

Universitätsklinikum Hamburg - Eppendorf

Zentrum für Geburtshilfe, Kinder- und Jugendmedizin
Sektion Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin

Prof. Dr. med. K. Ullrich

Prof. Dr. med. D. Singer

Vergleich von Impedanzkardiographie und Echokardiographie bei der linksventrikulären Schlagvolumenmessung bei Neugeborenen

DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

verfasst von
Jana Hartwich
aus Templin

Hamburg 2016

Angenommen von der Medizinischen Fakultät am: 14.07.2016

Veröffentlicht mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Universität
Hamburg

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: Prof. Dr. D. Singer

Prüfungsausschuss, 2 Gutachter: Prof. Dr. D. Reuter

Im Gedenken an meine geliebte Mutti

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1. Was ist das Herzminutenvolumen bzw. Herzzeitvolumen?	1
1.2. Relevanz der Herzzeitvolumen – Messung	1
1.3. Methoden zur HZV – Messung.....	2
1.3.1. Das Fick´sche Prinzip	2
1.3.2. Thermodilution	2
1.3.3. Transthorakale Echokardiographie	3
1.4. Neuere HZV - Messmethoden.....	4
1.4.1. Finger – Blutdruck – Messung	4
1.4.2. Impedanzkardiographie	4
1.5. Zielsetzung dieser Studie	8
2. Material und Methoden	9
2.1. Erhebung des Patienten - Kollektives	9
2.2. Theoretische Grundlagen und praktische Durchführung der Impedanzkardiographie.....	9
2.3. Theoretische Grundlagen und praktische Durchführung der Echokardiographie	15
2.4. Durchführung der Patienten – Untersuchung	19
2.5. Datenerfassung.....	21
2.6. Zusatzuntersuchung (Elektrodenpositionen)	22
2.7. Statistische Auswertung	23
3. Ergebnisse	26
3.1. Übersicht	26
3.2. Mittelwerte & Standardabweichungen	27
3.3. Korrelationen der Schlagvolumina	27
3.3.1. Zur Herzfrequenz und zum Gewicht	27
3.3.2. Bedeutung von PDA und PFO	32
3.3.3. Betrachtung beider Messverfahren zueinander	34
3.4. Bland – Altman – Analyse.....	35
3.5. Regression	38
3.6. Angleichungsformel für das Aesculon®	41
3.7. Betrachtung der Mehrfachmessungen	42
3.7.1. Streuung der Einzelmessungen.....	42
3.7.2. Einfluss der Mehrfachmessungen (Aesculon® vs. VTI).....	43
3.7.3. Einfluss der Mehrfachmessungen (Aesculon® vs. M – Mode)	45
3.8. Auswertung der verschiedenen Elektrodenpositionen	48
4. Diskussion	55

4.1.	Stellenwert der nicht – invasiven HZV – Bestimmung	55
4.2.	Bedeutung der Impedanzkardiographie	55
4.3.	Interpretation der erhobenen Ergebnisse	56
4.3.1.	Korrelationen	56
4.3.2.	Bland – Altman – Analyse	57
4.3.3.	Methodenkritik	58
4.3.4.	Näherungs – Formel	59
4.3.5.	Betrachtung der Mehrfachmessungen	59
4.3.6.	Einfluss von PDA und PFO	60
4.3.7.	Zusatzuntersuchung zur Elektrodenposition	60
4.3.8.	Schlussfolgerung	62
4.4.	Anregungen.....	62
5.	Zusammenfassung	63
6.	Summary	65
7.	Anhang	67
7.1.	Ethikvotum	67
7.2.	Aufklärungs-, Datenschutz- und Einwilligungsbogen	68
7.3.	Veröffentlichungen.....	71
8.	Abkürzungsverzeichnis.....	72
9.	Literaturverzeichnis.....	74
10.	Danksagung	80
11.	Lebenslauf.....	81
12.	Eidesstattliche Versicherung.....	82

1. Einleitung

1.1. Was ist das Herzminutenvolumen bzw. Herzzeitvolumen?

In einer Minute wird vom Herzen ein bestimmtes Blutvolumen in die Aorta ausgeworfen. Dabei handelt es sich um das HMV mit der Maßeinheit l/min. Beim HZV (englisch: cardiac output, CO) dagegen ist die Zeiteinheit nicht festgelegt, es bedeutet sonst aber dasselbe. Das HZV lässt sich mit Hilfe des Schlagvolumens (SV) und der Herzfrequenz (HF) errechnen:

$$\text{HZV} = \text{SV} \cdot \text{HF}$$

Und es ist neben dem Hämoglobin ein entscheidender Parameter für die Sauerstoffversorgung der Gewebe.⁴

Wird das HZV auf die Körperoberfläche normiert, so ergibt sich der Herzindex, welcher es ermöglicht die Pumpfunktion vergleichbar zu machen, trotz individueller Unterschiede.³⁰

1.2. Relevanz der Herzzeitvolumen – Messung

Zur Beurteilung intensivmedizinisch betreuter Patienten wird das Herzzeitvolumen als ein wichtiger Parameter erachtet. Es ermöglicht Aussagen über das gesamte Herz – Kreislaufsystem und der Versorgung des Körpers mit Sauerstoff. Es hat weiterhin eine große Bedeutung zur Einschätzung einer Schocksymptomatik. Dabei handelt es sich um ein Missverhältnis zwischen dem Herzminutenvolumen und dem Durchblutungsbedarf der Organe.¹ Dies und das daraus teilweise hervorgehende Multiorganversagen sind die Hauptgründe die Mortalität von Patienten, auch Kindern auf Intensivstationen.² Außerdem wäre es nützlich zwischen einem hypovolämischem und kardiogenem Schock zu differenzieren. Beim hypovolämischem Schock fehlt Flüssigkeit im Kreislauf, beispielsweise durch starken Blutverlust oder durch Diarrhoe, und dadurch verringert sich die Pumpleistung des Herzens. Bei dem kardiogenen Schock dagegen ist die Pumpleistung des Herzens zuerst eingeschränkt (z.B. durch eine Pumpschwäche des Herzens, durch Herzrhythmusstörungen oder durch einen angeborenen Herzfehler).¹ Bei beiden Formen wäre das Herzzeitvolumen ein wichtiger Überwachungsaspekt, da es momentan mit Hilfe der klinischen Untersuchung und den üblicherweise

gemessenen Parametern Blutdruck und Herzfrequenz oft nicht möglich ist zwischen Volumenmangel- und kardiogenem Schock zu unterscheiden. Der Volumenmangelschock erfordert eine Volumengabe zur Therapie, der kardiogene Schock dagegen bedarf eine positiv inotrope Behandlung des Herzens. Bei manchen Situationen wie z.B. dem septischen Schock gehen beide Zustände ineinander über. Demzufolge wäre es wünschenswert ein einfaches, kontinuierliches, nicht – invasives und kostengünstigeres Messverfahren zur HZV – Bestimmung einzusetzen, welches auch genaue Ergebnisse erzielt.³

1.3. Methoden zur HZV – Messung

1.3.1. Das Fick´sche Prinzip

Die Indikator – Verdünnungsmethode nach dem Fick´ - Prinzip ermöglicht eine Abschätzung des HZV, indem der gemischt – venöse und der arterielle Sauerstoffgehalt in verschiedenen Herzabschnitten sowie die Sauerstoffaufnahme gemessen wird. Hier ist allerdings eine arterielle Punktion und die Nutzung eines Katheters erforderlich.⁷ Außerdem ist dazu vorab eine Sauerstoff – Verbrauchsermittlung notwendig, die die Anwendung bei pädiatrischen Patienten erschwert bzw. bei Kindern in der Praxis nicht anwendbar macht.

1.3.2. Thermodilution

Das Thermodilutionsverfahren stellt eine weitere Möglichkeit zur HZV – Messung dar. Es wurde ursprünglich 1954 von Fegler eingeführt⁵ und seither in mehreren Studien beurteilt. Die Methode beruht auf einem Pulmonalarterien – Katheter (PAK), welcher an der Spitze mit einem Temperaturmessfühler versehen ist. Dieser Katheter ist von Swan, Ganz und Forrester *et al.* und Ellis *et al.* verbessert worden und dadurch seit den 70er Jahren bei der Behandlung von schwerst kranken Patienten klinisch relevant geworden.⁶

Das Prinzip basiert auf Kälte als Indikator – Medium. Dazu wird eine gekühlte (< 8 °C) 0,9%ige Natrium – Chlorid – Lösung schnell (< 4 s) mit bekannter Menge (etwa 10 – 20 ml) in den rechten Vorhof gespritzt und der PAK registriert dann den Temperaturverlauf in der Arteria pulmonalis. Die Berechnung des HZV aus mindestens drei Messungen erfolgt computergestützt über die Geschwindigkeit

der Temperaturnormalisierung aus der Fläche unter der Thermodilutionskurve mit Hilfe der Stewart – Hamilton – Gleichung.⁵

In der pädiatrischen Intensivtherapie ist dies nicht praktikabel, da diese Methode eine Katheterisierung mit sehr großlumigen Kathetern erfordert. Dort ist der Goldstandard die HZV – Messung mit Hilfe des Fick´ Prinzips oder die transpulmonale Thermodilution (TPTD).

Das TPTD – Verfahren nutzt einen speziellen Katheter, der an der Spitze ebenfalls mit einem Wärmesensor ausgestattet ist und anstatt eines arteriellen Katheters eingesetzt wird – meist in die Arteria femoralis. Über einen zentralen Katheter wird ebenfalls eine Kochsalzlösung vor dem rechten Herzen (entweder kalt oder raumtemp.) injiziert und nach Passage der Lunge und des linken Herzens wird der Temperaturverlauf mittels des intraarteriellen Wärmesensors gemessen. Die Berechnung erfolgt dann wie bereits bei der Thermodilution erklärt. Mehrere Studien zeigten allerdings, dass das HZV aufgrund eines Wärmeverlusts überschätzt wird.⁴

Diese bisher erwähnten Techniken sind aufgrund der dafür jeweils notwendigen speziellen Katheter invasiv und kostenintensiv und außerdem insbesondere bei Säuglingen wegen den derzeit verfügbaren Kathetern und der Gefäßgröße „praktisch nicht“ oder „nicht routinemäßig“ anwendbar.

1.3.3. Transthorakale Echokardiographie

Eine Alternative zu den invasiven Messverfahren bietet die transthorakale Echokardiographie (TTE), welche auf Ultraschallwellen basiert. Diese Technik liefert neben der Messung von mehreren Herz – Indices wie enddiastolisches und endsystolisches linksventrikuläres Volumen, Aortenklappenöffnungsfläche, Ejektionsfraktion, indirekte Abschätzung von Drücken und Flüssen, auch die Möglichkeit das Schlagvolumen abzuschätzen, indem man das endsystolische linksventrikuläres Volumen vom enddiastolische linksventrikuläres Volumen abzieht. Daraus lässt sich dann weiter das Herzzeitvolumen bestimmen. Außerdem hat die TTE den Vorteil, die Anatomie des Herzens einzuschätzen, um Aussagen über bestehende Herzfehler, einen offenen oder geschlossenen Ductus arteriosus Botalli oder bestehende Shunts zu treffen.^{4, 8, 9, 10, 11}

Ein Manko der Echokardiographie besteht allerdings darin, dass es nicht die Gelegenheit einer kontinuierlichen Überwachung bietet, was für schwer kranke

Patienten erforderlich wäre. Weiterhin benötigt der Untersucher eine gute Ausbildung auf dem Gebiet der Echokardiographie und viel Erfahrungen, um genaue Messungen durchzuführen.

1.4. Neuere HZV - Messmethoden

1.4.1. Finger – Blutdruck – Messung

Diese nicht – invasive Technik gibt die Gelegenheit einer kontinuierlichen Überwachung, nicht nur bei Erwachsenen, sondern auch bei Kindern wie Lemson *et al.* zeigen konnte.¹² Sie nutzten dazu eine aufblasbare Fingermanschette und führte die Untersuchung an sedierten Kindern durch. So konnte er den mittleren arteriellen Blutdruck kontinuierlich genau messen. Er schlussfolgerte aber auch, dass diese Methode aufgrund von Schmerzen an wachen Kindern nicht anwendbar sei.¹² Aus diesem Grund ist diese Technik zum Einsatz auf der Kinderintensivstation auch nicht die erste Wahl.

1.4.2. Impedanzkardiographie

Die Impedanzkardiographie, die auf einen elektrischen Strom sowie Spannungs- und Widerstandsänderungen basiert, ist bereits seit 1932 bekannt und wurde von Atzler und Lehmann hervorgebracht.^{13, 39} In den darauffolgenden Jahren wurde dieses System immer wieder überarbeitet und verbessert, u.a. von Nyoboer und Mitarbeiter 1940 oder Kubicek und Kollegen 1966.³¹ Durch die Anwendung in der Raumfahrttechnik 1970 bei der NASA (National Aeronautics and Space Administration) erzielte diese Technik ihren Durchbruch.¹⁴ Seither wurde an ihr geforscht, um sie als nicht – invasive, günstigere Überwachungsmöglichkeit einiger Herzfunktionen einzusetzen. Dabei ist das Schlagvolumen die wichtigste Größe, was diese Methode für die Beobachtung schwer kranker Patienten attraktiv macht.¹⁵ Die bisher zahlreich absolvierten Studien zum Vergleich dieser Praktik zeigten gute¹⁴ und auch schlechte Ergebnisse.^{16, 17, 18} Die Meta – Analyse von Raaijmakers *et al.* ergab ein ebenfalls kontroverses Resultat, zeigte aber, dass bei Erwachsenen die Messmethode nach dem Fick'schen Prinzip versus Impedanzkardiographie besser korrelierte als der Vergleich mit der Echokardiographie.¹⁹

Seit 2001 ist ein neues Modell der Impedanzkardiographie, die „Electrical VelocimetryTM“, auf dem Markt, welches von Bernstein und Osypka entwickelt

wurde.²⁰ Das entsprechende Gerät „Aesculon[®]“ (Osypka Medical GmbH, Berlin, Germany) wurde in dieser Arbeit genutzt. Es bietet im Unterschied zu den bisher erwähnten Methoden zur Bestimmung des Herzzeitvolumens eine kontinuierliche, nicht – invasive HZV – Überwachung. Auch mit diesem Gerät wurden bereits einige Studien durchgeführt. Schmidt *et al.* zeigte dabei an herzchirurgischen Patienten, dass die beiden Techniken „Electrical VelocimetryTM“ und transösophageale Dopplerechokardiographie untereinander austauschbar sind.²¹ Dies konnte auch Norozi *et al.* in seinem Vergleich der „Electrical VelocimetryTM“ und dem Fick’schen Prinzip darstellen. Er führte die Untersuchungen an Kindern mit angeborenen Herzerkrankungen durch.²² Allerdings existieren auch beim Aesculon[®] unterschiedliche Ergebnisse, denn Osthaus *et al.* konnte den Nachweis, dass die „Electrical VelocimetryTM“ und die transpulmonale Thermodilution bei der Messung des HZV nicht übereinstimmen, an Ferkeln erbringen.²³

Das Prinzip der SV – Bestimmung mittels Impedanzkardiographie beruht auf dem Ohm’schen Gesetz. Dies besagt:

$$R = \frac{U}{I}$$

mit

R = Ohm’scher Widerstand

U = Spannungsabfall

I = elektrischer Strom⁴⁰.

D.h. die beiden äußeren Elektroden des Impedanzkardiographierätes senden einen bekannten Wechselstrom aus (etwa 1 mA), der durch den Thorax fließt. Dabei fällt die Spannung über dem Brustkorb ab, was von den inneren Elektroden gemessen wird. Da es sich bei dem Thorax nicht um einen reinen Ohm’schen Widerstand handelt, sondern um eine Impedanz (Wechselstromwiderstand), gilt folgende Beziehung von Wechselstrom und Wechselspannung:

$$Z = \frac{u(t)}{i(t)}$$

mit

- Z = Impedanz
 u(t) = Wechselspannung
 i(t) = Wechselstrom.

Die Impedanz ist von der Querschnittsfläche des Thorax (A), der Länge (L) und dem spezifischen Widerstand des leitenden Elementes (ρ) abhängig. Demnach hängen die Impedanzänderung und die Volumenänderung ($V = A \cdot L$) zusammen, sodass folgende Formeln zur Impedanzänderung benutzt werden können:

$$Z = \rho \cdot \frac{L}{A} \text{ bzw. } Z = \rho \cdot \frac{L^2}{V}$$

mit

- Z = Impedanz
 ρ = spezifischer Widerstand des leitenden Elements
 L = Länge
 A = Querschnittsfläche
 V = Volumen.

Dies stellt die elementare Grundlage der Impedanzkardiographie dar.^{26, 27}

Um daraus das Schlagvolumen zu errechnen, beschrieb Kubicek eine Gleichung:

$$SV = \rho \cdot \frac{L^2}{Z_0^2} \cdot dZ/dt_{\max} \cdot LVET$$

mit

- SV = Schlagvolumen in ml
 ρ = spezifischer Widerstand des Blutes in $\Omega \cdot \text{cm}$
 L = Abstand zwischen den Messelektroden in cm
 Z₀ = Grundimpedanz in Ω

dZ/dt_{\max} = maximale Impedanzänderung in $\frac{\Omega}{s}$

LVET = linksventrikuläre Ejektionszeit in s.

Dafür hat Kubicek einige Voraussetzungen angenommen:

1. Die vom Thoraxgewebe hervorgebrachte Impedanz ist parallel zum Blutvolumen, das sich im Thorax befindet;
2. während der Herzperiode ist die Widerstandsfähigkeit des Blutes konstant;
3. der Thorax hat eine zylindrische Form und umgibt die Aorta als weitere zylindrische Röhre derselben Länge;
4. die Spannungstreuung ist dort gleichartig;
5. das Produkt der maximalen Änderung der Impedanz und der linksventrikulären Ejektionszeit ist direkt proportional zur pulssynchronen Änderung des aortalen Blutvolumens.¹⁵

Die Thoraxform wurde 1982 von Sramek *et al.* in einen Kegelstumpf geändert, da diese Form die Verteilung der elektrischen Felder besser darstellt. Bernstein fügte der neueren Formel noch einen gewichtskorrigierenden Faktor zu, sodass die neue Formel

$$SV = \delta \cdot \frac{(0,17 \cdot H)^3}{4,25} \cdot \frac{dZ/dt_{\max}}{Z_0} \cdot LVET$$

mit

SV = Schlagvolumen

δ = gewichtskorrigierender Faktor

H = Größe

dZ/dt_{\max} = maximale Impedanzänderung

Z_0 = Grundimpedanz

LVET = linksventrikuläre Ejektionszeit

lautete.^{15, 25}

1.5. Zielsetzung dieser Studie

Die Methode der Bioimpedanz – Messung wurde in den letzten Jahren entscheidend verändert, um eine genauere HZV – Bestimmung zu gewährleisten.²⁴

Bisher existiert noch keine Vergleichsstudie mit einer größeren Fallzahl, deshalb wurde in dieser Studie an 102 Patienten der Neonatologie das linksventrikuläre Schlagvolumen gemessen, um zu überprüfen, ob die Impedanzkardiographie bei gesunden Früh- und Neugeborenen eine plausible Bestimmung des linksventrikulären Schlagvolumens (LVSV) ermöglicht.

Als Referenzmethode wurde die Echokardiographie zur Bestimmung des LVSV gewählt, da sie eine nicht – invasive und für die Probanden wenig belastende Methode ist. Zusätzlich sollten Einflussfaktoren wie z.B. Herzfrequenz, Gewicht, Alter, PDA und PFO auf die Güte der Messergebnisse untersucht werden. Beide Messungen des LVSV wurden bei den Probanden synchron und vom Atemzyklus unabhängig durchgeführt.

2. Material und Methoden

2.1. Erhebung des Patienten - Kollektives

Vom 18. August 2010 bis zum 19. August 2011 konnten 102 Patienten in die Studie eingeschlossen werden, welche von der Ethik – Kommission der Ärztekammer Hamburg nach kleineren Änderungen der Aufklärungsbögen im Dezember 2010 abschließend genehmigt worden war (Anhang 7.1.). Die Probanden wurden im Rahmen einer monozentrischen Beobachtungsstudie auf der Wochenstation, der Frühgeborenen – Normalstation und der Frühgeborenen – Intensivstation des Universitätsklinikums Eppendorf akquiriert. Bei diesen Besuchen erfolgte die Aufklärung der Erziehungsberechtigten sowie auch die Aushändigung des Aufklärungsbogens und der Einverständniserklärung, mit welcher die Eltern schriftlich einwilligten (Anhang 7.2.). Des Weiteren wurde ein Aushang im Stillzimmer der Wochenstation gemacht, um weitere Teilnehmer für diese Studie zu rekrutieren.

Das Einschlusskriterium für die Studie war, dass es sich um kreislaufgesunde, stabile Kinder handelte. Alle Testpersonen, die lebenserhaltende Maßnahmen wie invasive Beatmung und Katecholaminzufuhr erhielten, wurden ausgeschlossen. Weiterhin führten Herzfehler, Fehlbildungen der inneren Organe, statt gehabte Transplantationen, massive Mengen an freier Flüssigkeit und offene Bauchwunden zum Ausschluss. Patienten mit einem physiologisch noch offenen Ductus arteriosus Botalli und einem offenen Foramen ovale wurden nicht ausgeschlossen und der Einfluss dieser Gegebenheiten wurde zudem analysiert.

So konnten insgesamt 43 Mädchen und 59 Jungen im Alter von durchschnittlich 244:01 h (3:52 h – 2160 h; Median: 49:24 h) eingeschlossen werden. Die Größe der Kinder lag im Durchschnitt bei 48 cm (36 – 61 cm) und das Gewicht bei 2,42 kg (1,23 – 4,6 kg; Median: 3,32 kg).

2.2. Theoretische Grundlagen und praktische Durchführung der Impedanzkardiographie

2001 arbeiteten Bernstein und Osypka ein neues Modell der Impedanzkardiographie aus, indem sie das Bioimpedanzsignal anders deuteten. Diese neue Variante („Electrical VelocimetryTM“) brachte eine neuartige Methode, die „Electrical CardiometryTM“ hervor. Sie basiert auf der

sich während des Herzzyklus ändernden Leitfähigkeit des Blutes in der Aorta, wobei dies als Mischung aus Ohm'schen (Flüssigkeit) und kapazitiven (Zellmembranen und Erythrozyten) Widerständen beruht.

Die in der Aorta vorhandenen Erythrozyten sind vor der Aortenklappenöffnung ungeordnet (am Ende der Diastole) und richten sich dann mit der Öffnung der Aortenklappe alle parallel dem Blutfluss aus (am Beginn der Systole). Dies stellt die Abbildung 1 dar.²⁰

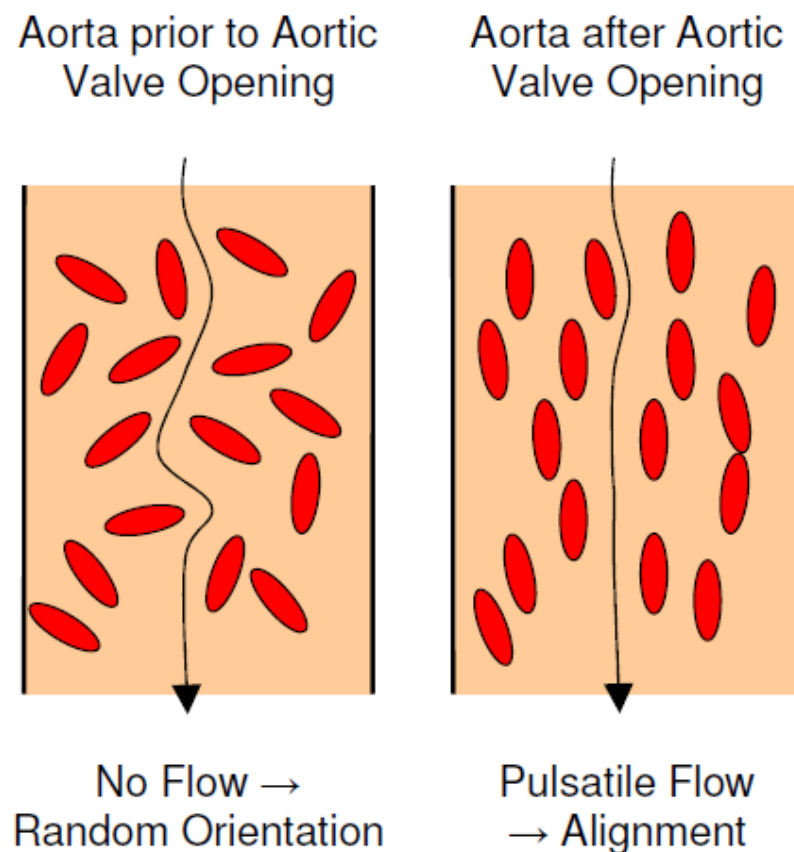


Abb. 1: Verhalten der Erythrozyten vor und nach der Öffnung der Aortenklappe²⁰

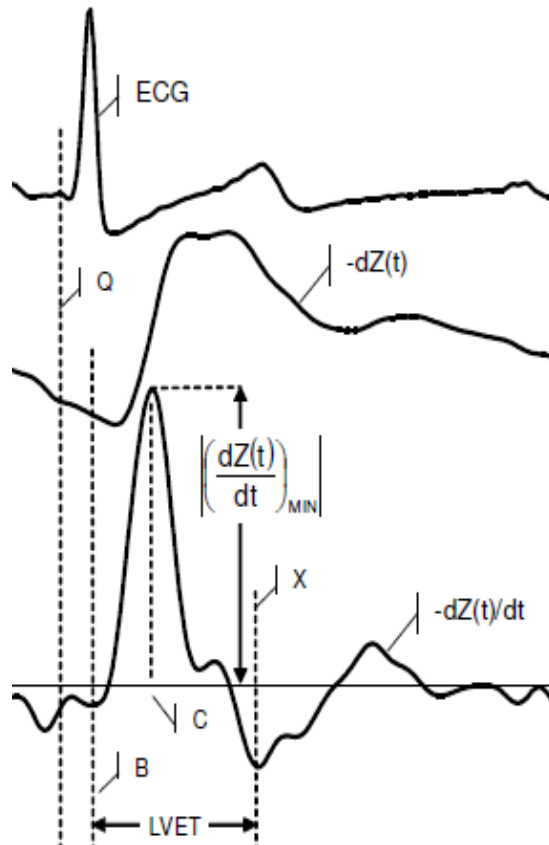


Abb. 2: Impedanzableitung eines Herzschlages²⁰

In Abbildung 2 sind diese Vorgänge auch in den Kurven des Impedanzkardiographiemonitors ablesbar, wobei die Markierung B den Zeitpunkt der ungeordneten Erythrozyten und Markierung C den Moment der Erythrozytenausrichtung kennzeichnet.²⁰

Die Bioimpedanz wird bei der „Electrical CardiometryTM“ über dem Brustkorb in Zusammenhang mit dem Herzrhythmus gemessen, woraus dann das Schlagvolumen abgeschätzt werden kann. Dafür verwendete man vier EKG – Elektroden, die an der linken Körperseite wie in Abbildung 5 dargestellt angebracht werden. Über die jeweils außen liegenden Elektroden fließt ein elektrischer Wechselstrom über den Brustkorb mit einer konstanten Amplitude. Dieses Phänomen ist über die sehr gute Leitfähigkeit des Blutes, welches dort hauptsächlich in der Aorta fließt, zu erklären. Über die beiden inneren Elektroden wird zum einen das EKG und zum anderen die entstandene Spannung wieder abgeleitet. Somit entsteht ein Verhältnis aus dem eingesetzten Wechselstrom und der gemessenen Spannung, welches der über die Zeit gemessenen Leitfähigkeit (Bioimpedanz) gleicht. Diese kann mit Hilfe

der folgenden Formel dargestellt werden:

$$Z(t) = Z_0 \cdot \Delta Z_R \cdot \Delta Z_C$$

- Z_0 = Grundimpedanz
- ΔZ_R = Impedanzänderung während des Atemzykluses
= gilt als Artefakt zur Schlagvolumen (SV) – Einschätzung und wird unterdrückt
- ΔZ_C = Impedanzänderung während der Herzperiode.²⁰

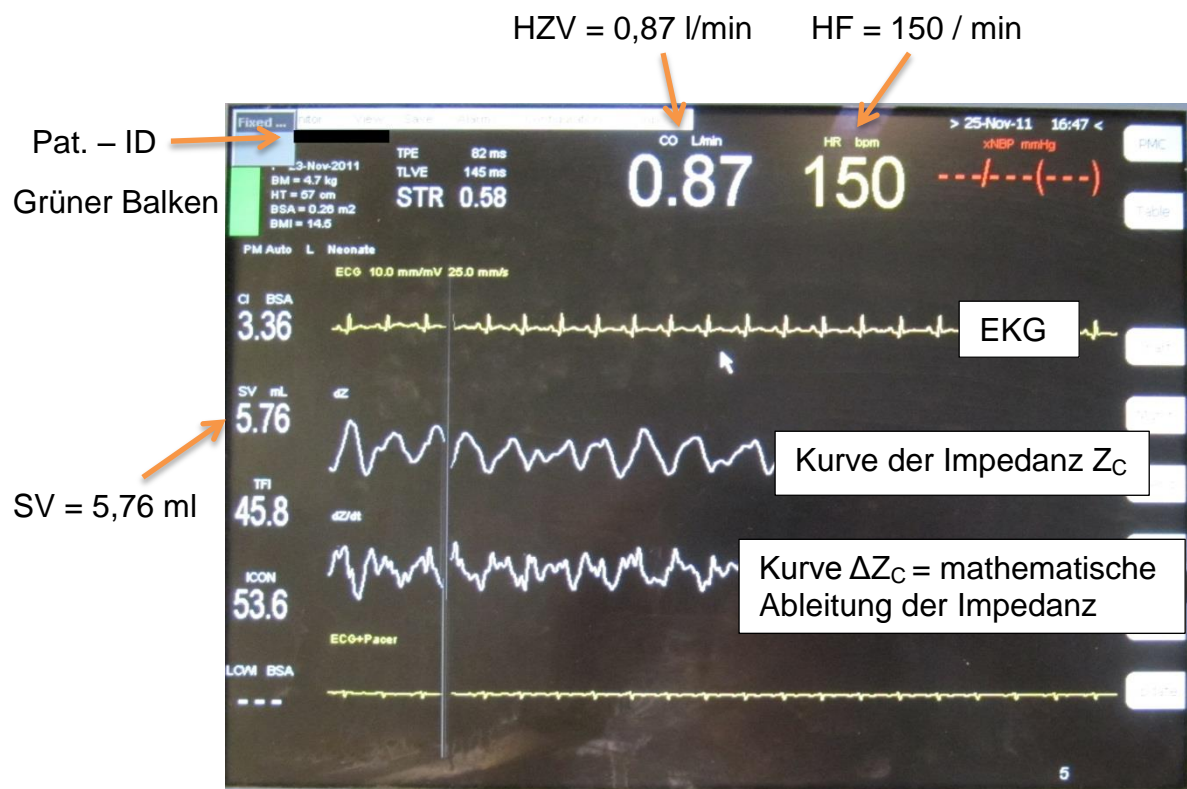


Abb. 3: Messfenster am Aesculon®

Aus den Kurvenverläufen (in Abb. 3 dargestellt) errechnet das Impedanzkardiographiegerät u.a. die Herzfrequenz (HF), das Schlagvolumen (SV) und das Herzzeitvolumen (HZV bzw. englisch CO für cardiac output). Das Aesculon® leitet dafür die Herzfrequenz (HF) direkt aus dem EKG ab. Mit Hilfe der Impedanzkurven können aus der Änderung der thorakalen elektrischen Leitfähigkeit, der Änderungsrate der thorakalen elektrischen Leitfähigkeit, dem Zeitpunkt B (Öffnen der Aortenklappe), C (Zeitpunkt max. Blutbeschleunigung in

der Aorta) und X (Schließen der Aortenklappe) das SV und HZV abgeleitet werden. Für das SV ist dabei noch das Gewicht, welches manuell eingegeben wurde, wichtig, um einen korrekten Messwert zu erhalten. Diese genannten Zeitpunkte sind in Abbildung 2 dargestellt.²⁸

Die Formel, die das Aesculon[®] für die SV – Berechnung verwendet, lautet:

$$SV = V_{EPT} \cdot \bar{v}_{AORTA} \cdot FT_C$$

V_{EPT} = Blutmenge im Oberkörper (engl. Volume of electrically participating tissue) in ml

\bar{v}_{AORTA} = mittlere Flussgeschwindigkeit des Blutes in der Aorta in m/s

FT_C = Auswurfzeit (LVET in Abb.2) in Sekunden (engl. Corrected flow time).

Das V_{EPT} errechnet das Aesculon[®] aus dem Gewicht. Das HZV wird nach folgender Formel bestimmt:

$$HZV = SV \cdot HF$$

HZV = Herzminutenvolumen

SV = Schlagvolumen

HF = Herzfrequenz.²⁸

Nach Einschalten des Aesculon[®] konnten die Daten der Probanden (Geburtsdatum- und -uhrzeit, Größe in cm, Gewicht in kg) manuell in das Programm eingegeben werden. Nach dieser Prozedur öffnete sich das Messfenster des neuen Patienten (Abbildung 4).

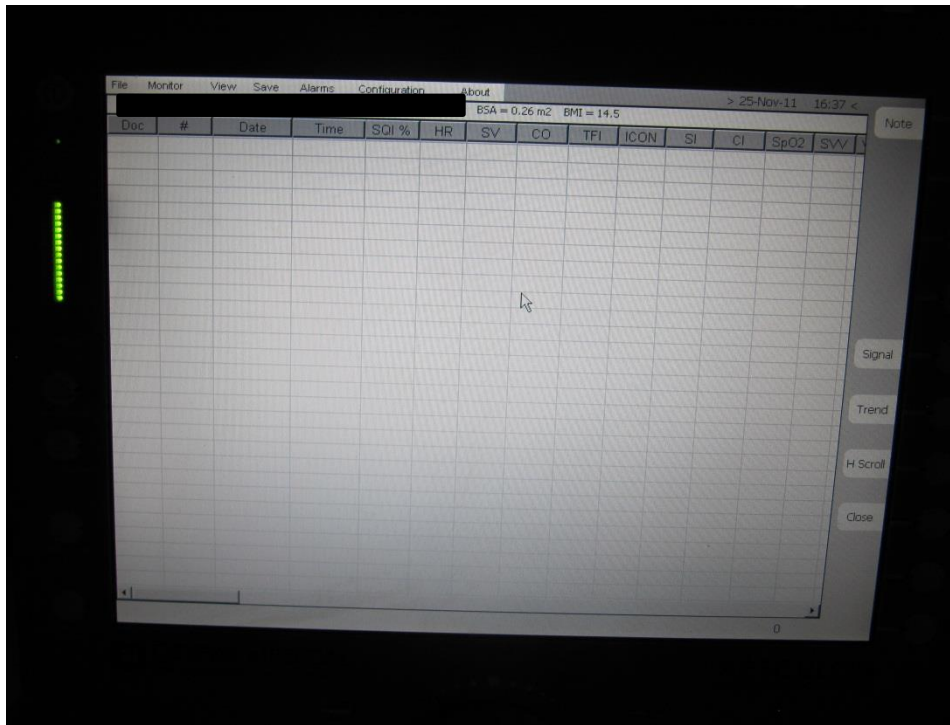


Abb. 4: Messfenster eines Patienten, bevor eine Messung absolviert wurde

Weiterhin wurden vier EKG – Elektroden (Hersteller: 3M Health Care, Red Dot™) für Säuglinge und Kleinkinder benötigt, die mit dem Kabel des Aesculons® in die dafür vorgesehenen Buchsen (mit A – D gekennzeichnet) verbunden wurden. Die vier EKG – Elektroden wurden am Kind entsprechend der Abbildung 5 angebracht. Dazu befestigte man die Elektrode der Buchse A am Kopf, B an der linken Seite des Halses, C an der linken Thoraxseite im Verlauf der vorderen Axillarlinie auf Höhe des Xiphoids und D am linken Oberschenkel (vom Hersteller empfohlen). Während der Untersuchung lagen die Kinder auf dem Rücken.

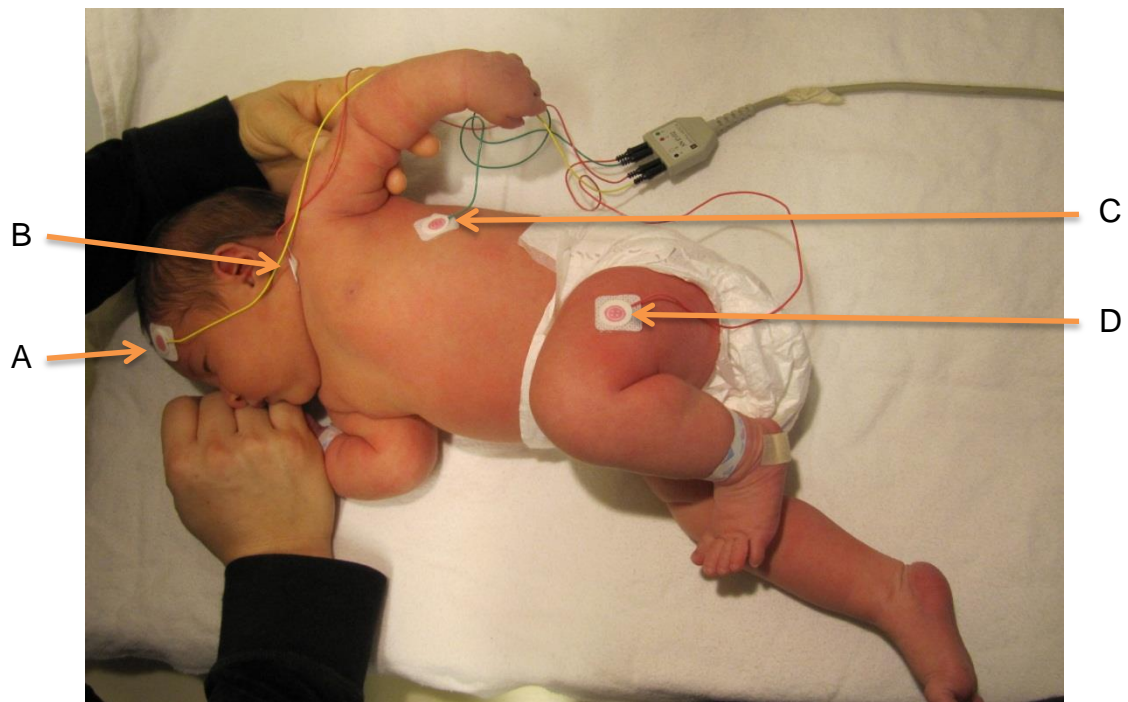


Abb. 5: Elektrodenposition bei den Messungen

Nach dem Anbringen der Elektroden am Patienten gemäß den Empfehlungen des Herstellers und dem Anschluss dieser am Gerät wurden Vitalkurven sichtbar:

1. EKG
2. Verlauf der thorakalen elektrischen Bioimpedanz, v.a. die Änderung der Bioimpedanz im Verlauf des Herzzykluses (ΔZ) bzw. deren Änderungsrate $\frac{dZ(t)}{dt}$, was an der Brustkorboberfläche registriert wird.²⁸

Wenn diese Elektroden ein gutes Signal erfassen konnten, wurde dies am Aesculon[®] mittels eines grünen Balkens links oben im Monitorbild abgebildet (Abb. 3). Das Gerät benötigte aber auch eine Erkennung des EKGs, um messen zu können.

2.3. Theoretische Grundlagen und praktische Durchführung der Echokardiographie

Der Ultraschallkopf sendet Ultraschallwellen aus, die an akustischen Grenzflächen wie z.B. im Blut oder Gewebe reflektiert werden. Wie viel Zeit bis zu dieser Reflektion vergeht, dient dazu den Ort des geschallten Mediums zu

bestimmen. So entstand am Ultraschallmonitor ein Schwarzweiß – Bild. Dabei handelte es sich um Schnittbilder des Herzens dieses Augenblickes. Auf Höhe der Aortenklappe konnte in diesem zweidimensionalen Bild der Blutfluss mit folgenden Messmethoden bestimmt werden.²⁹

Die Messung der linksventrikulären Schlagvolumina erfolgte mit zwei verschiedenen Methoden:

1. Mittels Flussvolumenmessung (VTI – Methode)
2. Mittels SV – Berechnung nach Teichholz (M – Mode)

Zu 1.:

Mit Hilfe der Doppler – Technik, bei der die vom Ultraschallsensor detektierte Fließrichtung des Blutes farblich abgebildet wird⁴¹, wurde auf Höhe der Aortenklappe das Flussgeschwindigkeitsprofil der Systole angezeigt. Davon bildete die Ultraschallmaschine das Integral. Dies ergab dann die mittlere systolische Blutflussgeschwindigkeit (= VTI, engl. „velocity time integral“). Durch Multiplikation dieser VTI mit der effektiven systolischen Aortenklappenöffnungsfläche ($AVOA_{\text{eff}}$) errechnete die Maschine das Schlagvolumen (SV). Das Produkt aus SV und der Herzfrequenz ergab wiederum das Herzminutenvolumen (HZV). Die VTI – Messung ist in Abbildung 6 gezeigt. Diese Methode hat den Vorteil, dass sie von der Ventrikelgeometrie und Synchronizität der Kontraktilität unabhängig ist und so auch bei Herzfehlern plausible Ergebnisse liefern würde.

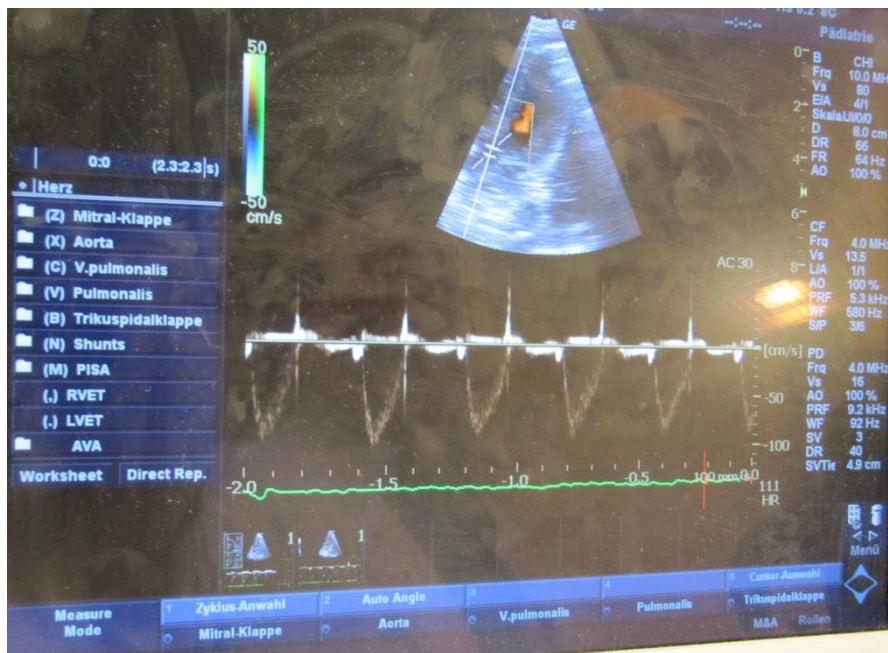


Abb. 6: eigene VTI – Messung

Zu 2.:

Neben den VTI – Messungen wurde auch die M – Mode – Messung, dabei handelt es sich um eine eindimensionale Messmethode⁴², verwendet. Hierbei wurde von parasternal die Aortenklappe, die Funktion des linken Ventrikels und die Mitralklappe angeschaut. Der Ultraschallkopf musste dafür auf dieser Stelle still gehalten werden, sodass die Ultraschallwellen auf der y – Achse, die die Bewegung des Herzens darstellt, liegen. Auf der x – Achse wird dabei die Zeit abgebildet. Dieses Bild durch den linken Ventrikel wurde auf dem Monitor angehalten und vermessen.²⁹

Der linksventrikuläre enddiastolische Durchmesser (LVEDD) und die linksventrikuläre Verkürzungsfraktion (FS LV) konnten dann nach der Vermessung vom Monitor abgelesen werden. Mit Hilfe dieser beiden Werte lässt sich das SV berechnen. In dieser Arbeit hat die Ultraschallmaschine mit Hilfe der Teichholz – Formel das SV ermittelt:

$$V = \left[\frac{7,0}{2,4} + D \right] \cdot D^3$$

V = Volumen

D = „echocardiographically measured internal dimension“

Diese Formel wird zum einen bei den endsystolischen und zum anderen bei den enddiastolischen Messwerten benötigt, um dann beide erhaltenen Werte voneinander zu subtrahieren, was das Schlagvolumen ergibt.¹¹ Die Abbildungen 7 und 8 zeigen M – Mode – Messungen.

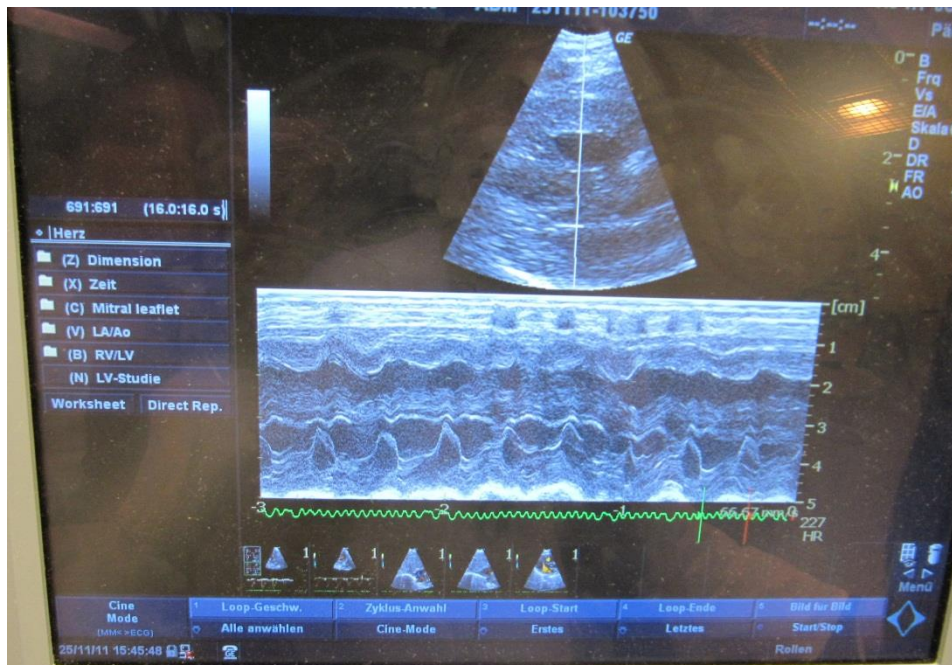


Abb. 7: eigene M – Mode – Messung

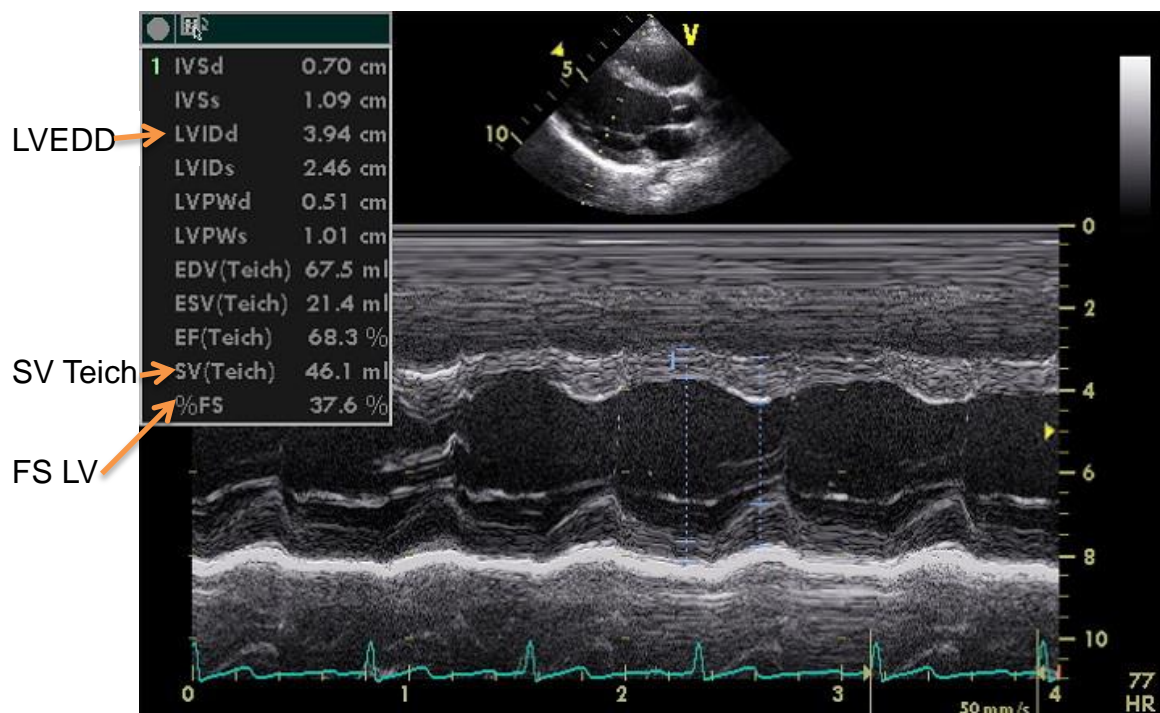


Abb. 8: M – Mode durch den linken Ventrikel mit Messwerten³⁶

Der Aortenklappendurchmesser wurde am Ansatz der Aortenklappentaschen in der parasternalen Längsachse gemessen. Die Aortenklappenfläche konnte dann mit folgender Formel errechnet werden:

$$AoV = \pi \cdot \left(\frac{d}{2}\right)^2$$

AoV = Aortenklappenfläche

d = Durchmesser.

Der Untersucher an der Ultraschallmaschine (Gerätetypen: GE Medical Systems Vivid 7 (CE 0470); GE Healthcare Technologies Logiq P5 (CE 0459); Advanced Technology Laboratories ATL HDI 3000 (CE 0086)) konnte nach Einschalten des Gerätes ebenfalls manuell den Patientennamen eingeben und den entsprechenden Ultraschallkopf zur Herzuntersuchung auswählen.

2.4. Durchführung der Patienten – Untersuchung

Die Messungen wurden immer zu zweit durchgeführt, wobei im folgenden Text mit Untersucher 1 immer der Echokardiographie – Untersucher, welcher während der gesamten Studie immer der selbe war, und mit Untersucher 2 immer der Aesculon® - Untersucher (durch zwei Studenten bedient) gemeint ist. Untersucher 1 verschaffte sich einen Überblick über das Herz, um zu klären ob:

- der Aortenbogen links liegt
- es ein offenes Foramen ovale (PFO) gibt
- es ein Ductus arteriosus Botalli (PDA) existiert
- andere Erkrankungen des Herzens vorliegen (z.B. Klappenstenosen oder andere Vitien).

Wenn der Aortenbogen links lag, konnten die Elektroden des Aesculon® wie in Abbildung 5 gezeigt aufgeklebt werden. Falls ein PFO und / oder ein Ductus arteriosus Botalli gesehen wurden, wurde dies in der Excel – Tabelle festgehalten.

Untersucher 1 führte zuerst drei VTI – Messungen unabhängig vom Atemzyklus durch. Dazu wurden bei jeder Messung drei Herzschläge genommen, die

gleichzeitig (verbal verständigt) von Untersucher 1 und 2 gemessen wurden. Am Aesculon[®] wurde dazu der „Capture“ – Knopf zur Aufzeichnung dieser Messung genutzt. Das gleiche wurde bei den drei M – Mode – Messungen gemacht, wobei hier immer nur ein Herzschlag aufgezeichnet wurde. Die Messungen wurden jeweils für die VTI – Methode und für die M – Mode – Methode je dreimal wiederholt. Die gesammelten Daten wurden von Untersucher 2 in den Laptop eingetragen und gespeichert. Der Aortenklappendurchmesser wurde ebenfalls dreimal hintereinander bestimmt und der Durchschnitt aus diesen gebildet.

Wie sich diese Messungen auf der Wochenstation gestalteten, zeigt Abbildung 9.



Abb. 9: Untersuchungsbedingungen auf der Wochenstation

Untersucher 1 ließ während der gesamten Untersuchung Echokardiographie – Bilder von dem Ultraschallgerät ausdrucken bzw. legte diese im Speicher der Maschine ab. Für einen Messdurchlauf wurden circa 10 – 20 Minuten benötigt.

2.5. Datenerfassung

Ein Laptop (ASUS M2400N, Microsoft® Windows® XP Professional) wurde bei jeder Messung benutzt. Dort war die am Studienbeginn entworfene Excel – Tabelle (Abb. 10) gespeichert, die mit folgenden Daten bei jeder Untersuchung gefüllt wurde:

1. Gewicht
2. Größe
3. Geschlecht
4. Geburtsdatum und –zeit
5. Untersuchungsdatum und -zeit.

Und auch alle erhobenen Messwerte wurden dort zur Speicherung und späteren Verwendung manuell eingetragen. Die benötigten Messwerte waren:

1. VTI
2. Herzfrequenz
3. LVEDD
4. FS LV
5. SV Teich
6. SV des Aesculons®
7. CO des Aesculons®
8. Aortenklappendurchmesser.

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K
1	Diagnose			Messtag				Anmerkungen/Besonderheiten:			
2	Gewicht in kg			Patientennr.				Geschlecht (1=m; 2=w)			
3	Größe in cm										
4											
5	Untersuchungsdatum										
6	Uhrzeit										
7	Geburtsdag			Uhrzeit							
8											
9		VTI 1	VTI 2	VTI 3	M-Mode 1	M-Mode 2	M-Mode 3				
10		Liegend	Liegend	Liegend	Liegend	Liegend	Liegend	Liegend	Liegend	Liegend	Liegend
11											
12	HR										
13	VTI 1										
14	VTI 2										
15	VTI 3										
16	SV Aes										
17	CO Aes										
18	Echo CO I							0	0	0	0
19	MM-CO							0	0	0	0
20											
21	VTI mean	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!
22	aus VTI										
23	Echo SV	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
24	Echo CO ml	#WERT!	#WERT!	#WERT!	#WERT!	#WERT!	#WERT!	#WERT!	#WERT!	#WERT!	#WERT!
25											
26	aus MM										
27	M-M LVEDD										
28	M-M FS LV										
29	SV Teich										
30	M-M CO										
31	M-MCOx100	#WERT!	#WERT!	#WERT!	#WERT!	#WERT!	#WERT!	#WERT!	#WERT!	#WERT!	#WERT!
32											
33	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
34	AOV 1		0	0							
35	AOV 2		0	0							
36	AOV 3		0	0							
37	AOV gemitt	#DIV/0!	0	0	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!
38	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
39	Pi	3,14	3,14	3,14	3,14	3,14	3,14	3,14	3,14	3,14	3,14
40	AOV rad	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
41	AOV rad qu	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
42											
43	Fläche AoV	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Abb. 10: Mustertabelle eines Patienten

2.6. Zusatzuntersuchung (Elektrodenpositionen)

Um einschätzen zu können, ob die vom Hersteller empfohlene Position der vier verwendeten Elektroden die beste ist oder ob andere Platzierungen, die in der Bedienungsanleitung des Aesculons^{® 33} vorgeschlagen werden, besser wären, wurde eine kleine zusätzliche Untersuchungsreihe an vier Probanden mit vier unterschiedlichen Anordnungen (Abb. 11 – 14) durchgeführt.

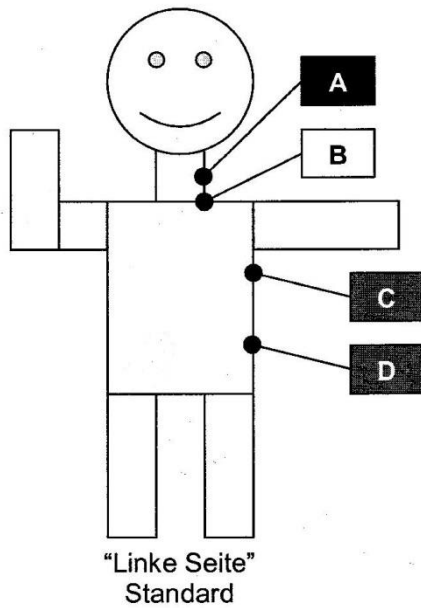


Abb. 11: Position 1³³

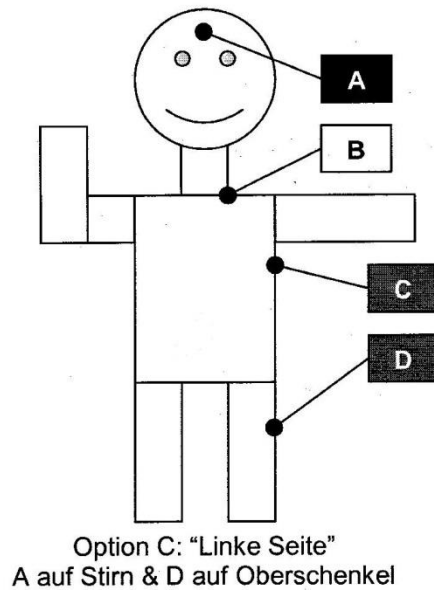


Abb. 12: Position 2³³

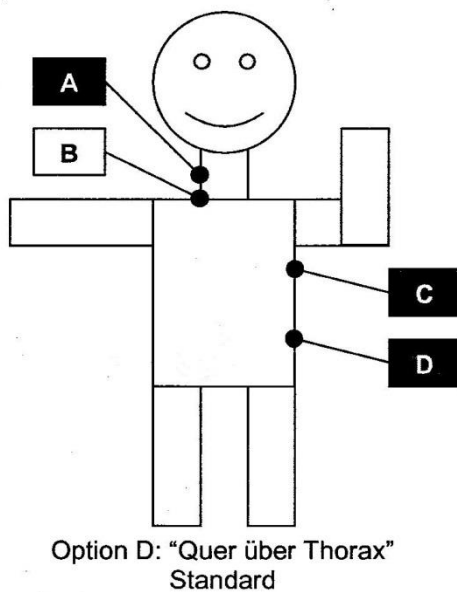


Abb. 13: Position 3³³

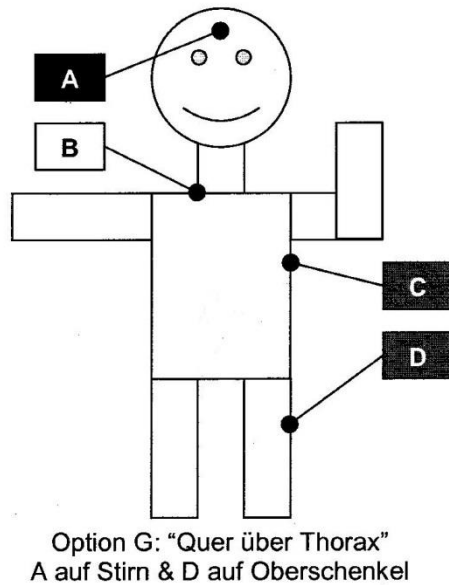


Abb. 14: Position 4³³

2.7. Statistische Auswertung

Zur statistischen Auswertung wurden zunächst alle 102 Excel – Tabellen der einzelnen Patienten zu einer zusammengefügt, um diese Gesamtdatei in die Statistiksoftware einlesen zu können.

Alle erhobenen Daten wurden an einem Dell Optiplex 780 Computer mit der PASW Statistics 18 (Predictive Analysis SoftWare) analysiert.

Zunächst wurden die Mittelwerte für Alter, Größe, Gewicht, Herzfrequenz und

Schlagvolumen bestimmt, um einen Überblick über die durchschnittliche Häufigkeit der 102 Probanden zu bekommen. Die weiter errechnete Standardabweichung schaffte zudem einen Einblick über die Streuung der Daten um den Mittelwert.⁴⁴

Außerdem wurde der Median berechnet, welcher einen Eindruck über die Verteilung verschafft.

Die oben genannte Statistiksoftware ermöglichte weiter die Betrachtung der Korrelationen von SV und Herzfrequenz bzw. Gewicht sowie auch die Schlagvolumina der einzelnen Messmethoden (Impedanzkardiographie versus Echokardiographie mittels Fluss – Volumen – Messungen (VTI) bzw. versus SV – Berechnung nach Teichholz (M – Mode)) gegeneinander. Der Pearson-Korrelations-Koeffizient zeigt uns dabei die lineare Abhängigkeit zwischen metrischen Variablen an.⁴⁵ Damit wurde überprüft, ob sich die SV-Messung mit Echokardiographie und die SV-Messung mittels Impedanzkardiographie entsprechen, d.h. zeigen sie den gleichen Trend in Bezug auf SV-Änderung bei Gewicht- und Herzfrequenzänderung an.

Weiterhin wurden beide Schlagvolumina gegeneinander analysiert, die, bei völliger Übereinstimmung, linear zueinander sein müssten. D.h. der r-Wert würde bei „1“ liegen.⁴⁵ Liegt er bei „0“, streuen die Messwerte zu stark.⁴⁵

Welchen Effekt PDA und PFO auf das SV haben, wurde ebenfalls unter Betrachtung absoluter Werte analysiert.

Um eine Übereinstimmung beider Methoden nachzuweisen, wurden mit allen erhobenen Daten eine Analyse nach Bland – Altman³² durchgeführt. Die Messwerte wurden dazu zunächst in Schlagvolumina des Aesculons[®] versus Schlagvolumina der VTI – Methode bzw. versus Schlagvolumina der M – Mode – Methode aufgeteilt, um die Messvarianten der Referenzmethode zu beachten. Weiter wurden alle Daten zur Basis 10 logarithmiert (\log_{10}), um die Unterschiede zwischen den sehr kleinen Säuglingen und den größeren Kindern anzugleichen. Das Bias und der mittlere prozentuale Fehler wurden dabei ebenso betrachtet.

Auch die Beurteilung der Elektrodenpositionen des Aesculon[®] wurden statistisch mittels Bland – Altman – Analyse eingeschätzt.

Um den Vergleich der einzelnen Messmethoden noch auf andere Weise zu analysieren, wurde außerdem die lineare Regression genutzt, die dazu dienen soll, eine genauere Form eines möglichen linearen Zusammenhanges zu

erstellen.⁴⁵

Für den Vergleich Impedanzkardiographie versus VTI ist zudem eine Annäherungsformel entwickelt worden.

Da die oben genannte Statistiksoftware eine Beachtung der Mehrfachmessungen an einem Patienten nicht ermöglichte, dies aber in der Literatur empfohlen wird³⁸, wurde eine weitere Statistiksoftware (Stata[®]) genutzt. Einige Probanden weisen große Abweichungen vom Mittelwert und auch die Mehrfachmessungen weisen eine große Streuung auf. Um diesen „Ausreißern“ somit nicht so einen großen Einfluss zu gewähren, wurde diese zusätzliche Analyse durchgeführt.

Dazu wurden die SV-Differenzen gebildet und mit diesen eine Varianzanalyse vollzogen.

Für alle statistischen Untersuchungen wurde ein Signifikanzniveau von 5 % angenommen, welches trotz Mehrfachtestungen beibehalten wurde.

3. Ergebnisse

3.1. Übersicht

Es konnten insgesamt 102 Patienten in die Studie eingeschlossen werden, die im Durchschnitt $143:34 \pm 302:46$ Stunden, was sich auf 03:52 h bis 2160 h (Median: 49:24 h) verteilt, alt waren. Das Gewicht und die Größe der Probanden lagen bei $3,22 \pm 0,65$ kg sowie $50,3 \pm 4,28$ cm. (siehe auch Tabellen 1 und 2).

Patientenanzahl	102 ♀ = 43 ♂ = 59
PDA	Ja = 26 Nein = 67 k.A. = 9
PFO	Ja = 66 Nein = 16 k.A. = 20

Tabelle 1: Häufigkeiten

PDA = persistierender Ductus arteriosus

PFO = offenes Foramen ovale

3.2. Mittelwerte & Standardabweichungen

Alter [in h]	143:34 ± 302:46 Median: 49:24
Größe [in cm]	50,3 ± 4,28 Median: 51
Gewicht [in kg]	3,22 ± 0,65 Median: 3,32
HF [in 1/min]	133 ± 22 Median: 130
SV Aes [in ml]	5,58 ± 1,84 Median: 5,69
SV Echo VTI [in ml]	4,84 ± 1,16 Median: 4,84
SV Echo M – Mode [in ml]	5,99 ± 1,69 Median: 5,9
Aortenklappendurchmesser [in cm]	0,71 ± 0,07 Median: 0,72

Tabelle 2: Mittelwerte und Standardabweichungen der Messwerte

HF = Herzfrequenz; SV Aes = gemessenes Schlagvolumen mit dem Aesculon®; SV Echo = gemessenes Schlagvolumen mittels Echokardiographie getrennt nach VTI bzw. M – Mode

3.3. Korrelationen der Schlagvolumina

3.3.1. Zur Herzfrequenz und zum Gewicht

Beide Messverfahren wurden gegen Herzfrequenz und Gewicht in Diagrammen abgebildet, um zunächst zu zeigen, dass beide Methoden ein ähnliches Verhalten bei Veränderung des Schlagvolumens bzw. des Gewichtes haben und somit ähnliche Trends aufzeigen.

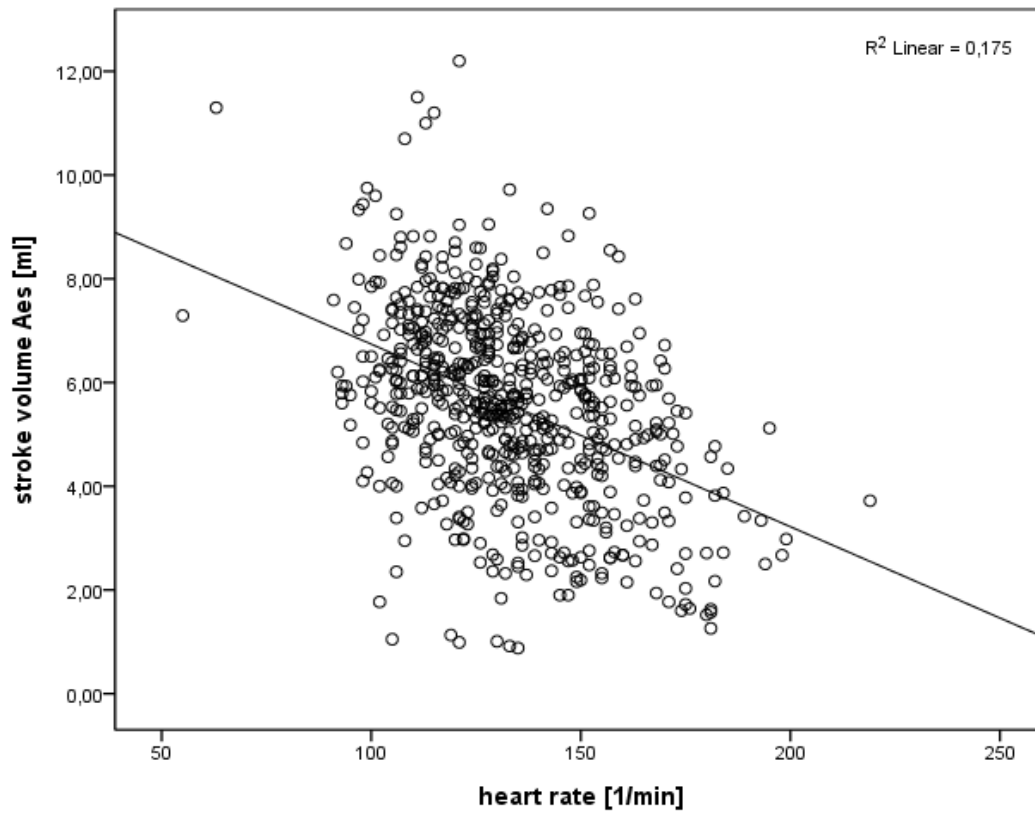


Diagramm 1: SV Aesculon[®] versus Herzfrequenz

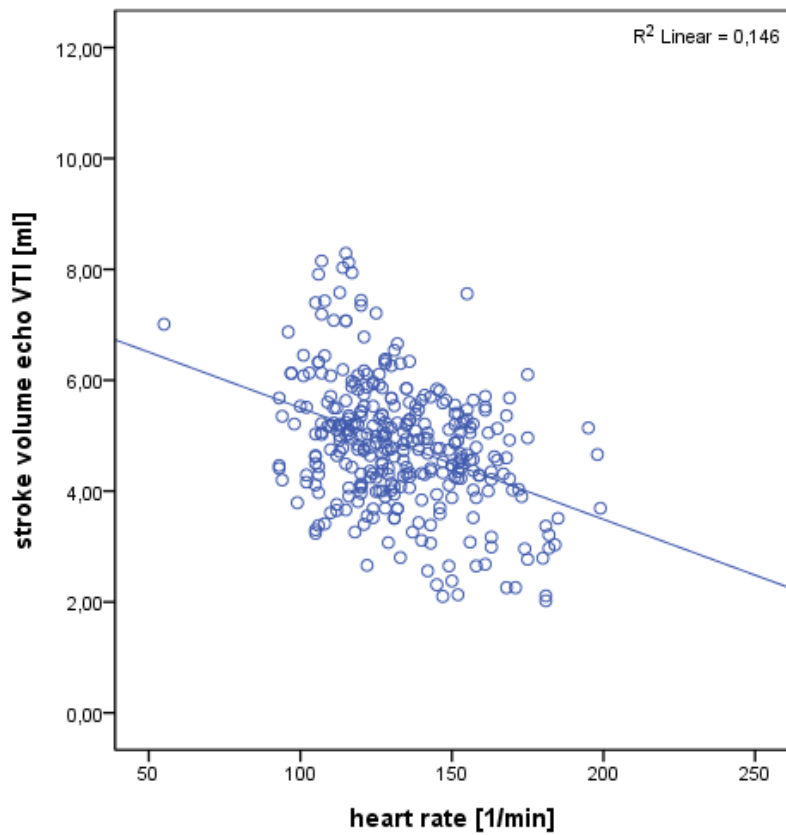


Diagramm 2: SV Echo VTI versus Herzfrequenz

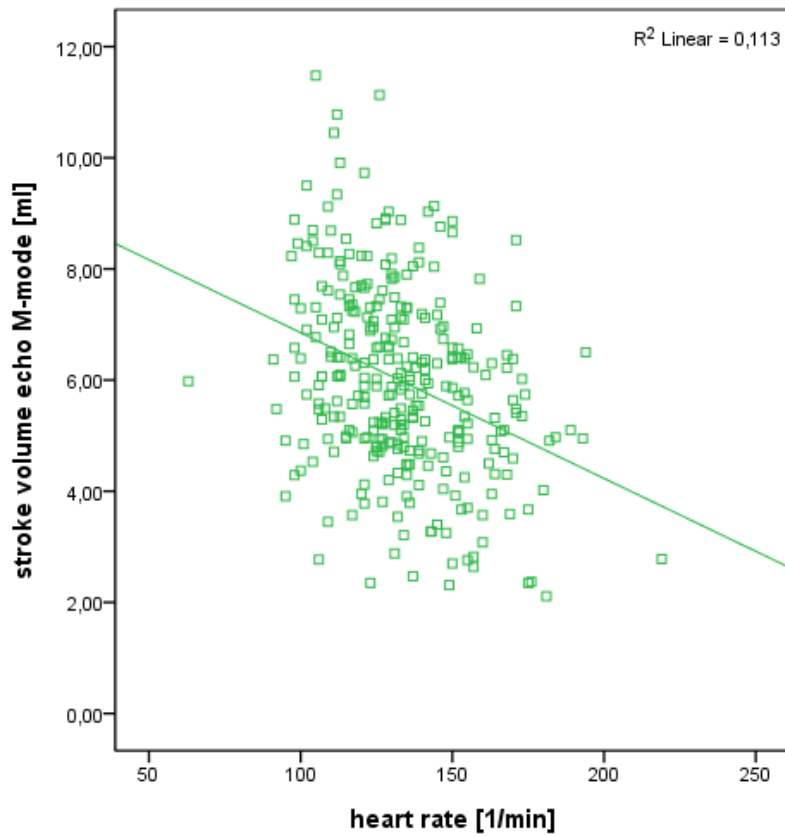


Diagramm 3: SV Echo M – Mode versus Herzfrequenz

Alle drei Diagramme (1 – 3) zeigen, dass das mit den unterschiedlichen Methoden gemessene SV mit steigenden Herzfrequenzen abfällt.

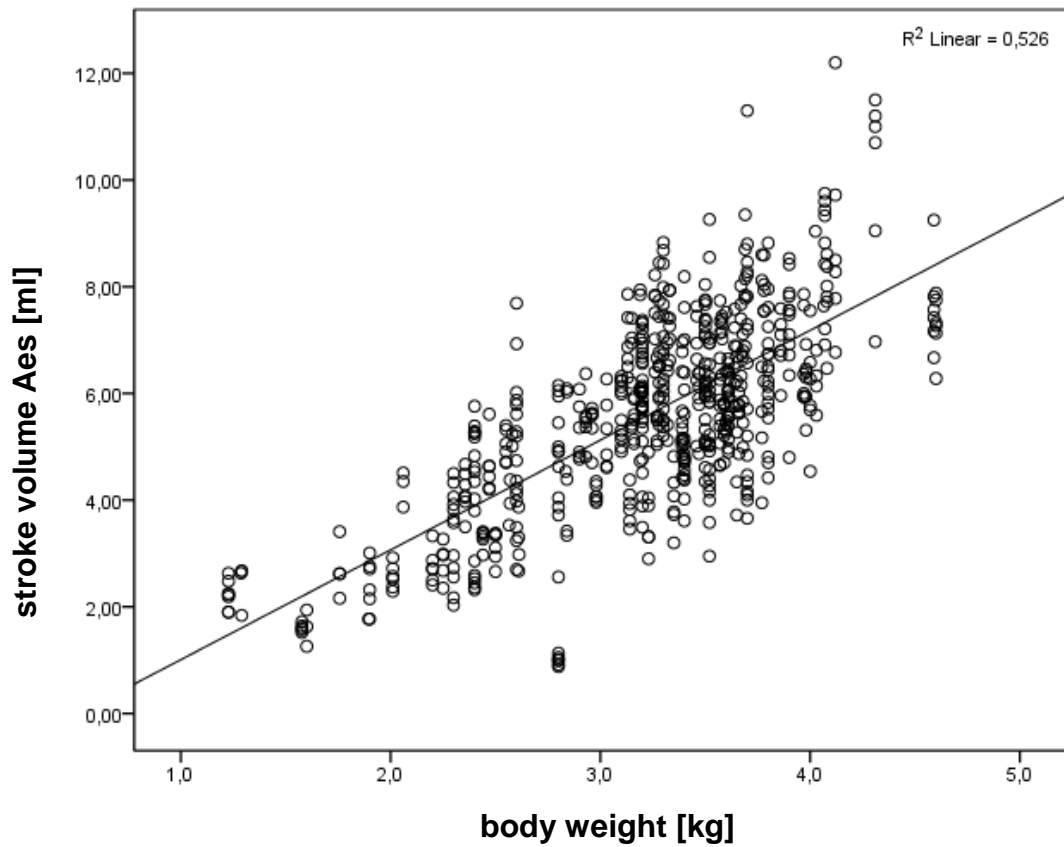


Diagramm 4: SV Aesculon® versus Gewicht

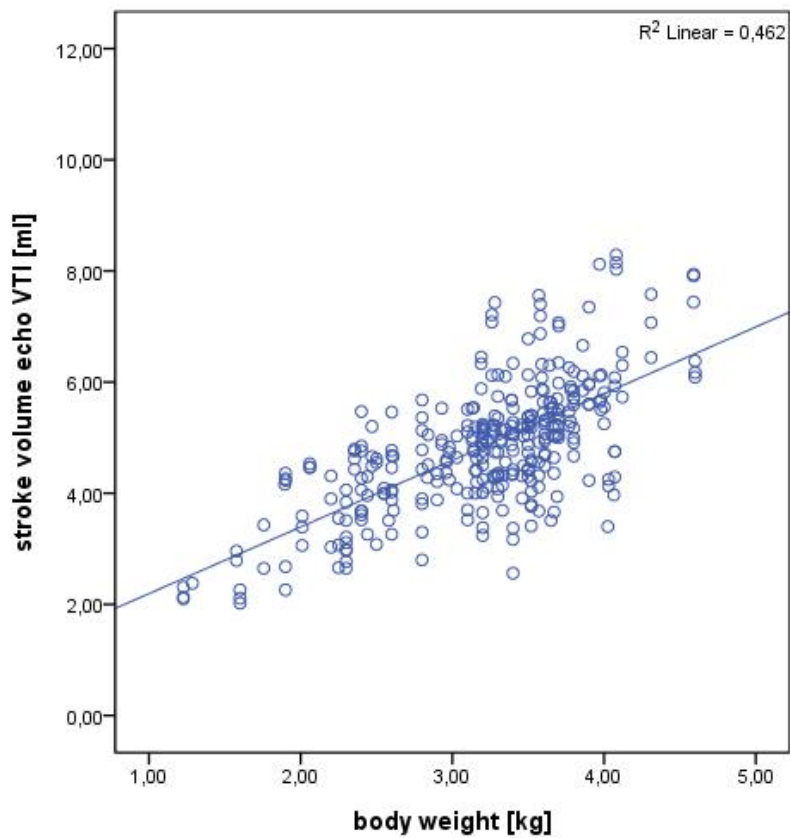


Diagramm 5: SV Echo VTI versus Gewicht

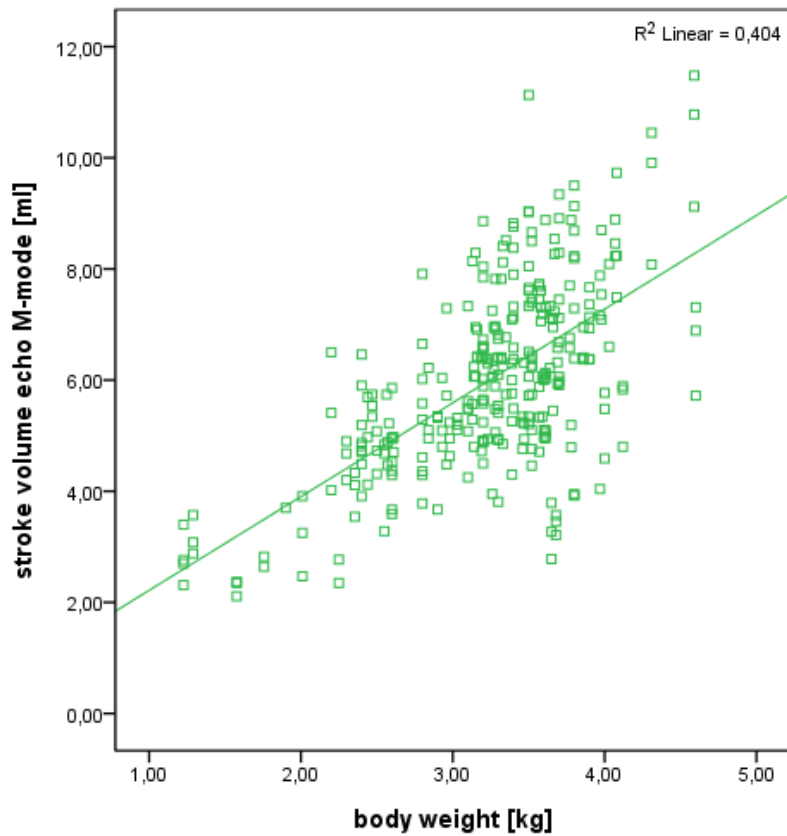


Diagramm 6: SV Echo M – Mode versus Gewicht

Auch bei diesen Diagrammen (4 – 6) stellen alle Messmethoden das steigende SV mit steigendem Gewicht dar.

3.3.2. Bedeutung von PDA und PFO

Der Einfluss eines offenen PDAs bzw. eines offenen PFOs wird in den folgenden Boxplots (Diagramm 7 bis 10) gezeigt.

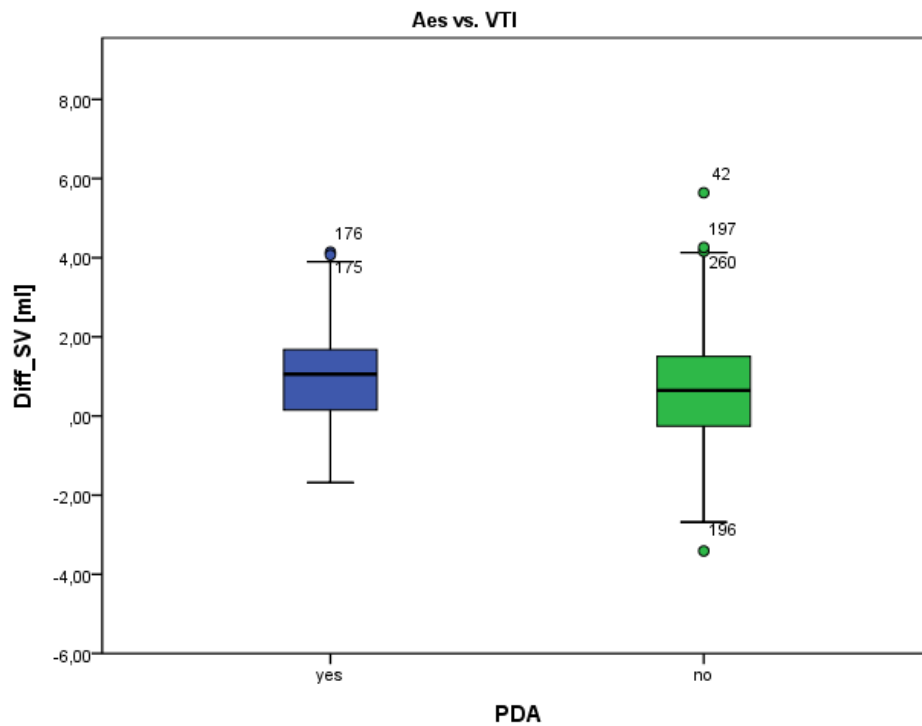


Diagramm 7: SV – Differenzen von Aesculon® und VTI – Methode in Bezug auf (k)einen PDA

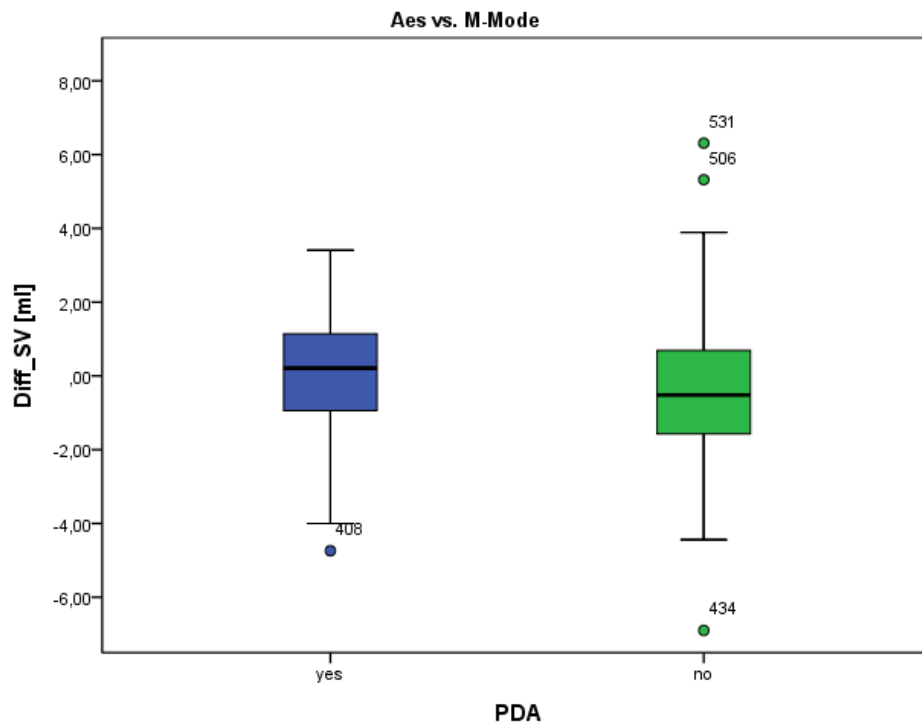


Diagramm 8: SV – Differenzen von Aesculon® und M – Mode – Methode in Bezug auf (k)einen PDA

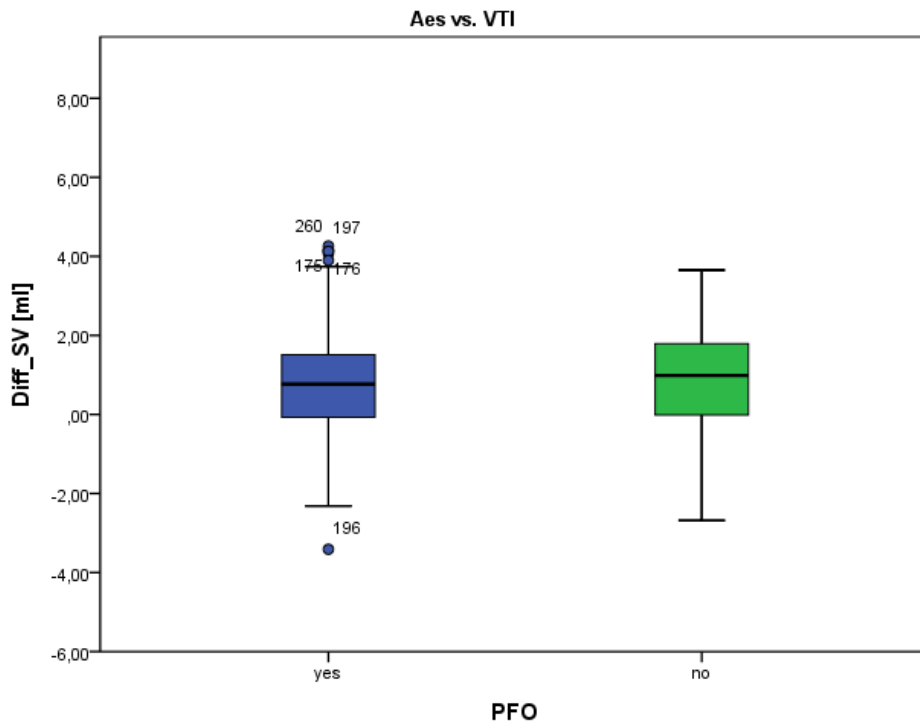


Diagramm 9: SV – Differenzen von Aesculon® und VTI – Methode in Bezug auf (k)einen PFO

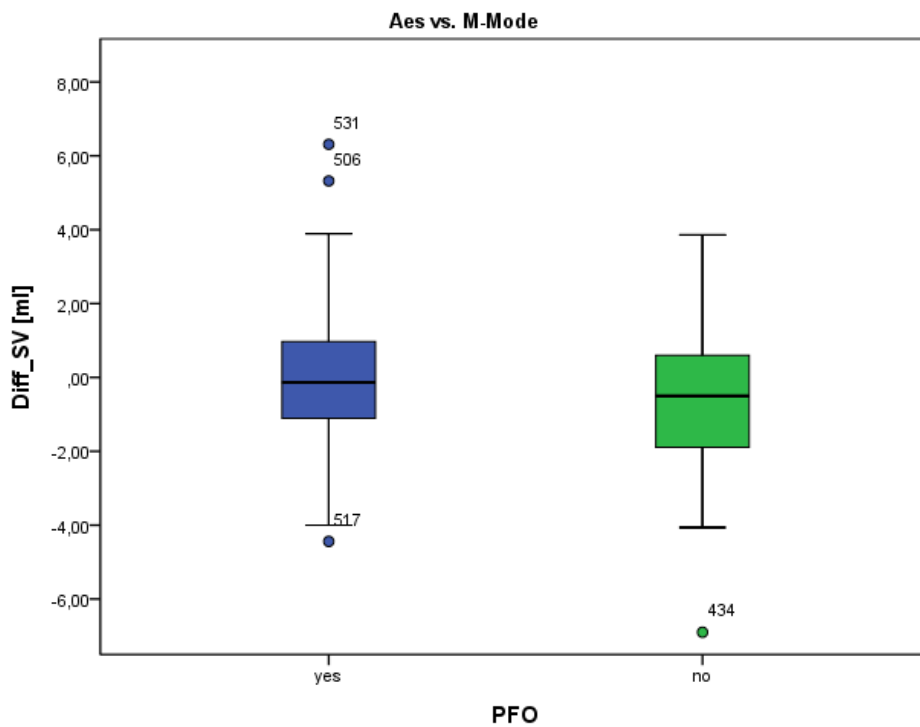


Diagramm 10: SV – Differenzen von Aesculon® und M – Mode – Methode in Bezug auf (k)einen PFO

3.3.3. Betrachtung beider Messverfahren zueinander

Um einen Eindruck über die Übereinstimmung der Messverfahren zu bekommen zeigen die Diagramme 11 und 12 die Schlagvolumina aller Messvarianten, die bei einer Übereinstimmung dieser auf einer Geraden liegen müssten.

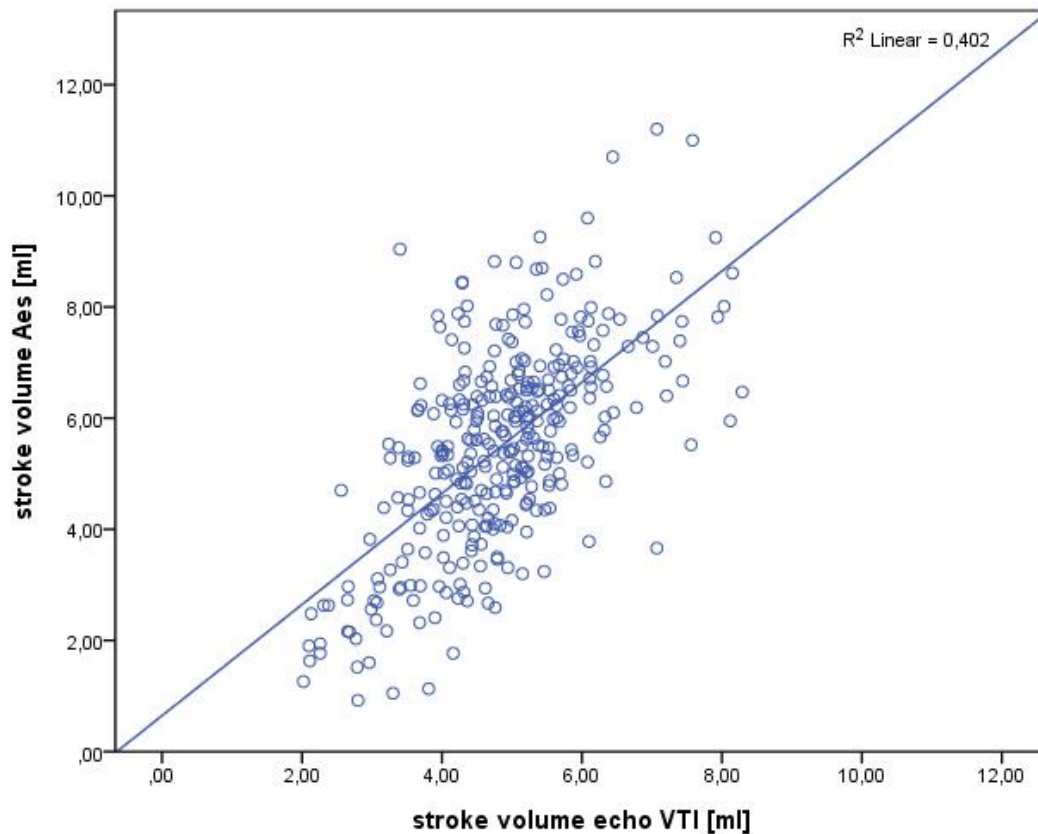


Diagramm 11: SV gemessen mit dem Aesculons[®] sowie der Echokardiographie VTI – Methode

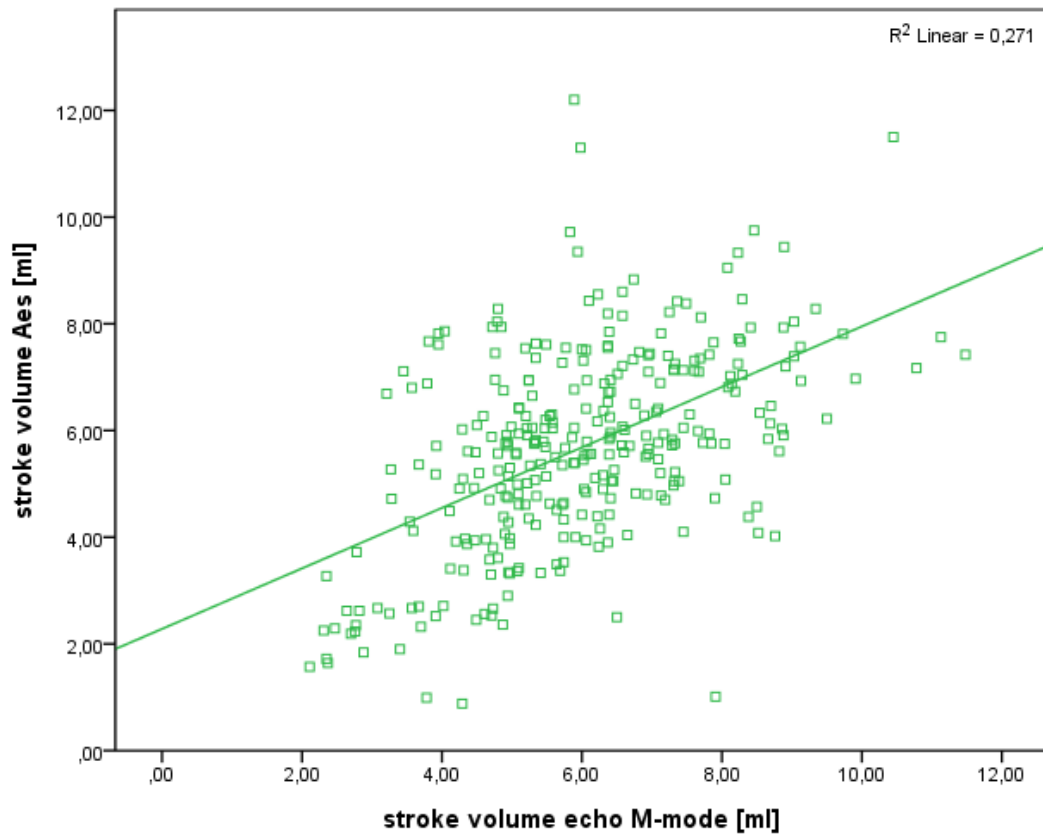


Diagramm 12: SV gemessen mit dem Aesculons[®] sowie der Echokardiographie M – Mode – Methode

3.4. Bland – Altman – Analyse

Beim Bland – Altman – Plot werden die Differenzen beider Messmethoden (y – Achse) gegen die Mittelwerte dieser Messvarianten (x – Achse) aufgetragen. So kann bereits visuell eingeschätzt werden, ob die Messmethoden ähnliche Werte oder ob eine Messmethode eher höhere bzw. niedrigere Werte misst.

Die Diagramme 13 und 14 zeigen diese Bland – Altman – Plots.

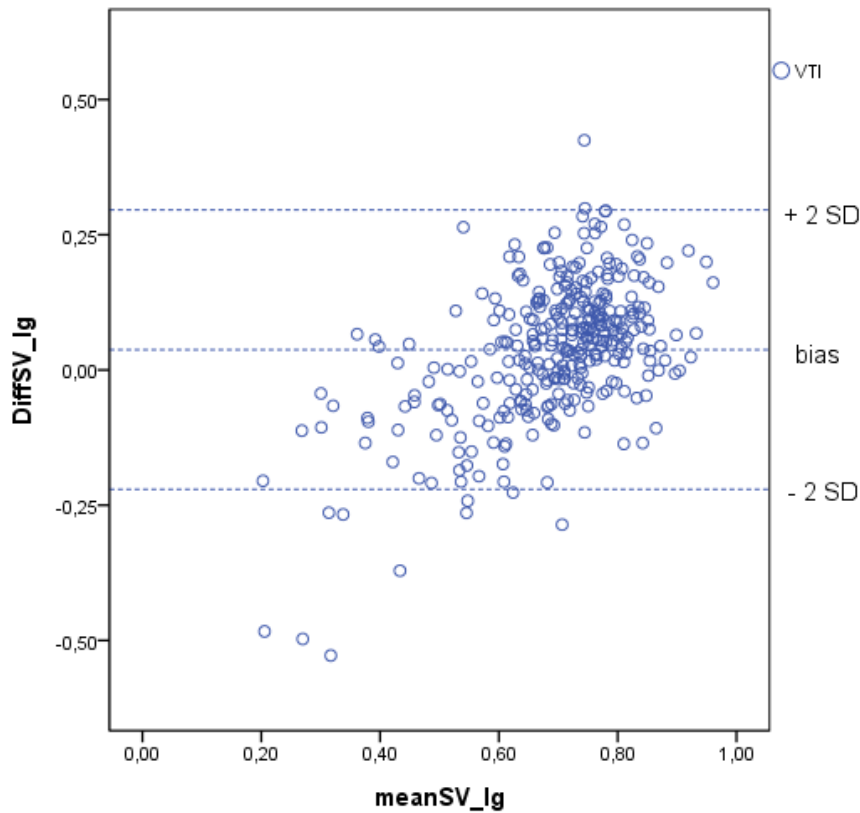


Diagramm 13: Bland – Altman – Plot für die logarithmierten Schlagvolumina von VTI und Aesculon®

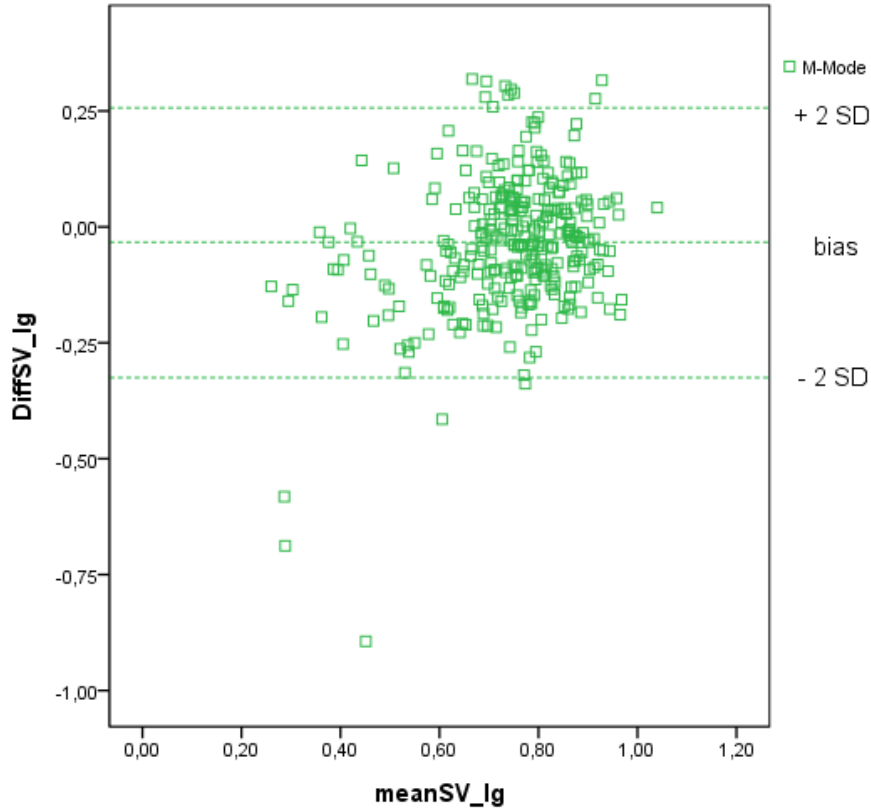


Diagramm 14: Bland – Altman – Plot für die logarithmierten Schlagvolumina von M – Mode und Aesculon®

Der Mittelwert der Differenzen ist definiert als Bias. Die oberen und unteren Grenzen sind als Bias \pm 2 SD dargestellt und zeigen den Bereich, in dem 95% der Unterschiede dieser Methoden sind, auf. Sie werden auch als „limits of agreement“ bezeichnet. Die Tabelle 3 und 4 stellen dies nochmal in Zahlen dar.

	Aesculon [®]	Grenzen
VTI	0,65	0,65 \pm 2,82
M – Mode	- 0,31	- 0,31 \pm 3,47

Tabelle 3: Bias und „limits of agreement“ der SV in [ml]

	Aesculon [®]	Grenzen
VTI	0,04	0,04 \pm 0,26
M – Mode	- 0,03	- 0,03 \pm 0,29

Tabelle 4: Bias & „limits of agreement“ der logarithmierten SV in [lg10(ml)]

Die Bland – Altman – Analyse betrachtet weiterhin auch den mittleren prozentualen Fehler (MPF) zwischen zwei Messmethoden. Dieser wird folgendermaßen berechnet³⁷:

$$\text{MPF} = \frac{2 \cdot \text{SD des Bias}}{\text{Mittelwert der Schlagvolumina}}$$

In der Statistik wird bei der HZV – Messung eine maximale prozentuale Abweichung von 30% als akzeptabel angesehen.⁵⁴ Die Tabelle 5 fasst dies in Werte zusammen.

	2 · SD	Mittelwert des SV [ml]	MPF
Aesculon [®] vs. VTI	2,82	5,16	55 %
Aesculon [®] vs. M-Mode	3,47	5,83	60 %

Tabelle 5: Mittlerer prozentualer Fehler der Bland – Altman – Analyse

3.5. Regression

In der Bland – Altman – Analyse zeigen beide Vergleiche der Methoden eine Steigung der Geraden (Diagramme 15 und 16). Beide Diagramme (15 und 16) zeigen, dass das Aesculon[®] bei kleinen Schlagvolumina diese in Relation zur Echokardiographie eher unterschätzt und bei größeren diese überschätzt.

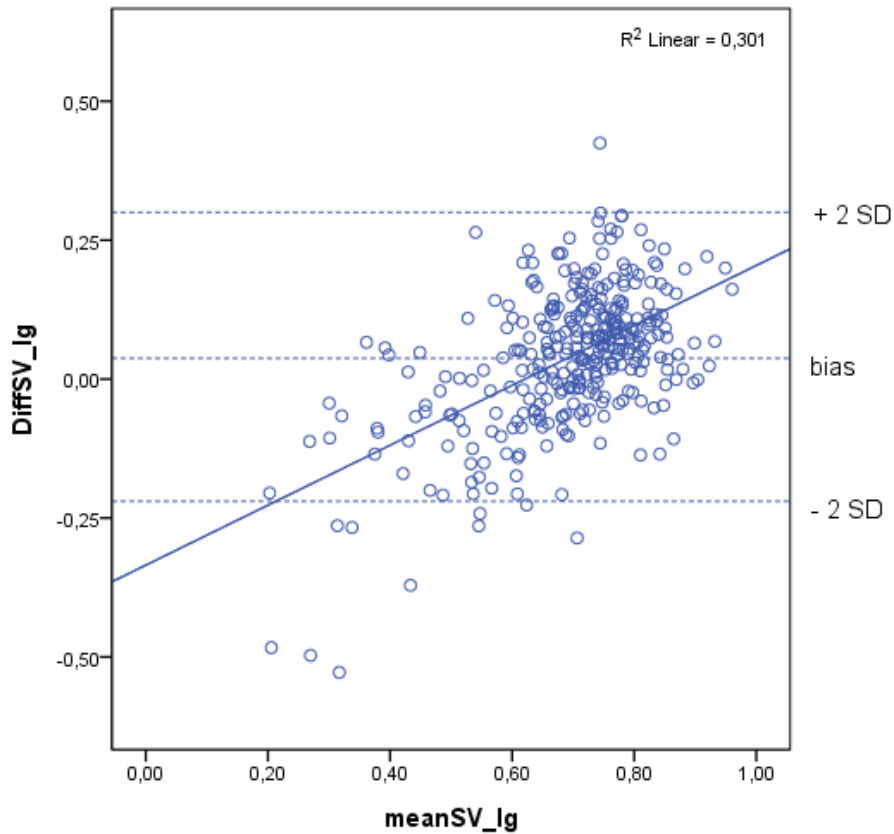


Diagramm 15: Bland – Altman – Plot für die logarithmierten Schlagvolumina von VTI und Aesculon[®] mit Geraden

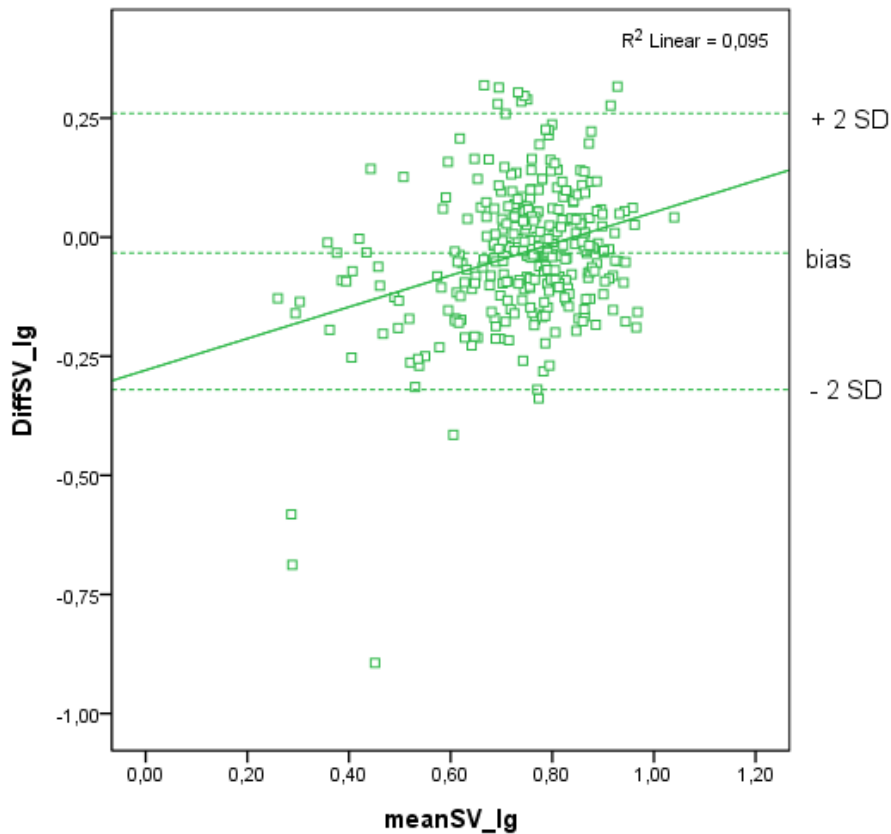


Diagramm 16: Bland – Altman – Plot für die logarithmierten Schlagvolumina von M – Mode und Aesculon[®] mit Geraden

Um diese Gerade horizontal ausrichten zu können, wurde zunächst eine Regression durchgeführt für:

1. Aesculon[®] vs. VTI (logarithmiert)
2. Aesculon[®] vs. M – Mode (logarithmiert)

Daraus lässt sich zu erstens der Schnittpunkt mit der y – Achse (= Konstante) ablesen, der bei -0,335 liegt sowie auch die Steigung der Geraden mit 0,539. Auch in der Regressionsanalyse zu zweitens lässt sich der Schnittpunkt mit der y – Achse (= Konstante) ablesen, der bei -0,279 liegt sowie auch die Steigung der Geraden mit 0,332.

Diese horizontale Gerade verdeutlicht eine Angleichung beider Messmethoden. Beide Bland – Altman – Plots konnten mittels der erhaltenen Werte (Steigung und y – Achsenschnittpunkt) korrigiert werden, was die Diagramme 17 und 18 zeigen.

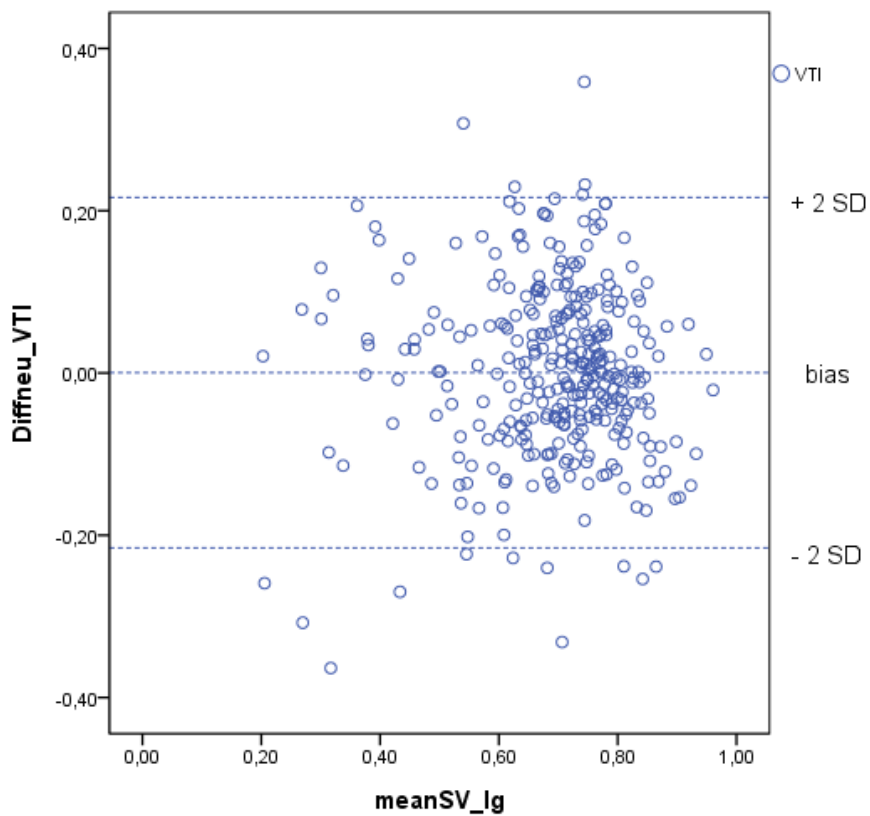


Diagramm 17: Korrigierter Bland – Altman – Plot für die logarithmierten Schlagvolumina von Aesculon® und VTI

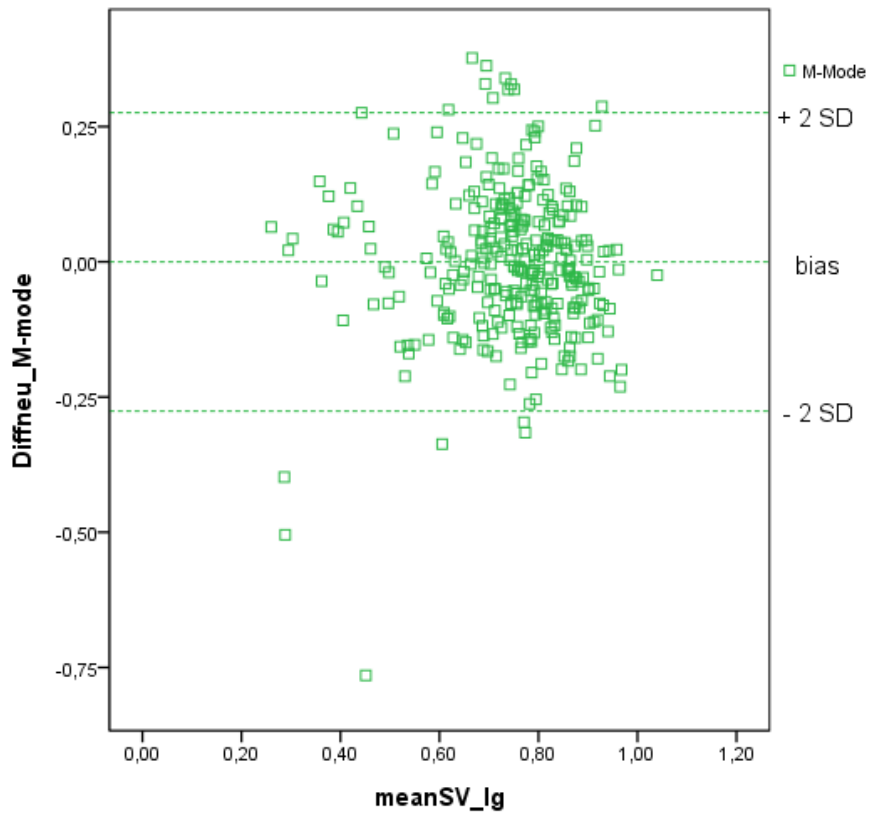


Diagramm 18: Korrigierter Bland – Altman – Plot für die logarithmierten Schlagvolumina von Aesculon® und M – Mode

Auch die erneut durchgeführten Regressionen zeigen keinen Anstieg mehr sowie auch einen Schnittpunkt mit der y – Achse bei Null.

3.6. Angleichungsformel für das Aesculon®

Mit Hilfe der folgenden Formel können die SV – Messwerte des Aesculon® für Säuglinge und Kleinkinder bis 5 kg an jene, die in der Echokardiographie mit der Fluss – Volumenmethode (VTI) gemessen werden würden, angeglichen werden. So ist es möglich einen genaueren SV – Wert zu erhalten, da das Aesculon® bei niedrigen SV diese unter- und bei höheren überschätzt. Da der Vergleich von Aesculon® versus VTI eine bessere Übereinstimmung beider Methoden gezeigt hat, wurde die Formel mit den VTI – Regressionswerten erstellt.

$$x = b \cdot x_{Aes} + a$$

x = SV

x_{Aes} = SV – Messwert im Aesculon®

b = Steigung (0,539)

a = Schnittpunkt mit der y – Achse (0,335)

Da die Rohdaten zunächst logarithmiert worden waren, musste diese Formel zur Basis 10 potenziert werden.

$$x = 10^{b \cdot \log(x_{Aes}) + a}$$

$$x = 10^{\log(x_{Aes})^b} \cdot 10^a$$

$$x = x_{Aes}^b \cdot 10^a$$

$$x = x_{Aes}^{0,539} \cdot 10^{0,335}$$

Dies ist die genaue Formel zum Angleichen der Aesculon® – Werte für Säuglinge und Kleinkinder bis 5 kg in Relation zur Echokardiographie.

Die vereinfachte Näherungs – Formel ist:

$$x = \sqrt{x_{Aes}} \cdot 2,2$$

3.7. Betrachtung der Mehrfachmessungen

3.7.1. Streuung der Einzelmessungen

Die Analyse mit der Statistik – Software Stata[®] ermöglichte die Betrachtung der 102 Probanden mit ihren einzelnen Mehrfachmessungen. Denn wie das Diagramm 19 abbildet, zeigen einige Patienten große Abweichungen vom Mittelwert und auch die Mehrfachmessungen weisen eine große Streuung auf.

Aus welchen Gründen der Patient 223 so starke Abweichungen von der Punktwolke gezeigt hat, ist aus den erhobenen Daten nicht zu klären, eventuell ist während der Untersuchung etwas übersehen worden.

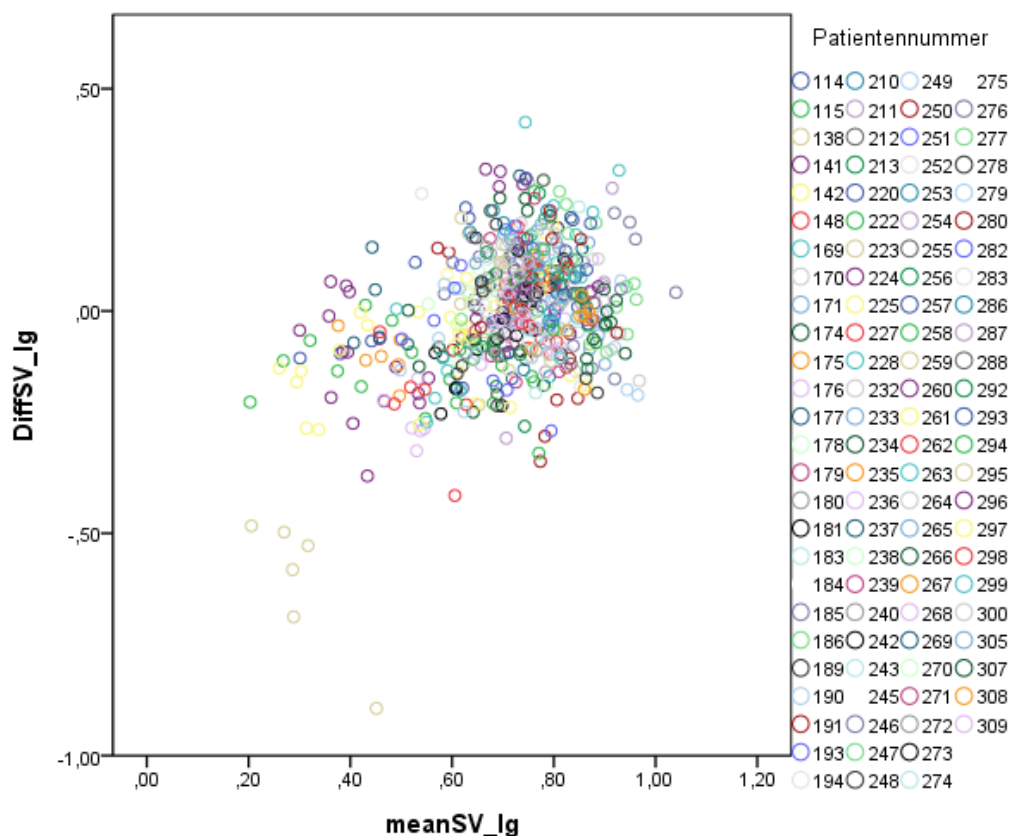


Diagramm 19: logarithmierte SV – Messpunkte aller 102 Patienten im Bland – Altman – Plot

In die Analyse von Aesculon[®] und VTI – Methode wurden 102 Probanden mit insgesamt 328 Messungen eingeschlossen. Im Durchschnitt wurde dabei jeder Patient 3,2 – mal gemessen (min. 1 – mal, max. 11 – mal). Diese Analyse mit Stata[®] zeigte, dass die Unterschiede zwischen den beiden Messmethoden zu 71,7 % bereits durch die Streuung der Einzelmessungen an einem Patienten erklärt werden können.

In die Untersuchung von Aesculon[®] und M – Mode wurden 99 Probanden mit 310 Messpunkten und durchschnittlich 3,1 Wiederholungen (min. 2 – mal, max. 8 – mal) einbezogen. Hier lag der Streuungs – Wert bei 77,5 %.

3.7.2. Einfluss der Mehrfachmessungen (Aesculon[®] vs. VTI)

Außerdem wurde eine erneute Varianzanalyse für beide Methodenvergleiche nach dem Beispiel von Bland und Altman³⁸ durchgeführt, wofür das Statistikprogramm Stata[®] verwendet wurde.

Zunächst wurde der Unterschied des Bias über alle Probanden berechnet:

$$4,54969858 - 0,850091247 = \underline{3,699607333}$$

Als nächstes wird die Anzahl der Messung bestimmt:

$$\frac{328^2 - 3,2^2}{(102 - 1) * 328} = \underline{3,247215648}$$

Aus diesen beiden Teilergebnissen konnte dann der Bestandteil der Streuung, welcher die Heterogenität darstellt, errechnet werden:

$$\frac{3,699607333}{3,247215648} = \underline{1,139316798}$$

Weiter konnte die Gesamtstreuung der Einzelunterschiede zwischen den Probanden ermittelt werden:

$$0,850091247 + 1,139316798 = \underline{\underline{1,989408045}}$$

Diese weitere Methode nach Bland und Altman³⁸ ermöglicht die richtige

Wichtung der Mehrfachmessungen. Mit Hilfe der Standardabweichung der Gesamtstreuung und des Bias können die 95% limits of agreement neu bestimmt werden:

$$\sqrt{1,989408045} = \underline{1,410463769}$$

$$0,6468 \pm 1,96 * 1,410463769 = \underline{\underline{-2,1 \text{ und } 3,4.}}$$

Daraus lässt sich ablesen, dass das Schlagvolumen, welches vom Aesculon[®] gemessen wird, -2,1 ml kleiner ist als des SV der VTI – Methode und 3,4 ml größer.

Das Diagramm 20 zeigt den Bland – Altman – Plot ohne Betrachtung der Mehrfachmessungen an einem Patienten und das Diagramm 21 dagegen mit Beachtung dieser.

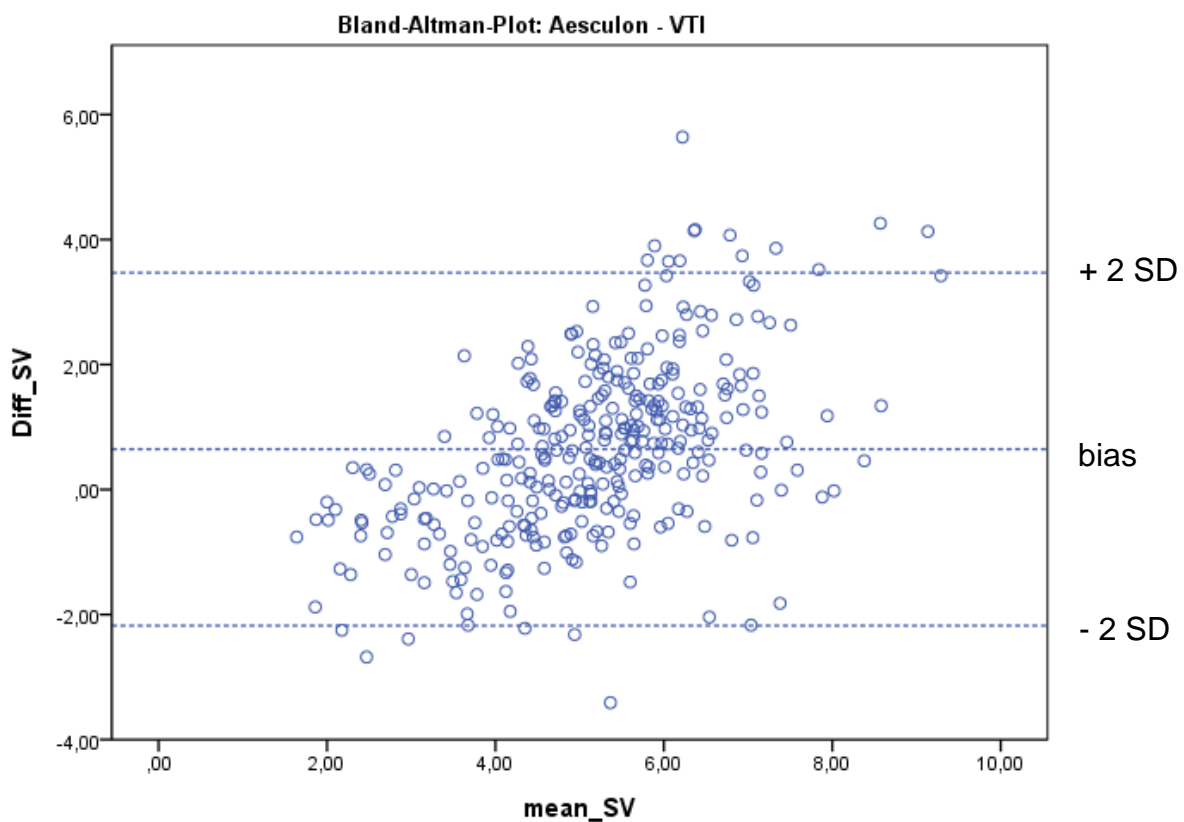


Diagramm 20: Bland – Altman – Plot ohne Betrachtung der Mehrfachmessungen

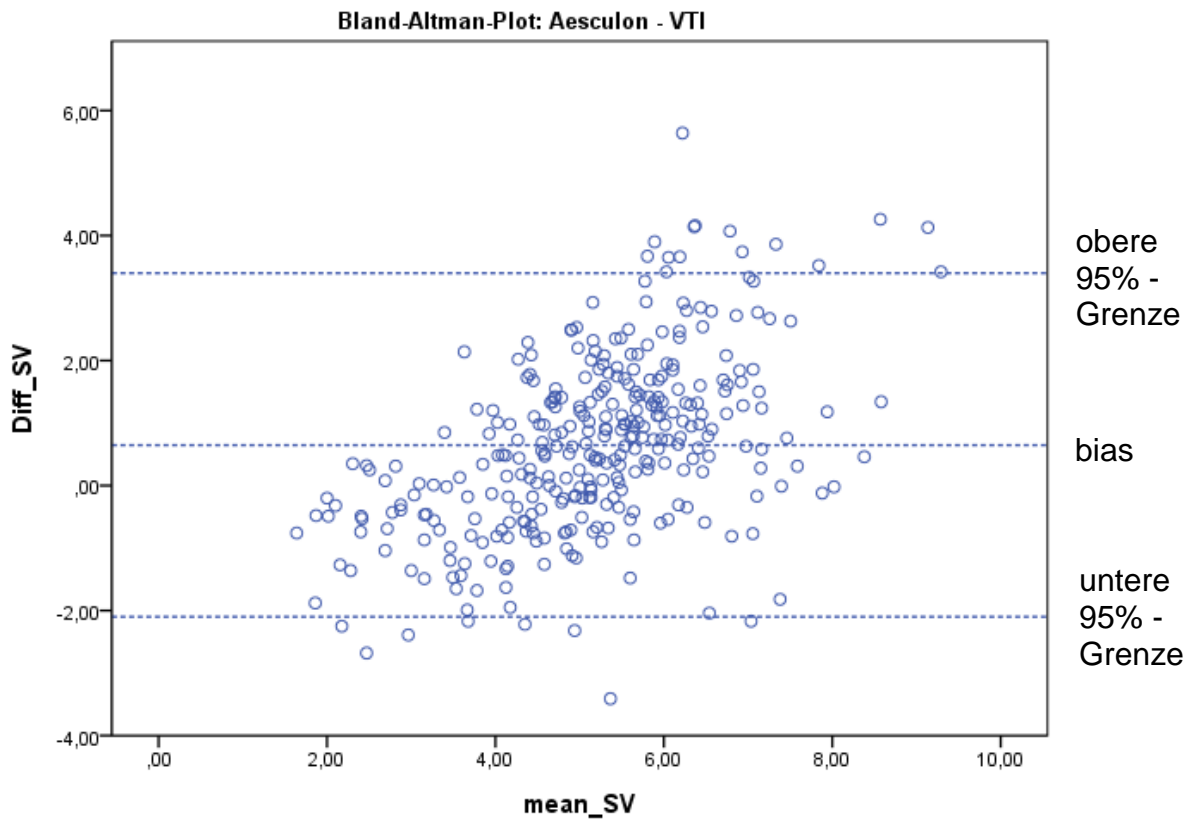


Diagramm 21: Bland – Altman – Plot mit Betrachtung der Mehrfachmessungen

3.7.3. Einfluss der Mehrfachmessungen (Aesculon® vs. M – Mode)

Auch für die M – Mode – Methode wurden die Berechnungen nach Bland und Altman³⁸ durchgeführt.

$$6,31561547 - 1,48300565 = \underline{4,83260982}$$

$$\frac{310^2 - 3,1^2}{(99 - 1) * 310} = \underline{3,16294898}$$

$$\frac{4,83260982}{3,16294898} = \underline{1,527881054}$$

$$1,48300565 + 1,527881054 = \underline{3,010886704}$$

$$\sqrt{3,010886704} = \underline{1,735190682}$$

95% limits of agreement:

$$-0,311 \pm 1,96 * 1,735190682 = \underline{\underline{-3,7 \text{ und } 3,1}}$$

Die limits of agreement des Aesculon[®] – M – Mode – Vergleiches haben eine breitere Spannweite und zeigen, dass das Aesculon[®] hier bis zu -3,7 ml kleinere und 3,1 ml größere SV – Werte als die M – Mode – Methode misst. Die Diagramme 22 und 23 zeigen die dazugehörigen Bland – Altman – Plots mit und ohne Betrachtung der Mehrfachmessungen an einem Patienten.

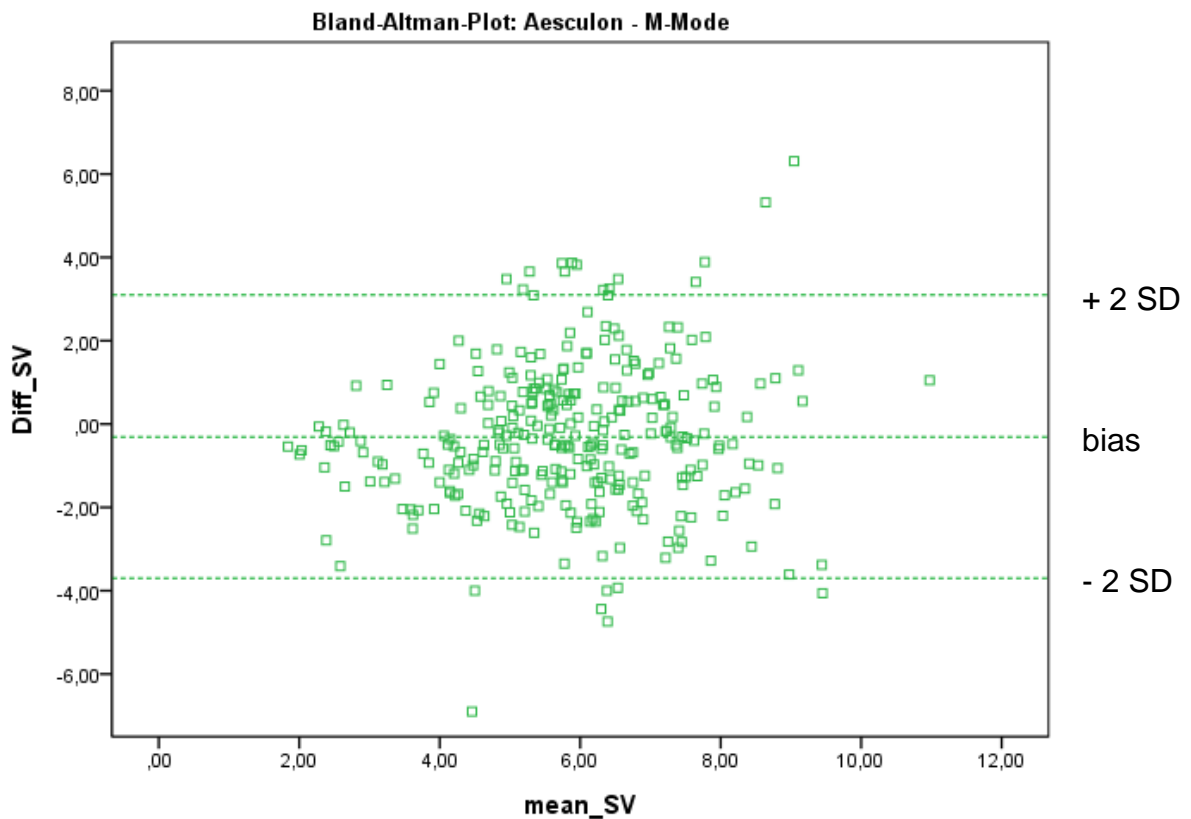


Diagramm 22: Bland – Altman – Plot ohne Betrachtung der Mehrfachmessungen

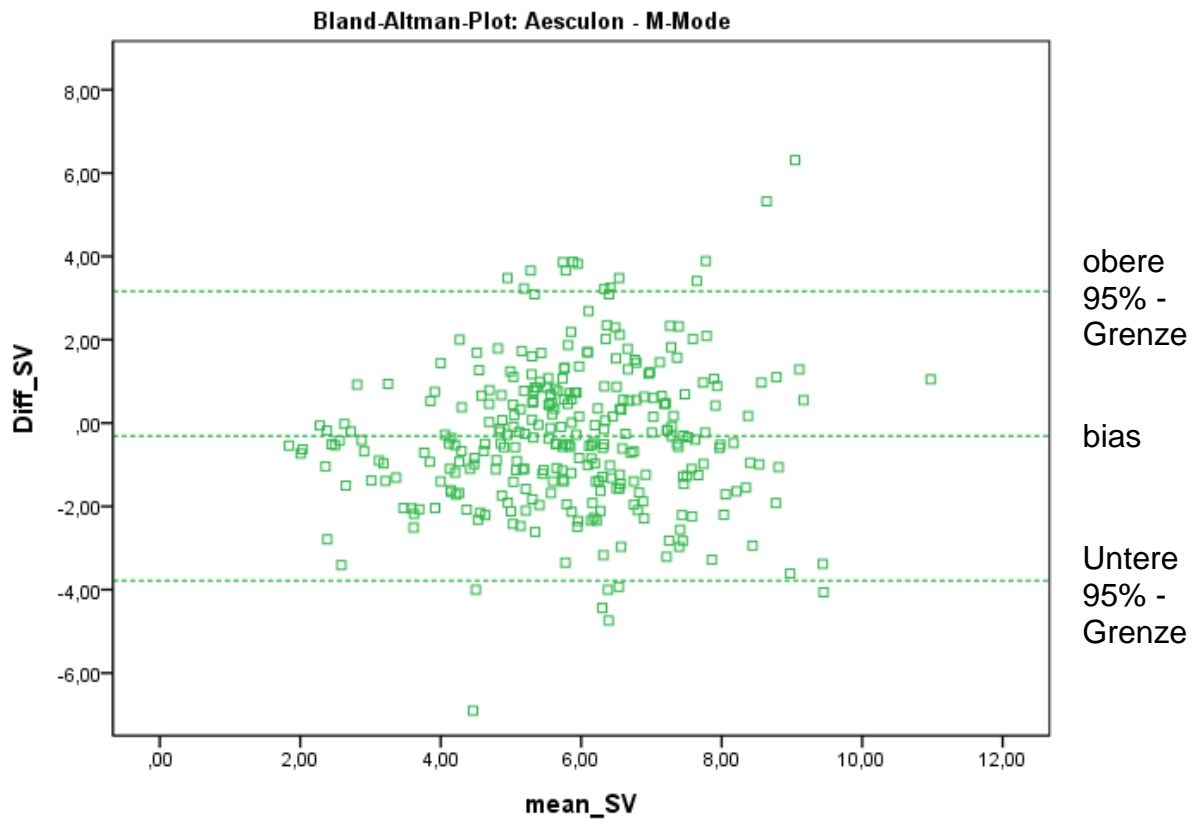


Diagramm 23: Bland – Altman – Plot mit Betrachtung der Mehrfachmessungen

In beiden neuen Berechnungen haben sich die oberen und unteren Grenzen nur minimal verändert.

3.8. Auswertung der verschiedenen Elektrodenpositionen

Die Tabelle 6 gibt einen Überblick über die vier Probanden.

Anzahl	4 ♀ = 2 ♂ = 2
Alter [in d]	3267,75 ± 820 Median: 3331,5
Größe [in cm]	131,75 ± 13 Median: 132,5
Gewicht [in kg]	32,73 ± 8,1 Median: 34,45
HF [in 1/min]	83 ± 11 Median: 80
SV Aes [in ml]	58,25 ± 14,31 Median: 56,95
SV Echo VTI [in ml]	50,88 ± 10,74 Median: 55,13
SV Echo M – Mode [in ml]	44,34 ± 8,66 Median: 44,0
Aortenklappendurchmesser [in cm]	1,69 ± 0,17 Median: 1,77

Tabelle 6: Überblick der Probanden der Zusatzuntersuchung

Für die Auswertung der unterschiedlichen Anordnungen der Elektroden, sind zunächst auch die Schlagvolumina mit Regressionsgeraden gegeneinander abgebildet worden (Diagramme 24 und 25).

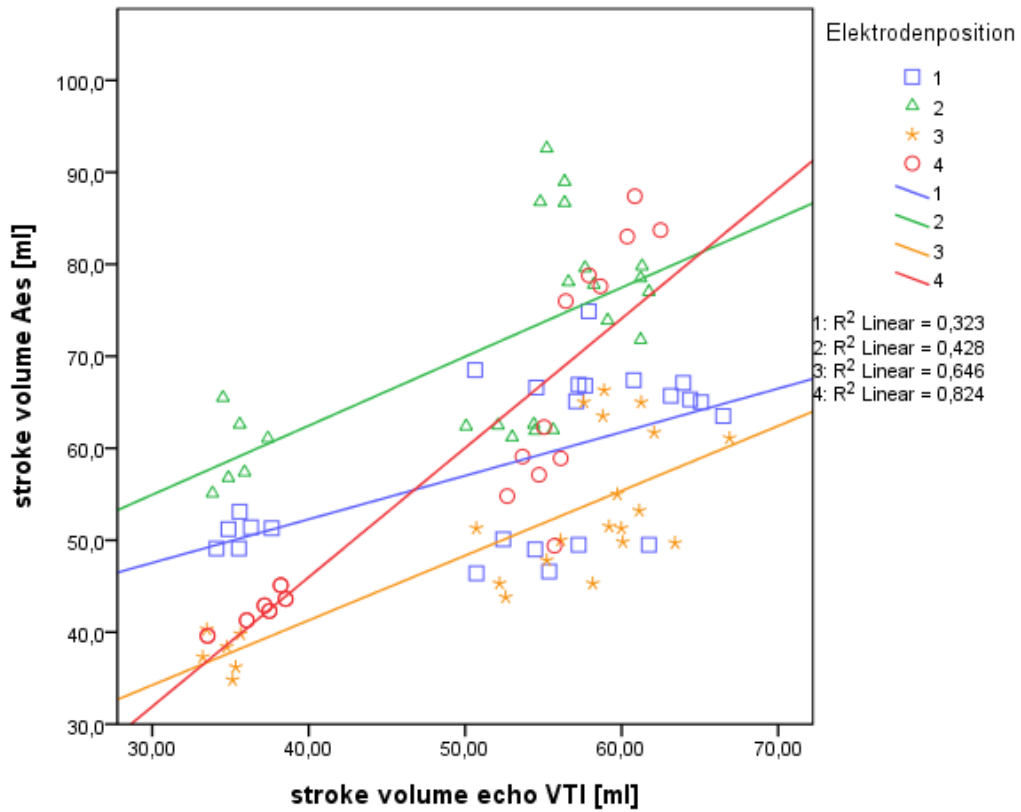


Diagramm 24: SV Aesculon[®] versus SV VTI

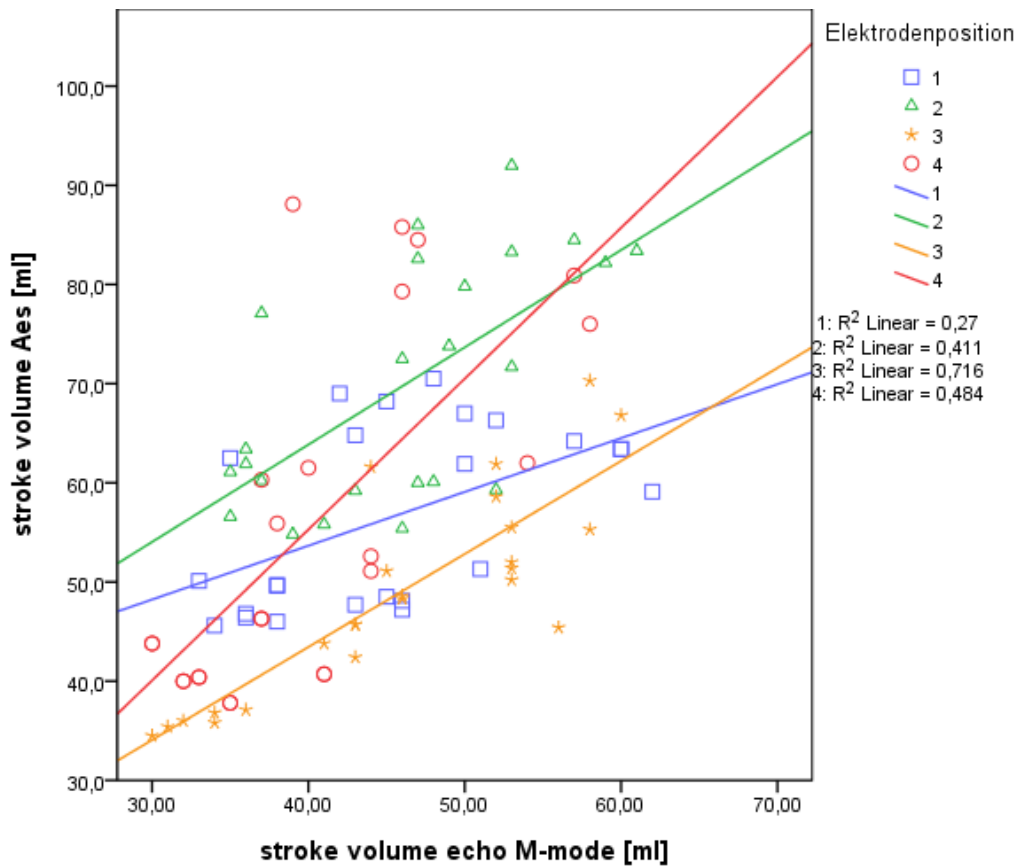


Diagramm 25: SV Aesculon[®] versus M – Mode

Außerdem sind diese Daten auch mit Hilfe der Bland – Altman – Analyse betrachtet worden, um Übereinstimmungen zu zeigen. Um diese folgenden Diagramme (26 bis 33) übersichtlicher zu gestalten, wurden die Messdaten nach Aesculon® versus VTI bzw. M – Mode sowie nach den einzelnen Platzierungen (1 – 4) aufgeteilt. Die Tabellen 7 und 8 zeigen dazu jeweils das Bias, die oberen und unteren Grenzen und den mittleren prozentualen Fehler.

	Position	Aesculon®	Grenzen
VTI	1	5,59	5,6 ± 18,9
	2	19,63	19,6 ± 17,8
	3	-2,42	- 2,4 ± 13,4
	4	8,8	8,8 ± 16,2
M – Mode	1	11,22	11,2 ± 17,3
	2	23,74	23,7 ± 18,5
	3	3,09	3,1 ± 11,0
	4	15,42	15,4 ± 26,4

Tabelle 7: Bias und „limits of agreement“ der vier Positionen

	Position	2 · SD	Mittelwert des SV [ml]	MPF
Aesculon® vs. VTI	1	18,9	55,5	34 %
	2	17,8	61,1	29,2 %
	3	13,4	51,4	26 %
	4	16,2	51,3	31,6 %
Aesculon® vs. M-Mode	1	17,3	50,9	34 %
	2	18,5	58,0	31,8 %
	3	11,0	47,2	23,3 %
	4	26,4	48,0	55,1 %

Tabelle 8: Mittlerer prozentualer Fehler der vier Platzierungen

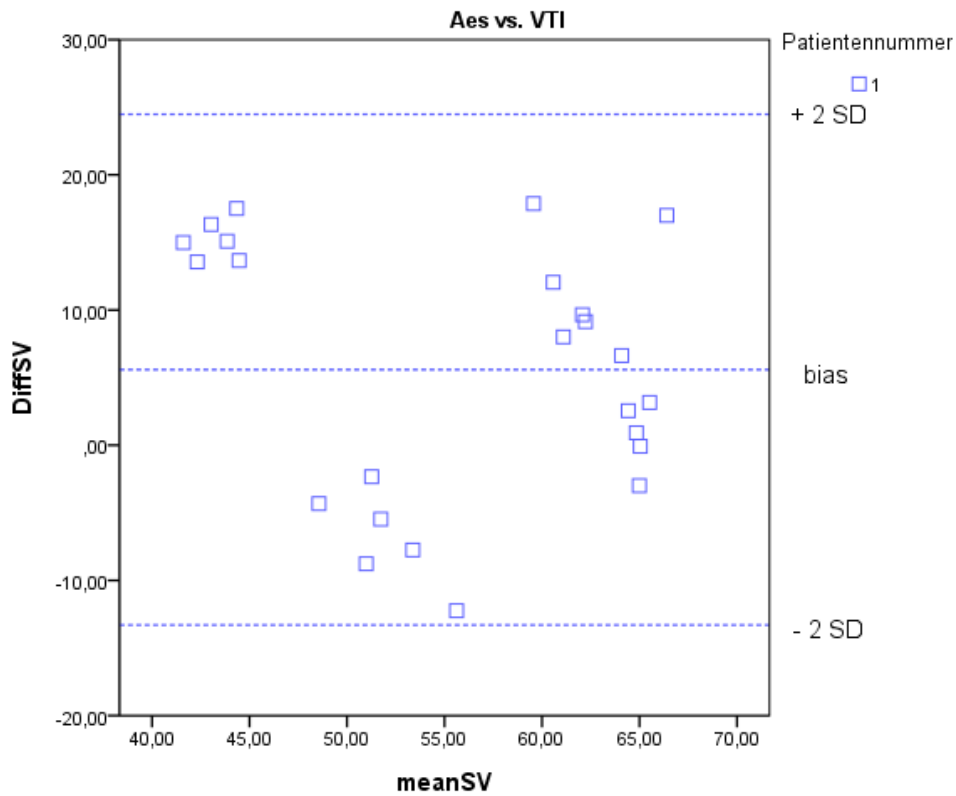


Diagramm 26: Bland – Altman – Plot für die Schlagvolumina von Aesculon[®] und VTI für Position 1

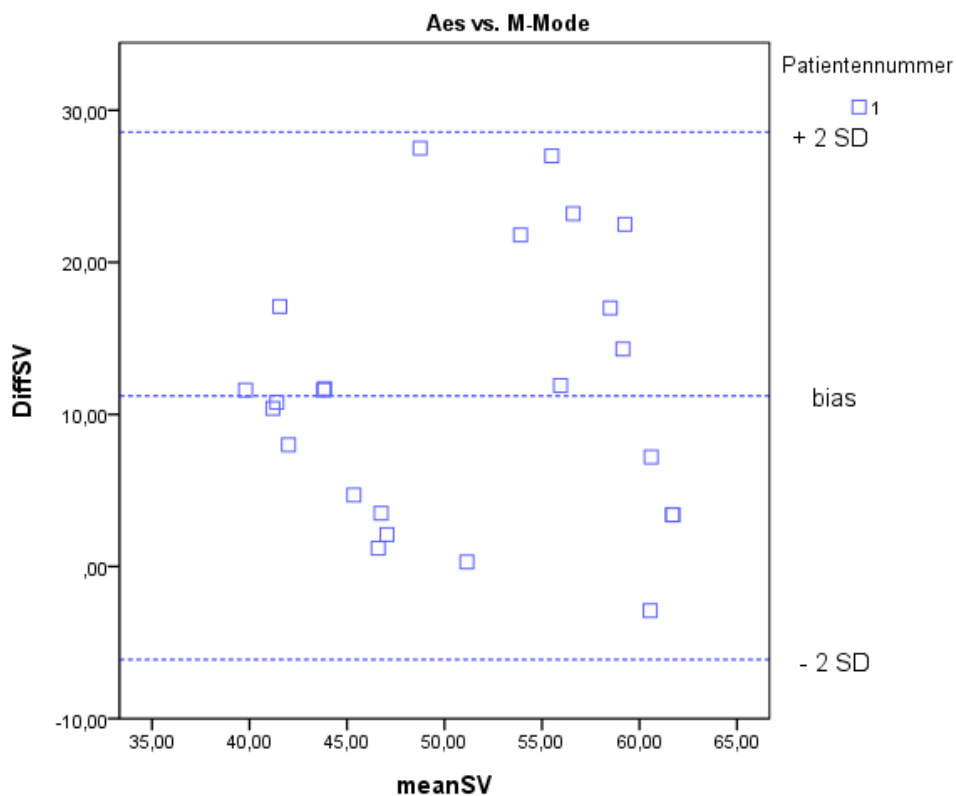


Diagramm 27: Bland – Altman – Plot für die Schlagvolumina von Aesculon[®] und M – Mode für Position 1

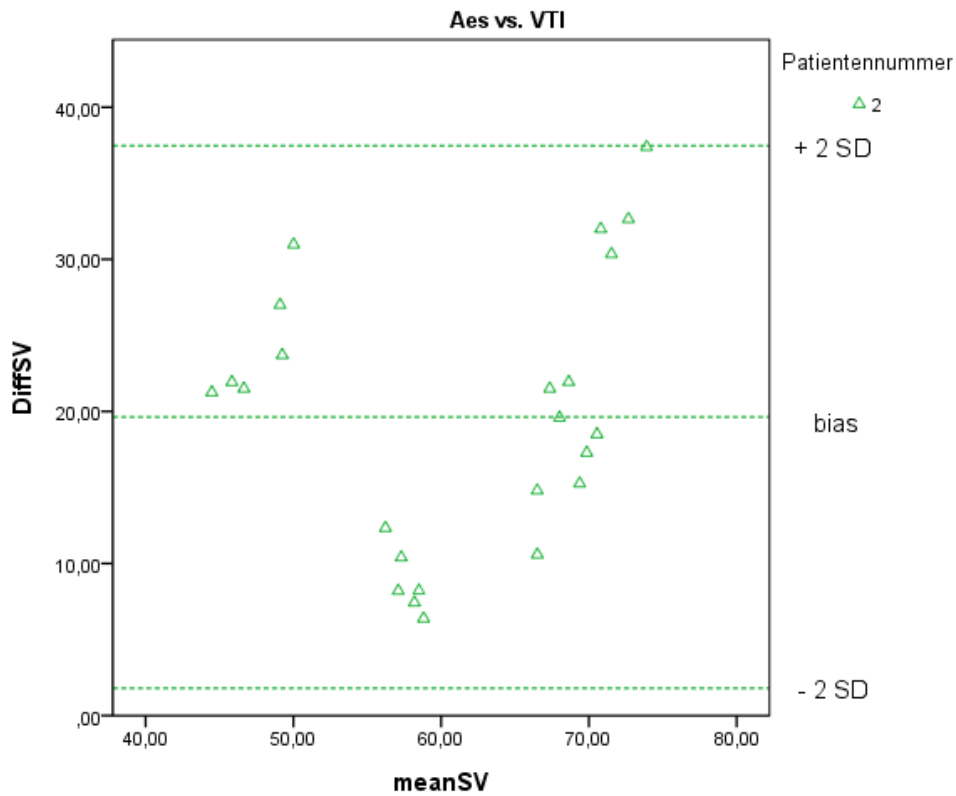


Diagramm 28: Bland – Altman – Plot für die Schlagvolumina von Aesculon® und VTI für Position 2

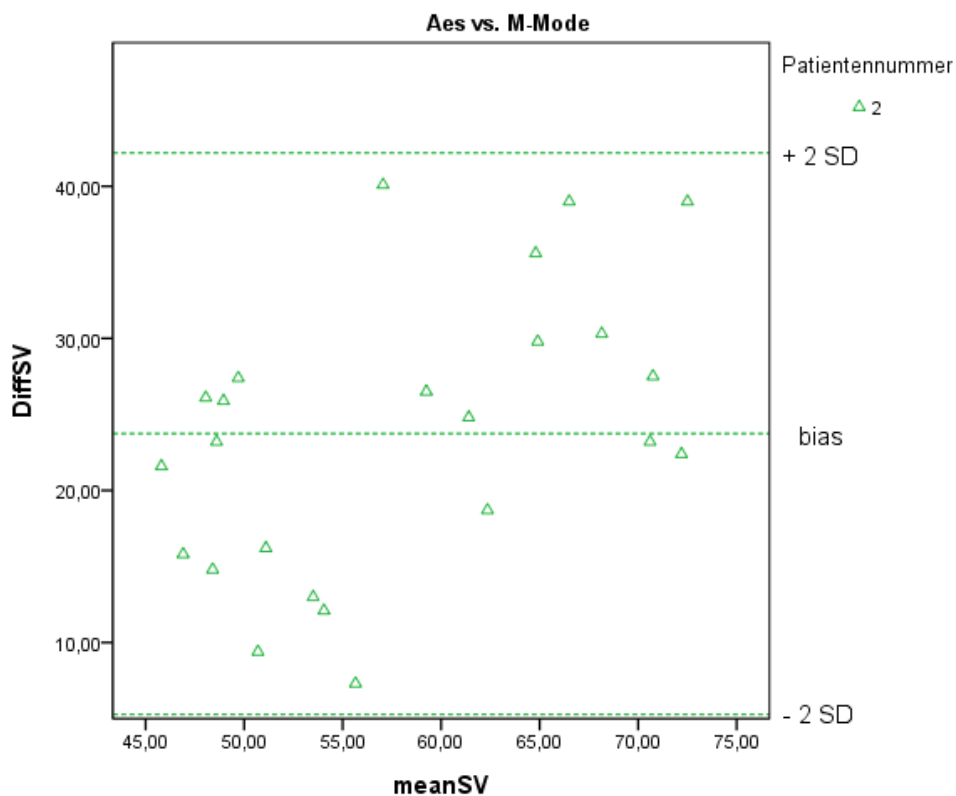


Diagramm 29: Bland – Altman – Plot für die Schlagvolumina von Aesculon® und M – Mode für Position 2

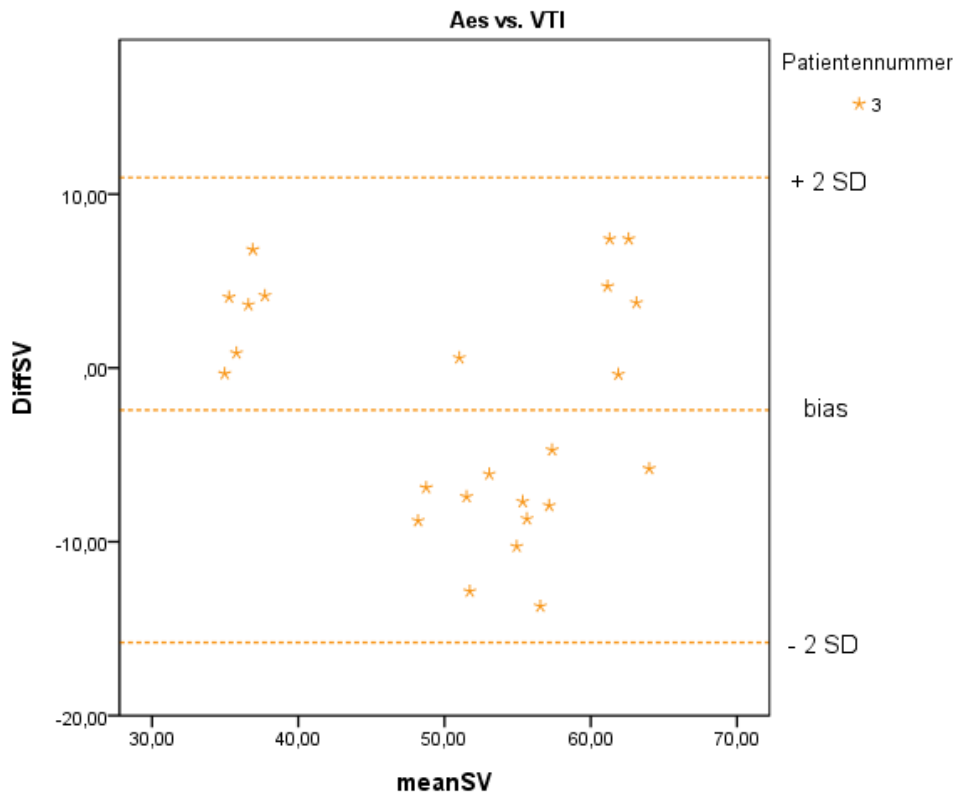


Diagramm 30: Bland – Altman – Plot für die Schlagvolumina von Aesculon® und VTI für Position 3

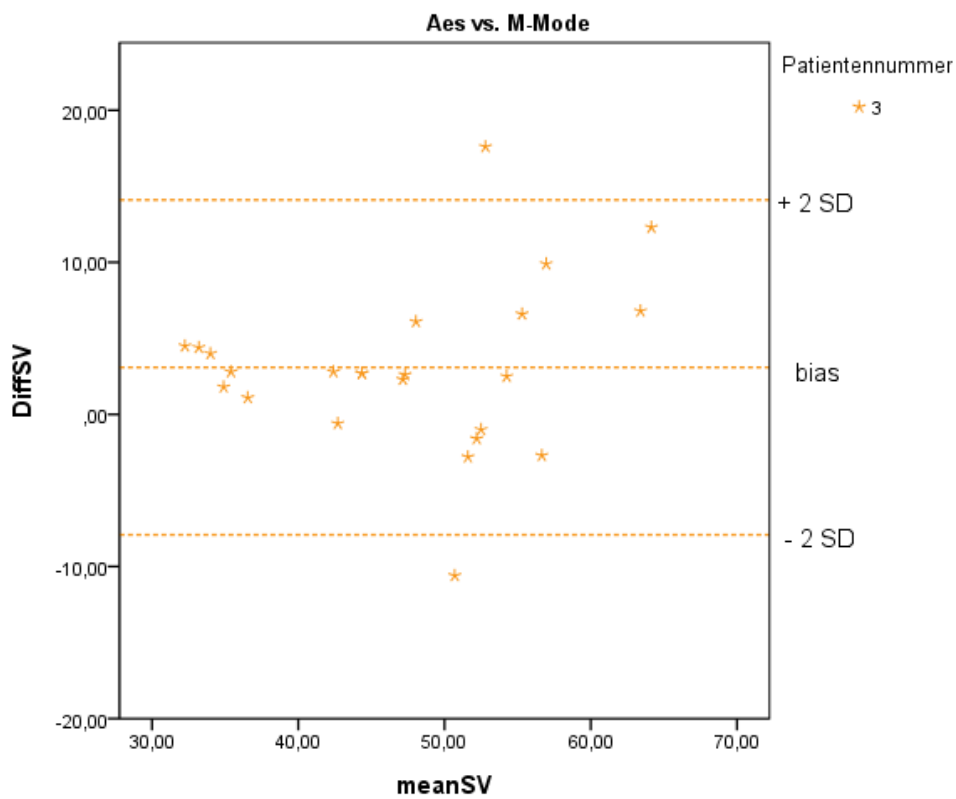


Diagramm 31: Bland – Altman – Plot für die Schlagvolumina von Aesculon® und M – Mode für Position 3

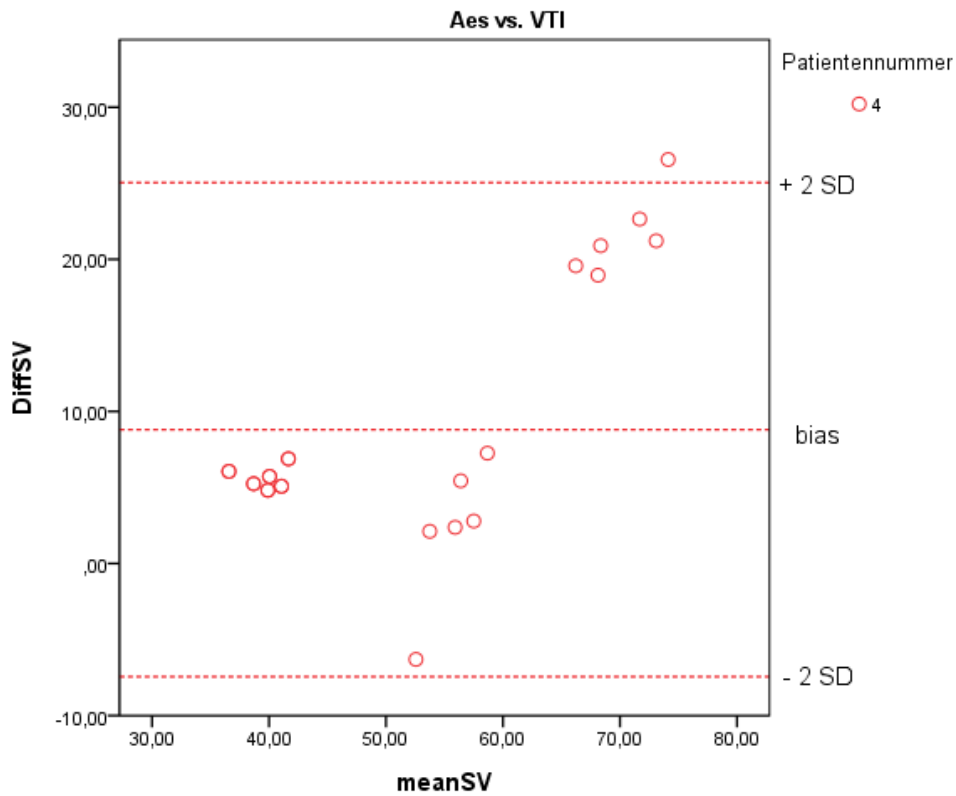


Diagramm 32: Bland – Altman – Plot für die Schlagvolumina von Aesculon[®] und VTI für Position 4

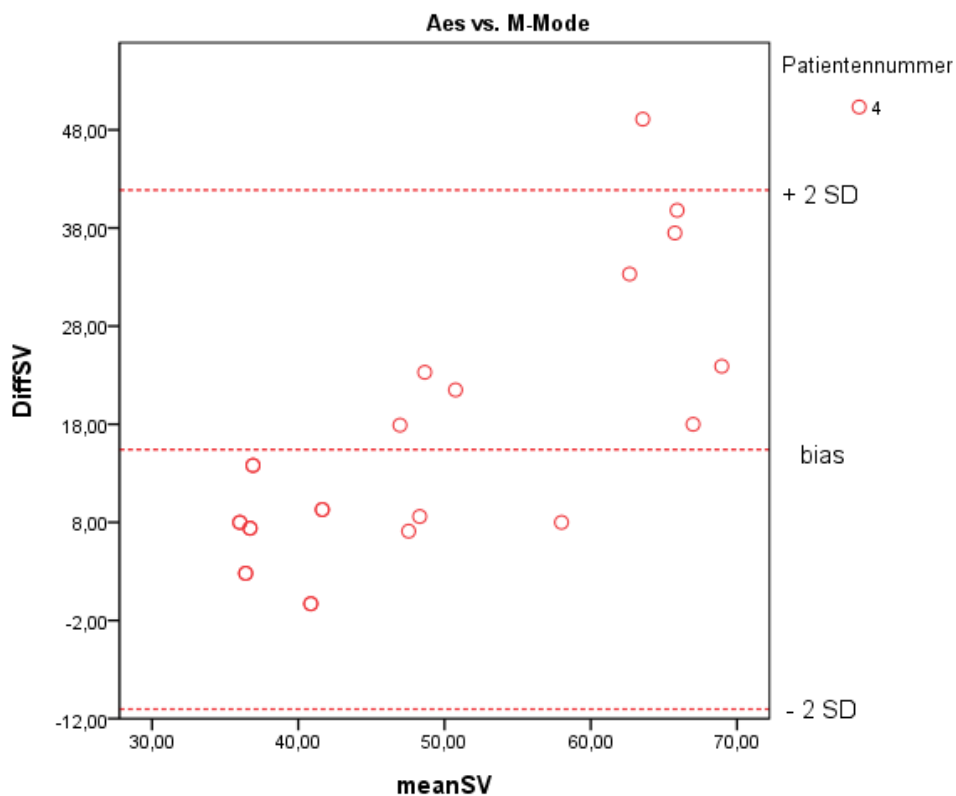


Diagramm 33: Bland – Altman – Plot für die Schlagvolumina von Aesculon[®] und M – Mode für Position 4

4. Diskussion

4.1. Stellenwert der nicht – invasiven HZV – Bestimmung

1875 machte Carl Ludwig in seinem Physiologie – Lehrbuch darauf aufmerksam, dass es die Hauptaufgabe des Blutflusses sei, die Organe mit genügend Blut zu versorgen, jedoch die Bestimmung dieser Flüsse kompliziert sei.³⁴ Dies stellt ein Problem dar, denn das HZV ist eine wichtige klinische Größe zur Einschätzung der Kreislauffunktionen bei intensivmedizinisch therapierten Patienten.

Heute existieren zur Messung des Herzzeitvolumens mehrere Methoden wie beispielsweise die Thermodilution oder die HZV – Bestimmung mittels Fick´ Prinzip. Diese sind allerdings sehr aufwändig und gerade bei Säuglingen und Kleinkindern, aber auch bei Erwachsenen, oft nicht oder mit größerem Risiko einsetzbar. Dies führt zu einer kritischen Auseinandersetzung mit den invasiven Methoden, die neben akuten Komplikationen bei der Punktion, auch längerfristige Folgen mit sich führen. Die Probleme, die sich langfristig ergeben, beruhen vor allem auf die intravasale Lage des Katheters, wodurch z.B. Thrombosen oder eine Sepsis auftreten können, bei Neonaten und Säuglingen ist auch die Größe des Katheters ein limitierender Faktor.

1996 veröffentlichten Connors *et al.* eine Studie mit 5735 intensivmedizinisch betreuten Patienten, die verdeutlichte, dass der Einsatz eines Rechtsherzkatheters nicht nur mit einer erhöhten Mortalität, sondern auch mit einem längeren Aufenthalt auf der Intensivstation und mit höheren Behandlungskosten einhergeht.³⁵

Studien dieser Art bewirken eine Entwicklung von Alternativen zur HZV – Messung, was mit der Echokardiographie, der Finger – Blutdruck – Messung und der Impedanzkardiographie bereits begonnen hat.

4.2. Bedeutung der Impedanzkardiographie

Laut A. Hoeft müsste ein ideales Verfahren zur HZV – Messung diese Voraussetzungen erfüllen:

- „ausreichende Genauigkeit“
- „hohe Reproduzierbarkeit“
- „unmittelbare und kontinuierliche Ausgabe von Messwerten“
- „Untersucherunabhängigkeit“

- „Unschädlichkeit“
- „Kosteneffektivität“.³⁴

Bis heute existiert seiner Meinung nach noch keine Methode, die alle Punkte erfüllt, woraus er schlussfolgert, dass der wahre Wert des HZV als nicht bekannt gelten muss.³⁴

Die Impedanzkardiographie bietet davon aber eine beachtliche Menge an Übereinstimmungen. Sie ist nicht – invasiv, benötigt kein besonders geschultes Personal und ist vom Untersucher unabhängig. Weiterhin ist die Messung mit einem kleinen apparativen Aufwand leicht durchzuführen und die dabei verwendeten EKG – Elektroden erzeugen einen geringen materiellen Aufwand. Der wichtigste Vorteil ist aber das kontinuierliche Monitoring des HZV, was auch beliebig lang erfolgen kann. Somit stünde ein Trendmonitor zur Verfügung.¹⁹

Aber die Impedanzkardiographie – Messung wird von unterschiedlichen Elementen eingeschränkt. Dazu zählen u.a. Bewegungsartefakte, Herzklappenfehler, Lungenödem und Adipositas.³⁴

Bis heute gibt es noch keine Studien mit einer größeren Patientengruppe aus der Neonatologie. Aus diesem Grund wurde die vorliegende Äquivalenzstudie zwischen Impedanz- und Echokardiographie durchgeführt.

4.3. Interpretation der erhobenen Ergebnisse

4.3.1. Korrelationen

Die vorgestellte Studie analysierte eine Übereinstimmung der SV – Messung des Impedanzkardiographie – Gerätes Aesculon[®] und der Echokardiographie. Bei steigender Herzfrequenz sollte sich das Schlagvolumen reduzieren, dies wurde mit Hilfe der Korrelation zwischen SV und Herzfrequenz überprüft. Es zeigte sich, dass dies alle Messverfahren widerspiegeln. Das gleiche gilt für das Gewicht, dabei war ein Ansteigen des Schlagvolumens bei steigendem Gewicht zu erwarten, was ebenfalls in allen Messmethoden nachgewiesen werden konnte.

Das Schlagvolumen vom Aesculon[®] und der VTI – Methode wie auch das der M – Mode – Methode korrelieren miteinander. Dabei weisen das Aesculon[®] und die VTI – Methode eine recht gute Übereinstimmung in der Bestimmung des SV auf, was das r mit 0,63 ($r^2 = 0,402$) zeigt. D.h. beide Methoden messen ähnliche

Werte und zeigen ansatzweise einen linearen Zusammenhang. Diese Tendenz konnten auch Schubert et al.⁴⁶ in ihrer Studie aufzeigen, sie schlussfolgerten, dass u.a. das Aesculon eine gute nicht – invasive Methoden darstellt, Schlagvolumina kontinuierlich zu messen.

Auch im Vergleich mit anderen Methoden, wie z.B. dem Fick – Prinzip, konnten sogar sehr gute Korrelationen aufgezeigt werden. Dies beschrieben Norozi et al.⁴⁷

Im Vergleich von Aesculon[®] und M – Mode stellt sich dagegen ein signifikanter Unterschied zwischen diesen Messmethoden heraus ($r = 0,52$ ($r^2 = 0,27$)).

4.3.2. Bland – Altman – Analyse

Die Bland – Altman – Analyse hilft uns die zwei Messmethoden zu vergleichen. Es ließ sich dabei beim Aesculon[®] – VTI – Vergleich ein mittlerer Unterschied (bias) von 0,65 ml erkennen, was mit -0,31 ml im Aesculon[®] – M – Mode – Vergleich deutlich kleiner ausfiel. Außerdem liegen die errechneten Grenzen recht weit auseinander ($0,65 \pm 2,82$ ml Aes vs. VTI bzw. $-0,31 \pm 3,47$ ml für Aes vs. M – Mode.). Betrachtet man den mittleren prozentualen Fehler, so zeigt dieser, dass das Aesculon[®] besser mit der VTI – Methode übereinstimmt. Mit 55% überschritt dies jedoch deutlich die zu tolerierenden Grenze von 30%. Der mittlere prozentuale Fehler zwischen Aesculon[®] und M – Mode lag bei 60%. Die mittlere Differenz der SV (bias) lag dabei aber nur bei 0,65 ml für das Aesculon[®] versus VTI – Methode, was erkennen lässt, dass das Aesculon[®] im Durchschnitt 13,4 % höhere Wert misst. Für das Aesculon[®] versus M – Mode – Messung lag das Bias bei -0,31 ml. In diesem Vergleich bestimmt das Aesculon[®] im Durchschnitt 5,2 % niedrigere SV – Werte.

Diese Ergebnisse zeigen somit leider, dass wir nicht in der Lage waren eine Übereinstimmung der Messmethoden nachzuweisen. Im Literaturvergleich erging es Kollegen ähnlich, wie Tomaske et. al⁴⁸ in ihre Studie bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern aufzeigen. Auch Petter et. al⁵³ zeigten im Aesculon[®] - Thermodilutionsvergleich, dass beide Methoden nicht gegeneinander ersetzbar sind.

Aber es finden sich auch Studien, die bereits gute Übereinstimmungen nachweisen konnten. Beispielsweise zeigten Noori et. al⁴⁹ und auch Grollmuss und Gonzalez⁵⁰, dass EV im Vergleich mit der TTE akzeptable Messwerte erbrachte und somit als Alternative einsetzbar ist. Grollmuss et. al⁵¹ publizierte

eine weitere Studie, die ebenfalls eine gute Übereinstimmung der Messmethoden bei Kleinkinder nach Herzoperation ergab.

Erklärungen, warum wir keine Übereinstimmung aufzeigen konnten, werden im folgenden Abschnitt diskutiert.

4.3.3. Methodenkritik

Die Schwierigkeit bei unseren Messungen war häufig die Unruhe der Patienten, denn durch starkes Schreien und damit auch eine sehr angestrenzte und unregelmäßige Atmung und massive Muskelanspannung konnte keine Ultraschallmessung durchgeführt werden. Außerdem wurde die Impedanzkardiographie – Messung verfälscht, da der Puls durch die Anstrengung beeinflusst wurde. Durch Gabe von wenigen Millilitern Glucoselösung (30%ig) konnten einige Patienten beruhigt werden. Weiterhin bestand teilweise das Problem des Nichtklebenbleibens der EKG – Elektroden auf der Haut durch beispielsweise zuvor aufgetragener Creme, Käseschmiere u.Ä.. Dieses Problem konnte durch Befeuchten der Elektroden mit 0,9 %iger Natrium – Chlorid – Lösung behoben werden.

Da das Problem des schlechten elektrischen Kontaktes aber auch gelegentlich die Qualität des Signales der Elektroden beeinträchtigte, gelang es bei etwa 10% der Probanden nicht Daten für die Impedanzkardiographie zu erheben. Diese Daten wurden nicht in der Studie ausgewertet und von vornherein ausgeschlossen.

Weitere Gründe, warum diese Studie verdeutlicht, dass die beiden Messverfahren Aesculon[®] und Echokardiographie mit VTI und M – Mode nicht gegeneinander austauschbar sind, könnten folgende sein:

1. Bei der Echokardiographie handelt es sich nicht um eine Goldstandard – Methode und die Messung des SV beinhaltet Fehler. Zum einen ist sie vom Untersucher abhängig. Zum anderen unterschätzen mögliche Winkelfehler bei der Dopplersonographie den „wahren“ Blutfluss über der Aortenklappe, ebenso führen Fehlmessungen des Aortenklappendurchmessers zu einer Über- oder Unterschätzung.
2. In der M – Mode – Messung des SV mit Hilfe der Teichholz – Formel muss ebenfalls von Fehlern durch Dyssynchronie, insbesondere des Septums, und durch mögliche Winkelfehler ausgegangen werden.

3. In einer Studie von Cybulski et. al.⁵² wurde eine weitere mögliche Fehlerquelle beschrieben – es sei nämlich immer noch schwierig die Herkunft des Impedanzkardiographiesignales genau zu beschreiben und somit eine richtige SV – Berechnungsformel zu erstellen.
4. Außerdem könnten die vom Hersteller angegebenen Elektrodenpositionen eine mögliche Fehlerquelle darstellen. Deshalb wurde in dieser Studie eine zusätzliche Messung zu unterschiedlichen Elektrodenpositionen erhoben (siehe 4.3.7.).

4.3.4. Näherungs – Formel

Mit Hilfe dieser Studie konnte letztlich eine Formel erstellt werden, die die Messwerte des Aesculons[®] an die der Echokardiographie angleicht:

$$x = x_{Aes}^{0,539} \cdot 10^{0,335}$$

Die vereinfachte Näherungs – Formel ist:

$$x = \sqrt{x_{Aes}} \cdot 2,2$$

Dabei handelt es sich allerdings nur um eine Korrekturformel, die unter unseren Messbedingung erhoben werden konnte. Sie stellt keine Allgemeingültigkeit dar und ist für ein Trendmonitoring mittels Impedanzkardiographie auch nicht erforderlich.

4.3.5. Betrachtung der Mehrfachmessungen

Die Betrachtung der Mehrfachmessungen an einem Patienten konnten zeigen, dass die Streuung der Einzelmessungen an einem Patienten bereits einen erheblichen Teil der Unterschiede zwischen den Messmethoden erklären. Die in dem Zusammenhang durchgeführte Varianzanalyse nach Bland und Altman³⁸ dagegen, brachte somit auch keine neuen Erkenntnisse. Die limits of agreement – Änderung war nur sehr gering, was die Tabellen 9 und 10 in Zahlen darstellen.

Betrachtung der Mehrfachmessung	Bias	Limits of agreement
ohne	0,6468	-2,18 bis 3,47
mit	0,6468	-2,1 bis 3,4

Tabelle 9: Bias und Grenzen der SV – Differenz von Aesculon® und VTI – Methode

Betrachtung der Mehrfachmessung	Bias	Limits of agreement
ohne	-0,3110	-3,78 bis 3,16
mit	-0,3110	-3,7 bis 3,1

Tabelle 10: Bias und Grenzen der SV – Differenz von Aesculon® und M – Mode – Methode

Die Gesamtstreuung der Einzelunterschiede fiel beim Aesculon® – VTI – Vergleich deutlich niedriger aus (ca. 2 ml). Beim Aesculon® – M – Mode – Vergleich dagegen lag die Streuung mit etwa 3 ml höher. Es zeigt sich so eine bessere Übereinstimmung zwischen Aesculon® – VTI, was sich bisher in der ganzen Studie bereits herauskristallisiert hat.

4.3.6. Einfluss von PDA und PFO

PDA und PFO zeigten in dieser Studie ebenfalls, dass sie bei der Betrachtung absoluter Werte keinen Einfluss auf das SV nehmen. Allerdings konnte bei Analyse der prozentualen Abweichung der gemessenen Schlagvolumina (um eine unterschiedliche Gewichtung größerer und kleinerer Schlagvolumina zu vermeiden) an den Daten dieser Kohorte doch ein signifikanter Effekt von PDA und PFO auf den Methodenvergleich Impedanzkardiographie versus Echokardiographie gezeigt werden.⁴³

4.3.7. Zusatzuntersuchung zur Elektrodenposition

Während dieser Untersuchung sind weiterhin vier unterschiedliche Positionen der EKG – Elektroden am Aesculon® auch im Vergleich zur VTI – Methode und zum M – Mode an vier pädiatrischen Probanden getestet worden.

Die Schlagvolumina von Aesculon® und VTI der Position 4 korrelieren dabei signifikant miteinander ($r^2 = 0,82$) und auch in Position 3 liegt r^2 mit 0,65 noch

relativ hoch. Die Positionen 1 und 2 zeigten dagegen keine signifikante Übereinstimmung. Bei den Schlagvolumina von Aesculon[®] und M – Mode lag nur Position 3 mit einem r^2 von 0,72 im oberen Bereich, die anderen Elektrodenplatzierungen wiesen keine Signifikanz auf.

Schaut man sich dazu die Bland – Altman – Analyse an, verdeutlicht diese die Überlegenheit der Position 3. Denn diese zeigte einen kleinen Bias mit -2,42 ml für das Aesculon[®] versus VTI und 3,09 ml für das Aesculon[®] versus M – Mode sowie die am dichtesten bei einander liegenden Grenzen (-2,42 ± 13,4 ml bzw. 3,09 ± 11,0 ml). Der mittlere prozentuale Fehler von 26% bzw. 23,3% lag dazu auch innerhalb der zu tolerierenden Grenze von 30%.

D.h., die vom Hersteller empfohlene Elektrodenposition 2, die am Gerät abgebildet ist (Abb. 15), ist laut dieser Zusatzuntersuchung der Elektrodenplatzierungen nicht die optimale Anordnung. In Position 3 (Abb. 13) würden die Elektroden die anatomische Lage des Aortenbogens besser abbilden und somit wahrscheinlich auch genauere SV – Werte liefern.

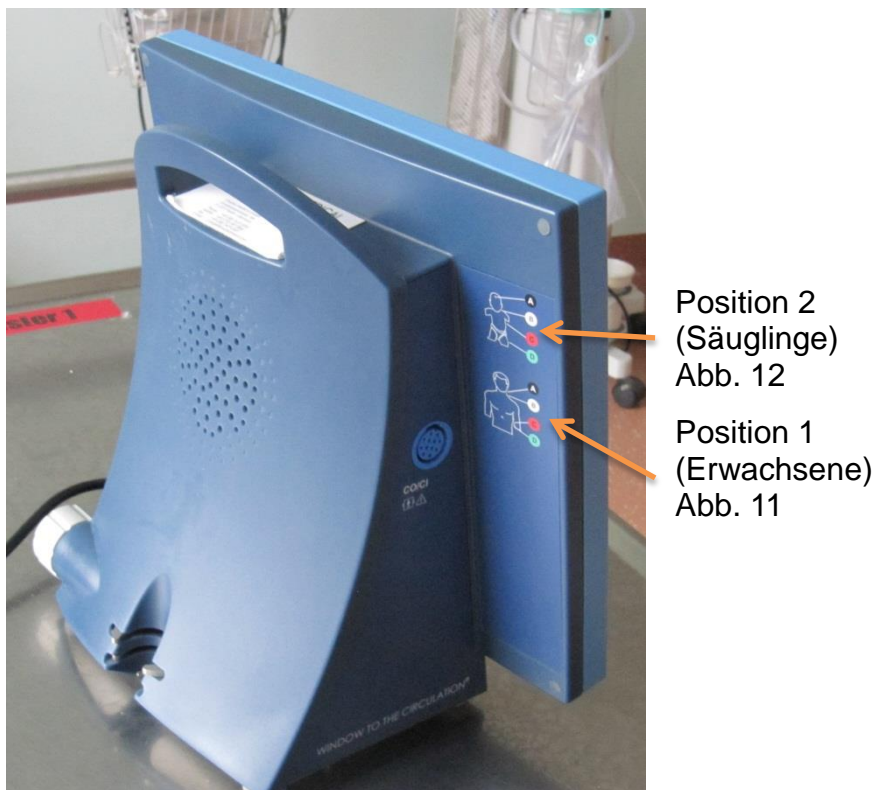


Abb. 15: Rückseite des Aesculon[®] – Gerätes

4.3.8. Schlussfolgerung

Die Methode der Impedanzkardiographie benötigt keinen geschulten Untersucher, ist einfach in der Bedienung und bedarf nur vier handelsübliche EKG – Elektroden. Außerdem ist sie nicht – invasiv und bietet den großen Vorteil einer kontinuierlichen HZV – Überwachung von Schlag zu Schlag über einen selbst wählbar langen Zeitraum. Somit bietet sie trotz möglicher Abweichungen vom „wahren“ HZV eine gute Methode zum Trendmonitoring^{19, 34} auf Intensivstationen und durch die Nichtinvasivität auch eine sehr gute Überwachungsmöglichkeit in der Neonatologie, wo andere Methoden keine Verwendung finden.

4.4. Anregungen

Zum Aesculon®:

Die Elektrodenposition 3 (Abb. 13) scheint möglicherweise günstiger für zukünftige Studien, da sie besser mit der Echokardiographie korreliert und wahrscheinlich den anatomischen Aortenbogenverlauf besser abbildet als die vom Hersteller empfohlene Position 2 (Abb. 12).

Zukünftige Studien mit dem Aesculon® sollten neben der Korrelation zu einer Referenzmethode auch die Trendbeurteilung des HZV bei einzelnen Probanden oder Patienten untersuchen.

Zur Echokardiographie:

Der anzunehmende Winkelfehler bei der VTI – Methode wäre möglicherweise durch eine zweite von jugular oder apikal vorgenommene Dopplerflussmessung über der Aortenklappe zu verringern – dies würde aber auch zu vermehrter Unruhe bei den Probanden führen und außerdem wäre dann eine synchrone Messung des SV mittels Echokardiographie und Aesculon® nicht möglich. Daher wurde in dieser Studie auf eine zweite Ebene verzichtet.

5. Zusammenfassung

Das Ziel dieser Studie war es, die Impedanzkardiographie („Electrical velocimetry“; EV) als ein nicht – invasives und kontinuierliches HZV – Monitoring bei Säuglingen und Kleinkindern zu überprüfen. Als Referenzmethode wurde die transthorakale Echokardiographie (TTE) genutzt.

In der monozentrischen Beobachtungsstudie wurden gesunde Neonaten mit einer normalen Anatomie des Herzens (PDA und / oder PFO führten nicht zum Ausschluss), bei denen das linksventrikuläre Schlagvolumen gleichzeitig und vom Atemzyklus unabhängig von EV und TTE gemessen wurde, eingeschlossen. Für die EV wurden handelsübliche EKG – Elektroden für Säuglinge verwendet und nach Empfehlung des Herstellers auf der linken Körperseite angebracht. Das LVSV wurde in der TTE zum einen mittels Fluss – Volumen – Messung (VTI – Methode) und zum anderen mit der SV – Berechnung nach Teichholz (M – Mode) bestimmt.

Insgesamt konnten 102 Probanden in diese Studie eingeschlossen werden, wovon 43 Mädchen und 59 Jungen waren. Weiter lag das Gewicht im Mittel bei 3,32 kg, die Größe war im Mittel 51 cm, das Alter lag im Mittel bei 49:24 Stunden und die Herzfrequenz war im Mittel bei 130/min. An diesen Teilnehmern konnten 638 gleichzeitige LVSV – Messungen durchgeführt und ausgewertet werden. Außerdem sind zusätzlich die Mehrfachmessungen an einem Patienten betrachtet sowie 4 unterschiedliche Positionen der EKG – Elektroden verglichen worden.

Dabei zeigte sich eine signifikante Korrelation ($p < 0,05$) zwischen EV – LVSV / TTE – LVSV und dem Gewicht. Zwischen EV – LVSV / TTE – LVSV und Herzfrequenz stellt sich eine umgekehrt signifikante Korrelation heraus.

Das Vorliegen eines offenen Foramen ovale ($n = 66$) bzw. eines persistierenden Ductus arteriosus Botalli ($n = 26$) zeigt bei beiden Messmethoden keinen signifikanten Einfluss in dieser Studie.

In der Analyse nach Bland – Altman der logarithmierten Daten lagen beide Vergleiche (EV – LVSV / TTE – LVSV) deutlich über der zu tolerierenden 30%-Grenze (55% bzw. 60%).

Die Regression konnte nachweisen, dass die Messdaten linear aufeinander bezogen sind. Damit konnte eine Annäherungsformel für das Aesculon® entwickelt werden ($x = \sqrt{x_{Aes}} \cdot 2,2$).

Die Betrachtung der Mehrfachmessungen konnte in beiden

Messmethodenvergleichen zeigen, dass die Streuung der Einzelmessungen bereits einen erheblichen Teil der Unterschiede zwischen den Methoden erklärt (71,7 % bzw. 77,5 %).

Bei den Elektrodenpositionen kristallisierte sich eine bessere Anordnung (Position 3) heraus, denn dort lagen die mittleren prozentualen Fehler unter der 30%-Grenze (26% bzw. 23%).

Zusammenfassend kam diese Studie zu dem Ergebnis, dass zwischen beiden Methoden eine signifikante Korrelation der LVSV – Messungen besteht. Die Bland – Altman – Analyse ergab jedoch einen großen mittleren prozentualen Fehler und zeigte somit, dass die beiden Messmethoden eben nicht übereinstimmen. Weiterhin konnte eine Annäherungsformel für die EV – Messungen erstellt werden sowie auch eine bessere Anordnung der EKG – Elektroden für die EV – Messung.

6. Summary

The aim of this study was to validate impedance cardiography (electrical velocimetry, synonym EV) as a continuous non-invasive cardiac output monitoring in neonates and infants. As reference method discontinuous transthoracic echocardiography (TTE) was used.

In a prospective single center observational study healthy neonates with normal cardiac anatomy were included comparing simultaneous left ventricular stroke volume (LVSV) measurement by EV (using an Aesculon® Monitor) and by TTE. For EV standard neonatal ECG electrodes were used in a position according to the manufacturer's recommendations on the left lateral side of the patient. LVSV measurement by TTE was based on velocity time integral (VTI) and m – mode measurement. The patients enrolled into the study were n=102 healthy children with normal biventricular cardiac morphology (including PDA or patent foramen ovale), further patient details: 43 female, 59 male, median weight 3.32 kg, median length 51 cm, median age 49.24 hours, median heart rate 130/min. In total 638 simultaneous LVSV measurements in triplicate irrespective of respiratory cycle were included and analyzed. Further different positions of ECG electrodes were considered.

Significant correlations ($p < 0.05$) were noted between EV-LVSV and body weight, TTE-LVSV and body weight.

A significant inverse correlation was seen between EV-LVSV and heart rate, and TTE-LVSV and heart rate.

No significant effect was seen for a small persistent foramen ovale (n=66) and a small PDA (n=26) on EV-LVSV and TTE-LVSV in the observed cohort.

Bland Altman analysis of logarithmic data showed a large mean percental error (MPE) of the individual measurements of 55% / 60%.

The regression demonstrated that the measurement data are linearly related to each other. Based on this a deducted correction factor was developed ($x = \sqrt{x_{Aes}} \cdot 2,2$).

The consideration of multiple measurements showed that the dispersion of the single measurement explained a significant portion of the differences between EV and TTE (71,7 % / 77,5%).

Four different positions of ECG electrodes were tested, position 3 emerged as a better arrangement with a MPE of 23%.

Summary, this study concluded, there was a significant correlation between EV

and TTE in LVSV measurement. But Bland Altman analysis of logarithmic data showed a large mean percental error and thus showed that the two measurement methods just do not match.

7. Anhang

7.1. Ethikvotum



ETHIK-KOMMISSION DER
**ÄRZTEKAMMER
HAMBURG**
Körperschaft des öffentlichen Rechts

Ärztekammer Hamburg · Postfach 76 01 09 · 22051 Hamburg

Herrn
Dr. med. Martin Blohm
Sektion Neonatologie / Päd. Intensivmedizin
Klinik u. Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Martinistr. 52
20246 Hamburg

28.12.2010

Bearb.-Nr.: PV3584 (Bitte stets angeben!)
Studie: „Studie zu nichtinvasiven Herzzeitvolumenmessmethoden bei Kindern“

Sehr geehrter Herr Kollege Blohm,
über Ihr oben bezeichnetes, zur Primärberatung vorgelegtes Projekt hat die Ethik-Kommission ausführlich beraten.

Das Vorhaben entspricht den berufsrechtlichen bzw. gesetzlichen Anforderungen. Die Ethik-Kommission stimmt dem Vorhaben zu.

Die Kommission weist darauf hin, dass die Verantwortung des Versuchsleiters für das Forschungsvorhaben und seine Durchführung durch das obige Votum der Kommission nicht berührt wird.

Sie werden gebeten, die Ethik-Kommission über alle schwerwiegenden oder unerwarteten Ereignisse, die während der Studie auftreten und die die Sicherheit der Studienteilnehmer gefährden, in Verbindung mit Ihrer Stellungnahme zu unterrichten.
Die Kommission geht davon aus, dass die personenbezogenen Daten der Probanden/ Patienten den datenschutzrechtlichen Vorschriften entsprechend behandelt werden.

Die Ethik-Kommission erwartet, dass ihr nach Abschluss des Projektes unaufgefordert ein Abschluss-Bericht übersandt wird (unter Angabe der Bearb.-Nr.), aus dem der Erfolg/Misserfolg der Studie sowie Angaben darüber, ob die Studie abgebrochen oder geändert bzw. ob Regressansprüche geltend gemacht wurden, ersichtlich sind.

Mit verbindlicher Empfehlung
Im Auftrage der Kommission:


Prof. Dr. med. Th. Weber
- Vorsitzender -

P.S. Die Ethik-Kommission arbeitet auf der Grundlage deutschen Rechts und Berufsrechts sowie in Anlehnung an die ICH-GCP

Bankverbindung:
Deutsche Apoth. u. Ärztebank, BLZ 300 606 01, Konto-Nr. 000 1346 113
BIC DAAE3333, IBAN DE71 3006 0601 000 1346 113

Humboldtstraße 67a · 22083 Hamburg
Telefon 040 / 20 22 99-240 · Fax 040 / 20 22 99-410
ethik@aekeh.de · www.aerztekammer-hamburg.de
Geschäftsführung: Dr. Silke Schrum

7.2. Aufklärungs-, Datenschutz- und Einwilligungsbogen

Elternaufklärungsbogen Ansprechpartner

Dr. med. Martin Blohm
Universitätskinderklinik
Sektion Neonatologie/Päd. Intensivmedizin
Martinistr. 52
20246 Hamburg
Tel. 040 7410 53722

Sehr geehrte Eltern,

wir möchten Sie um Teilnahme ihres Kindes an einer
„**Studie zu nichtinvasiven Herzzeitvolumenmessmethoden bei Kindern**“,
die hier im Universitätsklinikum Eppendorf durchgeführt wird, bitten.

Hintergrund: Es gibt nur wenige Untersuchungen zum Kreislauf bei Kindern. Es gibt hierzu neuere Messmethoden, bei denen mittels auf die Haut geklebter Sensoren eine Aussage über den Kreislauf, das Herzzeitvolumen und die Versorgung der Organe mit Sauerstoff möglich ist. Diese Methoden möchten wir bei Kindern verschiedener Altersstufen untersuchen und miteinander vergleichen.

Unser Anliegen: Wir möchten bei Ihrem Kind mittels offiziell für Kinder zugelassener Geräte Daten zum Kreislauf erfassen und vergleichend auswerten. Es werden EKG-Elektroden oder Sensoren auf die Haut geklebt. Das ist nicht schmerzhaft. Sehr selten kann es zu Hautreizungen kommen. Für diese Studie werden weder Medikamente verabreicht noch Blut abgenommen.

Die Methoden sind

- Near Infrared Spectroscopy
- Impedanzkardiographie bzw. elektrische Velocitometrie

Die Untersuchungen erfolgen z. T. im Vergleich zur Echokardiographie (Herzultraschall).

Der Zeitaufwand für Ihr Kind pro Messung liegt bei etwa 20-30 min. Wir würden diese Messungen entweder kontinuierlich über 2-3 Tage (Kinder auf der Intensivstation) bzw. einmalig oder an zwei oder mehreren verschiedenen Tagen durchführen.

Vorteile: Der Vorteil für Ihr Kind liegt in einer zusätzlichen Überwachung bzw. Kreislaufmessung und ggf. in einer zusätzlichen Ultraschalluntersuchung des Herzens. Der Vorteil für Kinder auf den Intensivstationen liegt in einer verbesserten und wenig invasiven, d. h. für die Kinder kaum belastenden Überwachung des Kreislaufes. Dies kann bei positiven Studienergebnissen dann auch zukünftigen Patienten zugutekommen.

Die Teilnahme an der Studie ist freiwillig, das Einverständnis zur Studienteilnahme kann ohne Angabe von Gründen widerrufen werden.

Die Datenauswertung erfolgt verschlüsselt unter Berücksichtigung des Datenschutzes.

Mit freundlichen Grüßen,
Dr. med. Martin Blohm

Version: 2010 – 09 – 29 Elternaufklärungsbogen HZV-Studie

Datenschutzbogen

**Ansprechpartner Dr. med. Martin Blohm
Universitätskinderklinik
Sektion Neonatologie/Päd. Intensivmedizin
Martinistr. 52
20246 Hamburg
Tel. 040 7410 53722**

„Studie zu nichtinvasiven Herzzeitvolumenmessmethoden bei Kindern“,

Sehr geehrte Eltern,

hier einige Informationen zum Datenschutz (gemäß §6 BDSG).

Die im Rahmen der Studie erhobenen persönlichen Daten und insbesondere Befunde unterliegen der Schweigepflicht und den datenschutzrechtlichen Bestimmungen. Sie werden in Papierform und auf elektronischen Datenträgern pseudonymisiert (verschlüsselt) gespeichert. Pseudonymisieren ist das Ersetzen des Namens und anderer Identifikationsmerkmale durch ein Kennzeichen, zu dem Zweck, die Bestimmung des Betroffenen auszuschließen oder wesentlich zu erschweren.

Die Auswertung der Daten erfolgt in pseudonymisierter Form.

Eine Weitergabe der erhobenen Daten im Rahmen der Studie und Veröffentlichung der Studienergebnisse erfolgt nur in pseudonymisierter Form.

Sie haben das Recht, über die von Ihnen bzw. Ihrem Kind stammenden personenbezogenen Daten und studienbezogenen Daten Auskunft zu verlangen.

Die Speicherung der Daten ist für die Dauer von 15 Jahren vorgesehen.

Die Teilnahme an der Studie ist freiwillig. Die Einwilligung kann jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne persönliche Nachteile mündlich oder schriftlich widerrufen werden.

Bei Widerruf der Einverständniserklärung können auf Ihren Wunsch die Daten entweder gelöscht oder anonymisiert werden. Anonymisieren ist das Verändern personenbezogener Daten derart, dass die Einzelangaben nicht mehr unverhältnismäßig großem Aufwand einer bestimmaren natürlichen Person zugeordnet werden können.

2010-09-29 Datenschutzbogen HZV-Studie

Einverständniserklärung

**Ansprechpartner Dr. med. Martin Blohm
Universitätskinderklinik
Sektion Neonatologie/Päd. Intensivmedizin
Martinistr. 52
20246 Hamburg
Tel. 040 7410 53722**

„Studie zu nichtinvasiven Herzzeitvolumenmessmethoden bei Kindern“,

..... (Name des aufklärenden Arztes, Name der aufklärenden Person) hat mich vollständig über das Wesen und die Bedeutung der geplanten Studie aufgeklärt. Ich konnte dabei alle interessierenden Fragen stellen. Ferner hatte ich die Gelegenheit, das Aufklärungsblatt (Version 2010-09-29 Elternaufklärung HZV-Studie) und den Aufklärungsbogen zum Datenschutz (Version 2010-09-29 Datenschutzbogen HZV-Studie) genau durchzulesen und auch dazu Fragen zu stellen. Jeweils ein Exemplar des Aufklärungsbogens / des Datenschutzbogens und der Einverständniserklärung ist mir zum Verbleib ausgehändigt worden.

Ich bin damit einverstanden, dass die im Rahmen der Studie erhobenen persönlichen Daten der Schweigepflicht und den datenschutzrechtlichen Bestimmungen unterliegen. Sie werden in Papierform und auf elektronischen Datenträgern pseudonymisiert (verschlüsselt) gespeichert. Die Auswertung der Daten erfolgt pseudonymisiert.

Eine Weitergabe an Dritte oder Veröffentlichung der Studienergebnisse erfolgt nur in pseudonymisierter Form. Die Speicherung der Daten ist für die Dauer von 15 Jahren vorgesehen. Bei Widerruf der Einverständniserklärung werden die personenbezogenen Daten entweder gelöscht oder anonymisiert und in dieser Form weiter genutzt.

Die Teilnahme an der Studie ist freiwillig. Die Bedenkzeit war angemessen. Mir/uns ist bekannt, dass diese Einwilligung jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne persönliche Nachteile mündlich oder schriftlich widerrufen werden kann.

Ich bestätige durch meine Unterschrift, dass ich die Aufklärung verstanden habe und mit der Durchführung der geplanten Studie bei meinem Kind einverstanden bin.

Name des Kindes:.....geb.am:.....

Hamburg, den:..... Unterschriften:
Mutter:.....
Vater:.....

Arzt :.....
Version: 2010-09-29 Einverständniserklärung HZV-Studie

7.3. Veröffentlichungen

1. Blohm ME, Hartwich J, Obrecht D, Müller G, Weil J, Singer D. Left ventricular stroke volume measurement by impedance cardiography correlates with echocardiography in neonates *Critical Care* 03/2012; 16(1). DOI:10.1186/cc10832
2. Blohm ME, Obrecht D, Hartwich J, Mueller GC, Kersten JF, Weil J, Singer D. Impedance cardiography (electrical velocimetry) and transthoracic echocardiography for non-invasive cardiac output monitoring in pediatric intensive care patients: a prospective single-center observational study. *Crit Care*. 2014 Nov 19;18(6):603. doi: 10.1186/s13054-014-0603-0. PubMed PMID: 25407329; PubMed Central PMCID: PMC4261789
3. Blohm ME, Obrecht D, Hartwich J, Singer D. Effect of cerebral circulatory arrest on cerebral near-infrared spectroscopy in pediatric patients. *Paediatr Anaesth*. 2014 Apr;24(4):393-9. doi: 10.1111/pan.12328. Epub 2013 Dec 19. PubMed PMID: 24354795
4. Submitted to *European Journal of Pediatrics* (2015): Martin Ernst Blohm, Jana Hartwich, Denise Obrecht, Goetz Christoph Mueller, Jan Felix Kersten, Jochen Weil, Dominique Singer. Effect of physiological shunt lesions in neonates on left ventricular stroke volume measurement by electrical velocimetry in comparison to transthoracic echocardiography

8. Abkürzungsverzeichnis

Aes	Aesculon®
AVO _A eff	effektive systolische Aortenklappenöffnungsfläche
©	Hinweis auf bestehende Urheberrechte
cm	Zentimeter
CO	Herzzeitvolumen (engl. cardiac output)
d	Tage
d.h.	das heißt
EKG	Elektrokardiogramm
et al.	et alii / aliae / alia
FS LV	linksventrikuläre Verkürzungsfraction
h	Stunde
HF	Herzfrequenz
HMV	Herzminutenvolumen
HZV	Herzzeitvolumen
kg	Kilogramm
l/min	Liter pro Minute
LVEDD	linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser
LVSV	linksventrikuläres Schlagvolumen
mA	Milliampere
ml	Milliliter
M – Mode	Messmethode in der Echokardiographie, SV-Berechnung nach Teichholz
MPF	mittlerer prozentualer Fehler
NASA	National Aeronautics and Space Administration
PAK	Pulmonalarterien – Katheter
PASW	Predictive Analysis SoftWare
PDA	persistierender Ductus arteriosus Botalli
PFO	persistierendes Foramen ovale
®	eine beim United States Patent and Trademark Office eingetragene Marke
s	Sekunde
SD	Standardabweichung
SV	Schlagvolumen
TEB	transthorakalen elektrischen Bioimpedanz

TM	weist auf eine "Schutzmarke" hin
TPTD	transpulmonale Thermodilution
TTE	transthorakale Echokardiographie
u.a.	unter anderem / unter anderen
u.Ä.	und Ähnliche
v.a.	vor allem
vs.	versus
VTI	velocity time integral

9. Literaturverzeichnis

- 1 Björn Hoffmann, Craschkurs Pädiatrie. Urban & Fischer Verlag, 2. Auflage 2007; Seite 502 – 503.
- 2 Joris Lemson, Advanced hemodynamic monitoring in critically ill children, 2010, S. 15.
- 3 Michael R Pinsky, Why measure cardiac output?, Critical Care 2003, 7:114 – 116.
- 4 Anneliese Nusmeier, Johannes G van der Hoeven and Joris Lemson, Cardiac output monitoring in pediatric patients, Expert Rev. Med. Devices 7(4), 503–517 (2010).
- 5 Guido Michels und Mathias Kochanek, Repetitorium Internistischer Intensivmedizin, Springer Verlag 2010, S. 34/35.
- 6 Toshiaki Nishikawa, MD, Shuji Dohi, MD, Review Articles Errors in the measurement of cardiac output by thermodilution, Canadian Journal of Anaesthesia 1993, S. 142 – 53.
- 7 Heiner Greten, Innere Medizin. Georg Thieme Verlag, 12. Ausgabe 2005; Seite 26.
- 8 Wyman W. Lai, MD, MPH, FASE, Tal Geva, MD, FASE, Girish S. Shirali, MD, Peter C. Frommelt, MD, Richard A. Humes, MD, FASE, Michael M. Brook, MD, Ricardo H. Pignatelli, MD, and Jack Rychik, MD, Writing Committee, New York, New York; Boston, Massachusetts; Charleston, South Carolina; Milwaukee, Wisconsin; Detroit, Michigan; San Francisco, California; Houston, Texas; and Philadelphia, Pennsylvania, Guidelines and Standards for Performance of a Pediatric Echocardiogram: A Report from the Task Force of the Pediatric Council of the American Society of Echocardiography, Journal of the American Society of Echocardiography, Dec. 2006.
- 9 http://www.avon.nhs.uk/bristolitustrainees/dissertations/jules_brown_dissertation.pdf [Stand 16.11.2011].
- 10 Turner MA, Doppler – based hemodynamic monitoring: a minimally invasive alternative, AACN Clin. Issues, 2003 May; 14(2): 220 – 31.
- 11 Louis Evan Teichholz, MD, FACC, Thomas Kreulen, MD, FACC, Michael V. Herman, MD, FACC, Richard Gorlin, MD, FACC,

- Boston, Massachusetts, Problems in Echocardiographic Volume Determinations: Echocardiographic-Angiographic Correlations in the Presence or Absence of Asynergy, *The American Journal of Cardiology*, Jan. 1976.
- 12 Joris Lemson, Charlotte M. Hofhuizen, Olaf Schraa, Jos J. Settels, Gert – Jan Scheffer, Johannes G. van der Hoeven, The reliability of continuous noninvasive finger blood pressure measurement in critically ill children, *Anesth Analg* 2009; 108: 814 – 821.
 - 13 W. G. Kubicek, Ph. D., R. P. Patterson, M. E. E., D. A. Witsoe, M. E. E. Impedance cardiography as a noninvasive method of monitoring cardiac function and other parameters of the cardiovascular system, *Annals of the New York Academy of Sciences*, July 1970, Volume 170, Issue 2, pages 724–732.
 - 14 www.niccomo.com/de/validation.html [Stand: 27.10.2011].
 - 15 H. H. Woltjer, H. J. Bogaard, P. M. J. M. de Vries The technique of impedance cardiography. *European Heart Journal*, 1997; 18: 1396 – 1403.
 - 16 Richard R., Lonsdorfer – Wolf E., Charloux 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 Aug.; 85 (3 – 4): 202 – 7.
 - 17 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, ElTawil 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 Dec.; 114(6): 1643-52.
 - 18 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 Sept; 25(9): 1545-50.
- 19 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 Jun; 27(6): 1203-13.
- 20 Markus Osypka, PhD An Introduction to Elektrical Cardiometry™. © Osypka Medical, 12. Jan. 2009, page 1 – 10.
- 21 C. Schmidt, G. Theilmeier, H. Van Aken, P. Korsmeier, S. P. Wirtz, E. Berendes, A. Hoffmeier, A. Meissner Comparison of electrical velocimetry and transoesophageal Doppler echocardiography for measuring stroke volume and cardiac output. British Journal of Anaesthesia 95 (5): 603–10 (2005).
- 22 K. Norozi, C. Beck, W. A. Osthaus, I. Wille, A. Wessel, H. Bertram Electrical velocimetry for measuring cardiac output in children with congenital heart disease. British Journal of Anaesthesia. November 16, 2007, Page 1 of 7.
- 23 Wilhelm Alexander Osthaus MD, Dirk Huber MD, Carsten Beck MD, Michael Winterhalter MD, Dietmar Boethig MD, Armin Wessel PhD, Robert Sümpelmann PhD Comparison of electrical velocimetry and transpulmonary thermodilution for measuring cardiac output in piglets. Pediatric Anesthesia 2007, Journal compilation 2007 Blackwell Publishing Ltd.
- 24 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 May; 19(3): 229-37.
- 25 Bernstein DP A new stroke volume equation for thoracic electrical bioimpedance: theory and rationale. Crit Care Med. 1986 Oct.; 14 (10): 904 – 9.
- 26 Richard L. Summers, MD, William C. Shoemaker, MD, W. Franklin Peacock, MD, Douglas S. Ander, MD, Thomas G. Coleman, PhD Bench to Bedside: Electrophysiologic and Clinical Principles of Noninvasive Hemodynamic Monitoring Using Impedance Cardiography. ACAD EMERG MED. June 2003; Vol. 10, No. 6.

- 27 Paul A. Tipler, Gene Mosca, Physik für Wissenschaftler und Ingenieure, 2. deutsche Auflage herausgegeben von Dietrich Pelte, © Elsevier GmbH, München, Spektrum Akademischer Verlag, Oktober 2004; 785 – 786.
- 28 Bedienungsanleitung Aesculon®, Window to the Circulation®. © Osypka Medical 2007, Einleitung Seite 1-5, 1-6, 1-24, Berechnungen Seite 11-3 bis 11-9.
- 29 Heiner Greten, Innere Medizin. Georg Thieme Verlag, 12. Ausgabe 2005; Seite 13 – 18.
- 30 Rainer Klinke, Hans – Christian Pape, Stefan Silbernagl, Physiologie, 5. Auflage, Georg Thieme Verlag, 2005, Seite 155.
- 31 W. G. Kubicek, Ph. D., J. N. Karnegis, M. D., R. P. Patterson, M. S. E. E., D. A. Witsoe, M. S. E. E., R. H. Mattson, Ph. D. Development and Evaluation of an Impedance Cardiac Output System. Aerospace Medicine. December 1966.
- 32 <http://www-users.york.ac.uk/~mb55/meas/ba.htm> [Stand: 28.11.2011]
- 33 Bedienungsanleitung Aesculon®, Window to the Circulation®. © Osypka Medical 2007, Aufnahme & Entlassung Seite 3 – 10, 3 – 11.
- 34 http://bilder.buecher.de/zusatz/20/20884/20884052_lese_1.pdf [Stand: 06.12.2011]
- 35 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 Sep. 18; 276 (11): 889 – 97.
- 36 http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/b/b3/PLAX_Mmode.jpg [Stand: 08.12.2011]
- 37 http://deposit.ddb.de/cgi-bin/dokserv?idn=992391059&dok_var=d1&dok_ext=pdf&filename=992391059.pdf [Stand: 05.01.2012]
- 38 J. Martin Bland, Douglas G. Altman Agreement between methods of measurement with multiple observations per individual. Journal of Biopharmaceutical Statistics. 05. July 2007.

- 39 E. Atzler, G. Lehmann Über ein neues Verfahren zur Darstellung der Herztätigkeit (Dielektrographie) Verlag von Julius Springer 1932
- 40 Paul A. Tipler, Gene Mosca Physik Für Wissenschaftler und Ingenieure, Elsevier Spektrum Akademischer Verlag, 2. Auflage 2004, S. 785 – 786
- 41 http://de.wikipedia.org/wiki/Farbkodierte_Dopplersonografie
- 42 http://kardio-cbf.charite.de/klinik/leistungsspektrum/funktionslabore/echodoppler/echokardiographie_m_mode/
- 43 Martin Ernst Blohm, Jana Hartwich, Denise Obrecht, Goetz Christoph Mueller, Jan Felix Kersten, Jochen Weil, Dominique Singer. Effect of physiological shunt lesions in neonates on left ventricular stroke volume measurement by electrical velocitometry in comparison to transthoracic echocardiography. Submitted to European Journal of Pediatrics 2015
- 44 <http://de.statista.com/statistik/lexikon/definition/126/standardabweichung/>
- 45 www.home.uni-osnabrueck.de/elsner/Skripte/spss.pdf
- 46 Stephan Schubert, Thomas Schmitz, Markus Weiss, Nicole Nagdyman, Michael Huebler, Vladimir Alexi-Meskishvili, Felix Berger, Brigitte Stiller. Continuous, non-invasive techniques to determine cardiac output in children after cardiac surgery: evaluation of transesophageal doppler and electric velocimetry. Journal of Clinical Monitoring and Computing (2008). 22:299-307.
- 47 K. Norozi, C. Beck, W. A. Osthaus, I. Wille, A. Wessel, H. Bertram. Electrical velocimetry for measuring cardiac output in children with congenital heart disease. British Journal of Anaesthesia 100 (1): 88-94 (2008)
- 48 Maren Tomaske, Walter Knirsch, Oliver Kretschmar, Christian Balmer, Katja Woitzek, Achim Schmitz, Urs Bauersfeld and Markus Weiss. Evaluation of the Aesculon cardiac output monitor by subxiphoidal Doppler flow measurement in children with congenital heart defects. European Society of Anaesthesiology 2009, 26:412 – 415.
- 49 Shahab Noori, Benazir Drabu, Sadaf Soleymani, Istvan Seri. Continuous non-invasive cardiac output measurement in the

- neonate by electrical velocimetry: a comparison with echocardiography. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed (2012). Doi:10.1136/archdischild-2011-301090.
- 50 Oswin Grollmuss and Patricia Gonzalez. Non-invasive cardiac output measurement in low and very low birth weight infants: a method comparison. www.frontiersin.org. March 2014, Vol. 2, Article 16.
- 51 Oswin Grollmuss, Serge Demontoux, André Capderou, Alain Serraf, Emre Belli. Electrical velocimetry as a tool for measuring cardiac output in small infants after heart surgery. Intensive Care Med (2012) 38:1032-1039.
- 52 Gerard Cybulski, Anna Strasz, Wiktor Niewiadomski, Anna Gasiorowska. Impedance cardiography: Recent advancements. Cardiology Journal 2012, Vol. 19, No. 5, pp. 550 – 556.
- 53 Hedelin Petter, Agger Erik, Ekmeahag Björn and Radegran Göran. Measurement of cardiac output with non-invasive Aesulon[®] impedance versus thermodilution. Clin Physiol Funct Imaging (2011) 31, pp39-47.
- 54 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12578081> [Stand: 12.02.2016]

10. Danksagung

Ich danke meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Dominique Singer für die Möglichkeit meine Dissertation in seiner Abteilung für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin der Universitätsklinik Hamburg – Eppendorf auszuarbeiten.

Großer Dank gilt auch meinem Betreuer Dr. med. Martin Blohm für seine engagierte Unterstützung zum Erstellen dieser Arbeit. Er stand mir immer mit Rat und Tat zur Seite.

Weiterhin danke ich der zweiten Doktorandin dieser Studie und guten Freundin Denise Obrecht für die tatkräftige Hilfe die Daten zu erheben.

Außerdem bin ich allen Teilnehmern und deren Eltern zu großem Dank verpflichtet, denn ohne sie wäre diese Studie nicht ermöglicht worden und durch sie konnte auch diese große Datenmenge gewonnen werden.

Danken möchte ich auch dem Pflegepersonal für ihre Geduld sowie den Herren Jan Felix Kersten und Eik Vettorazzi für die statistische Beratung.

Besonderer Dank gilt meinem Freund Sebastian für seine Liebe und seinen Rückhalt und auch seiner Hilfe bei der Anfertigung dieser Dissertation.

Mein größter Dank gilt meinen Eltern für ihre Liebe und ihr Vertrauen, ihre Ermutigungen und ihre große Unterstützung. Sie haben diese Hochschulausbildung ermöglicht und mir dabei in jeder Hinsicht zur Seite gestanden.

Ich habe meine Dissertation meiner Mutti gewidmet, die trotz schwerer Krankheit immer an mich gedacht und geglaubt und mich angetrieben hat, um meinen Traum zu verwirklichen – dafür danke ich ihr sehr !

11. Lebenslauf

- aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt

12. Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe. Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: