

**Elektrische Kardiometrie zum nichtinvasiven Monitoring des
Herzzeitvolumens: eine Messmethodenvergleichsstudie nach
koronararterieller Bypass-Operation**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin (Dr. med.)

an der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von

Rami Carlo Saad

aus

Bad Hersfeld

2025

Betreuer:in / Gutachter:in der Dissertation: Prof. Dr. Bernd Christopher Saugel

Gutachter:in der Dissertation: Prof. Dr. Renate Bonin-Schnabel

Vorsitz der Prüfungskommission: Prof. Dr. Renate Bonin-Schnabel

Mitglied der Prüfungskommission: Prof. Dr. Simon Pecha

Mitglied der Prüfungskommission: PD Dr. Torsten Christ

Datum der mündlichen Prüfung: 03.07.2026

Inhaltsverzeichnis

1__ Publikation	4
2__ Zusammenfassende Darstellung.....	11
2.1 Einleitung	11
2.2 Material und Methoden	12
2.2.1 Studiendesign.....	12
2.2.2 Patient:inneneinschluss.....	12
2.2.3 Studienmessungen	13
2.2.4 Statistische Auswertung	14
2.2.5 Ergebnisse	16
2.3 Diskussion	17
2.4 Schlussfolgerung	20
3__ Zusammenfassung	21
4__ Abstract	22
5__ Abkürzungsverzeichnis.....	23
6__ Literaturverzeichnis.....	24
7__ Erklärung des Eigenanteils.....	29
8__ Danksagung	30
9__ Eidesstattliche Erklärung	31

1 Publikation

Journal of Clinical Monitoring and Computing
https://doi.org/10.1007/s10877-024-01246-y

ORIGINAL RESEARCH



Electrical cardiometry for non-invasive cardiac output monitoring: a method comparison study in patients after coronary artery bypass graft surgery

Gillis Greiwe¹ · Rami Saad¹ · Alexander Hapfelmeier² · Niklas Neumann¹ · Pischta Tariparast³ · Bernd Saugel^{1,4} · Moritz Flick¹

Received: 22 August 2024 / Accepted: 20 November 2024
© The Author(s) 2024

Abstract

Cardiac output can be estimated non-invasively by electrical cardiometry with the ICON® monitor (Osypka Medical GmbH, Berlin, Germany). Conflicting results have been reported regarding the cardiac output measurement performance of electrical cardiometry. In this prospective method comparison study, we compared cardiac output measured using electrical cardiometry (EC-CO; test method) with cardiac output measured using intermittent pulmonary artery thermodilution (PATD-CO; reference method) in patients after coronary artery bypass graft (CABG) surgery. We calculated the mean of the differences with 95%-limits of agreement (95%-LOA) and their corresponding 95%-confidence intervals (95%-CI) using Bland–Altman analysis and calculated the percentage error. We also analyzed trending using four-quadrant plot analysis. We analyzed 157 paired cardiac output measurements of 41 patients. Mean $\pm$ standard deviation PATD-CO was 5.1 ± 1.3 L/min and mean EC-CO was 5.3 ± 1.3 L/min. The mean of the differences $\pm$ SD between PATD-CO and EC-CO was -0.2 (95%-CI -0.5 to 0.2) ± 1.2 L/min with a lower 95%-LOA of -2.6 (95%-CI -3.1 to -2.0) L/min and an upper 95%-LOA of 2.3 (95%-CI 1.6 to 2.9) L/min. The percentage error was 47% (95%-CI, 37 to 56%). The concordance rate for cardiac output changes was 48%. In this study, the agreement between EC-CO and PATD-CO was not clinically acceptable in patients after CABG surgery. The trending ability of EC-CO was poor.

Keywords Pulmonary artery catheter · Pulmonary artery thermodilution · Hemodynamic monitoring · Thoracic electrical bioimpedance · Electrical cardiometry · Cardiac output

Gillis Greiwe and Rami Saad contributed equally.

✉ Gillis Greiwe
g.greiwe@uke.de

¹ Department of Anesthesiology, Center of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Martinistrasse 52, 20246 Hamburg, Germany

² Institute of AI and Informatics in Medicine, TUM School of Medicine and Health, Technical University of Munich, Munich, Germany

³ Department of Intensive Care Medicine, Center of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

⁴ Outcomes Research Consortium, Cleveland, OH, USA

1 Introduction

Cardiac output is a key variable of advanced hemodynamic monitoring and management in high risk surgical and critically ill patients [1]. Cardiac output monitoring can be invasive, minimally invasive, or non-invasive [2, 3]. The clinical gold standard for cardiac output monitoring is intermittent pulmonary artery thermodilution with a pulmonary artery catheter, but its clinical use is restricted due to its invasiveness [4].

Electrical cardiometry is a non-invasive method for continuous cardiac output monitoring based on the principle of thoracic electrical bioimpedance [5, 6]. In short, electrical cardiometry estimates stroke volume based on changes in thoracic electrical conductivity during the cardiac cycle [5, 7]. However, conflicting results have been reported regarding electrical cardiometry derived cardiac output measurement performance [8].

Published online: 11 December 2024

Springer

In this prospective method comparison study, we therefore compared cardiac output measured using electrical cardiometry (EC-CO; test method) with cardiac output measured using intermittent pulmonary artery thermodilution with a pulmonary artery catheter (PATD-CO; reference method) in patients after coronary artery bypass graft (CABG) surgery.

2 Methods

2.1 Study design

This was a prospective cardiac output method comparison study performed at the Center of Anesthesiology and Intensive Care Medicine at the University Medical Center Hamburg-Eppendorf (Hamburg, Germany) between October 2021 and November 2022. This study was approved by the ethics committee (Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg, Hamburg, Germany) on March 16, 2020. All patients provided written informed consent.

2.2 Patients

We included adults scheduled for elective CABG surgery in whom hemodynamic monitoring with a pulmonary artery catheter was planned for clinical reasons. We did not include patients with severe heart valve diseases, hemodynamically relevant arrhythmias, intracardiac shunts, or pulmonary hypertension. We excluded patients if we were unable to conduct the study measurements (e.g. agitated patient with excessive movement, transfer to the operating room for redo surgery, removal of the pulmonary artery catheter, impossibility to establish the skin electrodes for electrical cardiometry due to anatomic anomalies or bandaged wound).

2.3 Study measurements

After anesthesia induction, a 7-Fr pulmonary artery catheter (Arrow; Teleflex Medical Europe, Westmeath, Ireland) was inserted and connected via pressure transducers to the patient bedside monitor. After surgery, all patients were transferred to the intensive care unit. During the study measurements, patients were either sedated and intubated or awake and spontaneously breathing. No study related interventions were performed during the measurement period. After ensuring sufficient signal quality, simultaneous EC-CO (test method) and PATD-CO (reference method) measurements were performed at four time points with at least 10 min between measurements (Supplementary Fig. 1).

We measured EC-CO using the ICON® monitor (Osypka Medical GmbH, Berlin, Germany) [5]. Electrical cardiometry is based on the principle of thoracic electrical

bioimpedance and detects changes in thoracic electrical conductivity attributed to the pulsatile alignment of erythrocytes during the cardiac cycle in the ascending aorta [5–7]. These changes in conductivity are detected by iSense® skin electrodes (Osypka Medical GmbH) and correlate with changes in stroke volume [5, 7]. Details of the measurement principle of electrical cardiometry have been previously described [5, 7]. iSense® skin electrodes were placed at the base of the right neck above the sternoclavicular junction, under the right mastoid, on the left thorax in the mid-axillary line at the level of the xiphoid process, and 7 cm caudal of the latter electrode in the mid-axillary line [7]. We entered sex, age, height, and body weight into the ICON® monitor and enabled the pacemaker detection. Criteria for good signal quality were a heart rate detected by the ICON® monitor equal to the heart rate detected from the electrocardiogram, a physiological thoracic electrical bioimpedance signal waveform, and an ICON® signal quality indicator (SQI) $\geq 70\%$ [9]. We recorded the raw bioimpedance waveforms over the time span of the corresponding PATD-CO injections. The bioimpedance waveforms were exported using the iControl™ software (Osypka Medical GmbH). EC-CO values were post hoc calculated using the current software version (ICON® 3.11.4) and averaged over the time span of the corresponding PATD-CO injections for statistical analysis.

For PATD-CO measurements, we averaged a set of five single PATD-CO measurements. For each single measurement we manually injected a bolus of 10 mL ice-cold saline solution randomly over the respiratory cycle. We visually inspected the resulting thermodilution curves for artefacts and PATD-CO measurements were recorded on the bedside patient monitor (Dräger Infinity® Delta, Dräger AG, Lübeck, Germany).

2.4 Statistical analysis

Descriptive statistics are presented as median with range or mean $\pm$ standard deviation (SD) for continuous data and as absolute frequencies and percentages for categorical data. To assess the agreement between EC-CO and PATD-CO, we performed Bland–Altman analysis accounting for multiple observations per patient [10, 11]. We calculated the mean of the differences (reference—test method), the SD of the differences, and the 95% limits of agreement (95%-LOA) (mean difference $\pm 2.0 \times$ SD of the differences) with the corresponding 95% confidence interval (95%-CI). We also calculated the percentage error (percentage error; $2.0 \times$ SD of the differences divided by the mean cardiac output measurements) with 95%-CI [12]. All 95%-CIs were calculated by the percentile bootstrap, repeatedly drawing 5,000 samples of the data with replacement at patient level to preserve the within-patient correlation structure. We a priori defined a clinically acceptable agreement as a percentage error of

30% or less [12]. We assessed the ability of EC-CO to detect changes in cardiac output by comparing EC-CO to PATD-CO. We calculated the concordance rate based on the four-quadrant plot analysis using a central exclusion zone of 10% [13, 14]. A concordance rate of more than 92% was a priori defined as good [15].

Based on similar cardiac output method comparison studies [16, 17] and current recommendations [13], we planned to include complete datasets with 4 measurements per patient from 40 patients in the final analysis. We used R version 4.1.3 (The R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) for statistical analyses.

3 Results

We included 43 patients in this study, but could not perform EC-CO measurements in two patients because signal quality was poor. We also excluded 7 paired cardiac output measurements from 6 patients from the analysis, three because patients were agitated during measurements, three because the SQI was weak, and one because a technical failure occurred. We thus included 41 patients (Fig. 1) with a total of 157 paired EC-CO and PATD-CO measurements (Fig. 2) in the final analysis. Patient characteristics and clinical data are shown in Table 1. No adverse event occurred.

Mean $\pm$ standard deviation PATD-CO was 5.1 ± 1.3 L/min and mean EC-CO was 5.3 ± 1.3 L/min. The mean of the differences $\pm$ SD between PATD-CO and EC-CO was -0.2 (95%-CI -0.5 to 0.2) ± 1.2 L/min with a lower 95%-LOA of -2.6 (95%-CI -3.1 to -2.0) L/min and an upper 95%-LOA of 2.3 (95%-CI 1.6 to 2.9) L/min (Fig. 3). The percentage error was 47% (95%-CI 37 to 56%). The concordance rate between changes in EC-CO and PATD-CO was 48% (Fig. 4).

4 Discussion

In this prospective method comparison study, we compared EC-CO (test method) with PATD-CO (reference method) in patients after CABG surgery. The absolute agreement between EC-CO and PATD-CO was not clinically acceptable with a percentage error of 47%. The trending ability of EC-CO was poor with a concordance rate of 48%.

A meta-analysis of 13 studies assessing the cardiac output measurement performance of electrical cardiometry reported a pooled mean of the differences of 0.03 L/min with 95%-LOA from -2.78 to 2.84 L/min [8]. The mean pooled weighted percentage error was 48%, which is very similar to the percentage error in our study. However, only two of the 13 studies in the meta-analysis compared electrical cardiometry with intermittent pulmonary artery thermodilution in patients after cardiac surgery – and both studies were

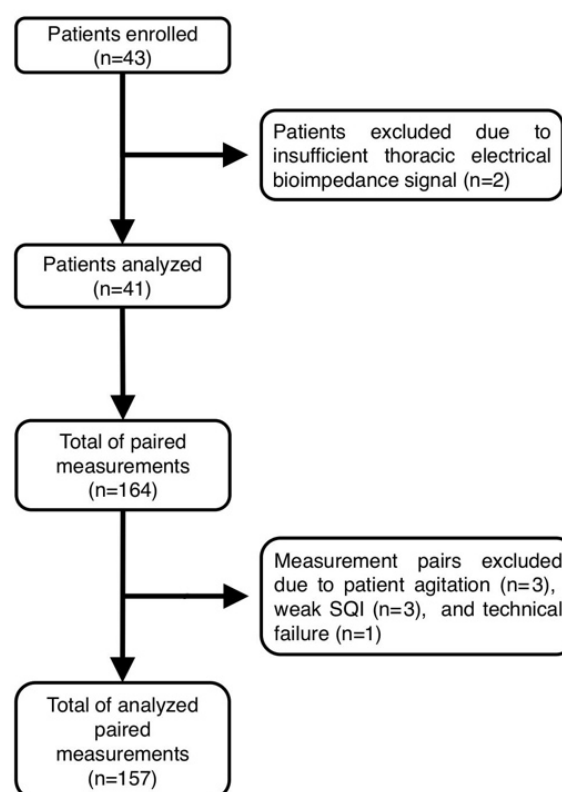


Fig. 1 Flow chart illustrating enrollment and reasons for exclusion of patients and paired measurements. *SQI* signal quality indicator

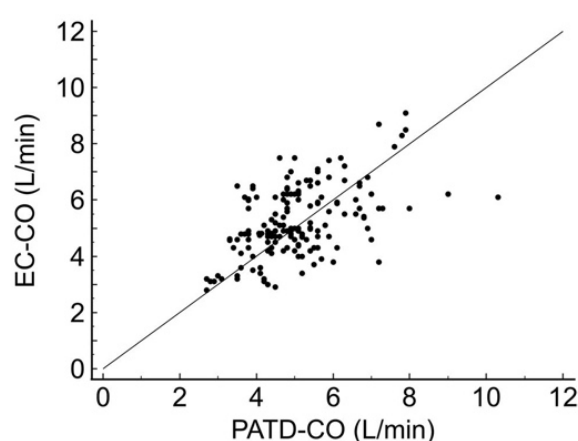


Fig. 2 Scatter plot illustrating the relation between pulmonary artery thermodilution cardiac output (PATD-CO; reference method) and electrical cardiometry cardiac output (EC-CO; test method) measurements

done more than 15 years ago [18, 19]. One of these studies included 29 patients who had CABG, valve, or combined

Table 1 Patient characteristics and clinical data

	Number of included patients (n = 41)
Intubated patients, n	28 (68%)
Age, years	67.7 ± 9
Female, n	8 (20%)
Height, m	1.75 ± 0.08
Weight, kg	84.3 ± 15.8
Body mass index, kg/m ²	27.5 ± 4.0
History of myocardial infarction, n	15 (37%)
Diabetes mellitus, n	14 (34%)
Arterial hypertension, n	34 (83%)
Hyperlipidaemia, n	25 (61%)
Preoperative LVEF	
LVEF > 52%, n	23 (56%)
LVEF 41–52%, n	17 (42%)
LVEF < 41%, n	1 (2%)
Underlying rhythm	
Sinus rhythm, n	28 (68%)
Atrial fibrillation, n	1 (2%)
External pacing, n	12 (29%)
Vasopressor support	
Norepinephrine, n	17 (42%)

Data are presented as mean and standard deviation or absolute and relative frequencies. LVEF left ventricular ejection fraction

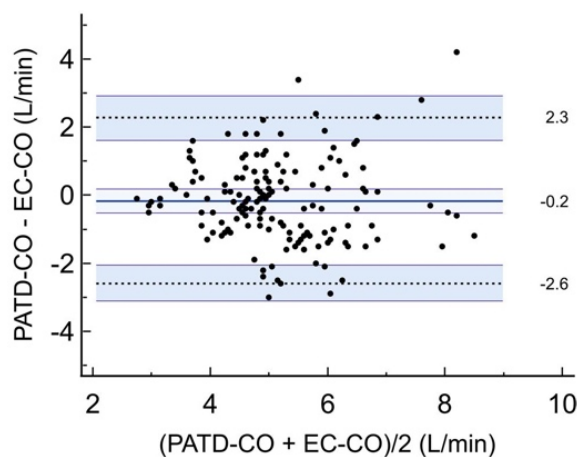


Fig. 3 Bland–Altman plot illustrating mean of the differences (bold horizontal line) and 95% limits of agreement (upper and lower dotted horizontal lines) between pulmonary artery thermodilution cardiac output (PATD-CO; reference method) and electrical cardiometry cardiac output (EC-CO; test method). Shaded areas represent 95% CI

surgeries and reported a percentage error of 70% based on 29 postoperative measurement pairs – i.e., one per patient [8, 18]. In the other study, which included 16 patients after

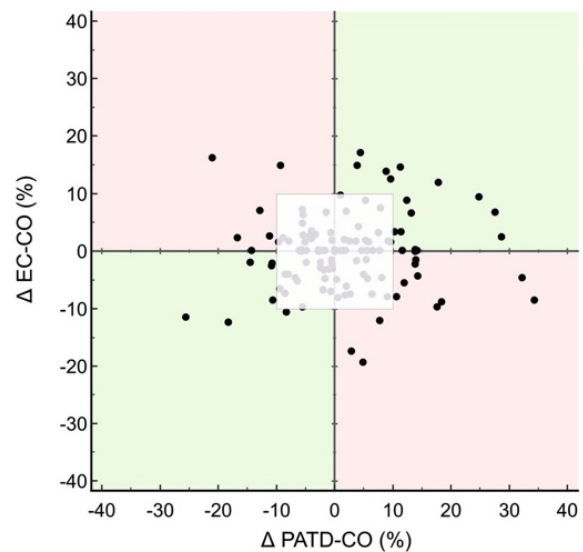


Fig. 4 Four quadrant plot with a central exclusion zone of 10%. The concordance rate for cardiac output changes between measurement points was 48%. PATD-CO pulmonary artery thermodilution cardiac output, EC-CO electrical cardiometry cardiac output

CABG surgery, the percentage error based on 29 measurement pairs was 32% [19]. We also used intermittent pulmonary artery thermodilution as the reference method but included more patients and recorded up to 4 measurement pairs per patient.

In our study, the percentage error between EC-CO and PATD-CO was 47% and the 95%-CI ranged from 37 to 56%. This wide 95%-CI indicates that the measurement agreement between EC-CO and PATD-CO varied substantially among individual patients – although our cohort was homogenous and mostly included older men with cardiac comorbidities. The percentage error of 47% is well higher than the pre-defined 30% threshold for clinically acceptable agreement – but only slightly higher than the 45% threshold that has been proposed to define clinical interchangeability when comparing non-invasive cardiac output monitoring methods with thermodilution reference methods [20].

Measuring cardiac output with electrical cardiometry requires an accurate and reliable thoracic electrical bioimpedance signal. We thus meticulously checked the bioimpedance waveform displayed on the electrical cardiometry monitor before each measurement and verified that the SQI was above 70% to ensure proper signal quality. As we made sure that patients did not excessively move or shivered it seems unlikely that signal quality was impaired by motion artifacts. We performed our study in an intensive care unit and about one third of our patients had external pacing. Electrical artifacts thus may have influenced the electrical cardiometry measurements. It has been suggested that electrical

devices in proximity to the bedside electrical cardiometry monitor may impair the thoracic bioimpedance signal [9, 18]. In a post-hoc secondary analysis, we therefore restricted our analysis to patients who did not have external pacing. This analysis yielded results similar to those of our primary analysis – with a mean of the differences $\pm$ SD between PATD-CO and EC-CO of 0.1 ± 1.1 L/min and 95%-LOA of -2.1 to 2.4 L/min (percentage error 44%). Additionally, surgical trauma with sternotomy [21] as well as the use of wire cerclages and chest tube drainages [22] may have affected our measurements. Additional factors potentially influencing the measurement performance of thoracic electrical bioimpedance measurements include incorrect positioning of skin electrodes, obesity, pleural effusions, and pulmonary edema [23–26].

Cardiac output may rapidly change due to changes of heart rate, preload, afterload, and myocardial contractility. The ability to detect cardiac output changes over time is thus essential for cardiac output monitors. We used four-quadrant plot analysis to compare the cardiac output changes detected using electric cardiometry and pulmonary artery thermodilution. The low concordance rate of 48% suggests that the trending ability of EC-CO was poor. However, most cardiac output changes were subtle as we included patients who were treated in an intensive care unit after CABG surgery and who were hemodynamically stable. We also did not perform study-related interventions to induce cardiac output changes.

This was a single center method comparison study including hemodynamically stable patients who were treated in an intensive care unit after CABG surgery. Naturally, the results are therefore not generalizable to other settings, e.g. hemodynamically instable patients with rapid changes in cardiac output. Patient recruitment for this study was based on the availability of investigators, which may have caused a selection bias.

5 Conclusion

In this study, the agreement between EC-CO and PATD-CO was not clinically acceptable in patients after CABG surgery. The trending ability of EC-CO was poor. Clinicians should not use electrical cardiometry to measure cardiac output in patients after CABG surgery.

Supplementary Information The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1007/s10877-024-01246-y>.

Author contributions GG, RS, and BS contributed to the study conception and design. Data was acquired by GG, RS, PT, and MF. Data analysis and interpretation was performed by GG, RS, AH, and MF. The manuscript was drafted by GG, RS, and MF and critically revised for important intellectual content by AH, NN, PT, and BS. All authors read and approved the final manuscript.

Funding Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL. The study was funded with an institutional restricted research grant by Osypka Medical GmbH (Berlin, Germany). Osypka Medical GmbH provided the ICON® monitor system, the iSense® skin electrodes, and iControl™ software. Osypka Medical GmbH was involved in the development of the study design but not in writing of the manuscript, or the decision to submit the manuscript for publication.

Data availability No datasets were generated or analysed during the current study.

Declarations

Competing interests GG, RS, AH, NN and PT have no conflicts of interest to declare. BS is a consultant for and has received institutional restricted research grants and honoraria for giving lectures from Edwards Lifesciences (Irvine, CA, USA). BS is a consultant for Philips North America (Cambridge, MA, USA) and has received honoraria for giving lectures from Philips Medizin Systeme Böblingen (Böblingen, Germany). BS has received institutional restricted research grants and honoraria for giving lectures from Baxter (Deerfield, IL, USA). BS is a consultant for and has received institutional restricted research grants and honoraria for giving lectures from GE Healthcare (Chicago, IL, USA). BS has received institutional restricted research grants and honoraria for giving lectures from CNSystems Medizintechnik (Graz, Austria). BS is a consultant for Maquet Critical Care (Solna, Sweden). BS has received honoraria for giving lectures from Getinge (Gothenburg, Sweden). BS is a consultant for and has received institutional restricted research grants and honoraria for giving lectures from Pulson Medical Systems (Feldkirchen, Germany). BS is a consultant for and has received institutional restricted research grants and honoraria for giving lectures from Vygon (Aachen, Germany). BS is a consultant for and has received institutional restricted research grants from Retia Medical (Valhalla, NY, USA). BS has received honoraria for giving lectures from Masimo (Neuchâtel, Switzerland). BS is a consultant for Dynocardia (Cambridge, MA, USA). BS has received institutional restricted research grants from Osypka Medical (Berlin, Germany). BS was a consultant for and has received institutional restricted research grants from Tensys Medical (San Diego, CA, USA). BS is an Editor of the British Journal of Anaesthesia. MF is a consultant for and has received honoraria for giving lectures from Edwards Lifesciences (Irvine, CA, USA). MF has received honoraria for consulting and giving lectures from CNSystems Medizintechnik (Graz, Austria). MF is an Editor for the Journal of Clinical Monitoring and Computing.

Informed consent Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

Ethical approval This method comparison study was performed in line with the principles of the Declaration of Helsinki. Approval was granted by the ethics committee (Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg, Hamburg, Germany) on March 16, 2020.

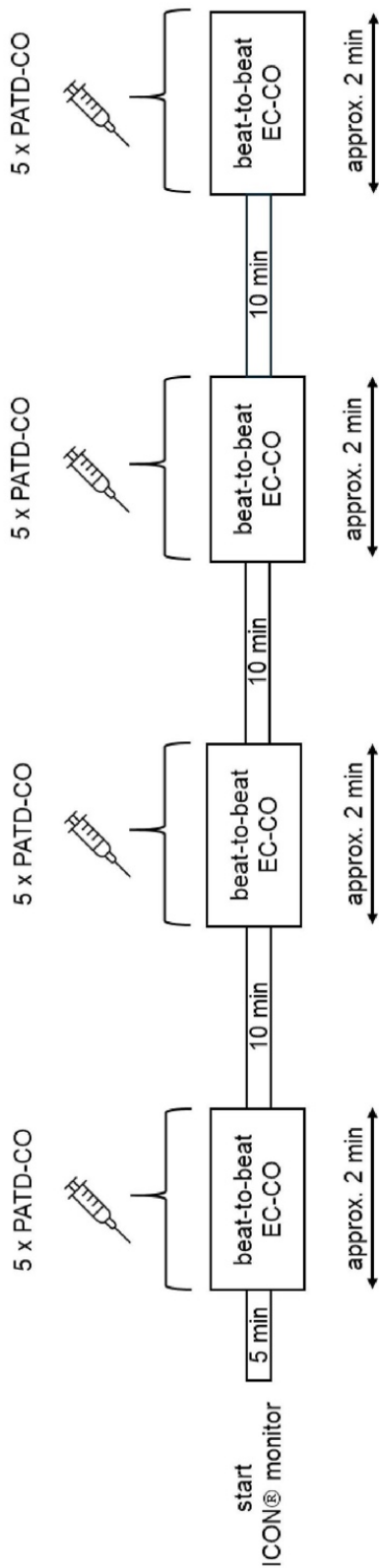
Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

References

1. Saugel B, Vincent JL, Wagner JY. Personalized hemodynamic management. *Curr Opin Crit Care*. 2017;23(4):334–41. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000422>.
2. De Backer D, Bakker J, Cecconi M, Hajjar L, Liu DW, et al. Alternatives to the Swan-Ganz catheter. *Intensive Care Med*. 2018;44(6):730–41. <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5187-8>.
3. Saugel B, Vincent JL. Cardiac output monitoring: how to choose the optimal method for the individual patient. *Curr Opin Crit Care*. 2018;24(3):165–72. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000492>.
4. Rajaram SS, Desai NK, Kalra A, Gajera M, Cavanaugh SK, et al. Pulmonary artery catheters for adult patients in intensive care. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003408.pub3>.
5. Osypka M. An introduction to electrical cardiometry 2009; 49 1-10. Osypka Medical GmbH. <https://osypka-asia.com/pdf/technique.pdf>. Accessed 30 January 2024
6. Osypka MJ, Bernstein DP. Electrophysiologic principles and theory of stroke volume determination by thoracic electrical bioimpedance. *AACN Clin Issues*. 1999;10(3):385–99. <https://doi.org/10.1097/00044067-199908000-00008>.
7. Bernstein DP, Osypka MJ (2003) Apparatus and method for determining an approximation of the stroke volume and the cardiac output of the heart. Google Patents. <https://patentimages.storage.googleapis.com/d4/a5/57/351bc704baed48/US6511438.pdf>. Accessed 30 January 2024
8. Sanders M, Servaas S, Slagt C. Accuracy and precision of non-invasive cardiac output monitoring by electrical cardiometry: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Monit Comput*. 2020;34(3):433–60. <https://doi.org/10.1007/s10877-019-00330-y>.
9. Schwarz CE, O'Toole JM, Livingstone V, Pavel AM, Dempsey EM. Signal quality of electrical cardiometry and perfusion index in very preterm infants. *Neonatology*. 2021;118(6):672–7. <https://doi.org/10.1159/000518061>.
10. Bland JM, Altman DG. Agreement between methods of measurement with multiple observations per individual. *J Biopharm Stat*. 2007;17(4):571–82. <https://doi.org/10.1080/10543400701329422>.
11. Carstensen B, Simpson J, Gurrin LC. Statistical models for assessing agreement in method comparison studies with replicate measurements. *Int J Biostat*. 2008. <https://doi.org/10.2202/1557-4679.1107>.
12. 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(2):85–91. <https://doi.org/10.1023/a:1009982611386>.
13. Montenij LJ, Buhre WF, Jansen JR, Kruitwagen CL, de Waal EE. Methodology of method comparison studies evaluating the validity of cardiac output monitors: a stepwise approach and checklist. *Br J Anaesth*. 2016;116(6):750–8. <https://doi.org/10.1093/bja/aew094>.
14. Saugel B, Grothe O, Wagner JY. Tracking changes in cardiac output: statistical considerations on the 4-quadrant plot and the polar plot methodology. *Anesth Analg*. 2015;121(2):514–24. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000000725>.
15. Critchley LA, Lee A, Ho AM. A critical review of the ability of continuous cardiac output monitors to measure trends in cardiac output. *Anesth Analg*. 2010;111(5):1180–92. <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e3181f08a5b>.
16. Greiwe G, Luehsen K, Hapfelmeier A, Rogge D, Kubik M, Schulte-Uentrop L, Saugel B. Cardiac output estimation by pulse wave analysis using the pressure recording analytical method and intermittent pulmonary artery thermodilution: a method comparison study after off-pump coronary artery bypass surgery. *Eur J Anaesthesiol*. 2020;37(10):920–5. <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000001227>.
17. Greiwe G, Peters V, Hapfelmeier A, Romagnoli S, Kubik M, Saugel B. Cardiac output estimation by multi-beat analysis of the radial arterial blood pressure waveform versus intermittent pulmonary artery thermodilution: a method comparison study in patients treated in the intensive care unit after off-pump coronary artery bypass surgery. *J Clin Monit Comput*. 2020;34(4):643–8. <https://doi.org/10.1007/s10877-019-00374-0>.
18. Heringlake M, Handke U, Hanke T, Eberhardt F, Schumacher J, Gehring H, Heinze H. Lack of agreement between thermodilution and electrical velocimetry cardiac output measurements. *Intensive Care Med*. 2007;33(12):2168–72. <https://doi.org/10.1007/s00134-007-0828-3>.
19. Mekis D, Kamenik M, Starc V, Jeretin S. Cardiac output measurements with electrical velocimetry in patients undergoing CABG surgery: a comparison with intermittent thermodilution. *Eur J Anaesthesiol*. 2008;25(3):237–42. <https://doi.org/10.1017/s0265021507002669>.
20. Peyton PJ, Chong SW. Minimally invasive measurement of cardiac output during surgery and critical care: a meta-analysis of accuracy and precision. *Anesthesiology*. 2010;113(5):1220–35. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181ee3130>.
21. Kerber RE, Vance S, Schomer SJ, Mariano DJ, Charbonnier F. Transthoracic defibrillation: effect of sternotomy on chest impedance. *J Am Coll Cardiol*. 1992;20(1):94–7. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(92\)90143-b](https://doi.org/10.1016/0735-1097(92)90143-b).
22. Sageman WS, Amundson DE. Thoracic electrical bioimpedance measurement of cardiac output in post-aortocoronary bypass patients. *Crit Care Med*. 1993;21(8):1139–42. <https://doi.org/10.1097/00003246-199308000-00011>.
23. Trinkmann F, Berger M, Michels JD, Doesch C, Weiss C, et al. Influence of electrode positioning on accuracy and reproducibility of electrical velocimetry cardiac output measurements. *Physiol Meas*. 2016;37(9):1422–35. <https://doi.org/10.1088/0967-3334/37/9/1422>.
24. Teefy P, Bagur R, Phillips C, Karimi-Shahri K, Teefy J, et al. Impact of obesity on noninvasive cardiac hemodynamic measurement by electrical cardiometry in adults with aortic stenosis. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2018;32(6):2505–11. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2018.04.040>.
25. Critchley LA, Calcroft RM, Tan PY, Kew J, Critchley JA. The effect of lung injury and excessive lung fluid, on impedance cardiac output measurements, in the critically ill. *Intensive Care Med*. 2000;26(6):679–85. <https://doi.org/10.1007/s00134005123>.
26. Raaijmakers E, Faes TJ, Kunst PW, Bakker J, Rommes JH, Goovaerts HG, Heethaar RM. The influence of extravascular lung water on cardiac output measurements using thoracic impedance cardiography. *Physiol Meas*. 1998;19(4):491–9. <https://doi.org/10.1088/0967-3334/19/4/004>.

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Supplementary Figure 1



Schematic overview of the study measurements with simultaneous recording of pulmonary artery thermodilution cardiac output (PATD-CO) and electrical cardiometry cardiac output (EC-CO).

2 Zusammenfassende Darstellung

2.1 Einleitung

Das Herzzeitvolumen (HZV) ist das Blutvolumen, welches das Herz pro Minute in den systemischen Kreislauf auswirft. Es berechnet sich aus dem Schlagvolumen – dem pro Herzkontraktion ausgeworfenem Blutvolumen – und der Herzfrequenz. Somit ist das HZV eine zentrale Determinante der Sauerstoffversorgung des Gewebes und daher eine wichtige Variable des erweiterten hämodynamischen Monitorings. Es dient der Steuerung der perioperativen und intensivmedizinischen hämodynamischen Therapie von Patient:innen (Saugel et al. 2017).

Der klinische Goldstandard zur Messung des HZV ist die invasive pulmonalarterielle Thermodilution (PATD) mittels eines Pulmonalarterienkatheters (PAK) (Rajaram et al. 2013). Allerdings hat die Anwendung des PAK in der klinischen Praxis abgenommen, da das Nutzen-Risiko-Verhältnis auf Grund potenzieller Komplikationen umstritten ist (Wiener and Welch 2007, Rajaram et al. 2013, Seifi et al. 2016). So stehen der hohen Messgenauigkeit, schwerwiegende Komplikationen wie Katheter-assoziierte Thrombosen, Lungenarterienembolie und pulmonalarterielle Gefäßverletzungen gegenüber (Evans et al. 2009, Rajaram et al. 2013). Parallel dazu wurden minimalinvasive und nichtinvasive Methoden zur Messung des HZV entwickelt, die zum Teil eine kontinuierliche HZV-Messung ermöglichen und durch ein geringes bis nicht vorhandenes Risiko für schädigende Komplikationen Vorteile bieten (Saugel et al. 2015, Saugel and Vincent 2018, Scheeren and Ramsay 2019). Eine innovative nichtinvasive Methode zur kontinuierlichen Messung des HZV ist die elektrische Kardiometrie (Bernstein and Osypka 2003).

Die elektrische Kardiometrie errechnet das HZV basierend auf Änderungen der elektrischen Bioimpedanz im Thorax, die während des Herzzyklus gemessen werden (Osypka 2009). Dabei setzt sich die thorakale elektrische Bioimpedanz aus den elektrischen Widerständen verschiedener Gewebetypen zusammen (Osypka and Bernstein 1999). Gewebe wie Haut, Fett, Muskel, Knochen und Luft weisen einen hohen elektrischen Widerstand und eine schlechte Leitfähigkeit auf. Diese Gewebe bestimmen die konstante Basisimpedanz des Thorax (Osypka and Bernstein 1999). Im Gegensatz dazu hat das durch den Thorax zirkulierende Blutvolumen einen niedrigeren elektrischen Widerstand und eine gute elektrische Leitfähigkeit (Osypka 2009). Während des Herzzyklus kommt es durch den Auswurf des Schlagvolumens aus dem Herzen in die Aorta kurzzeitig zu einer Volumenverschiebung mit einer Erhöhung der thorakalen elektrischen Leitfähigkeit, was mit der Abnahme der elektrischen Bioimpedanz einhergeht

(Osypka and Bernstein 1999). Demzufolge korrelieren die Änderungen des Schlagvolumens mit den Änderungen der thorakalen elektrischen Bioimpedanz (Osypka and Bernstein 1999).

Auf dieser Grundlage wurde in den 1960er Jahren die erste Methode zur Berechnung des HZV mittels Messungen der thorakalen elektrischen Bioimpedanz entwickelt (Kubicek et al. 1966).

Um die Messgenauigkeit zu verbessern, wurde im Laufe der Zeit der zugrundeliegende mathematische Algorithmus optimiert und im Jahr 2001 grundlegend neu definiert (Sramek 1982, Bernstein 1986, Bernstein and Osypka 2003, Osypka 2009). Dennoch ergab eine Metaanalyse, dass die Messgenauigkeit der elektrischen Kardiometrie in unterschiedlichen klinischen Messmethodenvergleichsstudien unzureichend ist (Sanders et al. 2020).

Ziel der im Rahmen dieser Promotionsarbeit durchgeführten Studie war es, die Übereinstimmung zwischen dem mittels elektrischer Kardiometrie gemessenen HZV (EK-HZV; Testmethode) und dem mittels intermittierender PATD gemessenen HZV (PATD-HZV; Referenzmethode) bei Patient:innen nach koronararterieller Bypass-Operation zu ermitteln.

2.2 Material und Methoden

2.2.1 Studiendesign

Die durchgeführte Studie ist eine monozentrische, prospektive Vergleichsstudie zweier Messmethoden zur Bestimmung des HZV. Die Studiendurchführung wurde am 16. März 2020 von der Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg (Ethikvotum-Nummer: PV7197) genehmigt. Alle eingeschlossenen Patient:innen wurden im Vorfeld über das Studienvorhaben und die Studiendurchführung ausführlich aufgeklärt und gaben eine schriftliche Einverständniserklärung ab. Die Datenerhebung wurde von Oktober 2021 bis November 2022 im Zentrum für Anästhesiologie und Intensivmedizin des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland, durchgeführt.

2.2.2 Patient:inneneinschluss

In die Studie wurden erwachsene Patient:innen über 18 Jahre eingeschlossen, bei denen eine elektive koronararterielle Bypass-Operation geplant und aus klinischen Gründen die Anlage eines PAK indiziert war. Patient:innen mit hochgradigen Herzklappenpathologien, hämodynamisch relevanten Arrhythmien, intrakardialen Shunts oder pulmonaler arterieller Hypertonie wurden ausgeschlossen.

2.2.3 Studienmessungen

Die Studienmessungen wurden postoperativ auf der herzchirurgischen Intensivstation durchgeführt. Während der Studienmessungen waren die Patienten:innen entweder sediert, intubiert und beatmet oder wach und spontan atmend. Zu je vier Zeitpunkten wurden über zwei Minuten gleichzeitig EK-HZV-Messungen und PATD-HZV-Messungen durchgeführt. Zwischen den Messintervallen lag ein Abstand von 10 Minuten.

Die PATD-HZV-Messungen erfolgten als Serie von fünf aufeinanderfolgenden Thermodilutionsinjektionen über einen einliegenden 7-Fr-PAK (Arrow; Teleflex Medical Europe, Westmeath, Irland). Für jede einzelne Thermodilutionsinjektion wurde ein Bolus von 10 ml eiskalter Kochsalzlösung über den Atemzyklus manuell und zufällig injiziert. Der PAK war über einen Druckwandler mit dem bettseitigen Patient:innenmonitor (Dräger Infinity® Delta, Drägerwerk AG, Lübeck, Deutschland) verbunden. Die resultierenden Thermodilutionskurven wurden visuell auf Artefakte überprüft und die PATD-HZV-Messungen aufgezeichnet. Zur Ermittlung des PATD-HZV wurden die Messwerte der fünf einzelnen Thermodilutionsmessungen gemittelt.

Gleichzeitig erfolgten die EK-HZV-Messungen mit dem ICON®-Monitor (Osypka Medical GmbH, Berlin, Deutschland) kontinuierlich auf einer beat-to-beat-Basis. Für die EK-HZV-Messungen wurden vier iSense®-Hautelektroden (Osypka Medical GmbH) entsprechend den Herstellerangaben am Patient:in angebracht: (A) an der Basis des rechten Halses oberhalb des Sternoklavikulargelenks, (B) unter dem rechten Mastoid, (C) auf der linken mittleren Axillarlinie auf Höhe des Xiphoids und (D) 7 cm kaudal der Elektrode C auf der linken mittleren Axillarlinie (Bernstein and Osypka 2003). Über die äußeren Elektroden A und D appliziert der ICON®-Monitor einen hochfrequenten (50 kHz) Wechselstrom mit konstanter Stromstärke (I) von 2 mA. Die inneren Elektroden B und C dienen als Messelektroden und leiten Spannungsänderungen (ΔU) sowie ein EKG-Signal ab (Bernstein and Osypka 2003). Bei der Verwendung von Wechselstrom wird der elektrische Widerstand (R) als Impedanz (Z) bezeichnet ($R = Z$) (Osypka and Bernstein 1999). Die erfassten Spannungsänderungen (ΔU) sind analog zum Ohmschen Gesetz ($\Delta U = \Delta Z \times I$), bei konstanter Stromstärke (I), das Ergebnis der Änderungen der thorakalen elektrischen Bioimpedanz (ΔZ) (Osypka and Bernstein 1999).

Die abgeleiteten Bioimpedanzänderungen über die Zeit wurden als das Rohsignal – als sogenannte Bioimpedanzkurve – aufgezeichnet (Osypka and Bernstein 1999). Zu Beginn jeder Messreihe wurden Alter, Geschlecht, Größe und Gewicht der jeweiligen Patient:innen in den ICON®-Monitor eingegeben und auf eine ausreichende Signalqualität der abgeleiteten Bioimpedanzkurve geachtet. Dabei wurde ein ICON®-Signalqualitätsindikator $\geq 70\%$ als

ausreichend festgelegt (Schwarz et al. 2021). Der automatisiert dargestellte Signalqualitätsindikator gibt die Qualität der gemessenen Bioimpedanzkurve an (Noori et al. 2012). Der Signalqualitätsindikator basiert dabei auf zwei Kriterien: Das erste Kriterium bewertet Form und bestimmte Zeitanforderungen, welche die Bioimpedanzkurve erfüllen muss. Das zweite Kriterium bewertet die Signalstärke, welche innerhalb bestimmter statistischer Grenzen liegen muss. Der Signalqualitätsindikator wird aus zehn Herzzyklen berechnet, wobei ein Wert von 70% bedeutet, dass sieben von zehn Herzzyklen ein akzeptables Messsignal aufwiesen (Noori et al. 2012). Die zeitgleich mit den PATD-Injektionen aufgezeichneten Bioimpedanzrohdaten wurden mit der iControlTM-Software (Osypka Medical GmbH) exportiert. Post-hoc wurde, unter der Verwendung der aktuellen Softwareversion (ICON[®] 3.11.4), die Berechnung der EK-HZV-Werte durchgeführt. Anschließend wurden die EK-HZV-Werte des entsprechenden Messintervalls gemittelt.

Zum besseren Verständnis des zeitlichen Messablaufs wird auf die ergänzende Abbildung 1 in der Publikation verwiesen.

2.2.4 Statistische Auswertung

Zur Beurteilung der Übereinstimmung zwischen dem EK-HZV und PATD-HZV wurde eine Bland-Altman-Analyse unter Berücksichtigung multipler Messwiederholungen pro Patient:in durchgeführt (Bland and Altman 2007, Carstensen et al. 2008). Dabei wird die Genauigkeit der Testmethode, im Vergleich zur Referenzmethode, durch den Mittelwert der Differenzen beschrieben (Bland and Altman 1999, Sanders et al. 2020). Dieser wird aus dem mittleren EK-HZV – dem mittleren PATD-HZV berechnet und beschreibt den durchschnittlichen systematischen Unterschied beider Methoden (Bland and Altman 1999). Die Präzision wird durch die Standardabweichung (SD) der einzelnen Messdifferenzen der EK-HZV – der PATD-HZV definiert und beschreibt als Streuungsmaß die Reproduzierbarkeit der Messdifferenzen zwischen der Test- und der Referenzmethode (Bland and Altman 1999, Sanders et al. 2020). Der Mittelwert der Differenzen $\pm 2 \times \text{SD}$ der Differenzen definieren die obere und untere Übereinstimmungsgrenze (Engl. *limits of agreement*; LOA), innerhalb derer 95% der Messdifferenzen beider Methoden liegen (Bland and Altman 1999).

Wir definierten eine klinisch akzeptable Übereinstimmung zwischen PATD-HZV und EK-HZV als einen Prozentfehler von $\leq 30\%$ (Critchley and Critchley 1999). Der Prozentfehler errechnet sich dabei aus $2 \times \text{SD}$ der Differenzen/der Mittelung aller HZV-Messungen (Montenij et al. 2016, Sanders et al. 2020). Zu den jeweiligen Berechnungen wurden ebenfalls die entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle (95%-KI) angegeben.

Die Fähigkeit der elektrischen Kardiometrie, Trendverläufe des HZV adäquat abzubilden, wurde anhand einer Konkordanzanalyse in einem Vier-Quadranten-Plot untersucht (Saugel et al. 2015, Montenij et al. 2016). Dabei werden die HZV-Änderungen – definiert als die Differenzen aufeinanderfolgender HZV-Messungen – sowohl für die Testmethode EK-HZV als auch für die Referenzmethode PATD-HZV berechnet und anschließend grafisch dargestellt (Saugel et al. 2015). In diesem Zusammenhang definiert die x-Achse die Änderungen des PATD-HZV, während die y-Achse die Änderungen des EK-HZV darstellt.

Werden HZV-Änderungen sowohl durch die Test- als auch durch die Referenzmethode in gleicher Richtung detektiert (konkordante Messwerte), erscheinen die entsprechenden Datenpunkte bei einem Anstieg des EK-HZV und PATD-HZV im rechten oberen Quadranten bzw. bei einem Abfall im linken unteren Quadranten (Saugel et al. 2015). Bei divergierenden Änderungen des EK-HZV und PATD-HZV (diskonkordante Messwerte) erscheinen die Datenpunkte im linken oberen bzw. rechten unteren Quadranten (Saugel et al. 2015). Im Vier-Quadranten-Plot wurde eine zentrale Ausschlusszone von 10% definiert, innerhalb derer eine Änderung des EK-HZV und PATD-HZV keine klinische Relevanz besitzt (Critchley et al. 2010). Anschließend wurde die Konkordanzrate – definiert als der Anteil der konkordanten Änderungen an allen klinisch relevanten Änderungen des EK-HZV und PATD-HZV – berechnet und dabei eine Grenze von $\geq 92\%$ als ausreichende Übereinstimmung festgelegt (Critchley et al. 2010).

2.2.5 Ergebnisse

Insgesamt wurden 43 Patient:innen in die Studie eingeschlossen. Von zwei Patient:innen konnten aufgrund einer schlechten Signalqualität keine EK-HZV-Messungen aufgezeichnet werden. Von sechs Patient:innen wurden sieben gepaarte HZV-Messungen von der Analyse ausgeschlossen: drei aufgrund von Bewegungsartefakten durch Agitation der Patient:innen, drei aufgrund eines Signalqualitätsindikator $<70\%$ und eine aufgrund eines technischen Gerätefehlers. In die finale Analyse wurden daher 41 Patient:innen mit insgesamt 157 gepaarten EK-HZV- und PATD-HZV-Messungen eingeschlossen.

Das mittlere PATD-HZV $\pm$ SD betrug $5,1 \pm 1,3$ l/min und das mittlere EK-HZV betrug $5,3 \pm 1,3$ l/min. Der Mittelwert der Differenzen $\pm$ SD der Differenzen zwischen dem PATD-HZV und dem EK-HZV betrug $-0,2$ (95%-KI $-0,5$ bis $0,2$) $\pm 1,2$ l/min mit einer unteren 95%-Grenze der LOA von $-2,6$ (95%-KI $-3,1$ bis $-2,0$) l/min und einer oberen 95%-Grenze der LOA von $2,3$ (95%-KI $1,6$ bis $2,9$) l/min. Der Prozentfehler betrug 47% (95%-KI 37% bis 56%).

Die Konkordanzrate klinisch relevanter Änderungen des EK-HZV und PATD-HZV beträgt 48% .

2.3 Diskussion

In dieser prospektiven Studie bei Patient:innen nach koronararterieller Bypass-Operation war die Übereinstimmung zwischen EK-HZV und PATD-HZV nicht akzeptabel. Der Prozentfehler zwischen EK-HZV und PATD-HZV war 47% und damit höher als der definierte Grenzwert von 30%. Auch die Konkordanzrate für HZV-Änderungen war mit 48% nicht akzeptabel.

Der Prozentfehler von 47% stimmt gut mit dem Wert einer aktuellen Metaanalyse von 13 Methodenvergleichsstudien zur elektrischen Kardiometrie überein, in der für erwachsene Patient:innen ein gepoolter Prozentfehler von 48% ermittelt wurde (Sanders et al. 2020). Die Subgruppenanalyse intensivmedizinischer Patient:innen in der Metaanalyse ergab einen gepoolten Prozentfehler von 42,9% (Sanders et al. 2020), der dem Wert dieser prospektiven Studie (47%) nahezu entspricht. Die in die Metaanalyse eingeschlossenen Studien unterschieden sich deutlich hinsichtlich Patient:innengruppen, Referenzmethoden, klinischen Rahmenbedingungen und Studiendesigns. Dies muss bei einem Vergleich der einzelnen Studie und der Interpretation des gepoolten Prozentfehlers berücksichtigt werden. Vor allem gilt dies für die in der Metaanalyse durchgeführte Subgruppenanalyse, da diese lediglich vier Studien intensivmedizinischer Patient:innen einschloss (Sanders et al. 2020).

In einer prospektiven Studie wurde das HZV 30 intensivmedizinischer Patient:innen mit Sepsis oder systemischem inflammatorischen Response-Syndrom mittels elektrischer Kardiometrie und transpulmonaler Thermodilution (TPTD) verglichen (Raue et al. 2009). Dabei wurden postoperative herzchirurgische Patient:innen ausgeschlossen und anhand von 30 Messpaaren ein Prozentfehler von 54% berechnet (Raue et al. 2009). Eine weitere prospektive Studie mit 50 postoperativen kritisch kranken Patient:innen verglich das EK-HZV mit HZV-Messungen mittels TPTD und PATD (jeweils 25 Messpaare) (Zorembo et al. 2007). In dieser Studie betrug der Prozentfehler zwischen EK-HZV und TPTD-HZV 26,4% und zwischen EK-HZV und PATD-HZV 26,5% (Zorembo et al. 2007). Zwei weitere prospektive Methodenvergleichsstudien mit 29 und 16 kardiochirurgischen Patient:innen verglichen das mittels elektrischer Kardiometrie gemessene HZV mit dem der PATD (Heringlake et al. 2007, Mekis et al. 2008). In der einen Studie mit 29 Patient:innen wurde vor koronararterieller Bypass-Operation, einer Klappenoperation oder einer kombinierten Operation aus 29 Messpaaren ein Prozentfehler von 78% errechnet (Heringlake et al. 2007, Sanders et al. 2020). Bei den durchgeführten postoperativen Messungen auf der Intensivstation wurde aus ebenfalls 29 Messpaaren ein Prozentfehler von 69% berechnet (Heringlake et al. 2007, Sanders et al. 2020). In der Studie mit 16 koronararteriell-Bypass-operierten Patient:innen wurden prä- und postoperativ insgesamt 150 Messpaare erhoben und ein Prozentfehler von 40% berechnet (Mekis et al. 2008). Eine getrennte Auswertung der drei

Messzeitpunkte ergab präoperativ einen Prozentfehler von 25% (57 Messpaare), direkt postoperativ 42% (64 Messpaare) und auf der Intensivstation 32% (29 Messpaare) (Mekis et al. 2008).

Die Ursachen für die hohe Variabilität im Prozentfehler von 26,4 bis 78% in den oben erwähnten Studien sind vielschichtig. Neben Unterschieden in den untersuchten Patient:innenkollektiven sowie den verwendeten Referenzmethoden sind auch die häufig geringe Anzahl der eingeschlossenen Patient:innen und der resultierenden Messpaare mögliche Ursachen. In vielen Studien wurde lediglich eine Messung pro Patient:in durchgeführt, was die Generalisierbarkeit der Studien zusätzlich reduziert. Zudem wurden in vielen Studien nicht das korrespondierende 95%-KI des Prozentfehlers angegeben, welches zusätzlich Aufschlüsse über die Varianz der Messgenauigkeit erlauben würde (Montenij et al. 2016).

Die hier durchgeführten prospektiven Methodenvergleichsstudie war mit 41 Patient:innen und 157 resultierenden Messpaaren deutlich größer als bisherige Studien. Das breite 95%-KI des Prozentfehlers von 37 bis 56% zeigt jedoch, dass die Messgenauigkeit innerhalb der Studienkohorte erheblich variierte.

In Bezug auf das eingeschlossene homogene Patient:innenkollektiv, welches zum Großteil aus älteren Männern mit kardialen Komorbiditäten bestand, ist dies überraschend. Zudem wurden alle Messungen im gleichen Setting durchgeführt. Nur etwa die Hälfte der eingeschlossenen Patient:innen erhielt eine niedrig dosierte Vasopressortherapie und keiner eine Inotropikatherapie. Damit sind Messungenauigkeiten durch Schwankungen des hämodynamischen Zustands der Patient:innen eher unwahrscheinlich.

Die Messgenauigkeit bioimpedanzbasierter Methoden zur Berechnung des HZV kann durch verschiedene Faktoren beeinträchtigt werden. Insbesondere sind in diesem Zusammenhang pathologische Flüssigkeitsansammlungen mit hoher elektrischer Leitfähigkeit, wie etwa Pleuraergüsse, Lungenödem oder postoperative thorakale Blutungen zu nennen (Sageman and Amundson 1993, Raaijmakers et al. 1998, Critchley et al. 2000). Der damit einhergehende Anstieg des thorakalen Flüssigkeitsgehalts führt zu einer deutlichen Senkung der Basisimpedanz und somit zu einer erhöhten Leitfähigkeit im Thorax (Osypka and Bernstein 1999). Dies beeinträchtigt die Messung von Impedanzänderungen erheblich, woraus fehlerhafte Berechnungen des HZV resultieren (Raaijmakers et al. 1998, Critchley et al. 2000). Vor allem treten Pleuraergüsse nach koronararterieller Bypass-Operation häufig auf und sind bei bis zu 87% der Patient:innen in den ersten postoperativen Tagen nachweisbar (Labidi et al. 2009). Entsprechend bestätigte eine prospektive Beobachtungsstudie mit 111 Patient:innen nach koronararterieller Bypass-Operation einen signifikanten Anstieg des thorakalen Flüssigkeitsgehalts (Jangid et al. 2022). Zur Kompensation derartiger extravaskulärer elektrischer Leitungsstörungen ist im Algorithmus der elektrischen Kardiometrie der sogenannte

„Index aberranter transthorakaler Konditionen“ implementiert, der die Berechnungen des HZV bis zu einer thorakalen Basisimpedanz von $20\ \Omega$ korrigiert (Bernstein and Osypka 2003, Bernstein and Lemmens 2005). Unterhalb dieses Schwellenwertes können Messungenauigkeiten nicht sicher ausgeschlossen werden (Bernstein and Lemmens 2005). Die in dieser Studie beobachtete hohe Variation der Messgenauigkeit könnte demnach darauf zurückzuführen sein, dass der „Index aberranter transthorakaler Konditionen“ bei Patient:innen nach koronararterieller Bypass-Operation die Messungenauigkeiten nicht ausreichend kompensiert. Dies wirft die Frage auf, ob kardiochirurgische Patient:innen aufgrund des typischerweise postoperativ erhöhten thorakalen Flüssigkeitsgehalts grundsätzlich nicht für zuverlässige HZV-Messungen mittels elektrischer Kardiometrie geeignet sind. Diese Studie war jedoch nicht darauf ausgelegt einen möglichen Einfluss des thorakalen Flüssigkeitsgehalts auf die Messgenauigkeit der elektrischen Kardiometrie zu untersuchen, da hierfür eine präoperative Erfassung der Ausgangswerte des HZV und des thorakalen Flüssigkeitsgehalts erforderlich gewesen wäre.

Neben methodischen Limitationen können zudem patient:innenspezifische Merkmale wie der Body-Mass-Index (BMI) und technische Aspekte wie die Positionierung der Hautelektroden die Messgenauigkeit zusätzlich beeinflussen (Trinkmann et al. 2016, Teefy et al. 2018).

Im Hinblick auf die Platzierung der Hautelektroden wurde sich in der hier durchgeführten Studie strikt an die vom Hersteller vorgegebenen Positionen gehalten, weshalb keine Aussagen über potenzielle Einflüsse der Elektrodenposition auf die Messgenauigkeit getroffen werden konnten. In den messfreien Intervallen wurden jedoch Daten von vier alternativen Elektrodenpositionen aufgezeichnet, die vor Studienbeginn von der Osypka Medical GmbH definiert worden waren. Diese ergänzenden Daten wurden nach Studienabschluss der Osypka Medical GmbH zur Untersuchung potenzieller Effekte alternativer Elektrodenpositionen zur Verfügung gestellt.

Das HZV ist eine dynamische Variable, die sich abhängig von der Herzfrequenz, Vorlast, Nachlast und myokardialen Kontraktilität ändert. Das Monitoring von HZV-Trendverläufen dient in der klinischen Praxis unter anderem der Steuerung der hämodynamischen Therapie und spielt daher neben der Messgenauigkeit eine zentrale Rolle. Zur Untersuchung von Trendverläufen werden eine Vier-Quadranten-Plot-Analyse und eine Polar-Plot-Analyse empfohlen (Saugel et al. 2015, Montenij et al. 2016).

In zwei HZV-Messmethodenvergleichsstudien der elektrischen Kardiometrie wurde eine Vier-Quadranten-Plot-Analyse zur Untersuchung von Trendverläufen durchgeführt und als Referenzmethode die PATD verwendet (Magliocca et al. 2018, Wang et al. 2018). Diese Studien wurden während unterschiedlichen hämodynamischen Kreislagsituationen im Rahmen von Lebertransplantationen bei 23 bzw. 19 Patient:innen durchgeführt. Die errechneten

Konkordanzraten beider Studien lagen mit 56,5 (Wang et al. 2018) und 100% (Magliocca et al. 2018) weit auseinander.

In dieser Studie wurde ebenfalls eine Vier-Quadranten-Plot-Analyse durchgeführt, um die mit der elektrischen Kardiometrie und PATD erfassten Änderungen des HZV zu vergleichen. Die niedrige Konkordanzrate von 48% weist auf eine unzureichende Fähigkeit der elektrischen Kardiometrie zur Trendbestimmung hin. Hier muss als Limitierung dieser Studie betont werden, dass die meisten HZV-Änderungen gering ausgeprägt waren und hauptsächlich in der 10%igen zentralen Ausschlusszone des Vier-Quadranten-Plots lagen. Dies ist nicht überraschend, da ausschließlich postoperative Patient:innen eingeschlossen wurden, die sich während der Messungen in einem hämodynamisch stabilen Zustand befanden. Zusätzlich wurden keine studienbedingten Interventionen durchgeführt, um HZV-Änderungen zu induzieren.

Zusammenfassend ergänzt diese prospektive Messmethodenvergleichsstudie die bisherige Evidenz zur Messgenauigkeit absoluter HZV-Werte der elektrischen Kardiometrie im Vergleich zur PATD und liefert insbesondere für kardiochirurgische Intensivpatient:innen nach koronararterieller Bypass-Operation einen wichtigen Beitrag zur bisherigen Datenlage. Es ist festzuhalten, dass die Messgenauigkeit elektrischer Bioimpedanzmethoden durch ein komplexes Zusammenspiel mehrerer Einflussfaktoren bestimmt wird, was bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden muss. In Bezug auf die Fähigkeit der elektrischen Kardiometrie HZV-Trendverläufe im Vergleich zur PATD adäquat abzubilden, erscheint diese bei aktuell limitierter Datenlage als unzureichend.

2.4 Schlussfolgerung

In dieser prospektiven Methodenvergleichsstudie konnte gezeigt werden, dass bei Patient:innen nach koronararterieller Bypass-Operation die Übereinstimmung zwischen EK-HZV und PATD-HZV nicht akzeptabel ist. Der hohe Prozentfehler und die geringe Konkordanzrate liegen deutlich außerhalb der klinisch akzeptablen Grenzen. Zukünftige Studien sollten untersuchen, ob alternative Elektrodenpositionen oder eine Weiterentwicklung des zugrundeliegenden Algorithmus zu einer Verbesserung der Messgenauigkeit führen.

3 Zusammenfassung

Das HZV ist eine wichtige Variable des erweiterten hämodynamischen Monitorings zur Steuerung der perioperativen und intensivmedizinischen hämodynamischen Therapie. Die elektrische Kardiometrie stellt eine nichtinvasive Alternative zu invasiven HZV-Messung dar. Bisherige Studienergebnisse ergaben jedoch in Bezug auf die Messgenauigkeit widersprüchliche Ergebnisse. Wir ermittelten in unserer prospektiven Messmethodenvergleichsstudie die Übereinstimmung zwischen dem mittels elektrischer Kardiometrie gemessenem HZV (EK-HZV; Testmethode) und dem mittels intermittierender pulmonalarterieller Thermodilution gemessenem HZV (PATD-HZV; Referenzmethode) bei Patient:innen nach koronararterieller Bypass-Operation.

Wir berechneten den Mittelwert der Differenzen mit den korrespondierenden 95%-Übereinstimmungsgrenzen (Engl. *limits of agreement*; LOA) mithilfe der Bland-Altman-Analyse und berechneten den Prozentfehler. Zusätzlich analysierten wir die Trendfähigkeit mithilfe einer Vier-Quadranten-Plot-Analyse. Wir analysierten 157 HZV-Messpaare von 41 Patient:innen. Der mittlere PATD-HZV-Wert $\pm$ SD betrug $5,1 \pm 1,3$ l/min und der mittlere EK-HZV-Wert $5,3 \pm 1,3$ l/min. Der Mittelwert der Differenzen $\pm$ SD zwischen dem PATD-HZV und EK-HZV betrug $-0,2$ (95%-KI $-0,5$ bis $0,2$) $\pm 1,2$ l/min mit einer unteren 95%-LOA von $-2,6$ (95%-KI $-3,1$ bis $-2,0$) l/min und einer oberen 95%-LOA von $2,3$ (95%-KI $1,6$ bis $2,9$) l/min. Der Prozentfehler betrug 47% (95%-KI 37 bis 56%). Die Konkordanzrate für Änderungen des HZV betrug 48%.

In dieser Studie war die Übereinstimmung zwischen dem EK-HZV und PATD-HZV bei Patient:innen nach koronararterieller Bypass-Operation klinisch nicht akzeptabel. Die Erfassung von HZV-Trendverläufen durch die elektrische Kardiometrie war klinisch unzureichend.

4 Abstract

Measuring cardiac output is important to guide the hemodynamic therapy of patients in the perioperative and intensive care setting. Electrical cardiometry, as a non-invasive method for continuous cardiac output measuring, represents a promising alternative to invasive methods. However, previous studies have shown contradictory results regarding measurement accuracy. In our prospective measurement method comparison study, we compared the cardiac output measured by electrical cardiometry (EC-CO; test method) with the cardiac output measured by intermittent pulmonary artery thermodilution (PATD-CO; reference method) in patients after coronary artery bypass graft surgery.

We calculated the mean of the differences with the corresponding 95% limits of agreement (95%-LOA) using Bland-Altman analysis and calculated the percentage error. We also analyzed trending ability using a four-quadrant plot analysis. We analyzed 157 paired cardiac output measurements from 41 patients. The mean PATD-CO $\pm$ SD was 5.1 ± 1.3 l/min and the mean EC-CO was 5.3 ± 1.3 l/min. The mean of the differences $\pm$ SD between PATD-CO and EC-CO was -0.2 (95% CI -0.5 to 0.2) ± 1.2 l/min with a lower 95%-LOA of -2.6 (95%-CI -3.1 to -2.0) l/min and an upper 95%-LOA of 2.3 (95%-CI 1.6 to 2.9) l/min. The percent error was 47% (95%-CI 37 to 56%). The concordance rate for changes in cardiac output was 48%.

In this study, the agreement between EC-CO and PATD-CO in patients after coronary artery bypass graft surgery was clinically unacceptable. The ability of electrical cardiometry to detect CO trends was also clinically unacceptable.

5 Abkürzungsverzeichnis

Herzzeitvolumen	HZV
Pulmonalarterielle Thermodilution	PATD
Pulmonalarterienkatheter	PAK
Standardabweichung	SD
Limits of agreement	LOA
Konfidenzintervall	KI
Transpulmonale Thermodilution	TPTD
Body-Mass-Index	BMI

6 Literaturverzeichnis

Bernstein, D. P. (1986). "A new stroke volume equation for thoracic electrical bioimpedance: theory and rationale." Crit Care Med **14**(10): 904-909.

Bernstein, D. P. and H. J. Lemmens (2005). "Stroke volume equation for impedance cardiography." Med Biol Eng Comput **43**(4): 443-450.

Bernstein, D. P. and M. J. Osypka (2003). Apparatus and method for determining an approximation of the stroke volume and the cardiac output of the heart, Google Patents. [Online in Internet.] URL: <https://patentimages.storage.googleapis.com/d4/a5/57/351bc704baed48/US6511438.pdf> [Stand: 15.07.2025, 11:49].

Bland, J. M. and D. G. Altman (1999). "Measuring agreement in method comparison studies." Stat Methods Med Res **8**(2): 135-160.

Bland, J. M. and D. G. Altman (2007). "Agreement between methods of measurement with multiple observations per individual." J Biopharm Stat **17**(4): 571-582.

Carstensen, B., J. Simpson and L. C. Gurrin (2008). "Statistical models for assessing agreement in method comparison studies with replicate measurements." Int J Biostat **4**(1): Article 16.

Critchley, L. A., R. M. Calcroft, P. Y. Tan, J. Kew and J. A. Critchley (2000). "The effect of lung injury and excessive lung fluid, on impedance cardiac output measurements, in the critically ill." Intensive Care Med **26**(6): 679-685.

Critchley, L. A. and J. A. Critchley (1999). "A meta-analysis of studies using bias and precision statistics to compare cardiac output measurement techniques." J Clin Monit Comput **15**(2): 85-91.

Critchley, L. A., A. Lee and A. M. Ho (2010). "A critical review of the ability of continuous cardiac output monitors to measure trends in cardiac output." Anesth Analg **111**(5): 1180-1192.

Evans, D. C., V. A. Doraiswamy, M. P. Prosciak, M. Silveira, M. J. Seamon, V. Rodriguez Funes, J. Cipolla, C. F. Wang, S. Kavuturu, D. A. Torigian, C. H. Cook, D. E. Lindsey, S. M. Steinberg and S. P. Stawicki (2009). "Complications associated with pulmonary artery catheters: a comprehensive clinical review." Scand J Surg **98**(4): 199-208.

Heringlake, M., U. Handke, T. Hanke, F. Eberhardt, J. Schumacher, H. Gehring and H. Heinze (2007). "Lack of agreement between thermodilution and electrical velocimetry cardiac output measurements." Intensive Care Med **33**(12): 2168-2172.

Jangid, S. K., N. Makhija, S. Chauhan and S. Das (2022). "Comparison of Changes in Thoracic Fluid Content Between On-Pump and Off-Pump CABG by Use of Electrical Cardiometry." J Cardiothorac Vasc Anesth **36**(10): 3791-3799.

Kubicek, W. G., J. N. Karnegis, R. P. Patterson, D. A. Witsoe and R. H. Mattson (1966). "Development and evaluation of an impedance cardiac output system." Aerosp Med **37**(12): 1208-1212.

Labidi, M., R. Baillot, B. Dionne, Y. Lacasse, F. Maltais and L. P. Boulet (2009). "Pleural effusions following cardiac surgery: prevalence, risk factors, and clinical features." Chest **136**(6): 1604-1611.

Magliocca, A., E. Rezoagli, T. A. Anderson, S. M. Burns, F. Ichinose and H. V. Chitilian (2018). "Cardiac Output Measurements Based on the Pulse Wave Transit Time and Thoracic Impedance Exhibit Limited Agreement With Thermodilution Method During Orthotopic Liver Transplantation." Anesth Analg **126**(1): 85-92.

Mekis, D., M. Kamenik, V. Starc and S. Jeretin (2008). "Cardiac output measurements with electrical velocimetry in patients undergoing CABG surgery: a comparison with intermittent thermodilution." Eur J Anaesthesiol **25**(3): 237-242.

Montenij, L. J., W. F. Buhre, J. R. Jansen, C. L. Kruitwagen and E. E. de Waal (2016). "Methodology of method comparison studies evaluating the validity of cardiac output monitors: a stepwise approach and checklist." Br J Anaesth **116**(6): 750-758.

Noori, S., B. Drabu, S. Soleymani and I. Seri (2012). "Continuous non-invasive cardiac output measurements in the neonate by electrical velocimetry: a comparison with echocardiography." Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed **97**(5): F340-343.

Osyka, M. (2009). "An introduction to electrical cardiometry." Electrical Cardiometry: 1-10. [Online im Internet.] URL: <https://osypka-asia.com/pdf/technique.pdf> [Stand: 15.07.2025, 11:52].

Osyka, M. J. and D. P. Bernstein (1999). "Electrophysiologic principles and theory of stroke volume determination by thoracic electrical bioimpedance." AACN Clin Issues **10**(3): 385-399.

Raaijmakers, E., T. J. Faes, P. W. Kunst, J. Bakker, J. H. Rommes, H. G. Goovaerts and R. M. Heethaar (1998). "The influence of extravascular lung water on cardiac output measurements using thoracic impedance cardiography." Physiol Meas **19**(4): 491-499.

Rajaram, S. S., N. K. Desai, A. Kalra, M. Gajera, S. K. Cavanaugh, W. Brampton, D. Young, S. Harvey and K. Rowan (2013). "Pulmonary artery catheters for adult patients in intensive care." Cochrane Database Syst Rev(2): CD003408.

Raue, W., M. Swierzy, G. Koplin and W. Schwenk (2009). "Comparison of electrical velocimetry and transthoracic thermodilution technique for cardiac output assessment in critically ill patients." Eur J Anaesthesiol **26**(12): 1067-1071.

Sageman, W. S. and D. E. Amundson (1993). "Thoracic electrical bioimpedance measurement of cardiac output in postaortocoronary bypass patients." Crit Care Med **21**(8): 1139-1142.

Sanders, M., S. Servaas and C. Slagt (2020). "Accuracy and precision of non-invasive cardiac output monitoring by electrical cardiometry: a systematic review and meta-analysis." J Clin Monit Comput **34**(3): 433-460.

Saugel, B., K. Bendjelid, L. A. Critchley, S. Rex and T. W. Scheeren (2017). "Journal of Clinical Monitoring and Computing 2016 end of year summary: cardiovascular and hemodynamic monitoring." J Clin Monit Comput **31**(1): 5-17.

Saugel, B., M. Cecconi, J. Y. Wagner and D. A. Reuter (2015). "Noninvasive continuous cardiac output monitoring in perioperative and intensive care medicine." Br J Anaesth **114**(4): 562-575.

Saugel, B., O. Grothe and J. Y. Wagner (2015). "Tracking Changes in Cardiac Output: Statistical Considerations on the 4-Quadrant Plot and the Polar Plot Methodology." Anesth Analg **121**(2): 514-524.

Saugel, B. and J. L. Vincent (2018). "Cardiac output monitoring: how to choose the optimal method for the individual patient." Curr Opin Crit Care **24**(3): 165-172.

Scheeren, T. W. L. and M. A. E. Ramsay (2019). "New Developments in Hemodynamic Monitoring." J Cardiothorac Vasc Anesth **33 Suppl 1**: S67-S72.

Schwarz, C. E., J. M. O'Toole, V. Livingstone, A. M. Pavel and E. M. Dempsey (2021). "Signal Quality of Electrical Cardiometry and Perfusion Index in Very Preterm Infants." Neonatology **118**(6): 672-677.

Seifi, A., R. J. Elliott and M. A. Elsehety (2016). "Usage of Swan-Ganz catheterization during the past 2 decades in United States." J Crit Care **35**: 213-214.

Sramek, B. B. (1982). "Cardiac output by electrical impedance." Med Electron **13**(2): 93-97.

Teefy, P., R. Bagur, C. Phillips, K. Karimi-Shahri, J. Teefy, R. Sule, A. A. Dempsey and K. Norozi (2018). "Impact of Obesity on Noninvasive Cardiac Hemodynamic Measurement by Electrical Cardiometry in Adults With Aortic Stenosis." J Cardiothorac Vasc Anesth **32**(6): 2505-2511.

Trinkmann, F., M. Berger, J. D. Michels, C. Doesch, C. Weiss, S. O. Schoenberg, I. Akin, M. Borggreffe, T. Papavassiliou and J. Saur (2016). "Influence of electrode positioning on accuracy and reproducibility of electrical velocimetry cardiac output measurements." Physiol Meas **37**(9): 1422-1435.

Wang, D. J., I. S. Lee, A. H. Chou, C. Y. Chen, P. C. Ting, Y. H. Teng, J. R. Lin and H. I. Tsai (2018). "Non-invasive cardiac output measurement with electrical velocimetry in patients undergoing liver transplantation: comparison of an invasive method with pulmonary thermodilution." BMC Anesthesiol **18**(1): 138.

Wiener, R. S. and H. G. Welch (2007). "Trends in the use of the pulmonary artery catheter in the United States, 1993-2004." JAMA **298**(4): 423-429.

Zoremba, N., J. Bickenbach, B. Krauss, R. Rossaint, R. Kuhlen and G. Schalte (2007). "Comparison of electrical velocimetry and thermodilution techniques for the measurement of cardiac output." Acta Anaesthesiol Scand **51**(10): 1314-1319.

7 Erklärung des Eigenanteils

Nach der Studienkonzeption durch Prof. Dr. med. Bernd Saugel, PD Dr. med. Gillis Greiwe und mich sowie Erhalt eines positiven Ethikvotums führte ich eine fundierte Literaturrecherche durch. Die Patient:innenrekrutierung, Durchführung und Dokumentation der Studienmessungen sowie anschließende Vervollständigung des Datensatzes mittels digitaler Patient:innenakte erfolgte in meiner Verantwortung. Im Anschluss übernahm ich die Datenaufarbeitung und -korrektur. Die statistische Auswertung wurde in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. rer. nat. Alexander Hapfelmeier, Dr. med. Moritz Flick und PD Dr. med. Gillis Greiwe durchgeführt. An der Interpretation der Ergebnisse sowie Manuskripterstellung, -überarbeitung und Abschlusskorrektur im Rahmen des Review-Prozesses war ich maßgeblich beteiligt.

8 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Prof. Dr. med. Bernd Saugel, für die vertrauensvolle wissenschaftliche Betreuung und die Möglichkeit, diese Arbeit im Kontext seines wissenschaftlichen Arbeitsumfelds realisieren zu dürfen. Für die engagierte fachliche Betreuung, die stets konstruktive Unterstützung sowie die wertvollen inhaltlichen Impulse danke ich PD Dr. med. Gillis Greiwe und Dr. med. Moritz Flick gleichermaßen. Beide standen mir während des gesamten Projekts beratend zur Seite und haben maßgeblich zum Gelingen dieser Dissertation beigetragen. Ebenso danke ich Dr. med. Pischta Tariparast, der mich auf der herzchirurgischen Intensivstation mit großem Engagement bei den Studienmessungen unterstützt hat.

Meiner Familie danke ich von Herzen für ihre beständige Unterstützung, ihren Rückhalt und ihre Geduld – ohne sie wäre diese Arbeit in dieser Form nicht möglich gewesen.

9 Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, insbesondere ohne entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten, verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe. Das gilt insbesondere auch für alle Informationen aus Internetquellen.

Soweit beim Verfassen der Dissertation KI-basierte Tools („Chatbots“) verwendet wurden, versichere ich ausdrücklich, den generierten Anteil deutlich kenntlich gemacht zu haben. Die „Stellungnahme des Präsidiums der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) zum Einfluss generativer Modelle für Text- und Bilderstellung auf die Wissenschaft und das Förderhandeln der DFG“ aus September 2023 wurde beachtet.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Datum:

Unterschrift: