

Bundeswehrkrankenhaus Ulm

Klinik für Neurochirurgie

Klinischer Direktor: Oberstarzt Prof. Dr. med. Uwe Max Mauer

Evaluation der nichtinvasiven Messung des intrakraniellen
Druckes mittels des HS-1000 im Vergleich zur invasiven
Messung bei Patienten mit nicht-traumatischer Indikation
für ein ICP-Monitoring

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin

der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

vorgelegt von:

David Michael Butter

geboren in Ulm

2021

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Uwe Max Mauer

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Margrit-Ann Geibel

Tag der Promotion: 13.10.2022

Für dich

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	III
-----------------------	-----

1. Einleitung	1
----------------------	----------

2. Material und Methoden	3
---------------------------------	----------

2.1 Ethikantrag	3
-----------------	---

2.2 Studienregistrierung	3
--------------------------	---

2.3 Studienkollektiv	3
----------------------	---

2.4 HS-1000 (HeadSense Medical Ltd.)	4
--------------------------------------	---

2.5 Ablauf einer Messung	9
--------------------------	---

2.6 Statistische Verfahren	12
----------------------------	----

3. Ergebnisse	14
----------------------	-----------

3.1 Studienkollektiv	14
----------------------	----

3.2 Messdauer und Messpunkte	14
------------------------------	----

3.3 Mittlerer iICP und nICP	17
-----------------------------	----

3.4 Agreement-Analyse	18
-----------------------	----

3.4.1 Test auf Normalverteilung der Daten	18
---	----

3.4.2 Streudiagramm mit Übereinstimmungslinie	20
---	----

3.4.3 Bland-Altman-Diagramm, Übereinstimmungsgrenzen und Heteroskedasizität	22
---	----

3.5 Übereinstimmungsgrenzen für einzelne Messwertbereiche	27
---	----

3.6 Anteil der Differenzen ± 3 mmHg und ± 5 mmHg in Prozent	30
---	----

3.7 Berechnungen zum Vergleich mit dem AAMI-Standard	34
--	----

3.8 Messwerte oberhalb des Schwellenwertes für einen Therapiebeginn	35
---	----

3.9 Vergleich mit intraparenchymatösen Sonden	37
---	----

3.9.1 Test auf Normalverteilung der Daten	37
---	----

3.9.2 Agreement-Analyse und Heteroskedasizität	39
--	----

3.9.3 Übereinstimmungsgrenzen für einzelne Messwertbereiche	44
---	----

3.9.4 Anteil der Differenzen ± 3 mmHg und ± 5 mmHg in Prozent	47
3.10 Betrachtung Normaldruckhydrozephalus	51
3.10.1 Test auf Normalverteilung der Daten	51
3.10.2 Agreement-Analyse und Heteroskedasizität	53
3.10.3 Übereinstimmungsgrenzen für einzelne Messwertbereiche	58
3.10.4 Anteil der Differenzen ± 3 mmHg und ± 5 mmHg in Prozent	61
3.11 Zusammenfassung der Ergebnisse	65
4. Diskussion	66
4.1 Datenerhebung	66
4.2 Studienkollektiv	67
4.3 Übereinstimmung von nICP und iICP	68
4.4 Bewertung hinsichtlich des AAMI-Standards	71
4.5 Therapieentscheidungen mittels HS-1000	71
4.6. Ersatz der intraparenchymatösen Messsonden durch das HS-1000	72
4.7 Auswertung NPH	73
4.8 Schlussfolgerungen	74
4.9 Ausblick	75
5. Zusammenfassung	76
6. Literaturverzeichnis	78
Danksagungen	83
Lebenslauf	84

Abkürzungsverzeichnis

AAMI	-	American Association for the Advancement of Medical Instrumentation, Amerikanische Gesellschaft für den Fortschritt medizinischer Geräte
Abb.	-	Abbildung
CPP	-	cerebral perfusion pressure, zerebraler Perfusionsdruck
csv	-	comma-separated values
CT	-	Computertomographie
dB	-	Dezibel
Diff	-	Differenz
EVD	-	external ventricular drain, externe Ventrikeldrainage
Hz	-	Hertz
ICB	-	intracerebral bleeding, intrazerebrale Blutung
ICP	-	intracranial pressure, intrakranieller Druck
ID		identification, Identifikation
iICP	-	invasiv gemessener intrakranieller Druck
IPM	-	intraparenchymatös
IPM-tel	-	intraparenchymatös-telemetrisch
LED	-	light-emitting diode, Leuchtdiode
Ltd.	-	Limited, Aktiengesellschaft
m		männlich
MW	-	Mittelwert
mmHg	-	Millimeter Quecksilbersäule
N/A		not applicable, nicht anwendbar

nICP	-	nichtinvasiv gemessener intrakranieller Druck
NPH	-	normal pressure hydrocephalus, Normaldruckhydrozephalus
Nr.	-	Nummer
OÜG95%	-	obere Übereinstimmungsgrenzen für 95%
Pat.	-	Patient
PEEP	-	positive end-expiratory pressure, positiver endexpiratorischer Druck
SAB	-	Subarachnoidalblutung
SD	-	standard deviation, Standardabweichung
SE	-	standard error, Standardfehler
ÜG95	-	Übereinstimmungsgrenzen für 95%
UÜG95%	-	untere Übereinstimmungsgrenzen für 95%
w		weiblich

1. Einleitung

„Als intrakranieller Druck wird derjenige Druck verstanden, der als Flüssigkeitsdruck in Höhe des Foramen Monroi im Seitenventrikel herrscht.“ [48]. Der intrakranielle Druck (ICP - intracranial pressure) ist ein wichtiger Parameter in der Betreuung intensivmedizinischer, neurologischer und neurochirurgischer Patienten [54, 55]. Die Messung des ICP findet Anwendung in der Diagnostik und Therapieüberwachung und hat Einfluss auf therapeutische Entscheidungen [18, 20, 24, 41, 51, 59].

Das zuverlässigste Verfahren zur Bestimmung des intrakraniellen Druckes ist die direkte Messung [45, 51]. Hierzu existieren aktuell intraventrikuläre, intraparenchymatöse, subarachnoidale, subdurale und epidurale Verfahren [24, 49, 62]. Als Goldstandard zur Bestimmung des intrakraniellen Druckes gilt die externe Ventrikeldrainage (EVD) [17, 47, 52, 55], die neben der Messung des ICP bei Erhöhung desselben auch die Therapie durch das Ablassen von Liquor ermöglicht. Alle etablierten Messverfahren beruhen jedoch auf dem operativen Einbringen von Sonden in den Schädel und sind mit entsprechenden Risiken und Komplikationen (z.B. Blutungen [5, 6] oder Infektionen [35, 39]) verbunden. Die Folgen dieser Komplikationen umfassen höhere Behandlungskosten [40, 44], Revisionseingriffe [28, 56], längere Krankenhausaufenthalte [40, 44] und erhöhte Morbidität [40]. Vereinzelt führen Komplikationen einer invasiven intrakraniellen Druckmessung zum Versterben des Patienten [31, 42]. Die Notwendigkeit der Entwicklung eines nichtinvasiven Verfahrens zur Messung des ICP ist daher gegeben.

In der aktuellen Forschung ist die nichtinvasive Messung des intrakraniellen Druckes durchaus präsent. Nichtinvasive Versuche zur Bestimmung des ICPs beruhen unter anderem auf bildgebenden Verfahren, transkraniellem Ultraschall, Messung des Durchmessers der Nervenscheide des Nervus opticus und Veränderungen otoakustischer Emissionen, sind aber nur wenig erfolgreich gewesen [32, 46, 61]. Bis heute gibt es kein nichtinvasives Verfahren, das die notwendige Präzision besitzt, um die invasive Messung des intrakraniellen Druckes zu ersetzen [3, 34, 49, 58, 61].

Das HS-1000 ist ein System, das vom israelischen Unternehmen HeadSense Medical Limited (Ltd.) (Netanya, Israel) entwickelt wurde, um mittels akustischer Signale den intrakraniellen Druck nichtinvasiv zu bestimmen. Ein kleiner Lautsprecher, der im rechten Ohr platziert wird, generiert einen Ton, der beim Durchdringen des Schädels und Gehirns,

abhängig vom intrakraniellen Druck, moduliert wird. Durch ein im linken Ohr platziertes Mikrofon wird der modulierte Ton registriert und basierend auf einer speziellen Software analysiert. Das System soll dazu in der Lage sein daraus den ICP zu bestimmen. [38]

Vorangegangene Arbeiten kamen zu dem Schluss, dass das HS-1000 den intrakraniellen Druck mit einer ausreichenden Genauigkeit bestimmen kann. [22, 27]

Ziel dieser Arbeit ist es die Genauigkeit des HS-1000 zu quantifizieren und festzustellen, ob eventuelle Abweichungen klinisch vertretbar sind, so dass die invasive Messung des ICP durch die Verwendung des HS-1000 ersetzt werden könnte.

2. Material und Methoden

2.1 Ethikantrag

Die zustimmende Stellungnahme der Ethikkommission der Universität Ulm zum Antrag Nr. 237/16 erfolgte am 01.09.2016. Diese teilte mit, dass keine ethischen Bedenken gegen die Durchführung des Projektes vorliegen.

2.2 Studienregistrierung

Nach Artikel 35 der Deklaration von Helsinki wurde die Studie am 18.10.2016 im Deutschen Register Klinischer Studien unter der DRKS-ID DRKS00011211 registriert und regelmäßig aktualisiert.

2.3 Studienkollektiv

Als Studienteilnehmer kamen ausschließlich Patienten der Abteilung Neurochirurgie des Bundeswehrkrankenhauses Ulm, Oberer Eselsberg 40, 89081 Ulm, in Frage. Als Einschlusskriterien wurden definiert:

- eine bereits etablierte, invasive Messung des intrakraniellen Druckes (intraparenchymatös, intraparenchymatös-telemetrisch oder EVD)
- Volljährigkeit

Als Ausschlusskriterien wurden definiert:

- fehlendes Einverständnis des Patienten
- fehlende Einwilligungsfähigkeit des Patienten
- floride Ohrentzündungen oder Vorerkrankungen des Ohres
- bekannte Allergie oder Hypersensitivität gegen Materialien des HS-1000
- Schwangerschaft oder Stillzeit

Insgesamt konnten im Studienzeitraum von November 2016 bis März 2018 vierzehn Patienten als Studienteilnehmer rekrutiert werden. Die Teilnahme an der Studie hatte keinen Einfluss auf das weitere therapeutische und diagnostische Vorgehen.

2.4 HS-1000 (HeadSense Medical Ltd.)

Das HS-1000 ist ein von der Firma HeadSense Medical (HeadSense Medical Ltd., Netanya, Israel) entwickeltes System zur nichtinvasiven Messung des intrakraniellen Druckes. Es besteht aus zwei Komponenten: dem HS-1000M, einem handelsüblichen Tablet (Acer ME302C, Acer Incorporated, Taipeh, Taiwan) mit Android 4.3-Betriebssystem (Google Limited Liability Company, Mountain View, Kalifornien, USA), das die Software enthält und als Monitor dient, sowie dem HS-1000F, eine Messvorrichtung, die handelsüblichen In-Ear-Kopfhörern ähnlich sieht (siehe Abbildungen (Abb.) 1 und 2). Entsprechend der Beschriftung wird das Ohrstück mit dem Lautsprecher in den rechten äußeren Gehörgang und das Ohrstück mit dem Mikrofon in den linken äußeren Gehörgang eingeführt. Geliefert wird das Set mit Passstücken in vier verschiedenen Größen, um die Ohrstücke möglichst luftdicht und eng anliegend platzieren zu können (siehe Abb. 3). Über einen AUX-Anschluss können der Monitor und die Messvorrichtung miteinander verbunden werden.

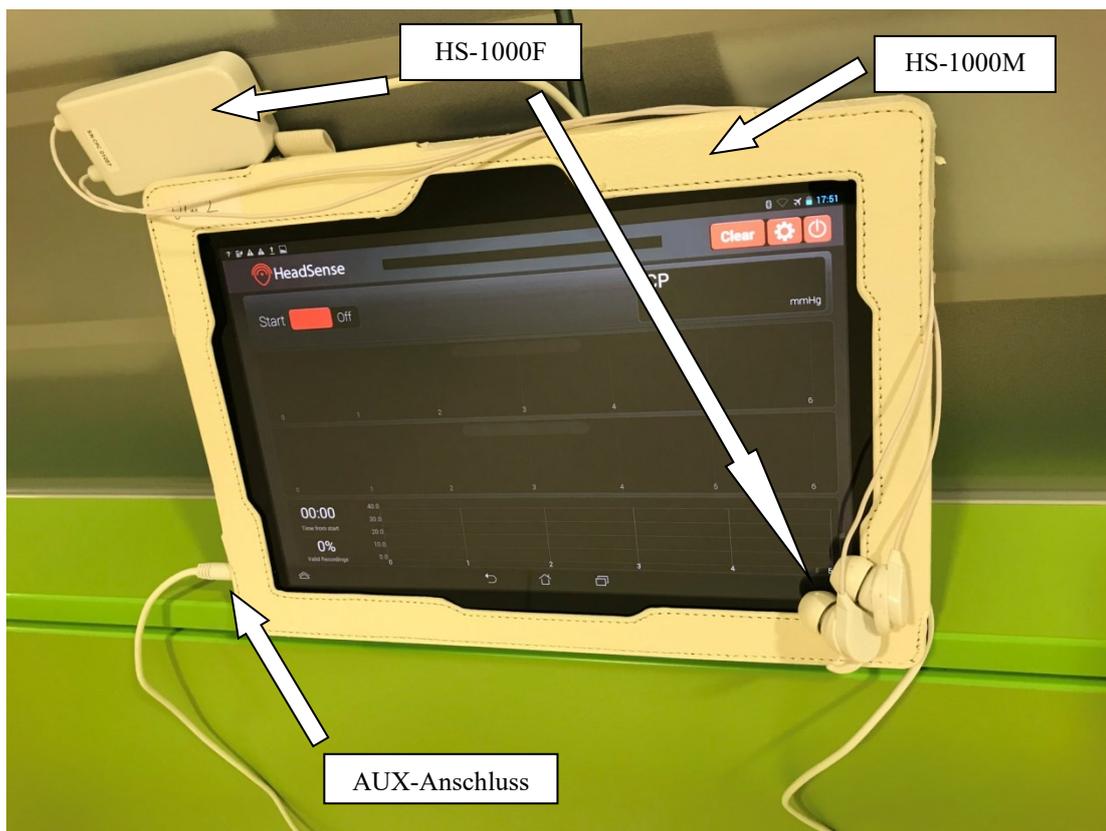


Abbildung 1: HS-1000M mit angeschlossenem HS-1000F. Bei dem HS-1000M handelt es sich um ein handelsübliches Tablet (Modell: Acer ME302C) mit einer speziellen Software der Firma HeadSense Medical Limited. (Bundeswehrkrankenhaus Ulm, Klinik für Neurochirurgie, 2018)

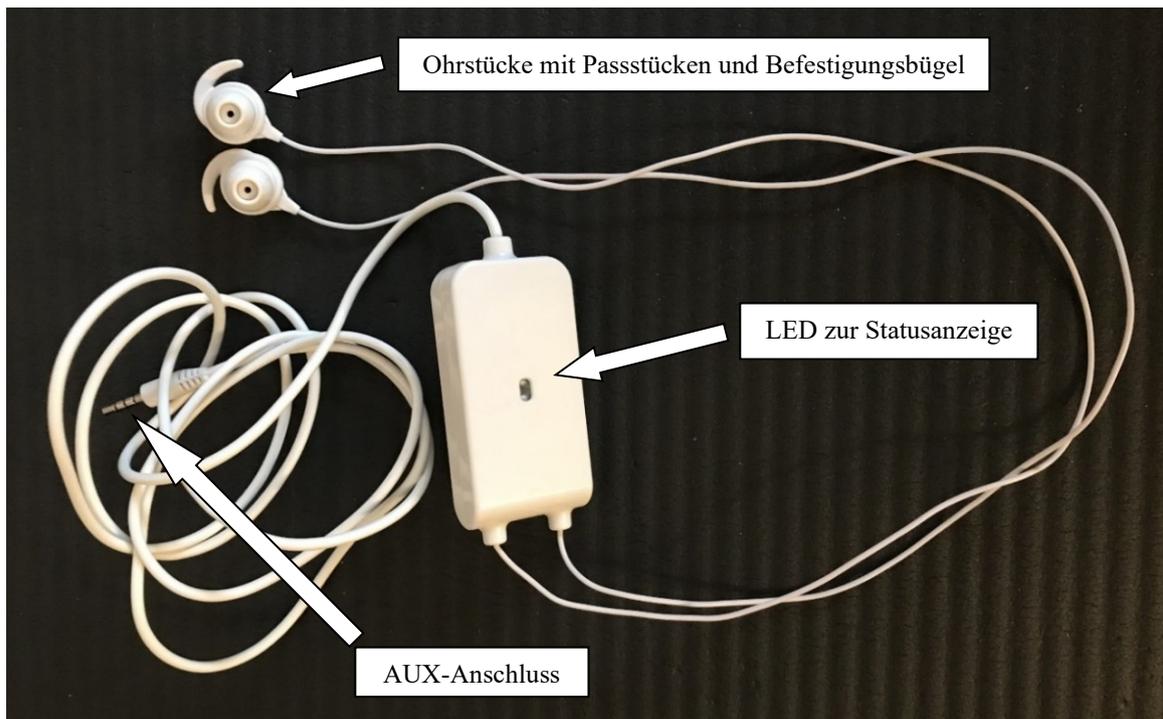


Abbildung 2: HS-1000F. Der AUX-Anschluss wird an das Tablet angeschlossen. Anschließend erfolgt die Aktivierung des HS-1000F mittels der Software auf dem HS-1000M. Bei erfolgreicher Aktivierung leuchtet die Leuchtdiode (light-emitting diode, LED) grün auf. Anschließend können die Ohrstücke in den Gehörgang eingesetzt und mittels Bügel fixiert werden. (Bundeswehrkrankenhaus Ulm, Klinik für Neurochirurgie, 2018)



Abbildung 3: HS-1000F mit Verpackung, Bedienungsanleitung und den Passstücken in vier verschiedenen Größen (aufgesetzt sind Passstücke eines anderen Sets). (Bundeswehrkrankenhaus Ulm, Klinik für Neurochirurgie, 2018)

Mit Hilfe der Software und dem im rechten äußeren Gehörgang platzierten Lautsprecher wird ein hörbarer Ton generiert (621 Hertz (Hz), 68 Dezibel (dB)) (siehe Abb. 4). Bei der Ausbreitung durch den Schädel und das intrakranielle Kompartiment wird die Energie dieses Tons, abhängig von verschiedenen Faktoren, abgeschwächt. Im Vordergrund steht hierbei die Dichte des intrakraniellen Kompartiments. Der nach der Ausbreitung durch den Schädel modulierte Ton wird durch das Mikrofon im linken äußeren Gehörgang zusammen mit körpereigenen Tönen, die zum Beispiel durch Herzschlag und Atmung entstehen, aufgezeichnet. [38]

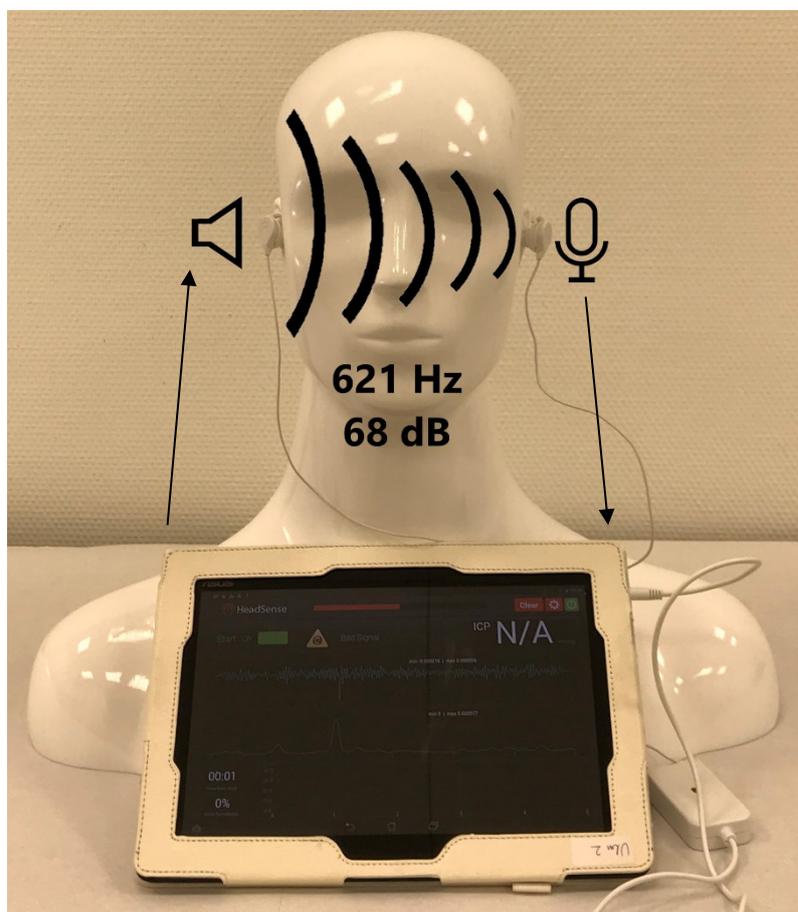


Abbildung 4: Kunstkopf mit eingesetzten Ohrstöcken und dem HS-1000M. Das rechte Ohrstück enthält einen Lautsprecher, welcher mit Hilfe der Software ein akustisches Signal aussendet. Dieses wird bei der Ausbreitung durch den Schädel abgeschwächt und zusammen mit körpereigenen Geräuschen, wie zum Beispiel Atmung und Herzschlag, registriert. Die Informationen werden an das Tablet übermittelt und durch die Software verarbeitet. **dB:** Dezibel, **Hz:** Hertz. (Bundeswehrkrankenhaus Ulm, Klinik für Neurochirurgie, 2018)

Nach der Monro-Kellie-Doktrin ist das intrakranielle Volumen aufgrund des starren Schädels bei gleichem intrakraniellen Druck konstant [33, 43]. Das intrakranielle Volumen setzt sich zusammen aus dem Hirnvolumen (ca. 83%), dem Volumen des Liquor cerebrospinalis (ca. 11%) und dem zerebralem Blutvolumen (ca. 6%) [52]. Eine Zunahme eines dieser Volumina (durch z.B. Hirntumor, Hydrocephalus, intrakranielle Blutung) kann teilweise durch die Verschiebung eines anderen Volumens kompensiert werden (z.B. Abnahme des intrakraniellen Blutvolumens durch verringerte Hirnperfusion oder Abfluss von Liquor cerebrospinalis in den Spinalkanal), sodass der intrakranielle Druck annähernd konstant bleibt [51]. Sind die Kompensationsmöglichkeiten erschöpft, so führt eine weitere Zunahme eines Teilvolumens aufgrund des starren Schädels zu einer Erhöhung des intrakraniellen Druckes [51].

Die Dichte ρ des intrakraniellen Kompartiments berechnet sich wie folgt:

$$\rho = m/V$$

Das intrakranielle Volumen V ist aufgrund des starren, nicht dehnbaren Schädels konstant. Die Masse m innerhalb des Schädels nimmt nach Erschöpfung der Kompensationsmöglichkeiten im Rahmen einer Raumforderung zu, was zu einer Zunahme der Dichte des intrakraniellen Kompartiments führt. Unter den gleichen Bedingungen kommt es nach der Monro-Kellie-Doktrin auch zu einer Zunahme des intrakraniellen Druckes. Somit besteht ein Zusammenhang zwischen der Dichte des intrakraniellen Kompartiments und dem intrakraniellen Druck. Je höher der intrakranielle Druck, desto höher die Dichte des intrakraniellen Kompartiments. Da diese die Abschwächung der Energie des Messtons bei der Ausbreitung durch das intrakranielle Kompartiment bestimmt, besteht auch ein Zusammenhang zwischen dem intrakraniellen Druck und der Energie des Messtons. Je höher der intrakranielle Druck, desto geringer dessen Abschwächung und desto höher die Energie des Messtons bei dessen Registrierung. [38]

Die empfangenen akustischen Signale werden nach der Registrierung durch das Mikrophon mit Hilfe der Software des Monitors verarbeitet. Dabei werden störende Umgebungsgeräusche herausgefiltert und die Töne, nach Bandbreiten getrennt, analysiert. Auf Basis eines speziell entwickelten Algorithmus werden die Informationen aus den registrierten Signalen verrechnet und schließlich ein Ergebnis als absoluter ICP in Millimeter Quecksilbersäule (mmHg) angezeigt (siehe Abb. 5). [38]



Abbildung 5: Bildschirmfoto während einer Messung. Angezeigt werden unter anderem der gemessene ICP-Wert, die Messdauer, der Anteil erfolgreicher Messungen an den gesamten Messungen sowie der ICP-Verlauf über die Zeit. **ICP:** intracranial pressure, intrakranieller Druck. (Bundeswehrkrankenhaus Ulm, Klinik für Neurochirurgie, 2018)

Die Software berechnet hierbei einen Mittelwert über ein Intervall von sechs, zwölf oder zwanzig Sekunden. Die Ergebnisse werden, durch das System zeitlich zugeordnet, in einer Textdatei mit kommagetrennten Werten (comma-separated values, .csv) gespeichert, welche ausgelesen werden kann. Fehlmessungen werden durch das System als solche auf dem Monitor während der Messung angezeigt, die Hinterlegung in der .csv-Datei erfolgt jedoch als nichtinvasiv gemessener ICP (nICP) = 0 mmHg. Eine Unterscheidung zwischen Fehlmessung und einer Messung mit dem Ergebnis nICP = 0 mmHg ist daher bei der Analyse der Daten nicht möglich.

Negative intrakranielle Drücke, wie sie auch unter physiologischen Bedingungen vorkommen (z.B. in sitzender Position), können durch das HS-1000 nicht bestimmt werden [3, 38]. Durch das HS-1000 erfolgt kein Hinweis auf einen ICP < 0 mmHg. Die Hinterlegung der Messung bei negativem intrakraniellen Druck in der .csv-Datei erfolgt wie eine reguläre Messung, mit einem positiven Messwert für den nichtinvasiv gemessenen intrakraniellen Druck, nicht als Fehlmessung oder mit der Angabe nICP = 0 mmHg.

Die Finanzierung des HS-1000M und mehrerer HS-1000F erfolgte durch Geldmittel der Sanitätsakademie der Bundeswehr, Abteilung E: Wehrmedizinische Forschung und Entwicklung, und wurde durch die Forschungskommission des Sanitätsdienstes der Bundeswehr im Herbst 2015 genehmigt (Sonderforschungsvorhaben 38K3-s-131 618). Im August 2016 erfolgte die Freigabe der Geldmittel. Zu keiner Zeit wurden finanzielle Zuwendungen von Dritten angenommen. Insbesondere wurden auch keine Vergünstigungen durch den Hersteller des Systems gewährt.

2.5 Ablauf einer Messung

Nach einem ausführlichen Aufklärungsgespräch mit einem potenziellen Studienteilnehmer wurde dessen schriftliche Zustimmung eingeholt. Willigte der Patient in die Teilnahme ein, wurde die Messung zunächst vorbereitet.

Hierzu wurde der Patient in Rückenlage mit um 30° erhöhtem Kopf gelagert. Die Systemzeiten des invasiven ICP-Monitors und des HS-1000 wurden auf die Sekunde genau synchronisiert, um die Messwerte in der späteren Auswertung entsprechend zeitlich zuordnen zu können. Anschließend erfolgte die Registrierung der Patientendaten. Durch die manuelle Eingabe in die Maske der Software wurden Patientenummer (fortlaufend von 001 bis 014), Initialen, Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht, Ethnizität, Diagnose, Medikation und Begleiterkrankungen dokumentiert. Außerdem wurde erfasst, ob der Patient beatmet ist (falls ja mit Wert des positiven endexpiratorischen Druckes (positive end-expiratory pressure, PEEP)), auf welche Art der ICP invasiv gemessen wird und wann das System operativ eingebracht wurde, die Lagerung des Patienten während der Messvorgänge, sowie das durchführende Personal (siehe Abb. 6).

The screenshot shows the 'HeadSense Clinical Trial Window' for a study type of 'ICP'. The interface is a form for entering patient data and ICP measurement parameters. The form is organized into two main columns. The left column contains personal and demographic information: Patient ID (014), Patient initials (RH), Age (71), Gender (Male), Height (168), Weight (90), and Ethnicity (Caucasian). The right column contains ICP measurement details: ICP monitor (Parenchymal), Days passed from insertion (1), Ventilation (N/A), Position Upper body (30), Position Lower body (0), Diagnosis (NPH), Medication(s) (keine), and Comments. At the bottom, there are two buttons: 'Recording' and 'Cancel'. The top of the window shows the HeadSense logo, the title 'Clinical Trial Window', and the study type 'Study type: ICP'. There is also a 'Username' field and a '+ Add new patient...' button.

Abbildung 6: Eingabemaske. Erfasst wurden mittels manueller Eingabe die Patientenummer (fortlaufend von 001 bis 014), Initialen, Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht, Ethnizität, durchführendes Personal, Art und Weise der invasiven ICP-Messung sowie vor wie vielen Tagen diese operativ eingebracht wurde, Lagerung des Patienten während den Messvorgängen, Diagnose sowie Medikation. Bei beatmeten Patienten wären zusätzlich der Beatmungsmodus und der PEEP (positive end-expiratory pressure, positiver endexpiratorischer Druck) erfasst worden. **EVD:** external ventricular drain, externe Ventrikeldrainage, **ICP:** intracranial pressure, intrakranieller Druck, **ID:** identification, Identifikation, **N/A:** not applicable, nicht anwendbar, **PEEP:** positive end-expiratory pressure, positiver endexpiratorischer Druck. (Bundeswehrkrankenhaus Ulm, Klinik für Neurochirurgie, 2018)

Durch die Software automatisch erfasst wurden Messdauer, Zeitpunkt des Messbeginns des Messendes, Anteil erfolgreicher Messungen und ob der Monitor an die Stromversorgung angeschlossen ist. Das HS-1000F wurde an das HS-1000M angeschlossen und mithilfe der Software aktiviert. Dabei ist ein Probeton zu hören. Wurde das System erfolgreich aktiviert, leuchtet eine grüne LED an der Messvorrichtung, und auf dem HS-1000M erscheint eine Bestätigung. Der Patient wurde nochmals darauf hingewiesen sich möglichst nur während der Messpausen zu bewegen und zu schlucken.

Je nach Durchmesser des äußeren Gehörgangs wurden die Passtücke für das HS-1000F ausgewählt und diese entsprechend der Beschriftung in den rechten und den linken äußeren Gehörgang eingeführt. Dabei wurde nach Möglichkeit darauf geachtet den Gehörgang luftdicht zu verschließen. Mithilfe eines kleinen Bügels wurden die Ohrstücke sicher im Ohr fixiert (siehe Abb. 7).



Abbildung 7: Lagerung des Patienten während des Messvorgangs. Der Kopf liegt mit Hilfe eines Kissens um 30° erhöht. Die Passstücke sind luftdicht in den äußeren Gehörgang eingebracht, der Befestigungsbügel sorgt für einen mechanischen Halt. (Mit freundlicher Genehmigung von Bethsy Palomeque)

Dann wurde die Messung gestartet. Ein Messzyklus umfasste hierbei 180 Sekunden, zwischen den Zyklen liegen 60 Sekunden Pause. Diese dient dazu alle ausstehenden Rechenoperationen abzuschließen. Danach beginnt ein neuer Messzyklus. Je nach Compliance des Patienten wurden so möglichst viele Messungen durchgeführt. Während der gesamten Messung wurde auf eine möglichst ruhige Umgebung geachtet, um die Registrierung des zur Messung notwendigen Tons durch das Mikrofon so wenig wie möglich zu stören.

Nach Abschluss der nichtinvasiven Messungen wurden die entsprechenden .csv-Dateien zur weiteren Auswertung vom Monitorgerät auf einen Personal Computer überspielt, dasselbe geschah mit den invasiv gewonnenen Messwerten nach Entfernung der invasiven Drucksonde.

2.6 Statistische Verfahren

Die nichtinvasiv gemessenen ICP-Werte und die invasiv gemessenen ICP (iICP)-Werte wurden mit Zeitstempel in Microsoft Excel 2016 (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA) importiert. Anschließend wurden die zu den Zeiträumen der nICP-Daten entsprechenden Mittelwerte der iICP-Daten berechnet. Die so gewonnenen Messwertpaare wurden in IBM SPSS Statistics Version 24 (IBM Corporation, Armonk, New York, USA) übertragen, mithilfe dessen die Differenzen (nICP-iICP) und Mittelwerte der Messwertpaare berechnet und die Daten analysiert wurden.

Die Auswertung der Daten erfolgte mit denselben Methoden für unterschiedliche Datensätze. Der Datensatz „gesamt“ enthält alle Messergebnisse, auch die Messwertpaare mit $iICP < 0$ mmHg oder $nICP = 0$ mmHg. Somit enthält dieser Datensatz sowohl Fehlmessungen als auch Messergebnisse, die aufgrund von technischen Gegebenheiten des HS-1000 nicht korrekt sein können. Der Datensatz „optimiert“ enthält nur Messungen mit einem invasiv gemessenen intrakraniellen Druck $iICP \geq 0$ mmHg. Messungen mit dem Ergebnis $iICP < 0$ mmHg wurden aus diesem Datensatz ausgeschlossen. Der Datensatz „optimiert“ enthält somit keine Fehlmessungen und nur Messergebnisse, die unter Berücksichtigung der technischen Gegebenheiten des HS-1000 korrekt gemessen werden können.

Des Weiteren wurde der Datensatz „IPM gesamt“ erstellt, der alle Messwertpaare enthält, deren iICP-Wert mittels kabelgebundener intraparenchymatöser ICP-Sonde gemessen wurde. Aus diesem Datensatz wurde analog zu dem Datensatz „optimiert“ der Datensatz „IPM optimiert“ erstellt.

Aufgrund des großen Anteiles von Studienteilnehmern mit Verdacht auf oder gesichertem Normaldruckhydrozephalus (normal pressure hydrocephalus, NPH) wurde die Genauigkeit des HS-1000 bei diesen Patienten gesondert betrachtet. Der Datensatz „NPH gesamt“ enthält nur Messwerte von Patienten mit gesichertem oder suspiziertem NPH. Die Patienten 3, 5 und 10 wurden ausgeschlossen. Im Anschluss wurde aus dem Datensatz „NPH gesamt“ der Datensatz „NPH optimiert“ nach demselben Prinzip wie die Datensätze „optimiert“ und „IPM optimiert“ erstellt.

Die Altersverteilung der Teilnehmer wurde durch einen Kolmogorov-Smirnov-Test und Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung überprüft.

Die sechs erstellten Datensätze wurden jeweils nach demselben Schema analysiert. Die Testung auf Normalverteilung der Differenzen nICP-iICP erfolgte zunächst graphisch mittels Darstellung der Häufigkeitsverteilung der Differenzen als Histogramm. Aus den Angaben für Schiefe und Kurtosis wurden die entsprechenden z-Werte berechnet. Ergänzend wurde ein Kolmogorov-Smirnov-Test durchgeführt.

Um eine erste Übersicht der Übereinstimmung der beiden Messverfahren zu gewinnen, wurde ein Streudiagramm mit Winkelhalbierender erstellt. Die Analyse der Übereinstimmung wurde nach Bland und Altman mit Berechnung der Übereinstimmungsgrenzen für 95% nach einer Methode für eine unterschiedliche Anzahl von Messungen pro Individuum für inkonstante Werte durchgeführt [8]. Die Prüfung auf Heteroskedasität erfolgte mittels Spearman'schem Rangkorrelationskoeffizienten [7, 9] und einfacher linearer Regression [10]. Bei vorliegender Heteroskedasität erfolgte zu deren Ausgleich die Berechnung der Übereinstimmungsgrenzen für 95% für einzelne Messwertbereiche [1]. Außerdem wurde die Häufigkeit einer Abweichung des nICP von ± 3 mmHg bzw. ± 5 mmHg im Vergleich zum entsprechenden iICP berechnet.

Zur Überprüfung der Anforderungen der American Association for the Advancement of Medical Instrumentation (AAMI) an Geräte zur ICP-Messung erfolgte für den Datensatz „gesamt“ die Bestimmung der mittleren Abweichung im Bereich von 0-20 mmHg, der Anteil der Differenzen ± 2 mmHg und des Messfehlers im Bereich vom 20-100 mmHg [4].

Auch der Einsatz des HS-1000 im Rahmen von Therapieentscheidungen sollte betrachtet werden. Die Brain Trauma Foundation empfiehlt in ihren Leitlinien von 2016 die Therapie von ICP-Werten über 22 mmHg [13]. Daher wurden für Messungen mit einem iICP bzw. nICP > 22 mmHg überprüft, ob der entsprechende nICP bzw. iICP ebenfalls über der Therapieschwelle liegt.

3. Ergebnisse

3.1 Studienkollektiv

Im Studienzeitraum von November 2016 bis März 2018 konnten insgesamt 14 Patienten als Studienteilnehmer rekrutiert werden. Hierunter fanden sich acht Frauen (57%) und sechs Männer (43%). Das Durchschnittsalter betrug 62,6 Jahre (Standardabweichung (standard deviation, SD) = 15,8 Jahre, von 22-83 Jahre). Sowohl der Kolmogorov-Smirnov-Test ($D(14) = 0,181$; $p = 0,200$), als auch der Shapiro-Wilk-Test ($W(14) = 0,895$; $p = 0,095$) ergibt eine Signifikanz von $p > 0,05$, die Altersverteilung folgt dementsprechend annähernd einer Normalverteilung.

Die häufigste Indikation zur invasiven Messung des intrakraniellen Druckes ergab sich durch das klinische Bild eines Normaldruckhydrozephalus ($n = 11$), seltener durch intrakranielle Blutungen ($n = 2$) oder Meningitis ($n = 1$). Bei den meisten rekrutierten Patienten wurde der invasiv gemessene intrakranielle Druck mittels intraparenchymatöser Sonde ($n = 10$) gemessen, bei zwei Patienten mittels EVD, zwei weitere Patienten hatten eine telemetrische Drucksonde implantiert.

Eine Übersicht der teilnehmenden Patienten findet sich in Tabelle 1. Während der Datenerhebung kam es zu keinerlei medizinischen Komplikationen. Bis heute hat sich kein Studienteilnehmer wegen Spätfolgen bei der Abteilung für Neurochirurgie des Bundeswehrkrankenhauses Ulm gemeldet.

3.2 Messdauer und Messpunkte

Insgesamt wurden 5943 nichtinvasive Messpunkte über eine Dauer von 15 h 22 min 35 s erhoben. Im Schnitt wurden 424,5 (Minimum 76, Maximum 1059) nichtinvasive Messwerte pro Patient in einem Zeitraum von 65 min 54 s (Minimum 12 min 06 s, Maximum 2 h 39 min 35 s) aufgezeichnet. Die Messdauer wurde durch die Compliance des Patienten bestimmt, teilweise wurden mehrere Sitzungen (maximal 5) zu verschiedenen Zeitpunkten durchgeführt. Eine Übersicht über die Messdauer und die erhobenen Messwertpaare pro Patient findet sich in Tabelle 1.

Da die invasiven Messwerte der externen Ventrikeldrainage nur minütlich ausgelesen werden konnten, musste hier ein Mittelwert der nichtinvasiven Messungen entsprechend berechnet werden. Bei der Erhebung der invasiven Messwerte mit einer telemetrischen

Sonde kam es, aufgrund von Dislokationen der Auslese-Vorrichtung und temporärer Fehlfunktion des Messkatheters, zu Unterbrechungen in der Datenerhebung. Daher können nur 5540 Messwertpaare für die Analyse verwendet werden.

Von den vergleichbaren Messpunkten wurden 5500 bei Patienten mit intraparenchymatöser Druckmessung über einen Zeitraum von 14 h 37 min 31 s erhoben (davon telemetrisch: 283, 1 h 17 min 44 s). Bei Patienten mit EVD wurden insgesamt 270 nichtinvasive Messpunkte über einen Zeitraum von 45 min 04 s erhoben, nach Bildung der minütlichen Durchschnittswerte verblieben 40 Messwertpaare.

Unter den 5540 Messwertpaaren fanden sich 4241 (76,552%) mit positivem iICP-Wert, 1291 (23,303%) mit negativem iICP-Wert und 8 (0,144%) mit einem iICP = 0.

Es wurden sechs verschiedene Datensätze analysiert: der Datensatz „gesamt“ (5540 Messwertpaare), der Datensatz „optimiert“ (3668 Messwertpaare, ausgeschlossen wurden 1106 Messwertpaare mit iICP < 0 mmHg, 581 Messwertpaare mit nICP = 0 mmHg und 185 Messwertpaare mit beiden Eigenschaften), der Datensatz „IPM gesamt“ (5217 Messwertpaare,), der Datensatz „IPM optimiert“ (3628 Messwertpaare, ausgeschlossen wurden 849 Messwertpaare mit iICP < 0 mmHg, 581 Messwertpaare mit nICP = 0 mmHg und 159 Messwertpaare mit beiden Eigenschaften), der Datensatz „NPH gesamt“ (5232 Messwertpaare) und der Datensatz „NPH optimiert“ (3570 Messwertpaare, ausgeschlossen wurden 924 Messwertpaare mit iICP < 0 mmHg, 578 Messwertpaare mit nICP = 0 mmHg und 160 Messwertpaare mit beiden Eigenschaften).

Tabelle 1: Übersicht über die demographischen Eigenschaften, die ICP-Messmethoden und die Diagnosen des Studienkollektivs, sowie die Messdauer und Messwertpaare getrennt nach Patienten, im Bundeswehrkrankenhaus Ulm, Klinik für Neurochirurgie, 2016-2018. **EVD:** externe Ventrikeldrainage, **ICB:** intracerebral bleeding, intrazerebrale Blutung, **ICP:** intracranial pressure, intrakranieller Druck, **IPM:** intraparenchymatös, **IPM-tel:** intraparenchymatös-telemetrisch, **m:** männlich, **NPH:** normal pressure hydrocephalus, Normaldruckhydrozephalus, **Nr.:** Nummer, **Pat:** Patient, **SAB:** Subarachnoidalblutung, **w:** weiblich, **Z.n:** Zustand nach.

Pat.-Nr.	Geschlecht	Alter	Ethnizität	ICP-Messmethode	Diagnose	Messdauer	Messwertpaare
001	w	22	Kaukasisch	IPM-tel	NPH	12 min 06 s	76
002	m	72	Kaukasisch	IPM	NPH	57 min 50 s	376
003	w	56	Kaukasisch	EVD	Meningitis	19 min 08 s	15
004	w	55	Kaukasisch	IPM	NPH	24 min 19 s	150
005	w	83	Kaukasisch	IPM	ICB	12 min 59s	86
006	m	72	Kaukasisch	IPM	NPH	25 min 02 s	175
007	m	70	Kaukasisch	IPM	NPH	41 min 15 s	266
008	w	50	Kaukasisch	EVD	NPH	25 min 56 s	25
009	m	53	Kaukasisch	IPM	NPH	92 min 32 s	618
010	w	58	Kaukasisch	IPM-tel	Hydrocephalus	65 min 38 s	207
011	w	82	Kaukasisch	IPM	NPH	158 min 22 s	1030
012	w	59	Kaukasisch	IPM	NPH, Chiari, Syrinx	159 min 35 s	1059
013	m	73	Kaukasisch	IPM	NPH	128 min 21 s	814
014	m	71	Kaukasisch	IPM	NPH	99 min 32 s	643

3.3 Mittlerer iICP und nICP

Eine Übersicht über die bestimmten mittleren ICP-Werte der verschiedenen Datensätze findet sich in Tabelle 2.

Tabelle 2: Übersicht über die bestimmten mittleren ICP-Werte, Bundeswehrkrankenhaus Ulm, Klinik für Neurochirurgie, 2016-2018. **iICP:** invasiv gemessener intrakranieller Druck, **IPM:** intraparenchymatös, **nICP:** nichtinvasiv gemessener intrakranieller Druck, **NPH:** normal pressure hydrocephalus, Normaldruckhydrozephalus.

Datensatz	Mittlerer iICP (in mmHg)	Mittlerer nICP (in mmHg)
gesamt	1,6	8,9
optimiert	3,8	10,4
IPM gesamt	2,1	8,8
IPM optimiert	3,7	10,4
NPH gesamt	2,0	8,8
NPH optimiert	3,8	10,4

3.4 Agreement-Analyse

3.4.1 Test auf Normalverteilung der Daten

Die Überprüfung der Verteilung der Differenz nICP-iICP erfolgte sowohl graphisch als auch rechnerisch. Abbildung 8 und 9 stellen die Histogramme der Differenzen des Datensatzes „gesamt“ und des Datensatzes „optimiert“ dar.

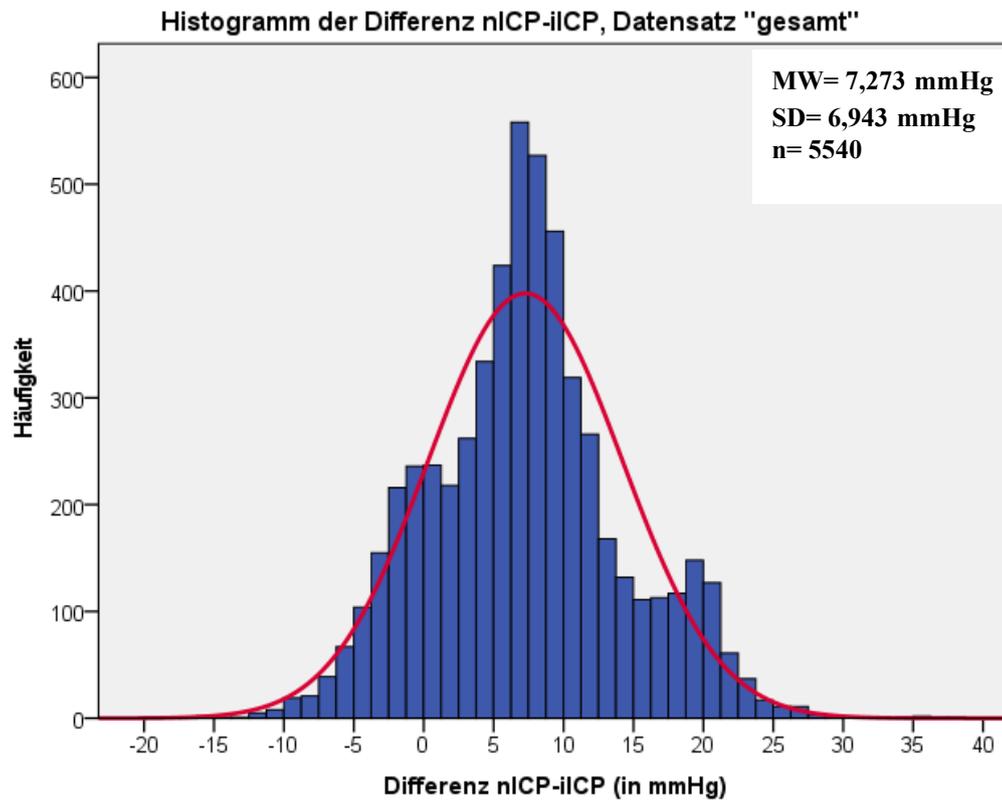


Abbildung 8: Histogramm der Differenzen nICP-iICP des Datensatzes „gesamt“. In rot ist die Normalverteilungskurve eingezeichnet. **iICP:** invasiv gemessener, intrakranieller Druck, **MW:** Mittelwert, **n:** Anzahl Messpaare, **nICP:** nichtinvasiv gemessener, intrakranieller Druck, **SD:** standard deviation, Standardabweichung. (Bundeswehrkrankenhaus Ulm, Klinik für Neurochirurgie, 2016-2018)

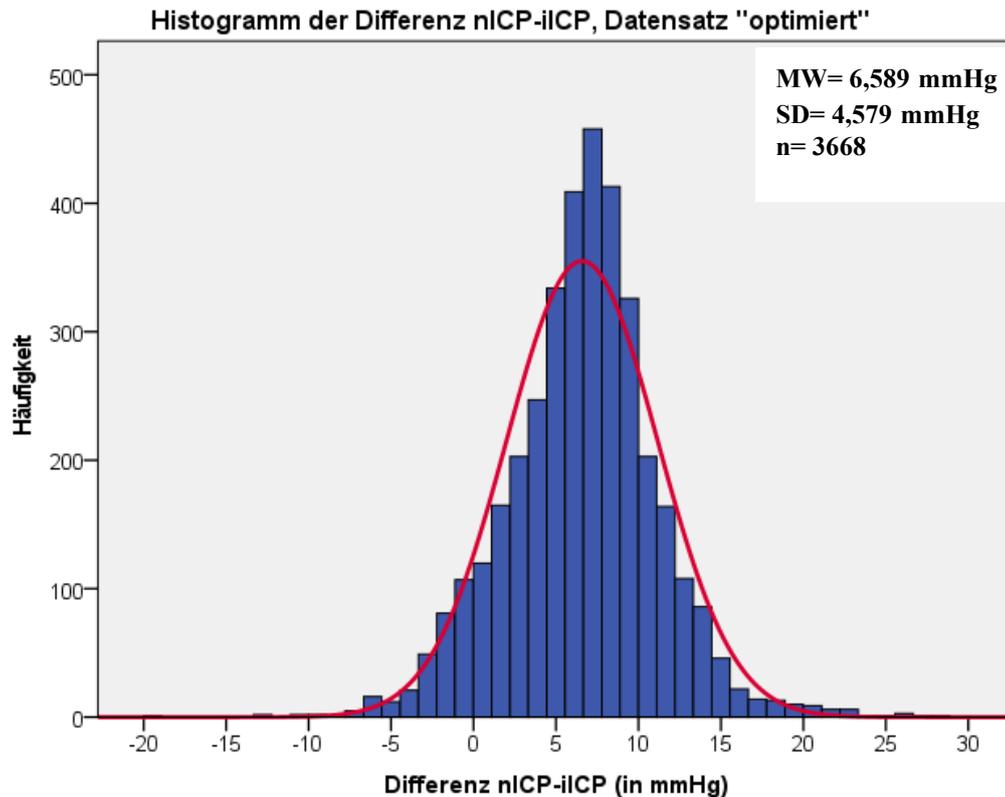


Abbildung 9: Histogramm der Differenzen nICP-iICP des Datensatzes „optimiert“. In rot ist die Normalverteilungskurve eingezeichnet. **iICP:** invasiv gemessener, intrakranieller Druck, **MW:** Mittelwert, **n:** Anzahl Messpaare, **nICP:** nichtinvasiv gemessener, intrakranieller Druck, **SD:** standard deviation, Standardabweichung. (Bundeswehrkrankenhaus Ulm, Klinik für Neurochirurgie, 2016-2018)

Nach Betrachtung der Histogramme wurde die Annahme einer Normalverteilung für beide Datensätze abgelehnt. Für den Datensatz „gesamt“ beträgt die Schiefe 0,220 (Standardfehler (standard error, SE) = 0,033) und die Kurtosis 0,184 (SE = 0,066), es ergibt sich ein z-Wert von 6,667 für die Schiefe und von 2,788 für die Kurtosis. Beide z-Werte sind $> 2,58$ und sprechen daher gegen die Annahme einer Normalverteilung. Für den Datensatz „optimiert“ beträgt die Schiefe 0,020 (SE = 0,040) und die Kurtosis 1,493 (SE = 0,081). Es ergibt sich ein z-Wert von 0,500 für die Schiefe und von 18,432 für die Kurtosis. Hier spricht der z-Wert der Kurtosis gegen die Annahme einer Normalverteilung. Aufgrund der Größe der Datensätze sind die z-Werte allerdings nur bedingt aussagekräftig.

Daher wurde ergänzend ein Kolmogorov-Smirnov-Test durchgeführt. Für die Differenzen aller Messpaare ergab dieser $D(5540) = 0,052$, $p = 0,000$, für die Differenzen der Messpaare mit positivem iICP und nach Ausschluss fehlerhafter Messungen $D(3668) = 0,042$, $p = 0,000$. Der Kolmogorov-Smirnov-Test bestätigt also die Ablehnung der Hypothese der

Normalverteilung der Differenzen nICP-iICP, sowohl für den Datensatz „gesamt“ als auch für den Datensatz „optimiert“.

3.4.2 Streudiagramm mit Übereinstimmungslinie

Einen ersten Überblick über die Übereinstimmung der Messwerte gibt ein Streudiagramm mit Auftragung der nichtinvasiven Messwerte auf der y-Achse und den entsprechenden invasiven Messwerten auf der x-Achse, ergänzt durch eine Gerade mit $y = x$, siehe Abbildung 10 für den Datensatz „gesamt“ und Abbildung 11 für den Datensatz „optimiert“. Würden die beiden Messmethoden perfekt übereinstimmen, so befänden sich alle Punkte auf dieser Geraden, die der Winkelhalbierenden entspricht.

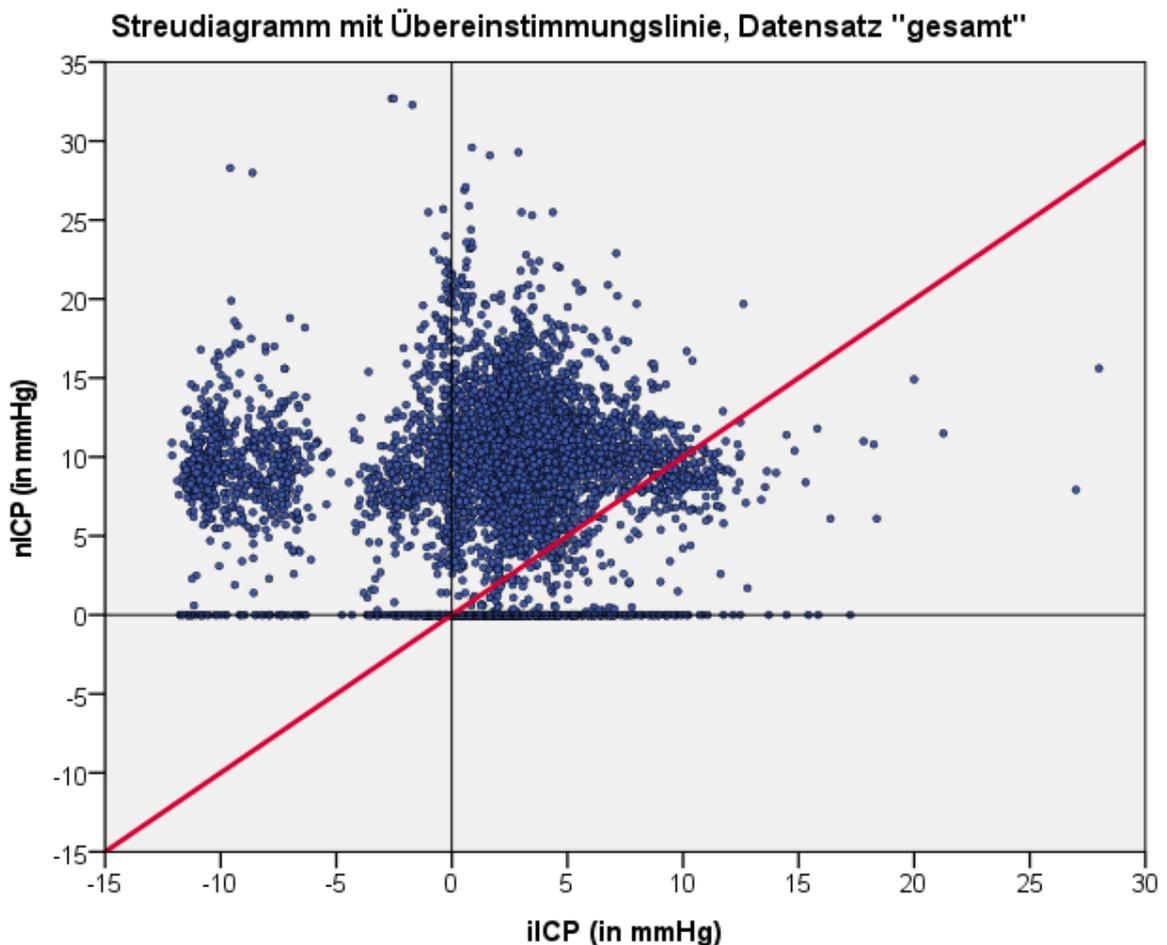


Abbildung 10: Streudiagramm für den Datensatz „gesamt“, auf der x-Achse sind die Werte der invasiven ICP-Messung aufgetragen, auf der y-Achse die Werte der nichtinvasiven ICP-Messung. In rot ist die Übereinstimmungslinie, $y = x$, eingezeichnet. **iICP:** invasiv gemessener, intrakranieller Druck, **nICP:** nichtinvasiv gemessener, intrakranieller Druck. (Bundeswehrkrankenhaus Ulm, Klinik für Neurochirurgie, 2016-2018)

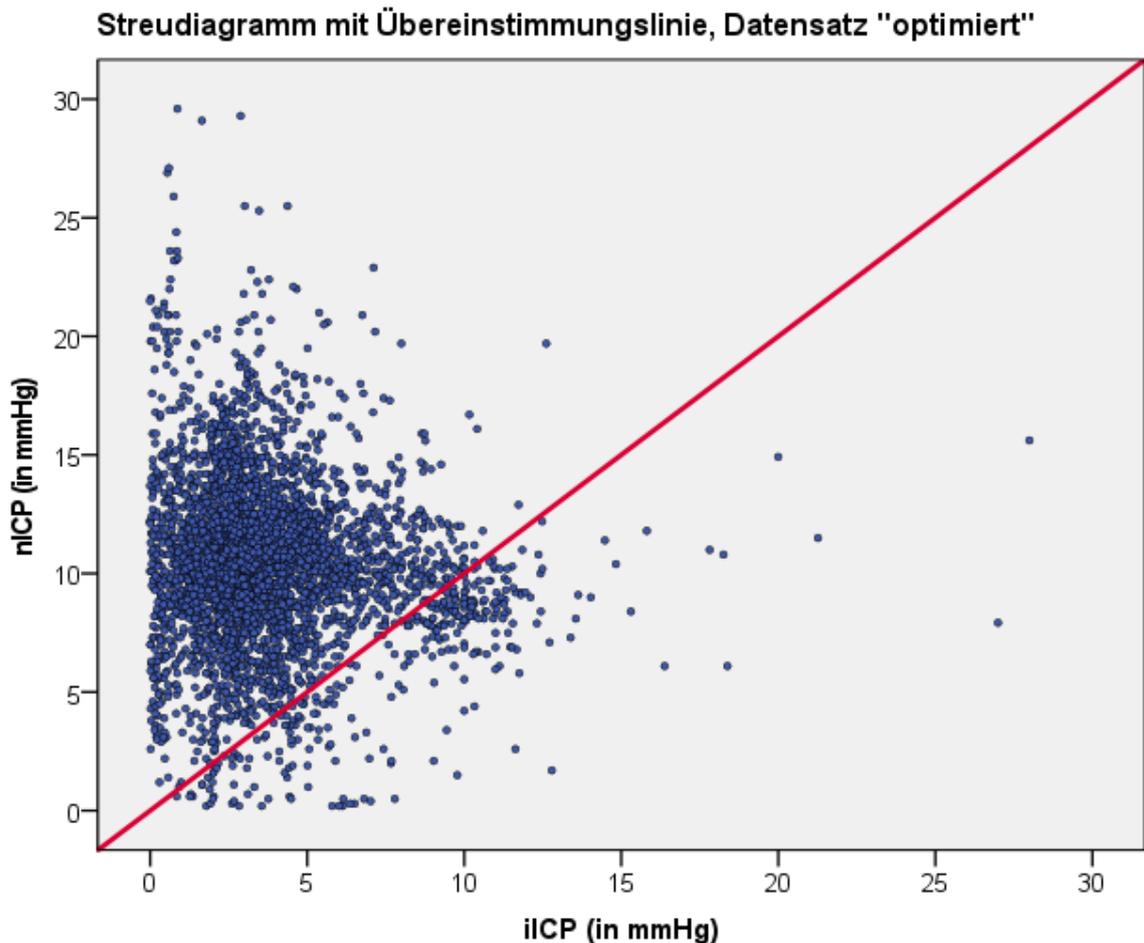


Abbildung 11: Streudiagramm für den Datensatz „optimiert“, auf der x-Achse sind die Werte der invasiven ICP-Messung aufgetragen, auf der y-Achse die Werte der nichtinvasiven ICP-Messung. In rot ist die Übereinstimmungslinie, $y = x$, eingezeichnet. **iICP:** invasiv gemessener, intrakranieller Druck, **nICP:** nichtinvasiv gemessener, intrakranieller Druck. (Bundeswehrkrankenhaus Ulm, Klinik für Neurochirurgie, 2016-2018)

Die Punkte befinden sich sowohl in dem Streudiagramm für den Datensatz „gesamt“ als auch in dem Streudiagramm für den Datensatz „optimiert“ nicht auf der Geraden $y = x$. Hieraus ist zu schließen, dass die beiden Methoden voneinander abweichen und nicht perfekt übereinstimmen. Eine absolute Übereinstimmung ist aber aufgrund zufälliger Messfehler nicht zu erwarten. Des Weiteren ist erkennbar, dass in den Streudiagrammen für beide Datensätze die Mehrzahl der Punkte links der Geraden $y = x$ liegt. Dies ist ein Hinweis darauf, dass das HS-1000 im Vergleich zur invasiven Methode im Allgemeinen höhere Werte für den intrakraniellen Druck angibt.

3.4.3 Bland-Altman-Diagramm, Übereinstimmungsgrenzen und Heteroskedasizität

Abbildung 12 und 13 zeigen Bland-Altman-Diagramme einschließlich der Übereinstimmungsgrenzen für 95% für den Datensatz „gesamt“ beziehungsweise den Datensatz „optimiert“.

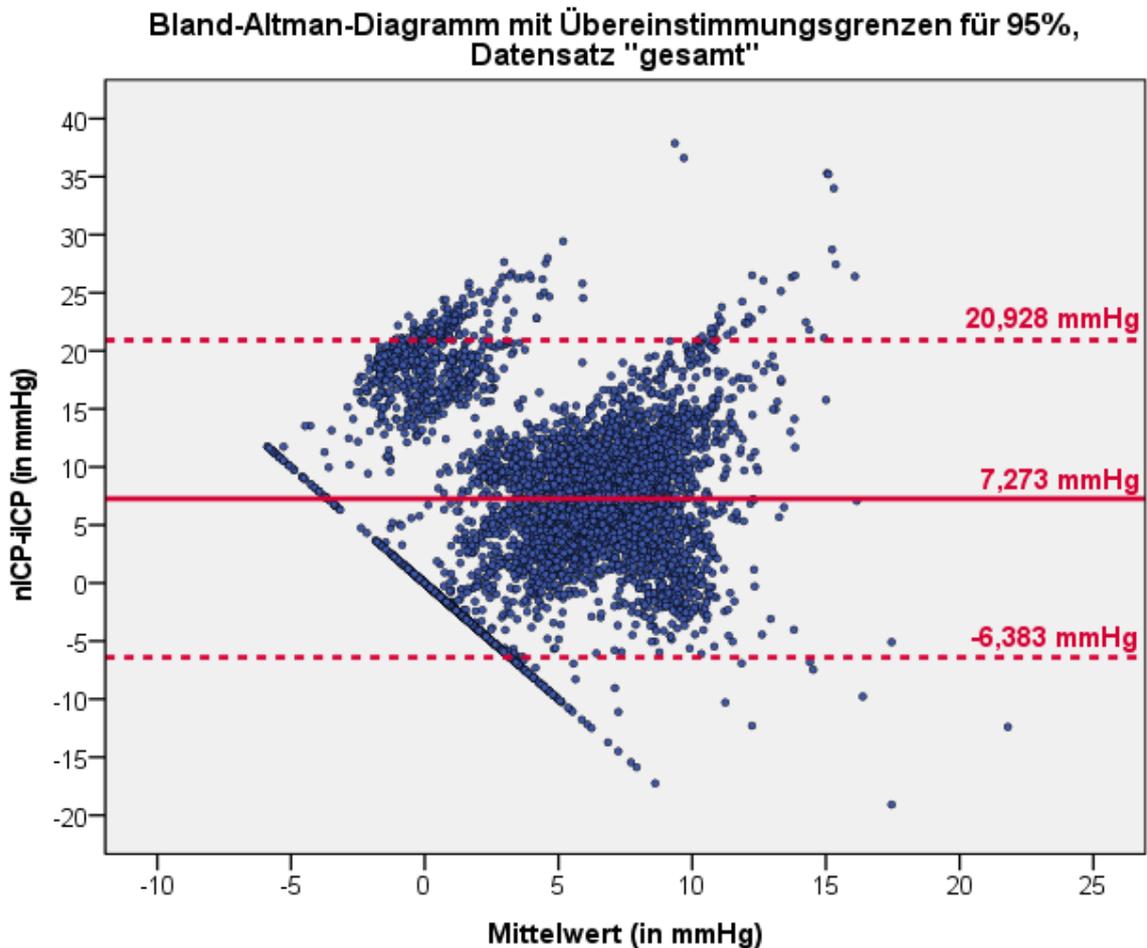


Abbildung 12: Bland-Altman-Diagramm mit Übereinstimmungsgrenzen für 95% des Datensatzes „gesamt“. Die durchgezogene Linie liegt auf dem Mittelwert der Differenzen und markiert die Verzerrung, die gestrichelten Linien markieren die obere und untere Übereinstimmungsgrenze für 95%. **iICP:** invasiv gemessener, intrakranieller Druck, **nICP:** nichtinvasiv gemessener, intrakranieller Druck. (Bundeswehrkrankenhaus Ulm, Klinik für Neurochirurgie, 2016-2018)

Für den Datensatz „gesamt“ beträgt der Mittelwert der Differenzen nICP-iICP 7,273 mmHg. Die obere Übereinstimmungsgrenze für 95% liegt bei 20,928 mmHg, die untere Übereinstimmungsgrenze für 95% bei -6,383 mmHg.

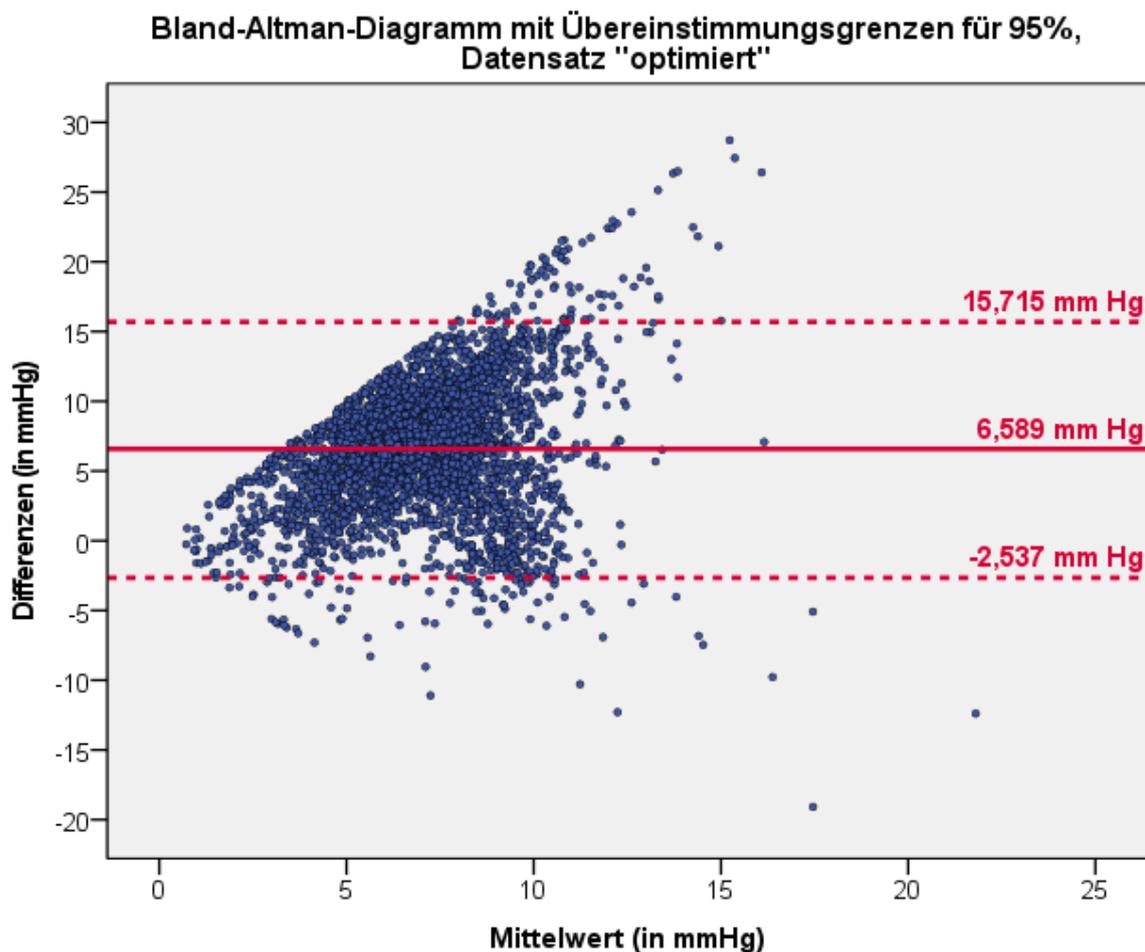


Abbildung 13: Bland-Altman-Diagramm mit Übereinstimmungsgrenzen für 95% des Datensatzes „optimiert“. Die durchgezogene Linie liegt auf dem Mittelwert der Differenzen und markiert die Verzerrung, die gestrichelten Linien markieren die obere und untere Übereinstimmungsgrenze. **iICP:** invasiv gemessener, intrakranieller Druck, **nICP:** nichtinvasiv gemessener, intrakranieller Druck. (Bundeswehrkrankenhaus Ulm, Klinik für Neurochirurgie, 2016-2018)

Für den Datensatz „optimiert“ beträgt der Mittelwert der Differenzen nICP-iICP 6,589 mmHg. Die obere Übereinstimmungsgrenze liegt bei 15,715 mmHg, die untere Übereinstimmungsgrenze bei -2,537 mmHg.

Durch die Verletzung der Normalverteilung sind die Messwertpaare außerhalb der Übereinstimmungsgrenzen wahrscheinlich ungleich verteilt, dennoch sollten ungefähr 95% der Differenzen innerhalb der Übereinstimmungsgrenzen für 95% liegen. Für den Datensatz „gesamt“ liegen 95,162% (5272/5540) der Differenzen innerhalb der berechneten 95%-Übereinstimmungsgrenzen. 1,715% (95/5540) liegen dabei unter der unteren Übereinstimmungsgrenze und 3,123% (173/5540) liegen über der oberen

Übereinstimmungsgrenze. Die Differenzen außerhalb der Übereinstimmungsgrenzen für 95% sind folglich nicht gleich verteilt.

Für den Datensatz „optimiert“ liegen 95,202% (3492/3668) der Differenzen innerhalb der berechneten 95%- Übereinstimmungsgrenzen. 2,454% (90/3668) liegen dabei unter der unteren Übereinstimmungsgrenze und 2,345% (86/3668) liegen über der oberen Übereinstimmungsgrenze. Die Differenzen außerhalb der Übereinstimmungsgrenzen für 95% sind annähernd gleich verteilt.

Betrachtet man die Bland-Altman-Diagramme sowohl für den Datensatz „gesamt“ (Abb. 12) als auch für den Datensatz „optimiert“ (Abb. 13), so scheint der Betrag der Differenzen mit dem Betrag des Mittelwertes zuzunehmen. Diese Heteroskedasizität war aus den Streudiagrammen mit Winkelhalbierender (Abb. 10 und 11) nicht ersichtlich. Objektiv überprüft werden kann die Annahme der Heteroskedasizität durch die Berechnung der Korrelation zwischen den Differenzen der beiden Methoden (nICP-iICP) und den Mittelwerten der entsprechenden nichtinvasiven und invasiven Messwerte $((nICP+iICP)/2)$. Für den Datensatz „gesamt“ beträgt der Spearman'sche Rangkorrelationskoeffizient dieser Korrelation $r_s = 0,05$, p (einseitig) $< 0,001$, was für keinen bis nur geringen Zusammenhang zwischen der Differenz nICP-iICP und dem entsprechenden Mittelwert spricht, und somit gegen das Vorliegen einer Heteroskedasizität. Für den Datensatz „optimiert“ hingegen ergibt sich bei einem Spearman'schem Rangkorrelationskoeffizienten $r_s = 0,29$, p (einseitig) $< 0,001$, ein schwacher bis mäßiger Zusammenhang. Das Vorliegen einer Heteroskedasizität für die Differenzen des Datensatzes „optimiert“ ist daher wahrscheinlich.

Ergänzend kann, durch das Einfügen einer Regressionsgeraden in das Bland-Altman-Diagramm, eine graphische Prüfung auf Heteroskedasizität erfolgen. Abbildungen 14 und 15 zeigen das Bland-Altman-Diagramm einschließlich der 95%-Übereinstimmungsgrenzen und der Regressionsgeraden der Differenzen für den Datensatz „gesamt“ bzw. den Datensatz „optimiert“. Die Regressionsgerade des Datensatzes „gesamt“ hat eine nur schwach negative Steigung, $m = -0,04$, was mit dem Ergebnis des Spearman'schen Rangkorrelationskoeffizienten in Einklang steht und das Vorliegen einer Heteroskedasizität unwahrscheinlich macht. Die Regressionsgerade des Datensatzes „optimiert“ hat eine positive Steigung, $m = 0,67$, was in Zusammenschau mit dem Ergebnis des Spearman'schen Rangkorrelationskoeffizienten das Vorliegen einer Heteroskedasizität sehr wahrscheinlich macht.

Bland-Altman-Diagramm mit Übereinstimmungsgrenzen für 95% und Regressionsgerade, Datensatz "gesamt"

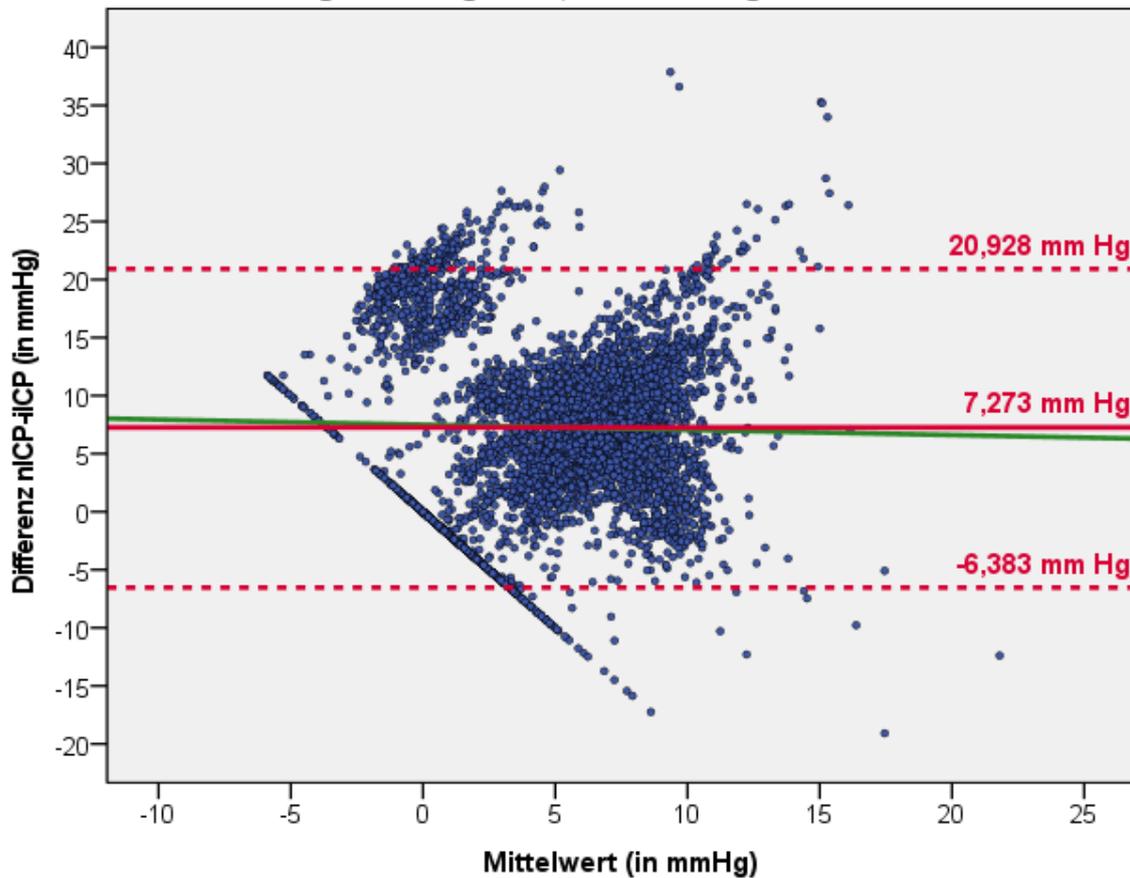


Abbildung 14: Bland-Altman-Diagramm mit Übereinstimmungsgrenzen für 95% und Regressionsgerade des Datensatzes „gesamt“. Die durchgezogene rote Linie markiert den Mittelwert der Differenzen, die gestrichelten roten Linien markieren die obere und untere Übereinstimmungsgrenze für 95%. In Grün eingezeichnet ist die Regressionsgerade von x auf y mit $y = 7,5 - 0,04 * x$. **iICP:** invasiv gemessener, intrakranieller Druck, **nICP:** nichtinvasiv gemessener, intrakranieller Druck. (Bundeswehrkrankenhaus Ulm, Klinik für Neurochirurgie, 2016-2018)

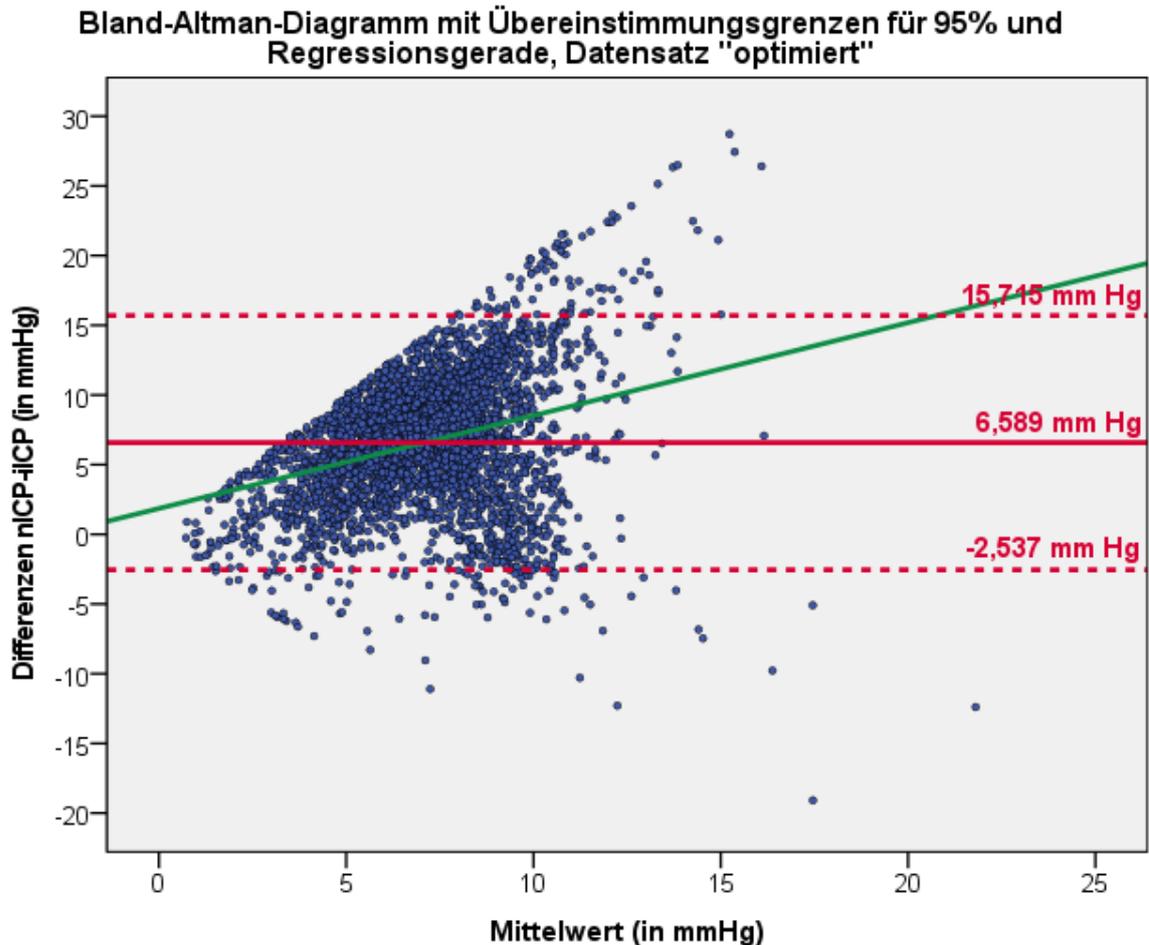


Abbildung 15: Bland-Altman-Diagramm mit Übereinstimmungsgrenzen für 95% und Regressionsgerade des Datensatzes „optimiert“. Die durchgezogene rote Linie markiert den Mittelwert der Differenzen, die gestrichelten roten Linien markieren die obere und untere Übereinstimmungsgrenze für 95%. In Grün eingezeichnet ist die Regressionsgerade mit $y = 1,86 + 0,67 \cdot x$. **iICP:** invasiv gemessener, intrakranieller Druck, **nICP:** nichtinvasiv gemessener, intrakranieller Druck. (Bundeswehrkrankenhaus Ulm, Klinik für Neurochirurgie, 2016-2018)

Die für den Datensatz „optimiert“ vorliegende Heteroskedasizität führt dazu, dass die Übereinstimmungsgrenzen nicht für jeden Messwertbereich als gleich vorausgesetzt werden können. Diesem Problem kann mit der Berechnung der Übereinstimmungsgrenzen für 95% für einzelne Messwertbereiche entgegnet werden.

3.5 Übereinstimmungsgrenzen für einzelne Messwertbereiche

Die berechneten Übereinstimmungsgrenzen für 95% sind bei vorliegender Heteroskedasizität für kleine Messwerte zu weit und für große Messwerte zu eng. Aufgrund der Heteroskedasizität erfolgte die Berechnung der Übereinstimmungsgrenzen für 95% für verschiedene Messwertbereiche für den Datensatz „optimiert“.

Hierfür wurden Messwertbereiche mit 10 mmHg und 5 mmHg Spannweite definiert. Die Berechnung der Übereinstimmungsgrenzen für 95% erfolgte analog zu der Berechnung in Kapitel 3.3.3 nach einer Methode für eine unterschiedliche Anzahl an Messungen pro Individuum für einen inkonstanten Wert.

Die nachfolgenden Abbildungen 16 und 17 zeigen die Messwerte des Datensatzes „optimiert“ mit den Übereinstimmungsgrenzen für 95% für die einzelnen Messwertbereiche mit der Spannweite 10 mmHg und 5 mmHg. Eine Übersicht über die berechneten Übereinstimmungsgrenzen für 95% für die einzelnen Messwertbereiche mit der Spannweite 10 mmHg findet sich in Tabelle 3, für einzelne Messwertbereiche mit der Spannweite 5 mmHg in Tabelle 4.

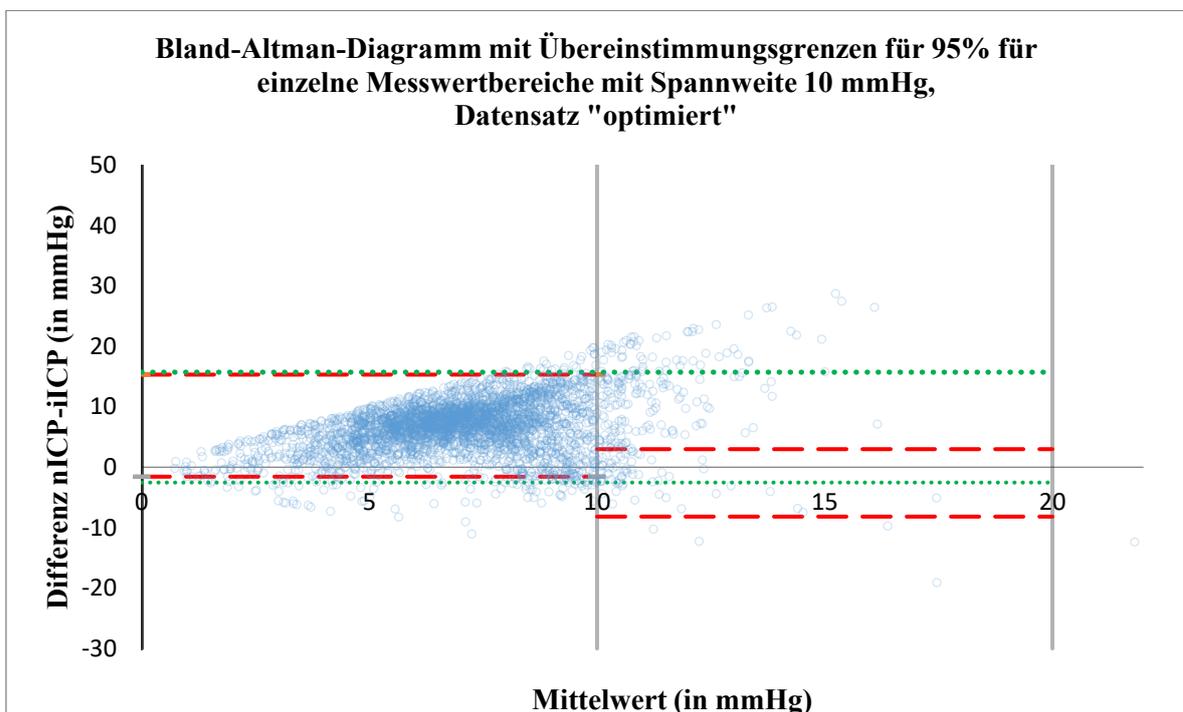


Abbildung 16: Bland-Altman-Diagramm mit Übereinstimmungsgrenzen für 95% für einzelne Messwertbereiche mit Spannweite 10 mmHg, Datensatz „optimiert“. Die roten gestrichelten Linien markieren die obere und untere Übereinstimmungsgrenze für 95% des entsprechenden Messwertbereiches. Die grünen gestrichelten Linien zeigen die für die gesamten Daten berechnete obere und untere Übereinstimmungsgrenze für 95%. **iICP:** invasiv gemessener, intrakranieller Druck, **nICP:** nichtinvasiv gemessener, intrakranieller Druck. (Bundeswehrkrankenhaus Ulm, Klinik für Neurochirurgie, 2016-2018)

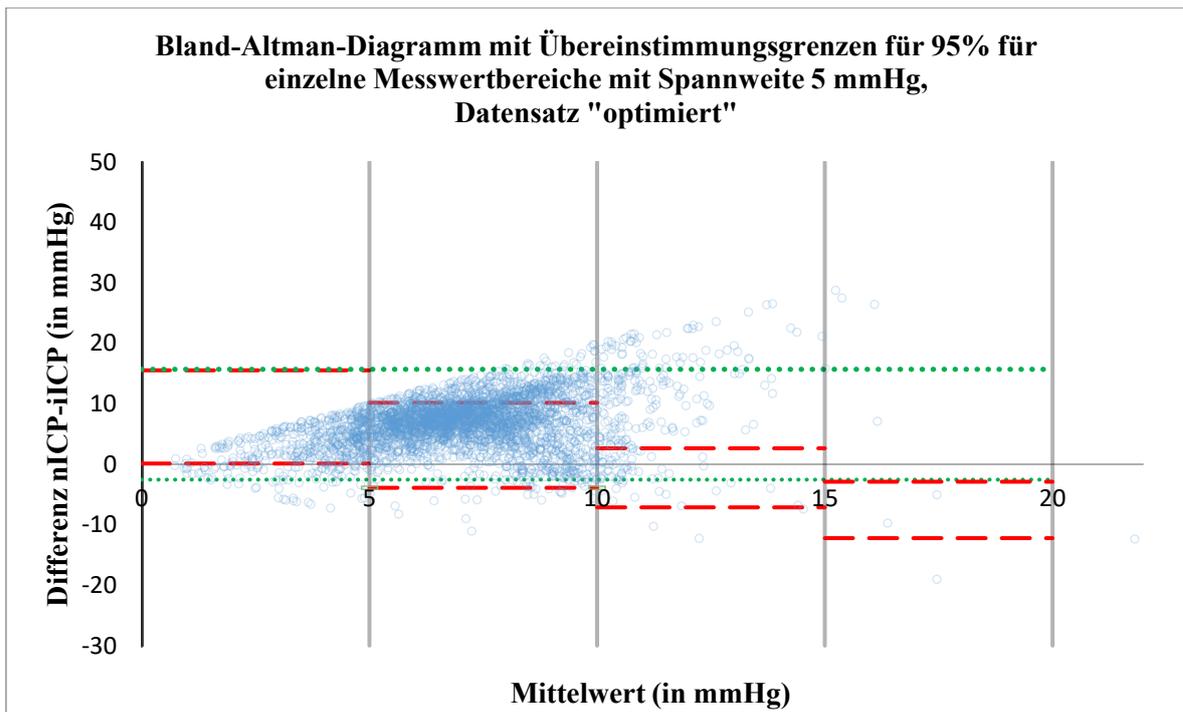


Abbildung 17: Bland-Altman-Diagramm mit Übereinstimmungsgrenzen für 95% für einzelne Messwertbereiche mit Spannweite 5 mmHg, Datensatz „optimiert“. Die roten gestrichelten Linien markieren die obere und untere Übereinstimmungsgrenze für 95% des entsprechenden Messwertbereiches. Die grünen gestrichelten Linien zeigen die für die gesamten Daten berechnete obere und untere Übereinstimmungsgrenze für 95%. **iICP:** invasiv gemessener, intrakranieller Druck, **nICP:** nichtinvasiv gemessener, intrakranieller Druck. (Bundeswehrkrankenhaus Ulm, Klinik für Neurochirurgie, 2016-2018)

Tabelle 3: Aufgeführt sind die Übereinstimmungsgrenzen für 95% für einzelne Messwertbereiche mit der Spannweite 10 mmHg für den Datensatz „optimiert“. Unter der Spalte „gesamt“ sind zum Vergleich die Übereinstimmungsgrenzen für 95% des gesamten Datensatzes angegeben. Unter der Zeile „Werte innerhalb ÜG95%“ findet sich der Anteil der Messwertpaare innerhalb der berechneten Übereinstimmungsgrenzen für 95%. **OÜG95%:** obere Übereinstimmungsgrenze für 95%, **ÜG95%:** Übereinstimmungsgrenzen für 95%, **UÜG95%:** untere Übereinstimmungsgrenze für 95%. (Bundeswehrkrankenhaus Ulm, Klinik für Neurochirurgie, 2016-2018)

Messwertbereich (in mmHg)	0-10	10-20	Gesamt
OÜG95% (in mmHg)	15,315	2,981	15,715
Verzerrung (in mmHg)	6,874	-2,597	6,589
UÜG95%(in mmHg)	-1,567	-8,175	-2,537
Werte innerhalb ÜG95%	95,254% (3392/3561)	93,269% (97/104)	95,202% (3492/3668)

Tabelle 4: Aufgeführt sind die Übereinstimmungsgrenzen für 95% für einzelne Messwertbereiche mit der Spannweite 5 mmHg für den Datensatz „optimiert“. Unter der Spalte „gesamt“ sind zum Vergleich die Übereinstimmungsgrenzen für 95% des gesamten Datensatzes angegeben. Unter der Zeile „Werte innerhalb ÜG95%“ findet sich der Anteil der Messwertpaare innerhalb der berechneten Übereinstimmungsgrenzen für 95%. **OÜG95%:** obere Übereinstimmungsgrenze für 95%, **ÜG95%:** Übereinstimmungsgrenzen für 95%, **UÜG95%:** untere Übereinstimmungsgrenze für 95%. (Bundeswehrkrankenhaus Ulm, Klinik für Neurochirurgie, 2016-2018)

Messwertbereich (in mmHg)	0-5	5- 10	10-15	15-20	Gesamt
OÜG95% (in mmHg)	15,548	10,173	2,648	-2,881	15,715
Verzerrung (in mmHg)	7,836	3,142	-2,239	-7,550	6,589
UÜG95% (in mmHg)	0,125	-3,890	-7,126	-12,218	-2,537
Werte innerhalb ÜG95%	94,490% 2675/2831	94,384% 689/730	94,845% 92/97	85,714% 6/7	95,202% (3492/3668)

3.6 Anteil der Differenzen ± 3 mmHg und ± 5 mmHg in Prozent

19,765% (1095/5540) aller nichtinvasiv bestimmten Messwerte des Datensatzes „gesamt“ liegen im Bereich ± 3 mmHg um den korrelierenden, invasiv bestimmten Messwert (vgl. Abb. 18) und 31,805% (1762/5540) in dem Bereich ± 5 mmHg um den korrelierenden, invasiv bestimmten Messwert (vgl. Abb. 19).

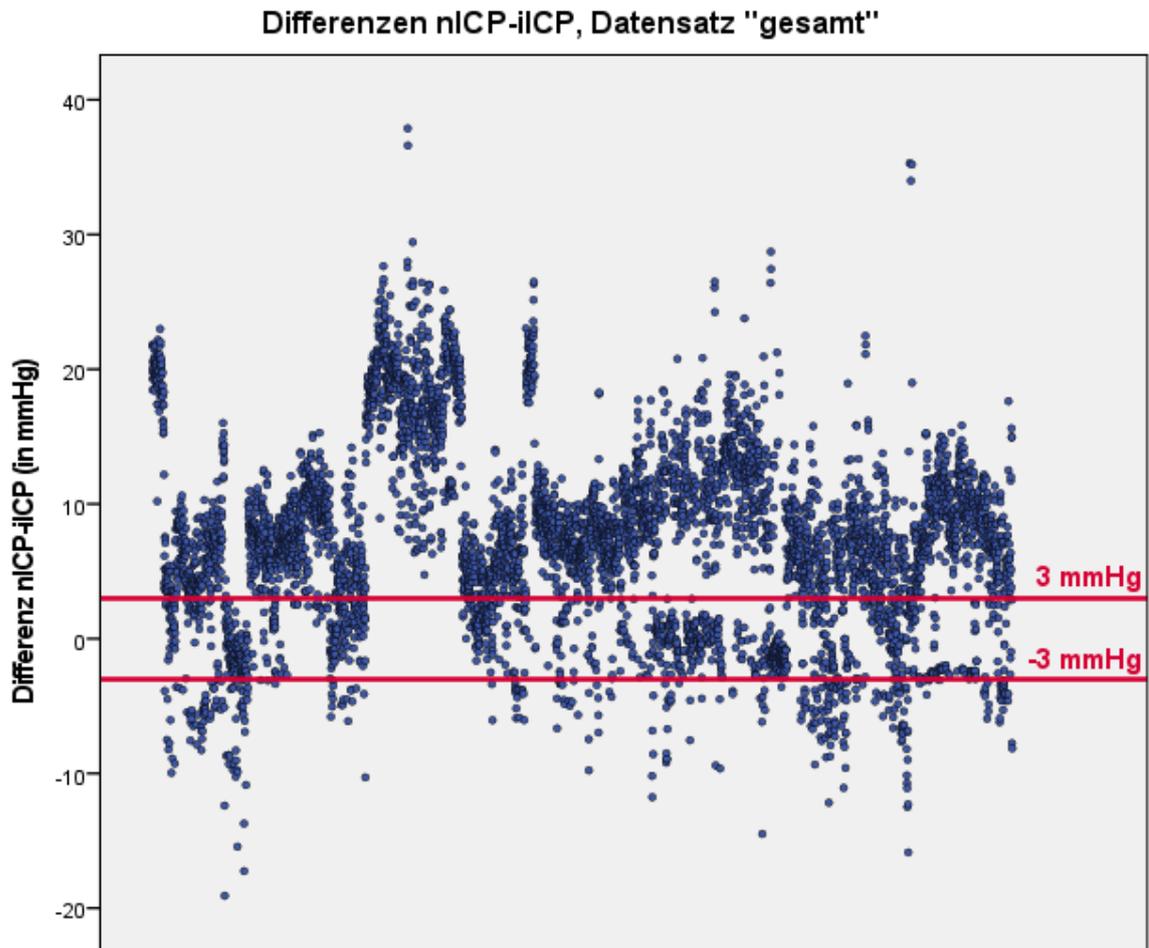


Abbildung 18: Differenzen nICP-iICP aller Messwertpaare des Datensatzes „gesamt“. Die roten Geraden markieren die Werte +3 mmHg und -3 mmHg. Innerhalb dieses Bereiches befinden sich 19,765% aller Messwertpaare. **iICP:** invasiv gemessener, intrakranieller Druck, **nICP:** nichtinvasiv gemessener, intrakranieller Druck. (Bundeswehrkrankenhaus Ulm, Klinik für Neurochirurgie, 2016-2018)

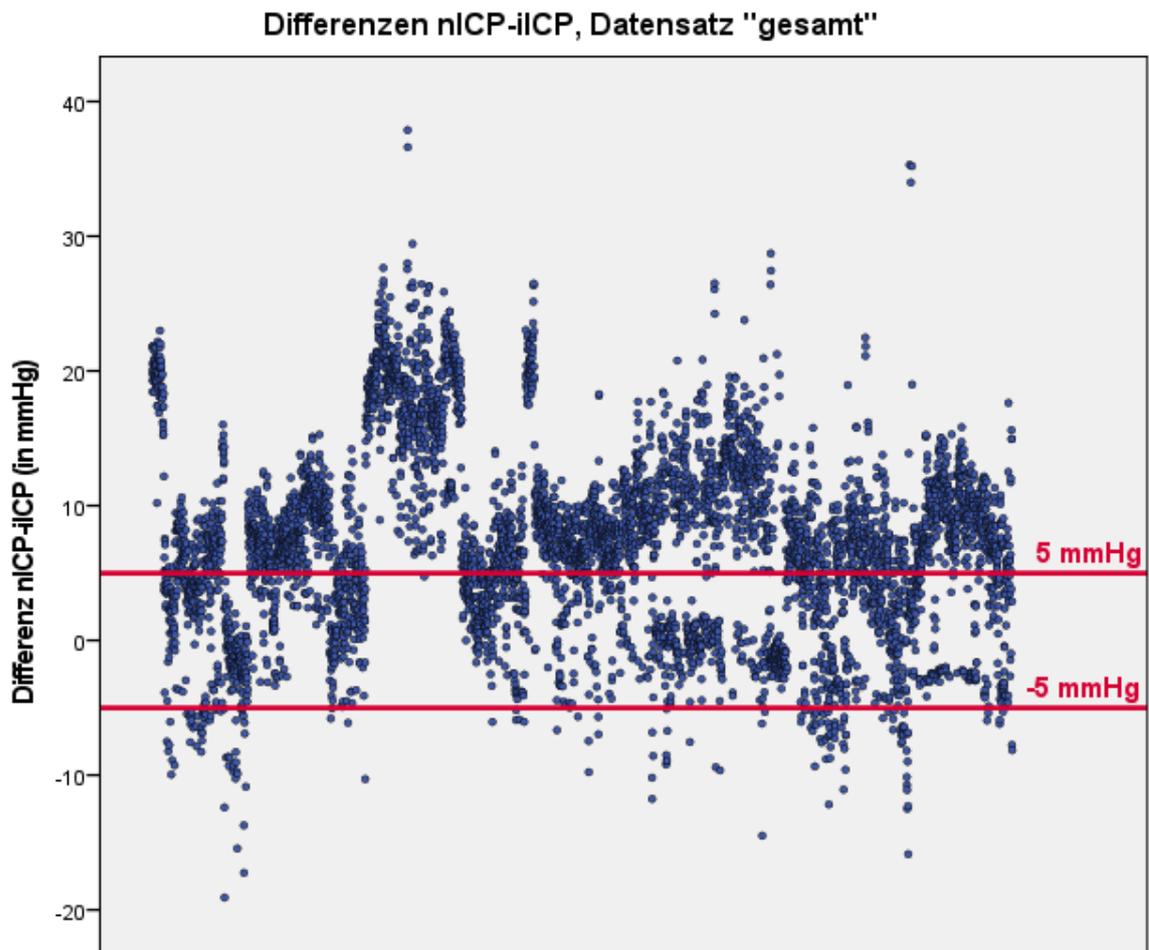


Abbildung 19: Differenzen nICP-iICP aller Messwertpaare des Datensatzes „gesamt“. Die roten Geraden markieren die Werte +5 mmHg und -5 mmHg. Innerhalb dieses Bereiches befinden sich 31,805% aller Messwertpaare. **iICP:** invasiv gemessener, intrakranieller Druck, **nICP:** nichtinvasiv gemessener, intrakranieller Druck. (Bundeswehrkrankenhaus Ulm, Klinik für Neurochirurgie, 2016-2018)

17,966% (659/3668) der nichtinvasiv bestimmten Messwerte des Datensatzes „optimiert“ weichen um maximal ± 3 mmHg (vgl. Abb. 20) von dem korrelierenden, invasiv bestimmten Messwert ab. 31,489% (1155/3668) weisen eine maximale Differenz von 5 mmHg auf (vgl. Abb. 21).

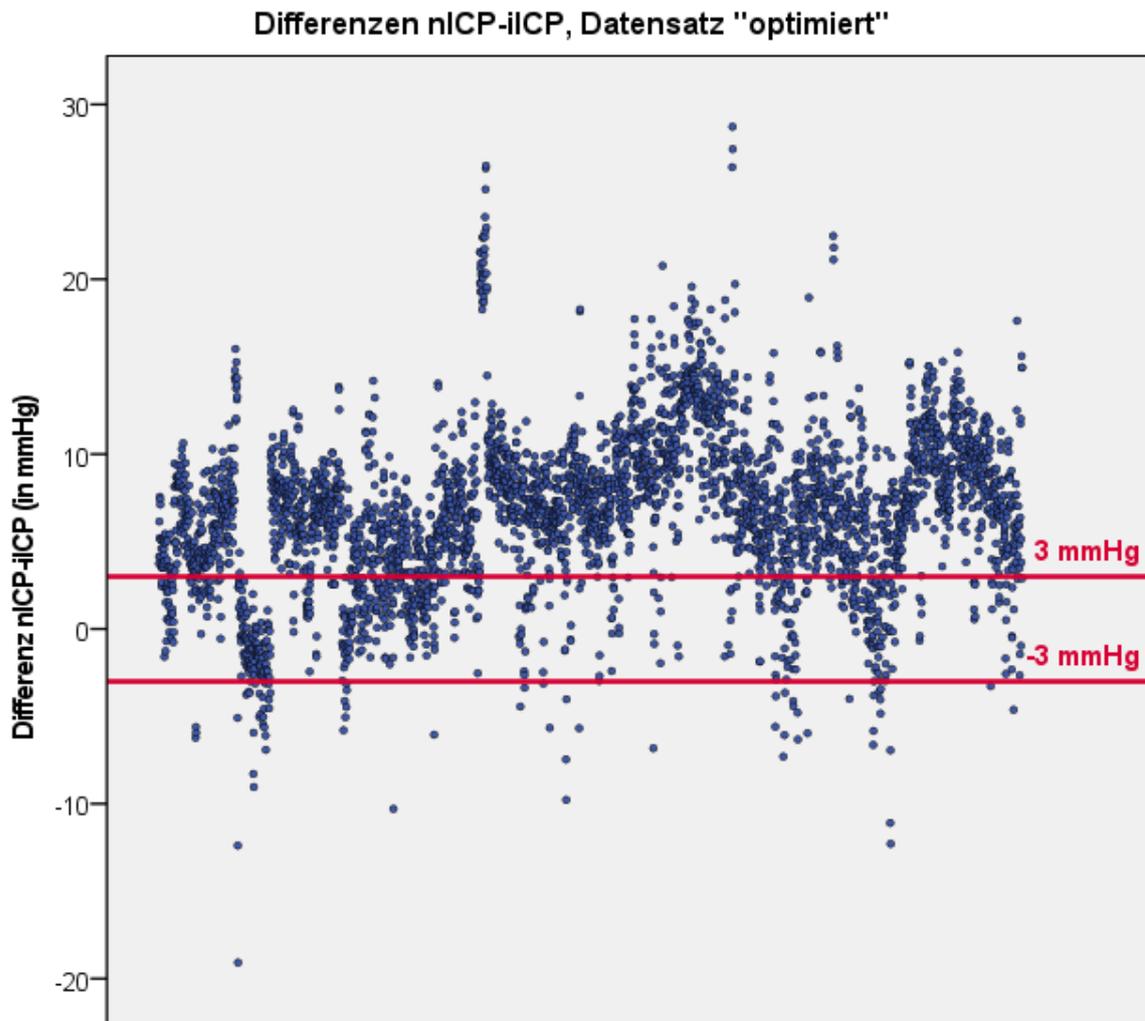


Abbildung 20: Differenzen nICP-iICP aller Messwertpaare des Datensatzes „optimiert“. Die roten Geraden markieren die Werte +3 mmHg und -3 mmHg. Innerhalb dieses Bereiches befinden sich 17,966% aller Messwertpaare. **iICP:** invasiv gemessener, intrakranieller Druck, **nICP:** nichtinvasiv gemessener, intrakranieller Druck. (Bundeswehrkrankenhaus Ulm, Klinik für Neurochirurgie, 2016-2018)

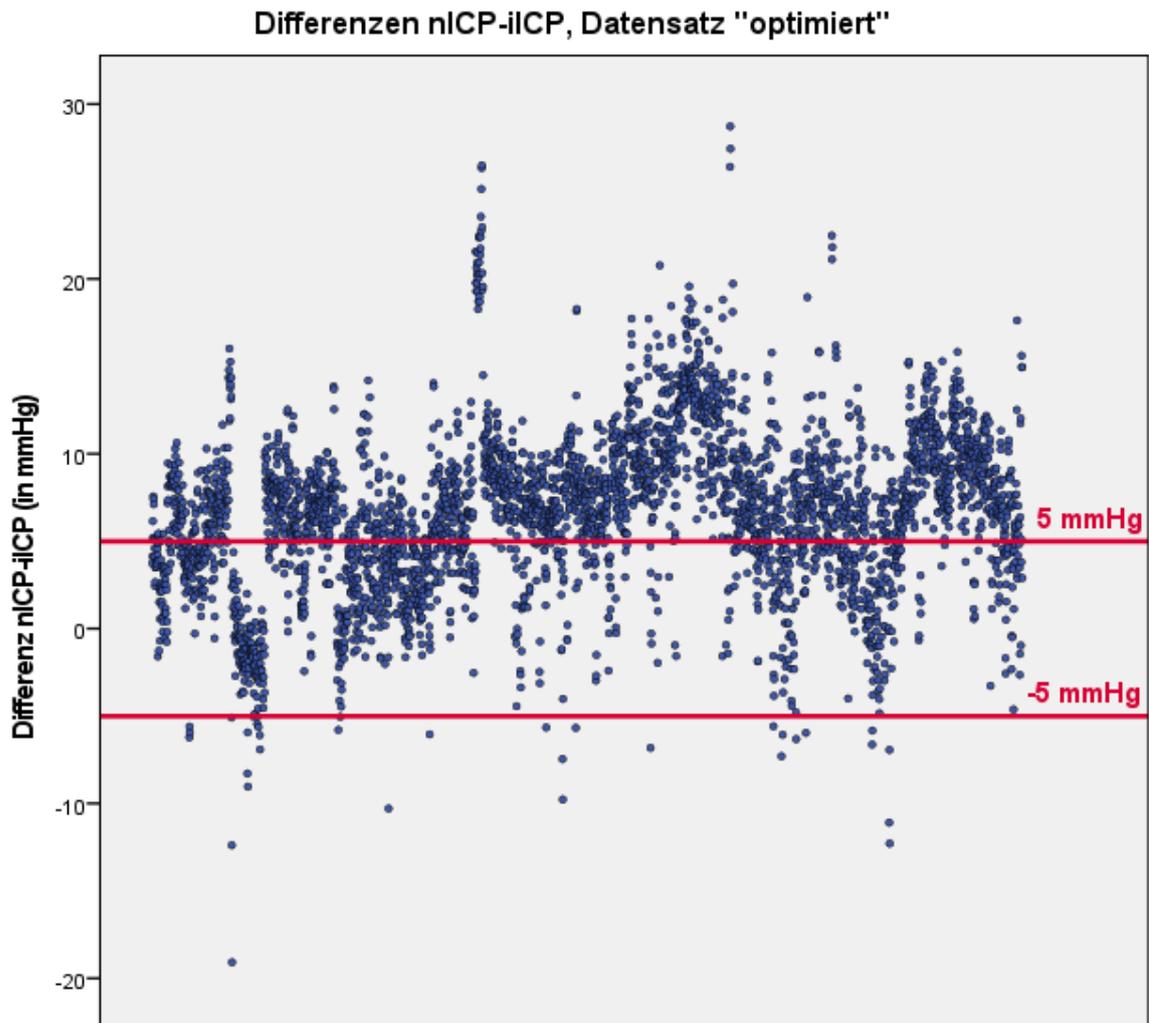


Abbildung 21: Differenzen nICP-iICP aller Messwertpaare des Datensatzes „optimiert“. Die roten Geraden markieren die Werte +5 mmHg und -5 mmHg. Innerhalb dieses Bereiches befinden sich 31,489% aller Messwertpaare. **iICP:** invasiv gemessener, intrakranieller Druck, **nICP:** nichtinvasiv gemessener, intrakranieller Druck. (Bundeswehrkrankenhaus Ulm, Klinik für Neurochirurgie, 2016-2018)

3.7 Berechnungen zum Vergleich mit dem AAMI-Standard

Im Datensatz „gesamt“ beträgt mittlere Abweichung des HS-1000 im Bereich von 0-20 mmHg 5,224 mmHg (SD = 5,553 mmHg). 14,316% der Messpaare weisen eine maximale Abweichung von ± 2 mmHg auf (siehe Abb. 22).

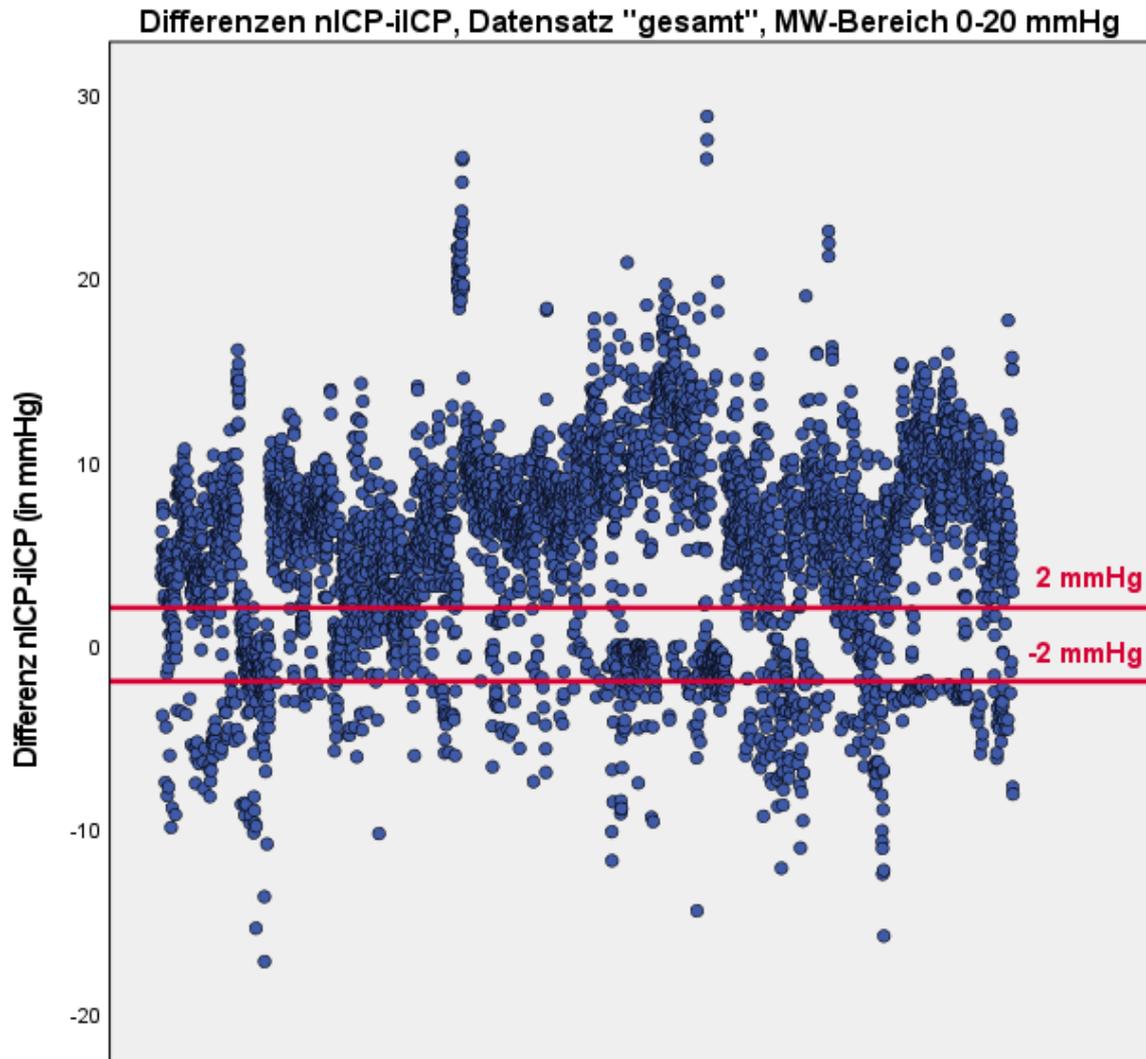


Abbildung 22: Differenzen nICP-iICP aller Messwertpaare des Datensatzes „gesamt“. Die roten Geraden markieren die Werte +2 mmHg und -2 mmHg. Innerhalb dieses Bereiches befinden sich 14,316% aller Messwertpaare. **iICP:** invasiv gemessener, intrakranieller Druck, **MW-Bereich:** Messwertbereich, **nICP:** nichtinvasiv gemessener, intrakranieller Druck. (Bundeswehrkrankenhaus Ulm, Klinik für Neurochirurgie, 2016-2018)

Für den Bereich über 20-100 mmHg liegen nur drei Messpunkte vor. Die mittlere Abweichung beträgt hier 53,605%.

3.8 Messwerte oberhalb des Schwellenwertes für einen Therapiebeginn

Tabelle 5 zeigt die Messwertpaare des Datensatzes „gesamt“ mit iICP > 22 mmHg. Dies sind zwei Messwertpaare in einer Patientin (Nr. 003). Die nichtinvasiv gemessenen Messwerte befinden sich im Gegensatz zu den entsprechenden invasiv gemessenen Messwerten klar unter dem Schwellenwert von 22 mmHg.

Tabelle 5: Aufgeführt sind die Messwertpaare mit iICP > 22 mmHg des Datensatzes „gesamt“. **iICP:** invasiv gemessener intrakranieller Druck, **nICP:** nichtinvasiv gemessener intrakranieller Druck. (Bundeswehrkrankenhaus Ulm, Klinik für Neurochirurgie, 2016-2018)

Patient	iICP	nICP	Differenz nICP-iICP (in mmHg)
3	28,0	15,617	-12,383
3	27,0	7,925	-19,075

In insgesamt 33 Messwertpaaren von vier Patienten (Nr. 009, 011, 012, 013) des Datensatzes „gesamt“ wurden Messwerte mit nICP > 22 mmHg gemessen (vgl. Tabelle 6). Keiner der entsprechenden iICP-Werte befindet sich über dem Schwellenwert.

Tabelle 6: Aufgeführt sind die Messwertpaare mit nICP > 22 mmHg des Datensatzes „gesamt“. **iICP:** invasiv gemessener intrakranieller Druck, **nICP:** nichtinvasiv gemessener intrakranieller Druck. (Bundeswehrkrankenhaus Ulm, Klinik für Neurochirurgie, 2016-2018)

Patient	iICP	nICP	Differenz nICP-iICP (in mmHg)
13	-2,508	32,7	35,208
13	-2,60	32,3	35,30
13	-1,70	32,3	34,0
12	0,871	29,6	28,729
12	2,883	29,3	26,417
12	1,650	29,1	27,450
9	-9,583	28,3	37,883
9	-8,617	28,0	36,617
11	0,600	27,1	26,50
11	0,550	26,9	26,350
11	0,750	25,9	25,150
12	-0,371	25,7	26,071
13	4,375	25,5	21,125
13	3,017	25,5	22,483
12	-1,008	25,5	26,508
13	3,475	25,3	21,825
11	0,833	24,4	23,567
12	-0,250	24,0	24,250
11	0,857	23,6	22,743
11	0,633	23,6	22,967
11	0,886	23,3	22,414
11	0,817	23,2	22,383
11	0,758	23,2	22,442
12	-0,782	23,0	23,782
13	7,117	22,9	15,783
12	3,217	22,8	19,583
11	-0,542	22,5	23,042
12	3,783	22,4	18,617
11	0,650	22,4	21,750
11	-0,250	22,4	22,650
12	3,417	22,3	18,883
11	-0,183	22,3	22,483
12	4,558	22,1	17,542

3.9 Vergleich mit intraparenchymatösen Sonden

3.9.1 Test auf Normalverteilung der Daten

Die Überprüfung der Verteilung der Differenz nICP-iICP der Datensätze „IPM gesamt“ und „IPM optimiert“ erfolgte erneut sowohl graphisch als auch rechnerisch. Abbildung 23 und 24 zeigen die entsprechenden Histogramme des Datensatzes „IPM gesamt“ und „IPM optimiert“.

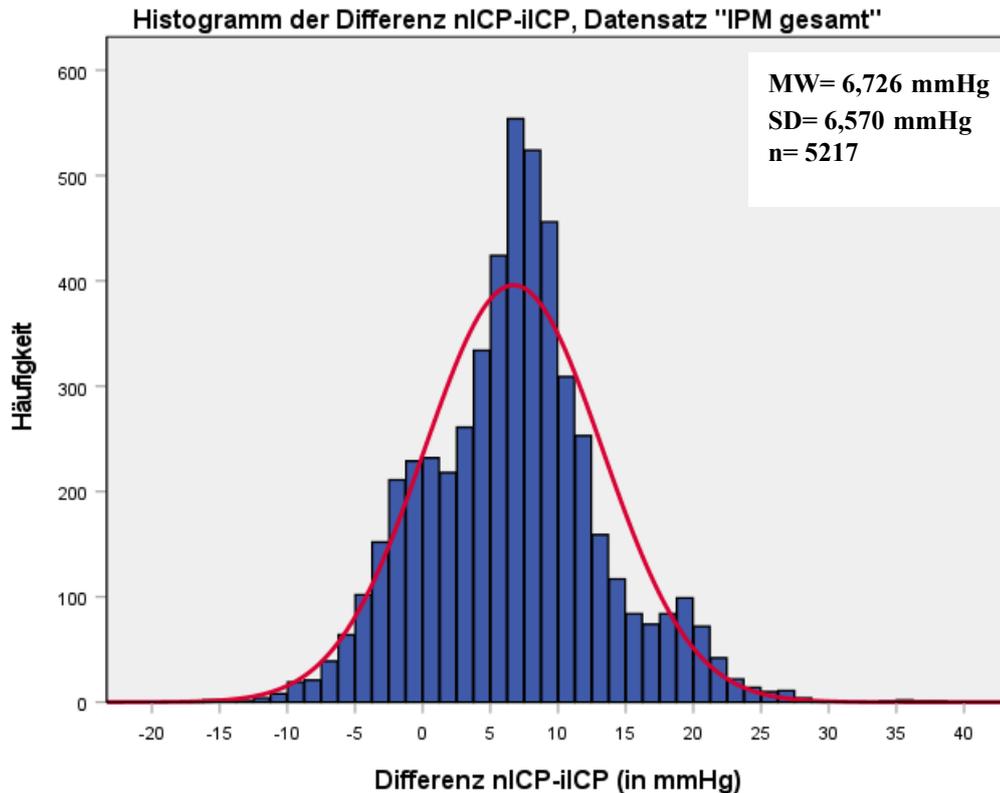


Abbildung 23: Histogramm der Differenzen nICP-iICP des Datensatzes „IPM gesamt“. In rot ist die Normalverteilungskurve eingezeichnet. **iICP:** invasiv gemessener, intrakranieller Druck, **IPM:** intraparenchymatös, **MW:** Mittelwert, **n:** Anzahl Messpaare, **nICP:** nichtinvasiv gemessener, intrakranieller Druck, **SD:** standard deviation, Standardabweichung. (Bundeswehrkrankenhaus Ulm, Klinik für Neurochirurgie, 2016-2018)

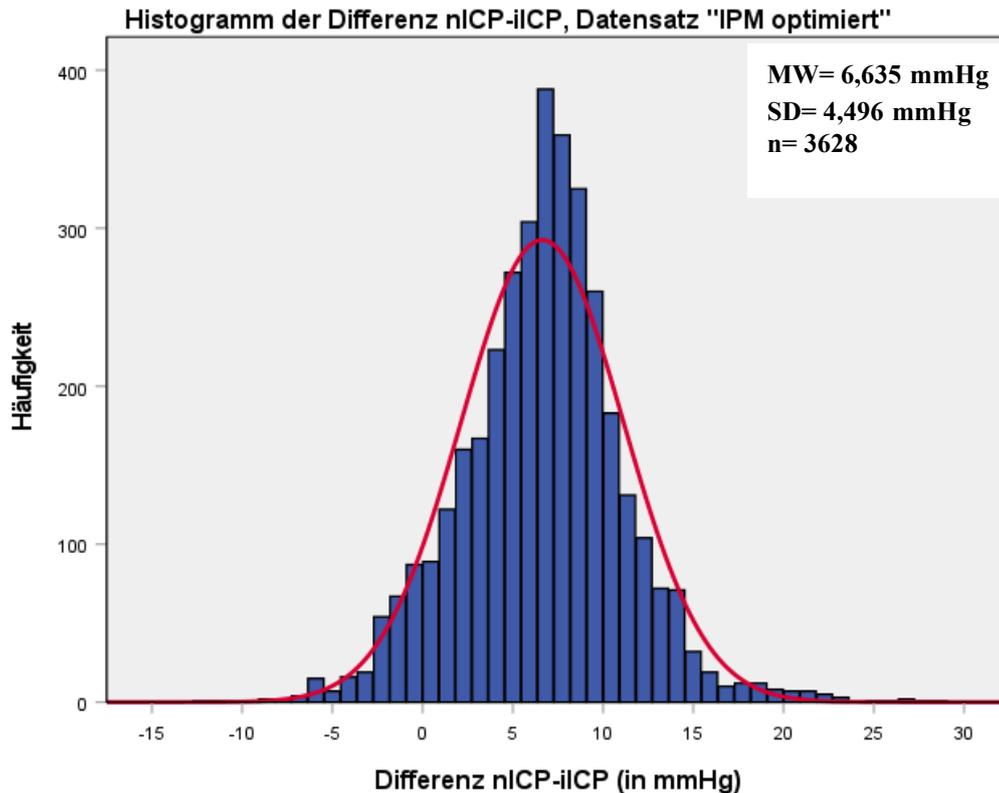


Abbildung 24: Histogramm der Differenzen nICP-iICP des Datensatzes „IPM optimiert“. In rot ist die Normalverteilungskurve eingezeichnet. **iICP:** invasiv gemessener, intrakranieller Druck, **IPM:** intraparenchymatös, **MW:** Mittelwert, **n:** Anzahl Messpaare, **nICP:** nichtinvasiv gemessener, intrakranieller Druck, **SD:** standard deviation, Standardabweichung. (Bundeswehrkrankenhaus Ulm, Klinik für Neurochirurgie, 2016-2018)

Für den Datensatz „IPM gesamt“ beträgt die Schiefe 0,245 (SE = 0,034) und die Kurtosis 0,549 (SE = 0,068), es ergibt sich ein z-Wert von 7,206 für die Schiefe und von 8,074 für die Kurtosis. Beide z-Werte sind $> 2,58$. Für den Datensatz „optimiert“ beträgt die Schiefe 0,099 (SE = 0,041) und die Kurtosis 1,359 (SE = 0,081). Es ergibt sich ein z-Wert von 2,415 für die Schiefe und von 16,778 für die Kurtosis. Hier ist der z-Wert der Kurtosis $> 2,58$. In der Summe ist die Annahme einer Normalverteilung der Differenz nICP-iICP für beide Datensätze abzulehnen.

Ergänzend wurde ein Kolmogorov-Smirnov-Test durchgeführt. Für den Datensatz „IPM gesamt“ ergab dieser $D(5217) = 0,052$, $p < 0,001$, für den Datensatz „IPM optimiert“ $D(3628) = 0,042$, $p < 0,001$. Der Kolmogorov-Smirnov-Test bestätigt also die Ablehnung der Hypothese der Normalverteilung der Differenzen nICP-iICP für beide Datensätze.

3.9.2 Agreement-Analyse und Heteroskedasizität

Die Bland-Altman-Diagramme einschließlich der Übereinstimmungsgrenzen für 95% für den Datensatz „IPM gesamt“ und „IPM optimiert“ finden sich in den Abbildungen 25 und 26.

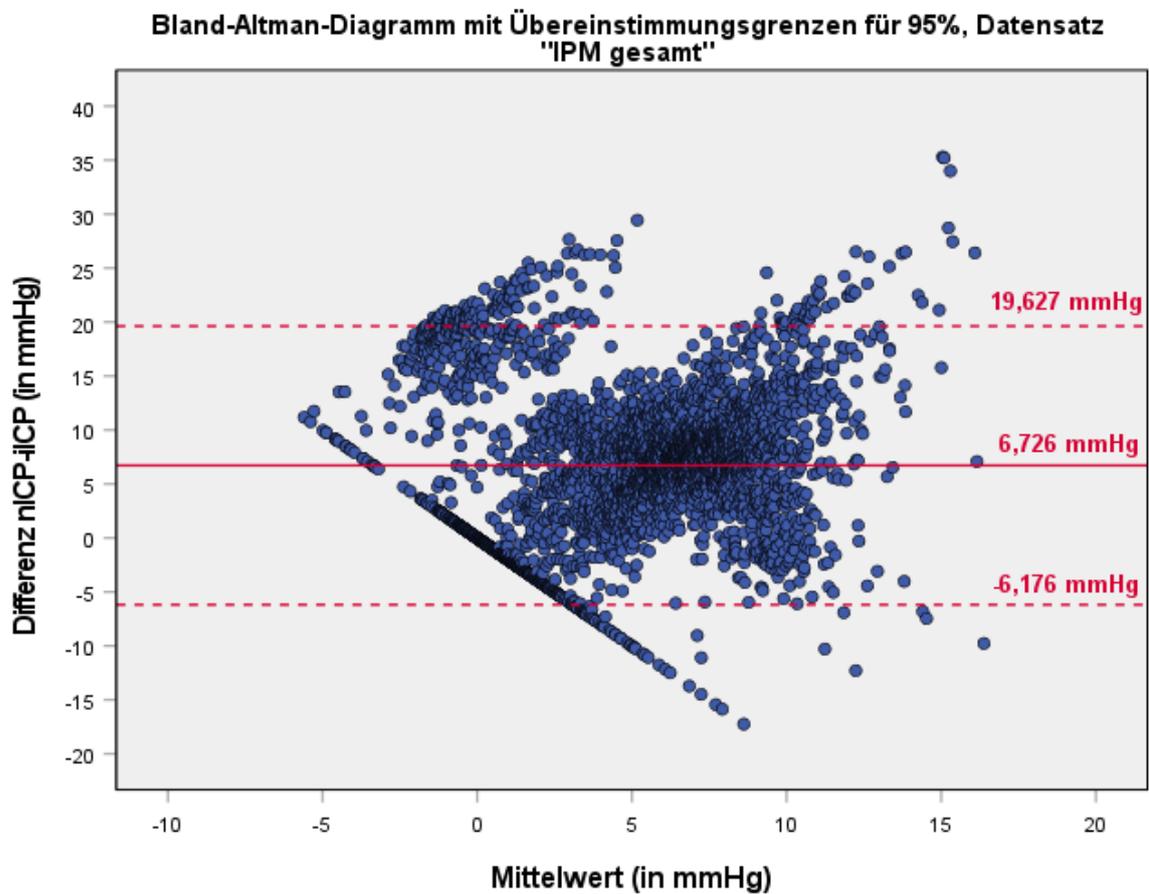


Abbildung 25: Bland-Altman-Diagramm mit Übereinstimmungsgrenzen für 95% des Datensatzes „IPM gesamt“. Die durchgezogene Linie liegt auf dem Mittelwert der Differenzen und markiert die Verzerrung, die gestrichelten Linien markieren die obere und untere Übereinstimmungsgrenze für 95%. **iICP:** invasiv gemessener, intrakranieller Druck, **IPM:** intraparenchymatös, **nICP:** nichtinvasiv gemessener, intrakranieller Druck. (Bundeswehrkrankenhaus Ulm, Klinik für Neurochirurgie, 2016-2018)

Für den Datensatz „IPM gesamt“ beträgt der Mittelwert der Differenzen nICP-iICP 6,726 mmHg. Die obere Übereinstimmungsgrenze für 95% liegt bei 19,627 mmHg, die untere Übereinstimmungsgrenze für 95% bei -6,176 mmHg.

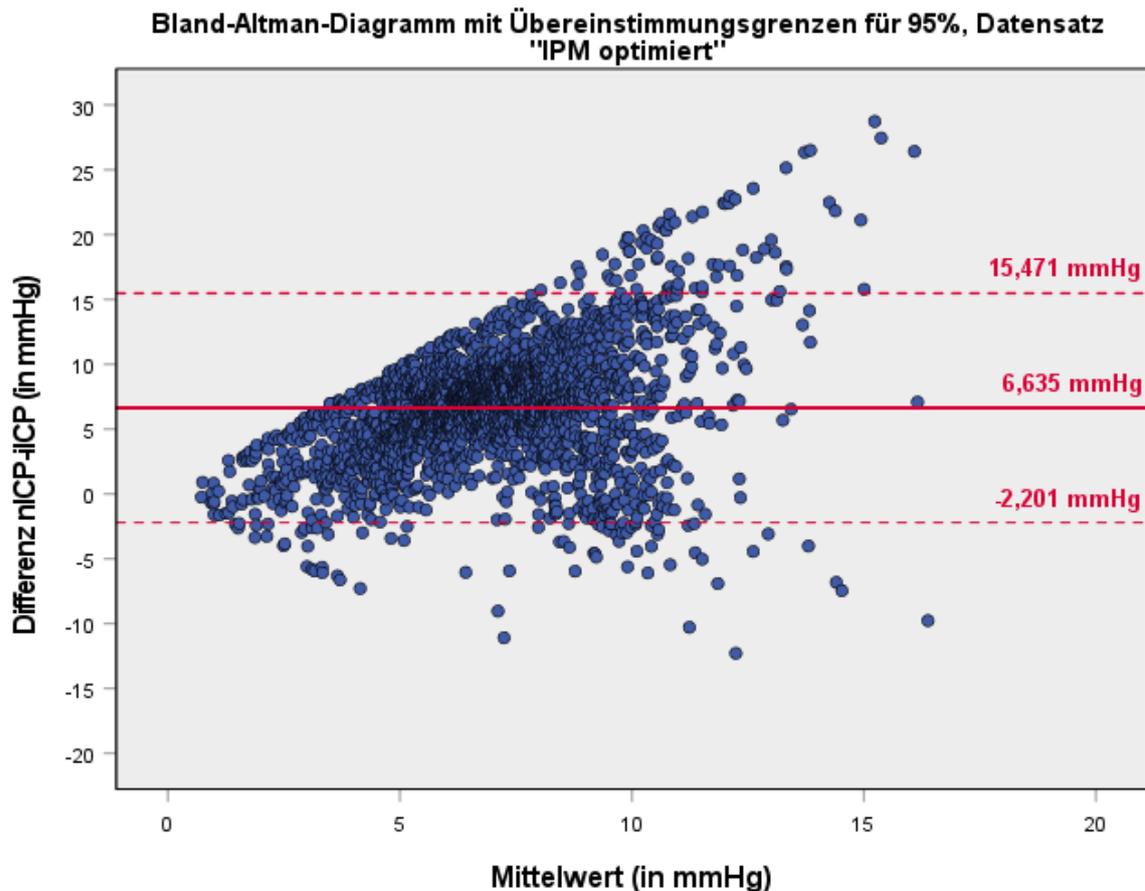


Abbildung 26: Bland-Altman-Diagramm mit Übereinstimmungsgrenzen für 95% des Datensatzes „IPM optimiert“. Die durchgezogene Linie liegt auf dem Mittelwert der Differenzen und markiert die Verzerrung, die gestrichelten Linien markieren die obere und untere Übereinstimmungsgrenze. **iICP:** invasiv gemessener, intrakranieller Druck, **IPM:** intraparenchymatös, **nICP:** nichtinvasiv gemessener, intrakranieller Druck. (Bundeswehrkrankenhaus Ulm, Klinik für Neurochirurgie, 2016-2018)

Für den Datensatz „IPM optimiert“ beträgt der Mittelwert der Differenzen nICP-iICP 6,635 mmHg. Die obere Übereinstimmungsgrenze liegt bei 15,471 mmHg, die untere Übereinstimmungsgrenze bei -2,201 mmHg.

Durch die Verletzung der Normalverteilung sind die Messwertpaare außerhalb der Übereinstimmungsgrenzen wahrscheinlich ungleich verteilt, dennoch sollten ungefähr 95% der Differenzen innerhalb der Übereinstimmungsgrenzen für 95% liegen. Für den Datensatz „IPM gesamt“ liegen 94,192% (4914/5217) der Differenzen innerhalb der berechneten 95%-Übereinstimmungsgrenzen. 1,917% (100/5217) liegen dabei unter der unteren Übereinstimmungsgrenze und 3,891% (203/5217) liegen über der oberen Übereinstimmungsgrenze.

Für den Datensatz „IPM optimiert“ liegen 94,763% (3438/3628) der Differenzen innerhalb der berechneten 95%- Übereinstimmungsgrenzen. 2,784% (101/3628) liegen dabei unter der unteren Übereinstimmungsgrenze und 2,453% (89/3628) liegen über der oberen Übereinstimmungsgrenze.

Zur Prüfung auf eine vorliegende Heteroskedasizität erfolgte die Berechnung des Spearman'schen Rangkorrelationskoeffizienten für die Korrelation zwischen den Differenzen der beiden Methoden (nICP-iICP) und den Mittelwerten der entsprechenden nichtinvasiven und invasiven Messwerte $((nICP+iICP)/2)$. Dieser beträgt für den Datensatz „IPM gesamt“ $r_s = 0,20$, p (einseitig) $< 0,001$, und für den Datensatz „IPM optimiert“ $r_s = 0,31$, p (einseitig) $< 0,001$. Hieraus lässt sich für den Datensatz „IPM gesamt“ kein bis nur geringer Zusammenhang zwischen dem Mittelwert und der entsprechenden Differenz der nICP- und iICP-Werte ableiten. Für den Datensatz „IPM optimiert“ zeigt der Spearman'sche Rangkorrelationskoeffizient einen schwachen bis mäßigen Zusammenhang, was für das Vorliegen einer Heteroskedasizität spricht.

Abbildungen 27 und 28 zeigen ergänzend das Bland-Altman-Diagramm einschließlich der 95%-Übereinstimmungsgrenzen und der Regressionsgeraden der Differenzen für den Datensatz „IPM gesamt“ bzw. den Datensatz „IPM optimiert“. Die Regressionsgerade des Datensatzes „IPM gesamt“ hat mit $m = 0,254$ eine nur geringe Steigung, was mit dem Ergebnis des Spearman'schen Rangkorrelationskoeffizienten in Einklang steht und das Vorliegen einer Heteroskedasizität unwahrscheinlich macht. Die Regressionsgerade des Datensatzes „IPM optimiert“ hat eine positive Steigung, $m = 0,749$, was in Zusammenschau mit dem Ergebnis des Spearman'schen Rangkorrelationskoeffizienten das Vorliegen einer Heteroskedasizität sehr wahrscheinlich macht.

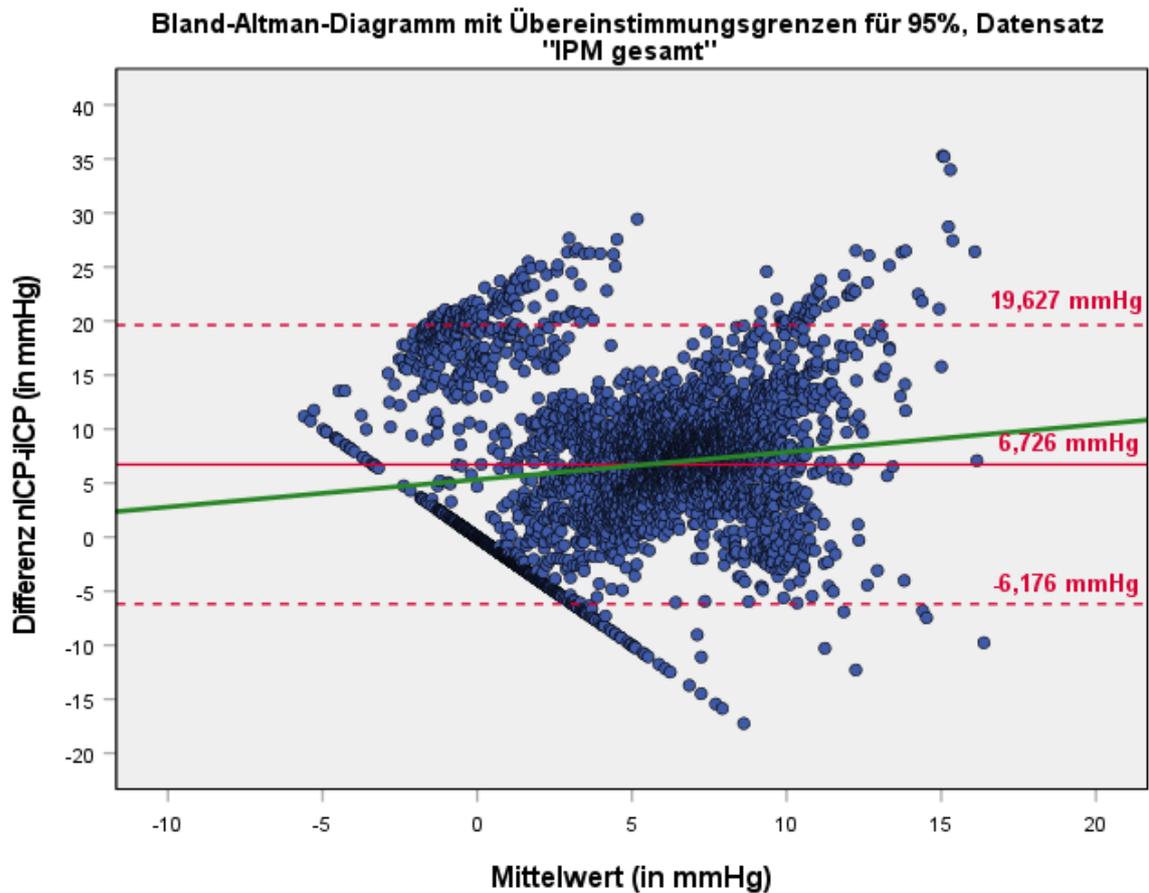


Abbildung 27: Bland-Altman-Diagramm mit Übereinstimmungsgrenzen für 95% und Regressionsgerade des Datensatzes „IPM gesamt“. Die durchgezogene rote Linie markiert den Mittelwert der Differenzen, die gestrichelten roten Linien markieren die obere und untere Übereinstimmungsgrenze für 95%. In Grün eingezeichnet ist die Regressionsgerade von x auf y mit $y = 5,55 + 0,54 \cdot x$. **iICP:** invasiv gemessener, intrakranieller Druck, **IPM:** intraparenchymatös, **nICP:** nichtinvasiv gemessener, intrakranieller Druck. (Bundeswehrkrankenhaus Ulm, Klinik für Neurochirurgie, 2016-2018)

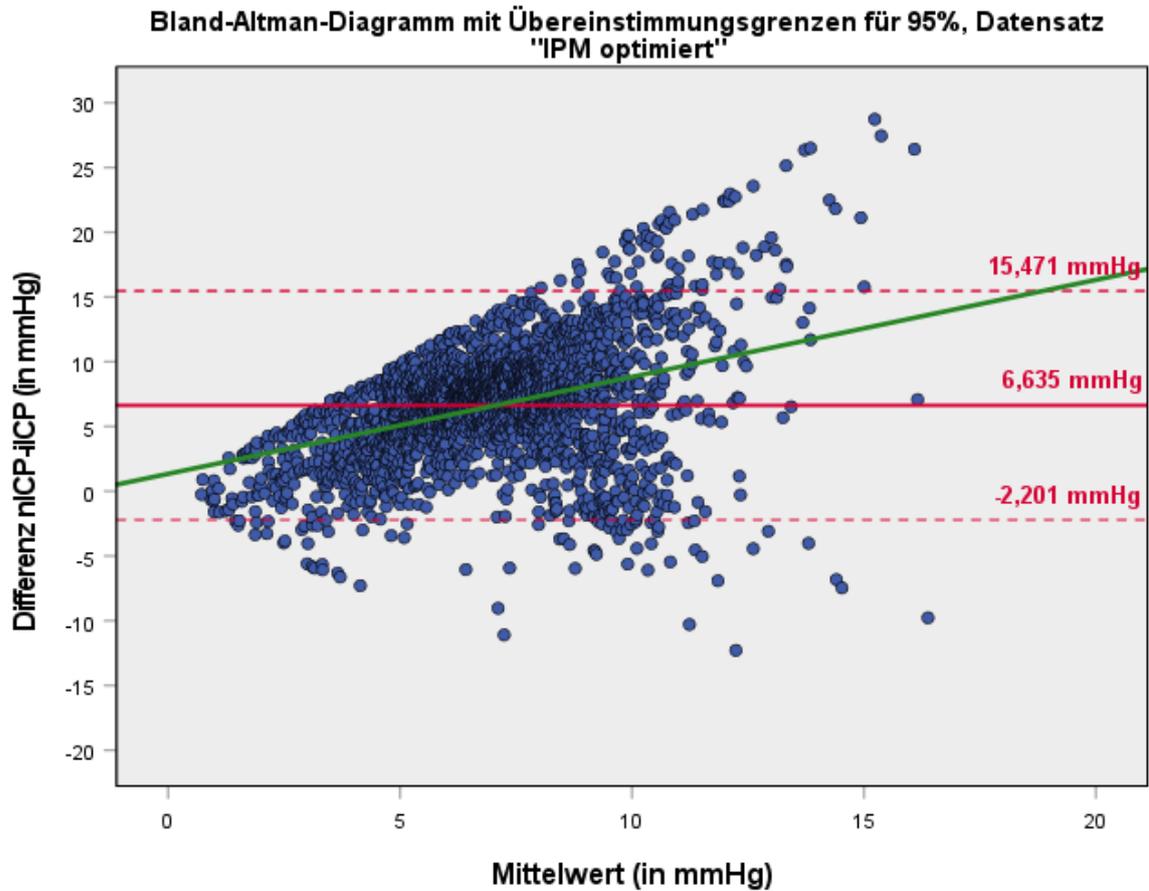


Abbildung 28: Bland-Altman-Diagramm mit Übereinstimmungsgrenzen für 95% und Regressionsgerade des Datensatzes „IPM optimiert“. Die durchgezogene rote Linie markiert den Mittelwert der Differenzen, die gestrichelten roten Linien markieren die obere und untere Übereinstimmungsgrenze für 95%. In Grün eingezeichnet ist die Regressionsgerade mit $y = 1,345 + 0,749 \cdot x$. **iICP:** invasiv gemessener, intrakranieller Druck, **IPM:** intraparenchymatös, **nICP:** nichtinvasiv gemessener, intrakranieller Druck. (Bundeswehrkrankenhaus Ulm, Klinik für Neurochirurgie, 2016-2018)

3.9.3 Übereinstimmungsgrenzen für einzelne Messwertbereiche

Aufgrund der vorliegenden Heteroskedaschizität im Datensatz „IPM optimiert“ erfolgte auch für diesen Datensatz die Berechnung der Übereinstimmungsgrenzen für 95% für verschiedene Messwertbereiche für diesen Datensatz.

Hierfür wurden erneut Messwertbereiche mit 10 mmHg und 5 mmHg Spannweite definiert und die Übereinstimmungsgrenzen für 95% analog zu der Berechnung in den Kapiteln 3.3.3 und 3.5 berechnet. Ein Messpunkt wurde aufgrund des gemessenen iICP-Wertes von > 20 mmHg nicht berücksichtigt.

Die nachfolgenden Abbildungen 29 und 30 zeigen die Messwerte des Datensatzes „optimiert“ mit den Übereinstimmungsgrenzen für 95% für die einzelnen Messwertbereiche mit der Spannweite 10 mmHg bzw. 5 mmHg. Eine Übersicht über die berechneten Übereinstimmungsgrenzen für 95% der einzelnen Messwertbereiche mit 10 mmHg findet sich in Tabelle 7, für einzelne Messwertbereiche mit der Spannweite 5 mmHg in Tabelle 8.

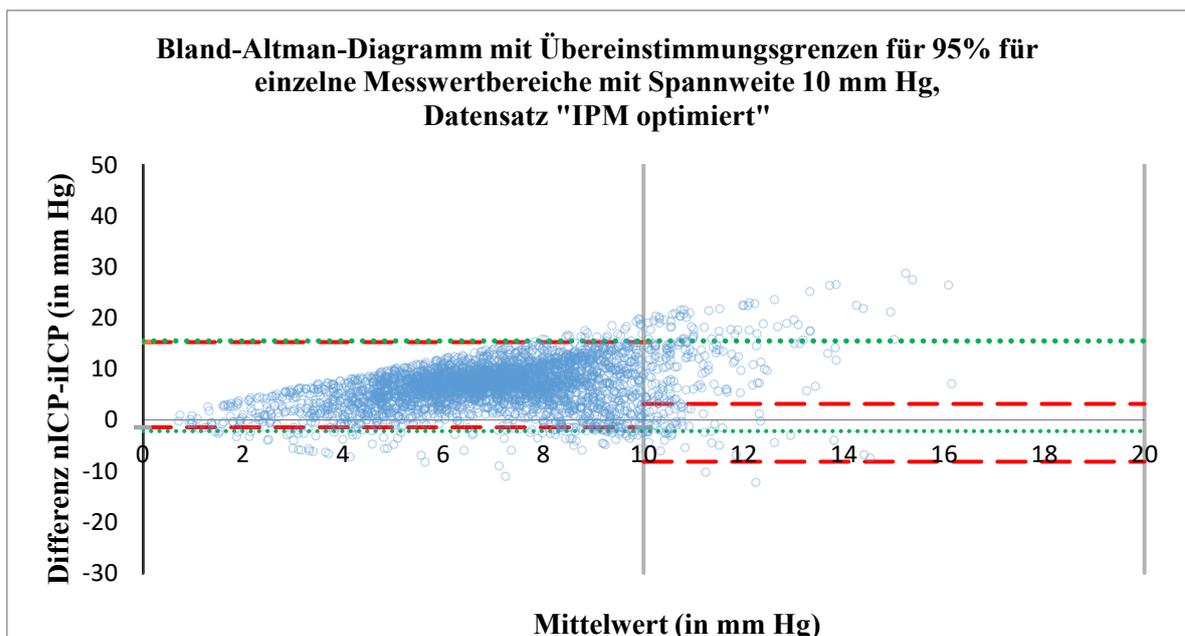


Abbildung 29: Bland-Altman-Diagramm mit Übereinstimmungsgrenzen für 95% für einzelne Messwertbereiche mit Spannweite 10 mmHg, Datensatz „IPM optimiert“. Die roten gestrichelten Linien markieren die obere und untere Übereinstimmungsgrenze für 95% des entsprechenden Messwertbereiches. Die grünen gestrichelten Linien zeigen die für die gesamten Daten berechnete obere und untere Übereinstimmungsgrenze für 95%. **iICP:** invasiv gemessener, intrakranieller Druck, **IPM:** intraparenchymatös, **nICP:** nichtinvasiv gemessener, intrakranieller Druck. (Bundeswehrkrankenhaus Ulm, Klinik für Neurochirurgie, 2016-2018)

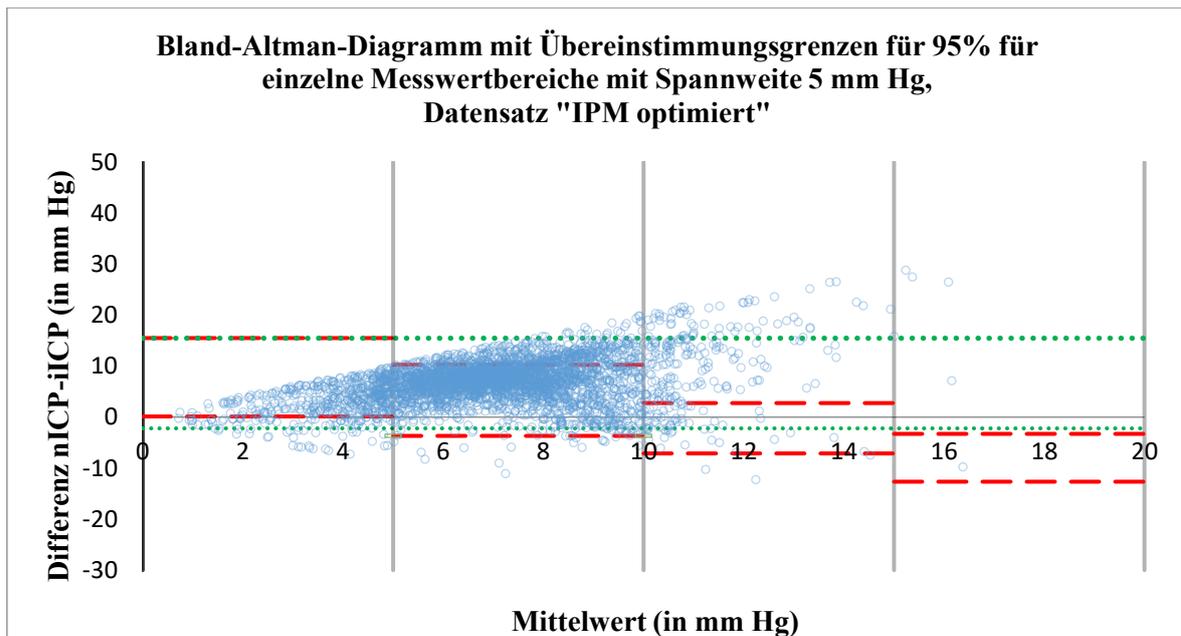


Abbildung 30: Bland-Altman-Diagramm mit Übereinstimmungsgrenzen für 95% für einzelne Messwertbereiche mit Spannweite 5 mmHg, Datensatz „IPM optimiert“. Die roten gestrichelten Linien markieren die obere und untere Übereinstimmungsgrenze für 95% des entsprechenden Messwertbereiches. Die grünen gestrichelten Linien zeigen die für die gesamten Daten berechnete obere und untere Übereinstimmungsgrenze für 95%. **iICP:** invasiv gemessener, intrakranieller Druck, **IPM:** intraparenchymatös, **nICP:** nichtinvasiv gemessener, intrakranieller Druck. (Bundeswehrkrankenhaus Ulm, Klinik für Neurochirurgie, 2016-2018)

Tabelle 7: Aufgeführt sind die Übereinstimmungsgrenzen für 95% für einzelne Messwertbereiche mit der Spannweite 10 mmHg für den Datensatz „IPM optimiert“. Unter der Spalte „gesamt“ sind zum Vergleich die Übereinstimmungsgrenzen für 95% des gesamten Datensatzes angegeben. Unter der Zeile „Werte innerhalb ÜG95%“ findet sich der Anteil der Messwertpaare innerhalb der berechneten Übereinstimmungsgrenzen für 95%. **IPM:** intraparenchymatös, **OÜG95%:** obere Übereinstimmungsgrenze für 95%, **ÜG95%:** Übereinstimmungsgrenzen für 95%, **UÜG95%:** untere Übereinstimmungsgrenze für 95%. (Bundeswehrkrankenhaus Ulm, Klinik für Neurochirurgie, 2016-2018)

Messwertbereich (in mmHg)	0-10	10-20	Gesamt
OÜG95% (in mmHg)	15,247	3,140	15,471
Verzerrung (in mmHg)	6,897	-2,526	6,635
UÜG95% (in mmHg)	-1,453	-8,193	-2,201
Werte innerhalb ÜG95%	95,096% (3355/3528)	92,930% (92/99)	94,763% (3438/3628)

Tabelle 8: Aufgeführt sind die Übereinstimmungsgrenzen für 95% für einzelne Messwertbereiche mit der Spannweite 5 mmHg für den Datensatz „IPM optimiert“. Unter der Spalte „gesamt“ sind zum Vergleich die Übereinstimmungsgrenzen für 95% des gesamten Datensatzes angegeben. Unter der Zeile „Werte innerhalb ÜG95%“ findet sich der Anteil der Messwertpaare innerhalb der berechneten Übereinstimmungsgrenzen für 95%. **IPM:** intraparenchymatös, **OÜG95%:** obere Übereinstimmungsgrenze für 95%, **ÜG95%:** Übereinstimmungsgrenzen für 95%, **UÜG95%:** untere Übereinstimmungsgrenze für 95%. (Bundeswehrkrankenhaus Ulm, Klinik für Neurochirurgie, 2016-2018)

Messwertbereich (in mmHg)	0-5	5- 10	10-15	15-20	Gesamt
OÜG95% (in mmHg)	15,498	10,251	2,758	-7,961	15,471
Verzerrung (in mmHg)	7,814	3,290	-2,176	-3,273	6,635
UÜG95% (in mmHg)	0,130	-3,671	-7,110	-12,649	-2,201
Werte innerhalb ÜG95%	94,454% 2657/281 3	94,406% 675/715	94,624% 88/93	100% 6/6	94,763% (3438/3628)

3.9.4 Anteil der Differenzen ± 3 mmHg und ± 5 mmHg in Prozent

20,625% (1076/5217) aller nichtinvasiv bestimmten Messwerte des Datensatzes „IPM gesamt“ liegen im Bereich ± 3 mmHg um den korrelierenden, invasiv bestimmten Messwert (vgl. Abb. 31) und 33,333% (1739/5217) in dem Bereich ± 5 mmHg um den korrelierenden, invasiv bestimmten Messwert (vgl. Abb. 32).

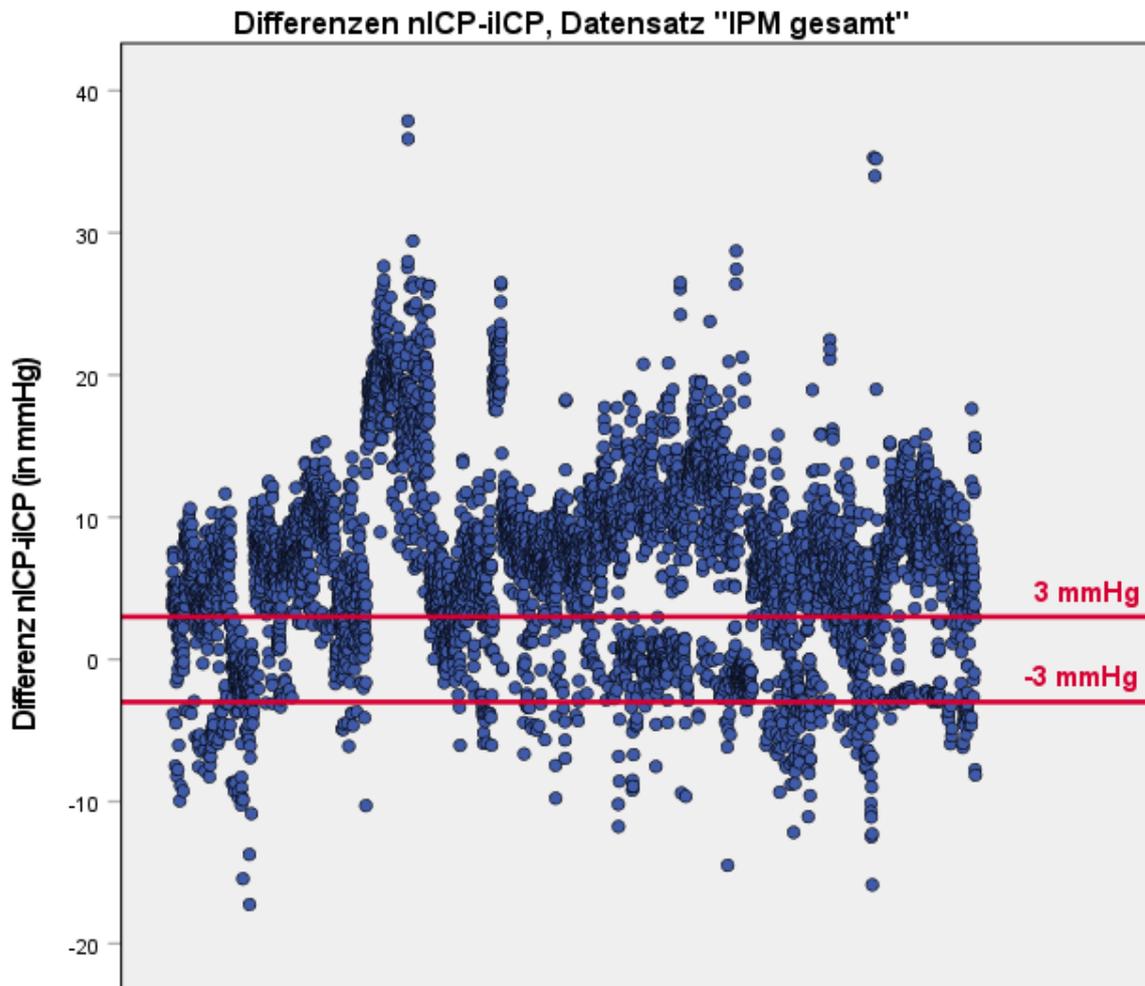


Abbildung 31: Differenzen nICP-iICP aller Messwertpaare des Datensatzes „IPM gesamt“. Die roten Geraden markieren die Werte +3 mmHg und -3 mmHg. Innerhalb dieses Bereiches befinden sich 20,625% aller Messwertpaare. **iICP:** invasiv gemessener, intrakranieller Druck, **IPM:** intraparenchymatös, **nICP:** nichtinvasiv gemessener, intrakranieller Druck. (Bundeswehrkrankenhaus Ulm, Klinik für Neurochirurgie, 2016-2018)

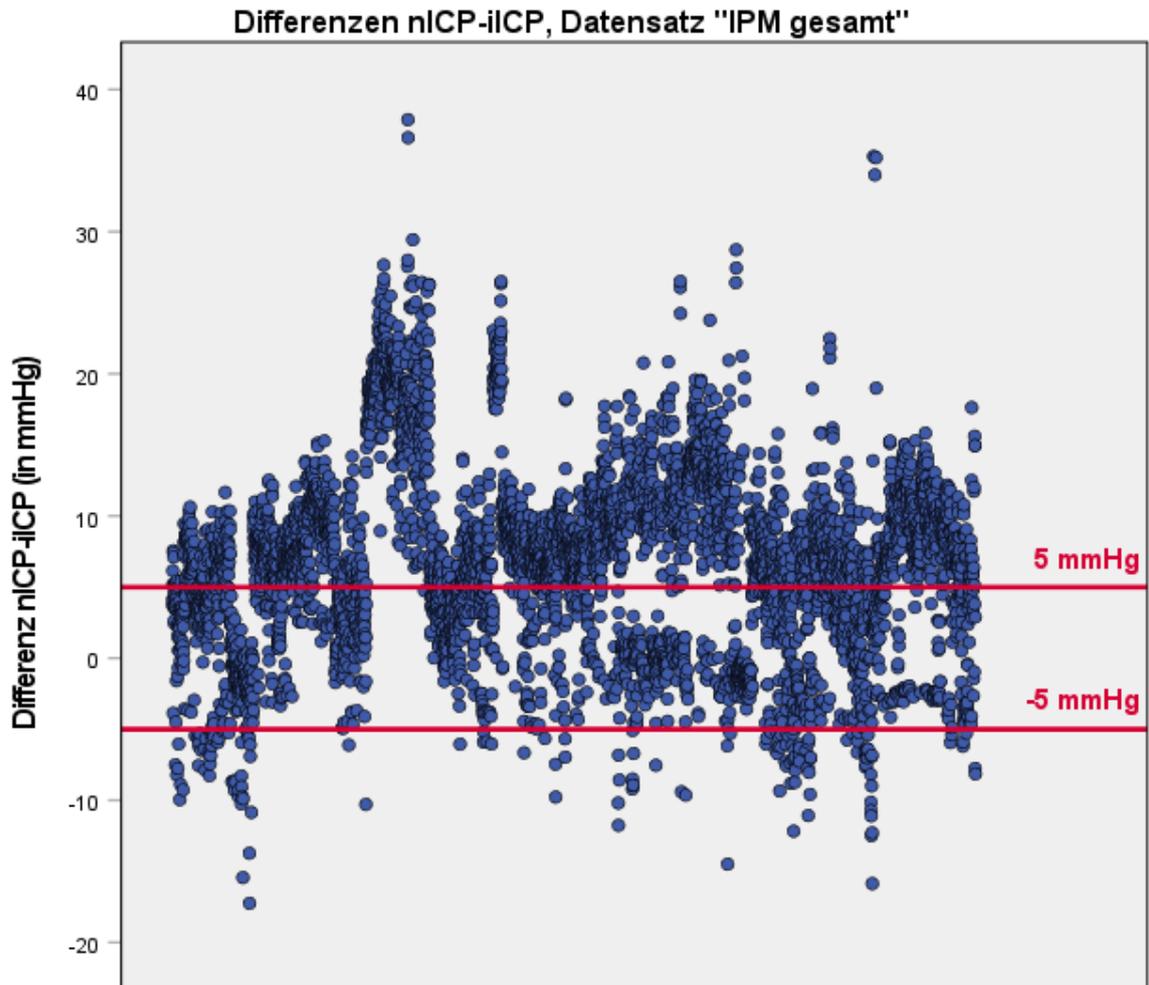


Abbildung 32: Differenzen nICP-iICP aller Messwertpaare des Datensatzes „IPM gesamt“. Die roten Geraden markieren die Werte +5 mmHg und -5 mmHg. Innerhalb dieses Bereiches befinden sich 33,333% aller Messwertpaare. **iICP:** invasiv gemessener, intrakranieller Druck, **IPM:** intraparenchymatös, **nICP:** nichtinvasiv gemessener, intrakranieller Druck. (Bundeswehrkrankenhaus Ulm, Klinik für Neurochirurgie, 2016-2018)

17,641% (640/3628) der nichtinvasiv bestimmten Messwerte des Datensatzes „optimiert“ weichen um maximal ± 3 mmHg (vgl. Abb. 33) von dem korrelierenden, invasiv bestimmten Messwert ab. 31,202% (1132/3628) weisen eine maximale Differenz von 5 mmHg auf (vgl. Abb. 34).

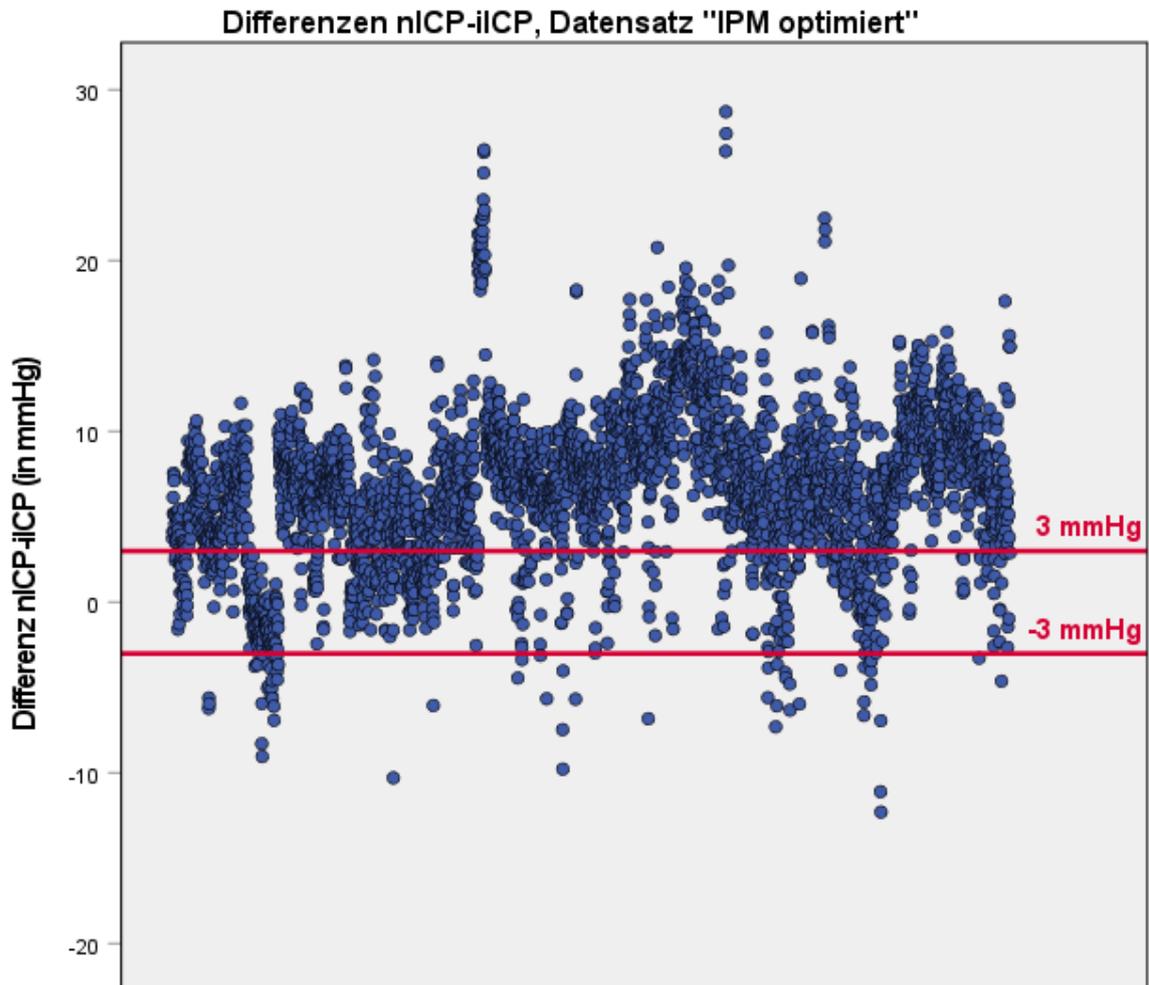


Abbildung 33: Differenzen nICP-iICP aller Messwertpaare des Datensatzes „IPM optimiert“. Die roten Geraden markieren die Werte +3 mmHg und -3 mmHg. Innerhalb dieses Bereiches befinden sich 17,641% aller Messwertpaare. **iICP:** invasiv gemessener, intrakranieller Druck, **IPM:** intraparenchymatös, **nICP:** nichtinvasiv gemessener, intrakranieller Druck. (Bundeswehrkrankenhaus Ulm, Klinik für Neurochirurgie, 2016-2018)

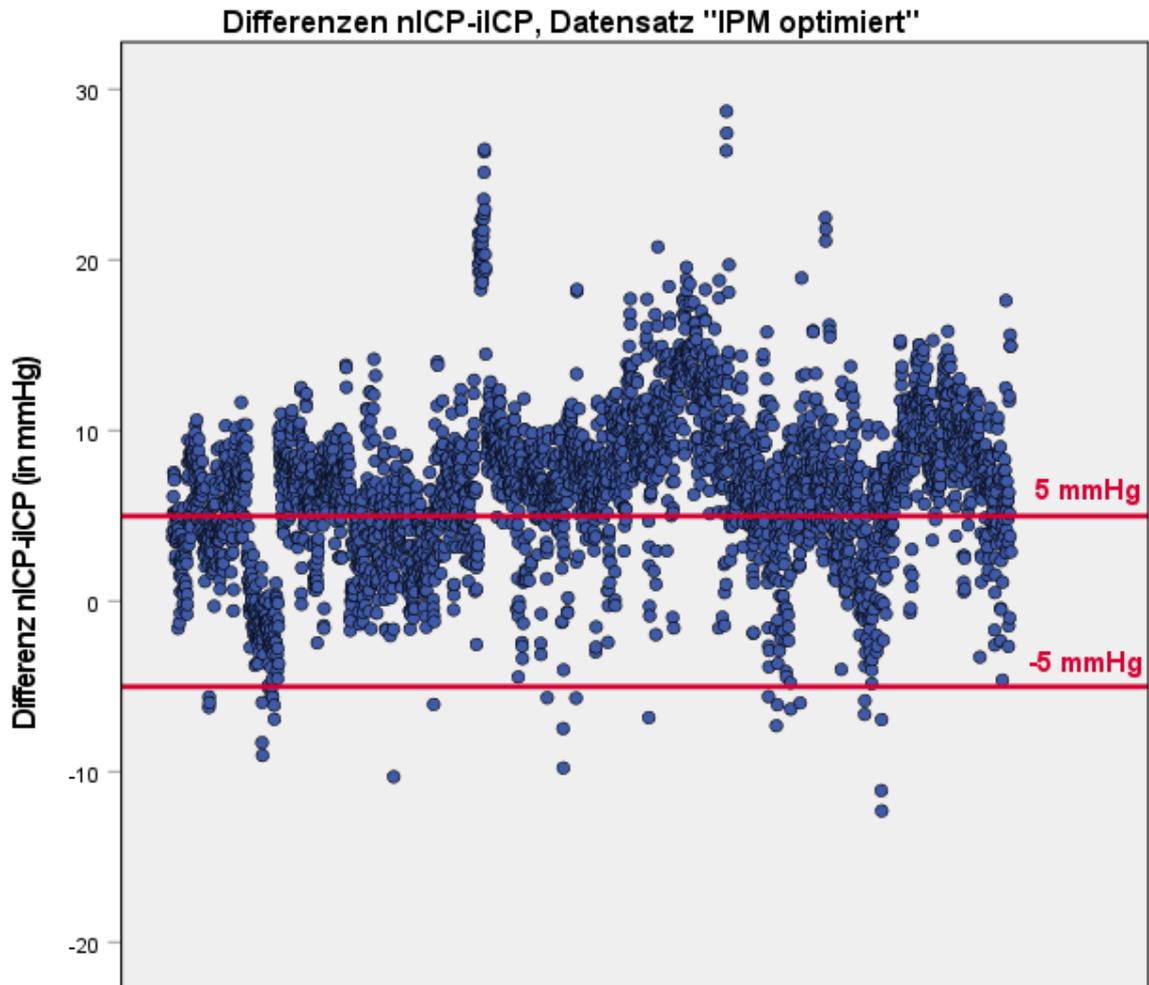


Abbildung 34: Differenzen nICP-iICP aller Messwertpaare des Datensatzes „IPM optimiert“. Die roten Geraden markieren die Werte +5 mmHg und -5 mmHg. Innerhalb dieses Bereiches befinden sich 31,202% aller Messwertpaare. **iICP:** invasiv gemessener, intrakranieller Druck, **IPM:** intraparenchymatös, **nICP:** nichtinvasiv gemessener, intrakranieller Druck. (Bundeswehrkrankenhaus Ulm, Klinik für Neurochirurgie, 2016-2018)

3.10 Betrachtung Normaldruckhydrozephalus

3.10.1 Test auf Normalverteilung der Daten

Die Überprüfung der Verteilung der Differenz nICP-iICP erfolgte erneut sowohl graphisch als auch rechnerisch. Abbildung 35 und 36 stellen die Histogramme der Differenzen des Datensatzes „NPH gesamt“ als auch des Datensatzes „NPH optimiert“ dar.

Nach Betrachtung der Histogramme wurde die Annahme einer Normalverteilung für beide Datensätze abgelehnt. Für den Datensatz „NPH gesamt“ beträgt die Schiefe 0,257 (SE 0,034) und die Kurtosis 0,358 (SE 0,068), es ergibt sich ein z-Wert von 7,559 für die Schiefe und von 5,265 für die Kurtosis. Beide z-Werte sind $> 2,58$ und sprechen daher gegen die Annahme einer Normalverteilung. Für den Datensatz „NPH optimiert“ beträgt die Schiefe 0,099 (SE 0,041) und die Kurtosis 1,233 (SE 0,082), es ergibt sich ein z-Wert von 2,415 für die Schiefe und von 15,037 für die Kurtosis. Hier spricht der z-Wert der Kurtosis gegen die Annahme einer Normalverteilung.

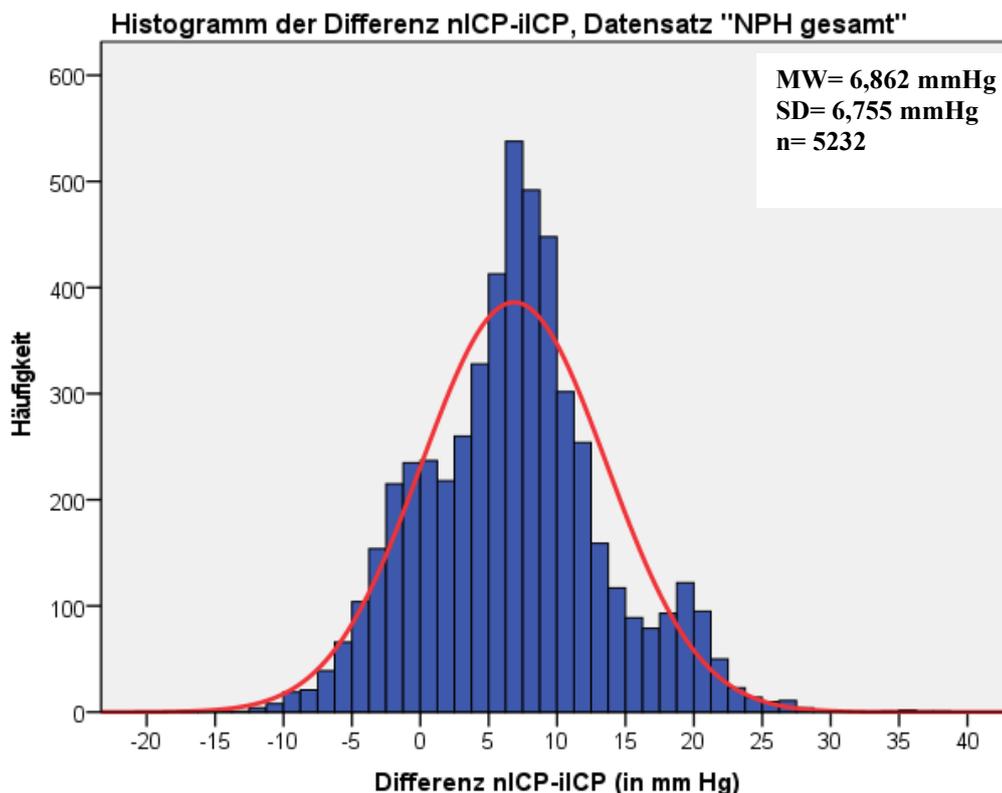


Abbildung 35: Histogramm der Differenzen nICP-iICP des Datensatzes „NPH gesamt“. In rot ist die Normalverteilungskurve eingezeichnet. **iICP:** invasiv gemessener, intrakranieller Druck, **MW:** Mittelwert, **n:** Anzahl Messpaare, **nICP:** nichtinvasiv gemessener, intrakranieller Druck, **NPH:** normal pressure hydrocephalus, Normaldruckhydrozephalus, **SD:** standard deviation, Standardabweichung. (Bundeswehrkrankenhaus Ulm, Klinik für Neurochirurgie, 2016-2018)

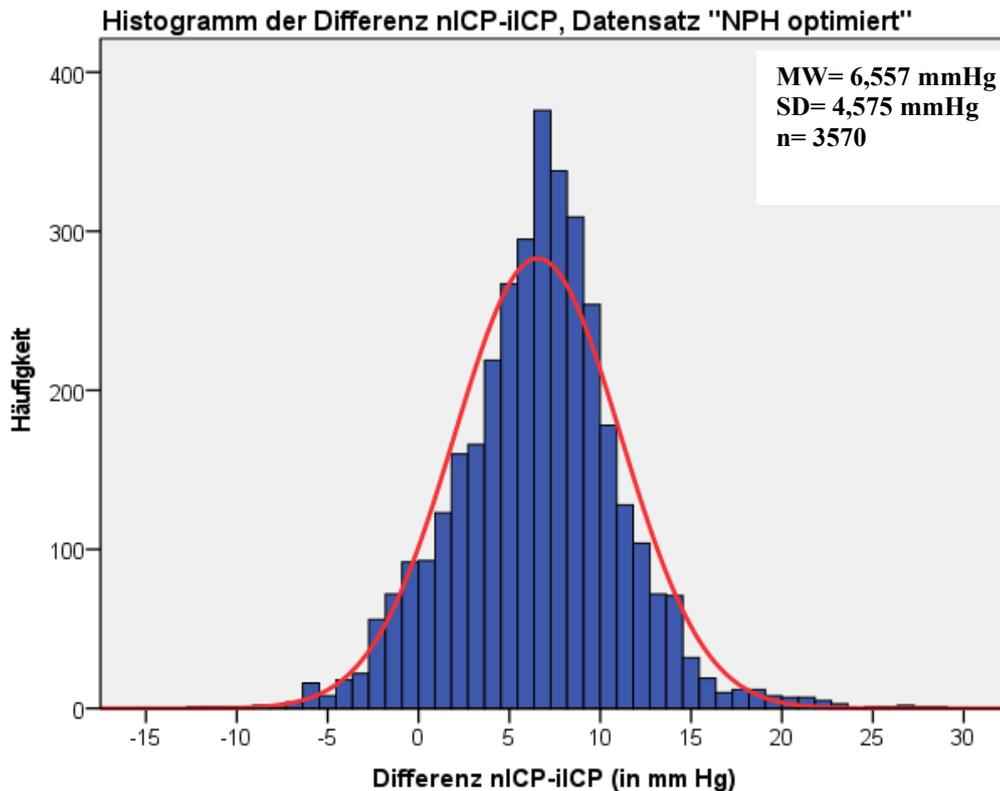


Abbildung 36: Histogramm der Differenzen nICP-iICP des Datensatzes „NPH optimiert“. In rot ist die Normalverteilungskurve eingezeichnet. **iICP:** invasiv gemessener, intrakranieller Druck, **MW:** Mittelwert, **n:** Anzahl Messpaare, **nICP:** nichtinvasiv gemessener, intrakranieller Druck, **NPH:** normal pressure hydrocephalus, Normaldruckhydrozephalus, **SD:** standard deviation, Standardabweichung. (Bundeswehrkrankenhaus Ulm, Klinik für Neurochirurgie, 2016-2018)

Ergänzend wurde ein Kolmogorov-Smirnov-Test durchgeführt. Für die Differenzen aller Messpaare des Datensatzes „NPH gesamt“ ergab dieser $D(5232) = 0,051$, $p = 0,000$, für die Differenzen des Datensatzes „NPH optimiert“ $D(3570) = 0,041$, $p = 0,000$. Der Kolmogorov-Smirnov-Test spricht also ebenfalls gegen die Annahme einer Normalverteilung der Differenzen nICP-iICP, sowohl für den Datensatz „NPH gesamt“ als auch für den Datensatz „NPH optimiert“.

3.10.2 Agreement-Analyse und Heteroskedasizität

Abbildungen 37 und 38 zeigen das Bland-Altman-Diagramm einschließlich der Übereinstimmungsgrenzen für 95% für den Datensatz „NPH gesamt“ als auch für den Datensatz „NPH optimiert“.

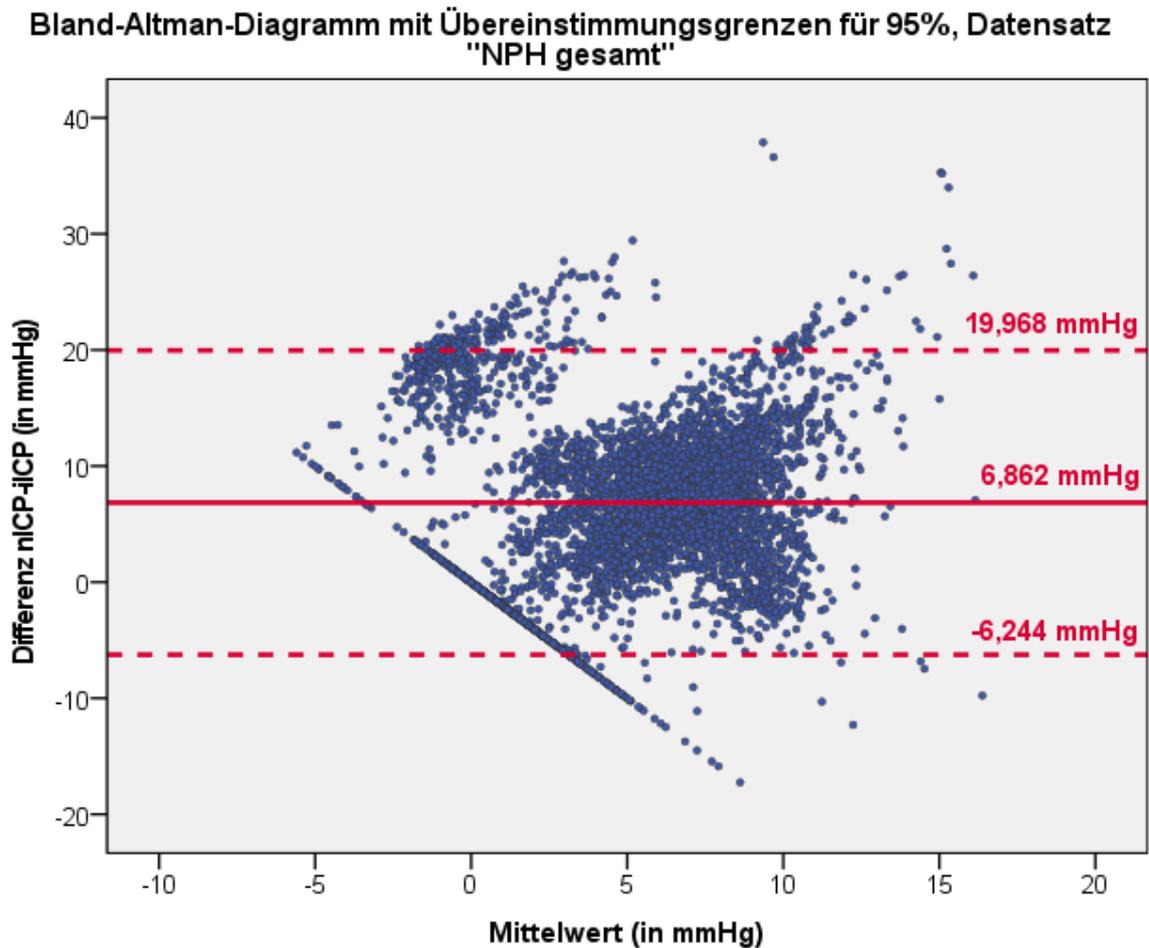


Abbildung 37: Bland-Altman-Diagramm mit Übereinstimmungsgrenzen für 95% des Datensatzes „NPH gesamt“. Die durchgezogene Linie liegt auf dem Mittelwert der Differenzen und markiert die Verzerrung, die gestrichelten Linien markieren die obere und untere Übereinstimmungsgrenze. **iICP:** invasiv gemessener, intrakranieller Druck, **nICP:** nichtinvasiv gemessener, intrakranieller Druck, **NPH:** normal pressure hydrocephalus, Normaldruckhydrozephalus. (Bundeswehrkrankenhaus Ulm, Klinik für Neurochirurgie, 2016-2018)

Für den Datensatz „NPH gesamt“ beträgt der Mittelwert der Differenzen nICP-iICP 6,862 mmHg. Die obere Übereinstimmungsgrenze für 95% liegt bei 19,968 mmHg, die untere Übereinstimmungsgrenze für 95% bei -6,244 mmHg.

Bland-Altman-Diagramm mit Übereinstimmungsgrenzen für 95%, Datensatz "NPH optimiert"

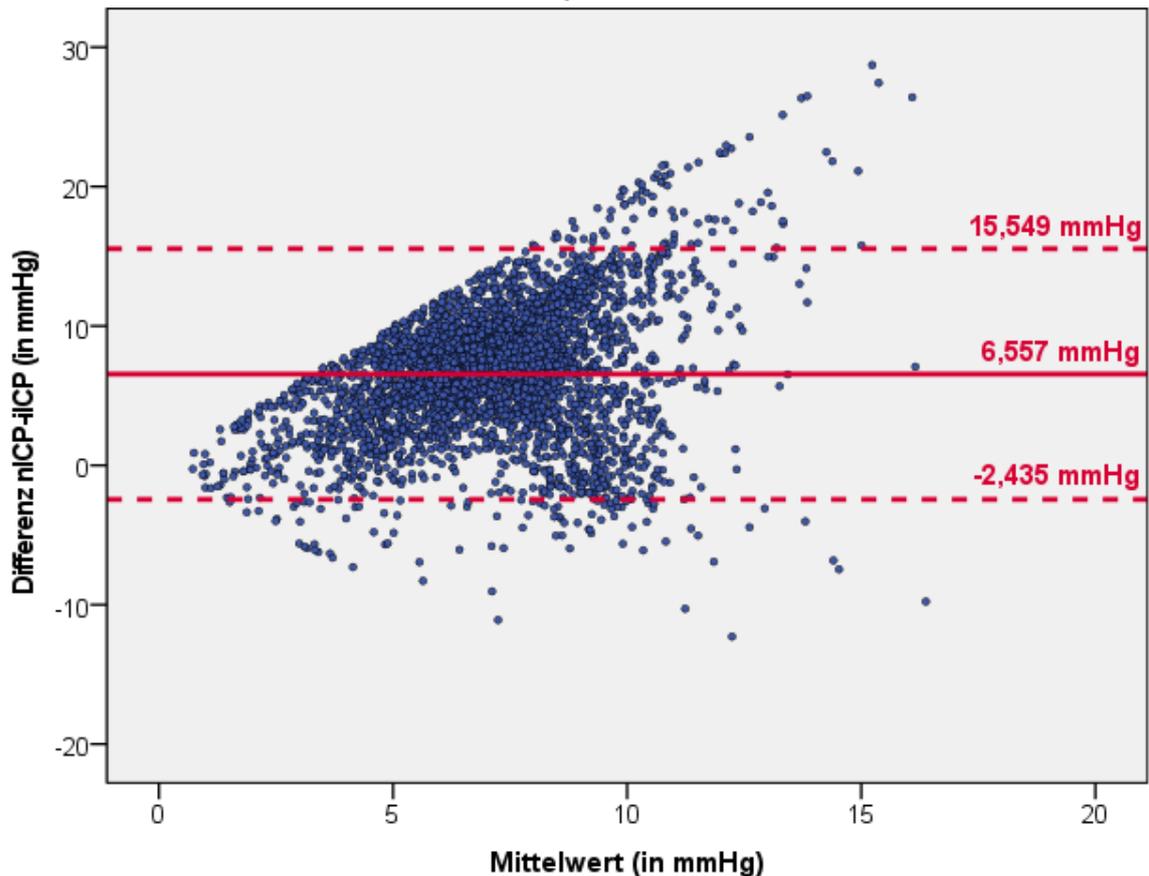


Abbildung 38: Bland-Altman-Diagramm mit Übereinstimmungsgrenzen für 95% des Datensatzes „NPH optimiert“. Die durchgezogene Linie liegt auf dem Mittelwert der Differenzen und markiert die Verzerrung, die gestrichelten Linien markieren die obere und untere Übereinstimmungsgrenze. **iICP:** invasiv gemessener, intrakranieller Druck, **nICP:** nichtinvasiv gemessener, intrakranieller Druck, **NPH:** normal pressure hydrocephalus, Normaldruckhydrozephalus. (Bundeswehrkrankenhaus Ulm, Klinik für Neurochirurgie, 2016-2018)

Für den Datensatz „NPH optimiert“ beträgt der Mittelwert der Differenzen nICP-iICP 6,557 mmHg. Die obere Übereinstimmungsgrenze liegt bei 15,549 mmHg, die untere Übereinstimmungsgrenze bei -2,435 mmHg.

Durch die Verletzung der Normalverteilung sind die Messwertpaare außerhalb der Übereinstimmungsgrenzen eventuell ungleich verteilt, dennoch sollten ungefähr 95% der Differenzen zwischen den Übereinstimmungsgrenzen für 95% liegen. Für den Datensatz „NPH gesamt“ liegen 94,037% (5017/5232) der Differenzen innerhalb der berechneten 95%-Übereinstimmungsgrenzen. 1,854% (97/5232) liegen dabei unter der unteren

Übereinstimmungsgrenze und 4,110% (215/5232) liegen über der oberen Übereinstimmungsgrenze.

Für den Datensatz „NPH optimiert“ liegen 95,014% (3392/3570) der Differenzen zwischen den berechneten 95%-Übereinstimmungsgrenzen. 2,577% (92/3570) liegen dabei unter der unteren Übereinstimmungsgrenze und 2,409% (86/3570) liegen über der oberen Übereinstimmungsgrenze.

Betrachtet man die Bland-Altman-Diagramme sowohl für den Datensatz „NPH gesamt“ (Abb. 37) als auch für den Datensatz „NPH optimiert“ (Abb. 38), so scheint der Betrag der Differenzen mit dem Betrag des Mittelwertes zuzunehmen. Es wurde erneut der Spearman'sche Rangkorrelationskoeffizient für die Korrelation zwischen der Differenz nICP-iICP und dem entsprechenden Mittelwert berechnet, um diese Annahme objektiv zu überprüfen.

Für den Datensatz „NPH gesamt“ beträgt der Spearman'sche Rangkorrelationskoeffizient hierfür $r_s = 0,14$, p (einseitig) $< 0,001$. Dies entspricht keinem bis nur geringem Zusammenhang zwischen diesen beiden Werten und spricht somit gegen das Vorliegen einer Heteroskedasizität. Für den Datensatz „NPH optimiert“ ergibt sich für die Korrelation der Differenz nICP-iICP und dem entsprechenden Mittelwert bei einem Spearman'schen Rangkorrelationskoeffizienten $r_s = 0,29$, p (einseitig) $< 0,001$ ein schwacher bis mäßiger Zusammenhang. Das Vorliegen einer Heteroskedasizität für die Differenzen des Datensatzes „NPH optimiert“ ist daher wahrscheinlich.

Die Abbildungen 39 und 40 zeigen das Bland-Altman-Diagramm einschließlich der 95%-Übereinstimmungsgrenzen und der Regressionsgeraden der Differenzen für den Datensatz „NPH gesamt“ als auch für den Datensatz „NPH optimiert“, als grafische Ergänzung zur Prüfung auf Heteroskedasizität. Die Regressionsgerade des Datensatzes „NPH gesamt“ hat eine Steigung von $m = 0,13$, was mit dem Ergebnis des Spearman'schen Rangkorrelationskoeffizienten in Einklang steht und das Vorliegen einer Heteroskedasizität unwahrscheinlich macht. Die Regressionsgerade des Datensatzes „NPH optimiert“ hat eine Steigung von $m = 0,73$, was in Zusammenschau mit dem Ergebnis des Spearman'schen Rangkorrelationskoeffizienten das Vorliegen von Heteroskedasizität sehr wahrscheinlich macht.

Bland-Altman-Diagramm mit Übereinstimmungsgrenzen für 95% und Regressionsgerade, Datensatz "NPH gesamt"

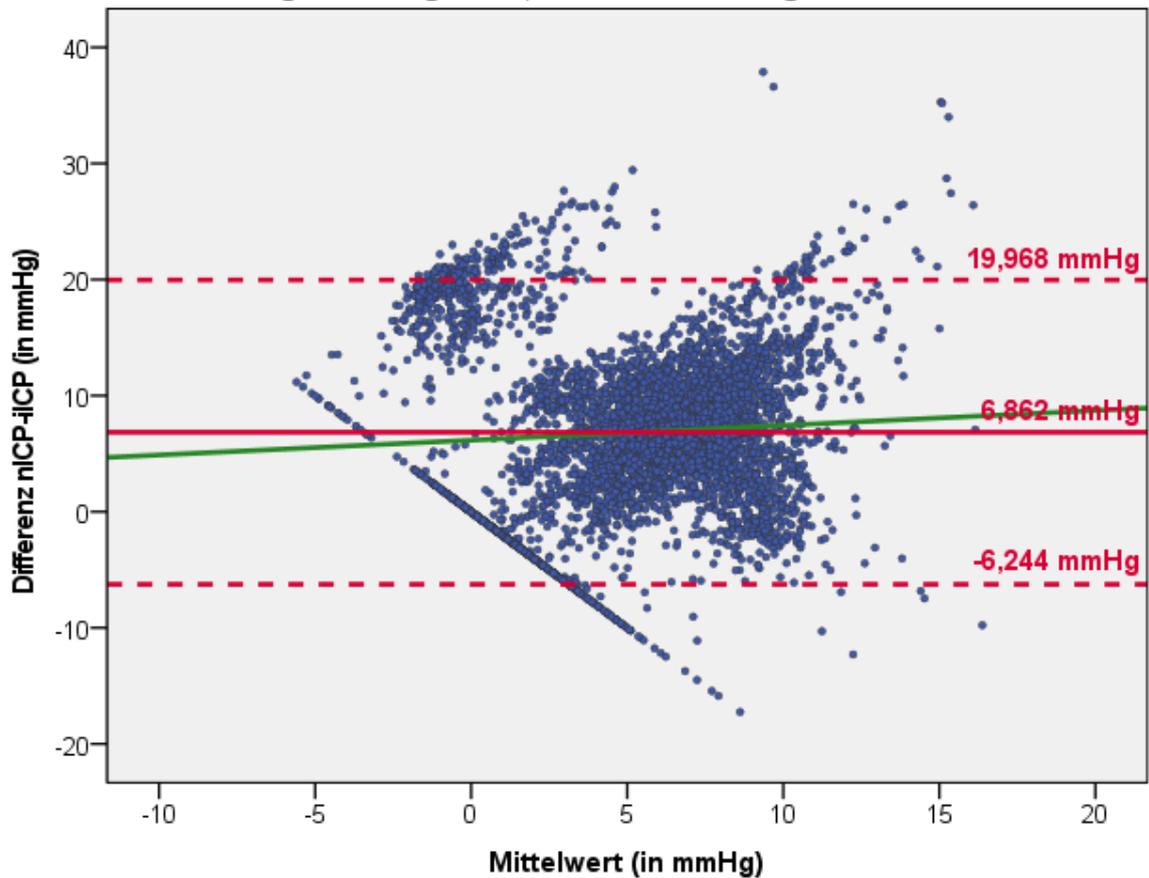


Abbildung 39: Bland-Altman-Diagramm mit Übereinstimmungsgrenzen für 95% und Regressionsgerade des Datensatzes „NPH gesamt“. Die durchgezogene rote Linie markiert den Mittelwert der Differenzen, die gestrichelten roten Linien markieren die obere und untere Übereinstimmungsgrenze für 95%. In grün eingezeichnet ist die Regressionsgerade von x auf y mit $y = 6,17 + 0,13 \cdot x$. **iICP:** invasiv gemessener, intrakranieller Druck, **nICP:** nichtinvasiv gemessener, intrakranieller Druck, **NPH:** normal pressure hydrocephalus, Normaldruckhydrozephalus. (Bundeswehrkrankenhaus Ulm, Klinik für Neurochirurgie, 2016-2018)

Bland-Altman-Diagramm mit Übereinstimmungsgrenzen für 95% und Regressionsgerade, Datensatz "NPH optimiert"

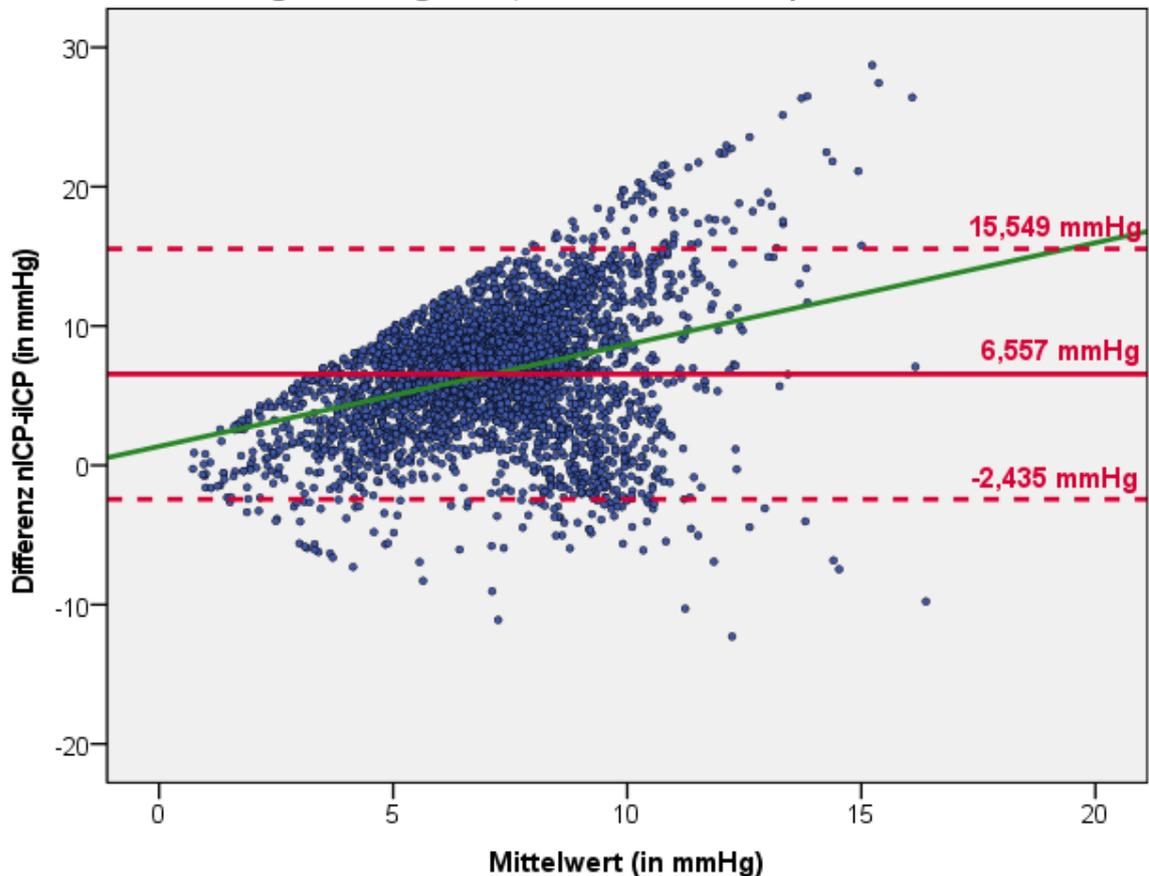


Abbildung 40: Bland-Altman-Diagramm mit Übereinstimmungsgrenzen für 95% und Regressionsgerade des Datensatzes „NPH optimiert“. Die durchgezogene rote Linie markiert den Mittelwert der Differenzen, die gestrichelten roten Linien markieren die obere und untere Übereinstimmungsgrenze für 95%. In grün eingezeichnet ist die Regressionsgerade mit $y = 1,36 + 0,73 * x$. **iICP:** invasiv gemessener, intrakranieller Druck, **nICP:** nichtinvasiv gemessener, intrakranieller Druck, **NPH:** normal pressure hydrocephalus, Normaldruckhydrozephalus. (Bundeswehrkrankenhaus Ulm, Klinik für Neurochirurgie, 2016-2018)

3.10.3 Übereinstimmungsgrenzen für einzelne Messwertbereiche

Zum Ausgleich der vorliegenden Heteroskedasizität im Datensatz „NPH optimiert“ wurden erneut Messwertbereiche mit 10 mmHg und 5 mmHg Spannweite definiert. Die Berechnung der Übereinstimmungsgrenzen für 95% erfolgte analog zu der Berechnung in den Kapiteln 3.3.3, 3.5, 3.9.2 und 3.9.3 nach einer Methode für eine unterschiedliche Anzahl an Messungen pro Individuum für einen inkonstanten Wert.

Die nachfolgenden Abbildungen 41 und 42 zeigen die Messwerte des Datensatzes „NPH optimiert“ mit den Übereinstimmungsgrenzen für 95% für die einzelnen Messwertbereiche mit der Spannweite 10 mmHg und 5 mmHg. Eine Übersicht über die berechneten Übereinstimmungsgrenzen für 95% für die einzelnen Messwertbereiche mit der Spannweite 10 mmHg findet sich in Tabelle 9, für einzelne Messwertbereiche mit der Spannweite 5 mmHg in Tabelle 10. Aufgrund der mangelnden Aussagekraft wurde das einzige Messwertpaar des Datensatzes „NPH optimiert“ mit iICP > 20 mmHg für die Auswertung in diesem Abschnitt nicht berücksichtigt.

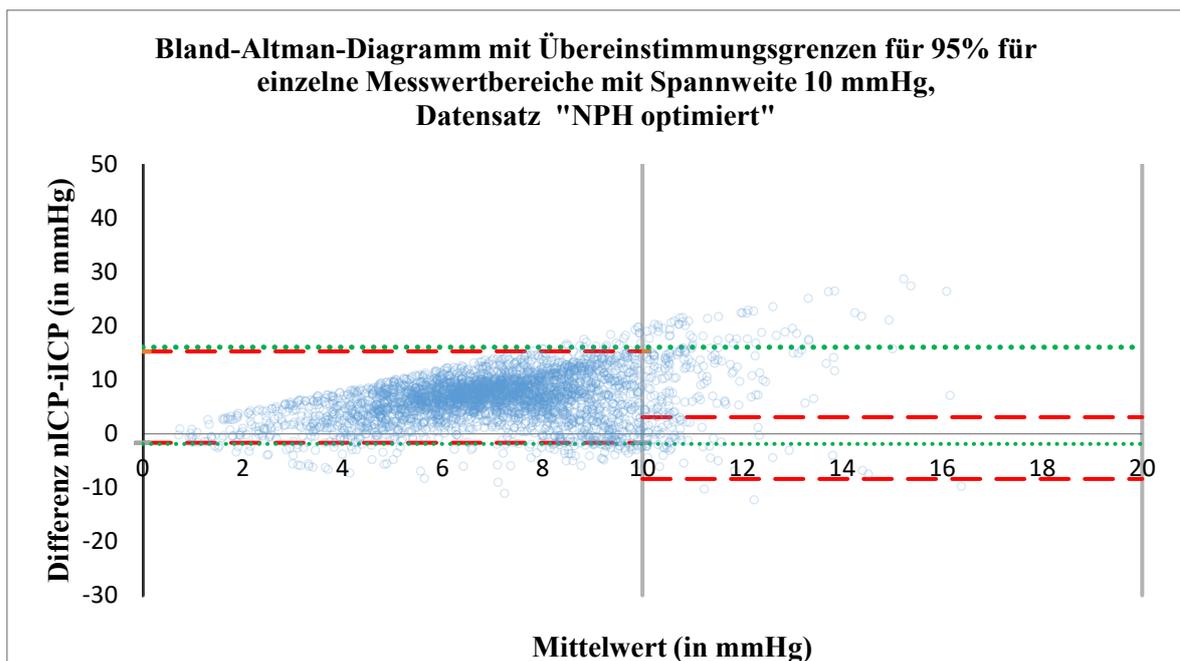


Abbildung 41: Bland-Altman-Diagramm mit Übereinstimmungsgrenzen für 95% für einzelne Messwertbereiche mit Spannweite 10 mmHg, Datensatz „NPH optimiert“. Die roten gestrichelten Linien markieren die obere und untere Übereinstimmungsgrenze für 95% des entsprechenden Messwertbereiches. Die grünen gestrichelten Linien zeigen die für die gesamten Daten berechnete obere und untere Übereinstimmungsgrenze für 95%. **iICP:** invasiv gemessener, intrakranieller Druck, **nICP:** nichtinvasiv gemessener, intrakranieller Druck, **NPH:** normal pressure hydrocephalus, Normaldruckhydrozephalus. (Bundeswehrkrankenhaus Ulm, Klinik für Neurochirurgie, 2016-2018)

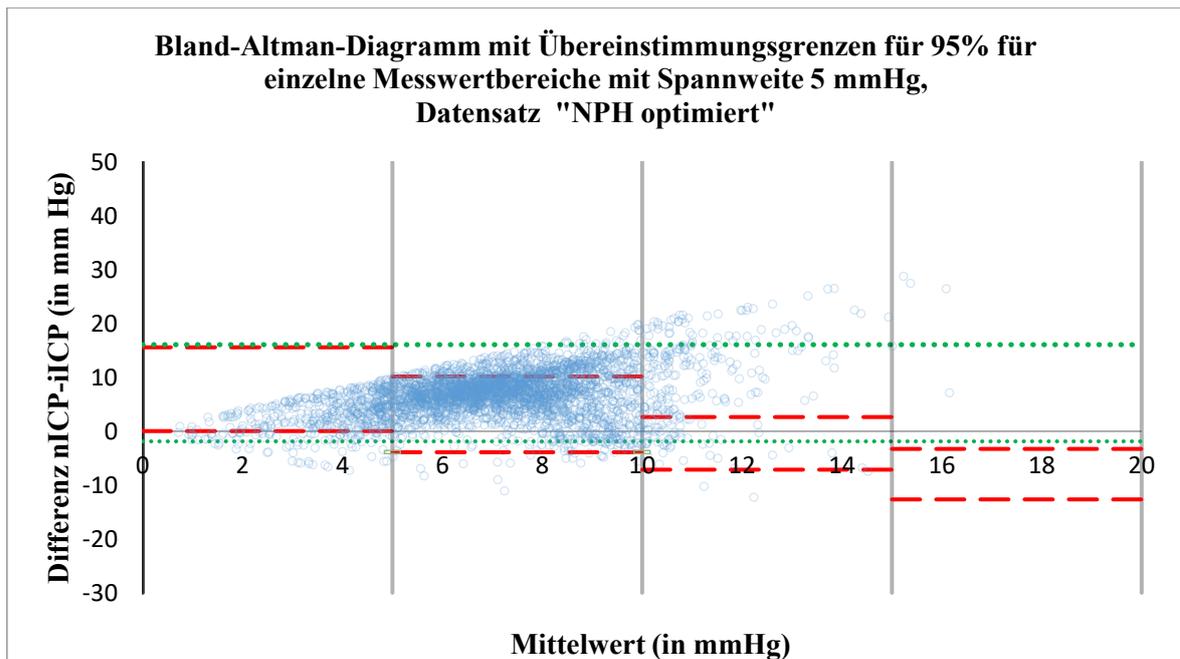


Abbildung 42: Bland-Altman-Diagramm mit Übereinstimmungsgrenzen für 95% für einzelne Messwertbereiche mit Spannweite 5 mmHg, Datensatz „NPH optimiert“. Die roten gestrichelten Linien markieren die obere und untere Übereinstimmungsgrenze für 95% des entsprechenden Messwertbereiches. Die grünen gestrichelten Linien zeigen die für die gesamten Daten berechnete obere und untere Übereinstimmungsgrenze für 95%. **iICP:** invasiv gemessener, intrakranieller Druck, **nICP:** nichtinvasiv gemessener, intrakranieller Druck, **NPH:** normal pressure hydrocephalus, Normaldruckhydrozephalus. (Bundeswehrkrankenhaus Ulm, Klinik für Neurochirurgie, 2016-2018)

Tabelle 9: Aufgeführt sind die Übereinstimmungsgrenzen für 95% für einzelne Messwertbereiche mit der Spannweite 10 mmHg für den Datensatz „NPH optimiert“. Unter der Spalte „gesamt“ sind zum Vergleich die Übereinstimmungsgrenzen für 95% des gesamten Datensatzes angegeben. Unter der Zeile „Werte innerhalb ÜG95%“ findet sich der Anteil der Messwertpaare innerhalb der berechneten Übereinstimmungsgrenzen für 95%. **NPH:** normal pressure hydrocephalus, Normaldruckhydrozephalus, **OÜG95%:** obere Übereinstimmungsgrenze für 95%, **ÜG95%:** Übereinstimmungsgrenzen für 95%, **UÜG95%:** untere Übereinstimmungsgrenze für 95%. (Bundeswehrkrankenhaus Ulm, Klinik für Neurochirurgie, 2016-2018)

Messwertbereich (in mmHg)	0-10	10-20	gesamt
OÜG95% (in mmHg)	15,329	3,012	16,085
Verzerrung (in mmHg)	6,833	-2,573	7,107
UÜG95% (in mmHg)	-1,663	-8,158	-1,870
Werte innerhalb ÜG95%	95,413% (3307/3466)	93,204% (96/103)	94,340% (3367/3569)

Tabelle 10: Aufgeführt sind die Übereinstimmungsgrenzen für 95% für einzelne Messwertbereiche mit der Spannweite 5 mmHg für den Datensatz „NPH optimiert“. Unter der Spalte „gesamt“ sind zum Vergleich die Übereinstimmungsgrenzen für 95% des gesamten Datensatzes angegeben. Unter der Zeile „Werte innerhalb ÜG95%“ findet sich der Anteil der Messwertpaare innerhalb der berechneten Übereinstimmungsgrenzen für 95%. **NPH:** normal pressure hydrocephalus, Normaldruckhydrozephalus, **OÜG95%:** obere Übereinstimmungsgrenze für 95%, **ÜG95%:** Übereinstimmungsgrenzen für 95%, **UÜG95%:** untere Übereinstimmungsgrenze für 95%. (Bundeswehrkrankenhaus Ulm, Klinik für Neurochirurgie, 2016-2018)

Messwertbereich (in mmHg)	0-5	5-10	10-15	15-20	gesamt
OÜG95% (in mmHg)	15,596	10,173	2,648	-3,273	16,085
Verzerrung (in mmHg)	7,818	3,142	-2,239	-7,961	7,107
UÜG95% (in mmHg)	0,034	-3,890	-7,126	-12,649	-1,870
Werte innerhalb ÜG95%	94,518% 2586/2736	94,384% 689/730	94,845% 92/97	100% 6/6	94,340% (3367/3569)

3.10.4 Anteil der Differenzen ± 3 mmHg und ± 5 mmHg in Prozent

Für den Datensatz „NPH gesamt“ liegen 20,891% (1093/5232) der nichtinvasiv bestimmten Messwerte innerhalb des Bereichs des invasiv bestimmten Messwertes ± 3 mmHg (vgl. Abb. 43) und 33,467% (1751/5232) innerhalb des Bereichs des invasiv bestimmten Messwertes ± 5 mmHg (vgl. Abb. 44).

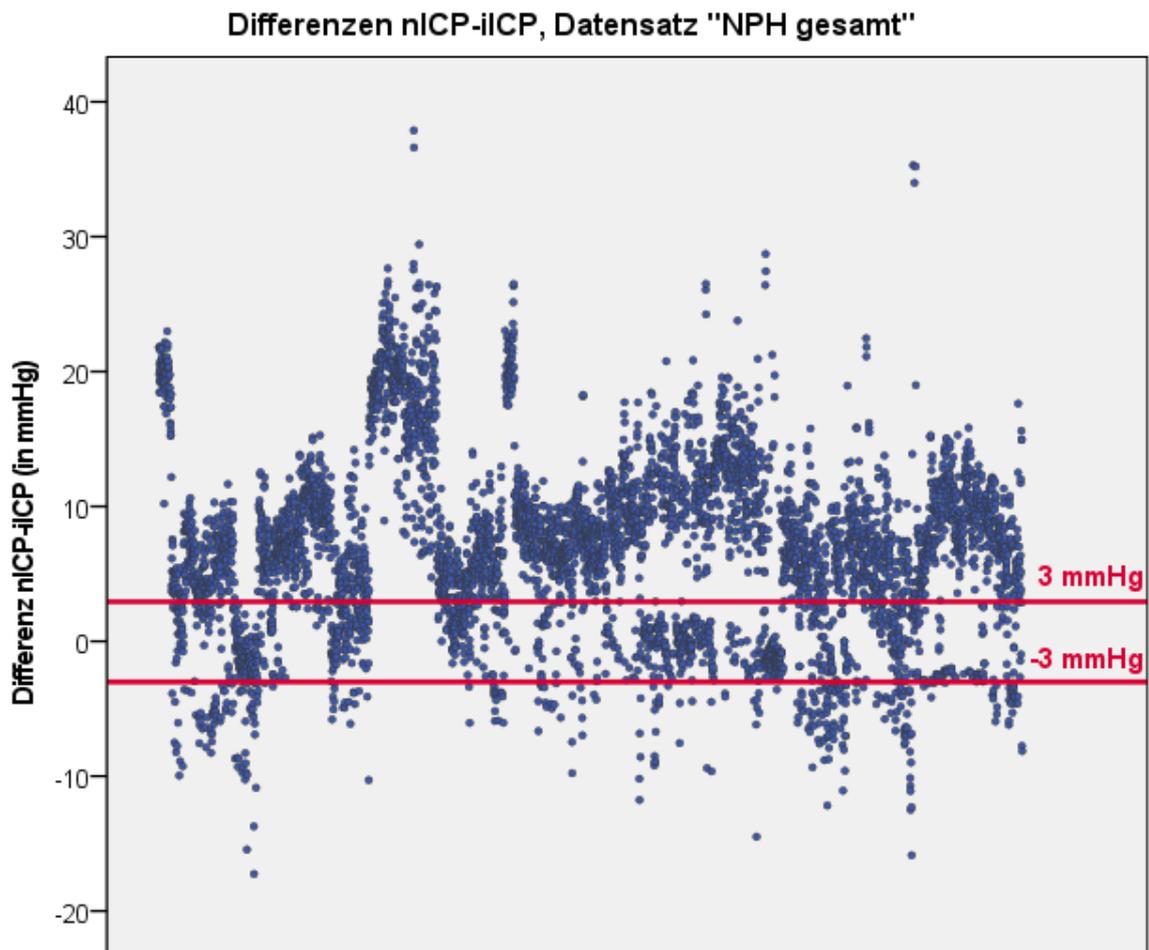


Abbildung 43: Differenzen nICP-iICP aller Messwertpaare des Datensatzes „NPH gesamt“. Die roten Geraden markieren die Werte +3 mmHg und -3 mmHg. Innerhalb dieses Bereiches befinden sich 20,891% aller Messwertpaare. **iICP:** invasiv gemessener, intrakranieller Druck, **nICP:** nichtinvasiv gemessener, intrakranieller Druck, **NPH:** normal pressure hydrocephalus, Normaldruckhydrozephalus. (Bundeswehrkrankenhaus Ulm, Klinik für Neurochirurgie, 2016-2018)

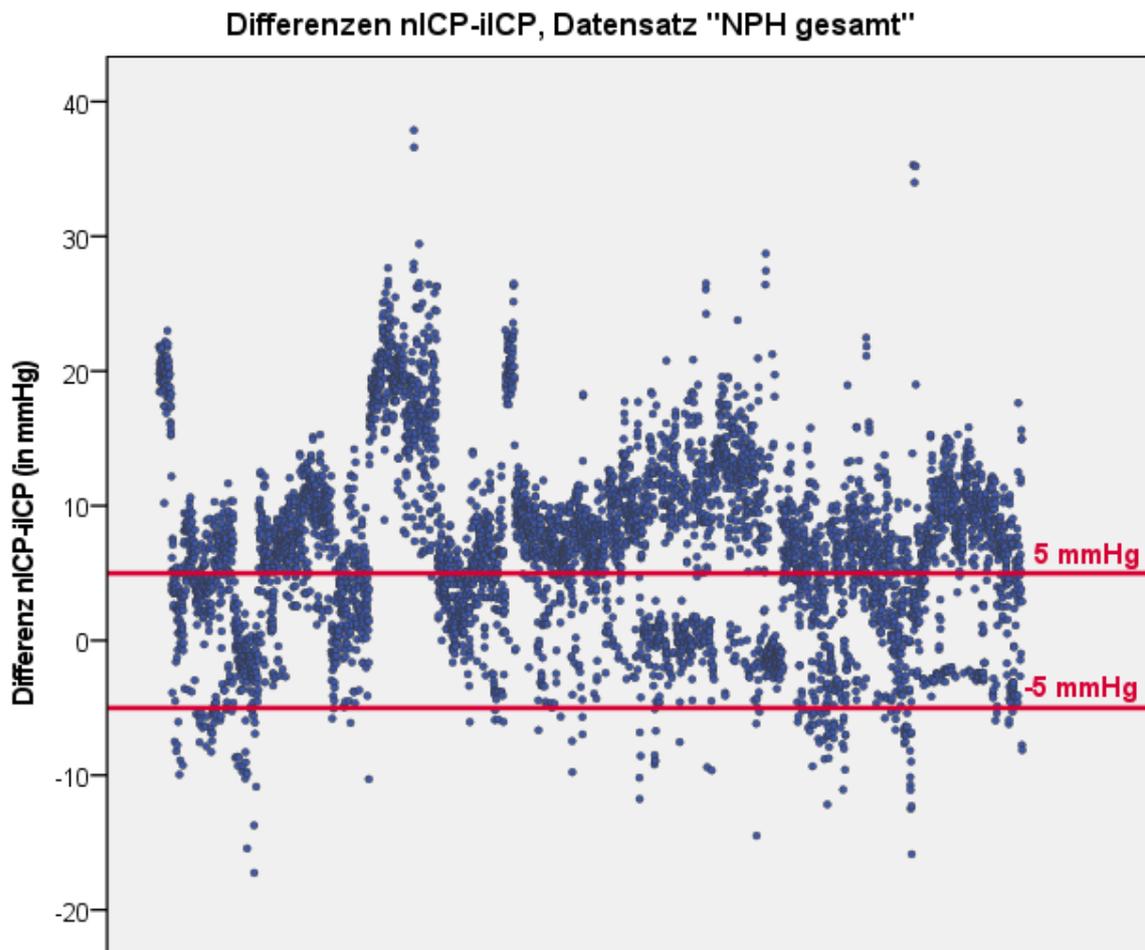


Abbildung 44: Differenzen nICP-iICP aller Messwertpaare des Datensatzes „NPH gesamt“. Die roten Geraden markieren die Werte +5 mmHg und -5 mmHg. Innerhalb dieses Bereiches befinden sich 33,467% aller Messwertpaare. **iICP:** invasiv gemessener, intrakranieller Druck, **nICP:** nichtinvasiv gemessener, intrakranieller Druck, **NPH:** normal pressure hydrocephalus, Normaldruckhydrozephalus. (Bundeswehrkrankenhaus Ulm, Klinik für Neurochirurgie, 2016-2018)

Für den Datensatz „NPH optimiert“ liegen 18,459% (659/3570) der nichtinvasiv bestimmten Messwerte innerhalb des Bereichs des invasiv bestimmten Messwertes ± 3 mmHg (vgl. Abb. 45) und 32,129% (1147/3570) innerhalb des Bereichs des invasiv bestimmten Messwertes ± 5 mmHg (vgl. Abb. 46).

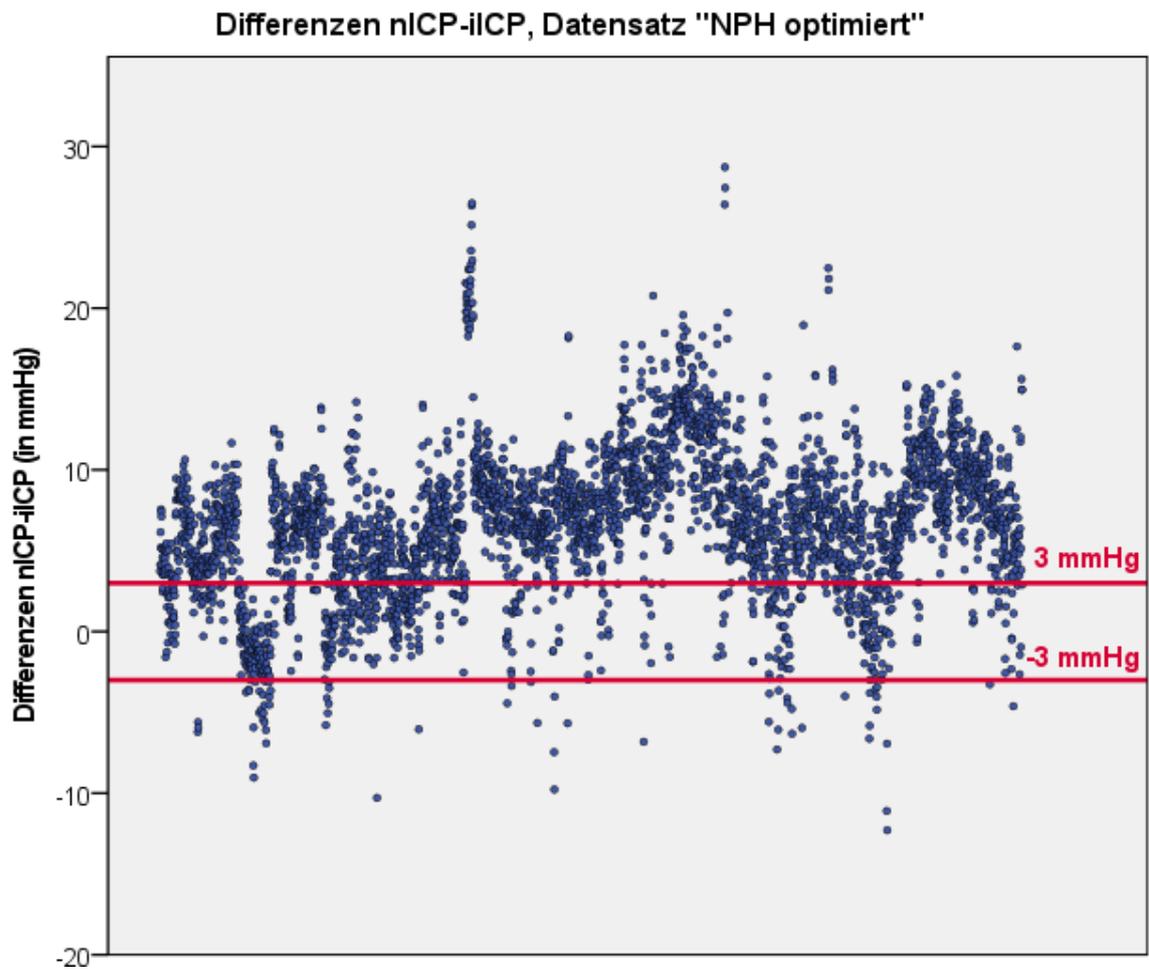


Abbildung 45: Differenzen nICP-iICP aller Messwertpaare des Datensatzes „NPH optimiert“. Die roten Geraden markieren die Werte +3 mmHg und -3 mmHg. Innerhalb dieses Bereiches befinden sich 18,459% aller Messwertpaare. **iICP:** invasiv gemessener, intrakranieller Druck, **nICP:** nichtinvasiv gemessener, intrakranieller Druck, **NPH:** normal pressure hydrocephalus, Normaldruckhydrozephalus. (Bundeswehrkrankenhaus Ulm, Klinik für Neurochirurgie, 2016-2018)

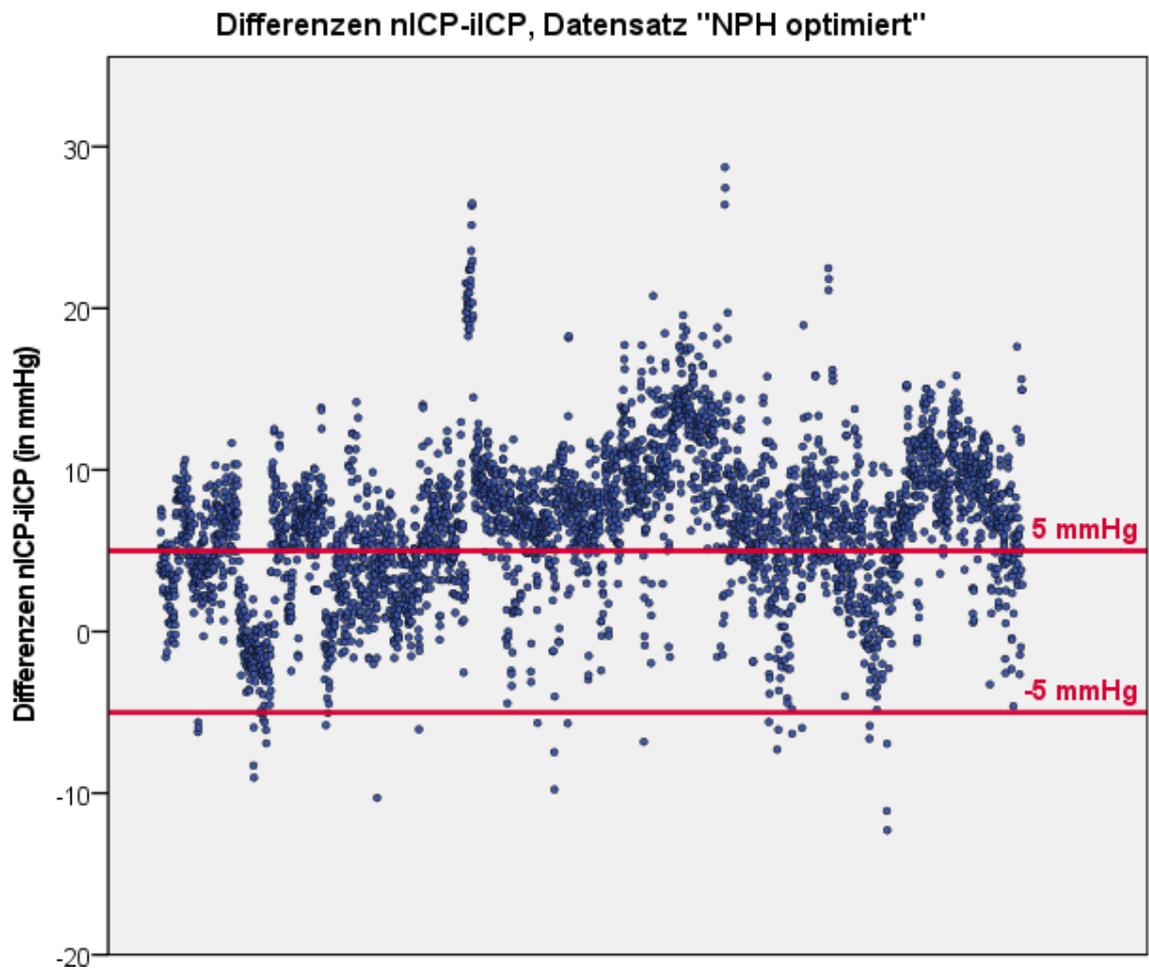


Abbildung 46: Differenzen nICP-iICP aller Messwertpaare des Datensatzes „NPH optimiert“. Die roten Geraden markieren die Werte +5 mmHg und -5 mmHg. Innerhalb dieses Bereiches befinden sich 32,129% aller Messwertpaare. **iICP:** invasiv gemessener, intrakranieller Druck, **nICP:** nichtinvasiv gemessener, intrakranieller Druck, **NPH:** normal pressure hydrocephalus, Normaldruckhydrozephalus. (Bundeswehrkrankenhaus Ulm, Klinik für Neurochirurgie, 2016-2018)

3.11 Zusammenfassung der Ergebnisse

Insgesamt konnten 14 Patienten als Studienteilnehmer rekrutiert werden. Bei 12 der Patienten wurde der intrakranielle Druck mittels intraparenchymatöser Sonde gemessen, bei 11 Patienten wurde eine intrakranielle Druckmessung bei klinischem Bild eines Normaldruckhydrozephalus etabliert.

Die mittlere Verzerrung des Datensatz „gesamt“ beträgt 7,273 mmHg. Die obere 95%-Übereinstimmungsgrenze liegt bei 20,928 mmHg, die untere 95%-Übereinstimmungsgrenze bei -6,383 mmHg. Eine Differenz ± 3 bzw. 5 mmHg zwischen den invasiven und der nichtinvasiven Methode findet sich in 19,765% (1095/5540) bzw. 31,805% (1762/5540) aller Messwertpaare.

Im Datensatz „optimiert“ ergibt sich eine Verzerrung von 6,589 mmHg bei einer oberen 95%-Übereinstimmungsgrenze von 15,715 mmHg und einer unteren 95%-Übereinstimmungsgrenze von -2,537 mmHg. Eine maximale Abweichung von ± 3 mmHg findet sich in 17,966% der Messwertpaare, eine maximale Abweichung von ± 5 mmHg in 31,489% der Messwertpaare.

In den Datensätzen „IPM gesamt“, „IPM optimiert“, „NPH gesamt“ und „NPH optimiert“ finden sich keine hiervon wesentlich abweichenden Werte.

Für den Datensatz „optimiert“ beträgt im Messwertbereich 0-20 mmHg die mittlere Abweichung 6,605 mmHg (SD = 4,542 mmHg). Für den Messwertbereich > 20 mmHg liegen nur drei Messpunkte vor.

Zweimal wurde ein iICP-Wert > 22 mmHg gemessen. Die entsprechenden nICP-Werte zeigten hier Werte unter 22 mmHg. In 33 Messwertpaaren findet sich ein nICP > 22 mmHg. Die entsprechenden iICP-Werte liegen stets unter 22 mmHg.

Diese Abweichungen sind klinisch nicht vertretbar. Der Ersatz intraparenchymatöser Sonden durch das HS-1000 ist daher aktuell nicht denkbar.

4. Diskussion

4.1 Datenerhebung

Über einen Zeitraum von 17 Monaten konnten 14 Patienten für die Studie gewonnen werden. Dies ist trotz des langen Zeitraums eine geringe Anzahl. Obwohl die invasive Messung des intrakraniellen Druckes ein in neurochirurgischen Abteilungen häufig eingesetztes Verfahren ist, konnten nicht mehr Patienten, die den Einschlusskriterien entsprechen, rekrutiert werden. Ein Grund hierfür könnte sein, dass die invasive ICP-Messung besonders in der Überwachung nach Schädel-Hirn-Trauma etabliert ist und Anwendung findet [52]. Diese Patienten sind aber je nach Schwere des Traumas in der akuten Phase ihrer Verletzung häufig nicht voll einwilligungsfähig, was als Ausschlusskriterium definiert wurde. Außerdem lehnten einige potenzielle Studienteilnehmer die Teilnahme ab. Vergleichbare Studien kommen ebenfalls auf 14 Studienteilnehmer [22, 27].

Eine Schwäche der Studie ist dadurch bedingt, dass das HS-1000 Messfehler nicht als solche erkennbar speichert. In der Auswertung ist eine Unterscheidung zwischen Messfehler und gemessenem $nICP = 0$ mmHg nicht möglich. In den Datensätzen „optimiert“, „IPM optimiert“ und „NPH optimiert“ sind daher Messwertpaare mit $nICP = 0$ mmHg nicht enthalten. Dies führt neben dem Ausschluss von Messfehlern aber auch zum Ausschluss von Messungen mit dem Ergebnis $nICP = 0$ mmHg. Wäre einer Unterscheidung zwischen Messfehler und Messung mit dem Ergebnis $nICP = 0$ mmHg möglich, so käme man auf andere Ergebnisse für die Verzerrung und die 95%-Übereinstimmungsgrenzen, besonders im Messwertbereich von 0-5 mmHg. Bei den genannten Datensätzen handelt es sich also nur um eine Näherung an ideale Messbedingungen (keine negativen $iICP$ -Werte, keine Messfehler). Der Großteil der aus den Datensätzen „optimiert“, „IPM optimiert“ und „NPH optimiert“ ausgeschlossen Messwertpaare wurde aufgrund des negativen $iICP$ -Wertes ausgeschlossen (vgl. Kapitel 3.2). Der mögliche Einfluss von Messungen mit dem Ergebnis $nICP = 0$ mmHg bleibt unklar. Mit hoher Wahrscheinlichkeit handelt es sich bei den ausgeschlossenen Messwertpaaren mit $nICP = 0$ mmHg in über der Hälfte der Fälle um Messfehler.

4.2 Studienkollektiv

Die Messung des invasiven ICP erfolgte in 12 von 14 Fällen intraparenchymatös (davon 10 kabelgebunden und 2 telemetrisch) und nur in zwei Fällen mittels externer Ventrikeldrainage, welche nach wie vor als Goldstandard gilt [17, 47, 52, 55]. Neue Verfahren zur Messung des intrakraniellen Druckes sollten wenn möglich gegenüber einer externen Ventrikeldrainage verglichen werden [16, 62]. Dies gestaltete sich in dieser Studie allerdings schwierig. Eine externe Ventrikeldrainage wird vorwiegend bei Patienten mit Krankheitsbildern bevorzugt, welche durch das Ablassen von Liquor therapiert werden können [26, 36]. Patienten mit einer solchen Erkrankung sind allerdings, besonders im akuten Stadium, schwer beeinträchtigt und häufig nicht einwilligungsfähig, und konnten somit nicht für diese Studie rekrutiert werden. Bei Patienten mit unklaren Erkrankungen, die einer invasiven Messung des intrakraniellen Druckes ausschließlich zu diagnostischen Zwecken zugeführt werden, sollte hingegen die intraparenchymatöse Druckmessung bevorzugt werden [25, 35, 36]. Diese Patienten sind häufig voll einwilligungsfähig und konnten somit in diese Studie miteinbezogen werden.

Ergänzend gilt es zu sagen, dass sich in einigen Studien die intraparenchymatöse Druckmessung gegenüber der Druckmessung mittels externer Ventrikeldrainage als vergleichbar genau gezeigt hat [14, 57, 60]. Die intraparenchymatös gemessenen ICP-Werte sollten daher zur Verwendung als Referenzwert durchaus geeignet sein. Während der Entwicklung des HS-1000 wurde der Algorithmus zur Berechnung der nichtinvasiven ICP-Werte an Patienten mit intraparenchymatöser ICP-Messung angepasst und anschließend validiert [38]. In anderen Arbeiten wurde ebenfalls auf die intraparenchymatöse Druckmessung zur Erhebung von Vergleichswerten zurückgegriffen [27].

Es gilt zu beachten, dass die invasive Messung des intrakraniellen Druckes in 11 von 14 Fällen bei Verdacht auf Normaldruckhydrozephalus erfolgte. Die Pathologien innerhalb des Studienkollektives sind also sehr einseitig. Dies ergibt sich im Wesentlichen aus der Indikation zur intraparenchymatösen Druckmessung und den Ausschlusskriterien, wie bereits oben erläutert wurde. Vergleichbare Studien testeten das HS-1000 an Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma [27] oder intrakraniellen Blutungen und malignem Mediainfarkt [22], hatten aber andere Ausschlusskriterien definiert. Hvedstrup et. al. [29] verglichen durch das HS-1000 gemessene ICP-Werte mit dem Eröffnungsdruck bei Lumbalpunktion bei Patienten mit diversen neurologischen Erkrankungen. Unter den 27 in die Studie eingeschlossenen Patienten fanden sich zwei mit Verdacht auf Normaldruckhydrozephalus.

Unsere Arbeit ist die Erste, in der das HS-1000 an einer so hohen Anzahl an Patienten mit Verdacht auf Normaldruckhydrozephalus evaluiert wurde.

Für die Interpretation der Ergebnisse sind all diese Faktoren zu berücksichtigen. Festzuhalten ist der Vorbehalt, dass die Resultate keineswegs auf alle Altersklassen oder Pathologien übertragbar sind.

4.3 Übereinstimmung von nICP und iICP

Ziel der Arbeit war es, die Genauigkeit der durch das HS-1000 gemessenen nICP-Werte zu bestimmen. Hierzu wurden die durch das HS-1000 erhobenen nICP-Werte mit simultan, durch bereits etablierte invasive Methoden, erhobenen iICP-Werten verglichen.

In der Literatur finden sich diverse Studien, die sich mit der Genauigkeit des HS-1000 zur nicht-invasiven ICP-Messung beschäftigen.

Levinsky et al. [38] berichten über eine Differenz von weniger als ± 3 mmHg in 65% der Messpaare und von weniger als ± 5 mmHg in 90% der Messpaare im Vergleich simultan mit einem Codman Microsensor (Integra LifeSciences Corporation, Plainsboro, New Jersey, USA) und dem HS-1000 gemessener ICP-Werte. Die Übereinstimmungsgrenzen für 95% nach Bland und Altman [11] werden mit -5,4 mmHg und +6,2 mmHg angegeben.

Ganslandt et al. [22] verglichen simultan mit einem Codman Microsensor oder einer EVD von Spiegelberg (Spiegelberg GmbH & Co. KG, Hamburg, Deutschland) und dem HS-1000 gemessene ICP-Werte. Die Differenz beträgt weniger als ± 3 mmHg in 63% der Messpaare und weniger als ± 5 mmHg in 85% der Messpaare. Die Übereinstimmungsgrenzen für 95% werden mit 6,3 mmHg und +7,38 mmHg angegeben, die mittlere Verzerrung beträgt 0,54 mmHg.

Herklots et al. [27] bestimmten die Verzerrung als 0,5 mmHg und die Übereinstimmungsgrenzen für 95% als 8,14 mmHg und -7,14 mmHg. Die Differenz zwischen iICP und nICP betrug ± 3 mmHg in 61,7% der Fälle und maximal ± 5 mmHg in 81,2% der Fälle.

Trotz strenger Beachtung aller Ausschlusskriterien und Hinweisen des Herstellers zur Verwendung konnten wir keine vergleichbar genauen Messergebnisse erzielen (vgl. Kapitel 3.4.3 und 3.6). Eine mögliche Erklärung für die von uns bestimmte schlechtere Genauigkeit des HS-1000 im Vergleich zu anderen Studien bieten die negativen iICP-Werte, die in

unserem Studienkollektiv teilweise gemessen wurden. Unter physiologischen Bedingungen, besonders in aufrechter Position, können negative ICP-Werte auftreten [2]. Das HS-1000 ist aus technischen Gründen nicht in der Lage, negative ICP-Werte zu bestimmen oder zu erkennen [38]. Wie bereits erwähnt, wird bei negativen iICP-Werten stets ein positiver nICP-Wert als korrelierender Wert gespeichert. Dadurch kommt es zu einer großen Differenz zwischen den korrelierenden iICP- und nICP-Messwerten, und infolgedessen zu einer hohen Ungenauigkeit. Ganslandt et al. [22] berichten nicht über negative iICP-Werte, Herklots et al. [27] berichten über nur wenige negative iICP-Werte innerhalb ihrer Daten. In unserer Studie wurden insgesamt 1291 Messwertpaare (23,303%) mit negativem iICP-Wert erhoben. Nach Ausschluss der Messwertpaare mit negativem iICP-Wert und nach Ausschluss aller möglichen Messfehler im Datensatz „optimiert“, nahmen sowohl die Verzerrung als auch die Standardabweichung ab, was zu näher beieinanderliegenden Übereinstimmungsgrenzen für 95% führte. Dennoch zeigen sich auch für den Datensatz „optimiert“ keine vergleichbar genauen Ergebnisse wie bei Ganslandt et al. [22] und Herklots et al. [27].

Ein weiterer Grund für die bessere Genauigkeit des HS-1000 in deren Arbeiten könnte in den Unterschieden im mittleren iICP der Studien liegen. Ganslandt et al. [22] bzw. Herklots et al. [27] berichten über einen mittleren iICP von 10 mmHg bzw. 8,2 mmHg. Der in unserer Arbeit erhobene mittlere iICP ist in beiden Datensätzen deutlich niedriger (Datensatz „gesamt“: 1,6 mmHg, Datensatz „optimiert“: 3,8 mmHg). Dieser Unterschied liegt wahrscheinlich im Studienkollektiv begründet. Während wir vor allem Patienten mit Verdacht auf Normaldruckhydrozephalus rekrutieren konnten, wurden in die Arbeiten von Herklots et al. [27] und Ganslandt et al. [22] Schädel-Hirn-Trauma-Patienten beziehungsweise Patienten mit intrakraniellen Blutungen oder malignem Mediainfarkt eingeschlossen. Diese Erkrankungen gehen häufig mit einem erhöhten intrakraniellen Druck einher, was den höheren mittleren iICP erklärt. Bei einem Normaldruckhydrozephalus ist der iICP nur intermittierend erhöht [19], was einen Erklärungsansatz für den deutlich niedrigeren mittleren iICP in unserer Arbeit bietet. Trotz des großen Unterschiedes im mittleren iICP zeigt sich keine große Differenz beim Vergleich der nICP-Werte (Herklots et al. [27]: 8,7 mmHg; Ganslandt et al. [22]: 9,5 mmHg; eigen: Datensatz „gesamt“: 8,9 mmHg; Datensatz „optimiert“: 10,4 mmHg). Eventuell gibt es für das HS-1000 einen optimalen Messwertbereich, in dem es mit hoher Genauigkeit den ICP bestimmen kann. Entsprechend den Ergebnissen würde sich dieser optimale Messwertbereich nahe den in Ganslandt et al. [22] und Herklots et al. [27] gemessenen iICP-Werten befinden. Die in

unserer Arbeit bestimmte geringere Verzerrung und Spannbreite zwischen der oberen und der unteren Übereinstimmungsgrenze für 95% im Messwertbereich von 10-15 mmHg des Datensatzes „optimiert“ unterstützen diese Annahme.

Hvedstrup et al. [29] beschäftigten sich ebenfalls mit der Genauigkeit des HS-1000. Sie verglichen die durch das HS-1000 erhobenen nICP-Werte allerdings nicht mit von einer intrakraniellen Drucksonde gemessenen Werten, sondern mit dem Eröffnungsdruck bei Lumbalpunktion in Seitenlage. Die Verzerrung wurde mit -1,34 mmHg bestimmt, die Übereinstimmungsgrenzen für 95% mit 13,53 mmHg und -16,20 mmHg. Während die Standardabweichung mit 7,58 mmHg ähnlich groß der Standardabweichung in unserer Arbeit (6,943 mmHg für den Datensatz „gesamt“) ist, wurden für die Verzerrung und die Übereinstimmungsgrenzen für 95% deutlich niedrigere Werte bestimmt. Da der Eröffnungsdruck in Seitenlage gemessen wurde, ist er jedoch nicht als Referenzwert an Stelle des invasiv bestimmten intrakraniellen Druckes geeignet. Es wurde gezeigt, dass der intrakranielle Druck in Seitenlage höher ist als in Rückenlage [2]. Hvedstrup et al. [29] verglichen allerdings einen in Rückenlage gemessenen nICP-Wert mit dem in Seitenlage gemessenen lumbalen Eröffnungsdruck. Es ist daher davon auszugehen, dass der so gemessene lumbale Eröffnungsdruck höher ist, als der tatsächliche intrakranielle Druck. Dieser Umstand könnte eine Verschiebung der Verzerrung und der 95%-Übereinstimmungsgrenzen zu niedrigeren Werten führen. Demnach ist möglich, dass die Gruppe um Hvedstrup et al. [29], bei Verwendung einer invasiv messenden intrakraniellen Drucksonde zur Erhebung von Referenzwerten, auf ähnliche Ergebnisse wie unsere Arbeit gekommen wäre.

Ein Vergleich der nichtinvasiv erhobenen Messwerte mit telemetrisch gemessenen ICP-Werten stellt eine Besonderheit unserer Studie dar. Die telemetrische Messung des intrakraniellen Druckes ist eine noch relative junge und daher teilweise fehlerbehaftete Technologie [61]. Die Messung des ICP durch eine bereits seit längerer Zeit implantierten telemetrischen ICP-Sonde birgt gewisse technische Tücken, wie zum Beispiel einen Drift über die Zeit. Dieser wird für die Neurovent-P-tel mit ± 2 mmHg pro 29 Tage angegeben. Patient 010 wurde die telemetrische Sonde erst am Vortag implantiert, Patient 001 hatte die telemetrische Sonde bereits seit 16 Tagen implantiert. An diesen Patienten wurden insgesamt 283 Messpaare (5,11% aller Messpaare) erhoben. Obwohl deren Anteil an den gesamten Daten gering ist, könnte man die Verwendung als Referenzmethode kritisieren, da

insbesondere nach längerer Implantationszeit die Genauigkeit einer telemetrischen ICP-Sonde durch einen Drift abnimmt.

4.4 Bewertung hinsichtlich des AAMI-Standards

Die AAMI hat einen amerikanischen Nationalstandard für Geräte zur intrakraniellen Druckmessung herausgegeben. Dieser fordert einen Messbereich von 0-100 mmHg, eine Genauigkeit von ± 2 mmHg im Bereich von 0-20 mmHg und einen maximalen Messfehler von 10% im Bereich von 20-100 mmHg. [4]

Ein Messbereich ist in den Bedienungshinweisen des HS-1000 nicht angegeben.

Die geforderte Genauigkeit im Messbereich von 0-20 mmHg kann nicht erfüllt werden (siehe Kapitel 3.7).

Für den Bereich über 20-100 mmHg liegen nur drei Messwertpaare vor. Die mittlere Abweichung beträgt hier 53,605% und nicht wie gefordert 10%. Aufgrund der geringen Anzahl an Messwertpaaren kann der berechnete Messfehler im Bereich von 20-100 mmHg nicht als aussagekräftig beurteilt werden.

Die durch die AAMI geforderte Genauigkeit im Messbereich von 0-20 mmHg konnte nicht erfüllt werden. Eine vollständige Bewertung hinsichtlich der Anforderungen des AAMI-Standards ist mit den vorliegenden Daten aber nicht möglich.

4.5 Therapieentscheidungen mittels HS-1000

Ein intrakranieller Druck größer als 20 mmHg wird im Allgemeinen als pathologisch betrachtet [21, 30]. Sorrentino et al. [53] empfehlen einen ICP > 22 mmHg als Indikationen für den Beginn einer Therapie zur Senkung des intrakraniellen Druckes bei Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma. Diese Empfehlung wurde von der Brain Trauma Foundation in die aktuellen Leitlinien aufgenommen [13].

In einer Patientin (Nr. 003) hat das HS-1000 ICP-Werte über 22 mmHg nicht erkannt. Hätten diese Werte über einen längeren Zeitraum bestanden, wäre eine indizierte Therapie unterblieben. Dies kann eine erhöhte Mortalität und ein schlechteres Outcome zur Folge haben [53]. In insgesamt 33 Messwertpaaren von vier Patienten (Nr. 009, 011, 012, 013) hat das HS-1000 Werte über 22 mmHg gemessen, obwohl die invasiven Referenzwerte deutlich

unter diesem Wert lagen. Hier wäre unter Umständen fälschlicherweise eine Therapie eingeleitet worden, welche ebenfalls mit Komplikationen, wie z.B. akutem Nierenversagen oder Infektionen, einhergehen kann [23, 37].

Trotz der sehr geringen Anzahl an iICP- und nICP-Messwerten > 22 mmHg, und der daher nur sehr beschränkten Aussagekraft dieser Bewertung, ist die Verwendung des HS-1000 zur Unterstützung bei der Entscheidungsfindung bezüglich des Beginns einer Therapie zur Senkung des intrakraniellen Druckes aktuell kritisch zu sehen. Da diese Einschätzung unter möglichst realistischen Bedingungen erfolgen sollte, wurde ausschließlich der Datensatz „gesamt“ betrachtet. Es wurden keine Messpaare ausgeschlossen.

4.6. Ersatz der intraparenchymatösen Messsonden durch das HS-1000

Es existieren mehrere Studien zur Genauigkeit mittels Dehnungsmessstreifen messender intraparenchymatöser Sonden, die diese mit externen Ventrikeldrainagen vergleichen. Chambers et al. [15] berichten von einer Verzerrung von 0,1 mmHg, 79% aller Messwertpaare hatten eine maximale Differenz von ± 5 mmHg, 96% hatten eine maximale Differenz von ± 10 mmHg. Eine Arbeit von Koskinen und Olivecrona [36] berichten von einer Verzerrung von -1,2 mmHg, die 95%-Übereinstimmungsgrenzen wurden mit 5,3 mmHg und -7,7 mmHg bestimmt. Signorini et al. [50] berichten über eine Verzerrung von 1,81 mmHg.

Die Brain Trauma Foundation [12] beurteilt intraparenchymatöse Drucksonden, die den ICP mittels Dehnungsmessstreifen messen, als ähnlich genau wie EVDs, und bezieht sich hierbei auf Signorini et al. [50] und Koskinen und Olivecrona [36]. Die EVD gilt weiterhin als Goldstandard in der ICP-Messung [17, 47, 52, 55], die Genauigkeit der ICP-Messung mittels EVD oder intraparenchymatöser Sonde mit Dehnungsmessstreifen kann aber als gleichwertig betrachtet werden [36].

Die in den Studien von Ganslandt et al. [22] und Herklots [27] et al. bestimmte Übereinstimmung zwischen dem HS-1000 und dem invasiven Verfahren ist mit der von Chambers et al. [15], Koskinen und Olivecrona [36] sowie Signorini et al. [50] angegebenen Übereinstimmung zwischen intraparenchymatösen Sonden und extraventrikulären Drainagen durchaus vergleichbar. In unserer Arbeit zeigte sich allerdings eine deutlich schlechtere Übereinstimmung zwischen den durch das HS-1000 und den durch intraparenchymatöse Sonden erhobenen iICP-Werten als in den genannten Arbeiten (vgl.

Kapitel 3.9). Stellt man an das HS-1000 die gleichen Anforderungen wie an intraparenchymatöse Messsonden im Vergleich zur externen Ventrikeldrainage, so können diese unseren Ergebnissen zufolge durch das HS-1000 nicht erfüllt werden. Ein Ersatz der intraparenchymatösen Messsonden durch das HS-1000 ist unserer Meinung nach daher aktuell nicht realistisch.

4.7 Auswertung NPH

Betrachtet man die Bland-Altman-Diagramme mit den Übereinstimmungsgrenzen für 95% sowie die Anteile der Differenzen ± 3 mmHg und ± 5 mmHg in Prozent für die Datensätze „NPH gesamt“ und „NPH optimiert“, so finden sich im Vergleich zu den Datensätzen „gesamt“ und „optimiert“ nur geringe Unterschiede. Da für die Erstellung der Datensätze „NPH gesamt“ und „NPH optimiert“ jeweils nur 308 bzw. 98 Messwertpaare ausgeschlossen wurden, sind die geringen Unterschiede nicht überraschend. Dementsprechend konnte auch in den Messungen an Patienten mit Verdacht auf Normaldruckhydrozephalus keine vergleichbar gute Genauigkeit wie in Ganslandt et al. [22] und Herklots et al. [27] erreicht werden (vgl. Kapitel 3.10).

Im Rahmen der Entwicklung des HS-1000-Systems wurde der Algorithmus durch Messungen an Patienten mit verschiedensten Krankheitsbildern entwickelt und anschließend validiert [38]. Unter den insgesamt 39 eingeschlossenen Teilnehmern fanden sich 25 Patienten mit Subarachnoidalblutung, vier Patienten mit Verdacht auf idiopathische intrakranielle Hypertension und zehn Patienten mit Hydrozephalus [38]. Es wird nicht genauer darauf eingegangen, um welche Art von Hydrozephalus es sich hierbei handelt. So kann unter diesem Begriff sowohl ein Normaldruckhydrozephalus als auch zum Beispiel ein Hydrozephalus occlusus oder malresorptivus verstanden werden. Dennoch lässt sich hieraus ableiten, dass das System nicht ausschließlich für die Messung an Patienten nach Schädel-Hirn-Trauma oder Subarachnoidalblutung entwickelt und validiert wurde. Von Seiten des Herstellers wurde keine Beschränkung der Verwendung auf bestimmte Krankheitsbilder angegeben.

Unser Studienkollektiv unterscheidet sich bezüglich der Pathologien deutlich von den Studienkollektiven in Ganslandt et al. [22] und Herklots et al. [27], welche die Messeigenschaften des HS-1000 deutlich besser bewerten als wir. Folglich ist zu vermuten, dass das System für die Verwendung bei bestimmten Krankheitsbildern eventuell besser

geeignet ist als für andere. Denkbar wäre etwa, dass es beim Normaldruckhydrozephalus als chronische Erkrankung zu Vorgängen kommt, welche die physikalischen Eigenschaften (z.B. Compliance) des intrakraniellen Kompartiments und somit dessen Verhalten im Rahmen einer ICP-Messung mittels transkranieller akustischer Signale beeinflussen, so dass es zu einer geringeren Genauigkeit kommt. Transkranielle akustische Signale wären in diesem Fall zur Messung des intrakraniellen Druckes bei Patienten mit NPH als nicht geeignet einzustufen. Um hierüber Schlüsse ziehen zu können, müssten allerdings noch weitere Studien mit deutlich größeren Fallzahlen, und speziellem Augenmerk auf eine Auswertung bezüglich der Pathologien, durchgeführt werden.

4.8 Schlussfolgerungen

Die in unserer Arbeit bestimmten Abweichungen der nichtinvasiven Messung mittels HS-1000 von den invasiv messenden Referenzmethoden sind klinisch relevant und sprechen gegen einen Einsatz im klinischen Alltag. Invasive Messmethoden können daher durch das HS-1000 nicht ersetzt werden. Die hohen Abweichungen sind zum Teil durch das fehlende Erkennen von negativen ICP-Werten bedingt, was zu einer weiteren Einschränkung der Verwendbarkeit des Systems im klinischen Alltag führt.

Es gilt allerdings zu betonen, dass bereits veröffentlichte Arbeiten zu anderen Schlussfolgerungen kamen [22, 27]. Mögliche Gründe hierfür wurden oben diskutiert.

Schwierigkeiten in der Anwendung ergaben sich durch die hohe Lärmempfindlichkeit des Systems. Im präklinischen oder intensivmedizinischen Setting vorhandene Geräusche könnten dazu führen, dass das System nicht misst oder zu falschen Messergebnissen gelangt. Eine Anwendung in diesen Bereichen ist hierdurch deutlich eingeschränkt.

Aktuell erachten wir den Einsatz des Systems im klinischen Alltag als nicht sinnvoll. Um die Frage nach der Verwendbarkeit des HS-1000 zur nichtinvasiven Messung des intrakraniellen Druckes im klinischen Alltag abschließend beantworten zu können, sind weitere Studien mit höheren Fallzahlen nötig. Hierbei sollten die Ergebnisse spezifisch für einzelne Krankheitsbilder analysiert werden, um eventuell Patienten selektieren zu können, bei denen die ICP-Messung durch das HS-1000 zuverlässige Messergebnisse liefert.

4.9 Ausblick

Sollten weitere Studien eine hohe Übereinstimmung der mittels HS-1000 gemessenen ICP-Werte mit invasiv bestimmten ICP-Werten zeigen, so ist die klinische Verwendung des Systems durchaus denkbar. Es ist bedienerfreundlich und einfach in der Anwendung. Es sollte nach einmaliger Einweisung von medizinischem Hilfspersonal problemlos bedienbar sein. Die Lärmempfindlichkeit und das fehlende Erkennen von negativen ICP-Werten sind Schwächen, die für eine zuverlässige Anwendung im klinischen Alltag deutlich verbessert werden müssten. Unter diesen Bedingungen könnte das von HeadSense Medical Ltd. entwickelte HS-1000 eine schnelle und weitgehend Infrastruktur - unabhängige Möglichkeit zur nichtinvasiven Messung des intrakraniellen Druckes sicherstellen.

5. Zusammenfassung

Bis zum heutigen Tag existiert keine etablierte Methode zur nichtinvasiven Messung des ICP (intracranial pressure - intrakranieller Druck). Eine sichere und zuverlässige Messung des intrakraniellen Druckes ist nur durch operative Einbringung einer Drucksonde möglich. Wie bei jedem invasiven Eingriff besteht dabei unter anderem das Risiko einer Infektion und einer Verletzung von Hirnparenchym. Die Firma HeadSense Medical Limited hat ein System entwickelt, das mittels transkranieller akustischer Signale in der Lage sein soll, den ICP nichtinvasiv zu bestimmen. In der vorliegenden Studie wurde die Abweichung des HS-1000 von den invasiv messenden, als Referenz verwendeten Methoden bestimmt. Es galt die Frage zu beantworten, ob das HS-1000 die etablierten invasiven ICP-Messmethoden ersetzen kann.

Bei Patienten mit bereits einliegender externer Ventrikeldrainage oder intraparenchymatöser ICP-Sonde (sowohl telemetrisch als auch kabelgebunden) wurde der intrakranielle Druck simultan mittels invasiver Methode und HS-1000 gemessen. Die Compliance des Patienten bestimmte die Messdauer. Teilweise wurden mehrere Sitzungen (maximal 5) zu verschiedenen Zeitpunkten durchgeführt. Die so erhobenen Messergebnisse wurden anschließend mittels IBM SPSS Statistics 24 analysiert und unter anderem die Verzerrung, die 95%-Übereinstimmungsgrenzen sowie der prozentuale Anteil von Messwertpaaren mit maximaler absoluter Abweichung von ± 3 bzw. 5 mmHg berechnet.

Es konnten 14 Patienten als Studienteilnehmer rekrutiert werden. Die häufigste Indikation zur invasiven Messung des intrakraniellen Druckes ergab sich durch das klinische Bild eines Normaldruckhydrozephalus (n=11). Bei den meisten rekrutierten Patienten wurden die Vergleichswerte mittels intraparenchymatöser Sonde (n=12, davon 10 kabelgebunden und 2 telemetrisch) gemessen, bei zwei Patienten mittels externer Ventrikeldrainage. Insgesamt wurden 5540 Messwertpaare erhoben. Der Mittelwert der Messwertpaare pro Patient beträgt 424,5 (Minimum 76, Maximum 1059).

Die mittlere Verzerrung beträgt 7,273 mmHg. Die obere 95%-Übereinstimmungsgrenze liegt bei 20,928 mmHg, die untere 95%-Übereinstimmungsgrenze bei -6,383 mmHg. Eine Differenz ± 3 bzw. 5 mmHg zwischen den invasiven und der nichtinvasiven Methode findet sich in 19,765% (1095/5540) bzw. 31,805% (1762/5540) aller Messwertpaare.

Nach Ausschluss von möglichen Fehlmessungen, und aufgrund technischer Begebenheiten durch das HS-1000 nicht korrekt messbaren Werte, blieben 3668 Messwertpaare. Unter so optimierten Bedingungen ergibt sich eine Verzerrung von 6,589 mmHg bei einer oberen 95%-Übereinstimmungsgrenze von 15,715 mmHg und einer unteren 95%-Übereinstimmungsgrenze von -2,537 mmHg. Eine maximale Abweichung von ± 3 mmHg findet sich in 17,966% der Messwertpaare, eine maximale Abweichung von ± 5 mmHg in 31,489% der Messwertpaare.

Eine gesonderte Betrachtung der Messwerte, die bei Patienten mit bestätigtem oder suspektiertem Normaldruckhydrozephalus erhoben wurden, erbrachte keine hiervon bedeutend abweichenden Ergebnisse. Auch im Vergleich mit ausschließlich durch kabelgebundene intraparenchymatöse ICP-Sonden gemessenen Werten zeigten sich klinisch relevante Messabweichungen.

Die in dieser Arbeit erhobenen Daten zeigen eine große Diskrepanz der durch das HS-1000 gewonnenen Messwerte und den durch etablierte invasive Messverfahren gewonnenen Messwerte. Weitere Einschränkungen der Anwendbarkeit des Systems im klinischen Alltag ergeben sich unserer Meinung nach durch die hohe Lärmempfindlichkeit und das fehlende Erkennen von negativen ICP-Werten. Dies, sowie die hohen Messabweichungen, sprechen gegen die Verwendung des HS-1000 als Ersatz für invasive Messmethoden.

Aus den vorliegenden Daten können allerdings nur begrenzt Schlussfolgerungen gezogen werden. Einschränkungen bestehen unter anderem durch die geringe Fallzahl und den großen Anteil von Patienten mit Verdacht auf Normaldruckhydrozephalus. Um eine sichere Aussage bezüglich der Genauigkeit des HS-1000 zu treffen sind weitere Studien mit größeren Fallzahlen und verschiedensten Krankheitsbildern notwendig.

6. Literaturverzeichnis

1. Altman D G, Bland J M: Measurement in Medicine: The Analysis of Method Comparison Studies. *Journal of the Royal Statistical Society. Series D (The Statistician)* 32: 307-317 (1983)
2. Andresen M, Hadi A, Petersen L G, Juhler M: Effect of postural changes on ICP in healthy and ill subjects. *Acta Neurochirurgica* 157: 109-113 (2015)
3. Andresen M, Juhler M: Intracranial pressure following complete removal of a small demarcated brain tumor: a model for normal intracranial pressure in humans. *Journal of Neurosurgery* 121: 797-801 (2014)
4. Andrews P J, Citerio G, Longhi L, Polderman K, Sahuquillo J, Vajkoczy P, Neuro-Intensive Care and Emergency Medicine (NICEM) Section of the European Society of Intensive Care Medicine: NICEM consensus on neurological monitoring in acute neurological disease. *Intensive Care Medicine* 34: 1362-1370 (2008)
5. Antes S, Tschan C A, Kunze G, Ewert L, Zimmer A, Halfmann A, Oertel J: Clinical and radiological findings in long-term intracranial pressure monitoring. *Acta Neurochirurgica* 156: 1009-1019 (2014)
6. Bauer D F, Razdan S N, Bartolucci A A, Markert J M: Meta-Analysis of Hemorrhagic Complications From Ventriculostomy Placement by Neurosurgeons. *Neurosurgery* 69: 255-260 (2011)
7. Bland J M, Altman D G: Measurement error. *British Medical Journal* 312: 1654-1654 (1996)
8. Bland J M, Altman D G: Agreement between methods of measurement with multiple observations per individual. *Journal of Biopharmaceutical Statistics* 17: 571-582 (2007)
9. Bland J M, Altman D G: Measuring agreement in method comparison studies. *Statistical Methods in Medical Research* 8: 135-160 (1999)
10. Bland J M, Altman D G: Comparing methods of measurement: why plotting difference against standard method is misleading. *Lancet* 346: 1085-1087 (1995)
11. Bland J M, Altman D G: Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1: 307-310 (1986)
12. Brain Trauma Foundation: Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury, 3rd Edition: 45-54 (2007)
13. Brain Trauma Foundation: Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury, 4th Edition: 172-180 (2016)

14. Brean A, Eide P K, Stubhaug A: Comparison of intracranial pressure measured simultaneously within the brain parenchyma and cerebral ventricles. *Journal of Clinical Monitoring and Computing* 20: 411-414 (2006)
15. Chambers I R, Siddique M S, Banister K, Mendelow A D: Clinical comparison of the Spiegelberg parenchymal transducer and ventricular fluid pressure. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 71: 383-385 (2001)
16. Citerio G, Andrews P J: Intracranial pressure. Part two: Clinical applications and technology. *Intensive Care Medicine* 30: 1882-1885 (2004)
17. Citerio G, Piper I, Chambers I R, Galli D, Enblad P, Kiening K, Ragauskas A, Sahuquillo J, Gregson B, BrainIT group: Multicenter clinical assessment of the Raumedic Neurovent-P intracranial pressure sensor: a report by the BrainIT group. *Neurosurgery* 63: 1152-1158; discussion 1158 (2008)
18. Czosnyka M, Pickard J D: Monitoring and interpretation of intracranial pressure. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 75: 813 (2004)
19. Damasceno B P: Normal pressure hydrocephalus: Diagnostic and predictive evaluation. *Dementia & Neuropsychologia* 3: 8-15 (2009)
20. Dimitriou J, Levivier M, Gugliotta M: Comparison of Complications in Patients Receiving Different Types of Intracranial Pressure Monitoring: A Retrospective Study in a Single Center in Switzerland. *World Neurosurgery* 89: 641-646 (2016)
21. Eide P K: Comparison of simultaneous continuous intracranial pressure (ICP) signals from a Codman and a Camino ICP sensor. *Medical Engineering & Physics* 28: 542-549 (2006)
22. Ganslandt O, Mourtzoukos S, Stadlbauer A, Sommer B, Rammensee R: Evaluation of a novel noninvasive ICP monitoring device in patients undergoing invasive ICP monitoring: preliminary results. *Journal of Neurosurgery* 128: 1653-1660 (2018)
23. Gründe P, Romner B: Osmotherapy in Brain Edema: A Questionable Therapy. *Journal of Neurosurgical Anesthesiology* 24: 407-412 (2012)
24. Haddad S H, Arabi Y M: Critical care management of severe traumatic brain injury in adults. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine* 20: 12 (2012)
25. Harary M, Dolmans R G F, Gormley W B: Intracranial Pressure Monitoring-Review and Avenues for Development. *Sensors* 18: 465 (2018)
26. Helbok R, Olson D M, Le Roux P D, Vespa P, Participants in the International Multidisciplinary Consensus Conference on Multimodality Monitoring: Intracranial pressure and cerebral perfusion pressure monitoring in non-TBI patients: special considerations. *Neurocritical Care* 21 Supplement 2: S85-94 (2014)
27. Herklots M W, Moudrous W, Oldenbeuving A, Roks G, Mourtzoukos S, Schoonman G G, Ganslandt O: Prospective Evaluation of Noninvasive HeadSense Intracranial Pressure

Monitor in Traumatic Brain Injury Patients Undergoing Invasive Intracranial Pressure Monitoring. *World Neurosurgery* 106: 557-562 (2017)

28. Huyette D R, Turnbow B J, Kaufman C, Vaslow D F, Whiting B B, Oh M Y: Accuracy of the freehand pass technique for ventriculostomy catheter placement: retrospective assessment using computed tomography scans. *Journal of Neurosurgery* 108: 88-91 (2008)

29. Hvedstrup J, Radojicic A, Moudrous W, Herklots M W, Wert A, Holzgraefe M, Obermann M, Schoonman G G, Jensen R H, Schytz H W: Intracranial Pressure: A Comparison of the Noninvasive HeadSense Monitor versus Lumbar Pressure Measurement. *World Neurosurgery* 112: e576-e580 (2018)

30. Juul N, Morris G F, Marshall S B, Marshall L F: Intracranial hypertension and cerebral perfusion pressure: influence on neurological deterioration and outcome in severe head injury. The Executive Committee of the International Selfotel Trial. *Journal of Neurosurgery* 92: 1-6 (2000)

31. Kakarla U K, Kim L J, Chang S W, Theodore N, Spetzler R F: Safety and Accuracy of Bedside External Ventricular Drain Placement. *Operative Neurosurgery* 63: ONS162-ONS167 (2008)

32. Kawoos U, McCarron R M, Auken C R, Chavko M: Advances in Intracranial Pressure Monitoring and Its Significance in Managing Traumatic Brain Injury. *International Journal of Molecular Sciences* 16: 28979-28997 (2015)

33. Kellie G: Appearances Observed in the Dissection of Two Individuals; Death from Cold and Congestion of the Brain. *Transactions of the Medico-chirurgical Society of Edinburgh* 1: 84 (1824)

34. Khan M N, Shallwani H, Khan M U, Shamim M S: Noninvasive monitoring intracranial pressure - A review of available modalities. *Surgical Neurology International* 8: 51 (2017)

35. Koskinen L D, Grayson D, Olivecrona M: The complications and the position of the Codman MicroSensor™ ICP device: an analysis of 549 patients and 650 Sensors. *Acta Neurochirurgica* 155: 2141-2148 (2013)

36. Koskinen L D, Olivecrona M: Clinical experience with the intraparenchymal intracranial pressure monitoring Codman MicroSensor system. *Neurosurgery* 56: 693-698 (2005)

37. Kurland D B, Khaladj-Ghom A, Stokum J A, Carusillo B, Karimy J K, Gerzanich V, Sahuquillo J, Simard J M: Complications Associated with Decompressive Craniectomy: A Systematic Review. *Neurocritical Care* 23: 292-304 (2015)

38. Levinsky A, Pappan S, Weinberg G, Stadheim T, Eide P K: Non-invasive estimation of static and pulsatile intracranial pressure from transcranial acoustic signals. *Medical Engineering & Physics* 38: 477-484 (2016)

39. Lozier A P, Sciacca R R, Romagnoli M F, Connolly Junior, E S: Ventriculostomy-related infections: a critical review of the literature. *Neurosurgery* 62: 170-182 (2008)

40. Lyke K E, Obasanjo O O, Williams M A, O'Brien M, Chotani R, Perl T M: Ventriculitis Complicating Use of Intraventricular Catheters in Adult Neurosurgical Patients. *Clinical Infectious Diseases* 33: 2028-2033 (2001)
41. Mayer T, Walker M L: Emergency Intracranial Pressure Monitoring in Pediatrics: Management of the Acute Coma of Brain Insult. *Clinical Pediatrics* 21: 391-396 (1982)
42. Miller C, Tummala R P: Risk factors for hemorrhage associated with external ventricular drain placement and removal. *Journal of Neurosurgery* 126: 289-297 (2017)
43. Monro A: Observations on the structure and functions of the nervous system, illustrated with tables. *The London Medical Journal* 4: 113-135 (1783)
44. Murthy S B, Moradiya Y, Shah J, Hanley D F, Ziai W C: Incidence, Predictors, and Outcomes of Ventriculostomy-Associated Infections in Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *Neurocritical Care* 24: 389-396 (2016)
45. North B: Intracranial Pressure Monitoring. In: Reilly P and Bullock R (Hrsg) *Head Injury: Pathophysiology and Management of Severe Closed Injury*, 1. Aufl, Chapman & Hall, London, S. 209-216 (1997)
46. Padayachy L C: Non-invasive intracranial pressure assessment. *Child's Nervous System* 32: 1587-1597 (2016)
47. Padayachy L C, Figaji A A, Bullock M R: Intracranial pressure monitoring for traumatic brain injury in the modern era. *Child's Nervous System* 26: 441-452 (2010)
48. Piek J: Intrakranielle Druckmessung. In: Piek J (Hrsg) *Neurochirurgische Intensivmedizin*, 3. Aufl, W. Zuckerschwerdt, München, Wien, New York, S. 23 (2003)
49. Raboel P H, Bartek J, Andresen M, Bellander B - M, Romner B: Intracranial Pressure Monitoring: Invasive versus Non-Invasive Methods—A Review. *Critical Care Research and Practice* 2012: 950393 (2012)
50. Signorini D F, Shad A, Piper I R, Statham P F: A clinical evaluation of the Codman MicroSensor for intracranial pressure monitoring. *British Journal of Neurosurgery* 12: 223-227 (1998)
51. Smith E R, Madsen J R: Cerebral pathophysiology and critical care neurology: basic hemodynamic principles, cerebral perfusion, and intracranial pressure. *Seminars in Pediatric Neurology* 11: 89-104 (2004)
52. Smith M: Monitoring intracranial pressure in traumatic brain injury. *Anesthesia and Analgesia* 106: 240-248 (2008)
53. Sorrentino E, Diedler J, Kasprovicz M, Budohoski K P, Haubrich C, Smielewski P, Outtrim J G, Manktelow A, Hutchinson P J, Pickard J D, Menon D K, Czosnyka M: Critical thresholds for cerebrovascular reactivity after traumatic brain injury. *Neurocritical Care* 16: 258-266 (2012)

54. Stettin E, Paulat K, Schulz C, Kunz U, Mauer UM: Noninvasive intracranial pressure measurement using infrasonic emissions from the tympanic membrane. *Journal of Clinical Monitoring & Computing* 25: 203-210 (2011)
55. Tavakoli S, Peitz G, Ares W, Hafeez S, Grandhi R: Complications of invasive intracranial pressure monitoring devices in neurocritical care. *Neurosurgical Focus* 43: E6 (2017)
56. Toma A K, Camp S, Watkins L D, Grieve J, Kitchen N D: External ventricular drain insertion accuracy: is there a need for change in practice? *Neurosurgery* 65: 1197-1201 (2009)
57. Vender J, Waller J, Dhandapani K, McDonnell D: An evaluation and comparison of intraventricular, intraparenchymal, and fluid-coupled techniques for intracranial pressure monitoring in patients with severe traumatic brain injury. *Journal of Clinical Monitoring and Computing* 25: 231-236 (2011)
58. Wiegand C, Richards P: Measurement of intracranial pressure in children: a critical review of current methods. *Developmental Medicine & Child Neurology* 49: 935-941 (2007)
59. Yuan Q, Wu X, Yu J, Sun Y, Li Z, Du Z, Mao Y, Zhou L, Hu J: Effects and Clinical Characteristics of Intracranial Pressure Monitoring-Targeted Management for Subsets of Traumatic Brain Injury: An Observational Multicenter Study. *Critical Care Medicine* 43: 1405-1414 (2015)
60. Zacchetti L, Magnoni S, Di Corte F, Zanier E R, Stocchetti N: Accuracy of intracranial pressure monitoring: systematic review and meta-analysis. *Critical Care* 19: 420 (2015)
61. Zhang X, Medow J, Iskander B, Wang F, Shokouejinejad M, Koueik J, Webster J: Invasive and noninvasive means of measuring intracranial pressure: a review. *Physiological Measurement* 38: R143 (2017)
62. Zhong J, Dujovny M, Park H K, Perez E, Perlin A R, Diaz F G: Advances in ICP monitoring techniques. *Neurological Research* 25: 339-350 (2003)

Danksagungen

Die Danksagungen wurden aus Gründen des Datenschutzes entfernt.

Lebenslauf

Der Lebenslauf wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.