



TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Fakultät für Medizin

Vergleich verschiedener, unterschiedlich invasiver Verfahren  
zum Monitoring der Hämodynamik kritisch kranker Patienten

Joseph Maximilian Esser

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

Vorsitz: apl. Prof. Dr. Bernhard Haslinger

Prüfer\*innen der Dissertation:

1. Priv. – Doz. Dr. Tobias Lahmer
2. Priv. -Doz. Dr. Stefanie Pilge

Die Dissertation wurde am 17.03.2022 bei der Technischen Universität  
München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 09.08.2022  
angenommen.

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis .....	4
1. Einleitung.....	7
1.1. Herzzeitvolumen und Blutdruck beim Gesunden .....	7
1.1.1. Das Herzzeitvolumen beim Gesunden .....	7
1.1.2. Der Blutdruck beim Gesunden .....	10
1.2. Herzzeitvolumen und Blutdruck im Schock.....	12
1.2.1. Der hypovolämische Schock.....	12
1.2.2. Der kardiogene Schock.....	14
1.2.3. Der obstruktive Schock.....	15
1.2.4. Der distributive Schock.....	17
1.3. Das Monitoring von Herzzeitvolumen und Blutdruck.....	19
2. Fragestellung .....	22
3. Material und Methoden .....	24
3.1. Studienart.....	24
3.2. Einschlußkriterien.....	25
3.3. Ausschlusskriterien.....	25
3.4. Ethikvotum .....	25
3.5. Studienablauf .....	25
3.6. Verwendete Monitoringsysteme .....	29
3.6.1. Die transkardiopulmonale Thermodilution.....	29
3.6.2. Die Pulskonturanalyse .....	34
3.6.3. Das ClearSight-System .....	47
3.6.4. Thermofocus.....	48
3.6.5. Prognostische Scores.....	49
3.7. Patienten .....	51
3.8. Statistische Auswertung .....	51
3.8.1. Statistische Auswertung der Messsysteme des Herzindex .....	52
3.8.2. Statistische Auswertung des mittleren arteriellen Blutdrucks des ClearSight-Systems.....	55
3.8.3. Statistische Auswertung der aus Daten des FloTrac- und ClearSight-Systems berechneten Cardiac Power Indices .....	56
4. Ergebnisse.....	57
4.1. Herzindices .....	57
4.1.1. Deskriptive Analyse .....	57
4.1.2. Vergleich des Herzindex der kalibrierten Pulskonturanalyse (CI_PC) des PiCCO-Monitors mit dem Herzindex der Transkardiopulmonalen Thermodilution (CI_TD).....	59

4.1.3. Vergleich des Herzindex der unkalibrierten Pulskonturanalyse (CI_FT) des Flotrac-Systems mit dem Herzindex der Transkardiopulmonalen Thermodilution (CI_TD).....	64
4.1.4. Vergleich des Herzindex der Fingerplethysmographie (CI_CS) des Clearight-Systems mit dem Herzindex der Transkardiopulmonalen Thermodilution (CI_TD).....	68
4.1.5. Berechnung des aus biometrischen Daten und Oberflächentemperaturen sowie noninvasiv zu erhebender Vitalparameter berechneten Herzindex (CI_Bio_Temp_PP_HR <sub>h</sub> ) und Vergleich des selbigen mit dem Herzindex der transkardiopulmonalen Thermodilution (CI_TD) .....	72
4.1.6. Vergleich der Kombination des noninvasiven Schätzers des Herzindex (CI_Bio_Temp_PP_HR <sub>h</sub> ) mit dem kommerziellen Flotrac Systems (CI_FT), mit dem Herzindex der Transkardiopulmonalen Thermodilution (CI_TD).....	86
4.1.7. Vergleich der Kombination des noninvasiven Schätzers des Herzindex (CI_Bio_Temp_PP_HR <sub>h</sub> ) mit dem kommerziellen Clearight Systems (CI_CS), mit dem Herzindex der Transkardiopulmonalen Thermodilution (CI_TD) .....	91
4.2. Vergleich des noninvasiv gemessenen mittleren arteriellen Perfusionsdruckes des Clearight-Systems (MAP_CS) mit dem invasiv gemessenen arteriellen Perfusionsdruck (MAP_Monitor) .....	96
4.2.1. Deskriptive Analyse des Patientenkollektivs .....	96
4.2.3. Korrelationen von MAP_CS mit MAP_Monitor .....	98
4.2.4. Accuracy und Precision im Bland-Altman Plot für MAP_CS mit MAP_Monitor.....	98
4.2.5. Trendanalysefähigkeit des MAP_CS gemessen am MAP_Monitor .....	99
4.2.6. Fähigkeit des MAP_CS kritische Blutdruckbereiche zu erkennen .....	100
4.2.7. Error Grid Analyse für MAP_CS .....	100
4.3. Berechnung der Cardiac Power Indizes aus gemessenen Werten von Flotrac (CPI_FT) und Clearight (CPI_CS) und Vergleich dieser mit dem berechneten Cardiac Power Index der Transkardiopulmonalen Thermodilution (CPI_TD) .....	101
4.3.1. Deskriptive Analyse der Daten .....	102
4.3.2. Korrelation von CPI_FT und CPI_CS mit CPI_TD .....	102
4.3.3. Accuracy und Precision von CPI_FT und CPI_CS mit CPI_TD im Bland Altmann Plot.....	103
4.3.4. Trendanalysefähigkeit im Vier Quadranten Plot von CPI_FT und CPI_CS gemessen am CPI_TD .....	105
4.3.5. Fähigkeit von CPI_FT und CPI_CS den kritischen Bereich von CPI_TD ( $CPI_{TD} < 0,4 \text{ W/m}^2$ ) zu erkennen.....	108
5. Diskussion.....	110
5.1. Evaluation der Messsysteme zum Monitoring des Herzindex .....	110
5.1.1. Die kalibrierte Pulskonturanalyse der Firma Pulsion (CI_PC).....	111
5.1.2. Die unkalibrierte Pulskonturanalyse des Flotrac-Systems (CI_FT).....	112
5.1.3. Das noninvasive Clearight-System (CI_CS).....	113
5.1.4. Der noninvasive Schätzer des Herzindex (CI_Bio_Temp_PP_HR <sub>h</sub> ).....	114
5.1.5. Die Kombination des Schätzers (CI_Bio_Temp_PP_HR <sub>h</sub> ) mit dem Flotrac-System (CI_FT) .....	115

5.1.6. Die Kombination des Schätzers (CI_Bio_Temp_PP_HR <sub>h</sub> ) mit dem ClearSight-System (CI_CS)	115
5.1.7. Zusammenfassung Evaluation der unterschiedlich invasiven Systeme zur Erfassung des Herzindex	116
5.2. Evaluation des ClearSight-Systems zur Messung des mittleren arteriellen Perfusionsdruckes (MAP_CS)	117
5.3. Evaluation der berechneten Cardiac Power Indices (CPI_FT und CPI_CS)	118
6. Zusammenfassung	120
7. Limitationen der Studie	121
Literaturverzeichnis	122
Abbildungsverzeichnis	132
Tabellenverzeichnis	135
Anhang	136
Danksagung	140

## Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
AA	Absolute Arrhythmie
$A_{syst}$	Fläche unter dem systolischen Anteil der arteriellen Blutdruckkurve
ANOVA	Analysis of Variance, Varianzanalyse
AO	Aortenklappe
APACHE II	Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II
BGA	Blutgasanalyse
C	Compliance
CI	Cardiac Index, Herzindex
CI_TD	Cardiac Index Thermodilution
CI_PC	Cardiac Index Pulskonturanalyse (Pulsion)
CI_FT	Cardiac Index Flotrac
CI_CS	Cardiac Index Clearsight
CI_Bio_Temp	Cardiac Index Biometrie Oberflächentemperaturen
CI_Bio_Temp_PP_HR <sub>h</sub>	Cardiac Index Biometrie Oberflächentemperaturen Pulse-Pressure Herzrhythmus
CI_Temp	Cardiac Index Oberflächentemperaturen
CO	Cardiac Output, Herzzeitvolumen
COLD	Circulation Oxygenation Lung Water (Liver Function) Diagnosis
CPI	Cardiac Power Index
CPI_TD	Cardiac Power Index berechnet mit Hilfe des CI_TD und MAP_Monitor
CPI_CS	Cardiac Power Index berechnet aus CI_CS und MAP_CS
CPI_FT	Cardiac Power Index berechnet aus CI_FT und MAP_Monitor
CPO	Cardiac Power Output
CPTG	Core peripheral temperature gradient
DK	Druckkontrolliert
DO <sub>2</sub>	Sauerstoffangebot
DSt	Downslopetime

DU	Druckunterstützt
ELWV	Extravaskuläres Lungenwasser
ELWI	Extravaskuläres Lungenwasser Index
EKG	Elektrokardiogramm
GCS	Glasgow Coma Scale
GEDV	Globales Enddiastolisches Volumen
GEDVI	Globales Enddiastolisches Volumen Index
ICG	Indocyaninogrün
ITBV	Intrathorakales Blutvolumen
ITTV	Intrathorakales Thermovolumen
HF	Herzfrequenz
HRS-Sensor	Heart Rate Sensor des ClearSight-Systems
HZV	Herzzeitvolumen
L	Liter
LA	Linkes Atrium
LoA	Limits of Agreement
LV	Linker Ventrikel
MAP	Mittlerer arterieller Perfusionsdruck, mittlerer arterieller Blutdruck
MAP_CS	Mittlerer arterieller Blutdruck, gemessen mit dem ClearSight-System
MAP_Monitor	Mittlerer arterieller Blutdruck, arteriell gemessen durch den Patientenmonitor
MCFP	Mean circulatory filling pressure
MSFP	Mean systemic filling pressure
MTt	Mean Transit time
PAK	Pulmonalarterienkatheter
PBV	Pulmonales Blutvolumen
PTV	Pulmonales Thermovolumen
PiCCO	Pulse Contour intermittent Cardiac Output
PE	Percentage Error, Prozentualer Fehler

PP	Pulse Pressure, Pulsdruck
PPV	Pulse Pressure Variation
pSaO <sub>2</sub>	Peripher gemessene Sauerstoffsättigung
RA	Rechtes Atrium
ROC-Analyse	Receiver operating characteristic curve
$RR_{syst}$	Systolischer Blutdruck
$RR_{diast}$	Diastolischer Blutdruck
RV	Rechter Ventrikel
SAPS II	Simplified Acute Physiology Score II
SA	Spontanatmend
SD	Standard deviation, Standardabweichung
SM	Schrittmacherrhythmus
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
SR	Sinusrhythmus
SV	Schlagvolumen
SVI	Schlagvolumenindex
SVV	Schlagvolumenvariation
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TPTD	Transkardiopulmonale Thermodilution
TTE	Transthorakale Echokardiographie
TISS-28	Therapeutic Intervention Scoring System
V.	Vena
$Z_{Aorta}$	Impedanz der Aorta
ZVD	Zentralvenöser Druck
ZVK	Zentralvenöser Katheter

# 1. Einleitung

## 1.1. Herzzeitvolumen und Blutdruck beim Gesunden

### 1.1.1. Das Herzzeitvolumen beim Gesunden

Eine der Hauptaufgaben des Blutkreislaufes ist es, dem Körper Sauerstoff sowie Nährstoffe zur Verfügung zu stellen und Stoffwechselprodukte abzutransportieren. Diese Funktionen hängen vor allem vom Herzzeitvolumen ab, also demjenigen Volumen, welches das Herz in einer bestimmten Zeit durch das Kreislaufsystem pumpt. Abhängig davon berechnet sich das Sauerstoffangebot des Körpers nach der Formel:

$$DO_2 = HZV \left[ \frac{l}{min} \right] * \{ pSaO_2 [\%] * 1,34 \left[ \frac{ml}{g} \right] * Hb \left[ \frac{g}{dl} \right] + p_aO_2 [mmHg] * 0,0031 \left[ \frac{ml}{mmHg * dl} \right] \} \quad [1]$$

(Dell'Anna et al., 2019)

Mit:

- $DO_2$  = Sauerstoffangebot
- $pSaO_2$  = periphere arterielle Sauerstoffsättigung
- 1,34 = „Hüfner-Zahl“, die Menge an Sauerstoff, die ein Gramm Hämoglobin binden kann
- $Hb$  = Hämoglobinwert des Blutes
- $HZV$  = Herzzeitvolumen
- $p_aO_2$  = arteriell gemessener Partialdruck des Sauerstoffs
- 0,0031 = „Bunsen-Löslichkeitskoeffizient“, Menge des bei einem bestimmten Druck im Blut gelösten Sauerstoffs

Das Herzzeitvolumen ist elementar, um den Sauerstoffbedarf des Organismus zu decken. Es berechnet sich aus dem Produkt von Herzfrequenz [Schläge pro Minute] und Schlagvolumen [ml]:

$$HZV \left[ \frac{l}{min} \right] = SV [ml] * HF \left[ \frac{1}{min} \right] \quad [2]$$

Häufig wird es, so auch in dieser Arbeit, indiziert auf die Körperoberfläche als Herzindex  $[L * \left( \frac{min}{m^2} \right)^{-1}]$  angegeben. (Dell'Anna et al., 2019)

Die Herzfrequenz ist abhängig von der Frequenz, mit der die Schrittmacherzellen spontan depolarisieren. Dies wird durch verschiedenste Wege gesteuert, um dem Körper die Möglichkeit zu geben, auf einen erhöhten  $O_2$ -Bedarf (z. B. bei körperlicher Arbeit) zu reagieren. (Magder, 2012b)



Das Schlagvolumen wird von den drei zentralen Kreislaufdeterminanten Vorlast, Nachlast und Kontraktilität beeinflusst, wobei Ersteres sehr stark vom venösen Rückstrom abhängt (Vincent, 2008).

Das Blutvolumen des Körpers teilt sich auf in einen aktivierten und einen ruhenden Teil. Der aktivierte, am Kreislauf beteiligte Teil macht in der Regel 30 % des gesamten Blutvolumens aus. Beide Teile zusammen würden im Ruhezustand im Gefäßsystem einen bestimmten Druck erzeugen, den mittleren Kreislauffüllungsdruck („Mean Circulatory Filling Pressure“, MCFP). (Guyton, 1955) Dies liegt daran, dass durch die Dehnung des Gefäßsystems eine Spannung entsteht und somit eine Kraft auf das Blutvolumen wirkt, wodurch Druck entsteht. Aufgrund unterschiedlicher Compliance der verschiedenen Gefäßabschnitte sammelt sich das Blutvolumen zum großen Teil in den sogenannten Kapazitätsgefäßen. Der durch dieses Volumen erzeugte Druck in den Kapazitätsgefäßen heißt mittlerer systemischer Füllungsdruck („Mean Systemic Filling Pressure“, MSFP). Dieser Druck (MSFP) erzeugt in der Vorhofdiastole, wenn der rechtsatriale Druck durch Verlagerung der Ventilebene Richtung Herzspitze abfällt, einen Druckgradienten zum Vorhof hin und diesem folgend einen Fluss. Dieser Fluss von den systemischen Venen hin zum rechten Atrium ist der venöse Rückstrom (s. Abb. 1). (Magder, 2012a, 2016, 2017)

Je nach Größe des venösen Rückstroms resultiert ein unterschiedlich großes enddiastolisches Ventrikelvolumen. Dies bedingt eine unterschiedlich starke Dehnung des Ventrikelmyokards und somit der einzelnen Myozyten, was einer höheren oder niedrigeren Vorlast entspricht. Das enddiastolische Ventrikelvolumen ist somit ein indirektes Maß für die Vorlast. (Magder, 2012b)

Eine stärkere Vordehnung von Muskelfasern führt bis zu einem gewissen Punkt zu einer Erhöhung der Kraft, ab einer zu starken Vordehnung jedoch zu einer Abnahme (Frank, 1895).

Die Übertragung dieser von Otto Frank am isolierten Froschmuskel gewonnenen Erkenntnis auf den Blutkreislauf erfolgte durch Ernst Starling:

Das gesunde Herz reagiert somit auf eine steigende Vorlast, als Folge eines erhöhten venösen Rückstroms, bis zu einem gewissen Punkt mit einer erhöhten Pumpleistung. Umgekehrt sinkt bei geringerer Vorlast, als Folge eines verminderten venösen Rückstroms, die Kraft mit der sich die Myozyten kontrahieren und folglich das Schlagvolumen mit einer konsekutiven Verminderung des Herzzeitvolumens („Frank-Starling Mechanismus“). (Starling, 1918)

Die nächste Variable mit Einfluss auf das Herzzeitvolumen ist, nach dem venösen Rückstrom und der Vorlast, die Kontraktilität der einzelnen Myozyten und folglich des gesamten Herzmuskels. Die Kontraktilität ist definiert als die Fähigkeit des Herzmuskels, sich zu verkürzen. Sie hängt eng zusammen mit der Kraft, mit der das Herz das Schlagvolumen (SV) in die Aorta auswirft. Eine erhöhte

Kontraktilität führt zu einem erhöhten enddiastolischen Volumen bei gleichzeitig erniedrigten endsystolischen Volumen. Die Erniedrigung des endsystolischen Volumens hat jedoch einen geringen Einfluss auf die Erhöhung des Schlagvolumens als der Frank-Starling Mechanismus oder die Erhöhung des enddiastolischen Volumens. (Magder, 2012b)

Das Schlagvolumen wird vom Herzen gegen den Widerstand der arteriellen Gefäße ausgeworfen. Eine Widerstandsveränderung bedeutet somit eine Nachlastsenkung oder -steigerung. Bei gleichbleibender Kontraktilität kann das Schlagvolumen somit schneller (bei Nachlastsenkung) oder nur teilweise (bei Nachlaststeigerung) ausgeworfen werden. Bei gleichbleibender Kontraktilität kann somit eine Nachlaststeigerung zur Reduktion des Schlagvolumens und somit zur Reduktion des Herzzeitvolumens führen. (Magder, 2016)

Das vom Herzen in die Aorta ausgeworfene Blut dehnt diese sowie die abgängigen großen Gefäße. Hierdurch wird ein Teil des ausgeworfenen Schlagvolumens für die Dauer der Systole gespeichert („Windkesselfunktion“). Die Dehnung der Aorta bedingt einen Druckgradienten von der Aorta in Richtung der Venen, entlang dessen in der Diastole das Blut strömt. (Ehmke Heimo, 2010)

In den Kapazitätsgefäßen hingegen verursachen Volumenveränderungen aufgrund des pulsatilem Strömungsprofils des Blutes beziehungsweise Veränderungen im Herzzeitvolumen aufgrund der großen Compliance dieses Bereichs des Gefäßsystems keine relevante Änderung des Druckes (Magder & Varennes, 1998).

Sobald der rechtsatriale Druck in der Ventrikelsystole wieder unter den mittleren systemischen Füllungsdruck der Kapazitätsgefäße fällt, strömt das Blut wieder in den rechten Vorhof (Guyton, 1955). (Magder, 2012a)

Die Interaktion der verschiedenen Einflussgrößen auf den Blutkreislauf (venöser Rückstrom, Vorlast, Kontraktilität und Nachlast) unterliegt wichtigen Limitationen. Wenn der Druck innerhalb der Venen zu stark abfällt, kollabieren diese und limitieren den venösen Rückstrom („closing pressure“, „vascular waterfall“), was wiederum zu einer Abnahme der Vorlast und konsekutiv zu einer Limitierung des Herzzeitvolumens führt (Magder, 2016, 2017; Permutt & Riley, 1963).

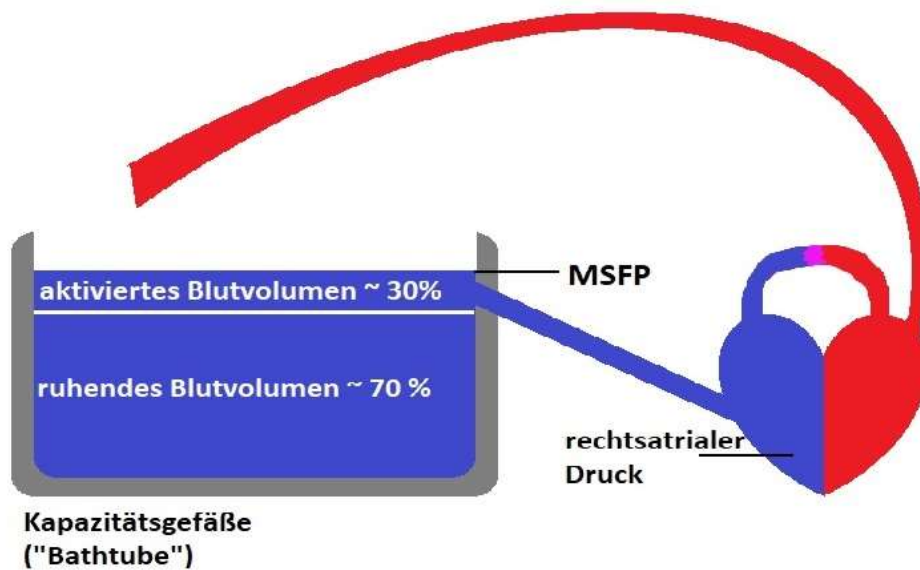


Abbildung 1, Nur ein kleiner Teil des gesamten Blutvolumens nimmt als „aktiviertes Blutvolumen“ am Blutkreislauf teil. Der Rest ist als „ruhendes Blutvolumen“ in den Kapazitätsgefäßen gespeichert. Der pulsatile Auswurf des Schlagvolumens in das arterielle System ändert aufgrund der großen Compliance der Kapazitätsgefäße nichts am dort herrschenden mean systemic filling pressure (MSFP). (Magder, 2012a, 2016, 2017)

### 1.1.2. Der Blutdruck beim Gesunden

Der Druck im Gefäßsystem wird durch kinetische, elastische und potenzielle Energie determiniert.

Die kinetische Komponente des arteriellen Blutdrucks entsteht dadurch, dass das Herz das konstante Blutvolumen gegen den Widerstand des Gefäßsystems pumpt.

Das Gefäßsystem bedingt durch seine Elastizität die elastische Komponente des Blutdruckes. Durch den zyklischen Auswurf des Schlagvolumens in die Aorta und den ebenfalls zyklischen Abfluss des in der Aorta gespeicherten Blutvolumens in der Systole („Windkesseneffekt“) entsteht der pulsatile Charakter.

Eine weitere wichtige Komponente ist die Schwerkraft. Diese hat bei flach auf dem Rücken liegenden Patienten nur wenig Einfluss, beim stehenden Patienten dafür umso mehr, da der durch sie generierte hydrostatische Druck teils bis zu 75 % des Normalwertes ausmacht. Da eine sich im Messsystem befindende Flüssigkeit ebenfalls hydrostatischen Druck generiert, ist auch die Auswahl der Höhe des Druckabnehmers relevant, da ansonsten ein Höhenunterschied zwischen diesem und der zu überwachenden Ebene, das Messergebnis beeinflusst (s. Abb. 2). Als Referenzpunkt gilt die Höhe des rechten Vorhofs, beziehungsweise näherungsweise 5 cm unterhalb des Sternalen Winkels. Dies gilt bis zu einer Oberkörperhochlagerung von circa 60°. (Magder, 2012b, 2014, 2018)

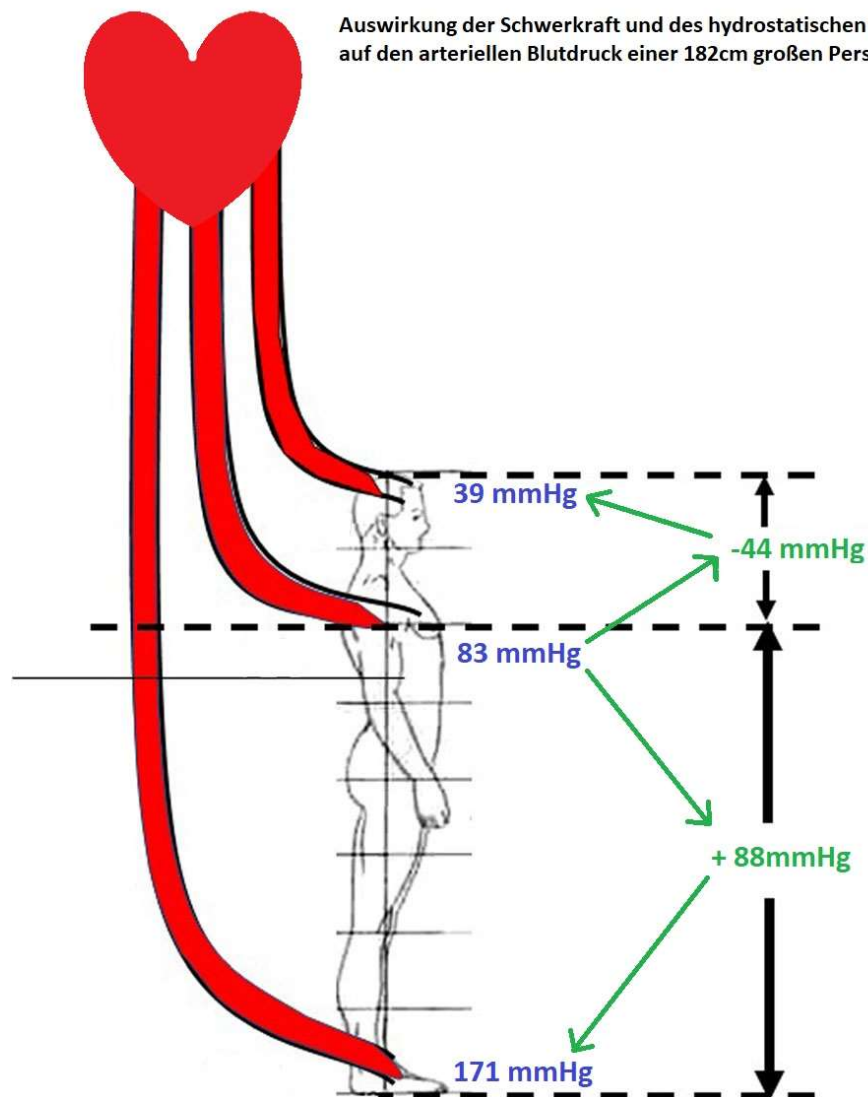


Abbildung 2, Der Einfluss des hydrostatischen Druckes auf den Blutdruck nach (Magder, 2018)

Der im Verhältnis zum venösen System hohe arterielle Blutdruck ist, wie das Gegenbeispiel des Lungenkreislaufs zeigt, nicht notwendig, um einen Blutfluss zu ermöglichen. Vielmehr ermöglicht er dem Körper, durch selektive Dilatation von Blutgefäßen, in bestimmten Gebieten den Blutfluss unterschiedlich stark zu erhöhen. Der Blutdruck ist also Grundvoraussetzung für eine gezielte Regelung der Durchblutung einzelner Organe gesteuert durch lokale Mediatoren. Somit kann der Körper regulieren, welchem Organ welcher Prozentsatz des Herzzeitvolumens zu Teil wird.

Bei einem Blutdruck, welcher nur etwas über dem Druck im venösen System liegen würde, wäre dies nur über eine Vasokonstriktion in den nicht stärker zu durchblutenden Bereichen möglich. Dies würde im Gegensatz zur einfachen Steuerung über lokale metabolische Mechanismen eine zentralnervöse Verschaltung notwendig machen (Magder, 2014, 2018).

## 1.2. Herzzeitvolumen und Blutdruck im Schock

Schock ist eine lebensbedrohliche, generalisierte Form des Kreislaufversagens mit unzureichender Sauerstoffversorgung der Zellen. Dieses Kreislaufversagen resultiert i. d. R. aus einem der vier folgenden Pathologien (Häufigkeitsverteilung s. Abb. 3), von denen drei eine hypodynamie Kreislaufsituation und eine hyperdynamie Kreislaufsituation darstellen (Hinshaw & Cox, 1972; Vincent & Backer, 2013):

- Hypovolämischer Schock
- Kardiogener Schock
- Obstruktiver Schock
- Distributiver Schock



Abbildung 3, Häufigkeitsverteilung der Schockarten, nach (Vincent und Backer 2013)

Die Diagnose des Schocks basiert auf den Zeichen einer inadäquaten Durchblutung, primär der folgenden drei Organe: Haut, Niere und Gehirn (Vincent & Backer, 2013).

Nach anfänglicher Kompensation mit (noch) adäquatem Blutdruck, jedoch bereits bestehender Hypoxie auf zellulärer Ebene, beginnt die dekompenzierte Phase des Schockgeschehens. Diese ist gekennzeichnet durch Hypotension, welche aufgrund ihres erst späten Auftretens mittlerweile nicht mehr Teil der Schockdefinition ist. (Cecconi et al., 2014)

### 1.2.1. Der hypovolämische Schock

Beim hypovolämischen Schock kommt es durch Verlust intravasalen Volumens nach extravasal zur Reduktion des Blutvolumens (Lier et al., 2018; Link & Böhm, 2020).

Durch Volumenverlust nach extravasal sinkt das Volumen in den Kapazitätsgefäßen ab (s. Abb. 4). Ab dem Zeitpunkt, ab dem dies nicht mehr durch Rekrutierung des ruhenden Blutvolumens ausgeglichen werden kann, sinkt der MSFP ab. (Henderson et al., 2010) Dies führt zu einer Reduktion des venösen Rückstroms mit folgender Reduktion der Vorlast. Durch den Frank-Starling Mechanismus kommt es anschließend zu einer Reduktion des Herzzeitvolumens. (Aya H. D. & Cecconi, 2019; Magder, 2012a)

Eine Steigerung der Herzfrequenz kann dies nur bis zu einem gewissen Grad kompensieren, so dass das Herzzeitvolumen und somit das Sauerstoffangebot sinkt. (Link & Böhm, 2020)

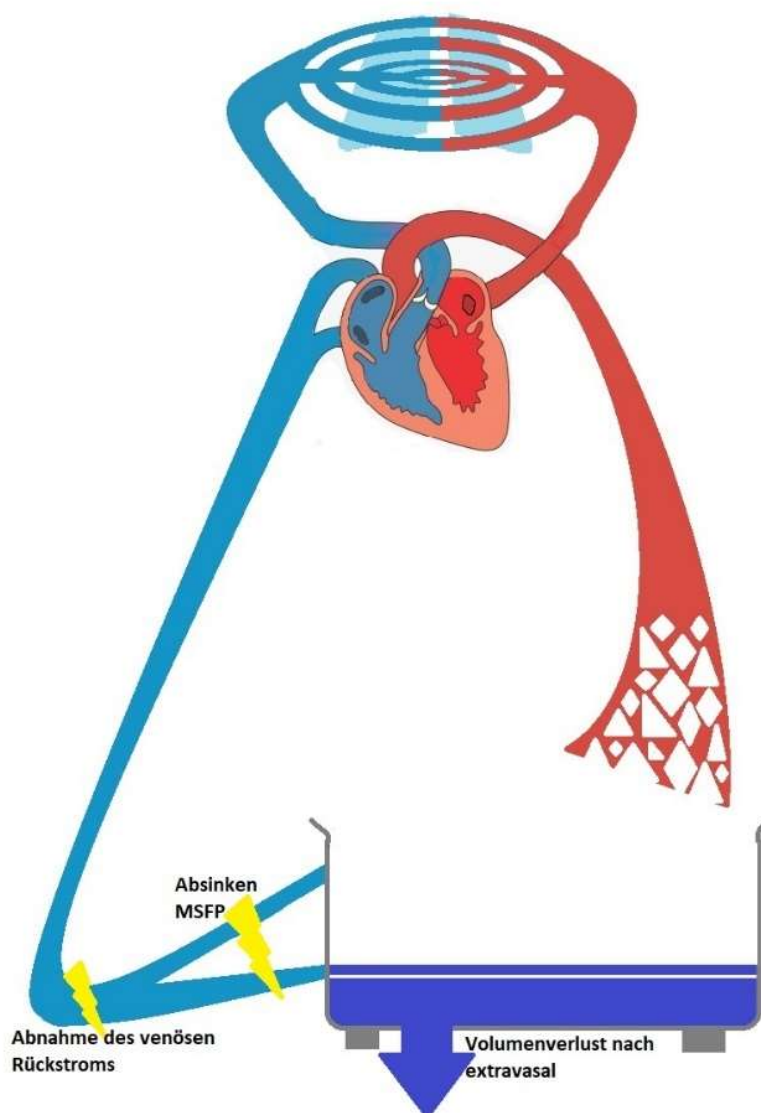


Abbildung 4, Durch einen Volumenverlust nach extravasal kommt es zu einem Absinken des MSFP. Dadurch reduziert sich der Druckgradient zum RA hin und somit der venöse Rückstrom. Die hieraus resultierende verminderte Vorlast bedingt durch den Frank-Starling Mechanismus eine Reduktion des HZV.

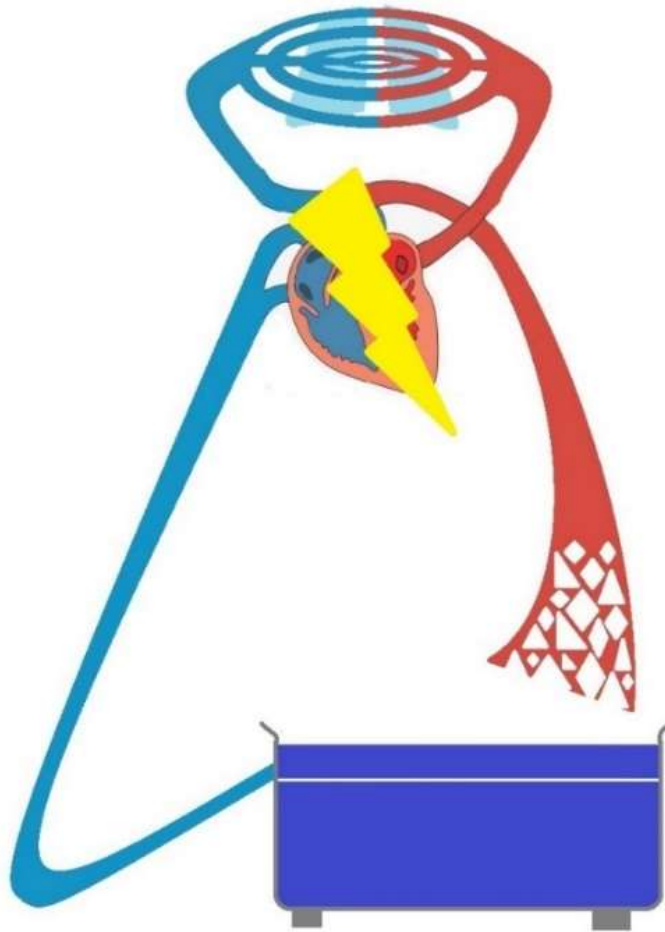
Beim hypovolämischen-hämorrhagischen Schock wird dies durch einen erniedrigten Hämoglobinwert noch aggraviert (Lier et al., 2018).

### 1.2.2. Der kardiogene Schock

Während beim hypovolämischen Schock der venöse Rückstrom zum ansonsten intakten Herzen der limitierende Faktor des Herzzeitvolumens ist, ist beim kardiogenen Schock das Herz selbst geschädigt (s. Abb. 5). Dadurch ist es nicht mehr in der Lage ein ausreichendes Herzzeitvolumen und folglich auch kein ausreichendes Sauerstoffangebot aufrecht zu erhalten. Ursächlich kann eine systolische oder eine diastolische Funktionsstörung der Ventrikel sein. (Thiele et al., 2010)

Verschiedenste Ursachen, allen voran myokardiale Ischämien, können zu einer akuten systolischen Dysfunktion mit verminderter Kontraktilität führen. Dadurch nimmt das Schlagvolumen und folglich auch das Herzzeitvolumen ab. Eine diastolische Störung hingegen führt zu einer verminderten Füllung in der Diastole und somit zu einer Abnahme des Schlagvolumens. Über einen Rückstau des Blutes führt dies zusätzlich zu einer Hypoxie (schlechtere Oxygenierung in der Lunge durch eine aufgrund des Rückstaus verlängerten Diffusionsstrecke), wodurch die Abnahme des Sauerstoffangebot weiter aggraviert wird. Das reduzierte Herzzeitvolumen versucht der Körper über eine Steigerung der Herzfrequenz und periphere Vasokonstriktion zu kompensieren. Es wird der periphere Widerstand erhöht, um auch bei erniedrigtem Herzzeitvolumen einen adäquaten Blutdruck zu generieren und eine Umverteilung des verbleibenden Blutstromes hin zu den lebenswichtigen Organen zu ermöglichen. Beide Kompensationsmechanismen erhöhen jedoch den myokardialen Sauerstoffbedarf. (Reynolds & Hochman, 2008)

Um den (erhöhten) myokardialen Sauerstoffbedarf zu decken, wird eine ausreichende Dauer der Diastole benötigt. Die erhöhte Herzfrequenz bedingt aufgrund der Verkürzung der Diastole eine Verminderung der Koronarperfusion und kann in Kombination mit dem reduzierten Schlagvolumen aufgrund erhöhter Nachlast durch Vasokonstriktion zu einem Circulus Vitiosus führen. (Thiele, 2017; Zilberszac & Heinz, 2020)



*Abbildung 5, Beim kardiogenen Schock ist das Herz selbst geschädigt und kann trotz erhöhter Herzfrequenz die durch Kontraktilitätsverlust bedingte Reduktion des Schlagvolumens nicht kompensieren. Das HZV fällt ab, zusätzlich kann durch eine Verminderung der Durchblutung des Herzmuskels ein Circulus Vitiosus entstehen.*

### 1.2.3. Der obstruktive Schock

Eine Obstruktion des Herz-Kreislaufsystems kann sich durch unterschiedlichste Ursachen manifestieren (s. Abb. 6). Die Obstruktion führt zu Druckänderungen, welche sich wiederum über Flussänderungen auf das Herzzeitvolumen auswirken, beeinflussen also Vor- und Nachlast. Je nach dem kann man somit in Störungen mit fehlender Vorlast (bei gestörter diastolischer Füllung) und Nachlast erhöhungen (und hierfür nicht ausreichende systolische Funktion) unterscheiden. Aus dem jeweils reduzierten Schlagvolumen folgt ein reduziertes Herzzeitvolumen, was über einen reduzierten koronaren Blutfluss, v.a. in Kombination mit einer reflektorisch erhöhten Herzfrequenz, auch Einfluss auf die Kontraktilität haben kann (Pich & Heller, 2015).



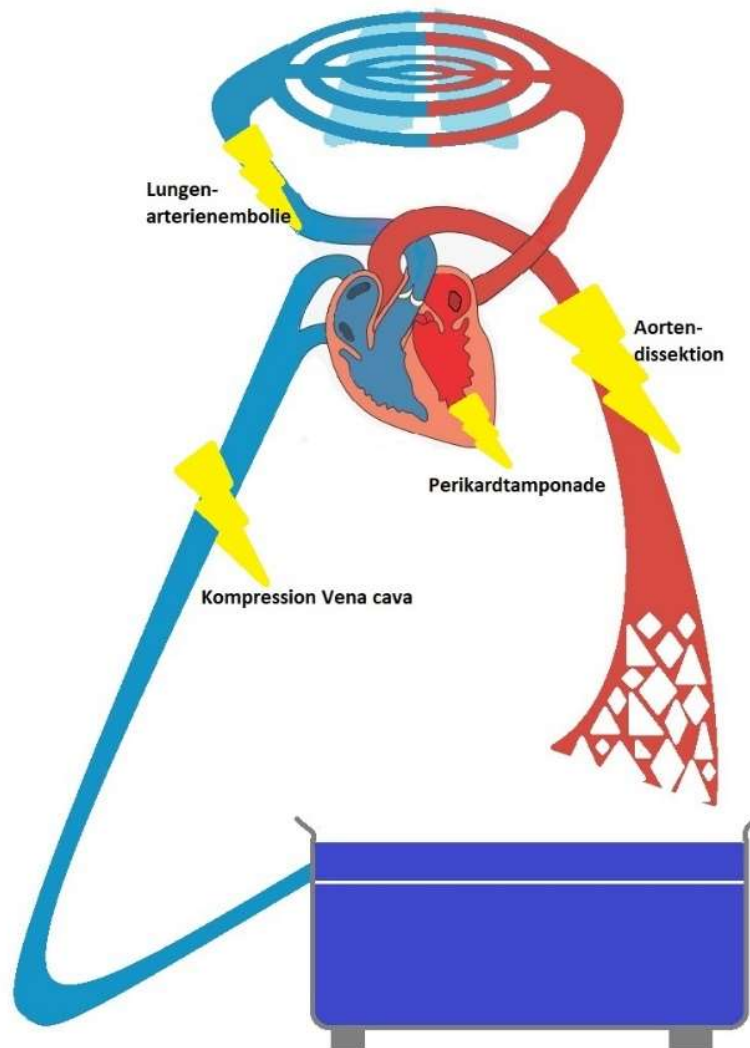


Abbildung 6, Beim obstruktiven Schock führt eine Verlegung der Strombahn zu unzureichender Vorlast und somit zu einer gestörten diastolischen Füllfunktion oder zu einer zu hohen Nachlast und somit zu einer gestörten systolischen Funktion des jeweils rechten oder linken Ventrikels.

Obstruktive Störungen, die zu einer unzureichenden Vorlast führen, sind unter anderem der Spannungspneumothorax, die Herzbeutelamponade oder das Vena-Cava-Kompressionssyndrom. Diese Pathologien haben, wenn man die Auswirkungen auf die Hämodynamik betrachtet, eine sehr ähnliche Pathophysiologie. Als Modell für eine intrathorakale Obstruktion, wie beispielsweise einem Spannungspneumothorax, kann der Valsalva-Pressdruck-Versuch dienen. Durch eine starke intrathorakale Druckerhöhung (auf bis zu 110mmHg, (Baumann & Kurtz, 2010)). Übersteigt der intrathorakale Druck den Mean Systemic Filling Pressure, so dass der venöse Rückstrom aus dem Reservoir („Bathtub“-Modell, nach (Magder, 2016, 2017)) zum rechten Herzen sistiert. Die dadurch

sinkende Vorlast des Herzens resultiert in einer geringeren Auswurfleistung mit konsekutiv vermindertem Herzzeitvolumen. (Pich & Heller, 2015) Interessanterweise erhöht die intrathorakale Drucksteigerung durch „Auspressen“ der Lungengefäße initial die Vorlast des linken Herzens und somit das Schlagvolumen (Speckmann et al., 2019).

Zu den Ursachen eines obstruktiven Schocks aufgrund Nachlasterhöhung zählen beispielsweise die Lungenarterienembolie, das Leriche-Syndrom oder die Aortendissektion. Die Lungenarterienembolie reduziert den zur Verfügung stehenden Gefäßquerschnitt und führt somit zu einer massiven Zunahme des Widerstands in der Lungenstrombahn, was eine Nachlasterhöhung für den hierfür äußerst vulnerablen rechten Ventrikel bedeutet. Bei - noch erhaltenem venösen Rückstrom - mit zunehmender Hypokinesie, dilatiert dieser sogar so weit, dass durch eine Verschiebung des Septums nach links die diastolische Füllung des linken Ventrikels beeinträchtigt ist, welche zusätzlich durch den reduzierten Auswurf des rechten Herzens erschwert wird. Durch die somit sinkende Vorlast des linken Ventrikels reduziert sich das Herzzeitvolumen, was zusammen mit der gesunkenen Sauerstoffsättigung zu einem deutlich sinkenden Sauerstoffangebot führt. Bei einer Aortendissektion und dem Leriche-Syndrom steigt der periphere Widerstand und somit die Nachlast des linken Ventrikels massiv an, so dass das linke Herz kein adäquates Schlagvolumen mehr gegen diesen Widerstand auswerfen kann. Die reflektorischen Kompensationsmechanismen führen in Kombination mit dem erhöhten peripheren Widerstand zu einem initial erhöhten Blutdruck, was jedoch bei einer Aortendissektion deren Progredienz fördert. Bei ausbleibender Kollateralisierung kommt es somit zu einer Reduktion des Schlagvolumens und des Herzzeitvolumens. (Pich & Heller, 2015)

#### 1.2.4. Der distributive Schock

Beim distributiven Schock kommt es zu einer Abnahme des Gefäßtonus (s. Abb. 7). Dadurch nimmt der periphere Widerstand auch in Körperregionen ab, die nicht primär lebensnotwendig sind. Dadurch kommt es zu einer Umverteilung des Herzzeitvolumens, so dass lebenswichtige Organe nicht mehr ausreichend durchblutet werden. Ursächlich hierfür kann eine Rückenmarksverletzung, anaphylaktische Reaktion oder eine Sepsis sein (Cecconi et al., 2014).

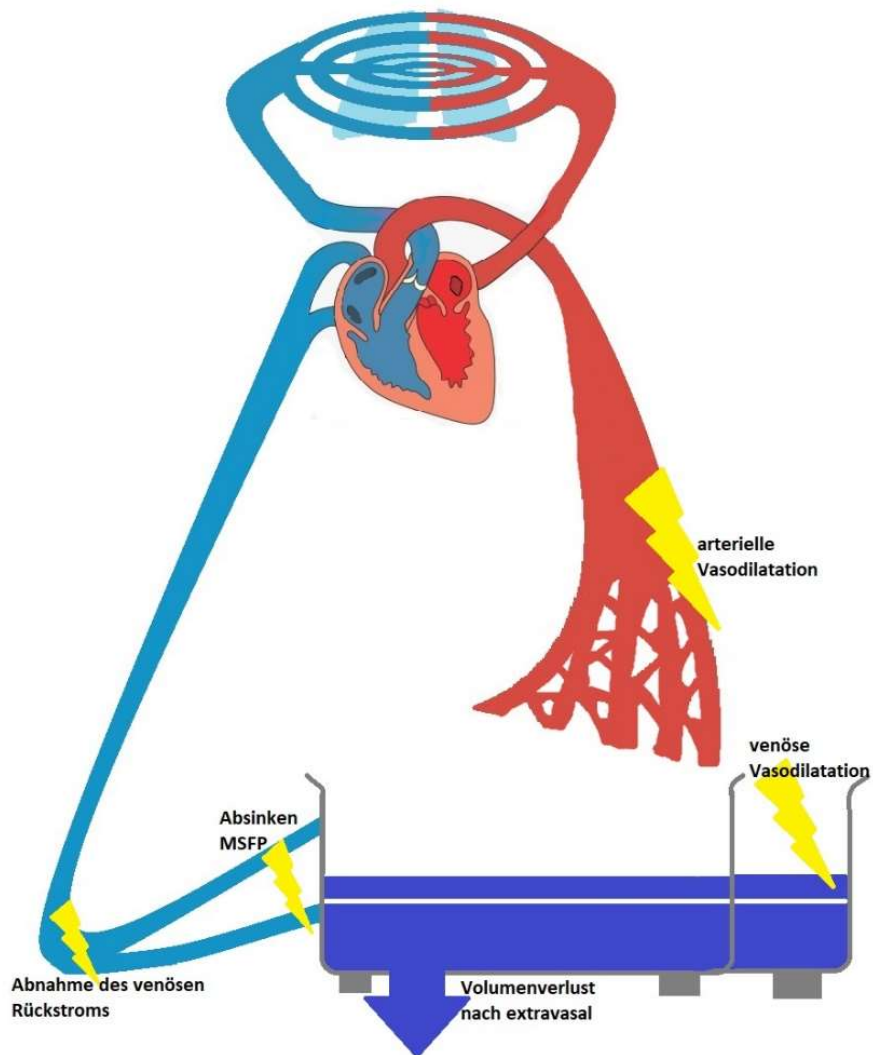


Abbildung 7, Beim distributiven Schock kommt es durch Vasodilatation in den Kapazitätsgefäßen zu einem Abfall des MSFP mit Reduktion des venösen Rückstroms. Eine arterielle Vasodilatation führt zu einer Minderdurchblutung lebenswichtiger Organe. Begleitende Volumenverluste nach extravasal aggravieren die Situation oft.

Beim spinalen Schock kommt es je nach Höhe der Verletzung zu einem Ausfall des sympathischen Einflusses auf den Gefäßtonus, so dass sich diese venösen Gefäße erweitern, der MSFP und somit auch der venöse Rückstrom abnimmt. Die konsekutive Abnahme des Schlagvolumens kann aufgrund fehlender sympathischer Innervation des Herzens nun nicht durch eine Steigerung der Herzfrequenz ausgeglichen werden. Der fehlende sympathische Einfluss auf die arteriellen Gefäße führt über eine Vasodilatation zu einer Abnahme des peripheren Widerstandes. Dies führt zu einer Abnahme des arteriellen Blutdruckes und zu einer Verteilungsstörung des Herzzeitvolumens, da durch die fehlende Vasokonstriktion das verbleibende Blutvolumen nicht mehr in ausreichendem Maße zu den lebenswichtigen Organen gelenkt werden kann. (Rand et al., 2016)

Bei einem distributiven Schock hervorgerufen durch eine anaphylaktische Reaktion oder ein septisches Geschehen, kommt es bezogen auf das kardiovaskuläre System aufgrund Mediatorenfreisetzung zu einer Permeabilitätsstörung im Gefäßsystem, sowie einer Vasodilatation. Die Permeabilitätsstörung führt zu einer Abnahme des absoluten Blutvolumen, die Vasodilatation der Kapazitätsgefäße zu einer zusätzlichen Abnahme des zirkulierenden Blutvolumens. Hierdurch sinkt der MSFP und somit der venöse Rückstrom, das Schlagvolumen nimmt ab (Henderson et al., 2010). Die Vasodilatation im arteriellen Gefäßsystem führt zu einer Nachlastsenkung, ebenfalls kommt es zu einer Umverteilung des Herzzeitvolumens weg von den lebensnotwendigen Organen (Magder, 2014). Der Körper versucht dies durch eine Steigerung der Herzfrequenz auszugleichen. (Kunzel et al., 2020; Link & Böhm, 2020)

Beim septischen Schock kann der Körper das Herzzeitvolumen anfangs in der Regel stark erhöhen („hyperdynamie Phase“). Durch Kompensationsmechanismen wird versucht, den (relativen) Volumenmangel, sowie die durch Erhöhung des Stoffwechsels aufgrund der Entzündungsreaktion hervorgerufene Gewebshypoxie auszugleichen (Link & Böhm, 2020). Im Verlauf kommt es jedoch durch Schädigung des Herzmuskels und zunehmendem Volumenmangel zu einer Abnahme des Herzzeitvolumens.

### 1.3. Das Monitoring von Herzzeitvolumen und Blutdruck

Der Blutkreislauf des Menschen stellt die Versorgung des Körpers mit lebenswichtigen Substraten sicher. Das wichtigste unter diesen ist Sauerstoff. Das Sauerstoffangebot ( $DO_2$ ) wird zum weit überwiegenden Teil determiniert durch das Produkt aus Sauerstoffsättigung, dem Hämoglobingehalt des Blutes und dem Herzzeitvolumen. (Dell'Anna et al., 2019)(Siehe 1.1.1.)

Sauerstoffsättigung und der Hämoglobingehalt können zu einem bestimmten Zeitpunkt in der arteriellen Blutgasanalyse bestimmt werden (Ney & Reuter, 2018). Regelhaft wird die periphere Sauerstoffsättigung kontinuierliche im Rahmen des Basismonitorings erfasst (ASA, 2015; DGAI und BDA, 2013). Mittlerweile lässt sich auch der Hämoglobingehalt des Blutes kontinuierlich und noninvasiv mittels Pulsoxymetrie erfassen (Suehiro, Joosten et al., 2015).

Das Herzzeitvolumen wird im Rahmen des Basismonitorings über seine Surrogatparameter Blutdruck und Herzfrequenz abgeschätzt oder als Momentaufnahme mittels transthorakaler Echokardiographie bestimmt. Desto morbider Patienten sind, desto mehr sind die unterschiedlichen Messgrößen einer - mitunter starken, sich innerhalb von Sekunden bis Minuten ändernden - Dynamik unterworfen. (Vincent et al., 2015)

Die einzigen im Basismonitoring, bestehend aus intervallweise gemessenem non-invasiven Blutdruck, 3-Kanal-Elektrokardiographie und peripherer arterieller Sauerstoffsättigung, kontinuierlich erfassten Größen sind Herzfrequenz, gemessen über die EKG-Ableitungen, sowie die periphere Sauerstoffsättigung und die Pulsfrequenz (DGAI und BDA, 2013).

Dieses Basismonitoring wird im klinischen Alltag bei Notwendigkeit in der Regel als Erstes durch eine blutige Blutdruckmessung ergänzt, welche eine kontinuierliche Blutdruckbeobachtung als Surrogat für eine adäquate Kreislauffunktion erlaubt. Sie ermöglicht regelmäßige Blutgasanalysen zur Bestimmung des Hämoglobingehaltes, der Oxygenierung und des Lactatwertes zur Abschätzung eines Sauerstoffschuld auf zellulärer Ebene (Ney & Reuter, 2018). Die arterielle Blutdruckmessung ist aufgrund der ihrer semi-Invasivität geschuldeten Komplikationspotentials zumeist Funktionsbereichen wie Anästhesie, Notaufnahmen oder Stationen, welche mindestens Intermediate-Care Standard erfüllen, vorbehalten. Dies führte zur Entwicklung non-invasiver, kontinuierlicher Blutdruckmessverfahren wie Applanationstonometrie und Fingerplethysmographie, welche jedoch im Gegensatz zur blutigen Messung keine Möglichkeit der Entnahme einer Blutgasanalyseprobe ermöglichen (Ameloot et al., 2015; Teboul et al., 2016).

Ein Monitoringverfahren sollte idealerweise nicht nur zur Überwachung dienen, sondern auch Therapieentscheidungen, z.B. in Bezug auf eine mögliche Volumentherapie, erleichtern (Takala, 2019). Teilweise können sie dadurch helfen, Vasopressoren einzusparen (Goepfert et al., 2007) oder kann insbesondere bei Patienten im septischen Schock für das Outcome relevant sein (Rivers et al., 2001).

Die früher propagierte Messung des zentralen Venendruckes nach Anlage eines zentralen Venenkatheters zur Steuerung der Volumentherapie wird mittlerweile abgelehnt (Cecconi et al., 2014), liefert jedoch im Verlauf durchaus Informationen über den Volumenstatus (Habicher et al., 2018) und kann so als „Stopp-Signal“ einer Volumentherapie dienen (Heringlake et al., 2018). Darüber hinaus erlaubt die Kurvenbetrachtung, bei exakter Messung, Rückschlüsse auf eventuelle Pathologien, z.B. eine Trikuspidalklappeninsuffizienz (Ney & Reuter, 2018; Vincent et al., 2015).

Eine Messung der zentralvenösen Sauerstoffsättigung mittels kontinuierlicher Oxymetrie dient dazu, die Sauerstoffausschöpfung als Surrogat für die Kreislauffunktion zu verwenden (Herner et al., 2018).

Bei Patienten, bei denen eine extreme Dynamik der Kreislaufsituation mit Interventionsnotwendigkeit antizipiert wird, sollte das Herzzeitvolumen direkt gemessen werden. Klinische Standardverfahren, welche gut validiert sind, sind die transösophageale Echokardiographie, die Thermodilutionsmessung mittels Pulmonalarterienkatheter, sowie die transkardiopulmonale Thermodilution (s. Abb. 8) mit dem PiCCO bzw. VolumeView-System. (Cecconi et al., 2014; Vincent et al., 2015) Bis zur Studie von Connors

galt die transpulmonale Thermodilution mittels Pulmonalarterienkatheter als Goldstandard (Connors, 1996), sollte aber heutzutage nur noch bei wenigen, ausgewählten Patienten zur Anwendung kommen (Cecconi et al., 2014; Vincent et al., 2015).

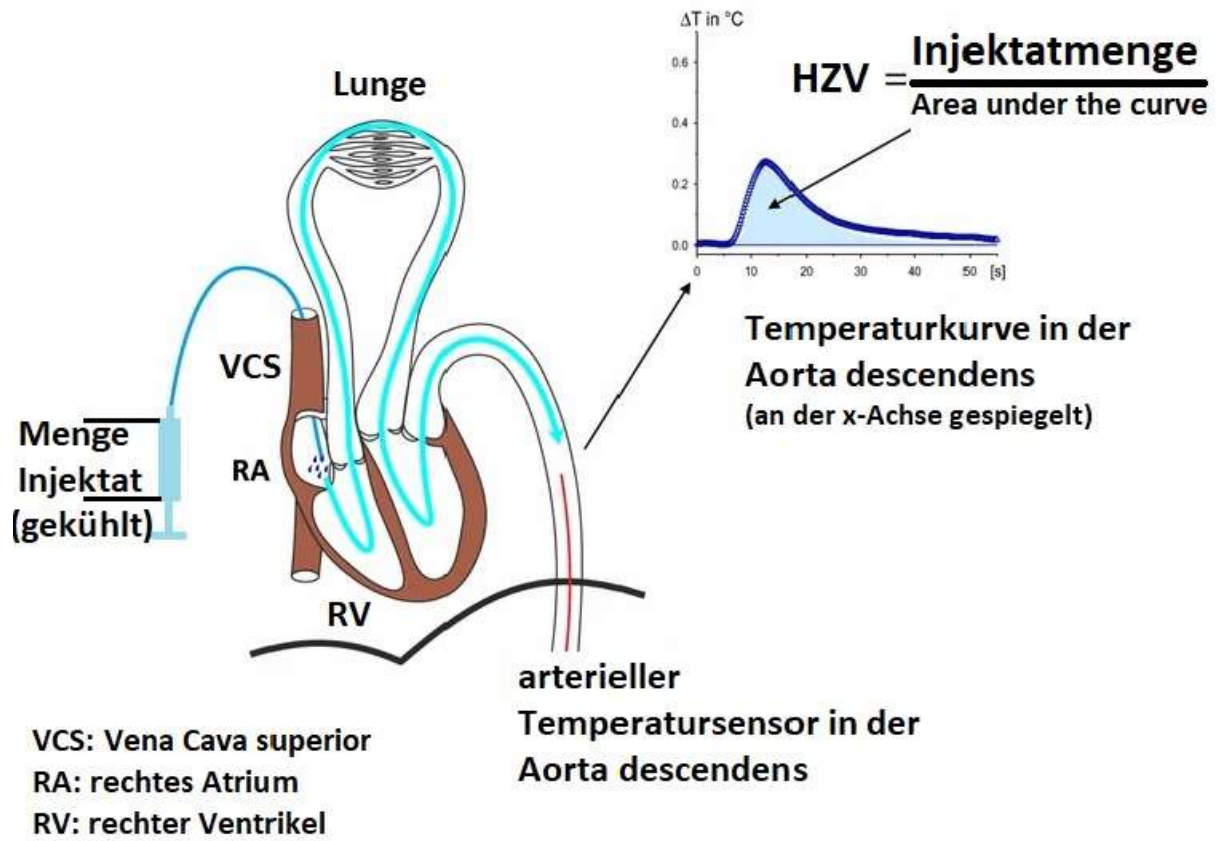


Abbildung 8, HZV Bestimmung mit der Transkardiopulmonalen Thermodilution, nach (Teboul et al. 2016)

## 2. Fragestellung

Ideal wäre ein für eine optimale Patientenversorgung ein Monitoringverfahren, welches möglichst wenig invasiv, jedoch gleichzeitig möglichst alle Messgrößen der genannten Verfahren abbildet; wenn möglich, kontinuierlich.

Im ersten Teil der Arbeit wurden verschiedene, unterschiedlich invasive Verfahren, welche die Messgröße „Herzeitvolumen“ als Ziel haben, mit dem invasiven Goldstandard der transkardiopulmonalen Thermodilution verglichen.

Non-invasive Vertreter waren zum einen ein aus biometrischen Daten des jeweiligen Patienten, seiner Oberflächentemperaturen, sowie weiterer Daten aus dem Basismonitoring, generierter Schätzer des Herzeitvolumens, ermittelt mittels linearer Regression.

Als weiteres non-invasives Verfahren wurde das kommerziell erhältliche Clearsight-System (Edwards Lifesciences, Irvine, Kalifornien, USA) untersucht, welches nach dem Prinzip der Fingerplethysmographie arbeitet und an die Monitoringplattform „EV1000“ (Edwards Lifesciences, Irvine, Kalifornien, USA) angeschlossen wird.

Ebenfalls lässt sich an diese Plattform das semi-invasive Pulskonturanalyseverfahren „Flotrac“ (Edwards Lifesciences, Irvine, Kalifornien, USA) anschließen, welches laut dem Hersteller leicht in den Klinikalltag integrierbare Wechsel des Monitoringsystems ermöglichen soll, zum Beispiel beim Wechsel eines Patienten von Intermediate Care Station auf Normalstation.

Die letzten beiden Verfahren, welche betrachtet wurden, waren beide auf dem Pulsioflex Monitor (Pulsion Medical Systems SE, Feldkirchen, Deutschland) verortet. Zum einen die Pulskonturanalyse, welche durch das zweite Verfahren, die semi-kontinuierliche transkardiopulmonale Thermodilution kalibriert wird, jedoch analog zum Flotrac-System auch ohne diese als semi-invasives Verfahren „ProAQT“ (Pulsion Medical Systems SE, Feldkirchen, Deutschland) erhältlich ist, zum anderen die transkardiopulmonale Thermodilution, welche in dieser Arbeit den Goldstandard darstellt.

Im zweiten Teil der Arbeit wurde der durch das Clearsight-System non-invasiv, jedoch trotzdem kontinuierlich aufgezeichnete mittlere arterielle Blutdruck, mit dem blutig gemessenen mittleren arteriellen Druck verglichen.

Im dritten Teil der Arbeit wurde der Cardiac Power Index, einer der für das Outcome der Patienten relevantesten hämodynamischen Parameter (Fincke et al., 2004; Mendoza et al., 2007) untersucht. Das PiCCO-System berechnet den Wert aus den gemessenen Werten von Herzeitvolumen und

Blutdruck; Flotrac und ClearSight bieten diese Werte nicht an. Daher wurden diese Parameter für beide Systeme berechnet und mit dem Goldstandardparameter CPI<sub>TD</sub>, berechnet aus dem durch Thermodilution bestimmten Herzzeitvolumen und dem arteriell gemessenen Blutdruck des PiCCO-Systems, verglichen.



### 3. Material und Methoden

#### 3.1. Studienart

Es handelt sich um eine monozentrische, prospektive klinisch experimentelle Studie zur Evaluation verschiedener, unterschiedlich invasiver (non-invasiv bis semi-invasiv) Verfahren zur Bestimmung des Herzindex (s. Tab.1). Sie wurden bezüglich ihrer eventuellen Fähigkeit, den Goldstandard der transkardiopulmonalen Thermodilution zu ersetzen, untersucht. Unter den getesteten Verfahren war ein selbst, durch multiple lineare Regression aus biometrischen Daten, Oberflächentemperaturen und Monitordaten des Basismonitorings, erstellter Schätzer des Herzindex.

<b>Untersuchtes System zur Messung des Herzindex</b>	<b>Invasivität</b>
Selbst entwickelter Schätzer („CI_Bio_Temp_PP_HRh“)	Non-invasiv
Clearsight-System („CI_CS“)	
Flotrac-System („CI_FT“)	Semi-invasiv (arterielle Kanülierung notwendig)
Pulskonturanalyse des PiCCO-Monitors (kalibriert durch transkardiopulmonale Thermodilution; „CI_PC“)	
Transkardiopulmonale Thermodilution (Goldstandard; „CI_TD“)	Semi-invasiv (arterielle und sowie zentral-venöse Kanülierung notwendig)

*Tabelle 1, Invasivität der verschiedenen untersuchten Systeme zur Messung des Herzindex*

Außerdem wurde der vom Clearsight-System gemessene mittlere arterielle Blutdruck mit dem nach arterieller Kanülierung gemessenen mittleren arteriellen Blutdruckes verglichen.

Zuletzt wurde aus dem mittels Clearsight- und Flotrac-Systemen gemessenen Herzindex (CI\_CS bzw. CI\_FT) und dem durch das Clearsight-System beziehungsweise blutig gemessenen mittleren arteriellen Druck (MAP\_CS bzw. MAP\_Monitor) der jeweilige Cardiac Power Index (CPI\_CS bzw. CPI\_FT) berechnet und jeweils auf Fähigkeit den Goldstandard (Berechnet aus CI\_TD und MAP-Monitor) zu ersetzen hin untersucht.

### 3.2. Einschlußkriterien

- Alter: 18 - 99 Jahre
- bereits bestehendes erweitertes, invasives hämodynamisches Monitoring mit dem PiCCO-System
- gültige Einwilligung

### 3.3. Ausschlusskriterien

- Nierenersatzverfahren während des 24-stündigen Messzeitraumes (für den Vergleich der Messsysteme des Herzindex)
- Externe Wärme- oder Kältetherapie (z.B. Warmtouch oder Twinwarm) (für den Vergleich der Messsysteme des Herzindex)

### 3.4. Ethikvotum

Die Ethikkommission der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München genehmigte die vorliegende Studie in der Sitzung vom 20.09.2011 unter der Projektnummer 5101/11.

Die Patienten wurden ausschließlich anonymisiert zur statistischen Auswertung gespeichert.

### 3.5. Studienablauf

Um Messungen des Flotrac-Systems und des PiCCO-Systems gleichzeitig zu ermöglichen, wurde an das arterielle Drucksystem (PiCCO-Katheter PV2015C20) mittels Dreiwegehahn ein weiterer Druckabnehmer (Flotrac-Sensor MHD8R5) angeschlossen (s. Abb. 9). Beide Druckabnehmer wurden auf Höhe des rechten Atriums angebracht (5 cm unterhalb des Sternalwinkels (Magder, 2014)); hierbei wurde insbesondere auf die gleiche Höhe geachtet. Anschließend erfolgte für beide Systeme der Nullabgleich.

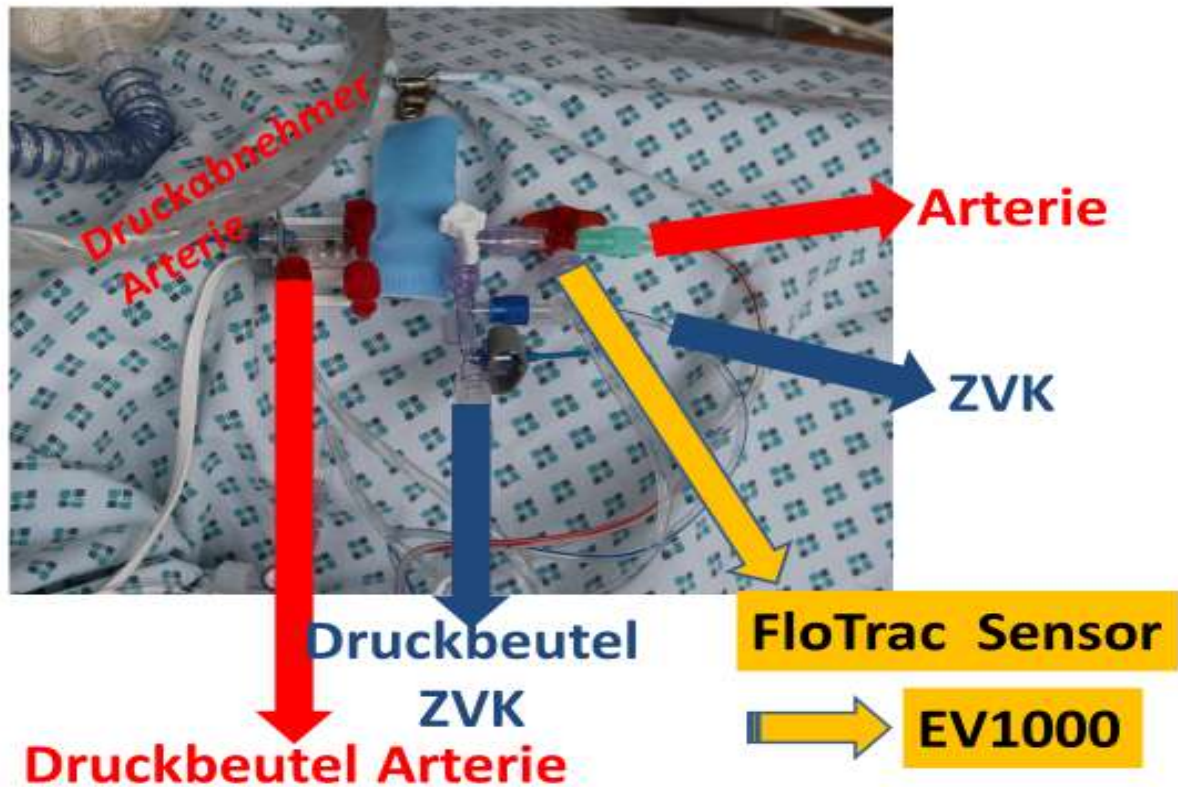


Abbildung 9, Einbau des zusätzlichen Dreiwegehahns zwischen arterieller Kanüle und arteriellen Druckabnehmer

Außerdem wurde beim Patienten nach Herstelleranweisung der Umfang des Index am Mittelphalanx bestimmt und eine passende Fingerdruckmanschette (Edwards Lifesciences, Irvine, Kalifornien, USA) angelegt. Der HRS-Sensor (Edwards Lifesciences, Irvine, Kalifornien, USA) des Clearsight-Systems wurde konfiguriert und anschließend ebenfalls auf Höhe des rechten Atriums befestigt.

Anschließend wurden über die folgenden 24 Stunden nach einem festen Schema acht parallele Datenerhebungen vorgenommen. Die Messintervalle konnten zum weit überwiegenden Teil eingehalten werden, lediglich einmal musste eine Messung aufgrund einer medizinischen Maßnahme (neue ZVK-Anlage und folgende Röntgenkontrolle) um zwei Stunden nach hinten verschoben werden.

Zuerst wurden an den festgelegten Messpunkten an Stirn, mittlerem und distalem Unterarm, Endphalanx Index sowie Zehenspitze D1 die Oberflächentemperaturen mittels Infrarot-Thermometer (Modell 01500A3, Tecnimed, Varese, Italia) bestimmt. Die Messung der Körperkerntemperatur erfolgte durch Ablesen des Wertes am PiCCO-Monitor (Messort: Arterie).

Anschließend erfolgte die Bestimmung des ZVD, sowie dessen Eingabe in den PiCCO-Monitor, die EV1000-Messplattform des FloTrac-Systems und die EV1000-Messplattform des Clearsight-Systems.

Daraufhin wurden die Datenerhebungen an den vier Messsystemen (PiCCO-Thermodilution, PiCCO-Pulskonturanalyse, Flotrac-System, ClearSight-System; s. Abb. 10) durchgeführt. Hierbei wurde der Herzindex der PiCCO-Pulskonturanalyse unmittelbar vor Kalibrierung mit den neuen Thermodilutionsmesswerten abgelesen und notiert. Zwischen erster und zweiter beziehungsweise zwischen siebter und achter Messung erfolgte parallel eine arterielle sowie eine zentralvenöse Blutgasanalyse (Point-of-Care Diagnostik direkt auf Station, Rapidpoint 400, Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland), welche auch eine Lactat-Messung beinhaltet.

Zwischen siebter und achter Messung erfolgte zusätzlich eine körperliche Untersuchung. Hierbei wurde insbesondere auf Untersuchungszeichen geachtet, welche helfen den hämodynamischen Status des Patienten einzuschätzen (Ödemstatus, Capillary-Refill-Time, Hautkolorit und -turgor). Außerdem wurden nach der körperlichen Untersuchung noch vier, im klinischen Alltag gebräuchliche intensivmedizinische Scores erhoben, um die Patienten hinsichtlich ihrer Morbidität besser zu charakterisieren (APACHE II, SAPS II, SOFA, TISS-28)



Abbildung 10, Versuchsaufbau auf der Intensivstation

Die Messung zu jedem der acht Messzeitpunkte lief nach einem festgelegten Schema ab:

- 1) Flachlagerung des Patienten auf den Rücken, sofern medizinisch vertretbar (nicht Vorhandensein von erhöhtem intrakraniellm Druck, stark gestörter Atemmechanik durch Aszites oder Adipositas bei ARDS, kardiogener Schock, Bauchlagerung). Falls nicht möglich, wurden die Patienten in die minimalst mögliche Oberkörperhochlagerung beziehungsweise die maximal mögliche Flachlagerung verbracht.

- 2) Messung der Temperaturen am arteriellen Katheter, sowie an festgelegten Messpunkten. Am arteriellen Katheter mit kontinuierlicher Messung der Körperkerntemperatur wurde der aktuelle Messwert abgelesen. An den festgelegten Messpunkten wurde die Oberflächentemperatur mittels Non-Contact-Infrarot -Fieberthermometer bestimmt. Dies erfolgte für die Oberflächentemperaturen dreimal in Folge, notiert wurde der Mittelwert.
- 3) Anschließend erfolgte das Ablesen des Herzindexwertes der Pulskonturanalyse des PiCCO-Systems (CI\_PC).
- 4) Durchführung des Nullabgleichs für das PiCCO-System und den Patientenmonitor (GE Healthcare, Chalfont St Giles, Großbritannien) durch Öffnen des Druckabnehmers zur Atmosphäre hin nach Anzeige einer stabilen Nulllinie (Monitoranzeige (0/0/0)).
- 5) Anschließend erfolgte die Messung des ZVD durch Öffnen des Dreiwegehahnes hin zum ZVK des Patienten und somit Herstellung einer Verbindung von Druckabnehmer und distalem Schenkel des ZVK. Abgelesen wurde der ZVD, nachdem eine eindeutige, glaubhafte ZVD Kurve erkennbar war.
- 6) Eingabe des ZVD-Wertes am PiCCO-Monitor, der EV-1000-Messplattform des Flotrac- und Clearsight-Systems.
- 7) Thermodilution des PiCCO-Systems. Starten der Messung und Applikation von 15 ml gekühlter Kochsalzlösung. Hierbei wurde insbesondere auf eine zügige, jedoch zugleich konstante Injektionsgeschwindigkeit geachtet. Dies wurde gemäß den Angaben des PiCCO-Monitors dreimal in Folge durchgeführt. Unplausible Kurven oder vom Monitor als ungültig markierte Messungen wurden verworfen und bei Bedarf wiederholt, falls notwendig mit 20 ml Injektionsvolumen (zuvor Erhöhung des Injektatvolumens im Monitor). Aus den Thermodilutionsmessungen bildet der PiCCO-Monitor Mittelwerte, und nutzt diese für die Berechnung der hämodynamischen Parameter.
- 8) Dokumentation der Monitorwerte (Herzfrequenz, Herzrhythmus, Blutdrücke), Clearsightwerte (mittlerem arteriellem Blutdruck, Schlagvolumenvarianz, Pulsdruckvariation und Herzindex), Flotrac-Messwerte (Schlagvolumenvarianz, Pulsdruckvariation und Herzindex) sowie PiCCO-Messwerte (u.a. Herzindex, SVV, PPV, u.v.a.).
- 9) Dokumentation des aktuellen Beatmungsmodus.
- 10) Rücklagerung des Patienten.
- 11) Zwischen Messzeitpunkt 1) und 2) sowie 7) und 8) erfolgte die Abnahme sowohl einer arteriellen als auch einer zentralvenösen Blutgasprobe.

12) Zwischen Messzeitpunkt 7) und 8) wurden folgende Parameter erhoben: Capillary Refill Time, Ödemstatus, Hautkolorit und -turgor, außerdem wurden die Scores APACHE II, SOFA, SAPS II und TISS-28 berechnet

### 3.6. Verwendete Monitoringsysteme

#### 3.6.1. Die transkardiopulmonale Thermodilution

Lange Zeit war der Pulmonalarterienkatheter das am meisten verwendete Device, um den hämodynamischen Status eines Intensivpatienten zu erfassen. Aufgrund seiner hohen Invasivität wurde er jedoch immer mehr in Frage gestellt (Connors et al., 1983; Connors et al., 1985; Gnaegi et al., 1997; Iberti et al., 1990; Jardin & Bourdarias, 1995).

Als Alternative zum Pulmonalarterienkatheter wurde von Pfeiffer die transkardiopulmonale Doppelindikator-dilutionsmethode unter Verwendung von kalter Indocyaninogrün (ICG-) Lösung entwickelt (Pfeiffer et al., 1990).

Hierbei erfüllt die gekühlte Indocyaningrünlösung die Aufgabe von zwei Indikatorsubstanzen: Während das Indocyaninogrün das Gefäßbett nicht verlassen kann, kommt es im Gegensatz dazu, vor allem in Bereichen des Gefäßsystems mit langsamer Blutflussgeschwindigkeit, zum Temperatúrausgleich, wodurch sich der Indikator „Kälte“ im Bereich des pulmonalen Gefäßsystems auch nach extravasal verteilen kann.

Das Herzzeitvolumen wurde über transkardiopulmonale Thermodilution bestimmt. Nach Durchgang des gekühlten Indikators des definierten Volumens  $V_{Indikator}$  wurde nach dessen Durchgang durch das rechte Herz, den Pulmonalkreislauf und das linke Herz der Temperaturabfall in der peripheren Arterie detektiert. Je nach Größe des Herzzeitvolumens ergibt sich ein unterschiedlich schneller Durchgang des Indikators, wodurch es zu einem abrupten, kurzzeitigen Abfall der Temperatur am Sensor (= hohes Herzzeitvolumen) oder einer langgezogenen Thermodilutionskurve (= niedriges Herzzeitvolumen) kommt. Die Temperaturkurve wird an der x-Achse gespiegelt, so dass der Temperaturabfall am Sensor einem Anstieg auf der Thermodilutionskurve entspricht. Berechnet wurde das Herzzeitvolumen dann über den Algorithmus von Stewart (Stewart, 1897) und Hamilton (Hamilton et al., 1932), nach dem sich das Herzzeitvolumen aus dem Quotienten des Volumens des gekühlten Injektats  $V_{Indikator}$  multipliziert mit der Temperaturdifferenz von Indikator und Blut, sowie einer Konstante, und dem Integral der Thermodilutionskurve berechnet (Malbrain, 2019):

$$HZV = \frac{(T_b - T_i) * V_{\text{Indikator}} * K}{\int \Delta T_b * dt} \quad [3]$$

Mit:

- $T_b$  = Bluttemperatur
- $T_i$  = Temperatur des Indikators
- $V_{\text{Indikator}}$  = Volumen des Indikators
- $K$  = Korrekturfaktor für das spezifische Gewicht und die spezifische Wärmespeicherkapazität von Blut und Injektat
- $\int \Delta T_b * dt$  = Integral der aufgezeichneten Temperaturkurve („Area under the curve“)

Für beide Indikatoren (Kälte und ICG-Lösung) werden jeweils zwei Werte bestimmt:

Die mittlere Durchgangszeit (MTt, „Mean Transit Time“) vom Zeitpunkt der Injektion bis zum Auftauchen des jeweiligen Indikatorbruchteils am Messort in der Arterie sowie die exponentielle Abfallzeit (DSt, „Downslopetime“; s. Abb. 11).

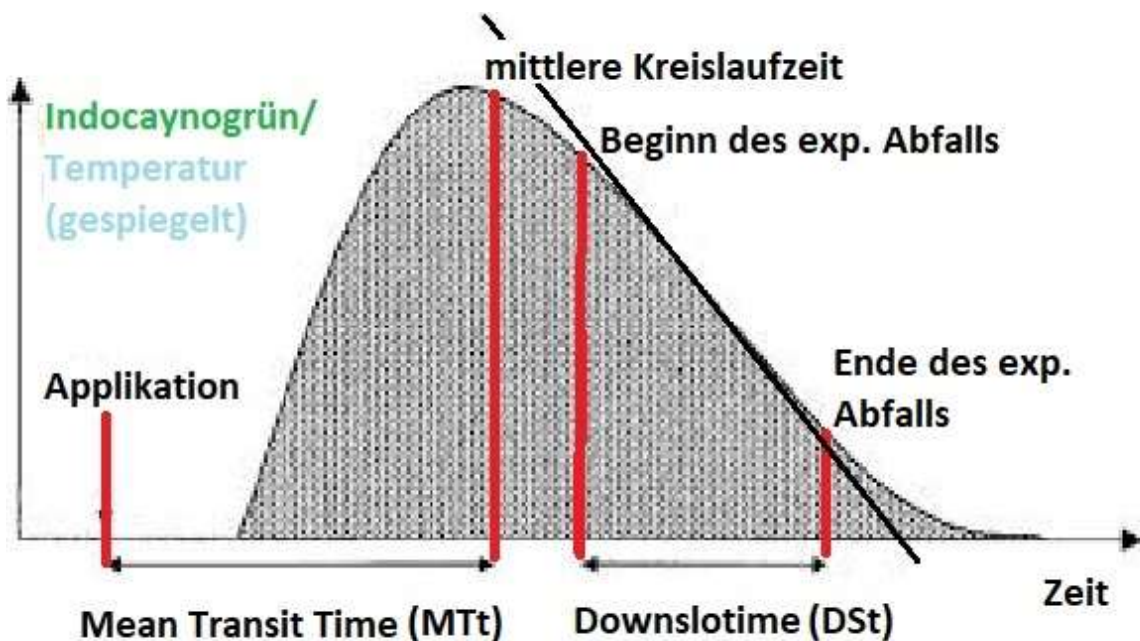


Abbildung 11, Die Bestimmung von Mean Transit time (MTt) und Downslopetime (DSt) aus der Indikatorverdünnungskurve, nach (Goedje et al. 2000)

Mit diesen beiden Werten lassen sich jeweils spezifische Volumina ableiten (s. Abb. 12).

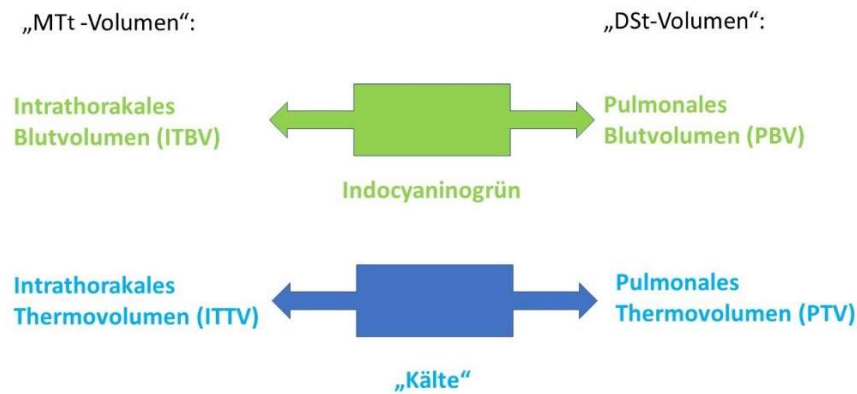


Abbildung 12, Primäre, aus MTt und DSt abgeleitete Volumina

### 3.6.1.1. Mean Transit Time

Mit dem zuvor nach dem Stewart-Hamilton-Algorithmus berechneten Herzzeitvolumen kann man in Kombination mit der MTt auf das von dem Kältebolus durchströmte Volumen schließen. Es lassen sich somit zwei unterschiedliche intrathorakale Volumina unterscheiden:

Das intrathorakale Blutvolumen (ITBV) wird mit Hilfe der Mean Transit Time für Indocyaninogrün bestimmt:

$$ITBV = MTt_{ICG} * HZV \quad [4]$$

und das intrathorakale Thermovolumen:

$$ITTV = MTt_{Kälte} * HZV \quad [5]$$

In das intrathorakale Thermovolumen (ITTV) ist zusätzlich zum intrathorakalem Blutvolumen noch die Flüssigkeitsmenge außerhalb des Gefäßsystems im Bereich der Lungenkapillaren inkludiert. Von diesem kann der Kältebolus Energie aufnehmen, wohingegen der Indikator ICG sich nicht dahin ausbreiten kann, da er im Gegensatz zur Kälte ans Gefäßbett gebunden ist. Diese Flüssigkeitsmenge außerhalb des pulmonalen Gefäßbettes wird extravaskuläre Lungenwasser Volumen (ELWV) genannt. Für dieses gilt folglich:

$$EVLW = ITTV - ITBV \quad [6]$$



### 3.6.1.2. Downslopetime

Der zweite gemessene Wert je Indikator ist die Downslopetime (DSt). Hierbei wird davon ausgegangen, dass sich der Indikatorbolus in einer durchströmten, flüssigkeitsgefüllten Kammer ideal verteilt. Die zeitliche Dauer des exponentiellen Konzentrationsabfalls ist abhängig vom Quotienten aus Kammervolumen (hier: Intrathorakales Verteilungsvolumen) und Durchfluss (hier: Herzzeitvolumen).

Hat man mehrere, nacheinander in Reihe durchströmte Kammern, so ist der Konzentrationsabfall nach Durchströmung aller Kammern nahezu identisch mit dem Konzentrationsabfall nach Durchströmung der größten Kammer (Newman et al., 1951):

$$DSt = \frac{V_{\text{größte Kammer}}}{HZV} \quad [7]$$

Im von den beiden Indikatoren durchströmten System, das als mehrere Mischkammern in Reihe betrachtet werden kann, ist die größte Mischkammer die Lunge. Für den Indikator Indocyaninogrün ist das korrespondierende Verteilungsvolumen das das pulmonale Blutvolumen (PBV), für das folglich gilt:

$$PBV = DSt_{ICG} * HZV \quad [8]$$

Für den Indikator Kälte ist das korrespondierende Verteilungsvolumen der Mischkammer „Lunge“ folglich das pulmonale Thermovolumen (PTV), für das gilt:

$$PTV = DSt_{\text{Kälte}} * HZV \quad [9]$$

Ebenfalls gilt, analog zu Gleichung [6], für die Berechnung des durch den Indikator „Kälte“ miterfassten Verteilungsvolumens außerhalb des Gefäßbettes:

$$EVLW = PTV - PBV \quad [10]$$

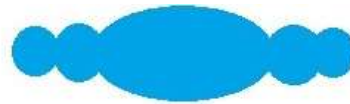
Subtrahiert man nun vom intrathorakalen Blutvolumen (ITBV) das pulmonale Blutvolumen (PBV), beziehungsweise vom ITTV das PTV, so erhält man das Volumen der verbleibenden (deutlich kleineren) Kammern in der Phase der Durchmischung. Dies sind linker und rechter Vorhof, sowie die beiden Ventrikel: Zusammen ergeben diese das globale enddiastolische Volumen (GEDV), für das gilt:

$$ITBV - PBV = ITTV - PTV = GEDV = LA^* + RA^* + LV^* + RV^* \quad [11]$$

(\* jeweils end-diastolisch)

Dieses System der transkardiopulmonalen Doppelindikator dilution (s. Abb. 13) wurde kommerziell als „COLD-System“ von der Firma Pulsion Medical Systems vertrieben (Gödje et al., 2000).

**Intrathorakales Thermovolumen:**  
 $ITTV = MTT \text{ (Kälte)} * HZV$

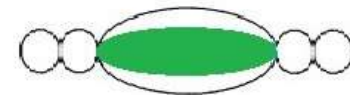


**"Downslopetime-Volumen":**  
**Volumen der größten Mischkammer =  $HZV * DSt$**

**Pulmonales Thermo-Volumen:**  
 $PTV = DSt \text{ (Kälte)} * HZV$

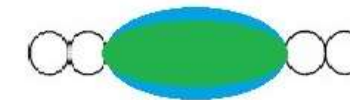


**Pulmonales Blutvolumen:**  
 $PBV = DSt \text{ (ICG)} * HZV$



**Differenzen:**

$EVLW = PTV - PBV$  bzw.  
 $EVLW = ITTV - ITBV$



**Globales-Enddiastolisches Volumen (GEDV):**  
 $GEDV = ITTV - PTV = ITBV - PBV$

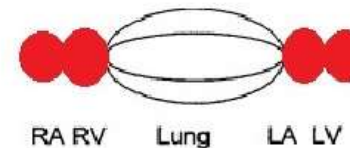


Abbildung 13, Berechnung der unterschiedlichen Volumina mit Doppelindikator-Dilutionsmethode, nach (Goedje et al. 2000)

Aufgrund der Komplexität und Kostspieligkeit des Systems wurde nach einfacheren und günstigeren Alternativen gesucht.

Das Herzzeitvolumen lässt sich mit dem Indikator „Kälte“ bestimmen, ebenso das GEDV als Differenz von intrathorakalem Thermovolumen (ITTV) und pulmonalem Thermovolumen (PTV). Für die Bestimmung des ELWV wird jedoch die Differenz aus intrathorakalem Thermovolumen (ITTV) und intrathorakalem Blutvolumen (ITBV) bzw. die Differenz aus pulmonalem Thermovolumen (PTV) und pulmonalem Blutvolumen (PBV) benötigt. Für die Bestimmung des intrathorakalen Blutvolumens (ITBV) bzw. des pulmonalem Blutvolumens (PBV) war Indocyaninogrün notwendig.

Es stellte sich heraus, dass zwischen ITBV und GEDV bei Tieren (Neumann, 1999) und bei Menschen (Sakka et al., 2000) folgender Zusammenhang besteht:

$$GEDV * 1,25 \approx ITBV \text{ [12]}$$

Da somit eine näherungsweise Bestimmung des intrathorakalen Blutvolumens möglich ist, kann das ELWV auch mit ausschließlicher Verwendung des Indikators „Kälte“ abgeschätzt werden:

$$ELWV = ITTV - ITBV = ITTV - (GEDV * 1,25) \quad [13]$$

Durch Verwendung nunmehr des Indikators „Kälte“ konnte die Komplexität des Systems deutlich reduziert werden. Auf den vor allem für die Kosten verantwortlichen Farbstoffindikator Indocyaninogrün wurde beim Nachfolger des COLD-Systems, dem PiCCO-System, verzichtet.

Hauptbestandteil des PiCCO-Systems ist somit die transkardiopulmonale Thermodilution. Hierfür wird lediglich ein zentraler Venenkatheter mit Injektattemperatur-Sensorgehäuse sowie ein arterieller Thermodilutionskatheter mit Druckabnehmer benötigt.

Ein nach demselben Prinzip funktionierendes Gerät wird von der Firma Edwards Lifesciences als „VolumeView-System“ (Edwards Lifesciences, Irvine, Kalifornien, USA), vertrieben. Es unterscheidet sich lediglich bei der Berechnung des GEDV, welches beim VolumeView-System mit folgender Formel berechnet wird:

$$GEDV = HZV * MTt * f\left(\frac{S2}{S1}\right) \quad [14]$$

S1 stellt hier die maximale Steigung der Thermodilutionskurve, S2 das maximale Gefälle (=minimale Steigung) der Thermodilutionskurve dar (Hintzenstern, 2013; Kiefer et al., 2012).

Beide Systeme kombinieren die transkardiopulmonale Thermodilution mit einem Pulskonturanalyseverfahren. Hierbei wird das Pulskonturanalyseverfahren, welches im folgendem beschrieben wird, durch die transkardiopulmonale Thermodilution kalibriert (Hintzenstern, 2013).

### 3.6.2. Die Pulskonturanalyse

Bei der Pulskonturanalyse wird aus der Form und der Größe, der über einen arteriellen Katheter abgeleiteten Blutdruckkurve das Herzzeitvolumen bestimmt.

Die Aorta sowie die großen abgängigen Arterien wirken aufgrund ihrer Elastizität als „Windkessel“ und speichern einen Teil des in der Ventrikelsystole ausgeworfenen Schlagvolumens, welcher dann in der Ventrikeldiastole durch die elastischen Rückstellkräfte in die Peripherie abgegeben wird (Frank, 1899, 1990).

Bereits 1930 postulierte Otto Frank die Möglichkeit, aus der Pulskurvenform auf das Schlagvolumen und somit das Herzzeitvolumen schließen zu können (Frank, 1930).

Es wurde postuliert, dass bei Betrachtung der gesamten Austreibungsphase des linken Ventrikels das Schlagvolumen nach der Gleichung

$$SV = \frac{A_{Syst}}{Z_{Aorta}} \quad [15]$$

mit:

- $SV$  = Schlagvolumen
- $A_{Syst}$  = Fläche unter dem systolischen Teil der arteriellen Blutdruckkurve
- $Z_{Aorta}$  = aortale Impedanz

berechnet werden kann (s. Abb. 14). (Wesseling et al., 1974)

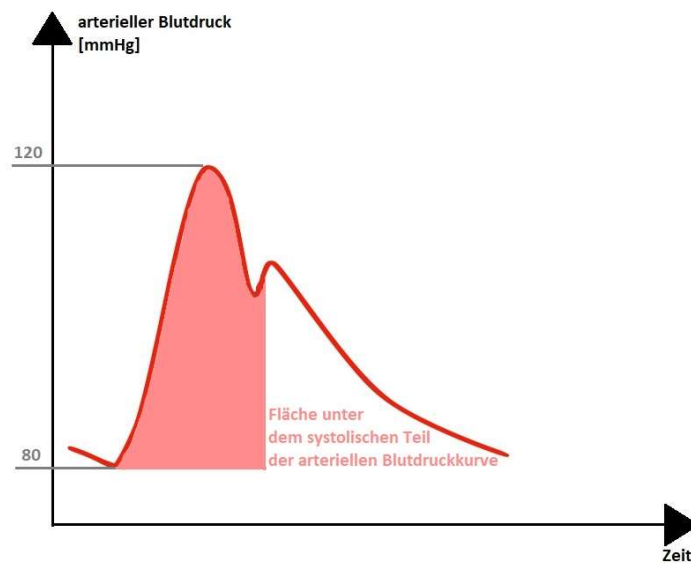


Abbildung 14, Fläche unter dem systolischen Anteil der Druckkurve

$A_{Syst}$  ergibt sich aus dem Zeitintegral der aortalen Druckkurve oberhalb des diastolischen Blutdruckes von Beginn bis Ende der Austreibungsphase:

$$A_{Syst} = \int_{\text{Öffnung}_{AO}}^{\text{Schluss}_{AO}} (RR_{Syst}(t) - RR_{diast}) dt \quad [16]$$

Mit:

- $A_{Syst}$  = Fläche unter dem systolischen Teil der arteriellen Blutdruckkurve
- $\text{Öffnung}_{AO}$  = Zeitpunkt des Beginns des Anstiegs der Druckkurve über den diastolischen arteriellen Blutdruck und Öffnungszeitpunkt der Aortenklappe (AO)
- $\text{Schluss}_{AO}$  = Zeitpunkt des Schlusses der Aortenklappe
- $RR_{Syst}(t)$  = systolischer arterieller Blutdruck in Abhängigkeit von der Zeit
- $RR_{diast}$  = diastolischer arterieller Blutdruck

Hieraus folgt nach Einsetzen von [16] in [15]:

$$SV = \frac{\int_{\text{Öffnung}_{AO}}^{\text{Schluss}_{AO}} (RR_{Syst}(t) - RR_{diast}) dt}{Z_{Aorta}} \quad [17]$$

Und nach Einsetzen in Gleichung [2]:

$$HZV = HF * SV = HF * \frac{\int_{\text{Öffnung}_{AO}}^{\text{Schlu}_{AO}} (RR_{Syst}(t) - RR_{diast}) dt}{Z_{Aorta}} \quad [18]$$

In diesem Modell wurden jedoch weder druckabhängige Änderungen im Aortenquerschnitt, noch die von den peripheren Widerstandsgefäßen reflektierte Druckwellen berücksichtigt. Außerdem musste initial die Impedanz jedes Patienten mit Hilfe eines Referenzverfahrens und Umstellung der Gleichung [17] berechnet werden:

$$Z_{AortaPatient} = \frac{\int_{\text{Öffnung}_{AO}}^{\text{Schluss}_{AO}} (RR_{Syst}(t) - RR_{diast}) dt}{SV_{Referenzverfahren}} \quad [17a]$$

In Kombination mit altersabhängigen Konstanten konnten *Wesseling et al.* unter Einbeziehung des mittleren arteriellen Perfusionsdruckes die druckabhängigen, nicht linearen Änderungen im Aortenquerschnitt ausgleichen und mit Einbeziehung der Herzfrequenz den Einfluss der aus der Peripherie reflektierten Druckwellen ausgleichen:

$$Z_{Aorta} = a / [b + (c * MAP) + (d * HF)] \quad [19]$$

Mit:

- a, b, c und d = altersabhängige Korrekturfaktoren

Durch die Korrekturfaktoren wurde auch die zwingende Verwendung der aortalen Pulscurve hinfällig und im Gegenzug die Verwendung einer peripheren Druckkurve möglich („Cz-Modell nach Wesseling“, (Wesseling et al., 1983)), jedoch war weiterhin eine initiale Kalibrierung mittels Referenzverfahren notwendig (Jansen et al., 1990).

Anfänglich musste als Referenzmethode die transpulmonale Thermodilution mittels Pulmonalarterienkatheter verwendet werden, später, nach Einführung der transkardiopulmonalen Thermodilution, war dies nicht mehr notwendig (Gödje et al., 1998) und die Cz-Methode nach Wesseling wurde in den ersten Versionen des PiCCO-Monitors als Pulskonturanalyseverfahren verwendet (Reuter & Goetz, 2005).

Dieser Algorithmus erwies sich jedoch insbesondere bei Änderungen im hämodynamischen Status eines Patienten als nicht ausreichend zuverlässig (Rödig et al., 1999; Tannenbaum et al., 1993; Unertl

& Kottler, 1997), da er auf der Annahme konstanter Eigenschaften (bei sich ändernden Drücken) der Aorta basierte. Um den dynamischen Eigenschaften der Aorta bei sich ändernden Druckverhältnissen gerecht zu werden, entwarf Wesseling ein „non-lineares drei Elementen Modell“ („modelflow model“, s. Abb. 15) zur Abschätzung des aortalen Blutflusses. Das Modell bildet den aortalen Blutfluss und somit das Herzzeitvolumen in Abhängigkeit von der druckabhängigen Impedanz und -Compliance der Aorta und des Gefäßwiderstandes genauer ab (Wesseling et al., 1993).

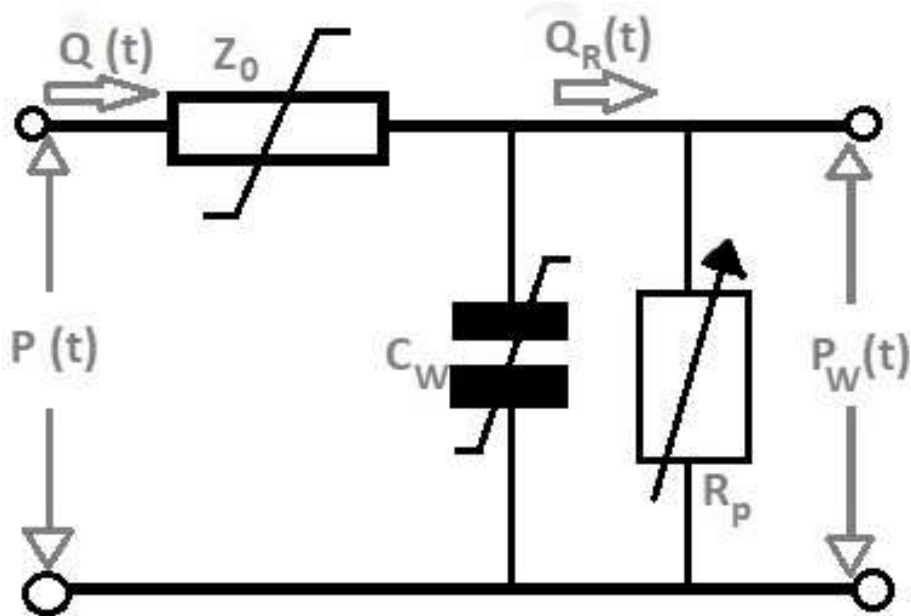


Abbildung 15, Ersatzschaltskizze des Kreislaufmodells auf dem das "non-lineare drei Elementen Modell" ("modelflow model") von Wesseling aufbaut (nach (Wesseling et al. 1993)). Der Blutfluss teilt sich in zwei Komponenten auf: Ein Teilfluss überwindet den Gesamtwiderstand der Schaltung, der andere Teilfluss fließt für die Dauer der Systole in den Windkessel. Das in den Windkessel geflossene Volumen wird dort gespeichert und überwindet als diastolischer Blutstrom in der Diastole ebenfalls den peripheren Widerstand

Hierbei steht:

- $Z_0$  = charakteristische, nichtlineare, druckabhängige Impedanz der (proximalen) Aorta
- $C_W$  = nichtlineare, druckabhängige Compliance des „Windkessels“ der proximalen arteriellen Gefäße
- $R_p$  = Peripherer Widerstand
- $P_W(t)$  = der Druck in dem als Windkessel wirkenden Bereich der Aorta
- $P(t)$  = Verlauf des Druckes in den Arterien (arterielle Druckkurve)
- $Q(t)$  = Blutfluss
- $Q_R(t)$  = Blutfluss über den peripheren Widerstand
- $SVR = Z_0 + R_p$ , Gesamtwiderstand, der vom Blutstrom aus dem linken Ventrikel in der Systole überwunden werden muss

Das innerhalb eines Herzschlages in die Aorta fließende Blut lässt sich folglich aufteilen in einen Teil, der den gesamten Widerstand des Systems aus aortaler Impedanz und peripherem Widerstand durchfließt; sowie einen Teil, dessen Volumen im Windkessel gespeichert wird und anschließend den peripheren Widerstand überwindet.

Für den ersten Teil gilt die Beziehung:

$$Q_1(t) = \frac{P(t)}{Z_0 + R_p} \quad [20]$$

Für den zweiten Teil gilt die Beziehung:

$$Q_2(t) = \frac{C_W * P_W(t)}{t} \quad [21]$$

Addiert man beide Flüsse, erhält man den Gesamtfluss. Der Gesamtfluss in der Systole entspricht dem Schlagvolumen, weshalb es sich nach zeitlicher Integration über den Gesamtfluss wie folgt berechnet:

$$SV = \int_{\text{Öffnung}_{AO}}^{\text{Schluss}_{AO}} Q(t) dt = \int_{\text{Öffnung}_{AO}}^{\text{Schluss}_{AO}} (Q_1 + Q_2) dt = \int_{\text{Öffnung}_{AO}}^{\text{Schluss}_{AO}} \left( \frac{P(t)}{Z_0 + R_p} + \frac{C_W(P) * P_W(t)}{t} \right) dt \quad [22]$$

Die Zeitpunkte „*Öffnung<sub>AO</sub>*“ als Zeitpunkt der Öffnung der Aortenklappe und „*Schluss<sub>AO</sub>*“ als Zeitpunkt des Schlusses der Aortenklappe und die Dauer der Systole als Differenz der beiden, werden anhand der Pulscurve bestimmt. Der Druck wird an der arteriellen Kanüle gemessen und so die Pulscurve abgeleitet. Die Impedanz ( $Z_0$ ), der periphere Widerstand ( $R_p$ ) und die aortale Compliance ( $C_W(P)$ ) müssen bestimmt werden.

Das Verhalten der Impedanz und der Compliance der Aorta in Abhängigkeit vom Blutdruck konnten aus dem „Arctan-Model“ des aortalen Querschnitts von *Langwouters et al.* und der Daten aus der Untersuchung von 45 Kadaveraorten (Langewouters et al., 1984), abgeleitet werden, welches in vorherigen Studien entwickelt wurde (Wesseling et al., 1993).

Nach *Langwouters et al.* berechnet sich die Impedanz der Aorta ( $Z_0$ ) wie folgt (Langewouters et al., 1984):

$$Z_0 = \sqrt{\frac{\rho}{A * C}} \quad [23]$$

Mit:

- $Z_0$  = charakteristische aortale Impedanz

- $\rho$  = Dichte des Blutes
- $A$  = Querschnittsfläche der Aorta
- $C'$  = Compliance der Aorta pro Längeneinheit

Die Compliance der gesamten Aorta und somit des gesamten Windkessels ( $C_w$ ) lässt sich somit durch Multiplikation mit der Länge der Aorta berechnen:

$$C_w = l * C' \quad [24]$$

Mit:

- $C_w$  = Compliance der gesamten Aorta
- $l$  = Länge der Aorta
- $C'$  = Compliance der Aorta pro Längeneinheit

Wesseling et al. setzten eine Gesamtlänge der Aorta von 80 cm voraus, wobei sie genaugenommen von der Biometrie abhängig wäre. (Wesseling et al., 1993).

Der druckabhängige Querschnitt der Aorta berechnet sich wie folgt (Langewouters et al., 1984):

$$A(P) = A_{max} \left[ 0,5 + \frac{1}{\pi} \arctan \left( \frac{P - P_0}{P_1} \right) \right] \quad [25]$$

Mit:

- $A(P)$  = druckabhängige Querschnittsfläche der Aorta
- $A_{max}$  = maximale Querschnittsfläche der Aorta, basierend auf den Daten von *Langwouters et al.* (Langewouters et al., 1984)
- $\Pi$  = Kreiszahl Pi
- $P_0$  = Druck am Wendepunkt der von *Langwouters et al.* beschriebenen Druck-Flächenbeziehung, abhängig von Geschlecht und Alter des Patienten (Langewouters et al., 1984)
- $P_1$  = Druck bei 3/4 der maximalen Querschnittsfläche, abzulesen auf der von *Langwouters et al.* beschriebenen Druck-Flächenbeziehung, abhängig von Alter und Geschlecht des Patienten (Langewouters et al., 1984)
- $P$  = Druck in der Aorta

Die druckabhängige Compliance pro Längeneinheit  $C'(P)$  lässt sich nach folgender Formel berechnen (Langewouters et al., 1984):



$$C'(P) = \frac{\frac{A_{max}}{\pi \cdot P_1}}{1 + \left(\frac{P - P_0}{P_1}\right)^2} \quad [26]$$

Mit:

- $C'(P)$  = druckabhängige Compliance pro Längeneinheit  $C'(P)$
- $A_{max}$  = maximale Querschnittsfläche der Aorta, basierend auf den Daten von *Langwouters et al.* (Langewouters et al., 1984)
- $\Pi$  = Kreiszahl Pi
- $P_0$  = Druck am Wendepunkt der von *Langwouters et al.* beschriebenen Druck-Flächenbeziehung, abhängig von Geschlecht und Alter des Patienten (Langewouters et al., 1984)
- $P_1$  = Druck bei 3/4 der maximalen Querschnittsfläche, abzulesen auf der von Langwouters et al. beschriebenen Druck-Flächenbeziehung, abhängig von Alter und Geschlecht des Patienten (Langewouters et al., 1984)
- $P$  = Druck in der Aorta

Bei bekannten biometrischen Daten (Alter, Geschlecht) lässt sich somit aus den empirisch, an 45 Kadaveraorten von *Langwouters et al.* (Langewouters et al., 1984) erhobenen Daten, näherungsweise der Querschnitt der Aorta abschätzen. Somit kann man die Compliance berechnen und über diese schließlich Impedanz. Der systemische Gefäßwiderstand wurde aus mittlerem arteriellem Perfusionsdruck und Fluss (des jeweiligen vorherigen Herzschlags) berechnet, so dass sich das Modell nach dem Einsetzen eines Startwertes für das Herzzeitvolumen (zur Berechnung eines „Startwiderstandes“) innerhalb von mehreren Herzschlägen einpendelt. (Wesseling et al., 1993)

### 3.6.2.1. Die Pulskonturanalyse der Firma Pulsion

Auf den Erkenntnissen von Wesseling et al. (Wesseling et al., 1993) aufbauend wurde der aktuelle, im PiCCO-System implementierte Pulskonturanalysealgorithmus entwickelt (Felbinger et al., 2002; Weinert, 2003).

Die Abschätzung der Compliance der Aorta erfolgt hier jedoch, in den neueren Softwareversionen nicht mit Hilfe des „Arctan-Modells“ von *Langwouters et al.* (Langewouters et al., 1984), (vgl. 3.5.2), sondern mit Hilfe des Zeitintervalls, in dem sich der Windkessel „leert“, also der Dauer der Diastole. Diese wird aus der arteriellen Druckkurve bestimmt. In dieser Zeit leert sich druckabhängig (exponentieller Abfall der Druckkurve nach dem Schluss der Aortenklappe) der Windkessel (Laight & Levin, 2015):

$$HZV_{PC} = cal * HF * \int_{\text{Öffnu}_{AO}}^{\text{Schluss}_{AO}} \left( \frac{P(t)}{SVR} + C(P) * \frac{dP}{dt} \right) dt \quad [27]$$

- Cal = Patientenspezifischer Kalibrationsfaktor
- HF = Herzfrequenz
- $P(t)$  = arterielle Druckkurve
- SVR = Gesamtwiderstand des Kreislaufs
- C(P) = Compliance der Aorta

Beim PiCCO-System der Firma Pulsion wird der Patientenspezifische Kalibrationsfaktor „cal“ mittels transkardiopulmonaler Thermodilution ermittelt. Die Pulskonturanalyse ist jedoch auch als „Stand alone“ System „ProAQT“ (Pulsion Medical Systems SE, Feldkirchen, Germany) erhältlich. Beim ProAQT-Verfahren wird der Kalibrationsfaktor „cal“ initial durch Kalibrierung des Systems mithilfe einer anderen Referenzmethode (z.B. Echokardiografie) ermittelt oder durch Eingabe biometrischer Daten (Alter, Größe, Geschlecht, Gewicht) geschätzt. (Umgelter et al., 2017)

### 3.6.2.2. Das Flotrac-System

Das Flotrac-System zur unkalibrierten Pulskonturanalyse ist mittlerweile in der vierten Generation verfügbar. Nach Punktion einer Arterie wird an die Kanüle der Flotrac-Druckwandler angeschlossen und dieser mit der Monitoring-Plattform EV1000 oder dem Vigileo-Monitor verbunden. Das Gerät markiert pro Sekunde 100 gleichmäßig verteilte Punkte auf der Druck-Zeitkurve und verbindet diese, so dass die arterielle Blutdruckkurve entsteht. Diese wird nach einem eigenen Algorithmus (Edwards Lifesciences, 2013; Manecke, 2005) ausgewertet und das Herzzeitvolumen berechnet:

$$CI = HF * \sigma_{AP} * \chi \quad [28]$$

Mit:

- CI = Herzindex
- HF = Herzfrequenz
- $\sigma_{AP}$  = Standardabweichung des Pulsdrucks
- $\chi$  = firmeneigener Kalibrationsfaktor, repräsentiert den Gefäßtonus

Das Schlagvolumen (SV) ist proportional zum Pulsdruck (PP), dieser ist proportional zur Standardabweichung der arteriellen Druckkurve  $\sigma_{AP}$ .

$\sigma_{AP}$  wird nach der folgenden Formel berechnet:

$$\sigma_{AP} = \sqrt{\frac{1}{N-1} * \sum_{k=0}^{N-1} [PP(k) - MAP]^2} \quad [29]$$

Mit:

- $N$  = Anzahl aller einbezogenen Messwerte
- $PP(k)$  = der k-te Pulsdruckwert
- $MAP$  = mittlerer arterieller Blutdruck

Nun kann man einem berechneten  $\sigma_{AP}$  mittels empirisch erhobener Daten ein Schlagvolumen  $SV_{emp}$  zuordnen. Bei unverändert gleichem Gefäßtonus wäre ein Faktor zum Ausgleich des Einflusses des Gefäßtonus notwendig, beziehungsweise um den Einfluss des Gefäßtonus auszugleichen eine Kalibration mit einem Referenzverfahren notwendig.

Der Kalibrationsfaktor würde sich wie folgt berechnen:

$$\chi_{Ref} = \frac{SV_{Ref}}{SV_{emp}} \approx \frac{SV_{Ref}}{\sigma_{AP}} \quad [30]$$

Um eine Kalibrierung mit Referenzverfahren zu umgehen, wird dieser mittels eines Polynoms aus der arteriellen Druckkurve abgeleitet, es entsteht ein Kalibrationsfaktor  $\chi_{Pol}$ . In das multivariate Polynom fließen unter anderem die Herzfrequenz HF, die aortale Compliance  $C(P)$ , Schiefe und Kurtosis der arteriellen Druckkurve, sowie die geschätzte Körperoberfläche des Körpers ein (Pratt et al., 2007):

$$\chi_{Pol} = M(HF, C(P), KÖF, \mu_{1ap}, \mu_{2ap}, \mu_{3ap}, \mu_{4a}, \text{ u. v. m. } \dots) \quad [31]$$

Mit:

- $HF$  = Herzfrequenz
- $KÖF$  = Körperoberfläche
- $C(P)$  = Funktion für die aortale Compliance
- $\mu_{1ap}$  = mittlerer arteriellen Blutdruck (MAP) der letzten 20 Sekunden
- $\mu_{2ap}$  = Standardabweichung der Messdaten des arteriellen Blutdrucks
- $\mu_{3a}$  = aus der aufgezeichneten Kurve abgeleitete Schiefe der arteriellen Blutdruckkurve
- $\mu_{4a}$  = aus der aufgezeichneten Kurve abgeleitete Kurtosis der arteriellen Blutdruckkurve
- *und viele weitere Parameter*

Es sollen circa 13 verschiedene Parameter enthalten sein (Wiesenack, 2010), die exakte Formel wurde von der Firma Edwards nicht veröffentlicht.

Die Compliance der Aorta wird analog *Langwouters et al.* (vgl. Formel [24] & [26]) nach folgender Formel berechnet (Langewouters et al., 1984), jedoch konnte durch Verwendung biometrischer Daten

(Größe, Gewicht, der Körperoberfläche nach DuBois) aufgrund ihrer Proportionalität zur Länge der Aorta eine weitere Erhöhung der Präzision der Schätzergebnisse erreicht werden (Pratt et al., 2007):

$$C(P) = l * C'(P) = \frac{\frac{A_{max}}{\pi * P_1}}{1 + \left(\frac{P - P_0}{P_1}\right)^2} \quad [32]$$

Mit:

- $C(P)$  = Compliance der Aorta
- $l$  = Länge der Aorta
- $C'(P)$  = druckabhängige Compliance pro Längeneinheit  $C'(P)$
- $A_{max}$  = maximale Querschnittsfläche der Aorta, basierend auf den Daten von *Langwouters et al.* (Langewouters et al., 1984)
- $\Pi$  = Kreiszahl Pi
- $P_0$  = Druck am Wendepunkt der von *Langwouters et al.* beschriebenen Druck-Flächenbeziehung, abhängig von Geschlecht und Alter des Patienten (Langewouters et al., 1984)
- $P_1$  = Druck bei 3/4 der maximalen Querschnittsfläche, abzulesen auf der von *Langwouters et al.* beschriebenen Druck-Flächenbeziehung, abhängig von Alter und Geschlecht des Patienten (Langewouters et al., 1984)
- $P$  = Druck in der Aorta

Die Schiefe  $\mu_{3a}$  der arteriellen Druckkurve steht in Zusammenhang mit dem systemischen Gefäßwiderstand. Desto „schiefer“ die Pulskurve eines Pulses, d.h. je mehr sie geneigt ist, desto höher ist der systemische Widerstand anzunehmen (s. Abb. 16 & 17).

Sie berechnet sich nach folgender Formel (Pratt et al., 2007):

$$\mu_{3ap} = \frac{1}{N-1} * \sum_{k=0}^{N-1} \left[ \frac{PP(k) - MAP}{\sigma_{AP}} \right]^3 \quad [33]$$

Mit:

- $N$  = Anzahl aller einbezogenen Messwerte
- $PP(k)$  = der k-te Pulsdruckwert
- $MAP$  = mittlerer arterieller Blutdruck
- $\sigma_{AP}$  = Standardabweichung der arteriellen Blutdruckkurve

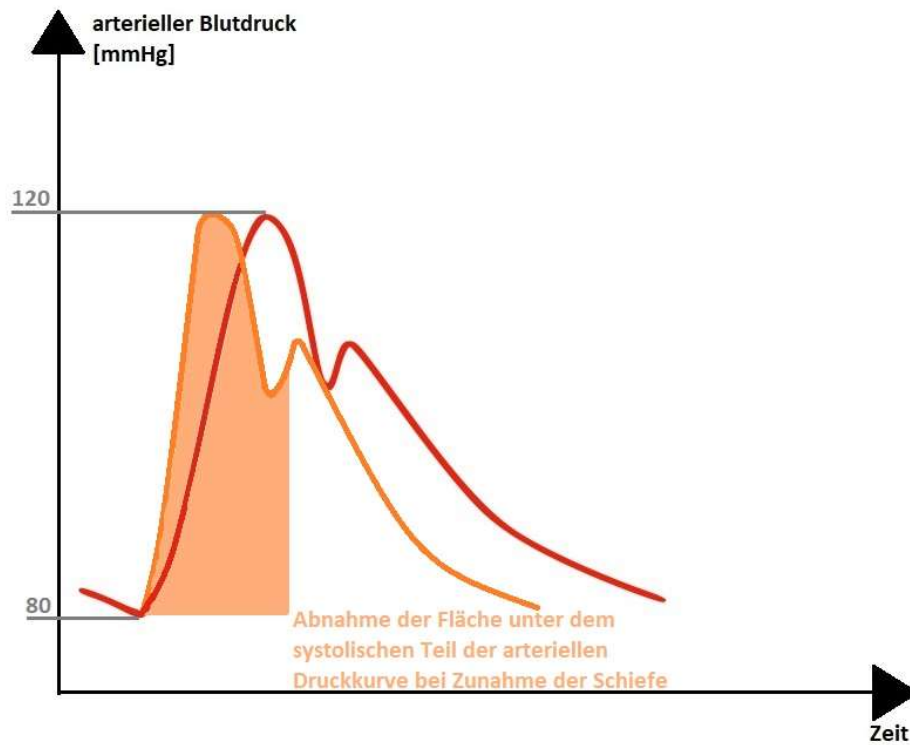


Abbildung 16, Abnahme der Area under the Curve (AUC) der arteriellen Blutdruckkurve bei Zunahme der Schiefe. Hierdurch drückt sich eine Zunahme des peripheren Widerstandes aus, die zu einer Abnahme des Schlagvolumens führt (Klinke et al., 2010; Pratt et al., 2007)

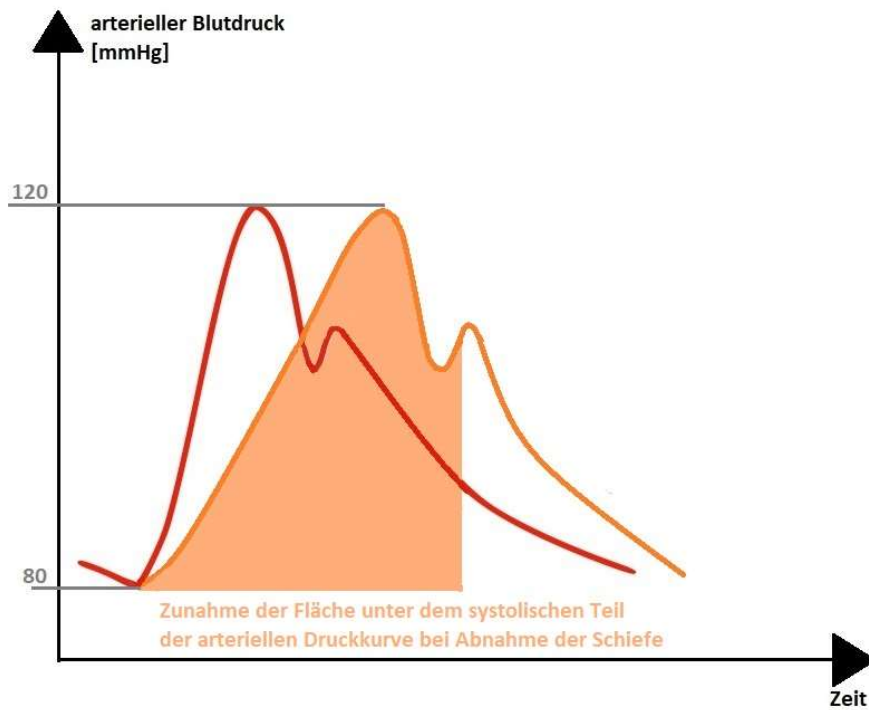


Abbildung 17, Zunahme der AUC der arteriellen Blutdruckkurve bei Abnahme der Schiefe. Hierdurch drückt sich eine Abnahme des peripheren Widerstandes aus, die zu einer Zunahme des Schlagvolumens führt (Klinke et al., 2010; Pratt et al., 2007)

Die Kurtosis der arteriellen Druckkurve ist ein Surrogat für die Compliance des arteriellen Gefäßbaumes. Bei hoher Compliance „puffern“ die proximalen Elastizitätsgefäße das ausgeworfene Schlagvolumen und folglich die Druckspitze. Es entsteht eine weniger gewölbte arterielle Druckkurve, wohingegen bei niedriger Compliance die kürzere Druckspitze eine „schärfere“ Wölbung der Kurve verursacht (s. Abb. 18 & 19) (Zachoval, 2014). Sie ist auch ein wichtiger Faktor beim Flotrac-System, um die unterschiedlichen Ableitungsorte der arteriellen Blutdruckkurve (z.B. bei einem Wechsel des arteriellen Messortes von Femoral auf Radial) auszugleichen. Sie berechnet sich nach folgender Formel (Pratt et al., 2007):

$$\mu_{4ap} = \frac{1}{N-1} * \sum_{k=0}^{N-1} \left[ \frac{PP(k)-MA}{\sigma_{AP}} \right]^4 \quad [34]$$

Mit:

- N = Anzahl aller einbezogenen Messwerte
- PP(k) = der k-te Pulsdruckwert
- MAP = mittlerer arterieller Blutdruck
- $\sigma_{AP}$  = Standardabweichung der arteriellen Blutdruckkurve

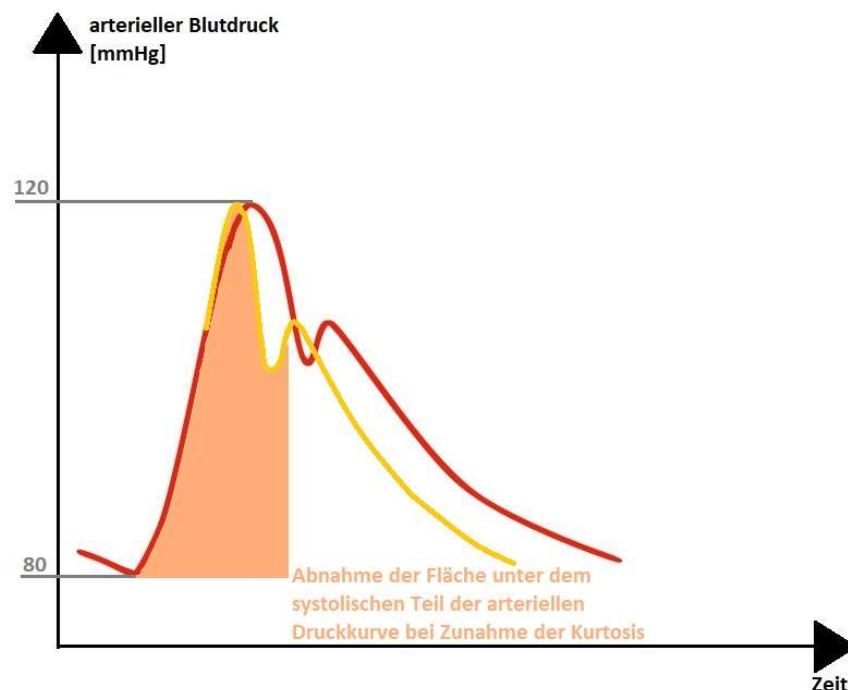


Abbildung 18, Abnahme der AUC unter der arteriellen Blutdruckkurve bei Zunahme der Kurtosis. Hierdurch drückt sich unter anderem eine Abnahme der Compliance der Aorta, also der Windkesselfunktion aus. Es kann folglich weniger Volumen „gepuffert“ werden, wie es bei einem kleineren Schlagvolumen der Fall ist (Klinke et al., 2010; Pratt et al., 2007)

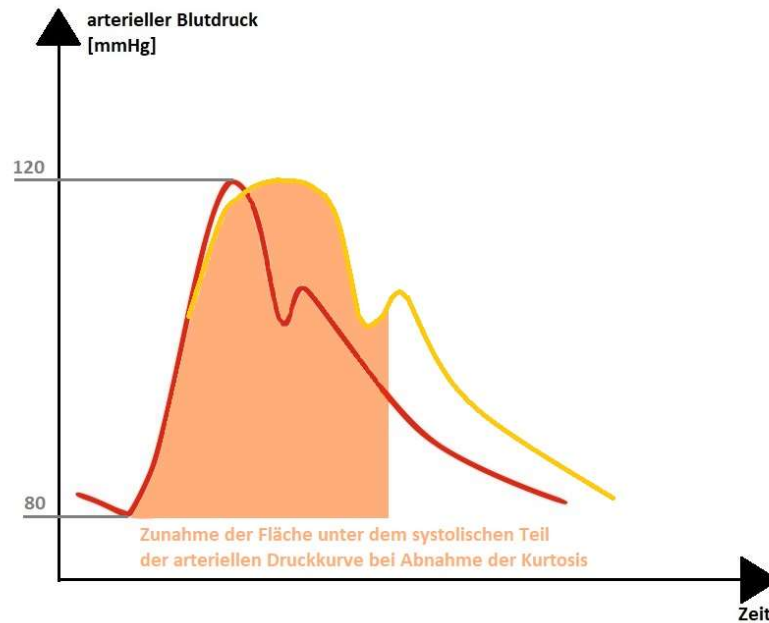


Abbildung 19, Zunahme der AUC unter der arteriellen Blutdruckkurve bei Abnahme der Kurtosis. Hierdurch drückt sich unter anderem eine Zunahme der Compliance der Aorta, also der Windkesselfunktion aus. Es kann folglich mehr Volumen „gepuffert“ werden, wie es bei einem größeren Schlagvolumen der Fall ist (Klinke et al., 2010; Pratt et al., 2007)

Erstmals war somit ein System verfügbar, welches keiner initialen Kalibrierung bedarf (Manecke, 2005).

Die Herzfrequenz und die Standardabweichung des arteriellen Blutdrucks wurde in der dritten Version des Algorithmus alle für die jeweils 20 vergangenen Sekunden erhoben,  $\chi$  wurde alle 60 Sekunden bestimmt (Suehiro, Tanaka et al., 2015).

Da das Flotrac-System Schwächen bei sich schnell ändernden Herzzeitvolumina (Suehiro et al., 2013), bzw. bei schnellen Änderungen des peripheren Widerstandes zeigte (Biancofiore et al., 2011; Sotomi et al., 2013), wurde vom Hersteller in der IV. Generation der zusätzliche Kalibrationsfaktor  $\chi_{fast}$  eingeführt:

$$CI = HF * \sigma_{AP} * \chi_4 * \chi_{fast} \quad [35]$$

Mit:

- $CI$  = Herzindex
- $\sigma_{AP}$  = Standardabweichung der arteriellen Blutdruckkurve
- $\chi_4$  = Kalibrationsfaktor für den Gefäßtonus in der vierten Algorithmusversion
- $\chi_{fast}$  = Kalibrationsfaktor, um schnelle Änderungen im Gefäßtonus auszugleichen
- $HF$  = Herzfrequenz

Dieser neue Kalibrationsfaktor  $\chi_{fast}$  ist umgekehrt proportional zum Blutdruck und wird dreimal häufiger (also circa alle 6 Sekunden) als  $\chi_4$  (alle 20 Sekunden) berechnet und soll bei schnellen Änderungen im Gefäßtonus ausgleichend wirken (Kusaka et al., 2019; Suehiro, Tanaka et al., 2015).

### 3.6.3. Das ClearSight-System

Das ClearSight-System (Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA), zuvor „ccNexfin“ (BMEye, Amsterdam, The Netherlands), ermöglicht die non-invasive Überwachung von Blutdruck und Herzzeitvolumen durch Pulskonturanalyse der Fingerarterien. Sehr ähnlich wie das ClearSight-System funktioniert der erste kommerzieller Vertreter dieser Geräte am Markt, das „Finapres“-System, später „Finometer“ (FMS, Amsterdam, The Netherlands), minimal anders funktioniert das Konkurrenzprodukt „CNAP“ (CNMedical Systems, Graz, Austria), mittlerweile „NICCI“ (Pulsion Medical Systems SE, Feldkirchen, Deutschland).

Durch die Funktionsweise bedingen sich die weiteren Namen für diese Art der Herzzeitvolumen-/Blutdrucküberwachung: „Fingerplethysmographie“, „Vascular Unloading Technique“, „Volume Clamp Methode“ bzw. nach dem Erfinder Penaz (Penaz J, 1973) „Penaz-Prinzip“.

Der Druck in den Fingerarterien wird über einen aufblasbaren Cuff um den Mittelphalanx gemessen. Durch Anlegen eines sich ständig adaptierenden Gegendrucks im Cuff, mit dem Ziel, das Volumen der Arterie konstant zu halten, entsteht eine dem arteriellen Druck ähnliche (Gegendruck-) Kurve. Da das Volumen, welches durch den Gegendruck der Manschette die Arterie nicht erweitern kann („unloaded Volume“) sich je nach Vasotonus ändern kann und somit nicht konstant bleibt, müssen die Systeme regelmäßig re-kalibriert werden. (Truijen et al., 2012)

Beim ClearSight System bestimmt das „unloaded Volume“ mit Hilfe des automatischen „Physiocal“-Algorithmus nach Wesseling, (Wesseling et al., 1995) auf das Optimum zwischen leichtem Gefäßkollaps und leicht überdehntem Gefäß adaptiert. Hierfür wird der Cuffdruck für kurze Zeit konstant gehalten und das Plethysmogramm analysiert. Bleibt das „unloaded Volume“ konstant, erweitert das System den Abstand bis zur nächsten Re-Kalibrierung. Muss eine Re-Kalibrierung erst nach mehr als 30 Schlägen erfolgen, ist von einer adäquaten, verlässlichen Messung auszugehen. (Truijen et al., 2012)

Da der arterielle Blutdruck aufgrund des zunehmenden Widerstandes zu den kleineren Arterien hin ansteigt, liegen die digital-arteriell gemessenen Werte höher. Dies lässt sich durch mathematische Modelle vorhersagen, umgekehrt kann man mit diesen Modellen auch wieder auf den „normalen“, am Oberarm gemessenen Blutdruck zurückrechnen (Bos et al., 1996; Gizdulich et al., 1996). Dies geschieht beim ClearSight System mittels demographisch erhobener biometrischer Daten (Gizdulich et al., 1997; Raggi & Sakai, 2017).



Um hydrostatische Einflüsse auszugleichen (z.B. Höhenunterschied bei über Herzniveau gelagertem Arm in Seitenlage) verwendet das ClearSight System zwei Sensoren, einen auf Herzhöhe und einen am Fingercuff. Beim Konkurrenzprodukt „CNAP“ (CNMedical Systems, Graz, Austria) wird durch einen herstellereigenen Algorithmus („VERIFI“) der Einfluss der Vasomotorik auf die Messungen ausgeglichen und die Kurve in eine brachialarterielle Druckkurve umgerechnet. Für die Umrechnung der Druckkurve in eine brachialarterielle Druckkurve, sowie den Ausgleich eines eventuellen hydrostatischen Druckunterschiedes, wird jedoch eine Oberarmblutdruckmanschette benötigt. (Fortin et al., 2013; Raggi & Sakai, 2017).

Neben einer kontinuierlichen Ableitung einer arteriellen Blutdruckkurve, berechnen die Systeme mit Hilfe der Pulsconturanalyse dieser Kurve auch das Herzzeitvolumen.

Bei beiden Systemen wird klassisch die Fläche unter dem systolischen Teil der arteriellen Druckkurve berechnet, die Impedanz mittels des „Drei Elementen Modells“ nach Wesseling (Wesseling et al., 1993) abgeschätzt (Bogert et al., 2010; Raggi & Sakai, 2017; Truijen et al., 2012; Wagner et al., 2016).

Durch Division beider Werte erhält man wieder das Schlagvolumen und somit nach Multiplikation mit der Herzfrequenz das Herzzeitvolumen (Gleichung [2]).

#### 3.6.4. Thermofocus

Der menschliche Körper benötigt eine konstante Körperkerntemperatur von circa 37°. Je nach Stoffwechsellage wird unterschiedlich viel Energie produziert und als Wärme abgegeben.

Dies geschieht zum größten Teil über die Haut über vier Mechanismen:

- Konduktion (Fester Körper => fester Körper)
- Konvektion (Fester Körper => Flüssigkeit oder Gas)
- Evaporation (Flüssigkeit => Gas)
- Radiation (Abgabe in Form von Wärmestrahlung)

Da insbesondere im Körperkern eine konstante Temperatur herrschen muss, kann der Körper bei Bedarf den Transport von Wärme in die Peripherie (Extremitäten) drosseln oder steigern, um so die Wärmeabgabe zu fördern oder zu reduzieren. Dies geschieht durch Vasokonstriktion bzw. Vasodilatation, um den Wärmetransport via Blutfluss zu verringern bzw. zu erhöhen. Eine erhöhte Temperatur an den Extremitäten (-oberflächen) lässt somit auf eine höhere Durchblutung und somit im Regelfall ein höheres Herzzeitvolumen schließen. Im Gegensatz hierzu ist (bei gleicher Umgebungstemperatur) und niedrigen Temperaturen an den Extremitäten, insbesondere bei großen

zentral-peripheren Temperaturgradienten eine schlechte Perfusion der Extremitäten und ein niedriges Herzzeitvolumen zu erwarten. (Joly & Weil, 1969)

Zur Bestimmung von Oberflächentemperaturen sind kontaktlose Thermometer verfügbar, die die Oberflächentemperatur mit Hilfe elektromagnetischer Wellen bestimmen. Die elektromagnetischen Wellen haben eine Wellenlänge von 0,76-1000  $\mu\text{m}$  (Bräuer et al., 2006; Schieferdecker, 2014).

Die Infrarot Thermometer detektieren die als elektromagnetische Wellen („Infrarotstrahlung“) abgegebene Wärme („Radiatio“) (Heuberger & Fels, 2007). Bei dem verwendeten berührungslosen Infrarot-Thermometer „Thermofocus“ (Modell 01500A3, Tecnimed, Varese, Italien) kann zwischen Oberflächentemperatur (Messung mit Drücken des „Haus“ Knopfes) und geschätzter Körperkerntemperatur (Messung mit Drücken des „Stirn“-Knopfes, Messpunkt an der Stirn) gewählt werden.

### 3.6.5. Prognostische Scores

Scoring Systeme zur Charakterisierung von Patienten wurden in den 1980´er Jahren eingeführt und sind mittlerweile in der Intensivmedizin fest etabliert. Beim einzelnen Patienten sollen sie helfen, die Krankheitsschwere, sowie deren Verlauf zu beurteilen, um z.B. ein eventuelles Ansprechen auf therapeutische Maßnahmen zu detektieren.

Im Einzelfall könnten sie das ärztliche Personal bei Therapie (-Ziel) -Entscheidungen unterstützen. Hier ist zu beachten, dass die Scoring-Systeme am ehesten eine Vorhersage bezüglich der Letalität treffen können. Das Outcome hinsichtlich Morbidität und Lebensqualität wird jedoch nicht beachtet (Suter et al., 1994). Des Weiteren befindet sich der Anwender im Spannungsfeld zwischen den Interessen des individuellen Patienten und gerechter Ressourcenverteilung im Gesundheitssystem (Knaus et al., 1991).

Auf übergeordneter Ebene (Stationsadministration) sollen sie helfen, die Ergebnisqualität zu beurteilen, den Personalbedarf zu steuern und Kosten-Nutzen-Analysen anzustellen.

Um in Studien verschiedene Patientenkollektive zu vergleichen, wird häufig eine Stratifizierung mit Hilfe dieser Scores vorgenommen. (Unertl & Kottler, 1997)

#### 3.6.5.1. Der „Acute Physiology And Chronic Health Evaluation (APACHE-) II Score

Der APACHE II Score ist der Nachfolger des 1981 entwickelten APACHE Scores. Der APACHE Score wurde initial nicht entwickelt, um Therapieentscheidungen beim individuellen Patienten zu erleichtern, sondern um Patientengruppen hinsichtlich ihrer Krankheitsschwere einzuteilen (Knaus et al., 1981).

Der APACHE II Score besteht aus drei Teilen:

Im „*Acute Physiology Score*“ werden verschiedenste Parameter aus unterschiedlichsten Organsystemen zu ihrem aktuellen Zustand (über 24 Stunden) beurteilt und bewertet.

Im zweiten Teil werden „*Age Points*“ - je nach Patientenalter – vergeben.

Im dritten Teil, dem „*Chronic Health Score*“, wird der Zustand des Patienten vor Krankenhausaufnahme (Grunderkrankungen) beurteilt.

Alle Punkte der drei Untergruppen werden aufsummiert:

APACHE II Score = Acute Physiology Score + Age Points + Chronic Health Score

Jeder erreichten Punktzahl (0-71) lässt sich eine korrespondierende Todesrate zuordnen.

Die Weiterentwicklungen APACHE III und APACHE IV werden kommerziell vertrieben, sind somit nur nach Bezahlung einer Lizenzgebühr verwendbar und folglich nach wie vor weniger verbreitet als der APACHE II Score.

#### 3.6.5.2. Der „Simplified Acute Physiology“/SAPS II Score

Nach Entwicklung des APACHE Systems 1981 wurde versucht, einen einfacheren Prognosescore zu entwickeln. 1984 entwickelten Le Gall et al. als Vereinfachung des „Acute Physiology Score“/ APACHE-Systems (Knaus et al., 1981), vgl. 3.5.5.1., den „Simplified Acute Physiology Score“ (Le Gall et al., 1984).

1993 folgte die Weiterentwicklung SAPS II (Le Gall et al., 1993) an einem größeren Rekrutierungskollektiv. Im Gegensatz zum APACHE-System stammen die Daten hierfür nicht aus den USA, sondern aus europäischen Intensivstationen.

Ähnlich dem APACHE II Score werden zur Berechnung über 24 Stunden elf physiologische Parameter, die Neurologie (GCS-Score), der Aufnahmegrund, das Patientenalter und die Grunderkrankungen mit Punkten bewertet und der erreichten Punktzahl ein Letalitätsrisiko zugeordnet.

Nicht validiert ist der SAPS II Score für Patienten unter 18 Jahren, Patienten mit akutem Koronarsyndrom oder nach einer Herzoperation, sowie Patienten mit Verbrennungen, da diese Patientengruppen aus der initialen Datenbank ausgeschlossen wurden.

#### 3.6.5.3. Das „Therapeutic Intervention Scoring System“/TISS

Im Gegensatz zum APACHE bzw. SAPS System stellt das TISS System die Anzahl bzw. den Aufwand therapeutischer Interventionen über 24 Stunden in Bezug zur Krankheitsschwere (Cullen et al., 1974).

Der Score wurde 1983 überarbeitet („TISS 76“, (Keene & Cullen, 1983). Da mit dem SAPS II und dem APACHE II Scores existieren, die besser mit der Krankheitsschwere eines Patienten korrelieren, wurde es vor allem dazu verwendet, den Pflegeaufwand der Intensivpatienten zu quantifizieren. Da die überarbeitete Version („TISS 76“) jedoch sehr aufwendig zu berechnen war, die beachteten Items teilweise schon (wieder) veraltet waren, wurde 1996 der „TISS 28“ entwickelt (Miranda et al., 1996).

10 besonders aufwändige Items des TISS 28 fließen in das „Core-TISS 10“ ein, welches zusammen mit dem SAPS II Score (ohne GCS) für die Berechnung der Aufwandspunkte für die intensivmedizinische Komplexbehandlung auf deutschen Intensivstationen abrechnungsrelevant ist, und somit täglich erhoben werden muss (Fleig et al., 2011).

#### 3.6.5.4. Der Sequential Organ Failure Assessment Score/SOFA

Der Score wurde 1994 ursprünglich als „Sepsis-related Organ Failure Assessment“ Score entwickelt, um im Falle eines Multiorganversagens, wie es beispielsweise in der Sepsis auftreten kann, den Grad der Organdysfunktion zu objektivieren (Vincent et al., 1996). Da die detektierte Organdysfunktion nicht zwingend von einer Sepsis herrührt, wurde er in „Sequential Organ Failure Assessment Score“ umbenannt (Vincent et al., 1998). Seit der neuen Sepsis Definition 2016 ist seine Erhebung für die Diagnose „Sepsis“ relevant (Singer et al., 2016).

### 3.7. Patienten

Im Zeitraum vom 15. Juli 2017 bis 27. Januar 2018 wurden 32 Patienten auf der Station R3a der II. Medizinischen Klinik im Klinikum Rechts der Isar evaluiert. Eingeschlossen und ausgewertet wurden im ersten Teil der Arbeit (Vergleich der unterschiedlichen Systeme zur Bestimmung des Herzindex) 31 Patienten, da Patient Nummer 7 aufgrund einer Notfalldialyse im Messzeitraum für diese Auswertung ausgeschlossen werden musste (vgl. Ausschlusskriterien 3.3.)

### 3.8. Statistische Auswertung

Die erhobenen Daten wurden in eine Excel Tabelle (Microsoft, Excel 2007) eingetragen und mittels SPSS analysiert (SPSS, IBM, Version 25). Für die Trend Analyse mittels Polar Plot Analyse wurde eine Testversion von MedCalc ([www.medcalc.org](http://www.medcalc.org), abgerufen zuletzt 10.06.2019, MedCalc Software, Acacialaan 22, 8400 Ostend, Belgium) verwendet. Für die Error Grid Analyse der MAP\_CS Werte wurde

das Programm von Grothe O. (Grothe et al., 2019b), welches 2019 vorgestellt wurde, verwendet (Grothe et al., 2019a).

### 3.8.1. Statistische Auswertung der Messsysteme des Herzindex

Zuerst wurde eine deskriptive Analyse durchgeführt. Hierbei wurden für qualitative Patientenmerkmale *absolute und relative Häufigkeiten* angegeben; quantitative Patientenmerkmale wurden anhand ihres Medians sowie *Quartilen* ausgewertet.

Es wurde für die erhobenen Werte bezüglich ihrer Korrelation mit dem CI<sub>TD</sub> der *Korrelationskoeffizient nach Spearman* berechnet.

Für erhobene Werte, bei denen sich eine hohe Korrelation mit dem Herzindex zeigte bzw. denen a priori eine hohe Vorhersagewahrscheinlichkeit für diesen zugesprochen wurde, wurde eine Regressionsanalyse (*lineare Regression*, schrittweise rückwärts) durchgeführt. Die durch die hieraus entstandene Regressionsformel berechneten Werte wurden abgespeichert und als weiteres Monitoring Verfahren geführt.

Diese wurden teilweise mit den beiden zusätzlich an den Patienten angeschlossenen Monitoring Verfahren (Clearsight, Flotrac) erneut mittels *linearer Regression* in eine Formel verarbeitet, die aus dieser weiteren Formel entstandenen Werte ebenfalls als „neues“ Monitoring Verfahren abgespeichert.

Insgesamt ergaben sich somit sechs unterschiedliche Monitoringverfahren des Herzindex.

Sämtliche Herzindexwerte verschiedener am Patienten gemessener oder anschließend berechneter Verfahren wurden deskriptiv analysiert.

Es wurde für jedes der sechs Monitoringverfahren der Korrelationskoeffizient nach Pearson berechnet. Die Korrelation beschreibt jedoch lediglich die Relation des Testverfahrens („Silberstandard“) mit dem Referenzverfahren („Goldstandard“). Beispielsweise würde bei zweimaliger Messung eines Herzindex von 3 L/min/m<sup>2</sup> mit dem Goldstandardverfahren und korrespondierenden Messungen von 2,5 L/min/m<sup>2</sup> & 3,5 L/min/m<sup>2</sup> mit dem Testverfahren dennoch ein Korrelationskoeffizient von  $r = 1$  resultieren, obwohl das Testverfahren zweimalig um jeweils 0,5 L/min/m<sup>2</sup> abweichende Werte produzierte.

Deswegen werden zum Vergleich der neuen Testverfahren mit der Goldstandardmethode die Parameter „*Accuracy*“ und „*Precision*“ des Testverfahrens mit Hilfe von Bland-Altman Plots (Bland & Altman, 1986) ausgewertet. Hierbei wird die Differenz jedes Messpaares aus Referenz- & Testmethode (an der y-Achse) gegen den Mittelwert beider Werte (an der x-Achse) aufgetragen.

„Accuracy“ beschreibt den systematischen Fehler des Testverfahrens im Vergleich zur Referenzmethode und wird im Bland-Altman Plot durch den „Bias“ (Mittelwert aller Differenzen von Gold- und Silberstandard) ausgedrückt.

„Precision“ beschreibt die Reproduzierbarkeit der Messwerte, d.h. die Bandbreite der Streuung aufgrund zufälliger Fehler. Sie wird im Bland-Altman Plot durch die „Limits of Agreement“ (Korridor um den Bias, in den 95 % aller Differenzen aus Gold- und Silberstandard fallen) ausgedrückt. Diese werden, um die fälschliche Vergrößerung des Korridors aufgrund irrtümlich addierender Variabilität der Messwerte am selben Subjekt bei jedem erhobenen Messpaar von Referenz- & Testmethode auszugleichen, bei Mehrfachmessungen am selben Patienten nach den Vorschlägen der Autoren korrigiert (Bland & Altman, 2007).

Zum Vergleich mit dem Goldstandard (Herzindexwerte erhoben durch transkardiopulmonale Thermodilution) wurde eine einfache Varianzanalyse durchgeführt und mittels Bland-Altman Plots (Bland & Altman, 1986) analysiert. Berechnet wurden „Bias“, „Percentage Error“, sowie die „Limits of Agreement“. Letztere wurden nach den Vorschlägen der Autoren für Mehrfachmessungen am selben Subjekt korrigiert (Bland & Altman, 2007).

Da jedoch Fehlmessungen in bei höheren Werten weniger relevant sind (bspw. Fehlmessung von 0,5 L/min/m<sup>2</sup> bei einem Herzindex von 6 L/min/m<sup>2</sup>) als bei niedrigen Werten (bspw. Fehlmessung von 0,5 L/min/m<sup>2</sup> bei einem Herzindex von 2 L/min/m<sup>2</sup>), wird vorgeschlagen, die relative Abweichung eines Verfahrens vom Goldstandard als „Percentage Error“, berechnet als Quotient aus den „Limits of Agreement“ und dem Mittelwert aller Messwerte des Referenzverfahrens, auszudrücken.

Eine Ablehnung des getesteten Verfahrens sollte bei klinisch inakzeptabel hohen „Bias“ sowie zu großem „Percentage Error“ erfolgen. Als Grenze des Bias zur Ablehnung des getesteten Verfahrens wurde 0,5 L/min/m<sup>2</sup> gewählt. Als Grenze des „Percentage Error“ zur Ablehnung des getesteten Verfahrens wurde 30 % gewählt, da die „Precision“ des Goldstandardverfahrens transkardiopulmonale Thermodilution bei 20 % liegt, und somit bei gewünschter „Precision“ des Testverfahrens von ebenfalls 20 % ein maximaler „Percentage Error“ von insgesamt 28,3 % (~30 %) resultieren darf (Cecconi et al., 2009; Critchley & Critchley, 1999).

Da im klinischen Alltag vor allem die Herzindexwerte im Verlauf betrachtet werden, also deren Trend relevant ist, wurde die Trendanalysefähigkeit der getesteten Verfahren nochmals extra ausgewertet. Es wurden die absoluten Änderungen bezogen auf den Wert vor Änderung des Herzindexes berechnet und deskriptiv untersucht.

Im vier Quadranten Plot (Perrino, 1994) wurde die *Konkordanz* der Herzindexänderungen berechnet. Um die Signal-to-Noise Ratio zu erhöhen, wurde jeweils eine Exklusionszone für Änderungen des Herzindex analog *Perrino et al.* (Perrino et al., 1998) angewandt und Änderungen des Herzindex kleiner als 0,5 L/min/m<sup>2</sup> von der Analyse ausgeschlossen um zufällig gestreute Messwerte von der Analyse auszuschließen. Bei der Konkordanzanalyse wird die Richtung der Herzindexänderung von Referenz- und Testmethode abgeglichen und der Quotient aus allen Änderungen in dieselbe Richtung (gleichzeitige Zu- bzw. Abnahme bei Referenz- und Testmethode, d.h. Messpaare im ersten und dritten Quadranten) durch alle Änderungen berechnet. Eine gute Übereinstimmung der Herzindexänderungen beider Systeme liegt bei einer *Konkordanz* größer 92 % vor (Critchley et al., 2010).

Da bei der Konkordanzanalyse jedoch nicht die Größe der gemessenen Herzindexänderungen ausgewertet wird, wurde eine Auswertung mittels Polar Plots durchgeführt. Hier werden die Koordinaten der Herzindexänderungen im vier Quadranten Plot in Polarkoordinaten umgerechnet (Critchley et al., 2010). Der Winkel berechnet sich aus der Abweichung eines Messpaares von der Winkelhalbierenden des ersten und dritten Quadranten, auf der die Werte bei idealer Übereinstimmung von Referenz- und Testmethode liegen würden. Die Entfernung vom Ursprung des Polar Plots (Radius) eines Messpaares ist der Mittelwert der Änderungen von Referenz- und Testverfahren.

Es wurden ebenfalls Herzindexänderungen im Zentrum der Polar Plots kleiner als 0,5 L/min/m<sup>2</sup> von der Analyse ausgeschlossen. Analog zur Bland-Altman Analyse lässt sich anhand des „*Angular Bias*“ (Mittelwert aller Winkel der Polarkoordinaten) die „*Accuracy*“ der Trendanalysefähigkeit, also die Kalibrierung des Testverfahrens auf das Referenzverfahren anhand der Übereinstimmung der gemessenen Größe der Herzindexänderungen, bestimmen. Die „*Radial Limits of Agreement*“ stellen die Grenzen um den „*Angular Bias*“ dar, in die 95 % aller gemessenen Wertepaare fallen. Eine gute Trendanalysefähigkeit kann angenommen werden, falls der „*Angular Bias*“ kleiner als 5° und die „*Radial Limits of Agreement*“ kleiner als 30° sind. (Critchley et al., 2011)

Kritikpunkte an der Auswertung der Trendanalysefähigkeit mittels Polarkoordinaten ist, dass exakt gegenläufig gemessene Änderungen des Herzindex (bspw.  $\Delta CI_{\text{Goldstandard}}$ : +2 L/min/m<sup>2</sup> &  $\Delta CI_{\text{Silberstandard}}$ : -2 L/min/m<sup>2</sup>) durch die Berechnung des Radius aus dem Mittelwert des Messpaares in die Exklusionszone gezogen und somit von der Analyse ausgeschlossen werden, obwohl ein derartiges Messwertpaar die schlechteste Trendanalysefähigkeit darstellen würde. Außerdem lassen sich die für die Austauschbarkeit der Referenz- und Testmethode notwendigen Werte von „*Angular Bias*“ und „*Radial Limits of Agreement*“ mit Hilfe der Arcustangensfunktion genauso gut aus den kartesischen

Koordinaten des vier Quadranten Plots berechnen (Saugel et al., 2015). Um jedoch zukünftige Meta-Analysen zu erleichtern, wird die einheitliche Verwendung der Polar Plot Analyse vorgeschlagen (Odor et al., 2017).

Für kritische Herzindexbereiche ( $\leq 2,5$  L/min/m<sup>2</sup> bzw.  $\geq 5$  L/min/m<sup>2</sup>) wurden ROC-Analysen (receiver operating characteristic curve) durchgeführt, um anhand der „Area under the curve“ („AUC“) die Fähigkeit der unterschiedlichen Systeme diese zu detektieren, zu untersuchen.

### 3.8.2. Statistische Auswertung des mittleren arteriellen Blutdrucks des ClearSight-Systems

Für die Auswertung der Werte des MAP\_CS wurden alle Patienten eingeschlossen. Zuerst wurde eine deskriptive Analyse durchgeführt, für qualitative Patienteneigenschaften wurden absolute und relative Häufigkeiten angegeben, für quantitative Eigenschaften Median und Interquartilenabstand.

Es wurde ebenso der Pearson Korrelationskoeffizient berechnet und eine Analyse mittels „Bland-Altman Plots“ (Bland & Altman, 1986) mit korrigierten „Limits of Agreement“ für Mehrfachmessungen am selben Patienten (Bland & Altman, 2007) durchgeführt.

Da für die Evaluation neuer Blutdruckmesssysteme keine Vorschläge bezüglich einer Grenze des „Percentage Error“ existieren (Jeleazcov et al., 2010), wurden hier die Grenzen der „Association for the Advancement of Medical Instrumentation“ (ANSI/AAMI SP10, 2002) verwendet. Hier wird ein maximaler „Bias“ von 5 mmHg sowie eine maximale Standardabweichung von 8 mmHg gefordert.

Die Fähigkeit zur Trendanalyse wurde mittels vier Quadranten Plot ausgewertet, hierfür wurden absolute Änderungen berechnet und deskriptiv analysiert. Es wurde eine Exklusionszone angewandt und Änderungen kleiner 10 mmHg von der Analyse ausgeschlossen.

Die Fähigkeit des MAP\_CS kritische MAP-Bereiche (<65 mmHG) zu erkennen wurde mittels ROC-Analyse untersucht.

Um die klinische Relevanz von Abweichungen des MAP\_CS vom Goldstandard MAP\_Monitor zu untersuchen, wurde eine „Error Grid Analyse“ durchgeführt. Je nach aktuellem Blutdruck stellt eine Abweichung des Messwertes des Testverfahrens (einer bestimmten Größe hiervon) für den Kliniker ein unterschiedlich großes Risiko dar. Dieses Risiko wurde anhand fünf verschiedener Risikozonen von Saugel et al. (Saugel et al., 2018) farblich codiert dargestellt („Grid“). Es können mit Hilfe eines Computerprogramms (Grothe et al., 2019a) die gemessenen Werte in diesen Graphen eingepflegt und ausgewertet werden (Grothe et al., 2019b). Für andere hämodynamische Parameter (z.B. Herzindex) wurden, (noch) keine Risikozonen vorgeschlagen (Saugel et al., 2018).



### 3.8.3. Statistische Auswertung der aus Daten des Flotrac- und ClearSight-Systems berechneten Cardiac Power Indices

Aus den Herzindices und MAPs der Systeme Flotrac und ClearSight wurden Cardiac Power Indices berechnet ( $CPI = HI \times MAP \times 0,0022 [W/m^2]$ ). Als Goldstandard wurde aus dem arteriellen Blutdruck (MAP\_Monitor) und dem Herzindex der transkardiopulmonalen Thermodilution (CI\_TD) der CPI\_TD berechnet. Hier wurden ebenfalls die Daten aller 32 Patienten verwendet.

Die Cardiac Power Indices wurden deskriptiv analysiert, anschließend die Pearson Korrelationen berechnet.

Es wurde eine Bland Altman Analyse (Bland & Altman, 1986) mit korrigierten „Limits of Agreement“ (Bland & Altman, 2007) durchgeführt.

Es wurden die absoluten Änderungen der CPIs berechnet und deskriptiv analysiert. Um die Trendanalysefähigkeit der neu berechneten CPIs zu analysieren wurde nach Anwendung einer Exklusionszone für Änderungen kleiner  $0,1 W/m^2$  im Vier Quadranten Plot die *Konkordanz* berechnet.

Um kritische CPI Bereiche kleiner  $0,4 W/m^2$  zu erkennen, wurden die Daten mittels ROC-Analyse untersucht.

## 4. Ergebnisse

Die Ergebnisse für den Ersten Teil der Arbeit („Vergleich unterschiedlich invasiver Verfahren Pulskonturanalyseverfahren zur Bestimmung des Herzindex, sowie Erstellung eines Schätzers des Herzindex aus biometrischen Daten, Oberflächentemperaturen und Werten des Basismonitorings und Kombination der Pulskonturanalyseverfahren mit diesem“) werden unter 4.1. ausgewertet. Die Ergebnisse für den zweiten Teil der Arbeit („Vergleich von fingerplethysmographisch gemessenen MAP-Werten des ClearSight-Systems mit blutig gemessenen MAP-Werten“) werden unter 4.2. besprochen. Die Ergebnisse des dritten Teils der Arbeit (Vergleich von Werten des Cardiac Power Index berechnet aus Daten des FloTrac- bzw. ClearSight-Systems mit Werten des Cardiac Power Index berechnet aus Werten der transkardiopulmonalen Thermodilution und des blutig gemessenen MAP“) werden unter 4.3. ausgewertet.

### 4.1. Herzindices

Unter 4.1.1. werden die Messwerte deskriptiv analysiert, anschließend unter 4.1.2. - 4.1.7. die verschiedenen Messsysteme mit dem Goldstandard der transkardiopulmonalen Thermodilution verglichen.

#### 4.1.1. Deskriptive Analyse

Die qualitativen Messdaten der untersuchten Patienten sind Tabelle 2 zu entnehmen. Es wurden für die 31 Patienten bzw. die 248 Einzelmessungen jeweils absolute und relative Häufigkeiten (in Prozent) angegeben. Bei den Diagnosen der Patienten wird aufgrund von Mehrfachnennung und Rundungseffekten nicht immer 100% erreicht.

Messgröße	Absolute Häufigkeit		Relative Häufigkeit [%]	
	Patienten: 31 Messungen: 248			
Messung in Bauchlage	11		4,4	
Geschlecht	M: 21	W:10	67,7	32,3
Respiratorische Insuffizienz	15		48,4	

<b>Sepsis</b>	8			25,8		
<b>Obere GI-Blutung</b>	6			19,4		
<b>Leberversagen</b>	3			9,7		
<b>ZVK-Lage</b>	Jugulär: 152	Femoral: 96		61,3		38,7
<b>Herzrhythmus</b>	SR: 176	AA: 56	SM: 16	71	22,6	6,5
<b>Atmung</b>	SA: 28	DU: 137	DK: 83	11,3	55,2	33,5
<b>Messung unter Noradrenalintherapie</b>	115			46,4		
<b>Messung unter Epinephrintherapie</b>	16			6,5		
<b>Messung unter Terlipressintherapie</b>	40			16,1		

Tabelle 2, Qualitative Messdaten der 31 untersuchten Patienten zur Evaluation der verschiedenen Messsysteme des Herzindex

Die quantitativen Messdaten der 31 untersuchten Patienten sind Tabelle 3 zu entnehmen. Es wurde jeweils der Median, sowie die 25. Und die 75. Perzentile berechnet.

<b>Messgröße</b>	<b>Median</b>	<b>25. Perzentile</b>	<b>75. Perzentile</b>
<b>Patientenalter [Jahre]</b>	69	58	75
<b>Größe [cm]</b>	175	170	180
<b>Gewicht [kg]</b>	80	67	90
<b>Körperoberfläche n DuBois [m<sup>2</sup>]</b>	1,98	1,78	2,13
<b>Body Mass Index [kg/m<sup>2</sup>]</b>	25,0	23,5	29,0
<b>BGAa HB [g/dl]</b>	8,3	7,8	8,8
<b>BGAa Lactat [mmol/L]</b>	1,28	1,02	1,65
<b>BGAv SO2 [%]</b>	73,1	67,6	79,4
<b>HF_Monitor [min<sup>-1</sup>]</b>	82	74	95
<b>RR_syst_Monitor [mmHg]</b>	136	125	151

<b>RR_dia_Monitor [mmHg]</b>	57	50	66
<b>RR_MAP_Monitor [mmHg]</b>	81	75	93
<b>ZVD_Monitor [mmHg]</b>	15	12	19
<b>CI_TD [L/min/m<sup>2</sup>]</b>	4,10	3,19	5,03
<b>CI_PC [L/min/m<sup>2</sup>]</b>	4,08	3,21	5,21
<b>CI_FT [L/min/m<sup>2</sup>]</b>	4,00	2,93	5,40
<b>CI_CS [L/min/m<sup>2</sup>]</b>	3,20	2,60	4,20
<b>Temp_PiCCO [°C]</b>	37,0	36,5	37,3
<b>Temp_Raum [°C]</b>	22,6	21,9	23,5
<b>Temp_Stirn [°C]</b>	33,8	33,2	34,4
<b>Temp_UA_mitte_mittel [°C]</b>	33,3	32,5	34,2
<b>Temp_UA_dist-mittel [°C]</b>	34,0	32,7	34,7
<b>Temp_Finger_mittel [°C]</b>	32,7	29,3	33,6
<b>Temp_Zehe_mittel [°C]</b>	30,5	26,1	33,3
<b>CRT [s]</b>	1,0	0,5	2,0
<b>GCS</b>	4	3	8
<b>Apache II Score</b>	29	25	33
<b>SAPS II Score</b>	64	57	74
<b>SOFA Score</b>	11	9	15
<b>TISS 28 Score</b>	43	39	46

*Tabelle 3, Quantitative Messdaten der 31 untersuchten Patienten zur Evaluation der verschiedenen Messsysteme des Herzindex*

4.1.2. Vergleich des Herzindex der kalibrierten Pulskonturanalyse (CI\_PC) des PiCCO-Monitors mit dem Herzindex der Transkardiopulmonalen Thermodilution (CI\_TD)

4.1.2.1. Deskriptive Analyse der Messwerte und ihrer Änderungen zum Vorwert

Der Median und die 25. bzw. 75. Perzentile der Messwerte und ihrer Veränderungen zum Vorwert für CI\_TD und CI\_PC sind Tabelle 4 zu entnehmen.

Perzentile	CI_TD [L/min/m <sup>2</sup> ]	ΔCI_TD [L/min/m <sup>2</sup> ]	CI_PC [L/min/m <sup>2</sup> ]	ΔCI_PC [L/min/m <sup>2</sup> ]
25	3,19	0,13	3,21	0,22
50/Median	4,10	0,26	4,08	0,49
75	5,03	0,53	5,21	0,98

Tabelle 4, Deskriptive Analyse der von transkardiopulmonaler Thermodilution (CI\_TD) und kalibrierter Pulskonturanalyse des PiCCO-Systems (CI\_PC) gemessenen Herzindizes und ihrer Änderungen

#### 4.1.2.2. Korrelation von CI\_PC mit CI\_TD

Es zeigte sich im direkten Vergleich eine hochsignifikante Korrelation beider Werte ( $p < 0,001$ ) und einem Korrelationskoeffizienten von  $R = 0,856$  nach Pearson (s. Abb. 20).

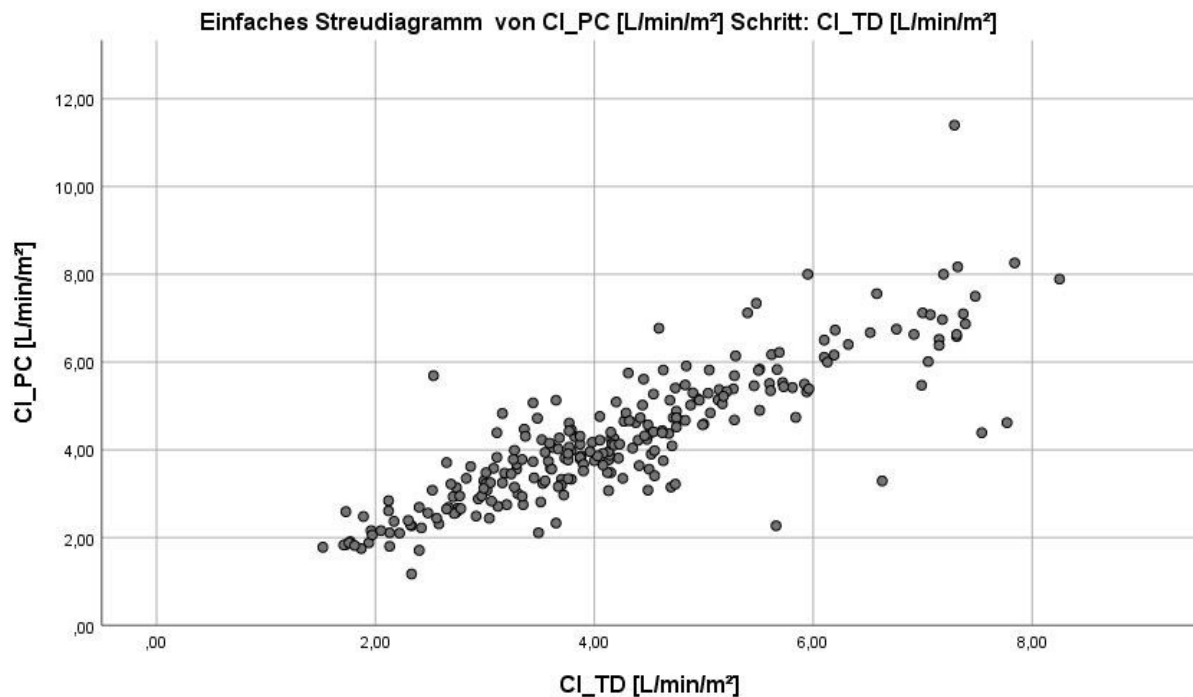


Abbildung 20, Korrelation von CI\_PC mit CI\_TD

#### 4.1.2.3. Accuracy und Precision im Bland-Altman Plot für CI\_PC-CI\_TD

Es zeigten sich im Bland-Altman Plot ein *Bias* von  $-0,04$  L/min/m<sup>2</sup>, ein *Percentage Error* von 37,2 % sowie nach Bland-Altman für Mehrfachmessungen korrigierte *Limits of Agreement* (Bland & Altman, 2007) von  $-1,61$  L/min/m<sup>2</sup> bis  $1,54$  L/min/m<sup>2</sup> (s. Abb. 21).

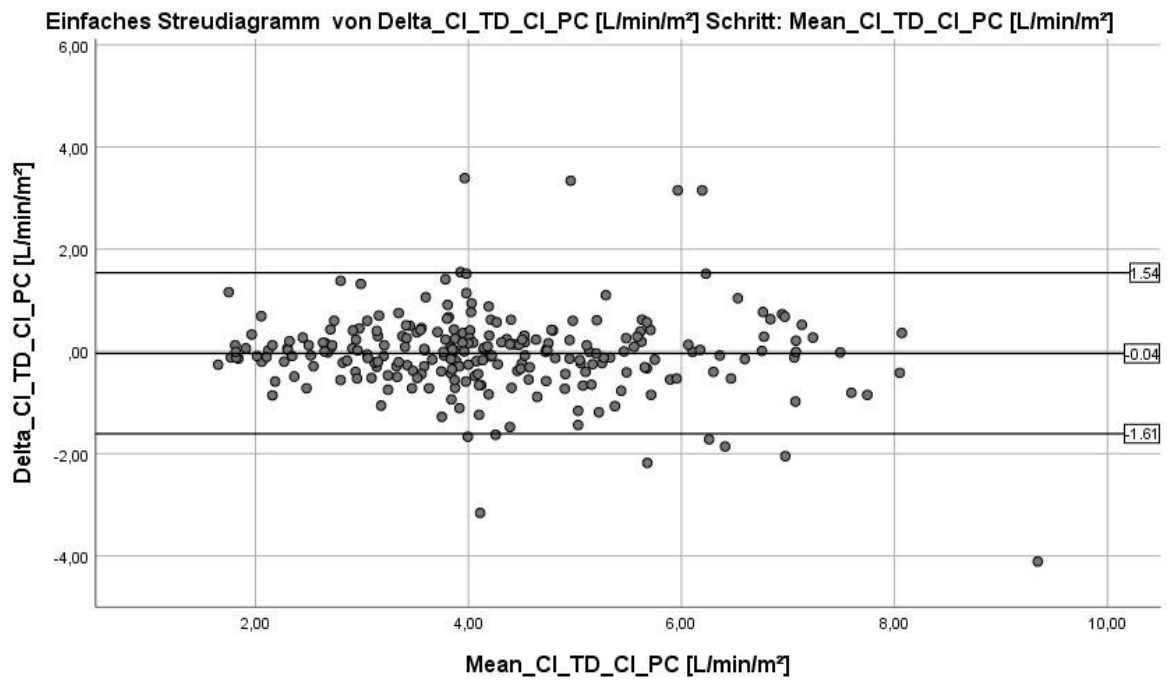


Abbildung 21, Bland-Altman Plot für CI\_PC-CI\_TD

#### 4.1.2.4. Trendanalysefähigkeit von CI\_PC gemessen am CI\_TD

Nach Realisierung einer Exklusionszone für Änderungen im Herzindex von kleiner gleich 0,5 L/min/m<sup>2</sup> ergab sich im Vier Quadranten Plot eine *Konkordanz* von 54,5 % (s. Abb. 22).

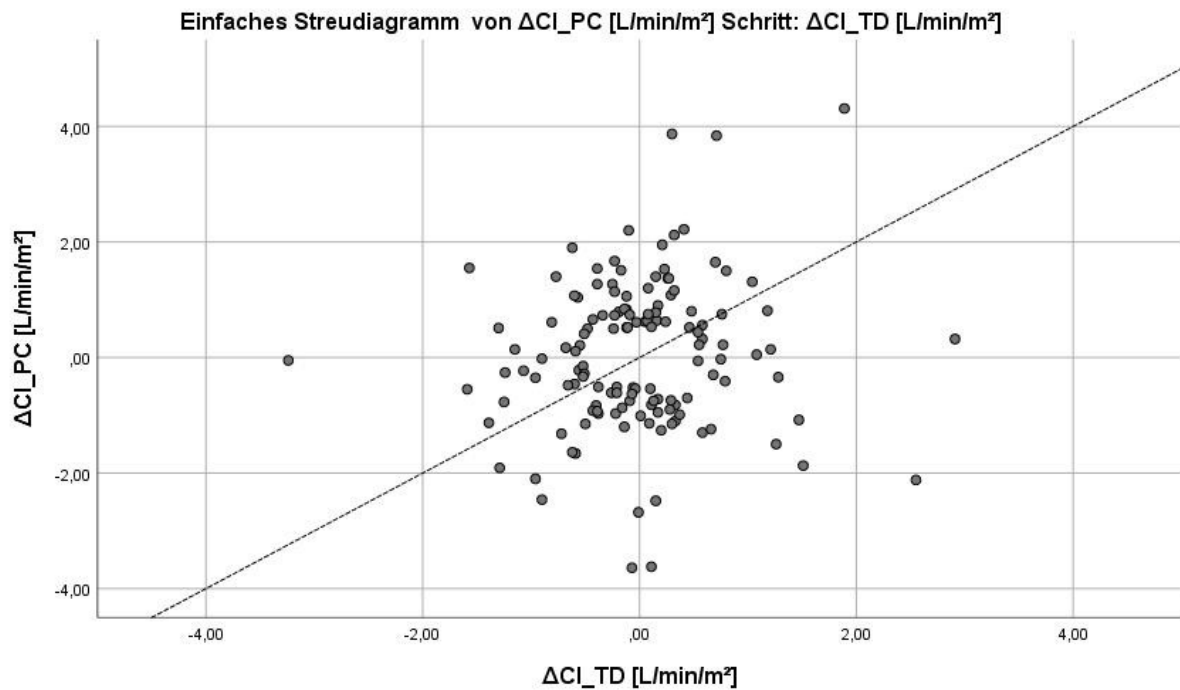


Abbildung 22, Vier Quadranten Plot (mit Exklusionszone  $\Delta$ CI < 0,5 L/min/m<sup>2</sup>) für  $\Delta$ CI\_PC- $\Delta$ CI\_TD

Im Polar Plot nach dem Vorschlag von Critchley et al. (Critchley et al., 2010) ergab sich ein *Angular Bias* von  $18,6^\circ$  sowie *Radial Limits of Agreement* von  $-51,9^\circ$  bis  $56,1^\circ$  (s. Abb. 23).

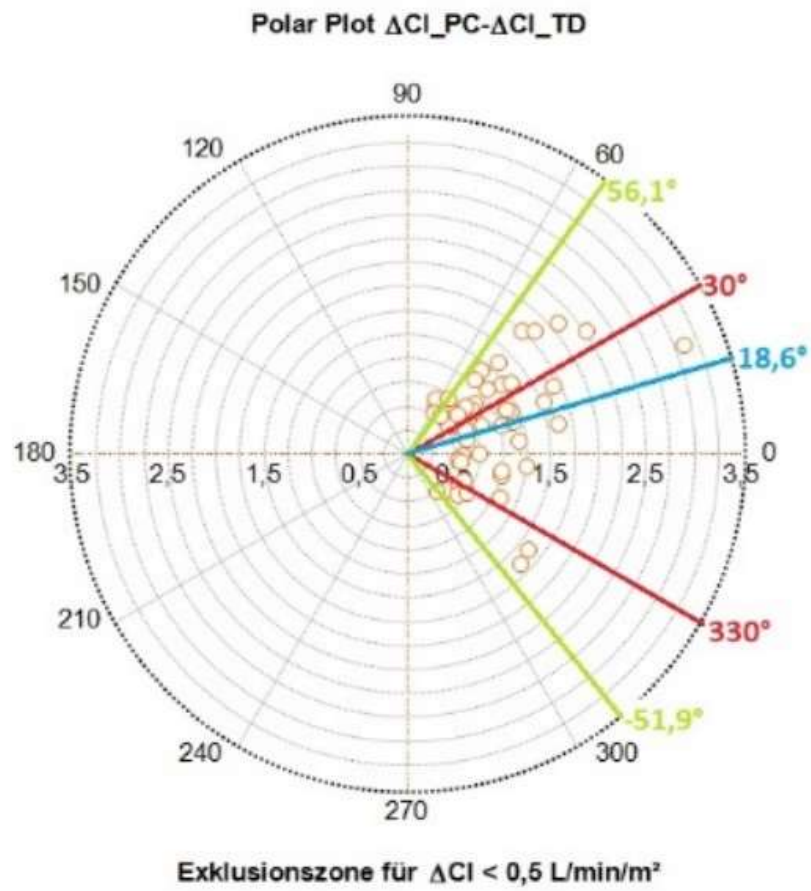


Abbildung 23, Polar Plot (Exklusionszone  $\Delta CI < 0,5 \text{ L/min/m}^2$ ) für  $\Delta CI_{PC} - \Delta CI_{TD}$

#### 4.1.2.5. Fähigkeit des $CI_{PC}$ kritische Herzindexbereiche zu erkennen

Diese ergaben für den Bereich der Herzindices des  $CI_{TD}$  kleiner  $2,5 \text{ L/min/m}^2$  eine „Area under the Curve“ („AUC“) von 0,987 (s. Abb. 24) und für  $CI_{TD}$ -Bereiche größer  $5,0 \text{ L/min/m}^2$  eine AUC von 0,945 (s. Abb. 25).

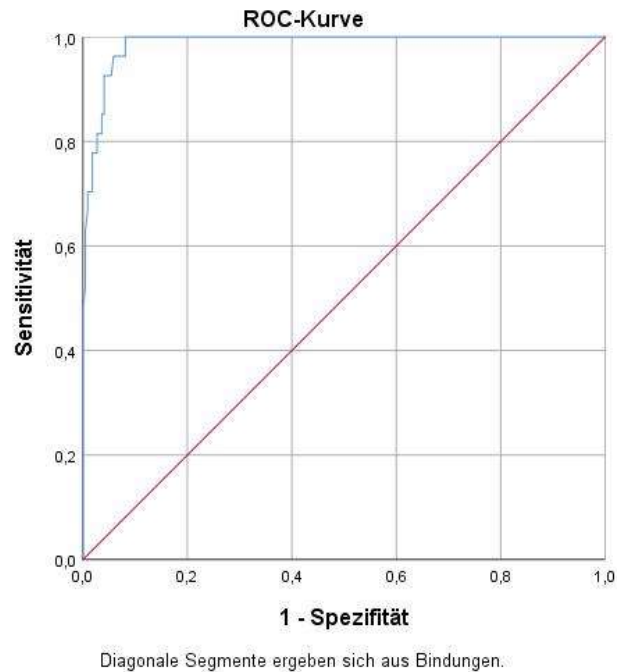


Abbildung 24, ROC-Analyse für  $CI_{PC}$  für Werte von  $CI_{TD}$  kleiner  $2,5 \text{ L/min/m}^2$

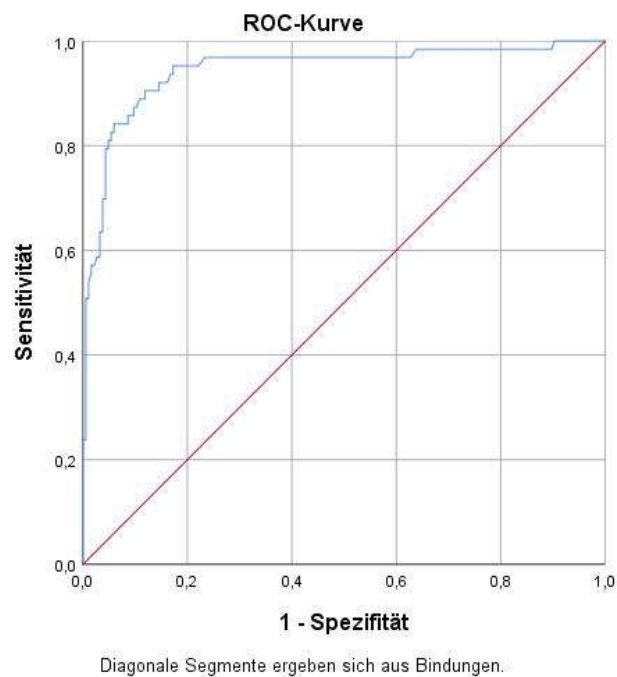


Abbildung 25, ROC-Analyse für  $CI_{PC}$  für Werte von  $CI_{TD}$  größer  $5 \text{ L/min/m}^2$



4.1.3. Vergleich des Herzindex der unkalibrierten Pulskonturanalyse (CI\_FT) des Flotrac-Systems mit dem Herzindex der Transkardiopulmonalen Thermodilution (CI\_TD)

4.1.3.1. Deskriptive Analyse der Messwerte und ihrer Änderungen zum Vorwert

Der Median und die 25. Bzw. 75. Perzentile der Messwerte und ihrer Veränderungen zum Vorwert für CI\_TD und CI\_FT sind Tabelle 5 zu entnehmen.

Perzentile	CI_TD [L/min/m <sup>2</sup> ]	ΔCI_TD [L/min/m <sup>2</sup> ]	CI_FT [L/min/m <sup>2</sup> ]	ΔCI_FT [L/min/m <sup>2</sup> ]
25	3,19	0,13	2,93	0,10
50 Median	4,10	0,26	4,00	0,30
75	5,03	0,53	5,40	0,60

Tabelle 5, Deskriptive Analyse der von transkardiopulmonaler Thermodilution (CI\_TD) und unkalibrierter Pulskonturanalyse des Flotrac-Systems (CI\_FT) gemessenen Herzindizes und ihrer Änderungen

4.1.3.2. Korrelation von CI\_FT mit CI\_TD

Es zeigte sich eine hochsignifikante Korrelation der Werte ( $p < 0,001$ ) mit einem Pearson-Korrelationskoeffizienten von  $R = 0,568$  (s. Abb. 26).

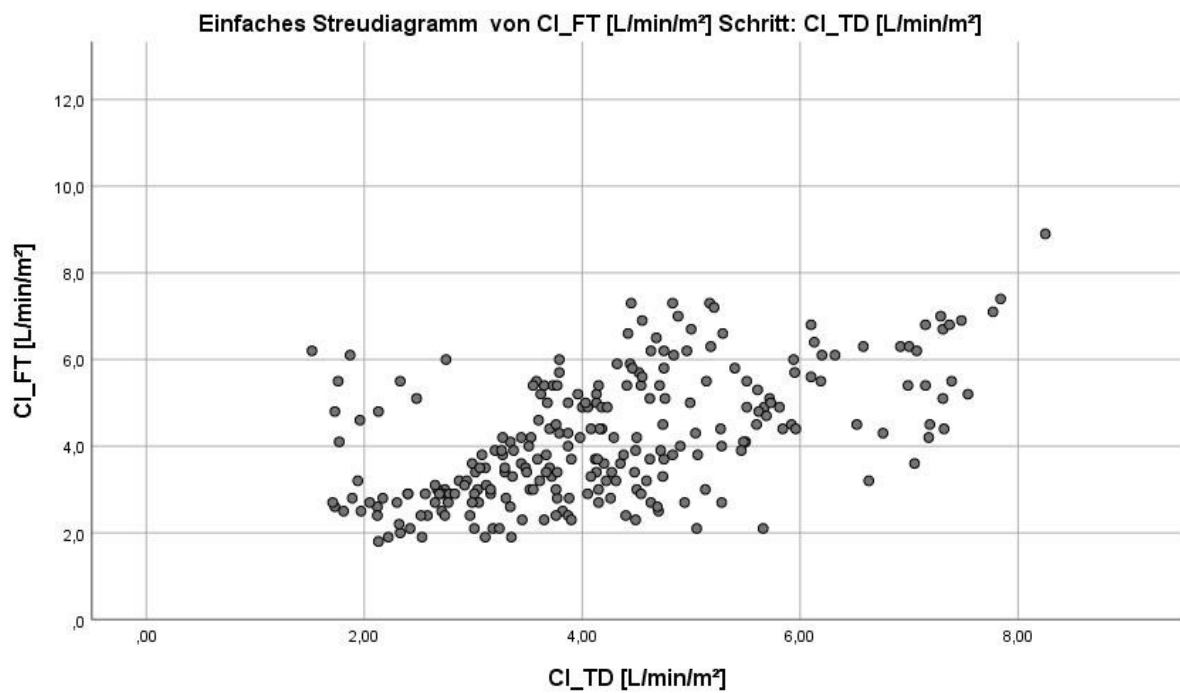


Abbildung 26, Korrelation von CI\_FT mit CI\_TD

#### 4.1.3.3. Accuracy und Precision im Bland-Altman Plot für CI\_FT mit CI\_TD

Es zeigten sich im Bland-Altman Plot ein *Bias* von 0,03 l/min/m<sup>2</sup>, ein *Percentage Error* von 63,3% sowie nach Bland-Altman für Mehrfachmessungen korrigierte *Limits of Agreement* (Bland & Altman, 2007) von -2,64 l/min/m<sup>2</sup> bis 2,71 l/min/m<sup>2</sup> (s. Abb. 27).

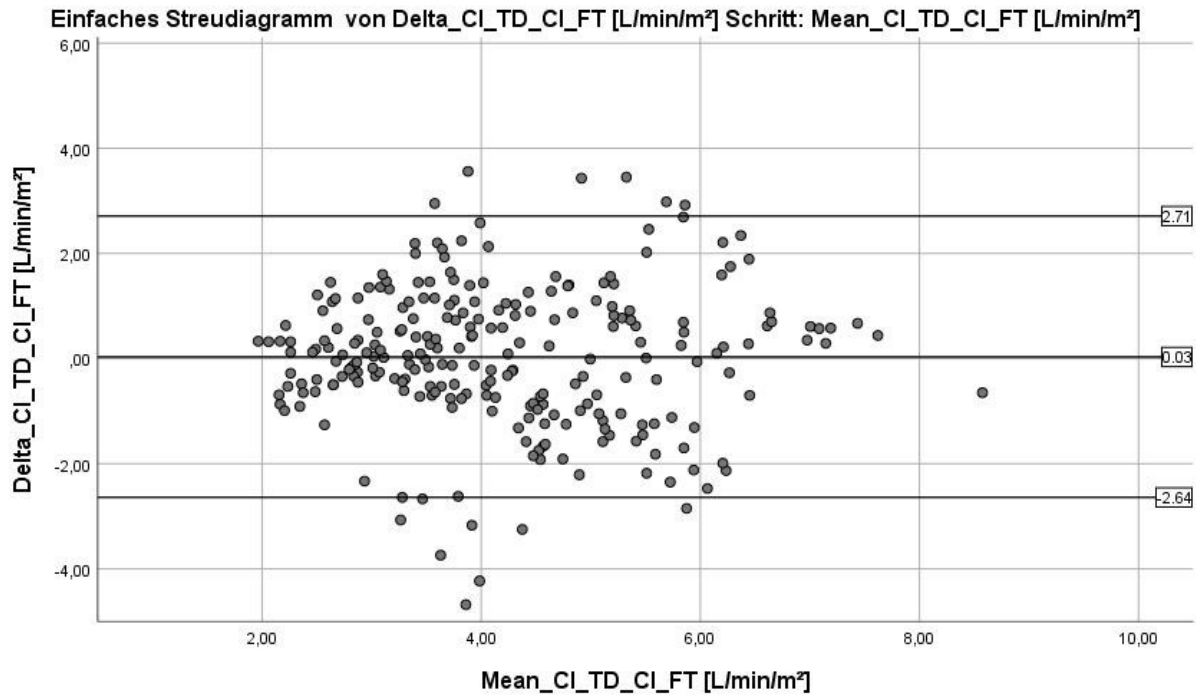


Abbildung 27, Bland-Altman Plot für CI\_FT-CI\_TD

#### 4.1.3.4. Trendanalysefähigkeit von CI\_FT gemessen am CI\_TD

Nach Anwendung einer Exklusionszone für alle  $\Delta CI < 0,5$  l/min/m<sup>2</sup> ergab sich im 4 Quadranten Plot eine *Konkordanz* von 37,8 % (s. Abb. 28).

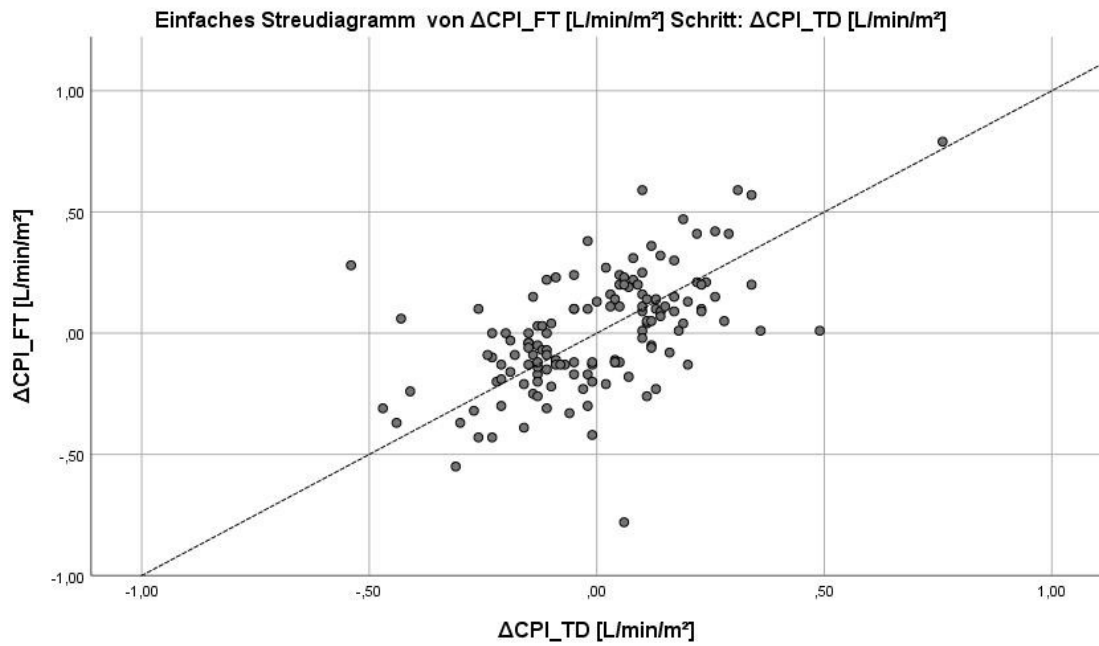


Abbildung 28, Vier Quadranten Plot (mit Exklusionszone  $\Delta CI < 0,5$  L/min/m<sup>2</sup>) für  $\Delta CI_{FT}-\Delta CI_{TD}$

Im Polar Plot zeigte sich ein *Angular Bias* von 15,5° mit *Radial Limits of Agreement* von -49,4° bis 68,6° (s. Abb. 29).

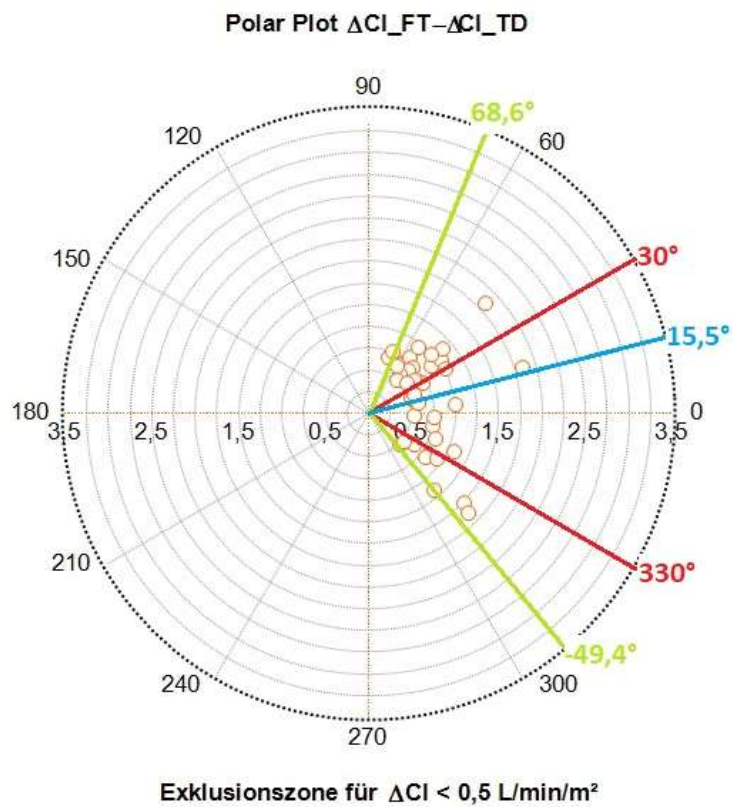


Abbildung 29, Polar Plot (Exklusionszone  $\Delta CI < 0,5$  L/min/m<sup>2</sup>) für  $\Delta CI_{FT}-\Delta CI_{TD}$

#### 4.1.3.5. Fähigkeit des $CI_{FT}$ kritische Herzindexbereiche zu erkennen

Die ROC-Kurven ergeben für die  $CI_{TD} < 2,5 \text{ L/min/m}^2$  eine AUC von 0,688 (s. Abb. 31) und für die  $CI_{TD} > 5 \text{ L/min/m}^2$  eine AUC von 0,785 (s. Abb.31).

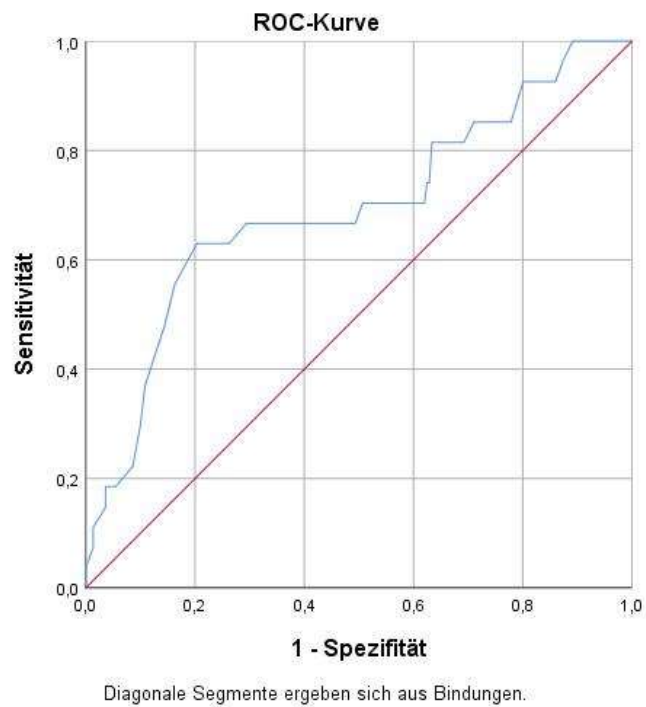


Abbildung 30, ROC-Analyse für  $CI_{FT}$  für Werte von  $CI_{TD}$  kleiner  $2,5 \text{ L/min/m}^2$

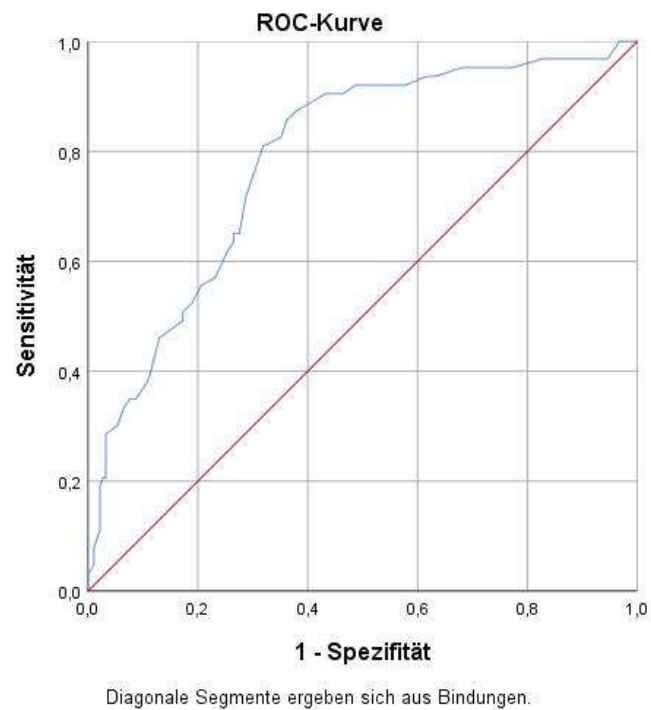


Abbildung 31, ROC-Analyse für  $CI_{FT}$  für Werte von  $CI_{TD}$  größer  $5 \text{ L/min/m}^2$

4.1.4. Vergleich des Herzindex der Fingerplethysmographie (CI\_CS) des Clearlight-Systems mit dem Herzindex der Transkardiopulmonalen Thermodilution (CI\_TD)

4.1.4.1. Deskriptive Analyse der Messwerte und ihrer Veränderungen zum Vorwert

Der Median und die 25. Bzw. 75. Perzentile der Messwerte und ihrer Veränderungen zum Vorwert für CI\_TD und CI\_CS sind Tabelle 6 zu entnehmen.

Perzentile	CI_TD [L/min/m <sup>2</sup> ]	ΔCI_TD [L/min/m <sup>2</sup> ]	CI_CS [L/min/m <sup>2</sup> ]	ΔCI_CS [L/min/m <sup>2</sup> ]
25	3,19	0,13	2,60	0,10
50/ Median	4,10	0,26	3,20	0,30
75	5,03	0,53	4,20	0,70

Tabelle 6, Deskriptive Analyse der von transkardiopulmonaler Thermodilution (CI\_TD) und des Clearlight-Systems (CI\_CS) gemessenen Herzindizes und ihrer Änderungen

4.1.4.2. Korrelation von CI\_CS mit CI\_TD

Es zeigte sich im direkten Vergleich eine hochsignifikante Korrelation beider Werte ( $p < 0,001$ ) mit einem Korrelationskoeffizienten von  $R = 0,659$  (s. Abb. 32).

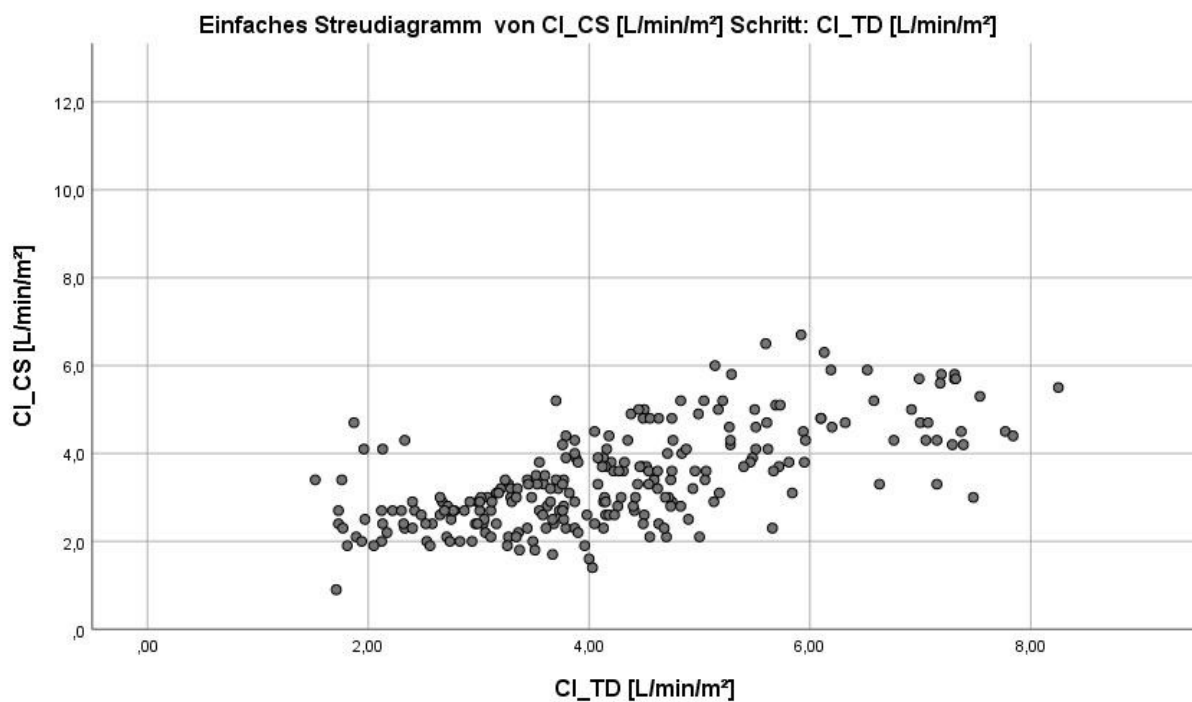


Abbildung 32, Korrelation von CI\_CS mit CI\_TD

#### 4.1.4.3. Accuracy und Precision im Bland-Altman Plot für CI\_CS mit CI\_TD

Es zeigt sich im *Bias* von 0,81 L/min/m<sup>2</sup> mit *Limits of Agreement* von -1,36 L/min/m<sup>2</sup> und 2,98 L/min/m<sup>2</sup> sowie einem *Percentage Error* von 51,4 % (s. Abb. 33).

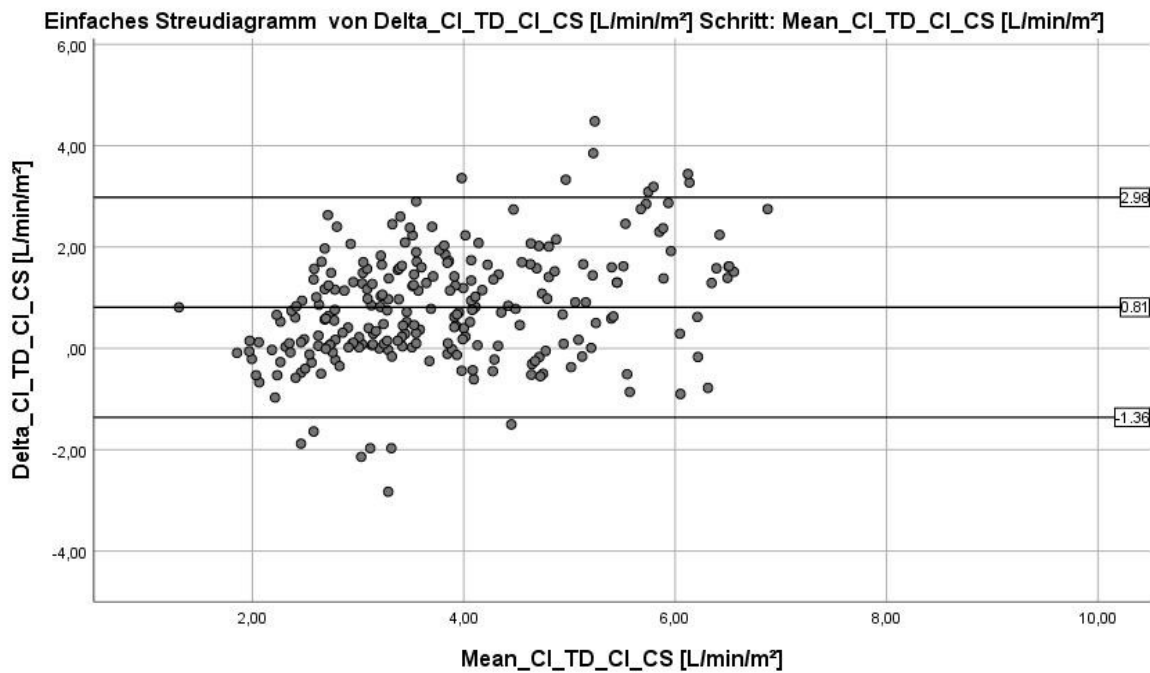


Abbildung 33, Bland-Altman Plot für CI\_CS-CI\_TD

#### 4.1.4.4. Trendanalysefähigkeit von CI\_CS gemessen an CI\_TD

Nach Ausschluss aller Werte innerhalb der Exklusionszone von  $\Delta CI < 0,5$  L/min/m<sup>2</sup> betrug die berechnete *Konkordanz* 37,4 % (s. Abb. 34).

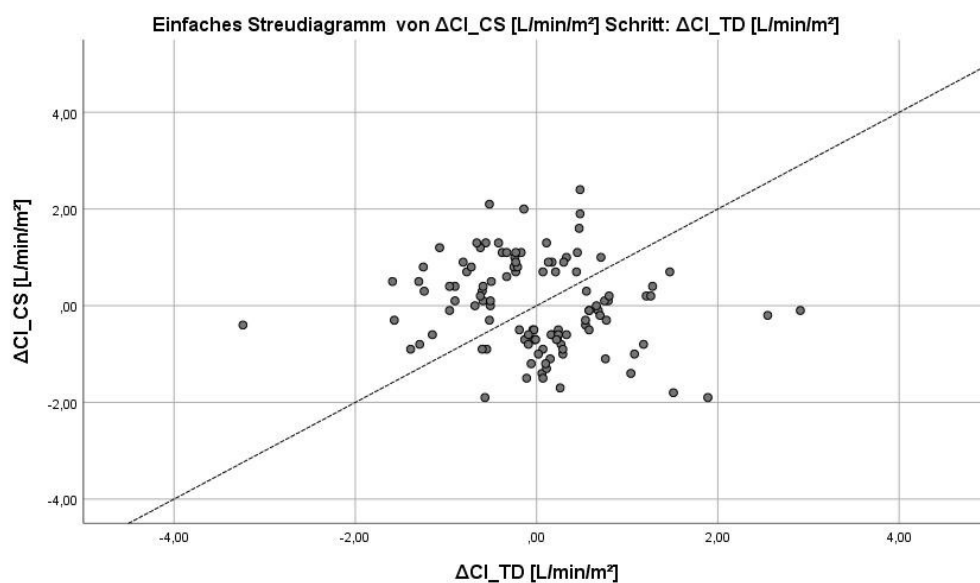


Abbildung 34, Vier Quadranten Plot (mit Exklusionszone  $\Delta CI < 0,5$  L/min/m<sup>2</sup>) für  $\Delta CI_{CS}-\Delta CI_{TD}$

Im Polar Plot ergab sich ein *Angular Bias* von  $10,1^\circ$  mit *Radial Limits of Agreement*  $-62,5^\circ$  und  $53,7^\circ$  (s. Abb. 35).

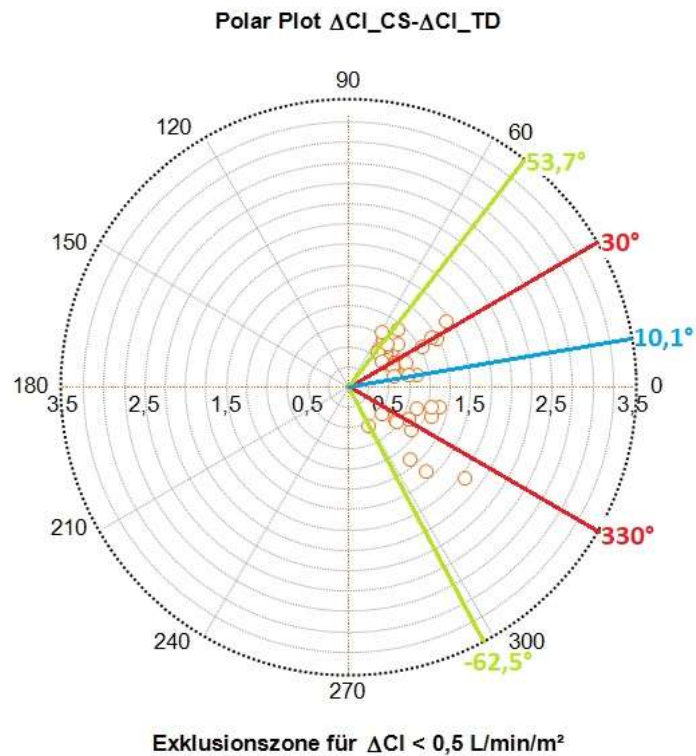


Abbildung 35, Polar Plot (Exklusionszone  $\Delta CI < 0,5 \text{ L/min/m}^2$ ) für  $\Delta CI_{CS} - \Delta CI_{TD}$

#### 4.1.4.5. Fähigkeit des $CI_{CS}$ kritische Herzindexbereiche zu erkennen

Für  $CI_{TD} < 2,5 \text{ L/min/m}^2$  zeigte sich eine *AUC* von  $0,720$  (s. Abb. 36), für  $CI_{TD} < 5 \text{ L/min/m}^2$  eine *AUC* von  $0,878$  (s. Abb. 37).

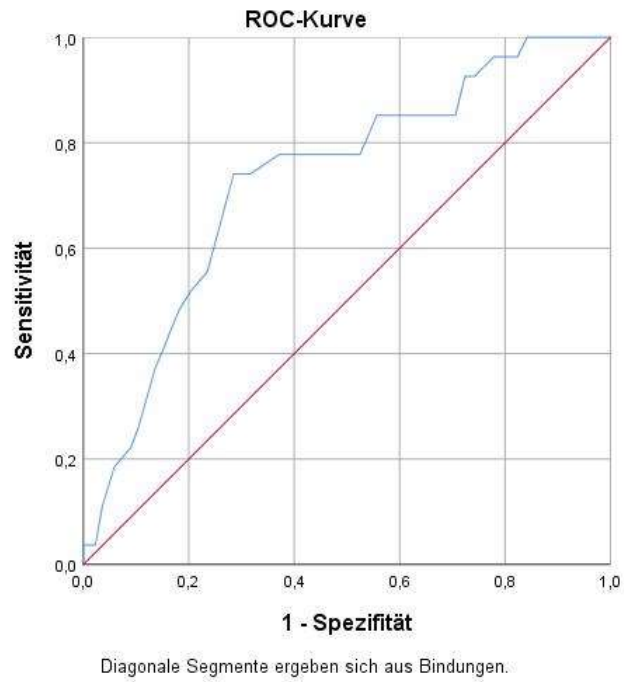


Abbildung 36, ROC-Analyse für  $CI_{CS}$  für Werte von  $CI_{TD}$  kleiner  $2,5 \text{ L/min/m}^2$

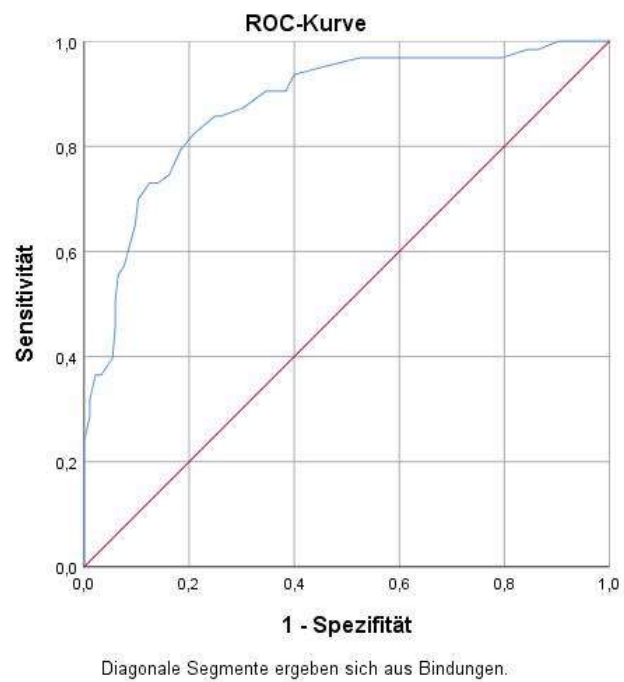


Abbildung 37, ROC-Analyse für  $CI_{CS}$  für Werte von  $CI_{TD}$  größer  $5 \text{ L/min/m}^2$



4.1.5. Berechnung des aus biometrischen Daten und Oberflächentemperaturen sowie noninvasiv zu erhebender Vitalparameter berechneten Herzindex (CI\_Bio\_Temp\_PP\_HRh) und Vergleich des selbigen mit dem Herzindex der transkardiopulmonalen Thermodilution (CI\_TD)

4.1.5.1. Korrelation der biometrischen Daten, Körperoberflächentemperaturen und weiterer Parameter mit dem Herzindex der Transkardiopulmonalen Thermodilution

Aus Tabelle 7 sind die Korrelationskoeffizienten nach Spearman für die biometrischen Daten, die Oberflächentemperaturen, aus dem Basismonitoring abgeleitete Parameter, sowie weitere ausgewählte Parameter mit CI\_TD zu entnehmen.

<b>Parameter</b>	<b>Korrelationskoeffizient nach Spearman</b>	<b>Signifikanzniveau (2-seitig)</b>
CI_PC	0,859	0,000
CI_FT	0,567	0,000
CI_CS	0,654	0,000
Geschlecht	-0,044	0,465
Alter	-0,348	0,000
Größe	-0,140	0,028
Gewicht	-0,229	0,000
BGAa Lactat	-0,011	0,902
BGAv SO2	0,369	0,000
Herzrhythmus	-0,355	0,000
Pulse Pressure	0,098	0,125q
Temp_PICCO	0,244	0,000
Temp_Stirn	0,529	0,000
Temp_UA_mitte_mittel	0,426	0,000
Temp_UA_dist_mittel	0,475	0,000
Temp_Finger_mittel	0,494	0,000
Temp_Zehe_mittel	0,336	0,000
CRT	-0,601	0,000

Mittels linearer Regression wurde ein Modell zur Schätzung des durch Thermodilution gemessenen Herzindex erstellt (s. Abb. 38).

## Entwicklung des Herzindex-Schätzers

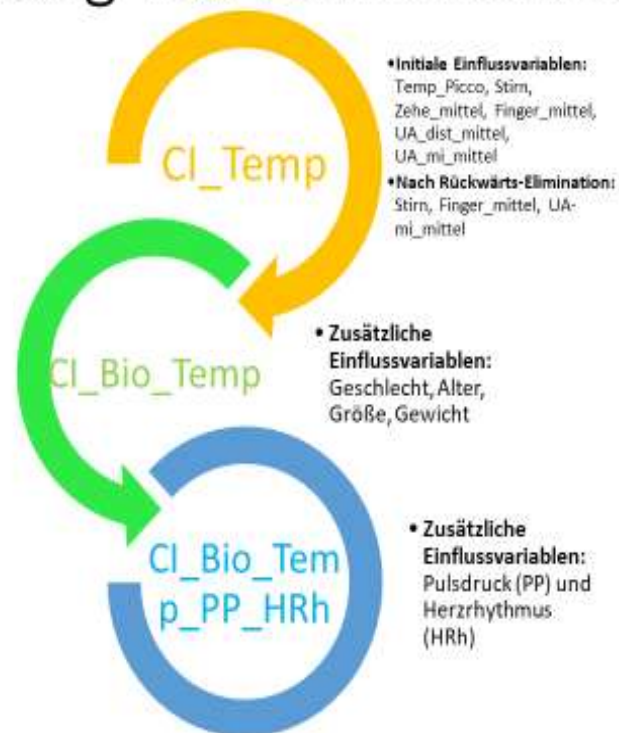


Abbildung 38, Die Entwicklung des Schätzers des Herzindex mittels linearer Regression aus zuvor ausgewählten Messparametern. Zuerst Ausschluss einiger Parameter mit Rückwärts-Elimination und anschließend schrittweises Hinzufügen weiterer Variablen.

Initial wurden hierbei die erhobenen Oberflächentemperaturen, sowie die über den PiCCO-Katheter gemessene zentrale Körpertemperatur (Temp-PiCCO) berücksichtigt (s. Abb. 39). Anschließend wurden weitere Parameter aus Biometrie und Basismonitoring inkludiert, um die Vorhersagekraft zu erhöhen. Parameter, welche deutlich aufwendiger zu erheben sind (Blutgasanalysewerte) bzw. nicht kontinuierlich bestimmt werden können (CRT) wurden nicht berücksichtigt. Entscheidend hierfür war für den Ausschluss der CRT die Notwendigkeit eines (geschulten) Untersuchers, welche für die Messung der Oberflächentemperaturen der Haut nicht notwendig ist, da diese auch (mit anderer Technik) kontinuierlich gemessen werden könnten (Joly & Weil, 1969).

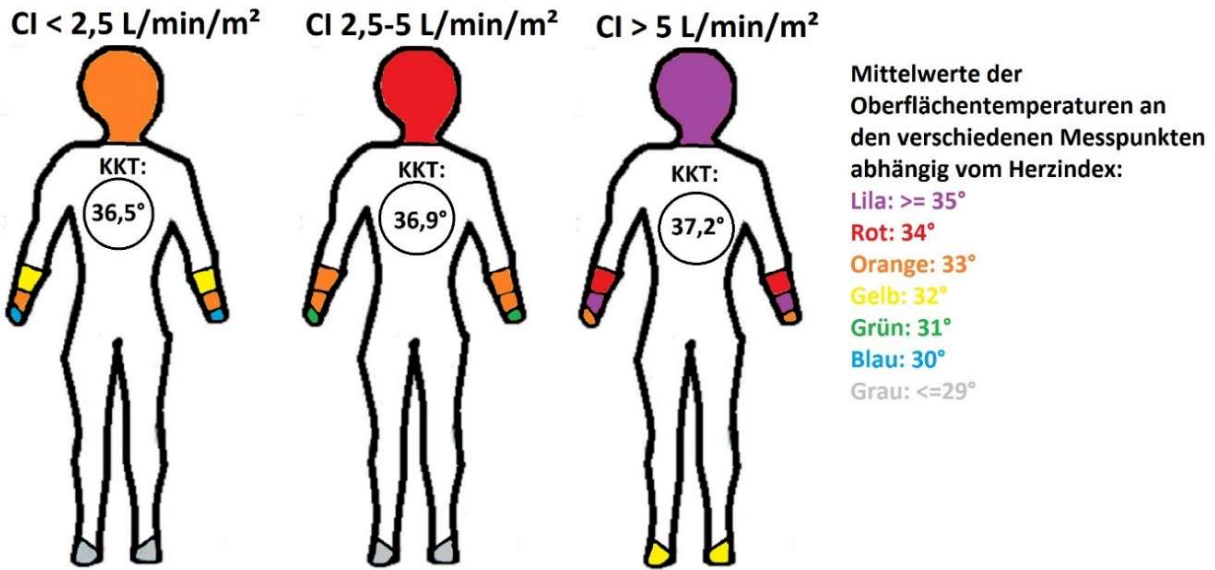


Abbildung 39, Mittlere gemessene Oberflächentemperaturen an den unterschiedlichen Messorten am Körper, in Abhängigkeit des jeweiligen Herzindex aufgeteilt in Subgruppen

#### 4.1.5.2. CI\_Temp

Durch schrittweise Rückwärts-Elimination reduzierten sich die Einflussvariablen im Modell auf die Oberflächentemperaturen an Stirn (Stirn), den Fingern (Finger\_mittel) und der Mitte der Unterarme (UA\_mi\_mittel), es resultierte der Schätzer CI\_Temp.

##### 4.1.5.2.1. Größe der Regressionskoeffizienten von CI\_Temp

Die Größe der unterschiedlichen Regressionskoeffizienten (exklusive einer nicht abgebildeten Konstante) für CI\_Temp als Schätzer von CI\_TD sind Abbildung 40 zu entnehmen.

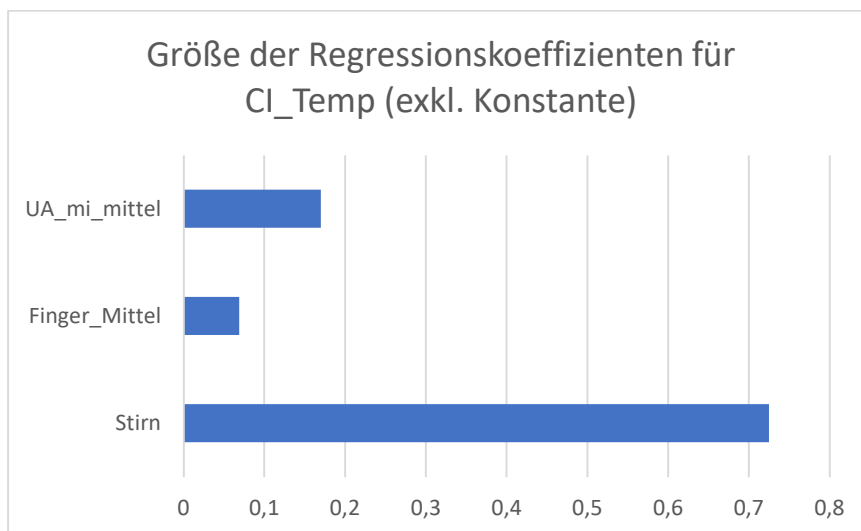


Abbildung 40, Größe der Regressionskoeffizienten für den Schätzer des Herzindex CI\_Temp, die nichtabgebildete Konstante hat die Größe -28,159.

4.1.5.2.2. Deskriptive Analyse der Werte von CI\_Temp und ihrer Veränderungen zum Vorwert  
 Der Median und die 25. Bzw. 75. Perzentile der Messwerte und ihrer Veränderungen zum Vorwert  
 für CI\_TD und CI\_Temp sind Tabelle 8 zu entnehmen.

Perzentile	CI_TD [L/min/m <sup>2</sup> ]	ΔCI_TD [L/min/m <sup>2</sup> ]	CI_Temp [L/min/m <sup>2</sup> ]	ΔCI_Temp [L/min/m <sup>2</sup> ]
25	3,19	0,13	3,60	0,16
50/Median	4,10	0,26	4,21	0,25
75	5,03	0,53	4,80	0,53

Tabelle 8, Deskriptive Analyse der von transkardiopulmonaler Thermodilution (CI\_TD) gemessenen und dem Schätzer CI\_Temp berechneter Herzindizes und ihrer Änderungen.

4.1.5.2.3. Korrelation von CI\_Temp mit CI\_TD

Der Pearson Korrelationskoeffizient lag bei  $R = 0,621$  ( $p < 0,001$ ; s. Abb. 41).

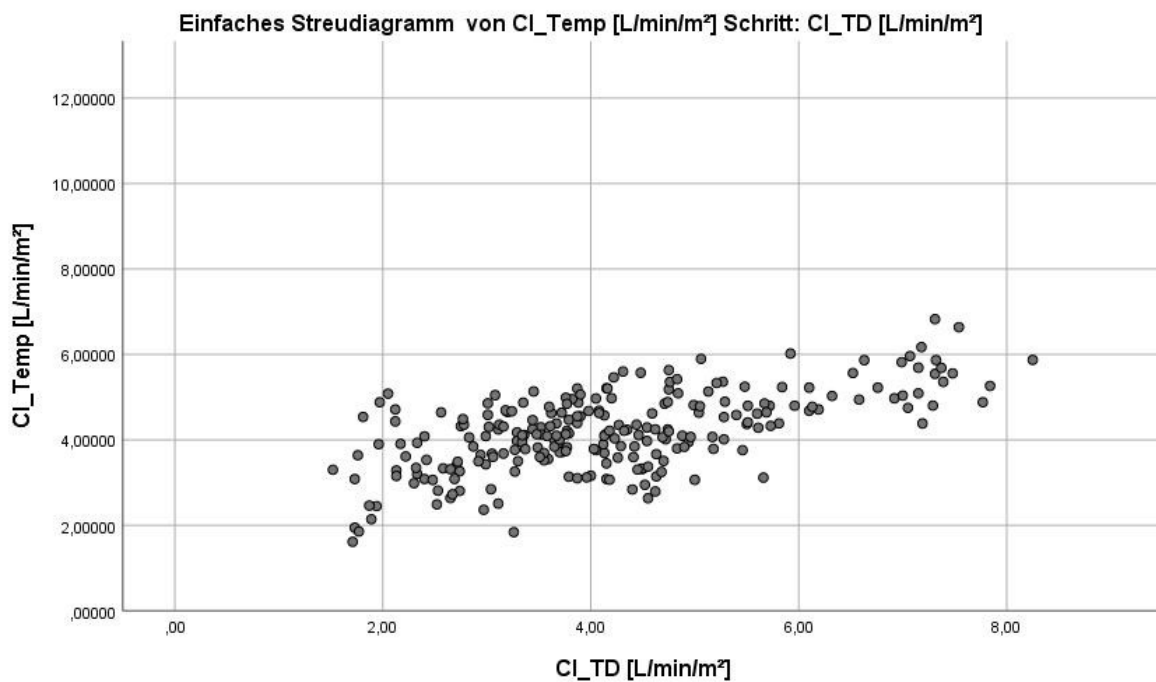


Abbildung 41, Korrelation von CI\_Temp mit CI\_TD

#### 4.1.5.2.4. Accuracy und Precision im Bland-Altman Plot für CI\_Temp und CI\_TD

Im Bland-Altman Plot zeigte sich für diesen ein *Bias* von 0,04 L/min/m<sup>2</sup> bei korrigierten *Limits of Agreement* (Bland & Altman, 2007) von -2,23 und 2,30 L/min/m<sup>2</sup>, sowie ein *Percentage Error* von 53,6 % (s. Abb.42).

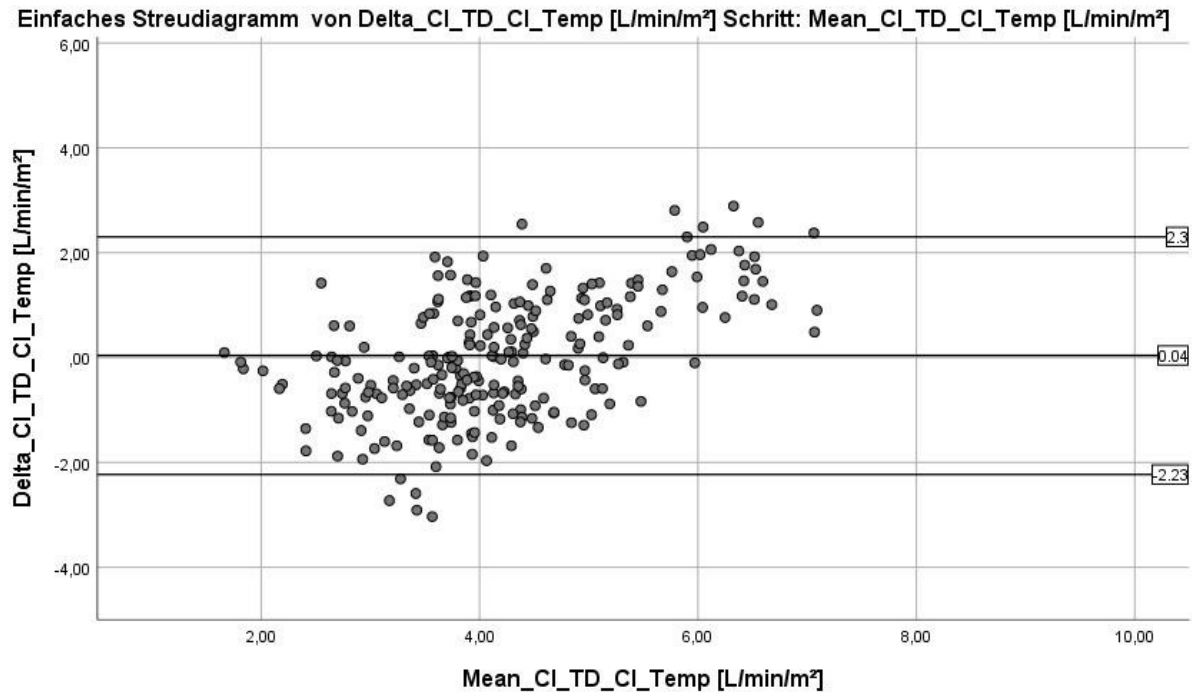


Abbildung 42, Bland-Altman Plot für CI\_Temp-CI\_TD

#### 4.1.5.2.5. Trendanalysefähigkeit im Vier Quadranten Plot von CI\_Temp

Die Trendanalyse (zur einfacheren visuellen Interpretation hier mittel Vier-Quadranten-Plot, nach Saugel et al. (Saugel et al., 2015)) zeigte nach Etablierung einer Exklusionszone von 0,5 L/min/m<sup>2</sup> zur Erhöhung der Information-/Noise-Ratio eine Konkordanz von 41,2 %, einen *Angular Bias* von 1,79° mit *Radial Limits of Agreement* von -35,53° und +38,47° (s. Abb. 43).

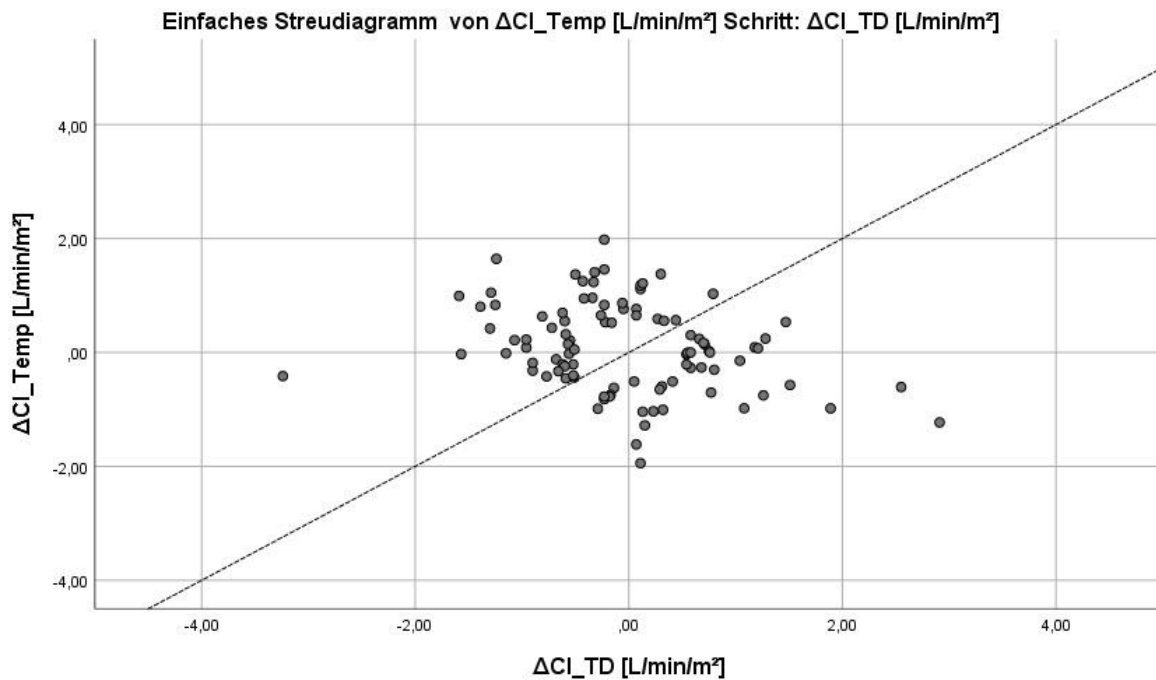


Abbildung 43, Vier Quadranten Plot (mit Exklusionszone  $\Delta CI < 0,5 \text{ L/min/m}^2$ ) für  $\Delta CI\_Temp - \Delta CI\_TD$

#### 4.1.5.3. CI\_Bio\_Temp

Da die Berücksichtigung der biometrischen Daten Geschlecht, Alter, Größe und Gewicht im klinischen Alltag keinen großen Mehraufwand bedeutet, alle Werte nahezu immer zur Verfügung stehen, wurde das Modell durch diese Werte erweitert. Es entstand der Schätzer CI\_Bio\_Temp.

##### 4.1.5.3.1. Größe der Regressionskoeffizienten von CI\_Bio\_Temp

Die Größe der Regressionskoeffizienten (exklusive einer Konstante) von CI\_Bio\_Temp zur Abschätzung von CI\_TD sind Abbildung 44 zu entnehmen.

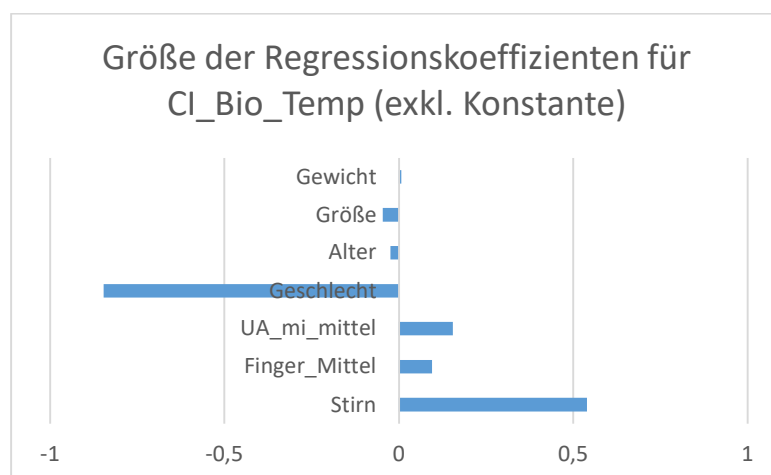


Abbildung 44, Größe der Regressionskoeffizienten für den Schätzer des Herzindex CI\_Temp, die nichtabgebildete Konstante hatte die Größe -10,826

4.1.5.3.2. Deskriptive Analyse der Werte von CI\_Bio\_Temp und ihrer Veränderungen zum Vorwert  
 Der Median und die 25. bzw. 75. Perzentile der Messwerte und ihrer Veränderungen zum Vorwert  
 für CI\_TD und CI\_Bio\_Temp sind Tabelle 9 zu entnehmen.

Perzentile	CI_TD [L/min/m <sup>2</sup> ]	ΔCI_TD [L/min/m <sup>2</sup> ]	CI_Bio_Temp [L/min/m <sup>2</sup> ]	ΔCI_Bio_Temp [L/min/m <sup>2</sup> ]
25	3,19	0,13	3,55	0,02
50/ Median	4,10	0,26	4,02	0,05
75	5,03	0,53	4,88	0,11

Tabelle 9, Deskriptive Analyse der von transkardiopulmonaler Thermodilution (CI\_TD) gemessenen und dem Schätzer CI\_Bio\_Temp berechneter Herzindizes und ihrer Änderungen

4.1.5.3.3. Korrelation von CI\_Bio\_Temp mit CI\_TD

Der Pearson Korrelationskoeffizienten lag bei  $R = 0,707$  ( $p < 0,001$ ; s. Abb. 45).

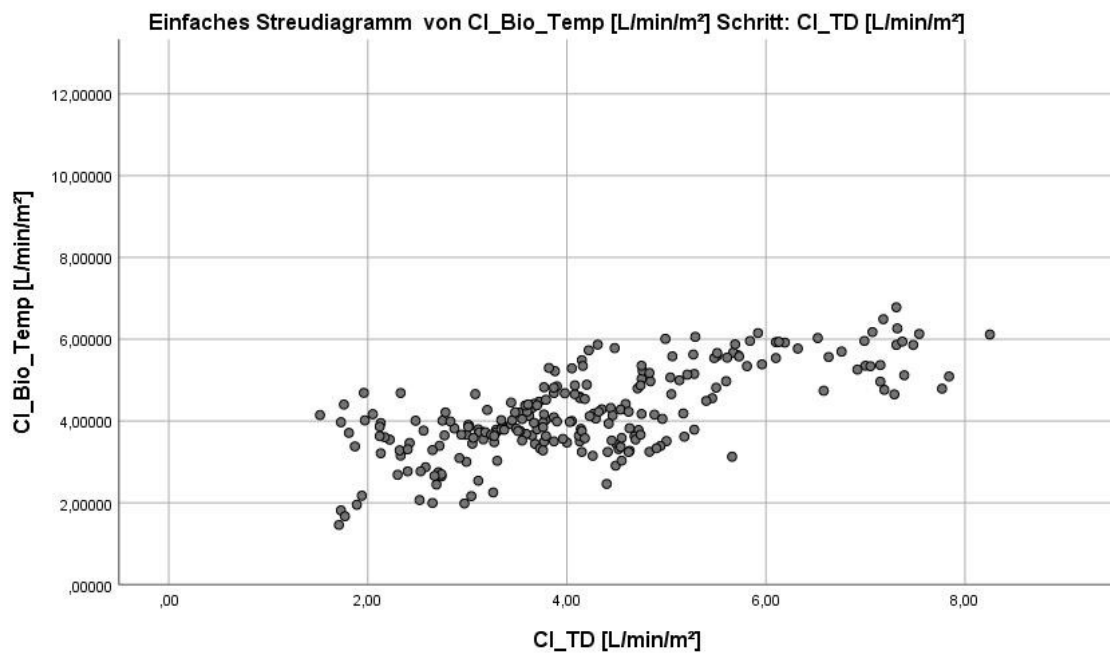


Abbildung 45, Korrelation von CI\_Bio\_Temp mit CI\_TD

4.1.5.3.4. Accuracy und Precision im Bland-Altman Plot für CI\_Bio\_Temp und CI\_TD

Es zeigte sich im Bland Altman Plot ebenfalls ein *Bias* von  $0,04$  L/min/m<sup>2</sup>. Die korrigierten *Limits of Agreement* wurden mit  $-2,00$  und  $2,08$  L/min/m<sup>2</sup> geringfügig enger, der *Percentage Error* mit  $48,3$  % minimal kleiner (s. Abb. 46).

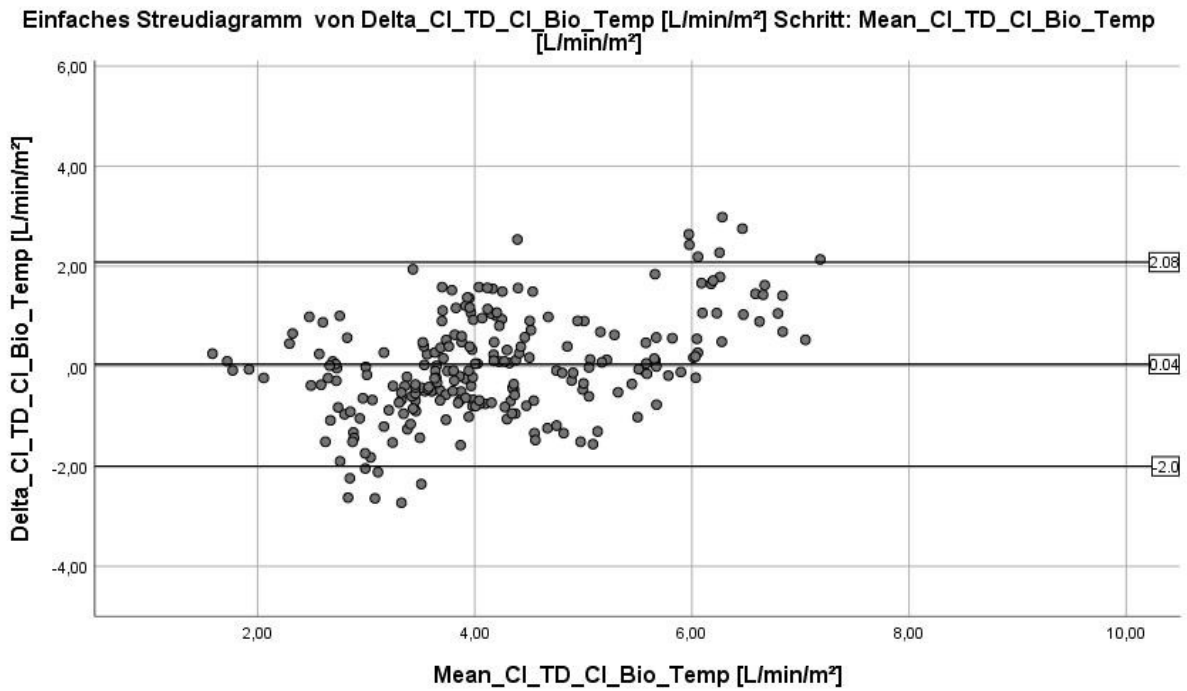


Abbildung 46, Bland-Altman Plot für CI\_Bio\_Temp-CI\_TD

#### 4.1.5.3.5. Trendanalysefähigkeit von CI\_Bio\_Temp

Im Vier Quadranten Plot zeigte sich ein *Angular Bias* von 2,65°, *Radial Limits of Agreement* von -38,51° bis 36,41° und eine *Konkordanz* von 39,1 % (s. Abb. 47).

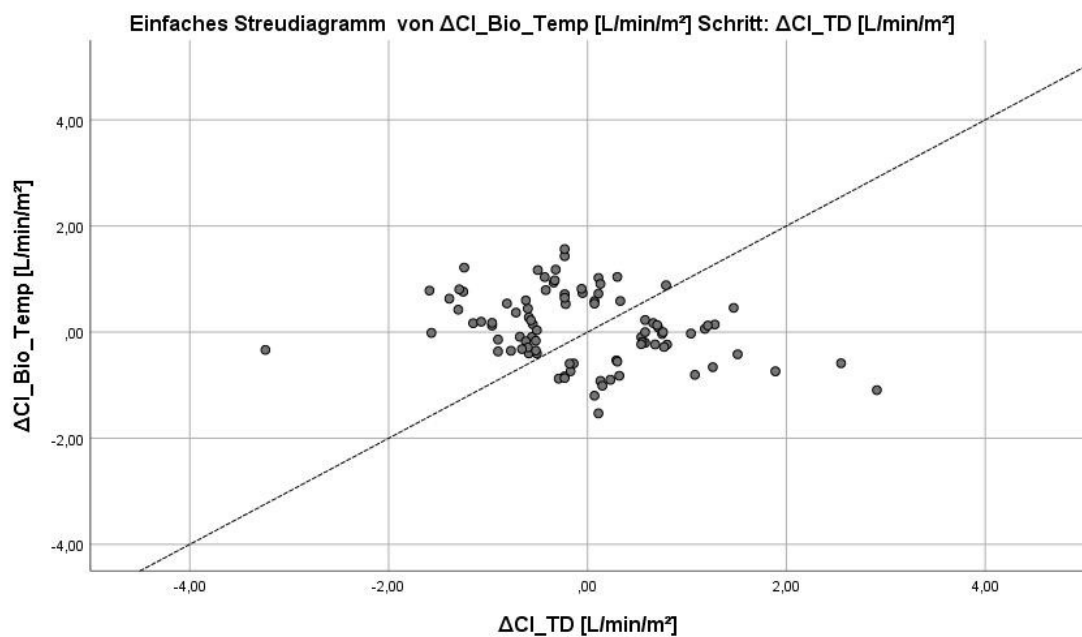


Abbildung 47, Vier Quadranten Plot (mit Exklusionszone  $\Delta$ CI < 0,5 L/min/m<sup>2</sup>) für  $\Delta$ CI\_Bio\_Temp- $\Delta$ CI\_TD



#### 4.1.5.4. CI\_Bio\_Temp\_PP\_HRh

Bei jedem Patienten werden in der Regel primär ein Basismonitoring, bestehend aus EKG, oszillometrischer Blutdruckmessung und Messung der Sauerstoffsättigung angeschlossen. Die Blutdruckamplitude gilt als Surrogatparameter für das Schlagvolumen (Engelmann et al., 2016). Aus den erhobenen Werten ergaben sich signifikante Korrelationen mit dem Thermodilutionsherzindex für die Messgrößen „Herzrhythmus“ (HRh; *Spearman-Korrelationskoeffizient*  $R = -0,355$   $p < 0,001$ ) und Pulsdruck (PP; *Spearman-Korrelationskoeffizient*  $R = 0,098$ ;  $p < 0,125$ ). Es resultierte der Schätzer CI\_Bio\_Temp\_PP\_HRh.

##### 4.1.5.4.1. Größe der Regressionskoeffizienten von CI\_Bio\_Temp\_PP\_HRh

Die Größe der Regressionskoeffizienten des Schätzers CI\_Bio\_Temp\_PP\_HRh für CI\_TD (exklusive der Konstante) sind Abbildung 48 zu entnehmen.

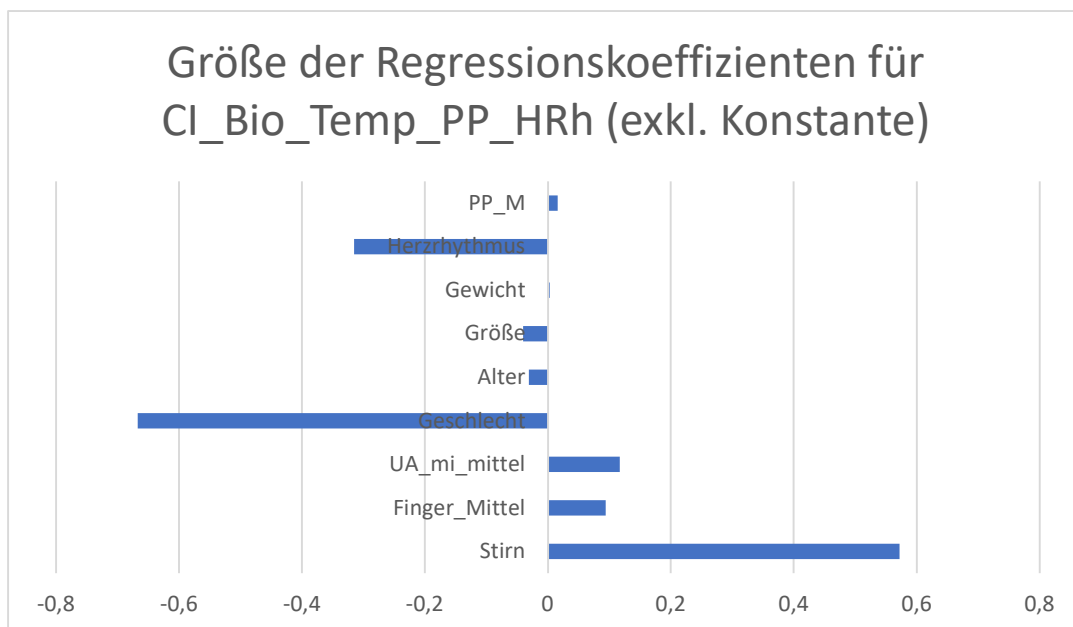


Abbildung 48, Größe der Regressionskoeffizienten für den Schätzer des Herzindex CI\_Bio\_Temp\_PP\_HRh, die nichtabgebildete Konstante hatte die Größe -12,815

##### 4.1.5.4.2. Deskriptive Analyse der Werte von CI\_Bio\_Temp\_PP\_HRh und ihrer Veränderungen zum Vorwert

Der Median und die 25. Bzw. 75. Perzentile der Messwerte und ihrer Veränderungen zum Vorwert für CI\_TD und CI\_Bio\_Temp\_PP\_HRh sind Tabelle 10 zu entnehmen.

Perzentile	CI_TD [L/min/m <sup>2</sup> ]	ΔCI_TD [L/min/m <sup>2</sup> ]	CI_Bio_Temp_PP_HRh [L/min/m <sup>2</sup> ]	ΔCI_Bio_Temp_PP_HRh [L/min/m <sup>2</sup> ]
25	3,19	0,13	3,51	0,09
50/Median	4,10	0,26	4,07	0,23
75	5,03	0,53	4,95	0,54

Tabelle 10, Deskriptive Analyse der von transkardiopulmonaler Thermodilution (CI\_TD) gemessenen und dem Schätzer CI\_Bio\_Temp\_PP\_HRh berechneter Herzindizes und ihrer Änderungen

#### 4.1.5.4.2. Korrelation von CI\_Bio\_Temp\_PP\_HRh mit CI\_TD

Bei der Erweiterung des Schätzers um diese beiden Variablen zeigte sich ein Pearson Korrelationskoeffizient von  $R = 0,738$  ( $p < 0,001$ ; s. Abb. 49).

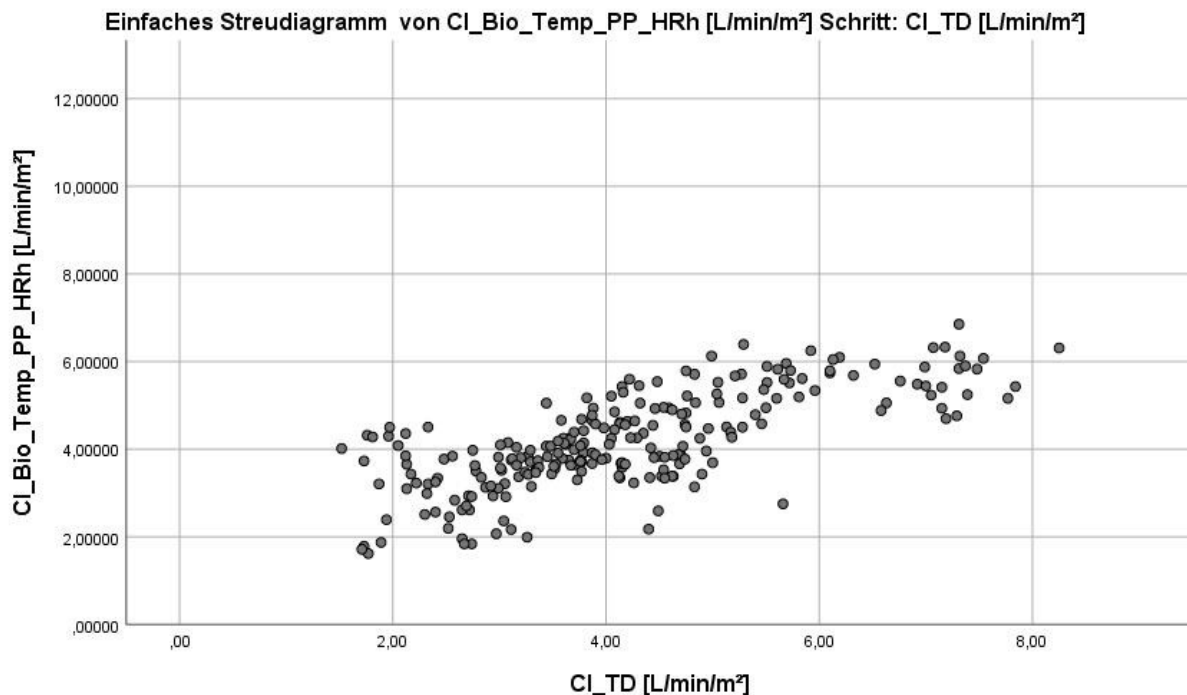


Abbildung 49, Korrelation von CI\_Bio\_Temp\_PP\_HRh mit CI\_TD

#### 4.1.5.4.3. Accuracy und Precision im Bland-Altman Plot für CI\_Bio\_Temp\_PP\_HRh und CI\_TD

Im Bland Altman Plot ergab sich erneut ein *Bias* von  $0,04$  L/min/m<sup>2</sup> mit etwas engeren korrigierten *Limits of Agreement* von  $-1,91$  und  $1,98$  L/min/m<sup>2</sup> und einem verkleinerten *Percentage Error* von  $46,1$  % (s. Abb. 50).

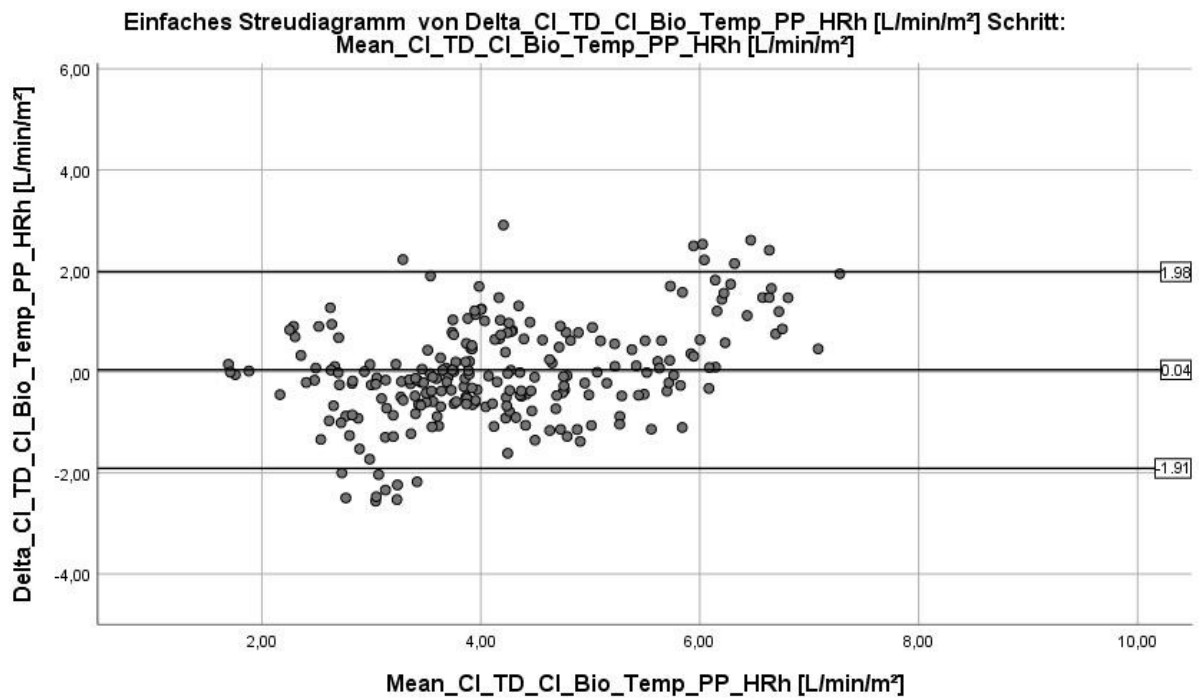


Abbildung 50, Bland-Altman Plot für CI\_Bio\_Temp\_PP\_HRh-CI\_TD

#### 4.1.5.4.4. Trendanalysefähigkeit von CI\_Bio\_Temp\_PP\_HRh

Die Analyse des Vier Quadranten Plots ergab eine *Konkordanz* von 41,4 %, einen *Angular Bias* von 2,65° mit *Radial Limits of Agreement* von -38,54° und 36,03° (s. Abb. 51).

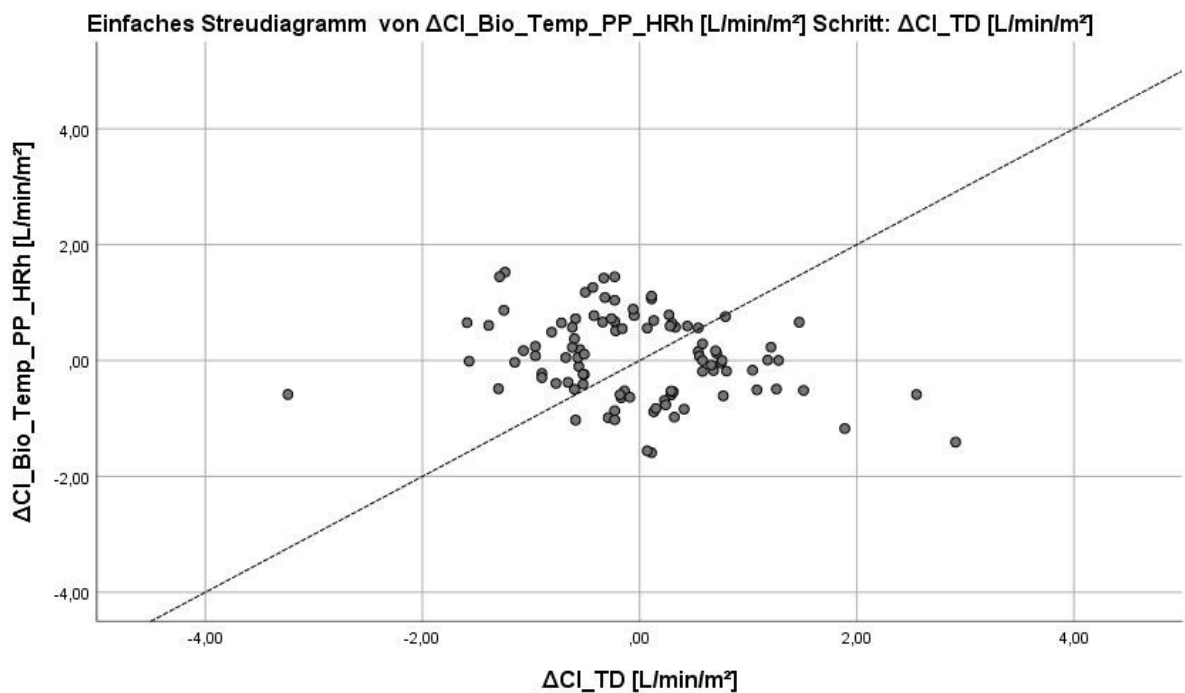


Abbildung 51, Vier Quadranten Plot (mit Exklusionszone  $\Delta$ CI < 0,5 l/min/m<sup>2</sup>) für  $\Delta$ CI\_Bio\_Temp\_PP\_HRh- $\Delta$ CI\_TD

Durch den zusätzlichen Einfluss der Variablen konnte somit die „Precision“ und die „Accuracy“ verbessert werden (s. Abb. 52).

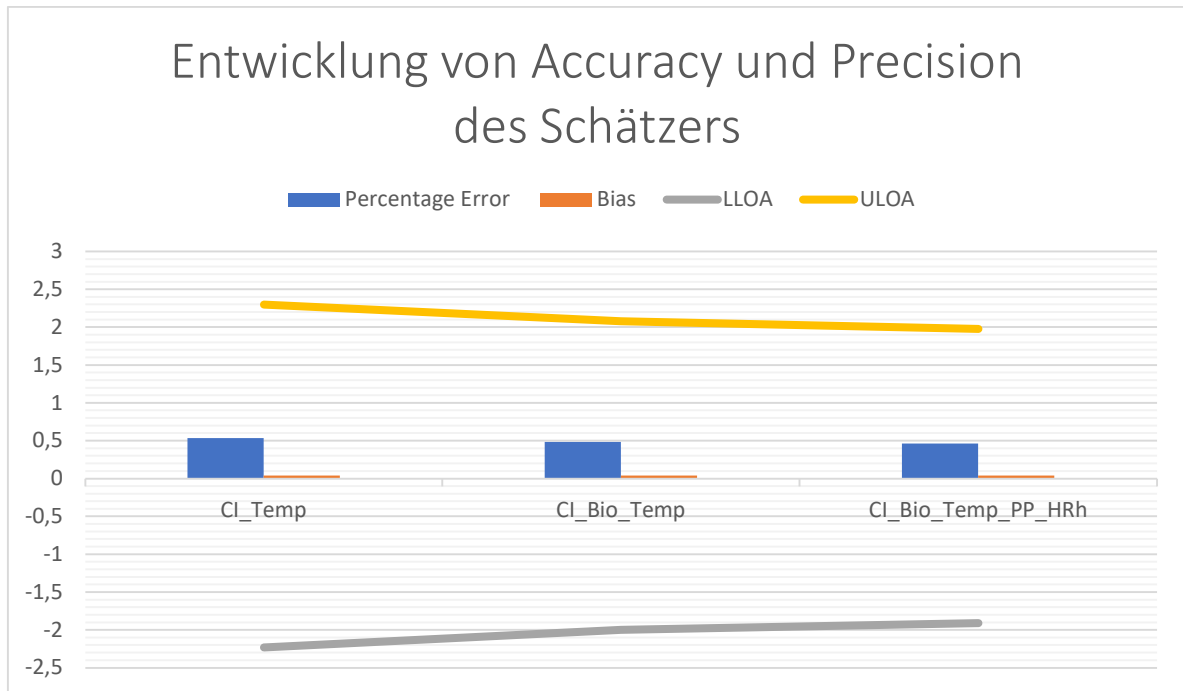


Abbildung 52, Entwicklung von Accuracy und Precision des Schätzers des Herzindex zeigen enger werdende Limits of Agreement bei ähnlichen Bias und Percentage Error

#### 4.1.5.4.5. Trendanalysefähigkeit von CI\_Bio\_Temp\_PP\_HRh im Polar Plot

Um die Fähigkeit dieses Schätzers, Änderungen des Herzindex zu messen mit den anderen untersuchten Systemen und den Daten anderer Studien vergleichen zu können, wurde analog zu 4.1.2.-4.1.4. eine Analyse mittels Polar Plot durchgeführt. Der Polar Plot zeigte einen *Angular Bias* von  $-3,1^\circ$  mit *Radial Limits of Agreement*  $-70,1^\circ$  und  $54,0$  (s. Abb. 53).

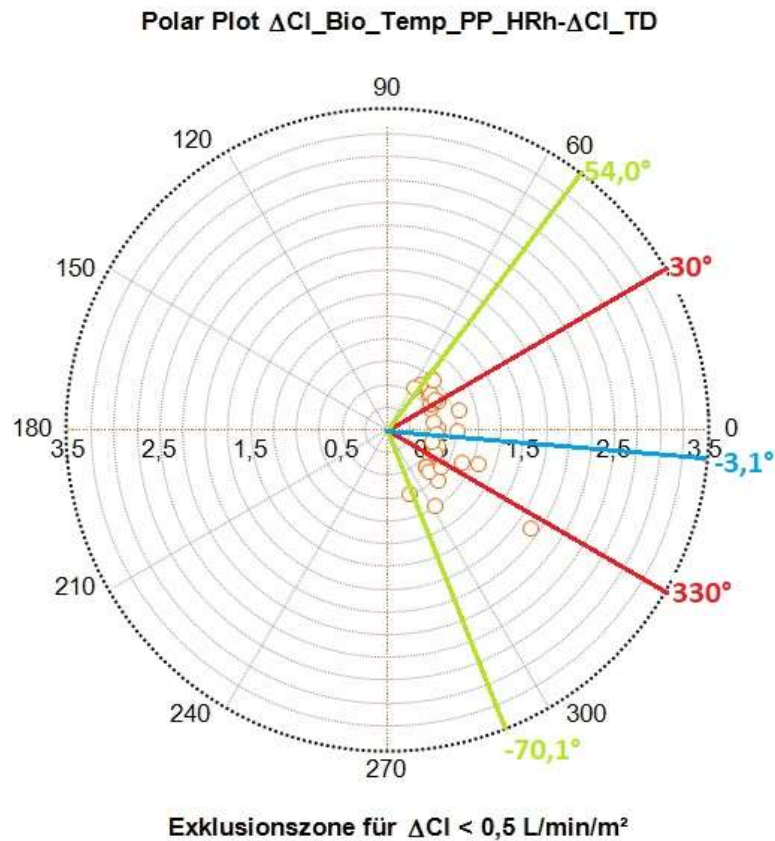


Abbildung 53, Polar Plot (mit Exklusionszone  $\Delta CI < 0,5 \text{ L/min/m}^2$ ) für  $\Delta CI_{Bio\_Temp\_PP\_HRh} - \Delta CI_{TD}$

Somit stehen sowohl die Trendanalyse mittels Vier Quadranten Plot (Abb. 51), als auch die Trendanalyse mittels Polar Plot (Abb. 53) zum direkten Vergleich zur Verfügung. Der Hauptkritikpunkt an der Analyse mittels Polar Plot Methode ist die Exklusionszone. Durch die Berechnung der Größe der Änderung der Herzindizes mittels Mittelwertbildung aus Gold- und Silberstandard werden entgegengesetzt verschiedene Herzindexänderungen (z.B.  $\Delta CI_{Gold} = 2 \text{ L/min/m}^2$  und  $\Delta CI_{Silber} = -2 \text{ L/min/m}^2$ ) in die Exklusionszone gezogen und somit bei der Auswertung nicht berücksichtigt, obwohl gerade solche unterschiedlichen Messergebnisse erhebliche Komplikationen implizieren. Ein weiterer Vorteil der Analyse mittels Vier Quadranten Plot ist die einfachere Interpretation bei gleichem Informationsgehalt. (Saugel et al., 2015)

In der Trendanalyse des  $CI_{Bio\_Temp\_PP\_HRh}$  als Silberstandard gemessen am Goldstandard der Thermodilution ( $CI_{TD}$ ) ergaben sich für  $\Delta CI_{Bio\_Temp\_PP\_HRh}$  und  $\Delta CI_{TD}$  folgende Unterschiede, die Tabelle 11 zu entnehmen sind:

Parameter	Vier Quadranten Plot	Polar Plot
Angular Bias	2,65°	-3,07°
Upper Radial Limit of Agreement	36,03°	54,05°
Lower Radial Limit of Agreement	-38,54°	-70,83°
Konkordanz bzw. Polar Concordance	41,4%	41,4%

Tabelle 11, Vergleich der statistischen Auswertung der Trendanalysefähigkeit des Schätzers des Herzindex  $CI_{Bio\_Temp\_PP\_HRh}$  mittels Vier Quadranten Plot und Polar Plot Analyse

4.1.5.4.5. Fähigkeit des  $CI_{Bio\_Temp\_PP\_HRh}$  kritische Herzindexbereiche zu erkennen

Für  $CI_{TD} < 2,5$  L/min/m<sup>2</sup> zeigte sich eine AUC von 0,750 (s. Abb. 54), für  $CI_{TD} < 5$  L/min/m<sup>2</sup> eine AUC von 0,929 (s. Abb. 55).

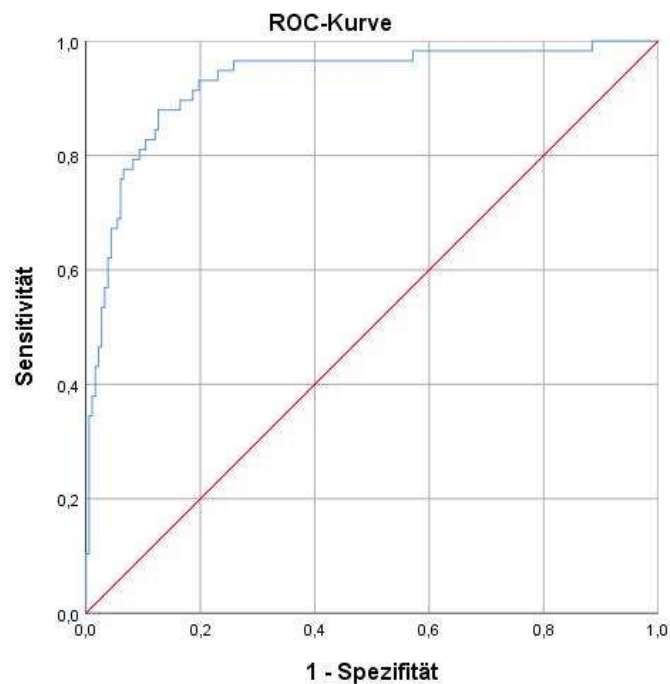


Abbildung 54, ROC-Analyse für  $CI_{Bio\_Temp\_PP\_HRh}$  für Werte von  $CI_{TD}$  kleiner 2,5 L/min/m<sup>2</sup>

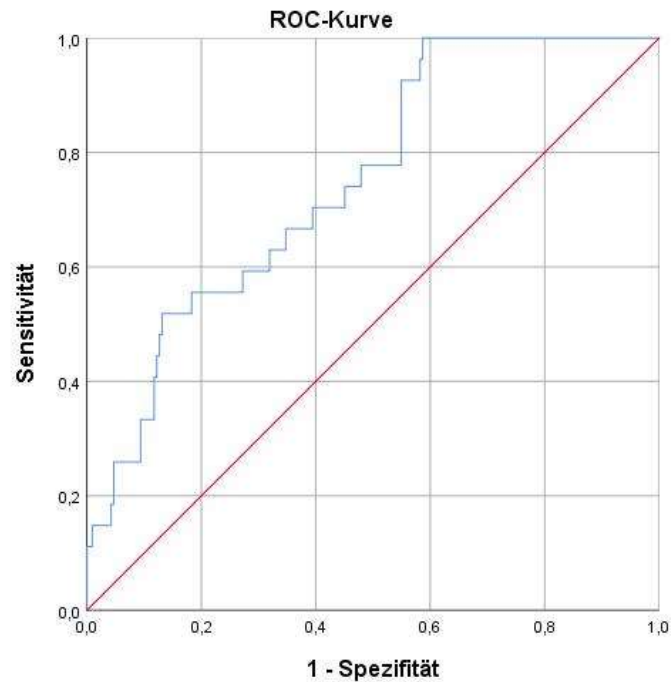


Abbildung 55, ROC-Analyse für  $CI_{Bio\_Temp\_PP\_HRh}$  für Werte von  $CI_{TD}$  größer  $5 L/min/m^2$

4.1.6. Vergleich der Kombination des noninvasiven Schätzers des Herzindex ( $CI_{Bio\_Temp\_PP\_HRh}$ ) mit dem kommerziellen Flotrac Systems ( $CI_{FT}$ ), mit dem Herzindex der Transkardiopulmonalen Thermodilution ( $CI_{TD}$ )

Hierfür wurde aus dem bereits bestehenden Schätzer des Herzzeitvolumens ( $CI_{Bio\_Temp\_PP\_HRh}$ ) sowie den Messwerten des Flotrac-Systems ( $CI_{FT}$ ) mittels linearer Regression ein weiterer Schätzer des Herzzeitvolumens erstellt ( $CI_{FT\_Bio\_Temp\_PP\_HRh}$ ).

4.1.6.1. Deskriptive Analyse der Werte von  $CI_{FT\_Bio\_Temp\_PP\_HRh}$  und ihrer Änderungen zum Vorwert

Der Median und die 25. bzw. 75. Perzentile der Messwerte und ihrer Veränderungen zum Vorwert für  $CI_{TD}$  und  $CI_{FT\_Bio\_Temp\_PP\_HRh}$  sind Tabelle 12 zu entnehmen.

Perzentile	CI_TD [L/min/m <sup>2</sup> ]	ΔCI_TD [L/min/m <sup>2</sup> ]	CI_FT_Bio_Temp_PP_HRh [L/min/m <sup>2</sup> ]	ΔCI_FT_Bio_Temp_PP_HRh [L/min/m <sup>2</sup> ]
25	3,19	0,13	3,45	0,11
50/ Median	4,10	0,26	4,10	0,22
75	5,03	0,53	4,92	0,51

Tabelle 12, Deskriptive Analyse der von transkardiopulmonaler Thermodilution (CI<sub>TD</sub>) gemessenen und dem Schätzer CI<sub>FT\_Bio\_Temp\_PP\_HRh</sub> berechneter Herzindizes und ihrer Änderungen

#### 4.1.6.2. Korrelation von CI<sub>FT\_Bio\_Temp\_PP\_HRh</sub> mit CI<sub>TD</sub>

Es zeigte sich eine hochsignifikante Korrelation ( $p < 0,001$ ) mit einem Pearson-Korrelationskoeffizienten von  $R = 0,764$  (s. Abb. 56).

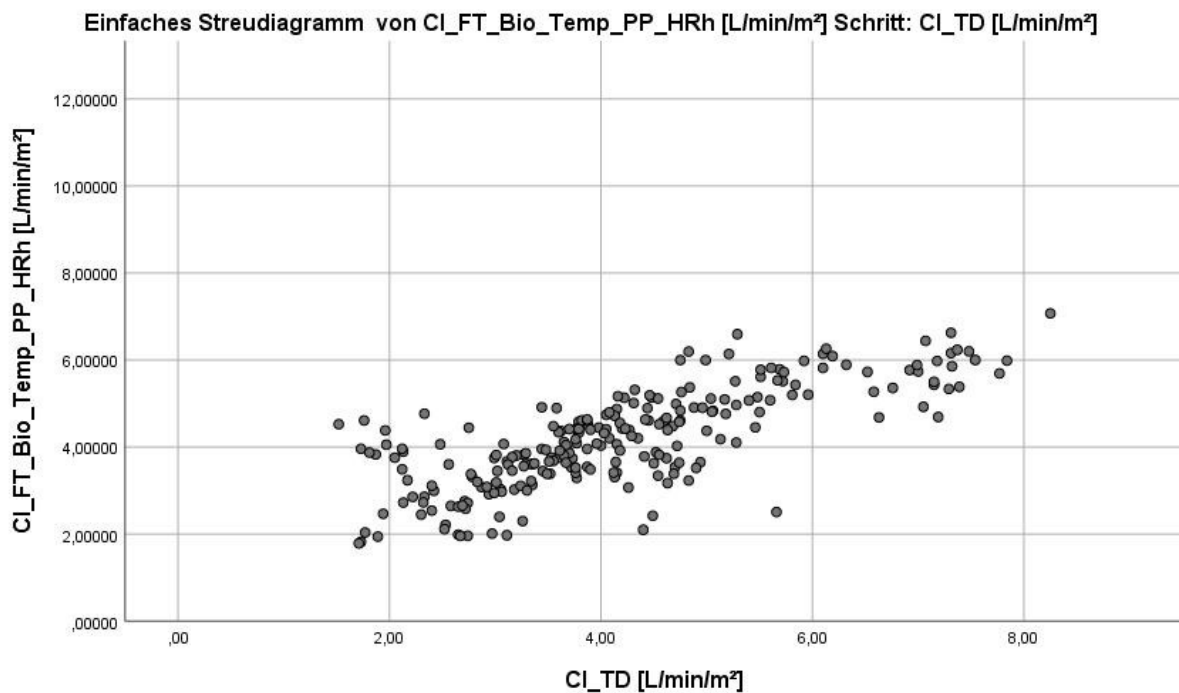


Abbildung 56, Korrelation von CI<sub>FT\_Bio\_Temp\_PP\_HRh</sub> mit CI<sub>TD</sub>

#### 4.1.6.3. Accuracy und Precision im Bland-Altman Plot für CI<sub>FT\_Bio\_Temp\_PP\_HRh</sub> mit CI<sub>TD</sub>

Der Bland Altman Plot zeigte ein *Bias* von 0,04 L/min/m<sup>2</sup> mit *Limits of Agreement* von -1,83 L/min/m<sup>2</sup> und 1,90 L/min/m<sup>2</sup> sowie einem *Percentage Error* von 44,0 % (s. Abb. 57).



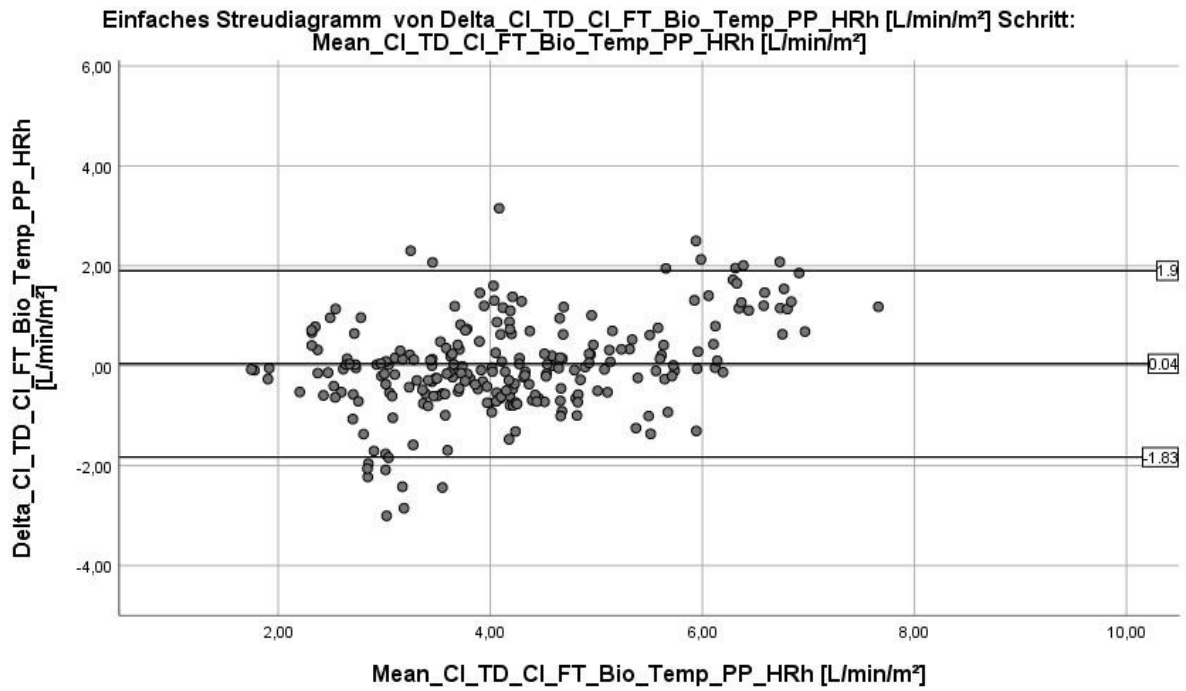


Abbildung 57, Bland-Altman Plot für CI\_FT\_Bio\_Temp\_PP\_HRh-CI\_TD

#### 4.1.6.4. Trendanalysefähigkeit des CI\_FT\_Bio\_Temp\_PP\_HRh

Der klassische 4 Quadranten Plot ergab nach Etablierung einer Exklusionszone für  $\Delta CI < 0,5 \text{ L/min/m}^2$  eine Konkordanz von 34,4 % (s. Abb. 58).

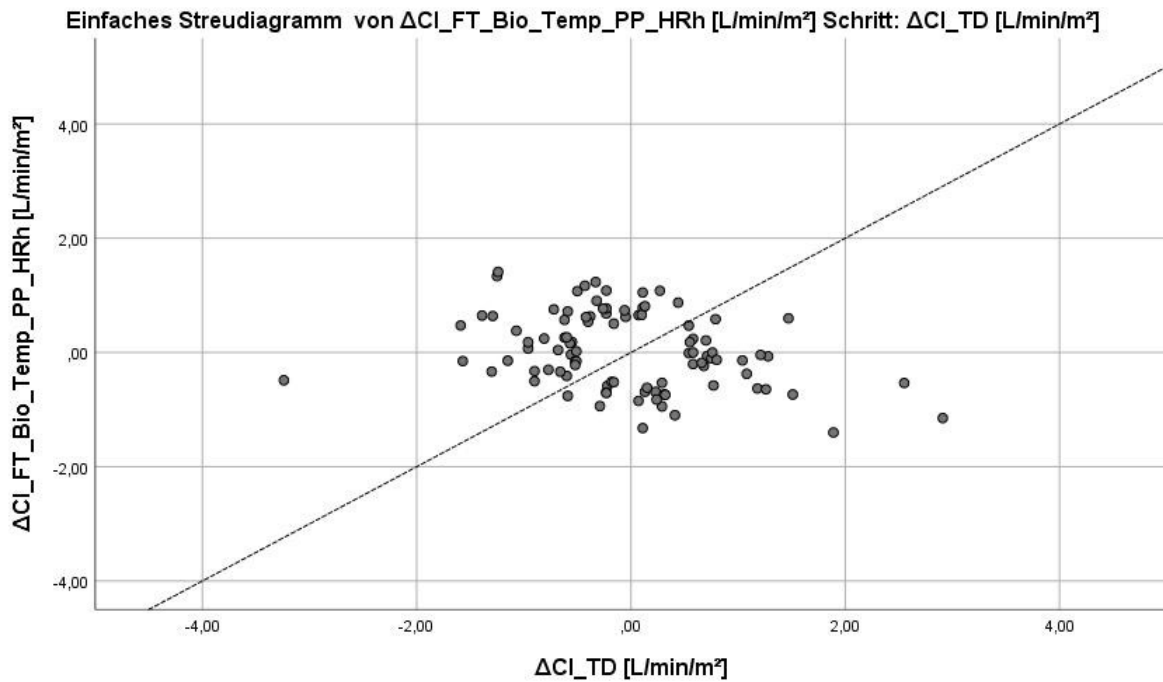


Abbildung 58, Vier Quadranten Plot (mit Exklusionszone  $\Delta CI < 0,5 \text{ L/min/m}^2$ ) für  $\Delta CI_{FT\_Bio\_Temp\_PP\_HRh} - \Delta CI_{TD}$

Der Polar Plot zeigte einen *Angular Bias* von  $-16,4^\circ$  mit *Radial Limits of Agreement* von  $-66,5^\circ$  und  $39,0^\circ$  (s. Abb. 59).

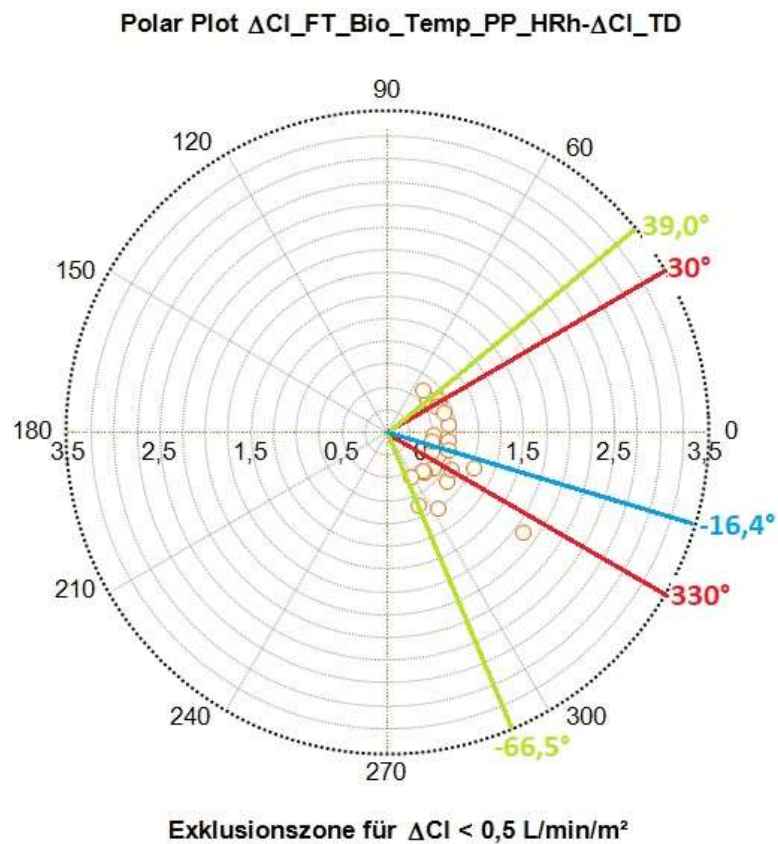


Abbildung 59, Polar Plot (mit Exklusionszone  $\Delta CI < 0,5 \text{ L/min/m}^2$ ) für  $\Delta CI_{FT\_Bio\_Temp\_PP\_HRh} - \Delta CI_{TD}$

4.1.6.5. Fähigkeit des  $CI_{FT\_Bio\_Temp\_PP\_HRh}$  kritische Bereiche des  $CI_{TD}$  zu erkennen

Die *AUC* für einen  $CI_{TD} < 2,5 \text{ L/min/m}^2$  betrug 0,751 (s. Abb. 60), für einen  $CI_{TD} > 5 \text{ L/min/m}^2$  0,934 (s. Abb. 61).

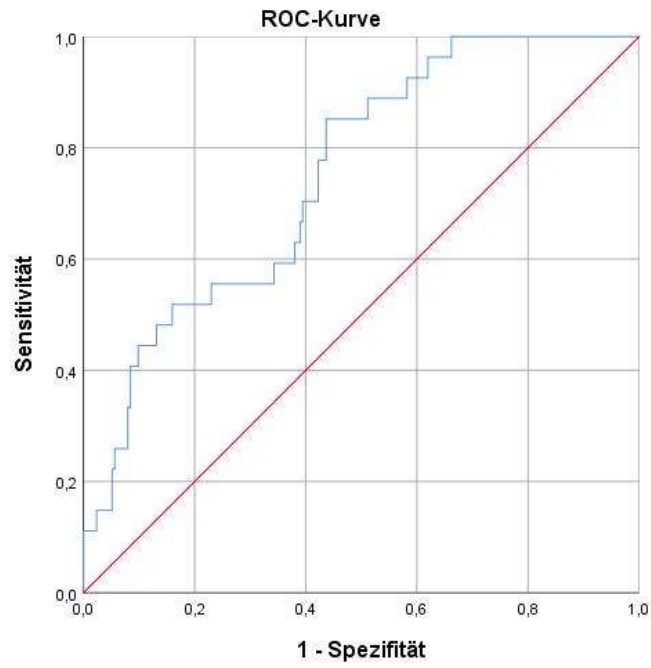


Abbildung 60, ROC-Analyse für  $CI_{FT\_Bio\_Temp\_PP\_HRh}$  für Werte von  $CI_{TD}$  kleiner  $2,5 \text{ L/min/m}^2$

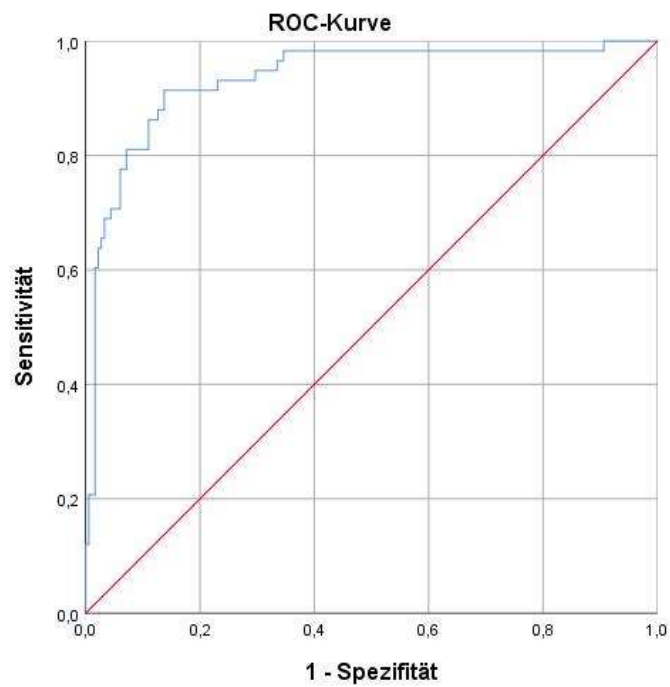


Abbildung 61, ROC-Analyse für  $CI_{FT\_Bio\_Temp\_PP\_HRh}$  für Werte von  $CI_{TD}$  größer  $5 \text{ L/min/m}^2$

#### 4.1.7. Vergleich der Kombination des noninvasiven Schätzers des Herzindex

(CI\_Bio\_Temp\_PP\_HR<sub>h</sub>) mit dem kommerziellen ClearSight Systems (CI\_CS), mit dem Herzindex der Transkardiopulmonalen Thermodilution (CI\_TD)

Analog zu 4.1.6. wurde aus dem bereits bestehenden Schätzer des Herzzeitvolumens (CI\_Bio\_Temp\_PP\_HR<sub>h</sub>) und den Messwerten des ClearSight-Systems (CI\_CS) mittels *linearer Regression* ein weiterer Schätzer des Herzzeitvolumens erstellt (CI\_CS\_Bio\_Temp\_PP\_HR<sub>h</sub>).

##### 4.1.7.1. Deskriptive Analyse der Werte von CI\_CS\_Bio\_Temp\_PP\_HR<sub>h</sub> und ihrer Veränderungen zum Vorwert

Der Median und die 25. bzw. 75. Perzentile der Messwerte und ihrer Veränderungen zum Vorwert für CI\_TD und CI\_CS\_Bio\_Temp\_PP\_HR<sub>h</sub> sind Tabelle 13 zu entnehmen.

Perzentile	CI_TD [L/min/m <sup>2</sup> ]	ΔCI_TD [L/min/m <sup>2</sup> ]	CI_CS_Bio_Temp_PP_HR <sub>h</sub> [L/min/m <sup>2</sup> ]	ΔCI_CS_Bio_Temp_PP_HR <sub>h</sub> [L/min/m <sup>2</sup> ]
25	3,19	0,13	3,44	0,11
50/Median	4,10	0,26	3,97	0,23
75	5,03	0,53	4,93	0,54

Tabelle 13, Deskriptive Analyse der von transkardiopulmonaler Thermodilution (CI\_TD) gemessenen und dem Schätzer CI\_CS\_Bio\_Temp\_PP\_HR<sub>h</sub> berechneter Herzindizes und ihrer Änderungen

##### 4.1.7.2. Korrelation von CI\_CS\_Bio\_Temp\_PP\_HR<sub>h</sub> mit CI\_TD

Es zeigte sich eine hochsignifikante Korrelation ( $p < 0,001$ ) mit einem *Pearson Korrelationskoeffizienten* von  $R = 0,758$  (s. Abb. 62).

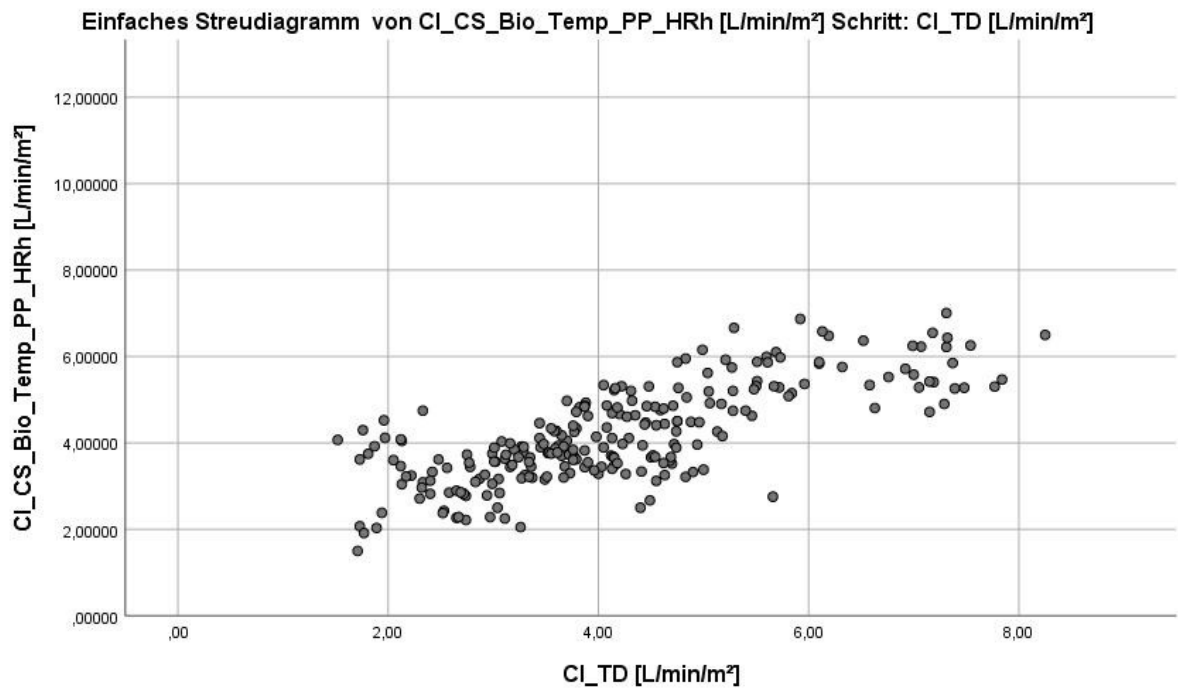


Abbildung 62, Korrelation von CI\_CS\_Bio\_Temp\_PP\_HRh mit CI\_TD

#### 4.1.7.3. Accuracy und Precision im Bland-Altman Plot für CI\_CS\_Bio\_Temp\_PP\_HRh mit CI\_TD

Es zeigte sich ein *Bias* von 0,04 L/min/m<sup>2</sup> mit korrigierten *Limits of Agreement* von -1,85 L/min/m<sup>2</sup> und 1,92 L/min/m<sup>2</sup> sowie einem *Percentage Error* von 44,6 % (s. Abb. 63).

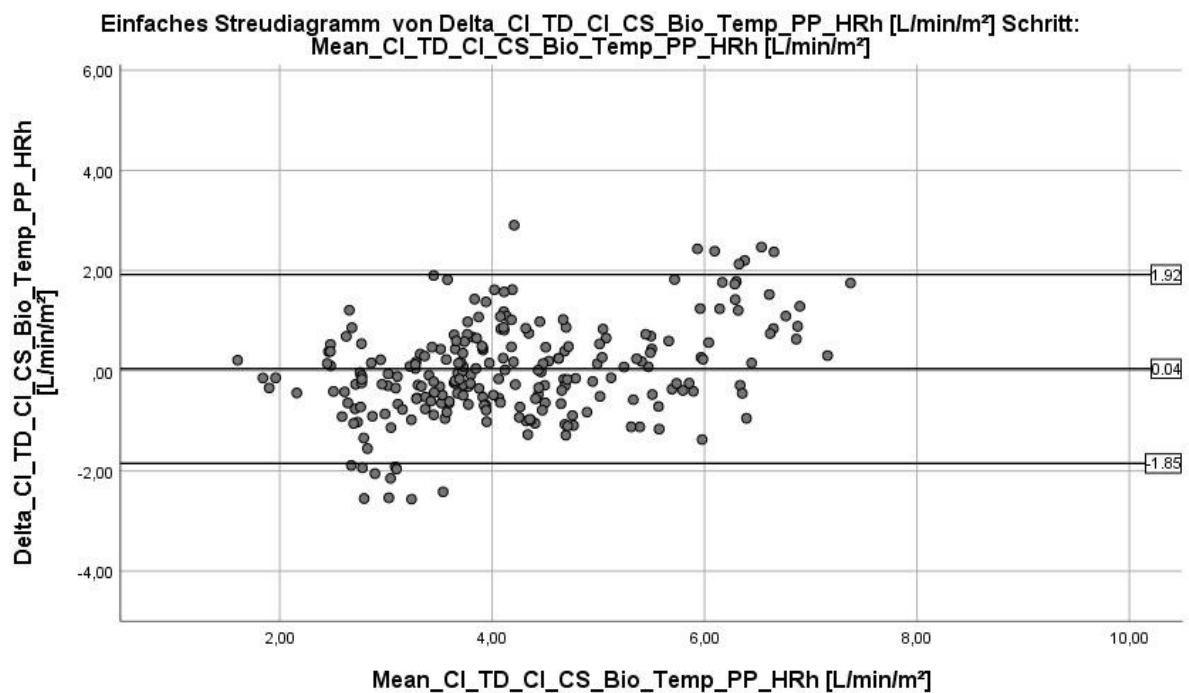


Abbildung 63, Bland-Altman Plot für CI\_CS\_Bio\_Temp\_PP\_HRh-CI\_TD

#### 4.1.7.4. Trendanalysefähigkeit des $\Delta CI_{CS\_Bio\_Temp\_PP\_HRh}$ gemessen am $CI_{TD}$

Nach Ausschluss der Werte innerhalb der Exklusionszone von  $\Delta CI < 0,5 \text{ L/min/m}^2$  ergab sich eine Konkordanz von 36,1 % (s. Abb. 64).

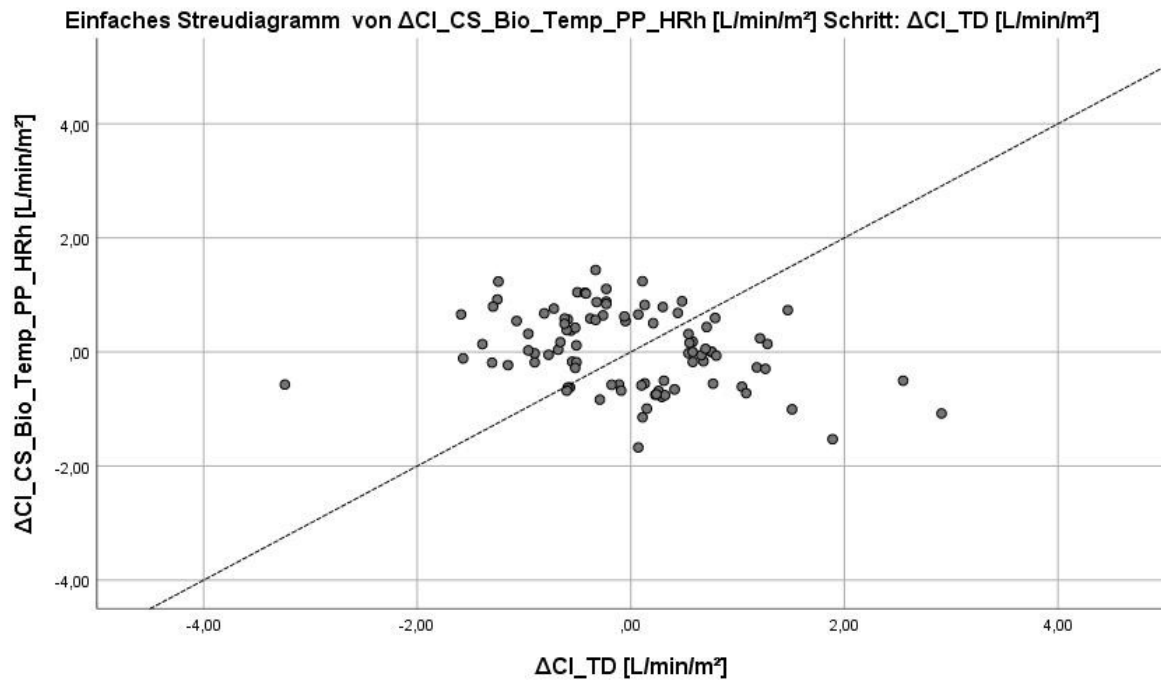


Abbildung 64, Vier Quadranten Plot (mit Exklusionszone  $\Delta CI < 0,5 \text{ L/min/m}^2$ ) für  $\Delta CI_{CS\_Bio\_Temp\_PP\_HRh} - \Delta CI_{TD}$

Der Polar Plot zeigte einen *Angular Bias* von  $-7,6^\circ$  mit *Radial Limits of Agreement* von  $-65,3^\circ$  und  $50,5^\circ$  (s. Abb. 65).

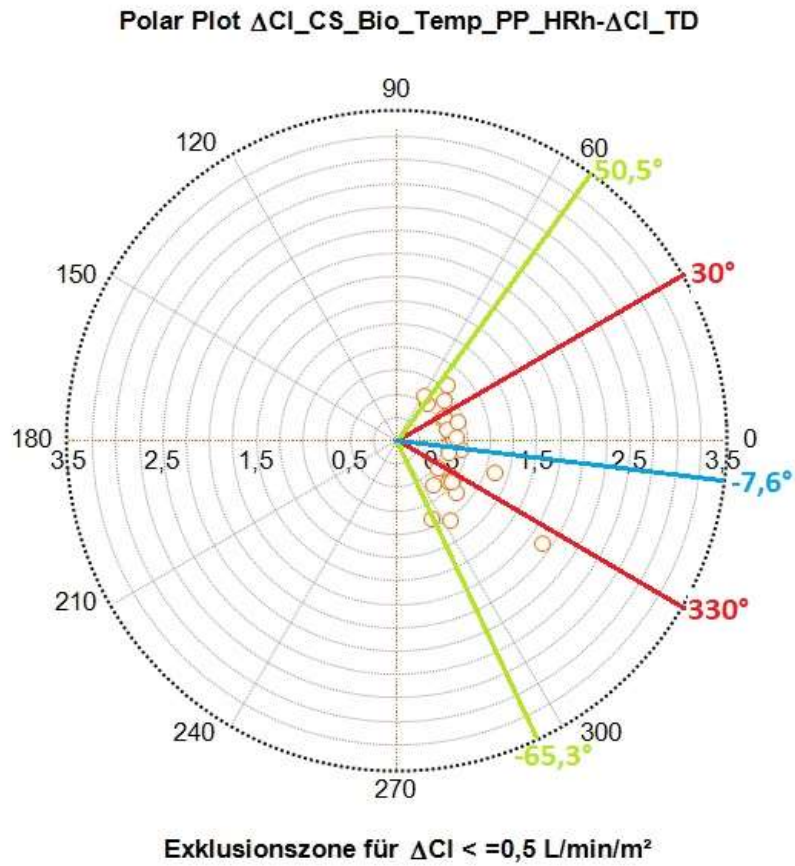


Abbildung 65, Polar Plot (mit Exklusionszone  $\Delta CI < 0,5 \text{ L/min/m}^2$ ) für  $\Delta CI_{CS\_Bio\_Temp\_PP\_HRh} - \Delta CI_{TD}$

4.1.7.5. Fähigkeit des  $CI_{CS\_Bio\_Temp\_PP\_HRh}$  kritische Herzindexbereiche des  $CI_{TD}$  zu erkennen  
Für  $CI_{TD} < 2,5 \text{ L/min/m}^2$  betrug die AUC 0,750 (s. Abb. 66) und für  $CI_{TD} > 5 \text{ L/min/m}^2$  0,933 (s. Abb. 67).

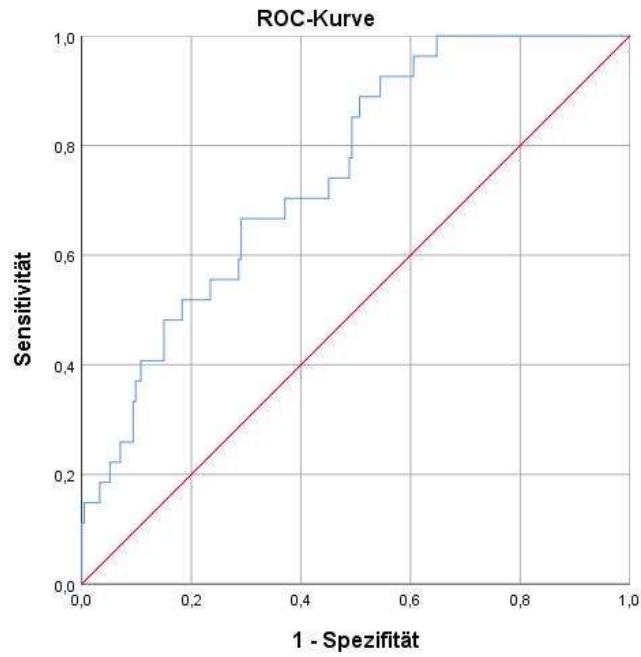


Abbildung 66, ROC-Analyse für  $CI_{CS\_Bio\_Temp\_PP\_HRh}$  für Werte von  $CI_{TD}$  kleiner  $2,5 \text{ L/min/m}^2$

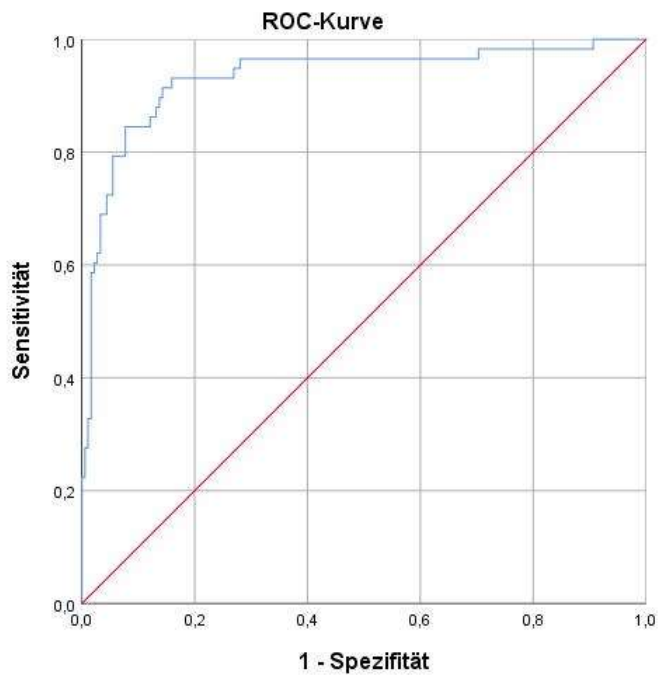


Abbildung 67, ROC-Analyse für  $CI_{CS\_Bio\_Temp\_PP\_HRh}$  für Werte von  $CI_{TD}$  größer  $5 \text{ L/min/m}^2$



4.2. Vergleich des noninvasiv gemessenen mittleren arteriellen Perfusionsdruckes des ClearSight-Systems (MAP\_CS) mit dem invasiv gemessenen arteriellen Perfusionsdruck (MAP\_Monitor)

#### 4.2.1. Deskriptive Analyse des Patientenkollektivs

Die qualitativen Messdaten der untersuchten Patienten sind Tabelle 14 zu entnehmen. Es wurden für die 32 Patienten bzw. die 256 Einzelmessungen jeweils absolute und relative Häufigkeiten (in Prozent) angegeben. Bei den Diagnosen der Patienten wird aufgrund von Mehrfachnennung und Rundungseffekten nicht immer 100 % erreicht.

Messgröße	Absolute Häufigkeit			Relative Häufigkeit [%]		
<b>Geschlecht</b>	M: 22	F: 10		68,8	31,3	
<b>Respiratorische Insuffizienz</b>	15			46,9		
<b>Sepsis</b>	9			28,1		
<b>Obere GI-Blutung</b>	6			18,8		
<b>Andere</b>	2			6,3		
<b>Herzrhythmus</b>	SR: 184	AA: 56	SM: 16	SR: 57,5	AA: 17,5	SM: 5
<b>(Be-) Atmung</b>	SA: 28	DU: 145	DK: 83	SA: 8,8%	DU: 45,3	DK: 25,9
<b>Messungen unter Norepinephrintherapie</b>	119			46,5		
<b>Messungen unter Epinephrintherapie</b>	16			6,3%		
<b>Messungen unter Terlipressin</b>	40			15,6		

Tabelle 14, Qualitative Messdaten der 32 untersuchten Patienten zur Evaluation der beiden Messsysteme des mittleren arteriellen Blutdruckes

Die quantitativen Messdaten der 32 untersuchten Patienten sind Tabelle 15 zu entnehmen. Es wurde jeweils der Median, sowie die 25. und die 75. Perzentile berechnet.

Messgröße	Median	25. Perzentile	75. Perzentile
<b>Alter [Jahre]</b>	69	58	75
<b>Größe [cm]</b>	175	170	180
<b>Gewicht [kg]</b>	80	67	90

<b>Body Mass Index [kg/m<sup>2</sup>]</b>	23,6	25,1	28,7
<b>HF_Monitor [min<sup>-1</sup>]</b>	83	74	95
<b>RR_sys_Monitor [mmHg]</b>	136	125	150
<b>RR_dia_Monitor [mmHg]</b>	58	50	66
<b>ZVD_Monitor [mmHg]</b>	15	11	19
<b>CI_TD [L/min/m<sup>2</sup>]</b>	4,13	3,25	5,00
<b>CI_CS [L/min/m<sup>2</sup>]</b>	3,2	2,6	4,1
<b>GCS</b>	4	3	8
<b>APACHE II Score</b>	29	24	33
<b>SAPS II Score</b>	63	56	73
<b>SOFA Score</b>	12	9	15
<b>TISS 28 Score</b>	43	40	48

*Tabelle 15, Quantitative Messdaten der 32 untersuchten Patienten zur Evaluation der beiden Messsysteme des mittleren arteriellen Blutdruckes*

4.2.2. Deskriptive Analyse der Messwerte von MAP\_CS und MAP\_Monitor und ihrer Änderungen  
Der Median und die 25. bzw. 75. Perzentile der Messwerte und ihrer Veränderungen zum Vorwert für MAP\_Monitor und MAP\_CS sind Tabelle 16 zu entnehmen.

<b>Messgröße</b>	<b>25. Perzentile</b>	<b>Median</b>	<b>75. Perzentile</b>
<b>MAP_Monitor</b>	75,00	81,00	92,00
<b>RR_Sys_Monitor</b>	125,00	136,00	150,00
<b>RR_Dia_Monitor</b>	50,00	58,00	65,75
<b>ΔMAP_Monitor</b>	2,00	5,50	11,00
<b>MAP_CS</b>	69,00	78,00	90,75
<b>ΔMAP_CS</b>	3,00	7,00	13,75

*Tabelle 16, Deskriptive Analyse des vom Clearlight-System (MAP\_CS) und Monitor (MAP\_Monitor) gemessenen arteriellen Blutdrucks*

#### 4.2.3. Korrelationen von MAP\_CS mit MAP\_Monitor

Auf einem hohen Signifikanzniveau ( $p < 0,001$ ) zeigte sich ein *Pearson Korrelationskoeffizient* von  $R = 0,659$  (s. Abb. 68).

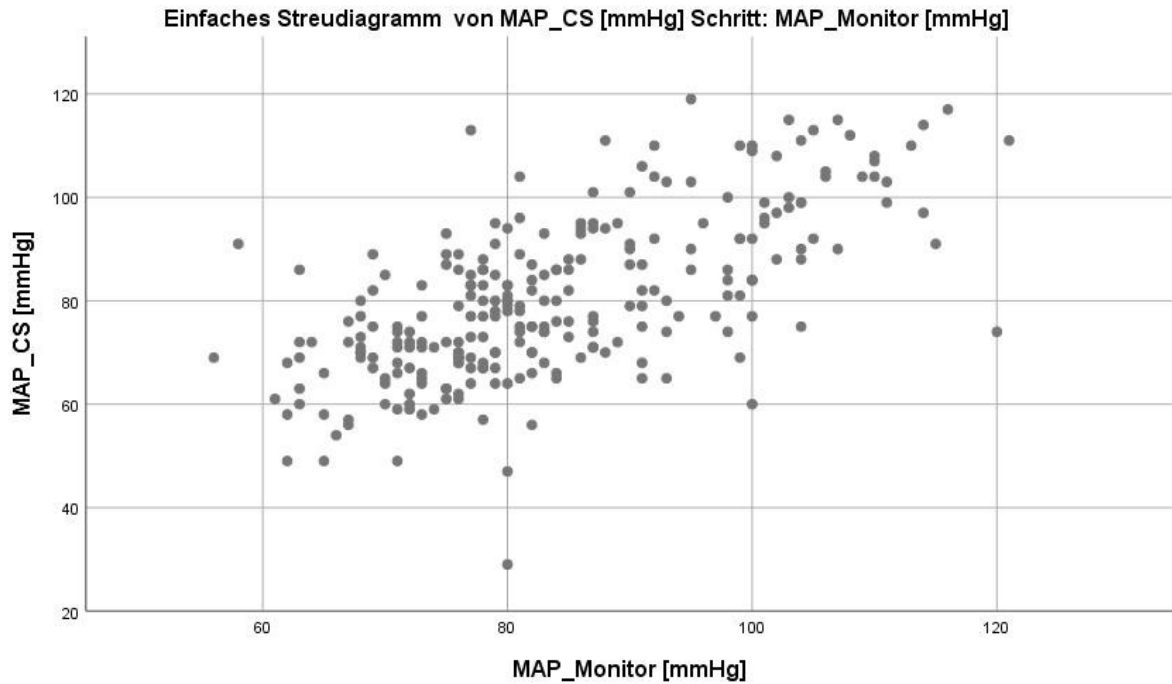


Abbildung 68, Korrelationen von MAP\_CS mit MAP\_Monitor

#### 4.2.4. Accuracy und Precision im Bland-Altman Plot für MAP\_CS mit MAP\_Monitor

Es zeigte sich im Bland Altman Plot ein *Bias* von 3,6 mmHg mit korrigierten *Limits of Agreement* von -20,2 mmHg und 27,3 mmHg sowie ein *Percentage Error* von 28,31 % (s. Abb. 69).

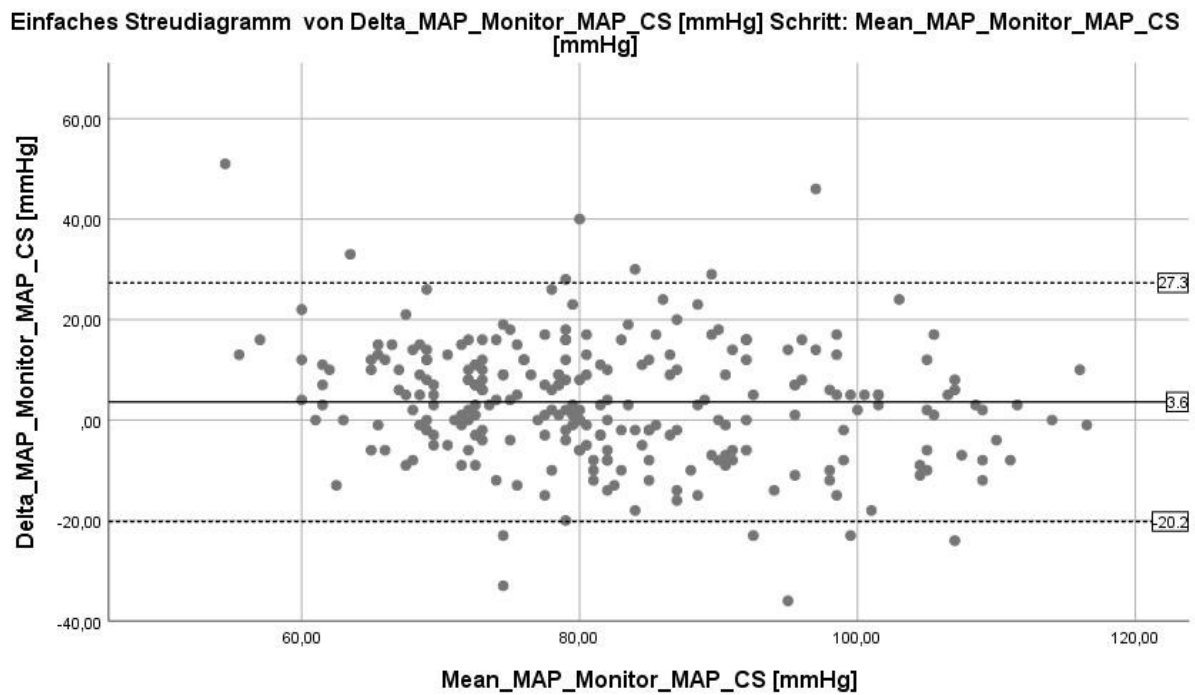


Abbildung 69, Bland-Altman Plot für MAP\_CS-MAP\_Monitor

#### 4.2.5. Trendanalysefähigkeit des MAP\_CS gemessen am MAP\_Monitor

Im 4 Quadranten Plot zeigte sich nach Etablierung der Exklusionszone für Blutdruckänderungen kleiner als 10 mmHg eine *Konkordanz* von 71,6 % (s. Abb. 70).

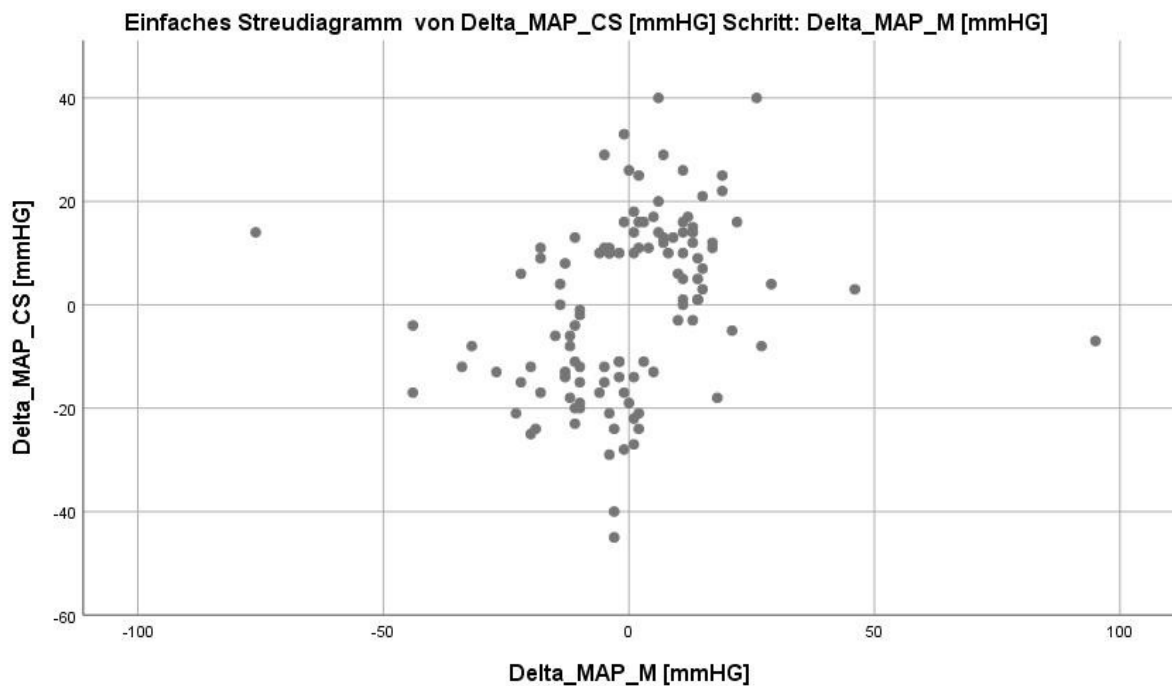


Abbildung 70, Vier Quadranten Plot mit Exklusionszone ( $\Delta\text{MAP} < 10\text{mmHg}$ ) für  $\Delta\text{MAP}_{CS}-\Delta\text{MAP}_{\text{Monitor}}$

#### 4.2.6. Fähigkeit des MAP\_CS kritische Blutdruckbereiche zu erkennen

Für den kritischen Bereich des MAP\_Monitor (MAP\_Monitor < 65 mmHg) zeigte sich in der ROC-Analyse eine AUC von 0,752 (s. Abb. 71).

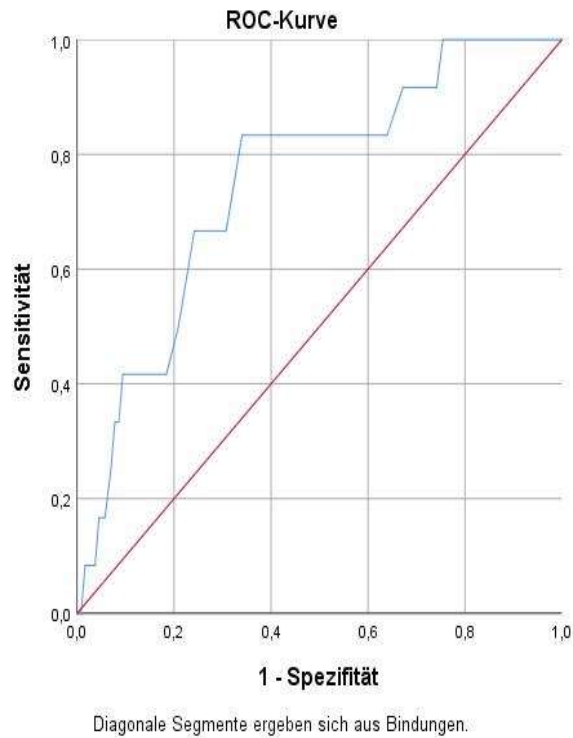


Abbildung 71, ROC-Analyse von MAP\_CS für Werte von MAP\_Monitor kleiner 65mmHg

#### 4.2.7. Error Grid Analyse für MAP\_CS

Es fielen 78,9 % aller Messungen in die Risikofläche „A“, 18,6 % in die Risikofläche „B“ und 2,3 % in die Risikofläche „C“. Keine Messungen wurden den Risikogruppen „D“ oder „E“ zugeordnet (s. Abb. 72).

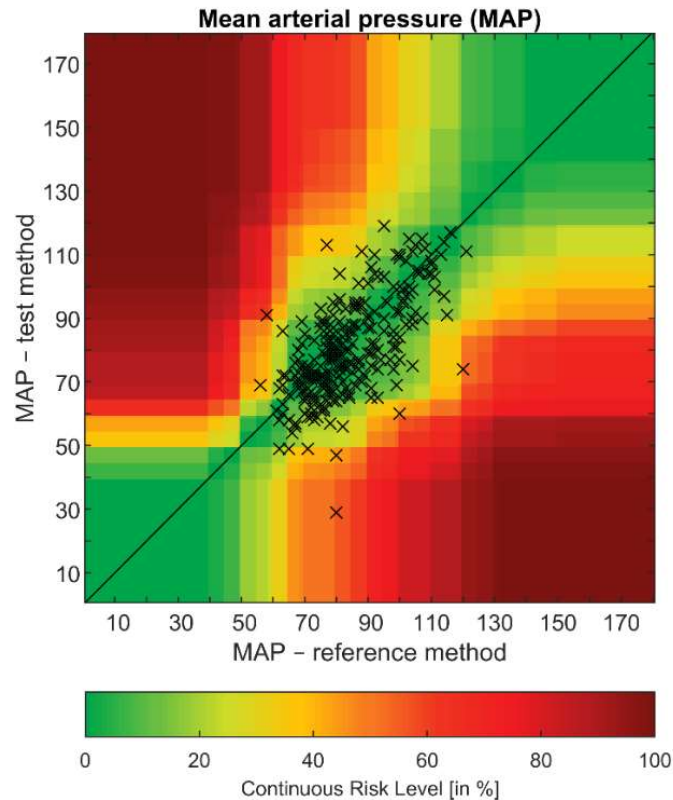


Abbildung 72, Error Grid Analyse für MAP\_CS

4.3. Berechnung der Cardiac Power Indices aus gemessenen Werten von Flotrac (CPI\_FT) und ClearSight (CPI\_CS) und Vergleich dieser mit dem berechneten Cardiac Power Index der Transkardiopulmonalen Thermodilution (CPI\_TD)

Es gilt die Beziehung:

$$CPI \left[ \frac{W}{m^2} \right] = 0,0022 * MAP[mmHg] * HI \left[ \frac{l}{min} \right] \left[ \frac{l}{m^2} \right] \quad [36]$$

(Pöss et al., 2014)

Als Goldstandard wurde ein aus dem Goldstandard für das Herzzeitvolumen CI\_TD und dem mittleren arteriellen Perfusionsdruck berechneter CPI-Wert (CPI\_TD) verwendet. Da sowohl das ClearSight- als auch das Flotrac-System diese Werte nicht anbieten, wurde je ein CPI\_FT für das Flotrac-System sowie ein CPI\_CS für das ClearSight System aus dem jeweiligen Herzindex und mittleren arteriellen Perfusionsdruck berechnet.

#### 4.3.1. Deskriptive Analyse der Daten

Messgröße	25. Perzentile	Median	75. Perzentile
CPI_TD	0,60	0,75	0,96
CPI_FT	0,55	0,77	0,93
CPI_CS	0,43	0,59	0,75
$\Delta$ CPI_TD	0,04	0,08	0,14
$\Delta$ CPI_FT	0,03	0,09	0,19
$\Delta$ CPI_CS	0,04	0,09	0,18

Tabelle 17, Deskriptive Analyse der aus Daten des Flotrac- bzw. ClearSight-Systems berechneten Cardiac Power Indices (CPI\_FT & CPI\_CS) sowie des Goldstandards CPI\_TD und der jeweiligen Änderungen

#### 4.3.2. Korrelation von CPI\_FT und CPI\_CS mit CPI\_TD

##### 4.3.2.1. Korrelation von CPI\_FT mit CPI\_TD

Es zeigte sich eine hochsignifikante Korrelation ( $p < 0,001$ ) mit einem *Pearson Korrelationskoeffizienten* von  $R = 0,525$  (s. Abb. 73).

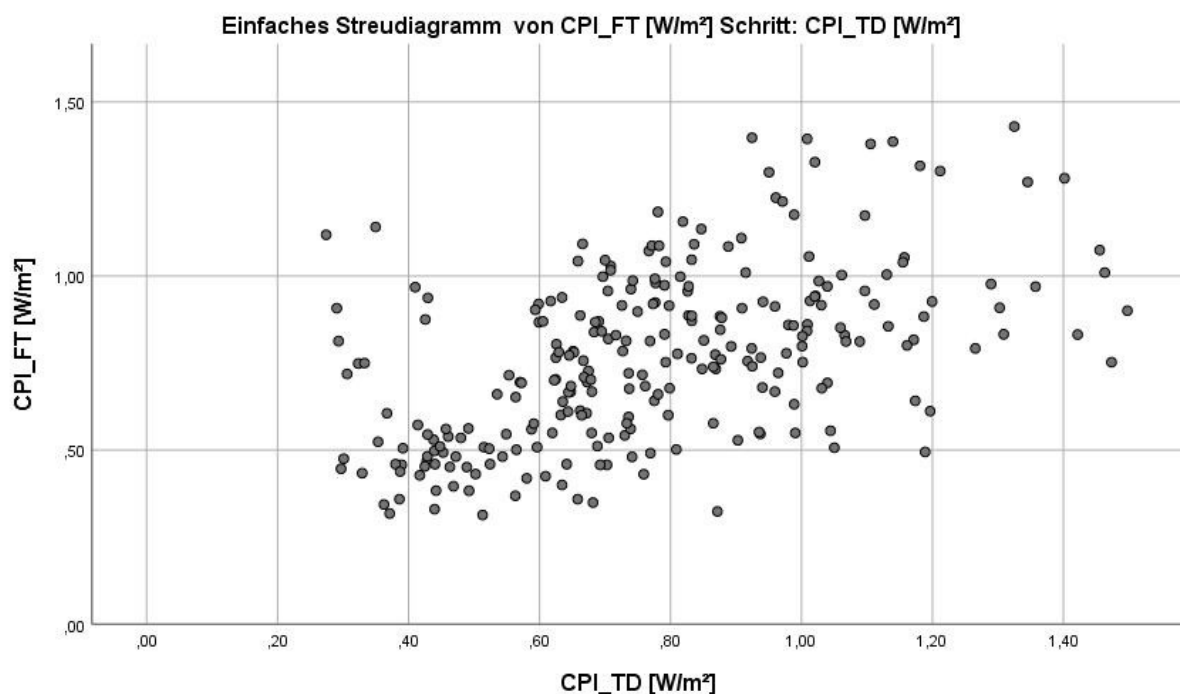


Abbildung 73, Korrelation von CPI\_FT mit CPI\_TD

#### 4.3.2.2. Korrelation von CPI\_CS mit CPI\_TD

Es zeigte sich eine hochsignifikante Korrelation ( $p < 0,001$ ) mit einem Korrelationskoeffizienten nach Pearson von  $R = 0,679$  (s. Abb. 74).

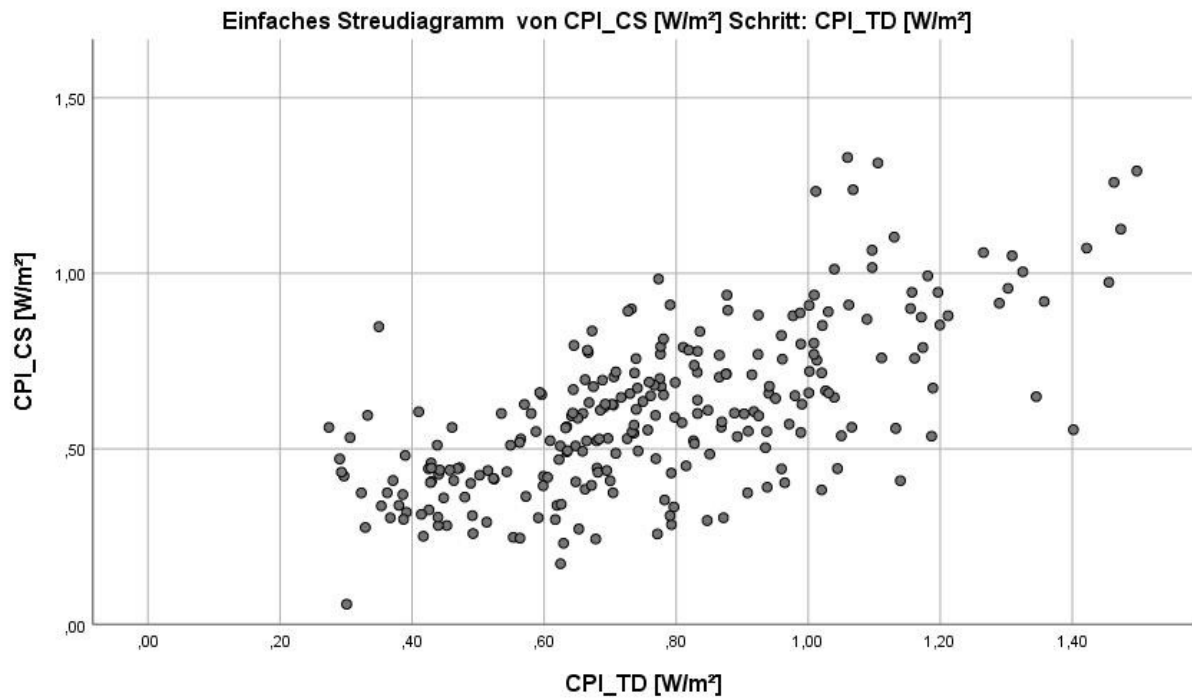


Abbildung 74, Korrelation von CPI\_CS mit CPI\_TD

#### 4.3.3. Accuracy und Precision von CPI\_FT und CPI\_CS mit CPI\_TD im Bland Altman Plot

##### 4.3.3.1. Accuracy und Precision im Bland-Altman Plot für CPI\_FT mit CPI\_TD

Im Bland Altman Plot zeigte sich ein *Bias* von  $0,01 \text{ W/m}^2$  mit korrigierten *Limits of Agreement* von  $-0,49 \text{ W/m}^2$  und  $0,50 \text{ W/m}^2$  sowie einem *Percentage Error* von  $63,7 \%$  (s. Abb. 75).



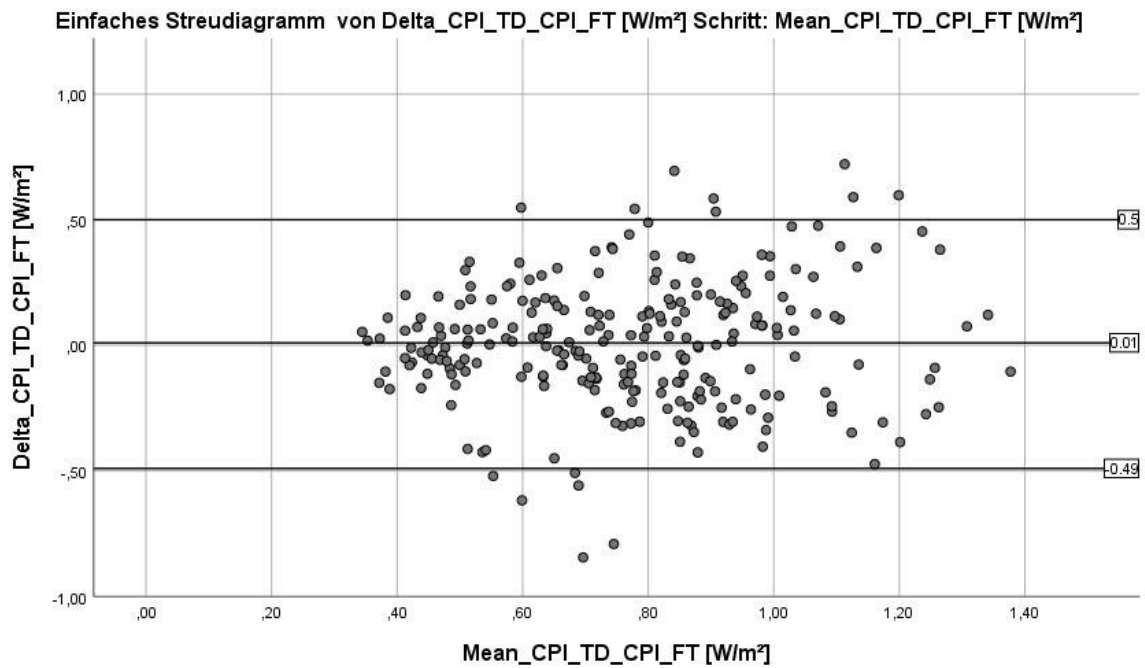


Abbildung 75, Bland-Altman Plot CPI\_FT-CPI-TD

#### 4.3.3.2. Accuracy und Precision im Bland-Altman Plot für CPI\_CS mit CPI\_TD

Im Bland Altman Plot zeigte sich ein *Bias* von 0,17 W/m<sup>2</sup> mit korrigierten *Limits of Agreement* von -0,23 W/m<sup>2</sup> und 0,56 W/m<sup>2</sup> sowie einem *Percentage Error* von 51,1 % (s. Abb. 76).

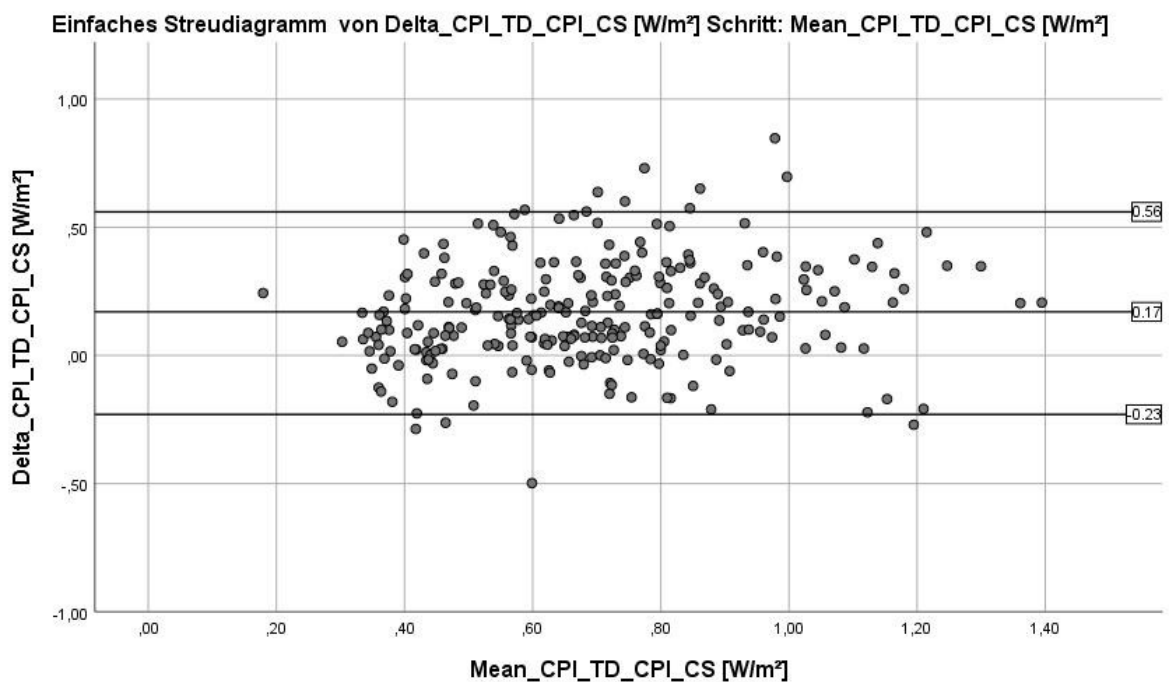


Abbildung 76, Bland-Altman Plot CPI\_CS-CPI-TD

#### 4.3.4. Trendanalysefähigkeit im Vier Quadranten Plot von CPI\_FT und CPI\_CS gemessen am CPI\_TD

##### 4.3.4.1. Trendanalysefähigkeit im Vier Quadranten Plot und polar Plot von CPI\_FT gemessen am CPI\_TD

Nach Verwirklichung einer Exklusionszone für alle  $\Delta\text{CPI} < 0,1 \text{ W/m}^2$  ergab sich im Vier Quadranten Plot eine Konkordanz von 65,6 % (s. Abb. 77).

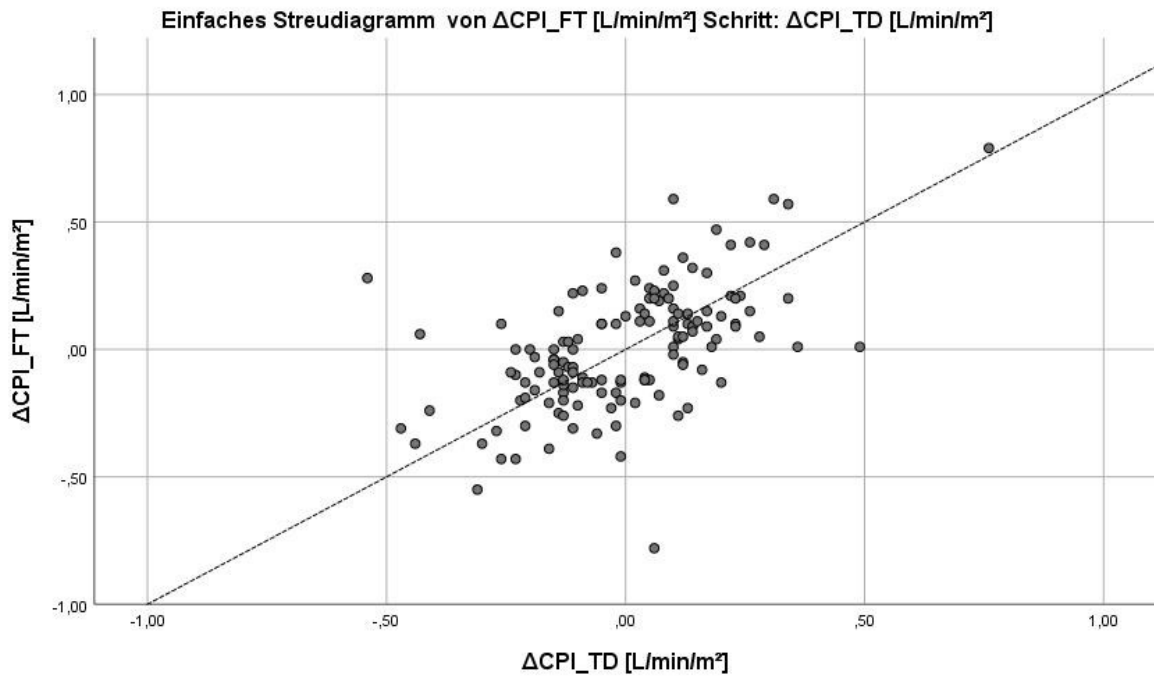


Abbildung 77, Vier Quadranten Plot mit Exklusionszone ( $\Delta\text{CPI} < 0,1 \text{ W/s}$ ) für  $\Delta\text{CPI}_{\text{FT}}-\Delta\text{CPI}_{\text{TD}}$

Im Polar Plot ergab sich ein *Angular Bias* von  $-3,7^\circ$  mit *Radial Limits of Agreement* von  $-69,9^\circ$  und  $28,0^\circ$  (s. Abb. 78).

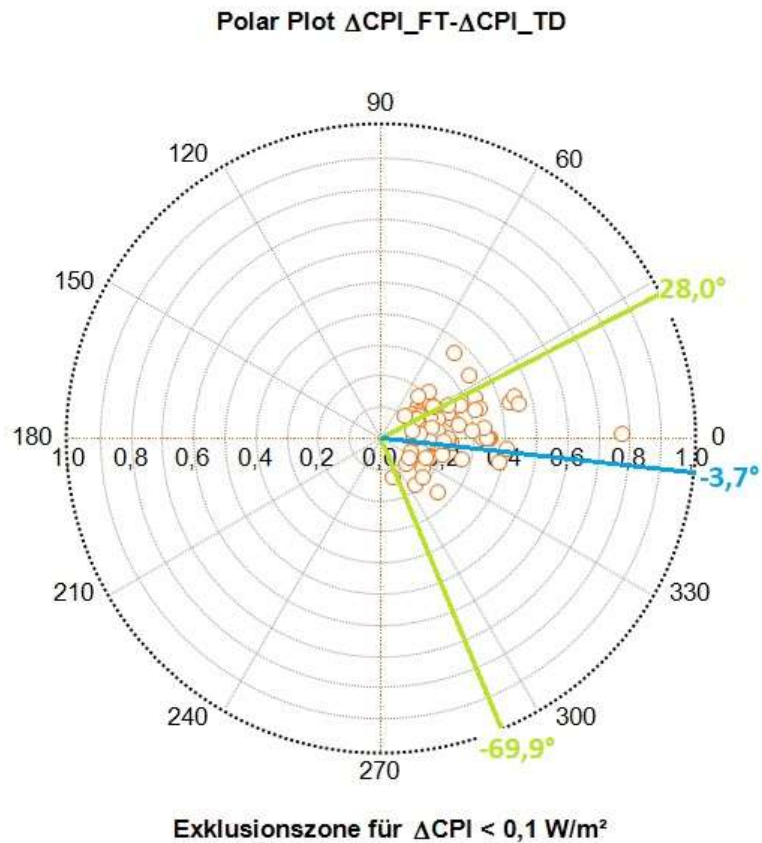


Abbildung 78, Polar Plot (Exklusionszone  $\Delta\text{CPI} < 0,1 \text{ W/s}$ ) für  $\Delta\text{CPI}_{\text{FT}}-\Delta\text{CPI}_{\text{TD}}$

4.3.4.2. Trendanalysefähigkeit im Vier Quadranten Plot und Polar Plot von  $\text{CPI}_{\text{CS}}$  gemessen am  $\text{CPI}_{\text{TD}}$

Nach Verwirklichung einer Exklusionszone für alle  $\Delta\text{CPI} < 0,1 \text{ W/m}^2$  zeigte sich im 4 Quadranten Plot eine *Konkordanz* von 54,9 % (s. Abb. 79).

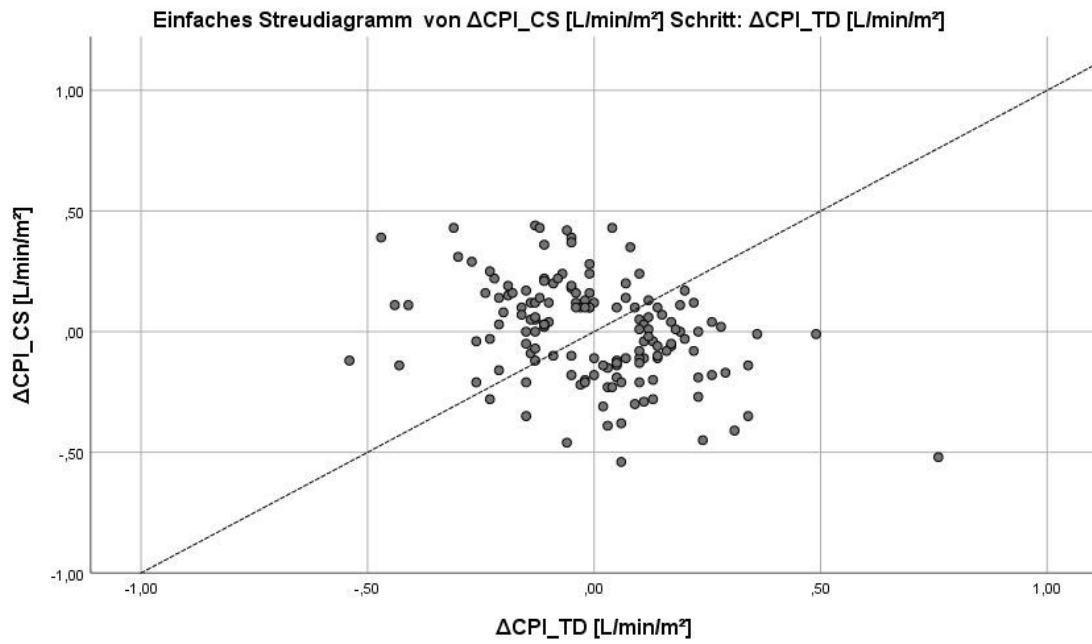


Abbildung 79, Vier Quadranten Plot mit Exklusionszone ( $\Delta\text{CPI} < 0,1 \text{ W/s}$ ) für  $\Delta\text{CPI\_CS}-\Delta\text{CPI\_TD}$

Im Polar Plot ergab sich ein *Angular Bias* von  $-6,7^\circ$  mit *Radial Limits of Agreement* von  $-63,3^\circ$  und  $39,6^\circ$  (s. Abb. 80).

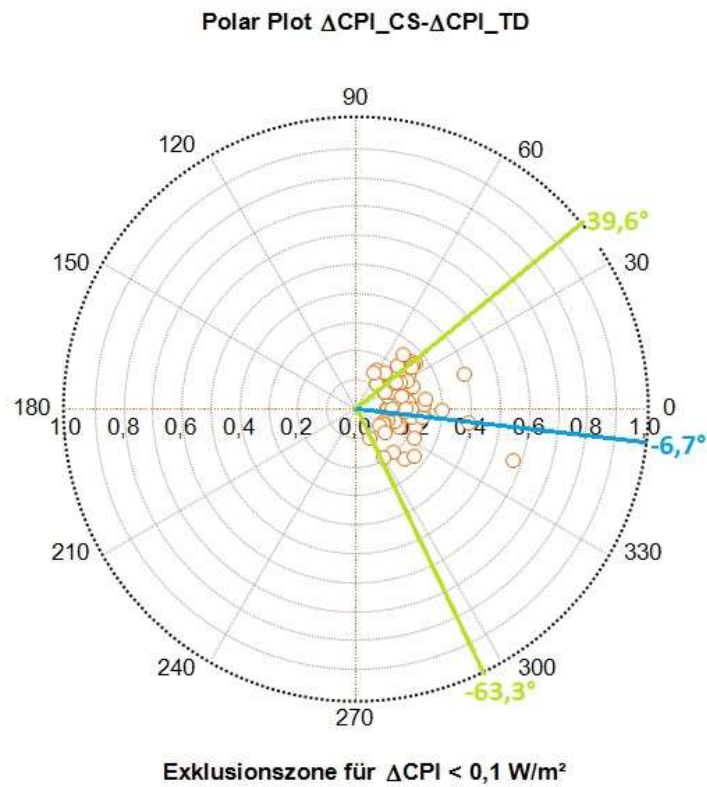


Abbildung 80, Polar Plot (Exklusionszone  $\Delta\text{CPI} < 0,1 \text{ W/s}$ ) für  $\Delta\text{CPI\_CS}-\Delta\text{CPI\_TD}$

4.3.5. Fähigkeit von CPI\_FT und CPI\_CS den kritischen Bereich von CPI\_TD ( $\text{CPI\_TD} < 0,4 \text{ W/m}^2$ ) zu erkennen

4.3.5.1. Fähigkeit von CPI\_FT den kritischen Bereich von CPI\_TD ( $\text{CPI\_TD} < 0,4 \text{ W/m}^2$ ) zu erkennen

Für den CPI\_FT in Bezug auf die Detektion eines  $\text{CPI\_TD} < 0,4 \text{ W/m}^2$  zeigte sich eine AUC von 0,655 (s. Abb. 81).

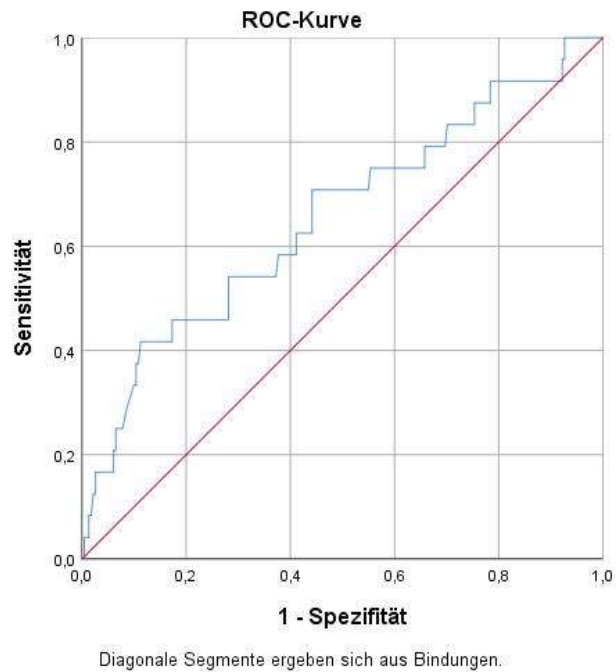


Abbildung 81, ROC-Kurve des CPI\_FT für CPI-Werte  $< 0,4 \text{ W/m}^2$

4.3.5.2. Fähigkeit von CPI\_CS den kritischen Bereich von CPI\_TD ( $\text{CPI\_TD} < 0,4 \text{ W/m}^2$ ) zu erkennen

Für den CPI\_CS ergab sich in der ROC-Analyse zur Detektion eines  $\text{CPI\_TD} < 0,4 \text{ W/m}^2$  eine AUC von 0,769 (s. Abb. 82).

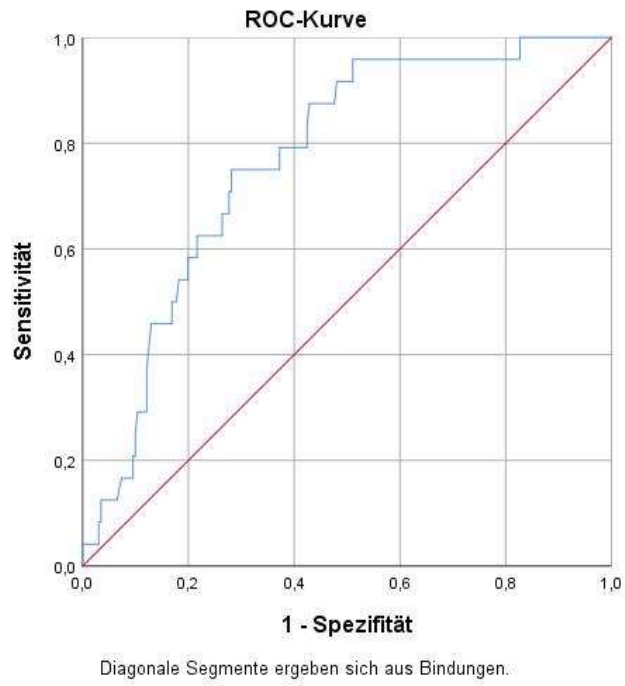


Abbildung 82, ROC Kurve des CPI\_CS für CPI-Werte  $< 0,4W/m^2$

## 5. Diskussion

Hämodynamisches Monitoring bedeutet, Veränderungen hämodynamischer Variablen regelmäßig oder kontinuierlich zu beobachten, um Veränderungen der Kreislauffunktion zu detektieren, Interventionen zu indizieren und deren Erfolg zu evaluieren.

### 5.1. Evaluation der Messsysteme zum Monitoring des Herzindex

Das Sauerstoffangebot muss groß genug sein, um den Sauerstoffbedarf des Gewebes zu decken, damit es in den einzelnen Organen nicht zu einer Sauerstoffschuld mit daraus folgender Organdysfunktion kommt und eine ausreichende Perfusion der Organe aufrechterhalten werden kann.

Der Herzindex ist eine essenzielle Determinante des Sauerstoffangebots.

Es wird bestimmt durch die Einflussgrößen Vorlast, Kontraktilität, Nachlast und Herzfrequenz. Um diese Kreislaufdeterminanten und somit das Sauerstoffangebot bei kritisch kranken Patienten zu optimieren, können unter anderem Inotropika, Vasopressoren oder Volumen eingesetzt werden. Durch erweitertes hämodynamisches Monitoring kann bei Kreislaufinsuffizienz die Notwendigkeit einer dieser Maßnahmen ermittelt werden, sowie gegebenenfalls der Therapieerfolg dokumentiert werden. Eine Volumentherapie, die sich an bestimmten Zielbereichen der jeweiligen hämodynamischen Zielvariablen orientiert, ist insbesondere in der Therapie des septischen Schocks outcomerelevant und kann helfen Vasopressoren einzusparen (Goepfert et al., 2007).

Früher galt der Pulmonalarterienkatheter als Verfahren der Wahl für die Messung des Herzzeitvolumens bei kritisch kranken Patienten. Seine Verwendung ging jedoch nach einer Studie, die deutliche Risiken für mit Pulmonalarterienkatheter überwachte Patienten gegenüber der Vergleichsgruppe offenlegte, zunehmend zurück (Connors, 1996).

Mittlerweile ist die transkardiopulmonale Thermodilution ein, im Vergleich zum Pulmonalarterienkatheter deutlich weniger invasives, gut validiertes Standardverfahren.

Um jedoch auch bei diesem Verfahren der Invasivität geschuldete Komplikationsrisiken zu vermeiden, werden zunehmend weniger invasive Verfahren entwickelt und getestet.

Damit ein Verfahren zur Messung der Herzindex ein anderes, etabliertes Verfahren ersetzen kann, werden gewisse Voraussetzungen gefordert:

Eine ausreichende „Precision“ und „Accuracy“ liegt bei einem klinisch akzeptablen „Bias“ von  $< 0,5$  L/min/m<sup>2</sup>, sowie „Percentage Error“ von  $< 30$  % vor (Critchley & Critchley, 1999).

Eine ausreichende Trendanalysefähigkeit wird im Polar Plot durch einen „Angular Bias“ von  $\pm 5^\circ$ , sowie „Radial Limits of Agreement“ von  $\pm 30^\circ$  angezeigt (Critchley et al., 2011).

Ist ein Verfahren nach diesen Kriterien „austauschbar“, kann es den bisherigen Goldstandard ersetzen. Zu beachten sind jedoch spezifische Patientencharakteristika, sowie weitere Kriterien, z. B. Kosten.

In dieser Studie wurde untersucht, inwieweit weniger invasive Verfahren den Goldstandard der transkardiopulmonalen Thermodilution ersetzen können.

Untersucht wurden:

1. Die Pulskonturanalyse von Pulsion (kalibriert durch die Transkardiopulmonale Thermodilution, zusammen „Pulse Contour intermittent Cardiac Output“ (Pulsion Medical Systems))
2. Die unkalibrierte Pulskonturanalyse des Flotrac-Systems
3. Das Clearsight-System (beide Edwards Lifesciences)
4. Ein aus Oberflächentemperaturen, biometrischen Daten des Patienten und Werten des Standardmonitorings berechneten Schätzers des Herzindex
5. Kombinationen aus 2., 3. & 4.

#### 5.1.1. Die kalibrierte Pulskonturanalyse der Firma Pulsion (CI\_PC)

Die Pulskonturanalyse der Firma Pulsion ist kalibriert und unkalibriert verwendbar. Insbesondere die durch transkardiopulmonale Thermodilution kalibrierte Variante ist gut validiert und liefert nach mehreren Verbesserungen auch bei sich ändernden Werten des Herzindex zuverlässige Messwerte.

Bei den erhobenen Daten des Herzindex zeigte sich im Vergleich mit den Messwerten der Thermodilution ein klinisch akzeptabler *Bias* von  $-0,04$  L/min/m<sup>2</sup> und ein etwas zu großer *Percentage Error* von 37,2 %.

In der Trendanalyse zeigte sich im Vier Quadranten Plot (nach Exklusion aller Änderungen des Herzindex kleiner  $0,5$  L/min/m<sup>2</sup>) eine niedrige *Konkordanz* von 54,5 %. In der Polar Plot Analyse war der *Angular Bias* mit  $18,6^\circ$  zu weit, die *Radial Limits of Agreement* mit  $-51,9^\circ$  und  $56,1^\circ$  ebenfalls.

Pathologische Herzindexbereiche größer  $5$  L/min/m<sup>2</sup> beziehungsweise kleiner  $2,5$  L/min/m<sup>2</sup> konnten mit einer AUC von 0,987 beziehungsweise 0,945 in der ROC Analyse gut detektiert werden.



Das Verfahren kann somit unter Beachtung der formulierten Grenzen für Präzision und Genauigkeit, sowie Trendanalysefähigkeit nicht das Goldstandardverfahren ersetzen.

Im Vergleich zu der Vorläuferstudie von Zachoval ergab sich ein ähnlicher *Bias*, jedoch ein größerer *Percentage Error*, so dass im Gegensatz zur damaligen Studie (PE = 21 %) die Grenzen zur Austauschbarkeit nicht eingehalten werde. Die Trendanalysefähigkeit wurde damals nicht ausgewertet. (Zachoval, 2014)

Gründe für das verhältnismäßig schlechte Abschneiden der Pulskonturanalyse des PiCCO Systems könnte unter anderem die langen Zeitabstände bis zur Rekalibrierung sein.

Da die in das PiCCO-System integrierte Variante untersucht wurde, welche zur Verbesserung der Messqualität durch die Thermodilution regelmäßig rekalibriert wird, dürfte die andere Variante der Pulsion-Pulskonturanalyse („ProAQT“) als unkalibrierte Variante noch unzuverlässiger sein und kann wahrscheinlich ebenfalls nicht den Goldstandard ersetzen.

#### 5.1.2. Die unkalibrierte Pulskonturanalyse des Flotrac-Systems (CI\_FT)

Das zweite, semi-invasive Pulskonturanalyseverfahren der Studie, das Flotrac-System, wurde mit dem Algorithmus der IV. Software-Generation untersucht. Bei Entwicklung der IV. Generation wurden Mechanismen implementiert, die eine schnellere Adaption bei schnellen Änderungen des Herzindex, insbesondere bei Widerstandsveränderungen ermöglichen sollten (Suehiro, Tanaka et al., 2015).

In der Studie ergab sich ein klinisch akzeptabler *Bias* von 0,03 L/min/m<sup>2</sup>, bei einem deutlich zu großen *Percentage Error* von 63,2 %.

Im Vier Quadranten Plot zeigte sich außerhalb der Exklusionszone eine sehr niedrige *Konkordanz* von 37,8 %.

Die Auswertung des Polar Plots ergab einen großen *Angular Bias* von 15,5° mit weiten *Radial Limits of Agreement* von -49,5° bis 68,6°.

Kritische Herzindexbereiche konnten in der ROC-Kurven Analyse mit einer *AUC* von 0,688 und 0,785 für Herzindexwerte kleiner 2,5 L/min/m<sup>2</sup> beziehungsweise größer 5 L/min/m<sup>2</sup> detektiert werden.

Bedingt durch den hohen *Percentage Error*, sowie die den weiten *Angular Bias* mit den weiten *Radial Limits of Agreement* kann das System den Goldstandard nicht ersetzen.

Der Vergleich mit der Vorgängerstudie mit ähnlichem Studiendesign von Huber et al. (Huber, 2017a) zeigte sich keine Verbesserung, sondern eine Verschlechterung des *Percentage Errors* mit PE = 63 % (vs. PE = 44 %) trotz neuerer Algorithmusversion, jedoch ein ähnlicher *Bias* von 0,03 L/min/m<sup>2</sup> (vs. -

0,123 L/min/m<sup>2</sup>). Es zeigte sich weiterhin eine kleinere *AUC* für Herzindexwerte in kritischen Bereichen (< 2,5 l/min/m<sup>2</sup>: *AUC* = 0,688 vs. *AUC* = 0,936; > 5 L/min/m<sup>2</sup>: *AUC* = 0,785 vs. *AUC* = 0,883).

Studien die ebenfalls die IV. Algorithmus Version untersucht haben, kommen zu ähnlichen Ergebnissen für *Bias* und *Percentage Error*, sowie *Trendanalysefähigkeit* (Eisenried et al., 2019; Hattori et al., 2017; Suehiro, Tanaka et al., 2015).

### 5.1.3. Das noninvasive Clearsight-System (CI\_CS)

Das Clearsight-System leitet, mit der von *Penaz* entwickelten Volume-Clamp-Methode (Penaz J, 1973), eine Fingerpulscurve ab, und konstruiert hieraus eine brachialarterielle Druckkurve. Aus dieser wird mittels Pulsconturanalyse der CI\_CS berechnet. Die abgeleitete Pulscurve wird je nach Stabilität des Signals regelmäßig rekaliert („Physiocal-Algorithmus“).

In der Analyse der Präzision und Genauigkeit des CI\_CS ergab sich ein klinisch inakzeptabel hoher *Bias* von 0,81 L/min/m<sup>2</sup> mit einem zu großen *Percentage Error* von 51,4 %.

Die Trendanalyse zeigte eine sehr niedrige Konkordanz von 37,4 %. Die Polar Plot Auswertung ergab einen zu großen *Angular Bias* von 10,1° mit sehr weiten *Radial Limits of Agreement* von -62,5° bis 53,7°.

Die ROC-Analyse ergab für Herzindexwerte < 2,5 L/min/m<sup>2</sup> eine *AUC* von 0,720 und für CI\_TD Werte > 5 L/min/m<sup>2</sup> 0,878.

Eine Austauschbarkeit mit dem Goldstandard anhand der formulierten Anforderungen ist somit nicht möglich.

Im Vergleich mit der Vorgängerstudie mit ähnlichem Studiendesign von *Huber et al.* (Huber, 2017b) ergibt sich ein ähnliches Bild. Damals ergaben sich im Vergleich zu dieser Studie einen geringeren *Bias* von -0,35 L/min/m<sup>2</sup> (vs. 0,81 L/min/m<sup>2</sup>), mit gleich großem *Percentage Error* von 51 %. Die ROC-Kurven Analyse für kritische Herzindexbereiche ergab damals für den Bereich > 5 L/min/m<sup>2</sup> eine ähnliche *AUC* von 0,835 (vs. 0,878). Für niedrige Herzindexbereiche zeigte sich in der Vorgängerstudie (damals als Cut-Off < 3,25 L/min/m<sup>2</sup> gewählt) eine gleich große *AUC* von 0,717 (vs. 0,720 in dieser Studie für Herzindexwerte < 2,5 L/min/m<sup>2</sup>).

Eine Metaanalyse (Ameloot et al., 2015) verschiedener Validierungsstudien der Herzindexmessung des Clearsight-Systems zeigte einen niedrigen durchschnittlichen *Bias* für das Herzzeitvolumen von 0,10 L/min, welcher in derselben Größenordnung liegt wie der *Bias* für den Herzindex in dieser Studie. Der durchschnittliche *Percentage Error* lag in der Metaanalyse mit 44 % unterhalb des *Percentage Error* von 51,4 % in dieser Studie. Die *Trendanalysefähigkeit* des Clearsight-Systems mittels

Konkordanzanalyse zeigte sich in der Metaanalyse mit *Konkordanzraten* von überwiegend über 84 % (vs. 37,4 %) deutlich besser als in dieser Studie. Eine Studie zeigte ebenfalls schlechte, jedoch trotzdem höhere *Konkordanzraten* von ~ 60 % (Taton et al., 2013).

Auch in einer anderen Studie zeigte sich eine unzureichende Trendanalysefähigkeit des ClearSight-Systems an Hand von Konkordanzanalyse und Polar Plot Analyse, jedoch an einem sehr speziellen Patientenkollektiv (Sumiyoshi et al., 2019).

Ursache für die schlechte Übereinstimmung mit dem Goldstandard könnten die bei vielen der untersuchten Patienten schweren Ödeme sein (s. Abb. 83). Auch waren die untersuchten Patienten zum großen Teil stark (vaskulär) vorerkrankt und erhielten häufig hohe Dosen Vasopressoren.



Abbildung 83, Ödeme beeinflussen das Messergebnis des ClearSight-Systems

#### 5.1.4. Der noninvasive Schätzer des Herzindex (CI\_Bio\_Temp\_PP\_HRh)

Die Körperoberflächentemperaturen korrelieren sehr gut mit dem Herzindex. In der vorliegenden Studie erreichten insbesondere die Stirntemperatur und die Temperaturen an den Unterarmen hochsignifikante Korrelationen mit dem Herzindex mit einem *Korrelationskoeffizienten nach Spearman* von bis zu 0,529.

Zusammen mit weiteren Daten aus Biometrie und Basismonitoring, die ebenfalls stark mit dem Herzindex korrelieren, entstand mittels linearer Regression ein Schätzer des Herzindex.

Dieser Schätzer erreichte einen klinisch akzeptablen *Bias* von 0,04 L/min/m<sup>2</sup>, jedoch bei einem zu großen *Percentage Error* von 46,1 %.

Die Trendanalyse ergab im Vier Quadranten Plot eine schlechte *Konkordanz* von 41,4 %.

In der Polar Plot Analyse zeigte sich ein *Angular Bias* innerhalb der Grenzen bei einem Wert von  $-3,07^\circ$ , jedoch bei weiten *Radial Limits of Agreement* von  $-70,8^\circ$  bis  $54,1^\circ$ .

In der ROC-Analyse für kritische Werte von  $CI_{TD}$  kleiner  $2,5 \text{ L/min/m}^2$  beziehungsweise größer  $5 \text{ L/min/m}^2$  zeigte sich eine *AUC* von  $0,750$  beziehungsweise  $0,929$ .

Eine Austauschbarkeit besteht somit nicht.

Bei der Vorläuferstudie von *Zachoval* zeigte sich ein ähnlicher *Bias* bei einem *Percentage Error* von ebenfalls  $41 \%$  (*Zachoval*, 2014). Die Trendanalysefähigkeit wurde damals nicht ausgewertet.

5.1.5. Die Kombination des Schätzers ( $CI_{Bio\_Temp\_PP\_HRh}$ ) mit dem Flotrac-System ( $CI_{FT}$ )  
Um zu evaluieren, ob die unkalibrierte Pulskonturanalyse des Flotrac-Systems in Kombination mit dem noninvasiven Schätzer des Herzindex ( $CI_{Bio\_Temp\_PP\_HRh}$ ) eine höhere Präzision und Genauigkeit, sowie Trendanalysefähigkeit liefert, wurde aus diesen mittels linearer Regression ein weiterer Schätzer des Herzindex erstellt.

Dieser zeigte einen klinisch akzeptablen *Bias* von  $0,04 \text{ L/min/m}^2$  bei einem zu großen *Percentage Error* von  $44,0 \%$ .

Die Trendanalyse ergab im Vier Quadranten Plot eine schlechte *Konkordanz* von  $34,4 \%$ , im Polar Plot einen inakzeptablen *Angular Bias* von  $-16,4^\circ$  mit zu weiten *Radial Limits of Agreement*  $-66,5^\circ$  bis  $39,0^\circ$ .

In der ROC-Analyse zeigte sich bei den Kurven für Herzindexwerte kleiner  $2,5 \text{ L/min/m}^2$  eine *AUC* von  $0,751$ , respektive  $0,934$  für Herzindexwerte größer  $5 \text{ L/min/m}^2$ .

Das System kann den Goldstandard somit nicht ersetzen.

5.1.6. Die Kombination des Schätzers ( $CI_{Bio\_Temp\_PP\_HRh}$ ) mit dem ClearSight-System ( $CI_{CS}$ )

Um eine Kombination aus dem noninvasiven ClearSight-System und dem ebenfalls noninvasiven Schätzer der Herzindex  $CI_{Bio\_Temp\_PP\_HRh}$  zu evaluieren, wurden die Werte der beiden Systeme mittels linearer Regression zu einem weiteren Schätzer des Herzindex prozessiert.

Der entstandene Schätzer ( $CI_{CS\_Bio\_Temp\_PP\_HRh}$ ) zeigte in der Bland-Altman Analyse einen klinisch akzeptablen *Bias* von  $0,04 \text{ l/min/m}^2$  bei einem zu großen *Percentage Error* von  $44,6 \%$ .

Die *Konkordanz* im Vier Quadranten Plot lag mit  $36,1 \%$  deutlich zu tief., im Polar Plot zeigte sich der *Angular Bias* mit  $-7,6^\circ$  nur etwas zu weit, die *Radial Limits of Agreement* mit  $-65,3^\circ$  bis  $50,5^\circ$  deutlich zu weit.

Die ROC-Analyse bezüglich Herzindexwerten kleiner 2,5 L/min/m<sup>2</sup> beziehungsweise größer 5 L/min/m<sup>2</sup> ergab eine *AUC* von 0,75 beziehungsweise 0,933.

#### 5.1.7. Zusammenfassung Evaluation der unterschiedlich invasiven Systeme zur Erfassung des Herzindex

Keines der untersuchten Systeme kann nach den zuvor festgelegten, sich an den Vorschlägen unterschiedlicher Autoren orientierenden Grenzwerte (Odor et al., 2017), das Goldstandardverfahren der transkardiopulmonalen Thermodilution ersetzen.

Es erreichten bis auf das ClearSight-System alle Systeme einen ähnlich großen, klinisch akzeptablen *Bias*, jedoch verfehlten alle Systeme einen *Percentage Error* von < 30 %.

In der Trendanalyse konnte einzig der Schätzer des Herzindex (CI\_Bio\_Temp\_PP\_HR<sub>h</sub>) einen akzeptablen *Angular Bias* aufweisen, alle Systeme verfehlten die *Radial Limits of Agreement* von ± 30°.

Bei den semi-invasiven Systemen (CI\_PC, CI\_FT) schnitt die kalibrierte Pulskonturanalyse deutlich besser ab (*PE* von 37,2 % & vs. *PE* von 63,3 %, *Konkordanz* 54,4 % vs. 37,8 %).

Das ClearSight-System zeigte zwar einen klinisch inakzeptablen *Bias*, jedoch einen besseren *Percentage Error* als das invasive Flotrac-System. In der Trendanalyse war es dem CI\_PC deutlich unterlegen, lieferte jedoch ähnliche, eher bessere Ergebnisse wie das Flotrac-System. Dessen höhere Invasivität führt folglich nicht unbedingt zu einem Zusatznutzen gegenüber dem ClearSight-System.

Der berechnete Schätzer des Herzindex (CI\_Bio\_Temp\_PP\_HR<sub>h</sub>) zeigte von allen Systemen mit Ausnahme der kalibrierten Pulskonturanalyse den niedrigsten *Percentage Error*, sowie die höchste *Konkordanz*. Eine Kombination mit den Systemen Flotrac oder ClearSight führte in beiden Fällen zu keiner wesentlichen Verbesserung der Präzision und Genauigkeit des Schätzers. Umgekehrt verkleinerte jedoch die Kombination mit dem noninvasiven Schätzer die *Limits of Agreement* beziehungsweise den *Percentage Error* der kommerziellen Systeme Flotrac und ClearSight.

In der Trendanalyse sank die *Konkordanz* vom noninvasiven System zu den Kombinationen deutlich ab. Von den kommerziellen Systemen zu den Kombinationen hin sank die *Konkordanz* lediglich leicht ab.

Somit würde als Gesamtsystem insbesondere eine Kombination aus ClearSight-System und noninvasiven Schätzer sinnvoll erscheinen, da somit eine mutmaßlich bessere Herzindexbestimmung möglich ist.

## 5.2. Evaluation des ClearSight-Systems zur Messung des mittleren arteriellen Perfusionsdruckes (MAP\_CS)

Im perioperativen Setting wird der mittlere arterielle Perfusionsdruck (MAP) als Surrogatparameter einer adäquaten Organdurchblutung verwendet. Die Sicherstellung eines adäquaten mittleren arteriellen Blutdruckes ist zur Verminderung des Risikos für postoperative Komplikationen wie einer akuten Niereninsuffizienz, einer Myokardischämie oder eines Apoplex notwendig. (Bijker et al., 2012; Salmasi et al., 2017; van Waes et al., 2016)

Aufgrund der teilweise schnellen Blutdruckabfälle, zum Beispiel während Narkoseinduktion, ist bei kardiovaskulär vorerkrankten Patienten eine oszillometrische Blutdruckmessung im Intervall nicht mehr ausreichend, so dass eine kontinuierliche Blutdruckmessung erfolgen muss. Erschwerend kommt bei oszillometrischen Blutdruckmessverfahren eine Tendenz zu normotensiven Werten - mit falsch hohen Messwerten bei hypotensiven und falsch niedrigen Messwerten bei hypertensiven Patienten – als verfahrensseitiges Problem hinzu (Meidert et al., 2019; Wax et al., 2011).

Als invasives Verfahren stellt hier der Goldstandard der blutigen Blutdruckmessung nach Punktion einer Arterie zur Verfügung. Zusätzlich sind noninvasive Verfahren wie die Applanationstonometrie oder die Volume Clamp Methode verfügbar.

Um den Goldstandard ersetzen zu können, sind jedoch analog zu den Verfahren der Herzindexmessung bestimmte Anforderungen zu erfüllen. Als Kriterien für eine adäquate „Accuracy“ und „Precision“ werden in der Regel die von ANSI/AAMI (ANSI/AAMI SP10, 2002) festgelegten Grenzen verwendet (Jeleazcov et al., 2010). Sie definieren einen *Bias* von kleiner 5 mmHg und eine *Standardabweichung (SD)* von kleiner 8 mmHg als ausreichend (ANSI/AAMI SP10, 2002).

Der *Bias* zwischen dem mittleren arteriellen Perfusionsdruck des ClearSight-Systems (MAP\_CS) und dem blutig gemessenen mittleren arteriellen Perfusionsdruck (MAP\_Monitor) beträgt in dieser Studie 3,6 mmHg und erfüllt somit das Kriterium. Die *Standardabweichung* beträgt 12,11 mmHg und liegt somit außerhalb des zulässigen Bereichs, so dass keine Austauschbarkeit gegeben ist.

Eine orientierende Trendanalyse im Vier Quadranten Plot (nach Etablierung einer Exklusionszone für MAP-Werte kleiner 10 mmHg) ergab eine mäßige Konkordanz von 71,6 %.

Als kritischer Blutdruckbereich wird intraoperativ in der Regel ein MAP von kleiner 65 mmHg erachtet, bei bestimmten Risikokollektiven werden auch höhere Grenzwerte festgelegt (Salmasi et al., 2017). In der ROC-Analyse ergab sich für MAP Werte kleiner 65 mmHg eine AUC von 0,752.

Die Error Grid Analyse zeigte, dass 78,9 % aller Messungen aus klinischer Sicht unbedenklich austauschbar waren, da es hierdurch nicht zu einer anderen Therapie geführt hätte. 18,6 % wichen voneinander ab, jedoch nicht so stark, als dass dies ein hohes Risiko für den Patienten nach sich gezogen hätte. Lediglich 2,3 % aller Messungen fielen in die Risikogruppe „C“, die für aus den Messwerten folgende falsche, jedoch nicht lebensbedrohende Therapie (oder Nicht-Therapie) steht. Keine Messwerte fielen in die Kategorie „D“ und „E“, was eine ernsthafte Gefährdung des Lebens des Patienten bedeutet hätte.

### 5.3. Evaluation der berechneten Cardiac Power Indices (CPI\_FT und CPI\_CS)

Eine Pumpe generiert Druck und Fluss und ermöglicht so den Transport von nicht komprimierbaren Flüssigkeiten. Das Produkt aus Druckdifferenz und Volumenstrom ergibt die Leistung einer Pumpe in Watt. Für das Herz wurde das Produkt aus mittlerem arteriellen Perfusionsdruck und Herzzeitvolumen als Cardiac Power beziehungsweise, indiziert auf die Körperoberfläche, als Cardiac Power Index (CPI) definiert:

$$CPO = MAP * HZV \quad [37]$$

Beziehungsweise

$$CPI = MAP * CI \quad [38]$$

Bedingt durch die in der Medizin traditionell für MAP und CI verwendeten Einheiten [mmHg] und [L/min] ist ein Umrechnungsfaktor von 0,0022 notwendig:

$$CPI \left[ \frac{W}{m^2} \right] = MAP[mmHg] * CI \left[ \frac{L}{min} \right] * 0,0022 \quad [36]$$

(Pöss et al., 2014)

Der CPI zeigte in der Auswertung der hämodynamischen Messdaten des „SHOCK“-Trials unter allen erhobenen hämodynamischen Variablen die stärkste Korrelation mit dem Outcome von Patienten im kardiogenen Schock (Fincke et al., 2004).

In der S3-Leitlinie „Infarkt bedingter kardiogener Schock“ wird gefordert, bei Patienten mit persistierender Schocksymptomatik das Herzzeitvolumen zu messen. Dies wird insbesondere deswegen gefordert, da sich somit der Cardiac Power Index und somit der einzige „Prognose validierte Parameter“ berechnen lässt.

Für diesen wird ein Zielwert von > 0,4 W/m<sup>2</sup> angegeben, der Normwert beträgt 0,5-0,7 W/m<sup>2</sup> (Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V., 2019).

Durch die Notwendigkeit einer Herzindexbestimmung ist eine transthorakale Echokardiographie oder ein erweitertes hämodynamisches Monitoring (PAK oder transkardiopulmonale Thermodilution) notwendig.

Die EV1000 Monitoring Plattform (Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA) bietet diesen Wert für die Systeme „Flotrac“ und „Clearsight“ nicht an.

Somit mussten für diese Studie sowohl für das Flotrac- als auch für das Clearsight-System die Werte des Cardiac Power Index nach der oben genannten Formel berechnet werden.

Um einen möglichst validen Goldstandard Wert zu erhalten, wurde dieser aus CI\_TD und dem aktuellen mittleren arteriellen Perfusionsdruck berechnet, anstatt auf den (mutmaßlich) weniger validen, mit Hilfe des Pulskonturherzindex berechneten CPI des PiCCO-Systems zurückzugreifen.

Es ergab sich ein *Pearson-Korrelationskoeffizient* von  $R = 0,522$  für das den CPI\_FT aus den Daten des Flotrac Systems und  $R = 0,679$  für den CPI\_CS aus den Daten des Clearsight-Systems.

Die Bland-Altman Analyse zeigte einen klinisch akzeptablen *Bias* zwischen Goldstandard und Testsystem von  $0,01 \text{ W/m}^2$  für CPI\_FT und mit  $0,17 \text{ W/m}^2$  deutlich zu hohen *Bias* für CPI\_CS. Die zu weiten *Limits of Agreement* lagen bei  $-0,49$  &  $0,5 \text{ W/m}^2$  für das Flotrac-System und  $-0,23$  &  $0,56$  für das Clearsight System. Es ergab sich somit ein *Percentage Error*  $63,7 \%$  (CPI\_FT) respektive  $51,1 \%$  (CPI\_CS).

Die orientierende Trendanalyse im Vier Quadranten Plot nach Ausschluss aller Änderungen  $<0,1 \text{ W/m}^2$  zeigte eine schlechte *Konkordanz* von  $54,5 \%$  für CPI\_FT und eine mäßige *Konkordanz* von  $76 \%$  für CPI\_CS.

Die ROC-Analyse für kritische Werte des Cardiac Power Index unter  $0,4 \text{ W/m}^2$  ergab eine *AUC* von  $0,655$  für CPI\_FT und  $0,769$  für CPI\_CS.

Somit zeigte ein CPI berechnet aus Daten des Flotrac-Systems einen klinisch akzeptablen *Bias*, jedoch weite *Limits of Agreement* und eine schlechte Trendanalyse. Er kann, wie der CPI\_CS, den Goldstandard folglich nicht ersetzen.



## 6. Zusammenfassung

Im Ersten Teil der Arbeit wurden sechs Systeme zur Abschätzung der Zielgröße „Herzindex“ mit der hierfür als Goldstandardverfahren geltenden transkardiopulmonalen Thermodilution verglichen. Untersucht wurden die kalibrierte Pulskonturanalyse der Firma Pulsion, die unkalibrierte Pulskonturanalyse des Flotrac-Systems (beide semi-invasiv), die noninvasive, ebenfalls unkalibrierte Pulskonturanalyse des Clearlight-Systems, sowie ein aus biometrischen Daten, Oberflächentemperaturen und Messparametern des Basismonitorings mittels linearer Regression erstellter Schätzer des Herzindex; letzterer auch zusätzlich kombiniert mit den beiden unkalibrierten Pulskonturanalyseverfahren.

Im Zweiten Teil der Arbeit wurde der vom Clearlight-System gemessene mittlere arterielle Blutdruck mit dem als Goldstandard geltenden, blutig gemessenen mittleren arteriellen Blutdruck hinsichtlich seiner Fähigkeit, den Goldstandard zu ersetzen verglichen.

Im dritten Teil der Arbeit wurde aus den Daten des Flotrac- und Clearlight-Systems Cardiac Power Indices berechnet und mit einem aus Thermodilutionsherzindex und mittleren arteriellen Blutdruck berechneten Goldstandard verglichen.

Im Ersten Teil zeigte sich, dass für keines der Messsysteme des Herzindex die Anforderungen für eine eventuelle Austauschbarkeit erfüllt, werden konnten. Die vielversprechendsten Ergebnisse zeigte ein mittels linearer Regression aus Messdaten des Clearlight-Systems und des Noninvasiven Herzindexschätzers berechneter Schätzer des Herzindex.

Ein solches System wäre insbesondere deswegen reizvoll, da das Clearlight-System im Zweiten Teil der Arbeit in der Error Grid Analyse eine für den klinischen Alltag ausreichende Übereinstimmung mit dem Goldstandard zeigte. Somit eine exaktere Herzindexmessung als nur mit dem Clearlight-System möglich, anders als nur mit dem Noninvasiven Schätzer des Herzindex jedoch auch eine kontinuierliche Blutdruckmessung.

Der Vergleich von berechneten Cardiac Power Indizes aus Daten des Clearlight- bzw. Flotrac-Systems zeigte, dass diese Systeme den Goldstandard nicht ersetzen können.

## 7. Limitationen der Studie

Die Studie zur Evaluation unterschiedlich invasiver Messsysteme des Herzindex mit Berechnung eines Schätzers des Herzindex aus Biometrischen Daten und Oberflächentemperaturen; Evaluation des ClearSight-Systems zur Messung des mittleren arteriellen Perfusionsdruckes und Evaluation berechneter Cardiac Power Indizes des ClearSight- und Flotrac-Systems hat Limitationen.

Es handelt sich um eine monozentrische Studie mit geringer Fallzahl.

Für die Verbesserung der Güte des Schätzers des Herzindex wäre ein größeres Rekrutierungskollektiv mit heterogenem Patientengut, sowie die Evaluation an einem unabhängigen Testkollektiv wünschenswert. Des Weiteren wäre die Untersuchung der Reaktionszeit des Schätzers des Herzindex bei Änderungen des Herzindex interessant, da die Messintervalle in dieser Studie mindestens 30 Minuten betragen.

Für die Evaluation der Messung des mittleren arteriellen Perfusionsdruckes wäre eine Untersuchung einer größeren Datensammlung interessant. Auch kann aufgrund der Messung parallel zum Stationsalltag eine Störung der Messergebnisse durch pflegerische oder ärztliche Interventionen nicht ausgeschlossen werden.

Bei der Analyse der berechneten Cardiac Power Indizes wäre aufgrund ihrer Relevanz in der Kardiologie, eine Evaluation an einem kardiologischen Patientenkollektiv wünschenswert.

## Literaturverzeichnis

- Ameloot, K., Palmers, P.-J. & Malbrain, M. L. N. G. (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. <https://doi.org/10.1097/MCC.000000000000198>
- ANSI/AAMI SP10. (2002). *American national standard for manual, electronic, or automated sphygmomanometers*.
- ASA. (2015). *Standards for Basic Anesthetic Monitoring*. <https://www.asahq.org/standards-and-guidelines/standards-for-basic-anesthetic-monitoring>
- Aya H. D. & Cecconi, M. (2019). Determinants of Venous Return. In M. R. Pinsky, J.-L. Teboul & J.-L. Vincent (Hrsg.), *Lessons from the ICU (Under the Auspices of the European Society of Intensive Care Medicine). Hemodynamic Monitoring* (S. 27–37). Springer. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-69269-2\\_4](https://doi.org/10.1007/978-3-319-69269-2_4)
- Baumann, R. & Kurtz, A. (2010). Atmung: Der konsekutive Transport der Atemgase in der Lunge, Atemvolumina und Ventilation. In R. Klinke, H.-C. Pape, A. Kurtz, S. Silbernagl, R. Baumann, B. Brenner, R. Gay & A. Rothenburger (Hrsg.), *Physiologie* (6. Aufl., S. 262–271). Thieme.
- Biancofiore, G., Critchley, L. A., Lee, A., Yang, X., Bindi, L. M., Esposito, M., Bisà, M., Meacci, L., Mozzo, R. & Filippini, F. (2011). Evaluation of a new software version of the FloTrac/Vigileo (version 3.02) and a comparison with previous data in cirrhotic patients undergoing liver transplant surgery. *Anesthesia & Analgesia*, 113(3), 515–522. <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e31822401b2>
- Bijker, J. B., Persoon, S., Peelen, L. M., Moons, K. G. M., Kalkman, C. J., Kappelle, L. J. & van Klei, W. A. (2012). Intraoperative hypotension and perioperative ischemic stroke after general surgery: a nested case-control study. *Anesthesiology*, 116(3), 658–664. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3182472320>
- Bland, J. M. & Altman, D. G. (1986). Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet (London, England)*, 1(8476), 307–310.
- 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. <https://doi.org/10.1080/10543400701329422>
- Bogert, L. W. J., Wesseling, K. H., Schraa, O., van Lieshout, E. J., Mol, B. A. J. M. de, van Goudoever, J., Westerhof, B. E. & van Lieshout, J. J. (2010). Pulse contour cardiac output derived from non-invasive arterial pressure in cardiovascular disease. *Anaesthesia*, 65(11), 1119–1125. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.2010.06511.x>
- Bos, W. J., van Goudoever, J., van Montfrans, G. A., van den Meiracker, A. H. & Wesseling, K. H. (1996). Reconstruction of brachial artery pressure from noninvasive finger pressure measurements. *Circulation*, 94(8), 1870–1875. <https://doi.org/10.1161/01.cir.94.8.1870>
- Bräuer, A., Perl, T. & Quintel, M. (2006). Perioperatives Wärmemanagement [Perioperative thermal management]. *Der Anaesthetist*, 55(12), 1321-39; quiz 1340. <https://doi.org/10.1007/s00101-006-1112-6>
- Cecconi, M., Backer, D. de, Antonelli, M., Beale, R., Bakker, J., Hofer, C. K., 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. <https://doi.org/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 (London, England)*, 13(1), 201. <https://doi.org/10.1186/cc7129>
- Connors, A. F. (1996). The Effectiveness of Right Heart Catheterization in the Initial Care of Critically Ill Patients. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 276(11), 889. <https://doi.org/10.1001/jama.1996.03540110043030>
- Connors, A. F., Castele, R. J., Farhat, N. Z. & Tomashefski, J. F. (1985). Complications of right heart catheterization. A prospective autopsy study. *Chest*, 88(4), 567–572. <https://doi.org/10.1378/chest.88.4.567>
- Connors, A. F., McCaffree, D. R. & Gray, B. A. (1983). Evaluation of right-heart catheterization in the critically ill patient without acute myocardial infarction. *The New England journal of medicine*, 308(5), 263–267. <https://doi.org/10.1056/NEJM198302033080508>
- 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. <https://doi.org/10.1023/a:1009982611386>
- Critchley, L. A., Lee, A. & Ho, A. M.-H. (2010). A Critical Review of the Ability of Continuous Cardiac Output Monitors to Measure Trends in Cardiac Output. *Anesthesia & Analgesia*, 111(5), 1180–1192. <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e3181f08a5b>
- Critchley, L. A., Yang, X. & Lee, A. (2011). Assessment of trending ability of cardiac output monitors by polar plot methodology. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*, 25(3), 536–546. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2011.01.003>
- 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.
- Dell'Anna, A. M., Torrini, F. & Antonelli, M. (2019). Shock: Definition and Recognition. In M. R. Pinsky, J.-L. Teboul & J.-L. Vincent (Hrsg.), *Lessons from the ICU (Under the Auspices of the European Society of Intensive Care Medicine). Hemodynamic Monitoring (S. 7–20)*. Springer. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-69269-2\\_2](https://doi.org/10.1007/978-3-319-69269-2_2)
- Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. (2019). *Deutsch-österreichische S3 Leitlinie „Infarktbedingter kardiogener Schock -Diagnose, Monitoring und Therapie“: 2. überarbeitete Auflage [Langversion]*.
- DGAI und BDA (2013). Mindestanforderungen an den anästhesio-logischen Arbeitsplatz. *Anästhesiologie und Intensivmedizin*(54), 39–42. [https://www.ai-online.info/images/ai-ausgabe/2013/01-2013/2013\\_1\\_39-42\\_Mindestanforderungen%20an den anaesthesiologischen Arbeitsplatzpdf](https://www.ai-online.info/images/ai-ausgabe/2013/01-2013/2013_1_39-42_Mindestanforderungen%20an%20den%20anaesthesiologischen%20Arbeitsplatz.pdf)
- Edwards Lifesciences. (2013). *The FloTrac System 4.0: Continuously Evolving to Meet Your Clinical Needs*. <https://edwardsprod.blob.core.windows.net/media/De/devices/monitoring/hemodynamic%20monitoring/ar11444.pdf>
- Ehmke Heimo. (2010). Das Kreislaufsystem: Häodynamik: Physik des Kreislaufs. In R. Klinke, H.-C. Pape, A. Kurtz, S. Silbernagl, R. Baumann, B. Brenner, R. Gay & A. Rothenburger (Hrsg.), *Physiologie* (6. Aufl., 183 f.). Thieme.
- Eisenried, A., Klarwein, R., Ihmsen, H., Wehrfritz, A., Tandler, R., Heim, C. & Fechner, J. (2019). Accuracy and Trending Ability of the Fourth-Generation FloTrac/EV1000 System in Patients With Severe Aortic Valve Stenosis Before and After Surgical Valve Replacement. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*, 33(5), 1230–1236. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2018.09.015>
- Engelmann, L., Kunig, S. & Kunig, H. (2016). Blutdruckmonitoring – Status quo und Ausblick: Ein Beitrag zur personalisierten Medizin [Blood pressure monitoring - Status quo and future: A

- contribution to the personalized medicine]. *Medizinische Klinik, Intensivmedizin und Notfallmedizin*, 111(7), 610–618. <https://doi.org/10.1007/s00063-016-0171-y>
- Felbinger, T. W., Reuter, D. A., Eltzschig, H. K., Moerstedt, K., Gödje, O. & Goetz, A. E. (2002). Comparison of pulmonary arterial thermodilution and arterial pulse contour analysis: evaluation of a new algorithm. *Journal of Clinical Anesthesia*, 14(4), 296–301. [https://doi.org/10.1016/S0952-8180\(02\)00363-X](https://doi.org/10.1016/S0952-8180(02)00363-X)
- Fincke, R., Hochman, J. S., Lowe, A. M., Menon, V., Slater, J. N., Webb, J. G., LeJemtel, T. H. & Cotter, G. (2004). Cardiac power is the strongest hemodynamic correlate of mortality in cardiogenic shock: a report from the SHOCK trial registry. *Journal of the American College of Cardiology*, 44(2), 340–348. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.03.060>
- Fleig, V., Brenck, F., Wolff, M. & Weigand, M. A. (2011). Scoring-Systeme in der Intensivmedizin: Grundlagen, Modelle, Anwendung und Grenzen [Scoring systems in intensive care medicine: principles, models, application and limits]. *Der Anaesthetist*, 60(10), 963–974. <https://doi.org/10.1007/s00101-011-1942-8>
- Fortin, J., Wellisch, A. & Maier, K. (2013). CNAP - Evolution of Continuous Non-Invasive Arterial Blood Pressure Monitoring. *Biomedizinische Technik. Biomedical engineering*, 58 Suppl 1. <https://doi.org/10.1515/bmt-2013-4179>
- Frank, O. (1895). Zur Dynamik des Herzmuskels. *Zeitung für Biologie*(32), 370–447.
- Frank, O. (1899). Die Grundform des Arteriellen Pulses: Erste Abhandlung. Mathematische Analyse. *Zeitung für Biologie*(37), 483–526.
- Frank, O. (1930). Schätzung des Schlagvolumens des menschlichen Herzens auf Grund der Wellen- und Windkesseltheorie. *Zeitung für Biologie*(90), 405–409.
- Frank, O. (1990). The basic shape of the arterial pulse. First treatise: Mathematical analysis. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 22(3), 255–277. [https://doi.org/10.1016/0022-2828\(90\)91460-O](https://doi.org/10.1016/0022-2828(90)91460-O)
- Gizdulich, P., Imholz, B. P., van den Meiracker, A. H., Parati, G. & Wesseling, K. H. (1996). Finapres tracking of systolic pressure and baroreflex sensitivity improved by waveform filtering. *Journal of hypertension*, 14(2), 243–250. <https://doi.org/10.1097/00004872-199602000-00014>
- Gizdulich, P., Prenzta, A. & Wesseling, K. H. (1997). Models of brachial to finger pulse wave distortion and pressure decrement. *Cardiovascular Research*, 33(3), 698–705. [https://doi.org/10.1016/S0008-6363\(97\)00003-5](https://doi.org/10.1016/S0008-6363(97)00003-5)
- Gnaegi, A., Feihl, F. & Perret, C. (1997). Intensive care physicians' insufficient knowledge of right-heart catheterization at the bedside: time to act? *Critical care medicine*, 25(2), 213–220. <https://doi.org/10.1097/00003246-199702000-00003>
- Gödjje, O., Höke, K., Lamm, P., Schmitz, C., Thiel, C., Weinert, M. & Reichart, B. (1998). Continuous, less invasive, hemodynamic monitoring in intensive care after cardiac surgery. *The Thoracic and cardiovascular surgeon*, 46(4), 242–249. <https://doi.org/10.1055/s-2007-1010233>
- Gödjje, O., Seebauer, T., Peyerl, M., Pfeiffer, U. J. & Reichart, B. (2000). Hemodynamic monitoring by double-indicator dilution technique in patients after orthotopic heart transplantation. *Chest*, 118(3), 775–781. <https://doi.org/10.1378/chest.118.3.775>
- Goepfert, M. S. G., Reuter, D. A., Akyol, D., Lamm, P., Kilger, E. & Goetz, A. E. (2007). Goal-directed fluid management reduces vasopressor and catecholamine use in cardiac surgery patients. *Intensive care medicine*, 33(1), 96–103. <https://doi.org/10.1007/s00134-006-0404-2>
- Grothe, O., Kaplan, A., Kouz, K. & Saugel, B. (2019a). Computer Program for Error Grid Analysis in Arterial Blood Pressure Method Comparison Studies. *Anesthesia & Analgesia*. Vorab-Onlinepublikation. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000004584>

- Grothe, O., Kaplan, A., Kouz, K. & Saugel, B. (2019b). *Software and example data for error grid analysis*. <https://doi.org/10.5445/IR/1000096054>
- Guyton, A. C. (1955). Determination of cardiac output by equating venous return curves with cardiac response curves. *Physiological reviews*, 35(1), 123–129. <https://doi.org/10.1152/physrev.1955.35.1.123>
- Habicher, M., Zajonz, T., Heringlake, M., Böning, A., Treskatsch, S., Schirmer, U., Markewitz, A. & Sander, M. (2018). S3-Leitlinie zur intensivmedizinischen Versorgung herzchirurgischer Patienten: Häodynamisches Monitoring und Herz-Kreislauf – ein Update [S3 guidelines on intensive medical care of cardiac surgery patients: Hemodynamic monitoring and cardiovascular system-an update]. *Der Anaesthetist*, 67(5), 375–379. <https://doi.org/10.1007/s00101-018-0433-6>
- Hamilton, W. F., Moore, J. W., Kinsman, J. M. & Spurling, R. G. (1932). Studies on the circulation. *American Journal of Physiology-Legacy Content*, 99(3), 534–551. <https://doi.org/10.1152/ajplegacy.1932.99.3.534>
- Hattori, K., Maeda, T., Masubuchi, T., Yoshikawa, A., Ebuchi, K., Morishima, K., Kamei, M., Yoshitani, K. & Ohnishi, Y. (2017). Accuracy and Trending Ability of the Fourth-Generation FloTrac/Vigileo System in Patients With Low Cardiac Index. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*, 31(1), 99–104. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2016.06.016>
- Henderson, W. R., Griesdale, D. E. G., Walley, K. R. & Sheel, A. W. (2010). Clinical review: Guyton--the role of mean circulatory filling pressure and right atrial pressure in controlling cardiac output. *Critical care (London, England)*, 14(6), 243. <https://doi.org/10.1186/cc9247>
- Heringlake, M., Sander, M., Treskatsch, S., Brandt, S. & Schmidt, C. (2018). Häodynamische Zielvariablen auf der Intensivstation [Hemodynamic target variables in the intensive care unit]. *Der Anaesthetist*, 67(10), 797–808. <https://doi.org/10.1007/s00101-018-0489-3>
- Herner, A., Haller, B., Mayr, U., Rasch, S., Offman, L., Schmid, R. M. & Huber, W. (2018). Accuracy and precision of ScvO<sub>2</sub> measured with the CeVOX-device: A prospective study in patients with a wide variation of ScvO<sub>2</sub>-values. *PloS one*, 13(4), e0192073. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0192073>
- Heuberger, M. & Fels, H. (2007). Wärmelehre. In J. Schatz & R. Tammer (Hrsg.), *Springer-Lehrbuch. Erste Hilfe - Physik und Chemie für Mediziner* (S. 153–191). Springer Medizin Verlag Heidelberg. [https://doi.org/10.1007/978-3-540-49777-6\\_4](https://doi.org/10.1007/978-3-540-49777-6_4)
- Hinshaw, L. B. & Cox, B. G. (1972). *The Fundamental Mechanisms of Shock: Proceedings of a Symposium Held in Oklahoma City, Oklahoma, October 1-2, 1971. Advances in Experimental Medicine and Biology: Bd. 23*. Springer US.
- Hintzenstern, U. von. (2013). *Praxisbuch Invasives häodynamisches Monitoring: 9: Transpulmonale Thermodilution und Pulskonturanalyse (PiCCO- und VolumeView-System)* (2. Aufl.). Urban Fischer Verlag - Nachschlagewerke. <http://gbv.ebib.com/patron/FullRecord.aspx?p=1746560>
- Huber, W. (2017a). ESICM LIVES 2017: 30th ESICM Annual Congress. September 23-27, 2017: Estimation of cardiac Index: a comparison of body surface temperatures and biometric data vs. The uncalibrated pulse-contour analysis device FloTrac. *Intensive care medicine experimental*, 5(Suppl 2), Artikel P0224, 116–117. <https://doi.org/10.1186/s40635-017-0151-4>
- Huber, W. (2017b). ESICM LIVES 2017: 30th ESICM Annual Congress. September 23-27, 2017: Estimation of thermodilution derived cardiac Index: a comparison of body surface temperatures and biometric data vs. The uncalibrated pulse-contour analysis device ClearSight. *Intensive care medicine experimental*, 5(Suppl 2), Artikel P0212, 111. <https://doi.org/10.1186/s40635-017-0151-4>

- Iberty, T. J., Fischer, E. P., Leibowitz, A. B., Panacek, E. A., Silverstein, J. H. & Albertson, T. E. (1990). A multicenter study of physicians' knowledge of the pulmonary artery catheter. Pulmonary Artery Catheter Study Group. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 264(22), 2928–2932.
- Jansen, J. R., Wesseling, K. H., Settels, J. J. & Schreuder, J. J. (1990). Continuous cardiac output monitoring by pulse contour during cardiac surgery. *European heart journal*, 11 Suppl I, 26–32. [https://doi.org/10.1093/eurheartj/11.suppl\\_i.26](https://doi.org/10.1093/eurheartj/11.suppl_i.26)
- Jardin, F. & Bourdarias, J. P. (1995). Right heart catheterization at bedside: a critical view. *Intensive care medicine*, 21(4), 291–295. <https://doi.org/10.1007/BF01705405>
- Jelezov, C., Krajcinovic, L., Münster, T., Birkholz, T., Fried, R., Schüttler, J. & Fechner, J. (2010). Precision and accuracy of a new device (CNAPTM) for continuous non-invasive arterial pressure monitoring: assessment during general anaesthesia. *British journal of anaesthesia*, 105(3), 264–272. <https://doi.org/10.1093/bja/aeq143>
- 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. <https://doi.org/10.1161/01.cir.39.1.131>
- Keene, A. R. & Cullen, D. J. (1983). Therapeutic Intervention Scoring System: update 1983. *Critical care medicine*, 11(1), 1–3. <https://doi.org/10.1097/00003246-198301000-00001>
- Kiefer, N., Hofer, C. K., Marx, G., Geisen, M., Giraud, R., Siegenthaler, N., Hoeft, A., Bendjelid, K. & Rex, S. (2012). Clinical validation of a new thermodilution system for the assessment of cardiac output and volumetric parameters. *Critical care (London, England)*, 16(3), R98. <https://doi.org/10.1186/cc11366>
- Klinke, R., Pape, H.-C., Kurtz, A., Silbernagl, S., Baumann, R., Brenner, B., Gay, R. & Rothenburger, A. (Hrsg.). (2010). *Physiologie* (6., vollständig überarb. Aufl.). Thieme. <https://doi.org/10.1055/b-002-46974>
- Knaus, W. A., Wagner, D. P. & Lynn, J. (1991). Short-term mortality predictions for critically ill hospitalized adults: science and ethics. *Science (New York, N.Y.)*, 254(5030), 389–394. <https://doi.org/10.1126/science.1925596>
- 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. <https://doi.org/10.1097/00003246-198108000-00008>
- Kunzel, S., Werschy, A. & Koch, T. (2020). Management der Anaphylaxie im OP. *Der Anaesthesist*. Vorab-Onlinepublikation. <https://doi.org/10.1007/s00101-020-00825-3>
- Kusaka, Y., Ohchi, F. & Minami, T. (2019). Evaluation of the Fourth-Generation FloTrac/Vigileo System in Comparison With the Intermittent Bolus Thermodilution Method in Patients Undergoing Cardiac Surgery. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*, 33(4), 953–960. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2018.06.017>
- Laight, N. S. & Levin, A. I. (2015). Transcardiopulmonary Thermodilution-Calibrated Arterial Waveform Analysis: A Primer for Anesthesiologists and Intensivists. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*, 29(4), 1051–1064. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2015.03.013>
- Langewouters, G. J., Wesseling, K. H. & Goedhard, W. (1984). The static elastic properties of 45 human thoracic and 20 abdominal aortas in vitro and the parameters of a new model. *Journal of Biomechanics*, 17(6), 425–435. [https://doi.org/10.1016/0021-9290\(84\)90034-4](https://doi.org/10.1016/0021-9290(84)90034-4)
- 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: The Journal of the American Medical Association*, 270(24), 2957–2963. <https://doi.org/10.1001/jama.270.24.2957>
- 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. <https://doi.org/10.1097/00003246-198411000-00012>

- Lier, H., Bernhard, M. & Hossfeld, B. (2018). Hypovolämisch-hämorrhagischer Schock [Hypovolemic and hemorrhagic shock]. *Der Anaesthetist*, 67(3), 225–244. <https://doi.org/10.1007/s00101-018-0411-z>
- Link, A. & Böhm, M. (2020). Schock: Allgemeine Pathophysiologie. In H. E. Blum (Hrsg.), *Klinische Pathophysiologie* (11. Aufl., S. 833–845).
- Magder, S. A. (2012a). Bench-to-bedside review: An approach to hemodynamic monitoring--Guyton at the bedside. *Critical care (London, England)*, 16(5), 236. <https://doi.org/10.1186/cc11395>
- Magder, S. A. (2012b). The ups and downs of heart rate. *Critical care medicine*, 40(1), 239–245. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e318232e50c>
- Magder, S. A. (2014). The highs and lows of blood pressure: toward meaningful clinical targets in patients with shock. *Critical care medicine*, 42(5), 1241–1251. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000000324>
- Magder, S. A. (2016). Volume and its relationship to cardiac output and venous return. *Critical care (London, England)*, 20, 271. <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1438-7>
- Magder, S. A. (2017). Erratum to: Volume and its relationship to cardiac output and venous return. *Critical care (London, England)*, 21(1), 16. <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1571-3>
- Magder, S. A. (2018). The meaning of blood pressure. *Critical care (London, England)*, 22(1), 257. <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2171-1>
- Magder, S. A. & Varennes, B. de (1998). Clinical death and the measurement of stressed vascular volume. *Critical care medicine*, 26(6), 1061–1064. <https://doi.org/10.1097/00003246-199806000-00028>
- Malbrain, M. L. N. G. (2019). Volumetric Monitoring in Critically ill Patients. In M. R. Pinsky, J.-L. Teboul & J.-L. Vincent (Hrsg.), *Lessons from the ICU (Under the Auspices of the European Society of Intensive Care Medicine). Hemodynamic Monitoring* (S. 253–282). Springer.
- Manecke, G. R. (2005). Edwards FloTrac sensor and Vigileo monitor: easy, accurate, reliable cardiac output assessment using the arterial pulse wave. *Expert review of medical devices*, 2(5), 523–527. <https://doi.org/10.1586/17434440.2.5.523>
- Meidert, A. S., Briegel, J. & Saugel, B. (2019). Grundlagen und Fallstricke der arteriellen Blutdruckmessung [Principles and pitfalls of arterial blood pressure measurement]. *Der Anaesthetist*, 68(9), 637–650. <https://doi.org/10.1007/s00101-019-0614-y>
- Mendoza, D. D., Cooper, H. A. & Panza, J. A. (2007). Cardiac power output predicts mortality across a broad spectrum of patients with acute cardiac disease. *American heart journal*, 153(3), 366–370. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2006.11.014>
- Miranda, D. R., Rijk, A. de & Schaufeli, W. (1996). Simplified Therapeutic Intervention Scoring System: the TISS-28 items - results from a multicenter study. *Critical care medicine*, 24(1), 64–73. <https://doi.org/10.1097/00003246-199601000-00012>
- Neumann, P. (1999). Extravascular lung water and intrathoracic blood volume: double versus single indicator dilution technique. *Intensive care medicine*, 25(2), 216–219. <https://doi.org/10.1007/s001340050819>
- Newman, E. V., Merell, M., Genecin, A., Monge, C., Milnor, W. R. & McKeever, W. P. (1951). The dye dilution method for describing the central circulation. An analysis of factors shaping the time-concentration curves. *Circulation*, 4(5), 735–746. <https://doi.org/10.1161/01.cir.4.5.735>
- Ney, L. & Reuter, D. A. (2018). Kardiozirkulatorisches und respiratorisches Monitoring. In R. Rossaint, C. Werner & B. Zwißler (Hrsg.), *Springer Reference Medizin. Die Anästhesiologie: Allgemeine und spezielle Anästhesiologie, Schmerztherapie und Intensivmedizin* (4. Aufl., S. 489–520). Springer Berlin.



- Odor, P. M., Bampoe, S. & Cecconi, M. (2017). Cardiac Output Monitoring: Validation Studies-how Results Should be Presented. *Current anaesthesiology reports*, 7(4), 410–415.  
<https://doi.org/10.1007/s40140-017-0239-0>
- Penaz J (Hrsg.) (1973). *Photoelectric Measurement of blood pressure, volume and flow in the finger. Digest of the 10th international conference on medical and biological engineering.*
- Permutt, S. & Riley, R. L. (1963). Hemodynamics of collapsible vessels with tone: the vascular waterfall. *Journal of applied physiology*, 18, 924–932.  
<https://doi.org/10.1152/jappl.1963.18.5.924>
- Perrino, A. C. (1994). Transtracheal Doppler Cardiac Output Monitoring: Comparison to Thermodilution During Noncardiac Surgery. *Anesthesia & Analgesia*(78), 1060–1066.
- Perrino, A. C., Harris, S. N. & Luther, M. A. (1998). Intraoperative determination of cardiac output using multiplane transesophageal echocardiography: a comparison to thermodilution. *Anesthesiology*, 89(2), 350–357. <https://doi.org/10.1097/0000542-199808000-00010>
- Pfeiffer, U. J., Backus, G., Blümel, G., Eckart, J., Müller, P., Winkler, P., Zeravik, J. & Zimmermann, G. J. (1990). A Fiberoptics-Based System for Integrated Monitoring of Cardiac Output, Intrathoracic Blood Volume, Extravascular Lung Water, O<sub>2</sub> Saturation, and a-v Differences. In F. R. Lewis & U. J. Pfeiffer (Hrsg.), *Practical applications of fiberoptics in critical care monitoring* (S. 114–125). Springer-Verlag. [https://doi.org/10.1007/978-3-642-75086-1\\_16](https://doi.org/10.1007/978-3-642-75086-1_16)
- Pich, H. & Heller, A. R. (2015). Obstruktiver Schock [Obstructive shock]. *Der Anaesthetist*, 64(5), 403–419. <https://doi.org/10.1007/s00101-015-0031-9>
- Pöss, J., Vollert, J. O., Böhm, M., Thiele, H., Hamm, C., Leigh J. M., Radke, P. & Möckel, M. (2014). Infarktbedingter kardiogener Schock. *Der Kardiologe*, 8(4), 302–312.  
<https://doi.org/10.1007/s12181-014-0577-9>
- Pratt, B., Roteliuk, L., Hatib, F., Frazier, J. & Wallen, R. D. (2007). Calculating Arterial Pressure-Based Cardiac Output Using a Novel Measurement and Analysis Method. *Biomedical instrumentation & technology*, 41(5), 403–411. [https://doi.org/10.2345/0899-8205\(2007\)41\[403:capcou\]2.0.co;2](https://doi.org/10.2345/0899-8205(2007)41[403:capcou]2.0.co;2)
- Raggi, E. P. & Sakai, T. (2017). Update on Finger-Application-Type Noninvasive Continuous Hemodynamic Monitors (CNAP and ccNexfin): Physical Principles, Validation, and Clinical Use. *Seminars in cardiothoracic and vascular anesthesia*, 21(4), 321–329.  
<https://doi.org/10.1177/1089253217708620>
- Rand, A., Litz, R. J. & Zahn, P. (2016). Anästhesiologisches Vorgehen bei Patienten mit spinalem Querschnitt. *Der Anaesthetist*, 65(7), 553–570. <https://doi.org/10.1007/s00101-016-0193-0>
- Reuter, D. A. & Goetz, A. E. (2005). Messung des Herzzeitvolumens [Measurement of cardiac output]. *Der Anaesthetist*, 54(11), 1135–51; quiz 1152–3. <https://doi.org/10.1007/s00101-005-0924-0>
- Reynolds, H. R. & Hochman, J. S. (2008). Cardiogenic shock: current concepts and improving outcomes. *Circulation*, 117(5), 686–697.  
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.613596>
- Rivers, E., Nguyen, B., Havstad, S., Ressler, J., Muzzin, A., Knoblich, B., Peterson, E. & Tomlanovich, M. (2001). Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *The New England journal of medicine*, 345(19), 1368–1377.  
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa010307>
- 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.  
<https://doi.org/10.1093/bja/82.4.525>
- Sakka, S. G., Rühl, 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 medicine*, 26(2), 180–187.  
<https://doi.org/10.1007/s001340050043>
- Salmasi, V., Maheshwari, K., Yang, D., Mascha, E. J., Singh, A., Sessler, D. I. & Kurz, A. (2017). Relationship between Intraoperative Hypotension, Defined by Either Reduction from Baseline or Absolute Thresholds, and Acute Kidney and Myocardial Injury after Noncardiac Surgery: A Retrospective Cohort Analysis. *Anesthesiology*, 126(1), 47–65.  
<https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000001432>
- Saugel, B., Grothe, O. & Nicklas, J. Y. (2018). Error Grid Analysis for Arterial Pressure Method Comparison Studies. *Anesthesia & Analgesia*, 126(4), 1177–1185.  
<https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000002585>
- Saugel, B., Grothe, O. & Wagner, J. Y. (2015). Tracking Changes in Cardiac Output. *Anesthesia & Analgesia*, 121(2), 514–524. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000000725>
- Schieferdecker, J. (2014). Infrarot-Strahlungssensoren zur berührungslosen Temperaturmessung. In H.-R. Tränkler & L. M. Reindl (Hrsg.), *VDI-Buch. Sensortechnik: Handbuch für Praxis und Wissenschaft* (2. Aufl., S. 929–1003). Springer Vieweg. [https://doi.org/10.1007/978-3-642-29942-1\\_15](https://doi.org/10.1007/978-3-642-29942-1_15)
- Singer, M., Deutschman, C. S., Seymour, C. W., Shankar-Hari, M., Annane, D., Bauer, M., Bellomo, R., Bernard, G. R., Chiche, J.-D., Coopersmith, C. M., Hotchkiss, R. S., Levy, M. M., Marshall, J. C., Martin, G. S., Opal, S. M., Rubinfeld, G. D., van der Poll, T., Vincent, J.-L. & Angus, D. C. (2016). The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, 315(8), 801–810. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>
- Sotomi, Y., Iwakura, K., Higuchi, Y., Abe, K., Yoshida, J., Masai, T. & Fujii, K. (2013). The impact of systemic vascular resistance on the accuracy of the FloTrac/Vigileo™ system in the perioperative period of cardiac surgery: a prospective observational comparison study. *Journal of clinical monitoring and computing*, 27(6), 639–646.  
<https://doi.org/10.1007/s10877-013-9481-2>
- Speckmann, E.-J., Hescheler, J. & Köhling, R. (Hrsg.). (2019). *Physiologie: Das Lehrbuch* (7. Auflage). Elsevier.
- Starling, E. H. (1918). *Linear lectures on the law of the heart*. Longmans, Green & Co.
- Stewart, G. N. (1897). Researches on the Circulation Time and on the Influences which affect it. *The Journal of physiology*, 22(3), 159–183. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1897.sp000684>
- Suehiro, K., Joosten, A., Alexander, B. & Cannesson, M. (2015). Continuous noninvasive hemoglobin monitoring: ready for prime time? *Current opinion in critical care*, 21(3), 265–270.  
<https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000197>
- Suehiro, K., Tanaka, K., Funao, T., Matsuura, T., Mori, T. & Nishikawa, K. (2013). Systemic vascular resistance has an impact on the reliability of the Vigileo-FloTrac system in measuring cardiac output and tracking cardiac output changes. *British journal of anaesthesia*, 111(2), 170–177.  
<https://doi.org/10.1093/bja/aet022>
- Suehiro, K., Tanaka, K., Mikawa, M., Uchihara, Y., Matsuyama, T., Matsuura, T., Funao, T., Yamada, T., Mori, T. & Nishikawa, K. (2015). Improved Performance of the Fourth-Generation FloTrac/Vigileo System for Tracking Cardiac Output Changes. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*, 29(3), 656–662. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2014.07.022>
- Sumiyoshi, M., Maeda, T., Miyazaki, E., Hotta, N., Sato, H., Hamaguchi, E., Kanazawa, H., Ohnishi, Y. & Kamei, M. (2019). Accuracy of the ClearSight™ system in patients undergoing abdominal aortic aneurysm surgery. *Journal of anesthesia*, 33(3), 364–371.  
<https://doi.org/10.1007/s00540-019-02632-6>
- Suter, P. M., Armaganidis, A., Beaufils, F., Bonfill, X., Burchardi, H., Cook, D., Fagot-Largeault, A., Thijs, L. G., Vesconi, S., Williams, A., Le Gall, J. R. & Chang, R. (1994). Predicting outcome in

- ICU patients. *Intensive care medicine*, 20(5), 390–397. <https://doi.org/10.1007/BF01720917> (*Intensive Care Medicine*, 20(5), 390-397).
- Takala, J. (2019). Introduction to "Hemodynamic Monitoring". In M. R. Pinsky, J.-L. Teboul & J.-L. Vincent (Hrsg.), *Lessons from the ICU (Under the Auspices of the European Society of Intensive Care Medicine). Hemodynamic Monitoring* (S. 3–5). Springer.
- 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. [https://doi.org/10.1016/0952-8180\(93\)90064-L](https://doi.org/10.1016/0952-8180(93)90064-L)
- Taton, O., Fagnoul, D., Backer, D. de & Vincent, J.-L. (2013). Evaluation of cardiac output in intensive care using a non-invasive arterial pulse contour technique (Nexfin<sup>®</sup>) compared with echocardiography. *Anaesthesia*, 68(9), 917–923. <https://doi.org/10.1111/anae.12341>
- Teboul, J.-L., Saugel, B., Cecconi, M., Backer, D. de, Hofer, C. K., Monnet, X., Perel, A., Pinsky, M. R., Reuter, D. A., Rhodes, A., Squara, P., Vincent, J.-L. & Scheeren, T. W. L. (2016). Less invasive hemodynamic monitoring in critically ill patients. *Intensive care medicine*, 42(9), 1350–1359. <https://doi.org/10.1007/s00134-016-4375-7>
- Thiele, H. (2017). Kardiogener Schock : Aktuelle Evidenz [Cardiogenic shock : Current evidence]. *Herz*, 42(8), 795–806. <https://doi.org/10.1007/s00059-017-4619-5>
- Thiele, H., Allam, B., Chatellier, G., Schuler, G. & Lafont, A. (2010). Shock in acute myocardial infarction: the Cape Horn for trials? *European heart journal*, 31(15), 1828–1835. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq220>
- Truijten, J., van Lieshout, J. J., Wesselink, W. A. & Westerhof, B. E. (2012). Noninvasive continuous hemodynamic monitoring. *Journal of clinical monitoring and computing*, 26(4), 267–278. <https://doi.org/10.1007/s10877-012-9375-8>
- Umgelter, A., Schmid, R. M. & Huber, W. (2017). Questionable Design to Validate the ProAQT/Pulsioflex Device. *Anesthesia & Analgesia*, 125(4), 1417–1420. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000002333>
- Unertl, K. & Kottler, B. M. (1997). Prognostische Scores in der Intensivmedizin [Prognostic scores in intensive care]. *Der Anaesthetist*, 46(6), 471–480. <https://doi.org/10.1007/s001010050426>
- van Waes, J. A. R., van Klei, W. A., Wijeyesundera, D. N., van Wolfswinkel, L., Lindsay, T. F. & Beattie, W. S. (2016). Association between Intraoperative Hypotension and Myocardial Injury after Vascular Surgery. *Anesthesiology*, 124(1), 35–44. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000000922>
- Vincent, J.-L. (2008). Understanding cardiac output. *Critical care (London, England)*, 12(4), 174. <https://doi.org/10.1186/cc6975>
- Vincent, J.-L. & Backer, D. de (2013). Circulatory Shock. *The New England journal of medicine*, 369(18), 1726–1734. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1208943>
- Vincent, J.-L., Mendonça, A. de, 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. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. *Critical care medicine*, 26(11), 1793–1800. <https://doi.org/10.1097/00003246-199811000-00016>
- Vincent, J.-L., Moreno, R., Takala, J., Willatts, S., Mendonça, A. de, Bruining, H., Reinhart, C. K., Suter, P. M. & Thijs, L. G. (1996). The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive care medicine*, 22(7), 707–710. <https://doi.org/10.1007/BF01709751>

- Vincent, J.-L., Pelosi, P., Pearse, R., Payen, D., Perel, A., Hoeft, A., Romagnoli, S., Ranieri, V. M., Ichai, C., Forget, P., Della Rocca, G. & Rhodes, A. (2015). Perioperative cardiovascular monitoring of high-risk patients: a consensus of 12. *Critical care (London, England)*, *19*, 224. <https://doi.org/10.1186/s13054-015-0932-7>
- 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. <https://doi.org/10.1007/s10877-015-9744-1>
- Wax, D. B., Lin, H.-M. & Leibowitz, A. B. (2011). Invasive and concomitant noninvasive intraoperative blood pressure monitoring: observed differences in measurements and associated therapeutic interventions. *Anesthesiology*, *115*(5), 973–978. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3182330286>
- Weinert, M. (2003). Klinische Validierung eines neuen Algorithmus zur kontinuierlichen Herzzeitvolumenmessung mittels arterieller Pulskonturanalyse. <http://mediatum.ub.tum.de/node?id=602348> (Dissertation).
- Wesseling, K. H., de Wit B, van der Hoeven, G. M. A., van Goudoever, J. & Settels, J. J. (1995). Physiological, calibrating finger vascular physiology for Finapres. *Homeostasis*(36), 67–82.
- Wesseling, K. H., Jansen, J. R., Settels, J. J. & Schreuder, J. J. (1993). Computation of aortic flow from pressure in humans using a nonlinear, three-element model. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, *74*(5), 2566–2573. <https://doi.org/10.1152/jappl.1993.74.5.2566>
- Wesseling, K. H., Smith N. T., Nichols W. W., Weber H., Wit B. de & Beneken J. E. W. (1974). Beat to beat cardiac output from the arterial pressure pulse contour. In Feldman S.A., Leigh J. M. & Spierdijk J. (Hrsg.), *Measurement Anaesthesia* (S. 150–164). University Press.
- Wesseling, K. H., Wit B. de, Weber J. A. P. & Smith N. T. (1983). A simple device for the continuous measurement of cardiac output. *Advanced Cardiovascular Physiology*(5 [Suppl II], 16–52.
- Wiesenack, C. (2010). Welcher Patient profitiert im Operationssaal vom erweiterten hämodynamischen Monitoring? *Intensivmedizin und Notfallmedizin*, *47*(5), 362–369. <https://doi.org/10.1007/s00390-009-0145-x>
- Zachoval, C. F. (2014). Stellenwert von kalibrierten und unkalibrierten Pulskonturverfahren sowie eines Temperatur- und Biometrie-basierten Schätzers des Herzindex im Vergleich zum Goldstandard der transpulmonalen Thermodilution., 26 ff. <https://nbn-resolving.org/urn/resolver.pl?urn:nbn:de:bvb:91-diss-20150701-1206443-1-3> (Dissertation an der Fakultät für Medizin).
- Zilberszac, R. & Heinz, G. (2020). Kardiogener Schock [Cardiogenic shock]. *Wiener klinische Wochenschrift*. Vorab-Onlinepublikation. <https://doi.org/10.1007/s00508-020-01612-1>

# Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1, Nur ein kleiner Teil des gesamten Blutvolumens nimmt als „aktiviertes Blutvolumen“ am Blutkreislauf teil. Der Rest ist als „ruhendes Blutvolumen“ in den Kapazitätsgefäßen gespeichert. Der pulsatile Auswurf des Schlagvolumens in das arterielle System ändert aufgrund der großen Compliance der Kapazitätsgefäße nichts am dort herrschenden mean systemic filling pressure (MSFP). (Magder, 2012a, 2016, 2017) .....	10
Abbildung 2, Der Einfluss des hydrostatischen Druckes auf den Blutdruck nach (Magder, 2018) .....	11
Abbildung 3, Häufigkeitsverteilung der Schockarten, nach (Vincent und Backer 2013).....	12
Abbildung 4, Durch einen Volumenverlust nach extravasal kommt es zu einem Absinken des MSFP. Dadurch reduziert sich der Druckgradient zum RA hin und somit der venöse Rückstrom. Die hieraus resultierende verminderte Vorlast bedingt durch den Frank-Starling Mechanismus eine Reduktion des HZV.....	13
Abbildung 5, Beim kardiogenen Schock ist das Herz selbst geschädigt und kann trotz erhöhter Herzfrequenz die durch Kontraktilitätsverlust bedingte Reduktion des Schlagvolumens nicht kompensieren. Das HZV fällt ab, zusätzlich kann durch eine Verminderung der Durchblutung des Herzmuskels ein Circulus Vitiosus entstehen.....	15
Abbildung 6, Beim obstruktiven Schock führt eine Verlegung der Strombahn zu unzureichender Vorlast und somit zu einer gestörten diastolischen Füllungsfunktion oder zu einer zu hohen Nachlast und somit zu einer gestörten systolischen Funktion des jeweils rechten oder linken Ventrikels. ....	16
Abbildung 7, Beim distributiven Schock kommt es durch Vasodilatation in den Kapazitätsgefäßen zu einem Abfall des MSFP mit Reduktion des venösen Rückstroms. Eine arterielle Vasodilatation führt zu einer Minderdurchblutung lebenswichtiger Organe. Begleitende Volumenverluste nach extravasal aggravieren die Situation oft. ....	18
Abbildung 8, HZV Bestimmung mit der Transkardiopulmonalen Thermodilution, nach (Teboul et al. 2016).....	21
Abbildung 9, Einbau des zusätzlichen Dreiwegehahns zwischen arterieller Kanüle und arteriellen Druckabnehmer.....	26
Abbildung 10, Versuchsaufbau auf der Intensivstation .....	27
Abbildung 11, Die Bestimmung von Mean Transit time (MTt) und Downslopetime (DSt) aus der Indikator-dilutionskurve, nach (Goedje et al. 2000).....	30
Abbildung 12, Primäre, aus MTt und DSt abgeleitete Volumina .....	31
Abbildung 13, Berechnung der unterschiedlichen Volumina mit Doppelindikator-Dilutionsmethode, nach (Goedje et al. 2000) .....	33
Abbildung 14, Fläche unter dem systolischen Anteil der Druckkurve .....	35
Abbildung 15, Ersatzschaltskizze des Kreislaufmodells auf dem das "non-lineare drei Elementen Modell" ("modelflow model") von Wesseling aufbaut (nach (Wesseling et al. 1993)). Der Blutfluss teilt sich in zwei Komponenten auf: Ein Teilfluss überwindet den Gesamtwiderstand der Schaltung, der andere Teilfluss fließt für die Dauer der Systole in den Windkessel. Das in den Windkessel geflossene Volumen wird dort gespeichert und überwindet als diastolischer Blutstrom in der Diastole ebenfalls den peripheren Widerstand .....	37
Abbildung 16, Abnahme der Area under the Curve (AUC) der arteriellen Blutdruckkurve bei Zunahme der Schiefe. Hierdurch drückt sich eine Zunahme des peripheren Widerstandes aus, die zu einer Abnahme des Schlagvolumens führt (Klinke et al., 2010; Pratt et al., 2007).....	44
Abbildung 17, Zunahme der AUC der arteriellen Blutdruckkurve bei Abnahme der Schiefe. Hierdurch drückt sich eine Abnahme des peripheren Widerstandes aus, die zu einer Zunahme des Schlagvolumens führt (Klinke et al., 2010; Pratt et al., 2007).....	44

Abbildung 18, Abnahme der AUC unter der arteriellen Blutdruckkurve bei Zunahme der Kurtosis. Hierdurch drückt sich unter anderem eine Abnahme der Compliance der Aorta, also der Windkesselfunktion aus. Es kann folglich weniger Volumen „gepuffert“ werden, wie es bei einem kleineren Schlagvolumen der Fall ist (Klinke et al., 2010; Pratt et al., 2007).....	45
Abbildung 19, Zunahme der AUC unter der arteriellen Blutdruckkurve bei Abnahme der Kurtosis. Hierdurch drückt sich unter anderem eine Zunahme der Compliance der Aorta, also der Windkesselfunktion aus. Es kann folglich mehr Volumen „gepuffert“ werden, wie es bei einem größeren Schlagvolumen der Fall ist (Klinke et al., 2010; Pratt et al., 2007) .....	46
Abbildung 20, Korrelation von CI_PC mit CI_TD.....	60
Abbildung 21, Bland-Altman Plot für CI_PC-CI_TD.....	61
Abbildung 22, Vier Quadranten Plot (mit Exklusionszone $\Delta CI < 0,5 \text{ L/min/m}^2$ ) für $\Delta CI_{PC}-\Delta CI_{TD}$ ....	61
Abbildung 23, Polar Plot (Exklusionszone $\Delta CI < 0,5 \text{ L/min/m}^2$ ) für $\Delta CI_{PC}-\Delta CI_{TD}$ .....	62
Abbildung 24, ROC-Analyse für CI_PC für Werte von CI_TD kleiner $2,5 \text{ L/min/m}^2$ .....	63
Abbildung 25, ROC-Analyse für CI_PC für Werte von CI_TD größer $5 \text{ L/min/m}^2$ .....	63
Abbildung 26, Korrelation von CI_FT mit CI_TD .....	64
Abbildung 27, Bland-Altman Plot für CI_FT-CI_TD .....	65
Abbildung 28, Vier Quadranten Plot (mit Exklusionszone $\Delta CI < 0,5 \text{ L/min/m}^2$ ) für $\Delta CI_{FT}-\Delta CI_{TD}$ ....	66
Abbildung 29, Polar Plot (Exklusionszone $\Delta CI < 0,5 \text{ L/min/m}^2$ ) für $\Delta CI_{FT}-\Delta CI_{TD}$ .....	66
Abbildung 30, ROC-Analyse für CI_FT für Werte von CI_TD kleiner $2,5 \text{ L/min/m}^2$ .....	67
Abbildung 31, ROC-Analyse für CI_FT für Werte von CI_TD größer $5 \text{ L/min/m}^2$ .....	67
Abbildung 32, Korrelation von CI_CS mit CI_TD.....	68
Abbildung 33, Bland-Altman Plot für CI_CS-CI_TD.....	69
Abbildung 34, Vier Quadranten Plot (mit Exklusionszone $\Delta CI < 0,5 \text{ L/min/m}^2$ ) für $\Delta CI_{CS}-\Delta CI_{TD}$ ....	69
Abbildung 35, Polar Plot (Exklusionszone $\Delta CI < 0,5 \text{ L/min/m}^2$ ) für $\Delta CI_{CS}-\Delta CI_{TD}$ .....	70
Abbildung 36, ROC-Analyse für CI_CS für Werte von CI_TD kleiner $2,5 \text{ L/min/m}^2$ .....	71
Abbildung 37, ROC-Analyse für CI_CS für Werte von CI_TD größer $5 \text{ L/min/m}^2$ .....	71
Abbildung 38, Die Entwicklung des Schätzers des Herzindex mittels linearer Regression aus zuvor ausgewählten Messparametern. Zuerst Ausschluss einiger Parameter mit Rückwärts-Elimination und anschließend schrittweises Hinzufügen weiterer Variablen. ....	73
Abbildung 39, Mittlere gemessene Oberflächentemperaturen an den unterschiedlichen Messorten am Körper, in Abhängigkeit des jeweiligen Herzindex aufgeteilt in Subgruppen .....	74
Abbildung 40, Größe der Regressionskoeffizienten für den Schätzer des Herzindex CI_Temp, die nichtabgebildete Konstante hat die Größe $-28,159$ . ....	74
Abbildung 41, Korrelation von CI_Temp mit CI_TD .....	75
Abbildung 42, Bland-Altman Plot für CI_Temp-CI_TD.....	76
Abbildung 43, Vier Quadranten Plot (mit Exklusionszone $\Delta CI < 0,5 \text{ L/min/m}^2$ ) für $\Delta CI_{Temp}-\Delta CI_{TD}$ .....	77
Abbildung 44, Größe der Regressionskoeffizienten für den Schätzer des Herzindex CI_Temp, die nichtabgebildete Konstante hatte die Größe $-10,826$ .....	77
Abbildung 45, Korrelation von CI_Bio_Temp mit CI_TD .....	78
Abbildung 46, Bland-Altman Plot für CI_Bio_Temp-CI_TD .....	79
Abbildung 47, Vier Quadranten Plot (mit Exklusionszone $\Delta CI < 0,5 \text{ L/min/m}^2$ ) für $\Delta CI_{Bio\_Temp}-\Delta CI_{TD}$ .....	79
Abbildung 48, Größe der Regressionskoeffizienten für den Schätzer des Herzindex CI_Bio_Temp_PP_HR <sub>h</sub> , die nichtabgebildete Konstante hatte die Größe $-12,815$ .....	80
Abbildung 49, Korrelation von CI_Bio_Temp_PP_HR <sub>h</sub> mit CI_TD.....	81
Abbildung 50, Bland-Altman Plot für CI_Bio_Temp_PP_HR <sub>h</sub> -CI_TD.....	82

Abbildung 51, Vier Quadranten Plot (mit Exklusionszone $\Delta CI < 0,5 \text{ l/min/m}^2$ ) für $\Delta CI_{\text{Bio\_Temp\_PP\_HRh}} - \Delta CI_{\text{TD}}$ .....	82
Abbildung 52, Entwicklung von Accuracy und Precision des Schätzers des Herzindex zeigen enger werdende Limits of Agreement bei ähnlichen Bias und Percentage Error .....	83
Abbildung 53, Polar Plot (mit Exklusionszone $\Delta CI < 0,5 \text{ L/min/m}^2$ ) für $\Delta CI_{\text{Bio\_Temp\_PP\_HRh}} - \Delta CI_{\text{TD}}$ .....	84
Abbildung 54, ROC-Analyse für $CI_{\text{Bio\_Temp\_PP\_HRh}}$ für Werte von $CI_{\text{TD}}$ kleiner $2,5 \text{ L/min/m}^2$ ....	85
Abbildung 55, ROC-Analyse für $CI_{\text{Bio\_Temp\_PP\_HRh}}$ für Werte von $CI_{\text{TD}}$ größer $5 \text{ L/min/m}^2$ .....	86
Abbildung 56, Korrelation von $CI_{\text{FT\_Bio\_Temp\_PP\_HRh}}$ mit $CI_{\text{TD}}$ .....	87
Abbildung 57, Bland-Altman Plot für $CI_{\text{FT\_Bio\_Temp\_PP\_HRh}} - CI_{\text{TD}}$ .....	88
Abbildung 58, Vier Quadranten Plot (mit Exklusionszone $\Delta CI < 0,5 \text{ L/min/m}^2$ ) für $\Delta CI_{\text{FT\_Bio\_Temp\_PP\_HRh}} - \Delta CI_{\text{TD}}$ .....	88
Abbildung 59, Polar Plot (mit Exklusionszone $\Delta CI < 0,5 \text{ L/min/m}^2$ ) für $\Delta CI_{\text{FT\_Bio\_Temp\_PP\_HRh}} - \Delta CI_{\text{TD}}$ .....	89
Abbildung 60, ROC-Analyse für $CI_{\text{FT\_Bio\_Temp\_PP\_HRh}}$ für Werte von $CI_{\text{TD}}$ kleiner $2,5 \text{ L/min/m}^2$ .....	90
Abbildung 61, ROC-Analyse für $CI_{\text{FT\_Bio\_Temp\_PP\_HRh}}$ für Werte von $CI_{\text{TD}}$ größer $5 \text{ L/min/m}^2$ .	90
Abbildung 62, Korrelation von $CI_{\text{CS\_Bio\_Temp\_PP\_HRh}}$ mit $CI_{\text{TD}}$ .....	92
Abbildung 63, Bland-Altman Plot für $CI_{\text{CS\_Bio\_Temp\_PP\_HRh}} - CI_{\text{TD}}$ .....	92
Abbildung 64, Vier Quadranten Plot (mit Exklusionszone $\Delta CI < 0,5 \text{ L/min/m}^2$ ) für $\Delta CI_{\text{CS\_Bio\_Temp\_PP\_HRh}} - \Delta CI_{\text{TD}}$ .....	93
Abbildung 65, Polar Plot (mit Exklusionszone $\Delta CI < 0,5 \text{ L/min/m}^2$ ) für $\Delta CI_{\text{CS\_Bio\_Temp\_PP\_HRh}} - \Delta CI_{\text{TD}}$ .....	94
Abbildung 66, ROC-Analyse für $CI_{\text{CS\_Bio\_Temp\_PP\_HRh}}$ für Werte von $CI_{\text{TD}}$ kleiner $2,5 \text{ L/min/m}^2$ .....	95
Abbildung 67, ROC-Analyse für $CI_{\text{CS\_Bio\_Temp\_PP\_HRh}}$ für Werte von $CI_{\text{TD}}$ größer $5 \text{ L/min/m}^2$ .	95
Abbildung 68, Korrelationen von $MAP_{\text{CS}}$ mit $MAP_{\text{Monitor}}$ .....	98
Abbildung 69, Bland-Altman Plot für $MAP_{\text{CS}} - MAP_{\text{Monitor}}$ .....	99
Abbildung 70, Vier Quadranten Plot mit Exklusionszone ( $\Delta MAP < 10 \text{ mmHg}$ ) für $\Delta MAP_{\text{CS}} - \Delta MAP_{\text{Monitor}}$ .....	99
Abbildung 71, ROC-Analyse von $MAP_{\text{CS}}$ für Werte von $MAP_{\text{Monitor}}$ kleiner $65 \text{ mmHg}$ .....	100
Abbildung 72, Error Grid Analyse für $MAP_{\text{CS}}$ .....	101
Abbildung 73, Korrelation von $CPI_{\text{FT}}$ mit $CPI_{\text{TD}}$ .....	102
Abbildung 74, Korrelation von $CPI_{\text{CS}}$ mit $CPI_{\text{TD}}$ .....	103
Abbildung 75, Bland-Altman Plot $CPI_{\text{FT}} - CPI_{\text{TD}}$ .....	104
Abbildung 76, Bland-Altman Plot $CPI_{\text{CS}} - CPI_{\text{TD}}$ .....	104
Abbildung 77, Vier Quadranten Plot mit Exklusionszone ( $\Delta CPI < 0,1 \text{ W/s}$ ) für $\Delta CPI_{\text{FT}} - \Delta CPI_{\text{TD}}$ .....	105
Abbildung 78, Polar Plot (Exklusionszone $\Delta CPI < 0,1 \text{ W/s}$ ) für $\Delta CPI_{\text{FT}} - \Delta CPI_{\text{TD}}$ .....	106
Abbildung 79, Vier Quadranten Plot mit Exklusionszone ( $\Delta CPI < 0,1 \text{ W/s}$ ) für $\Delta CPI_{\text{CS}} - \Delta CPI_{\text{TD}}$ .....	107
Abbildung 80, Polar Plot (Exklusionszone $\Delta CPI < 0,1 \text{ W/s}$ ) für $\Delta CPI_{\text{CS}} - \Delta CPI_{\text{TD}}$ .....	107
Abbildung 81, ROC-Kurve des $CPI_{\text{FT}}$ für $CPI$ -Werte $< 0,4 \text{ W/m}^2$ .....	108
Abbildung 82, ROC Kurve des $CPI_{\text{CS}}$ für $CPI$ -Werte $< 0,4 \text{ W/m}^2$ .....	109
Abbildung 83, Ödeme beeinflussen das Messergebnis des ClearSight-Systems .....	114

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1, Invasivität der verschiedenen untersuchten Systeme zur Messung des Herzindex .....	24
Tabelle 2, Qualitative Messdaten der 31 untersuchten Patienten zur Evaluation der verschiedenen Messsysteme des Herzindex.....	58
Tabelle 3, Quantitative Messdaten der 31 untersuchten Patienten zur Evaluation der verschiedenen Messsysteme des Herzindex.....	59
Tabelle 4, Deskriptive Analyse der von transkardiopulmonaler Thermodilution (CI_TD) und kalibrierter Pulskonturanalyse des PiCCO-Systems (CI_PC) gemessenen Herzindizes und ihrer Änderungen.....	60
Tabelle 5, Deskriptive Analyse der von transkardiopulmonaler Thermodilution (CI_TD) und unkalibrierter Pulskonturanalyse des Flotrac-Systems (CI_FT) gemessenen Herzindizes und ihrer Änderungen.....	64
Tabelle 6, Deskriptive Analyse der von transkardiopulmonaler Thermodilution (CI_TD) und des Clearsight-Systems (CI_CS) gemessenen Herzindizes und ihrer Änderungen .....	68
Tabelle 7, Spearman Korrelation ausgewählter Messparameter mit dem Herzindex CI_TD .....	73
Tabelle 8, Deskriptive Analyse der von transkardiopulmonaler Thermodilution (CI_TD) gemessenen und dem Schätzer CI_Temp berechneter Herzindizes und ihrer Änderungen. ....	75
Tabelle 9, Deskriptive Analyse der von transkardiopulmonaler Thermodilution (CI_TD) gemessenen und dem Schätzer CI_Bio_Temp berechneter Herzindizes und ihrer Änderungen .....	78
Tabelle 10, Deskriptive Analyse der von transkardiopulmonaler Thermodilution (CI_TD) gemessenen und dem Schätzer CI_Bio_Temp_PP_HRb berechneter Herzindizes und ihrer Änderungen .....	81
Tabelle 11, Vergleich der statistischen Auswertung der Trendanalysefähigkeit des Schätzers des Herzindex CI_Bio_Temp_PP_HRb mittels Vier Quadranten Plot und Polar Plot Analyse.....	85
Tabelle 12, Deskriptive Analyse der von transkardiopulmonaler Thermodilution (CI_TD) gemessenen und dem Schätzer CI_FT_Bio_Temp_PP_HRb berechneter Herzindizes und ihrer Änderungen.....	87
Tabelle 13, Deskriptive Analyse der von transkardiopulmonaler Thermodilution (CI_TD) gemessenen und dem Schätzer CI_CS_Bio_Temp_PP_HRb berechneter Herzindizes und ihrer Änderungen .....	91
Tabelle 14, Qualitative Messdaten der 32 untersuchten Patienten zur Evaluation der beiden Messsysteme des mittleren arteriellen Blutdruckes .....	96
Tabelle 15, Quantitative Messdaten der 32 untersuchten Patienten zur Evaluation der beiden Messsysteme des mittleren arteriellen Blutdruckes .....	97
Tabelle 16, Deskriptive Analyse des vom Clearsight-System (MAP_CS) und Monitor (MAP_Monitor) gemessenen arteriellen Blutdruckes.....	97
Tabelle 17, Deskriptive Analyse der aus Daten des Flotrac- bzw. Clearsight-Systems berechneten Cardiac Power Indices (CPI_FT & CPI_CS) sowie des Goldstandards CPI_TD und der jeweiligen Änderungen.....	102



APACHE II Score Erhebungsbogen (Deutsch)

NEGATIVE WERTE	ABWEICHUNGEN NACH OBEN				ABWEICHUNGEN NACH UNTEN				Punkte
	+4	+3	+2	+1	+0	+1	+2	+3	
ERHOEBNE VARIABLEN									
Temperatur – rektal (°C)	≥ 41°C	39-40,9°C		38,5-39,9°C	36-38,4°C	34-35,9°C	32-33,9°C	30-31,9°C	≤ 29,9°C
Mittlerer arterieller Druck (mmHg)	≥ 160	130-159	110-129		70-109		50-69		≤ 49
Herzfrequenz HF /min	≥ 180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤ 39
Atemfrequenz AF /min (saatme und nicht raucher)	≥ 50	35-49		25-34	12-24	10-11			≤ 5
Oxygenierung Wenn der P <sub>CO2</sub> ≤ 50, dann wird die Arvo-arterielle Sauerstoffdifferenz berechnet (P <sub>a</sub> O <sub>2</sub> - P <sub>a</sub> CO <sub>2</sub> ) Bei akuten Nierenversagen Punkte verdoppelt	≥ 500	350-499	200-349		< 200				
pH arteriell	≥ 7,7	7,4-7,69		7,5-7,59	7,33-7,49	61-70	7,25-7,32	7,15-7,24	≤ 7,15
Natrium mmol/l	≥ 180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	≤ 110
Kalium mmol/l	≥ 7	6-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4	3-3,4	2,5-2,9		≤ 2,5
Kreatinin mg/100ml Bei akuten Nierenversagen Punkte verdoppelt	≥ 3,5	2-3,4	1,5-1,9		0,6-1,4		< 0,6		
Hämatokrit %	≥ 60						20-29,9		< 20
Leukozyten (x1000)	≥ 40		20-39,9	15-19,9	3-14,9		1-2,9		< 1
Glasgow-Coma-Skala (GCS)									
<b>Punkte = 15 – aktueller Glasgow-Coma-Score</b>									
									<b>Punkte gesamt:</b>

<sup>1</sup>Sie berechnet sich aus AaDO<sub>2</sub> (mmHg) = pO<sub>2</sub>-pO<sub>2</sub> oder wird vom BGA-Gerät zur Verfügung gestellt.

<b>Age Points:</b>	≤ 44 Jahre = 0 Punkte	45-54 = 2 Punkte	55-64 = 3 Punkte	65-74 = 5 Punkte	≥ 75 = 6 Punkte
Durch Biopsie gesicherte Zirrhose und festgestellter portaler Hochdruck				Ja <input type="radio"/>	Nein <input type="radio"/>
Obere gastrointestinalle Blutungen in der Vorgeschichte, ausgehend von einem portalen Hochdruck				Ja <input type="radio"/>	Nein <input type="radio"/>
Vorhergehende Episoden mit hepatischer Insuffizienz/hepatischer Enzephalopathie/hepatischem Koma				Ja <input type="radio"/>	Nein <input type="radio"/>
New York Health Association (NYHA) Class IV				Ja <input type="radio"/>	Nein <input type="radio"/>
Chronische restriktive, obstruktive oder gefäßbedingte Erkrankungen, die mit einer schweren Einschränkung bei leichten Aufgaben einhergehen (z.B. Unfähigkeit Haushalt zu führen)				Ja <input type="radio"/>	Nein <input type="radio"/>
bekannte chronische Hypoxie, Hypertension, sekundäre Polyzystämie, schwere pulmonale Hypertension (>40mmHg) oder Abhängigkeit von Beatmung chronische Dialyse				Ja <input type="radio"/>	Nein <input type="radio"/>
Der Patient hatte eine Therapie, welche die Abwehrkraft gegen Infektionen schwächt (z.B. Immunsuppression, Chemotherapie, Bestrahlung, langfristige oder hochdosierte Steroide)				Ja <input type="radio"/>	Nein <input type="radio"/>
Erkrankungen, die mit einer Immunschwäche einhergehen (z.B. Leukämie, Lymphom, AIDS)				Ja <input type="radio"/>	Nein <input type="radio"/>
<b>Nicht-operierter Patient</b>				bei einem JA 5 Punkte	sonst 0 Punkte
<b>Postoperativer Patient nach Notfall-OP</b>				bei einem JA 5 Punkte	sonst 0 Punkte
<b>Postoperativer Patient nach Elektiv-OP</b>				bei einem JA 2 Punkte	sonst 0 Punkte

**APACHE II Score:**

	+	+	+	=
--	---	---	---	---

## SAPS II

maßgeblich sind die schlechtesten Werte (höchste Punktzahl) in einem 24-Stunden-Zeitraum seit dem zur Intensiv-Aufnahme führenden Ereignis (Unfall, OP, Komplikation)

	Punkte bei abnormal niedrigen Werten				„normal“	Punkte bei abnormal hohen Werten				
	<40	40-69	70-119	120-159	≥160	40-59	60-69	70-74	75-79	≥80
<b>Alter</b> (Jahre)					<40	7	12	15	16	18
<b>Herzfrequenz</b> (pro Min.)		<40 11	40-69 2	70-119	120-159 4	≥160 7				
<b>Blutdruck</b> (syst., mmHg)		<70 13	70-99 5	100-199	≥200 2					
<b>Temperatur</b> (°C)				<39.0	≥39.0 3					
nur bei Beatmung o. Pulmonalis-Katheder <b>PaO<sub>2</sub></b> (mmHg) / <b>FiO<sub>2</sub></b>		<100 11	100-199 9	≥200 6	-					
<b>Urinausscheidung</b> (L/Tag)			<0.5 11	0.5-0.99 4	≥1,0					
<b>Harnstoff</b> (mg/dl) oder <b>Harnstoff-Stickstoff</b> (mg/dl)				<60	60-179	≥180				
				<28	28-83	≥84				
				6	10					
<b>Leukozyten</b> (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )			<1.0 12	1.0-19,9	≥20 3					
<b>Kalium</b> (mmol/L)			<3 3	3.0-4.9	≥5.0 3					
<b>Natrium</b> (mmol/L)			<125 5	125-144	≥145 1					
<b>Serum Bikarbonat</b> (mEq/L)			<15 6	15-19 3	≥20					
<b>Bilirubin</b> (mg/dl)				<4.0	4.0-5.9 4	≥6.0 9				
<b>Glasgow Coma Scale</b> (vor Sedierung)	<6 26	6-8 13	9-10 7	11-13 5	14-15					
<b>Vorerkrankungen</b>				-	metastas. Karzinom 9	maligne hämatolog. Erkr. 10		AIDS 17		
<b>Zuweisung auf ICU</b>				elektiv chirurgisch	medizinisch (ohne OP) 6	ungeplant chirurgisch 8				

Le Gall et al. „A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study.“ JAMA (1993) 270: 2957-63

## SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment)

Vincent et al., Intens. Care Med. 22: 707-710 (1996)

Der SOFA Score ist ein von Experten der European Society for Intensive Care Medicine (ESICM) festgelegter Konsens zur objektiven Beschreibung der Organ(-dys)funktion - nicht nur bei Sepsis.

Grundlage der täglichen Erhebung (24-Stunden-Zeiträume) sind die jeweils schlechtesten Werte für jedes Organsystem.

Organ	Parameter		Punkte			
			1	2	3	4
<b>Lunge</b>	PaO <sub>2</sub> / FiO <sub>2</sub>	mmHg	< 400	< 300	< 200 mit Beatmung	< 100 mit Beatmung
<b>Niere</b>	Kreatinin oder Ausfuhrmenge	mg/dL ml/Tag	1,2-1,9 -	2,0-3,4 -	3,5-4,9 <500	≥ 5,0 <200
<b>Leber</b>	Bilirubin	mg/dL	1,2-1,9	2,0-5,9	6,0-11,9	≥ 12,0
<b>Herz / Kreislauf</b>	Blutdruck und Katecholamine	mmHg	MAP < 70	Katechol. <b>niedrig</b> *	Katechol. <b>mittel</b> *	Katechol. <b>hoch</b> *
<b>Blut</b>	Thrombozyten	1000/mm <sup>3</sup>	< 150	< 100	< 50	< 20
<b>ZNS</b>	Glasgow Coma Scale		14-13	12-10	9-6	< 6

\* Katecholaminosis  
niedrig = Dopamin ≤5 oder Dobutamin (jede Dosis) für mind. 1 Stunde  
mittel = Dopamin > 5 oder Adrenalin / Noradrenalin ≤0,1 µg/kg\*min  
hoch = Dopamin > 15 oder Adrenalin / Noradrenalin >0,1 µg/kg\*min

## Erläuterungen zum TISS-28

<b>BASIS</b>		Punkte
Standard-Monitoring	- regelmäßige Vitalzeichenkontrolle, d.h. mind. alle 4 Std. Messung und Dokumentation von Herzfrequenz + RR) <b>UND</b> - tägliche Berechnung der Flüssigkeitsbilanz (auch ohne Katheter)	<b>5</b>
Labor	- biochemische Bestimmungen (auch K+, BZ) und/oder - Mikrobiologie (Blutkultur) am Tag der Abnahme	<b>1</b>
Medikation	- jedes Medikament incl. Studienmedikation; jede Dosierung; - jede Applikationsform (i.v., i.m., subcutan, Magenschlauch, oral) - z.B. Sedierung, Antibiotika, Heparin, Kalium, H <sub>2</sub> -Blocker, Bicarbonat, ... - <b>nicht:</b> vasoaktiven Medikamente, Diuretika etc (siehe andere TISS-Items)	ein Med. <b>2</b> 2 o. mehr <b>3</b>
Verbandswechsel	- Verbandswechsel (auch Dekubituspflege) - <b>Routine</b> heißt 1-2 mal täglich - <b>häufig</b> heißt mind. 3 mal täglich und/oder ausgedehnte Wundpflege	Routine <b>1</b> häufig <b>2</b>
Drainagen	- Pflege aller Drainagen, auch Spül-Saug-Drainage ( <b>nicht</b> Magenschlauch)	<b>3</b>
<b>LUNGE</b>		
Beatmung	- jegliche Beatmungsform mit maschineller Unterstützung, mechanisch / assistiert, auch Spontanatmung mit PEEP - Atemunterstützung: Spontanatmung über Tubus ohne PEEP, O <sub>2</sub> -Maske oder -Nasenschlauch	<b>5</b> <b>2</b>
künstliche Luftwege	- Pflege der künstlichen Luftwege - Endotracheal-Tubus, Tracheostoma	<b>1</b>
Atemtherapie	Behandlung zur Verbesserung der Lungenfunktion: Physiotherapie (Atemgymnastik), endotracheales Absaugen, aktive längerzeitige Vernebelung über Tubus o. Maske (z.B. Acetylcystein; aber <b>nicht</b> Dosieraerolsole)	<b>1</b>
<b>HERZ-KREISLAUF</b>		
Vasoaktive Medikamente	- Katecholamine: jedes Medikament, jede Dosis - z.B. Adrenalin, Noradrenalin, Doputamin, Dopamin, Dopexamin, Neosynephrin und Analoga ( <b>nicht:</b> Nitro, ACE-Hemmer)	ein Med. <b>3</b> 2 o. mehr <b>4</b>
Flüssigkeitstherapie	- großer Volumenersatz i.v., mind. 6 Liter pro Tag (Gesamtmenge incl Blutprodukten, aber <b>nicht</b> bei Hämodialyse) <b>ODER</b> - mind. 1 Liter Blutprodukte (EK=250 ml, GFP=200 ml, TK=100 ml aber <b>nicht</b> Humanalbumin)	<b>4</b>
Arterie	- peripherer arterieller Katheter	<b>5</b>
Pulmonalkath	- Pulmonalkatheter; mit oder ohne Cardiac Output Messung	<b>8</b>
ZVK	- zentral venöser Katheter	<b>2</b>
Reanimation	- kardiopulmonale Reanimation nach Herzstillstand (nicht einzelner präcordialer Faustschlag)	<b>3</b>
<b>NIERE</b>		
Dialyse	- Hämofiltration, Dialyse (diverse Techniken)	<b>3</b>
Ausfuhr	- quantitative Bestimmung der Urinmenge (mit oder ohne Katheter)	<b>2</b>
Diurese	- aktive medikamentös unterstützte Diurese (z.B. Furosemid > 1 mg / kg KG oder analoge Medikation)	<b>3</b>
<b>ZNS</b>		
ICP	- Messung des intracraniellen Druckes	<b>4</b>
<b>METABOLISMUS</b>		
Azidose / Alkalose	- Behandlung einer komplizierten metabolischen Azidose/Alkalose (pH ≤ 7,33 oder pH ≥ 7,49) <b>ODER</b> - mindestens 2 mval/kg KG BiKarbonat	<b>4</b>
Ernährung	- i.v. Alimentation mit Glucose <b>UND</b> Aminosäuren (ggf Fette)	<b>3</b>
enterale Ernährung	- mind 500 ml/Tag Sondenkost über Magenschlauch oder PEG (et sim.)	<b>2</b>
<b>INTERVENTIONEN</b>		
Interventionen auf der ICU*	- z.B. endotracheale Intubation, Einsetzen e. Schrittmachers, Cardioversion, Endoskopie, Notfall-OP auf ICU, Magenspülung, TEE, Bronchoskopie - <b>keine</b> Routine-Interventionen wie Röntgen der Lunge, ...	eine Interv. <b>3</b> 2 o. mehr <b>5</b>
Interventionen außerhalb ICU*	- besondere Interventionen außerhalb der Intensivstation - Operationen oder Diagnostik (z.B. CT)	<b>5</b>

Datum																
		Mo	Di	Mi	Do	Fr	Sa	So	Mo	Di	Mi	Do	Fr	Sa	So	
<b>BASIS</b>																
Standard-Monitoring	5															
Labor	1															
Medikation	1 Med.	2														
	2 o. m.	3														
Verbandswechsel	Routine	1														
	häufig	2														
Drainagen	3															
<b>LUNGE</b>																
Beatmung	5															
	2															
künstliche Luftwege	1															
Atemtherapie	1															
<b>HERZ-KREISLAUF</b>																
Vasoaktive Medikamente	1 Med.	3														
	2 o. m.	4														
Flüssigkeitstherapie	4															
Arterie	5															
Pulmonalkatheter	8															
ZVK	2															
Reanimation	3															
<b>NIERE</b>																
Dialyse	3															
Ausfuhr	2															
Diurese	3															
<b>ZNS</b>																
ICP	4															
<b>METABOLISMUS</b>																
Azidose / Alkalose	4															
Ernährung	3															
enterale Ernährung	2															
<b>INTERVENTIONEN</b>																
besondere Interventionen auf ICU	eine	3														
	2 o.m.	5														
Interventionen außerh. ICU	5															
Summe																

## Danksagung

Ich möchte mich bei Herrn Prof. Dr. med. Roland Schmid für die Möglichkeit der Dissertation an der von ihm geleiteten II. medizinischen Klinik des Klinikum rechts der Isar bedanken.

Ein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Wolfgang Huber, der mit seiner ansteckenden Begeisterung für die Hämodynamik und deren Monitoring diese Arbeit überhaupt erst ermöglicht hat. Seine Erkrankung, sein Sterben und sein Tod haben eine große Lücke hinterlassen.

Ein herzlicher Dank gilt außerdem meinem „Adoptivdoktorvater“ PD Dr. med. Tobias Lahmer, der nach dem Tod von Prof. Dr. med. Wolfgang Huber mit großem Engagement und Hilfsbereitschaft die Betreuung dieser Arbeit übernommen hat.

Außerdem möchte ich mich bei Dr. med. Ulrich Mayr bedanken, der als Betreuer auf Station immer mit Rat und Tat zur Seite stand.

Ein großer Dank gilt dem gesamten Pflorgeteam und der Ärzteschaft der Station II/11, die dafür sorgten, dass nie Langeweile aufkam und bei Fragen immer zur Stelle waren.

Schließlich möchte ich mich bei meiner Frau Dr. med. Thekla Esser bedanken, die mich über die gesamte Arbeit hinweg geduldig unterstützt hat.