

**Aus der Klinik für Anästhesiologie
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Bernhard Zwißler**

Hydraulische Kopplung eines nicht-invasiven Messsystems zur Pulswellenanalyse der Arteria brachialis

**Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München**

**vorgelegt von
Manuel Göttler
aus
Gunzenhausen
2015**

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Josef Briegel

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Helmuth Forst

Mitbetreuung durch
promovierte Mitarbeiter: PD Dr. med. Ines Kaufmann

Dekan: Prof. med. Dr. h.c.M. Reiser, FACR, FCRC

Tag der mündlichen Prüfung: 18.06.2015

Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung	1
1.1	Abstract	1
2	Einleitung	3
2.1	Hämodynamisches Monitoring	3
2.1.1	Basismonitoring	3
2.1.2	Erweitertes hämodynamisches Monitoring	5
2.2	Das Flexicuff-System	11
2.2.1	Funktionsprinzip	11
2.2.2	Bisheriger Entwicklungsstand	14
2.2.3	Zielsetzung des Systems	19
2.3	Fragestellung	21
3	Methodik	22
3.1	Analyse der Oberarmgeometrie	22
3.2	Funktionsprinzip des Zuggurt-Systems	24
3.3	Entwicklung eines kunststoffgeschalteten Flexicuffs	25
3.4	Studiendesign und Probandenkollektiv	26
3.4.1	Vergleichstest Zuggurt-System versus pneumatische Manschetten	28
3.4.2	Vergleichstest konische versus zylindrische Manschetten	29
3.4.3	Vergleichstest kunststoffgeschaltete Flexicuffs versus Standardflexicuff	29
3.5	Datenauswertung und Statistik	31
4	Ergebnisse	33
4.1	Konstruktion der konischen Manschette	33
4.2	Zuggurt-System versus pneumatische Manschetten	38
4.2.1	Messpaket 1	38
4.2.2	Messpaket 2	40
4.3	Konische Manschette versus zylindrische Manschetten	46
4.4	Kunststoffgeschaltete Flexicuffs	52
4.4.1	Vergleichstest kunststoffgeschaltete Flexicuffs versus Standardflexicuff	52
4.4.2	Evaluation der Kurvenverläufe	53
4.4.3	Auswertung des Druckquotienten	55

5	Diskussion	56
5.1	Studiendesign und Probandenkollektiv	56
5.2	Beeinflussung dynamischer HLI-parameter	56
5.3	Bewertung des Zuggurt-Systems	58
5.3.1	Signalqualität und Amplitudengröße	58
5.3.2	Konstruktion und Handhabung des Gerätes	58
5.4	Bewertung der konischen Manschettenform	60
5.4.1	Signalqualität und Amplitudengröße	60
5.4.2	Anpassungsfähigkeit an den Oberarm	62
5.5	Konsequenzen für die weitere Produktentwicklung	64
5.6	Klinische Relevanz nicht-invasiver hämodynamischer Monitoringverfahren	65
5.6.1	Darstellung ausgewählter aktueller Systeme	67
5.6.2	Gegenüberstellung von Vorteilen und Nachteilen	69
6	Anhang	75
6.1	Tabellenverzeichnis	75
6.2	Abbildungsverzeichnis	76
6.3	Abkürzungen	77
6.4	Literaturverzeichnis	79
7	Danksagung	88
8	Eidesstattliche Versicherung	89

1 Zusammenfassung

Im klinischen Alltag stellt das hämodynamische Monitoring ein absolut zentrales Element der Patientenüberwachung dar, wobei vor allem bei der Betreuung von kritisch kranken Patienten Parameter des erweiterten hämodynamischen Monitorings als fachlicher Standard gelten.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Durchführung und Auswertung entscheidender Arbeitsschritte bei der Neuentwicklung eines nicht-invasiv arbeitenden Medizinprodukts zur Erfassung von hämodynamischen Parametern. Dieses seit 2009 von der UP-MED GmbH entwickelte Flexicuff-System basiert auf einer pulssynchronen Erfassung des Oberarmgewebedrucks. Mittels spezieller mathematischer Algorithmen wird es ermöglicht, auf die Pulsdruckkurve der Arteria brachialis zu schließen und letztlich durch Analyse der so generierten Pulswelle hämodynamische Parameter zu ermitteln. Im Speziellen erfolgt die Ableitung der Gewebedruckkurve über ein mit Flüssigkeit befülltes Sensorelement, das im Gegensatz zu einer herkömmlichen pneumatischen Blutdruckmanschette auf die Verwendung des komprimierbaren Mediums Luft zur Signalerfassung verzichtet, woraus ein zehnfach bis fünfzehnfach höheres Pulssignal resultiert, das einer Pulsdruckkurve entspricht.

Dieses Prinzip der hydraulischen Kopplung erfordert jedoch eine möglichst perfekte Anpassung an die individuelle Oberarmbeschaffenheit, sodass im Rahmen dieser Arbeit ein Schwerpunkt auf der Analyse der Oberarmgeometrie lag und als Ergebnis daraus eine konisch geformte Manschette konstruiert werden konnte. Zwar ist dieser Sachverhalt bereits in der Fachliteratur beschrieben, jedoch bis dato völlig unzureichend in der klinischen Alltagspraxis berücksichtigt.

Der zweite Schwerpunkt liegt auf der Fragestellung mit welchen zielführenden und gleichzeitig ökonomisch sinnvollen, konstruktiven Maßnahmen ein adäquater Anpressdruck der Flexicuff-Manschette an den Oberarm erzeugt werden kann um möglichst exakte Messergebnisse zu erzielen. Die daraus resultierenden Prototypentestreihen ergaben ein durch drei separate Kunststoffschalen verstärktes Flexicuff-System, das in weiterführenden klinischen Vergleichsstudien eingesetzt werden wird.

1.1 Abstract

Haemodynamic monitoring constitutes a indispensable central element of patient monitoring; in this respect, the parameters of extended haemodynamic monitoring are regarded as setting the professional standard, especially in the treatment of critically ill patients.

The current research paper focus on the implementation and evaluation of crucial

stages in the development of a new non-invasive medical product, with a view to establishing and recording these haemodynamic parameters.

This Flexicuff-System, developed since 2009 by UP-MED GmbH, is based on the pulse-synchronous measurement of upper-arm tissue pressure. Certain specifically developed mathematical algorithms enable to show the pulse-pressure curve of the arteria brachialis and to identify haemodynamic parameters by analysis of the pulse-wave generated through this process. In particular, the tissue-pressure curve can be derived by use of a sensor element filled with liquid, which, unlike conventional pneumatic blood-pressure cuffs, does not involve compressed air to obtain a signal; the result is a ten to fifteen times higher pressure curve instead of an small oscillation. However, this principle of hydraulic coupling must be adapted in the highest possible degree to the upper-arm contours of each individual; consequently, one focus of this paper is the analysis of upper arm geometry, leading to the construction of a conical cuff. While these circumstances have already been described in other professional documentation, they have till now been paid scant heed in daily clinical routines.

The second main focus was the development of effective contact-pressure of the Flexicuff on the upper arm with a view to obtaining maximum precision in measurements. Such measures would have to balance clinical efficiency against economic viability. The resulting prototype led to the elaboration of the Flexicuff-System, strengthened by three separate plastic casings. This model will now be used in further clinical comparative studies.

2 Einleitung

2.1 Hämodynamisches Monitoring

Bereits im Jahr 1870 erfolgte durch die Berechnung des Herzzeitvolumens auf Grundlage des Fick-Prinzips¹ die Grundsteinlegung für das moderne hämodynamische Monitoring [2, 66]. Seitdem wurde eine Vielzahl von technischen Hilfsmitteln und mathematischen Algorithmen entwickelt, um dem behandelnden Arzt eine möglichst exakte Auskunft über die aktuellen Herz-Kreislaufverhältnisse des Patienten zu liefern. Insbesondere bei der Betreuung von kritisch kranken Patienten, zum Beispiel auf der Intensivstation oder im Operationssaal, kommt dem hämodynamischen Monitoring, sowohl im Rahmen der Diagnosestellung als auch bei der darauf folgenden Therapieentscheidung sowie deren Verlaufskontrolle, eine entscheidende Rolle zu [50, 58]. Neben den traditionellen, statischen Messgrößen zur Beurteilung des Volumenstatus und der kardialen Vorlast bieten sich in jüngerer Zeit zunehmend dynamische Parameter zur Erfassung einer möglichen Volumenreagibilität an [59].

Während bis vor einigen Jahren dafür ein invasiver Zugang zum arteriellen Gefäßsystem des Patienten zwingend erforderlich war, sind mittlerweile einige dieser Parameter über nicht-invasive Methoden zugänglich [54, 40]. Damit erschließt sich dem Therapeuten die Möglichkeit, neben der Diagnostik auch therapeutische Maßnahmen noch individueller und situationsgerechter auf den einzelnen Patienten abzustimmen. Neben einem prognostischen Benefit kann dadurch eine kostenreduzierende, kürzere Krankenhausverweildauer für manche Patienten erreicht werden [85, 45].

Eine Übersicht und wissenschaftlich belegte Entscheidungshilfe bietet die S3-Leitlinie zum Thema hämodynamisches Monitoring bei herzchirurgischen Patienten, die, wie auch nachfolgend dargestellt, eine Unterteilung in Basismonitoring und erweitertes hämodynamisches Monitoring vornimmt [56].

2.1.1 Basismonitoring

Gemäß der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin darf als hämodynamisches Basismonitoring die möglichst kontinuierliche Überwachung der Vitalparameter Herzschlag, Blutdruck und Atmung angesehen werden [56].

Apparativ gewährleistet wird dies durch eine kontinuierliche Aufzeichnung von zu meist zwei Elektrokardiogramm-Ableitungen, um zum Beispiel maligne Arrhythmien oder ischämiebedingte Erregungsrückbildungsstörungen frühzeitig zu detektieren und rasch therapeutisch eingreifen zu können. Zusätzlich erteilt die Pulsoxymetrie,

¹ $CO = \frac{VO_2}{(C_a - C_v)}$; nach Adolf Fick [2]

via perkutaner Messung der Lichtabsorption, Auskunft über die Sauerstoffsättigung des kapillaren Blutes, die Pulsfrequenz sowie teilweise die Atemfrequenz. Zur Abschätzung einer adäquaten Perfusion stehen eine herkömmliche, nicht-invasive oszillometrische Blutdruckmanschette oder eine invasive arterielle Druckkanüle zur Verfügung. Während das invasive Messverfahren eine Echtzeiterfassung des arteriellen Blutdrucks ermöglicht, erfolgt die oszillometrische Blutdruckmessung diskontinuierlich innerhalb von voreingestellten Messintervallen. Dabei wird die eigentliche Messung durch die Registrierung von Oszillationen vorgenommen, welche den intravasalen Volumenänderungen, bedingt durch die Pulswelle entsprechen. Bei dieser Messmethode wird der arterielle Mitteldruck mit derjenigen Oszillation gleichgesetzt, die die größte Amplitude aufweist und davon ausgehend der systolische sowie der diastolische Blutdruck errechnet. Aufgrund dessen kann durch oszillometrische Verfahren in erster Linie der arterielle Mitteldruck zuverlässig ermittelt werden [1], wengleich in einer aktuellen Arbeit von Babbs [12] die Zuverlässigkeit der verwendeten mathematischen Algorithmen kritisch hinterfragt wird, da diese weitestgehend der industriellen Geheimhaltung unterliegen und somit keiner breiten wissenschaftlichen Analyse zugänglich sind. Zusätzlich konnte diese Studie zeigen, dass die mathematische Berechnung des systolischen und diastolischen Blutdrucks, basierend auf oszillometrischen Messverfahren, nur bedingt geeignet ist, adäquate Ergebnisse zu erzeugen, da wesentliche Einflussfaktoren wie die arterielle Steifigkeit und die Pulsdruckvariation nur unzureichend durch die verwendeten Algorithmen berücksichtigt werden. Abschließend konnte Babbs im Rahmen des vorgestellten mathematischen Modells einen Algorithmus herausarbeiten, der es durch oszillometrische Messungen ermöglicht neben dem arteriellen Mitteldruck auch den systolischen und diastolischen Blutdruck exakt zu erfassen, wobei die Validierung durch klinische Vergleichsstudien zum aktuellen Zeitpunkt noch aussteht.

Die arterielle Kanülierung erlaubt neben der kontinuierlichen Blutdruckerfassung eine regelmäßige Analyse der arteriellen Blutgase. Beim maschinell beatmeten Patienten wird zusätzlich der Kohlendioxid-Partialdruck im Atemgas mittels Kapnometrie beziehungsweise Kapnographie erfasst. Einen orientierenden Überblick über den Volumenstatus und die rechtsventrikuläre Vorlast des Patienten liefert die Erfassung des zentralvenösen Drucks über einen zentralen Venenkatheter, wengleich der prädiktive Wert dieses Parameters zunehmend kritisch beurteilt wird [3]. Ergänzend erfolgen die Flüssigkeitsbilanzierung mittels eines Blasenkatheters, die Messung der Körpertemperatur sowie die fakultative Erfassung der zentralvenösen Sauerstoffsättigung.

Selbstverständlich muss jeder dieser Parameter zwingend in Verbindung mit dem klinischen Bild des Patienten betrachtet und bewertet werden, da nur dies eine si-

tuationsgerechte, an die Entwicklung des Patienten adaptierte Therapie, ermöglicht.

2.1.2 Erweitertes hämodynamisches Monitoring

Das Grundprinzip des erweiterten hämodynamischen Monitorings bildet die exakte Abbildung und die darauffolgende therapeutische Optimierung des Herzzeitvolumens². Physiologischerweise wird das Herzzeitvolumen durch die Herzfrequenz, die Höhe der kardialen Vor- und Nachlast sowie die ventrikuläre Kontraktilität beeinflusst [86].

Daraus folgend ergeben sich im Wesentlichen zwei unterschiedliche therapeutische Ansatzpunkte, um eine Steigerung des Herzzeitvolumens zu erreichen. Zum einen kann, sofern eine individuelle Volumenreagibilität vorliegt, mittels Volumengabe eine Erhöhung der Vorlast mit konsekutiver Steigerung des Schlagvolumens erfolgen, zum anderen kann medikamentös, durch vasoaktive Substanzen, die Nachlast gesenkt oder durch Inotropika eine Erhöhung der Kontraktilität erreicht werden.

Um im Einzelfall das adäquate Therapieregime zu wählen ist es unabdingbar, die aktuelle hämodynamische Situation des Patienten möglichst genau abzuschätzen. Im Folgenden werden die häufigsten, zu diesem Zweck zur Verfügung stehenden Parameter aufgelistet und charakterisiert:

- *Statische Parameter*

Die traditionellen statischen Parameter dienen der möglichst exakten Erfassung der kardialen Vorlast. Diese ist definiert als ventrikuläre enddiastolische myokardiale Wandspannung und wird neben der Kontraktilität durch Änderungen der kardialen „Compliance³“ sowie durch Anwendung einer invasiven Beatmung mit hohen transpulmonalen Drücken beeinflusst [49].

Gemäß dem Modell nach Laplace⁴, kann das Herz vereinfacht als kugelförmiger Hohlkörper betrachtet werden, wobei die Wandspannung (K)⁵ als das Produkt aus dem Innenradius (r) und dem transmuralen Druck (P_{tm}) dividiert durch die Wanddicke (d), definiert ist [81]. Demzufolge stellen die im klinischen Alltag verwendeten Füllungsdrücke lediglich idealisierte Näherungswerte der kardialen Vorlast dar [14]. Zur Erfassung der rechtskardialen Vorlast wird nach Anlage eines zentralen Venenkatheters klassischerweise der zentrale Venendruck gemessen [79]. Als ein Surrogat der linksventrikulären Vorlast fand früher der pulmonalarterielle Verschlussdruck weite klinische Verbreitung [74, 63]. Dieser

²Herzzeitvolumen = Schlagvolumen * Herzfrequenz

³Compliance = ventrikuläre Dehnbarkeit

⁴Pierre-Simon Laplace (1749-1827)

⁵ $K = P_{tm} * \frac{r}{2d} [N * m^{-2}]$

erfordert jedoch die risikobehaftete Anlage eines Pulmonalarterienkatheters⁶. Eine weitere Möglichkeit zur Erfassung der kardialen Füllungsdrücke bietet die Durchführung eines Links- beziehungsweise Rechtsherzkatheters, wobei diese Verfahren, im Gegensatz zur zentralen Venendruckmessung und zur Messung des pulmonalarteriellen Verschlussdrucks, nicht bettseitig verfügbar sind und zumeist als Monitoringverfahren nur speziellen Patientengruppen vorbehalten bleiben.

In jüngerer Zeit konnte durch einige Studien belegt werden, dass weder die absolute Vorlast noch eine Änderung der Vorlast mit Hilfe der statischen Parameter adäquat dargestellt werden kann [6, 19]. Des Weiteren zeigten sich die statischen Parameter bezüglich der korrekten Vorhersagekraft einer Volumenreagibilität des Patienten den dynamischen Parametern unterlegen, weshalb diese als eine verlässliche Basis für therapeutische Entscheidungen zunehmend kritisch betrachtet werden [37, 82].

- *Statisch-volumetrische Parameter*

Sowohl das globale enddiastolische Volumen als auch das intrathorakale Blutvolumen dienen als statisch-volumetrische Parameter einer möglichst genauen Abschätzung des aktuellen Volumenstatus. Definitionsgemäß entspricht das globale enddiastolische Volumen dem enddiastolischen Volumen beider Vorhöfe und Ventrikel sowie dem Volumen der thorakalen Aorta [23]. Durch Addition des Volumens der Lungenstrombahn kann auf das intrathorakale Blutvolumen geschlossen werden, wobei 75% des intrathorakalen Blutvolumens auf das sich in den Herzkammern befindende Blutvolumen entfallen, sodass das intrathorakale Blutvolumen einen geeigneten Parameter zur Erfassung der globalen kardialen Vorlast darstellt [9]. Erfasst werden diese Parameter zum Beispiel durch das PiCCO plus-System⁷ und den EV1000⁸, die auf dem Prinzip der transpulmonalen Thermodilution basieren.

Die Grundlage der transpulmonalen Thermodilution bildet die Stewart-Hamilton-Methode [15]. Dabei wird zentralvenös eine definierte Indikatormenge (zum Beispiel gekühlte Kochsalzlösung) injiziert und stromabwärts in einer zentralen Arterie deren Verdünnung registriert, um über die Fläche unter der Indikatorverdünnungskurve auf das aktuelle Herzzeitvolumen zu schließen [86]. Das PiCCO plus-System nutzt dieses grundlegende Prinzip als Kalibrierungsmethode für die Pulsconturanalyse und ermöglicht somit eine kontinuierliche Erfassung des Herzzeitvolumens [86].

⁶Balloneinschwemmkatheter nach Swan und Ganz

⁷Pulsion Medical Systems, München, Deutschland

⁸Edwards Lifesciences, Irvine, USA

Mittels der transpulmonalen Thermodilution können die statisch-volumetrischen Parameter direkt gemessen werden, wodurch der potenziell fehlerbehaftete Rückschluss von einem gemessenen Druckwert auf ein dynamisches kardiales Volumen entfällt [56].

Die vermutete Überlegenheit der statisch-volumetrischen Parameter gegenüber den rein statischen Parametern, im Hinblick auf die korrekte Abbildung einer Änderung der kardialen Vorlast, kann durch die aktuelle Datenlage bestätigt werden. Zusätzlich erwies sich das globale enddiastolische Volumen als ein vergleichsweise robuster Parameter und konnte selbst unter Spontanatmung bei Patienten mit relevanten Arrhythmien sowie bei Patienten mit intraabdominalem Kompartiment verlässliche Daten generieren [80, 67, 65].

Eine gewisse Sonderstellung unter den statisch-volumetrischen Parametern bildet die nicht- beziehungsweise gering-invasive transthorakale oder transösophageale Echokardiografie, da diese, neben Aussagen über die myokardiale Pumpfunktion und Hämodynamik, auch Aussagen über die Anatomie einzelner Strukturen ermöglicht [48, 47]. Die Berechnung der enddiastolischen Fläche stellt eine adäquate Variable der kardialen Vorlast dar und ist ebenfalls, bei ausreichender Erfahrung des Untersuchenden, den statischen Parametern überlegen. Allerdings sind weder die enddiastolische Fläche noch das enddiastolische Volumen geeignete Parameter um eine Volumenreagibilität vorauszusagen [41].

- *Dynamische Parameter*

In den letzten Jahren haben zunehmend Parameter, die eine Trendanalyse der aktuellen Hämodynamik anbieten, Einzug in den klinischen Alltag gehalten. Unter diesen, auch als funktionelles hämodynamisches Monitoring bezeichneten Parametern, versteht man in erster Linie die Analyse der Pulsdruckvariation (PPV), der Schlagvolumenvariation (SVV) und der systolischen Druckvariation (SPV) [73]. Konzeptionell gemeinsam sind den etablierten dynamischen Parametern beatmungsinduzierte, intrathorakale Druckänderungen, welche zu atemzyklusspezifischen Änderungen der kardialen Vorlast führen und konsequent durch messbare Änderungen des Schlagvolumens beantwortet werden. Demzufolge beeinflussen die druckinduzierten Änderungen des Schlagvolumens letztlich die Herzauswurfleistung [51, 72, 19].

Dieser Zusammenhang basiert auf dem bereits im Jahre 1899 beschriebenen Frank-Starling-Mechanismus⁹, der besagt, dass eine intravasale Volumenexpansion mit einem erhöhten enddiastolischen Füllungsvolumen und folglich mit einem gesteigerten Schlagvolumen beantwortet wird, sofern der aszendierende

⁹nach Otto Frank (1865 - 1944) und Ernest Starling (1866 - 1927)

Schenkel der Frank-Starling-Kurve noch nicht überschritten ist [46].

Die klinische Relevanz ergibt sich aus der Möglichkeit, in diesem Bereich eine Verbesserung der Hämodynamik durch eine intravenöse Flüssigkeitsgabe zu erreichen. Wird jedoch der ascendierende Schenkel der Kurve überschritten, erfolgt keine weitere Erhöhung des Schlagvolumens durch eine intravasale Volumenexpansion. Klinisch manifestiert sich in diesem Bereich eine Hypervolämie mit deren möglichen Komplikationen (vergleiche Abbildung 1) [9].

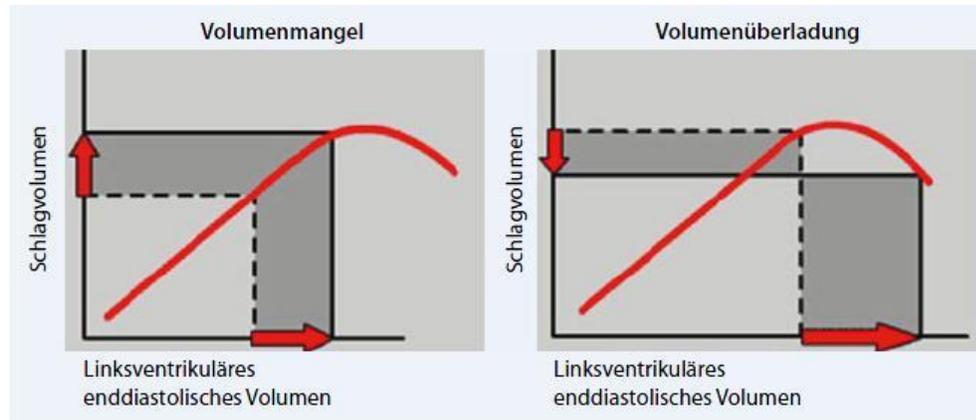


Abbildung 1: Frank-Starling-Kurve nach Pestel et al. [24]

Sowohl diagnostisch als auch therapeutisch ergibt sich daraus die Notwendigkeit eines Monitoringverfahrens, welches es erlaubt, Rückschlüsse auf die Volumenreagibilität des Patienten zu ziehen und somit die therapeutische Entscheidung, das Herzzeitvolumen entweder medikamentös oder durch eine Volumengabe zu beeinflussen, erleichtert.

Diesbezüglich erwies sich die Analyse von Herz-Lungen-Interaktionsparametern als besonders geeignet; so verwiesen bereits 1987 Perel et al. auf die Sensitivität der beatmungsbedingten Schwankungen des systolischen Pulsdruckes als Indikator einer Hypovolämie [4].

Physiologische Basis dieser Interpretation bilden die zyklischen Auswirkungen einer maschinellen Beatmung auf die Auswurfleistung des Herzens. Die kontrollierte Beatmung bewirkt während der Inspirationsphase eine supraatmosphärische intrathorakale Druckerhöhung mit einer daraus resultierenden Differenzminderung zwischen dem intraluminalen Druck der großen intrathorakalen Gefäße und dem Umgebungsdruck. Dies wiederum bewirkt eine Abnahme des venösen Rückstroms durch Kompression der Vena cava und somit eine Reduktion der rechtsventrikulären Vorlast bei gleichzeitig druckbedingter Erhöhung der rechtsventrikulären Nachlast. Dem Frank-Starling-Mechanismus

folgend, bewirkt die Reduktion der Vorlast eine Abnahme des rechtsventrikulären Schlagvolumens und letztlich eine Abnahme des linksventrikulären enddiastolischen Füllungsvolumens. Aufgrund der Passage durch den Lungenkreislauf resultiert die Minderung des linksventrikulären Schlagvolumens, als Folge der geminderten Vorlast, zeitlich um einige Herzschläge versetzt während der Expirationsphase. Gegensätzlich zur inspiratorisch reduzierten, rechtsventrikulären Vorlast bewirkt die intrathorakale Druckerhöhung eine Verschiebung des Lungenkapillarblutes zum linken Vorhof und somit eine Erhöhung der linksventrikulären Vorlast, während zeitgleich die linksventrikuläre Nachlast sinkt [24].

Zusammenfassend bewirkt die zyklische Druckänderung einer maschinellen Beatmung eine inspiratorische Zunahme des linksventrikulären Schlagvolumens, gefolgt von einer expiratorischen Schlagvolumenabnahme mit genau gegensätzlichem Verhalten im rechten Herzvorhof und Ventrikel (vergleiche Abbildung 2).

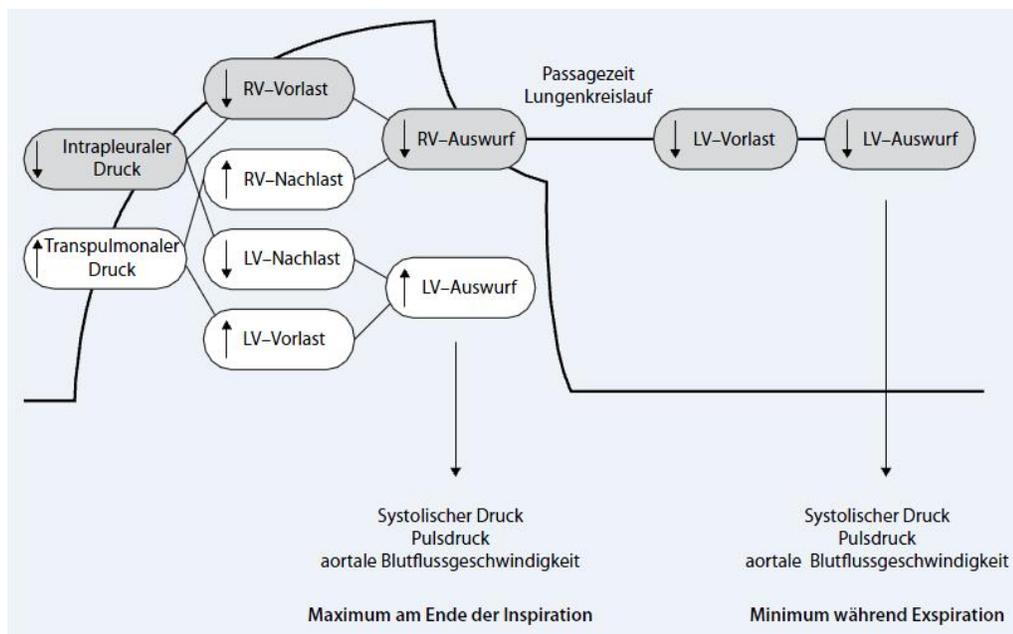


Abbildung 2: Herz-Lungen-Interaktion während maschineller Beatmung nach Pestel et al. [24]

Diese regelmäßigen Schwankungen können als Variation des systolischen Drucks (SPV), des Schlagvolumens (SVV) oder des Pulsdrucks (PPV) registriert und analysiert werden (vergleiche Tabelle 1).

Parameter	Beschreibung	Berechnungsformel
SPV	Variation des arteriellen, systolischen Druckes während eines respiratorischen Zyklus	$SAP_{insp} - SAP_{exp}$
PPV	Errechnet aus den Mittelwerten der 4 kleinsten und 4 größten Pulsdruckwerte innerhalb der letzten 30s	$\frac{PP_{max} - PP_{min}}{\frac{1}{2}(PP_{max} + PP_{min})} * 100$
SVV	Errechnet aus den Mittelwerten der 4 kleinsten und 4 größten Schlagvolumina innerhalb der letzten 30s	$\frac{SV_{max} - SV_{min}}{\frac{1}{2}(SV_{max} + SV_{min})} * 100$

Tabelle 1: Übersicht ausgewählter dynamischer Parameter

Prinzipiell gilt die geschilderte Herz-Lungen-Interaktion unabhängig vom jeweiligen intravasalen Volumenstatus; jedoch korreliert eine Hypovolämie mit einer Lage auf dem steil ansteigenden Abschnitt der Frank-Starling-Kurve und führt somit zu größeren Schwankungen [24].

Dieser Sachverhalt ermöglichte es, sowohl für die Schlagvolumenvariation als auch für die Pulsdruckvariation Schwellenwerte zu definieren, die es dem Untersuchenden erlauben, die individuelle Volumenreagibilität abzuschätzen. Neben der generellen Beobachtung, dass lediglich 50% der Patienten auf eine Volumengabe mit einer Erhöhung des Schlagvolumens reagieren, zeigten Marik et al., dass sowohl eine Schlagvolumenvariation von >11,6% als auch eine Pulsdruckvariation von >12,5% dazu geeignet sind, zwischen Volumen-Respondern und Non-Respondern zu unterscheiden [73]. Zusätzlich ergab die Arbeit von Cannesson et al., dass für die Pulsdruckvariation ein sogenannter „Grau-Zonen-Bereich“ zwischen 9% und 13% existiert. Dieser „Grau-Zonen-Bereich“ umfasste 25% der untersuchten Patienten, von welchen sich wiederum 50% volumenreagibel zeigten [55].

Unter den vorgestellten dynamischen Parametern erwies sich besonders die Pulsdruckvariation gegenüber den anderen Parametern als zuverlässiger und überlegener Prädiktor der Volumenreagibilität [20, 53].

Der generelle diagnostische Gewinn dieser Parameter besteht in der Fähigkeit, die individuelle Volumenreagibilität verlässlich vorherzusagen und somit zwischen Patienten, die von einer Volumengabe profitieren, und solchen, die davon nicht profitieren,

klar differenzieren zu können [19]. Letztlich unterliegen diese Parameter dennoch einigen grundsätzlichen Limitationen, wie zum Beispiel der zwingenden Notwendigkeit einer volumenkontrollierten maschinellen Beatmung, da die Schwellenwerte zur Unterscheidung zwischen Volumen-Respondern und Non-Respondern lediglich für ein Tidalvolumen von 8-10ml/kgKG mit ausreichend hoher Sensitivität und Spezifität zutreffen [8, 13]. Ebenso gelten Einschränkungen bei Patienten, die mit Vasopressoren therapiert werden, sowie für Patienten, deren Ventilationsregime ein erhöhtes positives endexpiratorisches Druckniveau beinhaltet [42, 38].

Neben dem bereits erwähnten PiCCO plus-System und dem EV1000, können die geschilderten Parameter des erweiterten hämodynamischen Monitorings ebenfalls mit Hilfe des LiDCO plus-Systems¹⁰ oder dem Flo Trac Sensor¹¹ erhoben werden. Hinsichtlich der Datengenerierung liegen diesen Messverfahren prinzipiell unterschiedliche Berechnungsalgorithmen und verschiedene konzeptionelle Ideen zugrunde, jedoch ist für alle diese Systeme eine arterielle Kanülierung zwingende Grundvoraussetzung.

2.2 Das Flexicuff-System

Dabei handelt es sich um ein nicht-invasives Messsystem zur Erfassung von Herz-Lungen-Interaktionsparametern und des Herzzeitvolumens. Dieses seit 2009 durch das Bundesministerium für Wirtschaft und Technologie sowie das Bayerische Staatsministerium für Wirtschaft und Medien, Energie und Technologie geförderte Kooperationsprojekt der Klinik für Anästhesiologie des Universitätsklinikums Großhadern und der UP-MED GmbH¹² bietet diesbezüglich einen völlig neuen Ansatz und vielversprechende erste Ergebnisse. Im Folgenden sollen das Flexicuff-System und ausgewählte Entwicklungsschritte näher erläutert werden.

2.2.1 Funktionsprinzip

Das Flexicuff-System basiert auf einer nicht-invasiven Oberarmmanschette zur Ableitung einer pulssynchronen Gewebedruckkurve. Die Messung der durch die Pulsation der Arteria brachialis bedingten Änderungen des Gewebedrucks und die daraus folgende Berechnung dynamischer Herz-Lungen-Interaktionsparameter stellt eine absolute Neuheit dar.

Kernstück des Systems bildet eine mittels Vakuum versteifbare Manschette, der eigentliche Flexicuff (vergleiche Abbildung 3), welche über einen mit Flüssigkeit gefüllten integrierten Drucksensor die hydraulische Ankopplung an den Oberarm ge-

¹⁰LiDCO Group, Cambridge, United Kingdom

¹¹Edwards Lifesciences, Irvine, USA

¹²UP-MED GmbH, München, Deutschland

währleistet und die Schwankungen des Gewebedrucks registriert. Im Vergleich mit einer ebenfalls nicht-invasiv arbeitenden, oszillometrischen Blutdruckmessung, welche auf einer pneumatischen Kopplung basiert, stellt die hydraulische Kopplung des Flexicuff-Systems den konzeptionell entscheidenden Vorteil dar, da sowohl das Sensorelement als auch die signalleitenden Systembestandteile mit einem inkompressiblen Medium (Silikonöl) befüllt sind und dadurch die sich auf das umliegende Gewebe übertragende Pulsation der Arteria brachialis nahezu dämpfungsfrei aufnehmen und zur weiteren Verarbeitung weiterleiten können.

Vervollständigt wird das System durch eine den Flexicuff umhüllende herkömmliche pneumatische Manschette, um einen adäquaten Anpressdruck an den Oberarm zu erzeugen. Aufgrund der konzeptionell bedingten diskontinuierlichen Messungen soll jeder einzelne Messzyklus prinzipiell die Ableitung eines optimalen, naturgetreuen Druckkurvensignals gewährleisten und gleichzeitig, durch möglichst kurze Messintervalle, hämodynamische Änderungen unter variablen Gewebedruckbedingungen sicher erfassen.



Abbildung 3: Flexicuff-Manschette mit externer pneumatischer Manschette

Im Allgemeinen besteht der Messzyklus aus einer initialen Komponente, die sich durch eine schnelle Druckanstiegsrate auszeichnet und einer darauffolgenden, langsamen Komponente mit einer Druckanstiegsrate von ca. 1,5 - 2 mmHg/s. Die Übergänge der beiden Komponenten ergeben sich durch das Erreichen von vordefinierten Druckschwellenwerten. Diesbezüglich erfolgt die initiale schnelle Phase des Messzyklus bis ein Gewebedruck von 10 mmHg unterhalb des diastolischen Blutdrucks des Patienten erreicht ist. Dem folgt die vakuumbedingte Versteifung der Flexicuff-Manschette, welche mit einem geringen Abfall des Messdrucks verbunden ist, sodass

sich unmittelbar eine weitere, schnelle Druckanstiegsrate bis zum ursprünglichen Ausgangswert von 10 mmHg unterhalb des diastolischen Blutdrucks anschließt. Ab diesem Punkt wird automatisch die langsame Komponente des Messzyklus gestartet und bei Erreichen des oberen Schwellenwertes von 25 mmHg überhalb des systolischen Blutdrucks die Messung selbstständig beendet und das System in den Ausgangszustand versetzt. Aus Gründen der Praktikabilität ist der gesamte Messzyklus auf die Zeitdauer von circa 90 Sekunden begrenzt (vergleiche Abbildung 4).

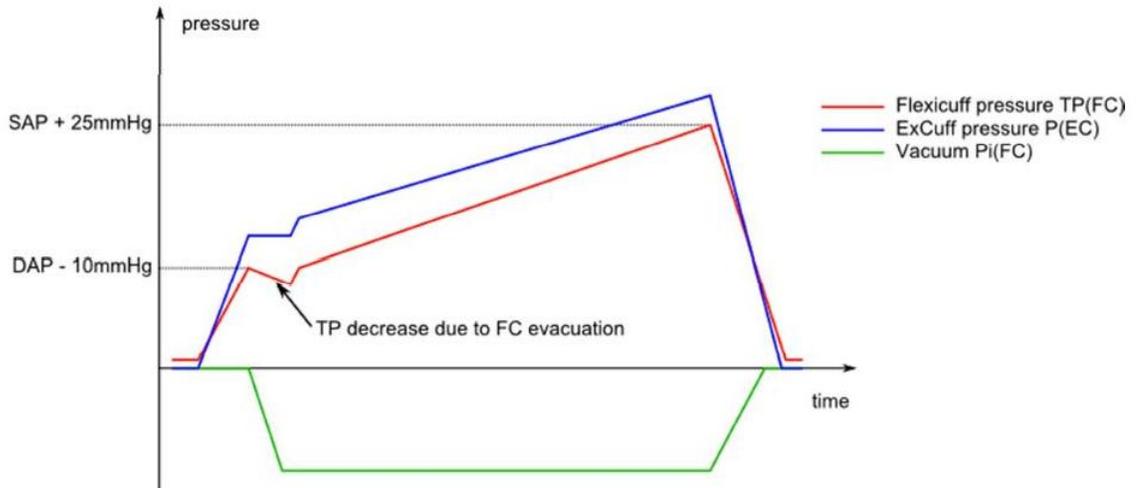


Abbildung 4: Ablaufplan des Messzyklus

Parallel zu jedem Messzyklus registrieren vorprogrammierte Sicherheitsprogramme den zeitlichen Verlauf des Messzyklus, die absoluten Gewebedrücke und die jeweilige Gewebedruckanstiegsrate, um im Bedarfsfall den Messvorgang abubrechen. Die Steuerung der Messzyklen erfolgt durch eine eigens dafür entwickelte Control Box (Steuereinheit) und die Aufzeichnung der Druckkurven durch einen Intellegio Bedsidemonitor (vergleiche Abbildung 5). Konstruktionsbedingt ähnelt die Durchführung der Messung einer klassischen, nicht-invasiven oszillometrischen Blutdruckmessung, wodurch eine benutzerfreundliche Anwendung, zum Beispiel durch das Pflegepersonal, ermöglicht wird [25].

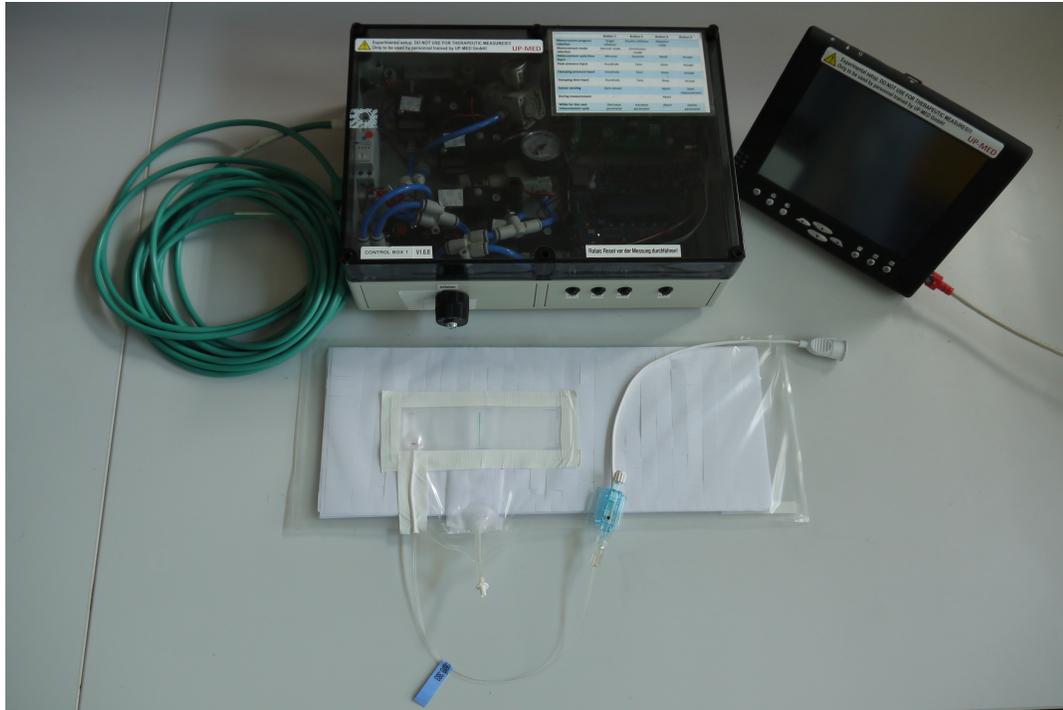


Abbildung 5: Messinstrumentarium mit Flexicuff-Manschette (unten), Control Box (oben) und Intellegio Bedsidemonitor (rechts)

2.2.2 Bisheriger Entwicklungsstand

Die grundlegende Realisierbarkeit des Systems wurde in einer ersten Studie an 38 Probanden getestet. Als Hauptergebnis konnte dabei festgestellt werden, dass es mit dem Flexicuff-System prinzipiell möglich ist, ein reproduzierbares, qualitativ hochwertiges Signal zu erhalten und daraus eine interpretierbare Gewebedruckkurve abzuleiten (vergleiche Abbildung 6).

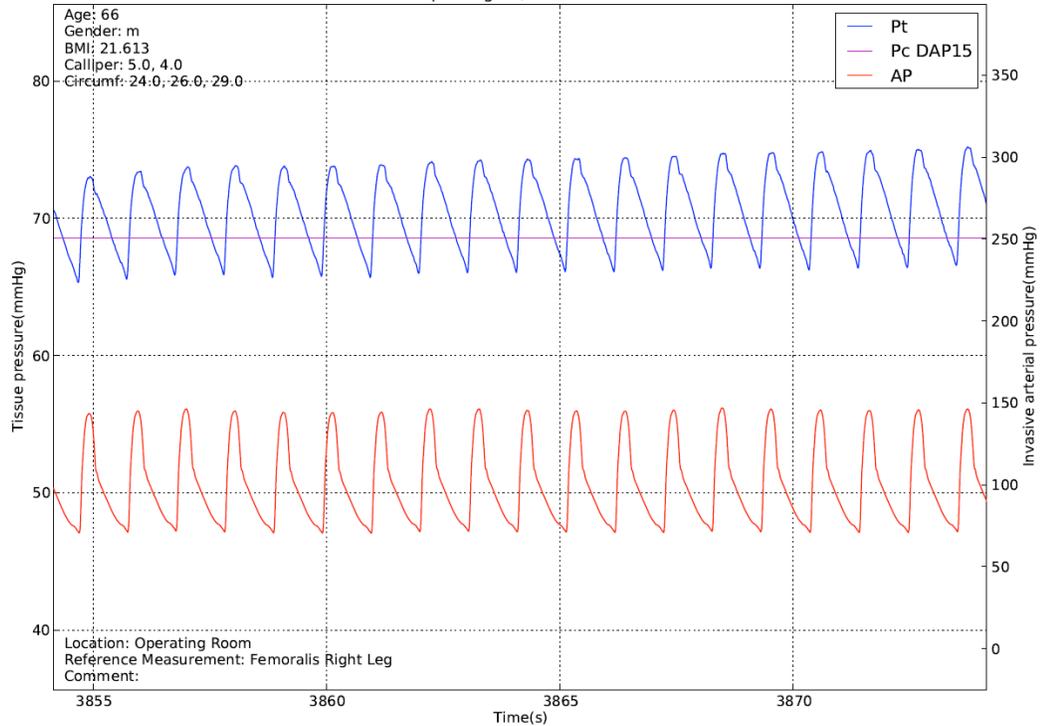


Abbildung 6: Kurvenverlauf registriert durch die Flexicuff-Manschette (oben) und durch die invasive Referenzmethode (unten)

Die Validierung und Analyse der Herz-Lungen-Interaktionsparameter erforderte vergleichende Untersuchungen an volumenkontrolliert beatmeten Patienten. In diesem Zusammenhang wurde das Flexicuff-System in den Operationssälen des Klinikums Großhadern an 139 kardiovaskulär gesunden Patienten, die sich einer neurochirurgischen Operation unterzogen, getestet. Die Datenauswertung erfolgte in Bezug zu der standardmäßig durchgeführten kontinuierlichen invasiven Blutdruckmessung. Neben der Feststellung, dass es mittels eines eigens entwickelten Kalibrierungsalgorithmus möglich ist, anhand der Gewebedrucksignale des Flexicuff-Systems eine naturgetreue Pulsdruckkurve zu generieren (vergleiche Abbildung 6), konnten weitere entscheidende Funktionsparameter, wie zum Beispiel die ideale Höhe des anzulegenden Vakuums (-750mbar), ermittelt werden.

Der entwickelte Kalibrierungsalgorithmus beinhaltet mehrere mathematische Analyseschritte, um die generierten Daten der Gewebedruckmessung für eine Regressionsrechnung zu verwenden und letztlich auf eine äquivalente Berechnungsformel der Pulsdruckvariation zu schließen.

Bedingt durch den kontinuierlichen Druckanstieg während des Messzyklus, besteht der erste Schritt der softwaregestützten Gewebedruckkurvenanalyse aus einer Linearisierung des ansteigenden Signalverlaufs (vergleiche Abbildung 7) durch Subtraktion

der jeweiligen Steigung.

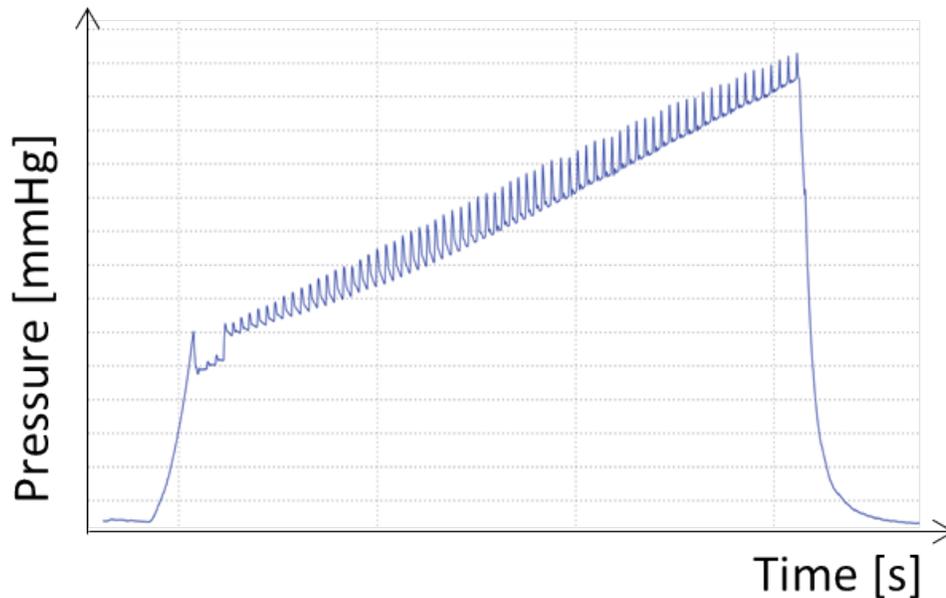


Abbildung 7: Nativer Gewebedruckkurvenverlauf vor Subtraktion der Steigung

Die darauffolgende graphische Auftragung der gemessenen Druckschwankungen als Funktion gegen den durch die externe Manschette erzeugten Klemmdruck, ergibt einen glockenförmigen Verlauf, der innerhalb der Messperiode um einen Mittelwert oszilliert. Innerhalb dieser Funktion kann einerseits, bedingt durch die Herzaktion und den daraus resultierenden Pulsdruck, eine hochfrequente Schwankung und andererseits eine niederfrequente Schwankung, bedingt durch die zyklischen Druckänderungen der Atmung, aufgezeichnet werden. Anschließend wird, basierend auf den hochfrequenten Pulsdruckschwankungen des Messzyklus, eine Hüllkurve erstellt, die durch Anwendung eines niederfrequenten Signalfilters den oszillierenden Kurvenverlauf glättet (vergleiche Abbildung 8).

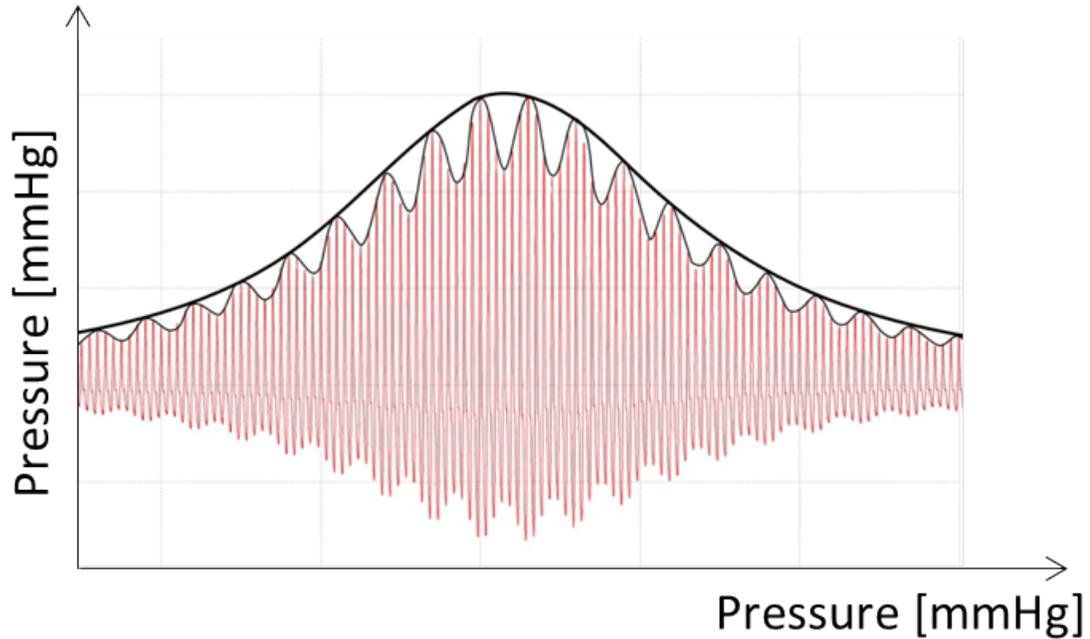


Abbildung 8: Glockenförmiger Gewebedruckkurvenverlauf mit glättender Hüllkurve

Der nächste Schritt beruht auf einer Ausgleichsrechnung nach Cauchy-Lorentz, um die atemzyklusabhängigen Auswirkungen auf den Pulsdruck zu eliminieren und einen idealisierten Pulsdruckkurvenverlauf zu erhalten, wobei sich folgende Funktion ergibt:

$$f(p) = \frac{a_1}{1 + \left(\frac{p_1 - f_{max}}{f_1}\right)^2}$$

Die Funktion wird dabei gegen den Messdruck p aufgetragen und beinhaltet vier Parameter:

- p_1 = Messdruck
- a_1 = die Amplitude der glockenförmigen geglätteten Hüllkurve
- f_{max} = die Lokalisation des Amplitudenmaximums auf der Klemmdruckachse
- f_1 = die Halbwertsbreite des Amplitudenmaximums

Die Auswahl der drei Parameter (a_1 , f_{max} , f_1) erfolgt durch die mathematische Methode der kleinsten Quadrate mit Hilfe des numerischen Optimierungsalgorithmus nach Levenberg und Marquardt.

In Analogie zu den vorhergehend genannten Schritten erfolgt in gleicher Weise die Erstellung einer Hüllkurve sowie die anschließende Ausgleichsrechnung für die niederfrequente, atemzyklusabhängige Pulsdruckschwankung. Um eine mögliche statistische Verzerrung zu vermeiden, basiert die Ausgleichsrechnung ebenfalls auf einer Cauchy-Lorentz-Funktion mit Anwendung des Levenberg-Marquardt-Algorithmus, sodass sich daraus folgende Formel ergibt:

$$g(p) = \frac{a_2}{1 + \left(\frac{p_2 - g_{max}}{f_2}\right)^2}$$

Diese Funktion wird ebenfalls gegen den Messdruck p aufgetragen und beinhaltet die vier Parameter:

- p_2 = Messdruck
- a_2 = die Amplitude der glockenförmigen geglätteten Hüllkurve
- g_{max} = die Lokalisation des Amplitudenmaximums auf der Klemmdruckachse
- f_2 = die Halbwertsbreite des Amplitudenmaximums

Somit resultiert eine Funktion $f(p)$, die die Pulsdruckschwankung, bedingt durch die reine Herzaktion, abbildet und eine Funktion $g(p)$, welche die atemzyklusspezifische Pulsdruckschwankung berücksichtigt (vergleiche Abbildung 9).

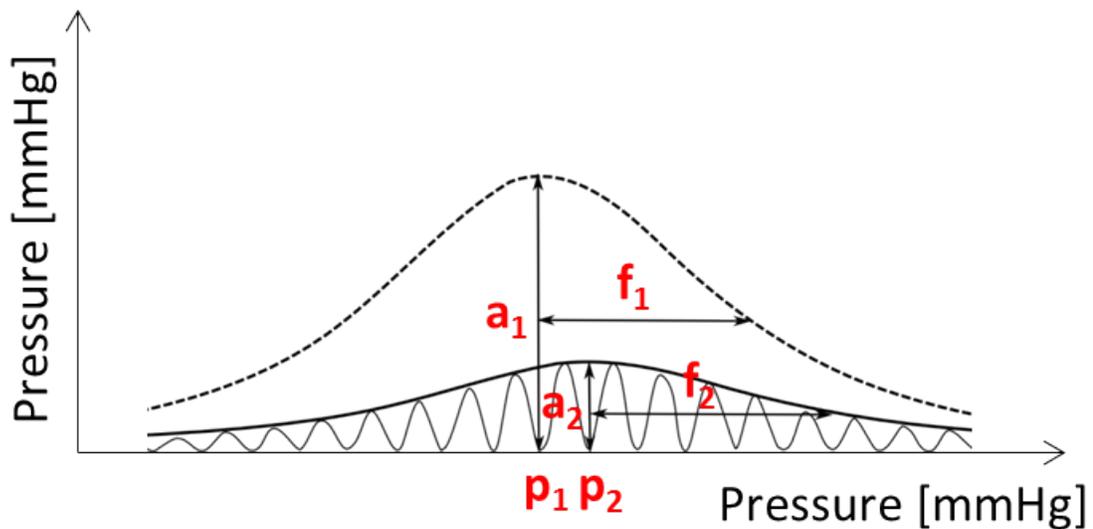


Abbildung 9: Gewebedruckkurve mit pulsdruckbedingter und atemzyklusabhängiger Druckschwankung

Im Rahmen des vorletzten Analyseschrittes werden die beiden Cauchy-Lorentz Funktionen in Beziehung zueinander gesetzt, um dadurch einen Volumenresponsibilitätsparameter (VR) zu generieren:

$$\text{VR} = \frac{a_1}{a_2} * 100\%$$

Abschließend wird VR für eine mathematische Regression verwendet und dadurch auf eine modellierte Berechnungsformel für die Pulsdruckvariation geschlossen, so dass Messungen mit dem Flexicuff-System es ermöglichen, einen dynamischen Herz-Lungen-Interaktionsparameter, der es erlaubt, eine Volumenresponsibilität vorherzusagen, mit folgender Formel zu generieren [28]:

$$\text{modelliertes PPV} = \alpha * \text{VR} + \beta^{13}$$

Zusammenfassend konnten diese Untersuchungen belegen, dass das Flexicuff-System sowohl konzeptionell als auch technisch in der Lage ist, Parameter des erweiterten hämodynamischen Monitorings nicht-invasiv zu erfassen [31, 32, 30].

2.2.3 Zielsetzung des Systems

Durch diskontinuierliche Messungen in kurzen Abständen sollen neben den klassischen Herz-Kreislaufparametern, wie dem systolischen arteriellen Blutdruck, dem diastolischen arteriellen Blutdruck, der Pulsrate und dem arteriellen Mitteldruck, vor allem auch Parameter des erweiterten hämodynamischen Monitorings, wie der Pulsdruck und die Pulsdruckvariation¹⁴, erfasst werden können. Unter Berücksichtigung von speziell entwickelten Algorithmen und biometrischen Daten soll das Spektrum der Parameter langfristig um die Werte PCCO¹⁵, das Schlagvolumen sowie den systemischen vaskulären Widerstand ergänzt werden.

Dabei soll insbesondere durch die exakte Erfassung der Kernparameter:

- **arterieller Mitteldruck (MAP)**
- **Herzindex (CI)**
- **Pulsdruckvariation (PPV),**

¹³ $\alpha = \text{Kalibrierungsfaktor}, \beta = \text{Kalibrierungskoeffizient}$; beide ermittelt durch die mathematische Regression anhand eines Kalibrierungsdatensatzes von Patienten mit großen PPV-Veränderungen

¹⁴Bedingt durch die nicht-invasive Messmethode wird durch einen speziellen Algorithmus eine modellierte Variante der Pulsdruckvariation generiert

¹⁵Pulse Contour Cardiac Output

der Einsatz des Flexicuff-Systems während operativer Eingriffe zur Optimierung der Hämodynamik beitragen und somit das postoperative Outcome des Patienten positiv beeinflussen.

Diese Zielsetzung wird durch eine aktuelle Arbeit von Salzwedel und Kollegen [10] gestützt, die im Rahmen einer multizentrischen Studie zeigen konnten, dass eine zielgerichtete Optimierung der Hämodynamik während relevanter viszeralchirurgischer Eingriffe dazu beiträgt, postoperative Komplikationen wie zum Beispiel systemische Entzündungsreaktionen zu reduzieren. Konkret leiteten Salzwedel et al. aus diesen Ergebnissen einen Algorithmus ab, der es dem Anästhesisten erlaubt, basierend auf den drei Parametern MAP, CI und PPV, sowohl den aktuellen Volumenstatus des Patienten zu erfassen (vergleiche Abbildung 10a), als auch durch regelmäßige Reevaluationen (vergleiche Abbildung 10b) therapeutische Maßnahmen patientenadaptiert vorzunehmen.

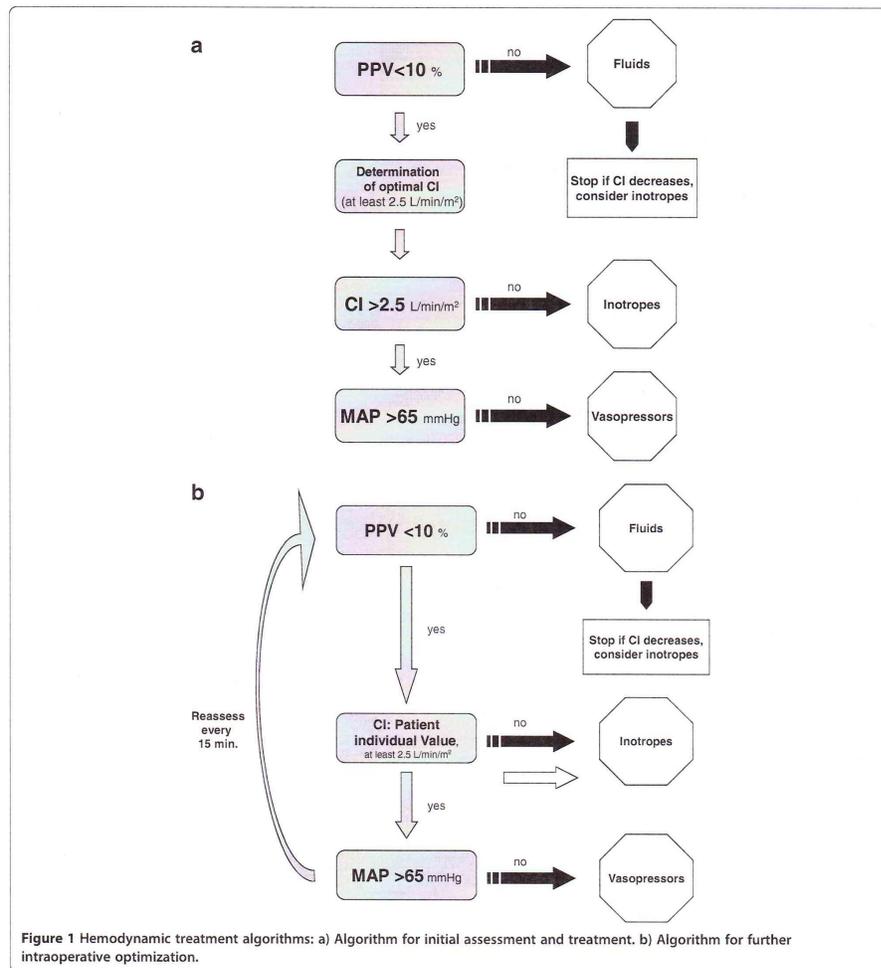


Abbildung 10: Algorithmus nach Salzwedel et al.[10]

2.3 Fragestellung

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, zu untersuchen, wie das bestehende System technologisch verändert werden kann, um sowohl die Qualität des Gewebedrucksignals zu verbessern als auch eine optimale hydraulische Ankopplung des Oberarms an das Flexicuff-Messsystem zu erzielen. Grundlegende Prämisse war einerseits die prinzipielle Leistungsfähigkeit des Flexicuff-Systems nicht zu beeinträchtigen sowie andererseits weiterhin eine einfache und benutzerfreundliche Handhabung zu garantieren. Insbesondere resultierten daraus zwei Fragestellungen:

1. *Wie kann die externe Manschette verbessert werden, um eine optimale Signalaufnahme über dem pulsatilen Bereich der Arteria brachialis zu erzielen?*
2. *Welchen Einfluss übt die individuelle Oberarmgeometrie auf das Gewebedrucksignal aus und inwiefern kann dies durch konstruktive Modifikationen der Flexicuff-Oberarmmanschette berücksichtigt werden?*

3 Methodik

Im Rahmen der systematischen Analyse der bisherigen Entwicklungsschritte zeigte sich, dass sich die externe pneumatische Manschette aufgrund materieller Eigenschaften ungünstig auf die Messergebnisse beziehungsweise den Verlauf der Gewebedruckkurven auswirkt. Zusätzlich erwies sich die bisherige Kombination aus Flexicuff und externer zylindrischer pneumatischer Manschette als nur bedingt anpassungsfähig an die individuell komplexe Oberarmgeometrie. Daraus resultierte die Suche nach technologischen Verbesserungen um das Gewebedrucksignal zu optimieren und Untersuchungen der biometrischen Daten, um den bisher ungenügend berücksichtigten anatomischen Gegebenheiten gerechter zu werden. Diese beiden Entwicklungsschritte werden im Folgenden erläutert.

3.1 Analyse der Oberarmgeometrie

Im Zuge des Vorhabens, eine optimale hydraulische Ankopplung des Sensorelements an das Gewebe zu erreichen, erfolgte eine systematische Analyse der dokumentierten biometrischen Daten. Diesbezüglich wurde von jedem Probanden der Body-Mass-Index, die innere Oberarmlänge von Axilla bis Ellenbeuge (Strecke A in Abbildung 11), die äußere Oberarmlänge von Acromion bis Olecranon (Strecke B in Abbildung 11), der proximale (Strecke E in Abbildung 11), zentrale (Strecke D in Abbildung 11) und distale (Strecke C in Abbildung 11) Oberarmumfang, die Dicke des subkutanen Fettgewebes sowie das jeweilige Geschlecht in Beziehung zu den berechneten Messwerten (Cal_PP-Werte, Definition vergleiche Tabelle 2) gesetzt und anschließend auf das Vorliegen einer statistisch signifikanten Korrelation untersucht. Nachdem in voran gegangenen Projektabschnitten die Auswertung des Probandenkollektivs für keinen dieser biometrischen Werte eine signifikante Korrelation mit den Gewebedruckparametern nachweisen konnte, erfolgte die Untersuchung eines möglichen Zusammenhangs zwischen dem Steigungswinkel des Oberarms und dem Body-Mass-Index, beruhend auf der empirischen Feststellung, dass mit steigendem Body-Mass-Index die Oberarme eine zunehmend konische Form annehmen.

Zur Verifizierung dieser Beobachtung folgte die idealisierte Betrachtung des Oberarms als Kegelstumpf, um eine mathematisch korrekte Berechnung des Steigungswinkels alpha mit folgender Formel:

$$\alpha = \arctan * \left[\frac{\left(\frac{E}{2\pi}\right) - \left(\frac{C}{2\pi}\right)}{F} \right],$$

durchzuführen (vergleiche Abbildung 11 und 12).

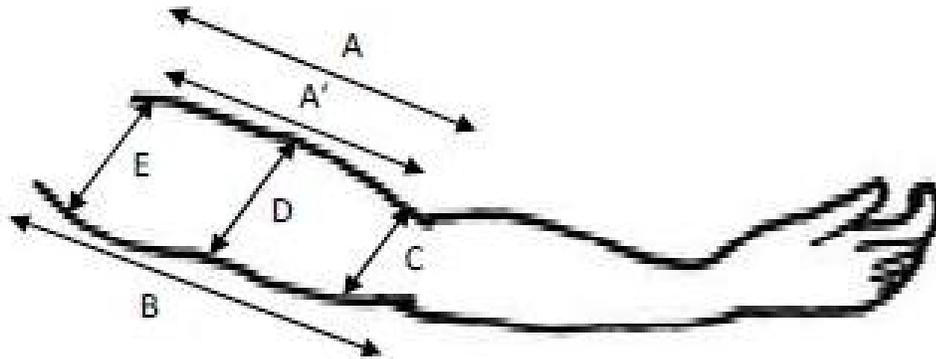


Abbildung 11: Schematische Darstellung der biometrischen Messpunkte

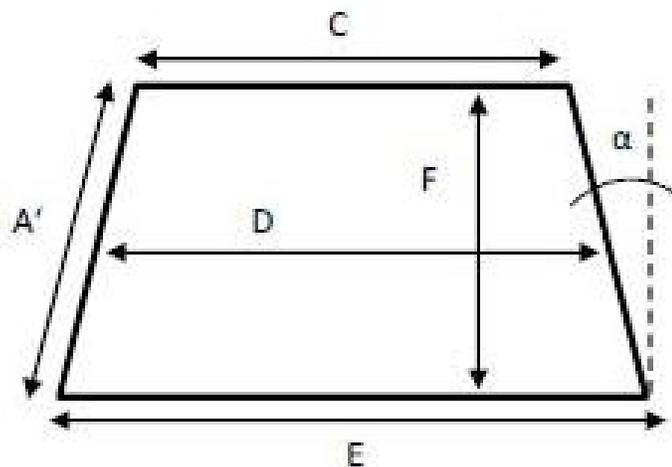


Abbildung 12: Schematische Betrachtung des Oberarms als Kegelstumpf

Zusätzlich zeigten sich in vorhergehenden Messungen bei Patienten mit großen Armumfängen Schwierigkeiten beim Anlegen des Flexicuffs, ausgedrückt in niedrigen initialen Anlegedrücken und ein der konischen Armform geschuldeter Abstand zwischen Flexicuff und distalem Oberarm. Aufgrund dessen erfolgte die Entscheidung, eine konische Flexicuff-Manschette zu entwickeln, mit dem Ziel, der individuellen Geometrie des Arms gerechter zu werden und durch bessere Anpassungsverhältnisse eine größere Signalamplitude der Gewebedruckkurve zu erreichen. Hierfür wurde der Median der Oberarmsteigungen der Probandenarme ermittelt und der konischen Manschettenentwicklung zugrunde gelegt.

3.2 Funktionsprinzip des Zuggurt-Systems

Innerhalb dieses Entwicklungsschrittes wurde die bisherige pneumatische externe Manschette durch eine elektromechanisch betriebene Zuggurt-Manschette ersetzt (vergleiche Abbildung 13). Im Gegensatz zu den bisher verwendeten Manschetten erfolgt die Aufbringung des nötigen Messdruckes nicht mehr durch externes, pneumatisches Anpressen der Flexicuff-Manschette, sondern durch eine elektromechanisch gesteuerte tangentielle Verkürzung des Zuggurt-Systems und konsekutiv des darunter anliegenden Flexicuffs. Neben der Möglichkeit, durch die Verwendung von zugsteifen Materialien, den Kompressionsdruck gleichmäßig auf die gesamte Fläche des Flexicuffs zu übertragen, kann durch die konstruktionsbedingte tangentielle Kraftübertragung eine mögliche Faltenbildung im Flexicuff verhindert und somit letztlich die Signalqualität verbessert werden. Darüber hinaus erlaubt die exakte elektronische Steuerbarkeit der Druckanstiegs- und -abfallraten eine verbesserte Anpassungsfähigkeit und demzufolge eine größere Unabhängigkeit von der Oberarmgeometrie und der Manschettengröße. Folglich kann dadurch eine höhere, benutzerunabhängige Reproduzierbarkeit der Systemanlage gewährleistet werden [26].

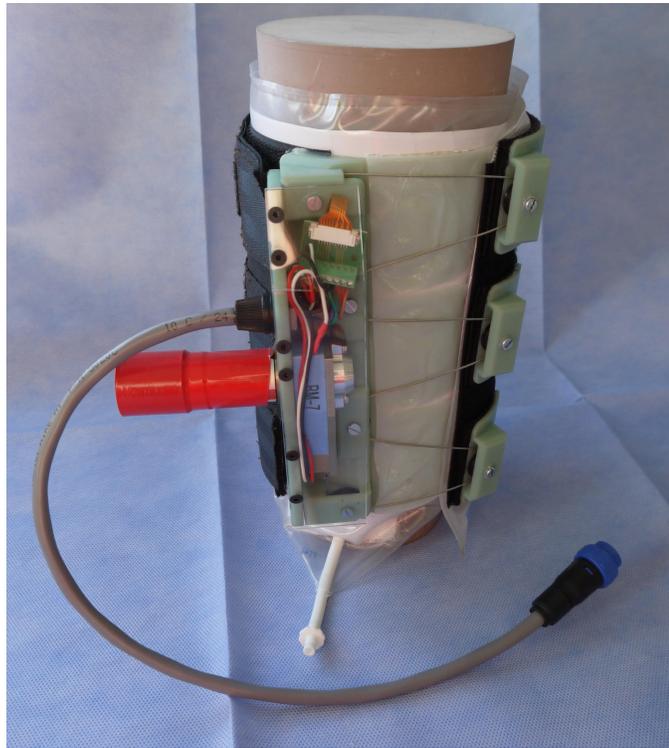


Abbildung 13: Zuggurt-System mit Flexicuff-Manschette angelegt an Oberarmmodell

3.3 Entwicklung eines kunststoffgeschalteten Flexicuffs

Neben der Entwicklung eines Zuggurt-Systems zur Optimierung des Gewebedrucksignals bei gleichzeitiger Minimierung einer möglichen artefaktträchtigen Faltenbildung des Flexicuffs, verfolgte dieser Projektabschnitt einen konzeptionell andersartigen Lösungsansatz mit gleicher Zielsetzung.

Konkret wurde den Ergebnissen der Analyse der Oberarmgeometrie Rechnung getragen, indem nicht nur ein konisch geformter Flexicuff verwendet wurde, sondern gleichzeitig eine konische, externe pneumatische Manschette konstruiert werden konnte. Zusätzlich wurde zwischen die Flexicuff-Manschette und die externe pneumatische Manschette ein vorgeformtes Kunststoffschalenelement integriert und diese drei Bestandteile jeweils fest miteinander verschweißt (vergleiche Abbildung 14 und 15).



Abbildung 14: Kunststoffschalenelemente



Abbildung 15: Kunststoffgeschalter Flexicuff

Dadurch sollte die Stabilität des gesamten Systems erhöht werden und eine homogene Druckverteilung auf die Flexicuff-Manschette während der Kompressionsphase der externen pneumatischen Manschette ermöglicht werden.

Aufgrund der Tatsache, dass die Komponenten des Systems fest miteinander verbunden sind und somit hinsichtlich der Handhabung die Ähnlichkeit zu einer konventionellen Blutdruckmanschette erhalten bleibt, bietet das kunststoffgeschaltete Flexicuff-System eine prinzipiell gleichwertige Benutzerfreundlichkeit und verspricht dadurch eine hohe Benutzerakzeptanz [27].

3.4 Studiendesign und Probandenkollektiv

Bei den nachfolgend erläuterten Vergleichstests handelt es sich um prospektive nicht-randomisierte Machbarkeitsstudien, die in den Testlaboratorien der UP-MED GmbH durchgeführt wurden.

Der Testabschnitt zur Evaluation der Detailgetreue des Gewebedruckkurvensignals durch vier klinische Experten erfolgte verblindet und randomisiert.

Das Probandenkollektiv der Testreihe des Zuggurt-Systems bestand aus zwei weiblichen und acht männlichen Herz-Kreislauf gesunden Probanden im Alter von 21 bis 60 Jahren. Die Vergleichstests des kunststoffgeschalteten Flexicuffs erfolgten an neun

weiblichen und acht männlichen kardiovaskulär gesunden Probanden im Alter von 25 bis 68 Jahren. Für die Berechnung des Steigungswinkels der konischen Manschette wurden zusätzlich die biometrischen Daten aus vorhergehenden Arbeitspaketen berücksichtigt, sodass hierfür insgesamt 125 Probandendaten (60 männliche Probanden, 65 weibliche Probanden) herangezogen werden konnten.

Sowohl der Testaufbau als auch der Testablauf erfolgte unter standardisierten Bedingungen, um eine möglichst hohe Vergleichbarkeit der Testergebnisse zu gewährleisten. Hierfür wurde für jeden Test ein detaillierter Testplan erstellt, einheitliches Messinstrumentarium verwendet und die Zahl der unterschiedlichen Anwender auf drei, mit dem Flexicuff-System vertraute Mitarbeiter beschränkt. Neben der generellen Gerätefunktionalität wurden, ebenfalls vor jedem Test, die Sicherheitssysteme des Zuggurt-Systems durch manuelle Simulation von Gefahrensituationen, wie zum Beispiel eines erhöhten Gewebedrucks, hinsichtlich deren ordnungsgemäßer Funktion überprüft. Anschließend wurde die Flexicuff-Manschette mit zugehörigem Drucksensor in standardisierter Position gelagert und ein Nullabgleich der Druckwerte zwischen der Control Box und dem Intellegio Bedsidemonitor durchgeführt. Die Probanden wurden alle in gleicher Art und Weise auf einem Liegestuhl platziert und in einer horizontalen Position mit beidseits um 90° abduzierten, gestreckten Armen gelagert. Darauf folgte die Messung des Oberarmumfangs (proximal, zentral, distal), der inneren und äußeren Oberarmlänge sowie des mittels Caliper festgestellten Fettanteils des Oberarms. Aufgrund der einheitlichen Platzierung der Flexicuff-Manschette am rechten Probandenoberarm wurden lediglich die rechtsseitigen biometrischen Oberarmmesswerte berücksichtigt und im Flexidat Softwaresystem¹⁶ gespeichert. Zusätzlich wurden Geschlecht, Alter, Körpergröße und Körpergewicht der Probanden erfasst und dokumentiert. Den Beginn jeder Messung bildete eine konventionelle oszillometrische Blutdruckmessung, welche aus jeweils drei rechts und links alternierenden Messungen bestand. Dadurch konnten relevante, das Messergebnis beeinflussende, intraindividuelle Blutdruckunterschiede ausgeschlossen werden. Die nicht-invasive Blutdruckmanschette wurde am linken Probandenarm belassen und anschließend am rechten Arm der Flexicuff angelegt. Als Anlegekriterien für eine korrekte Positionierung des Flexicuffs galten, dass dieser prinzipiell soweit proximal wie möglich und das Sensorpad über dem Verlauf der Arteria brachialis fixiert werden sollten.

Um initiale materialbedingte Anpassungsstörungen des Flexicuffs an den Oberarm zu minimieren, erfolgte die Durchführung eines einmaligen Anpassungszyklus. Dieser beinhaltete einen einphasigen, konstanten Druckanstieg bis 250mmHg, welcher für fünf Sekunden aufrechterhalten und die Flexicuff-Manschette gleichzeitig durch ein

¹⁶Programm zur Speicherung der Messdaten

erzeugtes Vakuum (-750mbar) versteift wurde. Der eigentliche Messzyklus begann mit einer weiteren Messung des Blutdrucks und der Herzfrequenz, um die notwendigen Einstellungsparameter, wie den maximalen Spitzendruck (25mmHg über dem systolischen Blutdruckwert) und den Wechsellpunkt zwischen schneller und langsamer Zyklusphase (10 mmHg unterhalb des diastolischen Blutdruckwerts), zu ermitteln. Den Endpunkt eines Messzyklus bildete wiederum eine Blutdruck- und Pulsfrequenzmessung, die sich unmittelbar an den abgeschlossenen Messzyklus anschloss und als orientierendes Qualitätskriterium für hämodynamische Stabilität während einer Messung herangezogen wurde.

Dieser Messablauf wurde, je nach Fragestellung, mehrfach wiederholt wobei zwischen den einzelnen Messzyklen eine mindestens einminütige Pause eingehalten wurde. Im Hinblick auf eine unvermeidbare Beeinflussung der Messergebnisse durch die Probanden selbst, wurde versucht, diese durch die Vorgabe von einheitlichen Verhaltensregeln während des Messzyklus zu minimieren. Konkret bedeutete dies, dass die Probanden während der Messungen entspannt und bewegungsfrei liegen sollten. Gleichzeitig sollte, soweit möglich, auf eine gleichmäßige und ruhige Atmung geachtet sowie nicht gesprochen werden. In den Fällen, in denen probandenbedingte Artefakte registriert wurden, erfolgte ein sofortiger Abbruch mit anschließender Wiederholung der Messung.

3.4.1 Vergleichstest Zuggurt-System versus pneumatische Manschetten

Die konzeptionelle Überprüfung der Leistungsfähigkeit des neuartigen Zuggurt-Systems gegenüber dem bisherigen System erfolgte durch zwei Vergleichstests. Hierfür wurden zwei unterschiedliche Varianten (V1.0 und V1.1) des Zuggurt-Systems im Prototypenstadium verwendet.

Dieser Testabschnitt beinhaltete den quantitativen und qualitativen Vergleich zwischen den bisher verwendeten externen Manschetten und dem neu konzipierten Zuggurt-System. Basierend auf dem Vergleich von physiologischen Kurvendetails sowie den berechneten Parametern konnte die grundlegende Fragestellung, mit welchem System die statistisch signifikant besseren Ergebnisse erreicht werden können, untersucht werden. Zu diesem Zweck wurden zwei Messpakete durchgeführt. Das erste Messpaket (MP1) bestand aus insgesamt acht Probanden (zwei weibliche, sechs männliche Probanden) mit einem mittleren Alter von 26 Jahren (23;31) und jeweils acht durchgeführten Einzelmessungen (insgesamt n=64). Verglichen wurde hierbei die Version V1.0 des Zuggurt-Systems, bestehend aus einer einzelnen Gurtmanschette, mit der herkömmlichen pneumatischen Manschette. Für jeden Probanden wurden vier Messpaare gebildet, wobei ein Messpaar jeweils aus einer Zuggurt-Messung und

einer zeitlich eng korrelierenden Manschetten-Messung bestand.

Das zweite Messpaket (MP2) umfasste ebenfalls insgesamt acht Probanden (zwei weibliche, sechs männliche Probanden) mit einem mittleren Alter von 25 Jahren (21;31) und jeweils zwölf durchgeführten Einzelmessungen (insgesamt $n=96$). Hierbei wurden zwei penumatische Manschetten von unterschiedlichen Herstellern (Casmed, Duracuff) und die Zuggurt-System-Versionen V1.0 und V1.1 jeweils untereinander verglichen. Die Zuggurt Version V1.1 entspricht einer konzeptionellen Weiterentwicklung der Version V1.0 und besteht nicht mehr aus einer Gurtmanschette, sondern aus drei einzelnen kleineren Gurtbändern.

Pro Proband und jedem der vier verwendeten Systeme erfolgten jeweils drei Einzelmessungen.

3.4.2 Vergleichstest konische versus zylindrische Manschetten

Innerhalb von Messpaket 3 (MP3) wurde analysiert, ob die neue konische Form des Flexicuffs die theoretisch berechneten Anpassungsvorteile im Rahmen eines Vergleichstests mit den zylindrischen Flexicuffs bestätigen kann. Ausgewertet wurden insgesamt 120 Messungen von zehn Probanden (zwei weibliche, acht männliche Probanden) mit einem mittleren Alter von 29 Jahren (23;60). Neben der Zuggurt-Version V1.0, verbunden mit einem konischen Flexicuff, wurden zwei pneumatische Manschetten verwendet, wobei hierbei die externe Manschette Dura-Cuf¹⁷ mit einem zylindrischen Flexicuff und die externe Manschette Boso¹⁸ mit einem konischen Flexicuff kombiniert wurden. Zusätzlich erfolgte nach jeder Messung mit dem Zuggurt-System eine weitere Messung mit selbigem, jedoch ohne dieses neu anzulegen. Analog zu Messpaket zwei wurden ebenfalls für jeden Probanden und jede der vier Konfigurationen jeweils drei Messungen durchgeführt.

3.4.3 Vergleichstest kunststoffgeschalte Flexicuffs versus Standardflexicuff

Mittels eines Vergleichstests zwischen dem Standardflexicuff (FC-3a) und zwei unterschiedlichen Varianten des kunststoffgeschalten Flexicuffs (FC-3b und FC-3c), sollte eine statistisch signifikante Überlegenheit dieser konzeptionellen Weiterentwicklung überprüft werden. Während der Standardflexicuff FC-3a aus einer konischen Flexicuff-Manschette in fester Verbindung mit einer konischen externen Manschette bestand, wurde in die beiden Varianten FC-3b und FC-3c jeweils eine zusätzliche, vorgeformte Kunststoffschale integriert, wobei die Variante FC-3b aus einer einteili-

¹⁷General Electric Company, USA

¹⁸Bosch + Sohn GmbH und Co. KG, Deutschland

gen Schalenkomponente und die Variante FC-3c aus einer dreiteiligen Schalenkomponente bestand (vergleiche Abbildung 16).

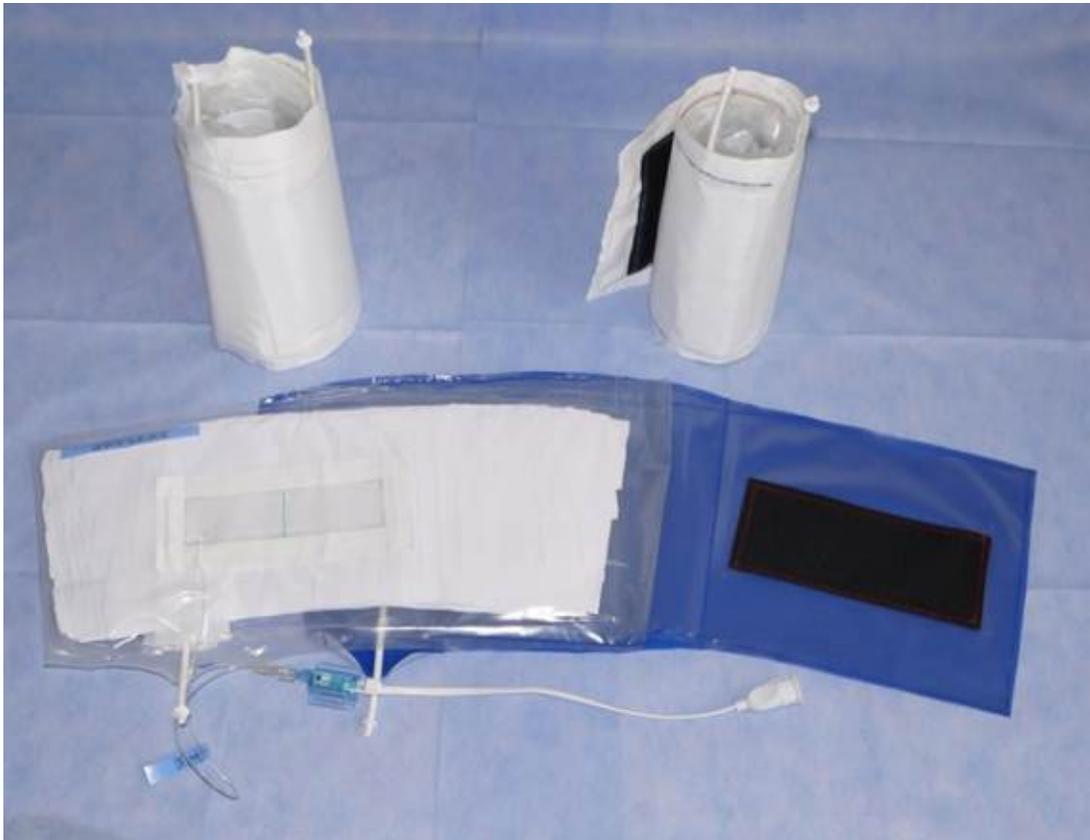


Abbildung 16: Vergleichstest kunststoffgeschaltete Flexicuffs, FC-3b (links), FC-3c (rechts) und FC-3a (vorne)

Des Weiteren wurden durch eine verblindete, randomisierte Subuntersuchung die abgeleiteten Gewebedruckkurven hinsichtlich deren Qualität und physiologischer Detailtreue durch vier klinisch erfahrene Experten bewertet.

Die Datengenerierung erfolgte anhand von insgesamt 17 Probanden (neun weibliche, acht männliche Probanden) mit einem mittleren Alter von 45 Jahren (25;68). Für jeden Probanden und jede Flexicuffvariante (FC-3a, FC-3b, FC-3c) wurden jeweils drei alternierende Messungen durchgeführt, sodass im Gesamten 153 Messungen vorlagen.

Die qualitative Evaluierung des Gewebedruckkurvenverlaufs erfolgte deskriptiv mit einer Graduierung von eins bis drei:

- Grad eins: hervorragender Kurvenverlauf mit deutlich abgrenzbarer Dikrotie der Pulswelle im physiologisch relevanten Messbereich.
- Grad zwei: guter Kurvenverlauf mit in der Mehrzahl der Fälle abgrenzbarer Dikrotie der Pulswelle.
- Grad drei: mäßiger Kurvenverlauf mit kaum abgrenzbaren Details.

Für jede Bewertung der drei Flexicuffvarianten wurde der Mittelwert gebildet und die Ergebnisse der vier Experten statistisch miteinander verglichen.

Neben den qualitativen und quantitativen Untersuchungen der Gewebedruckkurven der einzelnen Flexicuffvarianten wurde im Rahmen dieses Testabschnitts zusätzlich der Druck der externen Manschette in Beziehung zum gemessenen Gewebedruck gesetzt, um aus dem daraus resultierenden Quotienten Rückschlüsse auf den erforderlichen Anpressdruck der externen Manschette zu ziehen.

3.5 Datenauswertung und Statistik

Die Speicherung der ermittelten Messdaten erfolgte zunächst durch ein mit dem Intellegio Bedsidemonitor verknüpftes Speichermedium, von welchem die Daten nach Beendigung einer vollständigen Probandenmessung auf einen Laptop übertragen wurden. Neben den Gewebedruckkurven wurden zusätzlich die gemessenen und im Flexidat hinterlegten biometrischen Daten auf den Laptop übertragen, um eine vollständige systematische Auswertung sowie eine Regressionsanalyse der Messdaten zu ermöglichen.

Die statistische Auswertung der Messergebnisse beinhaltete lediglich artefaktfreie Kurvenverläufe, sodass entweder Messungen direkt wiederholt wurden, sofern die Artefakte am Intellegio Bedsidemonitor erkennbar waren, oder aber nachträglich im Zuge der qualitativen Kurvenverlaufsauswertung von der statistischen Analyse ausgeschlossen wurden. Im Falle einer divergierenden Anzahl von auswertbaren Messungen zwischen dem Zuggurt-System und den pneumatischen Manschetten wurden diejenigen Messpaare mit der engsten zeitlichen Korrelation berücksichtigt. Prinzipiell ausgeschlossen wurden ebenfalls die Probandenmessungen, bei denen pro untersuchter Manschette nicht mindestens zwei auswertbare Messungen erzielt werden konnten.

Neben Kriterien für die Qualität der gemessenen Kurvenverläufe, erfolgte die quantitative Auswertung der Ergebnisse anhand der jeweiligen Messwerte für das Maximum

der Gewebedruckkurve (TPP_{max}), dem Quotienten zwischen dem arteriellen Mittel-
druck und dem Maximum der Gewebedruckkurve (Cal_PP) sowie der Lokalisation
des Maximums auf der Gewebedruckkurve (Position of TPP_{max}).

Im statistischen Vergleich der getesteten Systemvarianten wurden höhere Werte für
 TPP_{max} und niedrigere Werte für Cal_PP als Anhalt für eine verbesserte Signaler-
fassung gewertet.

Mittels des nicht-parametrischen Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests wurden für jeden
Probanden die Mittelwerte für Cal_PP, TPP_{max} und die Position des Maximums
von TPP auf statistisch signifikante Unterschiede ($p < 0,05$) untersucht. Die Korre-
lationsanalyse wurde mittels des Koeffizienten nach Pearson durchgeführt.

Eine Übersicht über die verwendeten Formeln zeigt Tabelle 2.

Parameter	Beschreibung	Berechnungsformel
APP_{pre}	arterieller Pulsdruck vor dem Messintervall	$SAP_{pre} - DAP_{pre}$
APP_{post}	arterieller Pulsdruck nach dem Messintervall	$SAP_{post} - DAP_{post}$
APP_{mean}	gemittelter arterieller Pulsdruck	$\frac{(APP_{pre} + APP_{post})}{2}$
DAP_{mean}	gemittelter diastolischer Blutdruck	$\frac{(DAP_{pre} + DAP_{post})}{2}$
SAP_{mean}	gemittelter systolischer Blutdruck	$\frac{(SAP_{pre} + SAP_{post})}{2}$
TPP_{max}	Maximum der Gewebedruckkurve	\approx Amplitude der Lorentz-Kurve * $\sqrt{2}$
Cal_PP	Relation zwischen arteriellem Pulsdruck und maximalem Gewebedruck	$\frac{APP_{mean}}{TPP_{max}}$
Position of TPP_{max}	Lokalisation des Maximums auf der Gewebedruckkurve	$\frac{Center\ of\ Lorentz\ Fit - DAP_{mean}}{APP_{mean}}$

Tabelle 2: Übersicht verwendeter Formeln

4 Ergebnisse

4.1 Konstruktion der konischen Manschette

Anhand der biometrischen Daten der 125 Probanden konnte ein medianer Steigungswinkel von $\alpha = 3,110^\circ$ zwischen dem distalen und proximalen Oberarmumfang berechnet werden (vergleiche Tabelle 3). Die zur Berechnung verwendeten Werte A bis E entsprechen den anatomischen Landmarken, die der biometrischen Datenerhebung zugrunde gelegt wurden und können Abbildung 11 und 12 (Gliederungspunkt 3.1) entnommen werden. Ergänzend zu den gemessenen biometrischen Daten, erfolgte die Berechnung der Strecke F mit Hilfe des Satzes des Pythagoras:

$$A'^2 = \left[\frac{(C - E)}{2} \right]^2 + F^2.$$

Aufgrund der Tatsache, dass die Breite der Flexicuff-Manschette nicht die komplette Distanz zwischen Acromion und Olecranon abdeckt und somit nicht der gemessenen Strecke A entspricht, wurde ein Pauschalwert von vier Zentimeter von der Strecke A abgezogen um diesen Sachverhalt Rechnung zu tragen und im Folgenden als Strecke A' definiert.

Ein signifikanter, geschlechtsspezifischer Unterschied ($p = 0,888$) konnte nicht festgestellt werden.

	$A[cm]$	$A'[cm]$	$B[cm]$	$C[cm]$	$D[cm]$	$E[cm]$	$(E-C)/F$	Oberarm- steigungswinkel α [°]
Mittelwert	22,692	18,692	32,408	25,456	28,616	32,044	0,057	3,235
Standardabweichung	2,232	2,232	2,724	1,913	2,147	2,034	0,015	0,872
Minimum	18,000	14,000	27,000	21,000	24,000	28,000	0,020	1,140
Maximum	27,000	23,000	40,000	31,500	34,000	28,000	0,104	5,938
Median	23,000	19,000	32,000	25,000	28,500	32,000	0,054	3,110
95%-Perzentile	26,000	22,000	37,000	28,400	32,000	35,000	0,083	4,747
90%-Perzentile	26,000	22,000	36,000	28,000	31,000	34,500	0,078	4,485
10%-Perzentile	20,000	16,000	29,000	23,000	26,000	29,000	0,040	2,280
5%-Perzentile	19,000	15,000	28,000	23,000	25,000	29,000	0,034	1,960

Tabelle 3: Übersicht der biometrischen Daten

Für die Entwicklung der konischen Flexicuff-Manschette konnten ein proximaler Radius von $S = 76,4$ cm, ein distaler Radius von $T = 92,4$ cm sowie ein Öffnungswinkel von $\beta = 26,0^\circ$ ermittelt werden. Den Berechnungen wurde die mathematische Betrachtung des Oberarms als Kegelstumpf (vergleiche Abbildung 17 und 18) zu Grunde gelegt, sodass folgende Berechnungsformeln zur Anwendung kamen:

- $L = 2\pi R = 31,5\text{cm}^{19}$; $R = \frac{31,5\text{cm}}{2\pi} = 5,013\text{cm}$
- $T = \frac{R}{\sin(\alpha)} = \frac{5,013\text{cm}}{\sin(3,110^\circ)} = 92,400\text{cm}$
- $S = T - W = 92,400\text{cm} - 16\text{cm} = 76,400\text{cm}$
- $\beta = \frac{L}{2\pi T} * 360^\circ = \frac{42\text{cm}}{2\pi * 92,400\text{cm}} * 360^\circ = 26,044^\circ$

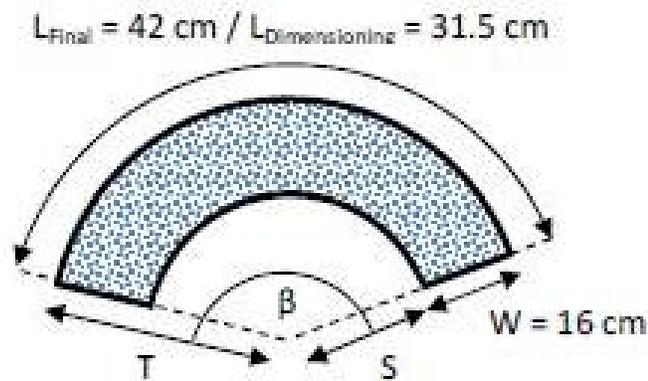


Abbildung 17: Geometrische Skizze zur Berechnung des Öffnungswinkels β

¹⁹ $L = 31,5\text{cm}$ entspricht dem mittleren Durchmesser zwischen Manschettengröße „Large“ = 35cm und „Small“ = 28cm

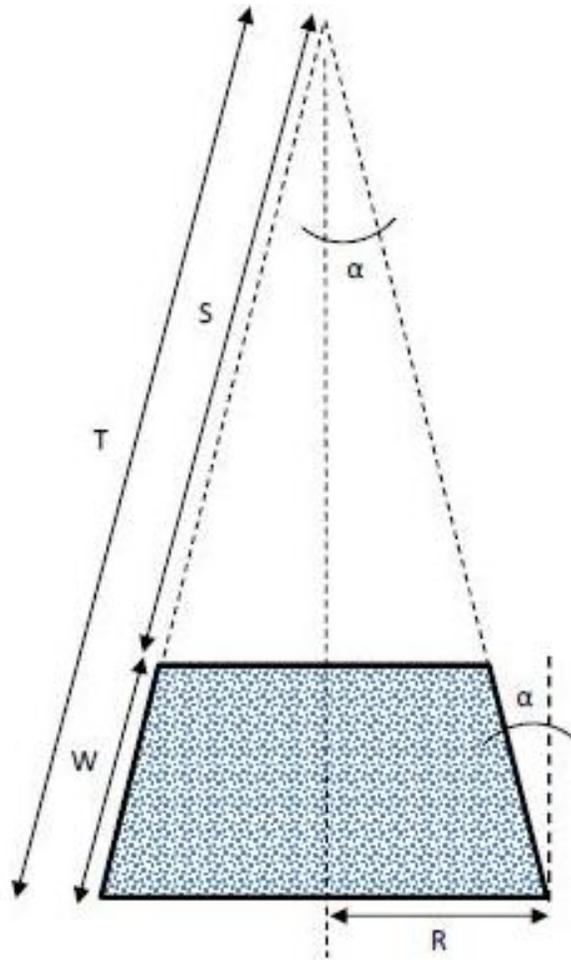


Abbildung 18: Geometrische Skizze zur Berechnung der Manschettenmaße

Die Korrelationsanalyse zwischen dem ermittelten Steigungswinkel α und den Body-Mass-Indices der Probanden konnte einen guten Zusammenhang (Korrelationskoeffizient $R^2 = 0,3955$) nachweisen (vergleiche Abbildung 19).

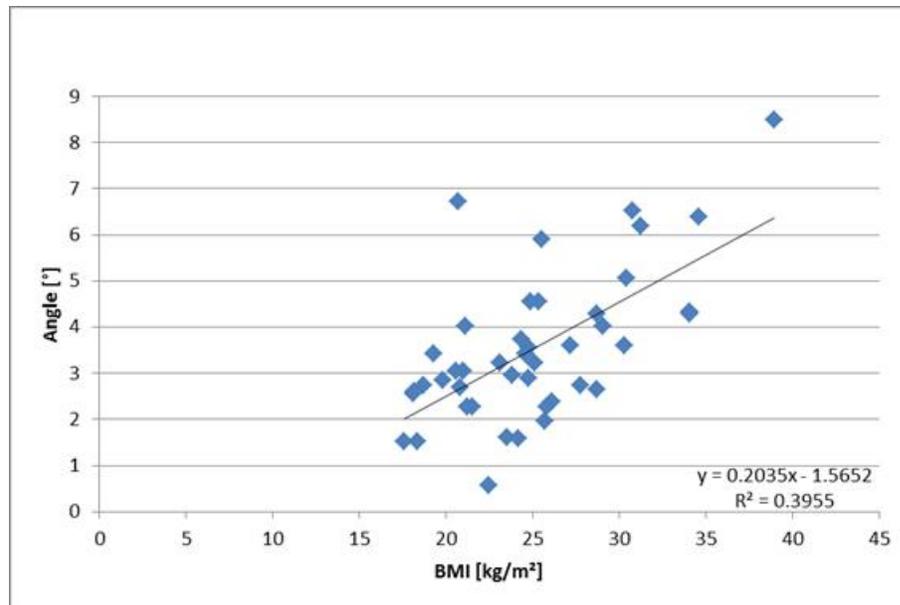


Abbildung 19: Korrelation des Steigungswinkels α mit dem Body-Mass-Index

Unter Berücksichtigung der ermittelten Daten und Maße erfolgte die Konstruktion einer konisch geformten Flexicuff-Manschette sowie einer konischen externen Manschette (vergleiche Abbildung 20).

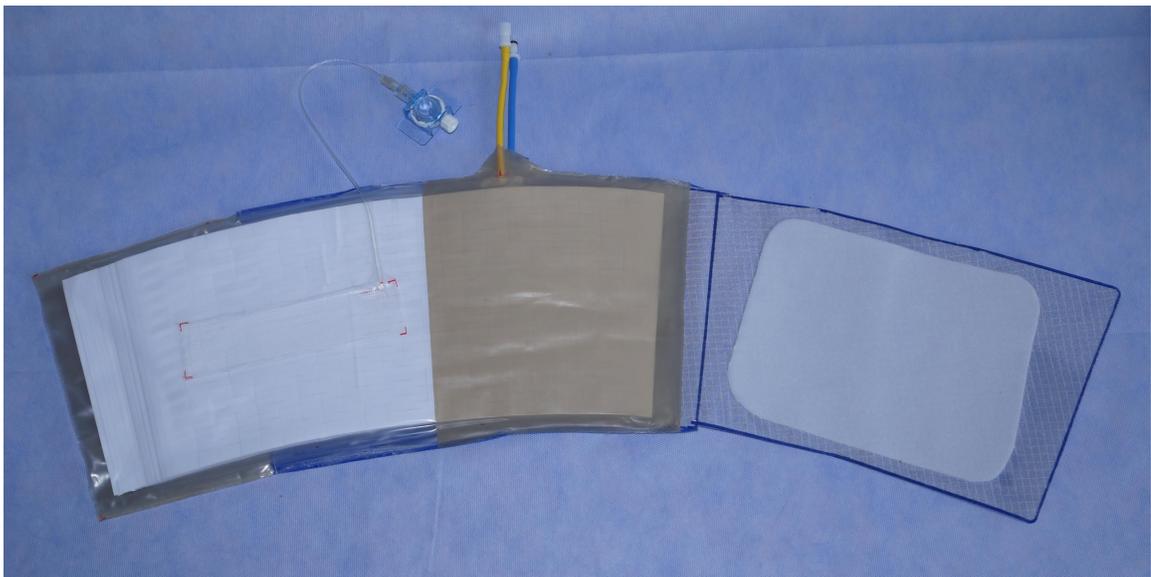


Abbildung 20: Konisch geformte Flexicuff-Manschette mit konischer externer Manschette

4.2 Zuggurt-System versus pneumatische Manschetten

4.2.1 Messpaket 1

Zielsetzung dieser Messreihe war die Überprüfung der Leistungsfähigkeit der neu konzipierten Zuggurt-Manschette im Vergleich zu einer herkömmlichen pneumatischen Manschette.

Von den durchgeführten 64 Messungen wurden 13 Messungen des Zuggurt-Systems und eine Messung der pneumatischen Manschette ausgeschlossen, sodass letztlich 50 verwertbare Messungen vorlagen.

Die Betrachtung der Mittelwerte des Zuggurt-Systems und der Mittelwerte der pneumatischen Manschetten ergab höhere TPP_{max} Werte (13,72 versus 12,54) und niedrigere Cal_PP Werte (3,57 versus 3,88) bei Verwendung des Zuggurt-Systems (vergleiche Tabelle 4).

Definitionsgemäß entspricht Cal_PP dem Quotient aus dem arteriellen Mitteldruck geteilt durch das Maximum der Gewebedruckkurve (vergleiche Tabelle 2, Gliederungspunkt 3.5), sodass niedrigere Cal_PP Werte als Indiz für eine verbesserte Anpassungsfähigkeit und letztlich gesteigerte Leistungsfähigkeit des gesamten Systems interpretiert werden dürfen.

Sowohl für TPP_{max} ($p=0,0139$) als auch für Cal_PP ($p=0,0451$) konnte der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden getesteten, externen Systemen zeigen.

Hinsichtlich der Position von TPP_{max} ($p=0,6480$) konnte mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test kein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen werden und somit ein systematischer Messfehler für beide Manschetten ausgeschlossen werden, da die Position von TPP_{max} als messverfahrensunabhängige Konstante definiert ist.

Zusammenfassend konnte durch die Ergebnisse von Messpaket 1 gezeigt werden, dass mittels Zuggurt-System prinzipiell höhere Signalamplituden erreicht werden können.

Proband	Mittl. TPP _{macz} -EC	Mittl. TPP _{macz} -ZG	Mittl. Cal_PP-EC	Mittl. Cal_PP-ZG	Pos. TPP _{macz} -EC	Pos. TPP _{macz} -ZG
1	18,14	15,53	2,89	3,55	0,60	0,51
2	9,38	13,50	4,47	2,97	0,55	0,81
3	12,64	13,95	3,62	3,26	0,38	0,46
4	10,88	10,87	3,53	3,87	0,65	0,53
5	9,77	10,79	5,07	4,74	0,46	0,29
6	9,59	12,30	4,42	3,68	0,51	0,71
7	15,89	16,79	3,35	3,25	0,62	0,59
8	14,05	16,04	3,70	3,22	0,69	0,67
Mittelwert gesamt	12,54	13,72	3,88	3,57	0,56	0,57

Tabelle 4: Übersicht der Mittelwerte von Messpaket 1

4.2.2 Messpaket 2

Im Rahmen von Messpaket 2 wurde eine technische Weiterentwicklung des Zuggurt-Systems (V1.1) mit der Basisversion des Zuggurt-Systems (V1.0) und zwei externen pneumatischen Manschetten (Casmed und Dura-Cuf) verglichen, wobei von den 96 durchgeführten Messungen 94 Messungen statistisch analysiert werden konnten. Für die Zuggurt Version V1.1 konnten lediglich die Ergebnisse von sieben Probanden ausgewertet werden. Bei einem weiteren der sieben Probanden konnten nur zwei Messungen mit der Zuggurt Version V1.1 verwertet werden.

Die Ergebnisse von Messpaket 2 zeigten, dass mittels Zuggurt-System im Mittel höhere TPP_{max} Werte und niedrigere Cal_PP Werte (vergleiche Tabelle 5 und 6) erreicht werden können, wenngleich im konzeptinternen Vergleich die Zuggurt-Version V1.0 sowohl hinsichtlich höherer TPP_{max} Werte (14,77 versus 14,43) als auch niedrigerer Cal_PP Werte (3,14 versus 3,26) besser abschnitt.

Die Relationsanalyse der Mittelwerte verdeutlichte zusätzlich die Überlegenheit der Zuggurt-Systeme, da beide Versionen im Vergleich zu den pneumatischen Manschetten höhere TPP_{max} Mittelwerte und niedrigere Cal_PP Werte erzielten (vergleiche Tabelle 7 und 8).

Proband	TPP ^{max} Casmed	TPP ^{max} Dura-Cuf	TPP ^{max} V1.0	TPP ^{max} V1.1	Cal_PP Casmed	Cal_PP Dura-Cuf	Cal_PP V1.0	Cal_PP V1.1
1	11,59	11,38	15,02	17,65	4,51	4,42	3,25	-
2	17,21	16,83	19,22	16,79	3,21	3,32	2,92	3,35
3	10,01	11,65	13,27	10,23	4,20	3,54	3,12	3,86
4	11,89	10,58	11,97	10,59	3,35	3,71	3,30	3,79
5	16,93	15,18	15,82	16,67	2,86	3,32	3,12	2,84
6	10,58	11,11	13,69	13,79	4,41	4,25	3,33	3,18
7	13,30	13,31	12,29	12,58	3,08	3,03	3,35	3,18
8	12,27	13,65	16,86	17,16	3,70	3,35	2,70	2,59
Mittelwert gesamt	12,97	12,96	14,77	14,43	3,67	3,62	3,14	3,26

Tabelle 5: Übersicht der Mittelwerte von Messpaket 2

Proband	Pos. TPP _{max} Casmed	Pos. TPP _{max} Dura-Cuf	Pos. TPP _{max} V1.0	Pos. TPP _{max} V1.1
1	0,75	0,80	0,78	-
2	0,73	0,66	0,74	0,60
3	0,59	0,59	0,63	0,55
4	0,75	0,79	0,83	0,58
5	0,79	0,73	0,87	0,86
6	0,84	0,77	0,87	0,83
7	0,98	1,05	1,03	1,04
8	0,71	0,95	0,84	0,94
Mittelwert gesamt	0,77	0,79	0,83	0,77

Tabelle 6: Übersicht der mittleren Pos. TPP_{max}-Werte für Messpaket 2

Proband	TPP ^{max} Casmed	TPP ^{max} Dura-Cuf	TPP ^{max} V1.0	TPP ^{max} V1.1	Cal_PP Casmed	Cal_PP Dura-Cuf	Cal_PP V1.0	Cal_PP V1.1
1	1,00	0,98	1,30	1,52	1,00	0,98	0,72	-
2	1,00	0,98	1,12	0,98	1,00	1,03	0,91	1,04
3	1,00	1,16	1,33	1,02	1,00	0,84	0,74	0,92
4	1,00	0,89	1,01	0,89	1,00	1,11	0,98	1,13
5	1,00	0,90	0,93	0,98	1,00	1,16	1,09	0,99
6	1,00	1,05	1,29	1,30	1,00	0,96	0,76	0,72
7	1,00	1,00	0,92	0,95	1,00	0,98	1,09	1,04
8	1,00	1,11	1,37	1,40	1,00	0,91	0,73	0,70
Mittelwert gesamt	1,00	1,01	1,16	1,13	1,00	1,00	0,88	0,93

Tabelle 7: Übersicht der Mittelwerte von Messpaket 2 in Relation zur Standardmanschette Casmed (= 100%)

Proband	Pos. TPP _{max} Casmed	Pos. TPP _{max} Dura-Cuf	Pos. TPP _{max} V1.0	Pos. TPP _{max} V1.1
1	1,00	1,07	1,04	-
2	1,00	0,90	1,02	0,82
3	1,00	1,00	1,06	0,94
4	1,00	1,06	1,11	0,77
5	1,00	0,93	1,11	1,09
6	1,00	0,91	1,04	0,98
7	1,00	1,07	1,06	1,06
8	1,00	1,33	1,18	1,31
Mittelwert gesamt	1,00	1,03	1,08	0,99

Tabelle 8: Übersicht der mittleren Pos. TPP_{max}-Werte von Messpaket 2 in Relation zur Standardmanschette Casmed (= 100%)

Der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test zeigte für die Daten des Messpakets, dass die ermittelten Werte für TPP_{max} und für Cal_PP zwischen der Zuggurt Version V1.0 und beiden pneumatischen Manschetten signifikant unterschiedlich sind. Die modifizierte Zuggurt-Version V1.1 erwies sich lediglich im Vergleich mit der externen Manschette Casmed als signifikant unterschiedlich (vergleiche Tabelle 9 und 10).

	Casmed	Dura-Cuf	V1.0	V1.1
Casmed	-	0,9090	0,0079	0,0480
Dura-Cuf	0,9090	-	0,0001	0,0830
V1.0	0,0079	0,0001	-	0,3778
V1.1	0,0480	0,0830	0,3778	-

Tabelle 9: P-Werte des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests für TPP_{max}

	Casmed	Dura-Cuf	V1.0	V1.1
Casmed	-	0,6787	0,0079	0,2774
Dura-Cuf	0,6787	-	0,0019	0,5958
V1.0	0,0079	0,0019	-	0,0532
V1.1	0,2774	0,5958	0,0532	-

Tabelle 10: P-Werte des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests für Cal_PP

Hinsichtlich möglicher konzeptinterner Unterschiede zwischen den Zuggurt-Versionen V1.0 und V1.1 einerseits sowie zwischen den beiden pneumatischen Manschetten andererseits konnte kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden (vergleiche Tabelle 9 und 10).

Die Position von TPP_{max} war für alle vier untersuchten Varianten nicht signifikant unterschiedlich, sodass auch hier ein systematischer Fehler ausgeschlossen wurde (vergleiche Tabelle 11).

	Casmed	Dura-Cuf	V1.0	V1.1
Casmed	-	0,2238	0,0538	0,5706
Dura-Cuf	0,2238	-	0,6071	0,2288
V1.0	0,0538	0,6071	-	0,1893
V1.1	0,5706	0,2288	0,1893	-

Tabelle 11: P-Werte des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test der Position von TPP_{max}

Die Ergebnisse von Messpaket 2 konnten prinzipiell die bereits in Messpaket 1 demonstrierte Überlegenheit des Zuggurt-Systems gegenüber den pneumatischen Manschetten bestätigen, wenngleich sich die konzeptionelle Weiterentwicklung der Version V1.1 als nicht erfolgreich erwies. Diesbezüglich konnte nicht nur kein signifikanter Unterschied zwischen den Versionen V1.0 und V1.1 nachgewiesen werden, sondern die Version V1.0 generierte im Mittel sogar leicht höhere TPP_{max} Werte (14,77 versus 14,43) und niedrigere Cal_PP Werte (3,14 versus 3,26).

4.3 Konische Manschette versus zylindrische Manschetten

Dieser Testabschnitt beinhaltete Messpaket 3 und diente dem prinzipiellen Vergleich zwischen konischer und zylindrischer Manschettenform in Verbindung mit unterschiedlichen externen Manschettenvarianten. Zusätzlich wurde eine praxisnahe Variable durch Verzicht auf ein erneutes Anlegen des Systems untersucht.

Insgesamt wurden 120 Messungen ausgewertet.

Die Betrachtung der Mittelwerte zeigte, dass die Kombination des Zuggurt-Systems mit einer konischen Flexicuff-Manschette bezüglich höherer TPP_{max} Werte und niedrigerer Cal_PP Werte den beiden pneumatischen Manschettenvarianten überlegen ist, wobei die Testvariante „angelegt belassen“ im Mittel das höchste TPP_{max} (17,56) und niedrigste Cal_PP (2,77) generierte (vergleiche Tabelle 12 bis 15).

Proband	TPP ^{max} Dura- Cuf	TPP ^{max} Boso	TPP ^{max} Zuggurt neu angelegt	TPP ^{max} Zuggurt angelegt belassen	Cal_PP Dura- Cuf	Cal_PP Boso	Cal_PP Zuggurt neu angelegt	Cal_PP Zuggurt angelegt belassen
1	24,21	16,67	20,31	24,04	2,72	3,81	3,30	2,81
2	19,61	17,12	23,93	24,29	2,82	3,20	2,26	2,19
3	10,05	10,37	13,28	13,56	3,82	3,76	3,00	2,83
4	12,28	13,14	17,65	17,03	3,76	3,42	2,57	2,64
5	15,23	12,87	19,07	19,11	3,01	3,68	2,45	2,42
6	10,79	10,69	17,34	17,81	3,97	4,04	2,63	2,56
7	11,90	12,15	14,73	14,83	3,45	3,40	2,83	2,71
8	10,78	11,23	15,49	15,77	3,60	3,42	2,63	2,38
9	12,86	11,67	18,72	19,05	3,04	3,37	2,10	2,02
10	5,58	7,05	10,50	10,08	9,37	7,39	4,91	5,16
Mittelwert gesamt	13,33	12,30	17,10	17,56	3,96	3,95	2,87	2,77

Tabelle 12: Übersicht der Mittelwerte von Messpaket 3

Proband	Pos. TPP _{max} Dura-Cuf	Pos. TPP _{max} Boso	Pos. TPP _{max} Zuggurt neu angelegt	Pos. TPP _{max} Zuggurt angelegt belassen
1	0,55	0,57	0,58	0,56
2	0,72	0,73	0,75	0,77
3	0,72	0,81	0,78	0,76
4	0,80	0,87	0,77	0,75
5	0,60	0,62	0,59	0,60
6	0,60	0,67	0,66	0,69
7	0,79	0,75	0,72	0,62
8	1,04	0,99	0,91	0,96
9	1,06	1,12	0,99	0,94
10	0,61	0,50	0,61	0,62
Mittelwert gesamt	0,75	0,76	0,74	0,73

Tabelle 13: Übersicht der mittleren Pos. TPP_{max}-Werte von Messpaket 3

Proband	TPP ^{max} Dura- Cuf	TPP ^{max} Boso	TPP ^{max} Zuggurt neu angelegt	TPP ^{max} Zuggurt angelegt belassen	Cal_PP Dura- Cuf	Cal_PP Boso	Cal_PP Zuggurt neu angelegt	Cal_PP Zuggurt angelegt belassen
1	1,00	0,69	0,84	0,99	1,00	1,40	1,21	1,03
2	1,00	0,87	1,22	1,24	1,00	1,13	0,80	0,78
3	1,00	1,03	1,32	1,35	1,00	0,98	0,78	0,74
4	1,00	1,07	1,44	1,39	1,00	0,91	0,68	0,70
5	1,00	0,85	1,25	1,25	1,00	1,23	0,81	0,81
6	1,00	0,99	1,61	1,65	1,00	1,02	0,66	0,65
7	1,00	1,02	1,24	1,25	1,00	0,98	0,82	0,79
8	1,00	1,04	1,44	1,46	1,00	0,95	0,73	0,66
9	1,00	0,91	1,46	1,48	1,00	1,11	0,69	0,67
10	1,00	1,26	1,88	1,81	1,00	0,79	0,52	0,55
Mittelwert gesamt	1,00	0,97	1,37	1,39	1,00	1,05	0,77	0,74

Tabelle 14: Übersicht der Mittelwerte von Messpaket 3 in Relation zur Standardmanschette Dura-Cuf (=100%)

Proband	Pos. TPP _{max} Dura-Cuf	Pos. TPP _{max} Boso	Pos. TPP _{max} Zuggurt neu angelegt	Pos. TPP _{max} Zuggurt angelegt belassen
1	1,00	1,04	1,07	1,02
2	1,00	1,01	1,04	1,07
3	1,00	1,12	1,08	1,05
4	1,00	1,08	0,96	0,94
5	1,00	1,03	0,97	0,99
6	1,00	1,11	1,10	1,14
7	1,00	0,95	0,92	0,79
8	1,00	0,95	0,87	0,92
9	1,00	1,05	0,93	0,89
10	1,00	0,83	1,01	1,02
Mittelwert gesamt	1,00	1,02	1,00	0,98

Tabelle 15: Übersicht der mittleren Pos. TPP_{max}-Werte von Messpaket 3 in Relation zur Standardmanschette Dura-Cuf (=100%)

Nach Anwendung des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests konnte, wie auch in den beiden vorhergehenden Messpaketen, ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Zuggurt-System und beiden externen Manschettenkombinationen gezeigt werden (vergleiche Tabelle 16 und 17).

	Boso (konischer FC)	Zuggurt neu angelegt	Zuggurt angelegt belassen
Dura-Cuf (zylindrischer FC)	0,1714	0,0001	0,0001
Boso (konischer FC)	-	0,0001	0,0001
Zuggurt neu angelegt	0,0001	-	0,0978

Tabelle 16: P-Werte des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests für TPP_{max}

	Boso (konischer FC)	Zuggurt neu angelegt	Zuggurt angelegt belassen
Dura-Cuf (zylindrischer FC)	0,5304	0,0001	0,0001
Boso (konischer FC)	-	0,0001	0,0001
Zuggurt neu angelegt	0,0001	-	0,0267

Tabelle 17: P-Werte des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test für Cal_PP

Bei Verwendung der konischen Flexicuffform konnte jedoch weder für TPP_{max} ($p=0,1714$) noch für Cal_PP ($p=0,5304$) ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden externen pneumatischen Manschettenkombinationen ermittelt werden. Im Vergleich der Variante „neu anlegen“ mit der Variante „angelegt belassen“ ergab sich lediglich für die Cal_PP Werte ($p=0,0267$) ein signifikanter Unterschied (vergleiche Tabelle 17).

Die Position von TPP_{max} erwies sich für alle vier Varianten als nicht signifikant unterschiedlich, wodurch wiederum ein systematischer Messfehler abgelehnt werden konnte (vergleiche Tabelle 18).

	Boso (konischer FC)	Zuggurt neu angelegt	Zuggurt angelegt belassen
Dura-Cuf (zylindrischer FC)	0,5306	0,4165	0,5814
Boso (konischer FC)	-	0,0837	0,1470
Zuggurt neu angelegt	0,0837	-	0,9741

Tabelle 18: P-Werte des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests für die Position von TPP_{max}

4.4 Kunststoffgeschalte Flexicuffs

Alle 153 Messergebnisse der 17 Probanden konnten in die systematische Analyse eingeschlossen werden und auf das Vorliegen von statistisch signifikanter Unterschiede untersucht werden.

4.4.1 Vergleichstest kunststoffgeschalte Flexicuffs versus Standardflexicuff

Anhand der vergleichenden Testreihe zwischen dem Standardflexicuff (FC-3a) und den kunststoffgeschalteten Flexicuffs (FC-3b und FC-3c) konnte gezeigt werden, dass die Kombination aus einteiliger Kunststoffschale und konischem Flexicuff (FC-3b) die niedrigsten, mittleren Werte für Cal_PP (3,06) erzielte, während mit der dreiteiligen Kunststoffschale (FC-3c) die geringste Zahl an unangenehm empfundenen Messungen (n=1) angegeben wurde (vergleiche Tabelle 19).

	FC-3a	FC-3b	FC-3c
Anzahl Probanden	17	17	17
Anzahl Messungen	51	51	51
Mittleres Cal_PP	4,31	3,06	3,26
SD normalized Cal_PP	10,89 %	8,50 %	7,60%
Anzahl unangenehmer Messungen	4	10	1

Tabelle 19: Übersicht der Messergebnisse der Vergleichstest FC-3a versus FC-3b und FC-3c

Mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test konnte auf dem 5% Signifikanzniveau für alle drei Varianten ein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen werden (vergleiche Tabelle 20).

	FC-3b	FC-3c
FC-3a	< 0,0001	< 0,0001
FC-3b	-	0,0285

Tabelle 20: P-Werte des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests für Cal_PP

4.4.2 Evaluation der Kurvenverläufe

Im Zuge der qualitativen Evaluation der Detailgetreue der Kurvenverläufe durch die klinischen Experten erhielt insgesamt die dreiteilige Kunststoffschale mit konischem Flexicuff (FC-3c) im Mittel die besten Bewertungen (1,50), während der Standard-flexicuff (FC-3a) mit einer mittleren Bewertung von 2,19 am schlechtesten bewertet wurde (vergleiche Tabelle 21).

	FC-3a	FC-3b	FC-3c
Experte 1 (mittlere Graduierung)	2,33	1,51	1,37
Experte 2 (mittlere Graduierung)	2,10	1,43	1,53
Experte 3 (mittlere Graduierung)	2,39	1,69	1,76
Experte 4 (mittlere Graduierung)	1,94	1,53	1,33
Mittelwert gesamt	2,19	1,54	1,50

Tabelle 21: Übersicht der Expertenevaluation

Die statistische Auswertung der Ergebnisse ergab einen signifikanten Unterschied zwischen dem Standardflexicuff und beiden kunststoffgeschalteten Flexicuffs, wohingegen die beiden kunststoffgeschalteten Flexicuffs untereinander nicht signifikant unterschiedlich bewertet wurden (vergleiche Tabelle 22).

	FC-3b	FC-3c
FC-3a	< 0,0001	< 0,0001
FC-3b	-	0,5352

Tabelle 22: P-Werte des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests für die Evaluationsergebnisse

4.4.3 Auswertung des Druckquotienten

Nach Betrachtung der Beziehung zwischen dem erzeugten Druck der externen pneumatischen Manschette und dem gemessenen Gewebedruck während eines Messzyklus, konnte mithilfe einer Transmissionsfunktion und anschließender Regressionsanalyse auf diejenigen Werte geschlossen werden, welche in Abhängigkeit der verwendeten Flexicuffvariante von extern aufgebracht werden müssen, um mit ausreichender Sicherheit einen maximalen systolischen Blutdruck von 205mmHg mit einzubeziehen (vergleiche Tabelle 23). Nach retrospektiver Auswertung der klinischen Daten vorangegangener Projekte kann bei diesem Wert davon ausgegangen werden, 99% der Patienten zu berücksichtigen.

	FC-3a	FC-3b	FC-3c
Externer Druck bei 205mmHg	329,52mmHg	465,38mmHg	432,89mmHg

Tabelle 23: Übersicht der notwendigen externen Druckmaxima

5 Diskussion

5.1 Studiendesign und Probandenkollektiv

Das Probandenkollektiv der Prototypentestreihen bestand aus insgesamt 23 kardiovaskulär gesunden Probanden, die innerhalb der durchgeführten Messpakete in unterschiedlicher Anzahl untersucht wurden. Unabhängig von der jeweiligen Fragestellung wurde bei jeder Messreihe auf einen standardisierten und möglichst vergleichbaren Messablauf geachtet (vergleiche Gliederungspunkt 3.4). Neben den reinen Messdaten waren auch Informationen bezüglich der Handhabung und ordnungsgemäßen Funktionalität des jeweiligen Prototyps von Interesse, sodass weder eine Verblindung noch eine Randomisierung möglich war.

Konzeptionell handelte es sich um Machbarkeitsstudien, weshalb grundsätzlich nicht die gleichen Gütekriterien wie bei verblindeten, randomisierten klinischen Studien angewandt werden konnten und der primäre Fokus auf der generellen Realisierung der technologischen Grundidee lag.

Kritisch angemerkt werden muss die Tatsache, dass alle Messreihen an wachen, spontan atmenden Probanden vorgenommen wurden. Darüber hinaus waren keine adipösen oder kritisch kranken Probanden vertreten. Zwar sind diese Einschränkungen im Hinblick auf die grundlegende Fragestellung der Testreihe als zweitrangig anzusehen, diese Limitationen müssen dennoch in bereits initiierten Folgestudien berücksichtigt werden, um die guten Ergebnisse der Prototypenversuche innerhalb einer repräsentativen klinischen Zielgruppe zu bestätigen.

5.2 Beeinflussung dynamischer HLI-parameter

Definitionsgemäß entspricht der Pulsdruck der Differenz zwischen systolischem und diastolischem Blutdruck, während in die Berechnung der Pulsdruckvariation die beiden korrespondierenden Maximal- und Minimalwerte sowie der zugehörige Mittelwert eines 30-sekündigen Zeitintervalls einfließen. Folglich erfordert die Bestimmung der Maximal- und Minimalwerte des Pulsdrucks die Berücksichtigung und Messung eines jeden einzelnen Herzschlags innerhalb des definierten Zeitintervalls [41].

Anhand dieser Definition der Pulsdruckvariation sollen, stellvertretend für die dynamischen Herz-Lungen-Interaktionsparameter, relevante Limitationen und Beeinflussungsmöglichkeiten genannt werden.

Basierend auf der bereits im Einleitungsteil erwähnten Notwendigkeit einer volumenkontrollierten maschinellen Beatmung ist nach aktueller Datenlage davon auszugehen, dass die dynamischen Parameter bei spontan atmenden Patienten nicht in der Lage sind, eine Volumenreagibilität mit ausreichender Zuverlässigkeit zu detektieren

[77].

Ähnliche Einschränkungen hinsichtlich ihres prädiktiven Wertes erfahren diese Parameter während herzchirurgischer Eingriffe mit medianer Sternotomie. Das physiologische Prinzip der dynamischen Parameter wurde bereits in der Einleitung erläutert und setzt eine geschlossene Thoraxhöhle voraus, um die atmungsinduzierten Druckschwankungen des Schlagvolumens korrekt abzubilden [87, 60].

Im intensivmedizinischen Setting ergeben sich ebenfalls für einige Patientengruppen beachtenswerte Einschränkungen, wenngleich die Studienlage hierzu als insgesamt unzureichend zu bewerten ist. Dennoch wurde darauf hingewiesen, dass die dynamischen Variablen durch potente Vasopressoren, wie beispielsweise Noradrenalin, beeinflusst werden und eine Interpretation deren Variation im Anschluss an eine Katecholamintherapie fehlerbehaftet sein könnte [43]. Zusätzlich verwiesen Ballmoos und Kollegen [7] darauf, dass sowohl ein pulmonaler Hypertonus als auch eine eingeschränkte rechtsventrikuläre Auswurfleistung den prädiktiven Wert der Pulsdruckvariation ungünstig beeinflussen und bei diesen Patienten nur mit besonderer Sorgfalt interpretiert werden dürfen.

In einem Tiermodell konnten Renner et al. [39] zeigen, dass die Höhe des positiven endexpiratorischen Drucks (PEEP) ebenfalls Einfluss auf die Herz-Lungen-Interaktion ausübt und dass bei einer Erhöhung von 5 cmH₂O auf 10 cmH₂O zwar die Schlagvolumenvariation und das globale enddiastolische Volumen weiterhin geeignet waren, eine Volumenreagibilität abzubilden, sich deren Schwellenwert jedoch erhöhte. Für die Pulsdruckvariation konnte in dieser Arbeit keine adäquate Vorhersage der Volumenreagibilität bei Erhöhung des PEEP-Niveaus festgestellt werden. Inwiefern diese Ergebnisse auf die klinische Alltagssituation übertragbar sind, ist aktuell noch unzureichend geklärt.

In welchem Umfang diese Limitationen auch auf die Leistungsfähigkeit des Flexicuff-Systems zutreffen, wird sich in vergleichenden klinischen Studien zeigen müssen. Es ist jedoch nach Auswertung der Prototypentestreihe davon auszugehen, dass sowohl das Funktionskonzept der hydraulischen Kopplung als auch der verwendete Hüllkurvenalgorithmus in hohem Maße dazu beitragen, robuste Parameter zu generieren und sich hinsichtlich der geschilderten Limitationen keinesfalls ein Nachteil gegenüber den etablierten Systemen ergeben wird.

5.3 Bewertung des Zuggurt-Systems

5.3.1 Signalqualität und Amplitudengröße

Nach Auswertung der drei Messpakete (vergleiche Gliederungspunkt 4.2 und 4.3), konnte übereinstimmend gezeigt werden, dass die Verwendung des Zuggurt-Systems zu signifikant höheren TPP_{max} Werten und niedrigeren Cal_PP Werten führt. Die besten Ergebnisse ergaben sich dabei aus der Kombination von Zuggurt-System und konischer Flexicuff-Manschette (vergleiche Tabelle 12 bis 15, Gliederungspunkt 4.3). Demzufolge kann die größtmögliche Signalamplitude mit einem System erzielt werden, das einerseits eine gleichmäßige Druckentfaltung auf die Flexicuff-Manschette ausübt und andererseits ein faltenloses Anliegen der Manschette an das Gewebe garantiert. Diese beiden Bedingungen wurden innerhalb der Prototypentestreihe durch das Prinzip der tangentialen Verkürzung des Zuggurt-Systems und der konisch geformten Flexicuff-Manschette am effektivsten erfüllt.

Hinsichtlich der Signalqualität ergaben sich im Vergleich zwischen den externen pneumatischen Manschetten und dem Zuggurt-System keine relevanten Unterschiede und, sofern artefaktfreie Messergebnisse vorlagen, konnten die Gewebedruckkurven beider Systeme vergleichbar ausgewertet werden.

Die Version V1.1 des Zuggurt-Systems (vergleiche Messpaket 2, Gliederungspunkt 4.2.2) stellte den Versuch dar, durch konstruktive Modifikationen eine bessere Anpassung an die individuelle Oberarmgeometrie zu ermöglichen. Zwar erzielte diese Version des Zuggurt-Systems im Mittel höhere TPP_{max} Werte und niedrigere Cal_PP Werte als die beiden im Test verwendeten externen pneumatischen Manschetten, jedoch waren die Ergebnisse statistisch nicht signifikant und sogar niedriger als die Werte der ursprünglichen Zuggurt-Variante V1.0.

Aus den Ergebnissen konnte gefolgert werden, dass der im Rahmen von Version V1.1 vorgenommene Umstieg von einem singulären Zugband auf drei einzelne Zugbänder nicht zielführend ist und letztlich konstruktionsbedingt nicht stabil genug, um eine verbesserte Anpassung des Flexicuffs an den Oberarm zu bewirken.

Zusammenfassend konnte die theoretische Überlegung, dass die pneumatische externe Manschette durch die Verwendung des komprimierbaren Mediums Luft zu einer verminderten Signalqualität mit verlustbedingten, niedrigeren Amplitudenmaxima führt, somit statistisch untermauert werden.

5.3.2 Konstruktion und Handhabung des Gerätes

Sowohl die Konstruktion als auch die Produktion des Zuggurt-Systems stellte eine komplette Neuentwicklung dar, sodass in diesem Bereich auf keinerlei Erfahrungs- beziehungsweise Referenzwerte zurückgegriffen werden konnte. Dies spiegelte sich in der

deutlich höheren Anzahl von fehlerhaften Messungen mit dem Zuggurt-System wider, was dazu führte, dass im Rahmen von Messpaket 1, 13 Messungen des Zuggurt-Systems wiederholt beziehungsweise von der statistischen Analyse ausgeschlossen werden mussten, während dem gegenüber mit der konventionellen pneumatischen Manschette nur eine fehlerhafte Messung registriert wurde.

Die beobachteten Probleme betrafen einerseits die Signalqualität, da bei einigen der fehlerhaften Messungen ein Rauschen des Signals festgestellt wurde und eine einwandfreie Auswertung verhinderte andererseits war teilweise der Gewebedruckkurvenverlauf an sich von Artefakten betroffen, was sich in einer Stufenbildung darstellte und aufgrund der damit einhergehenden, nicht linearen Druckentwicklung, eine zweifelsfreie Auswertung ebenfalls verhinderte.

Zusätzliche Probleme ergaben sich durch materielle Beschaffenheiten, sodass einige Aluminiumbauteile gegen stabilere Materialien (Stahl) ausgetauscht werden mussten. Parallel zu den durchgeführten Probandentests erfolgten Langzeittests, wobei jedes Zuggurt-System mindestens 30.000 Messdurchgänge hintereinander am Armmodell absolvieren musste. Hierdurch konnten ebenfalls konstruktive Verbesserungen vorgenommen werden, da materielle Schwachstellen durch vorzeitige Materialermüdung aufgedeckt wurden.

Obwohl diese Probleme teilweise durch bereits erwähnte, konstruktive Modifikationen behoben werden konnten, sodass innerhalb von Messpaket 2 lediglich zwei fehlerhafte Messungen ausgeschlossen wurden, blieben dennoch Nachteile die Handhabung des Systems betreffend bestehen. Diesbezüglich ergab sich, bedingt durch die verwendeten Materialien, ein merkliches Mehrgewicht des Zuggurt-Systems gegenüber den pneumatischen Manschetten, was insgesamt die Benutzerfreundlichkeit und den Tragekomfort des gesamten Systems reduziert. Aufgrund der Tatsache, dass das Zuggurt-System und die Flexicuff-Manschette nicht fest miteinander verbunden sind und somit beim Anlegen zwingend beide Hände benötigt werden, erwies sich das Zuggurt-System gegenüber den kunststoffgeschalteten Flexicuff-Varianten als weniger benutzerfreundlich.

Unter ökonomischen und hygienischen Aspekten ergeben sich ebenfalls Nachteile des Zuggurt-Systems, da für Medizinprodukte, die in unmittelbarem Patientenkontakt stehen, zunehmend kostengünstigere Einmalprodukte favorisiert werden, weshalb das Konzept des Zuggurt-Systems für die weitere Produktentwicklung nicht weiter verfolgt wurde.

5.4 Bewertung der konischen Manschettenform

5.4.1 Signalqualität und Amplitudengröße

Die theoretische Überlegung, dass eine konische Manschettenform durch Verbesserung der Anpassungsfähigkeit an den Oberarm, zu signifikant besseren Messergebnissen führt, konnte statistisch nicht eindeutig belegt werden (vergleiche Tabelle 16 und 17, Gliederungspunkt 4.3).

Dennoch konnte die Kombination aus Zuggurt-System mit konischer Flexicuff-Manschette insgesamt die höchsten TPP_{max} Werte (17,56) und niedrigsten Cal_PP Werte (2,77) erzielen (vergleiche Tabelle 12 bis 15, Gliederungspunkt 4.3), wodurch gezeigt werden konnte, dass die bereits in Messpaket 1 und 2 bewiesene Leistungsfähigkeit des Zuggurt-Systems durch die Verbindung mit einer konischen Flexicuff-Manschette zusätzlich signifikant verbessert wurde. Des Weiteren erwies sich die Kombination aus konischer, pneumatischer Manschette und kunststoffgeschalter, konischer Flexicuff-Manschette (FC-3b und FC-3c) als zielführend, da im Vergleich mit den pneumatischen, externen Manschetten (Dura-Cuf, Casmed) sowohl für FC-3b als auch FC-3c, niedrigere Cal_PP-Werte und damit bessere Messergebnisse resultierten (vergleiche Tabelle 24).

		Cal_PP
Messpaket 1	EC	3,88
	ZG	3,57
Messpaket 2	Dura-Cuf	3,62
	Casmed	3,67
	V1.0	3,14
	V1.1	3,26
Messpaket 3	Dura-Cuf	3,96
	Boso	3,95
	V1.0	2,87
	V1.1	2,77
Messpaket kunststoffgeschalte Flexicuffs	FC-3b	3,06
	FC-3c	3,26

Tabelle 24: Zusammenfassung der Cal_PP-Mittelwerte der verschiedenen Messreihen

Die hervorragende Signalqualität der konischen Manschette wurde im Rahmen der Evaluationsreihe durch vier klinische Experten bestätigt, die dem System eine sehr gute Detailtreue bescheinigten (vergleiche Tabelle 21, Gliederungspunkt 4.4.2). Potenzielle Gründe, weshalb durch Messpaket 3 keine statistisch signifikante Überlegenheit für die konische Manschettenform gezeigt werden konnte, ergeben sich möglicherweise aus der Zusammensetzung des Probandenkollektivs, das lediglich aus zehn Probanden bestand und mit einem mittleren Alter von 29 Jahren vor allem die junge Erwachsenen-schicht repräsentierte. Außerdem waren keine adipösen Probanden vertreten und mit einem mittleren proximalen Armdurchmesser von 34 cm sowie einem mittleren distalen Armdurchmesser von 26 cm die Gruppe von Personen mit großen bis sehr großen Armen (Manschettengröße >35 cm) unterrepräsentiert.

Diese Limitationen könnten zum fehlenden Signifikanznachweis der konischen Manschettenform beigetragen haben, da in der Fachliteratur übereinstimmend darauf hingewiesen wird, dass vor allem bei adipösen Patienten oder auch bei athletischen Personen mit großen Oberarmdurchmessern, eine konische Manschettenform zu bevorzugen ist. Dieser Zusammenhang wurde bereits 1985 von Maxwell und Kollegen

[23] beschrieben und in jüngeren Arbeiten, beispielsweise von Palatini et al. [71], erneut besätigt. Diesbezüglich konnte die Arbeitsgruppe um Palatini das sogenannte „miscuffing“ als einen Hauptfaktor für fehlerhafte Blutdruckmessungen im ambulanten Bereich herausarbeiten und unterstrich in diesem Zusammenhang die elementare Bedeutung einer konisch geformten Manschette.

Zusammenfassend verwies diese Arbeit auf die Diskrepanz zwischen dem einerseits hohen evidenzbasierten Stellenwert ambulanter Blutdruckmessungen und der andererseits wenig beachteten korrekten Manschettenauswahl sowie die dazugehörige Vermeidung von hinlänglich bekannten Fehlerquellen.

5.4.2 Anpassungsfähigkeit an den Oberarm

Als Ergebnis der Analyse der Oberarmgeometrie konnte festgestellt werden, dass die Oberarme des Probandenkollektivs im Mittel einen Steigungswinkel $\alpha = 3,110^\circ$ aufweisen und somit geometrisch betrachtet der Form eines Kegelstumpfes entsprechen (vergleiche Tabelle 3, Gliederungspunkt 4.1). Folglich kann eine zylindrische Manschette der geometrischen Oberarmstruktur nicht gerecht werden und daher, vor allem im distalen Oberarmbereich, keine zufriedenstellende Anpassung an das Gewebe gewährleisten. Zwar konnte in der Vergleichsreihe von Messpaket 3 kein signifikanter Vorteil der konischen Manschette festgestellt werden, die konische Form erleichterte dennoch das passgenaue Anlegen der Manschette und trägt daher zu einer gesteigerten Benutzerfreundlichkeit bei. Zusätzlich konnte bei athletischen Probanden der distale Abstand zwischen Flexicuff-Manschette und Oberarm minimiert werden und dadurch eine gleichmäßigere Druckausübung auf die gesamte Manschettenfläche sichergestellt werden. Dies sollte in zukünftigen Testreihen mit großen, repräsentativen Patientenkollektiven zu signifikant besseren Messergebnissen führen.

Prinzipiell stellt dieses Ergebnis einen allgemeingültigen Sachverhalt dar, wobei das Ausmaß positiv mit einem steigenden Body-Mass-Index und großen Oberarmen korreliert ist. Deshalb kann davon ausgegangen werden, dass die generell verbesserte Anpassungsfähigkeit speziell bei adipösen Patienten die korrekte Manschettenanlage erleichtert, beziehungsweise erst ermöglicht und dadurch in erheblichem Maße dazu beitragen wird, falsche Messergebnisse zu vermeiden.

Selbstverständlich muss dies durch folgende Studien bestätigt werden, wenngleich dieses Ergebnis an sich durch übereinstimmende Ergebnisse der Fachliteratur bewiesen ist.

Diesbezüglich bemängelten Bonso et al. [16] in ihrer Arbeit, dass seit der Studie von Maxwell und Kollegen im Jahre 1985 [23], der Oberarmgeometrie, sowohl in der

Fachliteratur als auch in der klinischen Umsetzung der nicht-invasiven Blutdruckmessung, zu wenig Beachtung geschenkt wurde. Des weiteren konnte diese Arbeit, übereinstimmend mit den hier vorgestellten Ergebnissen zeigen, dass die Oberarmgeometrie nicht zylindrisch ist, sondern einem Kegelstumpf entspricht. Bemerkenswert war hierbei die Feststellung, dass dies prinzipiell nicht nur für adipöse Patienten gilt, diese jedoch in höherem Maße von einer konisch geformten Manschette profitieren.

Zu dem gleichen Ergebnis kamen Palatini et al. [70], die in ihrer Studie an 220 Probanden vier zylindrische Blutdruckmanschetten mit vier konischen Blutdruckmanschetten verglichen. Hierfür wurden die 220 Probanden je nach proximalem Armumfang vier Vergleichsgruppen zugeordnet (Gruppe 1: 22 - 27cm, Gruppe 2: 27,5 - 32cm, Gruppe 3: 32,5 - 37cm, Gruppe 4: 37,5 - 42,5cm), wobei vor allem bei Probanden mit großen Armdurchmessern (Gruppe 3 und 4) Messungen mit den herkömmlichen zylindrischen Manschetten zu signifikant höheren Blutdruckwerten führten und Abweichungen von bis zu 15% gegenüber der konischen Manschettenform gezeigt werden konnten. In Anbetracht der demografischen Zunahme an adipösen Patienten und der durch inadäquates Messinstrumentarium verursachten Anzahl an fehldiagnostizierten Hypertoniepatienten forderten Palatini und Kollegen die Industrie abschließend auf, diesen Ergebnissen Rechnung zu tragen und konisch geformte Manschetten anzubieten.

5.5 Konsequenzen für die weitere Produktentwicklung

Zusammenfassend dienten alle durchgeführten Messreihen der Suche nach konstruktiven Modifikationen, um die Leistungsfähigkeit des Flexicuff-Systems zu verbessern und verlässliche, dynamische Herz-Lungen-Interaktionsparameter nicht-invasiv zu generieren.

Dementsprechend konnte durch die Messpakete 1 bis 3 festgestellt werden, dass das neu konzipierte Zuggurt-System in der Lage ist, höhere Signalamplituden abzuleiten und eine gleichmäßigere Druckausübung auf die gesamte Flexicuff-Manschette zu gewährleisten.

Gleichzeitig erfolgte als Konsequenz aus der Analyse der Oberarmgeometrie die Entwicklung einer konischen Flexicuff-Manschette, die im Rahmen der Messpakete 2 und 3 getestet wurde und zu einer verbesserten Anpassung an die individuelle Oberarmgeometrie führte.

Wie bereits erwähnt, ergaben sich jedoch auch einige Probleme mit der Handhabung und Produktion des Zuggurt-Systems, sodass nach einer Lösung gesucht wurde, die ähnlich wie das Zuggurt-System höhere Signalamplituden ableiten kann als die konventionelle pneumatische Manschette und gleichzeitig mit weniger Nachteilen behaftet ist.

Den daraus resultierenden Kompromiss zwischen Stabilität und gleichmäßiger Druckentfaltung bei gleichzeitig geringem Eigengewicht und reduziertem Konstruktionsaufwand bildeten die kunststoffgeschalteten Flexicuff-Varianten. Diese Kombination aus konischer Formgebung und integrierter Kunststoffschale verbindet eine ideale Anpassung des Flexicuff-Systems an die individuelle Oberarmgeometrie mit der Vermeidung einer potenziellen Faltenbildung während des Messvorgangs.

Im direkten Vergleich der kunststoffgeschalteten Flexicuff-Varianten erzielte die einschalige Variante (FC-3b) die niedrigeren Cal_PP Werte, wohingegen mit der dreischaligen Variante (FC-3c) deutlich weniger als unangenehm empfundene Messungen registriert wurden und diese Variante die detailgetreueste Abbildung des Kurvenverlaufs erzielte (vergleiche Gliederungspunkt 4.4).

Konsequenterweise fiel nach Abschluss aller Messreihen die Entscheidung, dass das zukünftige Flexicuff-System konisch geformt und fest mit einer ebenfalls konischen, externen pneumatischen Manschette verbunden sein soll, die durch drei dazwischen liegende Kunststoffschalen verstärkt wird.

5.6 Klinische Relevanz nicht-invasiver hämodynamischer Monitoringverfahren

Die kontinuierliche Überwachung der Vitalparameter während operativer Eingriffe oder von kritisch kranken Patienten auf Intensivstationen stellt heutzutage absoluten medizinischen Standard dar. Besondere klinische Relevanz erfährt hierbei ein zuverlässiges hämodynamisches Monitoring, da mit hoher wissenschaftlicher Evidenz gezeigt werden konnte, dass insbesondere bei Hochrisikopatienten eine signifikante Reduktion der Morbidität und Mortalität durch Vermeidung hämodynamischer Instabilitäten erreicht werden kann [73, 11]. Wie eingangs bereits vorgestellt, sind für derartige klinische Fragestellungen in besonderer Weise Parameter des erweiterten hämodynamischen Monitorings, wie zum Beispiel die Pulsdruckvariation, unverzichtbar sowie durch interdisziplinäre Leitlinien gefordert und implementiert.

Die medizinische und gesundheitsökonomische Tragweite ergibt sich aus weltweit circa 234 Millionen chirurgischen Eingriffen pro Jahr, wovon ungefähr 12,5% der Kategorie „Hochrisiko“ zugeordnet werden und diese in besonderem Maße von einer zielgerichteten Volumentherapie profitieren, was sich in einer kosteneffizienten Reduktion der Komplikationsrate sowie einer Senkung der Gesamtmortalität widerspiegelt [88, 76, 75, 61]. Hinzu kommen Patienten, die nach großen operativen Eingriffen oder im Rahmen von sonstigen schweren Erkrankungen auf Intensivstationen betreut werden müssen und in diesen Zahlen noch nicht berücksichtigt werden.

Eine Gemeinsamkeit der vorher genannten etablierten Methoden des erweiterten hämodynamischen Monitorings ist deren Invasivität durch die Notwendigkeit der Anlage eines arteriellen beziehungsweise zentralvenösen Katheters. Der diagnostische und therapeutische Nutzen der ermittelten Parameter muss daher gegen mögliche Komplikationen, wie beispielsweise ein erhöhtes Blutungs- und Infektionsrisiko, abgewogen werden. Eine beispielhafte Zusammenstellung der medizinischen Risiken, des lange Zeit als Goldstandard geltenden Pulmonalarterienkatheters kann Tabelle 25 entnommen werden.

Komplikationen	Inzidenz (in %)
Gefäßzugang:	
Arterielle Punktion	1,1 - 1,3
Blutungen aus der Einstichstelle (Kinder)	5,3
Postoperative Neuropathie	0,3 - 1,3
Pneumothorax	0,3 - 4,5
Luftembolie	0,5
Platzierung:	
Platzierung gelingt nicht	2,6
Arrhythmien	13 - 78
Therapiepflichtige Arrhythmien	< 3
Rechtsschenkelblock	0,1 - 4,3
Totaler AV-Block	0 - 8,5
Liegender Katheter:	
Pulmonalarterienruptur	0,1 - 1,5
Positive Kultur der Katheterspitze	1,4 - 34,8
Katheterassoziierte Sepsis	0,7 - 11,4
Thrombophlebitis	6,5
Venöse Thrombose	0,5 - 66,7
Lungeninfarkt	0,1 - 5,6
Wandständiger Thrombus	28 - 61
Nichtinfektiöse endokardiale Läsionen	90
Dokumentierte Endokarditis	2,2
Tod	0,02 - 1,25

Tabelle 25: Übersicht möglicher Komplikationen des Pulmonalarterienkatheters nach Sakka et al. [86]

Zusätzlich entstehen enorme materielle Kosten sowie ein hoher zeitlicher und personeller Aufwand, da die Katheteranlage eine ärztliche Maßnahme darstellt, so dass beispielsweise bei Verwendung des Pulmonalarterienkatheters oder des PiCCO-Systems, mit täglichen Kosten von circa 250 Euro gerechnet werden muss. Selbstverständlich steigen die Behandlungskosten und die Rate an systembezogenen Komplikationen (zum Beispiel Infektionsrisiko) in Abhängigkeit von der zeitlichen Anwen-

dungsdauer.

Dieser Problematik geschuldet sind in jüngerer Vergangenheit zunehmend nicht-invasive Monitoringverfahren in den Fokus des medizinischen Interesses gerückt. Gemeinsame Zielsetzung der aktuell am Markt erhältlichen Systeme ist es, einerseits dem klinischen Anwender verlässliche dynamische Herzkreislaufparameter nicht-invasiv zugänglich zu machen und andererseits die medizinische Komplikationsrate sowie die damit einhergehende Kostenentwicklung zu senken, bei gleichzeitig hoher Benutzerfreundlichkeit des jeweiligen Systems.

Im folgenden werden einige dieser Systeme kurz charakterisiert. Anhand einer Gegenüberstellung der jeweiligen zentralen Vor- und Nachteile soll gezeigt werden, weshalb diese Systeme aktuell noch keinen breiten Einzug in den klinischen Alltag gefunden haben und inwiefern dies bei der Entwicklung des Flexicuff-Systems berücksichtigt wurde.

5.6.1 Darstellung ausgewählter aktueller Systeme

- **Nexfin**

Das Nexfin-System²⁰ bietet die Möglichkeit, sowohl den Blutdruck als auch Parameter des erweiterten hämodynamischen Monitorings, wie zum Beispiel das Herzzeitvolumen, nicht-invasiv zu erfassen. Konzeptionell basiert das System auf einer Manschette, die um die Mittelphalanx eines Fingers des Patienten angelegt wird und ähnlich wie eine Blutdruckmanschette, pulssynchron aufgepumpt werden kann. Die so erzeugten konstanten Volumenflussverhältnisse der Fingerarterie, ermöglichen eine plethysmografische Erfassung der Pulswelle der jeweiligen Fingerarterie. Den physiologischen Hintergrund dieser Methode bildet das Prinzip der „entspannten Gefäßwände“ nach Peñáz [36]. Aufgrund der differierenden Pulswellenform zwischen peripheren und zentralen Arterien erfolgt, ausgehend von der registrierten Pulswellenform der Fingerarterie und unter Verwendung spezieller Algorithmen, eine Konstruktion der Pulswellenform der Arteria brachialis, um dadurch die hämodynamischen Parameter zu errechnen [35].

- **CNAP**

Ähnlich wie das Nexfin-System basiert das CNAP(Continuous Non-invasive Arterial Pressure)-System²¹ auf der Volumenkompensationsmethode, wobei das CNAP-System jedoch aus zwei aufblasbaren Fingermanschetten (in der Regel Finger zwei und drei) in Verbindung mit einer konventionellen Oberarmblut-

²⁰BMEYE, Amsterdam, Niederlande

²¹CNSystems, Graz, Österreich

druckmanschette besteht. Die Blutdruckmanschette dient hierbei der Rekalibrierung des Systems, was regelmäßig in voreingestellten Zeitintervallen erfolgt. Neben der nicht-invasiven, kontinuierlichen Erfassung von Blutdruck und Herzfrequenz, können softwaregestützt zusätzlich erweiterte hämodynamische Parameter registriert werden [34]

- **USCOM**

Mittels ultrasonic cardiac output monitoring (USCOM²²) ist ebenfalls eine nicht-invasive Echtzeit- Erfassung des Herzzeitvolumens und weiterer hämodynamischer Parameter möglich. Funktionell verwendet das USCOM-System die transthorakale continuous-wave Dopplersignal-Analyse zur Ableitung eines aortalen oder pulmonalarteriellen Flussgeschwindigkeits-Zeit-Integrals (VTI). Unter Berücksichtigung des Gefäßdurchmessers der Aorten- beziehungsweise Pulmonalklappe kann durch Multiplikation mit dem bestimmten Flussgeschwindigkeits-Zeit-Integral auf das Schlagvolumen des Patienten geschlossen werden. Das Herzzeitvolumen ergibt sich anschließend aus dem Produkt von Schlagvolumen und Herzfrequenz [18].

- **esCCO**

esCCO²³ ist die Produktbezeichnung und gleichzeitige Abkürzung für „estimated Continuous Cardiac Output“ und ermöglicht die nicht-invasive, kontinuierliche Messung des Herzzeitvolumens. Das esCCO-System benötigt neben einer Blutdruckmanschette und Elektrokardiogramm-Ableitung zusätzlich die Erfassung einer Pulsoxymeterkurve, da unter Berücksichtigung der Dauer der „pulse wave transit time“ und des arteriellen Pulsdruckes auf das Herzzeitvolumen geschlossen wird [33].

- **CardioQ-ODM**

Das CardioQ²⁴ stellt zwar kein rein nicht-invasives Monitoring-System dar, erfordert jedoch weder eine arterielle noch eine zentralvenöse Kanülierung. Prinzipiell arbeitet das CardioQ-System mit der ösophagealen Dopplertechnologie, wodurch die aortalen Flussverhältnisse direkt erfasst werden können. Folglich können die Parameter Schlagvolumen und Herzzeitvolumen abgeleitet werden [29].

²²Uscom Limited, Sydney, Australien

²³Nihon Kohden, Tokyo, Japan

²⁴Deltex Medical limited, Chichester, Großbritannien

- **Flexicuff**

Generell basiert das Flexicuff-System auf einer nicht-invasiven Erfassung von Schwankungen der Gewebedruckkurve des Oberarms, bedingt durch die Pulsation der Arteria brachialis. Mithilfe von mathematischen Algorithmen können davon ausgehend, relevante Parameter des erweiterten hämodynamischen Monitorings registriert werden. Eine detaillierte Beschreibung des Funktionsprinzips kann Gliederungspunkt „2.2 Das Flexicuff-System“ entnommen werden.

5.6.2 Gegenüberstellung von Vorteilen und Nachteilen

- **Nexfin**

Insgesamt ist die Datenlage, hinsichtlich der uneingeschränkten Gleichwertigkeit dieses nicht-invasiven Systems gegenüber den invasiven Referenzmethoden (Pulmonalarterienkatheter, PiCCO), als uneinheitlich zu bewerten.

Prinzipiell scheint das Nexfin-System in der Lage zu sein, den Blutdruck als einen der wichtigsten Parameter des hämodynamischen Basismonitorings, zuverlässig zu messen [35, 57]. Zur Erfassung von Parametern des erweiterten hämodynamischen Monitorings liegen jedoch kontroverse Studienergebnisse vor: So kamen Broch und Kollegen [64] zu dem Ergebnis, dass das Nexfin-System bei herzchirurgischen Patienten mit dem invasiven PiCCO-System vergleichbar ist und Chen et al. [22] konnten, bezogen auf die Detektion wechselnder Schlagvolumina, für das System eine gute Korrelation mit der transösophagealen Dopplermethode feststellen. In einer vergleichenden Studie mit dem Pulmonalarterienkatheter konnten Stover und Kollegen keine gute Übereinstimmung des Nexfin-Systems nachweisen und nahmen aufgrund der festgestellten Abweichung von im Mittel 29% Abstand von einer generellen Empfehlung des Systems bei kritisch kranken Patienten [44]. Zu einer ähnlich negativen Bewertung kamen Monnet und Kollegen, die im Rahmen einer Untersuchung an intensivpflichtigen Patienten folgerten, dass das Nexfin-System bei diesem Patientenkollektiv weder in der Lage ist, den Herzindex noch eine Volumenresponsibilität adäquat zu ermitteln [62].

Zusammenfassend können als Vorteile des Systems dessen nicht-invasives Funktionsprinzip im Allgemeinen, einfache und benutzerfreundliche Handhabung sowie die zuverlässige Detektion von Parametern des Basismonitorings angeführt werden. Nachteile ergeben sich durch das ausschließliche Messprinzip am Finger, da durch die methodisch bedingte Kompression der Fingermanschette die Anwendung des Systems zeitlich limitiert ist (8 Stunden). Zusätzlich erscheint die Zuverlässigkeit der Methodik bei kritisch kranken Patienten mit

zentralisierten Kreislaufverhältnissen und verminderter peripherer Durchblutung fraglich. Gleiches gilt für Patienten mit kalten Fingern oder mit Gefäßerkrankungen wie zum Beispiel einem Morbus Raynaud, wobei die Durchblutung der Finger durch eine ausgesprägte Vasokonstriktion der Fingerarterien stark reduziert ist.

- **CNAP**

Sowohl für die nicht-invasive Erhebung des Blutdrucks als auch für die Erfassung dynamischer Parameter erscheint die Literatur unzureichend und erheblich eingeschränkt im Hinblick auf eine klinische Verallgemeinerbarkeit der Ergebnisse: Zwar konnten Biais et al. bezogen auf eine Schlagvolumenvariation und beatmungsinduzierte Pulsdruckvariation eine gute Korrelation des CNAP-Systems mit der Referenzmethode FloTrac²⁵ zeigen, jedoch erfolgte kein Vergleich mit etablierten Standardmethoden wie dem Pulmonalarterienkatheter oder dem PiCCO-System [52]. Zusätzlich wurden keine Patienten mit Hypotonie, septischem Schock, Hypothermie oder relevanten Ödemen der Extremitäten berücksichtigt, wodurch eine Empfehlung für die gleichwertige Anwendung bei kritisch kranken Patienten nicht belegbar und daher im höchsten Maße fraglich ist. Die Studie von Monnet und Kollegen verglich das CNAP-System mit dem PiCCO-System bei kritisch kranken Patienten und konnte eine gute Korrelation für die Pulsdruckvariation nachweisen, wobei allerdings bei 17% der untersuchten Patienten, bedingt durch eine periphere Minderperfusion, keine adäquate Erfassung des arteriellen Blutdrucks möglich war und somit der generelle Nutzen des Systems für dieses Patientenkollektiv kritisch hinterfragt werden muss [89].

Aufgrund der Tatsache, dass das CNAP-System methodisch genauso wie das Nexfin-System auf der Volumenkompensationsmethode basiert, ergeben sich daraus vergleichbare Vor- und Nachteile sowie relevante Limitationen bezüglich der Einsetzbarkeit. Vorteilhaft erweist sich die einfache und schnelle Anwendbarkeit sowie die kontinuierliche Erfassung des Blutdrucks als sinnvolle Erweiterung des Basismonitorings. Die Nachteile ergeben sich analog zum Nexfin-System aus der methodischen Abhängigkeit von einer ausreichenden Perfusion der Fingerarterien, wodurch der sichere Einsatz bei Hochrisikopatienten im Operationssaal oder aber auch bei catecholaminpflichtigen Patienten auf der Intensivstation bisher nicht belegt ist. Hinzukommt die zeitliche Begrenzung der Anwendung auf 24 Stunden, wobei sich der zeitliche Vorteil gegenüber dem Nexfin-System aus der Verwendung von zwei Fingermanschetten ergibt, welche

²⁵Edwards Lifescience, Irvine, USA

alternierend nach definierten Zeitintervallen aufgeblasen werden.

- **USCOM**

Im direkten Vergleich mit invasiven Verfahren (Pulmonalarterienkatheter, PiCCO) konnten in der Literatur divergierende Studienergebnisse gefunden werden. Während Horster und Kollegen bei septischen Patienten eine gute Übereinstimmung mit dem PiCCO-System feststellen konnten und das USCOM-System als sinnvolle Ergänzung zur Therapieentscheidung empfehlen [78], konnten Thom et al. diese Ergebnisse weder für das PiCCO-System noch für den Pulmonalarterienkatheter in gleichem Maße bestätigen [68].

Die Vorteile des Systems ergeben sich erneut aus der nicht-invasiven, bettseitig verfügbaren und zeitlich wenig aufwändigen Methodik, während sich aus der ultraschallgestützten Anlotung des aortalen Flusssignals eine individuelle Benutzerabhängigkeit ergibt, was als potenzielle Fehlerquelle und somit nachteilig zu bewerten ist. Dass die Klappenöffnungsfläche, welche in die Berechnung des Herzzeitvolumens eingeht, aus körpergrößenabhängigen Normogrammen entnommen wird, wurde von van den Oever und Kollegen ebenfalls als nachteilig bewertet, da sowohl die Schätzung der Körpergröße des liegenden Intensivpatienten, als auch die individuelle Übereinstimmung mit den Normogrammwerten als problematisch eingestuft wurden [69].

- **esCCO**

In Arbeiten von Bataille et al. [5] sowie von Yamada und Kollegen [83], konnte gezeigt werden, dass das esCCO-System, verglichen mit der transthorakalen Echokardiografie und der Thermodilutionsmethode, gute Korrelationswerte bei der Erfassung des Herzzeitminutenvolumens erzielt. Gleichzeitig bemängelten beide Studien unabhängig voneinander, eine für den klinischen Gebrauch inakzeptabel hohe prozentuale Fehlerquote und eine ungenügende Trendanalyse der kardialen Auswurfleistung. Dieser Kritikpunkt wurde in einer Arbeit von Ishihara et al. ebenfalls bestätigt, wenngleich die prinzipielle Möglichkeit zur nicht-invasiven Erfassung des Herzzeitvolumens gezeigt werden konnte [33].

Im Vergleich zu den vorhergehend genannten Systemen Nexfin und CNAP, bietet das esCCO den Vorteil, relativ unabhängig von der peripheren Durchblutungssituation relevante Parameter zu generieren. Nachteilig erweist sich die Einschränkung der Aussagekraft bei Patienten mit Arrhythmien oder schlechter Qualität des Pulsoxymetersignals. Zusätzlich verwies Yamada auf eine Beeinflussung des Systems durch den systemischen vaskulären Widerstand, weshalb die Validität des Systems bei kritisch kranken Patienten durch weitere Studien gezeigt werden muss.

- **CardioQ**

Das transösophageale Dopplermonitoring erlaubt es, Aussagen über die Volumenverhältnisse des Herzens und dessen Auswurfleistung zu treffen. Zeitgleich ist es möglich, Rückschlüsse auf die ventrikuläre Kontraktilität zu ziehen. Die aktuelle Datenlage konnte demzufolge im Vergleich mit statischen Monitoringverfahren, wie dem zentralen Venendruck, eine Überlegenheit des CardioQ-Systems zeigen [29, 90, 21].

Negative Einschränkungen ergeben sich einerseits aus einer Abhängigkeit von der Erfahrung des Benutzers und andererseits aus der zeitlichen Limitation, da die Technik als kontinuierliches Monitoringverfahren wenig geeignet ist und von wachen Patienten nicht toleriert wird.

- **Flexicuff**

Das kunststoffgeschaltete Flexicuff-System arbeitet durch die Anwendung am Oberarm zentralarterien-nah und ist somit selbst bei Schockzuständen oder bei anderweitigen peripheren Durchblutungsstörungen kaum störanfällig.

In der Klinik für Anästhesiologie der Universität München durchgeführte Untersuchungen konnten die prinzipielle Leistungsfähigkeit des Flexicuff-Systems aufzeigen. Diesbezüglich verglichen Kaufmann et al. [31] Messergebnisse des Flexicuff-Systems mit Ergebnissen einer etablierten invasiven Standardmethode (Kanülierung der Arteria femoralis) an 32 neurochirurgischen Patienten und wiesen sowohl durch die Regressionsanalyse als auch durch die Bland-Altman Analyse eine sehr gute Korrelation ($r = 0,83$) der beiden Messverfahren nach. Zusätzlich wurde im Rahmen dieser Arbeit das Prinzip der Hüllkurvenberechnung auf die invasiv ermittelten Messwerte angewandt und anschließend mit denen des Flexicuff-Systems verglichen, wodurch eine noch bessere Korrelation ($r = 0,90$) und ein Bias von $-0,2\%$ gezeigt werden konnte [31].

Aufgrund der Tatsache, dass das Flexicuff-System durch Verwendung des eingangs beschriebenen Hüllkurvenalgorithmus im Gegensatz zu den invasiven Referenzmethoden zur Berechnung der Pulsdruckvariation nicht jeden einzelnen Pulsschlag während eines Beatmungszyklus berücksichtigt, sind die Ergebnisse des Flexicuff-System weniger durch kardiale Arrhythmien oder Extrasystolen beeinflussbar. Diese theoretische Überlegung konnte ebenfalls von Kaufmann und Kollegen [32] in einer Subgruppenanalyse an 17 narkotisierten und beatmeten, neurochirurgischen Patienten demonstriert werden. Konkret erzielte die invasive Messung der Pulsdruckvariation während Episoden mit Arrhythmien oder Extrasystolen, die weniger als 6 Sekunden anhielten, falsch hohe Messergebnisse mit einer Differenz von $3,9\text{ PPV}\%$ und einer Standardabweichung von

5,8% ($p < 0,0001$), wohingegen die Flexicuff-Messungen mit einer Differenz von 0,2 PPV% und einer Standardabweichung von 2,3% für diese Episoden stabile Messergebnisse lieferte.

Zusammenfassend konnten diese Untersuchungen belegen, dass das Flexicuff-System in der Lage ist, bei kontrolliert beatmeten Patienten verlässliche hämodynamische Parameter zu messen und während kurzer arrhythmischer Episoden, verglichen mit der etablierten Referenzmethode, sogar vorteilhaft erscheint.

Ein weiterer potenzieller Vorteil ergibt sich im Bereich des Basismonitorings, da das Funktionsprinzip der hydraulischen Kopplung in Verbindung mit einer konischen Manschettenform eine verbesserte Anpassungsfähigkeit an den Oberarm und dämpfungsfreiere Signalerfassung bietet, wodurch eine präzisere Messung des arteriellen Blutdrucks ermöglicht wird. Unter Berücksichtigung zahlreicher internistischer Leitlinien, beispielsweise die aktuellen Empfehlungen der deutschen Hochdruckliga zur Behandlung des arteriellen Hypertonus²⁶, wird die klinische Relevanz eines adäquaten Basismonitorings ersichtlich, da sich in diesen Leitlinien die anzustrebenden Zielwerte primär am systolischen und diastolischen Blutdruck und nicht am arteriellen Mitteldruck orientieren. Diesbezüglich wurde bereits in der Literatur darauf verwiesen, dass im ambulanten Bereich vorwiegend oszillometrisch arbeitende Geräte verwendet werden, diese jedoch in erster Linie den arteriellen Mitteldruck erfassen und davon ausgehend in signifikant unterschiedlichem Maß auf den systolischen und diastolischen Blutdruck schließen [84]. Folglich stellt das Flexicuff-System eine gleichwertige beziehungsweise teilweise überlegene Alternative zu den etablierten Basismonitoringgeräten dar.

Wirtschaftlich betrachtet ergeben sich durch das Flexicuff-System in zweierlei Hinsicht Vorteile gegenüber den invasiven Referenzmethoden: Zum einen kalkuliert die Up-Med GmbH die Kosten für die einmalige Anwendung auf circa 75 Euro, woraus sich eine deutliche Kostenersparnis für die jeweilige Klinik ergibt (die Kosten für eine invasive HZV-Messung liegen bei circa 150-250 Euro) und zum anderen ergeben sich gesamt volkswirtschaftliche Vorteile durch die Vermeidung potenzieller Risiken invasiver Verfahren, welche letztlich eine erhebliche monetäre Belastung des Gesundheitssystems darstellen [17].

Unter praktischen Gesichtspunkten entspricht das Flexicuff-System in der Anwendung einer konventionellen, oszillometrischen Manschettenblutdruckmessung am Oberarm, wobei sich durch die konische Form und das grundlegend

²⁶ Aktuelle Fassung nachzulesen auf der Homepage der Deutschen Hochdruckliga und Gesellschaft für Hypertonie und Prävention: www.hochdruckliga.de

neue Prinzip der hydraulischen Kopplung an das Gewebe entscheidende Vorteile hinsichtlich der Messgenauigkeit ergeben und gleichzeitig gesundheitliche Risiken invasiver Verfahren vermieden werden.

Einschränkend bleibt festzuhalten, dass die vielversprechenden ersten Ergebnisse in großen, repräsentativen Studien bestätigt werden müssen.

6 Anhang

6.1 Tabellenverzeichnis

1	Übersicht ausgewählter dynamischer Parameter	10
2	Übersicht verwendeter Formeln	32
3	Übersicht der biometrischen Daten	34
4	Übersicht der Mittelwerte von Messpaket 1	39
5	Übersicht der Mittelwerte von Messpaket 2	41
6	Übersicht der mittleren Pos. TPP_{max} -Werte für Messpaket 2	42
7	Übersicht der Mittelwerte von Messpaket 2 in Relation zur Standardmanschette Casmed (= 100%)	43
8	Übersicht der mittleren Pos. TPP_{max} -Werte von Messpaket 2 in Relation zur Standardmanschette Casmed (= 100%)	44
9	P-Werte des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests für TPP_{max}	45
10	P-Werte des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests für Cal_PP	45
11	P-Werte des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test der Position von TPP_{max}	46
12	Übersicht der Mittelwerte von Messpaket 3	47
13	Übersicht der mittleren Pos. TPP_{max} -Werte von Messpaket 3	48
14	Übersicht der Mittelwerte von Messpaket 3 in Relation zur Standardmanschette Dura-Cuf (=100%)	49
15	Übersicht der mittleren Pos. TPP_{max} -Werte von Messpaket 3 in Relation zur Standardmanschette Dura-Cuf (=100%)	50
16	P-Werte des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests für TPP_{max}	51
17	P-Werte des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test für Cal_PP	51
18	P-Werte des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests für die Position von TPP_{max}	52
19	Übersicht der Messergebnisse der Vergleichstest FC-3a versus FC-3b und FC-3c	53
20	P-Werte des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests für Cal_PP	53
21	Übersicht der Expertenevaluation	54
22	P-Werte des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests für die Evaluationsergebnisse	54
23	Übersicht der notwendigen externen Druckmaxima	55
24	Zusammenfassung der Cal_PP-Mittelwerte der verschiedenen Messreihen	61
25	Übersicht möglicher Komplikationen des Pulmonalarterienkatheters nach Sakka et al. [86]	66

6.2 Abbildungsverzeichnis

1	Frank-Starling-Kurve nach Pestel et al. [24]	8
2	Herz-Lungen-Interaktion während maschineller Beatmung nach Pestel et al. [24]	9
3	Flexicuff-Manschette mit externer pneumatischer Manschette	12
4	Ablaufplan des Messzyklus	13
5	Messinstrumentarium mit Flexicuff-Manschette (unten), Control Box (oben) und Intellegio Bedsidemonitor (rechts)	14
6	Kurvenverlauf registriert durch die Flexicuff-Manschette (oben) und durch die invasive Referenzmethode (unten)	15
7	Nativer Gewebedruckkurvenverlauf vor Subtraktion der Steigung . . .	16
8	Glockenförmiger Gewebedruckkurvenverlauf mit glättender Hüllkurve	17
9	Gewebedruckkurve mit pulsdrukbedingter und atemzyklusabhängi- ger Druckschwankung	18
10	Algorithmus nach Salzwedel et al.[10]	20
11	Schematische Darstellung der biometrischen Messpunkte	23
12	Schematische Betrachtung des Oberarms als Kegelstumpf	23
13	Zuggurt-System mit Flexicuff-Manschette angelegt an Oberarmmodell	24
14	Kunststoffschalenelemente	25
15	Kunststoffgeschalter Flexicuff	26
16	Vergleichstest kunststoffgeschaltete Flexicuffs, FC-3b (links), FC-3c (rechts) und FC-3a (vorne)	30
17	Geometrische Skizze zur Berechnung des Öffnungswinkels β	35
18	Geometrische Skizze zur Berechnung der Manschettenmaße	36
19	Korrelation des Steigungswinkels α mit dem Body-Mass-Index	37
20	Konisch geformte Flexicuff-Manschette mit konischer externer Man- schette	37

6.3 Abkürzungen

Verwendete Abkürzung	Bedeutung
AP	Arterial pressure (arterieller Blutdruck)
BMI	Body-Mass-Index
C_a	Oxygen content of arterial blood (Sauerstoffgehalt des arteriellen Blutes)
CI	Cardiac index (Herzindex)
CO	Cardiac Output (Herzzeitvolumen)
C_v	Oxygen content of venous blood (Sauerstoffgehalt des venösen Blutes)
d	Wanddicke
DAP	Diastolic arterial pressure (diastolischer Blutdruck)
EC	ExCuff (externe Manschette)
exp.	Expiration (Ausatmung)
FC	Flexicuff
HLI	Herz-Lungen-Interaktion
insp.	Inspiration (Einatmung)
K	Wandspannung
kgKG	Kilogramm Körpergewicht
MAP	Mean arterial pressure (Arterieller Mitteldruck)
max.	Maximum
min.	Minimum
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule
PP	Pulse pressure (Pulsdruck)
PPV	Pulse pressure variation (Pulsdruckvariation)
pre	Vor
post	Nach
P_{tw}	Transmuraler Druck
r	Radius
s	Sekunde
SAP	Systolic arterial pressure (systolischer Blutdruck)
SPV	Systolic pressure variation (systolische Pulsdruckvariation)

Verwendete Abkürzung	Bedeutung
SV	Schlagvolumen
SVV	Schlagvolumenvariation
TP	Tissue pressure (Gewebedruck)
vgl.	Vergleiche
VO ₂	Sauerstoffaufnahme
ZG	Zuggurt-System

6.4 Literaturverzeichnis

- [1] Bur A, Hirschl MM et al.: *Accuracy of oscillometric blood pressure measurement according to the relation between cuff size and upper-arm circumference in critically ill patients; Critical Care Medicine*; 28, S. 371–376; 2000.
- [2] Fick A: *Über die Messung des Blutquantums in den Herzventrikeln; Sitzungsberichte der Physikalisch-Medizinische Gesellschaft zu Würzburg*; 36; 1870.
- [3] Kumar A, Anel R et al.: *Pulmonary artery occlusion pressure and central venous pressure fail to predict ventricular filling volume, cardiac performance, or the response to volume infusion in normal subjects; Critical Care Medicine*; 32, S. 691–699; 2004.
- [4] Perel A, Pizov R und Cotev S: *Systolic blood pressure variation is a sensitive indicator of hypovolemia in ventilated dogs subjected to graded hemorrhage; Anesthesiology*; 67, S. 498–502; 1987.
- [5] Bataille B et al.: *Comparison of esCCO and transthoracic echocardiography for non-invasive measurement of cardiac output intensive care; British Journal of Anaesthesia*; 109(6), S. 879–886; 2012.
- [6] Zwißler B: *Monitoring des rechten Ventrikels: Methoden und Relevanz; Infusionstherapie und Transfusionsmedizin*; 20, S. 116–120; 1993.
- [7] Wyler von Ballmoos M, Takala J et al.: *Pulse-pressure variation and hemodynamic response in patients with elevated pulmonary artery pressure: a clinical study; Critical Care*; 14, S. R111; 2010.
- [8] Charron C, Fessenmeyer C et al.: *The influence of tidal volume on the dynamic variables of fluid responsiveness in critically ill patients; Anesthesia and Analgesia*; 102, S. 1511–1517; 2006.
- [9] Cordemans C et al.: *Fluid management in critically ill patients: the role of extravascular lung water, abdominal hypertension, capillary leak, and fluid balance; Annals of Intensive Care*; 2, S. S1; 2012.
- [10] Salzwedel C et al.: *Perioperative goal-directed hemodynamic therapy based on radial arterial pulse pressure variation and continuous cardiac index trending reduces postoperative complications after major abdominal surgery: a multi-center, prospective, randomized study; Critical Care*; 17, S. 1–11; 2013.

- [11] Cecconi et al.: *Clinical review: Goal-directed therapy - what is the evidence in surgical patients? The effect on different risk groups.*; *Critical Care*; 209(17); 2013.
- [12] Babbs C.F: *Oscillometric measurement of systolic and diastolic blood pressures validated in a physiologic mathematical model*; *Bio Medical Engineering Online*; 11(56); 2012.
- [13] De Backer D, Heenen S et al.: *Pulse pressure variations to predict fluid responsiveness: influence of tidal volume*; *Intensive Care Medicine*; 31, S. 517–523; 2005.
- [14] Osman D, Ridel C et al.: *Cardiac filling pressures are not appropriate to predict hemodynamic response to volume challenge*; *Critical Care Medicine*; 35, S. 64–68; 2007.
- [15] Reuter D et al.: *Cardiac Output Monitoring Using Indicator-Dilution Techniques: Basics, Limits, and Perspectives*; *Anesthesia and Analgesia*; 110, S. 799–811; 2010.
- [16] Bonso E, Saladini F et al.: *Accuracy of a single rigid conical cuff with standard-size bladder coupled to an automatic oscillometric device over a wide range of arm circumferences*; *Hypertension Research*; 33, S. 1186–1191; 2010.
- [17] Tacconelli E et al.: *Epidemiology, medical outcomes and costs of catheter-related bloodstream infections in intensive care units of four European countries: literature- and registry-based estimates*; *J Hosp Infect*; 72(2), S. 97–103; 2009.
- [18] Brettner F: *Evaluation einer neuen Methode (USCOM) und Vergleich zu invasiven Bestimmungsmethoden (PiCCO, PAC)*; *Klinik für Anästhesiologie der LMU München*; 2010.
- [19] Michard F und Teboul JL: *Using heart lung interactions to assess fluid responsiveness during mechanical ventilation*; *Critical Care*; 4(5), S. 282–289; 2005.
- [20] Michard F, Boussat S et al.: *Relation between Respiratory Changes in Arterial Pulse Pressure and Fluid Responsiveness in Septic Patients with Acute Circulatory Failure*; *American Journal of respiratory and critical care medicine*; 162, S. 134–138; 2000.
- [21] de Figueiredo L.F.P et al.: *Cardiac Output Determination During Experimental Hemorrhage and Resuscitation Using a Transoesophageal Doppler Monitor*; *Artificial Organs*; 28(4), S. 338–342; 2004.

- [22] Chen G et al.: *Comparison of noninvasive cardiac output measurements using the Nexfin monitoring device and the esophageal Doppler*; *J Clin Anesth*; 24(4), S. 275–283; 2012.
- [23] Maxwell G, Pruijt J und Arntzenius A: *Comparison of the Conical Cuff and the Standard Rectangular Cuffs*; *International Journal of Epidemiology*; 14(3), S. 468–472; 1985.
- [24] Pestel G und Fukui K: *Arterielle Pulskurve und Volumenstatus*; *Der Anaesthetist*; 58, S. 415–420; 2009.
- [25] UP-MED GmbH: *Blood pressure measuring device and method for measuring the blood pressure of living being*; *Weltorganisation für geistiges Eigentum (PCT)*, *Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 2011/023343 A2*; S. 1–78; 2011.
- [26] UP-MED GmbH: *Blood pressure measuring device, flexible collar for a blood pressure measuring device and method for blood pressure measurement*; *Weltorganisation für geistiges Eigentum (PCT)*, *Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 2013/113334 A1*; S. 1–56; 2013.
- [27] UP-MED GmbH: *Blood pressure measuring system comprising a kinking-proof shell*; *Weltorganisation für geistiges Eigentum (PCT)*, *Aktenzeichen UP01P023WO*; S. 1–35; 2013.
- [28] UP-MED GmbH: *Method, logic unit and system for determining a parameter representative for the patient's volume responsiveness*; *Europäischer Patentantrag*, *Aktenzeichen UP01P021EP*; S. 1–35; 2013.
- [29] National Institute for Health und Clinical Excellence: *CardioQ-ODM oesophageal doppler monitor*; *NICE medical technology guidance 3*; 2011.
- [30] Kaufmann I et al.: *Noninvasive brachial pulse wave analysis by hydraulic coupling*; *www.asaabstracts.com*; Abstract Number A2032, S. 1–3; 2013.
- [31] Kaufmann I et al.: *Pulse pressure variation by a new noninvasive brachial double-cuff system for pulse wave analysis*; *www.asaabstracts.com*; Abstract Number A2033, S. 1–6; 2013.
- [32] Kaufmann I et al.: *A robust method for calculation of pulse pressure variation (PPV)*; *www.asaabstracts.com*; Abstract Number A2031, S. 1–3; 2013.

- [33] Ishihara et al.: *The ability of a new continuous cardiac output monitor to measure trends in cardiac output following implementation of a patient information calibration and an automated exclusion algorithm*; *J Clin Monit Comput*; 26, S. 465–471; 2012.
- [34] Fortin J et al.: *Continuous non-invasive blood pressure monitoring using concentrically interlocking control loops*; *Computers in Biology and Medicine*; 36, S. 941–957; 2006.
- [35] Martina J et al.: *Noninvasive Continuous Arterial Blood Pressure Monitoring with Nexfin*; *Anesthesiology*; 116(5), S. 1092–1103; 2012.
- [36] Penaz J, Voigt A und Teichmann W: *Contribution to the continuous indirect blood pressure measurement*; *Zeitschrift für die gesamte innere Medizin und ihre Grenzgebiete*; (31), S. 1030–1033; 1976.
- [37] Renner J, Gruenewald M et al.: *Global end-diastolic volume as a variable of fluid responsiveness during acute changing loading conditions*; *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*; 21, S. 650–654; 2007.
- [38] Renner J, Gruenewald M et al.: *Effect of elevated PEEP on dynamic variables of fluid responsiveness in a pediatric animal model*; *Paediatric Anaesthesia*; 18, S. 1170–1177; 2008.
- [39] Renner J, Gruenewald M et al.: *Effect of elevated PEEP on dynamic variables of fluid responsiveness in a pediatric animal model*; *Paediatric Anaesthesia*; 18, S. 1170–1177; 2008.
- [40] Renner J, Broch O et al.: *Non-invasive prediction of fluid responsiveness in infants using pleth variability index*; *Anaesthesia*; 66, S. 582–589; 2011.
- [41] Renner J, Broch O und Bein B: *Perioperatives Flüssigkeitsmanagement - Abschätzung des Volumenstatus*; *Anästhesiologie Intensivmedizin Notfallmedizin Schmerztherapie*; 47, S. 470–479; 2012.
- [42] Renner J, Meybohm P et al.: *Effects of norepinephrine on dynamic variables of fluid responsiveness during hemorrhage and after resuscitation in a pediatric porcine model*; *Paediatric Anaesthesia*; 19, S. 688–694; 2009.
- [43] Renner J, Meybohm P et al.: *Effects of norepinephrine on dynamic variables of fluid responsiveness during hemorrhage and after resuscitation in a pediatric porcine model*; *Paediatric Anaesthesia*; 19, S. 688–694; 2009.

- [44] Stover J.F et al.: *Noninvasive cardiac output and blood pressure monitoring cannot replace an invasive system in critically ill patients*; *BMC Anesthesiol.*; 9, S. 6; 2009.
- [45] Mitchell JP, Schuller D et al.: *Improved outcome based on fluid management in critically ill patients requiring pulmonary artery catheterization*; *Am Rev Respir Dis*; 145(5), S. 990–998; 1992.
- [46] Levick JR: *Control of stroke volume and cardiac output*; Bd. 5; Hodder Arnold; 2010.
- [47] Cheung AT and Savino JS, Weiss SJ et al.: *Echocardiographic and hemodynamic indexes of left ventricular preload in patients with normal and abnormal ventricular function*; *Anesthesiology*; 81, S. 376–387; 1994.
- [48] Shanewise JS, Cheung AT et al.: *ASE/SCA guidelines for performing a comprehensive intraoperative multiplane transesophageal echocardiography examination: recommendations of the American Society of Echocardiography Council for Intraoperative Echocardiography and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists Task Force for Certification in Perioperative Transesophageal Echocardiography*; *J Am Soc Echocardiogr*; 12, S. 884–900; 1999.
- [49] Bendjelid K und Romand JA: *Fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: a review of indices used in intensive care*; *Intensive Care Medicine*; 29, S. 352–360; 2003.
- [50] Eyre L und Breen A: *Optimal volaemic status and predicting fluid responsiveness*; *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain*; 10(2), S. 59–62; 2010.
- [51] Beverly M, Dillard D und Guntheroth W: *Effect of cardiac and respiratory cycle on pulmonary vein flow, pressure, and diameter*; *J. Appl. Physiol.*; 21(4), S. 1276–1280; 1966.
- [52] Biais M et al.: *The Ability of Pulse Pressure Variations Obtained with CNAP Device to Predict Fluid Responsiveness in the Operating Room*; *Anesthesia and Analgesia*; 113(31), S. 523–528; 2011.
- [53] Cannesson M, Aboy M et al.: *PULSE PRESSURE VARIATION: WHERE ARE WE TODAY?*; *Journal of Clinical Monitoring and Computing*; 25, S. 45–56; 2011.

- [54] Cannesson M, Attof Y et al.: *Respiratory variations in pulse oximetry plethysmographic waveform amplitude to predict fluid responsiveness in the operating room; Anesthesiology*; 106, S. 1105–1111; 2007.
- [55] Cannesson M, Le Manach Y et al.: *Assessing the diagnostic accuracy of pulse pressure variations for the prediction of fluid responsiveness: a gray zone approach; Anesthesiology*; 115, S. 231–241; 2011.
- [56] Carl M, Alms A et al.: *S3-Leitlinie zur intensivmedizinischen Versorgung herzchirurgischer Patienten Hämodynamisches Monitoring und Herz-Kreislauf; AWMF Register 001/016*; 2009.
- [57] Fischer M et al.: *Non-invasive continuous arterial pressure and cardiac index monitoring with Nexfin after cardiac surgery; British Journal of Anaesthesia*; 109(4), S. 514–521; 2012.
- [58] Lopes M et al.: *Goal-directed fluid management based on pulse pressure variation monitoring during high-risk surgery: a pilot randomized controlled trial; Critical Care*; 11(5), S. R100; 2007.
- [59] Pinsky M und Payen D: *Functional hemodynamic monitoring; Critical Care*; 9(6), S. 566–572; 2005.
- [60] Sander M, Spies CD et al.: *Prediction of volume response under open-chest conditions during coronary artery bypass surgery; Critical Care*; 11, S. R121; 2007.
- [61] Hamilton MA et al.: *A systematic review and meta-analysis on the use of preemptive hemodynamic intervention to improve postoperative outcomes in moderate and high-risk surgical patients; Anesth Analg*; 112, S. 1392–1402; 2011.
- [62] Monnet et al.: *The estimation of cardiac output by the Nexfin device is of poor reliability for tracking the effects of a fluid challenge; Critical Care*; 16(R212); 2012.
- [63] Pinsky MR: *Clinical significance of pulmonary artery occlusion pressure; Intensive Care Medicine*; 29, S. 175–178; 2003.
- [64] Broch O et al.: *A comparison of the Nexfin (R) and transcardiopulmonary thermodilution to estimate cardiac output during coronary artery surgery; Anaesthesia*; 67(4), S. 377–383; 2012.

- [65] Broch O, Gruenewald M et al.: *Dynamic and Volumetric Variables Reliably Predict Fluid Responsiveness in a Porcine Model with Pleural Effusion*; *Plos ONE*; 8(2), S. e56267; 2013.
- [66] Frank O: *Die Grundform des arteriellen Pulses*; *Zeitschrift für Biologie*; 37, S. 483–526; 1899.
- [67] Goedje O, Hoeke K et al.: *Continuous cardiac output by femoral arterial thermodilution calibrated pulse contour analysis: comparison with pulmonary arterial thermodilution*; *Critical Care Medicine*; 27, S. 2407–2412; 1999.
- [68] Thom O et al.: *Comparison of a supra-sternal cardiac output monitor (USCOM) with the pulmonary artery catheter*; *British Journal of Anaesthesia*; 103(6), S. 800–804; 2009.
- [69] Van den Oever H.L et al.: *USCOM (Ultrasonic Cardiac Output Monitor) lacks agreement with thermodilution cardiac output and transoesophageal echocardiography valve measurements*; *Anesth Intensive Care*; 35(6), S. 903–910; 2007.
- [70] Palatini P, Benetti E et al.: *Rectangular cuffs may overestimate blood pressure in individuals with large conical arms*; *Journal of Hypertension*; 30(3), S. 530–536; 2012.
- [71] Palatini P und Frick G: *Techniques for Self-Measurement of Blood Pressure: Limitations and Needs for Future Research*; *The Journal of Clinical Hypertension*; 14(3), S. 139–143; 2012.
- [72] Marik PE et al.: *Hemodynamic parameters to guide fluid therapy*; *Annals of Intensive Care*; 1, S. 1; 2011.
- [73] Marik PE, Cavallazzi R et al.: *Dynamic changes in arterial waveform derived variables and fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: A systematic review of the literature*; *Critical Care Medicine*; 37(9), S. 2642–2647; 2009.
- [74] Raper R und Sibbald WJ: *Misled by the wedge? The Swan-Ganz catheter and left ventricular preload*; *Chest*; 89, S. 427–434; 1986.
- [75] Pearse RM et al.: *Identification and characterization of the high-risk surgical population in the United Kingdom*; *Critical Care*; 10(3), S. R81 doi:10.1186/cc4928; 2006.

- [76] Pearse RM et al.: *Managing perioperative risk in patients undergoing elective non-cardiac surgery*; *BMJ*; doi: 10.1136/bmj.d5759(343), S. 1–7; 2011.
- [77] Heenen S, De Backer D und Vincent J-L: *How can the response to volume expansion in patients with spontaneous respiratory movements be predicted?*; *Critical Care*; 10(4), S. R102; 2007.
- [78] Horster S, Geiger S et al.: *Cardiac Output Measurement in Septic Patients: Comparing the Accuracy of USCOM to PiCCO*; *Critical Care Research and Practice*; 2012, S. 1–5; 2012.
- [79] Magder S: *Central venous pressure: A useful but not so simple measurement*; *Critical Care Medicine*; 34, S. 2224–2227; 2006.
- [80] Sakka S et al.: *Assessment of cardiac preload and extravascular lung water by single transpulmonary thermodilution*; *Intensive Care Medicine*; 26, S. 180–187; 2000.
- [81] Silbernagl S et al.: *Physiologie*; Bd. 6; Thieme; 2009.
- [82] Wolf S et al.: *Global end-diastolic volume acquired by transpulmonary thermodilution depends on age and gender in awake and spontaneously breathing patients*; *Critical Care*; 13, S. R202; 2009.
- [83] Yamada T et al.: *Multicenter Study Verifying a Method of Noninvasive Continuous Cardiac Output Measurement Using Pulse Wave Transit Time: A Comparison with Intermittent Bolus Thermodilution Cardiac Output*; *Anesthesia and Analgesia*; 115(1), S. 82–86; 2012.
- [84] Pickering T.G et al.: *Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals: prt 1: blood pressure measurement in humans: a statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research*; *Circulation*; 111(5), S. 697–716; 2005.
- [85] Gan TJ, Soppitt A et al.: *Goal-directed intraoperative fluid administration reduces length of hospital stay after major surgery*; *Anesthesiology*; 97, S. 820–826; 2002.
- [86] v.Hintzenstern U und Sakka S: *Praxisbuch Invasives hämodynamisches Monitoring*; Bd. 1; Elsevier; 2006.

- [87] de Waal EE, Rex S et al.: *Dynamic preload indicators fail to predict fluid responsiveness in open-chest conditions*; *Critical Care*; 37, S. 510–515; 2009.
- [88] Weiser et al.: *An estimation of the global volume of surgery: a modelling strategy based on available data*; *Lancet*; 372, S. 139–144; 2008.
- [89] Monnet X et al.: *Prediction of fluid responsiveness by a continuous non-invasive assessment of arterial pressure in critically ill patients: comparison with four other dynamic indices*; *British Journal of Anaesthesia*; 182, S. 1–9; 2012.
- [90] Monnet X et al.: *Assessment of changes in left ventricular systolic function with oesophageal Doppler*; *British Journal of Anaesthesia*; S. 1–7; 2013.

7 Danksagung

Die Untersuchungen der vorliegenden Arbeit wurden in der Klinik für Anästhesiologie der Ludwig-Maximilians-Universität München sowie in den Forschungslaboratorien der UP-MED GmbH durchgeführt.

Herrn Professor Dr. Josef Briegel möchte ich sehr herzlich für die Überlassung dieses sowohl spannenden als auch vielseitigen Themas und vor allem für die außerordentlich gute Betreuung während des gesamten Projektes, danken. Ebenso gilt mein Dank Frau Privatdozentin Dr. Ines Kaufmann für die Unterstützung und Hinführung zur Thematik.

Des Weiteren möchte ich mich bei Herrn Privatdozent Dr. Ulrich Pfeiffer und dem gesamten Arbeiterteam der UP-MED GmbH für die kooperative, vertrauensvolle und hilfsbereite Zusammenarbeit im Rahmen dieser Studie bedanken.

Ebenso bedanke ich mich ganz herzlich bei Herrn Andreas Schienagel, der mir immer mit gutem Rat zur Seite gestanden ist.

Meine tiefste Dankbarkeit gilt meinen Eltern Hannelore und Lorenz, meiner Schwester Stefanie sowie meiner Sandra für den unschätzbaren Rückhalt und die bedingungslose Unterstützung meines beruflichen und privaten Werdegangs.

8 Eidesstattliche Versicherung

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema:

„Hydraulische Kopplung eines nicht-invasiven Messsystems zur Pulswellenanalyse der Arteria brachialis“

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde

München, 18.06.2015