

Methodenanalyse und -optimierung der Impedanzplethysmographie zur Diagnostik kardialer und arterieller Erkrankungen

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades
Doktoringenieur (Dr.-Ing.)

vorgelegt der
Fakultät für Informatik und Automatisierung
der Technischen Universität Ilmenau

von
Dipl.-Ing. Andreas Berting

Gutachter: Univ.-Prof. Dr.-Ing. habil. G. Henning (TU Ilmenau)
Univ.-Prof. Dr. techn. Dr. h.c. H. Hutten (TU Graz)
Ltd. OA Dr. med. H.-U. Günther (Klinikum Fulda)

Tag der Einreichung: 12.01.2006
Tag der wissenschaftlichen Aussprache: 10.07.2006

Danksagung

Großer Dank gilt Herrn Univ.-Prof. Dr.-Ing. habil. Günter Henning, ehemaliger Leiter des Instituts für Biomedizintechnik und Informatik (BMTI) der TU Ilmenau, für sein Engagement und die zahlreichen Hilfestellungen in den vergangenen fünf Jahren, die mir das Studium und die Promotion an seinem Institut erst ermöglicht haben.

Ganz herzlich bedanken möchte ich mich bei Herrn Dr. med. H.-U. Günther, leitender Oberarzt der Klinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (THG) am Klinikum Fulda, für die hervorragende Betreuung nicht nur der klinischen Studie, die ohne seine Hilfe nicht möglich gewesen wäre.

Bei Herrn Univ.-Prof. Dipl.-Ing. Dr.techn. Dr.h.c. H. Hutten, TU Graz, möchte ich mich für seine Bereitschaft bedanken, ein Gutachten dieser Arbeit zu erstellen. Es stellt eine große Ehre für mich dar, da meine ersten Berührungspunkte zur Biomedizintechnik den Büchern von Herrn Hutten zu verdanken sind.

Bedanken möchte ich mich auch bei Herrn Univ.-Prof. Dr. med. habil. Thomas Stegmann und dem Team der THG-Klinik, die mich über die gesamte Dauer der klinischen Studie sehr unterstützt haben. Ganz besonderer Dank gilt H. Seng für die vielen Hilfestellungen. Großer Dank gebührt den Patienten, die sich den Impedanzmessungen unterzogen haben. Ebenso danke ich meinen Bekannten, die sich als Probanden zur Verfügung gestellt haben.

Ich möchte mich sehr herzlich bei Herrn Prof. Dr.-Ing. habil. A. Keller (BMTI) für sein Engagement und die großartige Unterstützung in den letzten Jahren bedanken. Seine hervorragenden und lebendigen Vorlesungen an der FH Giessen haben mich erst zum Studium an der TU Ilmenau bewogen, bei dem er mir stets mit Rat und Tat zur Seite stand.

Herzlich danken möchte ich meinen ehemaligen Kollegen am BMTI B. Schultheiß, P. Obstoj, M. Franczyk, D. P. Marcos und G. Ivanova für die fruchtbare Zusammenarbeit und die gute Atmosphäre. Meinen Diplomanden J. Zerbes, C. Wehrmann und S. König sei herzlich für ihre Beiträge zum Gelingen dieser Arbeit gedankt.

Danken möchte ich A. Krah, B. Dietrich, Dr.-Ing. L. Breuel und Prof. Dr.-Ing. Dr.rer.med. U. Hoppe für die Rezension des Manuskripts.

Meiner Freundin Diana Lindenthal danke ich für ihre Liebe, die mir Kraft gegeben hat und für ihr Verständnis, das sie mir in den letzten Jahren entgegengebracht hat.

Mein größter Dank gilt meinen Eltern Isolde und Willi sowie meinen beiden Brüdern Michael und Harald. Sie alle haben mir meine Ausbildung erst ermöglicht! Ohne ihre Hilfe hätte ich nie studieren können.

Kurzzusammenfassung

Wesentliche Ziele der Dissertation sind die Bestimmung und Optimierung der klinischen Anwendbarkeit der Impedanzplethysmographie für die Diagnostik kardialer und arterieller Erkrankungen. Es wird herausgearbeitet, dass die impedanzplethysmographische Bestimmung physiologischer Parameter weithin umstritten ist. Hingegen ist das therapiebegleitende Monitoring allgemein anerkannt. Aus der Literatur sind zur impedanzkardiographischen Diagnostik kardiovaskulärer Erkrankungen in der Regel nur qualitative Aussagen bekannt. Bei der peripheren Anwendung der Impedanzplethysmographie finden sich in der Mehrzahl Veröffentlichungen, welche die Fähigkeit zur Diagnostik der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (paV_k) auch quantitativ belegen.

Zur Quantifizierung des diagnostischen Potenzials zur Früherkennung kardiovaskulärer Erkrankungen wurden im Rahmen einer klinischen Studie in der Klinik für Thorax, Herz- und Gefäßchirurgie am Klinikum Fulda 118 thorakale und periphere Impedanzmessungen an 85 Patienten durchgeführt. Ferner wurden 18 Probanden untersucht.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass die Früherkennung der Mitralklappeninsuffizienz mit Hilfe der Impedanzkardiographie gut erfolgen kann. Die Klassifikationsergebnisse weisen eine Sensitivität (Se) von 82% und eine Spezifität (Sp) von 94% auf. Ferner kann zum Einsatz in der Diagnostik der koronaren Herzkrankheit zugeraten werden (Se=95%, Sp=94%). Entgegen den Ausführungen in der Literatur erscheint eine Diagnostik von Aortenklappenvitien nicht möglich (Se<35%, Sp=80...90%). Die impedanzplethysmographische Frühdiagnostik der paV_k sollte unbedingt befördert werden (Se=100%, Sp=93%), insbesondere wegen der Einführung einer Methodik, welche durch Analyse der peripheren Zustandskurve zum ersten Mal eine von Messbedingungen unabhängige impedanzplethysmographische Untersuchung ermöglicht.

Darüber hinaus wird die bisher unbekannt Methode Similarity-Averaging beschrieben, die das Anwendungsgebiet der Impedanzkardiographie auf Patienten mit absoluter Arrhythmie erweitert. Ferner erfolgt die objektive Auswahl von Transformationsvorschriften in den Zeit-Frequenzbereich auch dann, wenn qualitativ unterschiedliche Koeffizientenverteilungen vorliegen.

Abstract

The objectives of this thesis are the determination and optimization of clinical applicability of impedance plethysmography for the diagnostics of cardiac and arterial diseases. It is shown that the impedance plethysmographical determination of physiological parameters is controversial. In opposition to that, monitoring of therapeutic actions is acknowledged to a large extent. The analysis of literature reveals only qualitative results regarding diagnostics of cardiovascular diseases by means of impedance cardiography. The peripheral application of diagnosing peripheral arterial occlusive disease (PAOD) by means of impedance plethysmography has achieved good quantitative results.

In order to quantify the diagnostic potential for early detection of cardiovascular diseases a clinical study has been undertaken in the department of thoracic, heart and vascular surgery at Fulda hospital. 118 thoracic and peripheral impedance measurements were performed at 85 patients. Moreover, 18 control subjects were included.

The results of this theses show that the early detection of mitral insufficiency by means of impedance cardiography can be achieved. The classification procedures yield 82% of sensitivity (Se) and 94% of specificity (Sp). Furthermore, the usage for diagnosing coronary heart disease is recommended (Se=95%, Sp=94%). In contrary to literature, detection of aortic valve diseases seems not feasible (Se<35%, Sp=80...90%). The early diagnostics of PAOD by means of impedance plethysmography should be promoted (Se=100%, Sp=93%) especially due to the introduction of a method which enables the examination independent of measurement conditions by means of analysis of peripheral state curve.

Moreover, the new method Similarity-Averaging is described that enlarges the field of application of impedance cardiography to patients suffering from continuous arrhythmia. Besides, the selection of a method for transformation to the time-frequency domain is achieved in an unbiased manner even if the coefficient distributions are qualitative different.

Inhaltsverzeichnis

ABBILDUNGS- UND TABELLENVERZEICHNIS	VIII
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	X
1 MOTIVATION UND RELEVANZ	1
2 GRUNDLAGEN	3
2.1 Das arterielle Gefäßsystem und dessen Dynamik	3
2.1.1 Struktureller Aufbau der Gefäßwand	3
2.1.2 Druck- und Strompulsformen entlang des Arteriensystems	3
2.2 Pathophysiologie des kardiovaskulären Systems	5
2.2.1 Erkrankungen peripherer Arterien	5
2.2.2 Erkrankungen des Herzens	6
2.3 Die Impedanzplethysmographie	7
2.3.1 Messmethode	7
2.3.2 Periphere Anwendung	8
2.3.3 Thorakale Anwendung	9
3 METHODENANALYSE	12
3.1 Historische Entwicklung	12
3.2 Anatomische und physiologische Einflussfaktoren	12
3.3 Reproduzierbarkeit impedanzplethysmographischer Messungen	19
3.4 Möglichkeiten zur Reduktion des Atmungseinflusses	19
3.5 Messtechnische Realisierungsformen	21

3.5.1	Grundsätzliche Aussagen zur Gerätetechnik	21
3.5.2	Nutzung verschiedener Elektrodenarten und -positionen	22
3.6	Anwendungsfelder der Impedanzkardiographie	23
3.6.1	Bestimmung des Schlagvolumens	23
3.6.2	Bestimmung der linksventrikulären Ejektionsfraktion	25
3.6.3	Bestimmung systolischer Zeitintervalle	27
3.6.4	Impedanzplethysmographisches Monitoring	28
3.6.5	Diagnostik kardialer Erkrankungen	30
3.7	Diagnostik der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit	38
3.8	Ergebnisse der Methodenanalyse	41
4	PRÄZISIERTER AUFGABENSTELLUNG	43
5	METHODENOPTIMIERUNG	44
5.1	Studiendesign	44
5.1.1	Vorbemerkungen	44
5.1.2	Messablauf	44
5.1.3	Untersuchte Patienten und Probanden	47
5.2	Reduktion des Atmungseinflusses	48
5.2.1	Vorbemerkungen	48
5.2.2	Ensemble-Averaging	49
5.2.3	Similarity-Averaging	49
5.3	Signalanalyse	55
5.3.1	Vorbemerkungen	55
5.3.2	Auswahl der Transformationsvorschrift in den Zeit-Frequenzbereich	56
5.3.3	Analyse des peripheren Impedanzplethysmogramms	59

5.3.4	Analyse des Impedanzkardiogramms	63
5.4	Merkmalsselektion	69
5.5	Klassifikation	69
6	ERGEBNISSE	72
6.1	Similarity-Averaging	72
6.2	Auswahl der Transformationsvorschrift in den Zeit-Frequenzbereich	74
6.3	Statistische Analyse	75
6.3.1	Transformationen in den Zeit-Frequenzbereich	75
6.3.2	Diagnostik der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit	76
6.3.3	Diagnostik der koronaren Herzkrankheit	79
6.3.4	Diagnostik von Klappenitien	80
6.4	Dimensionsreduzierte Merkmalsräume	83
6.4.1	Auswahl peripherer Parameter zur Diagnostik der paVk	83
6.4.2	Auswahl zentraler Parameter zur Diagnostik der KHK	83
6.4.3	Auswahl zentraler Parameter zur Diagnostik von Klappenitien	84
6.5	Klassifikationsstrategien	85
6.5.1	Diagnostik der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit	85
6.5.2	Diagnostik der koronaren Herzkrankheit	88
6.5.3	Diagnostik der Mitralklappeninsuffizienz	92
6.5.4	Diagnostik von Aortenklappenitien	93
7	KRITISCHE WERTUNG DER ERGEBNISSE	94
7.1	Averaging bei absoluter Arrhythmie	94
7.2	Auswahl der Transformationsvorschrift in den Zeit-Frequenz-bereich	95

7.3	Beurteilung der signalanalytischen Betrachtung	95
7.3.1	Peripheres Impedanzplethysmogramm	95
7.3.2	Impedanzkardiogramm	99
7.4	Klinische Wertigkeit	102
7.4.1	Diagnostik der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit	102
7.4.2	Diagnostik der koronaren Herzkrankheit	104
7.4.3	Diagnostik von Klappenvitien	106
8	SCHLUSSFOLGERUNGEN	108
8.1	Abschließende Bewertung	108
8.2	Hinweise zur weiteren Themenbearbeitung	109
9	ZUSAMMENFASSUNG	111
10	LITERATUR	114

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1: Druck- und Strompulse in der Aorta ascendens und in der Arteria femoralis	4
Abbildung 2: Mögliche Messanordnung zur Akquisition des Impedanzplethysmogramms	8
Abbildung 3: Zeitlicher Bezug von EKG, IPG und VPG	9
Abbildung 4: Typische Elektrodenanordnung zur Akquisition des Impedanzkardiogramms	10
Abbildung 5: Zeitlicher Bezug von EKG und IKG	10
Abbildung 6: Elektrodenpositionen für thorakale und periphere Impedanzmessungen	45
Abbildung 7: EKG und IKG eines Patienten mit absoluter Arrhythmie	50
Abbildung 8: Zustandskurve eines Patienten mit absoluter Arrhythmie	53
Abbildung 9: Repräsentatives IKG-Segment einer Person mit Sinusrhythmus	55
Abbildung 10: Darstellung von EKG und IPG mit Parametern	59
Abbildung 11: Die „fallende Gerade“ bei einem Probanden	60
Abbildung 12: IPGs und Zustandskurve eines Patienten mit paV _k beidseits	62
Abbildung 13: IKG und Waveletkoeffizientenbeträge aus der <i>IVR</i> im IKG eines Probanden	66
Abbildung 14: IKG und Waveletkoeffizienten aus dem diastolischen IKG eines Probanden	66
Abbildung 15: Bestimmung der Verteilungsorientierung der Waveletkoeffizienten	67
Abbildung 16: Normalisiertes Profil der Koeffizientenverteilung	68
Abbildung 17: Erstellung eines repräsentativen Kurvenstückes	72
Abbildung 18: Histogramm der Peakverhältnisse	73
Abbildung 19: Gemittelte und skalierte Koeffizientenverteilungen (Haar-Wavelet)	74
Abbildung 20: Gemittelte und skalierte Koeffizientenverteilungen (Coiflets-Wavelet)	75
Abbildung 21: Normierte IPGs eines paV _k -Patienten	76
Abbildung 22: Verhältnisse der Anstiegsquotienten (<i>AQ</i>)	78
Abbildung 23: IKGs eines Probanden und eines Patienten mit Mehr-Gefäß-KHK	79
Abbildung 24: IKGs eines Probanden und eines Patienten mit MKI	80
Abbildung 25: Normierte IKGs von Patienten mit und ohne AKS	82
Abbildung 26: Ergebnisse verschiedener Klassifikationsverfahren (paV _k ; PCA)	85
Abbildung 27: Ergebnisse verschiedener Klassifikationsverfahren (paV _k ; Baum)	86
Abbildung 28: Ergebnisse verschiedener Klassifikationsverfahren (paV _k ; praktisch)	86
Abbildung 29: Regeln des FIS zur Klassifikation der paV _k	87
Abbildung 30: FIS-Struktur zur Klassifikation der paV _k	88
Abbildung 31: Graphische Darstellung der Regelbasis des FIS	88

Abbildung 32: Ergebnisse verschiedener Klassifikationsverfahren (KHK; PCA)	89
Abbildung 33: Ergebnisse verschiedener Klassifikationsverfahren (KHK; Baum)	89
Abbildung 34: Regeln des FIS zur Klassifikation der KHK	90
Abbildung 35: FIS-Struktur zur Klassifikation der KHK	91
Abbildung 36: Graphische Darstellung der Regelbasis des FIS	91
Abbildung 37: Klassifikationsbaum zur KHK-Diagnostik	92
Abbildung 38: Ergebnisse verschiedener Klassifikationsverfahren (MKI; PCA)	92
Abbildung 39: Ergebnisse verschiedener Klassifikationsverfahren (MKI; Baum)	93
Abbildung 40: IPGs und Zustandskurve eines Patienten mit paVk	97
Abbildung 41: IPGs und Zustandskurve eines Patienten nach Bypass-OP	98
Abbildung 42: EKG mit Sinusrhythmus und IKG des Probanden f402	106
Tabelle 1: Weitere Arbeiten zu Elektrodenanordnungen	22
Tabelle 2: Weitere Arbeiten zur impedanzkardiographischen <i>SV</i> -Bestimmung	25
Tabelle 3: Weitere Anwendungsfelder des impedanzplethysmographischen Monitorings	30
Tabelle 4: Untersuchte Personengruppen	47
Tabelle 5: Auswahl von Amplituden- und Zeitparametern	59
Tabelle 6: Auswahl gebräuchlicher Amplituden- und Zeitparameter des IKGs	64

Abkürzungsverzeichnis

A. – Arteria
ABI – Ankle-Brachial-Index
AKI – Aortenklappeninsuffizienz
AKS – Aortenklappenstenose
Anfis – semi-automatisch erstelltes Fuzzy-Inferenz-System
CCS – Canadian Cardiovascular Society
CMP – Kardiomyopathie
CO – Cardiac Output
EA – Ensemble-Averaging
EF – Ejektionsfraktion
EKG – Elektrokardiogramm
Expert – Fuzzy-Inferenz-System basierend auf Expertenwissen
FDM – Finite-Differenzen-Methode
FEM – Finite-Elemente-Methode
FIS – Fuzzy-Inferenz-System
Genfis – automatisch erstelltes Fuzzy-Inferenz-System
IKG – Impedanzkardiogramm
IPG – Impedanzplethysmogramm
IVR – Isovolumetrische Relaxation
KHK – Koronare Herzkrankheit
kNN – k-Nächster-Nachbar-Klassifikator
LV – linksventrikulär
MKI – Mitralklappeninsuffizienz
MKS – Mitralklappenstenose
MLP – Multi-Layer-Perzeptron
NYHA – New York Heart Association
paV_k – periphere arterielle Verschlusskrankheit
PKG – Phonokardiogramm
RV – rechtsventrikulär
SA – Similarity-Averaging
Se – Sensitivität

Sp – Spezifität

SV – Schlagvolumen

V. – Vena

VPG – Velocityplethysmogramm

ZGF – Zugehörigkeitsfunktion

1 Motivation und Relevanz

In Deutschland stellen Erkrankungen des kardiovaskulären Systems die mit Abstand häufigsten Todesursachen dar. In 2001 war fast jeder zweite Todesfall (47,2 Prozent) auf eine Herz-Kreislaufkrankung zurückzuführen [BMBF04]. Unter dem Oberbegriff Herz-Kreislaufkrankung werden verschiedene Krankheitsbilder subsumiert. Zu nennen ist hier vor allem die Arteriosklerose mit ihren Ausbreitungsgebieten am Herzen, den hirnversorgenden und peripheren Arterien. Die dazugehörigen Krankheitsleiden sind koronare Herzkrankheit (KHK), die zu Herzinfarkt und chronischer Herzschwäche (Herzinsuffizienz) führen kann, Schlaganfall und periphere arterielle Verschlusskrankheit (paVc).

Um die Prognose bei Herz-Kreislaufkrankungen zu verbessern, bedarf es vermehrter Anstrengung in Aufklärung, Prävention und Früherkennung, insbesondere wegen der steigenden Zahl immer jünger werdender Patienten mit Diabetes, der einer der wesentlichen Risikofaktoren von KHK und paVc darstellt [Dorm00, Hu02]. Neben den individuellen müssen aber auch die volkswirtschaftlichen Folgen betrachtet werden. Das Deutsche Diabetes-Zentrum sieht beispielsweise die Gefahr, dass sich Diabetes mit all seinen Folgeerkrankungen, zu denen insbesondere kardiovaskuläre Erkrankungen gehören, zum Totengräber unseres Gesundheitssystems entwickeln könnte [Diab04].

Zur Frühdiagnostik kardiovaskulärer Erkrankungen eignen sich Methoden, deren Anwendung nicht-invasiv, kostengünstig, einfach und objektiv ist. Als Beispiel hierfür gilt die Elektrokardiographie, die seit Beginn des 20. Jahrhunderts für die Beurteilung der Erregungsbildung und -leitung am Herzen eingesetzt wird und als Basismethode in der Herzinfarkt-diagnostik gilt.

In der ärztlichen Praxis werden weitere Methoden zur Frühdiagnostik kardiovaskulärer Erkrankungen eingesetzt, die den genannten Kriterien mitunter nicht vollends genügen. So ist die Bestimmung des Doppler- oder auch Ankle-Brachial-Index¹ (ABI)¹ als wichtigstem Screening-Parameter zur Bewertung der peripheren Durchblutung wesentlich von der Erfahrung des Untersuchers abhängig. Darüber hinaus kann die bei Diabetikern anzutreffende Mönckebergsche Mediasklerose zu falschen Werten führen [Dorm00], so dass diese Methode zur Frühdiagnostik der paVc bei dieser großen Patientenpopulation nicht angewendet werden sollte.

¹ Verhältnis der systolischen Blutdrücke von Oberarm und Fußknöchel in liegender Position. Werte des ABI ≥ 1 werden als normal angesehen. Werte des ABI $< 0,9$ gelten als anomal (Gefäßstenosierung $> 50\%$), wohingegen ein Index $< 0,5$ auf eine kritische Ischämie hinweist [Donn00, Dorm00]

Die Impedanzplethysmographie, entwickelt in den späten 30er-Jahren des letzten Jahrhunderts, erfüllt grundsätzlich die Anforderungen an eine Frühdiagnostik, wobei sich die Methode als Ganzes nicht vollkommen durchsetzen konnte. Neben Arbeiten zur impedanzplethysmographischen Bewertung des peripheren venösen Systems existieren zur Analyse der peripheren arteriellen Hämodynamik seit etwa 30 Jahren Untersuchungen. Die thorakale Anwendung als Impedanzkardiographie ist seit Mitte der 1960er-Jahre Gegenstand umfassender Forschung, ihr Durchbruch in die ärztliche Praxis blieb ihr aber in Deutschland im Wesentlichen verwehrt. In den USA besteht im Gegensatz dazu eine Genehmigung der *Food and Drug Administration* (FDA) für den Einsatz der Impedanzkardiographie zum Patientenmonitoring in der Notfallabteilung. Seit etwa vier Jahrzehnten werden zum Teil vielversprechende, aber auch widersprüchliche Ergebnisse zum diagnostischen Nutzen der Impedanzplethysmographie publiziert.

Die Zielstellung der vorliegenden Arbeit besteht in einer umfassenden Bewertung der Impedanzplethysmographie zur Diagnostik kardialer und arterieller Erkrankungen. Dies wird zum einen erreicht durch die kritische Überprüfung publizierter Ergebnisse und zum anderen durch die Entwicklung neuer Analyse- und Klassifikationsstrategien, die das diagnostische Potenzial der Methode zu klären suchen.

Die Arbeit ist wie folgt gegliedert. In Kapitel zwei werden medizinische und technische Grundlagen gelegt, soweit sie zum grundlegenden Verständnis der Arbeit notwendig sind. Anschließend wird ein umfassender Überblick zum Stand der Wissenschaft gegeben und darauf aufbauend in Kapitel vier die Zielstellung formuliert. In Kapitel fünf soll die methodische Konzeption des experimentellen Teils der Arbeit erläutert werden. Kapitel sechs stellt die Ergebnisse der Untersuchungen vor, während in den Kapiteln sieben und acht die Diskussion und Einordnung in Relation zum Stand der Wissenschaft erfolgt. Eine zusammenfassende Darstellung der Arbeit wird in Kapitel neun gegeben.

2 Grundlagen

2.1 Das arterielle Gefäßsystem und dessen Dynamik

2.1.1 Struktureller Aufbau der Gefäßwand

Sowohl der Lungen- als auch der Körperkreislauf lassen sich funktionell und morphologisch in die Gefäßtypen Arterien, Arteriolen, Kapillaren, Venolen und Venen differenzieren. Entsprechend der Zielstellung dieser Arbeit soll den Arterien vermehrte Aufmerksamkeit gewidmet werden.

Histologisch lassen sich Arterienwände (und Venenwände) in drei Schichten einteilen (von innen nach außen): Intima, Media und Adventitia. Der Anteil und die strukturelle Orientierung der einzelnen Gewebelemente in den Schichten wechseln je nach Funktion und Beanspruchung.

Nach dem Gehalt der Media an elastischen Fasern und an glatter Muskulatur unterscheidet man Arterien vom elastischen Typ (Aorta und große herznahe Arterien) sowie Arterien vom muskulären Typ (große herzferne Arterien) [Leon91]. Umfassende Darstellungen, auch der biophysikalischen Grundlagen, können [Buss82] und [Schü71] entnommen werden.

2.1.2 Druck- und Strompulsformen entlang des Arteriensystems

Die Blutförderung der Ventrikel erfolgt intermittierend in Form von Strömungspulsen (primärer Strompuls). Sowohl die Amplitude als auch der zeitliche Verlauf des primären Strompulses sind grundbestimmend für die zu beobachtenden Druck- und Strompulskurven entlang des Gefäßsystems [Buss82].

Zu Beginn der Austreibungsphase erreicht die Stromstärke im aufsteigenden Ast der Hauptschlagader (Aorta ascendens) schnell ihr Maximum und fällt dann mehr oder weniger steil wieder auf Null zurück. Am Ende der Systole ist durch den Schluss der Taschenklappe ein kurz andauernder Rückstrom zu beobachten. Diese Umkehrung der Strömungsrichtung ist in den zentralen Druckpulsen die Ursache für die scharf markierte Inzisur (s. Abbildung 1).

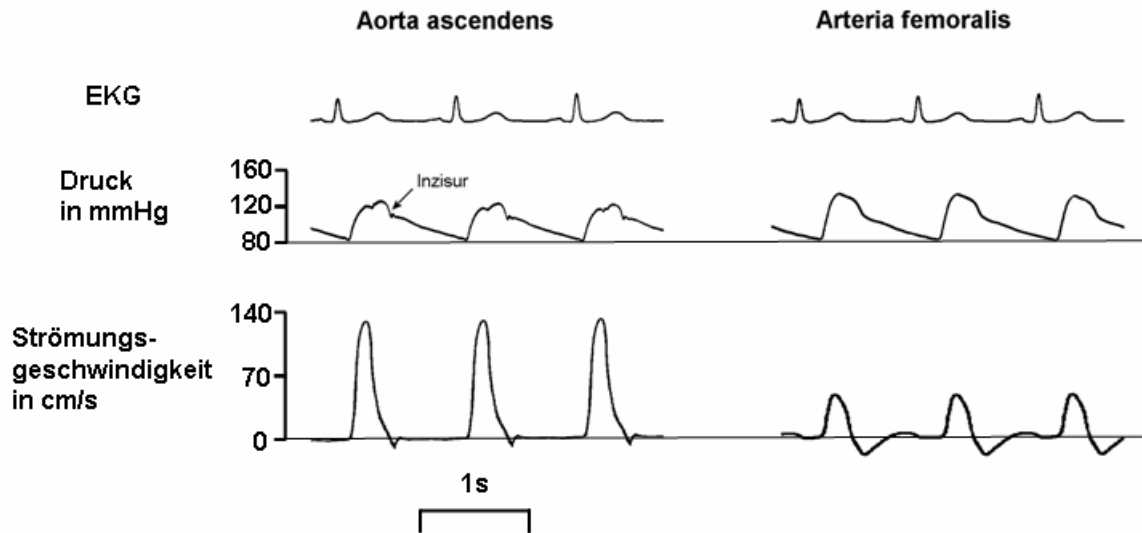


Abbildung 1: Druck- und Strompulse in der Aorta ascendens und in der A. femoralis (Oberschenkelarterie), verändert nach [Buss82, Buss00].

Durch Superposition der in distalen Abschnitten reflektierten Wellen weicht die Form der zentralen arteriellen Druckpulse bereits in der Systole in charakteristischer Weise vom primären Druckpuls ab, der sich aus dem Produkt von Stromstärke und Wellenwiderstand in der Aorta ascendens ergibt. Das Maximum des tatsächlichen Druckpulses tritt später auf und ist in der Regel auch höher als das des primären Pulses. Ebenso liegt der endsystolische Druck deutlich über dem Anfangsdruck. Dieses ist der Tatsache geschuldet, dass nur ein Teil des primären Strompulses, also des Schlagvolumens, das zentrale arterielle System verlassen hat. Der Rest ist in hin- und herlaufenden Wellen im System gespeichert und verlässt erst in der Diastole über die peripheren Widerstandsgefäße das Arteriensystem.

Der diastolische Druckverlauf ist bis auf eine frühdiaastolische Erhebung monoton fallend, was auf die Abnahme der Amplituden der superponierenden hin- und herlaufenden Wellen infolge Dämpfung und peripheren Abstroms zurückzuführen ist [Buss82].

Durch die Zunahme des Wellenwiderstandes in peripherer Richtung kommt es zu einer systolischen Amplitudenüberhöhung der Druckpulse, die sich beim 20-jährigen in den distalen Beinarterien in zweimal so großen und in den Armarterien in 1,5-mal so großen Druckamplituden wie im Aortenbogen äußert. Die anakrote Schulter, die in den Druckpulsen des Aortenbogens und der thorakalen Aorta zu erkennen ist, verliert sich in der Regel bis zur terminalen Aorta. Ebenso verschwindet aufgrund der starken Dämpfung der höherfrequenten Wellenanteile die Inzisiv im Bereich der distalen Bauchaorta (vgl. Abbildung 1).

In der diastolischen Phase tritt in den Beinarterien eine dikrote² Erhebung der Druckpulse auf, die in den distalen Gefäßen deutlich ausgeprägter ist als in den stammnahen, wie beispielsweise der A. femoralis. Der zweite Gipfel wird durch Reflexionen des primären Druckpulses in der Peripherie und an der inzwischen geschlossenen Aortenklappe verursacht. Die Strompulse unterliegen in den peripheren Abschnitten des arteriellen Hauptrohres einer frühdiastolischen Rückstromphase und einer darauf folgenden Phase der Vorwärtsströmung [Buss82].

2.2 Pathophysiologie des kardiovaskulären Systems

2.2.1 Erkrankungen peripherer Arterien

Die wichtigste Gefäßerkrankung im Bereich der peripheren Arterien ist die periphere arterielle Verschlusskrankheit. Bei der paVk kommt es infolge von Stenosen resp. Verschlüssen Gewebe versorgender Arterien zu Durchblutungsstörungen an Beinen und Armen. In etwa 90% der Fälle sind die Beine betroffen. Symptome und Folgen der paVk reichen von Schmerzen beim Gehen (Claudicatio intermittens – Schaufensterkrankheit) über Einschränkungen der Beweglichkeit bis hin zu Amputationen.

Die Ursachen der paVk sind in 90% der Fälle arteriosklerotischer Natur, wobei die Mechanismen der Atherogenese heute nicht vollständig aufgeklärt sind. Die Theorie der „Reaktion auf Verletzung“ ist weitestgehend anerkannt. Eine Verletzung des Endothels verursacht demnach eine Gefäßwandentzündung, gefolgt von einer proliferativen Reaktion der glatten Muskelzellen. Mögliche Ursachen für Endothelverletzungen sind oxidiertes LDL-Cholesterin, Infektionserreger (Chlamydia pneumoniae?), Toxine (einschließlich der Nebenprodukte beim Tabakrauchen), Hyperglykämie³ sowie Hyperhomozystinämie⁴. Darüber hinaus sind als Risikofaktoren für die paVk eine entsprechende genetische Disposition, Übergewicht, arterielle Hypertonie und Bewegungsmangel bekannt. Gefäßmechanisch führt die Arteriosklerose durch Kollagenisierung, Fibrosierung und Kalzifizierung zu erhöhtem Elastizitätsmodul [Buss82, Chen03].

² Dikrotie = Zweigipfligkeit

³ krankhafte Erhöhung des Blutzuckers, z. B. bei Diabetes mellitus

⁴ krankhafte Erhöhung des Homocysteins (Stoffwechselprodukt beim Abbau der Aminosäure Methionin)

Die paVkl lässt sich nach dem Straßburger Chirurgen Fontaine entsprechend ihres Schweregrades in vier Stadien klassifizieren (I, IIa+b, III und IV) [Ranf00, Roch87, Silb05, Thew04].

Für die Inzidenz der koronaren Herzkrankheit werden vorrangig die gleichen Risikofaktoren identifiziert. Hierdurch können Ergebnisse einer Baseler Studie erklärt werden, wonach bei Patienten mit paVkl zwei- bis viermal häufiger eine koronare Herzkrankheit auftrat als in der Normalbevölkerung. Die US-amerikanische Framingham- sowie die deutsche getABI⁵-Studie ergaben, dass umgekehrt auch die Claudicatio intermittens bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit deutlich gehäuft auftrat [Dorm00, Ranf00, StBu98, ÄrZe05].

2.2.2 Erkrankungen des Herzens

Das komplexe Zusammenspiel aus Erregungsbildung und -leitung sowie Kontraktion und Relaxation zur Aufrechterhaltung eines gerichteten Blutflusses kann durch verschiedene Erkrankungen gestört sein.

Von Erregungsbildungsstörungen können sowohl der Sinusknoten (nomotope Erregungsbildungsstörungen) als auch sekundäre bzw. tertiäre Bildungszentren (ektope Erregungsbildungsstörungen) betroffen sein. Erregungsleitungsstörungen treten sinuatrial, atrioventrikulär und intraventrikulär auf. Die Ursachen und Folgen von Erregungsbildungs- und -leitungsstörungen können beispielsweise [Thew04] entnommen werden.

Erkrankungen des Klappenapparates betreffen am häufigsten die Aortenklappe. An zweiter Stelle stehen Kombinationen von Aorten- und Mitralklappenfehlern. Überwiegend treten also erworbene Herzklappenfehler auf der linken Herzhälfte, der Hochdruckseite des Herzens, auf [Flac04, Thew04]. Als Herzklappenfehler werden Verengungen der Klappenöffnungsfläche (Stenosen) und Schlussunfähigkeiten (Insuffizienzen) bezeichnet. Klappenfehler belasten den Herzmuskel, können aber meist über viele Jahre kompensiert werden. Durch Fortschreiten des pathologischen Prozesses treten die Symptome einer Herzinsuffizienz klinisch in Erscheinung.

Unter einer Herzinsuffizienz versteht man nach der Definition der *Weltgesundheitsorganisation* (WHO) eine „eingeschränkte körperliche Belastbarkeit aufgrund einer nachweisbaren kardialen Funktionsstörung“. Die Ursachen einer akuten oder chronischen Herzinsuffizienz können vielfältiger Natur sein. Im Wesentlichen zählen Schädigungen des Arbeitsmyokards, Erregungsbildungs- und -leitungsstörungen,

⁵ getABI: German Epidemiological Trial on Ankle-Brachial-Index

Behinderungen der Ventrikelfüllung sowie akute und chronische Druck- und Volumenbelastungen dazu. Die Schweregrade werden nach Vorschlägen der *New York Heart Association* (NYHA) in vier Schweregrade eingeteilt. Herzinsuffizienz ist die häufigste Todesursache bei hospitalisierten Patienten. Ungeachtet beachtlicher therapeutischer Fortschritte liegt die Einjahressterblichkeit von Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz noch immer bei alarmierenden 50-60%. Die Prognose ist damit schlechter als bei zahlreichen bösartigen Tumorerkrankungen.

Hauptursache der KHK ist eine Verengung der großen, proximalen Koronararterien, häufig infolge arteriosklerotischer Veränderungen. Kennzeichnend für die KHK ist eine verminderte Koronarreserve, so dass das Sauerstoffangebot den unter Belastung erhöhten Sauerstoffbedarf nicht mehr decken kann. Dauert die Ischämie des Myokards längere Zeit an, kommt es innerhalb von etwa einer Stunde zur Gewebsnekrose, d.h. zum Infarkt, dem etwa ein Drittel aller Todesfälle in Deutschland zuzuschreiben ist. Oft wird der Herzinfarkt eingeleitet durch das Aufbrechen eines arteriosklerotischen Atheroms (Plaque-Ruptur) und die Bildung eines gefäßverschießenden Thrombus'. Klinisch erfolgt die Klassifizierung entsprechend der Anzahl betroffener Koronarien. Mit der KHK ist häufig eine Angina Pectoris-Symptomatik verbunden, die sich nach unterschiedlichen Maßstäben einteilen lässt [BMBF04, Silb05, Thew04].

2.3 Die Impedanzplethysmographie

2.3.1 Messmethode

Neben den in der ärztlichen Praxis etablierten Verfahren zur kardiovaskulären Diagnostik existieren weitere Möglichkeiten, diagnostisch relevante Informationen über das Herz-Kreislaufsystem zu erhalten. Eine dieser zahlreichen Möglichkeiten nutzt die pulssynchrone Veränderung des elektrischen Wechselstromwiderstandes (Impedanz) und wird deshalb als Impedanzplethysmographie⁶ bezeichnet.

Das Messprinzip besteht aus der Applikation eines physiologisch unbedenklichen Stromes und der Erfassung des Spannungsabfalls an einem beliebigen Körperabschnitt. Die Bestimmung der Impedanz erfolgt dann über das Ohmsche Gesetz.

⁶ Aufzeichnung der durchblutungsbedingten Volumenschwankungen eines Körperabschnitts oder isolierten Organs durch Impedanzänderung, nach [Roch87]

Vorteile dieser Untersuchungsmethode sind in der einfachen und risikolosen Anwendung sowie ihrem nicht-invasiven und kostengünstigen Charakter zu sehen. Zudem grenzt sie sich gegen andere Verfahren, wie beispielsweise die Auskultation, durch ihre Objektivität ab [DeMa00, Jens95, Lasa98, Nort90, Quit97].

2.3.2 Periphere Anwendung

An den Stromelektroden wird ein hochfrequenter, physiologisch unbedenklicher Konstantstrom eingekoppelt und die dabei über den Messelektroden abfallende Spannung gemessen. Eine mögliche Elektrodenkonfiguration zur peripheren Anwendung ist in Abbildung 2 dargestellt.

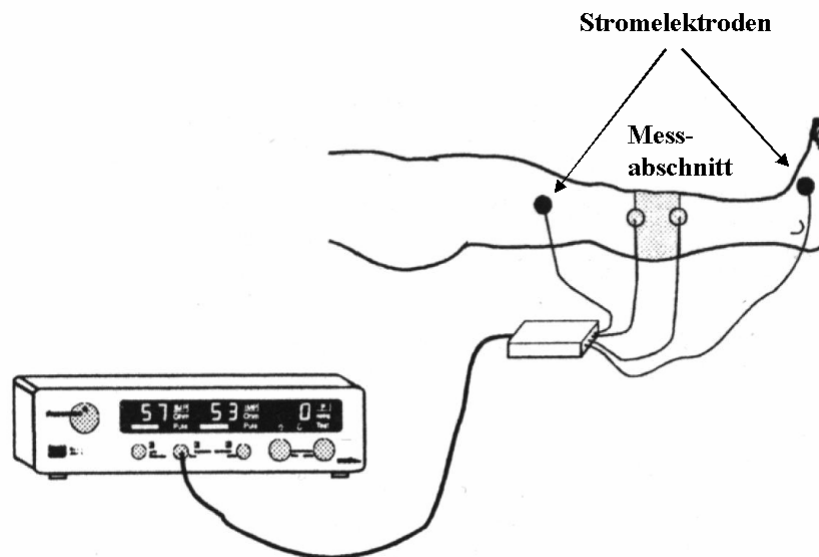


Abbildung 2: Mögliche Messanordnung zur Akquisition des Impedanzplethysmogramms für die untere Extremität, nach [Schü98].

Das periphere Impedanzsignal besteht aus dem zeitinvarianten Anteil, der Grundimpedanz Z_0 (abhängig von Messort und Elektrodenabstand, Wert bewegt sich im zweistelligen Ohmbereich), sowie der pulssynchronen Impedanzänderung, die in der Regel weniger als 0,1% von Z_0 beträgt. Die variablen Signalanteile werden als Impedanzplethysmogramm (IPG) bezeichnet. Nach Differenziation entsteht das Velocityplethysmogramm (VPG), das in der Vergangenheit allerdings eine geringere Beachtung als das IPG gefunden hat. Abbildung 3 stellt Elektrokardiogramm (EKG), IPG und VPG in ihrem

zeitlichen Bezug zueinander dar. Die Propagationszeit (PT) bezeichnet das Zeitintervall zwischen der Q-Zacke im EKG und dem Beginn der systolischen Welle im IPG.

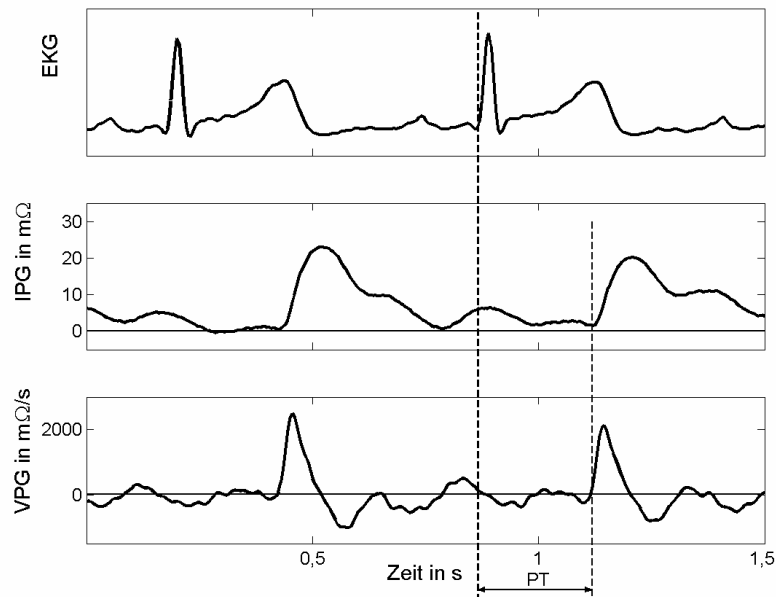


Abbildung 3: Zeitlicher Bezug von EKG, IPG und VPG mit der Propagationszeit (PT).

Die Impedanzplethysmographie in der Peripherie wurde in der Vergangenheit im Wesentlichen eingesetzt für die Diagnostik von Venen- und Arterienerkrankungen sowie für die Bestimmung der Pulswellenlaufzeit [Ning01, Schü98].

2.3.3 Thorakale Anwendung

Die thorakale Anwendung der Impedanzplethysmographie wird als Impedanzkardiographie bezeichnet. Eine typische Elektrodenkonfiguration zur Erfassung des Impedanzsignals ist in Abbildung 4 dargestellt. Das gemessene Impedanzsignal besteht aus der Grundimpedanz (Z_0), aus der atmungsbedingten sowie der pulssynchronen Impedanzänderung. Die beiden letztgenannten bilden gemeinsam das ΔZ -Signal. Die Grundimpedanz Z_0 beschreibt die statische Komponente (bei gesunden Männern ca. 25Ω , bei gesunden Frauen ca. 30Ω). Im Vergleich zu der atmungsbedingten Impedanzänderung ($0,5\Omega$ bis 2Ω) ist der prozentuale Anteil der pulssynchronen Änderung ($0,1\Omega$ bis $0,2\Omega$) relativ gering [Chur95].

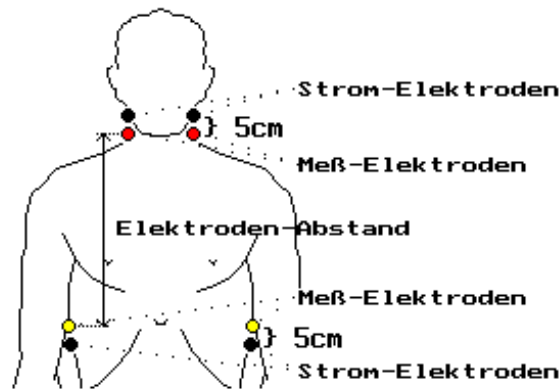


Abbildung 4: Typische Elektrodenanordnung für den Thorax zur Akquisition des Impedanzsignals. Durch die paarige Anordnung der Elektroden entsteht ein annähernd homogenes elektrisches Feld, aus [Breu98].

Durch Differenziation des ΔZ -Signals entsteht das Impedanzkardiogramm (IKG), das aufgrund des Hochpasscharakters der Differenziationsoperation bereits einem geringeren Atmungseinfluss unterliegt als das ΔZ -Signal. Zudem lassen sich physiologische Ereignisse besser im IKG beobachten. Abbildung 5 stellt EKG und IKG im zeitlichen Bezug zueinander dar.

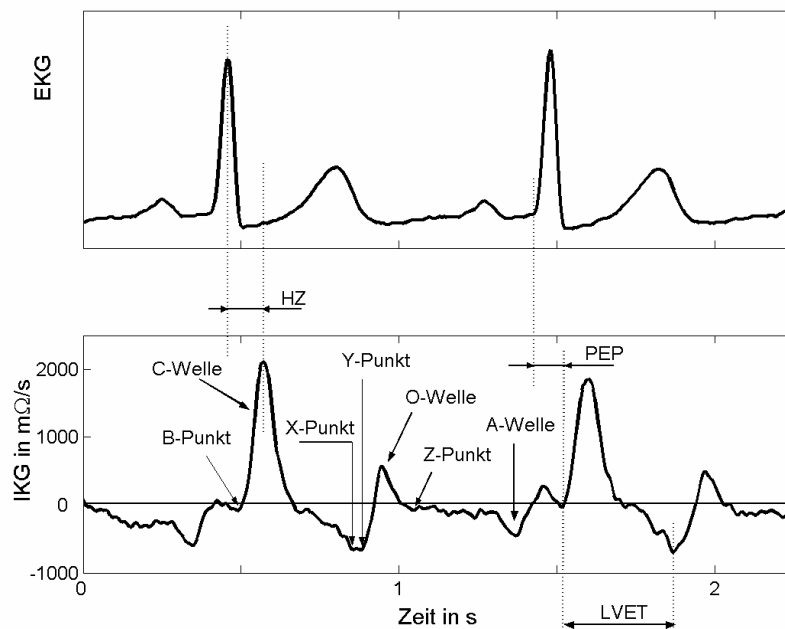


Abbildung 5: Zeitlicher Bezug von EKG und IKG. Die zeitlichen Abstände Präejektionsperiode (*PEP*), linksventrikuläre Ejektionszeit (*LVET*) und die Heather-Zeit (*HZ*) sind gut zu erkennen. Darüber hinaus sind markante Punkte im IKG benannt.

Die Zeit von der Q-Zacke im EKG bis zum Beginn der systolischen Welle (C-Welle) wird als Präejektionsperiode (*PEP*) bezeichnet. Die linksventrikuläre Ejektionszeit (*LVET*) lässt sich ebenfalls gut im IKG erkennen, wobei dies auch für die Heather-Zeit (*HZ*) als das Zeitintervall von der R-Zacke im EKG bis zum Maximum des systolischen Peaks im IKG gilt. Darüber hinaus sind wichtige IKG-Abschnitte (B-, C-, X-, Y, O-, Z- und A-Welle resp. -Punkt) bezeichnet, deren physiologischer Hintergrund im Kapitel 3 ausführlich dargelegt werden wird.

Das IKG wurde in der Vergangenheit in mehreren Anwendungsgebieten eingesetzt. Zu ihnen gehören nicht-invasives Monitoring, Schrittmachereinstellung, Diagnostik, Bestimmung verschiedener physiologischer Parameter wie Ejektionsfraktion (*EF*), systolische Zeitintervalle (*STI*) und vor allem Schlagvolumen (*SV*) resp. Herzminutenvolumen (*HMV*) oder Cardiac Output (*CO*).

3 Methodenanalyse

3.1 Historische Entwicklung

Bereits 1907 entdeckte Max Cremer, also nur vier Jahre nach Einführung der Elektrokardiographie durch Einthoven, dass sich die elektrische Impedanz des Körpers bei Anwendung eines hochfrequenten Stromes während eines Herzzyklus ändert [Lamb84]. 1932 beobachteten Atzler und Lehmann pulssynchrone Veränderungen der elektrischen Impedanz des Thorax (Nutzung der Atemanhalte-technik). Der Thorax befand sich zwischen zwei isolierten Platten eines 100MHz-Oszillators. Wegen des kapazitiven Messaufbaus nannten sie ihre Methode „Dielektrographie“ (ähnliche Methodik „Radiocardiographie“ von Rósa in 1940) [Atzl32, Lamb84, Moha81]. Mann war 1937 der erste, der die Impedanzveränderungen zur Aufzeichnung der peripheren Volumenpulse nutzte [Moha81]. In 1939 entwickelte Jan Nyboer seine Methode, die er „Electrical Impedance Plethysmography“ nannte. Ihm war es möglich, mit Hilfe von Impedanzplethysmogrammen Aussagen zur Änderung des Blutvolumens in verschiedenen Körperregionen zu machen [Lamb84, Mile89, Schr68]. Später untersuchten Koeppen und Kedrov Leitwertschwankungen an verschiedenen Körperregionen, wobei Koeppen zunächst Gleichstrom verwendete und später auf Wechselstrom umstieg [Schr68]. Felix Schuhfried entwickelte 1947 seine Methode „Rheographie“; hierbei wurden die pulssynchronen Impedanzänderungen an Körperregionen mit Hilfe einer Wheatstone-Brücke registriert [Schr68]. 1966 wurde dann von Kubicek der erste kommerziell verfügbare Impedanzkardiograph entwickelt. Kubicek entwickelte eine Formel, mit deren Hilfe die Bestimmung des Schlagvolumens basierend auf IKG-Parametern möglich wurde [Kub66]. Ende der 60er-Jahre war die Methodik auch Gegenstand systematischer Forschung bei der *National Aeronautics and Space Administration* (NASA) in Verbindung mit nicht-invasivem Herz-Kreislauf-Monitoring auf den Apollo-Flügen [DeMa00, Moha81].

3.2 Anatomische und physiologische Einflussfaktoren

Heute sind die grundlegenden Ursachen für das Entstehen der pulssynchronen thorakalen Impedanzänderung weitgehend bekannt. Kontrovers werden allerdings die jeweiligen Beiträge der Einzelpositionen diskutiert, deren Kenntnis für eine quantitative Nutzung der Impedanzkardiographie von existenzieller Bedeutung ist. Man hat zahlreiche Studien, (tier-) experimenteller und theoretischer Art, durchgeführt, um die Ursprünge des

IKGs zu ermitteln. Die Verhältnisse in der Peripherie sind sehr viel einfacher, weswegen der Fokus dieses Abschnitts auf die thorakale Anwendung gerichtet ist.

1952 beschrieben Bonjer et al., dass die pulssynchronen thorakalen Impedanzänderungen nicht durch die rhythmischen Größenänderungen des Herzens, sondern vielmehr durch Blutvolumenänderungen in den Gefäßen verursacht würden [Bonj52]. Den Autoren war somit im Tierversuch zum ersten Mal der Nachweis gelungen, dass das Herz per se als Struktur nur einen untergeordneten Beitrag zur thorakalen Impedanzänderung liefert.

Experimentelle Untersuchungen zum Einfluss mikroskopischer Veränderungen während der Herzaktion wurden von Liebmann et al. 1968 veröffentlicht. Die Autoren berichteten von pulssynchronen Leitfähigkeitsveränderungen im Blut, das in starren Röhren geführt wurde. Da wegen der starren Röhren ein Volumeneffekt ausgeschlossen werden konnte, führten die Forscher diese veränderte Leitfähigkeit auf die axiale Erythrozyten-Ausrichtung bei höherer Flussgeschwindigkeit zurück. Theoretische Untersuchungen ergaben, dass die Leitfähigkeitsänderung maximal 20,5% betragen könne. Insgesamt kamen die Autoren zum Schluss, dass der Einfluss veränderten Volumens auf die pulssynchrone thorakale Impedanzänderung viel größer sei als derjenige der Erythrozyten-Ausrichtung [Lieb68].

In ihrem experimentellen Beitrag aus dem Jahr 1968 untersuchten Schreinicke et al. die Faktoren, die bei der peripheren Anwendung der Impedanzplethysmographie zur Impedanzveränderung führen. Sie kamen zum Ergebnis, dass Blutvolumenpulsationen sowie eine durch spezielle Anordnung der Erythrozyten induzierte Reduktion des spezifischen Blutwiderstandes verantwortlich zeichnen. Letzterer Effekt setze sich zusammen, so die Autoren, aus der axialen Akkumulation der roten Blutzellen sowie deren Ausrichtung mit ihren Längsachsen parallel zur Strömungsrichtung. Auch bestehe eine Abhängigkeit der Leitfähigkeitsänderung von der Arterienwandspannung. Darüber hinaus wurde mathematisch nachgewiesen, dass die Impedanzänderungen hauptsächlich auf Änderungen des ohmschen Widerstandes (Realteil der komplexen Impedanz) beruhen [Schr68].

Karnegis et al. berichteten in den Jahren 1970 und 1980 im Wesentlichen über den Zusammenhang zwischen der A-Welle im IKG und der Vorhofkontraktion. Der Nachweis wurde einerseits geführt bei Patienten mit AV-Block 2. Grades (Typ Wenckebach) und andererseits konnten spezielle atriale Rhythmen sowohl im IKG als auch im EKG beobachtet werden. Ferner wurde der Bezug des IKGs zu Volumenänderungen im Messabschnitt anhand unterschiedlicher Signalamplituden beim Auftreten von Extrasystolen mit kompensatorischer Pause und bei Patienten mit absoluter Arrhythmie und stark variierenden Herzraten (HR)

nachgewiesen [Karn70, Karn80]. Diese Ergebnisse fanden Bestätigung bei [Kubi74, Laba70, Patt89, Penn86, Pick93, Rose00, Taka77, Xu84].

Lediglich Xu et al. berichteten 1984 von einer Altersabhängigkeit, wonach die A-Wellenamplitude (*AW*) mit dem Alter steige (bei Personen jünger als 50 Jahre stärker ausgeprägt als bei älteren) [Xu84]. Da dieses Ergebnis nicht für andere IKG-Abschnitte beschrieben wurde, also nicht auf eine grundsätzliche Impedanzveränderung im Sinne von Djordjevich et al. (IKG-Amplitudenabhängigkeit von der Grundimpedanz) [Djor81] geschlossen werden kann, sollte damit als Ursache des beschriebenen Befundes ein (patho-)physiologischer Prozess in Betracht gezogen werden.

Lababidi et al. war es 1970 vorbehalten, als erste IKG-Kurvenpunkte physiologischen Ereignissen zuordnen zu können. Durch den Vergleich der Phonokardiogramme mit den IKGs bei 91 Patienten konnten folgende Zuordnungen getroffen werden (s. dazu Abbildung 5): Der B-Punkt war kongruent mit dem ersten Herzton (isovolumetrische Kontraktion), die Punkte X und Y waren synchron mit dem maximalen Ausschlag des zweiten Herztons (Schluss der Taschenklappen), der Z-Punkt stimmte mit dem dritten Herzton (frühdiaistolischer Bluteinstrom) und die A-Welle mit dem vierten Herzton (Vorhofkontraktion) überein. Darüber hinaus wurde die O-Welle bei Patienten mit Mitralklappenstenose untersucht und festgestellt, dass das Maximum der O-Welle kongruent mit der Mitralklappenöffnung sei. Keine Aussage wurde jedoch getroffen, inwieweit diese Beobachtung zu verallgemeinern sei. Zur A-Welle berichteten die Forscher von weiteren Ergebnissen. So sei beispielsweise die Existenz der A-Welle vom PQ-Abstand im EKG abhängig. Ferner beobachteten die Autoren, dass die A-Welle dem systolischen Peak im IKG bei Vorliegen eines AV-Blocks folgen kann, womit deren Verbindung zur Vorhofkontraktion unterstrichen wurde, die etwa zeitgleich bei [Karn70] diskutiert worden ist. Als Konsequenz ihrer Ergebnisse folgerten die Autoren, dass das IKG als Referenzsignal zur Identifikation von Herztönen eingesetzt werden könne [Laba70]. Damit verbanden sie auch die Möglichkeit, das IKG selbst für die Bestimmung von Zeitintervallen während des Herzzyklus' zu verwenden. Diagnostische Möglichkeiten wurden aber nicht diskutiert. Die wesentlichen Aussagen aus [Laba70] konnten durch mehrere Arbeiten bestätigt werden [Doer94, Kim89, Mile89, Penn86].

Einige wichtige Aussagen zur Klärung der physikalisch-physiologischen Ursachen der IKG-Morphologie gelangen Geddes et al. 1972, indem sie Kochsalzlösung in Hohlvenen, Aorta und die beiden Ventrikel eines Hundes füllten, um die unterschiedlichen Beiträge der großen Kreislaufstrukturen für die Entstehung des IKGs zu ermitteln. Als wesentliches Ergebnis dieses Versuchs berichteten die Forscher, dass die pulssynchrone Impedanzänderung

in der frühen Systole (Kochsalzlösung im thorakalen Gefäßsystem) wesentlich größer sei als die Änderung, wenn sich die Kochsalzlösung während der Diastole in den Ventrikeln befindet. Sie kamen zu dem Schluss, dass das Herz die gutleitende Flüssigkeit in seinem Inneren nach außen hin isoliert. Zudem beobachteten Geddes et al., dass die Impedanzänderung bei der Injektion von Kochsalzlösung in den linken Ventrikel schnell in Relation zur Impedanzänderung nach Injektion in den rechten Ventrikel sei, womit die große Bedeutung des systemischen Kreislaufs bei der Entstehung des IKGs zumindest in der Systole nachgewiesen wurde. Darüber hinaus wiesen sie der Vorhofkontraktion einen Einfluss auf das IKG zu, indem sie einen Rückfluss in die herznahen Venen bei Vagusstimulation resp. kleiner Herzrate oder AV-Block vermuteten. Dies ist durchaus in Übereinstimmung mit den physiologischen Verhältnissen, da die linksatriale Systole eine Regurgitationswelle in die Pulmonalvenen produziert, die größer ist bei längerer diastolischer Füllungsphase [Schm00]. Nach einem weiteren Tierversuch mit einem Kalb quantifizierten sie die Beiträge verschiedener Kreislaufstrukturen und schrieben der Funktion des linken Ventrikels 60% und der des rechten Ventrikels 40% zu [Gedd72].

Bei Hunden führten Patterson et al. 1978 Untersuchungen durch, bei denen das Blut kontinuierlich und schrittweise in Vorhöfe, Ventrikel und Aortensegmente gepumpt wurde. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass Volumenänderungen in den Vorhöfen und der Aorta ähnlich große Effekte auf die pulssynchrone Impedanzveränderung hätten, wohingegen Volumenänderungen in den Ventrikeln einen signifikant kleineren Effekt zeigten (etwa ein Drittel im Vergleich zur Aorta). Einen interessanten Aspekt stellt das Ergebnis dar, dass gleiche Blutvolumenpulse in Lungenschlagader (A. pulmonalis) und Aorta zu ähnlichen Impedanzveränderungen führten, wobei auf Druckveränderungen basierende Schätzungen den Beitrag der aortalen Volumenänderung zum IKG kleiner als 30% sahen. Darüber hinaus berichteten die Autoren, dass konstante Amplituden des pulssynchronen ΔZ -Signals bei unterschiedlichen Pumpraten auftraten. Sie schlussfolgerten aus diesem Ergebnis, dass flussinduzierte Änderungen des spezifischen Blutwiderstandes infolge der Erythrozyten-Ausrichtung keine wichtige Rolle spielen [Patt78] und positionierten sich somit diametral zu [Lieb68, Schr68].

Baker et al. führten 1981 Experimente an Hunden durch und führten die Entstehung des IKGs auf Beiträge beider Ventrikel zurück (Okklusion von Aorta resp. A. pulmonalis). Der linksventrikuläre (LV) Beitrag betrug 60% und der rechtsventrikuläre (RV) 40%. Ferner identifizierten sie die Leitfähigkeitsänderungen des Blutes infolge Erythrozyten-Ausrichtung als groß genug, um einen signifikanten Beitrag zur pulssynchronen thorakalen

Impedanzänderung liefern zu können [Bake81]. Somit besteht eine Bestätigung der Ergebnisse von [Lieb68, Schr68], die von [Patt78] in Abrede gestellt worden ist.

Penney et al. kamen 1986 in ihren Untersuchungen unter Nutzung ihres „four-element-Modells“ zu dem Schluss, dass der Anteil der Aorta an der systolischen thorakalen Impedanzänderung dreimal größer sei als derjenige der Hohlvenen. Inwieweit diese Aussagen aufgrund von Restriktionen des Modells (z.B. fehlende Lunge) auf reale Verhältnisse übertragbar ist, bleibt fraglich. Ferner werden die Aussagen von [Bonj52, Gedd72, Kubi74] unterstützt, wonach das Herz das Blut nach außen hin gut isoliere, so dass die höhere Leitfähigkeit des Blutes im Vergleich zu anderen Geweben nicht zum Tragen komme. Im Tierversuch war der Beitrag des Aortenflusses viermal größer als derjenige der A. pulmonalis und der Lunge, wobei auch diese Aussage hinsichtlich einer Überschätzung des 4:1-Verhältnisses zu hinterfragen ist, da im Tierversuch ein subnormaler Aortendruck herrschte, so dass die Aorta eine, im Vergleich zum physiologischen Fall, höhere Compliance aufwies. Penney et al. berichteten von weiteren Ergebnissen, wonach bei Okklusion von rechtem und linkem Vorhof eine schnelle Impedanzänderung lediglich bei einem Ausstoß in die Aorta zu beobachten war. Dieses Ergebnis steht in Übereinstimmung mit [Gedd72]. Ein Abbinden der thorakalen Abzweigungen der Aorta veränderte das IKG nur wenig. Ferner wurde im Tierversuch die relativ größere Bedeutung des Lungenkreislaufs für die Entstehung des diastolischen IKGs im Vergleich zu derjenigen des systemischen Kreislaufs gefunden. Die Leitfähigkeitsänderungen des Blutes während der Systole beliefen sich auf rund 6% (etwas kleiner ist als bei [Lieb68]) [Penn86].

Kim et al. stellten mit Hilfe eines 3D-Finite-Elemente-Modells (FEM) in ihrer Arbeit aus dem Jahre 1988 heraus, dass eine annähernd lineare Beziehung zwischen der pulssynchronen thorakalen Impedanzänderung und der Veränderung des Blutvolumens in der Aorta bestünde. Ferner positionierten sie sich diametral zu anderen Arbeiten, beispielsweise zu [Gedd72], indem sie den Beitrag der Blutvolumenänderung in den Ventrikeln als beachtlich ansahen; eine Proportionalität zur Impedanzänderung wurde allerdings nicht beschrieben. Darüber hinaus sei der Effekt der Lungenperfusion auf das IKG viel kleiner als derjenige der Blutvolumenveränderungen in Aorta und Ventrikeln. Der Beitrag zur pulssynchronen thorakalen Impedanzänderung infolge des veränderten spezifischen Blutwiderstandes betrage etwa 40% des Anteils, der durch die aortale Expansion hervorgerufen würde [Kim88]. Die Aussagen zum Beitrag des Lungenkreislaufs stehen im Widerspruch zu [Penn86].

Als Quelle des systolischen Peaks im IKG wurde bei einem Hund die Aorta ascendens von Kubicek 1989 bestimmt. Hiermit konnten die Ergebnisse von [Kim88, Kubi74, Okud86]

bestätigt werden, wonach eine lineare Beziehung zwischen der systolischen Amplitude des IKGs und a) dem maximalen Blutfluss in der Aorta ascendens sowie b) dem Schlagvolumen (SV) bestünde. Darüber hinaus werden die Beobachtungen von [Bonj52] und [Gedd72] bestätigt, wonach das Herz bei der IKG-Entstehung als Struktur nur eine untergeordnete Rolle spielte. Die präsentierten Ergebnisse unterstreichen nach Meinung der Autoren den Einfluss der systolischen Amplitude auf die Schlagvolumenbestimmung (s. Abschnitt 3.6.1) [Kubi89].

Patterson et al. stellten in Verbindung mit Vorhofflimmern fest, dass es einen signifikanten Beitrag zur IKG-Entstehung von Vorhöfen, Lungen und pulmonalem venösen System gebe. Ferner wurde ausgeführt, dass infolge Flussänderungen beim spezifischen elektrischen Blutwiderstand Änderungen im Bereich von 10-15% zu verzeichnen sind. Dieser Wert bewegt sich in der gleichen Größenordnung wie bei [Lieb68, Patt89].

Ovshysher et al. zeigten in ihren Untersuchungen aus dem Jahr 1993, dass das IKG dem Blutflussprofil in der Aorta ähnele, welches mit Hilfe elektromagnetischer Durchflussmesser ermittelt wurde. Zudem existiere eine lineare Korrelation zwischen dem Maximum des systolischen Peaks im IKG und der maximalen Blutflussgeschwindigkeit in der Aorta ($r=0,9$), so dass hiermit die Beobachtungen von beispielsweise [Kim88, Kubi74, Kubi89, Okud86] auch quantitativ belegt werden können. Darüber hinaus wurden auch Untersuchungen durchgeführt, welche die Ursprungsbestimmung für die pulssynchrone thorakale Impedanzänderung voranbringen sollten. Es wurden signifikante Reduktionen des systolischen Peaks im IKG um 90% bei simultaner Okklusion von Aorta und A. pulmonalis festgestellt. Ferner wurde die schnelle systolische Komponente im IKG nur dann beobachtet, wenn eine Ejektion in den systemischen Kreislauf erfolgte. Eine Unabhängigkeit dieser schnellen Komponente vom rechtsventrikulären Ausstoß wurde beobachtet [Ovshy93]. Diese Ergebnisse stehen in Übereinstimmung mit den Resultaten bei [Gedd72, Penn86].

Pickett et al. beobachteten 1993 bei ihren Untersuchungen, dass das diastolische IKG durch verschiedene Probandenlagerungen verändert werden könne. Sie schlossen daraus, dass der diastolische Anteil vielmehr durch Flussumkehr in den Hohl- und/oder Pulmonalvenen beeinflusst würde als durch transvalvulären Fluss [Pick93].

Visser et al. sahen 1993 in den Leitfähigkeitsänderungen des Blutes infolge veränderter Erythrozyten-Ausrichtungen die Gründe für die Einkerbungen im IKG, wobei die Leitfähigkeitsänderungen bei positiver Beschleunigung der Geschwindigkeitsänderung ähnlich waren. Bei negativer Beschleunigung bestand ein exponentieller Zusammenhang, der das IKG bei höheren Herzraten verzerre. $LVET$ könnte bei 140min^{-1} aber noch verlässlich detektiert werden. Ferner wiesen sie der pulssynchronen Impedanzänderung zwei Ursachen zu, wobei

die prozentualen Beiträge als nahezu gleich angesehen wurden: Blutvolumenänderungen in den beitragenden Gefäßen und Leitfähigkeitsänderungen durch Erythrozyten-Ausrichtung. Andere Ursachen, so die Autoren, könnten ausgeschlossen werden [Viss93]. Leider wurden die beitragenden Gefäße nicht näher spezifiziert.

Mit Hilfe der Finite-Differenzen-Methode (FDM) gelangten Wang et al. 1995 unter Nutzung zweier 3D-Thoraxmodelle (aufgebaut aus Magnetresonanzbildern aus End-Diastole und End-Systole, jeweils 216000 Voxel) zu quantitativen Aussagen bezüglich der Beiträge zum IKG. Die Forscher wiesen dem veränderten spezifischen Widerstand arteriellen und venösen Blutes einen Beitrag von 57% zur pulssynchronen Impedanzänderung bei. Die perfusionsinduzierte Veränderung des Lungenwiderstands trage zu 39% und strukturelle Veränderungen im Thorax zwischen End-Diastole und End-Systole (Gefäße, Blutflüsse, Herzbewegungen) zu 4% bei. Die Autoren unterstrichen die Tatsache, dass trotz des relativ kleinen Beitrags struktureller Veränderungen im Thorax zum IKG die interindividuellen Variabilitäten enorm seien. Des weiteren wurde die O-Welle in Verbindung zum diastolischen Blutfluss in zentralen Venen gesehen [Wang95], was von Zubarev et al. 1999 dahingehend erweitert wurde, dass das diastolische IKG neben dem Fluss in zentralen Venen auch durch den Blutfluss in der Thoraxwand verursacht würde [Zuba99].

Quittan et al. gaben in ihrer Arbeit aus dem Jahr 1997 einen kurzen Überblick über publizierte Ergebnisse zur Herkunft des peripheren Impedanzplethysmogramms. Die Verhältnisse stellen sich weit einfacher dar als beim IKG. Die Autoren zitieren beispielsweise Shankar et al., die im Rahmen einer Simulationsrechnung zur Durchblutung eines Gliedmaßenabschnitts die Beiträge unterschiedlicher Gefäße an der Entstehung des IPGs bestimmten. Große Gefäße mit einem Radius größer als 0,23cm trugen bei Gesunden mit 81,4% (77,5% Blutvolumenänderung und 3,9% Blutleitfähigkeitsänderung) bei, während die Mikrozirkulation einen Beitrag von 18,6% (5,2% Blutvolumenänderung und 13,4% Blutleitfähigkeitsänderung) aufwies. Im exemplarischen Falle einer Arteriosklerose reduzierte sich der Beitrag großer Gefäße auf 77,5% (67,3% und 10,2%) und derjenige der Mikrozirkulation erhöhte sich auf 22,5% (8,8% und 13,7%.) [Quit97].

Kaappinen et al. stellten 1999 in ihrem Beitrag heraus, dass interindividuelle anatomische Unterschiede dafür verantwortlich seien, dass Beiträge zum pulssynchronen thorakalen Impedanzsignal aus diversen Kreislaufregionen nicht pauschal quantifiziert werden könnten. Durchgeführte Simulationsergebnisse führten zu dem Schluss, dass einzelne Organe oder Strukturen nicht exklusiv untersucht werden könnten [Kaup99B]. Interpretiert man die Aussagen konsequent, so wird die Verwendung eines pauschalen Modells zur *SV*-Bestimmung

nicht empfohlen. Auf diesen Punkt wird im Abschnitt zur Schlagvolumenbestimmung (3.6.1) noch ausführlich eingegangen werden.

Wang et al. nannten 2001, in Übereinstimmung mit [Moha81], vier Gründe, die zu pulssynchronen Impedanzveränderungen am Thorax führen: Reduktion des ventrikulären Blutvolumens (Impedanz steigt), Vergrößerung des aortalen Blutvolumens (Impedanz fällt), Verkleinerung der Lungenimpedanz infolge Perfusion und Verkleinerung des spezifischen Blutwiderstandes infolge Erythrozyten-Ausrichtung. Quantitativ wurde lediglich die Änderung des spezifischen Blutwiderstandes angegeben, die bei maximaler Flussgeschwindigkeit etwa 10-20% betrage, was in Übereinstimmung zu [Lieb68, Penn86] zu sehen ist [Wang01].

3.3 Reproduzierbarkeit impedanzplethysmographischer Messungen

Notwendige Bedingung eines jeden diagnostischen Verfahrens ist die Reproduzierbarkeit intraindividuelle Messergebnisse. Sie wurde in der überwiegenden Mehrzahl der einschlägigen Literatur als gut beurteilt, wobei im Allgemeinen Korrelations- und Variationskoeffizienten berechnet wurden [Bari00, Bela96, Bure95, Cels86, Crit96, Gree00, Hubb86, Kloc91, Koob97, Koob03, McGr01, Muzi86, Ng95, Nort90, Ovsy93, Rose00, Schi81, Sher90, Tala92, Thom92, Veig83, Vent00, Wang89, Ziml89].

Als leichte Einschränkung müssen die Ergebnisse von van Oppen et al. aus dem Jahre 1994 genannt werden. Die Autoren berichteten, dass nur dann reproduzierbare Messergebnisse erhalten werden könnten, wenn nur morgendliche oder nur nachmittägliche Messungen verglichen werden. Da bei Messungen am Morgen eine höhere Reproduzierbarkeit gegeben sei als am Nachmittag, wurden impedanzplethysmographische Messungen am Morgen vorgeschlagen [vOpp94].

3.4 Möglichkeiten zur Reduktion des Atmungseinflusses

Die thorakalen Impedanzänderungen ΔZ werden durch Atmung und Herztätigkeit verursacht, wobei der Atmungseinfluss um ein Vielfaches größer ist. In der Peripherie dominieren allerdings die pulssynchronen Impedanzänderungen. Atemsynchrone Grundlinienschwankungen sind kaum beobachtbar.

Im Vergleich zum ΔZ -Signal wird neben der verbesserten Zuordnung physiologischer Ereignisse durch den Hochpasscharakter der Differenzierungsoperation ebenfalls eine

Reduktion des Atmungseinflusses auf das entstehende IKG erreicht [Hubb86, Yama88]. Weitere Maßnahmen zur Verkleinerung des Atmungseinflusses sind notwendig. Messungen unter Nutzung der Atemanhalte-technik werden aufgrund der damit verbundenen Beeinflussung des kardiovaskulären Systems explizit nicht empfohlen [Yama88].

Üblicherweise findet man relativ unspezifische Angaben über die Anwendung von R-Zacken-getriggertem Ensemble-Averaging (EA) beim IKG. So stellten Muzi et al. 1986 heraus, dass EA zu einer erweiterten Anwendbarkeit der Impedanzkardiographie infolge reduzierter Respirations- und Bewegungsartefakte führe. Angaben über Mittelungstiefe oder HR-Bereich wurden nicht gemacht [Muzi86].

Yamamoto et al. verwendeten 1988 in ihrer Arbeit ein Infinite-Impulse-Response- (IIR-) Bandpassfilter, das sich mit der Herzrate verändern konnte. Ein Hochpassfilter konnte nicht eingesetzt werden, da ein derartiges Filter keine Artefakte eliminierte und zudem Verzerrungen im IKG bewirkte. Das entwickelte Bandpassfilter führte aber auch zur Verminderung der höheren Harmonischen. Der Einfluss auf die Bestimmung spezieller Kurvenpunkte konnte jedoch aus Mangel an Referenzdaten nicht untersucht werden [Yama88].

Ein umfangreicher Beitrag u.a. zur Signalvorverarbeitung wurde 1989 von Nagel et al. geleistet. Die Reduktion des Atmungseinflusses durch EA wurde von den Autoren kritisch bewertet, da eine Abhängigkeit von Inspirations- und Expirationsdauer gegeben sei. Als weiterer Nachteil wurde der Verlust transienter Informationen kritisiert. Die Forscher schlugen eine Methode vor, die durch Subtraktion der durch Splines approximierten Grundlinie vom Originalsignal eine Reduktion des Atmungseinflusses erreichen sollte [Nage89].

Zu einer positiven Bewertung des EAs kamen Kelsey et al. 1990, die bei 57 Probanden einen Vergleich des EAs mit der Schlag-zu-Schlag-Mittelung von systolischen Parametern aus dem IKG bei verschiedenen Belastungsbedingungen durchführten (unterschiedliche Belastungszustände führen zu einer Variabilität der Heather-Zeit (*HZ*)). Wie erwartet zeigten die beiden Mittelungsmethoden eine enge Korrelation, wobei sich der Korrelationskoeffizient bei 20s-Mittelung zwischen 0,726 und 1,0 und bei 60s zwischen 0,882 und 1,0 bewegte. Eine weitere zentrale Aussage der Arbeit besteht darin, dass ein systematischer Fehler vorhanden sei, wenn lediglich Herzzyklen einer bestimmten Atemphase (z.B. end-expiratorisch) gemittelt werden. Als Vorteil des EAs, das von den Autoren als adäquat bezeichnet wurde, impedanzkardiographische Daten insbesondere bei Ruhebedingungen zu verarbeiten, sahen die Forscher die erhöhte Genauigkeit bei der Kurvenpunktdetektion im Vergleich zum Originalsignal mit Schlag-zu-Schlag-Mittelung von Parametern [Kels90].

Sherwood et al. schlussfolgerten 1990, dass unter stabilen Bedingungen kontrollierter Belastung auch EA durchgeführt werden könne (*HZ*-Variabilität weniger ausgeprägt) [Sher90]. Bei stärker variierenden Heather-Zeiten bietet die von Kim et al. 1992 vorgeschlagene und im Rahmen von Belastungsuntersuchungen eingesetzte Methode Abhilfe, die den systolischen Peak im IKG als Triggersignal verwendet [Kim92].

Churt diskutierte 1995 sieben Möglichkeiten zur Reduktion des Atmungseinflusses. So wurden u.a. das Ensemble-Averaging und ein rekursives digitales Hochpass-Filter (modifizierter Algorithmus nach Moustakides) verglichen. Im Ergebnis wurde die Verwendung von EA (Mittelungstiefe 20, max. 10% Abstand vom mittleren RR-Abstand) empfohlen [Chur95].

Bei Newman et al. wurden 1999 im Rahmen eines Review-Artikels verschiedene signalverarbeitende Methoden erwähnt, die eine verbesserte Anwendbarkeit der Impedanzkardiographie versprachen. Neben EA wurden auch digitale Filter zur Rauschunterdrückung konkret genannt, wobei das EA einen deutlich größeren Anwenderkreis bis zum Zeitpunkt der Publikation fand als digitale Filter [Newm99].

Als Beispiele anderer Arbeiten, wo EA zur Reduktion des Atmungseinflusses verwendet wurde, seien [Kels98, Kubi66, Summ99A, Vers96, Wang89, Wolt97A] genannt.

3.5 Messtechnische Realisierungsformen

3.5.1 Grundsätzliche Aussagen zur Gerätetechnik

Arbeiten mehrerer Autoren hinsichtlich gerätetechnischer Realisierungsformen von Impedanzplethysmographen sind bekannt. Als Beispiele seien [Crit98, Kaup99A, Kubi70, Mile89, Sher98] genannt, die mehr oder weniger detailliert auf Grundlagen bzw. Charakteristika einzelner Messgeräte eingingen. In diesem Abschnitt soll auf eine solche Darstellung verzichtet werden. Vielmehr sollen Gerätegenerationen benannt werden, um den Leser bei der Einordnung publizierter Ergebnisse in Verbindung mit deren Erscheinungsdatum zu unterstützen.

Geräte der ersten Generation benötigten noch ruhige Patienten in Atemmittellage. Die Differenzierung des ΔZ -Signals erfolgte primär graphisch, später durch analoge Differenzierung. Da eine Signalmittelung nicht erfolgen konnte, fanden analoge Tiefpassfilter mit Frequenzbeschneidungen oberhalb 15Hz Anwendung, um dennoch auswertbare Signale zu erhalten.

Die Entwicklung der Mikroprozessoren Anfang der 1980er-Jahre ermöglichte die Fortentwicklung zur zweiten Generation der Impedanzplethysmographen. In den folgenden Jahren schlugen sich dann die Fortschritte der digitalen Signalverarbeitung nieder [Doer94].

Heute eingesetzte Impedanzplethysmographen verwenden typischerweise Stromfrequenzen zwischen etwa 50kHz und 100kHz (oberer Auslaufbereich der β -Dispersion) bei einer Stromstärke von ca. 1mA bis 4mA.

3.5.2 Nutzung verschiedener Elektrodenarten und -positionen

Das Impedanzkardiogramm kann unter Verwendung verschiedenster Elektrodenkonfigurationen akquiriert werden. Im Wesentlichen haben sich die Bandedelektrodenanordnung nach Kubicek et al. [Kubi66] und die Punktelektrodenanordnung nach Sramek et al. [Sram89] durchgesetzt, wobei letztere durch höheres Signal-Rausch-Verhältnis sowie durch einfachere Applikation gekennzeichnet ist [Bern86, Sher90, Wang01, Wolt96A]. Die überwiegende Mehrzahl der einschlägigen Arbeiten verwendeten die genannten Anordnungen resp. leichte Abwandlungen davon, beispielsweise durch veränderte Position der Stromelektroden, um zu standardisierten Messbedingungen zu kommen [Wang89].

Von mehreren Autoren wurden weitere Arbeiten zu diesem Komplex vorgelegt, die in Tabelle 1 zusammengetragen sind.

Tabelle 1: Weitere Arbeiten zu Elektrodenanordnungen

Gegenstand	Aussagen	Autoren
Neue Punktelektrodenanordnung (modified semi-circular spot array)	Praktikabler, homogeneres Strömungsfeld als bei [Sram89]	Wolt96A
12-Kanal-Elektrodenanordnung	Vergrößerung der Sensitivität	Kaup98, Kaup99
Vergleich sechs unterschiedlicher Elektrodenkonfigurationen	Reduktion der Elektrodenzahl von neun auf fünf hat keinen signifikanten Einfluss auf Gruppenunterschiede	Hoet02

Nicht unerwähnt darf die grundlegende Aussage bleiben, die unter anderem von Gotshall et al. 1994 getroffen wurde, dass impedanzkardiographische Parameter nur dann verglichen werden sollten, wenn ähnliche Elektrodenkonfigurationen bei der Signalakquisition verwendet wurden [Gots94]. Analoge Aussagen gelten für die periphere Anwendung.

3.6 Anwendungsfelder der Impedanzkardiographie

3.6.1 Bestimmung des Schlagvolumens

Der weitaus größte Teil der impedanzplethysmographischen Literatur beschäftigt sich mit der linksventrikulären Schlagvolumenbestimmung (*SV*-Bestimmung) durch die Impedanzkardiographie. Eine durchgeführte Literaturrecherche in Pubmed[®] mit den Stichpunkten „impedance cardiography“ und „cardiac output“ ergab 892 Treffer (Stand: 10.6.2005)!

Seit der Entwicklung einer Formel zur *SV*-Bestimmung aus dem IKG durch Kubicek et al. 1966 [Kubi66], wo der Thorax als Zylinder modelliert worden war, wurde diese Methode immer wieder mit klinisch etablierten Verfahren zur *SV*-Bestimmung (Fick-Methode, Echokardiographie, Dilutionsmethoden) verglichen, um klinische Akzeptanz zu erreichen. 1983 wurde zunächst durch Sramek und leicht modifiziert 1986 durch Bernstein eine weitere Formel vorgeschlagen, die u.a. von veränderten Modellvorstellungen her ausgehend entwickelt worden war (Thoraxmodell: Kegelstumpf, Korrekturfaktor für unterschiedliche Körperhabitus) [Bern86]. Darüber hinaus wurden auch verschiedene Elektrodenarten (Band- und Punktelektroden) und -positionen verwendet. Aufgrund der Vielzahl an Studien mit teilweise widersprüchlichen Aussagen soll eine Übersichtsarbeit neueren Datums den Leser in die Lage versetzen, sich einen umfassenden Überblick über den derzeitigen Stand der Wissenschaft in dieser Teildisziplin der Impedanzkardiographie zu verschaffen.

Raaijmakers et al. veröffentlichten 1999 einen Review-Artikel, in dem sie 154 Studien untersuchten, die sich von 1966 bis 1997 mit dem Vergleich der Impedanzkardiographie und klinisch akzeptierten Referenzmethoden zur *SV*-Bestimmung beschäftigten. Ziel der Arbeit war es, die Ursachen unterschiedlicher Korrelationskoeffizienten zwischen Impedanzkardiographie und Referenzmethoden zu erklären. Raaijmakers et al. klassifizierten die Studien nach a) Methodik (Kubicek oder Bernstein/Sramek), b) Referenzmethode und c) Subjektcharakteristika (gesunde Probanden, herzkranken Patienten, Notfälle, Schwangere, Tiere und andere). Die Korrelationen zwischen *SV*-Messungen mittels IKG und Referenzmethoden aller untersuchten Studien waren 0,82 (auch mehrere Messungen an einem Subjekt zugelassen) resp. 0,73 (nur eine Messung pro Subjekt).

Im Ergebnis beschrieben die Autoren, dass die Wahl der Methodik keinen Einfluss auf die Korrelation zu Referenzmethoden aufwies. Im Gegensatz dazu schienen allerdings die Referenzmethoden die Korrelationskoeffizienten zu beeinflussen, womit auch Ungenauigkeiten dieser Referenzmethoden zur *SV*-Bestimmung, wofür keine so genannte „Gold-Standard-Methode“ existiert, nachgewiesen werden konnten. Darüber hinaus konnten ver-

gleichbare Ergebnisse bei verschiedenen Patientengruppen erreicht werden, wobei die Korrelationskoeffizienten bei Patienten mit Herzerkrankungen verringert waren. Raaijmakers et al. schlussfolgerten, dass die *SV*-Bestimmung mittels Impedanzkardiographie für Forschungszwecke (Gruppenvergleiche) und für das Monitoring herzgesunder Patienten geeignet erscheine. Für diagnostische Zwecke bedürfe die Impedanzkardiographie weiterer Verbesserungen [Raai99]. Diese Aussage ist die originäre Motivation der vorliegenden Dissertationsschrift.

Rosenberg et al. lieferten 2000 eine nützliche Ergänzung derart, dass sie unterschiedliche Resultate verschiedener Studien auf uneinheitlichen Geräteinsatz bezüglich Impedanzkardiographie und Referenzmethoden, unterschiedliche Patientenpopulationen sowie auf den Einsatz verschiedener statistischer Methoden zurückführten [Rose00].

Auch wurden Vorteile der Impedanzkardiographie gegenüber den etablierten Verfahren diskutiert, die über den Rahmen der nicht-invasiven und einfachen Anwendung hinaus gehen. So beschrieben einige Autoren eine höhere Reproduzierbarkeit bei IKG-bestimmten *SV*-Werten im Vergleich zur Thermodilution [Bern86, vdWa03].

Prinzipiell lässt sich sagen, dass die impedanzkardiographische *SV*-Bestimmung problematisch ist bei Klappenvitien, kardialen Shunts, ventrikulärem Septumdefekt, Lungenödem, Tachykardie ($>250\text{min}^{-1}$), Arrhythmie, Hypertonie, Schwangerschaft, Hauttemperaturschwankungen (z.B. bei Sepsis), Körpergröße kleiner 120cm und größer als 230cm, Körpergewicht kleiner als 30kg und größer als 155kg, inkorrekteter Elektrodenapplikation, Thoraxdrainagen, Patientenbewegung sowie direkt nach Sternotomie [Bern86, Breu89, Crit00, Kloc89, Laba71, Lamb81, Lass98, Rose00, Sage93, Sram89, vdMe99].

Analog kann aber beispielsweise zur *SV*-Bestimmung durch die klinisch akzeptierte Echokardiographie gesagt werden, dass ungenaue *SV*-Werte beobachtet wurden bei langsamem Blutfluss, Klappenvitien, Arrhythmie, Belastungsuntersuchungen, obstruktiver Atemwegserkrankung oder bei schwierigem sonographischen Zugang [vdMe99]. Dies verdeutlicht die wichtige, bereits erwähnte Tatsache, dass keine „Gold-Standard-Methode“ existiert, um das *SV* zu bestimmen [Bern86, Jens95, Penn86, Rose00, Sram89, Yung99]. Tabelle 2 liefert eine Zusammenstellung weiterer Arbeiten zur impedanzkardiographischen *SV*-Bestimmung.

Tabelle 2: Überblick über weitere Arbeiten zur impedanzkardiographischen *SV*-Bestimmung

Gegenstand	Aussagen	Autoren
Kritik an Kubiceks Modell	Kritik an: Zylindermodell, Beschränkung auf LV, gleichförmige Ejektion, Überschätzung des <i>SV</i>	Faes99, Hubb86, Jens95, Nage98, Wang89
Neue Ansätze zur <i>SV</i> -Bestimmung	Modifikation an: Formel, Elektrodenanordnung, Signalanalyse, Modell (Kegelstumpf), Frequenz des Strömungsfeldes	Chet04, Doer94, Intr88, Kaup00, Koo99, Koo03, Mosh04, Patt89A, Patt93, Pres80, Wolt96A, Zuba99

3.6.2 Bestimmung der linksventrikulären Ejektionsfraktion

Es existieren mehrere Parameter, die in der klinischen Praxis zur Beurteilung der linksventrikulären systolischen Funktion verwendet werden. Zu ihnen zählen die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (*EF*) sowie diverse Kontraktilitätsparameter, die üblicherweise in der Anspannungsphase des Myokards bestimmt werden (z.B. maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit). Impedanzkardiographisch werden analoge Parameter definiert, die allerdings ihren Ursprung methodenbedingt in der Austreibungsphase haben. Genannt seien hier der Kontraktilitätsindex (*IC*) als auf die Grundimpedanz (Z_0) normierte Amplitude des systolischen Peaks (*MAX*), der Beschleunigungsindex (*AI*) als auf Z_0 normierte maximale Amplitude der ersten Ableitung des IKGs sowie der Heather-Index (*HI*) als Quotient von *MAX* und der Heather-Zeit (*HZ*).

In Abschnitt 3.2 wurde ausgeführt, dass das IKG zu einem gewissen, wenn auch umstrittenen Teil durch die rechtsventrikuläre Funktion beeinflusst würde, so dass der Versuch, die linksventrikuläre *EF* aus dem IKG zu schätzen, alles andere als trivial erscheint. Es existieren hierzu mehrere Ansätze, die mit klinisch etablierten Methoden verglichen wurden.

Judy et al. entwickelten 1982 eine Formel, welche die linksventrikuläre *EF* aus dem Amplitudenverhältnis des systolischen Peaks und der Summe der Amplituden des systolischen Peaks und der A-Welle berechnete. Im Ergebnis berichteten die Forscher, dass signifikante Korrelationen der *EF*-Werte bestünden, die aus IKG und mittels Radionuklidmethode (Gated

Blood Pool Scanning) bestimmt wurden. Die Korrelation nahm mit zunehmender Herzinsuffizienz ab [Judy82].

1987 wurde von Capan et al. eine Regressionsgleichung vorgeschlagen, die zur Schätzung der *EF* aus dem IKG heraus systolische Zeitintervalle nutzte. Die Forscher berichteten von guten negativen Korrelationen bei 26 herzkranken Patienten zwischen dem Verhältnis von *PEP* und *LVET* (STI-Verhältnis) und der linksventrikulären *EF*, die mittels Gated Blood Pool Scanning ermittelt wurde [Capa87]. Diese Ergebnisse wurden durch weitere Arbeiten derart unterstrichen, dass signifikante Korrelationen zwischen dem STI-Verhältnis und der *EF* nachgewiesen wurden, wobei allerdings die Genauigkeit der impedanzkardiographischen *EF*-Schätzung mittels STI-Verhältnis mitunter in Frage gestellt wurde [Desh90, Jens95, Penn86 Thom92].

Im Gegensatz dazu stellten Miles et al. 1990 dar, dass trotz guter Übereinstimmung der Ejektionsfraktionen aus IKG (nach [Capa87]) und Radionuklidmethode bei Gesunden und Herzkranken keine akzeptable Korrelation der Werte bei einigen Patienten festgestellt werden konnte. Von der klinischen Anwendung der Capan-Formel zur Schätzung der linksventrikulären *EF* wurde abgeraten [Mile90].

Zum gleichen Schluss kamen Hartleb et al. im Jahre 2000. Die Autoren berichteten, dass die Capan-Formel nur eine mäßige Korrelation zur Radionuklid-ventrikulographisch bestimmten *EF* in Patientenrückenlage aufweise. *EF*-Änderungen infolge Lagerungswechsel und isometrischer Belastung würden nicht durch die Capan-Formel reflektiert [Hart00].

Dieser Befund steht in Opposition zu den Aussagen bei Fuller et al. aus dem Jahr 1994. Hier wurden mehrere Arbeiten genannt, in denen das STI-Verhältnis bei *EF*>40% adäquat auf Lagerungs- und Belastungsänderungen sowie auf verschiedene Medikationen reagierte [Full94].

Die Arbeit von [Judy82] wurde von Fuller et al. qualitativ angezweifelt. Es wurden Mängel bei der statistischen Analyse und bei der groben Beschreibung der einbezogenen Patienten kritisiert. Es wurden darüber hinaus weitere Bedenken dahingehend geäußert, dass im Falle von Vorhofflimmern keine A-Welle vorhanden sein könnte. Fuller et al. zitierten Ergebnisse mehrerer Autoren, die nur schwache Korrelationen dieser Methode zur *EF*-Bestimmung im Vergleich zu Referenzmethoden gezeigt hatten, so dass aus theoretischen und experimentellen Gründen die Judy-Methodik als Schätzverfahren für die linksventrikulären *EF* abgelehnt wurde.

Ein weiterer Ansatz zur impedanzkardiographischen Bestimmung der *EF* unter Verwendung des Amplitudenverhältnisses der O-Welle und des systolischen Peaks wurde mit

dem Hinweis vorgestellt, dass dies zumindest ein semiquantitativer Parameter zur Beurteilung der linksventrikulären Funktion sein könne. Weitere Forschungsarbeit wurde empfohlen [Full94].

Kerckamp et al. bewerteten 1999 verschiedene impedanzkardiographische Parameter zur Einschätzung der systolischen linksventrikulären Funktion. Es wurden Korrelationen dieser Parameter u.a. zur echokardiographisch bestimmten linksventrikulären *EF* berechnet. Im Ergebnis zeigten das Verhältnis von *PEP* zu *LVET* sowie der 1969 von Heather vorgeschlagene Heather-Index signifikant gute Korrelationskoeffizienten, wobei das STI-Verhältnis am besten geeignet war, eine eingeschränkte linksventrikuläre Funktion zu diagnostizieren. Beschleunigungs- und Kontraktilitätsindex zeigten schwache Korrelationen zur Echo-*EF* [Kerk99].

3.6.3 Bestimmung systolischer Zeitintervalle

Nach allgemeiner Auffassung reflektieren systolische Zeitintervalle die globale linksventrikuläre Funktion [Arna85, Frey81, Penn86, Sher90, Stac81, Vija91]. Im Wesentlichen sind hier *PEP* und *LVET* gemeint.

Es finden sich zahlreiche Arbeiten, welche die Fähigkeit der Impedanzkardiographie zur Bestimmung systolischer und mitunter auch diastolischer Zeitintervalle unterstreichen [Desh90, Mátt91, Mile89, Penn86, Sher90, Smit89, Sram89, Summ99, Thom92, Viss93, Zuba99], wobei lediglich eine falsifizierende Beurteilung durch Kizakevich et al. aus dem Jahre 1993 bekannt ist. Die Autoren kamen beim Vergleich von Impedanzkardiographie und Doppler-Echokardiographie zur Bestimmung systolischer Zeitintervalle bei Gesunden und KHK-Patienten zu dem Ergebnis, dass nur eine mäßige Korrelation beider Methoden in der Bestimmung des Aortenklappenschlusses (X-Punkt) bestünde. Die Bestimmung der Aortenklappenöffnung (B-Punkt) zeigte im Gegensatz dazu eine gute Korrelation [Kiza93].

Uneinigkeit besteht hinsichtlich der genauen Detektion des B-Punktes im IKG. Es haben sich zwei Methoden durchgesetzt, um auch ohne Phonokardiogramm (PKG) zur Erkennung des B-Punktes zu kommen. Zum einen wurde der letzte Nulldurchgang vor dem systolischen Peak in Betracht gezogen. Da diese Herangehensweise aufgrund von atmungsbedingten Impedanzschwankungen eine geringe Genauigkeit bei kontinuierlicher *SV*-Berechnung aufweise, hat man zum anderen den B-Punkt derart definiert, dass er sich zeitlich vor dem systolischen Peak auf 15% der maximalen Amplitude befindet [Debs93, Karn70, Kubi70A, Sher90, Wang89].

Von mehreren Autoren wurden weitere Methoden vorgeschlagen, welche eine stabilere Detektion des B-Punktes im IKG ermöglichen sollten. Diesen Algorithmen ist gemein, dass sie unterschiedliche Sekanten an die ansteigende Flanke des systolischen Peaks anlegen und den Schnittpunkt dieser Sekante mit der Nulllinie als B-Punkt definieren. Nach Aussage der Autoren sei somit eine größere Detektionsverlässlichkeit zu erreichen. Einer verbesserten Erkennung des X-Punktes wurde keine besondere Aufmerksamkeit zuteil, da Unterschiede zwischen IKG und PKG im Bereich weniger Millisekunden lagen [Grat98, Ono04].

3.6.4 Impedanzplethysmographisches Monitoring

Mit Monitoring ist in dieser Arbeit die mehr oder minder kontinuierliche Aufzeichnung impedanzplethysmographischer und daraus abgeleiteter physiologischer Parameter zur Überwachung des kardiovaskulären Zustandes über einen gewissen Zeitraum gemeint. Dieses Monitoring ist nach allgemeiner Auffassung von größerer klinischer Bedeutung als die Messung zu einem singulären Zeitpunkt. Die notwendige Bedingung der Reproduzierbarkeit impedanzplethysmographischer Messwerte wurde in Abschnitt 3.3 nachgewiesen.

In den letzten Abschnitten wurde dargelegt, dass breiter Konsens über die ausgeprägte Fähigkeit der Impedanzkardiographie zur Detektion intraindividuelle kardiovaskulärer Veränderungen herrscht, wobei diese Fähigkeit durch Korrelationskoeffizienten zu etablierten Verfahren verifiziert worden war [DeMa00, Gots99, Hubb86].

Forscher verwendeten in der Vergangenheit die Impedanzkardiographie zum Monitoring physiologischer Parameter in verschiedenen Bereichen. Hauptanwendungsgebiete waren hierbei der Einsatz zur Diagnostik, die Begleitung therapeutischer Maßnahmen sowie die allgemeine Verwendung zu Forschungszwecken.

Die Fähigkeit der Impedanzkardiographie zum Monitoring wurde beispielsweise bei Demey et al. 1986 zu diagnostischen Zwecken genutzt, wo die Reaktionen des kardiovaskulären Systems bei Lagerungsveränderungen (Kipptischuntersuchungen) aufgezeichnet wurden, um z.B. autonome Dysfunktion oder Herzinsuffizienz diagnostizieren zu können [Deme86]. Als weiteres Beispiel können die Arbeiten von Scherhag et al. aus den Jahren 1997 und 1998 dienen, wo das impedanzkardiographische Monitoring in Verbindung mit Stress-Echokardiographie Anwendung fand. In den Ergebnissen kamen die Autoren zu dem Schluss, dass das Monitoring mittels IKG nicht nur hämodynamische Veränderungen während pharmakologischen Stresses (Dipyridamol, Dobutamin) zu überwachen in der Lage sei, sondern darüber hinaus auch Hinweise bezüglich der Differenzierung pathologischer Stress-Antworten geben könnte. Bei Patienten mit pathologischem Stress-Echokardiogramm

könnten die ischämischen Beeinträchtigungen der linksventrikulären Pumpfunktion auch quantitativ mittels Impedanzkardiographie nachgewiesen werden [Sche97, Sche98].

Große Beachtung fand die Impedanzkardiographie wegen des möglichen medizinischen und ökonomischen Nutzens als Hilfsmittel bei der Therapiekontrolle. Zahlreiche Autoren kamen in Verbindung mit der Herzinsuffizienz zu dem Schluss, dass das IKG-Monitoring bei der diagnostischen Bewertung, Prognosestellung, beim Treffen therapeutischer Entscheidungen sowie beim Therapiemanagement überaus nützlich sein könnte. Es wurden die Vorzüge hinsichtlich höherer Therapieerfolge (Vermeidung resp. Verminderung von Dekompensationszuständen, geringere Mortalität) sowie reduzierter Verweilzeiten im Krankenhaus mit damit verbundener Kostensenkung genannt [Buel88, Camp04, DeMa00, Gilb99, Gree99, Hend99, Lasa03, Milz99, Milz99A, Milz00, Parr04, Silv04, Sram94, vRue02, Vent00, Vija04, Wrig00, Yanc03, Zieg00, Zieg00A]. Bemerkenswert ist hier die Arbeit von Sramek et al. aus dem Jahre 1989, wo ein zweidimensionaler Zustandsraum („Therapeutic Management Chart“) unter Verwendung des mittleren arteriellen Blutdrucks und des Cardiac-Index' (Cardiac Output bezogen auf Körperoberfläche), welcher mittels IKG bestimmt worden war, zur Diagnostik und Therapie kardiovaskulärer Erkrankungen verwendet wurde [Sram89].

Unter ähnlichen Aspekten wurde der mögliche Einsatz in Notfall- und Intensivtherapiestationen untersucht. Einige Autoren stellten die bedeutsame Tatsache heraus, dass mit Hilfe des impedanzkardiographischen Monitorings und anderer Verfahren wie beispielsweise der Pulsoximetrie, Therapiemaßnahmen vor dem Eintreten kardiovaskulärer Dekompensation eingeleitet sowie unmittelbar und nicht-invasiv kontrolliert und gegebenenfalls modifiziert werden könnten [Shoe96, Shoe98, Tore00, Velm99, Ziml89].

Tabelle 3 gibt einen Überblick über weitere Arbeiten zum impedanzplethysmographischen Monitoring.

Tabelle 3: Weitere Anwendungsfelder des impedanzplethysmographischen Monitorings

Gegenstand	Aussagen	Autoren
Anwendungsfelder des impedanzplethysmographischen Monitorings	Monitoring: peri- und postoperativ, Abstoßungsreaktion nach Herztransplantation, Dialyse-Therapie, Schrittmacher-Einstellung, Medikation, Laparoskopien bei Kindern, kardio-pulmonalen Erkrankungen, Chemotherapie, Forschungszwecke (verschiedene Atmungsmuster, psychoemotionaler Stress, Belastungsuntersuchungen, psychosoziale Faktoren, ...)	Adac03, Albe90, Andr92, Barc9, Baum002, Breu98, Cris02, Cris04, Davi00, Deme92, DiPa94, Hala90, Hala93, Jive90, Jone96, Kama92, Kasz90, Kasz93, Kind97, Korh99, Kubi70, Kumb00, Lasa98, Lasa99, Lasa03, Litt99, Mick91, Milt01, Mezz99, Ning01, Ovsy93, Ovs93A, Rist99, Sant90, Sant03, Sche98, Sieb99, Sudz00, Thom92, Tse03, vdMe99A, Vent00, Vers98, Wein93, Weis03,

3.6.5 Diagnostik kardialer Erkrankungen

3.6.5.1 Vorbemerkungen

Neben der Bestimmung physiologischer Parameter und dem Einsatz zum Herz-Kreislauf-Monitoring hat man auch immer wieder versucht, Veränderungen im IKG hämodynamisch relevanten Herzerkrankungen zuzuordnen und somit eine Diagnostik zu ermöglichen. Im Allgemeinen wurden qualitative Aussagen getroffen, inwieweit pathologische Kurvenveränderungen vorlagen. Bereits bei einer älteren Arbeit von Kubicek et al. aus dem Jahr 1970 findet man recht unspezifische Hinweise darauf, dass das IKG durch verschiedene Herzerkrankungen beeinflusst werde [Kubi70]. Der größte Teil der einschlägigen Literatur beschäftigt sich mit Klappenvitien der linken Herzhälfte sowie mit der koronaren Herzkrankheit. Es finden sich darüber hinaus zahlreiche Arbeiten zur Herzinsuffizienz, wobei üblicherweise die Ursache dieses Symptoms ungenannt bleibt. In den

folgenden Abschnitten soll ein umfassender Einblick in die impedanzkardiographische Diagnostik dieser kardialen Erkrankungen gegeben werden. Nicht unerwähnt darf bleiben, dass vereinzelt Ausführungen zu anderen Herzerkrankungen wie beispielsweise der Kardiomyopathie (CMP) gemacht wurden [Breu98, Yasu01]. Auch wurden Arbeiten zur Detektion von Lungenödemen vorgelegt [Crit00, Hems94, Peac00].

3.6.5.2 Klappenvitien

Konsens scheinen die qualitativen Ausführungen mehrerer Autoren zu sein, wonach die O-Welle bei einer Mitralklappeninsuffizienz (MKI) erhöht sei [Buel88, Breu98, Dekk03, Desh90, Lamb84, Penn86, Pick93]. Quantitative Aussagen findet man indes nur vereinzelt.

So entwickelten 1981 Schieken et al. den Parameter *MRF* (Mitral Regurgitation Fraction), der die Fläche unterhalb der O-Welle im IKG ins Verhältnis setzt zu der Flächensumme unter O- und systolischer Welle (C-Welle). Die Forscher stellten heraus, dass *MRF* bei Patienten mit Mitralklappeninsuffizienz eng mit dem entsprechenden Parameter korreliere, der bei Herzkatheterisierung erhalten wird [Schi81].

1985 schlugen Parulkar et al. den Quotienten aus den Amplituden der O- sowie der systolischen Welle zur impedanzkardiographischen MKI-Diagnostik vor [Paru85].

Van der Meer et al. kamen 1999 zu dem Ergebnis, dass Schieken's *MRF* nicht anwendbar sei. Sie begründeten dies mit dem Nichtüberschreiten der Nulllinie durch die O-Welle bei acht ihrer 26 Patienten. Die Autoren entwickelten einen eigenen Parameter *MRR* (Mitral Regurgitation Ratio), der nun die Amplitude der O-Welle zur Amplitudensumme aus O- und systolischer Welle ins Verhältnis setzt, wobei die O-Welle auf den X-Punkt und nicht auf die Nulllinie bezogen wird. Möglichkeiten zur impedanzkardiographischen Unterscheidung von Personen mit und ohne MKI, so die Autoren, böten lediglich *MRR* sowie die (nicht-normierte) O-Wellenamplitude. Die bei [Schi81] gemachte Aussage, dass der von ihnen entwickelte *MRF* mit dem angiographisch bestimmten analogen Parameter signifikant korreliere, konnte durch van der Meer et al. für den *MRR* nicht bestätigt werden. Dies wurde auf die unterschiedliche Patientenpopulation zurückgeführt [vdMe99]. Kritisch zu bewerten ist die Einbeziehung der systolischen Funktion in die vorgestellten Parameter, da diese auch durch andere Erkrankungen beeinflusst werden kann.

Zur, im Vergleich zur MKI, wesentlich selteneren Mitralklappenstenose (MKS) findet man nur wenige Arbeiten, die eine Verbindung zur Impedanzkardiographie herstellten. 1978

wurde von Lababidi et al. publiziert, dass eine erhöhte O-Welle auch bei MKS infolge des erhöhten linksatrialen Drucks beobachtet werden könne [Laba78].

Parulkar et al. beobachteten 1985, dass es, im Gegensatz zur hohen O-Wellenamplitude bei MKI, zu einer breiten, M-förmigen O-Welle im Falle der MKS käme [Paru85], was durch Deshpande et al. bestätigt wurde [Desh90].

Alleine stehen Takada et al., die in ihren Ergebnissen aus dem Jahr 1977 vergrößerte A-Wellen bei Mitralklappenerkrankungen feststellten [Taka77].

Mehrere Autoren berichteten in ihren Arbeiten von einer „Normalisierung“ des IKGs nach Mitralklappenersatz [Kubi70, Karn81, Paru85, Schi81].

Die Aortenklappeninsuffizienz (AKI) verursacht nach Auffassung mehrerer Autoren eine Absenkung des X-Punktes im IKG [Buel88, Breu98, Penn86, Schi78, Schi80]. Darüber hinaus beobachteten Okuda et al. im Jahre 1986, dass der systolische Peak bei AKI-Patienten im Vergleich zu Gesunden erhöht sei [Okud86]. Dies wurde auch bei Deshpande et al. 1990 beschrieben [Desh90].

Schieken et al. führten in den Jahren 1978 und 1980 Versuche u.a. an Hunden durch, um quantitative Aussagen zur AKI mittels Impedanzkardiographie zu ermöglichen. Die Forscher setzten die Flächen der X⁷- sowie der systolischen Welle ins Verhältnis und kamen zu dem Schluss, dass dieser Quotient mit dem elektromagnetisch bestimmten Parameter „Aortic Regurgitant Fraction“ korreliere ($r=0,86$) und somit nützlich in der nicht-invasiven Diagnostik der AKI sei [Schi78, Schi80].

Zur impedanzkardiographischen Diagnostik der Aortenklappenstenose (AKS) sind nur einige wenige Erkenntnisse publiziert worden. Goli et al. verwendeten 1988 die Impedanzkardiographie in Kombination mit Doppler-Ultraschall nach eigenen Angaben erfolgreich, um, basierend auf Volumen- und Flussgeschwindigkeitsinformationen zu einer Einschätzung hinsichtlich der Aortenklappenöffnungsfläche bei AKS zu kommen [Goli88].

Picket et al. berichteten 1993, dass es im Falle einer diastolischen Funktionsstörung, die beispielsweise durch AKS, linksventrikuläre Hypertrophie oder systemische Hypertonie verursacht werden kann, zu einer größeren A-Wellenamplitude kommen könnte [Pick93].

Weitere Aussagen über Veränderungen im IKG infolge einer AKS findet man darüber hinaus noch bei Breuel. Der Autor beschrieb 1998 eine Reduktion und Abflachung des systolischen Peaks [Breu98], was in Übereinstimmung zu Deshpande et al. steht [Desh90].

⁷ X-Welle: negativer IKG-Abschnitt im Bereich von X- und Y-Punkt (s. Abbildung 5)

3.6.5.3 Koronare Herzkrankheit

Weit schwieriger als bei den Klappenvitien stellen sich die Verhältnisse bei der impedanzkardiographischen Diagnostik der koronaren Herzkrankheit dar. Zahlreiche Forscher beschäftigten sich mit diesem komplexen Thema, da wegen der hohen epidemiologischen Bedeutung der KHK eine zusätzliche, zur Elektro- und Echokardiographie anwendbare nicht-invasive Methode zur KHK-Diagnostik einen bedeutenden medizinischen wie volkswirtschaftlichen Nutzen brächte. Die in den einschlägigen Arbeiten vorgenommenen Messungen erfolgten, wenn nicht anders angegeben, in Ruhe.

Das Verhältnis von *PEP* zu *LVET*, die mittels Ruhe-IKG bestimmbar sind, sowie die linksventrikuläre Ejektionsfraktion zeigten bei der Arbeit von Stack et al. aus dem Jahre 1981 signifikante Unterschiede zwischen Patienten im Zustand nach Myokardinfarkt und anderen Patienten ohne KHK bzw. gesunden Probanden [Stac81].

Parulkar et al. beobachteten 1985 bei Patienten mit KHK eine, so die Autoren, prästolische Welle im Ruhe-IKG [Paru85]. In die gleiche Richtung gingen die Aussagen bezüglich der KHK-bedingten IKG-Veränderungen bei Takada et al. aus dem Jahre 1977, wo von einer vergrößerten A-Welle die Rede war [Taka77].

Xu et al. berichteten 1984 von ihren Untersuchungen, wo sie Referenzpersonen und KHK-Patienten impedanzkardiographisch verglichen. Die A-Wellenamplitude und das STI-Verhältnis zeigten in den Ergebnissen signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen, wobei die Amplitude der A-Welle eine Altersabhängigkeit zeigte, die bisher noch nicht beschrieben worden war. Die Autoren erklärten abschließend die Bedeutung der A-Wellen als limitiert und schlugen eine kombinierte Betrachtung mit anderen Indizes der kardialen Funktion vor [Xu84].

Okuda et al. berichteten 1986 von verringerten systolischen Peaks im IKG bei Patienten im Zustand nach Myokardinfarkt im Vergleich zu Gesunden [Okud86].

Penney et al. beschrieben 1986, dass aufgrund des erhöhten Adrenalin-tonus' infolge eines akuten Myokardinfarkts keine Veränderung im STI-Verhältnis beobachtet werden könne. Erst bei einem zweiten Infarkt wurde dieser Quotient bei den durchgeführten Untersuchungen kleiner. Darüber hinaus konnten bei Belastungsuntersuchungen Unterschiede im Verhalten des Quotienten *PEP* zu *LVET* zwischen Gesunden und Patienten mit Angina pectoris ausgemacht werden [Penn86]. Inwieweit ein Widerspruch zu [Stac81] festzustellen ist, lässt sich ob der feinen aber wichtigen Unterscheidung zwischen Patienten im Zustand nach Myokardinfarkt und akutem Myokardinfarkt ohne Weiteres nicht sagen.

Feng et al. führten 1988 Untersuchungen in Ruhe sowie bei Belastung zur KHK-Diagnostik durch. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass der Beschleunigungsindex sowohl in Ruhe als auch bei Belastung einen signifikanten Unterschied zwischen Personen mit und ohne KHK aufweise. Ferner wurde darauf hingewiesen, dass *AI* eine eingeschränkte linksventrikuläre Funktion bei maximaler Belastung detektieren kann, wobei die Leistungsfähigkeit höher einzuschätzen sei als die des Heather-Index' [Feng88]. Hingegen kamen van der Meer et al. 1999 zu dem Schluss, dass der Heather-Index als Indikator der linksventrikulären Leistung zu bevorzugen sei [vdMe99].

Zimlichman et al. untersuchten 1989 hämodynamische Veränderungen in der frühen Phase nach klinisch unkompliziertem Myokardinfarkt (EKG- und Labordiagnostik durchgeführt) bei 17 Patienten impedanzkardiographisch durch Bestimmung des Cardiac Outputs und der linksventrikulären Ejektionszeit. Die Autoren kamen unter Beachtung der klinischen Praxis zu dem Schluss, dass die Impedanzkardiographie bei allen Patienten mit Myokardinfarkt in der akuten Phase durchgeführt werden sollte, da ein Kathetereinsatz zur Bewertung der Hämodynamik bei allen Patienten alles andere als gerechtfertigt und die frühe Erkennung des Schadensausmaßes nach Myokardinfarkt resp. einer Herzinsuffizienz entscheidend für die Prognose des Patienten seien [Ziml85].

Ebenfalls beschrieben Borzotta et al. 1991 den Beschleunigungsindex als nützlich für die impedanzkardiographische KHK-Diagnostik, wobei die Aussage bei einer Sensitivität von 90% und einer Spezifität von 60% in Frage gestellt werden muss. Sachs geht davon aus, dass diese Werte mindestens 70% betragen sollten, damit ein diagnostischer Test als geeignet angesehen werden könne [Sach99].

Bei von Thomas et al. 1993 durchgeführten IKG-Belastungsuntersuchungen im Vorfeld der Herzkathetrisierungen bei 102 männlichen Patienten mit Verdacht auf KHK stach der Heather-Index unter den untersuchten Parametern dahingehend heraus, dass er am geeignetsten für die KHK-Diagnostik erschien. Allerdings wies auch er große Überlappungsbereiche zwischen den untersuchten Personengruppen auf, so dass die Autoren schlussfolgerten, dass die durchgeführten Messungen von geringem diagnostischen Wert seien [Thom93].

Doerr et al. zeigten 1994 durch Messungen des pulmonalen Kapillarverschlussdrucks⁸ unter Belastung bei Koronarkranken, dass der diastolische Druckanstieg im linken Vorhof als Folge der ischämisch bedingten, reversiblen myokardialen Funktionsstörung zeitsynchron mit

⁸ wichtiger Indikator für kardiale Funktion

der Entstehung der O-Welle im IKG einhergehe. Eine deutlich überhöhte A-Welle wurde bei Patienten mit langjährigem Hypertonus und bei KHK berichtet [Doer94].

1994 wurde von Toth et al. ein Parameter („*circulatory index*“) vorgestellt, der wesentlich durch das impedanzkardiographisch bestimmte *SV* beeinflusst wird. In den Ergebnissen kamen die Autoren zu dem Schluss, dass ihr neuer Parameter in der Lage sei, sowohl in Ruhe als auch bei Belastung eine KHK diagnostizieren zu können [Toth94]. Allerdings gingen die Forscher in keiner Weise auf die Unzulänglichkeiten des IKG-*SV* ein, die insbesondere bei Herzerkrankungen dokumentiert sind (s. Abschnitt 3.6.1).

Riley et al. berichteten 1996 in ihren Ergebnissen davon, dass die impedanzkardiographisch bestimmten Parameter *EF* und *AI* einen prädiktiven Trend bezüglich Stress-Echokardiographiebefunden aufwiesen und somit nützlich bei der Diagnostik der koronaren Herzkrankheit sein könnten [Rile96].

In einer jüngeren Arbeit kamen Scherhag et al. 1999 zu dem Ergebnis, dass die systolische Funktion bei Patienten mit einer 1-Gefäß-KHK unter Dobutamingabe („Stressmedikament“) derjenigen von Gesunden entspricht, wobei die systolische Funktion impedanzkardiographisch durch verschiedene Parameter, wie beispielsweise *SV*, *AI*, *EF* und *IC* bewertet wurde. Im Falle von Patienten mit Mehr-Gefäß-KHK war eine deutliche Beeinträchtigung der systolischen Funktion zu erkennen [Sche99].

Tore et al. untersuchten im Jahr 2000 das IKG in der frühen Phase nach elektrokardiographisch diagnostiziertem rechtsventrikulären Infarkt bei 40 Patienten. Sie führten Messungen direkt und bis zu fünf Tage nach dem Infarkt durch. Signifikante Unterschiede konnten zwischen den Patientengruppen mit und ohne hämodynamisch relevantem RV-Infarkt für SVI^9 (*SV*-Bestimmung nach Sramek-Bernstein), *TPR* (total peripheral resistance) und *EF* (Bestimmungsformel wurde nicht benannt) bestimmt werden. Die signifikanten Unterschiede verschwanden für *SVI* und *TPR* nach wenigen Tagen; für *EF* war allerdings auch nach fünf Tagen ein signifikanter Unterschied noch nachweisbar [Tore00]. Das Studiendesign ist in dieser Arbeit grundsätzlich in Frage zu stellen, da die Intention des Findens signifikanter Unterschiede durch das IKG zwischen Gruppen, deren Unterscheidung einzig durch die Hämodynamik definiert ist, trivial erscheint. Interessant im Hinblick auf die Ursprungsdiskussion beim IKG ist allerdings, dass die systolische Beeinträchtigung des RV im IKG in Gestalt des *SVI* überhaupt erkennbar ist. Dies kann als Indiz dafür gesehen werden, dass der rechte Ventrikel Einfluss auf das IKG hat.

⁹ Schlagvolumen-Index: Schlagvolumen bezogen auf die Körperoberfläche

Weiss et al. führten 2003 Belastungsuntersuchungen bei 91 Patienten mit Brustschmerzen durch und kamen zu dem Schluss, dass KHK-Patienten einen geringeren Anstieg der impedanzkardiographisch bestimmten Parameter Schlagvolumen und Cardiac Output aufwiesen als Patienten, die keine KHK hatten [Weis03].

3.6.5.4 Herzinsuffizienz

Bei der Arbeit von Ramos et al. aus dem Jahre 1977 finden sich Aussagen über „abnorme diastolische Wellen“ (erhöhte O-Wellen) im IKG bei Patienten mit akuter Koronarschämie und akutem Myokardinfarkt mit Dyspnoe-Symptomatik NYHA III und IV (Klappenvitien sind nicht dokumentiert). Diesen Patienten wurde eine schlechtere Prognose zugeschrieben als den Patienten, bei denen keine erhöhte O-Welle vorhanden war (NYHA I und II). Da erhöhte O-Wellen neben Mitralklappenpathologika auch bei dekompensierter Herzinsuffizienz beobachtet wurden, kamen die Autoren zu dem Schluss, dass eine abnorme frühdiastolische Welle im IKG eher auf eine hämodynamische Beeinträchtigung denn auf einen dezidierten Krankheitsprozess hindeute [Ramo77]. Dies steht in Übereinstimmung mit dem Ergebnis der FEM-Studie von Wang et al, wonach erhöhte zentral-venöse Drücke als Ursache vergrößerter O-Wellen gesehen wurden [Wang95]. Die Aussagen stellen bare Selbstverständlichkeiten dar, da mit Hilfe des IKGs immer nur die hämodynamischen Auswirkungen pathologischer Prozesse nicht-invasiv detektiert werden können.

Hubbard et al. untersuchten im Jahr 1986 Patienten mit Herzinsuffizienz-Symptomatik, die beispielsweise durch KHK oder CMP verursacht worden war. Sie schlugen den Heather-Index als Maß für die kardiale Kontraktilität vor und stehen damit in Übereinstimmung mit mehreren Autoren [Full94, Patt89, Rose00, Sher90]. Es wurden gute Korrelationen zu Kontraktilitätsparametern festgestellt, die mit Hilfe etablierter Verfahren erhalten worden waren (z.B. maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit während isometrischer Anspannung). Beim Monitoring war der *HI* zuverlässiger als das IKG-*SV*, den stetig verbesserten klinischen Zustand zu reflektieren. Die Forscher beschrieben vergrößerte O-Wellen im IKG, die bei passivem Erhöhen der Beine und somit vergrößertem venösen Rückfluss weiter an Größe zunahmen. Es wurde ferner berichtet, dass bei diuretischer oder vasodilatorischer Therapie eine Verkleinerung der O-Welle bei größer gewordenem systolischen Peak auftrate [Hubb86].

Bei Tierversuchen von Spinale et al. aus dem Jahre 1990 wurde bei acht Schweinen über einen Zeitraum von drei Wochen eine tachykarde Stimulation des Herzens durchgeführt, womit die Tiere mit der Zeit herzinsuffizient geworden waren. Hierbei wurden *SV*-

Bestimmungen mittels Thermodilution, Radionuklid-Ventrikulographie sowie Impedanzkardiographie simultan durchgeführt. Im Ergebnis waren die Schlagvolumina aus Thermodilution und Impedanzkardiographie signifikant korreliert, wobei die Amplitude des systolischen Peaks des IKGs als nicht-invasiver Index für die linksventrikuläre Pumpfunktion vorgeschlagen wurde [Spin90].

Máttar et al. stellten in ihrer Arbeit aus dem Jahr 1991 heraus, dass bei einer Herzinsuffizienz ein den Anforderungen nicht gerecht werdendes Herzminutenvolumen vorhanden sei und deswegen bei der Mehrzahl an durchgeführten Studien der systolische IKG-Abschnitt im Fokus des Interesses lag. Allerdings könnten systolische und diastolische Dysfunktionen zur Ausprägung einer Herzinsuffizienz führen. Der diastolische IKG-Abschnitt, so die Autoren, sei nur spärlich untersucht worden. Sie befinden sich somit im Konsens mit [Xu84]. Die Autoren beobachteten bei 30% ihrer untersuchten Patienten trotz normalem systolischen ein abnormes diastolisches IKG-Muster (erhöhte O-Wellen) [Mátt91].

Horstmann et al. nutzten 1994 das IKG zur Diagnostik von dekompensierter Herzinsuffizienz bei 26 Patienten. Im Ergebnis ihrer Arbeit stellten die Forscher fest, dass das Amplitudenverhältnis von O- und systolischer Welle zu einer Spezifität von 100% und einer Sensitivität von 89% führe und somit besser als andere Parameter sei (z.B. Cardiac Output). Darüber hinaus nannten die Autoren 0,6 als Grenzwert des genannten Amplitudenverhältnisses für die Diagnostik der dekompensierten Herzinsuffizienz [Hors94].

1997 wurde von Woltjer et al. eine Methodik zur Früherkennung der Herzinsuffizienz vorgeschlagen, wobei keinerlei Informationen über die Genese der Herzschwäche genannt wurden. Die Forscher stellten fest, dass das Amplitudenverhältnis der O- und der systolischen Welle gut mit dem invasiv gemessenen pulmonalen Kapillardruck korreliere. Dieses Amplitudenverhältnis wurde dann in Verbindung mit dem *SV* genutzt, um unter Ausschluss von Patienten mit Klappenvitien (wegen *SV*-Ungenauigkeit) eine Frühdiagnostik zu ermöglichen [Wolt97A]. Hierbei wurde allerdings verkannt, dass der Herzinsuffizienz-Symptomatik eine Herzerkrankung zugrunde lag, die es eigentlich zu diagnostizieren galt, so dass man dem Anspruch zur Frühdiagnostik nicht gerecht werden konnte.

Summers et al. kamen 1999 unter Betrachtung von insgesamt 42 Personen in drei Gruppen zu dem Ergebnis, dass die isovolumetrische Relaxationszeit (*IVR*) und der Heather-Index die „Mechanismen“ einer Herzinsuffizienz (systolische und/oder diastolische Dysfunktion) zu klären in der Lage seien, wobei weitere Studien für nötig erachtet wurden. Es existiere ein fließender Übergang zwischen systolischer und diastolischer Dysfunktion [Summ99].

Ventura et al. beschäftigten sich 2000 mit der Verbindung zwischen impedanzkardiographischer Forschung und klinischer Praxis auf dem Gebiet der Herzinsuffizienz-Therapie. Sie wiesen darauf hin, dass zwischen 1994 und 1999 durchgeführte impedanzkardiographische Studien zur Herzinsuffizienz Inkonsistenzen hinsichtlich Therapieergebnis, untersuchter Parameter (*EF* mit 35% am häufigsten eingesetzt) und untersuchtem Patientenkollektiv aufweisen. Die Forscher befürworteten den Einsatz der Impedanzkardiographie in der Diagnostik der dekompensierten Herzinsuffizienz. Sie beschrieben darüber hinaus IKG-Parameter, mit deren Hilfe sich die Kontraktilität ausdrücken ließe: *PEP/LVET*, Kontraktilitäts- und Beschleunigungsindex als Parameter der myokardialen inotropen Funktion [Vent00].

In einem Beitrag von Barcase et al. aus dem Jahr 2004 wird eine Kombination aus Impedanzkardiographie und Bestimmung des B-Typ natriuretischen Peptids vorgeschlagen. Nach Aussage der Autoren könne so bei Patienten mit Dyspnoe-Symptomatik eine schnelle Erkennung der Herzinsuffizienz inklusive Typbestimmung der Dysfunktion und Ermittlung des Schweregrades erreicht werden [Barc04].

Ramirez et al. stellten 2004 heraus, dass die Impedanzkardiographie im Allgemeinen sowie Kontraktilitäts- und Beschleunigungsindex im Besonderen geeignet erscheinen, eine nicht-invasive Diagnostik der systolischen Dysfunktion zu ermöglichen [Rami04].

3.7 Diagnostik der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit

Die Impedanzplethysmographie wird seit vielen Jahren untersucht, ob der Einsatz zur paV_k-Diagnostik sinnvoll erfolgen kann. Hierzu wurden im Wesentlichen signalanalytische Verfahren eingesetzt, um anhand der Kurvenform arterielle Erkrankungen diagnostizieren zu können. Es werden im Folgenden Arbeiten vorgestellt, welche die unteren Extremitäten als Gegenstand hatten, da diese in 90% der Fälle von der paV_k betroffen sind [StBu98].

Bei Rolka wurden 1979 formanalytische Parameter im Zeitbereich, frequenzanalytische Parameter (Fouriertransformation) im Bildbereich und die Anzahl von Extrem- und Wendepunkten zur Analyse der peripheren Druckpulscurve (Messmethode war die Oszillographie) bestimmt und auf ihre diagnostische Signifikanz hin untersucht. Im Ergebnis der statistischen Analyse vermochte die zweidimensionale Betrachtung der Vorzeichenwechsel der ersten und zweiten Ableitung der Druckpulscurve (Extrem- und Wendepunkte) die beste diagnostische Trennung zu leisten. Mit geringerer diagnostischer Signifikanz waren die Fourier-Koeffizientenbeträge in Erscheinung getreten, deren

Separierungsfähigkeiten aber immer noch über denjenigen der formanalytischen Parameter des Zeitbereichs lagen. Als Klassifikationsverfahren wurde die Diskriminanzanalyse verwendet [Rolk79].

Parameter aus dem Zeit- und Frequenzbereich (Fouriertransformation) wurden auch bei Hummel 1980 bestimmt, um das IPG zu analysieren. Zur Beurteilung der diagnostischen Signifikanz wurde die Korrelationsanalyse verwendet. Die größten Diskriminierungsfähigkeiten wiesen Parameter auf, welche die ansteigende und abfallende Flanke des IPGs beschreiben. Zur Diagnosefindung wurden Normbereiche der signifikanten Merkmale verwendet [Humm80].

Eine weitere Möglichkeit zur Analyse des peripheren Impedanzplethysmogramms eröffnete die Verwendung von Tschebyscheff-Polynomen zur Approximation des Signals, die 1981 von Wünscher durchgeführt worden ist. In der Arbeit wurden u.a. die Tschebyscheff-Koeffizienten 1 bis 8 berechnet. Eine Beurteilung ihrer diagnostischen Signifikanz wurde jedoch nicht gegeben. Zudem entwickelte der Autor die so genannte „fallende Gerade“ im katakroten IPG [Wüns81].

Jindal et al. stellten 1990 ihre Arbeit vor, in der sie 216 Patienten im Alter von 18 bis 80 Jahren impedanzplethysmographisch untersuchten, bei denen arteriographisch eine paVkl diagnostiziert worden war. Die impedanzplethysmographische Diagnostik erfolgte mittels einer Methode des Co-Autors Parulkar, der durch Modifikation der Kubicekschen Formel zu einer quantitativen Bestimmung der peripheren Perfusion gekommen war. Im Ergebnis berichteten die Autoren von Sensitivitäts- und Spezifitätswerten von je 98% [Jind90].

Quittan et al. untersuchten 1997, inwieweit die Ergebnisse der Impedanzplethysmographie mit denjenigen der ABI-Bestimmung vergleichbar sind. Untersucht wurden 56 Patienten. Klinisch akzeptable Werte für Sensitivität bzw. Spezifität konnten lediglich für den maximalen Anstieg im IPG (84% bzw. 88%) sowie für den dem Impedanzquotienten IQ direkt proportionalen rheographischen Quotienten (77% bzw. 88%) erhalten werden. Die Autoren schlussfolgerten, dass die Impedanzplethysmographie gut in ihrer Treffsicherheit mit derjenigen des ABIs übereinstimme, so dass sie für ein arterielles Gefäßscreening im Bereich der unteren Extremitäten geeignet erscheine [Quit97].

Andrich et al. berichteten 1997 in ihren Ergebnissen, dass die IPG-Amplitude eng mit dem klinischen Bild der paVkl, der schmerzfreien Gehstrecke sowie dem ABI korreliere. Darüber hinaus wurde die Impedanzplethysmographie im Monitoring bei 123 Extremitäten bis 24 Stunden postoperativ eingesetzt, um den Therapieerfolg nach peripherer Gefäßrekonstruktion zu verifizieren. Die statistische Analyse ergab eine Sensitivität von 93%

und eine Spezifität von 96% für die Detektion von drohendem resp. komplettem postoperativen Gefäßverschluss [Andr97]. Die guten Ergebnisse von [Quit97] bezüglich der IPG-Amplitude resp. des Impedanzquotienten konnten somit bestätigt werden.

Schuhfried et al. gaben 1999 in ihrer Arbeit Normwerte von impedanzplethysmographischen Parametern an, um die Sensitivität dieser Grenzwerte zur paVk-Diagnostik zu überprüfen. Die Autoren untersuchten 120 Patienten mit möglicher paVk unter standardisierten Bedingungen bezüglich Patientenlagerung und Elektrodenapplikation. Als wichtiges Ergebnis der Arbeit muss genannt werden, dass sich die Parameter-Normwerte von rechtem und linkem Bein nicht unterscheiden (Ausnahme: Pulswellenlaufzeit am Oberschenkel). Signifikante Unterschiede zwischen Frauen und Männern seien dennoch existent. Darüber hinaus wurden Aussagen zur Altersabhängigkeit einiger Parameter insbesondere bei Männern getroffen. Die Autoren kamen zum Schluss, dass die Impedanzplethysmographie zum paVk-Screening unter Nutzung der Normwerte eingesetzt werden könne [Schu99].

Kim et al. verwendeten 1999 das IPG zur Berechnung der Compliance (Druckmanschette nötig, Volumenformeln beispielsweise nach [Kim89]) und kamen zu dem Schluss, dass sie besser zur Diagnostik von Gefäßerkrankungen geeignet sei als der mittlere oder systolische Blutdruck. Für einen klinischen Einsatz wurden allerdings Verbesserungen der Methode hinsichtlich der Wiederholbarkeit (Manschettenposition, Veränderungen des spezifischen Blutwiderstandes) gefordert [Kim99].

Eine eigene Arbeit, die zeitaufgelöste Frequenzaussagen aus dem IPG zu extrahieren suchte, wurde 2002 vorgelegt. Entgegen der Erwartung, die beispielsweise durch [Schü98] begründet war, erschienen anakrote und nicht katakrote IPG-Anteile zur Diagnostik der paVk geeignet zu sein. Zur Quantifizierung des systolischen Anstiegs erwiesen sich der Anstiegsquotient (AQ) und mit Hilfe der Wavelettransformation erhaltene Parameter als zweckmäßig. Sie zeigten signifikante Unterschiede zwischen Gesunden und paVk-Patienten [Bert02].

In einer jüngeren Arbeit aus dem Jahre 2003 analysierten Schuhfried et al. das IPG und untersuchten die diagnostischen Fähigkeiten extrahierter Parameter bei 94 paVk-Patienten (ohne Angabe des Stadiums nach Fontaine), deren Diagnose mit Hilfe des ABIs gestellt worden war. Ausgeschlossen wurden u.a. Patienten im Zustand nach Gefäßoperation. In einer Regressionsanalyse wurde lediglich die dritte Harmonische nach Fouriertransformation als signifikant erkannt. Im Vergleich zu den ABI-Werten ergab die dritte Harmonische eine Sensitivität von 91% und eine Spezifität von 90%. Spekulationen über die Interpretation der dritten Harmonischen wurden von den Autoren angestellt. Vorgeschlagen wurden

Auslegungen als Maß für die Steilheit des Anstiegs im anakroten Teil und als Maß für elastische Eigenschaften des Gefäßes [Schu03]. Die äußerst vagen Interpretationsversuche der Autoren haben ihre Ursache in der fehlenden Information, zu welchem Zeitpunkt im IPG diese Frequenz besonders zum Tragen kam. Zudem fehlte eine adäquate Normierung.

3.8 Ergebnisse der Methodenanalyse

In diesem Kapitel wurde eine Vielzahl an Arbeiten präsentiert, welche die Untersuchung des medizinischen Nutzens der Impedanzplethysmographie als Gegenstand ihrer Zielstellung hatten.

Als Konsens der zahlreichen Arbeiten zu physiologischen Einflussfaktoren auf das IKG können die Aussagen von Lababidi et al. aus dem Jahr 1970 gelten, die bisher unwidersprochen sind und durch etablierte Referenzmethoden verifiziert wurden.

Schwieriger gestaltet sich eine abschließende Bewertung zu anatomischen Einflussfaktoren. Ob des Charakters des Messverfahrens müssen Aussagen in Frage gestellt werden, welche die IKG-Entstehung lediglich einzelnen Abschnitten des thorakalen Kreislaufsystems (z.B. Aorta) zuschreiben, da es während der Herzaktion neben den mikroskopischen Veränderungen, beispielsweise sei hier die Ausrichtung der Erythrozyten genannt, auch zu strukturellen makroskopischen Veränderungen im Thorax kommt. So ist z.B. auf einen Einfluss der Herzlage bisher nirgendwo eingegangen worden. Vielmehr erscheint ein Zusammenwirken von Blutvolumen- und Leitfähigkeitsänderungen in allen Kreislaufsegmenten im Messabschnitt für die Entstehung des IKGs verantwortlich zu sein. Hierbei sind die prozentualen Beiträge sicher mit den mitunter großen interindividuellen anatomischen Unterschieden variabel.

Zusammenfassend kann die qualitative Entstehung des IKGs als weitgehend geklärt bezeichnet werden, wobei wesentliche quantitative Aussagen nicht übereinstimmen, was aufgrund der Unterschiede bei untersuchten Personen und Modellen, Messgeräten und -bedingungen verbunden mit der Komplexität der Entstehung aber auch nicht verwundert. Im Gegensatz dazu konnten bei der peripheren Anwendung die Ursachen der entstehenden pulssynchronen Impedanzänderung im Wesentlichen auch quantitativ geklärt werden. Sich in essenziellen Punkten widersprechende Forschungsergebnisse hierzu sind nicht bekannt.

Die Reproduzierbarkeit impedanzplethysmographischer Messungen wird allgemein als gut bewertet, so dass die Grundvoraussetzung zum Einsatz der Impedanzplethysmographie in der Medizin erfüllt ist.

Zur Reduktion des Atmungseinflusses auf das IKG verwendet die überwiegende Mehrzahl der Autoren, die auf transiente Informationen ob ihrer Zielstellung verzichten konnten, das R-Zacken-getriggerte EA, das insbesondere bei Ruhebedingungen von einigen Forschern empfohlen wurde. Die Verwendung digitaler Filter stellt eine weitere Möglichkeit dar, die allerdings in der Mehrzahl der einschlägigen Publikationen als nachteilig gegenüber dem EA angesehen wurde.

Die thorakale Anwendung der Impedanzplethysmographie als Impedanzkardiographie zur Bestimmung physiologischer Parameter wie beispielsweise dem Schlagvolumen ist auch nach beinahe fünf Jahrzehnten intensiver Forschungsarbeit weithin umstritten. Im Gegensatz dazu gelten die Verwendung zum Monitoring und zur Bestimmung systolischer Zeitintervalle als anerkannt.

Ogleich die impedanzkardiographische Diagnostik von Klappenvitien, insbesondere der Mitralklappeninsuffizienz, durchaus für möglich gehalten wird, existieren doch in der Mehrzahl der Publikationen lediglich qualitative Beschreibungen über Veränderungen des IKGs infolge der Klappenpathologika. Andere, quantitative Betrachtungen weisen methodische Mängel insofern auf, dass sie IKG-Abschnitte in die Parametrisierung einbeziehen, die durch andere Erkrankungen beeinflusst werden können, so dass die Sensitivität der vorgestellten Parameter reduziert wird.

Die KHK-Diagnostik wird in der überwiegenden Mehrzahl der einschlägigen Publikationen über eine Analyse des systolischen IKGs versucht. Nur vereinzelt und dazu noch qualitativ sind Ergebnisse bekannt, die der Ischämiekaskade [Silb98] Rechnung tragen und somit der Analyse des diastolischen Teils Vorrang einräumen. Darüber hinaus kann die systolische Funktion durch zentrale Regelungsprozesse beeinflusst werden, was bei der diastolischen Funktion nicht der Fall ist. Klassifikationsergebnisse fehlen in aller Regel.

Die Erkennung der Herzinsuffizienz-Symptomatik ist Gegenstand zahlreicher Arbeiten gewesen, wobei auch die Begleitung therapeutischer Eingriffe des Öfteren thematisiert wurde. Zur Diagnostik der Herzinsuffizienz werden weit mehr Parameter eingesetzt als zur Erkennung der ihr zugrunde liegenden kardialen Erkrankungen. Im Wesentlichen sind hier Parameter zu nennen, welche der Schätzung der Kontraktilität dienen. Bei der Einordnung der Ergebnisse helfen die Aussagen von [Vent00].

Die Impedanzplethysmographie wurde in der paV_k-Diagnostik schon erfolgreich durch mehrere Forscher unter Verwendung unterschiedlicher Verfahren eingesetzt. All diesen Verfahren ist gemein, dass die daraus erhaltenen Parameter wesentlich durch Messbedingungen beeinflusst werden.

4 Präzisierte Aufgabenstellung

Um zu einer umfassenden Beurteilung der klinischen Praktikabilität der Impedanzplethysmographie zu kommen, bedarf es einer quantitativen Analyse des diagnostischen Potenzials der Impedanzkardiographie, wie es beispielsweise im wichtigen Beitrag von Raaijmakers dezidiert gefordert worden ist [Raai99]. Darüber hinaus motiviert die hohe medizinische und ökonomische Relevanz einer effizienten Früherkennung kardialer und arterieller Erkrankungen Verbesserungen der signalanalytischen Beschreibung des Impedanzkardiogramms, um basierend auf extrahierten Merkmalen zu einer Diagnostik dieser Pathologika zu kommen. Zur Analyse des diagnostischen Potenzials sollen, neben der Entwicklung neuer Parameter, bestehende methodische Mängel bei der IKG-Beschreibung überwunden werden.

Ferner soll die Frühdiagnostik der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit durch die Impedanzplethysmographie dahingehend verbessert werden, dass eine Unabhängigkeit von Messbedingungen erreicht wird, um die Möglichkeiten für die klinische Akzeptanz zu erhöhen.

Das R-Zacken-getriggerte Ensemble-Averaging als etablierte Methode zur Reduktion von Atmungseinflüssen und Rauschen stellt hohe Anforderungen an den Herzrhythmus. Es versagt völlig bei Patienten mit absoluter Arrhythmie. So verwundert nicht, dass bei vielen Studien diese Patienten ausgeschlossen worden waren [Hart00, Sche98, Tore00, vdMe99, Wolt96]. Da insbesondere bei Patienten mit Mitralklappeninsuffizienz und koronarer Herzkrankheit sowie bei postoperativen Messungen absolute Arrhythmie auftreten kann, soll im Rahmen dieser Arbeit eine Methode entwickelt werden, die eine Diagnostik kardiovaskulärer Erkrankungen auch bei arrhythmischen Patienten möglich macht.

Ferner bedarf es einer Methodik, die eine objektive Auswahl einer Transformationsvorschrift in den Zeit-Frequenzbereich auch dann ermöglicht, wenn qualitativ unterschiedliche Koeffizientenverteilungen vorliegen. Ziel ist die Auswahl eines Verfahrens, das den Informationsunterschied zwischen physiologischen und pathologischen Zeit-Frequenzverteilungen am besten zu quantifizieren vermag.

Zur Diagnostik kardiovaskulärer Erkrankungen basierend auf impedanzplethysmographischen Merkmalen sollen verschiedene Klassifikationsstrategien entwickelt und diskutiert werden.

5 Methodenoptimierung

5.1 Studiendesign

5.1.1 Vorbemerkungen

Die impedanzplethysmographischen Messungen konnten in der Klinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie am Klinikum Fulda ab Februar 2003 bis Juni 2004 nach Aufklärung und Einwilligung der Patienten sowie der behandelnden Ärzte durchgeführt werden.

Der klinischen Studie gingen umfangreiche Voruntersuchungen voraus, auf deren detaillierte Darstellung hier verzichtet werden soll. Es handelte sich um unverzichtbare Experimente bei zehn Probanden, um optimierte Bedingungen hinsichtlich peripherer Elektrodenapplikation und Patientenlagerung für thorakale und periphere Impedanzmessungen zu finden. Ferner wurde die Leistungsfähigkeit, insbesondere die Signalqualität, von vier verfügbaren Impedanzkardiographen verglichen (multiscreen[®] der Firma Medis, Niccomo[®] (Medis), BioZ[®] (Cardiodynamics), IQ[®] (Wantagh)) [Köni04].

5.1.2 Messablauf

5.1.2.1 Messgeräte

Durchgeführt wurden die impedanzplethysmographischen Messungen mit dem Monitoringsystem multiscreen[®] der Firma Medis (Stromstärke: 1mA, Stromfrequenz: 100kHz). Die Abtastfrequenz betrug 200Hz. Die Blutdruckaufzeichnungen erfolgten mit dem Viridia[®]-Monitor m3–M 3046A der Firma Hewlett Packard.

5.1.2.2 Elektrodenapplikation

Nach sorgfältiger Recherche der zahlreichen Arbeiten zu möglichen Elektrodenarten und -konfigurationen (siehe Abschnitt 3.5.2) wurde wegen höherem Signal-Rausch-Verhältnis und einfacherer sowie komfortablerer Handhabung im Vergleich zu Bandelektroden (besonders wichtig bei postoperativen Messungen) eine modifizierte Punktelektrodenanordnung nach Sramek für die Messung am Thorax gewählt [Sram89]. Diese ist der in der Vergangenheit am häufigsten verwendeten Punktelektrodenanordnung am ähnlichsten, was im Sinne der Vergleichbarkeit zum Stand der Wissenschaft von großer Bedeutung ist [Gots94].

Auf neuere, auch asymmetrische Elektrodenanordnungen, wie sie beispielsweise bei [Hoet02] zu finden sind, wurde aus diesem Grunde verzichtet. Die Modifikation bezieht sich auf den empfohlenen größtmöglichen Abstand von Strom- und Messelektroden, um den Einfluss von Feldinhomogenitäten zu minimieren [Laba70]. Die Applikation der handelsüblichen EKG-Elektroden für die Impedanzplethysmographie ist in Abbildung 6 dargestellt. Die Messelektroden wurden für die thorakale Messung gemäß Sramek [Sram89] appliziert, während sich die Stromelektroden an den Warzenfortsätzen (Prozessi mastoidei) und an den Beckenkämmen (Cristae iliacae) in der gleichen Linie wie die Messelektroden befanden. Das EKG wurde über eine Einthoven-Ableitung akquiriert, die in Abbildung 6 der Einfachheit halber fehlt.

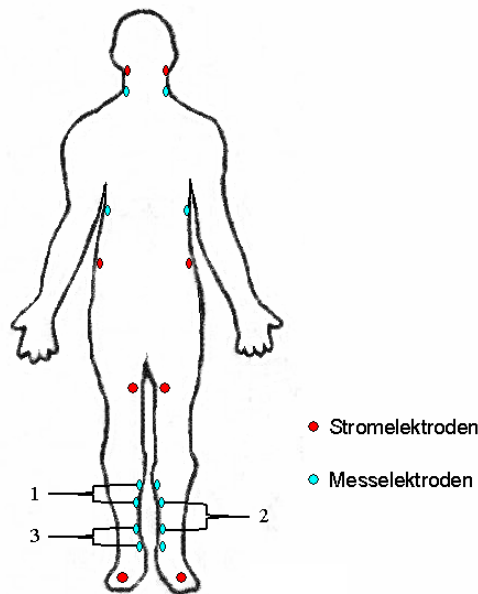


Abbildung 6: Elektrodenpositionen für thorakale und periphere Impedanzmessungen. Thorakal wurde eine modifizierte Anordnung nach Sramek gewählt, während in der Peripherie insgesamt drei Messabschnitte betrachtet wurden. Die Abschnitte 1 und 3 dienten der Typbestimmung und der Messabschnitt 2 wurde für die paV_k-Diagnostik verwendet.

Für die Verwendung von Punktelektroden bei der peripheren Messung gelten die gleichen grundsätzlichen Aussagen wie bei der thorakalen Anwendung. Allerdings sind keine Arbeiten aus der Vergangenheit bekannt, die Untersuchungen zur optimalen peripheren Elektrodenanordnung als Gegenstand hatten. Durchgeführte Untersuchungen im Vorfeld

ergaben, dass die Messelektroden am Unterschenkel im Bereich der A. tibialis posterior (hintere Schienbeinarterie) und die Stromelektroden in möglichst großem Abstand von den Messelektroden platziert werden sollten (zu empfehlender Mindestabstand ist das Zweifache des Extremitätendurchmessers, womit die Aussage bei [Schü98] bestätigt werden kann). Abbildung 6 zeigt die Elektroden zur peripheren Messung.

In dieser Arbeit wurden drei Messabschnitte im genannten Bereich untersucht, um auch differentialdiagnostische Aussagen hinsichtlich des Typs einer paVk (Becken-, Oberschenkel-, Unterschenkel- und Globaltyp) zu ermöglichen (s. Abbildung 6). So bilden die oberen beiden der peripheren Messelektroden (Abstand 2,5cm) den Messabschnitt 1, die mittleren Messelektroden (über den Malleoli und unterhalb der Tuberositas tibiae) den Abschnitt 2 und die unteren Messelektroden (Abstand 2,5cm) den Messabschnitt 3. Lediglich für die paVk-Typbestimmung wurden die Messabschnitte 1 und 3 verwendet. Alle anderen Untersuchungen des IPGs beziehen sich, ob des größeren Signal-Rausch-Verhältnisses, auf den langen Messabschnitt 2, der anhand anatomischer Landmarken zu identifizieren ist.

5.1.2.3 Durchführung der impedanzplethysmographischen Messungen

Die einführend genannten Voruntersuchungen führten zu weiteren Festlegungen. So erfolgten die Messungen im Liegen mit erhöht gelagerten Beinen, um den venösen Rücktransport des Blutes zum Herzen zu erleichtern. Folge des Hochlagerns waren zum einen eine größere Grundimpedanz in den Beinen verbunden mit erhöhtem Signal-Rausch-Verhältnis [Djor81] und zum anderen ein vergrößertes Blutvolumen im Thorax, um hämodynamisch relevante Erkrankungen besser diagnostizieren zu können [Hors94, Hubb86].

Die Messdauer betrug 35min nach zehnminütiger Akklimatisierung bei ca. 25°C. Die Akklimatisierung erfolgte im Liegen mit bereits applizierten Elektroden. Alle Messungen wurden im selben Untersuchungsraum der Klinik durchgeführt (Ausnahme bei vier Probanden: Messort Labor in Technischer Universität Ilmenau), wobei in aller Regel vormittags gemessen wurde, was in Übereinstimmung mit [Cugi91, vOpp94] steht. Vereinzelt haben die Notwendigkeiten des klinischen Alltags (Untersuchungen, Aufklärungsgespräche, etc.) dazu geführt, dass die Messungen am frühen Nachmittag durchgeführt werden mussten.

5.1.3 Untersuchte Patienten und Probanden

Während ihres stationären Aufenthaltes in der Klinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie am Klinikum Fulda wurden 85 Patienten in 118 Messungen impedanzplethysmographisch am Aufnahmetag bzw. am ersten Tag nach stationärer Aufnahme untersucht. Sie befanden sich unmittelbar vor einer Operation. Postoperative Messungen, so sie organisatorisch möglich waren, fanden am vorletzten oder letzten Tag des Aufenthaltes statt.

Ferner wurden 18 Probanden hauptsächlich aus dem Institut für Biomedizinische Technik und Informatik der TU Ilmenau bzw. aus dem privaten Umfeld untersucht. Während bei drei der Probanden vor einigen Jahren Herzklappeninsuffizienzen (einmal Trikuspidalklappen-, zweimal Mitralklappeninsuffizienz) diagnostiziert wurden, sind bei den übrigen Probanden keine Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems bekannt. Im Hinblick auf die KHK gelten alle Probanden a priori als gesund, da kein Proband zum Zeitpunkt der Messung das 35. Lebensjahr erreicht hatte.

Tabelle 4 gibt einen Überblick über die zur Verfügung stehenden Personengruppen. Mehrfachnennungen sind möglich. Darüber hinaus weist eine Vielzahl der Patienten noch Erkrankungen auf, die eng mit kardiovaskulären Pathologika in Verbindung stehen (Diabetes mellitus, Hypertonie, neuropathische Erkrankungen, terminale Niereninsuffizienz usw.).

Tabelle 4: Untersuchte Personengruppen

Anatomische Struktur	Erkrankung	Anzahl	Alter in Jahren
Mitralklappe	Insuffizienz	17	57 ± 18
	Stenose	2	63 ± 1
	ohne Befund	31	61 ± 12
Aortenklappe	Insuffizienz	9	62 ± 20
	Stenose	6	67 ± 7
	ohne Befund	30	62 ± 12
Koronar-Arterien	KHK	41	66 ± 89
	Probanden	18	27 ± 3
Periphere Arterien	paVc	29	62 ± 8
	ohne Befund	44	49 ± 19

Ausschlusskriterium stellte lediglich das Vorhandensein eines Herzschrittmachers dar [UEN97]. Als notwendige Voraussetzung der impedanzplethysmographischen Messungen ist

selbstverständlich die Möglichkeit zur sachgerechten Elektrodenapplikation zu nennen, die beispielsweise bei offenen Wunden an den entsprechenden Körperstellen nicht gegeben ist.

Die diversen Diagnosen, die den in dieser Arbeit zu entwickelnden Klassifikationsstrategien zugrunde liegen, wurden mit klinisch etablierten Verfahren erhoben und dienten sogleich zur Indikationsstellung für den jeweiligen operativen Eingriff.

Die überwiegende Mehrzahl der Patienten wurde medikamentös behandelt (Herz-, Hypertonie-, Diabetesmedikamente, usw.). Dennoch bestand die Indikation zum interventionellen Eingriff, so dass hämodynamische Unterschiede zwischen Gesunden und Kranken, die mit Hilfe der Impedanzplethysmographie erfasst werden sollten, nicht durch therapeutische Effekte eingesetzter Medikamente überdeckt waren. Wichtig zu erwähnen ist an dieser Stelle, dass keine Medikamente existieren, welche die elastischen Eigenschaften von Arterien verändern. Wohl aber gibt es Mittel zur Beeinflussung von Herzfrequenz, Kontraktilität und Blutdruck, der seinerseits Einfluss auf die Pulswellenform besitzt. Die große Mehrheit der Patienten, die auch unter Hypertonie leiden, weisen unter medikamentöser Therapie einen normwertigen Blutdruck auf [Pers05].

5.2 Reduktion des Atmungseinflusses

5.2.1 Vorbemerkungen

Die Anwendung des R-Zacken-getriggerten¹⁰ EAs führt zu einem repräsentativen Signalabschnitt, welcher dann einer umfassenden Signalanalyse zugeführt werden kann. Im folgenden Abschnitt wird eine physiologisch motivierte, zu [Chur95] gering modifizierte Form des Ensemble-Averagings eingeführt.

Die Erfahrung zeigt, dass EA bei Patienten mit absoluter Arrhythmie zu keinem Signalabschnitt führt, den man als menschlicher Experte als repräsentativ bezeichnen würde. EA ist bei diesen Patienten nicht anwendbar. Absolute Arrhythmie kann u.a. durch Klappenvitien und die KHK verursacht werden, so dass die Absicht, diese Erkrankungen mit Hilfe des IKGs diagnostizieren zu wollen, die Entwicklung einer Methodik fordert, die Arrhythmie-Patienten nicht per se von einer impedanzkardiographischen Beurteilung ausschließt, wie dies in der Vergangenheit geschehen ist [Hart00, Sche98, Tore00, vdMe99, Wolt96A]. Diese Methodik soll Similarity-Averaging (SA) genannt und im zweiten Teil dieses Abschnitts zur Datenvorverarbeitung ausführlich dargestellt werden.

¹⁰ R-Zacken-Detektion mittels Schwellwertüberschreitung der 1. Ableitung des EKGs

5.2.2 Ensemble-Averaging

Churt schlug für das R-Zacken-getriggerte EA eine Mittelungstiefe von 20 Schlägen vor. Darüber hinaus wurde die Mittelung von nur solchen Herzzyklen empfohlen, deren RR-Abstand im EKG nicht mehr als 10% vom mittleren RR-Abstand abweicht, um Verzerrungen aufgrund des nicht-linearen Verhaltens von Systole und Diastole bei RR-Variabilitäten im gemittelten Signal zu minimieren [Chur95]. Allerdings wurde dies von der Autorin nicht explizit als Grund genannt.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde eine geringfügige Modifikation dieses EA-Algorithmus' derart vorgenommen, dass das RR-Kriterium nicht nur für den zu mittelnden sondern auch für den diesem Schlag vorausgehenden gelten möge, da eine Beeinflussung einander folgender Herzzyklen statt findet [Schm00].

5.2.3 Similarity-Averaging

5.2.3.1 Vorbemerkungen und methodische Vorgehensweise

Die Diagnostik kardiovaskulärer Erkrankungen erfordert die Analyse eines repräsentativen Kurvenstückes. Neben der manuellen und damit subjektiven Auswahl bestand bisher die im letzten Abschnitt beschriebene objektive Möglichkeit des EAs, um ein derartiges IKG-Stück zu bestimmen. EA versagt allerdings bei Patienten mit absoluter Arrhythmie, auch wenn die Kriterien von [Chur95] hinsichtlich Mittelungstiefe und RR-Abstand eingehalten werden. Grund hierfür ist das scheinbar zufällige Auftreten von quasi atypischen Signalverläufen bei absoluter Arrhythmie, die das Ergebnis nach EA in negativer Hinsicht beeinflussen. In diesen Fällen kann nicht mehr von repräsentativen Kurvenstücken gesprochen werden. Als eine Ursache dieser atypischen Signalverläufe bei absoluter Arrhythmie lassen sich beispielsweise makroskopisch messbare, abnorme Kontraktionsverläufe des Myokards vermuten. Abbildung 7 zeigt neun Sekunden von EKG und IKG eines Patienten mit absoluter Arrhythmie. Im IKG erkennt man sowohl typische (zwischen ζ_i und ζ_{i+1}) als auch atypische (zwischen τ_i und τ_{i+1}) IKG-Segmente, wobei als Segment der IKG-Abschnitt zwischen zwei systolischen Peaks gemeint ist. Insbesondere ist beim letzt genannten Segment das atypische Verhalten in der Diastole auffällig, wo zwei beinahe gleich hohe Wellen erkennbar sind.

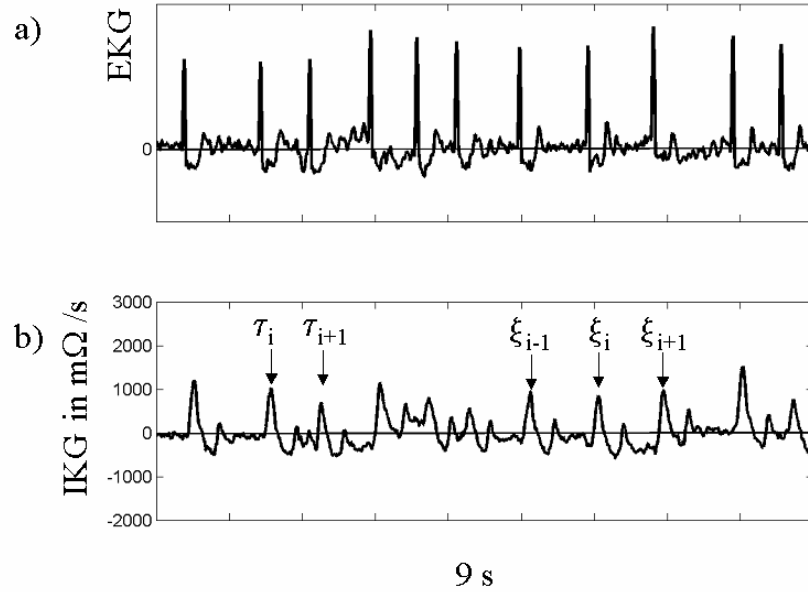


Abbildung 7: a) EKG und b) IKG eines Patienten mit absoluter Arrhythmie; zwischen τ_i und τ_{i+1} befindet sich ein atypisches IKG-Segment.

In diesem Abschnitt soll die Methode Similarity-Averaging eingeführt werden, welche die geforderte Repräsentativität des erhaltenen Kurvenstückes implizit gewährleistet. Unter Verwendung bestimmter Ähnlichkeitskriterien, die es noch zu bestimmen gilt, soll dasjenige IKG-Segment bestimmt werden, das am ähnlichsten mit allen anderen IKG-Segmenten ist. Dieses IKG-Segment wird dann mit den zu ihm 19 ähnlichsten Segmenten gemittelt. Formal lässt sich diese Methode wie folgt beschreiben:

Das Impedanzkardiogramm sei durch $x(t)$ mit $t \in [t_0, t_1]$ beschrieben, wobei t_0 und t_1 den Messzeitraum begrenzen. In Abbildung 7b ist ein kurzer Abschnitt von $x(t)$ eines Patienten mit absoluter Arrhythmie dargestellt; $x(t)$ lässt sich auch noch ausdrücken als

$$x(t) = \{x_i(t)\}, \quad \forall i, \quad 1 \leq i \leq n-1, \quad i \in N \quad (1)$$

mit

$$x_i(t) = \{x(\tau)\}, \quad \xi_i \leq \tau < \xi_{i+1}, \quad (2)$$

wo $\xi_i \in [t_0, t_1]$, $1 \leq i \leq n$, ξ_i ist der Zeitpunkt des i -ten systolischen Peaks im IKG (Abbildung 7b) und n repräsentiert die Anzahl der Herzschläge im Messzeitraum.

Die Ähnlichkeitsmatrix S spiegelt die noch zu definierenden Ähnlichkeiten der IKG-Segmente untereinander wider. So stellt S_{ij} ein Ähnlichkeitsmaß der beiden IKG-Segmente x_i und x_j dar, wobei $0 \leq S_{i,j} \leq 1$ und $S_{i,i} = 0$.

Um die erwähnte Repräsentativität des durch SA erhaltenen Kurvenstückes implizit zu erreichen, soll nach dem IKG-Segment x_b gesucht werden, welches am ähnlichsten mit allen anderen IKG-Segmenten ist. Hierfür eignet sich die Analyse aller i Histogramme $h_i(z)$ mit $z \in \{S_{ij}\}$, $\forall j$ und $1 \leq j \leq n-1$. Unter Verwendung des ersten Quartils q_i von $h_i(z)$ lässt sich der Schwerpunkt a_i im ersten Viertel des i -ten Histogrammes errechnen:

$$a_i = \int_0^{q_i} z \cdot h_i(z) dz, \quad \forall i, \quad 1 \leq i \leq n-1. \quad (3)$$

Das Segment x_b ist dann einfach bestimmbar über

$$a_b = \min(a_i), \quad \forall i, \quad 1 \leq i \leq n-1. \quad (4)$$

Wie oben erwähnt, werden im Anschluss die 19 Segmente, die zu x_b am ähnlichsten sind, samt x_b gemittelt, um ein repräsentatives Kurvenstück eines arrhythmischen IKGs zu erhalten.

5.2.3.2 Definition der Ähnlichkeit

Herzstück des Similarity-Averagings ist das Herstellen von Ähnlichkeitsbeziehungen der IKG-Segmente untereinander. Prinzipiell lassen sich eine Vielzahl solcher Beziehungen finden, wobei in dieser Arbeit zwei näher beleuchtet werden sollen. Zum einen handelt es sich um die Korrelation nach Pearson und zum anderen soll eine bisher unbekannte Definition der Ähnlichkeit als Formfaktor formuliert werden.

Korrelation:

Die Korrelation zweier IKG-Segmente x_i und x_j ist definiert als

$$K_{i,j} = \frac{\sigma_{i,j}}{\sqrt{\sigma_i \sigma_j}}, \quad (5)$$

wobei $\sigma_{i,j}$ die Kovarianz und σ_i sowie σ_j die Varianzen der beiden IKG-Segmente bezeichnen.

In der Ähnlichkeitsmatrix S spiegeln sich die Korrelationskoeffizienten $K_{i,j}$ wegen $S_{i,i} = 0$ folgendermaßen wider:

$$S_{i,j} = 1 - K_{i,j}. \quad (6)$$

Formfaktor:

Ein bisher unbekanntes Maß für die Ähnlichkeit zwischen zwei IKG-Segmenten x_i und x_j stellt der Formfaktor Ff dar. Er lässt sich mit Hilfe einer Zustandskurve errechnen, die aus den beiden IKG-Segmenten \tilde{x}_i and \tilde{x}_j aufgebaut wird, wobei \tilde{x}_i aus Praktikabilitätsgründen hinsichtlich des Aufbaus und der Analyse der Zustandskurve im Vergleich zu x_i zeit- und amplitudenskaliert ist. Die Zeitskalierung erfolgt derart, dass x_i und x_j auf den mittleren Wert α von $(\xi_{i+1} - \xi_i)$ und $(\xi_{j+1} - \xi_j)$ skaliert werden. Analog erfolgt die Amplitudenskalierung. Die Zustandskurven lassen sich analytisch ausdrücken als

$$\tilde{x}_i = f(\tilde{x}_j), \quad \forall i, j, 1 \leq i < j \leq n - 1. \quad (7)$$

Abbildung 8 zeigt die Zustandskurve zweier IKG-Segmente eines Patienten mit absoluter Arrhythmie, dessen IKG bereits partiell in Abbildung 7b vorgestellt worden ist.

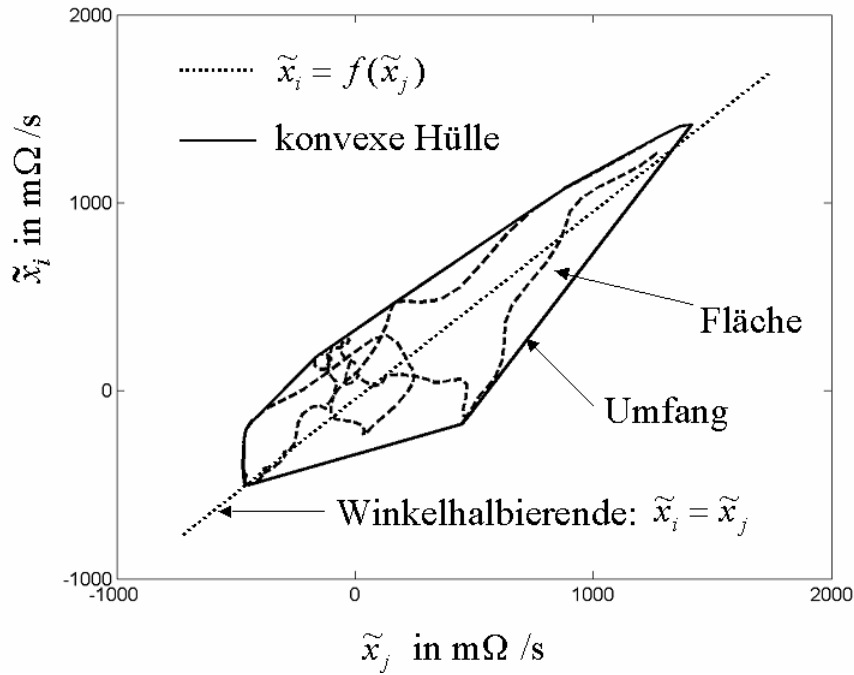


Abbildung 8: Zustandskurve mit den beschreibenden Parametern vom Patienten mit absoluter Arrhythmie, der in Abbildung 7 eingeführt worden ist.

Nach Bildung der Zustandskurven können die (einheitenlosen) Formfaktoren $Ff_{i,j}$ mittels Kurven- und Flächenintegralen berechnet werden:

$$Ff_{i,j} = 4\pi \frac{\int_0^\alpha x_j \cdot \dot{x}_i dt}{\left(\int_0^\alpha \sqrt{(\dot{x}_i^2 + \dot{x}_j^2)} dt \right)^2}, \quad (8)$$

wobei sich zur Schätzung der Formfaktoren der Einfachheit halber das Konzept der konvexen Hülle anbietet:

$$Ff_{i,j} \approx 4\pi \cdot \frac{A_{i,j}}{U_{i,j}^2} \quad (9)$$

mit $0 \leq Ff_{i,j} \leq 1, \forall i, j, 1 \leq i < j \leq n - 1$. $A_{i,j}$ ist die Fläche und $U_{i,j}$ ist der Umfang der konvexen Hülle in Abbildung 8. Die konvexe Hülle wird aus Polygonzügen gebildet. Es gilt $Ff_{i,i} = 0$. Das Maximum $Ff_{i,j} = 1$ wird erreicht, wenn die Zustandskurve einen Kreis darstellt.

5.2.3.3 Evaluierung der Methode

Das Ziel des Similarity-Averagings besteht in der Bildung eines repräsentativen Kurvenstückes, das zur Diagnostik kardiovaskulärer Erkrankungen eingesetzt werden kann. Obwohl die Methodik das Erreichen dieses Ziels impliziert, soll in diesem Abschnitt auch ein quantitativer Evaluierungsversuch zum SA vorgestellt werden. Der Vergleich zum konventionellen Ensemble-Averaging bei Patienten mit absoluter Arrhythmie soll zeigen, inwieweit die Anwendung von SA eine Verbesserung bei der impedanzkardiographischen Beurteilung dieser Patienten bringt. Zur repräsentativen Darstellung eines kompletten Herzzyklus werden die IKG-Segmente derart erweitert, dass zwei systolische Amplituden mit einbezogen werden.

Die Repräsentativität der aus EA und SA entstandenen Kurvenstücke soll anhand des Amplitudenverhältnisses r der systolischen Peaks untersucht werden, da Verzerrungen bei inadäquatem Averaging gut durch r quantifiziert werden können („Verschmierung“ des 2. Peaks infolge stark variierenden RR-Abstandes und des nicht-linearen Verhaltens von Systole und Diastole):

$$r = \frac{M_1}{M_2}, \quad (10)$$

wobei M_1 und M_2 die Amplituden der systolischen Peaks bezeichnen (siehe Abbildung 9).

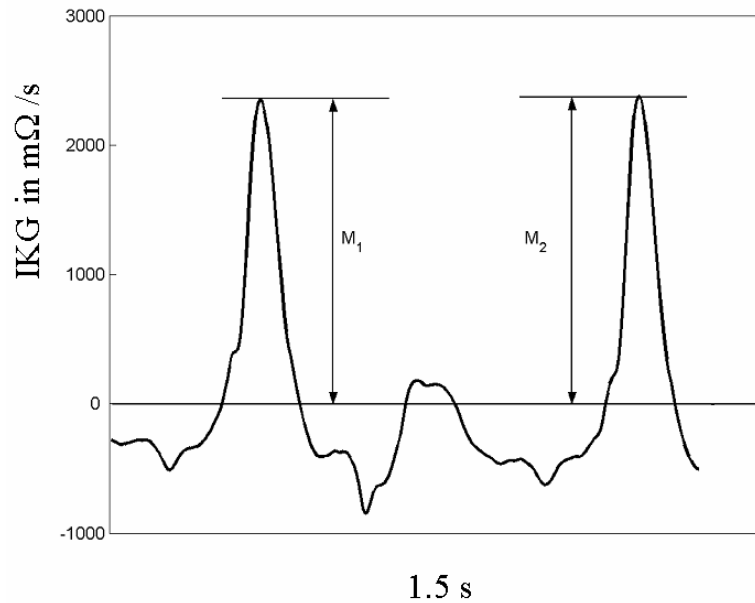


Abbildung 9: Repräsentatives IKG einer Person mit Sinusrhythmus nach EA. Die Amplituden M_1 und M_2 der beiden systolischen Peaks sind eingezeichnet, mit deren Hilfe das Verhältnis r bestimmt wird.

Dieses Verhältnis wird dann mit dem Histogramm der Amplitudenverhältnisse r_{xj} verglichen, die aus dem gesamten Impedanzkardiogramm $x(t)$ wie folgt bestimmt werden:

$$r_{xj} = \frac{x(\xi_j)}{x(\xi_{j+1})}, \quad \forall j, \quad 1 \leq j \leq n-1. \quad (11)$$

Zum Vergleich wird der U-Test nach Wilcoxon, Mann und Whitney eingesetzt, wobei zehn Personen mit Sinusrhythmus (56 ± 11 Jahre) und zehn Patienten mit absoluter Arrhythmie (66 ± 3 Jahre) betrachtet werden.

5.3 Signalanalyse

5.3.1 Vorbemerkungen

Umfangreiche signalanalytische Betrachtungen der beiden Signale IPG und IKG sind sowohl im Zeit- als auch im Zeit-Frequenzbereich nötig (durchgeführt in Matlab[®], The MathWorks, Inc.). Diese Betrachtungen sind Gegenstand der nun folgenden Abschnitte, wobei ob der Vielzahl an extrahierten Parametern (peripher: 156, thorakal: 158) nur solche

ausführlicher dargestellt werden sollen, die a priori einen diagnostischen Wert versprechen lassen und zudem einen gewissen Innovationsgrad aufweisen. Bei der Parameterdarstellung werden immer wieder Hinweise zum Stand der Forschung resp. zum (patho-) physiologischen Hintergrund gegeben, um dem Leser Eindrücke über Innovationsgrad resp. Rationalität der Parameter zu ermöglichen. Auf die Darstellung der jederzeit durchgeführten Normierungen der entwickelten Parameter wird an dieser Stelle im Wesentlichen verzichtet. Bei der Ergebnispräsentation sollen sie für die signifikanten Parameter explizit erwähnt werden.

Für einige Parameterberechnungen war die Approximation des IPGs nötig, wozu sich Splines besser eignen als Polynome [Zerb04DA].

5.3.2 Auswahl der Transformationsvorschrift in den Zeit-Frequenzbereich

5.3.2.1 Allgemeines

Die Nutzung frequenzanalytischer Methoden verspricht einen deutlichen Informationszuwachs über den Signalcharakter [Grie01]. Zur Transformation von Signalen in den Zeit-Frequenzbereich können unterschiedlichste Verfahren eingesetzt werden. Während die Verwendung verschiedener Kerne der Cohenschen Klasse (Wigner-, Exponential- und Konuskern) zu qualitativ ähnlichen Zeit-Frequenzverteilungen der entsprechenden Koeffizienten führt, bewirken unterschiedliche Mother-Wavelets bei der Wavelettransformation völlig verschiedene Verteilungen.

Die Cohensche Klasse ist definiert durch

$$V_C(t, \omega) = \frac{1}{2\pi} \int_{-\infty}^{+\infty} \int_{-\infty}^{+\infty} \int_{-\infty}^{+\infty} K(\Theta, \tau) f^* \left(u - \frac{\tau}{2}\right) f \left(u + \frac{\tau}{2}\right) e^{-j(\Theta t + \omega \tau - \Theta u)} du d\tau d\Theta, \quad (12)$$

wobei durch Wahl der Kernfunktion $K(\Theta, \tau)$, mit Θ als Frequenz und τ als Zeit in der Ambiguity-Domäne, verschiedene Zeit-Frequenzverteilungen der Cohenschen Klasse erzielt werden können. Für die weithin bekannte Wignerverteilung gilt beispielsweise $K(\Theta, \tau) = 1$.

Die kontinuierliche Wavelettransformation mit den Waveletkoeffizienten C , der Skalierung s , der Translation (Position) p sowie dem Mother-Wavelet ψ wird beschrieben durch

$$C(s, p) = |s|^{-1/2} \int_{-\infty}^{+\infty} f(t) \psi\left(\frac{t-p}{s}\right) dt \quad \text{mit} \quad s, p \in R, \quad s \neq 0. \quad (13)$$

Die objektive Auswahl unter Transformationsmethoden, die zu ähnlichen Zeit-Frequenzverteilungen der Koeffizienten führen, kann recht leicht über die Bestimmung der diagnostischen Fähigkeiten extrahierter Parameter zur Verteilungscharakterisierung (Amplituden, Schwerpunkte, etc.) erfolgen, wobei die Parameter bei allen Verteilungen jeweils gleich definiert sein müssen. Dickhaus et al. beispielsweise wählten, im Vergleich hierzu, bei der Analyse von Spätpotenzialen im EKG den besten Kern sogar manuell unter subjektiven Gesichtspunkten aus [Dick98].

Schwieriger gestaltet sich die objektive Auswahl bei Transformationsmethoden, die auch zu qualitativ verschiedenen Koeffizientenverteilungen führen. Hierbei können, bedingt durch die Unterschiedlichkeit, keine konkreten Parameterdefinitionen gegeben werden, die allen Transformationsvorschriften in der gleichen Weise gerecht werden. Es besteht in der Regel keine Möglichkeit zur quantitativen Einschätzung darüber, welches Mother-Wavelet am besten geeignet ist, pathophysiologisch relevante Informationen aus einem Signal zu extrahieren.

Es besteht die Frage, ob ungeachtet dieses Sachverhaltes dennoch ein Kriterium entwickelt werden kann, das die diagnostischen Fähigkeiten der diversen Koeffizientenverteilungen pauschal zu quantifizieren vermag. Im Rahmen dieser Dissertationsschrift soll eine Methodik eingeführt werden, die basierend auf einem allgemeinen Maß zu einer Entscheidung gelangt, welche Transformationsvorschrift resp. welches Mother-Wavelet am besten geeignet ist, pathologisch veränderte hämodynamische Verhältnisse in IPG oder IKG zu detektieren. Die Aufgabe besteht darin, den Informationsunterschied zwischen physiologischen und pathologischen Zeit-Frequenzverteilungen zu quantifizieren. Die praktische Umsetzung dieser Vorüberlegungen soll im nächsten Abschnitt erläutert werden.

5.3.2.2 Methodische Umsetzung einer objektiven Wavelet-Auswahl

Im Rahmen dieser Arbeit werden neben den gebräuchlichsten Vertretern der Cohenschen Klasse auch 116 verschiedene Mother-Wavelets untersucht, inwieweit sie zur impedanzplethysmographischen Diagnostik kardiovaskulärer Erkrankungen geeignet sind. Die objektive Auswahl der diesbezüglich günstigsten Waveletfunktion unterliegt den im letzten

Abschnitt getroffenen Restriktionen aufgrund der qualitativ unterschiedlichen Verteilungen von Waveletkoeffizienten.

Die Verwendung dieser ausgewählten Waveletfunktion führt zum größten Informationsunterschied zwischen physiologischen und pathologischen Verteilungen von Waveletkoeffizienten unter den analysierten Mother-Wavelets. Die hier einzuführende Methodik nutzt Shannons Entropie H als Informationsmaß:

$$H(x) = - \int_{-\infty}^{+\infty} p(x) \lg(p(x)) dx, \quad (14)$$

wobei die Waveletkoeffizienten durch x und die relative Häufigkeit der Koeffizientenwerte durch p repräsentiert werden.

Nach adäquater Skalierung in Zeit- und Skalenrichtung werden die Verteilungen der Waveletkoeffizienten jeweils von zehn gesunden Probanden und von zehn Patienten gemittelt, damit mit den entstandenen mittleren Koeffizientenverteilungen die Entropien berechnet werden können. Die Wahl fällt dann auf das Mother-Wavelet i , bei dem die Entropiedifferenz ΔH_i am größten ist:

$$\Delta H_i = H_i^{Pat} - H_i^{Prob}, \quad 1 \leq i \leq 116, \quad (15)$$

wobei H_i^{Pat} und H_i^{Prob} die Entropien der gemittelten Verteilungen von Patienten (Pat) und Probanden (Prob) darstellen.

5.3.2.3 Evaluierung der Methode

Die vorgestellte Methodik zur objektiven Auswahl eines Mother-Wavelets liefert für jede der 116 untersuchten Waveletfunktionen einen Wert ΔH , der den Informationsunterschied zwischen physiologischen und pathologischen Koeffizientenverteilungen quantifiziert.

Die Bewertung der Auswahlmethode, inwieweit ΔH den realen Gegebenheiten entspricht, soll exemplarisch anhand ausgewählter Mother-Wavelets betrachtet werden, da die qualitative Unterschiedlichkeit der Koeffizientenverteilungen einen einheitlichen quantitativen Vergleich entsprechend den Vorüberlegungen nicht erlaubt.

5.3.3 Analyse des peripheren Impedanzplethysmogramms

5.3.3.1 Untersuchungen im Zeitbereich

Amplituden- und Zeitparameter:

Die einfachsten Merkmale zur Beschreibung des IPGs im Zeitbereich stellen Amplituden- und Zeitparameter dar, deren Definitionen beispielsweise bei Schüler zu finden sind [Schü98]. Eine Auswahl dieser Parameter zeigt Abbildung 10 in Verbindung mit Tabelle 5.

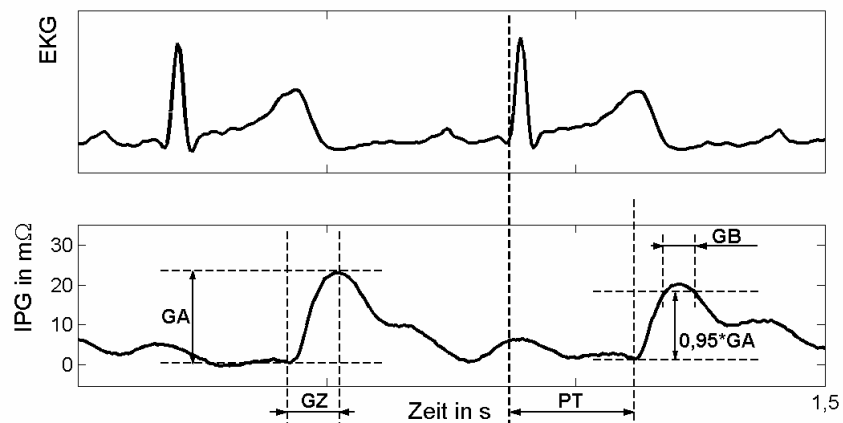


Abbildung 10: Darstellung von EKG und IPG in zeitlichem Bezug zueinander. Einige Parameter nach [Schü98] sind eingezeichnet.

Tabelle 5: Auswahl von Amplituden- und Zeitparametern, nach [Schü98]

Parameter	Einheit	Erklärung
Grundimpedanz Z_0	Ω	Absolute Impedanz zum Zeitpunkt des Maximums der systolischen Welle
Propagationszeit PT	ms	Zeit zwischen Q-Zacke im EKG und Beginn des systolischen Anstiegs im peripheren Signal
Gipfelzeit GZ	ms	Zeitspanne vom Beginn des systolischen Anstieges bis zum Erreichen der Gipfelamplitude des IPGs
Gipfelbreite GB	ms	Zeitspanne von 95% der Gipfelamplitude vor dem Gipfel bis zum Abfall auf den 95%-Wert nach dem Maximum des IPGs
Gipfelamplitude GA	$M\Omega$	Amplitude des IPG gemessen vom Beginn des Anstieges der systolischen Welle bis zum Maximum der Pulswelle
Maximaler Anstieg MA	$m\Omega s^{-1}$	Maximale Amplitude in 1. Ableitung des IPGs (bezogen auf Nulllinie)
Impedanzquotient IQ	1	Quotient aus Gipfelamplitude und Grundimpedanz
Anstiegsquotient AQ	s^{-1}	Quotient aus maximalem Anstieg und Grundimpedanz
Pulsquotient PQ	%	Anteil des systolischen Anstiegs an der Gesamtpulswelle: $PQ = GZ / (RR - GZ) * 100$, RR: Herzperiodendauer

Parameter zur Beschreibung des Krümmungsverhaltens:

Der Krümmung im katakroten IPG-Abschnitt wird eine hohe diagnostische Bedeutung beigemessen, da sie Hinweise auf die Arterienwandelastizität geben kann. Bei paV_k-Patienten ist die Krümmung kaum noch vorhanden [Schü98]. In Anlehnung an [Rolk79] werden die Anzahl der Extrem- und Wendepunkte im erwähnten IPG-Abschnitt bestimmt. Darüber hinaus wird analog zu [Wüns81] eine Sekante („fallende Gerade“) an das katakrote IPG angelegt (s. Abbildung 11). Als Parameter werden beispielsweise das Flächenverhältnis FV sowie die Schnittpunkte der „fallenden Geraden“ mit dem IPG bestimmt [Zer04DA]:

$$FV = \frac{F_2}{F_1}. \quad (16)$$

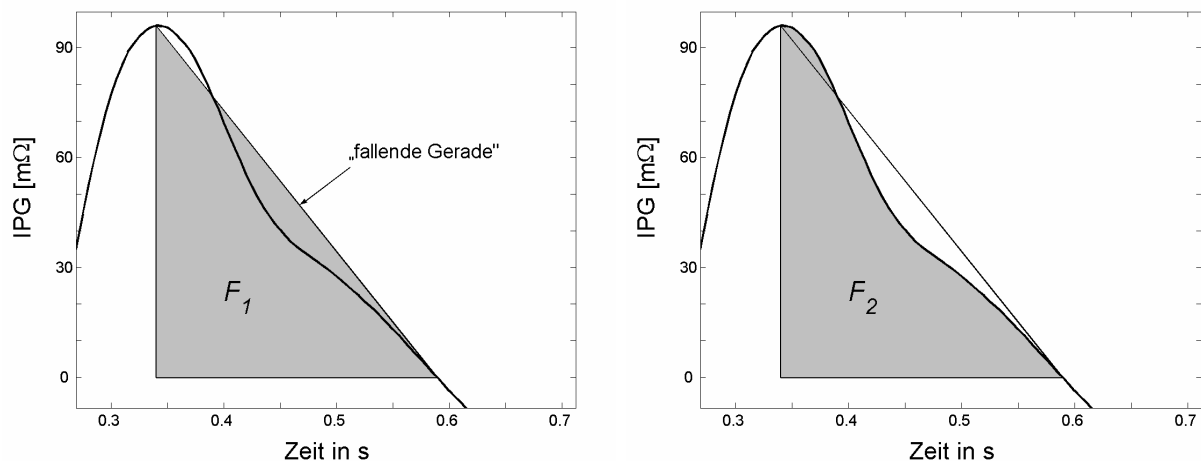


Abbildung 11: Flächen F_1 (links) und F_2 (rechts) eines Probanden.

Die „fallende Gerade“ schneidet Maximum und ersten Schnittpunkt nach dem Maximum des IPGs mit der Nulllinie, nach [Zer04DA].

Ein im Rahmen dieser Arbeit neu entwickelter Ansatz zur Beschreibung des Krümmungsverhaltens des IPGs stellt die Verwendung differentialgeometrischer Parameter dar [Zerb04]. Zum einen kann die Berechnung der Bogenlänge Aufschluss über das Krümmungsverhalten geben. Zum anderen kann aber auch die Krümmungsfunktion κ verwendet werden, die sich für eine ebene Kurve y in der folgenden Weise bestimmen lässt [Bron96]:

$$\kappa = \frac{y''}{\sqrt{(1+y'^2)^3}} \quad (17)$$

Aus κ lassen sich eine Vielzahl an Merkmalen bestimmen. Als Beispiele seien hier die Zeitpunkte der Krümmungsextrema und verschiedene Flächeninhalte genannt.

5.3.3.2 Untersuchungen im Zeit-Frequenzbereich

Als Weiterentwicklung von [Bert02DA] werden die Zeit-Frequenzverteilungen als Ganzes einer Analyse unterzogen (analog Vorgehen zu Abschnitt 5.3.4.2), um die Eignung zeitaufgelöster Frequenzparameter für die Diagnostik der paVk feststellen zu können. Darüber hinaus sollen die seinerzeit getroffenen Aussagen an dem in dieser Arbeit zur Verfügung stehenden Patientenkollektiv verifiziert werden.

Zur Transformation werden die kontinuierliche Wavelettransformation (116 Mother-Wavelets) und Vertreter der Cohenschen Klasse (Wigner-, Exponential- und Konus-Kern-Verteilung) mit dem Ziel untersucht, die für die paVk-Diagnostik beste Transformation zu ermitteln.

Zur Reduktion von Kreuzterm-Interferenzen, wie sie bei bilinearen Transformationen wie denen der Cohenschen Klasse auftreten und welche die Interpretation der Energiedichteverteilung wesentlich erschweren, besteht bei realen Signalen $f(t)$ wie IPG und IKG die Möglichkeit, das analytische Signal $f_a(t)$ zu verwenden:

$$f_a(t) = f(t) + jH\{f(t)\} \quad (18)$$

mit $H\{f(t)\}$ als der Hilberttransformierten des realen Signals $f(t)$. Das analytische Signal reduziert Kreuzterm-Interferenzen derart, dass die negativen Spektralanteile unter Beibehaltung der Signalenergie entfernt werden. Kreuzterme, die durch negative Spektralanteile hervorgerufen werden, treten somit in der Zeit-Frequenzebene nicht auf [Qian02, Will98].

5.3.3.3 Impedanzplethysmographische Beurteilung der peripheren arteriellen Perfusion ohne Abhängigkeit von Messbedingungen

Voruntersuchungen haben gezeigt, dass die pulssynchronen Impedanzänderungen in der Peripherie in hohem Maße von der Personenlagerung abhängen. Dieser Befund stellt bei Kenntnis der physiologischen und elektrotechnischen Grundlagen eine bare Selbstverständlichkeit dar. Als Konsequenz hieraus müssen sämtliche, bisher angeführte bekannte und neue Parameter als mehr oder weniger abhängig von den Lagerungsbedingungen angesehen werden. Auch bei adäquat durchgeführter Normierung lässt sich die Abhängigkeit nicht vollends beseitigen. Da das Potenzial des IPGs zur paV_k-Diagnostik unbestritten ist, soll in diesem Abschnitt eine Methodik eingeführt werden, die es dem Arzt erlaubt, auch ohne Einhaltung standardisierter Lagerungsbedingungen, sehr schnell und vor allem objektiv zu einer Einschätzung zu gelangen, ob die arterielle Perfusion beeinträchtigt ist.

Die neue Methode basiert auf einem quantitativen Vergleich der IPGs von rechtem und linkem Bein, wobei die Parametrisierung über die Auswertung der Zustandskurve wiederum durch Berechnung des Formfaktors erfolgt (Gleichung 9). In Abbildung 12a sind die mittels Grundimpedanz normierten und nach Ensemble-Averaging entstandenen IPGs von rechtem ($R(t)$) und linkem Bein ($L(t)$) eines Patienten mit paV_k am rechten Bein im Stadium IIb nach Fontaine dargestellt. Trägt man die beiden Kurven gegeneinander auf, so entsteht die periphere Zustandskurve in Abbildung 12b, die auch visuell sehr schnell Aufschluss über die Hämodynamik in peripheren Arterien gibt.

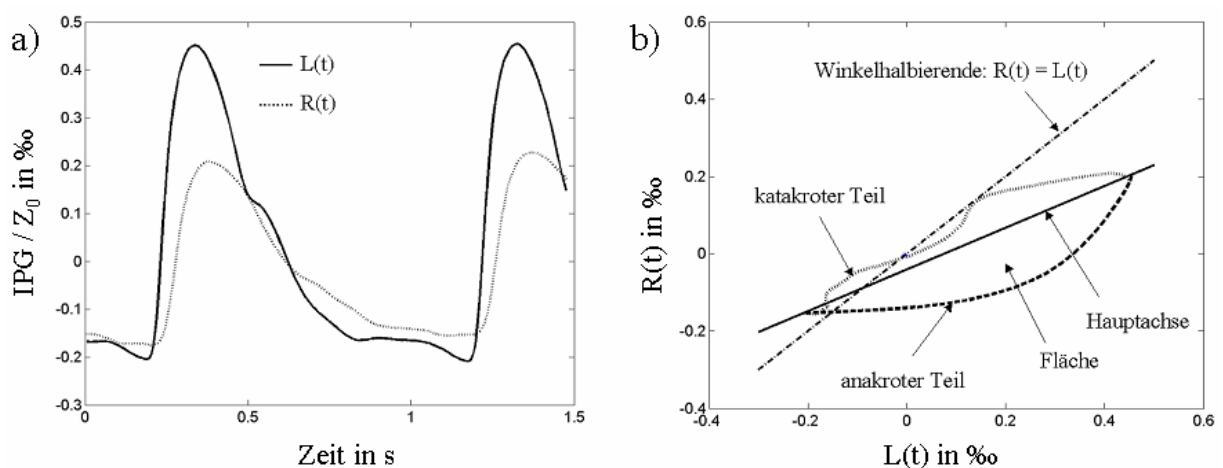


Abbildung 12: a) gemittelte und normalisierte IPGs von rechtem ($R(t)$) und linkem ($L(t)$) Bein eines Patienten mit paV_k am rechten Bein im Stadium IIb nach Fontaine; b) entsprechende Zustandskurve mit den beschreibenden Parametern.

Fläche und Umfang (Summe aus anakrotem und katakrotem Teil) gehen zur Berechnung des Formfaktors in die Gleichung 9 ein.

5.3.3.4 Impedanzplethysmographische Typbestimmung der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit

Bei der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit unterscheidet man Unterschenkel-, Oberschenkel-, Becken- sowie Globaltyp. In diesem Abschnitt soll eine Methode vorgestellt werden, die im Wesentlichen durch standardisierte Elektrodenapplikation an unterschiedlichen Extremitätenstellen (Messabschnitte 1 und 3 in Abbildung 6) eine paVk-Typbestimmung ermöglicht. Da im Rahmen der klinischen Studie in Fulda nur zwei paVk-Patienten mit Unterschenkeltyp untersucht werden konnten, kann die Verifizierung dieser, bisher unbekanntes Herangehensweise nur exemplarisch erfolgen.

Grundlage ist die von Kaindl et al. 1979 und von Filho et al. 1983 [Schu03] gemachte Beobachtung, dass das IPG mehr beeinflusst würde, wenn eine Stenose proximal der Messelektroden vorhanden ist als wenn sie sich zwischen den Messelektroden befindet [Schu03]. Außerdem ist aus der Literatur bekannt, dass sich die Kurvenform um so mehr „normalisiert“, desto weiter der Messabschnitt von der Stenose entfernt ist [Schü98]. Aus dem Verhalten der IPGs aus den Messabschnitten 1 und 3 zueinander kann somit bestimmt werden, beispielsweise durch Quotientenbildung ausgewählter Parameter, ob eine hämodynamische Beeinträchtigung der peripheren arteriellen Strombahn eher proximal oder eher distal vorhanden ist.

5.3.4 Analyse des Impedanzkardiogramms

5.3.4.1 Untersuchungen im Zeitbereich

Amplituden- und Zeitparameter:

Analog zur Peripherie werden auch beim IKG Amplituden- und Zeitparameter definiert, die zur Diagnostik kardialer Erkrankungen aus dem Signal extrahiert werden (s. Abbildung 5 und Tabelle 6).

Tabelle 6: Auswahl gebräuchlicher Amplituden- und Zeitparameter des IKGs

Parameter	Einheit	Erklärung
Grundimpedanz Z_0	Ω	Absolute Impedanz beim Maximum der systolischen Welle im IKG
Präejektionsperiode PEP	ms	Zeit zwischen Q-Zacke im EKG und Steilanstiegsbeginn im IKG
LV-Ejektionszeit $LVET$	ms	Zeitspanne vom Öffnen der Aortenklappe bis zu deren Schluss
Heather-Zeit HZ	ms	Zeit zwischen R-Zacke im EKG und dem Maximum im IKG
Maximum IKG MAX	$m\Omega s^{-1}$	Amplitude des systolischen Peaks im IKG (bezogen auf Nulllinie)
Minimum X-Welle MIN	$m\Omega s^{-1}$	Amplitude der X-Welle im IKG (bezogen auf Nulllinie)
Maximum O-Welle OW	$m\Omega s^{-1}$	Amplitude der O-Welle im IKG (bezogen auf Nulllinie)
Minimum A-Welle AW	$m\Omega s^{-1}$	Amplitude der A-Welle im IKG (bezogen auf Nulllinie)

Detaillierte Analyse der Wellen im IKG:

Im Kapitel 3 wurde gezeigt, dass neben Amplituden auch Formmerkmale von IKG-Wellen Aufschluss über kardiale Erkrankungen liefern können. So beschreibt beispielsweise [Breu98], dass die systolische Welle im Falle einer Aortenklappenstenose neben einer Reduktion auch eine Abflachung aufweise. Deshalb sollen die Spannweiten für 90%, 70%, 50%, 30% und 10% der jeweiligen IKG-Wellenamplitude bestimmt werden. Darüber hinaus wurden auch Kurven- und Flächenintegrale verschiedener IKG-Abschnitte berechnet [Wehr04DA].

5.3.4.2 Untersuchungen im Zeit-Frequenzbereich

Die Analyse des IKGs erfolgte in der Vergangenheit ausschließlich im Zeitbereich. Zur Transformation in den Zeit-Frequenzbereich sollen auch hier, analog zur Peripherie, 116 Wavelets sowie die Kerne der Cohenschen Klasse (Wigner, Exponential und Konus) untersucht werden, um die für die Diagnostik geeignetste Transformationsvorschrift zu ermitteln.

Schematische Analyse der Zeit-Frequenzverteilung:

In Anlehnung an [Dick98] wird eine äquidistante Einteilung der Koeffizientenverteilungen sowohl in Frequenz- als auch in Zeitrichtung vorgenommen. Aus

den so entstehenden Bereichen werden dann Parameter durch Maximumsuche oder auch durch Mittelung der dort vorhandenen Koeffizienten gebildet.

Adaptierte Analyse der Zeit-Frequenzverteilung:

Mehr an den (patho-) physiologischen Verhältnissen orientiert sich die im Folgenden erläuterte Vorgehensweise, wobei bestimmte Abschnitte der Zeit-Frequenzverteilungen einer detaillierten Analyse zugeführt werden. Es soll an dieser Stelle nochmals betont werden, dass nur solche Parameter ausführlicher dargestellt werden, die auch diagnostischen Nutzen a priori versprechen lassen.

Als Konsequenz hieraus folgt, dass sich dieser Abschnitt hauptsächlich mit dem diastolischen IKG (Diagnostik der Mitralklappeninsuffizienz und der koronaren Herzkrankheit) befasst. Die Analyse des systolischen IKGs im Zeit-Frequenzbereich und der damit eventuell zu diagnostizierenden Erkrankungen (Aortenklappeninvitien, koronare Herzkrankheit) ist nicht zielführend, was im späteren Verlauf dieser Arbeit noch ausgeführt und diskutiert werden wird.

Die zeit-frequenzanalytische Betrachtung der isovolumetrischen Relaxation im diastolischen IKG zur Diagnostik von Mitralklappenerkrankungen erfolgt über die Parametrisierung der Koeffizientenverteilung hier am Beispiel der Wavelettransformation derart, dass Merkmale wie Amplituden, Schiefe oder auch Exzeß bei kleinen und hohen Skalen berechnet werden. Zudem soll auch der Schwerpunkt der Verteilung bestimmt und der statistischen Bewertung zur Merkmalsselektion zugeführt werden. Abbildung 13 stellt IKG und die aus der isovolumetrischen Relaxation erhaltene Verteilung von Waveletkoeffizientenbeträgen $|C(s,p)|$ eines gesunden Probanden dar [Bert04].

Eine weitere Form der adaptiven Analyse von Zeit-Frequenzverteilungen aus dem diastolischen IKG-Abschnitt soll im Hinblick auf die Diagnostik der koronaren Herzkrankheit vorgestellt werden. Pathophysiologische Motivation dieser, bisher unbekanntes Herangehensweise ist die Relaxationsstörung des Myokards im Falle einer koronaren Minderperfusion mit einhergehender Hypoxie. Das Frequenzverhalten des diastolischen IKGs soll wiederum am Beispiel der Wavelettransformation illustriert werden, wobei hier das IKG zwischen den Extrempunkten von O- und A-Welle analysiert wird. Das IKG eines gesunden Probanden mit der entsprechenden Verteilung der positiven Waveletkoeffizienten $C(s,p)$ ist in Abbildung 14 dargestellt. In diesem Kontext interessieren nur solche Waveletkoeffizienten, die negative Anstiege im IKG kodieren. Im Beispiel des verwendeten biorthogonalen Spline-Wavelets sind dies die positiven Koeffizienten.

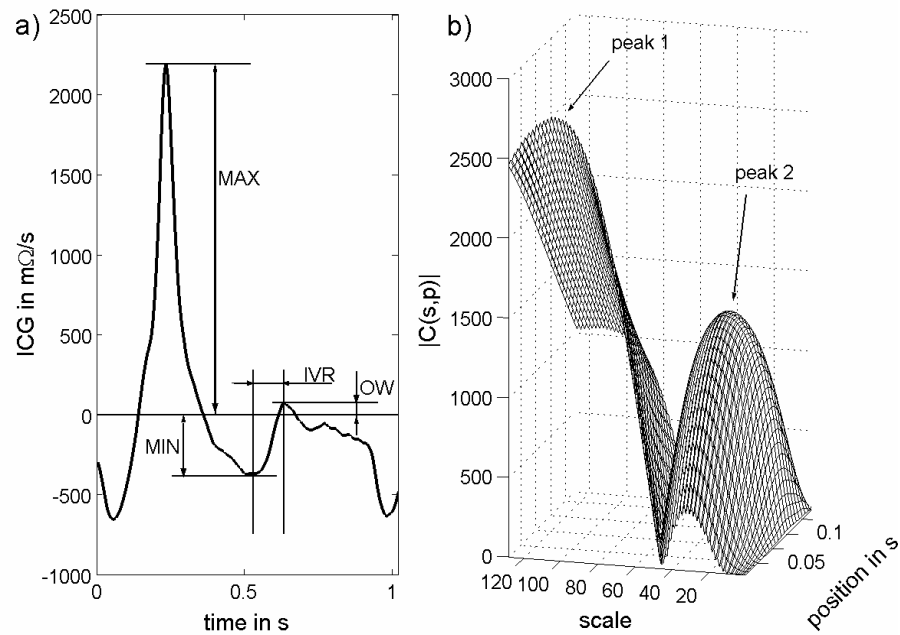


Abbildung 13: a) IKG eines gesunden Probanden; b) Verteilung der Waveletkoeffizientenbeträge aus der isovolumetrischen Relaxation (*IVR*) des IKGs. Ein biorthogonales Spline-Wavelet wurde zur kontinuierlichen Wavelettransformation verwendet [Bert04].

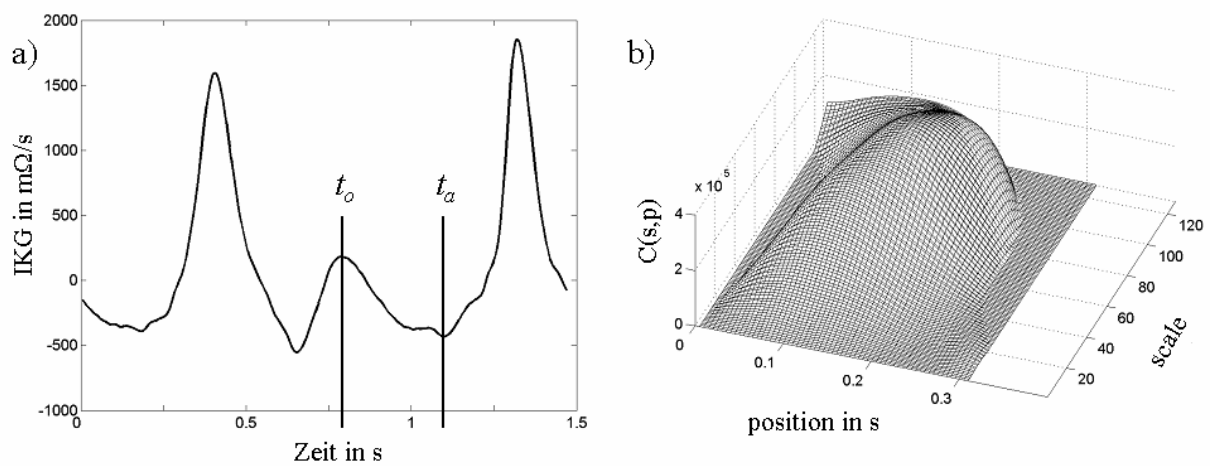


Abbildung 14: a) IKG eines gesunden Probanden. Das Analyseintervall befindet sich zwischen den Zeitpunkten der Extremwerte von O- (t_o) und A-Welle (t_a). b) Positive Waveletkoeffizienten des diastolischen IKGs zwischen t_o und t_a . Ein biorthogonales Spline-Wavelet wurde zur kontinuierlichen Wavelettransformation verwendet.

Neben der Extraktion von bekannten Parametern, wie beispielsweise Maximum, Schiefe, Exzeß oder Schwerpunkt, werden die entstehenden Zeit-Frequenzverteilungen darüber hinaus derart analysiert, dass Merkmale zur Orientierung und Form angegeben werden können. Die Orientierung der Koeffizientenverteilung lässt sich mit Hilfe der binarisierten Verteilung angeben, wobei als Schwelle bei der Binarisierung der Koeffizientenwert genutzt wird, der 80% des maximalen Koeffizientenwertes $C_{max}(s,p)$ entspricht (Empirie). Die Orientierung lässt sich dann leicht durch Bestimmung der Ellipsenhauptachse festlegen:

$$s(p) = m \cdot p + b, \quad (19)$$

wo m die Steigung und b den Schnittpunkt mit der Skalenachse repräsentieren.

Abbildung 15 zeigt die binarisierte Verteilung aus Abbildung 14b mit eingezeichneter Hauptachse $s(p)$.

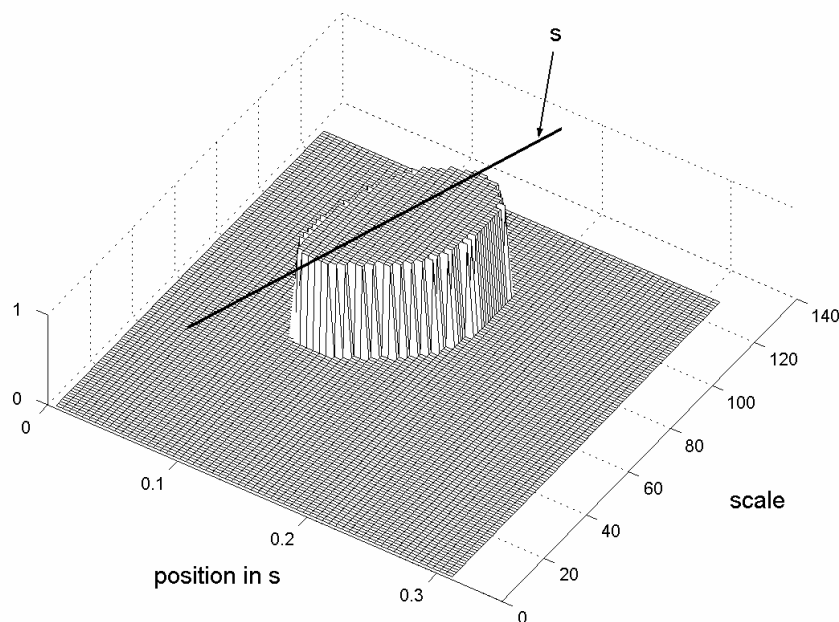


Abbildung 15: Bestimmung der Hauptachse der Verteilung der positiven Waveletkoeffizienten aus Abbildung 14b. Die Binarisierung erfolgt durch einen empirisch bestimmten Schwellwert, der bei 80% des maximalen Koeffizientenwertes liegt. Alle sp -Paare werden Eins gesetzt, deren originaler Waveletkoeffizientenwert größer als der Schwellwert ist, andernfalls Null.

Neben der Orientierung der Zeit-Frequenzverteilung soll auch die Form der Verteilung betrachtet werden. Hierzu wird die Verteilung parallel zur Hauptachse entsprechend nachfolgender Vorschrift untersucht. Ziel ist die Erstellung des Verteilungsprofils orthogonal zur Hauptachse.

$$M(B) = \max(C(s, p)), \left\{ p \in [t_o; t_a], s = m \cdot p + B, b_{\min} \leq B \leq b_{\max} \right\}, \quad (20)$$

wobei t_o und t_a die Zeitpunkte der Extremwerte von O- und A-Welle darstellen und

$$b_{\min} = -m(t_a - t_o), b_{\max} = s_{\max} \text{ für } m > 0 \text{ oder} \quad (21)$$

$$b_{\min} = 0, b_{\max} = t_a m + s_{\max} \text{ für } m < 0. \quad (22)$$

Abbildung 16 zeigt das normalisierte Profil $M(B)/C_{\max}(s,p)$ der Verteilung der positiven Waveletkoeffizienten aus Abbildung 14b. Die Normalisierung wird mit Hilfe des maximalen Koeffizientenwertes $C_{\max}(s,p)$ erreicht.

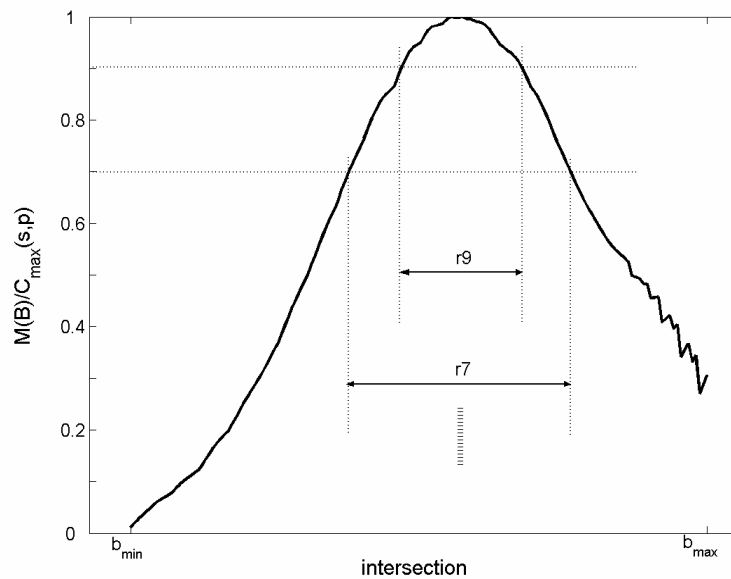


Abbildung 16: Normalisiertes Profil der Koeffizientenverteilung aus Abbildung 14b. Das Profil wurde durch Maximumsuche entlang der Geraden, die sich parallel der Hauptachse befinden, erstellt. Die Normalisierung erfolgt durch den maximalen Koeffizientenwert $C_{\max}(s,p)$.

Die Verteilungsprofile werden derart analysiert, dass die Spannweiten bei verschiedenen Profilwerten, beispielsweise bei 0,9 oder 0,7 (entsprechende Parameter r_9 , r_7) bestimmt werden. Zur Normierung empfiehlt sich der Parameter L mit

$$L = b_{\max} - b_{\min} \quad (23)$$

5.4 Merkmalsselektion

Im Ergebnis der signalanalytischen Betrachtungen von IPG und IKG stehen Parameter, die im günstigen Fall signifikante Unterschiede zwischen Gesunden und Erkrankten aufweisen. Die Überprüfung der Signifikanz erfolgt mit dem U-Test nach Wilcoxon, Mann und Whitney, da dieser verteilungsunabhängig ist und somit keinerlei Kenntnisse (Parameter resp. deren Schätzwerte) über die Zufallsstichproben bekannt sein müssen. Da kein heterogener messtechnischer Umgang der verschiedenen Untersuchungseinheiten erfolgte und somit a priori keine unterschiedlichen Verteilungsformen zu erwarten sind, wird der U-Test dem Test von Kolmogoroff und Smirnow vorgezogen [Sach99].

Im Hinblick auf die zu fordernde Generalisierungsfähigkeit der Klassifikatoren kann eine pauschale Verwendung aller signifikanten Parameter nicht empfohlen werden. Nach dem U-Test gilt es dann die Parameter auszuwählen, die für die diagnostische Entscheidungsfindung sinnvoll verwendet werden können. Hierzu existiert eine Vielzahl an Methoden mit unterschiedlichsten Ansätzen, die auch zu verschiedenen Selektionsergebnissen führen [Weis98, Witt05]. So eine Reduktion der Dimension des Merkmalsraumes bei verschiedenen Erkrankungen nötig erscheint, sollen hierzu Hauptkomponentenanalyse und Klassifikationsbäume (Unpruned Tree) unter Beachtung der Korrelationskoeffizienten nach Pearson eingesetzt werden. Letztere führen zur Elimination redundanter Merkmale. Zudem werden auch Kriterien der klinischen Praktikabilität beachtet, um eine Parameterselektion vorzunehmen. Die Merkmalsselektion wird vollständig in Matlab[®] vorgenommen.

5.5 Klassifikation

In dieser Arbeit sollen mehrere Klassifikationsstrategien dahingehend untersucht werden, inwieweit sie zur impedanzplethysmographischen Diagnostik kardiovaskulärer Erkrankungen geeignet sind. Die Beurteilung der einzelnen Methoden soll durch Sensitivität und Spezifität erfolgen, die nach Ollmar von großer Wichtigkeit bei der Beurteilung eines

diagnostischen Tests seien [Ollm04]. Auf die Manipulation der Ergebnisse zugunsten eines genannten Beurteilungsparameters, beispielsweise durch Nutzung von Receiver-Operating-Characteristic- (ROC-) Kurven, wird verzichtet. Zur Erstellung der Klassifikatoren werden Kreuzvalidierungen vorgenommen (bei peripherer arterieller Verschlusskrankung sowie bei Mitralklappeninsuffizienz 5-fach, bei der koronaren Herzkrankheit 6-fach, bei Aortenklappenvitien wird wegen der relativ geringen Patientenzahl darauf verzichtet).

Neben einer ergebnisorientierten wird auch eine Betrachtung hinsichtlich der Praktikabilität vorgenommen. Es sollen Fuzzy-, Nächste-Nachbar- und Bayesklassifikatoren, Entscheidungsbäume und neuronale Netze (Multi-Layer-Perzeptrons) untersucht werden, die sich in ihren Eigenschaften grundlegend unterscheiden.

Während neuronale Netze auf nichtlinearen Algorithmen beruhen, um beliebig komplexe Aufgaben lösen zu können, verwenden logische Verfahren, zu denen die Klassifikations- oder Entscheidungsbäume gehören, Regeln zur Entscheidungsfindung. Klassifikationsbäume eignen sich auch für hochdimensionale Probleme, wobei die explorativen Fähigkeiten deutlich höher einzuschätzen sind als die der neuronalen Netze, wo ein Bezug zur Physiologie/Pathophysiologie nur unter Einbeziehung statistischer Methoden (z.B. Varianzanalyse, diverse Testverfahren) hergestellt werden kann [Brei93, Weis98, Witt05].

Nächste-Nachbar-Klassifikatoren (k NN) als distanzbasierte Verfahren suchen nach Ähnlichkeiten im Merkmalsraum von zu klassifizierenden neuen Objekten und bereits bekannten vorklassifizierten Objekten. Die Ähnlichkeit drückt sich in verschiedenen Distanzmaßen aus. Als Beispiele seien die euklidische und die Mahalanobis-Distanz genannt. Die Methoden erreichen gute Klassifikationsergebnisse, wobei mitunter empirische Analysen verschiedener Distanzmetriken nötig werden [Weis95, Witt05].

Fuzzy-Inferenz-Systeme (FIS) bieten die Möglichkeit, das im Rahmen von ausgedehnter Literaturrecherche und durchgeführter klinischer Studie angesammelte Expertenwissen bei der Formulierung des Regelsatzes einzubringen. Möglich wird dies durch das Konzept der Fuzzy-Mengen zur Modellierung unscharfer Informationen. Darüber hinaus können die FIS aber auch (semi-) automatisch unter Verwendung neuronaler Netze und der Cluster-Analyse entworfen werden [Both98, Kahl95].

Bayes-Klassifikatoren stellen einfache und intuitive Verfahren dar, die in aller Regel zu guten Klassifikationsergebnissen führen. Ferner bieten sie im zwei- und drei-dimensionalen Raum gute Visualisierungsmöglichkeiten [Fuku90, Weis98].

Die FIS werden durch drei verschiedene Herangehensweisen entwickelt. Zum einen wird das gesammelte Expertenwissen (Expert) und zum anderen das durch ein Lernverfahren (Backpropagation in Verbindung mit kleinsten Fehlerquadraten) optimierte Expertenwissen (Anfis) verarbeitet. Ferner werden Fuzzy-Inferenz-Systeme objektiv aus den Datensätzen mit Hilfe der Cluster-Analyse (Genfis) generiert. Insgesamt werden die unterschiedlichen FIS-Typen Mamdani und Sugeno generiert, die als T-Norm den Minimum- und als S-Norm den Maximumoperator nutzen. Die Realisierung der Fuzzy-Inferenz-Systeme wird mit Hilfe von Matlab[®] vorgenommen.

Eine mächtige Umgebung zum Data Mining stellt das Software-Paket Weka[®] (The University of Waikato, Hamilton, New Zealand) dar, das in dieser Arbeit u. a. Anwendung findet. Hierin sind mehrere Klassifikationsmethoden in verschiedenen Ausprägungen (insgesamt 71) implementiert, die jeweils durch mehrere Parameter modifiziert werden können. Im Rahmen dieser Arbeit werden neben den Fuzzy-Systemen auch Klassifikationsbäume (Weka[®]-Name: J48 Pruned Tree), Multi-Layer-Perzeptrons (MLP), Nächste-Nachbar- (IBk) sowie Bayes-Klassifikatoren (NaiveBayes) in Anlehnung an [Witt05] aufgebaut und diskutiert. Die Standard-Einstellungen der einzelnen Klassifikatoren werden nicht geändert, so dass beispielsweise die Anzahl der nächsten Nachbarn oder diejenige der Hidden-Layer selbständig definiert werden.

6 Ergebnisse

6.1 Similarity-Averaging

Der U-Test nach Wilcoxon, Mann und Whitney zeigt, dass zwischen dem arithmetischen Mittel der r_{SA} (Gleichung 10) der zehn Patienten mit absoluter Arrhythmie nach SA und dem arithmetischen Mittel der Verteilungsmittelwerte der r_{xj} für alle j (Gleichung 11) und alle Arrhythmie-Patienten kein signifikanter Unterschied besteht ($p > 0,05$). Im Gegensatz dazu führt die Anwendung des EAs zu einem signifikanten Unterschied ($p < 0,01$). Bei den Personen mit Sinusrhythmus ist weder für EA noch für SA ein signifikanter Unterschied zwischen den genannten Größen nachweisbar ($p > 0,05$). Diese Ergebnisse gelten sowohl für die Verwendung der Formfaktoren als Ähnlichkeitsmaß als auch für die der Korrelationskoeffizienten, wobei bei den Erstgenannten die Wahrscheinlichkeit eines ersten Fehlers geringer ist.

Abbildung 17a demonstriert die Leistungsfähigkeit von SA exemplarisch anhand des in Abbildung 7 eingeführten Patienten mit absoluter Arrhythmie, wobei Formfaktoren als Ähnlichkeitsmaß aufgrund des letztgenannten Ergebnisses verwendet werden.

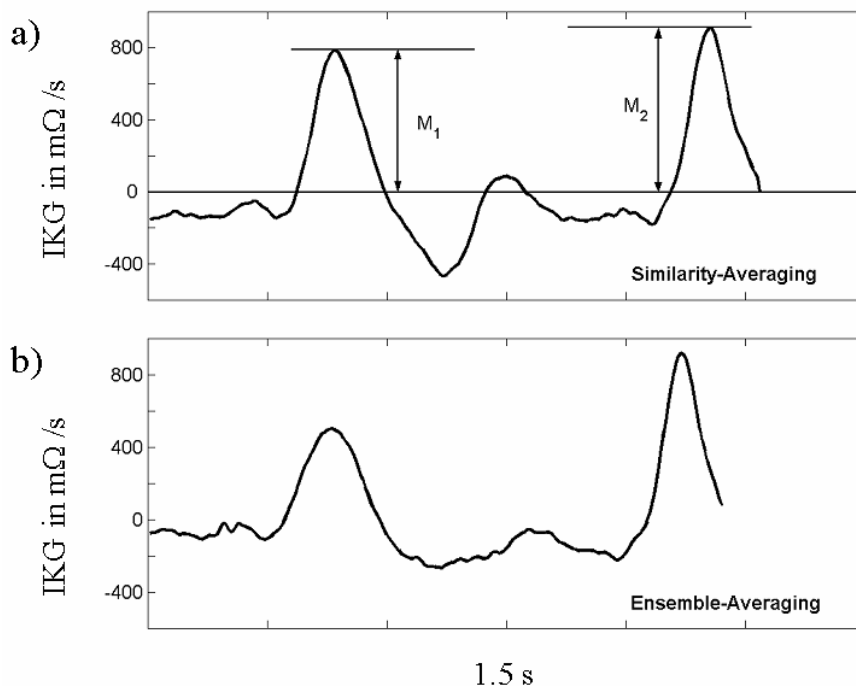


Abbildung 17: Erstellung eines repräsentativen Kurvenstückes. a) Signal nach SA (mit Formfaktoren) und b) Signal nach EA des IKG vom Patienten mit absoluter Arrhythmie aus Abbildung 7.

Es ist offensichtlich, dass die EA-Kurve nicht als repräsentativ für das IKG aus Abbildung 7 bezeichnet werden kann, was durch die Bestimmung des Peakverhältnisses $r=M_1/M_2$ leicht zu quantifizieren ist. Das Peakverhältnis sollte im Falle der Repräsentativität nahe 1 sein. Das Verhältnis der systolischen Peaks im Signal nach SA beträgt $r_{SA}=0,85$. Die Anwendung des konventionellen EA beim IKG des arrhythmischen Patienten führt zum Signalabschnitt, welcher in Abbildung 17b dargestellt ist. Die Berechnung des Peakverhältnisses liefert $r_{EA}=0,55$. Abbildung 18 illustriert die Verhältnisse.

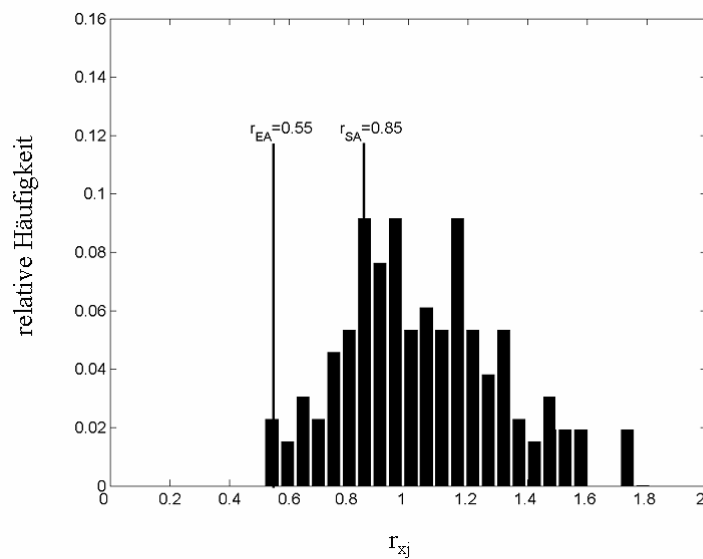


Abbildung 18: Histogramm der Verhältnisse der systolischen Peaks r_{xj} des Arrhythmiepatienten aus Abbildung 7. Die Ergebnisse nach EA (r_{EA}) und SA (r_{SA}) sind dargestellt.

6.2 Auswahl der Transformationsvorschrift in den Zeit-Frequenzbereich

Im Rahmen dieser Arbeit soll die Überprüfung der optimierten Auswahl von Mother-Wavelets exemplarisch anhand des spätdiastolischen IKGs gezeigt werden, wobei die koronare Herzkrankheit Gegenstand der Betrachtungen ist. Es werden 116 Mother-Wavelets mit Hilfe der Entropie untersucht. In Abbildung 19 sind die gemittelten und skalierten Koeffizientenverteilungen von zehn KHK-Patienten und zehn Probanden dargestellt, wobei zur kontinuierlichen Wavelettransformation das Haar-Wavelet verwendet wird. Die Entropiedifferenz beim Haar-Wavelet beträgt 1,56. Dies entspricht dem maximalen Wert unter allen betrachteten 116 Wavelets.

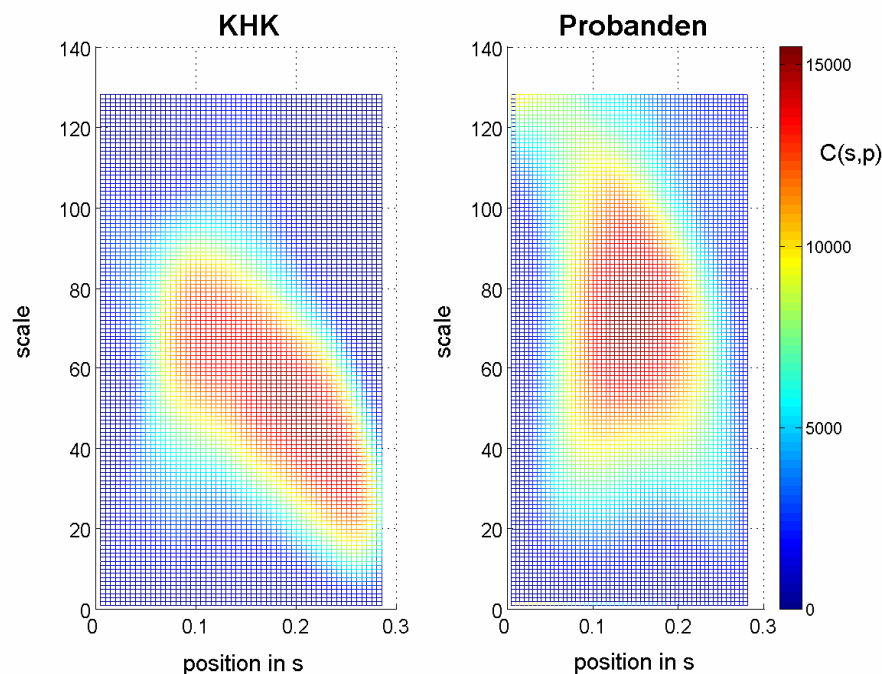


Abbildung 19: Gemittelte und skalierte Koeffizientenverteilungen von zehn KHK-Patienten und zehn Probanden. Zur kontinuierlichen Wavelettransformation wird das Haar-Wavelet verwendet, das zu einer Entropiedifferenz von 1,56 führt.

Im Gegensatz dazu ist bei Verwendung eines Coiflets-Wavelets erster Ordnung eine Entropiedifferenz von 0,004 zu verzeichnen. Die Waveletkoeffizienten nach Transformation mittels Coiflets-Wavelet zeigt Abbildung 20.

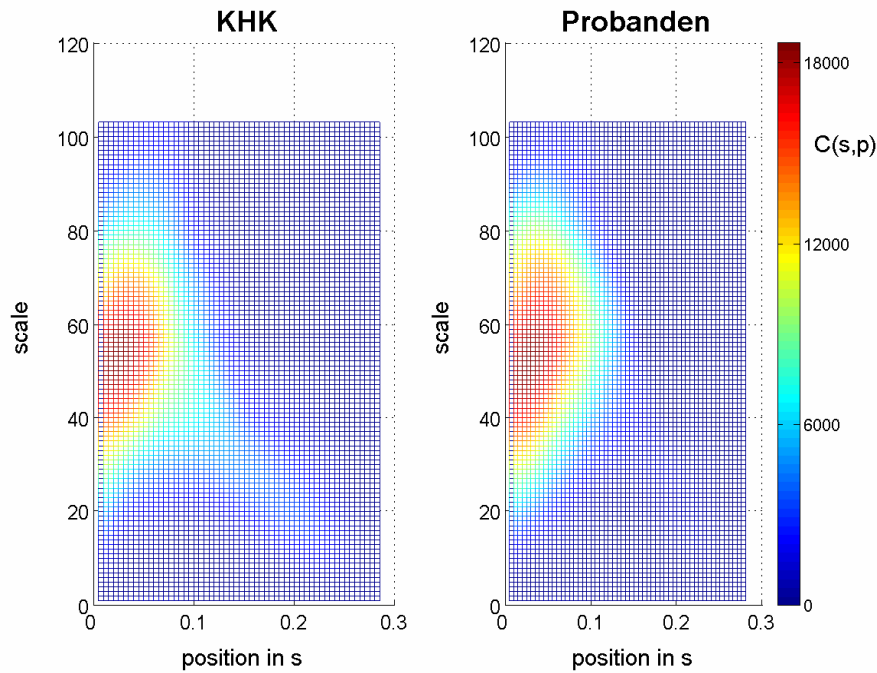


Abbildung 20: Gemittelte und skalierte Koeffizientenverteilungen von zehn KHK-Patienten und zehn Probanden. Zur kontinuierlichen Wavelettransformation wird ein Coiflets-Wavelet erster Ordnung verwendet, das zu einer Entropiedifferenz von 0,004 führt.

6.3 Statistische Analyse

6.3.1 Transformationen in den Zeit-Frequenzbereich

Neben Zeitbereichs- und differentialgeometrischen Analysen werden auch Untersuchungen im Zeit-Frequenzbereich angestellt. Wegen der vorhandenen Kreuztermproblematik bei der IKG-Transformation [Wehr04DA] und der positiven Erfahrungen mit Wavelets im Bereich der EKG-Analyse im Vergleich zu den quadratischen Transformationen der Cohenschen Klasse [Dick95], wird zur zeit-frequenzanalytischen Betrachtung der Signale die kontinuierliche Wavelettransformation verwendet. Hierbei zeigt sich beim peripheren IPG das Gauss-Wavelet sechster Ordnung unter Nutzung der entwickelten Auswahl-Methodik (s. Abschnitt 5.3.2.2) als am besten geeignet, einen pathologisch induzierten Informationsunterschied zwischen Gesunden und paVk-Patienten zu extrahieren. Die Entropiedifferenz beträgt unter Verwendung der negativen Waveletkoeffizienten 0,5.

Werden lediglich die positiven Waveletkoeffizienten genutzt, ergibt das Daubechiers-Wavelet 16. Ordnung eine maximale Entropiedifferenz von 0,36. Das Daubechiers-Wavelet 28. Ordnung liefert bei Betrachtung aller Koeffizienten die größte Entropiedifferenz von 0,29.

Abschnitt 6.2 hat gezeigt, dass die zeit-frequenzanalytische Betrachtung des IKGs zur KHK-Diagnostik am besten unter Verwendung des Haar-Wavelets erfolgt.

Für die MKI-Diagnostik erweist sich das biorthogonale Spline-Wavelet der Ordnung 3.1 als das beste, den Unterschied in der *IVR* zwischen MKI-Patienten und Kontrollpersonen zu extrahieren. Hier konnte als Auswahlkriterium das Verhältnis der Koeffizientenmaxima bei hohen und kleinen Skalen nach kontinuierlicher Wavelettransformation des IKGs in der *IVR* verwendet werden (*peak1/peak2* in Abbildung 13), da in diesem Fall qualitativ ähnliche Koeffizientenverteilungen bei verschiedenen Wavelets vorliegen.

6.3.2 Diagnostik der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit

6.3.2.1 Statistische Analyse extrahierter Parameter

Ein typisches Beispiel physiologischer und pathologischer IPGs im Sinne der paVk zeigt Abbildung 21.

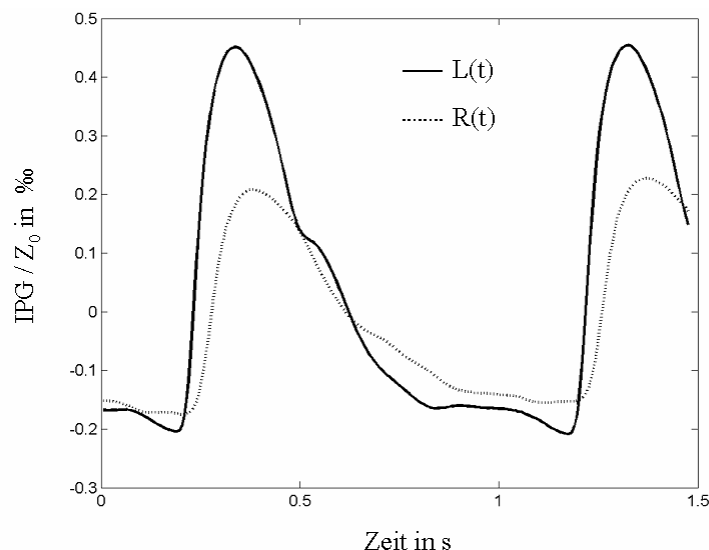


Abbildung 21: Auf die Grundimpedanz (Z_0) normierte IPGs von beiden Beinen eines paVk-Patienten mit verminderter Perfusion lediglich im rechten Bein (Stadium IIb nach Fontaine). Das pathologische IPG weist einen breiteren Gipfel mit verminderter Amplitude und flacherem Anstieg sowie reduzierter Dikrotie auf.

Dargestellt sind die auf die Grundimpedanz normierten IPGs von rechtem und linkem Bein eines Patienten mit paVk am rechten Bein im Stadium IIb nach Fontaine. Es wird deutlich, dass das normierte IPG vom rechten Bein ($R(t)$) bei Vorliegen der paVk einen breiteren Gipfel mit verminderter Amplitude und flacherem Anstieg sowie reduzierter Dikrotie aufweist.

Unter insgesamt 156 extrahierten Parametern aus dem peripheren Impedanzplethysmogramm weisen 15 Merkmale signifikante Unterschiede zwischen 44 gesunden Referenzpersonen und 29 Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit nach dem U-Test von Wilcoxon, Mann und Whitney auf ($p < 0,01$). Sämtliche aufgeführten Parameter sind adäquat normiert.

Da sich pathologische Veränderungen sowohl an einem als auch an beiden Beinen zeigen können, werden IPG-Parameter derjenigen Körperseite der Signifikanzprüfung zugeführt, deren Werte per definitionem tendenziell auf pathologische Verhältnisse schließen lassen. Dies gilt für paVk-Patienten und Probanden gleichermaßen. Nachfolgende Merkmale zeigen signifikante Unterschiede:

- Anzahl der Extrema im katakroten IPG: $AnzEx$
- Anzahl der Wendepunkte im katakroten IPG: $AnzWp$
- Flächenverhältnis: FV
- die auf die Gipfelamplitude GA normierte Amplituden des ersten, dritten und fünften Krümmungsmaximums: χ_1, χ_3, χ_5
- Impedanzquotient: IQ
- Anstiegsquotient: AQ
- Pulsquotient: PQ
- Formfaktor: Ff
- die mittels HR normierte Fläche unter der Krümmungsfunktion: A_{norm}
- die mittels RR-Abstand im EKG normierte Bogenlänge des katakroten IPGs: S_{norm}
- die, bezogen auf den RR-Abstand im EKG, prozentualen Zeitpunkte des ersten, zweiten und dritten Krümmungsmaximums (bestimmt ab Zeitpunkt des Maximums im IPG): $t\chi_1, t\chi_2, t\chi_3$

6.3.2.2 Typbestimmung der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit

Lediglich zwei Patienten weisen eine paV_k vom Unterschenkeltyp auf, so dass die Überlegungen zur Abgrenzung dieser Patienten von denjenigen mit Oberschenkel- und Beckentyp nur exemplarisch verdeutlicht werden können. Eine einfache Herangehensweise stellt beispielsweise das Verhältnis der Anstiegsquotienten AQ aus den Messabschnitten 1 und 3 dar (siehe Abbildung 6). Abbildung 22 zeigt diese AQ -Verhältnisse für beide Beine aller untersuchten paV_k-Patienten.

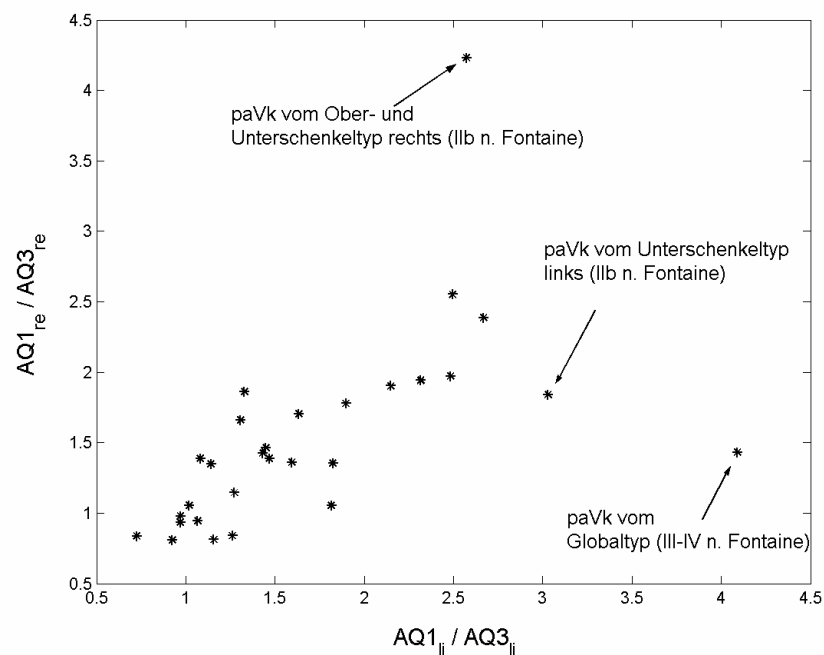


Abbildung 22: Verhältnisse der Anstiegsquotienten (AQ) aus den Messabschnitten 1 und 3 für beide Beine aller paV_k-Patienten. Die beiden Patienten mit Unterschenkeltyp separieren sich deutlich von den übrigen Patienten. Der Patient mit Globaltyp im Stadium III-IV tritt als Ausreißer auf.

Es wird deutlich, dass die Separation der Patienten mit Unterschenkeltyp, basierend auf der Beobachtung von Kaindl et al. 1979 und von Filho et al. 1983 [Schu03], gut durch die Bildung des AQ -Verhältnisses erreicht werden kann. Ein Patient mit schwergradiger paV_k vom Globaltyp tritt ob des schlechten Signalzustandes als Ausreißer in Erscheinung. Für die Intention einer Früherkennung ist dies jedoch ohne Belang.

6.3.3 Diagnostik der koronaren Herzkrankheit

Typische Beispiele physiologischer und pathologischer IKGs im Sinne der KHK illustriert Abbildung 23. Es zeigt sich, dass das IKG bei Vorliegen der KHK, insbesondere im diastolischen Teil, deutliche Unterschiede zum IKG eines gesunden Probanden aufweist.

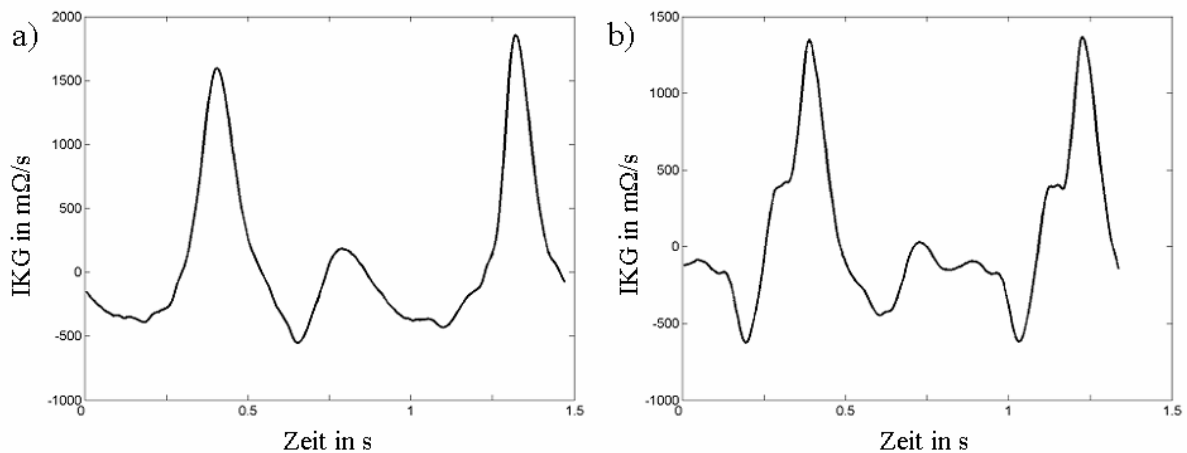


Abbildung 23: Impedanzkardiogramme eines koronar gesunden Probanden (a) und eines Patienten mit Mehr-Gefäß-KHK mit stabiler Angina Pectoris im Stadium III nach CCS (b). Wesentliche Unterschiede der beiden IKGs sind insbesondere im diastolischen Abschnitt erkennbar.

Die statistische Analyse durch den U-Test bei insgesamt 158 Parametern liefert für 29 Merkmale signifikante Unterschiede zwischen 18 gesunden Probanden und 41 Patienten mit Mehr-Gefäß-KHK. Auch hier wurde streng auf eine geeignete Normierung der Parameter geachtet. Folgende Parameter erscheinen prinzipiell für die KHK-Diagnostik geeignet zu sein:

- Kontraktilitätsindex: IC
- Beschleunigungsindex: AI
- Verhältnis der maximalen Beträge der ersten Detailinformation nach diskreter Wavelettransformation im auf- und absteigenden Ast des systolischen Peaks im IKG: CI
- auf Grundimpedanz Z_0 normierte Amplitude der X-Welle im IKG: MIN_{Z_0}
- auf Amplitude des systolischen Peaks MAX normierte Amplitude der X-Welle im IKG: MIN_{MAX}

- acht neue Parameter, welche die Breiten von systolischem Peak (C-Welle) und X-Welle auf unterschiedlichen Höhen bezogen auf das jeweilige Wellenmaximum quantifizieren (systolischer Peak: 90%, 70%, 50%, 30%, 10%; X-Welle: 50%, 30%, 10%), wobei die Normierung durch den RR-Abstand erfolgt: $C9_{RR}$, $C7_{RR}$, $C5_{RR}$, $C3_{RR}$, $C1_{RR}$, $X5_{RR}$, $X3_{RR}$, $X1_{RR}$
- insgesamt 16, bisher unbekannte Parameter, die aus der späten Diastole durch die in Abschnitt 5.3.4.2 eingeführte Methodik zur Analyse von Zeit-Frequenz-Koeffizientenverteilungen extrahiert werden. Die Normierung wird mit Hilfe des RR-Abstandes, des Parameters L sowie durch Kombination der Profil-Spannweiten untereinander erreicht: $r9_{RR}$, $r7_{RR}$, $r5_{RR}$, $r3_{RR}$, $r1_{RR}$, $r9_L$, $r7_L$, $r5_L$, $r3_L$, $r9_{r7}$, $r9_{r5}$, $r9_{r3}$, $r9_{r1}$, $r7_{r1}$, $r5_{r1}$, $r3_{r1}$

6.3.4 Diagnostik von Klappenvitien

6.3.4.1 Mitralklappenvitien

Typische Beispiele physiologischer und pathologischer IKGs im Sinne der Mitralklappeninsuffizienz zeigt Abbildung 24. Das IKG bei MKI weist eine deutlich erhöhte frühdiastolische Welle (O-Welle) auf.

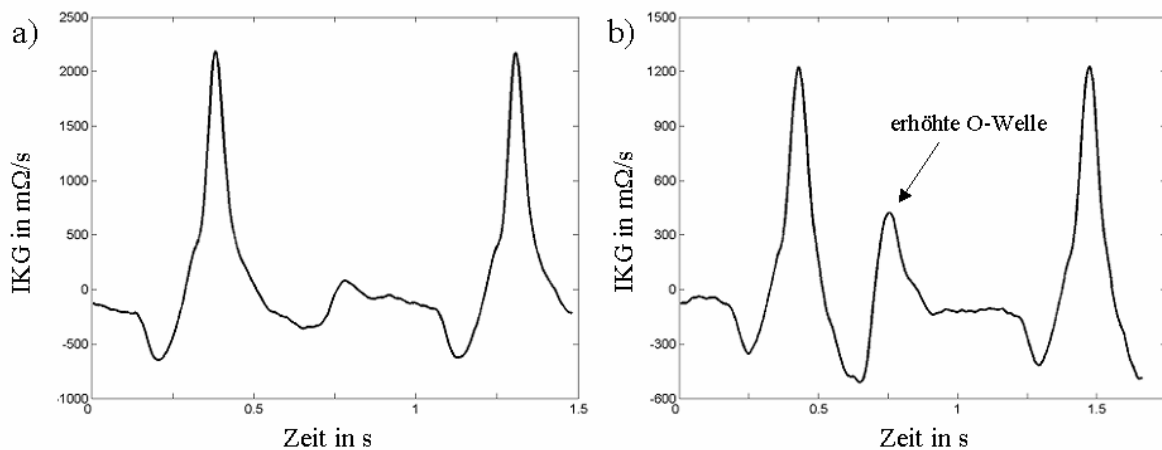


Abbildung 24: Impedanzkardiogramme eines gesunden Probanden (a) und eines Patienten mit Mitralklappeninsuffizienz dritten Grades (b). Das IKG des MKI-Patienten weist eine erhöhte O-Welle auf.

Die statistische Analyse des U-Tests nach Wilcoxon, Mann und Whitney ergibt für die Diagnostik der Mitralklappeninsuffizienz (17 MKI-Patienten, 31 Referenzpersonen) nachfolgende 14 signifikante Parameter (insgesamt 158 Parameter):

- Verhältnis der maximalen Beträge der ersten Detailinformation nach diskreter Wavelettransformation im auf- und absteigenden Ast der O-Welle im IKG: OI_1
- Verhältnis der Koeffizientenmaxima nach kontinuierlicher Wavelettransformation des IKGs in der isovolumentrischen Relaxation bei hohen und kleinen Skalen: OI_2
- Mitral Regurgitation Ratio: MRR
- auf Grundimpedanz Z_0 normierte Amplitude der X-Welle im IKG: MIN_{Z_0}
- auf Amplitude des systolischen Peaks MAX normierte Amplitude der X-Welle im IKG: MIN_{MAX}
- auf Grundimpedanz Z_0 normierte Amplitude der O-Welle im IKG: OW_{Z_0}
- auf Amplitude des systolischen Peaks MAX normierte Amplitude der O-Welle im IKG: OW_{MAX}
- Parameter, welche die Breiten von systolischem Peak (C-Welle) und X-Welle auf unterschiedlichen Höhen bezogen auf das jeweilige Wellenmaximum (systolischer Peak: 70%, 50%; X-Welle: 50%, 30%, 10%) quantifizieren, wobei die Normierung durch Kombination untereinander resp. durch den RR-Abstand erfolgt: $C7_{C1}$, $C5_{C1}$, $X5_{RR}$, $X3_{RR}$, $X1_{RR}$
- Parameter, die aus der späten Diastole durch die in Abschnitt 5.3.4.2 eingeführte Methodik zur Analyse von Zeit-Frequenz-Koeffizientenverteilungen extrahiert werden. Die Normierung wird mit Hilfe des Parameters L erreicht: $r3_L$, $r1_L$

Für die Diagnostik der Mitralklappenstenose können keine signifikanten Parameter angegeben werden, da lediglich zwei Patienten mit dieser, relativ seltenen Klappenerkrankung impedanzkardiographisch untersucht werden konnten.

6.3.4.2 Aortenklappenvitien

Der U-Test liefert bei insgesamt 158 Parametern für die Aortenklappeninsuffizienz (neun AKI-Patienten, 30 Referenzpersonen) einen und für die Aortenklappenstenose (sechs AKS-Patienten, 30 Referenzpersonen) fünf Parameter, die zwischen Gesunden und Patienten

mit der jeweiligen Klappenerkrankung signifikante Unterschiede aufweisen. Eine adäquate Normierung der Parameter wurde vorgenommen.

Im Falle der Aortenklappeninsuffizienz weist lediglich der Parameter CI einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen auf. Dieser Parameter zeigte bereits bei der KHK-Diagnostik signifikante Unterschiede.

Für die Aortenklappenstenose lassen sich nachfolgende signifikante Parameter benennen, wobei OI_2 , $C7_{CI}$ sowie $C5_{CI}$ bei der MKI- und $r9_{r7}$ sowie $r9_{r3}$ bei der KHK-Diagnostik ebenfalls signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen aufwiesen. Nachfolgende Abbildung 25 unterstreicht exemplarisch, dass der erwartete und in der Literatur [Breu98] dokumentierte Nachweis der beeinträchtigten linksventrikulären Ejektion im IKG nicht notwendigerweise geführt werden kann. Dargestellt sind die normierten IKGs nach EA von Patienten mit und ohne AKS, wobei die Auswahl dieser Patienten durch die ähnliche Herzrate motiviert war. Die Normierung erfolgt durch das Maximum im jeweiligen Signal.

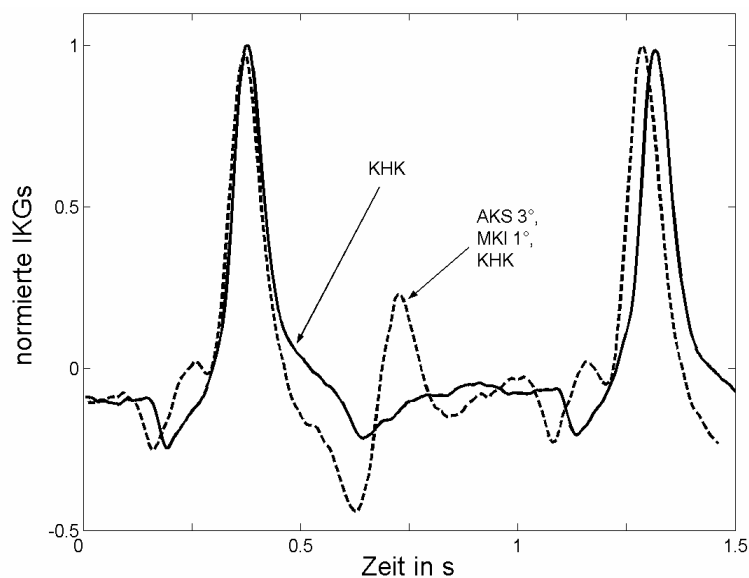


Abbildung 25: Normierte IKGs von Patienten mit und ohne AKS. Zur Normierung werden die Maxima im jeweiligen gemittelten Signal verwendet. Die in der Literatur beschriebene Veränderung des systolischen Peaks bei AKS ist nicht erkennbar.

6.4 Dimensionsreduzierte Merkmalsräume

6.4.1 Auswahl peripherer Parameter zur Diagnostik der paVk

6.4.1.1 Hauptkomponentenanalyse

Die Hauptkomponentenanalyse der in Abschnitt 6.3.2.1 vorgestellten signifikanten Parameter zur paVk-Diagnostik zeigt, dass die erste Hauptkomponente 94 Prozent der gesamten, in diesem Merkmalsraum steckenden Varianz erklärt. Die erste Hauptkomponente ist fast identisch mit A_{norm} .

6.4.1.2 Entscheidungsbaum

Ein Klassifikationsbaum, der basierend auf allen signifikanten Parametern hinsichtlich der paVk-Diagnostik aufgebaut wird, verwendet die nachfolgenden Parameter, wobei die Reihenfolge Ausdruck für die Wichtigkeit der Parameter im Entscheidungsfindungsprozess des Baums ist: FV , IQ , χ_1 .

6.4.1.3 Klinische Praktikabilität

Für die Frühdiagnostik der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit sind Parameter besonders gut geeignet, die sich in einfacher Weise bestimmen lassen. Hierzu gehört der Impedanzquotient IQ . Darüber hinaus bietet die Analyse der peripheren Zustandskurve in Form des Formfaktors Ff eine weitere Möglichkeit, sogar unabhängig von Messbedingungen zu einer Einschätzung bezüglich der peripheren arteriellen Perfusion zu gelangen. Neben dieser quantitativen Betrachtung erlaubt die periphere Zustandskurve ferner auch eine qualitative Beurteilung „auf einen Blick“.

6.4.2 Auswahl zentraler Parameter zur Diagnostik der KHK

6.4.2.1 Hauptkomponentenanalyse

Für die Diagnostik der KHK erweisen sich die in Abschnitt 6.3.3 aufgeführten 29 Parameter als signifikant. Die Hauptkomponentenanalyse dieses Merkmalsvektors führt zum wichtigen Ergebnis, dass durch die ersten vier Hauptkomponenten 89 Prozent und die ersten sechs 94 Prozent der im Merkmalsraum vorhandenen Varianz erklärt werden kann.

Ungeachtet dieses Ergebnisses bleibt festzustellen, dass lediglich die beiden ersten Hauptkomponenten in der Lage sind, KHK-Patienten von Referenzpersonen signifikant zu trennen.

6.4.2.2 Entscheidungsbaum

Ein aufgebauter Entscheidungsbaum selektiert die Parameter IC und $r\mathcal{Q}_{RR}$, wobei auch hier die Reihenfolge Ausdruck für die Wichtigkeit im Entscheidungsfindungsprozess ist.

6.4.3 Auswahl zentraler Parameter zur Diagnostik von Klappenvitien

6.4.3.1 Vorbemerkung

Wegen der mangelnden Anzahl an Patienten mit Mitralklappenstenose und der geringdimensionalen Merkmalsräume für die Diagnostik von Aortenklappenvitien soll nur die Mitralklappeninsuffizienz im Folgenden näher betrachtet werden.

6.4.3.2 Hauptkomponentenanalyse

Die Hauptkomponentenanalyse der signifikanten Parameter aus Abschnitt 6.3.4.1 zur Diagnostik der Mitralklappeninsuffizienz ergibt als wesentliches Ergebnis, dass die ersten vier Hauptkomponenten 88 Prozent der im Merkmalsraum immanenten Varianz repräsentieren. Ähnlich den Verhältnissen bei der koronaren Herzkrankheit, sind auch hier lediglich die zweite und die vierte Hauptkomponente signifikant bezüglich der Diagnostik mitraler Regurgitation.

6.4.3.3 Entscheidungsbaum

Der basierend auf dem Merkmalsvektor aus Abschnitt 6.3.4.1 aufgebaute Entscheidungsbaum nutzt OW_{MAX} , X_{Z0} und $r5_{r1}$, wobei der Einfluss des letztgenannten Parameters auf die Gesamtleistung des Entscheidungsbaumes nur von untergeordneter Bedeutung ist.

6.5 Klassifikationsstrategien

6.5.1 Diagnostik der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit

6.5.1.1 Merkmalsvektor nach Hauptkomponentenanalyse

In der nachfolgenden Abbildung 26 sind die Ergebnisse unterschiedlicher Klassifikationsstrategien zur Diagnostik der paV_k dargestellt, wobei die Dimension des Merkmalsraums mit Hilfe der Hauptkomponentenanalyse derart reduziert wird, dass lediglich die erste Hauptkomponente Eingang zum Klassifikationsprozess findet.

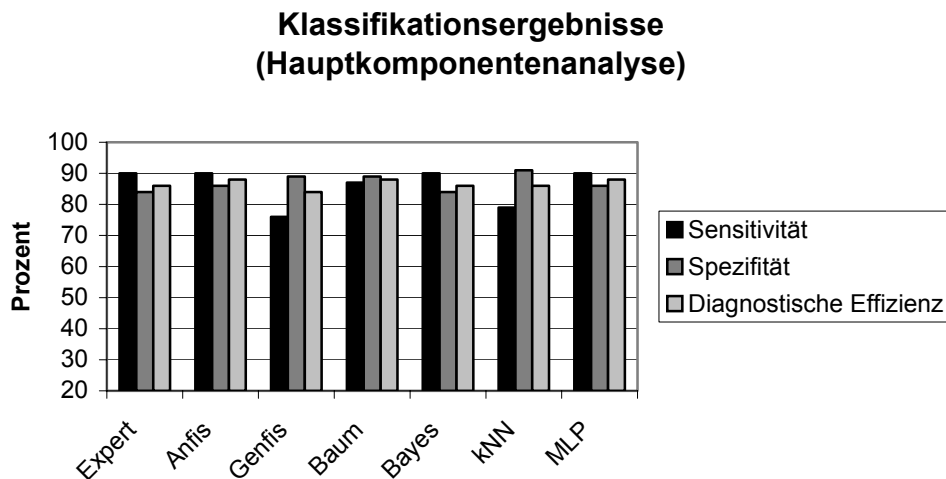


Abbildung 26: Ergebnisse verschiedener Klassifikationsverfahren zur Diagnostik der paV_k unter Verwendung des Merkmalsvektors nach Selektion durch Hauptkomponentenanalyse.

6.5.1.2 Merkmalsvektor nach Entscheidungsbaum

Die in der Abbildung 27 aufgeführten Klassifikationsergebnisse werden durch Verwendung der Parameter FV , IQ und χ_1 erzielt, die mittels Entscheidungsbaum selektiert werden.

Klassifikationsergebnisse (Entscheidungsbaum)

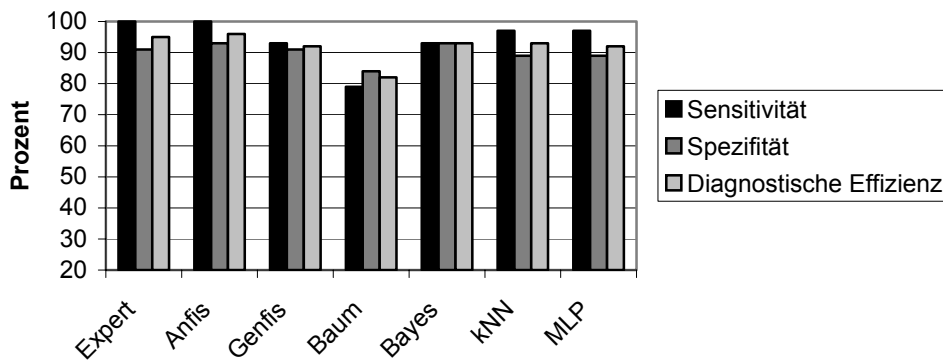


Abbildung 27: Ergebnisse verschiedener Klassifikationsverfahren zur Diagnostik der paVk unter Verwendung des Merkmalsvektors nach Selektion durch Entscheidungsbaum.

6.5.1.3 Merkmalsvektor nach praktischen Gesichtspunkten

Gesichtspunkte der klinischen Praktikabilität führen zur Auswahl von IQ und Ff , deren diagnostisches Potenzial bei verschiedenen Klassifikationsverfahren in Abbildung 28 aufgeführt ist.

Klassifikationsergebnisse (praktisch)

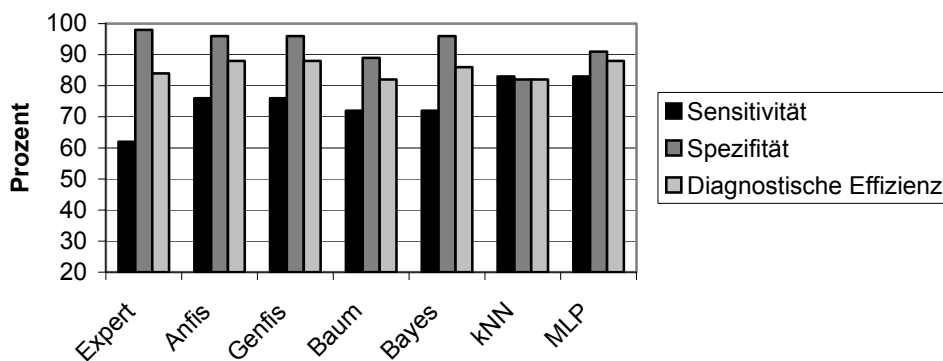


Abbildung 28: Ergebnisse verschiedener Klassifikationsverfahren zur Diagnostik der paVk unter Verwendung des Merkmalsvektors nach Selektion unter praktischen Gesichtspunkten.

6.5.1.4 Aufbau des Klassifikators mit der höchsten diagnostischen Effizienz zur Diagnostik der paV_k

Die Analyse von Sensitivitäts-, Spezifitäts- und Effizienzwerten unterschiedlicher Selektions- und Klassifikationsmethoden zeigt, dass die mittels Entscheidungsbaum selektierten Parameter in Verbindung mit dem Fuzzy-Inferenz-System (Anfis) am sinnvollsten zur paV_k-Diagnostik eingesetzt werden können (diagnostische Effizienz = 96%). Die auf Expertenwissen basierende Regelbasis dieses Klassifikationssystems ist in Abbildung 29 dargestellt, wobei die Regeln gleich gewichtet werden.

Regeln des FIS zur paV_k-Diagnostik

- | | | |
|---|--|-------------|
| 1. If (<i>FV</i> is tief) or (<i>IQ</i> is hoch) or (χ_I is hoch) | then (<i>Befund</i> is gesund) | (Faktor: 1) |
| 2. If (<i>FV</i> is hoch) or (<i>IQ</i> is tief) or (χ_I is tief) | then (<i>Befund</i> is paV _k) | (Faktor: 1) |
-

Abbildung 29: Regeln des FIS zur Klassifikation der paV_k. Die Regeln werden jeweils mit dem Faktor 1 gewichtet.

Die Struktur des Fuzzy-Inferenz-Systems zeigt Abbildung 30. Die graphische Darstellung der FIS-Struktur (siehe Abbildung 31) zeigt die Eingangsparameter und deren Zugehörigkeitsfunktionen (ZGF) auf der linken Seite und den Befund als Ausgangsparameter auf der rechten Seite, wobei der Wert 0,5 als Grenze zwischen gesund und krank implementiert ist. Im gezeigten Beispiel ist $FV = 0,928$, $IQ = 0,452$ und $\chi_I = 0,0289$. Das FIS liefert für die Ausgangsvariable *Befund* den Wert 0,231, was per definitionem auf eine intakte periphere arterielle Perfusion schließen lässt.

Struktur des Fuzzy-Inferenz-System zur Klassifikation der paV_k

Name	= paV _k _finalAnfis_mod_OR
Type	= sugeno
NumInputs	= 3
InLabels	= <i>FV</i> <i>IQ</i> χ_1
NumOutputs	= 1
OutLabels	= <i>Befund</i>
NumRules	= 2
AndMethod	= min
OrMethod	= max
ImpMethod	= min
AggMethod	= max
DefuzzMethod	= wtaver

Abbildung 30: FIS-Struktur zur Klassifikation der paV_k. Alle wesentlichen Charakteristika wie beispielsweise die Realisierung der S- und T-Norm können entnommen werden.

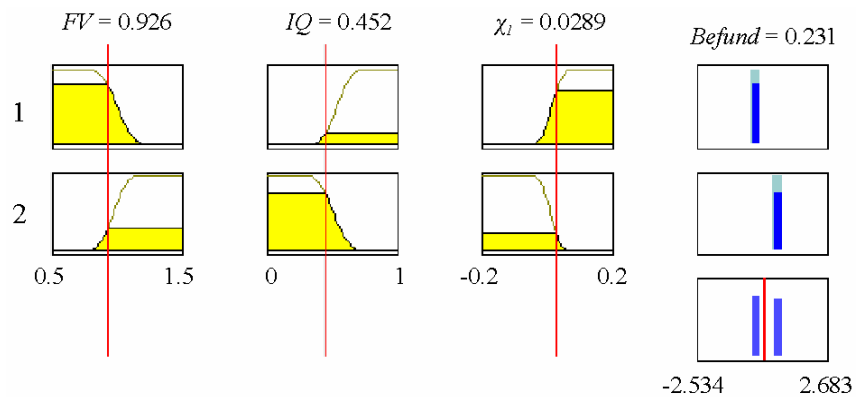


Abbildung 31: Graphische Darstellung der Regelbasis des FIS mit der höchsten diagnostischen Effizienz zur paV_k-Diagnostik.

6.5.2 Diagnostik der koronaren Herzkrankheit

6.5.2.1 Merkmalsvektor nach Hauptkomponentenanalyse

Die in Abbildung 32 aufgeführten Klassifikationsergebnisse werden mit Hilfe der ersten beiden Hauptkomponenten des bzgl. der KHK signifikanten Parametersatzes erzielt.

Klassifikationsergebnisse (Hauptkomponentenanalyse)

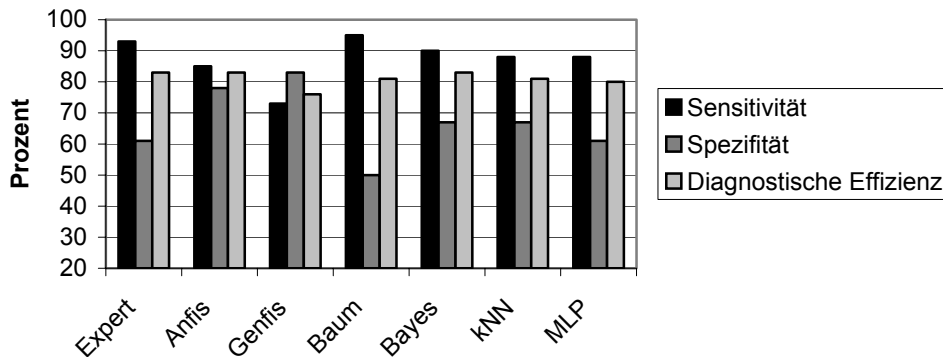


Abbildung 32: Ergebnisse verschiedener Klassifikationsverfahren zur Diagnostik der KHK unter Verwendung des Merkmalsvektors nach Selektion durch Hauptkomponentenanalyse.

6.5.2.2 Merkmalsvektor nach Entscheidungsbaum

Die Anwendung der mittels Entscheidungsbaum selektierten Parameter IC und r_{RR}^9 führt zu den Klassifikationsergebnissen, die in Abbildung 33 gezeigt sind.

Klassifikationsergebnisse (Entscheidungsbaum)

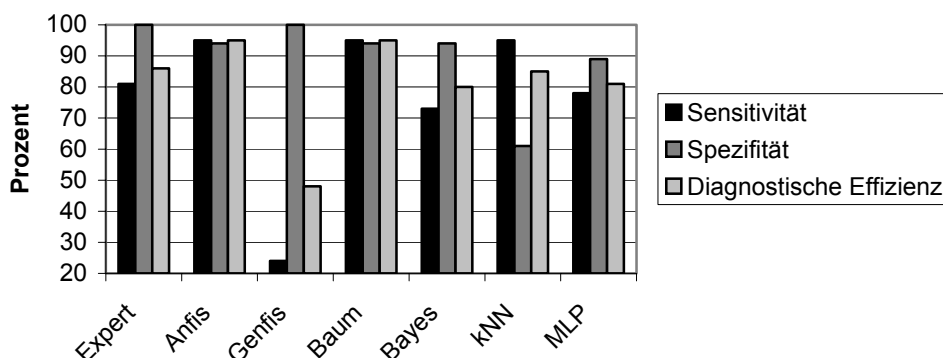


Abbildung 33: Ergebnisse verschiedener Klassifikationsverfahren zur Diagnostik der KHK unter Verwendung des Merkmalsvektors nach Selektion durch Entscheidungsbaum.

6.5.2.3 Aufbau des Klassifikators mit der höchsten diagnostischen Effizienz zur Diagnostik der KHK

Die vorgenannten Klassifikationsergebnisse zeigen, dass zwei Klassifikationsmethoden gleichermaßen die besten Resultate erzielen (diagnostische Effizienz = 95%). Zum einen ist es das semiobjektive Fuzzy-Inferenz-System (Anfis) und zum anderen der Entscheidungsbaum, wobei die Parameterselektion jeweils durch einen Entscheidungsbaum erfolgt. Nachfolgend sollen beide Klassifikatoren detailliert beschrieben werden. Die Regeln des Fuzzy-Inferenz-Systems verdeutlicht Abbildung 34.

Regeln des FIS zur KHK-Diagnostik

1. If (IC is tief) or ($r\mathcal{G}_{RR}$ is tief) then ($Befund$ is KHK) (Faktor: 1)
 2. If (IC is hoch) or ($r\mathcal{G}_{RR}$ is hoch) then ($Befund$ is gesund) (Faktor: 1)
-

Abbildung 34: Regeln des FIS zur Klassifikation der KHK. Die Regeln werden jeweils mit dem Faktor 1 gewichtet.

Die Struktur des Fuzzy-Inferenz-Systems zeigt Abbildung 35. Die graphische Darstellung (siehe Abbildung 36) der FIS-Struktur illustriert die Eingangsparameter und deren ZGF auf der linken Seite und den Befund als Ausgangsparameter auf der rechten Seite, wobei der Wert 0,5 als Grenze zwischen gesund und krank implementiert ist. Im gezeigten Beispiel ist $IC = 86s^{-1}$ und $r\mathcal{G}_{RR} = 0,22$. Das FIS liefert für die Ausgangsvariable $Befund$ den Wert 0,357, was per definitionem auf gesunde Koronarien schließen lässt.

Struktur des Fuzzy-Inferenz-System zur Klassifikation der KHK

Name	= KHK_finalAnfis_OR
Type	= sugeno
NumInputs	= 2
InLabels	= <i>IC</i> <i>r9_{RR}</i>
NumOutputs	= 1
OutLabels	= <i>Befund</i>
NumRules	= 2
AndMethod	= min
OrMethod	= max
ImpMethod	= min
AggMethod	= max
DefuzzMethod	= wtaver

Abbildung 35: FIS-Struktur zur Klassifikation der KHK. Alle wesentlichen Charakteristika wie beispielsweise die Realisierung der S- und T-Norm können entnommen werden.

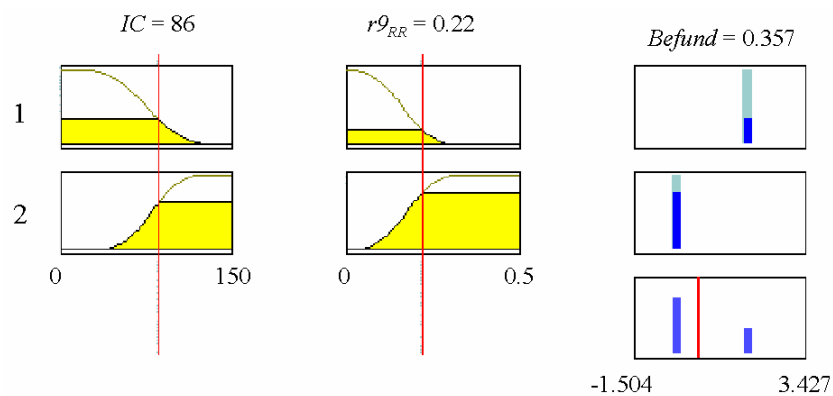


Abbildung 36: Graphische Darstellung der Regelbasis des FIS mit der höchsten diagnostischen Effizienz zur KHK-Diagnostik.

Der Entscheidungsbaum, der neben dem vorgestellten Fuzzy-Inferenz-System ebenfalls die höchste diagnostische Effizienz erzielt, hat den in Abbildung 37 gezeigten Aufbau.

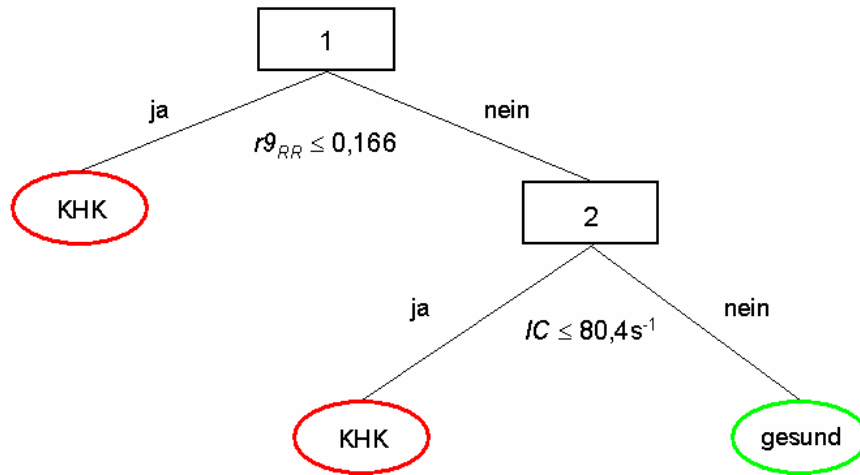


Abbildung 37: Klassifikationsbaum zur KHK-Diagnostik. Die diagnostische Effizienz entspricht derjenigen der in Abbildung 36 dargestellten FIS-Struktur und ist mit 95% die höchste aller untersuchten Klassifikationsverfahren.

6.5.3 Diagnostik der Mitralklappeninsuffizienz

6.5.3.1 Merkmalsvektor nach Hauptkomponentenanalyse

Abbildung 38 zeigt die Klassifikationsergebnisse unter Verwendung der zweiten und vierten Hauptkomponente des zentralen Parametersatzes.

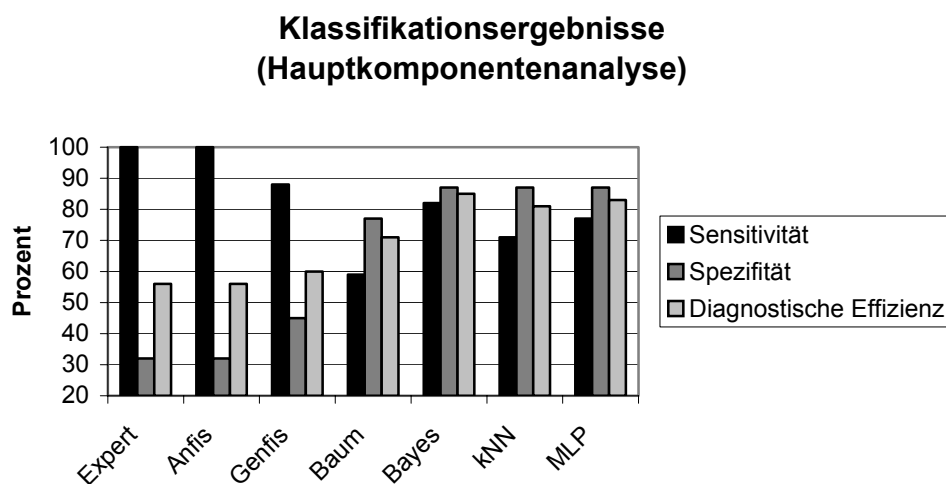


Abbildung 38: Ergebnisse verschiedener Klassifikationsverfahren zur Diagnostik der MKI unter Verwendung des Merkmalsvektors nach Selektion durch Hauptkomponentenanalyse.

6.5.3.2 Merkmalsvektor nach Entscheidungsbaum

Die Verwendung der Merkmale OW_{MAX} und MIN_{Z0} als Eingangsparameter für die Klassifikatoren führt zu den Ergebnissen in Abbildung 39.

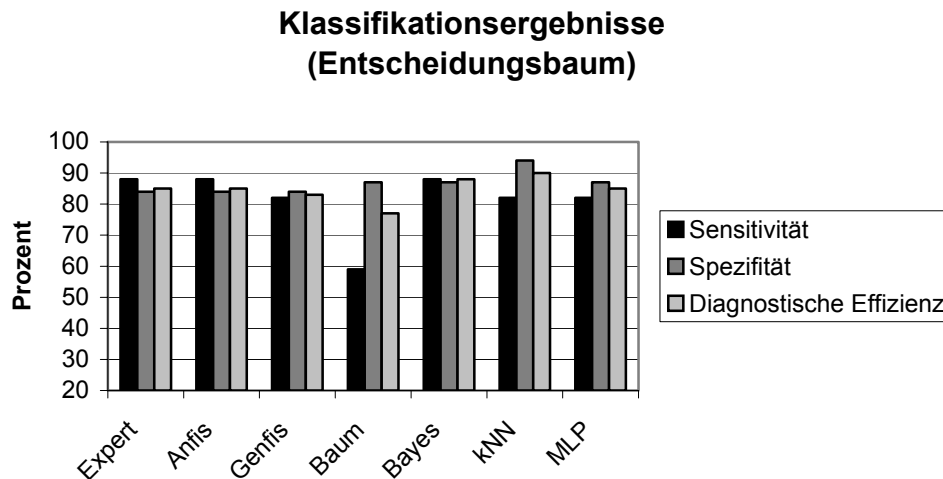


Abbildung 39: Ergebnisse verschiedener Klassifikationsverfahren zur Diagnostik der MKI unter Verwendung des Merkmalsvektors nach Selektion durch Entscheidungsbaum.

6.5.3.3 Aufbau des Klassifikators mit der höchsten diagnostischen Effizienz zur Diagnostik der MKI

Zur Diagnostik der MKI eignet sich am besten das Nächste-Nachbar-Klassifikationsverfahren unter Verwendung der, durch den jeweiligen Wertebereich normalisierten, euklidischen Distanz, wobei die nächsten drei Nachbarn ($k=3$) betrachtet werden (diagnostische Effizienz=90%). Zur Merkmalsselektion wird ein Entscheidungsbaum verwendet.

6.5.4 Diagnostik von Aortenklappenvitien

Die Klassifikationsergebnisse für Aortenklappeninsuffizienz und -stenose weisen für alle hier betrachteten Verfahren unbefriedigende Werte auf. Während sich die Spezifität durchschnittlich bei 80% bis 90% bewegt, übersteigen die Sensitivitätswerte für keines der betrachteten Verfahren 35%. Da nach [Sach99] mindestens 70% für Spezifität und Sensitivität erreicht werden sollten, wird auf eine detailliertere Ausführung der einzelnen Klassifikationsverfahren verzichtet.

7 Kritische Wertung der Ergebnisse

7.1 Averaging bei absoluter Arrhythmie

Die weithin anerkannte Methode des Ensemble-Averagings dient der Unterdrückung von Rausch- und Atmungseinflüssen auf das Impedanzkardiogramm. Erreicht wird dies durch Mittelung einer bestimmten Anzahl von IKG-Segmenten x_i . Das gleiche erfolgt durch Similarity-Averaging, wobei der Unterschied zu EA in der Bestimmung der x_i liegt. EA nutzt als Kriterium den RR-Abstand im EKG des i -ten und $(i-1)$ -ten Herzzyklus'. Im Gegensatz dazu erfolgt bei SA die Auswahl der zu mittelnden Segmente über die Bestimmung von Ähnlichkeiten. Die Ergebnisse (s. Abschnitte 6.1) zeigen, dass sowohl EA als auch SA repräsentative Kurven dann liefern, wenn eine rhythmische Herztätigkeit vorliegt.

In der Vergangenheit war die Anwendung der Impedanzkardiographie in Kombination mit EA auf Patienten mit Sinusrhythmus beschränkt. Atypische IKG-Segmente, die bei arrhythmischer Herztätigkeit gehäuft auftreten können, führen unter Umständen zu nicht-repräsentativen Kurvenzügen, die für diagnostische Zwecke ungeeignet sind. Obwohl die Definition der Repräsentativität schwierig ist, eröffnet die eingeführte Evaluierungsmethodik durch die Analyse der Amplitudenverhältnisse eine zugängliche Art der Quantifizierung von Repräsentativität. Der Vergleich der Ergebnisse für EA und SA bei arrhythmischen Patienten verdeutlicht, dass SA zu einem repräsentativen Signalverlauf führt. Der signifikante Unterschied bei EA dokumentiert das Versagen dieses Verfahrens.

Die verschiedenen Herangehensweisen an die Auswahl der x_i von EA und SA in Verbindung mit den präsentierten Ergebnissen zeigen, dass Repräsentativität implizit erreicht wird. Die beiden Ähnlichkeitsmaße sind in der Lage, die Repräsentativität durch SA implizit zu realisieren, obgleich die Verwendung der Formfaktoren zu repräsentativeren Kurvenverläufen führt.

Wichtig festzuhalten bleibt, dass durch SA die Anwendungsbreite der impedanzplethysmographischen Diagnostik erhöht werden kann. Die gezeigte Auswahl bestimmter IKG-Segmente beeinflusst die diagnostische Aussagekraft nicht, da es in den durchgeführten Untersuchungen und in der Literatur keinerlei Hinweise darauf gibt, dass hämodynamische Auswirkungen pathologischer Prozesse nicht kontinuierlich im IKG zu sehen sind.

Allerdings muss SA bezogen auf die Zielstellung versagen, wenn der Verlauf des gesamten Signals keine Bestimmung eines repräsentativen Herzzyklus' im IKG zulässt. Bei

den im Rahmen dieser Arbeit betrachteten zehn Patienten mit absoluter Arrhythmie erfolgte durch SA eine deutliche Verbesserung im Vergleich zum EA. Ist aber auch der menschliche Experte nicht in der Lage, zu einer Einschätzung hinsichtlich eines repräsentativen Signalverlaufs zu kommen, muss auch jeder Algorithmus versagen.

7.2 Auswahl der Transformationsvorschrift in den Zeit-Frequenzbereich

Insgesamt lässt sich feststellen, dass das Haar-Wavelet am besten zur Extraktion diastolischer IKG-Parameter zur KHK-Diagnostik eingesetzt werden kann. Der quantitative, aber auch qualitative Vergleich der Abbildung 19 (Haar-Wavelet) und Abbildung 20 (Coiflets-Wavelet) unterstreicht die Fähigkeit der Entropiedifferenz, das für einen bestimmten diagnostischen Zweck beste Wavelet zu bestimmen.

Die Entropiedifferenz stellt ein Hilfsmittel zur objektiven Waveletausswahl dar, wenn kein anderer Parameter, dessen Definition ungeachtet des verwendeten Wavelets sinnvoll erscheint, zur Auswahl verwendet werden kann. Als Beispiel für einen solchen Parameter kann OI_2 angesehen werden. Hier kann über die Berechnung von Sensitivitäts- und Spezifitätswerten ein adäquates Mother-Wavelet für die MKI-Diagnostik ermittelt werden. Diese, an die konkrete Problemstellung adaptierte Selektionsmethode, ist dem allgemeineren und pauschaleren Zugang über die Entropiedifferenz vorzuziehen, wenn qualitativ ähnliche Koeffizientenverteilungen vorliegen.

Für die Extraktion diastolischer IKG-Parameter zur KHK-Diagnostik lässt sich aufgrund der Unterschiedlichkeit der Zeit-Frequenzverteilungen bei Verwendung verschiedener Wavelets kein solcher Parameter angeben, so dass hier ein neuer Weg gefunden werden musste, um die adäquate Transformationsvorschrift objektiv zu bestimmen.

7.3 Beurteilung der signalanalytischen Betrachtung

7.3.1 Peripheres Impedanzplethysmogramm

Die statistische Analyse der aus dem peripheren Impedanzplethysmogramm extrahierten Parameter ergab signifikante Unterschiede zwischen der Kontrollpopulation und Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit für solche Merkmale, welche die wesentlichen Strukturen im IPG quantifizieren. Dieser Befund steht somit in Übereinstimmung

mit [Ber02DA, Humm80, Quit97, Rolk79, Schu99, Zerb04]. Neben konventionellen Parametern des Zeitbereichs, wie beispielsweise der normierten Amplitude IQ , konnte darüber hinaus gezeigt werden, dass durch die Verwendung differentialgeometrischer Methoden eine Vergrößerung des Vektors signifikanter Parameter erreicht werden kann.

Zahlreiche durchgeführte Untersuchungen zeigen, dass die Transformation in den Zeit-Frequenzbereich keinen Erkenntnisgewinn hinsichtlich der paVk-Diagnostik erkennen lässt. Es konnten keine diagnostisch verwertbaren Parameter aus unterschiedlichen Koeffizientenverteilungen des Zeit-Frequenzbereichs extrahiert werden. Dieser Befund steht diametral zu den Aussagen bei [Bert02] und auch zur allgemeinen Erwartung, wonach die Analyse biologischer Signale geradezu nach einer Frequenzbereichsbetrachtung verlangt. So spricht beispielsweise [Grie01] im Zusammenhang mit EEG-Signalen von der höchsten diagnostischen Dignität spektraler Kenngrößen.

Der genannte Widerspruch zu [Bert02] bezüglich zeit-frequenzanalytischer Methoden kann im Wesentlichen auf die seinerzeit unzureichend dokumentierten Messbedingungen zurückgeführt werden, welche die damaligen Ergebnisse, dass insbesondere aus dem anakroten IPG-Abschnitt mittels Zeit-Frequenzanalyse signifikante Parameter berechnet werden können, in neuem Licht erscheinen lassen. Grundlage der damaligen Ergebnisse stellten Impedanzplethysmogramme dar, die bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz in mitunter unterschiedlichen Positionen (sitzend, liegend, etc.) während der Dialysebehandlungen akquiriert wurden. Im Rahmen der hier vorliegenden Promotionsarbeit wurden in der Vorbereitung der klinischen Studie umfangreiche Untersuchungen auch zur Patientenlagerung durchgeführt. Es zeigte sich, dass der Patientenposition ein nicht zu vernachlässigender Effekt zukommt.

Unterstrichen wird die Aussage auch durch die Entropiedifferenz zwischen physiologischen und pathologischen Zeit-Frequenzverteilungen, die im Rahmen der Waveletauswahl (siehe Abschnitt 6.3.1) berechnet wurde. Ihr maximaler Wert beträgt für das Gauss-Wavelet sechster Ordnung 0,5. Zum Vergleich führt die Anwendung des Haar-Wavelets bei der KHK-Diagnostik zu einer Entropiedifferenz von 1,56.

Während zeit-frequenzanalytische Betrachtungen somit eigene frühere Ergebnisse nicht bestätigen konnten, ist durch die Einführung der peripheren Zustandskurve in die impedanzplethysmographische paVk-Diagnostik gelungen, eine von Messbedingungen weitgehend unabhängige Methodik zu entwickeln, die ferner auch qualitative Informationen quasi „auf einen Blick“ liefern kann. Insbesondere dieser Aspekt könnte sich zukünftig positiv auf eine größere klinische Akzeptanz der Impedanzplethysmographie auswirken.

Bei Probanden stellt sich die Zustandskurve als schmale Ellipse dar, die in Richtung der Winkelhalbierenden orientiert ist ($Ff < 0,1$). Im Gegensatz dazu ist die Zustandskurve des paVc-Patienten aus Abbildung 12b eine, im Vergleich zum gesunden Probanden, verbreiterte Ellipse ($Ff = 0,51$), deren Hauptachsensteigung kleiner als 1 ist, womit die schlechtere Perfusion im rechten Bein dokumentiert wird. Die vorgestellten Ergebnisse zeigen, dass der Formfaktor auch dann zu signifikanten Unterschieden zwischen paVc-Patienten und Kontrollpersonen führt, wenn Perfusionsstörungen an beiden Beinen vorhanden sind, wobei die Stenosen oder Verschlüsse distal der Aortenbifurkation liegen müssen. Bei zur Aortenbifurkation proximal gelegenen hämodynamischen Beeinträchtigungen kann es zu Fehlklassifikationen kommen.

Exemplarisch verdeutlicht das die folgende Abbildung 40, wo die normierten Impedanzplethysmogramme mit entsprechender Zustandskurve ($Ff = 0,7$) eines Patienten dargestellt sind, der an einer paVc im Stadium IIb nach Fontaine an beiden Beinen leidet (Perfusionsstörung distal der Aortenbifurkation).

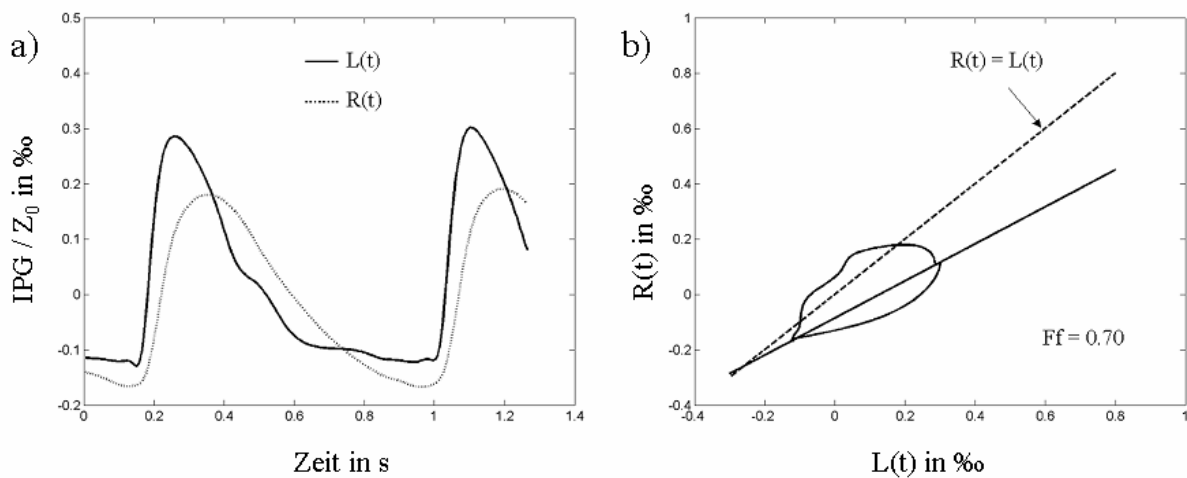


Abbildung 40: Normierte IPGs und die entsprechende Zustandskurve eines Patienten mit paVc im Stadium IIb nach Fontaine an beiden Beinen. Die Perfusion ist am linken Bein besser. Der relative hohe Wert des Formfaktors von 0,7 bestätigt die Ergebnisse der statistischen Auswertung, dass dieser Parameter auch dann zur Diagnostik der paVc eingesetzt werden kann, wenn die arterielle Durchblutung an beiden Beinen distal der Aortenbifurkation beeinträchtigt ist.

Wichtig zu bemerken sind bei diesem Patienten, der auch noch an Diabetes mellitus leidet, die hohen ABI-Werte von 1,1 für jedes Bein, die für sich alleine genommen keinen Hinweis auf eine arterielle Perfusionsstörung böten. Hier wird der große Vorteil der Impedanzplethysmographie gegenüber der klinischen Standardmethode zur paVc-Frühdagnostik offensichtlich. Die vermutlich vorliegende Mönckeberg'sche Mediasklerose führt zu irreführenden Dopplerwerten und somit zu falschen Diagnosen.

Ein weiteres mögliches Anwendungsfeld der peripheren Zustandskurve stellt die postoperative Phase dar. In der nachfolgenden Abbildung 41 sind die normierten IPGs und die entsprechende Zustandskurve des Patienten aus Abbildung 12 acht Tage nach Implantation eines femoro-poplitealen Bypasses zum ersten Popliteal-Segment am rechten Bein dargestellt.

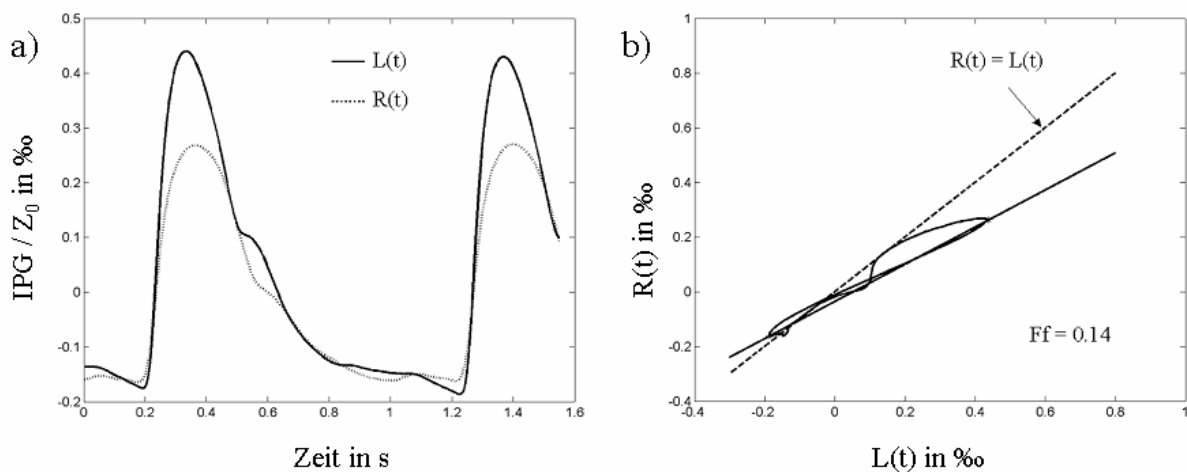


Abbildung 41: Normierte IPGs und die entsprechende Zustandskurve des Patienten aus Abbildung 12 acht Tage nach Implantation eines femoro-poplitealen Bypasses zum ersten Popliteal-Segment am rechten Bein. Ein Ödem am operierten rechten Bein führt zu einer verminderten Amplitude. Zur impedanzplethysmographischen Beurteilung der postoperativen Phase eignen sich somit Formparameter vielmehr als Amplitudenmerkmale. Der relativ geringe Formfaktor von 0,14 belegt die Verbesserung im Vergleich zum präoperativen Ff -Wert von 0,51.

Der Patient wurde ein Tag nach dieser Messung ohne Einschränkung in der peripheren Perfusion aus der stationären Behandlung nach Hause entlassen. In der postoperativen Phase entwickeln paVc-Patienten häufig Ödeme, die zu reduzierten Amplituden im IPG führen [Djor81]. Ungeachtet dieser Tatsache ähneln sich die beiden IPGs in ihrer Form (systolischer

Anstieg, Dikrotie), was sich durch den geringen Formfaktor 0,14 auch quantitativ ausdrücken lässt. Formbeschreibungen eignen sich somit besser zur Impedanzplethysmographischen Beurteilung in der postoperativen Phase als Amplitudenparameter. Insgesamt konnten sechs paV_k-Patienten postoperativ untersucht werden. Die Therapieerfolge waren bei diesen Patienten gut darstellbar, wie exemplarisch in Abbildung 41 gezeigt werden kann.

7.3.2 Impedanzkardiogramm

7.3.2.1 Allgemeines

Die Verhältnisse beim Impedanzkardiogramm weisen eine sehr viel höhere Komplexität auf, als es beim peripheren Impedanzplethysmogramm der Fall ist. Geschuldet ist dies den zahlreichen elektrophysiologischen und hämodynamischen Prozessen während eines Herzzyklus', die trotz ihrer zeitlichen Begrenzung das gesamte IKG beeinflussen können. Verstärkt wird diese Tatsache noch durch Erkrankungen. So führt beispielsweise die koronare Herzkrankheit zu Kontraktions- und Relaxationsstörungen, sie beeinflusst somit Systole und Diastole.

7.3.2.2 Diagnostik der koronaren Herzkrankheit

Es verwundert nicht, dass Parameter aus verschiedenen IKG-Abschnitten zu signifikanten Unterschieden zwischen der Kontrollpopulation und den KHK-Patienten führen. Die im Rahmen dieser Arbeit ermittelten signifikanten Parameter stehen in Übereinstimmung zu früheren Arbeiten, bei denen ebenfalls der Kontraktilitätsindex (*IC*), der Beschleunigungsindex (*AI*) und der Heather-Index (*HI*) als adäquat zur KHK-Diagnostik angesehen wurden [Feng88, Rile96, Sche99, Thom93]. Im Gegensatz zu [Stac81] weist das systolische Zeitverhältnis *PEP/LVET* keine signifikanten Unterschiede auf. Auch konnte die qualitative Beschreibung bei [Doer94, Paru85, Taka77] nicht bestätigt werden, wonach die A-Welle bei einer KHK vergrößert sei.

Darüber hinaus wurden aber auch weitere Parameter analysiert, deren Entwicklung pathophysiologisch motiviert war. So spiegelt sich beispielsweise in den signifikanten Ergebnissen für die normierten Amplituden der X-Welle (MIN_{MAX} , MIN_{Z0}) die Tatsache wider, dass es im Falle der koronaren Minderperfusion zu verspäteten Kontraktionen bis hin in die frühe Diastole hinein kommen kann [Föls00, Krüc88]. Dieses Ergebnis ist bisher noch nie beschrieben worden.

Ferner ist bekannt, dass es bei der koronaren Herzkrankheit vor der systolischen zu einer diastolischen Funktionsstörung kommt (Ischämiekaskade) [Schm00]. Diese pathophysiologischen Fakten führten zur detaillierten Analyse des diastolischen IKGs, die im Abschnitt 5.3.4.2 vorgestellt wurde. Im Ergebnis dieser Herangehensweise konnten zahlreiche signifikante Parameter bestimmt werden.

Lediglich am Rande soll festgehalten werden, dass ausschließlich die beschriebenen Parameter aus der Diastole signifikante Unterschiede ($p < 0,01$) zwischen den 41 KHK-Patienten und 13 Patienten im Zustand nach aorto-koronarer Bypass-Operation aufweisen. Als Ursache kann die verhältnismäßig höhere Compliance des linken Ventrikels infolge der postoperativ verbesserten myokardialen Perfusion vermutet werden.

7.3.2.3 Diagnostik von Klappenvitien

Mitralklappenvitien:

Frühere Arbeiten berichten von qualitativen und quantitativen Veränderungen des IKGs bei mitraler Regurgitation. Obgleich der Mitral Regurgitation Ratio (*MRR*) von [vdMe99] einen signifikanten Unterschied zwischen Personen mit und ohne mitralem Reflux aufweist, ist der methodische Mangel der Normierung durch einen Parameter aus der Systole offensichtlich. Die systolische Funktion kann im Vergleich zur diastolischen durch andere Pathologika weit mehr beeinträchtigt sein. Zudem haben auch zentrale Regulationsprozesse Einfluss auf die systolische Leistungsfähigkeit [Schm00]. Gleiches gilt für weitere signifikante Parameter, die ähnlich definiert sind. Dieser Nachteil kann beispielsweise durch die vorgeschlagenen Parameter OI_1 und OI_2 überwunden werden, wo die Normierung durch einen Parameter aus der Diastole selbst erfolgt.

Inwieweit die Ergebnisse der statistischen Analyse durch die bei neun von insgesamt 18 MKI-Patienten ebenfalls vorhandene KHK beeinflusst sind, lässt sich unter Beachtung des zur Verfügung stehenden Datenmaterials nicht abschließend klären. Die Ergebnisse lassen allenfalls vermuten, dass mitrale Regurgitationen eher in der frühdiastolischen und die KHK eher in der spätdiastolischen Phase im IKG erkennbar sind.

Die bei [Karn81, Kubi70, Paru85, Schi81] getroffene Aussage, dass ein Ersatz der Mitralklappe zur „Normalisierung“ des IKGs führe, muss ausdrücklich in Frage gestellt werden. Im Rahmen der durchgeführten klinischen Studie wurden sieben Patienten im Zustand nach Mitralklappenersatz impedanzkardiographisch untersucht. In der Regel war eine, im Vergleich zu Gesunden, deutlich erhöhte O-Welle zu erkennen, die als Hinweis auf eine

vorhandene mitrale Regurgitation verstanden werden kann. Dieses Ergebnis verwundert nicht, da die künstlichen Herzklappen zum Klappenschluss einen Rückfluss benötigen, der größer ist als im physiologischen Fall mit intakter Mitralklappe. In den genannten Arbeiten waren die Prothesen nicht näher benannt worden, so dass der Widerspruch nicht aufgelöst werden kann. Auf jeden Fall ist die allgemeine Aussage der Autoren zurückzuweisen.

Lediglich zwei Patienten konnten in der klinischen Studie mit einer Mitralklappenstenose untersucht werden. Beide Patienten weisen eine Mehr-Gefäß-KHK auf. Darüber hinaus leidet einer der Patienten an einer Mitralklappeninsuffizienz ersten Grades. Eine isolierte Beurteilung des Einflusses einer MKS exemplarischer Art wird dadurch verhindert. Allerdings weist der MKS-Patient, der kein kombiniertes Mitralklappenitium hat, eine vergrößerte O-Welle auf, so dass diese Aussage bei [Laba78] bestätigt werden kann. Die Aussagen von [Desh90, Paru85], wonach eine breite, M-förmige O-Welle im Falle der MKS beobachtet werden könne, kann für diesen Patienten nicht nachvollzogen werden.

Aortenklappenitien:

Lediglich der Parameter CI (Analyse des systolischen Peaks) weist einen signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit Aortenklappeninsuffizienz und Kontrollpersonen auf. Es besteht somit ein Widerspruch zu einschlägigen Arbeiten, die im Falle der AKI ein Absinken des X-Punktes im IKG beschreiben [Breu98, Buel88, Penn86, Schi78, Schi80]. CI weist auch bei der KHK-Diagnostik einen signifikanten Unterschied auf, so dass hier aufgrund der bei sieben von insgesamt neun AKI-Patienten vorhandenen KHK davon ausgegangen werden muss, dass auch hier die KHK der ausschlaggebende Faktor für das Ergebnis der statistischen Analyse darstellt. Ferner ist zu vermuten, dass die KHK auch dafür verantwortlich zeichnet, dass ein Absinken des X-Punktes hier nicht signifikant nachgewiesen werden konnte. Aufgrund der KHK kann es zu verzögerten Kontraktionen bis hinein in die frühe Diastole kommen, so dass eine Beeinflussung der X-Welle durch die KHK anzunehmen ist [Föls00, Krüc88].

Für die Diagnostik der Aortenklappenstenose zeigen insgesamt fünf Parameter signifikante Unterschiede zwischen den entsprechenden Patienten und Kontrollpersonen. Die Parameter stammen aus partiell unterschiedlichen IKG-Abschnitten. Frühere Arbeiten berichten von Veränderungen des systolischen Peaks im IKG [Breu98, Desh90], so dass die Ergebnisse der Parameter $C7_{CI}$ und $C5_{CI}$ hierzu kongruent sind. Dissens besteht bezüglich der Merkmale, die aus der diastolischen Phase extrahiert wurden. Die Ergebnisse der statistischen Analyse hinsichtlich der Parameter $r9_{r7}$ und $r9_{r3}$ lassen vielmehr auf einen abermaligen

Einfluss der bei sieben von insgesamt acht AKS-Patienten vorhandenen KHK schließen, so dass die Bewertung dieser Parameter im Hinblick auf eine AKS-Diagnostik nicht abschließend gegeben werden kann.

Darüber hinaus stammt der Parameter OI_2 aus der isovolumetrischen Relaxationsphase, die pathophysiologisch nur insofern mit einer AKS assoziiert ist, als dass als Folge einer AKS häufig eine MKI (bei drei AKS-Patienten) anzutreffen ist [Silb05].

7.4 Klinische Wertigkeit

7.4.1 Diagnostik der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit

7.4.1.1 Evaluierung der ausgewählten Klassifikationsmethode

Die höchste diagnostische Effizienz konnte durch die Entwicklung eines semi-objektiven Fuzzy-Inferenz-Systems (Anfis) erreicht werden, welches den Merkmalsvektor als Eingangsvariable verwendet, der mit Hilfe eines Entscheidungsbaumes erstellt worden ist (Parameter IQ and χ_1). Der Regelbasis liegt das menschliche Expertenwissen zugrunde, das im Rahmen von ausgedehnter Literaturrecherche und durchgeführter klinischer Studie gesammelt werden konnte. Die diagnostische Effizienz beträgt 96%, die Sensitivität 100% und die Spezifität weist 93% auf.

Ernstzunehmende frühere Arbeiten zur impedanzplethysmographischen paVkd-Diagnostik erreichten maximale Sensitivitätswerte von 91% und Spezifitätswerte von 90% [Quit97, Schu03]. Die verbesserten Klassifikationsergebnisse lassen sich insbesondere auf neue Parameter zurückführen, die mit Hilfe der Differentialgeometrie entwickelt wurden. Eine Einordnung bezüglich der bei Jindal et al. [Jind90] dokumentierten guten Klassifikationsergebnisse (Sensitivität und Spezifität jeweils 98%) ist ob der folgenden Kritikpunkte an der Arbeit nicht zweckmäßig. Im Artikel werden kritische Bemerkungen hinsichtlich der Bestimmung quantitativer Volumenwerte vergeblich gesucht. Parulkars Methode konnte sich seit ihrer Vorstellung in 1981 nicht durchsetzen bzw. fand keine über diese Arbeitsgruppe hinausgehende Beachtung. Auch fehlen gänzlich Angaben über Messbedingungen und Datenauswertung. Abschließend ist noch die hohe Zahl an jungen Menschen auffällig, die in der genannten Arbeit eine paVkd aufweisen sollen (43 Personen sind jünger als 29 Jahre).

Neben den Klassifikationsergebnissen existieren weitere Aspekte, welche die Nutzung von Fuzzy-Inferenz-Systemen befördern. Es sind dies die hervorragenden explorativen Fähigkeiten, die denen beispielsweise von neuronalen Netzen deutlich überlegen sind.

Fehlklassifikationen treten bei drei Kontrollpersonen auf, wobei der gewählte Klassifikator (s. Abschnitt 6.5.1.4) die folgenden Ausgabewerte hat:

- 0,72 (Datensatz f079),
- 0,56 (f093) sowie
- 0,54 (f102).

Um Werte für die diagnostische Effizienz angeben zu können, erfolgt die diagnostische Entscheidung trotz unscharfer Logik beim Ausgangswert von 0,5. Insgesamt weisen die untersuchten Personen Klassifikatorausgangswerte von ca. 0,1 bis 1,2 auf.

Alle Ausgangswerte $<0,5$ führen zur Einschätzung, dass die periphere Perfusion in Ordnung ist. Bei Werten $\geq 0,5$ wird eine paVk angenommen. Für zwei der drei Datensätze beruht die diagnostische Zuordnung lediglich auf Werten, die nur leicht oberhalb der definierten Grenze von 0,5 liegen. Eine eindeutige Zuordnung im Sinne einer klinisch relevanten paVk kann somit nicht erfolgen. Unerwähnt soll nicht bleiben, dass es Ausgangswerte einiger weiterer Datensätze gibt, die gerade noch zu einer richtigen Einordnung führen, womit aber auch der Vorteil der Fuzzy-Klassifikation unterstrichen wird.

Die eindeutigere Zuordnung zur Gruppe der paVk-Patienten erfolgt beim Datensatz f079. Es handelt sich hier um einen Patienten, bei dem wegen akuter anderer Pathologika (Zustand nach vier-wöchigem Koma, Myokardinfarkt und Herzinsuffizienz) zum Zeitpunkt der Messung keine diagnostischen Informationen hinsichtlich der peripheren Perfusion vorlagen. Die Fußpulse waren beidseits tastbar. Eine Einschränkung der Gehstrecke im Sinne einer Claudicatio intermittens wurde vom Patienten verneint, weshalb die Zuordnung zur peripher gesunden Kontrollpopulation erfolgt war.

Im Ergebnis erscheint die Hauptkomponentenanalyse weniger zur Parameterselktion geeignet zu sein als Klassifikationsbäume, die nicht nur die beitragende Varianz eines Merkmals zur Gesamtvarianz des Merkmalsvektors betrachten, sondern vielmehr bereits die diskriminierenden Fähigkeiten eines Parameters zur Selektion verwenden. Darüber hinaus scheint die Nutzung von Expertenwissen basierend auf unscharfen Logikbegriffen den weiteren betrachteten Klassifikationsmethoden überlegen zu sein.

7.4.1.2 Aspekte der klinischen Praktikabilität

Anfis und Genfis führen unter Beachtung der klinischen Praktikabilität zu den besten Resultaten, so dass auch hier das Fuzzy-Inferenz-System (Anfis) Grundlage der Diskussion sein soll. Während die fehlerhafte Zuordnung zweier Probanden (f079, f093) bereits im letzten

Abschnitt bei leicht veränderten Ausgangswerten des Klassifikators diskutiert worden ist, sind hier zusätzlich noch Fehlklassifikationen bei sechs paV_k-Patienten zu verzeichnen, die der Gruppe der Kontrollpersonen zugeordnet worden sind. Zusammenfassend lässt sich für die Datensätze f008, f052 und f077 feststellen, dass das Klassifikationsergebnis nur wenig kleiner ist als 0,5. Eine klare diagnostische Entscheidung ist hier nicht zu treffen.

Eindeutiger fallen die Fehlleistungen des Klassifikators bei den Datensätzen

- f074 (Ausgangswert = 0,22),
- f078 (0,22) und
- f098 (0,35) aus.

Sinnvoll erscheint zu vermuten, dass die bei zwei dieser Patienten, die sich zu Herzoperationen in der Klinik befanden, dokumentierte relativ leichte paV_k (Stadium I und IIa nach Fontaine) mit den hier verwendeten Parametern (IQ , Ff) nicht diagnostiziert werden kann. Der differentialgeometrische Parameter χ_I , der im vorausgehenden Abschnitt Verwendung gefunden hat, scheint diesen Mangel nicht aufzuweisen, da die diagnostische Entscheidung korrekt gewesen ist. Inwieweit die gute körperliche Konstitution beim Patienten (f098), der sich zur Implantation einer rechts-femorale, links-iliacale Y-Prothese in stationärer Behandlung befand, zur Fehlklassifikation beiträgt, lässt sich abschließend nicht klären.

7.4.2 Diagnostik der koronaren Herzkrankheit

Auch zur KHK-Diagnostik erweist sich die Parameterselektion durch einen Entscheidungsbaum als die bessere Alternative, um befriedigende Effizienzwerte zu erhalten. Die besten Klassifikationsergebnisse werden hierbei durch ein semiobjektiv erstelltes Fuzzy-Inferenz-System (Anfis) und einen Entscheidungsbaum erzielt. Hierbei treten jeweils Werte für die Sensitivität von 95% und für die Spezifität von 94% auf. Die diagnostische Effizienz beträgt für beide Verfahren 95%.

Neben dem bekannten Kontraktilitätsindex (IC) verwenden beide Klassifikationsverfahren darüber hinaus noch den neu entwickelten Parameter r_{9RR} aus der Diastole, welcher der Ischämiekaskade Rechnung trägt. Beide Klassifikationsverfahren zeichnen sich insbesondere dadurch aus, dass die Entscheidungsfindung jederzeit nachvollziehbar bleibt, was für die klinische Akzeptanz von überragender Bedeutung ist.

Lediglich Borzotta et al. beschrieben konkrete Klassifikationsergebnisse zur impedanzkardiographischen KHK-Diagnostik [Borz91]. Sie erreichten unter Verwendung des von ihnen

als nützlich angesehenen Beschleunigungsindex (*AI*) eine Sensitivität von 96% und eine Spezifität von 60%. Die Verbesserung zum Stand der Wissenschaft ist somit dokumentiert.

Es treten bei beiden genutzten Klassifikationsverfahren identische Fehlklassifikationen von KHK-Patienten (f014, f065) auf. Beiden ist gemein, dass die falsche Entscheidung zugunsten der Kontrollpopulation nur knapp ausgefallen ist. Die Parameterwerte, die aus den Datensätzen extrahiert worden sind, befinden sich somit weder eindeutig im Bereich pathologischer noch im Bereich physiologischer Werte. Das heterogene Bild ist auch in den entsprechenden Patientenakten wieder zu finden. Während bei einem Patienten (f014) eine Arteriosklerose von „nur“ zwei Koronarien mit dennoch eingeschränkter linksventrikulärer Funktion (*EF* ca. 40%) auch mit Hilfe des EKGs diagnostiziert worden war, zeigt sich bei dem anderen, fehlerhaft zugeordneten Patienten (f065) eine Drei-Gefäß-KHK mit normaler LV-Funktion (*EF* ca. 70%), bei dem auch das präoperative EKG ohne Befund geblieben war.

Darüber hinaus kommt es bei beiden Verfahren zu einer fehlerhaften Zuordnung eines Probanden. Während beim Entscheidungsbaum der Datensatz f407 (männlicher Proband, 28 Jahre) fälschlicherweise der Gruppe der KHK-Patienten zugeordnet wird, führt die Anwendung des Fuzzy-Inferenz-Systems zur Fehlklassifikation des Datensatzes f402 (männlicher Proband, 26 Jahre). Jedoch befinden sich beide Datensätze mit ihren Parametern in dem Wertebereich, in dem keine eindeutige Zuordnung zu einer der Klassen erfolgen kann. Für den Datensatz f407 kann keine schlüssige Erklärung des Klassifikationsergebnisses ob fehlender Ausschlussdiagnostik gegeben werden. Gleiches ist für den Datensatz f402 festzustellen, wobei hier neben den extrahierten Parametern auch der unregelmäßige IKG-Verlauf bei Sinusrhythmus auffällig ist. Abbildung 42 illustriert den für Probanden völlig atypischen IKG-Verlauf. Die im Rahmen dieser Arbeit gemachten Erfahrungen lassen eine mangelhafte Elektrodenapplikation als mögliche Ursache des unregelmäßigen IKG-Verlaufs beim Probanden f402 nicht erkennen.

Im Gegensatz zu den anderen, im Rahmen dieser Arbeit betrachteten kardiovaskulären Erkrankungen weist die hier vorliegende Analyse des diagnostischen Potenzials der Impedanzkardiographie die Problematik auf, dass die KHK-Patienten mit wesentlich jüngeren Probanden, die a priori als koronar gesund gelten, verglichen werden. Ein entsprechender Vergleich von demographisch ähnlich aufgebauten Populationen würde eine Ausschlussdiagnostik bei den Probanden bedingen, was im Rahmen dieser Forschungsarbeit unter Beachtung der zur Verfügung stehenden Ressourcen nicht möglich gewesen ist.

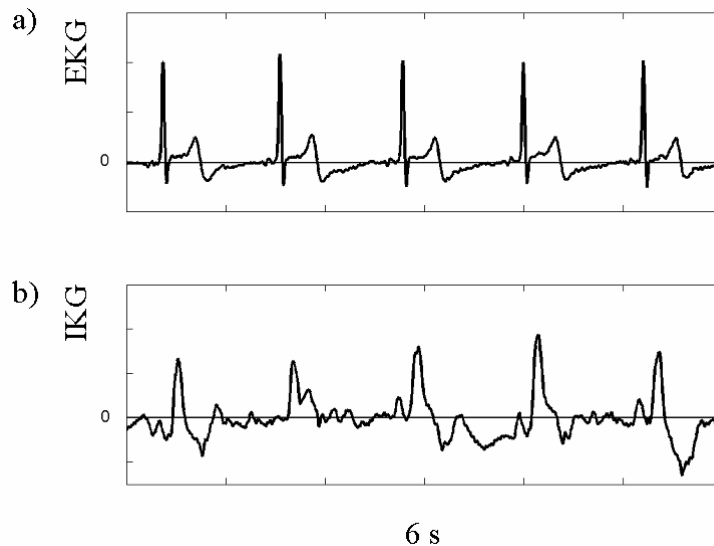


Abbildung 42: a) EKG mit Sinusrhythmus und b) IKG des Probanden f402. Es zeigt sich ein, insbesondere für Probanden völlig atypischer, weil unregelmäßiger IKG-Verlauf. Über das Zustandekommen kann ob fehlender Ausschlussdiagnostik nur spekuliert werden. Elektrodenprobleme sind auszuschließen.

7.4.3 Diagnostik von Klappenvitien

7.4.3.1 Mitralklappenfehler

Für die Diagnostik der Mitralklappeninsuffizienz erreicht der Nächste-Nachbar-Klassifikator ($k=3$) unter Verwendung des Merkmalsvektors, der durch einen Entscheidungsbaum erstellt wurde, die besten Klassifikationswerte. Die Sensitivität beträgt 82%, die Spezifität 94% und die diagnostische Effizienz 90%. Aufgrund der begrenzten Patientenzahl kann keine Klassifikation unter Beachtung des Krankheitsausmaßes (leicht-, mittel- und schwergradig) erfolgen. Eine Einordnung dieser Ergebnisse in den Stand der Wissenschaft ist wegen fehlender Klassifikationsresultate in früheren Arbeiten nicht möglich.

Der Klassifikator verwendet zur Entscheidungsfindung normierte Amplituden aus der späten Systole und frühen Diastole. Dieser Abschnitt im Herzzyklus wird auch bei der echokardiographischen Diagnostik einer mitralen Regurgitation teilweise betrachtet (E/A-Verhältnis [Flac02]). Durch die Reduktion der Dimension des Merkmalsvektors auf zwei bietet auch der Nächste-Nachbar-Klassifikator die Möglichkeit, die Entscheidungsfindung

nachvollziehen zu können. Fehlklassifikationen sind bei einer Kontrollperson (f068) und bei drei Personen (f074, f082, f418) mit MKI zu verzeichnen.

Die Kontrollperson weist keine Mitralklappeninsuffizienz auf, jedoch ist eine zentrale Stauung bei KHK und der Zustand nach Lungenödem dokumentiert. Insbesondere die zentrale Stauung führt zu hämodynamischen Veränderungen, die den gleichen Kreislaufabschnitt betreffen wie Mitralklappeninsuffizienzen. Somit wird die Aussage von [Wang95] bestätigt, wonach erhöhte zentral-venöse Drücke als Ursache vergrößerter O-Wellen gesehen werden.

Eine der fehllklassifizierten Personen mit MKI weist eine Besonderheit auf, die zwangsläufig zur falschen Zuordnung führen muss. Während beim Patienten f074 und beim Probanden f418 die MKI nur leichtgradig ausgeprägt ist, eine Fehlklassifikation somit nicht grundsätzlich verwundert, leidet der Patient f082 an einer schwergradigen Mitralklappeninsuffizienz mit der seltenen Gegebenheit, dass während der Rechtsherzkatheteruntersuchung keine v-Welle detektiert werden konnte. Dieser Befund weist im Falle einer Mitralklappeninsuffizienz auf eine hohe Compliance des linken Vorhofs oder auf eine diuretische Therapie hin, die in diesem Fall aber nicht erfolgt ist [Uret97]. Somit kann unter Beachtung der höheren Vorhof-Compliance und den Aussagen von [Wang95] hinsichtlich der Ursachen vergrößerter O-Wellen die Fehldiagnose erklärt werden. Die erhöhte Compliance des linken Vorhofs ist unter anderem Folge einer chronischen Mitralklappeninsuffizienz. Die Früherkennung mitraler Regurgitation ist nicht tangiert.

7.4.3.2 Aortenklappenfehler

Mit Hilfe der eingesetzten Klassifikationsverfahren ist es nicht gelungen, zu befriedigenden diagnostischen Ergebnissen zu kommen. Die verwendeten Parameter erscheinen trotz ihrer dokumentierten Signifikanz ungeeignet, die impedanzkardiographische Diagnostik von Aortenklappenvitien erfolgreich leisten zu können.

Die Ursachen für das Versagen lassen sich durch das Studiendesign erklären. Zum einen sind die Ergebnisse der statistischen Analyse aufgrund der relativ geringen Patientenzahl nicht belastbar und zum anderen weisen die Patienten mit Aortenklappenvitien diese Erkrankungen nicht exklusiv auf, wie bereits im Abschnitt 7.3.2.3 ausführlich dargelegt wurde. Insbesondere die relativ häufige KHK führt zur Beeinflussung derjenigen IKG-Abschnitte, die auch von Aortenklappenvitien betroffen sind. Die Sensitivität zur Diagnostik von Aortenklappenfehlern ist somit wesentlich vermindert ($Se < 35\%$).

8 Schlussfolgerungen

8.1 Abschließende Bewertung

Ein kurzer Vergleich mit dem EKG hilft bei dieser abschließenden Bewertung. Durch die seit vielen Jahrzehnten etablierte Methode werden im Wesentlichen qualitative Bewertungen durchgeführt. Darüber hinaus ist festzuhalten, dass die Sensitivität des EKGs bei der Diagnostik einer Myokardischämie bei Frauen im Vergleich zu Männern deutlich verringert ist. Es bestehen somit gewichtige Restriktionen in der EKG-Anwendung, die aber der allgemeinen Akzeptanz nicht geschadet haben. Die Elektrokardiographie stellt die Basismethode in der Herzinfarkt-diagnostik dar.

Die umfassende und kritische Beurteilung des Standes der Wissenschaft hinsichtlich der medizinischen Wertigkeit der Impedanzplethysmographie im Hinblick auf kardiale und arterielle Erkrankungen ergibt insgesamt ein uneinheitliches Bild. Während das therapiebegleitende Monitoring der Herzinsuffizienz und die Bestimmung systolischer Zeitintervalle als weithin anerkannt und nützlich gelten, ist die Extraktion physiologischer Parameter (z.B. Schlagvolumen) allgemein umstritten. Die Gründe hierfür liegen zum einen an der quantitativ unklaren Genese des thorakalen Impedanzsignals und zum anderen aber auch an methodischen Mängeln klinischer Verfahren, die als Referenz genutzt wurden.

Auch das Potenzial der Impedanzplethysmographie zur Diagnostik kardiovaskulärer Erkrankungen weist ein heterogenes Bild auf. Zum Einsatz der Impedanzplethysmographie in der Früherkennung der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit kann in vollem Umfang ermutigt werden, insbesondere weil die Verwendung bei Diabetes-Patienten nicht im Vorhinein methodisch zweifelhaft ist, wie es beim Ankle-Brachial-Index der Fall ist (Mönckebergsche Mediasklerose). Desgleichen kann zur Verwendung in der Früherkennung der Mitralklappeninsuffizienz ebenfalls zugeraten werden. Darüber hinaus ist unter Vorbehalt ein Einsatz bei der Diagnostik der koronaren Herzkrankheit vorzuschlagen, der, neben der Verwendung im therapiebegleitenden Monitoring, die weitest reichenden positiven Auswirkungen medizinischer, aber auch volkswirtschaftlicher Art hätte. Allerdings sind hier die ausblickenden Ausführungen im nachfolgenden Abschnitt zu beachten. Hinsichtlich der im Vergleich zur Mitralklappeninsuffizienz häufiger auftretenden Aortenklappenvitien kann kein abschließendes Urteil gefällt werden. Dies liegt einerseits an der relativ geringen Patientenzahl und andererseits an der KHK, die bei einigen Patienten, insbesondere mit Aortenklappeninsuffizienz, zu einer Beeinflussung des für die Diagnostik relevanten IKG-Abschnitts

führen kann. Tendenziell müssen aber die in Abschnitt 3.6.5 getroffenen Aussagen zur möglichen Verwendung der Impedanzkardiographie bei der Diagnostik von Aortenklappen-
vitien in Abrede gestellt werden.

Die gegenwärtige Lage des Gesundheitssystems in Deutschland in Verbindung mit dem politischen Willen zur Förderung von Früherkennungsprogrammen¹¹ verlangt quasi den sinnvollen Einsatz der Impedanzplethysmographie. Als Konsequenz der in dieser Arbeit vorgestellten Ergebnisse sollten hierzu offensive Marketingstrategien verfolgt werden, um die Notwendigkeit zur Früherkennung herauszustellen und die Akzeptanz zu nicht-invasiven diagnostischen Verfahren bei der Bevölkerung und der Ärzteschaft zu steigern. Als Beispiel können hier die USA dienen, wo allabendlich Werbespots über verschiedenste Verfahren der Früherkennung zahlreicher Erkrankungen bei vielen Fernsehanstalten gesendet werden.

8.2 Hinweise zur weiteren Themenbearbeitung

Zum sinnvollen Einsatz der Impedanzplethysmographie in verschiedenen diagnostischen Anwendungsbereichen bedarf es einiger zusätzlicher Anstrengungen, um vorgestellte Ergebnisse auch statistisch belegen zu können. Neben der trivialen Forderung nach Vergrößerung der Datenbasis ist auch die Analyse von Referenzpopulationen zu nennen, die in ihren demographischen Eigenschaften denjenigen der Patienten entsprechen. Daraus ergibt sich zwangsläufig die Notwendigkeit, sachgerechte Ausschlussdiagnostik bei Kontrollpersonen zu betreiben. In diesem Zusammenhang sollten auch frühe Krankheitsstadien analysiert werden.

Mit Vergrößerung der Datenbasis kann auch die eingeführte Methodik zur paV_k-Typbestimmung verifiziert werden, da im Rahmen dieser Arbeit lediglich zwei Patienten mit paV_k vom Unterschenkeltyp impedanzplethysmographisch untersucht werden konnten. Inwieweit an die Problemstellung adaptierte Wavelets resp. Kerne der Cohenschen Klasse (Kreuztermeliminierung) zur Verbesserung beitragen können, könnte Gegenstand zukünftiger Arbeiten sein. Erste Untersuchungen zur diagnostischen Leistungsfähigkeit adaptierter Wavelets wurden unternommen. Bei der KHK-Diagnostik konnten die guten Ergebnisse des Haar-Wavelets allerdings nicht erreicht werden.

Auch könnte die vorherrschende Rolle des Ensemble-Averagings zur Reduktion des Atmungseinflusses mit Hilfe der Independent Component Analysis neu bewertet werden. Der

¹¹ Am 2.2.2005 beschloss das Bundeskabinett das Gesetz zur Stärkung der gesundheitlichen Prävention

Einsatz genetischer Algorithmen (stochastisches Optimierungsverfahren) und weiterer bekannter Verfahren zur Merkmalsselektion und Klassifikation lassen die Verbesserung der Klassifikationsergebnisse erwarten.

9 Zusammenfassung

Herz-Kreislaufkrankungen stellen bereits heute die häufigste Todesursache in Deutschland dar. Diese Situation wird sich in den nächsten Jahren noch dramatisch verschärfen. So sieht das Deutsche Diabetes-Zentrum beispielsweise die Gefahr, dass sich Diabetes mit all seinen Folgeerkrankungen, zu denen insbesondere kardiovaskuläre Erkrankungen gehören, zum Totengräber unseres Gesundheitssystems entwickeln könnte.

In der Dissertation wird herausgearbeitet, dass ein Mangel an nicht-invasiven, kostengünstigen und objektiven Screening-Untersuchungen zur Früherkennung kardialer und arterieller Erkrankungen besteht. Diese Kriterien werden durch die Impedanzplethysmographie, die in ihrer thorakalen Anwendung auch Impedanzkardiographie genannt wird, erfüllt.

Seit etwa fünf Jahrzehnten werden unter anderem Arbeiten zu verschiedenen Anwendungsfeldern publiziert. Umstritten ist wegen der unklaren Genese des Impedanzkardiogramms (IKG) die Bestimmung physiologischer Parameter wie dem linksventrikulären Schlagvolumen. Das therapiebegleitende Monitoring, insbesondere bei Herzinsuffizienz, wird hingegen durchweg positiv bewertet. In der Regel bestehen nur qualitative Aussagen zur impedanzkardiographischen Diagnostik kardiovaskulärer Erkrankungen. Bei der peripheren Anwendung des Impedanzplethysmogramms (IPG) zur Diagnostik der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (paV_k) finden sich in der Mehrzahl Veröffentlichungen, welche die Fähigkeit des IPGs auch quantitativ belegen.

Ziel der vorliegenden Promotionsarbeit ist die Quantifizierung des diagnostischen Potenzials von IKG und IPG, um basierend auf der vollständigen Analyse des aktuellen Wissensstandes zu einer umfassenden Bewertung der Impedanzplethysmographie zur Diagnostik kardialer und arterieller Erkrankungen zu kommen. Hierbei sind Methoden entwickelt worden, die Missstände aus der Vergangenheit zu überwinden suchen. So wurden in vielen durchgeführten Studien zur Impedanzplethysmographie Patienten mit absoluter Arrhythmie ausgeschlossen. Insbesondere die thorakalen Impedanzsignale weisen im Falle absoluter Arrhythmie stochastisch auftretende, atypische Signalkomponenten auf, welche die Verwendung des konventionellen Ensemble-Averagings unmöglich machen. Um auch die Impedanzsignale solcher Patienten analysieren zu können, wird die Methode des Similarity-Averagings eingeführt und evaluiert, die implizit einen repräsentativen Kurvenzug erzeugt, der einem reduzierten Einfluss von Atmung und Rauschen unterliegt.

Ferner weisen die guten Ergebnisse zur Diagnostik der paV_k aus der Vergangenheit den Mangel auf, dass bei den extrahierten Parametern eine Abhängigkeit von Messbedingungen festzustellen ist. Zur Überwindung dieses, insbesondere aus praktischen Gesichtspunkten bestehenden Nachteils werden die Impedanzsignale von rechtem und linkem Bein derart kombiniert, dass aus der entstehenden peripheren Zustandskurve diagnostische Informationen extrahiert und unabhängig von Messbedingungen interpretiert werden können.

Darüber hinaus wird eine Methodik eingeführt, die zu einer objektiven Auswahl einer Transformationsvorschrift in den Zeit-Frequenzbereich führt, welche die diagnostischen Informationen im Signal am besten zu extrahieren im Stande ist.

Im Rahmen dieses Promotionsprojektes wurde eine klinische Studie in der Klinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie am Klinikum Fulda durchgeführt. Hierbei wurden 118 thorakale und periphere Impedanzmessungen an 85 Patienten durchgeführt. Ebenso wurden 18 Probanden in analoger Weise untersucht. Die Patienten befanden sich ein bis zwei Tage vor ihrem interventionellen Eingriff. Sie wurden aufgeklärt und erklärten schriftlich ihre Bereitschaft zur Teilnahme an der Studie.

Zur signalanalytischen Betrachtung der Impedanzsignale werden neben Parametern des Zeitbereichs (z.B. Amplitudenwerte, Zeitintervalle) auch solche bestimmt, die Informationen aus dem Zeit-Frequenzbereich liefern. Zur Transformation werden verschiedene Vertreter der Cohenschen Klasse sowie Wavelets genutzt. Insgesamt werden für das IKG 158 und für das IPG 156 Parameter extrahiert, die mittels U-Test von Wilcoxon, Mann und Whitney dahingehend analysiert werden, ob signifikante Unterschiede zwischen Erkrankten und Kontrollpersonen vorliegen.

Der Merkmalsselektion, die mit verschiedenen Verfahren durchgeführt wird (Klassifikationsbäume, Hauptkomponentenanalyse, Aspekte klinischer Praktikabilität), folgt die diagnostische Entscheidungsfindung. Hierfür werden abermals mehrere Methoden untersucht. Es werden Fuzzy-Inferenz-Systeme verschiedener Ausprägung, Klassifikationsbäume, Nächste-Nachbar- und Bayes-Klassifikatoren sowie neuronale Netze (Multi-Layer-Perzeptrons) unter Kreuzvalidierung verglichen.

Durch Anwendung der entwickelten Methoden konnten Ergebnisse erzielt werden, die eine deutliche Verbesserung im Vergleich zum Stand der Wissenschaft zeigen. Durch die Einführung des Similarity-Averagings konnte das Anwendungsgebiet quantitativer IKG-Analyse auch auf Patienten mit absoluter Arrhythmie erweitert werden, die bei Herzerkrankungen (koronare Herzkrankheit, Mitralklappeninsuffizienz etc.) gehäuft auftritt. Die Einführung und Analyse der peripheren Zustandskurve weist neben dem Vorteil der

Unabhängigkeit von Messbedingungen auch die Möglichkeit auf, zu einer schnellen qualitativen Beurteilung der distal zur Aortenbifurkation gelegenen arteriellen Strombahn quasi „auf einen Blick“ zu kommen. Darüber hinaus kann durch die adäquate Verwendung von Shannons Entropie die Auswahl von Transformationsvorschriften in den Zeit-Frequenzbereich objektiv begründet werden, auch wenn qualitative Unterschiede der Koeffizientenverteilungen vorliegen und somit keine allgemeingültige Parameterdefinition möglich ist, die zur objektiven Auswahl genutzt werden könnte.

Im Wesentlichen liefern Fuzzy-Inferenz-Systeme die besten Klassifikationsergebnisse. Eine Ausnahme stellt der Nächste-Nachbar-Klassifikator bei der Mitralklappeninsuffizienz dar. Als Klassifikationsergebnis ergibt sich bei der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit eine Sensitivität $Se=100\%$ und eine Spezifität $Sp=93\%$. Die impedanzkardiographische Diagnostik der Mitralklappeninsuffizienz erfolgt mit $Se=82\%$ und $Sp=94\%$, die der koronaren Herzkrankheit mit $Se=95\%$ und $Sp=94\%$. Im Gegensatz dazu sind die Ergebnisse bei den im Vergleich zur Mitralklappeninsuffizienz häufiger auftretenden Aortenklappenvitien unbefriedigend ($Se<35\%$, $Sp=80\ldots90\%$).

Analog den Ausführungen zu bisherigen Anwendungsgebieten der Impedanzplethysmographie zeigt auch die Analyse des diagnostischen Potenzials ein heterogenes Bild. Zum Einsatz in der Früherkennung von peripherer arterieller Verschlusskrankheit und Mitralklappeninsuffizienz kann in vollem Umfang zugeraten werden. Darüber hinaus ist eine Verwendung bei der Diagnostik der koronaren Herzkrankheit vorzuschlagen, wobei weitere Untersuchungen mit demographisch ähnlich aufgebauten Personengruppen nötig sind, die mit Ausschlussdiagnostiken bei Referenzpersonen verbunden sein müssen. Die vielversprechenden Ergebnisse hinsichtlich der KHK lassen, neben dem Einsatz im therapiebegleitenden Monitoring, die weitest reichenden positiven Auswirkungen medizinischer und volkswirtschaftlicher Art erhoffen. Ein kurzer Vergleich mit dem EKG hilft bei dieser abschließenden Bewertung. Bei dieser, seit vielen Jahrzehnten etablierten Methode bestehen ebenso Restriktionen in der Anwendung, die aber der allgemeinen Akzeptanz nicht geschadet haben. Sie stellt die Basismethode in der Herzinfarkt-Diagnostik dar.

Neben den angesprochenen Untersuchungen zusätzlicher Personengruppen existieren weitere Punkte, an denen zukünftige Arbeiten anknüpfen können. Ausführungen hierzu sind gegeben.

10 Literatur

- [Adac03] Adachi, H., Hiratsuji, T., Sakurai, S., Tada, H., Toyama, T., Naito, S., Hoshizaki, H., Oshima, S., Taniguchi, K., „Impedance cardiography and quantitative tissue Doppler echocardiography for evaluating the effect of cardiac resynchronization therapy: a case report“, *Journal of Cardiology*, vol. 42, no. 1, pp. 37-42, July 2003.
- [Albe90] Albertazzi, A., Del Rosso, G., Di Paolo, B., Cappelli, P., Palmieri, P. F., „Computerised non-invasive monitoring of cardiovascular stress in haemodialysis patients“, *Nephrol. Dial. Transplant.*, vol. 5 Suppl. 1, pp. 133-136, 1990.
- [Andr92] Andreev, N. A., Andreeva, T. N., Bichkov, I. V., „Effect of phosphocreatine in congestive-heart-failure“, *Current Therapeutic Research-Clinical and Experimental*, vol. 51, no. 5, pp. 649-660, May 1992.
- [Andr97] Andrich, U., Hofmann, M., von Sommoggy, S., „Continuous patency surveillance after peripheral vascular reconstruction using impedance-puls-monitoring (IPM)“, *Gefässchirurgie*, vol. 2, no. 2, pp. 87-94, 1997.
- [Arna85] Arnaudov, K., Faust, U., „The measurement of systolic time intervals. A microprocessor based system for long-term registration of the impedance cardiogram and the systolic time intervals“, *Med. Prog. Technol.*, vol. 10, no. 4, pp. 229-238, 1985.
- [ÄrZe05] Ärzte Zeitung: „PAVK – ein tauglicher Risikomarker auch in der Hausarztpraxis“, 15.9.05.
- [Atzl32] Atzler, E., Lehmann, G., „Über ein neues Verfahren zur Darstellung der Herztätigkeit (Dielektrographie)“, *Arbeitsphysiol.*, vol. 5, no. 6, pp. 636-80, 1932.
- [Bake81] Baker, L. E., Mistry, C. D., „Assessment of cardiac function by electrical impedance“, *Proceedings of Vth International Conference on Electrical Bio-Impedance*, Tokyo, 1981.
- [Bara92] Baralla, A., et al., „Utility of impedance plethysmography for regulating dual chamber pacemakers“, *Cardiostim*, 1992.

- [Barc04] Barcarse, E., Kazanegra, R., Chen, A., Chiu, A., Clopton, P., Maisel, A., „Combination of B-type natriuretic peptide levels and non-invasive hemodynamic parameters in diagnosing congestive heart failure in the emergency department“, *Congestive Heart Failure*, vol. 10, no. 4, pp. 171-176, Aug. 2004.
- [Bari00] Barin, E., Haryadi, D. G., Schookin, S. I., Westenskow, D. R., Zubenko, V. G., Beliaev, K. R., Morozov, A. A., „Evaluation of a thoracic bioimpedance cardiac output monitor during cardiac catheterization“, *Crit. Care Med.*, vol. 28, no. 3, pp. 698-702, 2000.
- [Baum00] Baumann, B., Perrone, J., Hornig, S., Shofer, F., Hollander, J., „Cardiac and hemodynamic assessment of patients with cocaine-associated chest pain syndromes“, *J. Toxicol. Clin. Toxi.*, vol. 38, no. 3, pp. 283-90, 2000.
- [Bela96] Belardinelli, R., Ciampani, N., Costantini, C., Blandini, A., Purcaro, A., „Comparison of impedance cardiography with thermodilution and direct Fick methods for noninvasive measurement of stroke volume and cardiac output during incremental exercise in patients with ischemic cardiomyopathy“, *Am. J. Cardiol.*, vol. 77, no. 15, pp. 1293-1301, June 1996.
- [Bern86] Bernstein, D. P., „A new stroke volume equation for thoracic electrical bioimpedance: theory and rationale“, *Crit. Care Med.*, vol. 14, no. 10, pp. 904-909, Oct. 1986.
- [Bern86] Bernstein, D. P., „Continuous noninvasive real-time monitoring of stroke volume and cardiac output by thoracic electrical bioimpedance“, *Crit. Care Med.*, vol. 14, no. 10, pp. 898-901, Oct. 1986.
- [Bert02] Berting, A., Schultheiss, B., Obstoj, P., and Henning, G., „Diagnosis of arterial vascular diseases using classification of peripheral and cardiac impedance signals“, *Biomedizinische Technik (Berl.)*, vol. 47 Suppl. 1 Pt 2, pp. 812-815, 2002.
- [Bert02DA] A. Berting: „Klassifikation kardialer und peripherer Impedanzsignale“, *Diplomarbeit Technische Universität Ilmenau*, 2002.
- [Bert04] Berting, A., Guenther, H.-U., Stegmann, T. J., Henning, G., Schultheiß, B., „Diagnostics of Mitral Regurgitation by means of Impedance Cardiography“, *In Proc.*

XII. International Conference On Electrical Bio-Impedance V. Electrical Impedance Tomography, pages 175–178, Gdansk, June 2004.

- [Bert05] Berting A., Guenther, H.-U., Stegmann, T. J., Henning, G., „Diagnostics of peripheral arterial occlusive disease using different classification strategies in association with impedance plethysmographical features”, *In Proc. 3rd European Medical & Biological Engineering Conference*, vol. 11, no. 1, script 1844, Prague, 2005.
- [Bloc97] Bloch, K. E., Russi, E. W., „Comparison of impedance cardiography to invasive techniques for measurement of cardiac output“, *The American Journal of Cardiology*, vol. 79, no. 6, pp. 846, Mar. 1997.
- [BMBF04] Bundesministerium für Bildung und Forschung: http://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/das_gfp/handlungsfelder/effektive_bekaempfung/Herz-Kreislauf, 10.08.2004.
- [Bonj52] Bonjer, F. H., van den Berg, J., Dirken, M. N. J., „The origin of the variations of body impedance occurring during the cardiac cycle“, *Circulation*, vol. 6, pp. 415-420, Sept. 1952.
- [Borz91] Borzotta, A. P., Hamer, L. K., „Impedance cardiography as a screening tool for coronary-artery disease“, *Clinical Research*, vol. 39, no. 1, pp. A80, 1991.
- [Both98] H. - H. Bothe: „Neuro-Fuzzy-Methoden: Einführung in Theorie und Anwendungen“, *Springer-Verlag*, Berlin, 1998.
- [Brei93] L. Breiman, J. Friedman, R. Olshen, C. Stone: „Classification And Regression Trees“, *Chapman & Hall, Inc.*, New York, 1993
- [Brei98] Breithaupt-Grogler, K., Gerhardt, G., Lehmann, G., Notter, T., Belz, G. G., „Blood pressure and aortic elastic properties - verapamil SR/trandolapril compared to a metoprolol/hydrochlorothiazide combination therapy“, *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, vol. 36, no. 8, pp. 425-31, Aug. 1998.
- [Breu98] L. Breuel: „Einführung in die Impedanzkardiographie“, in: *Hämodynamisches Managment* (R. Klocke, L. Breuel), *Verlag ISLE*, Ilmenau, 1998.
- [Bron96] I. N. Bronstein, K. A. Semendjajew: „Taschenbuch der Mathematik“, *Teubner-Verlag*, Stuttgart, 1996.

- [Buel88] Buell, J. C., „A practical, cost-effective, noninvasive system for cardiac output and hemodynamic analysis“, *Am. Heart J.*, vol. 116, no. 2 Pt. 2, pp. 657-664, Aug. 1988.
- [Bure95] Bureau, G., Tessier, P., Saloux, E., Rousseau, J. F., Bonnet, H., Foucault, J. P., „Thoracic electrical bioimpedance - noninvasive measurement of cardiac-output“, *Presse Medicale*, vol. 24, no. 9, pp. 445-8, Mar. 1995.
- [Buss82] R. Busse: „Kreislaufphysiologie“, *Thieme-Verlag*, Stuttgart, 1982.
- [Buss00] R. Busse: „Gefäßsystem und Kreislaufregulation“, in: *Physiologie des Menschen*, 28. Auflage (R. Schmidt, G. Thews), *Springer-Verlag*, Berlin, 2000.
- [Camp04] Campos, P. C., D'Cruz, I., „Functional mitral regurgitation in decompensated heart failure: Combined bio-impedance and 2D echocardiography follow-up monitoring“, *Echocardiography-A Journal of Cardiovascular Ultrasound and Allied Techniques*, vol. 21, no. 4, pp. 337-339, May 2004.
- [Capa87] Capan, L. M., Bernstein, D. P., Patel, K. P., Sanger, J., Turndorf, H., „Measurement of ejection fraction by bioimpedance method“, *Crit. Care Med.*, vol. 15, pp. 402, 1987.
- [Cels86] Celsi, A., Imperatori, A., Soffiantino, F., Bernardi, L., „Reproducibility of the measurement of thoracic electric impedance“, *G. Ita.l Cardiol.*, vol. 16, no. 7, pp. 573-7, July 1986.
- [Chen03] Cheng, K. S., Tiwari, A., Morris, R., Hamilton, G., Seifalian, A. M., „The influence of peripheral vascular disease on the carotid and femoral wall mechanics in subjects with abdominal aortic aneurysm“, *J. Vasc. Surg.*, vol. 37, no. 2, pp. 403-9, Feb. 2003.
- [Chet04] Chetham, S., Cornish, B., Hayes, J., Stafford, W., Thomas, B., „Measurement of cardiac output using multiple frequency impedance spectroscopy“, *Proc. XII. International Conference On Electrical Bio-Impedance V. Electrical Impedance Tomography*, pp. 171–174, June 2004.

- [Chur95] K. Churt: „Ein Beitrag zur rechnergestützten Bestimmung hämodynamischer Parameter am Thorax mittels Impedanzkardiographie“, *Dissertation Technische Universität Ilmenau*, 1995.
- [Cris02] Crisafulli, A., Melis, F., Lai, A. C., Orru, V., Lai, C., Concu, A., „Haemodynamics during a complete exercise induced atrioventricular block“, *British Journal of Sports Medicine*, vol. 36, no. 1, pp. 69-70, 2002.
- [Cris04] Crisafulli, A., Melis, F., Tocco, F., Santoboni, U. M., Lai, C., Angioy, G., Lorrain, L., Pittau, G., Concu, A., Pagliaro, P., „Exercise-induced and nitroglycerin-induced myocardial preconditioning improves hemodynamics in patients with angina“, *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*, vol. 287, no. 1, pp. 235-242, July 2004.
- [Crit96] Critchley, L. A. H., Leung, D. H. Y., Short, T. G., „Abdominal surgery alters the calibration of bioimpedance cardiac output measurement“, *Int. J. Clin. Monit. Comput.*, vol. 13, no. 1, pp. 1-8, Feb. 1996.
- [Crit98] Critchley, L. A. H., „Impedance cardiography. The impact of new technology“, *Anaesthesia*, vol. 53, no. 7, pp. 677-684, July 1998.
- [Crit00] Critchley, L. A. H., Calcroft, R. M., Tan, P. Y. H., Kew, J., Critchley, J. A. J. H., „The effect of lung injury and excessive lung fluid, on impedance cardiac output measurements, in the critically ill“, *Intensive Care Med.*, vol. 26, no. 6, pp. 679-685, June 2000.
- [Cugi91] Cugini, P., „Circadian rhythm of cardiac output, peripheral vascular resistance, and related variables by a beat-to-beat monitoring“, *Chronobiology International*, vol. 10, no. 1, pp. 73-78, 1991.
- [Davi00] Davies, L. C., Francis, D. P., Crisafulli, A., Concu, A., Coats, A. J., Piepoli, M., „Oscillations in stroke volume and cardiac output arising from oscillatory ventilation in humans“, *Exp. Physiol.*, vol. 85, no. 6, pp. 857-862, Nov. 2000.
- [Debs93] Debski, T., Zhang, Y., Jennings, J., Kamarck, T., „Stability of cardiac impedance measures: aortic opening (B-point) detection and scoring“, *Biol. Psychol.*, vol. 36, no. 1-2, pp. 63-74, Aug. 1993.

- [Dekk03] Dekker, A., Reesink, K., van d. Veen, F., van Ommen, G., Geskes, G., Soemers, A., Maessen, J., „Intra-aortic balloon pumping in acute mitral regurgitation reduces aortic impedance and regurgitant fraction“, *Shock*, vol. 19, no. 4, pp. 334-338, Apr. 2003.
- [DeMa00] De Maria, A. N., Raisinghani, A., „Comparative overview of cardiac output measurement methods: Has impedance cardiography come of age?“, *Congestive Heart Failure*, vol. 6, no. 2, pp. 60-73, 2000.
- [Deme86] Demey, C., Enterling, D., „Assessment of the hemodynamic response to single passive head up tilt by non-invasive methods in normotensive subjects“, *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.*, vol. 8, no. 7, pp. 449-457, July 1986.
- [Deme92] Demey, C., Belz, G. G., Nixdorf, U., Butzer, R., Schroeter, V., Meyer, J., Erbel, R., „Relative Sensitivity of 4 noninvasive methods in assessing systolic cardiovascular effects of isoproterenol in healthy-volunteers“, *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, vol. 52, no. 6, pp. 609-19, Dec. 1992.
- [Desh90] Deshpande, A. K., Jindal, G. D., Jagasia, P. M., Murali, K. V., Bharadwaj, P. A., Tahilkar, K. I., Parulkar, G. B., „Impedance plethysmography of thoracic region: impedance cardiography“, *Journal of Postgraduate Medicine*, vol. 36, no. 4, pp. 207-212, Oct. 1990.
- [Diab04] Deutsches Diabetes-Zentrum: <http://www.diabetes.uni-duesseldorf.de/news/-archiv/2004/09/index.html?TextID=2789>, 7.10.2004
- [Dick98] H. Dickhaus, H. Heinrich: „Analysis of ECG Late Potentials Using Time-Frequency Methods“, in: *Time Frequency And Wavelets In Biomedical Signal Processing* (M. Akay), *IEEE Press*, New York, pp. 101-143, 1998.
- [DiPa94] Di Paolo, B., Santoferrara, A., Del Rosso, G., Di Liberato, L., Amoroso, L., Fiederling, B., Bucciarelli, S., Paolantonio, L., and Albertazzi, A., „Pathophysiological features of hypertension in CAPD: hemodynamic pattern evaluated by impedance cardiography“, *Contributions to Nephrology*, vol. 106, pp. 186-9, 1994.
- [Djor81] Djordjevich, L., Sadove, M. S., „Experimental study of the relationship between the base impedance and its time derivative in impedance plethysmography“, *Med. Phys.*, vol. 8, no. 1, pp. 76-78, Jan. 1981.

- [Doer94] Doerr, T., Wack, A., Kampschulte, R., „Duplex Impedance Cardiography : New possibilities for noninvasive detection of left ventricular function“, *Intensivmedizin und Notfallmedizin*, vol. 31, no. 7, pp. 404-417, 1994.
- [Donn00] Donnelly, R., Hinwood, D., London, N. J. M., „ABC of arterial and venous disease. Non-invasive methods of arterial and venous assessment“, *BMJ*, vol. 320, no. 7236, pp. 698-701, Mar. 2000.
- [Dorm00] Dormandy, J. A., Rutherford, R. B., „Management of peripheral arterial disease (PAD). TASC Working Group. TransAtlantic Inter-Society Concensus (TASC)“, *J. Vasc. Surg.*, vol. 31, no. 1 Pt. 2, pp. S1-S296, Jan. 2000.
- [Faes99] Faes, T. J. C., Heethaar, R. M., Meijer, J. H., Raaijmakers, E., „Towards a theoretical understanding of stroke volume estimation with impedance cardiography“, *Annals of the New York Academy of Sciences*, vol. 873, pp. 128-134, Apr. 1999.
- [Feng88] Feng, S., Okuda, N., Fujinami, T., Takada, K., Nakano, S., Ohte, N., „Detection of impaired left ventricular function in coronary artery disease with acceleration index in the first derivative of the transthoracic impedance change“, *Clin. Cardiol.*, vol. 11, no. 12, pp. 843-7, Dec. 1988.
- [Flac02] F. A. Flachskampf: „Praxis der Echokardiographie“, *Thieme-Verlag*, Stuttgart, 2002.
- [Flac04] Flachskampf, F. A., Daniel, W. G., „Aortenklappenstenose“, *Der Internist.*, vol. 45, no. 11, pp. 1281-1292, Nov. 2004.
- [Föls00] U. R. Fölsch, K. Kochsiek, R. F. Schmidt: „Pathophysiologie“, *Springer-Verlag*, Berlin, 2000
- [Frey81] Frey, M. A. B., Siervogel, R. M., „A new ventricular-performance variable using electrocardiogram and carotid pulse contour derivative“, *Jpn. Heart J.*, vol. 22, no. 3, pp. 313-324, May 1981.
- [Fuku90] K. Fukunaga: „Introduction To Statistical Pattern Recognition“, Second Edition, *Academic Press*, San Diego, 1990.

- [Full94] Fuller, H., „Evaluation of left ventricular function by impedance cardiography: A review“, *Progress in Cardiovascular Diseases*, vol. 36, no. 4, pp. 267-273, Jan. 1994.
- [Gedd72] Geddes, L. E., Baker, L. E., „Thoracic impedance changes following saline injection into right and left ventricles“, *J. Appl. Physiol.*, vol. 33, no. 2, pp. 278-281, Aug. 1972.
- [Gilb99] Gilbert, J., Lazio, L., „Managing congestive heart failure with thoracic electrical bioimpedance“, *AACN Clinical Issues*, vol. 10, no. 3, pp. 400-405, 1999.
- [Goli88] Goli, V. D., Teague, S. M., Prasad, R., Harvey, J., Voyles, W. F., Olson, E. G., Schechter, E., Thadani, U., „Noninvasive evaluation of aortic stenosis severity utilizing Doppler ultrasound and electrical bioimpedance“, *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 11, no. 1, pp. 66-71, Jan. 1988.
- [Gots94] Gotshall, R. W., Sexson, W. R., „Comparison of band and spot electrodes for the measurement of stroke volume by the bioelectric impedance technique“, *Crit. Care Med.*, vol. 22, no. 3, pp. 420-425, Mar. 1994.
- [Gots99] Gotshall, R. W., Davrath, L., „Bioelectric impedance as an index of thoracic fluid“, *Aviat. Space Environ. Med.*, vol. 70, no. 1, pp. 58-61, Jan. 1999.
- [Grat98] Gratze, G., Fortin, J., Holler, A., Grasenick, K., Pfurtscheller, G., Wach, P., Schönegger, J., Kotanko, P., Skrabal, F., „A software package for non-invasive, real-time beat-to-beat monitoring of stroke volume, blood pressure, total peripheral resistance and for assessment of autonomic function“, *Computers in Biology and Medicine*, vol. 28, no. 2, pp. 121-142, Mar. 1998.
- [Gree00] Greenberg, B., Hermann, D., Pranulis, M., Lazio, L., Cloutier, D., „Reproducibility of impedance cardiography hemodynamic measures in clinically stable heart failure patients“, *Congest Heart Fail.*, vol. 6, no. 2, pp. 74-80, Apr.2000.
- [Gree99] Greenberg, B., „TEB measurement of CO is highly reproducible in heart failure patients“, *Journal of Cardiac Failure*, vol. 1, no. 5, 1999.
- [Grie01] G. Griebbach: „Biosignalanalyse“. *Vorlesung Technische Universität Ilmenau*, 2001.

- [Hala90] Halabi, A., Linde, M., Saathoff, H., Nokhodian, A., Dylewicz, P., Kirch, W., „Hemodynamic effects of diltiazem and nitrendipine assessed by noninvasive methods in patients with congestive heart failure“, *American Journal of Noninvasive Cardiology*, vol. 4, no. 1, pp. 60-64, 1990.
- [Hala93] Halabi, A., Kirch, W., „Twenty-four-hour hemodynamic effects of two different dihydropyridine derivatives assessed by noninvasive methods in patients with congestive heart failure“, *American Journal of Noninvasive Cardiology*, vol. 7, no. 3, pp. 180-185, 1993.
- [Hart00] Hartleb, M., Rudzki, K., Waluga, M., Janusz, M., Karpel, E., „Usefulness of thoracic electrical bioimpedance in detection of ejection fraction changes“, *J. Physiol. Pharmacol.*, vol. 51, no. 1, pp. 151-9, 2000.
- [Hems94] Hemstad, J. R., Spiess, B. D., Marchioro, T. L., Raghu, G., „Pulmonary artery and noninvasive hemodynamics during lung lavage in primary alveolar proteinosis“, *Chest*, vol. 105, no. 5, pp. 1605-1608, May 1994.
- [Hend99] Hendrickson, K., „Cost-effectiveness of noninvasive hemodynamic monitoring“, *AACN Clinical Issues*, vol. 10, no. 3, pp. 419-426, 1999.
- [Hoet02] Hoetink, A. E., Faes, T. J. C., Schuur, E. H., Gorkink, R., Goovaerts, H. G., Meijer, J. H., and Heethaar, R. M., „Comparing spot electrode arrangements for electric impedance cardiography“, *Physiol. Meas.*, vol. 23, no. 2, pp. 457-467, May 2002.
- [Hors94] E. Horstmann: „The impedance ratio ($O:dz/dt$) as a new diagnostic parameter in myocardial failure“, in Winter, U. J., Klocke, R. K., Kubicek, W. G., and Niederlag, W. (eds.) Thoracic impedance measurements in clinical cardiology, *Thieme-Verlag*, pp. 69-72, Stuttgart, 1994.
- [Hu02]. Hu, F. B., Stampfer, M. J., Haffner, S. M., Solomon, C. G., Willet, W. C., Manson, J. E., „Elevated Risk of Cardiovascular Disease Prior to Clinical Diagnosis of Type 2 Diabetes“, *Diabetes Care*, vol. 25, no. 7, pp. 1129-1132, July 2002.
- [Hubb86] Hubbard, W. N., Fish, D. R., McBrien, D. J., „The use of impedance cardiography in heart failure“, *International Journal of Cardiology*, vol. 12, no. 1, pp. 71-79, July 1986.

- [Humm80] I. Hummel, K. Schilling: „Ein Beitrag zur Messung von Impedanzfunktionen, insbesondere an unteren Extremitäten, zur Gewinnung von pathologisch signifikanten Merkmalen für die Diagnostik von peripheren Durchblutungsstörungen“, *Dissertation Technische Universität Ilmenau*, 1980.
- [Intr88] Introna, R. P., Pruett, J. K., Crumrine, R. C., Cuadrado, A. R., „Use of transthoracic bioimpedance to determine cardiac output in pediatric patients“, *Crit. Care Med.*, vol. 16, no. 11, pp. 1101-1105, Nov. 1988.
- [Jens95] Jensen, L., Yakimets, J., Teo, K. K., „A review of impedance cardiography“, *Heart & Lung*, vol. 24, no. 3, pp. 183-193, May 1995.
- [Jind90] Jindal, G. D., Nerurkar, S. N., Pedhnekar, S. A., Babu, J. P., Kelkar, M. D., Deshpande, A. K., Parulkar, G. B., „Diagnosis of peripheral arterial occlusive diseases using impedance plethysmography“, *Journal of Postgraduate Medicine*, vol. 36, no. 3, pp. 147-153, July 1990.
- [Jive90] Jivegard, L., Arfvidsson, B., Frid, I., Halijamae, H., Holm, J., „Cardiac output in patients with acute lower limb ischemia of presumed embolic origin -- a predictor of severity and outcome?“, *European Journal of Vascular Surgery*, vol. 4, no. 4, pp. 401-407, Aug. 1990.
- [Jone96] Jones, M. A., Kingswood, J. C., Dallyn, P. E., Sharpstone, P., „Haemodynamic changes measured by transthoracic bioimpedance during treatment with recombinant human erythropoietin“, *Clin. Exp. Hypertens.*, vol. 18, no. 1, pp. 51-64, Jan. 1996.
- [Judy82] Judy, W. V., Hall, H. J., Elliott, W. C., „Ejection fraction index calculated from the impedance cardiographic signal“, *AAMI 17th Annual Meeting*, San Francisco, 1982.
- [Kahl95] J. Kahlert: „Fuzzy-Control für Ingenieure: Analyse, Synthese und Optimierung von Fuzzy-Regelungssystemen“, *Vieweg-Verlag*, Braunschweig, 1995.
- [Kama92] Kamarck, T. W., „Recent developments in the study of cardiovascular reactivity: contributions from psychometric theory and social psychology“, *Psychophysiology*, vol. 29, no. 5, pp. 491-503, Sept. 1992.

- [Kard01] Kardos, A., Vereczkey, G., Pirót, L., Nyirády, P., Mekler, R., „Use of impedance cardiography to monitor haemodynamic changes during laparoscopy in children“, *Paediatr. Anaesth.*, vol. 11, no. 2, pp. 175-179, Mar. 2001.
- [Karn70] Karnegis, J. N., Kubicek, W. G., „Physiological correlates of the cardiac thoracic impedance waveform“, *Am. Heart J.*, vol. 79, no. 4, pp. 519-523, Apr. 1970.
- [Karn80] Karnegis, J. N., Heinz, J., Kubicek, W. G., „The effect of atrial rhythm on the thoracic impedance cardiogram“, *Am. J. Med. Sci.*, vol. 280, no. 1, pp. 17-20, July 1980.
- [Karn81] Karnegis, J.N., Heinz, J., Kubicek, W. G., „Mitral regurgitation and characteristic changes in impedance cardiogram“, *Br. Heart J.*, vol. 45, no. 5, pp. 542-8, May 1981.
- [Kasz90] Kasprowicz, A. L., Manuck, S. B., Malkoff, S. B., Krantz, D. S., „Individual differences in behaviorally evoked cardiovascular response: temporal stability and hemodynamic patterning“, *Psychophysiology*, vol. 27, no. 6, pp. 605-619, 1990.
- [Kasz93] Kasznicki, J., Drzewoski, J., „The importance of impedance cardiography in monitoring cardiac function in patients with hematological malignancies“, *Acta Haematologica Polonica*, vol. 24, no. 2, pp. 123-130, 1993.
- [Kaup98] Kauppinen, P. K., Hyttinen, J. A., Malmivuo, J. A., „Sensitivity distributions of impedance cardiography using band and spot electrodes analyzed by a three-dimensional computer model“, *Ann. Biomed. Eng.*, vol. 26, no. 4, pp. 694-702, July 1998.
- [Kaup99] Kauppinen, P. K., Hyttinen, J. A., Koobi, T., Malmivuo, J., „Lead field theoretical approach in bioimpedance measurements: towards more controlled measurement sensitivity“, *Annals of the New York Academy of Sciences*, vol. 873 pp. 135-142, Apr. 1999.
- [Kaup99A] Kauppinen, P. K., Hyttinen, J. A., Koobi, T., Malmivuo, J., „Multiple lead recordings improve accuracy of bio-impedance plethysmographic technique“, *Med. Eng. Phy.*, vol. 21, no. 5, pp. 371-375, June 1999.

- [Kaup99B] Kauppinen, P., Koobi, T., Kaukinen, S., Hyttinen, J., Malmivuo, J., „Application of computer modelling and lead field theory in developing multiple aimed impedance cardiography measurements“, *J. Med. Eng. Technol.*, vol. 23, no. 5, pp. 169-177, Sept. 1999.
- [Kaup00] Kauppinen, P. K., Koobi, T., Hyttinen, J., Malmivuo, J., „Segmental composition of whole-body impedance cardiogram estimated by computer simulations and clinical experiments“, *Clin. Physiol.*, vol. 20, no. 2, pp. 106-113, Mar. 2000.
- [Kels90] Kelsey, R., Guethlein, W., „An evaluation of the ensemble averaged impedance cardiogram“, *Psychophysiology*, vol. 27, no. 1, pp. 24-33, Jan. 1990.
- [Kerk99] Kerckamp, H. J., Heethaar, R. M., „A comparison of bioimpedance and echocardiography in measuring systolic heart function in cardiac patients“, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, vol. 873, pp. 149-154, April 1999.
- [Kim88] Kim, D. W., Baker, L. E., Pearce, J. A., Kim, W. K., „Origins of the impedance change in impedance cardiography by a three - dimensional finite element model“, *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 35, no. 12, pp. 993-1000, Dec. 1989.
- [Kim89] Kim, D. W., „Detection of physiological events by impedance“, *Yonsei Med.J.*, vol. 30, no. 1, pp. 1-11, 1989.
- [Kim92] Kim, D. W., Song, C. G., Lee, M. H., „A new ensemble averaging technique in impedance cardiography for estimation of stroke volume during treadmill exercise“, *Front. Med. Biol. Eng.*, vol. 4, no. 3, pp. 179-188, Dec. 1992.
- [Kim99] Kim, D. W., Kim, S. C., „Measurement of leg arterial compliance of normal subjects and diabetics using impedance plethysmography“, *Annals of the New York Academy of Sciences*, vol. 873, pp. 112-120, Apr. 1999.
- [Kind97] Kindermann, M., Fröhlig, G., Doerr, T., Schieffer, H., „Optimizing the AV delay in DDD pacemaker patients with high degree AV block: mitral valve Doppler versus impedance cardiography“, *Pacing Clin. Electrophysiol.*, vol. 20, no. 10 Pt. 1, pp. 2453-2462, Apr. 1997.
- [Kiza93] Kizakevich, P. N., Teague, S. M., Nissman, D. B., Jochem, W. J., Niclou, R., Sharma, M. K., „Comparative measures of systolic ejection during treadmill exercise

- by impedance cardiography and Doppler echocardiography“, *Biological Psychology*, vol. 36, no. 1-2, pp. 51-61, Aug. 1993.
- [Kloc89] Klocke, R. K., Hein, A., Mager, G., Höpp, H. W., Hilger, H. H., „Kontinuierliches nichtinvasives real-time-monitoring des Herzzeitvolumens mittels der neuen beat-to-beat Bioimpedanztechnik (BoMed NCCOM 3). Theorie - Validität - klinische Anwendungsmöglichkeiten“, *Intensivmed.*, vol. 26, pp. 161-167, 1989.
- [Kloc91] Klocke, R. K., Klüppelberg, J., Kux, A., Mager, G., Höpp, H. W., Hilger, H. H., „Nichtinvasive Hämodynamik mittels Bioimpedanz: das neue NCCOM3-R7/CDDP(II)-System“, *Herz/Kreisl.*, vol. 23, no. 4, pp. 108-112, 1991.
- [Köni04] S. König: „Experimentelle Untersuchungen zur vergleichenden Analyse verschiedener Impedanzkardiographie-Systeme“, *Studienarbeit Technische Universität Ilmenau*, 2004.
- [Koob97] Koobi, T., Kaukinen, S., Ahola, T., Turjanmaa, V. M. H., „Non-invasive measurement of cardiac output: whole-body impedance cardiography in simultaneous comparison with thermodilution and direct oxygen Fick methods“, *Intensive Care Med.*, vol. 23, no. 11, pp. 1132-1137, Nov. 1997.
- [Koob99] Koobi, T., Kaukinen, S., Turjanmaa, V., „Cardiac output can be reliably measured noninvasively after coronary artery bypass grafting operation“, *Crit. Care Med.*, vol. 27, no. 10, pp. 2206-11, Oct. 1999.
- [Koob03] Koobi, T., Kahonen, M., Iivainen, T., Turjanmaa, V., „Simultaneous non-invasive assessment of arterial stiffness and haemodynamics - a validation study“, *Clin. Physiol. Funct. Imaging*, vol. 23, no. 1, pp. 31-6, Jan. 2003.
- [Korh99] Korhonen, I., Koobi, T., Turjanmaa, V., „Beat-to-beat variability of stroke volume measured by whole-body impedance cardiography“, *Med. Biol. Eng. Comput.*, vol. 37 Suppl. 1, pp. 61-62, 1999.
- [Krüc88] F. Krück: „Pathophysiologie: physiologische und pathophysiologische Grundlagen innerer Erkrankungen“, *Urban & Schwarzenberg*, München, 1988.

- [Kubi66] Kubicek, W. G., Karnegis, J. N., Patterson, R. P., Witsoe, D. A., Mattson, R. H., „Development and evaluation of an impedance cardiac output system“, *Aerosp. Med.*, vol. 37, no. 12, pp. 1208-1212, Dec. 1966.
- [Kubi70] Kubicek, W. G., From, A. H. L., Patterson, R. P., Witsoe, D. A., Castaneda, A., Lillehei, R. C., Ersek, R., „Impedance cardiography as a noninvasive means to monitor cardiac function“, *J. Assoc. Adv. Med. Instrum.*, vol. 4, no. 2, pp. 79-84, Mar. 1970.
- [Kubi70A] Kubicek, W. G., Patterson, R. P., Witsoe, D. A., „Impedance cardiography as a noninvasive method of monitoring cardiac function and other parameters of the cardiovascular system“, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, vol. 170, pp. 724-732, 1970.
- [Kubi74] Kubicek, W. G., Kottke, J., Ramos, M. U., Patterson, R. P., Witsoe, D. A., LaBree, J. W., Remole, W., Layman, T. E., Schoening, H., Garamela, J. T., „The Minnesota impedance cardiograph - theory and applications“, *Biomed. Eng.*, vol. 9, no. 9, pp. 410-416, Sept. 1974.
- [Kubi89] Kubicek, W. G., „On the source of peak first time derivative (dZ/dt) during impedance cardiography“, *Ann. Biomed. Eng.*, vol. 17, no. 5, pp. 459-462, 1989.
- [Kumb00] Kumbar, C., Choudhary, G., Vrushab, R., Fayn, E., Antonio, C., Just, V., Clark, W., Papp, M., „Outpatient infusion of positive inotropes: Role of bioimpedance, noninvasive hemodynamic monitoring“, *The Journal of Heart Failure*, vol. 6, no. 1, pp. 48, 2000.
- [Laba70] Lababidi, Z., Ehmke, D. A., Durnin, R. E., Leaverton, P. E., Lauer, R. M., „The first derivative thoracic impedance cardiogram“, *Circulation*, vol. 41, no. 4, pp. 651-658, Apr. 1970.
- [Laba71] Lababidi, Z., Ehmke, D. A., Durnin, R. E., Leaverton, P. E., Lauer, R. M., „Evaluation of impedance cardiac output in children“, *Pediatrics*, vol. 47, no. 5, pp. 870-879, May 1971.
- [Laba78] Lababidi, Z., „The O-point and diastolic impedance waveform“, *American Heart Journal*, vol. 96, no. 2, pp. 277-279, Aug. 1978.
- [Lamb84] R. Lamberts: „Impedance cardiography“, *Van Gorcum*, pp. 1-163, Assen, 1984.

- [Lasa03] Lasater, M., Von Rueden, K. T., „Outpatient cardiovascular management utilizing impedance cardiography“, *AACN Clinical Issues*, vol. 14, no. 2, pp. 240-250, May 2003.
- [Lasa98] Lasater, M., „The view within: the emerging technology of thoracic electrical bioimpedance“, *Crit. Care Nurs. Q.*, vol. 21, no. 3, pp. 97-101, Nov. 1998.
- [Lasa99] Lasater, M., „Managing inotrope therapy noninvasively“, *AACN Clinical Issues*, vol. 10, no. 3, pp. 406-413, 1999.
- [Leon91] H. Leonhardt: „Taschenatlas der Anatomie - Band 2: Innere Organe“, 6. überarb. Aufl., *Thieme-Verlag*, Stuttgart, 1991.
- [Lieb68] Liebmann, F. M., Bagno, S., „The behavior of the red blood cells in flowing blood which accounts for conductivity changes“, *Biomed. Sci. Instrum.*, pp. 25-35, 1968.
- [Litt99] Littmann, L., Lasater, M., „Cost-effectiveness of noninvasive hemodynamic monitoring as a screening tool prior to initiation of inotrope infusion“, *The Journal of Cardiovascular Management*, pp. 29-30, 1999.
- [Mátt90] Máttar, J. A., Salas, C. E., Bernstein, D. P., Lehr, D., Bauer, R., „Hemodynamic changes after an intensive short-term exercise and nutrition program in hypertensive and obese patients with and without coronary artery disease“, *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, vol. 54, no. 5, pp. 307-312, May 1990.
- [Mátt91] Máttar, J. A., Shoemaker, W. C., Diament, D., Lomar, A., Lopes, A. C., De Freitas, E., Stella, F. P., and Factore, L. A. P., „Systolic and diastolic time intervals in the critically ill patient“, *Crit. Care Med.*, vol. 19, no. 11, pp. 1382-1386, Nov. 1991.
- [McGr01] McGrath, J. J., O'Brien, W. H., „Pediatric impedance cardiography : temporal stability and intertask consistency“, *Psychophysiology*, vol. 38, no. 3, pp. 479-484, May 2001.
- [McVe99] McVeigh, G. E., Bratteli, C. W., Morgan, D. J., Alinder, C. M., Glasser, S. P., Finkelstein, S. M., Cohn, J. N., „Age-related abnormalities in arterial compliance identified by pressure pulse contour analysis: aging and arterial compliance“, *Hypertension*, vol. 33, no. 6, pp. 1392-1398, June 1999.

- [Meye94] Meyer, M., Rahmel, A., Marconi, C., Grassi, B., Cerretelli, P., Cabrol, C., „Adjustment of cardiac output to step exercise in heart transplant recipients“, *Zeitschrift für Kardiologie*, vol. 83, Suppl. 3, pp.103-9, 1994.
- [Mezz99] Mezzacappa, E., Kelsey, R., Katkin, E., „The effects of epinephrine administration on impedance cardiographic measures of cardiovascular function“, *Int. J. Psychophysiol.*, vol. 31, no. 3, pp. 189-96, Mar. 1999.
- [Mick90] Mickell, J. J., Lucking, S. E., Chaten, F. C., Young, E. S., „Trending of impedance-monitored cardiac variables: method and statistical power analysis of 100 control studies in a pediatric intensive care unit“, *Crit. Care Med.*, vol. 18, no. 6, pp. 645-650, June 1990.
- [Mile89] Miles, D., Gotshall, R., „Impedance cardiography: Non-invasive assessment of human central hemodynamics at rest and during exercise“, *Exerc. Sport Sci. Rev.*, vol. 17, no. 1, pp. 231-263, Jan. 1989.
- [Mile90] Miles, D., Gotshall, R., Quinones, J., Wulfeck, D., Kreitzer, R., „Impedance cardiography fails to measure accurately left ventricular ejection fraction“, *Crit. Care Med.*, vol. 18, no. 2, pp. 221-8, Feb. 1990.
- [Milt01] Miltenyi, G., Tory, K., Stubnya, G., Toth-Heyn, P., Vasarhelyi, B., Sallay, P., Szabo, A., Tulassay, T., Dobos, M., Reusz, G. S., „Monitoring cardiovascular changes during hemodialysis in children“, *Pediatr. Nephrol.*, vol. 16, no. 1, pp. 19-24, Jan. 2001.
- [Milz99] Milzman, D., et al, „Acute treatment of heart failure with impedance cardiography monitoring of cardiac index and the ability to improve patient outcome“, *Critical Care Medicine*, vol. 27, no. 12, pp. A47, 1999.
- [Milz99A] Milzman, D., et al, „Occult perfusion deficits in heart failure patients: identification through noninvasive central hemodynamic monitoring“, *Critical Care Medicine*, vol. 27, no. 12, pp. A88, 1999.
- [Milz00] Milzman, D., Samaddar, R., Napoli, A., Gerace, T., Douglas, K., Mecagni, G., „The predictive value of noninvasive impedance cardiography in determining patient outcome in acute heart failure: A prospective blinded study“, *The Annals of Emergency Medicine*, vol. 36, no. 4, pp. 4-5, 2000.

- [Moha81] S. N. Mohapatra: „Non-invasive cardiovascular monitoring by electrical impedance technique“, *Pitman Medical*, London, 1981.
- [Mosh04] 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“, *Current opinion in cardiology*, vol. 19, no. 3, pp. 229-237, May 2004.
- [Muzi86] Muzi, M., Jeutter, D. C., Smith, J. J., „Computer-automated impedance-derived cardiac indexes“, *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 33, no. 1, pp. 42-47, Jan. 1986.
- [Nage89] Nagel, J. H., Shyu, L. Y., Reddy, S. P., Hurwitz, B. E., McCabe, P. M., Schneiderman, N., „New signal processing techniques for improved precision of noninvasive impedance cardiography“, *Ann. Biomed. Eng.*, vol. 17, no. 5, pp. 517-534, 1989.
- [Newm99] Newman, D. G., Callister, R., „The non-invasive assessment of stroke volume and cardiac output by impedance cardiography: a review“, *Aviat. Space Environ. Med.*, vol. 70, no. 8, pp. 780-789, Aug. 1999.
- [Ng93] Ng, H. W., Coleman, N., Walley, T., Mostafa, S., Breckenridge, A. M., „Reproducibility and comparison of cardiac output measurement by transthoracic bioimpedance and thermodilution methods in critically ill patients“, *Clin. Intensive Care*, vol. 4, no. 5, pp. 217-21, 1993.
- [Ng95] Ng, H. W., Walley, T. J., Tsao, Y., Fahal, I. H., Ahmad, R., Breckenridge, A. M., „Comparison of bioimpedance and Doppler ultrasound cardiac output in CAPD patients“, *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.*, vol. 17, no. 1, pp. 59-65, Jan. 1995.
- [Ning01] G. Ning: „Online Detection of Hemodialysis Induced Hypotension“, *Dissertation Technische Universität Ilmenau*, 2001.
- [Nort90] Northridge, D. B., Findlay, I. N., Wilson, J., Henderson, E., Dargie, H. J., „Non-invasive determination of cardiac output by Doppler echocardiography and electrical bioimpedance“, *British Heart Journal*, vol. 63, no. 2, pp. 93-97, Feb. 1990.
- [Okud86] Okuda, N., et al., „Non-invasive estimation of aortic flow by local electrical impedance changes“, *J. Cardiogr.*, vol. 16, no. 3, pp. 727-733, 1986.

- [Ollm04] Ollmar, S., „Diagnostics vs. Unspecific Detection in EBI”, *In Proc. XII. International Conference On Electrical Bio-Impedance V. Electrical Impedance Tomography*, pp. 743–744, Gdansk, June 2004.
- [Ono04] Ono, T., Miyamura, M., Yasuda, Y., Ito, T., Saito, T., Ishiguro, T., Yoshizawa, M., Yambe, T., „Beat-to-beat evaluation of systolic time intervals during bicycle exercise using impedance cardiography“, *Tohoku Journal of Experimental Medicine*, vol. 203, no. 1, pp. 17-29, May 2004.
- [Ovsy93] Ovsyshcher, I., Zimlichman, R., Katz, A., Bondy, C., Furman, S., „Measurements of cardiac output by impedance cardiography in pacemaker patients at rest: effects of various atrioventricular delays“, *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 21, no. 3, pp. 761-767, Mar. 1993.
- [Ovsy93A] Ovsyshcher, I., Furman, S., „Impedance cardiography for cardiac output estimation in pacemaker patients: review of the literature“, *Pacing Clin. Electrophysiol.*, vol. 16, no. 7 Pt. 1, pp. 1412-1422, July 1993.
- [Parr04] Parrott, C. W., Burnham, K. M., Quale, C., Lewis, D. L., „Comparison of changes in ejection fraction to changes in impedance cardiography cardiac index and systolic time ratio“, *Congestive heart failure (Greenwich, Conn.)*, vol. 10, no. 2 Suppl. 2, pp. 11-13, Apr. 2004.
- [Paru85] Parulkar, G. B., Jindal, G. D., Bhardwaj, R., Suraokar, S., Dharani, J. B., „Impedance cardiography in mitral valve diseases“, *Indian Heart J.*, vol. 37, no. 1, pp. 37-42, Jan. 1985.
- [Patt78] Patterson, R. P., Kubicek, W. G., Witsoe, D. A., From, A. H. L., „Studies on the effect of controlled volume change on the thoracic electrical impedance“, *Med. Biol. Eng. Comput.*, vol. 16, no. 5, pp. 531-536, Sept. 1978.
- [Patt89] Patterson, R. P., „Fundamentals of Impedance Cardiography“, *IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine*, vol. 8, pp. 35-38, Mar. 1989.
- [Patt89A] Patterson, R. P., „Body fluid determinations using multiple impedance measurements“, *IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine*, vol. 8, pp. 16-18, Mar. 1989.

- [Patt93] Patterson, R., Wang, L., McVeigh, G., Burns, R., Cohn, J., „Impedance cardiography: the failure of sternal electrodes to predict changes in stroke volume“, *Biol. Psychol.*, vol. 36, no. 1-2, pp. 33-41, Aug. 1993.
- [Peac00] Peacock, W. I., Albert, N., Kies, P., White, R., Emerman, C., „Bioimpedance monitoring: better than chest x-ray for predicting abnormal pulmonary fluid?“, *Congest Heart Fail*, vol. 6, no. 2, pp. 86-89, Mar. 2000.
- [Penn86] Penney, B. C., „Theory and cardiac applications of electrical impedance measurements“, *Crit. Rev. Biomed. Eng.*, vol. 13, no. 3, pp. 227-281, 1986.
- [Pers05] Persönliche Mitteilung Dr. med. Günther, Klinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie am Klinikum Fulda, Februar 2005.
- [Pick93] Pickett, B. R., Buell, J. C., „Usefulness of the impedance cardiogram to reflect left ventricular diastolic function“, *The American Journal of Cardiology*, vol. 71, no. 12, pp. 1099-1103, May 1993.
- [Pran00] Pranulis, M. F., „Impedance cardiography (ICG) noninvasive hemodynamic monitoring provides an opportunity to deliver cost effective, quality care for patients with cardiovascular disorders“, *J. Cardiovasc. Manag.*, vol. 11, no. 3, pp. 13-7, May 2000.
- [Pres80] Prestele, K., Franetzki, M., „On-line computation of the stroke volume from the systolic stroke of the thoracic impedance. Part 1: method and automatic evaluation“, *Biomed.Tech.(Berl.)*, vol. 25, no. 11, pp. 274-278, Nov. 1980.
- [Qian02] S. Qian: „Introduction to time-frequency and wavelet transforms“, *Prentice Hall PTR*, Upper Saddle River (NJ), 2002.
- [Quit97] Quittan, M., Schuhfried, O., Kollmitzer, J., Preisinger, E., „Wertigkeit der Impedanzrheographie als Screeningmethode im Vergleich zum Doppler-Index bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit“, *Zeitschrift für Gefässkrankheiten / Journal of Vascular Diseases 1997*, vol. 1, no. 26, pp. 29-32, 1997.
- [Raai99] Raaijmakers, E., Faes, T. J. C., Scholten, R. J., Goovaerts, H. G., Heethaar, R. M., „A meta-analysis of published studies concerning the validity of thoracic impedance cardiography“, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, vol. 873, pp. 121-127, Apr. 1999.

- [Rami04] Ramirez, M. F. L., Marinas, C. E., Yamamoto, M. E., Caguioa, E. V., „Impedance cardiography in heart failure patients in the intensive care unit: Its value in the detection of left ventricular systolic dysfunction and correlation with the echocardiogram“, *Journal of the American College of Cardiology*, vol.43, no. 5 Suppl. A, pp. 207A, Mar. 2004.
- [Ramo77] Ramos, M. U., „An abnormal early diastolic impedance waveform: a predictor of poor prognosis in the cardiac patient?“, *Am. Heart J.*, vol. 94, no. 3, pp. 274-281, Sept. 1977.
- [Ranf00] J. Ranft: Arterielle Verschlusskrankheiten; <http://www.angiologie-online.de/Atherosklerose.htm>; 9.10.2000.
- [Riec91] G. Riecker: „Klinische Kardiologie“, 3. Ausgabe, *Springer-Verlag*, Berlin, 1991.
- [Rile96] Riley, R., Lucisano, J., Cloutier, D., et al, „Thoracic bioimpedance as an adjunct to dobutamine echocardiography: Results of the BADE pilot study“, *Circulation*, Abstracts of the ACC 46th Annual Scientific Sessions, 1996.
- [Rist99] Ristovska, V., Masin, G., Ivanovski, N., Lazarov, L., Hristovski, Z., Cakalaroski, K., Polenakovic, M., „Bioelectric impedance in the estimation of hemodynamic and fluid status in dialysis patients“, *Acta Med. Croatica*, vol. 53, no. 2, pp. 67-71, 1999.
- [Roch87] N. Boss: „Roche - Lexikon Medizin“, 2. neubearbeitete Auflage, *Verlag Urban und Schwarzenberg*, München, 1987.
- [Rolk79] H. Rolka: „Automatisierte rechnergestützte Analyse von Pulsoszillogrammen für die periphere Durchblutungsdiagnostik“, *Dissertation Technische Universität Ilmenau*, 1979.
- [Roma96] Romano, M., Monteforte, I., Cardei, S., Lerro, A., Celano, G., Mazza, A., Capaldo, M., Paglia, N., Campopiano, A., Lembo, G., Trimarco, B., Condorelli, M., „Cardiopulmonary exercise response in patients with left ventricular dysfunction or heart failure : a noninvasive study by gas exchange and impedance cardiography monitoring“, *Cardiology*, vol. 87, no. 2, pp. 147-152, Mar. 1996.

- [Rose00] Rosenberg, P., Yancy, C. W., „Noninvasive assessment of hemodynamics: an emphasis on bioimpedance cardiography“, *Current Opinion in Cardiology*, vol. 15, no. 3, pp. 151-155, May 2000.
- [Sach99] L. Sachs: „Angewandte Statistik: Anwendung statistischer Methoden“, 9. überarbeitete Auflage, *Springer-Verlag*, Berlin, 1999.
- [Sage93] Sageman, W. S., Amundson, D. E., „Thoracic electrical bioimpedance measurement of cardiac output in postaortocoronary bypass patients“, *Crit. Care Med.*, vol. 21, no. 8, pp. 1139-42, Aug. 1993.
- [Sant90] Santoro, A., Mancini, E., Spongano, M., Rossi, M., Paolini, F., Zucchelli, P., „A haemodynamic study of hypotension during haemodialysis using electrical bioimpedance cardiography“, *Nephrol. Dial. Transplant.*, vol. 5 Suppl. 1, pp. 147-153, 1990.
- [Sant03] Santos, J. F., Parreira, L., Madeira, J., Fonseca, N., Soares, L. N., Ines, L., „Non invasive hemodynamic monitorization for AV interval optimization in patients with ventricular resynchronization therapy“, *Portuguese journal of cardiology : an official journal of the Portuguese Society of Cardiology*, vol. 22, no. 9, pp. 1091-1098, Sept. 2003.
- [Sche97] Scherhag, A. W., Pfeifer, S., De Mey, C., Schreckenberger, A. B., Staedt, U., Heene, D. L., „Continuous measurement of hemodynamic alterations during pharmacologic cardiovascular stress using automated impedance cardiography“, *Journal of Clinical Pharmacology*, vol. 37, no. 1, pp. 21-28, 1997.
- [Sche98] Scherhag, A. W., Pfeifer, S., Staedt, U., Voelker, W., Heene, D. L., „Hemodynamic monitoring during dobutamine stress echocardiography with impedance cardiography“, *Perfusion*, vol. 11, no. 7, pp. 293-300, July 1998.
- [Sche99] Scherhag, A. W., Stastny, J., Pfeifer, S., Voelker, W., Heene, D. L., „Evaluation of systolic performance by automated impedance cardiography“, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, vol. 873, pp. 167-173, Apr. 1999.
- [Schi78] Schieken, R. M., Patel, M. R., Falsetti, H. L., Lauer, R. M., „Effect of aortic valvular regurgitation upon the impedance cardiogram“, *Br. Heart J.*, vol. 40, no. 9, pp. 958-63, Sept. 1978.

- [Schi80] Schieken, R. M., Patel, M. R., Falsetti, H. L., „The effect of acute aortic regurgitation on the transthoracic impedance cardiogram“, *Cathet. Cardiovasc. Diagn.*, vol. 6, no. 1, pp. 61-71, 1980.
- [Schi81] Schieken, R. M., Patel, M. R., Falsetti, H. L., Lauer, R. M., „Effect of mitral valvular regurgitation on transthoracic impedance cardiogram“, *Br. Heart J.*, vol. 45, no. 2, pp. 166-172, Feb. 1981.
- [Schm00] R. F. Schmidt, G. Thews, F. Lang: „Physiologie des Menschen“, 28. Auflage, *Springer-Verlag*, Berlin 2000.
- [Schr68] Schreinicke, G., „Ein Beitrag zur Entstehung der Impedanzpulskurve (Rheogramm)“, *Elektromedizin*, vol. 13, no. 6, pp. 216-221, 1968.
- [Schu99] Schuhfried, O., Uher, E. M., Pils, K., Wiesinger, G. F., Quittan, M., „Norm and threshold values for the impedance rheographic measurement for the diagnosis of peripheral arterial occlusive disease“, *Herz-Kreislauf*, vol. 31, no. 5, pp. 167-172, May 1999.
- [Schu03] Schuhfried, O., Wiesinger, G., Kollmitzer, J., Mittermaier, C., Quittan, M., „Fourier analysis of impedance rheography for peripheral arterial occlusive disease“, *Eur. J. Appl. Physiol.*, vol. 89, no. 3-4, pp. 384-386, Apr. 2003.
- [Schüt71] E. Schütz: „Physiologie des Kreislaufs“, *Springer-Verlag*, Berlin, 1971.
- [Schü98] R. Schüler: „Apparative Gefäßdiagnostik: Untersuchungsmethoden und deren Anwendung“, *ISLE Verlag*, pp. 3-198, Ilmenau, 1998.
- [Sher90] Sherwood, A., Allen, M., Fahrenberg, J., Kelsey, R., Livallo, W., v. Doomen, L. J., „Methodological guidelines for impedance cardiography“, *Psychophysiology*, vol. 27, no. 1, pp. 1-23, Jan. 1990.
- [Sher98] Sherwood, A., McFetridge, J., Hutcheson, J., „Ambulatory impedance cardiography: a feasibility study“, *J. Appl. Physiol.*, vol. 85, no. 6, pp. 2365-2369, 1998.
- [Shoe96] Shoemaker, W., „Temporal physiologic patterns of shock and circulatory dysfunction based on early descriptions by invasive and noninvasive monitoring“, *New Horizons*, vol. 4, no. 2, pp. 300-318, May 1996.

- [Shoe98] Shoemaker, W. C., „Clinical investigations in critical care - Multicenter study of noninvasive monitoring systems as alternatives to invasive monitoring of acutely ill emergency patients“, *Chest for pulmonologists, cardiologists, cardiothoracic surgeons, Critical Care Med.*, vol. 114, no. 6, pp. 1643-1652, 1998.
- [Shoj01] Shoji, T., Emoto, M., Shinohara, K., Kakiya, R., Tsujimoto, Y., Kishimoto, H., Ishimura, E., Tabata, T., Nishizawa, Y., „Diabetes mellitus, aortic stiffness, and cardiovascular mortality in end-stage renal disease“, *J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 12, no. 10, pp. 2117-2124, Oct. 2001.
- [Sieb99] Siebert, J., Bellwon, J., Rynkiewicz, A., Ciecwierz, D., „Evaluation of haemodynamic changes following a single dose of nitrate spray“, *Medical Science Monitor*, vol. 5, no. 4, pp. 748-753, 1999.
- [Silb05] S. Silbernagl, F. Lang: „Taschenatlas der Pathophysiologie“, 2. korrigierte Auflage, *Thieme-Verlag*, Stuttgart, 2005.
- [Silv04] Silver, M. A., Cianci, P., Brennan, S., Longeran-Thomas, H., Ahmad, F., „Evaluation of impedance cardiography as an alternative to pulmonary artery catheterization in critically ill patients“, *Congestive Heart Failure*, vol. 10, no. 2 Suppl. 2, pp. 17-21, Apr. 2004.
- [Smit89] Smith, J. J., Muzi, M., Barney, J. A., Ceschi, J., Hayes, J., Ebert, T. J., „Impedance-derived cardiac indices in supine and upright exercise“, *Ann. Biomed. Eng.*, vol. 17, no. 5, pp. 507-515, 1989.
- [Spin90] Spinale, F. G., Hendrick, D. A., Crawford, F. A., Carabello, B. A., „Relationship between bioimpedance, thermodilution, and ventriculographic measurements in experimental congestive heart failure“, *Cardiovascular Research*, vol. 24, no. 5, pp. 423-429, May 1990.
- [Sram89] Sramek, B. B., „Hemodynamic and pump-performance monitoring by electrical bioimpedance. New concepts“, *Problems in Respiratory Care*, vol. 2, no. 2, pp. 274-290, Apr. 1989.
- [Sram94] Sramek, B., „Physiologic chart for rapid identification of causes of abnormal haemodynamics“, *Ann. Acad. Med. Singapore*, vol. 23, no. 6 Suppl., pp. 26-32, Nov. 1994.

- [StBu98] Statistisches Bundesamt: „Gesundheitsbericht für Deutschland“, ch. 5, pp. 27-42, 1998.
- [Stac81] Stack, R. S., Sohn, Y. H., Weissler, A. M., „Accuracy of systolic time intervals in detecting abnormal left ventricular performance in coronary artery disease“, *The American Journal of Cardiology*, vol. 47, no. 3, pp. 603-609, Mar. 1981.
- [Sudz00] Sudzhaeva, S. G., Kalach, V. N., „Adaptation of the myocardium to psychoemotional stress in patients with myocardial infarction and painless ischemia“, *Patologicheskaiia Fiziologiia I Eksperimentalnaia Terapiia*, vol. 4, no. 4, pp. 17-20, 2000.
- [Summ99] Summers, R. L., Kolb, J. C., Woodward, L. H., Galli, R. L., „Differentiating systolic from diastolic heart failure using impedance cardiography“, *Academic Emergency Medicine*, vol. 6, no. 7, pp. 693-699, July 1999.
- [Summ99A] Summers, R., Kolb, J., Woodward, L., Galli, R., „Diagnostic uses for thoracic electrical bioimpedance in the emergency department: clinical case series“, *Eur. J. Emerg. Med.*, vol. 6, no. 3, pp. 193-9, Sept. 1999.
- [Taka77] Takada, K., Fujinami, T., Senda, K., Nakayama, K., Nakano, S., „Clinical study of "A waves" (atrial waves) in impedance cardiograms“, *American Heart Journal*, vol. 94, no. 6, pp. 710-717, Dec. 1977.
- [Tala92] Talarico, G., Saino, A., Lotto, A., „Noninvasive evaluation of cardiac index and ejection fraction in ischemic heart disease. Comparison of thoracic bioimpedance, thermodilution and cineventriculography“, *Minerva Cardioangiologica*, vol. 40, no. 6, pp. 203-209, June 1992.
- [Thew04] Gerhard Thews, Ernst Mutschler, Peter Vaupel: „Anatomie Physiologie, Pathophysiologie des Menschen“, 5. Auflage, *Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft*, Stuttgart, 2004.
- [Thom92] Thomas, S., Cooper, R., Ekwuru, M., Fletcher, S., Gilbody, J., Husseyin, T., Ishaque, M., Jagathesan, R., Reddy, G., Smith, S., „Differential cardiovascular effects of propranolol, atenolol, and pindolol measured by impedance cardiography diagnostic value“, *European Journal of Clinical Pharmacology*, vol. 42, no. 1, pp. 47-53, 1992.

- [Thom93] Thomas, S. H., Crowther, A., „Impedance cardiography during exercise in patients with coronary heart disease”, *Eur. Heart J.*, vol. 14, no. 2, Feb. 1999.
- [Tore00] Tore, H. F., Uzun, M., Erinc, K., Kirilmaz, A., Barcin, C., Baysan, O., Barindik, N., Demirtas, E., „Impedance cardiographic findings in electrocardiographically diagnosed acute right ventricular infarction“, *Annals of Noninvasive Electrocardiology*, vol. 5, no. 4, pp. 330-335, 2000.
- [Toth94] Toth, K., Habon, T., Horvath, I., Mezey, B., Juricskay, I., Mozsik, G., „Hemorheological and hemodynamical parameters in patients with ischemic heart disease at rest and at peak exercise“, *Clinical Hemorheology*, vol. 14, no. 3, pp. 329-338, 1994.
- [Tse03] Tse, H., Yu, C., Park, E., Lau, C., „Impedance cardiography for atrioventricular interval optimization during permanent left ventricular pacing“, *Pacing and Clinical Electrophysiology*, vol. 26, no. 1 Pt. 2, pp. 189-191, Jan. 2003.
- [UEN97] User Experience Network, „Thoracic impedance measurements can interfere with impedance-based rate-responsive pacemakers“, *Health Devices*, vol. 26, no. 9-10, pp. 393-4, Oct. 1997.
- [Uret97] F. B. Uretsky, H. H. Weinert: „Cardiac Catherization“, *Blackwell Science, Inc.*, 1997.
- [vdMe99] van der Meer, N. J., Vonk Noordegraaf, A., Kamp, O., de Vries, P. M., „Noninvasive measurement of cardiac output: two methods compared in patients with mitral regurgitation“, *Angiology*, vol. 50, no. 2, pp. 95-101, Feb. 1999.
- [vdMe99A] van der Meer, N. J., Vonk Noordegraaf, A., Kamp, O., de Vries, P. M., „Non-invasive evaluation of left ventricular function by means of impedance cardiography“, *Acta Anaesthesiol. Scand.*, vol. 43, no. 2, pp. 130-4, Feb. 1999.
- [vdWa03] van de Water, J. M., Miller, T. W., Vogel, R. L., Mount, B. E., Dalton, M. L., „Impedance cardiography the next vital sign technology?“, *Chest*, vol. 123, no. 6, pp. 2028-2033, June 2003.
- [Veig83] Veigl, V.L., Judy, W. V., „Reproducibility of haemodynamic measurements by impedance cardiography“, *Cardiovasc. Res.*, vol. 17, no. 12, pp. 728-34, Dec. 1983.

- [Velm99] Velmahos, G. C., Wo, C. C., Demetriades, D., Murray, J. A., Cornwell, E. E., Asensio, J. A., Belzberg, H., Shoemaker, W. C., „Invasive and non-invasive physiological monitoring of blunt trauma patients in the early period after emergency admission“, *Int. Surg.*, vol. 84, no. 4, pp. 354-360, Oct. 1999.
- [Vent00] Ventura, H. O., Pranulis, M. F., Young, C., Smart, F. W., „Impedance cardiography : A bridge between research and clinical practice in the treatment of heart failure“, *Congestive Heart Failure*, vol. 6, no. 2, pp. 94-102, 2000.
- [Verh98] Verhoeve, P., Cadwell, C., Tsadok, S., „Reproducibility of noninvasive bioimpedance measurements of cardiac function“, *Journal of Cardiac Failure*, vol. 4, no. 3, pp. 53, 1998.
- [Vers96] Verschoor, N., Woltjer, H. H., van der Meer, B. J., de Vries, P. M., „The lowering of stroke volume measured by means of impedance cardiography during endexpiratory breath holding“, *Physiol. Meas.*, vol. 17, no. 1, pp. 29-35, 1996.
- [Vija04] Vijayaraghavan, K., Crum, S., Cherukuri, S., Barnett-Avery, L., „Association of impedance cardiography parameters with changes in functional and quality-of-life measures in patients with chronic heart failure“, *Congestive heart failure (Greenwich, Conn.)*, vol. 10, no. 2 Suppl. 2, pp. 22-27, Apr. 2004.
- [Vija91] Vijayalakshmi, S., Mohan, M., Thombre, D. P., Balakumar, B., Krishnamurthy, N., „Effect of head-up tilting on systolic time intervals in normal young volunteers“, *Indian J. Physiol. Pharmacol.*, vol. 35, no. 4, pp. 255-259, Oct. 1991.
- [Viss93] Visser, K. R., Mook, G. A., van der Wall, E., Zijlstra, W. G., „Theory of the determination of systolic time intervals by impedance cardiography“, *Biol. Psychol.*, vol. 36, no. 1-2, pp. 43-50, Aug. 1993.
- [vOpp94] van Oppen, A. C., van der Tweel, I., Bruinse, H. W., „Reproducibility of estimated cardiovascular function by transthoracic bioimpedance cardiography in healthy volunteers“, *Int. J. Biomed. Comput.*, vol. 37, no. 1, pp. 15-8, Sept. 1994.
- [vRue02] Von Rueden, K. T., „Outpatient hemodynamic monitoring of patients with heart failure“, *Journal of cardiovascular nursing*, vol. 16, no. 3, pp. 62-71, Apr. 2002.

- [Wang89] Wang, X. A., Sun, H. H., Adamson, D., van de Water, J. M., „An impedance cardiography system: a new design“, *Ann. Biomed. Eng.*, vol. 17, no. 5, pp. 535-556, 1989.
- [Wang95] Wang, L., Patterson, R., „Multiple sources of the impedance cardiogram based on 3-D finite difference human thorax models“, *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 42, no. 2, pp. 141-148, Feb.1995.
- [Wang01] Wang, Y., Haynor, D. R., Kim, Y., „A finite-element study of the effects of electrode position on the measured impedance change in impedance cardiography“, *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 48, no. 12, pp. 1390-1401, Dec. 2001.
- [Wehr04] C. Wehrmann: „Optimierung der impedanzplethysmographischen Diagnostik der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit durch Weiterentwicklung der signalanalytischen Beschreibung des peripheren Impedanzsignals“, *Diplomarbeit Technische Universität Ilmenau*, 2004.
- [Wein93] Weinhold, C., Reichenspurner, H., Fulle, P., Nollert, G., Reichart, B., „Registration of thoracic electrical bioimpedance for early diagnosis of rejection after heart transplantation“, *Journal of Heart and Lung Transplant*, vol. 12, no. 5, pp. 832-836, Oct. 1993.
- [Weis98] S. Weiss, N. Indurkha: „Predictive Data Mining - a practical guide“, *Morgan Kaufmann publishers, Inc.*, San Francisco, 1998.
- [Weis03] Weiss, S. J., Ernst, A. A., Godorov, G., Diercks, D. B., Jergenson, J., Kirk, J. D., „Bioimpedance-derived differences in cardiac physiology during exercise stress testing in low-risk chest pain patients“, *Southern medical journal*, vol. 96, no. 11, pp. 1121-1127, Nov. 2003.
- [Will98] W. J. Williams: „Recent Advances in Time-Frequency Representations: Some Theoretical Foundation“ in: *Time Frequency And Wavelets In Biomedical Signal Processing (M. Akay)*, *IEEE Press*, New York, pp. 3-39, 1998.
- [Witt05] I. H. Witten, E. Frank: „Data mining: practical machine learning tools and techniques“, 2nd edition, *Morgan Kaufman*, 2005.

- [Wolt96] Woltjer, H. H., Bogaard, H. J., Scheffer, G. J., van der Spoel, H. I., Huybregts, M. A. J. M., de Vries, P. M. J. M., „Standardization of non-invasive impedance cardiography for assessment of stroke volume: comparison with thermodilution“, *Br. J. Anaesth.*, vol. 77, no. 6, pp. 748-752, Dec. 1996.
- [Wolt97A] Woltjer, H. H., Bogaard, H. J., Bronzwaer, J. G. F., de Cock, C. C., de Vries, P. M. J. M., „Prediction of pulmonary capillary wedge pressure and assessment of stroke volume by noninvasive impedance cardiography“, *Am. Heart J.*, vol. 134, no. 3, pp. 450-455, Sept.1997.
- [Wolt97B] Woltjer, H. H., Bogaard, H. J., de Vries, P. M. J. M., „The technique of impedance cardiography“, *Eur. Heart J.*, vol. 18, no. 9, pp. 1396-1403, Sept.1997.
- [Wrig00] Wright, R., Gilbert, J., „Clinical decision making in patients with congestive heart failure: The role of thoracic electrical bioimpedance“, *Congestive Heart Failure*, vol. 6, no. 2, pp. 27-31, 2000.
- [Wüns81] J. Wünscher: „Ein Beitrag zur Verbesserung der Diagnostik von arteriellen Durchblutungsstörungen an peripheren Gewebeschnitten bei Verwendung der elektrischen Impedanzfunktion“, *Dissertation Technische Universität Ilmenau*, 1981.
- [Xu84] Xu, J. M., Feng, S., Shen, L. Y., „Clinical study of atrial wave in impedance cardiogram“, *Chin. Med. J. (Engl.)*, vol. 97, no. 2, pp. 101-104, Feb. 1984.
- [Yama88] Yamamoto, Y., Mokushi, K., Tamura, S., Mutoh, Y., Miyashita, M., Hamamoto, H., „Design and implementation of a digital filter for beat-by-beat impedance cardiography“, *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 35, no. 12, pp. 1086-1090, Dec. 1988.
- [Yanc03] Yancy, C., Abraham, W. T., „Noninvasive Hemodynamic Monitoring in Heart Failure: Utilization of Impedance Cardiography“, *Congest. Heart Failure*, vol. 9, no. 5, pp. 241-250, Oct. 2003.
- [Yasu01] Yasui, K., Shibata, T., Nishizawa, T., Yokoyama, U., Takigiku, K., Sakon, T., Yamaoka, K., Kobayashi, H., Iwamoto, M., Sagawa, K., Niimura, I., „Response of the stroke volume and blood pressure of young patients with nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy to exercise“, *Japanese Circulation Journal*, vol. 65, no. 4, pp. 300-304, Apr. 2001.

- [Yung99] Yung, G., Fletcher, C., Fedullo, P., Johnson, F., Kinninger, K., Knowlton, K., Channick, R., „Noninvasive cardiac index using bioimpedance in comparison to direct fick and thermodilution methods in patients with pulmonary hypertension“, *Chest*, vol. 116, no. 4, pp. 281, 1999.
- [Zerb04] Zerbes, J., Berting, A., Schultheiß, B., Henning, G., „Differentialgeometrische Beschreibung des katakroten Impedanzplethysmogramms“, *Biomed. Techn.(Berl.)*, 49 Suppl 2 Pt 1, 480-481, 2004.
- [Zerb04DA] J. Zerbes: „Optimierung der impedanzplethysmographischen Diagnostik der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit durch Weiterentwicklung der signalanalytischen Beschreibung des peripheren Impedanzsignals“, *Diplomarbeit Technische Universität Ilmenau*, 2004.
- [Zieg00] Ziegler, D., Grotti, L., Krucke, G., „Comparison of the use of the pulmonary artery catheter versus thoracic electrical bioimpedance in a medical intensive care unit (MICU)“, *Critical Care Medicine*, vol. 27, no. 12, pp. A87, 2000.
- [Zieg00A] Ziegler, D., McReynolds, D., Webber, C., Eisenstein, C., Parker, W., Garcia, F., „Comparison of the use of the pulmonary artery catheter versus thoracic electrical bioimpedance in a surgical intensive care unit (SICU)“, *Critical Care Medicine*, vol. 28, pp. A158, 2000.
- [Ziml89] Zimlichman, R., Mossinson, D., Ovsyshcher, I., „Assessment of hemodynamic changes in the early phase of uncomplicated acute myocardial infarction“, *International Journal of Cardiology*, vol. 25, no. 3, pp. 303-311, Dec. 1989.
- [Zuba99] Zubarev, M., Dumler, A., Shutov, V., Popov, N., „Assessment of left ventricular systolic function and diastolic time intervals by the bioimpedance polyrheocardiographic system“, *Annals of the New York Academy of Sciences*, vol. 873, pp. 191-196, Apr. 1999.

Thesen

1. Es besteht ein Mangel an nicht-invasiven, kosten-günstigen und objektiven Screening-Verfahren zur Früherkennung kardiovaskulärer Erkrankungen.
2. Die Bestimmung physiologischer Parameter mit Hilfe des Impedanzkardiogramms ist weithin umstritten.
3. Das therapiebegleitende impedanzkardiographische Monitoring wird durchweg positiv bewertet.
4. Die Frühdiagnostik der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit kann durch die Impedanzplethysmographie erfolgen.
5. Die Frühdiagnostik der Mitralklappeninsuffizienz kann durch die Impedanzkardiographie erfolgen.
6. Die Frühdiagnostik der koronaren Herzkrankheit kann durch die Impedanzkardiographie erfolgen. Allerdings sind zur Verifikation weitere Untersuchungen mit demographisch ähnlich aufgebauten Personengruppen nötig, die mit Ausschlussdiagnostiken bei Referenzpersonen verbunden sein müssen.
7. Die in der Literatur beschriebene Möglichkeit, Aortenklappenvitien impedanzkardiographisch diagnostizieren zu können, kann auf Basis der vorliegenden Ergebnisse nicht bestätigt werden.
8. Durch die Einführung des Similarity-Averagings kann das Anwendungsgebiet quantitativer Impedanzkardiogramm-Analyse auch auf Patienten mit absoluter Arrhythmie erweitert werden.
9. Die Einführung und Analyse der peripheren Zustandskurve ermöglicht zum ersten Mal die von Messbedingungen unabhängige impedanzplethysmographische Analyse der peripheren Perfusion und führt somit zu einer höheren klinischen Praktikabilität.
10. Durch die vorgestellte Verwendung von Shannons Entropie kann die Auswahl von Transformationsvorschriften in den Zeit-Frequenzbereich objektiv begründet werden, auch wenn qualitativ verschiedene Koeffizientenverteilungen vorliegen.