

*Aus der Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin  
(Komm. Direktor: Prof. Dr. med. M. Steinfath,  
Akademischer Vertreter: Prof. Dr. med. N. Weiler)  
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel  
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel*

***DIE KONTINUIERLICHE BLUTDRUCKMESSUNG BEI  
HOCHRISIKOPATIENTEN AUF DER INTENSIVSTATION,  
EIN VERGLEICH ZWISCHEN INVASIVER UND NICHT-INVASIVER MESSUNG  
MITTELS CNAP MONITOR***

*Inauguraldissertation  
zur  
Erlangung der Doktorwürde  
der Medizinischen Fakultät  
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel*

*vorgelegt von*

***GENADI GOCHEV GRUDEV***

*aus  
Dimitrovgrad, Bulgarien*

*Kiel 2012*

*Referent:* Prof. Dr. med. R. Hanß, MHBA

*Korreferent:* Prof. Dr. med. W. Jänig

*Tag der mündlichen Prüfung:* 28.05.2013

*Zum Druck genehmigt, Kiel, den:* 28.05.2013

*Meiner Tochter Ida Cornelia  
und  
meinem Sohn Jost Benedikt*

*Ich wünsche Euch  
für die Zukunft  
nur das Allerbeste*



## **Inhaltsverzeichnis**

<b>1.</b>	<b><i>Einleitung</i></b> .....	<b>1</b>
<b>2.</b>	<b><i>Material und Methoden</i></b> .....	<b>6</b>
2.1	<i>Patientenauswahl und Aufklärung</i> .....	6
2.2	<i>Definitionen der Studiengruppen</i> .....	6
2.3	<i>Allgemeine Vorgehensweisen</i> .....	7
2.4	<i>CNAP-Messprinzip</i> .....	9
2.5	<i>Datenerfassung</i> .....	12
2.6	<i>Statistische Analysen</i> .....	14
<b>3.</b>	<b><i>Ergebnisse</i></b> .....	<b>18</b>
3.1	<i>Demografische Daten</i> .....	18
3.2	<i>Gründe für die intensivmedizinische Behandlung</i> .....	19
3.3	<i>Ergebnisse der Bland-Altman Analyse</i> .....	21
3.3.1	<i>Bland-Altman Analyse der Kontrollgruppe</i> .....	22

3.3.2	<i>Bland-Altman Analyse der Patienten mit Herzrhythmusstörungen.....</i>	23
3.3.3	<i>Bland-Altman Analyse der Patienten mit hohen Katecholamindosen.....</i>	24
3.3.4	<i>Bland-Altman Analyse der Patienten während der Entwöhnung vom Respirator.....</i>	25
3.3.5	<i>Bland-Altman Analyse der gesamten Studienpatienten.....</i>	26
<b>4.</b>	<b><i>Diskussion.....</i></b>	<b>27</b>
4.1	<i>Studienziele.....</i>	27
4.2	<i>Studienerkenntnisse.....</i>	28
4.3	<i>Vorausgegangene CNAP-Studien.....</i>	28
4.4	<i>Einheitliche statistische Analyse.....</i>	32
4.5	<i>Einflussvariablen.....</i>	33
4.5.1	<i>Die Herzrhythmusstörungen.....</i>	34
4.5.2	<i>Die hohen Katecholamindosen.....</i>	36
4.5.3	<i>Die Entwöhnung vom Respirator.....</i>	38
4.6	<i>Limitationen und Zukunftsansätze.....</i>	40

<b>5.</b>	<b><i>Zusammenfassung.....</i></b>	<b>41</b>
<b>6.</b>	<b><i>Literaturverzeichnis.....</i></b>	<b>43</b>
<b>7.</b>	<b><i>Abkürzungen.....</i></b>	<b>48</b>
<b>8.</b>	<b><i>Veröffentlichungsverzeichnis.....</i></b>	<b>52</b>
<b>9.</b>	<b><i>Danksagung.....</i></b>	<b>53</b>
<b>10.</b>	<b><i>Lebenslauf.....</i></b>	<b>54</b>



## **1. Einleitung**

Das Durchschnittsalter unserer Patienten steigt mit der zunehmenden Lebenserwartung der Menschen. Damit nehmen auch die Komorbiditäten der Patienten zu<sup>1</sup>. Führend dabei sind die kardiovaskulären Erkrankungen<sup>2</sup>. Eine Zunahme von Begleiterkrankungen und immer größere Eingriffe bei immer älteren Patienten stellen auch eine Herausforderung an das hämodynamische Monitoring dar. Durch eine stetige Verbesserung der Überwachung kann die perioperative Morbidität und Mortalität gesenkt werden<sup>3</sup>. Der arterielle Blutdruck ist eine der wichtigsten biologischen Variablen. Idealerweise sollte die Messung des Blutdrucks genau, leicht zu benutzen, komplikationsfrei und kontinuierlich sein. Besonders bei Hochrisikopatienten mit kardiovaskulären Erkrankungen ist die kontinuierliche Überwachung des arteriellen Blutdrucks von entscheidender Bedeutung<sup>4</sup>. Dieses erfolgt in der klinischen Routine invasiv mittels arterieller Kanüle. Diese Methode gilt als Goldstandard<sup>5,6</sup>. Die arterielle Kanülierung ist außerdem zur Gewinnung von Patientenblut von Bedeutung, um Blutgasanalysen durchzuführen, sowie den Säure-Basen-Haushalt, den Elektrolytstatus oder den Blutzuckerspiegel zu bestimmen.

Bis zum heutigen Tage gibt es eine Vielzahl von Studien, die die Wichtigkeit einer kontinuierlichen arteriellen Blutdruckmessung betonen. Die Gründe hierzu sind umfassend: Ein Teil der hypo- und hypertensiven Episoden wird durch die intermittierende arterielle Blutdruckmessung mittels Oberarmmanschette übersehen und ein weiterer Teil wird nur mit Verzögerung therapiert<sup>7,8</sup>. Hypotensive Episoden sind mit einem erhöhten Risiko von perioperativem Myokardinfarkt<sup>9,10</sup> verbunden und sind mit einer höheren 1-Jahres-Mortalität<sup>11</sup> assoziiert. Hypertensive Blutdrucklagen gehen wiederum mit einem erhöhten Apoplexrisiko einher<sup>12</sup>. Diese Daten zeigen, dass eine diskontinuierliche arterielle Blutdruckmessung, insbesondere bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen, für eine optimale Patientenversorgung insuffizient ist. Andererseits ist die invasive Blutdruckmessung mittels arterieller Kanülierung mit einer Reihe von Risiken verbunden. Diese Risiken variieren deutlich bezüglich ihrer Häufigkeit. Die mit Abstand häufigste Komplikation ist die Thrombose. Sie ist von diversen Faktoren abhängig und ihre Häufigkeit wird bis zu 30% angegeben<sup>13</sup>. Die Thrombose kann symptomlos bleiben oder zu schweren Durchblutungsstörungen bis zu Nekrosebildung führen<sup>14,15</sup>. Seltener Komplikationen

sind katheter-assoziierte Infektionen, die mit der Verweildauer zunehmen<sup>16,17</sup>. Daneben sind Schmerzen, Schwellungen, Hämatome, Nervenläsionen, Fistelbildung<sup>18</sup>, heparin-induzierte Thrombozytopenie Typ II<sup>19</sup>, Blutverlust durch akzidentelle Systemdiskonnektion, zerebrale retrograde Luftembolisation<sup>20</sup> oder iatrogene intraarterielle Injektion<sup>21</sup> beschrieben. Aber auch die diskontinuierliche oszillometrische arterielle Blutdruckmessung mittels Oberarmmanschette ist mit ungünstigen Begleiterscheinungen verbunden. Die prolongierte Nutzung der oszillometrischen Blutdruckmessung ist mit den möglichen Komplikationen von Haut-<sup>22</sup> oder Nervenschädigung<sup>23,24</sup> assoziiert.

In jüngster Zeit wurde ein neues Messgerät zur kontinuierlichen nicht-invasiven Messung des arteriellen Blutdrucks entwickelt - der CNAP Monitor (CNAP™ Monitor 500, V3.5; CNSystems Medizintechnik AG, Graz, Österreich). Der CNAP (aus engl. **C**ontinuous **N**on-invasive **A**rterial **P**ressure) Monitor ist nach dem MPG als Medizinprodukt zugelassen und seit dem 24.04.2008 CE-zertifiziert.

Das CNAP-Messverfahren wurde bislang ausschließlich an gemischten Patientenkollektiven in der intraoperativen Phase validiert. Die Ergebnisse einiger Studien bewiesen eine ausreichende Übereinstimmung der Messwerte zwischen dem CNAP Monitor und der invasiven arteriellen Blutdruckmessung. Bisher liegen jedoch noch keine systematischen Daten über diese Übereinstimmung bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen vor, obwohl die Verwendung des CNAP Monitors gerade bei dieser Patientenpopulation vorteilhaft wäre. Eine direkte unkritische Übertragung der bislang nur im operativen Kontext gewonnenen Evaluationsdaten auf die Überwachung von Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen ist ohne Weiteres nicht möglich.

Der CNAP Monitor ist leicht zu benutzen und bietet die Möglichkeit einer kontinuierlichen nicht-invasiven arteriellen Blutdruckmessung. Komplikationen sind nicht bekannt. Einerseits würden hierbei die Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen von der lückenlosen arteriellen Blutdrucküberwachung profitieren. Schwankungen des arteriellen Blutdrucks würden rechtzeitig registriert. Dadurch könnte im Falle einer hämodynamischen Instabilität, eine gezielte Therapie, beispielsweise mit Katecholaminen, umgehend begonnen werden. Andererseits

*blieben die möglichen Komplikationen einer Arterienkanülierung den Patienten erspart. Voraussetzung für die Nutzung des CNAP Monitors in der klinischen Praxis ist der Nachweis einer guten Übereinstimmung der Messwerte von CNAP im Vergleich zu der als Goldstandard anerkannten invasiven arteriellen Blutdruckmessung. Aus diesem Grund ist eine Datenerhebung zur Überprüfung der Übereinstimmung beider Messmethoden bei den kardiovaskulären Risikopatienten dringend notwendig. Bestimmte für dieses Patientenkollektiv typische Konstellationen sollten dabei als mögliche Variablen mit Einfluss auf die Messungen mitberücksichtigt werden.*

*Kardiovaskuläre Risikopatienten müssen häufig intensiver hämodynamisch überwacht werden. In gewissen Aspekten der Betreuung dieser Patienten erscheint die Verwendung einer kontinuierlichen nicht-invasiven arteriellen Blutdruckmessung dennoch schwierig, obwohl sie gerade dann von Bedeutung wäre. Eine solche Problematik entsteht bei der Versorgung von Patienten mit Herzrhythmusstörungen. Hierbei ist aufgrund von unterschiedlichen Herzschlagvolumina mit höheren arteriellen Blutdruckschwankungen zu rechnen. Es ist anzunehmen, dass die Übereinstimmung zwischen dem CNAP Monitor und der invasiven Methode bei Patienten mit einem stabilen Sinusrhythmus im Vergleich zu Patienten mit Herzrhythmusstörungen, unterschiedlich ausfallen würde. Es wäre von besonderer Wichtigkeit für die klinische Praxis festzustellen, ob eine Übereinstimmung beider Messmethoden unter Berücksichtigung des Herzrhythmus besteht.*

*Ein häufiger Aspekt in der Therapie von Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen ist die Anwendung von Katecholaminen. Bei dieser Behandlung wäre durch eine dosisabhängige Änderung des systemischen vaskulären Widerstandes eine differente Übereinstimmung beider Messverfahren wahrscheinlich. Die Übereinstimmung von CNAP mit der invasiven Methode unter Einbeziehung der Katecholamindosis zu ermitteln, wäre bei diesen Patienten von außerordentlichener therapeutischen Relevanz.*

*Ein weiterer Aspekt in der Betreuung von kardiovaskulären Risikopatienten stellt des Öfteren die Entwöhnung von der maschinellen Beatmung dar. Aufgrund von Stress und motorischer Unruhe während des Aufwachens dürfte die Übereinstimmung*

*zwischen CNAP und der invasiven Methode in dieser Phase und in der Phase der tiefen Analgosedierung voneinander abweichen. Der Vergleich beider Messmethoden unter Beachtung des Wachheitszustandes könnte ebenfalls von großem klinischen Interesse sein.*

*Zielsetzung der vorliegenden Untersuchung ist der Vergleich von systolischem, mittlerem und diastolischem arteriellen Blutdruck zwischen der nicht-invasiven arteriellen Blutdruckmessung mittels CNAP Monitor und der als Goldstandard etablierten invasiven arteriellen Blutdruckmessung bei Hochrisikopatienten mit schweren oder lebensbedrohlichen kardiovaskulären Vorerkrankungen (ASA III – IV)<sup>25</sup> unter Berücksichtigung von Variablen mit einem möglichen Einfluss auf die Messungen. Zur Bearbeitung dieser Fragestellung wurden folgende Hypothesen aufgestellt:*

- 1. Patienten mit einem stabilen Sinusrhythmus können hämodynamisch mittels CNAP überwacht werden. Die Systeme CNAP und invasive arterielle Blutdruckmessung sind austauschbar.*
- 2. Patienten mit Herzrhythmusstörungen zeigen eine Abweichung der mittels CNAP und der invasiven Methode gemessenen Werte. Die beiden Verfahren sind hierbei nicht austauschbar.*
- 3. Patienten, die mit niedrigdosierten Katecholaminen behandelt werden, können mittels CNAP überwacht werden. Die Systeme CNAP und invasive arterielle Blutdruckmessung sind austauschbar.*
- 4. Patienten, die mit hochdosierten Katecholaminen behandelt werden, weisen eine Abweichung der mittels CNAP und der invasiven Methode gemessenen Werte. Die beiden Verfahren sind hierbei nicht austauschbar.*
- 5. Patienten in tiefer Analgosedierung können mittels CNAP überwacht werden. Die Systeme CNAP und invasive arterielle Blutdruckmessung sind austauschbar.*

6. *Patienten, die vom Respirator entwöhnt werden, weisen eine Abweichung der mittels CNAP und der invasiven Methode gemessenen Werte. Die beiden Verfahren sind hierbei nicht austauschbar.*

## **2. Material und Methoden**

### *2.1 Patientenauswahl und Aufklärung*

*Der Studienaufbau wurde als eine prospektive kontrollierte klinische Vergleichsstudie gestaltet. Die Zustimmung für die Studiendurchführung erfolgte durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Christian Albrechts Universität zu Kiel (Aktenzeichen: A 128/10). Im Rahmen der Studie wurden 110 Patienten im Zeitraum Februar 2010 bis Dezember 2011 untersucht. Bei allen wachen und orientierten Patienten wurde eine ausführliche Patientenaufklärung durchgeführt. Die Patienten wurden auf der kardiochirurgischen Intensivstation der Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel (Direktor: Prof. Dr. med. Jochen Cremer) behandelt.*

*In der Studie wurden elektive Patienten der ASA-Klassifikation III oder IV, die auf der kardiochirurgischen Station therapiert wurden und eine arterielle Kanüle in Radialisposition zur invasiven arteriellen Blutdruckmessung besaßen, eingeschlossen.*

*Ausschlusskriterien waren akute Notfälle, AV-Block III. Grades, lokale Gefäßerkrankungen der oberen Extremitäten, Alter <18 Jahren und infektiöse Krankheiten.*

*Die Studienbedingungen besagten, dass der normale Ablauf der intensivmedizinischen Pflege und Behandlung durch die Studiendurchführung nicht behindert werden sollte.*

### *2.2 Definitionen der Studiengruppen*

*Zum Vergleich wurden Patientengruppen mit typischer intensivmedizinischer Problematik verglichen:*

- I. Patienten, die einen stabilen Sinusrhythmus aufwiesen (Lown-Klassifikation 0 - 1) versus Patienten mit Herzrhythmusstörungen (Absolute*

*Arrhythmie bei Vorhofflimmern und/ oder ventrikuläre Rhythmusstörungen der Lown-Klassifikation 2 – 4)<sup>26</sup>*

- II. Patienten, die niedrige Katecholamindosen benötigten (Adrenalin oder Noradrenalin <0,1 µg/kg/min, SOFA Score 1 - 3) versus Patienten mit hochdosierter Katecholamintherapie (Adrenalin oder Noradrenalin >0,1 µg/kg/min, SOFA Score 4)<sup>27</sup>*
  
- III. Patienten, die vom Respirator entwöhnt wurden, von Abstellen der Analgosedierung und Wiedererlangen der Spontanatmung bis zur Extubation (Ramsay Score 1 – 3) versus Patienten in tiefer Analgosedierung (Ramsay Score 4 – 6)<sup>28</sup>.*

*Es wurden die demografischen Daten Alter, Größe, Gewicht, BMI, Geschlecht und ASA-Klassifikation sowie die Gründe für die Intensivtherapie erfasst.*

### *2.3 Allgemeine Vorgehensweisen*

*Die untersuchten Patienten wurden im Rahmen ihrer intensivmedizinischen Behandlung routinemäßig mittels erweitertem hämodynamischen Monitoring überwacht. Dieses beinhaltete eine invasive Blutdruckmessung mittels arterieller Kanüle, eine kontinuierliche ZVD-Messung, sowie ein 6-Kanal-EKG.*

*Die Oberarmmanschette des CNAP Monitors wurde ipsilateral der liegenden arteriellen Kanüle angeschlossen. Die Fingermanschetten wurden an zwei benachbarten Fingern, routinemäßig am 2. und 3. Finger, kontralateral der liegenden arteriellen Kanüle (Arrow 20G, Intl., Reading, PA, USA) angebracht. Ausnahmen stellten Patienten mit Zustand nach Fingeramputation (n=1), anatomische Veränderungen durch rheumatoide Arthritis (n=1) und Patienten nach Entnahme der Radialarterie als Graft bei aorto-koronarem Bypass (n=7) dar. Bei ihnen wurden die Fingermanschetten ipsilateral der liegenden arteriellen Kanüle angeschlossen. Die Dauer der Messung wurde mit 30 Minuten angesetzt.*

Die Kalibrierung beider Verfahren wurde simultan einmalig durchgeführt. Die Kalibrierung des CNAP Monitors erfolgte über die Oberarmmanschette mittels oszillometrischer arterieller Blutdruckmessung. Die Kalibrierung der invasiven arteriellen Blutdruckmessung wurde nach den Empfehlungen von McGhee und Bridges durchgeführt<sup>29</sup>. Zuerst wurde der Druckaufnehmer (Transducer DPT-6000, CODAN pvb Critical Care GmbH, Forstinning, Germany) auf Höhe der vorderen Axillarlinie platziert. Diese Position repräsentierte die Herzhöhe und stellte den Referenzpunkt für die Kalibrierung dar. Im Anschluss wurde der Nullabgleich durchgeführt. Um sicherzustellen, dass das invasive Messsystem den Patientenblutdruck adäquat (ohne relevante Schleuderzacken oder Dämpfungsartefakte) reproduziert, wurde zum Schluss die dynamische Antwort des Systems getestet (aus engl. Dynamic response testing). Hierbei wurden durch Spültest die Frequenz und der Dämpfungskoeffizient des Systems bestimmt. Die Frequenz zeigte, wie schnell die durch den Spültest entstandenen Oszillationen registriert wurden. Der Dämpfungskoeffizient war ein Maß dafür, wie schnell sich die Oszillationen wieder beruhigten. Er wurde durch das Amplitudenverhältnis der ersten zwei entstandenen Oszillationen  $A_2/A_1$  (siehe Abbildung 1) beschrieben.

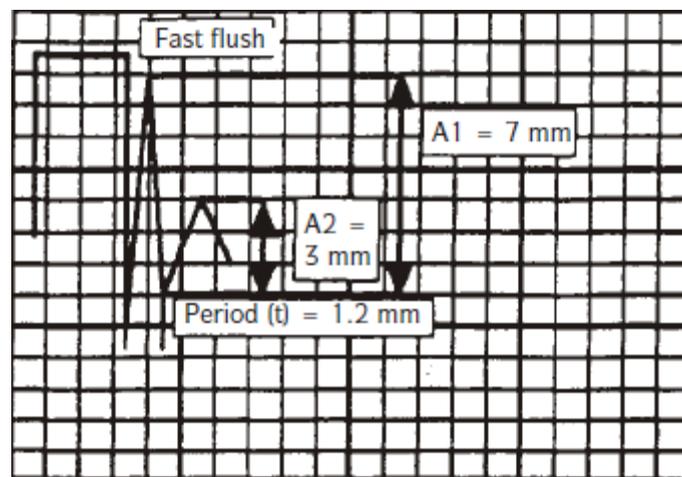


Abbildung 1: Durchführung des Spültestes (aus engl. Fast flush test) nach McGhee und Bridges mit resultierenden Oszillationen:  $A_1$  ist die Amplitude der ersten Oszillation in mm.  $A_2$  ist die Amplitude der zweiten Oszillation in mm.  $t$  ist der Abstand zwischen den beiden Oszillationen in mm. Die Frequenz des Systems = Papiergeschwindigkeit /  $t$ .

Nach Bestimmung der Schnittstelle zwischen der Systemfrequenz und dem Amplitudenquotient auf der nachfolgenden Grafik, wurde eine optimale oder adäquate Systemantwort verifiziert (siehe Abbildung 2).

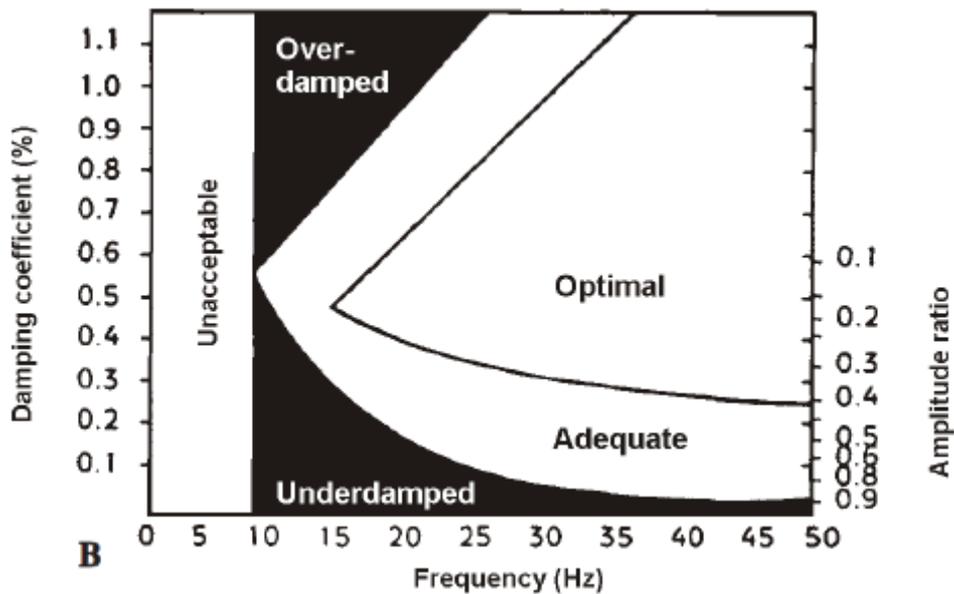


Abbildung 2: Grafik zur Bestimmung der dynamischen Antwort des Systems anhand der Frequenz und des Amplitudenverhältnisses nach McGhee und Bridges: Bei einer optimalen oder adäquaten Antwort können wesentliche Schleuderzacken oder Dämpfungsartefakte ausgeschlossen werden.

#### 2.4. CNAP-Messprinzip

Die Messmethode, die dem CNAP Monitor zugrunde liegt, ist das Prinzip der entlasteten Gefäßwand (aus engl. Vascular unloading technique), modifiziert vom tschechischen Physiologen Jan Peňáz. Wie von Fortin et al. ausführlich beschrieben<sup>30</sup>, basiert das Prinzip der entlasteten Gefäßwand darauf, dass die Blutvolumenvariationen innerhalb eines Gefäßes mittels eines Plethysmografs gemessen werden können. Die Volumenänderungen können aufgrund der elastischen Bestandteile der arteriellen Wand sowie der nicht-elastischen Eigenschaften der glatten Muskelzellen, nicht unmittelbar zu Blutdruckänderungen umgerechnet werden. Wird jedoch das intraarterielle Volumen durch einen von außen ausgeübten Druck, der genau so hoch ist, wie der Druck innerhalb der Arterie,

kontinuierlich konstant gehalten, so wird die Spannung der arteriellen Wand entlastet. Der intraarterielle Druck kann dann indirekt durch den korrespondierenden, von außen ausgeübten Druck, mittels eines Manometers gemessen werden. Die kontinuierlichen Veränderungen des Außendrucks ermöglichen eine Herzschlag für Herzschlag (aus engl. Beat-to-beat) Messung des arteriellen Blutdrucks (siehe Abbildung 3).

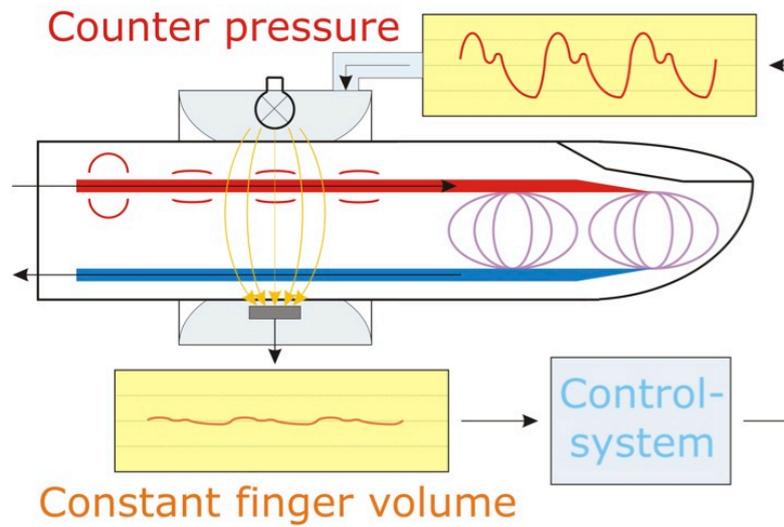


Abbildung 3: Prinzip der entlasteten Gefäßwand (Vascular unloading technique) nach Fortin: Das intraarterielle pulsatile Volumen wird mittels eines Plethysmografis gemessen und durch einen von außen ausgeübten Druck konstant gehalten. Auf diese Weise wird die Spannung der Gefäßwand entlastet. Der von außen angewandten Druck kann gemessen werden und korreliert mit dem intraarteriellen Blutdruck.

Jan Peñáz stellte 1973 eine Variation dieses Prinzips mithilfe eines elektropneumatischen Regelkreises vor. Die Messung wurde mit einer Manschette durchgeführt. Innerhalb der Manschette befanden sich eine infrarote Lichtquelle und ein Lichtdetektor. Als Ort der Messung wurde aufgrund des Patientenkomforts und des leichten Zugangs für den Untersucher bevorzugt die Digitalarterie gewählt. Je mehr Blut sich in der Digitalarterie befand, desto mehr Licht wurde absorbiert und desto weniger Licht wurde vom Lichtdetektor registriert. Somit war das registrierte

Licht umgekehrt proportional dem pulsatilen Blutvolumen in der Digitalarterie. Das plethysmografische Signal wurde mit einem Konstantwert verglichen und zu einem elektropneumatischen Wandler weitergeleitet. Der elektropneumatische Wandler erzeugte Druck in der Fingermanschette. Während der Systole nahm das pulsatile Blutvolumen in der Digitalarterie zu, beziehungsweise das plethysmografische Signal ab. Infolgedessen stieg der Manschettendruck. Eine Abnahme des Blutvolumens während der Diastole hatte den entgegengesetzten Effekt. Die klassische Peñáz Methode unterlag in der klinischen Praxis dennoch deutlicher Einschränkungen, da eine längere präzise Messung aufgrund von fehlender Systemstabilität nicht durchführbar war.

Der CNAP Monitor als Weiterentwicklung der Peñáz Methode nützt ein breites Netz miteinander interagierender Regelkreise, die für Systemstabilität sorgen und damit auch längere kontinuierliche Blutdruckmessungen ermöglichen. Das Gerät besteht aus einem Monitor, zwei Fingermanschetten zur kontinuierlichen nicht-invasiven arteriellen Blutdruckmessung, erhältlich in drei Größen für Fingerdurchmesser 10 - 18, 18 - 24 und 24 - 28 mm, daran anzuschließendem CNAP-Kontroller und einer Oberarmmanschette zur Kalibrierung durch diskontinuierliche oszillometrische arterielle Blutdruckmessung, ebenfalls in drei Größen für Armumfang 17 – 25, 23 – 33 und 31 – 40 cm verfügbar (siehe Abbildung 4).



*Abbildung 4: CNAP™ Monitor 500; CNSystems Medizintechnik AG: Das Gerät besteht aus einem Monitor, einer Oberarmmanschette zur Kalibration und zwei Fingermanschetten zur kontinuierlichen nicht-invasiven arteriellen Blutdruckmessung mit daran angeschlossenen Controller.*

*Sowohl der ipsi- als auch der kontralaterale Anschluss der beiden Fingermanschetten und der Oberarmmanschette sind zulässig. Voraussetzung für den kontralateralen Anschluss sind fehlende Arterienerkrankungen der oberen Extremitäten (Beispielsweise eine Subclavia-Stenose) aufgrund von den damit verbundenen Blutdruckdifferenzen zwischen den beiden Armen. Um bei längeren Messungen Nebenwirkungen wie lokale Zyanose zu vermeiden, schaltet der CNAP Monitor zwischen den beiden Fingermanschetten um, wobei das Zeitintervall individuell einstellbar ist.*

## *2.5 Datenerfassung*

*Ein tragbarer Computer diente als Schnittstelle zwischen dem Patientenüberwachungsmonitor mit darauf angezeigten invasiv gemessenen arteriellen Blutdruckwerten und dem CNAP Monitor. Die Datenerfassung erfolgte anhand der Software Datex-Ohmeda S/5 Collect (Datex-Ohmeda S/5 Collect™ Version 4.0; GE Healthcare, Helsinki, Finland). Jeder momentan gemessene Wert für den systolischen, den mittleren und den diastolischen arteriellen Blutdruck wurde zeitgleich vom CNAP Monitor und vom invasiven Messsystem abgeleitet und aufgenommen, so dass synchrone Messwertpaare zum Vergleich beider Messverfahren entstanden (siehe Abbildung 5).*

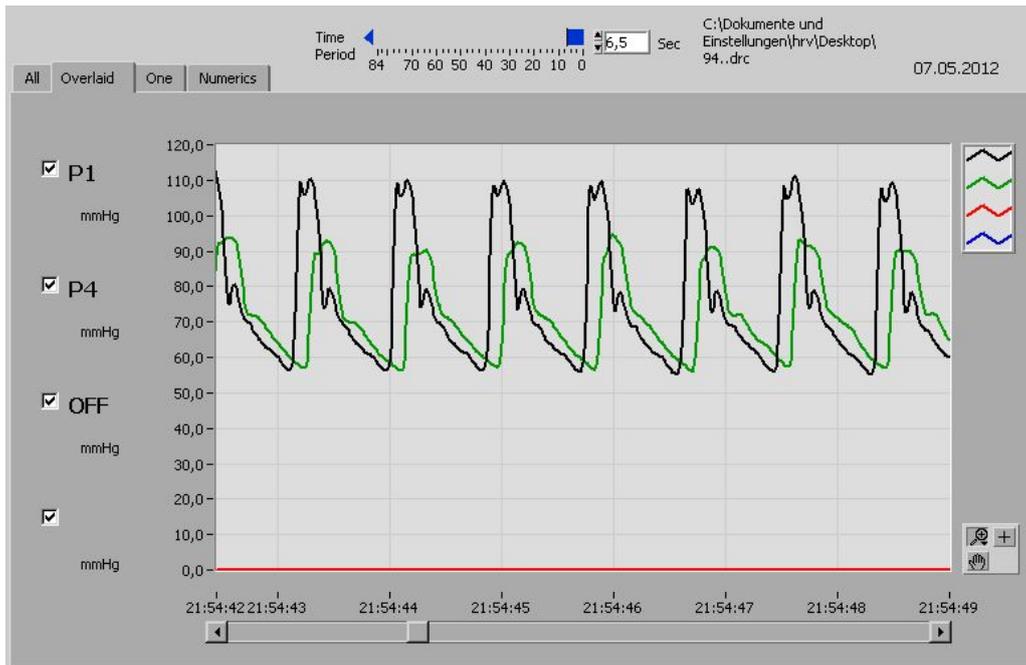


Abbildung 5: Aufzeichnung des arteriellen Blutdrucks durch die Software Datex-Ohmeda S/5 Collect: Die schwarze Kurve repräsentiert die mittels invasiver Methode augenommenen arteriellen Blutdruckwerte. Die grüne Kurve stellt die mittels CNAP Monitor gemessenen arteriellen Blutdruckwerte dar. Die simultan aufgenommenen Messwerte beider Messmethoden für den systolischen, den mittleren und den diastolischen arteriellen Blutdruck werden miteinander verglichen.

Mithilfe der gleichen Software wurden die Messwerte als Tabelle zusammengefasst und zur weiteren Analyse verwendet. Durch die Software Task Force Monitor (Version 2.3.6.8; CNSystems Medizintechnik GmbH, Graz, Österreich) wurde eine Formatkompatibilität zwischen Datex-Ohmeda S/5 Collect und der Software Matlab gewährleistet. Die Matlab-Software (Matlab Version 7.0.1, The Math Works Inc., Natick, MA, USA) diente zur Randomisierung. Im Rahmen des Randomisierungsprozesses wurden aus den gesamten aufgezeichneten Daten jedes einzelnen Patienten jeweils 150 synchrone Messwertpaare für den systolischen, für den mittleren und für den diastolischen arteriellen Blutdruck nach dem Zufallsprinzip extrahiert. Fünf valide Werte vor und nach einer zufällig ausgewählten Messung wurden hierbei als Mittelwert zusammengefasst. Diese randomisierten Werte wurden zur nachfolgenden statistischen Analyse verwendet. Artefakte bei der Messung des Rohsignals, die durch Kalibrierung, Blutabnahmen, Therapie- oder Pflegemaßnahmen entstanden, wurden von dieser Software ebenfalls erkannt und

von weiteren Berechnungen ausgeschlossen. Als Artefakte wurden Werte  $>300$  mmHg oder  $<20$  mmHg für den systolischen,  $>150$  mmHg oder  $<10$  mmHg für den mittleren und  $>250$  mmHg oder  $<15$  mmHg für den diastolischen arteriellen Blutdruck definiert.

## 2.6 Statistische Analysen

Um den CNAP Monitor mit dem invasiven arteriellen Blutdruckmesssystem statistisch zu vergleichen, wurde die Methode von Bland und Altman<sup>31</sup>, erweitert durch wiederholte Messungen pro Patient und Zeitpunkt<sup>32</sup>, verwendet. Diese Methode wurde von den o.g. Autoren 1986 zum ersten Mal vorgestellt und entwickelte sich seitdem zu einem weltweit anerkannten Standard zum Vergleich zweier Messverfahren<sup>33</sup>. Hierbei wurde die gleiche klinische Variable (Beispielsweise der arterielle Mitteldruck) gemessen gleichzeitig mittels zweier Verfahren, üblicherweise mittels einer Referenztechnik und einer neuen zu evaluierenden Technik, untersucht.

Die daraus abgeleiteten statistischen Größen (Bias, SD, Limits of agreement) beschrieben die Präzision (aus engl. Precision) und die Genauigkeit (aus engl. Accuracy) und ließen Schlüsse über die Übereinstimmung der Messverfahren zu. Die Referenzmethode sollte idealerweise präzise, genau und fehlerfrei sein. Die neue zu untersuchende Methode sollte, um Bestätigung in der klinischen Praxis zu finden, so nah wie möglich an diesen Idealfall herankommen und eventuell zusätzliche Vorteile besitzen. Die Präzision beschrieb, wie nah sich die Messwerte unter den gleichen Bedingungen nach wiederholten Messungen aneinander befanden. Die Genauigkeit beschrieb, wie nah die gemessenen Werte von einem „wahren“ („idealen“) Wert entfernt waren<sup>34</sup>. Der wahre Wert war in der Praxis nicht bekannt. In Bezug auf die kontinuierliche arterielle Blutdruckmessung war eine ideale Referenztechnik nicht verfügbar. Daher wurde unter den Studienbedingungen der CNAP Monitor als die zu evaluierende Messtechnik mit der bestmöglichen Messtechnik, mit der invasiven Methode als Goldstandard, verglichen.

Die durch die Methode von Bland und Altman berechneten statistischen Größen waren:

- I. Die Differenz der Messwerte (aus engl. Bias), die mit der invasiven Methode und mit dem CNAP Monitor erhoben wurden. Der Bias beschrieb die Genauigkeit beider Messverfahren. Ein niedriger Bias entsprach einer hohen Genauigkeit und umgekehrt. Ein negativer Bias deutete auf eine Überschätzung, ein positiver Bias auf eine Unterschätzung der mit CNAP erhobenen Messwerte
- II. die Standardabweichung der Messwertdifferenzen (aus engl. Standard deviation of bias, SD). Die Standardabweichung beschrieb die Streuung der Messwertdifferenzen um den Mittelwert
- III. die obere und untere Übereinstimmungsgrenze (aus engl. Limits of agreement), definiert als  $Bias \pm 1,96 \times SD$ . Die Übereinstimmungsgrenzen umfassten den Bereich, in dem 95% der Messwertdifferenzen zwischen den beiden Methoden lagen. Die obere und untere Übereinstimmungsgrenze beschrieben die Präzision der Messverfahren. Lagen die Übereinstimmungsgrenzen nah beieinander, war die Präzision hoch, lagen sie weit auseinander war die Präzision niedrig.

Demzufolge standen der Bias und die Übereinstimmungsgrenzen, respektive die Genauigkeit und die Präzision eines Messverfahrens, in einer engen Beziehung zueinander. Die Übereinstimmungsgrenzen beschrieben zwar die Präzision, reichten alleine jedoch nicht aus, um eine Aussage über der Austauschbarkeit beider Messmethoden zu treffen. Um die Austauschbarkeit zwischen CNAP und dem Goldstandard nachzuweisen, sollte der CNAP höhere oder gleiche Präzision als der Goldstandard besitzen. Bei bekannter Präzision der Referenztechnik konnte folglich ein Schwellenwert (aus engl. Cut off value) bestimmt werden. Wurde dieser Schwellenwert nicht überschritten, so waren die zu vergleichenden Methoden austauschbar und umgekehrt.

Um einen solchen Schwellenwert als Kriterium von Austauschbarkeit zu bestimmen, benutzten Critchley und Critchley bei einem Gerätevergleich zur Herzminutenvolumenbestimmung 1999 zum ersten Mal den Begriff „prozentualer Fehler“ (aus engl. Percentage error, PE)<sup>35</sup>. Der PE konnte nach der folgenden Formel bestimmt werden<sup>34</sup>:

$$PE = \sqrt{[(\text{Präzision}_{IAP})^2 + (\text{Präzision}_{CNAP})^2]}$$

Vorausgesetzt, dass die Präzision des CNAP gleich mit der Präzision der invasiven Methode war, ergab sich ein Schwellenwert für den prozentualen Fehler (aus engl. Cut off PE), der nach der folgenden Formel berechnet werden konnte:

$$\text{Cut off PE} = \sqrt{[2 \times (\text{Präzision}_{IAP})^2]}$$

In einer vorausgegangenen Studie der gleichen Arbeitsgruppe im Hause, in der die gleichen Geräte benutzt wurden, wurde die Präzision der invasiven Methode ( $\text{Präzision}_{IAP}$ ) unter stabilen hämodynamischen Bedingungen mittels Berechnung des Mittelwertes für den systolischen, den mittleren und den diastolischen arteriellen Blutdruck von 50 nacheinander folgenden Herzschlägen bei 20 Patienten, bestimmt. Die Berechnung erfolgte nach der Formel<sup>34,36</sup>:

$$\text{Präzision}_{IAP} = 2 \times \text{Variationskoeffizient}$$

Der Variationskoeffizient wurde entsprechend durch Dividieren der SD durch den Mittelwert der erhobenen Parameter berechnet. Die  $\text{Präzision}_{IAP}$  belief sich für den systolischen auf 10,4%, für den mittleren auf 13,2% und für den diastolischen arteriellen Blutdruck auf 12,4%. Daraus ergab sich ein Cut off PE für den systolischen von 14,7%, für den mittleren von 18,7% und für den diastolischen arteriellen Blutdruck von 17,5%<sup>36</sup>. Dieser Schwellenwert des prozentualen Fehlers wurde als Austauschbarkeitskriterium benutzt.

Die Bland-Altman Analyse wurde mit der Graph Pad Software (Prism Version 5, Graph Pad Software, San Diego, CA, USA) durchgeführt. Die Bland-Altman Analyse

wurde durch multiple Messungen pro Patient und Zeitpunkt (aus engl. *Repeated measures*) erweitert, indem alle Werte eines Patienten zu einem Mittelwert berechnet wurden, um somit eine intraindividuelle Streuung von einer interindividuellen abzugrenzen. Die Analyse wurde von Herrn Dipl. Inform. Dr. Jürgen Heddrich, Leiter des Fachbereiches Biometrie und statistische Auswertungsprogramme am Institut für medizinische Informatik und Statistik des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel durchgeführt. Hierbei wurde die von ihm entwickelte Software R language (R language, R-Development-Core-Team, A language and environment for statistical computing, Vienna, Austria) verwendet.

Die Analyse der Altersverteilung sowie die Berechnung des Body-Mass-Index wurden mit dem ungepaarten *t*-Test (aus engl. *Unpaired t test*) evaluiert. Die Analyse der Geschlechts- und ASA-Schwergradverteilung wurde mit dem exakten Test nach Fisher (aus engl. *Fisher's exact test*) untersucht. Ein Wert von  $p < 0,05$  wurde als statistisch signifikant angenommen. Bei diesen Berechnungen wurde ebenfalls die Graph Pad Software verwendet.

### **3. Ergebnisse**

*Insgesamt wurden 110 Patienten untersucht. Die Daten von 6 Patienten wurden aufgrund von Fehlern bei der Kalibrierung beziehungsweise Software-Konvertierungsfehlern, von der statistischen Berechnung ausgeschlossen. Die Matlab-Software extrahierte von jedem Studienpatienten 150 randomisierte Messwertepaare jeweils für den systolischen, mittleren und diastolischen arteriellen Blutdruck. Aufgrund von Artefakten und somit Störungen der Synchronisation des Rohdatensignals hauptsächlich während Therapie- oder Pflegemaßnahmen wurde diese Anzahl jedoch nicht vollständig erreicht. Insgesamt wurden von den erwarteten 15600 randomisierten Messwertepaaren bei 104 Patienten tatsächlich 11221 (72%) erhoben und für die statistische Analyse verwendet. Dementsprechend wurden 4379 (28%) Messungen eliminiert. Die Dauer jeder Messung betrug durchschnittlich  $25 \pm 5$  Minuten (15 - 43 Minuten).*

*Um den Einfluss der einzelnen Variablen (Herzrhythmus, Katecholamindosis, Entwöhnung vom Respirator) zu differenzieren, wurden einzelne Subgruppen untersucht. Diese unterschieden sich jeweils nur durch eine Variable. Zum Vergleich wurde eine Kontrollgruppe gebildet, die keine Patienten mit einer negativen Einflussvariable beinhaltete. In diese Definition passten 71 der 104 Patienten.*

#### **3.1 Demografische Daten**

*Die Verteilung des Patientenalters und des Body-Mass-Index in den einzelnen Subgruppen im Vergleich zu der Kontrollgruppe wurde mit dem ungepaarten t-Test für normalverteilte Daten untersucht. Die Unterschiede waren nicht signifikant ( $p > 0,05$ ). Die Verteilung des Patientengeschlechts und der ASA-Zugehörigkeit in den einzelnen Subgruppen wurde mit dem exakten Test nach Fisher untersucht. Demnach gehörten signifikant mehr Patienten der ASA-Klassifikation IV zu den Gruppen mit Herzrhythmusstörungen und hohen Katecholamindosen ( $p = 0,004$  beziehungsweise  $p = 0,002$ ). Die Unterschiede bei den Patienten in der Aufwachphase waren nicht signifikant ( $p > 0,05$ ). Die demografischen Daten der Studienpatienten wurden im Anschluss zusammengefasst (siehe Tabelle 1).*

	Gruppe 1 (n=18)	Gruppe 2 (n=16)	Gruppe 3 (n=12)	Gruppe 4 (n=25)	Gruppe 5 (n=104)
Alter (Jahren)	66 ± 9 (47 - 80)	71 ± 8 (55 - 87)	69 ± 12 (47 - 84)	66 ± 10 (38 - 83)	69 ± 9 (38 - 87)
Größe (cm)	173 ± 8 (155 - 184)	173 ± 8 (160 - 190)	176 ± 7 (166 - 190)	174 ± 9 (153 - 193)	174 ± 8 (153 - 193)
Gewicht (kg)	85 ± 15 (55 - 120)	78 ± 14 (47 - 108)	99 ± 28 (60 - 143)	81 ± 12 (62 - 112)	82 ± 16 (47 - 143)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	28 ± 4 (22 - 41)	26 ± 4 (17 - 35)	32 ± 8 (22 - 44)	27 ± 3 (20 - 31)	27 ± 4 (17 - 44)
Geschlecht (♀ / ♂)	4 / 14 (22 / 78 %)	3 / 13 (18 / 82 %)	2 / 10 (17 / 83 %)	6 / 19 (24 / 76 %)	23 / 81 (22 / 78%)
ASA 3 vs. 4	15 / 3 (83 / 17 %)	5 / 11 (31 / 69 %)	3 / 9 (25 / 75 %)	15 / 10 (60 / 40 %)	41 / 63 (40 / 60%)

*Tabelle 1: Patientendaten, differenziert nach Gruppenzugehörigkeit und demografische Variablen. Gruppe 1 - Kontrollgruppe. Gruppe 2 - Patienten mit Herzrhythmusstörungen. Gruppe 3 - Patienten mit hohen Katecholamindosen. Gruppe 4 - Patienten während der Entwöhnung vom Respirator. Gruppe 5 - Gesamte Studienpatienten. BMI - Body-Mass-Index. ♀ - Frauenanteil. ♂ - Männeranteil. ASA - ASA-Schwergrad. Die Daten für Alter, Größe, Gewicht und BMI sind als Mittelwert ± SD dargestellt. In Klammern werden die minimalen und maximalen Werte präsentiert. Die Daten für Geschlecht und ASA-Klassifikation sind als absolute Werte dargestellt. In Klammern wird der prozentuale Anteil präsentiert.*

### *3.2 Gründe für die intensivmedizinische Behandlung*

*Der Grund für die intensivmedizinische Behandlung der untersuchten Patienten wurde nachfolgend zusammengefasst (siehe Tabelle 2).*

	Gruppe 1 (n=18)	Gruppe 2 (n=16)	Gruppe 3 (n=12)	Gruppe 4 (n=25)	Gruppe 5 (n=104)
ACB	12	5	4	19	51
MIDCAB	3				3
OPCAB				1	1
Klappen	3	1	1	2	11
TAVI					4
Kombi		5	3	2	22
Aorta ascendens		3		1	4
Peripherer Gefäßeingriff		1			2
Kardialer Tumor					1
ECMO			1		1
Z.n. HTX			1		1
VSD			1		1
LAE			1		1
Sternumrefixation		1			1

*Tabelle 2: Patientenaufnahmegründe für die erforderliche intensivmedizinische Therapie: Die Zahlenangaben sind als absolute Werte dargestellt. ACB - Aortokoronare Bypasschirurgie mit Anschluss an die Herz-Lungenmaschine. MIDCAB - Minimal-invasive Koronararterien-Bypass-Operation ohne Anschluss an die Herzlungenmaschine. OPCAB - Koronararterien-Bypass-Operation ohne Anschluss an die Herzlungenmaschine. Klappen - Herzklappenchirurgie mit Anschluss an die Herzlungenmaschine. TAVI - Transkatheter-Aortenklappen-Implantation. Kombi - Aortokoronare Bypass- und Herzklappenchirurgie. ECMO - Therapie mittels extrakorporaler Membranoxygenierung. Z.n. HTX - Transplantatabstoßungstherapie nach Herztransplantation. VSD - Verschluss eines Postinfarkt-Ventrikelseptumdefekts. LAE - Trombektomie der A. pulmonalis.*

### 3.3 Ergebnisse der Bland-Altman Analyse

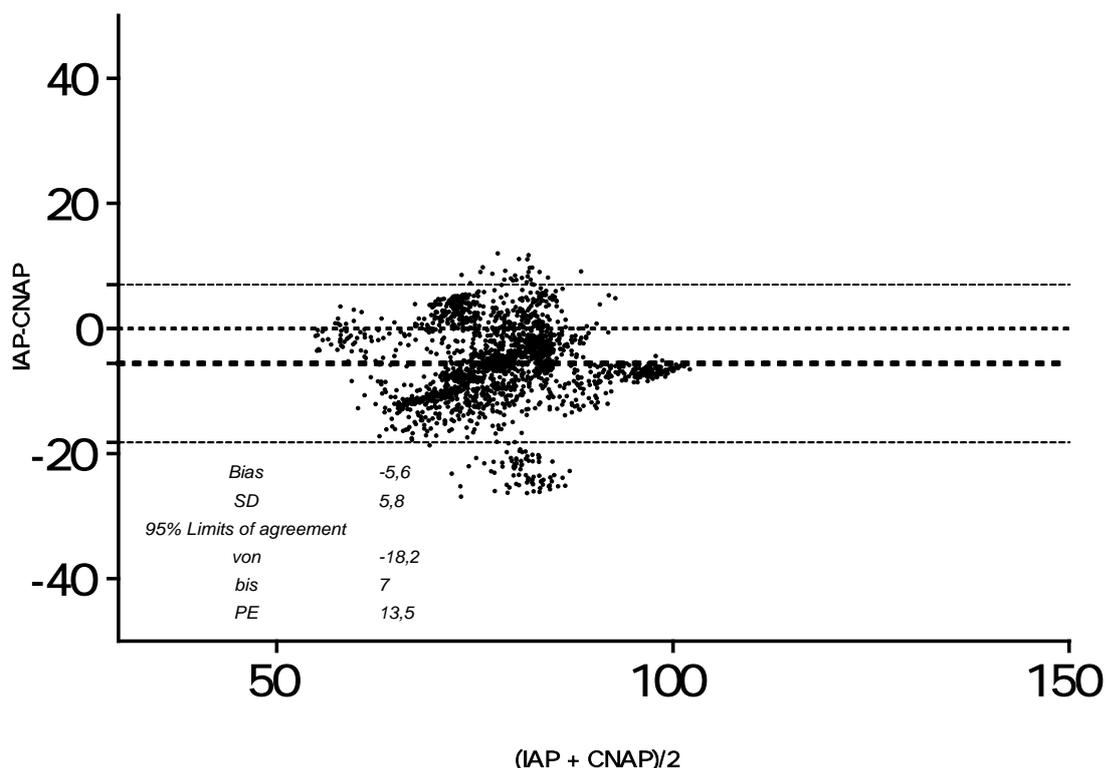
Die Zahlenangaben der Bland-Altman Analyse für wiederholte Messungen und der daraus berechnete prozentuale Fehler wurden differenziert nach Gruppeneinteilung dargestellt (siehe Tabelle 3).

		Bias	SD	von	bis	PE
Gruppe 1 (n=18)	SAP	3,9	11,1	-19,4	27,3	25,8
	MAP	-5,6	5,8	-18,2	7,0	13,5*
	DAP	-9	5,9	-22,5	3,4	13,7*
Gruppe 2 (n=16)	SAP	4,1	13,1	-26,4	34,6	30,5
	MAP	-9,5	8,8	-29,9	10,8	20,5
	DAP	-14,4	8,2	-33,7	4,8	19,1
Gruppe 3 (n=12)	SAP	3,8	14,2	-26,2	34,0	33,1
	MAP	-8,5	6,4	-22,5	5,4	14,9*
	DAP	-10,8	7,2	-25,7	4,0	16,7*
Gruppe 4 (n=25)	SAP	3,3	8,2	-17,9	24,6	19,1
	MAP	-5,1	6,8	-19,7	9,4	15,8*
	DAP	-7,5	8,3	-24,6	9,6	19,3
Gruppe 5 (n=104)	SAP	4,3	11,6	-21,7	30,3	27,0
	MAP	-6,1	7,5	-22,4	10,1	17,4*
	DAP	-9,4	7,9	-26,3	7,5	18,4

Tabelle 3: Statistische Ergebnisse der Bland-Altman Analyse für wiederholte Messungen und des prozentualen Fehlers: Bias – Messwertdifferenz. SD - Standard Abweichung. von - Untere Übereinstimmungsgrenze. bis - Obere Übereinstimmungsgrenze. PE – Prozentualer Fehler. SAP – Systolischer arterieller Blutdruck. MAP - Arterieller Mitteldruck. DAP – Diastolischer arterieller Blutdruck. Die Kriterien für Austauschbarkeit zwischen der invasiven Methode und CNAP sind für den arteriellen Mitteldruck der Kontrollgruppe, der Gruppe mit hohen Katecholamindosen und der Gruppe in der Aufwachphase, sowie für den diastolischen arteriellen Blutdruck der Kontrollgruppe und der Gruppe mit hohen Katecholamindosen, erfüllt. Der berechnete PE befindet sich unterhalb des Schwellenwertes (\*). Der negative Bias deutet auf eine Überschätzung, der positive Bias auf eine Unterschätzung der CNAP-Messungen im Vergleich zum Goldstandard.

### 3.3.1 Bland-Altman Analyse der Kontrollgruppe

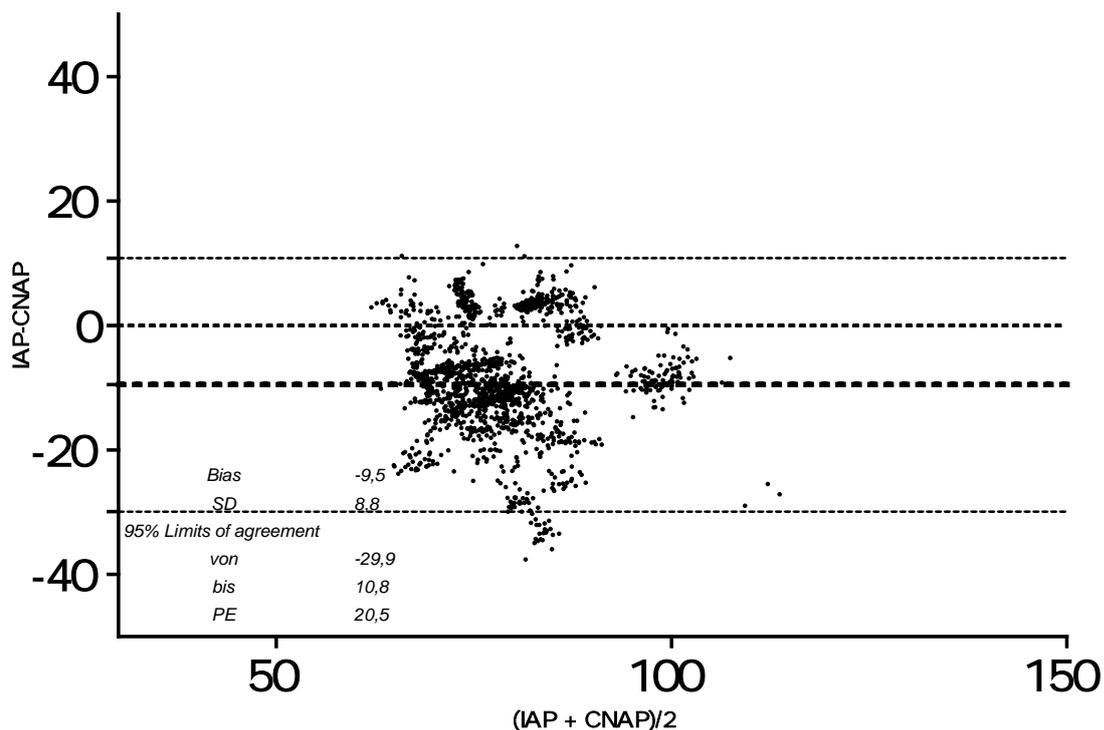
Die Kontrollgruppe wurde aus 18 Patienten gebildet. Dazu gehörten Patienten mit einem stabilen Sinusrhythmus, niedrigen Katecholamindosen und tiefer Analgosedierung. Die Bland-Altman Analyse erweitert durch wiederholte Messungen für den arteriellen Mitteldruck dieser Gruppe wurde dargestellt (siehe Grafik 1).



Grafik 1: Bland-Altman Analyse für wiederholte Messungen des arteriellen Mitteldrucks der Kontrollgruppe: Die Abszisse zeigt den Mittelwert der Messwerte beider Messmethoden in mmHg. Die Ordinate zeigt die Messwertdifferenz beider Messmethoden in mmHg. Die Übereinstimmungsgrenzen sind mit gestrichelten Linien aufgezeichnet. Mit gepunkteten Linien sind die Nulllinie und der Bias dargestellt. Der niedrige Bias deutet auf eine hohe Genauigkeit von CNAP hin. Der enge Bereich zwischen der oberen und unteren Übereinstimmungsgrenze repräsentiert die hohe Präzision des CNAP Monitors.

### 3.3.2 Bland-Altman Analyse der Patienten mit Herzrhythmusstörungen

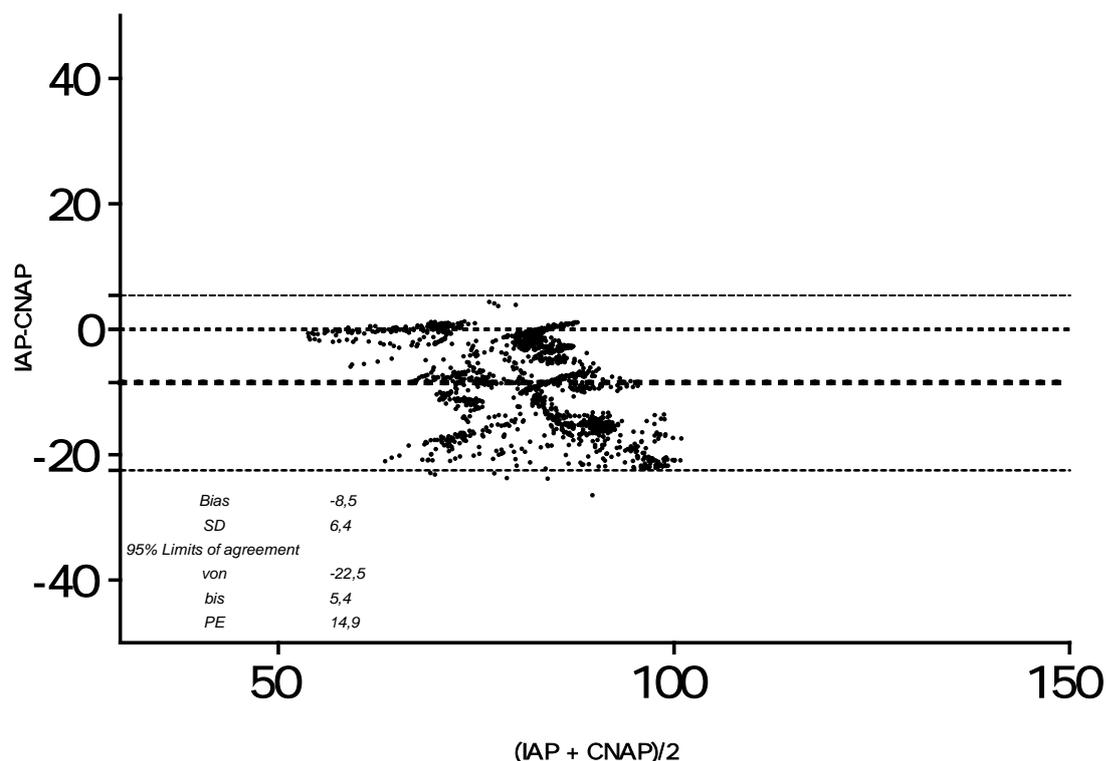
Die Gruppe Patienten, die unter Herzrhythmusstörungen litten, bestand aus 16 Personen. Sie alle wurden mit niedrigdosierten Katecholaminen behandelt und befanden sich in tiefer Analgosedierung. Die Bland-Altman Analyse erweitert durch wiederholte Messungen für den arteriellen Mitteldruck dieser Gruppe wurde präsentiert (siehe Grafik 2).



Grafik 2: Bland-Altman Analyse für wiederholte Messungen des mittleren arteriellen Blutdrucks der Patienten mit Herzrhythmusstörungen: Der hohe Bias repräsentiert eine niedrige Genauigkeit, der breite Bereich zwischen der oberen und unteren Übereinstimmungsgrenze die niedrige Präzision des CNAP Monitors bei Patienten mit Herzrhythmusstörungen.

### 3.3.3 Bland-Altman Analyse der Patienten mit hohen Katecholamindosen

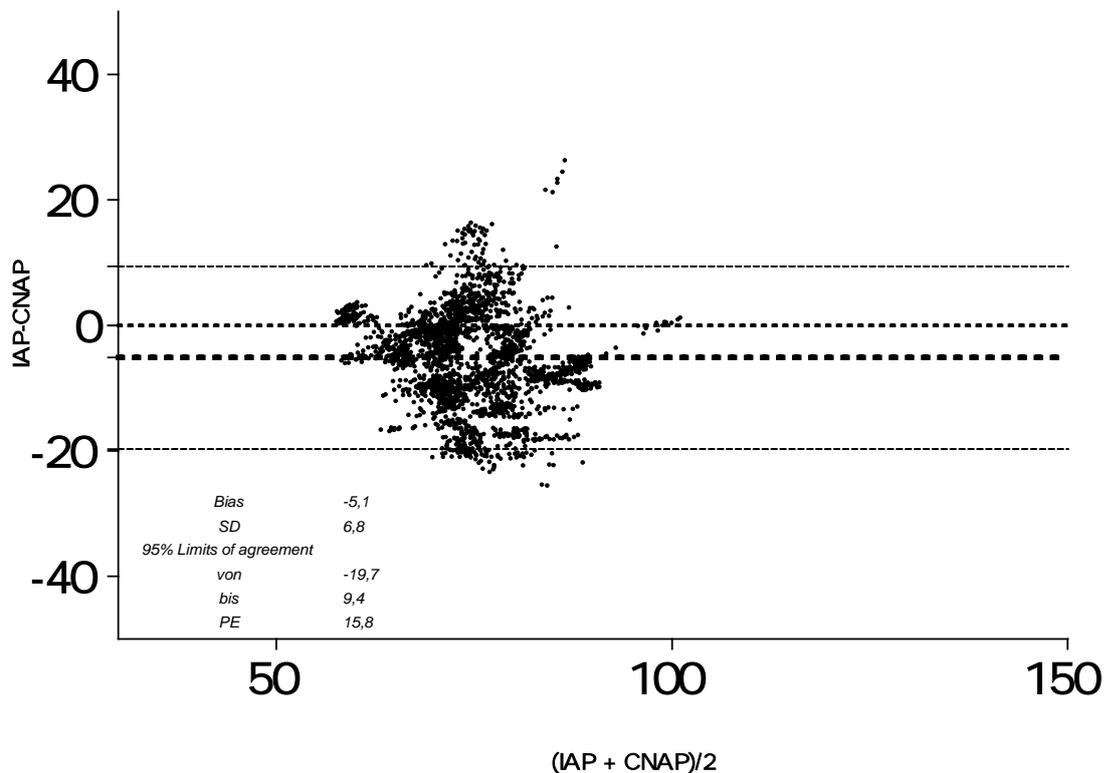
Die Gruppe Patienten, die mit hohen Katecholamindosen behandelt wurden setzte sich aus 12 Personen zusammen. Alle diese Patienten zeigten einen stabilen Sinusrhythmus und wurden tief analgosediert. Die Bland-Altman Analyse erweitert durch wiederholte Messungen für den arteriellen Mitteldruck dieser Gruppe wurde abgebildet (siehe Grafik 3).



Grafik 3: Bland-Altman Analyse für wiederholte Messungen des mittleren arteriellen Blutdrucks der Patienten unter hochdosierter Katecholamintherapie: Der niedrige Bias deutet auf eine hohe Genauigkeit, der enge Bereich zwischen der oberen und unteren Übereinstimmungsgrenze auf eine hohe Präzision des CNAP Monitors bei den Patienten mit hochdosierter Katecholamintherapie.

### 3.3.4 Bland-Altman Analyse der Patienten während der Entwöhnung vom Respirator

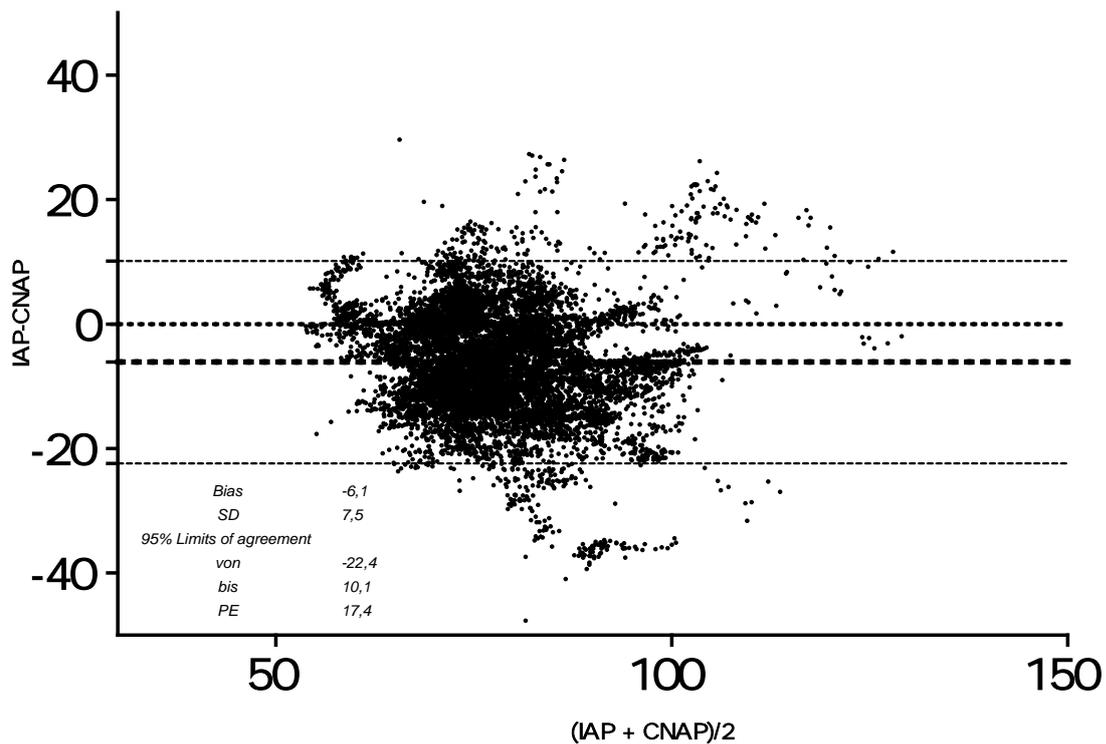
Die Gruppe Patienten, die von der maschinellen Beatmung entwöhnt wurden, bestand aus 25 Personen. Sie alle wiesen einen stabilen Sinusrhythmus auf und wurden mit niedrigen Katecholamindosen therapiert. Die Bland-Altman Analyse erweitert durch wiederholte Messungen für den arteriellen Mitteldruck dieser Gruppe wurde dargestellt (siehe Grafik 4).



Grafik 4: Bland-Altman Analyse für wiederholte Messungen des mittleren arteriellen Blutdrucks der Patienten in der Aufwachphase: Der niedrige Bias steht für die hohe Genauigkeit, der enge Bereich zwischen der oberen und unteren Übereinstimmungsgrenze für eine hohe Präzision des CNAP Monitors bei den Patienten in der Aufwachphase.

### 3.3.5 Bland-Altman Analyse der gesamten Studienpatienten

Die Bland-Altman Analyse für wiederholte Messungen der gesamten in der Studie eingeschlossenen Patienten, unabhängig von den einzelnen Variablen, wurde aufgezeichnet (siehe Grafik 5).



Grafik 5: Bland-Altman Analyse für wiederholte Messungen des arteriellen Mitteldrucks der gesamten Studienpatienten: Der niedrige Bias spiegelt die hohe Genauigkeit, der enge Bereich zwischen der oberen und unteren Übereinstimmungsgrenze die hohe Präzision des CNAP Monitors bei den gesamten untersuchten Patienten.

## **4. Diskussion**

### **4.1 Studienziele**

*Eine lückenlose Überwachung des arteriellen Blutdrucks ist essentiell zur Senkung der perioperativen Morbidität und Mortalität bei Patienten mit fortgeschrittenen kardiovaskulären Erkrankungen. Der CNAP Monitor gewährleistet eine derartige kontinuierliche Überwachung unter Umgehung der möglichen Komplikationen einer Arterienkanülierung. Die bisherige Studienlage zeigte eine ausreichende Übereinstimmung der Messwerte zwischen dem CNAP Monitor und der invasiven arteriellen Methode<sup>36-37</sup>. Die Studienergebnisse bezogen sich jedoch ausschließlich auf intraoperative Messungen.*

*Das Ziel der aktuellen Studie war es, die Übereinstimmung des arteriellen Blutdrucks zwischen CNAP und der invasiven Methode bei kardiovaskulären Hochrisikopatienten unter intensivmedizinischen Bedingungen zu evaluieren. Hierbei wurden typische Konstellationen (Patienten mit Herzrhythmusstörungen, Katecholamintherapie und Entwöhnung vom Respirator), die einerseits den Alltag der Behandlung kritisch kranker Patienten prägten und sich andererseits auf die CNAP Messergebnisse auswirken könnten, untersucht.*

*Basierend auf den Ergebnissen intraoperativer Messungen wurden folgende Hypothesen aufgestellt: Unter intensivmedizinischen Bedingungen besteht eine Übereinstimmung der Messergebnisse zwischen den beiden Methoden. Die Austauschbarkeitskriterien, definiert als Cut off PE, werden nur für Patienten mit einem stabilen Sinusrhythmus, Patienten mit niedrigen Katecholamindosen und Patienten in tiefer Analgosedierung erfüllt.*

*Die statistische Bewertung wurde durch die Bland-Altman Analyse für wiederholte Messungen durchgeführt. Als Austauschbarkeitskriterium zwischen den beiden Messverfahren wurde der Cut off PE definiert.*

## 4.2 Studienerkenntnisse

Die Haupteigenschaften der Studie waren:

- Die mit CNAP und der invasiven Methode gemessenen Werte des gemischten Patientenkollektives zeigten eine Übereinstimmung, wobei die Austauschbarkeitskriterien definiert als Cut off PE lediglich für den arteriellen Mitteldruck erfüllt wurden.
- Die Austauschbarkeitskriterien wurden für den mittleren und den diastolischen arteriellen Blutdruck bei Patienten mit Sinusrhythmus erfüllt.
- Die Austauschbarkeitskriterien wurden für den mittleren und den diastolischen arteriellen Blutdruck bei Patienten sowohl mit hohen als auch mit niedrigen Katecholamindosen erfüllt.
- Die Austauschbarkeitskriterien wurden für den mittleren und den diastolischen arteriellen Blutdruck bei Patienten in tiefer Analgosedierung und für den mittleren arteriellen Blutdruck bei Patienten während der Entwöhnung von der Beatmung erfüllt.
- In allen Studiengruppen unterschätzte der CNAP im Vergleich zu der invasiven Methode den systolischen arteriellen Blutdruck (positiver Bias) und überschätzte den mittleren und den diastolischen arteriellen Blutdruck (negativer Bias).

## 4.3 Vorausgegangene CNAP-Studien

In näherer Vergangenheit war die Evaluation der Übereinstimmung der Messwerte zwischen CNAP und der invasiven Methode Gegenstand einiger Studien.

In einer von Ilies et al.<sup>36</sup> durchgeführten Studie wurden 85 Patienten aus der Allgemein-, Thorax- und Gefäßchirurgie während der Anästhesieeinleitung und -aufrechterhaltung untersucht. Die Messwerte von CNAP und der invasiven Methode des systolischen, des mittleren und des diastolischen arteriellen Blutdrucks wurden miteinander verglichen. Für die statistische Berechnung wurde die Bland-Altman Analyse für multiple Messungen verwendet. Basierend auf der gemessenen Präzision der Referenzmethode, wurde der Cut off PE zwischen den beiden

Messmethoden berechnet. Während der Narkoseaufrechterhaltung unterschätzte der CNAP Monitor im Vergleich zu dem Goldstandard den systolischen (Bias 4,2; SD 10 mmHg; Übereinstimmungsgrenzen -27 – 35 mmHg; PE 16,6%) und überschätzte den mittleren (Bias -4,3; SD 6,8 mmHg; Übereinstimmungsgrenzen -24 – 15 mmHg; PE 15,8%) und den diastolischen Blutdruck (Bias -5,8; SD 6 mmHg; Übereinstimmungsgrenzen -23 – 12 mmHg; PE 18,0%). Lediglich für den mittleren arteriellen Blutdruck während der Narkoseaufrechterhaltung wurden die Austauschbarkeitskriterien bei einem Cut off PE von 18,7% erfüllt.

Die statistische Auswertung der Studie, ist identisch mit der Methode, die wir zur Datenbearbeitung unserer Untersuchung verwendeten. Ähnlich der Ergebnisse unserer Studie unterschätzte der CNAP Monitor im Vergleich zu der invasiven Methode systematisch den systolischen und überschätzte den mittleren und den diastolischen arteriellen Blutdruck.

In der gleichen Studie wurde bei einem Teil der Patienten eine kapillare Blutgasanalyse 20 Minuten nach Messbeginn unter  $FiO_2$  0,3 – 0,5 aus den Fingern mit angeschlossenen CNAP Fingermanschetten, abgenommen, um metabolische Veränderungen während der Venostase zu quantifizieren. Sie zeigte eine signifikante Erhöhung des Kaliumspiegels (3,9 auf 4,2 mmol/l,  $p < 0,05$ ) und der Laktatkonzentration (0,8 auf 1,5 mmol/l,  $p < 0,05$ ) sowie einen signifikanten Abfall von  $pO_2$  (241 auf 111 mmHg,  $p < 0,05$ ). Alle Messwerte befanden sich jedoch im Normbereich. Eine Zellschädigung unter dem CNAP Monitoring wurde von den Autoren als unwahrscheinlich bewertet.

Diese Messungen korrelieren mit den Beobachtungen unserer Studie. Unter dem CNAP Monitoring stellten wir als Nebenwirkung das Auftreten akraler Zyanose distal der Fingermanschetten fest. Die Ursache dazu ist am ehesten die inkomplette Venostase unter den Fingermanschetten. Die Zyanose war bis zu 5 Minuten nach dem Ende der Messungen komplett rückläufig. Komplikationen wurden nicht beobachtet.

In einer von Jeleazcov et al.<sup>38</sup> durchgeführten Studie wurden 88 Patienten aus der Allgemein-, Kardio- und Neurochirurgie während der Narkoseaufrechterhaltung

untersucht. Die Messwerte von CNAP und der invasiven Methode des systolischen, des mittleren und des diastolischen arteriellen Blutdrucks wurden miteinander verglichen. Die Daten von 78 Patienten wurden statistisch bewertet. Der CNAP Monitor im Vergleich zu der invasiven Methode unterschätzte den systolischen (Bias +6,7 mmHg, Limits of agreement  $\pm 17,6$  mmHg) und überschätzte den diastolischen (Bias -5,6 mmHg, Limits of agreement  $\pm 11,4$  mmHg) und den mittleren arteriellen Blutdruck (Bias -1,6 mmHg, Limits of agreement  $\pm 12,0$  mmHg). Damit wurde von den Autoren eine gute Übereinstimmung beider Messmethoden bestätigt.

Auch diese Ergebnisse ähneln den Resultaten unserer Messungen. Auch hier unterschätzte der CNAP Monitor im Vergleich zu der invasiven Methode systematisch den systolischen und überschätzte den mittleren und den diastolischen arteriellen Blutdruck.

Betreffend der statistischen Bewertung ist kritisch zu erwähnen, dass die Übereinstimmungsgrenzen zwar verwendet, aber nicht als  $\pm 1,96 \times SD$ , wie in der klassischen Bland-Altman Analyse gefordert, berechnet wurden. Die Übereinstimmungsgrenzen wurden von den Autoren wie folgt definiert:

$$\text{Limits of agreement} = \pm 2,77 \times S_{W \text{ IAP+CNAP}}$$

Hierbei stellte  $S_{W \text{ IAP+CNAP}}$  die Standardabweichung der mittels der invasiven Methode und CNAP erhobenen Messwerte dar. Die Standardabweichung wurde nach der folgenden Formel berechnet:

$$S_{W \text{ IAP+CNAP}} = \sqrt{(S_{W \text{ IAP}}^2 + S_{W \text{ CNAP}}^2)}$$

$S_{W \text{ IAP}}$  und  $S_{W \text{ CNAP}}$  bezeichneten die Standardabweichung der mit der invasiven Methode beziehungsweise mit CNAP erhobenen Messwerte. Die unterschiedliche Definition der Übereinstimmungsgrenzen führt zu abweichenden Ergebnissen bei der Bestimmung der Präzision im Vergleich zu der klassischen Bland-Altman Analyse. Infolgedessen können irreführende Schlüsse über die Übereinstimmung der zu untersuchenden Methode mit dem Goldstandard gezogen werden.

*Des Weiteren wurden die Messwerte, die für die Bland-Altman Analyse verwendet wurden, nicht als Mittelwert multipler Messungen berechnet. Dieses wurde von den Autoren mit den uneinheitlichen Literaturangaben über die konkrete Anzahl der für die statistische Berechnung notwendigen Messungen (10, 30 oder mehr Messwerte) sowie mit den fehlenden Richtlinien über den Zeitraum dieser Messungen, begründet. Anstatt dessen wurden einzelne zufällig ausgewählte Blutdruckmesswerte miteinander verglichen. Die Verwendung einzelner Werte führt zu einer differentiellen Bestimmung des Bias und kann daher zu einer Fehlinterpretation der Genauigkeit des Messverfahrens verleiten.*

*Die im Jahr 2012 zur Zeit neueste publizierte Arbeit auf diesem Gebiet wurde von Hahn et al.<sup>37</sup> durchgeführt. Hierbei wurden insgesamt 100 Patienten, die sich elektiv chirurgischen Eingriffen unterzogen, während der Narkose untersucht. Der CNAP Monitor wurde mit der invasiven Methode verglichen. Die Gesamtstudienpopulation wurde in zwei Subgruppen unterteilt. Bei 50 Patienten wurde die CNAP-Software V3.0 und bei den übrigen 50 die CNAP-Software V3.5 verwendet. Der wesentliche Unterschied zwischen den beiden Versionen bestand in der Durchführung der Kalibration. Bei der Software V3.0 basierte die Kalibration auf dem oszillometrisch gemessenen arteriellen Mitteldruck. Die Messwerte an den Digitalarterien wurden dem nach angepasst. Die Kalibration der Software V3.5 stützte sich wiederum auf die oszillometrisch gemessenen systolischen und diastolischen arteriellen Blutdruck. Die Messwerte an den Digitalarterien wurden danach abgeglichen. Für die statistische Bewertung wurde die Methode nach Bland-Altman für wiederholte Messungen verwendet. Der Bias für den mittlere arterielle Blutdruck belief sich auf -2,9 beziehungsweise -3,1, die Übereinstimmungsgrenzen betragen -23,7 bis 17,9 beziehungsweise -21,6 bis 15,4. Infolgedessen bestätigten die Autoren eine klinisch annehmbare Übereinstimmung des arteriellen Mitteldrucks zwischen CNAP und der invasiven Methode beider Softwareversionen.*

*Über die Interpretation der Ergebnisse dieser Studie ist kritisch zu vermerken, dass die Beurteilung der Übereinstimmung zwischen CNAP und der invasiven Methode nach den AAMI (Association for the Advancement of Medical Instrumentation) Richtlinien<sup>39</sup> erfolgte. Diese Richtlinien wurden entwickelt, wie die Autoren selbst vermerkten, um automatisierte diskontinuierliche Blutdruckmessgeräte mit der*

*auskultatorischen Methode nach Riva-Rocci zu vergleichen. Ihre Übertragung und Verwendung zum Vergleich einer kontinuierlichen nicht-invasiven Methode einerseits mit der invasiven Methode andererseits ist daher streng genommen nicht zulässig. Basierend auf den AAMI Kriterien können keine Empfehlungen zur Validierung einer kontinuierlichen nicht-invasiven Blutdruckmessmethode ausgesprochen werden. Die Akzeptanzgrenzen (Bias <5 mmHg, SD <8 mmHg) zur Verwendung von CNAP Monitor in der klinischen Praxis wurden demzufolge zwar niedrig aber willkürlich angesetzt.*

*Alle bisher zitierten Studien bewiesen eine gute bis ausreichende Übereinstimmung zwischen CNAP und der invasiven Methode. Die verwendeten statistischen Methoden unterschieden sich jedoch voneinander. Die Evaluation fand zudem ausschließlich bei gemischten Patientenkollektiven im intraoperativen Bereich unter stabilen hämodynamischen Bedingungen statt. Der Einfluss einzelner Variablen auf die Messergebnisse wurde in den vorausgegangenen CNAP-Studien nicht untersucht.*

#### *4.4 Einheitliche statistische Analyse*

*Für zukünftige statistische Vergleiche von nicht-invasiven kontinuierlichen Blutdruckmessgeräten, um diese Vergleiche möglichst objektiv zu gestalten, ist ein weltweit einheitlicher statistischer Standard wünschenswert.*

*Unser Vorschlag ist die klassische statistische Bland-Altman Analyse für multiple Messungen pro Patient und Zeitpunkt ergänzt durch den Cut off PE. Diese Methoden verwendeten wir in der aktuellen Studie. Die Bland-Altman Analyse für multiple Messungen ist bereits weltweit etabliert. Die Verwendung vom Cut off PE zum Vergleich eines neuen Verfahrens zur kontinuierlichen nicht-invasiven arteriellen Blutdruckmessung mit dem Goldstandard ist hingegen noch keine allgemein etablierte Vorgehensweise. Die Methode wurde zum ersten Mal von Iliès et al. im Jahr 2012 zum Vergleich von CNAP mit der invasiven arteriellen Methode im operativen Setting verwendet. Der Hauptvorteil vom Cut off PE ist eine klar definierte Akzeptanzgrenze als Austauschbarkeitskriterium zwischen der neuen zu untersuchenden Messtechnik und dem Goldstandard. Wird diese Grenze*

eingehalten, so sind die Präzision und die Genauigkeit des neuen Verfahrens akzeptabel und umgekehrt. Die korrekte Bestimmung des Cut off PE ist daher besonders wichtig für die objektive Beurteilung eines neuen Messverfahrens.

#### 4.5 Einflussvariablen

Der Grundgedanke bei dem Aufbau der aktuellen Studie war, die Übereinstimmung vom CNAP Monitor mit der invasiven arteriellen Blutdruckmessmethode bei kardiovaskulären Hochrisikopatienten unter Berücksichtigung möglicher Einflussvariablen zu untersuchen. Um solche Variablen handelte es sich bei den Herzrhythmusstörungen, den Katecholamindosen und der Entwöhnung vom Respirator.

Eine Population, die diese Voraussetzungen exakt erfüllte und sich daher besonders gut für die Studiendurchführung eignete, stellten die Patienten, die auf der kardiochirurgischen Intensivstation der Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel behandelt wurden, dar. Dieses Kollektiv bestand ausnahmslos aus Patienten, die unter einer schweren oder lebensbedrohlichen kardiovaskulären Erkrankung litten. Diese Erkrankung war oft mit Herzrhythmusstörungen assoziiert. Viele der Patienten benötigten eine hochdosierte Katecholamintherapie. Eine maschinelle Beatmung war ebenso häufig notwendig. Aufgrund des Risikoprofils wurden alle Patienten im Rahmen der intensivmedizinischen Therapie mit einer arteriellen Kanüle zur kontinuierlichen Blutdrucküberwachung ausgestattet. Würden bei den untersuchten Variablen die Austauschbarkeitskriterien erfüllt, so besäße der CNAP Monitor eine mindestens so hohe Präzision und Genauigkeit wie die invasive Methode und würde zusätzlich noch die Vorteile der Aussparung möglicher Komplikationen einer Arterienkanülierung mit sich bringen. In diesem Fall könnte der CNAP als eine Alternative zum invasiven Blutdruckmonitoring in Bereichen Verwendung finden, in denen keine arteriellen Blutabnahmen notwendig sind oder aber venöse Analysen ausreichend erscheinen.

#### 4.5.1 Die Herzrhythmusstörungen

*Bei Patienten mit einem stabilen Sinusrhythmus zeigte der CNAP Monitor eine gute Übereinstimmung der Messwerte verglichen mit der invasiven Methode. Die Austauschbarkeitskriterien wurden für den mittleren und den diastolischen arteriellen Blutdruck erfüllt. Lediglich die systolischen arteriellen Blutdruckwerte wurden unterschätzt. Im Gegensatz dazu beeinträchtigten die Herzrhythmusstörungen wesentlich die Übereinstimmung zwischen dem CNAP Monitor und der invasiven Methode. Bei Patienten mit Herzrhythmusstörungen unterschätzte der CNAP Monitor im Vergleich zu der invasiven Methode den systolischen und überschätzte den mittleren und den diastolischen arteriellen Blutdruck. Trotz einer bestehenden mäßigen Übereinstimmung konnten die Austauschbarkeitskriterien zwischen CNAP und der invasiven Methode nicht getroffen werden. Der CNAP Monitor ist der invasiven Methode bei Patienten mit Herzrhythmusstörungen dem nach klar unterlegen. Wird der CNAP Monitor bei diesem Patientenkollektiv dennoch verwendet, so sollte dieses beim Treffen von Therapieentscheidungen berücksichtigt werden.*

*In der Vergangenheit wurden einige Studien durchgeführt, die den Einfluss der Herzrhythmusstörungen auf verschiedene Blutdruckmessverfahren veranschaulichten.*

*In einer von Cleland et al.<sup>40</sup> publizierte Studie wurde die Präzision von vier NIBP Monitormodellen bei simulierten Herzrhythmusstörungen getestet. Dafür wurden die Messwerte von insgesamt 61 Monitoren unter gleichen normotonen Bedingungen für den systolischen, den mittleren und den diastolischen arteriellen Blutdruck bei Herzrhythmusstörungen einerseits und bei Sinusrhythmus andererseits miteinander verglichen. Die statistische Bestimmung der Präzision basierte auf den Vergleich zwischen den gemessenen Werten und den vorgegebenen simulierten Standardwerten. Der Mittelwert, der Bias und der Variationskoeffizient wurden bestimmt. Ein subjektiver Einfluss auf die Messergebnisse wurde aufgrund des automatisierten Vorgehens minimiert. Die Hauptecknisse dieser Studie waren, dass Herzrhythmusstörungen die Präzision der untersuchten Monitore beeinträchtigten. Dabei wurde der systolische arterielle Blutdruck unterschätzt und*

*der mittlere und der diastolische überschätzt.*

*Diese Ergebnisse sind ähnlich der Erkenntnisse unserer Studie. Die Herzrhythmusstörungen stellen offensichtlich eine Variable dar, die sich negativ auf die Präzision der nicht-invasiven Messungen auswirkt.*

*In einer von Lamb et al.<sup>41</sup> durchgeführte Studie wurde der Einfluss der Herzrhythmusstörungen auf die Präzision von zwei oszillometrischen Messverfahren untersucht. Dazu wurden zwei Patientengruppen gebildet. Die erste Gruppe (n=51) bestand aus druckstabilen Patienten mit absoluter Arrhythmie bei Vorhofflimmern. Die zweite Gruppe (n=54) bestand aus Patienten mit Sinusrhythmus. Als Referenzmethode diente die manuelle arterielle Blutdruckmessung nach Riva-Rocci. Ein Cut off Wert von >5 mmHg wurde als klinisch relevant angenommen. Die Messungen bei den Patienten mit Sinusrhythmus zeigten mit Ausnahme zweier Patienten Messunterschiede <5 mmHg. Demgegenüber zeigten sich markante Differenzen in den erhobenen Werten bei den Patienten mit absoluter Arrhythmie. Hier zeigten 25% der Patienten Messunterschiede >10 mmHg und zwei Patienten zeigten Differenzen >30 mmHg für den systolischen und >20 mmHg für den diastolischen arteriellen Blutdruck.*

*Eine mögliche Erklärung für die niedrige Übereinstimmung der erhobenen Messwerte bei Patienten mit absoluter Arrhythmie sind die unterschiedlichen Amplituden der Blutdruckoszillationen, die durch die unterschiedlichen Schlagvolumina entstehen. Bei der oszillometrischen Methode wird der gemessene arterielle Blutdruck während der maximalen Oszillation dem arteriellen Mitteldruck gleichgesetzt. Der systolische und der diastolische arterielle Blutdruck werden aus diesem Wert errechnet. Darüber hinaus setzt die Errechnung des systolischen und des diastolischen Blutdrucks ein gleich langes R-R-Intervall voraus. Dieses ist jedoch bei der absoluten Arrhythmie aufgrund von wechselnden Herzfrequenzen meistens nicht der Fall.*

*Die Herzrhythmusstörungen wurden in den zwei zuletzt zitierten Publikationen als eine Variable ausgemacht, die die Präzision des nicht-invasiven Messverfahrens beeinträchtigt. Beide Studien untersuchten zwar die diskontinuierliche oszillometrische arterielle Blutdruckmessmethode, jedoch an dieser Stelle ist zu betonen, dass der CNAP Monitor diese Methode zur Kalibration verwendet. Es ist*

anzunehmen, dass durch diese „nicht-präzise“ Kalibration bei Herzrhythmusstörungen die kontinuierliche nicht-invasive arterielle Blutdruckmessung wiederum negativ beeinflusst wird. Dieses könnte eine eventuelle Erklärung für die schlechtere Übereinstimmung von CNAP mit der Referenzmethode bei Patienten mit Herzrhythmusstörungen sein.

Zusammenfassend kann der CNAP Monitor zur kontinuierlichen arteriellen Blutdrucküberwachung bei Patienten mit Sinusrhythmus verwendet werden. Bei Patienten mit Herzrhythmusstörungen, ist bei dem CNAP Monitor mit weniger präzisen Messungen zu rechnen. Übertragen auf den klinischen Alltag würde dieses bedeuten, dass aufgrund der abgelesenen Messwerte eventuell eine falsche Therapie, zum Beispiel mit vasoaktiven Substanzen, eingeleitet werden könnte. Daher ist bei solchen Patienten die invasive Methode zur suffizienten arteriellen Blutdrucküberwachung eindeutig vorzuzuziehen. Ob die möglichen Komplikationen einer Arterienkanülierung den einzelnen Patienten zuzumuten sind, sollte weiterhin von dem konkreten klinischen Fall abhängig gemacht und die Indikation von dem behandelnden Arzt überprüft und gestellt werden.

#### 4.5.2 Die hohen Katecholamindosen

Zu Beginn nahmen wir an, dass die hochdosierte Katecholamintherapie aufgrund von Erhöhung des systemischen vaskulären Widerstandes die Übereinstimmung zwischen CNAP und der invasiven Methode mindert. Die Messergebnisse unserer Studie zeigten überraschenderweise jedoch keine wesentlichen statistischen Unterschiede bei Patienten mit hohen und Patienten mit niedrigen Katecholamindosen. Die Austauschbarkeitskriterien wurden für den mittleren und den diastolischen arteriellen Blutdruck beider Gruppen erfüllt. Allein der systolische arterielle Blutdruck wurde vom CNAP Monitor unterschätzt. Basierend darauf kann der CNAP sowohl bei Patienten mit hohen als auch bei Patienten mit niedrigen Katecholamindosen zum hämodynamischen Monitoring verwendet werden. Die Katecholamine und die damit verbundenen Änderungen des systemischen vaskulären Widerstandes stellen keine Variable dar, die sich wesentlich auf die Präzision und Messgenauigkeit des CNAP Monitors auswirkt.

*In einer von Bos et al.<sup>42</sup> publizierte Studie wurde der Effekt von vasoaktiven Substanzen (Noradrenalin und Nitroprussidnatrium) auf die Messgenauigkeit von Finapres (TNO Model 5 Ohmeda 2300e), ein weiterer Monitor zur nicht-invasiven kontinuierlichen arteriellen Blutdruckmessung an den Digitalarterien, untersucht. In der Studie wurden 8 Patienten eingeschlossen. Bei allen Patienten wurde aus diagnostischen Gründen am nicht-dominanten Arm die Brachialarterie kanüliert und der arterielle Blutdruck invasiv gemessen. Die nicht-invasive arterielle Blutdruckmessung wurde mittels Finapres am Mittelfinger bilateral ausgeführt. Der systolische, der mittlere und der diastolische arterielle Blutdruck wurden unter Ausgangsbedingungen und nach Bolusgabe von Noradrenalin beziehungsweise von Nitroprussidnatrium gemessen. Der Bolus wurde über die Brachialarterie oder über einen peripheren Venenzugang am kontralateralen Arm verabreicht. Die arteriell injizierten Medikamente sollten eine lokale und die venös applizierten eine systemische Wirkung ausüben. Die Herzfrequenz, die linksventrikuläre Ejektionszeit und den dopplersonographischen Blutfluss am Unterarm wurden bestimmt. Die statistischen Ergebnisse wurden als Mittelwert  $\pm$ SD dargestellt. Nach intravenöser Gabe von Noradrenalin unterschätzte Finapres an beiden Seiten den Anstieg des systolischen arteriellen Blutdrucks. Außerdem wurde die Herzfrequenz gesenkt und die linksventrikuläre Ejektionszeit gesteigert. Die intravenöse Gabe von Nitroprussidnatrium hatte den gegenteiligen Effekt.*

*Andererseits führte die intraarterielle Medikamentengabe weder ipsi- noch kontralateral zu einer signifikanten Änderung der gemessenen Werte. Zu erwarten wäre, dass nur die ipsilaterale Seite vom verabreichten Medikament beeinflusst wird. Die Autoren kamen aufgrund der Ergebnisse zum Schluss, dass die Messgenauigkeit von Finapres im Wesentlichen nicht durch die Änderungen des peripheren vaskulären Widerstandes beeinflusst wird, sondern viel mehr durch die Herzfrequenz und die linksventrikuläre Ejektionszeit. Die Autoren erklärten die Ergebnisse der Studie mit den zeitlichen Interaktionen zwischen der von der proximalen Aorta ankommenden und der von der Peripherie reflektierten Pulswellen. Je niedriger die Herzfrequenz beziehungsweise je länger die linksventrikuläre Ejektionszeit war, desto größer war die Wahrscheinlichkeit, dass die von der Peripherie reflektierten Pulswellen in die während der Systole neuankommende Pulswelle fielen.*

*Obwohl die Patientenzahl sehr gering war, befasste sich diese Studie durch die vergleichsweise hohe Invasivität mit komplexen hämodynamischen Abläufen. Die Ergebnisse nach medikamentös-induzierter Änderung des systemischen vaskulären Widerstandes, gewonnen durch eine direkte intraarterielle Applikation von vasoaktiven Substanzen führten zu der gleichen Schlussfolgerung wie die Ergebnisse unserer Studie. Katecholamine beeinträchtigen die Messgenauigkeit von CNAP nicht wesentlich. Sobald es sich nicht um extrem hohen Katecholamindosen mit Zentralisation des Kreislaufes handelt, scheinen die mittels CNAP abgeleiteten Messwerten genau zu sein.*

*Zusammenfassend kann der CNAP Monitor sowohl bei katecholaminfreien Patienten, als auch bei Patienten unter fortgesetzter Katecholamintherapie zur arteriellen Blutdrucküberwachung verwendet werden. Bezogen auf die klinische Praxis bedeutet es, dass der CNAP Monitor zur Überwachung der Katecholamintherapie in geringen Dosen oder zur Überbrückung bis zur arteriellen Kanülierung geeignet ist.*

#### *4.5.3 Die Entwöhnung vom Respirator*

*Wir setzten voraus, dass bei Patienten, die vom Respirator entwöhnt werden, aufgrund von motorischer Unruhe mehr Artefakte entstehen, die zu einer schlechteren Übereinstimmung der Messwerte des CNAP Monitors mit der invasiven Methode führen. Entgegen der Erwartungen, zeigten die statistischen Resultate unserer Studie keine gravierenden Unterschiede bei Patienten während der Entwöhnung von der maschinellen Beatmung und bei Patienten in tiefer Analgosedierung. Die Austauschbarkeitskriterien wurden für den mittleren arteriellen Blutdruck beider Gruppen erfüllt. Daraus ist zu schließen, dass der CNAP Monitor bei beatmeten Patienten unabhängig von der Entwöhnungsphase verwendet werden kann. Die Entwöhnung vom Respirator ist keine Variable, die die Präzision und die Messgenauigkeit des CNAP Monitors stark beeinträchtigt.*

*In einer von Calzia et al.<sup>43</sup> publizierten Studie wurde die Stressreaktion auf die Entwöhnung vom Respirator bei 10 Patienten nach aorto-koronarer Bypasschirurgie unter stabilen hämodynamischen Bedingungen untersucht. Der Sauerstoffverbrauch,*

der Herzindex, der arterielle Blutdruck, die Herzfrequenz wurden aufgezeichnet. Die Plasmakonzentration der Stresshormone Adrenalin, Noradrenalin, ACTH, Kortisol und Vasopressin wurden bestimmt. Die Kontrollgruppe bestand aus tief analgosedierten Patienten, die volumenkontrolliert beatmet wurden. Nach Wiedererlangen der Spontanatmung wurden die restlichen zwei Gruppen gebildet: Patienten, die in SIMV- beziehungsweise in BIPAP-Modus druckunterschützt beatmet wurden. Die statistische Analyse wurde durch den Friedman Test für wiederholte Messungen berechnet. Ein Wert  $p < 0,05$  wurde als statistisch signifikant angenommen. Die Messungen beider Gruppen im Vergleich zu der Kontrollgruppe ergaben keine signifikanten Unterschiede von Sauerstoffverbrauch, Herzindex, arteriellem Blutdruck und Herzfrequenz. Die Plasmakonzentration der Stresshormone lag bei allen Patienten über dem Normbereich, die Differenzen waren aber nicht signifikant. Die Autoren stellten fest, dass die Entwöhnung von der Beatmung nicht bedeutsam zu Steigerung des postoperativen Stresses beiträgt.

Unsere Studie beschäftigte sich mit dem Einfluss der motorischen Unruhe abhängig von dem Wachheitszustand auf die Übereinstimmung zwischen CNAP und der invasiven Methode. Trotz der Entwöhnung von der Beatmung zeigten die Messungen unserer Untersuchung entgegen unserer ursprünglichen Meinung eine gute Übereinstimmung beider Messmethoden. Der Grund dafür ist wahrscheinlich, dass bei guter Analgesie und stabiler Hämodynamik extreme Blutdruckschwankungen und motorische Unruhe während der Aufwachphase ausbleiben.

Zusammenfassend lässt sich der CNAP Monitor bei beatmeten Patienten zur arteriellen Blutdrucküberwachung unabhängig von dem Wachheitszustand verwenden. Übertragen in den klinischen Alltag bedeutet es, dass Patienten in verschiedenen Bereichen vom CNAP Monitor profitieren können, in denen ein invasives hämodynamisches Monitoring aus technischen oder personellen Gründen nicht immer möglich ist, jedoch eine Beatmungspflichtigkeit oder eine unterschiedlich tiefe Analgosedierung der Patienten immer wieder vorkommt. Beispiele hierfür sind diagnostische Eingriffe wie Endoskopien oder die interdisziplinäre Notaufnahme.

#### 4.6 Limitationen und Zukunftsansätze

*Weitere Variablen beispielsweise Körpertemperatur, Volumenstatus, Einstellungen des Beatmungsmodus, Komorbidität und die Herzfunktion sowie Messdauer und Kalibrationsintervalle könnten Einfluss auf die CNAP-Messungen ausüben. Sie wurden in der aktuellen Studie nicht ausdrücklich überprüft. In Zukunft sind weitere Untersuchungen des CNAP Monitors unter besonderen Bedingungen notwendig.*

*Die Körperseite, an der die CNAP-Messungen stattfinden, könnte sich auf den Messprozess auswirken. Werden die Messungen kontralateral der arteriellen Kanüle durchgeführt, so würden die physiologischen Unterschiede des arteriellen Blutdrucks zwischen den beiden Armen nicht berücksichtigt. Werden die Messungen ipsilateral der arteriellen Kanüle durchgeführt, könnten sie durch die liegende arterielle Kanüle beeinträchtigt werden.*

*Der Messort beider Methoden ist unterschiedlich. Der CNAP Monitor detektiert die Blutdruckmesswerte an den Digitalarterien. Die invasive Methode registriert sie wiederum an der Radialarterie.*

*Der Kalibration von CNAP und der invasiven Methode liegen unterschiedlichen Messprinzipien zugrunde. Die Kalibration von CNAP erfolgt durch eine diskontinuierliche oszillometrische Blutdruckmessung an der Brachialarterie. Die Kalibration der invasiven Methode erfolgt nach den Empfehlungen von McGhee und Bridges an der Radialarterie. Für die Zukunft wären weitere Verbesserungen der Kalibration beispielsweise durch Softwareoptimierung von Bedeutung.*

## **5. Zusammenfassung**

*Kardiovaskuläre Erkrankungen kommen häufig in der Bevölkerung vor. Während der Anästhesie und intensivmedizinischen Behandlung können bei diesen Risikopatienten hypotone Perioden eine Myokardischämie verursachen, während hypertensive Krisen mit einem erhöhten Apoplexrisiko assoziiert sind. Um hypo- oder hypertensive Phasen lückenlos zu erfassen, sollte die arterielle Blutdrucküberwachung nach Möglichkeit kontinuierlich erfolgen. Der Goldstandard hierbei ist der invasive Katheter, üblicherweise in der A. radialis. Die arterielle Kanülierung ist jedoch nicht komplikationsfrei.*

*Der CNAP Monitor ist ein vergleichsweise neues Gerät zur hämodynamischen Überwachung und verbindet die Vorteile einer kontinuierlichen arteriellen Blutdruckmessung mit der Umgehung der Risiken einer Arterienkanülierung. Um eine Bestätigung in der klinischen Praxis zu finden, sollte bei ihm eine gute Übereinstimmung mit der invasiven arteriellen Methode nachgewiesen werden. Das Ziel der vorliegenden Studie ist der Vergleich von systolischem, mittlerem und diastolischem arteriellen Blutdruck zwischen CNAP und dem Goldstandard bei kardiovaskulären Hochrisikopatienten unter Berücksichtigung von Herzrhythmus, Katecholamindosen und der Entwöhnung vom Respirator.*

*Nach Zustimmung der Ethikkommission wurden die Daten von 104 Patienten gemessen und statistisch berechnet. Das Gesamtkollektiv wurde in vier Gruppen unterteilt: (i) Kontrollgruppe, bestehend aus Patienten mit einem stabilen Sinusrhythmus, die niedrige Katecholamindosen benötigten und kontrolliert beatmet wurden, (ii) Patienten mit Herzrhythmusstörungen, (iii) Patienten mit hochdosierter Katecholamintherapie und (iv) Patienten während der Entwöhnung von der maschinellen Beatmung. Die letzteren drei Gruppen wurden mit der Kontrollgruppe verglichen. Zur statistischen Bewertung wurde die Bland-Altman Analyse für wiederholte Messungen verwendet. Als Austauschbarkeitskriterium zwischen den beiden Messverfahren diente der Schwellenwert des prozentualen Fehlers.*

*Der Schwellenwert belief sich für den arteriellen Mitteldruck auf 18,7%. Die Bland-Altman Analyse des arteriellen Mitteldrucks ergab für die entsprechenden Patientengruppen folgende Werte:*

- (i) für die Kontrollgruppe Bias -5,6 mmHg, Übereinstimmungsgrenzen -18,2 bis 7,0 mmHg, prozentualen Fehler 13,5%,
- (ii) für die Patienten mit Herzrhythmusstörungen Bias -9,5 mmHg, Übereinstimmungsgrenzen -29,9 bis 10,8 mmHg, prozentualen Fehler 20,5%,
- (iii) für die Patienten mit hohen Katecholamindosen Bias -8,5 mmHg, Übereinstimmungsgrenzen -22,5 bis 5,4 mmHg, prozentualen Fehler 14,9%,
- (iv) für die Patienten während der Entwöhnung vom Respirator Bias -5,1 mmHg, Übereinstimmungsgrenzen -19,7 bis 9,4 mmHg, prozentualen Fehler 15,8% und
- (v) für die Gesamtstudienpatienten Bias -6,1 mmHg, Übereinstimmungsgrenzen -22,4 bis 10,1 mmHg, prozentualen Fehler 17,4%.

*Der CNAP Monitor zeigte verglichen mit der invasiven arteriellen Methode eine ausreichende Übereinstimmung. Nur unter Herzrhythmusstörungen wurden Differenzen der beiden Messmethoden erkannt, die eine Austauschbarkeit verboten. Grundsätzlich kam es zu einer systematischen Unterschätzung des systolischen und Überschätzung des mittleren und des diastolischen Blutdrucks, die in der klinischen Praxis berücksichtigt werden müssen.*

*Der CNAP Monitor könnte eine Alternative zur invasiven Blutdrucküberwachung bei Patienten mit einem stabilen Sinusrhythmus, die keine arteriellen Blutabnahmen benötigen, darstellen. Die Katecholamindosen und die Entwöhnung vom Respirator wiesen keinen wesentlichen Einfluss auf die Messungen unter stabilen hämodynamischen Bedingungen auf. Bereiche der Patientenbetreuung, die für die Verwendung des CNAP Monitors geeignet sein könnten, sind die interdisziplinäre Notaufnahme, der Aufwachraum oder die Intermediate Care Station.*

## **6. Literaturverzeichnis**

1. Schumpelick V, Junge K, Krones CJ: *Chirurgie im hohen Lebensalter. Intensivmedizin up2date 2009; 5: 57–65*
2. Mangano DT: *Peri-operative cardiovascular morbidity: new developments. Baillière's Clinical Anaesthesiology 1999; 13: 335–348*
3. Janssens U: *Monitoring des herzkranken Intensivpatienten Intensivmedizin up2date 2001; 38: 232–250*
4. Carl M, Alms A, Braun J, Dongas A, Erb J, Goetz A, Goepfert M, Gogarten W, Grosse J, Heller AR, Heringlake M, Kastrup M, Kroener A, Loer SA, Marggraf G, Markewitz A, Reuter D, Schmitt DV, Schirmer U, Wiesenack C, Zwissler B, Spies C: *S3-Leitlinie zur intensivmedizinischen Versorgung herzchirurgischer Patienten: Hämodynamisches Monitoring und Herz-Kreislauf. Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI) und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI) 2010*
5. Bardoczky GI, Levarlet M, Engelman E, d'Hollander A, Schmartz D: *Continuous noninvasive blood pressure monitoring during thoracic surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth 1992; 6: 51-54*
6. Steiner LA, Johnston AJ, Salvador R, Czosnyka M, Menon DK: *Validation of a tonometric noninvasive arterial blood pressure monitor in the intensive care setting. Anaesthesia 2003; 58: 448-454*
7. Dueck R, Jameson L: *Reliability of hypotension detection with noninvasive radial artery beat-to-beat versus upper arm cuff BP monitoring. Society for Technology in Anesthesia 2006 Annual Meeting 2006*
8. Hirschl MM, Binder M, Herkner H, Bur A, Brunner M, Seidler D, Stuhlinger HG, Laggner AN: *Accuracy and reliability of noninvasive continuous finger blood pressure measurement in critically ill patients. Crit Care Med 1996; 24: 1684-1689*
9. Avanzini F, Alli C, Boccanelli A, Chieffo C, Franzosi MG, Geraci E, Maggioni AP, Marfisi RM, Nicolosi GL, Schweiger C, Tavazzi L, Tognoni G, Valagussa F,

Marchioli R: High pulse pressure and low mean arterial pressure: two predictors of death after a myocardial infarction. *J Hypertens* 2006; 24: 2377-2385

10. Sprung J, Warner ME, Contreras MG, Schroeder DR, Beighley CM, Wilson GA, Warner DO: Predictors of survival following cardiac arrest in patients undergoing noncardiac surgery: a study of 518,294 patients at a tertiary referral center. *Anesthesiology* 2003; 99: 259-269

11. Monk TG, Saini V, Weldon BC, Sigl JC: Anesthetic management and one-year mortality after noncardiac surgery. *Anesth Analg* 2005; 100: 4-10

12. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, Narkiewicz K, Ruilope L, Rynkiewicz A, Schmieder RE, Boudier HAJ, Zanchetti A: Guidelines for the management of arterial hypertension, European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* 2007; 28: 1462–1536

13. Martin C, Saux P, Papazian L, Gouin F: Long-term arterial cannulation in ICU patients using the radial artery or dorsalis pedis artery. *Chest* 2001; 119: 901-906

14. Wallach SG: Cannulation injury of the radial artery: diagnosis and treatment algorithm. *Am J Crit Care* 2004; 13: 315-319

15. Wilkins RG: Radial artery cannulation and ischaemic damage: a review. *Anaesthesia* 1985; 40: 896-899

16. El-Hamamsy I, Durrleman N, Stevens LM, Leung TK, Theoret S, Carrier M, Perrault LP: Incidence and outcome of radial artery infections following cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 801-804

17. Traore O, Liotier J, Souweine B: Prospective study of arterial and central venous catheter colonization and of arterial- and central venous catheter-related bacteremia in intensive care units. *Crit Care Med* 2005; 33: 1276-1280

18. Slogoff S, Keats AS, Arlund C: On the safety of radial artery cannulation. *Anesthesiology* 1983; 59: 42-47

19. Gürtler K, Euchner-Wamser I, Neeser G: Heparininduzierte Thrombozytopenie. *Der Anaesthesist* 2006; 55: 1009–1028
20. Murphy GS, Szokol JW, Marymont JH, Avram MJ, Vender JS: Retrograde air embolization during routine radial artery catheter flushing in adult cardiac surgical patients: an ultrasound study. *Anesthesiology* 2004; 101: 614-619
21. Ghouri AF, Mading W, Prabaker K: Accidental intraarterial drug injections via intravascular catheters placed on the dorsum of the hand. *Anesth Analg* 2002; 95: 487-491
22. Bause GS, Weintraub AC, Tanner GE: Skin avulsion during oscillometry. *J Clin Monit* 1986; 2: 262-263
23. Devbhandari MP, Shariff Z, Duncan AJ: Skin necrosis in a critically ill patient due to a blood pressure cuff. *J Postgrad Med* 2006; 52: 136-138
24. Lin CC, Jawan B, De Villa MV, Chen FC, P.P. L: Blood pressure cuff compression injury of the radial nerve. *Journal of Clinical Anesthesia* 2001; 13: 306–308
25. Wolters U, Wolf T, Stutzer H, Schroder T: ASA classification and perioperative variables as predictors of postoperative outcome. *Br J Anaesth* 1996; 77: 217-222
26. Lown B, Wolf M: Approaches to sudden death from coronary heart disease. *Circulation* 1971; 44: 130-142
27. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonca A, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM, Thijs LG: 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* 1996; 22: 707-710
28. Ramsay MA, Savege TM, Simpson BR, Goodwin R: Controlled sedation with alphaxalone-alphadolone. *Br Med J* 1974; 2: 656-659
29. McGhee BH, Bridges EJ: Monitoring arterial blood pressure: what you may not know. *Crit Care Nurse* 2002; 22: 60-79

30. Fortin J, Marte W, Grullenberger R, Hacker A, Habenbacher W, Heller A, Wagner C, Wach P, Skrabal F: Continuous non-invasive blood pressure monitoring using concentrically interlocking control loops. *Comput Biol Med* 2006; 36: 941-957
31. Bland JM, Altman DG: Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986; 1: 307-310
32. Bland JM, Altman DG: Agreement between methods of measurement with multiple observations per individual. *J Biopharm Stat* 2007; 17: 571-582
33. Mantha S, Roizen MF, Fleisher LA, Thisted R, Foss J: Comparing methods of clinical measurement: reporting standards for bland and altman analysis. *Anesth Analg* 2000; 90: 593-602
34. Cecconi M, Rhodes A, Poloniecki J, Della Rocca G, Grounds RM: Bench-to-bedside review: the importance of the precision of the reference technique in method comparison studies with specific reference to the measurement of cardiac output. *Crit Care* 2009; 13: 201
35. Critchley LA, Critchley JA: A meta-analysis of studies using bias and precision statistics to compare cardiac output measurement techniques. *J Clin Monit Comput* 1999; 15: 85-91
36. Ilies C, Bauer M, Berg P, Rosenberg J, Hedderich J, Bein B, Hinz J, Hanss R: Investigation of the agreement of a continuous non-invasive arterial pressure device in comparison with invasive radial artery measurement. *Br J Anaesth* 2012; 108: 202-210
37. Hahn R, Rinosl H, Neuner M, Kettner SC: Clinical validation of a continuous non-invasive haemodynamic monitor (CNAPTM 500) during general anaesthesia. *Br J Anaesth* 2012; 108: 581-585
38. Jeleazcov C, Krajcinovic L, Munster T, Birkholz T, Fried R, Schuttler J, Fechner J: Precision and accuracy of a new device (CNAPTM) for continuous non-invasive arterial pressure monitoring: assessment during general anaesthesia. *Br J Anaesth* 2011; 105: 264-272
39. O'Brien E, Waeber B, Parati G, Staessen J, Myers MG: Blood pressure

*measuring devices: recommendations of the European Society of Hypertension. Bmj 2001; 322: 531-536*

40. *Cleland MJ, Pham B, Miller DR: Influence of arrhythmias on accuracy of non-invasive blood pressure monitors. Can J Anaesth 1998; 45: 699-705*

41. *Lamb TS, Thakrar A, Ghosh M, Wilson MP, Wilson TW: Comparison of two oscillometric blood pressure monitors in subjects with atrial fibrillation. Clin Invest Med 2010; 33: 54-62*

42. *Bos WJ, van den Meiracker AH, Wesseling KH, Schalekamp MA: Effect of regional and systemic changes in vasomotor tone on finger pressure amplification. Hypertension 1995; 26: 315-320*

43. *Calzia E, Koch M, Stahl W, Radermacher P, Brinkmann A: Stress response during weaning after cardiac surgery. British journal of anaesthesia 2001; 87: 490-493*

## **7. Abkürzungen**

<i>A</i>	<i>Amplitude</i>
<i>AAMI</i>	<i>Aus engl. Association for the Advancement of Medical Instrumentation – Vereinigung für Entwicklung von medizinischer Instrumentierung</i>
<i>ACTH</i>	<i>Adrenocorticotropes Hormon</i>
<i>ASA</i>	<i>Aus engl. American Society of Anesthesiologists – Amerikanische Gesellschaft für Anästhesiologie</i>
<i>AV-Block</i>	<i>Atrioventrikulärer Block</i>
<i>BIPAP</i>	<i>Aus engl. Biphasic positive airway pressure - zweiphasische positive Atem-Druckunterstützung</i>
<i>BMI</i>	<i>Body-Mass-Index</i>
<i>CE-zertifiziert</i>	<i>Kennzeichnung eines Produktes über der Erfüllung der Mindestanforderungen gemäß Verordnung der Europäischen Unions</i>
<i>cm</i>	<i>Zentimeter</i>
<i>CNAP</i>	<i>Aus engl. Continuous Non-invasive Arterial Pressure – Methode für kontinuierliche nicht-invasive Messung des arteriellen Blutdrucks</i>
<i>DAP</i>	<i>Aus engl. Diastolic arterial pressure – Diastolischer</i>

	<i>arterieller Blutdruck</i>
<i>ECMO</i>	<i>Extrakorporale Membranoxygenierung</i>
<i>EKG</i>	<i>Elektrokardiogramm</i>
<i>engl.</i>	<i>Englisch</i>
<i>et al.</i>	<i>Aus lateinischem et alii – und andere</i>
<i>FiO<sub>2</sub></i>	<i>Aus engl. Fraction of inspired oxygen – inspiratorische Sauerstofffraktion</i>
<i>IAP</i>	<i>Aus engl. intra-arterial pressure – intraarterieller Druck</i>
<i>kg</i>	<i>Kilogramm</i>
<i>kg/m<sup>2</sup></i>	<i>Kilogramm pro Quadratmeter</i>
<i>MAP</i>	<i>Aus engl. Mean arterial pressure – Arterieller Mitteldruck</i>
<i>MIDCAB</i>	<i>Aus engl. Minimally invasive direct coronary artery bypass – Minimal-invasive Koronararterien-Bypass-Operation ohne Anschluss der Herzlungenmaschine</i>
<i>mm</i>	<i>Millimeter</i>
<i>mmHg</i>	<i>Millimeter Quecksilbersäule</i>
<i>MPG</i>	<i>Medizinproduktegesetz</i>

<i>n</i>	<i>Aus engl. number – Anzahl</i>
<i>NIBP</i>	<i>Aus engl. Non-invasive blood pressure – Nicht-invasive arterielle Blutdruckmessung</i>
<i>o.g.</i>	<i>Oben genannt</i>
<i>OPCAB</i>	<i>Aus engl. Off pump coronary artery bypass - Koronararterien-Bypass-Operation ohne Anschluss der Herzlungenmaschine</i>
<i>p</i>	<i>Größe zur statistischen Signifikanzbeschreibung mit einem Wert zwischen 0 und 1</i>
<i>PE</i>	<i>Aus engl. Percentage error – prozentualer Fehler</i>
<i>pO<sub>2</sub></i>	<i>Aus engl. Oxygen partial pressure – Sauerstoff-Partialdruck</i>
<i>R-R-Intervall</i>	<i>Die Spanne zwischen zwei QRS-Komplexen im Elektrokardiogramm</i>
<i>SAP</i>	<i>Aus engl. Systolic arterial pressure – Systolischer arterieller Blutdruck</i>
<i>SD</i>	<i>Aus engl. Standard deviation – Standardabweichung</i>
<i>SIMV</i>	<i>Aus engl. Synchronized intermittend mandatory ventilation – synchronisierte intermittierende maschinelle Beatmung</i>
<i>SOFA</i>	<i>Aus engl. Sepsis-related Organ Failure Assessment – Beurteilung der sepsisbezogenen Organstörungen</i>

<i>S<sub>w</sub></i>	<i>Aus engl. Standard deviation – Standardabweichung</i>
<i>U</i>	<i>Aus engl. Upper limit of agreement – Untere Übereinstimmungsgrenze</i>
<i>t</i>	<i>Aus engl. Time – Zeit</i>
<i>TAVI</i>	<i>Aus engl. Transcatheter aortic-valve implantation – Transkatheter-Aortenklappen-Implantation</i>
<i>TM</i>	<i>Aus engl. Trademark – Markenzeichen</i>
<i>V</i>	<i>Version</i>
<i>VSD</i>	<i>Ventrikelseptumdefekt</i>
<i>ZVD</i>	<i>Zentraler Venendruck</i>

## **8. Veröffentlichungsverzeichnis**

*Grudev G, Ilies C, Haake N, Bein B, Steinfath B, Hanß R: Continuous blood pressure readings in intensive care patients, comparison of a continuous noninvasive pressure device and invasive recording by means of an arterial line. Annual Meeting of European Society of Anaesthesiology (ESA), Amsterdam 2011: Abstract 3AP3-9*

*Ilies C, Grudev G, Renner J, Thee C, Steinfath M, Bein B, Hanß R: Evaluation des CNAP Monitors bei kritisch kranken Patienten. Deutscher Anästhesiecongress, Leipzig 2012: Poster 1.2.3.*

*Ilies C, Grudev G, Grünewald M, Reifferscheid F, Bein B, Hanß R: Comparison of the Agreement of the CNAP Device and Invasive Radial Artery Measurement in Intensive Care Patients. Annual Meeting of American Society of Anesthesiologists (ASA), Washington DC 2012: Abstract A397*

## **9. Danksagung**

*Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Markus Steinfath für die freundliche Überlassung des Themas.*

*Herrn Prof. Dr. med. Robert Hanß danke ich für die sachliche und freundliche Unterstützung während aller Etappen der Arbeit.*

*Herrn Dr. med. Christoph Ilies danke ich für die kontinuierliche Begleitung und anregende Erörterung der Materie.*

*Ich bedanke mich bei Herrn Dipl. Inform. Dr. Jürgen Heddrich für die Förderung zur statistischen Auswertung der Untersuchungsergebnisse.*

*Herrn Prof. Dr. med. Jochen Cremer und Herrn Dr. med. Nils Haake danke ich herzlichst für die Bereitstellung des Arbeitsplatzes.*

*Ich danke dem gesamten pflegerischen Team der kardiochirurgischen Intensivstation der Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel insbesondere für die hohe Professionalität im Umgang mit den Patienten während der Untersuchung.*

*Ich danke ganz besonders meiner Familie für die Liebe und die Geduld.*

*Nicht zuletzt möchte ich mich bei allen Patienten, die an der Studie teilnahmen, bedanken.*

## 10. Lebenslauf

Name:	Genadi Gochev Grudev
Geburtsdatum / -ort:	07.02.1973 in Dimitrovgrad, Bulgarien
Staatsangehörigkeit:	deutsch
Familienstand:	verheiratet
<u>Schulbildung</u>	
1980 – Juni 1988	Grundschule „Aleko Konstantinov“ - Dimitrovgrad, Bulgarien
1988 – Juni 1991	Mittelschule „Vassil Levsky“ - Dimitrovgrad, Bulgarien
Juni 1991	Abitur
<u>Studium der Humanmedizin</u>	
August 1991	Aufnahmeprüfung an der Medizinischen Universität Plovdiv, Bulgarien
1991 - Juni 1994	Studium an der Medizinischen Universität Plovdiv, Bulgarien
1994	Abgleich des Studiums an der Universität Plovdiv mit der deutschen Approbationsordnung für Ärzte, Anerkennung des bestandenen Physikums und Fortsetzung des Studiums an der Universität Hamburg
Februar 1996	Abschlussprüfung über die Kenntnisse der Deutschen Sprache an der Universität Hamburg
September 1996	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
April 1999	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
Mai 2000	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Beruflicher Werdegang

März 2001 – Okt. 2003

Arzt im Praktikum und im Anschluss 1 Jahr  
Assistenzarzt in der Abteilung für Herz- und  
Thoraxchirurgie des Universitätsklinikums  
Essen

Dez. 2003 – Nov. 2006

Assistenzarzt in der Abteilung für Anästhesie  
und Intensivmedizin der Katholischen Kliniken  
Essen Nord

April 2005

Fachkunde Strahlenschutz

Juli 2005

Fachkunde Rettungsdienst

August 2005

Erwerb der deutschen Staatsangehörigkeit

September 2005

Erhalt der Approbationsurkunde

Dez. 2006 – Sept. 2009

Assistenzarzt in der Abteilung für Anästhesie,  
Notfallmedizin und Schmerztherapie, sowie in  
der Abteilung für operative Intensivmedizin des  
Helios Klinikums Wuppertal

April 2009

Facharzt für Anästhesiologie

Seit Oktober 2009

Assistenzarzt in der Abteilung für  
Anästhesiologie und operative Intensivmedizin  
des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein,  
Campus Kiel

Juli 2011

Zusatzbezeichnung Intensivmedizin

Dezember 2011

Zusatzbezeichnung Notfallmedizin

Dez. 2009 – Sept. 2012

Vorbereitung und Durchführung der Studie  
sowie Verfassen der aktuellen Dissertation

Sprachkenntnisse

Deutsch  
Englisch  
Bulgarisch

EDV Kenntnisse

Versierter Umgang mit Word, Excel, Power  
Point, Statistikprogrammen wie GraphPad  
Prism, Internetrecherche u.v.m.