

Aus der Klinik für Nephrologie und Endokrinologie (CC13)  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Nicht-invasive Oszillometrie-basierte Messung des Herz- Zeit-  
Volumens bei hämodynamisch instabilen Patienten

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von  
Anna Schölzel

aus Berlin

Datum der Promotion: 13.12.2019

Ein Teil der Ergebnisse auf denen die vorliegende Monographie basiert, wurde im August 2017 mit der Arbeitsgruppe um Alexander Reshetnik, Friederike Compton, Anna Schölzel, Markus Tölle, Markus van der Giet und Walter Zidek unter dem Titel „Noninvasive oscillometric cardiac output determination in the intensive care unit - comparison with invasive transpulmonary thermodilution“ in Scientific Reports veröffentlicht (Sci Rep 2017;7:9997).<sup>1</sup>

Die vollständige Analyse der erhobenen Daten ist meiner Monographie zu entnehmen.

# Inhaltsverzeichnis

|   |    |
|---|----|
| Inhaltsverzeichnis .....  | 2  |
| Abbildungsverzeichnis .....   | 5  |
| Tabellenverzeichnis .....   | 6  |
| Abkürzungsverzeichnis in alphabetischer Reihenfolge .....                             | 7  |
| 1 Zusammenfassung .....   | 9  |
| 1.1 Einleitung .....  | 9  |
| 1.2 Methodik .....  | 9  |
| 1.3 Ergebnisse .....  | 9  |
| 1.4 Schlussfolgerung .....  | 10 |
| 1 Summary .....   | 11 |
| 1.1 Introduction .....  | 11 |
| 1.2 Methods .....   | 11 |
| 1.3 Results .....   | 11 |
| 1.4 Conclusion .....  | 11 |
| 2 Einleitung .....  | 13 |
| 2.1 Monitoring als Standardverfahren auf der Intensivstation .....                    | 13 |
| 2.2 Das Herzzeitvolumen .....   | 13 |
| 2.2.1 Parameter des Herzzeitvolumens .....  | 14 |
| 2.2.2 Die Pulswelle als Grundlage der invasiven und nicht-invasiven HZV-Messung ..... | 15 |
| 2.2.3 Die geschichtliche Entwicklung der Messung des HZV in Kürze .....               | 16 |
| 2.2.4 Die Thermodilution als Methode zur Bestimmung des HZV .....                     | 17 |
| 2.3 PiCCO - ein etabliertes Standardverfahren .....                                   | 18 |
| 2.4 Oszillometrie-basierte Blutdruckmessungen .....                                   | 18 |
| 2.5 Ziele dieser Studie .....   | 19 |
| 3 Material und Methoden .....   | 21 |

|       |  |    |
|-------|--|----|
| 3.1   | Studienumfeld und Patientenkollektiv .....   | 21 |
| 3.1.1 | Einschlusskriterien.....   | 22 |
| 3.1.2 | Ausschlusskriterien.....   | 23 |
| 3.2   | Messanordnung und Durchführung der Messung .....   | 23 |
| 3.2.1 | Mit PiCCO .....  | 23 |
| 3.2.2 | Die Oszillometrie-basierte Messung mit dem TG .....  | 24 |
| 3.3   | Aufzeichnung der gemessenen Daten .....  | 26 |
| 3.3.1 | Datenaufzeichnung mit dem PiCCO System.....  | 26 |
| 3.3.2 | Datenaufzeichnung TG.....  | 26 |
| 3.4   | Erfassung der patientenbezogenen Daten.....  | 26 |
| 3.5   | Statistische Auswertung.....   | 27 |
| 3.6   | Publikation .....  | 29 |
| 4     | Ergebnisse .....   | 30 |
| 4.1   | Darstellung des Patientenkollektivs .....  | 30 |
| 4.2   | Ergebnisse der Blutdruckmessungen.....   | 33 |
| 4.3   | Schlagvolumen und Schlagvolumenindex.....  | 36 |
| 4.4   | Herzzeitvolumen .....  | 39 |
| 4.4.1 | Darstellung der Messung des HZV am rechten oder linken Oberarm<br>gemessen mit dem TG im Vergleich zum PiCCO System..... | 40 |
| 4.4.2 | Veränderung des HZV unter Volumenbelastung .....   | 42 |
| 4.5   | Herzindex.....   | 43 |
| 4.5.1 | Veränderungen des Herzindex unter Volumenbelastung .....   | 44 |
| 5     | Diskussion.....  | 48 |
| 5.1   | Beurteilung der Veränderung des Herzindex unter Betrachtung<br>patientenspezifischer Charakteristika .....               | 50 |
| 5.2   | Mögliche Limitationen der Ergebnisse durch benutzerspezifische Fehler und<br>deren Prävention.....                       | 51 |

|   |    |
|---|----|
| 5.3 Mögliche Limitationen der Ergebnisse durch patientenspezifische Charakteristika ..... | 52 |
| 5.4 Schlussfolgerung .....  | 53 |
| 6 Ausblick .....  | 55 |
| 7 Literaturverzeichnis .....  | 57 |
| Lebenslauf .....  | 64 |
| Publikation .....   | 65 |
| Danksagung.....   | 66 |

## Abbildungsverzeichnis

|   |    |
|---|----|
| Abbildung 1: Formel zur Berechnung des Herzindex.....   | 14 |
| Abbildung 2: Formel zur Berechnung des Herzzeitvolumens.....  | 15 |
| Abbildung 3: Darstellung der Pulscurve (eigene Grafik).....   | 16 |
| Abbildung 4: Vereinfachte Stewart-Hamilton-Formel.....  | 17 |
| Abbildung 5: Tel-O-Graph der Firma I.E.M. Stolberg.....   | 25 |
| Abbildung 6: Formel zur Berechnung des Bias.....  | 28 |
| Abbildung 7: Formel zur Berechnung des <i>Percentage Errors</i> .....                                   | 28 |
| Abbildung 8: Formel zur Berechnung des <i>Body Mass Index</i> .....                                     | 30 |
| Abbildung 9: Vergleich der Mittelwerte der systolischen Blutdruckmessung.....                           | 33 |
| Abbildung 10: Vergleich der Mittelwerte der diastolischen Blutdruckmessung.....                         | 34 |
| Abbildung 11: Bland-Altman-Plot für systolische Blutdruckwerte.....                                     | 35 |
| Abbildung 12: Bland-Altman-Plot für diastolische Blutdruckwerte.....                                    | 36 |
| Abbildung 13: Bland-Altman-Plot für Schlagvolumen.....  | 37 |
| Abbildung 14: Bland-Altman-Plot für Schlagvolumenindex.....   | 38 |
| Abbildung 15: Bland-Altman-Diagramm für Herzzeitvolumen.....  | 39 |
| Abbildung 16: Bland Altman Diagramm für Herzzeitvolumen rechter Arm.....                                | 40 |
| Abbildung 17: Bland Altman Diagramm für Herzzeitvolumen linker Arm.....                                 | 41 |
| Abbildung 18: 4-Quadranten-Plot: Veränderung des Herzzeitvolumens unter<br>Volumengabe.....             | 42 |
| Abbildung 19: Bland-Altman- Diagramm für Herzindex.....   | 44 |
| Abbildung 20: 4-Quadranten-Plot zur Darstellung der Veränderung des<br>Herzindex unter Volumengabe..... | 45 |

## **Tabellenverzeichnis**

|  |    |
|--|----|
| Tabelle 1: Aufschlüsselung der verschiedenen Messungen mit Volumenbelastung.....                             | 22 |
| Tabelle 2: Ursachen für die Aufnahme auf die Intensivstation.....  | 30 |
| Tabelle 3 allgemeine Charakteristika des Patientenkollektivs.....  | 31 |
| Tabelle 4: spezielle Charakteristika des Patientenkollektivs.....  | 32 |
| Tabelle 5: Vergleich der Mittelwerte der untersuchten Parameter in der Messung mit<br>PiCCO und TG.....      | 32 |
| Tabelle 6: Kreuztabelle für Volumenreagibilität in der HZV- Messung mit TG und<br>PiCCO.....                 | 43 |
| Tabelle 7: Darstellung der Messergebnisse unter Volumengabe bezogen auf die<br>Patientencharakteristika..... | 47 |

## Abkürzungsverzeichnis in alphabetischer Reihenfolge

|       |  |
|-------|--|
| BMI   | - Body mass index  |
| °C    | - Grad Celsius   |
| cm    | - Zentimeter   |
| CRP   | - C-reaktives Protein  |
| et al | - <i>et alia</i> , und andere                                |
| h     | - Stunde   |
| HF    | - Herzfrequenz   |
| HI    | - Herzindex  |
| ITS   | - Intensivstation  |
| HZV   | - Herzzeitvolumen  |
| KHK   | - koronare Herzerkrankung                                    |
| KOF   | - Körperoberfläche   |
| l     | - Liter  |
| min   | - Minute   |
| ml    | - Milliliter   |
| PAK   | - Pulmonalarterieller Katheter                               |
| pAVK  | - periphere arterielle Verschlusskrankheit                   |
| PE    | - Percentage Error   |
| PiCCO | - Pulse Contour Cardiac Output                               |
| SAP   | - Systeme, Anwendungen und Produkte in der Datenverarbeitung |
| SAPS  | -Simplified Acute Physiology Score                           |
| SD    | -Standardabweichung  |
| SV    | - Schlagvolumen  |



|                            |   |
|----------------------------|---|
| SVI                        | - Schlagvolumenindex  |
| Tb                         | - Bluttemperatur  |
| $\int \Delta T_b \cdot dt$ | - die Fläche unter der Thermodilutionskurve in der vereinfachten Stewart-Hamilton- Formel |
| Ti                         | - Injektattemperatur  |
| TG                         | - Tel-O-Graph   |
| TISS                       | - Therapeutic Intervention Scoring System   |
| Vi                         | - Injektatvolumen   |
| Z. n.                      | - Zustand nach  |
| ZVD                        | - zentraler Venendruck  |
| ZVK                        | - Zentralvenöser Katheter   |

# 1 Zusammenfassung

## 1.1 Einleitung

Die invasive Messung des Herzzeitvolumens (HZV) hat sich in den letzten Jahren auf Intensivstationen etabliert. Es konnten sich jedoch nur invasive Techniken der HZV-Messung durchsetzen, was die Anwendung dieser Messungen an hohe technische und personelle Voraussetzungen knüpft und den Einsatz außerhalb einer Intensivstation nicht praktikabel macht. Mit dem Tel-O-Graph (TG) kann das HZV nicht-invasiv Oszillometrie-basiert berechnet werden. Bislang fehlt jedoch der Vergleich dieser Berechnung mit einer etablierten Referenzmethode. In der vorliegenden Arbeit haben wir die nichtinvasiv Oszillometrie-basierte Berechnung von CO, die mit TG durchgeführt wurde, mit einer Standard-Thermodilutionsmethode verglichen, die von PiCCO als Referenz durchgeführt wurde.

## 1.2 Methodik

In dieser Arbeit wird prospektiv das mit dem TG berechnete HZV mit dem durch das Referenzsystem Puls Contour Cardiac Output (PiCCO, Pulsion Medical Systems, Feldkirchen, Deutschland) mittels Thermodilution gemessene HZV verglichen. Die Messungen wurden als klinische Vergleichsstudie an 50 Patienten auf der nephrologischen Intensivstation der Charité am Campus Benjamin Franklin durchgeführt. Insgesamt konnten 120 Messpaare ausgewertet werden in denen die invasive Messung von Blutdruck, Schlagvolumen und HZV mittels PiCCO mit der nicht-invasiven Berechnung mit TG verglichen wurden. Die Auswertung der Daten erfolgte mit SPSS und Graph Pad Prism 7.

## 1.3 Ergebnisse

Das durchschnittliche Alter der Probanden betrug 68,8 ( $\pm$  12,9) Jahre. Davon waren 34 (68%) männlich. Die durch den TG kalkulierten HZV-Werte lagen mit 4,7 l/min niedriger als in der Vergleichsmessung mit PiCCO. Hier konnte ein durchschnittliches HZV von 7,17 l/min gemessen werden. Die *Limits of Agreement* lagen zwischen 8,14 und -1,85 l/min. Der *Percentage Error* betrug 70%. Mit steigendem Absolutwert des HZV wurde dieses von TG im Vergleich zu PiCCO erst überschätzt und dann unterschätzt.

## **1.4 Schlussfolgerung**

Eine Oszillometrie-basierte, nicht-invasive Messung des HZV ist bei hämodynamisch instabilen Patienten auf der Intensivstation zuverlässig durchführbar. Anhand unserer Daten ist die Genauigkeit der Methode in diesem Patientenkollektiv noch nicht ausreichend. Basierend auf unseren Daten kann jedoch der Algorithmus verbessert werden.

# **1 Summary**

## **1.1 Introduction**

The invasive determination of cardiac output (CO) has evolved into an established practice in intensive care units. The invasive manner of the method and high technical requirements limit its application mostly to intensive care units. Novel non-invasive oscillometry-based techniques provide a possibility to calculate the CO.

At present, however, the comparison of this calculation with an established reference method has not been developed. In the present work we compared non-invasively oscillometry-based calculations of CO that was performed with Tel-O-GRAPH (TG) with a standard thermodilution method and with PiCCO (Pulsion Medical Systems, Feldkirchen, Germany) as a reference.

## **1.2 Methods**

The measurements were performed as a clinical comparative study of 50 patients in the nephrological intensive care unit of the Charité at the Campus Benjamin Franklin between June 2015 and December 2016. A total of 120 pairs of measurements were evaluated, comparing the invasive determination of blood pressure, stroke volume and CO using PiCCO with the non-invasive assessment using TG. The collected data was evaluated with SPSS and Graph Pad prism 7.

## **1.3 Results**

The average age of the 50 included probands was 68,8 ( $\pm$  12,9) years. Of the group 34 (68%) were male. The CO values calculated by the TG were with 4.7 l/min lower than in the comparative measurement with PiCCO. Here, an average CO of 7.17 l/min was measured. The limits of agreement were between 8.14 and -1.85 l/min. The percentage error of the study was 70%. With increasing absolute value of CO, the results were initially overestimated by TG compared to PiCCO and then underestimated.

## **1.4 Conclusion**

An oscillometric non-invasive determination of cardiac output in haemodynamically unstable patients in intensive care units is feasible. At present, however, the method lacks sufficient accuracy, making it necessary to revise the correction factor. Its

implementation should take into account the linear increase in cardiac output underestimation that is observed with increasing cardiac output. This method could provide a greater precision in cardiac output determination with TG in hemodynamically unstable patients.

## **2 Einleitung**

### **2.1 Monitoring als Standardverfahren auf der Intensivstation**

Um lebensbedrohliche Zustände schnell und sicher erkennen zu können, ist auf Intensivstationen eine engmaschige Überwachung der kritisch kranken Patienten obligat.<sup>2</sup> Die Überwachung der Vitalfunktionen wird als *Monitoring* bezeichnet und leitet sich von dem lateinischen Wort „monere“ - warnen oder mahnen - ab.<sup>3</sup> Hierbei werden wiederholt oder kontinuierlich gemessene Vitalparameter erfasst. Ziel des *Monitorings* ist, neben dem frühzeitigen Erkennen von vitalbedrohlichen Zuständen, die Überwachung einer adäquaten Therapie. Es wird das nicht-invasive vom invasiven *Monitoring* unterschieden. Zur Basisdiagnostik des nicht-invasiven *Monitorings* zählen die kontinuierliche EKG-Aufzeichnung, die Erfassung der Atemfrequenz, eine nicht-invasive Blutdruckmessung, die Überwachung der Körpertemperatur und Urinproduktion und die oxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung.<sup>4</sup> Die gewonnenen Informationen reichen jedoch oft nicht aus, um bei schwerkranken Patienten die kardiovaskuläre Situation ausreichend einschätzen zu können. Perel et al. zeigten, dass die Verwendung einer invasiven Überwachung bei kritisch kranken Patienten unverzichtbar ist, weil der hämodynamische Status der Patienten durch Ärzte nicht ausreichend eingeschätzt wird und die erhobenen Ergebnisse auf die Therapie einen Einfluss nehmen.<sup>5</sup> So wird auch in den aktuellen Leitlinien der Gesellschaft für Intensivmedizin in Deutschland ein erweitertes hämodynamisches *Monitoring* bei kritisch kranken Patienten empfohlen.<sup>6</sup> Ein zentraler Parameter in diesem Zusammenhang ist die Bestimmung des Herzzeitvolumens (HZV). Insbesondere für die Unterscheidung verschiedener Schockformen und für die Therapie einer Sepsis bei schwerkranken Patienten wird eine Messung des HZVs empfohlen.<sup>7</sup>

### **2.2 Das Herzzeitvolumen**

Das HZV gilt als wesentlicher Faktor für die Organperfusion und ermöglicht kritische Kreislagsituationen besser bewerten zu können. Es wird als Äquivalent für den Blutfluss ermittelt und ermöglicht Aussagen über ein adäquates Sauerstoffangebot, dessen Verbrauch und Verteilung.<sup>8</sup> Dadurch kann die bestehende Hämodynamik bei kritisch kranken Patienten besser verstanden und die Therapie entsprechend angepasst

werden. Das HZV wird meist als Herzminutenvolumen (HMV) in Liter pro Minute angegeben und ist definiert als das Blutvolumen, das vom Herzen innerhalb einer Minute ausgeworfen und anschließend in den Blutkreislauf gepumpt wird. Bei einem gesunden Erwachsenen beträgt das Herzminutenvolumen in Ruhe ca. 4-7 l/min.<sup>9</sup> Das HZV kann auch auf die Körperoberfläche (KOF) bezogen als Herzindex (HI in l/min/m<sup>2</sup>) angegeben werden. Ein adäquater HI liegt zwischen 2,5 und 5 l/min/m<sup>2</sup> und wird nach folgender Formel berechnet:

$$\text{Herzindex} = \frac{\text{HZV}}{\text{KOF}}$$

**Abbildung1: Formel zur Berechnung des HI, HZV: Herzzeitvolumen, KOF: Körperoberfläche**

### **2.2.1 Parameter des Herzzeitvolumens**

Die das HZV bestimmenden Determinanten sind die kardiale Vor- und Nachlast, die Myokardkontraktilität und die Herzfrequenz (HF).

Die kardiale Vorlast beschreibt die Kräfte, die am Ende der Diastole zur Vordehnung des Ventrikels führen und entspricht somit der enddiastolischen Wandspannung des Ventrikels. Die Beziehung zwischen der Kontraktionskraft des Herzmuskels und der Vordehnung des Myokards wird durch die Frank-Starling-Kurve beschrieben. Im steilen Teil der Kurve führt eine Volumenzufuhr zu einer Steigerung des Schlagvolumens. Die Herzleistung ist in diesem Bereich der Kurve volumenabhängig. Im weiteren Verlauf nimmt die Steigerung der Kurve ab und beschreibt damit, dass eine weitere Vergrößerung des enddiastolischen Volumens zu keiner weiteren Steigerung des Schlagvolumens führt.<sup>6</sup>

Der Widerstand des Gefäßsystems, gegen welchen das Herz während der Kontraktion anpumpt, wird als Nachlast bezeichnet.

Mit der Myokardkontraktilität wird die Eigenschaft des Herzmuskels beschrieben, einen bestimmten Druck aufzubauen.

Die Vorlast, die Nachlast und die Kontraktionskraft des Myokards zählen zu den Determinanten des Schlagvolumens (SV). Zusammen mit der Herzfrequenz ergeben sie das HZV. Somit setzt sich das HZV aus SV und HF zusammen:

$$HZV = \frac{SV \times HF}{1000}$$

**Abbildung 2: Formel zur Berechnung des Herzzeitvolumens, HZV: Herzzeitvolumen in l/min, SV: Schlagvolumen in ml/min, HF: Herzfrequenz, 1000: Korrekturfaktor zur Umrechnung von Milliliter in Liter**

### **2.2.2 Die Pulswelle als Grundlage der invasiven und nicht-invasiven HZV-Messung**

Die Pulswelle beschreibt die Beziehung von arteriellem Blutdruck und Blutfluss. Die Analyse der Pulswelle basiert auf Überlegungen des deutschen Physiologen Otto Frank. 1899 veröffentlichte dieser die Arbeit „Über die Grundform des arteriellen Pulses“ in der er die Windkesselfunktion der Aorta beschreibt. Darüber hinaus erkannte er, dass das vom Herzen ausgeworfene Blutvolumen aus der Form der arteriellen Blutdruckkurve hergeleitet und berechnet werden kann.<sup>10</sup>

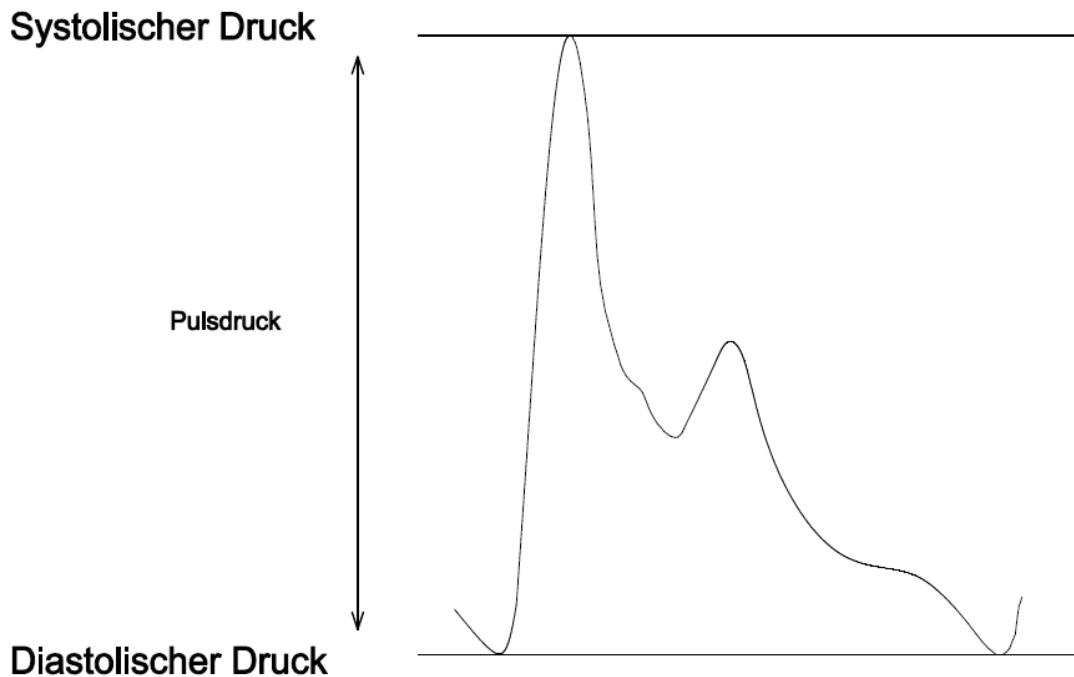
In der Systole wird durch den Auswurf des Blutes aus dem Herzen eine Pulswelle erzeugt. Diese besteht aus zwei unterschiedlichen Komponenten: einer Druckwelle, die sich mit hoher Geschwindigkeit über die Wände des Gefäßsystems ausbreitet und einer Strompulswelle, die die Ausbreitung des Blutvolumens wiedergibt. Die Druckwelle ist auch peripher gut tastbar und als Pulskurve definiert.

Die zweizipflige Darstellung der Pulskurve entsteht durch die antegrade Druckwelle und ihre retrograde Reflektion.

Der erste Teil der Pulswelle ist die Druckwelle, die durch die Auswurfleistung des Herzens in der Systole entsteht. Hier zeigt sich die maximale Amplitude der Druckwelle. Anschließend fällt der Druck ab, was durch die Windkesselfunktion der Aorta begünstigt wird. Diese Windkesselfunktion bezeichnet die Eigenschaft der Arterien aufgrund ihrer Elastizität, den vom Herzen ausgeworfenen pulsierenden Blutstrom durch Ausdehnung in einen gleichmäßigen Volumenstrom zu verwandeln.<sup>11</sup>

Der folgende zweite Gipfel entsteht durch die Reflektion der Pulskurve, die durch das Auftreffen der Druckwelle auf eine Gefäßverzweigung entsteht. Der größte Teil der Pulswelle wird nicht an den Abzweigungen der Aorta, sondern am Übergang zwischen Arterien und Arteriolen reflektiert. Am Ende fällt die Pulskurve auf ihr Minimum ab, was die Diastole darstellt.





**Abbildung 3: Darstellung der Pulskurve**

### **2.2.3 Die geschichtliche Entwicklung der Messung des HZV in Kürze**

Um das HZV zu bestimmen gibt es inzwischen eine Vielzahl von Methoden. Der aktuelle klinische Goldstandard ist die Messung des HZVs über die intermittierende Thermodilutionsmessung.<sup>12</sup> Diese Messung basiert auf dem 1870 von Adolf Fick erdachten Fick'schen Prinzip.<sup>13</sup> Ihm gelang es, den Sauerstoffgehalt im arteriellen und venösen Blut zu messen und über die aufgenommene Sauerstoffmenge pro Zeit aus der arterio-venösen Differenz das HZV zu bestimmen. Nutzte Adolf Fick noch Sauerstoff als Indikator, so entwickelte George Stewart 1897 eine von der Sauerstoffaufnahme unabhängige Methode, indem er Farbstoff als Indikator verwendete. Hierbei wurde anfänglich Evans Blau und später Indozyaningrün benutzt und über einen Katheter im rechten Vorhof in die A. pulmonalis injiziert. Die Konzentrationsänderung wurde in einem peripheren arteriellen Gefäß photometrisch aufgezeichnet und als Konzentrations-Zeit-Kurve dargestellt. Diese Methode wurde später von William Hamilton modifiziert. Ihm gelang es die Rezirkulation des Indikators und die damit verbundenen Fehlmessungen zu minimieren.

Die von G. Steward und W. Hamilton entwickelte Formel, basierend auf den Überlegungen von A. Fick ist auch heute noch die Grundlage zur Berechnung des HZVs.<sup>14,15</sup>

$$HZV = \frac{Vi * (Tb - Ti) * K}{\int \Delta Tb * dt}$$

**Abbildung 4: Vereinfachte Stewart-Hamilton-Formel<sup>9</sup>, Vi: Injektatvolumen, Tb: Bluttemperatur, Ti: Injektattemperatur, K: Berechnungskonstante,  $\int \Delta Tb * dt$ : die Fläche unter der Thermodilutionskurve**

George Fegler veröffentlichte 1954 seine Arbeit zur Thermodilutionsmethode. Er verwendete erstmals einen Kältebolus als Indikator, den er anästhesierten Hunden verabreichte.<sup>16</sup> Dieser 15°C kalte Bolus wurde in die V. Cava inferior appliziert. Über eine Kupfersonde in der Aorta wurde die Temperaturveränderung detektiert und pro Zeit als Temperaturzeitkurve dargestellt. Auf Grundlage der Konzentrationskurve der Farbstoffverdünnungsmethode nach George Steward berechnete G. Fegler das HZV und legte somit den Grundstein für die Thermodilutionmethode.<sup>16</sup>

#### **2.2.4 Die Thermodilution als Methode zur Bestimmung des HZV**

Die Grundidee der Thermodilution ist, dass eine Menge des gekühlten Indikators, die in den Blutstrom injiziert wird, stromabwärts durch einen Temperaturfühler detektiert werden kann.

Erst 1970 wurde das Verfahren durch die Doktoren Swan und Ganz mit der Entwicklung des Pulmonalarterienkatheters (PAK) so weiter entwickelt, dass es im klinischen Alltag auf Intensivstationen erfolgreich eingesetzt werden konnte. Noch heute wird die Bestimmung des HZVs mittels pulmonalarterieller Thermodilution als Goldstandard bezeichnet.<sup>12</sup> Da die Anlage eines PAK erforderlich ist, handelt es sich um eine zusätzliche invasive Methode, die mit schwerwiegenden Komplikationen einhergehen kann.<sup>17,18</sup> Aus diesem Grund wurden in den letzten Jahren weniger invasive Verfahren etabliert.

Eines der gängigsten und am besten evaluierten Verfahren ist die Messung des HZV mittels PiCCO. PiCCO steht für *Pulse Contour Cardiac Output*. Das 'i' wurde eingefügt um die Abkürzung besser aussprechen zu können.<sup>19</sup> Die HZV-Messung über das

PiCCO System basiert auf einer Pulskonturanalyse, die durch die Thermodilutionsmethode geeicht wird. In Vergleichsstudien zeigte sich eine valide Übereinstimmung in den Messungen des HZV durch PAK und PiCCO.<sup>20,21</sup>

### **2.3 PiCCO - ein etabliertes Standardverfahren**

PiCCO ist ein medizin-technisches Gerät, das von der Firma Pulsion Medical Systems (München) zur Überwachung verschiedener hämodynamischer Parameter entwickelt wurde. Die mit dem PiCCO System gemessenen Werte wurden in verschiedenen Studien mit PAK verglichen und zeigten eine gute Korrelation.<sup>20-22</sup>

In dem System sind zwei verschiedene Messmethoden integriert um hämodynamische Parameter diskontinuierlich mit der Thermodilutionsmethode, oder kontinuierlich mit der Pulskonturanalyse darstellen zu können.

Für die Messung des HZV wird neben einem zentralen Venenkatheter ein spezieller arterieller Thermistorkatheter benötigt, der vorzugsweise in der A. femoralis angelegt wird. Zur Kalibrierung des Systems wird eine transpulmonale HZV-Messung mittels Thermodilution durchgeführt. Der gekühlte Bolus von 20 ml einer 5%igen Glucose- oder 0,9%igen Kochsalzlösung durchläuft hierbei zunächst das rechte Herz, dann die Lunge und zuletzt das linke Herz, bevor er durch den Thermistorkatheter detektiert wird.

Nach dieser Kalibrierung des Messsystems ist anschließend eine kontinuierliche Messung des Schlagvolumens und des HZV anhand der Pulskonturanalyse möglich. Hierbei wird mit Hilfe eines patientenspezifischen Kalibrierungsfaktors das HZV über das Schlagvolumen errechnet.

In der vorliegenden Studie wurde die gut evaluierte Thermodilutionsmethode mit PiCCO® als Referenzmethode zur Evaluation verwendet.

### **2.4 Oszillometrie-basierte Blutdruckmessungen**

Einige Jahrzehnte bevor Korotkoff die auskultatorische Blutdruckbestimmung gelang, wurde von Marcy schon Ende des 18. Jahrhunderts die Oszillometrie-basierte Blutdruckmessung erstmalig beschrieben.<sup>23,24</sup> Oszillation leitet sich von dem lateinischen Wort oscillare für „schwingen“ ab. Bei der Oszillometrie-basierten Blutdruckmessung werden die Schwingungsänderungen in der Pulskurve gemessen.

Aufgrund der einfacheren Anwendung konnte die auskultatorische Blutdruckmessung im 20. Jahrhundert als Standardverfahren etabliert werden. Erst in den letzten Jahrzehnten wurde durch die Entwicklung automatischer Blutdruckgeräte das Interesse an der Oszillometrie-basierten Methode neu erweckt, weil eine genaue Messung der Schwingungen über sensible Drucksensoren möglich wurde und die oszillometrischen Algorithmen einfach zu automatisieren sind.

Die Oszillometrie-basierte Blutdruckmessung basiert ebenso wie die auskultatorische Blutdruckmessung auf dem Prinzip von Druck und Gegendruck. Durch den Druck der Manschette auf die Gefäßwand wird diese komprimiert, so dass kein Blut mehr fließen kann. Anschließend wird der Druck langsam abgelassen und das Blut beginnt wieder zu fließen. Hierbei entstehen Schwingungen, die zuerst stärker und dann allmählich schwächer werden, bis sie ganz aufhören. Diese werden vom Gerät gemessen. Von Posey et al. und Mauck et al. wurde zum Ende des 20. Jahrhunderts bewiesen, dass der Druck für die maximale Schwingung dem mittleren arteriellen Druck entspricht.<sup>23,25</sup> Systolischer und diastolischer Wert werden mit Hilfe mathematischer Algorithmen berechnet.

## **2.5 Ziele dieser Studie**

Im Jahr 2001 wurde von Rivers et al. eine Studie veröffentlicht, die deutlich machte, dass kritisch kranke Patienten im septischen Schock von der frühzeitigen Einleitung einer optimalen Therapie profitieren und sich Morbidität und Mortalität signifikant senken lassen.<sup>26</sup> In nachfolgenden Metaanalysen konnten die Ergebnisse der Studie untermauert werden, so dass die *Surviving Sepsis Campaign* die hämodynamischen Zielkriterien von Rivers in den aktuellen Leitlinien zur Therapie der Sepsis übernahm.

Die hier formulierten Zielwerte der frühen zielgerichteten Therapie (*early goal directed therapy*) lassen sich jedoch mit den invasiven Methoden des hämodynamischen *Monitorings* erst im weiteren Verlauf auf Intensivstationen beurteilen. Aus diesem Grund wurde in den letzten Jahren der Ruf nach nicht-invasiven, leicht zu handhabenden Geräten laut, die eine Einschätzung der vorliegenden Hämodynamik ermöglichen. Die Verfügbarkeit einer nicht-invasiven Methode zur Berechnung des HZV würde die Möglichkeit der Therapiesteuerung und der zeitnahen Erfolgsbeurteilung der eingeleiteten Therapie nicht nur bei Sepsispatienten, sondern bei jedem Patienten mit

beeinträchtigtter Hämodynamik erlauben, insbesondere auch für kardial dekompensierte Patienten.

Um die Risiken der erweiterten Herzkreislaufüberwachung weiter zu minimieren und die Anwendung einfacher und breiter zu gestalten, werden seit Jahren zunehmend weniger invasive und nicht-invasive Verfahren zur HZV-Messung getestet. In der vorliegenden Arbeit wurde die Kalkulation des HZV durch TG als nicht-invasives Verfahren gegen das PiCCO System als etabliertes Standardverfahren getestet.

Die Validierung von TG als Instrument der Oszillometrie-basierten Blutdruckmessung ist durch Reshetnik et al. nach dem Protokoll der *British Hypertension Society* (BHS) erfolgt.<sup>27,28</sup> Hier konnte gezeigt werden, dass die Blutdruckmessung mittels TG bei kardio-pulmonal stabilen Patienten zuverlässig erfolgte.

Ziel der vorliegenden Studie war es zu prüfen, ob die Oszillometrie-basierte Erfassung des HZV bei hämodynamisch instabilen Patienten auf der Intensivstation (ITS) möglich ist und, ob die auf der Oszillometrie basierenden HZV-Werte im Vergleich zur Thermodilution valide sind.

## **3 Material und Methoden**

### **3.1 Studienumfeld und Patientenkollektiv**

Die Untersuchungen wurden auf der nephrologischen Intensivstation der Charité am Campus Benjamin Franklin durchgeführt, die über 16 Intensivbetten verfügt. An allen Betten ist ein hämodynamisches *Monitoring* möglich.

Vor Beginn der Studie wurde die Zustimmung der Ethikkommission eingeholt. Diese liegt unter der Referenz EA1/184/15 vor. Sowohl die nicht-invasiven Blutdruckmessungen mit dem TG als auch die invasiven HZV-Messungen mit dem PiCCO System waren Teil der klinischen Routine. Für die Auswertung der anfallenden Daten wurde das Einverständnis schriftlich eingeholt. Da die Untersuchungen an Patienten durchgeführt wurden, die aufgrund eines kritischen Gesundheitszustandes auf der Intensivstation lagen, waren diese zum großen Teil nicht selbstständig in der Lage, der Auswertung der Daten zuzustimmen. Stellvertretend für die Patienten gaben in diesem Fall die bevollmächtigten Personen ihre schriftliche Einwilligung zur Auswertung der Daten.

Die Messungen wurden als klinische Vergleichsstudie im Zeitraum von Juni 2015 bis Dezember 2016 durchgeführt, um die Möglichkeit der Oszillometrie-basierten Blutdruckmessung mit dem TG im intensivmedizinischen Bereich bei hämodynamisch instabilen Patienten zu evaluieren. Es wurden 50 hämodynamisch instabile Patienten in die Studie eingeschlossen, die nach den im Folgenden erläuterten Ein- und Ausschlusskriterien ausgesucht wurden. Es wurden insgesamt 121 Messungen durchgeführt.

Nach der initialen Sichtung der Daten musste ein Datensatz aufgrund eines Übertragungsfehlers aus der Studie ausgeschlossen werden. Dieser wurde zuvor mit CBF-nimi08.1 nach Volumengabe codiert. Bei der Datenauslesung aus dem TG konnten, abgesehen vom systolischen und diastolischen Blutdruck, keine weiteren Daten eruiert werden, so dass der Datensatz ausgeschlossen wurde. Insgesamt wurden somit 120 Messungen in der Datenanalyse berücksichtigt.

Bei 45 Patienten konnten zwei oder mehr Vergleichsmessungen durchgeführt werden. In 52 Fällen konnten Messungen vor und nach der intravenösen Gabe von 100 ml 0,9%iger Kochsalzlösung als Volumenbelastungstest erfolgen. In Tabelle 2 ist die Anzahl der Messungen auf die Patienten und die Volumengabe verteilt dargestellt.

**Tabelle 1: Aufschlüsselung der verschiedenen Messungen mit Volumenbelastung**

|   | <b>Anzahl Patienten</b> | <b>Anzahl Messungen</b> | <b>Anzahl Messungen mit Volumengabe</b> |
|---|-------------------------|-------------------------|---|
| einzelne Messung an einem Tag   | 5                       | 5                       | 0                                       |
| einzelne Messung an zwei Tagen  | 5                       | 10                      | 0                                       |
| Zwei Messungen am gleichen Tag vor und nach Volumen                                   | 29                      | 58                      | 29                                      |
| zwei Messungen an zwei Tagen vor und nach Volumen                                     | 9                       | 36                      | 18                                      |
| Zwei Messungen vor und nach Volumen an vier unterschiedlichen Tagen                   | 1                       | 8                       | 4                                       |
| Zwei Messungen vor und nach Volumen an einem Tag, eine Messung ohne Volumen am 2. Tag | 1                       | 3                       | 1                                       |
| Gesamt  | 50                      | 120                     | 52                                      |

### **3.1.1 Einschlusskriterien**

Primär wurden nur Patienten ausgewählt, die im Rahmen ihres intensivstationären Aufenthaltes mit einem PiCCO-Katheter (Pulsion medical system, Feldkirchen, Deutschland) zur Herz-Kreislauf-Überwachung versorgt wurden. Die medizinische Indikation zur Überwachung mittels arterieller Blutdruckmessung wurde durch die Kollegen der Intensivstation aufgrund der medizinischen Indikation gestellt. Dadurch waren keine über die Routine hinausgehenden invasiven Maßnahmen erforderlich.

Es wurden nur Patienten eingeschlossen, die hämodynamisch instabil waren. Die Patienten wurden als hämodynamisch instabil eingestuft, wenn der mittlere arterielle Druck < 65 mmHg betrug oder eine Katecholamintherapie notwendig war, um den mittleren arteriellen Druck über 65 mmHg stabil zu halten.

Anschließend wurden nur Patienten in die Studie eingeschlossen, bei denen ein zentral venöser Katheter (ZVK) angelegt wurde. Bevorzugt wurden Patienten mit einem ZVK in der V. jugularis, da hier eine parallele Bestimmung des zentralen Venendrucks (ZVD) möglich war.

### **3.1.2 Ausschlusskriterien**

Von den Untersuchungen ausgeschlossen wurden Patienten, die unter 18 Jahre alt oder schwanger waren. Ebenso führten bekannte Herzrhythmusstörung, wie höhergradige AV-Blöcke, tachykard übergeleitetes Vorhofflimmern mit einer Herzfrequenz >130/min oder Stenosen der Arteria brachialis zum Ausschluss. Zudem wurden keine Patienten in Bauchlage in die Studie eingeschlossen. Da die Patienten zum Zeitpunkt der Messungen auf der Intensivstation überwacht wurden, waren die Herzrhythmusstörungen oder andere Erkrankungen, die zum Ausschluss führten, zuvor bekannt, so dass keine Daten erhoben wurden.

Bei Dialyseseshunts am Oberarm ist eine Blutdruckmessung mit einer Oberarmmanschette ebenso kontraindiziert wie bei Verletzungen. Aus diesem Grund wurde bei Patienten, die eine Verletzung oder einen arterio-venösen Shunt aufwiesen, die Messung mit TG nur einseitig auf der kontralateralen Seite durchgeführt.

### **3.2 Messanordnung und Durchführung der Messung**

Die Patienten wurden nach intensivmedizinischen Standards überwacht. Das kontinuierliche *Monitoring* umfasste ein 3-Kanal-EKG, die Messung der Körpertemperatur, der Atemfrequenz, der Herzfrequenz, der Sauerstoffsättigung und die arterielle Blutdruckmessung.

Diese wurde vom PiCCO System übernommen, nachdem das Signal des arteriellen Druckabnehmers vom PiCCO-Katheter (Pulsiokath PV2015L20, Pulsion Medical Systems, Feldkirchen, Deutschland) an den Überwachungsmonitor übermittelt wurde.

Zur Kontrolle der Blutdruckwerte erfolgte zusätzlich zeitgleich mit der ersten HZV-Messung mittels PiCCO System und dem TG eine nicht-invasive, Oszillometrie-basierte Blutdruckmessung über das Monitoringsystem.

#### **3.2.1 Mit PiCCO**

Vor Beginn der Messungen wurden die Patienten in grader Rückenlage gelagert. Anschließend erfolgten die Kalibrierung des arteriellen Systems und die Messung des zentralen Venendrucks. Die Ermittlung des HZVs mittels PiCCO System erfolgte nach dem Prinzip der transpulmonalen Thermodilution.



Hierbei wurden manuell 20ml gekühlte 5%ige Glucoselösung mit einer Temperatur von 0-7°C in das distale Lumen des ZVK verabreicht. Die Injektion erfolgte möglichst zügig, um eine Injektionszeit unter 10 Sekunden zu erreichen. Der in der A. femoralis einliegende Thermistor des PiCCO-Katheters misst die Temperaturveränderungen. Die Aufzeichnung der Kurve erfolgte über den stationsüblichen Monitor.

Insgesamt wurden drei hintereinander folgende Messungen des HZVs durchgeführt. Das PiCCO System errechnete aus den Werten den Mittelwert als durchschnittliches Messergebnis für das HZV, SV etc.

Bei 52 Messungen konnte ein Volumenbelastungstest durchgeführt werden. Hierbei wurden innerhalb kürzester Zeit 100 ml Kochsalzlösung intravenös infundiert. Anschließend erfolgte die erneute Messung des HZV nach oben genanntem Schema.

### **3.2.2 Die Oszillometrie-basierte Messung mit dem TG**

Der in der Studie verwendete TG ist in der Lage das HZV und weitere Parameter oszillometrisch über den brachialen Blutdruck abzuleiten. Hierbei werden der Blutdruck und die Pulscurve bestimmt und dann darüber das HZV errechnet. Das Gerät wurde von der Firma I. E. M., Stolberg, Deutschland, zur Verfügung gestellt und misst den Blutdruck über eine herkömmlich aussehende Oberarmmanschette.

Die Ableitung der arteriellen Pulswelle erfolgt über einen hochsensiblen Drucksensor, der in die Oberarmmanschette integriert ist und den Blutdruck aus der Arteria brachialis ableitet. Die Manschette pumpt sich hierbei über das Niveau des systolischen Blutdrucks auf. Anschließend wird der Druck in der Manschette verringert, bis der diastolische Blutdruck erreicht wird. Hier wird der Manschettendruck für 10 Sekunden gehalten. Der systolische und der diastolische Blutdruck werden über den mittleren arteriellen Blutdruck und die hier vorliegenden Oszillationen berechnet.

Nach der Ermittlung der peripheren Blutdruckwerte werden die Daten über eine Bluetooth Verbindung an den mitgelieferten Laptop gesendet. Unter der Miteinbeziehung von patientenspezifischen Daten wie Größe und Gewicht werden die Druck- und Flusskurve der Blutdruckmessung berechnet. Grundlage für die Berechnung der arteriellen Druck- und Flusswelle ist das Windkesselmodell der Aorta.<sup>10</sup> Hierbei verwendet der TG vorgegebene mathematische Formeln, die die Aortenimpedanz bestimmen. Das Schlagvolumen wird über die Zeitverzögerung zwischen der arteriellen

Druck- und Flusskurve abgeleitet. Das HZV wird mit dem TG als Produkt aus Schlagvolumen und der abgeleiteten Herzfrequenz errechnet.

Vor der Messung des Blutdrucks und der erweiterten Kreislaufparameter mit dem TG wurden die Patientendaten in eine Datenbank eingegeben. Hierbei wurden neben Größe und Alter auch weitere Daten wie aktiver Nikotinkonsum erfasst. Danach erfolgte die Messung der hämodynamischen Parameter am Patientenbett. Zu Beginn erfolgte die Messung des Armumfanges des Probanden um die richtige Manschettengröße auszuwählen. Es standen zwei Manschettengrößen zur Verfügung. Die kleinere Manschette ist für einen Oberarmumfang von 24-34 cm und die größere Manschette für einen Oberarmumfang von 32-42 cm ausgelegt.<sup>29</sup> Bei einem Oberarmumfang von  $\geq 34$  cm wurde, entsprechend der Herstellerangaben, die größere Oberarmmanschette verwendet. Abbildung 5 zeigt das verwendete Gerät.



**Abbildung 5: Tel-O-Graph BT der Firma I.E.M. Stolberg (mit freundlicher Genehmigung der Firma I.E.M.)**

Der Blutdruck wurde über die Oberarmmanschette oszillometrisch ermittelt, so dass das Gerät vom Benutzer nur eingeschaltet und der Beginn der Blutdruckmessung signalisiert werden muss. Der TG leitet die arterielle Pulswelle durch einen

hochsensitiven Drucksensor ab. Die Schätzung des Blutdrucks, des Schlagvolumens und des Herzminutenvolumens erfolgen über mathematische Berechnungen der ermittelten Pulswelle.<sup>27</sup>

Der Messdruckbereich in dem der TG laut Herstellerinformationen zuverlässige Werte ermittelt, liegt zwischen 60-290 mmHg für systolische und 30-195 mmHg für diastolische Blutdruckwerte.<sup>29</sup>

Die invasiven Messungen des HZV mittels PiCCO und die nicht- invasiven Messungen mit dem TG wurden parallel zueinander durchgeführt, um hämodynamische Schwankungen zu erfassen und die Werte direkt miteinander vergleichen zu können.

Es wurde dreimal am rechten Oberarm und anschließend dreimal am linken Oberarm der Blutdruck mit dem TG ermittelt. Nach einer Volumengabe erfolgte die erneute Oszillometrie-basierte Blutdruckmessung - zuerst am linken Oberarm und anschließend rechts. Alle Messungen wurden von einer Assistenzärztin im 3. Jahr der Ausbildung zur Fachärztin für Nephrologie vorgenommen, die für die Bedienung des TG gezielt geschult wurde.

### ***3.3 Aufzeichnung der gemessenen Daten***

#### ***3.3.1 Datenaufzeichnung mit dem PiCCO System***

Die Aufzeichnung der mit dem PiCCO System erhobenen Daten erfolgte über den stationsüblichen Monitor. Die Daten wurden ausgedruckt und manuell in eine Excel-Tabelle eingegeben.

#### ***3.3.2 Datenaufzeichnung TG***

Die Datenübertragung erfolgte über eine Bluetooth Verbindung an den von der Firma I.E.M. Stolberg, Deutschland bereitgestellten Laptop. Die ausgelesenen Daten wurden anschließend händisch in die Excel-Tabelle eingegeben.

### ***3.4 Erfassung der patientenbezogenen Daten***

Die für die Patientencharakterisierung erforderlichen Daten wurden aus dem klinikinternen Computersystem (SAP) und der Intensivdokumentation mit COPRA (COPRA System GmbH) entnommen und anonymisiert.

Für die Studie wurden folgende Parameter erfasst:

- Patientenbezogene Daten (Geschlecht, Alter, Größe, Gewicht, *Body Mass Index*, Körperoberfläche)
- Hauptdiagnose
- Für den Gegenstand der Studie relevante Vorerkrankungen (arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus, koronare Herzerkrankung, periphere arterielle Verschlusskrankheit, Z.n. Herzinfarkt, Z.n. Schlaganfall)
- Nikotinabusus
- Ausgewählte Laborparameter (Leukozyten, CRP, Laktat)
- Blutdruckmedikation
- Katecholamingabe (ja/nein)
- Beatmung (ja/nein)
- SAPS-II und TISS-28-Scores am Tag der stationären Aufnahme
- Outcome nach 28 Tagen

### **3.5 Statistische Auswertung**

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte nach der Datenübertragung aus Excel (Microsoft, Redmond, Washington, USA) mit SPSS für Windows (Version 24, IBM Corporation, New York, NY, USA) und Graph-Pad Prism (Version 7, GraphPad Software, La Jolla, CA, USA).

Kontinuierliche Daten wurden als Mittelwert mit der Standardabweichung (SD) dargestellt, um die Verteilung der Variablen durch die mittlere Standardabweichung deutlich zu machen. Diskontinuierlich verteilte Variablen wurden als absolute Anzahl und als Häufigkeit in Prozent angegeben.

Mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnov-Testes wurden die Daten auf Normalverteilung getestet, so dass die anschließende Prüfung der statistischen Signifikanz bei Normalverteilung mit dem gepaarten T-Test und bei nicht-normalverteilten Variablen mit dem Wilcoxon matched pairs test durchgeführt wurde. Hierbei wurde ein p-Wert  $< 0,05$  als signifikant gewertet.

Die Kongruenz zwischen den invasiven Messungen mit PiCCO und den nicht-invasiven Messungen mit TG wurden mit Hilfe des Bland Altman Diagrammes dargestellt. Dieser gilt als der aktuelle Goldstandard bei dem Vergleich einer etablierten mit einer

neuentwickelten Messmethode und wurde 1983 von den Statistikern Bland und Altman entwickelt.<sup>30</sup>

In der statistischen Berechnung ergibt sich häufig eine Differenz zwischen den Mittelwerten der Messungen. Um diese Verzerrung (engl. *Bias*), basierend auf der Ungleichheit der Methodik, darstellen zu können, wird die Differenz aus dem anerkannten Wert und der neu zu etablierenden Methode gebildet. Hierbei gilt:

$$Bias = x - x_{Ref}$$

**Abbildung 6: Formel zur Berechnung des Bias**

Der Bias stellt somit die Diskrepanz zwischen den Messwerten dar.<sup>31</sup>

Die Schwankungsbreite der Abweichungen wird von Bland und Altman als *limits of agreement* bezeichnet und stellt das Konfidenzintervall von 95% um den Mittelwert dar.<sup>30</sup> Die im Diagramm eingetragenen Linien kennzeichnen den Mittelwert der Differenz und den Mittelwert der Differenz  $\pm$  das 1,96fache der Standardabweichung und geben damit ein optisches Maß für den Bias und die *limits of agreement* an.

Der aktuelle Standard zur Beurteilung einer neuen Messmethode des HZV ist die Darstellung des *Percentage Error* (PE, prozentualer Fehler) nach Critchley und Critchley. Er gilt als ein Maß für die Abweichung der zu evaluierenden Messmethode.

Critchley et. al. konnten beweisen, dass bei der Beurteilung neuer Methoden zur Messung des HZVs ein Wert unter 30% für den *PE* akzeptabel ist.<sup>32</sup> In der vorliegenden Studie wurde der *PE* als Maß für die Übereinstimmung der beiden Messmethoden verwendet.

Der *PE* ergibt sich aus der Formel:

$$PE = \frac{2 \times \text{Standardabweichung des Bias}}{\text{Mittelwert der Referenzmethode}}$$

**Abbildung 7: Formel zur Berechnung des Percentage Errors (PE)**

Um eine Korrelation zwischen Ergebnissen der Messmethoden darzustellen wurde die lineare Regressionsanalyse verwendet und die Korrelation nach Pearson mit der Angabe von Pearson's Korrelationskoeffizienten ( $r$ ) gemacht.

Um die Veränderungen des HZV unter der Gabe von Volumen darstellen zu können, wurde ein 4-Quadranten-Plot gebildet. Es wurde die von Saugel et al. empfohlene

*exclusion zone* (Ausschlussgebiet) für die Bewertung der Veränderungen des HZV verwendet. Diese liegt bei 0,5l/min.<sup>33</sup>

### **3.6 Publikation**

Eine Teilmenge (n=84 Messungen) der hier erhobenen Daten wurde zusammen mit der Arbeitsgruppe um Alexander Reshetnik und Friederike Compton unter dem Titel „*Noninvasive oscillometric cardiac output determination in the intensive care unit - comparison with invasive transpulmonary thermodilution*“ in der Zeitschrift *Scientific Reports* im August 2017 publiziert.<sup>1</sup>

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Darstellung des Patientenkollektivs

Es wurden insgesamt 120 Messungen an 50 Patienten zum Vergleich des PiCCO Systems und dem TG ausgewertet.

Von den 50 in die Studie eingeschlossenen Patienten waren 34 Patienten männlich und 16 weiblich. Das durchschnittliche Alter betrug 68,5 ( $\pm$  13,1) Jahre. Die Ursachen, die zur Aufnahme auf die Intensivstation geführt haben, sind in Tabelle 2 angeführt. Die Diagnose Sepsis führte bei 42% der Patienten zur stationären Aufnahme. Zweithäufigster Grund war eine respiratorische Insuffizienz.

**Tabelle 2: Ursachen für die Aufnahme auf die Intensivstation**

| Grund der stationären Aufnahme | Anzahl der Patienten | Prozent |
|--------------------------------|----------------------|---------|
| Sepsis                         | 21                   | 42%     |
| Respiratorische Insuffizienz   | 10                   | 20%     |
| Blutung                        | 5                    | 10%     |
| Z.n. Reanimation               | 5                    | 10%     |
| Niereninsuffizienz             | 3                    | 6%      |
| Bösartige Neubildung           | 2                    | 4%      |
| Status epilepticus             | 1                    | 2%      |
| Z.n. Schlaganfall              | 1                    | 2%      |
| Hypotonie                      | 1                    | 2%      |
| Z.n. Herzinfarkt               | 1                    | 2%      |
| Gesamt                         | 50                   | 100%    |

Das durchschnittliche Gewicht der Patienten betrug 77,9 kg ( $\pm$  9,2) und wurde ins Verhältnis zur Körpergröße gesetzt und als *Body Mass Index (BMI)* dargestellt. Dieser berechnet sich nach der Formel:

$$BMI \text{ in } kg/m^2 = \frac{\text{Körpergewicht in } kg}{(\text{Körpergröße in } m)^2}$$

**Abbildung 10: Berechnung des Body Mass Index (BMI)**

Der BMI betrug 27,1 kg/m<sup>2</sup> ( $\pm$  6,7) bei den Frauen und 25,4 kg/m<sup>2</sup> ( $\pm$  3,2) bei den Männern. Der durchschnittliche Wert des *Simplified Acute Physiology Score* (SAPS II) betrug 57,5 ( $\pm$  22,9) und der durchschnittliche Wert des *Therapeutic Intervention Scoring System* (TISS-28) 36,4 ( $\pm$  6,6) Punkte. 25 (50%) der eingeschlossenen Patienten sind innerhalb von 28 Tagen nach Aufnahme auf die Intensivstation verstorben. Weitere demographische Daten der Patienten sind in Tabelle 3 als allgemeine Charakteristika des Patientenkollektivs dargestellt.

**Tabelle 3: Allgemeine Charakteristika des Patientenkollektivs (Gesamtanzahl der Patienten: 50); in Klammern dargestellt sind der prozentuale Anteil und die SD, für das Alter wurde zudem die Range (von- bis) abgebildet**

|                                   |                            |
|-----------------------------------|----------------------------|
| Männliches Geschlecht             | 34 (68%)                   |
| Weibliches Geschlecht             | 16 (32%)                   |
| Alter, in Jahren                  | 68,8 ( $\pm$ 12,9)         |
| Weibliches Geschlecht (SD, Range) | 70,5 ( $\pm$ 12,5, 47- 89) |
| Männliches Geschlecht (SD, Range) | 67,6 ( $\pm$ 13,4, 29- 89) |
| Größe, cm                         | 173,1 ( $\pm$ 9,2)         |
| Gewicht, kg                       | 77,9 ( $\pm$ 13,7)         |
| KOF, m <sup>2</sup>               | 1,9 ( $\pm$ 0,2)           |
| Weibliches Geschlecht             | 1,77 ( $\pm$ 0,2)          |
| Männliches Geschlecht             | 1,97 ( $\pm$ 0,15)         |
| BMI, kg/m <sup>2</sup>            | 25,9 ( $\pm$ 4,6)          |
| Weibliches Geschlecht             | 27,13 ( $\pm$ 6,7)         |
| Männliches Geschlecht             | 25,4 ( $\pm$ 3,2)          |
| Armumfang, cm                     | 28,3 ( $\pm$ 4,3)          |
| SAPS bei Aufnahme auf die ITS,    | 57,5 ( $\pm$ 22,9)         |
| TISS bei Aufnahme auf die ITS,    | 36,4 ( $\pm$ 6,6)          |

**BMI: Body mass index, KOF: Körperoberfläche, ITS: Intensivstation, SAPS: *simplified acute physiology score*, SD: Standardabweichung, TISS: *Therapeutic Intervention Scoring System***

Die speziellen Charakteristika des Patientenkollektivs wurden aus der vorliegenden Klinik- und Digitalakte erfasst und sind in Tabelle 4 dargestellt. Zum Zeitpunkt des Studieneintritts waren 92% der Patienten beatmet und 88% benötigten kontinuierlich Katecholamine.



**Tabelle 4: Spezielle Charakteristika des Patientenkollektivs, n (%)**

|   |          |
|---|----------|
| Arterieller Hypertonus                    | 23 (46%) |
| Bekannter Nikotinabusus                   | 23 (46%) |
| Koronare Herzerkrankung (KHK)             | 13 (26%) |
| Zustand nach Herzinfarkt                  | 10 (20%) |
| Zustand nach Schlaganfall                 | 11 (22%) |
| Periphere arterielle Verschlusskrankheit  | 2 (4%)   |
| Diabetes mellitus                         | 18 (36%) |
| Katecholaminpflichtig bei Studieneintritt | 44 (88%) |
| Beatmung                                  | 46 (92%) |

In Tabelle 5 sind die Mittelwerte und die Standardabweichung für die untersuchten Parameter dargestellt. Der P-Wert wurde aufgrund der Nicht-Normalverteilung mittels des *Wilcoxon matched pairs test* ermittelt und ist ebenfalls in Tabelle 5 dargestellt.

**Tabelle 5: Vergleich der Mittelwerte der untersuchten Parameter in der Messung mit dem PiCCO System und dem TG**

| Parameter                               | PiCCO Mittelwert | TG Mittelwert | p-Wert* |
|---|------------------|---------------|---------|
| Herzfrequenz/ min                       | 88,4 ±19,9       | 86,1 ±18,6    | < 0,001 |
| Systolischer Blutdruck<br>in mmHg       | 126 ±19,1        | 118,1 ±17,3   | < 0,001 |
| Diastolischer Blutdruck<br>in mmHg      | 61,4 ±11,6       | 70,4 ±10,9    | < 0,001 |
| HZV in l/min                            | 7,13 ±2,3        | 4,7 ±0,86     | < 0,001 |
| Herzindex l/min/m <sup>2</sup>          | 3,71 ±1,2        | 2,5 ±0,48     | < 0,001 |
| Schlagvolumen in ml                     | 82,68 ±28,6      | 56,84 ±15,99  | < 0,001 |
| Schlagvolumenindex in ml/m <sup>2</sup> | 43,6 ±15,5       | 30,1 ±8,4     | < 0,001 |

\*p-Wert- Bestimmung mit *Wilcoxon matched pairs test*; l- Liter, min- Minute, m- Meter

## 4.2 Ergebnisse der Blutdruckmessungen

Der systolische Blutdruck, der durch die invasiven Messungen mit dem PiCCO System ermittelt wurde, lag im Mittel bei 126 mmHg. Im Vergleich zeigte sich bei den Messungen mit dem TG ein durchschnittlicher systolischer Blutdruckwert von 118,1 mmHg. Die Messwerte der beiden Messmethoden zeigen einen signifikanten Unterschied (PiCCO:  $126,0 \pm 19,1$  mmHg, TG:  $118,1 \pm 17,3$  mmHg,  $n=120$ ,  $p<0,001$ ).

Bei dem Vergleich der diastolischen Blutdruckwerte wurde mit dem PiCCO System ein Mittelwert von 61,1 mmHg und mit dem TG ein Mittelwert von 70,4 mmHg gemessen (PiCCO  $61,1 \pm 11,6$  mmHg, TG:  $70,4 \pm 10,9$  mmHg,  $n=120$ ,  $p<0,001$ ).

Die Visualisierung der Daten für den systolischen Blutdruck erfolgt in Abbildung 9 und die diastolischen Blutdruckwerte werden in Abbildung 10 dargestellt.

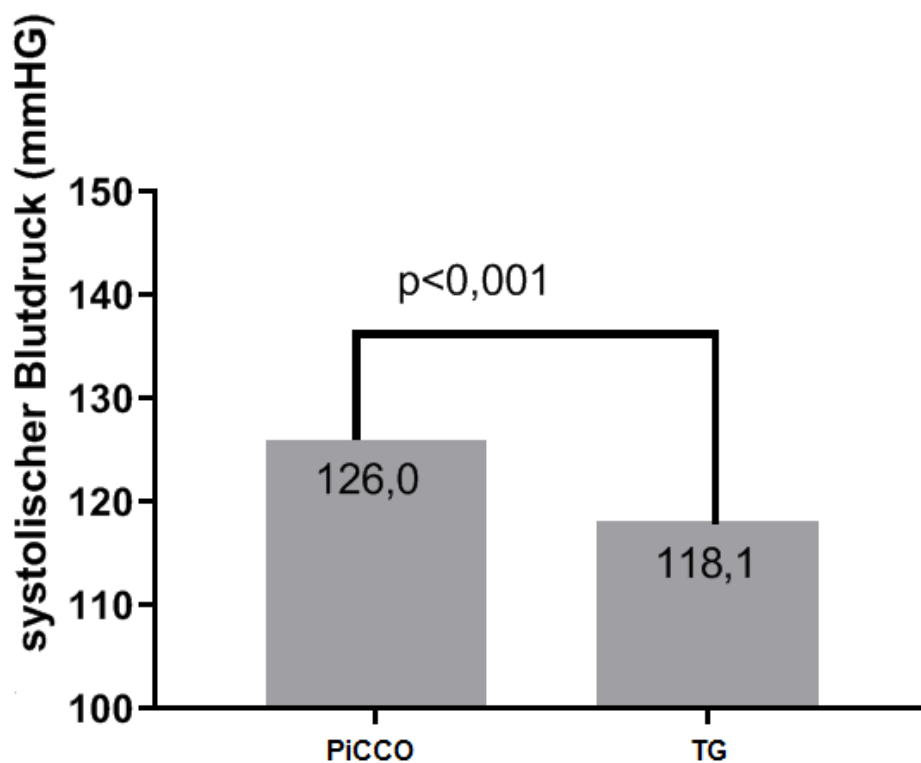


Abbildung 9: Vergleich der Mittelwerte der systolischen Blutdruckmessung von PiCCO und TG. Es zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Messmethoden.

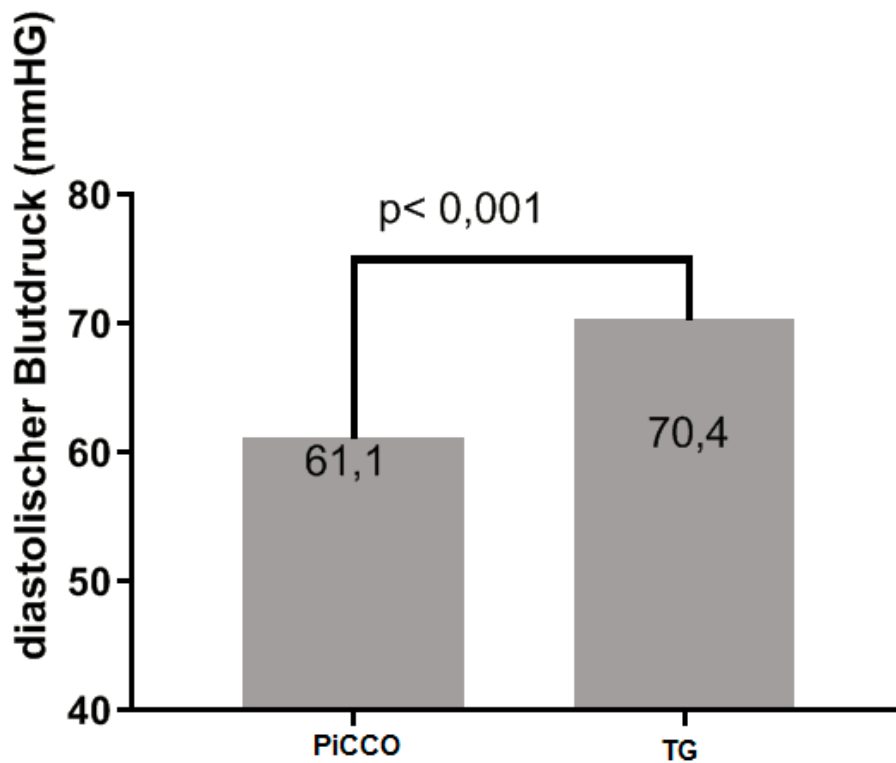
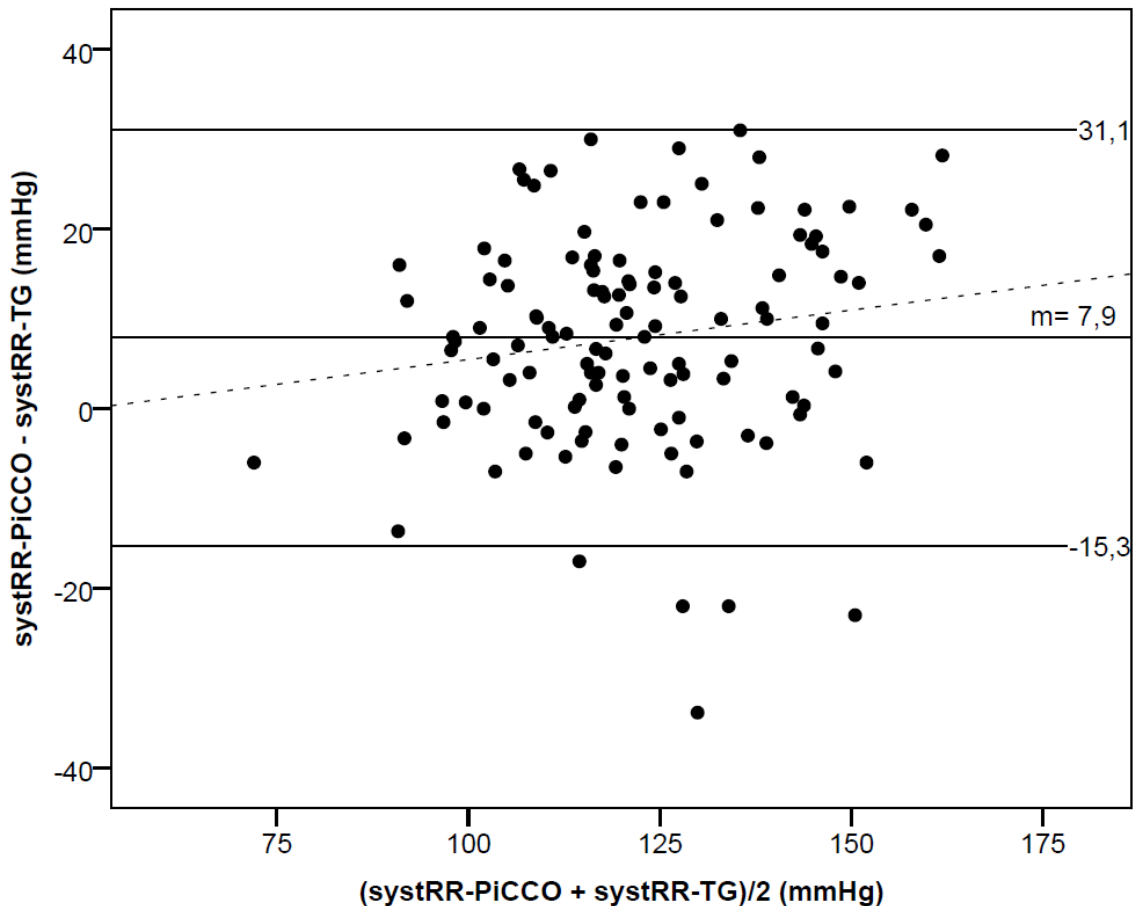


Abbildung 10: Vergleich der Mittelwerte der diastolischen Blutdruckmessung von PiCCO und TG. Der Unterschied zwischen den Messmethoden ist signifikant.

Der nach Bland-Altman errechnete *Bias* liegt für die systolischen Blutdruckwerte bei 7,9 mmHg. Die *limits of agreement* befinden sich für die systolischen Werte in einem Bereich von 31,1 mmHg bis -15,3 mmHg. Der *Percentage Error* beträgt 18,7%. Das Bland-Altman- Diagramm ist in Abbildung 11 dargestellt.



**Abbildung 11: Bland-Altman-Diagramm für die systolischen Blutdruckwerte, systRR-PiCCO-systolischer Blutdruck mit dem PiCCO System ermittelt, systRR-TG: systolischer Blutdruck mit TG gemessen, m: Mittelwert, die obere und die untere horizontale Linie stellen die *limits of agreement* dar, die gestrichelte Linie zeigte die lineare Korrelation zwischen dem absolutem Niveau des systolischen Blutdrucks und der Differenz systRR-PiCCO und systRR-TG, Pearson's  $r=0,767$**

Bei der Betrachtung der systolischen und diastolischen Blutdruckwerte, die invasiv mittels PiCCO und nicht-invasiv mit dem TG ermittelt wurden, zeigte sich eine gute Korrelation der Ergebnisse. Für die systolischen Blutdruckwerte lag die Korrelation nach Spearman bei  $r = 0,764$  und war mit  $p \leq 0,01$  signifikant. Die Korrelation für die diastolischen Blutdruckwerte konnte nach Spearman mit  $r = 0,596$  und einer Signifikanz von  $p \leq 0,01$  berechnet werden.

Der *Bias* für die diastolischen Werte lag bei  $-9,2$  mmHg und die *limits of agreement* in einem Bereich von  $8,2$  mmHg bis  $-26,7$  mmHg. Bei den diastolischen Blutdruckwerten beträgt der *Percentage Error*  $29,1$  %. Das Bland-Altman-Diagramm für die diastolischen Blutdruckwerte ist in Abbildung 12 dargestellt.

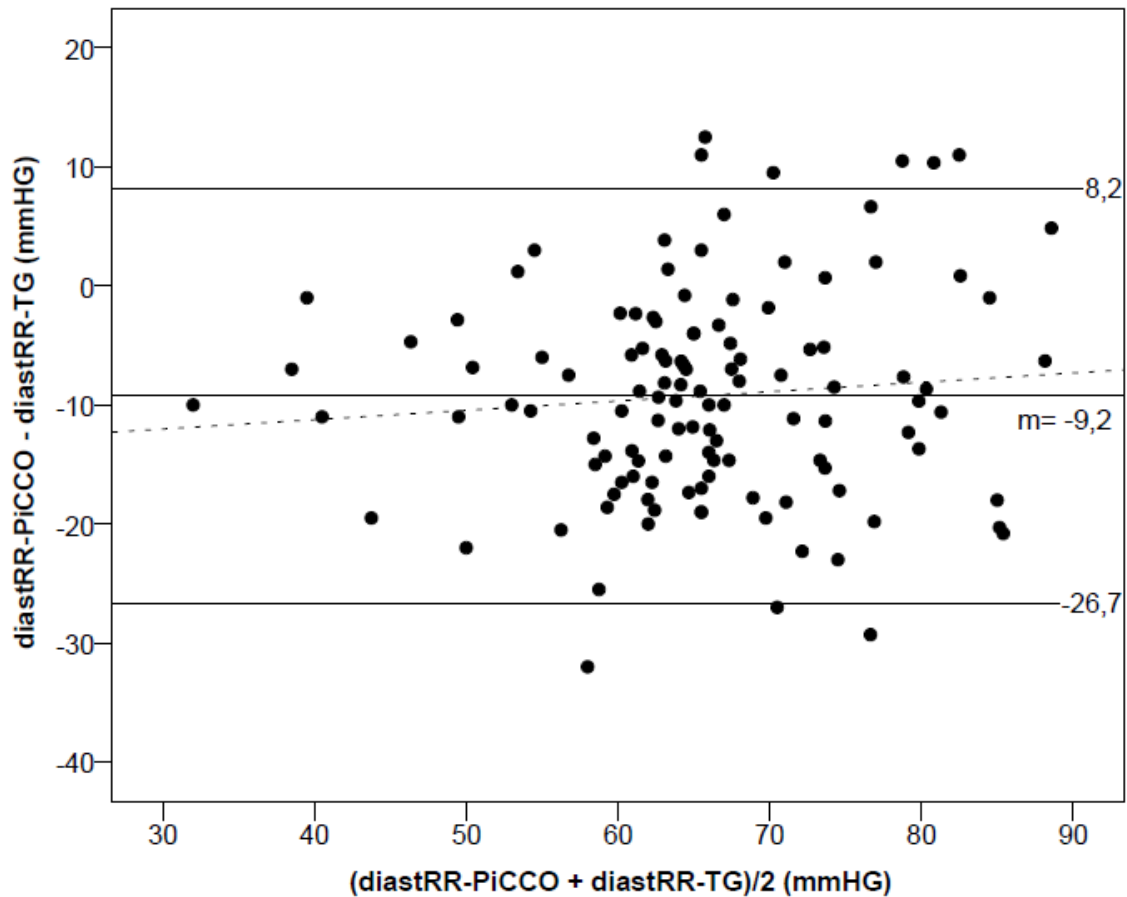
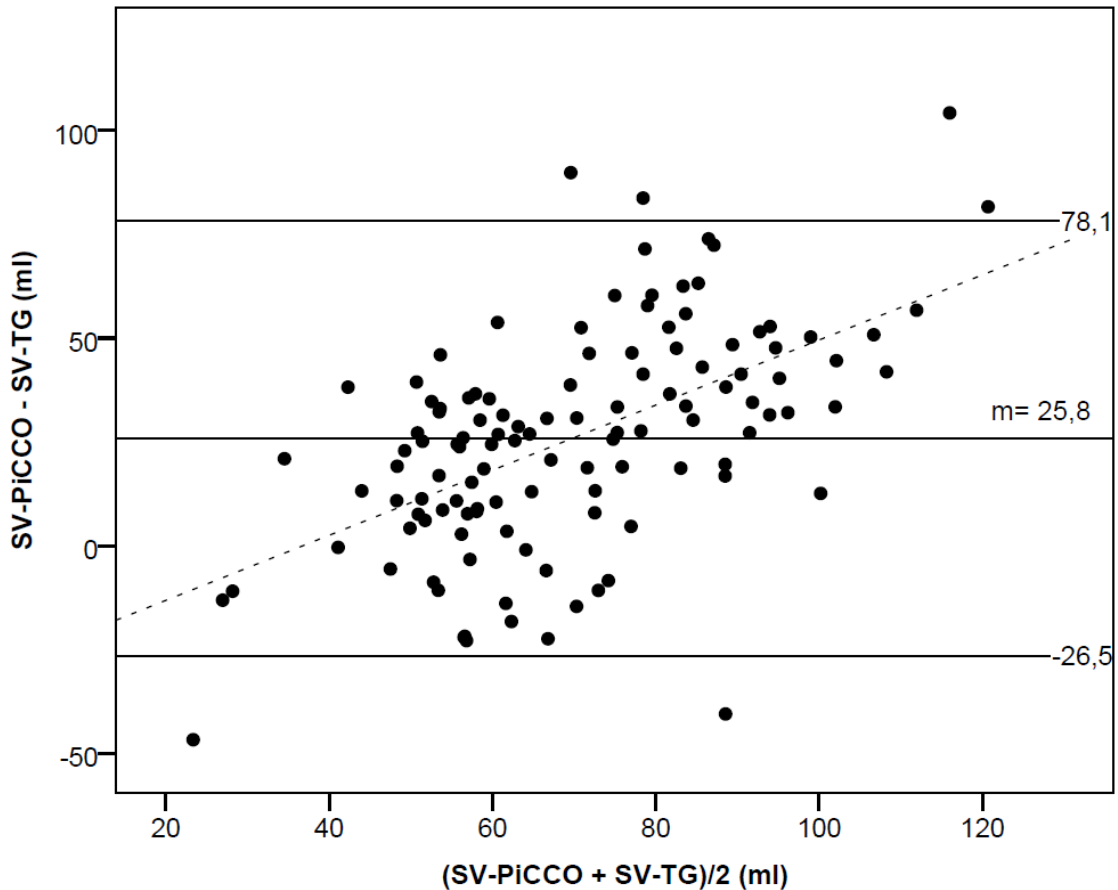


Abbildung 12: Bland-Altman-Diagramm für die diastolischen Blutdruckwerte, diastRR-PiCCO- diastolischer Blutdruck mit dem PiCCO System ermittelt, diastRR-TG: diastolischer Blutdruck mit TG gemessen, m: Mittelwert, die obere und die untere horizontale Linie stellen die *limits of agreement* dar, die gestrichelte Linie zeigte die lineare Korrelation zwischen dem absolutem Niveau des systolischen Blutdrucks und der Differenz diastRR-PiCCO und diastRR-TG, Pearson's  $r = 0,688$

### 4.3 Schlagvolumen und Schlagvolumenindex

Das durchschnittliche mit dem PiCCO System gemessene Schlagvolumen beträgt 82,7ml, das mit dem TG gemessene Schlagvolumen 56,8 ml (PiCCO:  $82,7 \pm 28,6$  mmHg, TG:  $56,8 \pm 16,0$ mmHg,  $n=120$ ,  $p<0,001$ ). In der nachfolgenden Abbildung 13 wird das Bland-Altman-Diagramm für Schlagvolumen dargestellt.



**Abbildung 13: Bland-Altman-Diagramm für das ermittelte Schlagvolumen, m: Mittelwert, ml: Milliliter, SV-PiCCO: Schlagvolumen ermittelt mit dem PiCCO System, SV-TG: Schlagvolumen mit dem TG ermittelt. Die obere und die untere horizontale Linie stellen die *limits of agreement* um den mit m gekennzeichneten Mittelwert, der dem *Bias* entspricht, dar. Die gestrichelte Linie zeigt die lineare Korrelation zwischen dem absoluten Niveau des Schlagvolumens und der Differenz des Schlagvolumens, welches durch das PiCCO System und den TG ermittelt wurde. Pearson´s r= 0,396**

Die Bland-Altman-Analyse ergab einen *Bias* von 25,8 ml. Die *limits of agreement* lagen für das Schlagvolumen zwischen 78,1 und -26,5 ml. Der *Percentage error* beträgt 64,5%. Für das Schlagvolumen beträgt die Korrelation nach Pearson´s r=0,396 mit einer Signifikanz von  $p \leq 0,01$ .

Zudem wurde das Schlagvolumen auf die Körperoberfläche bezogen als Schlagvolumenindex in Abbildung 13 dargestellt. In der invasiven Messung mit dem PiCCO System konnte ein Schlagvolumenindex von 44,0 ml/m<sup>2</sup> ( $\pm 15,5$  ml/m<sup>2</sup>) ermittelt

werden. Im Gegensatz dazu wurde von dem TG ein Schlagvolumenindex von 30,1 ml/m<sup>2</sup> berechnet (PiCCO: 44,0 ± 15,5 l/m<sup>2</sup>, TG. 30,1 ± 8,4 ml/m<sup>2</sup>, n= 120, p<0,001). Der im Bland-Altman-Plot dargestellte *Bias* liegt bei 13,5 ml/m<sup>2</sup>. Die *limits of agreement* rangieren zwischen 42,5 und -15,5 ml/m<sup>2</sup>. Der errechnete *Percentage Error* liegt bei 68 %. Die Korrelation nach Spearman zeigt r=0,396 und ist mit p ≤ 0,01 signifikant.

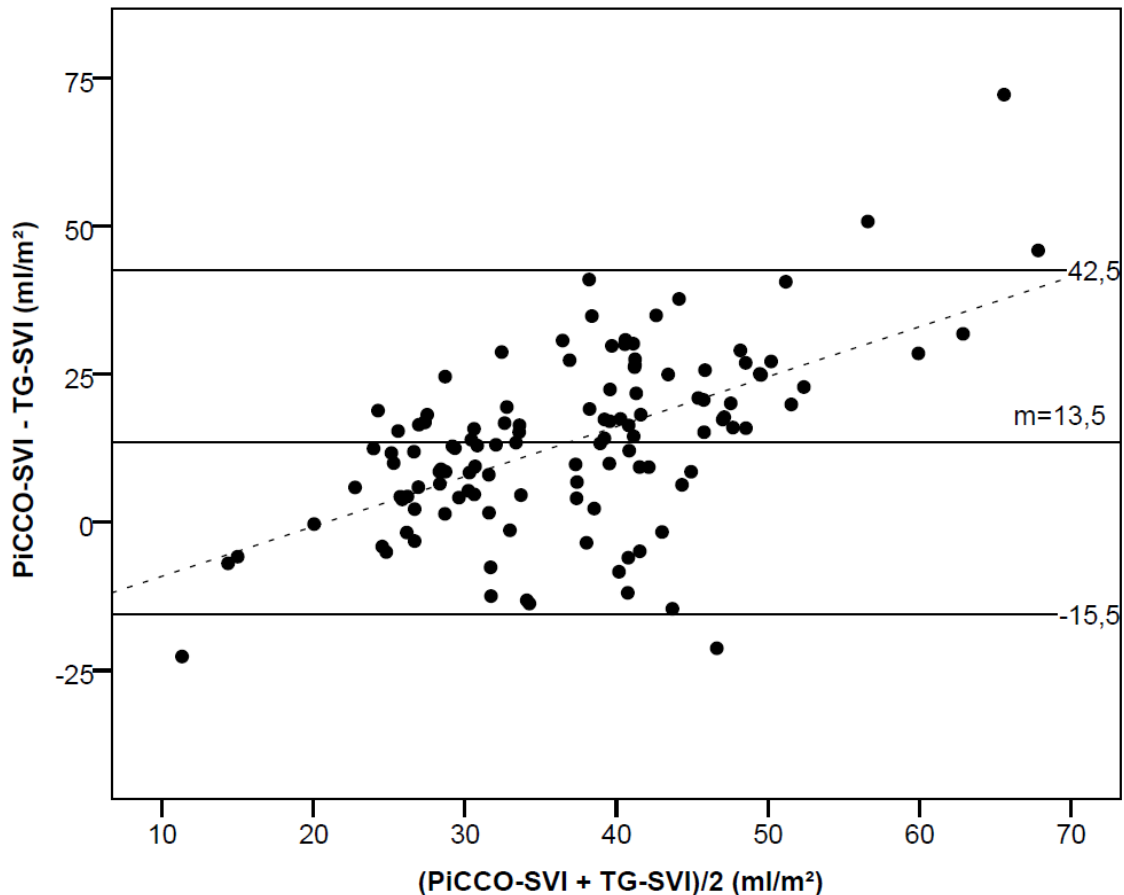


Abbildung 14: Bland-Altman-Plot für Schlagvolumenindex; SVI: Schlagvolumenindex in ml/m<sup>2</sup>, m: Mittelwert, ml: Milliliter, SVI-PiCCO: Schlagvolumenindex ermittelt mit dem PiCCO System, SVI-TG: Schlagvolumenindex ermittelt mit dem TG. Die obere und die untere horizontale Linie stellen die *limits of agreement* um den mit m gekennzeichneten Mittelwert, der dem *Bias* entspricht dar. Die gestrichelte Linie zeigt die lineare Korrelation zwischen dem absoluten Niveau des Schlagvolumenindex und der Differenz des Schlagvolumenindex, welches durch PiCCO und TG ermittelt wurde. Pearson's r=0,353

#### 4.4. Herzzeitvolumen

In der invasiven Messung mit dem PiCCO System konnte im Durchschnitt ein HZV von 7,2 l/min gemessen werden. Im Gegensatz hierzu wurde durch die nicht invasive Messung mittels des TG ein durchschnittliches HZV von 4,7 l/min ermittelt (PiCCO  $7,2 \pm 2,3$  l/min, TG:  $4,7 \pm 0,86$  l/min,  $n=120$ ,  $p<0,001$ ).

In der Bland-Altman-Analyse wurde ein Bias von 3,1 l/min errechnet. Die *limits of agreement* lagen zwischen 8,1 bis -1,9 l/min. Der *Percentage Error* wurde mit 70% berechnet. In der unten aufgeführten Abbildung 15 ist der Bland-Altman-Plot für das HZV dargestellt. In der Visualisierung wird deutlich, dass eine lineare Korrelation vorliegt. Die Korrelation nach Spearman für die Messungen des HZV konnte mit 0,293 berechnet und mit  $p<0,001$  als signifikant angesehen werden.

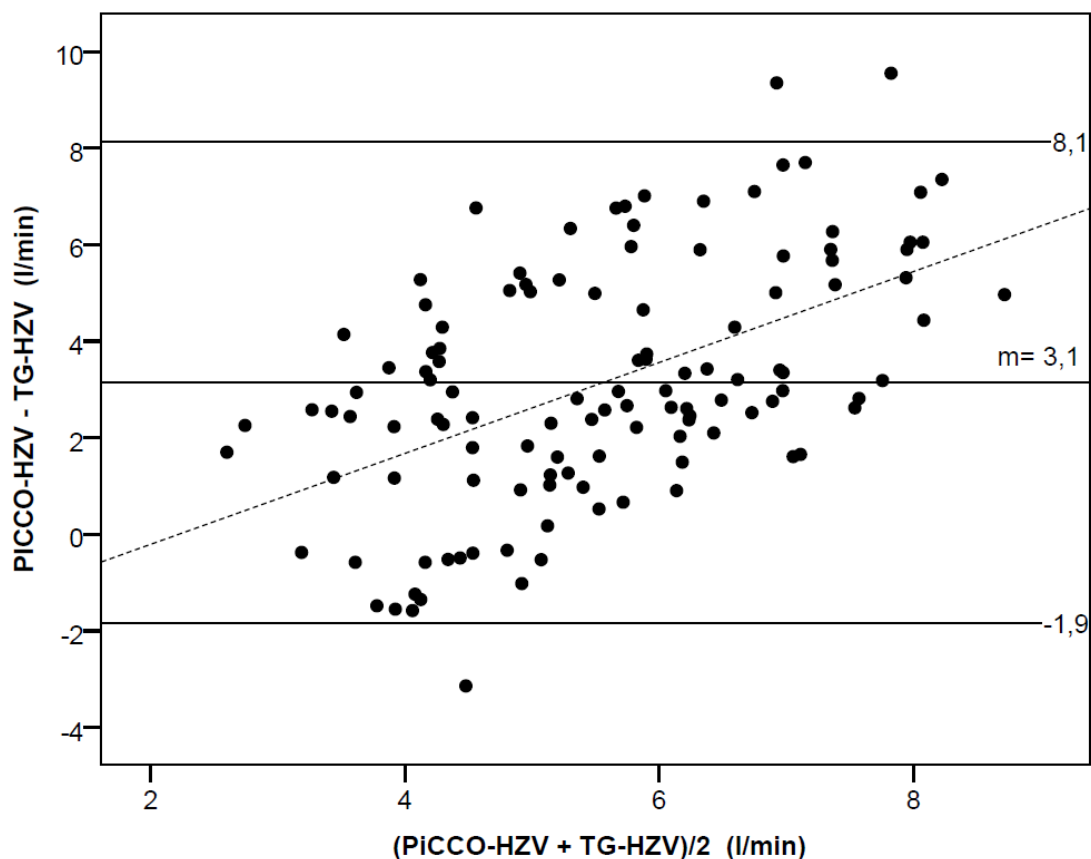


Abbildung 15: Bland-Altman-Diagramm für das HZV, PiCCO-HZV: Herzzeitvolumen gemessen mit dem PiCCO System in l/min, TG-HZV: Herzzeitvolumen gemessen mit dem TG in l/min. Der Mittelwert der Differenz (*Bias*) liegt bei 3,14 l/min, die *limits of agreement* zwischen 8,14 bis -1,85 l/min. Die gestrichelte Linie zeigt die lineare Korrelation zwischen dem absoluten Niveau des HZV und der Differenz des HZV, welches durch PiCCO und TG ermittelt wurde. Pearson's  $r=0,317$



#### 4.4.1 Darstellung der Messung des HZV am rechten oder linken Oberarm gemessen mit dem TG im Vergleich zum PiCCO System

In den unten aufgeführten Bland-Altman-Diagrammen werden die Ergebnisse der HZV-Messung auf den linken und rechten Oberarm bezogen dargestellt.

Von den insgesamt 120 betrachteten Messungen konnte bei 115 eine brachiale Blutdruckmessung am rechten Oberarm erfolgen. Die daraus abgeleiteten HZV-Messungen sind in der folgenden Bland-Altman-Darstellung in Abbildung 16 dargestellt. In der Korrelation nach Spearman wurde ein Korrelationskoeffizient von  $r=0,337$  mit einem Signifikanzniveau von  $\leq 0,001$  errechnet. Der *Bias* der Bland-Altman-Analyse lag bei 2,4 l/min und die *limits of agreement* zwischen 7,2 und -2,3 l/min. Der *Percentage Error* beträgt 67,2%.

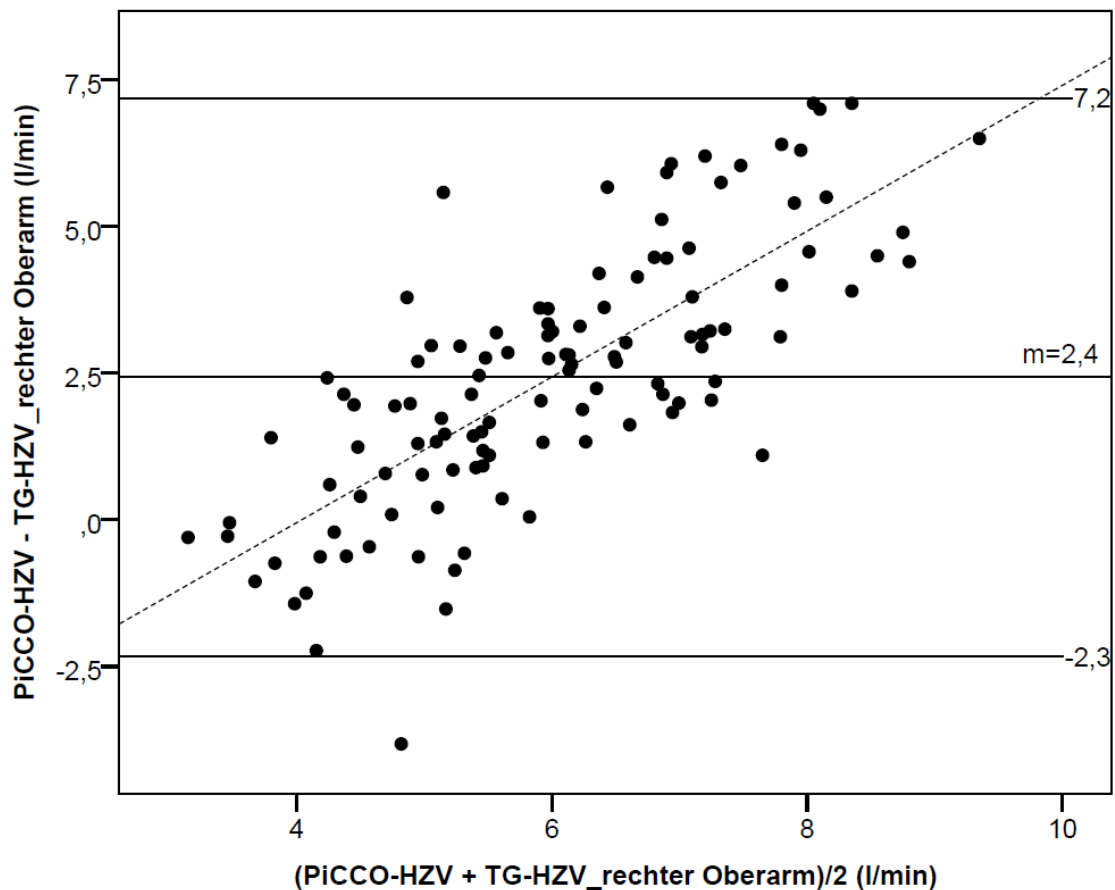


Abbildung 16: Bland-Altman-Diagramm für das gemessene Herzzeitvolumen von PiCCO und der Messung von TG gemessen am rechten Oberarm, HZV= Herzzeitvolumen in l/min, Mittelwert der Differenz (*Bias*) bei 2,43 l/min, die *limits of agreement* von -2,33 bis 7,19 l/min; Die gestrichelte Linie zeigt die lineare Korrelation zwischen dem absoluten Niveau des HZV und der Differenz des HZV, welches durch PiCCO und TG ermittelt wurde. Pearson's  $r=0,318$

In 87 Fällen war eine Oszillometrie-basierte Messung am linken Oberarm möglich. Der Korrelationskoeffizient nach Spearman wurde mit 0,029 und einer Signifikanz von  $\leq 0,05$  berechnet. In der Bland-Altman-Analyse wurde der *Bias* bei 2,27 l/min dargestellt. Die *Limits of Agreement* lagen zwischen 6,58 und -2,14 l/min. Der *Percentage Error* betrug 65,7%. Das Bland-Altman-Diagramm ist in Abbildung 17 visualisiert.

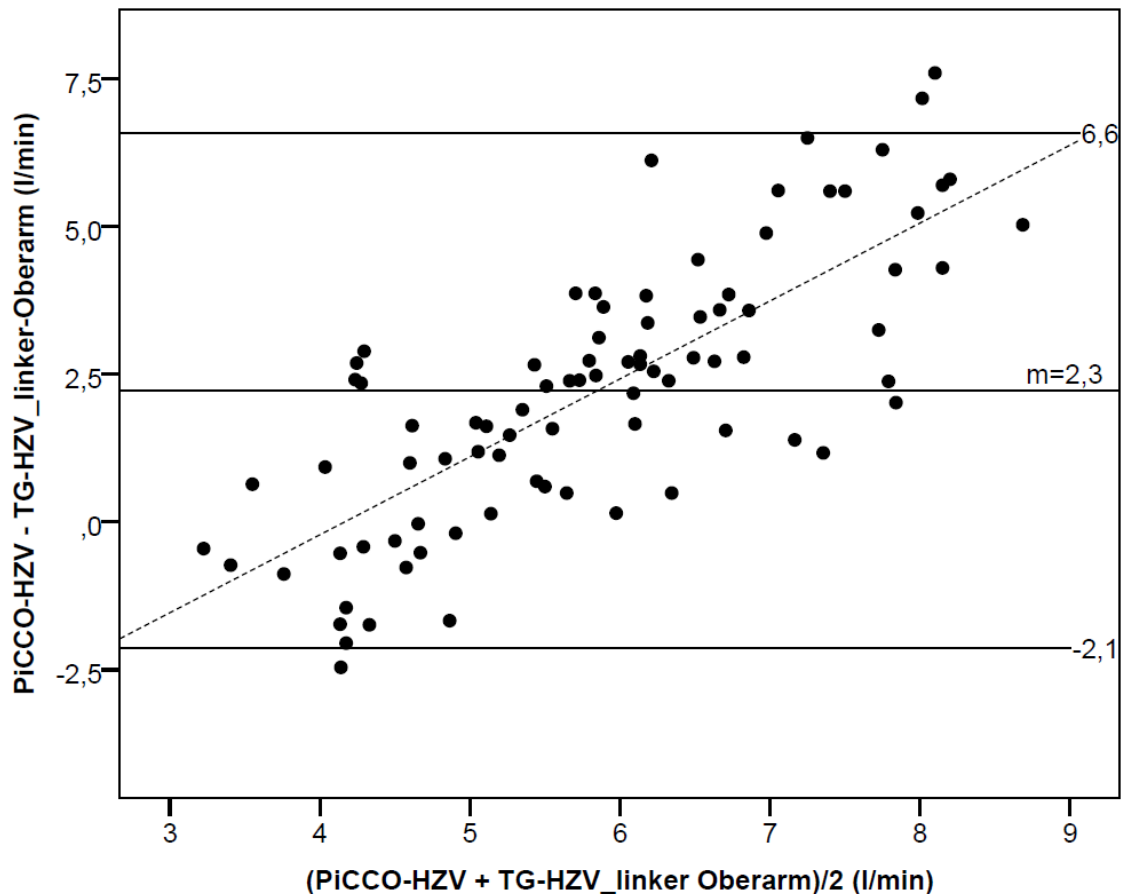
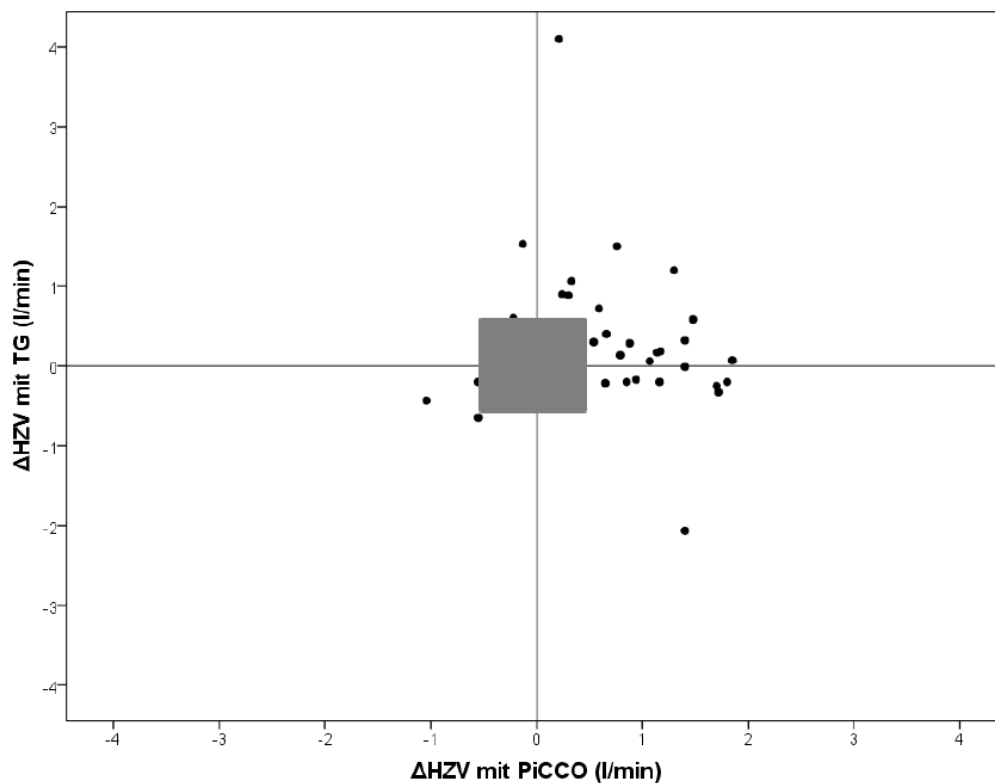


Abbildung 17: Bland- Altman- Diagramm für das durch das PiCCO System und den TG ermittelte Herzzeitvolumen gemessen am linken Oberarm. HZV= Herzzeitvolumen in l/min, m= Mittelwert entsprechend dem *Bias*. Die gestrichelte Linie zeigt die lineare Korrelation zwischen dem absoluten Niveau des HVZ und der Differenz des HVZ, welches durch das PiCCO System und de TG ermittelt wurde. Pearson´s  $r = 0,046$

#### 4.4.2 Veränderung des HZV unter Volumenbelastung

Bei 52 Messungen konnte ein Volumenbelastungstest mit 100 ml 0,9% Kochsalzlösung erfolgen. In der folgenden Abbildung 18 wird die Veränderung des HZV ( $\Delta$ HZV) in der Messung mit dem TG unter Volumenbelastung im Vergleich zur Messung mit dem PiCCO System im 4-Quadranten-plot dargestellt. Die nach Saugel et al. definierte *Exclusion Zone* ist grau dargestellt. Es wird eine Spanne von 0,5 l/min als empfohlene Spannbreite dargelegt.<sup>33</sup>



**Abbildung 18: 4-Quadranten-Plot zur Darstellung der Veränderung des Herzzeitvolumens durch Gabe von 100 ml 0,9%iger Kochsalzlösung ( $\Delta$ HZV)**

In der nachfolgend abgebildeten Kreuztabelle ist das konkordante oder gegensätzliche Verhalten des HZVs unter Volumengabe aufgeschlüsselt. In 30 Fällen, die 57,7% entsprechen, zeigt sich eine konkordante Zunahme oder Abnahme des HZV unter der Volumengabe.

**Tabelle 6: Kreuztabelle für Volumenreagibilität in der HZV- Messung mit TG und PiCCO**

|   | Veränderung des HZV unter Volumengabe in der<br>Messung mit TG |            | Gesamt      |            |
|---|--|------------|-------------|------------|
|   |  | Abfall     |             | Anstieg    |
| Veränderung des HZV<br>unter Volumengabe in<br>der Messung mit<br>PiCCO | Anstieg  | 12 (23,1%) | 25 (48,1 %) | 38 (73,1%) |
|   | Abfall   | 5 (9,6%)   | 9 (17,3%)   | 14 (26,9%) |

#### **4.5 Herzindex**

Zur Objektivierung der Daten wurde das HZV auf die Körperoberfläche bezogen als HI dargestellt. In den absoluten Werten zeigte ein durchschnittlicher HI von 3,7 l/min/m<sup>2</sup> ( $\pm 0,5$  l/min/m<sup>2</sup>) in den Messungen mit PiCCO im Vergleich zu 2,5 l/min/m<sup>2</sup> ( $\pm 1,2$  l/min/m<sup>2</sup>) in den Messungen mit TG. Der in der Bland-Altman-Analyse errechnete *Bias* liegt bei 1,2 l/min/m<sup>2</sup>, die *limits of Agreement* zwischen -1,0 und 3,5 l/min/m<sup>2</sup>. Der *Percentage Error* wurde mit 61,4% berechnet. Die Korrelation nach Spearman konnte, bei einer Signifikanz von  $p < 0,05$ , mit  $r = 0,278$  berechnet werden. Abbildung 19 zeigt das Bland-Altman-Diagramm für den HI.

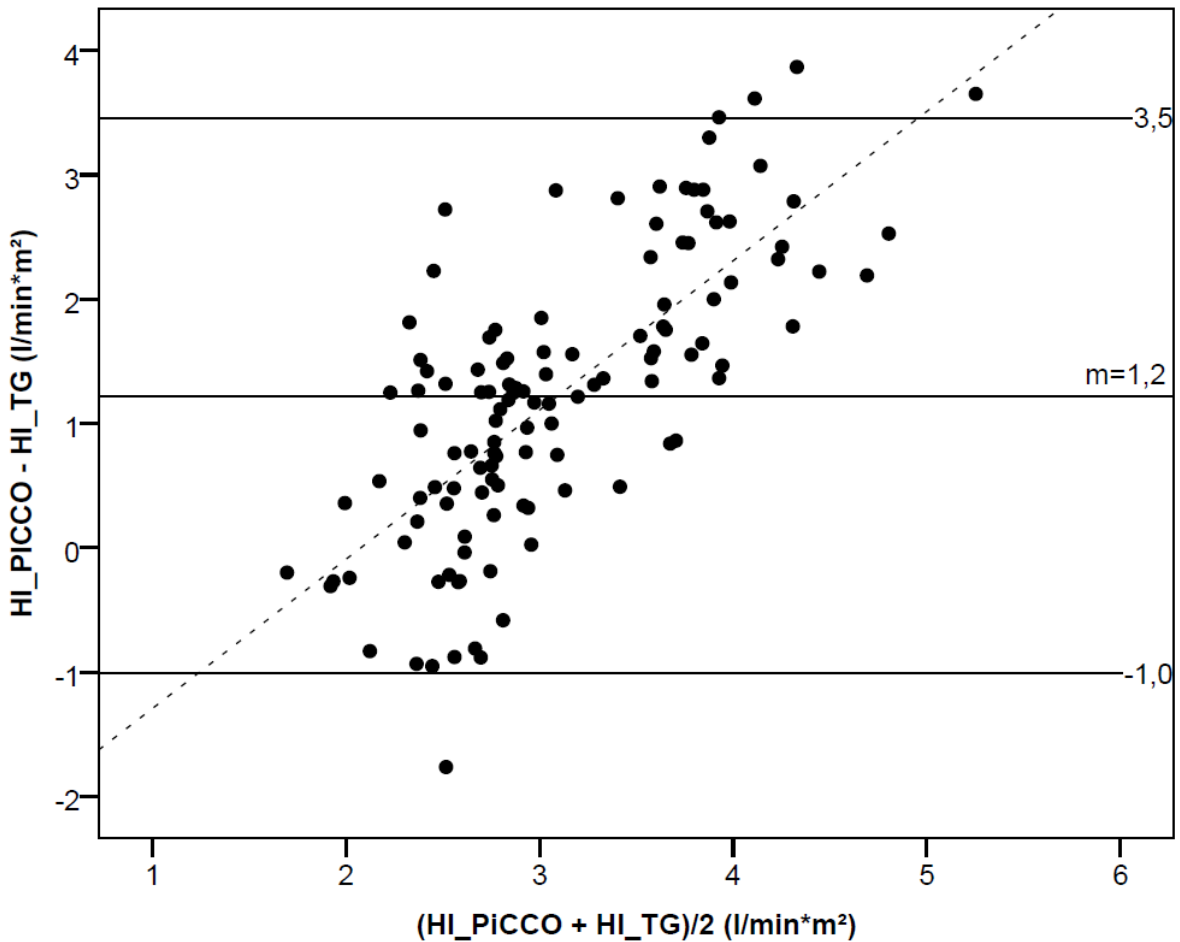
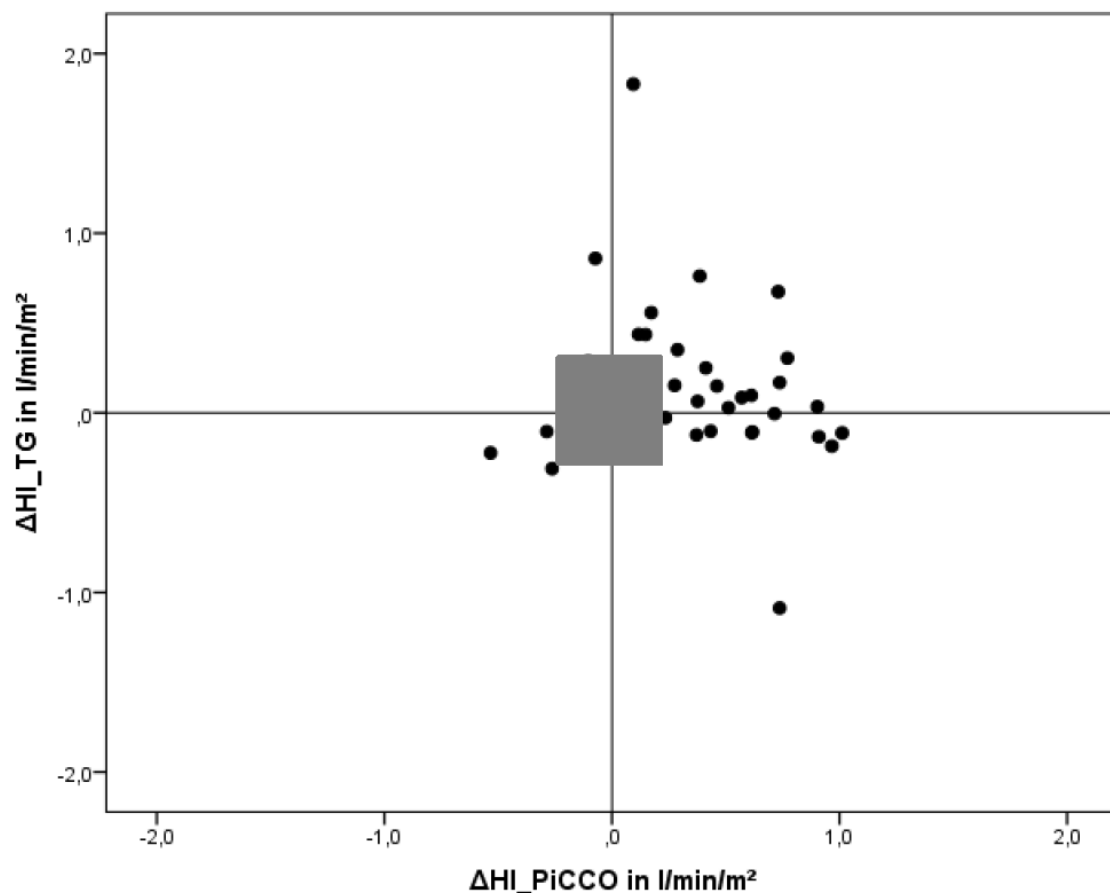


Abbildung 19: Bland-Altman-Diagramm für den HI, HI= Herzindex in l/min\*m<sup>2</sup>, m= Mittelwert, entsprechend dem Bias. Die gestrichelte Linie zeigt die lineare Korrelation zwischen dem absoluten Niveau des HI und der Differenz des HI, welches durch das PiCCO System und den TG ermittelt wurde. Pearson's r= 0,278

#### 4.5.1 Veränderungen des Herzindex unter Volumenbelastung

Unter Volumenbelastung konnte eine konkordante Zunahme oder Reduktion des HI in 53,8% aller Fälle beobachtet werden. In acht Fällen (15,4%) konnte eine Zunahme des HI unter Flüssigkeitsbelastung bei der Messung mit dem TG, aber eine Abnahme oder keine Veränderung bei der invasiven Messung mit dem PiCCO System festgestellt werden. Bei sechzehn Messungen (30,8%) erhöhte sich der durch das PiCCO System gemessene HI bei Flüssigkeitsgabe im Gegensatz zu einer Abnahme, wenn HI mit dem TG bestimmt wurde.

Die Veränderung des HI ( $\Delta HI$ ) in der Messung mit dem TG unter Volumenbelastung im Vergleich zum PiCCO System wurde im 4-Quadranten-Plot visualisiert. Als *Exclusion Zone* wurde die von Saugel et al. definierte Menge des HZV von 0,5 l/min auf die durchschnittliche Körperoberfläche der untersuchten Patienten bezogen. Daraus ergab sich eine *Exclusion Zone* für den HI von 0,262 l/min/m<sup>2</sup>. Die aufgeführte Abbildung 20 zeigt die Veränderung des HI mit der errechneten *exclusion zone* als grau unterlegtes Quadrat. Die Seitenlänge des Quadrates beträgt 0,262 l/min/m<sup>2</sup>.



**Abbildung 20:** 4-Quadranten-Plot zur Darstellung der Veränderung des Herzindex ( $\Delta HI$ ) unter Volumengabe,  $\Delta HI$ = Veränderung des Herzindex in l/min\*m<sup>2</sup>

Um patientenspezifische Charakteristika als Ursache für die fehlende Übereinstimmung der Veränderungen des HI unter Volumengabe darzustellen, erfolgte die Aufschlüsselung nach ausgewählten Patientencharakteristika.

Es wurden 37 der 52 durchgeführten Messungen an männlichen Probanden durchgeführt. Hier zeigte sich in 54% ein konkordantes Verhalten des HI in den

Messungen mit dem PiCCO System und dem TG. Bei den 17 an weiblichen Probanden durchgeführten Messungen konnte ein konkordantes Verhalten in 53,3% der Fälle beobachtet werden.

Das durchschnittliche Alter der untersuchten Patienten betrug 68,8 Jahre mit einer Standardabweichung von 12,9 Jahren. Hierbei waren die untersuchten Frauen mit 70,5 ( $\pm$  12,5, 47- 89) Jahren ca. drei Jahre älter als die Männer mit 67,6 ( $\pm$  13,4, 29- 89) Jahren. Die Patienten wurden in drei Altersgruppen unterteilt: unter 65 Jahre, 65- 80 Jahre und über 80 Jahre.

88% der untersuchten Patienten waren zum Zeitpunkt des Studieneintritts katecholaminpflichtig, so dass in der Untersuchung der Volumenreagibilität 42 von 52 Messungen an katecholaminpflichtigen Patienten durchgeführt wurden. Hier konnte in 23 von 42 Messungen ein konkordantes Verhalten des HI in den Messungen mit PiCCO und TG beobachtet werden. Dies entspricht 54,7%.

In 28 von 52 (entsprechen 53%) der durchgeführten Messungen zeigte sich ein konkordantes Verhalten des Herzzeitvolumens nach der Volumengabe in den Messungen mit dem PiCCO System und mit dem TG. In der Aufschlüsselung nach Patientencharakteristika zeigte sich eine ähnlich hohe Übereinstimmung in den Messungen mit dem PiCCO System und dem TG für das Geschlecht, Raucher, katecholaminpflichtige Patienten oder ein Patientenalter über 80 Jahren. Bei Patienten mit einem bekannten arteriellen Hypertonus war das konkordante Verhalten des HI zur Gesamtkohorte etwas niedriger und bei den Patienten unter 60 Jahren mit einer Übereinstimmung von 69% deutlich höher.

In der nachfolgenden Tabelle findet sich die Darstellung des Verhaltens des HI in den Messungen mit dem PiCCO System und dem TG bezogen auf die patientenspezifischen Charakteristika.

**Tabelle 7: Darstellung der Messergebnisse unter Volumengabe bezogen auf die Patientencharakteristika**

|                                   | <b>HI verhält sich konkordant in der Messung mit PiCCO und TG</b> | <b>HI fällt in der Messung mit TG ab und steigt in der Messung mit PiCCO</b> | <b>HI steigt in der Messung mit TG und fällt in der Messung mit PiCCO</b> | <b>Anzahl der Messungen (n=52)</b> |
|-----------------------------------|---|--|---|------------------------------------|
| Insgesamt                         | 28  | 16   | 8   | 52                                 |
| Geschlecht                        |   |  |   |                                    |
| Männlich                          | 20  | 11   | 6   | 37                                 |
| Weiblich                          | 8   | 4  | 3   | 15                                 |
| Alter                             |   |  |   |                                    |
| < 65 Jahre                        | 11  | 5  | 0   | 16                                 |
| > 65 < 80 Jahre                   | 13  | 9  | 6   | 27                                 |
| > 80 Jahre                        | 4   | 2  | 1   | 7                                  |
| Raucher                           | 12  | 5  | 5   | 22                                 |
| BMI>30                            | 8   | 3  | 1   | 12                                 |
| Armumfang > 34 cm                 | 3   | 0  | 1   | 4                                  |
| Blutdruck mit TG < 100 mmHg       | 3   | 2  | 2   | 7                                  |
| Katecholaminpflichtig bei Messung | 23  | 11   | 8   | 42                                 |
| Bekannter arterieller Hypertonus  | 12  | 7  | 6   | 25                                 |
| Koronare Herzerkrankung           | 7   | 3  | 4   | 14                                 |

**BMI: Body Mass Index, cm: Zentimeter, HI: Herzindex**



## 5 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde zum einen die Machbarkeit der nicht-invasiven HZV-Messung bei hämodynamisch instabilen Patienten untersucht. Zum anderen wurde die Validität der nicht-invasiv mit dem TG ermittelten HZV-Werte überprüft, indem diese mit den HZV-Werten verglichen wurden, die mit dem PiCCO System über die Thermodilutionsmethode invasiv ermittelt wurden. Hierbei konnte gezeigt werden, dass bei hämodynamisch instabilen Patienten eine nicht-invasive HZV-Berechnung, basierend auf der Oszillometrie-basierten Blutdruckmessung, zuverlässig möglich ist. Im Vergleich zur Thermodilution mittels PiCCO war das Oszillometrie-basiert gemessene HZV in unserem Studienkollektiv, das kritisch kranke und hämodynamisch instabile Patienten auf der Intensivstation umfasste, nicht ausreichend valide.

Wie im Methodenteil beschrieben, errechnet der TG das HZV mit Hilfe eines mathematischen Algorithmus, ohne dass zuvor eine Kalibrierung erfolgt. Neben den kalkulierten Werten von systolischem und diastolischem Blutdruck erfolgt die Ermittlung der arteriellen Pulscurve. Diese bildet die Grundlage der weiteren Berechnungen. Hierfür wird die Pulscurvenanalyse, welche auf dem Windkessel-Model basiert, genutzt.<sup>10</sup> Sie beschreibt, dass sich das Schlagvolumen proportional zur Fläche unter dem systolischen Anteil der Druckkurve verhält. Um absolute Werte für SV und HZV zu ermitteln, berechnet der TG zudem noch die Flusskurve. Aus der Differenz zwischen Druck- und Flusskurve wird dann die aortale Impedanz berechnet. Die Druckkurve, Flusskurve und aortale Impedanz sind somit Bestandteile des Pulsconturanalyserhythmus auf dem die Berechnung des HZV basiert.

In der vorliegenden Analyse unterschätzt der TG den systolischen Blutdruckwert und überschätzt den diastolischen Blutdruckwert im Vergleich zum PiCCO System. Dies ist ein bekanntes Phänomen der Oszillometrie-basiert ermittelten Blutdruckwerte.<sup>34,35</sup> Eine Erklärung hierfür könnte die Tatsache sein, dass die Oszillometrie-basierte Messung in Wirklichkeit den mittleren arteriellen Druck misst. Die systolischen und diastolischen Blutdrücke dagegen werden mit Hilfe eines Algorithmus geschätzt.<sup>36</sup> Die zusätzliche Schwierigkeit bei der Blutdruck- und Pulscurvenfassung im untersuchten Patientenkollektiv war die hämodynamische Instabilität der Patienten, die die oszillometrische Erfassung erschwerte. Bei hämodynamisch stabilen Patienten konnte der TG mit einer guten Korrelation für Blutdruckwerte validiert werden.<sup>37</sup>

Im Vergleich zur invasiven arteriellen Messung führt die inkorrekte Erfassung der Blutdruckwerte und die daraus resultierende Veränderung der Pulskurve unweigerlich zu veränderten Messergebnissen des SV und HZV. Vergleicht man die Mittelwerte, so unterschätzt der TG sowohl das SV als auch das HZV im Vergleich zu PiCCO in relevantem Ausmaß. Die Abweichungen, die sich bei den Ergebnissen der Bland-Altman-Analyse für HZV und SV ergeben, liegen mit einem *Percentage Error* von 70% für das HZV und 64,5% für das SV jenseits der von Critchley definierten Grenzen. Von Critchley et al. konnte in Studien belegt werden, dass ein *Percentage Error* von unter 30% für das HZV akzeptabel ist. Der Grund für die definierte Abweichung ist die natürliche Differenz zwischen zwei unterschiedlichen Messverfahren.<sup>32</sup>

Eine genauere Betrachtung der Daten ergibt ein komplizierteres Ergebnis: mit steigendem HZV-Wert ändert sich das Verhältnis zwischen den Oszillometrie-basiert berechneten und den mit Thermodilution gemessenen HZV-Werten. Während im unteren Messbereich das TG sowohl SV als auch HZV im Vergleich zu PiCCO überschätzt, kehrt sich dieses Verhältnis mit steigendem absoluten SV/HZV-Wert um. Der HI wird ab einem absoluten Wert von ca. 3 l/min/m<sup>2</sup> durch den TG überschätzt. Im Bland-Altman-Plot ist allerdings ein streng linearer Zusammenhang dieses Verhältnisses erkennbar, so dass durch eine Modifizierung des mathematischen Algorithmus durchaus eine Verbesserung in der Genauigkeit und Validität der HZV-Berechnung zu erwarten ist.

Die wichtigsten Kriterien für die Qualität der HZV-Messung sind die Präzision und das Erkennen von relevanten Veränderungen.<sup>38</sup> In der klinischen Entscheidungsfindung ist die Veränderung des HZV unter Volumengabe relevanter als die absoluten Werte. Vincent et al. haben darlegen können, dass ein hohes HZV allein nicht die Überlebenschance der Patienten erhöht. Vielmehr bietet die Veränderung des HZV, die als *Concordance* bezeichnet wird, eine Möglichkeit, die hämodynamische Situation besser einschätzen zu können und das medizinische Handeln darauf abzustimmen.<sup>39</sup> Die Bewertung der *Concordance* gewinnt eine zunehmende Bedeutung in der Beurteilung der Verfahren. Zur Beurteilung der *Concordance* wird die Veränderung der gemessenen Ergebnisse des Testgerätes gegen das Referenzgerät aufgetragen. Die Darstellung der Veränderungen des HZV unter Volumengabe wurde im 4-Quadranten-Plot, unter Angabe einer *Exclusion Zone* von 0,5 l/min, durch Saugel et al. etabliert.<sup>33</sup> In den vorliegenden Untersuchungen wurde die Veränderung des Herz-Zeit-Volumens

durch die Gabe von 100 ml 0,9%igem Kochsalz provoziert. Es konnte eine konkordante Zu- oder Abnahme des HZV unter Volumengabe in 53,8 % der Fälle beobachtet werden.

Zur Objektivierung der Daten wurde das HZV auf die Körperoberfläche bezogen und als HI dargestellt. Die vom HZV abweichenden Ergebnisse beruhen auf mathematischen Rundungsfehlern. Die Veränderung des HZV wurde nur bis auf zwei Dezimalstellen betrachtet, sodass geringfügige Veränderungen des HI unter Volumengabe als keine Veränderung registriert wurden. Hierdurch ergab sich in zwei Fällen keine Veränderung des HI, auch wenn sich zuvor noch eine geringfügige Veränderung des HZV zeigte.

### **5.1 Beurteilung der Veränderung des Herzindex unter Betrachtung patientenspezifischer Charakteristika**

In der Betrachtung der *Concordance* des HI zeigte sich in allen Altersgruppen eine ähnliche Korrelation, da in über 50% der Messungen eine konkordante Zu- oder Abnahme des HI gemessen werden konnte.

Auffällig war, dass die *Concordance* des HI bei den unter 65-jährigen Patienten keinen Abfall in der Messung mit dem PiCCO System im Vergleich zu den Messungen mit dem TG zeigte, dieser jedoch bei Patienten höheren Alters beobachtet wurde. Ursächlich hierfür könnte ein geringerer HI im Alter und die dadurch entstandenen mathematischen Fehler bei der Berechnung durch TG sein. Eyeington et al. haben in einer im Mai 2018 veröffentlichten Studie an gesunden Freiwilligen beschrieben, dass der HI im Alter um durchschnittlich 0,044l/min/m<sup>2</sup> abnimmt.<sup>40</sup>

Zudem wurde betrachtet, ob ein vorliegender Adipositas Grad I die Messungen beeinträchtigt. In vorangehenden Studien konnte von Stelfox et al. gezeigt werden, dass es keinen linearen Zusammenhang zwischen Übergewicht und HI gibt. Die Messungen des HZV wurden während der Durchführung von Herzkatheter Untersuchungen invasiv durchgeführt. Hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied des HZV bei übergewichtigen Patienten.<sup>41</sup> In der vorliegenden Studie konnte ebenfalls kein relevanter Einfluss eines vorliegenden Adipositas auf die Ergebnisse eruiert werden.

In der Auswertung der patientenspezifischen Daten zeigte keiner der ausgewählten Patientencharakteristika einen signifikanten Effekt auf die *Concordance*. Letztendlich

handelt es sich bei n=52 Messungen jedoch um eine relativ kleine Stichprobe, so dass die Beeinflussung patientenspezifischer Charakteristika auf die Messgeräte nur eingeschränkt zu beurteilen ist.

## **5.2 Mögliche Limitationen der Ergebnisse durch benutzerspezifische Fehler und deren Prävention**

Die Messung hämodynamischer Parameter mit dem PiCCO System, auf Basis der transpulmonalen Thermodilution ist in zahlreiche Studien gegenüber dem Goldstandard mit PAK validiert worden.<sup>6,22,42</sup> Die Thermodilutionsmethode mit PiCCO ist somit eine gute Referenzmethode zur Überprüfung neuer Geräte zur Messung hämodynamischer Parameter. Williams et al legten jedoch dar, dass es mehrere benutzerspezifische Fehlerquellen gibt, welche die Ergebnisse der Thermodilutionsmethode stark beeinflussen. So kann eine zu geringe, zu langsame, oder ungleichmäßige Bolusapplikation die Messergebnisse ebenso verfälschen, wie eine falsche Temperatur der Indikatorlösung.<sup>43</sup> Aus diesen Gründen können Abweichungen in den Ergebnissen nicht nur auf die Ungenauigkeit der neuen Messmethode zurückgeführt werden, sondern es müssen auch Messungenauigkeiten in der Referenzmethode in Betracht gezogen werden.<sup>44</sup>

Um diese Ungenauigkeiten nicht durch die beschriebenen Fehlerquellen zu erhöhen, wurden die Messungen alle von ein und derselben Person nach einem festgelegten Schema durchgeführt und die Indikatorlösung kontinuierlich gekühlt. Zudem ist seit den Untersuchungen von Jansen et al. zu Beginn der achtziger Jahre bekannt, dass es bei beatmeten Patienten, je nach Injektionszeitpunkt der gekühlten Lösung im Atemzyklus, zu Schwankungen des HZV von bis zu 70% kommen kann.<sup>45</sup> In der vorliegenden Studie waren 92% der Patienten beatmet, so dass, entsprechend den hierfür geltenden Richtlinien, drei zufällig über den Atemzyklus verteilte Messungen durchgeführt wurden.

Der in der vorliegenden Studie getestete TG ist in seiner Handhabung einfacher. Die Ermittlung von Blutdruck und erweiterter hämodynamischer Parameter erfolgte über eine herkömmliche Oberarmmanschette. Der TG ist vom Äußeren bauähnlich zu herkömmlichen vollautomatischen Blutdruckmessgeräten. Dadurch gestaltet sich die Anwendung sehr benutzerfreundlich.

Dennoch sind in verschiedenen Studien über die Benutzung von vollautomatischen Blutdruckmessgeräten diverse benutzerspezifische Fehlerquellen eruiert worden. Hauptfehlerquelle ist die Nutzung einer nicht adäquaten Manschettengröße.<sup>46</sup> In der vorliegenden Studie wurde aus diesem Grund vor dem Anlegen der Manschette der Oberarmumfang gemessen. Der durchschnittliche Oberarmumfang betrug 28,3 cm mit einer Standardabweichung von  $\pm 4,3$  cm, so dass in den meisten Fällen die herkömmliche Oberarmmanschette für einen Oberarmumfang von 24-34 cm genutzt werden konnte. Nur in vier Fällen war die Anlage der größeren Manschette für einen Oberarmumfang von 32-42 cm notwendig. Dass die Anpassung der Manschettengröße an den Oberarm Grundvoraussetzung für eine adäquate Blutdruckmessung ist, gilt als allgemein bekannt und wurde von Bur et al. hinreichend belegt.<sup>47</sup>

Weitere beschriebene Fehlerquellen sind ein falscher Messpunkt (die Manschette muss auf Herzhöhe angebracht werden) und die Messung am falschen Oberarm. Den aktuellen Empfehlungen zufolge sollte an dem Arm gemessen werden, an dem der höhere Blutdruck zu verzeichnen ist. Die Messungen wurden alle an liegenden Patienten und, wenn möglich, an beiden Oberarmen durchgeführt, um die genannten Fehlerquellen zu umgehen.

Zudem wurden die Messungen am nackten Oberarm durchgeführt. Grace et al. haben jedoch beweisen können, dass dünne Hemden unter der Oberarmmanschette bei der brachialen Blutdruckmessung keinen signifikanten Unterschied ergeben.<sup>48</sup>

### ***5.3 Mögliche Limitationen der Ergebnisse durch patientenspezifische Charakteristika***

In der vorliegenden Studie wurden nur Patienten eingeschlossen, bei denen aufgrund ihrer Erkrankung ein erweitertes hämodynamisches *Monitoring* notwendig war.

Trotzdem war es nicht durchgängig möglich bei allen Patienten die Messungen vor und nach Volumenbelastung an zwei unterschiedlichen Tagen durchzuführen. Die Ursachen hierfür waren vielschichtig. So war bei einigen Patienten im Verlauf eine erneute Messung aufgrund von fehlenden Messgeräten (PiCCO-Katheter, ZVK) nicht möglich.

Andere Patienten sind im Verlauf aufgrund der Schwere der Grunderkrankungen innerhalb von 28 Tagen nach Aufnahme auf die Intensivstation verstorben, da die

untersuchten Patienten oft multimorbid waren und an verschiedenen chronischen Erkrankungen litten. Führend waren hierbei Herz-Kreislauf-Erkrankungen, wie arterieller Hypertonus, koronare Herzerkrankung oder Z. n. Herzinfarkt. Zum Zeitpunkt der Aufnahme auf der Intensivstation waren die Patienten schwer krank und die Versorgung mit einem hohen medizinischen und pflegerischen Aufwand verbunden. Dies wird durch die hohen SAPS II- und TISS-28 Punkte belegt.

Die Messungen des HZV durch das PiCCO System und den TG erfolgten parallel zueinander, um Fehler durch Schwankungen in der Hämodynamik der untersuchten Patienten gering zu halten.

#### **5.4 Schlussfolgerung**

Insgesamt sahen wir eine unbefriedigende Konkordanz zwischen dem PiCCO System und dem TG bei der Erfassung der volumenassoziierten hämodynamischen Veränderungen. Dieses Ergebnis war zu erwarten, da, wie oben dargelegt, der TG das HZV im Vergleich zum PiCCO System nicht präzise erfasst. Zudem ist es vom absoluten Wert des HZV abhängig, ob der TG den Wert überschätzt oder unterschätzt.

Die verglichenen Messverfahren unterscheiden sich nicht nur in ihrer Invasivität sondern auch dadurch, dass es sich beim PiCCO System um ein kalibriertes Verfahren und bei den Messungen mit dem TG um eine unkalibrierte Technik handelt. Im Vergleich mit kalibrierten Techniken haben sich nicht-kalibrierte Methoden in der Messung des HZV als deutlich unterlegen gezeigt, da sie ein geringeres HZV abbilden.<sup>34</sup>

Nach dem aktuellen Kenntnisstand der verfügbaren Literatur ist die vorliegende Studie die erste, die eine nicht-invasive Oszillometrie-basierte Methode zur Berechnung des HZV in hämodynamisch instabilen Patienten untersuchte und mit der Thermodilution verglich. Eine ähnliche Studie, die die Oszillometrie-basierte Messung von SV und HZV durch andere Geräte an 57 kardiopulmonal stabilen Patienten begutachtete, zeigte eine bessere Korrelation der Ergebnisse. Liu et al. verglichen das oszillometrisch abgeleitete Schlagvolumen mit echokardiographischen Messungen und konnten eine gute Korrelation erkennen.<sup>35</sup> Mögliche Erklärungen für die von der vorliegenden Studie abweichenden Ergebnisse könnten sein, dass Liu und Kollegen

einen anderen Pulskonturanalyserhythmus verwendeten und hämodynamisch stabile Patienten untersuchten.

Aus den vorliegenden Daten kann man schlussfolgern, dass die nicht-invasive Oszillometrie-basierte HZV-Erfassung bei hämodynamisch instabilen Patienten unkompliziert machbar war. Die Methode zeigt jedoch im Vergleich eine unzureichende Präzision. Änderungen im mathematischen Algorithmus könnten dazu führen, dass sich die Präzision und Validität der Methode verbessern.

## 6 Ausblick

Das nicht-invasive *Monitoring* gehört neben der körperlichen Untersuchung zu den Grundlagen des medizinischen Handelns bei der Versorgung kritisch kranker Patienten. Es birgt fast keine Risiken, so dass es zur Ersteinschätzung des hämodynamischen Zustandes der Patienten auch ambulant und im Rettungsdienst eingesetzt werden kann. Dadurch ist eine frühzeitige Einschätzung von vitalbedrohlichen Zuständen möglich geworden. Bei kritisch kranken Patienten reichen die Informationen jedoch nicht aus um die kardiovaskuläre Situation einschätzen zu können, so dass sich bei Patienten auf Intensivstationen ein erweitertes *Monitoring* etabliert hat. Hierbei hat sich die Messung des HZV als gut evaluierter Parameter durchgesetzt, weil das HZV das Sauerstoffangebot und die Sauerstoffversorgung der Organe abbildet.<sup>49</sup> Die nicht-invasive Erfassung des HZV würde den Transfer von der Intensivstation auf die Normalstation, die Notfallambulanz oder in den Rettungsdienst schaffen. Dies würde das diagnostische Armamentarium erweitern und eine frühere Diagnose vitalbedrohlicher Zustände ermöglichen. In verschiedenen Studien und Metaanalysen konnte dargelegt werden, dass sich die Prognose kritisch kranker Patienten verbessert, wenn eine frühzeitige therapeutische Intervention auf Basis eines erweiterten hämodynamischen *Monitoring* erfolgt.<sup>50,51</sup>

In *Intensive Care Medicine* findet sich ein Expertenkonsens, der dafür spricht, verschiedene Techniken zu kombinieren um die hämodynamische Situation und die Gewebepfusion bei kritisch kranken Patienten adäquat einschätzen zu können.<sup>52</sup> Hier wird neben der körperlichen und laborchemischen Untersuchung ein besonderes Augenmerk auf die Echokardiographie gelegt, da diese, wenn vorhanden, schnell einsetzbar ist. Zudem wird empfohlen die Notwendigkeit eines invasiven *Monitorings* davon abhängig zu machen, wie der Patient auf erste Therapieversuche reagiert. Sollte anschließend noch ein invasives *Monitoring* notwendig sein, wird die invasive Pulswellenanalyse, wie sie auch vom PiCCO System verwendet wird, empfohlen.<sup>52</sup> Hier wird ebenfalls deutlich, dass die Invasivität der Überwachung hämodynamischer Parameter immer kritischer betrachtet wird und dass diese, wenn möglich, vermieden werden sollten.

So wurden während der letzten Jahre wiederholt minimal- und nicht-invasive Geräte zur Überwachung des HZV untersucht, die sich aber aufgrund von Messungenauigkeiten oder schwieriger Händlichkeit meist nicht durchsetzen



konnten.<sup>42,53,54</sup> Dennoch ist der Wunsch groß nach einem Gerät, das minimal- oder nicht-invasiv verschiedene Parameter des erweiterten hämodynamischen *Monitorings* messen kann. Dies ist nicht zuletzt dem Umstand geschuldet, dass neben der prähospitalen und ambulanten Versorgung von Patienten die Risikominimierung von stationären Eingriffen immer weiter in den Fokus rückt. Die Weiterentwicklung der Oszillometrie-basierten, nicht-invasiven Messung des HZV hätte das Potenzial diesem Bedarf irgendwann zu entsprechen.

Auf Grundlage der Ergebnisse dieser Studie wurde der TG erneut kalibriert. Die Evaluation des kalibrierten Gerätes hat zum Zeitpunkt des Verfassens dieser Dissertationsschrift gerade begonnen. Im weiteren Verlauf wird sich also zeigen, ob der TG nicht doch eine gute Alternative zur invasiven Messung des HZV werden kann und damit Fragen zur vorliegenden Hämodynamik bei Patienten auch außerhalb einer Intensivstation oder eines Operationssaals geklärt werden können.

## 7 Literaturverzeichnis

1. Reshetnik A, Compton F, Schölzel A, Tölle M, Zidek W, Giet MV. Noninvasive oscillometric cardiac output determination in the intensive care unit - comparison with invasive transpulmonary thermodilution. *Sci Rep* 2017;7:9997.
2. Pinsky MR, Payen D. Functional hemodynamic monitoring. *Crit Care* 2005;9:566-72.
3. Janssens U. [Hemodynamic monitoring]. *Internist (Berl)* 2000;41:995-1002, 4-8, 10-8.
4. Riessen R, Janssens U, Buerke M, Kluge S. Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin (DGIIN) zur Internistischen Intensivmedizin. *Medizinische Klinik - Intensivmedizin und Notfallmedizin* 2016;111:295-301.
5. Perel A, Saugel B, Teboul J-L, Malbrain M, Belda F J, Fernández-Mondéjar F, Kirov M, Wendon J, Lussmann J, Maggiorini M. The effects of advanced monitoring on hemodynamic management in critically ill patients: a pre and post questionnaire study. *Journal of Clinical Monitoring and Computing* 2016;30:511-8.
6. Empfehlungen zum hämodynamischen Monitoring in der internistischen Intensivmedizin. 2016. (Accessed 14.02., 2018)
7. Janssens U, Werdan K. [Required monitoring in the intensive care unit]. *Herz* 2006;31:749-60.
8. Monnet X, Teboul JL. Transpulmonary thermodilution: advantages and limits. *Crit Care* 2017;21:147.
9. Haverkamp W, Barnert J. Internistische Intensivmedizin Methoden, Diagnostik, Therapie. Stuttgart: Thieme; 2009.
10. Sagawa K, Lie RK, Schaefer J. Translation of Otto Frank's paper "Die Grundform des Arteriellen Pulses" *Zeitschrift für Biologie* 37: 483-526 (1899). *J Mol Cell Cardiol* 1990;22:253-4.
11. Larsen R. Anästhesie und Intensivmedizin in Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie. 8., aktualisierte und überarb. Aufl. ed. Berlin: Springer; 2012:Online-Ressource.
12. Rajaram SS, Desai NK, Kalra A Pulmonary artery catheters for adult patients in intensive care. *Cochrane Database Syst Rev* 2013:Cd003408.

13. Peeters Y, Bernards J, Mekeirele M, Hoffmann B, De Raes M, Malbrain ML. Hemodynamic monitoring: To calibrate or not to calibrate? Part 1--Calibrated techniques. *Anaesthesiol Intensive Ther* 2015;47:487-500.
14. Janssens U, Hanrath P. [History of the development of intensive care medicine, Part 10: Medical method development and monitoring]. *Anaesthesist* 1999;48:733-43.
15. Frazier SK. 20 Things you didn't know about measurement of cardiac output. *J Cardiovasc Nurs* 2014;29:155-7.
16. Fegler G. Measurement of cardiac output in anaesthetized animals by a thermodilution method. *Q J Exp Physiol Cogn Med Sci* 1954;39:153-64.
17. Shah KB, Rao TL, Laughlin S, El-Etr AA. A review of pulmonary artery catheterization in 6,245 patients. *Anesthesiology* 1984;61:271-5.
18. Whitener S, Konoske R, Mark JB. Pulmonary artery catheter. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology* 2014;28:323-35.
19. <https://www.maquet.com/de/produkte/picco-technologie>. MAQUET Vertrieb und Service Deutschland GmbH 2018. (Accessed 19.06., 2018)
20. Sakka SG, Reinhart K, Meier-Hellmann A. Comparison of pulmonary artery and arterial thermodilution cardiac output in critically ill patients. *Intensive Care Med* 1999;25:843-6.
21. Gödje O, Höke K, Friedl R, Hannekum A. Echtzeit-Herzzeitvolumen-Messung in der herzchirurgischen Intensivmedizin mittels Pulskontur-Analyse. *Zeitschrift für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie* 2001;15:81-7.
22. Litton E, Morgan M. The PiCCO monitor: a review. *Anaesth Intensive Care* 2012;40:393-409.
23. Posey JA, Geddes LA, Williams H, Moore AG. The meaning of the point of maximum oscillations in cuff pressure in the indirect measurement of blood pressure. 1. *Cardiovasc Res Cent Bull* 1969;8:15-25.
24. Geddes LA, Voelz M, Combs C, Reiner D, Babbs CF. Characterization of the oscillometric method for measuring indirect blood pressure. *Ann Biomed Eng* 1982;10:271-80.
25. Mauck GW, Smith CR, Geddes LA, Bourland JD. The meaning of the point of maximum oscillations in cuff pressure in the indirect measurement of blood pressure--part ii. *J Biomech Eng* 1980;102:28-33.

26. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M; Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001;345.
27. Reshetnik A, Gohlisch C, Zidek W, Tölle M, van der Giet M. Validation of the Tel-O-GRAPH, a new oscillometric blood pressure-measuring device, according to the British Hypertension Society protocol. *Blood Press Monit* 2016;21:307-9.
28. O'Brien E, Petrie J, Littler W, de Swiet M, Padfield PL, Altman DG, Bland M, Coats A, Atkins N. An outline of the revised British Hypertension Society protocol for the evaluation of blood pressure measuring devices. *J Hypertens* 1993;11:677-9.
29. <https://www.iem.de/de/produkte/tel-o-graph.html#bt>. (Accessed 24.11., 2017)
30. Bland JM, Altman DG. Measuring agreement in method comparison studies. *Stat Methods Med Res* 1999;8:135-60.
31. Giavarina D. Understanding Bland Altman analysis. *Biochemia Medica* 2015;25:141-51.
32. Critchley LAH, Critchley JAJH. A Meta-Analysis of Studies Using Bias and Precision Statistics to Compare Cardiac Output Measurement Techniques. *Journal of Clinical Monitoring and Computing* 1999;15:85-91.
33. Saugel B, Grothe O, Wagner JY. Tracking Changes in Cardiac Output: Statistical Considerations on the 4-Quadrant Plot and the Polar Plot Methodology. *Anesthesia and analgesia* 2015;121:514-24.
34. Peyton PJ, Chong SW. Minimally invasive measurement of cardiac output during surgery and critical care: a meta-analysis of accuracy and precision. *Anesthesiology* 2010;113:1220-35.
35. Liu J, Cheng HM, Chen CH, Sung SH, Hahn JO, Mukkamala R. Patient-Specific Oscillometric Blood Pressure Measurement: Validation for Accuracy and Repeatability. *IEEE J Transl Eng Health Med* 2017;5:1900110.
36. Meidert AS, Saugel B. Techniques for Non-Invasive Monitoring of Arterial Blood Pressure. *Front Med (Lausanne)* 2017;4:231.
37. Reshetnik A, Gohlisch C, Zidek W, Tolle M, van der Giet M. Validation of the Tel-O-GRAPH, a new oscillometric blood pressure-measuring device, according to the British Hypertension Society protocol. *Blood Press Monit* 2016;21:307-9.
38. Squara P, Rotcajg D, Denjean D, Estagnasie P, Brusset A. Comparison of monitoring performance of Bioreactance vs. pulse contour during lung recruitment maneuvers. *Crit Care* 2009;13.

39. Vincent JL, De Backer D. Circulatory shock. *N Engl J Med* 2013;369:1726-34.
40. Eyeington CT, Ancona P, Cioccarl L, Luethi N, Glassford NJ, Eastwood GM, Proimos HK, Franceschi F, Chan MJ, Jones D, Bellomo R. Non-invasive estimation of cardiac index in healthy volunteers. *Anaesth Intensive Care* 2018;46:290-6.
41. Stelfox HT, Ahmed SB, Ribeiro RA, Gettings EM, Pomerantsev E, Schmidt U. Hemodynamic monitoring in obese patients: the impact of body mass index on cardiac output and stroke volume. *Crit Care Med* 2006;34:1243-6.
42. Sangkum L, Liu GL, Yu L, Yan H, Kaye AD, Liu H. Minimally invasive or noninvasive cardiac output measurement: an update. *J Anesth* 2016;30:461-80.
43. Williams G, Grounds M, Rhodes A. Pulmonary artery catheter. *Curr Opin Crit Care* 2002;8:251-6.
44. Hofer CK, Cecconi M, Marx G, della Rocca G. Minimally invasive haemodynamic monitoring. *Eur J Anaesthesiol* 2009;26:996-1002.
45. Jansen JR, Schreuder JJ, Bogaard JM, van Rooyen W, Versprille A. Thermodilution technique for measurement of cardiac output during artificial ventilation. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 1981;51:584-91.
46. Ritter MAN, Darius G, Ringelstein, E, Bernd. Messung des arteriellen Blutdrucks. *Dtsch Arztebl International* 2007;104.
47. Bur A, Hirschl MM, Herkner H, Oschatz E, Kofler J, Woisetschläger C, Laggner AN. Accuracy of oscillometric blood pressure measurement according to the relation between cuff size and upper-arm circumference in critically ill patients. *Crit Care Med* 2000;28:371-6.
48. Ma G, Sabin N, Dawes M. A comparison of blood pressure measurement over a sleeved arm versus a bare arm. *Canadian Medical Association Journal* 2008;178:585.
49. Magder S. Invasive Hemodynamic Monitoring. *Critical Care Clinics* 2015;31:67-87.
50. Kern JW, Shoemaker WC. Meta-analysis of hemodynamic optimization in high-risk patients. *Crit Care Med* 2002;30:1686-92.
51. Downs EA, Isbell JM. Impact of hemodynamic monitoring on clinical outcomes. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2014;28:463-76.
52. De Backer D, Bakker J, Cecconi M, Hajjar L, Liu DW, Lobo S, Monnet X, Morelli A, Myatra SN, Perel A, Pinsky MR, Saugel B, Teboul JL, Vieillard-Baron A, Vincent JL. Alternatives to the Swan-Ganz catheter. *Intensive Care Med* 2018.

53. Compton FD, Zukunft B, Hoffmann C, Zidek W, Schaefer JH. Performance of a minimally invasive uncalibrated cardiac output monitoring system (FloTrac™/Vigileo™) in haemodynamically unstable patients†. *BJA: British Journal of Anaesthesia* 2008;100:451-6.
54. Weiss W, Gohlisch C, Harsch-Gladisch C, Tolle M, Zidek W, van der Giet M. Oscillometric estimation of central blood pressure: validation of the Mobil-O-Graph in comparison with the SphygmoCor device. *Blood Press Monit* 2012;17:128-31.

### **Eidesstattliche Versicherung**

„Ich, Anna Schölzel, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Nicht-invasive Oszillometrie-basierte Messung des Herz-Zeit-Volumens bei hämodynamisch instabilen Patienten selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik und Resultaten entsprechen den URM und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM und werden von mir verantwortet.

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

Berlin 24.04.2019

Unterschrift

### **Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen**

Anna Schölzel hatte folgenden Anteil an der folgenden Publikation:

Publikation: Alexander Reshetnik, Friederike Compton, Anna Schölzel, Markus Tölle, Walter Zidek Markus van der Giet Noninvasive oscillometric cardiac output determination in the intensive care unit - comparison with invasive transpulmonary thermodilution. Sci Rep 2017;7:9997.

Beitrag im Einzelnen:

Mein Anteil an der Publikation lag in der Planung der methodischen Durchführung und der Erhebung der Daten auf der nephrologischen Intensivstation der Charité- Campus Benjamin Franklin. Des Weiteren erfolgte durch mich die Aufbereitung der Daten für die statistische Analyse. Für die oben genannte Publikation wurde eine Teilmenge von 84 der 120 in der vorliegenden Dissertationschrift analysierten Messungen verwendet. Zum Zeitpunkt der Publikation betrug der „Impact Factor“ 4,122 und der 5-Year IF 4,609. Die vollständige Analyse der erhobenen Daten ist meiner Monographie zu entnehmen. Hierfür habe ich alle Analysen selbstständig durchgeführt. Die vollständige Darstellung der Ergebnisse in Form einer Monographie erfolgt aufgrund der zentrierten Fragestellung.

---

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

---

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin



## **Lebenslauf**

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

## **Publikation**

Scientific Reports 30.08.2017:

Alexander Reshetnik, Friederike Compton, Anna Schölzel, Markus Tölle, Walter Zidek  
Markus van der Giet: Noninvasive oscillometric cardiac output determination in the  
intensive care unit - comparison with invasive transpulmonary thermodilution.

Sci Rep 2017;7:9997

## **Danksagung**

Ich möchte mich bei PD Dr. med. Markus Tölle und Dr. med. Alexander Reshetnik für die investierte Zeit und gute Betreuung bedanken. Zudem danke ich Prof. Prof. Dr. med. van der Giet und PD Dr. med. Friederike Compton dafür, dass Sie mir diese Promotion ermöglicht haben.

Ich danke meinen Freundinnen Dr. phil. Ariane Schröder und Dr. med. Katharina Ziegeler für ihre großartige Unterstützung.

Mein besonderer Dank gilt meinem Mann, meinen Eltern, meinen Großmüttern, meiner Cousine, meinen Freunden und der Familie meines Mannes, die mich emotional immer unterstützt und darin bestärkt haben meinen eigenen Weg zu gehen. Diese Arbeit widme ich einer sehr besonderen kleinen Dame – meiner Tochter. Ich möchte mich bei allen Menschen bedanken, die durch Ihre zeitweise Betreuung diese Arbeit erst möglich gemacht haben.