

Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II  
Klinikum rechts der Isar  
(Direktor: Prof. Dr. Roland M. Schmid)

**Prospektive klinisch-experimentelle Studie zur Evaluation der  
Herzeitvolumenmessung mittels unkalibrierter Pulskonturanalyse (ProAqt)  
sowie eines auf Körperoberflächentemperaturen und biometrischen Daten  
basierenden Verfahrens bei kritisch kranken Patienten im Vergleich zum Gold-  
standard der transpulmonalen Thermodilution**

**Bastian Brandt**

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

Vorsitzender: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny  
Prüfer der Dissertation: 1. Priv. Doz. Dr. Sebastian Rasch  
2. Prof. Dr. Karl-Ludwig Laugwitz

Die Dissertation wurde am 29.11.2019 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 02.12.2020 angenommen.

# Inhaltsverzeichnis

## Inhaltsverzeichnis

I. Abkürzungsverzeichnis .....	3
II. Tabellenverzeichnis .....	6
III. Abbildungsverzeichnis .....	8
<b>1 Einleitung .....</b>	<b>13</b>
1.1 <i>Schock: Formen und Folgen</i> .....	13
1.2 <i>Erweitertes hämodynamisches Monitoring</i> .....	18
1.2.1 <i>Wichtige hämodynamische Kenngrößen</i> .....	18
1.2.1.1 <i>Das Herzzeitvolumen</i> .....	19
1.2.1.2 <i>Die Vorlast</i> .....	20
1.2.1.3 <i>Volumenreagibilität</i> .....	22
1.2.1.4 <i>Die Nachlast</i> .....	25
1.3 <i>Verfahren des Hämodynamischen Monitoring</i> .....	25
1.3.1 <i>Körperliche Untersuchung</i> .....	25
1.3.2 <i>Messung des Herzzeitvolumens</i> .....	27
1.3.2.1 <i>Das Fick'sche Prinzip</i> .....	27
1.3.2.2 <i>Indikatorverdünnungsmethode</i> .....	29
1.3.2.3 <i>Pulmonalarterienkatheter</i> .....	31
1.3.2.4 <i>Pulse Contour cardiac output - PiCCO™</i> .....	34
1.3.2.4.1 <i>Weitere durch die transpulmonale Thermodilution zu erfassenden Werte und deren Interpretation</i> .....	35
1.3.2.5 <i>Lithium dilution cardiac output</i> .....	39
1.3.2.6 <i>Die Transösophageale Echokardiografie</i> .....	40
1.3.2.7 <i>Pulskonturanalyse</i> .....	41
1.3.2.8 <i>Die Pulskonturanalyse des PiCCO™</i> .....	43
1.3.2.9 <i>Der ProAqt™ – Professional arterial flow trending</i> .....	44
1.3.2.10 <i>Nicht-Invasive Verfahren zur Erfassung des Herzzeitvolumen</i> .....	45
1.3.2.11 <i>Nicht invasive und kontaktlose Messung der Körpertemperatur</i> .....	48
<b>2 Fragestellung .....</b>	<b>51</b>
<b>3 Material und Methodik .....</b>	<b>53</b>
3.1 <i>Studienart</i> .....	53
3.2 <i>Ethikvotum</i> .....	53
3.3 <i>Ein- und Ausschlusskriterien</i> .....	53
3.4 <i>Studienablauf</i> .....	54
3.5 <i>Score-Systeme in der Intensivmedizin</i> .....	58
3.5.1 <i>Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation II System (APACHE II)</i> .....	59
3.5.2 <i>Simplified Acute Physiology Score II – SAPS II -Score</i> .....	60
3.5.3 <i>Sequential Organ Failure Assessment Score - SOFA</i> .....	60

## Inhaltsverzeichnis

3.5.4	Therapeutic Intervention Scoring System 28 (TISS-28).....	61
3.6	<i>Patienten</i> .....	61
3.7	<i>Statistische Analyse</i> .....	61
<b>4</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	<b>63</b>
4.1	<i>Deskriptive Statistik</i> .....	63
4.1.1	<i>Patientencharakteristika</i> .....	63
4.1.2	<i>Hämodynamische Parameter, Laborwerte und Temperaturen</i> .....	64
4.2	<i>Pulskonturanalyse vs. transpulmonale Thermodilution des PiCCO™</i> .....	66
4.3	<i>Pulskonturanalyse des ProAqt™ vs. transpulmonale Thermodilution des PiCCO™</i> ...	68
4.4	<i>Vergleich der Methoden in Bezug auf kritische Grenzwerte des CI</i> .....	70
4.5	<i>CI-TD vs. PCCI-PiCCO bei kritischen Grenzwerten des CI</i> .....	71
4.6	<i>CI-TD vs. CI-PAQ bei kritischen Grenzwerten des CI</i> .....	75
4.7	<i>Vergleich der Methoden in Bezug auf kritische Grenzwerte des SVRI</i> .....	78
4.7.1	<i>CI-TD vs. PCCI-PiCCO für kritische Grenzwerte des SVRI-TD</i> .....	79
4.7.2	<i>CI-TD vs. CI-PAQ für kritische Grenzwerte des SVRI-TD</i> .....	81
4.8	<i>Korrelation von Lactat und der ScvO<sub>2</sub> mit dem CI-TD</i> .....	83
4.9	<i>Korrelation von BST, CPTG und biometrischen Daten mit dem CI-TD</i> .....	83
4.10	<i>Multiple Lineare Regression – Entwicklung eines Biometrie- und Temperaturbasierten Prädiktors des Herzindex</i> .....	84
4.10.1	<i>Biometrie und BST basierter Prädiktor des Herzindex</i> .....	84
4.11	<i>Optimierung des Herzindexprädiktors des ProAqt™</i> .....	95
4.12	<i>Getrennte Kohorten für Entwicklung und Generierung des Herzindex-schätzers</i> .....	106
<b>5</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>114</b>
5.1	<i>Pulskonturanalyse des PiCCO™: Zuverlässige Erfassung des HZV</i> .....	117
5.2	<i>Autokalibrierte Pulskonturanalyse durch den ProAqt™</i> .....	120
5.3	<i>Korrelation des Herzindex mit Oberflächentemperaturen und biometrischen Eigenschaften</i> .....	125
5.4	<i>Multiple lineare Regression – Herzindexprädiktoren</i> .....	131
5.5	<i>Unabhängige Validierung des Herzindexprädiktors</i> .....	133
5.6	<i>Kombination der Prädiktorparameter mit dem ProAqt™</i> .....	134
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>136</b>
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>138</b>
<b>8</b>	<b>Danksagung</b> .....	<b>155</b>

## I. Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
Aa.	Arteriae
APACHE	Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation II System
AUC	Area under the curve
AVDO <sub>2</sub>	Aterio-Venöse Sauerstoffkonzentrationsdifferenz
AVOA	Aortic valve opening area
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
BE	Base excess
BiPAP	Bilevel positive airway pressure
BST	Body surface temperature
CI	Cardiac Index
CI-TD	Cardiac index durch Thermodilution des PICCO™ ermittelt
CI-PAQ	Cardiac index durch Pulskonturanalyse des ProAqt™
CI <sub>PF-BTx</sub>	Cardiac Index aus Kombination von biometrischen Daten, Temperaturen und ProAqt™
CI <sub>BT-x</sub>	Cardiac Index basierend auf unterschiedlichen biometrischen Daten und Temperaturen
cm	Zentimeter
CO	Cardiac Output
CPAP	Continious positive airway pressure
CPTG	Core-to-peripheral temperature gradient
CVP	Central venous pressure
DAMP	Damage associated molecular patterns
dP <sub>max</sub>	Maximaler Druckanstieg in der Aorta
DSt	Down slope time
EKG	Elektrokardiogramm
EVLW	Extravaskuläres Lungenwasser
FiO <sub>2</sub>	inspiratorische Sauerstofffraktion
GCS	Glasgow Coma Scale
GEDV	Global enddiastolisches Volumen
GEDVI	Global enddiastolischer Volumenindex
H	Höhe in cm
HF	Herzfrequenz
HR	Heart Rate
HZV	Herzzeitvolumen
IFN	Interferon
IL-	Interleukin-
ITBV	Intrathorakales Blutvolumen
ITTV	Intrathorakales Thermovolumen
K	Kelvin

KG	Körpergewicht
kg	Kilogramm
$K_x$	Konstante
LIDCO™	Lithium Dilution Cardiac Output
LLOA	Lower level of agreement
LOA	Level of agreement
LVEDA	Left ventricular enddiastolic area
M	Masse in kg
m	Meter
MAD	Mittel Arterieller Druck
MAP	Mean Arterial Pressure
Max	Maximum
min	Minute
Min	Minimum
MTt	Mean transit time
MVO <sub>2</sub>	Myocardial Volume Oxgen
NO	Stickstoff
PAK	Pulmonalarterienkatheter
PAMP	Pathogen associated molecular patterns
PaO <sub>2</sub>	Sauerstoffpartialdruck im arteriellen Blut
PAOP	Pulmonary artery occlusion pressure
PAP	Pulmonary Arterial Pressure
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PAVR	Pulmonary Arterial Vascular Resistance
PAWP	Pulmonary arterial wedge pressure
PBV	Pulmonales Blutvolumen
PCV	Packed red cell volume
PE	Percentage error
PEEP	Pulmonary endexpiratory pressure
PiCCO	Pulse contour cardiac output
PLR	Passive leg raising
$P_{\text{mean}}$	Mittlerer arterieller Druck
PP	Pulse Pressure
PPV	Pulse Pressure Variation
ProAqt™	Techlogie der unkalibrierten Pulskontur-analyse von der Firma Pulsion medical systems
PVPI	Pulmonary Venous Pressure Index
PVR	Pulmonal vaskuläre Resistenz
ROC	Receiver Operating Characteristics
RSVT	Respiratory systolic variation test
RVEDV	Rechtsventrikuläres Enddiastolisches Volumen
SAPS	Simplified Acute Physiology Score II
ScvO <sub>2</sub>	Zentralvenöse Sauerstoffoxygenierung
SD	Standardabweichung
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment Score
SP	Systolic pressure
SPV	Systolic pressure variation

SV	Schlagvolumen/Storke volume
SvO <sub>2</sub>	Peripher venöse Sauerstoffoxygenierung
SVR	Systemic Vascular Resistance
SVRI	Systemic Vascular Resistance Index
SVV	Stroke Volume Variation
TEE (TÖE)	Transesophageal echocardiography/Transösophageale Echokardiografie
T <sub>H</sub>	T-Helferzellen
TISS-28	Therapeutic Intervention Scoring System 28
TNF	Tumornekrosefaktor
T <sub>x</sub>	Temperatur (Oberflächentemperatur)
ULOA	Upper Level of Agreement
V.	Vena
V. jug. ext.	Vena jugularis externa
V. sub.	Vena subclavia
VHF	Vorhofflimmern
VO <sub>2</sub>	Aufgenommene Sauerstoffmenge
VolumeView/EV1000™	Edwards Lifescience™ Technologie der TPTD
VTI	Velocity Time Integral
ZVD	Zentralvenöser Druck

## II. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Hämodynamische Veränderungen der häufigsten Schockformen (Goljan, 2014, p. 124 ).....	15
Tabelle 2 Surrogatemarkers des Hämodynamischen Monitoring (modifiziert nach: Huber und Rockmann, 2008).....	19
Tabelle 3 Kontinuierliche und diskontinuierliche Verfahren des hämodynamischen Monitorings.....	27
Tabelle 4 Direkte Messgrößen des PAK (Boldt <sup>7</sup> et al. 2007, p.77 ).....	31
Tabelle 5 Reasons why use of pulmonary artery catheter has decreased (Vincent, 2011).....	34
Tabelle 6 Deskriptive Statistik Patienten, Diagnosen, Intensiv- und Pflegescores ....	63
Tabelle 7 Blutgasanalyse und Laborparameter .....	64
Tabelle 8 Temperaturen und Temperaturdifferenzen (CPTG).....	65
Tabelle 9 Beatmungsformen, ZVK-Lokalisation, Katecholamintherapie und hämodynamische Parameter .....	66
Tabelle 10 Übersicht Korrelationen CI-TD mit PCCI-PiCCO .....	66
Tabelle 11 Übersicht Korrelationen CI-TD mit CI-PAQ.....	68
Tabelle 12 Korrelationen CI-TD vs. PCCI-PiCCO bzw. CI-PAQ bei kritischen Grenzwerten des CI-TD .....	71
Tabelle 13 Ergebnisse ROC-Analyse CI-TD vs. PCCI-PiCCO bei CI-TD < 2.5 L/min/m <sup>2</sup> bzw. > 5 L/min/m <sup>2</sup> .....	74
Tabelle 14 Ergebnisse ROC-Analyse CI-TD vs. CI-PAQ bei CI-TD < 2.5 L/min/m <sup>2</sup> bzw. > 5 L/min/m <sup>2</sup> .....	78
Tabelle 15 CI-TD vs. PCCI-PiCCO und CI-PAQ bei kritischen Grenzwerten des SVRI-TD.....	79
Tabelle 16 Korrelation der Temperaturen, Temperaturgradienten und biometrischen Daten mit dem CI-TD .....	83
Tabelle 17 Multiple lineare Regression Cl <sub>BT-1</sub> .....	84
Tabelle 18 Ergebnisse ROC-Analyse CI-TD vs. Cl <sub>BT-1</sub> bei CI-TD < 2.5 L/min/m <sup>2</sup> bzw. > 5 L/min/m <sup>2</sup> .....	86
Tabelle 19 Multiple lineare Regression Cl <sub>BT-2</sub> .....	86
Tabelle 20 Ergebnisse ROC-Analyse CI-TD vs. Cl <sub>BT-2</sub> bei CI-TD < 2.5 L/min/m <sup>2</sup> bzw. > 5 L/min/m <sup>2</sup> .....	88
Tabelle 21 Multiple lineare Regression Cl <sub>BT-3</sub> .....	88

Tabelle 22 Ergebnisse ROC-Analyse CI-TD vs. $CI_{BT-3}$ bei $CI-TD < 2.5 \text{ L/min/m}^2$ bzw. $> 5 \text{ L/min/m}^2$ .....	90
Tabelle 23 Multiple lineare Regression $CI_{BT-4}$ .....	91
Tabelle 24 Ergebnisse ROC-Analyse CI-TD vs. $CI_{BT-4}$ bei $CI-TD < 2.5 \text{ L/min/m}^2$ bzw. $> 5 \text{ L/min/m}^2$ .....	92
Tabelle 25 Multiple lineare Regression $CI_{\text{Notfall}}$ .....	93
Tabelle 26 Ergebnisse ROC-Analyse CI-TD vs. $CI_{\text{Notfall}}$ bei $CI-TD < 2.5 \text{ L/min/m}^2$ bzw. $> 5 \text{ L/min/m}^2$ .....	94
Tabelle 27 Korrelation nach Spearman des CI-TD mit neu generierten Herzindexprädiktoren $CI_{PAQ-X}$ .....	96
Tabelle 28 Multiple lineare Regression $CI_{PAQ-BT-1}$ .....	96
Tabelle 29 Ergebnisse ROC-Analyse CI-TD vs. $CI_{PAQ-BT-1}$ bei $CI-TD < 2.5 \text{ L/min/m}^2$ bzw. $> 5 \text{ L/min/m}^2$ .....	97
Tabelle 30 Multiple lineare Regression $CI_{PAQ-BT-2}$ .....	98
Tabelle 31 Ergebnisse ROC-Analyse CI-TD vs. $CI_{PAQ-BT-2}$ bei $CI-TD < 2.5 \text{ L/min/m}^2$ bzw. $> 5 \text{ L/min/m}^2$ .....	99
Tabelle 32 Multiple lineare Regression $CI_{PAQ-BT-3}$ .....	100
Tabelle 33 Ergebnisse ROC-Analyse CI-TD vs. $CI_{PAQ-BT-3}$ bei $CI-TD < 2.5 \text{ L/min/m}^2$ bzw. $> 5 \text{ L/min/m}^2$ .....	101
Tabelle 34 Multiple lineare Regression $CI_{PAQ-BT-4}$ .....	103
Tabelle 35 Ergebnisse ROC-Analyse CI-TD vs. $CI_{PAQ-BT-4}$ bei $CI-TD < 2.5 \text{ L/min/m}^2$ bzw. $> 5 \text{ L/min/m}^2$ .....	103
Tabelle 36 Multiple lineare Regression $CI_{PAQ-\text{Notfall}}$ .....	103
Tabelle 37 Ergebnisse ROC-Analyse CI-TD vs. $CI_{PAQ-\text{Notfall}}$ bei $CI-TD < 2.5 \text{ L/min/m}^2$ bzw. $> 5 \text{ L/min/m}^2$ .....	105
Tabelle 38 Korrelationskoeffizient Rho nach Spearman CI-TD vs. CI-PAQ bzw. $CI_{\text{Gen}}$ .....	109
Tabelle 39 Ergebnisse ROC-Analyse CI-TD vs. $CI_{\text{Gen}}$ [oben] und CI-TD vs. CI-PAQ [unten] bei $CI-TD < 2.5 \text{ L/min/m}^2$ bzw. $> 5 \text{ L/min/m}^2$ .....	109
Tab. 40 Korrelationskoeffizient Rho nach Spearman CI-TD vs. CI-PAQ bzw. $CI_{\text{Val}}$ 113	
Tabelle 41 Ergebnisse ROC-Analyse CI-TD vs. $CI_{\text{Val}}$ [oben] und CI-TD vs. CI-PAQ [unten] bei $CI-TD < 2.5 \text{ L/min/m}^2$ bzw. $> 5 \text{ L/min/m}^2$ .....	113
Tabelle 42 Übersicht klinischer Studien des ProAqt™ .....	122

### III. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Inflammatory Response (Harrison's Principle of Internal Medicine 17. Aufl., 2008 p. 1691 <sup>2</sup> ).....	14
Abbildung 2 Vicious Circle of shock (Harrison's Principle of internal medicine, 17. Aufl., 2008, p. 1689 <sup>1</sup> ).....	14
Abbildung 3 Pathophysiologische Mechanismen des Schocks (Vincent et al. 2013, p. 1728).....	17
Abbildung 4:Volumenreagibilität in Abhängigkeit der kardialen Pumpleistung (Janssens <sup>13</sup> , Kluge 2015, p114 ).....	23
Abbildung 5 Schlagvolumenvarianz und Pulsepressurevariation (Janssens <sup>14</sup> , Kluge, 2015, p. 115).....	24
Abbildung 6 Benefits and Drawbacks of clinical Risk Stratification (Sevransky <sup>18</sup> , 2009, p. 236).....	26
Abbildung 7 Indikatorverdünnungskurve (von Hintzenstern <sup>21</sup> et al. 2013, p. 28).....	30
Abbildung 8 Zusammenhang der Fläche unter der Thermodilutionskurve und dem HZV (www.pulsion.de <sup>25</sup> ,PiCCOTechnologie.ppt, Folie 10).....	30
Abbildung 9 Druckverhältnisse während der Anlage des PAK (Leuwer et al. 2013, p. 61).....	32
Abbildung 10 Schema eines 4-Lumigen PAK (Larsen 2009, p. 58).....	33
Abbildung 11 Oben: Thermodilutionskurve Unten: logarithmierte Thermodilutionskurve mit mean transit Time (mtT) und Downslopetime (dst) (Sakka <sup>1</sup> et al. 2012, p. 349).....	36
Abbildung 12 Schematische Darstellung der Mischkammern des kardiopulmonalen Systems (modifiziert nach Sakka et al. 2012, p 349).....	37
Abbildung 13 Schematische Darstellung der Volumina des Pulmonalen Thermovolumen (modifiziert nach Sakka <sup>16</sup> et al. 2012, p. 349).....	38
Abbildung 14 Schematische Darstellung der beteiligten Volumina des transthorakalen Blutvolumens (modifiziert nach Sakka et al. 2012, p. 349) .....	38
Abbildung 15 Schematische Darstellung des Extravaskulären Lungenwassers (modifiziert nach Sakka et al. 2012, p. 349) .....	39
Abbildung 16 Integral der Pulskonturanalyse ( <a href="http://www.pulsion.de">http://www.pulsion.de</a> <sup>27</sup> , PiCCOTechnologie.ppt, Folie 23).....	42
Abbildung 17 Bioimpedanzkardiographie (Kronberg <sup>16</sup> , 2007, p. 695).....	48
Abbildung 18 Impedanz-Kardiogramm (Yancy <sup>24</sup> et al. 2003, p. 249).....	48

Abbildung 19 Braun™ ThermoScan Pro 4000 (www.welchallyn.de <sup>29</sup> ) .....	50
Abbildung 20 Thermofocus™ 01500A3 (www.tecnimed.it <sup>30</sup> ).....	50
Abbildung 21 PiCCO™-Monitor [© Bastian Brandt].....	54
Abbildung 22 ProAqt™-Sensor (PV8810) (unten) und des PiCCO™ (oben) [© Bastian Brandt].....	55
Abbildung 23 Zeitintervalle und Ablauf einer Messreihe.....	55
Abbildung 24 Scoring-Systeme zur täglichen Erhebung (Brenck <sup>9</sup> et al., 2008, p. 192) .....	59
Abbildung 25 Korrelation nach Spearman: CI-TD vs. PCCI-PiCCO .....	67
Abbildung 26 Korrelation nach Spearman CI-TD vs. PCCI-PiCCO (Median aus 8 Messungen/Patient) .....	67
Abbildung 27 Bland-Altman-Diagramm: CI-TD vs. PCCI-PiCCO .....	68
Abbildung 28 Korrelation nach Spearman CI-TD vs. CI-PAQ.....	69
Abbildung 29 Bland-Altman-Diagramm: CI-TD vs. CI-PAQ .....	69
Abbildung 30 Korrelation nach Spearman : CI-TD vs. CI-PAQ.....	70
Abbildung 31 Korrelation nach Spearman: CI-TD vs. PCCI-PiCCO bei CI-TD > 5 L/min/m <sup>2</sup> .....	71
Abbildung 32 Korrelation nach Spearman: CI-TD vs. PCCI-PiCCO bei CI -TD < 2.5 L/min/m <sup>2</sup> .....	72
Abbildung 33 Bland-Altman-Diagramm: CI-TD vs. PCCI-PiCCO bei CI-TD > 5 L/min/m <sup>2</sup> .....	72
Abbildung 34 Bland-Altman-Diagramm: CI-TD vs. PCCI-PiCCO bei CI-TD < 2.5 L/min/m <sup>2</sup> .....	73
Abbildung 35 Korrelation nach Spearman: CI-TD vs. PCCI-PiCCO bei C-TD zw. 2.5 - 5 L/min/m <sup>2</sup> .....	73
Abbildung 36 Bland-Altman-Diagramm: CI-TD vs. PCCI-PiCCO bei CI-TD zw. 2.5 und 5 L/min/m <sup>2</sup> .....	74
Abbildung 37 ROC-Analyse CI-TD < 2.5 L/min/m <sup>2</sup> [links] und bei > 5 L/min/m <sup>2</sup> [rechts] für PCCI-PiCCO .....	74
Abbildung 38 Korrelation nach Spearman: CI-TD vs. CI-PAQ bei CI-TD > 5 L/min/m <sup>2</sup> .....	75
Abbildung 39 Bland-Altman-Diagramm: CI-TD vs. CI-PAQ bei CI-TD > 5 L/min/m <sup>2</sup> ..	76
Abbildung 40 Korrelation nach Spearman: CI-TD vs. CI-PAQ bei CI-TD < 2.5 L/min/m <sup>2</sup> .....	76

Abbildung 41 Korrelation nach Spearman: CI-TD vs. CI-PAQ bei CI-TD zw. 2.5 und 5 L/min/m <sup>2</sup> .....	77
Abbildung 42 Bland-Altman-Diagramm: CI-TD vs. CI-PAQ bei CI-TD zw. 2.5 und 5 L/min/m <sup>2</sup> .....	77
Abbildung 43 ROC-Analyse CI-TD < 2,5 L/min/m <sup>2</sup> [links] und bei > 5 L/min/m <sup>2</sup> [rechts] für CI-PAQ.....	78
Abbildung 44 Korrelation nach Spearman: CI-TD vs. PCCI-PiCCO bei SVRI -TD < 1700 dyn*s*cm <sup>-5</sup> *m <sup>2</sup> .....	79
Abbildung 45 Bland-Altman-Diagramm CI-TD vs. PCCI-PiCCO bei SVRI-TD < 1700 dyn*s*cm <sup>-5</sup> *m <sup>2</sup> .....	80
Abbildung 46 Korrelation nach Spearman: CI-TD vs. PCCI-PiCCO bei SVRI-TD > 1700 dyn*s*cm <sup>-5</sup> *m <sup>2</sup> .....	80
Abbildung 47 Bland-Altman-Diagramm CI-TD vs. PCCI-PiCCO™ bei SVRI-TD > 1700 dyn*s*cm <sup>-5</sup> *m <sup>2</sup> .....	81
Abbildung 48 Korrelation nach Spearman: CI-TD vs. CI-PAQ bei SVRI-TD < 1700 dyn*s*sec*cm <sup>-5</sup> *m <sup>2</sup> .....	81
Abbildung 49 Bland-Altman-Diagramm: CI-TD vs. CI-PAQ bei SVRI-TD < 1700 dyn*s*sec*cm <sup>-5</sup> *m <sup>2</sup> .....	82
Abbildung 50 Korrelation nach Spearman: CI-TD vs. CI-PAQ bei SVRI-TD > 1700 dyn*s*sec*cm <sup>-5</sup> *m <sup>2</sup> .....	82
Abbildung 51 Korrelation nach Spearman: CI-TD vs. Cl <sub>BT-1</sub> .....	85
Abbildung 52 Bland-Altman-Diagramm: CI-TD vs. Cl <sub>BT-1</sub> .....	85
Abbildung 53 ROC-Analyse CI-TD < 2.5 L/min/m <sup>2</sup> [links] und > 5 L/min/m <sup>2</sup> [rechts] für Cl <sub>BT-1</sub> .....	86
Abbildung 54 Korrelation nach Spearman: CI-TD vs. Cl <sub>BT-2</sub> .....	87
Abbildung 55 Bland-Altman-Diagramm: CI-TD vs. Cl <sub>BT-2</sub> .....	87
Abbildung 56 ROC-Analyse CI < 2.5 L/min/m <sup>2</sup> [links] und > 5 L/min/m <sup>2</sup> [rechts] für Cl <sub>BT-2</sub> .....	88
Abbildung 57 Korrelation nach Spearman: CI-TD vs. Cl <sub>BT-3</sub> .....	89
Abbildung 58 Bland-Altman-Diagramm: CI-TD vs. Cl <sub>BT3</sub> .....	89
Abbildung 59 ROC-Analyse CI-TD < 2.5 L/min/m <sup>2</sup> [links] und > 5 L/min/m <sup>2</sup> [rechts] für Cl <sub>BT-3</sub> .....	90
Abbildung 60 Korrelation nach Spearman: CI-TD vs. Cl <sub>BT-4</sub> .....	91
Abbildung 61 Bland-Altman-Diagramm: CI-TD vs. Cl <sub>BT-4</sub> .....	92

Abbildung 62 ROC-Analyse CI -TD < 2.5 L/min/m <sup>2</sup> [links] und > 5 L/min/m <sup>2</sup> [rechts] für CI <sub>BT-4</sub> .....	92
Abbildung 63 Korrelation nach Spearman: CI-TD vs. CI <sub>Notfall</sub> .....	93
Abbildung 64 Bland-Altman-Diagramm: CI-TD vs. CI <sub>Notfall</sub> .....	94
Abbildung 65 ROC-Analyse CI -TD < 2.5 L/min/m <sup>2</sup> [links] und > 5 L/min/m <sup>2</sup> [rechts] für CI <sub>Notfall</sub> .....	94
Abbildung 66 Übersicht ROC-Analyse für CI-TD < 2.5 L/min/m <sup>2</sup> [links] und > 5 L/min/m <sup>2</sup> [rechts] für die Herzindexprädiktoren im Vergleich zum PCCI-PiCCO und CI-PAQ.....	95
Abbildung 67 Korrelation nach Spearman: CI-TD vs. CI <sub>PAQ-BT-1</sub> .....	96
Abbildung 68 Bland-Altman-Diagramm: CI-TD vs. CI <sub>PAQ-BT-1</sub> .....	97
Abbildung 69 ROC-Analyse CI-TD < 2.5 L/min/m <sup>2</sup> [links] und > 5 L/min/m <sup>2</sup> [rechts] für CI <sub>PAQ-BT-1</sub> .....	97
Abbildung 70 Korrelation nach Spearman CI-TD vs. CI <sub>PAQ-BT-2</sub> .....	98
Abbildung 71 Bland-Altman-Diagramm: CI-TD vs. CI <sub>PAQ-BT-2</sub> .....	99
Abbildung 72 ROC-Analyse CI-TD <2.5 L/min/m <sup>2</sup> [links] und >5L/min/m <sup>2</sup> [rechts] für CI-PAQ <sub>BT-2</sub> .....	99
Abbildung 73 Korrelation nach Spearman CI-TD vs CI <sub>PAQ-BT-3</sub> .....	100
Abbildung 74 Bland-Altman-Diagramm: CI-TD vs. CI <sub>PAQ-BT-3</sub> .....	101
Abbildung 75 ROC-Analyse CI-TD < 2.5L/min/m <sup>2</sup> [links] und > 5L/min/m <sup>2</sup> [rechts] für CI-PAQ <sub>BT-3</sub> .....	101
Abbildung 76 Korrelation nach Spearman CI-TD vs. CI <sub>PAQ-BT-4</sub> .....	102
Abbildung 77 Bland-Altman-Diagramm: CI-TD vs. CI <sub>PAQ-BT-4</sub> .....	102
Abbildung 78 ROC-Analyse CI-TD < 2.5L/min/m <sup>2</sup> [links] und > 5 L/min/m <sup>2</sup> [rechts] bei CI-PAQ <sub>BT-4</sub> .....	103
Abbildung 79 Korrelation nach Spearman CI-TD vs. CI <sub>PAQ-NF</sub> .....	104
Abbildung 80 Bland-Altman-Diagramm CI-TD vs. CI <sub>PAQ-NF</sub> .....	104
Abbildung 81 ROC-Analyse CI-TD < 2.5 L/min/m <sup>2</sup> [links] und > 5 L/min/m <sup>2</sup> [rechts] für CI <sub>PAQ-Notfall</sub> .....	105
Abbildung 82 ROC-Analyse bei CI-TD < 2.5 L/min/m <sup>2</sup> [links] und > 5 L/min/m <sup>2</sup> [rechts] .....	105
Abbildung 83 Gruppierung für die externe Validierung.....	106
Abbildung 84 Korrelation nach Spearman CI-TD vs. CI <sub>Gen</sub> .....	107
Abbildung 85 Bland-Altman-Diagramm CI-TD vs. CI <sub>Gen</sub> .....	108

Abbildung 86 Korrelation nach Spearman CI-PAQ vs. CI-TD [innerhalb der Generierungsgruppe] .....	108
Abbildung 87 Bland-Altman-Diagramm CI-PAQ vs. CI-TD [innerhalb der Generierungsgruppe] .....	109
Abbildung 88 ROC-Analyse bei CI-TD < 2.5 L/min/m <sup>2</sup> [links] und > 5 L/min/m <sup>2</sup> [rechts]. Nur für den CI <sub>Gen</sub> [oben] und im Vergleich mit dem CI-PAQ [unten] ...	110
Abbildung 89 Korrelation nach Spearman CI-PAQ vs. CI-TD [innerhalb der Validierungsgruppe] .....	111
Abbildung 90 Bland-Altman-Diagramm CI-PAQ vs. CI-TD [innerhalb der Validierungsgruppe] .....	111
Abbildung 91 Korrelation nach Spearman CI-TD vs. CI <sub>Val</sub> .....	112
Abbildung 92 Bland-Altman Diagramm CI-TD vs. CI <sub>Val</sub> .....	112
Abbildung 93 ROC-Analyse bei CI-TD < 2.5 L/min/m <sup>2</sup> [links] und > 5 L/min/m <sup>2</sup> [rechts]. Nur für den CI <sub>Val</sub> [oben] und im Vergleich mit dem CI-PAQ [unten] ....	113
Abbildung 94 Alternative causes for variation in skin temperature (Schey et al. 2010) .....	126

# 1 Einleitung

## 1.1 Schock: Formen und Folgen

Besteht bei einem Menschen eine akute Verschlechterung des Herzzeitvolumens hat dies eine verminderte Durchblutung vitaler Organe zur Folge. Die minderperfundierten Organe erhalten zu wenig Sauerstoff, bzw. das Herz-Kreislaufsystem kann dem Organ nicht mehr die notwendige Menge an Sauerstoff zur Verfügung stellen. Der Körper versucht die Defizite zu kompensieren, indem er das zur Verfügung stehende Volumen umverteilt. Dies gelingt z.B. durch Vasokonstriktion der peripheren Gefäße. Einen Großteil des Volumens verwendet der Körper für die Durchblutung der überlebenswichtigen Organe: Gehirn und Herz. Brechen auch die Kompensationsmechanismen im Verlauf zusammen, führt das Missverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und -nachfrage unweigerlich zum Untergang des Gewebes. Ohne Intervention endet dieser Zustand meist im Multiorganversagen und damit mit dem Tod des Menschen. Der beschriebene Zustand wird allgemein als Schock bezeichnet.

Die Diagnose des Schocks beruht auf klinischen, hämodynamischen sowie biochemischen Veränderungen (Vincent et al. 2013). Pathophysiologisch fallen im Körper u.a. durch die Sauerstoffunterversorgung unterschiedliche Botenstoffe (DAMPs= „damage associated molecular patterns“) an, die zu einer Aktivierung des inerten Immunsystems führen. Es kommt im Verlauf zu einem Wechselspiel zwischen Pro- und Anti-inflammatorischen Reaktionsmustern (Uhle et al. 2015) (vgl. Abb. 1). Dieser Zustand mündet in einem sich selbstunterhaltenden Kreislauf, der auch als Circulus vitiosus bezeichnet wird (vgl. Abb.2). Die Gewebshypoxie hat eine Zunahme der anaeroben Glykolyse zur Folge. Dieser Prozess mündet wiederum in einer Kumulation von Lactat mit konsekutiver Lactat-Azidose (Beckers, Rossaint, 2014).

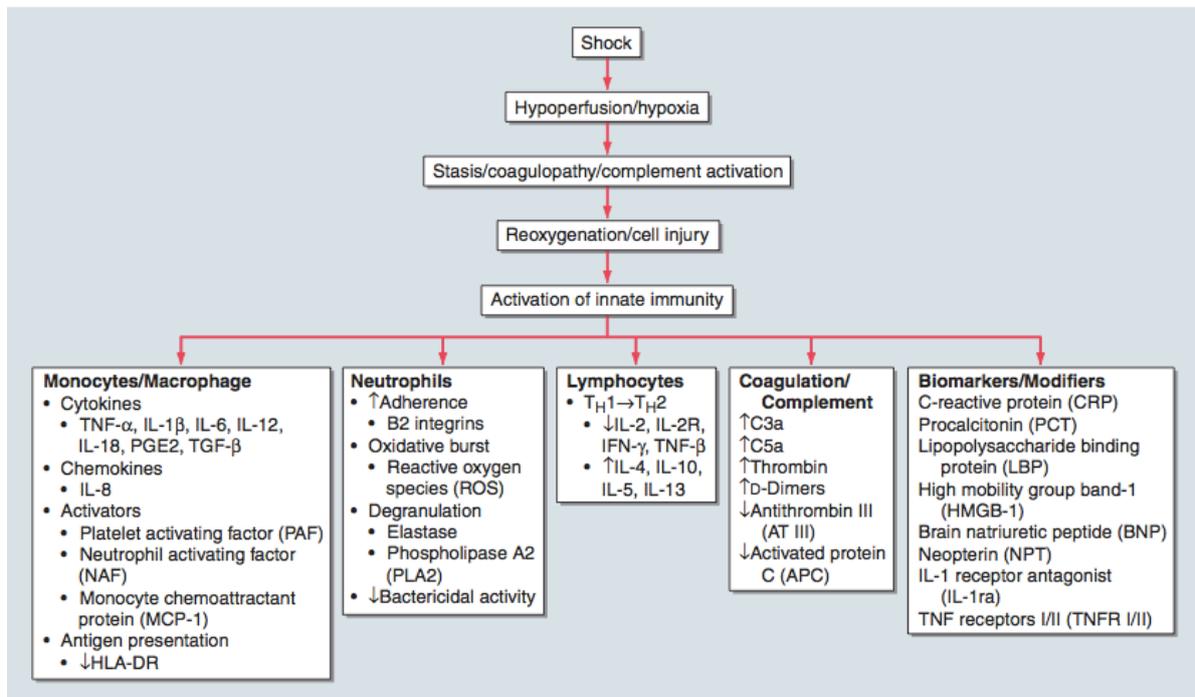


Abbildung 1 Inflammatory Response (Harrison’s Principle of Internal Medicine 17. Aufl., 2008 p. 1691<sup>2</sup>)

Man unterscheidet vier pathophysiologische Mechanismen, die einem Schock zu Grunde liegen können, wobei im Verlauf häufig eine Kombination der unterschiedlichen Entitäten vorliegt (Weil, Shubin 1972). Unterschieden werden folgende Zustände: hypovoläme Faktoren (aufgrund von internem oder externem Verlust des intravasalen Volumens), kardiogene Ursachen (aufgrund einer akuten Einschränkung der Ejektionsfraktion z.B. rhythmogener oder ischämischer Genese), distributive Faktoren (z.B. aufgrund von Anaphylaxie oder Sepsis), sowie obstruktive Faktoren (z.B. Lungenarterienembolie, hämodynamisch relevanter Perikarderguss) (Vincent et al. 2013) (vgl. auch Abb. 3 [S.17]). Schätzungsweise ein Drittel der Patienten in Europa,

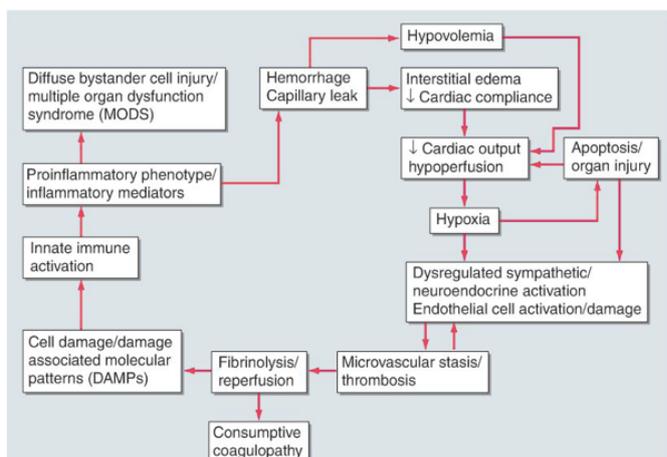


Abbildung 2 Vicious Circle of shock (Harrison’s Principle of internal medicine, 17. Aufl., 2008, p. 1689<sup>1</sup>)

welche eine intensivmedizinische Behandlung benötigen, erleiden eine Form des Schocks. Dabei ist der septische Schock, eine Form des distributiven Schocks, die häufigste Form (Sakr et al. 2006).

Da der Zustand des Schocks ohne rechtzeitige Einleitung von Therapiemaßnahmen eine hohe Letalität aufweist, besteht das Ziel darin die Diagnose frühzeitig zu stellen. Tab.

1 gibt lediglich die häufigsten Formen des Schocks und die damit einhergehenden Veränderungen einiger Parameter wieder.

Primäres diagnostisches Mittel eines jeden Arztes ist eine detaillierte Anamnese sowie körperliche Untersuchung. Da die Erhebung der Anamnese bei Patienten in solch kritischem Zustand meist deutlich erschwert ist, gibt die körperliche Untersuchung erste wichtige Informationen über die hämodynamischen Verhältnisse. Vier Organsysteme zeigen dabei frühzeitig hinweisende Veränderungen. Durch die periphere Vasokonstriktion zeigt sich eine blasse, kühle, feuchte Haut in fortgeschrittenen Phasen ebenfalls mit Marmorierung. Gegenteilig verhält es sich jedoch im Falle eines septischen Schocks, wo sich initial eine Mediator vermittelte (vornehmlich NO) Vasodilatation mit warmer, feuchter Haut zeigt. (Titheradge 1999).

Schockform	HZV	SVR	LVEDP	MVO2
Hypovoläm	↓	↑	↓	↓
Kardiogen	↓	↑	↑	↓
Endotoxisch (septisch)	↑	↓	↓	↑

**Tabelle 1 Hämodynamische Veränderungen der häufigsten Schockformen (Goljan, 2014, p. 124 )**

Durch die Verringerung der renalen Perfusion kann es zu einer Oligo- oder Anurie kommen. Die zerebrale Hypoxie bedingt Verwirrheitszustände und Desorientiertheit (Vincent et al. 2012). Die Herzfrequenz, der Hautturgor, der Feuchtigkeitsstatus von Zunge sowie wenige Laborparameter geben erste Hinweise auf den Volumenstatus eines Patienten, sind jedoch weder spezifisch noch sensitiv. Ein extravaskuläres Volumendefizit wird erst sichtbar, wenn dieses eine Menge von 10% des Körpergewichts überschreitet (Vincent , Weil 2006).

Da lange vor einer einsetzenden Symptomatik bereits eine deutliche Instabilität des Kreislaufs und des Flüssigkeitshaushalts bestehen kann, welche bei der körperlichen Untersuchung nicht erfasst wird, ist eine apparative Diagnostik hilfreich.

Standardmäßig werden bei einem Patienten sowohl in der Notaufnahme als auch auf der Normalstation eine Reihe an Parametern erfasst, welche einen ersten Überblick über die Kreislaufsituation geben und als Basismonitoring bezeichnet werden. Dazu gehört die Erhebung der Vitalparameter wie Blutdruck, Herz- sowie Atemfrequenz, Herzrhythmus, Temperatur (meist aurikulär) sowie die periphere Sauerstoffsättigung. Dabei ist zu beachten, dass ein Großteil der hierfür verwendeten Verfahren störanfällig ist. Wird auf der peripheren Station häufig selbst das Basismonitoring lediglich

intermittierend verwendet um einen Trend zu erfassen, steht bei der Überwachung kritisch kranker Patienten die kontinuierliche Überwachung im Vordergrund. Wird durch einen Arzt die Indikation zur kontinuierlichen Überwachung gestellt, findet diese in der Regel auf der Intensivstation statt. Um eine lückenlose Überwachung zu gewährleisten wird ein erweitertes hämodynamisches Monitoring benötigt.

Im Laufe der letzten Jahrzehnte ist die Liste der Verfahren und damit auch der zu erfassenden Parameter stetig gewachsen. Die unterschiedlichen Faktoren der Hämodynamik eines kritisch kranken Patienten ausreichend präzise abzubilden stellt hohe Ansprüche an eine Technologie. Bisher konnte dabei kein allgemeiner Goldstandard gefunden werden. Die Ursachen sind vielfältig. Neben Fragen wie der allgemeinen Verfügbarkeit, der technischen Reliabilität, der Präzision und dem zusätzlichen Informationsgewinn spielt auch die Invasivität und damit assoziierte Folgen für den Patienten eine entscheidende Rolle.

Betrachtet man z.B. den zentralvenösen Katheter (ZVK), welcher regelmäßig Verwendung bei intensivpflichtigen Patienten findet, steigt beispielsweise die Infektionsrate für den Patienten mit der Anzahl der zuführenden Schenkel des Katheters. Schätzungsweise kommt es in Westeuropa und den USA jährlich zu über 500.000 katheterassoziierten Infektionen. Dabei ist neben der Art des Katheters auch die Verweildauer von entscheidender Relevanz (Crump, Collignon, 2000).

Da heute eine Masse an Parametern mit unterschiedlichen Technologien erfassbar ist, ist es entscheidend den Fokus auf solche zu legen, die eine therapeutische Konsequenz haben.

Das Herzzeitvolumen bzw. der Herzindex (CI), also das ausgeworfene Blutvolumen pro Zeiteinheit bezogen auf die Körperoberfläche (in  $m^2$ ) ist dabei ein zentraler Parameter, da sich davon eine Reihe weiterer Parameter ableiten lassen. Für die Messung galt lange Zeit der Pulmonalkatheter als Goldstandard. Insbesondere das Auftreten von assoziierten Komplikationen sowie die komplexe Anlage führten zu einem Rückgang seiner Verwendung (Vincent, 2011). Ein weiterer Grund scheint jedoch ebenfalls die Entwicklung eines neuen Verfahrens zu sein. Das auf der Thermodilution basierende PiCCO-System scheint dem Pulmonalkatheter in der Erfassung des HZV überlegen zu sein (Boldt<sup>3</sup> et al. 2007). Darüber hinaus konnten mit fortschreitender Technik semi-invasive sowie nicht-invasive Techniken zur Messung und Überwachung des Herzzeitvolumens entwickelt werden. Eine der semi-invasiven Technologien ist der ProAqt™. Die Technologie basiert ebenfalls auf dem Verfahren

der Pulskonturanalyse, verwendet allerdings einen neuen Algorithmus und benötigt dabei lediglich einen peripheren arteriellen Zugang.

In den folgenden Kapiteln werden die unterschiedlichen Verfahren zur Erfassung des CI und der damit in Verbindung stehenden Messgrößen vorgestellt, wobei der Schwerpunkt auf die angewandten Verfahren der Thermodilution sowie der Pulskonturanalyse gelegt wird. Die Pulskonturanalyse ProAqt™ (PULSION Medical Systems SE, München) wird dabei der Pulskonturanalyse sowie der Transpulmonalen Thermodilution des PiCCO™ (PULSION Medical Systems SE, München) gegenübergestellt. Hierfür erfolgte die Erfassung von zentralen hämodynamischen Parametern durch beide Technologien.

Darüber hinaus sei der Zusammenhang von Körperoberflächentemperaturen und auch biometrischen Daten mit dem CI als gesondertes Verfahren erwähnt, welches nach Auswertung der Ergebnisse ein wichtiger Bestandteil des nicht-invasiven Monitorings darstellen könnte. Der Zugewinn dieser Informationen kann in diesem Fall ggf. die Genauigkeit bereits bestehender Technologien verbessern. Die Ergebnisse dieser Arbeit könnten daher einen wichtigen Beitrag für die Entwicklung einer optimalen Technologie zur Überwachung instabiler Patienten leisten.

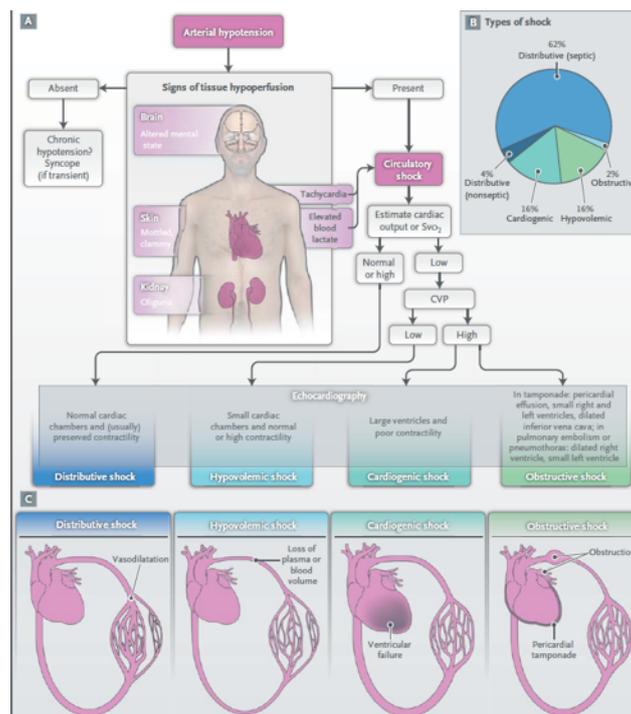


Abbildung 3 Pathophysiologische Mechanismen des Schocks (Vincent et al. 2013, p. 1728)

## 1.2 Erweitertes hämodynamisches Monitoring

Bei der Überwachung kritisch kranker Patienten reicht ein Basismonitoring meist nicht aus. Zeigen sich hier Veränderungen, welche eine Instabilität des Herz-Kreislauf-Systems vermuten lassen, stehen dem behandelnden Arzt im intensivmedizinischen Setting eine Vielzahl an Methoden für ein erweitertes hämodynamisches Monitoring zur Verfügung. Häufig nimmt dabei die Einschätzung des Volumenstatus sowie auch der Volumenreagibilität des Patienten eine zentrale Rolle ein. Die Volumenreagibilität beschreibt die Antwort des Herzens auf eine Erhöhung der Vorlast. In der Vergangenheit konnte gezeigt werden, dass durch ein erweitertes hämodynamisches Monitoring von Risikopatienten die zielgerichtete Therapie optimiert und hierdurch das Outcome verbessert werden kann (Kern, Schoemaker 2002; Gurgel, do Nascimento, 2011). Es konnte gezeigt werden, dass die durchschnittliche intensivmedizinische Aufenthaltsdauer mit Hilfe einer an hämodynamischen Parametern adaptierte Therapie deutlich verkürzt werden kann (Wakeling et al. 2005). Neben einem besseren Outcome für die betroffenen Patienten hat das auch wirtschaftliche Folgen.

Mit den heute zur Verfügung stehenden Techniken ist es möglich, eine Vielzahl an Parametern zu erfassen. Allerdings bedeutet ein erweitertes hämodynamisches Monitoring allein keine frühzeitige hämodynamische Stabilisierung (Takala et al. 2011). Das gewählte Verfahren sollte daher eine Abweichung des fokussierten Parameters mit hoher Wahrscheinlichkeit frühzeitig erkennen und sollte als Folge eine nutzwolle Änderung des Therapieschemas nach sich ziehen (Janssens et al. 2016).

Nachfolgend werden die einzelnen Verfahren sowie die zu ermittelnden Parameter näher erläutert. Dabei variieren abhängig von der Messtechnik der Invasivitätsgrad sowie die Menge der Parameter.

### 1.2.1 Wichtige hämodynamische Kenngrößen

Um ein adäquates hämodynamisches Monitoring zu gewährleisten ist die Erfassung bestimmter Kenngrößen notwendig. Dazu gehören: die Vorlast, die Herzfrequenz, die Kontraktilität und die Nachlast. Da ein anatomischer sowie physiologischer Zusammenhang zwischen Herz und Lunge besteht, ist es sinnvoll, darüber hinaus Parameter der pulmonalen Hämodynamik zu erfassen (Huber und Rockmann, 2008). Tabelle

2 gibt einen Überblick über die unterschiedlichen Surrogatemarken der verschiedenen Kenngrößen.

KENNGRÖÖE	SURROGATEMARKER	VOLUMENREAGIBILITÄT	INVASIVITÄT	ANWENDBARKEIT U. BEATMUNG
VORLAST/ VOLUMENREAGIBILITÄT	ZVD	-	Mittel	-
	PAWP	-	Hoch	-
	GEDV	-	Mittel	+
	ITBV		Mittel	
	LVEDA	-	Niedrig	+
	SPV		Mittel	+
	SVV	+	Mittel	+
	PPV	+	Mittel	+
	RSVT	n.a.		
KONTRAKTILITÄT	SV			
	HZV			
	dP <sub>max</sub>			
NACHLAST	MAP			
PULMONALE HÄMODYNAMIK	SVR			
	PAP			
	PAVR			
	EVLW			
	RVEDV		Hoch	+
	PVPI			

Tabelle 2 Surrogatemarken des Hämodynamischen Monitoring (modifiziert nach: Huber und Rockmann, 2008)

### 1.2.1.1 Das Herzzeitvolumen

Das Herzzeitvolumen stellt einen zentralen Parameter für die Überwachung der hämodynamischen Situation des kritisch Kranken dar (Cecconi et al. 2014). Das HZV ergibt sich aus dem Produkt von Schlagvolumen und der Herzfrequenz. Das Schlagvolumen ist das Volumen, welches das Herz pro Herzschlag auswirft.

$$HZV = SV \times HF$$

- HZV = Herzzeitvolumen [l/min]
- SV = Schlagvolumen [l]
- HF = Herzfrequenz [Schläge/t<sub>min</sub>]

Neben der Herzfrequenz und dem Schlagvolumen nehmen sowohl die Vorlast, welche als die Wandspannung des Myokards am Ende der Entspannungsphase der Diastole definiert ist, als auch die Nachlast Einfluss auf das Auswurfvolumen. Die Nachlast beschreibt dabei die vom Myokard aufzubringende Wandspannung, welche

zur Überwindung des enddiastolischen Aorten- bzw. pulmonalarteriellen Drucks notwendig ist. Nach dem Frank-Starling-Mechanismus erhöht sich das Auswurfvolumen mit Anstieg der enddiastolischen Wandspannung. Dies kann direkt durch eine erhöhte Vorlast oder indirekt über eine erhöhte Nachlast entstehen. Weiterhin spielen allerdings auch strukturelle Faktoren wie der Myokarddurchmesser, die Kontraktilität sowie der Herzrhythmus eine Rolle.

Das Herzzeitvolumen stellt eine „Kerngröße“ für die Ableitung vieler weiterer Parameter dar und ist darüber hinaus eine wichtige Messgröße für das Sauerstoffangebot (Boldt<sup>6</sup> et al. 2007). Die Größe des Herzzeitvolumens beträgt beim gesunden Erwachsenen in Ruhe ca. 4,5 – 6 L/min. Um einen präzisen Wert zu erhalten, empfiehlt es sich, das Herzzeitvolumen bezogen auf die Körperoberfläche anzugeben. Nach du Bois ergibt sich folgende Formel für die Körperoberfläche (DuBois D., DuBois E.F., 1915):

$$KÖF = 0,007184 \times M^2 \times M^{0,426} \times H^{0,725}$$

KÖF = Körperoberfläche [m<sup>2</sup>]  
M = Masse [kg]  
H = Körpergröße [cm]

Daraus ergibt sich für den Herzindex:

$$Herzindex = \frac{HZV}{KÖF}$$

Dabei verändert sich der Normwert des Herzindex im Laufe des Lebens. Er liegt bei Kindern im Alter von 7 Jahren bei ca. 4,5 L/min/m<sup>2</sup> und sinkt im Alter von 70 Jahren auf bis zu 2,5 L/min/m<sup>2</sup> (Sakka et al. 2013).

### 1.2.1.2 Die Vorlast

Betrachtet man Tab. 2 ist ersichtlich, dass die Liste der Parameter insbesondere im Bereich der Vorlast lang ist. Neben Drücken, Flächen und Volumina können ebenfalls dynamische Parameter (Variationen) ermittelt werden. Letztere lassen Rückschlüsse auf die Volumenreagibilität zu. Nicht alle Messgrößen sind in jeder Situation uneingeschränkt verwertbar. Auch wenn eine eindeutige Empfehlung für ein einzelnes Verfahren bisher nicht erteilt werden konnte, werden nach neuen Leitlinien zur hämodynamischen Überwachung in der internistischen Intensivmedizin bestimmte Verfahren präferiert (Janssens et al. 2016). So erhielt der ZVD, welcher mit Hilfe eines zentralen Venenkatheters üblicherweise am Übergang der V. cava sup. zum rechten Vorhof

gemessen wird, keine Empfehlung zur Abschätzung der kardialen Vorlast. Insbesondere für die Volumenreagibilität scheint der ZVD, kein verlässlicher Parameter zu sein (Broch et al. 2012).

Weiterhin wird auch der PAOP, welcher mit Hilfe eines spezifischen Pulmonalarterienkatheters (s.u.) gemessen wird und Aussagen über den Füllungsdruck des linken Vorhofs erlaubt, nicht weiter zur Einschätzung der kardialen Vorlast empfohlen (Janssens et al. 2016). Kumar et al. konnten weiterhin zeigen, dass weder der ZVD noch der PAOP bzgl. einer Vorhersage der Vorlast bei Veränderungen des Volumenstatus zuverlässige Parameter sind (Kumar et al. 2004). Da es sich sowohl beim ZVD als auch beim PAOP um Drücke handelt, zeigen beide Parameter eine hohe Störanfälligkeit bei intraabdominellen bzw. intrathorakalen Druckveränderungen. So sollte der PAOP beim maschinell beatmeten Patienten mit positiven PEEP nicht als Parameter zur Einschätzung der Vorlast herangezogen werden (Raper, Sibbald 1986).

Volumetrische Parameter wie der GEDVI (globaler enddiastolischer Volumenindex), welcher das gesamte enddiastolische Volumen des Herzens bezogen auf die Körperoberfläche in m<sup>2</sup> beschreibt, zeigen eine deutlich genauere Korrelation mit der tatsächlichen Vorlast, haben allerdings den Nachteil, dass zur Erfassung ein Invasives Verfahren benötigt wird (Michard et al. 2003). Auch volumetrische Parameter sollten idealerweise als Indices, also bezogen auf die Körperoberfläche in m<sup>2</sup> angegeben werden.

$$GEDVI = \frac{GEDV}{KÖF}$$

GEDVI	= Globaler enddiastolischer Volumenindex [ml/m <sup>2</sup> ]
GEDV	= Globales enddiastolisches Volumen [ml]
KÖF	= Körperoberfläche [m <sup>2</sup> ]

Die kontinuierliche Messung des GEDV erwies sich im Vergleich zum ZVD, zum PAOP sowie auch zum LVEDA (Leftventricular enddiastolic area), welche mit Hilfe der transösophagealen Echokardiografie (TEE/TÖE) erfasst werden kann, als deutlich zuverlässigerer Prädiktor für die Vorlast im präoperativen Setting von kardiochirurgischen Patienten (Wiesenack et al. 2005). Eine exakte Aussage über die Volumenreagibilität, also die kardiale Antwort auf eine Veränderung des intravaskulären Volumens, scheint dieser Wert jedoch nicht zuzulassen (Guerin et al. 2013). Für den globalen end-diastolischen Volumenindex werden dabei Normwerte von 680 – 800 ml/m<sup>2</sup> angegeben, welche nach Expertenmeinungen und auf Studien an gesunden

Probanden basieren. Die Angabe von Normwerten kann allerdings nicht als absoluter Wert betrachtet werden, da Sie sich abhängig von Faktoren wie Alter, Körpergröße und Geschlecht verändert. Die Einschränkung gilt dabei nicht alleine für den reinen Volumenwert, sondern ebenso für die Indices des Wertes (Wolf et al. 2009). Weiterhin zeigen sich bei kritisch kranken (insbesondere bei septischen) im Vergleich zu hämodynamisch stabilen Patienten deutlich höhere Werte und somit andere Referenzbereiche für den GEDI (Eichhorn et al. 2012).

### **1.2.1.3 Volumenreagibilität**

Die intravasale Volumen- und Flüssigkeitstherapie hat nicht nur im intensivmedizinischen Setting, sondern auch auf der peripheren Station einen hohen Stellenwert. Dabei stellt die Steuerung der Volumentherapie eine besondere Herausforderung dar. Primäres Ziel der Volumenersatztherapie ist die Stabilisierung der Makro- sowie Mikrozirkulation. Vor der parenteralen Flüssigkeitstherapie sollte allerdings sichergestellt werden, dass der Patient in der Lage ist adäquat auf eine Volumentherapie zu reagieren und folglich eine Stabilisierung der hämodynamischen Situation zu erwarten ist.

In einem Druck-Volumen-Diagramm kann in Anlehnung an den Frank-Starling-Mechanismus die Volumenreagibilität veranschaulicht werden (vgl. Abb 4). Im Bereich der ansteigenden Kurve ist der Patient volumenreagibel. Die Erhöhung des intravasalen Flüssigkeitsvolumens entweder intravenös oder durch „passive leg raising“ (PLR) im Sinne einer Autotransfusion führt zu einer physiologischen Zunahme des Schlagvolumens (Monnet et al. 2006).

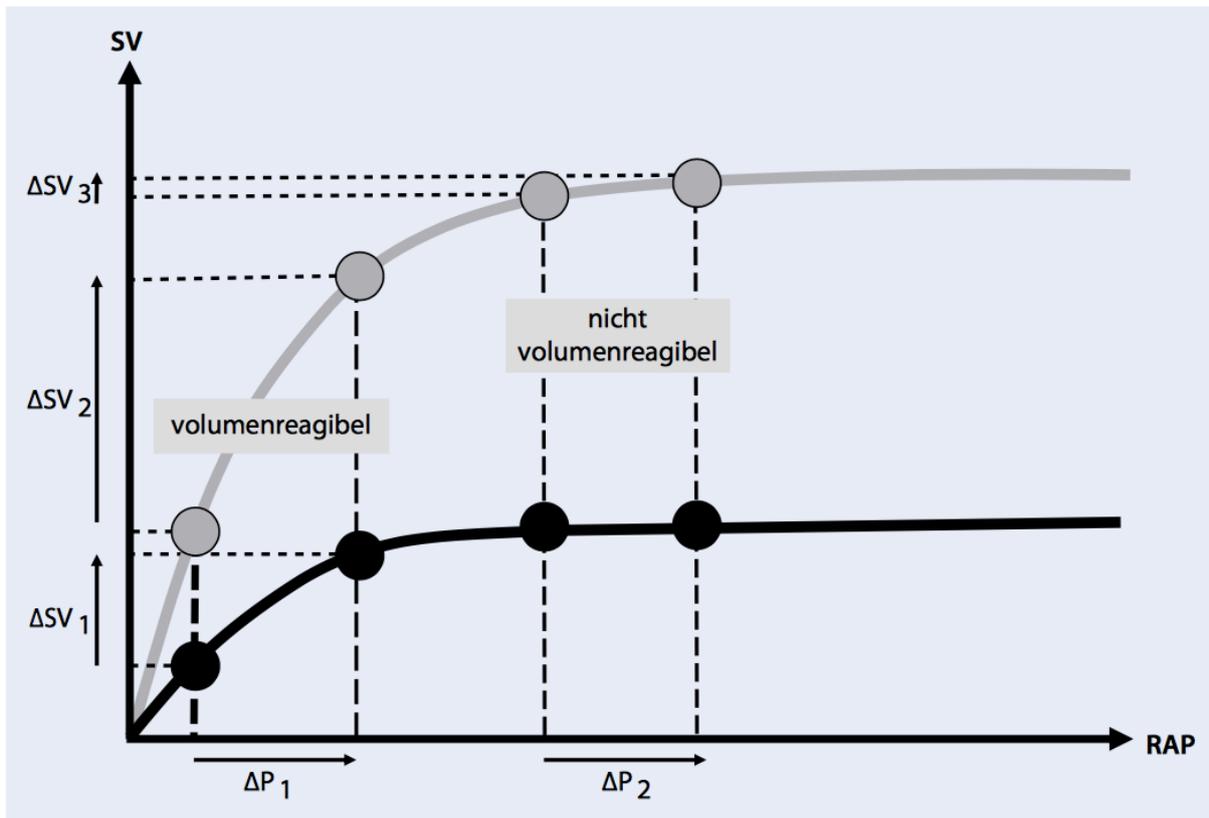


Abbildung 4: Volumenreagibilität in Abhängigkeit der kardialen Pumpleistung (Janssens<sup>13</sup>, Kluge 2015, p114)

Diesen Zusammenhang kann man sich beim maschinell beatmeten Patienten für die Bestimmung der Volumenreagibilität zu Nutze machen. Während der mechanischen Inspiration kommt es initial zu einem erhöhten Blutrückstrom zum linken Ventrikel und somit zu einer erhöhten linksventrikulären Vorlast. Folglich steigen sowohl das Schlagvolumen, der systolische Blutdruck als auch der Pulsdruck. Am Ende der Expiration erreichen die Vorlast, der Pulsdruck und der systolische Blutdruck ihr Minimum (Janssens<sup>12</sup>, Kluge, 2015). Die Schlagvolumen- (SVV) bzw. Pulsdruckvariation (PPV) gibt die Abweichung der Werte während des Atemzyklus wieder und zeigt deren prozentuale Abweichung von einem über einen Zeitraum von 30 Sekunden ermittelten Mittelwert auf (vgl. Abb. 5). Als volumenreagibel gelten dabei ein SVV >10%, eine PPV >13% und eine SPV > 10%.

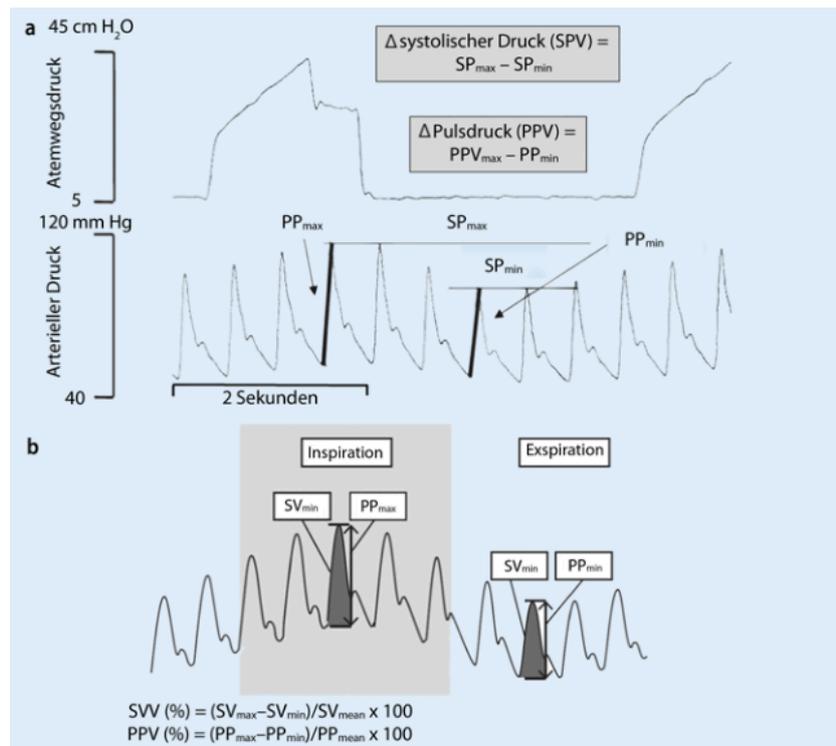


Abbildung 5 Schlagvolumenvarianz und Pulsepressurevariation (Janssens<sup>14</sup>, Kluge, 2015, p. 115)

Die SVV konnte anhand mehrerer Studien als zuverlässiger Prädiktor für die Volumenreagibilität in unterschiedlichen Settings identifiziert werden (Zhang et al. 2011; Marik et al. 2009; Hofer et al. 2005; Marx et al. 2004). Bezüglich der Fragestellung der Volumenreagibilität sollte den variablen Werten daher der Vorrang gegenüber statischer Parameter gegeben werden (Marx et al. 2014). Sowohl SVV als auch PPV sind jedoch lediglich bei mechanisch beatmeten Patienten verlässlich zu verwenden (Marik et al. 2009). Bei spontan atmenden Patienten besteht eine andere Herz-Lungen-Interaktion, da der Blutrückstrom während der Inspiration zunimmt und daher ein deutlich geringerer Einfluss auf die arterielle Druckkurve besteht (Janssens<sup>12</sup>, Kluge, 2015; Janssens, 2006).

Doch auch bei mechanisch beatmeten Patienten scheinen Voraussetzungen bzgl. des Tidalvolumens, des Aufzeichnungszeitpunkts sowie des Herzrhythmus für eine genaue Aussagekraft erfüllt sein zu müssen (Lansdorp et al. 2012). Insbesondere der Einfluss des Tidalvolumens auf die dynamischen Parameter (SVV, PPV und SPV) wurde in unterschiedlichen Publikationen bereits belegt (Kim, Pinsky, 2008; Charron et al. 2006). Eine Korrektur der Werte an das verwendete Tidalvolumen, wird in einigen Studien daher empfohlen (Lansdorp et al. 2012; Vistisen<sup>19</sup> et al. 2010; Vistisen<sup>20</sup> et al. 2010).

### 1.2.1.4 Die Nachlast

Die Nachlast ist definiert als die aufzubringende Wandspannung des Ventrikels, die während der Auswurfphase aufgebaut wurde. Nach dem Gesetz von Laplace ist die Wandspannung definiert als:

$$\text{Wandspannung} = \frac{(\text{Ventrikellinnendruck} \times \text{Ventrikelradius})}{\text{Ventrikelwanddicke}}$$

Im klinischen Alltag wird mit der Nachlast meist der Widerstand beschrieben, der durch das Herz in der Auswurfphase überwunden werden muss. Dabei wird der systemische vaskuläre Gefäßwiderstand (SVR) bzw. dessen Index (SVRI) als zentraler Wert für die Nachlast angesehen. Die Nachlast wird dabei durch unterschiedliche Faktoren wie kardiale Auswurfleistung, Ventrikel- sowie Myokarddurchmesser, Rigidität der Gefäße als auch Volumenstatus des Patienten beeinflusst (Boldt<sup>4</sup> et al. 2007). Der SVR ist eine errechnete Größe aus HZV, mittlerem arteriellem Druck (MAD) und ZVD und unterliegt somit ebenfalls deren Messfehleranfälligkeit. Der Normwert liegt für den SVR zwischen 800 – 1200 dyn\*s<sup>-1</sup>\*cm<sup>-5</sup> bzw. für den pulmonal vaskulären Widerstand (PVR) zwischen 120 – 250 dyn\*s<sup>-1</sup>\*cm<sup>-5</sup> (Michels, 2011).

$$SVR = (MAP - ZVD) / CO \times 80 \text{ [dyn} \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}\text{]}$$

SVR = systemvaskulärer Druck  
 MAP = mittlerer arterieller Druck  
 ZVD = zentralvenöser Druck  
 CO = Cardiac Output

Anknüpfend an das o.g. Beispiel kann die Situation verdeutlicht werden. Im Rahmen eines septischen Schocks kommt es initial zu einer peripheren Vasodilatation und somit zu einer Abnahme des mittleren arteriellen Drucks. Gleichzeitig steigt kompensatorisch das Herzzeitvolumen, um die periphere Perfusion aufrecht zu erhalten. Es kommt zu einem Abfall des SVR. Im klinischen Alltag wird der systemische Gefäßwiderstand besonders für die Steuerung des Katecholaminbedarfs herangezogen (Huber, Rockmann 2008).

## 1.3 Verfahren des Hämodynamischen Monitoring

### 1.3.1 Körperliche Untersuchung

Die körperliche Untersuchung eines Patienten ist das zentrale Handwerk eines jeden Arztes und ist im intensivmedizinischen Setting zur Entscheidung für ein erweitertes

hämodynamisches Monitoring relevant. So kann sich der behandelnde Arzt mit einfachen Mitteln und Handgriffen einen ersten Eindruck über den Status des Patienten verschaffen. Die körperliche Untersuchung hat trotz der fortgeschrittenen technischen diagnostischen Möglichkeiten einen hohen Stellenwert in der Diagnostik und sollte immer in Kontext mit erfassten Parametern betrachtet werden (Hillman et al. 2002). Dabei lassen trockene Schleimhäute, peripher kollaptische Venen, eine trockene Zunge sowie eine tachykarde Herzfrequenz a.E. an ein vermindertes intravasales Volumen denken. Zeigen sich hingegen gestaute Jugular- oder Zungenvenen, Unterschenkelödeme und Aszites, wird der behandelnde Arzt eine Volumenüberladung für wahrscheinlich halten. Weiterhin können mit Hilfe der Auskultation auch Verschiebungen von Flüssigkeit in den dritten Raum (z.B. Pleuraerguss) erfasst werden. Im Falle kritisch kranker Patienten sollte eine diagnostische Methode zügig die Frage nach hämodynamischer Instabilität, Risikostratifizierung und Therapieansprechen beantworten.

Bedarf es jedoch einer raschen Feinjustierung des Volumenhaushaltes und damit einer genauen Erfassung des Volumenstatus, stößt die körperliche Untersuchung an ihre Grenzen (Saugel et al. 2011; McGee et al. 1999).

Im Fall des Schocks kann durch die körperliche Untersuchung die Diagnosestellung und ggf. sogar die Risikoeinschätzung gelingen, allerdings erlaubt sie keine Einteilung der Entitäten (Beecher et al. 1947). Sie ist daher eine wichtige Entscheidungshilfe für den Einsatz invasiver Maßnahmen, wenn durch die körperliche Untersuchung selbst die oben genannten Fragen nicht zu beantworten sind. (Sevransky<sup>17</sup>, 2009).

**Table 1**

Benefits and Drawbacks Of Clinical Examination For Risk Stratification

Benefits	Drawbacks
Immediate Information Available	Cannot Distinguish Between Forms of Shock
Some Measures Validated for Risk Stratification	Many Measures Not Validated for Risk Stratification
Repeated Measures Feasible – Can Tailor Therapy to Results	Less emphasis placed on teaching clinical skills in many medical schools
Measurements Low Risk	
Skills are easily taught- do not require technical skills	

Abbildung 6 Benefits and Drawbacks of clinical Risk Stratification (Sevransky<sup>18</sup>, 2009, p. 236)

### 1.3.2 Messung des Herzzeitvolumens

Das Herzzeitvolumen stellt eine zentrale Größe der Kreislaufregulation dar und ist Grundlage des Cardiac Power Output und des Cardiac Power Index. Bei Patienten im kardiogenen Schock, bei denen im kurzen Zeitverlauf nach Aufnahme auf die Intensivstation ein niedriger CI ( $\leq 3 \text{ L/min/m}^2$ ) bzw. niedriger CPI ( $\leq 0.8 \text{ W/m}^2$ ) vorliegt, besteht ein direkter Zusammenhang mit einer erhöhten Mortalität (Torgersen et al. 2009). Ziel eines erweiterten hämodynamischen Monitorings ist es daher, den CO bzw. CI möglichst genau zu erfassen, da er für viele Fragestellungen als Zielgröße für das weitere Management herangezogen wird.

Man unterscheidet zwischen kontinuierlichen und diskontinuierlichen Messmethoden. Die folgenden Abschnitte sowie Tab. 3 sollen einen Überblick über die heute zur Verfügung stehenden Verfahren geben. Insbesondere soll auf die im Rahmen der Studie verwendete Methodik der Transpulmonalen Thermodilution sowie der Pulskonturanalyse eingegangen werden.

<i>Invasiv</i>	<i>Kontinuierliche Verfahren</i>	<i>Ver-</i> <i>Diskontinuierliche Verfahren</i>	<i>Invasiv</i>
-	Impedanzmessung	TEE	+
(+)	Ösophagus-Doppler	Fick'sches Prinzip	++
	<b>Arterielle Pulskonturanalyse</b>	<b>Indikatorverdünnungsmethode</b>	+
+	PiCCO	Farbverdünnungsmethode	+
+	LiDCO	Transpulmonale Thermodilution	++
(+)	ProAqt, FloTrac	Pulmonalarterielle Thermodilution	
-	Clearsight, BMEye, Cnap		

Tabelle 3 Kontinuierliche und diskontinuierliche Verfahren des hämodynamischen Monitorings

#### 1.3.2.1 Das Fick'sche Prinzip

Bereits im Jahre 1870 gelang dem Physiologen Adolf Fick die Entwicklung einer Methode zur Schätzung des Herzzeitvolumens, welches auf dem Prinzip der Indikatorverdünnungsmethode basiert. Diese postuliert, dass der Fluss eines von einem Organ aufgenommenen bzw. abgegebenen Indikators der Differenz der Indikatorflüsse im Einfluss bzw. Ausflusstrakt entspricht (Fick, 1870). Unter der Voraussetzung, dass

kein arterio-venöse Shunt besteht, kann Sauerstoff als Indikator zur Berechnung des Herzminutenvolumens dienen. Vereinfacht lässt sich das Herzminutenvolumen dann nach folgender Formel berechnen:

$$\text{Zeitvolumen} = \frac{\text{Indikatoraufnahme / Zeit}}{\text{arteriovenöse Konzentrationsdifferenz}}$$

Nimmt man nun Sauerstoff als Indikatorstoff, so ergibt sich für die Berechnung des Herzminutenvolumens folgende Formel:

$$\text{HZV} = \frac{\text{VO}_2 \text{ (ml/min)}}{\text{AVDO}_2 \text{ (ml/100ml)}} \text{ in l/min}$$

HZV = Herzminutenvolumen  
 VO<sub>2</sub> = aufgenommene Sauerstoffmenge  
 AVDO<sub>2</sub> = arteriovenöse Konzentrationsdifferenz

Ist die zuverlässige Bestimmung der durch die Lunge aufgenommenen Sauerstoffmenge nur durch die spirometrisch gemessene Differenz der inspirierten sowie expirierten Sauerstoffmenge möglich, bedient man sich aufgrund des hohen personellen sowie zeitlichen Aufwandes standardisierter Tabellen. Weiterhin ist das Ergebnis annäherungsweise abhängig von Alter, Geschlecht und Körperoberfläche zu berechnen.

$$\text{VO}_2 \text{ (Männer)} = \text{KO} \times (161 - \text{Alter} \times 0,54)$$

$$\text{VO}_2 \text{ (Frauen)} = \text{KO} \times (147,5 - \text{Alter} \times 0,47)$$

Für die Bestimmung der Sauerstoffdifferenz wird neben der arteriellen Sauerstoffsättigung, welche aus einem arteriellen peripheren Katheter relativ problemlos zu bestimmen ist, auch die gemischtvenöse Sättigung (ScvO<sub>2</sub>) benötigt, welche idealerweise aus der A. pulmonalis erfolgt und somit mit einem speziellen Katheter durchgeführt werden muss. Erfolgt die Entnahme zu weit peripher oder auf Ebene des rechten Vorhofs entstehen falsche Messergebnisse, welche schlussfolgernd das geschätzte Herzzeitvolumen verfälschen (Lapp 2014). Weitere Ungenauigkeiten ergeben sich aus der fehleranfälligen Messung des SO<sub>2</sub> selbst unter optimalen Voraussetzungen, welche folglich zu einer Streuung des errechneten AVDO<sub>2</sub> (Arterio-Venöse Sauerstoffkonzentrationsdifferenz) führen und somit ebenfalls das Ergebnis für das HZV negativ beeinflussen (Funk et al. 2009).

Insbesondere bei erhöhten inspiratorischen Sauerstoffkonzentrationen (paO<sub>2</sub> > 100mmHg) gewinnt auch das physikalisch gelöste O<sub>2</sub> zunehmend an Bedeutung, sodass das geschätzte HZV deutlich vom tatsächlichen HZV abweichen kann (Metzler, List, 2011).

### 1.3.2.2 Indikatorverdünnungsmethode

Die Indikatorverdünnungsmethode bedient sich der Methode des Fick'schen Prinzips. Dabei wird ein bestimmter Indikator vor dem Herzen in die Blutbahn injiziert und der Konzentrations- bzw. Temperaturunterschied postkardial gemessen. Dabei sollten die folgenden Voraussetzungen erfüllt sein:

- der Indikator sollte keine toxische Wirkung haben
- der Indikator sollte das intravasale Kompartiment nicht verlassen
- der Indikator sollte sich homogen mit dem Blutvolumen vermischen.

Weiterhin sollte ein Großteil des injizierten Indikators den peripheren Messpunkt vor Auftreten eines Rezirkulationsphänomens passiert haben (Hombach, Bartel, 2001). Höhergradige Klappenvitien und arterio-venöse Shunts können das Ergebnis entscheidend verfälschen. Verwendung finden dabei Farbstoffe als auch kalte und warme Lösungen, wobei bei Letzteren der gemessene Temperaturunterschied zur Berechnung des HZV herangezogen wird.

Steward gelang es bereits 1897 im Tierversuch mit Hilfe konstanter Infusion von Kochsalzlösung das Herzzeitvolumen zu bestimmen (Stewart 1897). Hamilton et al. führten im weiteren Verlauf wiederholte Testreihen mit Bolusinjektionen unterschiedlicher Indikatorsubstanzen zur Bestimmung des Herzzeitvolumens durch (Hamilton<sup>10</sup> et al. 1929; Kinsman, Moore, Hamilton<sup>11</sup>, 1929). Klinische Relevanz erlangte die Methode allerdings erst, als Kramer und Fox Indikatorlösungen beschrieben, welche unabhängig von der Sauerstoffsättigung gemessen werden konnten (Fox et al., 1957; Kramer, Ziegenrucker 1957; Jesch, Peter, 1982). Es gilt für die Berechnung des Herzzeitvolumens folgender Zusammenhang (Meier, Zierler, 1954):

$$\text{Volumen} = \text{Blutfluss} \times \text{mittlere Kreislaufzeit}$$

Nach Injektion des Indikators kommt es zu einer zunehmenden Verdünnung. Die grafische Erfassung der einzelnen Partikel am Messort ergibt einen typischen asymmetrischen Kurvenverlauf. (Abb. 7). Dabei stellt das erste Maximum die eigentliche Indikatorverdünnungskurve dar. Weitere Maxima entstehen durch Rezirkulation.

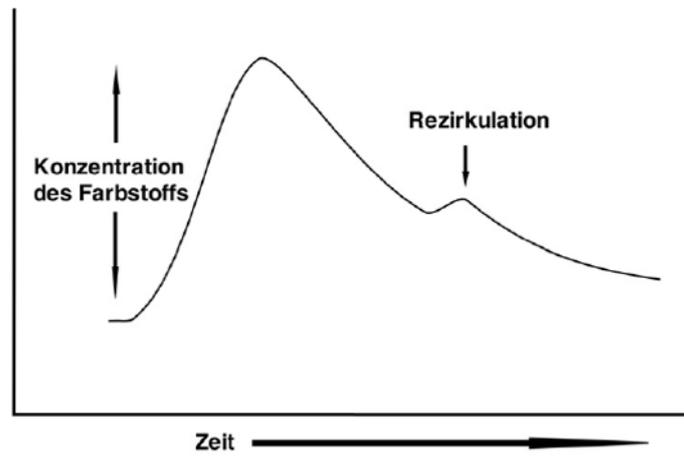


Abbildung 7 Indikatorverdünnungskurve (von Hintzenstern<sup>21</sup> et al. 2013, p. 28)

Das Herzzeitvolumen wird dabei nach folgender Formel berechnet:

$$\frac{I}{A} = \text{HZV}$$

*I* = Indikatorvolumen

*A* = Integral der Primärkurve

Neuere Verfahren verwenden als Indikator meist einen Kälte- oder Wärmebolus. Es handelt sich dabei um die Thermodilutionsmethode. Erstmals wurde dieses Verfahren 1954 beim Hund angewandt. George Fegler injizierte dabei venös ein vorgegebenes Volumen kalter Kochsalzlösung und detektierte den Temperaturunterschied pro Zeiteinheit durch eine arteriell einliegende Thermistorsonde. (Fegler, 1954). Die grafische Darstellung entspricht der Indikatorverdünnungskurve.

Das HZV ist dabei umgekehrt proportional zur Fläche unter der Kurve. Je größer das HZV, desto kleiner ist der Temperaturabfall und desto kleiner ist daher die Fläche unter der Kurve (vgl. Abb. 8).

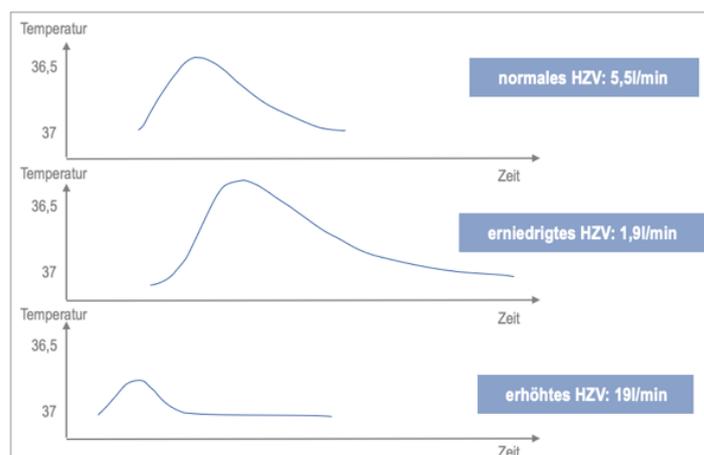


Abbildung 8 Zusammenhang der Fläche unter der Thermodilutionskurve und dem HZV (www.pulsion.de<sup>25</sup>,PiCCOTechnologie.ppt, Folie 10)

Da das Herzzeitvolumen atmungsabhängigen Schwankungen unterliegt, wird die Durchführung von 3 – 5 Einzelmessungen empfohlen, welche im Anschluss gemittelt werden (von Hintzenstern<sup>22</sup>, 2013).

Das Thermodilutionsverfahren unterscheidet je nach Injektionslokalisation die pulmonalarterielle von der transpulmonalen Thermodilution. Da es bei der transpulmonalen Thermodilution zu einer verlängerten Passage des Indikators durch die Lungenstrombahn kommt, erscheint der Kurvenverlauf im Vergleich zur pulmonalarteriellen Thermodilutionskurve verspätet, flacher und protrahiert. Durch die örtlich und zeitlich verlängerte Passage unterliegen die Messergebnisse der transpulmonalen Thermodilution im Mittel weniger den durch den Atemzyklus physiologisch entstehenden Schwankungen (Spiegel, Hoefft 1998).

In den folgenden Kapiteln werden die verschiedenen Verfahren, welche sich der beschriebenen Techniken bedienen, genauer erläutert. Der Schwerpunkt liegt hier auf dem Verfahren der transpulmonalen Thermodilution, welches in der vorliegenden Studie als Referenzverfahren verwendet wurde.

### 1.3.2.3 Pulmonalarterienkatheter

Der Pulmonalarterienkatheter erlangte 1970 erstmals klinisch - praktische Relevanz (Swan, Ganz et al. 1970). Einige Parameter lassen sich direkt mit dem PAK messen und liefern darüber hinaus die Grundlage zur Errechnung weiterer Größen (vgl. Tabelle 4). Voraussetzung ist ein arterieller Katheter zur invasiven Blutdruckmessung.

<i>Parameter</i>	<i>Normbereich</i>
<i>Mittlerer Zentraler Venendruck (ZVD)</i>	0 – 8 mmHg
<i>Mittlerer rechtsatrialer Druck</i>	0 – 8 mmHg
<i>Rechtsventrikulärer Druck</i>	
- <i>Systolisch/diastolisch</i>	15 – 30/0 – 8 mmHg
<i>Pulmonalarterielle Druck</i>	
- <i>systolisch/diastolisch</i>	15 – 30/4 – 12 mmHg
- <i>Mitteldruck</i>	9 – 16 mmHg
<i>Mittlerer pulmonalarterieller Verschlussdruck</i>	2 – 12 mmHg
<i>Herzzeitvolumen</i>	Variabel
<i>Gemischtvenöse Sauerstoffsättigung</i>	75 %
<i>Rechtventrikuläre Ejektionsfraktion</i>	40 – 50 %
<i>Körperkerntemperatur</i>	36,5 – 37,5 °C

**Tabelle 4 Direkte Messgrößen des PAK (Boldt<sup>7</sup> et al. 2007, p.77 )**

Um eine akkurate Messung der jeweiligen Parameter zu gewährleisten, ist eine optimale Lage der Katheterspitze essentiell. Die Anlage des PAK erfolgt daher unter Kontrolle der Druckverhältnisse (vgl. Abb. 9) über die V. sub. oder die V. jug. ext. Die Punktionsstelle hat Einfluss auf die Komplikationsrate (Parianti et al. 2015).

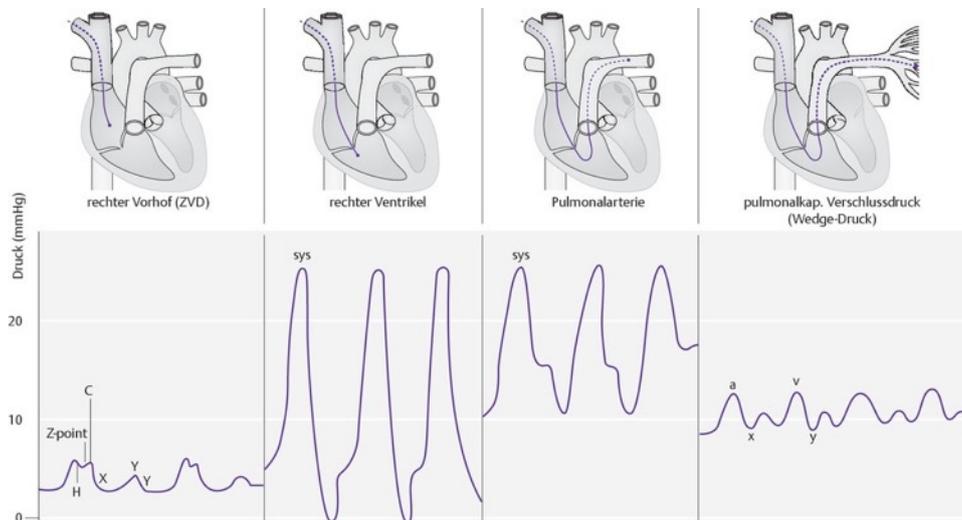
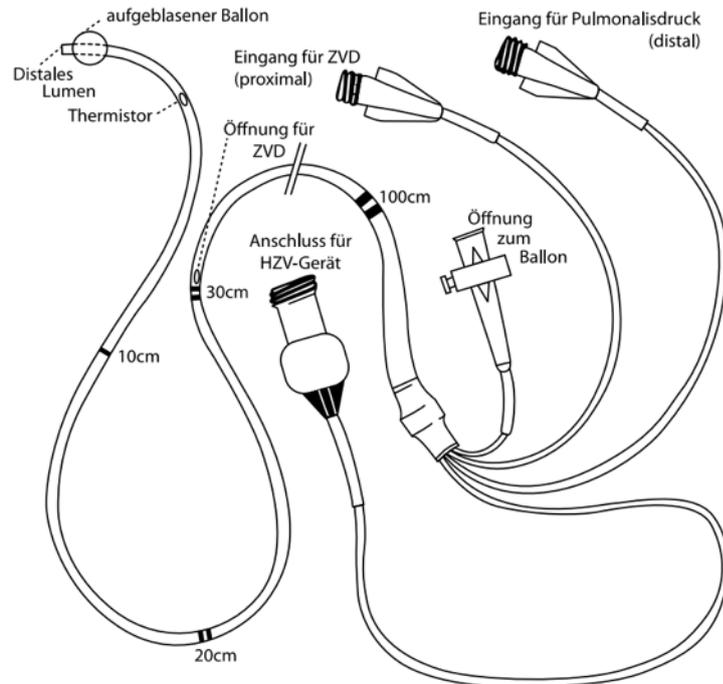


Abbildung 9 Druckverhältnisse während der Anlage des PAK (Leuwer et al. 2013, p. 61)

Für die Messung des Herzzeitvolumens verwendet der PAK die Technik der pulmonalarteriellen Thermodilution. Dafür besitzt der distale Schenkel des Katheters einen Thermistor (vgl. Abb. 10), welcher den Wechsel der Bluttemperatur misst, an einen angeschlossenen Computer weiterleitet und aufzeichnet. Hierfür wird ein bekanntes Volumen einer kalten Flüssigkeit, üblicherweise 10ml einer 4-8 °C kalten physiologischen Kochsalzlösung, injiziert. Der Temperaturverlauf wird gegen die Zeit in ein Achsendiagramm aufgetragen und ergibt einen typischen Kurvenverlauf. Das Herzzeitvolumen wird dabei über die Stewart-Hamilton-Gleichung berechnet und ergibt sich aus der Fläche unter der Kurve, welche sich umgekehrt proportional zum Herzzeitvolumen verhält.

$$Q = \frac{V (TB - T1) K1 \times K2}{fD \int TB(t) dt}$$

- Q = Herzzeitvolumen
- V = injiziertes Volumen
- TB = Bluttemperatur
- T1 = Injektattemperatur
- K1+K2 = Berechnungs- und Computerkonstanten
- TB(t) = Wechsel der Bluttemperatur als eine Funktion der Zeit



**Abbildung 10** Schema eines 4-Lumigen PAK (Larsen 2009, p. 58)

Neben der Messung über die Bolusinjektion besteht über einen speziellen PAK ebenfalls die Möglichkeit einer semi-kontinuierlichen Erfassung des Herzzeitvolumens. Dabei wird über eine Heizspirale etwa 20 cm proximal der Katheterspitze das Blut intermittierend erhitzt und der Temperaturunterschied nach erneutem Abkühlen an der Katheterspitze registriert und über diesen das HZV berechnet. Die Ergebnisse beider Techniken korrelieren dabei miteinander (Thrush et al. 1995). Aufgrund einer untersucherbedingten Fehleranfälligkeit sollte der Anwender Erfahrung im Umgang dieses Verfahrens haben (Squara et al. 2002).

Obwohl der PAK weiterhin häufig im hämodynamischen Monitoring verwendet wird, konnte bisher kein positiver Effekt bzgl. der Mortalität bewiesen werden (Sandham et al. 2003). Allerdings hat sein Einsatz weder einen negativen Einfluss auf die Behandlungsdauer noch auf die Morbidität (Koo et al. 2011). Da die bettseitige Anlage des PAKs ein invasives Verfahren darstellt und erhebliche Komplikationen beinhalten kann, sollte er nur nach genauer Nutzen/Risikoabwägung verwendet werden. Zu den häufigsten Komplikationen zählen u.a. lokale Hämatome, Arrhythmien und Infektionen (Pinsky, Vincent 2005) Statistisch gesehen ist die Frequenz des Einsatzes des PAK allerdings von 2002 bis 2006 um 10% gesunken (Vincent, 2011) (vgl. hierzu auch Tabelle 4). Der aktuelle Nutzen und der gerechtfertigte Einsatz des PAK kann nicht endgültig beantwortet werden und wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Es bleibt allerdings festzuhalten, dass sein Einsatz speziellen Patientenkollektiven und

Fachbereichen vorbehalten bleiben sollte und die Interpretation der Messwerte nur von mit der Untersuchungsmethode vertrautem Personal durchgeführt werden darf (Vincent et al. 2008; Marik, 2013).

---

#### **Reasons why use of the pulmonary artery catheter has decreased**

---

##### **Bad reasons**

**Randomized controlled trials have failed to demonstrate a clinical benefit**

**A good clinician does not need this additional information**

**It is fashionable to follow the trend**

##### **Less bad reasons**

**Other less invasive techniques have become available**

**ScvO<sub>2</sub> monitoring reduces the need for pulmonary artery catheter-derived SvO<sub>2</sub>**

**Reduced use below a minimum number increases risks associated with its use**

##### **Good reasons**

**The pulmonary artery catheter was overused in patients who clearly would not benefit**

**More widespread use of echocardiography has decreased the need**

**Financial rewards and medicolegal issues have been revisited**

---

Tabelle 5 Reasons why use of pulmonary artery catheter has decreased (Vincent, 2011)

### **1.3.2.4 Pulse Contour cardiac output - PiCCO™**

Der PiCCO™ verwendet für die Berechnung des Herzzeitvolumens ebenfalls das Verfahren der Thermodilution. Allerdings unterscheidet sich die Lokalisation der Thermistorsonden. Da die Flüssigkeit sowohl das Herz als auch die gesamte Lungenstrombahn passiert, bezeichnet man Sie auch als transkardiopulmonale Thermodilution. Dabei wird sowohl ein zentralvenöser als auch ein arterieller Katheter benötigt, welche beide über einen integrierten Thermistor verfügen. Für die Bestimmung des Herzzeitvolumens wird ein vorgegebenes Volumen einer gekühlten (4-8 °C) Kochsalzlösung rasch über den ZVK injiziert. Die Temperatur der isotonischen Kochsalzlösung wird über den integrierten Thermistor des ZVK detektiert. Das vorgegebene Volumen durchläuft anschließend den rechten Vorhof und den rechten Ventrikel, gelangt über die Pulmonalgefäße in den linken Vorhof und in den linken Ventrikel, um schließlich von dort in den Körperkreislauf ausgeworfen zu werden. Durch den in der A. femoralis einliegenden arteriellen Katheter erfolgt die erneute Temperatureaufzeichnung. Der entsprechende Temperaturunterschied, welcher sich durch das Verteilungsvolumen ergibt, wird in einem Diagramm gegen die Zeit aufgetragen (vgl.

Abb. 8, Kap.1.3.2.2). Das Herzzeitvolumen wird über eine modifizierte Stewart-Hamilton-Gleichung berechnet.

$$HZV = \frac{m_0 \times k_{Inj}}{\int_0^{\infty} -DT(t)dt}$$

$HZV$  = Herzzeitvolumen

$m_0$  = applizierte Kältemenge

$\int_0^{\infty} -DT(t)dt$  = Fläche unter der Thermodilutionskurve

Dabei ergibt sich für die applizierte Kältemenge  $m_0$ :

$$m_0 = (T_{Blut} - T_{Inj}) \times (V_{Inj} - V_{Tot})$$

$k_{Inj}$  = Injektatkonstante

$V_{Tot}$  = Kathetertotraumvolumen

$T_{Blut}$  = Bluttemperatur

$T_{Inj}$  = Injektattemperatur

In unterschiedlichen Studien erwies sich der PiCCO in der Genauigkeit der Erhebung des Herzindex als gleichwertig gegenüber dem Pulmonalarterienkatheter (Della Rocca et al. 2003; Della Rocca et al. 2002; Wiesenack et al. 2001; Sakka et al. 2000).

Neben dem PiCCO™ bedient sich auch der VolumeView/EV1000™ des Herstellers Edwards Lifescience der transpulmonalen Thermodilution. Die Qualität der Messergebnisse bzgl. des Herzzeitvolumens sowie weiterer volumetrischer Parameter ist mit denen des PiCCO™ gleichzusetzen (Kiefer et al. 2012).

Ein Vorteil des PiCCO™-Systems liegt sicher in der Validierung auch in der Pädiatrie in Fällen, in denen die Anlage eines Pulmonalarterienkatheters als zu riskant eingestuft wird, auf ein erweitertes hämodynamisches Monitoring jedoch nicht verzichtet werden kann (Spiegel, Hoeft 1998; Murdoch et al. 1995). Zudem sind für seine Verwendung ausschließlich Katheter notwendig, die bei einem Großteil kritisch kranker Patienten auf der Intensivstation ohnehin indiziert sind.

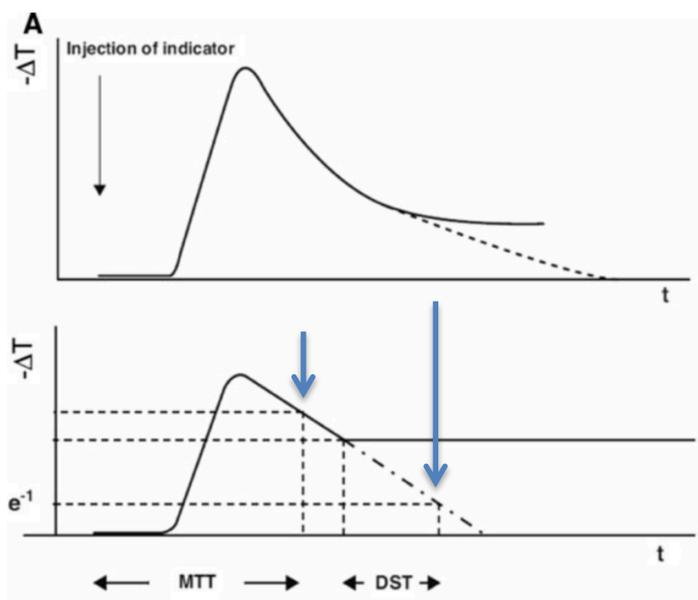
#### **1.3.2.4.1 Weitere durch die transpulmonale Thermodilution zu erfassenden Werte und deren Interpretation**

Neben der diskontinuierlichen Erfassung des HZV besteht die Möglichkeit der Bestimmung von Flüssigkeitsvolumina in den unterschiedlichen Kompartimenten des Körpers sowie des extravaskulären Lungenwassers. Hierfür ist die Analyse der logarithmierten Thermodilutionskurve notwendig. Zwei wichtige Zeitintervalle können aus der Kurve abgelesen werden.

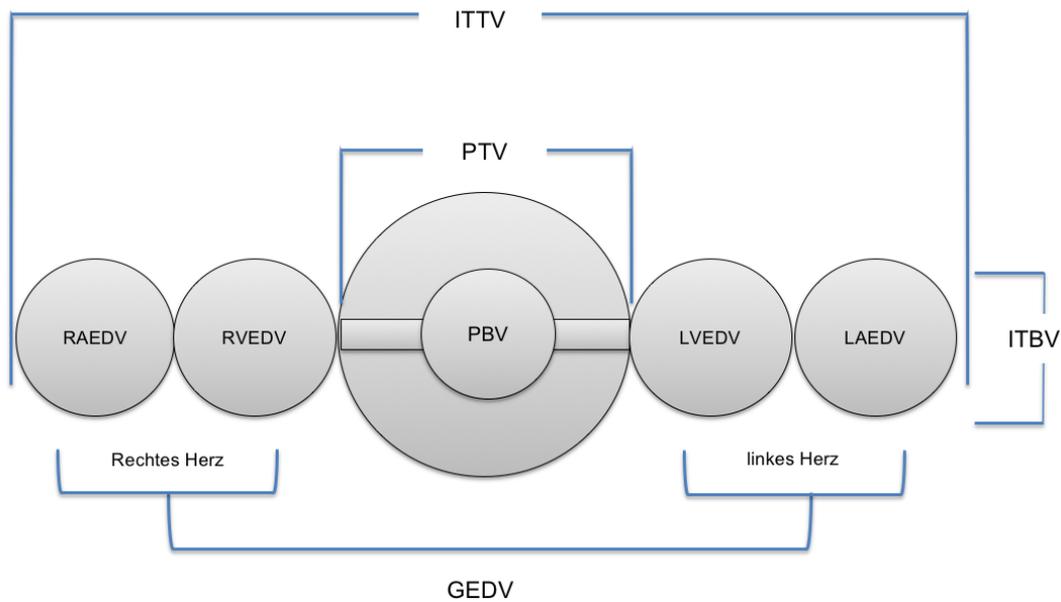
Das Erste ist die „mean transit time“. Sie beschreibt das Zeitintervall zwischen Injektion des Indikators und dem Punkt an dem die Kurve auf 75% ihres Maximums abgefallen ist. Die Konzentration des Indikators wird über das Volumen des Herzkreislaufsystems über eine bestimmte Zeit verteilt. Die Transitzeit beschreibt also die Zeit, die ein einzelner Indikatorpartikel von der Injektionsstelle bis zur Detektionsstelle benötigt. Jeder Indikatorpartikel hat seine individuelle Durchgangszeit. Durch Bildung des Mittelwertes aller Durchgangszeiten erhält man die mittlere Durchgangszeit (MTt).

Die exponentielle Abfallzeit (downslope time, DSt) wird erfasst, indem der logarithmierte Temperaturverlauf der Thermodilutionskurve gegen die linear skalierte Zeit aufgetragen wird (vgl. Abbildung 8). Die DSt ist die Zeit, in der die Thermodilutionskurve von 75% ihres Maximums auf 25% ihres Maximums abfällt (www.maquet.com<sup>26</sup>, abgerufen am 22.06.2018). Nach Newman et al. lässt sich über die DSt bei mehreren in Reihe geschalteten Kompartimenten das Volumen des größten Kompartiments über das Mischverhältnis des Indikators berechnen. Voraussetzung ist ein konstanter Fluss in allen Kompartimenten (Newman et al. 1951).

Mit Hilfe der DSt sowie der MTt lassen sich eine Reihe weiterer hämodynamischer Parameter berechnen. Dabei sollten zunächst alle Kompartimente, welche der Indikator durchläuft bzw. welche am Wärmeaustausch teilnehmen, betrachtet werden (vgl. Abb. 11).



**Abbildung 11** Oben: Thermodilutionskurve Unten: logarithmierte Thermodilutionskurve mit mean transit Time (mtT) und Downslopetime (dst) (Sakka<sup>1</sup> et al. 2012, p. 349)



**Abbildung 12 Schematische Darstellung der Mischkammern des kardiopulmonalen Systems (modifiziert nach Sakka et al. 2012, p 349)**

*RAEDV* = rechtsatriales enddiastolisches Volumen  
*RVEDV* = rechtsventrikuläres enddiastolisches Volumen  
*LVEDV* = linksventrikuläres Enddiastolisches Volumen  
*LAEDV* = linksatriales enddiastolisches Volumen  
*EVLW* = Extravaskuläres Lungenwasser  
*PBV* = Pulmonales Blutvolumen  
*ITBV* = Intrathorakales Blutvolumen  
*ITTV* = Intrathorakales Thermovolumen  
*GEDV* = globales enddiastolisches Volumen

Folgende Parameter können aus den oben genannten Volumina und Zeitintervallen berechnet werden:

- Intrathorakales Thermovolumen (ITTV)
- Intrathorakales Blutvolumen (ITBV)
- Pulmonales Thermovolumen (PTV)
- Globalenddiastolisches Volumen (GEDV)
- Extravaskuläres Lungenwasser (EVLW)

Über das Produkt aus HZV und der mittleren Durchlaufzeit kann das gesamte vom Indikator durchströmte Volumen berechnet werden und umfasst GEDV, PBV sowie das extravaskuläre Lungenwasser (vgl. Abb. 12). Letzteres wird nicht vom Indikator durchflossen, nimmt aber durch Diffusion am Wärmeaustausch teil.

$$ITTV = HZV \times MTt$$

Den größten Anteil am ITTV nimmt das pulmonale Volumen ein. Dabei ist das PBV vom PTV zu unterscheiden. Letzteres beinhaltet auch Flüssigkeiten außerhalb der Gefäße.

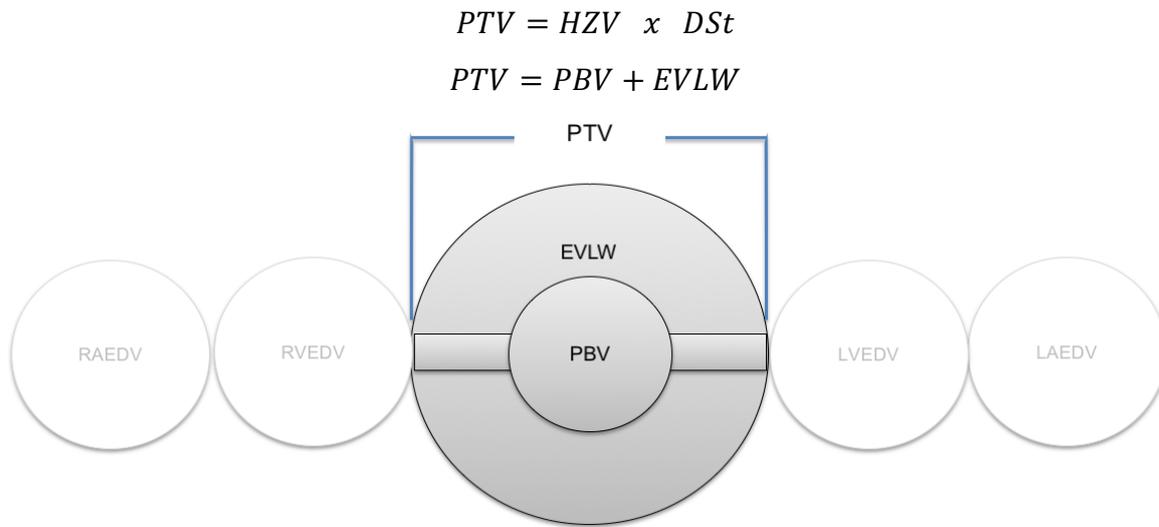


Abbildung 13 Schematische Darstellung der Volumina des Pulmonalen Thermovolumen (modifiziert nach Sakka<sup>16</sup> et al. 2012, p. 349)

Das PTV bildet die Grundlage für die Bestimmung des GEDV, welches als wichtiger Parameter zur Einschätzung der Vorlast dienen kann (vgl. Kapitel 1.2.1.2). Es gilt folgender Zusammenhang:

$$GEDV = ITTV - PTV$$

$$GEDV = (HZV \times MTt) - (HZV \times DSt)$$

Weiterhin dient auch das Intrathorakale Blutvolumen als Vorlastparameter. Dieses ist jedoch direkt nur über ein aufwendiges und kostenintensives Doppelindikatorverfahren erfassbar. Sakka et al. konnten allerdings zeigen, dass sich das ITBV ausreichend genau durch das Produkt aus GEDV und dem Faktor 1,25 abschätzen lässt (Sakka et al. 2000). Es ergibt sich daher folgender Zusammenhang:

$$ITBV = GEDV \times 1,25$$

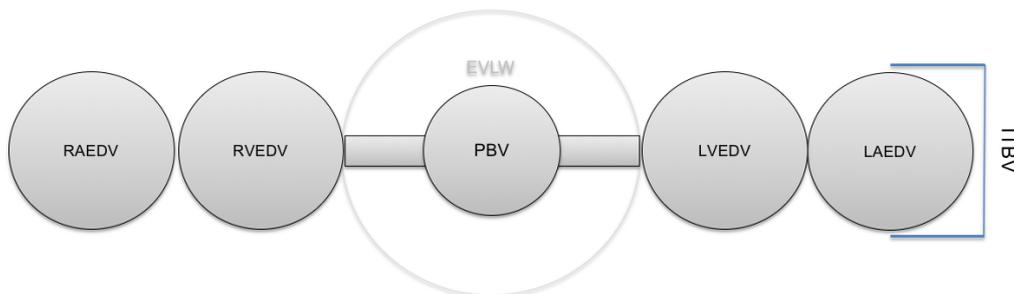


Abbildung 14 Schematische Darstellung der beteiligten Volumina des transthorakalen Blutvolumens (modifiziert nach Sakka et al. 2012, p. 349)

Mit Hilfe dieser Erkenntnisse lässt sich zudem ein weiterer Parameter berechnen, welcher Teil des Pulmonalen Thermovolumens ist. Da es beim Indikator Kälte durch Diffusion ebenfalls zu einem Austausch mit extravaskulären Kompartimenten kommt, kann durch die hohe Wärmekapazität von Wasser im Vergleich zu festem Gewebe das extravaskuläre Lungenwasser als Richtwert für die Ausdehnung eines Lungen - ödems herangezogen werden (Khan et al. 2007).

Es bleiben folgende Zusammenhänge festzuhalten.

$$ITTV = ITBV + EVLW$$

$$EVLW = ITTV - ITBV$$

$$EVLW = ITTV - (GEDV \times 1,25)$$

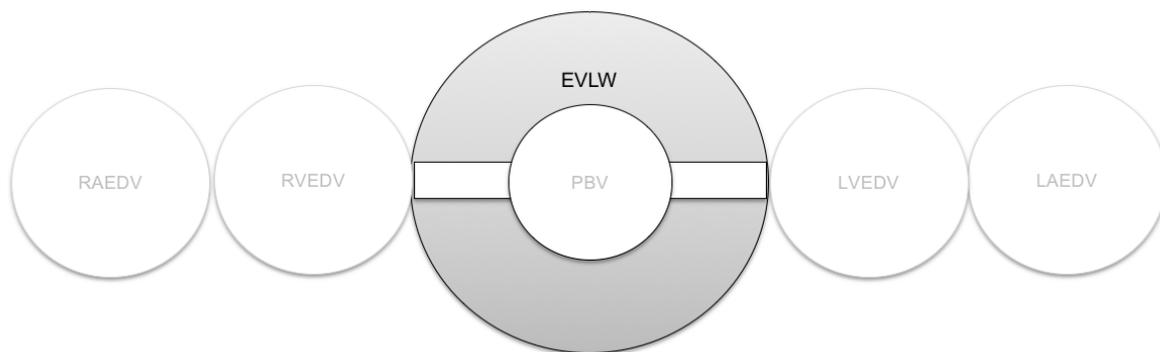


Abbildung 15 Schematische Darstellung des Extravaskulären Lungenwassers (modifiziert nach Sakka et al. 2012, p. 349)

### 1.3.2.5 Lithium dilution cardiac output

Die LiDCO™-Technologie ist ebenfalls ein indikatorbasiertes System, welches zum bettseitigen HZV-Monitoring verwendet werden kann. Dabei dient allerdings kein thermischer, sondern ein niedrigkonzentrierter Lithiumchloridbolus als Indikator (Linton et al. 1993). Lithiumchlorid verbleibt als Indikator streng intravasal. Die Indikatortsubstanz wird dabei über einen peripher- oder zentralvenösen Katheter appliziert und die Konzentration mit Hilfe einer speziellen Lithiumsonde über einen gewöhnlichen arteriellen Zugang gemessen. Die Lithiumkonzentration wird gegen die Zeit in einem Graphen dargestellt. Das Herzzeitvolumen errechnet sich aus der Lithiumkonzentration und der Fläche unter der Kurve.

$$CO = \frac{\text{Lithiumdosis (mmol)} \times 60}{\text{Area} \times (1 - PCV) (\text{Mm} \times \text{s})}$$

Area = Integral der primären Lithiumdilutionskurve

PCV = packed red cell volume

Da sich das Lithium ausschließlich im Blutplasma verteilt, ist für das „packed red cell volume“ (PCV) eine Korrektur notwendig, um den Blutfluss zu berechnen.

Im Vergleich zur Thermodilutionsmethode zeigten sich vergleichbar gute Ergebnisse für die Lithiumdilutionsmethode (Linton et al. 1997). Da für den Einsatz der LiDCO™-Technologie kein spezieller Katheter notwendig ist, handelt es sich um ein semi-invasives Verfahren.

Aufgrund der geringen Menge an Lithium ist ein pharmakologischer Effekt nicht zu erwarten. Erhält der Patient aktuell eine Lithiumtherapie, sind die Ergebnisse allerdings nicht zu verwerten.

Darüber hinaus ist aufgrund der Pharmakokinetik auf einen ausreichenden zeitlichen Abstand der Messungen zu achten und eine Gesamtanzahl von 10 Messungen pro Tag sollte nicht überschritten werden (Jonas et al. 2001).

### 1.3.2.6 Die Transösophageale Echokardiografie

Die Transösophageale Echokardiografie (TÖE bzw. TEE = transesophageal echocardiography) ist ein semi-invasives, bildgebendes Verfahren, welches mit Hilfe der Ultraschalltechnologie die funktionelle sowie strukturelle Beurteilung des Herzens sowie herznaher Gefäße ermöglicht. Neben der Kardiologie wird es ebenfalls in der Anästhesie sowie der Intensiv- und Notfallmedizin verwendet und dient hier auch als Instrument des hämodynamischen Monitoring.

Physikalisch basiert das Verfahren auf dem Prinzip der Reflektion von Schallwellen, welche mit Hilfe eines Piezokristalles erneut in ein elektrisches Signal umgewandelt werden, aus denen ein zwei- oder dreidimensionales Bild errechnet wird.

Für die Bestimmung des Herzzeitvolumens mit Hilfe der TEE werden zwei Parameter benötigt: die Flussgeschwindigkeit des Blutes sowie die Öffnungsfläche der Klappe, welche vom Blut passiert wird. Die Bestimmung der Klappenöffnungsfläche erfolgt in der mittleren Ösophagusebene. Eine Abschätzung der Öffnungsfläche gelingt über die Darstellung der Klappe am Ende der Systole. Die Aortenklappensegel bilden in dieser Ansicht ein Dreieck, wobei der Durchschnittswert der Schenkel als Grundlage für die Berechnung der Öffnungsfläche herangezogen wird, indem er in folgende Formel eingesetzt wird:

$$AVOA = 0,5 \times \cos 30^\circ \times L^2 = 0,433 \times L^2$$

*AVOA = Aortenöffnungsfläche*  
*L = Länge*

Die Flussgeschwindigkeit erfolgt auf Ebene der Aortenklappe und kann am präzisesten durch eine modifizierte transgastrische Einstellung erfasst werden (Perrino et al. 1998). Das Integral unter der Dopplerkurve (velocity time integral) wird durch das Gerät berechnet, sodass das HZV anschließend nach folgender Formel berechnet werden kann:

$$CO = \frac{VTI \times AVOA \times HF}{1000} \left( \frac{l}{\text{min}} \right)$$

*VTI = Velocity time integral*  
*HF = Herzfrequenz*  
*AVOA = Aortenöffnungsfläche*

Neben dem Herzzeitvolumen und weiteren zahlreichen Parametern erlaubt die TEE eine Aussage über strukturelle Veränderungen des Herzens. Im Vergleich zu der Referenzmethode der transpulmonalen Thermodilution konnte eine gute Übereinstimmung nachgewiesen werden (Darmon et al. 1994).

Schwere Komplikationen sind in der Hand des erfahrenen Untersuchers selten, allerdings ist das Ergebnis stark abhängig vom Untersucher (Daniel et al. 1991).

### 1.3.2.7 Pulskonturanalyse

Die Pulskonturanalyse ist eine Möglichkeit über die Form der Pulscurve auf das Schlagvolumen des Herzens zu schließen und ermöglicht dadurch eine kontinuierliche Messung des Herzzeitvolumens.

Der Druck in der Aorta ist abhängig vom Schlagvolumen sowie vom totalen peripheren Widerstand. Bei einer Steigerung des peripheren Widerstandes steigen diastolischer sowie systolischer Druck gleichermaßen. Steigt hingegen das Schlagvolumen, verändert sich der systolische Druck bei nahezu unveränderten diastolischen Werten. Darüber hinaus hat die Elastizität der Aorta Einfluss auf Form und Amplitude der Pulsdruckkurve. Die Aorta sowie die großen arteriellen Gefäße speichern durch ihre Dehnbarkeit während der Systole einen gewissen Anteil des Schlagvolumens, welches anschließend während der Diastole durch die Elastizität abgegeben wird. Da die Elastizität der Gefäßwand weitestgehend konstant bleibt, kann die Blutdruckamplitude als qualitatives Maß des Schlagvolumens herangezogen werden (Klinke Pape, Kurtz, Silbernagel, 2014).

Die sogenannte Windkesselfunktion sowie deren Zusammenhang mit dem Schlagvolumen wurden bereits im Jahre 1899 durch Otto Frank beschrieben. Sie bilden die Grundlage der Pulsconturanalyse (Frank, 1899; Frank, 1930).

Basierend auf den oben genannten physiologischen Gegebenheiten sowie in Anlehnung an das Ohm'sche Gesetz wird durch die Pulsconturanalyse der Zusammenhang zwischen arteriellem Druck und arteriellem Fluss in Abhängigkeit des systemischen Widerstandes beschrieben. Im ursprünglichen Modell wurde das Schlagvolumen daher über die Fläche unter dem systolischen Anteil der Pulscurve sowie der Impedanz der Aorta errechnet. (vgl. Abb. 16)

$$SV = \frac{A_{syst.}}{Z_{Ao}}$$

SV = Schlagvolumen

$A_{syst}$  = Fläche unter dem systolischen Anteil der Druckkurve

$Z_{Ao}$  = Impedanz der Aorta

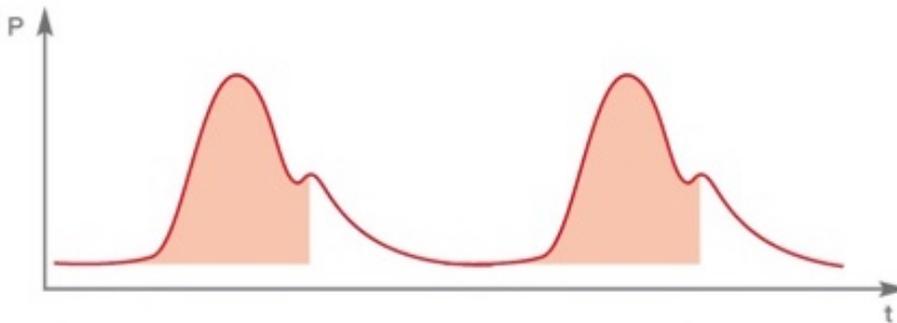


Abbildung 16 Integral der Pulsconturanalyse (<http://www.pulsion.de><sup>27</sup>, PiCCOTechnologie.ppt, Folie 23)

Da sich diese Methode für den menschlichen Organismus allerdings als zu ungenau herausstellte, wurde durch unterschiedliche Forschungsgruppen der Versuch einer Optimierung unternommen. Wesseling et al. schlossen bei ihrer Cz-Methode den mittleren arteriellen Druck, das Alter sowie die Herzfrequenz ein. Durch Letztere wurde versucht, die durch Reflexionen der Druckkurve aus der Peripherie entstehenden Abweichungen zu korrigieren. Durch Einbeziehung der MAD und des Alters sollen Veränderungen des Aortendurchmessers berücksichtigt werden. Die genannten Korrekturen erlauben anschließend eine Druckbestimmung ebenfalls in einer peripheren Arterie (Wesseling 1974; Wesseling 1983; Jansen et al. 1990; Wesseling et al. 1993). Um vom Schlagvolumen auf das Herzzeitvolumen schließen zu können, bedarf es zudem eines Kalibrierungsfaktors, welcher lediglich über eine Referenzmethode ermittelt werden kann. Es ergeben sich daher zur Berechnung die folgenden Formeln:

$$SV_{Cz} = SV \times [0,66 + 0,005 HR - 0,01 \times age \times (0,014 \times P_{mean} - 0,80)]$$

Nach Kalibrierung ergibt sich:

$$CO_{Cz} = cal \times HR \times SV_{Cz}$$

$SV_{Cz}$  = Schlagvolumen korrigiert nach Cz-Modell  
 $CO_{Cz}$  = Herzzeitvolumen korrigiert nach Cz-Modell  
 $P_{mean}$  = Mittelarterieller Druck  
 $cal$  = Kalibrierungsfaktor

Wesseling et al. optimierten das Modell in Form der Modelflow-Methode weiter, indem die aortale Impedanz mathematisch genauer definiert wurde. Hierfür wurden die drei Komponenten der Windkesselfunktion berücksichtigt: die Impedanz, die Compliance sowie der peripher arterielle Widerstand (De Wilde et al. 2007).

Da insbesondere die Compliance der Aorta von biometrischen Faktoren beeinflusst wird, dabei jedoch keiner linearen Funktion folgt, sollte diese Fehlerquelle in der Berechnung berücksichtigt werden (Langewouters et al. 1985). Andernfalls überträgt sich die Ungenauigkeit der Berechnung auf das errechnete Herzzeitvolumen (De Wilde et al. 2007).

Eine Kalibrierung mittels eines etablierten Verfahrens wird für beide Methoden mindestens einmalig empfohlen, um valide Ergebnisse zu erhalten (Wesseling et al. 1993, Jellema et al. 1999; De Wilde et al. 2007).

Mit der Zeit wurden die zu Grunde liegenden Formeln weiter modifiziert, um die Ergebnisse zu präzisieren. Im Folgenden sollen insbesondere die Algorithmen der verwendeten Verfahren des ProAqt™ sowie des PiCCO™ erläutert werden.

### 1.3.2.8 Die Pulskonturanalyse des PiCCO™

Neben der Transpulmonalen Thermodilution kann durch die Pulskonturanalyse auch mit dem PiCCO™ eine kontinuierliche CO-Messung erfolgen. Der verwendete Algorithmus ist eine modifizierte Methode des Cz-Modells. Neben den o.g. Korrekturfaktoren berücksichtigt die Methode des PiCCO™ zusätzlich die Form der Druckkurve sowie die individuelle Compliance der Aorta und den systemisch vaskulären Widerstand (Gödje et al. 2002). Der Kalibrationsfaktor ( $cal$ ) muss mit Hilfe der Thermodilutionsmethode ermittelt werden.

$$PCHZV = cal \times HR \times \int_{systol} \left( \frac{P(t)}{SVR} + C(p) \times \frac{dp}{dt} \right) dt$$

*cal* = Kalibrierungsfaktor

*HR* = Herzfrequenz

$\int_{systol} \frac{P(t)}{SVR}$  = Fläche unter der Kurve

*C(p)* = aortale Impedanz

$\frac{dp}{dt}$  = Form der Druckkurve

Die Ergebnisse zeigten im Vergleich mit der TPTD auch bei hämodynamisch instabilen Patienten gute Ergebnisse (Felbinger et al. 2005; Gödje et al., 2002; Della Rocca et al. 2003). Um valide Ergebnisse zu erhalten wird eine regelmäßige Kalibrierung empfohlen (Hamzaoui et al. 2008).

### 1.3.2.9 Der ProAqt™ – Professional arterial flow trending

Der ProAqt™ ist ein semi-invasives Verfahren zur kontinuierlichen Erfassung des Herzzeitvolumens. In der Praxis wird ein herkömmlicher arterieller Katheter benötigt, welcher an einen speziellen Einweg-Druckwandler (ProAqt™-Sensor [PV8810]) angeschlossen wird. Der entscheidende Unterschied zu anderen unkalibrierten Methoden besteht in der Bestimmung des Startwertes, welcher die Basis für die weitere Pulskonturanalyse bildet. Dieser Startwert wird durch einen innovativen und geschützten Algorithmus mit Hilfe einer Autokalibration ermittelt. Verwendet werden biometrische Daten des Patienten (Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht), der mittlere arterielle Druck sowie die Herzfrequenz. Das Herzzeitvolumen wird anschließend durch eine statistische Analyse der genannten Daten ermittelt. Details des Algorithmus sind vertraulich und der Öffentlichkeit nicht zugänglich. Die Formel basiert allerdings nicht wie die Pulskonturanalyse auf einem Windkesselmodell (Esper, Pinsky, 2014).

Die Autokalibration kann beliebig oft wiederholt werden. Durch die wiederholte Kalibration sollen mögliche Veränderungen, welche zwischenzeitig entstanden sind, reduziert werden (Monnet et al. 2015). Die Analyse der arteriellen Druckkurve wird pro Sekunde 250 Mal wiederholt (Chamos et al. 2013).

Neben der Autokalibration besteht ebenfalls die Möglichkeit einer manuellen Eingabe des Herzindex. In diesem Fall muss der Wert jedoch durch ein anderes Verfahren ermittelt werden. Dieser Wert bildet dann die Grundlage für die anschließende Pulskonturanalyse.

In bisherigen Studien konnte der ProAqt™ im Vergleich zum etablierten Verfahren der Thermodilution keine verlässlichen Ergebnisse für die absoluten Werte des CO vorweisen. Im intensivmedizinischen Setting zeigten sich jedoch akzeptable Ergebnisse für die Trendwerte unter Volumenexpansion (van Drumpt et al. 2017). Da die Technologie noch relativ neu ist, existiert bisher noch kein Update des verwendeten Algorithmus.

Durch wiederholte manuelle Autokalibration sollen Messfehler zwar minimiert werden, jedoch führte diese bisher zu keiner Verbesserung der Genauigkeit im Vergleich zu etablierten Verfahren (Monnet et al. 2015; Broch et al. 2015).

Auch in der vorliegenden Studie wurden die Ergebnisse des ProAqt™ mit denen der Thermodilution verglichen. Zudem wird im Rahmen der vorliegenden Arbeit überprüft, ob mehrere Parameter wie z.B. Oberflächentemperaturen einen positiven Einfluss auf die Messgenauigkeit der Technologie haben könnten.

### **1.3.2.10 Nicht-Invasive Verfahren zur Erfassung des Herzzeitvolumen**

Seit Beginn des erweiterten hämodynamischen Monitoring wurde das Ziel verfolgt, ein möglichst nicht-invasives Verfahren zu entwickeln. Innerhalb der letzten Jahrzehnte haben unterschiedliche Hersteller Geräte auf den Markt gebracht, welche entscheidende Parameter wie das Herzzeitvolumen sowie auch dynamische Parameter gänzlich nicht-invasiv erfassen. Auf einige dieser Verfahren soll der Vollständigkeit halber im folgenden Abschnitt eingegangen werden.

Auf einem mittlerweile über Jahrzehnte untersuchten Verfahren basieren die Geräte CNAP™ und ClearSight™ (früher BMEye™). Methodisch wird eine Fingermanschette verwendet, welche mit Hilfe der „Volume clamp method“ sowie der „Physiocal-method“ nicht nur den Blutdruck, sondern auch das Herzzeitvolumen und dynamische Parameter wie PPV und SVV ermitteln kann. Grundlage ist das 1970 von Peñáz entwickelte Verfahren der „Vascular unloading method“, welches das Grundprinzip zur Erfassung von Änderungen des intraarteriellen Blutvolumens in der Arterie im Finger ist (Peñáz, 1973). Über einen Plethysmografen wird durch Infrarotsensoren das Blutvolumen gemessen, welches der Pulsation des Blutes während der Herzaktion entspricht. Die Methode der Plethysmografie kann lediglich Änderungen des Volumens messen. Diese können allerdings aufgrund der Elastizitätseigenschaften der Gefäßwand nicht einfach in ein Drucksignal umgewandelt werden (<https://www.cnsystems.com><sup>31</sup>, abgerufen am 6.09.2018). Letztere Umstände können

durch die „Volume clamp method“ beseitigt werden, indem die erfassten Schwankungen mit Hilfe einer Druckmanschette von außen ausgeglichen werden, um einen transmuralen Druck gegen Null zu erzeugen. Durch den sich stetig verändernden Druck der Manschette von außen bleibt das Volumen in der Arterie konstant und der Druck der Manschette entspricht dem intraarteriellen Druck (Peñáz 1973; Wesseling 1988).

Die Erfassung von Herzzeitvolumen, PPV und SVV erfolgt anschließend über eine Pulsconturanalyse der Druckkurve sowie einen individuellen vom Hersteller angepassten Algorithmus. Der CNAP™ verwendet zudem das VERFI (Vasomotoric Elimination and Reconstructed Identification of the Initial setpoint)-System, welches eine kontinuierliche Analyse der Pulswellenform ermöglicht. Weiterhin können Schwankungen des Blutvolumens ihrer Ätiologie zugeordnet werden. Das System erkennt, ob die Schwankung einer Veränderung des Blutdrucks oder einer Veränderung des arteriellen Durchmessers zu Grunde liegt (Bernards et al. 2015).

Die wenigen bisher durchgeführten Studien zeigten für die Erfassung des Herzzeitvolumens für den CNAP™ akzeptable Ergebnisse im Vergleich zur transpulmonalen Thermodilution mittels PiCCO™ bei hämodynamisch stabilen Patienten auf einer Intensivstation (Wagner et al. 2016). Auch für Patienten nach kardiochirurgischen Eingriffen zeigten sich gute Übereinstimmungen der absoluten Werte des CO im Vergleich mit dem PAK. Schlechtere Ergebnisse bzgl. der absoluten Werte des CO zeigten sich hingegen für das autokalibrierte Verfahren des CNAP™. In diesem Fall basieren die Ergebnisse auf biometrischen Patientendaten. In der Trenderkennung scheint das Verfahren jedoch gute Ergebnisse zu liefern (Wagner et al. 2018). Es bedarf allerdings noch weiterer Studien, um eine Bewertung der Verfahren zu ermöglichen. Auch der ClearSight™ scheint im Vergleich mit den etablierten Technologien zur Erfassung des CO akzeptable Ergebnisse zu liefern. In einem Review zeigte sich jedoch, dass die Kriterien zur Austauschbarkeit mit etablierten Referenzmethoden nicht erfüllt werden konnten (Ameloot et al. 2015). Periphere Ödeme, Hypothermie und deutliche Einschränkung der peripheren Durchblutung scheinen die Genauigkeit der Ergebnisse negativ zu beeinflussen (Ameloot et al. 2013).

Als weiteres nicht-invasives Verfahren steht die Bioimpedanz-Kardiographie zur Verfügung. Die Bestimmung von kardiovaskulären Funktionsparametern erfolgt über die Messung der thorakalen Bioimpedanz. Das Verfahren basiert auf der Tatsache, dass die verschiedenen biologischen Materialien einen unterschiedlichen Widerstand aus-

üben und daher elektrischen Strom unterschiedlich gut leiten. Flüssigkeiten üben einen deutlich geringeren Widerstand aus als festes Gewebe wie beispielsweise Muskulatur oder Fett. Die Bioimpedanz fasst vereinfacht dargestellt den elektrischen Gesamtwiderstand des Brustkorbes zusammen. Hierfür wird ein Wechselstrom mit niedriger Amplitude und hoher Frequenz in den Körper geleitet. Anschließend wird die entsprechende Spannungsänderung gemessen, um Veränderungen der thorakalen Impedanz zu erfassen. Dabei gilt ein umgekehrt proportionales Verhältnis von Bioimpedanz und Gesamtlüssigkeitsgehalt des Brustkorbs. Aufgrund der hohen Leitfähigkeit des Blutes wählt der Strom den „Pfad des geringsten Widerstandes“ (Kronberg<sup>15</sup>, 2007) (vgl. Abb. 17). Während der Systole pumpt das Herz ein großes Blutvolumen in die Aorta, welches durch die Windkesselfunktion samt seiner abgehenden großen Äste das Volumen aufnimmt. Die Veränderung des Blutvolumens resultiert in einer verringerten elektrischen Leitfähigkeit und führt damit zu einer Zunahme der elektrischen thorakalen Impedanz. Unter idealen Bedingungen vergrößert sich also die Impedanz genau um den Anteil des Schlagvolumens. Diese Impedanzänderung kann in einem „beat-to-beat“ Rhythmus über acht an den Oberkörper befestigte EKG Elektroden aufgezeichnet werden. Über einen Algorithmus kann das Signal nach Differenzierung der Impedanzänderung als Kurve dargestellt werden (vgl. Abb. 18). Über drei entscheidende Kurvenpunkte (Öffnung der Aortenklappe, maximaler systolischer Fluss und Schluss der Aortenklappe) kann anschließend basierend auf den Ergebnissen von Kubicek das Schlagvolumen nach folgender Formel berechnet werden (Kubicek et al. 1966):

$$SV = p \left( \frac{L}{Z_{\phi}} \right) Z(VET \frac{d_z}{dt_{max}})$$

- P* = spezifisch. Impedanz des Blutes  
*L* = Abstand zwischen den Elektroden  
*Z<sub>ϕ</sub>* = durchschnittliche thorakale Impedanz [Ω]  
*VET* = ventrikuläre Ejektionszeit [s]  
*d<sub>z</sub>/dt<sub>max</sub>* = max. negative Steigung des Bioimpedanzsignals

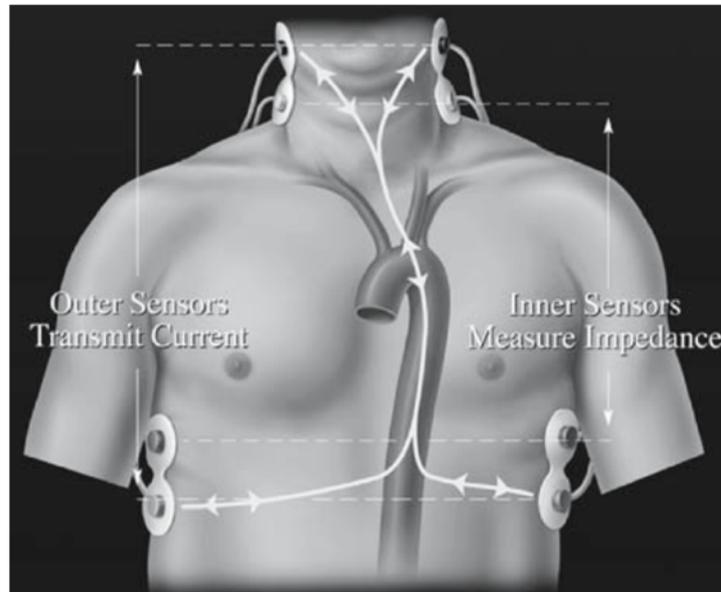


Abbildung 17 Bioimpedanzkardiographie (Kronberg<sup>16</sup>, 2007, p. 695)

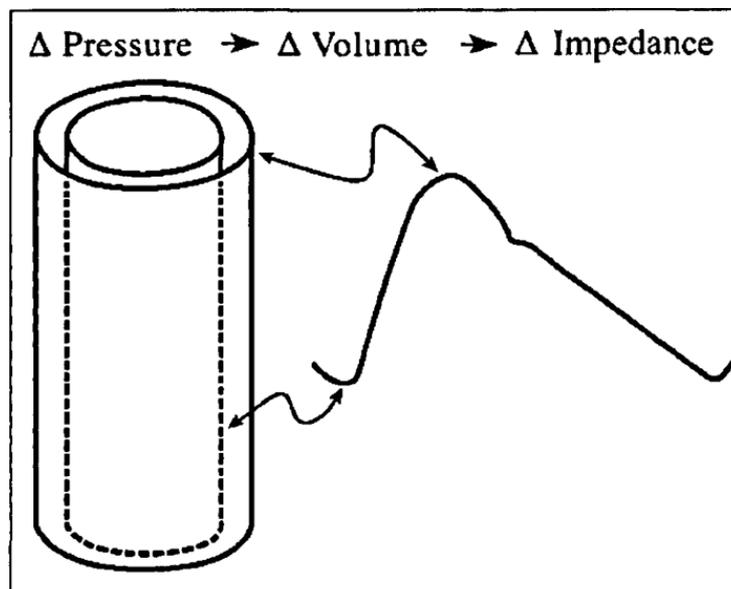


Abbildung 18 Impedanz-Kardiogramm (Yancy<sup>24</sup> et al. 2003, p. 249)

Mit Hilfe der Grundimpedanz und biometrischen Daten des Patienten (Gewicht, Größe, Geschlecht) können anschließend kardiovaskuläre Funktionsgrößen errechnet werden (Yancy<sup>23</sup> et al. 2003; Boldt<sup>5</sup> et al. 2007). Erste klinische Studien konnten keine zufriedenstellenden Ergebnisse zeigen. Für die Trenderkennung könnte die Technologie jedoch noch hilfreich sein (Marik et al. 1997, Raaijmakers et al. 1999). Insbesondere für Patienten mit fortgeschrittener kardialer Grunderkrankung stellt das Verfahren bisher keine Alternative dar (Kamath et al. 2009).

### 1.3.2.11 Nicht invasive und kontaktlose Messung der Körpertemperatur

Liegt die Temperatur eines Objektes über dem absoluten Nullpunkt von 0 Kelvin

(- 273,15 °C) sendet es eine elektromagnetische Eigenstrahlung aus. Diese Eigenschaft macht sich die Infrarottemperaturmessung zu Nutze. Die ausgesendete Infrarotstrahlung wird durch eine Optik auf einen Sensor fokussiert. Dieser Sensor erzeugt als Antwort auf die Strahlung ein zu ihm proportionales elektrisches Signal. Dieses wird durch weitere Signalverstärkung und Weiterverarbeitung in einen Temperaturwert umgewandelt.

Die Referenzlokalisierung zur genauen Erfassung der Körperkerntemperatur ist die A. pulmonalis, da hier eine optimale Durchmischung des Blutes vorliegt (Robinson et al. 1998; Nonose et al. 2012). Da eine Erfassung an diesem Ort jedoch weder klinisch praktikabel noch wirtschaftlich erscheint, bedient man sich anderer Techniken, welche die Körperkerntemperatur möglichst genau wiedergeben.

Ein häufig verwendetes Instrument zur Erfassung der Körperkerntemperatur ist das Ohrthermometer (vgl. Abb. 19). Das Trommelfell erhält über einen Ast der A. carotis interna ihre Blutzufuhr. Letztere versorgt ebenfalls das thermoregulatorische Zentrum im Hypothalamus, sodass eine hohe Korrelation zwischen der wahren Temperatur und der Ohrtemperatur angenommen wird. (Hooper, Andrews, 2006). Bis auf die Verwendung im intraoperativen Setting wird das Verfahren für die prä- sowie postoperative Phase empfohlen (Torossian et al. 2014).

Im Vergleich zu den früher verwendeten Quecksilber- und elektronischen Thermometern für die rektale oder orale Anwendung zeigten sich für die Infrarotthermometer gute Ergebnisse (Shinozaki et al. 1988; Kocoglu et al. 2002).

Neben dem Ohrthermometer existieren ebenfalls gänzlich kontaktlose Infrarotthermometer. Der Thermofocus™ (vgl. Abb. 20) ist ein insbesondere für Kinder verwendetes Thermometer, welches über die Messung der Stirntemperatur die Körperkerntemperatur wiedergeben soll. Die meisten Studien stammen aus der Pädiatrie und zeigten abhängig vom Setting eine zufriedenstellende Übereinstimmung mit der rektalen Temperatur, welche in der Pädiatrie als Goldstandard gilt (Chiappini et al. 2011; Chiappini et al. 2012). Der Stellenwert bei erwachsenen, insbesondere kritisch kranken Patienten, ist noch nicht ausreichend untersucht. Das Infrarot-Thermometer scheint die Körpertemperatur jedoch im Notfallsetting eher zu unterschätzen (Duncan et al. 2008).

Bereits im Jahr 1969 konnten Joly und Weil einen Zusammenhang zwischen der plantar gemessenen Oberflächentemperatur der Großzehe, sowie dem Herzzeitvolumen zeigen (Joly, Weil, 1969). Die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen

der kutan gemessenen Temperatur an unterschiedlichen peripheren Körperarealen und dem Herzzeitvolumen ist ebenfalls Teil der vorliegenden Studie. Es eröffnet ggf. die Möglichkeit zur Entwicklung einer nichtinvasiven Technologie des hämodynamischen Monitoring.



Abbildung 19 Braun™ ThermoScan Pro 4000 ([www.welchallyn.de](http://www.welchallyn.de)<sup>29</sup>)



Abbildung 20 Thermofocus™ 01500A3 ([www.tecnimed.it](http://www.tecnimed.it)<sup>30</sup>)

## 2 Fragestellung

In der Notfall- und Intensivmedizin besteht für den Patienten häufig die Gefahr eines multiplen Organversagens. Dem zu Grunde liegt ein instabiler hämodynamischer Zustand, welcher ein Missverhältnis von Sauerstoffangebot und -nachfrage zur Folge hat und somit unweigerlich zu einem Schockzustand führt. Das Ausmaß der Beeinträchtigung der Kreislaufsituation ist häufig multifaktoriell. Neben Hypovolämie, kardialer Dekompensation und Verlust des Vasotonus kann auch eine respiratorische Insuffizienz durch ein Lungenödem bei Hypervolämie Teil des Schockzustandes sein (Teboul et al. 2016). Das Ausmaß der einzelnen Faktoren frühzeitig zu erkennen trägt daher maßgeblich zur Therapieentscheidung bei.

Das hämodynamische Monitoring ist daher ein wichtiges Element der intensivmedizinischen Versorgung. Neben der körperlichen Untersuchung sowie der Erfassung von Basisparametern wie Blutdruck, Herzfrequenz und peripherer Sauerstoffsättigung können über komplexere Methoden ebenfalls der Herzindex (CI) sowie Parameter zur Einschätzung von Vor- und Nachlast erfasst werden.

Die körperliche Untersuchung stellt weiterhin eine wichtige diagnostische Methode in der initialen Phase dar. Um die komplexen Zusammenhänge und zu Grunde liegenden Formen des Schockzustandes zu erkennen, sind die Möglichkeiten allerdings limitiert (vgl. Kapitel 1.3.1). Innerhalb der letzten Jahre wurden unterschiedliche Methoden zur Erfassung zentraler hämodynamischer Parameter entwickelt, welche sich zum Ziel setzten, die Invasivität und Untersucherabhängigkeit zu reduzieren. Durch die Etablierung der transpulmonalen Thermodilution wurde der komplikationsreichere Pulmonalkatheter weitestgehend verdrängt (vgl. Kapitel 1.3.2.3). Die Technik der Pulsconturanalyse bietet bereits eine deutlich weniger invasive Alternative zur Erfassung zentraler hämodynamischer Parameter (vgl. Kapitel 1.3.2.7). Allerdings wird auch für die beiden zuletzt genannten Verfahren wenigstens ein arterieller und/oder ein zentralvenöser Katheter benötigt und es bedarf bei den in der Einleitung vorgestellten Verfahren einer Kalibrierung durch die transpulmonale Thermodilution. Durch die Entwicklung des ProAqt™ wurde der Versuch unternommen eine Technologie zu entwickeln, die ohne externe Kalibrierung ausschließlich über die arterielle Pulsdruckkurve eine verlässliche Aussage über den tatsächlichen Herzindex erlaubt.

Die hämodynamischen Parameter müssen jedoch aktuell invasiv oder semi-invasiv erfasst werden. Beobachtungen wie der Zusammenhang zwischen Oberflächentem-

peraturen bzw. Temperaturgradienten zwischen Körperkern und Peripherie und Herzindex könnten ein entscheidendes Bindeglied zur akkuraten nichtinvasiven Erfassung des Herzzeitvolumens sein. Dieser wurde bereits vor über 50 Jahren aufgezeigt, wurde jedoch bisher nicht intensiv weiterentwickelt (Ibsen, 1967; Joly, Weil, 1969).

Darüber hinaus existieren laborchemische Parameter wie die gemischt-venöse Sauerstoffsättigung sowie das Lactat, die im klinischen Alltag gerne als Indikator für Störungen der Mikrozirkulation oder als Surrogatemarkers für den Herzindex herangezogen werden (Gattinoni et al. 1995).

Die vorliegende Studie hat daher das Ziel das bestehende semi-invasive Verfahren des ProAqt™ gegenüber dem Goldstandard Verfahren des PiCCO™ zu validieren. Darüber hinaus sollen die o.g. Zusammenhänge von Körperoberflächentemperaturen, Patienteneigenschaften und Herzzeitvolumen analysiert werden. Schlussendlich soll die Kombination der Erkenntnisse zur Entwicklung eines genaueren, möglichst gering invasiven Verfahrens für das hämodynamische Monitoring dienen.

Folgende Fragen stellten sich vor der Durchführung der Studie und sollten beantwortet werden:

Bzgl. der Technologie des ProAqt™:

1. Welchen Stellenwert hat die Pulskonturanalyse des ProAqt™ mit ihrer geringeren Invasivität allgemein im Vergleich zum Goldstandard der transpulmonalen Thermodilution des PiCCO™?
2. Wie akkurat ist die Pulskonturanalyse des ProAqt™ im Rahmen hämodynamisch kritischer Situationen (Extremwerte für SVRI und CI) ?

Bzgl. der Oberflächentemperaturen und Temperaturgradienten:

1. Welchen Stellenwert haben Oberflächentemperaturen bzgl. der Einschätzung des Herzindex?
2. Lässt sich mit Hilfe der Oberflächentemperaturen und weiterer personenbezogener Daten der Herzindex über ein statistisches Modell errechnen und möglichst genau abschätzen?

Bzgl. der Zusammenführung des ProAqt™ und der Oberflächentemperaturen:

1. Liefern die Erkenntnisse einen Zugewinn für die bereits bestehende Technologie bzgl. der Genauigkeit der Ergebnisse?

## 3 Material und Methodik

### 3.1 Studienart

Monozentrische, prospektive klinische-experimentelle Studie zur Beurteilung des Stellenwertes kalibrierter und unkalibrierter Technologien der Pulskonturanalyse zur Erfassung des Herzzeitvolumens, sowie eines Verfahrens zur Schätzung des Herzindex, basierend auf biometrischen Daten und Körperoberflächentemperaturen in Bezug auf den Goldstandard der transpulmonalen Thermodilutionsmethode.

### 3.2 Ethikvotum

Die vorliegende Studie wurde von der Ethikkommission der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München unter der Projektnummer 5101/11 genehmigt. Alle verwendeten Patientendaten wurden ausschließlich in anonymisierter Form zur statistischen Auswertung gespeichert. Es wurden ausschließlich Messungen an Patienten durchgeführt, die aufgrund rein medizinischer Indikationen bereits an einen PiCCO™-Monitor angeschlossen waren. Für die weiteren Messungen bedurfte es keiner weiteren invasiven Maßnahmen die nicht auch unabhängig von der Studie notwendig gewesen wären. Der Druckabnehmer des ProAqt™ konnte an die bereits einliegenden Katheter zwischengeschaltet werden. Für Blutentnahmen diente der bereits einliegende ZVK. Nur in Ausnahmefällen erfolgte die Blutentnahme peripher über eine Butterfly-Kanüle. Die Temperaturmessungen erfolgten kontaktlos oder im Ohr.

### 3.3 Ein- und Ausschlusskriterien

#### Einschlusskriterien

- Alter des Patienten zwischen 18 – 99 Jahre
- bereits vorliegendes erweitertes hämodynamisches Monitoring mittels PiCCO™
- Einwilligungsfähigkeit und schriftliches Einverständnis des Patienten oder des gesetzlichen Betreuers

#### Ausschlusskriterien

- Nierenersatzverfahren oder extrakorporales Leberersatzverfahren (Heparwash™) während des Messzeitraumes (24h)

- Externe Wärme- oder Kältetherapie (z.B. Warmtouch™)
- Applikation von Blutprodukten während des Messzeitraumes (24h)
- Kardiopulmonale Reanimation 24h vor oder während des Messzeitraumes
- Vorbekannte periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) bzw. andere Erkrankungen, welche mit einer eingeschränkten Perfusion peripherer Gefäße einher gehen

### 3.4 Studienablauf

Nach Berücksichtigung der zuvor festgelegten Ausschlusskriterien wurden lediglich Patienten in die Studie eingeschlossen, bei denen aufgrund ihrer klinischen Situation ein erweitertes hämodynamisches Monitoring mittels PiCCO™-Monitor (PULSION Medical Systems SE, Feldkirchen, Deutschland, vgl. Abb. 21) indiziert war und zu Beginn der Messreihe bereits bestand. Verwendet wurde die Hardware PiCCO™-Monitor oder der PiCCO<sub>2</sub>™-Monitor. Beide Versionen waren bzgl. ihrer Software und der Technologie identisch. Im Folgenden wird daher lediglich der Name „PiCCO™“ verwendet und steht simultan für beide Versionen.

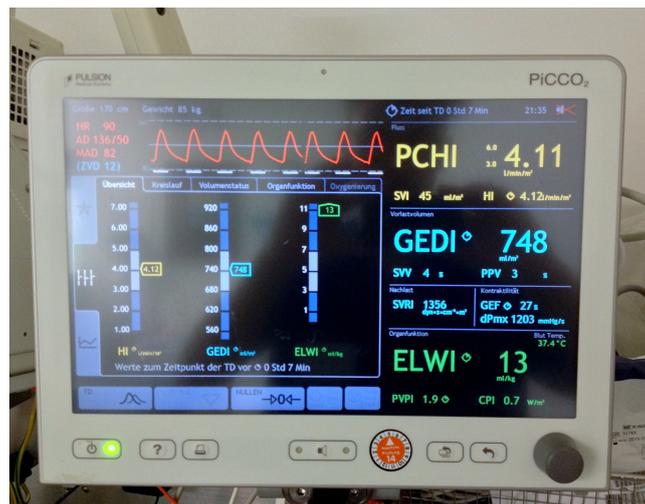


Abbildung 21 PiCCO™-Monitor [© Bastian Brandt]

Zur Installation des ProAqt™-Monitors (PULSION Medical Systems SE, Feldkirchen, Deutschland) wurde der bereits bestehende Druckabnehmer des PiCCO™-Systems um den Cardiac Output Monitoring Sensor PV8810 (vgl. Abb 22) erweitert. Beide Druckabnehmer wurden dabei auf eine dafür vorgesehene Halteplatte montiert, um ein gleiches Drucklevel zu garantieren. Die so in Reihe geschalteten Druckabnehmer erlaubten eine parallele Messung von PiCCO™-Werten sowie der mittels Puls- kon- turanalyse erfassten Daten des ProAqt™-Monitors. Nach Anschluss des Cardiac

Output Monitoring Sensors an den ProAqt™-Monitor erfolgte zunächst ein arterieller Abgleich zum Atmosphärendruck beider Geräte. Dieser wurde zu jedem Messzeitpunkt wiederholt. Zur Erfassung eines Referenzwertes für den Herzindex wurde der ProAqt™-Monitor zu Beginn der Messreihe einmalig kalibriert.

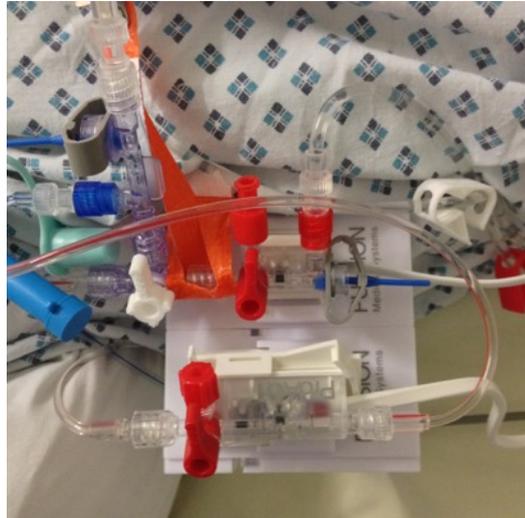


Abbildung 22 ProAqt™-Sensor (PV8810) (unten) und des PiCCO™ (oben) [© Bastian Brandt]

Allgemein bestanden 8 Messzeitpunkte im Zeitraum von 24 Stunden. Zwischen den Messungen bestanden zur Gewährleistung der Vergleichbarkeit, vorgegebene Zeitintervalle. Zu Abweichungen des Zeitplans kam es lediglich gelegentlich durch wichtige pflegerische oder ärztliche Maßnahmen oder bereits vorterminierte Untersuchungen (vgl. Abb.23)

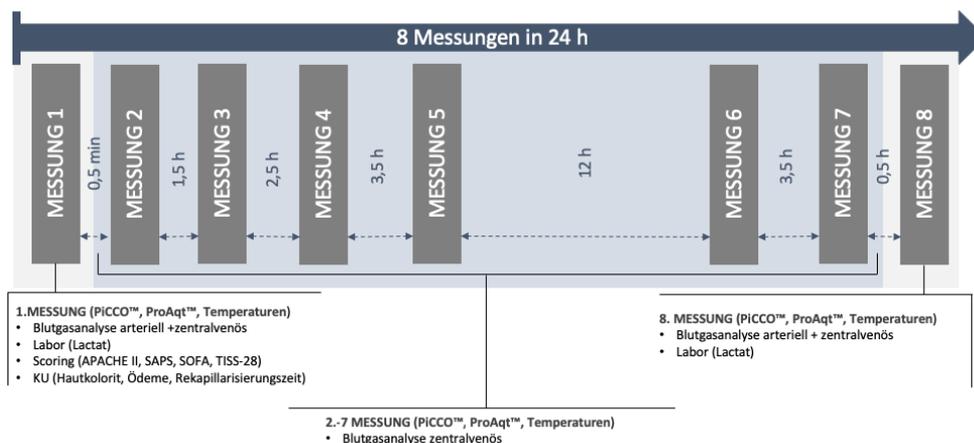


Abbildung 23 Zeitintervalle und Ablauf einer Messreihe

Initial wurden zur Einschätzung des Patientenstatus eine ausführliche körperliche Untersuchung mit Fokus auf hämodynamisch entscheidenden Parametern (Rekapillarierungszeit (RCT), Ödeme, Ascites) durchgeführt, sowie verschiedene intensiv-

medizinische Scores erhoben (APACHE II, SAPS II, SOFA, TISS-28), welche in Kapitel 3.3 detailliert beschrieben werden.

Zeitgleich erfolgte die Entnahme einer arteriellen Blutprobe aus dem bereits einliegenden arteriellen Druckabnehmer (A. femoralis) zur Bestimmung des Lactatwertes, sowie die Gewinnung von arteriellem und zentralvenösem Blut zur Durchführung einer Blutgasanalyse unter Berücksichtigung der Beatmungsparameter. Die Entnahme der zentralvenösen Blutgasanalyse erfolgte hierbei zu jedem Messzeitpunkt, die Bestimmung der arteriellen Blutgasanalyse hingegen nur zu Zeitpunkt 1 und Zeitpunkt 8. Zu allen 8 Messzeitpunkten innerhalb der 24h erfolgte die Erhebungen von Körperkerntemperatur am arteriellen Katheter, periphere Temperaturen an definierten Messpunkten an Stirn, Unterarmen, Zeige- und Mittelfinger und Großzehen mittels eines non-contact-infrarot Thermometers (Thermofocus™ Modell 01500A3; Tecni-med Srl, Varese, Italien), sowie die Messung der Ohrtemperatur mit Hilfe eines Ohrthermometers (Braun™ ThermoScan 4000 Pro).

Zu jedem Messzeitpunkt wurden die Messungen in immer der gleichen Reihenfolge durchgeführt. Dabei erfolgte jeweils zu den Zeitpunkten 1 und 8 zusätzlich zu den bereits aufgeführten Daten die Bestimmung des Lactatspiegels im Blut, die Entnahme einer arteriellen Blutgasanalyse, sowie die Erhebung des SAPSE-, Apache-II-, TISS-28- und SOFA-Scores.

In folgendem Protokoll soll der Ablauf einer Messung zu einem beliebigen Zeitpunkt dargestellt werden:

- I. Gewinnung von zentralvenösem Blut aus dem ZVK, zur Durchführung einer Blutgasanalyse

Dabei wurde stets darauf geachtet, dass Infusionen, welche über den zentralvenösen Katheter liefen, für den Zeitraum der Blutentnahme pausiert wurden. Eine Ausnahme bildeten dabei Analgetika und vasoaktive Medikamente. Im Anschluss an die Bestimmung der Blutgasparameter wurden die Beatmungsparameter notiert.

- II. Stellung des Patienten in eine Null-Grad-Liegeposition

Ausnahmen bildeten Patienten bei denen aufgrund erhöhten intrakraniellen Druck, kardiogenen Schock, sowie starker respiratorischer Einschränkung eine Kontraindikation bestand.

- III. Nullabgleich des arteriellen Druckabnehmers und Messung des zentralvenösen Druckes (ZVD)

Der Nullabgleich musste sowohl für den PiCCO™, für den Patientenmonitor als auch für den ProAqt™ durchgeführt werden. Da der Druckabnehmer des ProAqt™-Monitors mit dem Druckwandler des PiCCO™ –Monitors in Reihe geschaltet wurde, konnte durch Öffnung des Druckabnehmers des ProAqt-Monitors der Nullabgleich für alle Geräte durchgeführt werden.

Im Anschluss wurde der zentrale Venendruck gemessen und manuell sowohl am PiCCO™-Monitor als auch am ProAqt-Monitor eingetragen.

- IV. Messung der peripheren Oberflächentemperaturen mittels Non-Contact-Infrarot-Thermometer sowie der Körperkerntemperatur vom arteriellen Katheter als auch über ein Infrarot-Ohrthermometer.

Die Reihenfolge der Messungen wurde stets eingehalten. Zunächst erfolgte die Messung der peripheren Oberflächentemperaturen an der Stirn. Im Anschluss wurden die lokalen Temperaturen an ventralem Unterarm auf halber Strecke zwischen Ellenbogengelenk und proximalem Handwurzelgelenk, ventralem Unterarm distal radialseitig, Zeigefinger, Mittelfinger und Großzehe gemessen. Die Temperatur wurde stets auf der palmaren bzw. plantaren Seite der Finger und Zehen gemessen. Jede Messung erfolgte sowohl auf der rechten, als auch auf der linken Körperseite.

Zuletzt erfolgte dann die Messung der Körpertemperatur mittels Ohrthermometer, sowie das Ablesen der Körperkerntemperatur am PiCCO™ – Monitor.

- V. Dokumentation der ProAqt™-Monitor-Daten

Dokumentiert wurden neben den für die vorliegende Studie entscheidenden Parameter wie Herzindex, SVRI, dPmax, SVV, PPV und CPI auch die Herzfrequenz und der Blutdruck.

- VI. Aufzeichnung der kontinuierlichen Onlinewerte durch die Pulskonturanalyse des PiCCO™-Monitors

Es wurden alle auf dem Monitor angezeigten Onlinewerte dokumentiert. Zusätzlich wurden auch hier die Basisparameter Herzfrequenz und Blutdruck notiert.

- VII. Durchführung der transpulmonalen Thermodilution des PiCCO™-Monitors
- Das Prinzip der Transpulmonalen Thermodilution beruht auf einer Messung des Temperaturunterschiedes eines Blutvolumens. Die Temperatur wird dafür am venösen Katheter und erneut am arteriellen Katheter gemessen. Dazu wurden 3x 15ml 4°C kalte ,kristalloide Lösung (Natriumchloridlösung) zügig und kontinuierlich über den dafür vorgesehen PiCCO™ – Katheter injiziert. Aus den drei Thermodilutionskurven errechnet das Gerät einen Mittelwert, welche als Grundlage für die weiteren Daten herangezogen wird. Erschien eine der drei Messungen unplausibel, wurde diese manuell gelöscht und wiederholt.

### **3.5 Score-Systeme in der Intensivmedizin**

Score-Systeme sind im diagnostischen Bereich der Medizin seit Ihrer Einführung in den achtziger Jahren weit verbreitet. Ziel eines Score-Systems ist die Objektivierung und vereinfachte Darstellung einer komplexen klinischen Situation. Durch die Zuordnung eines Punktwertes je nach Ausprägung eines bestimmten Parameters und anschließender Addition dieser Punkte entsteht ein Score-Wert. Dieser erlaubt dem Untersucher eine bessere Einschätzung bzgl. Prognose, Mortalität oder des Schweregrads einer Erkrankung bzw. des möglichen Behandlungsaufwandes (Fleig et al. 2011). Im Bereich der Intensivmedizin werden Aufnahme- von Verlaufscores unterschieden, welche je nach Zielkriterium erneut in 5 Kategorien unterteilt werden können (Brenck<sup>8</sup> et al. 2008). (vgl. Abb 24). Um sowohl Outcome bzw. Mortalität (APACHE-II/SAPS), Organdysfunktion (SOFA-Score) als auch den pflegerischen Aufwand (TISS-28) möglichst genau zu erfassen, erfolgte die Erhebung der Scores sowohl bei Aufnahme als auch zum letzten Messzeitpunkt.

Scoring-Systeme zur täglichen Erhebung							
Grad der Organdysfunktion		Outcome / Mortalitätsrisiko		Verlaufsbeschreibung während der Intensivtherapie		Pflegeaufwändigkeit	
+	-	+	-	+	-	+	-
SOFA		APACHE II		HDWS		TISS-28	
Nur sechs einfach zu erhebende Routineparameter	Enthält GCS <sup>1</sup>	Auch als Aufnahmescore verwendbar	Enthält GCS <sup>1</sup>	Berücksichtigt Besonderheiten chirurgischer Patienten	Sehr umfangreich → lange Erhebungszeit	Ergebnisse sind mit denen des NEMS vergleichbar	Sehr umfangreich → lange Erhebungszeit
Sehr robust in Bezug auf vorselektierte Populationen und Krankheitsbilder	Score der 1. Generation <sup>2</sup>	International weit verbreitet	Nur beim Vorhandensein aller Daten verwertbar		Nicht multizentrisch validiert	International weit verbreitet	
International weit verbreitet	Keine Aussage zum Umgang mit fehlenden Werten (missing data)	MODS				NEMS	
		Auch als Aufnahmescore verwendbar	Enthält GCS <sup>1</sup>			Nur neun einfach zu erhebende Routineparameter	Geringe Diskriminationsfähigkeit zwischen einzelnen Patienten
			Speziell entwickelter Parameter nicht standardmäßig verfügbar (pressure adjusted heart rate)			Korreliert mit der Erkrankungsschwere	
						Ergebnisse sind mit denen des TISS-28 vergleichbar	
						Zur vollautomatischen Berechnung aus einem Patienten-Daten-Management-System validiert	

Abbildung 24 Scoring-Systeme zur täglichen Erhebung (Brenck<sup>9</sup> et al., 2008, p. 192]

### 3.5.1 Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation II System (APACHE II)

Der APACHE II Score (Knaus et al. 1985) ist die überarbeitete Version des ebenfalls von Knaus et al. entwickelten APACHE Scores (Knaus et al. 1981). Letzteres erwies sich für den klinischen Alltag allerdings als zu komplex (Steele et al. 1998). Die Anzahl der zu erfassenden Parameter, welche eine zuverlässige Aussage über pathologische Veränderungen eines vitalen Organsystems zulässt konnte auf 12 Parameter beschränkt werden, ohne Verringerung der statistischen Sensitivität (Knaus et al. 1985). Neben Laborparametern werden auch für das Alter und chronische Krankheitszustände Punkte verteilt. Dabei ist die Anzahl der Punkte bezüglich chronischer Krankheiten abhängig von der Aufnahmeindikation des Patienten.

Für ein aussagekräftiges Ergebnis sollte der APACHE II-Score innerhalb der ersten 24 Stunden nach Aufnahme des Patienten erhoben werden. Es kann dabei eine Punktzahl zwischen 0 und 71 Punkten erreicht werden, wobei die Mortalitätswahrscheinlichkeit mit steigender Punktzahl zunimmt.

Mit dem APACHE III und IV stehen bereits erneut überarbeitete Versionen zur Verfügung. Da der Zugriff allerdings kostenpflichtig ist blieb die Verwendung bisher begrenzt und es konnte noch keine ausreichende Validierung stattfinden.

### **3.5.2 Simplified Acute Physiology Score II – SAPS II -Score**

Der SAPS-Score (Le Gall et al. 1984) wurde ursprünglich als Vereinfachung des APACHE-Scores entwickelt, indem die noch 34 im SAPS beinhalteten Variablen auf 14 Parameter bei gleicher statistischer Präzision reduziert werden konnten. Im Verlauf wurde der Score überarbeitet und konnte 1993 als SAPS-II validiert werden (Le Gall et al., 1993). Der SAPS-II beinhaltet insgesamt 17 Variablen, davon 12 physiologische Parameter, das Alter, die Aufnahmeindikation (elektiv chirurgisch, notfallmäßig chirurgisch, internistisch), sowie drei chronische Krankheitsvariablen (AIDS, metastasiertes Karzinom, maligne Knochenmarkserkrankung). Der Score kann eine Größe zwischen 0 und 163 Punkten annehmen, wobei mit steigender Punktzahl eine höhere Mortalitätsrate angenommen werden kann.

### **3.5.3 Sequential Organ Failure Assessment Score - SOFA**

Im Gegensatz zu allen anderen Scoring-Systemen, welche für die Erhebung innerhalb der ersten 24 Stunden validiert wurden, zeigte der SOFA-Score auch in der täglichen Erhebung der organbezogenen Morbidität eine hohe Validität (Brenck<sup>8</sup> et al. 2008). Ursprünglich wurde der Score als „Sepsis-related Organ Failure Assessment“ (Vincent et al. 1996) zur Einstufung septischer Patienten entwickelt. Seine Nutzbarkeit zeigte sich im Verlauf allerdings auch bei nicht-septischen Krankheitsbildern, so dass er heute regelmäßig auf der Intensivstation erhoben wird (Vincent et al. 1998). Der Score bewertet insgesamt die Funktion von 6 Organsystemen, welche jeweils mit einem Punktwert zwischen 0 und 4 Punkten bewertet werden können. Für die Beurteilung werden folgende Parameter verwendet: für die Leberfunktion der Bilirubinwert, für die Nierenfunktion der Kreatininwert bzw. die ausgeschiedene Urinmenge, der Horowitz-Index ( $P_aO_2/F_iO_2$ ) für die Lungenfunktion, der MAP bzw. die Menge an verwendeten Katecholaminen (Dobutamin bzw. Norepinephrin) für das Kardiovaskuläre System. Wie auch bei den anderen verwendeten Scores dient der Glasgow Coma Scale (GCS) zur Einschätzung des zentralen Nervensystems. Ein Vorteil des SOFA-Scores liegt in seiner interdisziplinären Anwendbarkeit (Antonelli et al. 1999; Janssens et al. 2000; Shime et al. 2001).

### **3.5.4 Therapeutic Intervention Scoring System 28 (TISS-28)**

Der TISS-28 (Miranda et al. 1996) dient der Objektivierung des pflegerischen Aufwandes eines Patienten auf der Intensivstation, in dem 28 Items berücksichtigt werden. Es ist eine Vereinfachung des ursprünglichen TISS (Cullen et al. 1974), welcher insgesamt 74 Items berücksichtigt.

Ein TISS-28 Score zwischen 40 und 50 repräsentiert dabei ungefähr den täglichen Arbeitsaufwand einer Pflegekraft für den zu versorgenden Patienten. Für einen Punkt des TISS-28 muss die Pflegefachkraft ca. 10 Minuten ihrer 8-stündigen Schicht berechnen (Miranda et al. 1996).

## **3.6 Patienten**

Im Zeitraum vom 05.11.2013 – 13.11.2015 wurden insgesamt 32 Patienten auf der Intensivstation 2/11 des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München für die Studie evaluiert. 29 Patienten konnten in die endgültige Studie eingeschlossen werden. Grund für das Ausscheiden der übrigen 3 Patienten aus der Studie war in 1 Fall die Indikation für ein Nierenersatzverfahren während des Messzeitraumes. In 1 Fall konnte keine Einverständniserklärung eingeholt werden. 1 weiterer Patient verstarb vor Abschluss der Messreihe.

## **3.7 Statistische Analyse**

Die Grundlagen für die Berechnung bildete das Statistikprogramm SPSS für Mac OS Sierra (Version 24 u. 25 SPSS Inc. Chicago, Illinois, USA), sowie Microsoft Office Excel (Version 2017). Nach Dokumentation der Daten in das Programm Excel und Übertragung dieser in das Programm SPSS erfolgte die Säuberung der Daten von Eingabefehlern.

Kategoriale Daten wie quantitative Patientencharakteristika werden als absolute bzw. relative Häufigkeiten angegeben. Für metrische Daten werden jeweils der Mittelwert, der Median, die Standardabweichung (SD) sowie Maximum und Minimum angegeben.

Zur Quantifizierung des Maßes des Zusammenhangs zwischen zwei Merkmalen wurde eine Korrelationsanalyse durchgeführt. Bei den angegebenen Korrelationskoeffizienten „Rho“ handelt es sich um den Koeffizienten nach Spearman.

Für den Vergleich zweier Methoden wurden Bland-Altman-Analysen durchgeführt. Hierbei wird die Differenz (A-B) zwischen dem Wert der Referenzmethode und dem neuen Kontrollverfahren auf der Abszisse, gegen die Mittelwerte  $((A+B)/2)$  beider Verfahren auf der Ordinate je Beobachtungseinheit gegeneinander aufgetragen. Die Wertepaare werden in einem Punktediagramm dargestellt. Die Annahmen gelten dabei für normalverteilte Werte. Zudem müssen zur weiteren Interpretation der Bias, der prozentuale Fehler sowie die Limits of Agreement berechnet werden. Letztere stellen die 1,96-fache Standardabweichung der Differenz beider Methoden dar und schließen 95% aller Wertepaare ein. Die Korrektur der LOA für Mehrfachmessungen erfolgte gemäß den Vorschlägen von Bland und Altman (Bland, Altman, 2007). Der Bias entspricht dem Mittelwert der Differenz beider Verfahren.

Für die Berechnung des Prozentualen Fehlers (percentage error = PE) muss zunächst die Standardabweichung der Differenz zwischen den Wertepaaren der untersuchten Methoden ermittelt werden. Anschließend wird dieser Wert durch den Mittelwert der Daten der Referenzmethode geteilt. Der Prozentuale Fehler ist ein Maß für die Übereinstimmung der Methoden. Ein Prozentualer Fehler von  $\leq 30\%$  wird als allgemein akzeptabel bzgl. des Vergleichs zweier Methoden zur Erfassung des CI gewertet (Critchley L.A., Critchley J.A. 1999).

Zur Überprüfung von Sensitivität und Spezifität der unterschiedlichen diagnostischen Methoden in Bezug auf kritische Grenzwerte einzelner hämodynamischer Parameter wurden ROC-Analysen (Receiver-Operating-Characteristics) durchgeführt.

Mit Hilfe der ROC-Analyse kann die diagnostische Güte eines Tests angegeben werden. In einem Koordinatensystem werden für verschiedene Cut-off Punkte jeweils die durch die diagnostische Methode ermittelte Richtig-positive Rate (Sensitivität) gegen die Falsch-positiv Rate (1-Spezifität) aufgetragen. Weist der Test eine optimale „Trennschärfe“ auf befindet sich der Punkt in der oberen linken Ecke des Koordinatensystems. Daneben lässt sich die Fläche unter der Kurve (Area under the curve = AUC) zur Bewertung des Diagnoseverfahrens verwenden. Die AUC kann dabei Werte zwischen 0.5 und 1.0 annehmen. Je weiter die AUC sich dem Wert 1 nähert, desto höher ist die Wertigkeit des Diagnoseverfahrens.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Deskriptive Statistik

#### 4.1.1 Patientencharakteristika

Da die vorliegende Studie auf einer internistischen Intensivstation durchgeführt wurde, handelt es sich bei den Probanden um kritisch kranke Patienten. Die häufigste Erkrankung, welche eine intensivmedizinische Versorgung rechtfertigte, stellte bei diesem Kollektiv die obere gastrointestinale Blutung mit 24.1 %, dicht gefolgt von der Sepsis mit 20.7 % dar. Die übrige deskriptive Statistik der biometrischen Patientendaten, sowie der Hauptdiagnosen und der Intensiv- und Pflegescores sind Tabelle 6 zu entnehmen.

<b>Variable</b>	<b>Häufigkeit (%)</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Median</b>	<b>Min</b>	<b>Max</b>	<b>SD</b>
<i>Patientenalter [Jahre]</i>		64	66	41	83	±11.2
<i>Geschlecht, männlich/weiblich (%)</i>	21/8 (72.4/27.6)					
<i>Körpergröße [cm]</i>		172.90	170	160	190	± 7.1
<i>Körpergewicht [kg]</i>		73.9	75	40	100	± 14.3
<i>Körpertemperatur [°C]</i>		37.2	37.1	35.7	39.0	± 0.64
<b>Aufnahmediagnose</b>						
<i>Sepsis</i>	6 (20.7)					
<i>Obere GI-Blutung</i>	7 (24.1)					
<i>Pneumonie/resp. Insuffizienz</i>	4 (13.8)					
<i>Leberzirrhose</i>	4 (13.8)					
<i>Hepatorenales Syndrom</i>	2 (6.9)					
<i>Apoplex(hämorrhagisch /ischämisch)</i>	3 (10.3)					
<i>akute Herzinsuffizienz</i>	3 (10.3)					
<b>Intensiv- und Pflegescores</b>						
<i>APACHE II</i>		18	17	7	46	±6.3
<i>SAPS II</i>		41	37	19	121	±17.1
<i>SOFA</i>		6	6	1	17	±3.0
<i>TISS-28</i>		28	29	6	47	±7.4

Tabelle 6 Deskriptive Statistik Patienten, Diagnosen, Intensiv- und Pflegescores

#### 4.1.2 Hämodynamische Parameter, Laborwerte und Temperaturen

Den folgenden Tabellen (Tab. 7-9) sind unterschiedliche spezifische hämodynamische und laborchemische Parameter sowie Temperaturen zu entnehmen. Die hier angegebenen hämodynamischen Parameter entsprechen den mit der Referenzmethode der transpulmonalen Thermodilution erhobenen Ergebnissen.

Der Lactat-Wert wurde stets aus separat entnommenen Patientenserum gewonnen. Die übrigen Werte entstammen der arteriellen Blutgasanalyse.

<b>Parameter</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Median</b>	<b>Max</b>	<b>Min</b>	<b>SD</b>
<b>Venose Blutgasanalyse</b>					
<i>pH</i>	7,376	7,389	7,528	7,223	± 0,1
<i>pCO<sub>2</sub> (mmHg)</i>	44,7	41,9	84,4	23,0	± 14,1
<i>pO<sub>2</sub> (mmHg)</i>	37,5	37,0	78,4	22,8	± 6,5
<i>HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> (Mmol/L)</i>	24,3	23,8	35,7	14,0	± 5,3
<i>BE</i>	-0,3	0,2	12,6	-12,2	± 6,2
<i>Hct %</i>	27,6	27,0	42,0	16,0	± 4,4
<i>tHb (g/dl)</i>	9,4	9,2	14,3	5,4	± 1,5
<i>O<sub>2</sub>Sat%</i>	67,6	69,4	95,8	7,5	± 11,0
<i>Na<sup>+</sup> (Mmol/l)</i>	139,4	140,0	152,9	107,8	± 10,7
<i>K<sup>+</sup> (Mmol/l)</i>	4,11	3,98	7,18	2,48	± 0,7
<i>Ca<sup>2+</sup> (Mmol/l)</i>	1,10	1,11	1,25	0,69	± 0,1
<i>Cl<sup>-</sup> (Mmol/l)</i>	109,2	110,0	127,0	11,0	± 9,4
<i>AnGap (Mmol/l)</i>	9,5	8,5	87,0	1,1	± 6,6
<i>Gluc (mg/dl)</i>	170	156	575	78	± 63
<b>Arterielle Blutgasanalyse</b>					
<i>pH</i>	7,421	7,442	7,533	7,239	± 0,1
<i>pCO<sub>2</sub> (mmHg)</i>	38,2	34,5	76,2	18,1	± 14,6
<i>pO<sub>2</sub> (mmHg)</i>	87,3	86,8	136,9	54,7	± 17,9
<i>HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> (Mmol/L)</i>	24,3	24,2	38,5	14,7	± 5,5
<i>BE</i>	-0,2	0,1	14,8	-12,3	± 6,3
<i>Hct %</i>	27,3	26,0	40,0	20,0	± 4,4
<i>tHb (g/dl)</i>	9,3	8,8	13,6	6,8	± 1,5
<i>O<sub>2</sub>Sat%</i>	92,7	96,8	98,7	4,4	± 15,5
<i>Na<sup>+</sup> (Mmol/l)</i>	140,7	140,1	152,5	126,7	± 5,8
<i>K<sup>+</sup> (Mmol/l)</i>	3,78	3,76	5,36	3,13	± 0,4
<i>Ca<sup>2+</sup> (Mmol/l)</i>	1,08	1,10	1,31	0,70	± 0,1
<i>Cl<sup>-</sup> (Mmol/l)</i>	111,6	112,0	128,0	98,0	± 6,1
<i>AnGap (Mmol/l)</i>	9,1	8,9	19,0	2,6	± 3,9
<i>Gluc (mg/dl)</i>	143	130	354	77	± 44,0
<i>Lactat (mmol/L)</i>	1.3	1.2	3.3	0.4	± 0.6

Tabelle 7 Blutgasanalyse und Laborparameter

<b>Lokalisation</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Median</b>	<b>Max</b>	<b>Min</b>	<b>SD</b>
Raum	22.6	22.5	24.3	21.2	± 0.8
Körperkern (PiCCO™)	37.2	37.1	39.0	35.7	± 0.6
Ohr	36.9	36.9	38.9	31.9	± 0.9
Stirn	33.9	33.8	38.4	30.5	± 1.1
Unterarm rechts	34,0	34.3	38.0	27.5	± 1.8
Unterarm links	33.8	34.3	37.3	27.3	± 1.8
Unterarm links distal	33.7	34.1	38.8	27.1	± 2.1
Unterarm rechts distal	33.7	34.0	38.1	26.9	± 2.1
Digitus II rechts	31.8	32.8	37.5	23.5	±3.5
Digitus II links	31.5	32.1	39.8	23.4	±3.3
Großzehe links	30.9	32.1	36.6	21.3	± 4.2
Großzehe rechts	30.8	32.0	36.7	21.1	± 4.2
<b>Temperaturdifferenzen</b>					
$T_{PiCCO} - T_{Finger}$	5.5	4.6	12.4	0.9	± 3.1
$T_{PiCCO} - T_{Zehe}$	6.2	4.6	15.4	1.5	± 4.1
$T_{PiCCO} - T_{UA}$	3.2	3.0	9.4	-0.1	± 1.6
$T_{PiCCO} - T_{UA-dist.}$	3.5	3.0	9.6	0.1	± 1.8
$T_{PiCCO} - T_{Ohr}$	0.2	0.1	5.4	-0.4	± 0.5

Tabelle 8 Temperaturen und Temperaturdifferenzen (CPTG)

<b>Variable</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Median</b>	<b>Max</b>	<b>Min</b>	<b>Sd</b>
Messungen unter Beatmung (%)	87 (37,5)					
CPAP	82 (94.25)					
BIPAP	5 (5.75 )					
Messungen unter Katecholamintherapie	51 (22.0)					
Messungen unter VHF	51 (23.7)					
ZVK Lokalisation						
V. jugularis	11 (37.9)					
V. subclavia	2 ( 6.9 )					
V. femoralis	16 (55.2)					
<b>Hämodynamische Parameter</b>						
Herzfrequenz [Schläge/min]		87	88	124	46	± 16.8
Blutdruck Systolisch [mmHg]		132	132	178	89	± 18.4
MAP [mmHg]		86	85	118	62	± 12.3
Diastolisch [mmHg]		60	59	90	37	± 9.3
Zentraler Venendruck (ZVD) [mmHg]		14.7	14.0	124	28.0	± 4.7
Herzindex Thermodilution [l/min/m <sup>2</sup> ]		3.9	3.9	6.5	1.7	± 1.1
Globaler Enddiastolischer Volumen Index (GEDVI) [ml/m <sup>2</sup> ]		781	772	1578	192	± 164.9

Fortsetzung der Tabelle auf S. 65

<i>Variable</i>	<i>Mittelwert</i>	<i>Median</i>	<i>Max</i>	<i>Min</i>	<i>Sd</i>
<b>Extravaskulärer Lungenwasser Index (ELWI) [ml/kg]</b>	10	9	24	3	± 3.6
<b>Systemvaskulärer Widerstands Index (SVRI) [dyn*s*cm-5*m<sup>2</sup>]</b>	1540	1398	3244	763	± 549.1
<b>Schlagvolumenindex (SVI) [ml/m<sup>2</sup>]</b>	48	47	106	15	± 16.6
<b>Schlagvolumen Variation (SVV)</b>	14	13	35	3	±7.7
<b>Pulse Pressure Variation (PPV)</b>	13	10	32	2	±7.8

Tabelle 9 Beatmungsformen, ZVK-Lokalisation, Katecholamintherapie und hämodynamische Parameter

#### 4.2 Pulskonturanalyse vs. transpulmonale Thermodilution des PiCCO™

Zunächst wurden die Ergebnisse des CI, der über die Pulskonturanalyse des PiCCO™ erfasst wurde, mit dem CI-TD, der über die transpulmonale Thermodilution gemessen wurde, in einer Korrelationsanalyse miteinander verglichen. In einem ersten Schritt erfolgte der Vergleich der 232 Einzelmessungen. Zudem erfolgte die Korrelationsanalyse der Medianwerte aus den jeweils 8 Messpaaren pro Patient.

Tabelle 10 gibt einen Überblick über die Ergebnisse.

<i>Variable</i>	<i>N</i>	<i>Rho*</i>	<i>Signifikanzniveau</i>
<i>PCCI-PiCCO</i>	232	.926	<0.001
<i>PCCI-PiCCO Median aus 8 Messungen/Patient</i>	29	.995	<0.001

Tabelle 10 Übersicht Korrelationen CI-TD mit PCCI-PiCCO

\*Rho= Korrelationskoeffizient nach Spearman

In der Analyse nach Spearman zeigte sich eine hochsignifikante Korrelation ( $r=0.926$ ,  $p<0.001$ ) zwischen dem Verfahren der transpulmonalen Thermodilution, sowie des in kurzem zeitlichen Abstand zuvor erfassten Schätzwertes des Herzindex durch die Pulskonturanalyse des PiCCO™. Eine ähnlich gute Korrelation ( $r=0.947$ ,  $p<0.001$ ) wurde bzgl. des Vergleiches der Mediane aus den 8 Messungen der 29 Patienten festgestellt. Die Ergebnisse sind in den folgenden zwei Abbildungen grafisch in einem Punktdiagramm dargestellt (vgl. Abb. 25 und Abb. 26).

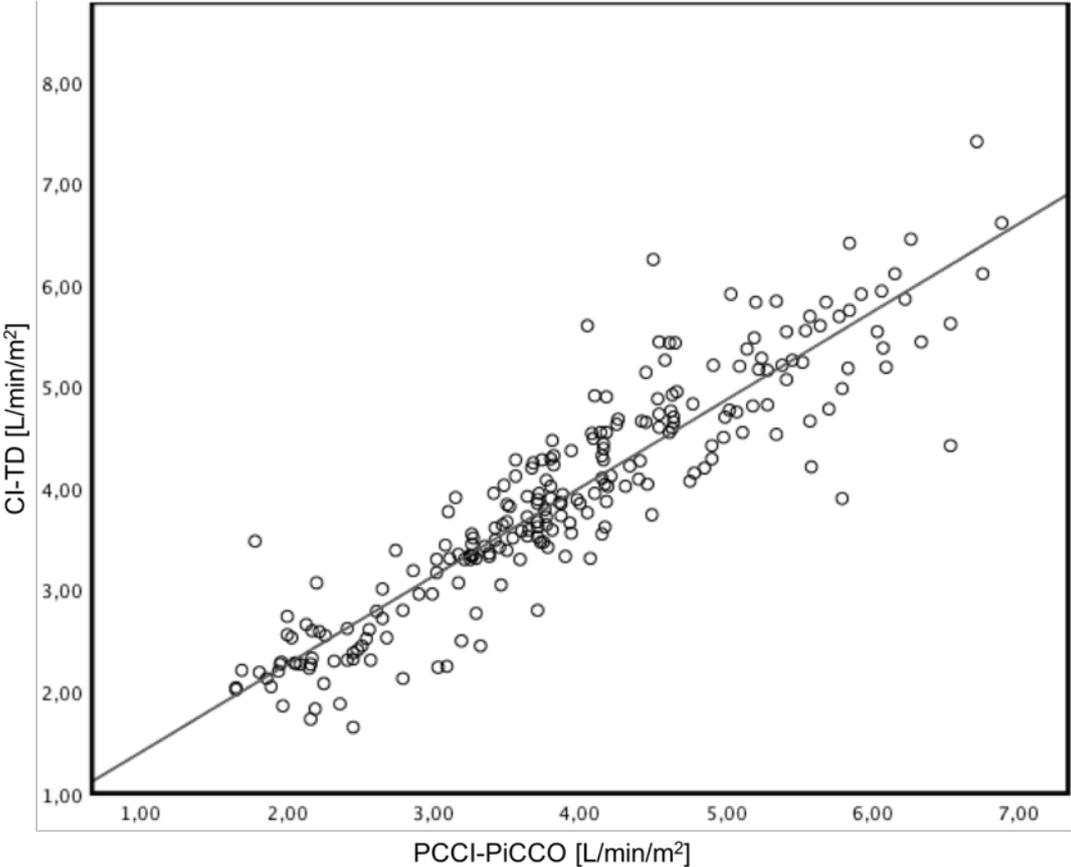


Abbildung 25 Korrelation nach Spearman: CI-TD vs. PCCI-PiCCO

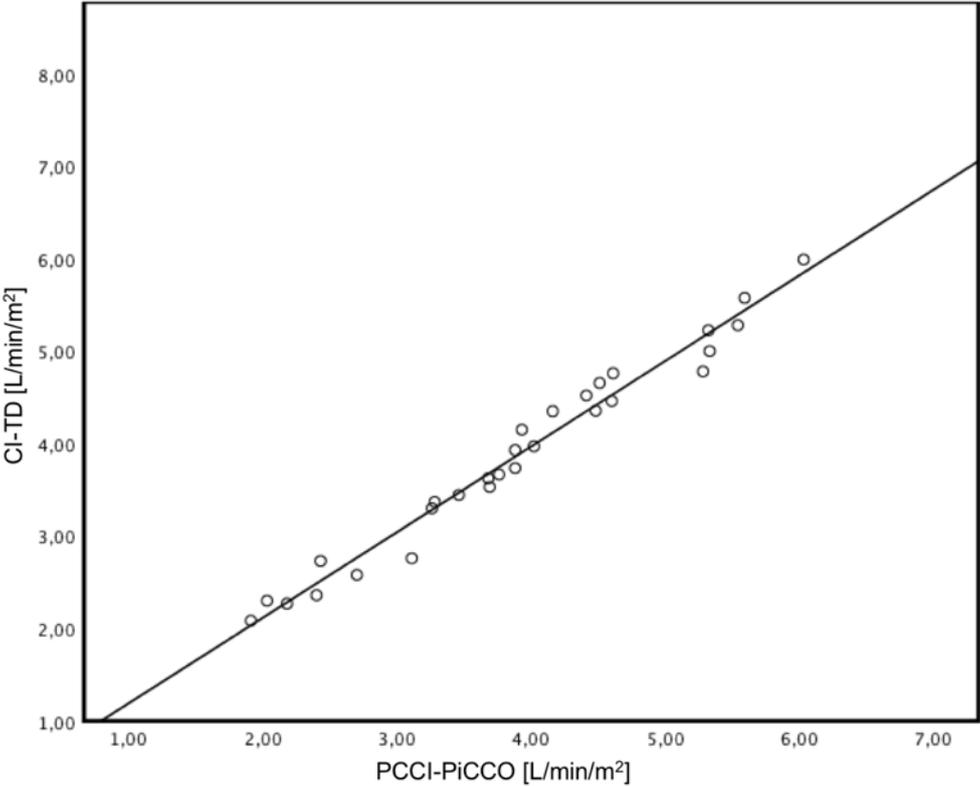


Abbildung 26 Korrelation nach Spearman CI-TD vs. PCCI-PiCCO (Median aus 8 Messungen/Patient)

Bei dem Vergleich der Methoden in der Bland-Altman-Analyse zeigte sich ein Bias von  $-0.0154 \text{ L/min/m}^2$ . Die korrigierten Limits of Agreement lagen bei  $0.99$  (ULO) bzw. bei  $-0.96$  (LLO). Der prozentuale Fehler lag bei  $25 \%$  (vgl. Abb. 27).

Im Vergleich der Mediane der 8 Messungen pro Patient zeigte sich in der Bland-Altman-Analyse ein Bias von  $0.0243 \text{ L/min/m}^2$ . Die korrigierten Limits of Agreement lagen bei  $-0,348 \text{ L/min/m}^2$  (LLO) und  $0.396 \text{ L/min/m}^2$  (ULO), der Prozentuale Fehler lag bei  $11\%$ .

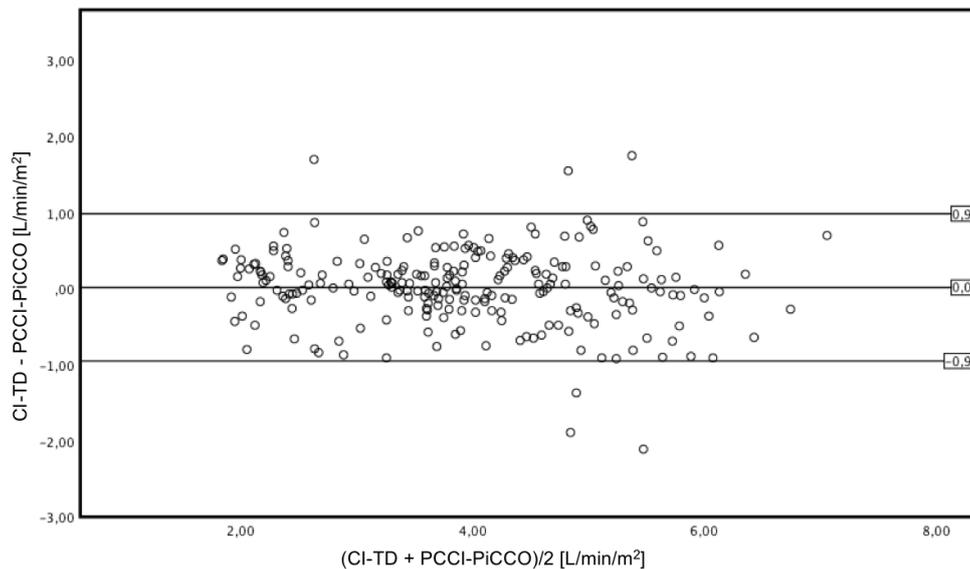


Abbildung 27 Bland-Altman-Diagramm: CI-TD vs. PCCI-PiCCO

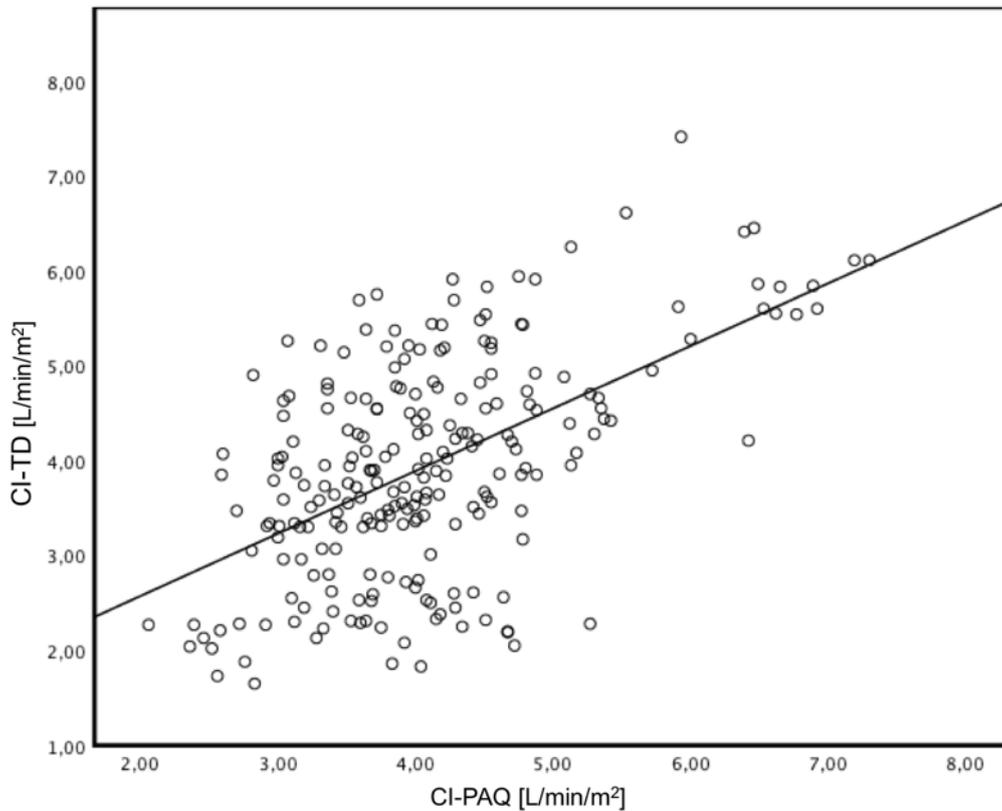
#### 4.3 Pulskonturanalyse des ProAqt™ vs. transpulmonale Thermodilution des PiCCO™

Die Ergebnisse der Korrelationsanalyse des durch den ProAqt™ erhobenen Herzindex im Vergleich zum Goldstandard der transpulmonalen Thermodilution sind Tabelle 11 zu entnehmen.

<i>Variable</i>	<i>N</i>	<i>Rho</i> <sup>*</sup>	<i>Signifikanzniveau</i>
CI-PAQ	232	.474	<0.001
CI-PAQ Median aus 8 Messungen/Patient	29	.492	<0.001

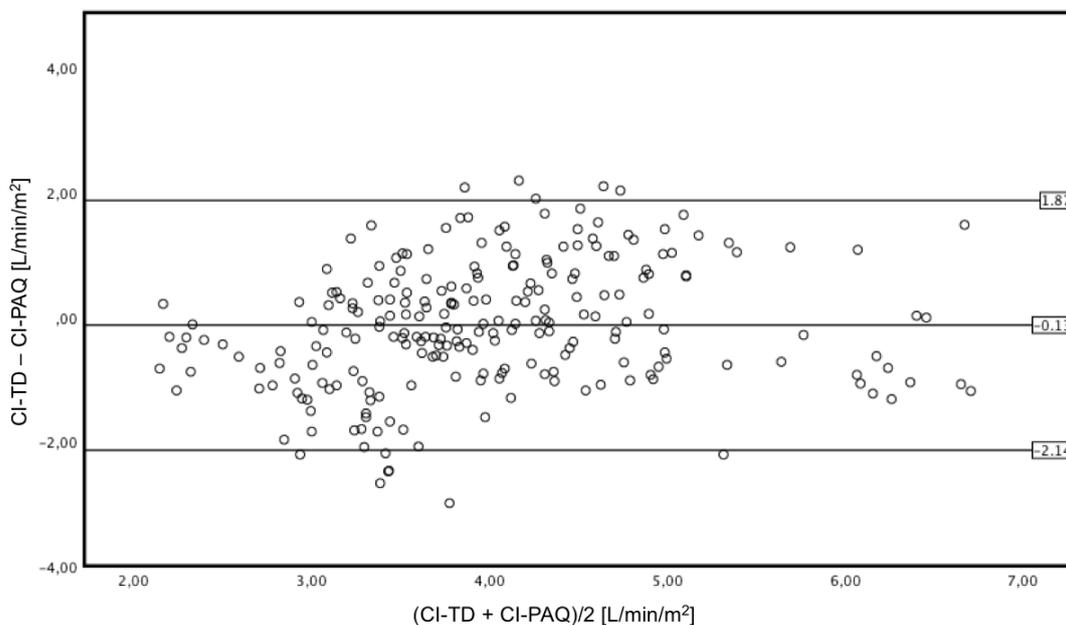
Tabelle 11 Übersicht Korrelationen CI-TD mit CI-PAQ

Im Vergleich des mittels Pulskonturanalyse des ProAqt™ geschätzten Herzindex CI-PAQ mit dem durch Thermodilution gemessenen Herzindex (CI-TD) zeigte sich eine signifikante Korrelation ( $r=0.437$ ,  $p<0.001$ ) (vgl. Abb. 28).



**Abbildung 28 Korrelation nach Spearman CI-TD vs. CI-PAQ**

In der Bland-Altman Analyse zeigte sich ein Bias von 0,1323 L/min/m<sup>2</sup> mit korrigierten Limits of Agreement von – 2.137 L/min/m<sup>2</sup> (LLOA) und 1,872 L/min/m<sup>2</sup> (ULOA). Der Prozentuale Fehler lag bei 49% und damit deutlich über dem von Critchley und Critchley festgelegten akzeptablen Grenzwert von 30% (vgl. Abb. 29).



**Abbildung 29 Bland-Altman-Diagramm: CI-TD vs. CI-PAQ**

Die Korrelationsanalyse der Mediane aus 8 Messungen pro Patient des CI-PAQ mit dem CI-TD ergab ein signifikantes Ergebnis ( $r=0,492$   $p<0.001$ ) (vgl. Abb. 30).

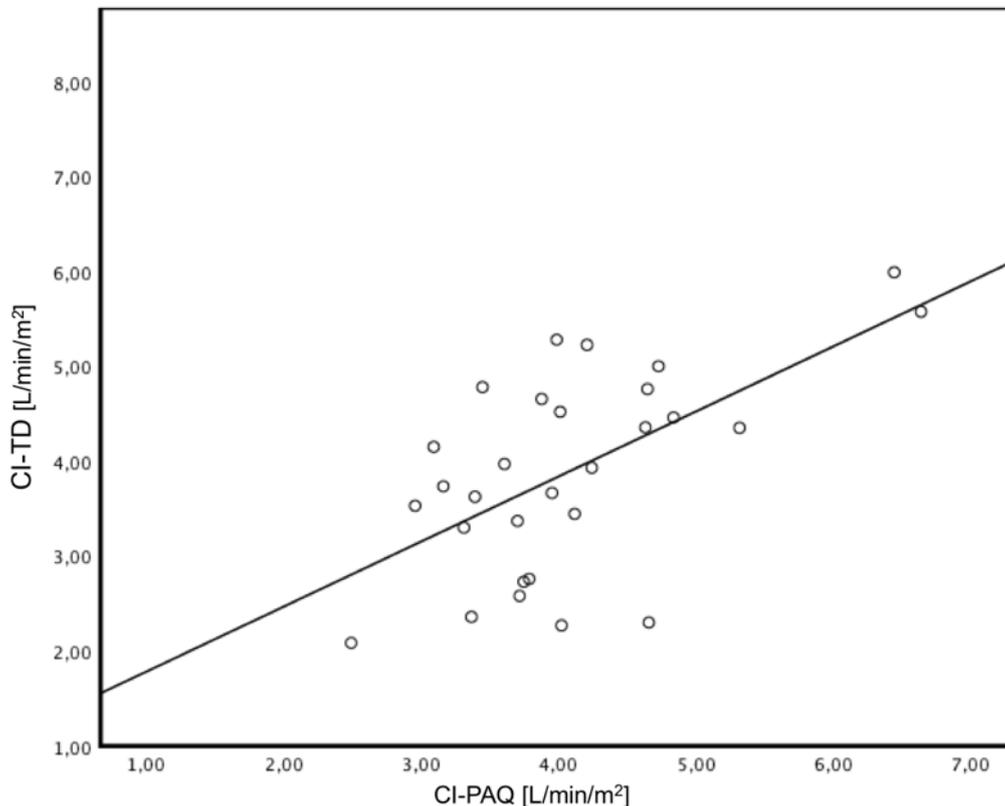


Abbildung 30 Korrelation nach Spearman : CI-TD vs. CI-PAQ

In der Bland-Altman Analyse zeigte sich ein Bias von 0,1821 L/min/m<sup>2</sup>. Die Limits of Agreement lagen zwischen -1,588 (LLOA) und 1,952 (ULOAA). Der prozentuale Fehler lag bei 44%.

#### 4.4 Vergleich der Methoden in Bezug auf kritische Grenzwerte des CI

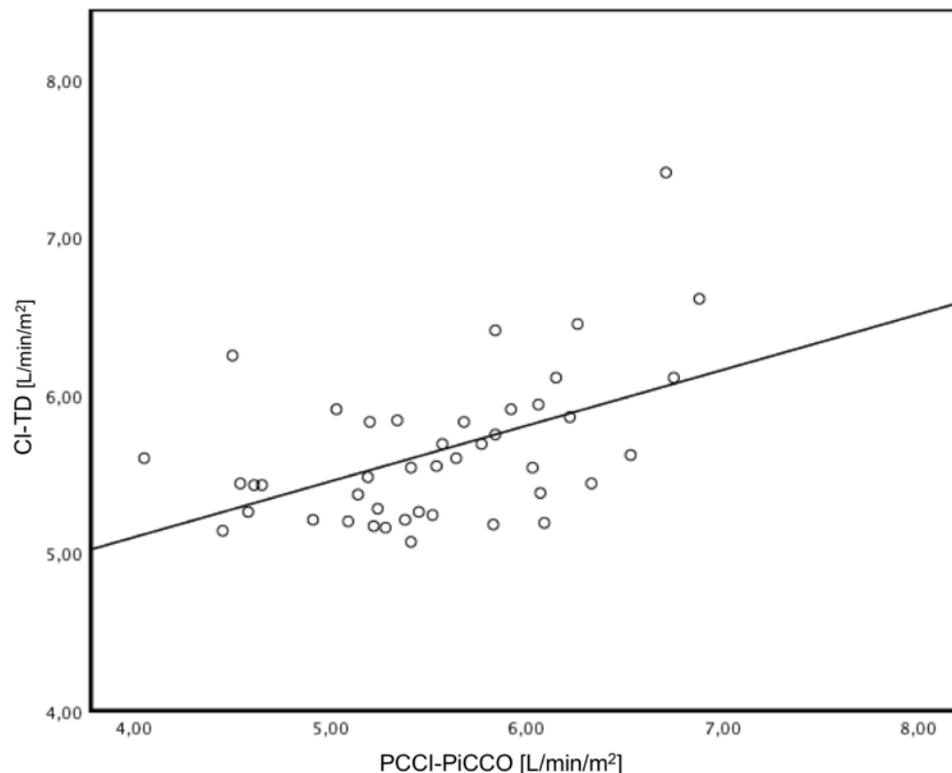
Laut Literatur liegt der normwertige Herzindex zwischen 2.5 und 5 L/min/m<sup>2</sup> für eine erwachsene Person. Werte unter- oder oberhalb dieser Grenzwerte werden daher als kritisch betrachtet. Die akkurate Erfassung des Herzindex außerhalb dieses Normbereiches ist von großer Bedeutung. Es erfolgte daher eine Unterteilung der Ergebnisse der Referenzmethode in drei Gruppen. Zwei Gruppen außerhalb der Grenzwerte, also  $<2.5$  L/min/m<sup>2</sup> und  $> 5$  L/min/m<sup>2</sup>, sowie eine Gruppe innerhalb des Normbereichs (vgl. Tab. 12).

<b>Kritischer Grenzwert</b>	<b>N</b>	<b>Rho</b>	<b>Signifikanzniveau</b>
<i>PCCI-PiCCO bei CI-TD &gt; 5 L/min/m<sup>2</sup></i>	42	.432	<0.001
<i>PCCI-PiCCO bei CI-TD &lt; 2.5 L/min/m<sup>2</sup></i>	33	.471	<0.001
<i>PCCI-PiCCO bei CI-TD 2.5 – 5 L/min/m<sup>2</sup></i>	156	.853	<0.001
<i>CI-PAQ bei CI-TD &gt; 5 L/min/m<sup>2</sup></i>	42	.614	<0.001
<i>CI-PAQ bei CI-TD &lt; 2.5 L/min/m<sup>2</sup></i>	33	.270	Keine Signifikanz
<i>CI-PAQ bei CI-TD 2.5 – 5 L/min/m<sup>2</sup></i>	156	.308	<0.001

Tabelle 12 Korrelationen CI-TD vs. PCCI-PiCCO bzw. CI-PAQ bei kritischen Grenzwerten des CI-TD

#### 4.5 CI-TD vs. PCCI-PiCCO bei kritischen Grenzwerten des CI

Der Vergleich zwischen dem Verfahren der transpulmonalen Thermodilution und des in kurzem zeitlichen Abstand zuvor erfassten Schätzwertes des Herzindex durch die Pulskonturanalyse des PiCCO™ für einen Herzindex  $\geq 5$  L/min/m<sup>2</sup> zeigte eine signifikante Korrelation ( $r=0.432$ ,  $p<0,001$ ,  $n=42$ ) (vgl. Abb. 31).

Abbildung 31 Korrelation nach Spearman: CI-TD vs. PCCI-PiCCO bei CI-TD > 5 L/min/m<sup>2</sup>

Bei einem CI-TD < 2.5 L/min/m<sup>2</sup> zeigte die Analyse ebenfalls eine signifikante Korrelation ( $r= 0.471$ ,  $p<0.001$ ,  $n= 33$ ) zwischen der Pulskonturanalyse des PiCCO™ und der transpulmonalen Thermodilution (vgl. Abb. 32).

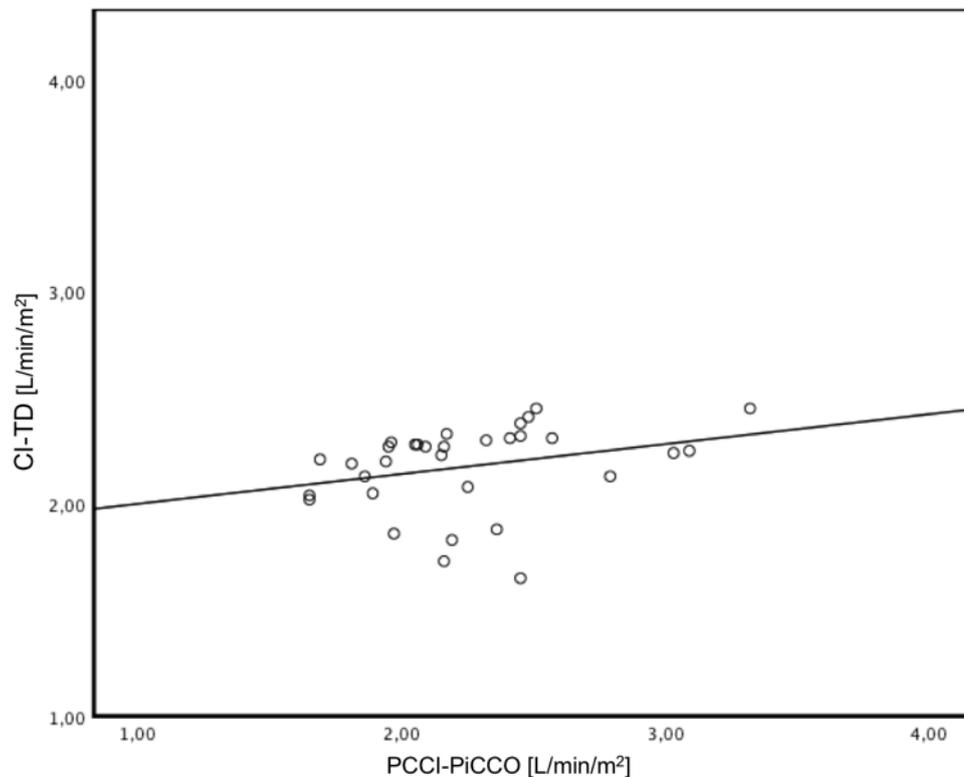


Abbildung 32 Korrelation nach Spearman: CI-TD vs. PCCI-PiCCO bei CI -TD < 2.5 L/min/m<sup>2</sup>

Bei dem Vergleich der Methoden in der Bland-Altman-Analyse zeigte sich für einen kritischen Grenzwert des Herzindex von >5 L/min/m<sup>2</sup> ein Bias von -0.067 L/min/m<sup>2</sup> bei korrigierten Limits of Agreement von -0.87 (LLOA) und 1.067 (ULOAA). Der prozentuale Fehler lag bei 21 % (vgl. Abb. 33).

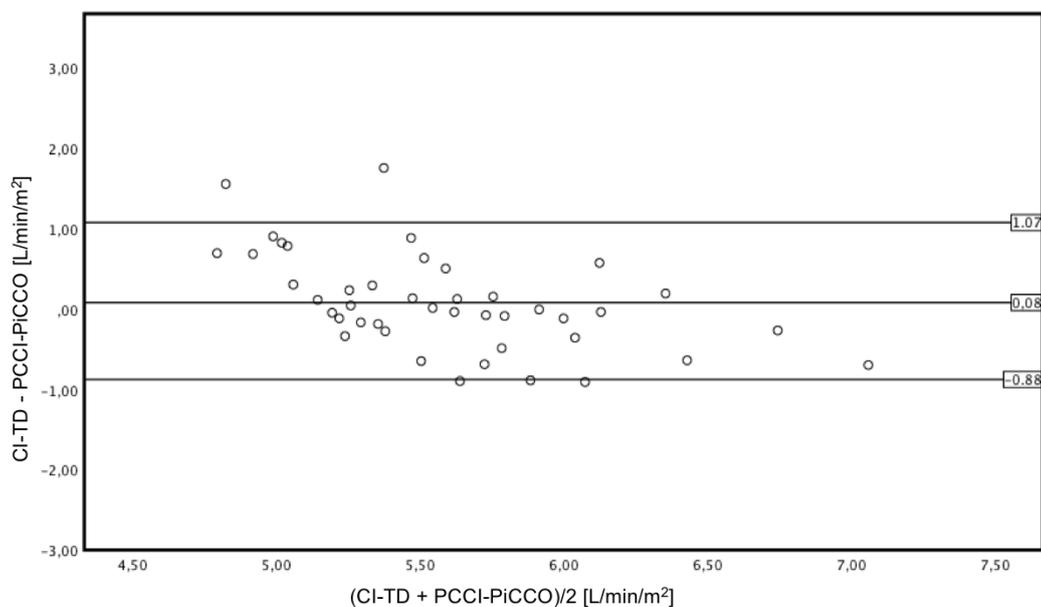


Abbildung 33 Bland-Altman-Diagramm: CI-TD vs. PCCI-PiCCO bei CI-TD > 5 L/min/m<sup>2</sup>

Die Bland-Altman Analyse zeigte für den kritischen Grenzwert von CI-TD < 2.5 L/min/m<sup>2</sup> einen Bias von 0.089 L/min/m<sup>2</sup> mit korrigierten Limits of Agreement von

- 1,313 (LLOA) und 1.135 (ULOA). Der prozentuale Fehler lag bei 35 % (vgl. Abb. 34).

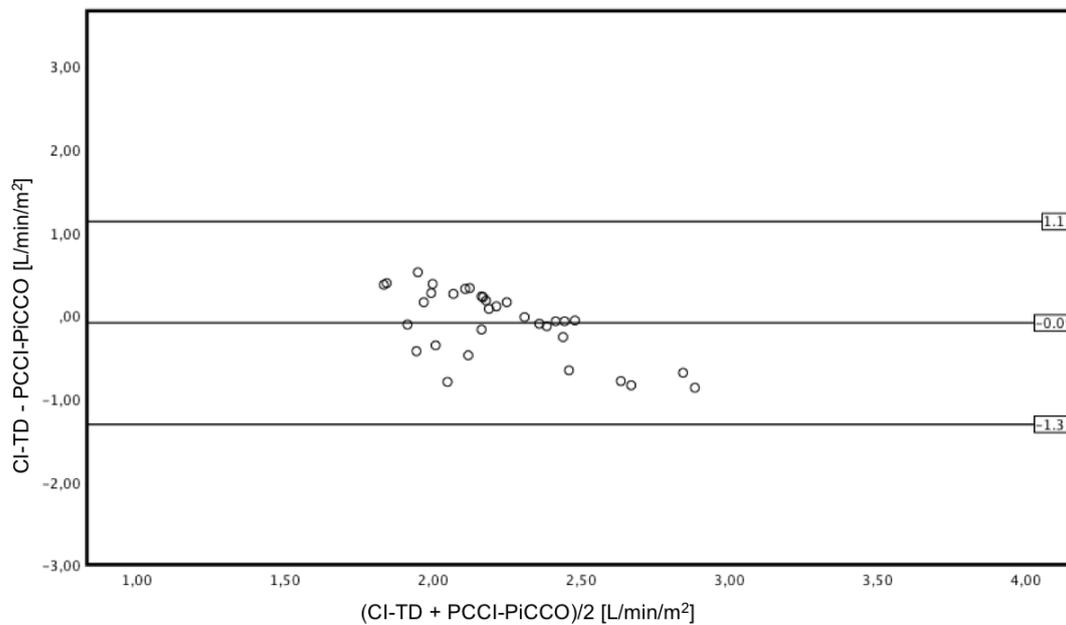


Abbildung 34 Bland-Altman-Diagramm: CI-TD vs. PCCI-PiCCO bei CI-TD < 2.5 L/min/m<sup>2</sup>

In einer dritten Gruppe erfolgte der Vergleich des durch das Pulsconturverfahren des PiCCO™ geschätzten Herzindex mit dem durch Thermodilution gemessenen Herzindex innerhalb des normwertigen Bereiches des CI-TD zwischen  $\geq 2.5$  und  $\leq 5$  L/min/m<sup>2</sup>. Hier zeigte sich eine signifikante Korrelation ( $r=0.853$ ,  $p<0.001$ ) (vgl. Abb. 35).

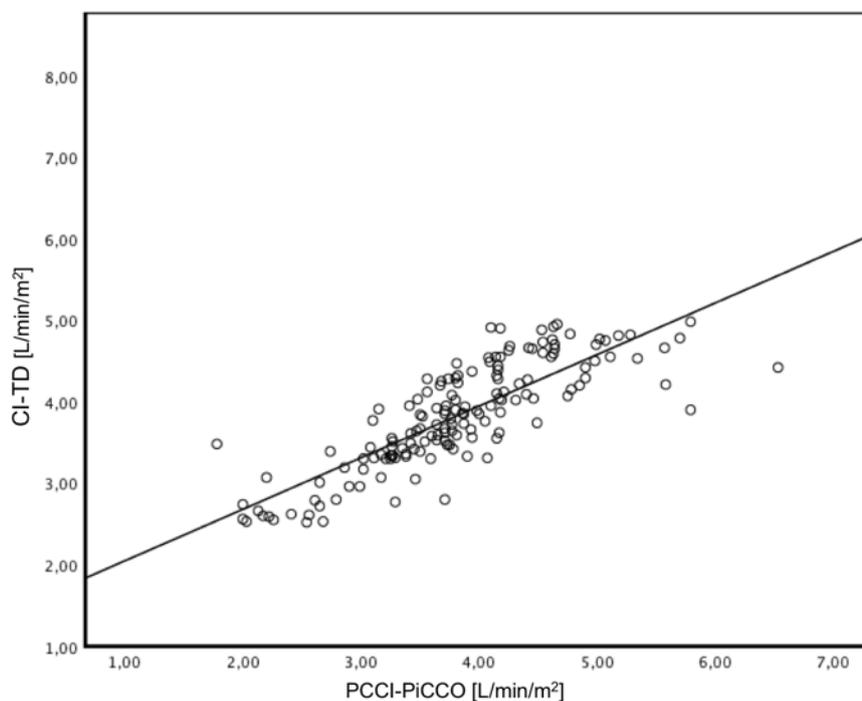


Abbildung 35 Korrelation nach Spearman: CI-TD vs. PCCI-PiCCO bei C-TD zw. 2.5 - 5 L/min/m<sup>2</sup>

In der Bland-Altman Analyse ergab sich ein Bias von -0.0116 bei korrigierten Limits of Agreement zwischen -0.930 (LLOA) und 0.953 (ULOA). Der prozentuale Fehler lag bei 25% (vgl. Abb. 36).

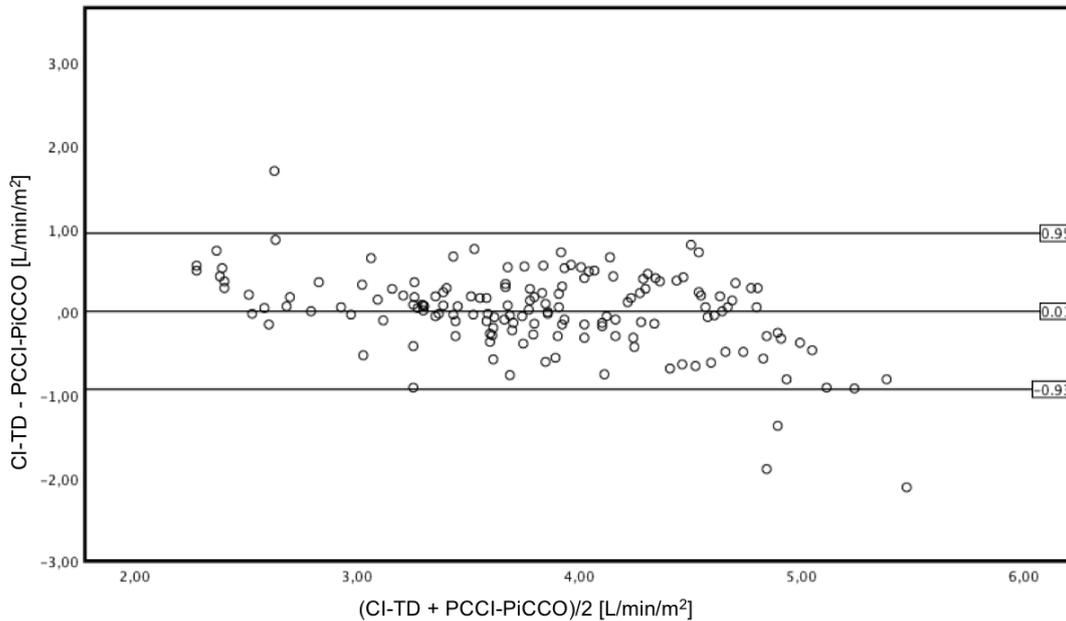


Abbildung 36 Bland-Altman-Diagramm: CI-TD vs. PCCI-PiCCO bei CI-TD zw. 2.5 und 5 L/min/m<sup>2</sup>

In der ROC-Analyse bzgl. der Erkennung kritischer Grenzwerte für den PCCI-PiCCO zeigte sich bzgl. eines CI < 2.5 L/min/m<sup>2</sup> eine AUC=0.958, sowie bzgl. eines CI > 5 L/min/m<sup>2</sup> eine AUC=0.953 (vgl. Abb.37 und Tab.13).

Kritischer Grenzwert des CI-TD	N	AUC
CI-TD > 5 L/min/m <sup>2</sup>	43	.953
CI-TD < 2.5 L/min/m <sup>2</sup>	33	.958

Tabelle 13 Ergebnisse ROC-Analyse CI-TD vs. PCCI-PiCCO bei CI-TD < 2.5 L/min/m<sup>2</sup> bzw. > 5 L/min/m<sup>2</sup>

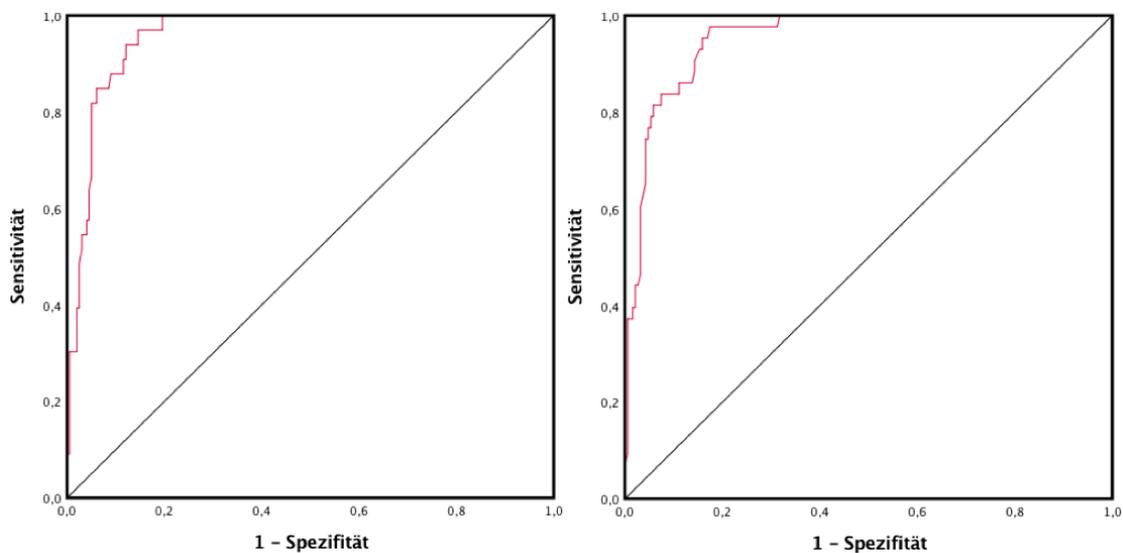


Abbildung 37 ROC-Analyse CI-TD < 2.5 L/min/m<sup>2</sup> [links] und bei > 5 L/min/m<sup>2</sup>[rechts] für PCCI-PiCCO

#### 4.6 CI-TD vs. CI-PAQ bei kritischen Grenzwerten des CI

Konsekutiv zur Pulskonturanalyse des PiCCO™ wurden im nächsten Schritt auch Korrelationsanalysen für kritische Grenzwerte des Herzindex zwischen der Transpulmonalen Thermodilution (TPTD) des PiCCO™ und der Pulskonturanalyse des ProAqt™ durchgeführt.

Die Analyse nach Spearman zeigte eine signifikante Korrelation zwischen dem Verfahren der TPTD und des durch die Pulskonturanalyse des ProAqt™ erfassten Herzindex für einen kritischen Grenzwert des CI-TD  $> 5 \text{ L/min/m}^2$  ( $r=0,614$ ,  $p<0.001$ ,  $n=42$ ) (vgl. Abb 38).

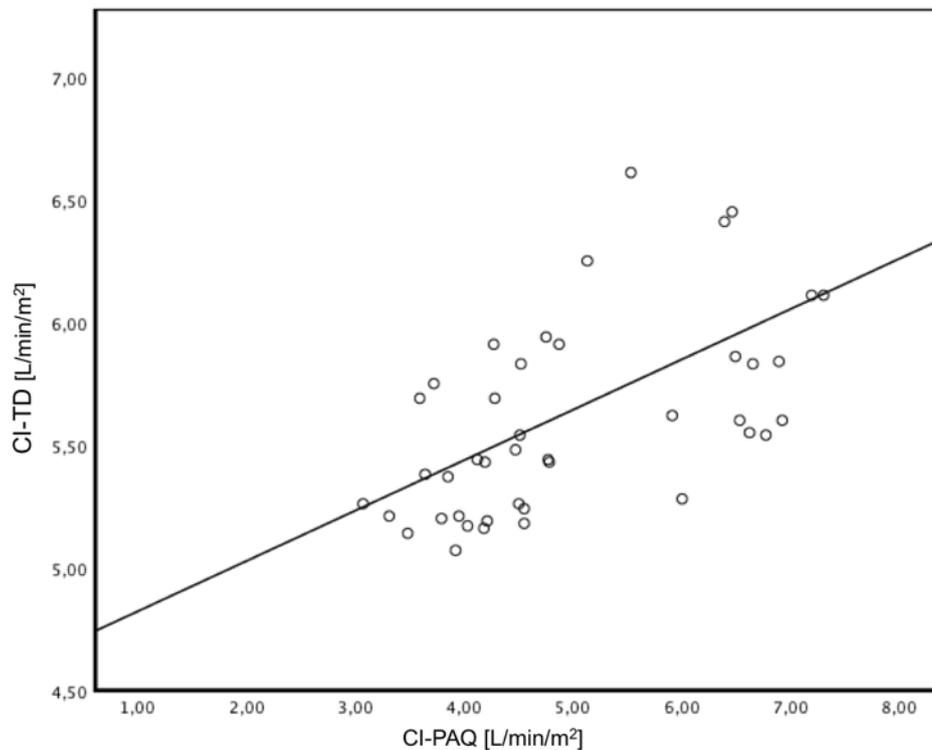
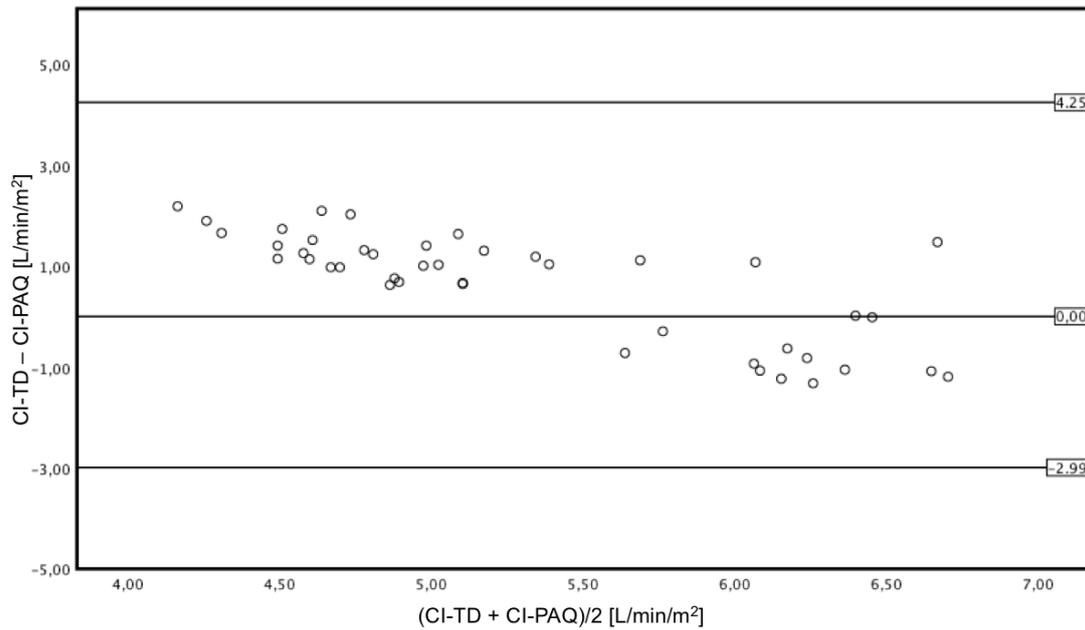


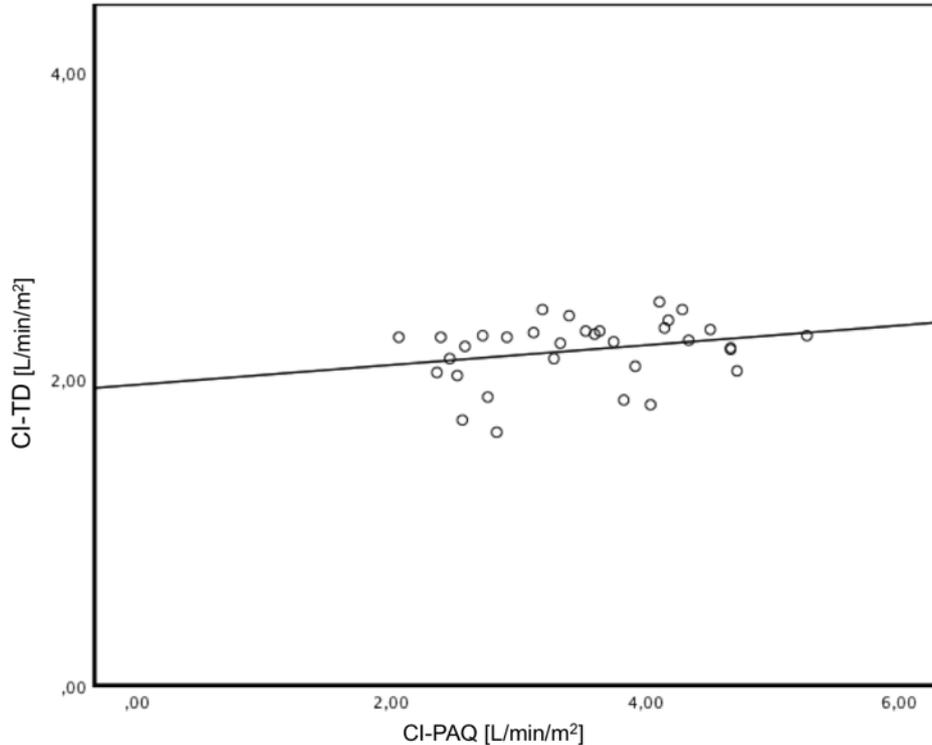
Abbildung 38 Korrelation nach Spearman: CI-TD vs. CI-PAQ bei CI-TD  $> 5 \text{ L/min/m}^2$

In der Bland-Altman Analyse lag der Bias für einen CI-TD von  $> 5 \text{ L/min/m}^2$  bei  $0.609 \text{ L/min/m}^2$ . Die korrigierten Limits of Agreement errechneten sich bei  $-2.987 \text{ L/min/m}^2$  (LLOA) und  $4.240 \text{ L/min/m}^2$  (ULOAA). Der prozentuale Fehler lag bei 39% (vgl. Abb. 39).



**Abbildung 39 Bland-Altman-Diagramm: CI-TD vs. CI-PAQ bei CI-TD > 5 L/min/m<sup>2</sup>**

Bezüglich des kritischen Grenzwertes für den Herzindex von < 2.5 L/min/m<sup>2</sup> zeigte die Korrelationsanalyse zwischen der TPTD und der Pulskonturanalyse des ProAqt™ eine signifikante jedoch schwache Korrelation ( $r=0,270$ ,  $p<0.001$ ,  $n=33$ ) (vgl. Abb. 40).



**Abbildung 40 Korrelation nach Spearman: CI-TD vs. CI-PAQ bei CI-TD < 2.5 L/min/m<sup>2</sup>**

In der Bland-Altman Analyse für einen kritischen Herzindex von  $< 2.5 \text{ L/min/m}^2$  ergab sich ein Bias von  $0.609 \text{ L/min/m}^2$  bei Limits of Agreement von  $-4.727$  (LLOA) und  $2.106$  (ULOA). Der prozentuale Fehler lag bei 57%.

In der Subgruppenanalyse für einen normwertigen CI-TD zwischen  $2.5$  und  $5 \text{ L/min/m}^2$  zeigte sich in der Analyse nach Spearman eine signifikante Korrelation ( $r=0.308, p<0,001$ ) (vgl. Abb. 41).

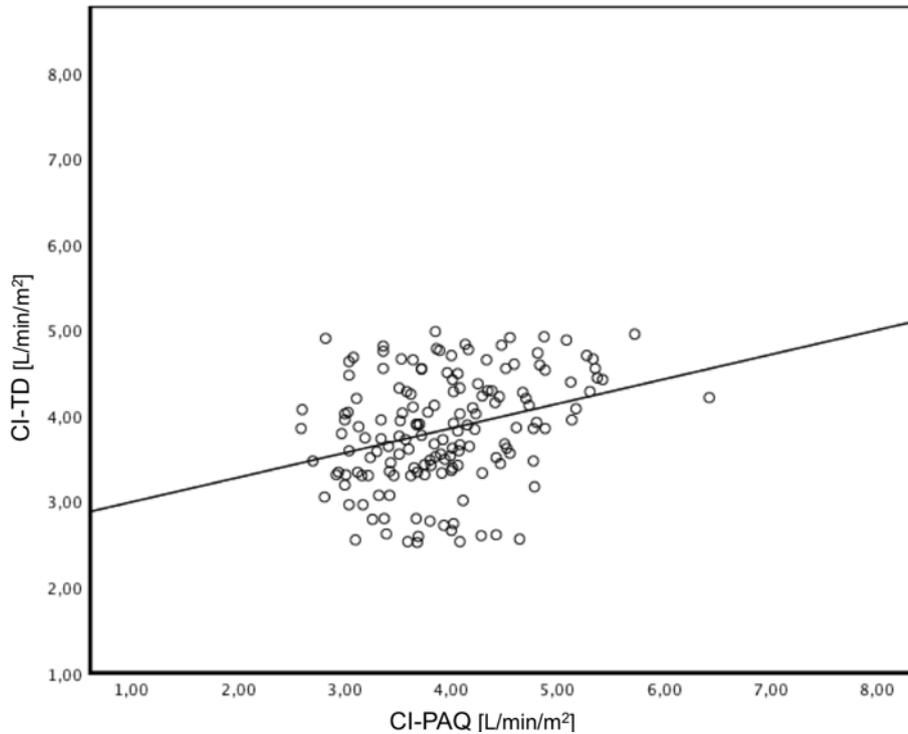


Abbildung 41 Korrelation nach Spearman: CI-TD vs. CI-PAQ bei CI-TD zw. 2.5 und 5 L/min/m<sup>2</sup>

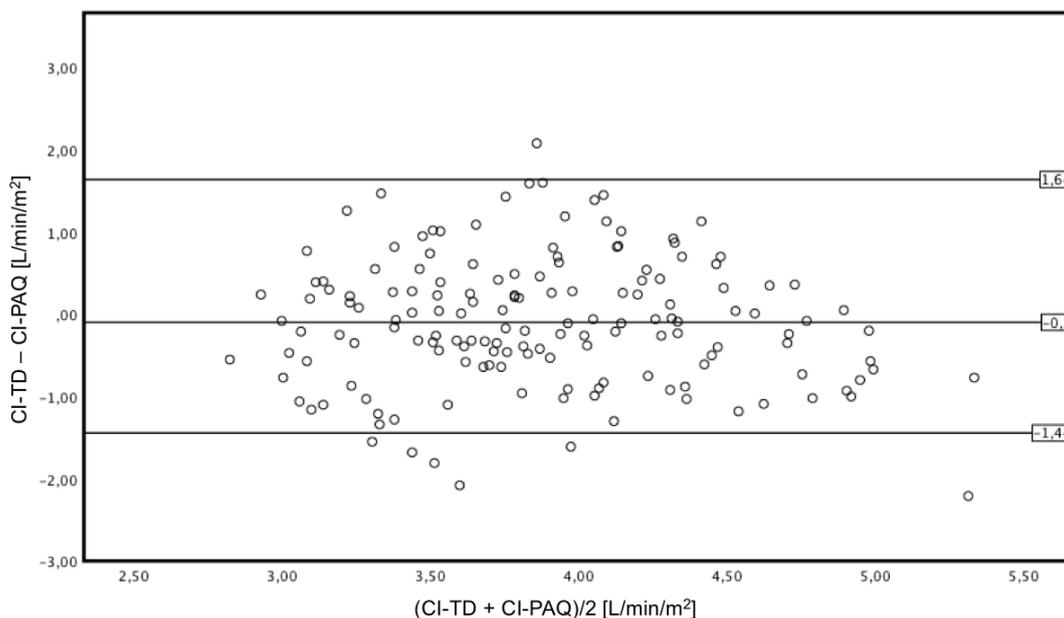


Abbildung 42 Bland-Altman-Diagramm: CI-TD vs. CI-PAQ bei CI-TD zw. 2.5 und 5 L/min/m<sup>2</sup>

Die Bland-Altman-Analyse ergab einen Bias von 0.609 L/min/m<sup>2</sup> bei Limits of Agreement von -4.727 (LLOA) und 2.106 (ULOAA). Der prozentuale Fehler lag bei 57% (vgl. Abb. 42).

In der ROC-Analyse bzgl. der Erkennung kritischer Grenzwerte für den CI-PAQ zeigte sich bzgl. eines CI-TD < 2.5 L/min/m<sup>2</sup> eine AUC=0.683, sowie bzgl. eines CI-TD > 5 L/min/m<sup>2</sup> eine AUC=0.774 (vgl. Abb. 43 und Tab. 14)

<b>Kritischer Grenzwert des CI-TD</b>	<b>p-Wert</b>	<b>N</b>	<b>AUC</b>
CI-TD > 5 L/min/m <sup>2</sup>	0.000	43	.774
CI-TD < 2.5 L/min/m <sup>2</sup>	0.001	33	.683

Tabelle 14 Ergebnisse ROC-Analyse CI-TD vs. CI-PAQ bei CI-TD < 2.5 L/min/m<sup>2</sup> bzw. > 5 L/min/m<sup>2</sup>

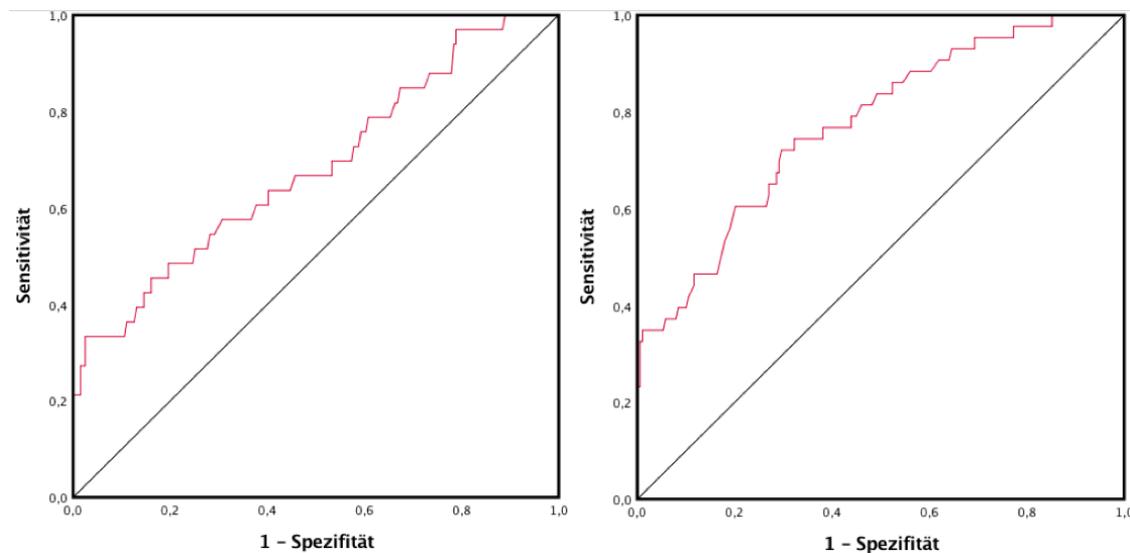


Abbildung 43 ROC-Analyse CI-TD < 2,5 L/min/m<sup>2</sup> [links] und bei > 5 L/min/m<sup>2</sup> [rechts] für CI-PAQ

#### 4.7 Vergleich der Methoden in Bezug auf kritische Grenzwerte des SVRI

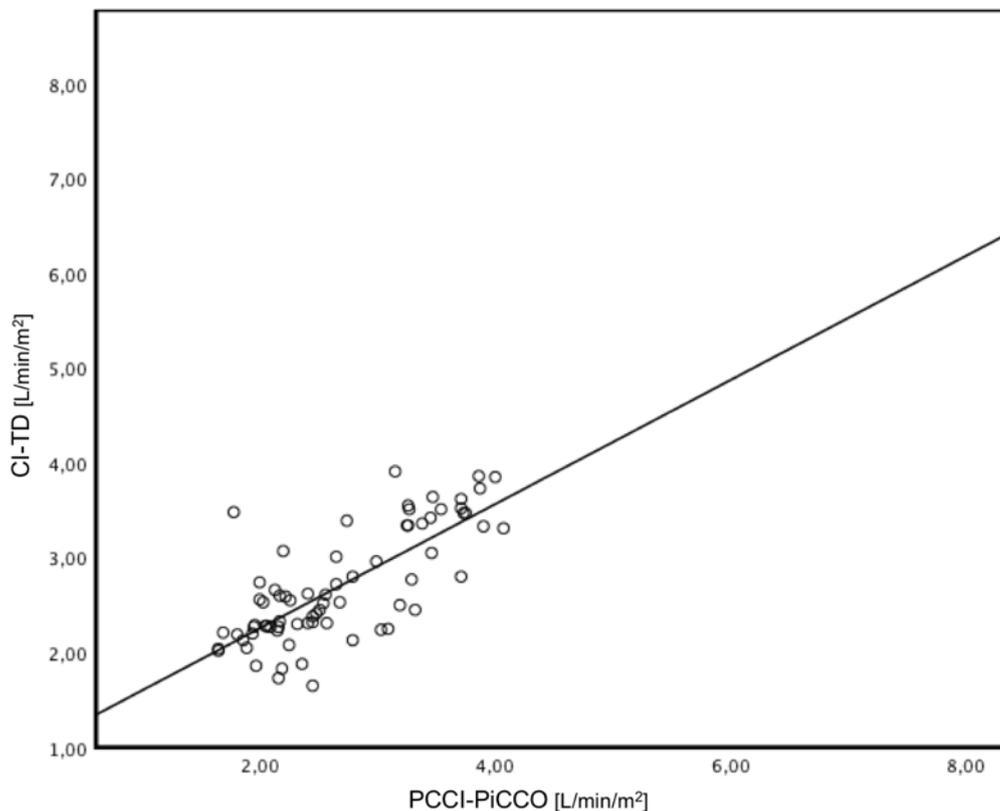
Besonders unter extremen hämodynamischen Bedingungen sollten die unterschiedlichen Verfahren zuverlässige Ergebnisse liefern. Um dies zu überprüfen erfolgten Korrelationsanalysen zwischen dem CI-PAQ, sowie dem PCCI-PiCCO und dem CI-TD bei einem thermodilutorisch gemessenen systemisch vaskulären Widerstandes (SVRI-TD) oberhalb bzw. unterhalb des Grenzwertes von 1700 dyn\*s\*cm<sup>-5</sup>\*m<sup>2</sup>. Tabelle 15 gibt einen Überblick über die Korrelationen und das jeweilige Signifikanzniveau.

Kritischer Grenzwert	N	rho	Signifikanzniveau
PCCI-PiCCO vs. CI-TD bei SVRI-TD < 1700 dyn*s*cm <sup>-5</sup> *m <sup>2</sup>	160	.856	<0.001
PCCI-PiCCO vs. CI-TD bei SVRI-TD > 1700 dyn*s*cm <sup>-5</sup> *m <sup>2</sup>	72	.710	<0.001
CI-PAQ vs. CI-TD bei SVRI-TD < 1700 dyn*s*cm <sup>-5</sup> *m <sup>2</sup>	160	.516	<0.001
CI-PAQ vs. CI-TD bei SVRI-TD > 1700 dyn*s*cm <sup>-5</sup> *m <sup>2</sup>	72	.275	<0.005

Tabelle 15 CI-TD vs. PCCI-PiCCO und CI-PAQ bei kritischen Grenzwerten des SVRI-TD

#### 4.7.1 CI-TD vs. PCCI-PiCCO für kritische Grenzwerte des SVRI-TD

Die Korrelationsanalyse zwischen dem durch das Pulskonturverfahren des PiCCO™ geschätzten und des durch Thermodilution gemessenen Herzindex bei einem SVRI-TD unterhalb des kritischen Grenzwertes von <1700 dyn\*s\*cm<sup>-5</sup>\*m<sup>2</sup> zeigte eine signifikante Korrelation (r=0.856, p<0.001) (vgl. Abb. 44).

Abbildung 44 Korrelation nach Spearman: CI-TD vs. PCCI-PiCCO bei SVRI -TD < 1700 dyn\*s\*cm<sup>-5</sup>\*m<sup>2</sup>

Im Bland-Altman-Plot zeigte sich ein Bias von -0.0131 bei korrigierten Limits of Agreement zwischen -0.977 (LLOA) und 1.00 (ULOAA). Der prozentuale Fehler lag bei 22% (vgl. Abb. 45).

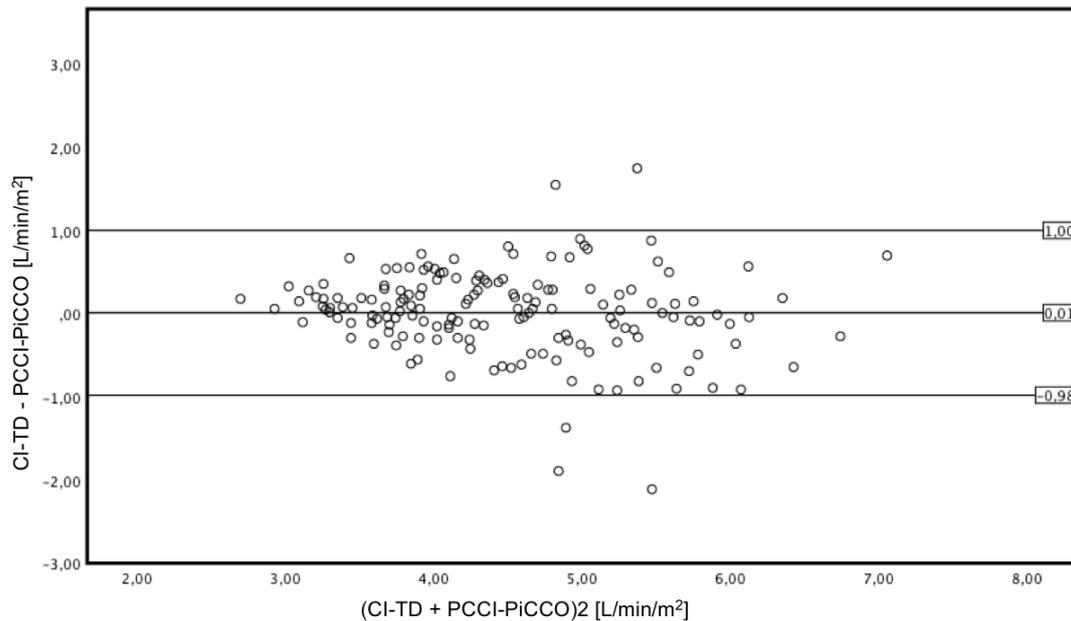


Abbildung 45 Bland-Altman-Diagramm CI-TD vs. PCCI-PiCCO bei  $SVRI-TD < 1700 \text{ dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}\cdot\text{m}^2$

In der Korrelationsanalyse des durch das Pulsconturverfahren des PiCCO™ geschätzten Herzindex im Vergleich zu dem durch Thermodilution gemessenen Herzindex bei einem  $SVRI-TD > 1700 \text{ dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}\cdot\text{m}^2$  zeigte sich bei einem Korrelationskoeffizienten von  $r = 0.710$  eine signifikante Korrelation ( $p < 0.001$ ) (vgl. Abb. 46).

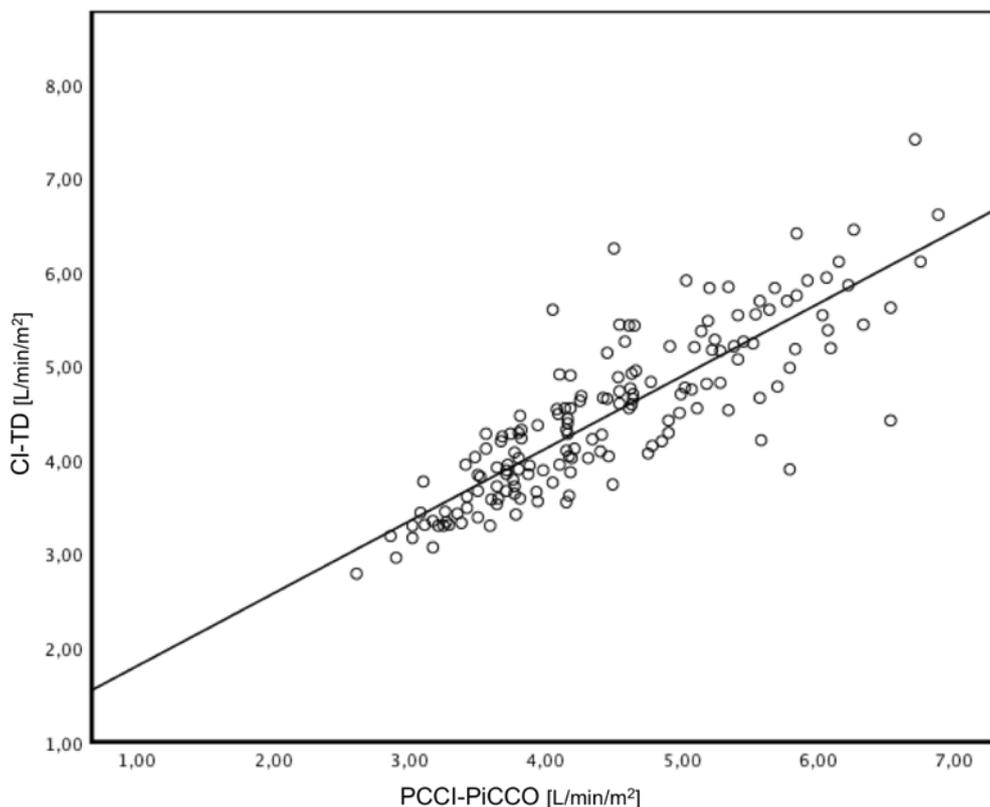


Abbildung 46 Korrelation nach Spearman: CI-TD vs. PCCI-PiCCO bei  $SVRI-TD > 1700 \text{ dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}\cdot\text{m}^2$

Der Bland-Altman-Plot zeigte einen Bias von -0.0206 bei korrigierten Limits of Agreement zwischen -0.915 (LLOA) und 0.8743 (ULOA). Der prozentuale Fehler lag bei 33% (vgl. Abb. 47).

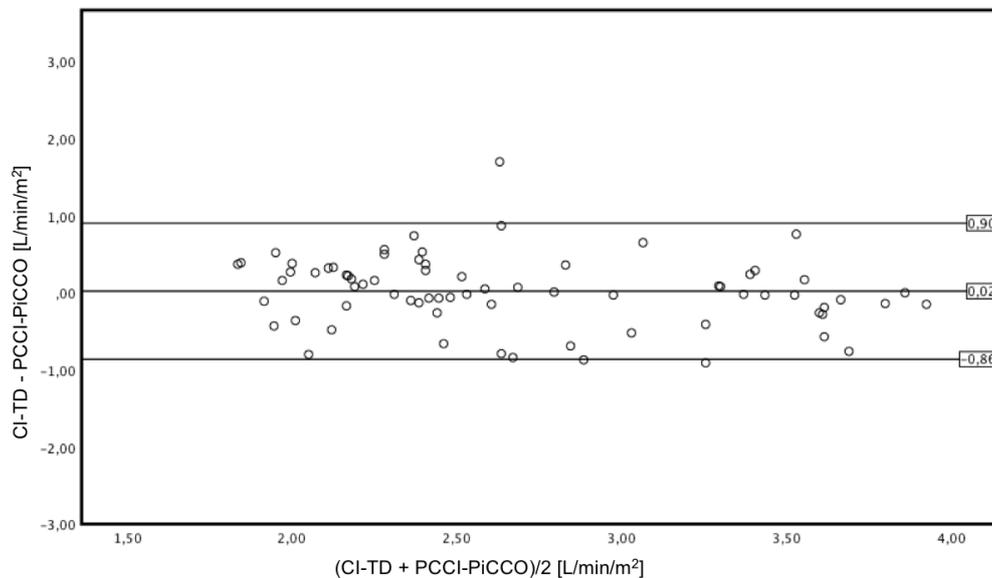


Abbildung 47 Bland-Altman-Diagramm CI-TD vs. PCCI-PiCCO™ bei SVRI-TD > 1700 dyn\*s\*cm<sup>-5</sup>\*m<sup>2</sup>

#### 4.7.2 CI-TD vs. CI-PAQ für kritische Grenzwerte des SVRI-TD

Für den kritischen Grenzwert eines SVRI-TD von <1700 dyn\*s\*sec\*cm<sup>-5</sup>\*m<sup>2</sup> zeigte sich in der Korrelationsanalyse der Ergebnisse des Herzindex der transpulmonalen Thermodilution (CI-TD) und der Pulskonturanalyse des ProAqt™ eine signifikante Korrelation ( $r = 0.561$ ,  $p < 0.001$ ,  $n = 160$ ) (vgl. Abb. 48).

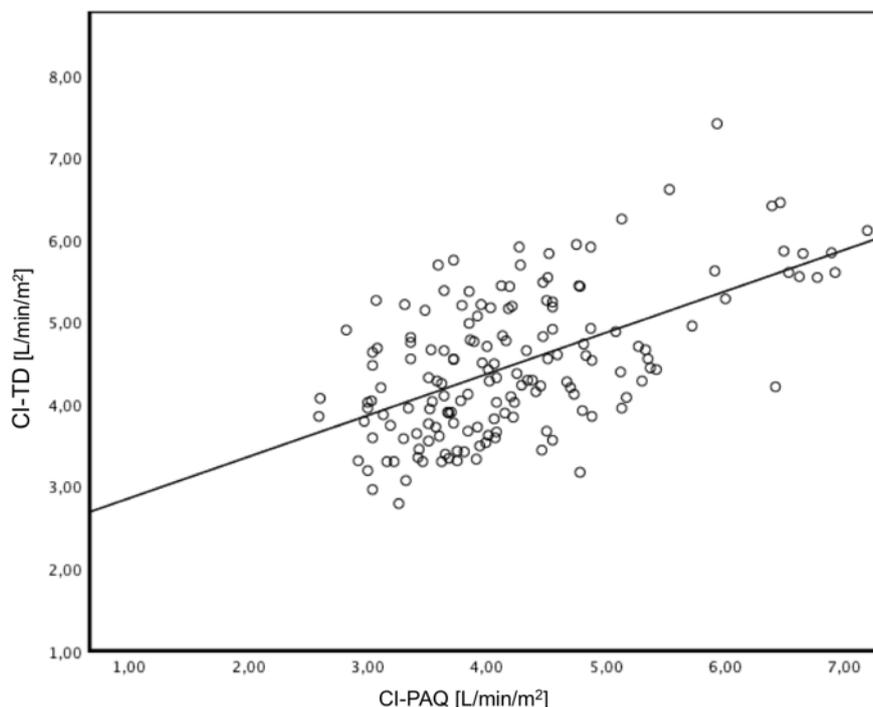


Abbildung 48 Korrelation nach Spearman: CI-TD vs. CI-PAQ bei SVRI-TD < 1700 dyn\*s\*sec\*cm<sup>-5</sup>\*m<sup>2</sup>

Im Bland-Altman Plot zeigte sich bei einem SVRI-TD von  $<1700 \text{ dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}\cdot\text{m}^2$  ein Bias von  $-0.246$ . Die korrigierten Limits of Agreement lagen bei  $-1.615$  (LLOA) und  $2.11$  (ULOA). Der prozentuale Fehler lag bei  $39\%$  (vgl. Abb. 49).

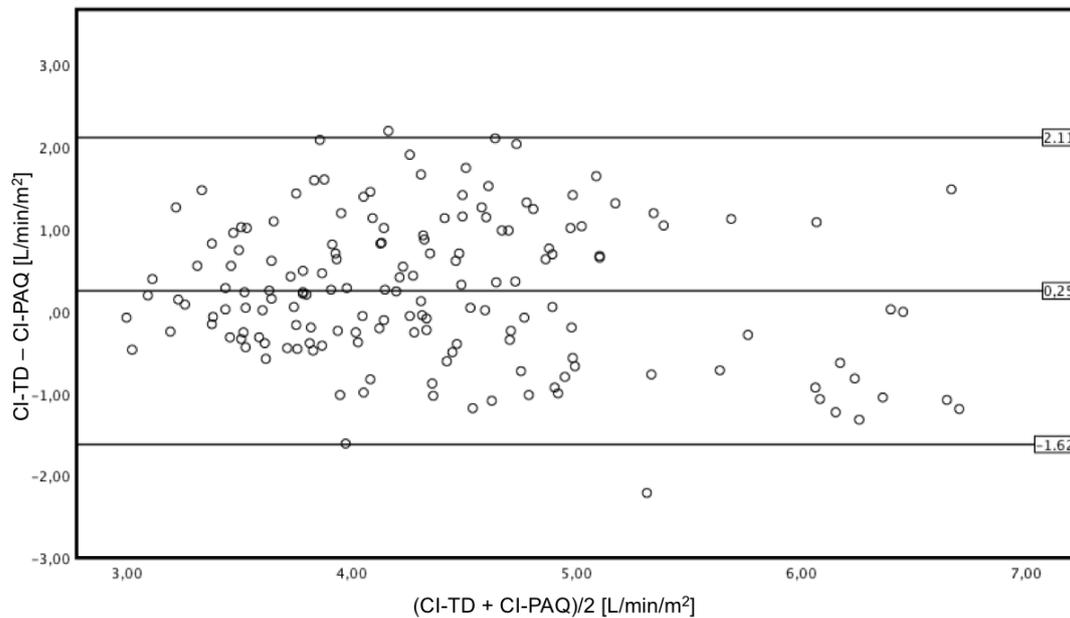


Abbildung 49 Bland-Altman-Diagramm: CI-TD vs. CI-PAQ bei SVRI-TD  $< 1700 \text{ dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}\cdot\text{m}^2$

Die Korrelationsanalyse der Ergebnisse zwischen dem thermodilutorisch gemessenen Herzindex und dem durch Pulskonturanalyse des ProAqt™ ermittelten Herzindex bei einem SVRI-TD von  $> 1700 \text{ dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}\cdot\text{m}^2$  zeigte eine signifikante, jedoch schwache Korrelation ( $r=0,275$ ,  $p< 0.005$ ,  $n=72$ )(vgl. Abb. 50).

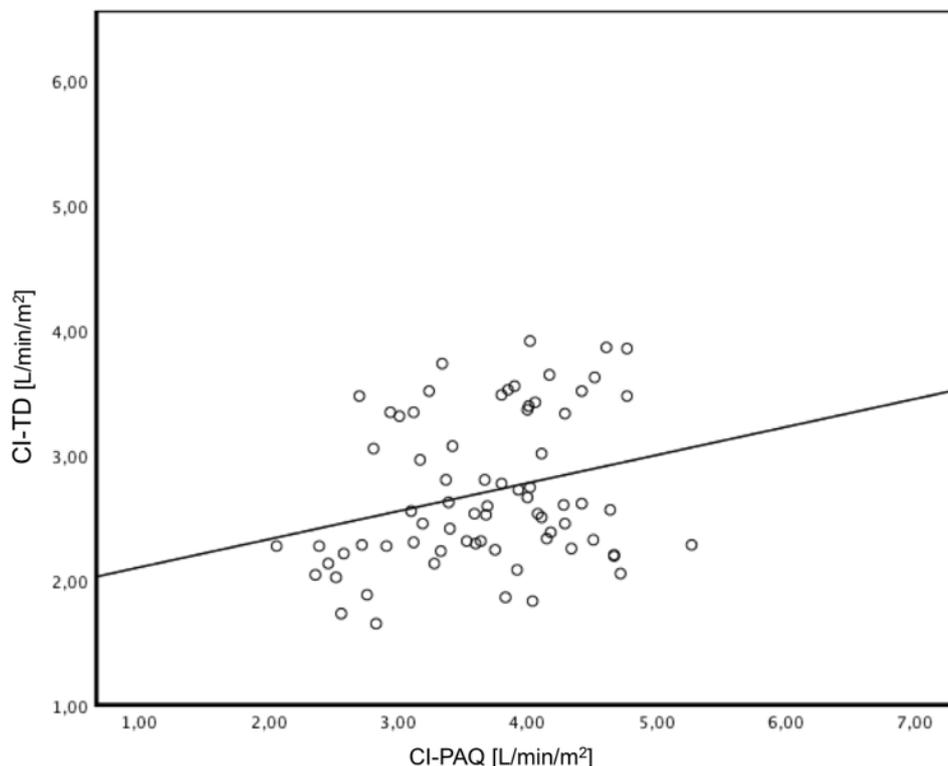


Abbildung 50 Korrelation nach Spearman: CI-TD vs. CI-PAQ bei SVRI-TD  $> 1700 \text{ dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}\cdot\text{m}^2$

Bezüglich eines  $SVRI-TD \geq 1700 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5} \cdot \text{m}^2$  zeigte sich im Bland-Altman Plot ein Bias von  $0.972 \text{ L/min/m}^2$  bei korrigierten Limits of Agreement von  $-3,326 \text{ L/min/m}^2$  (LLOA) und  $1,382 \text{ L/min/m}^2$  (ULOAA). Der prozentuale Fehler lag bei 49%.

#### 4.8 Korrelation von Lactat und der ScvO<sub>2</sub> mit dem CI-TD

Die Korrelationsanalyse des aus dem Blut bestimmten Laktatwertes mit dem zeitgleich durch transpulmonale Thermodilution bestimmten Herzindex (CI-TD) zeigte keine signifikante Korrelation ( $r = -0.203$ ,  $p = 0.0127$ ,  $N = 58$ ). Die Korrelationsanalyse zwischen der zentral-venösen Sauerstoffsättigung und dem zeitgleich durch transpulmonale Thermodilution ermittelten Herzindex (CI-TD) zeigte ebenfalls keine signifikante Korrelation ( $r = 0.186$ ,  $p = 0,99$ ,  $N = 80$ )

#### 4.9 Korrelation von BST, CPTG und biometrischen Daten mit dem CI-TD

Aufgrund der Hypothese einer Assoziation des Herzindex mit Oberflächentemperaturen (BST = Body surface temperature) und Temperaturgradienten (CPTG = Core to peripheral temperature gradient) erfolgt eine Korrelationsanalyse der genannten Variablen mit dem durch transpulmonale Thermodilution bestimmten Herzindex (CI-TD). Nur ein Signifikanzniveau von  $p < 0.001$  wurde als ausreichend angenommen. Es zeigte sich für alle Oberflächen- sowie auch für Stirn- Ohr- und Kerntemperaturen eine hochsignifikante Korrelation (vgl. Tab. 16).

<b>Oberflächentemperaturen</b>	<b>Rho</b>	<b>Signifikanzniveau</b>
$T_{\text{Großzehe}}$	.382	<.0001
$T_{\text{Finger}}$	.363	<.0001
$T_{\text{Finger2}}$	.396	<.0001
$T_{\text{UA-distal}}$	.455	<.0001
$T_{\text{UA-Mitte}}$	.395	<.0001
$T_{\text{Stirn}}$	.610	<.0001
$T_{\text{Ohr}}$	.616	<.0001
$T_{\text{PICCO}}$	.419	<.0001
<b>Temperaturgradienten</b>		
CPTG – Kern – Großzehe	-.282	<.0001
CPTG – Kern – Finger	-.263	<.0001
CPTG – Kern – UA- dist.	-.324	<.0001
CPTG – Kern – UA- mitt.	-.258	<.0001
CPTG – Kern – Stirn	-.455	<.0001
CPTG – Kern – Ohr	-.422	<.0001
<b>Biometrischer Parameter</b>		
Alter	-.461	<0.001
Größe (cm)	.100	0.127
Gewicht (kg)	-.199	0.070
Geschlecht	.203	0.002

Tabelle 16 Korrelation der Temperaturen, Temperaturgradienten und biometrischen Daten mit dem CI-TD

#### 4.10 Multiple Lineare Regression – Entwicklung eines Biometrie- und Temperatur-basierten Prädiktors des Herzindex

Um aufbauend auf den in Kapitel 4.9 erlangten Erkenntnissen einen Prädiktor des Herzindex basierend auf unterschiedlichen biometrischen Variablen (Alter, Größe, Geschlecht, Gewicht), Temperaturen (BST) und Temperaturgradienten (CPTG) zu generieren, erfolgte eine multiple lineare Regression mit dem durch transpulmonale Thermodilution gemessenen Herzindex (CI-TD) als abhängige Variable. Die Annahme war, dass eine höhere Anzahl an Variablen einen genaueren Erklärungsgehalt aufweist. Anhand der vorherigen Korrelationsanalysen der einzelnen Parameter mit CI-TD erfolgte lediglich der Einschluss von Variablen, deren Korrelation auf einem Signifikanzniveau von  $p < 0.001$  lagen. Ebenfalls eingeschlossen wurden Variablen, denen unter praktischen Gesichtspunkten ein hoher klinischer Vorhersagewert zugesagt wurde. Nach Berechnung des neuen Herzindexprädiktors über eine neu generierte mathematische Formel, erfolgte eine Korrelationsanalyse mit dem durch transpulmonale Thermodilution gemessenen CI-TD.

##### 4.10.1 Biometrie und BST basierter Prädiktor des Herzindex

Bei der Generierung eines Prädiktors des Herzindex wurden unterschiedliche Variablen einbezogen. Aus praktischen Gesichtspunkten sollte der Prädiktor allerdings einen besonders hohen Erklärungswert bei möglichst geringer Anzahl an Variablen haben. Darüber hinaus sollten die einzelnen Variablen schnell, nicht-invasiv, benutzerunabhängig und kostengünstig zu erfassen sein.

Zunächst wurden daher Alter,  $T_{\text{Stirn}}$ ,  $T_{\text{UA-dist.}}$  als unabhängige Variablen gewählt. Dabei ergab sich im Modell der multiplen linearen Regression ein  $R^2 = 0.484$  (korrigiertes  $R^2 = 0.477$ ) (vgl. Tab. 17).

<i>Variable</i>	<i>Regressionskoeffizient B</i>	<i>T</i>	<i>R<sup>2</sup></i>	<i>Korrigiertes R<sup>2</sup></i>
<b>Konstante</b>	- 11.465	-5,967	0,484	0,477
<b>Alter</b>	$K_1$	-6,997		
$T_{\text{Stirn}}$	$K_2$	7,143		
$T_{\text{UA-dist.}}$	$K_3$	4,065		

Tabelle 17 Multiple lineare Regression  $CI_{\text{BT-1}}$

$$CI_{\text{BT-1}} = -11.465 - K_1 \times \text{Alter} + K_2 \times T_{\text{Stirn}} + K_3 \times T_{\text{UA-dist.}}$$

In der anschließend durchgeführten Korrelationsanalyse zeigte sich eine hochsignifikante Korrelation mit dem CI-TD ( $r = 0.697$ ,  $p < 0.001$ ) (vgl. Abb. 51).

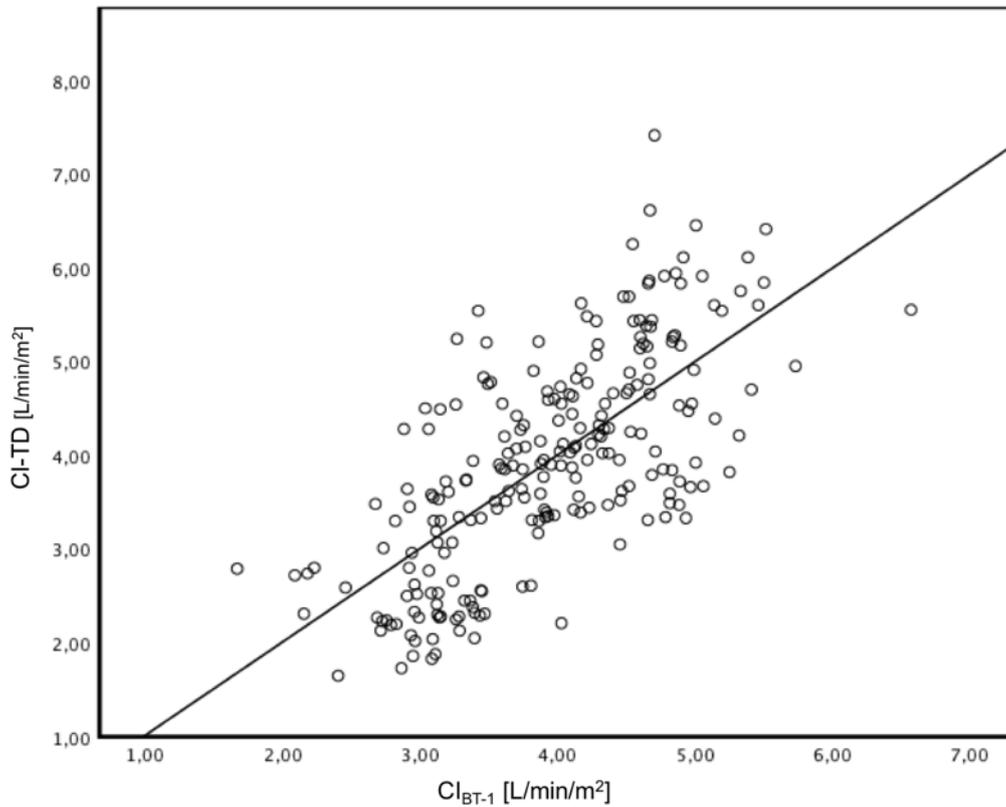


Abbildung 51 Korrelation nach Spearman: CI-TD vs. CI<sub>BT-1</sub>

Im Bland-Altman-Plot zeigte sich ein Bias von -0.001 bei korrigierten Limits of Agreement von -1.623 (LLOA) und 1.633 (ULOA). Der prozentuale Fehler lag bei 40% (vgl. Abb. 52).

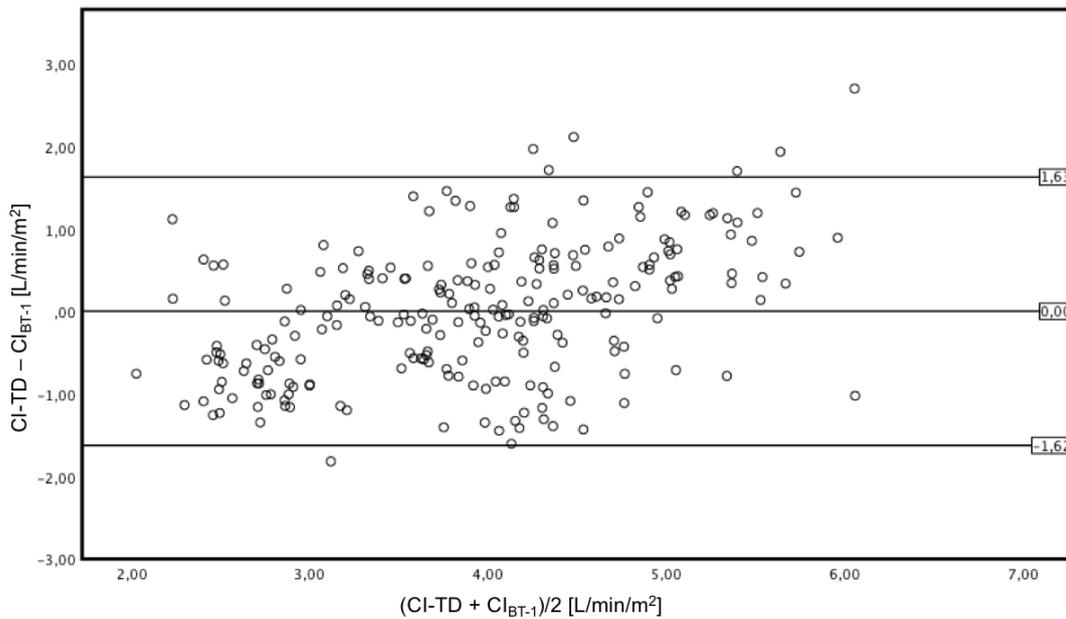


Abbildung 52 Bland-Altman-Diagramm: CI-TD vs. CI<sub>BT-1</sub>

In der ROC-Analyse bzgl. der Erkennung kritischer Grenzwerte für den  $CI_{BT-1}$  zeigte sich bzgl. eines  $CI-TD < 2.5 \text{ L/min/m}^2$  eine  $AUC=0.883$ , sowie bzgl. eines  $CI-TD > 5 \text{ L/min/m}^2$  eine  $AUC=0.845$  (vgl. Abb. 53 und Tab. 18).

<b>Kritischer Grenzwert des CI-TD</b>	<b>p-Wert</b>	<b>N</b>	<b>AUC</b>
$CI-TD > 5 \text{ L/min/m}^2$	0.001	43	.845
$CI-TD < 2.5 \text{ L/min/m}^2$	0.001	33	.883

Tabelle 18 Ergebnisse ROC-Analyse CI-TD vs.  $CI_{BT-1}$  bei  $CI-TD < 2.5 \text{ L/min/m}^2$  bzw.  $> 5 \text{ L/min/m}^2$

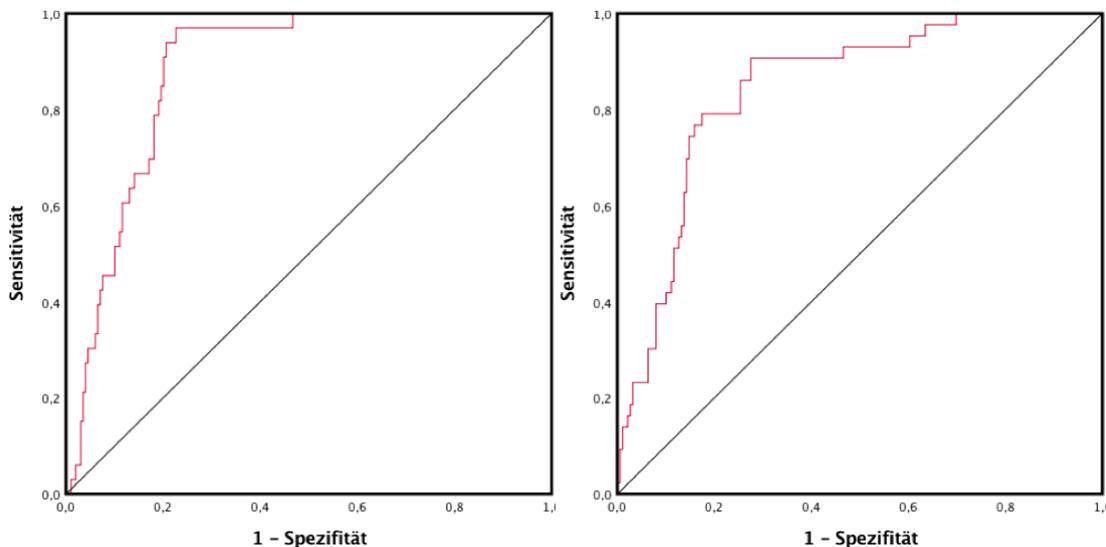


Abbildung 53 ROC-Analyse  $CI-TD < 2.5 \text{ L/min/m}^2$  [links] und  $> 5 \text{ L/min/m}^2$  [rechts] für  $CI_{BT-1}$

Bisher durchgeführte Studien zeigten häufig einen guten Zusammenhang zwischen der plantar gemessenen Temperatur der Großzehe und dem HZV. Demnach wurde die Großzehentemperatur in der folgenden Rechnung berücksichtigt. Folgende Formel zeigt die Funktion für den  $CI_{BT-2}$ .

$$CI_{BT-2} = -10.342 - K_4 \times \text{Alter} + K_5 \times T_{\text{Stirn}} + K_6 \times T_{\text{Großzehe}}$$

In der Multiplen linearen Regressionsanalyse ergab sich ein  $R^2 = 0,529$  (korrigiertes  $R^2 = 0,523$ ) (vgl. Tab. 19).

<b>Variable</b>	<b>Regressionskoeffizient B</b>	<b>T</b>	<b>R<sup>2</sup></b>	<b>Korrigiertes R<sup>2</sup></b>
<b>Konstante</b>	-10,342	-5,774	0,529	0,523
<b>Alter</b>	K <sub>4</sub>	-8,024		
<b>T<sub>Stirn</sub></b>	K <sub>5</sub>	8,378		
<b>T<sub>Großzehe</sub></b>	K <sub>6</sub>	6,314		

Tabelle 19 Multiple lineare Regression  $CI_{BT-2}$

In der anschließend durchgeführten Korrelationsanalyse nach Spearman mit dem CI-TD zeigte sich eine hochsignifikante Korrelation ( $r=0.762$ ,  $p<0.001$ ) (vgl. Abb. 54).

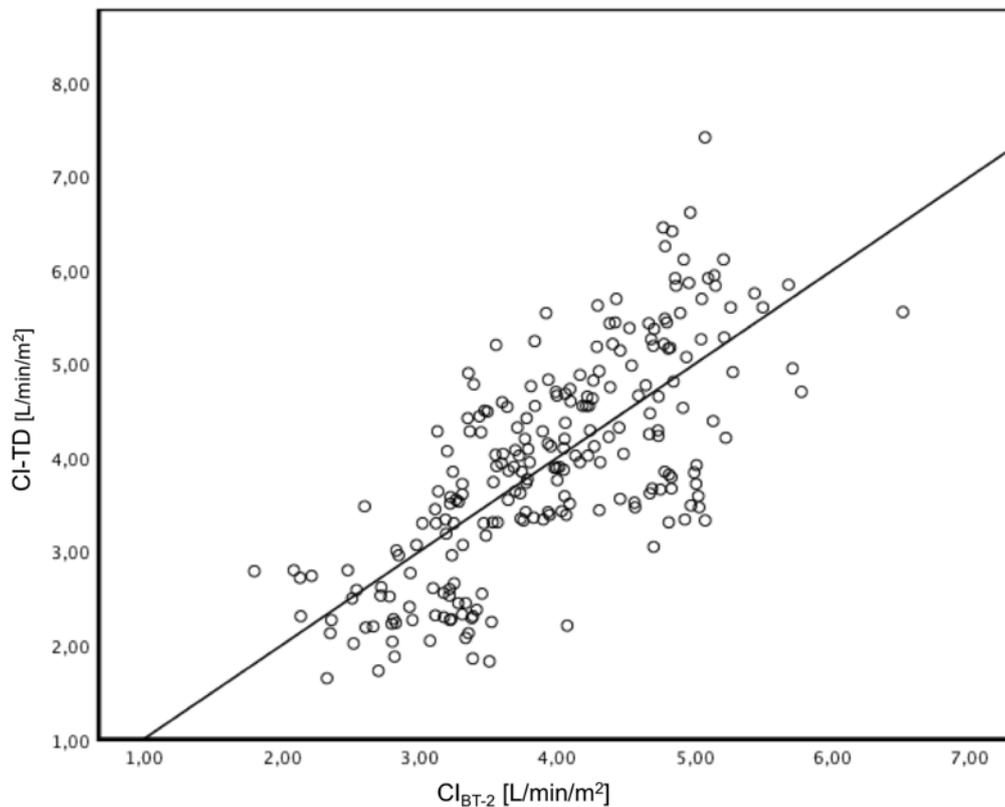


Abbildung 54 Korrelation nach Spearman: CI-TD vs. CI<sub>BT-2</sub>

In der Bland-Altman Analyse ergab sich ein Bias von  $-0.0016$  L/min/m<sup>2</sup> bei korrigierten Limits of Agreement von  $-1.555$  (LLOA) und  $1.551$  (ULOA). Der prozentuale Fehler lag bei 42% (vgl. Abb. 55).

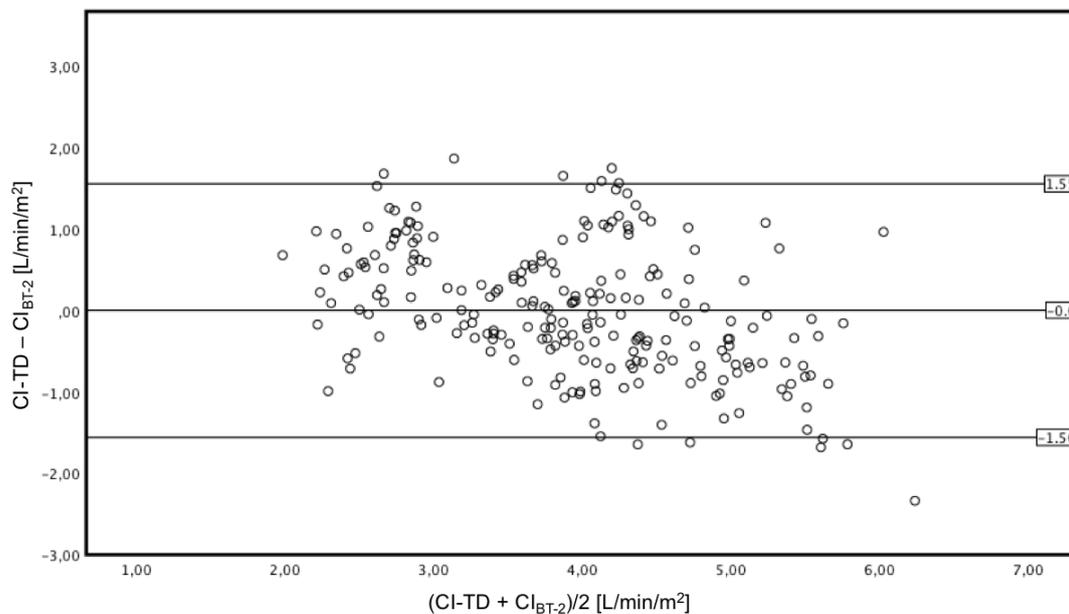


Abbildung 55 Bland-Altman-Diagramm: CI-TD vs. CI<sub>BT-2</sub>

In der ROC-Analyse bzgl. der Erkennung kritischer Grenzwerte für den  $CI_{BT-2}$  zeigte sich bzgl. eines  $CI-TD < 2.5 \text{ L/min/m}^2$  eine  $AUC=0.883$  sowie bzgl. eines  $CI-TD > 5 \text{ L/min/m}^2$  eine  $AUC=0.882$  (vgl. Abb. 56 und Tab. 20).

Kritischer Grenzwert des $CI-TD$	p-Wert	N	AUC
$CI-TD > 5 \text{ L/min/m}^2$	0.00	43	.882
$CI-TD < 2.5 \text{ L/min/m}^2$	0.00	33	.883

Tabelle 20 Ergebnisse ROC-Analyse  $CI-TD$  vs.  $CI_{BT-2}$  bei  $CI-TD < 2.5 \text{ L/min/m}^2$  bzw.  $> 5 \text{ L/min/m}^2$

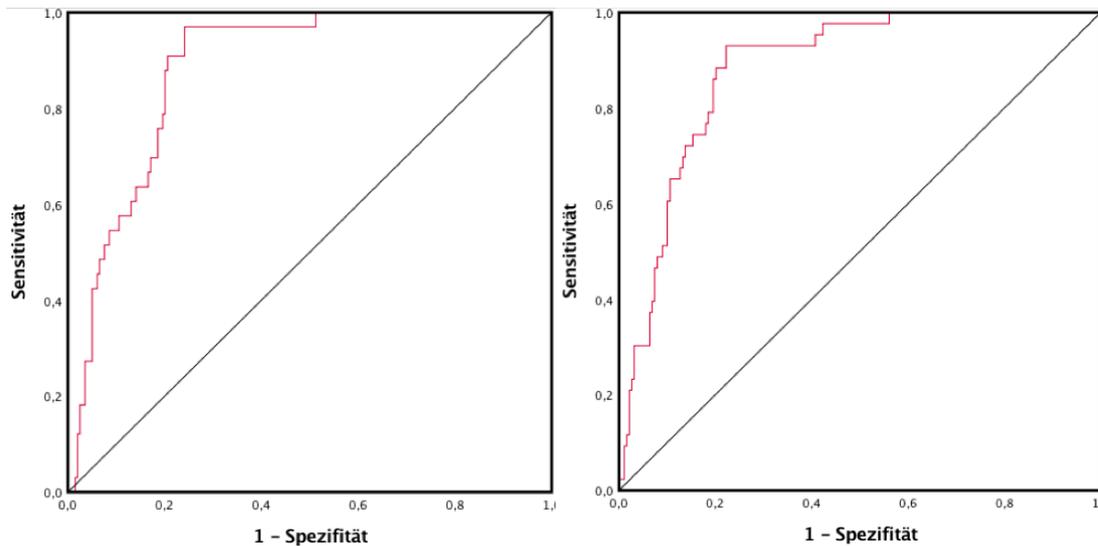


Abbildung 56 ROC-Analyse  $CI < 2.5 \text{ L/min/m}^2$  [links] und  $> 5 \text{ L/min/m}^2$  [rechts] für  $CI_{BT-2}$

Im weiteren Verlauf wurde das Geschlecht als Parameter hinzugefügt. Dabei erfolgte die Korrektur in Abhängigkeit des Geschlechtes durch Berücksichtigung des standardisierten Koeffizienten  $\beta$ . Es ergab sich folgende Formel:

$$CI_{BT-3} = - 8.527 - K_7 \times \text{Alter} + K_8 \times T_{\text{Stirn}} + K_9 \times T_{\text{Großzehe}} + K_{10} \times \text{Geschlecht} + [\beta]$$

In der multiplen linearen Regression lag das  $R^2 = 0,563$  (korrigiertes  $R^2 = 0,555$ ) (vgl. Tab.21).

Variable	Regressionskoeffizient B	T	$R^2$	Korrigiertes $R^2$	$\beta$
Konstante	-8,527	-4,782	0,563	0,555	0,197
Alter	$K_7$	-9,124			
$T_{\text{Stirn}}$	$K_8$	7,074			
$T_{\text{Großzehe}}$	$K_9$	7,135			
Geschlecht	$K_{10}$	4,182			

Tabelle 21 Multiple lineare Regression  $CI_{BT3}$

Die Korrelationsanalyse zwischen dem CI-TD und dem  $CI_{BT-3}$  ergab ein hochsignifikantes Ergebnis mit einem Korrelationskoeffizienten von  $r = 0,776$  ( $p < 0,001$ ) (vgl. Abb. 57).

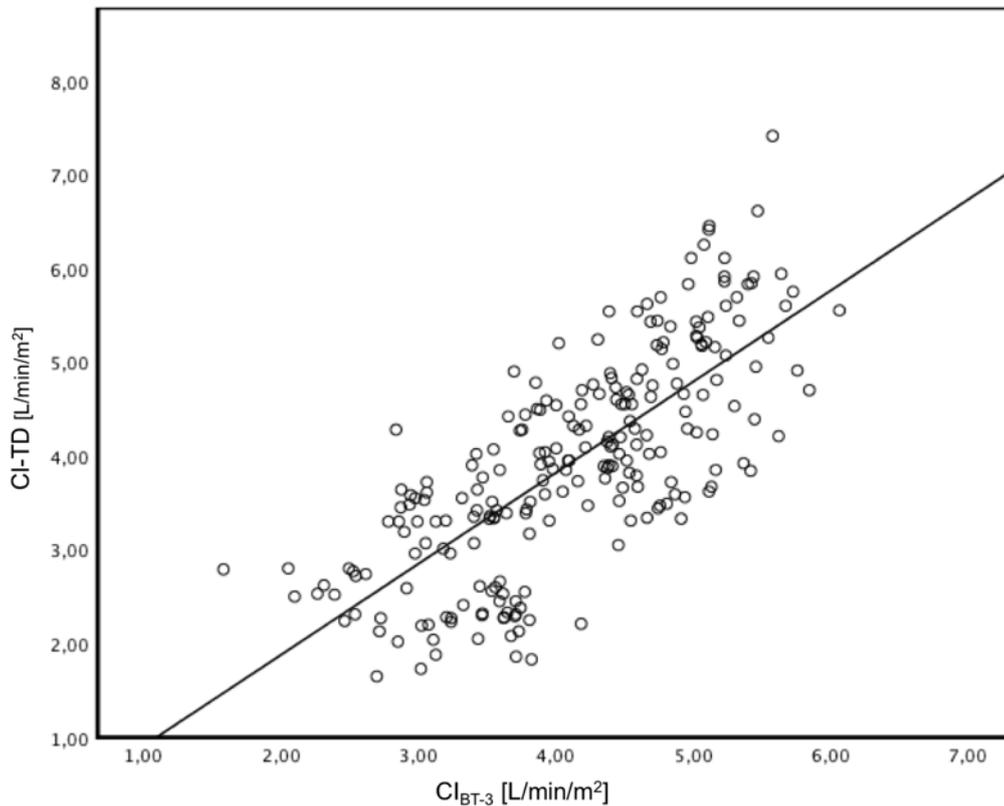


Abbildung 57 Korrelation nach Spearman: CI-TD vs.  $CI_{BT-3}$

In der Bland-Altman Analyse ergab sich ein Bias von  $-0,001$  L/min/m<sup>2</sup> bei korrigierten Limits of Agreement von  $-1,323$  (LLOA) und  $1,686$  (ULOA). Der prozentuale Fehler lag bei 43% (vgl. Abb. 58).

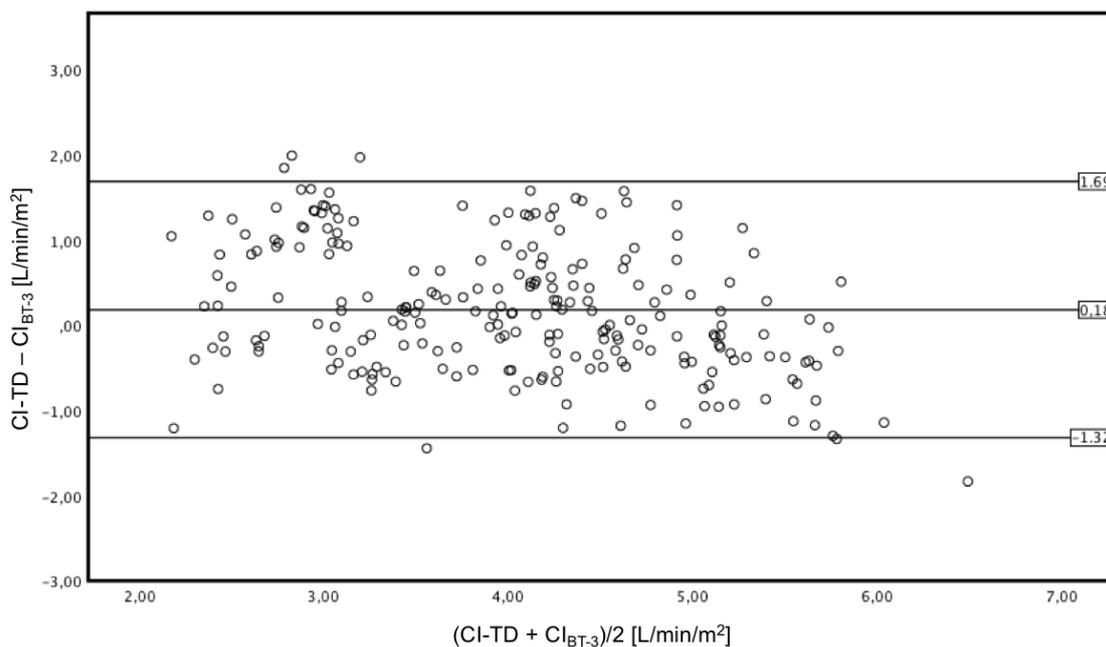


Abbildung 58 Bland-Altman-Diagramm: CI-TD vs.  $CI_{BT-3}$

In der ROC-Analyse bzgl. der Erkennung kritischer Grenzwerte für den  $CI_{BT-3}$  zeigte sich bzgl. eines  $CI-TD < 2.5 \text{ L/min/m}^2$  eine  $AUC=0.899$ , sowie bzgl. eines  $CI-TD > 5 \text{ L/min/m}^2$  eine  $AUC=0.925$  (vgl. Abb. 59 und Tab. 22).

Kritischer Grenzwert des $CI-TD$	$p$ -Wert	$N$	$AUC$
$CI-TD > 5 \text{ L/min/m}^2$	0.00	43	.925
$CI-TD < 2.5 \text{ L/min/m}^2$	0.00	33	.899

Tabelle 22 Ergebnisse ROC-Analyse  $CI-TD$  vs.  $CI_{BT-3}$  bei  $CI-TD < 2.5 \text{ L/min/m}^2$  bzw.  $> 5 \text{ L/min/m}^2$

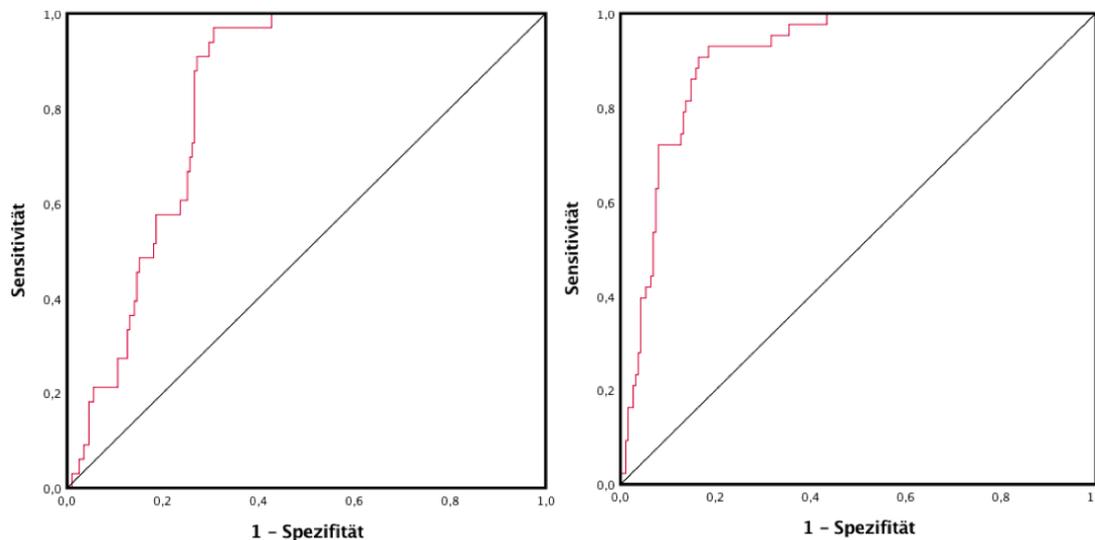


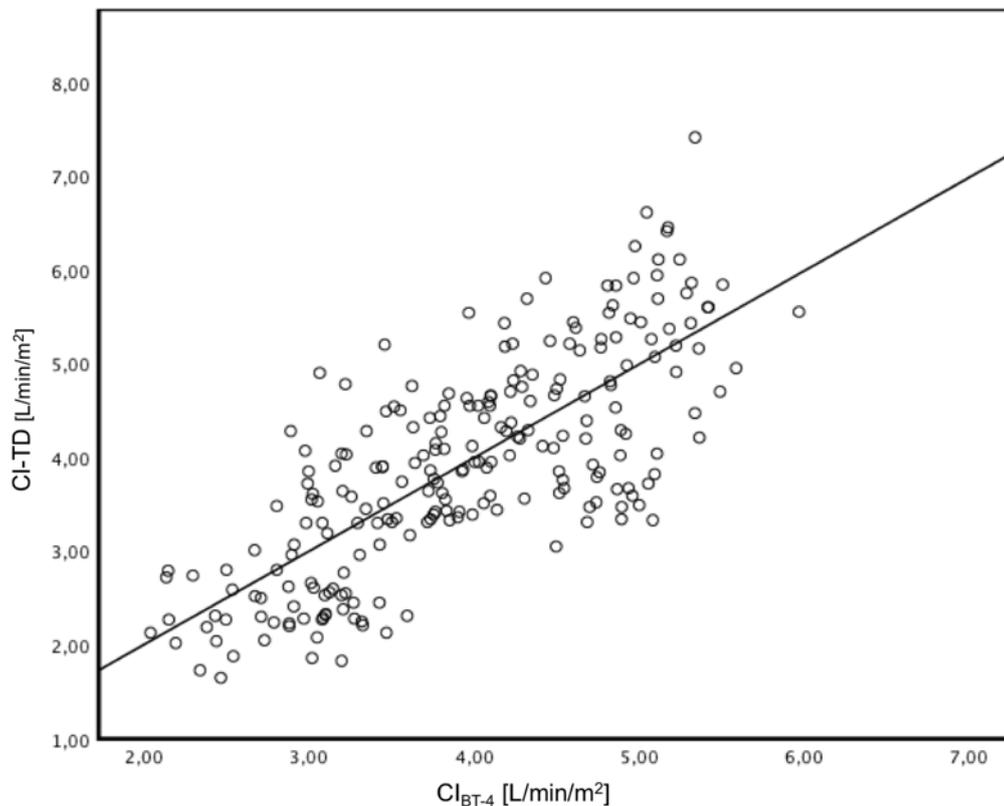
Abbildung 59 ROC-Analyse  $CI-TD < 2.5 \text{ L/min/m}^2$  [links] und  $> 5 \text{ L/min/m}^2$  [rechts] für  $CI_{BT-3}$

Durch die Berücksichtigung weiterer Variablen, insbesondere auch Temperaturgradienten, wurde versucht einen noch genaueren Herzindexschätzer zu generieren. Unterschiedliche Untersuchungen konnten zeigen, dass Veränderungen des Temperaturgradienten einer hämodynamischen Instabilität vorausgehen können. Somit können Sie einen prognostischen Wert haben (vgl. Kap. 5.3). Es zeigte sich jedoch bei einer deutlich höheren Anzahl an Variablen, welche ebenfalls einen höheren Aufwand bedeuten würden, lediglich eine leichte Verbesserung der Korrelation bei einem hochsignifikanten Ergebnis ( $r=0.749$ ,  $p<0.001$ ) (vgl. Abb. 60).

$$CI_{BT-4} = -16.646 - K_{11} \times \text{Alter} + K_{12} \times T_{\text{Stirn}} - K_{13} \times CPTG_{\text{Stirn}} + K_{14} \times CPTG_{\text{UA-dist}} + K_{15} \times PP$$

In der multiplen linearen Regressionsanalyse ergab sich ein  $R^2 = 0,578$  (korrigiertes  $R^2=0,569$ ) (vgl. Tab. 23).

Variable	Regressionskoeffizient B	T	R <sup>2</sup>	Korrigiertes R <sup>2</sup>
<b>Konstante</b>	-16,646	-5,534	0,578	0,569
<b>Alter</b>	K <sub>11</sub>	-9,210		
<b>T<sub>Stirn</sub></b>	K <sub>12</sub>	8,044		
<b>CPTG<sub>Stirn</sub></b>	K <sub>13</sub>	-5,705		
<b>CPTG<sub>UA-dist.</sub></b>	K <sub>14</sub>	4,088		
<b>PP</b>	K <sub>15</sub>	3,922		

Tabelle 23 Multiple lineare Regression CI<sub>BT-4</sub>Abbildung 60 Korrelation nach Spearman: CI-TD vs. CI<sub>BT-4</sub>

Der Bias in der Bland-Altman-Analyse lag bei 0.001 L/min/m<sup>2</sup>. Die korrigierten Limits of Agreement lagen dabei zwischen -1.471 L/min/m<sup>2</sup> (LLOA) und 1.468 (ULOAA). Der prozentuale Fehler lag bei 44% (vgl. Abb 61).

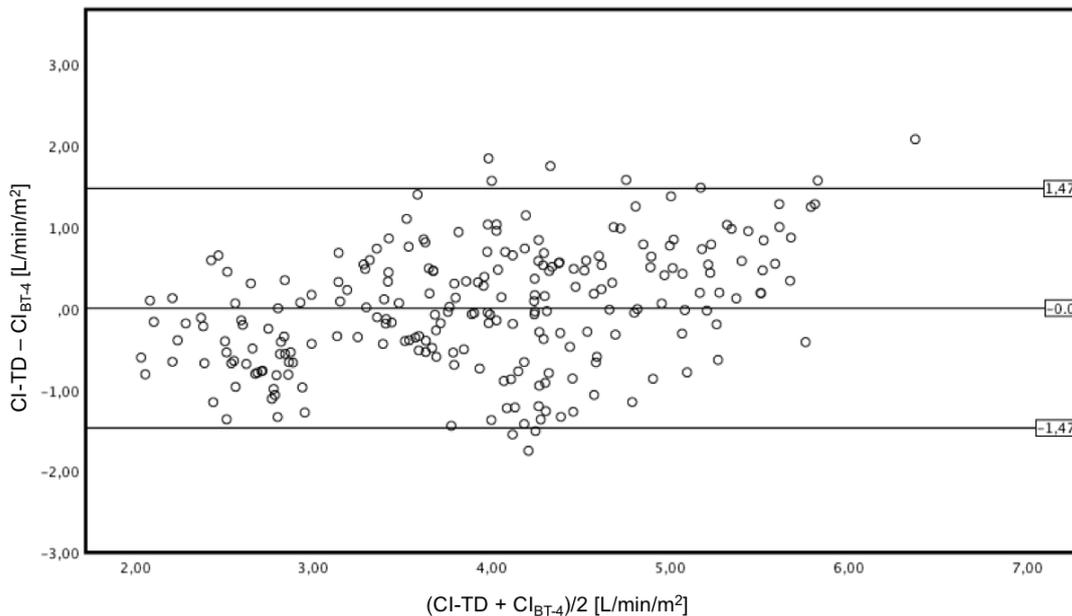


Abbildung 61 Bland-Altman-Diagramm: CI-TD vs. CI<sub>BT-4</sub>

In der ROC-Analyse bzgl. der Erkennung kritischer Grenzwerte für den CI<sub>BT-4</sub> zeigte sich bzgl. eines CI-TD < 2.5 L/min/m<sup>2</sup> eine AUC=0.909, sowie bzgl. eines CI-TD > 5 L/min/m<sup>2</sup> eine AUC=0.893 (vgl. Abb. 62 und Tab. 24).

Kritischer Grenzwert des CI-TD	p-Wert	N	AUC
CI-TD > 5 L/min/m <sup>2</sup>	0.000	43	.893
CI-TD < 2.5 L/min/m <sup>2</sup>	0.000	33	.909

Tabelle 24 Ergebnisse ROC-Analyse CI-TD vs. CI<sub>BT-4</sub> bei CI-TD < 2.5 L/min/m<sup>2</sup> bzw. > 5 L/min/m<sup>2</sup>

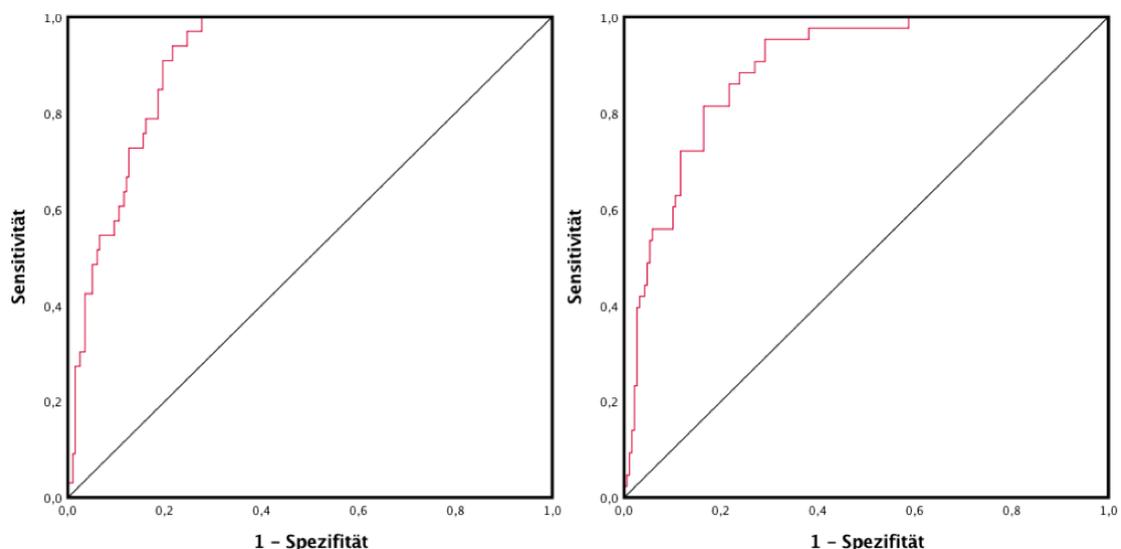


Abbildung 62 ROC-Analyse CI-TD < 2.5 L/min/m<sup>2</sup> [links] und > 5 L/min/m<sup>2</sup> [rechts] für CI<sub>BT-4</sub>

Zudem erfolgte die Generierung eines auch in einem peripheren Setting gut einzusetzenden Herzindexprädiktors, welcher auf den rasch und relativ einfach zu erhe-

benden Parametern Alter, Pulsdruckamplitude, Herzfrequenz sowie den Oberflächentemperaturen  $T_{\text{Großzehe}}$  und  $T_{\text{Stirn}}$  basiert. Hier zeigte sich ebenfalls eine signifikante Korrelation in der Analyse nach Spearman mit dem durch transpulmonale Thermodilution erfassten Herzindex CI-TD ( $r=0.742$ ,  $p<0.001$ ) (vgl. Abb. 63).

$$CI_{\text{NOTFALL}} = -8.469 - K_{16} \times \text{Alter} + K_{17} \times T_{\text{Stirn}} + K_{18} \times T_{\text{Großzehe}} + K_{19} \times \text{HF} + K_{20} \times \text{PP}$$

In der multiplen linearen Regressionsanalyse ergab sich für  $R^2$  ein Wert von 0,557. (korrigiertes  $R^2=0,558$ ) (vgl. Tab. 25)

Variable	Regressionskoeffizient B	T	$R^2$	Korrigiertes $R^2$
<b>Konstante</b>	-8,469	-4,747	0,557	0,558
<b>Alter</b>	$K_{16}$	-9,278		
<b><math>T_{\text{Stirn}}</math></b>	$K_{17}$	6,398		
<b><math>T_{\text{Großzehe}}</math></b>	$K_{18}$	6,006		
<b>HF</b>	$K_{19}$	2,230		
<b>PP</b>	$K_{20}$	4,388		

Tabelle 25 Multiple lineare Regression  $CI_{\text{Notfall}}$

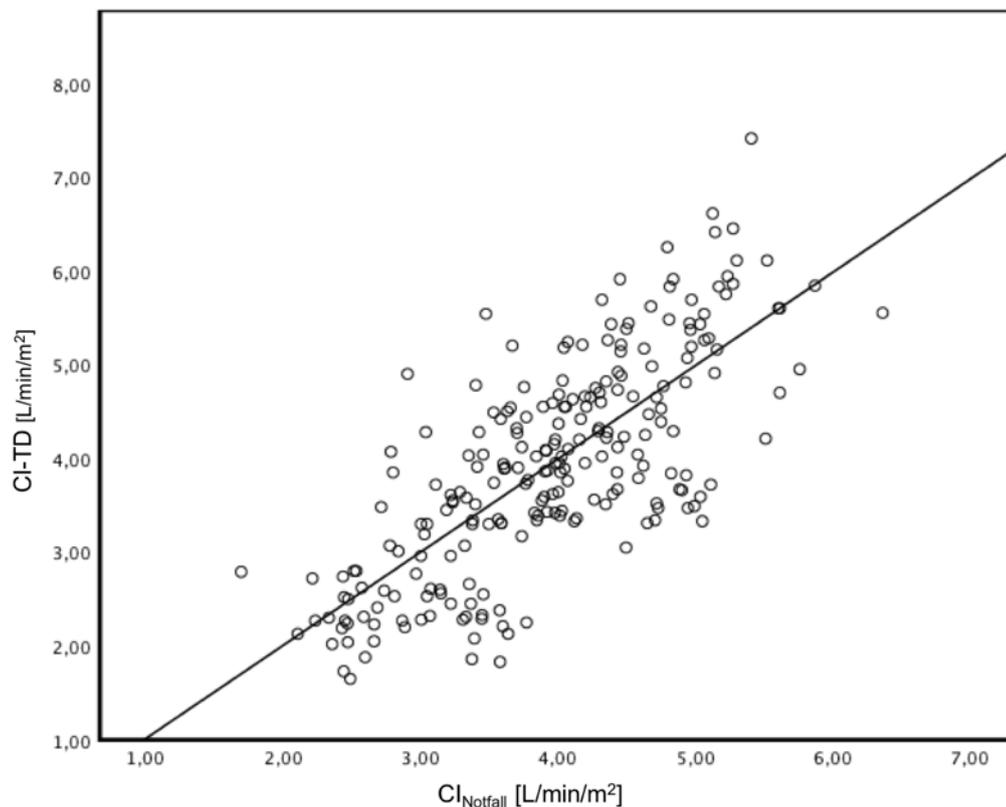


Abbildung 63 Korrelation nach Spearman: CI-TD vs.  $CI_{\text{Notfall}}$

In der Bland-Altman Analyse zeigte sich ein Bias von 0,002 L/min/m<sup>2</sup> bei korrigierten Limits of Agreement von -1.496 L/min/m<sup>2</sup> (LLOA) und 1.489 L/min/m<sup>2</sup> (ULOA). Der prozentuale Fehler lag bei 44% (vgl. Abb. 63).

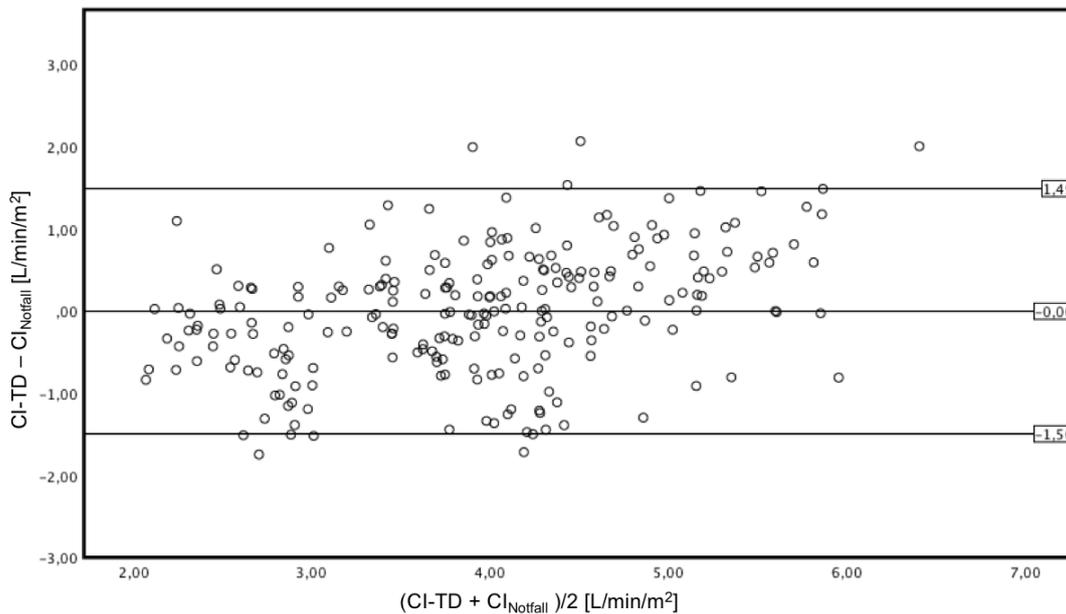


Abbildung 64 Bland-Altman-Diagramm: CI-TD vs. CI<sub>Notfall</sub>

In der ROC-Analyse für kritische Grenzwerte für den CI<sub>Notfall</sub> zeigte sich bzgl. eines CI-TD < 2.5 L/min/m<sup>2</sup> eine AUC= 0.894 sowie bzgl. eines CI-TD >5 L/min/m<sup>2</sup> eine AUC =0.891 (vgl. Abb. 65 und Tab 26).

Kritischer Grenzwert des CI-TD	p-Wert	N	AUC
CI > 5 L/min/m <sup>2</sup>	0.000	43	.891
CI < 2.5 L/min/m <sup>2</sup>	0.000	33	.894

Tabelle 26 Ergebnisse ROC-Analyse CI-TD vs. CI<sub>Notfall</sub> bei CI-TD < 2.5 L/min/m<sup>2</sup> bzw. > 5 L/min/m<sup>2</sup>

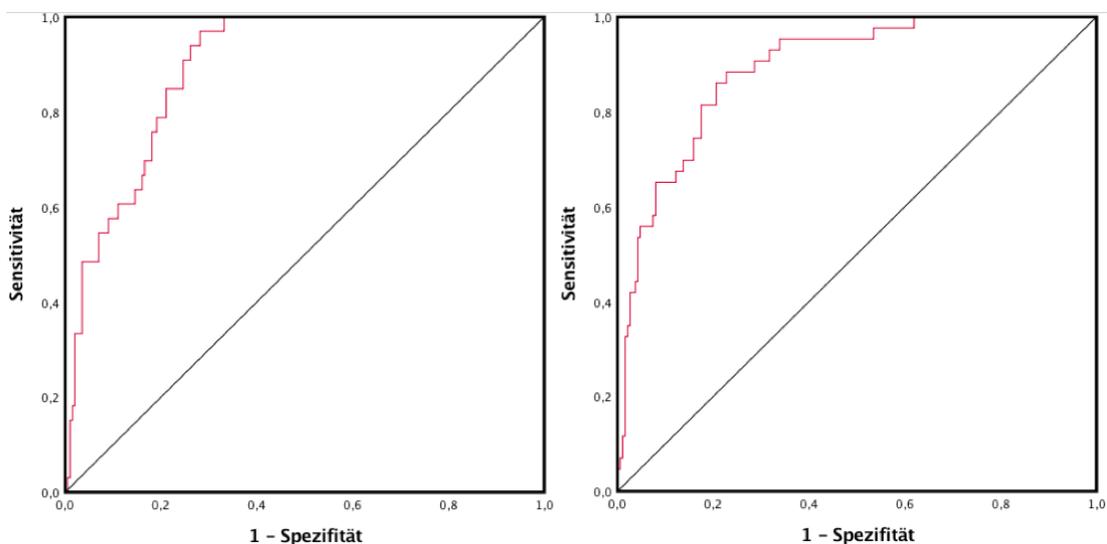


Abbildung 65 ROC-Analyse CI -TD < 2.5 L/min/m<sup>2</sup> [links] und > 5 L/min/m<sup>2</sup> [rechts] für CI<sub>Notfall</sub>

Die folgenden Abbildungen geben abschließend zudem eine Übersicht über die ROC-Analysen für die kritischen Grenzwerte von CI-TD > 5 L/min/m<sup>2</sup> [rechts] bzw. <

2.5 L/min/m<sup>2</sup> [links] (Abb. 66). Zum Vergleich sind jeweils die Analysen des PCCI-PiCCO (blaue Linie) sowie des CI-PAQ (rote Linie) mitabgebildet.

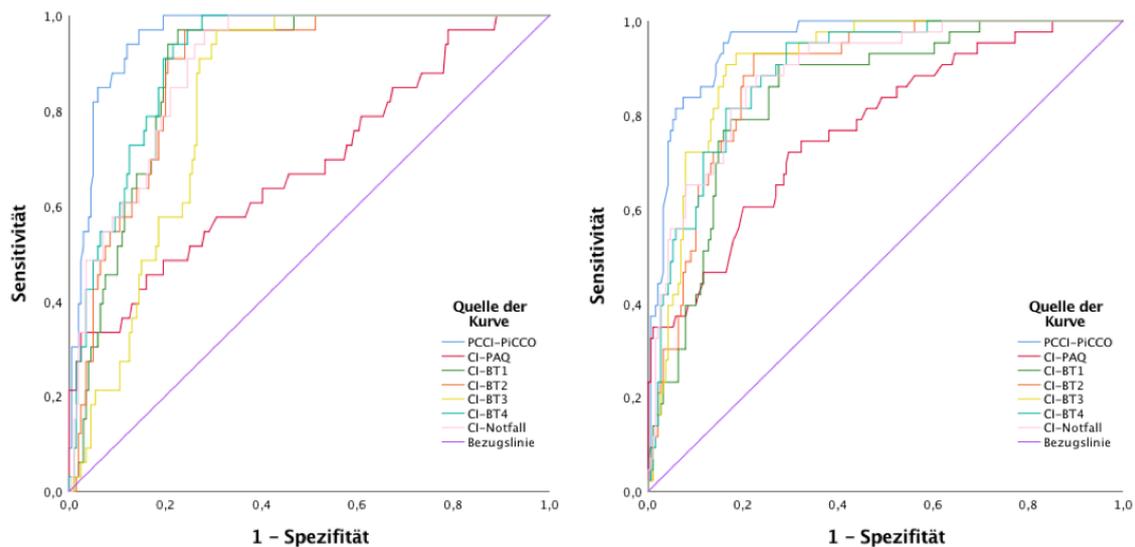


Abbildung 66 Übersicht ROC-Analyse für CI-TD < 2.5 L/min/m<sup>2</sup> [links] und > 5 L/min/m<sup>2</sup> [rechts] für die Herzindexprädiktoren im Vergleich zum PCCI-PiCCO und CI-PAQ

#### 4.11 Optimierung des Herzindexprädiktors des ProAqt™

Wie in Kapitel 4.8 beschrieben zeigten die generierten Prädiktoren für den Herzindex eine hochsignifikante Korrelation mit dem durch den Goldstandard der transpulmonalen Thermodilution gemessenen Herzindex CI-TD. Betrachtet man die Korrelationsanalysen des CI-PAQ mit dem CI-TD (vgl. Kap 4.3, 4.6, 4.7.2) zeigten sich im Vergleich deutlich schlechtere Korrelationen als für die auf Biometrie und BST basierenden Prädiktoren. Es erfolgte daher ein Modellversuch zur Optimierung des Herzindexprädiktors des ProAqt™. Durch Kombination der biometrischen Patientendaten, der Oberflächentemperaturen (BST) bzw. Temperaturgradienten (CPTG) mit der Technologie ProAqt™, sollte die Messgenauigkeit optimiert werden. Hierfür erfolgte eine erneute multiple lineare Regression mit dem CI-TD als abhängige Variable und dem CI-PAQ sowie dem CI<sub>BT-1</sub>, -BT-2, -BT-3, -BT-4 und -Notfall als unabhängige Variablen. Tabelle 27 eine Übersicht über die Ergebnisse der Korrelationsanalyse der neugenerierten CI<sub>PAQ-BT-X</sub>-Prädiktoren mit dem CI-TD.

Durch die Berücksichtigung der Oberflächentemperaturen, sowie der biometrischen Daten konnte der durch den ProAqt™ geschätzten Herzindex deutlich profitieren, wie Tabelle 27 zu entnehmen ist.

<b>Variable</b>	<b>Rho*</b>	<b>Signifikanzniveau</b>	<b>CI-TD vs. ProAqt™</b>
<i>Cl<sub>PAQ-BT-1</sub></i>	.728	p<0.001	<b>r=0.474</b>
<i>Cl<sub>PAQ-BT-2</sub></i>	.757	p<0.001	
<i>Cl<sub>PAQ-BT-3</sub></i>	.786	p<0.001	
<i>Cl<sub>PAQ-BT-4</sub></i>	.763	p<0.001	
<i>Cl<sub>PAQ-Notfall</sub></i>	.751	p<0.001	

Tabelle 27 Korrelation nach Spearman des CI-TD mit neu generierten Herzindexprädiktoren Cl<sub>PAQ-X</sub>

Unter Einfluss des Alters sowie der Oberflächentemperaturen T<sub>Stirn</sub>, T<sub>Großzehe</sub> konnte mit einer Anzahl von nur 3 Variablen der Herzindexprädiktor Cl<sub>PAQ-BT-1</sub> generiert werden. In der Korrelationsanalyse zeigte sich eine signifikante Korrelation mit dem CI-TD (r=0.728, p<0.001) (vgl. Abb. 67).

Es ergab sich in der multiplen linearen Regressionsanalyse ein R<sup>2</sup> = 0,536 (korrigiertes R<sup>2</sup> = 0,532) (vgl. Tab. 28).

<b>Variable</b>	<b>Regressionskoeffizient B</b>	<b>T</b>	<b>R<sup>2</sup></b>	<b>Korrigiertes R<sup>2</sup></b>
<b>Konstante</b>	-0,526	-1,879	0,536	0,532
<b>Cl<sub>BT-1</sub></b>	K <sub>21</sub>	10,801		
<b>Cl<sub>PAQ</sub></b>	K <sub>22</sub>	5,079		

Tabelle 28 Multiple lineare Regression Cl<sub>PAQ-BT-1</sub>

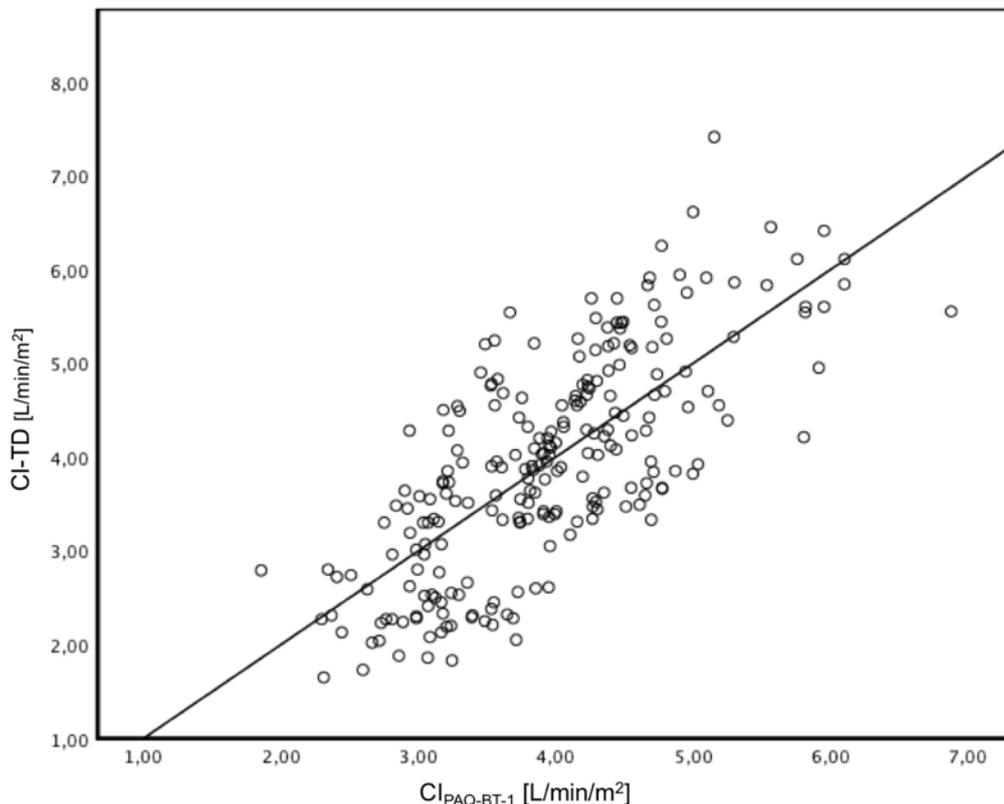


Abbildung 67 Korrelation nach Spearman: CI-TD vs. Cl<sub>PAQ-BT-1</sub>

Im Bland-Altman-Plot zeigte sich ein Bias von  $-0.0001 \text{ L/min/m}^2$  mit Limits of Agreement von  $-1.512 \text{ L/min/m}^2$  und (LLOA)  $1.575 \text{ L/min/m}^2$  (ULOA). Der prozentuale Fehler lag bei 42% (vgl. Abb. 68).

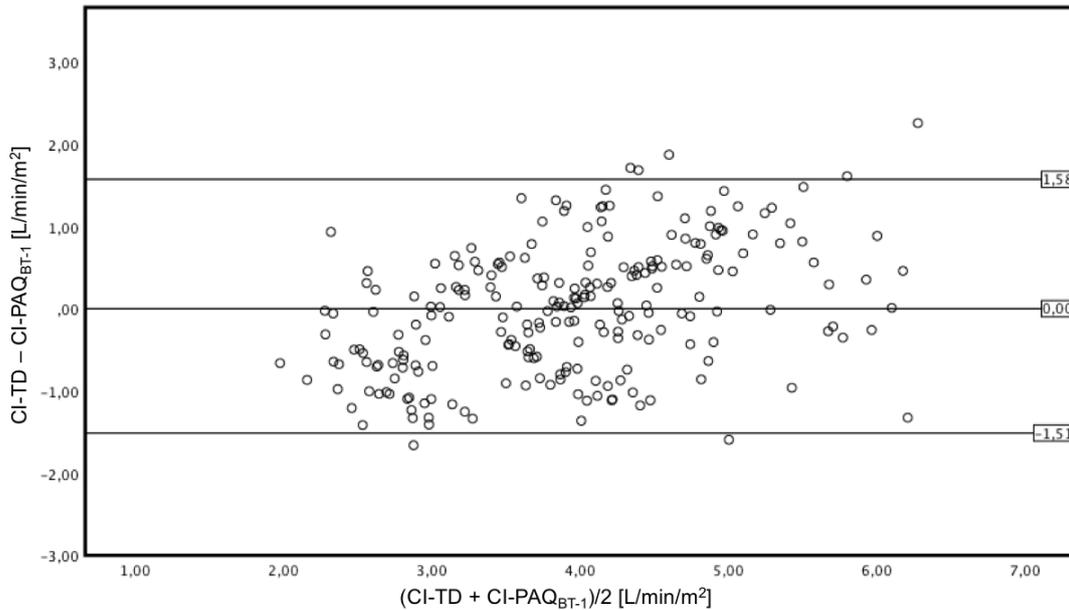


Abbildung 68 Bland-Altman-Diagramm: CI-TD vs. CI<sub>PAQ-BT-1</sub>

In der ROC-Analyse bzgl. der Erkennung kritischer Grenzwerte des Herzindex für den CI<sub>PAQ-BT-1</sub> ergab sich bzgl. eines CI-TD  $< 2.5 \text{ L/min/m}^2$  eine AUC= 0.867 sowie bzgl. eines CI-TD  $> 5 \text{ L/min/m}^2$  eine AUC = 0.867 (vgl. Abb. 69 und Tab. 29).

Kritischer Grenzwert des CI-TD	p-Werte	N	AUC
CI-TD $> 5 \text{ L/min/m}^2$	<0.001	43	.867
CI-TD $< 2.5 \text{ L/min/m}^2$	<0.001	33	.879

Tabelle 29 Ergebnisse ROC-Analyse CI-TD vs. CI<sub>PAQ-BT-1</sub> bei CI-TD  $< 2.5 \text{ L/min/m}^2$  bzw.  $> 5 \text{ L/min/m}^2$

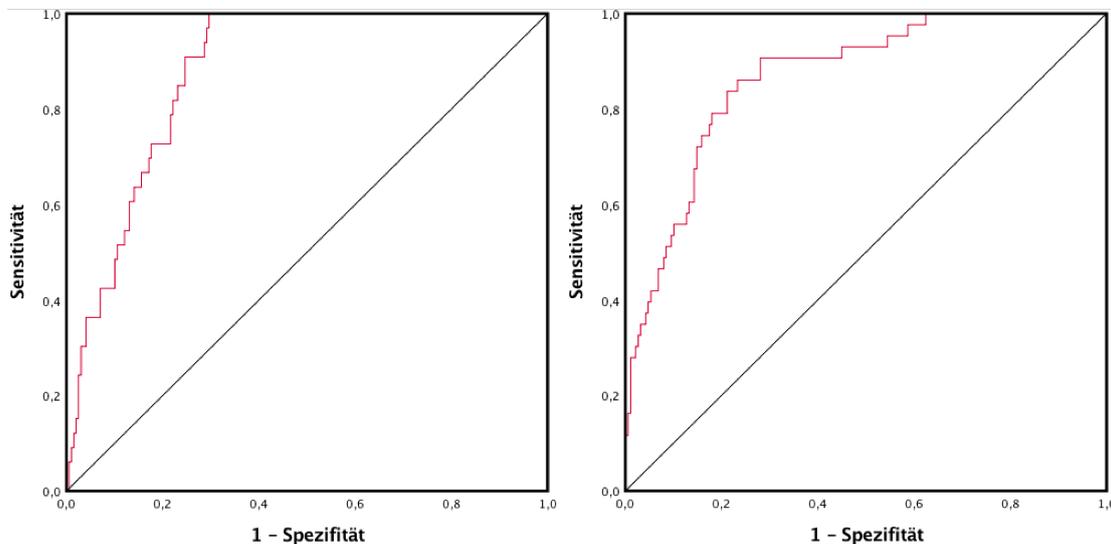


Abbildung 69 ROC-Analyse CI-TD  $< 2.5 \text{ L/min/m}^2$  [links] und  $> 5 \text{ L/min/m}^2$  [rechts] für CI<sub>PAQ-BT-1</sub>

In der Multiplen linearen Regressionsanalyse unter Berücksichtigung der beiden Temperaturen  $T_{\text{Stirn}}$  und  $T_{\text{UA-dist.}}$  sowie dem Alter zeigte sich nach Generierung des  $CI_{\text{PAQ-BT-2}}$  in der linearen Korrelationsanalyse nach Spearman eine hochsignifikante Korrelation mit dem  $CI\text{-TD}$  ( $r=0,757$ ,  $p<0.001$ ) (vgl. Abb. 70).

Dabei lag das  $R^2$  der multiplen linearen Regressionsanalyse bei  $R^2= 0,581$  (korrigiertes  $R^2 = 0,577$ ). (vgl. Tab. 30).

<b>Variable</b>	<b>Regressionskoeffizient B</b>	<b>T</b>	<b><math>R^2</math></b>	<b>Korrigiertes <math>R^2</math></b>
<b>Konstante</b>	-0,588	-2,250	0,581	0,577
<b><math>CI_{\text{BT-2}}</math></b>	$K_{23}$	12,386		
<b><math>CI_{\text{PAQ}}</math></b>	$K_{24}$	5,322		

Tabelle 30 Multiple lineare Regression  $CI_{\text{PAQ-BT-2}}$

In der Bland-Altman Analyse zeigte sich ein Bias von  $-0.001 \text{ L/min/m}^2$  mit korrigierten Limits of Agreement von  $-1.467 \text{ L/min/m}^2$  und (LLOA) und  $1.464 \text{ L/min/m}^2$  (ULOA). Der prozentuale Fehler lag bei 43 % (vgl. Abb 71.)

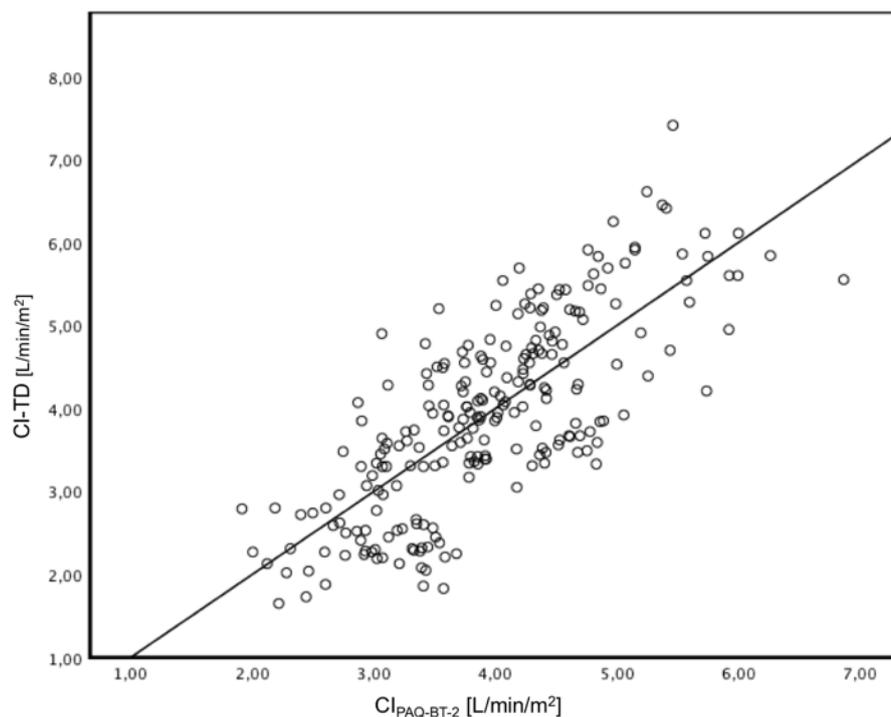


Abbildung 70 Korrelation nach Spearman  $CI\text{-TD}$  vs.  $CI_{\text{PAQ-BT-2}}$

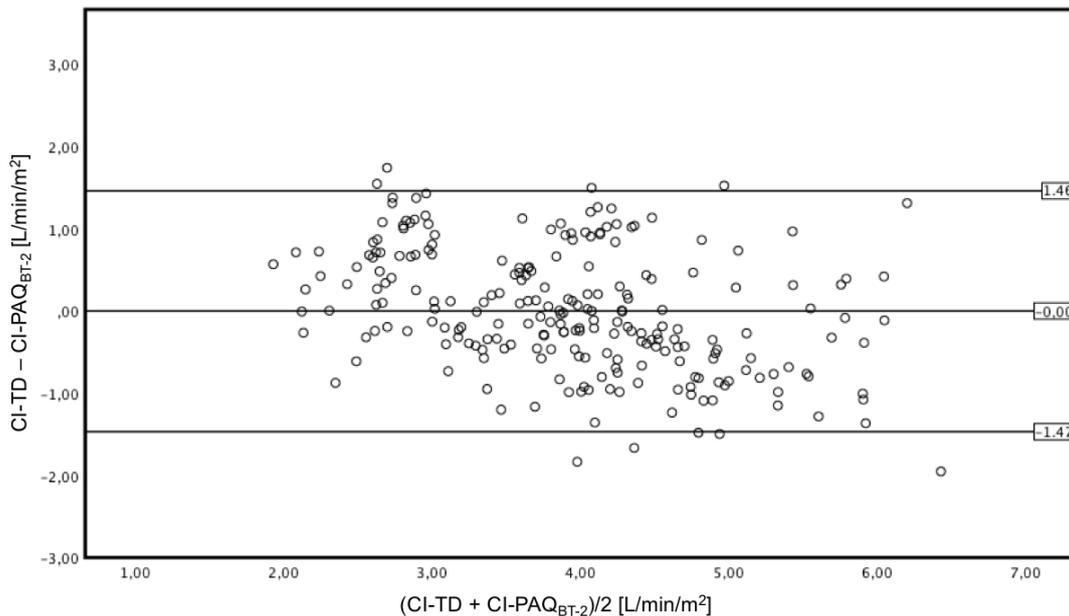


Abbildung 71 Bland-Altman-Diagramm: CI-TD vs. CI<sub>PAQ-BT-2</sub>

In der Erkennung kritischer Grenzwerte für den CI<sub>PAQ-BT-2</sub> ergab sich bzgl. eines CI-TD < 2.5 L/min/m<sup>2</sup> eine AUC= 0.881 sowie bzgl. eines CI-TD > 5 L/min/m<sup>2</sup> eine AUC=0.900 (vgl. Abb. 72 und Tab. 31).

Kritischer Grenzwert des CI-TD	p-Werte	N	AUC
CI-TD > 5 L/min/m <sup>2</sup>	<0.001	43	.900
CI-TD < 2.5 L/min/m <sup>2</sup>	<0.001	33	.881

Tabelle 31 Ergebnisse ROC-Analyse CI-TD vs. CI<sub>PAQ-BT-2</sub> bei CI-TD < 2.5 L/min/m<sup>2</sup> bzw. > 5 L/min/m<sup>2</sup>

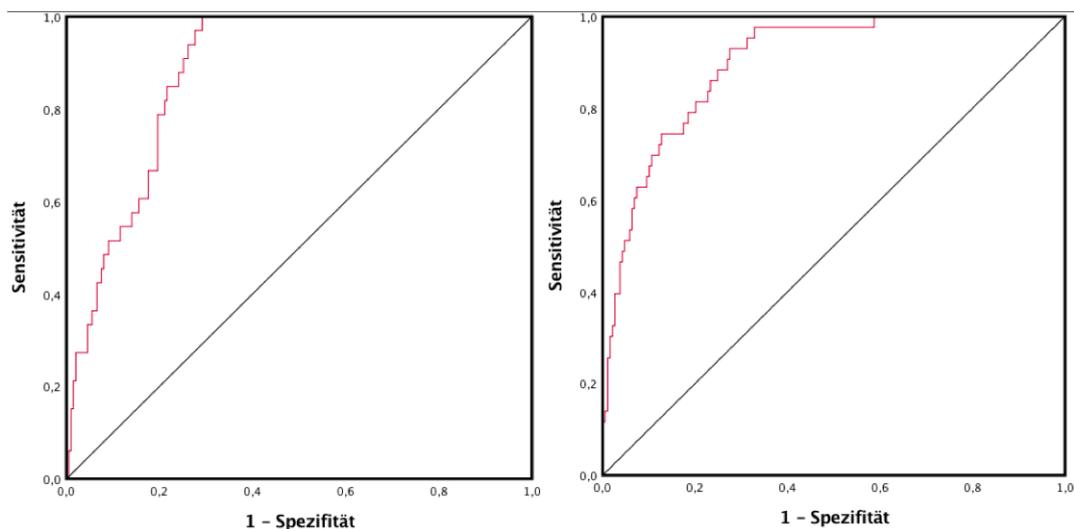


Abbildung 72 ROC-Analyse CI-TD <2.5 L/min/m<sup>2</sup> [links] und >5L/min/m<sup>2</sup> [rechts] für CI-PAQ<sub>BT-2</sub>

Durch zusätzliche Hinzunahme des Geschlechts als Parameter und anschließender geschlechtsspezifischer Korrektur durch den Koeffizienten  $\beta$  konnte nach Berechnung des  $CI_{PAQ-BT-3}$  die Korrelation mit dem  $CI-TD$  weiter verbessert werden ( $r = 0,786, p < 0,001$ ) (vgl. Abb. 73).

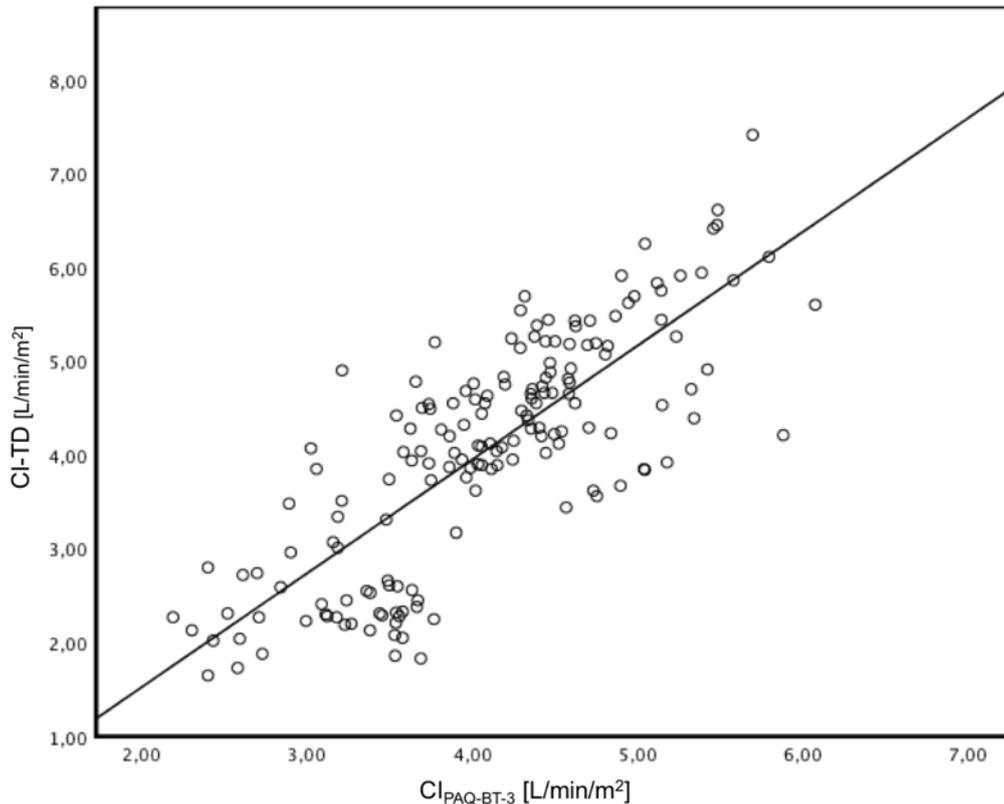


Abbildung 73 Korrelation nach Spearman  $CI-TD$  vs  $CI_{PAQ-BT-3}$

In der multiplen linearen Regressionsanalyse ergab sich für den  $CI_{PAQ-BT-3}$  ein  $R^2 = 0,607$  (korrigiertes  $R^2 = 0,604$ ) (vgl. Tab. 32).

Variable	Regressionskoeffizient <i>B</i>	T	$R^2$	Korrigiertes $R^2$
<b>Konstante</b>	-0,665	-2,632	0,607	0,604
$CI_{BT-3}$	$K_{25}$	13,382		
$CI_{PAQ}$	$K_{26}$	5,400		

Tabelle 32 Multiple lineare Regression  $CI_{PAQ-BT-3}$

Die Bland-Altman Analyse erbrachte einen Bias von  $-0,025 \text{ L/min/m}^2$  mit korrigierten Limits of Agreement von  $-1,365 \text{ L/min/m}^2$  und (LLOA)  $1,366 \text{ L/min/m}^2$  (ULOAA). Der prozentuale Fehler lag bei 46% (vgl. Abb. 74).

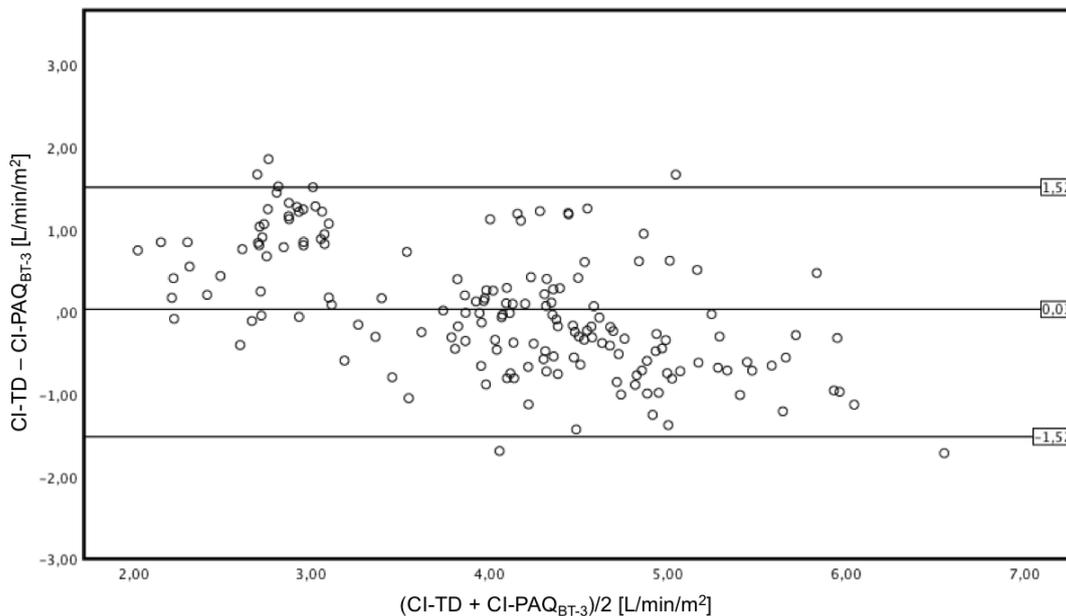


Abbildung 74 Bland-Altman-Diagramm: CI-TD vs. CI<sub>PAQ-BT-3</sub>

In der Erkennung kritischer Grenzwerte mit Hilfe der ROC-Analyse zeigte sich für den CI<sub>PAQ-BT3</sub> bzgl. eines CI-TD < 2.5 L/min/m<sup>2</sup> eine AUC=0.894, sowie bzgl. eines CI-TD > 5 L/min/m<sup>2</sup> eine AUC=0.927 (vgl. Tab 33 und Abb. 75).

Kritischer Grenzwert des CI-TD	p-Werte	N	AUC
CI-TD > 5 L/min/m <sup>2</sup>	<0.001	43	.927
CI-TD ≤ 2.5 L/min/m <sup>2</sup>	<0.001	33	.894

Tabelle 33 Ergebnisse ROC-Analyse CI-TD vs. CI<sub>PAQ-BT-3</sub> bei CI-TD < 2.5 L/min/m<sup>2</sup> bzw. > 5 L/min/m<sup>2</sup>

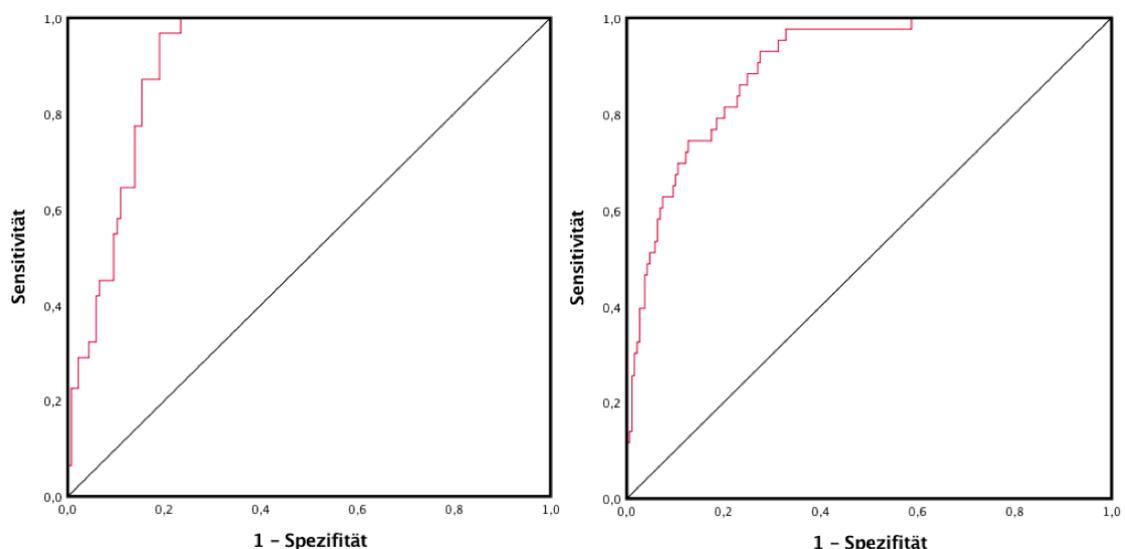


Abbildung 75 ROC-Analyse CI-TD < 2.5L/min/m<sup>2</sup> [links] und > 5L/min/m<sup>2</sup> [rechts] für CI-PAQ<sub>BT-3</sub>

Durch die Kombination der Temperaturgradienten CPTG<sub>Stirn</sub> und UA-dist., der Temperatur T<sub>Stirn</sub> und der Pulsdruckamplitude, konnte ebenfalls eine hochsignifikante Korrelation

mit dem CI-TD erreicht werden. Die höhere Anzahl an Parametern erbrachte jedoch auch hier keine ausgeprägte Verbesserung ( $r=0,763$ ,  $p<0.001$ ) (vgl. Abb. 76).

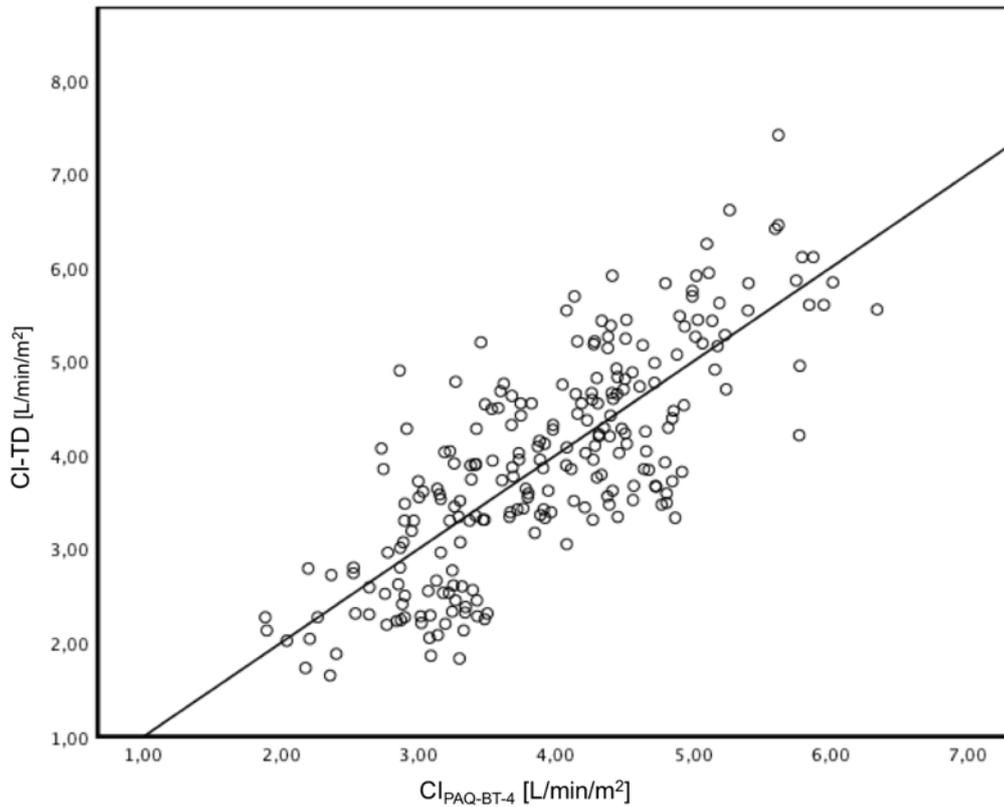


Abbildung 76 Korrelation nach Spearman CI-TD vs. CI<sub>PAQ-BT-4</sub>

In der Bland-Altman Analyse lag der Bias bei  $-0.002$  L/min/m<sup>2</sup> mit korrigierten Limits of Agreement von  $-1.407$  L/min/m<sup>2</sup> (LLOA) und  $1.405$  L/min/m<sup>2</sup> (ULOA). Der prozentuale Fehler lag bei 45% (vgl. Abb. 77).

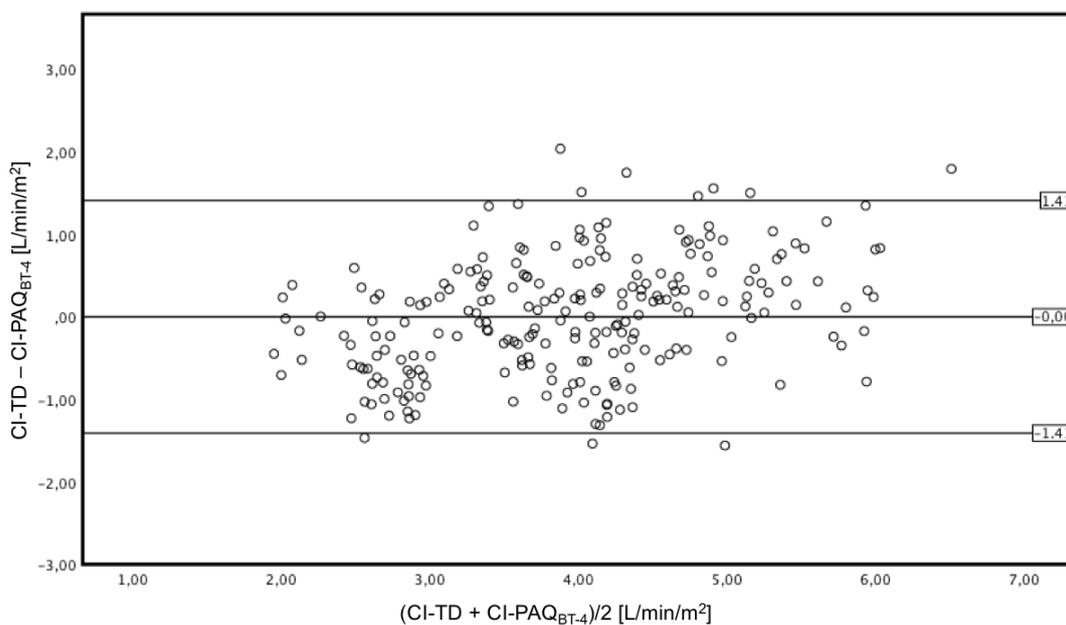


Abbildung 77 Bland-Altman-Diagramm: CI-TD vs. CI<sub>PAQ-BT-4</sub>

Für das  $R^2$  in der Multiplen linearen Regressionsanalyse ergab sich ein Wert von  $R^2=0,614$ . Das korrigierte  $R^2$  lag bei 0,610 (vgl. Tab. 34).

<b>Variable</b>	<b>Regressionskoeffizient B</b>	<b>T</b>	<b><math>R^2</math></b>	<b>Korrigiertes <math>R^2</math></b>
<b>Konstante</b>	-0,484	-1,998	0,614	0,610
<b><math>CI_{BT-4}</math></b>	$K_{27}$	13,602		
<b><math>CI_{PAQ}</math></b>	$K_{28}$	4,602		

Tabelle 34 Multiple lineare Regression  $CI_{PAQ-BT-4}$

In der Erkennung kritischer Grenzwerte mit Hilfe der ROC-Analyse zeigte sich für den  $CI_{PAQ-BT-4}$  bzgl. eines  $CI-TD < 2.5 \text{ L/min/m}^2$  eine  $AUC=0.894$ , sowie bzgl. eines  $CI-TD > 5 \text{ L/min/m}^2$  eine  $AUC=0.904$  (vgl. Abb. 78 und Tab. 35)

<b>Kritischer Grenzwert des CI-TD</b>	<b>p-Werte</b>	<b>N</b>	<b>AUC</b>
$CI-TD > 5 \text{ L/min/m}^2$	<0.001	43	.904
$CI-TD < 2.5 \text{ L/min/m}^2$	<0.001	33	.894

Tabelle 35 Ergebnisse ROC-Analyse  $CI-TD$  vs.  $CI_{PAQ-BT-4}$  bei  $CI-TD < 2.5 \text{ L/min/m}^2$  bzw.  $> 5 \text{ L/min/m}^2$

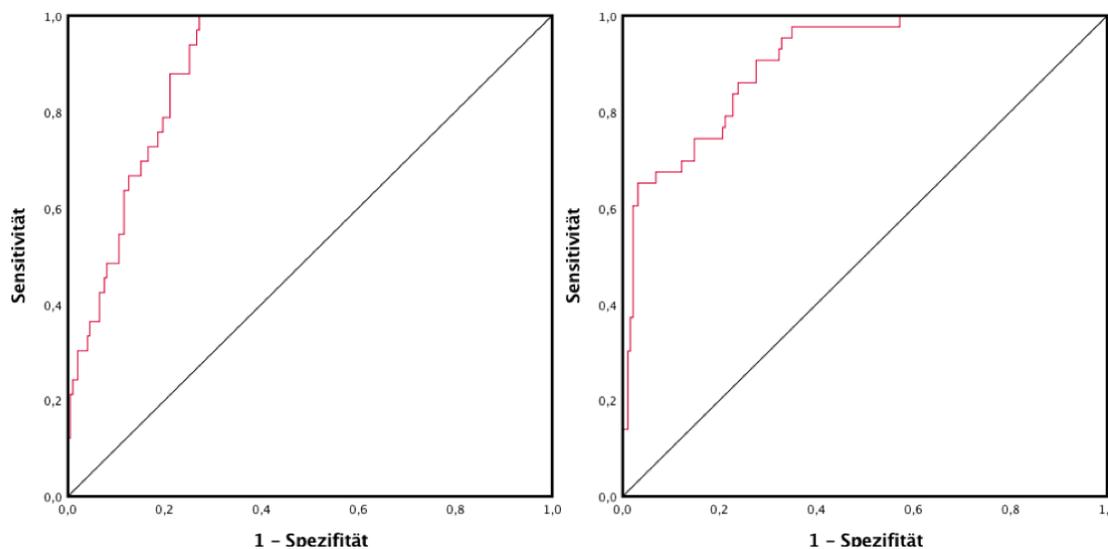


Abbildung 78 ROC-Analyse  $CI-TD < 2.5 \text{ L/min/m}^2$  [links] und  $> 5 \text{ L/min/m}^2$  [rechts] bei  $CI-PAQ_{BT-4}$

Analog zu den vorherigen Analysen erfolgte ebenfalls eine multiple lineare Regressionsanalyse für den  $CI_{Notfall}$  bzw. dessen Parametern mit dem  $CI-PAQ$ . Dabei ergaben sich für den so generierten  $CI_{PAQ-Notfall}$  die folgenden Ergebnisse ( $R^2= 0,586$ ; korrigiertes  $R^2= 0,582$ ) (vgl. Tab. 36).

<b>Variable</b>	<b>Regressionskoeffizient B</b>	<b>T</b>	<b><math>R^2</math></b>	<b>Korrigiertes <math>R^2</math></b>
<b>Konstante</b>	-0,312	-1,259	0,586	0,582
<b><math>CI_{Notfall}</math></b>	$K_{29}$	12,570		
<b><math>CI_{PAQ}</math></b>	$K_{30}$	3,332		

Tabelle 36 Multiple lineare Regression  $CI_{PAQ-Notfall}$

Anschließend erfolgte auch hier die Berechnung und Generierung des  $CI_{PAQ-Notfall}$ . In der Korrelationsanalyse nach Spearman zeigte sich ebenfalls eine hochsignifikante Korrelation mit dem  $CI-TD$  ( $r=0,751$ ,  $p<0.001$ ) (vgl. Abb. 79).

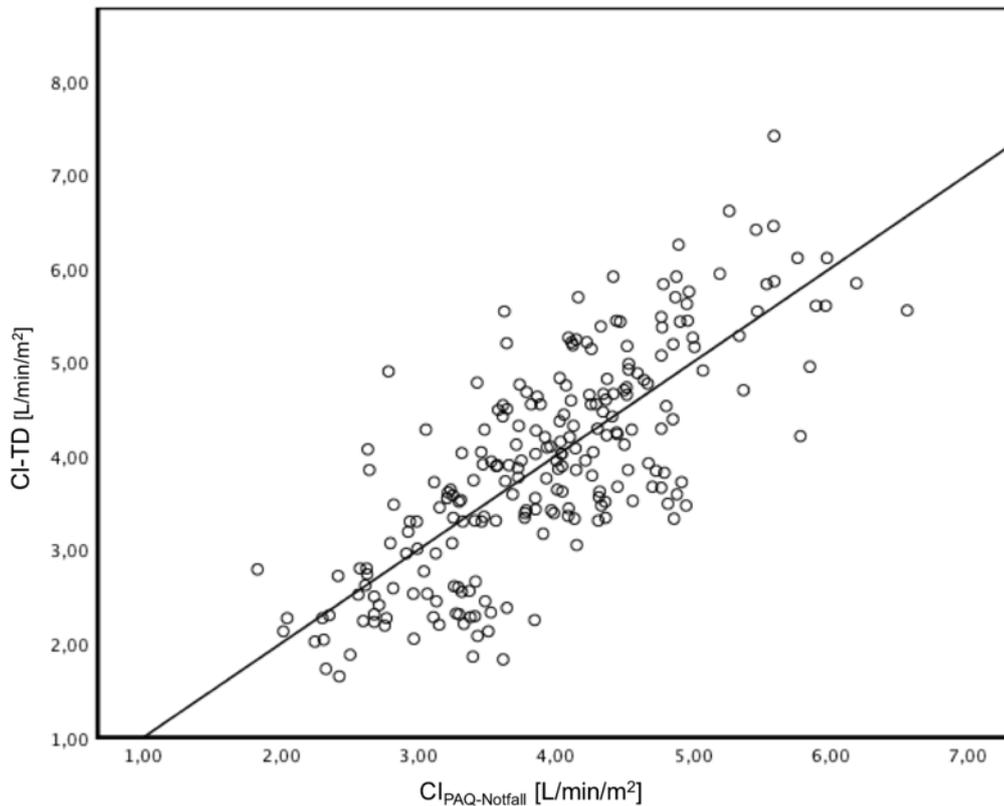


Abbildung 79 Korrelation nach Spearman  $CI-TD$  vs.  $CI_{PAQ-NF}$

In der Bland-Altman Analyse ergab sich ein Bias von  $-0,002$   $L/min/m^2$  bei Limits of Agreement zwischen  $-1,459$   $L/min/m^2$  (LLOA) und  $1,455$   $L/min/m^2$  (ULOA). Der prozentuale Fehler lag bei 44% (vgl. Abb. 80).

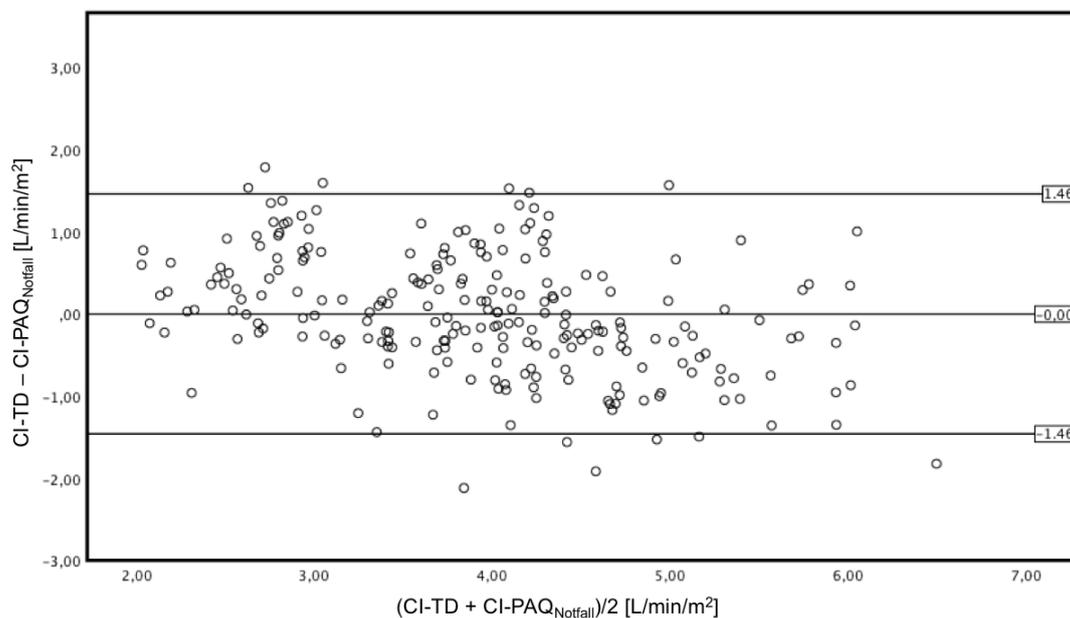


Abbildung 80 Bland-Altman-Diagramm  $CI-TD$  vs.  $CI_{PAQ-NF}$

In der ROC-Analyse für kritische Grenzwerte zeigte sich für den  $CI_{PAQ-NF}$  bzgl. eines  $CI-TD < 2.5 \text{ L/min/m}^2$  eine  $AUC= 0.887$ , sowie bzgl. eines  $CI-TD > 5 \text{ L/min/m}^2$  eine  $AUC=0.889$  (vgl. Abb. 81 und Tab. 37).

Kritischer Grenzwert des CI-TD	N	AUC
$CI-TD > 5 \text{ L/min/m}^2$	43	.889
$CI-TD < 2.5 \text{ L/min/m}^2$	33	.887

Tabelle 37 Ergebnisse ROC-Analyse CI-TD vs.  $CI_{PAQ-Notfall}$  bei  $CI-TD < 2.5 \text{ L/min/m}^2$  bzw.  $> 5 \text{ L/min/m}^2$

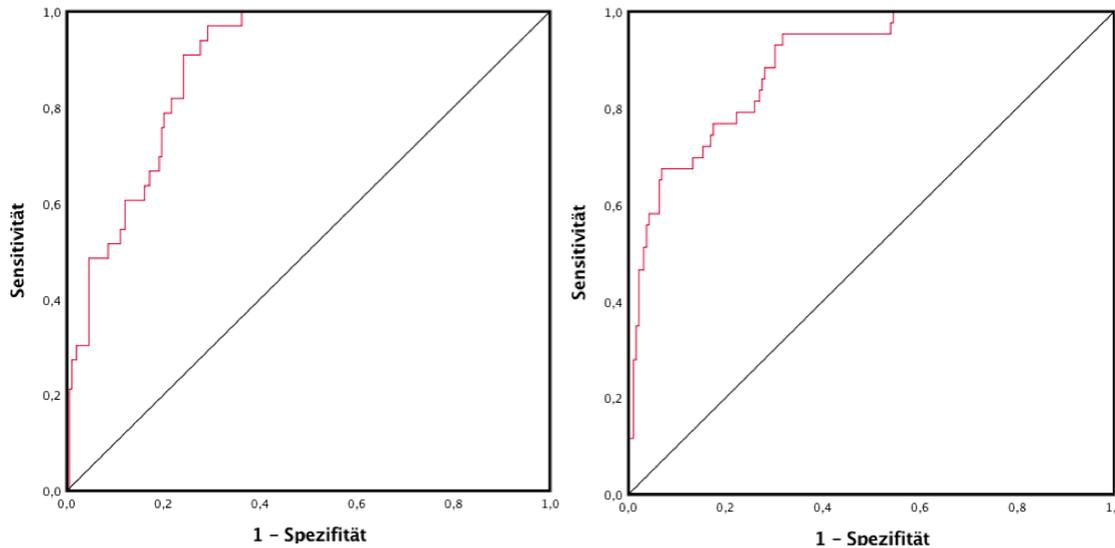


Abbildung 81 ROC-Analyse  $CI-TD < 2.5 \text{ L/min/m}^2$  [links] und  $> 5 \text{ L/min/m}^2$  [rechts] für  $CI_{PAQ-Notfall}$

Abbildung 81 zeigt darüber hinaus eine Übersicht der ROC-Analysen aller generierten Formeln. Für den besseren Vergleich ist ebenfalls die ROC-Analyse des  $CI-PAQ$  (türkise Linie) in der Grafik enthalten. (vgl. Abb. 82).

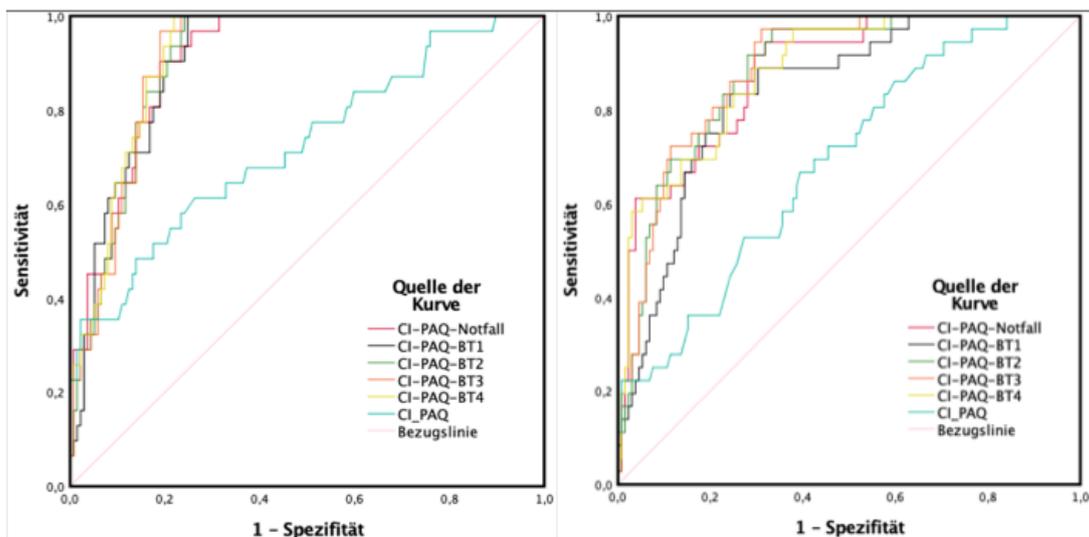


Abbildung 82 ROC-Analyse bei  $CI-TD < 2.5 \text{ L/min/m}^2$  [links] und  $> 5 \text{ L/min/m}^2$  [rechts]

#### 4.12 Getrennte Kohorten für Entwicklung und Generierung des Herzindexchätzers

Um die Formel des generierten Herzindexchätzers auf Ihre Genauigkeit und Reproduzierbarkeit zu überprüfen (vgl. Kapitel 4.10.1) erfolgte eine externe Validierung. Hierfür erfolgte die Aufteilung der 29 Patienten in eine Generierungs- sowie eine Validierungsgruppe. Um eine ausgeglichene Aufteilung von hyper- sowie hypodynamen Zuständen in beiden Gruppen zu gewährleisten, wurden die Patienten zunächst aufsteigend nach dem Median der drei thermodilutorisch ermittelten CI-Werte sortiert. Die 29 Patienten wurden anschließend in Gruppen von jeweils 3 Patienten aufgeteilt. Aus diesen Gruppen wurden der erste und dritte Patient der Generierungsgruppe, sowie der zweite Patient der Validierungsgruppe hinzugefügt (vgl. Abb. 83). Aufgrund der Anzahl von 29 Patienten zählte die Generierungsgruppe 19 Patienten mit 152 Datensätzen, sowie die Validierungsgruppe 10 Patienten mit 80 Datensätzen. Zur Erzeugung des Herzindexprädiktors wurden die Variablen der Formel „CI<sub>BT-3</sub>“ verwendet. Für diesen Herzindexchätzer hatte sich in der Korrelationsanalyse nach Spearman die beste Korrelation mit dem CI-TD ergeben.

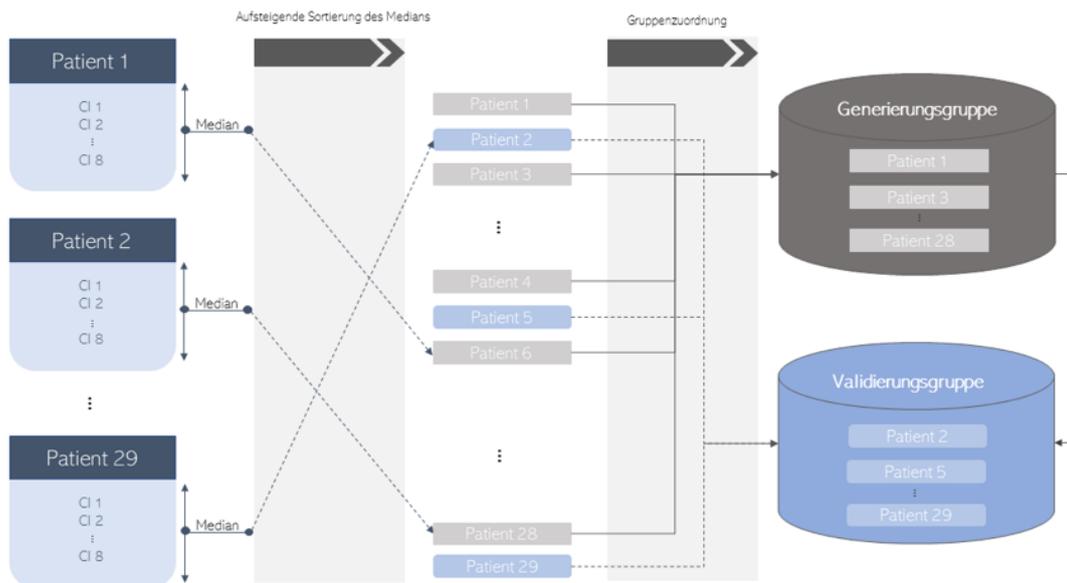


Abbildung 83 Gruppierung für die externe Validierung

Bei der Korrelationsanalyse zwischen dem durch Thermodilution gemessenen Herzindex (CI-TD), sowie durch die multiple Regressionsanalyse am Generierungskollektiv erstellten Herzindexprädiktors nach dem Modell der Formel des CI<sub>BT-3</sub> (Parameter:

$T_{\text{Stirn}}$ ,  $T_{\text{Großzehe}}$ , Alter, Geschlecht) ergab sich eine signifikante Korrelation ( $p < 0.001$ ) mit einem Korrelationskoeffizienten von  $r = 0,776$  ( $N = 152$ ) (vgl. Abb. 84).

$$CI_{\text{Gen}} = -8.723 + K_{31} \times T_{\text{Stirn}} + K_{32} \times T_{\text{Großzehe}} - K_{33} \times \text{Alter} + K_{34} \times \text{Geschlecht} [+ \beta]$$

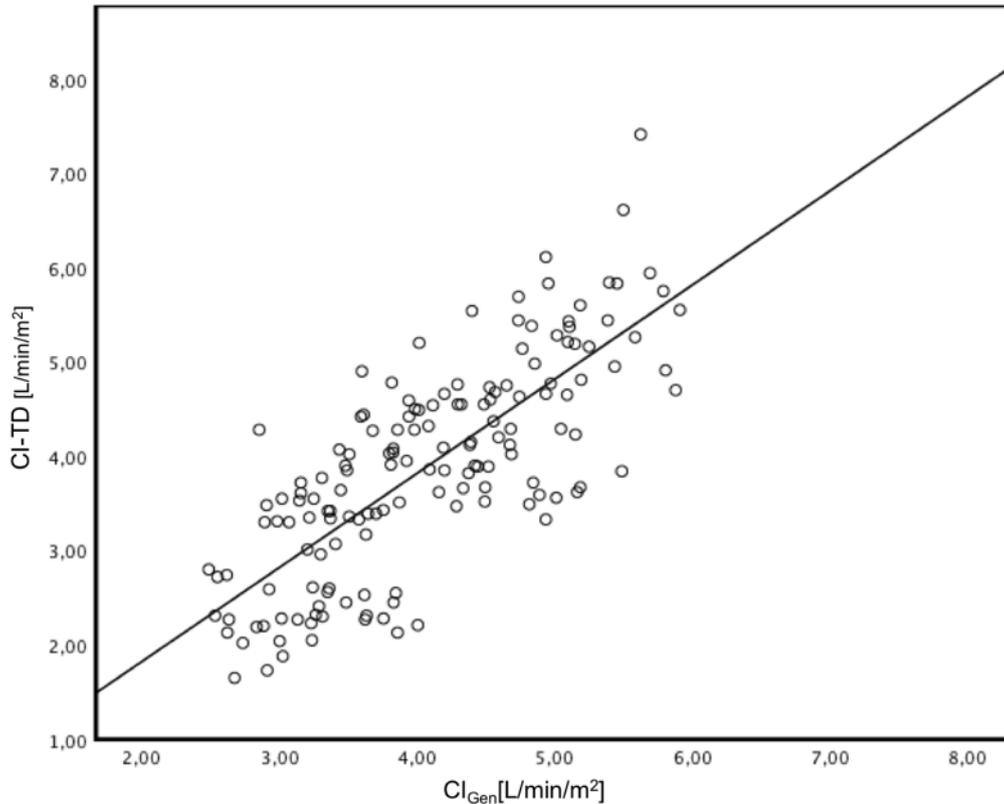
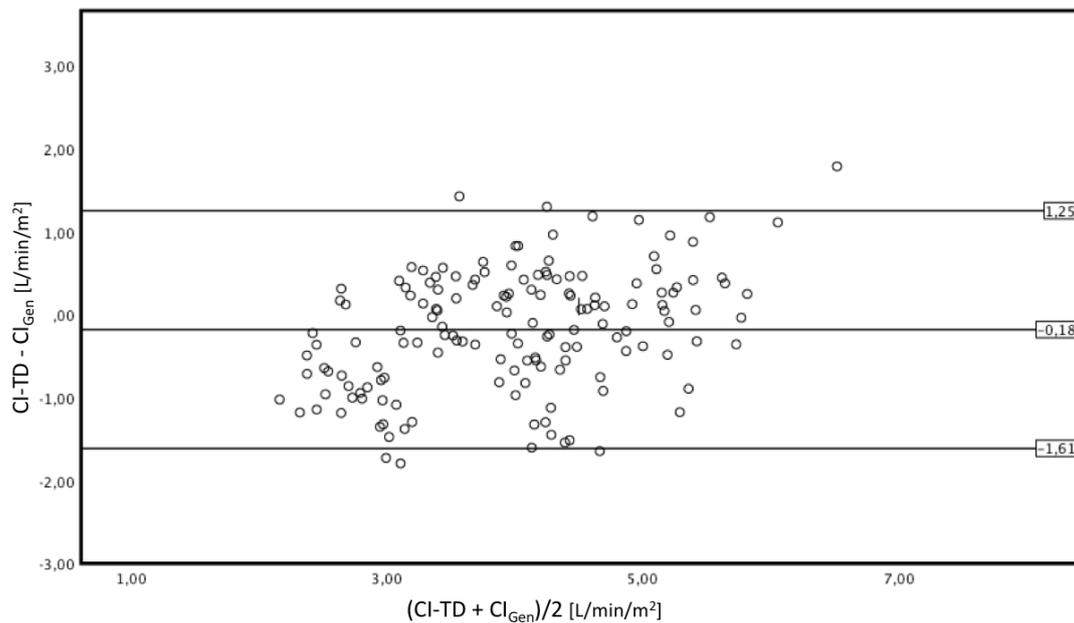


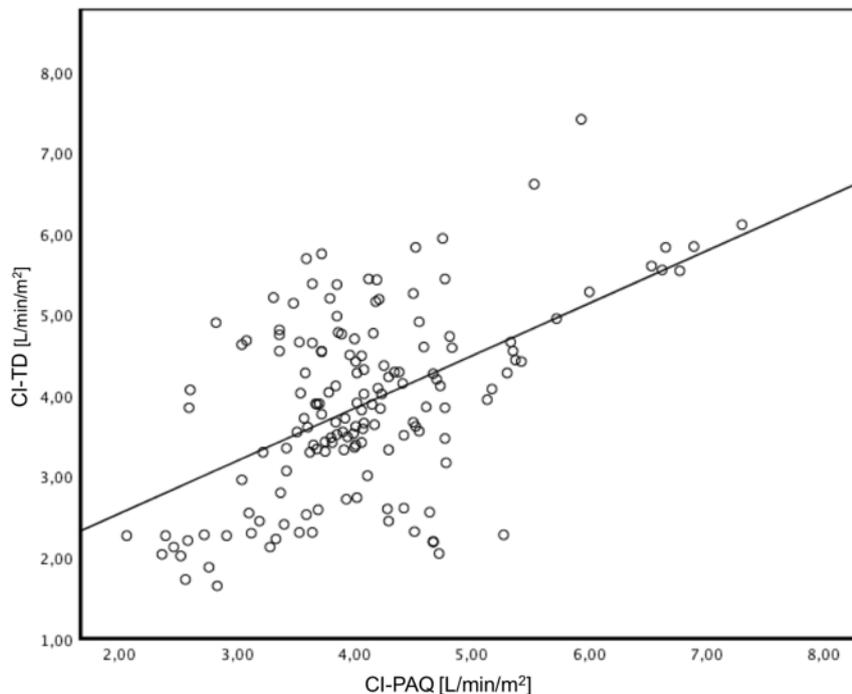
Abbildung 84 Korrelation nach Spearman CI-TD vs.  $CI_{\text{Gen}}$

In der Bland-Altman Analyse zeigte sich ein Bias von  $0.179 \text{ L/min/m}^2$  bei korrigierten Limits of Agreement zwischen  $-1.612 \text{ L/min/m}^2$  (LLOA) und  $1.254 \text{ L/min/m}^2$  (ULOAA). Der prozentuale Fehler lag bei 43% (vgl. Abb. 85).



**Abbildung 85 Bland-Altman-Diagramm CI-TD vs. CI<sub>Gen</sub>**

Die Korrelationsanalyse zwischen dem CI-PAQ und dem CI-TD innerhalb der 19 Patienten des Generierungskollektivs, zeigte eine signifikante Korrelation mit einem Korrelationskoeffizienten nach Spearman von  $r = 0,411$  (vgl. Abb.86).



**Abbildung 86 Korrelation nach Spearman CI-PAQ vs. CI-TD [innerhalb der Generierungsgruppe]**

In der Bland-Altman Analyse ergab sich ein Bias von  $-0.1828$  L/min/m<sup>2</sup> bei korrigierten Limits of Agreement zwischen  $-2.196$  L/min/m<sup>2</sup> (LLOA) und  $1.962$  L/min/m<sup>2</sup> (ULO). Der prozentuale Fehler lag bei 43 % (vgl. Abb. 87).

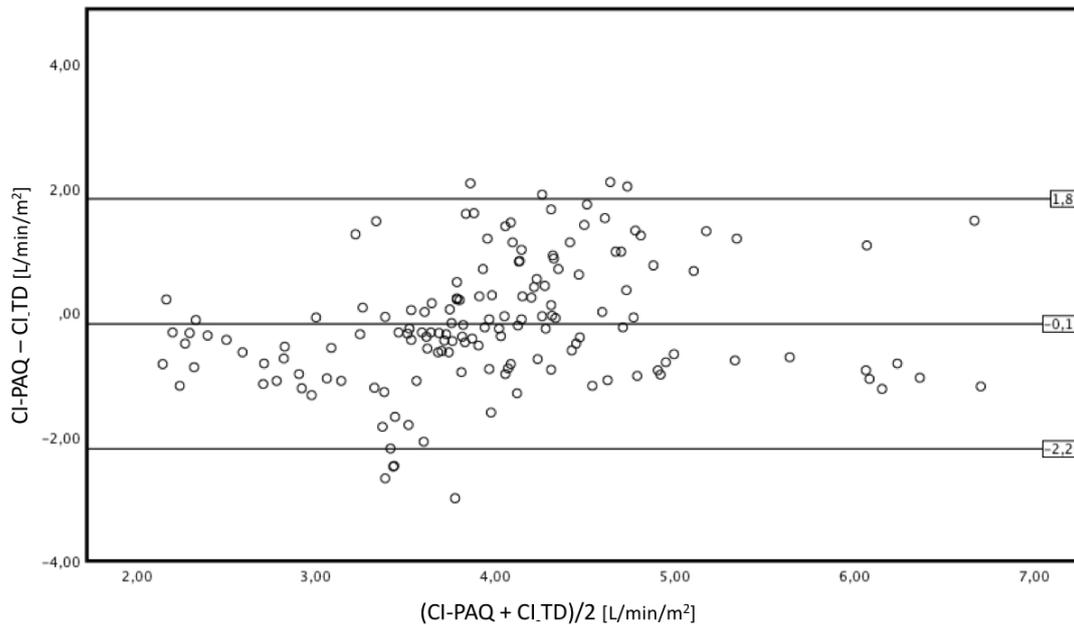


Abbildung 87 Bland-Altman-Diagramm CI-PAQ vs. CI-TD [innerhalb der Generierungsgruppe]

Tabelle 38 zeigt die Ergebnisse der Korrelationen im Generierungskollektiv jeweils zwischen CI-TD und CI-PAQ sowie  $CI_{Gen}$  und CI-TD. Hier zeigte sich die Überlegenheit des  $CI_{Gen}$  gegenüber dem CI-PAQ.

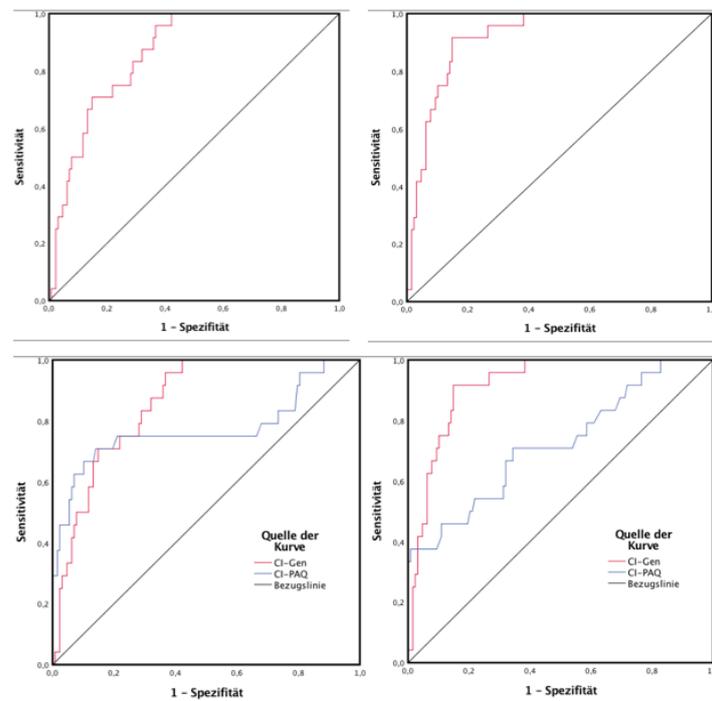
Korrelationsanalyse [Generierungskollektiv]	Rho	N Messungen
CI-TD vs. CI-PAQ	0.440	152
CI-TD vs. $CI_{Gen}$	0.770	152

Tabelle 38 Korrelationskoeffizient Rho nach Spearman CI-TD vs. CI-PAQ bzw.  $CI_{Gen}$

In der ROC-Analyse bzgl. kritischer Grenzwerte, zeigte sich für den  $CI_{Gen}$  bzgl. eines  $CI-TD > 5 \text{ L/min/m}^2$  eine  $AUC=0.917$ , sowie bzgl. eines  $CI-TD < 2.5 \text{ L/min/m}^2$  eine  $AUC=0.859$  (vgl. Abb. 88, Tab 39).

Kritischer Grenzwert des CI-TD	p-Wert	N	AUC
Für $CI_{Gen}$			
$CI-TD > 5 \text{ L/min/m}^2$	0.000	24	.917
$CI-TD < 2.5 \text{ L/min/m}^2$	0.001	24	.859
Für CI-PAQ			
$CI-TD > 5 \text{ L/min/m}^2$	0.001	24	0.722
$CI-TD < 2.5 \text{ L/min/m}^2$	0.000	24	0.773

Tabelle 39 Ergebnisse ROC-Analyse CI-TD vs.  $CI_{Gen}$  [oben] und CI-TD vs. CI-PAQ [unten] bei  $CI-TD < 2.5 \text{ L/min/m}^2$  bzw.  $> 5 \text{ L/min/m}^2$



**Abbildung 88** ROC-Analyse bei CI-TD < 2.5 L/min/m<sup>2</sup> [links] und > 5 L/min/m<sup>2</sup> [rechts]. Nur für den CI<sub>Gen</sub> [oben] und im Vergleich mit dem CI-PAQ [unten]

Anschließend erfolgte anhand der durch das Generierungskollektiv erstellten Formel eine externe Validierung an den übrigen 10 Patienten. Hierfür wurden die biometrischen Daten und Oberflächentemperaturen der Validierungsgruppe in die zuvor durch multiple lineare Regression errechnete Formel des Generierungskollektivs eingesetzt und so die Werte des Herzindex des Validierungskollektivs berechnet.

Innerhalb des Validierungskollektivs [10 Patienten] erfolgte anschließend eine Korrelationsanalyse zwischen dem CI-PAQ und dem CI-TD sowie auch dem CI<sub>Val</sub> und dem CI-TD.

Die Korrelationsanalyse zwischen dem CI-PAQ und dem CI-TD innerhalb des Validierungskollektivs ergab einen Korrelationskoeffizienten nach Spearman von 0.511 ( $p < 0.001$ ) (vgl. Abb. 89).

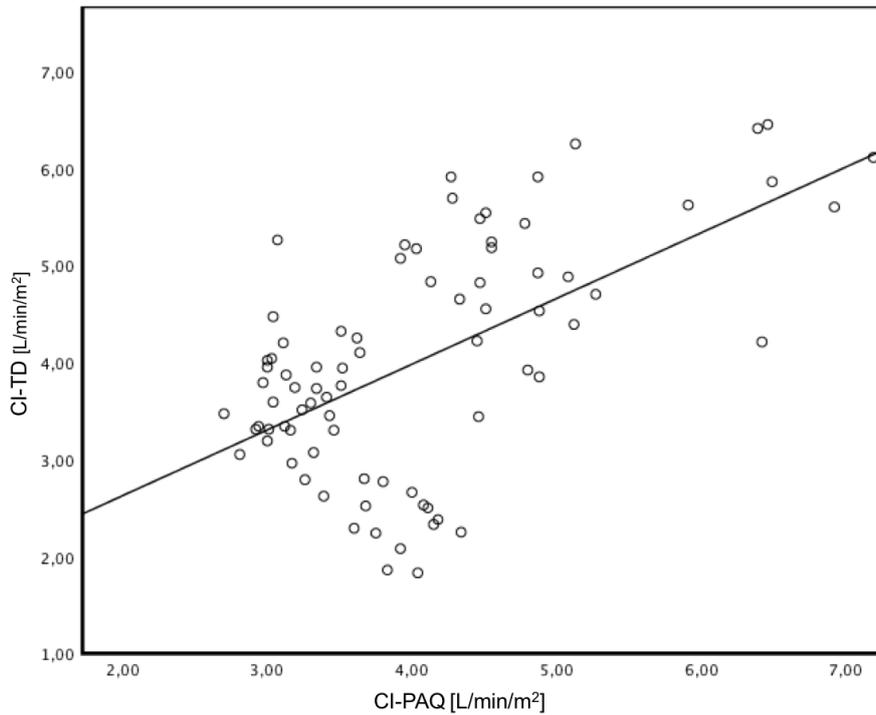


Abbildung 89 Korrelation nach Spearman CI-PAQ vs. CI-TD [innerhalb der Validierungsgruppe]

In der Bland-Altman Analyse ergab sich ein Bias von  $-0.036 \text{ L/min/m}^2$  bei Limits of Agreement zwischen  $-2.094 \text{ L/min/m}^2$  (LLOA)  $2.022 \text{ L/min/m}^2$  (ULOAA). Der prozentuale Fehler lag bei 50% (vgl. Abb. 90).

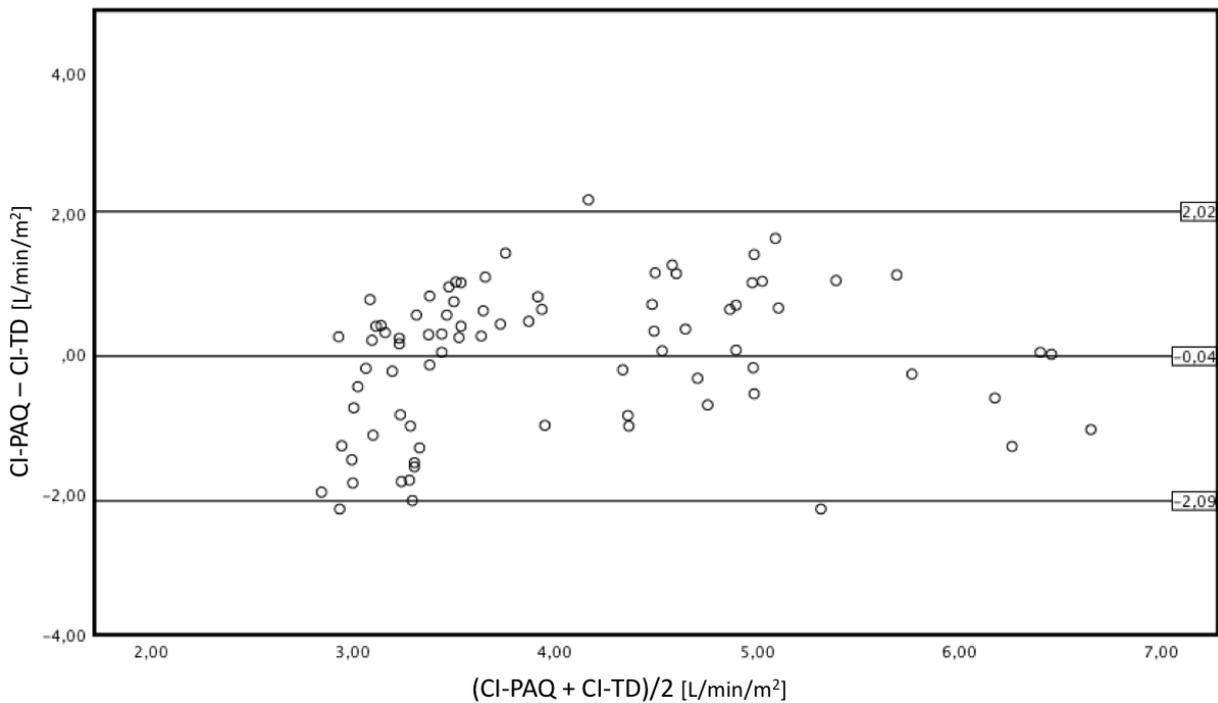


Abbildung 90 Bland-Altman-Diagramm CI-PAQ vs. CI-TD [innerhalb der Validierungsgruppe]

Anschließend erfolgte eine Korrelationsanalyse zwischen dem aus dem an 10 Patienten als externe Validierung errechneten  $CI_{Val}$  und dem thermodilutorisch gemessene-

nen Herzindex CI-TD. Hier ergab sich eine hochsignifikante Korrelation ( $r= 0.772$ ;  $p<0.001$ ) (vgl. Abb. 91).

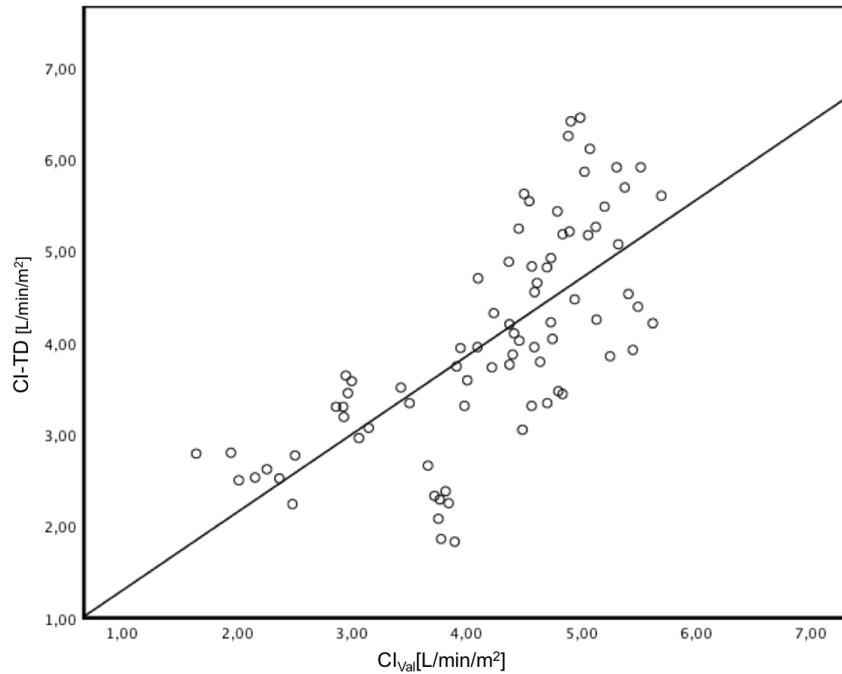


Abbildung 91 Korrelation nach Spearman CI-TD vs. CI<sub>val</sub>

In der Bland-Altman-Analyse ergab sich ein Bias von 0.174 L/min/m<sup>2</sup> bei korrigierten Limits of Agreement zwischen -1.893 L/min/m<sup>2</sup> (LLOA) und 1.544 L/min/m<sup>2</sup> (ULOA). Der PE lag bei 47% (vgl. Abb. 92).

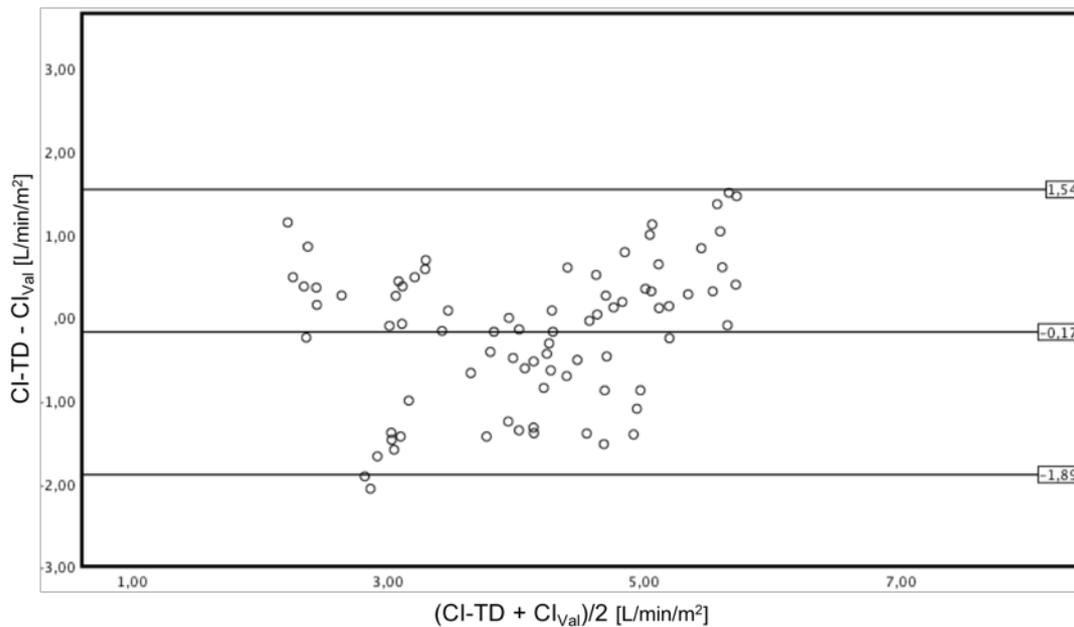


Abbildung 92 Bland-Altman Diagramm CI-TD vs. CI<sub>val</sub>

Im Vergleich zum CI-PAQ zeigte der auf biometrischen Daten und Körperoberflächentemperaturen (BST) basierende Herzindexprädiktor eine deutlich besser Korre-

lation mit dem tatsächlichen durch Thermodilution ermittelten Herzindex CI-TD (vgl. Tab. 40).

Korrelationsanalyse [Validierungskollektiv]	Rho	N Messungen
CI-TD vs. CI-PAQ	0.551	80
CI-TD vs. CI <sub>Val</sub>	0.772	80

Tabelle 40 Korrelationskoeffizient Rho nach Spearman CI-TD vs. CI-PAQ bzw. CI<sub>VAL</sub>

In der ROC-Analyse bzgl. kritischer Grenzwerte, zeigte sich für den CI<sub>Val</sub> bezüglich eines CI-TD > 5 L/min/m<sup>2</sup> eine AUC=0.873, sowie bezüglich eines CI-TD < 2.5 L/min/m<sup>2</sup> eine AUC=0.803 (vgl. Abb. 93 und Tab. 41)

Kritischer Grenzwert des CI-TD	p-Wert	N	AUC
Für CI <sub>Val</sub>			
CI-TD > 5 L/min/m <sup>2</sup>	0.00	24	.873
CI-TD < 2.5 L/min/m <sup>2</sup>	0.03	24	.803
Für den CI-PAQ			
CI-TD > 5 L/min/m <sup>2</sup>	0.000	24	0.834
CI-TD < 2.5 L/min/m <sup>2</sup>	0.563	24	0.441

Tabelle 41 Ergebnisse ROC-Analyse CI-TD vs. CI<sub>Val</sub> [oben] und CI-TD vs. CI-PAQ [unten] bei CI-TD < 2.5 L/min/m<sup>2</sup> bzw. > 5 L/min/m<sup>2</sup>

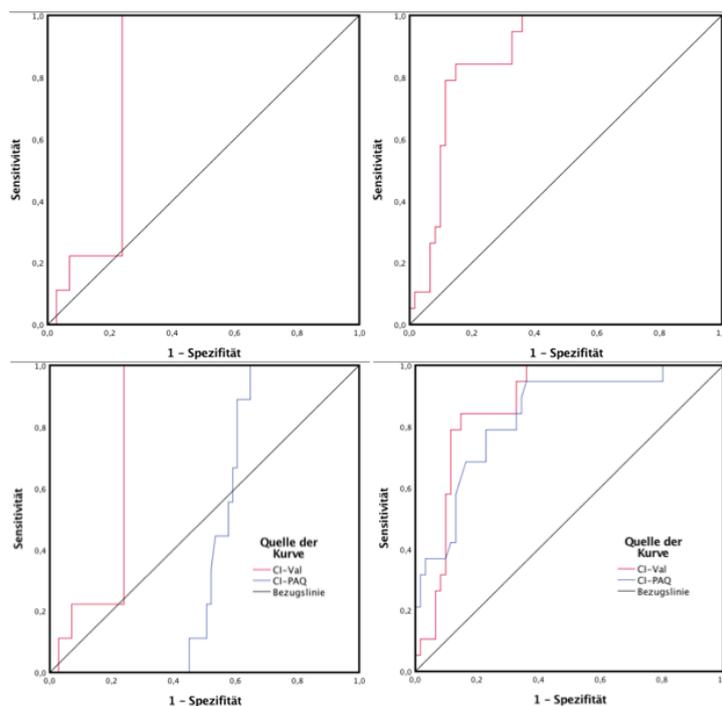


Abbildung 93 ROC-Analyse bei CI-TD < 2.5 L/min/m<sup>2</sup> [links] und > 5 L/min/m<sup>2</sup> [rechts]. Nur für den CI<sub>Val</sub> [oben] und im Vergleich mit dem CI-PAQ [unten]

## 5 Diskussion

Das Versagen des Kreislaufsystems im Rahmen eines Schocks ist ein lebensbedrohliches Krankheitsbild, welches mit einer hohen Mortalität verbunden ist (Varpula et al. 2005; Marchick et al. 2009).

Schätzungsweise befinden sich ein Drittel der Patienten, welche auf eine Intensivstation aufgenommen werden, im Schock (Sakr. et al. 2006). Dabei ist die häufigste Ursache der septische Schock (62%). Darauf folgen der kardiogene (17%) und der hypovoläme Schock (16%) (De Backer et al. 2010).

Im Fall des kardiogenen Schocks liegt die Mortalitätsrate bei hospitalisierten Patienten weiterhin bei ca. 45 % (Goldberg et al. 2009). In einer internationalen Studie betrug die Mortalität der mit Sepsis diagnostizierten Patienten auf einer Intensivstation ca. 25% (25,6 %) (Vincent et al. 2014).

Um ein Versagen des Kreislaufsystems und der Mikrozirkulation zu diagnostizieren müssen klinische, hämodynamische und biochemische Veränderungen korrekt interpretiert werden (De Backer, 2013).

Der Stellenwert der klinischen Untersuchung wird seit langer Zeit kontrovers diskutiert, ist allerdings im klinischen Alltag ohne Zweifel ein wichtiges Instrument (Cecconi et al. 2014). Einfachste Untersuchungstechniken erlauben dabei eine grobe Einschätzung des Schweregrads des Verlaufs des Kreislaufversagens und der damit einhergehenden Mortalität (Coudroy et al. 2015; Ait-Oufella et al. 2014; Ait-Oufella et al. 2011). Ein Basismonitoring bestehend aus EKG, Pulsoxymetrie, nicht-invasiver Blutdruckmessung, Überwachung von Urinproduktion und Atemfrequenz wird bei jedem Patienten empfohlen, wenn ein kritischer Zustand des Herzkreislaufsystems vermutet wird.

Der Volumenstatus und insbesondere das Herzzeitvolumen ist durch die körperliche Untersuchung und das Basismonitoring nicht mehr ausreichend zu erfassen (Saugel et al. 2011; Hiemstra et al. 2017). Für die Differenzierung der Schockform und für das weitere therapeutische Vorgehen ist die Bestimmung des Herzzeitvolumens bzw. des HI, der Vorlast, der Nachlast, sowie auch der funktionellen Struktur des Herzens jedoch entscheidend (Cecconi et al. 2014; Torgersen et al. 2009). Zur Erfassung der zuletzt genannten Größen ist ein erweitertes hämodynamisches Monitoring notwendig. Dabei stehen heute verschiedenste Technologien zur Verfügung, welche sich in

Invasivität und Komplikationsrate, aber auch in der Genauigkeit der Ergebnisse unterscheiden.

Mit dem Pulmonalarterien-Katheter gelang Swan und Ganz im Jahr 1970 ein entscheidender Beitrag in der Entwicklung eines Instruments zur Erfassung von Herz-Kreislaufparametern (Swan, Ganz et al. 1970). Im Verlauf zeigte sich in Verbindung mit der Verwendung des Pulmonalarterienkatheters (PAK) allerdings vereinzelt eine erhöhte Mortalität bei Intensivpatienten (Connors et al. 1996). Aktuellere Studien konnten diese Annahme nicht mehr bestätigen, zeigten jedoch ebenfalls keinen Vorteil bzgl. des Überlebens durch die Verwendung des PAK (Sakr et al. 2005; Harvey et al. 2005). Darüber hinaus ist der PAK mit diversen Komplikationen assoziiert (vgl. Kap. 1.3.2.3). Allgemeine Komplikationen können wie bei der Anlage eines zentralvenösen Katheters u.a. Blutungen, Infektionen und Verletzungen umliegender Strukturen darstellen. Spezielle Komplikationen bestehen u.a. in höhergradigen Herzrhythmusstörungen oder Pulmonalarterienruptur. Diese Gefahren, haben wahrscheinlich zu der rückläufigen Verwendungshäufigkeit auf europäischen Intensivstationen beigetragen (Hadian, Pinsky, 2006; Wheeler et al. 2006; Koo et al. 2011).

Mit Einführung des PiCCO™ wurde eine weniger invasive Technologie zur Erfassung global-hämodynamischer Parameter vorgestellt. Einige der durch den PiCCO™ einfach zu erhebenden Parameter scheinen den vorherigen Surrogatmarkern überlegen zu sein. So erwies sich der globale enddiastolische Volumenindex (GEDVI) in einem heterogenen Patientenkollektiv druckbasierten Parametern wie dem ZVD und auch dem pulmonalarteriellen Verschlussdruck (PAOP) aufgrund der geringeren Störanfälligkeit für die Einschätzung der Vorlast überlegen (Michard et al. 2003). Zudem steht mit dem extravaskulären Lungenwasserindex ein Parameter zur Verfügung, welcher mit dem Schweregrad einer respiratorischen Insuffizienz assoziiert ist und eine Aussage über die damit verbundene Mortalität erlaubt (Jozwiak et al. 2013; Phillips et al. 2008, Huber et al. 2014).

In mehreren Validierungsstudien zeigte sich der PiCCO™ in der exakten Messung des Herzindex im Vergleich zu der bis dahin geltenden Goldstandardtherapie des PAK ebenbürtig (Wietasch et al. 1996; McLuckie et al. 1996; Küntscher et al. 2002; Della Rocca et al. 2002; Della Rocca et al. 2003). Die Pulskonturanalyse, die im PiCCO™ mit der Thermodilutions-Technologie kombiniert ist, erzielt nach Kalibration mit der Thermodilution vergleichbar gute Ergebnisse (vgl. Kapitel 4.2).

Die geringere Invasivität des PiCCO™ gegenüber dem PAK kennzeichnet sich durch zwei wichtige Faktoren. Einerseits muss der Katheter des PiCCO™ (PiCCO-Pulsiocat™) nicht das Herz passieren, zudem bedarf es keiner regelmäßigen Blockungsmanöver. Außerdem kann der PiCCO-Pulsiocat™ bis zu 28 Tage intravasal verbleiben (Gassanov et al. 2011). Letzterer befindet sich in der Regel in der A. femoralis, wobei auch andere Arterien geeignet erscheinen (Segal et al. 2002). Ohnehin ist ein arterieller Zugang zur invasiven Blutdruckmessung und regelmäßigen Blutgasanalyse beim kritisch kranken Patienten sinnvoll und gehört eher zum Standard als zur Ausnahme auf der Intensivstation (Janssens et al. 2016). Auch der zentrale Venenkatheter, der für die transpulmonale Thermodilution benötigt wird, gehört zu den häufig verwendeten invasiven Hilfsmitteln in der Intensivmedizin (Tager et al. 1987). Abhängig von der Punktionsstelle ist er allerdings mit mechanischen, infektiösen und thrombotischen Komplikationen assoziiert, welche bei bis zu 15% der Patienten auftreten (Taylor, Palagiri 2007).

Zudem spielen bei den genannten Methoden verschiedene Faktoren wie Kosten, Disponibilität und Handhabung eine entscheidende Rolle, welche besonders in Notfallsituationen außerhalb des Krankenhauses und in Entwicklungs- und Schwellenländern eine Herausforderung darstellen können.

Die geschilderte Problematik unterstreicht daher die Notwendigkeit der Entwicklung eines weniger invasiven, kostengünstigeren, vom Untersucher unabhängigeren und rasch verfügbaren Systems.

An dieser Stelle ist auch die vorliegende Arbeit einzuordnen. Hierfür erfolgte der Vergleich der nachstehend genannten Verfahren zur Erfassung hämodynamischer Parameter mit Fokus auf das Herzzeitvolumen:

1. Der Stellenwert der transpulmonalen Thermodilution gegenüber der integrierten kalibrierten Pulskonturanalyse des PiCCO™
2. Die autokalibrierte Pulskonturanalyse des ProAqt™ gegenüber der transpulmonalen Thermodilution des PiCCO™
3. Die Korrelationsanalyse von Oberflächentemperaturen, Temperaturgradienten (CPTG) und biometrischen Patientendaten mit dem durch transpulmonale Thermodilution erfassten Herzindex des PiCCO™
4. Die Generierung eines Herzindexprädiktors über Oberflächentemperaturen und biometrische Patientendaten durch multiple lineare Regressionsanalyse gegenüber der transpulmonalen Thermodilution des PiCCO™

5. Die Kombination von Oberflächentemperaturen und biometrischen Patientendaten mit der autokalibrierten Pulskonturanalyse des ProAqt™ gegenüber der transpulmonalen Thermodilution des PiCCO™.
6. Die externe Validierung des auf Oberflächentemperaturen und biometrischen Daten basierenden Herzindexschätzers

### **5.1 Pulskonturanalyse des PiCCO™: Zuverlässige Erfassung des HZV**

Die Methode der Pulskonturanalyse des PiCCO™ für die zuverlässige Vorhersage des Herzindex unterliegt bereits seit mehreren Jahren ständigen Validierungsstudien an unterschiedlichen Patientenkollektiven im operativen, postoperativen und intensivmedizinischen Setting. Der aktuelle Algorithmus nutzt dabei eine komplexe Weiterentwicklung der von Wessling etablierten Methodik (Wesseling, 1974; Wesseling, 1983; Wesseling et al., 1993). Hierbei werden neben dem genauen Verlauf der invasiv gemessenen Blutdruckwelle und der Fläche unter dem systolischen Anteil der Druckkurve ebenfalls der systemische vaskuläre Widerstand, sowie die individuelle aortale Compliance berücksichtigt. Wie auch in der initialen Formel ist ein patientenbezogener durch transkardiopulmonale Thermodilution erhobener Kalibrierungsfaktor notwendig.

Zahlreiche Studien konnten eine hohe Übereinstimmung des nach initialer Kalibration mittels Thermodilution kontinuierlich mittels Pulskonturanalyse geschätzten Herzindex des PiCCO™ mit dem Goldstandard-CI aus der transkardiopulmonalen Thermodilution des PiCCO™ und auch des PAK an unterschiedlichen Patientenkollektiven zeigen. Dies gelang unter anderem bei kardiochirurgischen Patienten (Goedje et al. 1999; Buhre et al. 1999, Jansen et al. 2001; Zöllner et al. 2000). Bei einem solchen Patientenkollektiv kommt es teilweise zu starken Schwankungen des Herzzeitvolumens. Bei septischen Patienten zeigten sich vergleichbar gute Ergebnisse (Monnet et al. 2010). Trotz eines Bias, welcher laut Literatur zwischen ca.  $-0.71 \text{ L/min/m}^2$  und  $0.22 \text{ L/min/m}^2$  schwankt, scheint eine ausreichende Präzision für die Pulskonturanalyse des PiCCO™ vorzuliegen. Diese Aussage wird auch durch unsere Ergebnisse bestätigt. Insgesamt lag der Bias in der vorliegenden Studie bei  $0.02 \text{ L/min/m}^2$ .

Wiederholt wurde jedoch eine unzureichende Präzision der Pulskonturanalyse des PiCCO™ im Rahmen von hämodynamischer Instabilität beschrieben (Muller et al. 2011, Tannenbaum et al. 1993). Im Gegensatz dazu existieren eine Reihe weiterer Studien, die diese Annahmen widerlegen (Felbinger et al. 2005; Monnet et al. 2010).

Direkte Subgruppenanalysen bzgl. kritischer Grenzwerte des Herzindex erfolgten nach aktuellem Wissensstand nicht. Allerdings konnte an einem Tiermodell gezeigt werden, dass im Rahmen von akuten Blutungen mit einer einhergehenden drastischen Reduktion des CO die Messung des Herzindex mittels Pulskonturanalyse mit einem deutlichen Anstieg des Bias und des prozentualen Fehlers einherging (Bein et al. 2007). In den Subgruppenanalysen der vorliegenden Studie zeigte sich ein ähnlicher Trend. Die Korrelation der Ergebnisse bei einem CI-TD < 2.5 L/min/m<sup>2</sup> sank auf einen Koeffizienten von  $r=0,471$  (nach Spearman) bei einem Bias von 0.089 L/min/m<sup>2</sup> und einem prozentualen Fehler von 35%. Tzenkov et al. zeigten bei Patienten nach Lebertransplantation insbesondere bei einem extrem hohen Herzindex (> 10 L/min/m<sup>2</sup>) eine zunehmend schlechte Korrelation mit dem tatsächlichen Herzindex. Hier wurde der Herzindex durch die Pulskonturanalyse unterschätzt (Tzenkov et al. 2003). In einer Studie von Hadian et al. zeigte sich in der Subgruppenanalyse für einen CI von < 5 L/min/m<sup>2</sup> ein Bias von 0,27 L/min/m<sup>2</sup> bei Limits of Agreement von +/- 1.84 L/min/m<sup>2</sup> (Hadian et al. 2010). In der vorliegenden Studie erfolgte eine Subgruppenanalyse für einen regelrechten CI-TD von 2.5 – 5 L/min/m<sup>2</sup>. Hier zeigte sich ein niedriger Bias -0.0116 L/min/m<sup>2</sup> bei LOA zwischen -0.930 und 0.953 bei einem akzeptablen prozentualen Fehler von PE=25%.

Zudem scheint auch das Ausmaß der Veränderung des SVR einen Einfluss auf die Präzision der Pulskonturanalyse zu haben. Ein Großteil der Studien beurteilte die Erkennung des Trendverhalten und stellte dabei fest, dass Veränderung des Gefäßtonus von >20% durch die Pulskonturanalyse korrekt erkannt werden, bei größeren Veränderungen (>50%) der CI allerdings zunehmend ungenau abgebildet wird (Weissman et al. 1993; Irlbeck et al. 1995; Rödiger et al. 1999). In neueren Studien wird der Einfluss des Gefäßwiderstandes bzw. des Gefäßtonus kontrovers diskutiert. Ein Konsens scheint bisher nicht gefunden zu sein (Felbinger et al. 2005; Hamzaoui et al. 2008; Critchley, Yang, Lee, 2011). In der vorliegenden Studie erfolgte eine Subgruppenanalyse bzgl. des kritischen Grenzwertes des SVRI von >1700 bzw. <1700 dyn\*s\*cm<sup>-5</sup>\*m<sup>2</sup>. Eine vergleichbare Analyse erfolgte ebenfalls in einer Studie von Palmers et al.. Hier erfolgte der Vergleich von drei unterschiedlichen Verfahren (Pulskonturanalyse des PiCCO™ [PiCCO Pulsion Medical Systems, Munich, Germany], FCCO [Flotrac/Vigileo Edward™, Software version 1.03 und 1.04 Irvine CA, USA], NCCO [NICO Philips Respironics Murrysville, PA, USA] zur kontinuierlichen Erfassung des Herzindex im Vergleich zum Goldstandard der Transpulmonalen

Thermodilution des PiCCO™. Hier erwies sich insbesondere die Pulskonturanalyse des PiCCO™ als zuverlässig bei sehr hohem und sehr niedrigem SVRI. Es zeigte sich ein sehr niedriger Bias von 0 L/min/m<sup>2</sup> bei LOA +/- 2 L/min/m<sup>2</sup> (Palmer et al. 2012). Dieses Ergebnis deckt sich mit dem Ergebnis der vorliegenden Studie, welche in der Gruppe eines niedrigen SVRI-TD (< 1700 dyn\*s\*cm<sup>-5</sup>\*m<sup>2</sup>) einen Bias von -0.0131 L/min/m<sup>2</sup> bei LOA von -0.977 L/min/m<sup>2</sup> (LLOA) und 1.00 L/min/m<sup>2</sup> (ULOAA) zeigte. Der PE (prozentualer Fehler) von 22 % lag dabei unterhalb des durch Palmer et al. ermittelten PE von 25.8 %. In der Gruppe eines SVRI >1700 dyn\*s\*cm<sup>-5</sup>\*m<sup>2</sup> zeigte sich gegensätzlich zu den Erkenntnissen von Palmer et al. ein über dem Durchschnitt liegender PE von 33%.

In der vorliegenden Studie lag der PE der Pulskonturanalyse sowohl bei einem hohen CI von >5 L/min/m<sup>2</sup> als auch bei einem SVRI von >1700 dyn\*s\*cm<sup>-5</sup>\*m<sup>2</sup> über dem von Critchley und Critchley festgelegten Grenzwert des PE von +/- 30% (Critchley L.A., Critchley J.A. 1999). Die Festsetzung auf einen Grenzwert von +/- 30% basiert auf der Annahme, dass die Präzision und Genauigkeit eines neu vorgestellten Verfahrens mindestens vergleichbar mit der des Referenzverfahrens sein muss. Critchley und Critchley verwendeten dabei die Thermodilution als Referenzmethode, für die eine Präzision von +/- 20% angegeben wird. Neuere Studien bewerten die alleinige Angabe des PE als „Gütekriterium“ einer neuen Technologie kritisch. So beschreiben Cecconi et al., dass die Übereinstimmung der untersuchten Technologien signifikant von der Präzision des Referenzverfahrens abhängt (Cecconi et al. 2009). Le Manach und Collins konnten dies im Rahmen einer Simulation aufzeigen. Darin verglichen sie eine fiktive nahezu perfekte Technologie mit einem Bias von 0 L/min/m<sup>2</sup> und einer Präzision von 4% mit einer Referenzmethode und veränderten dabei deren Präzision. Besteht eine geringe Präzision der Referenzmethode ist es möglich, dass eine in Wahrheit präzisere Technologie nach den Annahmen von Critchley und Critchley abgelehnt würde (Le Manach, Collins et al. 2015). Daher wird die Angabe der Präzision der Referenzmethode, sowie auch des kombinierten prozentualen Fehlers empfohlen (Odor et al. 2017). Basierend auf einer Meta-Analyse schätzten Peyton und Chong den Grenzwert für den PE von +/- 30% für zu niedrig ein und halten nach Verwendung derselben mathematischen Ermittlung, welche auch Critchley und Critchley in ihrer Arbeit verwendeten, einen Grenzwert von +/- 45% für realistischer (Peyton, Chong 2010). Grundlage für diese Annahme sind die Studien von Botero et al. und Bajorat et al.. Diese verglichen die transpulmonale

Thermodilution mit einer Methode, welche die Durchgangszeit eines Volumens mittels eines Ultraschall-Durchflussmessers erfasst. Diese erwies sich nach der zitierten Literatur als äußerst zuverlässig (Beldi et al. 2000). Im Vergleich mit diesem Goldstandard ergab sich auch für die Thermodilution ein PE zwischen 41 und 48% (Botero et al. 2004; Bajorat et al. 2006). In den Validierungsstudien für die genannte Referenztechnologie werden bei in vivo Studien allerdings meist kleine Flussvolumina gemessen, da es sich um intraoperative Flussvolumina in mittelgroßen Gefäßen in der Gefäßchirurgie oder Kardiochirurgie handelt (Laustsen et al. 1996). Im direkten Vergleich mit der transpulmonalen Thermodilution erfolgte unter anderem eine Studie an Schweinen, welche die Ultraschall basierte Durchflusszeitmessung auch zur Erfassung des Herzindex validierte (Wong et al. 1991). Die Begrenzung klinischer Studien auf die Fachgebiete der Kardio- sowie Gefäßchirurgie scheint durch die Technologie bedingt zu sein. Diese muss direkt auf das Gefäß montiert werden. Die Annahme eines akzeptablen prozentualen Fehlers von +/- 45% birgt dabei jedoch die Gefahr eher den Herstellern als dem Patienten zu nützen. Technologien könnten in diesem Zusammenhang als zuverlässig in der Erfassung des Herzindex gelten, welche es in Wahrheit jedoch nicht sind (Cirtchley, Yang, Lee, 2011).

Die Diskussion der Präzision der Referenzmethode erscheint durchaus sinnvoll und sollte weitergeführt werden, auch wenn die Entscheidung letztendlich auch davon abhängt, welchen prozentualen Fehler der behandelnde Arzt bereit ist zu akzeptieren.

## **5.2 Autokalibrierte Pulskonturanalyse durch den ProAqt™**

Mit dem ProAqt™ wird der CI zunächst durch eine Autokalibration mittels Pulskonturanalyse geschätzt. Die detaillierte zu Grunde liegende Berechnungsformel ist nicht öffentlich zugänglich. Im Verlauf wird der CI auf der Basis dieser Autokalibration durch einen kontinuierlichen Pulskonturalgorithmus nach einem „Beat-to-Beat“-Verfahren durchgehend geschätzt.

Da lediglich ein arterieller Zugang in der A. radialis notwendig ist, ist die Technologie dem minimal-invasiven hämodynamischen Monitoring zuzuordnen. Die Komplikationsrate eines arteriellen Zugangs ist im allgemeinen als gering einzuschätzen, wobei es sich bei 15% der Komplikationen um lokale Hämatome und in schätzungsweise 1,5 bis 35% um inapparente thrombembolische Verschlüsse handelt (Janssens et al. 2016). Insbesondere sollte dabei berücksichtigt werden, dass intensivpflichtige Pati-

enten ohnehin in einem Großteil der Fälle eine invasive Blutdruckmessung sowie eine regelmäßige Überwachung des Säure-Basen-Status benötigen.

In der geringen Anzahl an Validierungsstudien für den ProAqt™ zeigte sich unabhängig vom Patientenkollektiv ein hoher prozentualer Fehler insbesondere für die absoluten Werte des CI. So zeigte sich an einem mit der vorliegenden Studie vergleichbaren Patientenkollektiv von Patienten mit septischen Schock, ein prozentualer Fehler von 40% für den ProAqt™ bei einem Bias von 0.1 L/min/m<sup>2</sup> und LOA zwischen -1.5 und 1.4 L/min/m<sup>2</sup> im Vergleich zur transkardiopulmonalen Thermodilution (Monnet et al. 2015). Eine fragliche Verbesserung der Genauigkeit durch die Funktion der Autokalibration war nicht Gegenstand der vorliegenden Studie.

Für kardiochirurgische bzw. kardiologische Patienten zeigten sich gemessen am Goldstandard der transkardiopulmonalen Thermodilution ähnliche bzw. noch schlechtere Ergebnisse (Broch et al. 2015). Broch et al. zeigten bei 65 elektiven kardiochirurgischen Patienten kein zufriedenstellendes Ergebnis für den ProAqt™ bzgl. absoluter Werte. Es zeigten sich ein Bias von -0.65 L/min/m<sup>2</sup> und LOA zwischen -1.01 und 2.29 L/min/m<sup>2</sup> und einem PE von 69% (Broch et al. 2015). Ein vergleichbarer PE ergab sich in der vorliegenden Studie lediglich für einen besonders niedrigen Herzindex von < 2.5 L/min/m<sup>2</sup> (PE=57%). Hingegen zeigte sich bei Smetkin et al. an einem kardiochirurgischen Patientenkollektiv ein PE von 31%. Allerdings wurde letzteres Ergebnis an einer weitaus kleineren Studienpopulation durchgeführt (Smetkin et al. 2014). Die nachfolgende Tabelle (vgl. Tab. 42) gibt eine Übersicht der Studien, welche bisher für den ProAqt™ durchgeführt wurden. Gesucht wurde nach der Wortkombination ProAqt, Pulsioflex, Pulskonturanalyse über Google scholar und Pubmed.

Tabelle 42 Übersicht klinischer Studien des ProAqt™

REFERENZ	SETTING	N PATIENTEN	N MESSUNGEN	STANDARD	PE	BIAS [L/MIN/M <sup>2</sup> ]	LOA [L/MIN/M <sup>2</sup> ]	POLAR PLOT KONKORDANZ	4Q-PLOT KONKORDANZ
Salzwedel et al. 2013	Intraoperativ viszeral Chirurgie	160	Alle 15 Min.	TPTD	n.a	n.a	n.a	n.a	N.A
Smetkin et al. 2014	ACVB Chirurgie	20	(intra- und postoperativ)	TPTD	31%	±0.82		74%	
Monnet et al. 2015	Intensivstation	60	120	TPTD	40% 39%	- 0.1 <sup>1</sup> - 0.1 <sup>2</sup> ± 0.0 <sup>3</sup> 0.3 <sup>4</sup> - 0.1 <sup>5</sup> - 0.2 <sup>6</sup>	- 1.5 bis 1.4 <sup>1</sup> - 1.5 bis 1.3 <sup>2</sup> - 0.7 bis 0.6 <sup>3</sup> - 1.1 bis 1.8 <sup>4</sup> - 1.4 bis 1.3 <sup>5</sup> - 1.4 bis 1.0 <sup>6</sup>	91% <sup>3</sup> 79% <sup>4</sup> 83% <sup>5</sup> 74% <sup>6</sup>	N.A.
Broch et al. 2015	ACVB Chirurgie	65	548 (288 <sup>7</sup> ;260 <sup>8</sup> )	TPTD	63% <sup>7</sup> 50% <sup>8</sup>	0.65 <sup>7</sup> 0.49 <sup>8</sup> 0.49 <sup>9</sup>	- 1.01 bis +2.29 <sup>7</sup> - 1.15 bis +2.13 <sup>8</sup> - 2.01 to +1.02 <sup>9</sup>	64% <sup>5</sup> ; 89% <sup>6</sup> 71 <sup>7</sup> ; 91 <sup>7</sup> %	90% <sup>5</sup>
Grensemann et al. 2016	Anästhesie Intensivstation	20	160	TPTD	70% <sup>10</sup> 54% <sup>11</sup> 70% <sup>12</sup>	- 0.1 <sup>10</sup> - 0.3 <sup>11</sup> ± 0.0 <sup>12</sup>	- 2.9 bis 2.7 <sup>10</sup> - 2.4 bis 1.8 <sup>11</sup> - 2.8 bis 1.7 <sup>12</sup>	73% <sup>11</sup> 79% <sup>12</sup>	76% <sup>11</sup> 74% <sup>12</sup>
Van Drumpt et al. 2017	Anästhesie, intraoperativ Gefäßchirurgie (Aorta)	25	175 (rad.) 179 (fem.)	TPTD	46% 49%	- 0.31 - 0.56	±2.9 ± 2.8	65%; 76% 70%; 85%	74%; 77% <sup>13</sup> 75%; 85% <sup>13</sup>
Grensemann et al. 2017	Anästhesie Intensivstation	21	42	TPTD	34% 60%	- 0.1 - 0.4	- 1.4 bis 1.2 - 2.6 bis 1.9	36%	N.A.
Biais et al 2017		30	270	PAC	65%	0.8	- 2.5 bis 4.1	n.a.	62%
Weil et al. 2019	Abdominal surgery, oncology	49	196	TEE	51-81% <sup>14</sup> 39-54% <sup>15</sup>	-0.7; -0.66; 0.7;-0.5 <sup>16</sup>	-2.30 bis 0.89; -3.32 bis 2.0; -3.28 bis 1.88; -4.92 bis 3.92 <sup>18</sup>	n.a	93%
						-0.67;-0.38; 0.7;-0.11 <sup>17</sup>	-1.68 bis 0.33; -3.01 bis 2.24; -3.01 bis 1.51; -4.92 bis 2.06 <sup>19</sup>		

**Legende**

<sup>1</sup> = vor Autokalibration	<sup>10</sup> = Pulskontur des ProAqt A. rad Zeitpunkt 4-8
<sup>2</sup> = nach Autokalibration	<sup>11</sup> = Baseline Wert nach AC
<sup>3</sup> = Volumenbelastung (VC) vor Autokalibration (AC)	<sup>12</sup> = nach AC
<sup>4</sup> = VC nach AC	<sup>13</sup> = nach AC
<sup>5</sup> = NA vor AC	<sup>14</sup> = vor Kalibrierung
<sup>6</sup> = NA nach AC	<sup>15</sup> = nach Kalibrierung
<sup>7</sup> = vor ACVB	<sup>16</sup> = Aufsteigend von Messung 1-4 vor Kalibrierung
<sup>8</sup> = nach ACVB	<sup>17</sup> = Aufsteigend von Messung 1-4 nach Kalibrierung
<sup>9</sup> = nach PLR (vor ACVB)	<sup>18</sup> = Aufsteigend von Messung 1-4 vor Kalibrierung
	<sup>19</sup> = Aufsteigend von Messung 1-4 nach Kalibrierung

Die vorliegenden Ergebnisse sind vergleichbar mit den Ergebnissen dieser wissenschaftlichen Arbeit. Auf die Gesamtheit der Ergebnisse betrachtet zeigte sich zwar ein akzeptabler Bias von 0,2 L/min/m<sup>2</sup>, jedoch eine relative große Spanne der LOA (-2.137 und 1.872 L/min/m<sup>2</sup>). Der Prozentuale Fehler lag mit 49% über den von Critchley und Critchley vorgesehenen Grenzwert von  $\pm 30\%$  und ebenfalls über den von Peyton und Chong et. al. vorgeschlagenen Grenzwert von  $\pm 45\%$  (Peyton, Chong, 2010; vgl. auch Kap. 5.1).

Die Technologie des ProAqt™ scheint in der aktuellen Softwareversion keine zufriedenstellenden Ergebnisse für die absoluten Werte zu liefern.

Weiterhin ist zu beachten, dass laut Herstellerangaben jede peripherer arterieller Zugang für den Anschluss des Katheters verwendbar ist im Sinne eines „plug-and-play“ (vgl. [www.maquet.de](http://www.maquet.de)<sup>28</sup>, abgerufen am 03.01.2019). In der vorliegenden Studie erfolgte der Anschluss allerdings ausschließlich an einen Druckmesser in der A. femoralis. Begründet ist dies an der parallelen Erhebung des CI durch die TPTD, welche ohnehin einen arteriellen femoralen Zugang notwendig machte.

Van Drumpt et al. verglichen an 25 Patienten, welche sich einer operativen Therapie an den großen intrathorakalen Gefäßen unterzogen, die Ergebnisse des ProAqt™ mit denen der TPTD in Abhängigkeit der Katheterlokalisierung. Allgemein lag auch hier für den ProAqt™ der prozentuale Fehler mit 46% (fem.) bzw. 49% (rad.) deutlich oberhalb des kritischen Grenzwertes von  $\pm 30\%$ . Allerdings konnte für die femorale Lokalisation eine höhere Genauigkeit der absoluten Werte für den CI nachgewiesen werden (van Drumpt et al. 2017). Größere Unterschiede konnten Grensemann et al. in einer Studie an 20 kritisch kranken, beatmeten Patienten zeigen. Zeigte sich für die über die A. radialis erfassten Ergebnisse des CI gegenüber der TPTD ein PE von 70%, lag dieser beim Zugang über die A. femoralis bei ca. 30% (Grensemann et al. 2017). Die Hypothese sollte in weiteren Studien untersucht werden und war nicht Teil der Fragestellung in der vorliegenden Studie. Mit arteriellen Kathetern assoziierte Komplikationen sind dabei generell als gering einzustufen und zeigen keinen signifikanten Unterschied in Abhängigkeit von der Lokalisation (Scheer et al. 2002).

Im Vergleich des CI-TD mit dem CI-PAQ für die Gruppe eines SVRI-TD  $>1700 \text{ dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}\cdot\text{m}^2$  zeigte sich keine signifikante Korrelation. Eine vergleichbare Subgruppenanalyse der absoluten Werte des CI erfolgte nach Wissen des Autors bisher in keiner weiteren publizierten Studie. Allerdings zeigte sich in unterschiedlichen Studien ein eindeutiger Einfluss des SVRI auf die Genauigkeit der Ergebnisse des ProAqt™. So zeigten Monnet et al., dass der ProAqt™ keine genauen absoluten Werte für den Herzindex nach einer medikamentös induzierten Erhöhung des SVRI lieferte (Monnet et al. 2014). Der große Einfluss des SVR auf die Messgenauigkeit konnte auch in weiteren Studien bestätigt werden und kann möglicherweise anteilig auf die verwendeten Daten im Algorithmus des Pulskontourverfahrens des ProAqt™ zurückgeführt werden (arteriellen Resistenz, Compliance und Impedanz) (Biais et al., 2017).

Auch bei hyperdynamem Zustand mit hohem Herzindex konnte der ProAqt™ in der vorliegenden Studie nicht überzeugen und zeigte in der ROC-Analyse für die Erkennung eines solchen Zustandes kein signifikantes Ergebnis.

In der vorliegenden Studie erfolgte keine Re-Kalibrierung des ProAqt™ im Verlauf, sodass unklar bleibt, welchen Einfluss dies auf die Genauigkeit der Ergebnisse hätte haben können. Jedoch zeigte sich in den bisherigen Publikationen bzgl. dieser Fragestellung keine Verbesserung der Präzision der Ergebnisse (Monnet et al. 2014). In einer aktuellen Studie zeigte sich eine Verbesserung des prozentualen Fehlers durch die mehrfache Kalibrierung, insbesondere bei Verkürzung der Zeitintervalle zwischen einer erneuten Kalibrierung. Dennoch blieb der prozentuale Fehler auch hier oberhalb der allgemein akzeptierten Grenzwerte von Critchley und Critchley von  $\pm 30\%$  (Weil et al. 2019).

Das Pulskontourverfahren des ProAqt™ konnte zusammenfassend in der Messung der Absolutwerte des Herzindex nicht überzeugen. Insbesondere kritische hämodynamische Situationen scheinen durch die Technologie nicht präzise genug erfasst zu werden. Aktuell kann die Technologie für die Erfassung hämodynamischer Parameter kritisch kranker Patienten daher nicht uneingeschränkt empfohlen werden.

### 5.3 Korrelation des Herzindex mit Oberflächentemperaturen und biometrischen Eigenschaften

Während die überlebenswichtigen Organe wie das Gehirn, das Herz sowie die Nieren über eine vasomotorische Regulation verfügen, um eine ausreichende Perfusion auch während hypotensiver Zustände zu sichern, verfügt die Haut nicht über einen solchen Autoregulationsmechanismus. Durch den niedrigen Blutdruck kommt es zu einer neurohumoralen Regulation, welche zu einer Umverteilung des Blutes zu den zentralen Organen führt (Felder, 1954). Folglich kommt es ebenfalls zu einer kutanen Minderperfusion, welche sich u.a. in einer verringerten peripheren Hauttemperatur widerspiegelt (Guyton, Hall, 1996). Dieser Zusammenhang wurde bereits 1954 durch Felder beschrieben (Felder, 1954).

Klinisch fällt hierbei eine feuchte, marmorierte Haut mit blassem Hautkolorit auf, welche bereits eine Minderperfusion des Organs vermuten lässt. In unterschiedlichen Studien erwies sich die Oberflächentemperatur (Body Surface Temperature [BST]) als besserer Parameter bzgl. der Erkennung einer Hypoperfusion als der Blutdruck (Vincent, Weil 2006; Menon et al. 2000, Lambert et al. 1998). Auch prognostisch kann dieser Zusammenhang hilfreich sein. Zeigen sich bei einem Patienten warme untere Extremitäten sowie kräftig palpable Fußpulse hat dies einen positiven Einfluss auf die Mortalität. Dies konnte sowohl für kritisch kranke Kinder als auch bei erwachsenen Patienten festgestellt werden (Feemster et al. 1968, Kirklin et al. 1981).

Ibsen beschrieb 1967 die Oberflächentemperatur der plantaren Großzehe sowie den Temperaturgradienten zwischen Körperkern (rektal) und Peripherie (CPTG = Core to Periphery Temperature Gradient) als Indikator für den hämodynamischen Zustand eines Patienten. Nachdem einem Patienten 500ml Blut entnommen wurden, kam es zeitgleich zu einem Abfall der peripheren Hauttemperatur des Daumens um 8 °C (Ibsen et al. 1967). Um den Zusammenhang zu verdeutlichen wurden Patienten im Schock mit einem hohen CPTG Vasodilatoren injiziert und anschließend so lange Flüssigkeit verabreicht, bis der Patient warme Füße hatte. Die Temperaturdifferenz zwischen Körperkern und der Großzehe wurde während des Versuchs kontinuierlich aufgezeichnet. Dabei zeigte sich das ein Patient als hämodynamisch stabil eingestuft werden kann, bei dem die gemessene Temperatur bis zu einer Differenz zwischen 3 – 7 °C liegt (Curley, Smyrnios, 1990).

An einem Kollektiv von 100 Patienten zeigten Joly und Weil erstmalig die Korrelation der peripheren Oberflächentemperatur mit dem CI (Joly, Weil 1969). Demnach zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen der Temperatur der plantaren Großzehe ( $T_p$ ) und dem durch PAK erfassten CI ( $r=0.71$ ,  $p<0.01$ ). In 95 % der Fälle war dabei eine  $T_p < 27^\circ\text{C}$  mit einem reduzierten CI  $< 2 \text{ L/min/m}^2$  assoziiert. Ähnliche Ergebnisse wurden bei einem chirurgischen Patientenkollektiv nachgewiesen, wobei ein Großteil der Patienten aufgrund eines traumatischen hämorrhagischen bzw. eines septischen Schocks behandelt wurden (Kaplan et al. 2001).

Unterschiedliche Faktoren nehmen jedoch Einfluss auf die Hauttemperatur. Eine Umgebungstemperatur von unter  $20^\circ\text{C}$  hat einen negativen Einfluss und bewirkt eine Hypothermie der Haut (Ibsen et al. 1966). Weiterhin wirken sich die thermoregulatorischen Mechanismen des Körpers, vaskuläre Erkrankungen wie bspw. Raynaud-Phänomen, die Erythromelalgie sowie eine periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) und eine medikamentöse Therapie mit Vasopressoren auf die Oberflächentemperatur aus (Kholoussy et al. 1980, Charkoudian, 2003). Darüber hinaus kommt es im Rahmen eines anaphylaktischen oder neurogenen Schocks sowie in der hyperdynamen Phase des septischen Schocks aufgrund einer exzessiven Vasodilatation zu warmen Extremitäten, trotz einer vorliegenden Hypoperfusion (Kholoussy et al. 1980, Schey et al. 2010, Hiemstra et al. 2017) (vgl. Abb. 94). In diesen Zuständen gibt die Oberflächentemperatur daher vielmehr Informationen über die vaskulären Verhältnisse als über den CI. Darüber hinaus sollte der Einfluss vasoaktiver Medikamente (Noradrenalin, Terlipressin, Dopamin etc.) berücksichtigt werden, womit auch ein Teil der Patienten in der vorliegenden Studie therapiert wurden (Schey et al. 2010).

<b>Cold peripheries with hypoperfusion</b>	<b>Warm peripheries with hypoperfusion</b>	<b>Cold peripheries without hypoperfusion</b>
Impaired tissue perfusion associated with <i>vasoconstriction</i> subsequent to: <ul style="list-style-type: none"> <li>● impaired cardiac function</li> <li>● compensated or decompensated shock states (hypovolemia, hypodynamic sepsis, cardiogenic shock)</li> </ul>	Impaired tissue perfusion associated with <i>vasodilation</i> subsequent to: <ul style="list-style-type: none"> <li>● hyperdynamic phase of sepsis, anaphylaxis, neurogenic shock</li> <li>● postperfusion syndrome</li> <li>● vasodilator medication</li> </ul>	<i>Vasoconstriction</i> without impaired tissue perfusion subsequent to: <ul style="list-style-type: none"> <li>● cold ambient temperature</li> <li>● peripheral vascular disease</li> <li>● vasopressors</li> <li>● sympathetic nervous system response to pain/anxiety</li> </ul>

Abbildung 94 Alternative causes for variation in skin temperature (Schey et al. 2010)

Die oben geschilderten Zustände unterstreichen den Stellenwert der körperliche Untersuchung als Diagnosewerkzeug. Diese gilt seit Jahrzehnten als ein Eckpfeiler in der Diagnostik des Schocks. Durch die Einführung des PAK (Swan, Ganz et al. 1970) mit Möglichkeit der Erfassung unterschiedlicher druck- und volumenbasierter Parameter zur Darstellung der Hämodynamik des Patienten rückten die klinischen Aspekte in der Diagnostik zunehmend in den Hintergrund und werden häufig als veraltet wahrgenommen (Lambert et al. 1998).

Die Erkenntnisse über den Zusammenhang der peripheren Oberflächentemperatur mit dem CI bzw. dem hämodynamischen Zustand von Patienten im Schock konnten in mehreren Folgestudien für unterschiedliche Ätiologien und Patientengruppen bestätigt werden (Kaplan et al. 2001). Kaplan et al. verglichen die periphere Oberflächentemperatur mit biochemischen und hämodynamischen Markern für eine Hypoperfusion. Patienten mit einer geringeren peripheren Temperatur an unterschiedlichen Lokalisationen ( $T_x$ ) wiesen einen höheren Lactatspiegel und ebenfalls einen niedrigeren CI auf. In der vorliegenden Studie zeigte sich nur eine mäßige signifikante inverse Korrelation zwischen dem Serum-Lactat und dem CI ( $r = -0.203$ ,  $p = 0.0127$ ). Die Veränderung der Hauttemperatur erweist sich hingegen mitunter als besserer Marker für ein Schockgeschehen als die üblichen Vitalparameter (Kaplan et al. 2001).

In unterschiedlichen Studien erwies sich die Großzehentemperatur wiederholt als geeignetste Lokalisation zur Erfassung der peripheren Temperatur. Einflussfaktoren waren dabei unter anderem der Abstand zu elektronischen Geräten sowie ein geringerer Einfluss durch Bewegung und wiederholten Kontakt mit der Bettdecke (Joly, Weil 1969). Weitere Studien bestätigten die Eignung der Lokalisation als Marker für den CI (Vincent et al. 1988; Kholoussy et al. 1980; Henning et al. 1979). Weiterhin scheint ebenfalls die Körperseite bzgl. der Temperaturerfassung Einfluss auf die Korrelation zu nehmen, wird allerdings in einem Großteil der Studien nicht erwähnt oder aber die Wahl der Körperseite wird nicht ausreichend begründet (Alexi-Meskishvili, et al. 1984; Aynsley-Green, Pickering, 1974; Ibsen, 1967; Ross et al. 1969). In einer Reihe von Studien wurde aufgrund eines potentiellen Einflusses intravaskulärer Katheter die Seite zur Temperaturerfassung bevorzugt, die keine einliegenden Katheter aufwies (Schey et al. 2009; Lambert et al. 1998, Vincent et al. 1988). Um die oben beschriebene Problematik zu umgehen erfolgte in der vorliegenden Studie die Erfassung der jeweiligen Temperaturen auf beiden Körperseiten mit anschließender Bil-

derung des Mittelwertes. Zudem erfolgte die kutane Temperaturmessung an 5 unterschiedlichen Punkten (vgl. Kap. 3.4).

Die Großzehentemperatur korrelierte auch in der vorliegenden Studie hochsignifikant, wenn auch geringer als in der Studie von Joly und Weil mit dem CI ( $r=0.395$ ,  $p<0.001$ ). Am besten korrelierte der CI allerdings mit der Oberflächentemperatur am anterioren distalen Unterarm  $T_{UA-distal}$  ( $r=0.455$ ,  $p<0.001$ ). Eine ebenfalls hochsignifikante jedoch schlechtere Korrelation zeigte sich hingegen mit der Temperatur der Fingerbeere  $T_{Finger}$  ( $r=0.344$ ,  $p<0.001$ ). Die Ergebnisse stimmen nur teilweise mit der Literatur überein, da die Großzehentemperatur meist die besten Korrelationen mit dem CI erzielte. Die Temperatur der Unterarminnenseite sowie des Zeigefingers zählten in den bisherigen Studien jedoch gar nicht zur Untersuchung oder erzielten schlechtere Ergebnisse. Die obere Extremität erwies sich in einer Reihe von Studien, wahrscheinlich aufgrund einer deutlich verkürzten Aufwärmungsphase, als weniger geeignet gegenüber der unteren Extremität (Ibsen, 1967; Joly, Weil 1969; Lambert, 1998; Ross et al., 1969).

Studien, die die Korrelation zwischen absoluten Temperaturen und dem CI hinterfragten, untersuchten diese in den meisten Fällen am Beispiel der Temperaturmessungen an der Großzehe (Referenz). Allerdings beschränkt sich ein Großteil dieser Studien auf die plantare Großzehentemperatur, ohne weitere Lokalisationen zu untersuchen. Dies ist wohl einerseits der postulierten guten Eignung der Lokalisation und andererseits der besseren Vergleichbarkeit geschuldet.

Darüber hinaus besteht keine Einheitlichkeit in der verwendeten Methode der Temperaturerfassung in der Literatur. Quantitative Messverfahren erfolgen meistens durch eine Thermistorplatte (Kholoussy et al. 1980, Schey et al. 2009; Ashley-Green Pickering 1974; Henning et al. 1979; Ruiz et al. 1979; Joly, Weil 1969) und stehen qualitativen Verfahren durch eine körperliche Untersuchung gegenüber (Kaplan et al. 2001; Menon et al. 2000). Der wissenschaftliche Stellenwert der äußerst subjektiv geprägten körperlichen Untersuchung zur Erfassung der Oberflächentemperatur und dessen Korrelation mit dem CI bzw. der Perfusion sind Gegenstand kontroverser Diskussion. So zeigten Schey et al. eine gute Korrelation zwischen dem HZV und der peripheren Temperatur der unteren Extremität unabhängig von der verwendeten Messtechnik (subjektiv [klinisch] vs. objektiv [Thermistorplatte]) (Schey et al. 2009). Einschränkend ist zu erwähnen, dass dieses Studienkollektiv allerdings lediglich aus kardiochirurgischen Patienten und zudem aus einem sehr kleinen Patientenkollektiv

bestand. Ob die Ergebnisse somit auf ein gemischtes Intensivkollektiv wie in der vorliegenden Studie übertragbar wären ist diskutabel.

Bei den oben genannten Studien, in welchen eine Thermistorplatte zur Temperaturerfassung verwendet wurde, erscheint insbesondere der Ort der Anwendung, die aufwändige Handhabung bei mehreren Lokalisationen und die fehlende Wiederverwendbarkeit der Materialien aufgrund des direkten Patientenkontakts limitierend. Dieser Problematik wurde in der vorliegenden Studie durch ein definiertes Studienprotokoll, welches exakt umschriebene Lokalisationen zur Messung auf beiden Körperseiten und anschließender Übermittlung der Messwerte sowie durch die Verwendung eines kontaktlosen Infrarotthermometers Rechnung getragen. Letzteres bietet eine kostengünstige, vom Untersucher unabhängige und hygienische Alternative zur Thermistorplatte. Die Genauigkeit der Ergebnisse wurde in unterschiedlichen Studien bestätigt (Nguyen et al. 2010; Osio, Carnelli, 2007). Um auch in Zukunft eine bessere Vergleichbarkeit zu gewährleisten empfiehlt es sich, mehrere Lokalisationen zur Temperaturerfassung festzulegen, welche den Ergebnissen der vorliegenden Studie zufolge sowohl die Großzehentemperatur als auch mindestens eine periphere Temperatur der oberen Extremität einschließen sollte. Die Verwendung des Thermo-focus™ zur Erfassung der BST scheint eine gute, kostengünstige und hygienische Alternative darzustellen. Limitiert wird die Technologie allerdings durch die Fläche, welche vom auftretenden Infrarotkegel erfasst wird. Sehr kleine Flächen wie z.B. die Fingerbeere oder auch die Zehen und Finger von Kindern könnten die Werte verfälschen, da die mit erfasste Umgebung in die Berechnung der Temperatur einfließen kann.

Neben der absoluten Temperatur wird in unterschiedlichen Studien ebenfalls die Korrelation von Temperaturgradienten und dem CI untersucht. Dabei wird in der aktuellen Literatur unter anderem der Gradient zwischen der peripheren Oberflächentemperatur an der Großzehe und der Umgebungstemperatur als Marker für eine Veränderung des CI sowie als Vorhersagewert bzgl. der Mortalität von Patienten mit unterschiedlichen Formen des Schocks angegeben (Vincent et al. 1988; Joly, Weil 1969; Ruiz et al. 1969; Henning et al. 1979).

Der Temperaturgradient zwischen Körperkern und Peripherie basiert auf dem Prinzip des Hitzetransfers aus dem Körperkern über den Blutfluss an die Umgebung. Maßgeblich beeinflusst wird dies durch den Grad der Vasokonstriktion der Arteriolen sowie der arteriovenösen Anastomosen (Guyton, Hall, 2006). Dass Veränderungen des

Temperaturgradienten (CPTG) einer hämodynamischen Instabilität zeitlich vorausgehen bzw. gemeinsam auftreten, konnte wiederholt für unterschiedlichen Ätiologien und Patientenkollektive gezeigt werden und hat insbesondere prognostische Relevanz (Joly, Weil 1969; Ibsen et al. 1969; Murdoch et al. 1995). Unter Berücksichtigung der Ätiologie des Schocks erwies sich der CPTG ebenfalls hilfreich in der Therapiesteuerung (Kholoussy et al. 1980).

Eine signifikante Korrelation zwischen hämodynamischen Parametern wie dem CI bzw. CO und dem CPTG konnte bisher nur an kleinen Patientenkollektiven gezeigt werden und scheint zudem keinen Vorteil gegenüber der weniger invasiven Erfassung der Oberflächentemperatur allein zu erbringen (Schey et al. 2009; Alexi-Meskhishvili et al. 1984). In einem größeren Teil der Studien zeigte sich zudem sowohl bei pädiatrischen als auch erwachsenen Patienten mit unterschiedlicher Schockätiologie keine signifikante Korrelation zwischen CPTG und entscheidenden hämodynamischen Parametern wie dem SVRI und CI bzw. CO (Sommers et al. 1995; Butt, Shann, 1991; Ryan, Soder 1989; Woods et al. 1987). Von manchen Autoren wird deren Verwendung zur Einschätzung des hämodynamischen Zustandes des Patienten mitunter als „gefährlich“ eingestuft (Woods et al. 1987).

In der vorliegenden Studie zeigte sich eine hochsignifikante inverse Korrelation zwischen dem durch Thermodilution bestimmten Herzindex (CI-TD) und den Temperaturgradienten zwischen Körperkern und Peripherie (CPTG). Die beste inverse Korrelation ergab sich für den  $CPTG_{UA-distal}$  ( $r=-0.324$ ,  $p<0.001$ ). Zwar zeigte auch die vorliegende Untersuchung vergleichbar mit den Ergebnissen von Alexi-Meskhishvili et al. eine hochsignifikante inverse Korrelation der CPTGs mit dem CI, allerdings nicht im selben Ausmaß. Die Ergebnisse stimmen allerdings ebenfalls mit der Literatur in dem Punkt überein, dass die Verwendung eines Temperaturgradienten keinen entscheidenden Vorteil gegenüber der alleinigen Oberflächentemperatur liefert (Schey et al. 2009; Alexi-Meskhishvili et al. 1984). Dabei sollte allerdings berücksichtigt werden, dass die Erfassung der Gradienten aufgrund einer anderen Lokalisation zur Bestimmung der Körperkerntemperatur (arterieller Katheter vs. Rektal/tympantisch) nicht zwingend vergleichbar sind, da sich insbesondere die rektale Temperatur bei Patienten im septischen Schock durch eine verringerte Durchblutung im Splanchnikusgebiet zeitlich versetzt verändern kann. Zudem werden bei anästhesierten Patienten gewisse thermoregulatorische Mechanismen unterdrückt und scheinen so die

Körperkerntemperatur zu beeinflussen, sodass die lediglich mäßige Korrelation auch hierdurch erklärbar erscheint (Vaughan et al. 1981, Sessler, Todd 2000).

Der CPTG scheint daher eine unterstützende Funktion in der Diagnostik einer Minderperfusion einzunehmen, vermag allerdings keinen direkten Hinweis auf globale hämodynamische Parameter zu geben.

Der Einfluss der Umgebungstemperatur auf die Hauttemperatur sollte ebenfalls berücksichtigt werden. Relevant wird dies erst bei Werten außerhalb des thermoneutralen Bereichs, welcher bei  $>22\text{ °C}$  bzw.  $<20\text{ °C}$  liegt. Da die Umgebungstemperatur in der vorliegenden Studie nur zu einzelnen Zeitpunkten um max.  $1\text{ °C}$  abwichen und zu jedem Messzeitpunkt mittels eines Thermistors aufgezeichnet und dokumentiert wurde, wird auf den genannten Gradient an dieser Stelle nicht weiter eingegangen

#### **5.4 Multiple lineare Regression – Herzindexprädiktoren**

Hauptziel der vorliegenden Untersuchung war neben dem Vergleich der Technik der Pulskonturanalyse des ProAqt™ die Entwicklung eines neuen, weniger invasiven Verfahrens zur Erfassung des HZV zur frühzeitigen Einschätzung der Hämodynamik. Im Rahmen einer Multiplen Linearen Regressionsanalyse wurde daher stufenweise eine steigende Anzahl an Parametern eingeschlossen, um verschiedene HI-Prädiktoren zu erstellen, welche sich teilweise auf invasive, semiinvasive und auch nicht invasive Parameter stützen. Besonderes Augenmerk sollte dabei auf die Oberflächentemperaturen an unterschiedlichen Lokalisationen gelegt werden, deren Zusammenhang mit dem CI und dem hämodynamischen Zustand bzw. dessen Veränderung zuvor erläutert wurde. Ebenfalls eingeschlossen wurden die CPTGs.

Mit der ersten Formel wurde versucht, sich auf eine möglichst geringe Anzahl an Parametern zu beschränken. Ziel war eine Simulation eines schnell verfügbaren Parameters zur ersten Einschätzung der Hämodynamik, daher beschränkte man sich hier neben biometrischen Daten zusätzlich auf zwei Oberflächentemperaturen. Hier zeigte sich eine hochsignifikante Korrelation mit dem CI-TD ( $r=0.660$ ,  $p<0.001$ ), sodass bereits eine geringe Anzahl an Variablen, welche lediglich durch ein Thermometer und das Wissen über Basisangaben des Patienten erhoben werden können, eine erste Einschätzung über den hämodynamischen Zustand des Patienten erlaubt.

Auch in der Erkennung von kritischen Grenzen des Herzindex von  $< 2.5 \text{ L/min/m}^2$  sowie  $> 5 \text{ L/min/m}^2$  zeigten sich gute Ergebnisse ( $AUC_{<2.5} = 0.885$  bzw.  $AUC_{>5} = 0.843$ ). Die Präzision der Ergebnisse erscheint dennoch optimierbar, sodass weitere Parameter berücksichtigt bzw. gegeneinander ausgetauscht wurden. Wenngleich sich in der vorliegenden Studie lediglich eine mäßige Korrelation zwischen der Großzehen-temperatur und dem CI-TD zeigte, erfolgte die Generierung eines Prädiktors, welcher Letztere einschloss. Dies erfolgte da die Großzehe in der aktuellen Literatur am häufigsten untersucht wurde und in den Studien häufig eine hohe Korrelation mit dem Herzindex zeigte. Mit dem  $CI_{BT-2}$  konnte daher ein Prädiktor generiert werden, der eine deutlich bessere ebenfalls hochsignifikante Korrelation zeigte ( $r=0.726$ ,  $p<0.001$ ). Die Großzehentemperatur scheint daher, wie auch schon in vorherigen Studien postuliert, die Aussagekraft bzgl. des Herzindex signifikant zu verbessern.

Unter Hinzunahme weiterer Parameter, insbesondere Oberflächentemperaturen, konnte mit dem  $CI_{BT-3}$  ein HI-Schätzer mit einer noch besseren Korrelation generiert werden. Allerdings erscheint durch die Anzahl der Variablen, die schnelle Verfügbarkeit des Surrogatemarkers nicht ausreichend berücksichtigt zu werden. Darüber hinaus wurde in der Formel mit  $T_{Stirn}$ , ein Parameter berücksichtigt, der eher die Körperkerntemperatur als eine Oberflächentemperatur repräsentiert.

Um auch den Aspekt der Temperaturgradienten einzubeziehen wurde für den  $CI_{BT-4}$  der  $CPTG_{Großzehe}$  mit weiteren biometrischen Daten und Oberflächentemperaturen kombiniert. Auch wenn die Datenlage bzgl. der Korrelation zwischen CPTG und CI widersprüchlich ist, zeigte sich dennoch ein Nutzen bzgl. der Mortalitätsprognose. Zudem kann sie unterstützend in der Therapieentscheidung berücksichtigt werden (vgl. Kapitel 5.4). In der Korrelationsanalyse zwischen dem  $CI_{BT-4}$  zeigte sich auch hier ein hochsignifikantes Ergebnis in Bezug auf den CI-TD ( $r=0.749$ ,  $p<0.001$ ). Für die Erkennung eines kritisch niedrigen Herzindex von  $< 2.5 \text{ L/min/m}^2$  zeigte sich eine hohe  $AUC = 0.909$ .

Durch die Notwendigkeit der Erfassung der Körperkerntemperatur, welche in der vorliegenden Studie durch den PiCCO™-Katheter geschah, steigt allerdings das Maß an Invasivität. Zudem ist diese Temperatur nicht rasch verfügbar und sollte keine alleinige Indikation zur Anlage eines intraarteriellen Katheters darstellen. In einer Korrelationsanalyse zwischen den Temperaturen zeigte sich allerdings eine sehr gute Korrelation zwischen der  $T_{Ohr}$  und  $T_{PiCCO}^{\text{TM}}$  ( $r=0.837$ ,  $p<0.001$ ). Trotz der weit verbrei-

teten Verwendung des Ohrthermometers scheint seine Genauigkeit bzgl. der Körperkerntemperatur fraglich und sollte zunächst im aktuellen Setting an größeren Populationen untersucht werden (Hooper, Andrews, 2006).

Durch Einbeziehung unterschiedlicher Temperaturen sowie Vitalparametern, welche alle durch reine körperliche Untersuchung oder mit nur geringen Hilfsmitteln (Blutdruckmanschette) erfasst werden können, wurde als letzter Herzindexprädiktor der  $CI_{\text{Notfall}}$  generiert. Zwar zeigte sich eine minimal schlechtere Korrelation ( $r=0.746$ ,  $p<0.001$ ) mit dem  $CI\text{-TD}$  im Vergleich zum  $CI_{\text{BT-3}}$ , allerdings beschränkt sich dieser auf 5 Parameter, welche innerhalb weniger Minuten zu erfassen sind. Daher erscheint dieser Prädiktor ein hohes Maß an den geforderten Voraussetzungen zu erfüllen. Die im Studienprotokoll festgelegten Lokalisationen zur Messung der kutanen Temperatur sind mit dem Thermofocus™ schnell und hygienisch zu erfassen. Die Herzfrequenz kann selbst durch einen Laien rasch ermittelt werden. Zugegebenermaßen stellt wohl der Pulsdruck ( $RR_{\text{sys}}-RR_{\text{dia}}$ ) die größte Herausforderung dar, obwohl auch dieser Parameter mit einem automatischen Blutdruckgerät heutzutage schnell zu erfassen sein sollte. Besonders auch in der Akutsituation z.B. auf dem Notarzteinsatzfahrzeug könnte der  $CI_{\text{Notfall}}$  in Zusammenschau der weiteren klinischen Situation zu einer raschen Therapieentscheidung beitragen, da er auch kritische  $CI$  bzw.  $CO$  mit hoher Sensitivität erkennt ( $AUC_{<2.5}=0.894$ ;  $AUC_{>5} = 0.891$ ).

Allgemein werden die temperaturbasierten Herzindexprädiktoren limitiert durch lokale Störfaktoren und Nebenerkrankungen. Arteriosklerose sowie pAVK stellen in der Bevölkerung häufige Erkrankungen dar, die Einfluss auf die lokale Durchblutung und damit auch Temperaurregulierung nehmen (Sommers et al. 1995; Schey et al. 2010, Charkoudian 2003). Zwar wurde der Einfluss reduziert, indem eine pAVK beispielsweise ein Ausschlusskriterium darstellte, dennoch verbleibt sicherlich ein nicht unbedeutender Anteil an Patienten, bei denen eine der genannten pathologischen Zustände trotz fehlender Diagnostik in einem gewissen Stadium vorliegt.

## 5.5 Unabhängige Validierung des Herzindexprädiktors

Um den generierten Herzindexprädiktor an einem unabhängigen Patientenkollektiv zu validieren, erfolgte die Aufteilung der Patienten in 2 Gruppen. Die detaillierte Aufteilung ist Bestandteil des Kapitels 4.8. Es entstanden daher ein „Generierungskol-

lektiv“ von 19 Patienten und ein „Validierungskollektiv“ von 10 Patienten. Sowohl in der Generierungsgruppe, als auch in der Validierungsgruppe zeigte sich eine hochsignifikante Korrelation mit dem durch TPTD ermittelten Herzindex ( $r = 0.770$  [CI<sub>Gen</sub>] bzw.  $r = 0.772$  [CI<sub>Val</sub>]). Durch Vergleich des CI-PAQ mit dem CI-TD in der Gruppe des Generierungs- als auch des Validierungskollektivs konnte deutlich gezeigt werden, dass der auf Oberflächentemperaturen und biometrischen Daten basierende Herzindexschätzer eine bessere, weniger invasive und kostengünstige Alternative zur autokalibrierten Pulskonturanalyse des ProAqt™ darstellt. In der Analyse zwischen dem CI-TD vs. CI<sub>Val</sub> zeigte sich ein akzeptabler Bias von  $0.174$  L/min/m<sup>2</sup> bei jedoch hohem prozentualen Fehler von 47%. Demgegenüber zeigte sich im Validierungskollektiv in der Analyse des CI-TD vs. CI-PAQ ein geringerer Bias von  $0.036$  L/min/m<sup>2</sup> bei jedoch höherem prozentualen Fehler von 50%. Der auf Oberflächentemperaturen und biometrischen Parametern basierende Herzindex scheint daher eine bessere Alternative zur Technologie des ProAqt™ darzustellen. Betrachtet man Tab. 41 und Abb. 93 zeigt sich in der Validierungsgruppe zudem eine höhere Sensitivität insbesondere für die Erkennung eines kritisch niedrigen Herzindex im Vergleich zum ProAqt™ ( $AUC_{PAQ < 2.5} = 0.441$  vs.  $AUC_{CI\_Val < 2.5} = 0.803$ ).

Limitierend lässt sich festhalten, dass die unabhängige Validierung an einem relativ kleinen Patientenkollektiv erfolgte. Die notwendige Anzahl für eine aussagekräftige Validierung sollte vor Beginn der Studie festgelegt werden, was in der vorliegenden Studie nicht erfolgte. Zudem hätte im Zuge dessen vorab eine Randomisierung der Patienten in die Generierungs- bzw. Validierungsgruppe erfolgen sollen. Die Validierung des Modells sollte daher an einer größeren Datenbank retrospektiv validiert werden.

## 5.6 Kombination der Prädiktorparameter mit dem ProAqt™

Wie bereits in Kapitel 5.2 beschrieben konnte der ProAqt™ in der vorliegenden Studie in vielen Bereichen nicht überzeugen. Dieses Ergebnis stimmt mit der bisher geringen Anzahl an publizierten Studien überein (vgl. Kapitel 5.2). Eine weitere Fragestellung der vorliegenden Studie war es daher, inwieweit eine Kombination der zuvor unabhängigen Herzindexprädiktoren mit der Technologie des ProAqt™ eine Verbesserung seiner Genauigkeit erzielen würde.

Es erfolgte daher eine erneute multiple lineare Regressionsanalyse mit dem CI-PAQ und den neu generierten Herzindexprädiktoren als unabhängigen Variablen (vgl. Kapitel 4.11). Unabhängig von der Anzahl der Parameter lässt sich zunächst festhalten, dass jeglicher Zugewinn an Parametern eine deutliche Verbesserung der Korrelation herbeiführte. Zwar konnte durch die Kombination des  $CI_{BT-3}$  mit dem CI-PAQ die beste Korrelation erzielt werden ( $r=0.786$ ,  $p<0.001$ ), allerdings besteht der Nachteil hierbei insbesondere in einem hohen zeitlichen Aufwand durch die Erhebung vieler Parameter.

Nahezu vergleichbar gute Ergebnisse konnten allerdings durch Kombination mit den Parametern des  $CI_{BT-2}$  ( $r=0.757$ ,  $p<0.001$ ) sowie des  $CI_{Notfall}$  ( $r=0.751$ ,  $p<0.001$ ) erzielt werden. Beide Prädiktoren können mit einfach zu erhebenden Parametern gemessen werden. Insbesondere der  $CI_{PF-BT-2}$  könnte für unerfahrenere Assistenzärzte oder auch Pflegepersonal ein Gewinn an Informationen zur Einschätzung einer kritischen Situation bringen. Im klinischen Alltag ist eine häufige Reaktion bei einem instabilen Patienten die Applikation von intravenöser kristalloider Flüssigkeit. Insbesondere bei Patienten im Schock ist eine zu hohe Flüssigkeitszufuhr jedoch mitunter mit einer höheren Mortalität assoziiert (Boyd et al. 2011). Die initiale Einteilung des Zustands des Patienten in einen hyper- oder hypodynamen Zustand wäre daher ein entscheidender Informationsgewinn und könnte zu einer frühzeitigen korrekten Therapieentscheidung sowohl im Krankenhaus als auch im Rahmen eines Notfalls außerhalb der Klinik beitragen.

## 6 Zusammenfassung

Die akkurate Erfassung hämodynamischer Parameter wie dem CI bzw. CO ist zentraler Bestandteil der Überwachung kritisch kranker Patienten, da Sie einen frühzeitigen Hinweis auf eine hämodynamische Instabilität geben. Darüber hinaus bilden Sie zusammen mit der körperlichen Untersuchung und Laborparametern die Grundlage für das weitere therapeutische Procedere. Die Herausforderung des hämodynamischen Monitoring besteht dabei in der Entwicklung eines Verfahrens, welches idealerweise nicht invasiv, unabhängig vom Untersucher, kostengünstig sowie schnell verfügbar ist und dabei ein hohes Maß an Präzision besitzt. Seit der Markteinführung des PAK wurden über die letzten Jahrzehnte unterschiedliche Technologien vorgestellt, welche versuchten, die genannten Punkte zu erfüllen. Ein Meilenstein stellte in dieser Reihe von Technologien der PiCCO™ (Pulsion Medical Systems SE, München, Deutschland) dar. Ein relativ neues Verfahren verwendet dabei der 2013 auf dem Markt eingeführte ProAqt™, welche den CI nach Autokalibration mittels einer modifizierten Pulskonturanalyse möglichst genau schätzen soll.

Ziel der vorliegenden Studie war es daher die Präzision und Genauigkeit der Technologie des ProAqt™ gegenüber der etablierten transpulmonalen Thermodilution zu validieren. Hierfür wurden über einen Zeitraum von 24 Stunden jeweils 8 Messungen an 29 Patienten auf einer Intensivstation der Universitätsklinik der TU München vorgenommen. Zu jedem Zeitpunkt erfolgte die Erfassung der Oberflächen- sowie Körperkerntemperatur, die Durchführung einer transpulmonalen Thermodilution mittels PiCCO™, eine Pulskonturanalyse mittels PiCCO™ als auch ProAqt™ sowie eine venöse bzw. zu Zeitpunkt 1 und 8 auch arterielle Blutgasanalyse sowie die Bestimmung des Lactatwertes.

Es ergaben sich für den ProAqt™ im Vergleich mit der transpulmonalen Thermodilution signifikante Ergebnisse mit jedoch geringer Korrelation ( $r=0.474$ ,  $p<0.001$ ) und einem hohen prozentualen Fehler in der Bland-Altman-Analyse ( $PE=49\%$ ). Auch die Erkennung kritischer Grenzwerte bzgl. des Herzindex durch den ProAqt™ zeigte keine zufriedenstellenden Ergebnisse ( $AUC_{<2.5}=0.683$ ,  $AUC_{>5}=0.774$ ).

Unabhängig von den Subgruppenanalysen zeigte sich für die unkalibrierte Pulskonturanalyse des ProAqt™ durchgehend ein prozentualer Fehler von deutlich über 30%, womit nach aktueller Literatur der empfohlene Grenzwert für die Etablierung

eines neuen Verfahrens des hämodynamischen Monitorings überschritten wird. Eine Empfehlung zur Anwendungsreduktion der transpulmonalen Thermodilution zu Gunsten des ProAqt™ kann daher zum aktuellen Zeitpunkt nicht ausgesprochen werden.

Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass biometrische Daten und Oberflächentemperaturen einen hohen Erklärungsgrad für den CI liefern. Hierfür konnten durch multiple lineare Regressionsanalyse insgesamt 5 Herzindexprädiktoren erstellt werden, welche eine deutlich bessere und hochsignifikante Korrelation mit dem CI-TD (durch Transpulmonale Thermodilution des PiCCO™ gemessener Herzindex) als der CI-PAQ (durch Pulskonturanalyse des ProAqt™ gemessener Herzindex) zeigten und auch in der Erkennung kritischer Grenzwerte ( $>5 \text{ L/min/m}^2$  bzw.  $< 2.5 \text{ L/min/m}^2$ ) eine bessere Sensitivität aufwiesen als der ProAqt™.

Weiterhin konnte durch Kombination der biometrischen Parameter sowie einzelner Oberflächentemperaturen mit der Technologie des ProAqt™ seine allgemeine Performance deutlich verbessert werden. Es zeigten sich in der Erkennung der Überschreitung kritischer Grenzen des CI-TD als auch für die Korrelation mit dem tatsächlichen CI-TD deutlich bessere Ergebnisse als ohne die genannten Informationen (CI-PAQ-BT-3:  $r=0.786$ ,  $p<0.001$ ;  $\text{AUC}_{<2.5}=0.894$ ,  $\text{AUC}_{>5}= 0.927$  vs. CI-PAQ:  $r=0.439$ ,  $p<0.001$ ;  $\text{AUC}_{<2.5}= 0.683$ ,  $\text{AUC}_{>5}= 0.774$ ). Das Verfahren konnte in der vorliegenden Arbeit an einem kleinen jedoch inhomogenen Patientenkollektiv unabhängig validiert werden.

Insbesondere Konzepte wie die des CI<sub>BT-3</sub> sowie des CI<sub>BT-Notfall</sub> könnten in Zukunft eine nicht-invasive, kostengünstige und objektive Alternative zur raschen Einschätzung des hämodynamischen Zustands eines Patienten sowohl innerhalb als auch außerhalb des Krankenhauses darstellen. Nichtärztlichem als auch ärztlichem Personal könnte so eine gute Entscheidungshilfe bzgl. weiterem diagnostischen und therapeutischem Procedere aufgezeigt werden. Es empfiehlt sich daher, die beschriebenen Verfahren in weiteren Studien mit größeren Patientenkollektiven zu validieren.

## 7 Literaturverzeichnis

- Ait-Oufella, H., Bige, N., Boelle, P. Y., Pichereau, C., Alves, M., Bertinchamp, R., Baudel, J. L., Galbois, A., Maury, E., & Guidet, B. (2014). Capillary refill time exploration during septic shock. *Intensive Care Medicine*, 40(7), 958-964. doi:10.1007/s00134-014-3326-4
- Ait-Oufella, H., Lemoine, S., Boelle, P., Galbois, A., Baudel, J., Lemant, J., Joffre, J., Margetis, D., Guidet, B., & Maury, E. (2011). Mottling score predicts survival in septic shock. *Intensive Care Medicine*, 37(5), 801-807.
- Alexi-Meskishvili, V., Popov, S., & Nikoljuk, A. (1984). Evaluation of hemodynamics in infants and small babies after open heart surgery. *The Thoracic and cardiovascular surgeon*, 32(01), 4-9.
- Ameloot, K., Palmers, P.-J., & Malbrain, M. L. (2015). The accuracy of noninvasive cardiac output and pressure measurements with finger cuff: a concise review. *Current opinion in critical care*, 21(3), 232-239.
- Ameloot, K., Van De Vijver, K., Broch, O., Van Regenmortel, N., Schoonheydt, K., Dits, H., Bein, B., & Malbrain, M. L. (2013). Nexfin noninvasive continuous hemodynamic monitoring: validation against continuous pulse contour and intermittent transpulmonary thermodilution derived cardiac output in critically ill patients. *The Scientific World Journal*, 2013.
- Anthony S. Fauci<sup>1-2</sup>, D. L. K., Dan L. Longo, Eugene Braunwald, Stephen L. Hauser, J. Larry Jameson (2008). *Harrison's Principles of Internal Medicine* (Vol. 17): McGraw-Hill Professional. p. 1689<sup>1</sup>, p. 1691<sup>2</sup>
- Antonelli, M., Moreno, R., Vincent, J. L., Sprung, C., Mendoca, A., Passariello, M., Riccioni, L., & Osborn, J. (1999). Application of SOFA score to trauma patients. *Intensive Care Medicine*, 25(4), 389-394.
- Aynsley-Green, A., & Pickering, D. (1974). Use of central and peripheral temperature measurements in care of the critically ill child. *Archives of disease in childhood*, 49(6), 477-481.
- Bajorat, J., Hofmockel, R., Vagts, D., Janda, M., Pohl, B., Beck, C., & Noeldge-Schomburg, G. (2006). Comparison of invasive and less-invasive techniques of cardiac output measurement under different haemodynamic conditions in a pig model. *European journal of anaesthesiology*, 23(1), 23-30.
- Beckers, S., & Rossaint, R. (2014). *Anästhesie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie...in 5 Tagen*: Springer Berlin Heidelberg.
- Beecher, H. K., Simeone, F. A., Burnett, C. H., Shapiro, S. L., Sullivan, E. R., & Mallory, T. B. (1947). I. The internal state of the severely wounded man on entry to the most forward hospital. *Surgery*, 22(4), 672-711.
- Bein, B., Meybohm, P., Cavus, E., Renner, J., Tonner, P. H., Steinfath, M., Scholz, J., & Doerges, V. (2007). The reliability of pulse contour-derived cardiac output during hemorrhage and after vasopressor administration. *Anesthesia & Analgesia*, 105(1), 107-113.
- Beldi, G., Bosshard, A., Hess, O. M., Althaus, U., & Walpoth, B. H. (2000). Transit time flow measurement: experimental validation and comparison of three different systems. *The Annals of thoracic surgery*, 70(1), 212-217.
- Bernards, J., Mekeirele, M., Hoffmann, B., Peeters, Y., De Raes, M., & Malbrain, M. L. (2015). Hemodynamic monitoring: To calibrate or not to calibrate? Part 2—Non-

- calibrated techniques. *Anaesthesiol. Intensive Ther*(47), 5.
- Biais, M., Mazocky, E., Stecken, L., Pereira, B., Sesay, M., Rouillet, S., Quinart, A., & Sztark, F. (2017). Impact of systemic vascular resistance on the accuracy of the pulsioflex device. *Anesthesia & Analgesia*, 124(2), 487-493.
- Bland, J. M. & Altman, D. G. (2007). Agreement between methods of measurement with multiple observations per individual. *Journal of biopharmaceutical statistics*, 17(4), 571-582.
- Boldt<sup>3-7</sup>, P. D. J. (2007). *Hämodynamisches monitoring* (Vol. 1. Auflage ). Bremen, p.52<sup>3</sup>, p. 22<sup>4</sup>, p. 23<sup>5</sup>, p. 43<sup>6</sup>, p. 77<sup>7</sup>
- Botero, M., Kirby, D., Lobato, E. B., Staples, E. D., & Gravenstein, N. (2004). Measurement of cardiac output before and after cardiopulmonary bypass: comparison among aortic transit-time ultrasound, thermodilution, and noninvasive partial CO<sub>2</sub> rebreathing. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*, 18(5), 563-572.
- Boyd JH, Forbes J, Nakada T-a, Walley KR, Russell JA. Fluid resuscitation in septic shock: a positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality. *Critical care medicine* 2011;39:259-65.
- Brenck<sup>8-9</sup>, F., Hartmann, B., Mogk, M., & Junger, A. (2008). Intensivmedizinische Scoringssysteme zur täglichen Anwendung. *Der Anaesthesist*, 57(2), 189-195<sup>8</sup>; p. 192<sup>9</sup>
- Broch, O., Carbonell, J., Ferrando, C., Metzner, M., Carstens, A., Albrecht, M., Gruenewald, M., Höcker, J., Soro, M., & Steinfath, M. (2015). Accuracy of an autocalibrated pulse contour analysis in cardiac surgery patients: a bi-center clinical trial. *BMC Anesthesiology*, 15(1), 171.
- Broch, O., Renner, J., Gruenewald, M., Meybohm, P., Höcker, J., Schöttler, J., Steinfath, M., & Bein, B. (2012). Variation of left ventricular outflow tract velocity and global end-diastolic volume index reliably predict fluid responsiveness in cardiac surgery patients. *Journal of critical care*, 27(3), 325. e7-325. e13.
- Buhre, W., Weyland, A., Kazmaier, S., Hanekop, G. G., Baryalei, M. M., Sydow, M., & Sonntag, H. (1999). Comparison of cardiac output assessed by pulse-contour analysis and thermodilution in patients undergoing minimally invasive direct coronary artery bypass grafting. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*, 13(4), 437-440.
- Butt, W., & Shann, F. (1991). Core-peripheral temperature gradient does not predict cardiac output or systemic vascular resistance in children. *Anaesthesia and intensive care*, 19(1), 84-87.
- Cecconi, M., De Backer, D., Antonelli, M., Beale, R., Bakker, J., Hofer, C., Jaeschke, R., Mebazaa, A., Pinsky, M. R., Teboul, J. L., Vincent, J. L., & Rhodes, A. (2014). Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Medicine*, 40(12), 1795-1815. doi:10.1007/s00134-014-3525-z
- Cecconi, M., Rhodes, A., Poloniecki, J., Della Rocca, G., & Grounds, R. M. (2009). Bench-to-bedside review: The importance of the precision of the reference technique in method comparison studies – with specific reference to the measurement of cardiac output. *Critical Care*, 13(1), 201. doi:10.1186/cc7129
- Chamos, C., Vele, L., Hamilton, M., & Cecconi, M. (2013). Less invasive methods of advanced hemodynamic monitoring: principles, devices, and their role in the perioperative hemodynamic optimization. *Perioperative Medicine*, 2(1), 19. doi:10.1186/2047-0525-2-19
- Charkoudian, N. (2003). *Skin blood flow in adult human thermoregulation: how it works*,

- when it does not, and why.* Paper presented at the Mayo Clinic Proceedings.
- Charron, C., Fessenmeyer, C., Cosson, C., Mazoit, J.-X., Hebert, J.-L., Benhamou, D., & Edouard, A. R. (2006). The influence of tidal volume on the dynamic variables of fluid responsiveness in critically ill patients. *Anesthesia & Analgesia*, *102*(5), 1511-1517.
- Chiappini, E., Sollai, S., Longhi, R., Morandini, L., Laghi, A., Osio, C. E., Persiani, M., Lonati, S., Picchi, R., & Bonsignori, F. (2011). Performance of non-contact infrared thermometer for detecting febrile children in hospital and ambulatory settings. *Journal of clinical nursing*, *20*(9-10), 1311-1318.
- Chiappini, E., Venturini, E., Principi, N., Longhi, R., Tovo, P.-A., Becherucci, P., Bonsignori, F., Esposito, S., Festini, F., & Galli, L. (2012). Update of the 2009 Italian Pediatric Society Guidelines about management of fever in children. *Clinical therapeutics*, *34*(7), 1648-1653. e3.
- CN-Systems<sup>31</sup>(www.cnsystems.com<sup>31</sup>): <http://www.cnsystems-med.de/vascular-unloading-technique/101-innovation/cnap/164-history-of-vascular-unloading-technique>, abgerufen am 6.09.2018
- Connors, A. F., Speroff, T., Dawson, N. V., Thomas, C., Harrell, F. E., Wagner, D., Desbiens, N., Goldman, L., Wu, A. W., & Califf, R. M. (1996). The effectiveness of right heart catheterization in the initial care of critically ill patients. *Jama*, *276*(11), 889-897.
- Coudroy, R., Jamet, A., Frat, J.-P., Veinstein, A., Chatellier, D., Goudet, V., Cabasson, S., Thille, A. W., & Robert, R. (2015). Incidence and impact of skin mottling over the knee and its duration on outcome in critically ill patients. *Intensive Care Medicine*, *41*(3), 452-459.
- Critchley, L. A., & Critchley, J. A. (1999). A meta-analysis of studies using bias and precision statistics to compare cardiac output measurement techniques. *Journal of clinical monitoring and computing*, *15*(2), 85-91.
- Critchley, L. A., Yang, X. X., & Lee, A. (2011). Assessment of trending ability of cardiac output monitors by polar plot methodology. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, *25*. doi:10.1053/j.jvca.2011.01.003
- Crump, J. A., & Collignon, P. J. (2000). Intravascular Catheter-Associated Infections. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, *19*(1), 1-8. doi:10.1007/s100960050001
- Cullen, D. J., Civetta, J. M., Briggs, B. A., & Ferrara, L. C. (1974). Therapeutic intervention scoring system: a method for quantitative comparison of patient care. *Critical Care Medicine*, *2*(2), 57-60.
- Curley, F. J., & Smyrniotis, N. A. (1990). Routine Monitoring of Critically ill Patients. *Journal of Intensive Care Medicine*, *5*(4), 153-174.
- Daniel, W. G., Erbel, R., Kasper, W., Visser, C. A., Engberding, R., Sutherland, G. R., Grube, E., Hanrath, P., Maisch, B., & Dennig, K. (1991). Safety of transesophageal echocardiography. A multicenter survey of 10,419 examinations. *Circulation*, *83*(3), 817-821.
- Darmon, P.-L., Hillel, Z., Mogtader, A., Mindich, B., & Thys, D. (1994). Cardiac output by transesophageal echocardiography using continuous-wave Doppler across the aortic valve. *Anesthesiology*, *80*(4), 796-805; discussion 25A.
- De Backer, D., Biston, P., Devriendt, J., Madl, C., Chochrad, D., Aldecoa, C., Brasseur, A., Defrance, P., Gottignies, P., & Vincent, J.-L. (2010). Comparison of Dopamine and Norepinephrine in the Treatment of Shock. *New England Journal of Medicine*, *362*(9), 779-789. doi:10.1056/NEJMoa0907118

- De Backer , D., Donadello, K., Sakr, Y., Ospina-Tascon, G., Salgado, D., Scolletta, S., & Vincent, J. L. (2013). Microcirculatory alterations in patients with severe sepsis: impact of time of assessment and relationship with outcome. *Crit Care Med*, *41*(3), 791-9. doi:10.1097/CCM.0b013e3182742e8b
- De Wilde, R., Schreuder, J., Van Den Berg, P., & Jansen, J. (2007). An evaluation of cardiac output by five arterial pulse contour techniques during cardiac surgery. *Anaesthesia*, *62*(8), 760-768.
- Della Rocca, G., Costa, M., Pompei, L., Coccia, C., & Pietropaoli, P. (2002). Continuous and intermittent cardiac output measurement: pulmonary artery catheter versus aortic transpulmonary technique. *British Journal of Anaesthesia*, *88*(3), 350-356.
- Della Rocca, G., Costa, M. G., Coccia, C., Pompei, L., Di Marco, P., Vilardi, V., & Pietropaoli, P. (2003). Cardiac output monitoring: aortic transpulmonary thermodilution and pulse contour analysis agree with standard thermodilution methods in patients undergoing lung transplantation. *Canadian journal of anaesthesia*, *50*(7), 707.
- DuBois, D., & DuBois, E. F. (1915). Fifth paper the measurement of the surface area of man. *Archives of Internal Medicine*, *15*(5\_2), 868-881.
- Duncan, A. L., Bell, A. J., Chu, K., & Greenslade, J. H. (2008). Can a non-contact infrared thermometer be used interchangeably with other thermometers in an adult Emergency Department? *Australasian Emergency Nursing Journal*, *11*(3), 130-134.
- Eichhorn, V., Goepfert, M., Eulenburg, C., Malbrain, M., & Reuter, D. (2012). Comparison of values in critically ill patients for global end-diastolic volume and extravascular lung water measured by transcadiopulmonary thermodilution: a metaanalysis of the literature. *Medicina Intensiva (English Edition)*, *36*(7), 467-474.
- Esper, S. A., & Pinsky, M. R. (2014). Arterial waveform analysis. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*, *28*(4), 363-380. doi:https://doi.org/10.1016/j.bpa.2014.08.002
- F. Jesch, K. Peter (1982). *Hämodynamisches Monitoring: Workshop Erbach 14. Mai 1982*.
- Feemster, J., Idezuki, Y., Bloch, J., Lillehei, R., & Dietzman, R. H. (1968). Peripheral Resistance Changes During Shock in Man. *Angiology*, *19*(5), 268-276.
- Fegler, G. (1954). Measurement of cardiac output in anæsthetized animals by a thermodilution method. *Experimental Physiology*, *39*(3), 153-164.
- Felbinger, T. W., Reuter, D. A., Eltzschig, H. K., Bayerlein, J., & Goetz, A. E. (2005). Cardiac index measurements during rapid preload changes: a comparison of pulmonary artery thermodilution with arterial pulse contour analysis. *Journal of clinical anaesthesia*, *17*(4), 241-248.
- Felder, D. (1954). Relationship in the toe of skin surface temperature to mean blood flow measured with a plethysmograph. *Clin. Sci.*, *13*, 251-256.
- Fick, A. (1870). Ueber die Messung des Blutquantum in den Herzventrikeln. *Sb Phys Med Ges Worzburg*, 16-17.
- Fleig, V., Brenck, F., Wolff, M., & Weigand, M. A. (2011). Scoring-Systeme in der Intensivmedizin. *Der Anaesthesist*, *60*(10), 963. doi:10.1007/s00101-011-1942-8
- Fox, I., Brooker, L., Heseltine, D., Essex, H., & Wood, E. (1957). *A tricarbo-cyanine dye for continuous recording of dilution curves in whole blood independent of variations in blood oxygen saturation*. Paper presented at the Proceedings of the staff meetings. Mayo Clinic.
- Frank, O. (1930). Schätzung des Schlagvolumens des menschlichen Herzens auf Grund

- der Wellen-und Windkesseltheorie. *Z Biol*, 90, 405-409.
- Frank, O. (1899). Die Grundform des arteriellen Pulses. Erste Abhandlung. Mathematische Analyse. *Zeitschrift für Biologie*, 37, 485-526.
- Funk, D. J., Moretti, E. W., & Gan, T. J. (2009). Minimally invasive cardiac output monitoring in the perioperative setting. *Anesthesia & Analgesia*, 108(3), 887-897.
- Gassanov, N., Caglayan, E., Nia, A., Erdmann, E., & Er, F. (2011). Hämodynamisches Monitoring auf der Intensivstation: Pulmonalarterienkatheter versus PiCCO. *DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 136(08), 376-380.
- Gattinoni, L., Brazzi, L., Pelosi, P., Latini, R., Tognoni, G., Pesenti, A., & Fumagalli, R. (1995). A Trial of Goal-Oriented Hemodynamic Therapy in Critically Ill Patients. *New England Journal of Medicine*, 333(16), 1025-1032. doi:10.1056/nejm199510193331601
- Gödje, O., Höke, K., Goetz, A. E., Felbinger, T. W., Reuter, D. A., Reichart, B., Friedl, R., Hannekum, A., & Pfeiffer, U. J. (2002). Reliability of a new algorithm for continuous cardiac output determination by pulse-contour analysis during hemodynamic instability. *Critical Care Medicine*, 30(1), 52-58.
- Goedje, O., Hoeke, K., Lichtwarck-Aschoff, M., Faltchauser, A., Lamm, P., & Reichart, B. (1999). Continuous cardiac output by femoral arterial thermodilution calibrated pulse contour analysis: comparison with pulmonary arterial thermodilution. *Critical Care Medicine*, 27(11), 2407-2412.
- Goldberg, R. J., Spencer, F. A., Gore, J. M., Lessard, D., & Yarzebski, J. (2009). Thirty-year trends (1975 to 2005) in the magnitude of, management of, and hospital death rates associated with cardiogenic shock in patients with acute myocardial infarction: a population-based perspective. *Circulation*, 119(9), 1211-1219.
- Goljan, E. (2014). Rapid review pathology. Philadelphia, PA: Saunders (pp. 124): Elsevier.
- Grensemann, J., Defosse, J., Wieland, C., Wild, U., Wappler, F., & Sakka, S. (2016). Comparison of PulsioFlex® uncalibrated pulse contour method and a modified Fick principle with transpulmonary thermodilution measurements in critically ill patients. *Anaesthesia and intensive care*, 44(4), 484-490.
- Grensemann, J., Defosse, J. M., Willms, M., Schiller, U., Wappler, F., & Sakka, S. G. (2017). Validation of radial artery-based uncalibrated pulse contour method (PulsioFlex) in critically ill patients. *European journal of anaesthesiology*, 34(11), 723-731.
- Guerin, L., Monnet, X., & Teboul, J.-L. (2013). Monitoring volume and fluid responsiveness: From static to dynamic indicators. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*, 27(2), 177-185. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.bpa.2013.06.002
- Gurgel, S. T., & do Nascimento, P. J. (2011). Maintaining Tissue Perfusion in High-Risk Surgical Patients: A Systematic Review of Randomized Clinical Trials. *Anesthesia & Analgesia*, 112(6), 1384-1391. doi:10.1213/ANE.0b013e3182055384
- Guyton AC, H. J. (2006). *Textbook of Medical Physiology* (11 ed. Vol. 11). Philadelphia, Pennsylvania Elsevier Saunders
- Guyton AC, Hall J.E. (1996). Body temperature, temperature regulation, and fever *Textbook of Medical Physiology*. (pp. pp 911-922): W.B. Saunders Company.
- H. Metzler, T. P., W.F. List. (2011). *Monitoring in Anästhesie und Intensivmedizin* (Vol. 2. Auflage).
- Hadian, M., Kim, H. K., Severyn, D. A., & Pinsky, M. R. (2010). Cross-comparison of cardiac output trending accuracy of LiDCO, PiCCO, FloTrac and pulmonary artery catheters. *Critical Care*, 14(6), R212. doi:10.1186/cc9335

- Hadian, M., & Pinsky, M. R. (2006). Evidence-based review of the use of the pulmonary artery catheter: impact data and complications. *Critical Care*, *10*(3), S8. doi:10.1186/cc4834
- Hamilton<sup>10</sup>, R. G. Spurling, John Walker Moore, J. M. K., W. F. (1929). Studies on the circulation *American Journal of Physiology*, *89* (331-339).
- Hamilton<sup>11</sup> W. F., John Walker Moore, Murray Kinsman. (July 1, 1929). Studies on the circulation *American Journal of Physiology*, *89*(2), (322-330)
- Hamzaoui, O., Monnet, X., Richard, C., Osman, D., Chemla, D., & Teboul, J.-L. (2008). Effects of changes in vascular tone on the agreement between pulse contour and transpulmonary thermodilution cardiac output measurements within an up to 6-hour calibration-free period. *Critical Care Medicine*, *36*(2), 434-440.
- Harvey, S., Harrison, D. A., Singer, M., Ashcroft, J., Jones, C. M., Elbourne, D., Brampton, W., Williams, D., Young, D., & Rowan, K. (2005). Assessment of the clinical effectiveness of pulmonary artery catheters in management of patients in intensive care (PAC-Man): a randomised controlled trial. *Lancet*, *366*(9484), 472-477.
- Henning, R., Wiener, F., Valdes, S., & Weil, M. (1979). Measurement of toe temperature for assessing the severity of acute circulatory failure. *Surgery, gynecology & obstetrics*, *149*(1), 1-7.
- Hiemstra, B., Eck, R. J., Keus, F., & van der Horst, I. C. (2017). Clinical examination for diagnosing circulatory shock. *Current opinion in critical care*, *23*(4), 293.
- Hillman, K., Bishop, G., & Flabouris, A. (2002). Patient Examination in the Intensive Care Unit. In J.-L. Vincent (Ed.), *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine 2002* (pp. 942-950). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Hofer, C. K., Müller, S. M., Furrer, L., Klaghofer, R., Genoni, M., & Zollinger, A. (2005). Stroke Volume and Pulse Pressure Variation for Prediction of Fluid Responsiveness in Patients Undergoing Off-Pump Coronary Artery Bypass Grafting. *Chest*, *128*(2), 848-854.
- Hombach, V., & Bartel, T. (2001). *Interventionelle Kardiologie, Angiologie und Kardi-ovaskularchirurgie: Technik, Klinik, Therapie ; mit 194 Tabellen*: Schattauer.
- Hooper, V. D., & Andrews, J. O. (2006). Accuracy of noninvasive core temperature measurement in acutely ill adults: the state of the science. *Biological Research for Nursing*, *8*(1), 24-34.
- Huber, P.-D. D. W., & Rockmann, F. (2008). Invasive und nichtinvasive Möglichkeiten des haemodynamischen Monitorings. *Intensivmedizin und Notfallmedizin*, *45*(6), 337-359.
- Huber, W., Höllthaler, J., Schuster, T., Umgelter, A., Franzen, M., Saugel, B., Corde-mans, C., Schmid, R. M., & Malbrain, M. L. (2014). Association between different indexations of extravascular lung water (EVLW) and PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>: a two-center study in 231 patients. *PloS one*, *9*(8), e103854.
- Ibsen, B. (1966). Further Observations in The Use of Air-Conditioned Rooms in the Treatment of Hyperthermia and Shock. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, *10*, 565-570.
- Ibsen, B. (1967). Treatment of shock with vasodilators measuring skin temperature on the big toe: Ten years' experience in 150 cases. *Diseases of the Chest*, *52*(4), 425-429.
- Irlbeck, M., Forst, H., Briegel, J., Haller, M., & Peter, K. (1995). Die kontinuierliche Messung des Herzzeitvolumens mit der Pulskonturanalyse Continuous measurement of cardiac output using pulse contour analysis. *Der Anaesthetist*, *44*(7), 493-500.

- Jansen, J., Schreuder, J., Mulier, J. P., Smith, N., Settels, J., & Wesseling, K. (2001). A comparison of cardiac output derived from the arterial pressure wave against thermodilution in cardiac surgery patients. *British Journal of Anaesthesia*, *87*(2), 212-222.
- Jansen, J., Wesseling, K., Settels, J., & Schreuder, J. (1990). Continuous cardiac output monitoring by pulse contour during cardiac surgery. *European heart journal*, *11*(suppl 1), 26-32.
- Janssens, U. (2006). Beurteilung des Volumenstatus bei septischen Patienten durch ZVD oder PAOP: Druck ist nicht gleich Volumen. *Intensiv-News*, *6*(06), 9-12.
- Janssens, U., Graf, C., Graf, J., Radke, P., Königs, B., Koch, K. C., Lepper, W., Vom Dahl, J., & Hanrath, P. (2000). Evaluation of the SOFA score: a single-center experience of a medical intensive care unit in 303 consecutive patients with predominantly cardiovascular disorders. *Intensive Care Medicine*, *26*(8), 1037-1045.
- Janssens, U., Jung, C., Hennesdorf, M., Ferrari, M., Fuhrmann, J., Buerke, M., Ebelt, H., Graf, T., Thiele, H., & Kelm, M. (2016). Empfehlungen zum hämodynamischen Monitoring in der internistischen Intensivmedizin. *Der Kardiologe*, *10*(3), 149-169.
- Janssens<sup>12-14</sup>, U., & Kluge, S. (2015). Indikation und Steuerung der Volumentherapie. *Medizinische Klinik - Intensivmedizin und Notfallmedizin*, *110*(2), doi:10.1007/s00063-015-0001-7; 110-117<sup>12</sup>, p.114<sup>13</sup>, p. 115<sup>14</sup>
- Jellema, W. T., Wesseling, K. H., Groeneveld, J. A., Stoutenbeek, C. P., Thijs, L. G., & van Lieshout, J. J. (1999). Continuous Cardiac Output in Septic Shock by Simulating a Model of the Aortic Input Impedance A Comparison with Bolus Injection Thermodilution. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, *90*(5), 1317-1328.
- Joly, H. R., & Weil, M. H. (1969). Temperature of the great toe as an indication of the severity of shock. *Circulation*, *39*(1), 131-138.
- Jonas, M., Linton, R., O'Brien, T., Band, D., Linton, N., Kelly, F., Burden, T., Chevalier, S., Thompson, R., & Birch, N. (2001). The pharmacokinetics of intravenous lithium chloride in patients and normal volunteers. *Journal of trace and microprobe techniques*, *19*(2), 313-320.
- Jozwiak, M., Silva, S., Persichini, R., Anguel, N., Osman, D., Richard, C., Teboul, J.-L., & Monnet, X. (2013). Extravascular lung water is an independent prognostic factor in patients with acute respiratory distress syndrome. *Critical Care Medicine*, *41*(2), 472-480.
- Kamath, S. A., Drazner, M. H., Tasissa, G., Rogers, J. G., Stevenson, L. W., & Yancy, C. W. (2009). Correlation of impedance cardiography with invasive hemodynamic measurements in patients with advanced heart failure: the BioImpedance CardioGraphy (BIG) substudy of the Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness (ESCAPE) Trial. *American heart journal*, *158*(2), 217-223.
- Kaplan, L. J., McPartland, K., Santora, T. A., & Trooskin, S. Z. (2001). Start with a subjective assessment of skin temperature to identify hypoperfusion in intensive care unit patients. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, *50*(4), 620-628.
- Kern, J. W., & Shoemaker, W. C. (2002). Meta-analysis of hemodynamic optimization in high-risk patients. *Critical Care Medicine*, *30*(8), 1686-1692.
- Khan, S., Trof, R. J., & Groeneveld, A. J. (2007). Transpulmonary dilution-derived extravascular lung water as a measure of lung edema. *Current opinion in critical care*, *13*(3), 303-307.

- Kholoussy, A. M., Sufian, S., Pavlides, C., & Matsumoto, T. (1980). Central peripheral temperature gradient: Its value and limitations in the management of critically ill surgical patients. *The American Journal of Surgery*, *140*(5), 609-612.
- Kiefer, N., Hofer, C. K., Marx, G., Geisen, M., Giraud, R., Siegenthaler, N., Hoefft, A., Bendjelid, K., & Rex, S. (2012). Clinical validation of a new thermodilution system for the assessment of cardiac output and volumetric parameters. *Critical Care*, *16*(3), R98. doi:10.1186/cc11366
- Kim, H. K., & Pinsky, M. R. (2008). Effect of tidal volume, sampling duration, and cardiac contractility on pulse pressure and stroke volume variation during positive-pressure ventilation. *Critical Care Medicine*, *36*(10), 2858.
- Kirklin, J. K., Blackstone, E. H., Kirklin, J. W., McKay, R., Pacifico, A. D., & Barger, L. M. (1981). Intracardiac surgery in infants under age 3 months: predictors of post-operative in-hospital cardiac death. *American Journal of Cardiology*, *48*(3), 507-512.
- Knaus, W. A., Draper, E. A., Wagner, D. P., & Zimmerman, J. E. (1985). APACHE II: a severity of disease classification system. *Critical Care Medicine*, *13*(10), 818-829.
- Knaus, W. A., Zimmerman, J. E., Wagner, D. P., Draper, E. A., & Lawrence, D. E. (1981). APACHE-acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system. *Critical Care Medicine*, *9*(8), 591-597.
- Kocoglu, H., Goksu, S., Isik, M., Akturk, Z., & Bayazit, Y. A. (2002). Infrared tympanic thermometer can accurately measure the body temperature in children in an emergency room setting. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*, *65*(1), 39-43.
- Koo, K. K., Sun, J. C., Zhou, Q., Guyatt, G., Cook, D. J., Walter, S. D., & Meade, M. O. (2011). Pulmonary artery catheters: evolving rates and reasons for use. *Critical Care Medicine*, *39*(7), 1613-1618.
- Kramer, K., & Ziegenrucker, G. (1957). Die Bestimmung des Herzminutenvolumens, unabhängig von der Sauerstoffsättigung des Blutes, an uneröffneten Arterien mit Hilfe eines neuen, im nahen Infrarot absorbierenden Farbstoffes. *Klinische Wochenschrift*, *35*(9), 468-472.
- Kronberg<sup>15-16</sup>, H. (2007). Impedanzkardiographie: nichtinvasives hämodynamisches Monitoring. In R. Kramme (Ed.), *Medizintechnik: Verfahren – Systeme – Informationsverarbeitung* (pp. 659-661). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.; (pp 659-661)<sup>15</sup>, p. 659<sup>16</sup>
- Kubicek, W. G., Karegis, J. N., Patterson, R. P., Witsoe, D. A., & Matteson, R. H. (1966). Development and evaluation of an impedance cardiac output system. *Aerospace. Med.*, *37*, 1208-1212.
- Kumar, A., Anel, R., Bunnell, E., Habet, K., Zanotti, S., Marshall, S., Neumann, A., Ali, A., Cheang, M., Kavinsky, C., & Parrillo, J. E. (2004). Pulmonary artery occlusion pressure and central venous pressure fail to predict ventricular filling volume, cardiac performance, or the response to volume infusion in normal subjects. *Critical Care Medicine*, *32*(3), 691-699. doi:10.1097/01.ccm.0000114996.68110.c9
- Küntschner, M. V., Blome-Eberwein, S., Pelzer, M., Erdmann, D., & Germann, G. (2002). Transcardiopulmonary vs pulmonary arterial thermodilution methods for hemodynamic monitoring of burned patients. *The Journal of burn care & rehabilitation*, *23*(1), 21-26.
- Lambert, H. J., Baylis, P. H., & Coulthard, M. G. (1998). Central-peripheral temperature difference, blood pressure, and arginine vasopressin in preterm neonates undergoing volume expansion. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal*

- Edition*, 78(1), F43-F45.
- Langewouters, G., Wesseling, K., & Goedhard, W. (1985). Age-related changes in viscoelasticity of normal and arteriosclerotic human aortas *Biomechanics: current interdisciplinary research* (pp. 245-250): Springer.
- Lansdorp, B., Lemson, J., Van Putten, M., De Keijzer, A., Van Der Hoeven, J., & Pickkers, P. (2012). Dynamic indices do not predict volume responsiveness in routine clinical practice. *British Journal of Anaesthesia*, 108(3), 395-401.
- Lapp, H. (2014). *Das Herzkatheterbuch*, (Vol. 4. vollständig überarbeitete Auflage ), p. 133-134
- Larsen, R. (2009). Anästhesie und Intensivmedizin in Herz. *Thorax-und Gefäßchirurgie (7. Aufl.)*. Heidelberg: Springer, 7. Auflage S. 58.
- Laustsen, J., Pedersen, E. M., Terp, K., Steinbrüchel, D., Kure, H., Paulsen, P., Jørgensen, H., & Paaske, W. (1996). Validation of a new transit time ultrasound flowmeter in man. *European journal of vascular and endovascular surgery*, 12(1), 91-96.
- Le Gall, J.-R., Loirat, P., Alperovitch, A., Glaser, P., Granthil, C., Mathieu, D., Mercier, P., Thomas, R., & Villers, D. (1984). A simplified acute physiology score for ICU patients. *Critical Care Medicine*, 12(11), 975-977.
- Le Gall, J. R., Lemeshow, S., & Saulnier, F. (1993). A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *Jama*, 270. doi:10.1001/jama.1993.03510240069035
- Le Manach, Y., & Collins, G. (2015). Disagreement between cardiac output measurement devices: which device is the gold standard? : Oxford University Press.
- Leuwer M., G. M., Hans-Joachim Trappe, Oliver Zuzan. (2013). *Checkliste Intensivmedizin*, p. 61
- Linton, R., Band, D., & Haire, K. (1993). A new method of measuring cardiac output in man using lithium dilution. *British Journal of Anaesthesia*, 71(2), 262-266.
- Linton, R., Band, D., O'brien, T., Jonas, M., & Leach, R. (1997). Lithium dilution cardiac output measurement: a comparison with thermodilution. *Critical Care Medicine*, 25(11), 1796-1800.
- Maquet<sup>28</sup>: (www.maquet.de<sup>28</sup>) (2018). <https://www.maquet.com/de/produkte/proaqt-sensor/>. Retrieved from <https://www.maquet.com/de/produkte/proaqt-sensor/>, abgerufen am 3.01.2019
- Maquet<sup>26</sup> (www.maquet.de<sup>26</sup>) (2018) <https://www.maquet.com/de/dienstleistungen/picco-fragen---antworten/medizinische-und-physiologische-fragen/#wiewirddieexponentielleabfallzeitexponentialdownslopetimedsterfasst>, abgerufen am 22.06.2018
- Marchick, M. R., Kline, J. A., & Jones, A. E. (2009). The significance of non-sustained hypotension in emergency department patients with sepsis. *Intensive Care Medicine*, 35(7), 1261-1264.
- Marik, P. E. (2013). Obituary: pulmonary artery catheter 1970 to 2013. *Annals of Intensive Care*, 3(1), 38. doi:10.1186/2110-5820-3-38
- Marik, P. E., Cavallazzi, R., Vasu, T., & Hirani, A. (2009). Dynamic changes in arterial waveform derived variables and fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: a systematic review of the literature. *Critical Care Medicine*, 37(9), 2642-2647.
- Marik, P. E., Pendelton, J. E., & Smith, R. (1997). A comparison of hemodynamic parameters derived from transthoracic electrical bioimpedance with those parameters obtained by thermodilution and ventricular angiography. *Critical Care Medicine*, 25(9), 1545-1550.

- Marx, G., Cope, T., McCrossan, L., Swaraj, S., Cowan, C., Mostafa, S., Wenstone, R., & Leuwer, M. (2004). Assessing fluid responsiveness by stroke volume variation in mechanically ventilated patients with severe sepsis. *European journal of anaesthesiology*, *21*(2), 132-138.
- Marx G, A. J., Bauer M et al (2014). S3 Leitlinie „Intravasale Volumentherapie beim Erwachsenen“ Retrieved from [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/001-020I\\_S3\\_Intravasale\\_Volumentherapie\\_Erwachsenen\\_2014-09.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/001-020I_S3_Intravasale_Volumentherapie_Erwachsenen_2014-09.pdf)
- McGee, S., Abernethy III, W. B., & Simel, D. L. (1999). Is this patient hypovolemic? *Jama*, *281*(11), 1022-1029.
- McLuckie, A., Murdoch, I., Marsh, M., & Anderson, D. (1996). A comparison of pulmonary and femoral artery thermodilution cardiac indices in paediatric intensive care patients. *Acta paediatrica*, *85*(3), 336-338.
- Meier, P., & Zierler, K. L. (1954). On the theory of the indicator-dilution method for measurement of blood flow and volume. *Journal of applied physiology*, *6*(12), 731-744.
- Menon, V., Slater, J. N., White, H. D., Sleeper, L. A., Cocke, T., & Hochman, J. S. (2000). Acute myocardial infarction complicated by systemic hypoperfusion without hypotension: report of the SHOCK trial registry. *The American journal of medicine*, *108*(5), 374-380.
- Michard, F., Alaya, S., Zarka, V., Bahloul, M., Richard, C., & Teboul, J.-L. (2003). Global end-diastolic volume as an indicator of cardiac preload in patients with septic shock. *CHEST Journal*, *124*(5), 1900-1908.
- Michels, K. (2011) Kapitel Häodynamisches Monitoring aus Michels, K., Kochanek, M. (2011) *Repetitorium Internistische Intensivmedizin* (Vol. 2. ): Springer, p. 42
- Miranda, D. R., de Rijk, A., & Schaufeli, W. (1996). Simplified Therapeutic Intervention Scoring System: the TISS-28 items--results from a multicenter study. *Crit Care Med*, *24*. doi:10.1097/00003246-199601000-00012
- Monnet, X., Anguel, N., Naudin, B., Jabot, J., Richard, C., & Teboul, J.-L. (2010). Arterial pressure-based cardiac output in septic patients: different accuracy of pulse contour and uncalibrated pressure waveform devices. *Critical Care*, *14*(3), R109.
- Monnet, X., Rienzo, M., Osman, D., Anguel, N., Richard, C., Pinsky, M. R., & Teboul, J.-L. (2006). Passive leg raising predicts fluid responsiveness in the critically ill. *Critical Care Medicine*, *34*(5), 1402-1407.
- Monnet, X., & Teboul, J.-L. (2015). Minimally Invasive Monitoring. *Critical Care Clinics*, *31*(1), 25-42. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ccc.2014.08.002>
- Monnet, X., Vaquer, S., Anguel, N., Jozwiak, M., Cipriani, F., Richard, C., & Teboul, J.-L. (2014). Comparison of pulse contour analysis by Pulsioflex and Vigileo to measure and track changes of cardiac output in critically ill patients. *British Journal of Anaesthesia*, *114*(2), 235-243.
- Muller, L., Candela, D., Nyonzima, L., Mattatia, L., Suehs, C., Fabbro-Peray, P., Louart, G., Jean, E., Jaber, S., & Leone, M. (2011). Disagreement between pulse contour analysis and transpulmonary thermodilution for cardiac output monitoring after routine therapeutic interventions in ICU patients with acute circulatory failure. *European Journal of Anaesthesiology (EJA)*, *28*(9), 664-669.
- Murdoch, I., Marsh, M., & Morrison, G. (1995). Measurement of cardiac output in children *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine* (pp. 606-614): Springer.
- Newman, E. V., Merrel, M., Genecin, A., Milnor, W., & McKeever, W. (1951). The dye dilution method for describing the central circulation. An analysis of factors shap-

- ing the time-concentration curves. *Circulation*, 4. doi:10.1161/01.cir.4.5.735
- Nguyen, A. V., Cohen, N. J., Lipman, H., Brown, C. M., Molinari, N.-A., Jackson, W. L., Kirking, H., Szymanowski, P., Wilson, T. W., & Salhi, B. A. (2010). Comparison of 3 infrared thermal detection systems and self-report for mass fever screening. *Emerging infectious diseases*, 16(11), 1710.
- Nonose, Y., Sato, Y., Kabayama, H., Arisawa, A., Onodera, M., Imanaka, H., & Nishimura, M. (2012). Accuracy of recorded body temperature of critically ill patients related to measurement site: a prospective observational study. *Anaesthesia and intensive care*, 40(5), 820-824.
- Odor, P. M., Bampoe, S., & Cecconi, M. (2017). Cardiac Output Monitoring: Validation Studies—how Results Should be Presented. *Current Anesthesiology Reports*, 7(4), 410-415. doi:10.1007/s40140-017-0239-0
- Osio, C., & Carnelli, V. (2007). Comparative study of body temperature measured with a non-contact infrared thermometer versus conventional devices. The first Italian study on 90 pediatric patients. *Minerva pediatrica*, 59(4), 327-336.
- Palmers, P.-J., Vidts, W., Ameloot, K., Cordemans, C., Van Regenmortel, N., De Laet, I., Schoonheydt, K., Dits, H., Eichhorn, V., & Reuter, D. (2012). Assessment of three minimally invasive continuous cardiac output measurement methods in critically ill patients and a review of the literature. *Anaesthesiology intensive therapy*, 44(4), 213-224.
- Pape, H.-C., Kurtz, A., & Silbernagl, (2014) *Physiologie*: Georg Thieme Verlag, p. 224-225
- Parianti, J.-J., Mongardon, N., Mégarbane, B., Mira, J.-P., Kalfon, P., Gros, A., Marqué, S., Thuong, M., Pottier, V., Ramakers, M., Savary, B., Seguin, A., Valette, X., Terzi, N., Sauneuf, B., Cattoir, V., Mermel, L. A., & du Cheyron, D. (2015). Intra-vascular Complications of Central Venous Catheterization by Insertion Site. *New England Journal of Medicine*, 373(13), 1220-1229. doi:doi:10.1056/NEJMoa1500964
- Peñáz, J. (1973). *Photoelectric measurement of blood pressure, volume and flow in the finger*. Paper presented at the Digest of the 10th international conference on medical and biological engineering.
- Perrino, A. C., Harris, S. N., & Luther, M. A. (1998). Intraoperative Determination of Cardiac Output Using Multiplane Transesophageal Echocardiography A Comparison to Thermodilution. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 89(2), 350-357.
- Peyton, P. J., & Chong, S. W. (2010). Minimally invasive measurement of cardiac output during surgery and critical care A meta-analysis of accuracy and precision. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 113(5), 1220-1235.
- Phillips, C. R., Chesnutt, M. S., & Smith, S. M. (2008). Extravascular lung water in sepsis-associated acute respiratory distress syndrome: indexing with predicted body weight improves correlation with severity of illness and survival. *Critical Care Medicine*, 36(1), 69-73.
- Pinsky, M. R., & Vincent, J.-L. (2005). Let us use the pulmonary artery catheter correctly and only when we need it. *Critical Care Medicine*, 33(5), 1119-1122.
- Pulsion medical systems<sup>25</sup> ([www.pulsion.de](http://www.pulsion.de)<sup>25</sup>)  
[http://www.pulsion.de/fileadmin/pulsion\\_share/Education/Workshop\\_Presentation/PULSIONWorkshop\\_D\\_PiCCOTechnologie.ppt](http://www.pulsion.de/fileadmin/pulsion_share/Education/Workshop_Presentation/PULSIONWorkshop_D_PiCCOTechnologie.ppt), Folie 10.
- Pulsion medical systems<sup>27</sup> ([www.pulsion.de](http://www.pulsion.de)<sup>27</sup>)

- .[http://www.pulsion.de/fileadmin/pulsion\\_share/Education/Workshop\\_Presentation/PULSIONWorkshop\\_D\\_PiCCOTechnologie.ppt](http://www.pulsion.de/fileadmin/pulsion_share/Education/Workshop_Presentation/PULSIONWorkshop_D_PiCCOTechnologie.ppt), Folie 23.
- Raaijmakers, E., Faes, T. J., Scholten, R. J., Goovaerts, H. G., & Heethaar, R. M. (1999). A meta-analysis of three decades of validating thoracic impedance cardiography. *Critical Care Medicine*, 27(6), 1203-1213.
- Raper, R., & Sibbald, W. J. (1986). Misled by the wedge? The Swan-Ganz catheter and left ventricular preload. *CHEST Journal*, 89(3), 427-434.
- Robinson, J. L., Seal, R. F., Spady, D. W., & Joffres, M. R. (1998). Comparison of esophageal, rectal, axillary, bladder, tympanic, and pulmonary artery temperatures in children. *The Journal of pediatrics*, 133(4), 553-556.
- Rödig, G., Prasser, C., Keyl, C., Liebold, A., & Hobbhahn, J. (1999). Continuous cardiac output measurement: pulse contour analysis vs thermodilution technique in cardiac surgical patients. *British Journal of Anaesthesia*, 82(4), 525-530.
- Ross, B., Brock, L., & Aynsley-Green, A. (1969). Observations on central and peripheral temperatures in the understanding and management of shock. *British Journal of Surgery*, 56(12), 877-882.
- Ruiz, C. E., Weil, M. H., & Carlson, R. W. (1979). Treatment of circulatory shock with dopamine: studies on survival. *Jama*, 242(2), 165-168.
- Ryan, C. A., & Soder, C. M. (1989). Relationship between core/peripheral temperature gradient and central hemodynamics in children after open heart surgery. *Critical Care Medicine*, 17(7), 638-640.
- Sakka, S.G., U. v. H., A. Obermayer, J. Schierholz, R. Kurz. (2013). *Praxisbuch Invasives hämodynamisches Monitoring* (Vol. 2. Auflage): Elsevier, p. 13
- Sakka, S. G., Reinhard, K., Wegscheider, K., & Meier-Hellmann, A. (2000). Is the placement of a pulmonary artery catheter still justified solely for the measurement of cardiac output? *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*, 14(2), 119-124.
- Sakka, S. G., Reuter, D. A., & Perel, A. (2012). The transpulmonary thermodilution technique. *Journal of clinical monitoring and computing*, 26(5), 347-353, p. 349
- Sakka, S. G., Ruehl, C. C., Pfeiffer, U. J., Beale, R., McLuckie, A., Reinhart, K., & Meier-Hellmann, A. (2000). Assessment of cardiac preload and extravascular lung water by single transpulmonary thermodilution. *Intensive Care Med*, 26. doi:10.1007/s001340050043
- Sakr, Y., Reinhart, K., Vincent, J.-L., Sprung, C. L., Moreno, R., Ranieri, V. M., De Backer, D., & Payen, D. (2006). Does dopamine administration in shock influence outcome? Results of the Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients (SOAP) Study\*. *Critical Care Medicine*, 34(3), 589-597. doi:10.1097/01.ccm.0000201896.45809.e3
- Sakr, Y., Vincent, J.-L., Reinhart, K., Payen, D., Wiedermann, C. J., Zandstra, D. F., & Sprung, C. L. (2005). Use of the pulmonary artery catheter is not associated with worse outcome in the ICU. *Chest*, 128(4), 2722-2731.
- Salzwedel, C., Puig, J., & Group, P. O. S. (2013). Perioperative goal-directed hemodynamic therapy based on radial arterial pulse pressure variation and continuous cardiac index trending reduces postoperative complications after major abdominal surgery. A multi-center, prospective, randomized study [NCT014001283]: 4AP8-4. *European Journal of Anaesthesiology (EJA)*, 30, 78-78.
- Sandham, J. D., Hull, R. D., Brant, R. F., Knox, L., Pineo, G. F., Doig, C. J., Laporta, D. P., Viner, S., Passerini, L., Devitt, H., Kirby, A., & Jacka, M. (2003). A randomized, controlled trial of the use of pulmonary-artery catheters in high-risk surgical

- patients. *N Engl J Med*, 348(1), 5-14. doi:10.1056/NEJMoa021108
- Saugel, B., Ringmaier, S., Holzapfel, K., Schuster, T., Phillip, V., Schmid, R. M., & Huber, W. (2011). Physical examination, central venous pressure, and chest radiography for the prediction of transpulmonary thermodilution-derived hemodynamic parameters in critically ill patients: a prospective trial. *Journal of critical care*, 26(4), 402-410.
- Scheer, B. V., Perel, A., & Pfeiffer, U. J. (2002). Clinical review: Complications and risk factors of peripheral arterial catheters used for haemodynamic monitoring in anaesthesia and intensive care medicine. *Critical Care*, 6(3), 199. doi:10.1186/cc1489
- Schey, B. M., Williams, D. Y., & Bucknall, T. (2009). Skin temperature as a noninvasive marker of haemodynamic and perfusion status in adult cardiac surgical patients: an observational study. *Intensive and critical care nursing*, 25(1), 31-37.
- Schey, B. M., Williams, D. Y., & Bucknall, T. (2010). Skin temperature and core-peripheral temperature gradient as markers of hemodynamic status in critically ill patients: a review. *Heart & Lung: The Journal of Acute and Critical Care*, 39(1), 27-40.
- Segal, E., Katzenelson, R., Berkenstadt, H., & Perel, A. (2002). Transpulmonary thermodilution cardiac output measurement using the axillary artery in critically ill patients. *Journal of clinical anesthesia*, 14(3), 210-213.
- Sessler, D. I., & Todd, M. M. (2000). Perioperative heat balance. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 92(2), 578-578.
- Sevransky<sup>17-18</sup>, J. (2009). Clinical assessment of hemodynamically unstable patients. *Current opinion in critical care*, 15(3), p.234-238<sup>17</sup>, p.236<sup>18</sup>
- Shime, N., Kageyama, K., Ashida, H., & Tanaka, Y. (2001). Application of modified sequential organ failure assessment score in children after cardiac surgery. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*, 15(4), 463-468.
- Shinozaki, T., Deane, R., & Perkins, F. M. (1988). Infrared tympanic thermometer: evaluation of a new clinical thermometer. *Critical Care Medicine*, 16(2), 148-150.
- Smetkin, A., Hussain, A., Kuzkov, V., Bjertnæs, L., & Kirov, M. (2014). Validation of cardiac output monitoring based on uncalibrated pulse contour analysis vs transpulmonary thermodilution during off-pump coronary artery bypass grafting. *British Journal of Anaesthesia*, 112(6), 1024-1031.
- Sommers, M. S., Stevenson, J. S., Hamlin, R. L., & Ivey, T. D. (1995). Skin temperature and limb blood flow as predictors of cardiac index. *Clinical nursing research*, 4(1), 22-37.
- Spiegel, T. v., & Hoeft, A. (1998). Transpulmonale Indikatorverfahren in der Intensivmedizin. *Der Anaesthesist*, 47(3), 220-228.
- Squara, P., Bennett, D., & Perret, C. (2002). Pulmonary artery catheter: does the problem lie in the users? *Chest*, 121(6), 2009-15.
- Steele, A., Bocconi, G., Oggioni, R., & Tulli, G. (1998). Scoring systems in intensive care. *Current Anaesthesia & Critical Care*, 9(1), 8-15.
- Stewart, G. N. (1897). Researches on the circulation time and on the influences which affect it. IV. The output of the heart. *J Physiol*, 22. doi:10.1113/jphysiol.1897.sp000684
- Swan, H. J. C., Ganz, W., Forrester, J., Marcus, H., Diamond, G., & Chonette, D. (1970). Catheterization of the Heart in Man with Use of a Flow-Directed Balloon-Tipped Catheter. *New England Journal of Medicine*, 283(9), 447-451. doi:doi:10.1056/NEJM197008272830902

- Tager, I. B., Ginsberg, M. B., Ellis, S. E., Walsh, N. E., Dupont, I., Simchen, E., & Faich, G. A. (Consortium, R. I. N. I.) (1983). An epidemiologic study of the risks associated with peripheral intravenous catheters. *American journal of epidemiology*, *118*(6), 839-851.
- Takala, J., Ruokonen, E., Tenhunen, J. J., Parviainen, I., & Jakob, S. M. (2011). Early non-invasive cardiac output monitoring in hemodynamically unstable intensive care patients: A multi-center randomized controlled trial. *Critical Care*, *15*(3), R148. doi:10.1186/cc10273
- Tannenbaum, G. A., Mathews, D., & Weissman, C. (1993). Pulse contour cardiac output in surgical intensive care unit patients. *Journal of clinical anesthesia*, *5*(6), 471-478.
- Taylor, R. W., & Palagiri, A. V. (2007). Central venous catheterization. *Critical Care Medicine*, *35*(5), 1390-1396.
- Teboul, J.-L., Saugel, B., Cecconi, M., De Backer, D., Hofer, C. K., Monnet, X., Perel, A., Pinsky, M. R., Reuter, D. A., & Rhodes, A. (2016). Less invasive hemodynamic monitoring in critically ill patients. *Intensive Care Medicine*, *42*(9), 1350-1359.
- Tecnimed, Thermofocus<sup>30</sup>([www.tecnimed.it](http://www.tecnimed.it)<sup>30</sup>):  
<http://www.tecnimed.it/en/shop/uncategorized/thermofocus-01500a3-3/>, abgerufen am 15.05.2019
- Thrush, D., Downs, J. B., & Smith, R. A. (1995). Continuous thermodilution cardiac output: agreement with Fick and bolus thermodilution methods. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*, *9*(4), 399-404.
- Titheradge, M. A. (1999). Nitric oxide in septic shock. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Bioenergetics*, *1411*(2), 437-455.
- Torgersen, C., Schmittinger, C. A., Wagner, S., Ulmer, H., Takala, J., Jakob, S. M., & Dünser, M. W. (2009). Hemodynamic variables and mortality in cardiogenic shock: a retrospective cohort study. *Critical Care*, *13*(5), R157.
- Torossian, A., Bein, B., Greif, R., Höcker, P. D. J., Horn, P. D. E., Ittner, K., Kimberger, P. D. O., & Klar, E. (2014). S3 Leitlinie Vermeidung von perioperativer Hypothermie. *AWMF Registernummer*, 001-018.
- Tzenkov, I. G., Velasco, D. A., Peña, J. P., Arnal, L. O., Martínez, I. G., & Fernández, J. S. (2003). *Cardiac output by femoral arterial thermodilution-calibrated pulse contour analysis during liver transplantation: comparison with pulmonary artery thermodilution*. Paper presented at the Transplantation proceedings.
- Uhle, F., Lichtenstern, C., Brenner, T., & Weigand, M. A. (2015). [Pathophysiology of sepsis]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, *50*(2), 114-22. doi:10.1055/s-0041-100391
- van Drumpt, A., van Bommel, J., Hoeks, S., Grüne, F., Wolvetang, T., Bekkers, J., & ter Horst, M. (2017). The value of arterial pressure waveform cardiac output measurements in the radial and femoral artery in major cardiac surgery patients. *BMC Anesthesiology*, *17*(1), 42. doi:10.1186/s12871-017-0334-2
- Varpula, M., Tallgren, M., Saukkonen, K., Voipio-Pulkki, L.-M., & Pettilä, V. (2005). Hemodynamic variables related to outcome in septic shock. *Intensive Care Medicine*, *31*(8), 1066-1071.
- Vaughan, M. S., Vaughan, R. W., & Cork, R. C. (1981). Postoperative hypothermia in adults: Relationship of age, anesthesia, and shivering to rewarming. *Anesthesia and analgesia*, *60*(10), 746-751.
- Vincent, J.-L., & De Backer, D. (2013). Circulatory Shock. *New England Journal of Medicine*, *369*(18), 1726-1734. doi:doi:10.1056/NEJMra1208943

- Vincent, J.-L., & De Backer, D. (2013). Initial Assessment of Shock State in Circulatory Shock. *New England Journal of Medicine*, 369(18), 1728. doi:10.1056/NEJMra1208943
- Vincent, J.-L., Ince, C., & Bakker, J. (2012). Clinical review: Circulatory shock - an update: a tribute to Professor Max Harry Weil. *Critical Care*, 16(6), 239. doi:10.1186/cc11510
- Vincent, J.-L., Marshall, J. C., Namendys-Silva, S. A., François, B., Martin-Loeches, I., Lipman, J., Reinhart, K., Antonelli, M., Pickkers, P., & Njimi, H. (2014). Assessment of the worldwide burden of critical illness: the intensive care over nations (ICON) audit. *The Lancet Respiratory Medicine*, 2(5), 380-386.
- Vincent, J.-L., Moraine, J.-J., & Van Der Linden, P. (1988). Toe temperature versus transcutaneous oxygen tension monitoring during acute circulatory failure. *Intensive Care Medicine*, 14(1), 64-68.
- Vincent, J.-L., Moreno, R., Takala, J., Willatts, S., De Mendonça, A., Bruining, H., Reinhart, C., Suter, P., & Thijs, L. (1996). The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Medicine*, 22(7), 707-710.
- Vincent, J.-L., & Weil, M. H. (2006). Fluid challenge revisited. *Critical Care Medicine*, 34(5), 1333-1337.
- Vincent, J. L., de Mendonça, A., Cantraine, F., Moreno, R., Takala, J., Suter, P. M., Sprung, C. L., Colardyn, F., & Blecher, S. (1998). Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. *Crit Care Med*, 26. doi:10.1097/00003246-199811000-00016
- Vincent, J. L., Pinsky, M. R., Sprung, C. L., Levy, M., Marini, J. J., Payen, D., Rhodes, A., & Takala, J. (2008). The pulmonary artery catheter: in medio virtus. *Crit Care Med*, 36(11), 3093-6. doi:10.1097/CCM.0b013e31818c10c7
- Vincent, J. L. (2011). So we use less pulmonary artery catheters--but why. *Crit Care Med*, 39(7), 1820-1821. doi:10.1097/CCM.0b013e31821f02e5
- Vistisen<sup>19</sup>, S., Koefoed-Nielsen, J., & Larsson, A. (2010). Should dynamic parameters for prediction of fluid responsiveness be indexed to the tidal volume? *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 54(2), 191-198.
- Vistisen<sup>20</sup>, S. T., Koefoed-Nielsen, J., & Larsson, A. (2010). Automated pre-ejection period variation predicts fluid responsiveness in low tidal volume ventilated pigs. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 54(2), 199-205.
- von Hintzenstern<sup>21-22</sup>, U. (2013). *Praxisbuch invasives hämodynamisches Monitoring*: "Elsevier, Urban&FischerVerlag", p. 28<sup>21</sup>, p. 94<sup>22</sup>
- Wagner, J. Y., Grond, J., Fortin, J., Negulescu, I., Schöfthaler, M., & Saugel, B. (2016). Continuous noninvasive cardiac output determination using the CNAP system: evaluation of a cardiac output algorithm for the analysis of volume clamp method-derived pulse contour. *Journal of clinical monitoring and computing*, 30(4), 487-493.
- Wagner, J. Y., Körner, A., Schulte-Uentrop, L., Kubik, M., Reichenspurner, H., Kluge, S., Reuter, D. A., & Saugel, B. (2018). A comparison of volume clamp method-based continuous noninvasive cardiac output (CNCO) measurement versus intermittent pulmonary artery thermodilution in postoperative cardiothoracic surgery patients. *Journal of clinical monitoring and computing*, 32(2), 235-244.
- Wakeling, H., McFall, M., Jenkins, C., Woods, W., Miles, W., Barclay, G., & Fleming, S. (2005). Intraoperative oesophageal Doppler guided fluid management shortens

- postoperative hospital stay after major bowel surgery. *British Journal of Anaesthesia*, 95(5), 634-642.
- Weil, G., Motamed, C., Eghiaian, A., Monnet, X., & Suria, S. (2019). Comparison of Proaq/Pulsioflex® and oesophageal Doppler for intraoperative haemodynamic monitoring during intermediate-risk abdominal surgery. *Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine*, 38(2), 153-159.
- Weil, M. H., & Shubin, H. (1972). Proposed Reclassification of Shock States with Special Reference to Distributive Defects. In L. B. Hinshaw & B. G. Cox (Eds.), *The Fundamental Mechanisms of Shock: Proceedings of a Symposium Held in Oklahoma City, Oklahoma, October 1–2, 1971* (pp. 13-23). Boston, MA: Springer US.
- Weissman, C., Ornstein, E. J., & Young, W. L. (1993). Arterial pulse contour analysis trending of cardiac output: hemodynamic manipulations during cerebral arteriovenous malformation resection. *Journal of clinical monitoring*, 9(5), 347-353.
- Welchallyn<sup>29</sup> (www.welchallyn.de<sup>29</sup>)  
:https://www.welchallyn.de/content/welchallyn/emeai/de/products/categories/thermometry/ear-thermometers.html, abgerufen am: 13.06.2019
- Wesseling, K. (1974). Beat to beat cardiac output from the arterial pressure pulse contour. *Course on Measurement in Anaesthesia*, 150-164.
- Wesseling, K. (1983). A simple device for the continuous measurement of cardiac output. Its model basis and experimental verification. *Adv. Cardiovasc. Phys.*, 5, 16-52.
- Wesseling, K., Jansen, J., Settels, J., & Schreuder, J. (1993). Computation of aortic flow from pressure in humans using a nonlinear, three-element model. *Journal of applied physiology*, 74(5), 2566-2573.
- Wesseling, K. H. (1988). Finapres — Kontinuierliche, nichtinvasive arterielle Blutdruckmessung am Finger nach der Methode von Peñáz. In W. Meyer-Sabellek & R. Gotzen (Eds.), *Indirekte 24-Stunden Blutdruckmessung: Methodik und klinische Bedeutung* (pp. 45-59). Heidelberg: Steinkopff.
- Wheeler, A. P., Bernard, G. R., Thompson, B. T., Schoenfeld, D., Wiedemann, H. P., DeBoisblanc, B., Connors Jr, A., Hite, R. D., & Harabin, A. L. (2006). Pulmonary artery versus central venous catheter to guide treatment of acute lung injury. *N Engl J Med*, 354(21), 2213-2224.
- Wiesenack, C., Fiegl, C., Keyser, A., Laule, S., Prasser, C., & Keyl, C. (2005). Continuously assessed right ventricular end-diastolic volume as a marker of cardiac preload and fluid responsiveness in mechanically ventilated cardiac surgical patients. *Critical Care*, 9(3), R226. doi:10.1186/cc3503
- Wiesenack, C., Prasser, C., Keyl, C., & Rödig, G. (2001). Assessment of intrathoracic blood volume as an indicator of cardiac preload: single transpulmonary thermodilution technique versus assessment of pressure preload parameters derived from a pulmonary artery catheter. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 15. doi:10.1053/jcan.2001.26536
- Wietasch, G., Bürsch, J., & Hoeft, A. (1996). Cardiac output determination with transpulmonary thermodilution. An alternative to pulmonary catheterization? *Der Anaesthetist*, 45(11), 1045-1050.
- Wolf, S., Rieß, A., Landscheidt, J. F., Lumenta, C. B., Friederich, P., & Schürer, L. (2009). Global end-diastolic volume acquired by transpulmonary thermodilution depends on age and gender in awake and spontaneously breathing patients. *Critical Care*, 13(6), 1.
- Wong, D. H., Watson, T., Gordon, I., Wesley, R., Tremper, K. K., Zaccari, J., & Stem-

- mer, P. (1991). Comparison of changes in transit time ultrasound, esophageal Doppler, and thermodilution cardiac output after changes in preload, afterload, and contractility in pigs. *Anesthesia and analgesia*, 72(5), 584-588.
- Woods, I., Wilkins, R. G., Edwards, J. D., Martin, P. D., & Faragher, E. B. (1987). Danger of using core/peripheral temperature gradient as a guide to therapy in shock. *Critical Care Medicine*, 15(9), 850-852.
- Yancy<sup>23-24</sup>, C., & Abraham, W. T. (2003). Noninvasive hemodynamic monitoring in heart failure: utilization of impedance cardiography. *Congestive Heart Failure*, 9(5), p. 241-250<sup>23</sup>, p. 249<sup>24</sup>
- Zhang, Z., Lu, B., Sheng, X., & Jin, N. (2011). Accuracy of stroke volume variation in predicting fluid responsiveness: a systematic review and meta-analysis. *Journal of anesthesia*, 25(6), 904-916.
- Zöllner, C., Haller, M., Weis, M., Mörstedt, K., Lamm, P., Kilger, E., & Goetz, A. E. (2000). Beat-to-beat measurement of cardiac output by intravascular pulse contour analysis: a prospective criterion standard study in patients after cardiac surgery. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*, 14(2), 125-129.

## 8 Danksagung

Hiermit möchte ich mich bei den folgenden Personen ganz besonders bedanken:

1. Herrn Prof. Dr. W. Huber für seine stetige Unterstützung, sowie die sorgfältige Betreuung während der unterschiedlichen Phasen der Erarbeitung der Dissertation. Ohne seine Unterstützung und Anregungen wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen. Zudem möchte ich mich für seinen Themenvorschlag bedanken.
2. Meiner lieben Familie, die mich immer unterstützt hat und mir bei der „Feinarbeit“ geholfen hat. Euer Rückhalt und eure Hilfe haben mir immer wieder die Kraft gegeben weiter zu machen. Danke nicht nur für die Unterstützung zur Erarbeitung dieser Dissertation, sondern auch insbesondere für die Unterstützung während meines gesamten Medizinstudiums und auch darüber hinaus.
3. Meiner liebsten Christine, die mich insbesondere während der Phase des Schreibens unterstützt und streckenweise hat „ertragen“ müssen.
4. Dem gesamten Pflege- und Ärzte-Team der ehemaligen Station 2/11, die mir die Datenerhebung auch während der Nacht erleichtert haben und immer hilfsbereit waren.