden kann ist, inwieweit die Gabe von Noradrenalin mit seinem positiv inotropischen Effekt [20] hierbei andere Effekte (Dysfunktionen) verhindert oder verdeckt hat. Deshalb ist davon auszugehen, dass die Gabe von Vasopressoren im septischen Schwein die Erkennung von systolischen linksventrikulären Schädigungen verschleiert hat. Im vorliegenden Tiermodell konnte auf diese Gabe aber auch nicht verzichtet werden, da eine möglichst realitätsnahe Simulation von Patienten auf Intensivstationen dargestellt werden sollte und es darüber hinaus auch vermieden werden musste, eine durch Hypotonie induzierte kardiale Minderdurchblutung bis hin zur Ischämie zu verursachen. De facto wären die Tiere ohne Gabe von Noradrenalin mit großer Sicherheit alle vorzeitig verstorben.

Die eingangs genannte Studie von Parket et al. beschreibt die systemische Antwort bei überlebenden Patienten durch Dilatation des linken Ventrikels, während die verstorbenen Patienten hier keine „Anpassung“ durchliefen. In der vorliegenden Arbeit wurde ein Versuchsabbruch 24 h nach Auslösen der Sepsis durchgeführt, so dass eine Aussage bzgl. der septischen Mortalität hierbei nicht getroffen werden kann. Deshalb kann nicht ausgeschlossen werden, dass im benutzten Sepsismodell die Schwere der Sepsis so groß war, dass die „Chance“ auf eine Dilatation des linken Ventrikels von vornherein nicht gegeben war und de facto bei längerer Versuchsdauer alle Schweine aufgrund der Sepsis verstorben wären.
Auch weisen Patienten mit vorbestehender Koronarerkrankung in der Sepsis eher ein verringertes EDV als Patienten ohne koronare Vorerkrankung auf, obwohl die Sterblichkeit in beiden Gruppen gleich ist und die Schwere der Sepsis nicht so ausgeprägt war (es war keine Behandlung mit Vasopressoren notwendig) wie in der vorliegenden Studie [82]. Weiterhin findet die angesprochene Anpassung

durch eine Dilatation des linken Ventrikels nur in einem Teil der Patienten statt. In Studien an Mäusen waren dies ca. 37% [120] bzw. 10 von 20 Patienten in der Studie von Parker [74]. Die geringe Anzahl der Versuchstiere von Sepsis-Tieren n=15 in dieser Arbeit mag dazu führen, dass mögliche dilatorische Effekte im arteriosklerotischen Schwein unterschätzt und nicht erkannt werden. Bei dem vorgenannten Prozentsatz bei dem dieser Effekt bislang aufgetreten ist, verwundert es, dass hier vorliegend nur ein Versuchstier (#822) mit einer Vergrößerung des EDV reagiert hat. Es ist denkbar, dass eine vorbestehende koronare Herzerkrankung eine linksventrikuläre Dilatation nicht komplett verhindert, aber zumindest die Wahrscheinlichkeit des Auftretens dieser Form der Systemantwort verringert.
Wie schon in Kapitel 4.4 angesprochen, könnte eine längere Versuchsdauer Effekte zeigen, die hier aufgrund der „nur“ 24 h Sepsis noch nicht aufgetreten oder ausgeprägt sind. Ebenso könnte eine größere Anzahl von Versuchstieren zu weiteren Erkenntnissen führen.

Eine weitere Einschränkung ist die Verwendung des Konduktanzkatheters im Langzeitmodell (hier 36 h), da die Katheter weder für einen extensiven Mehrfachgebrauch als auch nicht für eine längere Verweildauer im Ventrikel von ihrer Robustheit ausgelegt sind. Dies machte sich im Rahmen dieser Studie durch viele Ausfälle aufgrund defekter Messkatheter bemerkbar. Darüber hinaus kann nicht ausgeschlossen werden, dass sich über die lange „Liegezeit“ des Katheters in vivo Messfehler in die Messaufnahme einschleichen, da die Signalübertragung analog ist und somit Fehlmessungen ohne Weiteres nicht erkannt werden können. Überwiegend können diese Artefakte in den Messungen aber wie in Kapitel 3.2 beschrieben erkannt und behoben werden.

4.7 Schlussfolgerung

In der vorliegenden Arbeit wurden verschiedene Herzfunktionen während einer 24 h Sepsis bei vorbestehender koronarer Herzerkrankung (Arteriosklerose) aufgezeichnet und ausgewertet.

Hiernach lassen sich die Fragestellungen dieser Arbeit (siehe Kapitel 1.4) folgendermaßen beantworten:

- Welche Probleme entstanden bei der Datenerfassung im vorliegenden Langzeitmodell über die lange Liegezeit (ca. 32h) des Herzkatheters?

Die lange Liegezeit der Katheter führte zu vermehrten mechanischen Ausfällen und/oder zu Störungen in der Messwerterfassung. Katheter mussten oft gewechselt werden, wobei ein Wechsel während eines Versuchs überwiegend nicht möglich ist, da im tachykarden Herzen ein erneutes Einbringen des Katheters bei schnell schließender Aortenklappe praktisch kaum gelingt als auch durch den Katheter Herzrhythmusstörungen ausgelöst oder die Aortenklappe bzw. das Endokard verletzt werden könnte. Fehlerhafte Volumensegmente oder störende Artefakte bei der Messauswertung können durch geeignete Maßnahmen in der Software eliminiert werden.

- Gab es innerhalb der Gruppen signifikante Unterschiede in den hämodynamischen Funktionen?

Innerhalb der Gruppen gab es nur Unterschiede bei der Sepsis-Gruppe. Die Sham-Gruppe wies keine wesentlichen Veränderungen auf. Systolisch fanden sich signifikante Änderungen in der Herzfrequenz HF (erhöht), in der Herzleistung CO (erhöht ab MZP 2, Sepsis-Gruppe) und in der maximalen Druckanstiegsgeschwindigkeit dP/dt_{max} (erhöht). Diastolisch gab es signifikante Änderungen bei der Relaxationszeit TAU (gesunken).

- Gab es zwischen den Gruppen signifikante Unterschiede in den hämodynamischen Funktionen?

Zwischen der Sepsis-Gruppe und der Kontrollgruppe Sham traten folgende signifikante Änderungen auf. Systolisch fanden sich signifikante Änderungen in der Herzfrequenz HF (erhöht). Diastolisch gab es nur eine signifikante Änderung bei der Relaxationszeit TAU zwischen der Sepsis-Gruppe zum MZP 2 und MZP 3 gegen Sham (gesunken) als innerhalb der Sepsis-Gruppe zum Kontrollwert.

- Wie wirkte die Sepsis auf die Herzfunktion bei bestehender Ko-Morbidität?

Es konnte kein Abfall der Ejektionsfraktion EF und nur bei einem Versuchstier eine adaptive linksventrikuläre Anpassung durch Dilatation festgestellt werden. Grundsätzlich weisen Patienten mit vorbestehender Koronarerkrankung in der Sepsis ein verringertes EDV als Patienten ohne koronare Vorerkrankung auf. Ein signifikant verringertes EDV ist in der Sepsis-Gruppe aber nicht nachzuweisen.
Da keine Kontrollgruppe ohne koronare Vorerkrankung als Vergleichsgruppe vorhanden war, ist eine Differenzierung welche Effekte auf die Volumensubstitution, welche Effekte auf die Katecholamingabe oder auf die vorbestehende Arteriosklerose zurückzuführen sind, nicht möglich.

- Wie reihen sich die Ergebnisse in die Ergebnisse anderer Studien ein, bei denen gesunde Tiermodelle benutzt wurden?

In früheren Studien ist eine adaptive linksventrikuläre Dilatation nur dort beobachtet worden, wo Tiermodelle mit gesunden Versuchstieren benutzt wurden, welche keine Behandlung mit Vasopressoren hatten und/oder wo Patienten überwiegend keine vorbestehende Ko-Morbidität aufwiesen. Dementsprechend weichen die hier gefundenen Ergebnisse von denen anderer Studien ab. Die permanente Gabe von Katecholaminen bei diesem vorliegenden Tiermodell und inhärente pathophysiologische Prozesse aufgrund der vorbestehenden Arteriosklerose sind für die hier gefundenen Ergebnisse sehr wahrscheinlich verantwortlich. Inwieweit die Medikation während des

Versuchsablaufes hierbei Dysfunktionen verhindert oder verdeckt hat im Vergleich zu Studien, bei denen z.B. eine Vasopressorengabe nicht notwendig war, kann abschließend nicht beantwortet werden.

Abschließend lässt sich jedoch feststellen, dass dieses 24 h Sepsis-Modell durchaus geeignet ist, um Veränderungen der linksventrikulären Herzfunktionen während einer Sepsis aufzuzeigen.

5. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit wurde im Rahmen einer Studie über die *„Effekte des PPAR-β/Δ-Agonisten GW0742 auf Nieren- und Herzfunktion sowie Organmorphologie bei fäkaler Peritonitis des Schweins“* erstellt. Hierbei handelt es sich um ein Langzeitmodell (36 Std.), bei dem der zeitliche Verlauf der Herzfunktion im septischen Schwein bei koronarer Vorerkrankung während einer hyperdynamen fäkalen Peritonitis mit Hilfe eines linksventrikulären Katheters untersucht wurde. Für die Versuchsreihe wurden Schweine verwendet, da diese Spezies anatomisch (Lage und Konfiguration der thorakalen und abdominalen Organe, Gefäßversorgung), metabolisch sowie physio- und pathophysiologisch von den in Frage kommenden Spezies die größte Homologie mit dem Menschen besitzt.

Um dem Modell der schweren Sepsis mit septischer Kardiomyopathie möglichst nahe zu kommen, wurde ein Tiermodell in Analogie zur schweren Sepsis beim Menschen wie folgt formuliert: Hypermetabolismus, niedriger peripherer Widerstand mit erhöhtem Herzzeitvolumen, respiratorische Insuffizienz mit erforderlicher maschineller Beatmung und Organversagen. Die Auslösung des septischen Schocks durch eine fäkale Peritonitis repräsentiert schließlich eine der wichtigsten Ursachen eines septischen Schocks bei (nicht-kardiochirurgischen) operativen Patienten.

Die Betrachtung verschiedener systolischer und diastolischer Herzparameter sollte der Klärung der Frage dienen, wie sich eine Sepsis im Großtiermodell mit einer vorbestehenden Arteriosklerose auf die linksventrikulären Eigenschaften des Herzens auswirkt.

Für die Auswertung der Studie konnten die Daten von 15 Tieren der Versuchsgruppe „Sepsis“ sowie eine entsprechende Basalgruppe mit 5 „Sham-operierten“ Tieren als Kontrollgruppe herangezogen werden. Die Peritonitis wurde durch Inokulation einer autologen Faeces-Suspension über abdominale Drainagen ausgelöst. Während der folgenden 24 Stunden entwickelte sich eine Peritonitis beziehungsweise ein septischer Schock.

Vor Induktion der Sepsis sowie 12 und 24 Stunden danach wurden mit einem Konduktanz-Katheter die hämodynamischen Messungen im linken Ventrikel des Versuchstieres durchgeführt. Dazu wurde die rechte Arteria carotis communis dargestellt und eine Katheterschleuse angebracht. Über diese Katheterschleuse

wurde der Konduktanz-Katheter in das Gefäß eingebracht und danach retrograd über die Aortenklappe in den linken Ventrikel eingeführt und durch ständige Kontrolle der Druck-Volumen-Kurve optimal platziert und dann fixiert. Nach Versuchsende wurden die erfassten Messwerte hinsichtlich der systolischen und diastolischen Funktionsparameter ausgewertet.
Es konnten Erfahrungen hinsichtlich der langen Verweilzeit des Konduktanz-Katheters von ca. 32 Stunden im Versuchstier und der daraus resultierenden Ausfällen und/oder Störungen in der Messwerterfassung gesammelt werden. Die damit verbunden auftretenden Herausforderungen bei der Messdatenauswertung konnten durch geeignete Maßnahmen in der Auswertesoftware eliminiert werden.
Die Untersuchungen zeigten, dass sich in der Sham-Gruppe als Basalgruppe die Parameter nicht wesentlich über die Versuchsdauer geändert haben. In der Gruppe, bei der eine Sepsis ausgelöst wurde, haben sich die Parameter Ejektionsfraktion und das linksventrikuläre enddiastolische Volumen nicht wie aus anderen Studien bekannt, dem Sepsisverlauf angepasst. Es wäre zu erwarten gewesen, dass die Ejektionsfraktion mit zunehmender Schwere der Sepsis an Wert abnimmt und das linksventrikuläre Volumen als Anpassungsmaßnahme, um das Herzzeitvolumen aufrecht zu erhalten, mit einer Dilatation des Ventrikelvolumens antwortet. Dies konnte aber nur bei einem Versuchstier aus der Sepsis-Gruppe beobachtet werden.

Die Hauptmerkmale, die bei dieser Arbeit gefunden werden konnten, waren der Nachweis einer gestörten linksventrikulären diastolischen Relaxation und einer gestörten Kontraktilität bei gleichbleibenden Parametern wie Ejektionsfraktion, Schlagvolumen, Herzleistung, endsystolischer Druck, Elastance, endsystolisches Volumen, enddiastolisches Volumen und enddiastolischem Druck. Insbesondere konnte hinreichend mit der Gabe von Katecholaminen erklärt werden, warum zu erwartende Effekte nicht beobachtbar waren oder nicht aufgetreten sind. Darüber hinaus, ist in früheren Studien eine adaptive linksventrikuläre Dilatation nur dort beobachtet worden, in denen Tiermodelle mit gesunden Versuchstieren benutzt wurden, welche keine Behandlung mit Vasopressoren notwendig hatten oder wo Patienten überwiegend keine vorbestehende Ko-Morbidität aufwiesen. Dementsprechend weichen die hier gefundenen Ergebnisse von denen anderer Studien ab.

6. Literaturverzeichnis

[1] van Aken HK, Reinhart K, Welte T, Weigand M „*Intensivmedizin.*“ Thieme, pp 714–715

[2] Angus DC, van der Poll T „*Severe sepsis and Septic Shock.*“ N Engl J Med (2013) vol. 369: pp. 840–51.

[3] Arvidsson D, Almquist P, Haglund U „*Effects of positive end-expiratory pressure on splanchnic circulation and function in experimental peritonitis.*“ Arch Surg (1991) vol. 126: pp. 631–636.

[4] Asfar P, Ivanyi Z, Bracht H, Hauser B, Pittner A, Vassilev D, Nalos M, Leverve XM, Bruckner UB, Radermacher P, Froba G „*HMR1402, a potassium ATP channel blocker during hyperdynamic porcine endotoxemia: effects on hepato-splanchnic oxygen exchange and metabolism.*“ Intensive Care Med (2004) vol. 30: pp. 957–964.

[5] Asfar P, Nalos M, Pittner A, Theisen M, Ichai C, Ploner F, Georgieff M, Ince C, Bruckner UB, Leverve XM, Radermacher P, Froeba G „*Adenosine triphosphate-magnesium dichloride during hyperdynamic porcine endotoxemia: effects on hepatosplanchnic oxygen exchange and metabolism.*“ Crit Care Med (2002) vol. 30: pp. 1826–1833.

[6] Asmar R, Benetos A, London G, Hugue C, Weiss Y, Topouchian J, Laloux B, Safar M „*Aortic Distensibility in Normotensive, Untreated Hypertensive Patients.*“ Blood Press (1995) vol. 4: pp. 48–54.

[7] Aurigemma GP, Gaasch WH „*Diastolic Heart Failure.*“ N Engl J Med (2004) vol. 351: pp. 1097–105.

[8] Baan J, van der Velde ET, de Bruin HG, Smeenk GJ, Koops J, van Dijk AD, Temmerman D, Senden J, Buis B „*Continuous measurement of left ventricular volume in animals and humans by conductance catheter.*“ Circulation (1984) vol. 70: pp. 812–823.

[9] Baan J, van der Velde ET, Steendijk P „*Ventricular pressure-volume relations in vivo.*“ Eur Heart J (1992) vol. 13 Suppl E: pp. 2–6.

[10] Barth E, Bassi G, Maybauer DM, Simon F, Groger M, Oter S, Speit G, Nguyen CD, Hasel C, Moller P, Wachter U, Vogt JA, Matejovic M, Radermacher P, Calzia E „*Effects of ventilation with 100% oxygen during early hyperdynamic porcine fecal peritonitis.*“ Crit Care Med (2008) vol. 36: pp. 495–503.

[11] Bleifeld W, Hamm C „*Herz und Kreislauf, Klinische Pathophysiologie.*“ In: 1st ed. Springer Berlin Heidelberg, pp 20–22

[12] Borlaug BA, Melenovsky V, Redfield MM, Kessler K, Chang HJ, Abraham TP, Kass DA „*Impact of Arterial Load and Loading Sequence on Left Ventricular Tissue Velocities in Humans.*“ J Am Coll Cardiol (2007) vol. 50: pp. 1570–1577.

[13] Bouhemad BB, Nicolas-Robin A, Arbelot C, Arthaud M, Feger F, Rouby J-J, Féger F, Rouby J-J „*Acute left ventricular dilatation and shock-induced myocardial dysfunction.*“ Crit Care Med (2009) vol. 37: pp. 441–7.

[14] Brutsaert DL, Rademakers FE, Sys SU „*Triple control of relaxation: implications in cardiac disease.*“ Circulation (1984) vol. 69: pp. 190–196.

[15] Brutsaert DL, Sys SU, Gillebert TC „*Diastolic failure: Pathophysiology and therapeutic implications.*“ J Am Coll Cardiol (1993) vol. 22: pp. 318–325.

[16] Burkhoff D „*Mechanical Properties of the Heart and Its interaction with the vascular system.*“ Card Physiol (2011) pp. 1–28.

[17] Burkhoff D, Mirsky I, Suga H „*Assessment of systolic and diastolic ventricular properties via pressure-volume analysis: a guide for clinical, translational, and basic researchers.*“ Am J Physiol Heart Circ Physiol (2005) vol. 289: pp. H501–H512.

[18] Carabello BA „*Evolution of the study of left ventricular function: Everything old is new again.*“ Circulation (2002) vol. 105: pp. 2701–2703.

[19] CardioDynamics „*Sigma 5 DF User Manual, V720.0.*“ p 5 ff.

[20] Cassidy SC, McGovern JJ, Chan DP, Allen HD „*Effects of commonly used adrenergic agonists on left ventricular function and systemic vascular resistance in young piglets.*“ Am Heart J (1997) vol. 133: pp. 174–183.

[21] CD Leycom „*Info Paper 0601, Stroke Volume.* CD Leycom, Zoetemeer, Netherland “

[22] CD Leycom „*LEYCOM CFL-512 Bedienungsanleitung.*“ CD Leycom, Zoetemeer, Netherland, pp 8–6

[23] CD Leycom „*LEYCOM Inca User Manual V0948.0.*“ CD Leycom, Zoetemeer, Netherland, pp 2–4

[24] Chen ZW, Qian JY, Ma JY, Chang SF, Yun H, Jin H, Sun AJ, Zou YZ, Ge JB „*TNF-alpha-induced cardiomyocyte apoptosis contributes to cardiac dysfunction after coronary microembolization in mini-pigs.*“ J Cell Mol Med (2014) vol. 18: pp. 1953–1963.

[25] Chew MS, Shekar K, Brand BA, Norin C, Barnett AG „*Depletion of myocardial glucose is observed during endotoxemic but not hemorrhagic shock in a porcine model.*“ Crit Care (2013) vol. 17: pp. R164.

[26] Classen M, Diehl V, Kochsiek K „*Innere Medizin.*“ In: Böhm M, Schmiege l W, Berdel W (eds). Urban & Fischer Verlag, München Jena, p 91 ff.

[27] Control C for D „*Increase in National Hospital Discharge Survey rates for septicemia-United States, 1979-1987.*“ MMWR Morb Mortal Wkly Rep (1990) vol. 39: pp. 31–34.

[28] Court O, Kumar A, Parrillo JE „*Clinical review: Myocardial depression in sepsis and septic shock.*“ Crit Care (2002) vol. 6: pp. 500–508.

[29] Cunnion RE, Schaer GL, Parker MM, Natanson C, Parrillo JE „*The coronary circulation in human septic shock.*“ Circulation (1986) vol. 73: pp. 637–644.

[30] Davis KL, Mehlhorn U, Schertel ER, Geissler HJ, Trevas D, Laine GA, Allen SJ „*Variation in tau, the time constant for isovolumic relaxation, along the left ventricular base-to-apex axis.*“ Basic Res Cardiol (1999) vol. 94: pp. 41–48.

[31] Deetjen P, Speckmann E, Hescheler J „*Repetitorium Physiologie.*“ Urban & Fischer Verlag, München

[32] Deitch EA „*Animal models of sepsis and shock: a review and lessons learned.*“ Shock (1998) vol. 9: pp. 1–11.

[33] Dodds W „*The pig model for biomedieal research.*“ Fed Proc (1982) vol. 41: pp. 247–56.

[34] England TN „*Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network.*“ N Engl J Med (2000) vol. 342: pp. 1301–1308.

[35] Feldman MD, Mao Y, Valvano JW, Pearce JA, Freeman GL „*Development of a multifrequency conductance catheter-based system to determine LV function in mice.*“ Am J Physiol Hear Circ Physiol (2000) vol. 279: pp. H1411-20.

[36] Fink B, Dikalov S, Bassenge E „*A new approach for extracellular spin trapping of nitroglycerin-induced superoxide radicals both in vitro and in vivo.*“ Free Radic Biol Med (2000) vol. 28: pp. 121–128.

[37] Fink MP, Heard SO „*Laboratory models of sepsis and septic shock.*“ J Surg Res (2016) vol. 49: pp. 186–196.

[38] Fleischmann C, Thomas-Rueddel DO, Hartmann M, Hartog CS, Welte T, Heublein S, Dennler U, Reinhart K „*Fallzahlen und Sterblichkeitsraten von Sepsis-Patienten im Krankenhaus.*“ Dtsch Arztebl Int (2016) vol. 113: pp. 159–166.

[39] Fraunberger P, Walli AK, Seidel D „*Cytokine analysis. What is feasible--what is useful?*“ Internist (Berl) (2001) vol. 42: pp. 35–46.

[40] Furian T, Aguiar C, Prado K, Ribeiro RVP, Becker L, Martinelli N, Clausell N, Rohde LE, Biolo A „*Ventricular dysfunction and dilation in severe sepsis and septic shock: relation to endothelial function and mortality.*“ J Crit Care (2012) vol. 27: pp. 319.e9-15.

[41] Gillebert TC, Leite-Moreira AF, De Hert SG „*Load dependent diastolic dysfunction in heart failure.*“ Heart Fail Rev (2000) vol. 5: pp. 345–355.

[42] Groban L „*Diastolic dysfunction in the older heart.*“ J Cardiothorac Vasc Anesth (2016) vol. 19: pp. 228–236.

[43] Hauser B, Barth E, Bassi G, Simon F, Groger M, Oter S, Speit G, Ploner F, Moller P, Wachter U, Vogt JA, Matejovic M, Calzia E, Georgieff M, Radermacher P, Maybauer DM „*Hemodynamic, metabolic, and organ function effects of pure oxygen ventilation during established fecal peritonitis-induced septic shock.*“ Crit Care Med (2009) vol. 37: pp. 2465–2469.

[44] Hiltebrand LB, Krejci V, Banic A, Erni D, Wheatley AM, Sigurdsson GH „*Dynamic study of the distribution of microcirculatory blood flow in multiple splanchnic organs in septic shock.*“ Crit Care Med (2000) vol. 28: pp. 3233–3241.

[45] Hiltebrand MDLB, Krejci MDV, tenHoevel MDME, Banic M.D. PDA, Sigurdsson M.D. PDGH „*Redistribution of Microcirculatory Blood Flow within the Intestinal Wall during Sepsis and General Anesthesia.*“ Anesthesiology (2003) vol. 98: pp. 658–669.

[46] Hinshaw LB „*Application of animal shock models to the human.*“ Circ Shock (1985) vol. 17: pp. 205–212.

[47] Jacob R, Dierberger B, Kissling G „*Functional significance of the Frank-Starling mechanism under physiological and pathophysiological conditions.*“ Eur Heart J (1992) vol. 13: pp. 7 LP-14.

[48] Jardin F, Brun-Ney D, Auvert B, Beauchet A, Bourdarias JP „*Sepsis-related cardiogenic shock.*“ Crit Care Med (1990) vol. 18: pp. 1055–1060.

[49] Jardin F, Fourme T, Page B, Loubieres Y, Vieillard-Baron A, Beauchet A, Bourdarias JP „*Persistent preload defect in severe sepsis despite fluid loading: A longitudinal echocardiographic study in patients with septic shock.*“ Chest (1999) vol. 116: pp. 1354–1359.

[50] Jardin F, Valtier B, Beauchet A, Dubourg O, Bourdarias JP „*Invasive Monitoring Combined with 2-Dimensional Echocardiographic Study in Septic Shock.*“ Intensive Care Med (1994) vol. 20: pp. 550–554.

[51] Kass DA, Beyar R, Lankford E, Heard M, Maughan WL, Sagawa K „*Influence of contractile state on curvilinearity of in situ end-systolic pressure-volume relations.*“ Circulation (1989) vol. 79: pp. 167–178.

[52] Kass DA, Maughan WL „*From ‘Emax’ to pressure-volume relations: a broader view.*“ Circulation (1988) vol. 77: pp. 1203–1212.

[53] Kelly R, Hayward C, Avolio A, Rourke MO „*Noninvasive Determination of Age-Related Changes in the Human Arterial Pulse.*“ Circulation (1989) vol. 80: pp. 1652–1659.

[54] Klosterhalfen B, Klinge U, Winkeltau G „*Infektion, Sepsis, SIRS, systemische Entzündungsantwort und Mediatoren.*“ In: Die Diffus. Peritonitis Grundlagen und Konzepte für eine Differ. Ther. Wissentschaftliche Verlagsgesellschaft mgH, Stuttgart, pp 24–52

[55] Krejci V, Hiltebrand LB, Erni D, Sigurdsson GH „*Endothelin receptor antagonist bosentan improves microcirculatory blood flow in splanchnic organs in septic shock.*“ Crit Care Med (2003) vol. 31: pp. 203–210.

[56] Krishnagopalan S, Kumar A, Parrillo JE, Kumar A „*Myocardial dysfunction in the patient with sepsis.*“ Curr Opin Crit Care (2002) vol. 8: pp. 376–88.

[57] Kumar G, Kumar N, Taneja A, Kaleekal T, Tarima S, McGinley E, Jimenez E, Mohan A, Khan RA, Whittle J, Jacobs E, Nanchal R „*Nationwide trends of severe sepsis in the 21st century (2000-2007).*“ Chest (2011) vol. 140: pp. 1223–1231.

[58] Landesberg G, Jaffe AS, Gilon D, Levin PD, Goodman S, Abu-Baih A, Beeri R, Weissman C, Sprung CL, Landesberg A „*Troponin elevation in severe sepsis and septic shock: the role of left ventricular diastolic dysfunction and right ventricular dilatation*.*“ Crit Care Med (2014) vol. 42: pp. 790–800.

[59] Lee K, van der Zee H, Dziuban SW, Luhmann K, Goldfarb RD „*Left ventricular function during chronic endotoxemia in swine.*“ Am J Physiol - Hear Circ Physiol (1988) vol. 254: pp. H324 LP-H330.

[60] Lee KJ, Dziuban SWJ, van der Zee H, Goldfarb RD „*Cardiac function and coronary flow in chronic endotoxemic pigs.*“ Proc Soc Exp Biol Med (1988) vol. 189: pp. 245–252.

[61] Matejovic, M; Radermacher, P; Zulke, C; Vlatten, A; Altherr, J; Brinkmann, A; Bruckner, UB; Jauch, KW; Georgieff, M; Trager K „*Effects of the combined thromboxane receptor antagonist and synthase inhibitor DTTX-30 on intestinal O-2-exchange and energy metabolism during hyperdynamic porcine endotoxemia.*“ Shock (2000) vol. 13: pp. 307–313.

[62] Matejovic M, Radermacher P, Tugtekin I, Stehr A, Theisen M, Vogt J, Wachter U, Ploner F, Georgieff M, Trager K „*Effects of selective iNOS inhibition on gut and liver O2-exchange and energy metabolism during hyperdynamic porcine endotoxemia.*“ Shock (2001) vol. 16: pp. 203–210.

[63] Matsuwaka R, Matsuda H, Shirakura R, Kaneko M, Fukushima N, Taniguchi K, Nakano S, Kawashima Y „*Changes in left ventricular performance after global ischemia: assessing LV pressure-volume relationship.*“ Ann Thorac Surg (1994) vol. 57: pp. 151–156.

[64] McLauchlan GJ, Anderson ID, Grant IS, Fearon KC „*Outcome of patients with abdominal sepsis treated in an intensive care unit.*“ Br J Surg (1995) vol. 82: pp. 524–529.

[65] McLean AS, Huang SJ, Hyams S, Poh G, Nalos M, Pandit R, Balik M, Tang B, Seppelt I „*Prognostic values of B-type natriuretic peptide in severe sepsis and septic shock.*“ Crit Care Med (2007) vol. 35: pp. 1019–26.

[66] Müller-Werdan U, Kuhn C, Heinroth K, Prondzinsky R, Loppnow H, Schumann H, Darmer D, Holtz J, Werdan K „*Acute septic cardiomyopathy - Die akute septische Kardiomyopathie.*“ Intensivmed. und Notfallmedizin 34:

[67] Nalos M, Vassilev D, Pittner A, Asfar P, Brückner UB, Schneider EM, Georgieff M, Radermacher P FG „*Tin-mesoporphyrin for inhibition of heme oxygenase during long-term hyperdynamic porcine endotoxemia.*“ Shock (2003) vol. 19: pp. 526–532.

[68] Natanson C, Fink MP, Ballantyne HK, MacVittie TJ, Conklin JJ, Parrillo JE „*Gram-negative bacteremia produces both severe systolic and diastolic cardiac dysfunction in a canine model that simulates human septic shock.*“ J Clin Invest (1986) vol. 78: pp. 259–270.

[69] Nichols WW, Pepine CJ „*Left ventricular afterload and aortic input impedance: implications of pulsatile blood flow.*“ Prog Cardiovasc Dis (1982) vol. 24: pp. 293–306.

[70] Nürnberger J, Kribben A, Philipp T, Erbel R „*Die arterielle Compliance (Gefäßsteifigkeit) zur Aufdeckung einer subklinischen Atherosklerose.*“ Herz (2007) vol. 32: pp. 379–386.

[71] Nußbaum B, McCook O, Hartmann C, Matallo J, Wepler M, Antonucci E, Kalbitz M, Huber-Lang M, Georgieff M, Calzia E, Radermacher P, Hafner S „*Left ventricular function during porcine-resuscitated septic shock with pre-existing atherosclerosis.*“ Intensive care Med Exp (2016) vol. 4: pp. 14.

[72] O’Rourke M „*Mechanical Principles in Arterial Disease.*“ Hypertension (1995) vol. 26: pp. 2–9.

[73] Pagel PS, Grossman W, Haering JM, Warltier DC „*Left ventricular diastolic function in the normal and diseased heart. Perspectives for the anesthesiologist (1).*“ Anesthesiology (2015) vol. 79: pp. 836—854.

[74] Parker M „*Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock.*“ Ann Intern Med (1984) vol. 100: pp. 483–490.

[75] Parker M „*Pathophysiology of cardiovascular dysfunction in septic shock.*“ New Horiz (1998) vol. 6: pp. 130–8.

[76] Parrillo J, Parker M „*Septic shock in humansadvances in the understanding of pathogenesis, cardiovascular dysfunction, and therapy.*“ Ann Intern Med (1990) vol. 113: pp. 227–242.

[77] Parrillo JE, Burch C, Shelhamer JH, Parker MM, Natanson C, Schuette W „*A Circulating Myocardial Depressant Substance in Humans with Septic Shock.*“ J Clin Endocrinol Metab (1985) vol. 76: pp. 1539–1553.

[78] Pirracchio R, Cholley B, De Hert S, Solal AC, Mebazaa A „*Diastolic heart failure in anaesthesia and critical care.*“ Br J Anaesth (2007) vol. 98: pp. 707–721.

[79] Prin S, Page B, Jardin F, D M „*Early Preload Adaptation in Septic Shock ?*“ Anesthesiology (2016) vol. 94: pp. 400–406.

[80] Quinones M a, Gaasch WH, Alexander JK „*Influence of acute changes in preload, afterload, contractile state and heart rate on ejection and isovolumic indices of myocardial contractility in man.*“ Circulation (1976) vol. 53: pp. 293–302.

[81] Rabuel C, Mebazaa A „*Septic shock: a heart story since the 1960s.*“ Intensive Care Med (2006) vol. 32: pp. 799–807.

[82] Raper RF, Sibbald WJ „*The effects of coronary artery disease on cardiac function in nonhypotensive sepsis.*“ Chest (1988) vol. 94: pp. 507–511.

[83] Renz-Polster H, Krautzig S, Braun J „*Basislehrbuch Innere Medizin.*“ In: Inn. Med. Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH, München, pp 34–40

[84] Rudiger A „*Beta-block the septic heart.*“ Crit Care Med (2010) vol. 38: pp. S608-12.

[85] Rudiger A, Singer M „*Mechanisms of sepsis-induced cardiac dysfunction.*“ Crit Care Med (2007) vol. 35: pp. 1599–1608.

[86] Saez AO, Mitchell A, Philipp T, Nürnberger J „*Arterial stiffness: A potential therapeutic target to reduce cardiovascular mortality.*“ Curr Hypertens Rev (2006) vol. 2: pp. 97–102.

[87] Sagawa K, Suga H, Shoukas AA, Bakalar KM „*End-systolic pressure/volume ratio: a new index of ventricular contractility.*“ Am J Cardiol (1977) vol. 40: pp. 748–753.

[88] Sanfilippo F, Corredor C, Fletcher N, Landesberg G, Benedetto U, Foex P, Cecconi M „*Diastolic dysfunction and mortality in septic patients: a systematic review and meta-analysis.*“ Intensive Care Med (2015) vol. 41: pp. 1004–1013.

[89] Schertel ER „*Assessment of left-ventricular function.*“ Thorac Cardiovasc Surg (1998) vol. 46 Suppl 2: pp. 248–254.

[90] Schoenberg MH, Weiss M, Radermacher P „*Outcome of patients with sepsis and septic shock after ICU treatment.*“ Langenbecks Arch Surg (1998) vol. 383: pp. 44–48.

[91] Segers P, Brimioulle S, Stergiopulos N, Westerhof N, Naeije R, Maggiorini M, Verdonck P „*Pulmonary arterial compliance in dogs and pigs: the three-element windkessel model revisited.*“ Am J Physiol (1999) vol. 277: pp. H725-31.

[92] Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, Seymour CW, Liu VX, Deutschman CS, Angus DC, Rubenfeld GD, Singer M „*Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock.*“ Jama (2016) vol. 315: pp. 775.

[93] Simon F, Giudici R, Duy CN, Schelzig H, Oter S, Gröger M, Wachter U, Vogt J, Speit G, Szabó C, Radermacher P, Calzia E „*Hemodynamic and metabolic effects of hydrogen sulfide during porcine ischemia/reperfusion injury.*“ Shock (2008) vol. 30: pp. 359–64.

[94] Simon F, Giudici R, Scheuerle A, Gröger M, Asfar P, Vogt J a, Wachter U, Ploner F, Georgieff M, Möller P, Laporte R, Radermacher P, Calzia E, Hauser B „*Comparison of cardiac, hepatic, and renal effects of arginine vasopressin and noradrenaline during porcine fecal peritonitis: a randomized controlled trial.*“ Crit Care (2009) vol. 13: pp. R113.

[95] Simon F, Scheuerle A, Gröger M, Stahl B, Wachter U, Vogt J, Speit G, Hauser B, Möller P, Calzia E, Szabó C, Schelzig H, Georgieff M, Radermacher P, Wagner F „*Effects of intravenous sulfide during porcine aortic occlusion-induced kidney ischemia/reperfusion injury.*“ Shock (2011) vol. 35: pp. 156–63.

[96] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche J-D, Coopersmith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, van der Poll T, Vincent J, Angus DC „*The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3).*“ Jama (2016) vol. 315: pp. 801–10.

[97] von Spiegel T, Wietasch G, Hoeft a „*Basics of myocardial pump function.*“ Thorac Cardiovasc Surg (1998) vol. 46 Suppl 2: pp. 237–41.

[98] Steendijk P, Staal E, Jukema JW, Baan J „*Hypertonic saline method accurately determines parallel conductance for dual-field conductance catheter.*“ Am J Physiol Heart Circ Physiol (2001) vol. 281: pp. H755–H763.

[99] Störk T „*Die diastolische linksventrikuläre Funktion im Echokardiogramm.*“ VWB Vlg. F. Wissenschaft, Berlin

[100] Suffredini AF, Fromm RE, Parker MM, Brenner M, Kovacs JA, Wesley RA, Parrillo JE „*The cardiovascular response of normal humans to the administration of endotoxin.*“ N Engl J Med (1989) vol. 321: pp. 280–287.

[101] SUGA H, SAGAWA K, SHOUKAS AA „*Load Independence of the Instantaneous Pressure-Volume Ratio of the Canine Left Ventricle and Effects of Epinephrine and Heart Rate on the Ratio.*“ Circ Res (1973) vol. 32: pp. 314–322.

[102] Teitel DF, Klautz R, Steendijk P, van der Velde ET, van Bel F, Baan J „*The end-systolic pressure-volume relationship in the newborn lamb: effects of loading and inotropic interventions.*“ Pediatr Res (1991) vol. 29: pp. 473–82.

[103] Thim T „*Human-like atherosclerosis in minipigs: a new model for detection and treatment of vulnerable plaques.*“ Dan Med Bull (2010) vol. 57: pp. B4161.

[104] Thim T, Hagensen MK, Drouet L, Bal Dit Sollier C, Bonneau M, Granada JF, Nielsen LB, Paaske WP, Botker HE, Falk E „*Familial hypercholesterolaemic downsized pig with human-like coronary atherosclerosis: a model for preclinical studies.*“ EuroIntervention J Eur Collab with Work Gr Interv Cardiol Eur Soc Cardiol (2010) vol. 6: pp. 261–268.

[105] Thompson RB, Van Den Bos EJ, Esposito DJ, Owen CH, Glower DD „*The effects of acute afterload change on systolic ventricular function in conscious dogs with normal vs. failing hearts.*“ Eur J Heart Fail (2003) vol. 5: pp. 741–749.

[106] Thune JJ, Solomon SD „*Left ventricular diastolic function following myocardial infarction.*“ Curr Heart Fail Rep (2006) vol. 3: pp. 170–174.

[107] Traber DL „*Expired nitric oxide and shock in higher order species.*“ Crit Care Med (1999) vol. 27: pp. 255–256.

[108] Vassilev D, Hauser B, Bracht H, Ivanyi Z, Schoaff M, Asfar P, Vogt J, Wachter U, Schelzig H, Georgieff M, Bruckner UB, Radermacher P, Froba G „*Systemic, pulmonary, and hepatosplanchnic effects of N-acetylcysteine during long-term porcine endotoxemia.*“ Crit Care Med (2004) vol. 32: pp. 525–532.

[109] Vieillard-Baron A, Caille V, Charron C, Belliard G, Page B, Jardin F „*Actual incidence of global left ventricular hypokinesia in adult septic shock.*“ Crit Care Med (2008) vol. 36: pp. 1701–1706.

[110] Vieillard-Baron A, Cecconi M „*Understanding cardiac failure in sepsis.*“ Intensive Care Med (2014) vol. 40: pp. 1560–1563.

[111] Vieillard Baron a, Schmitt JM, Beauchet A, Augarde R, Prin S, Page B, Jardin F „*Early preload adaptation in septic shock? A transesophageal echocardiographic study.*“ Anesthesiology (2001) vol. 94: pp. 400–6.

[112] Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonca A, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM, Thijs LG „*The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine.*“ Intensive Care Med (1996) vol. 22: pp. 707–710.

[113] Webb AR, Moss RF, Tighe D, al-Saady N, Bennett ED „*The effects of dobutamine, dopexamine and fluid on hepatic histological responses to porcine faecal peritonitis.*“ Intensive Care Med (1991) vol. 17: pp. 487–493.

[114] Weiss JL, Frederiksen JW, Weisfeldt ML „*Hemodynamic determinants of the time-course of fall in canine left ventricular pressure.*“ J Clin Invest (1976) vol. 58: pp. 751–60.

[115] Welte M, Zwissler B, Frey L, Goresch T, Kleen M, Holzer K, Messmer K „*Hypovolemic shock and cardiac contractility: assessment by end-systolic pressure-volume relations.*“ Res Exp Med (Berl) (1996) vol. 196: pp. 87–104.

[116] Wepler M, Hafner S, Scheuerle A, Reize M, Gröger M, Wagner F, Simon F, Matallo J, Gottschalch F, Seifritz A, Stahl B, Matejovic M, Kapoor A, Möller P, Calzia E, Georgieff M, Wachter U, Vogt J a, Thiemermann C, Radermacher P, McCook O „*Effects of the PPAR-β/δ agonist GW0742 during resuscitated porcine septic shock.*“ Intensive Care Med Exp (2013) vol. 1: pp. 9.

[117] Winter EM, Grauss RW, Atsma DE, Hogers B, Poelmann RE, van der Geest RJ, Tschöpe C, Schalij MJ, Gittenberger-de Groot AC, Steendijk P „*Left ventricular function in the post-infarct failing mouse heart by magnetic resonance imaging and conductance catheter: a comparative analysis.*“ Acta Physiol (Oxf) (2008) vol. 194: pp. 111–22.

[118] Yang Y, Yang KS, Hsann YM, Lim V, Ong BC „*The effect of comorbidity and age on hospital mortality and length of stay in patients with sepsis.*“ J Crit Care (2016) vol. 25: pp. 398–405.

[119] Zaky A, Deem S, Bendjelid K, Treggiari MM „*Characterization of cardiac dysfunction in sepsis: an ongoing challenge.*“ Shock (2014) vol. 41: pp. 12–24.

[120] Zanotti Cavazzoni SL, Guglielmi M, Parrillo JE, Walker T, Dellinger RP, Hollenberg SM „*Ventricular dilation is associated with improved cardiovascular performance and survival in sepsis.*“ Chest (2010) vol. 138: pp. 848–855.

[121] Zile MR, Baicu CF, Gaasch WH „*Diastolic heart failure--abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle.*“ N Engl J Med (2004) vol. 350: pp. 1953–1959.

[122] Zile MR, Brutsaert DL „*New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part II. Causal mechanisms and treatment.*“ Circulation (2002) vol. 105: pp. 1503–1508.

[123] Zile MR, Brutsaert DL „*New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part I: Diagnosis, prognosis, and measurements of diastolic function.*“ Circulation (2002) vol. 105: pp. 1387–1393.

[124] „*American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis.*“ Crit Care Med (1992) vol. 20: pp. 864–874.

Danksagung

Die Danksagung wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.

Lebenslauf

Der Lebenslauf wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.

Veröffentlichungen

Die Ergebnisse dieser Studie fanden Eingang in folgende Publikation:

M. Wepler, S. Hafner, A. Scheuerle, M. Reize, M. Gröger, F. Wagner, F. Simon, J. Matallo, **F. Gottschalch**, A. Seifritz, B. Stahl, M. Matejovic, A. Kapoor, P.Möller, E. Calzia, M. Georgieff, U. Wachter, J. a Vogt, C. Thiemermann, P. Radermacher, and O. McCook, „Effects of the PPAR-β/δ agonist GW0742 during resuscitated porcine septic shock," *Intensive Care Med. Exp.*, vol. 1, no. 1, p. 9, 2013.

Benedikt L. Nußbaum, Oscar Mc Cook, Clair Hartmann, José Matallo, Martin Wepler, Elena Antonucci, Miriam Kalbitz, Markus Huber-Lang, Michael Georgieff, Enrico Calzia, Peter Radermacher and Sebastian Hafner, „Left ventricular function during porcine- resuscitated septic shock with pre-existing atherosclerosis", *Intensive Care Med. Exp.*, vol. 4, no. 1, p. 14, 2016.

Weitere Publikationen:

F. Gottschalch, T. Hoffmann, C.M. Sotomayor Torres, H. Schulz, H.-C. Scheer, Polymer Issues in Nanoimprinting Technique, Solid State Electronics 43, 1079 (1999)

H. Schulz, **F. Gottschalch**, T. Hoffmann, H.-C. Scheer, and C.M. Sotomayor Torres: Aspects of Nanoimprint Lithography 1st ESPRIT MELARI Annual Workshop on Nanoelectronics, April 1998, Lille, France.

H.-C. Scheer, U. Kleine, H. Schulz, **F. Gottschalch**, T. Hoffmann, C.M. Sotomayor Torres, Testing the Nanoimprinting Technique for sub-µm Pattern Definition, Proc. 5th Zwickauer Automatisierungsforum/Micro Systems Technology, 1446 (1997)