

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

II. Medizinische Klinik und Poliklinik

Klinikum rechts der Isar

(Direktor: Univ.- Prof. Dr. R. M. Schmid)

**Prospektive klinische Studie zu Körperoberflächentemperaturen, CPTGs,
cv-a-CO₂D, S_{cv}O₂ und Laktat als Prädiktoren des Herzindexes**

Bettina Haase

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

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. W. L. E. Huber

2. Univ.-Prof. Dr. R. M. Schmid

Die Dissertation wurde am 26.06.2013 bei der Technischen Universität München eingereicht
und durch die Fakultät für Medizin am 02.04.2014 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	8
1.1	Schock.....	9
1.1.1	Definition/Allgemeines	9
1.1.2	Schockformen.....	10
1.2	Monitoring mit dem PiCCO-System- theoretische Grundlagen.....	13
1.2.1	Indikatordilutionsverfahren	13
1.2.2	Thermodilution.....	14
1.2.3	Arterielle Pulskonturanalyse	15
1.2.4	PiCCO	18
1.3	Methodenspektrum im hämodynamischen Monitoring	20
1.4	Fragestellung	25
2	Patienten, Material und Methoden.....	28
2.1	Studienart	28
2.2	Population	28
2.3	Studienablauf	29
2.3.1	Gerätschaften.....	29
2.3.1.1	Verwendete Thermometer	29
2.3.1.2	PiCCO-System - Funktionsweise und Aufbau.....	30
2.3.1.3	Weitere Gerätschaften.....	33
2.3.2	Messungsablauf.....	34
2.4	Statistische Methoden	40
2.4.1	Statistische Tests	41
2.4.2	ROC-Analyse (Receiver Operating Characteristics).....	41
3	Ergebnisse	44

3.1	Patientencharakteristika (deskriptive Statistik).....	44
3.1.1	Allgemeine Patientencharakteristika	44
3.1.2	Spezifische Patientencharakteristika	45
3.2	Temperaturgradient.....	48
3.3	Univariable Analysen.....	49
3.3.1	Korrelation von T_{PiCCO} mit verschiedenen Temperaturen.....	49
3.3.2	Korrelation von T_{Ohr} mit verschiedenen Temperaturen	52
3.3.3	Korrelation mit dem HI.....	56
3.3.4	Korrelation mit dem SVRI	60
3.3.5	Korrelation von Körperoberflächentemperaturen mit etablierten Monitoring-Parametern	62
3.4	Statistische Tests	65
3.5	ROC-Kurven Analysen.....	66
3.5.1	Vorhersage von $\text{HI} < 2,5 \text{ l/min/m}^2$	67
3.5.2	Vorhersage von $\text{SVRI} > 2400 \text{ dyn} \times \text{s} \times \text{cm}^{-5} \times \text{m}^2$	71
3.5.3	Vorhersage von $\text{S}_{\text{cvO}_2} < 70\%$	74
3.5.4	Vorhersage von $\text{HI} > 5 \text{ l/min/m}^2$	75
3.5.5	Vorhersage eines normalen HI ($2,5\text{-}5 \text{ l/min/m}^2$) mit T_{Unterarm} und S_{cvO_2}	77
3.6	Multivariable Analysen.....	77
3.6.1	Multiple Lineare Regressionsanalyse: Formeln zur Berechnung des HI.....	77
4	Diskussion	96
4.1	Körperoberflächentemperaturen, CPTGs, cv-a-CO ₂ D, S_{cvO_2} und Laktat als Prädiktoren des Herzindexes.....	99
4.1.1	Laktat.....	99
4.1.2	Cv-a-CO ₂ D	101
4.1.3	S_{cvO_2}	107
4.1.4	Körperoberflächentemperaturen und CPTGs	108

4.2	Berechnung des HI mit Formeln.....	112
4.3	Ausblick und Limitationen.....	117
5	Zusammenfassung	121
6	Anhang.....	123
6.1	Studienprotokoll.....	123
6.2	Scoring-Systeme.....	124
6.3	CO ₂ -Transport im Blut (Formel).....	129
7	Abbildungsverzeichnis	130
8	Tabellenverzeichnis.....	133
9	Literaturverzeichnis	135
10	Danksagung.....	143

Abkürzungsverzeichnis

AA	Absolute Arrhythmie
AaDO₂	Alveolo-arterielle Sauerstoffpartialdruckdifferenz
AF	Atemfrequenz
APACHE II	Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
ASTM	American Society for Testing and Materials
BGA	Blutgasanalyse
CaCO₂	Arterieller CO ₂ -Gehalt
CvCO₂	Venöser CO ₂ -Gehalt
CPI	Cardiac Power Index
CPTGs	Core-peripheral temperature gradients
CO₂	Kohlenstoffdioxid
cv-a-CO₂D	Zentralvenös-arterielle CO ₂ -Partialdruck-Differenz
DK	Druckkontrolliert(e Beatmung)
dP_{max}	Maximaler Druckanstieg der systolischen Blutdruckkurve
DU	Druckunterstützt(e Beatmung)
ELWI	Extravaskulärer Lungenwasserindex
EVLW	Extravaskuläres Lungenwasser
GCS	Glasgow Coma Scale
GEDI	Globaler Enddiastolischer Volumenindex
GEDV	Globales Enddiastolisches Volumen
GEF	Globale Auswurfraction
Hb	Hämoglobin
Hkt	Hämatokrit
HF	Herzfrequenz
HI	Herzindex
HZV	Herzzeitvolumen
ITBI	Intrathorakaler Blutvolumenindex
ITBV	Intrathorakales Blutvolumen

KK	Körperkern
KO	Körperoberfläche
LiDCO	Lithium Indicator Dilution Calibration System
LVEDA	Linksventrikuläre Enddiastolische Fläche
MAD	Mittlerer arterieller Druck
MODS	Multiorgandysfunktionssyndrom
MOV	Multiorganversagen
MV	Minutenvolumen
MW	Mittelwert
PaCO₂	Arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck
PvCO₂	Venöser Kohlenstoffdioxidpartialdruck
PAD	Pulmonalarterieller Druck
PAK	Pulmonalarterieller Katheter
PaO₂	Arterieller Sauerstoffpartialdruck
PAVR	Pulmonalarterieller vaskulärer Widerstand
PCHZV	Pulskontur-Herzeitvolumen
PCWP	Pulmonalarterieller Verschlussdruck (= Wedge-Druck)
PCO₂	Kohlenstoffdioxidpartialdruck
P_{cv}CO₂	Zentralvenöser Kohlenstoffdioxidpartialdruck
PiCCO	Pulse Contour Continuous Cardiac Output
PEEP	Positiver endexpiratorischer Druck
PP	Pulse Pressure
PPV	Pulsdruck-Variation
PVPI	Pulmonalvaskulärer Permeabilitätsindex
r	Korrelationskoeffizient
RKZ	Rekapillarierungszeit
RR	Blutdruck
RSVT	Test der atmungsinduzierten systolischen Variation
RVEDV	Rechtsventrikuläres enddiastolisches Volumen
SaO₂	Arterielle Sauerstoffsättigung
SAPS II	Simplified Acute Physiology Score II

S_{cv}O₂	Zentralvenöse Sauerstoffsättigung
SD	Standardabweichung
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
SPV	Systolische Druckvariation
SR	Sinusrhythmus
SV	Schlagvolumen
S_vO₂	Gemischtvenöse Sauerstoffsättigung
SVI	Schlagvolumenindex
SVR	Systemischer vaskulärer Widerstand
SVRI	Systemischer vaskulärer Widerstandsindex
SVV	Schlagvolumen-Variation
T	Temperatur
TD	Thermodilution
TV	Tidalvolumen
VCO₂	CO ₂ -Produktion
VSD	Ventrikelseptumdefekt
ZNS	Zentrales Nervensystem
ZVD	Zentraler Venendruck
ZVK	Zentraler Venenkatheter

1 Einleitung

Hämodynamisches Monitoring ist ein zentraler Bestandteil der Intensivmedizin. Es hat in der Diagnostik und Therapie verschiedener Krankheitsbilder eine grundlegende Bedeutung.

Im Laufe der Zeit wurden diverse Methoden zur Kreislaufüberwachung entwickelt, die sich in die klinische Einschätzung, apparative Verfahren und die semiklinische Beurteilung einteilen lassen. Zu den apparativen Verfahren zählen zum Beispiel der Pulmonalarterienkatheter (PAK) und das PiCCO-System (Pulse Contour Continuous Cardiac Output). Ein Beispiel für die semiklinische Einschätzung ist die Messung von Körperoberflächentemperaturen. Auf die einzelnen Verfahren soll weiter unten näher eingegangen werden.

Grundlage der ständigen Weiterentwicklung der Methoden für das hämodynamische Monitoring ist die Suche nach einer objektiven und zugleich mit geringer Invasivität und wenig apparativem Aufwand verbundenen Möglichkeit, den hämodynamischen Zustand intensivpflichtiger Patienten zuverlässig zu beurteilen.

Die vorliegende Studie soll dazu beitragen, ein optimales hämodynamisches Monitoring zu entwickeln.

Im Rahmen des Monitorings spielt die Überwachung des HZV bzw. des HI eine besonders wichtige Rolle. Das Herzzeitvolumen ($HF \times SV$) quantifiziert die Auswurfleistung des Herzens und ist für die Erzeugung des systemischen Blutflusses verantwortlich (REUTER 2005). Beim HI handelt es sich um das auf die Körperoberfläche indizierte HZV. Das HZV ist als zentrale Größe der Kreislaufregulation eine primäre Zielgröße im hämodynamischen Monitoring von Intensivpatienten (HOEFT 2008) und liefert im Schock wichtige Informationen (ANTONELLI 2007). Der Schwerpunkt in der vorliegenden Studie wurde deshalb auf die Vorhersage des HI gelegt.

Durch die Bestimmung des SVRI können im erweiterten hämodynamischen Monitoring relevante zusätzliche Informationen über den Zustand des Patienten gewonnen werden: Als Maß für den systemischen Gefäßwiderstand ist der SVRI ein wichtiger Nachlastparameter, der, wie der HI auch, vor allem bei den unterschiedlichen Schockformen variiert (vgl. Tab.2). Deshalb wurde in der vorgelegten Dissertation auch seine Vorhersage untersucht.

Die klinische Relevanz dieser Studie lässt sich gut am Beispiel des Schocks verdeutlichen, der auf der Intensivstation sehr häufig vorkommt. Er gehört zu denjenigen Krankheitsbildern, bei denen ein effektives und engmaschiges hämodynamisches Monitoring von essentieller

Bedeutung ist: Mithilfe des Monitorings kann eine insuffiziente Organperfusion diagnostiziert und therapiert werden, außerdem hilft es bei der frühzeitigen Erkennung von Schockzuständen und bei der Identifikation der vorliegenden Schockform.

Bevor die spezifische Thematik der vorliegenden Studie erläutert wird, soll auf den Schock und seine verschiedenen Formen eingegangen werden. Anschließend werden die theoretischen Grundlagen des PiCCO-Systems beschrieben, das in der vorliegenden Studie zur Bestimmung hämodynamischer Parameter (insbesondere HI und SVRI) verwendet wurde.

1.1 Schock

1.1.1 Definition/Allgemeines

Unter dem Begriff Schock versteht man einen kritischen, akut lebensbedrohlichen und stets intensivpflichtigen Zustand, in dem das Herz-Kreislauf-System nicht mehr in der Lage ist, eine ausreichende Perfusion der lebenswichtigen Organe zu gewährleisten. Daraus resultiert ein Missverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und -verbrauch. Dieses hat wiederum einen Sauerstoffmangel auf zellulärer Ebene zur Folge, der, hält er längere Zeit an, zu Hypoxie der Zellen und Störung entscheidender biochemischer Abläufe führt. Die Störungen auf der zellulären Ebene können sich auf die systemische Ebene ausweiten.

Die verminderte Durchblutung von Gewebe und Organen wird zunächst durch verschiedene im Körper einsetzende Mechanismen kompensiert: Hier ist insbesondere die Sympathikusaktivierung (Ausschüttung von Katecholaminen) zu nennen, die in einer Erhöhung der Herzfrequenz sowie einer Zentralisierung des Kreislaufs durch Erhöhung des peripheren Widerstandes resultiert (VAN AKEN 2007; HAVERKAMP 2008). Versagen diese Kompensationsmechanismen, treten Symptome von Organdysfunktion/Organversagen auf, das Stadium des kompensierten Schocks geht in den manifesten Schock über. Typische Symptome, die bei allen Schockformen (vgl. Tab. 1) vorkommen können, sind Hypotension, Oligurie, mentale Defizite, kalte und feuchte Haut (als Zeichen der Kreislaufzentralisation) und eine metabolische Azidose (GAIESKI). Die metabolische Azidose resultiert aus einer Anhäufung von Laktat, die zum einen durch die Gewebshypoxie und die darauf folgende

Umschaltung vom aeroben auf den anaeroben Stoffwechsel bedingt ist, und zum anderen auf einer verminderten Laktatclearance über Leber, Nieren und Skelettmuskel und einer mitochondrialen Dysfunktion beruht (GAIESKI; LEVRAUT 1998). Der Laktatspiegel im Blutplasma hat sich als guter Surrogatmarker für eine unzureichende Gewebsdurchblutung im Schock bewährt (ANTONELLI 2007) und eignet sich einigen Autoren zufolge zum Screening von Schockzuständen (GAIESKI). Auch in der vorliegenden Studie wurde bei allen Patienten der Laktatspiegel bestimmt.

Nachdem die Auswirkungen des Sauerstoffmangels zu Beginn noch reversibel sind, werden sie innerhalb kurzer Zeit irreversibel und resultieren in sequentiellm Zelltod, Endorgan-schäden, Multiorganversagen und schlimmstenfalls dem Tod

(BARBER 1996; KRISTENSEN 1994; RODGERS 1995). Der Schock ist insgesamt mit einer sehr hohen Mortalität belastet: Bei Patienten im septischen Schock wird sie auf 35 bis 60% innerhalb des ersten Monats nach Krankheitsbeginn geschätzt (BONE 1992). Beim kardiogenen Schock liegt die Mortalität mit ca. 70-80 % noch höher

(MOSCUCCI 1995; GOLDBERG 1991), während sie beim hypovolämischen variabler ist (GAIESKI; SHOEMAKER 1996). Unbehandelt verläuft der Schock in der Regel letal (HAVERKAMP 2008). Die Prognose ist davon abhängig, wie schnell suffiziente Kreislaufverhältnisse wiederhergestellt werden können und davon, ob die Ursache des Schocks erfolgreich behandelt wird.

Die Schwere des Krankheitsbildes Schock und seine hohe Mortalität machen deutlich, wie wichtig bei den betroffenen Patienten frühzeitige Diagnostik und Therapie mithilfe des hämodynamischen Monitorings sind.

1.1.2 Schockformen

Entsprechend der Ursache für die unzureichende Perfusion von Organen und Gewebe lassen sich drei verschiedene Schockformen abgrenzen, die sich sowohl in ihren hämodynamischen Charakteristika (Tab. 2) als auch in den therapeutischen Konsequenzen unterscheiden.

Dabei können innerhalb dieser drei Kategorien noch weitere Untertypen voneinander abgegrenzt werden, und oft kommt es zu Mischformen (GAIESKI).

In Tab.1 sind die drei Schockformen mit jeweiliger Ätiologie und Klinik dargestellt:

Tabelle 1: Klassifikation des Schocks (VAN AKEN 2007; GAIESKI; NEVIERE)

Schockform	Ätiologie	Klinik (mögliche Symptome, die auf Form des Schocks hinweisen)
1. Volumenmangelschock (hypovolämisch)	Schock durch Hämorrhagie oder Dehydratation	erniedrigter Turgor, trockene (Schleim-)Häute, Anämie, J/ZVD niedrig,...
2. Kardiogener Schock	Schock durch myokardiales Pumpversagen	Dyspnoe, AP-Beschwerden, Palpitationen, J/ZVD hoch,...
3. Distributiver Schock	Pathomechanismus: Fehlverteilung des Blutvolumens durch Versagen der Vasomotorik (Vasodilatation)	
a) septisch	Schock durch eine infektionsvermittelte generalisierte Entzündungsreaktion	Fieber oder Hypothermie, Tachypnoe, Leukozytose oder Leukopenie, Frühphase: warme, trockene, rosige Haut
b) anaphylaktisch	Schock durch eine allergische Reaktion	Juckreiz, Urtikaria, Flush; Übelkeit/Erbrechen, Diarrhö; Dysphagie, Dyspnoe; kardiale Symptome, ...
c) neurogen	Schock durch eine Sympathikusblockade	klinische Hinweise auf Läsion von ZNS oder Rückenmark

Der hypovolämische Schock ist Folge eines Verlustes intravasalen Volumens mit konsekutiver Verminderung der Vorlast und dadurch ebenfalls vermindertem Herzzeitvolumen. Ursächlich für den Volumenverlust können Blutungen oder anderweitige Flüssigkeitsverluste, zum Beispiel durch Diarrhö, Erbrechen oder Flüssigkeitsverluste in den sog. „Dritten Raum“ (zum Beispiel Aszites in der Peritonealhöhle bei Leberzirrhose) sein. Dem kardiogenen Schock hingegen liegt ein kardiales Pumpversagen zugrunde, welches durch Affektionen des Herzmuskels selbst (Myokardinfarkt, Kardiomyopathien, Myokarditis u.a.), Herzrhythmusstörungen, mechanische Ursachen (Klappendefekte, Ventrikelseptumdefekt, Ventrikelruptur, u.a.) oder durch extrakardiale Gründe (Lungenembolie, Spannungspneumothorax, Perikardtamponade, u.a.) bedingt sein kann. Für den distributiven Schock, der durch eine extreme Herabsetzung des peripheren systemischen Gefäßwiderstands (SVR)

und folglich eine Vasodilatation gekennzeichnet ist, gibt es viele verschiedene Ursachen, darunter den septischen, den anaphylaktischen und den neurogenen Schock (vgl. Tab.1). Physiologisch hängt die Aufrechterhaltung einer zur Versorgung von Organen und Geweben adäquaten Makro- und Mikrozirkulation vom Herzzeitvolumen (HZV) und dem peripheren Gefäßwiderstand (SVR) ab. Die allen Schockformen gemeinsame insuffiziente Perfusion kommt dadurch zustande, dass im Schock stets einer dieser zwei Parameter oder auch beide erniedrigt sind. Bei einer unverhältnismäßig starken Erniedrigung von HZV oder SVR kommt es zu einer kompensatorischen Erhöhung des jeweils anderen Parameters (vgl. Tab.2):

Tabelle 2: Hämodynamische Profile der verschiedenen Schockformen (HOEFT 2008)

Physiologische Variable		Vorlast	Kontraktilität	Nachlast	Gewebe-perfusion
Klinischer Surrogatmarker		PCWP	HZV	SVR	S _v O ₂
Schockform	Hypovolämisch	↓	↓	↑	↓
	kardiogen	↑	↓	↑	↓
	distributiv	↓ oder ↔	↑	↓	↑

Die wechselseitige Abhängigkeit zwischen HI und SVRI wird durch folgende Formel zur Berechnung des SVR deutlich: **$SVR = (MAP - ZVD) / HZV \times 80$** .

Auch in der vorliegenden Studie wurden HZV und SVR ermittelt, weil der Schock bei Intensivpatienten, die das Kollektiv der Studie bildeten, sehr häufig ist. Die Ermittlung des HI, dem auf die Körperoberfläche bezogenen Herzzeitvolumen (HZV/KO in l/min/m²), war dabei von besonderer Bedeutung. Hierzu wurde das PiCCO-System verwendet, das, basierend auf den Verfahren der Pulskonturanalyse und der transkardiopulmonalen Thermodilution, den HI, den SVR und daneben noch viele weitere hämodynamische Parameter (vgl.Tab.3) liefert.

1.2 Monitoring mit dem PiCCO-System- theoretische Grundlagen

Da die PiCCO-Messungen einen wesentlichen Bestandteil dieser Studie darstellen, wird im Folgenden auf die theoretischen Grundlagen des PiCCO-Systems eingegangen.

1.2.1 Indikatordilutionsverfahren

Indikatordilutionsverfahren beruhen auf folgendem Prinzip: Eine definierte Menge eines Indikators wird intravaskulär appliziert und vom Blutstrom verdünnt. Anschließend wird weiter stromabwärts der Konzentrationsverlauf über die Zeit gemessen und man erhält eine charakteristische Verdünnungskurve/Konzentrationszeitkurve (Abb.1):

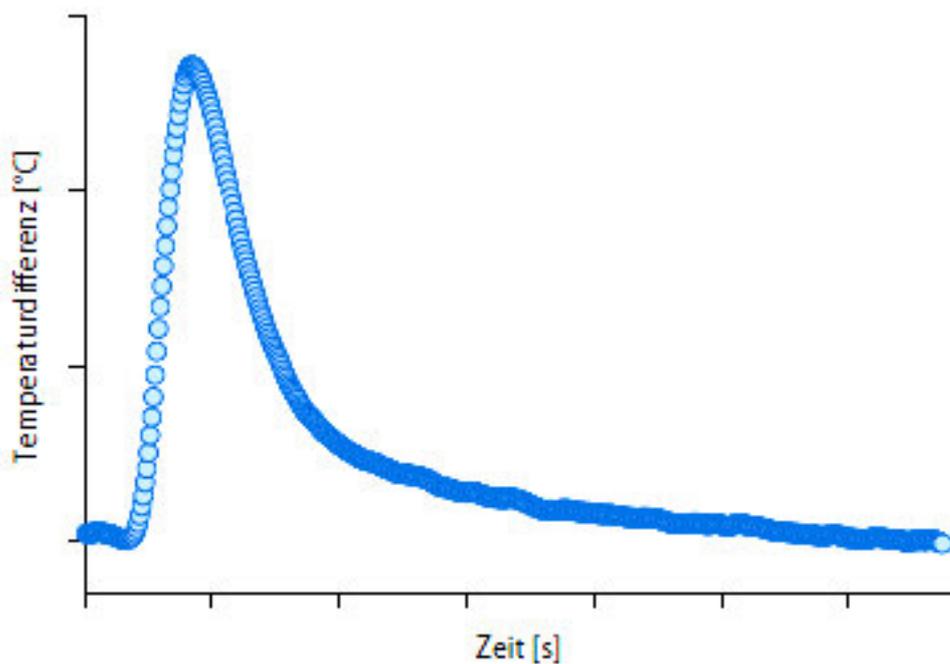


Abbildung 1: Typische „linksschiefe“ Glockenform der Verdünnungskurve bei einer Thermodilutionsmessung (HOEFT 2008)

1.2.2 Thermodilution

Die Thermodilution zählt zu den Indikator-dilutionsverfahren und ist als solche eine Methode, mit deren Hilfe der Blutfluss und somit auch das für diese Studie besonders relevante Herzzeitvolumen bestimmt werden können. Daneben liefert sie, unter anderem, Werte für verschiedene Blutvolumina und das extravaskuläre Lungenwasser.

In Tab. 3 sind die mittels Thermodilution bestimmbaren Parameter aufgelistet:

Tabelle 3: Parameter aus der transkardiopulmonalen Thermodilution (Pulsion Medical Systems AG 2009)

Parameter	Absolute Parameter		Indizierte Parameter	
	Abk.	Einheit	Abk.	Einheit
Herzzeitvolumen, transkardiopulmonal	HZV	l/min	HI	l/min/m ²
Globales Enddiastolisches Volumen	GEDV	ml	GEDI	ml/m ²
Extravaskuläres Lungenwasser	EVLW	ml	ELWI	ml/kg
Globale Auswurfraction	GEF	%		
Pulmonalvaskulärer Permeabilitätsindex	PVPI	-		
Kardialer Funktionsindex	CFI	1/min		
Intrathorakales Blutvolumen	ITBV	ml	ITBI	ml/m ²

Bei der Thermodilution wird der Indikator „Kälte“ verwendet. Der eiskalte NaCl-Lösungsbolus wird in den ZVK injiziert und passiert das kardiopulmonale System, wobei er vom Blutstrom verdünnt wird. Weiter distal, im arteriellen System, wird dann der Konzentrationsverlauf, d.h. in diesem Fall der Temperaturverlauf über die Zeit, registriert (vgl. Abb. 1). Dies geschieht mithilfe eines arteriellen Thermodilutionskatheters, der meist in der Arteria femoralis liegt, und mit dem nicht nur Druck-, sondern dank eines Thermistors

(als Temperatursensor verwendeter elektrischer Widerstand) in der Arteria iliaca auch intravasale Temperaturmessungen durchgeführt werden können.

Da die Verdünnungsgeschwindigkeit des Indikators umso höher ist, je größer der Blutfluss und somit auch das Herzzeitvolumen ist, kann aus der Form der Verdünnungskurve auf die beiden letzteren Parameter rückgeschlossen werden. Dabei wird die Fläche unter der Thermodilutionskurve betrachtet, die sich indirekt proportional zum Herzzeitvolumen verhält. Daraus folgt, dass diese Fläche umso größer ist, je geringer das Herzzeitvolumen und umgekehrt. Für die Berechnung des Herzzeitvolumens aus der Fläche unter der Thermodilutionskurve wird das Stewart-Hamilton Verfahren angewendet (REUTER 2005).

Da jede Thermodilutionsmessung eine Indikatorinjektion erfordert, ermöglicht diese Methode zwar eine punktuelle, nicht aber eine kontinuierliche Messung des Herzzeitvolumens. Um letztere zu erreichen, wird im PiCCO-System die transkardiopulmonalen Thermodilution mit der arteriellen Pulskonturanalyse kombiniert.

1.2.3 Arterielle Pulskonturanalyse

Die arterielle Pulskonturanalyse basiert auf einer von dem deutschen Physiologen Otto Frank entwickelten Theorie: Frank stellte 1899 erste Überlegungen zum Zusammenhang zwischen Pulsdruckkurve und arteriellem Blutfluss an und beschrieb das sogenannte Windkesselmodell (FRANK 1899). Diesem Modell zufolge wird in der Systole etwa die Hälfte des Schlagvolumens, dank der auf elastischen Fasern beruhenden Dehnbarkeit der Gefäßwände, vorübergehend in der Aorta und den großen Arterien gespeichert. In der Diastole wird das Blut dann durch Kontraktion der elastischen Fasern weitertransportiert. Die vom Herzen erzeugte Strömung ist primär diskontinuierlich. Aufgrund der Windkesselfunktion von Aorta und proximalen Arterien wird sie in einen kontinuierlicheren Blutfluss umgewandelt und es kommt zu einer Dämpfung der vom Herzen erzeugten Druck- und Strömungspulse (RETTIG 2008). Auf der Basis der Windkesseltheorie stellte sich heraus, dass das Herzzeitvolumen mithilfe eines Flächenanteils unter der Aortendruckkurve während der Auswurfphase ermittelt werden kann (vgl. Abb.2):

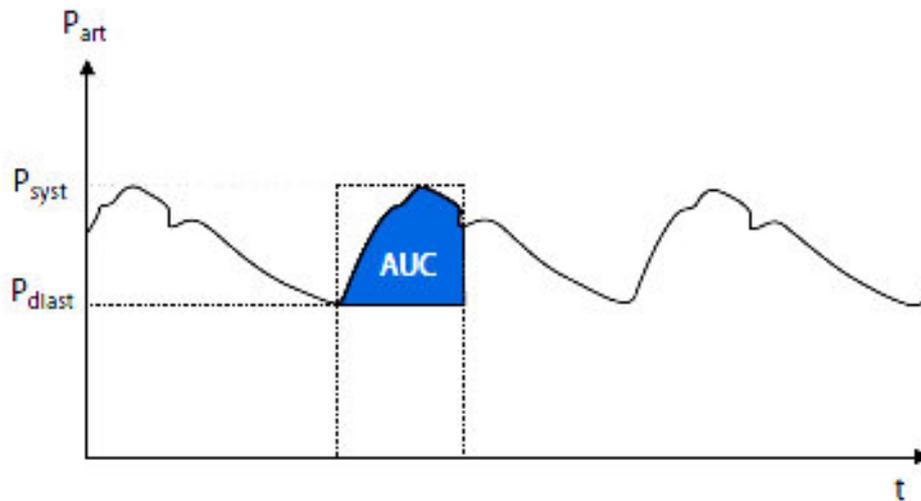


Abbildung 2: Bei der Pulsconturanalyse wird die Fläche unter der Druckkurve («area under the curve», AUC) zur Berechnung des Herzzeitvolumens herangezogen. Betrachtet wird derjenige Teil der Fläche, der dem Zeitraum der Öffnung der Aortenklappe entspricht und oberhalb des diastolischen Druckes liegt. P Druck; t Zeit (HOEFT 2008)

Durch die arterielle Pulsconturanalyse wird jedes einzelne Schlagvolumen kontinuierlich erfasst.

Im Laufe der Zeit wurde das Modell der arteriellen Pulsconturanalyse mehrfach modifiziert (WARNER 1953; WESSELING 1983; WESSELING 1993) und im weiteren Verlauf wurden zusätzliche Parameter einbezogen, Störfaktoren ausgeglichen und Korrekturfaktoren eingesetzt, bis man zum aktuellen Verfahren gelangte.

So kann mit der arteriellen Pulsconturanalyse heute eine kontinuierliche Darstellung von Herzzeitvolumen (Pulscontur-Herzzeitvolumen = PCHZV), Volumenreagibilität (PPV und SVV) und weiteren Parametern (s. Tab. 4) erreicht werden (vgl. auch HAVERKAMP 2008).

Mit den Größen SVV und PPV ermöglicht die Pulsconturanalyse die Erfassung dynamischer Parameter.

Tabelle 4: Parameter aus der arteriellen Pulsconturanalyse (PULSION MEDICAL SYSTEMS AG 2009)

	Absolute Parameter		Indizierte Parameter	
Parameter	Abk.	Einheit	Abk.	Einheit
Pulscontur-Herzeitvolumen	PCHZV	l/min	PCHI	l/min/m ²
Schlagvolumen	SV	ml	SVI	ml/m ²
Systemisch vaskulärer Widerstand	SVR	dyn × s × cm ⁻⁵	SVRI	dyn × s × cm ⁻⁵ × m ²
Schlagvolumen-Variation	SVV	%		
Pulsdruck-Variation	PPV	%		
Linksventrikuläre Kontraktilität	dP _{max}	mmHg/s		
Cardiac Power Output	CPO	W	CPI	W/m ²
Herzfrequenz	HR	min ⁻¹		
Mittlerer arterieller Blutdruck	MAD	mmHg		
Systolischer arterieller Blutdruck	ADsys	mmHg		
Diastolischer arterieller Blutdruck	ADdia	mmHg		

Da die Elastizität der Aorta und der proximalen Arterien altersabhängig und interindividuell stark variiert, wird die arterielle Pulsconturanalyse im PiCCO-System mithilfe der Thermodilution kalibriert (2-3 Kalibrierungen pro Tag sind in der Regel ausreichend, um zuverlässige Pulsconturwerte sicherzustellen (HOEFT 2008)). Die Thermodilution dient hier als Referenzmethode.

Bei der arteriellen Pulsconturanalyse wird das Herzzeitvolumen indirekt aus der arteriellen Druckpulsation bestimmt. Dank bestimmter Korrekturfaktoren können heute anstatt der Aortendruckkurve auch die Druckkurven peripherer Arterien, beim PiCCO-System ist dies meist die Arteria femoralis, zur Ermittlung des Herzzeitvolumens verwendet werden.

1.2.4 PiCCO

Für das PiCCO-System lässt sich zusammenfassend festhalten, dass es transkardiopulmonale Thermodilution und arterielle Pulsconturanalyse aus folgenden Gründen verbindet: Zum einen können die hämodynamischen Parameter mit der transkardiopulmonalen Thermodilution allein nur punktuell erfasst werden, durch Kombination mit der Pulsconturanalyse wird eine kontinuierliche Messung möglich. Außerdem ist die transkardiopulmonale Thermodilution zur Kalibrierung der Pulsconturanalyse notwendig. Und schließlich liefern beide Verfahren unterschiedliche Parameter, sodass durch ihre Kombination ein breiteres Spektrum hämodynamischer Größen erfassbar wird als durch eines der Verfahren allein.

In Tab. 5 sind die mithilfe der PiCCO-Methode erfassbaren Parameter in ihrer Gesamtheit aufgeführt:

Tabelle 5: Gesamtheit der mit der PiCCO-Methode erfassbaren hämodynamischen Parameter (PULSION MEDICAL SYSTEMS AG 2009)

	Parameter	Normalbereich	Einheit
Fluss	HI/PCHI	3,0-5,0	l/min/m ²
	SVI	40-60	ml/m ²
Vorlastvolumen	GEDI	680-800	ml/m ²
	ITBI	850-1000	ml/m ²
	SVV	<10	%
	PPV	<10	%
Nachlast	SVRI	1700-2400	dyn × sec × cm ⁻⁵ × m ²
Kontraktilität	GEF	25-35	%
	CFI	4,5-6,5	1/min
	dP _{max}	-	mmHg/s
Organfunktion	ELWI	3,0-7,0	ml/kg
	PVPI	1,0-3,0	-
	CPI	0,5-0,7	W/m ²
	PDR	18-25	%/min
	R15	0-10	%
Oxygenierung	S _{cv} O ₂	70-80	%
	DO ₂ l	400-650	ml/min/m ²
	VO ₂ l	125-175	ml/min/m ²
	SpO ₂	90-100	%

1.3 Methodenspektrum im hämodynamischen Monitoring

Wie bereits erwähnt, besitzt das hämodynamische Monitoring in der Intensivmedizin einen hohen Stellenwert. Ein optimales Monitoring sollte die in Tab. 6 aufgeführten Mindestanforderungen erfüllen:

Tabelle 6: Mindestanforderungen an ein adäquates hämodynamisches Monitoring (HUBER 2008)

Zu erfassende physiologische Kenngröße	Surrogatmarker
Vorlast / „Volumenreagibilität“	ZVD PCWP GEDV ITBV LVEDA SPV SVV PPV RSVT
Kontraktilität	SV HZV dP _{max}
Herzfrequenz	Puls/min
Nachlast	SVR MAD
Nützliche Zusatzinformationen	
Zu erfassende physiologische Kenngröße	Surrogatmarker
Pulmonale Hämodynamik	PAP PAVR EVLW RVEDV PVPI

Da das Herz funktionell eng mit der Lunge zusammenhängt, ist die zusätzliche Erfassung von Parametern der pulmonalen Hämodynamik erstrebenswert (HUBER 2008) (vgl. Tab. 6).

Nachdem oben die apparative PiCCO-Methode dargestellt wurde, soll im Folgenden das gesamte heute verfügbare Methodenspektrum im hämodynamischen Monitoring, bestehend aus klinischer Einschätzung, apparativen Verfahren und semiklinischer Beurteilung (zum Beispiel mit Parametern der Mikrozirkulation und Körperoberflächentemperaturen) beschrieben werden:

Zur klinischen Einschätzung zählen die Messung von Herzfrequenz, Blutdruck/MAD (nicht-invasiv), Temperatur, Atemfrequenz, Rekapillarierungszeit sowie die Beurteilung von Hautkolorit, Hautturgor und gegebenenfalls vorhandenen Ödemen. Die genannten klinischen Untersuchungsmethoden haben den Vorteil, dass sie leicht, schnell erfassbar, beliebig oft wiederholbar, kostengünstig, nicht invasiv und somit risikoarm für den Patienten sind. Hinzu kommt, dass sie auch außerhalb des Krankenhauses, beispielsweise bei Notarzteinsätzen, angewendet werden können.

Auf der anderen Seite hat die klinische Einschätzung den Nachteil der Subjektivität, es lässt sich eine Interobserver-Variabilität feststellen (HUBER 2008).

In Tab. 7 sind wichtige Vor- und Nachteile der klinischen Einschätzung aufgelistet:

Tabelle 7: Vor- und Nachteile der klinischen Untersuchung für die Risikostratifizierung (SEVRANSKY 2009)

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

Die Datenlage zur klinischen Einschätzung der Hämodynamik ist recht spärlich und ein Großteil der vorhandenen Studien ist relativ alt. Es existieren nur wenige Studien zu diesem Thema: Connors et al. führten 1986/87 eine Studie zur klinischen Vorhersage des Kreislaufstatus durch und kamen zu dem Schluss, dass die klinische Einschätzung hämodynamischer Parameter (darunter auch des Herzindex) oft ungenau ist (CONNORS 1990). Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Eisenberg et al. (EISENBERG 1984), die 1982/83 eine klinische Einschätzung kritisch kranker Patienten mit einer anschließend durchgeführten apparativen Beurteilung mittels Pulmonalkatheter verglichen. In ihrer Studie wurden Herzindex und SVR lediglich in circa 50% der Fälle durch die klinische Einschätzung richtig vorhergesagt, es lag folglich eine schlechte Korrelation zwischen der klinischen und der apparativen Untersuchung mittels PAK vor. Eine weitere Studie von Connors et al. ergab, dass die hämodynamischen Variablen inklusive Herzindex nur in ca. 40% der Fälle richtig vorhergesagt werden konnten (CONNORS 1983).

Auf der anderen Seite konnten jedoch in einer neueren Studie von Lima et al. (LIMA 2009) mithilfe klinischer Untersuchung der peripheren Durchblutung (Temperaturmessungen, Rekapillarierungszeit, Pulsoxymetrie u.a.) hämodynamisch stabile Patienten von solchen mit schwerwiegenderer Organdysfunktion unterschieden werden.

Zur Aussagekraft von Körper(oberflächen)temperaturen in Bezug auf den hämodynamischen Zustand gibt es einige, ebenfalls zum Teil recht alte, Publikationen. So ergab sich in einer Studie von Joly und Weil im Jahre 1969 mit $r = 0,71$ eine signifikante Korrelation zwischen dem mit Indikator-dilutionsmethode gemessenen HZV und der mit einem Temperatursensor gemessenen Temperatur der Großzehe (JOLY 1969).

Neben diesen klinischen Methoden stehen eine Reihe apparativer Möglichkeiten zur Verfügung, um den hämodynamischen Status kritisch kranker Patienten einzuschätzen: Zu den klassischen Methoden zählt zum Beispiel die Messung des zentralen Venendrucks (ZVD) zur Einschätzung der Vorlast. Des Weiteren ist in diesem Zusammenhang die Echokardiographie (Doppler) von Bedeutung, als eine apparative, nicht invasive Methode, mit der eine umfassende Beurteilung der hämodynamischen Parameter möglich ist. Obwohl die Echokardiographie stark vom Untersucher abhängig ist und einen hohen personellen Aufwand erfordert, spielt sie heute in der schnellen, punktuellen Beurteilung der Hämodynamik noch eine wesentliche Rolle (HUBER 2008).

Im Jahre 1971 wurde von Swan, Ganz und Kollegen mit dem Pulmonalkatheter eine invasive apparative Methode eingeführt (SWAN 1970), mit der durch Erfassung hämodynamischer Parameter wie HZV, pulmonalarteriellen Druck, pulmonalarteriellen Verschlussdruck (= PCWP) und ZVD die Erstellung eines hämodynamischen Profils möglich wurde. Auch beim Monitoring mit dem PAK wird auf das Prinzip der Thermodilution zurückgegriffen. Der PAK wird vorzugsweise über die V. jugularis interna in Seldingertechnik vorgeschoben. Ein kurz hinter der Katheterspitze sitzender Ballon wird aufgeblasen und mit dem Blutstrom über die Vena cava, den rechten Vorhof und den rechten Ventrikel bis in die Arteria pulmonalis eingeschwenkt (STRIEBEL 2009).

Der PAK ist jedoch mit Komplikationen behaftet (HADIAN 2006). Deshalb wurden in der folgenden Zeit weitere, weniger invasive Verfahren entwickelt, bei denen kein PAK notwendig ist, sondern lediglich ein ZVK und eine arterielle Verweilkanüle benötigt werden, mit denen ein Großteil der Intensivpatienten ohnehin ausgestattet ist. Zu diesen Verfahren zählen das PiCCO-, das LiDCO- und das FloTrac-/Vigileo-System, bei denen die Pulskonturanalyse (vgl. 1.2.3.) zum Einsatz kommt. Mit diesen Verfahren ist eine kontinuierliche Messung hämodynamischer Parameter und die Erfassung dynamischer Größen möglich.

Das PiCCO-System ist eine relativ neue, minimalinvasive Methode, die 1995 erstmals als Prototyp von der Firma Pulsion Medical Systems (München) vorgestellt wurde (Markteinführung in Europa 1997) (PULSION MEDICAL SYSTEMS AG) und heute weltweit auf Intensivstationen zum Einsatz kommt. Die PiCCO-Methode stellt derzeit nach der Echokardiographie das umfassendste Monitoringverfahren dar und ist bis jetzt das einzige Verfahren, das die Vorlast mithilfe von Variabilitäts- und Volumenparametern einschätzen kann (HUBER 2008).

Obwohl PiCCO, LiDCO und FloTrac bereits deutlich weniger invasiv sind als die Verwendung eines PAK, haben all diese apparativen Verfahren den Nachteil, dass sie nur mithilfe zentralvenöser und/oder arterieller Katheter und den damit verbundenen Risiken, zum Beispiel katheterassozierten Infektionen (EGGIMANN 2004), möglich sind. Aufgrund ihres apparativen Charakters sind ihre Einsatzmöglichkeiten zudem auf die Klinik begrenzt. Auch die Tatsache, dass der mit dem System arbeitende Arzt zunächst in die Messabläufe eingeführt werden muss, stellt einen Nachteil gegenüber der klinischen Einschätzung dar, die leichter zu erlernen ist. Außerdem erfordert die Installation des Systems vor der Nutzung wertvolle Zeit, die bis zur Einschätzung des hämodynamischen Status verloren geht. Und

nicht zuletzt sind die genannten Verfahren mit deutlich höheren Kosten verbunden als die klinischen Methoden.

Andererseits haben die invasiven, apparativen Verfahren (PAK, PiCCO etc.) den großen Vorteil der Objektivität der gemessenen Parameter, die im Gegensatz zu der ausgeprägten Inter-Observer-Variabilität in der klinischen Beurteilung steht.

Um das hämodynamische Monitoring zu optimieren, sucht man nun nach Surrogatmarkern, die weniger invasiv als die katheterbasierten Verfahren und objektiver als die rein klinische Einschätzung des hämodynamischen Zustandes des Patienten sind. Als Surrogatmarker für Herzindex und die globale Gewebperfusion werden beispielsweise die halbklinischen, semiinvasiven Parameter $S_{cv}O_2$ (RIVERS 2001), $cv-a-CO_2D$ (CUSCHIERI 2005), Laktat (JANSEN 2010), sowie Körperoberflächentemperaturen und die Differenz zwischen Körperoberflächen- und Körperkerntemperatur (SCHEY 2010) in Studien diskutiert und auf ihre Vorhersagekraft bezüglich hämodynamischer Kenngrößen untersucht. Der Vorteil der Parameter $S_{cv}O_2$, $cv-a-CO_2D$ und Laktat besteht darin, dass sie relativ leicht, schnell und (zumindest bei ohnehin mit arteriellem und zentralvenösem Katheter ausgestatteten Intensivpatienten) ohne großen zusätzlichen Aufwand zu erheben sind. Die Messung von Körperoberflächentemperaturen mittels eines Infrared Non-Contact Thermometers hat zusätzlich noch den Vorteil, gänzlich unabhängig von dem Vorhandensein invasiver Katheter zu sein. Außerdem ist die Methode sehr hygienisch, da der Patient zur Messung nicht berührt werden muss. Auch der Stellenwert der zentralvenös-arteriellen CO_2 -Partialdruck-Differenz ($cv-a-CO_2D$) in der Vorhersage des hämodynamischen Status wurde in der vorliegenden Studie genauer untersucht, nachdem mehrere Studien vielversprechende Ergebnisse für diesen Parameter geliefert hatten: Diese ergaben eine inverse Korrelation zwischen dem Herzindex und der $cv-a-CO_2D$ im Schock (DURKIN 1993; BRANDI 1995; ZHANG 1993; BAKKER 1992; CUSCHIERI 2005). Erklärt wird dieser Zusammenhang damit, dass bei vermindertem HI die Transitzeit des Blutes verlängert wird und das Blut in den Kapillaren mehr mit CO_2 angereichert wird. Es kommt zu einer venösen Hyperkapnie, die (bei adäquater pulmonaler Funktion und CO_2 -Abgabe) in dem erhöhten CO_2 -Gradienten zwischen venösem und arteriellem Blut resultiert (LAMIA 2006). Es wurden Hinweise darauf gefunden, dass die $cv-a-CO_2D$ ein Indikator dafür ist, ob der venöse Blutfluss für den Abtransport des peripher produzierten CO_2 ausreicht (VALLET 2000). Die Ergebnisse mehrerer Studien sprechen dafür, dass die $cv-a-CO_2D$ beim septischen Schock im Rahmen der Early Goal Directed Therapy (RIVERS 2001) neben der

$S_{cv}O_2$ ein nützlicher ergänzender Parameter in der Therapiesteuerung sein könnte (VALLÉE 2008; FURQAN 2009; FUTIER 2010).

Für alle diese halbklinischen Methoden spricht (neben der – verglichen mit der klinischen Beurteilung – höheren Objektivität) ihre Preisgünstigkeit im Vergleich zu PAK und PiCCO, sowie die schnelle, einfache, beliebig frühe und bedenkenlos wiederholbare Durchführbarkeit. Außerdem entfällt die mechanische und räumliche Behinderung für das Personal am Bettplatz und für den Patienten selbst, und hinzu kommt, dass diese Methoden nicht an ein klinisches Setting gebunden sind und somit auch außerhalb des Krankenhauses, beispielsweise im Rahmen von Notarzteinsätzen, eingesetzt werden können.

1.4 Fragestellung

Das hämodynamische Monitoring ist ein unverzichtbarer Eckpfeiler der Intensivmedizin. Insbesondere die Überwachung des Herzindex (HI) ist von essentieller diagnostischer und therapeutischer Relevanz. Er ist (neben weiteren Kreislaufparametern, vgl. Tab. 6) ein wichtiger Indikator für die Perfusion von Gewebe und Organen und lässt auf die systemische Sauerstoffversorgung schließen. Auch der systemische vaskuläre Widerstandsindex (SVRI), der Rückschlüsse auf die Nachlast zulässt, spielt eine wichtige Rolle im hämodynamischen Monitoring.

Die apparativen Standardtechniken zur Bestimmung von HI, SVRI (und anderen Kreislaufparametern) basieren allerdings auf der Indikator-dilutionsmethode und/oder der Puls-konturanalyse (z.B. PAK und PiCCO) und erfordern zentralvenöse und/oder arterielle Katheter. Eine objektive nicht-invasive Alternative zu den invasiven apparativen Verfahren hätte viele Vorteile: eine Risikoreduktion für den Patienten, Einsatzmöglichkeiten außerhalb der Klinik (z.B. bei Notarzteinsätzen), Kostengünstigkeit sowie eine einfache und schnelle Durchführung. Als Surrogatmarker für den Herzindex stehen vor allem Körperoberflächen-temperaturen, ihre Differenzen zur Kerntemperatur (CPTGs) und verschiedene Parameter der Mikrozirkulation ($S_{cv}O_2$, cv-a- CO_2D , Laktat) zur Diskussion und wurden bereits in Studien untersucht (SCHEY 2010; RIVERS 2001; CUSCHIERI 2005; JANSEN 2010).

In Abb. 3 sind die relevantesten hämodynamischen Kenngrößen von Mikro- und Makrozirkulation dargestellt:

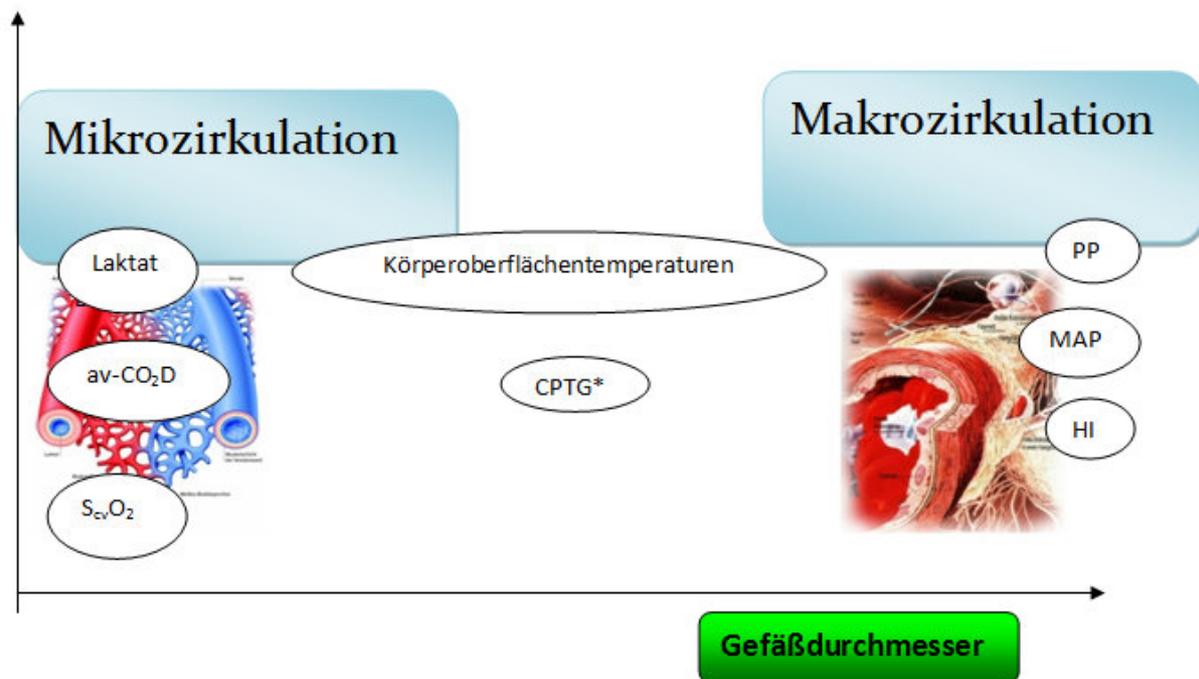


Abbildung 3: Hämodynamische Kenngrößen der Mikro- und Makrozirkulation (JAMEDA.DE; ZEITANALYSEN.DE)

*CPTG= core-peripheral temperature gradient

Insgesamt liegen bisher jedoch vergleichsweise wenige Publikationen zum nichtinvasiven hämodynamischen Monitoring vor, und die meisten existierenden Studien sind relativ alt (IBSEN 1967; JOLY 1969).

Die optimale Methode zur nicht-invasiven Abschätzung des Herzindexes konnte bisher nicht gefunden werden, und die invasiven apparativen Verfahren (PiCCO, PAK) sind auf der Intensivstation derzeit noch unersetzbar. Dies zeigt die Notwendigkeit weiterer Studien zu nichtinvasiven Möglichkeiten des hämodynamischen Monitorings. An dieser Stelle ist die vorliegende prospektive klinische Studie einzuordnen.

Folgende Fragen wurden in der vorliegenden Dissertation untersucht:

- **Wie gut korrelieren Körperoberflächentemperaturen/CPTGs, $S_{cv}O_2$, $cv-a-CO_2D$ und Laktat mit dem Herzindex (Messung mittels PiCCO-System)?**
- **Lässt sich mit Körperoberflächentemperaturen/CPTGs, $S_{cv}O_2$, $cv-a-CO_2D$ und Laktat ein Herzindex unter $2,5l/min/m^2$ vorhersagen?**
- **Wie gut korrelieren Körperoberflächentemperaturen/CPTGs, $S_{cv}O_2$, $cv-a-CO_2D$ und Laktat mit dem SVRI (Messung mittels PiCCO-System)?**
- **Lässt sich mit Körperoberflächentemperaturen/CPTGs, $S_{cv}O_2$, $cv-a-CO_2D$ und Laktat ein SVRI über $2400 \text{ dyn}\times\text{s}\times\text{cm}^{-5}\times\text{m}^2$ vorhersagen?**
- **Lässt sich eine Formel entwickeln, mit der sich der Herzindex aus nicht-invasiven Parametern in guter Näherung an den wahren Herzindex (PiCCO-HI als Referenzwert) berechnen lässt?**

2 Patienten, Material und Methoden

2.1 Studienart

Um die Vorhersagekraft von Körperoberflächentemperaturen und den anderen Parametern in Bezug auf den Herzindex zu ermitteln, wurde die vorliegende prospektive klinische Studie durchgeführt.

Die Datenerhebung erstreckte sich über den Zeitraum von Februar 2010 bis Februar 2011 und fand auf der insgesamt 8 Betten umfassenden gastroenterologischen Intensivstation (2/11) der II. Medizinischen Klinik des Klinikums Rechts der Isar der Technischen Universität München statt.

2.2 Population

Das Patientenkollektiv umfasste 66 Patienten, wobei pro Patient zwei Messungen durchgeführt wurden, sodass sich 132 Datasets mit jeweils 74 Parametern pro Dataset ergaben.

Die Patienten waren intensivpflichtig und größtenteils multimorbide.

In die Studie wurden nur Patienten aufgenommen, die folgende Einschlusskriterien erfüllten: Sie mussten mit dem standardmäßigen intensivmedizinischen Monitoring (Vitaldatenmonitor) sowie mit einem PiCCO-System ausgestattet sein, wobei die medizinische Indikation hierfür bei allen Patienten strikt unabhängig von der Studie gegeben sein musste. Eine weitere Voraussetzung war, dass bei den Patienten zum Zeitpunkt der ersten Messung seit der Neuaufnahme auf die Intensivstation nicht mehr als 24 Stunden vergangen sein durften (vgl. Abb. 8). Des Weiteren wurden bevorzugt kreislaufinstabile Patienten in die Studie eingeschlossen.

Von der Studie ausgeschlossen wurden alle Patienten, die nicht mit einem PiCCO-System hämodynamisch überwacht wurden, sowie Patienten, bei denen seit der Neuaufnahme auf die Intensivstation bereits mehr als 24 Stunden verstrichen waren. Auch Patienten, die (zum Zeitpunkt der ersten Messung) aufgrund von Hypothermie eine Heizdecke benötigten, wurden wegen der Beeinflussung der Körper(oberflächen)temperatur(en) durch die Decke von der Studie ausgeschlossen.

Von allen im Messzeitraum (2.2010 bis 2.2011) auf die Intensivstation aufgenommenen Patienten erfüllte der Großteil die Einschlusskriterien und konnte in die Studie eingeschlossen werden.

2.3 Studienablauf

2.3.1 Gerätschaften

2.3.1.1 Verwendete Thermometer

Die Körperoberflächentemperaturen wurden mithilfe eines Infrared Non-Contact Thermometers (Thermofocus; Tecnimed, Modell 01500; Abb.4) an verschiedenen Messpunkten (Abb. 9) erhoben. Des Weiteren wurde die von der PiCCO-Apparatur ermittelte Temperatur (T_{PiCCO}) abgelesen und als Goldstandard für die Körperkerntemperatur verwendet (insbesondere für die Bestimmung der CPTGs und im APACHE II-Score), sowie die Ohrtemperatur mit einem Ohrthermometer (Braun ThermoScan® PRO 4000; Welch Allyn®; Abb. 5) gemessen.

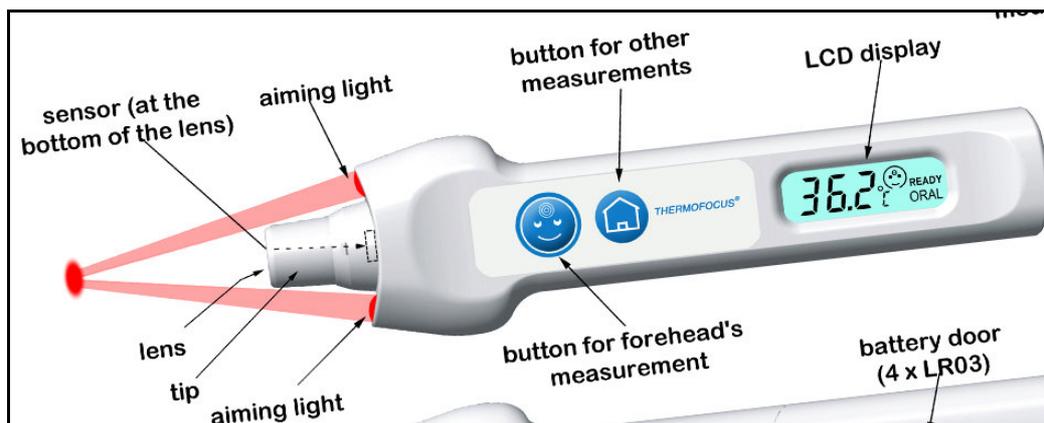


Abbildung 4: Infrared Non-Contact Thermometer (Thermofocus®; Tecnimed, Modell 01500) (CONCEPTMART.COM)



Abbildung 5: Ohrthermometer (Braun ThermoScan® PRO 4000; Welch Allyn®) (WELCH ALLYN GMBH & CO. KG)

2.3.1.2 PiCCO-System - Funktionsweise und Aufbau (PULSION MEDICAL SYSTEMS AG 2009, 2008)

Für die PiCCO-Messungen wurde in dieser Studie entweder das Modell PiCCO₂ oder das Modell PiCCO_{plus} (älteres Modell, wird im CE-Raum seit 1.10.2009 nicht mehr vertrieben) von Pulsion Medical Systems München verwendet, je nachdem, welches Gerät am Bettplatz angeschlossen war.

Zu den Indikationen des hämodynamischen Monitorings durch das PiCCO-System zählen alle Formen des Schocks oder ein drohender Schock, schwere respiratorische Insuffizienz (ARDS), schwere kardiale Insuffizienz/pulmonale Hypertonie, schwere Polytraumata/Verbrennungen, größere chirurgische Eingriffe und Transplantationen (HAVERKAMP 2008).

Es eignet sich sowohl für die hämodynamische Diagnostik als auch zur Therapiesteuerung.

Das PiCCO-System basiert auf bis zu vier verschiedenen Technologien: Hierzu zählen vor allem die, in der Einleitung bereits beschriebenen, Methoden der transkardiopulmonalen Thermodilution und der arteriellen Pulsconturanalyse. Abgesehen davon kann das PiCCO-System die fiberoptische Reflexionsmessung und die Pulsoximetrie zur Bestimmung von Sauerstoffsättigungen, sowie die Pulsdensitometrie beinhalten.

Für die vorliegende Studie wurden von diesen Funktionen des PiCCO-Systems lediglich die transkardiopulmonale Thermodilution und die arterielle Pulsconturanalyse angewendet.

Mit dem PiCCO-System lassen sich die Parameter indiziert, d.h. bezogen auf m^2 Körperoberfläche (dann Endung auf „I“, vgl. Abb. 3 und Abb. 4) darstellen. Damit das Gerät die Körperoberfläche berechnen kann, müssen Körpergewicht, Größe, Kategorie und Geschlecht des jeweiligen Patienten in das PiCCO-System eingegeben werden.

Der PiCCO- Katheter in der Arteria femoralis wird sowohl für die Thermodilutionsmessung als auch für die arterielle Pulsconturanalyse genutzt.

Der Aufbau des PiCCO-Systems ist in Abb. 6 (Modell PiCCO₂) und Abb. 7 (Modell PiCCO_{plus}) dargestellt:

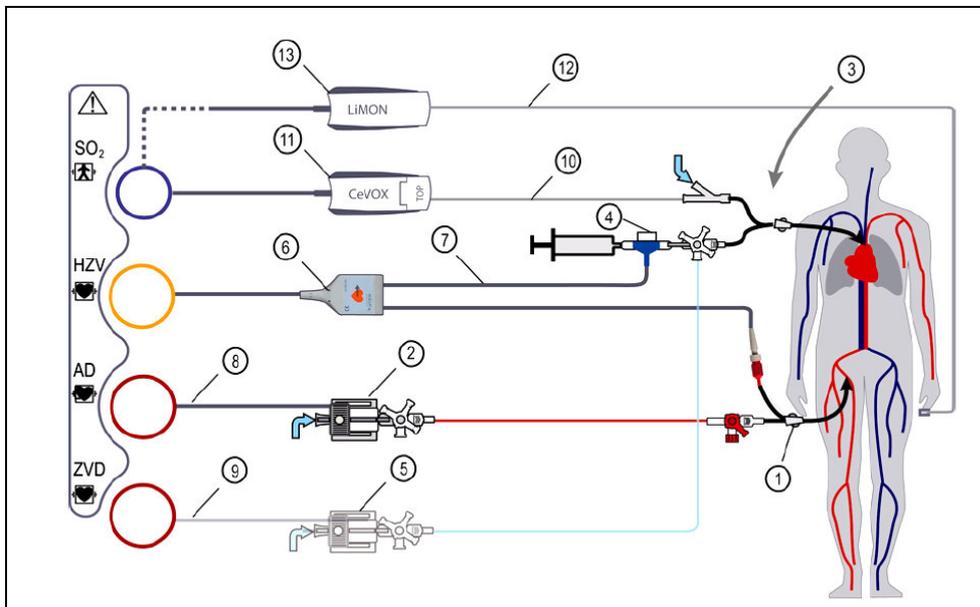


Abbildung 6: Aufbau PiCCO₂-System-Anschluss zwischen Patient und Monitor (PULSION MEDICAL SYSTEMS AG 2009)

- (1) Arterieller Thermodilutionskatheter: PiCCO-Katheter, z.B. PV2015L20
- (2) Arterieller Druckaufnehmer: PiCCO Monitoring Kit, z.B. PV8115
- (3) Standard ZVK
- (4) Injektat-Sensorgehäuse PV4046, enthalten im PiCCO Monitoring Kit
- (5) Zentralvenöser Druckaufnehmer: Monitoring Kit PV8515 (optional)
- (6) Temperaturverbindungskabel PC80150
- (7) Injektat-Sensorkabel PC80109
- (8) Arterieller Druckübertragungskabel PMK-206
- (9) Zentralvenöses Druckübertragungskabel PMK-206 (optional)
- (10) CeVOX Fiberoptiksonde
- (11) CeVOX Modul (PC3010 / PC3015)
- (12) LiMON wiederverwendbare Sensoren (PC51100/PC51200/PC51300)
- (13) LiMON Modul (PC5100)

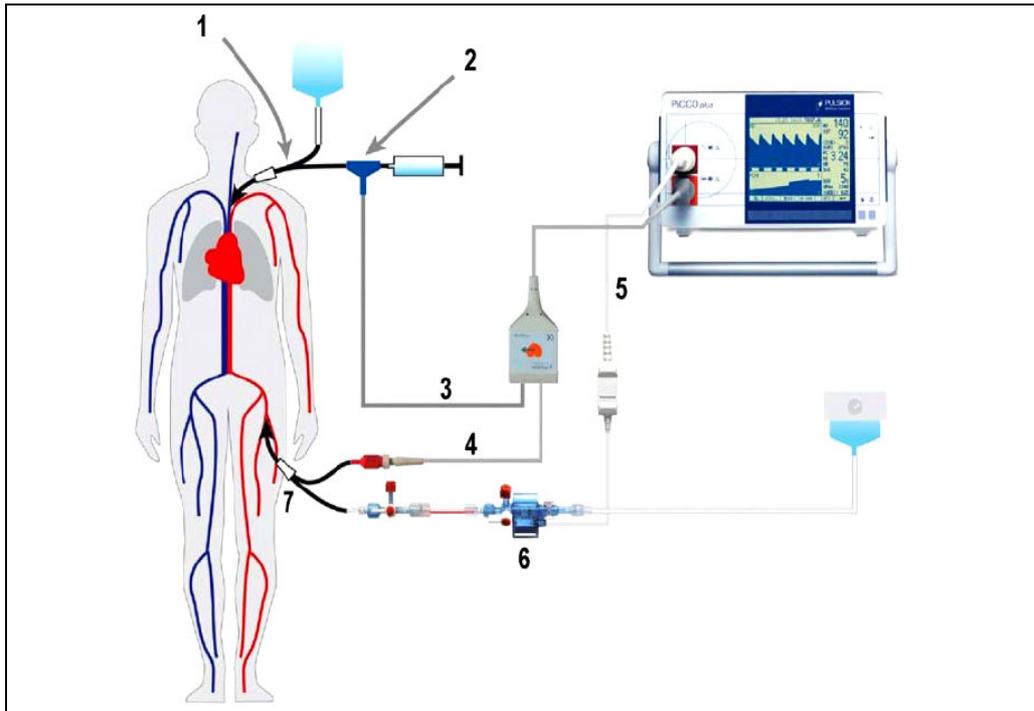


Abbildung 7: Aufbau PiCCOplus-System-Anschluss zwischen Patient und Monitor (PULSION MEDICAL SYSTEMS AG 2008)

- (1) Zentralvenöser Katheter
- (2) Injektattemperatur-Sensorgehäuse
- (3) Injektattemperatur-Sensorkabel
- (4) Art. Temperatur Verbindungskabel
- (5) Druckkabel
- (6) PULSION Einweg-Druckaufnehmer
- (7) PULSIOCATH arterieller Thermodilutionskatheter

Zur Inbetriebnahme des PiCCO-Systems wurde (falls nicht ohnehin schon vorhanden) ein Standard-ZVK gelegt sowie ein arterieller PiCCO-Katheter (PULSIOCATH-Thermodilutionskatheter, z.B. Modell PV2015L20) in der Femoralarterie positioniert. Der ZVK wurde mit einem Injektat-Temperatur-Sensor verbunden. Über das Temperaturverbindungskabel wurden anschließend der Injektat-Temperatur-Sensor des ZVK sowie der arterielle Thermodilutionskatheter (PULSIOCATH) an den PiCCOplus/PiCCO₂-Monitor angeschlossen. Des Weiteren wurde ein Druckaufnehmer über eine Druckleitung mit dem Lumen des arteriellen Thermodilutionskatheters konnektiert und über ein Druckkabel mit dem entsprechenden Anschluss des PiCCO-Monitors verbunden. Mithilfe eines Adapterkabels (AUX Adapterkabel, z.B. Modell PC85200) konnte eine Weiterleitung der arteriellen Druckkurve des PiCCOplus/PiCCO₂-Gerätes an den Bettmonitor erreicht werden. Dies ermöglichte eine

kontinuierliche Darstellung der arteriellen Druckkurve auf dem bettseitigen Monitor. Neben der arteriellen Druckkurve wurden auf diesem Monitor EKG, Herzfrequenz, Blutdruck, ZVD, Sauerstoffsättigung und Körpertemperatur angezeigt.

2.3.1.3 Weitere Gerätschaften

Mithilfe des Blutgasgerätes wurden bei jedem Patienten jeweils eine arterielle und eine zentralvenöse BGA durchgeführt. Außerdem wurde bei der Messung eine arterielle Blutprobe aus einem arteriellen Zugang entnommen, um den Laktatwert (im Plasma) zu bestimmen.

Mithilfe des SAP (Krankenhausinformationssystem des Klinikums rechts der Isar) wurde aus den täglichen Routine-Laboruntersuchungen ermittelt, ob bei den Patienten am Tag der Messung Normoblasten im Blut vorlagen. Des Weiteren wurden, falls der Patient zum Zeitpunkt der Messung maschinell beatmet war, am Beatmungsgerät diverse Parameter (vgl. Abb. 8 und Abb. 52) abgelesen. Um die für den APACHE II-Score teilweise benötigte alveoloarterielle Sauerstoffpartialdruckdifferenz ($AaDO_2$) zu berechnen wurde ein Online-Rechner zu Hilfe genommen (HU 2000).

2.3.2 Messungsablauf

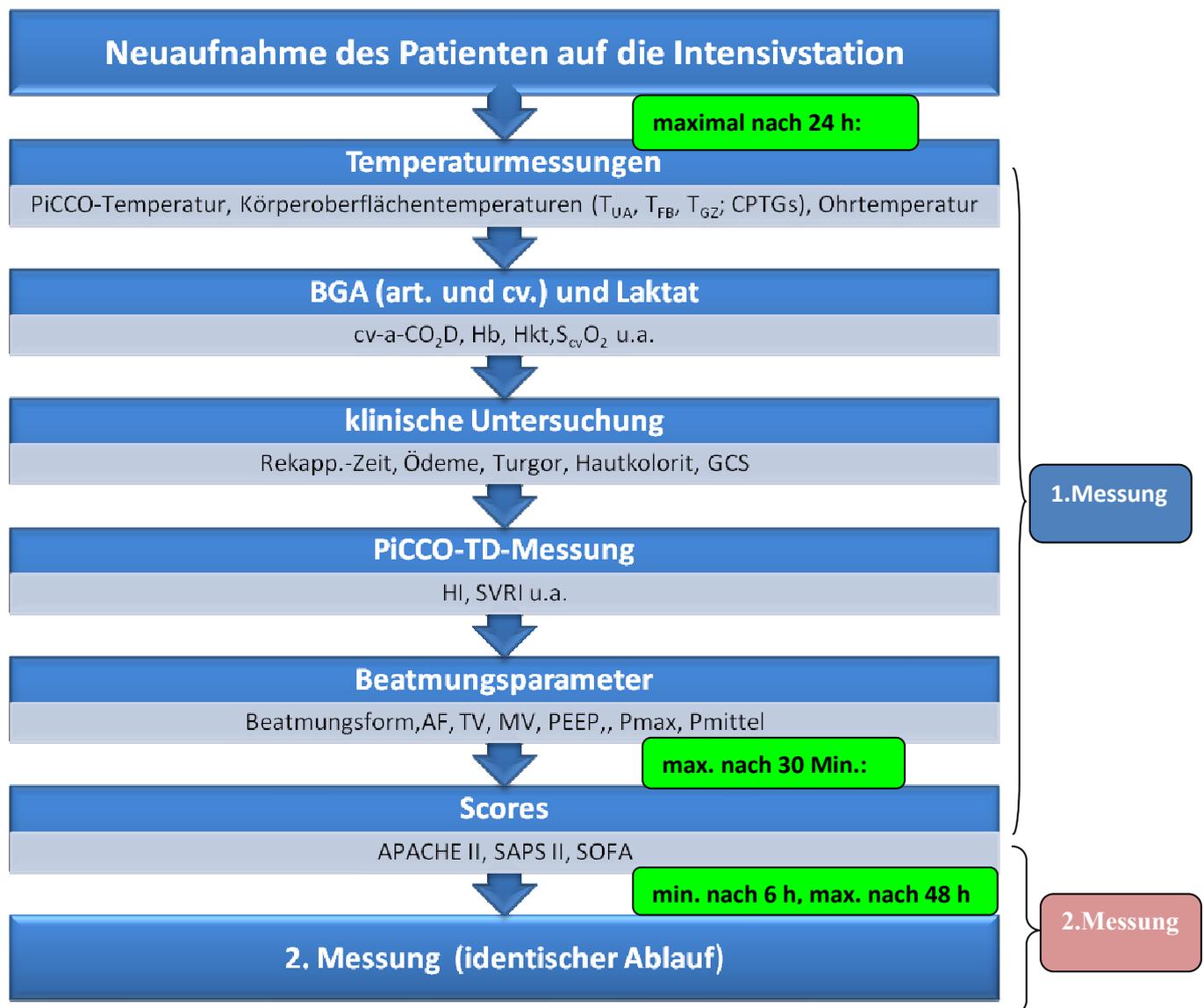


Abbildung 8: Messungsablauf

Bei jedem Patienten wurden zwei identisch ablaufende Messungen durchgeführt (Abb. 8). Die erste fand, wie bereits beschrieben, innerhalb der ersten 24 Stunden nach Neuaufnahme auf die Intensivstation, die zweite minimal 6 und maximal 48 Stunden nach der ersten Messung statt. Bei jedem Messdurchlauf wurden bei den Patienten diverse Temperaturen bestimmt: Zum einen die mit der PiCCO-Apparatur gemessene Temperatur, die in der vorliegenden Studie als Goldstandard für die Körperkerntemperatur verwendet wurde. Zum anderen wurden mit dem oben beschriebenen Infrared Non-Contact Thermometer beidseits die Körperoberflächentemperaturen an der Stirn, an der nach palmar weisenden Seite der

Unterarme, an den Fingerbeeren der Zeigefinger sowie an der plantaren Seite der großen Zehen bestimmt. Anschließend wurde für die Messpunkte jeweils der Mittelwert aus der links und rechts gemessenen Temperatur gebildet. Als Werte für T_{Unterarm} , $T_{\text{Fingerbeere}}$ und $T_{\text{Großzehe}}$ wurden in der Datenanalyse jeweils diese Mittelwerte verwendet.

In Abb. 9 sind die Punkte für die Temperaturmessungen graphisch dargestellt:

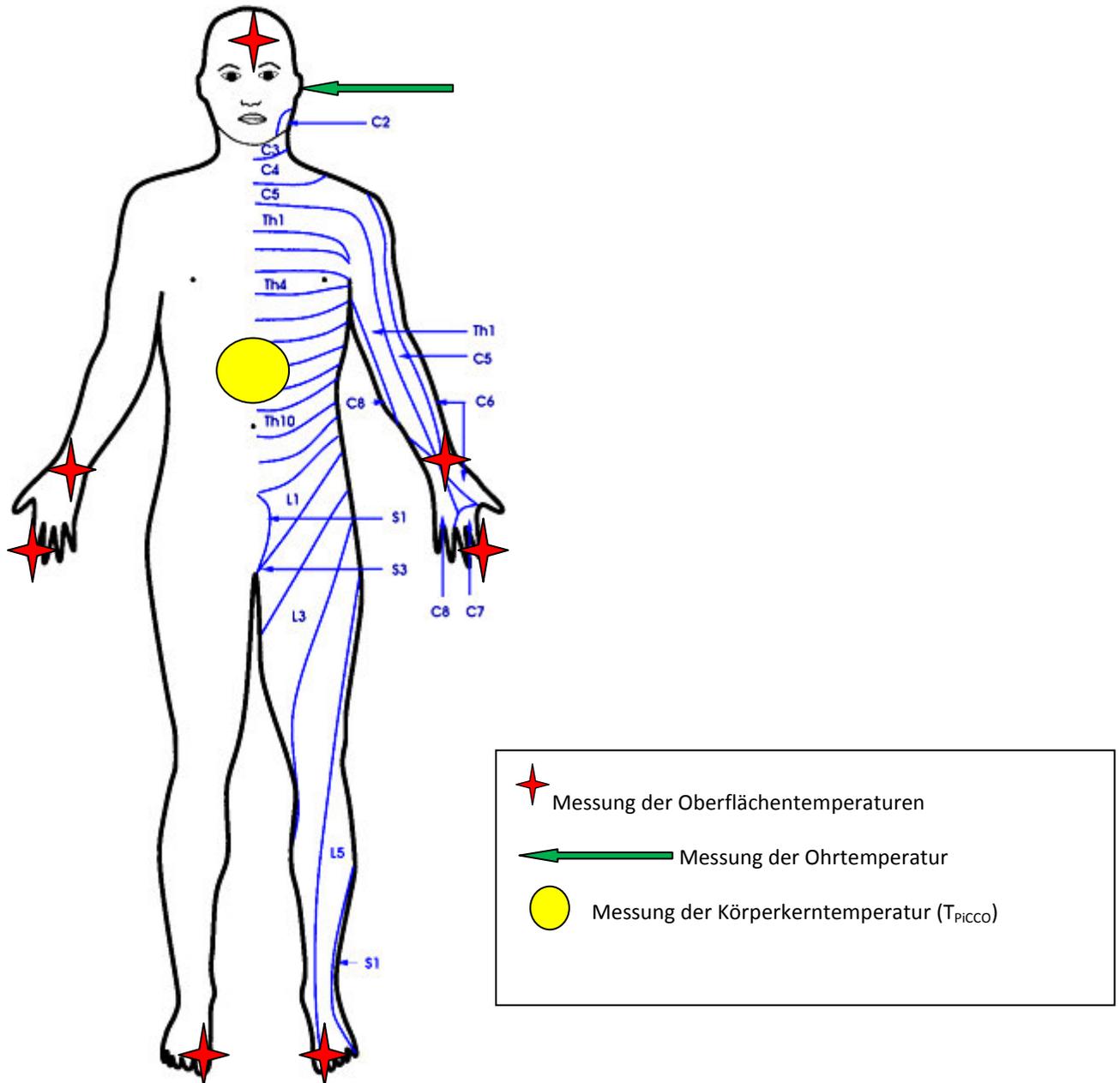


Abbildung 9: Temperaturmesspunkte (modifiziert nach THORMANN 2004)

Bei den Messungen mit dem Infrared Non-Contact Thermometer musste darauf geachtet werden, dass die Messpunkte unbehaart waren, da Körperhaare die Temperaturerfassung beeinflussen. Um mit diesem Thermometer eine Oberflächentemperatur zu messen, musste man die Schutzkappe an der Thermometerspitze öffnen, und anschließend eine der Tasten (je nach Messort Gesichts- oder Hausmotiv) am Thermometer drücken. Das Drücken einer Taste hatte zur Folge, dass zwei Strahlen Infrarotlicht aus der Thermometerspitze ausgesendet wurden. Hierbei musste darauf geachtet werden, dass bei Messung der Stirntemperatur die Gesichtstaste (Stirnsymbol), bei allen übrigen Messpunkten jedoch die Haustaste (Umgebungstemperatur-Symbol) verwendet wurde (zu den Tasten vgl. Abb. 4). Durch die Verwendung der Gesichtstaste beim Messort Stirn rechnet das Thermometer hier auf die Kerntemperatur zurück.

Dann wurde das Thermometer senkrecht zur Haut des Patienten gehalten, und unter ständigem Gedrückthalten des jeweiligen Buttons diejenige Entfernung des Thermometers zur Haut im Bereich des jeweiligen Messpunktes gesucht, in der die beiden Lichtstrahlen auf einem Punkt zusammentrafen, und einen einzelnen, scharf begrenzten roten Punkt auf der Haut der jeweiligen Messstelle erzeugen. Sobald dies der Fall war, wurde die Taste freigegeben und mit einem erneuten Bewegen des Thermometers gewartet, bis die Lichtstrahlen blinkten und das Resultat auf dem Display angezeigt wurde. Die Oberflächentemperatur wurde dann für einige Sekunden auf dem Display angezeigt, anschließend sprang das Thermometer automatisch um und zeigte die Umgebungstemperatur an. Die Umgebungstemperatur am Bettplatz wurde bei jeder Messung notiert.

Neben den Messungen mit dem Infrared Non-Contact Thermometer und der PiCCO-Temperatur wurde mit dem Ohrthermometer (Braun ThermoScan® PRO 4000; Welch Allyn®) die Ohrtemperatur bestimmt (ob rechtes oder linkes Ohr war nicht festgelegt).

Des Weiteren wurden im Rahmen jeder Messung die bereits erwähnten Blutproben für Blutgasanalysen und Laktatbestimmung gewonnen. Der auf Station durchgeführten arteriellen BGA wurden die Werte für pH, den arteriellen pCO_2 , SO_2 , Hb, Hkt u.a. (vgl. Abb. 52) entnommen. Die zentralvenöse BGA (Blutentnahme aus dem ZVK) wurde durchgeführt, um zusätzlich die Werte für die $S_{cv}O_2$ sowie den zentralvenösen pCO_2 zu erhalten. Anschließend wurde die Differenz aus dem arteriellen und dem zentralvenösen pCO_2 (cv-a- CO_2D) errechnet. Die Blutprobe für die Laktatbestimmung wurde in die das Institut für Klinische

Chemie des Klinikums rechts der Isar geschickt, wo der Wert ermittelt wurde. Außerdem wurden folgende klinische Untersuchungen durchgeführt: Zur Messung der Rekapillarierungszeit als Maß für die periphere Durchblutung wurde fünf bis zehn Sekunden lang fest auf die Fingerbeere des Zeigefingers des Patienten gedrückt, anschließend losgelassen und die Zeit (in Sekunden) gemessen, bis der Finger wieder zu seinem normalen Hautkolorit zurückgekehrt war. Außerdem wurde zur klinischen Beurteilung des Volumenstatus jeder Patient auf Ödeme untersucht. Dabei wurde der Ödemstatus in die Schweregrade 0, 1 oder 2 eingeordnet (0: keine Ödeme, 1: leichte Ödeme, 2: starke Ödeme). Zusätzlich wurde der Turgor (durch den Flüssigkeitsgehalt bedingter Spannungszustand der Haut) gemessen. Für letzteres wurde auf dem Handrücken des Patienten eine Hautfalte geformt und anschließend losgelassen. Bei vermindertem Turgor bleibt eine solche Hautfalte nach dem Loslassen zunächst erhalten (stehende Hautfalte), während sie bei normalem Turgor sofort wieder verschwindet. Bei erhöhtem Turgor hingegen lässt sich aufgrund des hohen Spannungszustandes der Haut eine Hautfalte nicht bzw. nur sehr schwer formen. Der Turgor des jeweiligen Patienten wurde in die Schweregrade 1 bis 4 eingeordnet (1: verminderter Turgor mit stehender Hautfalte, 4: stark erhöhter Turgor, Hautfalte lässt sich nicht oder nur sehr schwer formen). Schließlich wurde bei jedem Patienten das Hautkolorit beurteilt (Kategorien: blass, rosig, marmoriert, Ikterus, Nekrosen), das beispielsweise bei Marmorierung auf eine Sepsis hindeuten kann oder auch Hinweis auf Schockgeschehen unterschiedlicher Ätiologie (zum Beispiel blasses Hautkolorit beim hypovolämischen Schock und eher rosiges beim septischen Schock) oder auf eine Leberaffektion (Ikterus) sein kann.

Bei jedem Patienten wurden 3 verschiedene, speziell für Intensivpatienten entwickelte Scoring-Systeme angewendet (vgl. 6.2.): APACHE II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation), SAPS II (Simplified Acute Physiology Score) und SOFA (Sequential Organ Failure Assessment). Scoring-Systeme werden zur Risikoabschätzung sowie zur Klassifizierung und Quantifizierung von Prozess- und Ergebnisqualität im Krankenhaus eingesetzt.

Der GCS-Score (Glasgow Coma Scale; Tab. 8) ist als Bewertungsschema für Bewusstseins- und Hirnfunktionsstörungen eine wichtige Komponente aller drei erhobenen Scores (vgl. 6.2.). Bei sedierten Patienten ist die genaue Erfassung jedoch nicht möglich, da die motorische und die verbale Reaktion sowie das Augenöffnen durch die Sedierung stark herabgesetzt bzw. aufgehoben werden. Aus diesem Grund wurde in der vorliegenden Studie,

wenn immer möglich, der GCS-Score bei der Aufnahme des Patienten auf die Intensivstation erhoben, bevor der Patient gegebenenfalls sediert wurde.

Tabelle 8: Glasgow Coma Scale (GCS): die Reaktion auf Ansprechen bzw. Schmerzreiz wird mit einer Punkteskala erfasst (Summenscore 3-15) (MASUHR 2007)

	Reaktion	Punkte
Augenöffnen	spontan	4
	auf Ansprechen	3
	auf Schmerzreiz	2
	keine Reaktion	1
motorische Reaktion	kommt Aufforderungen nach	6
	gezielte Abwehrreaktion auf Schmerzreiz	5
	ungezielte Abwehrreaktion auf Schmerzreiz	4
	Beugesynergismen auf Schmerzreiz	3
	Strecksynergismen auf Schmerzreiz	2
	keine Reaktion	1
verbale Reaktion	orientiert	5
	nicht richtig orientiert	4
	inadäquate Antwort	3
	unverständliche Laute	2
	keine Reaktion	1

Unmittelbar nach Durchführung der genannten Schritte wurden der aktuelle ZVD gemessen und dem Vitaldatenmonitor Blutdruck, Mitteldruck, Herzfrequenz und Herzrhythmus (SR oder AA) entnommen. Dann wurde im Rahmen jeder Messung eine transkardiopulmonale Thermodilutionsmessung mit dem PiCCO-System durchgeführt, um die diversen hämodynamische Parameter (vgl. Abb. 8 und Punkt 6.1.) zu erhalten:

Während der Messung musste sowohl auf eine möglichst ruhige Lage des Patienten als auch darauf geachtet werden, dass die Lage der Messfühler nicht verändert wurde und keine weiteren Infusionen oder Injektionen appliziert wurden.

Als erstes wurde das Patientenbett flach gestellt, sodass der Patient horizontal zum Boden lag. Anschließend wurde ein Druck-Nullabgleich des Druckaufnehmers vorgenommen, um einer Verfälschung der Blutdruckwerte durch Nullungsfehler des Druckaufnehmers vorzubeugen. Dazu wurde der Druckaufnehmer zur Umgebungsluft, d.h. zum Umgebungsdruck, geöffnet. Anschließend wurde gewartet, bis die Druckanzeige einen stabilen Wert

anzeigte, und sobald dies der Fall war, musste die Nulltaste auf dem PiCCO*plus*/PiCCO₂-Monitor gedrückt werden. Dieser Vorgang wurde am bettseitigen Monitor wiederholt und danach der Druckaufnehmer zur Umgebung hin wieder geschlossen. Außerdem wurde stets der zentrale Venendruck (ZVD) manuell aktualisiert (die PiCCO-Funktion der kontinuierlichen ZVD-Messung war bei keinem der Patienten aktiviert).

Zur Messung des aktuellen ZVD wurde der normalerweise mit dem Lumen des arteriellen Thermodilutionskatheters verbundene Druckaufnehmer durch Umstellung eines 3-Wege-Hahnes zum venösen Schenkel des PiCCO-Systems hin geöffnet und zum arteriellen geschlossen. Der dann auf dem Monitor angezeigte Druckwert wurde als aktueller ZVD manuell am PiCCO-Monitor eingegeben, anschließend wurde der 3-Wege-Hahn wieder umgestellt, sodass der Druckaufnehmer wieder mit dem arteriellen Schenkel verbunden war und die arterielle Druckkurve auf PiCCO₂/*plus*- und Bettmonitor angezeigt wurde.

Um die eigentliche Thermodilutionsmessung zu starten, wurde beim PiCCO*plus*-Modell im Thermodilutionsbildschirm die Starttaste gedrückt. Sobald die Statusmeldung „stabil“ erschien, wurden 15 ml eisgekühlte (< 8°C) 0,9%ige Kochsalzlösung schnell (< 7 Sekunden) und gleichmäßig mit einer Einwegspritze über einen 3-Wege-Hahn durch das Injektat-Sensor-Gehäuse in den ZVK (distales Lumen) injiziert. Bei jedem Patienten wurden insgesamt drei Einzelmessungen innerhalb von maximal 10 Minuten durchgeführt, anschließend konnten die gemittelten Messwerte am PiCCO-Monitor abgelesen oder auch ausgedruckt werden. Der Messablauf mit dem PiCCO₂-Modell entspricht im Wesentlichen dem mit PiCCO*plus*, mit dem einzigen Unterschied, dass bei ersterem nicht die Statusmeldung „stabil“, sondern stattdessen „[xx] ml injizieren“ als Signal für die Injektion des Kältebolus angezeigt wird. Für die vorliegende Studie waren von den ermittelten hämodynamischen Parametern vor allem Herzindex (HI) und der systemische vaskuläre Widerstandsindex (SVRI) von Interesse. Bei jedem Patienten wurde notiert, ob, und falls ja, welche Vasopressoren er zum Zeitpunkt der Messung verabreicht bekam. Daneben wurde die ZVK-Lage (jugulär oder femoral) festgehalten.

Im Falle maschineller Beatmung des Patienten wurden am Beatmungsgerät die Werte für Tidalvolumen, Atemfrequenz, Minutenvolumen, PEEP, P_{max}, P_{mittel}, I:E (bei druckkontrollierter Beatmung) und die Beatmungsform (druckunterstützt (DU) oder druckkontrolliert (DK)) abgelesen. Außerdem wurde die Lage des Patienten (Rücken- oder Bauchlage) registriert.

Das Zeitfenster zwischen der Thermodilutionsmessung und der Bestimmung der Beatmungsparameter wurde auf maximal eine halbe Stunde begrenzt.

In den Befunden der mehrmals täglich routinemäßig durchgeführten Laboruntersuchungen wurde außerdem geprüft, ob beim Patienten Normoblasten vorhanden waren, und, falls ja, deren Anzahl notiert. Des Weiteren wurden Größe, Gewicht sowie Haupt- und wichtige Nebendiagnosen der jeweiligen Kurve entnommen (für das bei den Messungen verwendete Studienprotokoll s. Abb. 52).

Auch die für die drei Scores notwendigen Parameter (vgl. 6.2.) wurden unter Zuhilfenahme der Patientenkurven ermittelt.

Der APACHE II-Score wurde aufgrund seiner Funktion als Aufnahmescore lediglich einmal für jeden Patienten erfasst, und zwar nach Ablauf des 24-stündigen Erfassungszeitraums nach der Aufnahme des Patienten auf die Intensivstation. Die, im Gegensatz zum APACHE II, auch zur Verlaufsbeurteilung verwendeten Scores SAPSII und SOFA wurden hingegen jeweils bei beiden Messungsdurchläufen erhoben.

2.4 Statistische Methoden

Die Grundlage für die Berechnungen bildeten das Statistikprogramm SPSS für Windows (Versionen 19.0 und 20.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) sowie Microsoft Office-Excel 2007. Zunächst wurden alle Daten deskriptiv beurteilt und auf Eingabefehler, Extremwerte und Ausreißer untersucht.

Für kategoriale Daten wurden absolute und relative Häufigkeiten (%) einzelner Merkmalsausprägungen tabelliert (vgl. 3.1.1.) und für quantitative Merkmale wurden Mittelwert, Median und Standardabweichung (SD) berechnet.

Um den Zusammenhang zwischen metrischen Messgrößen zu quantifizieren, wurden die Korrelationen mithilfe des Statistikprogramms SPSS errechnet.

Für die Analyse von signifikanten Unterschieden zwischen den Ergebnissen wurde die Randhomogenitätsanalyse verwendet.

Alle statistischen Auswertungen erfolgten im Sinne einer explorativen Datenanalyse zum zweiseitigen Signifikanzniveau von 5%.

Unter Verwendung der ROC-Analyse (Receiver-Operating-Characteristics) (vgl. 2.4.2.) wurde eine Grenzwertoptimierung vorgenommen.

2.4.1 Statistische Tests

In der vorliegenden Studie wurden zwei Tests zum Mittelwert-Vergleich angewendet: erstens der T-Test (und als Erweiterung des T-Tests die univariate ANOVA = analysis of variance/Varianzanalyse) und zweitens der Mann-Whitney-U-Test/Wilcoxon-Rangsummentest, beide für unverbundene Stichproben.

Beim T-Test handelt es sich, im Gegensatz zum Mann-Whitney-U-Test, um einen parametrischen Test. Das bedeutet, dass als Voraussetzung für den T-Test eine Normalverteilung der Daten vorliegen muss.

Neben dem T-Test wurde der nicht-parametrische (nicht verteilungsgebundene) Mann-Whitney-U-Test angewendet.

Für beide Tests wurden die Daten in zwei Gruppen aufgeteilt. Dies geschah in der vorliegenden Studie entsprechend des HI ($<2,5 \text{ l/min/m}^2$ oder $>2,5 \text{ l/min/m}^2$).

Anschließend wurde untersucht, ob sich die Mittelwerte der Testvariablen $T_{\text{Großzehe}}$, T_{Unterarm} , $T_{\text{Fingerbeere}}$, T_{Stirn} , T_{PICCO} und T_{Ohr} zwischen den beiden Gruppen signifikant unterschieden.

2.4.2 ROC-Analyse (Receiver Operating Characteristics)

Die ROC-Analyse ist eine Methode, mit deren Hilfe untersucht wird, ob ein bestimmtes quantitatives Merkmal X (z.B. ein Testergebnis T) ein kritisches Ereignis oder einen kritischen Zustand (z.B. das Vorliegen einer Erkrankung K) vorhersagen kann. Die ROC-Analyse basiert auf den statistischen Kenngrößen Sensitivität und Spezifität. Klinisch relevant sind neben diesen beiden Größen auch positiver und negativer prädiktiver Wert.

Abb. 10 zeigt die sogenannte Vierfeldertafel:

	K ⁻	K ⁺
T ⁻	rn	fn
T ⁺	fp	rp

Abbildung 10: Vierfeldertafel zur Berechnung von Sensitivität, Spezifität und prädiktiven Werten

K: Krankheit (ja/nein)

T: Diagnostischer Test (positiv/negativ)

r: richtig

f: falsch

n: negativ

p: positiv

Mithilfe der Vierfeldertafel werden die statistischen Kenngrößen folgendermaßen berechnet:

Sensitivität: $rp/K^+ = rp/(fn+rp)$;
Anteil der als krank Erkannten an allen Kranken

Spezifität: $rn/K^- = rn/(rn+fp)$;
Anteil der als gesund Erkannten an allen Gesunden

Positiver prädiktiver Wert: $rp/p = rp/(fp+rp)$;
Anteil Testpositiver an allen Kranken

Negativer prädiktiver Wert: $rn/n = rn/(fn+rn)$;
Anteil Testnegativer an allen Gesunden

Von diesen Größen hat die Sensitivität die größte klinische Relevanz.

Ziel der ROC-Analyse ist es, denjenigen Schwellenwert (Cut-Off Value) für das Merkmal X zu finden, für den die Vorhersagegüte maximal wird. Es geht also darum, die beste Grenze zwischen positivem und negativem Testergebnis festzulegen. Dazu wird für jeden möglichen Schwellenwert die dazugehörige Sensitivität und die Spezifität berechnet und jeder Schwellenwert wird als Punkt (1-Spezifität/Sensitivität) in die ROC-Kurve eingetragen. Die Punkte werden verbunden und man erhält eine vom Punkt (0/0) bis zum Punkt (1/1) verlaufende Treppenfunktion. Als optimaler Grenzwert zwischen Test-positiv und Test-negativ wird in der Regel derjenige Punkt der ROC-Kurve gewählt, der den geringsten

Abstand zur linken oberen Ecke der ROC-Kurve hat (mit 100%/100% hat der Eckpunkt die optimale Sensitivitäts-Spezifitäts-Kombination). Der Punkt mit dem geringsten Abstand zur linken oberen Ecke der ROC-Kurve ist folglich der Schwellenwert mit der höchsten Summe aus Sensitivität und Spezifität.

Zudem wird bei der ROC-Analyse die „Area under the curve“ (AUC) berechnet, die eine Maßzahl für die Güte des diagnostischen Tests darstellt. Die AUC kann Werte zwischen 0 und 1 annehmen, ab einer AUC von 0,75 besteht eine gute Vorhersagekraft.

Dies wird in der ROC-Kurve dadurch widerspiegelt, dass die optimale ROC-Kurve (AUC = 1) durch die linke obere Ecke des Diagramms, also den Punkt mit der optimalen Sensitivitäts-Spezifitäts-Kombination läuft. Die Winkelhalbierende des ROC-Diagramms stellt den Zufallstest dar. Je näher die ROC-Kurve an der Winkelhalbierenden liegt (AUC der Winkelhalbierenden = 0,5), desto schlechter ist die Vorhersagekraft des Tests.

Am p-Wert lässt sich erkennen, ob sich das untersuchte Testverfahren signifikant vom Zufallstest unterscheidet. Dies lässt sich auch vom jeweiligen 95%-Konfidenzintervall ableiten: liegt der Wert 0,5 außerhalb des Konfidenzintervalls, ist das Testergebnis auf dem 5% Niveau signifikant, liegt er im Konfidenzintervall, besteht keine Signifikanz.

3 Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristika (deskriptive Statistik)

3.1.1 Allgemeine Patientencharakteristika

Das Patientenkollektiv dieser Studie bestand aus schwerstkranken, intensivpflichtigen Patienten, die überwiegend an internistischen, insbesondere gastroenterologischen, Erkrankungen litten.

In Tab. 9 sind die allgemeinen Charakteristika des Patientenkollektivs zusammengefasst. Unter den Krankheitsursachen kam Sepsis mit einem Anteil von 30% am häufigsten vor, dicht gefolgt von Pneumonie/ARDS und Leberzirrhose. Der kardiogene Schock lag an vierter Stelle der Krankheitsursachen. Die Rubrik „Sonstige“ beinhaltet ZNS-Infektionen und gastrointestinale Blutungen.

Tabelle 9: Allgemeine Patientencharakteristika

Gesamtzahl	66 Patienten	
Geschlecht	40 Männer (60%), 26 Frauen (40%)	
Alter	62 ± 15 Jahre	
Größe	172 ± 8 cm	
Gewicht	79 ± 26 kg	
Scores	APACHE II	21,7 ± 8,8 Punkte
	SOFA	8,9 ± 5,3 Punkte
	SAPS II	49,7 ± 21,6
Krankheitsursache	Sepsis	20 (30%)
	Pneumonie/ARDS	18 (27%)
	Leberzirrhose	14 (21%)
	Kardiogener Schock	7 (11%)
	Sonstige	7 (11%)

3.1.2 Spezifische Patientencharakteristika

In Tab. 10-12 sind hämodynamische Charakteristika, Temperaturen (Körperoberfläche, Körperkern und Temperaturdifferenzen) und weitere Charakteristika, wie Mikrozirkulationsmarker und klinische Parameter, aufgeführt. Diese spezifischen Patientencharakteristika dienen einer genaueren Beschreibung des untersuchten Patientenkollektivs.

Tabelle 10: Patientencharakteristika: Hämodynamik

	Mittelwert \pm SD		
	Messungen 1* und 2**	Messung 1	Messung 2
HI (l/min/m ²)	4,19 \pm 1,4	4,06 \pm 1,4	4,31 \pm 1,4
SVRI (dyn \times s \times cm ⁻⁵ \times m ²)	1455 \pm 548,5	1466 \pm 576,4	1443 \pm 522,5
PP (mmHg)	68 \pm 18,6	66 \pm 17,5	69 \pm 19,6
GEDI (ml/m ²)	847 \pm 205,5	827 \pm 187,4	867 \pm 222,1
GEF (%)	23 \pm 7,6	23 \pm 7,9	23 \pm 7,3
HF (Schläge/min)	92 \pm 22,5	92 \pm 23,7	93 \pm 21
CPI (W/m ²)	0,7 \pm 0,3	0,7 \pm 0,3	0,8 \pm 0,3
MAD (mmHg)	79 \pm 12,4	78 \pm 12,6	80 \pm 12
PVPI (ml/m ²)	2 \pm 0,9	2 \pm 0,8	1,95 \pm 0,9
SVI	47 \pm 16,8	46 \pm 15,4	47 \pm 18,2
ELWI (ml/kg)	11 \pm 4,9	11 \pm 4,4	11 \pm 5,5
SVV (%)	13 \pm 6,4	14 \pm 5,9	13 \pm 6,9
ZVD (mmHg)	14 \pm 5,7	15 \pm 5,3	14 \pm 6
SVI/PP (ml \times m ² \times mmHg ⁻¹)	0,7 \pm 0,3	0,7 \pm 0,3	0,7 \pm 0,3

*1. Messung innerhalb der ersten 24 Stunden nach Neuaufnahme auf die Intensivstation

**2. Messung minimal 6 und maximal 48 Stunden nach der 1. Messung

Tabelle 11: Patientencharakteristika: Temperaturen

	Mittelwert (in °C) ± SD		
	Messungen 1* und 2**	Messung 1	Messung 2
T_{PICCO}	37 ± 1	37 ± 1	$37 \pm 0,9$
T_{Ohr}	$37 \pm 0,9$	$37 \pm 0,9$	$37 \pm 0,8$
T_{Umgebung}	22 ± 1	22 ± 1	22 ± 1
Körperoberflächentemperaturen			
T_{Stirn}	36 ± 1	$36 \pm 0,8$	$36 \pm 1,2$
T_{Unterarm}	$33 \pm 2,3$	$33 \pm 2,7$	$34 \pm 1,7$
$T_{\text{Fingerbeere}}$	$30 \pm 3,4$	$30 \pm 3,5$	$31 \pm 3,2$
$T_{\text{Großzehe}}$	$28 \pm 4,8$	$28 \pm 4,1$	$30 \pm 4,1$
Temperaturdifferenzen			
$T_{\text{PICCO}} - T_{\text{Unterarm}}$	$4 \pm 2,2$	$4 \pm 2,6$	$4 \pm 1,6$
$T_{\text{PICCO}} - T_{\text{Fingerbeere}}$	$7 \pm 3,3$	$7 \pm 3,4$	$6 \pm 3,2$
$T_{\text{PICCO}} - T_{\text{Großzehe}}$	$9 \pm 4,9$	$9 \pm 4,2$	$8 \pm 4,3$
$T_{\text{PICCO}} - T_{\text{Ohr}}$	$0,2 \pm 0,4$	$0,2 \pm 0,4$	$0,2 \pm 0,4$
$T_{\text{Ohr}} - T_{\text{Unterarm}}$	$4 \pm 2,1$	$4 \pm 2,5$	$3 \pm 1,5$
$T_{\text{Ohr}} - T_{\text{Fingerbeere}}$	$7 \pm 3,2$	$7 \pm 3,3$	$6 \pm 3,1$
$T_{\text{Ohr}} - T_{\text{Großzehe}}$	$8 \pm 4,9$	$9 \pm 4,2$	$8 \pm 5,4$

*1. Messung innerhalb der ersten 24 Stunden nach Neuaufnahme auf die Intensivstation

**2. Messung minimal 6 und maximal 48 Stunden nach der 1. Messung

Tabelle 12: Patientencharakteristika: weitere Parameter

	Mittelwert \pm SD		
	Messungen 1* und 2**	Messung 1	Messung 2
Laktat (mmol/l)	3 \pm 4,6	2,6 \pm 4,27	2,85 \pm 4,88
cv-a-CO₂D (mmHg)	5 \pm 3,7	5,35 \pm 3,23	5,22 \pm 4,07
S_{cv}O₂ (%)	72 \pm 9,2	73,64 \pm 8,1	71,31 \pm 10,04
pH	7,35 \pm 0,1	7,34 \pm 0,12	7,35 \pm 0,11
Hb (g/dl)	10 \pm 1,7	9,89 \pm 1,74	9,66 \pm 1,74
Hkt (%)	29 \pm 5,1	29,09 \pm 5,09	28,41 \pm 5,12
Normoblasten (/Leukozyten)	2 \pm 6,8	1,09 \pm 4,5	2,06 \pm 8,49

*1. Messung innerhalb der ersten 24 Stunden nach Neuaufnahme auf die Intensivstation

**2. Messung minimal 6 und maximal 48 Stunden nach der 1. Messung

3.2 Temperaturgradient

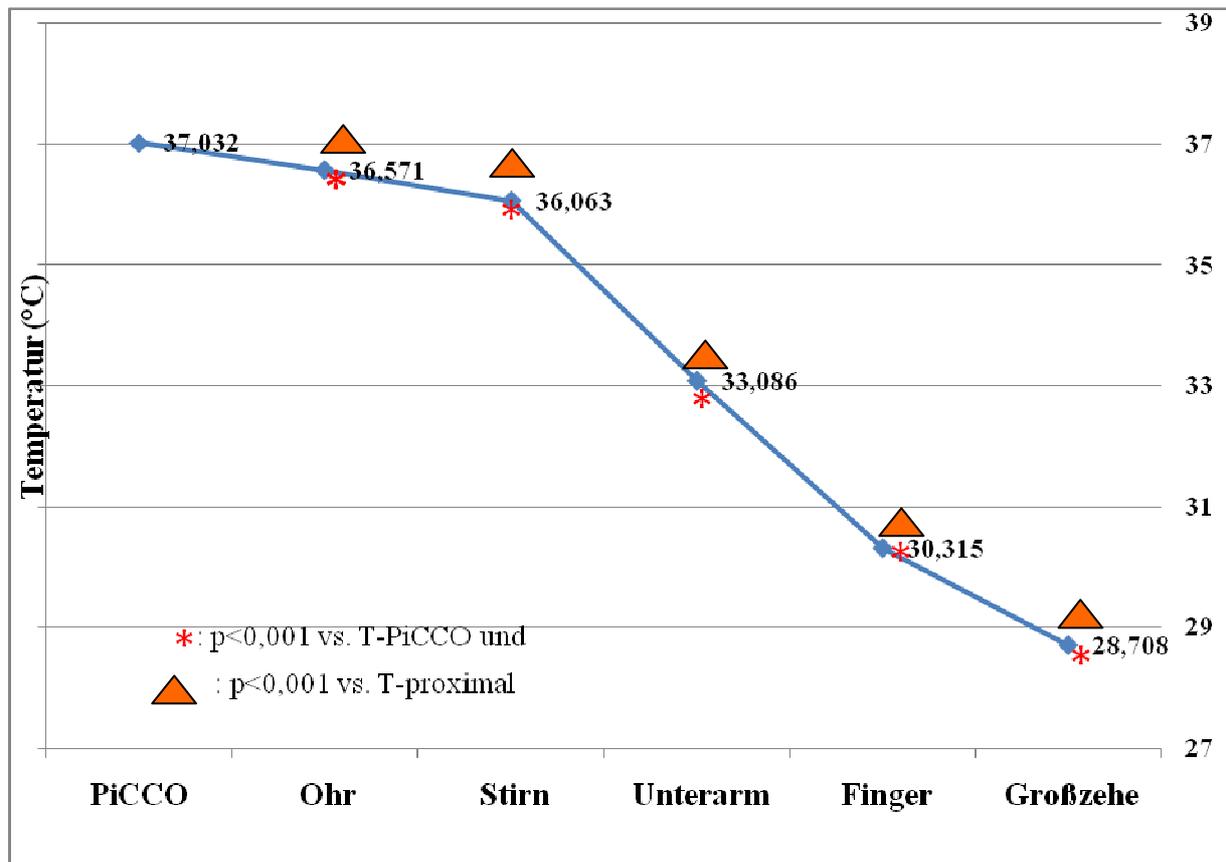


Abbildung 11: Temperaturgradient zwischen den Temperaturmesspunkten

Abb. 11 zeigt, dass zwischen der Körperkerntemperatur (T_{PiCCO}), der Ohrtemperatur und den Körperoberflächentemperaturen ein Temperaturgradient besteht.

Verglichen mit der PiCCO-Körperkerntemperatur sind alle anderen, weiter peripher gemessenen, Temperaturen hochsignifikant niedriger ($p < 0,001$). Vergleicht man die Temperaturen jeweils mit den Temperaturen, die weiter proximal, d.h. näher am Körperkern, gemessen wurden, sind sie ebenfalls alle hochsignifikant niedriger ($p < 0,001$).

3.3 Univariable Analysen

3.3.1 Korrelation von T_{PiCCO} mit verschiedenen Temperaturen

In der univariaten Varianzanalyse wurde zunächst die Korrelation zwischen der mit dem PiCCO-System gemessenen Körperkerntemperatur und den Temperaturen an anderen Messorten untersucht.

In Tab. 12 – 16 sind die verschiedenen Korrelationen in Streudiagrammen graphisch dargestellt. Tab. 13 fasst die jeweiligen Korrelationskoeffizienten (r ; Spearman-Korrelationskoeffizient) und p -Werte zusammen.

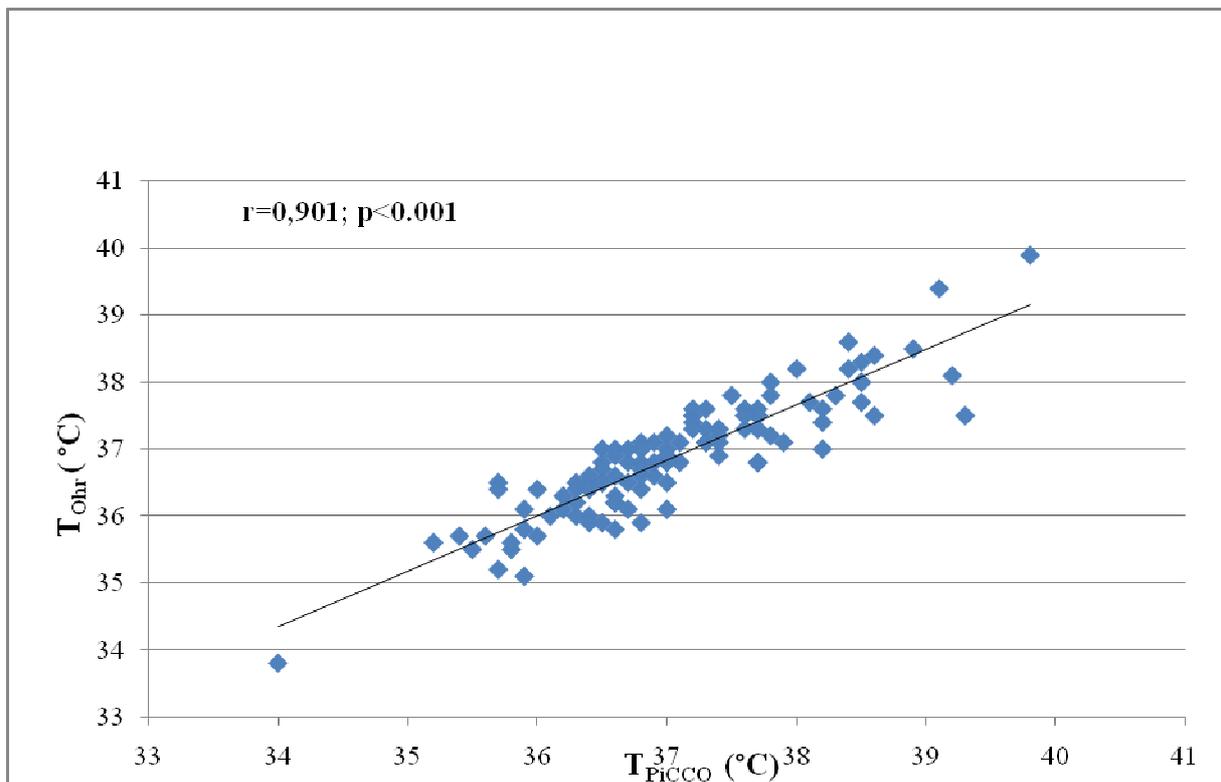


Abbildung 12: Korrelation von T_{PiCCO} mit T_{Ohr}

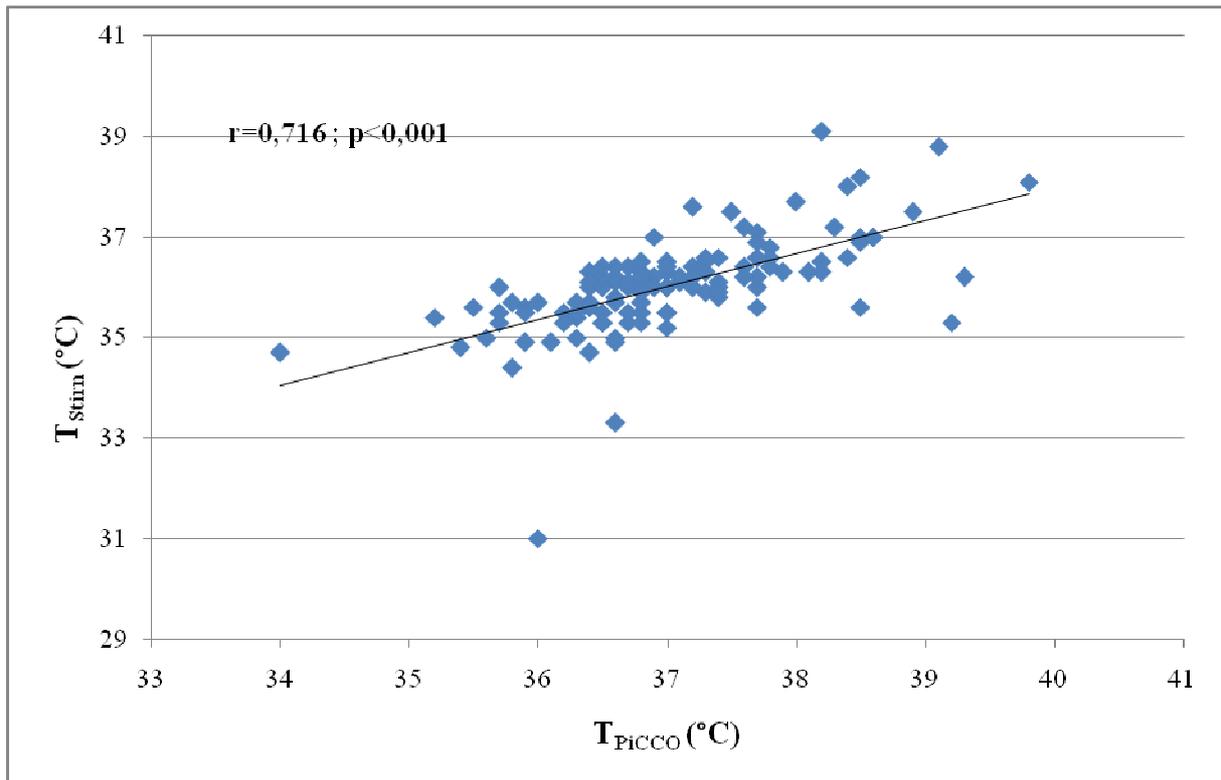


Abbildung 13: Korrelation von T_{PiCCO} mit T_{Stirn}

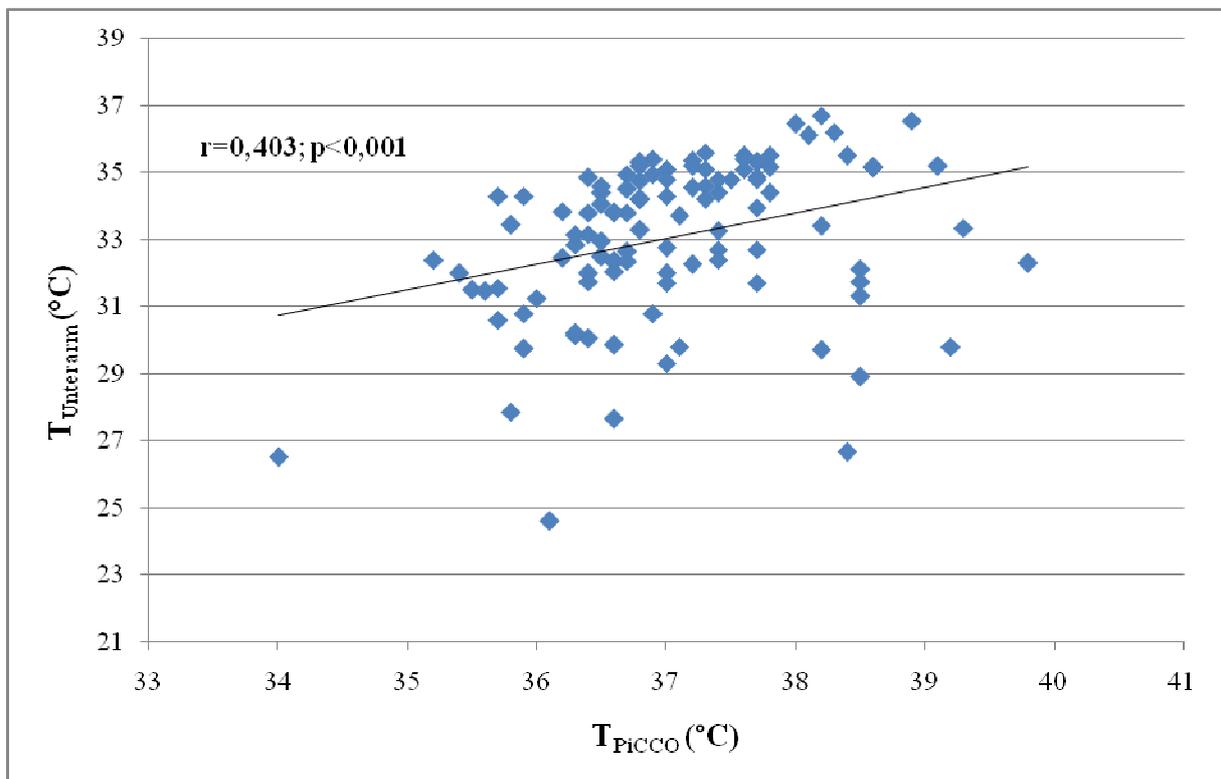


Abbildung 14: Korrelation von T_{PiCCO} mit T_{Unterarm}

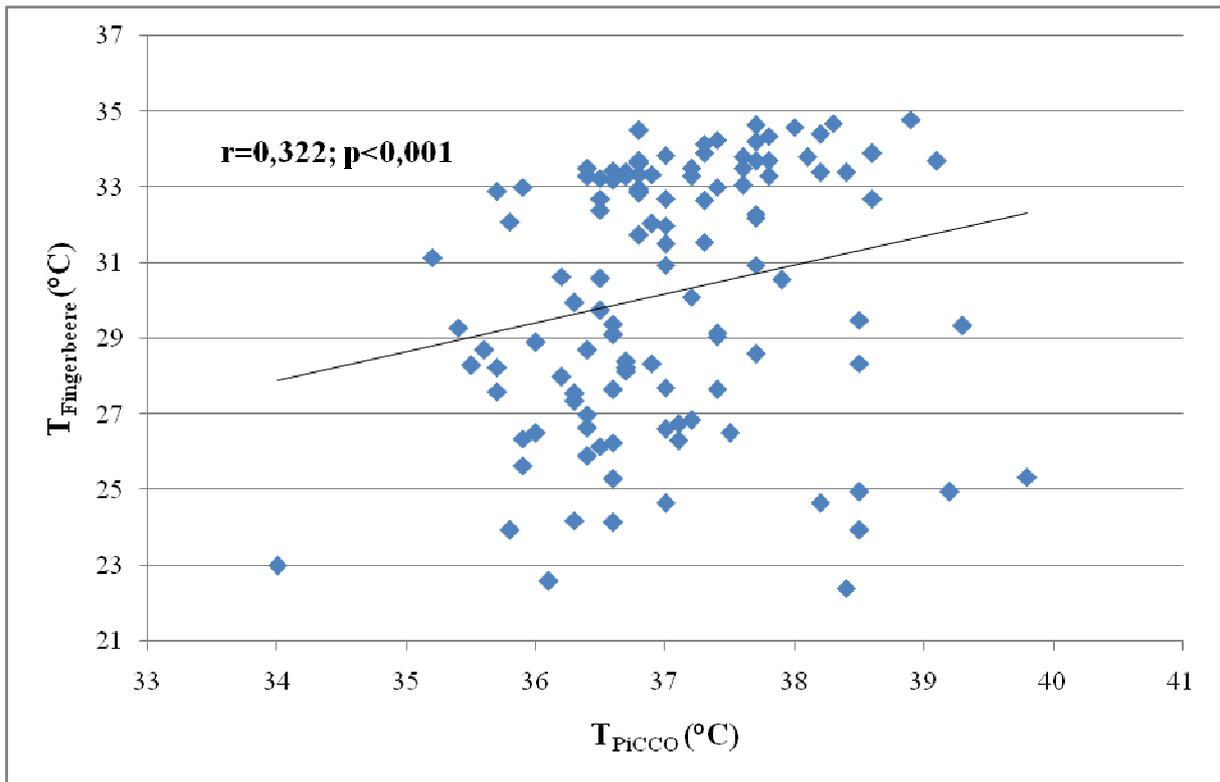


Abbildung 15: Korrelation von T_{PiCCO} mit $T_{\text{Fingerbeere}}$

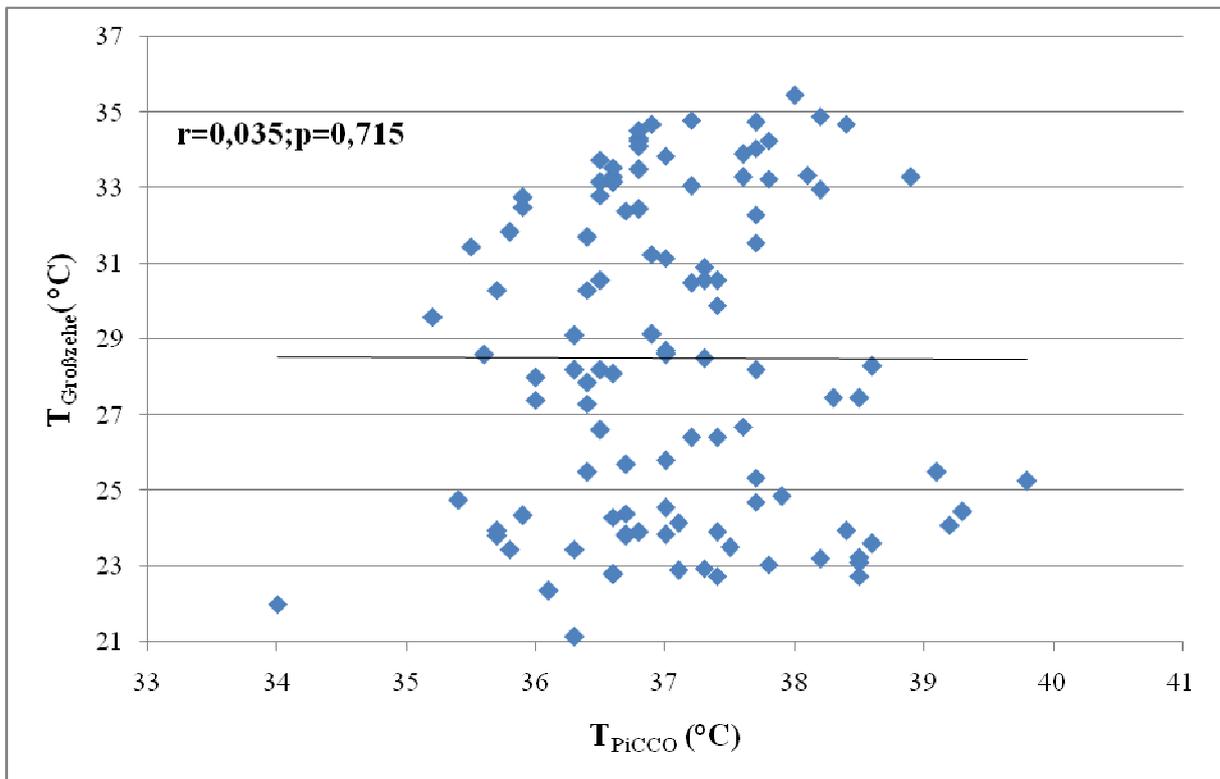


Abbildung 16: Korrelation von T_{PiCCO} mit $T_{\text{Großzehe}}$

Tabelle 13: Korrelation verschiedener Temperaturen mit T_{PiCCO}

	r^* (verschiedene Temperaturen vs. T_{PiCCO})	p-Wert
T_{Ohr}	0,901	<0,001
T_{Stirn}	0,716	<0,001
T_{Unterarm}	0,403	<0,001
$T_{\text{Fingerbeere}}$	0,322	<0,001
$T_{\text{Großzehe}}$	0,035	0,715

*: Spearman-Rho

Die Oberflächentemperaturen von Unterarm, Stirn und Fingerbeere sowie die Ohrtemperatur korrelieren hochsignifikant ($p < 0,001$) mit der mit dem PiCCO-System gemessenen Temperatur. Für die Oberflächentemperatur an der Großzehe ergibt sich hingegen keine signifikante Korrelation. Unter den signifikanten Korrelationen korreliert die Ohrtemperatur am stärksten mit der PiCCO-Temperatur ($r = 0,901$), am schwächsten die Oberflächentemperatur der Fingerbeere ($r = 0,322$). Je weiter peripher der Messort für die Oberflächentemperatur liegt, desto schlechter ist die Korrelation mit der PiCCO-Temperatur (vgl. r-Werte Tab. 13).

3.3.2 Korrelation von T_{Ohr} mit verschiedenen Temperaturen

Die Verwendung von T_{PiCCO} als Körperkerntemperatur hat den Nachteil, dass sie an ein PiCCO-System gebunden ist und somit einen invasiven Eingriff erfordert. Die Ohrtemperatur hingegen wird nicht-invasiv bestimmt und ihr Mittelwert im Patientenkollektiv lag mit $37 \pm 0,9$ °C sehr nah an dem der PiCCO-Temperatur (37 ± 1 °C). Außerdem ist die Ohrtemperatur, wie oben bereits erwähnt, von allen untersuchten Temperaturen diejenige, die am stärksten mit T_{PiCCO} korreliert ($r = 0,901$; $p < 0,001$). Dies führt zu der Überlegung, ob anstelle von T_{PiCCO} die Ohrtemperatur als Körperkerntemperatur verwendet werden kann.

Um die Vergleichbarkeit von T_{PiCCO} und T_{Ohr} im Hinblick auf die Vorhersage hämodynamischer Parameter zu untersuchen, wurde zunächst untersucht, ob die Ohrtemperatur

ebenso gut wie die PiCCO-Temperatur mit den Temperaturen an den anderen Messorten korreliert. In Abb. 17-20 sind diese Korrelationen in Streudiagrammen dargestellt. Tab. 14 fasst die jeweiligen Korrelationskoeffizienten (r) und p -Werte zusammen.

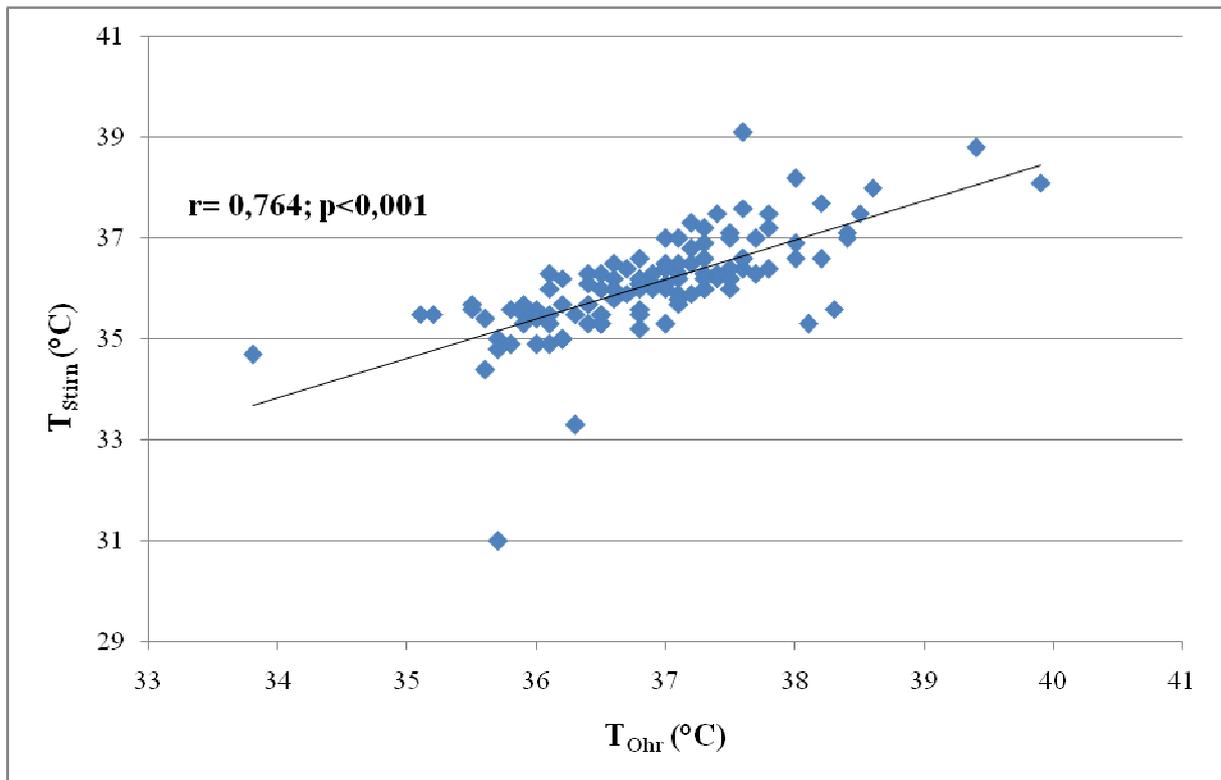


Abbildung 17: Korrelation von T_{Ohr} mit T_{Stirn}

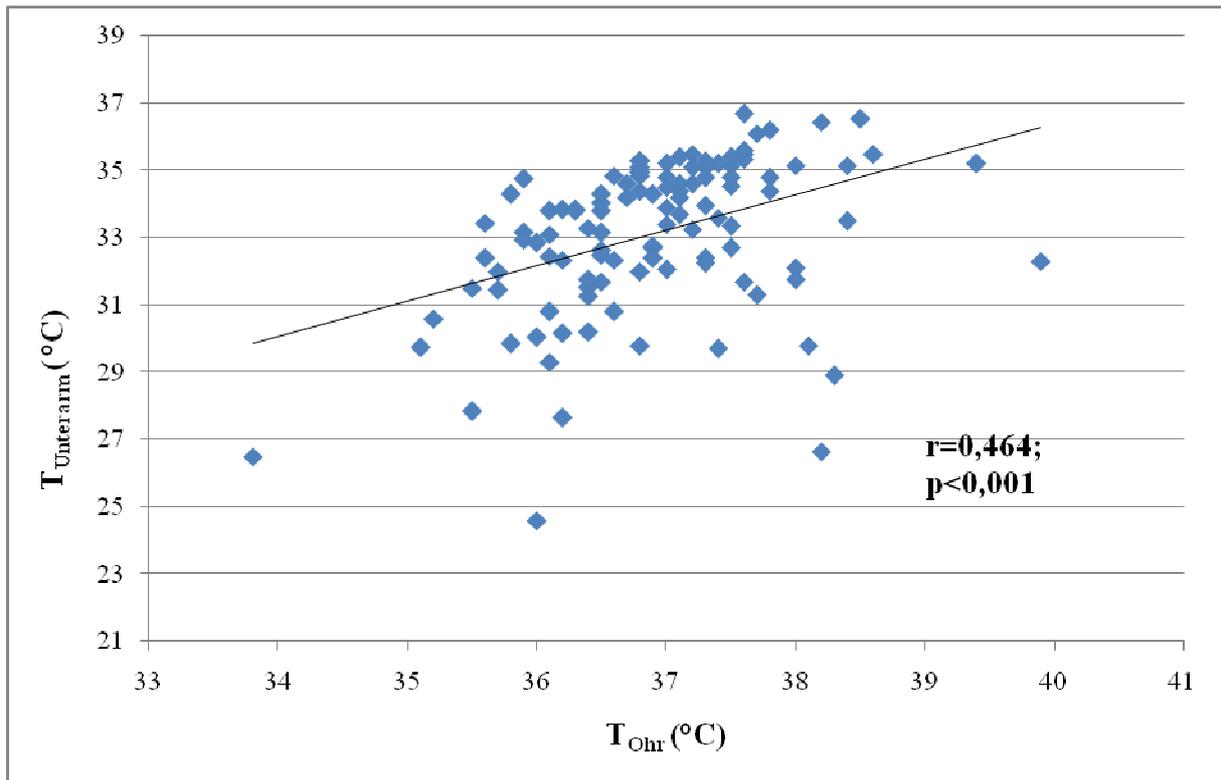


Abbildung 18: Korrelation von T_{Ohr} mit T_{Unterarm}

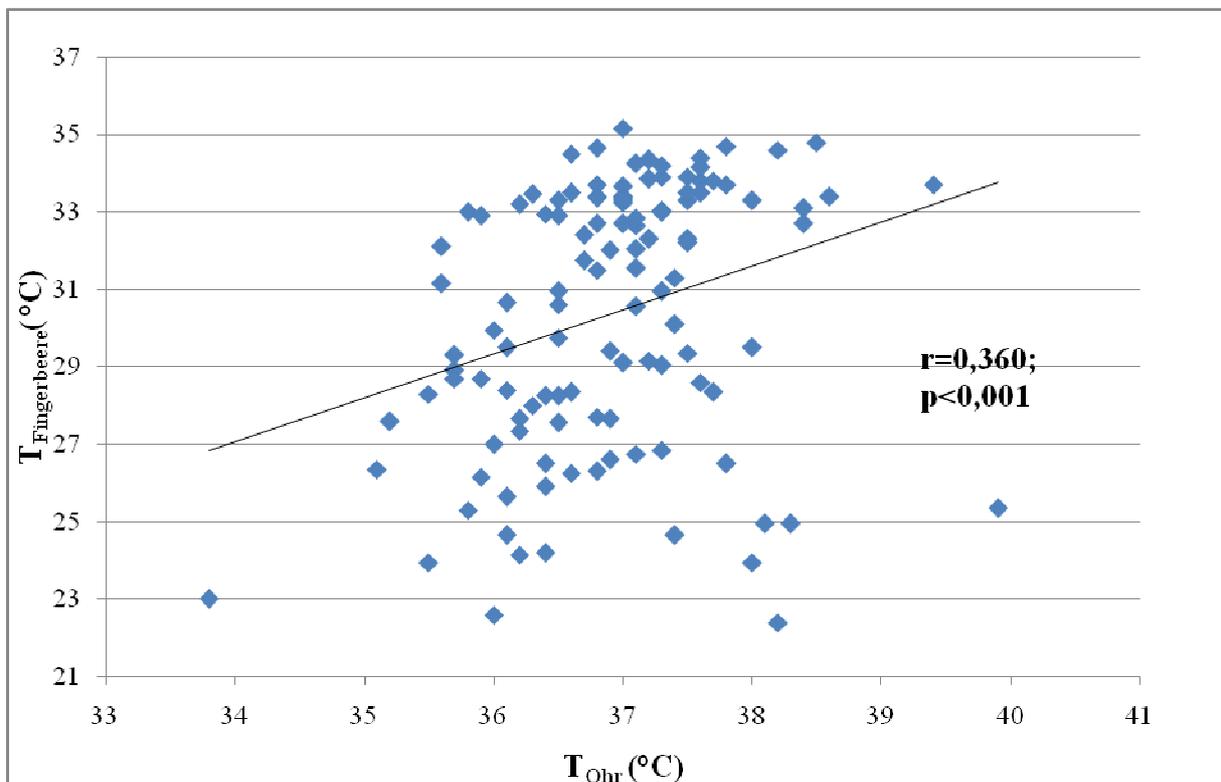


Abbildung 19: Korrelation von T_{Ohr} mit $T_{\text{Fingerbeere}}$

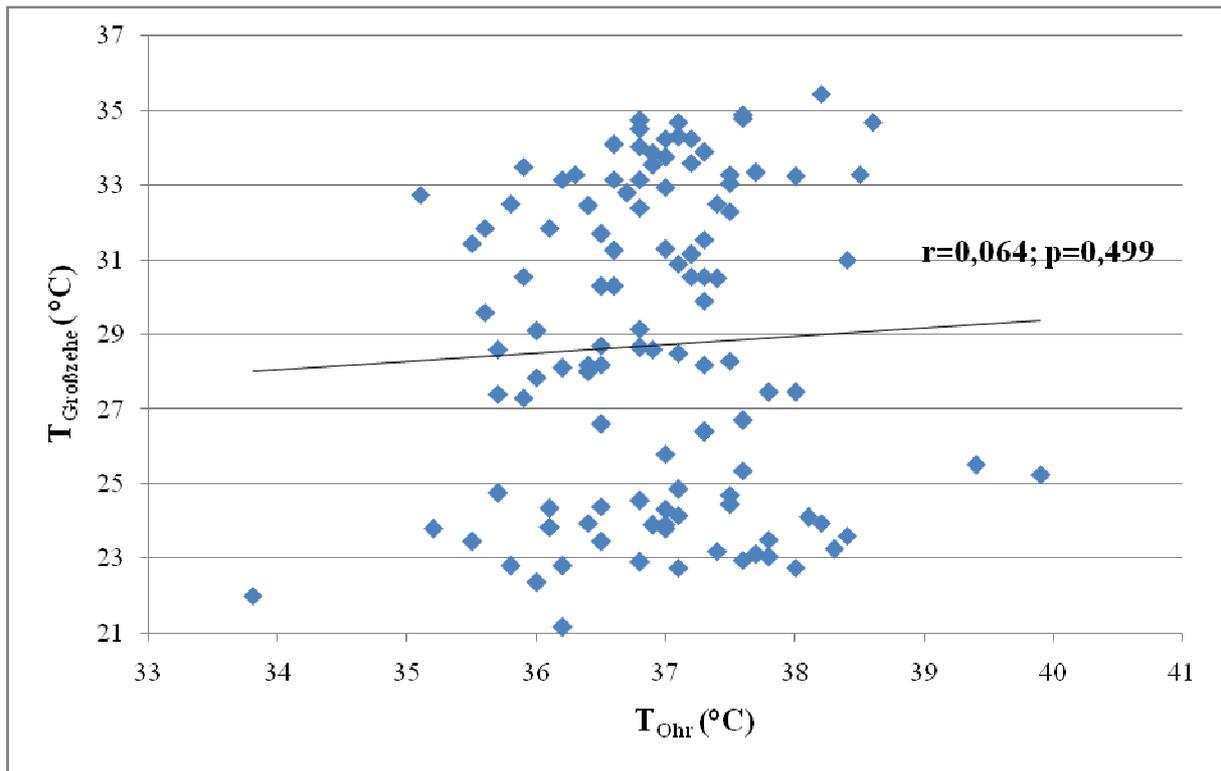


Abbildung 20: Korrelation von T_{Ohr} mit $T_{\text{Großzehe}}$

Tabelle 14: Korrelation verschiedener Temperaturen mit T_{Ohr}

	r^* (verschiedene Temperaturen vs. T_{Ohr})	p-Wert
T_{Stirn}	0,764	<0,001
T_{Unterarm}	0,464	<0,001
$T_{\text{Fingerbeere}}$	0,360	<0,001
$T_{\text{Großzehe}}$	0,064	0,499

*: Spearman-Rho

Die Oberflächentemperaturen von Unterarm, Stirn und Fingerbeere korrelieren hochsignifikant ($p < 0,001$) mit der Ohrtemperatur. Die Korrelation der Oberflächentemperatur der Großzehe mit der Ohrtemperatur ist mit $p = 0,499$ nicht signifikant. Unter den signifikanten Korrelationen korreliert die Stirntemperatur am stärksten mit der Ohrtemperatur ($r = 0,764$), am schwächsten die Oberflächentemperatur der Fingerbeere ($r = 0,360$).

Analog zur Korrelation der Oberflächentemperaturen lässt sich auch hier beobachten, dass die Korrelationen mit T_{Ohr} umso schlechter werden, je weiter peripher der Messort für die Oberflächentemperatur liegt (vgl. 3.3.1.).

3.3.3 Korrelation mit dem HI

In der univariaten Varianzanalyse wurde in einem nächsten Schritt die Korrelation zwischen den (Oberflächen-)Temperaturen, Temperaturdifferenzen (Körperoberfläche-Körperkern) und weiteren Parametern (vgl. Tab. 15) auf der einen Seite und dem Herzindex auf der anderen Seite untersucht. In Abb. 21-25 sind die stärksten Korrelationen in Streudiagrammen dargestellt und in Tab. 15 sind die jeweiligen Korrelationskoeffizienten (r) und p -Werte aufgelistet.

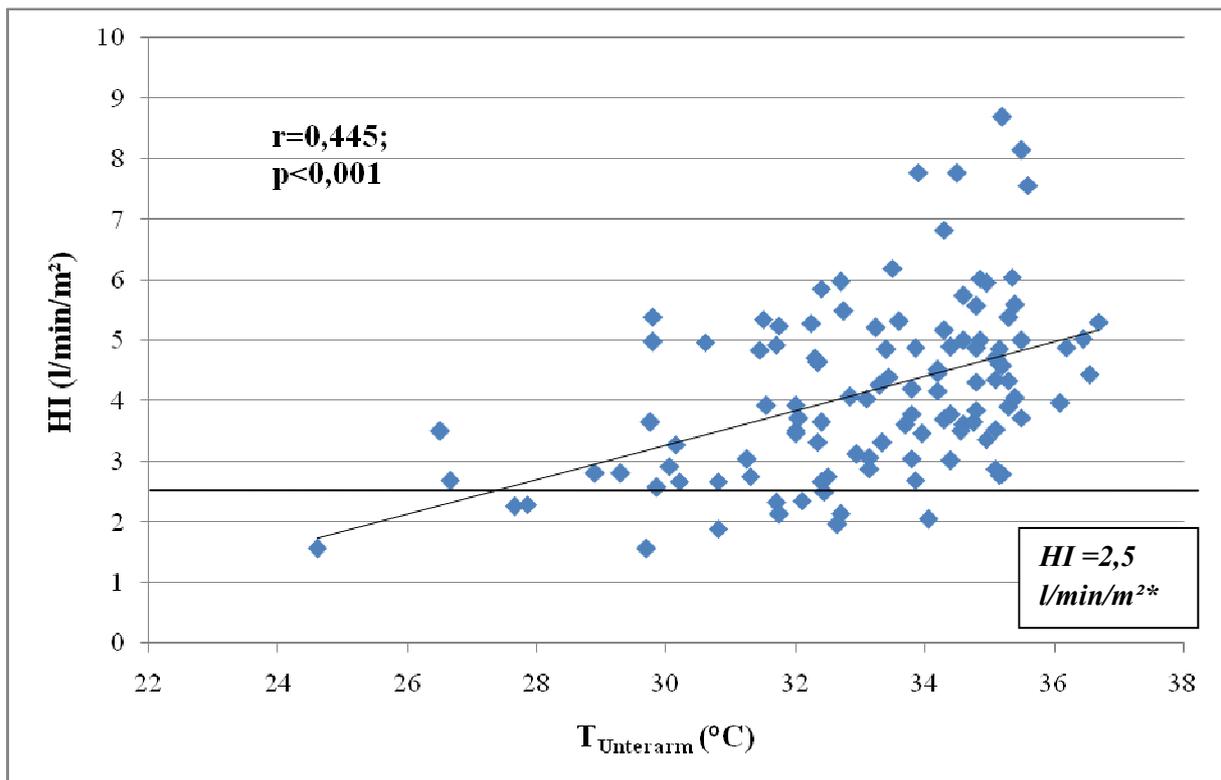


Abbildung 21: Korrelation von T_{Unterarm} mit dem HI

*Vorhersagegrenze in der ROC-Analyse

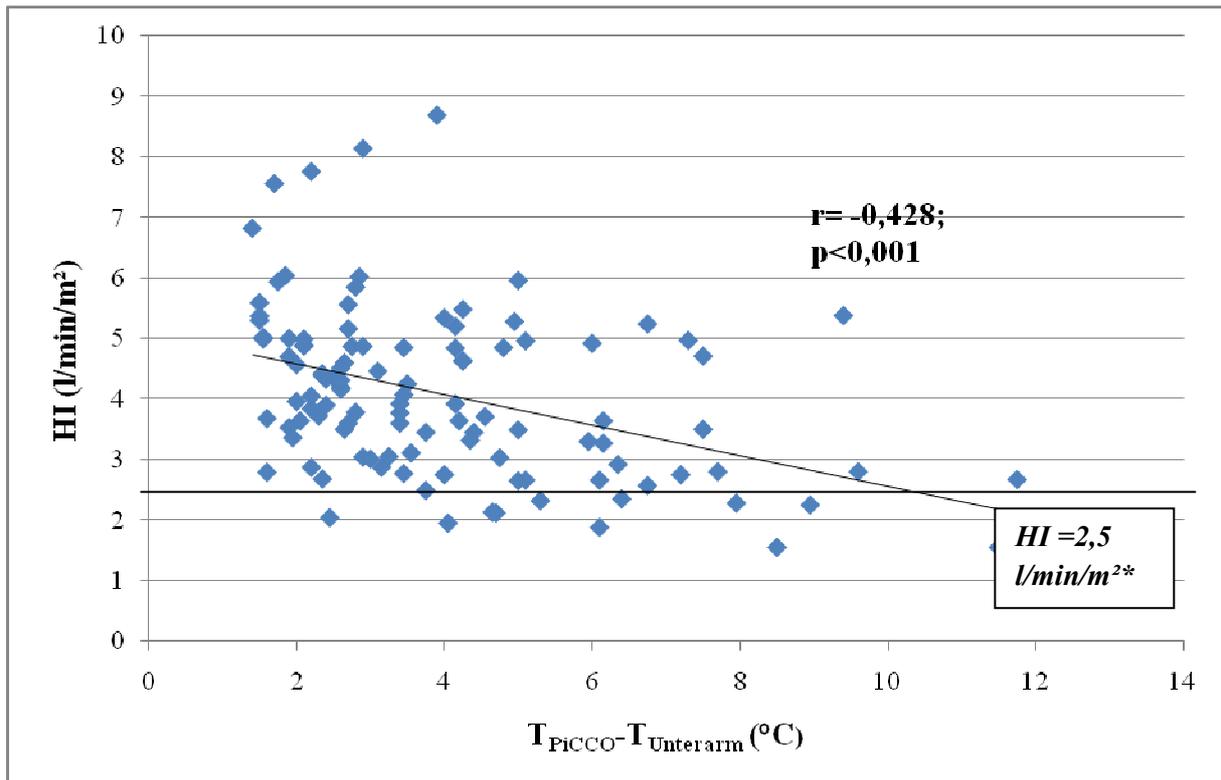


Abbildung 22: Korrelation von T_{PiCCO}-T_{Unterarm} mit dem HI

*Vorhersagegrenze in der ROC-Analyse

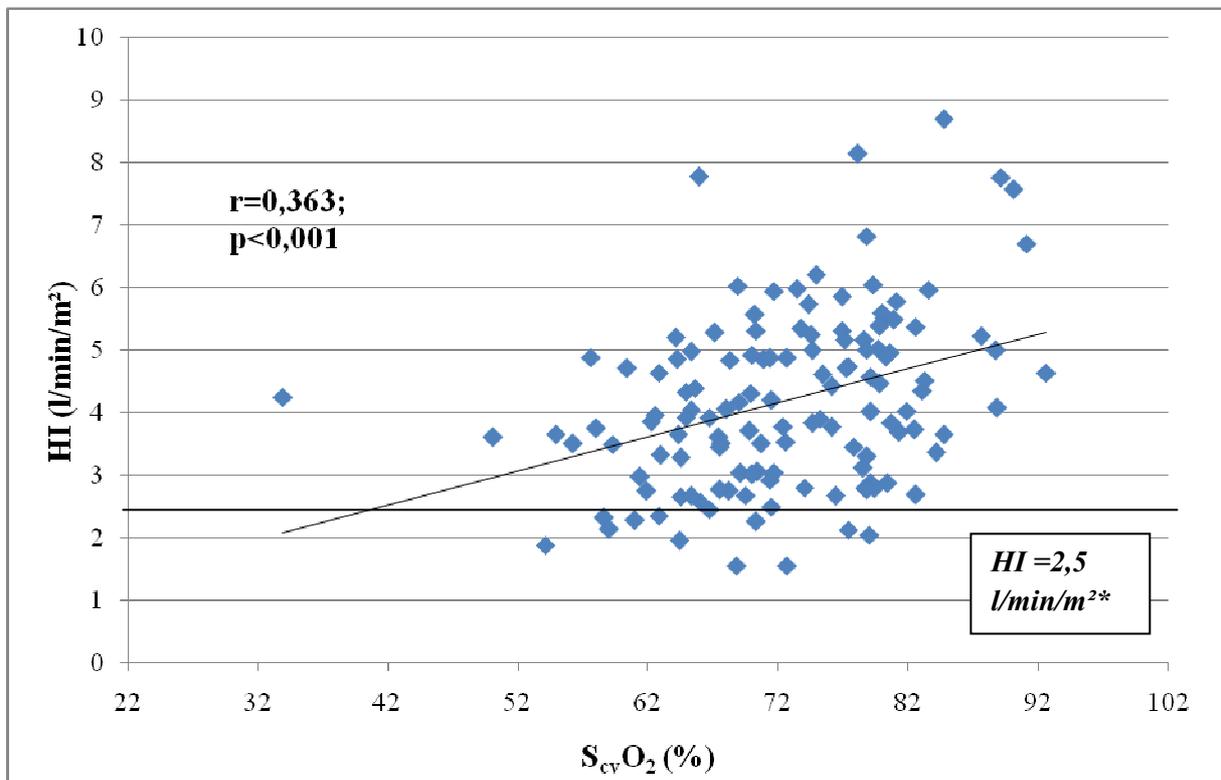


Abbildung 23: Korrelation von S_{cv}O₂ mit dem HI

*Vorhersagegrenze in der ROC-Analyse

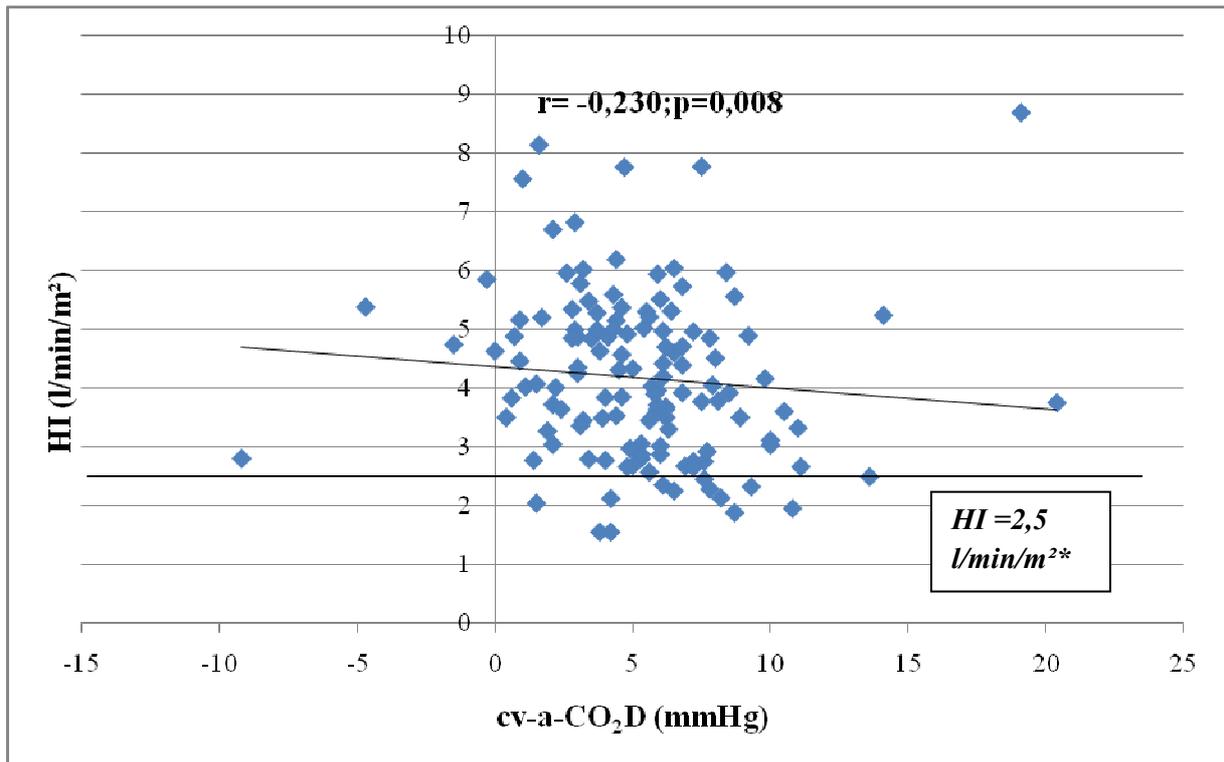


Abbildung 24: Korrelation von $cv-a-CO_2D$ mit dem HI

*Vorhersagegrenze in der ROC-Analyse

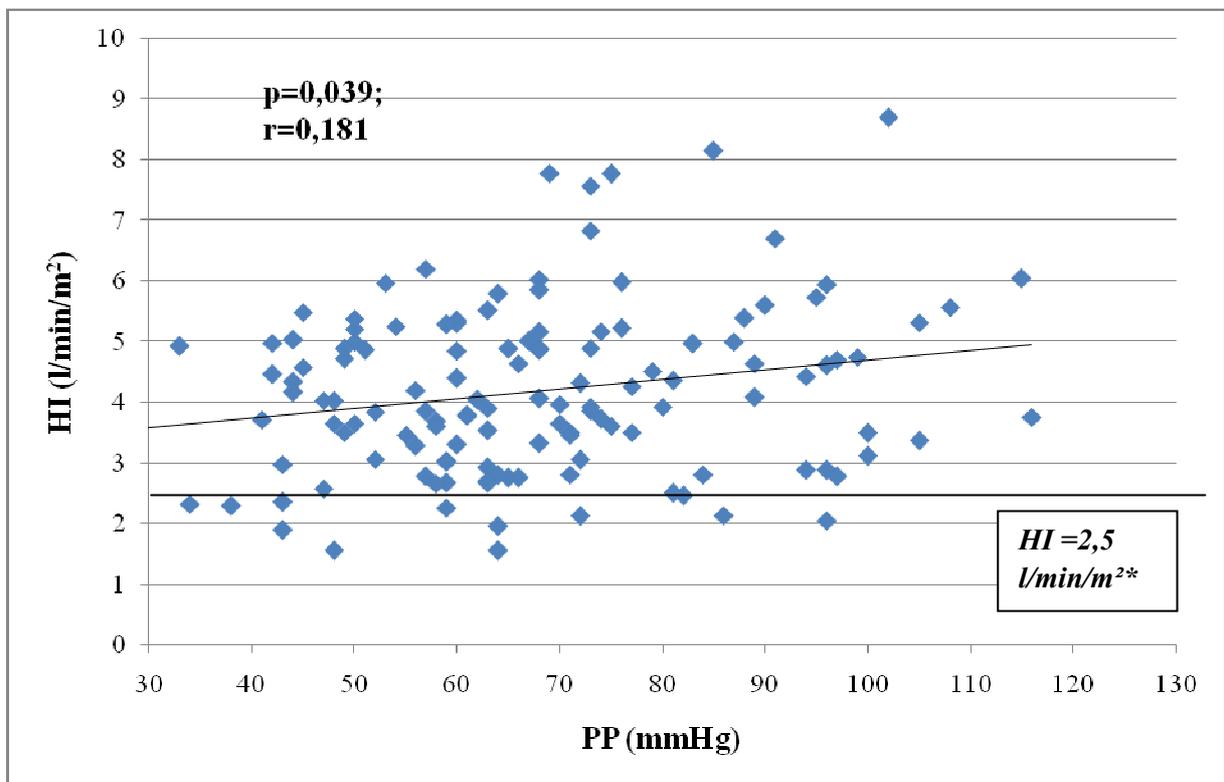


Abbildung 25: Korrelation vom PP mit dem HI

*Vorhersagegrenze in der ROC-Analyse

Tabelle 15: Korrelation von Temperaturen u.a. Parametern mit dem HI

(Oberflächen-) Temperaturen und Temperatur-Differenzen KK-KO vs. HI		
	r*	p-Wert
T_{Stirn}	0,447	<0,001
T_{Unterarm}	0,445	<0,001
T_{Fingerbeere}	0,440	<0,001
T_{Großzehe}	0,424	<0,001
T_{PiCCO}-T_{Unterarm}	-0,428	<0,001
T_{PiCCO}-T_{Fingerbeere}	-0,417	<0,001
T_{PiCCO}-T_{Großzehe}	-0,373	<0,001
T_{Ohr}	0,312	0,001
weitere Parameter vs. HI		
	r*	p-Wert
S_{cv}O₂	0,363	<0,001
cv-a-CO₂D	-0,230	0,008
PP	0,181	0,039
Laktat	-0,012	0,895

*: Spearman-Rho

Die Oberflächentemperaturen an Stirn, Unterarm, Fingerbeere und Großzehe korrelieren alle hochsignifikant ($p < 0,001$) mit dem Herzindex (vgl. Tab. 15). Ebenso korrelieren die Differenzen zwischen der mit dem PiCCO-System gemessenen Temperatur (als Maß für die Körperkerntemperatur) und den Oberflächentemperaturen hochsignifikant mit dem HI. Auch für die Ohrtemperatur ergibt sich eine signifikante Korrelation mit dem HI ($p = 0,001$). Die stärkste Korrelation ergibt sich für Stirntemperatur ($r = 0,447$), dicht gefolgt von der

Oberflächentemperatur am Unterarm ($r = 0,445$) und unter den Differenzen für $T_{\text{PiCCO}} - T_{\text{Unterarm}}$ ($r = -0,428$). Die Korrelation mit dem Herzindex war für die übrigen Oberflächentemperaturen und Temperaturdifferenzen mit einem r um 0,4 ähnlich stark.

S_{cvO_2} ($r = 0,363$, $p < 0,001$), $\text{cv-a-CO}_2\text{D}$ ($r = -0,230$, $p = 0,008$) und PP ($r = 0,181$, $p = 0,039$) korrelieren signifikant mit dem HI, S_{cvO_2} sogar hochsignifikant. Für $\text{cv-a-CO}_2\text{D}$ und PP ist die Korrelation mit dem Herzindex jedoch nur schwach (vgl. r -Werte in Tab. 15). Zwischen dem Laktatspiegel (im Plasma) und dem Herzindex ergibt sich keine signifikante Korrelation ($p = 0,895$).

3.3.4 Korrelation mit dem SVRI

Analog zur Korrelation mit dem Herzindex wurde die Korrelation zwischen den (Oberflächen-)Temperaturen und den weiteren Parametern (s. Tab. 16) auf der einen und dem SVRI auf der anderen Seite untersucht. Die stärkste Korrelation ($T_{\text{PiCCO}} - T_{\text{Unterarm}}$ mit dem SVRI) ist in Abb. 26 in einem Streudiagramm dargestellt. Die Korrelationskoeffizienten (r) und p -Werte der Korrelationen sind in Tab. 16 aufgeführt.

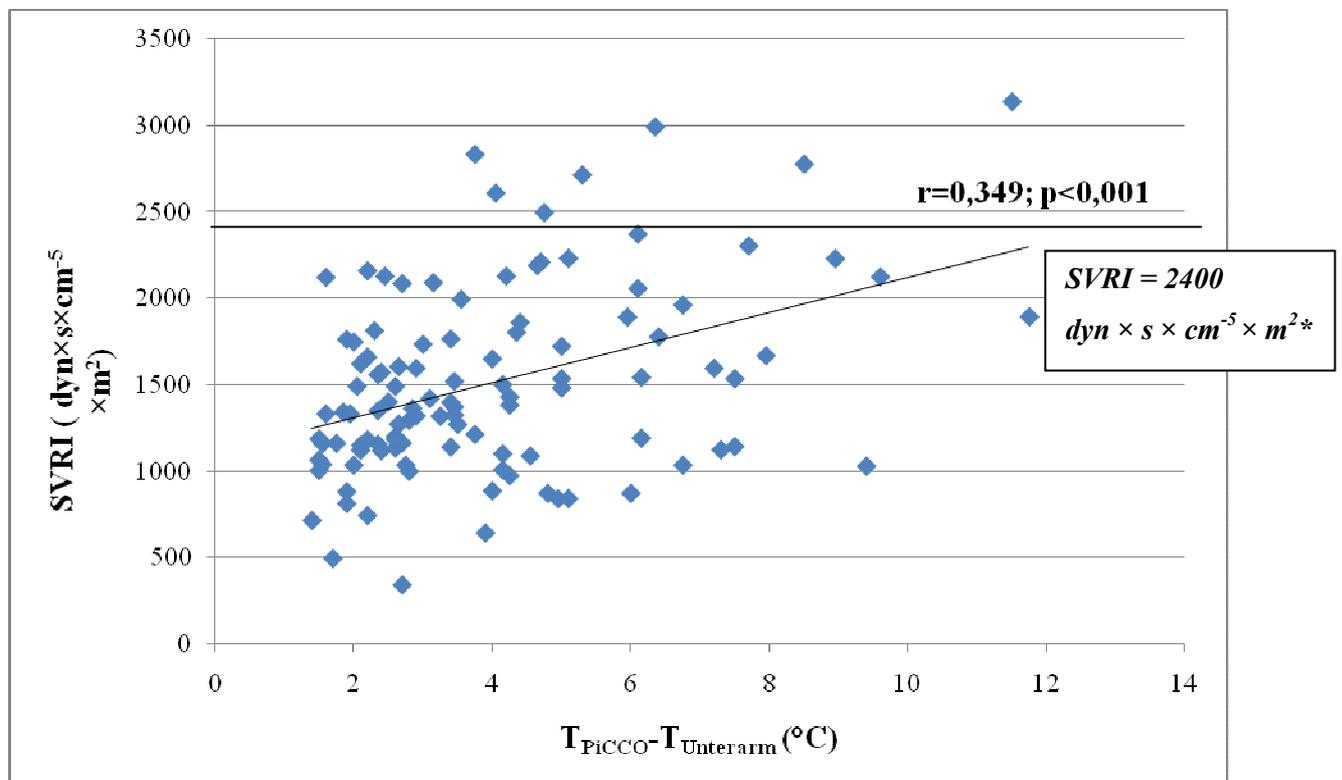


Abbildung 26: Korrelation von $T_{\text{PiCCO}} - T_{\text{UAMW}}$ mit dem SVRI

*Vorhersagegrenze in der ROC-Analyse

Tabelle 16: Korrelation von Temperaturen u.a. Parametern mit dem SVRI

Oberflächentemperaturen und Temperatur-Differenz KK-KO vs. SVRI		
	r*	p-Wert
T_{Stirn}	-0,341	<0,001
T_{Fingerbeere}	-0,329	<0,001
T_{Unterarm}	-0,315	<0,001
T_{Großzehe}	-0,284	0,002
T_{PiCCO}-T_{Unterarm}	0,349	<0,001
T_{PiCCO}-T_{Fingerbeere}	0,342	<0,001
T_{PiCCO}-T_{Großzehe}	0,275	0,004
T_{Ohr}	-0,191	0,039
weitere Parameter vs. SVRI		
	r*	p-Wert
S_{cv}O₂	-0,246	0,005
cv-a-CO₂D	0,170	0,053
PP	-0,072	0,415
Laktat	-0,038	0,671

*: Spearman-Rho

Die Oberflächentemperaturen an Stirn, Unterarm, Fingerbeere und Großzehe sowie die Ohrtemperatur korrelieren alle signifikant mit dem SVRI (vgl. Tab. 16). Die Oberflächentemperaturen von Stirn, Unterarm und Fingerbeere sowie die Differenzen der beiden letzteren mit der Körperkerntemperatur sogar hochsignifikant. Am stärksten korreliert die Differenz $T_{\text{PiCCO}}-T_{\text{Unterarm}}$ ($r = 0,349$) mit dem SVRI. Insgesamt korrelierten die Temperaturen

und Temperaturdifferenzen stärker und signifikanter mit dem Herzindex als mit dem SVRI. (vgl. Tab. 15 mit Tab. 16).

Die $S_{cv}O_2$ korreliert ebenfalls signifikant mit dem SVRI ($r = -0,246$; $p = 0,005$), die Korrelation ist jedoch schwach.

Die Korrelation von $cv-a-CO_2D$ ($r = 0,170$; $p = 0,053$) mit dem SVRI verfehlt knapp den Signifikanzbereich, zwischen dem Herzindex und PP ($p = 0,415$) bzw. Laktat ($p = 0,671$) ergibt sich keine signifikante Korrelation.

3.3.5 Korrelation von Körperoberflächentemperaturen mit etablierten Monitoring-Parametern

$S_{cv}O_2$, Pulse Pressure (Differenz zwischen systolischem und diastolischem Blutdruck) und Laktat sind etablierte Parameter im Monitoring kritisch kranker Patienten.

Um den Stellenwert von Körperoberflächentemperaturen als Monitoring-Parameter zu ermitteln, wurden die Temperaturen mit den etablierten Parametern verglichen. Dazu wurden zunächst Korrelationsanalysen durchgeführt.

Abb. 27-29 stellen die Korrelationen zwischen Oberflächentemperaturen und PP, $S_{cv}O_2$ und Laktat in Streudiagrammen dar.

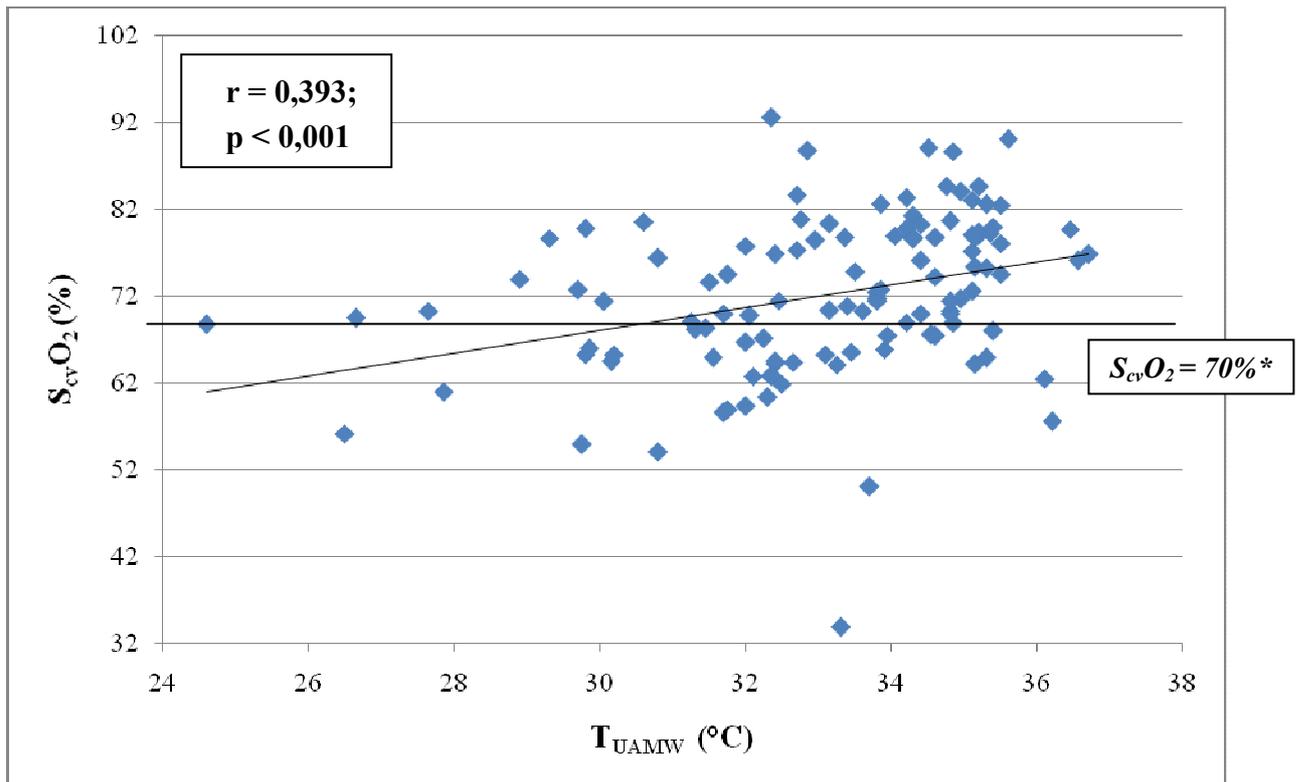


Abbildung 27: Korrelation von $T_{Unterarm}$ mit $S_{cv}O_2$

*etablierter, therapieentscheidender Grenzwert im Konzept der Early Goal Directed Therapy

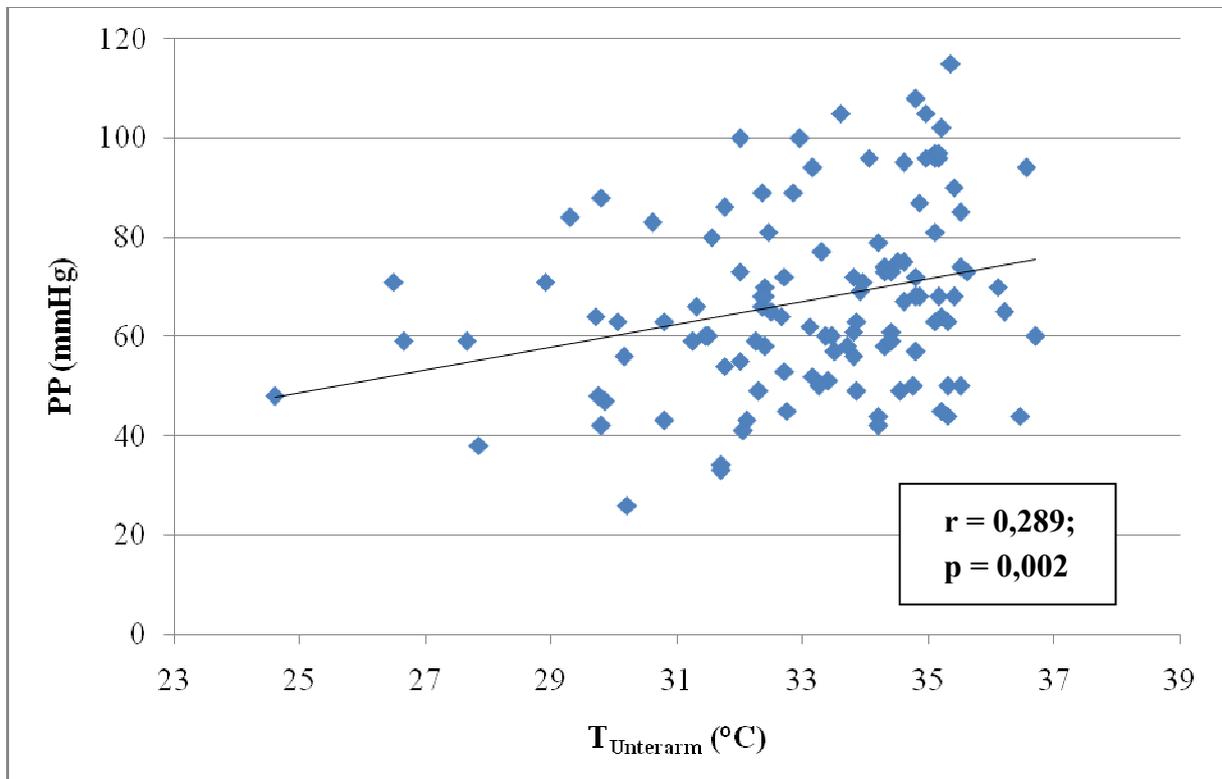


Abbildung 28: Korrelation von $T_{Unterarm}$ mit PP

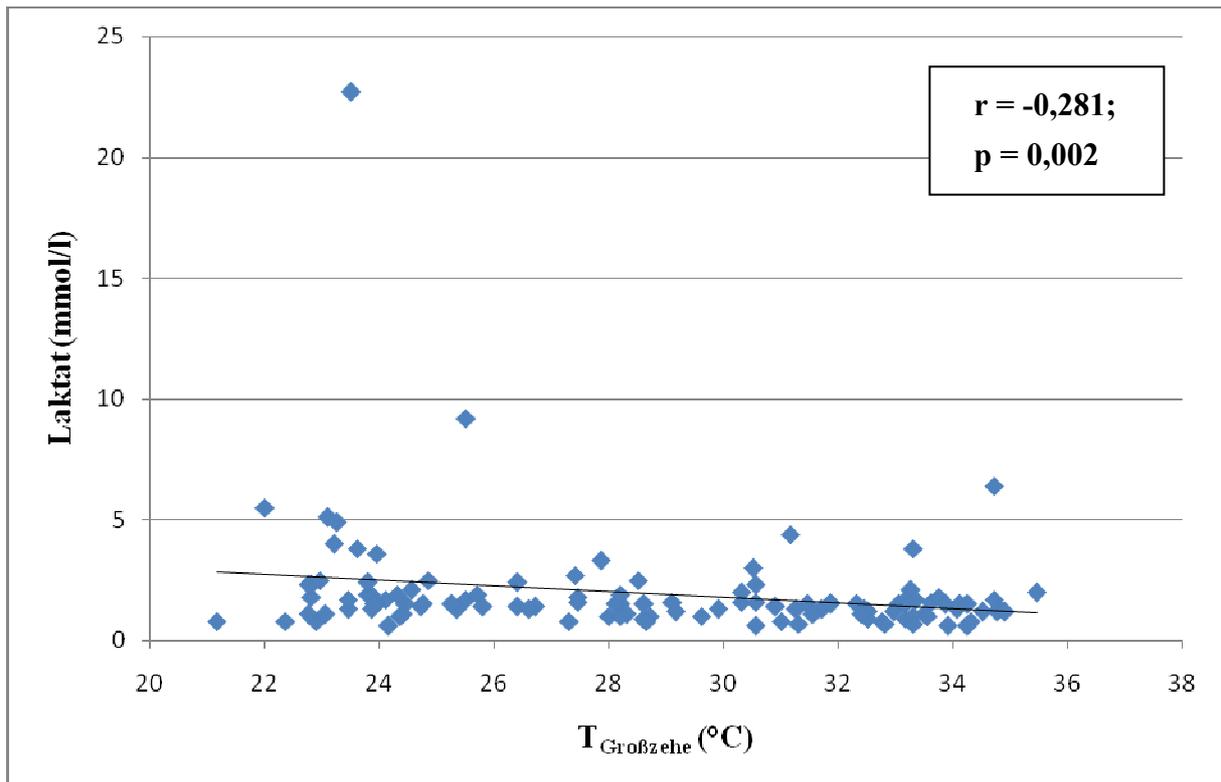


Abbildung 29: Korrelation von $T_{\text{Großzehe}}$ mit dem Laktatspiegel

T_{Unterarm} korreliert hochsignifikant mit der $S_{\text{cv}}\text{O}_2$ ($p < 0,001$) und signifikant mit dem PP ($p = 0,002$). Zwischen T_{Unterarm} und $S_{\text{cv}}\text{O}_2$ besteht bei einem Korrelationskoeffizienten von $r = 0,393$ ein moderater Zusammenhang. Die Korrelation zwischen T_{Unterarm} und dem PP ist hingegen nur schwach ($r = 0,289$). Ähnliches gilt für die Korrelation zwischen $T_{\text{Großzehe}}$ und dem Laktatspiegel: auch hier besteht ein signifikanter ($p = 0,002$), aber nur schwacher Zusammenhang ($r = -0,281$).

3.4 Statistische Tests

Sowohl im parametrischen T-Test als auch im nicht parametrischen Mann-Whitney-U-Test (= Wilcoxon-Rangsummentest) (vgl.2.4.1.) wurde der Zusammenhang zwischen dem Herzindex und den Temperaturen T_{Unterarm} , $T_{\text{Fingerbeere}}$, $T_{\text{Großzehe}}$, T_{Stirn} , T_{Ohr} und T_{PICCO} untersucht. In beiden Tests ergaben sich bei den Patienten mit einem HI $>2,5$ l/min/m² signifikant höhere Mittelwerte für T_{Unterarm} , $T_{\text{Fingerbeere}}$ und $T_{\text{Großzehe}}$ als bei den Patienten mit einem HI $<2,5$ l/min/m²). Für T_{Stirn} , T_{Ohr} und T_{PICCO} ergaben sich in beiden Tests keine signifikanten Mittelwertsdifferenzen zwischen den beiden Gruppen.

Die univariate ANOVA (Erweiterung des T-Tests) ergab ebenfalls, dass T_{Unterarm} durch den HI hochsignifikant positiv beeinflusst wird. In der ANOVA zeigte sich zudem ein signifikanter positiver Einfluss des PP auf T_{Unterarm} .

3.5 ROC-Kurven Analysen

In dieser Studie wurde in der ROC-Analyse untersucht, wie gut Oberflächentemperaturen, CPTGs, $S_{cv}O_2$, PP, cv-a-CO₂D und Laktat (Merkmale) dafür geeignet sind, einen HI < 2,5 l/min/m² (kritischer Zustand) oder einen SVRI > 2400 dyn×s×cm⁻⁵×m² (kritischer Zustand) vorherzusagen. Zur Vorhersage wurden die Grenzwerte eines HI < 2,5 l/min/m² bzw. eines SVRI > 2400 dyn×s×cm⁻⁵×m² gewählt, weil es sich bei diesen Werten um die untere bzw. die obere Grenze des Normbereichs für den Herzindex bzw. den SVRI handelt.

Außerdem wurde untersucht, wie gut man mit Oberflächentemperaturen die zentralvenöse O₂-Sättigung ($S_{cv}O_2$) und einen normalen HI (2,5-5 l/min/m²) vorhersagen kann. Die Endpunkte der ROC-Analyse wurden in folgender Hierarchie bewertet:

- 1.) HI < 2,5 l/min/m²
- 2.) SVRI > 2400 dyn × s × cm⁻⁵ × m²
- 3.) $S_{cv}O_2$ < 70%

3.5.1 Vorhersage von $HI < 2,5 \text{ l/min/m}^2$

In Abb. 30-32 sind die ROC-Kurven für die Vorhersage eines $HI < 2,5 \text{ l/min/m}^2$ durch Oberflächentemperaturen (T_{Unterarm} , $T_{\text{Fingerbeere}}$, $T_{\text{Großzehe}}$; Abb.30), durch die Differenzen dieser Temperaturen mit der PiCCO-Kerntemperatur (Abb.31) und durch S_{cvO_2} und PP (Abb. 32) dargestellt:

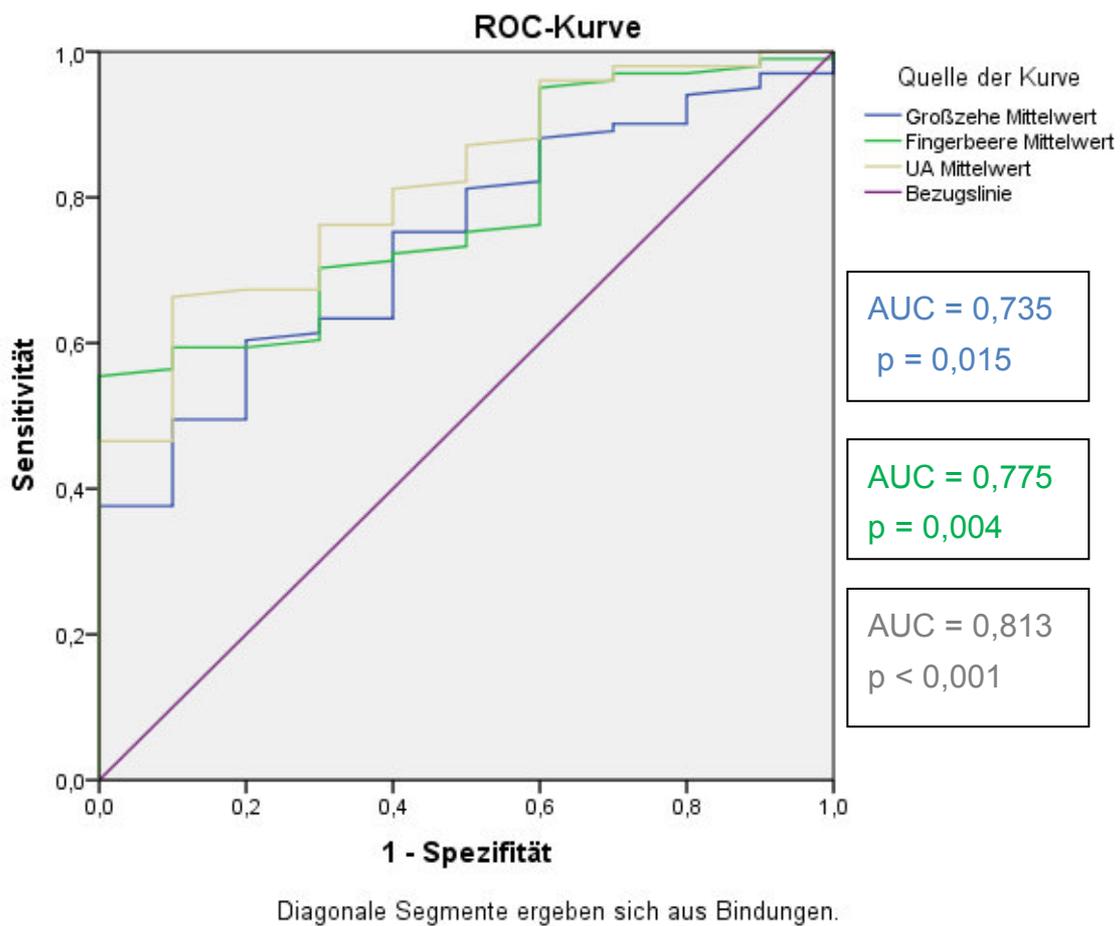
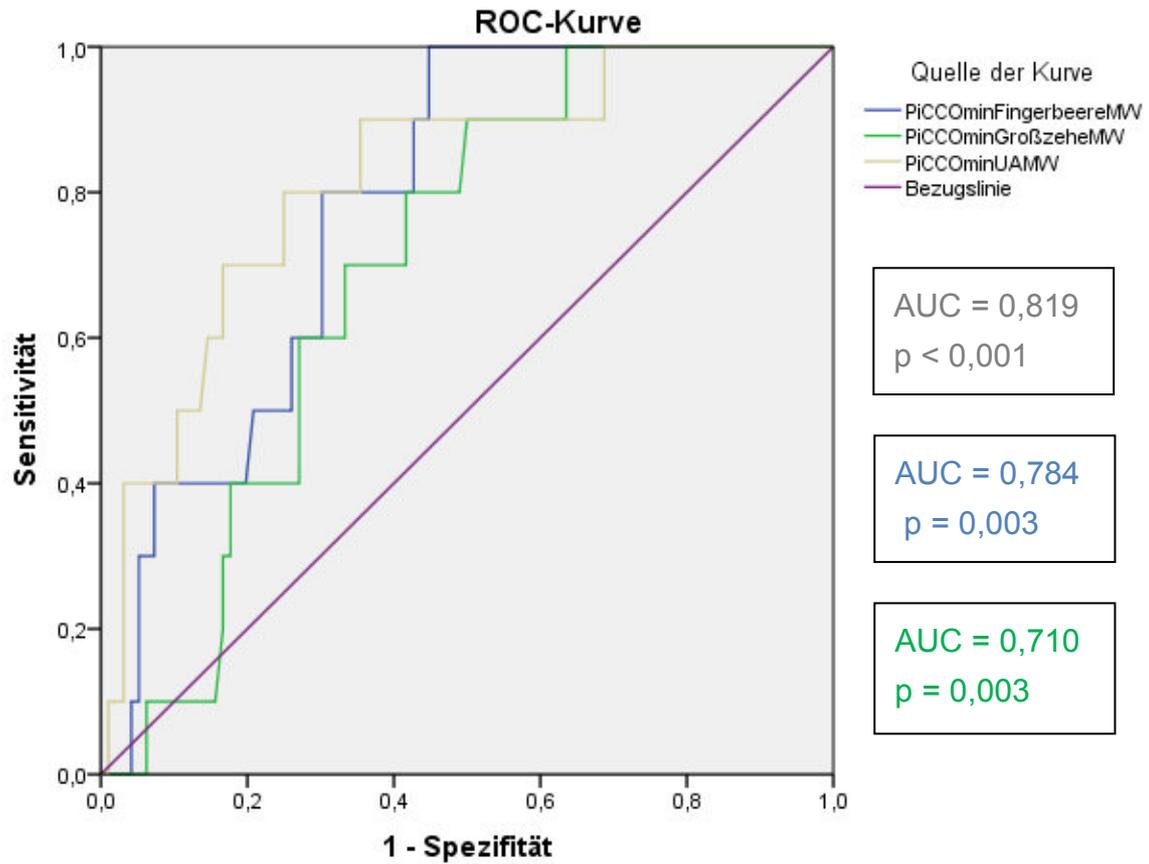
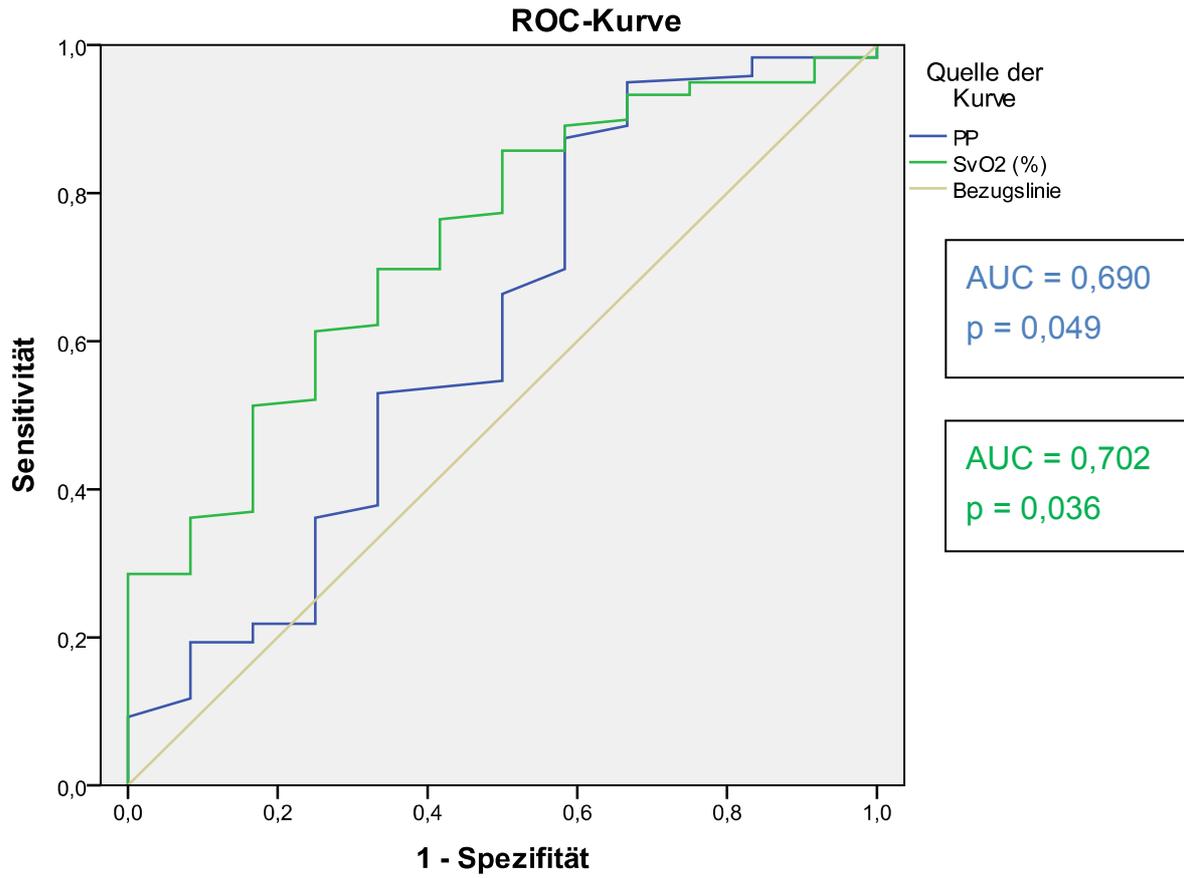


Abbildung 30: Vorhersage von $HI < 2,5 \text{ l/min/m}^2$ durch T_{Unterarm} , $T_{\text{Fingerbeere}}$ und $T_{\text{Großzehe}}$



Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen.

Abbildung 31: Vorhersage von HI < 2,5 l/min/m² durch Temperaturdifferenzen KK-KO



Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen.

Abbildung 32: Vorhersage von HI < 2,5 l/min/m² durch S_{cv}O₂ und PP

Tabelle 17 fasst die AUC-Werte und die p-Werte aller untersuchten Parameter zusammen:

Tabelle 17: Vorhersage von HI < 2,5 l/min/m²

Parameter	AUC	p-Wert
T_{Unterarm}	0,813	$p < 0,001$
$T_{\text{Fingerbeere}}$	0,775	$p = 0,004$
$T_{\text{Großzehe}}$	0,735	$p = 0,015$
$T_{\text{PiCCO}} - T_{\text{Unterarm}}$	0,819	$p < 0,001$
$T_{\text{PiCCO}} - T_{\text{Fingerbeere}}$	0,784	$p = 0,003$
$T_{\text{PiCCO}} - T_{\text{Großzehe}}$	0,710	$p = 0,029$
S_{cvO_2}	0,702	$p = 0,036$
PP	0,690	$p = 0,049$
cv-a-CO ₂ D	0,618	$p = 0,220$
Laktat	0,515	$p = 0,875$

Die ROC-Analyse ergab, dass alle Oberflächentemperaturen, ihre Differenzen zur Körperkerntemperatur sowie S_{cvO_2} und PP eine signifikante Vorhersagekraft in Bezug auf einen HI < 2,5 l/min/m² haben.

Die beste, mit p-Werten < 0,001 hochsignifikante, Vorhersagekraft ergab sich für $T_{\text{PiCCO}} - T_{\text{Unterarm}}$ (ROC-AUC = 0,819; 95% KI (HI): 0,049-0,313), dicht gefolgt von T_{Unterarm} (ROC-AUC = 0,813; 95 % KI (HI): 0,697-0,929). Für $T_{\text{PiCCO}} - T_{\text{Unterarm}}$ lag der optimale Schwellenwert (Cut-Off Value) mit einer Sensitivität von 82% und einer Spezifität von 76% bei 4,6°C. Für T_{Unterarm} lag der optimale Schwellenwert bei einer Temperatur von 32,7°C (Sensitivität = 66,3%; Spezifität = 90,9%).

Die zweitbeste Vorhersagekraft haben $T_{\text{Fingerbeere}}$ ($p = 0,004$; AUC = 0,775) und $T_{\text{PiCCO}} - T_{\text{Fingerbeere}}$ ($p = 0,003$; AUC = 0,784), vor $T_{\text{Großzehe}}$ ($p = 0,015$; AUC = 0,735) und $T_{\text{PiCCO}} - T_{\text{Großzehe}}$ ($p = 0,029$; AUC = 0,710). Es folgen, in absteigender Vorhersagekraft, S_{cvO_2} ($p = 0,036$; AUC = 0,702) und PP ($p = 0,049$; AUC = 0,690). Für die Parameter cv-a-CO₂D ($p = 0,220$) und Laktat

($p = 0,875$) ergab sich kein signifikanter Unterschied zum Zufallstest, sie können folglich nicht zur Vorhersage eines $HI < 2,5 \text{ l/min/m}^2$ verwendet werden.

3.5.2 Vorhersage von $SVRI > 2400 \text{ dyn}\times\text{s}\times\text{cm}^{-5}\times\text{m}^2$

In Abb. 33 und 34 sind die ROC-Kurven für die Vorhersage eines $SVRI > 2400 \text{ dyn}\times\text{s}\times\text{cm}^{-5}\times\text{m}^2$ durch die Oberflächentemperaturen T_{Unterarm} und $T_{\text{Fingerbeere}}$ und durch ihre Differenzen mit der PiCCO-Kerntemperatur dargestellt:

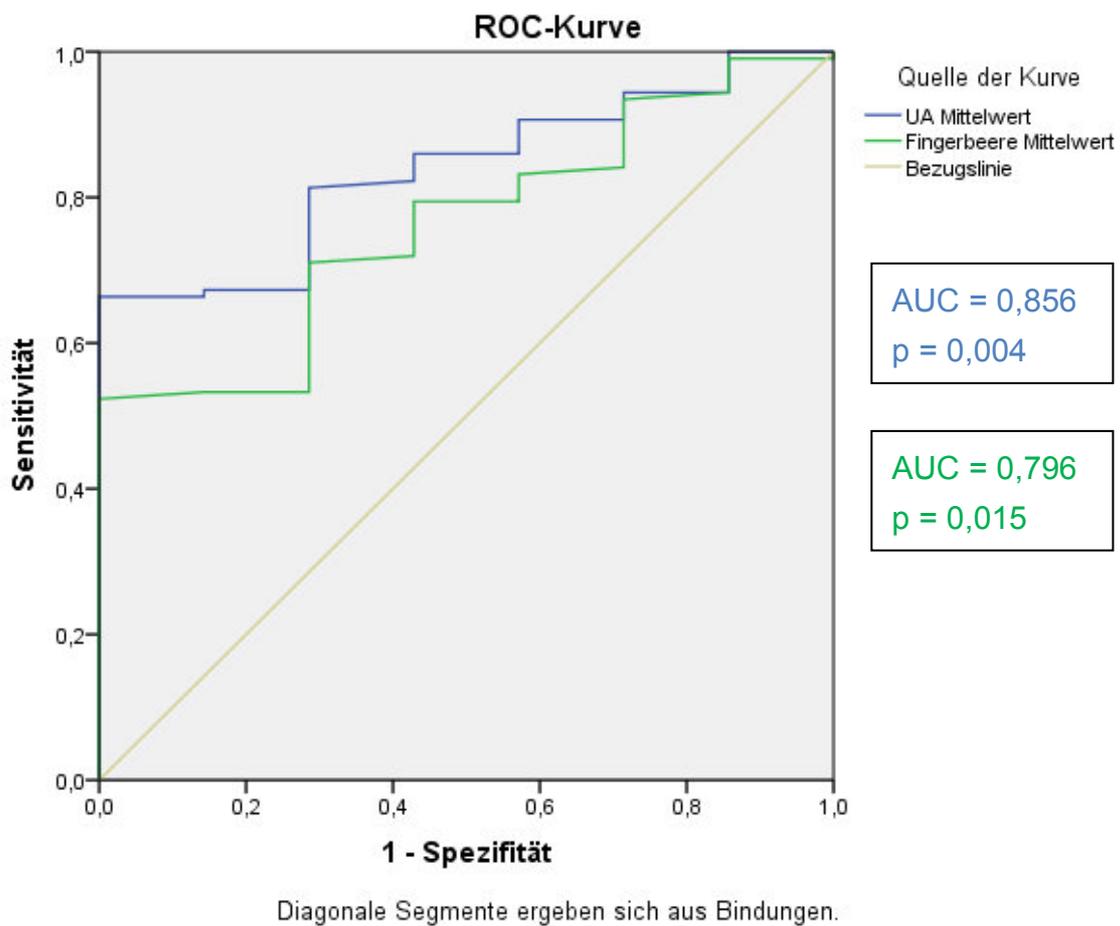
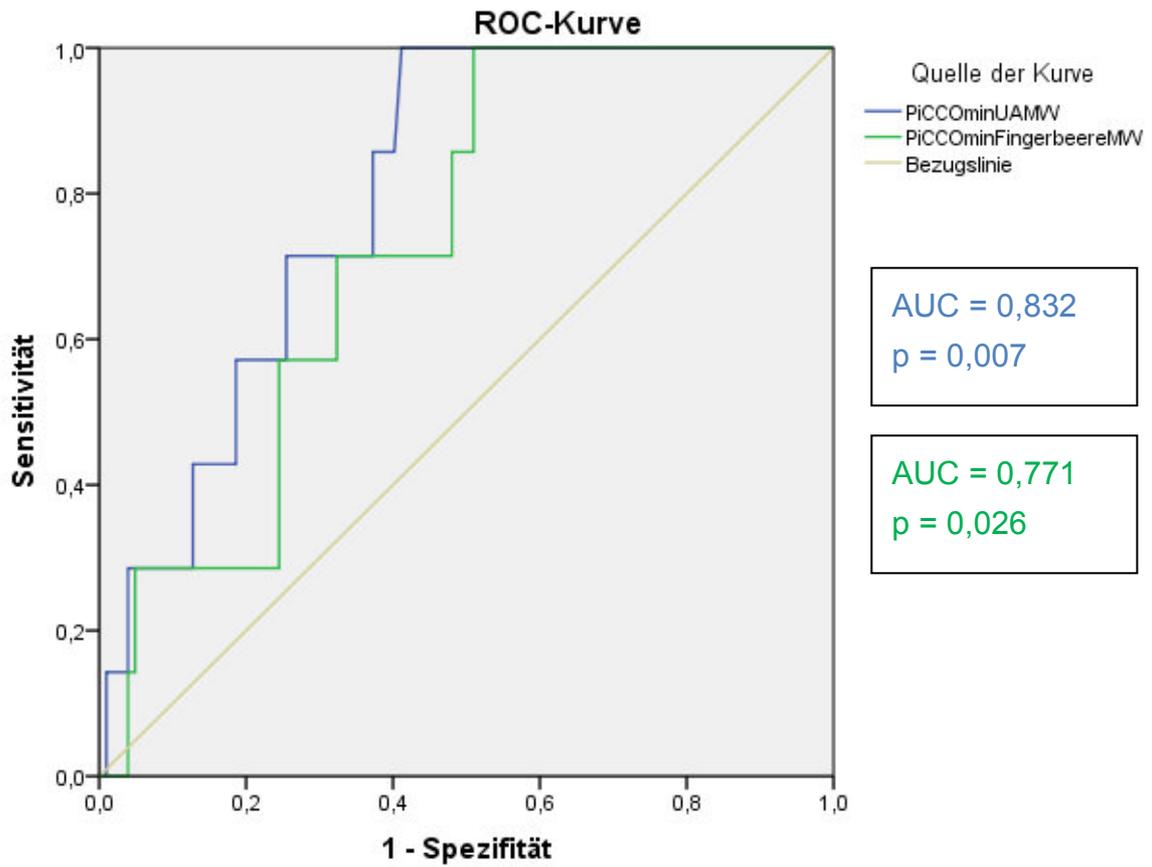


Abbildung 33: Vorhersage von $SVRI > 2400 \text{ dyn}\times\text{s}\times\text{cm}^{-5}\times\text{m}^2$ durch T_{Unterarm} und $T_{\text{Fingerbeere}}$



Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen.

Abbildung 34: Vorhersage von SVRI $>2400 \text{ dyn} \times \text{s} \times \text{cm}^{-5} \times \text{m}^2$ durch Temperaturdifferenzen KK-KO

Tabelle 18 fasst die AUC- und p-Werte aller untersuchten Parameter zusammen:

Tabelle 18: Vorhersage von $SVRI > 2400 \text{ dyn}\times\text{s}\times\text{cm}^{-5}\times\text{m}^2$

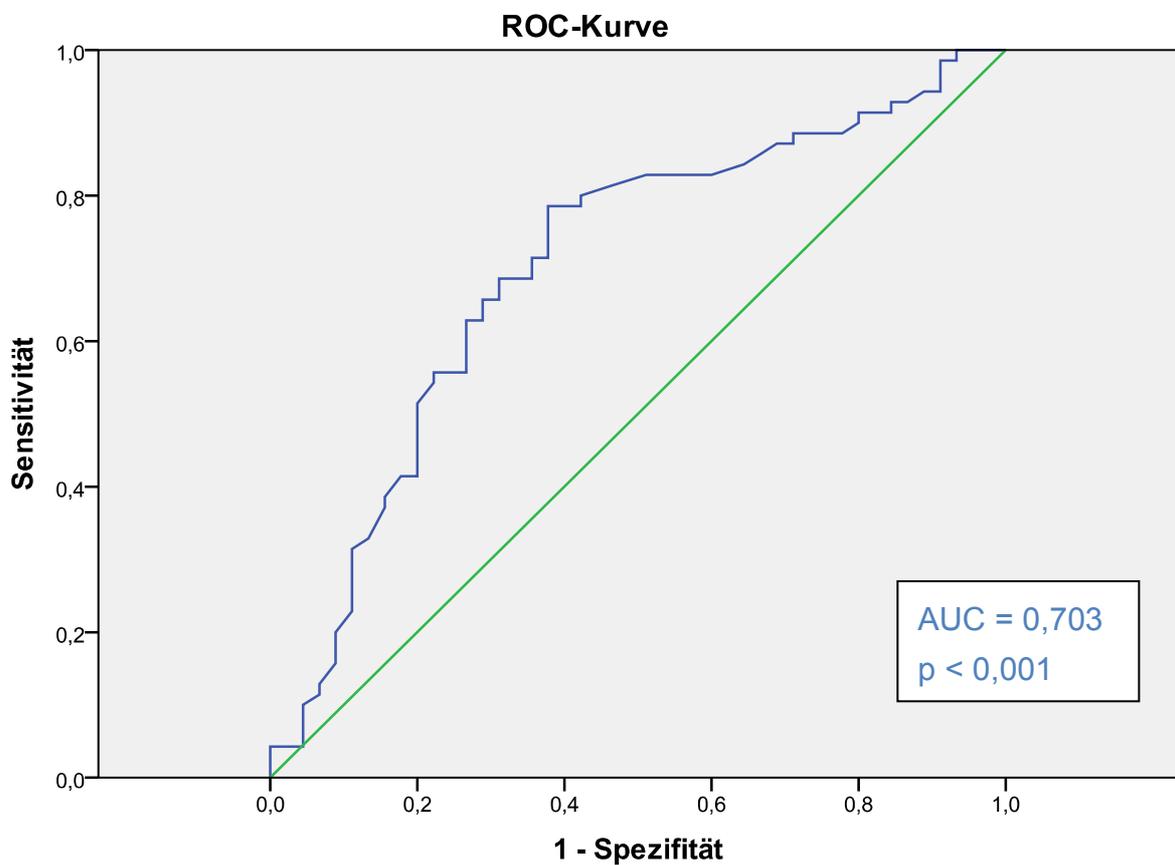
Parameter	AUC	p-Wert
T_{Unterarm}	0,856	$p = 0,004$
$T_{\text{PiCCO}} - T_{\text{Unterarm}}$	0,832	$p = 0,007$
$T_{\text{Fingerbeere}}$	0,796	$p = 0,015$
$T_{\text{PiCCO}} - T_{\text{Fingerbeere}}$	0,771	$p = 0,026$
$T_{\text{Großzehe}}$	0,697	$p = 0,106$
$T_{\text{PiCCO}} - T_{\text{Großzehe}}$	0,666	$p = 0,174$
S_{cvO_2}	0,687	$p = 0,125$
PP	0,677	$p = 0,147$
cv-a-CO ₂ D	0,728	$p = 0,061$
Laktat	0,579	$p = 0,516$

Die ROC-Analyse ergab, dass die Oberflächentemperaturen T_{Unterarm} , $T_{\text{Fingerbeere}}$ und die Differenzen dieser beiden Temperaturen mit T_{PiCCO} einen $SVRI > 2400 \text{ dyn}\times\text{s}\times\text{cm}^{-5}\times\text{m}^2$ signifikant vorhersagen können. T_{Unterarm} ($p = 0,004$; AUC = 0,856) und $T_{\text{PiCCO}} - T_{\text{Unterarm}}$ ($p = 0,007$; ROC-AUC = 0,832) hatten eine bessere Vorhersagekraft als $T_{\text{Fingerbeere}}$ ($p = 0,015$; ROC-AUC = 0,796) und $T_{\text{PiCCO}} - T_{\text{Fingerbeere}}$ ($p = 0,026$; ROC-AUC = 0,771). Die größte ROC-AUC ergab sich für T_{Unterarm} (ROC-AUC = 0,856; 95% KI (SVRI): 0,752-0,960), der optimale Schwellenwert (Cut-Off-Value) lag mit einer Sensitivität von 81% und einer Spezifität von 71% bei $T_{\text{Unterarm}} < 31,8^\circ\text{C}$. Für die übrigen untersuchten Parameter ergab sich kein signifikanter Unterschied zum Zufallstest (vgl. Tab. 18), sodass sie nicht für die Vorhersage eines $SVRI > 2400 \text{ dyn}\times\text{s}\times\text{cm}^{-5}\times\text{m}^2$ herangezogen werden können.

3.5.3 Vorhersage von $S_{cv}O_2 < 70\%$

Die zentralvenöse Sättigung spielt im Konzept der Early Goal Directed Therapy (RIVERS 2001) eine zentrale Rolle als Zielgröße in der Therapiesteuerung: Liegt sie unter 70%, wird eine Therapie eingeleitet.

In der vorliegenden Studie wurde eine ROC-Analyse durchgeführt, um zu untersuchen, ob man eine $S_{cv}O_2 < 70\%$ mit Körperoberflächentemperaturen vorhersagen kann. Die ROC-Analyse ergab eine hochsignifikante Vorhersagekraft ($p < 0,001$) der Unterarmtemperatur (T_{Unterarm}) in Bezug auf eine $S_{cv}O_2 < 70\%$ (ROC-AUC = 0,703; 95% KI ($S_{cv}O_2$): 0,603-0,803; Abb. 35). Der optimale Grenzwert lag bei 32,7°C, mit einer Spezifität von 78,6% und einer Sensitivität von 62,2%.



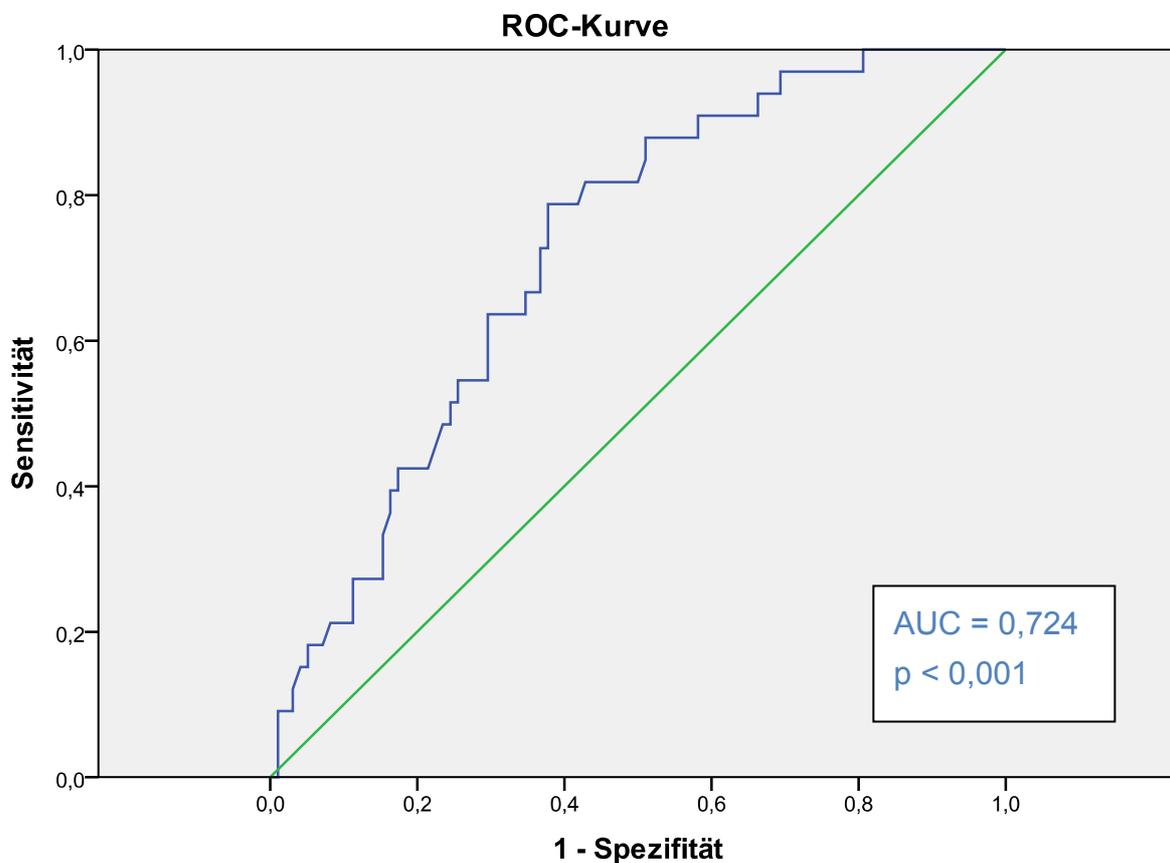
Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen.

Abbildung 35: Vorhersage von $S_{cv}O_2 < 70\%$ durch T_{Unterarm}

3.5.4 Vorhersage von $HI > 5 \text{ l/min/m}^2$

Neben der Vorhersagekraft von Oberflächentemperaturen u.a. Parametern in Bezug auf einen $HI < 2,5 \text{ l/min/m}^2$ wurde untersucht, wie gut sich ein $HI > 5 \text{ l/min/m}^2$ (Normbereich HI : $2,5\text{-}5 \text{ l/min/m}^2$) vorhersagen lässt. Dabei ergab sich sowohl für die zentralvenöse Sättigung (S_{cvO_2}) als auch für die Unterarmtemperatur (T_{Unterarm}) eine signifikante Vorhersagekraft.

Die zentralvenöse O_2 -Sättigung war hochsignifikant vorhersagekräftig ($p < 0,001$) in Bezug auf einen $HI > 5 \text{ l/min/m}^2$ (ROC-AUC = 0,724; 95% KI (HI): 0,632-0,816; Abb. 36). Der optimale Grenzwert lag bei einer O_2 -Sättigung von 73, 1%, mit einer Sensitivität von 78,8% und einer Spezifität von 62,2%.

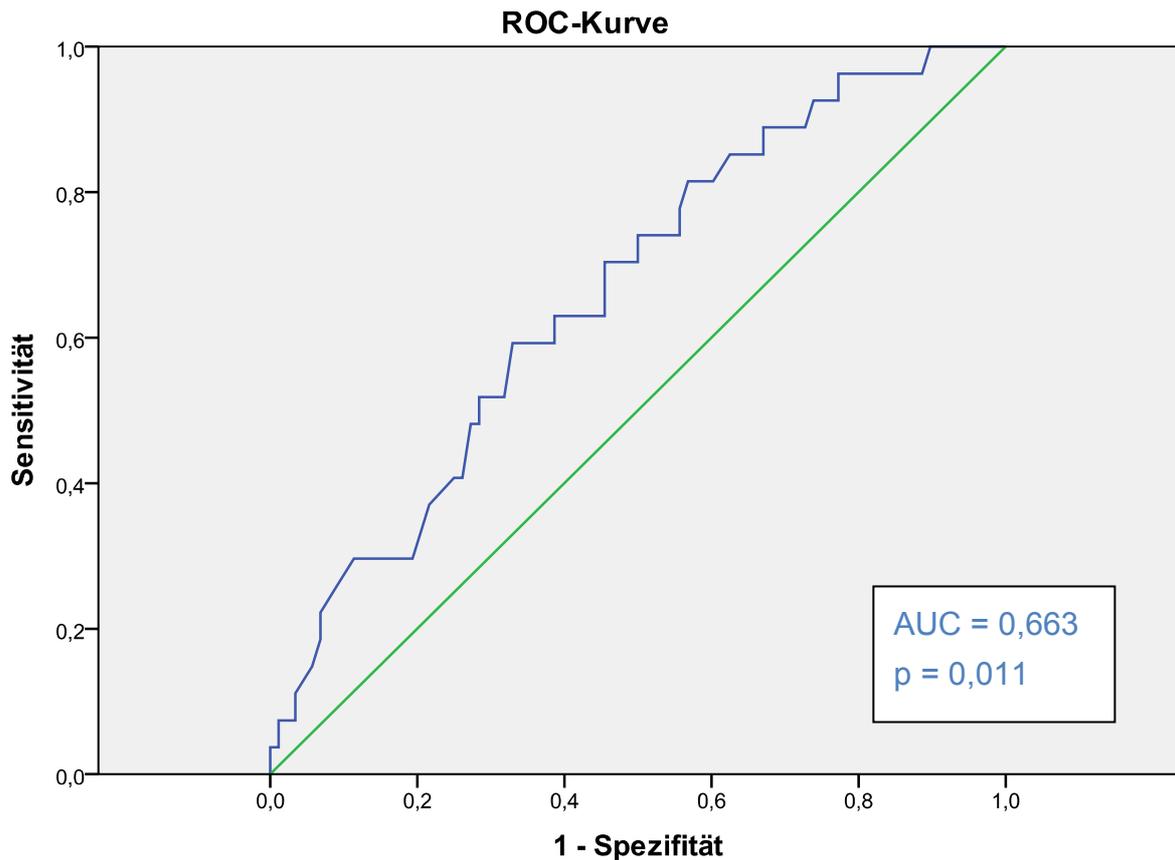


Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen.

Abbildung 36: Vorhersage von $HI > 5 \text{ l/min/m}^2$ durch S_{cvO_2}

Mit T_{Unterarm} konnte man einen $HI > 5 \text{ l/min/m}^2$ ebenfalls signifikant ($p = 0,011$) vorhersagen (ROC-AUC = 0,663; 95% KI (HI): 0,550-0,775); dies ist in Abb. 37 in einer ROC-Kurve dargestellt.

Als optimaler Grenzwert ergab sich eine Unterarm-Temperatur von $34,3 \text{ }^\circ\text{C}$ (Sensitivität = 59,3%, Spezifität = 67%).



Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen.

Abbildung 37: Vorhersage von $HI > 5 \text{ l/min/m}^2$ durch T_{Unterarm}

Verglichen mit der Vorhersage eines $HI < 2,5 \text{ l/min/m}^2$ (vgl. 3.5.1) ist die Vorhersagekraft der Oberflächentemperaturen und der anderen Parameter in Bezug auf einen HI über 5 l/min/m^2 insgesamt schlechter.

3.5.5 Vorhersage eines normalen HI (2,5-5l/min/m²) mit T_{Unterarm} und S_{cv}O₂

Der Normbereich für den HI liegt zwischen 2,5 und 5 l/min/m². Für einen normalen Herzindex innerhalb dieses Bereichs ergab die ROC-Analyse für die Unterarmtemperatur einen engen Temperaturbereich zwischen 32,7 und 34,3°C (Spanne von 1,6°C).

Die S_{cv}O₂ lag für einen normalen Herzindex zwischen 68,9 und 73,1 % (Spanne von 4,2 %).

3.6 Multivariable Analysen

3.6.1 Multiple Lineare Regressionsanalyse: Formeln zur Berechnung des HI

Es wurde eine multiple lineare Regressionsanalyse durchgeführt mit dem Ziel, eine Formel zu erstellen, mit deren Hilfe man den Herzindex (1.Endpunkt: HI < 2,5 l/min/m²) möglichst genau abschätzen kann. In die Regressionsanalyse (ANOVA), mit dem Herzindex als abhängiger Variable, wurden die Variablen T_{PiCCO}-T_{Unterarm}, T_{Unterarm}, T_{Fingerbeere}, T_{Großzehe}, S_{cv}O₂, Alter, cv-a-CO₂D, Laktat und PP einbezogen, verwendet wurde die Einschlusmethode.

Die multiple lineare Regressionsanalyse geschah vor dem Hintergrund, dass mehrere Parameter gemeinsam einen höheren Erklärungsgehalt in Bezug auf den Herzindex haben als ein Parameter allein. Eine solche Formel, in die als Variablen klinisch leicht zu bestimmende, nicht-invasive Parameter eingehen, hätte im besten Fall zur Folge, dass auf invasive Verfahren zur Bestimmung des Herzindex, wie zum Beispiel das PiCCO-System, verzichtet werden könnte.

Zur Berechnung des Herzindex ergab sich in dieser multiplen linearen Regressionsanalyse folgende Näherungsformel:

$$HI_{\text{Klinik}} = 4,858 - 0,048 \times \text{Alter} + 0,023 \times S_{\text{cv}}O_2 + 0,017 \times \text{PP} - 0,174 \times (T_{\text{PiCCO}} - T_{\text{Unterarm}})$$

In Tabelle 19 sind die Regressionskoeffizienten B und die T-Werte der am Ende der Analyse verbliebenen Variablen der HI_{Klinik} -Formel aufgeführt:

Tabelle 19: Regressionskoeffizienten B und T-Werte der verbliebenen Variablen der HI_{Klinik} -Formel

Variable	Regressionskoeffizient B (nicht standardisiert)	T-Wert
(Konstante)	4,858	4,978
Alter	- 0,048	- 7,221
S_{cvO_2}	0,023	2,018
PP	0,017	2,863
$T_{\text{PiCCO}}-T_{\text{Unterarm}}$	- 0,174	- 3,661

Tabelle 20 fasst das Regressionsmodell zusammen:

Tabelle 20: Modellzusammenfassung HI_{Klinik}

Modell	R	R^2	korrigiertes R^2	Standardfehler des Schätzers
1	0,69	0,476	0,457	1,01571

Einflussvariablen: (Konstante), $T_{\text{PiCCO}}-T_{\text{Unterarm}}$, Alter, S_{cvO_2} , PP

Das Quadrat des multiplen Korrelationskoeffizienten R, R^2 , wird als Bestimmtheitsmaß bezeichnet. Das Bestimmtheitsmaß gibt den Anteil der Varianz der abhängigen Variablen an, der durch alle unabhängigen Variablen zusammen erklärt wird. Angewendet auf den HI_{Klinik} bedeutet dies, dass 47,6 % der Varianz von HI_{Klinik} durch die Parameter der Formel erklärt werden können (vgl. Tab 20).

Um zu analysieren, wie gut sich mit dem berechneten HI_{Klinik} der vom PiCCO-System gemessene HI abschätzen lässt, wurde zunächst eine Korrelationsanalyse zwischen HI_{Klinik} und dem HI_{PiCCO} durchgeführt. Es ergab sich, dass zwischen dem HI_{Klinik} und dem HI_{PiCCO} mit einem Korrelationskoeffizienten von $r = 0,659$ ein guter Zusammenhang besteht, der hochsignifikant ist ($p < 0,001$). Diese Korrelation ist in Abb. 38 dargestellt:

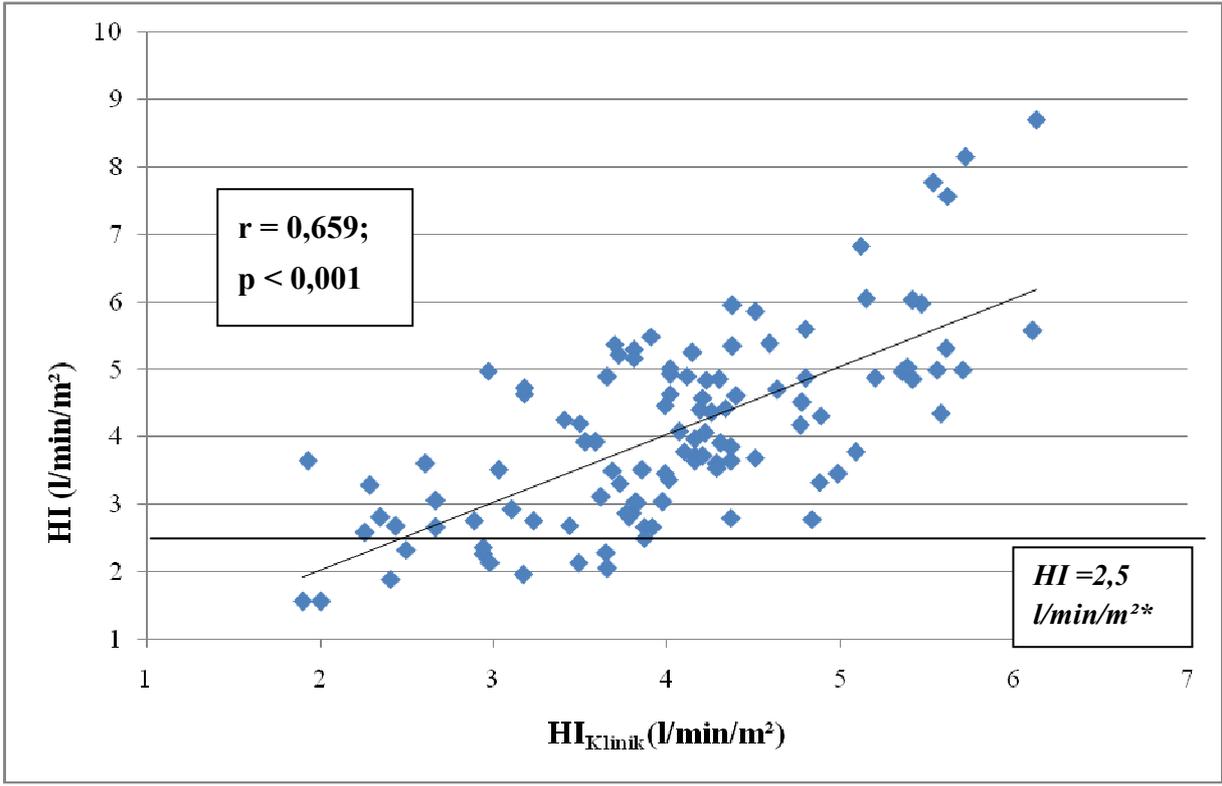
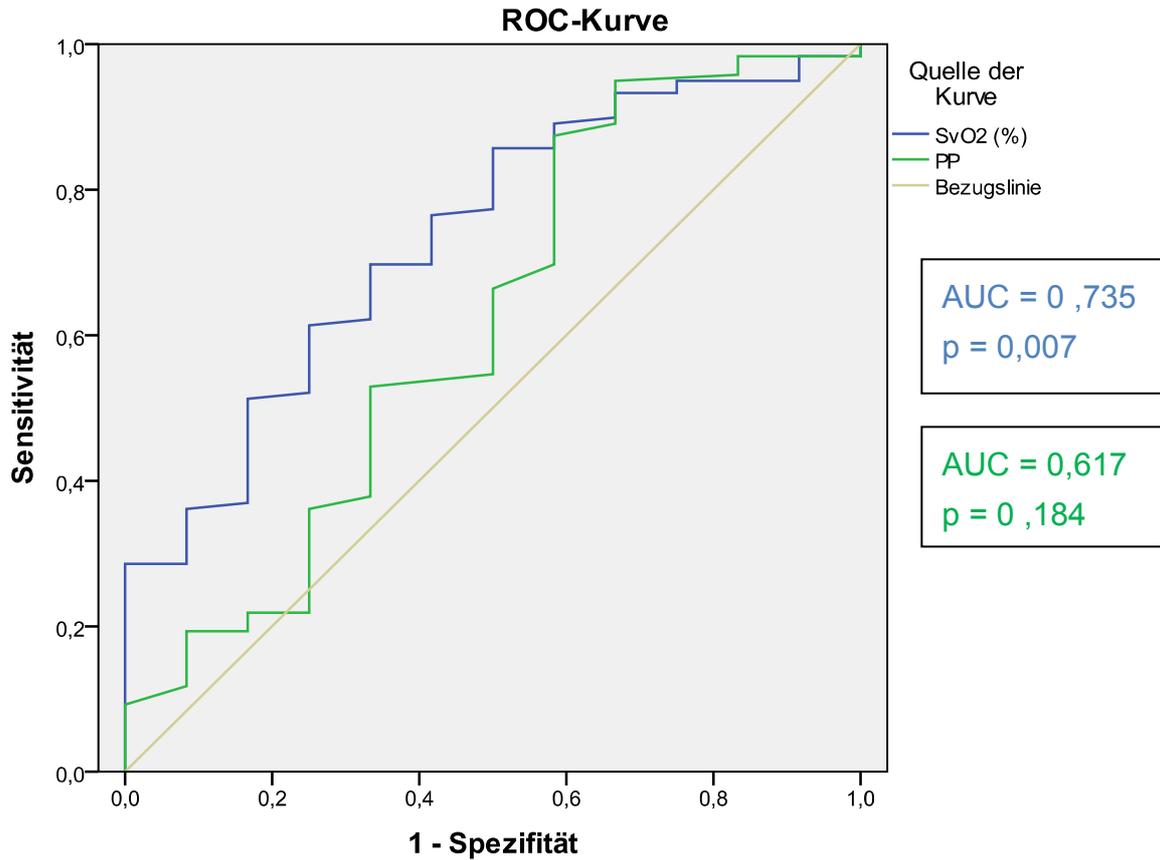


Abbildung 38: Korrelation von HI_{klinik} mit dem HI_{picco}

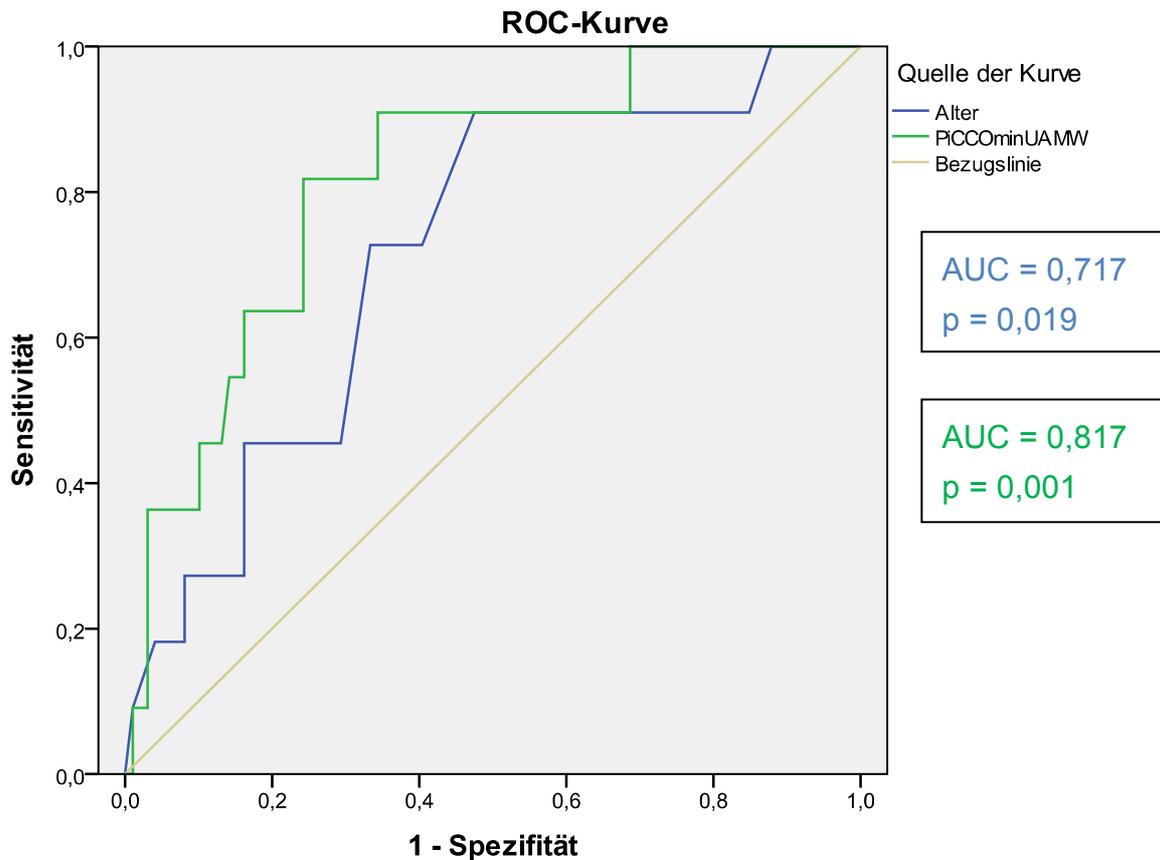
*Vorhersage-Grenzwert in der ROC-Analyse

Im nächsten Schritt wurde in der ROC-Analyse untersucht, wie gut sich mit dem berechneten HI_{Klinik} ein $HI < 2,5 \text{ l/min/m}^2$ vorhersagen lässt. Abb. 39 und 40 zeigen die ROC-Kurven für die Vorhersagekraft der einzelnen Parameter, die in die HI_{Klinik} -Klinik-Formel eingehen (S_{cvO_2} , PP, Alter, $T_{\text{PICCO}} - T_{\text{Unterarm}}$), in Bezug auf einen $HI < 2,5 \text{ l/min/m}^2$.



Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen.

Abbildung 39: Vorhersage von $HI < 2,5 \text{ l/min/m}^2$ durch S_{cvO_2} und PP



Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen.

Abbildung 40: Vorhersage von $HI < 2,5 \text{ l/min/m}^2$ durch Alter und $T_{\text{PICCO}}-T_{\text{Unterarm}}$

Für die Parameter S_{cvO_2} (AUC = 0,735; $p = 0,007$; 95% KI (HI): 0,596-0,874), Alter (AUC = 0,717; $p = 0,019$; 95%KI (HI): 0,567-0,867) und $T_{\text{PICCO}}-T_{\text{Unterarm}}$ (AUC = 0,817; $p = 0,001$; 95%KI (HI): 0,695-0,939) ergab sich eine gute, signifikante Vorhersagekraft bezüglich eines $HI < 2,5 \text{ l/min/m}^2$. Für den PP hingegen ergab sich in der ROC-Analyse keine signifikante Vorhersagekraft ($p = 0,184$; 95%KI (HI): 0,429-0,804). Trotzdem bewährte sich der PP als Parameter in der HI_{Klinik} -Formel (s.o.), da sich bei Einschluss dieses Parameters bezogen auf den Herzindex ein höherer Erklärungsgehalt ergab als ohne den PP ($R^2 = 0,476$ mit dem PP vs. $R^2 = 0,436$ ohne den PP).

In Abb. 41 ist in einer ROC-Kurve die Vorhersagekraft des HI_{Klinik} in Bezug auf einen $HI < 2,5 \text{ l/min/m}^2$ dargestellt:

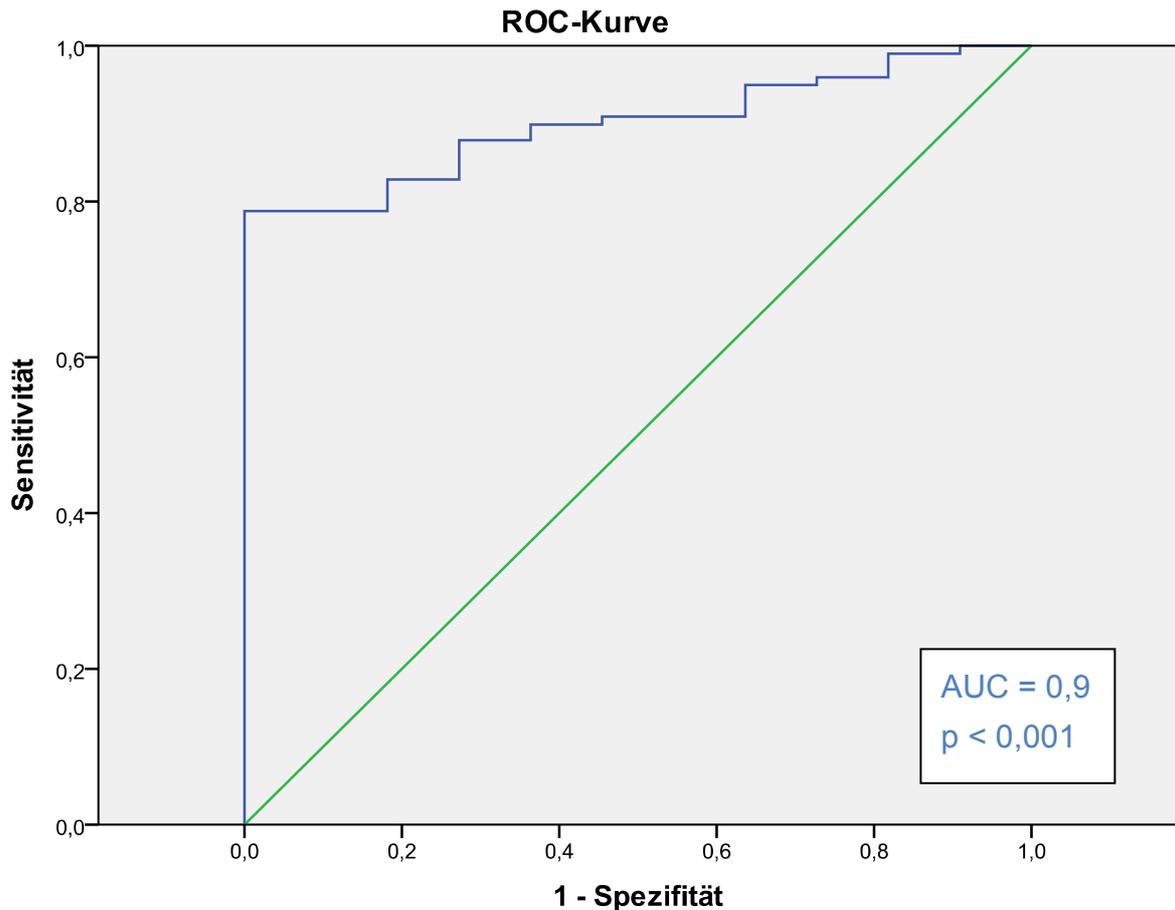


Abbildung 41: Vorhersage von $HI < 2,5 \text{ l/min/m}^2$ durch HI_{Klinik}

Diese ROC-Analyse ergab eine mit einer AUC von 0,9 und einem $p < 0,001$ (95% KI (HI): 0,838-0,962) sehr gute und hochsignifikante Vorhersagekraft für den HI_{Klinik} .

Die Formel zur Berechnung des HI_{Klinik} enthält die Parameter S_{cvO_2} und die Temperaturdifferenz $T_{\text{PiCCO}} - T_{\text{Unterarm}}$. Für die Erhebung dieser beiden Parameter müssen ein ZVK und ein PiCCO-System vorhanden sein. Um eine Formel für den Herzindex zu ermitteln, die nicht an invasive Maßnahmen gebunden und so auch außerhalb des klinischen Settings, zum Beispiel bei einem Notarzteeinsatz, anwendbar ist, wurde eine weitere multiple lineare Regressionsanalyse mit dem Herzindex als abhängiger Variable durchgeführt (ANOVA, Einschlußmethode). Aufgenommen wurden die Variablen T_{Ohr} , $T_{\text{Ohr}} - T_{\text{Unterarm}}$, $T_{\text{Ohr}} - T_{\text{Fingerbeere}}$, $T_{\text{Ohr}} - T_{\text{Großzehe}}$, T_{Stirn} , PP, AF, Rekapillarierungszeit, HF und Alter.

Es ergab sich folgende Näherungsformel für den Herzindex im Notarzt-Szenario:

$$HI_{\text{Notarzt}} = - 5.764 - 0.044 \times \text{Alter} + 0.022 \times \text{PP} + 0.015 \times \text{HF} + 0.319 \times T_{\text{Stirn}} - 0.036 \times \text{AF} - 0.062 \times (T_{\text{Ohr}} - T_{\text{Großzehe}}) - 0.069 \times (T_{\text{Ohr}} - T_{\text{Fingerbeere}})$$

In Tabelle 21 sind die Regressionskoeffizienten B und die T-Werte der am Ende der Analyse verbliebenen Variablen der HI_{Notarzt} -Formel aufgeführt:

Tabelle 21: Regressionskoeffizienten B und T-Werte der verbliebenen Variablen der HI_{Notarzt} -Formel

Variable	Regressionskoeffizient B (nicht standardisiert)	T-Wert
(Konstante)	- 5,764	- 1,525
Alter	- 0,044	- 5,639
PP	0,022	3,864
HF	0,015	2,927
T_{Stirn}	0,319	3,091
AF	- 0,036	- 3,044
$T_{\text{Ohr}} - T_{\text{Großzehe}}$	- 0,062	- 2,610
$T_{\text{Ohr}} - T_{\text{Fingerbeere}}$	- 0,069	- 1,997

Tabelle 22 fasst das Regressionsmodell zusammen:

Tabelle 22: Modellzusammenfassung HI_{Notarzt}

Modell	R	R^2	korrigiertes R^2	Standardfehler des Schätzers
1	0,754	0,569	0,538	0,97473

Einflußvariablen : (Konstante), $T_{\text{Ohr}} - T_{\text{Fingerbeere}}$, HF, PP, T_{Stirn} , AF, Alter, $T_{\text{Ohr}} - T_{\text{Großzehe}}$

Mit einem Bestimmtheitsmaß von $R^2 = 0,569$ ergab sich für die HI_{Notarzt} -Formel ein größerer Erklärungsgehalt als für die HI_{Klinik} -Formel ($R^2 = 0,476$) (vgl. Tab. 22 und Tab. 20). Auch in der Korrelationsanalyse ergab sich für den HI_{Notarzt} ($r = 0,736$) eine stärkere Korrelation mit dem HI_{PiCCO} als für den HI_{Klinik} ($r = 0,659$; vgl. Abb. 38 und 42). Sowohl HI_{Klinik} und HI_{Notarzt} korrelieren hochsignifikant mit dem HI_{PiCCO} ($p < 0,001$).

Die Korrelation zwischen HI_{Notarzt} und dem HI_{PiCCO} ist in Abb. 42 dargestellt.

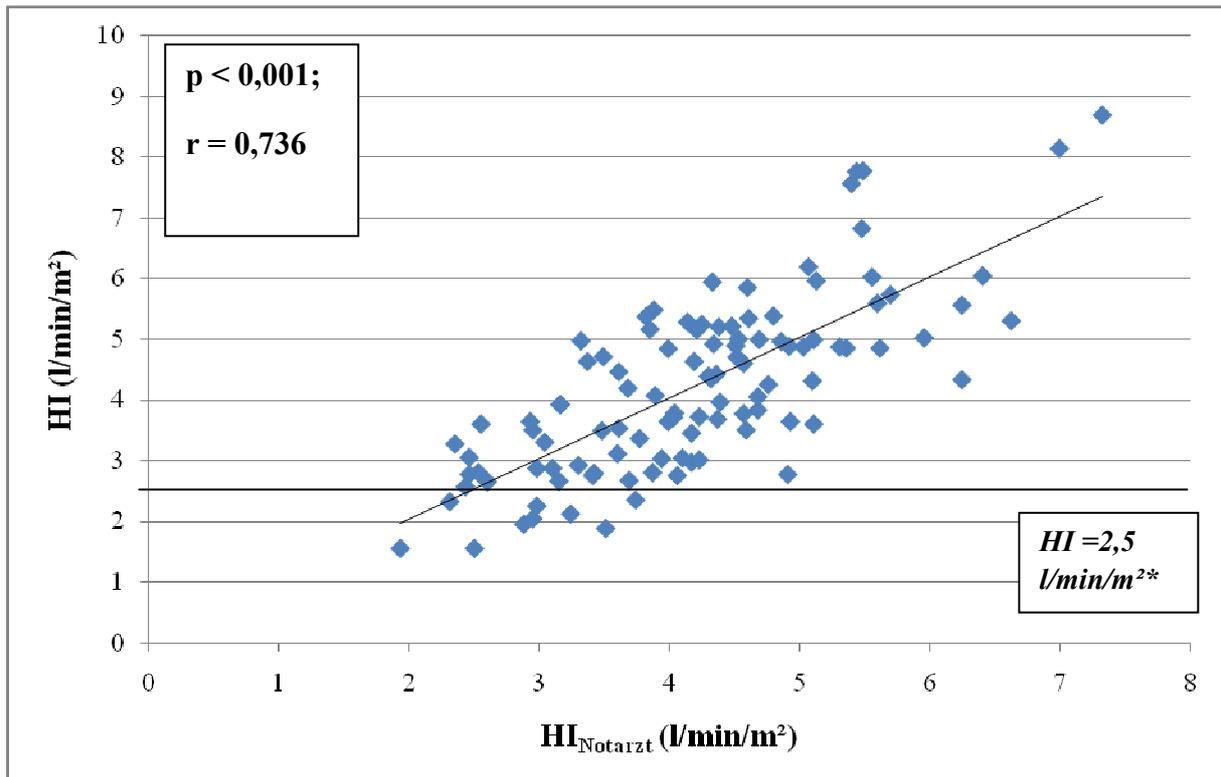


Abbildung 42: Korrelation von HI_{Notarzt} mit dem HI_{PiCCO}

*Vorhersage-Grenzwert in der ROC-Analyse

In der ROC-Analyse wurde die Vorhersagekraft des HI_{Notarzt} in Bezug auf einen $HI < 2,5$ l/min/m² untersucht. Die zugehörige ROC-Kurve ist in Abb. 43 dargestellt:

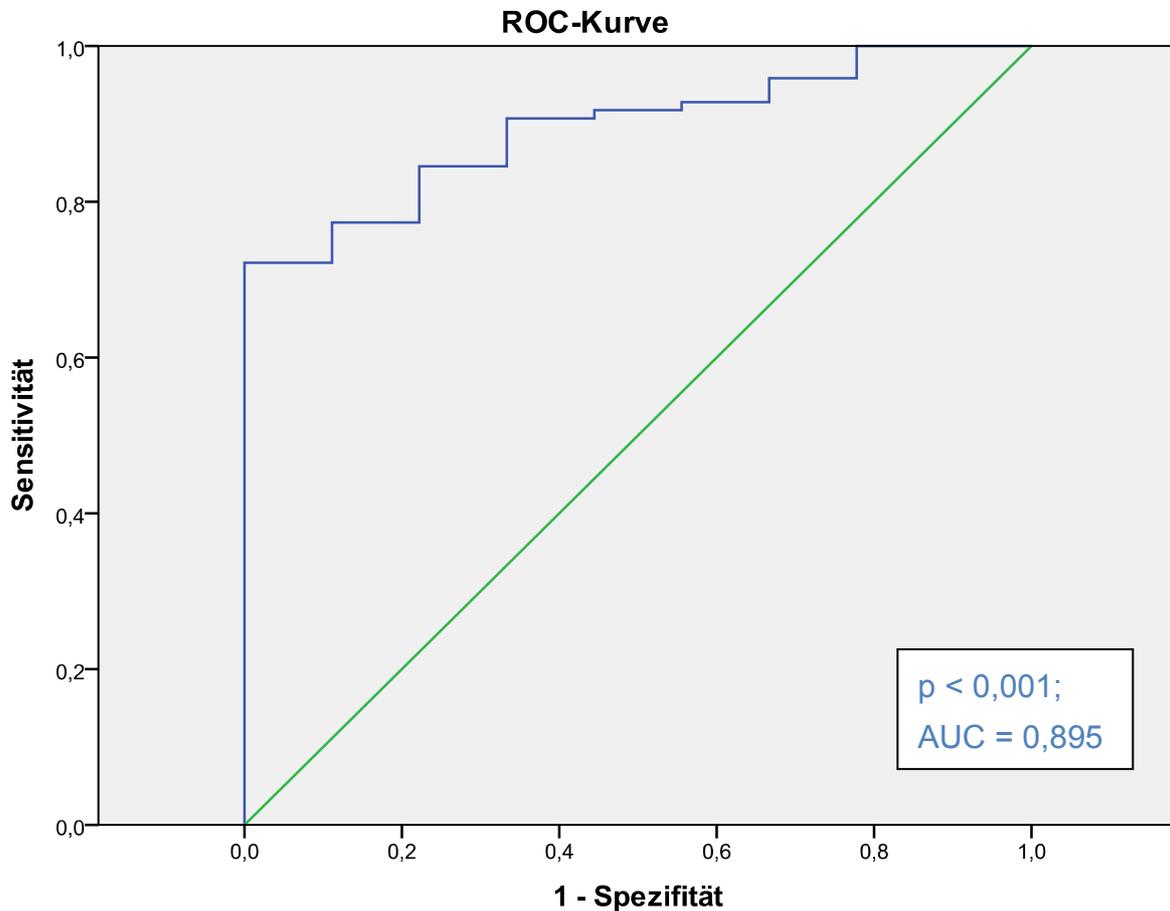


Abbildung 43: Vorhersage von $HI < 2,5$ l/min/m² durch HI_{Notarzt}

Mit einer AUC von 0,895 und einem $p < 0,001$ (95% KI (HI): 0,821-0,969) ergab sich eine sehr gute und hochsignifikante Vorhersagekraft für den HI_{Notarzt} , bei der die AUC nur vernachlässigbar geringer war als für den HI_{Klinik} (AUC = 0,9).

Sowohl zur Berechnung des HI_{Klinik} als auch des HI_{Notarzt} sind Temperaturen notwendig.

Um zu analysieren, ob die Temperaturen notwendig sind, um einen Herzindex zu berechnen, mit dem sich der tatsächliche HI gut abschätzen lässt, wurde eine weitere multiple lineare Regression mit dem Herzindex als abhängiger Variable (ANOVA, Einschlussmethode) durchgeführt, in die die Temperaturvariablen nicht aufgenommen wurden. Einbezogen wurden die Parameter S_{cvO_2} , $cv\text{-a-CO}_2\text{D}$, Laktat, PP und Alter.

Aus der Regressionsanalyse ergab sich folgende Formel, die keine Temperaturparameter enthält:

$$HI_{\text{ohneTemp.}} = 2.723 + 0.021 \times PP - 0.047 \times \text{Alter} + 0.041 \times S_{\text{cvO}_2}$$

In Tabelle 23 sind die Regressionskoeffizienten B und die T-Werte der am Ende der Analyse verbliebenen Variablen für den $HI_{\text{ohneTemp.}}$ aufgeführt:

Tabelle 23: Regressionskoeffizienten B und T-Werte der verbliebenen Variablen der $HI_{\text{ohneTemp.}}$ -Formel

Variable	Regressionskoeffizient B (nicht standardisiert)	T-Wert
(Konstante)	2,723	3,024
PP	0,021	3,641
Alter	-0,047	-6,769
S_{cvO_2}	0,041	3,702

Das Bestimmtheitsmaß für den $HI_{\text{ohneTemp.}}$ lag bei $R^2 = 0,371$.

Der $HI_{\text{ohneTemp.}}$ korrelierte hochsignifikant und mit einem Korrelationskoeffizienten von $r = 0,576$ mit dem HI_{PICCO} (vgl. Abb. 44).

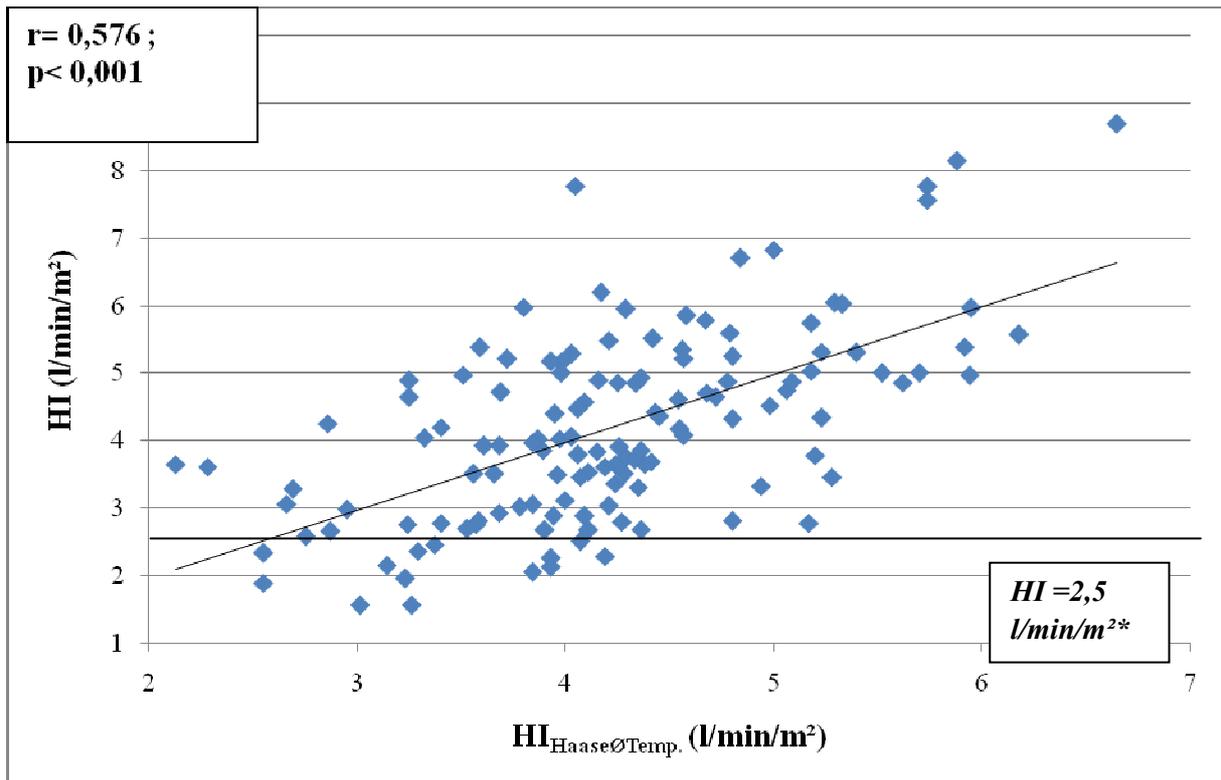


Abbildung 44: Korrelation von $HI_{ohneTemp.}$ mit dem HI

*Vorhersage-Grenzwert in der ROC-Analyse

In der ROC-Analyse (Abb. 45) ergab sich, dass sich ein $HI < 2,5 l/min/m^2$ mithilfe des $HI_{ohneTemp.}$ hochsignifikant ($p < 0,001$; 95% KI (HI): 0,762-0,937) und mit guter Vorhersagekraft (ROC-AUC = 0,849) abschätzen lässt.

Im Vergleich mit dem HI_{Klinik} und dem $HI_{Notarzt}$, in die Temperaturparameter eingehen, schneidet der $HI_{ohneTemp.}$ allerdings schlechter ab: Sein Erklärungsgehalt ist deutlich niedriger ($R^2 = 0,371$ versus $R^2(HI_{Notarzt}) = 0,569$ bzw. $R^2(HI_{Klinik}) = 0,476$; s.o. und vgl. Tab. 26) und in der Korrelation mit dem Herzindex hat der $HI_{ohneTemp.}$ einen niedrigeren Korrelationskoeffizienten, sowie in der ROC-Analyse eine etwas geringere AUC (vgl. Tab. 26).

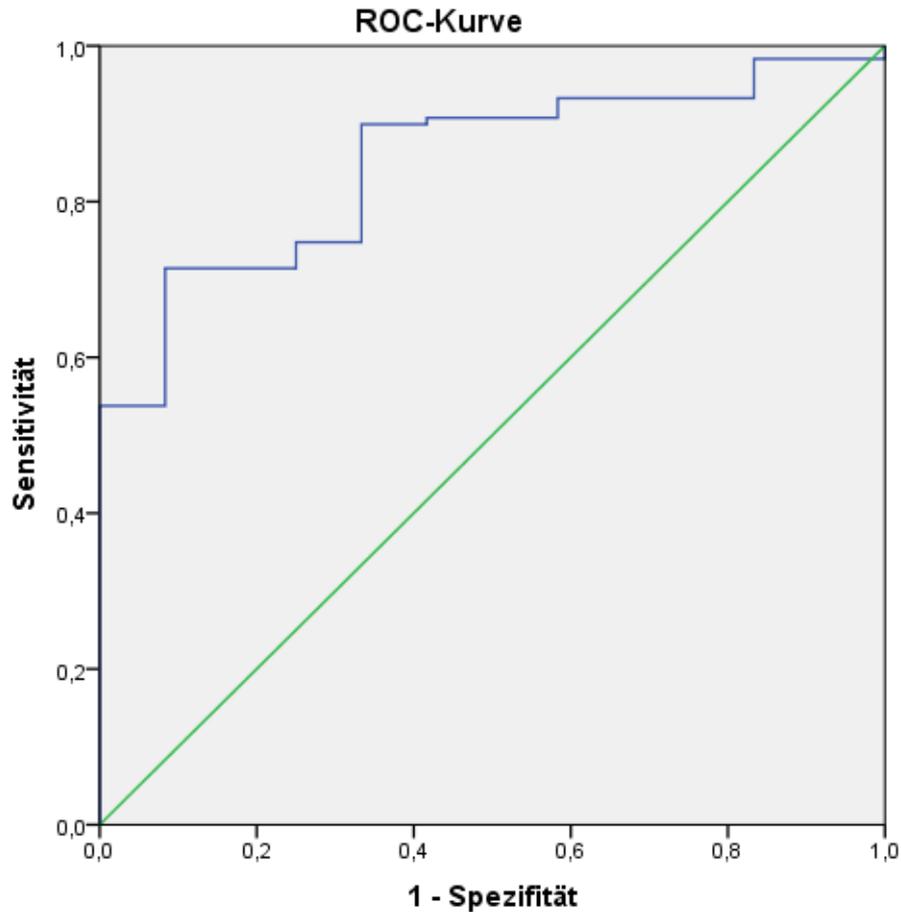


Abbildung 45: Vorhersage von $HI < 2,5 \text{ l/min/m}^2$ durch HI_{ohneTemp} .

Bei allen drei Formeln wurden die Korrelation mit dem Herzindex und die Vorhersagekraft an demselben Datensatz getestet, mit dem die Formeln erstellt wurden. Um die Übertragbarkeit der Ergebnisse dieser Studie auf andere Patientenkollektive zu untersuchen, wurden zwei weitere Formeln entwickelt. Dies geschah auf der Grundlage der Daten von jeweils 50 % der untersuchten Patienten (dies entspricht 33 Patienten, und zwar den geraden bzw. den ungeraden Patientennummern) in zwei weiteren multiplen linearen Regressionsanalysen (ANOVA, Einschlußmethode) mit dem Herzindex als abhängiger Variable. Zunächst wurde eine multiple lineare Regression mit den Daten der Patienten mit geraden Patientennummern durchgeführt. In diese wurden die Variablen T_{Unterarm} , $T_{\text{PiCCO}} - T_{\text{Unterarm}}$, $T_{\text{Fingerbeere}}$, $T_{\text{Großzehe}}$, S_{cvO_2} , Laktat, $\text{cv-a-CO}_2\text{D}$, PP und Alter einbezogen.

Es ergab sich folgende Formel für die Berechnung des Herzindexes:

$$HI_{50\%1} = 5,116 - 0,045 \times \text{Alter} - 0,227 \times (T_{\text{PICCO}} - T_{\text{Unterarm}}) + 0,038 \times S_{\text{cvO}_2}$$

In Tabelle 24 sind die Regressionskoeffizienten B und die T-Werte der am Ende der Analyse verbliebenen Variablen der $HI_{50\%1}$ -Formel (aus den Patienten mit geraden Patientennummern) aufgeführt:

Tabelle 24: Regressionskoeffizienten B und T-Werte der verbliebenen Variablen der $HI_{50\%1}$ -Formel

Variable	Regressionskoeffizient B (nicht standardisiert)	T-Wert
Konstante	5,116	3,290
Alter	-0,045	-4,398
$T_{\text{PICCO}} - T_{\text{Unterarm}}$	-0,227	-2,785
S_{cvO_2}	0,038	2,207

Für den $HI_{50\%1}$ ergab sich ein Bestimmtheitsmaß von $R^2 = 0,439$.

Mit der $HI_{50\%1}$ -Formel wurde für die anderen 50% der Patienten (mit ungeraden Patientennummern) der $HI_{50\%1}$ berechnet, und dieser dann mit dem HI_{PICCO} korreliert sowie eine ROC-Analyse für einen $HI < 2,5 \text{ l/min/m}^2$ durchgeführt.

Die Korrelation zwischen $HI_{50\%1}$ und dem HI_{PICCO} ist in Abb. 46 dargestellt:

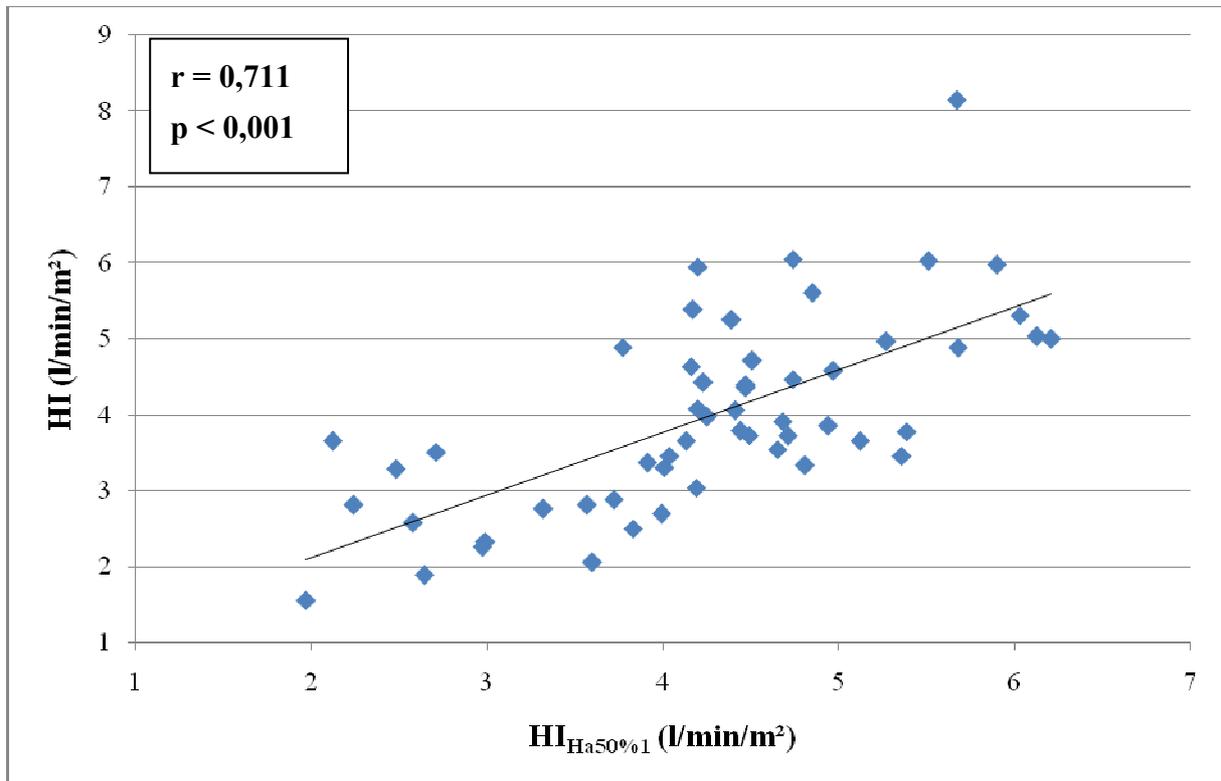


Abbildung 46: Korrelation von $HI_{50\%1}$ mit dem HI

Es ergab sich eine hochsignifikante Korrelation ($p < 0,001$) mit einem starken Zusammenhang bei einem Korrelationskoeffizienten von $r = 0,711$.

Abb. 47 zeigt die ROC-Analyse zur Vorhersagekraft des $HI_{50\%1}$ bezüglich eines $HI < 2,5$ l/min/m²:

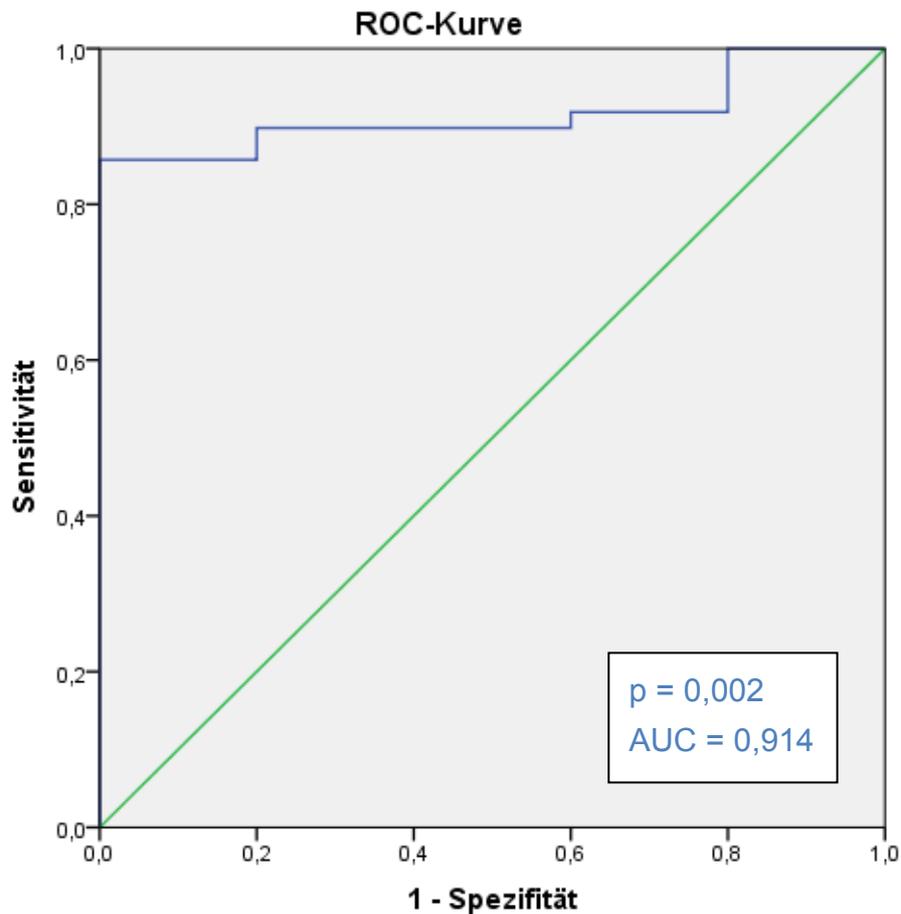


Abbildung 47: Vorhersage von $HI < 2,5$ l/min/m² durch $HI_{50\%1}$

Die ROC-Analyse ergab, dass sich mit dem berechneten $HI_{50\%1}$ ein $HI < 2,5$ l/min/m² signifikant ($p = 0,002$; 95% KI (HI): 0,835-0,994) und bei einer AUC von 0,914 mit einer sehr guten Vorhersagekraft abschätzen lässt.

Analog zu den Patienten mit geraden Patientennummern wurde anschließend für die Patienten mit ungeraden Patientennummern eine multiple lineare Regression, mit Einbeziehung derselben Variablen, durchgeführt.

Dabei ergab sich folgende Formel für die Berechnung des Herzindexes:

$$HI_{50\%2} = 1,765 - 0,048 \times \text{Alter} + 0,121 \times T_{\text{Großzehe}} + 0,026 \times \text{PP}$$

In Tabelle 25 sind die Regressionskoeffizienten B und die T-Werte der am Ende der Analyse verbliebenen Variablen der $HI_{50\%2}$ -Formel (aus den Patienten mit ungeraden Patientennummern) aufgeführt:

Tabelle 25: Regressionskoeffizienten B und T-Werte der verbliebenen Variablen der $HI_{50\%2}$ -Formel

Variable	Regressionskoeffizient B (nicht standardisiert)	T-Wert
(Konstante)	1,765	1,809
Alter	-0,048	-5,544
$T_{\text{Großzehe}}$	0,121	4,222
PP	0,026	3,574

Für den $HI_{50\%2}$ ergab sich ein Bestimmtheitsmaß von $R^2 = 0,515$.

Analog zur $HI_{50\%1}$ -Formel wurde mit der $HI_{50\%2}$ -Formel für die andere Hälfte der Patienten (mit geraden Patientennummern) der $HI_{50\%2}$ berechnet, und dieser dann mit dem HI_{PICCO} korreliert, sowie eine ROC-Analyse für einen $HI < 2,5 \text{ l/min/m}^2$ durchgeführt.

Abb. 48 zeigt die Korrelation zwischen dem $HI_{50\%2}$ und dem HI_{PiCCO} :

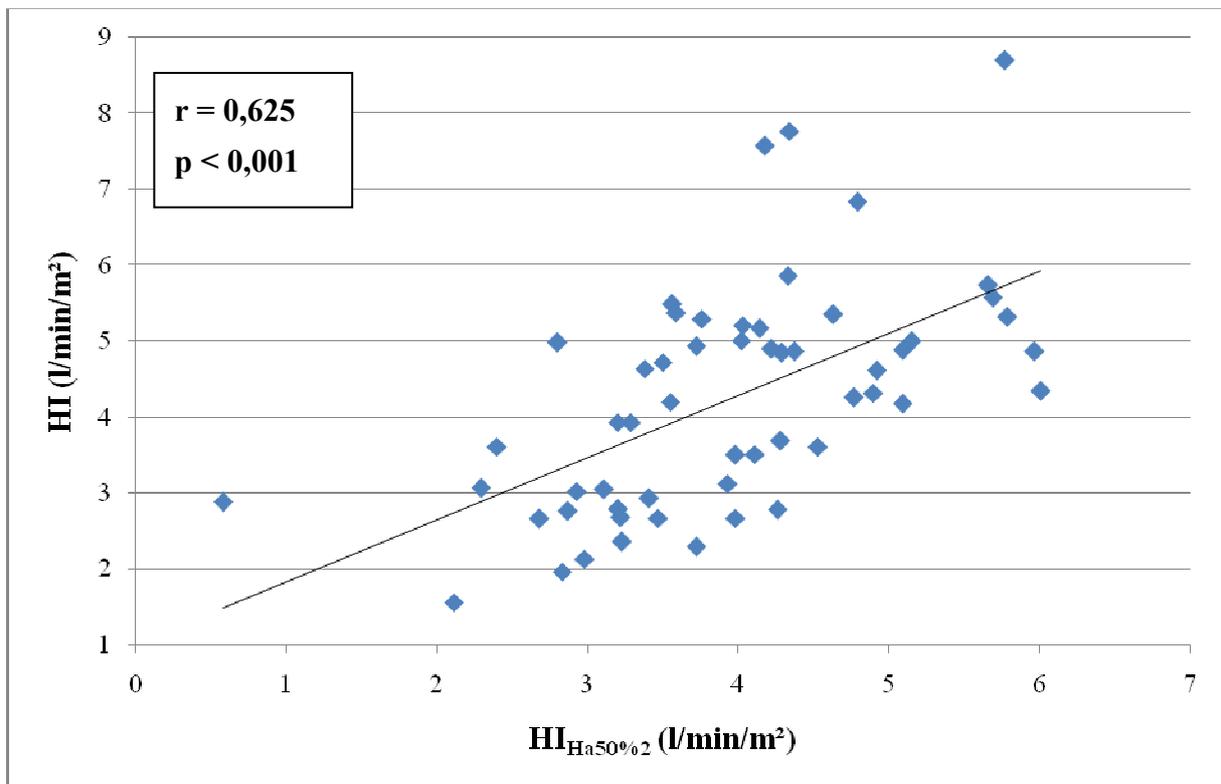


Abbildung 48: Korrelation von $HI_{50\%2}$ mit dem HI

Der $HI_{50\%2}$ korreliert, ebenso wie der $HI_{50\%1}$, hochsignifikant mit dem PiCCO-Herzindex, bei einem mit einem Korrelationskoeffizienten von $r = 0,625$ guten Zusammenhang.

Die ROC-Analyse zur Vorhersagekraft des $HI_{50\%2}$ bezüglich eines $HI < 2,5 \text{ l/min/m}^2$ ist in Abb. 49 dargestellt:

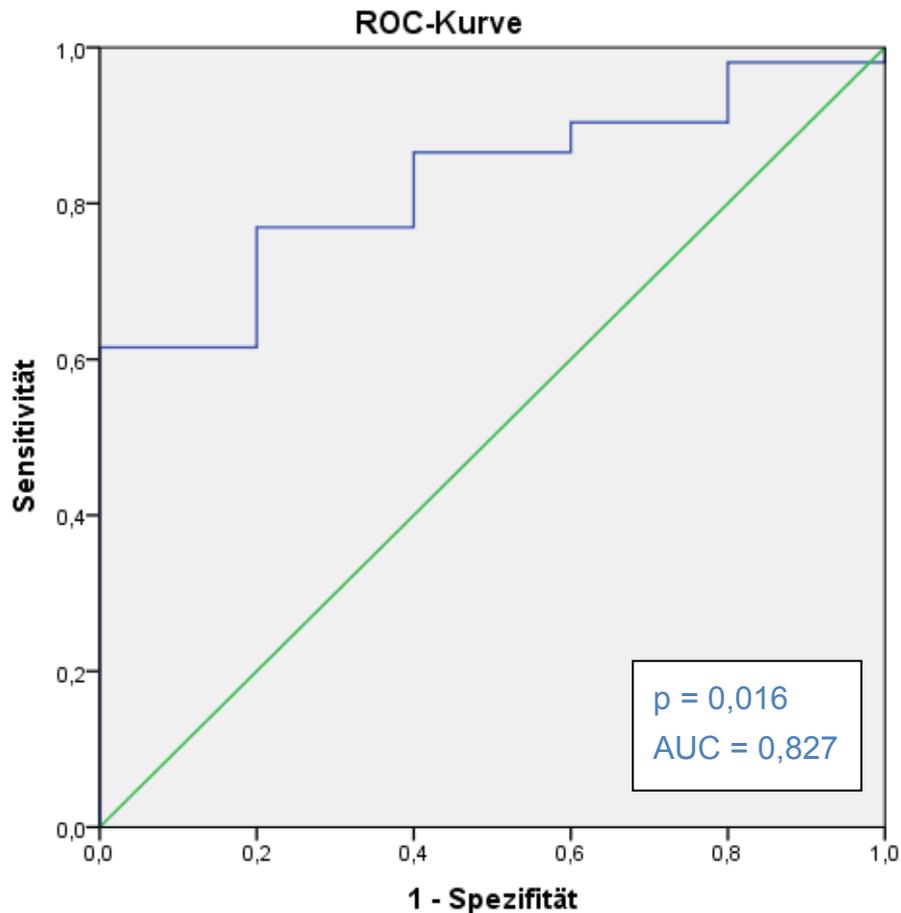


Abbildung 49: Vorhersage von $HI < 2,5 \text{ l/min/m}^2$ durch $HI_{50\%2}$

Aus der ROC-Analyse ergab sich, dass sich ein $HI < 2,5 \text{ l/min/m}^2$ mit dem berechneten $HI_{50\%2}$ ebenso wie mit dem $HI_{50\%1}$, signifikant ($p = 0,016$; 95% KI (HI): 0,691-0,963) und bei einer AUC von 0,827 mit einer sehr guten Vorhersagekraft abschätzen lässt.

In Tabelle 26 werden die fünf beschriebenen Formeln zur Berechnung des Herzindex vergleichend gegenübergestellt, um zu untersuchen, mit welcher Formel sich der tatsächliche HI am besten abschätzen lässt.

Bei der Gegenüberstellung der Formeln fällt auf, dass das Patientenalter in alle Formeln als Parameter eingeht und in der multiplen linearen Regression bei allen Formeln der Parameter mit dem mit Abstand am größten T-Wert ist (vgl. Tab. 19, 21, 23, 24, 25). Der T-Wert in der multiplen linearen Regression ist der Quotient aus dem Regressionskoeffizienten B des je-

weiligen Parameters geteilt durch seinen Standardfehler. Die T-Werte werden verwendet, um die relative Wichtigkeit der unabhängigen Variablen zu quantifizieren, d.h. ob die Regressionskoeffizienten in der Grundgesamtheit signifikant von Null verschieden sind. Liegt der T-Wert in einem Bereich $>/< \pm 1,96$, ist der Regressionskoeffizient signifikant von Null verschieden und die jeweilige Variable somit für die Vorhersage brauchbar. Übertragen auf den Parameter Patientenalter in dieser Studie bedeutet der hohe T-Wert, dass das Alter, relativ gesehen, von allen in die HI-Formeln eingehenden Parametern den größten Einfluss auf den Herzindex hat.

Tabelle 26: Vergleich der HI-Formeln in Korrelationsanalyse, ROC-Analyse und multipler linearer Regression in Bezug auf Abschätzung des HI

	HI _{Klinik}	HI _{Notarzt}	HI _{ohneTemp.}	HI _{50%1}	HI _{50%2}
Korrelation mit HI (PICCO)	p <0,001 r = 0,659	p <0,001 r = 0,736	p <0,001 r = 0,576	p <0,001 r = 0,711	p <0,001 r = 0,625
ROC-Analyse bzgl. HI <2,5 l/min/m²	p <0,001 AUC = 0,9	p <0,001 AUC = 0,895	p <0,001 AUC = 0,849	p = 0,002 AUC = 0,914	p = 0,016 AUC = 0,827
Erklärungsgehalt in der multiplen lin. Regression (Bestimmtheitsmaß)	R ² = 0,476	R ² = 0,569	R ² = 0,371	R ² = 0,439	R ² = 0,515

Zusammenfassend lässt sich zur multiplen linearen Regression sagen, dass der HI_{Klinik} und der HI_{Notarzt} eine gute Einschätzung des Herzindex ermöglichen, wobei der keine invasiven Parameter enthaltende HI_{Notarzt} etwas bessere Ergebnisse liefert. Der HI_{ohneTemp.}, bei dem auf die Temperatur-Parameter verzichtet wurde, liefert in allen drei Analysen schlechtere Ergebnisse (vgl. Tab. 26). Der HI_{50%1} und der HI_{50%2}, die aus den Daten von jeweils 50% der untersuchten Patienten erstellt wurden und deren Vorhersagekraft an den Daten der jeweils anderen Hälfte der Patienten untersucht wurde, um die Anwendbarkeit der HI-Formel auf einen anderen Datensatz zu testen, lieferten vergleichbar gute Ergebnisse wie der HI_{Klinik} und der HI_{Notarzt} (vgl. Tab. 26). Verglichen mit der Verwendung einzelner Parameter (wie Körperoberflächentemperaturen/CPTGs und S_{cv}O₂), führte die Nutzung mehrerer Parameter gemeinsam in einer Formel zu einer verbesserten Vorhersage des Herzindex.

4 Diskussion

Hämodynamisches Monitoring spielt bei kritisch kranken Intensivpatienten eine zentrale Rolle. Ziele des Monitorings sind, eine Gefährdung des Patienten frühzeitig zu erkennen, den Schweregrad einer Erkrankung zu beurteilen, sowie die Erfolgskontrolle therapeutischer Maßnahmen. Dabei ist es sehr wichtig, dass die erhobenen Parameter so exakt wie möglich gemessen werden, weil oft therapeutische Entscheidungen von ihnen abhängen (ABDULLA 2006; BURCHARDI 2011). Im Vordergrund des Monitorings steht die Überwachung der Vitalorgane (Herz-Kreislauf-Funktion und Lunge).

Beim Monitoring der Herz-Kreislauf-Funktion hängt der Invasivitätsgrad vom hämodynamischen Zustand des Patienten ab. So ist bei kreislaufstabilen Patienten die klinische Einschätzung, zusammen mit nichtinvasiven Standardverfahren (z.B. EKG, indirekte Blutdruckmessung), meist ausreichend. Bei Intensivpatienten treten hingegen häufig schwere hämodynamische Störungen, zum Beispiel im Schockzustand, auf, die ein umfangreiches, invasives hämodynamisches Monitoring bis hin zum Pulmonalarterienkatheter erfordern (BURCHARDI 2011).

In Tab. 27 sind die Verfahren des Basis- und des erweiterten Monitorings bei Intensivpatienten dargestellt:

Tabelle 27: Überwachung der Herz-Kreislauf-Funktion beim Intensivpatienten (BURCHARDI 2011)

Basismonitoring	<ul style="list-style-type: none"> - HF und Herzrhythmus: EKG-Monitor - Periphere O₂-Sättigung: Pulsoxymetrie - Arterieller Blutdruck - ZVD
Erweitertes Monitoring	<ul style="list-style-type: none"> - Pulmonalarteriendrucke - Druck im linken Vorhof - HZV; intrathorakale Volumina - Pumpfunktion, Kontraktilität, Klappenfunktion (mit Echokardiographie)

Ziel des Monitorings ist die Beurteilung der Perfusion des Organismus, die eine essentielle Voraussetzung für die ausreichende Gewebsoxygenierung und damit für eine suffiziente Organfunktion ist. Die Perfusion wird bestimmt durch den intravasalen Blutdruck und den

systemischen Blutfluss. Für den Blutfluss ist die Auswurfleistung des Herzens verantwortlich, quantifiziert als HZV ($SV \times HF$) bzw. HI (auf Körperoberfläche bezogenes HZV). Die Überwachung des Herzzeitvolumens spielt daher als Maß für Herzfunktion und globale Perfusion eine führende Rolle im erweiterten hämodynamischen Monitoring von Intensivpatienten (REUTER 2005). Auf der Suche nach der optimalen Methode zur Messung des Herzzeitvolumens wurden verschiedene apparative, und damit objektive, Verfahren entwickelt: Den Anfang machten Swan und Ganz mit der Einführung des Pulmonalkatheters im Jahr 1970 (SWAN 1970). Es folgte eine kontroverse Diskussion über das Risiko-Nutzen-Verhältnis des Pulmonalkatheters und eine mögliche Erhöhung der Mortalität durch seinen Einsatz (GORE 1987; ZION 1990; CONNORS 1996). Im weiteren Verlauf wurde eine Erhöhung der Mortalität zwar in Studien (SAKR 2005; SHAH 2005; HADIAN 2006) widerlegt, da jedoch auch kein Benefit für den PAK nachgewiesen werden konnte und er mit Invasivität und Komplikationen wie Arrhythmien bei der Insertion, Infektionen, thromboembolischen Ereignissen und Endokardschädigungen (HADIAN 2006) behaftet ist, wird heute vom routinemäßigen Einsatz des PAK abgeraten (HADIAN 2006; SHAH 2005).

Im Jahre 1997 wurde mit dem PiCCO-System ein weniger invasives Verfahren zur Messung des Herzzeitvolumens eingeführt, das auf einer Kombination von transkardiopulmonaler Thermodilution und Pulsokturanalyse beruht (1.2.). In einer Vielzahl von Studien an sehr heterogenen Patientengruppen (RÖDIG 1999; DELLA ROCCA 2003; BEIN 2004) ergab sich in der Messung des Herzzeitvolumens eine sehr gute Übereinstimmung zwischen der PiCCO-Messung und sowohl der transkardiopulmonalen als auch der pulmonalarteriellen Thermodilution. So hat sich das PiCCO-System im weltweiten Einsatz auf Intensivstationen als weniger invasive Alternative zum PAK durchgesetzt.

Doch auch beim PiCCO-System bleibt der Nachteil der Invasivität bestehen, wenn auch in geringerem Maße als beim PAK, da ein vor dem rechten Vorhof liegender ZVK und ein Thermodilutionskatheter in der Femoralarterie notwendig sind (vgl. 2.3.1.2) (LITTON 2012). Auch diese Katheter sind mit Komplikationen assoziiert (BAND 1979; EGGIMANN 2004; OREBAUGH 1992). So besitzt die Insertion eines ZVK eine Komplikationsrate von 20% (z.B. versehentliche arterielle Punktion, Pneumothorax, Herztamponade, Blut- oder Hautinfektionen, venöse Thrombose) und ist mit erhöhter Morbidität und Mortalität assoziiert (LENNON 2012). Zudem stehen die apparativen Verfahren zur HZV-Bestimmung nicht immer

zur Verfügung, wie zum Beispiel auf Notarzteinsätzen oder in Krankenhäusern von Ländern mit geringen finanziellen Möglichkeiten.

All dies unterstreicht die Notwendigkeit, nach weniger invasiven Möglichkeiten zur Bestimmung des Herzindex zu suchen. Zum Stellenwert der klinischen Untersuchung in der Abschätzung des HZV existieren bereits mehrere Studien (EISENBERG 1984; CONNORS 1990; BAYLISS 1983). Die klinische Einschätzung ist jedoch stark untersucherabhängig (hohe Inter-Observer-Variabilität (HUBER 2008)). Aus diesem Grund begann die Suche nach semiklinischen Verfahren zur Abschätzung des Herzindex, die weniger invasiv sind als PAK und PiCCO und gleichzeitig objektiver als die rein klinische Einschätzung (LIMA 2005).

An dieser Stelle ist auch die vorliegende prospektive klinische Studie einzuordnen: Sie untersucht, ob sich der Herzindex bei Intensivpatienten mit Körperoberflächentemperaturen, deren Differenzen zur Kerntemperatur und Parametern der Mikrozirkulation (cv-a-CO₂D, S_{cv}O₂, Laktat) vorhersagen lässt. Dabei wurde der Fokus auf die Vorhersage eines Herzindex unter 2,5 l/min/m², die untere Grenze des Normbereichs, gelegt, um eine Gefährdung durch einen unzureichenden Herzindex frühzeitig zu erkennen und rechtzeitig therapeutische Maßnahmen einleiten zu können.

Bei 66 Intensivpatienten wurden in jeweils zwei Messungen Körperoberflächentemperaturen und Parameter der Mikrozirkulation erhoben und PiCCO-Messungen durchgeführt. Letztere lieferte insbesondere den Vergleichswert für den Herzindex.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Studie zum Stellenwert von Körperoberflächentemperaturen, cv-a-CO₂D, S_{cv}O₂ und Laktat im Monitoring des Herzindex, in von Punkt zu Punkt steigender Relevanz, diskutiert.

4.1 Körperoberflächentemperaturen, CPTGs, cv-a-CO₂D, S_{cv}O₂ und Laktat als Prädiktoren des Herzindexes

4.1.1 Laktat

Laktat (Milchsäure) kann als Endprodukt der anaeroben Glykolyse in allen Geweben gebildet werden. Im Rahmen von schweren Kreislauf- und Durchblutungsproblemen, wie Schock, Sepsis oder Gefäßverschlüssen, kommt es im Gewebe zu einer Verminderung der Sauerstoffzufuhr oder -verwertung. Aufgrund der Gewebshypoxie findet verstärkt anaerobe Glykolyse mit erhöhter Laktatproduktion statt und es kommt zur Hyperlaktatämie (>2,4 mmol/l). Aus diesem Grund ist die Bestimmung des Laktatspiegels bei Kreislauf- und Durchblutungsproblemen zur Einschätzung des Schweregrads indiziert. Als Untersuchungsmaterial eignen sich Serum, Plasma, Vollblut oder andere Körperflüssigkeiten.

Länger andauernde starke Hyperlaktatämien weisen auf einen (lebens)bedrohlichen Zustand hin (SCHLEICHER 2009), denn bei längerer Gewebshypoxie kommt es zu Zelltod und Organversagen.

Vor dem Hintergrund, dass es bei erniedrigtem Herzindex (zum Beispiel im Schock) zu einer Minderperfusion des Gewebes mit konsekutiver Gewebshypoxie und vermehrter anaerober Glykolyse kommt (COWAN 1984), wurde in der vorliegenden Studie untersucht, ob der Laktatspiegel (im Plasma) mit dem Herzindex korreliert, und ob sich mit seiner Hilfe ein Herzindex unter 2,5 l/min/m² vorhersagen lässt. Dies wäre sehr nützlich, da der Laktatspiegel aus einer einfachen Blutprobe oder anderen Körperflüssigkeiten leicht, schnell und ohne invasive Maßnahmen bestimmt werden kann.

Es ergab sich jedoch weder zwischen dem Laktatspiegel und dem Herzindex ($r = -0,012$; $p = 0,895$) noch zwischen dem Laktatspiegel und dem SVRI ($r = -0,038$; $p = 0,671$) eine signifikante Korrelation. Mithilfe des Laktatspiegels konnte weder ein HI unter 2,5 l/min/m² (ROC-AUC = 0,515; $p = 0,875$; 95% KI (HI): 0,342-0,688) noch ein SVRI >2400 dyn×s×cm⁻⁵×m² (ROC-AUC = 0,579; $p = 0,516$; 95% KI(SVRI): 0,287-0,871) signifikant vorhergesagt werden.

Im Gegensatz dazu hat er sich in einer Reihe von Studien als Parameter im hämodynamischen Monitoring kritisch kranker Patienten bewährt: Eine Studie von Jansen et al. (JANSEN 2010) lieferte Anhaltspunkte dafür, dass die Verwendung des Laktatspiegels als Therapieendpunkt bei der Reanimation die Prognose verbessert. Auch Studien von Bakker

(BAKKER 2007), Smith (SMITH 2001), Howell (HOWELL 2007) und Lavery (LAVERY 2000) weisen darauf hin, dass ein erhöhter Laktatspiegel mit erhöhter Morbidität und Mortalität assoziiert ist. Dieser Zusammenhang wird damit begründet, dass ein erhöhter Laktatspiegel, wie oben erläutert, ein Indikator für Gewebshypoxie ist, welche zu Organversagen und Tod führen kann (BAKKER 2007; BAKKER 1996).

Es gibt jedoch auch eine Reihe von Studien, die gegen diese These sprechen: So kamen Hucker et al. (HUCKER 2005) zu dem Schluss, dass die Mortalität durch den Laktatspiegel nicht adäquat vorhergesagt werden kann. Bei der Beurteilung des Laktatspiegels muss berücksichtigt werden, dass es nicht nur durch anaerobe Glykolyse bei Hypoperfusion und Hypoxie, sondern auch durch aerobe Mechanismen zu einer Hyperlaktatämie kommen kann. Zu diesen Mechanismen zählen zytokinvermittelte Stoffwechselprozesse, eine katecholamin-induzierte Hyperaktivität der Na-K-Pumpe, eine PDH (Pyruvatdehydrogenase)-Dysfunktion bei Sepsis, die Laktatproduktion durch die Lunge sowie eine reduzierte Laktatclearance bei septischen Patienten (BAKKER 2007; JAMES 1999). Diese Einflüsse spielten vermutlich auch in der vorliegenden Studie eine Rolle, da viele der Patienten septisch waren und somit Zytokinwirkungen den Laktatspiegel beeinflussten und außerdem häufig eine Katecholamintherapie notwendig war.

Durch die vielfältigen Faktoren, die den Laktatspiegel beeinflussen, lässt sich erklären, dass sich der Laktatspiegel in der vorliegenden Studie nicht als vorhersagekräftig in Bezug auf den Herzindex erwiesen hat und dass der Stellenwert des Laktatmonitorings als Indikator für Hypoperfusion und Hypoxie in der Diagnostik und Therapie kritisch kranker Patienten umstritten bleibt (JAMES 1999; JANSEN 2009b; JANSEN 2009a).

Es sollte jedoch auch berücksichtigt werden, dass der durchschnittliche Laktatspiegel in der vorliegenden Studie mit $3 \pm 4,6$ mmol/l (vgl. Tab. 12) relativ niedrig war und nah am Normbereich lag. Möglicherweise besteht bei einem Patientenkollektiv mit höheren Laktatspiegeln und einem tieferen durchschnittlichen Herzindex (in der vorliegenden Studie betrug der mittlere HI $4,19 \pm 1,4$ l/min/m²) ein stärkerer Zusammenhang zwischen Laktatspiegel und HI. Um dies zu prüfen, sind weitere Studien notwendig.

Insgesamt lässt sich aus den bisherigen Studien, einschließlich der vorliegenden, schlussfolgern, dass der Laktatspiegel, u.a. aufgrund der zahlreichen Stoffwechselprozesse, die ihn beeinflussen, zwar ein guter Maßstab für die allgemeine Homöostase des Patienten

ist (BAKKER 2007), er hat sich jedoch insgesamt, aufgrund der vielen Einflussfaktoren, nicht als zuverlässiger Indikator für den Herzindex oder den SVRI erwiesen.

Auf der Suche nach einem leicht und möglichst ohne Invasivität bestimmbar Parameter zur Vorhersage des Herzindexes wurde neben dem Laktatspiegel die arteriovenöse CO₂-Partialdruck-Differenz (cv-a-CO₂D) untersucht. Wie beim Laktat handelt es sich bei diesem Parameter um eine Kenngröße der Mikrozirkulation (vgl. Abb. 3).

4.1.2 Cv-a-CO₂D

CO₂ ist ein Endprodukt des oxidativen Metabolismus auf zellulärer Ebene. Es wird im Blut in drei verschiedenen Formen transportiert: der Großteil (80%) als Bicarbonat, 10% physikalisch gelöst und 10% sind an Aminogruppen des Hb gebunden (Carbamino-Hb) (HUPPELSBERG 2009).

Je höher der CO₂-Gesamtgehalt im Blut ist, desto höher ist der Partialdruck des im Blut gelösten CO₂ (PCO₂), der PCO₂ kann somit als Maß für den CO₂-Gesamtgehalt verwendet werden (LAMIA 2006; GIOVANNINI 1993; MCHARDY 1967).

Bei adäquater pulmonaler Funktion wird das CO₂ in der Lunge aus dem Blut an die Luft abgegeben, sodass der CO₂-Gehalt im efferenten Blut höher ist als im afferenten und sich ein Partialdruck-Gradient zwischen arteriellem und venösem Blut bildet. Dieser liegt physiologischerweise bei 2-5 mmHg (LAMIA 2006).

In mehreren Studien zeigte sich bei Intensivpatienten eine inverse Korrelation zwischen der gemischtvenös-arteriellen CO₂-Differenz und dem Herzindex (DURKIN 1993; BRANDI 1995; ZHANG 1993; BAKKER 1992; WEIL 1986; GRUNDLER 1986; ADROGUÉ 1989; CUSCHIERI 2005). Für die Bestimmung des gemischtvenösen PCO₂ ist jedoch ein Pulmonalkatheter notwendig. Spätere Studien ergaben, dass auch die zentralvenös-arterielle CO₂-Differenz invers mit dem Herzindex korreliert und die gemischtvenös-arterielle CO₂-Differenz in der Abschätzung des Herzindexes akkurat ersetzen kann (CUSCHIERI 2005; VALLÉE 2008).

Die inverse Korrelation zwischen der cv-a-CO₂D und dem HI lässt sich mithilfe der Anwendung des Fick-Prinzips (zum Fick-Prinzip vgl. HOEFT 2008) auf den Herzindex erklären (CUSCHIERI 2005): Nach dem Fick-Prinzip kann der Herzindex aus dem Quotienten aus CO₂-Produktion und der arteriovenösen CO₂-Gehalts-Differenz berechnet werden:

$$HI = VCO_2 / (CaCO_2 - CvCO_2)$$

Ersetzt man den CO₂-Gehalt durch den arteriellen bzw. venösen Partialdruck (vgl. oben), wird die inverse Beziehung zwischen HI und cv-a-CO₂D, und auch die Abhängigkeit der cv-a-CO₂D von der CO₂-Produktion deutlich (je höher die CO₂-Produktion, desto höher ist auch die cv-a-CO₂D): $HI = VCO_2 / (PaCO_2 - PvCO_2)$. Beim Monitoring des Herzindexes ist es besonders wichtig, einen erniedrigten Herzindex frühzeitig zu erkennen, um eine Hypoperfusion und konsekutive Hypoxie im Gewebe vermeiden oder früh beheben zu können. Deshalb wurde in mehreren Studien untersucht, ob sich die cv-a-CO₂D zum Screening auf einen niedrigen Herzindex eignet. Diese Studien sprechen dafür, dass die cv-a-CO₂D bei erniedrigtem HI auf über 6 mmHg erhöht ist (ZHANG 1993; GROENEVELD 1991; LAMIA 2006; BAKKER 1992). Wie bereits beschrieben (vgl. Einleitung), wird dieser Anstieg der PCO₂-Differenz damit erklärt, dass bei Reduktion des Herzindexes die Transitzeit des Blutes zunimmt und das Blut in den Kapillaren vermehrt mit CO₂ angereichert wird. Der venöse PCO₂ steigt an, sodass sich, eine adäquate pulmonale Funktion vorausgesetzt, ein erhöhter arteriovenöser PCO₂-Gradient bildet (LAMIA 2006). Vallet et al. sehen einen verminderten Blutfluss (wie bei erniedrigtem Herzindex der Fall) als Hauptursache für eine erhöhte cv-a-CO₂D an (VALLET 2000).

Vor diesem Hintergrund wurde in der vorliegenden Studie untersucht, wie gut sich die cv-a-CO₂D für die Vorhersage des hämodynamischen Zustands, speziell eines HI unter 2,5 l/min/m² eignet. Im Gegensatz zu den Ergebnissen der bisherigen Studien ergab sich zwischen der cv-a-CO₂D und dem Herzindex eine zwar signifikante ($p = 0,008$), mit einem Spearman-Korrelationskoeffizienten von $r = -0,230$ aber nur schwache inverse Korrelation. In der ROC-Analyse war die cv-a-CO₂D in Bezug auf einen HI unter 2,5 l/min/m² nicht signifikant vorhersagekräftig (ROC-AUC = 0,618; 95% KI (HI): 0,196-0,568; $p = 0,220$).

Mit dem SVRI ergab sich weder eine signifikante Korrelation, noch konnte mithilfe der cv-a-CO₂D ein SVRI über 2400 dyn \times s \times cm⁻⁵ \times m² vorhergesagt werden (vgl. 3.3.4. und 3.5.2.).

Dass sich die cv-a-CO₂D in der vorliegenden Studie nicht als Parameter zur Vorhersage des Herzindexes und des SVRI bewährt hat, könnte damit zusammenhängen, dass der CO₂-Gehalt im Blut neben dem Herzindex noch von diversen anderen Faktoren abhängig ist, die als Störfaktoren auf die Beziehung zwischen Herzindex und cv-a-CO₂D einwirken: Eine Studie von Bakker et al. (BAKKER 1992) ergab, dass die cv-a-CO₂D neben dem HI in hohem Maße von der Lungenfunktion beeinflusst wird. So hat eine eingeschränkte Lungenfunktion eine verminderte CO₂-Eliminierung zur Folge, die in einer Erhöhung der cv-a-CO₂D resultiert. Diese These wird durch eine Studie von Adrogué et al. gestützt (ADROGUÉ 1989). Es liegt

nahe, dass die pulmonale Funktion auch in der vorliegenden Studie einen relevanten Einfluss auf die cv-a-CO₂D hat, weil 27 % der Patienten unter Pneumonie/ARDS litten (zweithäufigste Krankheitsursache, s. Tab. 9). Ein weiterer Faktor, der die CO₂-Produktion und Elimination beeinflusst, ist maschinelle Beatmung, die bei 48% der Patienten der vorliegenden Studie notwendig war.

Die CO₂-Produktion wird bei der maschinellen Beatmung durch die Ruhigstellung der Atemmuskulatur reduziert, mit konsekutiver cv-a-CO₂D- Verminderung. Ein weiterer Einflussfaktor auf die CO₂-Produktion ist die Stoffwechsellage, denn in hypermetabolischen Zuständen, zum Beispiel bei Sepsis (mit 30% die häufigste Krankheitsursache im Kollektiv der vorliegenden Studie) oder Fieber, wird vermehrt CO₂ produziert. Bei anaerober Stoffwechsellage entsteht ebenfalls, durch die Pufferung von Laktat (HCO₃⁻ fängt H⁺-Ionen ab, vgl. Formel unter 6.3.) vermehrt CO₂ (BAKKER 1992).

Cuschieri et al. kamen zu dem Schluss, dass auch Hyperthermie möglicherweise einen Confounding-Faktor des Zusammenhangs zwischen cv-a-CO₂D und HI darstellt (CUSCHIERI 2005), beruhend auf der Überlegung, dass bei Hypothermie die Zellatmung und damit auch die CO₂-Produktion reduziert ist. Es ist anzunehmen, dass dieser Sachverhalt auch in der vorliegenden Studie eine Rolle spielt, da ein Teil der Patienten unterkühlt war und eine Wärmedecke benötigte (8% der Patienten).

All diese genannten Einflussfaktoren machen es plausibel, dass sich die cv-a-CO₂D in der vorliegenden Studie nicht bewährt hat, um den Herzindex abzuschätzen. Die Ergebnisse dieser Dissertation sprechen dagegen, die cv-a-CO₂D als Parameter ins hämodynamische Monitoring aufzunehmen.

Mehrere Studien ergaben jedoch, dass die cv-a-CO₂D möglicherweise einen wertvollen ergänzenden Parameter zur zentralvenösen Sauerstoffsättigung (S_{cv}O₂) im Rahmen der Early Goal Directed Therapy darstellt.

Bei der Early Goal Directed Therapy (EGDT) handelt es sich um ein bewährtes, in die Sepsis-Leitlinien aufgenommenes Therapiekonzept (DELLINGER 2004) für den septischen Schock, bei dem die S_{cv}O₂ eine zentrale Rolle spielt. Die EGDT zielt darauf ab, das Sauerstoffangebot durch fest definierte Zielwerte (vgl. Abb. 50) zu optimieren, indem die Flow-abhängigen hämodynamischen Parameter maximiert und sowohl Hypo- als auch Hypervolämie vermieden werden (FUTIER 2010).

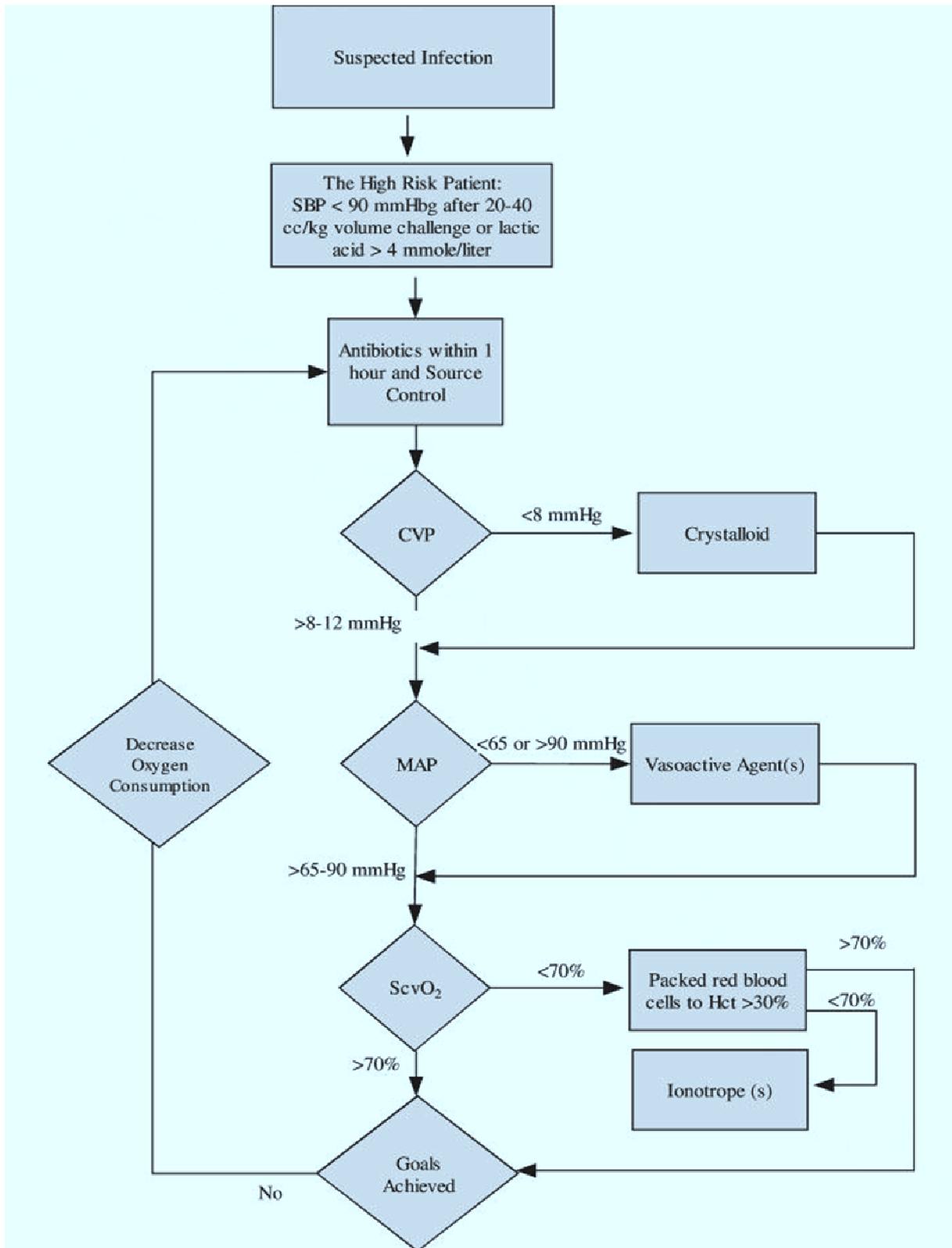


Abbildung 50: Algorithmus der Early Goal Directed Therapy (OTERO 2006)

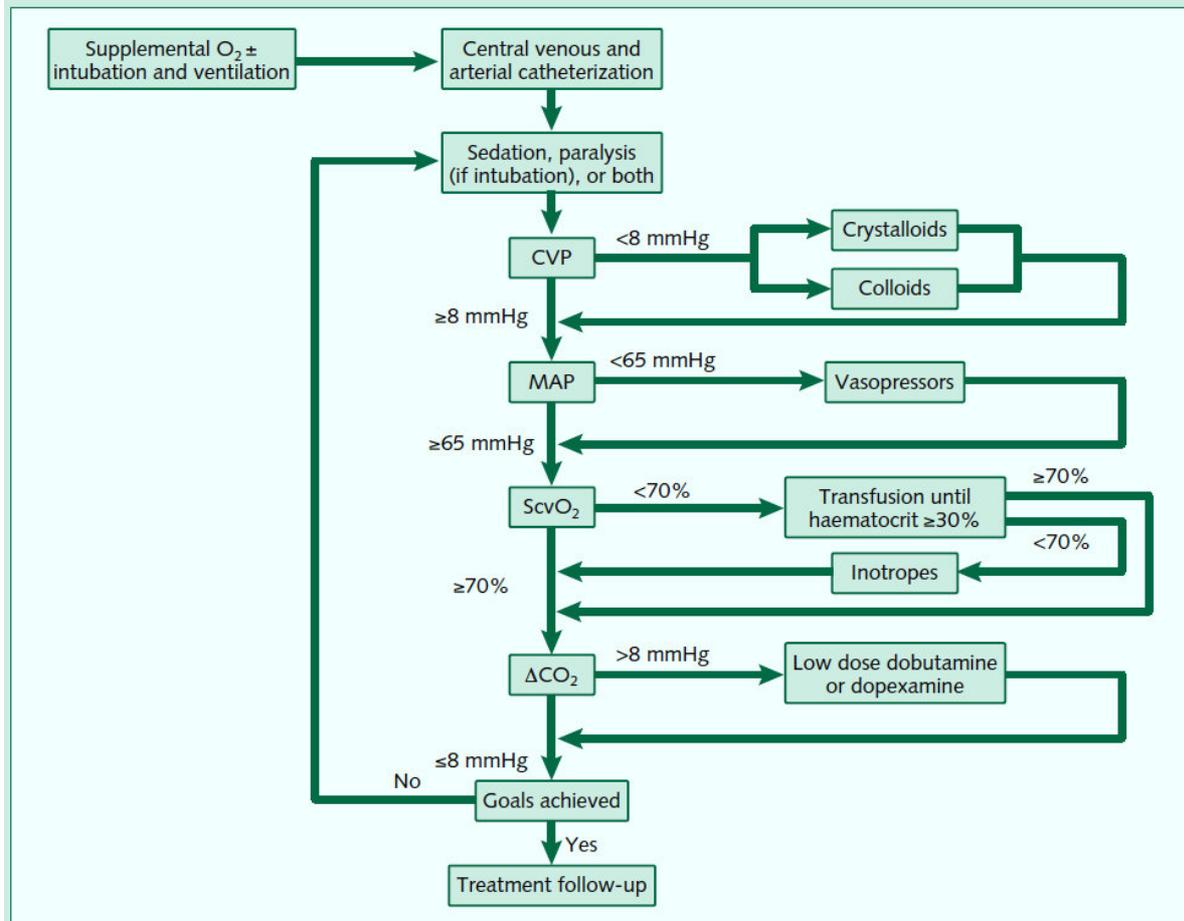
Rivers et al. (RIVERS 2001) zeigten, dass eine frühe Optimierung (innerhalb der ersten 6 Behandlungsstunden) der hämodynamischen Parameter und Behebung der Hypoperfusion des Gewebes durch Maßnahmen wie Volumengabe, Vasopressorenapplikation und Bluttransfusion die Mortalität von Patienten mit schwerer Sepsis oder im septischen Schock reduziert. Als wichtiger Zielwert wird in der EGDT eine $S_{cv}O_2$ über 70% angestrebt. Die $S_{cv}O_2$ wird als Indikator für das Verhältnis zwischen Sauerstoffverbrauch und -angebot genutzt (VALLÉE 2008). Es wurde jedoch beobachtet, dass bei reanimierten Intensivpatienten trotz einer $S_{cv}O_2$ über 70% häufig noch keine suffiziente Gewebsoxygenierung vorliegt (VARPULA 2006; VAN BEEST 2008; VALLÉE 2008). Aus diesen Studien folgt, dass die $S_{cv}O_2$ allein möglicherweise nicht zur Steuerung von Volumengabe und Vasopressortherapie ausreicht. Mehrere Studien sprechen dafür, dass sich mithilfe der $cv-a-CO_2D$ diejenigen Patienten herausfiltern lassen, bei denen nach der Reanimation zwar der Zielwert einer $S_{cv}O_2$ von über 70% erreicht wurde, jedoch noch immer eine unzureichende Gewebsoxygenierung vorliegt (VALLET 2007; VALLÉE 2008; FUTIER 2010); das heißt, eine erhöhte $cv-a-CO_2D$ könnte bei der Identifizierung noch nicht ausreichend reanimierter Patienten helfen (LAMIA 2006).

Die vorgeschlagenen $cv-a-CO_2D$ - Grenzwerte variieren zwischen den Studien von 5 mmHg (FUTIER 2010) über 6 mmHg (STEINBERG 1981; BAKKER 1992; VALLÉE 2008; FURQAN 2009) bis hin zu 8 mmHg (VALLET 2007).

Die $cv-a-CO_2D$ wird als Marker dafür angesehen, ob der Herzindex (und damit der venöse Blutfluss) ausreichend ist, um das peripher produzierte CO_2 abzutransportieren. Auch wenn sich die $cv-a-CO_2D$ in der vorliegenden Studie nicht zur Abschätzung des Herzindexes bewährt hat, kann sie möglicherweise genutzt werden, um abzuschätzen, ob der Herzindex nach einer Reanimation schon ausreichend ist im Hinblick auf die metabolischen Verhältnisse, oder ob er durch therapeutische Maßnahmen noch weiter angehoben werden muss.

Vallet et al. schlagen folgendes abgewandeltes EGDT-Therapieprotokoll vor, das zusätzlich zu einer $S_{cv}O_2$ über 70% eine $cv-a-CO_2D \leq 8$ mmHg als Zielwert aufnimmt:

Figure 1. Proposed modified protocol for early goal-directed therapy.



CVP: central venous pressure; ΔCO_2 : venous-to-arterial or gastric-to-arterial carbon dioxide difference; MAP: mean arterial pressure; ScvO_2 : central venous oxygen saturation. Redrawn with permission from Rivers et al. [12]; Copyright © 2007 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.

Abbildung 51: Vorgeschlagener modifizierter Algorithmus für die Early Goal Directed Therapy (VALLET 2007)

Auch hier muss in der Beurteilung jedoch berücksichtigt werden, dass neben dem Herzindex und der Stoffwechsellage (CO_2 -Produktion) weitere Einflussfaktoren (wie oben beschrieben) auf die cv-a- CO_2D einwirken, zum Beispiel die pulmonale Funktion. Trotz der Tendenz der vorliegenden Studie gegen den Einsatz der cv-a- CO_2D als Indikator des Herzindex, sind weitere Studien zu dieser Frage notwendig, da die Studienlage bisher recht spärlich ist. Dies gilt auch für einen möglichen Einsatz der cv-a- CO_2D im Rahmen der EGDT.

4.1.3 $S_{cv}O_2$

Wie oben bereits beschrieben, hat sich die zentralvenöse Sauerstoffsättigung ($S_{cv}O_2$) als Monitoringparameter für die Balance zwischen Sauerstoffverbrauch und -angebot etabliert (VALLÉE 2008; FUTIER 2010) und spielt in der Early Goal Directed Therapy eine zentrale Rolle (RIVERS 2001; DELLINGER 2004). Es konnte gezeigt werden, dass eine erniedrigte $S_{cv}O_2$ (der Normwert liegt bei 70-80%) mit vermehrten postoperativen Komplikationen assoziiert ist (DONATI 2007; COLLABORATIVE STUDY GROUP ON PERIOPERATIVE SCVO2 MONITORING 2006; PEARSE 2005).

Eine erniedrigte $S_{cv}O_2$ ist ein frühes Warnsignal für Hypoxie, sodass sie im Rahmen der EGDT dabei hilft, eine kritische Hypoperfusion früh erkennen und korrigieren zu können (FUTIER 2010). Durch die EGDT, mit einer $S_{cv}O_2$ über 70% als zentralem Zielwert, wird die Häufigkeit von Organversagen und Krankenhausliegedauer nachweislich reduziert (LEES 2009; GIGLIO 2009; BUNDGAARD-NIELSEN 2007; DONATI 2007).

In der vorliegenden Studie wurde untersucht, ob sich die $S_{cv}O_2$ zur Vorhersage des Herzindex eignet. Dabei ergab sich eine hochsignifikante Korrelation mit dem Herzindex ($p < 0,001$; $r = 0,363$). In der ROC-Analyse ergab sich für die $S_{cv}O_2$ eine signifikante und gute Vorhersagekraft ($p = 0,036$; ROC-AUC = 0,702; 95% KI (HI): 0,539-0,865) in Bezug auf einen HI unter 2,5 l/min/m². Auch ein Herzindex über 5 l/min/m² konnte mit der $S_{cv}O_2$ hochsignifikant und gut vorhergesagt werden ($p < 0,001$; ROC-AUC = 0,724; 95% KI (HI): 0,632-0,816). Daraus ergab sich in der ROC-Analyse für einen normalen Herzindex (2,5-5 l/min/m²) ein Bereich der $S_{cv}O_2$ zwischen 68,9% und 73,1% (Spanne von 4,2%).

Der Zusammenhang zwischen $S_{cv}O_2$ und dem Herzindex lässt sich folgendermaßen erklären: Die $S_{cv}O_2$ ist ein Indikator für das Verhältnis zwischen Sauerstoffangebot und -bedarf (s.o.), d. h. bei erniedrigter $S_{cv}O_2$ ist das Sauerstoffangebot im Verhältnis zum Sauerstoffbedarf zu niedrig (s.o.). Ist nun der Herzindex zu niedrig, kommt es zu einer solchen Verminderung des Sauerstoffangebots und die $S_{cv}O_2$ nimmt ab.

Es muss jedoch einschränkend angemerkt werden, dass der Zusammenhang zwischen $S_{cv}O_2$ und Herzindex nicht so stark ist, wie man verglichen mit der Relevanz dieses Parameters im hämodynamischen Monitoring (EGDT) erwarten könnte. So ergaben sich für die Körperoberflächentemperaturen und deren Differenzen zur Kerntemperatur (CPTGs) deutlich bessere Ergebnisse in der Vorhersage des Herzindex. Dies wird im folgenden Kapitel dargelegt.

4.1.4 Körperoberflächentemperaturen und CPTGs

Alle Körperoberflächentemperaturen, die in der vorliegenden Studie gemessen wurden (T_{Stirn} , T_{Unterarm} , $T_{\text{Fingerbeere}}$, $T_{\text{Großzehe}}$) und ihre Differenzen zur Kerntemperatur (T_{PiCCO}) korrelierten hochsignifikant mit dem Herzindex und zeigten in der ROC-Analyse eine signifikante Vorhersagekraft in Bezug auf einen HI unter $2,5 \text{ l/min/m}^2$, mit ROC-AUC-Werten zwischen 0,7 und 0,9 (vgl. 3.5.1). Die beste Vorhersagekraft bzgl. eines HI unter $2,5 \text{ l/min/m}^2$ hatten die Differenz $T_{\text{PiCCO}} - T_{\text{Unterarm}}$ (AUC = 0,819; $p < 0,001$; 95% KI (HI): 0,049-0,313) und die Unterarmtemperatur (AUC = 0,813; $p < 0,001$; 95% KI (HI): 0,697-0,929). Die Körperoberflächentemperaturen und CPTGs korrelierten außerdem alle signifikant mit dem SVRI (vgl. 3.3.4). Auch hier ergab sich für die Differenz $T_{\text{PiCCO}} - T_{\text{Unterarm}}$ die stärkste Korrelation ($p < 0,001$; $r = 0,349$). T_{Unterarm} und $T_{\text{Fingerbeere}}$ sowie ihre CPTGs konnten einen SVRI $> 2400 \text{ dyn} \times \text{s} \times \text{cm}^{-5} \times \text{m}^2$ signifikant vorhersagen (vgl. 3.5.2). Wie in der Vorhersage eines HI unter $2,5 \text{ l/min/m}^2$ war auch in der Vorhersage eines SVRI über $2400 \text{ dyn} \times \text{s} \times \text{cm}^{-5} \times \text{m}^2$ T_{Unterarm} (AUC = 0,856; $p = 0,004$) und ihr CPTG (AUC = 0,832; $p = 0,007$) die am besten geeignete Oberflächentemperatur.

Diese Parallelen lassen sich mit dem wechselseitigen Abhängigkeitsverhältnis von HI und SVRI erklären (vgl. Tab. 2 und Formel unter 1.1.2). Da der Herzindex im Vergleich zum SVRI einen höheren Stellenwert im hämodynamischen Monitoring hat, die Temperaturen und CPTGs insgesamt stärker und signifikanter mit dem HI korrelierten als mit dem SVRI (vgl. Tab. 15 mit Tab. 16), und einen HI unter $2,5$ auch insgesamt besser als einen SVRI über 2400 vorhersagen konnten (vgl. Tab. 17 mit Tab. 18), wurde der Schwerpunkt in dieser Studie, wie bereits erwähnt, auf die Abschätzung des Herzindexes gelegt.

Die Ergebnisse der vorliegenden Dissertation sprechen dafür, dass sich Körperoberflächentemperaturen und CPTGs gut zur Einschätzung des Herzindexes eignen. Dass der Blutfluss in der Haut (und damit die Oberflächentemperaturen) und das Herzzeitvolumen in Zusammenhang stehen, wurde bereits 1954 in einer Studie von Felder et al. (FELDER 1954) gezeigt. Auch Ibsen befasste sich 1967 mit dieser Thematik (IBSEN 1967). Er untersuchte, inwieweit Körperoberflächentemperaturen und CPTG den hämodynamischen Zustand widerspiegeln. Ibsen beobachtete bei Schockpatienten einen Abfall der Körperoberflächentemperatur sowie eine erhöhte Temperaturdifferenz zwischen Körperoberfläche (Großzehe) und Körperkern (rektale Temperatur). Diese Beobachtungen führte er auf einen erhöhten peripheren Widerstand durch periphere Vasokonstriktion zurück, mit der Folge, dass der Blutfluss in der

Peripherie abnimmt und der Körper die Wärme deshalb nicht mehr über die Körperoberfläche abgeben kann. Folglich kommt es zu einem Abfall der Körperoberflächentemperatur und einem Anstieg der rektalen Temperatur, was in einer erhöhten Temperaturdifferenz zwischen Körperoberfläche und Körperkern resultiert. Ibsen leitete daraus ein Therapiekonzept für Schockpatienten ab, bei dem Schockpatienten mit einer hohen Temperaturdifferenz zwischen Rektum und Großzehe Vasodilatoren verabreicht bekamen und anschließend so lange mit Volumen therapiert wurden, bis die Füße warm wurden und der CPTG wieder abgesunken war. Dieses Therapiekonzept bei Schockpatienten wurde durch weitere Studien, zum Beispiel durch die Untersuchungen von Ross et al. (ROSS 1969), untermauert. Joly und Weil führten 1969 eine Studie an kritisch kranken Patienten durch (JOLY 1969), in der sich eine hochsignifikante Korrelation ($r = 0,71$) zwischen der Temperatur der Großzehe und dem Herzindex sowie ein prognostischer Wert der Großzehentemperatur in Bezug auf das Outcome der Patienten ergaben. Joly und Weil schlussfolgerten, dass die Temperatur der Großzehe sich als objektiver Parameter für die Schwere des Schockzustands eignet und deshalb als ergänzender Parameter im Monitoring von Schockpatienten verwendet werden sollte. Auch in der vorliegenden Studie ergab sich eine hochsignifikante Korrelation zwischen der Großzehentemperatur und dem Herzindex, die mit einem Korrelationskoeffizienten von $r = 0,424$ jedoch schwächer war als in der Studie von Joly und Weil (dort $r = 0,71$). In der ROC-Analyse (von Joly und Weil nicht durchgeführt) ergab sich für die Großzehentemperatur eine signifikante Vorhersagekraft in Bezug auf den Herzindex ($AUC = 0,735$; $p = 0,004$). Die besten Rückschlüsse auf den Herzindex ließ in der vorliegenden Studie jedoch nicht die Großzehentemperatur, sondern die Unterarmtemperatur zu (vgl. Tab. 17), gefolgt von der Fingerbeerentemperatur. Die Tatsache, dass die ROC-Analyse, die von Joly und Weil nicht durchgeführt wurde, ein härteres statistisches Maß ist als die Korrelation, gibt den Ergebnissen der vorliegenden Studie, mit Unterarm- und Fingerbeerentemperatur als beste Prädiktor-Temperaturen für den Herzindex, eine höhere Wertigkeit als den Ergebnissen von Joly und Weil.

Vor dem Hintergrund der genannten Studien untersuchten Kholoussy et al. 1980 (KHOUSSY 1980) bei kritisch kranken chirurgischen Patienten die Aussagekraft des CPTG (rektal-Großzehe) in Bezug auf den hämodynamischen Zustand, im Vergleich zu anderen Parametern wie HZV, Puls, Blutdruck und ZVD. Analog zu Ibsen (IBSEN 1967) und Ross et al. (ROSS 1969) (s.o.) kamen Kholoussy et al. zu dem Ergebnis, dass das Monitoring des CPTGs

eine sensitive Methode ist, um die periphere Durchblutung zu erfassen, und zur Therapiesteuerung verwendet werden kann. Sie weisen jedoch darauf hin, dass Körperoberflächentemperaturen und CPTG durch Störfaktoren wie vasoaktive Medikamente, pAVK und zentrale Hypothermie beeinflusst werden, was ihre Zuverlässigkeit in der Einschätzung des hämodynamischen Status vermindert.

In der vorliegenden Studie benötigte die Mehrzahl der Patienten (54,2%) Katecholamine (erfasst wurden Noradrenalin, Adrenalin, Dobutamin und Terlipressin), welche den peripheren Widerstand und somit auch die periphere Durchblutung und die Körperoberflächentemperaturen beeinflussen. Außerdem war die Korrelation mit der PiCCO-Temperatur umso schlechter (vgl. r-Werte), je weiter peripher der Messort für die Oberflächentemperatur lag (vgl. 3.3.1.). Dies lässt sich darauf zurückführen, dass an peripheren Messorten (zum Beispiel an der Fingerbeere) im Vergleich zu den zentraler gelegenen (zum Beispiel im Ohr oder an der Stirn) neben dem Herzindex weitere Faktoren die gemessene Temperatur beeinflussen. Hier ist zum Beispiel der Vasotonus zu nennen, der sich in der Peripherie, im Bereich der Mikrozirkulation, abhängig von der Aktivität von Sympathikus und Parasympathikus und der Umgebungstemperatur, laufend ändern kann. An den zentraleren Messorten, die in den Bereich der Makrozirkulation fallen, kommt der Vasotonus als Einflussfaktor auf die Temperatur hingegen nicht in diesem Ausmaß zum Tragen.

Einwände gegen die Verwendung von Körperoberflächentemperaturen und CPTG in der Einschätzung des hämodynamischen Status wurden auch von Woods et al. (WOODS 1987) geäußert, die bei erwachsenen Schockpatienten keine Korrelation zwischen dem CPTG auf der einen und Herzindex und SVR/SVRI auf der anderen Seite fanden. Sie kamen zu dem Schluss, die Ableitung des hämodynamischen Status oder gar eines Therapieschemas auf der Grundlage der CPTGs sei „irrational and dangerous“ (WOODS 1987). Es existieren weitere Studien, die gegen die Verwendung von Körperoberflächentemperaturen/CPTGs im hämodynamischen Monitoring sprechen. Wie die Review von Schey et al. (SCHEY 2010) zeigt, in der die bisherige Studienlage (26 Studien aus den Jahren 1966-2009) zu Körperoberflächentemperaturen und CPTGs als hämodynamische Kenngrößen gründlich analysiert wurde, stammt der Großteil dieser gegen die Temperaturen sprechenden Studien (z.B. BUTT 1991; RYAN 1989; TIBBY 1999) aus der Pädiatrie und der Herzchirurgie (SOMMERS 1995; SCHEY 2010). Diese Ergebnisse lassen sich nicht auf ein Patientenkollektiv erwachsener Intensivpatienten, wie dem der vorliegenden Studie, übertragen. Neben den

Ergebnissen der vorgelegten Dissertation selbst, spricht bei näherer Betrachtung auch die generelle Studienlage für die Anwendbarkeit von Oberflächentemperaturen und CPTGs bei erwachsenen Intensiv-/Schockpatienten: Im Großteil der bisher an dieser Patientengruppe durchgeführten Studien (SCHEY 2010) haben sich die Körperoberflächentemperaturen zur Erfassung des hämodynamischen Status bewährt.

Hier sind, neben den oben angeführten Studien, die Untersuchungen von Vincent et al. (VINCENT 1988), Kaplan et al. (KAPLAN 2001) und Clarke et al. (CLARKE 2005) zu nennen. Die Messung von Körperoberflächentemperaturen und CPTGs ist heute weitverbreitet (SCHEY 2010).

Insgesamt ist die Studienlage zu diesem Thema jedoch spärlich, und ein Großteil der Veröffentlichungen relativ alt. Außerdem sind die bestehenden Publikationen dadurch limitiert, dass es wenige Studien an erwachsenen Patienten gibt und die Fallzahlen meist unter 60 Patienten betragen (SCHEY 2010).

Abgesehen davon wurden zur Temperaturmessung verschiedene Messmethoden angewandt. So verwendeten Joly und Weil (JOLY 1969), und auch Woods (WOODS 1987) Themistor-Temperatursonden, während die Hauttemperatur in der Studie von Kaplan (KAPLAN 2001) et al. subjektiv eingeschätzt wurde. Die Temperaturmessungen waren beim Großteil der Studien nicht standardisiert (SCHEY 2010). Zudem waren die Messorte für die Oberflächentemperaturen nicht einheitlich. In der Mehrzahl der Studien wurde zwar die Großzehentemperatur erfasst (JOLY 1969; IBSEN 1967; HENNING 1979), hinzu kamen jedoch eine Vielzahl anderer Messorte (CLARKE 2005; LAMBERT 1998; SEKI 1974).

All dies schmälert die Vergleichbarkeit der Ergebnisse und erschwert allgemeingültige Rückschlüsse. Es lässt sich zudem kaum eine Studie finden, in der die Krankheitsschwere der Patienten, die einen bedeutenden Einfluss auf die hämodynamischen Parameter hat, mithilfe eines Scores, zum Beispiel dem APACHE-Score, beurteilt wird.

Es sind folglich weitere Studien mit größeren Fallzahlen, validen, reliablen und standardisierten Thermometern und Klassifizierung der Krankheitsschwere durch Scores notwendig, um den Stellenwert von Temperaturen und CPTGs eindeutig beurteilen zu können. Die vorliegende Studie stellt mit einer Fallzahl von $n = 66$ Patienten, der Verwendung des Infrared Non-Contact Thermometers (Thermofocus®; Tecnimed), das die ASTM Standards erfüllt (TECHNIMED SRL), den 4 genau definierten Messorten für die Oberflächentemperaturen (T_{Unterarm} , $T_{\text{Fingerbeere}}$, $T_{\text{Großzehe}}$, T_{Stirn}) und der Einschätzung der Krankheits-

schwere bei allen Patienten mithilfe von drei verschiedenen Scores (APACHE, SAPS II, SOFA) einen Schritt in diese Richtung dar. Es sind jedoch weitere multizentrische Studien mit heterogenen Patientenkollektiven notwendig, um die vielversprechenden Ergebnisse der vorliegenden Studie zum Stellenwert der Körperoberflächentemperaturen und CPTGs in der Einschätzung des Herzindexes zu untermauern.

4.2 Berechnung des HI mit Formeln

Bei der Untersuchung von Laktat, cv-a-CO₂D, S_{cv}O₂ und Körperoberflächentemperaturen/CPTGs ergab sich vor allem für die Körperoberflächentemperaturen und CPTGs, aber auch für die S_{cv}O₂ eine signifikante und gute Vorhersagekraft in Bezug auf einen Herzindex unter 2,5 l/min/m² (s.o.).

Der Herzindex steht jedoch mit vielen Parametern in wechselseitiger Abhängigkeit (neben den oben beschriebenen haben auch Faktoren wie Alter, HF und PP einen Einfluss), sodass mehrere Parameter gemeinsam einen höheren Erklärungsgehalt in Bezug auf den Herzindex haben als einzelne allein. Es gibt auch Parameter, die allein betrachtet nur eine schwache Vorhersagekraft in Bezug auf den Herzindex haben, zusammen mit anderen aber zu einer relevanten Erhöhung des Erklärungsgehalts beitragen (zum Beispiel PP bei HI_{Klinik}, vgl. 3.6.1).

Vor diesem Hintergrund wurden in multipler linearer Regression insgesamt fünf Formeln (vgl. 3.6.1.) mit verschiedenen Zielsetzungen und für verschiedene Settings zur Berechnung des Herzindexes entwickelt, in die mehrere leicht und wenig invasiv erfassbare Parameter eingehen.

Ziel ist, dass der mit der Formel berechnete Herzindex möglichst nah am wahren Herzindex liegt. Idealerweise könnten dann invasivere apparative Methoden zur Bestimmung des Herzindexes (PAK, PiCCO) durch eine Berechnung aus leicht erfassbaren Parametern ersetzt werden. Die im Folgenden diskutierten Formeln für den Herzindex stellen das Kernergebnis der vorgelegten Dissertation dar.

Die multiple lineare Regressionanalyse lieferte folgende Näherungsformel für den Herzindex im klinischen Setting:

$$\mathbf{HI_{Klinik} = 4,858 - 0,048 \times \text{Alter} + 0,023 \times S_{cv}O_2 + 0,017 \times PP - 0,174 \times (T_{PiCCO} - T_{Unterarm})}$$

Der mit dieser Formel berechnete HI_{Klinik} korrelierte hochsignifikant und gut ($p < 0,001$; $r = 0,659$) mit dem HI_{PiCCO} .

Die Vorhersagekraft des HI_{Klinik} in Bezug auf einen HI unter $2,5 \text{ l/min/m}^2$ war sehr gut und hochsignifikant ($AUC = 0,9$; $p < 0,001$).

Gegen obige Formel lässt sich einwenden, dass für die Messung der Temperaturdifferenz $T_{PiCCO} - T_{Unterarm}$ ein PiCCO-System und für die $S_{cv}O_2$ ein ZVK notwendig ist, man demnach auch zur Berechnung des Herzindex mit der Formel an ein klinisches Setting und invasive Methoden gebunden ist.

Um dieses Argument zu entkräften, gäbe es zum einen die Möglichkeit, anstelle der PiCCO-Temperatur eine andere, ohne Invasivität zu bestimmende Temperatur als Kerntemperatur zu verwenden. Hierfür ist möglicherweise die Ohrtemperatur geeignet. Um zu prüfen, ob die Ohrtemperatur als Maß für die Kerntemperatur verwendbar ist, wurden in dieser Studie Datenanalysen vorgenommen, deren Ergebnisse dafür sprechen, dass die Ohrtemperatur anstelle der PiCCO-Temperatur als Kerntemperatur verwendet werden kann.

Um dies eindeutig festzustellen, sind jedoch weitere Studien notwendig.

Neben der Überlegung, T_{PiCCO} durch T_{Ohr} zu ersetzen, wurde eine zweite Formel erstellt, die keine Parameter enthält, die mit Invasivität verbunden sind. Sie ist somit auch im außerklinischen Setting, zum Beispiel bei Notarzteinsätzen, anwendbar:

$$\mathbf{HI_{Notarzt} = -5.764 - 0.044 \times \text{Alter} + 0.022 \times PP + 0.015 \times HF + 0.319 \times T_{Stirn} - 0.036 \times AF - 0.062 \times (T_{Ohr} - T_{Großzehe}) - 0.069 \times (T_{Ohr} - T_{Fingerbeere})}$$

Neben der Unabhängigkeit von invasiven Methoden hat die HI_{Notarzt} -Formel den Vorteil, dass sich für die eingehenden Parameter sogar ein höherer Erklärungsgehalt in Bezug auf den berechneten HI ergibt als bei der HI_{Klinik} -Formel (vgl. Tab. 26). Der HI_{Notarzt} korrelierte zudem ebenso wie der HI_{Klinik} hochsignifikant mit dem HI_{PiCCO} , der Korrelationskoeffizient war sogar größer als der des HI_{Klinik} . Und auch die Vorhersagekraft bezüglich eines $HI < 2,5$ l/min/m² ist vergleichbar mit der Vorhersagekraft des HI_{Klinik} (vgl. Tab. 26). Diese Ergebnisse für den HI_{Notarzt} weisen darauf hin, dass eine gute Abschätzung des Herzindex auch ohne invasiv zu erfassende Parameter möglich ist.

Ein Nachteil der HI_{Notarzt} -Formel gegenüber der HI_{Klinik} -Formel ist jedoch, dass zur Berechnung mehr Parameter bestimmt werden müssen als zur Berechnung des HI_{Klinik} (7 versus 4). Andererseits gehört die Erfassung der Hälfte der eingehenden sieben Parameter (Alter, PP, Herzfrequenz, Atemfrequenz) der HI_{Notarzt} -Formel ohnehin zum routinemäßigen notärztlichen Procedere.

Um die Relevanz der Temperaturen in der Vorhersage des Herzindex zu ermitteln, wurde folgende Formel erstellt, die keine Temperaturparameter enthält:

$$HI_{\text{ohneTemp.}} = 2.723 + 0.021 \times PP - 0.047 \times \text{Alter} + 0.041 \times S_{\text{cvO}_2}$$

Obwohl der $HI_{\text{ohneTemp.}}$ ebenfalls hochsignifikant und gut mit dem HI korrelierte und eine gute Vorhersage eines HI unter 2,5 l/min/m² lieferte, schnitt er in der Abschätzung des HI, verglichen mit dem HI_{Klinik} und dem HI_{Notarzt} , schlechter ab. Zudem war sein Erklärungsgehalt deutlich niedriger als bei den anderen beiden Formeln, welche Temperaturparameter enthalten ($R^2 = 0,371$ versus 0,569 bzw. 0,476; vgl. Tab. 26). Daraus lässt sich ableiten, dass die Körperoberflächentemperaturen/CPTGs einen bedeutenden Beitrag in der Abschätzung des Herzindex leisten können und deshalb in der Berechnung und Abschätzung des Herzindex nicht fehlen sollten.

Es muss jedoch eingeräumt werden, dass die Korrelation von HI_{Klinik} , HI_{Notarzt} und $HI_{\text{ohneTemp.}}$ mit dem HI und die Vorhersagekraft bzgl. eines HI unter 2,5 l/min/m² am selben Datensatz getestet wurde, auf dessen Grundlage die Formeln erstellt wurden. Daher überrascht es

nicht, dass der HI_{PiCCO} durch den HI_{Klinik} , den HI_{Notarzt} und auch den $HI_{\text{ohneTemp.}}$ im vorliegenden Datensatz so gut vorhergesagt werden konnte. Um diesen Einwand zu entkräften und die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf andere Patientenkollektive zu untersuchen, wurden zwei weitere Formeln erstellt ($HI_{50\%1}$ und $HI_{50\%2}$; vgl. Tab. 26). Dazu wurde das Patientenkollektiv in zwei Hälften aufgeteilt (gerade und ungerade Patientennummern) und aus den Daten der beiden Gruppen jeweils eine Formel für den HI erstellt:

$$HI_{50\%1} = 5,116 - 0,045 \times \text{Alter} - 0,227 \times (T_{\text{PiCCO}} - T_{\text{Unterarm}}) + 0,038 \times S_{\text{cvO}_2}$$

und

$$HI_{50\%2} = 1,765 - 0,048 \times \text{Alter} + 0,121 \times T_{\text{Großzehe}} + 0,026 \times \text{PP}$$

Die Vorhersagekraft in Bezug auf den Herzindex wurde anschließend für beide Formeln an den Daten der jeweils anderen Hälfte getestet (vgl. 3.6.1.) um die Allgemeingültigkeit zu analysieren. Die Korrelation mit dem HI lieferte für beide Formeln, ebenso wie die Vorhersage eines HI unter $2,5 \text{ l/min/m}^2$, sehr gute Ergebnisse, die mit denen für den HI_{Klinik} und den HI_{Notarzt} vergleichbar waren (vgl. Tab. 26). Dies weist darauf hin, dass die Formeln auch in anderen Patientenkollektiven zur Abschätzung des HI angewendet werden können. Es muss darauf hingewiesen werden, dass das Patientenalter in allen Formeln als Parameter eingeht. Das Patientenalter erwies sich in der multiplen linearen Regression als der Faktor mit dem größten Einfluss auf den Herzindex (vgl. 3.6.1.). Diese plausible Altersabhängigkeit sollte daher bei der Abschätzung des Herzindex als wichtiger Einflussfaktor berücksichtigt werden.

Zusammengefasst legen die Ergebnisse dieser Studie nahe, dass mithilfe der Formeln, die auf klinisch leicht und wenig invasiv zu erfassenden Parametern beruhen, eine gute Vorhersage des Herzindexes möglich ist.

Der Ansatz, den Herzindex mit einer Formel zu berechnen, ist jedoch neu und es gibt bisher keine Publikationen zu diesem Thema. Um die Ergebnisse der vorliegenden Studie zu stärken und abzusichern und um eine optimale Formel für den Herzindex zu finden, die möglichst genau den wahren HI liefert, sind deshalb weitere Studien notwendig.

Zusammengefasst lässt sich sagen: Die vorliegende prospektive Studie hatte das Ziel, als Alternative zu den invasiven apparativen Standardverfahren (PiCCO, PAK) eine nicht-invasive und zugleich objektive Methode zur Vorhersage in erster Linie des Herzindexes, aber auch des SVRI zu entwickeln. Dabei ergab sich für Körperoberflächentemperaturen und ihre Differenzen zur Kerntemperatur (CPTGs), analog zum Großteil der einschlägigen Studien (z.B. SCHEY 2010), eine gute Vorhersagekraft, insbesondere im Screening auf einen HI unter 2,5 l/min/m². Auch die S_{cv}O₂, ein etablierter Monitoring-Parameter, der im Rahmen der EGDT eine zentrale Rolle spielt (RIVERS 2001), bewährte sich in dieser Studie in der Vorhersage des Herzindexes. Mit den in multipler linearer Regression entwickelten Formeln für den Herzindex, die mehrere Mikrozirkulationsparameter zugleich einbeziehen, konnte eine weitere Verbesserung in der Vorhersage eines Herzindexes unter 2,5 l/min/m² erreicht werden.

Trotz Studien, die den Einsatz der cv-a-CO₂D (CUSCHIERI 2005; VALLÉE 2008; BAKKER 1992) und des Laktatspiegels (JANSEN 2010; BAKKER 2007; HOWELL 2007) im hämodynamischen Monitoring nahelegen, konnten diese beiden Parameter einen Herzindex unter 2,5 l/min/m² in der vorliegenden Studie nicht signifikant vorhersagen.

Insgesamt sprechen die Ergebnisse dieser Studie dafür, dass der hämodynamische Status (HI, SVRI) auch ohne Invasivität eingeschätzt werden kann.

Da das invasive apparative Monitoring (PiCCO, PAK) aktuell das genaueste ist und weitere Studien zur Stützung und Optimierung der nicht-invasiven Methoden notwendig sind, kann aktuell noch nicht auf die invasiven Verfahren im Monitoring kritisch kranker Patienten verzichtet werden. Das nicht-invasive Monitoring mit Oberflächentemperaturen/CPTGs, S_{cv}O₂ und mittels Formeln berechnetem Herzindex kann und sollte als wertvolle Ergänzung zum apparativen Monitoring in der klinischen Praxis angewendet werden.

4.3 Ausblick und Limitationen

Wie jede Studie hat auch die vorliegende Limitationen. Zum einen werden die Körperoberflächentemperaturen und CPTGs neben dem Herzindex durch verschiedene andere Faktoren beeinflusst. So bewirken Katecholamine, die 54,2% der Patienten dieser Studie benötigten, eine periphere Vasokonstriktion. Diese hat eine Erniedrigung der Körperoberflächentemperaturen durch einen verminderten Blutfluss in der Haut, unabhängig von der Höhe des Herzindex, zur Folge. Die Beeinflussung der Oberflächentemperaturen durch vasoaktive Medikamente wurde auch von Khouloussy et al. (KHOULOUSSY 1980) und Felder et al. (FELDER 1954) beschrieben. Ein Schwachpunkt der vorliegenden Studie besteht darin, dass der Katecholamineinsatz zwar dokumentiert, sein Einfluss auf die Oberflächentemperaturen jedoch nicht separat analysiert wurde. Zum endgültigen Beweis des Zusammenhangs zwischen Herzindex, SVRI und Oberflächentemperaturen bietet sich deshalb in der Zukunft eine Studie mit identischem Aufbau unter Berücksichtigung der Katecholamintherapie an.

Ein weiterer Einflussfaktor auf die Körperoberflächentemperaturen ist die Umgebungstemperatur: In einem idealen Setting müsste sie konstant sein, um den Zusammenhang zwischen Herzindex/SVRI und Oberflächentemperaturen eindeutig beurteilen zu können. Der Einflussfaktor Umgebungstemperatur kann in der vorliegenden Studie jedoch als vernachlässigbar eingestuft werden, da die Umgebungstemperatur auf der Intensivstation (die bei jeder Messung dokumentiert wurde) zwischen allen Patienten nur geringfügig schwankte.

Erwähnenswert ist zudem der Einfluss von Bettdecke, Heizdecke oder Kleidungsstücken (zum Beispiel Socken) auf die Körperoberflächentemperaturen. Durch die Tatsache, dass alle Patienten einheitliche Krankenhauskleidung trugen und bei den wenigen, die zusätzliche Kleidungsstücke, wie Socken, trugen, diese ausgezogen wurden und bis zur Messung einige Minuten gewartet wurde, wurde jedoch auch dieser Einflussfaktor minimiert. Analog wurde die Bettdecke, sofern sie Arme oder Beine bedeckte, für die Temperaturmessungen stets kurz weggenommen und vor der Messung einige Minuten gewartet, sodass auch ihr Einfluss auf die Oberflächentemperatur zu vernachlässigen ist. Patienten, die aufgrund von Hypothermie eine Heizdecke benötigten, wurden nicht in die Studie aufgenommen (vgl. Einschlusskriterien unter 2.2.). Auf diese Weise wurde auch dieser Störfaktor ausgeschaltet.

Für die Temperaturdifferenzen zwischen Körperoberfläche und Körperkern (CPTGs), und auch in der HI_{Klinik} -Formel zur Berechnung des Herzindexes wurde die PiCCO-Temperatur als Kerntemperatur verwendet. Dies stellt einen nachvollziehbaren Kritikpunkt dar, weil dieser Parameter deshalb letztlich doch an ein invasives PiCCO-System gebunden ist, während es ja das Ziel der Studie war, nicht-invasive Alternativen zu PiCCO und PAK zu entwickeln. Das Argument, dass man, wenn man für CPTGs und HI-Formel ohnehin ein PiCCO-System benötigt, den HI exakt mit dem PiCCO-System messen kann, anstatt ihn mit CPTGs bzw. Formeln abzuschätzen, ist nachvollziehbar.

Dem lässt sich jedoch die HI_{Notarzt} -Formel entgegensetzen, die ausschließlich nicht-invasive Parameter beinhaltet und eine bessere Vorhersage des Herzindex lieferte als der HI_{Klinik} . Dies weist darauf hin, dass die Vorhersage des Herzindexes auch ohne die (PiCCO)-Kerntemperatur möglich ist. Für die Bestimmung der CPTGs, die sich in dieser und anderen Studien (ALEXI-MESKHISHVILI 1984; SCHEY 2010, 2009 und vgl. 4.1.4.) in der Vorhersage des Herzindex bewährt haben ($T_{\text{PiCCO}} - T_{\text{Unterarm}}$ war, wie oben erwähnt, in der vorliegenden Studie der Parameter, mit dem die beste Vorhersage eines HI unter 2,5 l/min/m² erreicht wurde), ist die Bestimmung der Kerntemperatur jedoch notwendig. Eine nicht-invasive Alternative zur PiCCO-Kerntemperatur stellt möglicherweise das Verwenden der Ohrtemperatur als Kerntemperatur dar. Darauf weisen die Ergebnisse dieser Studie hin (vgl. 3.3.2.): Der Mittelwert der Ohrtemperatur ($37 \pm 0,9$ °C) lag im Patientenkollektiv sehr nah an dem der PiCCO-Temperatur (37 ± 1 °C). Außerdem war die Ohrtemperatur von allen untersuchten Temperaturen diejenige, die am stärksten mit T_{PiCCO} korrelierte ($r=0,901$; $p<0,001$). T_{Ohr} korrelierte zudem ebenso gut mit den Oberflächentemperaturen wie die PiCCO-Temperatur (vgl. Tab. 13 und 14). Außerdem ergab sich zwischen T_{Ohr} und HI eine signifikante Korrelation ($r=0,312$; $p=0,001$; vgl. Tab. 15), und CPTGs zwischen T_{Ohr} und Oberflächentemperaturen erwiesen sich in der HI_{Notarzt} -Formel als wertvolle Parameter.

Um definitiv zu klären, ob die Ohrtemperatur ohne Informationsverlust anstelle der PiCCO-Temperatur als Kerntemperatur in der Vorhersage des HI verwendet werden kann, sind neben der vorliegenden Dissertation weitere Studien notwendig.

Neben den Oberflächentemperaturen erwies sich auch die S_{cvO_2} in der vorliegenden Studie als wertvoller Parameter bei der Vorhersage des Herzindexes (vgl. 4.1.3.) und in der HI_{Klinik} -Formel.

Gegen den Parameter $S_{cv}O_2$ lässt sich einwenden, dass er aufgrund des erforderlichen ZVKs an Invasivität gebunden ist.

Die meisten Intensivpatienten haben jedoch ohnehin einen ZVK, sodass die Bestimmung der $S_{cv}O_2$ keinen zusätzlichen invasiven Schritt erfordert. Bereits erwähnt wurde als Einwand gegen die HI_{Klinik} - und die HI_{Notarzt} -Formel, dass die Vorhersagefähigkeit des berechneten Herzindex am selben Datensatz geprüft wurde, auf dessen Grundlage sie entwickelt wurden. Dies wurde jedoch durch die vergleichbare Vorhersagekraft der $HI_{50\%1}$ - und der $HI_{50\%2}$ -Formel entkräftet, die jeweils aus 50% der Daten entwickelt und an den jeweils anderen 50% in ihrer Vorhersagekraft in Bezug auf den Herzindex geprüft wurden.

Ein weiterer erwähnenswerter Punkt im Hinblick auf Limitationen dieser Studie ist die Erhebung des GCS-Scores, der als wichtige Komponente in alle drei erhobenen Scores (APACHE II, SAPS II, SOFA) eingeht.

Im APACHE II-Score beispielsweise kann der GCS-Score einen Anteil von 17% an der maximalen Punktzahl darstellen (LIVINGSTON 2000). Die genaue Beurteilung von motorischer und verbaler Reaktion sowie dem Augenöffnen ist bei sedierten Patienten jedoch nicht möglich. Die Annahme eines normalen GCS-Scores (GCS von 15 Punkten) bei sedierten Patienten führt zu falsch hohen GCS-Werten, stattdessen sollte der GCS-Score vor der Sedierung verwendet werden (LIVINGSTON 2000). Analog den Ergebnissen und Empfehlungen von Livingston et al. wurde in der vorliegenden Studie der GCS-Score für die Scores wenn möglich beim (noch) nicht sedierten Patienten erhoben. War der Patient zum Zeitpunkt der Messung bereits sediert, wurde der GCS-Wert vor der Sedierung für die Scores verwendet. Durch dieses Vorgehen kann von einer akkuraten Erfassung des GCS und der Scores ohne falsch hohe GCS-Werte ausgegangen werden.

Als Fazit belegt die vorliegende Dissertation, im Einklang mit einer Reihe anderer Studien, dass eine Abschätzung des Herzindex (insbesondere das Screening auf einen kritischen Herzindex unter $2,5 \text{ l/min/m}^2$) und des SVRI mit nicht-invasiven Parametern möglich ist. Insbesondere haben sich in dieser Studie Körperoberflächentemperaturen/CPTGs (am besten $T_{\text{PICCO}}-T_{\text{UAMW}}$), die $S_{cv}O_2$, und ein aus mehreren Parametern mithilfe von Formeln berechneter Herzindex bewährt.

Die $cv-a-CO_2D$ lieferte keinen zusätzlichen Nutzen zu Oberflächentemperaturen/CPTGs und $S_{cv}O_2$ in der Einschätzung des Herzindex.

Weitere klinische Forschung zu diesem Thema ist notwendig, um diese Ergebnisse zu konsolidieren und mit nicht-invasiven Parametern eine zuverlässige und genaue Abschätzung des Herzindex zu erzielen.

5 Zusammenfassung

Das Monitoring des Herzindex (HI) ist ein Eckpfeiler der Intensivmedizin. Mithilfe dieses Schlüsselparameters lassen sich wertvolle Rückschlüsse auf den Kreislaufzustand des Patienten (z.B. Schockform) ziehen und Therapiemaßnahmen einleiten.

Die meistverbreiteten Techniken zur Bestimmung des Herzindex, hier sind insbesondere der PiCCO-Monitor (Pulsion Medical Systems, München) und der PAK zu nennen, beruhen allerdings auf der Indikator-dilutionsmethode und/oder der Puls-konturanalyse und erfordern zentralvenöse und/oder arterielle Zugänge. Diese Methoden sind demnach mit Invasivität und Risiken für den Patienten verbunden, und setzen zudem ein klinisches Setting zwingend voraus.

Aus diesen Gründen wurde in Studien nach nicht-invasiven Alternativen zur Abschätzung des Herzindex gesucht, die dann auch außerklinisch, beispielsweise im Rahmen von Notarzteinsätzen, eingesetzt werden könnten. Als Surrogatmarker für den Herzindex und die globale Gewebsdurchblutung werden insbesondere Körperoberflächentemperaturen, ihre Differenzen zur Körperkerntemperatur (CPTGs), $cv-a-CO_2D$, $S_{cv}O_2$ und Laktat diskutiert und haben sich bereits in Studien bewährt.

Die existierenden Publikationen zu diesem Thema sind insgesamt allerdings recht alt, weisen zum Teil methodische Mängel auf und lieferten bisher keine praktikable und ausreichend genaue Alternative zu den invasiven Methoden des HI-Monitorings (PiCCO, PAK). Dies unterstreicht die Notwendigkeit weiterer Studien in diese Richtung.

An dieser Stelle ist die vorliegende prospektive klinische Studie einzuordnen. In ihr wurde untersucht, ob sich der Herzindex bei Intensivpatienten mit Körperoberflächentemperaturen/CPTGs und Parametern der Mikrozirkulation ($cv-a-CO_2D$, $S_{cv}O_2$, Laktat) vorhersagen lässt. Der Fokus wurde dabei auf die Vorhersage eines HI unter $2,5 \text{ l/min/m}^2$ gelegt.

Bei 66 erwachsenen Intensivpatienten (40 Männer, 26 Frauen) wurden jeweils zwei identische Messabläufe durchgeführt (s. Abb. 8), sodass sich 132 Datensets ergaben. Dabei wurden mithilfe eines Infrarot Non-Contact Thermometers (Thermofocus®; Tecnimed) Körperoberflächentemperaturen an verschiedenen Messorten (vgl. Abb. 9) und deren Differenzen zur Körperkerntemperatur (CPTGs) bestimmt. Außerdem wurden $cv-a-CO_2D$, $S_{cv}O_2$ und der Laktatspiegel erhoben. Die bei jeder Messung durchgeführte PiCCO-Messung

lieferte den Vergleichswert für den Herzindex. Alle Messungen wurden auf der internistischen Intensivstation 2/11 des Klinikums Rechts der Isar München durchgeführt.

Die vorliegende Studie lieferte folgende Ergebnisse: Alle Oberflächentemperaturen (T_{Unterarm} , $T_{\text{Fingerbeere}}$, $T_{\text{Großzehe}}$) und ihre CPTGs korrelierten hochsignifikant ($p < 0,001$) mit dem HI und konnten einen HI unter $2,5 \text{ l/min/m}^2$ signifikant und mit ROC-AUC-Werten zwischen 0,7 und 0,8 vorhersagen. Die beste Vorhersagekraft ergab sich für die Differenz $T_{\text{PiCCO}} - T_{\text{Unterarm}}$ ($p < 0,001$; AUC = 0,819).

Die S_{cvO_2} korrelierte ebenfalls hochsignifikant mit dem HI ($r = 0,363$; $p < 0,001$) und konnte einen HI unter $2,5 \text{ l/in/m}^2$ signifikant vorhersagen ($p = 0,036$; AUC = 0,702), war insgesamt jedoch weniger aussagekräftig als die Oberflächentemperaturen und die CPTGs.

Die $\text{cv-a-CO}_2\text{D}$ und der Laktatspiegel lieferten in der Abschätzung des Herzindex keine zusätzlichen Informationen zu Oberflächentemperaturen/CPTGs und der S_{cvO_2} .

Mithilfe multipler linearer Regressionsanalyse wurde der gemeinsame Erklärungsgehalt mehrerer Parameter genutzt, um Formeln zur Berechnung des Herzindex zu erstellen (s. 3.6.1). Es wurden eine Formel für das klinische Setting und eine für die notärztliche Situation erstellt. Beide Formeln korrelierten hochsignifikant mit dem HI und hatten eine signifikante Vorhersagekraft in Bezug auf einen Herzindex unter $2,5 \text{ l/min/m}^2$, mit ROC-AUCs zwischen 0,8 und 0,9. Zwei weitere Formeln, jeweils erstellt aus 50% der Patienten und anschließend auf die Vorhersage des HI der jeweils anderen 50% getestet, sprechen dafür, dass sich die Formeln auch für die Abschätzung des Herzindex in anderen Patientenkollektiven als dem der vorliegenden Studie eignen.

Die Formeln für den Herzindex sind das Kernergebnis der vorliegenden Dissertation. Zur Überprüfung und Untermauerung der Ergebnisse dieser Studie und bis zur Entwicklung einer optimalen und genauen Formel für den Herzindex sind jedoch weitere Studien notwendig. Idealerweise könnte eine solche Formel aus nicht-invasiven Parametern in der Zukunft die invasiven Systeme (PiCCO, PAK) in der Abschätzung des Herzindex ablösen. Aktuell ist das invasive Monitoring jedoch das genaueste Verfahren und in der Abschätzung des Herzindex noch unverzichtbar. Das Monitoring mittels Oberflächentemperaturen/CPTGs, S_{cvO_2} und Formeln aus mehreren Parametern sollte jedoch bereits heute als wertvolle, nicht-invasive Ergänzung zum invasiven Monitoring in der klinischen Praxis eingesetzt werden.

6 Anhang

6.1 Studienprotokoll

Patientenname			
Geburtsdatum			
Diagnose			
Größe			
Gewicht			
PiCCO-Messung	HI (l/min/m ²)		
	SVI (ml/m ²)		
	SVRI		
	GEF (%)		
	SVV (%)		
	GEDI (ml/m ²)		
	ELWI (ml/kg)		
	PVPI		
	CPI		
	RR (mmHg)		
	MAD (mmHg)		
	HF (l/min)		
	ZVD		
Pressoren			
Herzrhythmus			
ZVK- Lage (jugulär oder femoral)			
Temperaturmessungen (°C)	Umgebung	links	rechts
	Großzehe		
	Zeigefinger		
	Unterarm		
	Stirn		
	Ohr		
	PiCCO-Katheter		
Heizdecke (ja/nein)			
Blutwerte	Laktat (mmol/l)		
	pH		
	pCO ₂	art.	ven.
	S _a O ₂ (%)		
	S _{cv} O ₂ (%)		
	Hb		
	Hkt		
	HCO ₃		
	BE		
	Na		
	K		
	KCl		
	Ca		
	Cl		
	Anionenlücke		
	Glucose		
Normoblasten			
Beatmung	Beatmungsform		
	Lagerung		
	Tidalvolumen		
	Atemfrequenz		
	Minutenvolumen		
	PEEP		
	P _{max}		
	P _{mittel}		
	I/E		
	FiO ₂		
Klinik	Rekapillarierungszeit		
	Ödeme		
	Hautkolorit		
	Turgor		

Abbildung 52: Studienprotokoll

6.2 Scoring-Systeme

Scoring-Systeme lassen sich zur Risikoabschätzung sowie zur Klassifizierung und Quantifizierung von Prozess- und Ergebnisqualität im Krankenhaus einsetzen.

Bei APACHE II und SAPS II handelt es sich um Scores zur Abschätzung des Krankheitschweregrades, die auch als Risiko-Scores bezeichnet werden, da erhöhte Werte im Score für den Patienten mit einem erhöhten Risiko einhergehen, im Krankenhaus zu versterben (STRIEBEL 2008; zu APACHE II vgl. auch Tab. 28).

Sowohl der APACHE II als auch der SAPS II-Score basieren auf in der Intensivmedizin relativ einfach zu erhebenden Daten.

Der APACHE II-Score wurde für den ersten Tag des Intensivaufenthalts (in diesem Sinne, d.h. als Aufnahmescore wurde er in dieser Studie verwendet), den ersten Tag mit SIRS, mit Sepsis und mit septischem Schock entwickelt (HANTKE 2000).

Er kommt weltweit zum Einsatz und wird über drei Teilscores ermittelt. Dabei handelt es sich zum einen um den Acute Physiology Score, bei dem für 12 physiologische Akutparameter (darunter auch der Glasgow Coma Scale (GCS)-Wert) die jeweils schlechtesten Werte während der ersten 24 Stunden auf der Intensivstation erfasst werden. Außerdem werden Punkte für das Alter des Patienten (Age Points) vergeben. Schließlich werden im Rahmen des Chronic Health Scores vorbestehende chronische Begleiterkrankungen erfasst und bewertet, ob der Patient zeitnah vor seiner Aufnahme auf die Intensivstation operiert wurde. Falls ja, wird festgehalten, ob es sich dabei um eine Notfall-OP oder eine Elektiv-OP handelte. Entsprechend den Werten werden Punkte vergeben, die dann nach Ende des 24-stündigen Erfassungsintervalls addiert werden, um den APACHE II-Gesamtscore zu ergeben. Die Punktespanne reicht von minimal 0 bis maximal 71 Punkten.

Abb. 53 zeigt den APACHE II-Erhebungsbogen:

THE APACHE II SEVERITY OF DISEASE CLASSIFICATION SYSTEM

PHYSIOLOGIC VARIABLE	HIGH ABNORMAL RANGE					LOW ABNORMAL RANGE				
	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4	
TEMPERATURE — rectal (°C)	≥ 41*	39* 40.9*		38.5* 38.9*	36* 38.4*	34* 35.9*	32* 33.9*	30* 31.9*	≤ 29.9*	
MEAN ARTERIAL PRESSURE — mm Hg	≥ 160	130-159	110-129		70-109		50-69		≤ 49	
HEART RATE (ventricular response)	≥ 180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤ 39	
RESPIRATORY RATE — (non-ventilated or ventilated)	≥ 50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤ 5	
OXYGENATION: A-aDO ₂ or P _a O ₂ (mm Hg)										
a. FIO ₂ ≥ 0.5 record A-aDO ₂	≥ 500	350-499	200-349		< 200					
b. FIO ₂ < 0.5 record only P _a O ₂					P _a O ₂ > 70	P _a O ₂ 61-70		P _a O ₂ 55-60	P _a O ₂ < 55	
ARTERIAL pH	≥ 7.7	7.67-89		7.57-59	7.33-7.49		7.25-7.32	7.15-7.24	< 7.15	
SERUM SODIUM (mMol/L)	≥ 180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	≤ 110	
SERUM POTASSIUM (mMol/L)	≥ 7	6.5-9		5.5-5.9	3.5-5.4	3-3.4	2.5-2.9		< 2.5	
SERUM CREATININE (mg/100 ml) (Double point score for acute renal failure)	≥ 3.5	2-3.4	1.5-1.9		0.6-1.4		< 0.6			
HEMATOCRIT (%)	≥ 50		50-59.9	46-49.9	30-45.9		20-29.9		< 20	
WHITE BLOOD COUNT (total/mm ³) (in 1,000s)	≥ 40		20-39.9	15-19.9	3-14.9		1-2.9		< 1	
GLASGOW COMA SCORE (GCS): Score = 15 minus actual GCS										
A Total ACUTE PHYSIOLOGY SCORE (APS): Sum of the 12 individual variable points										
Serum HCO ₃ (venous-mMol/L) [Not preferred, use if no ABGs]	≥ 52	41-51.9		32-40.9	22-31.9		18-21.9	15-17.9	< 15	

<p>B AGE POINTS: Assign points to age as follows:</p> <table border="0"> <tr><td>AGE(yrs)</td><td>Points</td></tr> <tr><td>≤ 44</td><td>0</td></tr> <tr><td>45-54</td><td>2</td></tr> <tr><td>55-64</td><td>3</td></tr> <tr><td>65-74</td><td>5</td></tr> <tr><td>≥ 75</td><td>6</td></tr> </table>	AGE(yrs)	Points	≤ 44	0	45-54	2	55-64	3	65-74	5	≥ 75	6	<p>C CHRONIC HEALTH POINTS If the patient has a history of severe organ system insufficiency or is immuno-compromised assign points as follows:</p> <p>a. for nonoperative or emergency postoperative patients — 5 points or b. for elective postoperative patients — 2 points</p> <p>DEFINITIONS Organ Insufficiency or immuno-compromised state must have been evident prior to this hospital admission and conform to the following criteria: LIVER: Biopsy proven cirrhosis and documented portal hypertension; episodes of past upper GI bleeding attributed to portal hypertension; or prior episodes of hepatic failure/encephalopathy/coma.</p>	<p>CARDIOVASCULAR: New York Heart Association Class IV. RESPIRATORY: Chronic restrictive, obstructive, or vascular disease resulting in severe exercise restriction, i.e., unable to climb stairs or perform household duties; or documented chronic hypoxia, hypercapnia, secondary polycythemia, severe pulmonary hypertension (>40mmHg), or respirator dependency. RENAL: Receiving chronic dialysis. IMMUNO-COMPROMISED: The patient has received therapy that suppresses resistance to infection, e.g., immuno-suppression, chemotherapy, radiation, long term or recent high dose steroids, or has a disease that is sufficiently advanced to suppress resistance to infection, e.g., leukemia, lymphoma, AIDS.</p>	<p style="text-align: center;">APACHE II SCORE</p> <p>Sum of A + B + C :</p> <p>A APS points _____</p> <p>B Age points _____</p> <p>C Chronic Health points _____</p> <p>Total APACHE II _____</p>
AGE(yrs)	Points														
≤ 44	0														
45-54	2														
55-64	3														
65-74	5														
≥ 75	6														

FIG. 1. The APACHE II severity of disease classification system.

Abbildung 53: APACHE II-Erhebungsbogen (KNAUS 1985)

In Tab. 28 ist das Letalitätsrisiko in Abhängigkeit vom Punktwert im APACHE II-Score dargestellt:

Tabelle 28: Letalitätsrisiko in Abhängigkeit vom Punktwert im APACHE II-Score (STRIEBEL 2008)

Mit dem APACHE-II-Score errechnetes Letalitätsrisiko	
Ermittelte Punktezahl	Letalitätsrisiko
0 bis 4 Punkte	ca. 4%
5 bis 9 Punkte	ca. 8%
10 bis 14 Punkte	ca. 15%
15 bis 19 Punkte	ca. 25%
20 bis 24 Punkte	ca. 40%
25 bis 29 Punkte	ca. 55%
30 bis 34 Punkte	ca. 75%
>34 Punkte	ca. 85%

Beim SAPS II-Score handelt es sich, wie beim APACHE II, um einen Schweregrad- und Risikoscore, der der Beurteilung der Wahrscheinlichkeit der Krankenhausmortalität dient und sehr häufig zum Einsatz kommt (STRIEBEL 2008; LE GALL 1993).

Obwohl als Aufnahmescore entwickelt, findet der SAPS II-Score inzwischen auch Verwendung in der Verlaufsbeurteilung. In die Erfassung gehen 12 physiologische Parameter, die auch den GCS-Score umfassen, ein (vgl. Abb. 54), wobei jeweils der schlechteste Wert innerhalb der ersten 24 Stunden auf der Intensivstation erfasst wird. Außerdem werden das Alter des Patienten, die Art der Aufnahme auf die Intensivstation sowie drei Variablen, die chronische Grunderkrankungen erfassen, aufgenommen (vgl. Abb. 54). Es können minimal 0 und maximal 220 Punkte vergeben werden. Auch beim SAPS II werden die entsprechenden Werte über 24 Stunden gesammelt und der jeweils schlechteste Wert gezählt.

Abb. 54 zeigt den SAPS II-Erhebungsbogen:

SAPS II

[Der tägliche SAPS (Simplified Acute Physiology Score) errechnet sich nach folgenden Tabellen. Erfasst werden die jeweils schlechtesten Werte innerhalb der vergangenen 24 Stunden.]

Punkte

Variablen	0	1	2	3	4	5	6	7	9	10	11	12	13	ges.
Herzfrequenz [1/min]	70-119		40-69		120-159			≥ 160			< 40			
Systolischer Blutdruck [mmHg]	100-199		≥ 200			70-99							< 70	
Körpertemperatur [°C]	< 39			≥ 39										
PaO ₂ /FiO ₂ [mmHg] *							≥ 200		100- <200		< 100			
Ausfuhr Urin [Vd]	≥ 1,0				0,5- <1,0						< 0,5			
Harnstoff im Serum [g/l]	< 0,6						0,6- <1,8				≥ 1,8			
Leukozyten [10 ³ /mm ³]	1,0- <20			≥ 20									< 1,0	
Kalium im Serum [mmol/l]	3,0- <5,0			≥ 5,0 < 3,0										
Natrium im Serum [mmol/l]	125- <145	≥ 145				< 125								
Bicarbonat im Serum [mmol/l]	≥ 20			15- <20			< 15							
Bilirubin im Serum [µmol/l]	<68,4				68,4- <102,6						≥ 102,6			

* Erhebung nur im Falle der maschinellen Beatmung

Punkte

Variablen	0	6	8	9	10	17	ges.
Chronische Leiden				Metastasierende Neoplasie	Hämatologische Neoplasie	AIDS*	
Aufnahmestatus**	Geplant chirurgisch	Medizinisch	Nicht-geplant chirurgisch				

* Wertung bei positivem HIV-Test und entsprechenden klinischen Komplikationen
 ** geplant chirurgisch: OP-Termin mindestens 24 Stunden vorher geplant
 nicht-geplant chirurgisch: OP-Termin erst in den letzten 24 Stunden geplant
 medizinisch: mindestens eine Woche lang nicht operiert
 Achtung! Bei den chronischen Leiden darf nur das mit der höchsten Punktzahl berechnet werden.

Punkte

Variablen	0	5	7	12	13	15	16	18	26	ges.
Alter des Patienten	< 40		40-59	60-69		70-74	75-79	≥ 80		

Punkte

Variablen	26	13	7	5	0	ges.
Glasgow - Coma - Scale	< 6	6-8	9-10	11-13	14-15	

insgesamt

Glasgow-Coma-Scale

Augen öffnen	Verbale Reaktion	Motorische Reaktion	
		befolgt Aufforderungen	6
	orientiert	gezielte Schmerzabwehr	5
Spontanöffnen	verwirrt, desorientiert	Massenbewegungen (ungezielte Schmerzabwehr)	4
Öffnen auf Ansprache	unzusammenhängende Worte	Beugesynergien (Beugesynergien)	3
Öffnen auf Schmerzreize	unverständliche Laute	Strecksynergien (Streckreaktion)	2
keine Reaktion	keine verbale Reaktion	keine Reaktion	1

Abbildung 54: SAPS II-Erhebungsbogen (nach DEUTSCHES INSTITUT FÜR MEDIZINISCHE DOKUMENTATION UND INFORMATION; STRIEBEL 2008).

Im Gegensatz zu APACHE II und SAPS II handelt es sich beim SOFA um ein speziell für das Krankheitsbild des Multiorgan-dysfunktionssyndroms (MODS) bzw. Multiorganversagens (MOV) entwickeltes Scoring-System. Es bewertet die Schwere der Organdysfunktionen und korreliert gut mit Letalität (VAN AKEN 2007) und Mortalität (MARSHALL 1995).

Grundlage der täglichen Erhebung (24-Stunden-Zeiträume) sind die jeweils schlechtesten Werte für jedes Organsystem (VINCENT 1996).

Um den SOFA-Score zu bestimmen, werden (wie beim SAPS II- und beim APACHE II-Score) einfach zu erhebende und somit gut in die klinische Routine auf der Intensivstation zu integrierende Parameter erfasst. Im SOFA-Score werden Punktwerte für sechs verschiedene Organsysteme ermittelt (respiratorisches System, Gerinnungssystem, Leber, Herz-Kreislauf-System, ZNS, Niere; vgl. Tab. 29). Liegt der Punktwert für eines der Organsysteme außerhalb des Normbereichs, stellt dies ein Maß für die Dysfunktion/das Versagen in diesem jeweiligen Organsystem dar. Ein Organsystem ohne Dysfunktion erhält 0 Punkte. Die Gesamtpunktzahl im SOFA-Score kann zwischen minimal 0 und maximal 24 Punkten betragen.

In Tab. 29 ist der SOFA-Erhebungsbogen dargestellt:

Tabelle 29: Definitionstabelle des SOFA-Scores (HANTKE 2000)

SOFA-Score	1	2	3	4
Respiratorischer Score (P_aO_2/FiO_2 , in mmHg)	< 400	< 300	< 200 (mit maschineller Unterstützung)	< 100 (mit maschineller Unterstützung)
Gerinnungssystemscore (Thrombozyten $10^3/mm^3$)	< 150	< 100	< 50	< 20
Leberscore (Bilirubin mg/dl (mol/l))	1,2 – 1,9 (20 - 32)	2,0 – 5,9 (33 - 101)	6,0 – 11,9 (102 - 204)	> 12,0 (> 204)
Kreislaufscore Hypotension (Dosierungen in $\mu g/kg \cdot min$)	MAP < 70 mmHg	Dopamin ≤ 5 oder Dobutamingabe	Dopamin > 5 oder Catecholamine $\geq 0,1$	Dopamin > 15 oder Catecholamine > 0,1
ZNS-Score (Glasgow- Coma-Score)	13 - 14	10 - 12	6 - 9	< 6
Nierenscore (Creatinin mg/dl ($\mu mol/l$)) oder Urinproduktion (ml/Tag)	1,2 - 1,9 (110 - 170)	2,0 - 3,4 (171 - 299)	3,5 - 4,9 (300 - 400) (200 - 500)	> 5,0 (> 440) (< 200)

6.3 CO_2 -Transport im Blut (Formel) (LAMIA 2006)



7 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Typische „linksschiefe“ Glockenform der Verdünnungskurve bei einer Thermodilutionsmessung.....	13
Abbildung 2: Bei der Pulskonturanalyse wird die Fläche unter der Druckkurve («area under the curve», AUC) zur Berechnung des Herzzeitvolumens herangezogen. Betrachtet wird derjenige Teil der Fläche, der dem Zeitraum der Öffnung der Aortenklappe entspricht und oberhalb des diastolischen Druckes liegt. P Druck; t Zeit	16
Abbildung 3: Häodynamische Kenngrößen der Mikro- und Makrozirkulation.....	26
Abbildung 4: Infrared Non-Contact Thermometer (Thermofocus®; Tecnimed, Modell 01500).....	29
Abbildung 5: Ohrthermometer (Braun ThermoScan® PRO 4000; Welch Allyn®)	30
Abbildung 6: Aufbau PiCCO ₂ -System-Anschluss zwischen Patient und Monitor	31
Abbildung 7: Aufbau PiCCOplus-System-Anschluss zwischen Patient und Monitor	32
Abbildung 8: Messungsablauf	34
Abbildung 9: Temperaturmesspunkte	35
Abbildung 10: Vierfeldertafel zur Berechnung von Sensitivität, Spezifität und prädiktiven Werten ..	42
Abbildung 11: Temperaturgradient zwischen den Temperaturmesspunkten.....	48
Abbildung 12: Korrelation von T_{PiCCO} mit T_{Ohr}	49
Abbildung 13: Korrelation von T_{PiCCO} mit T_{Stirn}	50
Abbildung 14: Korrelation von T_{PiCCO} mit T_{Unterarm}	50
Abbildung 15: Korrelation von T_{PiCCO} mit $T_{\text{Fingerbeere}}$	51
Abbildung 16: Korrelation von T_{PiCCO} mit $T_{\text{Großzehe}}$	51
Abbildung 17: Korrelation von T_{Ohr} mit T_{Stirn}	53
Abbildung 18: Korrelation von T_{Ohr} mit T_{Unterarm}	54
Abbildung 19: Korrelation von T_{Ohr} mit $T_{\text{Fingerbeere}}$	54
Abbildung 20: Korrelation von T_{Ohr} mit $T_{\text{Großzehe}}$	55
Abbildung 21: Korrelation von T_{Unterarm} mit dem HI.....	56
Abbildung 22: Korrelation von $T_{\text{PiCCO}}-T_{\text{Unterarm}}$ mit dem HI	57
Abbildung 23: Korrelation von S_{cvO_2} mit dem HI.....	57
Abbildung 24: Korrelation von $\text{cv-a-CO}_2\text{D}$ mit dem HI	58

Abbildung 25: Korrelation vom PP mit dem HI	58
Abbildung 26: Korrelation von $T_{\text{PiCCO}}-T_{\text{UAMW}}$ mit dem SVRI.....	60
Abbildung 27: Korrelation von T_{Unterarm} mit S_{cvO_2}	63
Abbildung 28: Korrelation von T_{Unterarm} mit PP	63
Abbildung 29: Korrelation von $T_{\text{Großzehe}}$ mit dem Laktatspiegel.....	64
Abbildung 30: Vorhersage von $\text{HI} < 2,5 \text{ l/min/m}^2$ durch T_{Unterarm} , $T_{\text{Fingerbeere}}$ und $T_{\text{Großzehe}}$	67
Abbildung 31: Vorhersage von $\text{HI} < 2,5 \text{ l/min/m}^2$ durch Temperaturdifferenzen KK-KO	68
Abbildung 32: Vorhersage von $\text{HI} < 2,5 \text{ l/min/m}^2$ durch S_{cvO_2} und PP.....	69
Abbildung 33: Vorhersage von $\text{SVRI} > 2400 \text{ dyn}\times\text{s}\times\text{cm}^{-5}\times\text{m}^2$ durch T_{Unterarm} und $T_{\text{Fingerbeere}}$	71
Abbildung 34: Vorhersage von $\text{SVRI} > 2400 \text{ dyn}\times\text{s}\times\text{cm}^{-5}\times\text{m}^2$ durch Temperaturdifferenzen KK-KO	72
Abbildung 35: Vorhersage von $S_{\text{cvO}_2} < 70 \%$ durch T_{Unterarm}	74
Abbildung 36: Vorhersage von $\text{HI} > 5 \text{ l/min/m}^2$ durch S_{cvO_2}	75
Abbildung 37: Vorhersage von $\text{HI} > 5 \text{ l/min/m}^2$ durch T_{Unterarm}	76
Abbildung 38: Korrelation von $\text{HI}_{\text{Klinik}}$ mit dem HI_{PiCCO}	79
Abbildung 39: Vorhersage von $\text{HI} < 2,5 \text{ l/min/m}^2$ durch S_{cvO_2} und PP.....	80
Abbildung 40: Vorhersage von $\text{HI} < 2,5 \text{ l/min/m}^2$ durch Alter und $T_{\text{PiCCO}}-T_{\text{Unterarm}}$	81
Abbildung 41: Vorhersage von $\text{HI} < 2,5 \text{ l/min/m}^2$ durch $\text{HI}_{\text{Klinik}}$	82
Abbildung 42: Korrelation von $\text{HI}_{\text{Notarzt}}$ mit dem HI_{PiCCO}	84
Abbildung 43: Vorhersage von $\text{HI} < 2,5 \text{ l/min/m}^2$ durch $\text{HI}_{\text{Notarzt}}$	85
Abbildung 44: Korrelation von $\text{HI}_{\text{ohneTemp.}}$ mit dem HI	87
Abbildung 45: Vorhersage von $\text{HI} < 2,5 \text{ l/min/m}^2$ durch $\text{HI}_{\text{ohneTemp.}}$	88
Abbildung 46: Korrelation von $\text{HI}_{50\%1}$ mit dem HI.....	90
Abbildung 47: Vorhersage von $\text{HI} < 2,5 \text{ l/min/m}^2$ durch $\text{HI}_{50\%1}$	91
Abbildung 48: Korrelation von $\text{HI}_{50\%2}$ mit dem HI.....	93
Abbildung 49: Vorhersage von $\text{HI} < 2,5 \text{ l/min/m}^2$ durch $\text{HI}_{50\%2}$	94
Abbildung 50: Algorithmus der Early Goal Directed Therapy	104
Abbildung 51: Vorgeschlagener modifizierter Algorithmus für die Early Goal Directed Therapy	106
Abbildung 52: Studienprotokoll	123

Abbildung 53: APACHE II-Erhebungsbogen.....	125
Abbildung 54: SAPS II-Erhebungsbogen.....	127

8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klassifikation des Schocks	11
Tabelle 2: Hämodynamische Profile der verschiedenen Schockformen.....	12
Tabelle 3: Parameter aus der transkardiopulmonalen Thermodilution	14
Tabelle 4: Parameter aus der arteriellen Pulskonturanalyse	17
Tabelle 5: Gesamtheit der mit der PiCCO-Methode erfassbaren hämodynamischen Parameter.....	19
Tabelle 6: Mindestanforderungen an ein adäquates hämodynamisches Monitoring.....	20
Tabelle 7: Vor- und Nachteile der klinischen Untersuchung für die Risikostratifizierung	21
Tabelle 8: Glasgow Coma Scale (GCS): die Reaktion auf Ansprechen bzw. Schmerzreiz wird mit einer Punkteskala erfasst (Summenscore 3-15).....	38
Tabelle 9: Allgemeine Patientencharakteristika	44
Tabelle 10: Patientencharakteristika: Hämodynamik	45
Tabelle 11: Patientencharakteristika: Temperaturen	46
Tabelle 12: Patientencharakteristika: weitere Parameter	47
Tabelle 13: Korrelation verschiedener Temperaturen mit T_{PiCCO}	52
Tabelle 14: Korrelation verschiedener Temperaturen mit T_{Ohr}	55
Tabelle 15: Korrelation von Temperaturen u.a. Parametern mit dem HI.....	59
Tabelle 16: Korrelation von Temperaturen u.a. Parametern mit dem SVRI	61
Tabelle 17: Vorhersage von $\text{HI} < 2,5 \text{ l/min/m}^2$	70
Tabelle 18: Vorhersage von $\text{SVRI} > 2400 \text{ dyn}\times\text{s}\times\text{cm}^{-5}\times\text{m}^2$	73
Tabelle 19: Regressionskoeffizienten B und T-Werte der verbliebenen Variablen der $\text{HI}_{\text{Klinik}}$ -Formel .	78
Tabelle 20: Modellzusammenfassung $\text{HI}_{\text{Klinik}}$	78
Tabelle 21: Regressionskoeffizienten B und T-Werte der verbliebenen Variablen der $\text{HI}_{\text{Notarzt}}$ -Formel	83
Tabelle 22: Modellzusammenfassung $\text{HI}_{\text{Notarzt}}$	83
Tabelle 23: Regressionskoeffizienten B und T-Werte der verbliebenen Variablen der $\text{HI}_{\text{ohneTemp.}}$ -Formel	86
Tabelle 24: Regressionskoeffizienten B und T-Werte der verbliebenen Variablen der $\text{HI}_{50\%1}$ -Formel .	89
Tabelle 25: Regressionskoeffizienten B und T-Werte der verbliebenen Variablen der $\text{HI}_{50\%2}$ -Formel .	92

Tabelle 26: Vergleich der HI-Formeln in Korrelationsanalyse, ROC-Analyse und multipler linearer Regression in Bezug auf Abschätzung des HI	95
Tabelle 27: Überwachung der Herz-Kreislauf-Funktion beim Intensivpatienten.....	96
Tabelle 28: Letalitätsrisiko in Abhängigkeit vom Punktwert im APACHE II-Score	126
Tabelle 29: Definitionstabelle des SOFA-Scores.....	129

9 Literaturverzeichnis

Abdulla, W. *Monitoring*. In: "Interdisziplinäre Intensivmedizin", Abdulla, W. (Hrsg.), Elsevier Urban & Fischer Verlag, München-Jena, 2007, 3. Auflage, 167-188.

Adrogué, H. J., Rashad, M. N., Gorin, A. B., Yacoub, J., Madias, N. E., *Assessing acid-base status in circulatory failure. Differences between arterial and central venous blood*. N. Engl. J. Med. 320 (1989) 1312–1316.

Alexi-Meskishvili, V., Popov, S. A., Nikoljuk, A. P., *Evaluation of hemodynamics in infants and small babies after open heart surgery*. Thorac Cardiovasc Surg 32 (1984) 4–9.

Antonelli, M., Levy, M., Andrews, P. J. D., Chastre, J., Hudson, L. D., Manthous, C., Meduri, G.U., Moreno, R.P., Putensen, C., Stewart, T., Torres, A., *Hemodynamic monitoring in shock and implications for management. International Consensus Conference, Paris, France, 27-28 April 2006*. Intensive Care Med 33 (2007), 575–590.

Bakker, J., Gris, P., Coffernils, M., Kahn, R. J., Vincent, J. L., *Serial blood lactate levels can predict the development of multiple organ failure following septic shock*. Am. J. Surg. 171 (1996) 221–226.

Bakker, J., Vincent, J. L., Gris, P., Leon, M., Coffernils, M., Kahn, R. J., *Veno-arterial carbon dioxide gradient in human septic shock*. Chest 101 (1992) 509–515.

Bakker, J., Jansen, T. C., *Don't take vitals, take a lactate*. Intensive Care Med 33 (2007) 1863–1865.

Band, J. D., Maki, D. G., *Infections caused by arterial catheters used for hemodynamic monitoring*. Am. J. Med. 67 (1979) 735–741.

Barber, A. E., Shires, G. T., *Cell damage after shock*. New Horiz 4 (1996) 161–167.

Bayliss, J., Norell, M., Ryan, A., Thurston, M., Sutton, G. C., *Bedside haemodynamic monitoring: experience in a general hospital*. Br Med J (Clin Res Ed) 287 (1983) 187–190.

Bein, B., Worthmann, F., Tonner, P. H., Paris, A., Steinfath, M., Hedderich, J., Scholz, J., *Comparison of esophageal Doppler, pulse contour analysis, and real-time pulmonary artery thermodilution for the continuous measurement of cardiac output*. J. Cardiothorac. Vasc. Anesth. 18 (2004) 185–189.

Bone, R. C., *Toward an epidemiology and natural history of SIRS (systemic inflammatory response syndrome)*. JAMA 268 (1992) 3452–3455.

Brandi, L. S., Giunta, F., Pieri, M., Sironi, A. M., Mazzanti, T., *Venous-arterial PCO₂ and pH gradients in acutely ill postsurgical patients*. Minerva Anestesiol 61 (1995) 345–350.

Bundgaard-Nielsen, M., Holte, K., Secher, N. H., Kehlet, H., *Monitoring of peri-operative fluid administration by individualized goal-directed therapy*. Acta Anaesthesiol Scand 51 (2007) 331–340.

Burchardi, H. "Die Intensivmedizin", Springer Verlag, Berlin-New York, 2011, 11. Auflage, 147-179.

Butt, W., Shann, F., *Core-peripheral temperature gradient does not predict cardiac output or systemic vascular resistance in children*. Anaesth Intensive Care 19 (1991) 84–87.

Clarke, S. F. J., Parris, R. J., Reynard, K., *Core-peripheral temperature gradient as a diagnostic test in dyspnoea*. Emerg Med J 22 (2005) 633–635.

Collaborative Study Group on Perioperative ScvO₂ Monitoring, *Multicentre study on peri- and postoperative central venous oxygen saturation in high-risk surgical patients*. Crit Care 10 (2006) R158.

Conceptmart.com: Bild: Infrared Non-Contact-Thermometer (Thermofocus®; Tecnimed, Modell 01500), <http://www.conceptmart.com/images//Thermofocus.png>, (abgerufen am 13.12.2012).

- Connors, A. F., Dawson, N. V., Shaw, P. K., Montenegro, H. D., Nara, A. R., Martin, L., *Hemodynamic status in critically ill patients with and without acute heart disease*. Chest 98 (1990) 1200–1206.
- Connors, A. F., McCaffree, D. R., Gray, B. A., *Evaluation of right-heart catheterization in the critically ill patient without acute myocardial infarction*. N. Engl. J. Med. 308 (1983) 263–267.
- Connors, A. F., Speroff, T., Dawson, N. V., Thomas, C., Harrell, F. E., Wagner, D., Desbiens, N., Goldman, L., Wu, A.W., Califf, R.M., William J., Fulkerson, W.J., Vidaillet, H., Broste, S., Bellamy, P., Lynn, J., Knaus, W.A., *The effectiveness of right heart catheterization in the initial care of critically ill patients*. JAMA 276 (1996), 889–897.
- Cowan, B. N., Burns, H. J., Boyle, P., Ledingham, I. M., *The relative prognostic value of lactate and haemodynamic measurements in early shock*. Anaesthesia 39 (1984) 750–755.
- Cuschieri, J., Rivers, E. P., Donnino, M. W., Katilius, M., Jacobsen, G., Nguyen, H. B., Pamukov, N., Horst, H.M., *Central venous-arterial carbon dioxide difference as an indicator of cardiac index*. Intensive Care Med 31 (2005) 818–822.
- Della Rocca, G., Costa, M. G., Coccia, C., Pompei, L., Di Marco, P., Vilardi, V., Pietropaoli, P., *Cardiac output monitoring: aortic transpulmonary thermodilution and pulse contour analysis agree with standard thermodilution methods in patients undergoing lung transplantation*. Can J Anaesth 50 (2003) 707–711.
- Dellinger, R. P., Carlet, J. M., Masur, H., Gerlach, H., Calandra, T., Cohen, J., Gea-Banacloche J., Keh, D., Marshall J.C., Parker M.M., Ramsay, G., Zimmerman, J.L., Vincent, J.L., Levy, M.M., Surviving Sepsis Campaign Management Guidelines Committee, *Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock*. Critical Care Medicine 32 (2004) 858–873.
- Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information: *“Berechnung der Aufwandspunkte für die Intensivmedizinische Komplexbehandlung“*, http://www.dimdi.de/static/de/klasi/faq/ops/kapitel_8/ops-saps-2005-8009.pdf , (abgerufen am 02.10.2012).
- Donati, A., Loggi, S., Preiser, J.-C., Orsetti, G., Münch, C., Gabbanelli, V., Pelaia, P., Pietropaoli, P., *Goal-directed intraoperative therapy reduces morbidity and length of hospital stay in high-risk surgical patients*. Chest 132 (2007) 1817–1824.
- Durkin, R., Gergits, M. A., Reed, J. F., Fitzgibbons, J., *The relationship between the arteriovenous carbon dioxide gradient and cardiac index*. J Crit Care 8 (1993) 217–221.
- Eggimann, P., Sax, H., Pittet, D., *Catheter-related infections*. Microbes Infect. 6 (2004) 1033–1042.
- Eisenberg, P. R., Jaffe, A. S., Schuster, D. P., *Clinical evaluation compared to pulmonary artery catheterization in the hemodynamic assessment of critically ill patients*. Crit. Care Med. 12 (1984) 549–553.
- Felder, D., Russ, E., Montgomery, H., Horwitz, O., *Relationship in the toe of skin surface temperature to mean blood flow measured with a plethysmograph*. Clin. Sci. 13 (1954) 251–256.
- Frank, O., *Die Grundform des arteriellen Pulses* Z.Biol. 37 (1899) 483–526.
- Furqan, M., Hashmat, F., Amanullah, M., Khan, M., Durani, H. K., Anwar-ul-Haque, *Venoarterial PCO₂ difference: a marker of postoperative cardiac output in children with congenital heart disease*. J Coll Physicians Surg Pak 19 (2009) 640–643.

Futier, Emmanuel; Robin, Emmanuel; Jabaudon, Matthieu; Guerin, Renaud; Petit, Antoine; Bazin, Jean-Etienne, Constantin, J.-M., Vallet, B., *Central venous O₂ saturation and venous-to-arterial CO₂ difference as complementary tools for goal-directed therapy during high-risk surgery*. Crit Care 14 (2010) R193.

Gaieski, D.: "Shock in adults: Types, presentation, and diagnostic approach", http://www.uptodate.com.eaccess.ub.tum.de/contents/shock-in-adults-types-presentation-and-diagnostic-approach?source=search_result&search=shock+gaieski&selectedTitle=1~150 , (abgerufen am 08.10.2012).

Giglio, M. T., Marucci, M., Testini, M., Brienza, N., *Goal-directed haemodynamic therapy and gastrointestinal complications in major surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials*. Br J Anaesth 103(2009) 637–646.

Giovannini, I., Chiarla, C., Boldrini, G., Castagneto, M., *Calculation of venoarterial CO₂ concentration difference*. J. Appl. Physiol. 74 (1993) 959–964.

Goldberg, R. J., Gore, J. M., Alpert, J. S., Osganian, V., Groot, J. de, Bade, J., Chen, Z., Frid, D., James E. Dalen, J.E., *Cardiogenic shock after acute myocardial infarction. Incidence and mortality from a community-wide perspective, 1975 to 1988*. N. Engl. J. Med. 325 (1991) 1117–1122.

Gore, J. M., Goldberg, R. J., Spodick, D. H., Alpert, J. S., Dalen, J. E., *A community-wide assessment of the use of pulmonary artery catheters in patients with acute myocardial infarction*. Chest 92 (1987) 721–727.

Groeneveld, A. B., Vermeij, C. G., Thijs, L. G., *Arterial and mixed venous blood acid-base balance during hypoperfusion with incremental positive end-expiratory pressure in the pig*. Anesth. Analg. 73 (1991) 576–582.

Grundler, W., Weil, M. H., Rackow, E. C., *Arteriovenous carbon dioxide and pH gradients during cardiac arrest*. Circulation 74 (1986) 1071–1074.

Hadian, M., Pinsky, M. R., *Evidence-based review of the use of the pulmonary artery catheter: impact data and complications*. Crit Care 10 (2006) S8.

Hantke, M., Holzer, K., Thöne, S., Schmandra, T., Hanisch, E. (2000), *Der SOFA-Score in der Beurteilung septischer Krankheitsbilder. Beziehungen zu MOD- und APACHE-II-Score*. Chirurg 71 (2000) 1270–1276.

Haverkamp, W., Herth, F., Messmann, H. *"Internistische Intensivmedizin"*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2008, 1. Aufl., 11-48, 210-331.

Henning, R. J., Wiener, F., Valdes, S., Weil, M. H., *Measurement of toe temperature for assessing the severity of acute circulatory failure*. Surg Gynecol Obstet 149 (1979) 1–7.

Hoefl, A. *Herzzeitvolumen (HZV) und abgeleitete Größen*. In: „Monitoring in Anästhesie und Intensivmedizin“, Hoefl, A., Metzler, H., Pasch, T., (Hrsg.), Springer Verlag, Berlin, 2008, 113-131.

Howell, M. D., Donnino, Michael, Clardy, Peter, Talmor, Daniel, Shapiro, Nathan I, *Occult hypoperfusion and mortality in patients with suspected infection*. Intensive Care Med 33 (2007) 1892–1899.

Huber, W., Rockmann, F., *Invasive und nichtinvasive Methoden des haemodynamischen Monitorings*. Intensivmed 45 (2008) 337–359.

Hu, C.; Kneusel, R., Barnas, G. (2000): "Clinical Calculators: A-a Oxygen Gradient", <http://www.medcalc.com/aagrad.html>, (abgerufen am 19.09.2012).

Hucker, T. R., Mitchell, G. P., Blake, L. D., Cheek, E., Bewick, V., Grocutt, M., Forni, L.G., Venn, R.M., *Identifying the sick: can biochemical measurements be used to aid decision making on presentation to the accident and emergency department.* Br J Anaesth 94 (2005) 735–741.

Huppelsberg, J., Walter, K. "Kurzlehrbuch Physiologie" , Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York, 2009, 3.Aufl., 99-124.

Ibsen, B., *Treatment of shock with vasodilators measuring skin temperature on the big toe. Ten years' experience in 150 cases.* Dis Chest 52 (1967) 425–429.

Jameda.de Arztbewertungsportal: Bild: "Kapillare, feinste Blutgefäße", http://www.google.de/imgres?imgurl=http://www.jameda.de/gesundheitslexikon/bilder/big/524862.jpg&imgrefurl=http://www.jameda.de/gesundheitslexikon/kapillare/&usq=C8yFboXvfNUKJ7u4vzi kklAv9s=&h=600&w=516&sz=78&hl=de&start=1&zoom=1&tbnid=OXhpKwGZid_ZFM:&tbnh=135&tbnw=116&ei=EBUFUMniEY7htQa3qtnTBg&prev=/search%3Fq%3Dkapillare%26um%3D1%26hl%3Dde%26gbv%3D2%26rlz%3D1W1SKPB_de%26tbn%3Dsch&um=1&itbs=1, (abgerufen am 30.07.2012). © wissenmedia in der inmediaONE GmbH, Gütersloh

James, J. H., Luchette, F. A., McCarter, F. D., Fischer, J. E., *Lactate is an unreliable indicator of tissue hypoxia in injury or sepsis.* Lancet 354 (1999) 505–508.

Jansen, T. C., van Bommel, J., Bakker, J., *Blood lactate monitoring in critically ill patients: a systematic health technology assessment.* Crit. Care Med. 37 (2009a) 2827–2839.

Jansen, T. C., van Bommel, J., Mulder, P. G., Lima, A. P.; van der Hoven, B.; Rommes, J. H., Snellen, F.T., Bakker, J., *Prognostic value of blood lactate levels: does the clinical diagnosis at admission matter?* J Trauma 66 (2009 b) 377–385.

Jansen, T. C., van Bommel, J., Schoonderbeek, F. J., Sleswijk Visser, S. J., van der Klooster, J. M., Lima, A. P., Willemsen, S.P., Bakker, J., für die LACTATE study group, *Early lactate-guided therapy in intensive care unit patients: a multicenter, open-label, randomized controlled trial.* Am. J. Respir. Crit. Care Med. 182 (2010) 752–761.

Joly, H. R., Weil, M. H., *Temperature of the great toe as an indication of the severity of shock.* Circulation 39 (1969) 131–138.

Kaplan, L. J., McPartland, K., Santora, T. A., Trooskin, S. Z., *Start with a subjective assessment of skin temperature to identify hypoperfusion in intensive care unit patients.* J Trauma 50 (2001) 620-628.

Kholoussy, A. M., Sufian, S., Pavlides, C., Matsumoto, T., *Central peripheral temperature gradient. Its value and limitations in the management of critically ill surgical patients.* Am. J. Surg. 140 (1980) 609–612.

Knaus, W. A., Draper, E. A., Wagner, D. P., Zimmerman, J. E., *APACHE II: a severity of disease classification system.* Crit. Care Med. 13 (1985) 818–829.

Kristensen, S. R., *Mechanisms of cell damage and enzyme release.* Dan Med Bull 41 (1994) 423–433.

Lambert, H. J., Baylis, P. H., Coulthard, M. G., *Central-peripheral temperature difference, blood pressure, and arginine vasopressin in preterm neonates undergoing volume expansion.* Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal 78 (1998) F43-5.

Lamia, B., Monnet, X., Teboul, J. L., *Meaning of arterio-venous PCO₂ difference in circulatory shock.* Minerva Anestesiol 72 (2006) 597–604.

Lavery, R. F., Livingston, D. H., Tortella, B. J., Sambol, J. T., Slomovitz, B. M., Siegel, J. H., *The utility of venous lactate to triage injured patients in the trauma center.* J. Am. Coll. Surg. 190 (2000) 656–664.

Le Gall, J. R., Lemeshow, S., Saulnier, F., *A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study.* JAMA 270 (1993) 2957–2963.

- Lees, N., Hamilton, M., Rhodes, A., *Clinical review: Goal-directed therapy in high risk surgical patients*. Crit Care 13 (2009)231.
- Lennon, M., Zaw, N. N., Pöpping, D. M., Wenk, M., *Procedural Complications of Central Venous Catheter Insertion*. Minerva anesthesiologica (2012) (EPUB ahead of print: <http://www.minervamedica.it/en/journals/minerva-anesthesiologica/article.php?cod=R02Y9999N00A0428>, (abgerufen am 09.10.2012)).
- Levrault, J., Ciebiera, J. P., Chave, S., Rabary, O., Jambou, P., Carles, M.; Grimaud, D., *Mild hyperlactatemia in stable septic patients is due to impaired lactate clearance rather than overproduction*. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 157 (1998) 1021–1026.
- Lima, A., Bakker, J., *Noninvasive monitoring of peripheral perfusion*. Intensive Care Med 31 (2005) 1316–1326.
- Lima, A., Jansen, T. C., van Bommel, J., Ince, C., Bakker, J., *The prognostic value of the subjective assessment of peripheral perfusion in critically ill patients*. Crit. Care Med. 37 (2009) 934–938.
- Litton, E., Morgan, M., *The PiCCO monitor: a review*. Anaesth Intensive Care 40 (2012) 393–409.
- Livingston, B. M., Mackenzie, S. J., MacKirdy, F. N., Howie, J. C., *Should the pre-sedation Glasgow Coma Scale value be used when calculating Acute Physiology and Chronic Health Evaluation scores for sedated patients? Scottish Intensive Care Society Audit Group*. Crit. Care Med. 28 (2000) 389–394.
- Marshall, J. C., Cook, D. J., Christou, N. V., Bernard, G. R., Sprung, C. L., Sibbald, W. J., *Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome*. Crit. Care Med. 23 (1995) 1638–1652.
- Masuhr, K. F. Neumann, M. *“Duale Reihe Neurologie“*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York, 2007, 6. Aufl., 366-388.
- McHardy, G. J., *The relationship between the differences in pressure and content of carbon dioxide in arterial and venous blood*. Clin Sci 32 (1967) 299–309.
- Moscucci, M., Bates, E. R., *Cardiogenic shock*. Cardiol Clin 13 (1995) 391–406.
- Neviere, R.: *“Sepsis and the systemic inflammatory response syndrome: Definitions, epidemiology, and prognosis“*, http://www.uptodate.com.eaccess.ub.tum.de/contents/sepsis-and-the-systemic-inflammatory-response-syndrome-definitions-epidemiology-and-prognosis?source=search_result&search=sepsis&selectedTitle=1~150, (abgerufen am 30.07.2012).
- Orebaugh, S. L., *Venous air embolism: clinical and experimental considerations*. Crit. Care Med. 20 (1992) 1169–1177.
- Otero, R. M., Nguyen, H. B., Huang, D. T., Gaieski, D. F., Goyal, M., Gunnerson, K. J., Trzeciak, S., Sherwin, R., Holthaus, C. V., Osborn, T. Rivers, E. P., *Early goal-directed therapy in severe sepsis and septic shock revisited: concepts, controversies, and contemporary findings*. Chest 130 (2006) 1579–1595.
- Pearse, R., Dawson, D., Fawcett, J., Rhodes, A., Grounds, R. M., Bennett, E. D., *Changes in central venous saturation after major surgery, and association with outcome*. Crit Care 9 (2005), R694-9.
- Pulsion Medical Systems AG: *“Unternehmen-Geschichte“*, <http://www.pulsion.com/index.php?id=211>, (abgerufen am 01.08.2012).
- Pulsion Medical Systems AG (2008) *“PiCCOplus (PC 8100) Gebrauchsanweisung und Produktinformation. Version 7.1.“*, 8.
- Pulsion Medical Systems AG (2009) *“PiCCO₂ (PC8500) Gebrauchsanweisung und Produktinformation. Version 3.0.“*, B-2 – B-3, B-6, B-11, C-8 – C10.
- Rettig, R., Kuschinsky, W. *Kreislauf*. In: *“Physiologie“*, Speckmann, E.-J., Hescheler, J., Köhling, R. (Hrsg.), Elsevier Urban & Fischer Verlag, München-Jena, 2008, 5. Aufl., 414-447.

- Reuter, D. A., Goetz, A. E., *Messung des Herzzeitvolumens*. *Anaesthesist* 54 (2005) 1135–1153.
- Rivers, E., Nguyen, B., Havstad, S., Ressler, J., Muzzin, A., Knoblich, B., Peterson, E., Tomlanovich, M., für die Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group, *Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock*. *N. Engl. J. Med.* 345 (2001) 1368–1377.
- Rodgers, K. G., *Cardiovascular shock*. *Emerg. Med. Clin. North Am.* 13 (1995) 793–810.
- Rödig, G., Prasser, C., Keyl, C., Liebold, A., Hobbhahn, J., *Continuous cardiac output measurement: pulse contour analysis vs thermodilution technique in cardiac surgical patients*. *Br J Anaesth* 82 (1999) 525–530.
- Ross, B. A., Brock, L., Aynsley-Green, A., *Observations on central and peripheral temperatures in the understanding and management of shock*. *Br J Surg* 56 (1969) 877–882.
- Ryan, C. A., Soder, C. M., *Relationship between core/peripheral temperature gradient and central hemodynamics in children after open heart surgery*. *Crit. Care Med.* 17 (1989) 638–640.
- Sakr, Y., Vincent, J.-L., Reinhart, K., Payen, D., Wiedermann, C. J., Zandstra, D. F., Sprung, C. L., *Use of the pulmonary artery catheter is not associated with worse outcome in the ICU*. *Chest* 128 (2005) 2722–2731.
- Schey, B. M., Williams, D. Y., Bucknall, T., *Skin temperature as a noninvasive marker of haemodynamic and perfusion status in adult cardiac surgical patients: an observational study*. *Intensive Crit Care Nurs* 25 (2009) 31–37.
- Schey, B. M., Williams, D. Y., Bucknall, T., *Skin temperature and core-peripheral temperature gradient as markers of hemodynamic status in critically ill patients: a review*. *Heart Lung* 39 (2010) S. 27–40.
- Schleicher, E. *Laktat*. In: *“Das Laborbuch für Klinik und Praxis“*, Guder, W.G., Nolte, J. (Hrsg.), Elsevier, Urban & Fischer, München, 2009, 2.Auflage, 873-874.
- Seki, S., Fujii, H., Itano, T., Murakami, T., Teramoto, S., *Regional changes of skin temperature in the leg after open-heart surgery. Their significance in relation to prognosis*. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 68 (1974) 411–418.
- Sevransky, J., *Clinical assessment of hemodynamically unstable patients*. *Curr Opin Crit Care* 15 (2009) 234–238.
- Shah, M. R., Hasselblad, V., Stevenson, L. W., Binanay, C., O'Connor, C. M., Sopko, G., Califf, R. M., *Impact of the pulmonary artery catheter in critically ill patients: meta-analysis of randomized clinical trials*. *JAMA* 294 (2005) 1664–1670.
- Shoemaker, W. C., *Temporal physiologic patterns of shock and circulatory dysfunction based on early descriptions by invasive and noninvasive monitoring*. *New Horiz* 4 (1996) 300–318.
- Smith, I., Kumar, P., Molloy, S., Rhodes, A., Newman, P. J., Grounds, R. M., Bennett, E. D., *Base excess and lactate as prognostic indicators for patients admitted to intensive care*. *Intensive Care Med* 27 (2001) 74–83.
- Sommers, M. S., Stevenson, J. S., Hamlin, R. L., Ivey, T. D., *Skin temperature and limb blood flow as predictors of cardiac index*. *Clin Nurs Res* 4 (1995) 22–37.
- Steinberg, J. J., Harken, A. H., *The central venous catheter in the assay of acid base status*. *Surg Gynecol Obstet* 152 (1981) 221–222.
- Striebel, H. W. *“Operative Intensivmedizin. Sicherheit in der klinischen Praxis“*, Schattauer Verlag, Stuttgart-New York, 2008, 335-337.
- Striebel, H. W. *“Anästhesie, Intensivmedizin, Notfallmedizin für Studium und Ausbildung“*, Schattauer Verlag, Stuttgart-New York, 2009, 7. Aufl., 197-203.

Swan, H. J., Ganz, W., Forrester, J., Marcus, H., Diamond, G., Chonette, D., *Catheterization of the heart in man with use of a flow-directed balloon-tipped catheter*. N. Engl. J. Med. 283 (1970), 447–451.

Technimed Srl: "Thermofocus®-Directions for use-user manual",
http://www.technimed.it/thermofocus_istruzioni_e.html, (abgerufen am 5.10.2012).

Thormann, U. (2004): "Datei:MenschSDermatome.png",
<http://de.wikipedia.org/wiki/Datei:MenschSDermatome.png>, (abgerufen am 19.09.2012).

Tibby, S. M., Hatherill, M., Murdoch, I. A., *Capillary refill and core-peripheral temperature gap as indicators of haemodynamic status in paediatric intensive care patients*. Arch. Dis. Child. 80 (1999) 163–166.

Vallée, F., Vallet, B., Mathe, O., Parraguette, J., Mari, A., Silva, S., Samii, K., Fourcade, O., Genestal, M., *Central venous-to-arterial carbon dioxide difference: an additional target for goal-directed therapy in septic shock?* Intensive Care Med 34 (2008) 2218–2225.

Vallet, B., Lebuffe, G., *How to titrate vasopressors against fluid loading in septic shock*. Adv Sepsis 6 (2007) 34–40.

Vallet, B., Teboul, J. L., Cain, S., Curtis, S., *Venoarterial CO₂ difference during regional ischemic or hypoxic hypoxia*. J. Appl. Physiol. 89 (2000) 1317–1321.

van Aken, H. K. "Intensivmedizin", Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2007, 2. Aufl., 661-854, 855-870.

van Beest, P. A., Hofstra, J. J., Schultz, M. J., Boerma, E. C., Spronk, P. E., Kuiper, M. A., *The incidence of low venous oxygen saturation on admission to the intensive care unit: a multi-center observational study in The Netherlands*. Crit Care 12 (2008) R33.

Varpula, M., Karlsson, S., Ruokonen, E., Pettilä, V., *Mixed venous oxygen saturation cannot be estimated by central venous oxygen saturation in septic shock*. Intensive Care Med 32 (2006) 1336–1343.

Vincent, J. L., Moraine, J. J., van der Linden, P., *Toe temperature versus transcutaneous oxygen tension monitoring during acute circulatory failure*. Intensive Care Med 14 (1988) 64–68.

Vincent, J. L., Moreno, R., Takala, J., Willatts, S., Mendonça, A. de, Bruining, H., Reinhart, C.K., Suter, P.M., Thijs, L.G., *The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine*. Intensive Care Med 22 (1996) 707–710.

Warner, H. R., Swan, H. J. C., Connolly, D. C., Tompkins, R. G., Wood, E. H., *Quantitation of beat-to-beat changes in stroke volume from the aortic pulse contour in man*. J Appl Physiol 5 (1953), 495–507.

Weil, M. H., Rackow, E. C., Trevino, R., Grundler, W., Falk, J. L., Griffel, M. I., *Difference in acid-base state between venous and arterial blood during cardiopulmonary resuscitation*. N. Engl. J. Med. 315(1986) 153–156.

Welch Allyn GmbH & Co.: Bild: "Das neue Braun ThermoScan® PRO 4000 Ohrthermometer",
http://www.welchallyn.com/documents/regions/Germany_Brochures/SM2618DE%20RevC%20071708%20A3.pdf, (abgerufen am 11.10.2012).

Wesseling, K. H., Jansen, J. R., Settels, J. J., Schreuder, J. J., *Computation of aortic flow from pressure in humans using a nonlinear, three-element model*. J. Appl. Physiol. 74 (1993) 2566–2573.

Wesseling, K.H., de Wit, B. de; Weber, J.A.P.; Ty Smith, N., *A simple device for the continuous measurement of cardiac output*. Adv Cardiovasc Phys 5 (1983) 16–52.

Woods, I., Wilkins, R. G., Edwards, J. D., Martin, P. D., Faragher, E. B., *Danger of using core/peripheral temperature gradient as a guide to therapy in shock*. Crit. Care Med. 15 (1987) 850–852.

Zeitanalysen.de- Aktuelle Zeitanalysen & Gesellschaftsporträts: "Kapitel III-Die roten Blutkörperchen" (Bild), <http://www.zeitanalysen.de/images2/blutbahn.jpg>, (abgerufen am 01.08.2012). Bild ursprünglich aus: Halter, H., "Das große Gesundheitsbuch", Weltbild Verlag, Mosaik Verlag GmbH, München, 1991, Sonderausgabe, 172-173.

Zhang, H., Vincent, J. L., *Arteriovenous differences in PCO₂ and pH are good indicators of critical hypoperfusion*. Am. Rev. Respir. Dis. 148 (1993) 867–871.

Zion, M. M., Balkin, J., Rosenmann, D., Goldbourt, U., Reicher-Reiss, H., Kaplinsky, E., Behar, S., *Use of pulmonary artery catheters in patients with acute myocardial infarction. Analysis of experience in 5,841 patients in the SPRINT Registry*. SPRINT Study Group. Chest 98 (1990) 1331–1335.

10 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater und Leiter der Intensivstation 2/11 Herrn Prof. Dr. med. Wolfgang Huber für seine stetige Unterstützung sowie die ausgesprochen engagierte und freundliche Betreuung dieser Arbeit. Besonders betonen möchte ich, dass er mir jederzeit für Fragen zur Verfügung stand und ich das Arbeitsklima durchweg als sehr angenehm empfunden habe.

Des Weiteren danke ich allen Patienten, die im Zeitraum der Datenerhebung von Februar 2010 bis Februar 2011 am Klinikum rechts der Isar intensivmedizinisch behandelt und in die vorliegende Studie eingeschlossen wurden. Ohne ihre hämodynamischen Daten wäre diese Doktorarbeit nicht möglich gewesen.

Dem gesamten Ärzte- und Pflegeteam der Intensivstation 2/11 der II. Medizinischen Klinik unter Prof. Dr. med. Schmid danke ich für die tatkräftige Unterstützung bei der Datenerhebung. Ihre Mithilfe trug wesentlich zur erfolgreichen Durchführung dieser Dissertation bei.

Der größte Dank gilt meinen Eltern, die immer hinter mir stehen und deren Unterstützung ich mir stets sicher sein kann. Ich bedanke mich von Herzen, dass sie mir über manche Klippe geholfen haben und sich in guten Zeiten so mit mir freuen. Und nicht zuletzt bin ich sehr froh, dass sie mir mein Medizinstudium ermöglicht haben.