



Fakultät für Medizin

II. Medizinische Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar, Technische
Universität München

Internistische Intensivmedizin

Nichtinvasive kontinuierliche Blutdruckmessung mittels radial-arterieller
Applanationstonometrie in der Intensivmedizin

Agnes Sophia Meidert

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität
München zu Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Medizin
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.- Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. Priv.- Doz. Dr. B. Chr. Saugel
2. Univ.- Prof. Dr. R.M. Schmid

Die Dissertation wurde am 24.04.2015 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 06.04.2016 angenommen.

Nichtinvasive kontinuierliche Blutdruckmessung mittels radial-arterieller Applanationstonometrie in der Intensivmedizin

1	EINLEITUNG	5
1.1	ENTWICKLUNG DER BLUTDRUCKMESSUNG	5
1.2	METHODEN DER NICHTINVASIVEN BLUTDRUCKMESSUNG	7
1.2.1	NICHTINVASIVE BLUTDRUCKMESSUNG MIT OBERARMMANSCHETTE	7
1.2.2	FINGERPHOTOPLETHYSMOGRAPHIE	11
1.2.3	APPLANATIONSTONOMETRIE	12
1.3	INVASIVE BLUTDRUCKMESSUNG	19
2	METHODEN	22
2.1	GENEHMIGUNG DER ETHIKKOMMISSION	22
2.2	STUDIENDESIGN	22
2.3	PATIENTEN	23
2.3.1	EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN	23
2.3.2	PATIENTENMERKMALE	23
2.3.3	SCORINGVERFAHREN	24
2.4	VERSUCHSAUFBAU	25
2.5	EXKURS: ERWEITERTES HÄMODYNAMISCHES MONITORING	29
2.6	DATENAUSWERTUNG	31
3	ERGEBNISSE	34
3.1.1	PATIENTENKOLLEKTIV	34

3.1.2	BLUTDRUCKWERTE	35
4	DISKUSSION	43
5	LIMITATIONEN	51
6	ZUSAMMENFASSUNG	51
7	DANKSAGUNG	52
8	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	53
9	QUELLENVERZEICHNIS	54

Abkürzungsverzeichnis

A. = Arterie

DAP = Diastolischer arterieller Blutdruck

DD = Druckdifferenz

GCS = Glasgow Coma Scale

MAP = Mittlerer arterieller Blutdruck

n = Anzahl

NaCl = Natriumchlorid

PE = Percentage Error

SAP = Systolischer arterieller Blutdruck

SD = Standardabweichung

TPTD = Transpulmonale Thermodilution

ZVD = Zentralvenöser Druck

Σ = Summe

1 EINLEITUNG

Diese Arbeit beschäftigt sich mit der nichtinvasiven, kontinuierlichen Blutdruckmessung mittels Applanationstonometrie über der A. radialis mit dem T-Line 200pro-Gerät (Tensys Medical Inc., San Diego, CA, USA). Die Messgenauigkeit dieses Geräts wurde im Vergleich mit invasiver Blutdruckmessung an Patienten einer internistischen Intensivstation untersucht. Im Folgenden werden zunächst die Entwicklung der Blutdruckmessung sowie die verschiedenen Messmethoden dargestellt. Darauf folgen die Beschreibung der Studie sowie die Diskussion der Ergebnisse.

1.1 ENTWICKLUNG DER BLUTDRUCKMESSUNG

Die Untersuchung der Kreislaufsituation von Patienten blieb bis in das 18. Jahrhundert auf das Tasten des arteriellen Pulses beschränkt. Erst im Jahre 1733 ergaben die Versuche des englischen Wissenschaftlers S. Hales, dass Blut in Arterien unter Druck steht und dieser Druck sich im Verlauf des Herzzyklus ändert. Seine Versuche führte er an Tieren aus, in deren Arterien er Messingröhren einführte, die mit einem Glassteigrohr verbunden waren. Durch das Aufsteigen und Absinken der Flüssigkeit im Glasrohr konnte Blutdruck erstmals sichtbar gemacht werden (Booth, 1977) und (Roguin, 2006).

Etwa 100 Jahre später gelang es dem Physiologen J.L.M. Poiseuille direkte Blutdruckmessungen vorzunehmen. Er verwendete eine flüssigkeitsgefüllte Kanüle und verband diese mit einem Quecksilbermanometer. In zahlreichen Tierversuchen konnte er, indem er mit der Kanüle Gefäße punktierte, den arteriellen und venösen Blutdruck sowie seine Veränderungen studieren. Im Jahr 1856 bestimmte der Chirurg J. Faivre intraoperativ erste numerische Blutdruckwerte mit einem Quecksilbermanometer. Dies trug entscheidend zu der Implementierung von „normalen“ Werten für die neue Messgröße bei (Booth, 1977).

1847 entwickelte C. Ludwig den „Kymograph“ zur Aufzeichnung der gemessenen Druckveränderung. Mithilfe einer sich drehenden Walze, die mit Papier bespannt war, konnte ein Schreibgerät, welches die Druckschwankungen direkt aufnahm, erste Pulscurven aufzeichnen (Stuart, 1891). Bis dahin konnte Blutdruck nur während Operationen oder im Tierversuch gemessen werden, was die breite klinische Anwendung unmöglich machte. K. Vierordt erfand 1855 den „Sphygmograph“ (Roguin, 2006), mit dem Blutdruck nichtinvasiv gemessen werden konnte. Der recht umständliche Apparat verschloss mit Gewichten von außen die A. radialis. Die Abschätzung des systolischen Blutdrucks erfolgte bei dem Gewicht, an dem der Puls gerade wieder zu tasten war (Booth, 1977). 1860 entwickelte E. J. Marey das Gerät weiter, jedoch blieb die Anwendung zu kompliziert als dass es Verwendung außerhalb physiologischer Studien gefunden hätte.

1881 erfand K. Basch das erste Sphygmomanometer. Er benutzte eine aufblasbare Gummiblase, zunächst mit Wasser, später mit Luft gefüllt, die an eine Druckmessung angeschlossen war, und übte mit dieser Vorrichtung Druck auf die A. radialis am Unterarm aus. Der Druck wurde erhöht bis der Puls distal der Vorrichtung nicht mehr tastbar war. Der erforderliche Druck wurde dem systolischen Blutdruck gleichgesetzt (Booth, 1977) und (Roguin, 2006).

Die bahnbrechende Idee zirkulären Druck auf eine Extremität auszuüben und damit den Blutdruck zu bestimmen hatte der italienische Arzt S. Riva-Rocci 1896 (Booth, 1977). Er integrierte die Gummiblase in eine unelastische Bandage, wickelte diese Vorrichtung um den Oberarm und übte durch Aufblasen der Druckkammer gleichmäßig Druck aus, wodurch der Blutfluss in die Extremität unterbunden wurde. Die Druckkammer war mit einem Quecksilbermanometer verbunden, wodurch der darin herrschende Druck genau abgelesen werden konnte (Roguin, 2006). Seine Methode der Bestimmung des systolischen Blutdrucks – mittels Palpation des Pulses – wird im Abschnitt 1.2.1 näher beschrieben.

Die letzte wichtige Verfeinerung der Methode, die in dieser Form bis heute weltweit verwendet wird, erfolgte durch N. Korotkoff 1905. Der russische Arzt stellte fest, dass mit einem Stethoskop, das distal der okkludierenden Blutdruckmanschette in

die Ellenbeuge gelegt wird, Geräusche zu hören sind, sobald der Wert in der Druckkammer unter den systolischen Blutdruck sinkt. Diese Geräusche verändern sich mit weiter abnehmendem Druck etwas und verschwinden an einem bestimmten Punkt. Die Feststellung, dass das Verschwinden der Töne mit dem diastolischen Blutdruck gleichzusetzen war, ermöglichte erstmals auch die nichtinvasive Bestimmung von diastolischem Blutdruck (Roguin, 2006) und (Booth, 1977).

1.2 METHODEN DER NICHTINVASIVEN BLUTDRUCKMESSUNG

1.2.1 NICHTINVASIVE BLUTDRUCKMESSUNG MIT OBERARMANSCHETTE

Die gebräuchlichste Methode der Blutdruckmessung bedient sich einer Manschette, welche um eine Extremität gelegt wird. In der Manschette befindet sich eine aufblasbare Gummiblase. Die Blase ist durch einen Schlauch mit einem Gummiball, der zum Aufblasen dient, und einer Messvorrichtung verbunden. Die Messung erfolgt entweder über eine Quecksilbersäule oder einen analogen Druckaufnehmer (O'Brien and O'Malley, 1979). Durch Luftzufuhr erhöht sich der Druck in der Manschette, welche diesen an die Extremität weitergibt, wodurch die Blutgefäße darin zunehmend bis zum Verschluss komprimiert werden. Verschließt sich die Arterie, liegt der Druck in der Manschette über dem systolischen Blutdruck. Zur Messung des Blutdrucks wird nun der Druck in der Manschette langsam verringert. Entspricht der Manschettendruck dem systolischen Blutdruck, so setzt der Blutfluss durch die fast vollständig komprimierte Arterie wieder ein.

Es existieren verschiedene Verfahren um das Wiedereinsetzen des Blutflusses bei einem bestimmten Druck zu erfassen: die Palpation, die Messung von Oszillationen, die Auskultation und die Anwendung einer Dopplersonde.

Die einfachste Methode besteht darin, den Puls distal der Manschette zu tasten, z. B. an der A. radialis bei Verwendung einer Oberarmmanschette. Verschwindet der Puls beim Aufblasen der Manschette, ist der angezeigte Druck höher als der systolische Blutdruck. Wird beim Ablassen der Luft der Puls wieder tastbar ist das

Lumen der Arterie weit genug für die Passage einer Pulswelle. Dieser Druck stimmt mit dem systolischen Blutdruck überein (vgl. Abbildung 1). Nachteil dieser Methode ist, dass nur der systolische Wert ermittelt werden kann (Booth, 1977).

Die zweite Methode zur Messung des Druckes entstand aus der Beobachtung, dass die Quecksilbersäule in Druckbereichen, in denen die Arterie nicht komplett verschlossen ist, kleine Schwankungen synchron zum Puls ausführt. Diese Oszillationen entstehen durch die Druckänderung während des Herzschlages in der Arterie, die an die Luftkammer in der Manschette weitergegeben werden. Mit dieser Methode lassen sich der systolische und der diastolische Druck ablesen (Ogedegbe and Pickering, 2010).

Weit verbreitet ist die auskultatorische Detektion des Blutflusses, entdeckt vom russischen Arzt N. Korotkoff 1905 (Booth, 1977). Strömt Blut durch ein verengtes Gefäß, so entstehen Turbulenzen, die mit einem Stethoskop distal der Einengung hörbar sind. Dieses Phänomen macht man sich zu Nutze, indem ein Stethoskop in die Ellenbeuge über die A. brachialis unterhalb der Druckmanschette gelegt wird. Wird langsam Druck abgelassen, so ertönen bei Erreichen des systolischen Blutdrucks erste Strömungsgeräusche. Sie verschwinden, sobald der Manschettendruck unter den diastolischen Blutdruck gesunken ist und somit das Lumen der Arterie vollständig geöffnet ist und damit die Turbulenzen verschwinden (Booth, 1977).

Der systolische Blutdruck kann auch mit Hilfe einer Dopplersonde detektiert werden. Dazu wird distal der Manschette das arterielle Signal aufgesucht, welches durch Aufpumpen der Druckkammer verschwindet. Beim Ablassen der Luft wird an dem Punkt, an dem das erste Signal wieder auftritt der systolische Druck gemessen (Ogedegbe and Pickering, 2010).

Mittlerweile ist das Quecksilbersphygmomanometer jedoch weitgehend verschwunden zugunsten anderer manueller oder automatischer Apparate, die ohne Quecksilber Druck messen (Ramsey, 1994).

Therapeutisch wichtig wird bei der Blutdruckmessung vor allem der mittlere Blutdruck erachtet, insbesondere in kritischen Situationen wie dem drohenden Schock (Dellinger et al., 2008). Lange Zeit wurde der mittlere Blutdruck durch die Formel „diastolischer Blutdruck + $\frac{1}{3}$ *systolischer Blutdruck = mittlerer Blutdruck“

berechnet (McGhee and Bridges, 2002). Diese Näherung geht davon aus, dass zwei Drittel der Dauer einer Herzaktion auf die Diastole entfallen. Bei Herzfrequenzen von mehr als 60 Schlägen pro Minute trifft diese Annahme nicht mehr zu (Ramsey, 1979). Eine elegante Methode der Messung des Mitteldrucks entstand aus der Weiterentwicklung des oszillometrischen Verfahrens. Dabei werden automatisch die maximalen Oszillationen detektiert, welche meist mit dem mittleren Blutdruck übereinstimmen. Die schon sehr früh beobachteten Oszillationen während der Blutdruckmessung in der Oberarmmanschette verändern ihre Intensität im Verlauf der Druckverringung (siehe Abbildung 1). Am Punkt der maximalen Oszillationsamplitude lässt sich der mittlere Blutdruck festlegen (Ramsey, 1979). Bei der automatischen oszillometrischen Blutdruckmessung werden systolischer und diastolischer Blutdruck mit Hilfe eines Algorithmus bestimmt, der relativ zur maximalen Oszillationsamplitude das Maximum und Minimum des Blutdrucks errechnet. Da Algorithmen immer populationsbasiert erstellt werden, birgt dieses Vorgehen eine gewisse Ungenauigkeit der beiden errechneten Werte (Drzewiecki, 2000). Die großen Vorteile dieses Verfahrens sind die verbesserte Genauigkeit bei der Ermittlung des mittleren Blutdrucks im Vergleich zur Berechnung mittels Formel, die geringe Störanfälligkeit äußerer Einflüsse wie Lärm und das Auskommen ohne ein über einer distalen Arterie platzierten Vorrichtung zur Detektion des Blutflusses, wie Stethoskop, Dopplersonde oder tastende Hand (Ogedegbe and Pickering, 2010) und (Drzewiecki, 2000).

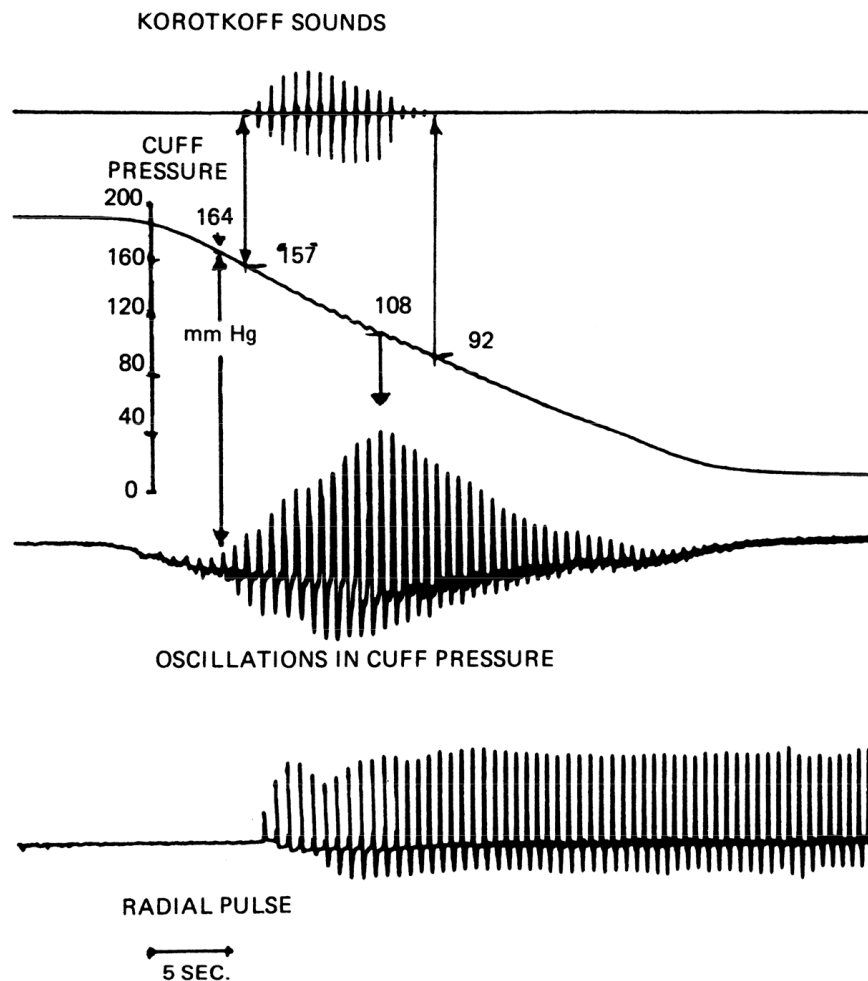


Abbildung 1: Veränderungen distal einer Sphygmomanometermanschette während des Druckablassens im Zeitverlauf. Linien (von oben): Korotkoff-Töne; Manschettendruck; Oszillationen im Manschettendruck; Radialpuls. Mit freundlicher Genehmigung des Elsevier Verlags aus (Ogedegbe and Pickering, 2010).

Alle Verfahren zur Blutdruckmessung mittels okkludierender Oberarmmanschette haben den Nachteil, nur intermittierende Messwerte zu liefern. Dabei entstehen immer nur Momentaufnahmen der Kreislaufsituation des Patienten. Zwar kann die Messung in sehr kurzen Abständen wiederholt werden, was für den Patienten allerdings unangenehm ist. Die im Folgenden dargestellten Methoden Fingerphotoplethysmographie und Applanationstonometrie liefern hingegen kontinuierliche Messwerte.

Der größte Nachteil der intermittierenden Messung mit einer okkludierenden Oberarmmanschette ist die mangelnde Genauigkeit der Messwerte im Vergleich zu invasiv gemessenen Werten. Niedrige Blutdruckwerte werden regelhaft überschätzt, sehr hohe Werte hingegen unterschätzt, was den Arzt in falscher Sicherheit wiegt (Wax et al., 2011) und (Lehman et al., 2013). Aufgrund dieser

Unzulänglichkeiten der konventionellen nichtinvasiven Blutdruckmessung ist die Entwicklung von alternativen Messverfahren notwendig.

1.2.2 FINGERPHOTOPLETHYSMOGRAPHIE

Die Fingerphotoplethysmographie („vascular unload technique“ oder „volume clamp method“) ist eine nichtinvasive Methode zur kontinuierlichen Blutdruckmessung. Im Jahr 1973 beschrieb Peñáz erstmalig diese Technik der Blutdruckmessung. Dazu wird am Finger eine Manschette angebracht, die eine aufblasbare Luftkammer und eine Infrarotphotoplethysmographie enthält und an das eigentliche Messgerät angeschlossen ist. Dadurch kann ein bestimmter Druck zirkulär angebracht werden. Gleichzeitig misst das Gerät mit Infrarotlicht den Durchmesser der Fingerarterie. Der Druck in der Kammer wird laufend so angepasst, dass das Volumen in der Arterie konstant bleibt und die Wandspannung der Arterie durch den Druck von außen aufgehoben wird (Parati et al., 2003). Aus den Veränderungen des Drucks in der Luftkammer wird die Blutdruckkurve errechnet (Martina et al., 2012).

Es existieren derzeit zwei auf dieser Technik basierende Systeme: ClearSight (Edwards, Irvine, CA, USA, ehemals Nexfin®BMEYE, Amsterdam, Niederlande) und CNAP™ (CNSystems Medizintechnik, Graz, Österreich). Das ClearSight-Gerät benutzt eine Fingermanschette, ein Referenzsystem um hydrostatische Druckunterschiede auszugleichen und einen autokalibrierenden Algorithmus, für den die Eingabe von Gewicht, Größe, Geschlecht und Alter notwendig ist (Martina et al., 2012). Im Gegensatz dazu verwendet die CNAP™-Technologie zwei Fingermanschetten die sich abwechselnd aufblasen und eine Oberarmmanschette, welche die am Finger gemessenen Werte mit oszillometrischen Blutdruckwerten auf Werte über der A. brachialis kalibriert (Wagner et al., 2014).

Vorteil dieses Verfahrens ist die kontinuierliche Abbildung einer Druckkurve und somit die Möglichkeit, rasch auftretende Veränderungen sofort zu erkennen (Ilies et al., 2012b).

Die Limitationen der Fingerphotoplethysmographie ergeben sich aus dem Messort am Finger. Die Qualität des Signals kann durch Ödembildung, Störung der peripheren Durchblutung oder Vasokonstriktion bei Hypothermie stark beeinträchtigt sein (Monnet et al., 2012a).

1.2.3 APPLANATIONSTONOMETRIE

1.2.3.1 *MODELL DER APPLANATIONSTONOMETRIE VON PRESSMAN UND NEWGARD*

Eine weitere Möglichkeit zur nichtinvasiven kontinuierlichen Blutdruckmessung ist die Applanationstonometrie. Grundgedanke der Applanationstonometrie ist die kontinuierliche Messung des Blutdrucks über einer durch äußeren Druck abgeflachten oberflächlichen Arterie. Erstmals beschrieben wurde die kontinuierliche Ableitung der Blutdruckkurve mittels nichtinvasiver Messung über oberflächlichen Arterien wie der A. radialis 1963 von Pressman und Newgard (Pressman and Newgard, 1963). Das Ziel des Projekts war eigentlich die Messung der Ausdehnung oberflächlicher Arterien durch den Blutdruck und daraus eine neue Methode der Blutdruckmessung zu entwickeln. Es stellte sich heraus, dass dieser Ansatz nicht zielführend war, weil man nicht anhand der äußeren, pulsatilen Ausdehnung der Arterie auf den in ihr herrschenden Blutdruck schließen kann. Daraufhin konzentrierte sich die Gruppe auf die Technik, Blutdruck mit einem Sensor zu messen, der von außen auf die Arterie gedrückt wird, die ihrerseits von einem festen Widerlager (Knochen) gestützt wird. Die Forscher entwickelten ein Modell für diese Methode zur Blutdruckmessung (Pressman and Newgard, 1963), siehe Abbildung 2.

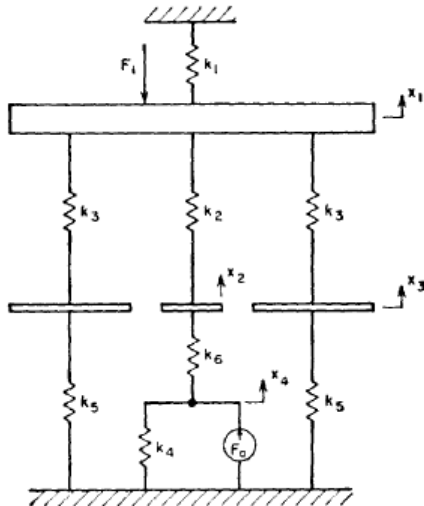


Abbildung 2: Modell der Applanationstonometrie. Legende siehe Tabelle unten. Mit freundlicher Genehmigung von IEEE aus (Pressman and Newgard, 1963)

F_a	Druck in der Arterie
F_1	Anpressdruck des Sensors
K_1	Befestigung des Sensors
K_2, K_3	Federkonstante
K_4	Tangentiale Elastizität der Arterienwand
K_5	Komprimierbarkeit des Gewebes neben der Arterie
K_6	Komprimierbarkeit des Gewebes über der Arterie
x_{1-4}	Auslenkung
$x_2-x_3=\delta$	Erfasster Parameter zur Druckaufzeichnung

Das Modell wurde durch verschiedene Annahmen modifiziert um k_{1-6} zu kontrollieren. Um F_1 konstant zu halten und k_1 vernachlässigbar klein zu halten wurde der Sensor mit Druckluft angepresst. Besondere Bedeutung wurde der Tatsache beigemessen, dass durch den Anpressdruck die Arterienwand unter dem Sensor flach gedrückt wird, dadurch geht die tangentielle Elastizität der Arterienwand k_4 gegen 0.

Vereinfacht lässt sich δ jetzt mit folgender Formel errechnen:

$$\delta = \frac{F_a}{k_2}$$

Der aus den gemessenen Größen x_2 und x_3 errechnete Parameter δ ist nun proportional zum Blutdruck in der Arterie solange der Anpressdruck von außen gleich

bleibt. Dabei bewegt sich δ etwa im Bereich von $0,3 \mu\text{m}$. Das modifizierte Modell ist in Abbildung 3 zu sehen.

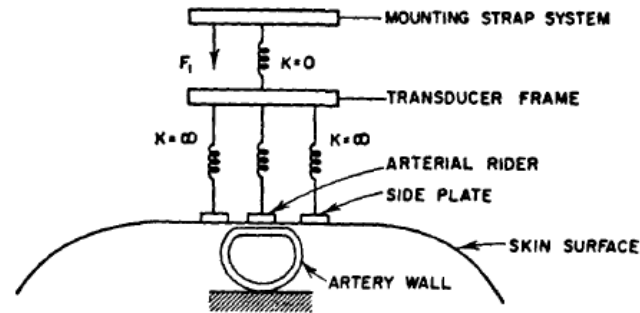


Abbildung 3: Schematische Darstellung des vereinfachten Modells der Applanationstonometrie. Mit freundlicher Genehmigung von IEEE aus (Pressman and Newgard, 1963).

Idealerweise ist der Sensor, der den Druck aufnimmt, kleiner als das flach gedrückte Areal der Arterie, so dass nur Kräfte aus der Arterie auf ihn einwirken. Als Druckaufnehmer wählten die Forscher einen Dehnungsmessstreifen. Nach der Positionierung über der Arterie wird der Luftdruck in der Kammer, die den Anpressdruck reguliert, schrittweise erhöht und dabei auf die Amplitude der abgeleiteten Druckkurve geachtet. Die Position, in der die Arterie idealerweise flach gedrückt wird, aber nicht verschlossen ist, ist an dem Punkt erreicht, an dem die Amplitude nicht mehr größer wird, obwohl der Druck in der Kammer weiter ansteigt (Pressman and Newgard, 1963).

Als ungelöstes Problem beschreiben die Autoren die Frage der Kalibrierung. Sie schlagen die Kalibrierung auf die Blutdruckwerte – gemessen mit Sphygmomanometrie – über der A. brachialis vor, wobei die Messgenauigkeit der Sphygmomanometrie in Kauf genommen werden muss. Auch wird die Möglichkeit der absoluten Kalibrierung anhand eines Arterienmodells diskutiert (Pressman and Newgard, 1963).

Erste Messversuche dieses Prototyps über der A. temporalis und A. radialis zeigen die Fähigkeit des Instruments eine arterielle Druckkurve aufzuzeichnen. Es bleiben jedoch Probleme im Zuge der Befestigung am Handgelenk, da bei Verrutschen des Sensors eine neue Positionsfindung und Kalibrierung nötig wird, und die

unbefriedigende Option der Kalibrierung auf sphygmomanometrisch ermittelte Werte (Pressman and Newgard, 1963).

1.2.3.2 WEITERE ENTWICKLUNG DER APPLANATIONSTONOMETRIE

1971 testeten Stein und Blick (Stein and Blick, 1971) ein Tonometer an 20 Patienten während der Herzkatheterdiagnostik. Systolischer und diastolischer Blutdruck der abgeleiteten Kurve werden dabei auf die invasiv gemessenen, zentralen Blutdruckwerte kalibriert. Das dabei verwendete Tonometer besteht aus einer Plastikscheibe, in deren Mitte ein Sensor den Druck erfasst. Das Gerät wird an das Handgelenk des Patienten gebunden. Die in der Arbeit beschriebene gute Übereinstimmung der nicht invasiv abgeleiteten Kurve mit der invasiv erzeugten Druckkurve stimmt die Gruppe optimistisch. Die Analyse der Werte konzentriert sich vor allem auf die Fähigkeit des Tonometers, Veränderungen des Blutdrucks zu erfassen. Um Druckveränderungen zu erzeugen, lassen die Forscher Valsalva-Manöver, Husten, Inhalation von Amylnitrit und Injektion von Kontrastmittel durchführen (Stein and Blick, 1971). Stein und Blick finden heraus, dass sich die A. radialis besser für Applanationstonometrie eignet als die A. dorsalis pedis. Veränderungen des systolischen Blutdrucks um bis zu 30% vom Ausgangswert detektiert die neue Methode in 48 von 52 Messungen (92%) mit einer Abweichung von maximal 10%. Die Ergebnisse für diastolischen Blutdruck ergeben eine nahezu korrekte Wiedergabe der Veränderung mit gleicher Fehlertoleranz in 87% der Messungen. Größere Veränderungen des systolischen und diastolischen Blutdrucks können jedoch weniger zuverlässig abgeleitet werden (Stein and Blick, 1971).

Noch nicht gelöst ist die Frage der Kalibrierung im Routinegebrauch – die Autoren schlagen die Kalibrierung auf nichtinvasive oszillometrisch gemessene Werte vor – sowie die Anfälligkeit für Artefakte aufgrund kleinster Bewegungen durch die provisorische Fixierung am Handgelenk (Stein and Blick, 1971).

1980 beschreiben Bahr und Petzke ein Tonometer mit Mikroprozessor, das eine kontinuierliche Blutdruckkurve sowie die Werte für systolischen, diastolischen und mittleren Blutdruck graphisch ausgibt. Neu an diesem Gerät ist neben der Anzeige die Gestaltung des Sensors. Der Messsensor ist kleiner als der Durchmesser der

Arterie und in die wesentlich größere Applanationsvorrichtung integriert, so dass die Umgebung gleichmäßig unter Druck gesetzt werden kann. Der Sensor misst die Pulsdruckamplitude. Bei maximaler Pulsdruckamplitude ist die Applanation optimal, die Wandspannung verschwindend gering und der gemessene Druck entspricht dem intraluminalen Druck (Gravenstein, 1980).

Das erste Tonometer auf dem Markt ist das Gerät Colin CBM-3000 (Colin Electronics, Komaki, Japan) (Kemmons et al., 1991a) und (Kemmons et al., 1991b). Im Gegensatz zu den vorherigen Modellen benutzt dieses Gerät ein Feld von 15 Sensoren um die Wahrscheinlichkeit zu erhöhen, dass einer davon in einer guten Messposition über dem flachgedrückten Teil der Arterie liegt. Der Applanationsdruck wird bei diesem Modell mit Luftdruck erzeugt. Die Kalibrierung erfolgt über eine Oberarmmanschette (Kemmons et al., 1991a).

Ein weiteres Gerät, welches die Applanationstonometrie nutzt, ist N-CAT (Nellcor, Hayward, CA, USA). Der Sensor darin besteht ebenfalls aus vielen piezoresistiven Elementen, von denen das mit der größten Pulsdruckamplitude zur Messung des Blutdrucks ausgewählt wird. Wie bei allen Applanationstonometern davor werden systolischer und diastolischer Blutdruck auf nichtinvasive Oberarmmanschettenwerte kalibriert (Searle et al., 1993).

VasotracTM (Medwave, Arden Hills, MN, USA) ist ein weiteres erhältliches Gerät. Die Applanation erfolgt hier mit Hydraulik. Die Software liefert 3-4 Blutdruckwerte pro Minute, da immer etwa 15 Schläge aufgezeichnet werden um daraus endgültige Werte zu errechnen, was die Methode nur semi-kontinuierlich macht (McCann et al., 2005).

Schließlich entwickelt die Firma Tensys Medical Inc. das T-Line-Gerät. Im Unterschied zu den anderen erhältlichen Geräten ist kein kalibrieren auf Oberarmmesswerte erforderlich. Das T-Line-Gerät misst den mittleren arteriellen Druck und errechnet mit Hilfe eines Algorithmus basierend auf Größe und Gewicht des Patienten den systolischen und diastolischen Druck. Eine weitere Neuerung ist ein Motor im Armband, der den Sensor sowohl seitlich als auch nach unten bewegen kann. So kann das Gerät selbst die Stelle des maximalen Pulsdrucks

aufsuchen und so die optimale Messposition finden, siehe Abbildung 4 (Dueck et al., 2012).

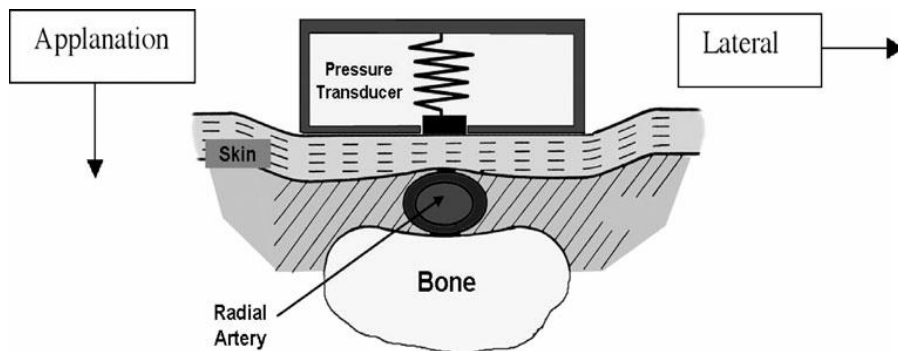


Abbildung 4: Schematische Darstellung der Sensorposition über der Radialarterie, darunter ihr Widerlager, der Radius. Die Felder „Applanation“ und „Lateral“ geben die Bewegungsmöglichkeiten des Motors im Armband der T-Line an. Mit freundlicher Genehmigung des Springer Verlags aus (Dueck et al., 2012).

Der Sensor zeichnet die gemessenen Druckschwankungen auf, während der Motor ihn lateral und nach unten bewegt. Mit der Applanationsbewegung verändert sich auch die aufgezeichnete Druckkurve (vgl. Abbildung 5). Der Pulsdruck steigt allmählich an, wird maximal in der optimalen Abflachungsposition der Arterie und sinkt schließlich wieder, wenn der Applanationsdruck so stark ist dass der Blutfluss durch die Einengung zwischen Sensor und Knochen beeinträchtigt wird. Die Position des maximalen Pulsdrucks kann so aufgesucht und korrigiert werden, vgl. Abbildung 5.

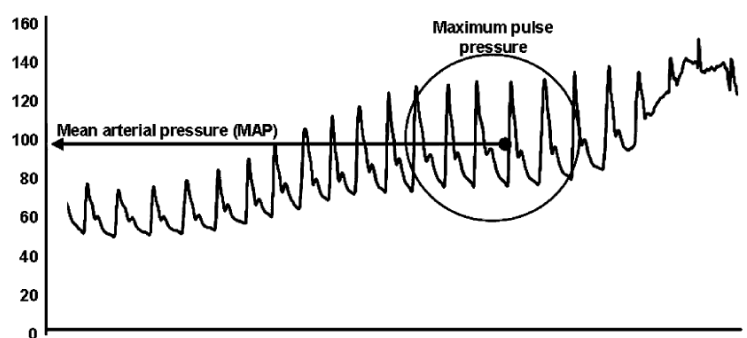


Abbildung 5: Die Kurve beschreibt die Entwicklung des Pulsdrucks im Verlauf des Aufsuchens der optimalen Messposition. Auf der y-Achse sind die Druckwerte in mmHg aufgetragen, die x-Achse stellt die zunehmende Applanation der Arterie im Zeitverlauf dar. Mit freundlicher Genehmigung des Springer Verlags aus (Dueck et al., 2012).

Die Messung des arteriellen Mitteldrucks wird vom Gerät als Integral der Fläche unter der Blutdruckkurve ermittelt und bedarf somit keiner Kalibrierung als dass die

Druckkurve direkt vom Gerät gemessen und aufgezeichnet wird. Um systolischen und diastolischen Blutdruck zu errechnen – bis dato eine große Schwierigkeit der Applanationstonometrie – benutzt die T-Line einen populationsbasierten Algorithmus, die „Gain-Function“, welche das Amplitudenverhältnis verändert. Grundlage der Funktion sind Größe und Gewicht des Individuums, die vor der Messung eingegeben werden müssen. Nach dem Aufsuchen der optimalen Messposition skaliert das Gerät die Blutdruckkurve auf errechnete systolische und diastolische Blutdruckwerte (vgl. Abbildung 6) (Dueck et al., 2012).

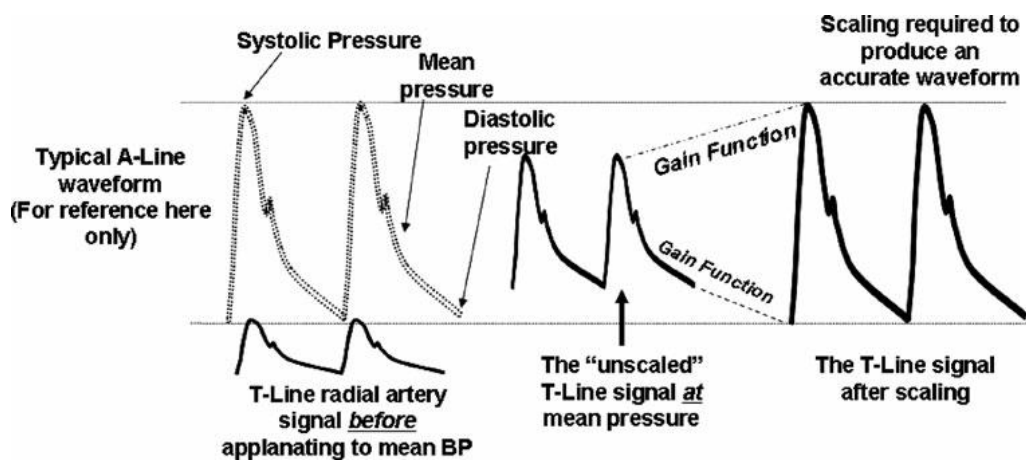


Abbildung 6: Modifikation des Amplitudenverhältnisses der Blutdruckkurve. Mit freundlicher Genehmigung des Springer Verlags aus (Dueck et al., 2012) .

Die Modelle T-Line 100 und T-Line 200 wurde von mehreren Arbeitsgruppen evaluiert, sowohl bei chirurgischen Patienten (Szmuk et al., 2008) und (Dueck et al., 2012), als auch bei Intensivpatienten (Saugel et al., 2012). Die Weiterentwicklung dieses Modells heißt T-Line 200pro. Im Gegensatz zu den Vorgängermodellen wurde der Algorithmus verbessert, der Sensor überarbeitet und in das Armband integriert. Zudem gleitet der Sensor des T-Line 200pro Geräts über eine beschichtete Folie, die am Handgelenk des Patienten aufgeklebt wird. Beim Vorgängermodell lag der Sensor direkt auf der Haut (Dueck et al., 2012). Die Evaluation dieses Modells an Intensivpatienten wird in 2 und 3 dargestellt.

1.3 INVASIVE BLUTDRUCKMESSUNG

Die direkte Blutdruckmessung erfolgt durch einen Katheter, der in einem arteriellen Gefäß liegt. Sie wird invasive oder "blutige" Blutdruckmessung genannt und stellt den klinischen Goldstandard der Blutdruckmessung dar. Gemessen werden kann in jeder größeren, der Punktion zugänglichen Arterie. Am gebräuchlichsten ist im operativen Bereich und auf der Intensivstation die Messung in der A. radialis oder A. femoralis, aber auch die A. brachialis, A. ulnaris und A. dorsalis pedis können zur Blutdruckmessung punktiert werden (Clark and Kruse, 1992).

Zur Messung wird die Arterie punktiert, ein Katheter eingelegt und an ein Messsystem angeschlossen. Das Messsystem besteht aus flüssigkeitsgefüllten Schläuchen, welche die durch den Herzschlag erzeugte Druckwelle aus der Arterie mechanisch fortleitet, einem Druckwandler (Druckdom) mit einer Membran, der das mechanische in ein elektrisches Signal umwandelt, sowie dem Monitor zur Darstellung der Werte als Wellenform und Zahlen. Die flüssigkeitsgefüllten Schläuche sind an ein Spülsystem angeschlossen, mit dem das System jederzeit mit Überdruck gespült werden kann (McGhee and Bridges, 2002).

Das Messsystem bestehend aus arteriellem Katheter, Schläuchen und Druckumwandler besitzt eine Eigenfrequenz und einen Dämpfungskoeffizient als physikalische Eigenschaft. Die Eigenfrequenz beschreibt, wie das System auf Anregung hin schwingt, der Dämpfungskoeffizient ist eine Größe, die beschreibt wie die Schwingung im System wieder verebbt. Im klinischen Alltag ist die Dämpfung des Systems von Relevanz. Unterdämpfte Systeme können zu einer Überhöhung des systolischen Blutdrucks um bis zu 30 mmHg führen (Gardner, 1981). Überdämpfte Druckkurven entstehen z. B. bei Luftblasen in den Schläuchen, Kompression des Katheters oder Anliegen des Katheters an der Gefäßwand. Eine gedämpfte Blutdruckkurve unterschätzt den systolischen Blutdruck und überschätzt den diastolischen Blutdruck (Lambertz et al., 1997). Um das invasive System zu überprüfen kann ein „Fast-flush-test“ durchgeführt werden. Dabei wird das System kurz mit 300 mmHg gespült (flush), durch den Überdruck im Spülbeutel entsteht ein rechteckiger Kurvenverlauf am Monitor. Nach plötzlichem Loslassen der

Spülvorrichtung fällt der Druck ab und schwingt noch einige Male nach. Aus Frequenz und Amplitude dieser Nachschwingungen können die Eigenfrequenz und der Dämpfungskoeffizient errechnet bzw. visuell überprüft werden (Kleinman et al., 1992).

Äußerst wichtig bei der Druckmessung im Gefäßsystem des Patienten ist die Berücksichtigung der Position des Druckdoms. Die richtige Lage befindet sich auf Höhe des linken Atriums. Am Patienten wird dieser Punkt durch Aufsuchen der phlebostatischen Achse bestimmt (Rauen et al., 2009). An dieser Stelle des Thorax ist relativ lagerungsunabhängig die Höhe des linken Atriums am besten abgebildet. Die Position des Druckdoms ist deshalb so wichtig, weil bei Abweichungen von der Herzhöhe der hydrostatische Druck berücksichtigt werden muss. Dabei reichen 10 cm unterhalb des Referenzpunktes aus um eine Erhöhung des Drucks um 7,4 mmHg zu erzeugen (McGhee and Bridges, 2002).

Wie jedes invasive Verfahren birgt auch die direkte Blutdruckmessung Risiken. Neben der Möglichkeit der technischen Fehlmessung können bei der Punktion der Arterie Komplikationen wie Hämatome, Blutungen, Gefäßverletzungen oder Nervenverletzungen auftreten. Im Verlauf kann sich ein arterieller Katheter, wie jeder von außen in den Körper eingebrachte Zugang, infizieren. Werden Keime in die Blutbahn eingeschleppt, kann eine Bakteriämie oder Sepsis (sog. Katheter-assoziierte Sepsis) entstehen. Möglich ist auch die Bildung von Thromben am oder im Katheter, die eine Embolie auslösen können. Eine weitere Komplikation ist das Verbleiben von Fremdmaterial im Gefäß, entweder bei Anlage des Katheters oder durch Abbrechen von Teilen des Katheters, was Folgeeingriffe nach sich zieht. Auf der Intensivstation besteht außerdem die latente Gefahr der versehentlichen Injektion von Medikamenten in den arteriellen Zugang, der irrtümlich für einen venösen gehalten wird (Frezza and Mezgebe, 1998). All diese Risiken verdeutlichen die Notwendigkeit, an Alternativen zur invasiven Messung zu forschen, welche die nichtinvasiven kontinuierlichen Verfahren eines Tages darstellen könnten.

Die im Folgenden vorgestellte Studie evaluiert die Akkuratheit und Präzision der Blutdruckmessung durch das T-Line 200pro Gerät bei Patienten auf der Intensivstation im Vergleich zu invasiv erhobenen Blutdruckwerten.

2 METHODEN

2.1 GENEHMIGUNG DER ETHIKKOMMISSION

Die Studie wurde auf der Internistischen Intensivstation der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München durchgeführt und von der Ethikkommission der Technischen Universität München begutachtet und genehmigt. Alle eingeschlossenen Patienten oder ihre gesetzlichen Betreuer willigten in die Teilnahme der Studie nach Aufklärung schriftlich ein.

2.2 STUDIENDESIGN

Ziel der Studie war ein Vergleich von kontinuierlicher, nichtinvasiver Blutdruckmessung mittels radial-arterieller Applanationstonometrie (TL 200pro Gerät) mit invasiver Blutdruckmessung in der Aorta abdominalis über den Zugang der A. femoralis.

Um die Hypothese „die nichtinvasive Messung ist ausreichend genau um sie im klinischen Alltag einzusetzen“ zu bestätigen oder zu widerlegen orientierten wir uns mangels allgemein akzeptierter Kriterien für die Messgenauigkeit nichtinvasiver kontinuierlicher Blutdruckmessverfahren an der klinisch akzeptablen Abweichung der Messwerte. Die Maßstäbe der amerikanischen Association for the Advancement of Medical Instrumentation (AAMI) legen als Kriterium eine maximale mittlere Abweichung von 5 mmHg und eine Standardabweichung von ± 8 mmHg fest (AAMI, 2002), sind jedoch nur für diskontinuierliche, okkludierende Messverfahren anwendbar. Ein einheitlicher Standard, an dem die neuen kontinuierlichen und nichtinvasiven Verfahren gemessen werden können, wurde bisher noch nicht definiert (Saugel and Reuter, 2014).

2.3 PATIENTEN

2.3.1 EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN

Als potentielle Studienteilnehmer kamen volljährige Patienten in Frage, die auf der internistischen Intensivstation behandelt wurden und deren Therapie mit erweitertem hämodynamischen Monitoring mittels transpulmonaler Thermodilution gesteuert wurde; d. h. bei den Patienten erfolgte unabhängig von der Studienteilnahme die Anlage eines femoral-arteriellen Katheters (Pulsioath; Pulsion Medical Systems SE, Feldkirchen, DE) und eines zentralvenösen Katheters.

Ein Ausschlusskriterium war eine beträchtliche Blutdruckdifferenz zwischen beiden Oberarmen. Bei jedem Patienten wurde an beiden Armen mit Oszillometrie der Blutdruck gemessen. Wenn die Differenz der systolischen Werte mehr als 10 mmHg betrug wurden die Patienten von der Teilnahme ausgeschlossen.

Ausgeschlossen waren auch Patienten die an Dermographismus litten oder besondere Druckempfindlichkeit am Handgelenk aufwiesen. Weitere Ausschlusskriterien waren Gefäßabnormitäten anatomischer oder chirurgischer Ursache (arteriovenöser Shunt, Entfernung der A. radialis zur Bypassanlage).

2.3.2 PATIENTENMERKMALE

Die Merkmale der in die Studie eingeschlossenen Patienten wurden aus den Krankenunterlagen erfasst. Dokumentiert wurde dabei Alter, Geschlecht, Aufnahme-diagnose, Größe und Gewicht um das Patientenkollektiv beschreiben zu können. Um mögliche Faktoren, die die Messqualität beeinflussen analysieren zu können, wurden auch Beatmungsparameter, Werte der arteriellen Blutgasanalyse zum Messzeitpunkt, die Dosis von sedierenden Medikamenten wie Fentanyl und Midazolam und kreislaufunterstützenden Medikamenten wie Noradrenalin, Adrenalin und Terlipressin festgehalten. Nachdem alle eingeschlossenen Patienten erweitert hämodynamisch überwacht wurden, konnten auch Werte dokumentiert werden, die aus der transpulmonalen Thermodilution zum Messzeitpunkt

hervorgingen, wie Herzzeitvolumen, globales enddiastolisches Volumen und extravaskuläres Lungenwasser (siehe Abschnitt 2.5).

2.3.3 SCORINGVERFAHREN

Um ganz allgemein das sehr heterogene Kollektiv der Intensivpatienten genauer zu charakterisieren existieren verschiedene Scoringssysteme. Ursprünglich wurden die Scores zur Einschätzung der Prognose von Intensivpatienten entwickelt. Dazu werden jeweils Merkmale der Patienten erfasst, die für die Überlebenswahrscheinlichkeit von Bedeutung sind, z. B. Blutwerte, Vitalparameter, Alter oder Begleit- und Vorerkrankungen. Neben der Prognoseabschätzung ermöglichen die Scores es auch, den Schweregrad der Erkrankung in Studienkollektiven zu vergleichen. Für die vorliegende Blutdruckstudie wurden drei Scores verwendet, der APACHE II - Score, der SAPS - Score und der SOFA - Score.

Im Folgenden werden die einzelnen Scoringverfahren näher beschrieben. Der APACHE II – Score (Knaus et al., 1985) wurde von W. Knaus et al. entwickelt, um die Wahrscheinlichkeit, dass ein Patient den Intensivaufenthalt nicht überlebt, auszudrücken. Das Akronym APACHE steht für „**acute physiology and chronic health evaluation**“ (Knaus et al., 1985). Der Score wird nach dem ersten Tag des Intensivaufenthalts berechnet. Dabei fließen 12 physiologische Parameter aus den ersten 24 Stunden nach Aufnahme auf der Intensivstation ein. Erhoben werden Vitalparameter wie rektale Körpertemperatur, mittlerer Blutdruck, Herzfrequenz und Atemfrequenz. Aus der Blutgasanalyse fließt der arterielle Sauerstoffpartialdruck oder die alveolo-arterielle Sauerstoffdifferenz und der arterielle pH-Wert ein. Aus dem Patientenserum werden Kreatinin, Natrium und Kalium, sowie aus dem Vollblut der Hämatokrit und die Anzahl der Leukozyten bestimmt. Der Glasgow-Coma-Score (GCS) (vor bzw. ohne Sedierung) wird als Beschreibung des neurologischen Status des Patienten verwendet.

Analog dem APACHE II-Score wurde der „**Simplified Acute Physiology Score**“ als Score zur Risikoabschätzung entwickelt. Im SAPS II-Score (Le Gall et al., 1993) werden 17 Variablen erfasst, 12 physiologische Parameter sowie Alter, Aufnahmegrund (z.B. geplante Operation oder Notoperation) und drei zugrunde

liegende Krankheitsbilder: HIV, fortgeschrittene Tumorerkrankungen sowie maligne hämatologische Erkrankungen. Die physiologischen Parameter sind Herzfrequenz und systolischer Blutdruck, Körpertemperatur, im Falle einer maschinellen Beatmung der Quotient aus Sauerstoffpartialdruck im arteriellen Blut und inspiratorischer Sauerstoffkonzentration, die quantitative Urinproduktion, die Leukozytenzahl und die Laborparameter Bilirubin, Harnstoff, Kalium, Natrium und Bicarbonat. In der vorliegenden Studie wurde der SAPS II am Tag des Studieneinschlusses bestimmt.

Im Gegensatz zu den beiden zuvor beschriebenen Scores wurde der SOFA-Score (Vincent et al., 1996) entwickelt, um primär den Zustand der Morbidität des Patienten zu beschreiben, weniger um eine Vorhersage der Mortalität zu treffen. Das Akronym SOFA steht für „**S**equential **O**rgan **F**ailure **A**ssessment“. Vincent (Vincent et al., 1996) beabsichtigte, mit der SOFA-Klassifikation vor allem den Krankheitsverlauf septischer Patienten während ihres Intensivaufenthaltes beschreiben zu können, auch um die Effektivität von Therapieverfahren zu objektivieren. Der SOFA-Score ist bewusst einfach gehalten, um ihn universell einsetzbar und täglich bestimmbar zu machen. Dabei werden sechs Organsysteme beurteilt: Lunge (Index aus Sauerstoffpartialdruck und inspiratorischer Sauerstoffkonzentration), Blutgerinnung (Zahl der Thrombozyten), Leber (Bilirubin), Herz-Kreislaufsystem (mittlerer Blutdruck bzw. Dosierung der kreislaufwirksamen Medikamente Dopamin, Adrenalin und Noradrenalin), zentrales Nervensystem (GCS) und Niere (Kreatinin).

Aufgrund der Einfachheit eignet sich der SOFA-Score besonders gut, um Patienten des Studienkollektivs zu beschreiben und zu vergleichen.

2.4 VERSUCHSAUFBAU

Ziel der Studie war, die Akkuratheit und Präzision von radial-arterieller Applanationstonometrie mit dem T-Line 200pro-Gerät im Vergleich zum Goldstandard, der invasiven Blutdruckmessung zu untersuchen.

Das Gerät T-Line TL200pro der Firma Tensys Medical Inc. wurde evaluiert. Dieses Messsystem besteht aus einem Bracelet (Armband) mit Motor, in dem der Messsensor gehalten und bewegt wird, einem Locator zur Aufsuchen der Messposition, einer Schiene für das Handgelenk und einem Stand-alone-Monitor, der die Werte und Kurven anzeigt (vgl. Abbildung 7).



Abbildung 7: T-Line 200pro Monitor, Bracelet, Locator, Sensor und Armschiene. Eigene Abbildung.

Nach Messung des Blutdrucks mit Oszillometrie an beiden Oberarmen wurde der Puls getastet und der Verlauf der Radialarterie proximal des Handgelenks mit einem Stift markiert. Der Locator, ein Plastikrahmen bespannt mit selbsthaftender Folie, wurde im Bereich der Markierung auf die Radialarterie geklebt. Der Sensor wurde in die Haltevorrichtung des Bracelets gebracht und der Monitor gestartet, woraufhin Bracelet und Sensor einen Gerätetest durchliefen. Nach dem Anbringen der Schiene am Handgelenk wurde das Bracelet des T-Line-Geräts über dem Locator geschlossen, so dass eine Seite mit Klettverschluss an der Schiene fixiert war, die andere im Plastikrahmen des Locators einrastete (vgl. Abbildung 8). Nach korrektem Anbringen und Einrasten des Bracelets wurde am Monitor Größe und Gewicht des Patienten eingegeben und die Messung des Blutdrucks gestartet.



Abbildung 8: T-Line200pro am Handgelenk. Eigene Abbildung.

Verglichen wurde das T-Line 200pro-Gerät mit der invasiven Blutdruckmessung über einen Katheter in der A. femoralis des Patienten, dem Goldstandard der vorliegenden Studie. Der Aufbau der invasiven Blutdruckmessung des Patienten wurde vor jeder Messung überprüft und wenn nötig, Fehler behoben. Die Position des Druckdoms lag in der phlebostatischen Achse auf Höhe des linken Atriums, der arterielle Katheter wurde gespült, ein Fast-Flush-Test (siehe Abschnitt 1.3) wurde durchgeführt und der Druckbeutel des Spülsystems auf genug Spülflüssigkeit und Druck überprüft. Außerdem wurde bei jedem Patienten vor der Messung eine Blutgasanalyse durchgeführt, dabei konnte durch die Aspiration von Blut und Spülung nach der Entnahme eine Thrombosierung des arteriellen Katheters ausgeschlossen werden.

Sobald die T-Line eine zuverlässige Druckkurve anzeigte (vgl. Abbildung 9) wurde das invasiv gemessene Signal mit Hilfe eines elektronischen Splitters und einem Verbindungskabel auf den Monitor des T-Line-Geräts übertragen. Nach dem Umstecken der Verbindungskabel wurde ein Nullabgleich für die invasive Blutdruckmessung durchgeführt. Daraufhin zeigte der T-Line-Monitor beide Druckkurven an (vgl. Abbildung 10), die invasiv gemessene, die gleichzeitig am Patientenmonitor erscheint, sowie die Applanationstonometriekurve des T-Line-Geräts. Der T-Line Monitor wurde danach an einen Computer zur Datenaufzeichnung angeschlossen, auf dem die protokollierende Software Tensys Medical Logfile Reader installiert war.

Die Firma Tensys Medical Inc. stellte das Gerät sowie einen Computer zur Datenaufzeichnung und Verbrauchszubehör unentgeltlich zur Verfügung.



Abbildung 9: Nichtinvasive Blutdruckkurve am T-Line Monitor. Eigene Abbildung.

Die Aufzeichnung der Blutdruckwerte mit dem Tensys Medical Logfile Reader lässt die Auswertung der Blutdruckwerte jedes einzelnen Herzschlages zu. Eine derart hohe Auflösung ist in der klinischen Praxis ungebräuchlich, weil der Druck stark schwanken würde, z. B. durch einzelne zu früh einfallende Schläge bei denen durch unzureichende Füllung der Herzkammern sehr niedrige Werte für einen Herzschlag resultieren. Bei der Patientenüberwachung gebräuchliche Monitore mitteln die Blutdruckwerte der einzelnen Herzschläge, weil diese Schwankungen häufig einen Warnalarm auslösen würden. Deshalb erfolgte die Auswertung der Daten analog zur klinischen Praxis gemittelt über jeweils 10 aufeinanderfolgende Herzschläge, die im Folgenden als 10-Schlag-Intervalle bezeichnet werden.



Abbildung 10: T-Line Monitor; simultane Aufzeichnung von nichtinvasiver (T-Line) und invasiver (A-Line) Druckkurve. Eigene Abbildung.

Neben der Blutdruckmessung kann eine arterielle Druckkurve auch zur Messung des Herzzeitvolumens verwendet werden. Zum Studienzeitpunkt war der Algorithmus für diese Messung jedoch noch nicht entwickelt. Um für eine spätere Evaluation der Pulskontur der T-Line Herzzeitvolumendaten des Patienten verfügbar zu haben, wurde vor jedem Messintervall eine transpulmonale Thermodilution durchgeführt (Exkurs: Erweitertes hämodynamisches Monitoring siehe 2.5).

Exakt nach Verarbeitung der dritten Thermodilutionskurve wurde die Aufzeichnung des ersten 5-Minuten-Intervalls gestartet, wobei jede Minute der Wert des Herzzeitvolumens der Pulskonturanalyse notiert wurde. Auf diese Art und Weise wurden drei Messintervalle durchgeführt, um am Ende von jedem Patienten Blutdruckaufzeichnung von insgesamt 15 Minuten auswerten zu können.

2.5 EXKURS: ERWEITERTES HÄMODYNAMISCHES MONITORING

Bei kritisch kranken Intensivpatienten ist häufig eine genaue Überwachung des Herz-Kreislauf-Systems notwendig, welches über die standardmäßig erfassten Größen wie Pulsfrequenz, Blutdruck, ZVD und Pulsoxymetrie hinausgeht. Von besonderem Interesse ist die Bestimmung des Herzzeitvolumens sowie Vorlast- und

Nachlastparameter. Die Messung des Herzzeitvolumens wurde erstmals von Adolf Eugen Fick beschrieben. Sein Messprinzip errechnet aus der pro Zeiteinheit aufgenommenen Sauerstoffmenge der Lunge die Stromstärke der Lungendurchblutung, welche dem Herzzeitvolumen entspricht (Schmidt, 2005). Dafür werden sowohl eine arterielle Blutgasanalyse als auch eine gemischt venöse Blutgasanalyse benötigt (Katheterisation der A. pulmonalis). Wegen der Komplexität des Fick'schen Verfahrens, welche dem Einsatz in der Praxis im Wege stand, wurde zunächst die Indikatorverdünnungsmethode (Hamilton et al., 1948) und daraus die Thermodilution entwickelt. Dabei dient kalte NaCl-Lösung als Indikatorsubstanz, welche in definierter Menge zentralvenös injiziert wird und nachgeschaltet im Kreislauf das Ausmaß und der Zeitpunkt der Abkühlung mittels einem Thermistor gemessen wird. Ort der Temperaturmessung im Blut ist beim Pulmonalkatheter (Swan-Ganz-Katheter) die Pulmonalarterie, der Kältebolus durchströmt dabei das rechte Herz und die Pulmonalarterien (Ganz et al., 1971). Die Entwicklung dieser Technik war ein großer Fortschritt, der es ermöglichte, auf Intensivstationen mit mäßigem Aufwand erweitertes hämodynamisches Monitoring am Patienten durchzuführen. Allerdings ist die Katheterisierung der Pulmonalarterie für den Patienten nicht risikoarm. Die Fachwelt diskutiert darüber, ob der Einsatz des Pulmonalkatheters gerechtfertigt ist, da eine Verbesserung des Outcomes der Patienten, die damit überwacht werden, bisher nicht nachgewiesen werden konnte (Vincent et al., 1998). Daraufhin wurden weniger invasive Techniken entwickelt, unter anderem die transpulmonale Thermodilution (TPTD) (Godje et al., 1998). Analog zur Messung mittels Swan-Ganz-Katheter wird dabei kalte Flüssigkeit zentralvenös injiziert, die Abkühlung durch die Indikatorsubstanz an einem Katheter mit Thermistorspitze aber in der abdominalen Aorta gemessen. Der Katheter wird durch die A. femoralis in die Aorta abdominalis vorgeschoben und ist sowohl in der Lage, invasiv Blutdruck zu messen als auch die Temperatur des Blutes zu registrieren.

Das PiCCO-System (Pulsion Medical Systems SE), welches in dieser Studie zum erweiterten hämodynamischen Monitoring verwendet wurde bedient sich der TPTD zur Messung des Herzzeitvolumens. Es werden zur Messung drei

aufeinanderfolgende Injektionen von 15 ml kalter NaCl-Lösung als Bolus in einen zentralen Venenkatheter empfohlen. Die Mittelung der Messwerte aus den drei Injektionen ist nötig, weil die Werte in Abhängigkeit vom Atemzyklus schwanken. Diese drei gemittelten Messungen ergeben eine transpulmonale Thermodilutionsmessung.

Die daraus abgeleiteten Werte sind das Herzzeitvolumen, Schlagvolumen, Parameter der Vorlast (globales enddiastolisches Volumen), der Kontraktilität, und der Lunge bezüglich Volumen (extravaskuläres Lungenwasser und perivaskulärer Permeabilitätsindex) (Godje et al., 1998).

Die Analyse der Pulskontur ist eine noch weniger invasive Methode der Herzzeitvolumenbestimmung, bei der zwar bis jetzt ein arterieller Zugang, aber kein zentraler Venenkatheter mehr benötigt wird (Thiele and Durieux, 2011).

Ziel ist letztendlich die Bestimmung des Herzzeitvolumens mittels der unter 1.2 beschriebenen neuartigen Verfahren zur gänzlich nichtinvasiven Aufzeichnung der Pulsdruckkurve. Ein Algorithmus für die Pulskonturanalyse basierend auf der durch arterielle Applanationstonometrie nichtinvasiv aufgezeichneten Blutdruckkurve muss auf seine Genauigkeit hin überprüft werden. Deshalb wurde in dieser Studie das Herzzeitvolumen zusätzlich gemessen, um später einen Herzzeitvolumenalgorithmus evaluieren zu können.

2.6 DATENAUSWERTUNG

Zur Datenanalyse benutzen wir IBM SPSS Statistics 19 (SPSS inc., Chicago, Illinois, USA) und die Statistiksoftware R 2.14.1 (R Foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich).

Klinische Patientenmerkmale wurden als Median und 25. bis 75. Perzentile, die Blutdruckwerte als Mittelwert und Standardabweichung (SD), die kategorialen Variablen wurden als absolute und relative Häufigkeiten dargestellt.

Vor der Analyse der Blutdruckdaten wurde die Datei numerisch auf nicht plausible Werte untersucht und diese Schläge entfernt (z. B. negative Werte, Werte über 250 mmHg oder mehr als 50 mmHg Veränderungen von einem Schlag zum

nächsten). Die Blutdruckwerte wurden über 10 Schläge gemittelt (10-Schlag-Intervalle), da alle marktüblichen Blutdruckmonitore einen Algorithmus zur Mittelung der Schläge beinhalten. Die Auswertung wurde für wiederholte Messungen an einem Patienten korrigiert.

Zum Vergleich der Blutdruckwerte der T-Line und der invasiven Messung führten wir eine Bland-Altman-Analyse durch (Bland and Altman, 1999) und (Bland and Altman, 2007). Dabei werden zunächst die Differenz und der Mittelwert des Drucks jedes 10-Schlag-Intervalls errechnet. Die Formel für die Druckdifferenz (DD) lautet

$$DD = \text{Druck (nichtinvasiv)} - \text{Druck (invasiv)}$$

Die Mittelwerte werden wie folgt berechnet:

$$\text{Mittelwert} = \frac{\text{Druck(nichtinvasiv)} + \text{Druck (invasiv)}}{2}$$

Danach kann der Bias (mittlere Abweichung) mit der Formel

$$\text{Bias} = \frac{\Sigma(DD)}{n(DD)}$$

berechnet werden, sowie dessen Standardabweichung (SD)

$$SD = \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (X(i) - X)^2}$$

ermittelt werden. Graphisch dargestellt trägt man die Druckdifferenz auf der y-Achse, den Mittelwert auf der x-Achse auf.

Zu Zwecken der Übersichtlichkeit werden zudem drei Parallelen zur x-Achse eingezeichnet:

1. $y = \text{Bias}$
2. $y = \text{Bias} + 1,96 * SD$
3. $y = \text{Bias} - 1,96 * SD$

Die zweite und dritte Gerade markiert die Limits of Agreement, ein Intervall in dem 95% der Werte bei Normalverteilung liegen.

Intra- und interindividuelle Korrelation wurde berechnet. Um höhere und niedrigere Werte korrekt vergleichen zu können berechneten wir auch den Percentage Error nach der Formel

$$PE = \frac{2 * SD}{\text{Mittelwert aller Messungen}}$$

(Critchley and Critchley, 1999). Damit wird die prozentuale Abweichung um die Höhe der Messwerte korrigiert.

Des Weiteren wurden mit Mixed Models nicht-konstante Einflüsse auf die Ergebnisse untersucht (Cnaan et al., 1997).

Die systematische Abweichung im Sinne einer Unter - oder Überschätzung hoher oder niedriger Blutdruckwerte wurde zusätzlich als Gerade mit korrespondierendem 95%-Intervall in die Bland-Altman-Diagramme eingetragen.

Das korrekte Registrieren von Blutdruckveränderungen ist eine weitere wichtige Eigenschaft einer kontinuierlichen Messmethode. Um diese Fähigkeit zu untersuchen erstellten wir einen 4-Quadrant-Plot und führten eine Konkordanzanalyse durch. Dabei werden zwei aufeinanderfolgende Werte subtrahiert. Die Werte werden in einem Koordinatensystem dargestellt wobei die x-Achse die nichtinvasiv erhobenen Werte repräsentiert und die y-Achse die invasiv gemessenen Werte. Die richtigen Werte befinden sich damit im ersten und dritten Quadranten des Koordinatensystems und können gegenüber allen Werten prozentual als Quote der korrekten Werte (Konkordanz) angegeben werden. Um klinisch nicht wesentliche Werte der Blutdruckveränderung auszuschließen werden alle Werte, bei denen sich Test und Referenzmethode um nicht mehr als 3 mmHg verändern, bei der Konkordanzanalyse nicht berücksichtigt.

3 ERGEBNISSE

Die Ergebnisse der Studie wurden im British Journal of Anaesthesia veröffentlicht (Saugel et al., 2013a).

3.1.1 PATIENTENKOLLEKTIV

Die Studienpatienten wurden auf der Internistischen Intensivstation der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München behandelt. Untersucht wurden 34 Patienten, 23 Männer und 11 Frauen. Das Alter lag im Median bei 63 Jahren, die Patienten waren im Median 1,73 m groß und 80 kg schwer, was einen durchschnittlichen Body Mass Index von $25,6 \text{ kg/m}^2$ ergibt. Bei Aufnahme auf die Intensivstation wiesen die Patienten im Median 22 Punkte im APACHE II-Score auf.

Die häufigsten Diagnosen, die zum Aufenthalt auf der Intensivstation führten, waren schwere Erkrankungen der Leber, wie Leberzirrhose und ihre Komplikationen, oder akutes Leberversagen. Am zweithäufigsten waren Erkrankungen der Lunge wie Pneumonie und respiratorische Insuffizienz, gefolgt von Sepsis. Gründe für die Intensivbehandlung, alle Aufnahmediagnosen und deren Häufigkeit sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Am Tag des Studieneinschlusses erreichten die Patienten im SOFA-Score im Median 6 Punkte, und im SAPS II 36 Punkte. Zum Zeitpunkt der Messung waren 6 Patienten mit Midazolam sediert. 11 Patienten brauchten zur Unterstützung des Kreislaufs Noradrenalin und 17 Patienten waren maschinell beatmet.

Bei 6 Patienten bestand zum Zeitpunkt der Messung eine absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern, was bei schwerkranken Patienten eine sehr häufige Rhythmusstörung darstellt.

Tabelle 1 listet die Patientenmerkmale der 34 Patienten bei Studieneinschluss detailliert auf.

Tabelle 1 Patientenmerkmale

Patientenmerkmale	
Alter, Jahre	63 (51-74)
Geschlecht, männlich, n (%)	23 (68%)
Größe, m	1,73 (1,67-1,80)
Gewicht, kg	80 (63-85)
Body Mass Index, kg/m ²	25,6 (22,5-27,2)
Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II Score, Punkte	22 (16-28)
Diagnose	
Leberzirrhose, akutes Leberversagen, n (%)	15 (44%)
Pneumonie, respiratorische Insuffizienz, n (%)	9 (26%)
Sepsis, n (%)	5 (15%)
Kardiogener Schock, n (%)	1 (3%)
Gastrointestinale Blutung, n (%)	1 (3%)
Kardiopulmonale Reanimation, n (%)	1 (3%)
Akute Pankreatitis, n (%)	1 (3%)
Meningitis, n (%)	1 (3%)
Klinische Merkmale am Studientag	
Sequential Organ Failure Assessment Score, Punkte	6 (3-10)
Simplified Acute Physiology Score II, Punkte	36 (28-53)
Midazolam Sedierung, n (%)	6 (18%)
Midazolam Dosis, mg/h	13 (8-20)
Noradrenalin Therapie, n (%)	11 (32%)
Noradrenalin Dosis, µg/kg/Minute	0,09 (0,02-0,20)
Maschinelle Beatmung, n (%)	17 (50%)
Vorhofflimmern, n (%)	6 (18%)
Herzfrequenz, Schläge pro Minute	91 (77-100)
Zentraler Venendruck, mmHg	13 (8-17)
Herzindex, l/min/m ²	4,0 (3,4-5,1)
Globaler enddiastolischer Volumenindex, ml/m ²	803 (739-997)
Extravaskulärer Lungenwasserindex, ml/kg	9 (7-12)
Systemischer Gefäßwiderstandindex, dyn*s*cm ⁻⁵ *m ²	1444 (1019-1779)

3.1.2 BLUTDRUCKWERTE

Die Messung der 34 Patienten über drei Intervalle von jeweils 5 Minuten pro Patient ergaben 4502 10-Schlag-Intervalle (Minimum: 87, Maximum: 172 10-Schlag-Intervalle pro Patient). Tabelle 2 stellt die Ergebnisse im Überblick dar.

Tabelle 2 Ergebnisse Blutdruckanalyse

Blutdruck, n=4502 gemittelte 10-Schlagepochen	Intraarterieller Katheter (A. femoralis)	TL-200pro Gerät	Mittlere Abweichung (Mittelwert \pm Standardabweichung der Differenz)	95% Limits of Agreement
Mittlerer arterieller Druck, mmHg	82,3 \pm 11,3	83,0 \pm 11,4	+0,72 \pm 5,15	-9,37 bis +10,82
Systolischer Blutdruck, mmHg	123,6 \pm 17,8	122,2 \pm 16,6	-1,39 \pm 8,85	-18,74 bis +15,96
Diastolischer Blutdruck, mmHg	60,1 \pm 8,8	64,5 \pm 9,6	+4,36 \pm 6,64	-8,66 bis +17,38

3.1.2.1 MITTLERER BLUTDRUCK

Der Mittelwert des mittleren Blutdrucks aller Patienten gemessen mit dem Goldstandard war 82,3 mmHg (SD 11,3 mmHg). Der mittlere Blutdruck gemessen mit dem Studiengerät lag bei 83,0 mmHg (SD 11,4 mmHg). Aus diesen Werten ergibt sich eine mittlere Differenz der beiden Messsysteme von 0,72 mmHg. Die Standardabweichung der Differenz liegt bei 5,15 mmHg. In der Bland-Altman-Analyse ergeben diese Werte 95%-Limits of Agreement von -9,37 mmHg bis 10,82 mmHg, vgl. Abbildung 11.

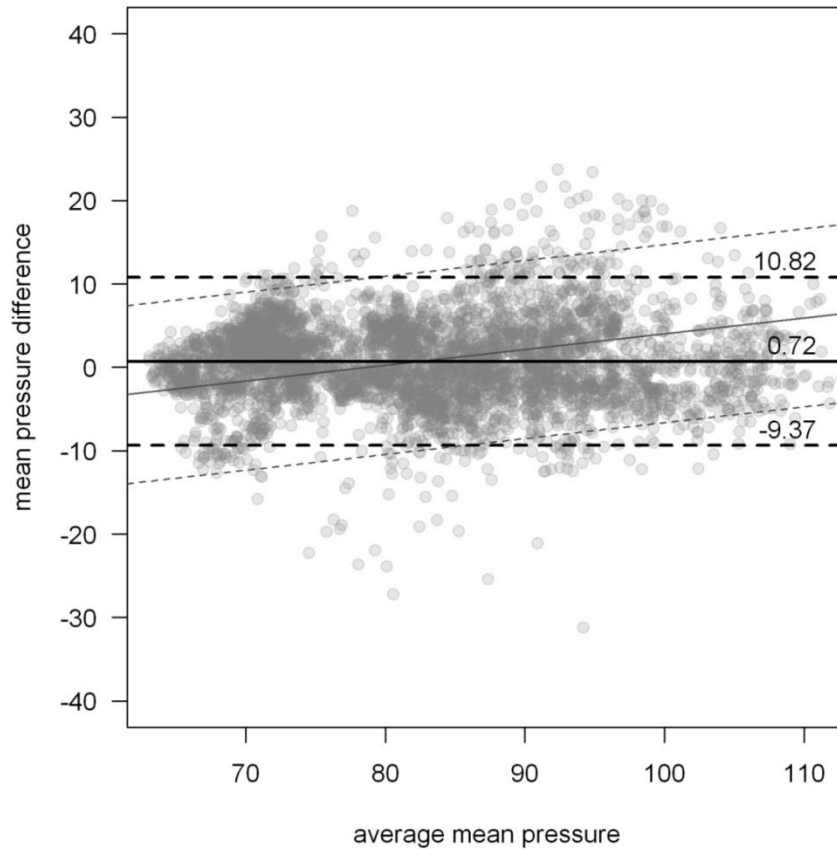


Abbildung 11: Bland-Altman-Diagramm für den mittleren Blutdruck. Die x-Achse stellt Mittelwerte der 10-Schlag-Intervalle dar, auf der y-Achse sind die Differenzen der 10-Schlag-Intervalle aufgetragen. Horizontale durchgehende Linie = Bias; horizontale gestrichelte Linien = 95%-Limits of Agreement; schräge Linien = systematische Abweichung mit 95%-Limits of Agreement. Mit freundlicher Genehmigung der Oxford University Press.

Der Percentage Error des mittleren Blutdrucks lag bei 12%. Die Konkordanzanalyse im 4-Quadrant-Plot ergab 0,881, wobei Druckveränderungen beider Messsysteme unter 3 mmHg von der Analyse ausgeschlossen wurden (siehe Abschnitt 2.6).

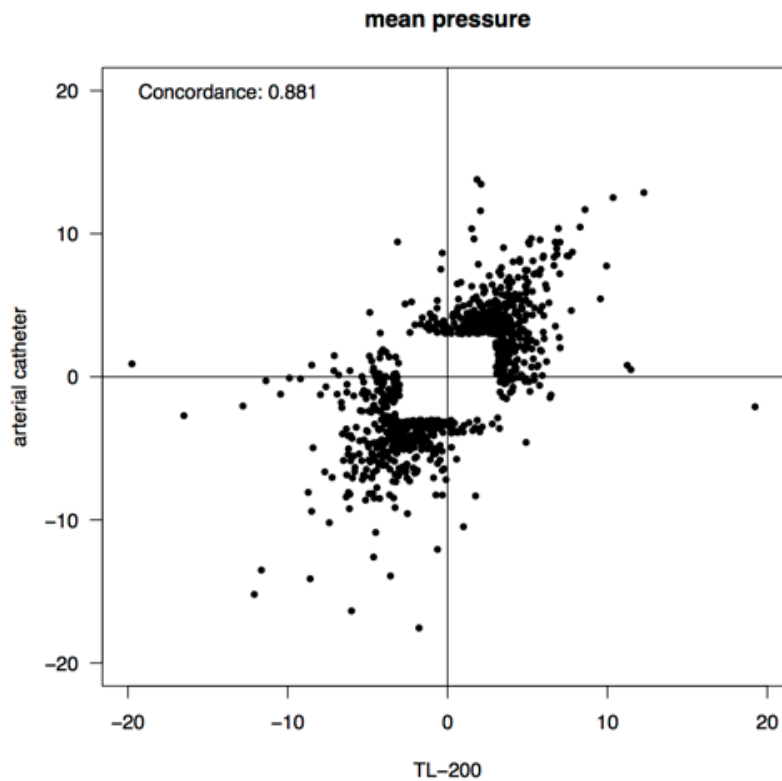


Abbildung 12: 4-Quadrant-Plot für mittleren Blutdruck. Auf der x-Achse sind die nichtinvasiven Blutdruckwerte, auf der y-Achse die der invasiven Messung aufgetragen. Mit freundlicher Genehmigung der Oxford University Press.

3.1.2.2 SYSTOLISCHER BLUTDRUCK

Der Mittelwert des systolischen Blutdrucks aller Patienten lag bei 123,6 mmHg (SD 17,8 mmHg) für den intraarteriellen Katheter und bei 122,2 mmHg (SD 16,6 mmHg) für das Studiengerät. Die mittlere Abweichung errechnete sich daraus mit -1,39 mmHg (SD 8,85 mmHg). Die untere Grenze der 95%-Limits of Agreement lag bei -18,74 mmHg, die obere bei 15,96 mmHg.

Das Bland-Altman-Diagramm in Abbildung 13 zeigt mit den schrägen straffierten Linien die systematische Abweichung der Werte. Diese Analyse deutet an, dass hohe Werte vom Studiengerät eher überschätzt werden. Im Bereich niedriger systolischer Blutdruckwerte unterschätzt das Studiengerät die Werte hingegen.

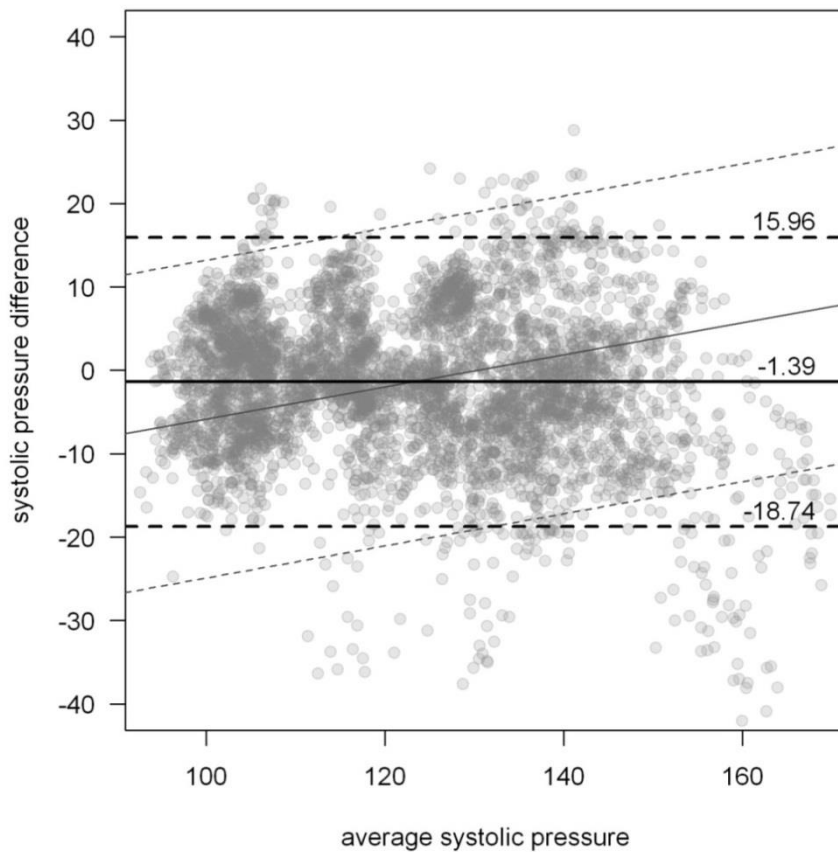


Abbildung 13: Bland-Altman-Diagramm für den systolischen Blutdruck. Die x-Achse stellt Mittelwerte der 10-Schlag-Intervalle dar, auf der y-Achse sind die Differenzen der 10-Schlag-Intervalle aufgetragen. Horizontale durchgehende Linie = Bias; horizontale gestrichelte Linien = 95%-Limits of Agreement; schräge Linien = systematische Abweichung mit 95%-Limits of Agreement. Mit freundlicher Genehmigung der Oxford University Press.

Der Percentage Error wurde mit 14% berechnet; die Konkordanzanalyse zeigte eine Konkordanz von 0,745, siehe Abbildung 14.

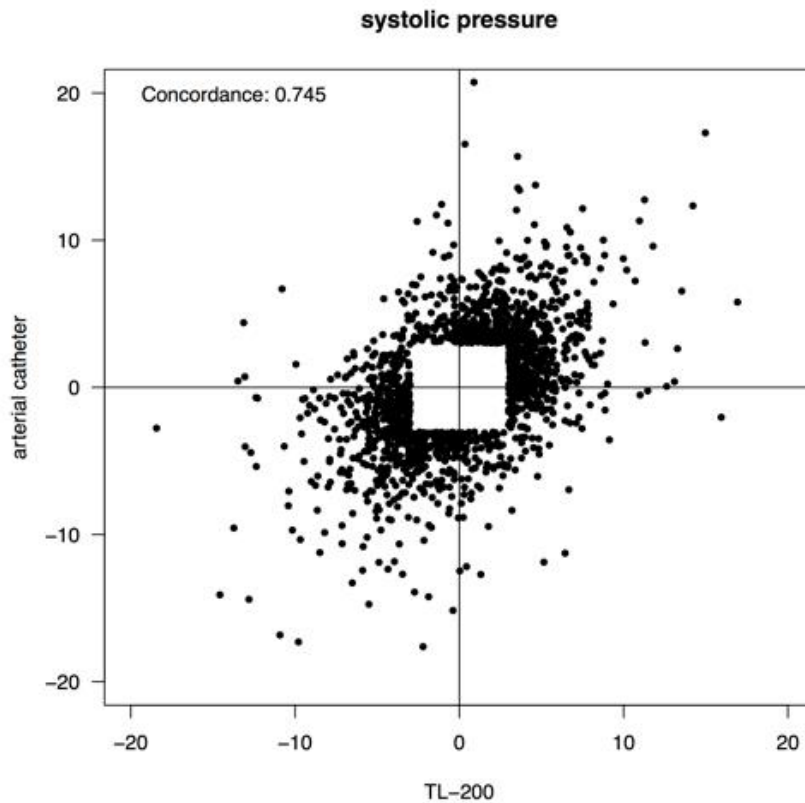


Abbildung 14: 4 Quadrant Plot für den systolischen arteriellen Blutdruck. Auf der x-Achse sind die nichtinvasiven Blutdruckwerte, auf der y-Achse die der invasiven Messung aufgetragen. Mit freundlicher Genehmigung der Oxford University Press.

3.1.2.3 DIASTOLISCHER BLUTDRUCK

Der mit dem Goldstandard gemessene diastolische Blutdruck lag im Mittel bei 60,1 mmHg (SD 8,8 mmHg). Das T-Line-Gerät ermittelte mittlere Werte von 64,5 mmHg (SD 9,8 mmHg). Es resultiert eine mittlere Differenz von 4,36 mmHg (SD 6,64 mmHg). Die 95%-Limits of Agreement lagen zwischen -8,66 mmHg und 17,38 mmHg.

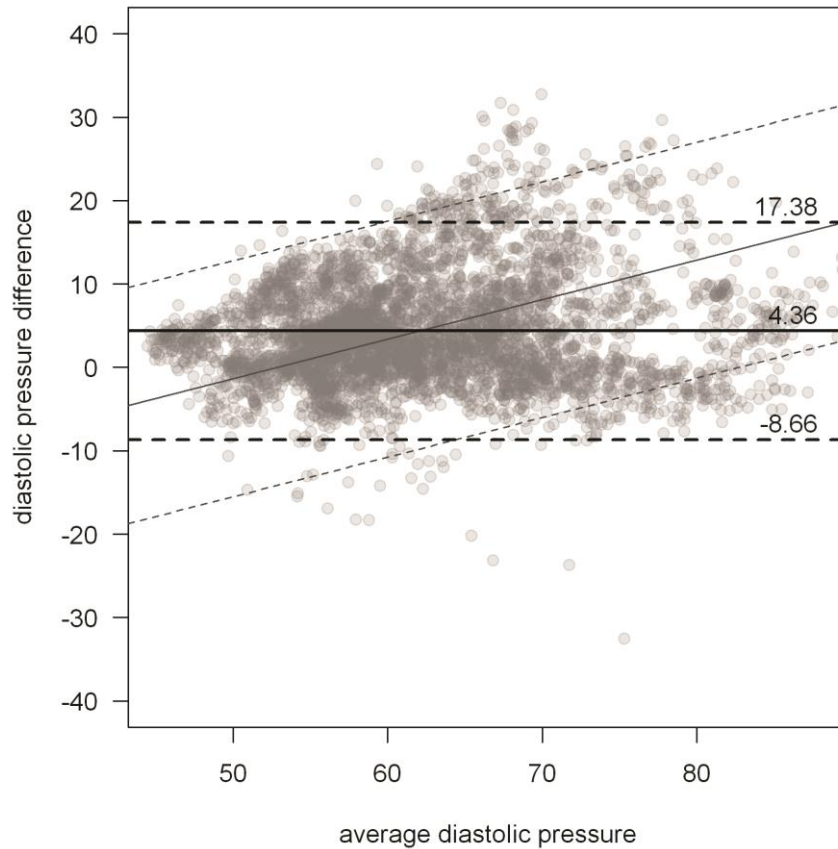


Abbildung 15: Bland-Altman-Diagramm für den diastolischen Blutdruck. Die x-Achse stellt Mittelwerte der 10-Schlag-Intervalle dar, auf der y-Achse sind die Differenzen der 10-Schlag-Intervalle aufgetragen. Horizontale durchgehende Linie = Bias; horizontale gestrichelte Linien = 95%-Limits of Agreement; schräge Linien = systematische Abweichung mit 95%-Limits of Agreement. Mit freundlicher Genehmigung der Oxford University Press.

Wie bei den Ergebnissen für den systolischen Blutdruck zeigt sich auch hier eine systematische Abweichung im Sinne einer Überschätzung hoher und Unterschätzung niedriger Werte.

Der Percentage Error betrug 21%, die Konkordanz 0,834.

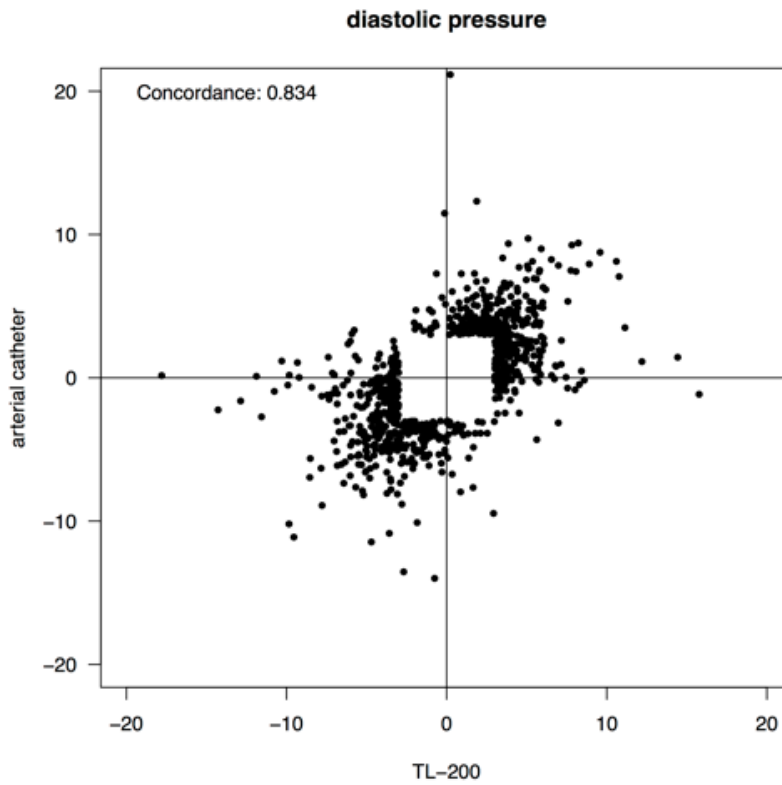


Abbildung 16: 4 Quadrant Plot für den diastolischen Blutdruck. Auf der x-Achse sind die nichtinvasiven Blutdruckwerte, auf der y-Achse die der invasiven Messung aufgetragen. Mit freundlicher Genehmigung der Oxford University Press.

4 DISKUSSION

In der vorliegenden Studie erfolgte bei Patienten auf einer internistischen Intensivstation eine nichtinvasive und kontinuierliche Blutdruckmessung mittels Applanationstonometrie (T-Line 200pro Gerät) im Vergleich mit dem gleichzeitig aufgezeichneten invasiv gemessenen Blutdruck (arterieller Katheter). Die Auswertung der Blutdruckdaten der 34 Patienten über eine Dauer von 15 Minuten pro Patient ergab eine mittlere Abweichung (\pm SD) des mittleren Blutdrucks von 0,72 mmHg (\pm 5,15 mmHg) zwischen beiden Methoden. Die systolischen Blutdruckwerte unterschieden sich im Mittel um 1,39 mmHg (\pm 8,85 mmHg), die diastolischen Blutdruckwerte zeigten eine mittlere Abweichung von 4,36 mmHg (\pm 6,64 mmHg).

Die Studie wurde auf einer Internistischen Intensivstation durchgeführt. Dort werden die Vitalparameter Herzfrequenz, Sauerstoffsättigung und Blutdruck bei allen Patienten überwacht. Bei einigen Krankheitsbildern ist die nichtinvasive Messung des Blutdrucks mittels Oszillometrie am Oberarm in regelmäßigen, kurzen Abständen ausreichend. Ist der Patient allerdings hämodynamisch instabil, wie es bei allen Schockformen der Fall ist, besteht Beatmungspflichtigkeit oder leidet der Patient an einer Hirnverletzung, so ist die Indikation zur kontinuierlichen Blutdruckmessung gegeben (Bause H., 2011).

Der wichtigste Blutdruckparameter in der Intensivmedizin ist der arterielle Mitteldruck. Die Gefäße vieler parenchymatöser Organe wie Hirn und Niere können mit ihrer Gefäßmuskulatur über weite Blutdruckspannen eine Autoregulation durchführen. Dabei wird der Blutfluss und somit die Perfusion des Organs konstant gehalten (Scher, 1959). Sinkt der arterielle Mitteldruck zu stark ab, wird die Autoregulation beeinträchtigt. Es kann zu einer Minderperfusion des betreffenden Organs kommen (Lang F., 2005). Besonders anfällig für Minderperfusion und die daraus resultierende Sauerstoffminderversorgung ist die Niere. Ein akutes Nierenversagen, ein sehr häufiges Krankheitsbild in der Intensivmedizin, kann unter anderem durch Hypotension und die daraus resultierende Minderperfusion

ausgelöst werden. Patienten, die ein akutes Nierenversagen erleiden, haben eine deutlich höhere Mortalität verglichen mit Patienten ohne Nierenversagen (Winterberg and Lu, 2012). Ein Ziel der Versorgung von Patienten mit Hypotonie, oft durch Schock bedingt, ist das Aufrechterhalten des Perfusionsdrucks in den parenchymatösen Organen. Dafür ist kontinuierliche, akkurate Blutdruckmessung unentbehrlich, um Veränderungen frühzeitig erfassen zu können und Gegenmaßnahmen zu ergreifen. Bei Patienten im septischen Schock wird ein arterieller Mitteldruck über 65 mmHg empfohlen, um Organschäden zu vermeiden (Dellinger et al., 2013).

Neben der Messung der Blutdruckwerte liefert die arterielle Blutdruckkurve weitere wichtige Informationen. Die charakteristische Form der Druckkurve erlaubt Rückschlüsse auf Volumenstatus, peripheren Widerstand oder Steifheit der Gefäße (McGhee and Bridges, 2002). Schwankungen des Pulsdrucks im Verlauf von mehreren Atemzyklen bei kontrolliert beatmeten Patienten mit Sinusrhythmus können als sehr sensitiver Parameter zur Abschätzung der Volumenresponsivität herangezogen werden. Die Variation des Pulsdrucks (PPV) hilft dabei bei der Entscheidung, ob ein hämodynamisch instabiler Patient von Volumensubstitution im Sinne einer Optimierung des Herzzeitvolumens profitiert (Teboul and Monnet, 2013).

Ein sehr vielversprechender Ansatz ist die Bestimmung des Herzzeitvolumens anhand der Pulskonturanalyse der Blutdruckkurve. Einige Technologien erlauben die Errechnung des Herzzeitvolumens anhand der invasiv gemessenen Blutdruckkurve. Technisch muss zwischen kalibrierten Geräten, z.B. PiCCO-System (Pulsion Medical Systems SE) (Godje et al., 2001), näher erläutert im Abschnitt 2.5, und autokalibrierten, z.B. Flowtrac (Edwards, Irvine, USA) (de Waal et al., 2007) unterschieden werden. Kalibriert heißt hier, dass die Pulskonturanalyse durch Herzzeitvolumenwerte, die mittels transpulmonaler Thermodilution oder der Lithium-Indikator-Methode gemessen werden, geeicht wird. Autokalibrierte Verfahren verzichten darauf und berechnen das Herzzeitvolumen anhand der Information, die die Pulskontur liefert unter Berücksichtigung der biometrischen Daten des Patienten.

Gegenstand der Forschung ist derzeit, eine Alternative zur invasiven Blutdruckmessung zu finden, die so risikoarm wie die nicht-invasiven intermittierenden Verfahren ist, verknüpft mit dem Vorteil der kontinuierlich abgeleiteten Blutdruckkurve der invasiven Verfahren. Die nichtinvasive Bestimmung von Herzzeitvolumen mittels Pulskonturanalyse ist ebenfalls Gegenstand gegenwärtigen Forschungsinteresses. Möglich ist dieses Verfahren bereits mit der Fingerphotoplethysmographie (Bogert et al., 2010) und neuerdings auch mit der Applanationstonometrie (Saugel et al., 2013b). Die Herzzeitvolumenmessung mittels Fingerphotoplethysmographie wurde bereits in einigen Studien evaluiert mit unterschiedlichen Ergebnissen. Insbesondere bei hämodynamisch instabilen Patienten erwiesen sich die nichtinvasiv erhobenen Werte im Vergleich zur invasiven Messung nicht als ausreichend genau für die Steuerung der Therapie (Hohn et al., 2013), (Monnet et al., 2012b) und (Martina et al., 2012).

Ein Expertengremium veröffentlichte 2011 eine Empfehlung, in der die Eigenschaften eines idealen Systems zur Kreislaufüberwachung kritisch kranker Patienten aufgeführt sind (Vincent et al., 2011). Die Expertengruppe fordert, dass das ideale (fiktive) Instrument zur Kreislaufüberwachung mit großer Genauigkeit kontinuierlich die Parameter misst, einfach in der Handhabung ist, jederzeit zur Verfügung steht, dem Patienten keinen Schaden zufügt und dem Arzt ermöglichen sollte, anhand der Messergebnisse bessere Therapieentscheidungen zu treffen (Vincent et al., 2011). Das in der vorliegenden Studie evaluierte Studiengerät erfüllt viele dieser Ansprüche: Die Handhabung ist einfach genug, um sie nach kurzer Einweisung sicher und korrekt durchzuführen. Aufgrund der nichtinvasiven Messweise entsteht dem Patient kein Schaden. Im Gegensatz zur üblichen Art der kontinuierlichen Blutdruckmessung mittels Kanülierung einer Arterie erfasst die T-Line den Druck über der Arterie durch die Haut hindurch. Dadurch werden Komplikationen der arteriellen Punktion wie Schmerzen, Blutung, Infektionen, Thrombosen oder Nekrosen distal der Punktionsstelle vermieden (O'Grady et al., 2011).

Untersucht man neue Messsysteme, muss man immer die Frage stellen, innerhalb welcher Grenzen die Ergebnisse liegen sollten als dass sie für hinreichend genau

gehalten werden um ein altes System zu ergänzen oder zu ersetzen. Vor diesem Hintergrund existieren Leitlinien der „Association for the Advancement of Medical Instrumentation“ (AAMI), die sehr detailliert das Vorgehen für Prüfungen von neuen automatischen oder manuellen Sphygmomanometern beschreiben. Goldstandard ist dabei die traditionelle Messung mit dem Quecksilbersphygmomanometer. Als zulässige Grenzen gelten für die Bland-Altman-Analyse ein Bias von maximal 5 mmHg bei einer Standardabweichung von höchstens 8 mmHg (AAMI, 2002). In Ermangelung alternativer Standards werden von vielen Autoren diese Grenzen als Kriterien für die Annahme oder Ablehnung eines neuen Messsystems verwendet (Jeleazcov et al., 2010, Ilies et al., 2012a). Auf die hier beschriebene Studie angewendet läge der Bias von mittlerem, systolischem und diastolischem Blutdruck innerhalb der akzeptierten Grenzen. Die Standardabweichung für mittleren und diastolischen Blutdruck würde eine hinreichende Präzision ergeben, jedoch läge die Standardabweichung des systolischen Blutdrucks von 9 mmHg außerhalb der vordefinierten Grenze.

Allerdings wurde der AAMI-Standard für okkludierende, intermittierende Blutdruckmessung mit Hilfe einer Manschette entwickelt. Der Standard kann deshalb weder für Applanationstonometrie noch für Fingerphotoplethysmographie angewandt werden. Die neuen Systeme zur kontinuierlichen nichtinvasiven Blutdruckmessung verlangen neue Standards, die Kriterien für hinreichende Messgenauigkeit definieren (Saugel and Reuter, 2014). Bis dahin bleibt zum einen der Vergleich der Messsysteme untereinander und zu älteren Studienergebnissen und zum anderen die Überlegung, welche Abweichungen klinisch im Toleranzbereich sind, um das eigene Studienergebnis einzuordnen.

Die Ergebnisse einiger Studien, die kontinuierliche nichtinvasive Blutdruckmessung mit invasiver Blutdruckmessung vergleichen sind in Tabelle 3 gegenübergestellt.

Tabelle 3 Vergleich von Studienergebnissen und Messsystemen. In den letzten drei Spalten sind Bias (Standardabweichung) von mittlerem, systolischem und diastolischem Blutdruck der Studien dargestellt.

System	Autor, Journal	Quelle	MAP Bias (±SD)	SAP Bias (±SD)	DAP Bias (±SD)
T-Line	Saugel, BJA 2013	(Saugel et al., 2013a)	1 (5)	1 (9)	4 (7)
T-Line	Dueck, JCMC 2012	(Dueck et al., 2012)	2 (6)	2 (8)	2 (6)
T-Line	Szmuk, Anaest 2008	(Szmuk et al., 2008)	4 (4)	6 (5)	4 (4)
CNAP	Ilies, BJA 2012	(Ilies et al., 2012a)	10 (13)	3 (20)	11 (12)
CNAP	Jeleazcov, BJA 2010	(Jeleazcov et al., 2010)	2 (11)	7 (14)	6 (11)
CNAP	Hahn, BJA 2012	(Hahn et al., 2012)	3 (11)	3 (16)	4 (11)
Nexfin	Fischer, BJA 2012	(Fischer et al., 2012)	5 (6)	6 (14)	9 (7)
Nexfin	Hohn, BJA 2013	(Hohn et al., 2013)	6 (12)	9 (25)	k. A.

Die Gegenüberstellung illustriert die hohe Genauigkeit der Applanationstonometrie. Im Vergleich mit den Fingerphotoplethysmographiesystemen fällt außerdem die höhere Präzision auf, ausgedrückt durch die niedrigere Standardabweichung. Die Studienergebnisse zeigen, dass die Applanationstonometrie im Vergleich zur invasiven Messung den Blutdruck mit klinisch akzeptabler Übereinstimmung messen kann.

Das Studiendesign der hier vorgestellten Arbeit kann kritisiert werden, beispielsweise aufgrund der Wahl des Messortes der invasiven Blutdruckmessung. Der arterielle Katheter wurde durch die A. femoralis eingeführt, die Spitze liegt in der distalen Aorta abdominalis. Der Blutdruck in der Aorta abdominalis ist als zentraler Blutdruck zu werten, wohingegen der Vergleichsmessort an der A. radialis peripher liegt. Die Physiologie der Blutdruckkurve erklärt zum Teil die Abweichungen der Messergebnisse im systolischen Blutdruck. Die Druckkurve in den Arterien verändert ihre Form je weiter distal gemessen wird (Kroeker and Wood, 1955). Durch Wellenreflexion steigt die Amplitude, die Systole wird höher und spitzer (O'Rourke et al., 1968). In der Studie wurde dennoch die zentrale

Druckmessung als Vergleich gewählt, um die schwer kranken Intensivpatienten mit einzuschließen. Diese Patientengruppe benötigt in der Regel ein erweitertes hämodynamisches Monitoring mittels TPTD, welches einen Katheter in der Aorta abdominalis voraussetzt.

Die Fachwelt diskutiert seit langem darüber, ob bei Intensivpatienten radial gemessene Blutdruckwerte den zentralen Druck adäquat widerspiegeln und zur Therapiesteuerung geeignet sind. Studien dazu zeigen widersprüchliche Ergebnisse, wobei die Patientenzahlen der Untersuchungen recht gering sind und diese Frage nicht abschließend beantworten (Mignini et al., 2006, Galluccio et al., 2009).

Tabelle 3 zeigt eine Vielzahl von Validierungsstudien von nichtinvasiven Technologien zur Blutdruckmessung. Der Leser wird oft im Unklaren gelassen wie die Studienergebnisse einzuordnen sind. Schuld daran sind Unzulänglichkeiten im Studiendesign, der statistischen Auswertung und der Interpretation der Daten.

Die Notwendigkeit einheitlicher Kriterien für die Annahme oder Ablehnung eines neuen kontinuierlichen Blutdruckmesssystems wurde oben erläutert. Um Mindestanforderungen bezüglich der Messgenauigkeit anwenden zu können bedarf es einer sachgerechten statistischen Auswertung der Messdaten. In Vergleichsstudien zweier Messsysteme sollten deshalb geeignete statistische Methoden angewendet werden. Vergleicht man Blutdruckmesssysteme so bietet sich die Bland-Altman-Analyse an, die berücksichtigt dass in einem Individuum mehrere Messungen durchgeführt werden (Bland and Altman, 2007). Daneben wird der Percentage Error herangezogen, der ursprünglich als Vergleichsgröße zur Messung des Herzzeitvolumens entwickelt wurde (Critchley and Critchley, 1999).

Die Frage, ob eine neue Technologie zur Messung hämodynamischer Größen wie des Blutdrucks vor allem genaue absolute Zahlen liefern sollte oder ob es reicht, die Veränderung korrekt zu erfassen ist ein weiterer kontrovers diskutierter Punkt. Fest steht, dass Analysen zur Erfassung von Veränderungen wie der 4-Quadrant-Plot am sinnvollsten im Rahmen von Studien zu untersuchen sind, bei denen das Protokoll Manöver zur Veränderung der Hämodynamik vorsieht. Dabei kann das Passive-Leg-Raising-Manöver durchgeführt werden oder ein Volumenbolus bzw. Katecholamine verabreicht werden. Bei stabilen Patienten unter gleichbleibenden Bedingungen ist

eine Aussage zu Trending nicht ableitbar (Saugel and Reuter, 2014). In der vorliegenden Studie handelt es sich um Patienten, deren Blutdruck im stabilen Zustand auf der Intensivstation ohne Manöver zur Veränderung der Hämodynamik gemessen wurde. Daher ist die Aussagekraft der 4-Quadrant-Plots als begrenzt anzusehen.

Generell muss erwähnt werden, dass die Definition der "Goldstandardmethode" in Studien zur Evaluierung neuartiger Technologien zur kontinuierlichen nichtinvasiven Blutdruckmessung schwierig ist. In der Praxis werden viele Patienten gerade im operativen Setting völlig nichtinvasiv überwacht. Die intermittierende und nichtinvasive Methode der Oszillometrie ist bei diesen Patienten das Standardverfahren zur Messung des Blutdrucks. Die Datenlage stellt die Messgenauigkeit der Oszillometrie im Vergleich zur invasiven Messung vor allem im Bereich sehr hoher und sehr niedriger Blutdruckwerte allerdings in Frage (Wax et al., 2011) und (Lehman et al., 2013). Es stellt sich die Frage, ob die Erwartungshaltung an nichtinvasive kontinuierliche Blutdruckmesssysteme, ähnlich präzise und akkurat wie eine invasive Blutdruckmessung zu sein, adäquat ist. Vielmehr könnte ein Vergleich mit der oszillometrischen Blutdruckmessung untersuchen, ob die neuen nichtinvasiven und kontinuierlichen Technologien dem etablierten und intermittierenden Verfahren ebenbürtig oder überlegen sind (Saugel and Reuter, 2014).

Zu bedenken gilt auch, dass neue Geräte mit neuer Technologie klinisch praktisch einsetzbar sein sollten. Dies gilt für die Handhabung als auch für die Artefaktanfälligkeit der Systeme (Saugel and Reuter, 2014). Das in der vorliegenden Studie getestete Gerät T-Line 200pro ist anfällig für Bewegungsartefakte.

Die dringlichste Frage ist aber, was der Anwendungsbereich der nichtinvasiven kontinuierlichen Blutdruckmessung wie der Applanationstonometrie im klinischen Alltag sein kann. Es wäre vermessen zu behaupten, dass die nichtinvasiven kontinuierlichen Verfahren zur Blutdruck- und Herzzeitvolumenmessung die Anlage eines arteriellen Katheters in der Behandlung schwerkranker Intensivpatienten derzeit ersetzen könnten. Im Bereich der Anästhesie bei Hoch-Risiko-Patienten und -Eingriffen sowie der Intensivmedizin wird invasive Überwachung weiterhin

notwendig sein. Ein vielversprechender Anwendungsbereich der neuartigen Verfahren zur nichtinvasiven kontinuierlichen Blutdruckmessung sind allerdings Situationen, in denen eine intensivere Überwachung als mit intermittierender Oszillometrie möglich, erwünscht ist. Ein Beispiel dafür sind die Narkoseeinleitung und Überwachung während der Aufrechterhaltung der Narkose in der Anästhesie bei Patienten und Eingriffen mit mittlerem Risiko. Während der Narkoseinduktion kommt es häufig zu beträchtlichen, medikationsbedingten Blutdruckabfällen, die mit der intermittierenden Messung erst nach Minuten erkannt werden, wohingegen eine kontinuierliche Messung den Trend schon sehr früh erkennen ließe (Ilies et al., 2012b). Ein weiteres Beispiel ist die Notaufnahme, wo bei Patienten mit beginnender Sepsis und Hypotonie häufig der Blutdruck nicht kontinuierlich erfasst wird und die nötige Behandlung sich verzögert, weil die Verschlechterung zu spät bemerkt wird (Dellinger et al., 2008) und (Nowak et al., 2011). Wünschenswert ist eine intensive Blutdrucküberwachung auch bei Prozeduren, bei denen der Patient sediert wird, wie bei endoskopischer Diagnostik und Intervention. Die kontinuierliche Blutdruckmessung ließe Veränderungen schneller erkennen und behandeln als die intermittierende Messung, die heute standardmäßig verwendet wird (Wagner et al., 2014). Im Gegensatz zu all diesen Situationen hin zu mehr Überwachung gibt es auch Szenarien, in denen man die Invasivität der Überwachung reduzieren möchte ohne gleich auf die intermittierende Oszillometrie zurückzugreifen. Beispielsweise kommen dafür Patienten infrage, die sich auf der Intensivstation auf dem Wege der Besserung befinden. Dort kann zunächst von invasiver Messung des Blutdrucks auf ein nichtinvasives kontinuierliches Verfahren wie die Applanationstonometrie umgestellt werden um eine engmaschigere Überwachung des Patienten als unter oszillometrischer Blutdruckmessung zu gewährleisten (Wagner and Saugel, 2014).

Letztendlich muss der Nutzen der nichtinvasiven kontinuierlichen Blutdruckmessung in Studien überprüft werden, die das Outcome der Patienten untersuchen. Nur so lässt sich belegen, dass eine kontinuierliche Messung positive Folgen für den Patienten durch frühere therapeutische Konsequenzen hat und zur Steigerung der Patientensicherheit die breite klinische Anwendung nichtinvasiver,

kontinuierlicher Methoden zu Blutdruckmessung wünschenswert wäre (Wagner and Saugel, 2014).

5 LIMITATIONEN

Unsere Studie zur Evaluation des T-Line 200pro Geräts hat Limitationen. Die Messungen wurden lediglich auf einer Intensivstation in einem Krankenhaus durchgeführt. Außerdem ist die Anzahl der untersuchten Patienten relativ gering, eine Aussage darüber, ob die Ergebnisse für andere Patientenkollektive übertragbar sind, ist so nicht zu treffen. Die Untersuchung wurde während der klinischen Routine durchgeführt, dabei kann nicht ausgeschlossen werden dass einzelne Ergebnisse durch Störquellen verfälscht wurden (z. B. Bewegung des wachen Patienten). Zur abschließenden Beurteilung, ob die Applanationstonometrie in ausgewählten Situationen die invasive Druckmessung ersetzen kann, sind größere multizentrische Studien mit heterogenem Patientengut notwendig.

6 ZUSAMMENFASSUNG

Die akkurate Messung des Blutdrucks ist von großer Bedeutung bei Überwachung und Therapie von kritisch kranken Patienten. Es werden die invasive und die nichtinvasive Blutdruckmessung unterschieden. Goldstandard bei kritisch kranken Patienten ist derzeit die invasive Messung des Blutdrucks, wobei über einen direkt in einer Arterie platzierten Katheter der Blutdruck kontinuierlich gemessen wird. Die weitverbreitete nichtinvasive Messung des Blutdrucks bedient sich der Oszillometrie. Gemessen wird dabei am Oberarm. Die oszillometrische Messung ist nur intermittierend möglich. In den letzten Jahren wurden Messsysteme entwickelt, die eine nichtinvasive, kontinuierliche Messung des Blutdrucks möglich machen.

Diese Geräte bedienen sich entweder der Methode der Photoplethysmographie oder der Applanationstonometrie. Das T-Line 200pro Gerät misst den Blutdruck nichtinvasiv und kontinuierliche mittels radial-arterieller Applanationstonometrie. Dabei wird am Handgelenk über der A. radialis mit einem Sensor der mittlere Blutdruck gemessen, eine arterielle Druckkurve aufgezeichnet und mit Hilfe eines biometrischen Algorithmus systolischer und diastolischer Blutdruck errechnet. Das T-Line 200pro Gerät wurde in einer Studie an 34 Patienten einer internistischen Intensivstation im Vergleich zum Goldstandard, der invasiven Blutdruckmessung in der A. femoralis, untersucht. Die statistische Auswertung der Daten bezüglich Präzision und Akkuratheit erfolgte mit Bland-Altman-Analyse korrigiert für multiple Messungen in einem Individuum. Auch wurde der Percentage Error sowie die Konkordanz errechnet. Die Auswertung zeigte eine mittlere Abweichung des mittleren Blutdrucks von 0,72 mmHg mit einer Standardabweichung von 5,15 mmHg. Der diastolische Blutdruck und der systolische Blutdruck wichen im Mittel respektive 4,36 mmHg und -1,39 mmHg voneinander ab. Die Blutdruckmessung des mittleren Blutdrucks mittels radial-arterieller Applanationstonometrie mit dem T-Line 200pro Gerät zeigte somit eine klinisch akzeptable Übereinstimmung mit invasiv gemessenem Blutdruck an Intensivpatienten.

Der Stellenwert der kontinuierliche Blutdruckmessung im klinischen Alltag ist weniger in der Intensivmedizin als bei Patienten zu sehen, die nicht zwingend invasiv überwacht werden müssen, bei denen eine kontinuierliche Blutdruckmessung aber wünschenswert wäre. Beispiele dafür sind operative Patienten mit niedrigem bis mittlerem Risiko oder Patienten, die während Interventionen wie der Endoskopie lückenlos überwacht werden sollten.

7 DANKSAGUNG

Ich danke meinem Partner Raimund Groebmair für seine wertvollen Anmerkungen und seine großartige Unterstützung.

Auch an meine Tochter Luise, ein großes Dankeschön dass sie mir Zeit zum Schreiben ließ.

Danken möchte ich meinen Eltern und meinen Schwiegereltern ohne deren Zeit und Hilfe die Vereinbarkeit von Kind und Studium bzw. Beruf nicht möglich wäre.

Besonderer Dank gilt meinem Doktorvater PD Dr. med. Bernd Saugel für das entgegengebrachte Vertrauen, sein Fordern und Fördern, seine kritischen Gedanken sowie seine ansteckende Begeisterung für hämodynamische Forschung.

8 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Veränderungen distal einer Sphygmomanometermanschette während des Druckablassens im Zeitverlauf. Linien (von oben): Korotkoff-Töne; Manschettendruck; Oszillationen im Manschettendruck; Radialpuls. Mit freundlicher Genehmigung des Elsevier Verlags aus (Ogedegbe and Pickering, 2010).	10
Abbildung 2: Modell der Applanationstonometrie. Legende siehe Tabelle unten. Mit freundlicher Genehmigung von IEEE aus (Pressman and Newgard, 1963)	13
Abbildung 3: Schematische Darstellung des vereinfachten Modells der Applanationstonometrie. Mit freundlicher Genehmigung von IEEE aus (Pressman and Newgard, 1963).....	14
Abbildung 4: Schematische Darstellung der Sensorposition über der Radialarterie, darunter ihr Widerlager, der Radius. Die Felder „Applanation“ und „Lateral“ geben die Bewegungsmöglichkeiten des Motors im Armband der T-Line an. Mit freundlicher Genehmigung des Springer Verlags aus (Dueck et al., 2012).	17
Abbildung 5: Die Kurve beschreibt die Entwicklung des Pulsdrucks im Verlauf des Aufsuchens der optimalen Messposition. Auf der y-Achse sind die Druckwerte in mmHg aufgetragen, die x-Achse stellt die zunehmende Applanation der Arterie im Zeitverlauf dar. Mit freundlicher Genehmigung des Springer Verlags aus (Dueck et al., 2012).....	17
Abbildung 6: Modifikation des Amplitudenverhältnisses der Blutdruckkurve. Mit freundlicher Genehmigung des Springer Verlags aus (Dueck et al., 2012)	18
Abbildung 7: T-Line 200pro Monitor, Bracelet, Locator, Sensor und Armschiene. Eigene Abbildung.	26
Abbildung 8: T-Line200pro am Handgelenk. Eigene Abbildung.	27
Abbildung 9: Nichtinvasive Blutdruckkurve am T-Line Monitor. Eigene Abbildung.....	28

Abbildung 10: T-Line Monitor; simultane Aufzeichnung von nichtinvasiver (T-Line) und invasiver (A-Line) Druckkurve. Eigene Abbildung.....	29
Abbildung 11: Bland-Altman-Diagramm für den mittleren arteriellen Blutdruck. Die x-Achse stellt Mittelwerte der 10-Schlag-Intervalle dar, auf der y-Achse sind die Differenzen der 10-Schlag-Intervalle aufgetragen. Horizontale durchgehende Linie = Bias; horizontale gestrichelte Linien = 95% Limits of Agreement; schräge Linien = systematische Abweichung mit 95% Limits of Agreement. Mit freundlicher Genehmigung der Oxford University Press.....	37
Abbildung 12: 4-Quadrant-Plot für mittleren arteriellen Blutdruck. Auf der x-Achse sind die nichtinvasiven Blutdruckwerte, auf der y-Achse die der invasiven Messung aufgetragen. Mit freundlicher Genehmigung der Oxford University Press.....	38
Abbildung 13: Bland-Altman-Diagramm für den systolischen arteriellen Blutdruck. Die x-Achse stellt Mittelwerte der 10-Schlag-Intervalle dar, auf der y-Achse sind die Differenzen der 10-Schlag-Intervalle aufgetragen. Horizontale durchgehende Linie = Bias; horizontale gestrichelte Linien = 95% Limits of Agreement; schräge Linien = systematische Abweichung mit 95% Limits of Agreement. Mit freundlicher Genehmigung der Oxford University Press.....	39
Abbildung 14: 4 Quadrant Plot für den systolischen arteriellen Blutdruck. Auf der x-Achse sind die nichtinvasiven Blutdruckwerte, auf der y-Achse die der invasiven Messung aufgetragen. Mit freundlicher Genehmigung der Oxford University Press.	40
Abbildung 15: Bland-Altman-Diagramm für den diastolischen arteriellen Blutdruck. Die x-Achse stellt Mittelwerte der 10-Schlag-Intervalle dar, auf der y-Achse sind die Differenzen der 10-Schlag-Intervalle aufgetragen. Horizontale durchgehende Linie = Bias; horizontale gestrichelte Linien = 95% Limits of Agreement; schräge Linien = systematische Abweichung mit 95% Limits of Agreement. Mit freundlicher Genehmigung der Oxford University Press.....	41
Abbildung 16: 4 Quadrant Plot für den diastolischen arteriellen Blutdruck. Auf der x-Achse sind die nichtinvasiven Blutdruckwerte, auf der y-Achse die der invasiven Messung aufgetragen. Mit freundlicher Genehmigung der Oxford University Press.	42

9 QUELLENVERZEICHNIS

- AAMI, A. 2002. American national standard for manual, electronic, or automated sphygmomanometers. *SP 10*. Association for the Advancement of Medical Instrumentation.
- BAUSE H., F. P. 2011. Intensivmedizin. In: SCHULTE AM ESCH J., B. H., KOCHS E., SCHOLZ J., STANDL T., WERNER C. (ed.) *Anästhesie*. 4 ed. Germany: Georg Thieme Verlag.
- BLAND, J. M. & ALTMAN, D. G. 1999. Measuring agreement in method comparison studies. *Stat Methods Med Res*, 8, 135-60.

- BLAND, J. M. & ALTMAN, D. G. 2007. Agreement between methods of measurement with multiple observations per individual. *J Biopharm Stat*, 17, 571-82.
- BOGERT, L. W., WESSELING, K. H., SCHRAA, O., VAN LIESHOUT, E. J., DE MOL, B. A., VAN GOUDOEVER, J., WESTERHOF, B. E. & VAN LIESHOUT, J. J. 2010. Pulse contour cardiac output derived from non-invasive arterial pressure in cardiovascular disease. *Anaesthesia*, 65, 1119-25.
- BOOTH, J. 1977. A short history of blood pressure measurement. *Proc R Soc Med*, 70, 793-9.
- CLARK, V. L. & KRUSE, J. A. 1992. Arterial catheterization. *Crit Care Clin*, 8, 687-97.
- CNAAN, A., LAIRD, N. M. & SLASOR, P. 1997. Using the general linear mixed model to analyse unbalanced repeated measures and longitudinal data. *Stat Med*, 16, 2349-80.
- CRITCHLEY, L. A. & CRITCHLEY, J. A. 1999. A meta-analysis of studies using bias and precision statistics to compare cardiac output measurement techniques. *J Clin Monit Comput*, 15, 85-91.
- DE WAAL, E. E., KALKMAN, C. J., REX, S. & BUHRE, W. F. 2007. Validation of a new arterial pulse contour-based cardiac output device. *Crit Care Med*, 35, 1904-9.
- DELLINGER, R. P., LEVY, M. M., CARLET, J. M., BION, J., PARKER, M. M., JAESCHKE, R., REINHART, K., ANGUS, D. C., BRUN-BUISSON, C., BEALE, R., CALANDRA, T., DHAINAUT, J. F., GERLACH, H., HARVEY, M., MARINI, J. J., MARSHALL, J., RANIERI, M., RAMSAY, G., SEVRANSKY, J., THOMPSON, B. T., TOWNSEND, S., VENDER, J. S., ZIMMERMAN, J. L. & VINCENT, J. L. 2008. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Intensive Care Med*, 34, 17-60.
- DELLINGER, R. P., LEVY, M. M., RHODES, A., ANNANE, D., GERLACH, H., OPAL, S. M., SEVRANSKY, J. E., SPRUNG, C. L., DOUGLAS, I. S., JAESCHKE, R., OSBORN, T. M., NUNNALLY, M. E., TOWNSEND, S. R., REINHART, K., KLEINPELL, R. M., ANGUS, D. C., DEUTSCHMAN, C. S., MACHADO, F. R., RUBENFELD, G. D., WEBB, S., BEALE, R. J., VINCENT, J. L., MORENO, R. & SURVIVING SEPSIS CAMPAIGN GUIDELINES COMMITTEE INCLUDING THE PEDIATRIC, S. 2013. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med*, 39, 165-228.
- DRZEWIECKI, G. 2000. Noninvasive Arterial Blood Pressure and Mechanics. In: D., B. J. (ed.) *The Biomedical Engineering Handbook*. 2nd edition ed. USA: CRC Press LLC and Springer Verlag GmbH & Co KG.
- DUECK, R., GOEDJE, O. & CLOPTON, P. 2012. Noninvasive continuous beat-to-beat radial artery pressure via TL-200 applanation tonometry. *J Clin Monit Comput*, 26, 75-83.
- FISCHER, M. O., AVRAM, R., CARJALIU, I., MASSETTI, M., GERARD, J. L., HANOUIZ, J. L. & FELLAHI, J. L. 2012. Non-invasive continuous arterial pressure and cardiac index monitoring with Nexfin after cardiac surgery. *Br J Anaesth*.

- FREZZA, E. E. & MEZGHEBE, H. 1998. Indications and complications of arterial catheter use in surgical or medical intensive care units: analysis of 4932 patients. *Am Surg*, 64, 127-31.
- GALLUCCIO, S. T., CHAPMAN, M. J. & FINNIS, M. E. 2009. Femoral-radial arterial pressure gradients in critically ill patients. *Crit Care Resusc*, 11, 34-8.
- GANZ, W., DONOSO, R., MARCUS, H. S., FORRESTER, J. S. & SWAN, H. J. 1971. A new technique for measurement of cardiac output by thermodilution in man. *Am J Cardiol*, 27, 392-6.
- GARDNER, R. M. 1981. Direct blood pressure measurement--dynamic response requirements. *Anesthesiology*, 54, 227-36.
- GODJE, O., FRIEDL, R. & HANNEKUM, A. 2001. Accuracy of beat-to-beat cardiac output monitoring by pulse contour analysis in hemodynamical unstable patients. *Med Sci Monit*, 7, 1344-50.
- GODJE, O., PEYERL, M., SEEBAUER, T., DEWALD, O. & REICHART, B. 1998. Reproducibility of double indicator dilution measurements of intrathoracic blood volume compartments, extravascular lung water, and liver function. *Chest*, 113, 1070-7.
- GRAVENSTEIN, J. S. A., HOWARD P. 1980. *Essential noninvasive monitoring in anesthesia*, New York.
- HAHN, R., RINOSL, H., NEUNER, M. & KETTNER, S. C. 2012. Clinical validation of a continuous non-invasive haemodynamic monitor (CNAP™ 500) during general anaesthesia. *Br J Anaesth*, 108, 581-5.
- HAMILTON, W. F., RILEY, R. L. & ET AL. 1948. Comparison of the Fick and dye injection methods of measuring the cardiac output in man. *Am J Physiol*, 153, 309-21.
- HOHN, A., DEFOSSE, J. M., BECKER, S., STEFFEN, C., WAPPLER, F. & SAKKA, S. G. 2013. Non-invasive continuous arterial pressure monitoring with Nexfin does not sufficiently replace invasive measurements in critically ill patients. *Br J Anaesth*, 111, 178-84.
- ILIES, C., BAUER, M., BERG, P., ROSENBERG, J., HEDDERICH, J., BEIN, B., HINZ, J. & HANSS, R. 2012a. Investigation of the agreement of a continuous non-invasive arterial pressure device in comparison with invasive radial artery measurement. *Br J Anaesth*, 108, 202-10.
- ILIES, C., KISKALT, H., SIEDENHANS, D., MEYBOHM, P., STEINFATH, M., BEIN, B. & HANSS, R. 2012b. Detection of hypotension during Caesarean section with continuous non-invasive arterial pressure device or intermittent oscillometric arterial pressure measurement. *Br J Anaesth*, 109, 413-9.
- JELEAZCOV, C., KRAJINOVIC, L., MUNSTER, T., BIRKHOLZ, T., FRIED, R., SCHUTTLER, J. & FECHNER, J. 2010. Precision and accuracy of a new device (CNAPTM) for continuous non-invasive arterial pressure monitoring: assessment during general anaesthesia. *Br J Anaesth*, 105, 264-72.

- KEMMOTSU, O., UEDA, M., OTSUKA, H., YAMAMURA, T., OKAMURA, A., ISHIKAWA, T., WINTER, D. C. & ECKERLE, J. S. 1991a. Blood pressure measurement by arterial tonometry in controlled hypotension. *Anesth Analg*, 73, 54-8.
- KEMMOTSU, O., UEDA, M., OTSUKA, H., YAMAMURA, T., WINTER, D. C. & ECKERLE, J. S. 1991b. Arterial tonometry for noninvasive, continuous blood pressure monitoring during anesthesia. *Anesthesiology*, 75, 333-40.
- KLEINMAN, B., POWELL, S., KUMAR, P. & GARDNER, R. M. 1992. The fast flush test measures the dynamic response of the entire blood pressure monitoring system. *Anesthesiology*, 77, 1215-20.
- KNAUS, W. A., DRAPER, E. A., WAGNER, D. P. & ZIMMERMAN, J. E. 1985. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*, 13, 818-29.
- KROEKER, E. J. & WOOD, E. H. 1955. Comparison of simultaneously recorded central and peripheral arterial pressure pulses during rest, exercise and tilted position in man. *Circ Res*, 3, 623-32.
- LAMBERTZ, M., KRAFT, M. & BOENICK, U. 1997. [Evaluation of possible measuring errors from overlaying pressure components in invasive blood pressure recording with external transducers]. *Biomed Tech (Berl)*, 42, 249-55.
- LANG F., K. A. 2005. Niere. In: LANG F., S. R. F. (ed.) *Physiologie des Menschen*. 29 ed. Germany: Springer Medizin Verlag Heidelberg.
- LE GALL, J. R., LEMESHOW, S. & SAULNIER, F. 1993. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA*, 270, 2957-63.
- LEHMAN, L. W., SAEED, M., TALMOR, D., MARK, R. & MALHOTRA, A. 2013. Methods of blood pressure measurement in the ICU. *Crit Care Med*, 41, 34-40.
- MARTINA, J. R., WESTERHOF, B. E., VAN GOUDOEVER, J., DE BEAUMONT, E. M., TRUIJEN, J., KIM, Y. S., IMMINK, R. V., JOBSIS, D. A., HOLLMANN, M. W., LAHPOR, J. R., DE MOL, B. A. & VAN LIESHOUT, J. J. 2012. Noninvasive continuous arterial blood pressure monitoring with Nexfin(R). *Anesthesiology*, 116, 1092-103.
- MCCANN, M. E., HILL, D., THOMAS, K. C., ZURAKOWSKI, D. & LAUSSEN, P. C. 2005. A comparison of radial artery blood pressure determination between the Vasotrac device and invasive arterial blood pressure monitoring in adolescents undergoing scoliosis surgery. *Anesth Analg*, 101, 978-85, table of contents.
- MCGHEE, B. H. & BRIDGES, E. J. 2002. Monitoring arterial blood pressure: what you may not know. *Crit Care Nurse*, 22, 60-4, 66-70, 73 passim.
- MIGNINI, M. A., PIACENTINI, E. & DUBIN, A. 2006. Peripheral arterial blood pressure monitoring adequately tracks central arterial blood pressure in critically ill patients: an observational study. *Crit Care*, 10, R43.
- MONNET, X., DRES, M., FERRE, A., LE TEUFF, G., JOZWIAK, M., BLEIBTREU, A., LE DELEY, M. C., CHEMLA, D., RICHARD, C. & TEBOUL, J. L. 2012a. Prediction of fluid

responsiveness by a continuous non-invasive assessment of arterial pressure in critically ill patients: comparison with four other dynamic indices. *Br J Anaesth*.

- MONNET, X., PICARD, F., LIDZBORSKI, E., MESNIL, M., DURANTEAU, J., RICHARD, C. & TEBOUL, J. L. 2012b. The estimation of cardiac output by the Nexfin device is of poor reliability for tracking the effects of a fluid challenge. *Crit Care*, 16, R212.
- NOWAK, R. M., SEN, A., GARCIA, A. J., WILKIE, H., YANG, J. J., NOWAK, M. R. & MOYER, M. L. 2011. Noninvasive continuous or intermittent blood pressure and heart rate patient monitoring in the ED. *Am J Emerg Med*, 29, 782-9.
- O'BRIEN, E. T. & O'MALLEY, K. 1979. The sphygmomanometer. *Br Med J*, 2, 851-3.
- O'GRADY, N. P., ALEXANDER, M., BURNS, L. A., DELLINGER, E. P., GARLAND, J., HEARD, S. O., LIPSETT, P. A., MASUR, H., MERMEL, L. A., PEARSON, M. L., RAAD, II, RANDOLPH, A. G., RUPP, M. E., SAINT, S. & HEALTHCARE INFECTION CONTROL PRACTICES ADVISORY, C. 2011. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Am J Infect Control*, 39, S1-34.
- O'ROURKE, M. F., BLAZEK, J. V., MORREELS, C. L., JR. & KROVETZ, L. J. 1968. Pressure wave transmission along the human aorta. Changes with age and in arterial degenerative disease. *Circ Res*, 23, 567-79.
- OGEGEBE, G. & PICKERING, T. 2010. Principles and techniques of blood pressure measurement. *Cardiol Clin*, 28, 571-86.
- PARATI, G., ONGARO, G., BILO, G., GLAVINA, F., CASTIGLIONI, P., DI RIENZO, M. & MANCIA, G. 2003. Non-invasive beat-to-beat blood pressure monitoring: new developments. *Blood Press Monit*, 8, 31-6.
- PRESSMAN, G. L. & NEWGARD, P. M. 1963. A Transducer for the Continuous External Measurement of Arterial Blood Pressure. *IEEE Trans Biomed Eng*, 10, 73-81.
- RAMSEY, M., 3RD 1979. Noninvasive automatic determination of mean arterial pressure. *Med Biol Eng Comput*, 17, 11-8.
- RAMSEY, M., 3RD 1994. Automatic oscillometric NIBP (noninvasive automatic blood pressure machines) versus manual auscultatory blood pressure in the PACU. *J Clin Monit*, 10, 136-9.
- RAUEN, C. A., MAKIC, M. B. & BRIDGES, E. 2009. Evidence-based practice habits: transforming research into bedside practice. *Crit Care Nurse*, 29, 46-59; quiz 60-61.
- ROGUIN, A. 2006. Scipione Riva-Rocci and the men behind the mercury sphygmomanometer. *Int J Clin Pract*, 60, 73-9.
- SAUGEL, B., FASSIO, F., HAPFELMEIER, A., MEIDERT, A. S., SCHMID, R. M. & HUBER, W. 2012. The T-Line TL-200 system for continuous non-invasive blood pressure measurement in medical intensive care unit patients. *Intensive Care Med*.
- SAUGEL, B., MEIDERT, A. S., HAPFELMEIER, A., EYER, F., SCHMID, R. M. & HUBER, W. 2013a. Non-invasive continuous arterial pressure measurement based on radial artery

tonometry in the intensive care unit: a method comparison study using the T-Line TL-200pro device. *Br J Anaesth*, 111, 185-90.

- SAUGEL, B., MEIDERT, A. S., LANGWIESER, N., WAGNER, J. Y., FASSIO, F., HAPFELMEIER, A., PRECHTL, L. M., HUBER, W., SCHMID, R. M. & GODJE, O. 2013b. An autocalibrating algorithm for non-invasive cardiac output determination based on the analysis of an arterial pressure waveform recorded with radial artery applanation tonometry: a proof of concept pilot analysis. *J Clin Monit Comput*.
- SAUGEL, B. & REUTER, D. A. 2014. Are we ready for the age of non-invasive haemodynamic monitoring? *Br J Anaesth*, 113, 340-3.
- SCHER, A. M. 1959. Mechanism of autoregulation of renal blood flow. *Nature*, 184(Suppl 17), 1322-3.
- SCHMIDT, R. F. L., FLORIAN; THEWS, GERHARD 2005. *Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie*, Heidelberg, Germany, Springer Medizin Verlag Heidelberg.
- SEARLE, N. R., PERRAULT, J., STE-MARIE, H. & DUPONT, C. 1993. Assessment of the arterial tonometer (N-CAT) for the continuous blood pressure measurement in rapid atrial fibrillation. *Can J Anaesth*, 40, 388-93.
- STEIN, P. D. & BLICK, E. F. 1971. Arterial tonometry for the atraumatic measurement of arterial blood pressure. *J Appl Physiol*, 30, 593-6.
- STUART, T. P. 1891. On some Improvements in the Method of graphically recording the Variations in the Level of a Surface of Mercury, e.g. in the Kymograph of Ludwig. *J Physiol*, 12, 154-192 17.
- SZMUK, P., PIVALIZZA, E., WARTERS, R. D., EZRI, T. & GEBHARD, R. 2008. An evaluation of the T-Line Tensymeter continuous noninvasive blood pressure device during induced hypotension. *Anaesthesia*, 63, 307-12.
- TEBOUL, J. L. & MONNET, X. 2013. Pulse pressure variation and ARDS. *Minerva Anestesiol*, 79, 398-407.
- THIELE, R. H. & DURIEUX, M. E. 2011. Arterial waveform analysis for the anesthesiologist: past, present, and future concepts. *Anesth Analg*, 113, 766-76.
- VINCENT, J. L., DHAINAUT, J. F., PERRET, C. & SUTER, P. 1998. Is the pulmonary artery catheter misused? A European view. *Crit Care Med*, 26, 1283-7.
- VINCENT, J. L., MORENO, R., TAKALA, J., WILLATTS, S., DE MENDONCA, A., BRUINING, H., REINHART, C. K., SUTER, P. M. & THIJIS, L. G. 1996. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*, 22, 707-10.
- VINCENT, J. L., RHODES, A., PEREL, A., MARTIN, G. S., DELLA ROCCA, G., VALLET, B., PINSKY, M. R., HOFER, C. K., TEBOUL, J. L., DE BOODE, W. P., SCOLLETTA, S., VIEILLARD-BARON, A., DE BACKER, D., WALLEY, K. R., MAGGIORINI, M. & SINGER, M. 2011. Clinical review: Update on hemodynamic monitoring--a consensus of 16. *Crit Care*, 15, 229.

- WAGNER, J. Y., PRANTNER, J. S., MEIDERT, A. S., HAPFELMEIER, A., SCHMID, R. M. & SAUGEL, B. 2014. Noninvasive continuous versus intermittent arterial pressure monitoring: evaluation of the vascular unloading technique (CNAP device) in the emergency department. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*, 22, 8.
- WAGNER, J. Y. & SAUGEL, B. 2014. When should we adopt continuous noninvasive hemodynamic monitoring technologies into clinical routine? *J Clin Monit Comput*.
- WAX, D. B., LIN, H. M. & LEIBOWITZ, A. B. 2011. Invasive and concomitant noninvasive intraoperative blood pressure monitoring: observed differences in measurements and associated therapeutic interventions. *Anesthesiology*, 115, 973-8.
- WINTERBERG, P. D. & LU, C. Y. 2012. Acute kidney injury: the beginning of the end of the dark ages. *Am J Med Sci*, 344, 318-25.