

Herzeitvolumen (HZV) und abgeleitete Größen

A. Hoefft

7.1 Indikatordilution – 114

- 7.1.1 Grundlagen der Indikatordilutionsverfahren – 114
- 7.1.2 Prinzipien der Analyse von Indikatorverdünnungskurven – 115
- 7.1.3 Anwendung der Indikatorverdünnung – 118
- 7.1.4 Andere Indikatoren – 121

7.2 Messung des HZV mit Hilfe des Fick-Prinzips – 122

7.3 Kontinuierliche Verfahren – 123

- 7.3.1 Kontinuierliche Messung des HZV mittels Thermodilution – 123
- 7.3.2 Pulskonturanalyse – 124

7.4 Abgeleitete Größen – 125

- 7.4.1 Widerstände, Schlagarbeit und myokardialer Energiebedarf – 126
- 7.4.2 Volumetrische Größen – 126
- 7.4.3 $\dot{V}O_2$ und DO_2 – 126

7.5 Bewertung der Methoden und ihre Rollen in der klinischen Anwendung – 127

- 7.5.1 Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI) – 127

Literatur – 131

Carl Ludwig, der Begründer des Physiologischen Instituts in Leipzig und Schüler Ficks, wies in seinem Lehrbuch der Physiologie aus dem Jahre 1875 darauf hin, dass der

»Blutfluss zur Versorgung der Organe mit einer ausreichenden Menge Blutes die Hauptaufgabe des Blutkreislaufes [ist] und die dafür notwendigen Drücke nur von untergeordneter Bedeutung [sind], jedoch [sei] die Messung von Flüssen schwierig, während die von Drücken einfach ist.«

Dieses Grundproblem bei der Überwachung der Kreislauffunktion hat bis heute Bestand: Der arterielle Blutdruck wird bei praktisch jedem Patienten perioperativ gemessen, während die Messung von Flüssen nach wie vor methodisch aufwändig ist und daher nur bei wenigen Patienten durchgeführt wird. Das Herzzeitvolumen (HZV) stellt dennoch eine zentrale Größe der Kreislaufregulation dar und ist somit auch eine primäre Zielgröße des hämodynamischen Managements kritischer Patienten.

7.1 Indikatordilution

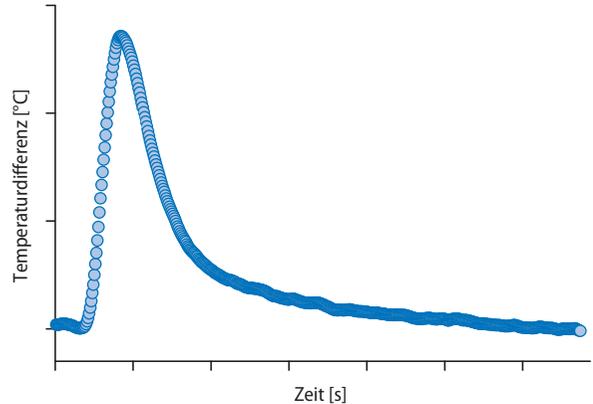
Die Indikatordilution ist eine klassische Methodik für die Messung von Flüssen und Verteilungsvolumina sowohl im Tierexperiment als auch in der klinischen Anwendung. Bereits 1870 stellte A. Fick auf einer Sitzung der Physiologisch-Medizinischen Gesellschaft das nach ihm benannte Fick-Prinzip vor. Ein Auszug aus dem Sitzungsprotokoll lautet:

»Herr Fick hält einen Vortrag über die Messung des Blutquantums, das in jeder Systole durch die Herzventrikel ausgeworfen wird, eine Größe, deren Kenntnis ohne Zweifel von größter Wichtigkeit ist.«

Fick legte damit den Grundstein für Indikatorverdünnungsverfahren in der Medizin. Der entscheidende Schritt zur breiten klinischen Anwendung erfolgte jedoch erst 1971, als der von Swan und Ganz entwickelte Rechtsherzkatheter und die Balloneinschwemmtechnik die Thermodilution aus den Katheterlaboratorien an das Patientenbett brachte.

7.1.1 Grundlagen der Indikatordilutionsverfahren

Das Prinzip der Bestimmung von Blutflüssen mittels Indikatordilution besteht darin, dem strömenden Blut eine



■ **Abb. 7.1.** Typische »linksschief« Glockenform der Verdünnungskurve bei einer Thermodilutionsmessung

definierte Menge eines Indikators zuzugeben und strömabwärts den Konzentrationsverlauf über die Zeit zu bestimmen, um daraus Rückschlüsse auf den Fluss \dot{V} zu ziehen. Abhängig von den Eigenschaften des Indikators, des Gefäßbettes und der Strömung ergeben sich unterschiedliche Ankunftszeiten der Indikatorpartikel am Messort. Hieraus resultieren eine Verdünnung und eine Dispersion des Indikators, die zu der typischen »linksschiefen« Glockenform der Verdünnungskurven führen (■ **Abb. 7.1**).

Ein idealer Indikator erfüllt folgende Kriterien:

- homogene Durchmischung mit dem Blut
- Konzentration intravasal messbar
- rasche Elimination, um wiederholte Messungen nicht zu beeinträchtigen
- Unschädlichkeit

Zur Anwendung kommen Wärme (bzw. Kälte als »negative« Wärme), Gase (O_2 , CO_2 , Edelgase), radioaktive Stoffe (^{125}I -Albumin), Farbstoffe (Indocyaningrün) und Stoffe, deren Konzentration mit Hilfe von elektrochemischen Verfahren gemessen wird (Lithium).

Der zeitliche Konzentrationsverlauf, mit dem ein Indikator nach der Passage eines Kreislaufabschnitts am Messort erscheint, hängt ab von:

- Applikationsart (peripher- oder zentralvenös oder inhalativ) und dem Zeitverlauf der Applikation (als Bolus oder kontinuierlich)
- physikochemischen Eigenschaften des Indikators (hochdiffusible Indikatoren wie Kälte oder Gase haben ein Verteilungsvolumen, das weit über das des intravasalen Volumens hinausgeht)

- strömungsmechanischen und morphologischen Dispersionsmechanismen, die in den betreffenden Kreislaufabschnitten wirksam sind

Zusammengefasst sind die in vivo wirksamen Dispersionsmechanismen außerordentlich komplex und theoretisch nicht vollständig herleitbar, sodass fundierte mathematische Formeln zur Beschreibung von Indikator dilutionskurven nicht angegeben werden können. Trotz dieser Tatsache lassen sich auf der Basis von einfachen linkschiefen Verteilungsfunktionen Indikator dilutionskurven empirisch recht gut beschreiben. Allerdings darf man diese mathematischen Formeln nicht als Modelle auffassen, die isomorphie mit den biologischen Systemen aufweisen, sondern lediglich als empirische Modelle, die geeignet sind, Indikator verdünnungskurven zu parametrisieren.

7.1.2 Prinzipien der Analyse von Indikator verdünnungskurven

! Indikator verdünnungskurven können auf der Basis von 2 unterschiedlichen Ansätzen analysiert werden:

- Messmethoden, die sich aus dem Prinzip der Massenerhaltung ableiten
- Messmethoden, die auf der Bestimmung von Transitzeiten beruhen

Prinzip der Massenerhaltung

Bringt man eine bekannte Menge eines Indikators (m_0) in ein vorgegebenes Verteilungsvolumen (»volume of distribution«, V_d) ein, so ist die resultierende Konzentration des Indikators nichts anderes als das Verhältnis von Menge zu Verteilungsvolumen. Das Verteilungsvolumen kann ebenso umgekehrt aus der gemessenen Konzentration (c_0) und der applizierten Menge bestimmt werden:

$$c_0 = \frac{m_0}{V_d} \quad \text{bzw.} \quad w. \quad V_d = \frac{m_0}{c_0} \quad (1)$$

Dieses grundlegende Prinzip wird z. B. zur Bestimmung des Blutvolumens angewendet.

Die Messung von Flüssen, insbesondere die des HZV, beruht ebenfalls auf dem Prinzip der Massenerhaltung. Wird in einem Gefäßbett eine bestimmte Indikatormenge (m_{rein}) appliziert, so muss diese strömabwärts in ihrer Gesamtmenge (m_{raus}) wieder erscheinen:

$$m_0 = m_{\text{rein}} = m_{\text{raus}} \quad (2)$$

Die Gesamtmenge des Indikators, die nach einer Bolusapplikation den Messort passiert (m_{raus}), ergibt sich aus der pro Zeiteinheit am Messort vorbeifließenden Indikatormenge $m_{\text{raus}}(t)$ (Indikatorflussdichte, auch »Indikator flux« genannt), die über den gesamten Messzeitraum integriert werden muss. Letztere ist zu jedem Zeitpunkt das Produkt von momentanem Fluss $\dot{V}(t)$ und momentaner Konzentration $c(t)$:

$$m_{\text{raus}} = \int_{t_0}^{\infty} m_{\text{raus}}(t) dt = \int_{t_0}^{\infty} \dot{V}(t) \cdot c(t) dt \quad (3)$$

Unter der Annahme, dass der Fluss als konstant über die Zeit betrachtet werden kann – $\dot{V}(t) = \dot{V}$ –, lässt sich der Fluss \dot{V} vor das Integral stellen, sodass sich folgender Zusammenhang ergibt:

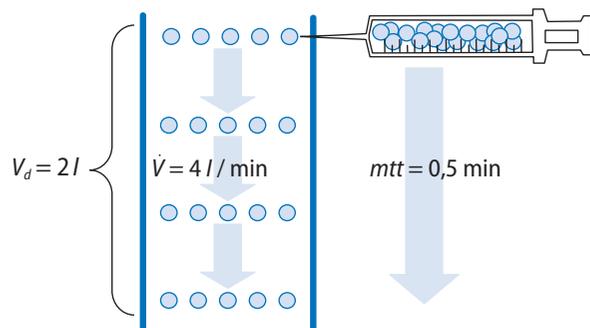
$$m_0 = m_{\text{rein}} = m_{\text{raus}} = \dot{V} \int_{t_0}^{\infty} c(t) dt \quad (4)$$

$$\dot{V} = \frac{m_0}{\int_{t_0}^{\infty} c(t) dt} \quad (5)$$

! Der Fluss berechnet sich demnach aus dem Verhältnis der applizierten Indikatormenge m_0 zur Fläche unter der Indikator verdünnungskurve.

Messung von Transitzeiten

Das Prinzip der Transitzeitenmessung lässt sich am einfachsten am Gedankenmodell einer durchströmten Röhre verdeutlichen (■ Abb. 7.2).



■ Abb. 7.2. Verteilungsvolumen, Fluss und Transitzeit bei nichtlaminarer Strömung (»plug flow«). In diesem Beispiel beträgt das Volumen der durchströmten Röhre (V_d) 2 l und der Fluss \dot{V} 4 l/min. Entsprechend durchwandert der Indikator die Röhre in 0,5 min. Dies entspricht der mittleren Transitzeit (»mean transit time«, mtt).

In diesem Modell soll zum Zeitpunkt $t = 0$ das fließende Medium mit einem Indikator markiert werden. Liegt in der Röhre (statt eines laminaren Strömungsprofils) ein »Pflöpfenfluss« (»plug flow«) vor, bei dem das Medium an allen Stellen innerhalb der Röhre gleich schnell fließt, so ist unmittelbar ersichtlich, dass die Zeit, nach der der Indikator am Messort erscheint (»mean transit time«, mtt), von der Höhe des Flusses \dot{V} und dem Volumen der Röhre V_d abhängt. Es gilt folgende einfache Beziehung:

$$mtt = \frac{V_d}{\dot{V}} \quad \text{bzw.} \quad V_d = mtt \cdot \dot{V} \quad (6)$$

Bei biologischen Systemen kommt es im Gegensatz zu diesem Gedankenmodell stets zu einer Dispersion des Indikators, die in unterschiedlichen Transitzeiten der Indikatorpartikel resultiert. Die Indikatorcurve kann als Verteilung der einzelnen Transitzeiten der Indikatorpartikel betrachtet werden. Die Berechnung der mtt soll am Beispiel einzelner Partikel verdeutlicht werden (Abb. 7.3).

Im gewählten Beispiel sollen 10 Partikel zur gleichen Zeit in das System eintreten. Zum Zeitpunkt t_1 erscheint ein Partikel am Messort, zum Zeitpunkt t_2 erscheinen 3 Partikel, zum Zeitpunkt t_3 2 und zu den Zeitpunkten t_4 bis t_7 jeweils wieder ein Partikel. Die mtt erhält man, indem jede Erscheinungszeit t_i mit der jeweiligen Anzahl der Partikel, die zu diesem Zeitpunkt am Messort registriert wurden, gewichtet und die Summe durch die Gesamtzahl der Indikatorpartikel dividiert wird. In dem Beispiel wäre dies:

$$mtt = \frac{1 \cdot t_1 + 3 \cdot t_2 + 2 \cdot t_3 + 1 \cdot t_4 + 1 \cdot t_5 + 1 \cdot t_6 + 1 \cdot t_7}{10} \quad (7)$$

Interpretiert man die Konzentrationszeitkurven als Erscheinungszeitenverteilung, so bedeutet dies, dass die Konzentration zu jedem Zeitpunkt die Anzahl der Indikatorpartikel repräsentiert, die am Messort erscheint. Demnach ergibt sich in Analogie zur Gleichung (7):

$$mtt = \frac{c_1 \cdot t_1 + c_2 \cdot t_2 + \dots + c_n \cdot t_n}{c_1 + c_2 + \dots + c_n} = \frac{\sum_{i=1}^n c_i \cdot t_i}{\sum_{i=1}^n c_i} \quad (8)$$

bzw. bei einer kontinuierlichen Kurve

$$mtt = \frac{\int_0^{\infty} c(t) \cdot t \, dt}{\int_0^{\infty} c(t) \, dt} \quad (9)$$

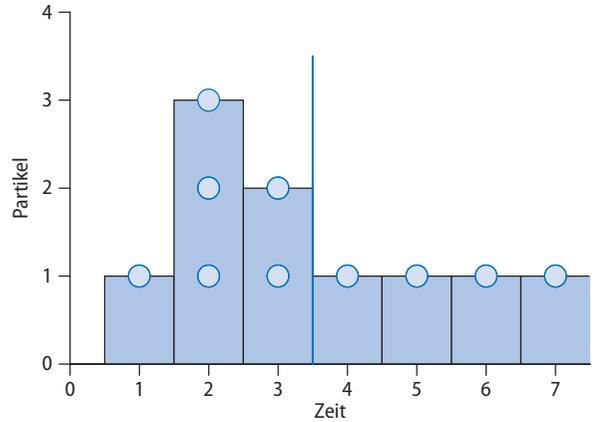


Abb. 7.3. Berechnung der mittleren Transitzeit (»mean transit time«, mtt) am Beispiel einzelner Indikatorpartikel

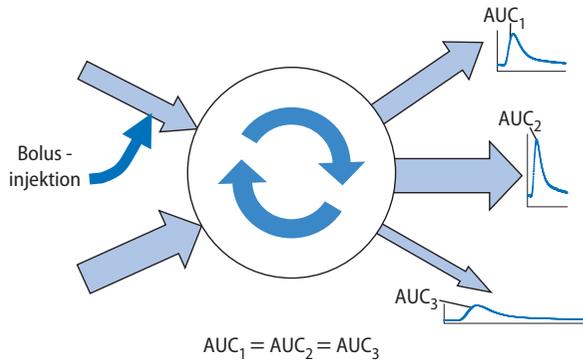
Durchmischung und verzweigte Systeme

Bei allen Indikatorverdünnungsverfahren ist es im Prinzip unbedeutend, an welcher Stelle der Indikator injiziert und an welcher Stelle die Indikatorkonzentration gemessen wird. Entscheidend ist der Ort der Durchmischung. Wird ein Indikator z. B. in eine Vene eingebracht, so wird die Indikatorkonzentration bis zum Ort der endgültigen Durchmischung (rechter Ventrikel) durch Zufluss aus anderen Venen Gefäßen zunehmend vermindert. Bei arteriellen Gefäßaufzweigungen ist jedoch die Indikatorkonzentration (nicht die Menge) vor und nach einer Gefäßaufzweigung die gleiche.

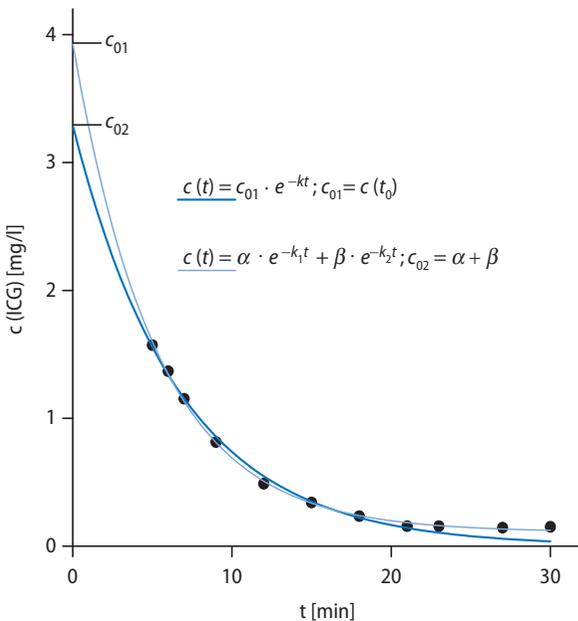
! Es kommt zwar mit zunehmender Entfernung vom Injektionsort zu einer zunehmenden Indikatordispersion mit Abflachung der Indikator-dilutionskurve, die Fläche unter der Kurve (»area under the curve«, AUC) ist jedoch an allen Stellen gleich groß (Abb. 7.4).

Korrekturverfahren Korrektur von Elimination

Insbesondere bei In-vivo-Messungen besteht in der Regel das Problem, dass Indikatoren zwischen Applikations- und Messzeitpunkt einem Abbau unterliegen, sodass die Indikatorkonzentration c_0 , die idealerweise ohne diesen Abbau vorgelegen hätte, nur durch Extrapolation aus der Eliminationskinetik errechnet werden kann (Abb. 7.5).



■ **Abb. 7.4.** Prinzip der Durchmischung. Bei einem System mit mehreren Eingängen (z. B. obere und untere Hohlvene) in eine Durchmischungskammer (Herz) ist der Ort der Durchmischung und nicht der Ort der Messung entscheidend für die Bestimmung des Flusses. AUC »area under the curve«, Fläche unter der Kurve



■ **Abb. 7.5.** Extrapolation von c_0 aus der über 30 min gemessenen Eliminationskinetik am Beispiel von Indocyaningrün (ICG). Durch Rückextrapolation kann eine virtuelle Konzentration errechnet werden, die theoretisch vorgelegen hätte, wäre der Indikator bereits zum Zeitpunkt der Extrapolation homogen mit dem Verteilungsvolumen durchmischungsgewesen. Je nach Modell (monoexponentiell: blaue Kurve; biexponentiell: rote Kurve) ergeben sich unterschiedliche Rückextrapolationswerte c_{01} und c_{02} . t Zeit

Meistens werden Eliminationsmodelle erster Ordnung angenommen, sodass gilt:

$$c(t) = c_0 \cdot e^{-k \cdot t}; c(t_0) = c_0 \quad (10)$$

Oft beschreibt allerdings ein monoexponentielles Modell die Elimination nur unzureichend, sodass eine Summe von 2 oder mehr Exponentialfunktionen zugrunde gelegt werden sollte. Im Allgemeinen lässt sich jede Form der Elimination durch eine Summe von Exponentialfunktionen beschreiben. Grundsätzlich gilt:

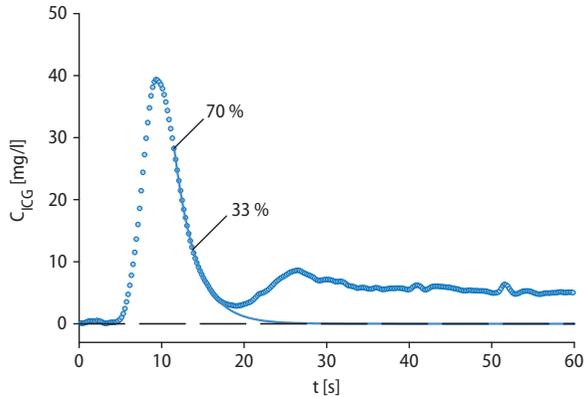
$$c(t) = \sum_{i=1}^n \alpha_i \cdot e^{-k_i \cdot t}; c(t_0) = c_0 \sum_{i=1}^n \alpha_i \quad (11)$$

Hierbei wird dargestellt, dass die virtuelle Konzentration c_0 tatsächlich derjenigen entspricht, die vorgelegen hätte, wenn der Zeitpunkt der Injektion und derjenige der Messung der selbe wären. Trotz dieser theoretischen Einschränkung sprechen empirische Erfahrungen dafür, dass eine monoexponentielle Rückextrapolation auf den Zeitpunkt der Indikatoreinbringung für die klinische Anwendung ausreichend genau ist.

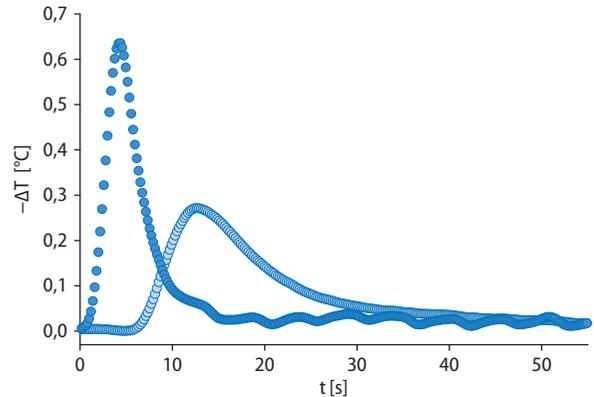
Korrektur von Rezirkulation

Ein weiteres Problem bei Messungen von Indikatorverdünnungskurven im Kreislauf ist die Rezirkulation von Indikatoranteilen, also das wiederholte Erscheinen derselben Indikatorpartikel am Messort. Nach einer Bolusinjektion kann neben einer Primärkurve oft ein zweiter und manchmal auch ein dritter Gipfel abgegrenzt werden, der durch Rezirkulieren und erneutes Eintreffen am Messort entsteht (■ Abb. 7.6).

Die Berechnung von Flüssen erfordert jedoch, dass ausschließlich die erste Passage des Indikators erfasst wird. Vor einer Auswertung der Kurve müssen daher rezirkulierende Indikatoranteile eliminiert werden. Das übliche Verfahren zur Elimination der Rezirkulation ist die Extrapolation des abfallenden Schenkels der Primärkurve. Vereinfachend nimmt man an, dass die Kurve in Abwesenheit einer Rezirkulation einen exponentiellen Abfall aufweisen würde. Die meisten verfügbaren HZV-Computer berechnen daher die Messung der Indikatorverdünnungskurve ab, wenn der abfallende Schenkel der Kurve 50–30 % der Gipfelkonzentration erreicht hat, und multiplizieren die Fläche unter der gemessenen Kurve mit einem konstanten Faktor, sodass das Ergebnis näherungsweise der exponentiell extrapolierten AUC entspricht.



■ **Abb. 7.6.** A ortale Farbstoffverdünnungskurve. Nach Injektion des Farbstoffs Indocyaningrün (ICG) tritt nach einem initialen Gipfel ein zweiter Gipfel auf, der durch Rezirkulation, also erneut es Auftauchen von Indikatorpartikeln am Messort, bedingt ist. Üblicherweise wird zur Eliminierung von Rezirkulationsanteilen eine Extrapolation auf dem abfallenden Schenkel des ersten Gipfels durchgeführt. t Zeit



■ **Abb. 7.7.** Typische pulmonale (dunkelblau) und aortale (hellblau) Thermodilutionskurven. Die Amplitude der aortalen Kurve ist geringer, der zeitliche Verlauf gestreckter. t Zeit; T Temperatur

7.1.3 Anwendung der Indikatorverdünnung

Thermodilution

Das am häufigsten in der klinischen Routine eingesetzte Verfahren ist die Messung des HZV mittels Thermodilution. Als Indikator wird bei dieser Technik Kalte (genauer: negative Wärme) eingesetzt, und die Erfassung des Indikatorsignals erfolgt als intravasale Temperaturmessung (■ Abb. 7.7).

Es wird ein Bolus einer kalten Flüssigkeit (Kochsalz- oder Glukoselösung) zentralvenös injiziert und strömabwärts mittels eines Thermistorkatheters gemessen. Je nach Lokalisation des Thermistors unterscheidet man eine pulmonale Messung (Thermistor in der A. pulmonalis) und eine transpulmonale Messung (Thermistor in der Aorta bzw. in einer Arterie).

Pulmonalarterielle Messung

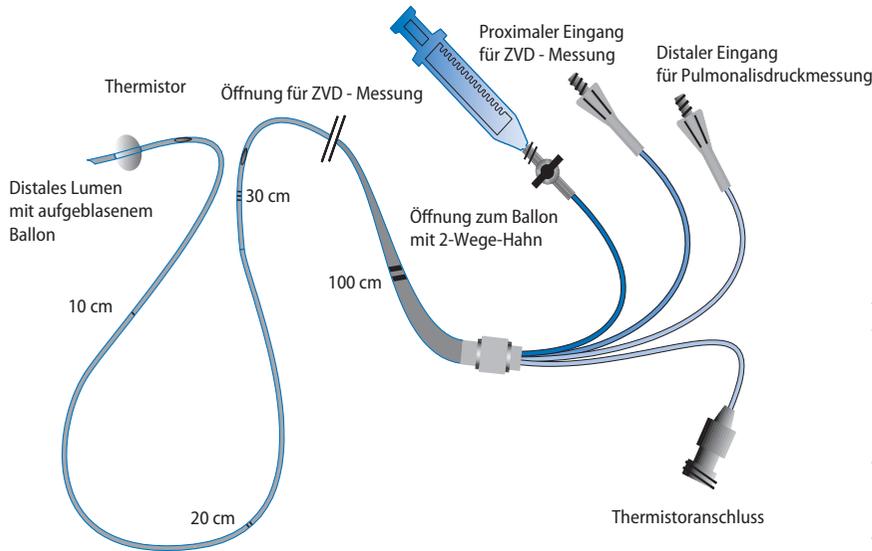
Die Registrierung der Thermodilutionskurve mittels eines Pulmonalarterienkatheters (PAK) nach Swan und Ganz ist das klassische Verfahren zur invasiven Bestimmung des HZV. Es handelt sich um mehrlumige Katheter, die an ihrer Spitze mit einem aufblasbaren Ballon versehen sind und über ein Schleusenpunktionsbesteck vorzugsweise in die rechte V. jugularis interna oder die linke V. subclavia eingebracht werden können (■ Abb. 7.8).

Nach Einführen der Schleuse in Seldinger-Technik wird der Katheter zunächst bis in die V. cava superior vorgeschoben. Dann wird der Ballon mit etwa 1,5 ml Luft oder CO₂ gefüllt und schwimmt beim weiteren Vorschieben mit dem Blutstrom in die A. pulmonalis (»Einschwemm-katheter«). Der Weg des Katheters ist an den charakteristischen Veränderungen der Druckkurve zu verfolgen, die sich bei der Passage von Vorhof, rechtem Ventrikel und Pulmonalarterie ergeben, bis schließlich beim Vorschieben der aufgeblasenen Ballon des Katheters in einer Bronchialarterie einklemmt und diese verschließt (»wedge position«). Nach Entleeren des Ballons sollte wieder eine typische pulmonalarterielle Druckkurve zu erkennen sein.

Aortale Messung (»transpulmonal«)

Die Messung von Thermodilutionskurven ist ebenso in der Aorta durchführbar, also nach Passage des Kältebolus durch die Lunge (»transpulmonal«). ■ Abbildung 7.7 zeigt den Vergleich zwischen pulmonal und transpulmonal registrierten Kurven.

Vorteile der transpulmonalen Technik sind nicht nur in der geringeren Invasivität zu sehen, sondern durch die gleichzeitige Auswertung der Thermodilutionskurven mit Hilfe des Transitzeitenprinzips können zudem zusätzliche, für die Therapiesteuerung wichtige Verteilungsvolumina erfasst werden (► Kap. 9). Dies sind



■ **Abb. 7.8.** Dreilumiger Pulmonalarterienkatheter nach Swan und Ganz. Neben den Standardlumina für die Ballonblähleitung, den Thermistor, die pulmonale Druckmessung und die Indikatorinjektion verfügen neuere Modelle zusätzlich über ein Heizelement für die kontinuierliche Messung des Herzzeitvolumens und/oder über fiberoptische Fasern für die kontinuierliche Messung der gemischtvenösen Sauerstoffsättigung. ZVD zentraler Venendruck

v. a. das in trathorakale Blutvolumen (ITB V), das globale enddiastolische Ventrikelvolumen (GED V) sowie das extravaskuläre Lungengewebe (EVLW) als Maß für den Ödemgehalt der Lungen. Der arterielle Zugang, der für die transpulmonale HZV-Messung notwendig ist, kann gleichzeitig für die invasive Messung des arteriellen Blutdrucks genutzt werden, sodass bei der Mehrzahl der Patienten durch die HZV-Messung keine zusätzliche invasive Maßnahme notwendig ist. Die Kombination mit einem Pulskontourverfahren ermöglicht hierbei nach Kalibrierung mittels Thermomodulation eine kontinuierliche Überwachung des HZV, die wesentlich dynamischer ist als alternative Verfahren des kontinuierlichen HZV-Monitorings mittels PAK.

Die pulmonale wie auch die transpulmonale HZV-Messung mittels Thermomodulation basiert auf dem oben dargestellten Prinzip der Massenerhaltung. Die applizierte Kaltemenge (m_0) berechnet sich aus dem Injektionsvolumen (V_{inj}) abzüglich des im Totraum des Injektionschenkels verbleibenden Volumens, der Differenz zwischen Blut- und Injektionstemperatur ($T_{Blut} - T_{Inj}$) sowie einem Koeffizienten, der die Unterschiede der spezifischen Wärme und des spezifischen Gewichtes von Blut und Injektat kompensiert (k_{spez}):

$$m_0 = (T_{Blut} - T_{Inj}) \cdot (V_{inj} - V_{Totraum}) \cdot k_{spez} \quad (12)$$

Fehlerquellen

! **Als Fehlerquellen bei der Messung des HZV mittels Thermodilution kommen folgende Faktoren in Betracht:**

- extra- und intrakorporale Indikatorverluste oder scheinbarer Zugewinn
- physiologische respiratorische Schwankungen des Schlagvolumens
- Temperaturdrift während der Registrierung
- technische Probleme (Injektionstechnik, Gerätekalibrierung, Fehler von Katheterlage oder -funktion)

Extrakorporale Verluste entstehen v. a. durch Aufwärmung des Injektats vor der Injektion, wobei bei einem eisgekühlten Blut eine Erwärmung des Injektats um 1°C eine Unterschätzung des HZV um etwa 3 % bedingt. Diese Fehlerquelle ist heute nur noch theoretischer Natur, da alle zeitlich gängigen HZV-Computer über einen sog. Inline-Sensor verfügen, der die aktuelle Injektattemperatur im dafür vorgesehenen Schenkel des zentralen Venenkatheters (ZVK) misst.

Eine andere Quelle für Indikatorverluste stellt der Totraum des Injektionskatheters dar. Die Injektion erfolgt üblicherweise in das proximale Lumen eines ZVK oder PAK, dessen Totraum etwa 0,4–2 ml beträgt. Vor der Injektion befindet sich körperwarme Lösung in dem im Körper be-

findlichen Teil des Katheters, während im extrakorporalen Teil Raumtemperatur anzunehmen ist. Die injizierte Kältemenge muss für den im Thorax befindlichen Teil korrigiert werden, sonst wird die injizierte Kältemenge überschätzt und das HZV systematisch falsch-hoch berechnet.

Eine scheinbare Veränderung der Indikatormenge kann durch fehlerhafte Elimination der Rezirkulation entstehen, wenn die Indikator dilutionskurve nicht der typischen linkschiefen Glockenform entspricht. Diese Gefahr besteht v. a. bei protrahierter oder ungleichmäßiger Injektion des Kältebolus. Verluste von Kälte über die Lunge, z. B. mit der Atemluft, können entgegen früheren Annahmen als gering angesehen werden.

Je nach Injektionszeitpunkt können im **respiratorischen Zyklus** erheblich unterschiedliche HZV-Werte gemessen werden ($\pm 30\%$). Die Ursache hierfür besteht v. a. beim beatmeten Patienten in Schwankungen des venösen Rückstromes. HZV-Messungen in Apnoe wären in diesen Fällen zwar besser reproduzierbar, repräsentieren jedoch auch nicht das durchschnittliche, unter Beatmung zu messende HZV. Ein pragmatisches Vorgehen ist deshalb die Mehrfachmessung mit zufällig über den respiratorischen Zyklus verteilten Injektionen. Der Mittelwert von 3–4 Messungen weicht nur noch in 7 % der Fälle um $>10\%$ vom wahren Mittelwert ab. Bei transpulmonaler Messung ist dieses Problem wesentlich geringer ausgeprägt, da durch den längeren Verlauf der Kurve ohnehin eine Mittelung über den respiratorischen Zyklus stattfindet. Doppelmessungen sind daher bei Anwendung der transpulmonalen Thermodilution in der Regel ausreichend.

Je nach Injektatvolumen und -temperatur beträgt die Temperaturamplitude in der A. pulmonalis etwa $0,7^\circ\text{C}$ und in der Aorta $0,3^\circ\text{C}$. Vor allem in Situationen mit hämodynamischer Instabilität können jedoch erhebliche spontane **Temperaturschwankungen** auftreten (Abb. 7.9).

Diese Temperaturschwankungen entstehen z. B. durch schnell einlaufende Infusionen oder bei Rekrutierung peripherer venöser Gefäßabschnitte, die erheblich kälteres Blut einschwemmen (z. B. nach Einsatz der Herz-Lungen-Maschine oder bei Traumapatienten). Die transpulmonale Messung des HZV ist durch die geringere Amplitude und den längeren Registrierzeitraum im Prinzip anfälliger gegenüber spontanen Temperaturschwankungen. Man kann jedoch im Bedarfsfall durch Injektion eines kälteren Indikatorbolus (kälter als Raumtemperatur) das Signal-Rausch-Verhältnis deutlich verbessern und die Messung weniger anfällig gegenüber spontanen Temperaturschwankungen gestalten.

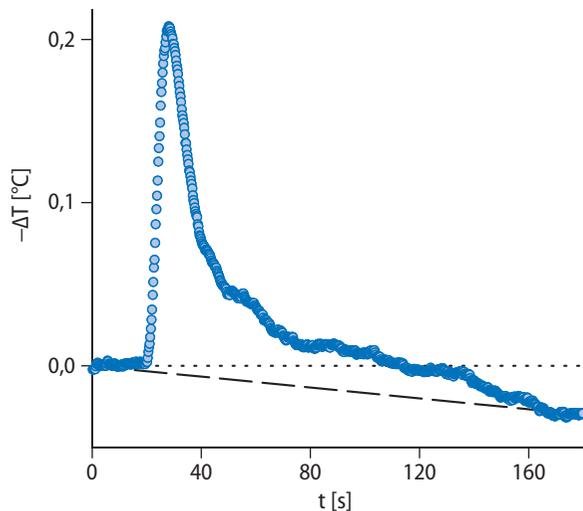


Abb. 7.9. Temperaturdrift in einer Thermodilutionskurve. In dem dargestellten Beispiel liegt eine Temperaturdrift mit langsamem Anstieg der Temperatur vor. Man beachte, dass konventionsgemäß negative Temperaturänderungen auf der Ordinate aufgetragen werden, sodass ein Ausschlag nach unten Erwärmung bedeutet. In diesem Fall erfolgt eine Unterschätzung der wahren Fläche unter der Kurve und somit eine Überschätzung des Herzzeitvolumens. t Zeit; T Temperatur

Technische Probleme wie Katheterfehlagen sowie ungleichmäßiges oder zu langsames Injizieren verändern den Verlauf der Kurve, sodass eine visuelle Kontrolle des Kurvenverlaufs ratsam ist und im Zweifelsfall immer eine Wiederholung der Messung durchgeführt werden sollte.

Messung der Ejektionsfraktion (EF)

Die Ejektionsfraktion (EF) ist ein einfach zu bestimmender, globaler Parameter der myokardialen Funktion. Das klassische Verfahren zur Messung der EF geht auf Holt zurück. Hierbei wird ein kalter Indikatorbolus EKG-getriggert enddiastolisch in den linken Ventrikel »geschossen«. Es resultiert eine treppenförmige aortale Indikatorverdünnungskurve (Abb. 7.10).

Die initiale Indikatorkonzentration entspricht dem Verhältnis der Indikatormenge m_0 zum enddiastolischen Volumen. Während der nachfolgenden Diastole fließt das zuvor in die Aorta ausgeworfene Volumen aus der Lungenstrombahn nach, sodass bei der folgenden Systole die verbleibende Indikatormenge erneut verdünnt wird. Nach dem Prinzip der Massenerhaltung kann man aus dem Verhältnis der Konzentrationsänderungen die EF berechnen.

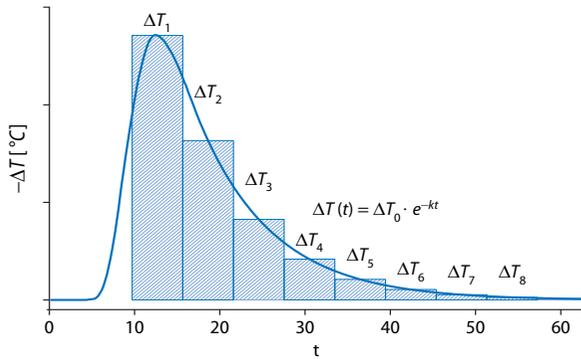


Abb. 7.10. Bestimmung der Ejektionsfraktion nach Holt. Nach diastolischer Injektion eines Kaltebolus im Ventrikel wird mit jedem folgenden Herzschlag ein Teil der Kälte ausgeworfen und der im Ventrikel verbleibende Teil durch das nachströmende Blut verdünnt. Es resultiert eine trapezförmige Indikatorerdilutionskurve, die nach der Methode nach Holt ausgewertet werden kann. Alternativ kann man bei Platzierung des Indikatorbolus vor dem Ventrikel die Zeitkonstante des abfallenden Schenkels der Indikatorcurve durch Anpassung an eine Exponentialfunktion bestimmen. Aus dieser berechnet sich nach Newman das größte zwischengeschaltete Durchmischungsvolumen (z. B. das rechtsventrikuläre enddiastolische Volumen bei Injektion in den rechten Vorhof und Messung der Thermodilutionskurve in der Pulmonalarterie). t Zeit; T Temperatur

In der klinischen Praxis wird diese Thermodilutionsmethode wegen ihrer Invasivität (Katheterisierung des linken Ventrikels) nur noch in Katheterlaboratorien im Rahmen einer Koronarangiographie durchgeführt, da insbesondere mit der Echokardiographie ein wesentlich weniger invasives Verfahren zur Verfügung steht.

Grundsätzlich kann bei einer Thermodilutionsmessung auch das Transitzeitenprinzip zur Ermittlung des enddiastolischen Volumens und damit auch der EF herangezogen werden. Nach Newman charakterisiert die Zeitkonstante des abfallenden Schenkels einer Indikatorerdilutionskurve die mittlere Transitzeit des größten von mehreren in Serie geschalteten Durchmischungskompartimenten. Bei pulmonaler Registrierung von Thermodilutionskurven ist dies der rechte Ventrikel und somit das rechtsventrikuläre enddiastolische Volumen (RVEDV):

$$RVEDV = HZV \cdot mtt_{RV} \quad (13)$$

Die rechtsventrikuläre EF erhält man durch Bezug auf das Schlagvolumen:

$$SV = \frac{HZV}{Hf}; RVEF = \frac{SV}{RVEDV} \quad (14)$$

7.1.4 Andere Indikatoren

In geringem Umfang werden außer Kalte auch Lithium und der Farbstoff Indocyaningrün (ICG) zur HZV-Messung eingesetzt. ICG hat hierbei jedoch nur historische Bedeutung, da die quantitative intravasale Messung mit Hilfe einer extrakorporalen Durchflussküvette v. a. im Vergleich zur einfach durchzuführenden Thermodilution klinisch nicht praktikabel ist und die In-vivo-Messung mittels fiberoptischer Katheter aufgrund des komplexen optischen Verhaltens von strömendem Blut nicht ausreichend genau kalibrierbar erscheint. Eine nichtinvasive Messung des HZV mittels ICG in Kombination mit einem Verfahren, das mit der Pulsoxymetrie vergleichbar ist, wäre zwar hochattraktiv, jedoch sind auch hier bislang keine Geräte auf dem Markt verfügbar, die eine ausreichend genaue Kalibrierung zur quantitativen ICG-Messung aufweisen.

Sowohl ICG als auch Lithium verleben in intravasaler und unterliegen damit einem sehr geringen Verlust zwischen Injektions- und Messort, sodass sie auch peripheren Venen appliziert werden können. Die Lithiumkonzentration wird ebenso wie bei den älteren ICG-Verfahren über eine extrakorporale Durchflusselektrode gemessen, die an einen arteriellen Zugang mit einem speziellen Absaugsystem angeschlossen ist. Die Messung selbst basiert auf der Nernst-Gleichung:

$$E = E^0 + \frac{T}{z \cdot F} \cdot \ln \frac{[ox]}{[red]} \quad (15)$$

Dabei entspricht E dem gemessenen Potenzial, E^0 dem Standardpotenzial (25°C, 1-molare Lösungen), T der (absoluten) Temperatur in °K, z der Zahl der bei der Reaktion übertragenen Elektronen und F der Faraday-Konstante.

Die Messung unterliegt einem sehr geringen Rauschen, da Lithium nicht zu den natürlich im Plasma vorkommenden Ionen gehört.

! Die Wiederholbarkeit der Messung ist jedoch aufgrund der pharmakologischen Wirkung von Lithium beschränkt, und im Vergleich zur klinisch weiter verbreiteten transpulmonalen Thermodilution können zusätzliche Parameter wie z. B. das extravaskuläre Lungenwasser mit der Lithiummethode nicht erfasst werden.

7.2 Messung des HZV mit Hilfe des Fick-Prinzips

Wie eingangs dargestellt, ist die von Fick erstmals vorgeschlagene Methode zur Messung von Flüssigkeiten bereits weit über 100 Jahre alt. Sie galt lange Zeit als experimentelle Referenzmethode. Klinische Anwendung findet sie heute noch gelegentlich im pädiatrischen Herzkatheterlabor, aber auch in modifizierter Form mit den sog. Rückatmungstechniken zur Messung des pulmonalen Blutflusses.

! Das Fick-Prinzip ist im Grunde ein Indikatorverdünnungsverfahren, mit der Besonderheit, dass als Indikator die Atemgase O₂ und CO₂ verwendet werden, deren Aufnahme bzw. Produktion als konstante Indikatorapplikation aufgefasst werden können.

Die Menge an O₂, die pro Zeiteinheit über die Lungestrombahn in das Blut aufgenommen wird ($\dot{V}O_2$), muss aufgrund des Prinzips der Massenerhaltung ebenso über die Atemgase und die Ventilation aufgenommen werden.

Die Sauerstoffaufnahme in der Lungestrombahn ergibt sich demnach aus der Multiplikation der Differenz zwischen arteriellem und gemischtvenösem Sauerstoffgehalt des Blutes ($a\bar{v}DO_2$) mit dem HZV.

$$\dot{V}O_2 = HZV \cdot a\bar{v}DO_2 \Leftrightarrow HZV = \frac{\dot{V}O_2}{a\bar{v}DO_2} \quad (16)$$

Der arterielle und der gemischtvenöse Sauerstoffgehalt des Blutes müssen hierfür aus arteriellen und pulmonalarteriellen Blutproben bestimmt werden.

Die respiratorische O₂-Aufnahme kann beim intubierten und beatmeten Patienten aus den inspiratorischen und expiratorischen Atemgasen sowie der Ventilation ermittelt werden. Leider unterliegt die Fick-Methodik einer Vielzahl von Fehlermöglichkeiten. Dazu gehören Ungenauigkeiten bei der Bestimmung des $\dot{V}O_2$ ebenso wie Fehler bei der Messung des arteriellen und gemischtvenösen Sauerstoffgehalts. Insbesondere bei hoher gemischtvenöser Sauerstoffsättigung führen kleine Messfehler zu erheblichen Fehlern bei der Berechnung der arteriovenösen Sauerstoffdifferenz.

Statt O₂ kann auch CO₂ als Indikator für das Fick-Prinzip verwendet werden, v. a. in der modifizierten Form der totalen Rückatmung oder bei partiellen CO₂-Rückatmungsmethoden.

Die totale Rückatmung basiert auf der vereinfachten Annahme, dass bei kompletter Rückatmung der ausgeatmeten Luft, z. B. über einen mit einer dichtsitzenden

Maske konnektierten Beutel, die gemischtvenöse CO₂-Konzentration aus der endtidalen CO₂-Konzentration abgeschätzt werden kann. Während die totale Rückatmung ein in der Sportmedizin weit verbreitetes Verfahren ist, kommt die partielle Rückatmung neuerdings auch beim Monitoring in Anästhesie und Intensivmedizin zur Anwendung.

Die partielle Rückatmung kombiniert Messungen bei CO₂-freier Einatemungsluft mit Messungen während einer darauf folgenden teilweisen Rückatmung von ausgeatmetem CO₂. Das HZV wird dann anhand einer modifizierten Fick-Gleichung errechnet (»differenzielle Fick-Gleichung«). Die für CO₂ modifizierten Fick-Gleichungen für normale Atmung und Rückatmung lauten:

$$HZV_{norm} = \frac{\dot{V}CO_{2norm}}{c\bar{v}CO_{2norm} - caCO_{2norm}} \quad ;$$

$$HZV_{rück} = \frac{\dot{V}CO_{2rück}}{c\bar{v}CO_{2rück} - caCO_{2rück}} \quad (17)$$

Dabei ist $c\bar{v}CO_2$ die gemischtvenöse und $caCO_2$ die arterielle CO₂-Konzentration. Die Indizes »norm« und »rück« beziehen sich auf normale Atmung und Rückatmung.

Nach Umstellung ergibt sich für beide Gleichungen:

$$HZV \cdot (c\bar{v}CO_2 - caCO_2) = \dot{V}CO_2 \quad (18)$$

Unter der Annahme, dass während der Rückatmung keine Veränderung des HZV auftritt, können beide Gleichungen voneinander subtrahiert werden:

$$\begin{aligned} HZV \cdot (c\bar{v}CO_{2norm} - caCO_{2norm}) - HZV \cdot (c\bar{v}CO_{2rück} - caCO_{2rück}) \\ = \dot{V}CO_{2norm} - \dot{V}CO_{2rück} \end{aligned} \quad (19)$$

Nach Umstellung ergibt sich:

$$HZV = \frac{\dot{V}CO_{2rück} - \dot{V}CO_{2norm}}{(caCO_{2rück} - caCO_{2norm}) - (c\bar{v}CO_{2rück} - c\bar{v}CO_{2norm})} \quad (20)$$

Unter der Annahme, dass sich die $c\bar{v}CO_2$ während der Rückatmung nicht ändert, gilt:

$$HZV = \frac{\Delta \dot{V}CO_2}{\Delta caCO_2} \quad (21)$$

$caCO_2$ wird in Kenntnis des Hämoglobingehaltes des Blutes aus den Befunden der arteriellen Blutgasanalyse berechnet. Zudem muss der errechnete Wert noch für

7.3 · Kontinuierliche Verfahren

das S hunt-Volumen k orrigiert werden, da die partielle Rückatmung nur denjenigen Anteil des HZV misst, der am Gas austausch teilnimmt. Das S hunt-Volumen wird anhand der inspiratorischen Sauerstofffraktion (F_iO_2) und des Sauerstoffpartialdrucks (P_aO_2) mit Hilfe von Nogrammen geschätzt.

Die Bestimmung des HZV über kommerzielle Rückatmungsventile ist somit ein wenig invasives Verfahren, das nur eine Atemgasanalyse und eine arterielle Blutgasanalyse erfordert. Es ist allerdings von einer Vielzahl von Einflüssen und Voraussetzungen abhängig wie der eigentlich unzulässigen Annahme, dass sich das HZV und die venöse CO_2 -Konzentration während der Rückatmung nicht ändern. Insbesondere Veränderungen der Länge mit un-einheitlichem Recruitment des alveolären CO_2 sind problematisch. Pulmonale pathologische Veränderungen liegen aber bei kritisch Kranken außerordentlich häufig vor.

7.3 Kontinuierliche Verfahren

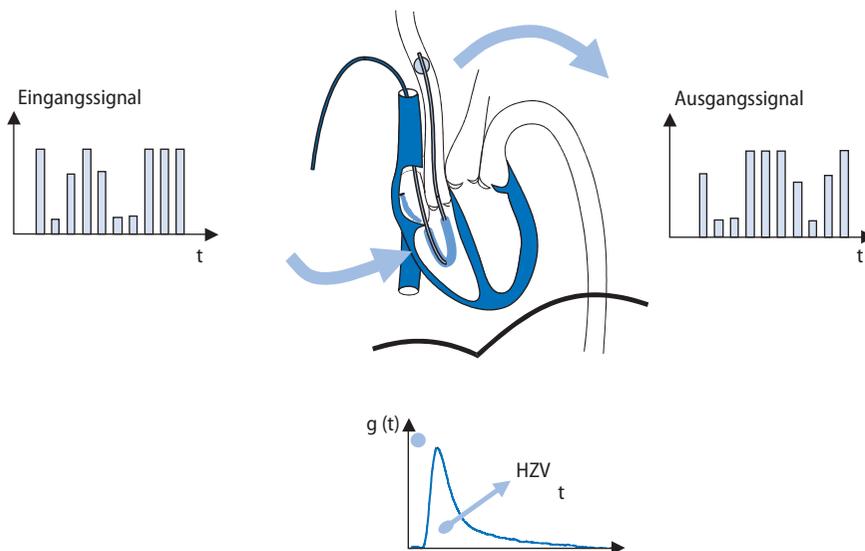
7.3.1 Kontinuierliche Messung des HZV mittels Thermodilution

Ein gängiges Verfahren zur kontinuierlichen Messung des HZV mittels PAK basiert ebenfalls auf dem Thermodilutionsverfahren, jedoch wird anstatt Kälte Wärme als Indikator verwendet. Diese bringt man mittels eines Heizelements, welches in den PAK integriert und bei korrekter

Lage im Vorhof bzw. im rechten Ventrikel lokalisiert ist, in den Blutstrom ein. Im Gegensatz zu Kälte, bei der als maximale Temperaturamplitude $17-36^\circ C$ appliziert werden können (Differenz zwischen Injektat und Bluttemperatur), ist die maximale Amplitude bei Wärmeimpulsen insbesondere bei Patienten mit erhöhter Bluttemperatur aufgrund der sonst drohenden Denaturierung des Blutes eingeschränkt. Das Blut wird mit Impulsen von etwa $44^\circ C$ markiert. Der Messort ist ein Thermistor in der A. pulmonalis. Die Temperaturänderungen sind somit sehr gering und wären als Einzelimpulse nicht vom Hintergrundrauschen zu trennen. Es müssen deshalb bei der »Wärmedilution« Mittelungsverfahren über längere Messzeiträume angewendet werden, um das Signal-Rausch-Verhältnis zu verbessern. Die Anregung erfolgt mit »pseudozufälligen« Wärmeimpulssequenzen.

! Nach den Prinzipien der stochastischen Systemanalyse ergibt bei dieser Form der Anregung die Autokorrelationsfunktion der Systemantwort, d. h. in diesem Fall des pulmonalen Temperaturverlaufs direkt die Impulsantwort. Letztere ist äquivalent zur pulmonalen Thermodilutionskurve, die man bei einer Bolusinjektion erhalten würde (Abb. 7.11).

Auf diese Weise kann das HZV im Sinne einer gleitenden Mittelwertbildung quasi kontinuierlich gemessen werden. Die Mittelungszeiträume hängen jedoch von den Randbedingungen ab und können in ungünstigen Fällen mehrere Minuten betragen.



■ Abb. 7.11. Kontinuierliche Messung des Herzzeitvolumens mit einem Thermodilutionsverfahren. Erfolgt die Indikatorapplikation in Form von pseudorandomisierten Wärmeimpulsen, so kann das Herzzeitvolumen über eine Autokorrelationsfunktion $g(t)$ bestimmt werden. t Zeit, HZV Herzzeitvolumen

7.3.2 Pulskonturanalyse

Über Jahrhunderte haben Ärzte durch Tasten des Puls es Rückschlüsse auf den Zustand mehr oder weniger kritisch Kranker zu ziehen versucht. Erste konkrete Überlegungen zum Zusammenhang zwischen Pulsdruckkurve und arteriellem Blutfluss stellte Otto Frank im Jahre 1899 an, und 1928 folgte ebenfalls durch ihn die erste Abschätzung des Schlagvolumens und des HZV anhand der Pulskontur.

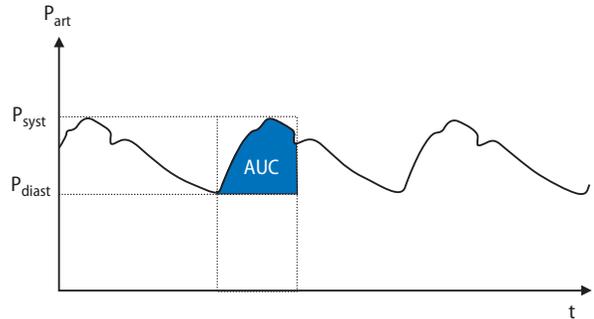
Auf der Basis eines Windkesselmodells für die Aorta kann gezeigt werden, dass ein Flächenanteil unter der Aortendruckkurve während der Auswurfphase zum ausgeworfenen Schlagvolumen in Beziehung steht (Abb. 7.12).

Die Elastizität der Aorta, die nicht nur mit dem Lebensalter, sondern auch intraindividuell erheblich variiert, spielt hierbei als Einflussfaktor jedoch eine erhebliche Rolle. Das Pulsonturverfahren hatte daher lange Zeit keine klinische Bedeutung. Den Durchbruch erlebte die Pulsonturmethode erst, als sie in Systeme implementiert wurde, die anhand von Indikatorverdünnungskurven kalibrierbar sind.

Neuere kommerziellen Geräten implemetierte Software-Versionen nehmen zudem Korrekturen für verschiedene Faktoren vor, die sich aus der Analyse der Form der Pulswelle ergeben. Obwohl die Hersteller engmaschigere Intervalle für eine Rekalibrierung angeben, hat sich im klinischen Alltag gezeigt, dass 2–3 Kalibrierungen pro Tag in der Regel ausreichend sind, um eine zuverlässige kontinuierliche Überwachung des HZV mittels Pulsontur zu gewährleisten.

Die Pulsonturanalyse erlaubt es, für jede Herzaktion das Schlagvolumen ermitteln, sodass die respiratorisch bedingte Veränderung des Schlagvolumens (»Schlagvolumenvariation«, SVV) über den Atempzyklus ebenfalls ermittelt werden kann. Die SVV spiegelt die Antwort des Herzens auf eine sich verändernde Vorlast wider und ist ein guter Parameter zur Abschätzung der Volumenreaktivität des linken Ventrikels.

Nur selten stellt die Anlage eines arteriellen Katheters, der gleichzeitig zur transpulmonalen Thermodilution und zur Pulsonturanalyse genutzt werden kann, ein Problem dar. Mögliche Zugänge sind insbesondere die A. femoralis und die A. axillaris. Fehlerquellen der Methode umfassen Äquilibrierungsfehler, z. B. bei nicht erfolgter Rekalibrierung nach größeren Veränderungen der klinischen Situation, Katheterfehllagen, Arrhythmien



■ **Abb. 7.12.** Bei der Pulsonturanalyse wird die Fläche unter der Druckkurve (»area under the curve«, AUC) zur Berechnung des Herzzeitvolumens herangezogen. Betrachtet wird derjenige Teil der Fläche, der dem Zeitraum der Öffnung der Aortenklappe entspricht und oberhalb des diastolischen Druckes liegt. P Druck; t Zeit

oder Erkrankungen der Aorta sowie Vorhandensein einer intraaortalen Ballonpumpe. Bei korrekter Handhabung sind die Fehlerquellen gut zu kontrollieren, und die Pulsonturanalyse hat sich inzwischen in vielen klinischen Situationen als Standard etablieren können.

Bioimpedanzmessung

! **Definition:** Die Impedanz (Z [Ohm]) ist der frequenzabhängige Widerstand eines Leiters, also der Quotient aus Wechselstromspannung und Wechselstromstärke.

Die Impedanz des menschlichen Körpers für Wechselströme von 20–100 kHz weist pulsunsynchrone Änderungen auf, sodass bereits seit den 1940er Jahren versucht wurde, aus diesen Änderungen der Impedanz das HZV zu berechnen.

Die Impedanz wird hauptsächlich durch den Anteil elektrisch gut leitender extrazellulärer Flüssigkeit bestimmt, sodass folgende grundlegende Beziehung gilt:

$$\frac{\Delta V}{V} = \frac{\Delta Z}{Z} \quad (22)$$

Nach der Position der Ableitungselektroden unterscheidet man die thorakale und die Ganzkörperimpedanz. Beim klassischen Modell der thorakalen Bioimpedanzmessung des HZV nach Nyboer und Kubicek wurde der Thorax als ein mit Flüssigkeit gefüllter Zylinder betrachtet, in dem die Änderung der Flüssigkeitsmenge das Schlagvolumen

darstellt. Allerdings liegen die Änderungen der Impedanz in einer Größenordnung von nur etwa 0,5 %, was zu einem schlechten Signal-Rausch-Verhältnis führt. Eine Verbesserung ist durch folgende Differenzialgleichung möglich:

$$SV = S \cdot \frac{L^2}{Z_0^2} \cdot \rho \cdot dZ/dt \quad (23)$$

Dabei entspricht SV dem Schlagvolumen, S der Dauer der linksventrikulären Ejektion, L dem Abstand der Elektroden und ρ der spezifischen Resistenz des Blutes.

Die Änderungen der Impedanz sind jedoch nicht nur vom erhöhten aortalen Volumen während der Auswurfphase abhängig, sondern auch von anderen Faktoren wie dem Luftgehalt der Lungen. Zusätzlich richten sich die Erythrozyten mit ihrer Fläche parallel zur Flussrichtung aus, wodurch sich in Flussrichtung gemessen eine höhere spezifische Leitfähigkeit des Blutes ergibt. Aktuelle Auswertungsalgorithmen nehmen zudem für eine Vielzahl von Parametern wie Geschlecht, Alter oder Gewicht Korrekturen vor. Beeinträchtigt wird die Messung von vielen Faktoren wie Bewegungsartefakten, Herzklappenfehlern, Lungenödem oder Übergewicht. Eine generelle Bewertung der Methode fällt nach dem derzeitigen Stand schwer. Viele Studien von unterschiedlicher Qualität haben die Bioimpedanzmessung mit anderen Methoden der HZV-Messung verglichen. Sowohl in Hinblick auf die implementierten Algorithmen als auch auf die Studienpopulation sind diese Studien kaum untereinander vergleichbar. Entsprechend widersprüchlich sind die Daten.

! Eine Metaanalyse von 154 Studien kam zu dem Schluss, die Bioimpedanz könne zwar Trends, aber keine absoluten Werte zuverlässig angeben.

Auch in neueren Studien liegen Bias und Präzision zu meist in klinisch nicht akzeptablen Bereichen, obwohl einige Autoren von recht guter Übereinstimmung zwischen Bioimpedanz und etablierten Methoden berichten. Es ist auffällig, dass bei kardiochirurgischen Patienten – einem Kollektiv, bei dem oftmals auch bei stabiler Hämodynamik ein erweitertes Monitoring durchgeführt wird – insgesamt eine bessere Übereinstimmung erzielt wird, während bei kritischen Kranken, bei denen wegen instabiler Hämodynamik ein HZV-Monitoring durchgeführt wird, mit Hilfe der Bioimpedanz keine zufriedenstellenden Resultate erzielbar sind. Studien mit höheren Fallzahlen müssen in Zukunft diesen Trend untersuchen

und Patientenkollektive definieren, bei denen mittels Bioimpedanzmessung eine valide HZV-Messung möglich ist.

Es bleibt also abzuwarten, welchen Stellenwert die Methode in der Klinik einnehmen kann. Sie vereint als einzige Nichtinvasivität, Untersucherunabhängigkeit und kontinuierliches Monitoring bei relativ geringem materiellem Aufwand. Dies macht sie außerordentlich attraktiv. So ist beispielsweise denkbar, dass sie in der Kardiologie – auch im niedergelassenen Bereich – zur Therapieeinstellung bei Herzinsuffizienz oder im Rahmen der Diagnostik der koronaren Herzkrankung zum Einsatz kommt, zudem im klinischen Bereich in der Notfallaufnahme oder in »intermediate care units«. Dies sind auch die von den Herstellern der aktuellen Geräte vorwiegend angestrebten Bereiche. Ob die Bioimpedanzmessung in Anästhesie und Intensivmedizin eine Rolle spielen kann, etwa als präoperative Screening-Methode ähnlich der Elektrokardiographie oder bei Patienten mit mittlerem perioperativen Risiko, ist derzeit noch nicht abzusehen. Insbesondere bei kritisch kranken Patienten scheint die Methode jedoch limitiert zu sein und kann nicht als Ersatz für die derzeit eingesetzten Methoden gelten. So sehen auch die Hersteller der kommerziellen Systeme die Impedanzkardiographie auf der Intensivstation als nur für »ausgewählte Patienten« geeignet an. Insgesamt ist die Impedanzkardiographie zukünftig eine vielversprechende Ergänzung zu den etablierten Methoden der HZV-Messung, jedoch keine Konkurrenz.

Echokardiographie

Die sonographischen Methoden zur Bestimmung von Flüssen werden ausführlich in ► Kap. 8 abgehandelt. Ihre Rolle bei der Messung des HZV wird weiterhin diskutiert.

7.4 Abgeleitete Größen

Die oben beschriebenen Methoden erlauben in Kenntnis von HZV und anderen einfach zu bestimmenden Parametern wie mittlerem arteriellen Druck (»mean arterial pressure«, MAP) und zentralvenösem Druck sowie den Befunden der arteriellen Blutgasanalyse die Berechnung einer Reihe von weiteren hämodynamischen Parametern. Im Folgenden werden diejenigen Parameter vorgestellt, die von klinischer Relevanz sind.

7.4.1 Widerstände, Schlagarbeit und myokardialer Energiebedarf

Die Berechnung des systemischen vaskulären Widerstandes («systemic vascular resistance», SVR) und des pulmonalen vaskulären Widerstandes («pulmonary vascular resistance», PVR) erfolgt in Analogie zum Ohm-Gesetz aus dem Verhältnis zwischen der Differenz aus arteriellem bzw. pulmonalarteriellem Mitteldruck («mean arterial pressure», MAP; bzw. «mean pulmonary arterial pressure», MPAP) und ZVD bzw. pulmonalkapillärem Verschlussdruck («pulmonary capillary wedge pressure», PCWP) und HZV:

$$SVR = \frac{(MAP - ZVD)}{HZV} \quad (24)$$

$$PVR = \frac{(MPAP - PCWP)}{HZV} \quad (25)$$

Die SI-Einheit des Strömungswiderstandes ist nach dem Hagen-Poiseuille-Gesetz $\frac{N \cdot s}{m^5}$. In der Klinik wird jedoch traditionell die ältere Einheit $\frac{dyn \cdot s}{cm^5}$ verwendet (Umrechnung: $\frac{N \cdot s}{m^5} = 10 \frac{dyn \cdot s}{cm^5}$) verwandt. In der Kardiologie sind z.T. auch die arbiträr definierten Wood-Einheiten bzw. «hybrid reference units» (HRU) gebräuchlich (Umrechnung: $\frac{dyn \cdot s}{cm^5} = 80 \text{ HRU}$ bzw. Wood-Einheiten). Klinisch bedeutsam ist der vaskuläre Widerstand beispielsweise bei der Steuerung der Therapie mit vasodilatierenden Substanzen wie NO (PVR) oder Natriumnitroprussid (SVR). Die klinische Wertigkeit der so berechneten Widerstände ist allerdings nicht unumstritten. Insbesondere im kleinen Kreislauf gelten die Ohm-Gesetze nicht, die vereinfachte Widerstandsberechnung darf daher nicht überinterpretiert werden. Vielfach wird der SVR auch als Maß für die Nachlast angesehen. Aus physiologischer Sicht ist dies ebenfalls nicht korrekt, da der SVR nur eine von mehreren Determinanten der Nachlast ist. Physiologisch ist die mittlere systolische Wandspannung des linken Ventrikels das beste Maß der Nachlast.

Nach Otto Frank ist die Druck-Volumen-Arbeit des Herzens die Fläche unter der linksventrikulären Druck-Volumen-Kurve. Die nächste klinisch fassbare Näherung für diese Größe wäre das Produkt aus HZV und mittlerem systolischen Druck während der Auswurfphase. Unter klinischen Bedingungen kann jedoch auch aus

dem Produkt von MAP und HZV eine ausreichende Abschätzung der Druck-Volumen-Arbeit erfolgen.

! Die Annahme, dass die Druck-Volumen-Arbeit den myokardialen Energiebedarf determinieren würde, ist jedoch irreführend, da der Wirkungsgrad der Herzarbeit in weiten Grenzen variieren kann.

7.4.2 Volumetrische Größen

Die durch Analyse der transpulmonalen Indikator dilutionskurven erfassbaren volumetrischen Größen EDV (enddiastolisches Volumen), GEDV (globales enddiastolisches Volumen), ITBV (intrathorakales Blutvolumen), PBV (pulmonales Blutvolumen) und EVLW stellen wertvolle Zusatzinformationen dar, welche die therapeutischen Maßnahmen zum Volumenmanagement leiten können.

7.4.3 $\dot{V}O_2$ und DO_2

Wie ein gangs dargestellt, ist die Perfusion der Organe und damit der Substrattransport Ziel der Herzarbeit. Somit stellt das HZV eine entscheidende Regelgröße für die Zielgröße «Substrattransport» dar, mit Sauerstoff als wichtigstem Substrat. Messgrößen des Sauerstofftransportsystems sind das O_2 -Angebot (DO_2) und der O_2 -Verbrauch ($\dot{V}O_2$). Diese Parameter berechnen sich aus HZV und O_2 -Konzentration im arteriellen bzw. venösen Schenkel:

$$DO_2 = HZV \cdot c_a O_2 \cdot 10 \quad (26)$$

$$\dot{V}O_2 = HZV \cdot (c_a O_2 - c_v O_2) \cdot 10 \quad (27)$$

$$cO_2 = Hb \cdot 1,36 \cdot SO_2 \cdot 10^2 + PO_2 \cdot 0,0031 \quad (28)$$

Dabei ist Hb die Hämoglobinkonzentration, $c_a O_2$ die arterielle O_2 -Konzentration, $c_v O_2$ die venöse O_2 -Konzentration, cO_2 die O_2 -Konzentration, SO_2 die arterielle O_2 -Sättigung und PO_2 der Sauerstoffpartialdruck.

Dabei lassen sich auf diese Weise nur globale Aussagen über den Gesamtkreislauf treffen. Regionale oder organbezogene Aussagen über die Oxygenierung können daraus nicht abgeleitet werden. Darüber hinaus stellt die Oxygenierung des Blutes in der Leber einen weiteren entscheidenden Einfluss auf die DO_2 dar.

7.5 Bewertung der Methoden und ihre Rollen in der klinischen Anwendung

Kaum ein anderer Bereich des Monitorings wird so kontrovers diskutiert wie die HZV-Messung, nicht nur wegen der konkurrierenden in der Klinik angewandten Methoden, sondern v. a. auch seit retrospektive Studien von Connors und vielen anderen Autoren eine Assoziation zwischen dem Vorhandensein eines PAK und einer erhöhten Mortalität zeigen. Einzelne Kommentatoren forderten sogar ein Moratorium dieser Methode, bis prospektive Studien diesen Zusammenhang entkräftet haben. Viele Fachgesellschaften haben diese Forderung aber eindeutig abgelehnt.

Ein ideales Verfahren würde folgende Kriterien erfüllen:

- ausreichende Genauigkeit
- hohe Reproduzierbarkeit
- unmittelbare und kontinuierliche Ausgabe von Messwerten
- Untersucherunabhängigkeit
- Unschädlichkeit
- Kosteneffektivität

Keines der heute angewandten Verfahren erfüllt diese Voraussetzungen vollständig, sondern alle weisen spezifische Vor- und Nachteile auf.

! Viele Studien zeigen die Schwierigkeit, die Herz-Kreislauf-Situation klinisch abzuschätzen. Selbst erfahren Intensivmediziner sind nicht in der Lage, ohne eine Messung zuverlässige Angaben über das HZV zu machen (nur 44–65 % lagen bei einer Stratifizierung in hohes, normales und niedriges HZV richtig). Deshalb kommt der Messung des HZV beim kritisch Kranken eine große Bedeutung zu.

Genauigkeit

Die vorgestellten Methoden der HZV-Bestimmung wurden von vielen Autoren auf ihre Übereinstimmung hin untersucht. Da keine der Methoden als exakte Referenzmethode (»goldene Standard«) gelten kann und damit der wahre Wert des HZV als nicht bekannt gelten muss, werden diese Untersuchungen in der Regel nach der von Bland und Altman vorgeschlagenen Methode ausgewertet. Dabei konnten für die pulmonale und die transpulmonale Thermodilution sowie die Pulskonturanalyse

und die Dopplersonographie gute Übereinstimmungen gezeigt werden. Bei den anderen Methoden wie Bioimpedanzmessung und partielle Rückatmung wird die Anwendbarkeit durch Ungenauigkeiten gerade bei kritisch Kranken infrage gestellt. Für die Thermodilutionsmethoden, die Pulskonturanalyse und die Dopplersonographie kann also eine klinisch äquivalente Wertigkeit der Messwerte angenommen werden, solange keine Situation vorliegt, in der eines der Verfahren systematische Fehler aufweist oder an methodische Grenzen stößt.

Invasivität

Viele Kommentatoren der Connors-Studie fordern als Konsequenz die Anwendung weniger invasiver Verfahren. Allerdings gibt es derzeit keinen Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen der festgestellten erhöhten Mortalität und katheterassoziierten Komplikationen. Neben der Verwendung des PAK sind allerdings auch die Pulskonturanalyse und die transösophageale Sonographie nicht frei von Komplikationen und deshalb keinesfalls als nichtinvasiv anzusehen. Grundsätzlich gilt allerdings, dass bei gleichwertigen Messergebnissen die weniger invasive Maßnahme stets vorzuziehen ist, sodass heute zur Messung des HZV nicht mehr gerechtfertigt ist. Einen Überblick über die Komplikationen eines PAK gibt [Tab. 7.1](#).

Kosten

Ökonomische Aspekte werden zunehmend in klinische Entscheidungen einbezogen. Hierbei muss zwischen Anschaffung, Personalkosten und Materialkosten unterschieden werden. Die Pulskonturanalyse scheint hier Vorteile gegenüber dem PAK und der Sonographie zu besitzen. Rückatmung und Bioimpedanzmessung sind jedoch unter diesem Aspekt wesentlich günstiger.

7.5.1 Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI)

Unter dem Titel »S3-Leitlinie zur intensivmedizinischen Versorgung herzchirurgischer Patienten – Hämodynamisches Monitoring und Herz-Kreislauf« hat die Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI) in Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG) im Dezember 2006 eine Leitlinie veröffentlicht, die bei

■ **Tab. 7.1.** Komplikationen der Verwendung eines Pulmonalarterienkatheters

Komplikationen		Inzidenz [%]
Punktionsbedingt ¹	Arterielle Punktion	1,2
	Pneumothorax	0,3–4,5
	Nervenschädigungen	0,3–1,3
	Luftembolie	0,5
Herzrhythmusstörungen	Supraventrikuläre Extrasystolen	15
	Ventrikuläre Extrasystolen	13–78
	Rhythmusstörungen mit hämodynamischer Relevanz	2–3
Klappenschädigungen		0,5–2
Infektionen ¹	Kolonisation	22
	Klinisch manifeste Infektion	11
	Katheterassoziierte Sepsis	0,5–1
	Endokarditis	<1,5
Lungengefäßkomplikationen	Lungeninfarkt	0,8–1
	Lungengefäßruptur	Fallberichte
Sonstige	Knotenbildung, intravasale chirurgische Fragmentierung oder Annaht	Fallberichte

¹ Dabei ist zu bedenken, dass fast alle kritisch Kranken unabhängig von einem Pulmonalarterienkatheter einen zentralvenösen Zugang mit entsprechenden Komplikationen erhalten.

■ **Tab. 7.2.** Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI) zum erweiterten hämodynamischen Monitoring : transösophageale Echokardiographie

Evidenzbasierte Empfehlung	Evidenzgrad	Empfehlungsgrad
Bei Patienten, die akute anhaltende hämodynamische Störungen aufweisen, die nicht auf eine initiale Therapie reagieren, und bei denen die ventrikuläre Funktion und ihre Determinanten unklar sind, ist die Echokardiographie zur Diagnosesicherung in der perioperativen Periode sinnvoll und verbessert das klinische Outcome.	D	B
Die transösophageale Echokardiographie in der perioperativen Periode ist sinnvoll, um das klinische Outcome bei Patienten, die ein erhöhtes Risiko myokardialer Ischämien oder eines Infarkts aufweisen, zu verbessern.	D	C
Die Erfassung des Herzzeitvolumens mittels Echokardiographie kann mit der Dopplermethode und der Flächenbestimmung durchströmter Areale im Vergleich zu Verfahren, die das Thermodilutionsprinzip nutzen, genauso zuverlässig erfolgen und kann zur diskontinuierlichen Bestimmung des Herzzeitvolumens alternativ eingesetzt werden.	B	B

diesen Fachgesellschaften angefordert werden kann oder z. B. auf den Internetseiten der D GAI und der D GTHG (www.dgai.de, www.dgthg.de) oder der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF; www.leitlinien.net) zum Download bereitsteht. Es liegen die Langversion (194 Seiten) und eine Kurzversion (33 Seiten) vor. Besonders gewichtvoll ist diese Leitlinie dadurch, dass sie in der Anästhesie und Intensivmedizin die einzige derzeit gültige S3-Leitlinie ist (zur Definition der Klasse S3 ▶ Kap. 2.3).

Die Definitionen von Evidenz- und Empfehlungsgrad sind ausführlich in der Langversion der Leitlinien enthalten und folgen den Empfehlungen des Oxford Centre of

Evidence Based Medicine. Sie sind nicht mit den Definitionen der American Heart Association (AHA) bzw. des European Resuscitation Council (ERC) zu verwechseln. In den Tabellen 7.2–7.4 sind die zusammengefassten expliziten Empfehlungen, die das erweiterte hämodynamische Monitoring betreffen, wiedergegeben. Es fällt auf, dass die Evidenz an keiner Stelle über den Grad B hinausgeht. Es liegt also zu keiner dieser Fragestellungen ein große, randomisierte und kontrollierte Studie vor. Trotzdem erreichte die Expertenkommission so klare Empfehlungen, dass das ursprünglich als S2-Leitlinie geplante Werk im Verlauf der Entwicklung zu einer S3-Leitlinie hochgestuft wurde. Die Lektüre der Leitlinie sei ausdrücklich empfohlen.

Tab. 7.3. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGA) zum erweiterten hämodynamischen Monitoring: transpulmonale Thermodilution und Pulskonturanalyse

Evidenzbasierte Empfehlung	Evidenzgrad	Empfehlungsgrad
Die Pulskonturanalyse bei postoperativen kardiochirurgischen Patienten (nach ACVB) zeigt eine gute Übereinstimmung zum Referenzverfahren der pulmonalarteriellen Thermodilution und kann zum erweiterten hämodynamischen Monitoring eingesetzt werden.	C	C
Die Messung des intrathorakalen Blutvolumens scheint bezüglich der Einschätzung der kardialen Vorlast der Messung des zentralen Venendrucks und des pulmonalkapillären Verschlussdrucks mittels Pulmonalarterienkatheter überlegen zu sein.	C	C
Unter Beachtung der methodenimmanenten Limitationen sind die Parameter der Schlagvolumenvariation und der Pulsdruckvariation dem zentralen Venendruck und dem pulmonalkapillären Verschlussdruck als Prädiktoren der Volumenreagibilität überlegen und können daher die Diagnostik sinnvoll ergänzen.	C	C

ACVB »aortocoronary venous bypass«, aortokoronarer Venen-Bypass

Tab. 7.4. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGA) zum erweiterten hämodynamischen Monitoring: Pulmonalarterienkatheterisierung

Evidenzbasierte Empfehlung	Evidenzgrad	Empfehlungsgrad
Der Einsatz eines Pulmonalarterienkatheters bei kardiochirurgischen Patienten mit einem geringen perioperativen Risiko wird als nicht notwendig erachtet.	C	B
Die Messung des intrathorakalen Blutvolumens scheint bezüglich der Einschätzung der kardialen Vorlast der Messung des zentralen Venendrucks und des pulmonalkapillären Verschlussdrucks mittels Pulmonalarterienkatheter überlegen zu sein.	C	C
Der Pulmonalarterienkatheter kann eingesetzt werden: <ul style="list-style-type: none"> – zur Differenzierung der Ursache und Steuerung der Therapie eines schweren »low cardiac output syndrome« – zur Differenzierung zwischen links- und rechtsventrikulärer Dysfunktion – zur Differenzierung und Steuerung einer pulmonalen Hypertonie – bei kardiochirurgischen Hochrisikopatienten mit komplexem Eingriff 	C	C

Fazit

Die derzeit klinisch etablierten Methoden zur Messung des HZV (Thermodilutionstechniken, Pulskonturanalyse und Dopplersonographie) liefern in einer Vielzahl von Situationen gute Messergebnisse. Es gilt aber, wichtige methodische Limitierungen der einzelnen Methoden anzuerkennen. Relevanter für die Differenzialindikation der Methoden ist, dass jede dieser Methoden wichtige Informationen über das HZV hinaus liefert, die durch die jeweils anderen Methode nicht erfasst werden können: Bei der Pulskonturanalyse in Zusammenhang mit der transpulmonalen Indikatorildilution können volumetrische Parameter bestimmt werden, die sich als ein besseres Maß des Volumenstatus und der Vorlast erwiesen haben als die klassischen Parameter ZVD und PCWP. Der PAK hingegen liefert Aussagen über den kleinen Kreislauf, die der transpulmonalen Indikatorildilution nicht zugänglich sind. Ist also eine pathologische Veränderung des kleinen Kreislaufs führend, kann ein PAK trotz seiner hohen Invasivität sinnvoll sein.

Die Messung der rechtsventrikulären EF mit neuen Generationen des PAK hat dem kleinen Kreislauf ein enormes Maß an Aufmerksamkeit eingebracht. Die sonographischen Methoden ermöglichen über die Messung des HZV hinaus auch eine morphologische Diagnostik des Herzens, sodass der Volumenstatus, die Klappen, Wandbewegungsstörungen oder Perikardergüsse visuell beurteilt werden können. Die nichtinvasiven Methoden zur Messung des HZV, die in diesem Kapitel vorgestellt wurden, liefern keine zusätzlichen Informationen. Auch bei einer potenziellen Verbesserung der zurzeit noch unbefriedigenden Genauigkeit der nichtinvasiven Methoden wird dieser Nachteil voraussichtlich bestehen bleiben, sodass invasive Formen der HZV-Messung bis auf weiteres unverzichtbar erscheinen (■ Tab. 7.5).

Differenzialindikationen:

- In Bezug auf die kontinuierliche Messung des HZV zum erweiterten hämodynamischen Monitoring können pulmonale Thermodilutionsverfahren und die Pulskonturanalyse nach Kalibrierung durch transpulmonale Messungen als gleichwertig angesehen werden, sodass die Pulskonturanalyse als weniger invasives Verfahren bevorzugt werden sollte.
- In der Herzchirurgie können Thermodilutionsverfahren ungenaue Werte liefern. Andere Indikatoren wie ICG und Lithium sind davon nicht betroffen. Allerdings liefert die Echokardiographie hier wichtige Zusatzinformationen (Wandbewegung, Zustand der Herzklappen, Vorliegen eines Perikardergusses) und hat deshalb einen besonderen Stellenwert.
- Bei rechts führender Herzinsuffizienz oder pulmonaler Hypertonie ist der PAK nach wie vor eine erwägenswerte Alternative. Die Verwendung des PAK kann insbesondere im Rahmen einer NO-Therapie indiziert sein, um den Effekt auf die pulmonale Strombahn zu erfassen.
- Bei septischen Patienten mit hohem Fieber und einer hyperdynamen Kreislaufsituation ist die kontinuierliche HZV-Messung mittels PAK weniger geeignet. Gerade bei diesen Patienten lässt sich die oft problematische Volumetherapie gut auf der Basis volumetrischer Parameter, die bei transpulmonalen Verfahren gemessen werden können, steuern.
- Bei akuter hämodynamischer Instabilität kann die transösophageale Echokardiographie am schnellsten eingesetzt werden und liefert zudem entscheidende differenzialdiagnostische Hinweise.

■ Tab. 7.5. Vergleich verschiedener Methoden zur Messung des Herzzeitvolumens

Methoden	Genauigkeit	Klinische Erfahrung	Invasivität	Untersucherabhängigkeit	Therapiesteuerung	Kosten
Pulmonalarterienkatheterisierung	+	++	++	+/-	++	++
Pulskonturanalyse	+	+	+	-	++	+
Echokardiographische Verfahren	+	+	+	++	++	++
Impedanzkardiographie	+/-	-	-	-	-	-
Partielle Rückatmung	+/-	-	+	-	-	+/-

- niedrig/bedingt geeignet; +/- keine Daten vorhanden; + hoch/gut; ++ sehr hoch/hervorragend

Literatur

1. Bassinhtwaighte JB, Ackermann FH, Wood EH (1966) Applications of the lagged normal density curve as a model for arterial dilution curves. *Circ Res* 18: 398–415
2. Bland JM, Altman DG (1986) Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* i: 307–310
3. Connors AF Jr, Speroff T, Dawson NV et al. (1996) The effectiveness of right heart catheterization in the initial care of critically ill patients. *JAMA* 276: 889–897
4. Frank O (1899) Die Grundform des arteriellen Pulses. *Zschr Biol* 37: 483–526
5. Hoeft A, Sonntag H, Stephan H, Kettler D (1991) Validation of myocardial oxygen demand indices in patients awake and during anesthesia. *Anesthesiology* 75 (1): 49–56
6. Kaukinen S, Kööbi T, Bi Y, Turahanmaa V (2003) Cardiac output measurements after coronary bypass grafting using bolus thermodilution, continuous thermodilution, and whole-body impedance cardiography. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 17 (2): 199–203
7. Lassen NA, Perl W (1979) Tracer kinetic methods in medical physiology. Raven Press, New York
8. Mielck F, Buhre W, Hanekop G, Tirilomis T, Hilgers R, Sonntag H (2003) Comparison of continuous cardiac output measurements in patients after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 17 (2): 211–216
9. Moshkovitz Y, Kaluski E, Milo O, Vered Z, Cotter G (2004) Recent developments in cardiac output determination by bioimpedance: comparison with invasive cardiac output and potential cardiovascular applications. *Curr Opin Cardiol* 19 (3): 229–237
10. Newman, EV, Merell M, Genecin A, Monge C, Molnor WR, McKeever WP (1951) The dye dilution method for describing the central circulation *Circulation* 4: 735–746
11. Robotham J, Takata M, Berman M, Harasawa Y (1991) Ejection fraction revisited. *Anesthesiology* 74: 172–183
12. Wesseling KH, DeWit B, Weber JAP, Weber N, Ty Smith N (1983) A simple device for the measurement of cardiac output. *Adv Cardiovasc Phys* 5: 16–52
13. Zierler KL (1972) Theoretical basis of indicator-dilution methods for measuring flow and volume. *Circ Res* 18: 398–415

