

Aus der Klinik für Kardiologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Validierung der Herzleistung (Cardiac Power Output) in
experimentellen Modellen des Herzversagens in Abhängigkeit von
der Körpertemperatur

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dawud Abawi

aus Burg

Datum der Promotion: 4. März 2022

1 Vorwort

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in:

Abawi D, Faragli A, Schwarzl M, Manninger M, Zweiker D, Kresoja KP, Verderber J, Zirngast B, Maechler H, Steendijk P, Pieske B, Post H, Alogna A, Cardiac power output accurately reflects external cardiac work over a wide range of inotropic states in pigs, BMC Cardiovasc. Disord. 19, 217 (2019).

Inhaltsverzeichnis

1 Vorwort	II
Abkürzungsverzeichnis	V
Abkürzungen	V
Physikalische Einheiten	VII
Messgrößen	VIII
Abbildungsverzeichnis	X
Tabellenverzeichnis	XI
2 Zusammenfassung	12
3 Abstract	13
4 Einleitung	14
4.1 Cardiac Power Output.....	16
4.2 Konzept des CPO _{max} und der kardialen Reserve.....	16
4.3 CPO in der akuten Herzinsuffizienz	18
4.4 Druck-Volumen-Analyse	19
4.5 Rate-Pressure-Product und Triple Product	22
4.6 Einfluss der Körpertemperatur auf den metabolischen Bedarf und die kardiale Funktion	22
5 Fragestellungen	24
6 Material und Methoden	25
6.1 Versuchstiere	25
6.2 Narkose	25
6.3 Chirurgische Präparation	26
6.4 Instrumentierung und Datenerhebung.....	27
6.5 Konduktanzmethode	28
6.5.1 Grundlagen.....	28
6.5.2 Kalibrierung.....	29
6.6 Versuchsprotokolle.....	29

6.7	Datenanalyse	35
6.8	Statistik	37
7	Ergebnisse.....	38
7.1	Hämodynamik und LV-Funktion	38
7.2	Verhältnis verschiedener Parameter der Herzfunktion zur externen linksventrikulären Herzarbeit.....	45
7.3	Abhängigkeit der gemischtvenösen Sauerstoffsättigung vom CPO und von der Körpertemperatur	51
8	Diskussion	52
8.1	Validierung des CPO	52
8.1.1	Korrelation von Cardiac Power Output und linksventrikulärer Schlagarbeit.....	52
8.2	Evaluation weiterer klinischer Parameter	55
8.2.1	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion	55
8.2.2	Linksventrikuläre Druck- und druckbezogene Indizes kardialer Arbeitslast.....	56
8.3	Abhängigkeit des CPO als Parameter einer noch ausreichenden externen Herzarbeit von der Temperatur	57
8.4	Limitationen	59
9	Literaturverzeichnis.....	61
10	Eidesstattliche Versicherung.....	79
11	Anteilerklärung an erfolgten Publikationen	81
12	Lebenslauf	82
13	Publikationsliste	84
14	Danksagung	85

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzungen

A.	Arteria
Aa.	Arteriae
ANOVA	Varianzanalyse (englisch <i>analysis of variance</i> , kurz ANOVA)
CA	California
CCO	kontinuierliches Herzzeitvolumen, continuous cardiac output
CT	Connecticut
Dob-	vor Dobutamingabe
Dob+	nach Dobutamingabe
DVF	Druck-Volumen-Fläche
EA	externe Arbeit
ECMO	extrakorporale Membranoxygenierung
EDPVR	enddiastolische Druck-Volumen-Beziehung
E _{es}	endsystolische Elastizität
ERC	European Resuscitation Council
ESC	European Society of Cardiology
ESPVR	endsystolische Druck-Volumen-Beziehung
et al.	et alii
etc.	et cetera
FEM	Forschungseinrichtung für Experimentelle Medizin
F _i O ₂	inspiratorische Sauerstofffraktion
HFmrEF	Herzinsuffizienz mit mäßiggradig eingeschränkter Ejektionsfraktion
HFpEF	Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion
HF _r EF	Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion
HT	Hyperthermie (40,5 °C)
HZV	Herzzeitvolumen
ICD	implantierbarer Kardioverter/Defibrillator
I:E	Inspirations-Expirations-Verhältnis
i.v.	intravenös

KG	Körpergewicht
KME	koronare Mikroembolisation
KR	kardiale Reserve
L	Elektrodenabstand
LaGeSo	Landesamt für Gesundheit und Soziales Berlin
LPS	Lipopolysaccharid
LV	linksventrikulär
LV SW	linksventrikuläre Schlagarbeit
LV SW-Index	linksventrikuläre Schlagarbeit pro Körperoberfläche
LV SW-Index/min	linksventrikulärer Schlagarbeitsindex pro Minute
MH	milde Hypothermie (33 °C)
MI	Myokardinfarkt
n	Anzahl der Versuchstiere
NT	Normothermie (38 °C)
NYHA	New York Heart Association
PE	potentielle Energie
PEEP	Positive Endexpiratory Pressure (Positiver endexpiratorischer Druck)
PTCA	Perkutane transluminale koronare Angioplastie
r^2	Determinationskoeffizient
ROSC	Return of Spontaneous Circulation (Wiederkehr eines spontanen Kreislaufs)
SD	Standardabweichung, standard deviation
TX	Texas
vs.	versus
V.	Vena
Vv.	Venae

Physikalische Einheiten

%	Prozent
°C	Grad Celsius
dl	Deziliter
F	French
g	Gramm
h	Stunde(n)
Hz	Hertz
IE	Internationale Einheiten
J	Joule
kg	Kilogramm
kHz	Kilohertz
L	Liter
m	Meter
m ²	Quadratmeter
mg	Milligramm
min	Minute(n)
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mmol	Millimol
mW	Milliwatt
s	Sekunde(n)
S	Siemens
Vol.-%	Volumprozent
W	Watt
µg	Mikrogramm
µm	Mikrometer

Messgrößen

CO	Cardiac Output [l/min]
CPO	Cardiac Power Output [W]
CPO-Index	Cardiac Power Output pro Körperoberfläche [W/m ²]
CPO/Gewicht	Cardiac Power Output normiert auf das Körpergewicht [mW/kg]
CPO _{max}	maximal erreichbares Cardiac Power Output [W]
G(t)	(gemessene) zeitabhängige Konduktanz [S]
G _i (t)	(gemessene) zeitabhängige Konduktanz von Segment i [S]
G ^P	Parallel-Konduktanz [S]
G _i ^P	Parallel-Konduktanz von Segment i [S]
Hb	Hämoglobingehalt [g/dl]
HF	Herzfrequenz [1/min]
HMV	Herzminutenvolumen [l/min]
LV dP/dt _{max}	linksventrikuläre maximale Druckerhöhungsgeschwindigkeit [mmHg/s]
LV EF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion [%]
LV SW	linksventrikuläre Schlagarbeit [mmHg*ml]
LV SW/min	linksventrikuläre Schlagarbeit pro Minute [W]
LVD _{ed}	linksventrikulärer enddiastolischer Druck [mmHg]
LVD _{max}	linksventrikulärer Spitzendruck [mmHg]
LVV _{ed}	linksventrikuläres enddiastolisches Volumen [ml]
LVV _{es}	linksventrikuläres endsystolisches Volumen [ml]
MAD	mittlerer aortaler Druck [mmHg]
MAP	Mean aortic pressure [mmHg]
pCO ₂	Kohlenstoffdioxidpartialdruck [mmHg]
PCWP	pulmonalkapillärer Wedge-Druck [mmHg]
pH	pondus Hydrogenii [-]
pO ₂	Sauerstoffpartialdruck [mmHg]
RPP	Rate-Pressure-Product [mmHg/min]
S _a O ₂	arterielle Sauerstoffsättigung [%]
S _{gv} O ₂	gemischt-venöse Sauerstoffsättigung [%]
S _{mv} O ₂	Mixed venous oxygen saturation [%]

SV	Schlagvolumen [ml]
SVR	systemischer vaskulärer Widerstand [Pa]
TP	Triple Product [mmHg ² /s]
V ₀	ventrikuläres Volumen bei ventrikulärem Druck von 0 mmHg [ml]
V(t)	zeitabhängiges Volumen [ml]
V _i (t)	zeitabhängiges Volumen von Segment i [ml]
VO ₂	Gesamt-Sauerstoffverbrauch [ml/min]
ZVD	zentraler Venendruck [mmHg]
σ _b	spezifische Leitfähigkeit des Blutes [S/m]

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 4-1: Schematische Darstellung des Verlaufs des CPO über die Lebensspanne.	17
Abbildung 4-2: Schematische Darstellung einer linksventrikulären Druck-Volumen-Schleife.....	19
Abbildung 4-3: Schematische Darstellung einer Druck-Volumen-Kurve bei Vorlaständerung.....	20
Abbildung 4-4: Darstellung der Druck-Volumen-Fläche (DVF).	21
Abbildung 6-1: Schematische Darstellung der jeweiligen Protokollschemas.....	30
Abbildung 6-2: Darstellung der linksventrikulären Druckkurve (LVD) und der linksventrikulären Druckerhöhungsgeschwindigkeit (LV dP/dt).	36
Abbildung 7-1: Cardiac Power Output (CPO) als Funktion der linksventrikulären Schlagarbeit pro Minute (LV SW/min).....	46
Abbildung 7-2: Linksventrikuläre Ejektionsfunktion (LV EF) als Funktion der linksventrikulären Schlagarbeit pro Schlag (LV SW).	46
Abbildung 7-3: Linksventrikuläre Ejektionsfunktion (LV EF) als Funktion der linksventrikulären Schlagarbeit pro Minute (LV SW/min).	47
Abbildung 7-4: Rate-Pressure-Product (RPP) als Funktion der linksventrikulären Schlagarbeit pro Minute (LV SW/min).....	47
Abbildung 7-5: Triple Product (TP) als Funktion der linksventrikulären Schlagarbeit pro Minute (LV SW/min).....	48
Abbildung 7-6: Linksventrikulärer Spitzendruck (LVD _{max}) als Funktion der linksventrikulären Schlagarbeit pro Schlag (LV SW).	48
Abbildung 7-7: Linksventrikulärer Spitzendruck (LVD _{max}) als Funktion der linksventrikulären Schlagarbeit pro Minute (LV SW/min).	49
Abbildung 7-8: Maximale linksventrikuläre Druckerhöhungsgeschwindigkeit (LV dP/dt_{max}) als Funktion der linksventrikulären Schlagarbeit pro Schlag (LV SW).	49
Abbildung 7-9: Maximale linksventrikuläre Druckerhöhungsgeschwindigkeit (LV dP/dt_{max}) als Funktion der linksventrikulären Schlagarbeit pro Minute (LV SW/min).....	50

Abbildung 7-10: Nach Körpertemperatur gegliederte Darstellung der gemischt-venösen Sauerstoffsättigung ($S_{gv}O_2$ in %) in Abhängigkeit zum Cardiac Power Output/Gewicht (CPO/Gewicht in mW/kg). 51

Tabellenverzeichnis

Tabelle 6-1: Beschreibung der einzelnen Versuchsprotokolle der Gruppen 1–5. 34

Tabelle 7-1: Reanimation nach Kammerflimmern. 40

Tabelle 7-2: Koronare Mikroembolisation. 41

Tabelle 7-3: Endotoxinämie bei LPS-Infusion..... 42

Tabelle 7-4: Sevofluran-induzierte Kardiodepression..... 43

Tabelle 7-5: Temperaturmodulation von Hyperthermie bis zu milder Hypothermie vs. Dobutamin..... 44

2 Zusammenfassung

Einleitung: Das Cardiac Power Output (CPO) beschreibt das Produkt des Herzminutenvolumens und des mittleren aortalen Drucks. Bei Patienten im kardiogenen Schock gilt das CPO als bester Prädiktor der Mortalität. Die Fläche der Druck-Volumen-Kurve stellt die linksventrikuläre externe Schlagarbeit (LV SW) dar und entspricht dem Goldstandard zur Bestimmung der kardialen Funktion. Teilt man die LV SW durch den Faktor Zeit, ergibt sich ein Maß (LV SW/min), welches die Einheit des CPO trägt (W). Ziel dieser Arbeit war es, das CPO als Maß der externen Herzarbeit unter verschiedenen inotropen Zuständen zu validieren.

Methoden: Experimentelle Daten von 59 anästhesierten Schweinen (68 ± 1 kg) wurden retrospektiv analysiert. Eine akute Instrumentierung der Schweine erfolgte ohne Thorax-Eröffnung (Swan-Ganz-Katheter, Konduktanzkatheter, rechtsatriale Schrittmachersonde, intraaortaler Valvuloplastie-Ballon-Katheter, intravenöser Kühlkatheter). Die Daten wurden bei milder Hypothermie (MH, $33\text{ }^{\circ}\text{C}$), Normothermie (NT, $38\text{ }^{\circ}\text{C}$) und Hyperthermie (HT, $40,5\text{ }^{\circ}\text{C}$) vor und nach Reanimation nach Kammerflimmern (Gruppe 1), Myokardinfarkt (Gruppe 2), Endotoxinämie (Gruppe 3), Sevofluran-induzierter myokardialer Depression (Gruppe 4) und vor oder während Dobutamin-Infusion (Gruppe 5) ermittelt. Mittels linearer Regressionsanalyse wurde das Verhältnis von LV SW und LV SW/min zu folgenden Parametern untersucht: CPO, LV Ejektionsfraktion (LV EF), Rate-Pressure-Product (RPP), Triple Product (TP), LV Spitzendruck (LVD_{\max}) und maximale LV Druckanstiegsgeschwindigkeit (LV dP/dt_{\max}).

Ergebnisse: Das CPO korrelierte am besten mit LV SW/min ($r^2 = 0,89$; $p < 0,05$). Die LV EF zeigte keine Korrelation der LV SW/min auf ($r^2 = 0,01$; $p = 0,259$). Alle weiteren Parameter korrelierten signifikant, aber moderat mit der LV SW/min (RPP $r^2 = 0,67$; TP $r^2 = 0,54$ und LVP_{\max} $r^2 = 0,47$). LV dP/dt_{\max} korrelierte am schlechtesten mit LV SW und LV SW/min ($r^2 = 0,23$ bzw. $r^2 = 0,28$).

Zusammenfassung: Das CPO stellt über eine große Spannweite an inotropen Zuständen einen exzellenten Parameter der externen Herzarbeit dar. Die LV EF reflektiert die Herzarbeit in keiner Weise. Diese Daten untermauern die Verwendung des CPO als Maß der Herzleistung unter intensivmedizinischen Bedingungen.

3 Abstract

Background: Multiplying cardiac output with mean aortic pressure results in cardiac power output (CPO). CPO is the best indicator of hospital mortality in patients with cardiogenic shock. Left ventricular stroke work (LV SW) is represented by the pressure-volume loop area, which is the gold standard for measuring cardiac work. When LV SW is divided by time (LV SW/min) it has the same physical unit as CPO (W). It is unknown if CPO represents LV SW/min in different inotropic states.

Methods: Data from 59 anaesthetized pigs (68 ± 1 kg) was analyzed retrospectively. Animals were instrumented with pulmonary artery catheters, pressure-conductance catheters, right atrial pacing electrodes, valvuloplasty balloon catheters, and intravenous cooling catheters. Data acquisition took place at different body temperatures (mild hypothermia, 33.0°C ; normothermia, 38.0°C ; hyperthermia, 40.5°C) before and after resuscitation following induced ventricular fibrillation (group 1), myocardial infarction (group 2), endotoxemia (group 3), sevoflurane-induced myocardial depression (group 4), or pre- or post-dobutamine administration (group 5). We investigated the relationships between LV SW or LVSW/min with CPO, LV ejection fraction, rate-pressure product, triple product, LV maximum pressure (LVP_{max}), and maximal rate of rise of LVP ($\text{LV dP/dt}_{\text{max}}$) as different parameters of cardiac function using linear regression analysis.

Results: CPO had the strongest correlation with LV SW/min ($r^2 = 0,89$; $p < 0,05$), while LV EF had no correlation with LV SW/min ($r^2=0,01$; $p=0,259$). All other parameters had a statistically significant but modest correlation with LV SW/min (LVP_{max} $r^2 = 0,47$; rate-pressure product $r^2 = 0,67$ and $p < 0,05$; triple product $r^2 = 0,54$; $\text{LV dP/dt}_{\text{max}}$ $r^2 = 0,28$).

Conclusion: Over a large variety of inotropic states, CPO is a strong parameter of external cardiac work. During acute heart failure, LV ejection fraction does not measure external cardiac work in any way. These results encourage further use of CPO to track cardiac function in intensive care units.

4 Einleitung

Die Herzinsuffizienz gehört in Deutschland zu den häufigsten Todesursachen und Gründen für eine Krankenhausaufnahme. Allein in Deutschland erfolgten im Jahr 2018 unter der Diagnose Herzinsuffizienz 456 012 Krankenhausbehandlungen (1). Darüber hinaus verstarben in Deutschland im selben Jahr 37 709 Menschen an den Folgen einer Herzinsuffizienz (1).

Grundsätzlich wird zwischen einer akuten und einer chronischen Herzinsuffizienz differenziert. Die akute Herzinsuffizienz ist als das schnelle Auftreten bzw. als eine Aggravation von Symptomen oder klinischen Zeichen einer Herzinsuffizienz definiert (2). Es wird zwischen einer erstmaligen Manifestation und einer akuten Dekompensation im Rahmen einer chronischen Herzinsuffizienz unterschieden. Dabei handelt es sich meist um einen klinisch kritischen Zustand, der eine sofortige Behandlung und stationäre Aufnahme erforderlich macht. Die Ursachen, die zu einer akuten Abnahme der kardialen Funktion führen können, sind divers. Zu den häufigsten auslösenden Faktoren der akuten Herzinsuffizienz zählen zum Beispiel das akute Koronarsyndrom, Infektionen, Intoxikationen, eine Lungenarterienembolie, Herzrhythmusstörungen, hypertensive Entgleisungen, akut auftretende Klappenvitien, eine Perikardtamponade oder Non-Compliance gegenüber Medikamenteneinnahme und Ernährungsempfehlungen (2).

Der kardiogene Schock stellt die Extremform der akuten Herzinsuffizienz dar. Pathophysiologisch führt eine schwere Einschränkung der myokardialen Funktion unterschiedlicher Genese zu einer Abnahme des Herzzeitvolumens und in der Folge zu Minderperfusion von Endorganen sowie Gewebhypoxie (3). Die Diagnose des kardiogenen Schocks wird aus einer Kombination aus klinischen und hämodynamischen Kriterien gestellt. Die relevanten randomisiert-kontrollierten klinischen Studien und die aktuelle Herzinsuffizienz-Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) haben den Großteil der folgenden Kriterien gemein: Persistierende systolische Hypotonie ohne adäquates Ansprechen auf eine Volumenersatztherapie (< 90 mmHg über 30 min) oder die Erforderlichkeit einer Katecholamintherapie, um einen Blutdruck von systolisch > 90 mmHg gewährleisten zu können sowie Zeichen der Endorganhypoperfusion wie Zyanose, kaltschweißige Extremitäten, Oligurie (Urinausscheidung < 30 ml/min), Laktatazidose (Serum-Laktat > 2.0 mmol/L), laborchemische Zeichen einer Schockleber oder zerebrale

Eintrübungen (2,4–7). In der SHOCK-Studie wurden als weitere hämodynamische Parameter ein verminderter Cardiac Index (CI) ≤ 2.2 L/min pro m^2 und ein erhöhter pulmonalkapillärer Wedge-Druck (PCWP) von ≥ 15 mmHg einbezogen (4).

Die Mortalität von Patienten mit kardiogenem Schock hat sich in den letzten Jahren signifikant verringert. Während vor rund 30 Jahren noch ca. 80 % der Patienten mit kardiogenem Schock bei einem akuten Myokardinfarkt verstarben (8), sind es heute 30 bis 55 % (9–11). Auch die Ursachen des kardiogenen Schocks sind vielfältig, wobei der akute Myokardinfarkt nach wie vor den häufigsten Grund darstellt (12). Die heutzutage verbesserte Gesamt-Mortalität spiegelt insbesondere die Etablierung der perkutanen transluminalen Koronarangioplastie (PTCA) 24 h/Tag wider, welche die Durchgängigkeit der Herzkranzgefäße wiederherstellt, was zur Limitierung des Infarktareals und einem verbesserten Überleben führt (13–16). Dennoch ist das Risiko, an den Folgen eines kardiogenen Schocks zu versterben, sehr hoch. Neben einer schnellstmöglichen kausalen Therapie ist auch die intensivmedizinische Betreuung der Patienten von entscheidender Bedeutung. In der Akutsituation müssen bei einer Vielzahl an Therapiemöglichkeiten schnell Entscheidungen über die Verwendung von z. B. kreislaufunterstützenden Medikamenten, den Einsatz einer invasiven Beatmung oder die Verwendung mechanischer Kreislaufunterstützungssysteme getroffen werden. Die Schwere dieses Krankheitsbildes erfordert in der Akutsituation kardiale Parameter, die eine optimale Aussage zum Funktionszustand des Herzens und dem Sterberisiko der Patienten ermöglichen, um schnelle Entscheidungen über das Therapieregime zu treffen und die Ansprechrate der Therapie überwachen zu können.

Dabei ist der Vorteil des hämodynamischen Monitorings mittels Rechtsherzkatheter bei kritisch kranken Patienten umstritten. Nachdem Studien in den 1990er Jahren den Schluss zuließen, dass die Verwendung eines Rechtsherzkatheters mit einer höheren Mortalität verbunden ist (17,18), legen neuere Studien nahe, dass sich der Einsatz eines Rechtsherzkatheters weder negativ noch positiv in Bezug auf die Gesamtmortalität in verschiedenen Populationen von kritisch kranken Patienten auswirkt (19–23). Dieser Widerspruch zum diagnostischen Nutzen des hämodynamischen Monitorings spiegelt das grundsätzliche prozedurale Risiko (Blutung, Fehlpunktion, Infektion) einer invasiven Messung bei schwerstkranken Patienten wider. Laut der aktuellen Leitlinie der ESC zum

Management von Patienten mit Herzinsuffizienz soll der Rechtsherzkatheter bei akuter Herzinsuffizienz erst dann erwogen werden, falls trotz pharmakologischer Therapie refraktäre Symptome, insbesondere Hypotension und Hypoperfusion, vorliegen (2). Als eine weitere Erklärung für den neutralen Effekt des hämodynamischen Monitorings mittels Rechtsherzkatheter wird der Mangel an klaren Zielparametern zur Ausführung von evidenzbasierten Therapiestrategien in Betracht gezogen (24,25).

Das Cardiac Power Output (CPO), welches sich aus dem Produkt des Herzzeitvolumens (HZV) und des mittleren aortalen Drucks (MAD) berechnet, stellt hier einen vielversprechenden kardialen Parameter dar, da er einerseits die globale Funktion des Herzens beschreibt und andererseits am besten mit der Mortalität von Patienten im kardiogenen Schock korreliert (26). Das CPO scheint daher eine relevante, aber bisher noch zu wenig untersuchte Möglichkeit zu sein, um den hämodynamischen Status von Patienten unter intensivmedizinischen Bedingungen zu beschreiben.

4.1 Cardiac Power Output

Das menschliche Herz ist ein Hohlmuskel, dessen Funktion einer mechanischen Pumpe gleicht. Es verrichtet hydraulische Volumenarbeit, indem es das Herzzeitvolumen (HZV) generiert und gleichzeitig einen Druckgradienten im Gefäßsystem erzeugt. Das Herz liefert so die nötige mechanische Energie, um den Organismus über den Körperkreislauf mit Blut zu versorgen und ermöglicht eine Sauerstoffanreicherung des Blutes im Lungenkreislauf. Nach den Gesetzen der Hydraulik beschreibt das CPO, welches sich aus dem Produkt des HZV und des MAD ergibt, die Leistung des Herzens als mechanische Pumpe. Diese Leistung besitzt die Maßeinheit Watt (W) (27).

4.2 Konzept des CPO_{max} und der kardialen Reserve

Die Leistung des Herzens passt sich je nach körperlichem Bedarf zwischen einem Ruhe- und einem Maximalwert (CPO_{max}) an (Abbildung 4-1). Die Differenz zwischen diesen beiden Werten wird als kardiale Reserve bezeichnet und stellt die Anpassungsmöglichkeit der Pumpfunktion des Herzens an den jeweiligen metabolischen Bedarf des Körpers dar (28,29). Dabei besitzt jedes Herz seine eigene maximale Pumpleistung (CPO_{max}), die wie bei einem mechanischen Aggregat maßgebend zur Einschätzung der Pumpfähigkeit ist. Der CPO_{max} -Wert eines Herzens nimmt jedoch mit zunehmendem Alter physiologischerweise ab. Zu

erklären ist dieses Phänomen durch einen progredienten Verlust von ca. einem Drittel an Kardiomyozyten im Laufe des Lebens, der per se keiner kardiovaskulären Erkrankung entspricht, sondern den natürlichen Alterungsprozess darstellt. Dieser Verlust an kontraktile Zellen führt trotz einer kompensatorischen Zellhypertrophie im verbleibenden Myokard zu einer Abnahme des CPO_{max} und der kardialen Reserve im Alter (30,31). Kardiovaskuläre Ereignisse wie z. B. ein Myokardinfarkt führen akut zu einem drastischen Verlust an Kardiomyozyten und demzufolge auch zu wesentlich stärkeren Verringerungen des CPO_{max} bzw. der kardialen Reserve. Fällt das CPO eines Herzens unter seinen Ruhewert, kann es den basalen metabolischen Bedarf des Körpers nicht mehr decken. Die Folge ist der kardiogene Schock, der beim Ausbleiben sofortiger therapeutischer Maßnahmen – z. B. beim Myokardinfarkt die schnellstmögliche Reperfusion – zum raschen Versterben eines Patienten führt. Bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz ist die kardiale Reserve signifikant eingeschränkt und mit einem schlechteren Outcome in Bezug auf die Mortalität verbunden (32,33).

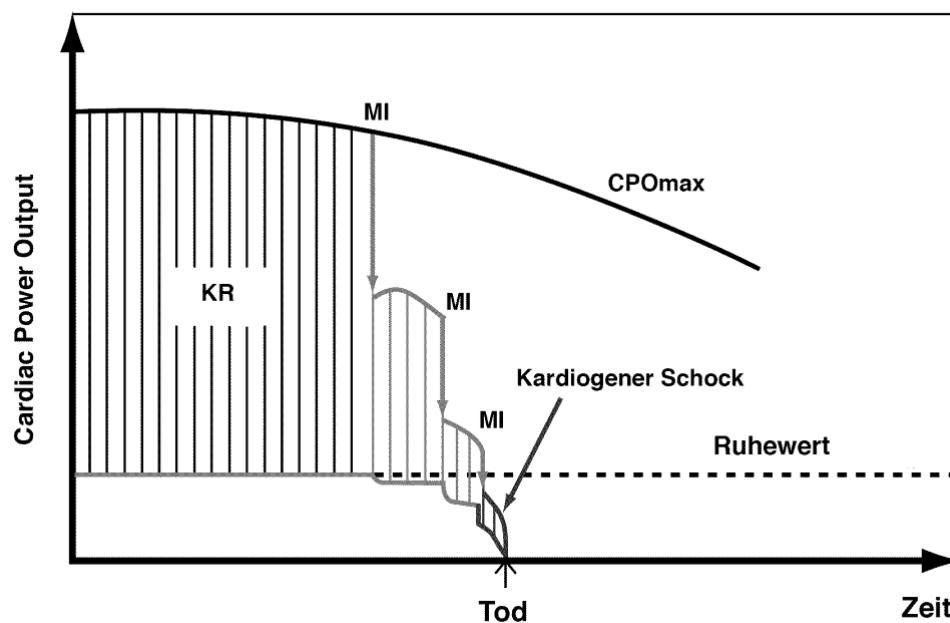


Abbildung 4-1: Schematische Darstellung des Verlaufs des CPO über die Lebensspanne; KR: kardiale Reserve; MI: Myokardinfarkt; CPO_{max} : maximal erreichbares Cardiac Power Output, Abbildung modifiziert (27).

4.3 CPO in der akuten Herzinsuffizienz

Schon 1986 konnten *Tan et al.* (29) den prognostischen Wert des CPO_{max} darlegen. Bei 63 Patienten mit schwerer akuter oder dekompensierter chronischer Herzinsuffizienz wurden die individuellen CPO_{max} -Werte invasiv durch eine stufenweise Dobutamininfusion ermittelt. Dabei zeigte sich nach einem Jahr Nachbeobachtung, dass die Überlebenden mehrheitlich einen höheren CPO_{max} -Wert als die Nicht-Überlebenden gehabt hatten. Ebenfalls stellte sich ein CPO_{max} von 1 Watt als Schwellenwert heraus, den die Mehrheit der Verstorbenen nicht erreicht hatte. Die prognostische Aussagekraft des CPO war dabei bei maximaler Belastung stärker als in Ruhe. Diese Ergebnisse bestätigten sich in einer weiteren Studie bei Patienten im kardiogenen Schock (34).

Im Rahmen einer dekompensierten Herzinsuffizienz oder eines kardiogenen Schocks kommt es zu einer massiven inflammatorischen und neurohumoralen Aktivierung. Daher entspricht das bei diesen Patienten in Ruhe gemessene CPO annähernd ihrer maximal erreichbaren kardialen Reserve und spiegelt den Schweregrad der kardialen Funktionseinschränkung wider (27).

In einer Sub-Studie aus dem SHOCK-Register (Should we emergently revascularize occluded coronaries for cardiogenic shock) konnten *Fincke et al.* (26) bei 406 von 541 Patienten im kardiogenen Schock, die ein hämodynamisches Monitoring mittels Rechtsherzkatheter erhielten, zeigen, dass das CPO mit einem Cut-Off-Wert von 0,53 W der stärkste unabhängige Prädiktor der intrahospitalen Mortalität war. Außerdem korrelierte das bei Krankenhausaufnahme gemessene CPO von Patienten mit akuter Herzinsuffizienz am stärksten mit der Rate an wiederkehrenden kardialen Dekompensationen (35).

4.4 Druck-Volumen-Analyse

Die umfassendste Methode zur Beschreibung der kardialen Funktion ist die Druck-Volumen-Analyse. Für einen gegebenen Herzzyklus wird zu jedem Zeitpunkt einer Herzaktion der linksventrikuläre Druck ins Verhältnis zu dem genau dann vorherrschenden linksventrikulären Volumen gesetzt (Abbildung 4-2). Verbindet man alle Punkte, ergibt sich die Druck-Volumen-Schleife, mit der die Herzaktion wie folgend beschrieben wird:

Zum Zeitpunkt der Enddiastole (untere rechte Ecke der Druck-Volumen-Schleife) beginnt mit der isovolumetrischen Kontraktion die Systole. Der linksventrikuläre Druck steigt an, bis der diastolische Druck in der Aorta überschritten wird. Folglich öffnet sich die Aortenklappe und es kommt in der darauffolgenden Ejektionsphase zum Auswurf des Schlagvolumens in die Aorta. Das Ende der Systole ist erreicht (obere linke Ecke der Druck-Volumen-Schleife). Da der Druck im linken Ventrikel nun den Druck in der Aorta unterschreitet, kommt es zum Schluss der Aortenklappe und anschließend zur isovolumetrischen Relaxationsphase des Herzens. Schließlich fällt der Druck im linken Ventrikel unter den Druck des linken Atriums, sodass sich die Mitralklappe öffnet und die zweite Phase der Diastole, die Füllungsphase, beginnt. Diese Druck-Volumen-Schleife wiederholt sich mit jedem Herzschlag (36,37).

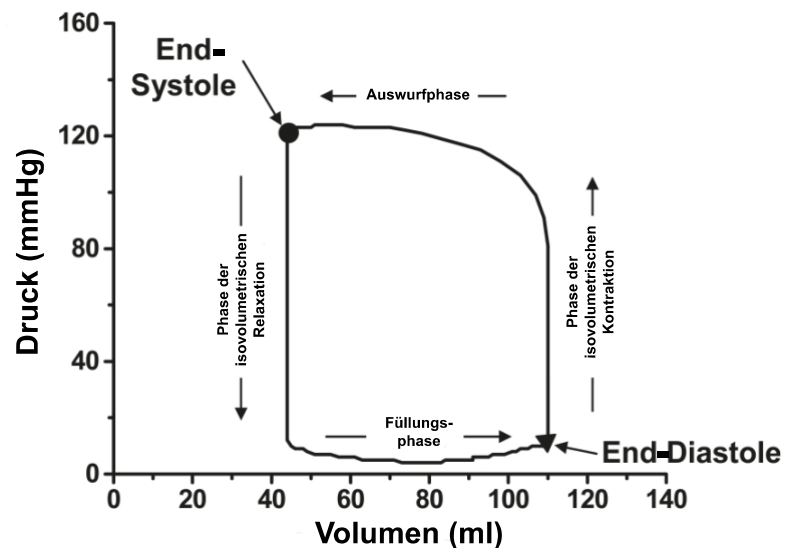


Abbildung 4-2: Schematische Darstellung einer linksventrikulären Druck-Volumen-Schleife, Abbildung modifiziert (36).

Insbesondere durch die Möglichkeit, mithilfe der endsystolischen (ESPVR) und enddiastolischen Druck-Volumen-Beziehungen (EDPVR) lastunabhängig Aussagen über die Kontraktilität und Compliance eines Ventrikels zu machen, hat sich die Druck-Volumen-Analyse in den letzten Jahrzehnten zum Goldstandard der Quantifizierung der kardialen Funktion etabliert (36). Unter experimentellen Bedingungen können Vorlast und Nachlast akut geändert werden, z. B. durch den Verschluss der Vena cava inferior oder der thorakalen Aorta mittels Ballonkathetern. Da über das autonome Nervensystem reflektorische Änderungen der Kontraktilität oder der Herzfrequenz erst nach einigen Sekunden auftreten, lassen sich mit den ersten Schlägen nach der Okklusion die ESPVR und EDPVR generieren (Abbildung 4-3).

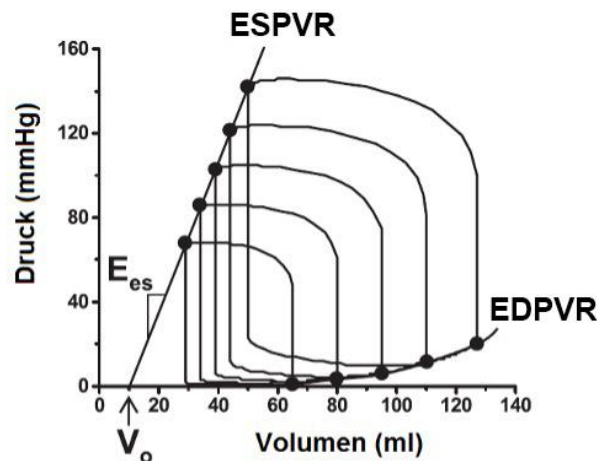


Abbildung 4-3: Schematische Darstellung einer Druck-Volumen-Kurve bei Vorlaständerung; EDPVR: enddiastolische Druck-Volumen-Beziehung; ESPVR: endsystolische Druck-Volumen-Beziehung; E_{es} : Anstieg der ESPVR; V_0 : ventrikuläres Volumen bei einem Druck von 0 mmHg, Abbildung modifiziert (36).

Die ESPVR als Maß der Kontraktilität wird für einen bestimmten Zeitpunkt durch ihre Steigung, die endsystolische Elastizität (E_{es}) und ihren Schnittpunkt mit der Volumen-Achse (V_0) beschrieben. Bei Steigerung der Inotropie verschiebt sich die ESPVR nach links und oben, was einem höheren endsystolischen Druck bei gleichem endsystolischen Volumen entspricht (36). Die EDPVR beschreibt die Ruhedehnungskurve des linken Ventrikels während der Diastole und die passive Dehnbarkeit des Herzens. Der Anstieg der EDPVR ist das Reziproke der ventrikulären Compliance und wird genutzt, um die ventrikuläre Steifigkeit zu messen (36). Eine Linksverschiebung der EDPVR spricht für eine höhere Steifigkeit des Ventrikels.

Das Konzept der E_{es} wurde zum ersten Mal von *Suga et al.* (38) beschrieben. Es konnte dargelegt werden, dass sich die Elastizität des Ventrikels während eines Herzzyklus ändert, und zwar mit einer Zunahme der Elastizität zur Systole und einer Abnahme der Elastizität zur Diastole hin. Dieses Konzept beschreiben *Suga et al.* (39) als die zeitabhängige Elastizität. Dabei wird angenommen, dass auf kardiomyozytärer Ebene eine verbundene Querbrücke zwischen Aktin und Myosin eine bestimmte Elastizität besitzt und sich die Elastizitätszunahme während eines Herzschlages proportional zur Anzahl der verbundenen Querbrücken verhält (39). Während Otto Frank das Druck-Volumen-Diagramm des Herzens als Arbeitsdiagramm beschrieb, erweiterten *Suga et al.* (40) die Interpretationsmöglichkeiten des Diagramms. Der Annahme folgend, dass die mechanische Energie des Herzens mit einem Anstieg der Elastizität zunimmt, konzipierten *Suga et al.* (40) ein linear elastisches Modell des Ventrikels, das einer gestreckten linearen Feder mit einer sich im Zeitverlauf ändernden Federkonstante gleicht. Da in der Physik die elastische Energie von Federn in Spannungs-Dehnungs-Diagrammen bestimmt wird, schlussfolgerten *Suga et al.* (40) daraus, dass die ventrikuläre elastische Energie auch in einem Druck-Volumen-Diagramm quantifiziert werden kann. Betrachtet man ein ebensolches Druck-Volumen-Diagramm (Abbildung 4-4), dann beschreibt die dreieckige Fläche (Fläche unter der ESPVR) die endsystolische potentielle Energie (PE) des Ventrikels und die Fläche der Druck-Volumen-Schleife die externe Schlagarbeit (SW) (41). Die Addition der Fläche PE mit der Fläche SW ergibt die Druck-Volumen-Fläche (DVF), die der gesamten erbrachten mechanischen Energie des Ventrikels pro Kontraktion entspricht (41).

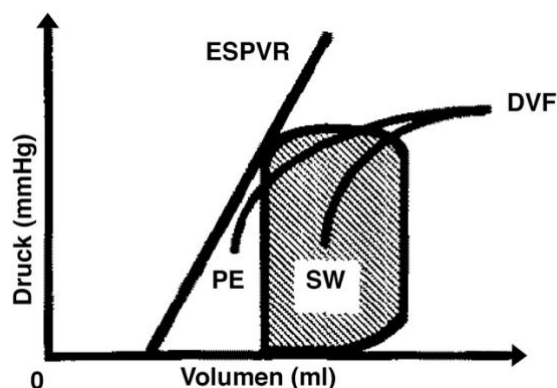


Abbildung 4-4: Darstellung der Druck-Volumen-Fläche (DVF); PE: potentielle Energie; SW: externe Schlagarbeit; ESPVR: endsystolische Druck-Volumen-Beziehung, Abbildung modifiziert (41).

Hierbei korreliert die DVF linear mit dem myokardialen Sauerstoffverbrauch für einen konstanten kontraktilen Zustand des Herzens (42,43). Dieses Verhältnis besteht ebenfalls unter verschiedenen Lastbedingungen (43).

4.5 Rate-Pressure-Product und Triple Product

Das Rate-Pressure-Product (RPP) und das Triple Product (TP) gelten als indirektes Maß der Herzarbeit. Diese Parameter sind simpler, da sie keine Information über das Volumen des Herzens besitzen, korrelieren aber dennoch mit dem myokardialen Sauerstoffverbrauch (44–47). Berechnen lässt sich das RPP aus dem Produkt von Herzfrequenz und systolischem Blutdruck; beim TP wird das RPP zusätzlich mit der maximalen linksventrikulären Druckanstiegsgeschwindigkeit ($LV\ dp/dt_{max}$) multipliziert.

4.6 Einfluss der Körpertemperatur auf den metabolischen Bedarf und die kardiale Funktion

Temperaturveränderungen bewirken eine Veränderung der Reaktionsgeschwindigkeiten aller biochemischen Prozesse, insbesondere Prozesse enzymatischer Art. Diese Temperaturabhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit wird durch die Reaktionsgeschwindigkeit-Temperatur-Regel beschrieben. Hierbei wird der Faktor, um den sich die Reaktionsgeschwindigkeit bzw. die metabolischen Prozesse bei einer Temperaturveränderung von 10 °C ändern, als Q10-Faktor bezeichnet (48).

Dieser Zusammenhang von Temperatur und Stoffwechselaktivität des menschlichen Körpers stellt in der Medizin einen fundamentalen Grund für die Anwendung der therapeutischen Hypothermie dar. Sinkt die Körpertemperatur, so nehmen die Stoffwechselaktivität und der damit verbundene Sauerstoffverbrauch ab (49). Über eine Senkung der Körpertemperatur kann also ein Missverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und Sauerstoffbedarf abgemildert und ein Organschutz vor Ischämie gewährleistet werden. Erste Fallberichte bezüglich des protektiven Effekts der Hypothermie in Patienten nach Herzstillstand wurden bereits in den 1950er Jahren publiziert (50).

So sorgten die Studien von *Bernard et al.* (51) und der *Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group* (52) für ein Neuaufleben der therapeutischen Hypothermie und waren zudem wegweisend für die aktuellen Empfehlungen der ERC-Guidelines (European Resuscitation

Council) in Bezug auf die Temperaturkontrolle im Rahmen der Postreanimationsbehandlung. In den Studien konnte gezeigt werden, dass die Einleitung einer therapeutischen Hypothermie bei komatösen Patienten nach einem außerklinischen Kreislaufstillstand und Kammerflimmern die Mortalität reduzierte und das neurologische Outcome verbesserte (51,52).

Dementsprechend empfehlen die aktuellen ERC-Guidelines ein gezieltes Temperaturmanagement für alle Patienten nach Kreislaufstillstand, die innerhalb kurzer Zeit trotz Wiedereinsetzen des Spontankreislaufs weiterhin bewusstlos sind (53). Eine Kühldauer von mindestens 24 h mit einer Zieltemperatur zwischen 32,0 und 36,0 °C sollten dabei eingehalten werden (53). Diese Empfehlungen gelten unabhängig von Ätiologie und initialem Rhythmus, obgleich die Evidenzlage der therapeutischen Hypothermie nach Herz-Kreislauf-Stillstand und nicht-defibrillierbarem Rhythmus (Asystolie und pulslose elektrische Aktivität) bezüglich des Outcomes nicht eindeutig ist (53). Die randomisierte Hyperion-Studie konnte diesbezüglich erstmals zeigen, dass die Anwendung einer milden Hypothermie mit einer Zieltemperatur von 33 °C vs. Normothermie bei Patienten mit nicht-defibrillierbarem Rhythmus zu einer Verbesserung des neurologischen Outcomes führt (54).

Die hämodynamischen Auswirkungen der Hypothermie sind jedoch insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter LV-Funktion bzw. kardiogenem Schock nach wie vor umstritten, insbesondere weil hämodynamisch instabile Patienten in den großen randomisierten Studien, welche den Einfluss milder therapeutischer Hypothermie in Patienten mit außerklinischem Herzkreislaufstillstand untersuchten, nicht eingeschlossen wurden (51,52). Kleinangelegte Beobachtungsstudien verzeichneten einen positiv inotropen Effekt bei Patienten im kardiogenen Schock, bei denen eine milde Hypothermie induziert wurde (55–57). Tierexperimentelle Daten (58) sowie Untersuchungen an isoliertem menschlichem Myokard (59) zeigten ebenso eine verbesserte kontraktile Funktion während Hypothermie, die wahrscheinlich auf Calcium-unabhängigen Mechanismen beruht. Diese Studien implizieren, dass bei hämodynamisch instabilen Patienten die Anwendung einer milden Hypothermie nicht nur den Sauerstoffbedarf senkt, sondern zusätzlich auch eine akute kardiale Dysfunktion mindern könnte.

5 Fragestellungen

Bei der Druck-Volumen-Analyse mittels Konduktanzkatheter, dem invasiven Goldstandard zur Erfassung der kardialen Funktion, stellt die Fläche der Druck-Volumen-Kurve des linken Ventrikels die linksventrikuläre SW (LV SW) dar. Wird die LV SW durch den Faktor Zeit geteilt, ergibt sich ein Maß der LV SW pro Minute (LV SW/min), dessen Einheit der Einheit des CPO entspricht (Watt). Inwiefern das CPO (W), gemessen mittels Rechtsherzkatheter und arterieller Blutdruckmessung, die per Konduktanzkatheter gemessene LV SW/min (W) in verschiedenen Modellen der akuten Herzinsuffizienz tatsächlich wiedergibt, soll in der vorliegenden Arbeit untersucht werden. Dazu erfolgt eine retrospektive Datenanalyse vorausgegangener Tierversuche, in denen der hämodynamische Effekt milder Hypothermie (MH, 33 °C) und Hyperthermie (HT, 40,5 °C) mittels Druck-Volumen-Analyse in verschiedenen Modellen der akuten Herzinsuffizienz untersucht wurde (60–63). Zusätzlich werden weitere Parameter der kardialen Funktion auf ihre Verwendbarkeit als Indizes der externen Herzarbeit untersucht. Dazu gehören die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LV EF), das Rate-Pressure-Product (RPP), das Triple Product (TP), der linksventrikuläre Spitzendruck (LVD_{max}) und die maximale linksventrikuläre Druckerhöhungsgeschwindigkeit ($LV\ dP/dt_{max}$).

6 Material und Methoden

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Analyse tierexperimentell gewonnener Daten. Die Rohdaten wurden einerseits von *Schwarzl et al.* (60,62,63) und von *Alogna et al.* (61) an der Medizinischen Universität Graz erhoben. Die Versuchsprotokolle wurden von der Landes-Ethikkommission der Stadt Wien, Österreich, genehmigt (BMWF-66.010/0091-II/3b/2013, BMWF-66.010/0033-II/10b/2008, BMWF-66.010/0103-II/10b/2009, BMWF-66.010/0108-II/3b/2010) und entsprechen dem „Europäischen Übereinkommen zum Schutz der für Versuche und andere wissenschaftliche Zwecke verwendeten Wirbeltiere“ (Straßburg 1986).

6.1 Versuchstiere

Alle Studien wurden an insgesamt 59 domestizierten, weiblichen Schweinen (Typ deutscher Landrasse) durchgeführt. Das Gewicht betrug im Mittel 68 ± 1 kg. Die Versuchstiere wurden in Großklein, Österreich, von Heinz Stelzl bezogen und ins Institut für Biomedizinische Forschung der Medizinischen Universität Graz geliefert (Roseggerweg 48, 8036 Graz, Österreich). Alle Schweine hatten mindestens eine Woche Zeit zur Akklimatisierung, um sich an die neuen Tierhaltungsvorrichtungen zu gewöhnen. Die Versuchsdurchführung erfolgte entweder im Department für Experimentelle Chirurgie der Sektion der Chirurgischen Forschung (Auenbruggerplatz 15, 8036 Graz, Österreich) oder im Institut für Biomedizinische Forschung der Medizinischen Universität Graz. Die Tiere hatten vor Versuchsbeginn freien Zugang zu Wasser bei Nahrungskarenz ab dem Vorabend.

6.2 Narkose

Die Narkoseeinleitung erfolgte mit einer intramuskulären Bolusinjektion von $0,25 - 0,5$ mg kg⁻¹ Midazolam (Midazolam „ERWO“ 5 mg/ml Ampullen, ERWO Pharma GmbH, Brunn am Gebirge, Österreich) und $10 - 20$ mg kg⁻¹ Ketamin (Ketasol-Injektionslösung für Tiere, 100 mg/ml, aniMedica GmbH, Senden-Bösensell, Deutschland) in den Nacken. Nach Erreichen einer ausreichenden Narkosetiefe wurden die Tiere behutsam in den OP-Saal transportiert und auf einem OP-Tisch in Rückenlage mit Mullbinden an den Extremitäten fixiert.

Anschließend wurden zwei intravenöse Zugänge (TriCath Venenverweilkanüle, CODAN Medizinische Geräte GmbH & Co KG, 23738 Lensahn, Deutschland) in die Ohrvenen gelegt, über die $0,1 \text{ ml kg}^{-1}$ Propofol (Propofol „Fresenius“ 1 %, 10 mg/ml, Fresenius Kabi Austria GmbH, Graz) verabreicht wurde. Nach der Narkoseeinleitung wurden die Schweine endotracheal intubiert (Safety-Flex™, Mallinckrodt Medical, Athlone, Irland) und maschinell beatmet (Sulla 808V oder Julian, Dräger, Lübeck, Deutschland). Die Beatmung erfolgte mit einer FiO_2 von 0,5, einem I:E-Verhältnis von 1:1,5 – 2, einem PEEP (positiver endexpiratorischer Druck) von 5 mmHg und einem Tidalvolumen von 10 ml kg^{-1} . Die Narkose wurde mit 1 – 2 Vol.-% Sevofluran (Sevorane®, Abbott GmbH, Wien, Österreich), $30 - 35 \mu\text{g kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ Fentanyl (Fentanyl-Janssen™, 0,1 mg Ampullen, Janssen-Cilag Pharma, Wien, Österreich), $1 - 1,25 \text{ mg kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ Midazolam (Midazolam „ERWO“ 5 mg/ml Ampullen, ERWO Pharma GmbH, Brunn am Gebirge, Österreich), $3 \text{ mg kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ Ketamin (ausschließlich in Gruppe 5; Ketazol-Injektionslösung für Tiere, 100 mg/ml, aniMedica GmbH, Senden-Bösensell, Deutschland) und $0,2 \text{ mg kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ Pancuronium (Pancuronium bromid 2 mg/ml Ampullen, Ratiopharm GmbH, Ulm, Deutschland) oder $1,7 \text{ mg kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ Rocuronium (Esmeron®, 10 mg/ml, N. V. Organon, Oss, Niederlande) fortgeführt. Der endexpiratorische pCO_2 -Wert wurde durch eine Anpassung der Atemfrequenz konstant zwischen 35 und 45 mmHg gehalten.

6.3 Chirurgische Präparation

Anschließend wurden nach chirurgischer Präparation vaskuläre Zugänge über das Einbringen von Schleusen (Avanti®, Cordis Corporation, Miami, USA) mithilfe der Seldinger-Technik in die Aa. carotides communes (9F), Vv. jugulares internae (8F) und in die linke Vena femoralis (14F) geschaffen. Während des gesamten Versuchs wurden die Schweine konstant mit einer balancierten kristalloiden Vollelektrolytlösung (Elo-Mel Isoton, Fresenius, Österreich) bei einer Rate von $10 \text{ ml kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ infundiert. Zur Bestimmung der Urinausscheidung wurde den Versuchstieren ein transurethraler bzw. suprapubischer Blasenkatheter gelegt. Abschließend erhielten alle Versuchstiere einen Bolus von 100 – 150 IE kg^{-1} Heparin (Heparin Immuno®, 5000 I.E./ml Durchstichflasche, EBEWE Pharma GmbH, Unterach), gefolgt von einer kontinuierlichen Heparin-Infusion von $75 \text{ IE kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$, um Thromboembolien vorzubeugen.

6.4 Instrumentierung und Datenerhebung

Über die eingebrachten Schleusen wurden einerseits unter röntgenologischer Kontrolle (C-Bogen Philips Pulsera, Philips Healthcare, Hamburg, Deutschland) mehrere Katheter eingeführt und andererseits in der A. carotis communis und V. jugularis interna eine aortale und respektive eine zentralvenöse Druckkurve fortwährend aufgezeichnet (Datex® Cardiocap™ II, Datex-Ohmeda, Inc), um den mittleren aortalen Druck (MAD) und den zentralvenösen Druck (ZVD) zu ermitteln. Ein Swan-Ganz-Katheter (Edwards Lifesciences CCO, USA) wurde über eine V. jugularis interna in der A. pulmonalis positioniert, über den das Herzminutenvolumen per Thermodilutionsprinzip und die Temperatur erfasst wurden (Vigilance I, Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA). Eine Vorhofelektrode (Response 6F, St. Jude Medical, USA) wurde über die zweite V. jugularis interna in das rechte Atrium vorgeschoben, wodurch eine kontrollierte Herzfrequenzsteigerung mit einem externen Schrittmacher (UHS20, Biotronik, Deutschland) möglich war. Ein linksventrikulärer Konduktanzkatheter (5F, 12 Elektroden, 7 mm Elektrodenabstand, MPVS Ultra, Millar Instruments, Houston, Texas, USA) wurde in den linken Ventrikel entlang seiner Längsachse eingeführt. Mit diesem Katheter wurden der linksventrikuläre Druck, ein intrakardiales EKG und die zeitabhängige Konduktanz $G(t)$ der einzelnen Segmentelektroden mit einer Abtastrate von 1 kHz gemessen (MPVS Ultra, Millar Instruments, Houston, TX, USA). Die entsprechenden Rohdaten wurden durch einen Analog-Digital-Umsetzer (PowerLab 16/30, ADInstruments, USA) und der Software Labchart 7 (ADInstruments, Colorado Springs, CO, USA) aufgezeichnet. Ein Valvuloplastie-Ballon-Katheter (24 ml, Osypka, Rheinfelden, Deutschland) wurde über die Schleuse der linken A. carotis communis in die Aorta descendens eingebracht. Mit dem Ballonkatheter wurde die Aorta kurzzeitig okkludiert und die Nachlast erhöht. Durch die Nachlaständerung wurden die Druck-Volumen-Beziehungen generiert. Über die linke Vena femoralis wurde ein Kühlkatheter (Accutrol™ Katheter 14F, Philips Healthcare, Wien, Österreich) in der Vena cava inferior auf Höhe des Diaphragmas platziert. Der Kühlkatheter wurde mit einer auf 4 °C gekühlten balancierten kristalloiden Vollelektrolytlösung (Elo-Mel Isoton, Fresenius, Österreich) aus einem Kühlmodul (InnerCool RTx Endovascular System, Philips Healthcare, Wien, Österreich) durchströmt. Bei dem Kühlkatheter handelt es sich um ein geschlossenes System, sodass die Kühlflüssigkeit zu keiner Zeit Kontakt zum Blut hatte. Die Kühlgeschwindigkeit betrug ca. 1 °C pro 30 Minuten.

Die Blutgaswerte wurden über Blutentnahmen (Injekt® 2 mL, B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) aus einem der arteriellen Zugänge und aus der Arteria pulmonalis bestimmt. Die Blutproben wurden unmittelbar nach der Entnahme mit einem Blutgasanalysegerät (ABL 600, Radiometer, Kopenhagen, Dänemark) untersucht. Folgende für diese Arbeit relevante Parameter wurden hierbei erfasst: gemischt-venöse Sauerstoffsättigung ($S_{gv}O_2$), arterielle Sauerstoffsättigung (S_aO_2), Sauerstoffpartialdruck (pO_2), Kohlenstoffdioxidpartialdruck (pCO_2), pH-Wert (pH) und der Hämoglobingehalt (Hb). Alle erhobenen Blutgaswerte wurden durch das Blutgasanalysegerät auf die jeweilige Körpertemperatur der Versuchstiere korrigiert.

6.5 Konduktanzmethode

6.5.1 Grundlagen

Die hämodynamischen Daten wurden mithilfe eines Konduktanzkatheters erhoben, der die Herzaktion in Echtzeit als Druck-Volumen-Kurve darstellen kann. Das Funktionsprinzip des Druck-Volumen-Katheters basiert auf der Messung der zeitabhängigen Konduktanz $G(t)$ des Blutes im linken Ventrikel. In einer ersten Annäherung verhält sich $G(t)$ nach dem Ohm'schen Gesetz linear proportional zum linksventrikulären Volumen. Um die Genauigkeit zu verbessern, wird der linke Ventrikel in mehrere Segmente parallel zur kurzen Herzachse unterteilt. Der Katheter besteht aus 12 Elektroden und einem Drucksensor. Durch die proximalen und distalen Elektroden fließt ein konstanter hochfrequenter Strom, der ein elektrisches Feld aufbaut. Benachbarte Elektroden messen die Änderung der elektrischen Spannung pro Segment, welche durch eine Volumenänderung, also einer wechselnden Konduktanz des Blutes, im linken Ventrikel pro Herzaktion entsteht. Die Umrechnung erfolgt nach folgenden Formeln (64–66):

$$V(t) = \left(\frac{1}{\alpha}\right) \cdot \left(\frac{L^2}{\sigma_b}\right) \cdot [G(t) - G^P]$$

Formel 1: $V(t)$: zeitabhängiges Volumen, L : Elektrodenabstand, σ_b : Leitfähigkeit des Blutes, $G(t)$: (gemessene) zeitabhängige Konduktanz, G^P : Parallel-Konduktanz

Dabei stellt $G(t)$ die Summe aller segmentalen Konduktanzwerte dar:

$$G(t) = \sum G_i(t)$$

Formel 2: $G_i(t)$: (gemessene) zeitabhängige Konduktanz von Segment i

Die zur Umrechnung genutzte Formel 1 gilt auch auf segmentaler Ebene:

$$V_i(t) = \left(\frac{1}{\alpha}\right) \cdot \left(\frac{L^2}{\sigma_b}\right) \cdot [G_i(t) - G_i^P]$$

Formel 3: $V_i(t)$: zeitabhängiges Volumen von Segment i ; G_i^P : Parallel-Konduktanz von Segment i

6.5.2 Kalibrierung

Die dem linksventrikulären Blutvolumen benachbarten Strukturen (Myokard, rechter Ventrikel, Lunge etc.) leiten ebenfalls das erzeugte elektrische Feld. Diese sogenannte Parallel-Konduktanz (G^P) wurde mit der Methode der hypertonen Salinedilution ermittelt und als konstanter Summand vom nicht-geeichten Signal subtrahiert (67). Aufgrund von Inhomogenitäten im elektrischen Feld und einer nicht vollständigen Abdeckung des linken Ventrikels durch den Konduktanzkatheter wird das tatsächliche Schlagvolumen oft unterschätzt. Ausgedrückt wird diese Abweichung durch den Kalibrationsfaktor α , der bestimmt wird, indem das über den Konduktanzkatheter gemessene Herzzeitvolumen durch das mit der Thermodilution bestimmte Herzzeitvolumen als Referenz dividiert wird (66). Der Konduktanzkatheter wurde zu jedem Messpunkt durch Gabe von 3 Boli mit 3 ml 10%iger Kochsalzlösung und Bestimmung des HMV über den Swan-Ganz-Katheter neu kalibriert.

6.6 Versuchsprotokolle

Vor Versuchsbeginn hatten die Tiere 45 Minuten Zeit zur Stabilisierung. In jeder Versuchsreihe erfolgten zu jedem Messpunkt Eichungen durch Bestimmung von $G(t)$, G^P und α . Daraufhin folgten Datenerhebungen bei spontaner HF. Hier fanden hämodynamische Messungen im „steady state“ über drei Respirationszyklen sowie die Entnahme von Blutgasanalysen statt (systemisch-arteriell und pulmonal-arteriell). Um die Druck-Volumen-Kurven zu generieren, folgten mehrere kurze aortale Okklusionen zur Nachlasterhöhung. Dabei wurde das Tidalvolumen auf 50 ml reduziert, um atemabhängige intrathorakale

Druckveränderungen zu vermeiden. Nach Beendigung aller Messungen wurden die Tiere durch eine i.v. Bolus-Injektion von 80 mmol Kaliumchlorid schmerzfrei getötet. Für die hier durchgeführte Analyse wurden nur Steady-State-Daten bei spontaner Herzfrequenz verwendet. Eine genaue Erläuterung der einzelnen Versuchsabläufe ist der Tabelle 6-1 zu entnehmen. Ergänzend illustriert die Abbildung 6-1 die einzelnen Protokollschemas.

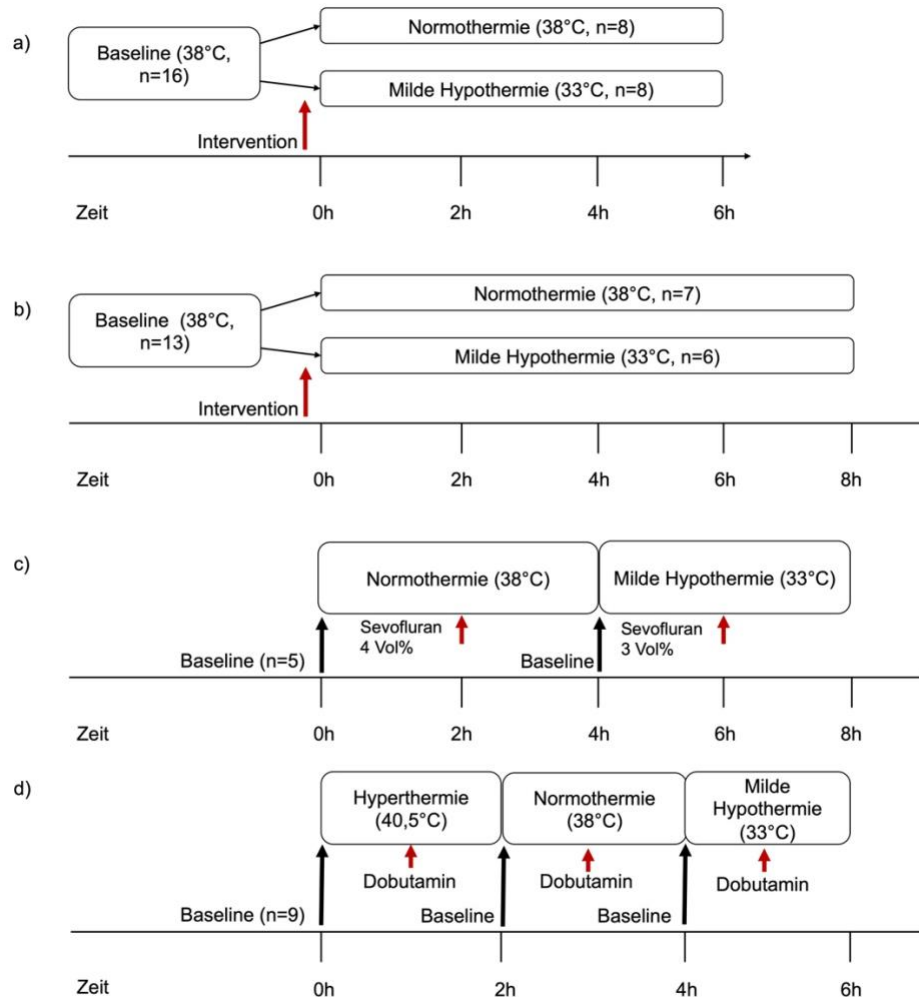


Abbildung 6-1: Schematische Darstellung der jeweiligen Protokollschemas a) Gruppen 1–2: Gruppe 1 Reanimation nach Kammerflimmern, Gruppe 2 Koronare Mikroembolisation; b) Gruppe 3 Endotoxinämie bei LPS-Infusion; c) Gruppe 4 Sevofluran-induzierte Kardiodepression; d) Gruppe 5 Temperaturmodulation von Hyperthermie bis zu milder Hypothermie vs. Dobutamin, Abbildung modifiziert (68).

Beschreibung der einzelnen Versuchsprotokolle					
Versuchsgruppe	Anzahl der Versuchstiere	Mittleres Körpergewicht	Versuchsablauf	Zuordnung nach Körpertemperatur	Verwendete Datenpunkte
Gruppe 1: Reanimation nach Kammerflimmern (60)	n = 16	64 ± 2 kg	Nach den Kontrollmessungen wurde Kammerflimmern elektrisch über die Vorhofelektrode induziert (Wechselstrom 50 Hz). Nach 5 Minuten bestehendem Kammerflimmern wurde die Reanimation mit einem Bolus 15 µg kg ⁻¹ Adrenalin (Suprarenin®-Ampullen, Sanofi-Aventis GmbH, Wien, Österreich), einer manuellen Herzdruckmassage von 80 min ⁻¹ und einer biphasischen Defibrillation begonnen (200 J, Responder 2000; General Electric, Fairfield, CT, USA). Allen Versuchstieren wurde angesichts eines Volumenverlustes aus dem Intrasalraum ein Bolus von 24 ml kg ⁻¹ Infusionsflüssigkeit kristalloider Lösung (Elo-Mel isoton, Fresenius Kabi, Graz, Österreich) und kolloidaler Lösung (HES 130/0.4, Voluven® 6%, Fresenius Kabi, Graz, Österreich) im Verhältnis 2:1 verabreicht. Die in der MH-Gruppe infundierte Flüssigkeit war 4 °C kalt, was die Kühlung beschleunigte. Nach dem ROSC (Return of Spontaneous Circulation) erhielten die Tiere keine weiteren positiv inotropen Substanzen.	Die Schweine wurden im Verhältnis von 1:1 entweder der MH-Gruppe (n = 8; 33 °C) oder NT-Gruppe (n = 8; 38 °C) zugeordnet (Abbildung 6-1 a).	Für die Auswertung wurden Daten der Zeitpunkte Baseline und 6 h nach Reanimation verwendet.
Gruppe 2: Koronare Mikroembolisation (62)	n = 16	69 ± 1 kg	Nach den Kontrollmessungen wurde ein Myokardinfarkt durch eine koronare Mikroembolisation (KME) des Ramus circumflexus der linken Koronararterie ausgelöst. Dabei wurden langsam (1 min) 500 000 Polystyrol-Mikrosphären (Polybead Microspheres, 45 µm, Polysciences Inc., Eppelheim, Deutschland) wiederholt injiziert, bis	Die Schweine wurden der Reihe nach 1:1 entweder der MH-Gruppe (n = 8; 33 °C) oder NT-Gruppe (n = 8; 38 °C) zugeordnet (Abbildung 6-1 a).	Für die Auswertung wurden Daten der Zeitpunkte Baseline und 6 h nach Infarktinduktion verwendet.

			das CPO um mehr als 40 % reduziert war (im Mittel 3–4 Boli). Die Messungen erfolgten sofort nach Injektion (KME 0 h). In der MH-Gruppe wurde nach der ersten Messung (KME 0 h) mit der Kühlung begonnen.		
Gruppe 3: Endotoxinämie bei LPS-Infusion (63)	n = 13	64 ± 1 kg	Den Versuchstieren wurde nach den Kontrollmessungen eine Lipopolysaccharid (LPS)-Infusion (Escherichia coli serotype O111:B4; Sigma-Aldrich, Saint-Louis, Missouri, USA) über 4 Stunden verabreicht, woraufhin die Tiere für weitere 4 Stunden beobachtet wurden. Bezüglich der LPS-Infusion wurde den Versuchstieren eine um den Faktor 1:500 verdünnte LPS-Stammlösung von 1 mg ml ⁻¹ über den Swan-Ganz-Katheter infundiert. Die Dosis betrug 0,5 µg kg ⁻¹ h ⁻¹ für die erste Stunde und 1,0 µg kg ⁻¹ h ⁻¹ für die restlichen drei Stunden. Ab Beginn der LPS-Infusion wurde in der MH-Gruppe mit der Kühlung begonnen. Die Kühlung erfolgte hierbei mittels des Kühlkatheters und der Infusion von vorgekühlter (4 °C) kristalloider Infusion (10 ml kg ⁻¹ h ⁻¹) Bei einem Abfall des MAD unter 55 mmHg während der LPS-Infusion wurden den Versuchstieren bis zu vier Boli (500 ml) kristalloider Infusion (Elo-Mel isoton, Fresenius Kabi, Graz, Österreich) verabreicht. Dabei enthielten der jeweils dritte und vierte Bolus 1 µg kg ⁻¹ Epinephrin (Suprarenin®-Ampullen, Sanofi-Aventis GmbH, Wien, Österreich). Bei einem Abfall der S _a O ₂ < 90 %, wurde das I:E-Verhältnis von 1:2 auf 1:1 geändert und die FiO ₂ von 0,5 auf 1,0 erhöht. Die Schweine	Mit Beginn der LPS-Infusion wurden die Tiere der Reihe nach 1:1 entweder der MH-Gruppe (n = 6; 33 °C) oder NT-Gruppe (n = 7; 38 °C) zugeordnet (Abbildung 6-1 b).	Für die Auswertung wurden Daten der Zeitpunkte Baseline und 8 h nach Beginn der LPS Infusion verwendet.

			wurden bei Erreichen eines maximalen Inspirationsdrucks > 35 mmHg endotracheal abgesaugt. Zudem wurde das Tidalvolumen mit kompensatorischer Anpassung der Atemfrequenz auf 8 ml kg ⁻¹ reduziert.		
Gruppe 4: Sevofluran-induzierte Kardiodepression (68)	n = 5	79 ± 2 kg	Die kontinuierliche Beimischung von Sevofluran (Sevorane®, Abbott GmbH, Wien, Österreich) wurde nach Kontrollmessungen bei NT (38 °C) von einem Ausgangswert von 1 – 2 Vol.-% auf 4 Vol.-% erhöht. Nach Reduzierung der Sevofluran-Beimischung auf den Ausgangswert von 1 – 2 Vol.-% wurden die Schweine auf MH (33 °C) gekühlt. Erneute Kontrollmessungen wurden nach Erreichen der MH in denselben Versuchstieren durchgeführt, auf welche wieder eine Erhöhung der Beimischung des Sevoflurans von 1 – 2 Vol.-% auf 3 Vol.-% folgte. Die genaue Höhe der Volumprozent-Gabe, um mittels Sevofluranbeimischung eine kardiale Depression während Normo- bzw. milder Hypothermie zu erreichen, wurde in einer Serie von Pilot-Experimenten etabliert. Dabei wurde die Sevofluran-Gabe so weit auftitriert, bis eine Abnahme der LV dP/dt _{max} von 50 % erreicht wurde. Unter milder Hypothermie war eine geringere Volumprozentgabe von Sevofluran notwendig, um den gleichen Effekt der kardialen Depression zu erreichen. Dieser Effekt beruht am ehesten auf einer veränderten Pharmakokinetik der Anästhetika bei niedrigeren Körpertemperaturen (69–73).	In Gruppe 4 erfolgte der Vergleich von NT und MH in denselben Versuchstieren (Abbildung 6-1 c).	Für die Auswertung wurden folgende Zeitpunkte verwendet: Baseline bei NT, 4 Vol.-% Sevofluran bei NT, Baseline bei MH und 3 Vol.-% bei MH.

Gruppe 5: Temperaturmodulation von Hyperthermie bis zu milder Hypothermie vs. Dobutamin (61)	n = 9	67 ± 2 kg	Um die Körperkerntemperatur der Versuchstiere in Gruppe 5 auf 40,5 °C zu erhöhen und zu halten, wurde ein Patientenwärmesystem (Bair Hugger, Warmtouch Series 500/OR, 3M, Deutschland) verwendet. Nach einer Baseline-Messung bei Hyperthermie (HT, 40,5 °C) wurde eine Dobutamin-Infusion (Dobutamin "ERWO", 12,5 mg/ml Ampullen, ERWO Pharma GmbH, Brunn am Gebirge, Österreich) intravenös titriert, bis sich die LV dP/dt_{max} verdoppelt hatte ($2.1 \pm 0,1 \mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$). Die Schweine wurden daraufhin auf NT und weiterhin auf MH gekühlt. Bei jedem Temperaturschritt erfolgte nach einer Baseline-Messung ebenfalls eine weitere Titrierung der Dobutamin-Infusion, bis eine Verdopplung der LV dP/dt_{max} erreicht wurde ($1,8 \pm 0,1 \mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$ bei NT und $1,5 \pm 0,1 \mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$ bei MH). Dobutamin wurde in einer einzelnen Dosierung infundiert. Bezüglich der Blutgasanalyse wurden Daten von n = 7 Schweinen verwendet.	In Gruppe 5 erfolgte der Vergleich von HT, NT und MH in denselben Versuchstieren (Abbildung 6-1 d).	Für die Auswertung wurden Daten der Baseline-Messungen der einzelnen Temperaturstufen und der entsprechenden Messungen unter Dobutamin-Infusion verwendet.
---	-------	-----------	--	---	--

Tabelle 6-1: Beschreibung der einzelnen Versuchsprotokolle der Gruppen 1–5; MH: Milde Hypothermie (33 °C); NT: Normothermie (38 °C); HT: Hyperthermie (40,5 °C); CPO: Cardiac Power Output; MAD: mittlerer aortaler Druck; S_aO_2 : arterielle Sauerstoffsättigung; I:E: Inspirations-Expirations-Verhältnis; F_iO_2 : inspiratorische Sauerstofffraktion; LV dP/dt_{max} : linksventrikuläre maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit; LPS: Lipopolysaccharid.

6.7 Datenanalyse

Die Rohdaten des Konduktanzkatheters [linksventrikuläres Volumen (LVV) und linksventrikulärer Druck (LVD)] wurden offline unter Verwendung der CircLab©-Software (erstellt von *Prof. Paul Steendijk*, Abteilung für Kardiologie, Universität Leiden, Niederlande) analysiert. Folgende für diese Arbeit relevante hämodynamische Parameter wurden aufgezeichnet: Herzfrequenz (HF), linksventrikuläre Schlagarbeit (LV SW), Schlagvolumen (SV), endsystolisches linksventrikuläres Volumen (LVV_{es}), maximale linksventrikuläre Druckerhöhungsgeschwindigkeit (LV dP/dt_{max}), maximale linksventrikuläre Druckabfallsgeschwindigkeit (LV dP/dt_{min}), maximaler linksventrikulärer Druck (LVD_{max}), enddiastolisches linksventrikuläres Volumen (LVV_{ed}), enddiastolischer linksventrikulärer Druck (LVD_{ed}), linksventrikulärer endsystolischer Druck (LVD_{es}). Der Zeitpunkt des größten Verhältnisses aus LVD und LVV markierte das Ende der Systole (ES) (74,75), wobei das Ende der Diastole erreicht war, wenn die Druckerhöhungsgeschwindigkeit den Nullpunkt vor dem steilen Anstieg erreicht hatte (Abbildung 6-2). Weiterhin wurde aus dem LVD-Signal das LV dP/dt_{max} als Maß der Inotropie bestimmt. Aus dem LVV-Signal gingen LVV_{ed} und LVV_{es} hervor. Das HMV wurde aus dem Produkt von HF und SV berechnet, wobei sich das SV aus der Differenz von LVV_{ed} und LVV_{es} ergab. Das Produkt des Herzminutenvolumens und der Differenz zwischen aortalem und pulmonal-arteriellem Sauerstoffgehalt erbrachte den Gesamt-Sauerstoffverbrauch (VO₂). Die einzelnen Parameter der kardialen Funktion bzw. Arbeit wurden wie folgt berechnet:

$$\text{CPO (W)} = \text{MAD} \cdot \text{HMV} / 451 \quad (26)$$

$$\text{LV SW/min (W)} = [(\text{LV SW} \cdot \text{HF}) / 60] \cdot 0,000133322$$

$$\text{LV EF (\%)} = \text{Schlagvolumen (SV)} / \text{Enddiastolisches Volumen (EDV)}$$

$$\text{RPP (mmHg min}^{-1}\text{)} = \text{HF} \cdot \text{LVD}_{\text{max}}$$

$$\text{TP (mmHg}^2 \text{ min}^{-1} \text{ s}^{-1}\text{)} = \text{RPP} \cdot \text{LV dP/dt}_{\text{max}}$$

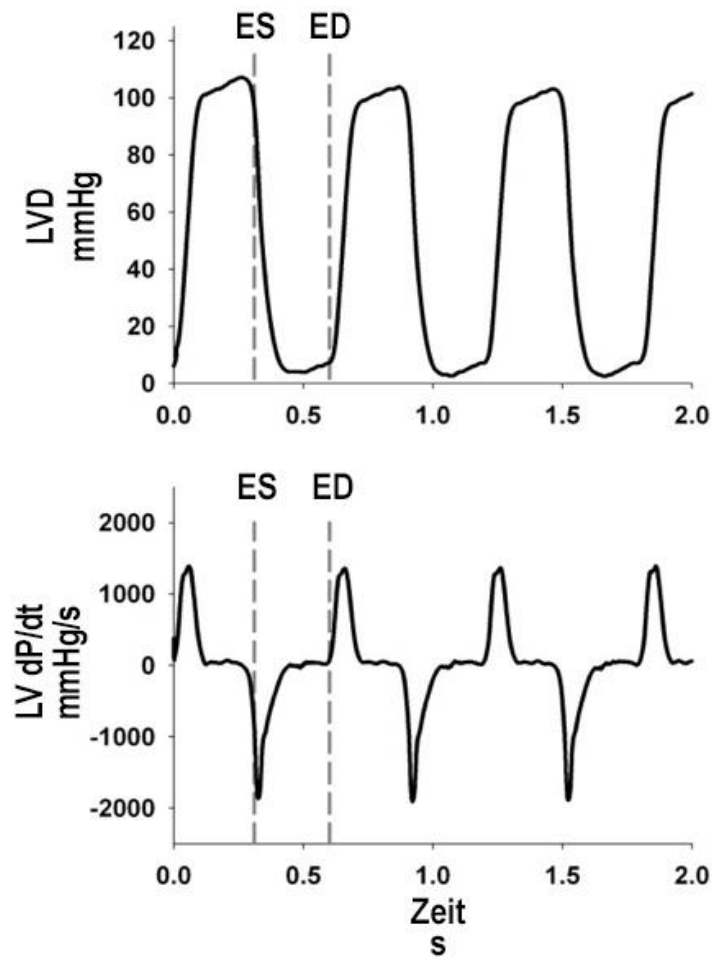


Abbildung 6-2: Darstellung der linksventrikulären Druckkurve (LVD) und der linksventrikulären Druckanstiegsgeschwindigkeit (LV dP/dt). Das Ende der Systole (ES) entspricht dem Zeitpunkt, an dem das Verhältnis aus LVD und LVV am größten ist. Genau vor dem Beginn des steilen Anstiegs der linksventrikulären Druckanstiegsgeschwindigkeit (LV dP/dt) ist das Ende der Diastole (ED) erreicht, Abbildung modifiziert (60).

6.8 Statistik

Sämtliche Daten werden als Mittelwerte \pm Standardabweichung (SD) angegeben. Mit der einfachen linearen Regressionsanalyse wurden die Korrelationen der LV EF, der LV dP/dt_{max} , des LVD_{max} , des RPP, des TP und des CPO zur LV SW bzw. LV SW/min untersucht. Mittels P-P-Diagramm wurde die Normalverteilung der Residuen einerseits graphisch und andererseits durch den Kolmogorov-Smirnov-Test überprüft. Die statistische Datenauswertung der Gruppen 1–3 vor und nach kardialem Insult bei verschiedenen Körpertemperaturen erfolgte mittels Zweibege-ANOVA (Varianzanalyse). Um den Einfluss der Intervention in Gruppe 4 zu verschiedenen Messpunkten innerhalb dieser Gruppe zu vergleichen, wurde die Einbege-ANOVA für wiederholte Messungen verwendet. Daten bei verschiedenen Körpertemperaturen vor und während einer Dobutamin-Infusion (Gruppe 5) wurden mittels Zweibege-ANOVA für wiederholte Messungen untersucht. Ein Vergleich einzelner Mittelwerte erfolgte mit dem post-hoc Test nach Tukey. Die Normalverteilung wurde mit dem Shapiro-Wilks-Test oder durch visuelle Begutachtung von Normalverteilungsplots untersucht. Nicht-normalverteilte Variablen wurden entweder mit dem Kruskal-Wallis-Test oder dem Friedman-Test untersucht. Die statistische Analyse erfolgte mit der Software Sigmastat (Version 4.0, Systat Software, Inc) und SPSS (Version 23.0, IBM, Armonk, NY). Ein p-Wert $< 0,05$ wurde als signifikant betrachtet.

7 Ergebnisse

7.1 Hämodynamik und LV-Funktion

Die Herzfrequenz nahm in allen Versuchsgruppen mit Kühlung der Körpertemperatur ab ($p < 0,05$) und war nach den Interventionen bei milder Hypothermie signifikant niedriger als bei den normo- bzw. hyperthermen Vergleichsgruppen (Tabellen 7-1 bis 7-5). In Gruppe 5 konnte die Herzfrequenz bei jedem Temperaturschritt mit Dobutamin wieder gesteigert werden ($p < 0,05$). In endotoxinämischen Schweinen (Gruppe 3) kam es bei 38 °C nach 8 h LPS-Infusion zu einer deutlichen Zunahme der Herzfrequenz.

In allen Versuchsgruppen nahm der MAD nach dem jeweiligen kardialen Insult ab, war aber während MH besser erhalten als während NT (Tabellen 7-1 bis 7-4).

Das HMV (l/min) verringerte sich parallel mit der Körpertemperatur per se und stieg bei jeder Temperaturstufe mit Dobutamin an (Tabelle 7-5). Ebenso lag nach einem kardialen Insult das HMV während MH tendenziell oder signifikant niedriger als während NT (Tabellen 7-1 bis 7-4).

Alle kardialen Insulte führten zu einem Abfall ($p < 0,05$) des LVD_{max} (Tabellen 7-1 bis 7-4). Schweine mit akutem Infarkt nach koronarer Mikroembolisation (Gruppe 2) hatten bei 33 °C einen höheren LVD_{max} als bei 38 °C (Tabelle 7-2). Dobutamin steigerte den LVD_{max} während NT und MH (Tabelle 7-5).

Die LV dP/dt_{max} stieg mit Dobutamin gemäß dem Versuchsprotokoll an. Zusätzlich bewirkte auch ein Absenken der Körpertemperatur einen Anstieg der LV dP/dt_{max} (Tabelle 7-5). Kardiale Insulte verringerten die LV dP/dt_{max} , wobei diese Reduktion nach Reanimation oder Myokardinfarkt in den Gruppen 1 und 2 während MH geringer ausfiel (Tabellen 7-1 bis 7-4). Die LV EF blieb in allen Gruppen nahezu konstant und erhöhte sich nur in Gruppe 5 beim Übergang von HT zu MH sowie während Dobutamingabe bei Hyperthermie (Tabellen 7-1 bis 7-5).

Der LVD_{ed} blieb in den Versuchsreihen ebenfalls nahezu unverändert. Er war erhöht nach koronarer Mikroembolisation während MH (Tabelle 7-2) und wurde durch Dobutamin während HT und MH gesenkt (Tabelle 7-5).

Das LVV_{ed} nahm nach koronarer Mikroembolisation deutlich ab. Diese Abnahme zeigte sich während MH geringer ausgeprägt (Tabelle 7-2). In Gruppe 5 nahm das LVV_{ed} während Kühlung ab. Dobutamin reduzierte das LVV_{ed} während HT in Gruppe 5 (Tabelle 7-5).

In Gruppe 1 reduzierte sich die linksventrikuläre Schlagarbeit (LV SW) pro Schlag nach Reanimation bei Kammerflimmern signifikant. Während MH war die Abnahme der LV SW pro Schlag tendenziell geringer (Tabelle 7-1). Die LV SW/min verringerte sich ebenfalls mit dem Insult signifikant. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen MH und NT (Tabelle 7-1).

In Gruppe 2 reduzierte sich die linksventrikuläre Schlagarbeit (LV SW) bei Schweinen mit akutem Infarkt nach koronarer Mikroembolisation. Während MH war die Abnahme der LV SW pro Schlag tendenziell geringer (Tabelle 7-2). Die LV SW/min verringerte sich ebenfalls nach dem Infarkt signifikant. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen MH und NT (Tabelle 7-2).

In Gruppe 3 reduzierte sich die linksventrikuläre Schlagarbeit (LV SW) in endotoxinämischen Schweinen. Während MH war die Abnahme der LV SW pro Schlag tendenziell geringer (Tabelle 7-3). Die LV SW/min verringerte sich ebenfalls und war während milder Hypothermie signifikant geringer als während Normothermie (Tabelle 7-3).

In Gruppe 4 reduzierte sich die linksventrikuläre Schlagarbeit (LV SW) durch Sevofluran-Intoxikation signifikant. Während MH war die Abnahme der LV SW pro Schlag tendenziell geringer. (Tabelle 7-4). Die LV SW/min verringerte sich während NT ebenfalls signifikant. Während Kühlung war die LV SW/min tendenziell niedriger als bei NT (Tabelle 7-4).

In Gruppe 5 führte das Kühlen der hyperthermen Tiere auf 33 °C zu einer tendenziellen Senkung der LV SW pro Schlag (Tabelle 7-5). Dobutamin steigerte die LV SW pro Schlag und LV SW/min je Temperaturschritt signifikant (Tabelle 7-5).

Gruppe 1: Reanimation nach Kammerflimmern				
Parameter	Normothermie (38°C); n=8		Milde Hypothermie (33°C); n=8	
	Baseline (38°C)	Nach 6h (38°C)	Baseline (38°C)	Nach 6h (33°C)
Herzfrequenz (1/min)	90 ± 11	85 ± 13	86 ± 17	59 ± 11* #
MAD (mmHg)	92 ± 12	64 ± 8*	90 ± 9	73 ± 15*
HMV (l/min)	5,7 ± 1,2	4,8 ± 1,1	5,5 ± 1,3	3,5 ± 0,7* #
LVD _{max} (mmHg)	111 ± 12	84 ± 6*	110 ± 12	93 ± 18*
LVD _{ed} (mmHg)	13 ± 3	13 ± 3	12 ± 3	14 ± 2
LV dP/dt _{max} (mmHg/s)	1665 ± 407	1163 ± 295*	1603 ± 291	1602 ± 310#
LVV _{ed} (ml)	113 ± 20	110 ± 28	116 ± 14	107 ± 15
LV EF (%)	56 ± 10	54 ± 13	55 ± 7	57 ± 10
LV SW (ml*mmHg)	5700 ± 787	3794 ± 959*	5631 ± 1181	4238 ± 651*
LV SW/min (W)	1,14 ± 0,25	0,72 ± 0,24*	1,08 ± 0,33	0,57 ± 0,19*
Hb (g/dl)	10,0 ± 0,6	8,8 ± 1,3*	9,8 ± 1	9,4 ± 0,8
S _a O ₂ (%)	100 ± 1	100 ± 1	100 ± 0	100 ± 0
S _{gv} O ₂ (%)	66 ± 8	56 ± 6*	65 ± 5	64 ± 7#
VO ₂ (ml/min)	272 ± 44	268 ± 49	284 ± 72	177 ± 29* #

Tabelle 7-1: Reanimation nach Kammerflimmern; MAD: mittlerer aortaler Druck; HMV: Herzminutenvolumen; LVD_{max}: linksventrikulärer Spitzendruck; LVD_{ed}: linksventrikulärer enddiastolischer Druck; LV dP/dt_{max}: linksventrikuläre maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit; LVV_{ed}: linksventrikuläres enddiastolisches Volumen; LV EF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LV SW: linksventrikuläre Schlagarbeit; LV SW/min: linksventrikuläre Schlagarbeit pro Minute; Hb: Hämoglobin; S_aO₂: arterielle Sauerstoffsättigung; S_{gv}O₂: gemischt-venöse Sauerstoffsättigung; VO₂: Gesamt-Sauerstoffverbrauch; *: p < 0,05 vs. gruppenspezifische Kontrolle; #: p < 0,05 vs. Normothermie (38 °C) nach 6 h, Tabelle modifiziert (60).

Gruppe 2: Koronare Mikroembolisation				
Parameter	Normothermie (38°C); n=8		Milde Hypothermie (33°C); n=8	
	Baseline (38°C)	Nach 6h (38°C)	Baseline (38°C)	Nach 6h (33°C)
Herzfrequenz (1/min)	89 ± 12	101 ± 19*	88 ± 11	67 ± 11* #
MAD (mmHg)	104 ± 17	54 ± 13*	107 ± 10	69 ± 7* #
HMV (l/min)	6,2 ± 0,9	3,5 ± 0,7*	6,5 ± 0,9	3,2 ± 0,5*
LVD_{max} (mmHg)	119 ± 18	66 ± 11*	121 ± 14	79 ± 8* #
LVD_{ed} (mmHg)	9 ± 3	11 ± 5	8 ± 2	14 ± 3*
LV dP/dt_{max} (mmHg/s)	1819 ± 255	974 ± 202*	1777 ± 238	1174 ± 222*
LVV_{ed} (ml)	139 ± 23	64 ± 12*	152 ± 27	109 ± 27* #
LV EF (%)	51 ± 6	54 ± 11	50 ± 9	46 ± 8
LV SW (ml*mmHg)	7140 ± 1627	1682 ± 405*	6891 ± 1235	2809 ± 989*
LV SW/min (W)	1,4 ± 0,3	0,38 ± 0,14*	1,35 ± 0,27	0,40 ± 0,08*
Hb (g/dl)	10,4 ± 0,5	9,6 ± 0,6*	10,3 ± 0,8	10,1 ± 0,84
S_aO₂ (%)	100 ± 0	100 ± 0	100 ± 0	100 ± 0
S_{gv}O₂ (%)	68 ± 4	42 ± 8*	66 ± 9	59 ± 12* #
VO₂ (ml/min)	308 ± 35	272 ± 36	334 ± 46	191 ± 25* #

Tabelle 7-2: Koronare Mikroembolisation; MAD: mittlerer aortaler Druck; HMV: Herzminutenvolumen; LVD_{max}: linksventrikulärer Spitzendruck; LVD_{ed}: linksventrikulärer enddiastolischer Druck; LV dP/dt_{max}: linksventrikuläre maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit; LVV_{ed}: linksventrikuläres enddiastolisches Volumen; LV EF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LV SW: linksventrikuläre Schlagarbeit; LV SW/min: linksventrikuläre Schlagarbeit pro Minute; Hb: Hämoglobin; S_aO₂: arterielle Sauerstoffsättigung; S_{gv}O₂: gemischt-venöse Sauerstoffsättigung; VO₂: Gesamt-Sauerstoffverbrauch; *: p < 0,05 vs. gruppenspezifische Kontrolle; #: p < 0,05 vs. Normothermie (38 °C) nach 6 h, Tabelle modifiziert (62).

Gruppe 3: Endotoxinämie bei LPS-Infusion				
Parameter	Normothermie (38°C); n=7		Milde Hypothermie (33°C); n=6	
	Baseline (38°C)	Nach 8h (38°C)	Baseline (38°C)	Nach 8h (33°C)
Herzfrequenz (1/min)	97 ± 10	129 ± 17*	98 ± 11	79 ± 12* #
MAD (mmHg)	86 ± 5	53 ± 11*	85 ± 6	58 ± 3*
HMV (l/min)	6,8 ± 0,5	6,6 ± 1,3	6,2 ± 0,8	4,5 ± 1,2* #
LVD _{max} (mmHg)	101 ± 5	74 ± 8*	99 ± 4	74 ± 5*
LVD _{ed} (mmHg)	7 ± 2	8 ± 3	7 ± 2	10 ± 3
LV dP/dt _{max} (mmHg/s)	1712 ± 133	1268 ± 409*	1824 ± 169	1061 ± 174*
LVV _{ed} (ml)	130 ± 24	99 ± 39	134 ± 8	129 ± 43
LV EF (%)	56 ± 10	56 ± 10	48 ± 6	46 ± 7
LV SW (ml*mmHg)	6319 ± 987	3440 ± 1264*	5709 ± 897	3828 ± 1165*
LV SW/min (W)	1,35 ± 0,15	0,97 ± 0,35*	1,24 ± 0,28	0,66 ± 0,2* #
Hb (g/dl)	9,8 ± 0,5	9,7 ± 0,9	10,3 ± 0,5	10,3 ± 0,6
S _a O ₂ (%)	100 ± 0	92 ± 8*	100 ± 0	100 ± 0#
S _{gv} O ₂ (%)	73 ± 5	54 ± 10*	76 ± 8	77 ± 15#
VO ₂ (ml/min)	274 ± 48	329 ± 64*	239 ± 55	151 ± 42* #

Tabelle 7-3: Endotoxinämie bei LPS-Infusion; MAD: mittlerer aortaler Druck; HMV: Herzminutenvolumen; LVD_{max}: linksventrikulärer Spitzendruck; LVD_{ed}: linksventrikulärer enddiastolischer Druck; LV dP/dt_{max}: linksventrikuläre maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit; LVV_{ed}: linksventrikuläres enddiastolisches Volumen; LV EF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LV SW: linksventrikuläre Schlagarbeit; LV SW/min: linksventrikuläre Schlagarbeit pro Minute; Hb: Hämoglobin; S_aO₂: arterielle Sauerstoffsättigung; S_{gv}O₂: gemischt-venöse Sauerstoffsättigung; VO₂: Gesamt-Sauerstoffverbrauch; *: p < 0,05 vs. gruppenspezifische Kontrolle; #: p < 0,05 vs. Normothermie (38 °C) nach 8 h, Tabelle modifiziert (63).

Gruppe 4: Sevofluran-induzierte Kardiodepression; n=5				
Parameter	Normothermie (38°C)		Milde Hypothermie (33°C)	
	Baseline (38°C)	Sevo 4 Vol% (38°C)	Baseline (33°C)	Sevo 3 Vol% (33°C)
Herzfrequenz (1/min)	91 ± 15	79 ± 10*	70 ± 10§	60 ± 6* #
MAD (mmHg)	75 ± 7	44 ± 5*	67 ± 8	42 ± 3*
HMV (l/min)	6,7 ± 0,6	5 ± 0,8*	4,9 ± 0,6§	4,4 ± 0,6
LVD _{max} (mmHg)	93 ± 7	63 ± 5*	82 ± 6	59 ± 3*
LVD _{ed} (mmHg)	6 ± 3	5 ± 3	5 ± 3	4 ± 1
LV dP/dt _{max} (mmHg/s)	1848 ± 313	902 ± 179*	1938 ± 72	955 ± 122*
LVV _{ed} (ml)	110 ± 10	124 ± 23	103 ± 23	139 ± 46
LV EF (%)	68 ± 5	53 ± 14	70 ± 6	57 ± 15
LV SW (ml*mmHg)	6032 ± 753	3529 ± 1168*	5229 ± 1322§	3778 ± 896*
LV SW/min (W)	1,21 ± 0,21	0,61 ± 0,15*	0,80 ± 0,19	0,50 ± 0,08
Hb (g/dl)	9,0 ± 0,7	9,0 ± 0,63	8,6 ± 1,21	8,6 ± 1,22
S _a O ₂ (%)	100 ± 0	99 ± 1	100 ± 0	100 ± 0
S _{gv} O ₂ (%)	61 ± 10	54 ± 10	67 ± 10	65 ± 11#
VO ₂ (ml/min)	334 ± 92	280 ± 40	196 ± 28	186 ± 41

Tabelle 7-4: Sevofluran-induzierte Kardiodepression; MAD: mittlerer aortaler Druck; HMV: Herzminutenvolumen; LVD_{max}: linksventrikulärer Spitzendruck; LVD_{ed}: linksventrikulärer enddiastolischer Druck; LV dP/dt_{max}: linksventrikuläre maximale Druckerhöhungsgeschwindigkeit; LVV_{ed}: linksventrikuläres enddiastolisches Volumen; LV EF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LV SW: linksventrikuläre Schlagarbeit; LV SW/min: linksventrikuläre Schlagarbeit pro Minute; Hb: Hämoglobin; S_aO₂: arterielle Sauerstoffsättigung; S_{gv}O₂: gemischt-venöse Sauerstoffsättigung; VO₂: Gesamt-Sauerstoffverbrauch; Sevo 4 %: 4-prozentige Sevofluran-Intoxikation; Sevo 3 %: 3-prozentige Sevofluran-Intoxikation; *: p < 0,05 vs. gruppenspezifische Kontrolle; #: p < 0,05 vs. Sevo 4 %; §: p < 0,05 vs. Kontrolle (38 °C), Tabelle modifiziert (68).

Gruppe 5: Temperaturmodulation von Hyperthermie bis zu milder Hypothermie vs. Dobutamin; n=9				
Parameter		HT (40,5°C)	NT (38°C)	MH (33°C)
Herzfrequenz (1/min)	Dob-	98 ± 13	89 ± 13	65 ± 8 ^{a,b}
	Dob+	122 ± 10 ^c	114 ± 9 ^{a,c}	83 ± 11 ^{a,b,c}
MAD (mmHg)	Dob-	74 ± 8	68 ± 8	65 ± 8 ^a
	Dob+	77 ± 12	71 ± 12	69 ± 7 ^a
HMV (l/min)	Dob-	6,7 ± 0,9	6,1 ± 1	4,4 ± 0,5 ^{a,b}
	Dob+	8,4 ± 1 ^c	7,8 ± 1,1 ^c	6 ± 0,9 ^{a,b,c}
LVD_{max} (mmHg)	Dob-	92 ± 7	84 ± 6 ^a	81 ± 7 ^a
	Dob+	97 ± 9	96 ± 7 ^c	97 ± 9 ^c
LVD_{ed} (mmHg)	Dob-	11 ± 3	9 ± 2 ^a	9 ± 2 ^a
	Dob+	9 ± 2 ^c	9 ± 2	7 ± 2 ^{a,b,c}
LV dP/dt_{max} (mmHg/s)	Dob-	1256 ± 211	1457 ± 237	1800 ± 299 ^{a,b}
	Dob+	2470 ± 516 ^c	3071 ± 465 ^{a,c}	3570 ± 446 ^{a,b,c}
LVV_{ed} (ml)	Dob-	129 ± 23	109 ± 24 ^a	95 ± 17 ^{a,b}
	Dob+	116 ± 9 ^c	102 ± 21 ^a	99 ± 16 ^a
LV EF (%)	Dob-	53 ± 5	64 ± 3 ^a	71 ± 6 ^{a,b}
	Dob+	61 ± 7 ^c	68 ± 6 ^a	74 ± 7 ^a
LV SW (ml*mmHg)	Dob-	5453 ± 1079	5182 ± 1184	4873 ± 950
	Dob+	5969 ± 1226 ^c	5679 ± 1079 ^c	6034 ± 1471 ^c
LV SW/min (W)	Dob-	1,18 ± 0,2	1,01 ± 0,2 ^a	0,69 ± 0,1 ^{a,b}
	Dob+	1,60 ± 0,2 ^c	1,42 ± 0,2 ^{a,c}	1,10 ± 0,3 ^{a,b,c}
Hb (g/dl)	Dob-	8,9 ± 0,3	8,6 ± 0,3	8,8 ± 0,2
	Dob+	9,2 ± 0,3	8,8 ± 0,3	9,3 ± 0,2 ^c
S_aO₂ (%)	Dob-	99 ± 0	99 ± 0	100 ± 0
	Dob+	99 ± 0	100 ± 0	100 ± 0
S_{gv}O₂ (%)	Dob-	53 ± 2	60 ± 2 ^a	66 ± 2 ^{a,b}
	Dob+	66 ± 2 ^c	68 ± 1 ^c	74 ± 2 ^{a,b,c}
VO₂ (ml/min)	Dob-	395 ± 19	314 ± 24 ^a	199 ± 16 ^{a,b}
	Dob+	378 ± 20	335 ± 22 ^{a,c}	230 ± 16 ^{a,b,c}

Tabelle 7-5: Temperaturmodulation von Hyperthermie bis zu milder Hypothermie vs. Dobutamin; MAD: mittlerer aortaler Druck; HMV: Herzminutenvolumen; LVD_{max}: linksventrikulärer Spitzendruck; LVD_{ed}: linksventrikulärer enddiastolischer Druck; LV dP/dt_{max}: linksventrikuläre maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit; LVV_{ed}: linksventrikuläres enddiastolisches Volumen; LV EF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LV SW: linksventrikuläre Schlagarbeit; LV SW/min: linksventrikuläre Schlagarbeit pro Minute; Hb: Hämoglobin; S_aO₂: arterielle Sauerstoffsättigung; S_{gv}O₂: gemischt-venöse Sauerstoffsättigung; VO₂: Gesamt-Sauerstoffverbrauch; HT: Hyperthermie (40,5 °C); NT: Normothermie (38 °C); MH: Milde Hypothermie (33 °C); Dob-: vor Dobutamingabe; Dob+: während Dobutamingabe; a: p < 0,05 vs. HT; b: p < 0,05 vs. NT; c: p < 0,05 vs. Dob- bei jedem Temperaturschritt, Tabelle modifiziert (61).

7.2 Verhältnis verschiedener Parameter der Herzfunktion zur externen linksventrikulären Herzarbeit

Das HMV, die LV SW/min und das CPO wurden im Rahmen der Versuchsprotokolle über ein großes Spektrum an inotropen Zuständen des Herzens variiert, was an den folgenden Mittelwerten und der Spannweite der Parameter zu erkennen ist: HMV 5,7 L/min und 8,2 L/min, CPO 0,94 (W) und 1,75 (W) sowie LV SW/min 0,99 (W) und 1,88 (W). Die Abbildungen 7-1 bis 7-9 verdeutlichen, dass die linksventrikuläre Schlagarbeit als unabhängige Variable, entweder pro Minute in Watt oder pro Herzschlag in ml*mmHg, durch die Interventionen um mehr als den Faktor 10 verändert wurde.

Die beste Korrelation mit der LV SW/min zeigte das CPO (Abbildung 7-1, $r^2 = 0,89$; $p < 0,05$). Die LV EF korrelierte weder mit der LV SW (Abbildung 7-2, $r^2 = 0,02$; $p = 0,059$) noch mit der LV SW/min (Abbildung 7-3, $r^2 = 0,01$; $p = 0,259$).

Alle weiteren analysierten Parameter zeigten eine signifikante, jedoch moderate Korrelation mit der linksventrikulären Schlagarbeit. Das RPP (Abbildung 7-4, $r^2 = 0,67$; $p < 0,05$) korrelierte besser als das TP (Abbildung 7-5, $r^2 = 0,54$; $p < 0,05$) mit der LV SW/min. LVD_{max} zeigte eine ähnliche Korrelation mit der LV SW (Abbildung 7-6, $r^2 = 0,55$; $p < 0,05$), korrelierte aber schlechter mit der LV SW/min (Abbildung 7-7, $r^2 = 0,47$; $p < 0,05$). $LV\ dP/dt_{max}$ korrelierte am schlechtesten sowohl mit der LV SW (Abbildung 7-8; $r^2 = 0,23$; $p < 0,05$) als auch mit der LV SW/min (Abbildung 7-9; $r^2 = 0,28$; $p < 0,05$).

CPO (W) vs. LV SW/min (W)

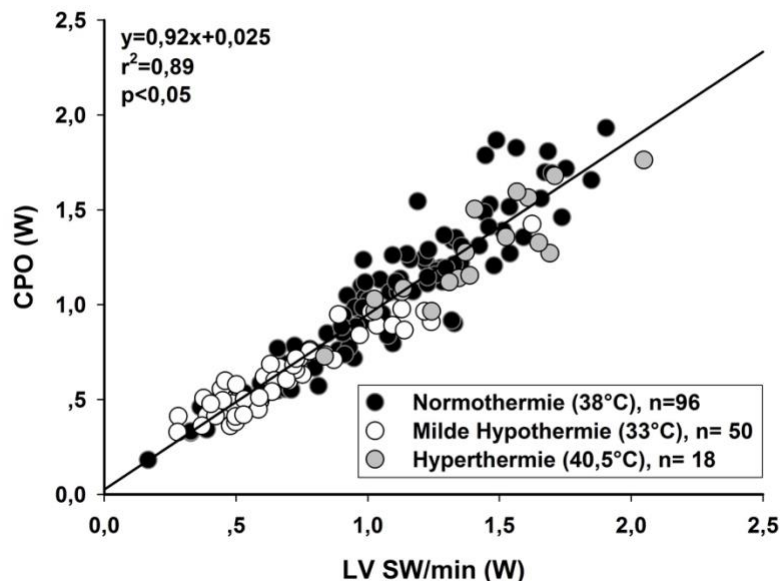


Abbildung 7-1: Cardiac Power Output (CPO) als Funktion der linksventrikulären Schlagarbeit pro Minute (LV SW/min). r^2 = Determinationskoeffizient, Abbildung modifiziert (68).

LV EF (%) vs. LV SW (ml*mmHg)

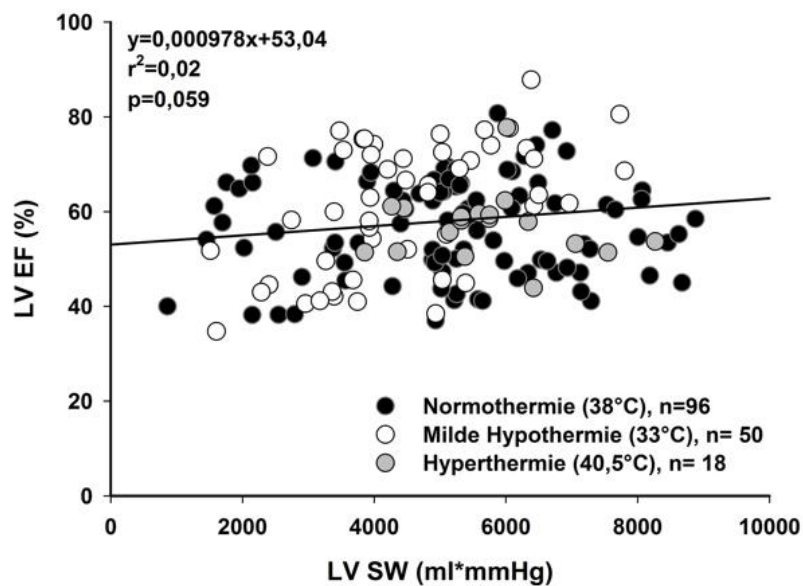


Abbildung 7-2: Linksventrikuläre Ejektionsfunktion (LV EF) als Funktion der linksventrikulären Schlagarbeit pro Schlag (LV SW). r^2 = Determinationskoeffizient, Abbildung modifiziert (68).

LV EF (%) vs. LV SW/min (W)

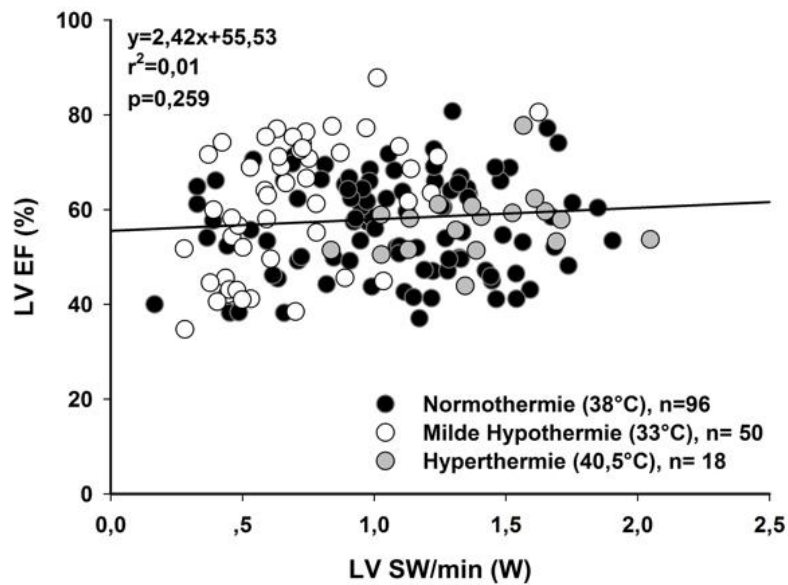


Abbildung 7-3: Linksventrikuläre Ejektionsfunktion (LV EF) als Funktion der linksventrikulären Schlagarbeit pro Minute (LV SW/min). r^2 = Determinationskoeffizient, Abbildung modifiziert (68).

RPP (mmHg/min) vs. LV SW/min (W)

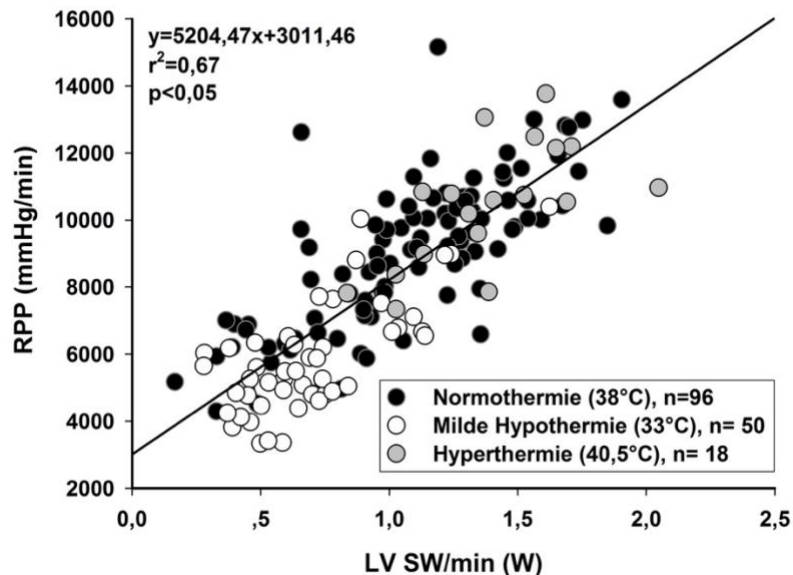


Abbildung 7-4: Rate-Pressure-Product (RPP) als Funktion der linksventrikulären Schlagarbeit pro Minute (LV SW/min). r^2 = Determinationskoeffizient, Abbildung modifiziert (68).

TP (mmHg²/min/s) vs. LV SW/min (W)

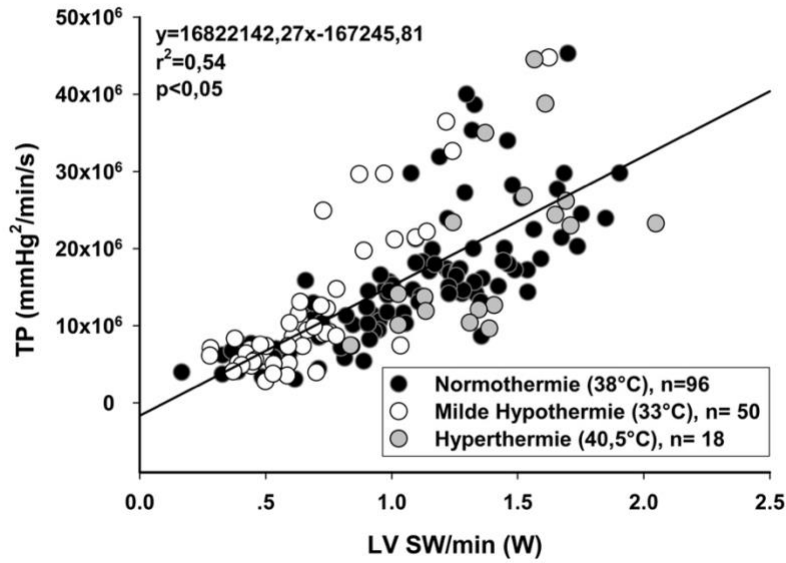


Abbildung 7-5: Triple Product (TP) als Funktion der linksventrikulären Schlagarbeit pro Minute (LV SW/min). r^2 = Determinationskoeffizient, Abbildung modifiziert (68).

LVD_{max} (mmHg) vs. LV SW (ml*mmHg)

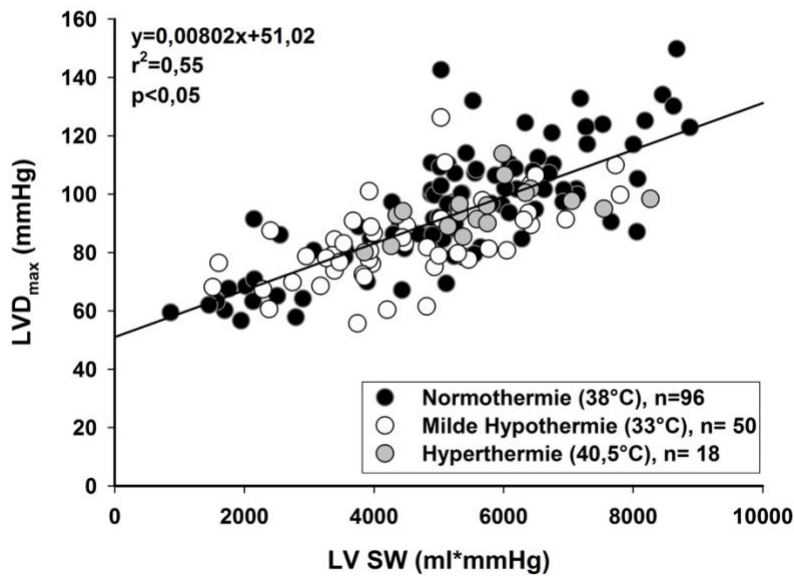


Abbildung 7-6: Linksventrikulärer Spitzendruck (LVD_{max}) als Funktion der linksventrikulären Schlagarbeit pro Schlag (LV SW). r^2 = Determinationskoeffizient, Abbildung modifiziert (68).

LVD_{max} (mmHg) vs. LV SW/min (W)

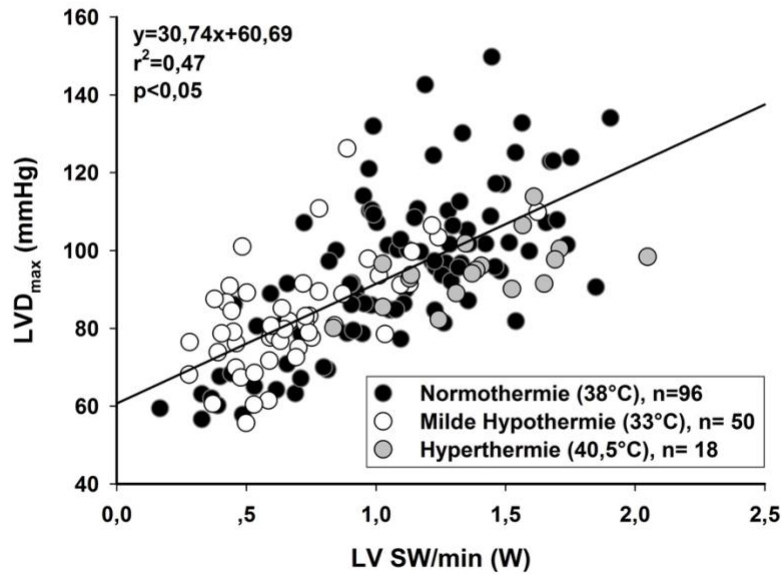


Abbildung 7-7: Linksventrikulärer Spitzendruck (LVD_{max}) als Funktion der linksventrikulären Schlagarbeit pro Minute (LV SW/min). r^2 = Determinationskoeffizient, Abbildung modifiziert (68).

LV dP/dt_{max} (mmHg/s) vs. LV SW (ml*mmHg)

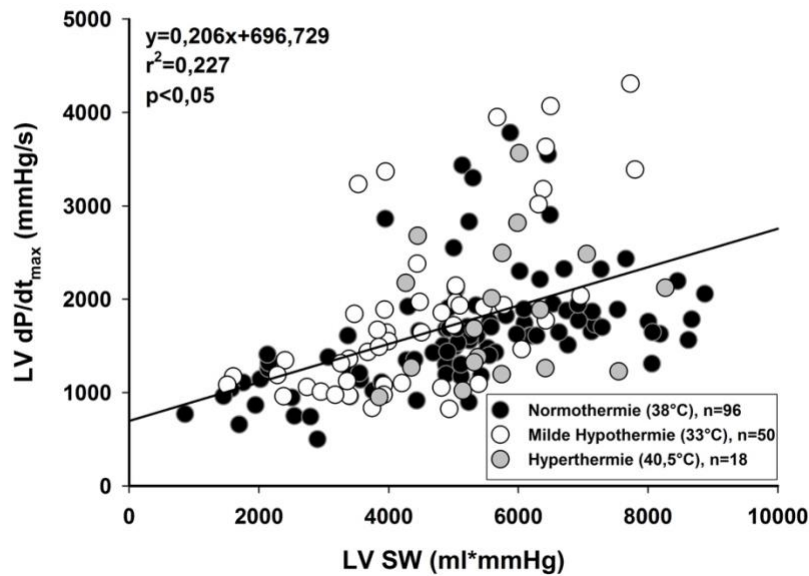


Abbildung 7-8: Maximale linksventrikuläre Druckanstiegsgeschwindigkeit (LV dP/dt_{max}) als Funktion der linksventrikulären Schlagarbeit pro Schlag (LV SW). r^2 = Determinationskoeffizient, Abbildung modifiziert (68).

LV dP/dt_{max} (mmHg/s) vs. LV SW/min (W)

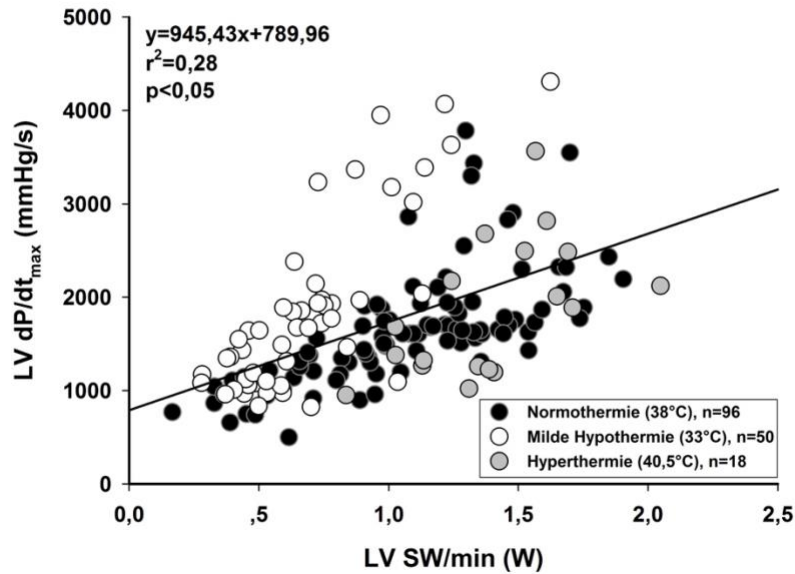


Abbildung 7-9: Maximale linksventrikuläre Druckerhöhungsgeschwindigkeit (LV dP/dt_{max}) als Funktion der linksventrikulären Schlagarbeit pro Minute (LV SW/min). r^2 = Determinationskoeffizient, Abbildung modifiziert (68).

7.3 Abhängigkeit der gemischtvenösen Sauerstoffsättigung vom CPO und von der Körpertemperatur

Der Gesamt-Sauerstoffverbrauch (VO_2 in ml/min) war in allen Gruppen von der Körpertemperatur abhängig (Tabellen 7-1 bis 7-5), wobei eine Reduktion der Körpertemperatur den Gesamtkörpersauerstoffverbrauch verminderte. Die $S_{gv}O_2$ (%) war für einen gegebenen Zeitpunkt im Versuchsprotokoll während MH höher als während NT (Gruppen 1-4) bzw. während HT (Gruppe 5). Mit vermindertem CPO normiert auf das Körpergewicht der Tiere nahm die gemischtvenöse Sauerstoffsättigung ab (Abbildung 7-10). Dabei war das Verhältnis der $S_{gv}O_2$ (%) zum CPO/Gewicht abhängig von der Temperatur in dem Sinne, dass für eine gegebene $S_{gv}O_2$ der erforderliche CPO bei HT und NT deutlich höher war als bei MH (Abbildung 7-10).

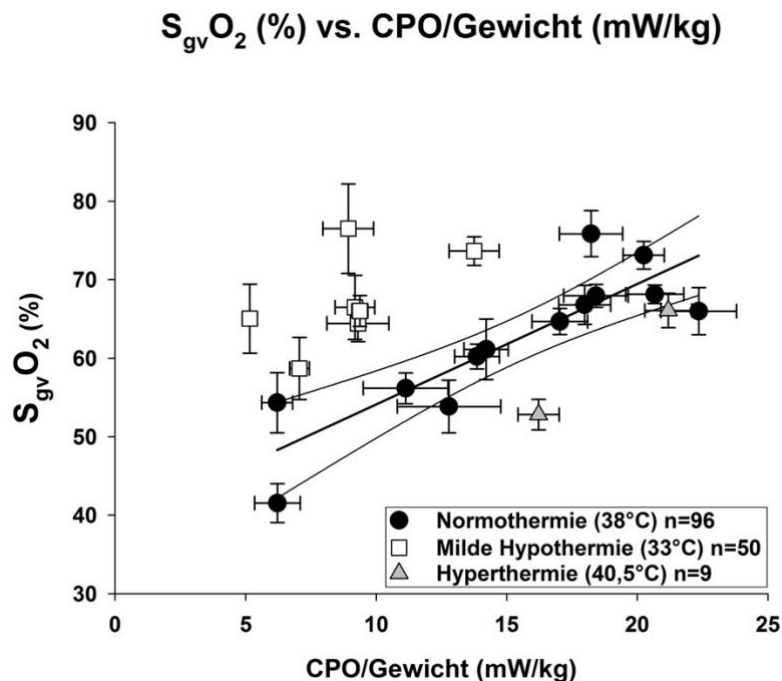


Abbildung 7-10: Nach Körpertemperatur gegliederte Darstellung der gemischt-venösen Sauerstoffsättigung ($S_{gv}O_2$ in %) in Abhängigkeit zum Cardiac Power Output/Gewicht (CPO/Gewicht in mW/kg).

8 Diskussion

8.1 Validierung des CPO

In dieser Arbeit konnte das Cardiac Power Output als Maß der linksventrikulären Schlagarbeit pro Minute über eine große Spannweite an inotropen Zuständen des Herzens validiert werden (68). Im Rahmen der verschiedenen kardialen Insulte wie der Reanimation nach Kammerflimmern (Gruppe 1), der koronaren Mikroembolisation als Modell des No-Reflow-Infarktes (Gruppe 2), der Endotoxämie bei LPS-Infusion (Gruppe 3), der Sevofluran-induzierten myokardialen Depression (Gruppe 4) und der Beta-adrenergen Stimulation mittels Dobutamin (Gruppe 5) wurde die LV SW/min als unabhängige Variable von hypo- bis hin zu hyperkontraktilen Funktionszuständen des Herzens unter verschiedenen Körpertemperaturen variiert. Das CPO korrelierte am stärksten über die gesamte Bandbreite der variierten inotropen Zustände mit der LV SW/min (Abbildung 7-1) und stellt somit einen hervorragenden Parameter zur Beschreibung der externen linksventrikulären Herzarbeit in Zuständen der akuten Herzinsuffizienz dar (68).

8.1.1 Korrelation von Cardiac Power Output und linksventrikulärer Schlagarbeit

Die kardiale Druck-Volumen-Analyse zählt nicht zu den im klinischen Alltag etablierten Verfahren, da es sich hierbei um eine sehr invasive, komplexe und zeitaufwändige Methode handelt. Gleichwertige Informationen über die linksventrikuläre Arbeit anhand der einfacheren Bestimmung des CPO zur Erlangung, ist für die klinische Praxis relevant. Bisher wurde nicht untersucht, ob das CPO, gemessen mittels pulmonalarteriellen Katheter sowie invasiver Blutdruckmessung, tatsächlich die mithilfe der Referenzmethode (Konduktanzkatheter) ermittelte LV SW/min abbildet.

Das CPO beschreibt die Funktion des Herzens als hydraulische Pumpe, da es sich aus dem Produkt von HMV und mittlerem aortalen Druck berechnen lässt und somit die beiden Funktionen des Herzens, Druck und Fluss zu erzeugen, kombiniert (27). Dabei bestimmt das CPO die hydraulische Leistung des Herzens im Mittel. Die totale hydraulische Leistung wird dadurch jedoch nicht vollständig beschrieben. Das diskontinuierlich schlagende Herz erzeugt zudem eine pulsatile Leistung, welche durch die LV SW von Herzschlag zu

Herzschlag mitabgebildet wird. Somit beschreibt die LV SW die gesamte auf das Gefäßsystem übertragene mechanische Energie (76). Das Verhältnis aus pulsatiler und mittlerer hydraulischer Leistung variiert unter verschiedenen physiologischen und pathophysiologischen Zuständen und gibt Auskunft über die Effizienz der ventrikulo-arteriellen Kopplung (77). Dabei nimmt die Effizienz mit zunehmender pulsatiler Leistung ab. Die pulsatile Leistung beträgt etwa 10 % der Gesamtleistung des linken Ventrikels unter physiologischen Bedingungen (78). Andererseits führen beispielsweise eine arterielle Hypertonie, versteifte proximale arterielle Gefäße oder ein Anstieg der Herzfrequenz zu einer Zunahme der pulsatilen Leistung im Verhältnis zur Gesamtleistung des linken Ventrikels (77,78).

Trotz dieser grundlegenden Unterscheidung in Bezug auf die Miteinbeziehung der pulsatilen Leistung konnte hier eine starke Korrelation zwischen dem CPO und der LV SW/min unter zahlreichen inotropen Zuständen bei akuter Herzinsuffizienz gezeigt werden (68). Es muss jedoch berücksichtigt werden, dass die Versuchstiere keine Aortenklappenstenose, Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstraktes oder eine Versteifung der Aorta aufwiesen, welche zu einer Zunahme der LV SW/min geführt hätten, ohne das CPO zu beeinflussen.

Wie bereits erwähnt, ist das CPO der stärkste unabhängige Prädiktor der intrahospitalen Mortalität bei Patienten im kardiogenen Schock (26) und korrelierte darüber hinaus, gemessen bei Krankenhausaufnahme, am stärksten mit der Rate an wiederkehrenden kardialen Dekompensationen (manifestiert als deutliches Lungenödem) bei Patienten mit akuter Herzinsuffizienz innerhalb von 24 Stunden ab Beginn der Krankenhausaufnahme (35). Weiterhin lässt die Beurteilung des CPO in Abhängigkeit zum totalen peripheren Widerstand bezogen auf die Körperoberfläche eine genaue diagnostische Subklassifizierung der akuten Herzinsuffizienz (exazerbierte systolische chronische Herzinsuffizienz, hypertensive Krise, Lungenödem, septischer Schock oder kardiogener Schock) zu, was zielgerichtete therapeutische Maßnahmen ermöglicht (79). Dahingegen konnten *Shah et al.* (80) bei der Verwendung des Cardiac Index und PCWP zur Therapieanpassung bei herzinsuffizienten Patienten keinen signifikanten klinischen Nutzen nachweisen.

Auf den Intensivstationen ist die Bestimmung des CPO jedoch selten Teil der klinischen Routine, was zum Teil an mangelnden Daten liegt, welche die Verwendung eines

Rechtsherzkatheters per se zum hämodynamischen Monitoring bei Patienten mit Herzinsuffizienz unterstützen. Beispielsweise konnte in der randomisiert-kontrollierten ESCAPE-Studie (Evaluation study of congestive heart failure and pulmonary artery catheterization effectiveness) bei 433 Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz diesbezüglich kein Vorteil im Hinblick auf Mortalität oder Länge des Krankenhausaufenthaltes gezeigt werden (24). In einer Meta-Analyse über den Effekt des hämodynamischen Monitorings mittels Rechtsherzkatheter auf das Outcome von intensivpflichtigen Patienten argumentieren *Shah et al.* (25), dass der Rechtsherzkatheter eine diagnostische Methode ist und ein möglicher positiver Einfluss auf die Mortalität daher nicht auf dem diagnostischen Hilfsmittel selbst, sondern auf der assoziierten Therapie basiert. Laut *Shah et al.* (25) können diese neutralen Ergebnisse auf unklaren hämodynamischen Zielparametern, fehlenden standardisierten Leitlinien über den Gebrauch des Rechtsherzkatheters sowie auf einem Mangel an effektiven Behandlungsstrategien basieren. An dieser Stelle soll darauf hingewiesen werden, dass der Einfluss des Rechtsherzkatheters bisher nicht explizit im Setting des kardiogenen Schocks oder unter Einsatz von mechanischen Herzkreislaufunterstützungssystemen untersucht wurde (81). Dabei lässt sich mittels Rechtsherzkatheter die hämodynamische Situation gerade bei diesen Patienten umfassend analysieren (82). Neuere Studien zeigen hier, dass der Gebrauch des hämodynamischen Monitorings mittels Rechtsherzkatheter bei Patienten im kardiogenen Schock und gleichzeitiger Verwendung von mechanischen Herzkreislaufunterstützungssystemen mit einem besseren Überleben assoziiert sind (83,84). Anhand der gewonnenen hämodynamischen Informationen können Entscheidungen zur Therapieoptimierung, -eskalation oder -deeskalation am effizientesten getroffen werden (85). Die Ergebnisse dieser Arbeit legen nahe, dass das CPO unter experimentellen Bedingungen, die einem klinischen intensivmedizinischen Setting möglichst nahekommen, ein sehr guter Parameter ist, um die kardiale Funktion zu beurteilen. Mittels Bioimpedanz-Analyse kann das HMV sogar non-invasiv bestimmt werden und korreliert mit Ausnahme von Erkrankungen der Aorta und Aortenklappe oder bei sehr ausgeprägten peripheren Ödemen sehr gut mit invasiven Daten (86). In Kombination mit dem MAD, kann das CPO so auch ohne die Verwendung eines Rechtsherzkatheters bestimmt werden (86).

8.2 Evaluation weiterer klinischer Parameter

8.2.1 Linksventrikuläre Ejektionsfraktion

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass die LV EF in den hier untersuchten Modellen der akuten Herzinsuffizienz kein sinnvolles Maß darstellt, um die Herzleistung abzuschätzen (68). Es ergaben sich weder signifikante Korrelationen in Abhängigkeit zur LV SW pro Schlag (Abbildung 7-2), noch zur LV SW pro Minute (Abbildung 7-3). Besonders deutlich wird dies im No-Reflow-Infarktmodell (Gruppe 2). Statt der LV EF reduziert sich das LVV_{ed} , was durch eine in der Infarktzone entstehende myokardiale Schwellung, Stauung und Einblutung erklärt werden kann (87). Dies erkennt die LV EF nicht.

Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion wurde erstmalig von *Folse und Braunwald* (88) beschrieben und ist in der klinischen Praxis wahrscheinlich nach wie vor der am häufigsten verwendete Parameter zur Beschreibung der linksventrikulären systolischen Funktion. Die Limitationen der LV EF sind zahlreich (u.a. moderate Reproduzierbarkeit, Abhängigkeit von der Bildqualität, Vor- und Nachlastabhängigkeit, Über- bzw. -Unterschätzung der LV EF im Rahmen von Brady- oder Tachykardien) (89). Dennoch beruhen ein Großteil klinischer Entscheidungsfindungen seither auf der Beurteilung der LV EF. Beispielsweise stellt die LV EF bei der Diagnosestellung der Herzinsuffizienz eine entscheidende Rolle und wird anhand dieser in drei verschiedene Sub-Typen klassifiziert. So ergibt sich die Diagnose der Herzinsuffizienz mit reduzierter LV EF (HF_rEF) allein aus der Kombination von Herzinsuffizienz-typischen Symptomen und Zeichen und einer reduzierten LV EF (<40%) (2). Bei den beiden weiteren Unterformen, der Herzinsuffizienz mit mäßiggradig eingeschränkter LV EF (40-49%, HF_{mr}EF) und der Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (LV EF ≥50%, HF_pEF) müssen für die Diagnosestellung zusätzlich eine erhöhte Konzentration an natriuretischen Peptiden im Serum, sowie mindestens eines der folgenden Kriterien vorhanden sein: relevante strukturelle Herzerkrankung oder diastolische Dysfunktion (2). Diese Einteilung ist bedeutsam, da den Untergruppen unterschiedliche Ätiologien, Co-Morbiditäten, demographische Daten sowie Therapieansprechraten zugrunde liegen (90). Sofern die LV EF reduziert ist, stellt sie einen guten Prädiktor der Mortalität bei Patienten mit Herzinsuffizienz dar (91,92). Jedoch ist die Aussagekraft bezüglich des kardiovaskulären Risikos und der Gesamtmortalität bei einer LV EF ≥ 45 % begrenzt (91). Auch bezüglich des empfohlenen Therapiealgorithmus bei Patienten mit

HFrEF spielt die LV EF nach der aktuellen Herzinsuffizienz-Leitlinie der ESC eine entscheidende Rolle in Bezug auf Therapiemaßnahmen (2). Daraus geht auch hervor, dass die LV EF zum Therapie-Monitoring bei Patienten mit Herzinsuffizienz genutzt werden sollte. Hierbei ist ein „reverse“ Remodeling bzw. ein erneuter Anstieg der LV EF mit einem verbesserten Outcome bezüglich Gesamtmortalität, kardiovaskulärem Tod, Herzinsuffizienz-bedingtem Tod, plötzlichem Herztod und herzinsuffizienzbedingter Hospitalisierungen verbunden (93).

Zudem wird die LV EF als Prädiktor des plötzlichen Herztodes bei symptomatischen Herzinsuffizienzpatienten in Betracht gezogen. Bei einer LV EF $\leq 35\%$ trotz optimaler Herzinsuffizienztherapie über 3 Monate und einer Lebenserwartung von mehr als einem Jahr wird eine ICD-Implantation zur Reduktion der Gesamtmortalität und Reduktion des plötzlichen Herztodes bei Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie (nicht innerhalb der ersten 40 Tage nach stattgehabten Myokardinfarkt) oder dilatativer Kardiomyopathie empfohlen (2).

Anhand der aufgelisteten Anwendungsgebiete wird deutlich, dass die LV EF ein maßgeblicher Parameter in der klinischen Praxis ist. Die Ergebnisse dieser Arbeit implizieren allerdings, dass die LV EF nicht genau genug ist, um die Funktion des Herzens als mechanische Pumpe unter verschiedenen inotropen Zuständen bei akuter Herzinsuffizienz zu beschreiben und daher vorzugsweise im hämodynamischen Kontext betrachtet werden sollte (68).

8.2.2 Linksventrikuläre Druck- und druckbezogene Indizes kardialer Arbeitslast

Das Rate-Pressure-Produkt und das Triple Produkt werden als indirektes Maß der Herzarbeit betrachtet, da sie beide mit dem myokardialen Sauerstoffverbrauch korrelieren (44–47). In dieser Arbeit konnte dies bestätigt werden. Das RPP und das TP korrelierten in allen Versuchsgruppen mit der LV SW/min (Abbildung 7-4 und Abbildung 7-5), wobei das TP eine höhere Streuung aufwies (68). LV dP/dt_{max} korrelierte sowohl mit der LV SW pro Schlag (Abbildung 7-8) als auch mit der LV SW/min (Abbildung 7-9) am schwächsten. LV dP/dt_{max} ist dafür bekannt, ein vorlast-, nachlast- und herzfrequenzabhängiger Parameter zu sein (94–97). Die Integration des LV dP/dt_{max} in die Berechnung des TP könnte die schwächere

Korrelation des TP mit der LV SW/min erklären. LVD_{max} korrelierte auf dem Niveau des TP mit der LV SW (Abbildung 7-6). Hiermit wird die mögliche Bedeutung der alleinigen Blutdruckbestimmung als Marker der tatsächlich verrichteten kardialen Arbeit in spezifischen Subpopulationen von Patienten im kardiogenen Schock wie z. B. bei Anwendung von Herzunterstützungssystemen betont (68). Des Weiteren bestimmt der linksventrikuläre Spitzendruck den aortalen Spitzendruck und darüber auch den peripher zu messenden systolischen Blutdruck. Im klinischen Alltag ist der periphere systolische Blutdruck ein leicht zugänglicher Parameter, der als ein unabhängiger Prädiktor der Mortalität bei Patienten mit akuter Herzinsuffizienz gilt (98,99).

8.3 Abhängigkeit des CPO als Parameter einer noch ausreichenden externen Herzarbeit von der Temperatur

Schock ist ein Zustand eines Kreislaufversagens, bei dem auf zellulärer Ebene eine inadäquate Bereitstellung oder Nutzbarmachung von Sauerstoff vorliegt. Beim kardiogenen Schock kommt es kurzgefasst durch eine akute kardiale Dysfunktion zu einer Hypoperfusion vitaler Organsysteme, welche zu einer Imbalance zwischen Sauerstoffangebot und Sauerstoffnachfrage im Gewebe führt. Hypoxie, anaerobe Energiegewinnung und Laktatfreisetzung sind die Folge (100). Ein indirektes Maß der ausreichenden systemischen Sauerstoffbereitstellung ist die gemischt-venöse Sauerstoffsättigung in der Pulmonalarterie (101).

Fincke et al. (26) konnten anhand des CPO einen Cut-Off-Wert von $\leq 0,53$ W bestimmen, bei dem die Leistung des Herzens so stark eingeschränkt ist, dass das Herz den metabolischen Bedarf des Körpers nicht mehr decken kann und es zu einem massiven Anstieg der Mortalität kommt.

Da es in der vorliegenden Arbeit in allen Versuchsgruppen mit einer Reduktion der Körpertemperatur zu einem verminderten VO_2 in ml/min (Tabelle 7-1 bis 7-5) kam und die $S_{gv}O_2$ (%) für einen gegebenen Zeitpunkt im Versuchsprotokoll während MH höher als während NT (Gruppen 1-4) respektive HT (Gruppe 5) war, wurde angenommen, dass das CPO als Parameter einer noch ausreichenden externen Herzarbeit von der Körpertemperatur abhängig ist. Tatsächlich war das Verhältnis der $S_{gv}O_2$ (%) zum

CPO/Gewicht abhängig von der Temperatur. Für eine gegebene $S_{gv}O_2$ war das erforderliche CPO bei MH deutlich niedriger als bei NT und HT (Abbildung 7-10).

Diese Daten lassen annehmen, dass im Rahmen einer hämodynamischen Beeinträchtigung die Induktion einer milden Hypothermie (33 °C) zusätzlich zu einer Erhöhung des Sauerstoffangebots durch z. B. Vorlasterhöhung, Katecholamingabe oder auch mechanische Herzkreislaufunterstützungssysteme (z. B. ECMO oder Impella) eine weitere Therapieoption darstellen kann. Eine Imbalance zwischen Sauerstoffangebot und -bedarf würde nicht nur durch eine Erhöhung des Angebots, sondern auch durch eine Senkung des Bedarfs behandelt werden. Der hypometabolische Zustand während der Kühlung ermöglicht es dem Herzen konzeptionell, den verringerten systemischen Sauerstoffbedarf mit einer geringeren externen Herzarbeit zu decken.

Experimentelle Daten haben *in vitro* (102–105) als auch *in vivo* eine gesteigerte kardiale Kontraktilität durch eine therapeutische Hypothermie zeigen können (105–107). Darüber hinaus konnte in Herzinfarkt-Modellen im Schwein gezeigt werden, dass die Induktion einer milden Hypothermie zu einer Verringerung der Infarktgröße führt (108,109).

Auch im kardiogenen Schock als Komplikation eines Myokardinfarktes zeigen experimentelle Daten im Schweine-Modell einen positiven Effekt der Hypothermie. Hier führte die Induktion einer milden Hypothermie zwar nicht zu einer Steigerung des HZV, aber zu einem Anstieg des mittleren arteriellen Drucks bei verringertem systemischen Sauerstoffbedarf (62,110). Dem stehen hinsichtlich der Myokardfunktion eine deutlich verlangsamte linksventrikuläre Relaxation und Bradykardie während milder Hypothermie gegenüber (58,111). Bei Patienten im kardiogenen Schock konnte in ersten kleinen Beobachtungsstudien ein positiv inotroper Effekt durch die induzierte milde Hypothermie festgestellt werden (55–57). Allerdings konnten diese Ergebnisse in der zuletzt publizierten SHOCK-COOL-Studie nicht bestätigt werden (112). Es handelte sich hierbei um eine kleine ($n = 40$) 1:1 randomisierte Studie, in welcher der hämodynamische Einfluss einer milden Hypothermie bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt sowie komplizierendem kardiogenen Schock untersucht wurde. Hier zeigte sich bezüglich des primären Endpunktes, der Bestimmung des Cardiac Power Index nach 24 Stunden, kein signifikanter Unterschied zwischen gekühlten und nicht gekühlten Patienten (112). Als sekundärer Endpunkt wurde die Gesamtmortalität untersucht. Auch hier war kein signifikanter Unterschied zwischen den

normothermen und gekühlten Patienten ersichtlich. Aufgrund der kleinen Fallzahl der Studie sind die letzteren Ergebnisse jedoch als explorativ zu betrachten (112).

Auch die optimale Zieltemperatur bleibt bisher unklar. In der Studie zum zielgerichteten Temperaturmanagement konnte bezüglich des neurologischen Outcomes und der Mortalität kein Unterschied zwischen einer Kühlung auf 33 °C oder einer Zieltemperatur von 36 °C bei reanimierten Patienten mit außerklinischem Kreislaufstillstand festgestellt werden (113). Fieber bzw. Hyperthermie sollten jedoch vermieden werden (114). Es gilt zu erwähnen, dass Patienten nach geglückter Reanimation oft eine fieberhafte Pneumonie entwickeln und die therapeutische Hypothermie dafür einen unabhängigen Risikofaktor darstellt (115). Ob das gezielte Absenken der Körpertemperatur bei Patienten im kardiogenen Schock die Prognose verbessern kann, und welche Zieltemperatur (z. B. 33, 34, 35 oder 36 °C) die besten Ergebnisse liefern könnte, soll in zukünftigen klinischen Studien untersucht werden.

8.4 Limitationen

Die vorliegende Arbeit beruht auf einem retrospektiven Studiendesign. Daten zur Mortalität wurden nicht erhoben. Eine weitere Limitation besteht darin, dass es sich ausschließlich um tierexperimentelle Versuche am vollanästhesierten Schwein handelt. Jedoch konnten alle Versuche durch Katheterisierung ohne Thoraxeröffnung und mit einer in der klinischen Praxis verwendeten Anästhesie durchgeführt werden. Dies ermöglichte eine so weit wie möglich am klinischen Setting ausgerichtete Datenerhebung. Es wurden keine kardiodepressiven Barbiturate verwendet und eine genügende Muskelrelaxation etabliert, um einen Energieverbrauch durch Kältezittern zu vermeiden. Die Induktion und Aufrechterhaltung der milden Hypothermie erfolgte durch einen intravasalen Kühlkatheter. Somit konnte die Körperkerntemperatur präzise kontrolliert werden und im Vergleich zu einer Kühlung von außen z. B. durch Eispacks ein Temperaturgradient von außen nach innen verhindert werden, welcher ebenfalls mit Kältezittern assoziiert ist (116,117). Bei der Untersuchung des Einflusses verschiedener Körpertemperaturen im Schweine-Modell ist zu erwähnen, dass die physiologische Körpertemperatur der Versuchstiere von ca. 38 °C die Körpertemperatur des Menschen überschreitet (118). Zudem wurden die verschiedenen akuten Formen der kardialen Dysfunktion in den Versuchsreihen nicht therapiert, wie z. B. mit Katecholaminen. Die spezifischen Limitationen der einzelnen Versuchsprotokolle, aus

welchen die hier untersuchten Daten bezogen wurden, sind bereits beschrieben worden (60–63). Einflüsse einer Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstraktes oder einer erhöhten Steifigkeit der Aorta auf die linksventrikuläre Schlagarbeit, entsprechend für Patienten mit einer Aortenklappenstenose bzw. schwerer Atherosklerose, wurden nicht untersucht.

9 Literaturverzeichnis

1. Deutsche Herzstiftung. Deutscher Herzbericht 2019 [Internet]. 2019 [cited 2020 Dec 17]. Available from: <https://www.herzstiftung.de/service-und-aktuelles/publikationen-und-medien/herzbericht> (letzter Zugriff 17.12.2020)
2. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola V-P, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* [Internet]. 2016 Aug [cited 2020 Dec 17];18(8):891–975. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/ejhf.592>
3. van Diepen S, Katz JN, Albert NM, Henry TD, Jacobs AK, Kapur NK, Kilic A, Menon V, Ohman EM, Sweitzer NK, Thiele H, Washam JB, Cohen MG. Contemporary Management of Cardiogenic Shock: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* [Internet]. 2017 Oct 17 [cited 2020 Dec 17];136(16):e232–68. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000525>
4. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, Sanborn TA, White HD, Talley JD, Buller CE, Jacobs AK, Slater JN, Col J, McKinlay SM, Picard MH, Menegus MA, Boland J, Dzavik V, Thompson CR, Wong SC, Steingart R, Forman R, Aylward PE, Godfrey E, Desvigne-Nickens P, LeJemtel TH. Early Revascularization in Acute Myocardial Infarction Complicated by Cardiogenic Shock. *N Engl J Med* [Internet]. 1999 Aug 26 [cited 2020 Dec 17];341(9):625–34. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM199908263410901>
5. Alexander JH, Reynolds HR, Stebbins AL, Dzavik V, Harrington RA, Van de Werf F, Hochman JS. Effect of Tilarginine Acetate in Patients With Acute Myocardial Infarction and Cardiogenic Shock. *JAMA* [Internet]. 2007 Apr 18 [cited 2020 Dec 17];297(15):1657. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.297.15.joc70035>
6. Thiele H, Zeymer U, Neumann F-J, Ferenc M, Olbrich H-G, Hausleiter J, Richardt G, Hennesdorf M, Empen K, Fuernau G, Desch S, Eitel I, Hambrecht R, Fuhrmann J, Böhm M, Ebel H, Schneider S, Schuler G, Werdan K. Intraaortic Balloon Support for

- Myocardial Infarction with Cardiogenic Shock. *N Engl J Med* [Internet]. 2012 Oct 4 [cited 2020 Dec 17];367(14):1287–96. Available from:
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1208410>
7. Thiele H, Akin I, Sandri M, Fuernau G, de Waha S, Meyer-Saraei R, Nordbeck P, Geisler T, Landmesser U, Skurk C, Fach A, Lapp H, Piek JJ, Noc M, Goslar T, Felix SB, Maier LS, Stepinska J, Oldroyd K, Serpytis P, Montalescot G, Barthelemy O, Huber K, Windecker S, Savonitto S, Torremante P, Vrints C, Schneider S, Desch S, Zeymer U. PCI Strategies in Patients with Acute Myocardial Infarction and Cardiogenic Shock. *N Engl J Med* [Internet]. 2017 Dec 21 [cited 2020 Dec 17];377(25):2419–32. Available from:
<http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1710261>
 8. Goldberg RJ, Gore JM, Alpert JS, Osganian V, de Groot J, Bade J, Chen Z, Frid D, Dalen JE. Cardiogenic Shock after Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med* [Internet]. 1991 Oct 17 [cited 2019 Sep 6];325(16):1117–22. Available from:
<http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM199110173251601>
 9. Wayangankar SA, Bangalore S, McCoy LA, Jneid H, Latif F, Karrowni W, Charitakis K, Feldman DN, Dakik HA, Mauri L, Peterson ED, Messenger J, Roe M, Mukherjee D, Klein A. Temporal Trends and Outcomes of Patients Undergoing Percutaneous Coronary Interventions for Cardiogenic Shock in the Setting of Acute Myocardial Infarction: A Report From the CathPCI Registry. *JACC Cardiovasc Interv* [Internet]. 2016 Feb 22 [cited 2019 Sep 6];9(4):341–51. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jcin.2015.10.039>
 10. Jeger R V, Radovanovic D, Hunziker PR, Pfisterer ME, Stauffer J, Erne P, Urban P. Ten-Year Trends in the Incidence and Treatment of Cardiogenic Shock. *Ann Intern Med* [Internet]. 2008 Nov 4 [cited 2019 Sep 8];149(9):618. Available from:
<http://annals.org/article.aspx?doi=10.7326/0003-4819-149-9-200811040-00005>
 11. Goldberg RJ, Spencer FA, Gore JM, Lessard D, Yarzebski J. Thirty-Year Trends (1975 to 2005) in the Magnitude of, Management of, and Hospital Death Rates Associated With Cardiogenic Shock in Patients With Acute Myocardial Infarction. *Circulation* [Internet]. 2009 Mar 10 [cited 2020 Sep 8];119(9):1211–9. Available from:
<https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.814947>

12. Thiele H, Ohman EM, Desch S, Eitel I, de Waha S. Management of cardiogenic shock. *Eur Heart J* [Internet]. 2015 Mar 2 [cited 2020 Sep 9];36(20):1223–30. Available from: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv051>
13. Holmes DR, Bates ER, Kleiman NS, Sadowski Z, Horgan JHS, Morris DC, Califf RM, Berger PB, Topol EJ, The GUSTO-I Investigators. Contemporary reperfusion therapy for cardiogenic shock: The GUSTO-I trial experience. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 1995 Sep [cited 2020 Sep 9];26(3):668–74. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/073510979500215P>
14. Goldberg RJ, Samad NA, Yarzebski J, Gurwitz J, Bigelow C, Gore JM. Temporal trends in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *N Engl J Med* [Internet]. 1999 Apr 15 [cited 2019 Sep 10];340(15):1162–8. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM199904153401504>
15. Goldberg RJ, Gore JM, Thompson CA, Gurwitz JH. Recent magnitude of and temporal trends (1994-1997) in the incidence and hospital death rates of cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: The second National Registry of Myocardial Infarction. *Am Heart J* [Internet]. 2001 Jan [cited 2019 Sep 10];141(1):65–72. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002870301852868>
16. Meinertz T, Kasper W, Schumacher M, Just H. The German multicenter trial of anisoylated plasminogen streptokinase activator complex versus heparin for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* [Internet]. 1988 Sep 1 [cited 2019 Sep 10];62(7):347–51. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0002914988909563>
17. Connors AF. The Effectiveness of Right Heart Catheterization in the Initial Care of Critically Ill Patients. *JAMA J Am Med Assoc* [Internet]. 1996 Sep 18 [cited 2019 Sep 10];276(11):889. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.1996.03540110043030>
18. Zion MM, Balkin J, Rosenmann D, Goldbourt U, Reicher-Reiss H, Kaplinsky E, Behar S. Use of Pulmonary Artery Catheters in Patients with Acute Myocardial Infarction. *Chest* [Internet]. 1990 Dec [cited 2019 Sep 10];98(6):1331–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.98.6.1331>
19. Rhodes A, Cusack RJ, Newman PJ, Grounds MR, Bennett DE. A randomised,

- controlled trial of the pulmonary artery catheter in critically ill patients. *Intensive Care Med* [Internet]. 2002 Mar 13 [cited 2019 Sep 12];28(3):256–64. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00134-002-1206-9>
20. Sandham JD, Hull RD, Brant RF, Knox L, Pineo GF, Doig CJ, Laporta DP, Viner S, Passerini L, Devitt H, Kirby A, Jacka M. A Randomized, Controlled Trial of the Use of Pulmonary-Artery Catheters in High-Risk Surgical Patients. *N Engl J Med* [Internet]. 2003 Jan 2 [cited 2019 Sep 12];348(1):5–14. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa021108>
 21. Harvey S, Harrison DA, Singer M, Ashcroft J, Jones CM, Elbourne D, Brampton W, Williams D, Young D, Rowan K. Assessment of the clinical effectiveness of pulmonary artery catheters in management of patients in intensive care (PAC-Man): a randomised controlled trial. *Lancet* [Internet]. 2005 Aug [cited 2019 Sep 12];366(9484):472–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673605670614>
 22. Sakr Y, Vincent J-L, Reinhart K, Payen D, Wiedermann CJ, Zandstra DF, Sprung CL. Use of the Pulmonary Artery Catheter Is Not Associated With Worse Outcome in the ICU. *Chest* [Internet]. 2005 Oct [cited 2019 Sep 12];128(4):2722–31. Available from: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.128.4.2722>
 23. Richard C, Warszawski J, Anguel N, Deye N, Combes A, Barnoud D, Boulain T, Lefort Y, Fartoukh M, Baud F, Boyer A, Brochard L, Teboul J-L, French Pulmonary Artery Catheter Study Group. Early use of the pulmonary artery catheter and outcomes in patients with shock and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* [Internet]. 2003 Nov 26 [cited 2019 Sep 13];290(20):2713–20. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.290.20.2713>
 24. Binanay C, Califf RM, Hasselblad V, O'Connor CM, Shah MR, Sopko G, Stevenson LW, Francis GS, Leier C V, Miller LW, ESCAPE Investigators and ESCAPE Study Coordinators. Evaluation study of congestive heart failure and pulmonary artery catheterization effectiveness: the ESCAPE trial. *JAMA* [Internet]. 2005 Oct 5 [cited 2018 Oct 12];294(13):1625–33. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.294.13.1625>

25. Shah MR, Hasselblad V, Stevenson LW, Binanay C, O'Connor CM, Sopko G, Califf RM. Impact of the Pulmonary Artery Catheter in Critically Ill Patients. *JAMA* [Internet]. 2005 Oct 5 [cited 2018 Oct 12];294(13):1664. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.294.13.1664>
26. Fincke R, Hochman JS, Lowe AM, Menon V, Slater JN, Webb JG, LeJemtel TH, Cotter G. Cardiac power is the strongest hemodynamic correlate of mortality in cardiogenic shock: A report from the SHOCK trial registry. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2004 Jul 21 [cited 2017 Aug 17];44(2):340–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109704007946>
27. Cotter G, Williams SG, Vered Z, Tan LB. Role of cardiac power in heart failure. *Curr Opin Cardiol* [Internet]. 2003 [cited 2017 Aug 17];18(3):215–22. Available from: <http://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&id=12826823&retmode=ref&cmd=prlinks%5Cnpapers3://publication/uuid/12E6A29A-C1B3-4D41-ACE7-52309BA8C895>
28. Tan L. Clinical and research implications of new concepts in the assessment of cardiac pumping performance in heart failure. *Cardiovasc Res* [Internet]. 1987 Aug 1 [cited 2017 Aug 17];21(8):615–22. Available from: <https://academic.oup.com/cardiovasces/article-lookup/doi/10.1093/cvr/21.8.615>
29. Tan LB. Cardiac pumping capability and prognosis in heart failure. *Lancet* [Internet]. 1986 Dec 13 [cited 2017 Aug 17];328(8520):1360–3. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673686920064>
30. Olivetti G, Melissari M, Capasso JM, Anversa P. Cardiomyopathy of the aging human heart. Myocyte loss and reactive cellular hypertrophy. *Circ Res* [Internet]. 1991 Jun [cited 2017 Aug 17];68(6):1560–8. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.RES.68.6.1560>
31. Goldspink DF, Burniston JG, Tan L. Cardiomyocyte Death and the Ageing and Failing Heart. *Exp Physiol* [Internet]. 2003 May [cited 2017 Aug 17];88(3):447–58. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1113/eph8802549>
32. Cohen-Solal A. A non-invasively determined surrogate of cardiac power ('circulatory power') at peak exercise is a powerful prognostic factor in chronic heart failure. *Eur Heart J* [Internet]. 2002 May 15 [cited 2021 Apr 13];23(10):806–14. Available from:

- <https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1053/euhj.2001.2966>
33. Williams S. Peak exercise cardiac power output; a direct indicator of cardiac function strongly predictive of prognosis in chronic heart failure. *Eur Heart J* [Internet]. 2001 Aug 15 [cited 2021 Apr 13];22(16):1496–503. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1053/euhj.2000.2547>
 34. Tan LB, Littler WA. Measurement of cardiac reserve in cardiogenic shock: implications for prognosis and management. *Heart* [Internet]. 1990 Aug 1 [cited 2017 Aug 17];64(2):121–8. Available from: <https://heart.bmj.com/lookup/doi/10.1136/hrt.64.2.121>
 35. Cotter G, Moshkovitz Y, Milovanov O, Salah A, Blatt A, Krakover R, Vered Z, Kaluski E. Acute heart failure: a novel approach to its pathogenesis and treatment. *Eur J Heart Fail* [Internet]. 2002 Jun [cited 2017 Aug 18];4(3):227–34. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1016/S1388-9842%2802%2900017-X>
 36. 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 Circ Physiol* [Internet]. 2005 Aug [cited 2017 Aug 18];289(2):H501–12. Available from: <https://www.physiology.org/doi/10.1152/ajpheart.00138.2005>
 37. Westerhof N. Cardiac work and efficiency. *Cardiovasc Res* [Internet]. 2000 Oct [cited 2017 Aug 20];48(1):4–7. Available from: [https://academic.oup.com/cardiovascres/article-lookup/doi/10.1016/S0008-6363\(00\)00176-0](https://academic.oup.com/cardiovascres/article-lookup/doi/10.1016/S0008-6363(00)00176-0)
 38. 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* [Internet]. 1973 Mar 1 [cited 2018 Jul 19];32(3):314–22. Available from: <http://circres.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/01.RES.32.3.314>
 39. Suga H. Paul Dudley White International Lecture: Cardiac Performance as Viewed Through the Pressure-Volume Window. *Jpn Heart J* [Internet]. 1994 May [cited 2018 Jul 19];35(3):263–80. Available from: <http://joi.jlc.jst.go.jp/JST.Journalarchive/ihj1960/35.263?from=CrossRef>

40. Suga H. Total mechanical energy of a ventricle model and cardiac oxygen consumption. *Am J Physiol Circ Physiol* [Internet]. 1979 Mar 1 [cited 2018 Jul 19];236(3):H498–505. Available from:
<https://www.physiology.org/doi/10.1152/ajpheart.1979.236.3.H498>
41. Suga H. Cardiac Energetics: from E(max) to pressure-volume area. *Clin Exp Pharmacol Physiol* [Internet]. 2003 Aug [cited 2018 Jul 20];30(8):580–5. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1046/j.1440-1681.2003.03879.x>
42. Suga H, Hayashi T, Shirahata M. Ventricular systolic pressure-volume area as predictor of cardiac oxygen consumption. *Am J Physiol Circ Physiol* [Internet]. 1981 Jan 1 [cited 2018 Jul 20];240(1):H39–44. Available from:
<https://www.physiology.org/doi/10.1152/ajpheart.1981.240.1.H39>
43. Suga H. Ventricular energetics. *Physiol Rev* [Internet]. 1990 Apr 1 [cited 2018 Jul 20];70(2):247–77. Available from:
<https://www.physiology.org/doi/10.1152/physrev.1990.70.2.247>
44. Nelson RR, Gobel FL, Jorgensen CR, Wang K, Wang Y, Taylor HL. Hemodynamic Predictors of Myocardial Oxygen Consumption During Static and Dynamic Exercise. *Circulation* [Internet]. 1974 Dec [cited 2018 Jul 19];50(6):1179–89. Available from:
<https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.CIR.50.6.1179>
45. Katz LN, Feinberg H. The Relation of Cardiac Effort to Myocardial Oxygen Consumption and Coronary Flow. *Circ Res* [Internet]. 1958 Sep [cited 2017 Aug 19];6(5):656–69. Available from:
<https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.RES.6.5.656>
46. Gobel FL, Norstrom L a, Nelson RR, Jorgensen CR, Wang Y. The rate-pressure product as an index of myocardial oxygen consumption during exercise in patients with angina pectoris. *Circulation* [Internet]. 1978 Mar [cited 2017 Aug 19];57(3):549–56. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.CIR.57.3.549>
47. Bernstein RD, Ochoa FY, Xu X, Forfia P, Shen W, Thompson CI, Hintze TH. Function and Production of Nitric Oxide in the Coronary Circulation of the Conscious Dog During Exercise. *Circ Res* [Internet]. 1996 Oct 1 [cited 2017 Aug 19];79(4):840–8. Available from: <http://circres.ahajournals.org/content/79/4/840.abstract>
48. Kouchoukos NT, Kirklin JK. Kirklin/Barratt-Boyes cardiac surgery: morphology,

- diagnostic criteria, natural history, techniques, results, and indications. 4th ed. Vol. 1, Cardiac Surgery. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2013. 69–72 p.
49. Fuhrman GJ, Fuhrman FA. Oxygen consumption of animals and tissues as a function of temperature. *J Gen Physiol* [Internet]. 1959 Mar 20 [cited 2017 Aug 19];42(4):715–22. Available from:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC2195002>
 50. Williams GR, Spencer FC. The Clinical Use of Hypothermia Following Cardiac Arrest. *Ann Surg* [Internet]. 1958 Sep [cited 2017 Aug 19];148(3):462–8. Available from:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC1450838>
 51. Bernard SA, Gray TW, Buist MD, Jones BM, Silvester W, Gutteridge G, Smith K. Treatment of Comatose Survivors of Out-of-Hospital Cardiac Arrest with Induced Hypothermia. *N Engl J Med* [Internet]. 2002 Feb 21 [cited 2017 Sep 16];346(8):557–63. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa003289>
 52. Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. Mild Therapeutic Hypothermia to Improve the Neurologic Outcome after Cardiac Arrest. *N Engl J Med* [Internet]. 2002 Feb 21 [cited 2017 Sep 16];346(8):549–56. Available from:
<http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa012689>
 53. Nolan JP, Soar J, Cariou A, Cronberg T, Moulaert VRM, Deakin CD, Bottiger BW, Friberg H, Sunde K, Sandroni C. European Resuscitation Council and European Society of Intensive Care Medicine Guidelines for Post-resuscitation Care 2015. Section 5 of the European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015. *Resuscitation* [Internet]. 2015 [cited 2017 Sep 16];95:202–22. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2015.07.018>
 54. Lascarrou J-B, Merdji H, Le Gouge A, Colin G, Grillet G, Girardie P, Coupez E, Dequin P-F, Cariou A, Boulain T, Brule N, Frat J-P, Asfar P, Pichon N, Landais M, Planteveve G, Quenot J-P, Chakarian J-C, Sirodot M, Legriel S, Letheulle J, Thevenin D, Desachy A, Delahaye A, Botoc V, Vimeux S, Martino F, Giraudeau B, Reignier J. Targeted Temperature Management for Cardiac Arrest with Nonshockable Rhythm. *N Engl J Med* [Internet]. 2019 Dec 12 [cited 2021 Feb 2];381(24):2327–37. Available from:
<http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1906661>

55. Stegman B, Aggarwal B, Senapati A, Shao M, Menon V. Serial hemodynamic measurements in post-cardiac arrest cardiogenic shock treated with therapeutic hypothermia. *Eur Hear J Acute Cardiovasc Care* [Internet]. 2015 Jun 11 [cited 2021 Feb 2];4(3):263–9. Available from: <https://academic.oup.com/ehjacc/article/4/3/263-269/5922111>
56. Schmidt-Schweda S, Ohler A, Post H, Pieske B. Moderate hypothermia for severe cardiogenic shock (COOL Shock Study I & II). *Resuscitation* [Internet]. 2013 Mar [cited 2017 Aug 20];84(3):319–25. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2012.09.034>
57. Zobel C, Adler C, Kranz A, Seck C, Pfister R, Hellmich M, Kochanek M, Reuter H. Mild therapeutic hypothermia in cardiogenic shock syndrome*. *Crit Care Med* [Internet]. 2012 Jun [cited 2017 Aug 20];40(6):1715–23. Available from: <http://journals.lww.com/00003246-201206000-00004>
58. Post H, Schmitto JD, Steendijk P, Christoph J, Holland R, Wachter R, Schöndube FW, Pieske B. Cardiac function during mild hypothermia in pigs: increased inotropy at the expense of diastolic dysfunction. *Acta Physiol* [Internet]. 2010 May [cited 2017 Aug 20];199(1):43–52. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1748-1716.2010.02083.x>
59. Jacobshagen C, Pelster T, Pax A, Horn W, Schmidt-Schweda S, Unsöld BW, Seidler T, Wagner S, Hasenfuss G, Maier LS. Effects of mild hypothermia on hemodynamics in cardiac arrest survivors and isolated failing human myocardium. *Clin Res Cardiol* [Internet]. 2010 May 4 [cited 2017 Aug 20];99(5):267–76. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00392-010-0113-2>
60. Schwarzl M, Steendijk P, Huber S, Truschnig-Wilders M, Obermayer-Pietsch B, Maechler H, Pieske B, Post H. The induction of mild hypothermia improves systolic function of the resuscitated porcine heart at no further sympathetic activation. *Acta Physiol* [Internet]. 2011 Dec [cited 2017 Aug 20];203(4):409–18. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1748-1716.2011.02332.x>
61. Alogna A, Manninger M, Schwarzl M, Zirngast B, Steendijk P, Verderber J, Zweiker D, Maechler H, Pieske BM, Post H. Inotropic Effects of Experimental Hyperthermia and Hypothermia on Left Ventricular Function in Pigs—Comparison With

- Dobutamine*. Crit Care Med [Internet]. 2016 Mar [cited 2017 Aug 20];44(3):e158–67. Available from: <http://journals.lww.com/00003246-201603000-00039>
62. Schwarzl M, Huber S, Maechler H, Steendijk P, Seiler S, Truschnig-Wilders M, Nestelberger T, Pieske BM, Post H. Left ventricular diastolic dysfunction during acute myocardial infarction: Effect of mild hypothermia. Resuscitation [Internet]. 2012 Dec [cited 2017 Aug 20];83(12):1503–10. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0300957212002602>
 63. Schwarzl M, Seiler S, Wallner M, von Lewinski D, Huber S, Maechler H, Steendijk P, Zelzer S, Truschnig-Wilders M, Obermayer-Pietsch B, Lueger A, Pieske BM, Post H. Mild Hypothermia Attenuates Circulatory and Pulmonary Dysfunction During Experimental Endotoxemia*. Crit Care Med [Internet]. 2013 Dec [cited 2017 Aug 20];41(12):e401–10. Available from: <http://journals.lww.com/00003246-201312000-00035>
 64. 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 [Internet]. 1984 Nov [cited 2018 Jan 8];70(5):812–23. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.CIR.70.5.812>
 65. Steendijk P. Comparison of intravenous and pulmonary artery injections of hypertonic saline for the assessment of conductance catheter parallel conductance. Cardiovasc Res [Internet]. 2000 Apr [cited 2018 Jan 8];46(1):82–9. Available from: [https://academic.oup.com/cardiovasres/article-lookup/doi/10.1016/S0008-6363\(00\)00012-2](https://academic.oup.com/cardiovasres/article-lookup/doi/10.1016/S0008-6363(00)00012-2)
 66. Steendijk P, Tulner SAF, Wiemer M, Bleasdale RA, Bax JJ, Van Der Wall EE, Vogt J, Schalij MJ. Pressure-volume measurements by conductance catheter during cardiac resynchronization therapy. Eur Hear J Suppl [Internet]. 2004 Aug [cited 2018 Jan 8];6(D):D35–42. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartjsupp/article-lookup/doi/10.1016/j.ehjsup.2004.05.012>
 67. Steendijk P, Staal E, Jukema JW, Baan J. Hypertonic saline method accurately determines parallel conductance for dual-field conductance catheter. Am J Physiol Circ Physiol [Internet]. 2001 Aug 1 [cited 2018 Jan 8];281(2):H755–63. Available

from: <https://www.physiology.org/doi/10.1152/ajpheart.2001.281.2.H755>

68. Abawi D, Faragli A, Schwarzl M, Manninger M, Zweiker D, Kresoja K-P, Verderber J, Zirngast B, Maechler H, Steendijk P, Pieske B, Post H, Alogna A. Cardiac power output accurately reflects external cardiac work over a wide range of inotropic states in pigs. *BMC Cardiovasc Disord* [Internet]. 2019 Dec 15 [cited 2020 Dec 20];19(1):217. Available from: <https://bmccardiovascdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12872-019-1212-2>
69. Heier T, Caldwell JE, Sessler DI, Miller RD. Mild Intraoperative Hypothermia Increases Duration of Action and Spontaneous Recovery of Vecuronium Blockade during Nitrous Oxide-Isflurane Anesthesia in Humans. *Anesthesiology* [Internet]. 1991 May 1 [cited 2019 Aug 18];74(5):815–9. Available from: <https://pubs.asahq.org/anesthesiology/article/74/5/815/32012/Mild-Intraoperative-Hypothermia-Increases-Duration>
70. Heier T, Caldwell JE, Warltier DC. Impact of Hypothermia on the Response to Neuromuscular Blocking Drugs. *Anesthesiology* [Internet]. 2006 May 1 [cited 2019 Aug 18];104(5):1070–80. Available from: <https://pubs.asahq.org/anesthesiology/article/104/5/1070/9282/Impact-of-Hypothermia-on-the-Response-to>
71. Caldwell JE, Heier T, Wright PMC, Lin S, McCarthy G, Szenohradszky J, Sharma ML, Hing JP, Schroeder M, Sessler DI. Temperature-dependent Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Vecuronium. *Anesthesiology* [Internet]. 2000 Jan 1 [cited 2019 Aug 18];92(1):84–84. Available from: <https://pubs.asahq.org/anesthesiology/article/92/1/84/37547/Temperaturedependent-Pharmacokinetics-and>
72. Leslie K, Sessler DI, Bjorksten AR, Moayeri A. Mild Hypothermia Alters Propofol Pharmacokinetics and Increases the Duration of Action of Atracurium. *Anesth Analg* [Internet]. 1995 May [cited 2019 Aug 18];80(5):1007–14. Available from: <http://journals.lww.com/00000539-199505000-00027>
73. Aranake A, Mashour GA, Avidan MS. Minimum alveolar concentration: ongoing relevance and clinical utility. *Anaesthesia* [Internet]. 2013 May 1 [cited 2019 Aug 18];68(5):512–22. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/anae.12168>

74. Sagawa K. The end-systolic pressure-volume relation of the ventricle: definition, modifications and clinical use. *Circulation* [Internet]. 1981 Jun [cited 2018 Jan 10];63(6):1223–7. Available from:
<http://circ.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/01.CIR.63.6.1223>
75. Little WC, Freeman GL, O'Rourke RA. Simultaneous determination of left ventricular end-systolic pressure-volume and pressure-dimension relationships in closed-chest dogs. *Circulation* [Internet]. 1985 Jun [cited 2018 Jan 12];71(6):1301–8. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.CIR.71.6.1301>
76. Milnor WR, Conti CR, Lewis KB, O'Rourke MF. Pulmonary Arterial Pulse Wave Velocity and Impedance in Man. *Circ Res* [Internet]. 1969 Dec [cited 2018 Oct 14];25(6):637–49. Available from:
<https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.RES.25.6.637>
77. Nichols WW, O'Rourke MF, Avolio AP, Yaginuma T, Pepine CJ, Conti CR. Ventricular/vascular interaction in patients with mild systemic hypertension and normal peripheral resistance. *Circulation* [Internet]. 1986 Sep [cited 2018 Oct 14];74(3):455–62. Available from:
<https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.CIR.74.3.455>
78. O'Rourke MF. Steady and Pulsatile Energy Losses in the Systemic Circulation under Normal Conditions and in Simulated Arterial Disease. *Cardiovasc Res* [Internet]. 1967 Oct 1 [cited 2018 Oct 14];1(4):313–26. Available from:
<https://academic.oup.com/cardiovascres/article-lookup/doi/10.1093/cvr/1.4.313>
79. Cotter G, Moshkovitz Y, Kaluski E, Milo O, Nobikov Y, Schneeweiss A, Krakover R, Vered Z. The role of cardiac power and systemic vascular resistance in the pathophysiology and diagnosis of patients with acute congestive heart failure. *Eur J Heart Fail* [Internet]. 2003 Aug [cited 2018 Oct 12];5(4):443–51. Available from:
<http://doi.wiley.com/10.1016/S1388-9842%2803%2900100-4>
80. Shah MR, Hasselblad V, Stinnett SS, Kramer JM, Grossman S, Gheorghide M, Adams KF, Swedberg K, Califf RM, O'Connor CM. Dissociation between hemodynamic changes and symptom improvement in patients with advanced congestive heart failure. *Eur J Heart Fail* [Internet]. 2002 Jun [cited 2021 Apr 12];4(3):297–304. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1016/S1388->

9842%2801%2900202-1

81. Hadian M, Pinsky MR. Evidence-based review of the use of the pulmonary artery catheter: impact data and complications. *Crit Care* [Internet]. 2006 Nov 26 [cited 2018 Sep 4];10 Suppl 3(Suppl 3):S8. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC3226129>
82. Burkhoff D, Sayer G, Doshi D, Uriel N. Hemodynamics of Mechanical Circulatory Support. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2015 Dec 15 [cited 2018 Sep 4];66(23):2663–74. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109715068990>
83. O'Neill WW, Grines C, Schreiber T, Moses J, Maini B, Dixon SR, Ohman EM. Analysis of outcomes for 15,259 US patients with acute myocardial infarction cardiogenic shock (AMICS) supported with the Impella device. *Am Heart J* [Internet]. 2018 Aug [cited 2020 Mar 15];202:33–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002870318301133>
84. Hernandez GA, Lemor A, Blumer V, Rueda CA, Zalawadiya S, Stevenson LW, Lindenfeld J. Trends in Utilization and Outcomes of Pulmonary Artery Catheterization in Heart Failure With and Without Cardiogenic Shock. *J Card Fail* [Internet]. 2019 May [cited 2020 Mar 15];25(5):364–71. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1071916418311266>
85. Saxena A, Garan AR, Kapur NK, O'Neill WW, Lindenfeld J, Pinney SP, Uriel N, Burkhoff D, Kern M. Value of Hemodynamic Monitoring in Patients With Cardiogenic Shock Undergoing Mechanical Circulatory Support. *Circulation* [Internet]. 2020 Apr 7 [cited 2020 Dec 17];141(14):1184–97. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043080>
86. Cotter G, Moshkovitz Y, Kaluski E, Cohen AJ, Miller H, Goor D, Vered Z. Accurate, Noninvasive Continuous Monitoring of Cardiac Output by Whole-Body Electrical Bioimpedance. *Chest* [Internet]. 2004 Apr [cited 2021 Apr 12];125(4):1431–40. Available from: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.125.4.1431>
87. Raya TE, Gay RG, Lancaster L, Aguirre M, Moffett C, Goldman S. Serial changes in left ventricular relaxation and chamber stiffness after large myocardial infarction in rats. *Circulation* [Internet]. 1988 Jun [cited 2018 Oct 12];77(6):1424–31. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.CIR.77.6.1424>

88. Folsø R, Braunwald E. Determination of Fraction of Left Ventricular Volume Ejected per Beat and of Ventricular End-Diastolic and Residual Volumes. *Circulation* [Internet]. 1962 Apr 1 [cited 2018 Oct 12];25(4):674–85. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.CIR.25.4.674>
89. Klæboe LG, Edvardsen T. Echocardiographic assessment of left ventricular systolic function. *J Echocardiogr* [Internet]. 2019 Mar 2 [cited 2021 Apr 12];17(1):10–6. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12574-018-0405-5>
90. Butler J, Fonarow GC, Zile MR, Lam CS, Roessig L, Schelbert EB, Shah SJ, Ahmed A, Bonow RO, Cleland JGF, Cody RJ, Chioncel O, Collins SP, Dunnam P, Filippatos G, Lefkowitz MP, Marti CN, McMurray JJ, Misselwitz F, Nodari S, O'Connor C, Pfeffer MA, Pieske B, Pitt B, Rosano G, Sabbah HN, Senni M, Solomon SD, Stockbridge N, Teerlink JR, Georgiopoulou V V., Gheorghiade M. Developing Therapies for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JACC Hear Fail* [Internet]. 2014 Apr [cited 2018 Oct 9];2(2):97–112. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213177914000213>
91. Solomon SD, Anavekar N, Skali H, McMurray JJV, Swedberg K, Yusuf S, Granger CB, Michelson EL, Wang D, Pocock S, Pfeffer MA. Influence of Ejection Fraction on Cardiovascular Outcomes in a Broad Spectrum of Heart Failure Patients. *Circulation* [Internet]. 2005 Dec 13 [cited 2018 Oct 15];112(24):3738–44. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.561423>
92. Curtis JP, Sokol SI, Wang Y, Rathore SS, Ko DT, Jadbabaie F, Portnay EL, Marshalko SJ, Radford MJ, Krumholz HM. The association of left ventricular ejection fraction, mortality, and cause of death in stable outpatients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2003 Aug 20 [cited 2018 Oct 15];42(4):736–42. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109703007897>
93. Lupón J, Díez-López C, de Antonio M, Domingo M, Zamora E, Moliner P, González B, Santasmases J, Troya MI, Bayés-Genís A. Recovered heart failure with reduced ejection fraction and outcomes: a prospective study. *Eur J Heart Fail* [Internet]. 2017 Dec [cited 2021 Apr 12];19(12):1615–23. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/ejhf.824>
94. Kass D a, Maughan WL, Guo ZM, Kono A, Sunagawa K, Sagawa K. Comparative

- influence of load versus inotropic states on indexes of ventricular contractility: experimental and theoretical analysis based on pressure-volume relationships. *Circulation* [Internet]. 1987 Dec [cited 2018 Oct 12];76(6):1422–36. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.CIR.76.6.1422>
95. Mason DT, Braunwald E, Covell JW, Sonnenblick EH, Ross J. Assessment of Cardiac Contractility. *Circulation* [Internet]. 1971 Jul [cited 2018 Oct 12];44(1):47–58. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.CIR.44.1.47>
 96. Grossman W, Haynes F, Paraskos JA, Saltz S, Dalen JE, Dexter L. Alterations in Preload and Myocardial Mechanics in the Dog and in Man. *Circ Res* [Internet]. 1972 Jul [cited 2018 Oct 12];31(1):83–94. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.RES.31.1.83>
 97. Miura T, Miyazaki S, Guth BD, Kambayashi M, Ross J. Influence of the force-frequency relation on left ventricular function during exercise in conscious dogs. *Circulation* [Internet]. 1992 Aug 1 [cited 2018 Oct 12];86(2):563–71. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.CIR.86.2.563>
 98. Meredith PA, Östergren J, Anand I, Puu M, Solomon SD, Michelson EL, Olofsson B, Granger CB, Yusuf S, Swedberg K, Pfeffer MA, McMurray JJV. Clinical Outcomes According to Baseline Blood Pressure in Patients With a Low Ejection Fraction in the CHARM (Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity) Program. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2008 Dec 9 [cited 2018 Oct 13];52(24):2000–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109708031793>
 99. Gheorghiade M, Abraham WT, Albert NM, Greenberg BH, O'Connor CM, She L, Stough WG, Yancy CW, Young JB, Fonarow GC, OPTIMIZE-HF Investigators and Coordinators for the Systolic Blood Pressure at Admission, Clinical Characteristics, and Outcomes in Patients Hospitalized With Acute Heart Failure. *JAMA* [Internet]. 2006 Nov 8 [cited 2018 Oct 13];296(18):2217. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.296.18.2217>
 100. Thiele H, Ohman EM, de Waha-Thiele S, Zeymer U, Desch S. Management of cardiogenic shock complicating myocardial infarction: an update 2019. *Eur Heart J* [Internet]. 2019 Aug 21 [cited 2021 Apr 13];40(32):2671–83. Available from:

<https://academic.oup.com/eurheartj/article/40/32/2671/5528526>

101. Kandel G. Mixed Venous Oxygen Saturation. *Arch Intern Med* [Internet]. 1983 Jul 1 [cited 2018 Oct 14];143(7):1400. Available from: <http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archinte.1983.00350070120019>
102. Hiranandani N, Varian KD, Monasky MM, Janssen PML. Frequency-dependent contractile response of isolated cardiac trabeculae under hypo-, normo-, and hyperthermic conditions. *J Appl Physiol* [Internet]. 2006 May [cited 2019 Jan 8];100(5):1727–32. Available from: <https://www.physiology.org/doi/10.1152/jappphysiol.01244.2005>
103. Mattheussen M, Mubagwa K, Van Aken H, Wusten R, Boutros A. Interaction of Heart Rate and Hypothermia on Global Myocardial Contraction of the Isolated Rabbit Heart. *Anesth Analg* [Internet]. 1996 May [cited 2019 Jan 8];82(5):975–81. Available from: <http://journals.lww.com/00000539-199605000-00015>
104. Fukunami M, Hearse DJ. The inotropic consequences of cooling: Studies in the isolated rat heart. *Heart Vessels* [Internet]. 1989 Mar [cited 2019 Jan 8];5(1):1–9. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/BF02058352>
105. Weisser J, Martin J, Bisping E, Maier LS, Beyersdorf F, Hasenfuss G, Pieske B. Influence of mild hypothermia on myocardial contractility and circulatory function. *Basic Res Cardiol* [Internet]. 2001 Mar 1 [cited 2019 Jan 8];96(2):198–205. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s003950170071>
106. Post H, Schmitto JD, Steendijk P, Christoph J, Holland R, Wachter R, Schöndube FW, Pieske B. Cardiac function during mild hypothermia in pigs: increased inotropy at the expense of diastolic dysfunction. *Acta Physiol* [Internet]. 2010 May [cited 2019 Jan 8];199(1):43–52. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1748-1716.2010.02083.x>
107. Nishimura Y. The effects of cardiac cooling under surface-induced hypothermia on the cardiac function in the in situ heart. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* [Internet]. 2005 Jan 27 [cited 2019 Jan 8];4(2):101–5. Available from: <https://academic.oup.com/icvts/article-lookup/doi/10.1510/icvts.2004.097188>
108. Götberg M, Olivecrona GK, Engblom H, Ugander M, van der Pals J, Heiberg E,

- Arheden H, Erlinge D. Rapid short-duration hypothermia with cold saline and endovascular cooling before reperfusion reduces microvascular obstruction and myocardial infarct size. *BMC Cardiovasc Disord* [Internet]. 2008 Dec 10 [cited 2018 Oct 20];8(1):7. Available from:
<http://bmccardiovascdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2261-8-7>
109. Dae MW, Gao DW, Sessler DI, Chair K, Stillson CA. Effect of endovascular cooling on myocardial temperature, infarct size, and cardiac output in human-sized pigs. *Am J Physiol Circ Physiol* [Internet]. 2002 May 1 [cited 2018 Oct 20];282(5):H1584–91. Available from: <https://www.physiology.org/doi/10.1152/ajpheart.00980.2001>
110. Götberg M, van der Pals J, Olivecrona GK, Götberg M, Koul S, Erlinge D. Mild hypothermia reduces acute mortality and improves hemodynamic outcome in a cardiogenic shock pig model. *Resuscitation*. 2010 Sep [cited 2017 Aug 20];81(9):1190–6.
111. Schwarzl M, Alogna A, Zirngast B, Steendijk P, Verderber J, Zweiker D, Huber S, Maechler H, Pieske BM, Post H. Mild hypothermia induces incomplete left ventricular relaxation despite spontaneous bradycardia in pigs. *Acta Physiol* [Internet]. 2015 Mar [cited 2017 Aug 20];213(3):653–63. Available from:
<http://doi.wiley.com/10.1111/apha.12439>
112. Fuernau G, Beck J, Desch S, Eitel I, Jung C, Erbs S, Mangner N, Lurz P, Fengler K, Jobs A, Vonthein R, de Waha-Thiele S, Sandri M, Schuler G, Thiele H. Mild Hypothermia in Cardiogenic Shock Complicating Myocardial Infarction. *Circulation* [Internet]. 2019 Jan 22 [cited 2020 Dec 21];139(4):448–57. Available from:
<https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032722>
113. Nielsen N, Wetterslev J, Cronberg T, Erlinge D, Gasche Y, Hassager C, Horn J, Hovdenes J, Kjaergaard J, Kuiper M, Pellis T, Stammed P, Wanscher M, Wise MP, Åneman A, Al-Subaie N, Boesgaard S, Bro-Jeppesen J, Brunetti I, Bugge JF, Hingston CD, Juffermans NP, Koopmans M, Køber L, Langørgen J, Lilja G, Møller JE, Rundgren M, Rylander C, Smid O, Werer C, Winkel P, Friberg H. Targeted Temperature Management at 33°C versus 36°C after Cardiac Arrest. *N Engl J Med* [Internet]. 2013 Dec 5 [cited 2017 Sep 16];369(23):2197–206. Available from:
<http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1310519>

114. Nolan JP, Soar J, Cariou A, Cronberg T, Moulaert VRM, Deakin C, Böttiger BW, Friberg H, Sunde K, Sandroni C. Postreanimationsbehandlung. Notfall + Rettungsmedizin [Internet]. 2015 Dec 11 [cited 2017 Sep 15];18(8):904–31. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10049-015-0094-9>
115. Perbet S, Mongardon N, Dumas F, Bruel C, Lemiale V, Mourvillier B, Carli P, Varenne O, Mira J-P, Wolff M, Cariou A. Early-Onset Pneumonia after Cardiac Arrest. Am J Respir Crit Care Med [Internet]. 2011 Nov 1 [cited 2018 Jan 27];184(9):1048–54. Available from: <http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/rccm.201102-0331OC>
116. Rajek A, Greif R, Sessler DI, Baumgardner J, Laciny S, Bastanmehr H. Core Cooling by Central Venous Infusion of Ice-cold (4°C and 20°C) Fluid. Anesthesiology [Internet]. 2000 Sep 1 [cited 2018 Jan 27];93(3):629–37. Available from: <https://pubs.asahq.org/anesthesiology/article/93/3/629/38540/Core-Cooling-by-Central-Venous-Infusion-of-Icecold>
117. Sato H. Fusimotor modulation by spinal and skin temperature changes and its significance in cold shivering. Exp Neurol [Internet]. 1981 Oct [cited 2018 Jan 27];74(1):21–32. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0014488681901461>
118. Bickhardt K, Heinritzi K, Lehrmann K-H, Plonait H, Waldmann K-H, Wendt M, Zimmermann W. 6.1 Diagnostische Bedeutung der Körpertemperatur. In: Lehrbuch der Schweinekrankheiten. 4th ed. Waldmann K-H, Wendt M, editors. Stuttgart: Parey Verlag; 2004. 93–94 p.

10 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Dawud Abawi, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Validierung der Herzleistung (Cardiac Power Output) in experimentellen Modellen des Herzversagens in Abhängigkeit von der Körpertemperatur“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

11 Anteilserklärung an erfolgten Publikationen

Herr Dawud Abawi hatte folgenden Anteil an der folgenden Publikation:

Publikation 1:

Abawi D, Faragli A, Schwarzl M, Manninger M, Zweiker D, Kresoja K-P, Verderber J, Zirngast B, Maechler H, Steendijk P, Pieske B, Post H, and Alogna A. Cardiac power output accurately reflects external cardiac work over a wide range of inotropic states in pigs. BMC Cardiovasc Disord. 2019;19(1):217.

Beitrag im Einzelnen:

Wesentlicher Anteil an der Entwicklung des Studienkonzepts (Studiendesigns, Auswahl der zu untersuchenden Parameter, statistische Analysemöglichkeiten).

Aufbereitung der Daten und statistische Analyse:

Die Figuren 2, 3, 4 und 5 sowie die statistische Auswertung der Tabelle 1 basieren auf der statistischen Auswertung des Promovenden

Die Einschätzung und Diskussion der Ergebnisse erfolgte durch den Promovenden sowie den Letztautor.

Alle Graphen und Figuren wurden durch den Promovenden erstellt.

Publikation: Ein Entwurf des Manuskripts wurde durch den Promovenden geschrieben. Kritische Revisionen erfolgten durch PD Dr. med. Post und Dr. med. Alogna. Der Promovend passte das Manuskript entsprechend den Revisionen an. Alle Autoren revidierten die abschließende Version des Manuskripts und willigten in die Veröffentlichung in dieser Form ein.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

12 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

13 Publikationsliste

Publikationen:

1. **Abawi D**, Faragli A, Schwarzl M, Manninger M, Zweiker D, Kresoja K-P, Verderber J, Zirngast B, Maechler H, Steendijk P, Pieske B, Post H, and Alogna A. Cardiac power output accurately reflects external cardiac work over a wide range of inotropic states in pigs. BMC Cardiovasc Disord. 2019;19(1):217.
2. Faragli A, Merz S, Muzio FP Lo, Doeblin P, Tanacli R, Kolp C, **Abawi D**, Ötvös J, Stehning C, Schnackenburg B, Pieske B, Post H, Klopffleisch R, Alogna A, and Kelle S. Estimation of total collagen volume: a T1 mapping versus histological comparison study in healthy Landrace pigs. Int J Cardiovasc Imaging. May 2020.
3. Faragli A, **Abawi D**, Quinn C, Cvetkovic M, Schlabs T, Tahirovic E, Düngen H-D, Pieske B, Kelle S, Edelmann F, and Alogna A. The role of non-invasive devices for the telemonitoring of heart failure patients. Heart Fail Rev. April 2020.
4. Faragli A, Tanacli R, Kolp C, **Abawi D**, Lapinskas T, Stehning C, Schnackenburg B, Lo Muzio FP, Fassina L, Pieske B, Nagel E, Post H, Kelle S, and Alogna A. Cardiovascular magnetic resonance-derived left ventricular mechanics-strain, cardiac power and end-systolic elastance under various inotropic states in swine. J Cardiovasc Magn Reson Off J Soc Cardiovasc Magn Reson. 2020;22(1):79.
5. Kresoja K-P, Faragli A, **Abawi D**, Paul O, Pieske B, Post H, and Alogna A. Thermodilution vs estimated Fick cardiac output measurement in an elderly cohort of patients: A single-centre experience. PLoS One. 2019;14(12):e0226561.

Poster

1. Abawi D, Alogna A, Schwarzl M, Steendijk P, Pieske B, Post H. Cardiac power output accurately reflects external cardiac work under various inotropic states. 83rd Annual Meeting of the German Cardiac Society. P820 (4).

14 Danksagung

An erster Stelle gilt mein Dank PD Dr. med. Heiner Post, der mich während der Erstellung meiner Dissertation jederzeit unterstützte. Schritt für Schritt führte er mich an eigenständiges wissenschaftliches Arbeiten heran und war mir aufgrund seiner jahrelangen Erfahrung im Bereich der experimentellen Forschung und klinischen Kardiologie eine große Hilfe. Insbesondere die Erkenntnis, dass wissenschaftliche Sachverhalte immer im Kontext zum klinischen Alltag zu betrachten sind, hat mich viel gelehrt.

An zweiter Stelle möchte ich Dr. med. Alessio Alogna danken, der weiterhin immer ein Ansprechpartner für mich sein wird und von dem ich ebenfalls viel über die Erhebung von Daten, deren Auswertung und Präsentation lernen konnte. Die Zusammenarbeit mit ihm bereitet Freude und seine Begeisterung für die Forschung, sein Teamgeist und seine Herzlichkeit sind inspirierend.

Bei Prof. Dr. med. Burkert Pieske möchte ich mich für die Bereitstellung der Infrastruktur bedanken. Die Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses ist ihm ein Anliegen und er setzt sich stets ein, um junge Forscher zu unterstützen.

Ein ganz besonderer Dank gilt meiner Frau, meiner Familie und meinen Freunden, die mich während der Erstellung dieser Arbeit immer uneingeschränkt unterstützt, motiviert und gefördert haben.