

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für
Anästhesiologie und operative Intensivmedizin
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. H. Van Aken, FRCA, FANZCA

Vergleich von Doppler-Echokardiographie und Impedanz-Kardiographie
zur nicht-invasiven Messung des Herzzeitvolumens

INAUGURAL – DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae

der medizinischen Fakultät

der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von

Korsmeier, Peter

aus Lippstadt

2005

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
WESTFÄLISCHEN WILHELMS-UNIVERSITÄT MÜNSTER

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. H. Jürgens

Referent: Priv.-Doz. Dr. med. Andreas Meissner

Koreferent: Priv.-Doz. Dr. med. Lars Eckardt

Tag der mündlichen Prüfung: 04.10.2005

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für
Anästhesiologie und operative Intensivmedizin
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. H. Van Aken, FRCA, FANZCA

Referent: Priv.-Doz. Dr. med. A. Meissner
Koreferent: Priv.-Doz. Dr. med. Lars Eckardt

Zusammenfassung

Peter Korsmeier

Vergleich von Doppler-Echokardiographie und Impedanz-Kardiographie zur nicht-invasiven Messung des Herzzeitvolumens

Das Herzzeitvolumen (HZV) ist eine entscheidende Messgröße in der Behandlung kritisch kranker Patienten. Neben der Hämoglobin-Konzentration und der Sauerstoffsättigung determiniert das HZV die Sauerstofftransportkapazität. Derzeit stellt immer noch die Thermodilutionsmethode mittels eines pulmonalarteriellen Katheters den klinischen Standard zur Bestimmung des HZV dar. Aufgrund der Invasivität des Verfahrens ist diese Praxis in den letzten Jahren jedoch zunehmend kritisch hinterfragt worden. Neuere Arbeiten legen sogar einen Zusammenhang zwischen Pulmonalarterienkatheterisierung und erhöhter Sterblichkeit von Intensivtherapiepatienten nahe.

Die Kontroverse um den Pulmonalkatheter hat zu einer intensiven Exploration nicht-invasiver Alternativen zur Messung des HZV geführt. Die alternativen Methoden sollen dabei kostengünstig und einfach in der technischen Durchführbarkeit sein. Sie sollen daneben die Möglichkeit bieten, den Verlauf des HZV im Sinne einer Trendanalyse kontinuierlich abzubilden. Im operativen Bereich und im Bereich der Intensivtherapie sind die transösophageale Doppler-Echokardiographie (TEE-HZV) und die Impedanz-Kardiographie (ICG-HZV) als Verfahren zur Bestimmung des HZV auf das größte Interesse gestoßen. In zahlreichen Studien wurde dabei eine hohe Übereinstimmung von TEE-HZV und invasiver Thermodilution demonstriert. Deshalb hat sich das Doppler echokardiographische Verfahren bereits in denjenigen klinischen Bereichen etabliert, in denen routinemäßig die Echokardiographie zur Anwendung kommt. Ganz im Gegensatz zur Doppler-Echokardiographie ist die Impedanz-Kardiographie seit ihrer Einführung vor etwa 40 Jahren stets kontrovers diskutiert worden. Die Übereinstimmung von ICG-HZV und Thermodilution wurde in vielen wissenschaftlichen Untersuchungen sowohl als gut, dann aber auch als sehr schlecht beschrieben. Auch große Metaanalysen kamen in der Frage des klinischen Stellenwertes der Impedanz-Kardiographie zu uneinheitlichen Ergebnissen. Die Heterogenität der Resultate wurde dabei hauptsächlich den unterschiedlichen Algorithmen zugeschrieben, die zur Errechnung des HZV aus zyklischen Veränderungen der thorakalen elektrischen Bioimpedanz herangezogen werden.

In der vorliegenden Arbeit ist ein neuer Algorithmus zur Berechnung des ICG-HZV untersucht worden. Im Gegensatz zur klassischen Impedanz-Kardiographie interpretiert dieser Algorithmus die Amplitude des Bioimpedanzsignals in Analogie zur mittleren systolischen Blutflussgeschwindigkeit. Das Verfahren wird deshalb auch als „electrical velocimetry“ (EV) bezeichnet. Bei 37 herzchirurgischen Patienten ist das HZV als TEE-HZV und EV-HZV simultan gemessen worden. Die Regressionsanalyse hat ergeben, dass die Ergebnisse linear aufeinander bezogen sind ($EV-HZV = 1,10 * TEE-HZV - 0,07$). Die Pearson-Analyse weist eine hohe Korrelation nach ($r^2 = 0,86$). Im Bland-Altman Test findet sich eine hohe Übereinstimmung (mittlerer Unterschied = 0,18 l/min, Standardabweichung = $\pm 0,59$ l/min).

Die vorliegende Arbeit kommt damit zu dem Ergebnis, dass TEE-HZV und EV-HZV bei koronarchirurgischen Patienten als übereinstimmend betrachtet werden können. Beide Verfahren sind deshalb gegeneinander austauschbar. Das EV-HZV wird nicht-invasiv erhoben, liefert kontinuierliche Daten und benötigt zu seiner Bestimmung lediglich vier konventionelle EKG-Elektroden.

Für Laura und Linus

Inhaltsverzeichnis	Seite
Abkürzungsverzeichnis	III
Kapitel 1: Einleitung	1
1.1 Bedeutung der Messung des Herzzeitvolumens bei kritisch kranken Patienten	1
1.2 Doppler-Echokardiographie zur Messung des Herzzeitvolumens	3
1.3 Impedanz-Kardiographie zur Messung des Herzzeitvolumens	4
Kapitel 2: Methodik	6
2.1 Auswahl der Patienten	6
2.2 Durchführung der klinischen Untersuchung	6
2.3 Bestimmung des Herzzeitvolumens durch transösophageale Doppler-Echokardiographie	9
2.3.1 Bestimmung der effektiven systolischen Aortenklappenöffnungsfläche	9
2.3.2 Messung des Flussgeschwindigkeitsprofils auf Höhe der Aortenklappe	14
2.4 Bestimmung des Herzzeitvolumens durch Impedanz-Kardiographie	20
2.5 Statistik	32
Kapitel 3: Ergebnisse	33
3.1 Patientenkollektiv	33
3.2 Hämodynamik und Demographie	33
3.3 Korrelation zwischen den Herzzeitvolumenmessungen	35
3.4 Beziehung zwischen den Herzzeitvolumenmessungen	36
3.5 Unterschiede der beiden Messmethoden	37

Kapitel 4:	Diskussion	39
4.1	Bedeutung der nicht-invasiven Messung des Herzzeitvolumens in Anästhesie und Intensivmedizin	39
4.2	Klinischer Stellenwert der Impedanz-Kardiographie	40
4.3	„Electrical Velocimetry“ als neuer Algorithmus zur Bestimmung des Herzzeitvolumens mittels Impedanz-Kardiographie	43
4.4	Interpretation der Ergebnisse der Studie vor dem Hintergrund vorliegender Metaanalysen	44
4.5	Limitationen	49
Kapitel 5:	Anhang	50
5.1	Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	50
5.2	Datentabelle	52
5.3	Danksagung	54
5.4	Lebenslauf	55
Kapitel 6:	Literaturverzeichnis	56

Abkürzungen

A	Querschnittsfläche
ACB	aortokoronarer Bypass
ACT	activated clotting time
ALCOS	acute low cardiac output syndrom
AVOA	Aortenklappenöffnungsfläche
CaO ₂	Sauerstoffgehalt des arteriellen Blutes
CI	Herzzeitvolumenindex
CO ₂	Kohlendioxid
CWD	kontinuierliche Doppler-Echokardiographie
D	Durchmesser
DM	Dreiecksmodell zur Bestimmung der Aortenklappenöffnungsfläche
EKZ	extrakorporale Zirkulation
EV	„electrical velocimetry“
EV-HZV	Herzzeitvolumen bestimmt mit der „electrical velocimetry“
HLM	Herz-Lungenmaschine
HZV	Herzzeitvolumen
ICG	Impedanz-Kardiographie
ICG-HZV	Herzzeitvolumen bestimmt mit der Impedanz-Kardiographie
KM	Kreismodell zur Bestimmung der Aortenklappenöffnungsfläche
kg	Kilogramm
L	Länge der aortalen Segel
l/min	Liter pro Minute
l/min/m ²	Liter pro Minute pro Quadratmeter
LVOT	linksventrikulärer Ausflusstrakt
mg	Milligramm
Mio.	Million
ml	Milliliter
n	Stichprobenumfang

IV

p	Signifikanzniveau
PA	Pulmonalarterie
PAK	Pulmonalarterienkatheter
PCWP	pulmonal-kapillärer Verschlussdruck
PEEP	positive endexpiratory pressure
PWD	gepulste Doppler-Echokardiographie
r	Korrelationskoeffizient nach Pearson
RV	rechter Ventrikel
SD	Standardabweichung
SvO ₂	gemischtvenöse Sauerstoffsättigung
SVR	systemischer vaskulärer Widerstand
SV	Schlagvolumen
TEB	thorakale elektrische Bioimpedanz
TEE	transösophageale Echokardiographie
TEE-HZV	Herzzeitvolumen bestimmt mit der transösophagealen Echokardiographie
TVI	Zeit-Geschwindigkeits-Integral (time velocity integral)
VEPT	Volume of electrically participating thoracic tissue
VET	ventrikuläre Ejektionszeit
ZVK	zentralvenöser Katheter
°C	Grad Celsius

1. Einleitung

1.1 Bedeutung der Messung des Herzzeitvolumen bei kritisch kranken Patienten

Bei der Behandlung kritisch kranker Patienten während einer Operation und auf der Intensivstation stellt das Herzzeitvolumen (HZV) eine wichtige Messgröße dar. Das HZV kann am besten als ein globaler Parameter angesprochen werden, der eine Aussage über die Integrität des gesamten komplexen kardiovaskulären Systems gestattet. Einerseits determiniert das HZV neben der Hämoglobinkonzentration und der arteriellen Sauerstoffsättigung die Sauerstofftransportkapazität des Organismus, deren Höhe von kritischer Bedeutung für die zellulären oxidativen Stoffwechselprozesse ist. Andererseits kommt dem Herzzeitvolumen im Rahmen der diagnostischen Einschätzung akuter lebensbedrohlicher Hypotensionen große Bedeutung zu. Allgemein werden schwere Hypotensionen, die mit einer Einschränkung der Versorgung der peripheren Organe mit Sauerstoff einhergehen, als Schock bezeichnet. Ein Schock kann dabei Folge einer drastischen Erniedrigung des Herzzeitvolumens unter $2,5 \text{ l/min/m}^2$ sein. In diesem Fall handelt es sich um ein sogenanntes „acute low cardiac output“ Syndrom (ALCOS), dem ursächlich entweder eine kardiale Insuffizienz oder eine gravierende Hypovolämie zugrunde liegen können. Ein Schockzustand kann aber auch mit einer Erhöhung des HZV vergesellschaftet sein. In diesem Fall wird der Schock als „high output shock state“ angesprochen und hat seine Ursache in der Regel in einer Sepsis mit Versagen der peripheren Vasomotion. Zahlreiche andere Faktoren im operativen Umfeld oder auf einer Intensivstation können gleichfalls ein Vasomotorenversagen auslösen, z. B. allergische Reaktionen, Einsatz extrakorporaler Verfahren zur Unterstützung der Herz-Kreislauf- und/oder Lungenfunktion oder die Freisetzung von vasoaktiven Mediatoren durch ein sich entwickelndes

Multi-Organ-Dysfunktions-Syndrom. Gerade die sichere Unterscheidung eines Schockzustandes mit niedrigem HZV von einem mit einer HZV-Erhöhung ist in der klinischen Praxis von großer Bedeutung. Durch die bloße klinische Beobachtung und Untersuchung des Patienten ist diese Unterscheidung nicht mit der nötigen Sicherheit und vor allen Dingen nicht mit der nötigen Geschwindigkeit zu treffen. Aus diesem Grund ist ein kontinuierlich anzeigendes, einfaches, kostengünstiges, nicht-invasives und reliables Verfahren der HZV-Messung von ausschlaggebender Bedeutung.¹

Den Standard zur Messung des HZV stellt das Thermodilutionsverfahren dar, dass in den 70er Jahren in der Klinik etabliert wurde. Das Thermodilutionsverfahren ist an einen perkutan eingeführten pulmonalarteriellen Katheter (PAK) gebunden. Die mit einem Thermistor versehene Spitze plziert sich in der A. pulmonalis. Der Thermistor erfasst Temperaturschwankungen, die infolge der Injektion einer kalten Indikatorlösung in den rechten Vorhof auftreten. Aus dem Verlauf der Indikator-Verdünnungskurve lässt sich mittels der Stewart-Hamilton-Gleichung computer-gestützt das HZV errechnen. Erst in jüngster Zeit sind der PAK und das daran gebundene Thermodilutionsverfahren zum Gegenstand wissenschaftlicher Auseinandersetzungen geworden. Ursächlicher Anknüpfungspunkt der Kritik war dabei die hohe Invasivität des Verfahrens, das punktionsbedingte Komplikationen zur Folge haben kann. Bei längerer transvasaler-transkardialer Liegedauer des Katheters können chronische Komplikationen wie intravasale Thrombosen, Thrombembolien und Septikämien auftreten. In einer viel beachteten Studie an 5735 Intensivpatienten aus fünf Zentren zeigten Connors et al. 1996, dass der Einsatz eines PAK mit einer erhöhten Mortalität, einer längeren Liegedauer auf der Intensivstation und höheren Behandlungskosten einhergeht.² Aufgrund des Studiendesigns ist die Untersuchung von Connors jedoch methodisch angegriffen worden. Die

Kernaussage fand aktuell aber eine Bestätigung in einer von Sandham et al. durchgeführten kontrollierten, randomisierten Studie an 1994 Intensivpatienten. Auch diese Autoren konnten keinen mit dem Einsatz eines PAK assoziierten Benefit für die Patienten nachweisen.³

Die Kontroverse um den PAK hat dazu geführt, dass alternative nicht-invasive Verfahren zur Bestimmung des HZV an Bedeutung gewonnen haben. Im operativen Bereich und im Bereich der Intensivtherapie sind die transösophageale Doppler-Echokardiographie (TEE-HZV) und die Impedanz-Kardiographie (ICG-HZV) als Verfahren zur Bestimmung des HZV auf das größte Interesse gestoßen.

1.2 Doppler-Echokardiographie zur Messung des Herzzeitvolumens

Die transösophageale Echokardiographie (TEE) hat sich in den letzten zwei Jahrzehnten in der perioperativen Medizin zur Diagnostik von Erkrankungen des Herzens und der großen intrathorakalen Gefäße, vor allem aber zur Einschätzung der Funktion von linkem und rechtem Ventrikel durchgesetzt. Die Kombination von zweidimensionaler Bildgebung und Doppler-Prinzip hat dabei die Möglichkeit eröffnet, das HZV mittels TEE messen zu können. Durch zweidimensionale Bildgebung kann auf dem Niveau der Aortenklappe der wirksame Querschnitt für den Blutfluss bestimmt werden, und das Doppler-Verfahren gestattet es, exakt an der gleichen Stelle während der Systole das Flussgeschwindigkeitsprofil abzuleiten, bei dessen Integral es sich um die mittlere systolische Blutflussgeschwindigkeit handelt (VTI, „velocity time integral“). Das Produkt aus effektiver systolischer Aortenklappenöffnungsfläche ($AVOA_{\text{eff}}$) und VTI ist der Volumenfluss während eines einzigen Herzzyklus, mithin also das Schlagvolumen (SV). Durch Multiplikation von SV und Herzfrequenz errechnet sich dann das HZV. In zahlreichen experimentellen und klinischen Studien konnte in der

Zwischenzeit eine hohe Übereinstimmung von TEE-HZV und invasiver Thermodilution nachgewiesen werden.⁴⁻⁶ Deshalb hat sich das Dopplerechokardiographische Verfahren rasch in denjenigen klinischen Bereichen etabliert, in denen routinemäßig Echokardiographie-Geräte zur Anwendung kommen, wie z.B. in der Kardioanästhesie. Dennoch hat auch die TEE-Methode einige Einschränkungen, die bei ihrer breiteren klinischen Anwendbarkeit in Betracht gezogen werden müssen: sie ist technisch anspruchsvoll, abhängig von einem qualifizierten Untersucher, zeitaufwendig und teuer. Vor allem aber sind die Ergebnisse nur punktuell und nicht kontinuierlich zu erheben, was einer Trendanalyse im Wege steht.

1.3 Impedanz-Kardiographie zur Messung des Herzzeitvolumens

Ganz im Gegensatz zur TEE ist die Impedanz-Kardiographie (ICG) seit ihrer Einführung vor etwa 40 Jahren⁷ stets kontrovers diskutiert worden. Die Übereinstimmung von ICG-HZV und Thermodilution wurde in wissenschaftlichen Untersuchungen sowohl als gut, dann aber auch als sehr schlecht beschrieben.⁸⁻¹¹ Auch große Metaanalysen kamen in der Frage des klinischen Stellenwertes der ICG zu uneinheitlichen Ergebnissen.¹²⁻¹⁴ Die Heterogenität der Resultate wurde dabei hauptsächlich den unterschiedlichen Algorithmen zugeschrieben, die zur Errechnung des HZV aus zyklischen Veränderungen der thorakalen elektrischen Bioimpedanz (TEB) herangezogen werden.¹⁵⁻²⁰ In dieser Arbeit wird jetzt ein neuer Algorithmus getestet, durch den die Herzzyklusbedingten Variationen der TEB in ein SV umgerechnet werden. Im Gegensatz zu dem klassischen Ansatz der ICG, interpretiert der hier vorgestellte Algorithmus die maximale Auslenkung des TEB-Signals als das ohm'sche Äquivalent zur mittleren Beschleunigung des aortalen Blutflusses.²¹ Die mittlere Beschleunigung wird dann durch einen speziellen Term mathematisch in eine mittlere Blutflussgeschwindigkeit überführt. Damit weist dieser neue Algorithmus eine enge

methodologische Beziehung zum Doppler echokardiographischen Verfahren auf. Die Fokussierung auf die aortale Flussgeschwindigkeit als Verursacher der Änderungen des TEB-Signals hat zu der Benennung der neuen Methode als „electrical velocimetry“ (EV) geführt. Das mittels der Methode gemessene HZV wird folgerichtig als EV-HZV angesprochen.

Es ist bisher noch nicht untersucht worden, ob TEE-HZV und EV-HZV miteinander übereinstimmen. In der vorliegenden Arbeit wird deshalb die Vergleichbarkeit der beiden Techniken überprüft. Zu diesem Zweck sind 37 Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung, die sich einer aorto-koronaren Bypass-Operation unterziehen mussten, vergleichend untersucht worden.

2. Methodik

2.1 Auswahl der Patienten

Im Rahmen dieser Studie sind im Zeitraum zwischen Februar und April 2003 insgesamt 37 Patienten (10 weibliche und 27 männliche) untersucht worden. Aufgrund einer koronaren Herzerkrankung mussten sich die Patienten elektiv einer aorto-koronaren Bypass-Operation an der Klinik und Poliklinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie der Universitätsklinik Münster (Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. H.H. Scheld) unterziehen. Die Durchführung der Studie erfolgte nach Zustimmung durch die Ethikkommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki. Alle Patienten willigten schriftlich der Teilnahme an der Studie zu, nachdem sie von einem Arzt der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin über die Untersuchung, deren Verlauf und mögliche Risiken aufgeklärt worden waren. Patienten mit einer signifikanten Klappenerkrankung wurden von der Studie ausgeschlossen. Weitere Ausschlusskriterien waren Vorhofflimmern, implantierte Schrittmacher und Erkrankungen von Magen oder Ösophagus, die eine Kontraindikation zur Durchführung einer TEE darstellten.

2.2 Durchführung der klinischen Untersuchung

Die Patienten wurden in der Regel am Vortag der Operation von einem Anästhesisten der Klinik und Poliklinik für Anästhesie und operative Intensivmedizin untersucht und über Ablauf und Risiken des Narkoseverfahrens unterrichtet. Am Morgen des Operationstages erhielten alle Patienten auf der Station zur Anxiolyse eine Prämedikation mit 0,3 mg/kg Clorazepam (Tranxilium®, Sanofi-Synthelabo) oder 1-2

$\mu\text{g}/\text{kg}$ Flunitrazepam (Rohypnol®; Hoffmann-La Roche, Grenzach Wyhlen). Nach Ankunft in der Anästhesieeinleitung wurde das Monitoring bestehend aus einem 5-Kanal-Elektrokardiogramm, einer Infrarotmessung der Sauerstoffsättigung des Hämoglobins durch das Nagelbett einer Fingerkuppe und das Einbringen eines invasiven arteriellen Blutdruckmesskatheters, in der Regel in die linke Arteria radialis, angelegt. Nach erfolgreicher Etablierung des Monitorings wurden die Patienten präoxygeniert. Die Induktion der Allgemeinanästhesie erfolgte durch die Gabe von 0.1-0.2 mg/kg Midazolam (Dormicum®; Hoffmann-La Roche, Grenzach Wyhlen), 0.7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ Sufentanil (Sufenta®; Janssen-Cilag, Neuss), 0.2 mg/kg Etomidat (Etomidat-Lipuro®; B. Braun Melsungen, Melsungen) und 0.15 mg/kg Cis-Atracurium (Nimbex®; GlaxoWellcome, Parma, Italien). Die Aufrechterhaltung der Anästhesie erfolgte mit Sevoflurane (Sevorane®), Sufentanil (1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$) und Cis-Atracurium (1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$).

Nach der endotrachealen Intubation wurde die multiplane transösophageale Doppler-Echokardiographiesonde über den Ösophagus in den Magen vorgeschoben. Anschliessend musste nach steriler Punktion der rechten Vena jugularis interna ein Zentralvenenkatheter mit vier Lumina in Seldinger-Technik über die obere Hohlvene bis kurz vor deren Einmündung in den rechten Vorhof vorgeschoben werden. Parallel erfolgte die Anlage eines transurethralen Dauerkatheters in die Blase mit integrierter Temperaturmessung.

Nach Abschluss der Induktion der Anästhesie und nachdem eine hämodynamische Stabilität erreicht worden ist, wurde bei allen Patienten gleichzeitig das HZV mit der transösophagealen Doppler-Echokardiographie und der ICG gemessen. Vier verfügbare EKG-Elektroden wurden an der Basis des Halses und an der unteren Seite des Thorax angebracht, um die Impedanzänderung über der Fläche des Thorax aufzunehmen. Die ICG-Messungen wurden von einem

Forschungsingenieur anhand der Bedienungsanleitung des Herstellers im gleichen Zeitraum vollzogen, als der unabhängige Anästhesist, der gegenüber den ICG-Messungen geblindet war, die Dopplerbestimmungen unternahm. Bei jedem einzelnen Patienten wurde ein Paar an HZV-Messungen erhoben. Alle Messungen wurden am Ende der Anästhesieeinleitung vor der koronararteriellen Bypassoperation durchgeführt.

Mit Ausnahme der extrakorporalen Perfusion durch die Herz-Lungenmaschine (HLM) wurden die Patienten während der gesamten Operation volumenkontrolliert mit einem Tidalvolumen von 6-8 ml/kg beatmet, bei einem Sauerstoffanteil von 50-100% und einem PEEP von 0-8 mmHg. Der endexpiratorische CO₂-Anteil, regulierbar durch Einstellung der Atemfrequenz, wurde grundsätzlich zwischen 35 und 40 mmHg gehalten. Die Operation am Herzen erfolgte im temporären Herzstillstand unter Einsatz der Herz-Lungenmaschine (Univox, Inc. Baxter Irvine®, USA) nach Heparinisierung des Blutes mit einer ACT (activated clotting time) über 400 sec. Die Induktion des Herzstillstandes wurde mit Kardioplegielösung nach Bretschneider (HTK Lösung, Custodiol®, Köhler GmbH, Alsbach, Deutschland) vorgenommen, die in der Regel retrograd über einen Kardioplegie-Katheter über den Sinus venosum in die Koronarien infundiert wurde. Aufgrund der Volumenauffüllung der HLM mit kristalloider und kolloider Lösung kam es zu einer Hämodilution der Patienten bis zu einem Hämatokrit von 20-26% unter der extrakorporalen Zirkulation (EKZ). Durch die Herzlungenmaschine wurde eine moderate Hypothermie der Körperkerntemperatur zwischen 32 und 34°C erreicht, der kontinuierliche Blutfluss betrug 2,3-2,8 l/min/m², so dass ein mittlerer Blutdruck zwischen 40-60 mmHg unter der EKZ erzielt wurde. Nachdem die Bypässe auf die stenosierten Herzkranzgefäße genäht worden sind, wurde der Blutfluss durch das Herz wieder freigegeben und die Patienten unter erneuter Echokardiographie-Kontrolle von der HLM entwöhnt. Nach

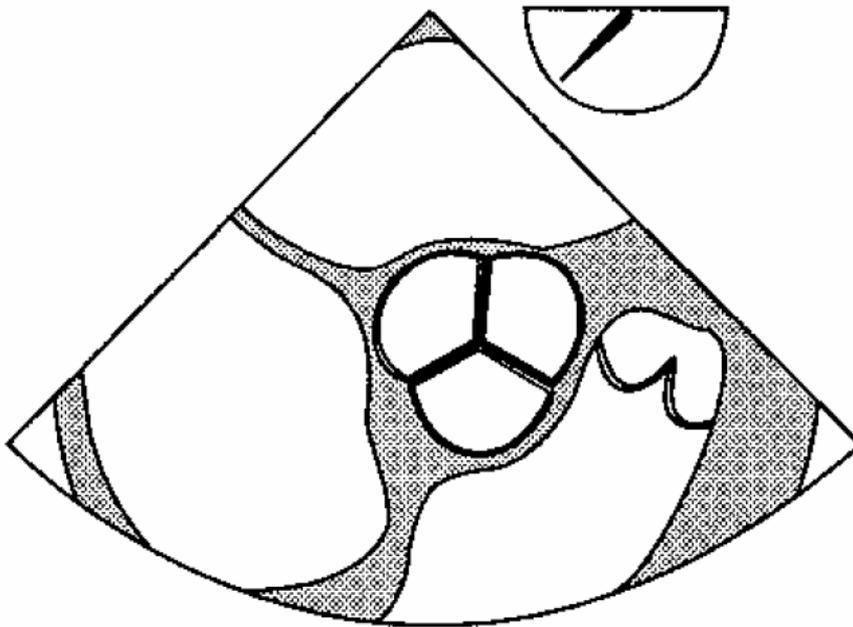
Verschluss des Brustkorbes und Ende der Operation gelangten die Patienten im sedierten und beatmeten Zustand auf die Intensivtherapiestation III der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin.

2.3 Bestimmung des Herzzeitvolumens durch transösophageale Doppler-Echokardiographie

Vor Erhebung der Studiendaten wurde eine standardisierte transösophageale echokardiographische Untersuchung durchgeführt, um bisher nicht diagnostizierte Erkrankungen von linksventrikulärem Ausflusstrakt (LVOT), Aortenklappe und ascendierender Aorta definitiv auszuschliessen. Dieser echokardiographischen Routine-Untersuchung schloss sich die Registrierung der für die Studie relevanten Daten unmittelbar an. Im zweidimensionalen Bild wurde zunächst die Aortenklappe visualisiert und Doppler-echokardiographisch wurde dann auf Höhe der Aortenklappe das Flussgeschwindigkeitsprofil abgeleitet. Zur Echokardiographie fand ein Vivid 7-Ultraschallgerät Verwendung (GE Medical Systems, Milwaukee, WI), das mit einer multiplanen TEE-Sonde ausgestattet war (multi-frequency phased-array transducer). Die für die Studie relevanten Aufnahmen wurden auf S-VHS Videoband aufgezeichnet. Die Analyse der Aufzeichnungen erfolgte off-line nach Abschluss der Untersuchung. Zur Analyse wurde die system-proprietäre Echo-Pac Software benutzt. Es wurden jeweils drei aufeinanderfolgende Herzschläge registriert und ausgemessen. Für jeden zweidimensionalen Parameter und für das VTI wurde der Mittelwert aus jeweils drei Herzzyklen errechnet. Das Herzschlagvolumen wurde aus dem Produkt von $AVOA_{\text{eff}}$ und VTI kalkuliert.

2.3.1 Bestimmung der effektiven systolischen Aortenklappenöffnungsfläche

Die Aortenklappe wurde lokalisiert, indem die TEE-Sonde in den mittleren Ösophagus, ungefähr 30 cm von den Zähnen entfernt plaziert worden ist, bis der obere Anteil des linken Vorhofes im Nahfeld des Bildsektors sichtbar war (Abbildung 1).



ME AV SAX

Abbildung 1: Schematische Sondenposition der TEE im mittleren Ösophagus mit einer Vergrößerung des multiplanen Winkels auf 30-60°. In der Mitte des Bildes imponiert die Aortenklappe in der klassischen Form des „Mercedes-Sterns“.

Die exakte Position der Sonde wurde durch vorsichtiges Flektieren, Drehen und Rotieren eingestellt, so dass die Aortenklappe im Zentrum des Bildes lag. Der multiplane Winkel ist von 0° bis 30-60° vergrößert worden, bis ein symmetrisches Bild von den drei Klappensegeln der Aortenklappe zu sehen war. Während der Systole ändert sich die Aortenklappenöffnungsfläche konstant in Form und Grösse.

Die Einstellung der Aortenklappe und die Veränderung ihrer Form und Grösse während der Dauer einer Systole zeigte sich in der TEE wie in den Abbildungen 2-4 dargestellt. Die Abbildung 2 zeigt die geschlossene Aortenklappe im Kurzachsenblick mit ihren drei Klappensegeln.

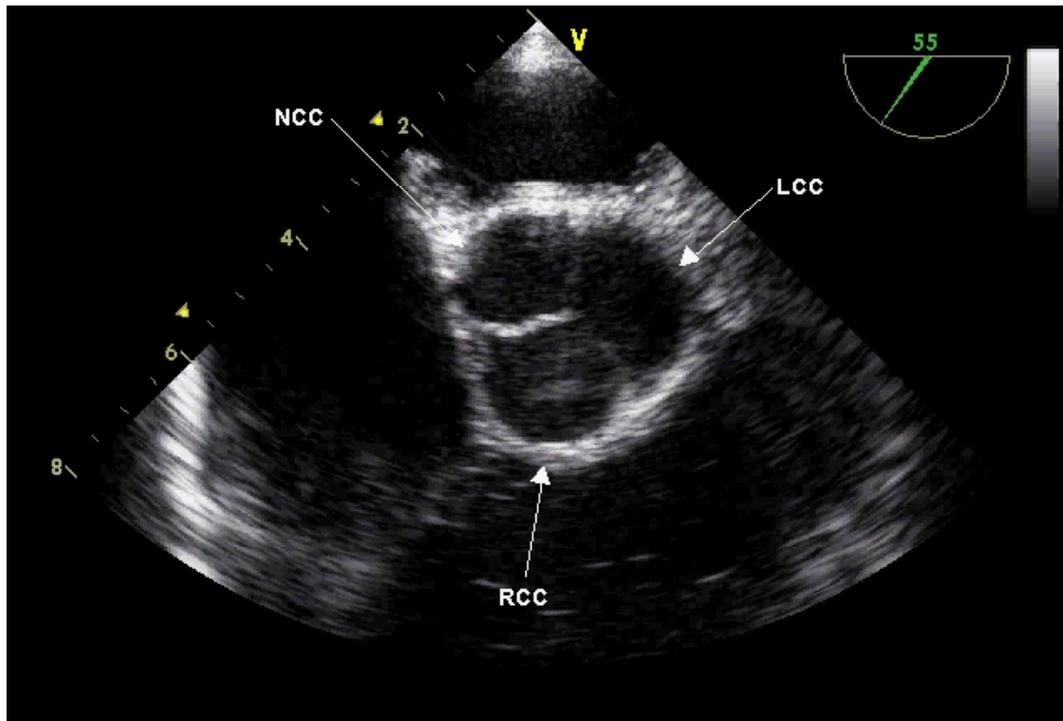


Abbildung 2: Die geschlossene Aortenklappe im Kurzachsenblick der TEE. NCC = nichtkoronares Aortenklappensegel, LCC = linkskoronares Aortenklappensegel, RCC = rechtskoronares Aortenklappensegel.

Die maximale Öffnung der Aortenklappe in Abbildung 3 während der frühen Systole zeigt eine annähernd runde Aortenklappenöffnungsfläche.

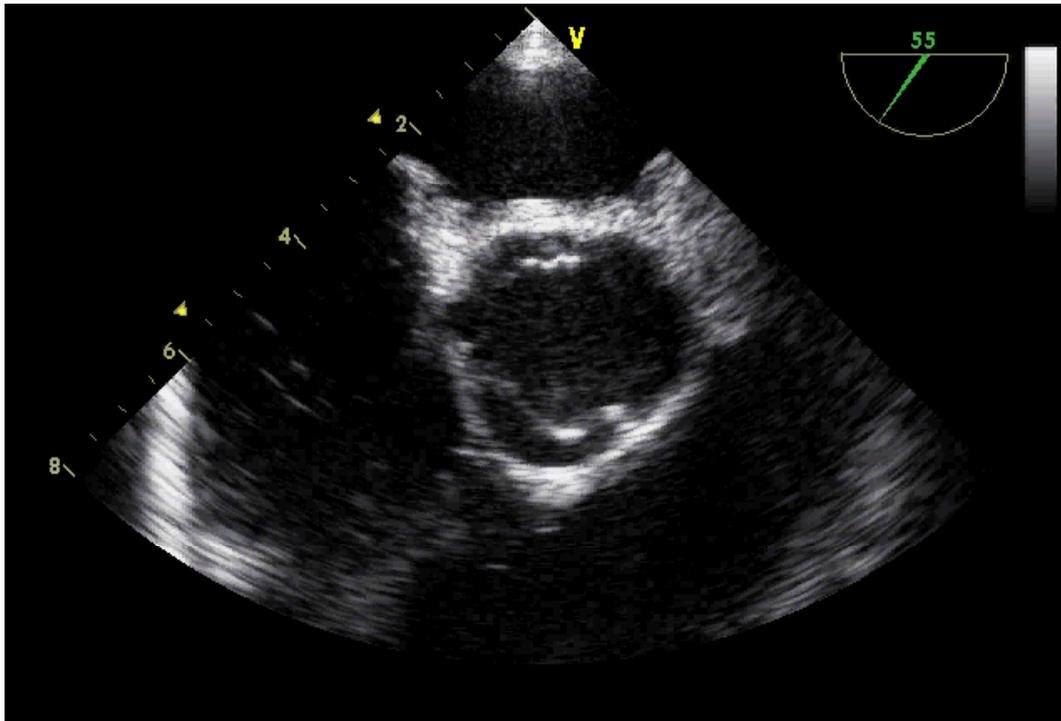


Abbildung 3: Die Aortenklappe während der frühen Systole mit ihrer jetzt annähernd kreisrunden Öffnungsfläche.

Die effektive Aortenklappenöffnungsfläche wird über ein geometrisches Modell abgeschätzt. Das Dreiecksmodell von Darmon et al., geht davon aus, dass die Aortenklappenöffnungsfläche am Besten dargestellt wird am Ende der Systole wenn die Öffnungsfläche dreieckig erscheint.^{4,22} Es wurde die TEE-Einstellung benutzt, in der jedes Aortenklappensegel präzise als gerade Linie erschien und so je eine Seite des Dreiecks darstellte.

Die Länge aller Segel ist gemessen worden und der Durchschnittswert ist in folgender Gleichung eingesetzt worden:

$$AVOA = 0.5 \times \cos 30^\circ \times L^2 = 0.433 \times L^2 (cm^2)$$

in der AVOA die effektive systolische Aortenklappenöffnungsfläche ist und L die durchschnittliche Länge (cm) der drei Aortenklappensegel.

In Abbildung 4 ist die Aortenklappe am Ende der Systole dargestellt.

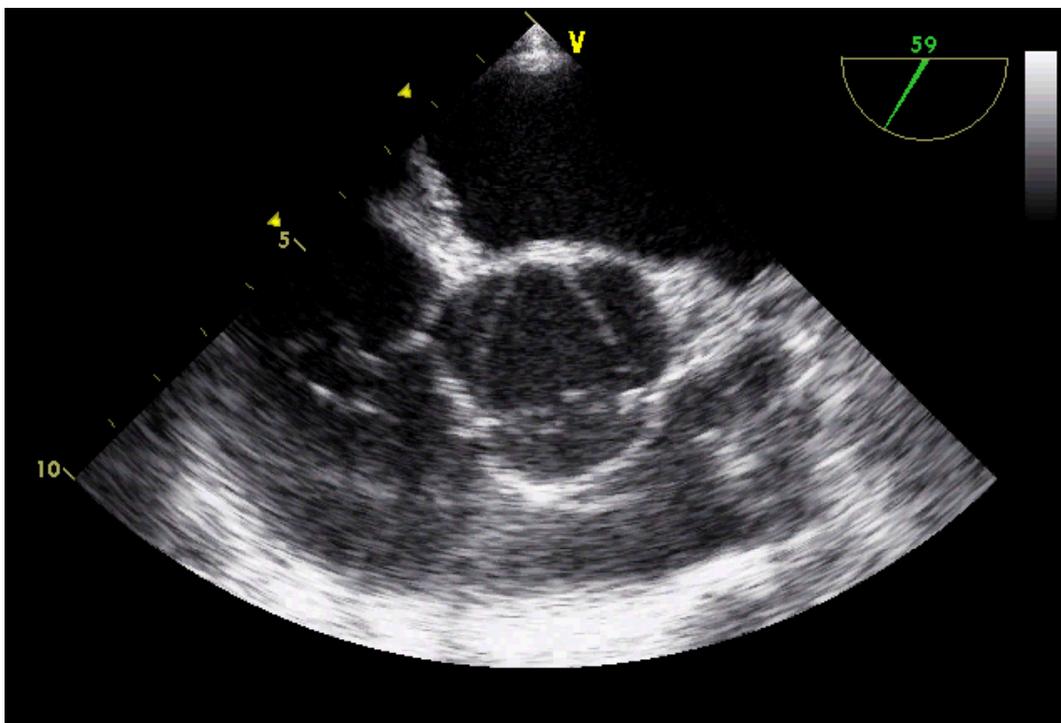
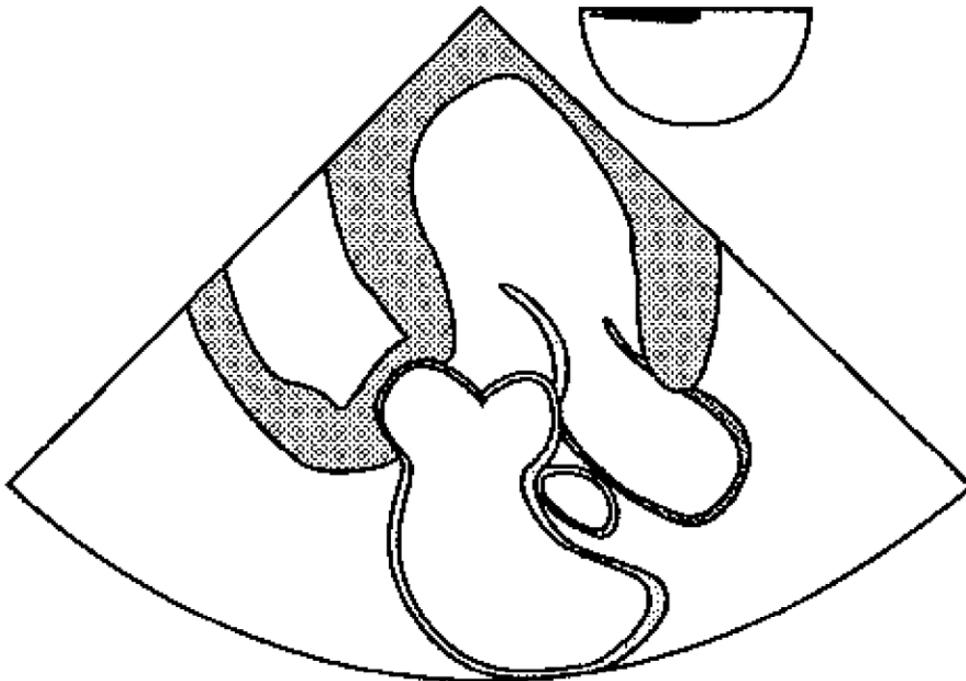


Abbildung 4: Am Ende der Systole imponieren die drei Segel der Aortenklappe als gleichschenkliges Dreieck.

2.3.2 Messung des Flussgeschwindigkeitsprofils auf Höhe der Aortenklappe

Die Doppleraufnahmen der Flussgeschwindigkeiten auf Ebene der Aortenklappe erfolgten mit einer Modifikation der klassischen transgastrischen Einstellung, der langen Achse durch das Herz aus der apikalen Ansicht. Die in Abbildung 5 schematisch gezeigte Einstellung wird aufgrund ihrer Anatomie als tiefe, transgastrische Einstellung des linken Ventrikels in der langen Achse (deep TG LAX) bezeichnet.²³



deep TG LAX

Abbildung 5: Die schematische Zeichnung der tief transgastrischen Einstellung der Echo-Sonde in der langen Achse.

Diese Einstellung ermöglichte die Anordnung des linksventrikulären Ausflusstraktes, der Aortenklappe und der Aorta ascendens auf einer Linie um den steuerbaren Doppler-Cursor parallel zum Blutstrom durch die Aortenklappe auszurichten. In Abbildung 6 wird verdeutlicht, wie sich die Berechnung des Volumenflusses über der Aortenklappe mit der Doppler-Echokardiographie ableitete.

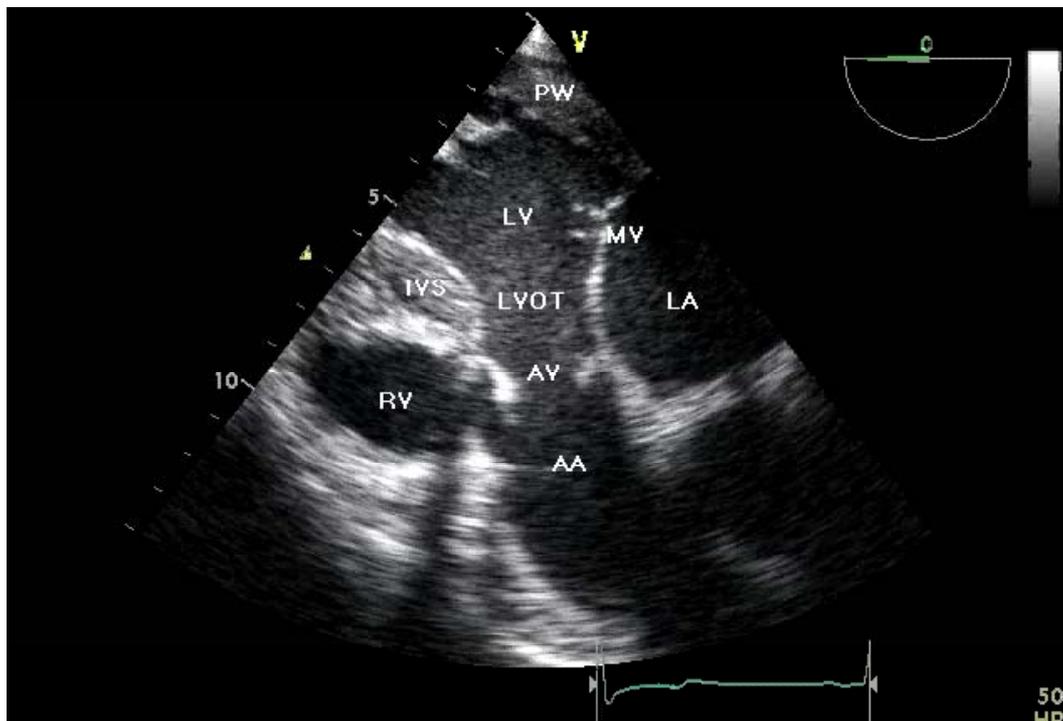


Abbildung 6: Modifikation der klassischen transgastrischen Einstellung in der kurzen Achse durch Verschieben der Echosonde tief in den Magen. Der linksventrikuläre Ausflusstrakt, die Aortenklappe und die Aorta ascendens sind in annähernd paralleler Ausrichtung zum Doppler-Signal. AA = Aorta ascendens, AML = Anteriores Mitralsegel, AV = Aortenklappe, LA = Linker Vorhof, LV = Linke Kammer, PML = Posteriores Mitralsegel

Um die Einstellung zu generieren, wurde die TEE-Sonde tief in den Magen vorgeschoben. Der Kopf der Sonde ist dann vollständig nach vorne und

nach links eingestellt worden. Vorsichtiges Zurückziehen der Sonde positionierte den Sondenkopf nah an den Apex des linken Ventrikels mit einem multiplanen Winkel von 0°. Die Bildebene wurde von der Herzbasis nach oben verschoben, bis der linke Ventrikel, der linksventrikuläre Ausflusstrakt, die Aortenklappe und die aufsteigende Aorta in einer möglichst vertikalen Ausrichtung eingestellt worden sind (Fig. 1B). Die Dopplerquantifikation der Ausflussgeschwindigkeit durch die Aortenklappe wurde erreicht, indem der cw-Doppler Strahl exakt durch die Mitte der Aortenklappe und so parallel wie möglich zur Blutflussrichtung ausgerichtet worden ist. 5-10 Herzzyklen wurden bei einer Durchlaufsfrequenz von 100 mm/s aufgenommen. Für die off-line Analyse sind drei aufeinanderfolgende hochqualitative Dopplerspektren manuell anhand der hellsten Grenze des Fluss-Geschwindigkeitsprofils umrandet worden, um die momentane Blutflussgeschwindigkeit zu berechnen. Das Geschwindigkeitszeitintegral (VTI) ist die kalkulierte Fläche unter der Dopplerkurve und wurde gemessen mit der Software des Vivid 7 (GE Medical Systems). Es wurde keine Korrektur für den Einfallswinkel zwischen Ultraschallstrahl und Blutfluss angewandt, da der Winkel immer kleiner als 10° betragen hatte. Der durchschnittliche TVI-Wert wurde genommen, um aus dem Produkt von VTI, AVOA und Herzfrequenz das HZV zu erhalten. Das HZV wurde wie folgt kalkuliert:

$$CO = (VTI \times AVOA \times HR) / 1000 (l/min)$$

wobei CO das Herzzeitvolumen, VTI das Geschwindigkeitszeitintegral (cm), AVOA die effektive systolische Aortenklappenöffnungsfläche (cm²) und HR die Herzfrequenz ist (Schläge/min).

Die Dopplermessung wurde bei paralleler Anordnung des Schallkopfes zur langen Achse des linksventrikulären Ausflusstraktes durchgeführt. Die Messstelle wurde in der Mitte des linksventrikulären Ausflusstraktes am Berührungspunkt der Aortenklappentaschen positioniert. Die Doppler-

Daten werden wie in Abbildung 7 als Geschwindigkeit in Form einer Spektralanzeige pro Zeiteinheit, gemessen in Zentimetern pro Sekunde, dargestellt. Das Integral der Geschwindigkeit über der Zeit (VTI) wird dann durch die Software des Echokardiographiegerätes berechnet. Dieses kann als die Strecke angesehen werden, die die Blutsäule bei jedem Herzschlag zurücklegt.

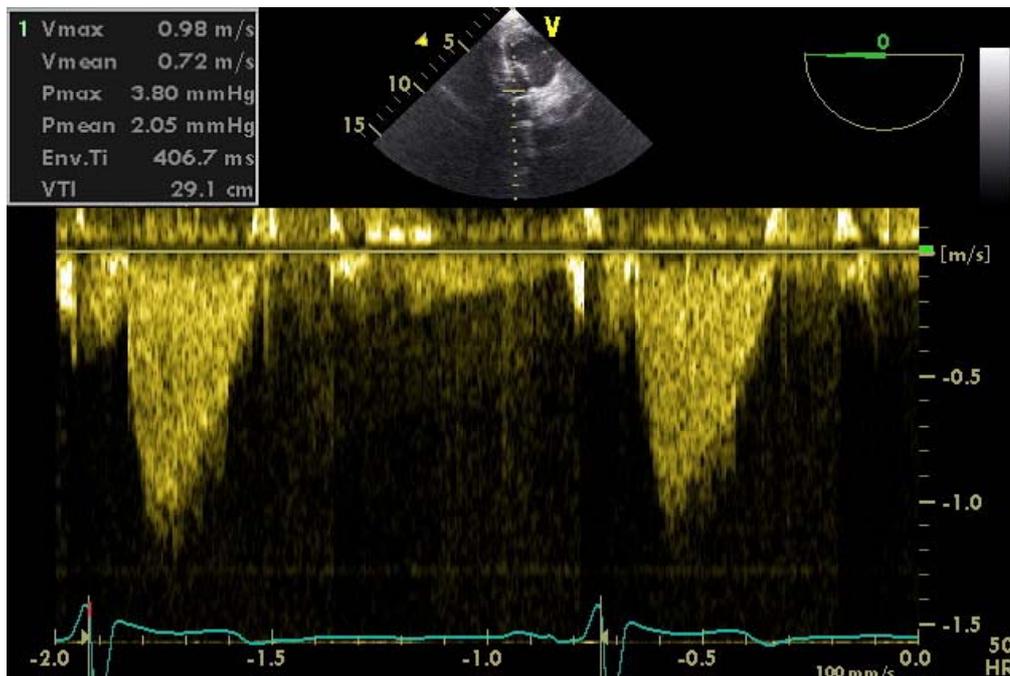


Abbildung 7: Doppler-Echokardiographisches Vorgehen zur Bestimmung des Volumenflusses über der Aortenklappe. Die echokardiographisch gewonnenen Daten werden graphisch als Flussgeschwindigkeitsänderung über der Zeit in einem Diagramm dargestellt. Aus der resultierenden Kurve wird das Integral der Geschwindigkeit über der Zeit gewonnen.

VTI = time velocity integral

Komplikationen

Auftretende Komplikationen sind vor allem mechanischer Art und damit durch direkten Einfluss der Echosonde bedingt, die aufgrund der Lage von der Mundhöhle über den Nasenrachenraum und die Speiseröhre, bzw. Trachea bis in den Magen auftreten können. Vor allem das Einführen der Echosonde bei dem wachen Patienten, der im Gegensatz zum anästhesierten und relaxierten Patienten über intakte Schluckreflexe verfügt, ruft mechanisch bedingte Komplikationen hervor. Jedoch werden auch bei Patienten in der Kardiochirurgie, die während einer Operation in Allgemeinanästhesie ein TEE bekommen, postoperativ Schluckstörungen beschrieben, wobei schwere Komplikationen auch unter einem Einsatz über mehrere Stunden und unter ausgedehnter Sondenmanipulation wie maximale Sondenflexion nur sehr selten beschrieben werden. 1991 sind in einer europäischen Multicenterstudie bei 10218 ambulanten Patienten eine bronchoösophageale Blutung mit anschließendem Versterben des Patienten, bei dem in der Obduktion ein Lungentumor entdeckt wurde, der den Ösophagus penetrierte, beschrieben worden.²⁴ Desweiteren werden Komplikationen wie Laryngospasmus, Herzrhythmusstörungen und Herzinsuffizienz in einer Häufigkeit von 0,2% angegeben.

In einer prospektiven Analyse von TEE-Untersuchungen im Kindes- und Säuglingsalter (Alter: 2 Tage bis 17 Jahre) beobachteten Kececioglu et al. bei 1,4% ihrer Patienten TEE-assoziierte Komplikationen.²⁵ Sie wurden hervorgerufen durch Dislokation des Tubus, vagale Reflexe, Trachealkompression oder Kompression der großen intrathorakalen Gefäße. Es fanden sich keine Hinweise auf Verletzungen der Speiseröhre.

Reproduzierbarkeit:

Um die Variabilität durch den Untersucher zu messen, sind die zweidimensionalen und Dopplerparameter durch einen zweiten Untersucher wiederholt worden, der die Ergebnisse der ersten Untersuchung nicht kannte. Die Variabilität wurde kalkuliert als der mittlere prozentuale Fehler, abgeleitet aus der Differenz zwischen zwei Messreihen geteilt durch den Mittelwert der Untersuchungen.

2.4 Bestimmung des Herzzeitvolumens durch Impedanz-Kardiographie

Die Methodik das SV und HZV aus den Veränderungen in der elektrischen Impedanz der Thorax-Höhle zu kalkulieren, die durch den Blutausswurf während der Systole des Herzens entstehen, hat sich in den letzten beiden Jahrzehnten entscheidend entwickelt und während der letzten Jahre sind bessere und verlässlichere HZV-Bestimmungen erzielt worden.¹⁵ Die ersten Arbeiten, in denen versucht worden ist, die arteriovenösen Volumenänderungen mit der Veränderung der TEB zu korrelieren stammen von Jan Nyboer in den 50iger Jahren nachdem er 1939 zusammen mit S. Bagno den ersten tetrapolaren Impedanzkardiographen vorgestellt hatte.²⁶ Nyboer stellte 1940 ein Impedanzmodell vor, das diese Veränderungen parallel zu den arteriovenösen Volumenveränderungen sieht.^{26,27} Er benutzte dafür die Technik der Impedanzplethysmographie und bestimmte darüber die Volumenveränderungen in den Extremitäten. Die Änderung der Impedanz verhielt sich proportional zu den Volumenänderungen und er beschrieb in folgender Gleichung das Verhältnis der Impedanzänderung (ΔZ) und der Ausgangsimpedanz (Z_0) zu der Änderung des Volumens (ΔV):

$$\Delta V = \rho(L^2/Z_0^2)\Delta Z$$

Nyboer setzte diese Gleichung in Verhältnis zur Zeit (t) und den pulsatilen Volumenänderungen und erhielt folgende Gleichung:

$$\Delta V(t) = \rho(L^2/Z^2)\Delta Z(t)$$

Einen starken An Schub erhielt die Forschung über die TEB in den 60iger Jahren als die National Aeronautics Space Administration der USA nichtinvasives hämodynamisches Monitoring während der Apollo

Weltraumflüge etablierte.^{7,28,29} Kubicek beschrieb zu dieser Zeit mit einer Gleichung über die Bestimmung der Veränderungen der Impedanz über der Thoraxhöhle die Abschätzung des SV des Herzen und prägte damit den Begriff der thorakalen Bioimpedanz.³⁰ Er stützte seine Berechnungen auf eine zylindrische Form des Thorax und untersuchte die Möglichkeiten, die Veränderungen des Blutflusses innerhalb der Aorta zu messen und damit das SV des Herzens zu bestimmen.⁷ Er betrachtete den Zylinder als Produkt aus seiner Querschnittsfläche (A) und seiner Länge (L), der einem konstant angelegten Stromkreislauf einen inhomogenen elektrischen Widerstand bietet. Dieser Widerstand ist einerseits zusammengesetzt aus den verschiedenen Geweben des Thorax wie Muskel, Lunge, Fett, Haut, Knochen und zusätzlich Luft, die alle über einen hohen elektrischen Widerstand verfügen. Ein weiterer Faktor ist andererseits das Blut, das als Elektrolytgemisch einen niedrigen elektrischen Widerstand aufweist und mit ca. 15% einen viel geringeren Anteil des Thoraxvolumens darstellt. Da der elektrische Strom dazu tendiert, den Weg des geringsten Widerstands durch den Thorax zu durchlaufen, folgte Kubicek, das er vor allem über die natürlichen stromleitenden Strukturen des Thorax fließt, der blutgefüllten Aorta und Vena cava. Somit reflektieren die Veränderungen in der Impedanz die Veränderungen der Volumenverhältnisse in den grossen Gefässen.

Die Betrachtung der Thoraxform wurde von Sramek 1982 in einen Kegel geändert³¹, der die Verteilung der elektrischen Felder des Thorax besser wiedergibt. Das physikalische Volumen dieses Kegels wurde auf ein Drittel des Volumens des Zylindermodells geschätzt und die Gleichung für die Errechnung des SV wurde dementsprechend angepasst.

Da die Fläche unter der arteriellen Pulskurve genauestens mit dem Schlagvolumen korreliert³², kann diese aus dem Produkt der maximal gemessenen Veränderung der Impedanz und der ventrikulären Ejektionszeit (ventricular ejection time (VET)) abgeleitet werden:

$$SV = (L^3/4.2)(\delta Z/\delta t)_{\max} VET/Z_0$$

Schliesslich schätzte Sramek die durchschnittliche Länge des Thorax mit 17% der Körpergrösse und verzichtete so auf die weitere Längenmessung des Thorax und erhielt folgende Gleichung:

$$SV = ((0.17H)^3/4.2)(\delta Z/\delta t)_{\max} VET/Z_0$$

Der Faktor $(0.17H)^3/4.2$ wurde vereinzelt auch als das Gewebevolumen bezeichnet, das an den Elektrizitätseigenschaften des Thorax beteiligt ist (Volume of electrically participating thoracic tissue (VEPT)).

Bernstein modifizierte 1986 die Gleichung, indem er die Formel noch um einen Kalibrierungsfaktor erweiterte, der das Geschlecht und den Fettgehalt des Patienten berücksichtigte.³³ Die modifizierte Sramek-Bernstein Formel lautete dann:

$$SV = \delta(VEPT) (\delta Z/\delta t)_{\max} VET/Z_0$$

Verschiedene Geräte, die auf der Basis dieser Formel basieren, sind gegenüber Referenzmethoden getestet worden mit gegensätzlichen

Ergebnissen. Die klassische Gleichung der TEB nutzt zwei Komponenten: Die basale TEB (Z_0), welche die Variationen in dem steady-state der mittleren thorakalen Impedanz repräsentiert und die pulsatile Variation der Impedanz (ΔZ), die hauptsächlich eine Funktion der Veränderungen des Blutvolumens in der thorakalen Aorta darstellt.²⁰ Z_0 hängt von vielen Faktoren ab, z.B. von der Thoraxmorphologie, der Homogenität der Thoraxdurchblutung und dem Flüssigkeits- und Gasgehalt. Tischenko stellte bei einem Vergleich der Bioimpedanzmessungen mit einem speziell entworfenen Ballistokardiogramm 1973 die Hypothese auf, dass der Ursprung des ΔZ in der systolischen Dilatation der Aorta und ihrer grossen Gefässe liegt.¹⁷

Die Bestimmung des SV erfolgt demnach nach folgenden Annahmen:

1. Die Veränderungen der thorakalen Bioimpedanz über die Zeit (dZ/dt) korreliert mit den Veränderungen des aortalen Blutflusses (unter der Voraussetzung dass sich andere auf die Impedanz auswirkende Faktoren zu dem Messzeitpunkt nicht ändern), die prozentuale Impedanzänderung ist also proportional der Blutvolumenänderung in der thorakalen Aorta.
2. $(dZ/dt)_{max}$ korreliert mit dem maximalen aortalen Blutfluss.
3. Der Kontraktilitätsindex der Ejektionsphase (EPCI, ejection phase contractility index) entspricht $(dz/dt)_{max} \times TFC$.
4. Die ventrikuläre Ejektionszeit (VET, ventricular ejection time) kann über das Intervall des QRS-Komplexes des EKG's bestimmt werden.
5. Die Menge des elektrisch beteiligten Gewebes kann durch das Geschlecht, die Grösse und das Gewicht des Patienten bestimmt werden.

Der zeitliche Zusammenhang zwischen der abgeleiteten Impedanzkardiographiekurve, deren 1. mathematischen Ableitung und dem EKG sowie dem Phonokardiogramm (PKG) lässt sich in Abbildung 8 darstellen.

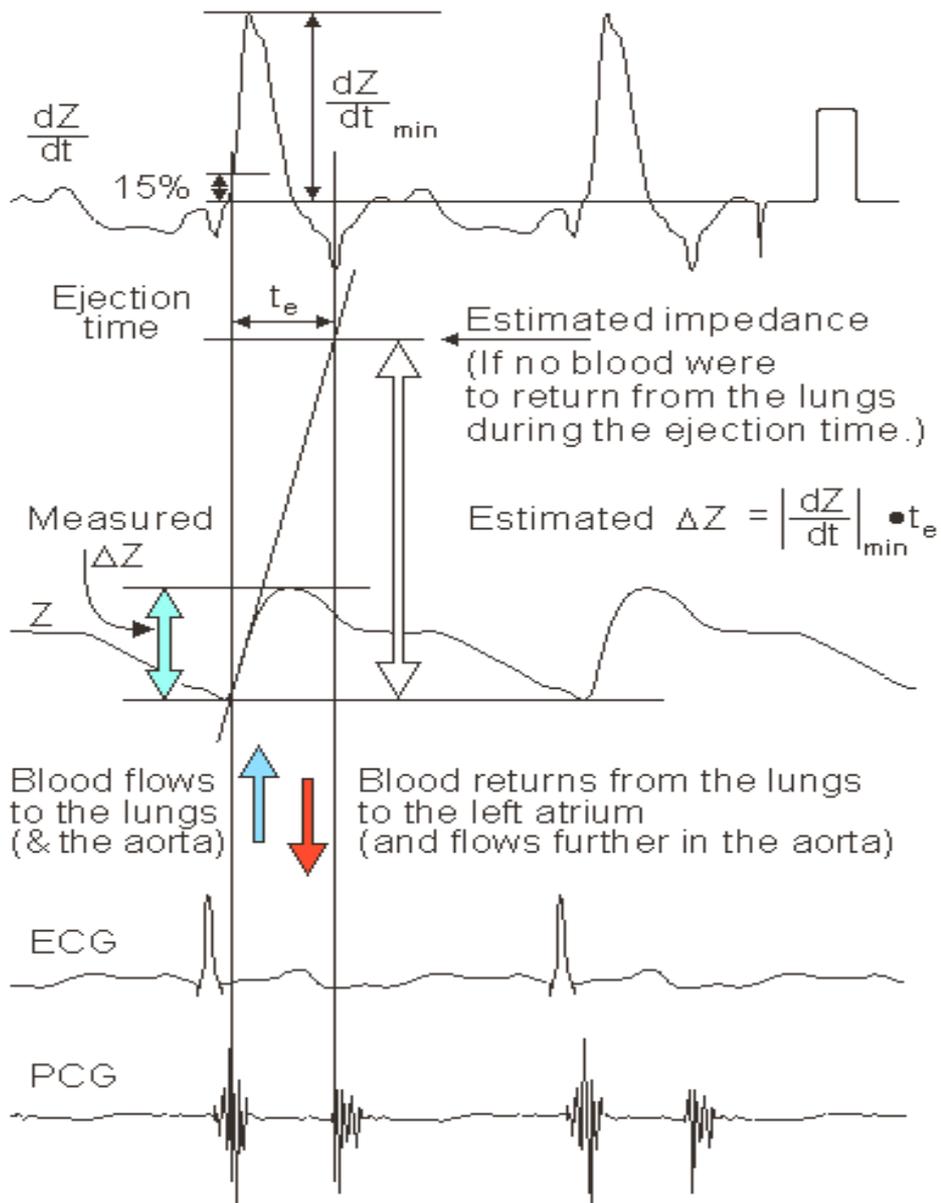


Abbildung 8: Impedanzkardiographiekurve (oben) und die erste mathematische Ableitung (darunter) mit dazugehörigem EKG und PKG.

Desweiteren lassen sich wie in Abbildung 9 die physiologischen Ereignis-

Zeitpunkte innerhalb der ICG-Kurve markieren, die jeweils mit einer Änderung des Kurvenverlaufes einhergehen.

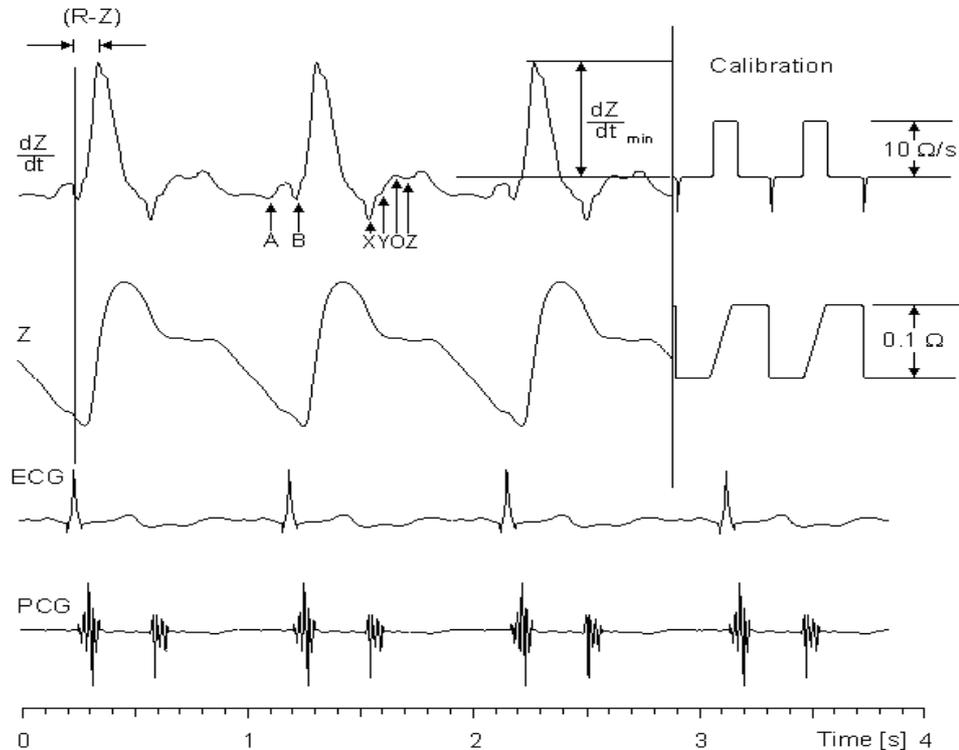


Abbildung 9: Physiologische Ereignis-Zeitpunkte im Verlauf der Impedanzkardiographiekurve mit der dazugehörigen ersten mathematischen Ableitung und EKG und PKG. Die Markierungen A-Z werden in Tabelle 1 den physiologischen Ereignissen zugeordnet.

Tabelle 1: Physiologische Ereignis-Zeitpunkte in der Impedanzkardiographiekurve der Abbildung 9 und der Markierungen A-Z.

Ereignis	Zeitpunkt
Vorhofkontraktion	A
Trikuspidalklappenschluss	B
Aortenklappenschluss	X
Pulmonalklappenschluss	Y
Mitralklappenöffnung	O
Dritter Herzton	Z

Quelle: Lababidi et al., (1970)

In unserer Untersuchung sind die Impedanzänderungen mit einem neuen Herzkreislaufmonitor (Aesculon Electrical Velocimetry, Osypka Medical GmbH, Berlin, Germany) durchgeführt worden. Der Monitor von Aesculon emittiert ein Hochfrequenzsignal (50 KHz) und eine Wechselspannung mit niedriger Stromstärke (2mA) und überträgt diese mit einer konstanten Amplitude über ein Paar oberflächlicher Elektroden auf die linke Seite des Thorax. Der Spannungsabfall zum angelegten Strom wurde zusammen mit dem EKG über ein zweites Paar empfangender Elektroden gemessen, die an der linken Seite des Halses und an der linken Seite des Brustkorbes in Höhe des Processus xiphoideus aufgebracht waren, jeweils innen von den Stromelektroden gelegen (Abbildung 13). Die Verifizierung der korrekten Signalqualität wurde durch die Visualisierung des EKG-Signals, der Form der Impedanzkurve und ihrer ersten Ableitung hergestellt (Abbildung 8 und 9). Die maximale Veränderung der Bioimpedanz über dieser Fläche des Thorax wurde interpretiert als das Ohm'sche Äquivalent zur mittleren Blutflussgeschwindigkeit in der aufsteigenden Aorta und das HZV wurde nach folgender Formel abgeleitet:

$$CO = [(V_{EPT} \times \bar{v}_{LVET} \times FT_N) \times HR] / 1000 (l/min)$$

wobei CO dem HZV entspricht, V_{EPT} ist die Menge an elektrisch beteiligtem Gewebe abgeleitet vom body mass index und Grösse (ml), \bar{v}_{LVET} ist das Ohm'sche Äquivalent zur mittleren aortalen Blutflussgeschwindigkeit während des linksventrikulären Auswurfes (s^{-1}), FT_N ist die normalisierte Flussgeschwindigkeit abgeleitet von der linksventrikulären Auswurfszeit (s), und HR ist die Herzfrequenz (Schläge/min).

Die Gleichung benötigt ein Ohm'sches Äquivalent zur mittleren aortalen Blutflussgeschwindigkeit während des linksventrikulären Auswurfes zur

Bestimmung des Schlagvolumens ($SV = V_{EPT} \times \bar{v}_{LVET} \times FT_N$). Dafür enthält der Aesculonmonitor einen Algorithmus der das Ohm'sche Äquivalent zum maximalen Wert der Beschleunigung des Blutes in ein Äquivalent zur mittleren aortalen Blutflussgeschwindigkeit umrechnet:

$$\bar{v}_{LVET} = \left(\frac{\left(\left(\frac{dZ(t)}{dt} \right)_{MIN} \right)}{Z_0} \right)^n$$

wobei $(dZ(t)/dt)_{MIN}$ die maximale Veränderung der thorakalen elektrischen Bioimpedanz während der Systole, Z_0 die Basisimpedanz (Mittelwert über 10 Herzzyklen) und n ein Exponent < 1 ist.

Anders als der traditionelle Ansatz der Impedanzkardiographie, der die maximale Veränderung der Bioimpedanz als das Ohm'sche Äquivalent der Aortendilatation und der Folgen der Passage des Schlagvolumens aus dem linken Ventrikel in die Aorta und deren grossen Äste interpretiert, basiert die neue Methode auf den Auswirkungen des pulsatilen Blutflusses und der Ausrichtung der Erythrozyten von einer ungeordneten Orientierung vor der Öffnung der Aortenklappe (Abbildung 10, Markierung "B") zu einer Orientierung parallel dem Blutfluss ungefähr 60 ms nach Öffnen der Aortenklappe (Abbildung 10, Markierung "C").

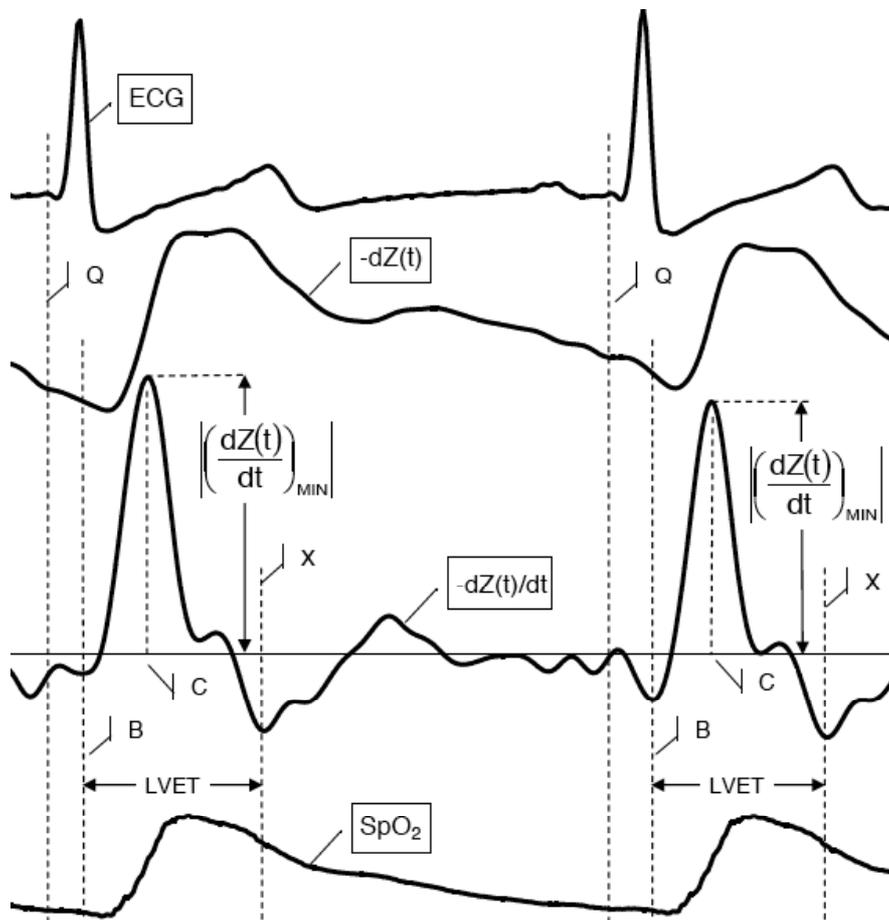


Abbildung 10: Änderung der Impedanz durch Neuausrichtung der Erythrozyten von einer ungeordneten Orientierung vor Öffnung der Aortenklappe (Markierung B) zu einer dem Blutstrom parallelen Orientierung ungefähr 60 ms nach Öffnen der Aortenklappe (Markierung C).

Sakamoto beschrieb 1979 durch Versuche an der Aorta von Hunden die Änderung der Leitfähigkeit durch die unterschiedliche Ausrichtung der Erythrozyten abhängig vom kardialen Zyklus.³⁴ Dabei war die Auswirkung der Erythrozytenorientierung auf die Veränderung der Pulscurve der Impedanzplethysmographie fast genauso gross wie der Einfluss der Änderung des Gefässdurchmessers. In Abbildung 11 und 12 werden

schematisch die Anordnung der Erythrozyten in den Gefäßen in der späten Diastole mit ungerichtetem Blutfluss und in der Systole mit Ausrichtung entsprechend der Richtung der erfolgten Beschleunigung dargestellt.

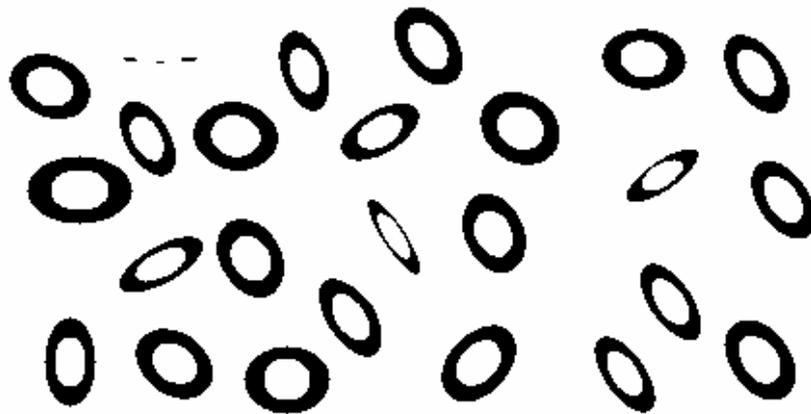


Abbildung 11: Darstellung der ungerichteten Erythrozyten in der Aorta während der späten Diastole bei ungerichtetem Blutflussprofil.

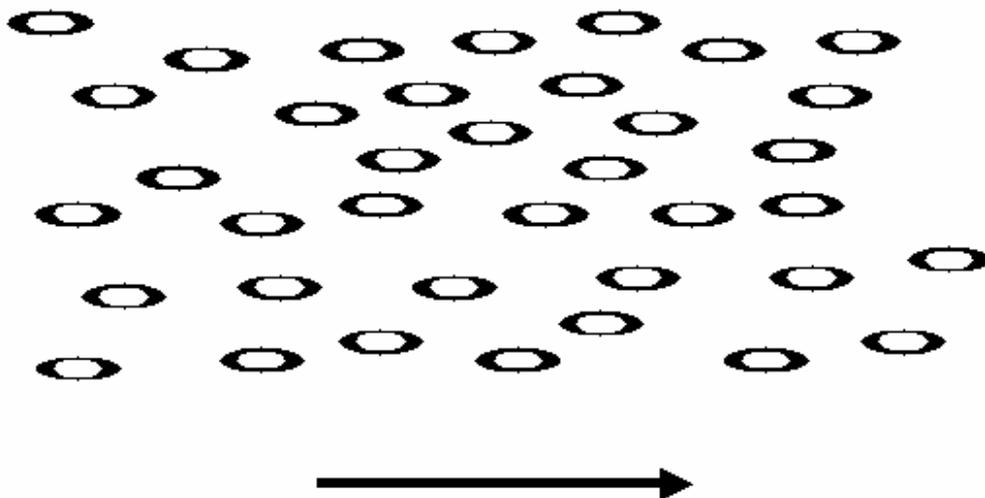


Abbildung 12: Änderung der Ausrichtung der Erythrozyten durch die Beschleunigung während der Systole .

Das EV-HZV wurde kontinuierlich on-line aufgezeichnet und die Daten auf einem Computer gespeichert. Am Anfang der Dopplerregistrierung des Blutflussprofiles ist eine Ereigniss-Markierung in die Impedanzaufnahme gesetzt worden, um später die korrespondierenden EV-HZV-Werte zuzuordnen. Während der Dopplerregistrierung wurde ein Zeitraum von 30 Sekunden genutzt, um die Mittelwerte der EV-HZV zu kalkulieren. Das EV-HZV ist definiert worden als der Mittelwert 10 aufeinanderfolgender EV-HZV-Werte. Körpergewicht, Körpergröße und Alter wurden für die Korrektur des Schlagvolumens von der Aesculon Software genutzt.

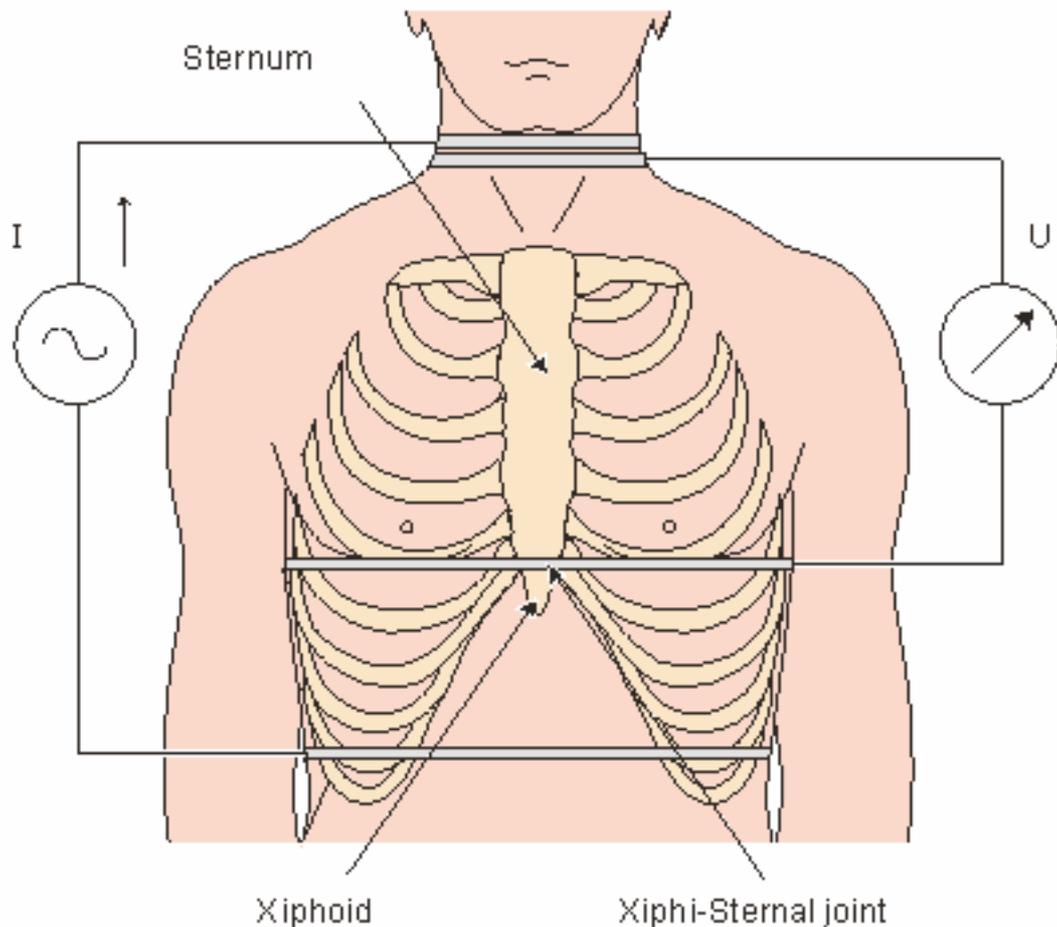


Abbildung 13: Platzierung der Elektroden zur Messung der thorakalen Impedanz

8 EKG-Elektroden werden auf fest definierten und standardisierten Orten angebracht, jeweils zwei übereinander an der rechten und linken Halsseite und jeweils zwei übereinander auf der rechten und linken Thoraxseite im Verlauf der vorderen Axillarlinie in Höhe des Processus xiphoideus (Abbildung 13).

Kontraindikationen und Grenzen der Methode

Atmungsgesteuerte frequenzadaptive Herzschrittmacher:

Die Atemfrequenz der Patienten dient dem implantierten Schrittmacher als Regelgrösse zur Einstellung der variablen Herzfrequenz, aufgenommen über die thorakale elektrische Impedanz, die sich in diesem Fall vor allem rhythmisch mit In- und Expiration ändert.

Der für die Impedanzmessung angelegte Wechselstrom verhindert die Messung der atmungsabhängigen Impedanzveränderungen durch den Schrittmacher, der daraufhin mit dem Notfallmodus stimuliert, also die Frequenz an das obere Limit anhebt.

Ist bei einem Patienten der Aufbau eines Schrittmachers, bzw. die Reaktion eines Schrittmachers auf die Impedanz-Untersuchung nicht abzusehen, so erfolgt das Anlegen der stromeinspeisenden Elektroden als Letztes und unter genauester Monitor-Überwachung. Bei Herzfrequenzanstiegen sind diese dann sofort wieder zu lösen.

2.5 Statistik

Alle Ergebnisse sind auf einem Apple Macintosh Computer mit der GraphPad Prism 4 Software (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA) analysiert worden. Alle Ergebnisse sind ausgedrückt als Mittelwerte \pm Standardabweichung. Die Übereinstimmung zwischen EV-HZV und TEE-HZV ist in drei Schritten evaluiert worden: Die Mittelwerte der HZV-Messungen der EV-HZV und TEE-HZV sind verglichen worden mit dem *t*-Test für gepaarte Stichproben; die Korrelation zwischen diesen Werten wurde evaluiert mit dem Pearson Korrelationskoeffizient; zum Schluss sind die Unterschiede zwischen den gepaarten HZV-Werten gegen die durchschnittlichen HZV-Werte beider Messverfahren geplottet worden. Als statistische Methode wurde die von Bland und Altman für Evaluationsstudien herangezogen.³⁵ Der Bias ist als die mittlere Differenz zwischen EV-HZV und TEE-HZV kalkuliert worden. Die oberen und unteren Grenzen der Übereinstimmung wurden kalkuliert als Bias \pm 2SD, und definierten den Bereich, in dem 95% der Unterschiede zwischen den Methoden liegen. Der prozentuale Fehler zwischen den beiden Messmethoden wurde kalkuliert von der SD des Bias (2SD) geteilt durch das mittlere HZV. Ein p-Wert kleiner als 0.05 ist als statistisch signifikant betrachtet worden.

3. Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

37 Patienten sind in die Studie eingeschlossen worden. Kein Patient wurde aus der Studie ausgeschlossen, aufgrund der Unmöglichkeit EV-HZV oder TEE-HZV zu erheben. Während der Studie traten keine ernsthaften Komplikationen auf. Die Analyse beinhaltete 10 Frauen und 27 Männer. Das Alter war 65.8 ± 9.5 Jahre, mit einem Bereich von 43 bis 81 Jahre. Die Grösse und das Körpergewicht waren 172 ± 10 cm und 82 ± 13 kg (Tabelle 2). Von den 37 Patienten hatten 29 eine 3-Gefässerkrankung und 8 eine 2-Gefässerkrankung, 19 hatten vorher einen Myokardinfarkt erlitten, bei 10 wurde vorher eine Koronarangioplastie durchgeführt und 7 hatten vorher eine koronare Bypassoperation. Alle Patienten hatten einen unauffälligen Verlauf während der Anästhesieeinleitung und der folgenden koronararteriellen Operation.

3.2 Demographie und Hämodynamik

Alter (Jahre)	65.8 ± 9.5
Grösse (cm)	172 ± 10
Gewicht (kg)	82 ± 13
Diuretika	4 (11%)
Calciumkanalblocker	8 (22%)
Langzeitnitrate	21 (57%)

Angiotensin-converting Enzymhemmer	12 (32%)
β-adrenerger Rezeptorblocker	33 (89%)
Links ventrikuläre Auswurffraktion (%)	55.1 ± 11.3
Mittlerer arterieller Druck (mmHg)	79 ± 12
Zentraler Venendruck (mmHg)	10 ± 5
Herzfrequenz (Schläge/min)	63 ± 16
Geschwindigkeitszeitintegral (cm)	24.0 ± 7.6
Effektive Aortenklappenöffnungsfläche (cm ²)	2.86 ± 0.48
TEE-HZV (l/min)	4.11 ± 1.36
EV-HZV (l/min)	3.93 ± 1.57

Tabelle 2: Demographie und Hämodynamik der 37 Patienten. TEE-HZV = HZV-Messung mit der transösophagealen Doppler-Echokardiographie; EV-HZV = HZV-Messung mit der "electrical velocimetry".

3.3 Korrelation zwischen den Herzzeitvolumenmessungen

Korrelationsanalyse nach Pearson:

Die Abbildung 12 zeigt ein Punktediagramm der Daten von 37 TEE-HZV und 37 EV-HZV Messungen.

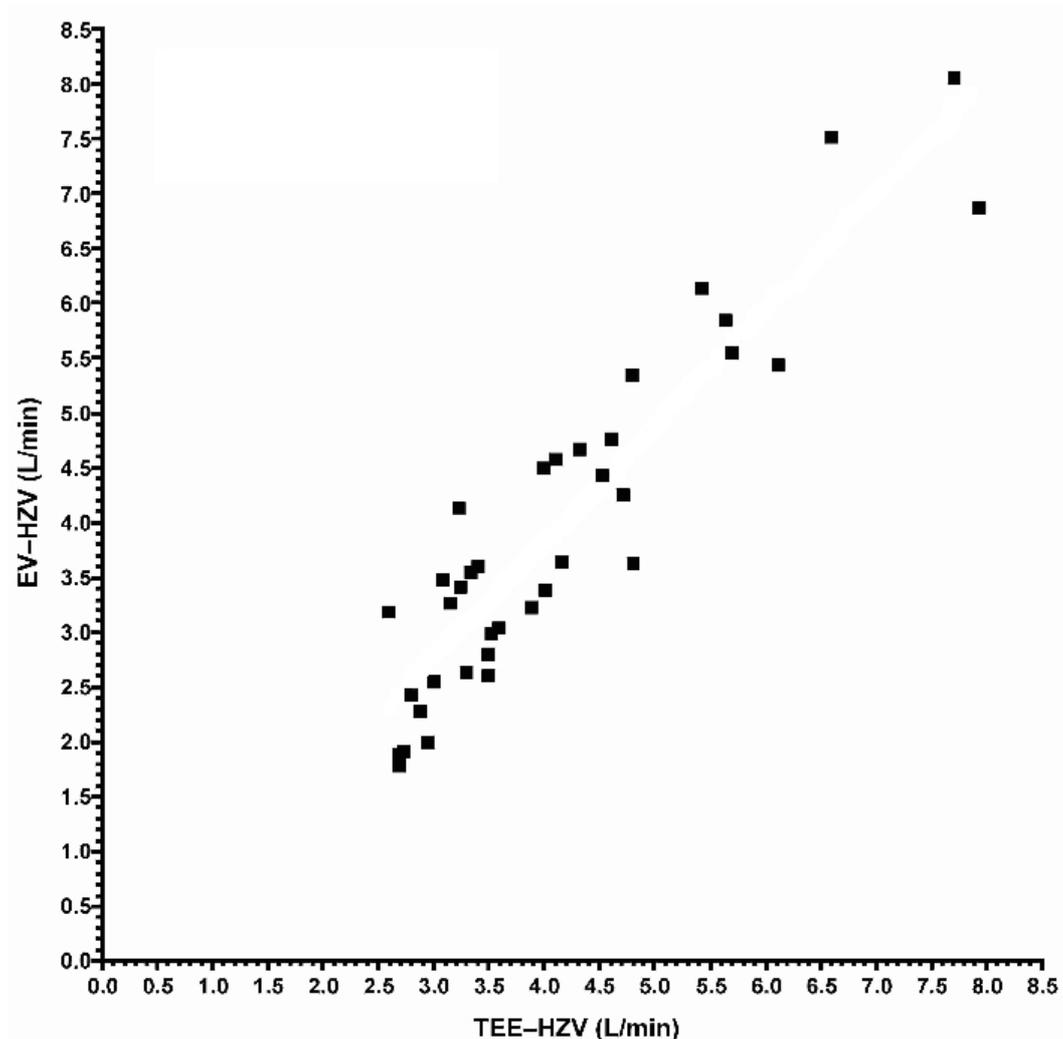


Diagramm 1: Punktediagramm der EV-HZV und TEE-HZV Daten.

Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Mittelwerten des *t*-test für gepaarte Stichproben, mit einem mittleren HZV von 4.11 ± 1.36 l/min und 3.93 ± 1.57 l/min für TEE-HZV beziehungsweise EV-HZV ($p = 0.073$). Der Bereich der HZV-Werte lag zwischen 2.59 – 7.93 l/min (TEE-HZV) und 1.78 – 8.06 l/min (EV-HZV). Es wurde eine

signifikante, hohe Korrelation zwischen den TEE-HZV und den EV-HZV Messungen gefunden ($p < 0.001$). Der Pearson r -Korrelationskoeffizient war 0.93 ($r^2 = 0.86$).

3.4 Beziehung zwischen den Herzzeitvolumenmessungen

Regressionsanalyse:

Das EV-HZV war in einer linearen Beziehung zu dem TEE-HZV. Die Beziehung hatte eine Steigung (1.10 ± 0.07) die nicht anders als 1 und eine Ordinate (-0.46 ± 0.32 L/min), die nicht signifikant anders als 0 war.

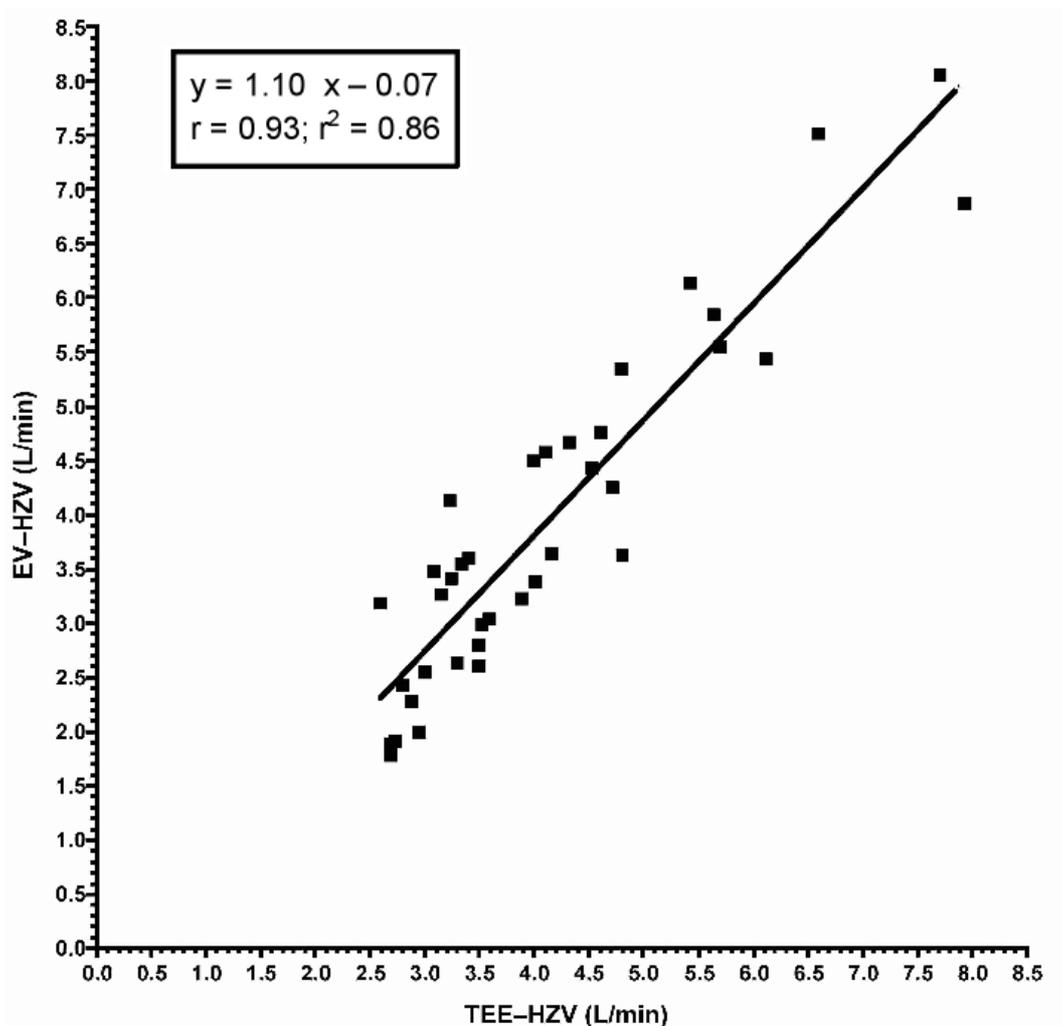


Diagramm 2: Regressionsanalyse der EV-HZV und TEE-HZV Daten.

3.5 Unterschiede der beiden Messmethoden

Bland-Altman Analyse:

Die Ergebnisse der Analyse der Übereinstimmung und die Verteilung der erhobenen Unterschiede werden im Diagramm 3 gezeigt.

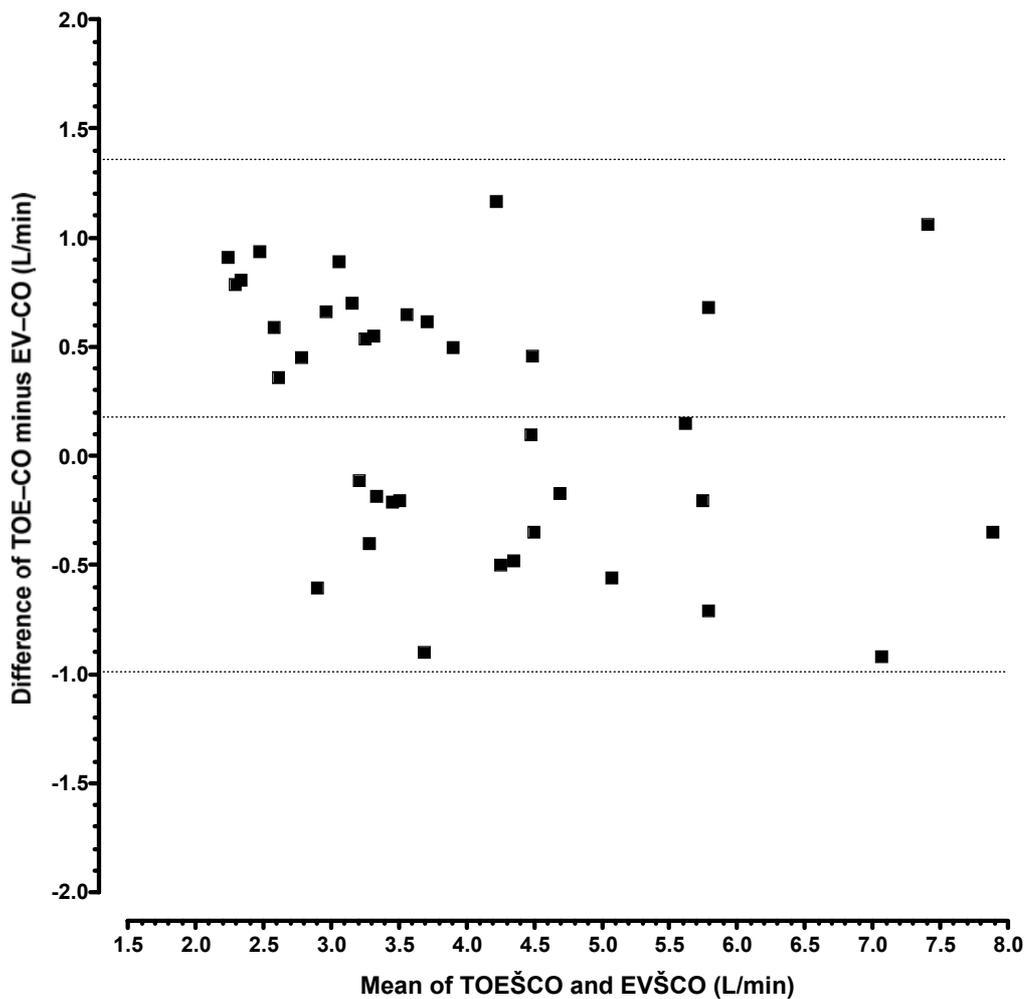


Diagramm 3: In dem Diagramm wird die Verteilung der Unterschiede der beiden Messmethoden entlang der Abszisse innerhalb der Bland-Altman Analyse graphisch aufgezeigt. TOE-CO = TEE-HZV, EV-CO = EV-HZV

Der mittlere Unterschied (bias) zwischen TEE-HZV und EV-HZV war 0.18 l/min mit einer Standardabweichung (Präzision) von 0.59 l/min. Die

Grenzen der Übereinstimmung wurden definiert als der mittlere Unterschied $\pm 2SD$, und die untere und obere Grenze für diese Studie waren -0.99 l/min beziehungsweise 1.36 l/min. Der prozentuale Fehler zwischen den Methoden betrug 29% . Die Streuung der Unterschiede verteilte sich gleichmässig entlang der Abszisse.

Reproduzierbarkeit:

Sowohl die AVOA als auch die VTI Messungen zeigten leichte Variationen zwischen der ersten und zweiten Bestimmung. Die mittleren prozentualen Fehler ($\pm SD$) für die Untersuchervariabilität der AVOA und VTI waren $1.4 \pm 1.1\%$ beziehungsweise $1.7 \pm 1.4\%$.

4. Diskussion und Zusammenfassung

4.1 Bedeutung der nicht-invasiven Messung des Herzzeitvolumens in Anästhesie und Intensivmedizin

Das HZV ist eine entscheidende, integrative Variable zur Beurteilung der Funktion des Herz-Kreislaufsystems. Gleichzeitig stellt das HZV einen wichtigen Ziel- und Verlaufsparemeter für therapeutische Interventionen dar. Deshalb ist eine einfache und verlässliche Methode der HZV-Messung ein unentbehrliches Instrument zur Behandlung kritisch kranker Patienten, aber auch zur Bearbeitung zahlreicher wissenschaftlicher Fragestellungen. Den Goldstandard zur Messung des HZV repräsentiert derzeit immer noch das Thermodilutionsverfahren, das in den 70er Jahren in der Klinik etabliert wurde. Erst in jüngster Zeit sind der PAK und das daran gebundene Thermodilutionsverfahren zum Gegenstand kontroverser wissenschaftlicher Auseinandersetzungen geworden. Ursächlicher Anknüpfungspunkt der Kritik war dabei die hohe Invasivität des Verfahrens, das sowohl punktionsbedingte Akutkomplikationen zur Folge haben kann, bei längerer transvasaler-transkardialer Liegedauer des Katheters aber auch chronische Komplikationen wie intravasale Thrombosen, Thrombembolien und Septikämien verursachen kann. In einer viel beachteten Studie an 5735 Intensivpatienten aus fünf Zentren zeigten Connors et al. 1996, dass der Einsatz eines PAK mit einer erhöhten Mortalität, einer längeren Verweildauer auf der Intensivstation und höheren Behandlungskosten einhergeht.² Sandham et al. bestätigten in ihrer an 1994 Intensivpatienten durchgeführten kontrollierten, randomisierten Studie diese Ergebnisse. Auch diese Autoren konnten keinen mit dem Einsatz eines PAK assoziierten Benefit für die Patienten nachweisen.³ Basierend auf diesen und anderen Studienergebnissen ist das invasive hämodynamische Monitoring mittels eines PAK zunehmend kritisiert und in Frage gestellt worden. Die Kontroverse um den PAK hat

dazu geführt, dass alternative nicht-invasive Verfahren zur Bestimmung des HZV an Bedeutung gewonnen haben. Während der letzten Jahre ist durch intensive wissenschaftliche Anstrengungen die Messung des HZV durch transösophageale Doppler-Echokardiographie etabliert worden.³⁶ Da die Verfügbarkeit der TEE in operativen und intensivmedizinischen Einrichtungen stark zugenommen hat, ist die Messung des TEE-HZV zu einer wertvollen Alternative der Thermodilution geworden.

4.2 Klinischer Stellenwert der Impedanz-Kardiographie

Die fortgesetzte Suche nach alternativen Methoden zur Messung des HZV hat der ICG in den letzten drei Jahrzehnten einen hohen Aufmerksamkeitswert eingebracht. Die ICG hat zahlreiche bemerkenswerte Vorteile: Die HZV-Messung ist technisch einfach durchführbar, der apparative Aufwand zur Durchführung der Messung ist minimal, besonders geschultes Personal ist nicht erforderlich, das Verfahren ist nahezu ohne Risiko für den Patienten einsetzbar, die Methode ist äusserst kostengünstig und liefert kontinuierlich Werte für das HZV über einen beliebig langen Zeitraum. Diese Charakteristika begründen das hohe Interesse, dass die ICG im Bereich der perioperativen Medizin gewonnen hat. Die Methodik zur Berechnung von SV und HZV aus Veränderungen der thorakalen elektrischen Impedanz, die durch die ventrikuläre Ejektion hervorgerufen werden, hat sich im Laufe der Zeit entwickelt und während der letzten Jahre sind bessere und verlässlichere HZV-Bestimmungen erzielt worden.¹⁵ Die ersten Arbeiten, in denen versucht worden ist, die arteriovenösen Volumenänderungen in den grossen thorakalen Gefässen mit der Veränderung der Impedanz zu korrelieren stammen von Jan Nyboer aus den 50iger Jahren. 1939 hatte Nyboer zusammen mit S. Bagno den ersten tetrapolaren Impedanzkardiographen vorgestellt.²⁶ Nyboer stellte 1940 ein Impedanzmodell vor, das diese Veränderungen parallel zu den arteriovenösen Volumenveränderungen sieht.^{26,27} Er benutzte dafür die

Technik der Impedanzplethysmographie und bestimmte darüber die Volumenveränderungen in den Extremitäten. Die Änderung der Impedanz verhielt sich proportional zu den Volumenänderungen und er beschrieb das Verhältnis der Impedanzänderung und der Ausgangsimpedanz zu der Änderung des Volumens. Nyboer setzte diese Gleichung in ein Verhältnis zur Zeit und den pulsatischen Volumenänderungen. Einen starken An Schub erhielt die Forschung über die Impedanzmessung in den 60iger Jahren als die National Aeronautics Space Administration der USA eine nicht-invasive hämodynamische Überwachung der Astronauten während der Apollo Weltraumflüge anstrebte.^{7,28,29} Kubicek beschrieb zu dieser Zeit eine Gleichung zur Bestimmung des SV durch die Veränderungen der Impedanz über der Thoraxhöhle und prägte damit den Begriff der thorakalen Bioimpedanz.³⁰ Er ging bei seinen Berechnungen von einer zylindrischen Form des Thorax aus und versuchte Veränderungen des thorakalen Blutflusses zu messen und damit das SV des Herzens zu bestimmen.⁷ Er betrachtete den Zylinder als Produkt aus seiner Querschnittsfläche und seiner Länge, der einem konstant angelegten Stromkreislauf einen inhomogenen elektrischen Widerstand entgegen setzt. Der elektrische Gesamtwiderstand des Thorax wurde von Kubicek als Summe der Widerstände der verschiedenen thorakalen Gewebe (Muskel, Lunge, Fett, Haut, Knochen), des thorakalen Luftgehalts und des thorakalen Blutvolumens interpretiert. Die thorakalen Gewebe und die Luft verfügen über einen hohen elektrischen Widerstand. Dagegen weist das elektrolyt-haltige Blutvolumen nur einen niedrigen elektrischen Widerstand von ca. 15% des Gesamtwiderstandes auf. Da elektrischer Strom entlang des niedrigsten Widerstandes fließt, folgerte Kubicek, dass er sich vor allem über die natürlichen stromleitenden Strukturen des Thorax, d.h. über die grossen thorakalen Gefässe (Aorta, Vena cava) ausbreitet. Somit reflektieren die zum Herzschlag synchronen Veränderungen der thorakalen Impedanz die zyklischen Veränderungen des Blutvolumens der Vena cava superior und inferior und der thorakalen Aorta. Während

Kubicek den Thorax als einen zylindrischen Körper betrachtete, ging Sramek 1982 von der geometrischen Figur eines Kegels aus³¹, um so der Verteilung der elektrischen Felder des Thorax besser Rechnung tragen zu können. Das physikalische Volumen eines solchen Kegels beträgt nur etwa ein Drittel des Volumens des Zylindermodells. Schliesslich legte Sramek die Länge der Thoraxkavität mit 17% der Körperlänge fest und konnte so auf eine weitere Längenmessung des Thorax verzichten. Die Gleichung zur Errechnung des SV aus Änderungen der TEB wurde von Sramek dementsprechend angepasst. Er bezog sich desweiteren auf eine Arbeit von Hamilton, nach der die Fläche unter der arteriellen Pulskurve genauestens mit dem Schlagvolumen korreliert.³² Daraus folgte er, dass aus dem Produkt der maximal gemessenen Veränderung der Impedanz und der ventrikulären Ejektionszeit das SV abgeleitet werden kann. Bernstein modifizierte 1986 die von Sramek vorgestellte Gleichung erneut, indem er die Formel noch um einen Kalibrierungsfaktor erweiterte, der das Geschlecht und den Fettgehalt des Patienten berücksichtigte.³³

Verschiedene Geräte, die auf der Basis der Rechenmodelle von Kubicek, Sramek und Bernstein operieren, sind in der Zwischenzeit gegenüber Referenzmethoden in wissenschaftlichen vergleichenden Untersuchungen getestet worden. Dabei ist es zu höchst unterschiedlichen Ergebnissen gekommen. Die klassische Annahme zur Interpretation der TEB geht von zwei unterschiedlichen Komponenten der Bioimpedanzkurve aus. Zum einen setzt sich die Kurve zusammen aus einem Basiswert, welcher die Variationen im steady-state der mittleren thorakalen Impedanz entspricht. Zum anderen integriert die Bioimpedanzkurve pulsatile Variationen, die hauptsächlich eine Funktion der Veränderungen des Blutvolumens in der thorakalen Aorta darstellen.²⁰ Die basale TEB hängt von vielen Faktoren ab, z.B. von der Thoraxmorphologie, der Homogenität der Thoraxdurchblutung und dem Flüssigkeits- und Gasgehalt. Dagegen konnte Tischenko 1973 die zyklischen Veränderungen der Kurve mittels

eines speziell entworfenen Ballistokardiogramms der systolischen Dilatation der Aorta und ihrer grossen Gefässe zuordnen.¹⁷

4.3 „Electrical Velocimetry“ als neuer Algorithmus zur Bestimmung des Herzzeitvolumens mittels Impedanz-Kardiographie

Desweiteren ist kürzlich eine neue Methode zur Bestimmung des HZV über die TEB-Kurven eingeführt worden.²¹ Mit dem Aesculon Electrical Velocimetry Comprehensive Cardiovascular Monitor (Osypka Medical GmbH, Berlin, Germany) ist ein neuer Impedanzkardiographie-Monitor getestet worden. Die grundlegende Gleichung für die Kalkulation des Schlagvolumens und des HZV wurde dabei umfangreich modifiziert. Im Gegensatz zum klassischen Ansatz bezieht die Formel des Aesculon-Monitors die Impedanzänderung auf die mittlere aortale Blutflussgeschwindigkeit.²¹ Ausgehend von der Theorie, dass sich die zufällige Ausrichtung der bikonkav scheibenförmigen Erythrozyten in der Aorta nach Öffnung der Aortenklappe schnell ändert und sich geordnet nach dem Blutstrom ausrichtet. Die pulsatile Ausrichtung der Erythrozyten während der frühen Systole und die zunehmende ungerichtete Orientierung während der Diastole korrespondieren mit einer pulsatilen Zu- bzw. Abnahme der elektrischen Leitfähigkeit. Die neue Methode interpretiert die maximale Rate der Impedanzänderung als Ohm'sches Äquivalent der mittleren aortalen Blutflussgeschwindigkeit (Electrical velocimetry, EV). Die HZV-Messungen mit EV (EV-HZV) und Dopplerechokardiographie (TEE-HZV) sind bis jetzt nie verglichen worden. Dafür ist die gegenwärtige Studie entwickelt worden, um die Grenzen der Übereinstimmung zwischen EV-HZV und TEE-HZV bei herzchirurgischen Patienten mit koronarer Herzerkrankung zu bestimmen. Die HZV-Messungen durch den Aesculon Electrical Velocimetry Comprehensive Cardiovascular Monitor wurden verglichen mit einer simultan durchgeführten TEE.

4.4 Interpretation der Ergebnisse der Studie vor dem Hintergrund vorliegender Metaanalysen

Mit dem Ziel die Validität der ICG zu untersuchen, haben zahlreiche Studien die Ergebnisse der ICG mit den Ergebnissen von Referenzmethoden unter verschiedenen Forschungssituationen verglichen. Diese Studien haben sowohl sehr gute¹² als auch sehr schlechte Korrelationen¹³ gezeigt. Eine beträchtliche Anzahl von Studien hat die Ergebnisse der ICG-Methode mit denen der Thermodilutionsmethode verglichen.^{4,5,8,9} Vor allem die Untersuchungen, bei denen die ICG-Methode mit dem PAK verglichen worden ist, zeigten starke Abweichungen in den Ergebnissen. Aufgrund der inkonsistenten Resultate der vergleichenden Studien sind einige Autoren zu der Einschätzung gekommen, dass die ICG unzuverlässige und irreführende Daten ergibt, was zu unangemessenen klinischen Interventionen führen könnte. Für die Messung des HZV mit der ICG wurde angenommen, dass die Technik das traditionelle invasive Messverfahren mit dem PAK zu diesem Zeitpunkt nicht ersetzen könne¹⁰. Sogar Review-Artikel schienen der Validität der ICG-Methodik aufgrund der variierenden Resultate nicht zuzustimmen.¹²⁻¹⁴

Viele Vorschläge sind gemacht worden, um die unterschiedlichen Ergebnisse zu erklären. Probleme bezogen auf physikalisch-physiologische Grundlagen der ICG und Unterschiede zwischen den ICG-Methoden (z.B. Unterschiede in der Elektroden-Konfiguration, dem Wert des spezifischen Widerstands von Blut und dem Abmessen der Distanz zwischen den aufnehmenden Elektroden) sind diskutiert worden.³⁷ Auch die Thermodilutionstechnik mit dem PAK ist als mögliche Fehlerquelle in Betracht gezogen worden, da die Thermodilutionstechnik methodische Probleme hat und deshalb nicht uneingeschränkt als Goldstandard in Betracht kommt.^{38,39} In einem Laborversuch über die Zirkulation zeigten zum Beispiel die Computer für das PAK-HZV durchschnittliche

Messungen über 7 l/min, bei einem absoluten pulsatilen Flow mit einer Rate von 5 l/min.⁴⁰ Einer der systematischen Fehler der Thermodilution ist in der Ejektionsfraktion (EF) des rechten Ventrikels (RV) zu sehen. Zum Beispiel verbleiben bei einer EF des RV von 20%, 80% der Indikatorlösung im RV. Die verlängerte Verweildauer der Indikatorlösung kann zu signifikanten Temperaturverlusten führen und damit zur Überschätzung des HZV. Ein gegenteiliger Effekt tritt auf, wenn sich der pulmonalvaskuläre Widerstand verringert. Dies führt zu einem momentanen Anstieg der rechtsventrikulären EF, verkürzt somit die Verweildauer des Indikators, minimiert den Temperaturverlust und führt zu artefiziell erhöhten Werten für das HZV. Dabei sind akute Veränderungen des pulmonalvaskulären Widerstandes mit inversen Reaktionen der rechtsventrikulären EF im klinischen Alltag sehr häufig zu beobachten. Schon eine Erhöhung der inspiratorischen Sauerstoffkonzentration oder der alveolären Ventilation haben eine Senkung des pulmonalvaskulären Widerstandes zur Folge und damit eine gegenteilige Veränderung der EF des RV. Umgekehrt kommt es z.B. nach dem Entwöhnen von der HLM nach herzchirurgischen Eingriffen immer zu einer Erhöhung der Nachlast des RV infolge einer Verschiebung der Gleichgewichtslage pulmonaler Vasokonstriktoren und Vasodilatoren. Als Folge sinkt die rechtsventrikuläre EF. Dieses Phänomen erklärt zumindest teilweise die unbefriedigende Reliabilität und Präzision der Thermodilutionmethode gerade im Zusammenhang mit kardiochirurgischen Eingriffen.

Im Rahmen einer umfassenden Meta-Analyse erklärten Raaijmakers und Kollegen die augenfällige Diskrepanz der berichteten Ergebnisse durch vier unterschiedliche Faktoren:

1. Unterschiede im Studiendesign
2. untersuchtes Patientenkollektiv
3. die jeweilige Referenzmethode und

4. dem der ICG-Methode zugrunde liegende mathematische Algorithmus zur Umrechnung der zyklischen Schwankungen der thorakalen Bioimpedanz in ein SV.

Die Autoren bestimmten aus 164 Korrelationskoeffizienten aus 112 Studien ein globales Bestimmtheitsmaß (r^2) von 0,67. Nur 31 Studien sahen im Design Einzelmessungen vor. Legt man nun diese Studien zugrunde, in denen Einzelmessungen vorgesehen waren, fiel die Korrelation deutlich niedriger aus ($r^2 = 0,53$). Die Korrelation von ICG und Referenzmethode fiel in verschiedenen Patientengruppen ähnlich aus. Eine Ausnahme stellten Studien dar, die an Patienten mit kardialen Erkrankungen vorgenommen waren. Bei kardialen Patienten lag die Korrelation zur Referenzmethode deutlich niedriger ($r^2 = 0,44$; Einzelmessungen). In Anbetracht dessen, dass die ICG bei kardialen Patienten schlecht durchgeführt worden ist, ist es wichtig zu registrieren, dass die Korrelation und Übereinstimmung in den aktuellen Studien signifikant höher war. Dieser Befund lässt sich vielleicht dadurch erklären, dass bei den Studien, die in der Metaanalyse von Raaijmakers et al.¹⁴ zusammengefasst worden sind, vorwiegend der PAK als Referenz eingesetzt worden ist. Jensen et al. haben vorgeschlagen, dass es eventuell die Probleme in der Methodik der Thermodilutionsmethode mit dem PAK zuzuschreiben ist, dass die Korrelation zu der ICG-Methode so unbefriedigend ist.¹³ Das potentielle Missverständnis, den PAK als einziges Referenzverfahren für die HZV-Messung einzusetzen ist kürzlich von Yung et al. demonstriert worden.¹¹ Die Gruppe hat spontan atmende Patienten mit pulmonalem Hypertonus untersucht. Das ICG-HZV zeigte eine signifikant höhere Übereinstimmung mit Werten, die nach dem Fick-Prinzip gemessen wurden, als mit Werten, die durch Thermodilution erhoben wurden. Dieses Ergebnis ist wiederholt worden in einem weiteren Dreivegevergleich bei Patienten mit Herzinsuffizienz. Hier war der Grad an Übereinstimmung zwischen ICG und PAK ähnlich zu der zwischen Thermodilution und der Methode nach Fick.⁸ Da es sehr unwahrscheinlich

scheint, dass die Qualität der ICG von der angewandten Referenzmethode beeinflusst wird, spiegeln diese Ergebnisse die Ungenauigkeit der Referenzmethode selbst wieder. Dennoch sind die Ungenauigkeiten fälschlicherweise immer der ICG zugeordnet worden, weil die Thermodilutionsmethode stets unkritisch als „Goldstandard“ betrachtet worden ist, ohne die durchaus bekannten methodischen Probleme der Thermodilution in Betracht zu ziehen.³⁸⁻⁴¹ In einer weiteren gross angelegten Metaanalyse von Studien, die Messmethoden für das HZV vergleichen, berichteten Critchley et al. von einem Mittelwert von 4.8 l/min. 23 Bioimpedanzstudien sind in diese Metaanalyse eingeschlossen worden.⁴² Die ICG-Methode wurde entweder mit der Thermodilution, der Farbindikator dilution oder der direkten Fick-Technik verglichen. Der summarische Bias lag bei 0.6 l/min. Die Konfidenzintervalle betragen ± 1.7 l/min. Der prozentuale Fehler für Studien, die die ICG benutzten war 37% in Relation zur Referenztechnik. In ihrer Arbeit definierten Critchley et al. auf der Grundlage statistischer Analysen die akzeptablen Grenzen der Übereinstimmung zweier verschiedener HZV-Messmethoden. Sie unterstellen einen Ausgangs-Irrtum von $\pm 20\%$ für die Messung einer physiologischen Variable wie des HZV. Der nachgewiesene Fehler der Thermodilutionstechnik beträgt z.B. für Einzelmessungen 22%.^{40,41} Critchley et al. demonstrierten bei der Kombination beider Fehlerquellen, sowohl der Test- als auch der Referenzmethode mit einem Fehlerdiagramm, dass ein mittlerer prozentualer Fehler von ungefähr 30% zwischen zwei verschiedener Methoden klinisch akzeptabel ist, wenn der Ausgangs-Irrtum bei beiden Methoden gleich dem zu erwartenden Fehler bei den HZV-Messungen mit der Thermodilution ist. Folglich kann nach objektiven Kriterien gemessen, die Übereinstimmung zwischen ICG-HZV und PAK-HZV, die in den aktuellen Studien festgestellt worden ist, als akzeptabel gewertet werden. Die beiden Techniken können so austauschbar eingesetzt werden.

Bei der hier vorgestellten Studie interpretierte der Aesculon Electrical Velocimetry Comprehensive Cardiovascular Monitor die ICG als die maximale Rate der Änderung der Bioimpedanz als Ohm'sches Äquivalent der mittleren aortalen Blutflussgeschwindigkeit und errechnete dadurch die EV (Seite 26 und 27). Als Referenzmethode erfolgte die HZV-Messung mit der TEE auf dem Niveau der Aortenklappe, wo der wirksame Querschnitt für den Blutfluss bestimmt wurde. Die $AVOA_{\text{eff}}$ wurde über das Dreiecksmodell von Darmon errechnet.^{4,22} In einer aktuellen Untersuchung durch Schmidt et al. wurde das Dreiecksmodell zur Berechnung der $AVOA$ dem Kreismodell vorgezogen.⁴³ In einer Untersuchung an 228 Patienten, die zu einer koronararteriellen Bypassoperation anstanden, korrelierten die Ergebnisse der Aortenklappenöffnungsfläche aus Kreismodell und Dreiecksmodell nicht miteinander. Die Ergebnisse des Dreiecksmodells ähnelten jedoch stärker den Ergebnissen der Untersuchung von Handke, der die Aortenklappenöffnungsfläche mit einer dreidimensionalen Doppler-Echokardiographie ausgemessen hat.⁴⁴ Das Doppler-Verfahren ermöglichte es, das Flussgeschwindigkeitsprofil auf Höhe der Aortenklappe abzuleiten und über das daraus gebildete Integral wurde das VTI bestimmt. Aus dem Produkt von $AVOA_{\text{eff}}$ und VTI wurde das SV errechnet und durch Multiplikation mit der Herzfrequenz kalkulierte sich das HZV. EV-HZV und TEE-HZV gemessen nach der Anästhesieeinleitung bei koronarchirurgischen Patienten, waren signifikant miteinander korreliert ($r^2 = 0.86$). Der Bias zwischen den beiden Messmethoden war klein (0.18 l/min), die obere und untere Grenze der Übereinstimmung lagen nahe beieinander (± 1.18 l/min) und der prozentuale Fehler war innerhalb akzeptabler Grenzen (29%).

Zusammenfassend konnte demonstriert werden, dass der Aesculon-Monitor HZV-Untersuchungen bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung mit klinisch akzeptabler Genauigkeit anfertigen kann. Diese Methode benötigt keinen ausgewiesenen Untersucher, ist einfach durchzuführen und verlangt nur die Aufbringung von Standard-EKG-Elektroden. Sie ist

nichtinvasiv und bietet eine kontinuierliche Einschätzung des HZV von Schlag zu Schlag über einen beliebig langen Zeitraum.

4.5 Limitationen

Einschränkungen der Methode der ICG treten unter bestimmten klinischen Bedingungen auf, bei der die intrathorakalen Volumenverschiebungen falsch gewertet werden.¹⁵ Die hämodynamisch jeweils signifikante Aortenklappeninsuffizienz, die Aortendilatation, Aneurysmen und Coarctation, intra- und perikardiale Shunts, ventrikuläre Arrhythmien sowie das Lungenödem sorgen für eine Fehleinschätzung der Impedanzmessung.

5. Anhang

5.1 **Abbildungs- und Tabellenverzeichnis**

Tabellenverzeichnis		Seite
Tabelle 1	Physiologische Ereignis-Zeitpunkte in der Impedanzkardiographiekurve der Abbildung 9.	25
Tabelle 2	Demographie und Hämodynamik der 37 Patienten.	33

Abbildungsverzeichnis		
Abbildung 1	Schematische Sondenposition der TEE im mittleren Ösophagus.	10
Abbildung 2	Die geschlossene Aortenklappe im Kurzachsenblick der TEE.	11
Abbildung 3	Die Aortenklappe während der frühen Systole.	12
Abbildung 4	Die Aortenklappe am Ende der Systole.	13
Abbildung 5	Schematische Sondenposition der tief transgastrischen Einstellung.	14
Abbildung 6	Modifikation der klassischen transgastrischen Einstellung.	15
Abbildung 7	Diagramm der Flussgeschwindigkeitsänderung über der Zeit.	17
Abbildung 8	Impedanzkardiographiekurve mit der ersten mathematischen Ableitung, EKG und PKG.	24
Abbildung 9	Physiologische Ereignis-Zeitpunkte im Verlauf der Impedanzkardiographiekurve.	25
Abbildung 10	Änderung der Impedanz durch Neuausrichtung der Erythrozyten.	28
Abbildung 11	Darstellung der ungerichteten Erythrozyten in der Aorta.	29
Abbildung 12	Darstellung der gerichteten Erythrozyten in der Aorta.	29
Abbildung 13	Plazierung der Elektroden zur Messung der thorakalen Impedanz.	30

Diagrammverzeichnis

Diagramm I	Punktediagramm der EV-HZV und TEE-HZV Daten.	35
Diagramm II	Regressionsanalyse der EV-HZV und TEE-HZV Daten.	36
Diagramm III	Verteilung der Unterschiede der beiden Messmethoden.	37

5.2 Datentabelle

No	Age	Sex	Weight	Height	D-CO	AVOA	VTI	TEB-CO	LVET	HR	D-CO	TEB-CO
1	57	M	98	184	4,10	2,88	26,4	4,58	342	54	4,10	4,58
2	57	M	98	184	7,93	3,45	32,4	6,87	313	71	7,93	6,87
3	81	M	81	181	3,29	3,03	21,7	2,63	326	50	3,29	2,63
4	69	F	79	155	2,68	2,65	12,5	1,89	356	81	2,68	1,89
5	69	F	79	155	3,50	2,59	31,5	2,61	293	43	3,50	2,61
6	66	M	95	178	4,01	2,45	26,0	3,39	391	63	4,01	3,39
7	55	M	85	178	6,60	3,82	37,6	7,52	232	46	6,60	7,52
8	68	F	53	154	3,34	2,99	24,3	3,55	298	46	3,34	3,55
9	63	M	85	177	3,59	2,29	15,4	3,04	324	102	3,59	3,04
10	47	M	93	184	5,43	2,35	27,8	6,14	299	83	5,43	6,14
11	62	M	80	174	5,64	2,95	29,0	5,84	323	66	5,64	5,84
12	70	M	76	165	2,94	3,40	15,7	2,00	332	55	2,94	2,00
13	64	F	55	155	3,24	3,58	17,4	3,42	302	52	3,24	3,42
14	64	M	97	180	3,50	2,87	16,2	2,80	314	75	3,50	2,80
15	71	M	81	174	2,73	3,08	24,6	1,92	342	36	2,73	1,92
16	71	M	81	174	3,23	2,70	18,4	4,13	279	65	3,23	4,13
17	75	M	75	170	3,15	2,42	15,5	3,26	351	84	3,15	3,26
18	52	M	78	176	3,40	2,66	29,7	3,60	329	43	3,40	3,60
19	52	M	78	176	7,71	2,85	37,6	8,06	265	72	7,71	8,06
20	81	F	81	159	4,32	2,44	20,6	4,67	274	86	4,32	4,67

21	66	M	110	186	4,00	3,01	16,6	4,50	323	80	4,00	4,50
22	80	F	83	172	2,79	2,75	17,5	2,43	366	58	2,79	2,43
23	62	M	84	171	2,87	2,68	21,0	2,28	326	51	2,87	2,28
24	70	F	70	159	4,80	2,64	27,1	3,63	320	67	4,80	3,63
25	43	M	85	185	3,88	3,98	24,4	3,23	302	40	3,88	3,23
26	61	M	94	184	4,71	4,00	25,0	4,25	318	47	4,71	4,25
27	64	F	70	158	2,69	2,75	15,5	1,78	373	63	2,69	1,78
28	64	F	70	158	2,59	2,30	13,2	3,19	266	85	2,59	3,19
29	64	F	70	158	3,08	2,61	15,5	3,48	298	76	3,08	3,48
30	73	M	82	173	4,79	1,86	30,7	5,35	279	84	4,79	5,35
31	81	M	64	159	3,00	2,60	14,8	2,55	340	78	3,00	2,55
32	59	M	72	174	3,52	3,58	18,2	2,98	341	54	3,52	2,98
33	69	M	71	170	6,12	2,87	33,3	5,44	308	64	6,12	5,44
34	55	M	90	184	5,69	3,08	32,4	5,54	247	57	5,69	5,54
35	77	M	106	176	4,15	2,70	29,0	3,65	310	53	4,15	3,65
36	77	M	106	176	4,60	2,42	37,3	4,77	284	51	4,60	4,77
37	75	M	83	170	4,52	2,66	34,7	4,42	252	49	4,52	4,42

x	65,8	82	172	4,11	2,86	24,0	3,93	312	63
SD	9,5	13	10	1,36	0,48	7,6	1,57	36	16

5.3 Danksagung

Mein grösster Dank gilt der Liebe meiner Frau Rieke und meinen Kindern Laura und Linus, die jeden Tag den Mittelpunkt meines Lebens bestimmen. Meinen Eltern möchte ich danken für ihr immer währendes Vertrauen. Danken möchte ich aber vor allem Dr. med. Christoph Schmidt, meinem Mentor und sehr guten Freund, der mich soviel an seiner umfassenden klinischen Erfahrung teilhaben lässt und der durch sein wissenschaftliches Vorgehen den Grundstein zu dieser Promotionsarbeit gelegt hat. Auch meinem Doktorvater Priv.-Doz. Dr. med. Andreas Meissner gilt mein Dank für die unermüdliche Unterstützung während der Anfertigung der Promotion. Bedanken möchte ich mich bei meinem Chef, Prof. Dr. med. Dr. med. h. c. Hugo Van Aken für seine herausragende Menschlichkeit und die Möglichkeit, die Ausbildung zum Facharzt für Anästhesiologie unter seiner Lehre zu absolvieren. Zuletzt geht mein ganz besonderer Dank an Herrn Jürgen Stock, Fachpfleger für Anästhesie und Intensivtherapie, leitender Pfleger der internistischen Intensivstation des Krankenhauses Rüsselsheim, der mir in den Jahren 1993 bis 1998 eindrücklich vorgelebt hat, jeden Menschen unabhängig von seiner sozialen, beruflichen oder ethnischen Herkunft mit dem gleichen Respekt zu behandeln.

5.4 Lebenslauf

Name	Peter Korsmeier
Geburtsdatum/ -ort	31.01.1969 in Lippstadt
Adresse	Eschstr. 42, 48167 Münster
Familienstand	verheiratet mit Ulrike Hribar-Korsmeier, 2 Kinder (Laura und Linus)
Eltern	Vroni und Heinz Korsmeier

Schulbildung

1975 bis 1979	Emstorgrundschule Rheda-Wiedenbrück
1979 bis 1989	Einstein-Gymnasium Rheda-Wiedenbrück, Abschluss Abitur

Studium

10/1989 bis 02/1990	Studium der Chemie an der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn
04/1990 bis 07/1997	Studium der Humanmedizin an der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz
08/1996 bis 08/1997	Praktisches Jahr am Stadtkrankenhaus Rüsselsheim

Examina

03/1992	Ärztliche Vorprüfung
09/1993	Erstes Staatsexamen
09/1995	Zweites Staatsexamen
10/1997	Drittes Staatsexamen

Ärztliche Tätigkeit

07/1998 bis 10/1998	Arzt im Praktikum in der Abteilung für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin des Stadtkrankenhaus Rüssesheim
---------------------	---

11/1998 bis 12/1999	Arzt im Praktikum in der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, Universitätsklinikum Münster (Dir.: Univ-Prof. Dr. med. Dr. h. c. H. Van Aken, FRCA, FANZCA)
---------------------	--

01/01/2000	Approbation als Arzt
------------	----------------------

seit 01/2000	ärztlicher Wissenschaftlicher Mitarbeiter in Weiterbildung in der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, Universitätsklinikum Münster (Dir.: Univ-Prof. Dr. med. Dr. h. c. H. Van Aken, FRCA, FANZCA)
--------------	--

6. Literaturverzeichnis

1. Colucci WS, Braunwald E: Pathophysiology of heart failure. In: Braunwald E, ed. Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia: WB Saunders, 1997: 394-420
2. Connors AF, Jr., Speroff T, Dawson NV, Thomas C, Harrell FE, Jr., Wagner D, Desbiens N, Goldman L, Wu AW, Califf RM, Fulkerson WJ, Jr., Vidaillet H, Broste S, Bellamy P, Lynn J, Knaus WA: The effectiveness of right heart catheterization in the initial care of critically ill patients. SUPPORT Investigators. *Jama* 1996; 276: 889-97
3. 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* 2003; 348: 5-14
4. Darmon PL, Hillel Z, Mogtader A, Mindich B, Thys D: Cardiac output by transesophageal echocardiography using continuous-wave Doppler across the aortic valve. *Anesthesiology* 1994; 80: 796-805; discussion 25A
5. Perrino AC, Jr., Harris SN, Luther MA: Intraoperative determination of cardiac output using multiplane transesophageal echocardiography: a comparison to thermodilution. *Anesthesiology* 1998; 89: 350-7
6. Feinberg MS, Hopkins WE, Davila-Roman VG, Barzilai B: Multiplane transesophageal echocardiographic Doppler imaging accurately determines cardiac output measurements in critically ill patients. *Chest* 1995; 107: 769-773
7. Kubicek WG, Karnegis JN, Patterson RP, Witsoe DA, Mattson RH: Development and evaluation of an impedance cardiac output system. *Aerosp Med* 1966; 37: 1208-12
8. Drazner MH, Thompson B, Rosenberg PB, Kaiser PA, Boehrer JD, Baldwin BJ, Dries DL, Yancy CW: Comparison of impedance cardiography with invasive hemodynamic measurements in patients with heart failure secondary to ischemic or nonischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2002; 89: 993-5
9. Shoemaker WC, Belzberg H, Wo CC, Milzman DP, Pasquale MD, Baga L, Fuss MA, Fulda GJ, Yarbrough K, Van DeWater JP, Ferraro PJ, Thangathurai D, Roffey P, Velmahos G, Murray JA, Asensio JA, EITawil K, Dougherty WR, Sullivan MJ, Patil RS, Adibi J, James CB, Demetriades D: Multicenter study of noninvasive monitoring systems as alternatives to invasive monitoring of acutely ill emergency patients. *Chest* 1998; 114: 1643-52
10. Marik PE, Pendelton JE, Smith R: A comparison of hemodynamic parameters derived from transthoracic electrical bioimpedance with those parameters obtained by thermodilution and ventricular angiography. *Crit Care Med* 1997; 25: 1545-50
11. Yung GL, Fedullo PF, Kinninger K, Johnson W, Channick RN: Comparison of impedance cardiography to direct Fick and thermodilution cardiac output determination in pulmonary arterial hypertension. *Congest Heart Fail* 2004; 10: 7-10

12. Fuller H: The validity of cardiac output measurement by thoracic impedance: A metaanalysis. *Clin Invest Med* 1992; 15: 103-112
13. Jensen L, Yakimets J, Teo KK: A review of impedance cardiography. *Heart Lung* 1995; 24: 183-93
14. Raaijmakers E, Faes TJ, Scholten RJ, Goovaerts HG, Heethaar RM: A meta-analysis of three decades of validating thoracic impedance cardiography. *Crit Care Med* 1999; 27: 1203-13
15. Moshkovitz Y, Kaluski E, Milo O, Vered Z, Cotter G: Recent developments in cardiac output determination by bioimpedance: comparison with invasive cardiac output and potential cardiovascular applications. *Curr Opin Cardiol* 2004; 19: 229-37
16. Strobeck JE, Silver MA: Beyond the four quadrants: the critical and emerging role of impedance cardiography in heart failure. *Congest Heart Fail* 2004; 10: 1-6
17. Tischenko MI: Estimation of stroke volume by integral rheogram of the human body. *Sechenov Physiol J* 1973; 59: 1216-24
18. Kubicek WG, Kottke J, Ramos MU, Patterson RP, Witsoe DA, Labree JW, Remole W, Layman TE, Schoening H, Garamela JT: The Minnesota impedance cardiograph- theory and applications. *Biomed Eng* 1974; 9: 410-6
19. Bernstein DP: A new stroke volume equation for thoracic electric bioimpedance: Theory and rationale. *Crit Care Med* 1986; 14: 904-909
20. Richard R, Lonsdorfer-Wolf E, Charloux A, Doutreleau S, Buchheit M, Oswald-Mammosser M, Lampert E, Mettaufer B, Geny B, Lonsdorfer J: Non-invasive cardiac output evaluation during a maximal progressive exercise test, using a new impedance cardiograph device. *Eur J Appl Physiol* 2001; 85: 202-7
21. Bernstein DP, Osypka MJ: Apparatus and method for determining an approximation of the stroke volume and the cardiac output of the heart. Patent No. 6,511,438 B2, United States Patent and Trademark Office, January 28, 2003. 2003
22. Darmon PL, Hillel Z, Mogtader A, Thys DM: A study of the human aortic valve orifice by transesophageal echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1996; 9: 668-674
23. Shanewise JS, Cheung AT, Aronson S, Stewart WJ, Weiss RL, Mark JB, Savage RM, Sears-Rogan P, Mathew JP, Quinones MA, Cahalan MK, Savino JS: ASE/SCA guidelines for performing a comprehensive intraoperative multiplane transesophageal echocardiography examination: Recommendations of the American Society of Echocardiography Council for Intraoperative Echocardiography and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists Task Force for Certification in Perioperative Transesophageal Echocardiography. *Anesth Analg* 1999; 89: 870-884
24. Daniel WG, Erbel R, Kasper W: Safety of transesophageal echocardiography – A multicenter survey of 10.419 examinations. *Circulation* 1991; 83: 817-821
25. Kececioglu D, Kehl HG, Weyand M: Vorteile und Risiken der intraoperativen transösophagealen Echokardiographie im Kindesalter. *Z Herz-Thorax-Gefäßschir* 1996; 10: 1-7

26. Nyboer J, Bagno S, Barnett A, H HR: Radiocardiograms: Electrical Impedance Changes of the Heart in Relation to Electrocardiograms and Heart Sounds. *J. Clin. Inves* 1940; 19: 963
27. Nyboer J, Marchal M, Marchal MT: Intrathoracic volemic events by tetrapolar electrical impedance detection. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1966; 98: 482-6
28. Harley A, Greenfield JC, Jr.: Determination of cardiac output in man by means of impedance plethysmography. *Aerosp Med* 1968; 39: 248-52
29. Judy WV, Langley FM, McCowen KD, Stinnett DM, Baker LE, Johnson PC: Comparative evaluation of the thoracic impedance and isotope dilution methods for measuring cardiac output. *Aerosp Med* 1969; 40: 532-6
30. Tsadok S: The historical evolution of bioimpedance. *AACN Clin Issues* 1999; 10: 371-84
31. Sramek BB: Cardiac output by electrical impedance. *Med Electron* 1982; 13: 93-7
32. Hamilton WF, Remington JW: The measurement of the stroke volume from the pulse pressure. *Am J Physiol* 1947; 14: 148-51
33. Bernstein DP: A new stroke volume equation for thoracic electrical bioimpedance: theory and rationale. *Crit Care Med* 1986; 14: 904-9
34. Sakamoto K, Kanai H: Electrical characteristics of flowing blood. *IEEE Trans Biomed Eng* 1979; 26: 686-95
35. Bland JM, Altman DG: Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986; 1: 307-310
36. Poelaert J, Skarvan K: *Transoesophageal echocardiography in anaesthesia and intensive care medicine* 2nd ed. London: BMJ Books, 2004. 2004
37. Raaijmakers E, Faes TJ, Scholten RJ, Goovaerts HG, Heethaar RM: A meta-analysis of published studies concerning the validity of thoracic impedance cardiography. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 873: 121-7
38. van Grondelle A, Ditchey RV, Groves BM, Wagner WW, Jr., Reeves JT: Thermodilution method overestimates low cardiac output in humans. *Am J Physiol* 1983; 245: H690-2
39. Kubo SH, Burchenal JE, Cody RJ: Comparison of direct Fick and thermodilution cardiac output techniques at high flow rates. *Am J Cardiol* 1987; 59: 384-6
40. Mackenzie JD, Haites NE, Rawles JM: Method of assessing the reproducibility of blood flow measurement: factors influencing the performance of thermodilution cardiac output computers. *Br Heart J* 1986; 55: 14-24
41. Stetz CW, Miller RG, Kelly GE, Raffin TA: Reliability of the thermodilution method in the determination of cardiac output in clinical practice. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126: 1001-4
42. Critchley LA, Critchley JA: A meta-analysis of studies using bias and precision statistics to compare cardiac output measurement techniques. *J Clin Monit Comput* 1999; 15: 85-91
43. Schmidt C, Theilmeier G, Van Aken H, Flottmann C, Wirtz SP, Kehl H-G, Hoffmeier A, Berendes E: Effective Systolic Orifice Area of

the Aortic Valve: Implications for Doppler Echocardiographic Cardiac Output Determinations. Im Druck, 2005

44. Handke M, Heinrichs G, Beyersdorf F, Olschewski M, Bode C, Geibel A: In vivo analysis of aortic valve dynamics by transesophageal 3-dimensional echocardiography with high temporal resolution. J Thorac Cardiovasc Surg 2003; 125: 1412-9