



Fakultät für Medizin der Technischen Universität München

**Vergleich neuer Monitoringtechniken zur Ermittlung hämodynamischer
Parameter vor dem Hintergrund einer zunehmend digitalen Medizin**

Iris Ann-Kristin Adamsen

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

Vorsitz: Prof. Dr. Wolfgang Weber

Prüfende/-r der Dissertation:

1. Priv.-Doz. Dr. Tobias Lahmer
2. Priv.-Doz. Dr. Stephan Nekolla

Die Dissertation wurde am 12.05.2021 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 09.11.2021 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	IV
1 Einleitung	1
2 Material und Methodik.....	4
2.1 Studienart und Studienpopulation.....	4
2.2 Ethikvotum	5
2.3 Hämodynamische Monitoringtechniken	5
2.3.1 Invasiv: Die PiCCO™-Technik	5
2.3.2 Weniger-invasiv: Capstesia™ Smartphone App	7
2.3.3 Nicht-invasiv: Schätzung des Herzindex mittels Körperoberflächentemperatur	8
2.4 Studienrelevante hämodynamische Parameter	9
2.4.1 Herzindex (CI)	9
2.4.2 Schlagvolumenindex (SVI)	10
2.4.3 Pulsdruckvariation (PPV)	10
2.4.4 Linksventrikulärer Kontraktilitätsindex (dPmax)	11
2.5 Studienmessung	12
2.5.1 Erhebung des Beatmungsstatus	13
2.5.2 Erhebung der Vitalparameter	14
2.5.3 Erhebung potentiell hämodynamisch relevanter Faktoren	14
2.5.4 Durchführung der transpulmonalen Thermodilution und Ermittlung der hämodynamischen Parameter durch PiCCO™	15
2.5.5 Ermittlung hämodynamischer Parameter mittels Capstesia™ App.	17
2.5.6 Messung der Körperoberflächentemperatur und weiterer Temperaturen	20
2.5.7 Erhebung des SOFA-Score.....	22
2.6 Statistische Auswertung.....	22

3	Ergebnisse	24
3.1	Deskriptive Statistik.....	24
3.2	Vergleich der von Capstesia™-ermittelten und von PiCCO™-ermittelten hämodynamischen Parameter	26
3.2.1	Herzindex (CI_Cap und CI_PiCCO).....	26
3.2.2	Schlagvolumenindex (SVI_Cap und SVI_PiCCO)	29
3.2.3	Pulsdruckvariation (PPV_Cap und PPV_PiCCO)	32
3.2.4	Linksventrikuläre Kontraktilität (dPmax_Cap und dPmax_PiCCO) .	40
3.3	Vergleich der Ermittlung des Herzindex (CI) mit Hilfe einer Körperoberflächentemperatur-basierten Schätzformel (CI_estimated) und PiCCO™-ermitteltem CI (CI_PiCCO).....	42
3.3.1	Häufigkeitsverteilung und bivariate Korrelationen der Körperoberflächentemperatur an verschiedenen Körperstellen mit CI_PiCCO.....	42
3.3.2	Entwicklung der Körperoberflächentemperatur-basierten Schätzformel (CI_estimated) mittels multipler linearer Regression und CI_PiCCO als abhängige Variable	47
3.3.3	Validierung der Körperoberflächentemperatur-basierten Schätzformel (CI_estimated) am Testkollektiv	49
4	Diskussion.....	52
4.1	Überblick.....	52
4.2	Diskussion der Methoden	53
4.2.1	Die PiCCO™-Technik	54
4.2.2	Capstesia™ Smartphone App.....	56
4.2.3	Körperoberflächentemperatur-basierte Schätzformel	57
4.3	Diskussion der Ergebnisse	58
4.3.1	Vergleich der von Capstesia™-ermittelten und PiCCO™-ermittelten hämodynamischen Parameter	58

4.3.2	Vergleich der Körperoberflächentemperatur-basierten Schätzformel und PiCCO™-ermitteltem Herzindex	64
4.4	Limitationen und Ausblick	67
5	Zusammenfassung	70
6	Conclusion	72
7	Anhang.....	74
7.1	Studienprotokoll	74
7.2	Sepsis-related Sequential Organ Failure Assessment (SOFA-) Score 76	
	Abbildungsverzeichnis.....	77
	Tabellenverzeichnis.....	79
	Formelverzeichnis	81
	Literaturverzeichnis	82
	Danksagung	99

Abkürzungsverzeichnis

AA	Absolute Arrhythmie
AF	Atemfrequenz
BMI	<i>engl. Body mass index</i>
CFI	deut. Kardialer Funktionsindex; <i>engl. Cardiac function index</i>
CI	deut. Herzindex; <i>engl. Cardiac index</i>
CO	deut. Herzzeitvolumen; <i>engl. Cardiac output</i>
CPI	deut. Kardialer Powerindex; <i>engl. Cardiac power index</i>
DK	Druckkontrollierte Beatmung
dPmax	Linksventrikulärer Kontraktilitätsindex
DU	Druckunterstützte Beatmung
ELWI	Indiziertes extravaskuläres Lungenwasser
FiO₂	Inspiratorische Sauerstofffraktion
GCS	<i>engl. Glasgow coma scale</i>
GEDI	Indiziertes globales enddiastolisches Volumen
GEF	Globale Ejektionsfraktion
HF	Herzfrequenz
I/E	Verhältnis von Inspiration zu Expiration
KOT	Körperoberflächentemperatur
LLOA	<i>engl. Lower limit of agreement</i>
MAD	Mittlerer arterieller Druck
n	Anzahl
PAK	Pulmonalisarterienkatheter
PaO₂	Arterieller Sauerstoffpartialdruck
Pasb	deut. Unterstützender Beatmungsdruck; <i>engl. Assisting spontaneous breathing pressure</i>
PCA	deut. Pulskonturanalyse; <i>engl. Pulse contour analysis</i>
PCHI	Pulskonturherzindex
PEEP	deut. Positiver end-expiratorischer Druck; <i>engl. Positive end-expiratory pressure</i>
Pinsp	deut. Inspiratorischer Beatmungsdruck; <i>engl. Inspiratory pressure</i>
Pmean	deut. Mittlerer Beatmungsdruck; <i>engl. Mean pressure</i>
Ppeak	deut. Spitzenbeatmungsdruck; <i>engl. Peak pressure</i>
PPmax	Maximaler Pulsdruck

PPmin	Minimaler Pulsdruck
PPV	deut. Pulsdruckvariation; <i>engl. Pulse pressure variation</i>
Ps	deut. Unterstützender Beatmungsdruck; <i>engl. Supporting pressure</i>
PVPI	Pulmonalvaskulärer Permeabilitätsindex
RRdia	Diastolischer arterieller Druck
RRsys	Systolischer arterieller Druck
SA	Spontanatmung
σ	Sigma; Standardabweichung
SM	Schrittmacherrhythmus
SOFA-Score	<i>engl. (Sepsis-related) Sequential Organ Failure Assessment Score</i>
SPV	deut. Systolische Druckvariation; <i>engl. Systolic Pressure Variation</i>
SR	Sinusrhythmus
SVI	Schlagvolumenindex
SVRI	deut. Systemischer Vaskulärer Widerstandsindex; <i>engl. Systemic vascular resistance index</i>
SVV	Schlagvolumenvariation
ΔT	Temperaturdifferenz
TPTD	Transpulmonale Thermodilution
Tinj	Injektattemperatur
Tinsp	Zeit der Inspiration
ULOA	<i>engl. Upper limit of agreement</i>
Vinj	Injiziertes Volumen
Vt	Tidalvolumen
ZVD	Zentraler Venendruck
ZVK	Zentralvenöser Katheter

1 Einleitung

Die Überwachung der Herz-Kreislauf-Funktion ist ein essentieller Bestandteil der intensivmedizinischen Versorgung kritisch kranker Patienten. Zur Standardüberwachung kritisch kranker Patienten gehören leicht zu erhebende Vitalparameter wie die Herzfrequenz (HF) und -rhythmus, Blutdruck und periphere Sauerstoffsättigung. In der Versorgung kritisch kranker Patienten nimmt darüber hinaus die erweiterte Herz-Kreislauf-Überwachung, im Folgenden das erweiterte hämodynamische Monitoring, eine wichtige Rolle ein. Mit Hilfe des erweiterten hämodynamischen Monitorings soll die Sauerstoffversorgung des kritisch kranken Patienten überwacht und therapeutisch optimiert werden. Eine adäquate Sauerstoffversorgung ist Voraussetzung für eine normale Organfunktion. Das erweiterte hämodynamische Monitoring ist daher unerlässlich, um Organdysfunktionen zu therapieren, auf eine weitere Verschlechterung der Organfunktion frühzeitig zu reagieren und die Überlebenschancen kritisch kranker Patienten zu verbessern. (Reinhart & Bloos, 2014)

Krankheitsbildern, die ein erweitertes hämodynamisches Monitoring erfordern, liegt mindestens eine Organdysfunktion zu Grunde. Hier sei insbesondere das Krankheitsbild Sepsis vorangestellt, das durch die Verschlechterung der Funktion eines oder mehrerer Organe aufgrund einer vermuteten Infektion definiert ist (Singer et al., 2016).

Das Krankheitsbild Sepsis hat 19,7% der weltweiten Todesfälle im Jahr 2017 verursacht (Rudd et al., 2020). In Deutschland lag im Jahr 2013 die Sepsis-Fallzahl bei 335 pro 100 000 Einwohner, mit einer Letalität von 24,3%. So ist das Krankheitsbild Sepsis auch in Deutschland weiterhin mit einer sehr hohen Morbidität und Letalität verbunden. (Fleischmann et al., 2016)

In der Sepsisbehandlung sind die Volumentherapie und die Therapie mit Katecholaminen und Inotropika die hämodynamisch wirksamen therapeutischen Maßnahmen. Viele Jahre stand eine intensive Volumentherapie im Allgemeinen im Vordergrund der Sepsisbehandlung. So zeigten Rivers und Kollegen in einer monozentrischen Studie, dass eine frühzeitige, zielgerichtete Volumentherapie das *Outcome* von Sepsispatienten verbessert (Rivers et al., 2001). Dies konnte jedoch in mehreren darauffolgenden multizentrischen Studien nicht bestätigt werden (Mouncey et al., 2015; Peake et al., 2014; Yealy et al., 2014). Marik und

Kollegen zeigten, dass eine zu aggressive Volumetherapie im Sinne einer Volumenüberladung das *Outcome* von Sepsispatienten insgesamt verschlechtert (Marik et al., 2017). Aktuell stellt die differenzierte, patientenindividuelle Volumetherapie eine der zentralen Therapiesäulen in der Sepsisbehandlung dar (Brunkhorst et al., 2018).

Es liegt nahe, dass das hämodynamische Monitoring dieser kritisch kranken Patienten zur Steuerung der differenzierten, patientenindividuellen Volumetherapie von großer Bedeutung ist. In der 2018 überarbeiteten deutschen S3-Leitlinie Sepsis wird der Einsatz erweiterter hämodynamischer Monitoringtechniken, wenn verfügbar, empfohlen. Gleichzeitig wird darauf hingewiesen, dass es an Daten zur Nutzung dieser Techniken mangelt. (Brunkhorst et al., 2018)

Techniken des hämodynamischen Monitorings

Im Jahr 1970 wurde der Pulmonalisarterienkatheter (PAK) als erste erweiterte hämodynamische Monitoringtechnik von Swan und Kollegen etabliert (Swan et al., 1970). Hierbei wird ein Katheter durch die Vena cava und das rechte Herz in die Arteria pulmonalis eingeführt. Aufgrund des hohen Komplikationsrisikos und der Invasivität kommt diese Technik heute nur noch bei speziellen Fragestellungen zum Einsatz (Bernard et al., 2000; Cecconi et al., 2014; Connors et al., 1996; Wheeler et al., 2006).

Eine im Vergleich zum PAK weniger invasive hämodynamische Monitoringtechnik ist die transpulmonale Thermodilution (TPTD) mit kontinuierlicher Pulskonturanalyse (*Pulse contour analysis*, PCA). Diese wird seit über 20 Jahren genutzt und ist seit vielen Jahren der etablierte, im Vergleich zum PAK weniger-invasive Goldstandard im erweiterten hämodynamischen Monitoring (siehe 2.3.1). (Sakka et al., 2012) PiCCO™ und EV1000™ sind die beiden Goldstandards, die TPTD mit kontinuierlicher PCA nutzen (Huygh et al., 2016).

Weitere weniger- und nicht-invasive Techniken zur Ermittlung verschiedener hämodynamischer Parameter wurden in den letzten Jahren in die Fachwelt eingeführt. Sie unterscheiden sich hinsichtlich Invasivität, Komplikationsrisiken, Komplexität, Verfügbarkeit und Anwendungskosten. Ihre Einführung entspricht dem digitalen Fortschritt in der Medizin. An dieser Stelle seien die kontinuierliche PCA ohne TPTD (FloTrac™/ Vigileo™/ LiDCOrapid™/ pulseCO™/ Most Care™/

PRAM) sowie die transösophageale Echokardiographie als etablierte, weniger-invasive Techniken genannt. Zu den nicht-invasiven Techniken gehört die bisher wenig validierte kontinuierliche PCA mittels Fingermanschette (ClearSight™) oder -sensor (CNAP™) sowie die transthorakale Echokardiographie. (Huygh et al., 2016)

Aktuelle Daten über die Häufigkeit der Anwendung einzelner hämodynamischer Monitoringtechniken auf deutschen Intensivstationen fehlen. Eine Befragung von Intensivmedizinern in der Schweiz in den Jahren 2009 und 2010 zeigte, dass die TPTD mit kontinuierlicher PCA die dort am häufigsten genutzte hämodynamische Monitoringtechnik war (Siegenthaler et al., 2014).

Zielsetzung der Studie

Ziel der in dieser Arbeit vorgestellten Studie war es, moderne, weniger-invasive und nicht-invasive hämodynamische Monitoringtechniken im klinischen Setting einer internistischen Intensivstation mit einem invasiven Goldstandard im Hinblick auf die Ermittlung verschiedener hämodynamischer Parameter zu vergleichen. Diese Studie sollte moderne und schnell durchführbare Techniken im erweiterten hämodynamischen Monitoring vor dem Hintergrund der Reduzierung von Invasivität und der zunehmend digitalen Medizin für den Einsatz im klinischen Alltag innerhalb und außerhalb der Intensivstation untersuchen.

Dem invasiven Goldstandard (PiCCO™-Technik, siehe 2.3.1) wurde die weniger-invasive PCA mittels Capstesia™ Smartphone App (siehe 2.3.2) und eine auf nicht-invasiver Messung der Körperoberflächentemperaturen (KOT) basierende Schätzformel (siehe 2.3.3) gegenübergestellt. Capstesia™ und KOT-basierte Schätzformel wurden im Hinblick auf die Ermittlung des Herzindex (*Cardiac Index*, CI; siehe 2.4.1) auf ihre Validität untersucht. Zusätzlich wurde die Validität von Capstesia™ im Hinblick auf die Ermittlung von Schlagvolumenindex (SVI; siehe 2.4.2), Pulsdruckvariation (*Pulse pressure variation*, PPV; siehe 2.4.3) und linksventrikulärem Kontraktilitätsindex (dPmax; siehe 2.4.4) untersucht.

Zur Validierung der KOT-basierten Schätzformel wurden zusätzlich die Messungen der KOT an verschiedenen Körperstellen untersucht.

2 Material und Methodik

2.1 Studienart und Studienpopulation

Diese Arbeit basiert auf einer prospektiven, monozentrischen und klinisch-experimentellen Studie. Die Datenerhebung fand im Zeitraum von Juli 2019 bis Januar 2020 auf der gastroenterologisch geführten Intensivstation R3a der II. Medizinischen Klinik des Universitätsklinikums rechts der Isar der Technischen Universität München statt.

Die Studienpopulation bestand aus erwachsenen Patientinnen und Patienten, zusammengefasst unter der männlichen Genusform, die sich im Zeitraum der Datenerhebung zur stationären intensivmedizinischen Behandlung auf Station R3a aufhielten. Die Indikationen zur intensivmedizinischen Überwachung umfassten insbesondere die respiratorische Insuffizienz und Kreislaufinstabilität, z.B. im Rahmen einer Sepsis oder eines Schocks, bei häufig zugrundeliegender gastroenterologischer, endokrinologischer, kardiologischer, nephrologischer oder hämato-onkologischer Grunderkrankung.

Als **Einschlusskriterium** in die Studie wurde neben dem standardisierten Monitoring der Vitalparameter das Vorhandensein eines PiCCO™-Katheters festgelegt. Die Indikation zur Anlage eines PiCCO™-Katheters wurde studienunabhängig bei Aufnahme auf die Station gestellt. Als Indikation galt das Versagen eines oder mehrerer der Organe Herz, Lunge, Leber, Niere, Pankreas oder eine Kreislaufinsuffizienz.

Als **Ausschlusskriterien** wurden festgelegt:

- schwangere Patientinnen,
- Patienten jünger als 18 Jahre,
- das Nichtvorhandensein eines PiCCO™-Katheters,

und zum Zeitpunkt jeder einzelnen Studienmessung:

- die Anwendung einer Wärmedecke,
- die Kühlung des Patienten, z.B. im Rahmen einer induzierten Hypothermie in der Post-Reanimations-Phase,

- laufende extrakorporale Organersatzverfahren, die mehr als 200 ml Blutvolumen fassen, z.B. kombinierte Nieren-, Leber- und Lungenersatzverfahren, extrakorporale Membranoxygenierung,
- eine passagere hypertensive Krise.

Es wurden bei 64 Patienten eine Erstmessung sowie drei bis fünf Folgemessungen in einem Mindestabstand von sechs Stunden und einem Maximalabstand von 72 Stunden durchgeführt. Abweichungen in der Anzahl der Studienmessungen lassen sich durch den variablen klinischen Verlauf jedes einzelnen Patienten erklären. Es wurden insgesamt 253 Studienmessungen durchgeführt.

2.2 Ethikvotum

Ein positives Ethikvotum durch die Ethikkommission der Technischen Universität München lag vor Beginn der Studie vor (Aktenzeichen 3049/11s). Die Indikation für die Anlage eines invasiven PiCCO™-Katheters wurde stets aus medizinischen Gründen unabhängig von dieser Studie gestellt. Die Studienteilnehmer wurden folglich keinem zusätzlichen, studienabhängigen Risiko ausgesetzt. Die Erhebung der Messdaten mittels Capstesia™ App sowie der KOT mittels Infrarotthermometer erfolgte ohne weitere Invasivität oder Risiko. Das schriftliche Einverständnis zur Studienteilnahme wurde vom Patienten persönlich, einem Vorsorgebevollmächtigten oder dem gesetzlich bestimmten Betreuer der Patienten eingeholt. Die Dokumentation der Patienten- und Messdaten erfolgte unter strikter Einhaltung des Datenschutzes und der Schweigepflicht.

2.3 Hämodynamische Monitoringtechniken

2.3.1 Invasiv: Die PiCCO™-Technik

Die TPTD mit kontinuierlicher PCA wurde erstmals im Jahr 1997 vom Münchner Unternehmen Pulsion Medical Systems unter dem Akronym PiCCO™ (*Pulse index Contour Cardiac Output*) als hämodynamische Monitoringtechnik auf den Markt gebracht. Die PiCCO™-Technik wird, laut Angaben des Unternehmens, weltweit in 60 Ländern mehr als 140.000 Mal im Jahr eingesetzt (Pulsion Medical Systems SE, 2018). Seit ihrer Markteinführung ist die PiCCO™-Technik in zahlreichen Studien validiert, ihr Algorithmus überarbeitet und ihr Einsatz in

verschiedenen klinischen Settings und Krankheitsbildern untersucht worden. Die PiCCO™-Technik ist heutzutage der Goldstandard zur Ermittlung eines genauen CI (Bein et al., 2004; Della Rocca et al., 2002; Felbinger et al., 2005; Friesecke et al., 2009; Marx et al., 2005; Pulsion Medical Systems SE, 2020; Reuter et al., 2010).

Die Anwendung der PiCCO™-Technik zum hämodynamischen Monitoring ist bei den folgenden Krankheitsbildern indiziert:

- Septischer Schock
- Kardiogener Schock
- Polytrauma
- Schwere respiratorische Insuffizienz (Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS)
- Schwere Verbrennungen
- Akute Pankreatitis
- Hochrisikoperationen, insb. kardiochirurgische Operationen.

Die Ermittlung des CI mittels TPTD basiert auf einer nach Stewart und Hamilton und Kollegen modifizierten Formel.

Formel 1: Modifizierte Stewart-Hamilton-Formel (Pulsion Medical Systems SE, 2018; Stewart, 1897; Hamilton et al., 1932)

(CO=Herzindex, Tb=Temperatur im Blut, Ti=Temperatur der Indikatorflüssigkeit, Vi=Volumen der Indikatorflüssigkeit, K=Konstante, dt=Zeit)

$$CO = \frac{(Tb - Ti) \times Vi \times K}{\int \Delta Tb \times dt}$$

Ein definiertes gekühltes Indikatorvolumen wird zentralvenös injiziert. Die Temperaturveränderung durch das injizierte Volumen wird arteriell gemessen (siehe 2.5.4). Trägt man den Temperaturverlauf gegen die Zeit auf, so ist die Fläche unter der Temperaturverlaufskurve indirekt proportional zum Herzzeitvolumen (*Cardiac Output*, CO). Die so gemessenen Variablen eingesetzt in die beschriebene Formel (Formel 1) ergeben den CO. Daraus lassen sich weitere hämodynamische Parameter ableiten (siehe 2.4). Der CO indiziert auf die Körperoberfläche entspricht dem CI. Da der CO nicht dauerhaft mittels Indikatorvolumen berechnet werden kann, basiert die kontinuierliche Ermittlung

auf der PCA. Der durch TPTD ermittelte CO dient der Kalibrierung der PCA und ist als sehr genau bzw. äquivalent zum PAK-ermittelten CO zu werten (Sakka et al., 2000, 2012; Zöllner et al., 2000). Die Kalibrierung soll in regelmäßigen Abständen, insb. bei hämodynamischer Instabilität und nach diagnostischen und therapeutischen Interventionen, durchgeführt werden (Huber, Koenig, et al., 2015; Muller et al., 2011).

Grundlage der PCA sind die von Frank bereits 1899 beschriebenen Annahmen über den arteriellen Puls (Frank, 1899). Die PiCCO™-Technik kalkuliert den kontinuierlichen CO anhand folgender Formel:

Formel 2: Kontinuierliche Berechnung des CO mittels PCA (Pulsion Medical Systems SE, 2018)

(PCCO=*Pulse Contour Cardiac Output*, cal=patientenspezifischer Faktor, P(t)=Fläche unter der arteriellen Pulsdruckkurve, C(p)=Compliance, dP=Form der arteriellen Pulsdruckkurve)

$$PCCO = cal \times HF \int \left(\frac{P(t)}{SVR} + C(p) \times \frac{dP}{dt} \right) dt$$

Hierbei beinhaltet der Faktor (cal) sowohl patientenspezifische biometrische Daten als auch den TPTD-ermittelten CO (Formel 2). Monnet et al. zeigten, dass die kontinuierliche Ermittlung des CI mit TPTD-kalibrierter PCA genauer ist als die Ermittlung des CI mit nicht kalibrierter PCA (Monnet et al., 2010).

Obwohl die PiCCO™-Technik deutlich weniger-invasiv ist als der Einsatz eines PAK, bedarf sie eines zentral-arteriellen Zugangs (vorzugsweise in der Arteria femoralis). Sie ist heutzutage als invasive hämodynamischer Monitoringtechnik einzustufen. (Oren-Grinberg, 2010; Pulsion Medical Systems SE, 2018; Sakka et al., 2012)

2.3.2 Weniger-invasiv: Capstesia™ Smartphone App

Die Capstesia™ Smartphone App (Android™) wurde erstmals im Jahr 2014 zunächst in der spanischen Fachwelt vorgestellt. Der Algorithmus von Capstesia™ ermittelt neben dem CO die hämodynamischen Parameter PPV und dPmax aus einer digitalen Fotoaufnahme einer invasiv abgeleiteten arteriellen Pulsdruckkurve eines beliebigen Patientenmonitors (PCA ohne TPTD), dem systolischen

(RRsys) und diastolischen (RRdia) arteriellen Blutdruck und der HF. Nach Eingabe der biometrischen Daten (Körpergröße und -gewicht) werden außerdem CI und SVI ermittelt. (Barrachina Larraza et al., 2014)

In den folgenden Jahren wurde Capstesia™ als günstige, unkomplizierte und schnelle hämodynamische Monitoringtechnik vorrangig zur Ermittlung der PPV im operativen Setting untersucht. Die Untersuchungen ergaben erste vielversprechende Ergebnisse, die PPV wurde in verschiedenen experimentellen Settings ausreichend genau ermittelt. (Desebbe et al., 2015; Desebbe et al., 2016; Shah, Hariharan, & Bhargava, 2016; Barrachina et al., 2016) Weitere Studien zur Untersuchung der Messgenauigkeit von Capstesia™ bezüglich des CI und PPV im Vergleich zu etablierten hämodynamischen Monitoringtechniken folgten (Joosten, Boudart, et al., 2019; Joosten, Jacobs, et al., 2019; Shah et al., 2018).

Im Hinblick auf die Invasivität ist zu beachten, dass Capstesia™ zwar keinen direkten, invasiven Patientenkontakt bedarf. Jedoch ist sie auf die invasive Ableitung der arteriellen Pulsdruckkurve angewiesen. Der arterielle Katheter zur invasiven Ableitung kann femoral, brachial oder radial lokalisiert sein. Da eine radiale Lokalisation möglich ist, diese allgemein als weniger-invasiv im Vergleich zur femoralen Lokalisation gilt und keine Volumengabe zur Kalibrierung erforderlich ist, wird die Anwendung der Capstesia™ App als weniger-invasiv eingeordnet.

2.3.3 Nicht-invasiv: Schätzung des Herzindex mittels Körperoberflächentemperatur

Bereits Hippokrates beschrieb den Zusammenhang zwischen der Körperoberflächentemperatur (KOT) eines Menschen und seiner Herz-Kreislauf-Funktion (Huber et al., 2019).

Die erste objektive Beurteilung der KOT zur Einschätzung der Herz-Kreislauf-Funktion beschrieben Felder und Kollegen im Jahr 1954. Sie zeigten den Zusammenhang zwischen plethysmographisch gemessener KOT und dem Blutfluss (Felder et al., 1954). Ibsen nutzte die Messung der Großzehentemperatur und der rektalen Temperatur zur Beurteilung des Einsatzes von vasodilatatorischen Medikamenten (Ibsen, 1967). In einer weiteren Studie wurde eine starke Korrelation von CO und der an der Großzehe gemessenen KOT beschrieben (Joly &

Weil, 1969). Henning und Kollegen zeigten, dass der Gradient der Großzehen-temperatur zur Umgebungstemperatur die Mortalität besser als der CI vorhersagen konnte (Henning et al., 1979). Diese Erkenntnisse wurden parallel zur Etablierung invasiver hämodynamischer Monitoringtechniken gewonnen, haben bisher jedoch keinen großen Stellenwert im klinischen Alltag erlangt. Auch aktuellere Untersuchungen von Lima und Kollegen und Bourcier und Kollegen erlangten wenig Beachtung. Sie zeigten, dass Gradienten der KOT zur Umgebungstemperatur ein starker prognostischer Faktor in der Behandlung kritisch kranker Patienten sein können (Lima et al., 2009; Bourcier et al., 2016). Die zuvor genannten Untersuchungen nutzten allesamt Temperatursonden, die mit der Körperoberfläche in Kontakt stehen. Eine Alternative dazu ist die Temperaturmessung mittels Infrarotthermometer. Pereira und Kollegen konnten eine starke Korrelation zwischen den mit einer Infrarotkamera gemessenen KOT und dem Schockindex (Quotient aus HF und RRsys) sowie dem mittleren arteriellen Blutdruck (MAD) im Schweinemodell zeigen (Pereira et al., 2014).

In Anbetracht dieser Erkenntnisse ergibt sich die Überlegung, ob und wie die Messung von KOT als nicht-invasive hämodynamische Monitoringtechnik genutzt werden kann. Hier bietet sich die Ermittlung des CI anhand einer Schätzformel an, welche die KOT und weitere nicht-invasiv zu erhebenden Variablen (u.a. HF, MAD, biometrischen Daten) beinhaltet. Die Entwicklung und Validierung einer solchen Schätzformel ist Bestandteil der Forschung der Arbeitsgruppe um Prof. Dr. Huber und u.a. Teil (siehe 3.3) dieser Arbeit.

2.4 Studienrelevante hämodynamische Parameter

2.4.1 Herzindex (CI)

Das Sauerstoffangebot im Körper, welches zur Aufrechterhaltung einer normalen Organfunktion essentiell ist, errechnet sich aus dem Produkt von CO und arteriellem Sauerstoffgehalt. Der CO lässt sich mittels TPTD genau ermitteln (siehe 2.3.1). Der CI ist der auf die Körperoberfläche indizierte CO. Im klinischen Alltag wird zur besseren Vergleichbarkeit und Einordnung in Normalwerte (2,8-4,2L/min/m²) vorrangig der CI genutzt. CI-Werte unterhalb der Norm sprechen für eine hypodynamie Herz-Kreislauf-Funktion des kritisch kranken Patienten. Darauf kann therapeutisch mit einer höheren Volumengabe oder Gabe von

Katecholaminen oder Inotropika reagiert werden, stets in Zusammenschau mit anderen Faktoren wie z.B. bereits laufende Medikamentengaben, Volumenstatus und Volumenausscheidung des einzelnen kritisch kranken Patienten. CI-Werte oberhalb der Norm sprechen wiederum für eine hyperdynamische Herz-Kreislauf-Funktion. Dieser kann z.B. beim Krankheitsbild Sepsis mit einer weiteren Volumengabe, im Falle von Zeichen einer Volumenüberladung auch volumenrestriktiv entgegnet werden. Vom CO lassen sich andere hämodynamische Parameter wie der SVI ableiten. (Reinhart & Bloos, 2014; Hüttemann, 2014; Sakka & Meier-Hellmann, 2014b)

2.4.2 Schlagvolumenindex (SVI)

Der CO ist abhängig von Veränderungen des Schlagvolumens des Herzens und der HF. Das Schlagvolumen wird von der Kontraktionskraft des Herzens und dem peripheren Gefäßwiderstand beeinflusst. Es ist das Volumen, das die linke Herzkammer in der systolischen Phase auswirft. Das Schlagvolumen wird klinisch analog zum CI auf die Körperoberfläche indiziert und als SVI interpretiert. Die Normwerte liegen zwischen 30 und 65mL/min/m². Ein SVI unter der Norm kann durch eine temporär oder dauerhaft eingeschränkte Herzfunktion verursacht sein. CI und SVI sind hämodynamische Parameter zur Einschätzung des Blutflusses im kritisch kranken Patienten. (Stypmann, Schmid, & Theilmeier, 2014; Hüttemann, 2014; Sakka & Meier-Hellmann, 2014a)

2.4.3 Pulsdruckvariation (PPV)

Zur Beurteilung der Volumenreagibilität im kritisch kranken Patienten wurden viele Jahre statische Vorlastparameter wie der zentrale Venendruck (ZVD) verwendet. Aufgrund zahlreicher individueller, verfälschender Einflussfaktoren auf den ZVD wird die alleinige Verwendung zur Beurteilung der Volumenreagibilität nicht mehr empfohlen. (Michard & Teboul, 2002)

Die PPV ist ein dynamischer Vorlastparameter, der ebenfalls zur Beurteilung der Volumenreagibilität herangezogen wird. Die PPV entsteht durch respiratorisch bedingte Schwankungen der arteriellen Pulsdruckkurve beim maschinell beatmeten Patienten (Abbildung 1).

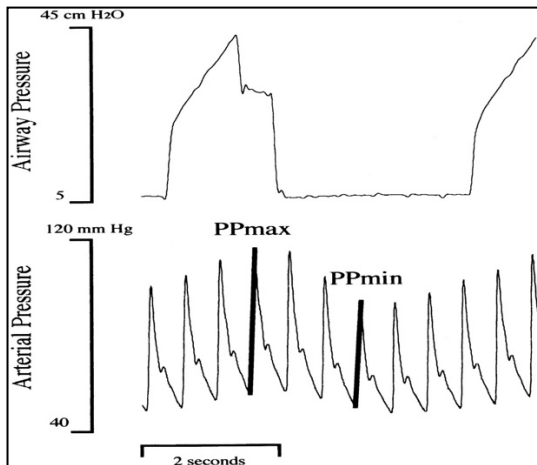


Abbildung 1: Pulsdrukvariation (PPV) berechnet sich aus der Differenz von maximalem Pulsdruck (PPmax) und minimalem Pulsdruck (PPmin) im Verhältnis zum mittleren Pulsdruck [%] (Michard et al., 2000)

Zwei weitere Parameter können als Ausdruck der Variabilität der arteriellen Pulsdruckkurve berechnet werden: die systolische Druckvariation (*Systolic pressure variation, SPV*) und die Schlagvolumenvariation (SVV). (Oren-Grinberg, 2010; Sakka & Meier-Hellmann, 2014a)

Alle drei Parameter sind hämodynamische Parameter zur Einschätzung der Vorlast. Ihnen ist gemeinsam, dass sie unter folgenden Bedingungen zur Beurteilung der Volumenreagibilität im kritisch kranken Patienten herangezogen werden dürfen:

- Herzrhythmus im Sinusrhythmus (Michard, 2005)
- Druckkontrollierte Beatmung mit einem Tidalvolumen (V_t) von ≥ 8 mL/kg Körpergewicht (De Backer et al., 2005),
- Verhältnis von HF zur Atemfrequenz (AF) $> 3,6$ (De Backer et al., 2009).

Der Grenzwert der PPV wird in der Literatur nicht einheitlich gesetzt. Im Jahr 2011 wurde ein sogenannter „Grauzonen“-Ansatz eingeführt. Demnach spricht eine PPV von $\leq 9\%$ gegen eine Volumenreagibilität, eine PPV zwischen 9 und 13% lässt keine eindeutige Aussage zu und eine PPV von $\geq 13\%$ spricht für eine Volumenreagibilität im kritisch kranken Patienten. (Cannesson et al., 2011)

2.4.4 Linksventrikulärer Kontraktilitätsindex (dPmax)

Aus der arteriellen Pulsdruckkurve können Druckänderungen während der systolischen Phase analysiert werden. Bezieht man die Druckänderung auf die Zeit

ergibt sich daraus ein Parameter für die myokardiale Kontraktilität (Inotropie), der sogenannte dPmax. Ein steilerer Anstieg der arteriellen Pulsdruckkurve bedeutet eine größere myokardiale Kontraktilität, ein flacherer Anstieg wiederum eine geringere myokardiale Kontraktilität. Da der absolute Wert von dPmax von verschiedenen individuellen Einflussfaktoren abhängig ist, wird in der klinischen Beurteilung vor allem der Verlauf beachtet. Die myokardiale Kontraktilität wird durch Inotropika beeinflusst. Somit ist dPmax ein möglicher hämodynamischer Parameter zur Beurteilung der Therapie mit Inotropika im kritisch kranken Patienten. (Anetsberger & Jungwirth, 2015; Huber & Rockmann, 2008) Von Interesse ist der absolute dPmax bei kritisch kranken Patienten mit kardiologischer Dysfunktion, da der dPmax über die Einschätzung der myokardialen Kontraktilität Aufschluss über die Herzfunktion gibt.

Es gibt keine veröffentlichte Studie, in der exakte Normwerte für dPmax bestimmt wurden. Das Unternehmen Pulsion Medical Systems SE gibt Werte zwischen 1200 und 2000mmHg/s als normwertig an. Es ergibt sich eine Einordnung in die Kategorien ≤ 1200 mmHg/s als niedrig, 1200-2000mmHg/s als normal und ≥ 2000 mmHg/s als erhöht. (Pulsion Medical Systems SE, 2018)

Die Ermittlung von dPmax galt lange Zeit nur bei herznaher Ableitung, d.h. mittels PAK, als valide. De Hert und Kollegen konnten jedoch zeigen, dass eine femorale Ermittlung von dPmax eine vergleichbare Einschätzung der myokardialen Kontraktilität ermöglicht (De Hert et al., 2006).

Hamlin und del Rio stellten die These auf, dass der dPmax nicht nur die myokardiale Kontraktilität (Inotropie) repräsentiert. Der dPmax sei auch vom Druck in der sich an die linke Herzkammer anschließende Aorta (Barometrie) abhängig. Sie führten deshalb dPmax als baroinometrischen Parameter ein. (Hamlin & del Rio, 2012)

2.5 Studienmessung

Im Folgenden wird der Ablauf der einzelnen Studienmessung erläutert. Bei Einschluss in die Studie wurden folgende Patientendaten erhoben:

- Name
- Geburtsdatum
- Alter

- Geschlecht
- Körpergröße
- Körpergewicht
- aktuelle Diagnose.

Die Dokumentation erfolgte für jede einzelne Studienmessung auf einem Studienblatt (siehe 7.1).

2.5.1 Erhebung des Beatmungsstatus

Für die Erhebung des Beatmungsstatus wurden mehrere Beatmungsparameter dokumentiert. Auf der Intensivstation R3a wurden zum Zeitpunkt der Studienmessungen zwei verschiedene Beatmungsgeräte eingesetzt. Es handelte sich dabei um die Beatmungsgeräte CARESCAPE R860 der Firma GE Healthcare, Boston, USA (GE Healthcare, 2014) und EvitaXL der Firma Dräger, Lübeck, Deutschland.

Bei jeder einzelnen Studienmessung wurde der Beatmungsstatus des Patienten zunächst einer der Subgruppen „druckkontrolliert“ (DK), „druckunterstützt“ (DU) und „spontanatmend“ (SA) zugeordnet. Bei druckkontrolliert und druckunterstützt beatmeten Patienten wurden neben dem Namen des Beatmungsgeräts folgende Einstellungen erhoben:

- inspiratorische Sauerstofffraktion (FiO_2)
- positiver endexpiratorischer Druck (*Positive end expiratory pressure*, PEEP)
- unterstützender Druck (*Supporting pressure* bzw. *Assisting spontaneous breathing pressure*, P_s bzw. P_{asb} ; Bezeichnung abhängig vom Beatmungsgerät)
- inspiratorischer Druck (*Inspiratory pressure*, P_{insp})
- Spitzendruck (*Peak pressure*, P_{peak})
- Mitteldruck (*Mean pressure*, P_{mean})
- V_t
- AF
- Verhältnis von Inspiration zu Expiration (I/E)
- Zeit der Inspiration (T_{insp})
- Compliance.

Bei spontanatmenden Patienten wurden die Menge der Sauerstoffzufuhr sowie der Applikationsweg, z.B. Nasenbrille oder Atemmaske, erhoben.

2.5.2 Erhebung der Vitalparameter

Im nächsten Schritt wurden die aktuellen Vitalparameter des Patienten erhoben. Die Erfassung der Vitalparameter HF, RRsys, RRdia und MAD sowie die dynamischen Vorlastparameter SPV und PPV erfolgte kontinuierlich über den an jedem Bettplatz vorhandenen Patientenmonitor CARESCAPE B850 der Firma GE Healthcare, Boston, USA. Die Software des Patientenmonitors entsprach der Version 2. (GE Healthcare, 2013)

Über die Ein-Kanal-EKG-Ableitung des Patientenmonitors wurde der Herzrhythmus des Patienten einer der Subgruppen „Sinusrhythmus“ (SR), „Absolute Arrhythmie“ (AA) und „Schrittmacherrhythmus“ (SM) zugeordnet. Die Erhebung der Vitalparameter erfolgte einmalig vor Durchführung der TPTD.

2.5.3 Erhebung potentiell hämodynamisch relevanter Faktoren

Es wurden bei jeder einzelnen Studienmessung individuelle potentiell hämodynamisch relevante Faktoren erhoben. Dazu gehörten, ob zwischen den einzelnen Studienmessungen extrakorporale Verfahren wie z.B. eine einfache Nierendialyse, eine Plasmapherese oder ein Multiorganersatzverfahren angewendet wurden. Außerdem wurde erhoben, ob in engem zeitlichem Bezug zur Studienmessung eine Heizdecke oder kühlende Maßnahmen angewendet wurden. Ebenso wurde die Dosierung und der Applikationszeitpunkt in Bezug auf die Studienmessung von blutdrucksenkenden oder herzhrythmuswirksamen Medikamenten erhoben. Zuletzt wurde die Körperlagerung des Patienten festgehalten. Normalerweise befand sich der Patient in Rückenlage, in seltenen Fällen in Bauchlage. Bei einer einzelnen Studienmessung wurde diese in sitzender Lagerung durchgeführt. All diese Faktoren wurden im Hinblick auf ihre Auswirkungen auf die Herz-Kreislauf-Funktion des Patienten erhoben.

2.5.4 Durchführung der transpulmonalen Thermodilution und Ermittlung der hämodynamischen Parameter durch PiCCO™

Die in dieser Studie ausgewerteten PiCCO™-Messungen wurden ausschließlich mit dem PiCCO™-Kit der Firma Pulsion Medical Systems SE, Feldkirchen, Deutschland durchgeführt. Die genutzten PiCCO™-Kits umfassten einen arteriellen Katheter (5 French 20 cm) mit Temperaturmesssonde zur Anlage in der Arteria femoralis. Zusätzlich enthielten sie das Monitoring Kit mit einem Druckaufnehmer zur arteriellen Druckmessung sowie zur diskontinuierlichen Messung des ZVD und einem Injektattemperatursensorgehäuse. In einzelnen Fällen, wenn die Katheteranlage in der Arteria femoralis nicht möglich war, wurde ein arterieller Katheter (4 French 16 cm) in die Arteria brachialis gelegt. Mittels des arteriellen Verbindungskabels der Temperaturmesssonde, des Injektatsensorkabels und des Druckanschlusskabels wurde das PiCCO™-Kit an einen Monitor angeschlossen (Abbildung 2). Abhängig davon, welches Gerät am Bettplatz des Patienten installiert war, handelte es sich dabei entweder um den PulsioFlex Monitor plus PulsioFlex PiCCO Modul, welcher im Jahr 2012 auf dem Markt eingeführt wurde, oder um den seit dem Jahr 2007 auf dem Markt bestehenden PiCCO₂ Monitor der Firma Pulsion Medical Systems SE, Feldkirchen, Deutschland. Die Softwareversionen der beiden Monitore lauteten bei ersterem V5.0.0.15 A, bei Zweiterem V3.2.0.1 AS. (Pulsion Medical Systems SE, 2019)

Die Anlage des arteriellen Katheters sowie des zentralvenösen Katheters (ZVK) erfolgte nach den gängigen intensivmedizinischen Methoden unter aseptischen Bedingungen und in Seldingertechnik. Vor Anschluss der Kathetersysteme wurden diese mit Kochsalzlösung gespült, sodass sich keine freie Luft mehr im Kathetersystem befand. Nach erfolgter Anlage wurde das arterielle Drucksystem auf den Umgebungsdruck genullt und die arterielle Pulsdruckkurve schließlich kontinuierlich abgeleitet. Abbildung 2 gibt einen Überblick über die Lage der Katheter im kritisch kranken Patienten.

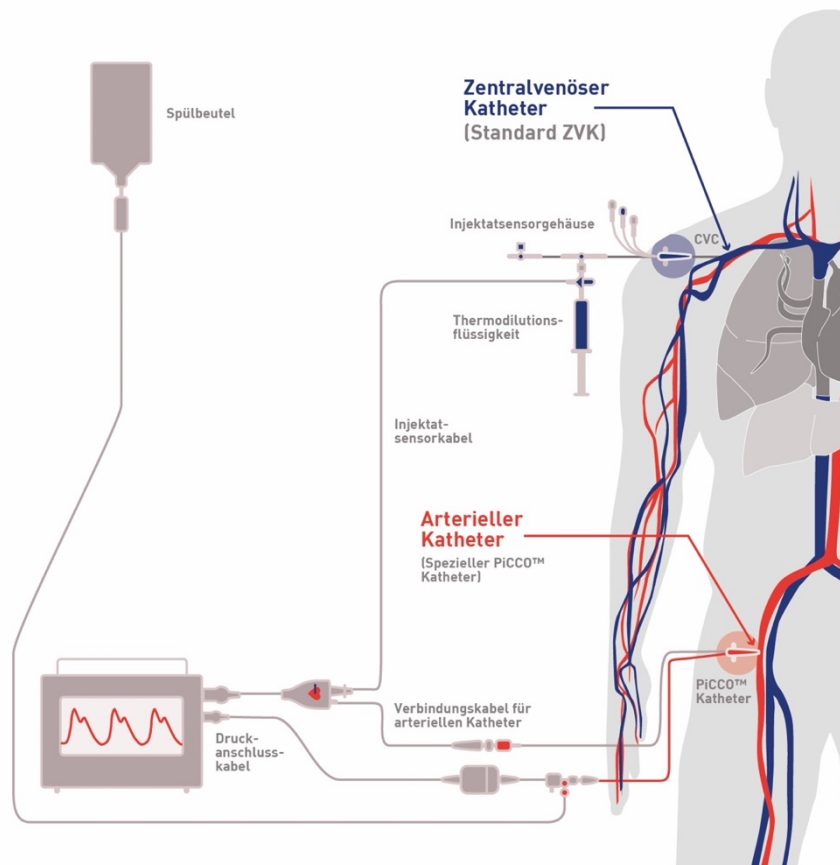


Abbildung 2: PiCCO™-Technologie: Lage des ZVK und des arteriellen Katheters und deren Anschluss an den PiCCO™-Monitor (Abb. nach PULSION Medical Systems SE, 2018)

Zunächst wurden die am PiCCO™-Monitor eingegebenen Patientendaten Alter, Körpergröße und -gewicht kontrolliert und gegebenenfalls angepasst. Dann wurde der PCA-ermittelte CI (PCHI) vor TPTD am PiCCO™-Monitor erhoben. Zur diskontinuierlichen ZVD-Messung und später zur Injektattemperaturmessung wurde das Injektatsensorkabel an den distalen Schenkel des ZVK angeschlossen (Abbildung 2). Die arterielle Pulsdruckkurve wurde gegen den Atmosphärendruck genullt. Der Drei-Wege-Hahn wurde am Druckaufnehmer umgestellt, sodass eine Druckmessung über den ZVK erfolgen und der ZVD bestimmt werden konnte. Der Wert des ZVD wurde am PiCCO™-Monitor eingegeben. Beide in dieser Studie verwendeten Monitore waren standartmäßig auf drei durchzuführende TPTD mit jeweils 15 ml Injektionsvolumen eingestellt (Monnet et al., 2011).

Jede TPTD wurde mit auf ca. 8° C gekühlter 0,9% Natriumchloridlösung durchgeführt. Beide der in dieser Studie verwendeten PiCCO™-Monitore gaben nach

Drücken des Feldes „Start“ auf dem PiCCO™-Monitor automatisch die Aufforderung „Warten“ oder „15 ml injizieren“ an. Die Temperatur an der arteriellen Temperaturmesssonde wurde kontinuierlich aufgezeichnet. Es wurde das entsprechende Volumen der gekühlten 0,9% Natriumchloridlösung in eine sterile 20 ml Spritze aufgezogen und über den Drei-Wege-Hahn vor dem Injektatsensorgehäuse zum Zeitpunkt der Aufforderung appliziert. Nach jeder Injektion wurden HF und MAD des Patienten erfasst. Selten gab der PiCCO™-Monitor eine Fehlermeldung für die TPTD Messung aus, dann wurde diese wiederholt. Die Werte nach drei erfolgten TPTD wurden auf Plausibilität überprüft. Die drei Werte für den durch TPTD bestimmten CI (CI_PiCCO) durften untereinander keine größere Abweichung als 0,5L/min/m² aufweisen und mussten innerhalb von zehn Minuten bestimmt worden sein. Wurden diese Kriterien nicht erfüllt, wurde eine vierte und gegebenenfalls fünfte TPTD mit gegebenenfalls 20 ml Injektionsvolumen durchgeführt. Die Werte jeder einzelnen TPTD (CI_PiCCO, indiziertes globales enddiastolisches Volumen (GEDI), indiziertes extravaskuläres Lungenwasser (ELWI), Temperaturdifferenz (ΔT), injiziertes Volumen (V_{inj}), Temperatur des Injektats (T_{inj})) wurden auf dem Studienblatt dokumentiert. Nach der Kalibrierung der Werte durch die erfolgte TPTD wurden auch SVI, SVV, PPV, globale Ejektionsfraktion (GEF), dP_{max}, pulmonalvaskulärer Permeabilitätsindex (PVPI), kardialer Powerindex (*Cardiac power index*, CPI), SVRI und kardialer Funktionsindex (*Cardiac function index*, CFI) dokumentiert. Im Anschluss wurde die kontinuierliche Katecholamintherapie mit Art und Dosis pro Stunde notiert. Es wurde darauf geachtet, dass keine Dosisänderung in der Katecholamintherapie während der Studienmessung erfolgte, sodass die Werte jedes Schrittes vergleichbar blieben.

Die beschriebene Durchführung der TPTD entspricht der Anleitung im PiCCO™ Manual. Abweichend davon wurden in Einzelfällen nur zwei TPTD durchgeführt. Gondos und Kollegen konnten zeigen, dass zur Kalibrierung des CI zwei TPTD ausreichen können (Gondos et al., 2009).

2.5.5 Ermittlung hämodynamischer Parameter mittels Capstesia™ App

Für die Durchführung der Studie wurde ein Samsung Galaxy A20e mit der Modellnummer SM-A202F/DS eingerichtet. Es wurde mit der Android-Version 9 betrieben, wobei aktuelle Softwareupdates regelmäßig installiert wurden. Das

Smartphone fungierte als Studiengerät. Es erfolgte keine private Nutzung. Der Zugriff war passwortgeschützt, sodass die erhobenen Daten stets geschützt waren. Die Capstesia™ App (Galenic App SL, Version 1.1.6) wurde als Androidversion installiert. Sie wird von AJL OPHTHALMIC, S.A., Minano-Alava, Spanien vertrieben. (AJL Ophthalmic S.A., n.d.)

Die Berechnungen mittels Capstesia™ App wurden wie in der Anleitung (siehe „Show Help“) innerhalb der Capstesia™ App angegeben durchgeführt. Außerdem wurden die Anwendungshinweise aus der Veröffentlichung von Shah und Kollegen berücksichtigt (Shah et al., 2016). Um Lichtreflektionen zu minimieren, wurden im Vorhinein bei hellem Tageslicht die Jalousien am Bettplatz des Patienten heruntergelassen. Das Bett und folglich die Lage des Patienten wurde, wenn Beatmungs- und Kreislaufsituation es ermöglichten, flach und waagrecht eingestellt. Die arterielle Pulsdruckkurve wurde gegen den Atmosphärendruck genullt. Um die Pulswellenanzeige der arteriellen Pulsdruckkurve zu optimieren, wurde der arterielle Katheter vor Anwendung der Capstesia™ App gespült, sodass z.B. keine im Kathetersystem vorhandenen Luftblasen die Druckmessung beeinflussten. Es wurde darauf geachtet, dass die Pulsdruckkurve groß, biphasisch und artefaktfrei war.

Abbildung 3 zeigt die Benutzeroberfläche der Capstesia™ App. Über „Capture“ wurde die Oberfläche zur Fotoaufnahme geöffnet.

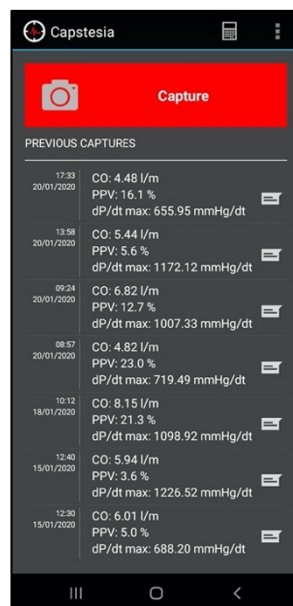


Abbildung 3: Capstesia™ App: Softwareoberfläche auf dem Smartphone (Bildschirmfoto)

Das Smartphone wurde parallel zum Patientenmonitor positioniert. Hierzu wurden die Begrenzungen der Fotoaufnahme auf dem Smartphone parallel zu den Bildschirmgrenzen des Patientenmonitors ausgerichtet. Die Anzeige der HF und RRsys, RRdia und MAD wurden inkludiert. Wenn das Foto parallel ausgerichtet und scharf aufgenommen wurde, wurde es vom Anwender bestätigt. Dann wurde der Ausschnitt der arteriellen Pulsdruckkurve so ausgewählt, dass sich die Ränder eng um mindestens sechs bis acht Pulswellen legen (Abbildung 4). Der Ausschnitt wurde gespeichert.

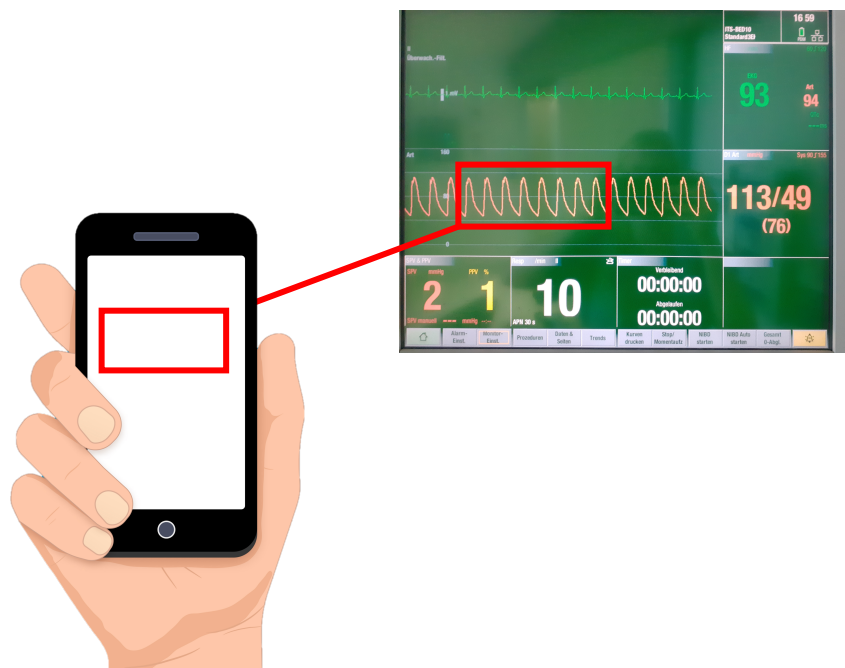


Abbildung 4: Capstesia™ App: Ausrichtung auf den Patientenmonitor (Handgrafik designed by macrovector/Freepik)

Es mussten die HF sowie RRsys und RRdia zum Zeitpunkt der Fotoaufnahme eingegeben werden. Diese konnten durch erneute Ansicht der gesamten Fotoaufnahme abgerufen werden. Dann wurde der Ausschnitt mit den Informationen zu HF sowie RRsys und RRdia über eine geschützte Internetverbindung abgesendet. Nach kurzer Wartezeit erschienen die Berechnungen der Capstesia™ App für CO, PPV und dPmax. Als nächstes wurde über „Optionen“ und „Show CO“ die Auswertung für CO überprüft.

Abbildung 5 zeigt die Auswertung für CO von einer Studienmessung.

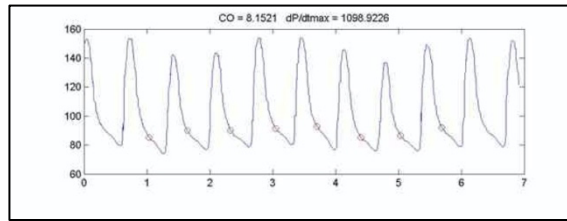


Abbildung 5: Capstesia™ App: Überprüfen der Auswertung für CO über "Show CO" (Bildschirmfoto)

Über „Show PPV“ wurde die Auswertung für PPV überprüft. Abbildung 6 zeigt die Auswertung für PPV von einer Studienmessung sowie die Originalaufnahme der arteriellen Pulsdruckkurve.

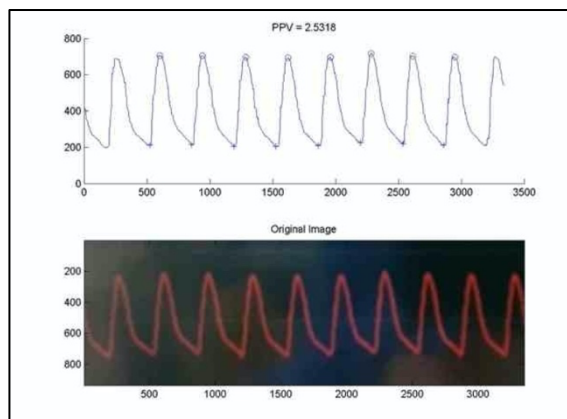


Abbildung 6: Capstesia™ App: Überprüfen der Auswertung für PPV über "Show PPV" (Bildschirmfoto)

Die Fotoaufnahme und Berechnung wurden vollständig wiederholt, falls die für die Berechnung erfasste arterielle Pulsdruckkurve Artefakte aufwies oder die Ergebnisse im Minusbereich lagen. Im Anschluss wurden über die Option „Derivate Values“ die hämodynamischen Parameter CI, SVI und Systemischer Vaskulärer Widerstandsindex (*Systemic vascular resistance index*, SVRI) nach Eingabe von Körpergröße und -gewicht des Patienten sowie des ZVD berechnet.

2.5.6 Messung der Körperoberflächentemperatur und weiterer Temperaturen

Die KOT wurden mit dem Infrarotthermometer VisioFocus® der Firma connect Medizintechnik GmbH, Mistelbach, Österreich gemessen. Neben der Ermittlung

der KOT über die „Haustaste“ hat es über die „Gesichtstaste“ die Funktion eines Fieberthermometers (Abbildung 7). Dieses Infrarotthermometer entspricht dem Standard ASTM E1965-98 von 2009. Es handelt sich dabei um ein für Krankenhäuser zugelassenes Medizinprodukt, Klasse IIa. (connect Medizintechnik GmbH, n.d.-a)



Abbildung 7: VisioFocus® Infrarotthermometer: Schwarz-weiß Bildschirm mit Temperaturanzeige, darunter nacheinander die „Gesichtstaste“, „Haustaste“ und „Memorytaste“ (Abb. nach connect Medizintechnik GmbH, n.d.-b)

Es wurde als nächstes die Raumtemperatur mit Hilfe des VisioFocus® Infrarotthermometers über die „Haustaste“ in direkter Umgebung des Patientenbetts gemessen. Mit der gleichen Taste wurden die KOT an den Körperstellen Stirn, Daumen rechts und links, Handgelenkregion (HG) rechts und links, mittlerer Unterarm (UA) rechts und links und Großzehe rechts und links gemessen (Abbildung 8).

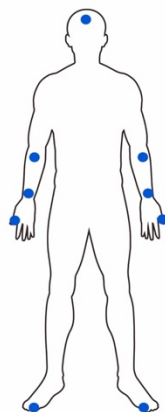


Abbildung 8: Messung der KOT an verschiedenen Körperstellen (Silhouette designed by brgfx/FreePik)

Dann wurde die mittels der arteriell einliegenden PiCCO™-Temperatursonde gemessene Körperkerntemperatur des Patienten dokumentiert. Zusätzlich erfolgte die Messung der Körpertemperatur auf der Stirn über die „Gesichtstaste“ des VisioFocus® Infrarotthermometers.

Die Studienmessungen mit dem VisioFocus® Infrarotthermometer erfolgten kontaktlos wie in der Anleitung vom Hersteller aufgeführt. Um den Abstand zwischen Infrarotthermometer und Körperoberfläche für eine valide Messung richtig einzuschätzen, musste sich die projizierte Temperatur mittig innerhalb der oberen und unteren projizierten Klammer befinden. Außerdem wurde das VisioFocus® Infrarotthermometer senkrecht zur Hautoberfläche positioniert, um ein valides Messergebnis zu ermöglichen. (connect Medizintechnik GmbH, n.d.-b)

2.5.7 Erhebung des SOFA-Score

Zuletzt wurden tagesaktuell die Parameter für die Erhebung des *Sepsis-related Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA-)Score evaluiert. Der SOFA-Score ist ein Scoring-System, das Organversagen objektivieren und eine Einschätzung der Schwere der Erkrankung zulassen soll (Ferreira et al., 2001). Gemäß der Veröffentlichung von Vincent und Kollegen wurden Parameter für die sechs Organe Lunge, Niere, Leber, Herz-Kreislauf, Blut und zentrales Nervensystem erhoben. Den ermittelten Parametern wurde jeweils eine Punktzahl zugeordnet. Die Gesamtpunktzahl wurde als SOFA-Score für jede einzelne Studienmessung erfasst (siehe 7.2). (Vincent et al., 1996)

2.6 Statistische Auswertung

Für die digitale Dokumentation der Studiendaten wurde die Software Microsoft® Excel for Mac, Version 16.29.1, der Firma Microsoft Corporation, Redmond, USA genutzt. Die statistische Auswertung erfolgte mit der aktuellen Version der IBM SPSS® 25 for Microsoft und IBM SPSS® 27 for Mac Statistics Software der Firma International Business Machines Corporation, New York, USA.

Als erstes wurden die Patientencharakteristika und Charakteristika der Studienmessungen mit den gängigen Methoden der deskriptiven Statistik untersucht. Die neue Monitoringtechnik Capstesia™ wurde mit dem Goldstandard PiCCO™ im Hinblick auf vier hämodynamische Parameter (CI, SVI, PPV und dPmax)

verglichen. In den statistischen Auswertungen wurde stets auf einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 5% analysiert.

Zunächst wurde der Zusammenhang zwischen der neuen Monitoringtechnik Capstesia™ und dem Goldstandard PiCCO™ in Bezug auf die vier hämodynamischen Parameter bivariat mit Hilfe der Korrelation nach Spearman-Rho untersucht. Anschließend wurde der nichtparametrische Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test für verbundene Stichproben auf die durch die zwei Monitoringtechniken erhobenen vier hämodynamischen Parameter angewandt.

Zur graphischen Darstellung des Vergleichs der zwei Monitoringtechniken Capstesia™ und PiCCO™ wurde hinsichtlich jedes der vier hämodynamischen Parameter ein Bland-Altman-Diagramm erstellt. Es wurden die mittlere Differenz als Ausdruck des systematischen Messfehlers, die *Limits of agreement*, als Maß der Streubreite sowie der *Percentage Error* berechnet. (Bland & Altman, 1986, 1999; Critchley & Critchley, 1999)

Für zwei der vier hämodynamischen Parameter (PPV und dPmax), die klinisch nicht absolut, sondern kategorial bewertet werden, wurde die Übereinstimmung mit Hilfe einer Kreuztabelle dargestellt und ihre Korrelation bivariat mit Kendall'schem Tau für ordinalskalierte Werte untersucht.

Im Hinblick auf die Entwicklung einer neuen Monitoringtechnik zur Berechnung des CI mit Hilfe einer Schätzformel wurden zunächst die Mittelwerte der KOT, die beidseits gemessen wurden, berechnet. Die KOT (KOT_Stirn, Mittelwert_KOT_UA, Mittelwert_KOT_HG, Mittelwert_KOT_Daumen, Mittelwert_KOT_Großzehe) der verschiedenen Körperstellen wurden anschließend mit dem CI des Goldstandard PiCCO™ (CI_PiCCO) bivariat nach Spearman-Rho korreliert. Mit Hilfe multipler linearer Regression (Methode: rückwärts) wurde eine auf der Messung der KOT basierende Schätzformel berechnet. Es wurden zusätzliche Variablen (Alter, Geschlecht, Körpergewicht und -größe, *Body mass index* (BMI), HF, Pulsdruck, dPmax) für die Schätzformel getestet. Die Körperstellen mit der höchsten Korrelation zum CI wurden in ihrer Aussagekraft für die Schätzformel miteinander verglichen. Die anhand des korrigierten R-Quadrat ermittelte beste Schätzformel wurde als weitere Monitoringtechnik (CI_estimated) mit dem Goldstandard PiCCO™ verglichen. Es wurden die gleichen statistischen Tests wie beim Vergleich mit der Monitoringtechnik Capstesia™ durchgeführt.

3 Ergebnisse

3.1 Deskriptive Statistik

In diese Studie wurden 64 Patienten eingeschlossen, an denen insgesamt 253 Studienmessungen durchgeführt wurden. An jedem Patienten wurden mindestens zwei und maximal fünf Studienmessungen durchgeführt. Tabelle 1 fasst die Patientencharakteristika zusammen. Die führende Aufnahmediagnose wurde retrospektiv dem Arztbrief entnommen.

Tabelle 1: Patientencharakteristika

Geschlecht	n=64 39 (61%) männlich, 25 (39%) weiblich
Alter (Jahre $\pm\sigma$)	Mittelwert 65 \pm 13 Median 67 Minimum 29 Maximum 88
Körpergröße (m $\pm\sigma$)	Mittelwert 1,74 \pm 0,08 Median 1,73
Körpergewicht (kg $\pm\sigma$)	Mittelwert 82 \pm 27 Median 75
BMI (kg/m ² $\pm\sigma$)	Mittelwert 27,0 \pm 8,3 Median 24,6
SOFA-Score initial (Score $\pm\sigma$)	Mittelwert 13 \pm 5 Median 13
Führende Aufnahmediagnose (n (%)) - Gastrointestinal (Pankreatitis, Blutung, Cholezystitis) - Sepsis - Hepatisch (Leberzirrhose) - Pulmonal (ARDS, Pneumonie) - Kardial (Reanimation, Lungenarterienembolie) - Neurologisch - Andere (Endokrinologisch, nephrologisch, Elektrolytentgleisungen)	19 (29,7%) 13 (20,3%) 8 (12,5%) 8 (12,5%) 6 (9,4%) 3 (4,7%) 7 (10,9%)

In Tabelle 2 sind die Charakteristika der Studienmessungen bezüglich Katecholamintherapie, Beatmungsstatus und Herzrhythmus anteilig an der Anzahl der

gesamten Studienmessungen zusammengefasst.

Tabelle 2: Charakteristika der Studienmessungen

Anzahl der Studienmessungen (n (%))	253 (100%)
Messungen unter Katecholamintherapie (n (%))	183 (72%)
Messungen unter maschineller Beatmung (n (%))	200 (79%)
Messungen unter druckkontrollierter Beatmung (n (%))	105 (42%)
Messungen unter Sinusrhythmus (n (%))	203 (80%)
Messungen unter absoluter Arrhythmie bei Vorhofflimmern (n (%))	41 (16%)
Messungen unter Schrittmacherrhythmus (n (%))	9 (4%)
Messungen unter druckkontrollierter Beatmung und Sinusrhythmus (n (%))	83 (32,8%)

Tabelle 3 zeigt die Häufigkeitsverteilung der verglichenen hämodynamischen Parameter, ermittelt vom Goldstandard PiCCO™ und gibt einen Überblick über den jeweiligen Referenzbereich (Pulsion Medical Systems SE, 2018).

Tabelle 3: Häufigkeitsverteilung der hämodynamischen Parameter und ihr Referenzbereich

<i>Hämodynamischer Parameter</i>	<i>Mittelwert±σ; Median Minimum; Maximum</i>	<i>Referenzbereich</i>
CI [L/min/m ²]	3,94±1,14; 3,85 1,51; 9,13	3,00-5,00
SVI [mL/m ²]	46,35±14,24; 46,00 12,00; 104,00	40,00-60,00
PPV [%]	9±7; 8 1; 34	0-10
dPmax [mmHg/s]	1304±542; 1236 233; 3397	1200-2000

3.2 Vergleich der von Capstesia™-ermittelten und von PiCCO™-ermittelten hämodynamischen Parameter

Der Vergleich der neuen Monitoringtechnik Capstesia™ mit dem Goldstandard PiCCO™ hinsichtlich der hämodynamischen Parameter CI, SVI, PPV und dPmax wurde am Gesamtkollektiv durchgeführt.

3.2.1 Herzindex (CI_Cap und CI_PiCCO)

Zunächst wurden die Häufigkeitsverteilung des von Capstesia™-ermittelten CI (CI_Cap) und von PiCCO™-ermittelten CI (CI_PiCCO) gegenübergestellt (Tabelle 4). Hinsichtlich des Mittelwertes sowie Minimum und Maximum unterschieden sich CI_Cap und CI_PiCCO leicht.

Tabelle 4: Häufigkeitsverteilung von CI_Cap und CI_PiCCO

		CI_Cap	CI_PiCCO
n	Gültig	253	253
	Fehlend	0	0
Mittelwert		3,58	3,94
Median		3,30	3,85
Std.-Abweichung		1,28	1,14
Varianz		1,64	1,30
Minimum		1,46	1,51
Maximum		8,37	9,13

Im nächsten Schritt wurde die Korrelation von CI_Cap und CI_PiCCO mittels bivariater Berechnung des Spearman-Rho (ρ) Koeffizienten untersucht. Tabelle 5 zeigt, dass CI_Cap und CI_PiCCO schwach korrelierten ($p=0,010$).

Tabelle 5: Spearman-Rho Korrelation von CI_Cap und CI_PiCCO

			CI_Cap	CI_PiCCO
Spearman-Rho (ρ)	CI_Cap	Korrelationskoeffizient	1,000	,161*
		Sig. (2-seitig) (p)	.	,010
		n	253	253
	CI_PiCCO	Korrelationskoeffizient	,161*	1,000
		Sig. (2-seitig) (p)	,010	.
		n	253	253

Mittels des nichtparametrischen Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests für verbundene Stichproben wurde untersucht, ob CI_Cap signifikant niedriger, gleich oder höher als CI_PiCCO war. Tabelle 6 zeigt, dass CI_Cap signifikant niedriger war als CI_PiCCO ($p \leq 0,000$).

Tabelle 6: Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test von CI_Cap und CI_PiCCO

	CI_PiCCO - CI_Cap
Z	-4,220 ^b
Asymptotische Signifikanz (2-seitig) (p)	,000
b. Basiert auf negativen Rängen.	

Mit Hilfe des Bland-Altman-Diagramms (Abbildung 9) wurde die neue Monitoring-technik Capstesia™ mit dem Goldstandard PiCCO™ im Hinblick auf die Genauigkeit der Ermittlung des CI verglichen. Die mittlere Differenz als Ausdruck des systematischen Messfehlers zeigte sich mit $-0,36 \text{ L/min/m}^2$ moderat. Das obere und untere *Limit of agreement* (ULOAs; LLOAs) zeigten eine extrem große Streubreite der neuen Monitoringtechnik Capstesia™ im Vergleich zum Goldstandard PiCCO™. Es wurde zusätzlich der *Percentage Error* für CI_Cap im Vergleich zu CI_PiCCO berechnet. Dieser ergab 85% und lag damit weit über der akzeptablen Grenze von 30% (Critchley & Critchley, 1999).

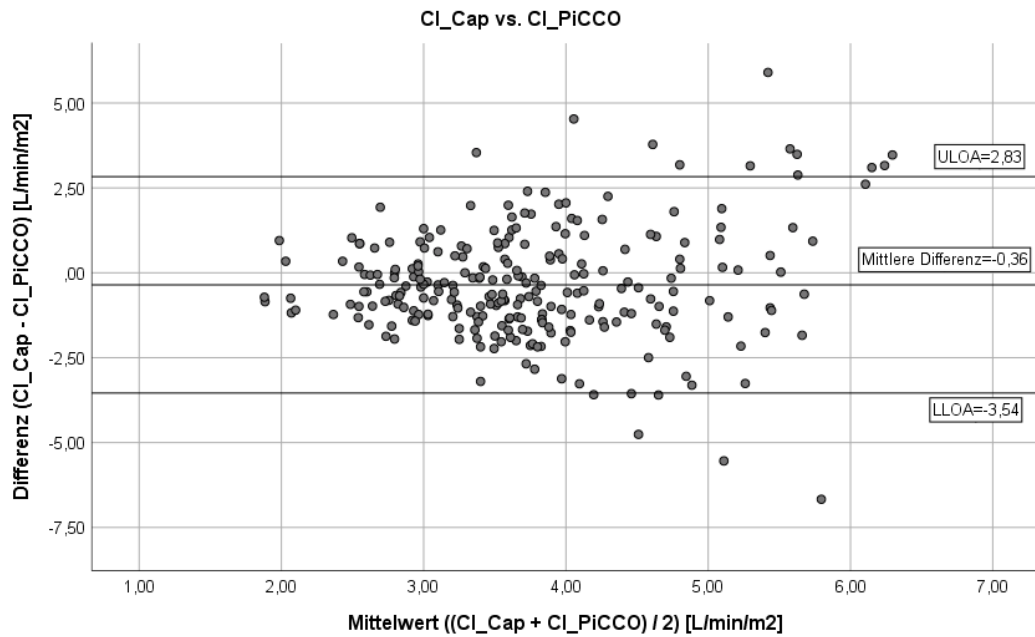


Abbildung 9: Bland-Altman-Diagramm des Vergleichs CI_Cap und CI_PiCCO (n=253)

Zuletzt wurde die Differenz von CI_Cap und CI_PiCCO dem CI_PiCCO im Streudiagramm gegenübergestellt (Abbildung 10). Die Berechnung der Korrelation zeigte nach Pearson eine hochsignifikant starke Antikorrelation ($r=-0,623$, $p\leq 0,000$). Capstesia™ überschätzte niedrige CI-Werte und unterschätzte hohe CI-Werte.

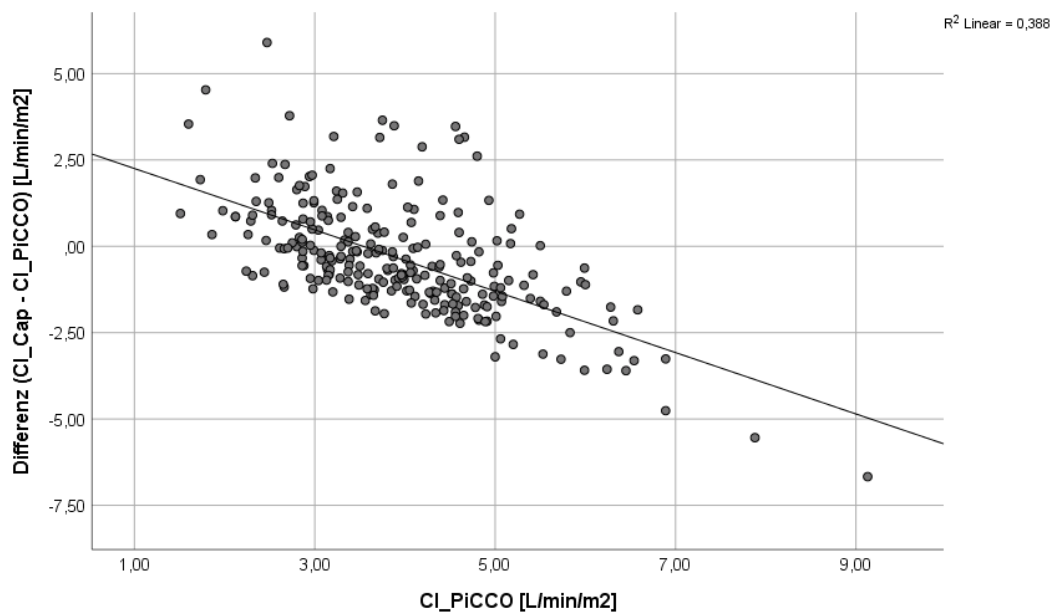


Abbildung 10: Streudiagramm der Differenz von CI_Cap und CI_PiCCO und CI_PiCCO (n=253)

3.2.2 Schlagvolumenindex (SVI_Cap und SVI_PiCCO)

Analog zur Auswertung des hämodynamischen Parameters CI wurden zunächst die Häufigkeitsverteilung des von Capstesia™-ermittelten SVI (SVI_Cap) und des von PiCCO™-ermittelten SVI (SVI_PiCCO) gegenübergestellt (Tabelle 7). In einer Studienmessung wurde kein SVI_PiCCO erhoben, deshalb wurden die folgenden Berechnungen anhand von 252 Studienmessungen durchgeführt. Hinsichtlich des Mittelwertes sowie Minimum und Maximum unterschieden sich SVI_Cap und SVI_PiCCO leicht.

Tabelle 7: Häufigkeitsverteilung von SVI_Cap und SVI_PiCCO

		SVI_Cap	SVI_PiCCO
n	Gültig	252	252
	Fehlend	1	1
Mittelwert		42,12	46,35
Median		39,08	46,00
Std.-Abweichung		15,44	14,24
Varianz		238,34	202,86
Minimum		13,35	12,00
Maximum		107,27	104,00

Im nächsten Schritt wurde die Korrelation von SVI_Cap und SVI_PiCCO mit bivariater Berechnung des Spearman-Rho (ρ) Koeffizienten untersucht. Tabelle 8 zeigt, dass SVI_Cap und SVI_PiCCO signifikant schwach korrelierten ($p \leq 0,000$).

Tabelle 8: Spearman-Rho Korrelation von SVI_Cap und SVI_PiCCO

			SVI_Cap	SVI_PiCCO
Spearman-Rho (ρ)	SVI_Cap	Korrelationskoeffizient	1,000	,244**
		Sig. (2-seitig) (p)	.	,000
		n	252	252
	SVI_PiCCO	Korrelationskoeffizient	,244**	1,000
		Sig. (2-seitig) (p)	,000	.
		n	252	252

Mit Hilfe des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test wurden SVI_Cap und SVI_PiCCO darauf untersucht, ob SVI_Cap signifikant niedriger, gleich oder höher als SVI_PiCCO war. Capstesia™ maß auch in der Ermittlung des SVI signifikant niedriger als PiCCO™ (Tabelle 9).

Tabelle 9: Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test von SVI_Cap und SVI_PiCCO

	SVI_PiCCO - SVI_Cap
Z	-4,470 ^b
Asymptotische Signifikanz (2-seitig) (p)	,000
b. Basiert auf negativen Rängen.	

Mit Hilfe des Bland-Altman-Diagramms (Abbildung 11) wurde die neue Monitoringtechnik Capstesia™ mit dem Goldstandard PiCCO™ im Hinblick auf die Ermittlung des SVI verglichen. Die mittlere Differenz als Ausdruck des systematischen Messfehlers zeigte sich mit -4,24mL/m² moderat. Dem ULOA und LLOA zu entnehmen wies Capstesia™ in der Ermittlung des SVI eine extrem große Streubreite im Vergleich zum PiCCO™-ermittelten SVI auf. Der *Percentage Error* für SVI_Cap lag bei 87% und somit weit über der akzeptablen Grenze von 30%.

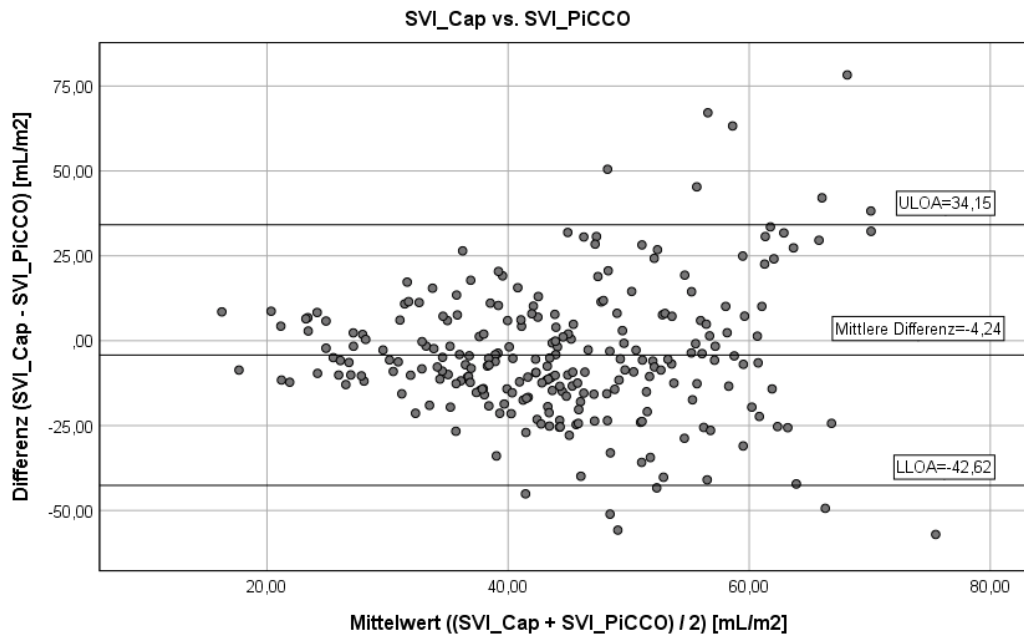


Abbildung 11: Bland-Altman-Diagramm des Vergleichs SVI_Cap und SVI_PiCCO (n=252)

Zuletzt wurde in Abbildung 12 die Differenz von SVI_Cap und SVI_PiCCO im Streudiagramm SVI_PiCCO gegenübergestellt. Die Korrelation wurde nach Pearson berechnet. Die Differenz von SVI_Cap und SVI_PiCCO zu SVI_PiCCO zeigten eine hochsignifikant starke Antikorrelation ($r=-0,624$, $p\leq 0,000$). Niedrige Werte für SVI wurden von Capstesia™ überschätzt und hohe Werte für SVI unterschätzt.

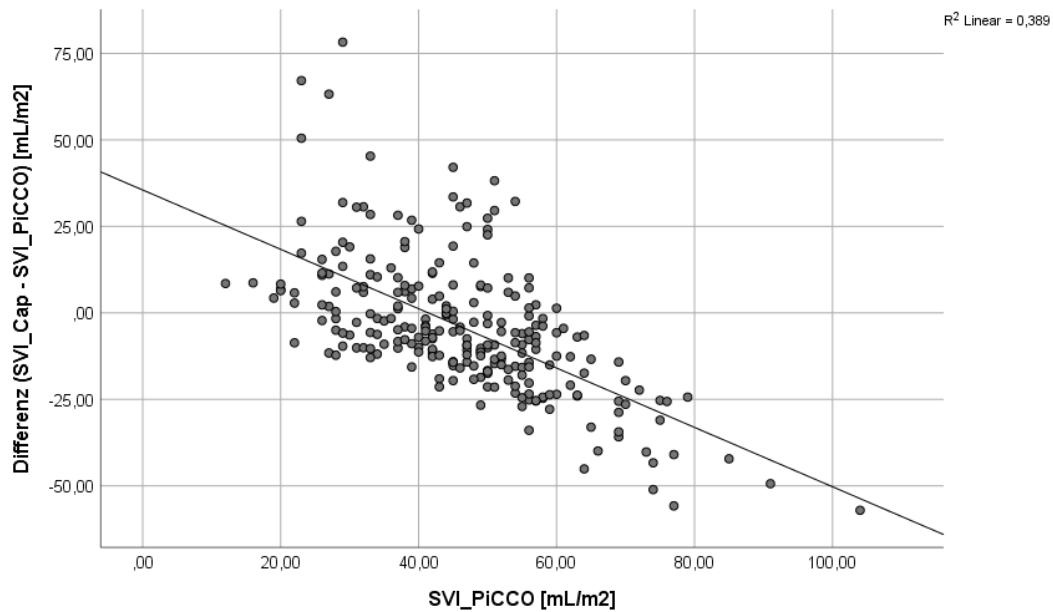


Abbildung 12: Streudiagramm der Differenz von SVI_Cap und SVI_PiCCO und SVI_PiCCO (n=252)

3.2.3 Pulsdruckvariation (PPV_Cap und PPV_PiCCO)

Zunächst wurden die Häufigkeitsverteilung von PPV_Cap und PPV_PiCCO im Gesamtkollektiv in Tabelle 10 gegenübergestellt. Da PPV_PiCCO in fünf Studienmessungen nicht durch das Gerät erhoben werden konnte, wurden die Berechnungen anhand von 248 Studienmessungen durchgeführt. PPV_Cap und PPV_PiCCO zeigten keine wesentlichen Unterschiede bezüglich der Häufigkeitsverteilung auf.

Tabelle 10: Häufigkeitsverteilung von PPV_Cap und PPV_PiCCO im Gesamtkollektiv

		PPV_Cap	PPV_PiCCO
n	Gültig	248	248
	Fehlend	5	5
Mittelwert		9,97	9,81
Median		6,95	8,00
Std.-Abweichung		8,87	7,29
Varianz		78,76	53,20
Minimum		,6	1,0
Maximum		48,8	34,0

Die Berechnung des Spearman-Rho Koeffizienten ergab eine hochsignifikant starke Korrelation zwischen PPV_Cap und PPV_PiCCO ($p \leq 0,000$) (Tabelle 11).

Tabelle 11: Spearman-Rho Korrelation von PPV_Cap und PPV_PiCCO im Gesamtkollektiv

			PPV_Cap	PPV_PiCCO
Spearman-Rho (ρ)	PPV_Cap	Korrelationskoeffizient	1,000	,712**
		Sig. (2-seitig) (p)	.	,000
		n	248	248
	PPV_PiCCO	Korrelationskoeffizient	,712**	1,000
		Sig. (2-seitig) (p)	,000	.
		n	248	248

Der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test ergab für PPV_Cap und PPV_PiCCO keinen signifikanten Unterschied (Tabelle 12). PPV wurde durch Capstesia™ zwar niedriger, aber nicht signifikant niedriger eingeschätzt als durch PiCCO™.

Tabelle 12: Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test von PPV_Cap und PPV_PiCCO im Gesamtkollektiv

	PPV_PiCCO - PPV_Cap
Z	-,655 ^b
Asymptotische Signifikanz (2-seitig) (p)	,512
b. Basiert auf negativen Rängen.	

Klinisch relevant ist der hämodynamische Parameter PPV nicht zwingend als absoluter Wert. Viel mehr interessiert die Einordnung des Wertes in die Kategorien $\leq 9\%$, 9-13% und $\geq 13\%$ (siehe Kapitel 2.4.3). Bezogen auf die Einteilung in die genannten Kategorien, zeigten sich bei 174 (70,2%) von 248 Studienmessungen Übereinstimmungen bei PPV_Cap und PPV_PiCCO (Tabelle 13, grüne Felder). In 8 (3,2%) der Studienmessungen lag die von Capstesia™-ermittelte PPV bei $\leq 9\%$, wohingegen die von PiCCO™-ermittelte PPV bei $\geq 13\%$ lag (Tabelle 13, rote Felder). In 8 (3,2%) der Studienmessungen verhielt es sich andersherum. Die Berechnung der Kendall-Tau-b Korrelation als Maß für ordinalskalierte Werte ergab eine hochsignifikant mittlere Korrelation zwischen PPV_Cap und PPV_PiCCO ($\tau=0,567$, $p\leq 0,000$).

Tabelle 13: Kreuztabelle der Übereinstimmungen von PPV_Cap und PPV_PiCCO in den klinisch relevanten Kategorien im Gesamtkollektiv (n=248)

		PPV_Cap [%]		
		≤ 9	9-13	≥ 13
PPV_PiCCO [%]	≤ 9	123 (49,6%)	19 (7,7%)	8 (3,2%)
	9-13	21 (8,5%)	14 (5,7%)	8 (3,2%)
	≥ 13	8 (3,2%)	10 (4,0%)	37 (14,9%)

3.2.3.1 PPV_Cap und PPV_PiCCO in der druckkontrolliert beatmeten Subgruppe

Der hämodynamische Parameter PPV ist nur unter bestimmten Bedingungen aussagekräftig (siehe 2.4.3). Aus dem Grund wurde PPV in Subgruppen

untersucht. 102 Studienmessungen wurden unter druckkontrollierter Beatmung (DK) durchgeführt.

In der Häufigkeitsverteilung für PPV_Cap und PPV_PiCCO in der Subgruppe DK ergaben sich keine wesentlichen Unterschiede (Tabelle 14).

Tabelle 14: Häufigkeitsverteilung von PPV_Cap und PPV_PiCCO in der Subgruppe DK

		PPV_Cap	PPV_PiCCO
n	Gültig	102	102
	Fehlend	3	3
Mittelwert		7,73	7,34
Median		5,00	5,00
Std.-Abweichung		7,30	6,36
Varianz		53,32	40,45
Minimum		0,6	1
Maximum		36,4	29

Die Berechnung des Spearman-Rho Koeffizienten ergab eine starke Korrelation zwischen PPV_Cap und PPV_PiCCO ($\rho=0,614$, $p\leq 0,000$).

Bezogen auf die Einteilung in die genannten Kategorien, zeigten sich in 77 (75,5%) von 102 Studienmessungen Übereinstimmungen für PPV_Cap und PPV_PiCCO in der Subgruppe DK (Tabelle 15, grüne Felder). In 7 (6,9%) der Studienmessungen lag die von Capstesia™-ermittelte PPV bei $\leq 9\%$, wohingegen die von PiCCO™-ermittelte PPV bei $\geq 13\%$ lag (Tabelle 15, rote Felder). In 5 (4,9%) der Studienmessungen verhielt es sich andersherum. Die Berechnung der Kendall-Tau-b Korrelation ergab eine hochsignifikant mittlere Korrelation zwischen PPV_Cap und PPV_PiCCO ($\tau=0,443$, $p\leq 0,000$)

Tabelle 15: Kreuztabelle der Übereinstimmungen von PPV_Cap und PPV_PiCCO in den klinisch relevanten Kategorien in der Subgruppe DK (n=102)

		PPV_Cap [%]		
		≤9	9-13	≥13
PPV_PiCCO [%]	≤9	66 (64,7%)	6 (5,9%)	5 (4,9%)
	9-13	3 (2,9%)	3 (2,9%)	3 (2,9%)
	≥13	7 (6,9%)	1 (1,0%)	8 (7,8%)

3.2.3.2 PPV_Cap und PPV_PiCCO in der druckkontrolliert beatmeten Subgruppe mit Sinusrhythmus

Von der vorherigen Subgruppe DK (siehe 3.2.3.1) wurden 82 Studienmessungen unter druckkontrollierter Beatmung (DK) und gleichzeitig vorliegendem Sinusrhythmus (DK+SR) durchgeführt.

In der Häufigkeitsverteilung für PPV_Cap und PPV_PiCCO der Subgruppe DK+SR ergaben sich bis auf eine unterschiedlich große Varianz keine wesentlichen Unterschiede (Tabelle 16).

Tabelle 16: Häufigkeitsverteilung von PPV_Cap und PPV_PiCCO in der Subgruppe DK+SR

		PPV_Cap	PPV_PiCCO
n	Gültig	82	82
	Fehlend	1	1
Mittelwert		6,25	5,60
Median		4,60	5,00
Std.-Abweichung		5,65	3,74
Varianz		31,95	13,97
Minimum		0,6	1
Maximum		36,4	18

Die Berechnung des Spearman-Rho Koeffizienten ergab eine mittlere Korrelation von PPV_Cap und PPV_PiCCO in der Subgruppe DK+SR ($\rho=0,488$, $p\leq 0,000$).

Bezogen auf die Einteilung in die genannten Kategorien, zeigten sich in 65 (79,3%) von 82 Studienmessungen Übereinstimmungen für PPV_Cap und PPV_PiCCO in der Subgruppe DK+SR (Tabelle 17, grüne Felder). In 2 (2,4%) der Studienmessungen lag die von Capstesia™-ermittelte PPV bei $\leq 9\%$, wohingegen die von PiCCO™-ermittelte PPV bei $\geq 13\%$ lag (Tabelle 17, rote Felder). In 4 (4,9%) der Studienmessungen verhielt es sich andersherum. Die Berechnung der Kendall-Tau-b Korrelation ergab eine signifikant schwache Korrelation zwischen PPV_Cap und PPV_PiCCO ($\tau=0,299$, $p=0,042$).

Tabelle 17: Kreuztabelle der Übereinstimmungen von PPV_Cap und PPV_PiCCO in den klinisch relevanten Kategorien in der Subgruppe DK+SR (n=82)

		PPV_Cap [%]		
		≤ 9	9-13	≥ 13
PPV_PiCCO [%]	≤ 9	60 (73,2%)	6 (7,3%)	4 (4,9%)
	9-13	4 (4,9%)	4 (4,9%)	1 (1,2%)
	≥ 13	2 (2,4%)	0	1 (1,2%)

3.2.3.3 PPV_Cap und PPV_PiCCO in der druckunterstützt beatmeten Subgruppe

Von 248 Studienmessungen im Gesamtkollektiv wurden 93 Studienmessungen unter druckunterstützter Beatmung (DU) und gleichzeitig vorliegendem Sinusrhythmus (DK+SR) durchgeführt.

In der Häufigkeitsverteilung für PPV_Cap und PPV_PiCCO der Subgruppe DU ergaben sich bis auf eine unterschiedlich große Varianz keine wesentlichen Unterschiede (Tabelle 18).

Tabelle 18: Häufigkeitsverteilung von PPV_Cap und PPV_PiCCO in der Subgruppe DU

		PPV_Cap	PPV_PiCCO
n	Gültig	93	93
	Fehlend	2	2
Mittelwert		11,34	11,60
Median		8,20	9,00
Std.-Abweichung		10,01	7,80
Varianz		100,26	60,81
Minimum		1,0	2
Maximum		48,8	34

Die Berechnung des Spearman-Rho Koeffizienten ergab eine starke Korrelation von PPV_Cap und PPV_PiCCO in der Subgruppe DU ($\rho=0,796$, $p\leq 0,000$).

Bezogen auf die Einteilung in die genannten Kategorien, zeigten sich in 64 (68,8%) von 93 Studienmessungen Übereinstimmungen für PPV_Cap und PPV_PiCCO in der Subgruppe DU (Tabelle 19, grüne Felder). In einer (1,1%) der Studienmessungen lag die von Capstesia™-ermittelte PPV bei $\geq 13\%$, wohingegen die von PiCCO™-ermittelte PPV bei $\leq 9\%$ lag (Tabelle 19, rote Felder). Die Berechnung der Kendall-Tau-b Korrelation ergab eine hochsignifikant starke Korrelation zwischen PPV_Cap und PPV_PiCCO ($\tau=0,683$, $p\leq 0,000$).

Tabelle 19: Kreuztabelle der Übereinstimmungen von PPV_Cap und PPV_PiCCO in den klinisch relevanten Kategorien in der Subgruppe DU (n=93)

		PPV_Cap [%]		
		≤ 9	9-13	≥ 13
PPV_PiCCO [%]	≤ 9	39 (41,9%)	7 (7,5%)	1 (1,1%)
	9-13	11 (11,8%)	6 (6,5%)	2 (2,2%)
	≥ 13	0	8 (8,6%)	19 (20,4%)

3.2.3.4 PPV_Cap und PPV_PiCCO in der spontanatmenden Subgruppe

Von 248 Studienmessungen im Gesamtkollektiv wurden 53 Studienmessungen unter Spontanatmung (SA) durchgeführt.

In der Häufigkeitsverteilung für PPV_Cap und PPV_PiCCO der Subgruppe SA ergaben sich keine wesentlichen Unterschiede (Tabelle 20).

Tabelle 20: Häufigkeitsverteilung von PPV_Cap und PPV_PiCCO in der Subgruppe SA

		PPV_Cap	PPV_PiCCO
n	Gültig	53	53
	Fehlend	0	0
Mittelwert		11,89	11,42
Median		8,90	10,00
Std.-Abweichung		8,73	6,80
Varianz		76,14	46,29
Minimum		2,9	2
Maximum		41,3	28

Die Berechnung des Spearman-Rho Koeffizienten ergab eine starke Korrelation von PPV_Cap und PPV_PiCCO in der Subgruppe SA ($\rho=0,635$, $p\leq 0,000$).

Bezogen auf die Einteilung in die genannten Kategorien, zeigten sich in 34 (64,2%) von 53 Studienmessungen Übereinstimmungen für PPV_Cap und PPV_PiCCO in der Subgruppe SA (Tabelle 21, grüne Felder). In 3 (5,7%) der Studienmessungen lag die von Capstesia™-ermittelte PPV bei $\leq 9\%$, wohingegen die von PiCCO™-ermittelte PPV bei $\geq 13\%$ lag (Tabelle 21, rote Felder). In 2 (3,8%) der Studienmessungen verhielt es sich andersherum. Die Berechnung der Kendall-Tau-b Korrelation ergab eine hochsignifikant mittlere Korrelation zwischen PPV_Cap und PPV_PiCCO ($\tau=0,510$, $p\leq 0,000$).

Tabelle 21: Kreuztabelle der Übereinstimmungen von PPV_Cap und PPV_PiCCO in den klinisch relevanten Kategorien in der Subgruppe SA (n=53)

		PPV_Cap [%]		
		≤9	9-13	≥13
PPV_PiCCO [%]	≤9	19 (35,9%)	5 (9,4%)	2 (3,8%)
	9-13	5 (9,4%)	4 (7,6%)	3 (5,7%)
	≥13	3 (5,7%)	1 (1,9%)	11 (20,8%)

3.2.4 Linksventrikuläre Kontraktilität (dPmax_Cap und dPmax_PiCCO)

Tabelle 22 stellt die Häufigkeitsverteilung von dPmax_Cap und dPmax_PiCCO gegenüber. Eine Studienmessung wurde aufgrund fehlender Anzeige von dPmax_PiCCO ausgeschlossen und die folgenden Berechnungen an 252 Studienmessungen durchgeführt. dPmax_Cap und dPmax_PiCCO wiesen leichte Unterschiede auf.

Tabelle 22: Häufigkeitsverteilung von dPmax_Cap und dPmax_PiCCO

		dPmax_Cap	dPmx_PiCCO
n	Gültig	252	252
	Fehlend	1	1
Mittelwert		1198,02	1303,63
Median		1104,18	1236,00
Std.-Abweichung		472,11	542,33
Varianz		222884,23	294119,15
Minimum		385,38	233,00
Maximum		3364,91	3397,00

In Tabelle 23 ist die Berechnung des Spearman-Rho Koeffizienten für dPmax_Cap und dPmax_PiCCO dargestellt. Es zeigte sich eine hochsignifikant starke Korrelation von dPmax_Cap und dPmax_PiCCO ($p \leq 0,000$).

Tabelle 23: Spearman-Rho Korrelation von dPmax_Cap und dPmax_PiCCO

			dPmax_Cap	dPmx_PiCCO
Spearman-Rho (ρ)	dPmax_Cap	Korrelationskoeffizient	1,000	,876**
		Sig. (2-seitig) (p)	.	,000
		n	252	252
	dPmx_PiCCO	Korrelationskoeffizient	,876**	1,000
		Sig. (2-seitig) (p)	,000	.
		n	252	252

Der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test ergab für dPmax_Cap und dPmax_PiCCO einen signifikanten Unterschied, dPmax_Cap lag signifikant niedriger als dPmax_PiCCO (Tabelle 24).

Tabelle 24: Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test von dPmax_Cap und dPmax_PiCCO

	dPmx_PiCCO - dPmax_Cap
Z	-6,168 ^b
Asymptotische Signifikanz (2-seitig) (p)	,000
b. Basiert auf negativen Rängen.	

Analog zu PPV wird der hämodynamische Parameter dPmax klinisch vorrangig in eine der Kategorien ≤ 1200 mmHg/s, 1200-2000mmHg/s und ≥ 2000 mmHg/s eingeordnet (siehe Kapitel 2.4.4). Insgesamt ergab sich eine Übereinstimmung in 188 von 252 Studienmessungen, also in 74,6% der Studienmessungen (Tabelle 25, grüne Felder). In null der 252 ausgewerteten Studienmessungen lagen dPmax Cap und dPmax_PiCCO gegensätzlich (Tabelle 25, rote Felder). Die Berechnung der Kendall-Tau-B Korrelation ergab eine hochsignifikant starke Korrelation von dPmax_Cap und dPmax_PiCCO bezüglich der Kategorien ($\tau=0,655$, $p\leq 0,000$).

Tabelle 25: Kreuztabelle der Übereinstimmungen von dPmax_Cap und dPmax_PiCCO in den klinisch relevanten Kategorien (n=252)

		dPmax_Cap [mmHg/s]		
		≤1200	1200-2000	≥2000
dPmax_PiCCO [mmHg/s]	≤1200	111 (44,0%)	11 (4,4%)	0
	1200-2000	40 (15,9%)	65 (25,8%)	2 (0,8%)
	≥2000	0	11 (4,4%)	12 (4,8%)

3.3 Vergleich der Ermittlung des Herzindex (CI) mit Hilfe einer Körperoberflächentemperatur-basierten Schätzformel (CI_estimated) und PiCCO™-ermitteltem CI (CI_PiCCO)

3.3.1 Häufigkeitsverteilung und bivariate Korrelationen der Körperoberflächentemperatur an verschiedenen Körperstellen mit CI_PiCCO

In einem ersten Schritt wurden die KOT der beiden Körperhälften gemittelt. Aufgrund von Wundverbänden oder fehlenden Gliedmaßen konnten nicht bei jeder Studienmessung die KOT an allen Körperstellen beidseits gemessen werden. Tabelle 26 gibt eine Übersicht der Messungen an den verschiedenen Körperstellen. Die Mittelwerte von KOT_Daumen und KOT_Großzehe waren niedriger als KOT_Stirn. KOT_UA und KOT_HG und wiesen eine höhere Varianz auf. Insbesondere das Minimum von KOT_Daumen und KOT_Großzehe war niedriger als an den anderen Körperstellen.

Tabelle 26: Häufigkeitsverteilung der KOT an verschiedenen Körperstellen

		KOT_Stirn	Mittelwert_KOT_UA	Mittelwert_KOT_HG	Mittelwert_KOT_Daumen	Mittelwert_KOT_Großzehe
n	Gültig	253	241	235	242	229
	Fehlend	0	12	18	11	24
Mittelwert		33,69	33,57	33,59	31,12	30,25
Median		33,70	33,70	34,20	32,08	31,55
Std.-Abweichung		1,02	1,48	2,22	2,95	3,97
Varianz		1,05	2,20	4,92	8,72	15,78
Minimum		29,60	28,10	26,10	23,40	21,80
Maximum		36,20	37,25	37,25	36,35	35,65

Abbildung 13 veranschaulicht die Unterschiede in der Häufigkeitsverteilung der KOT an den verschiedenen Körperstellen. Es wurden die Studienmessungen inkludiert, bei denen die Messung der KOT an allen Körperstellen durchgeführt wurde. KOT_Stirn wies die geringste Streuung der Messungen auf. KOT_Daumen und KOT_Großzehe wiesen die breiteste Streuung auf.

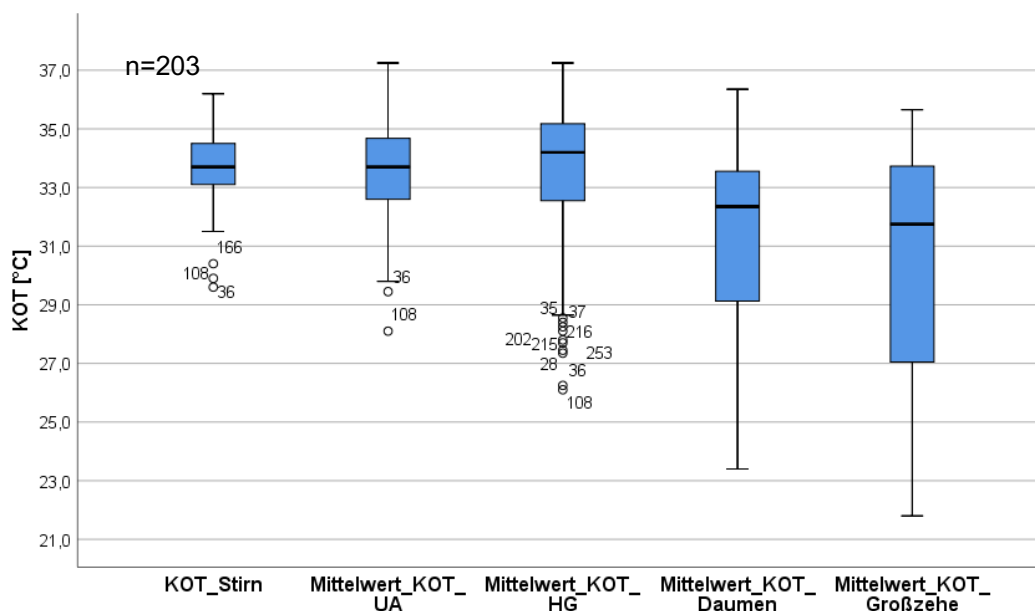


Abbildung 13: Kastendiagramm der Häufigkeitsverteilung der verschiedenen KOT (n=203)

Abbildung 14 stellt den Zusammenhang von CI_PiCCO zu KOT_Stirn dar. Die Berechnung des Koeffizienten nach Spearman-Rho ergab eine hochsignifikant

mittlere Korrelation von CI_PiCCO und KOT_Stirn ($\rho=0,386$, $p\leq 0,000$).

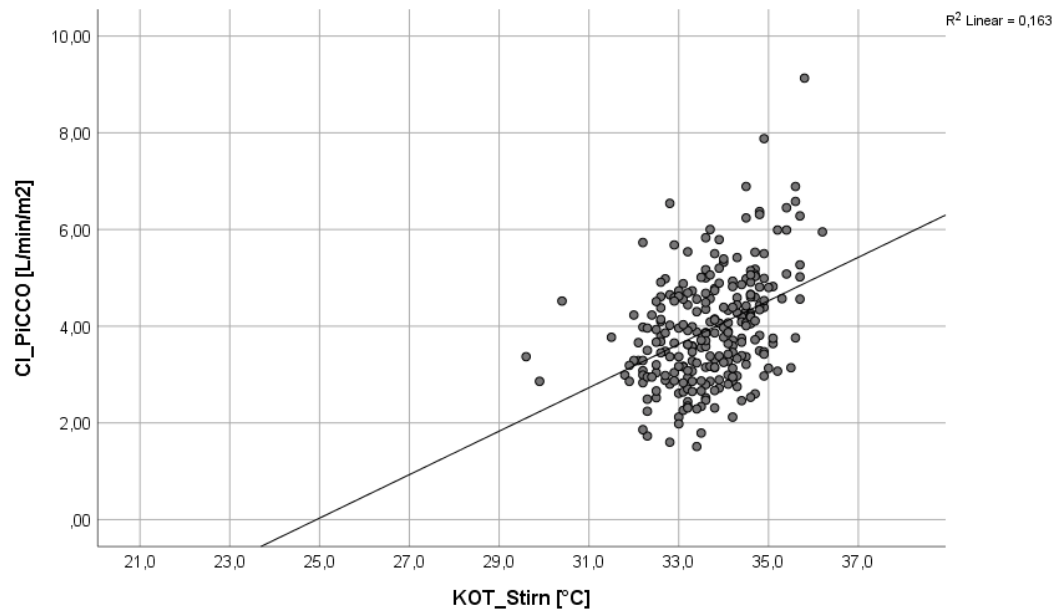


Abbildung 14: Streudiagramm des Goldstandards CI_PiCCO und KOT_Stirn (n=253)

In Abbildung 15 ist der Zusammenhang von CI_PiCCO und Mittelwert_KOT_UA dargestellt. Die Berechnung des Spearman-Rho Koeffizienten ergab eine hochsignifikant schwache Korrelation von CI_PiCCO und Mittelwert_KOT_UA ($\rho=0,296$, $p\leq 0,000$).

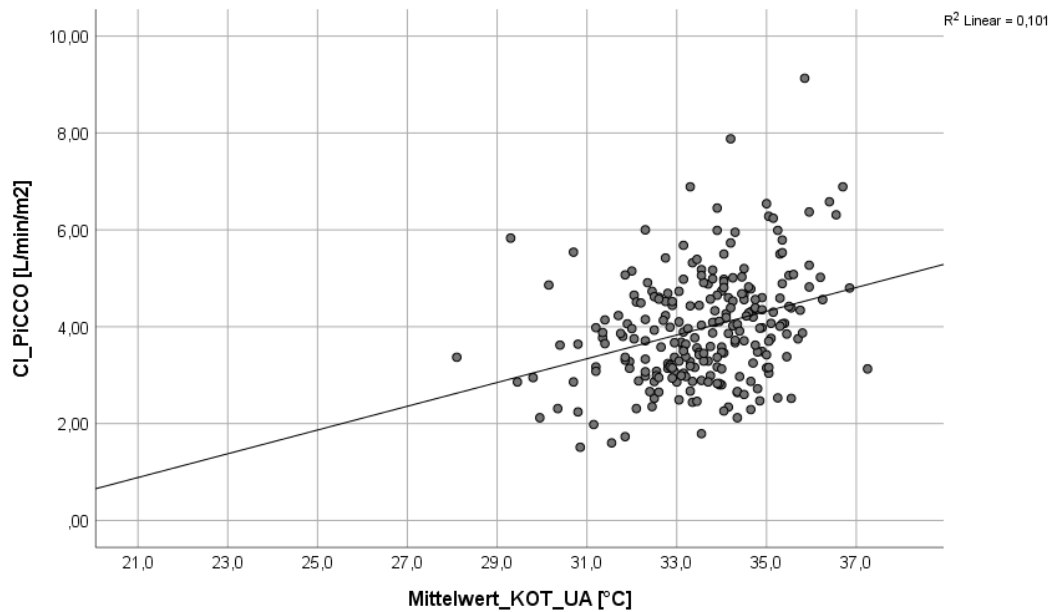


Abbildung 15: Streudiagramm des Goldstandards CI_PiCCO und Mittelwert_KOT_UA (n=241)

Abbildung 16 stellt den Zusammenhang von CI_PiCCO und Mittelwert_KOT_HG dar. Es ließ sich nach Spearman-Rho eine hochsignifikant mittlere Korrelation von CI_PiCCO und Mittelwert_KOT_HG berechnen ($\rho=0,326$, $p\leq 0,000$).

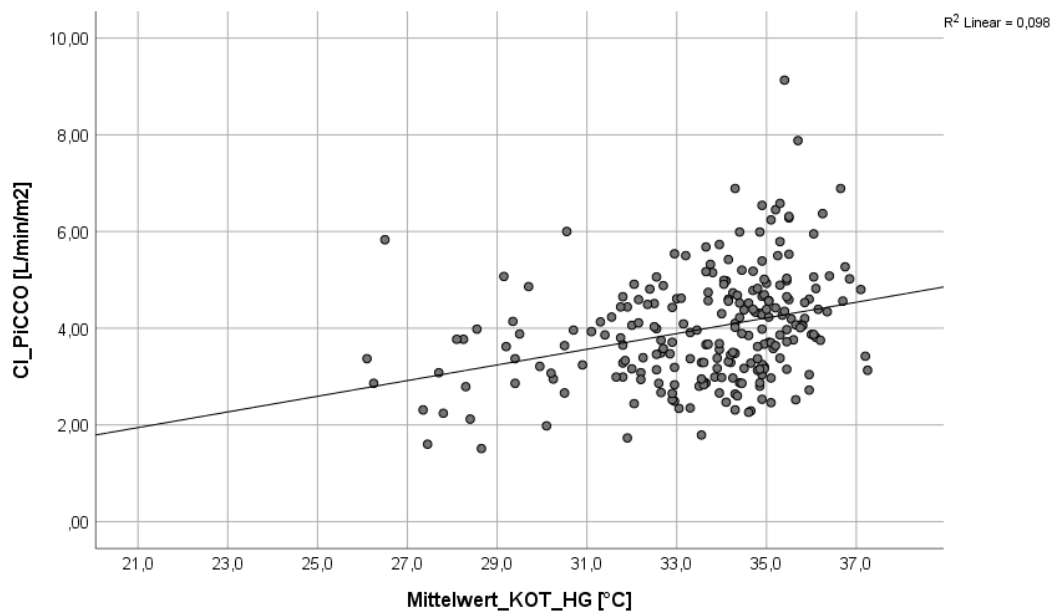


Abbildung 16: Streudiagramm des Goldstandards CI_PiCCO und Mittelwert_KOT_HG (n=235)

In Abbildung 17 ist der Zusammenhang von CI_PiCCO und Mittelwert_KOT_Daumen im Streudiagramm dargestellt. Nach Spearman-Rho ließ

sich eine hochsignifikant schwache Korrelation von CI_PiCCO und Mittelwert_KOT_Daumen berechnen ($\rho=0,270$, $p\leq 0,000$).

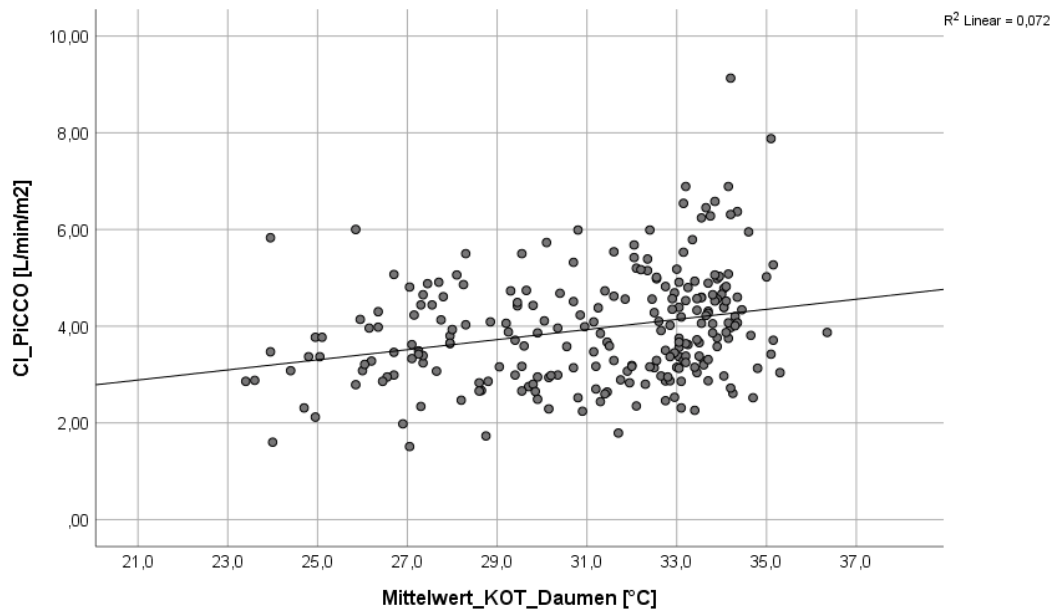


Abbildung 17: Streudiagramm des Goldstandards CI_PiCCO und Mittelwert_KOT_Daumen (n=242)

Abbildung 18 zeigt den Zusammenhang von CI_PiCCO und Mittelwert_KOT_Großzehe. Es ließ sich eine hochsignifikant schwache Korrelation nach Spearman-Rho berechnen ($\rho=0,173$, $p\leq 0,000$).

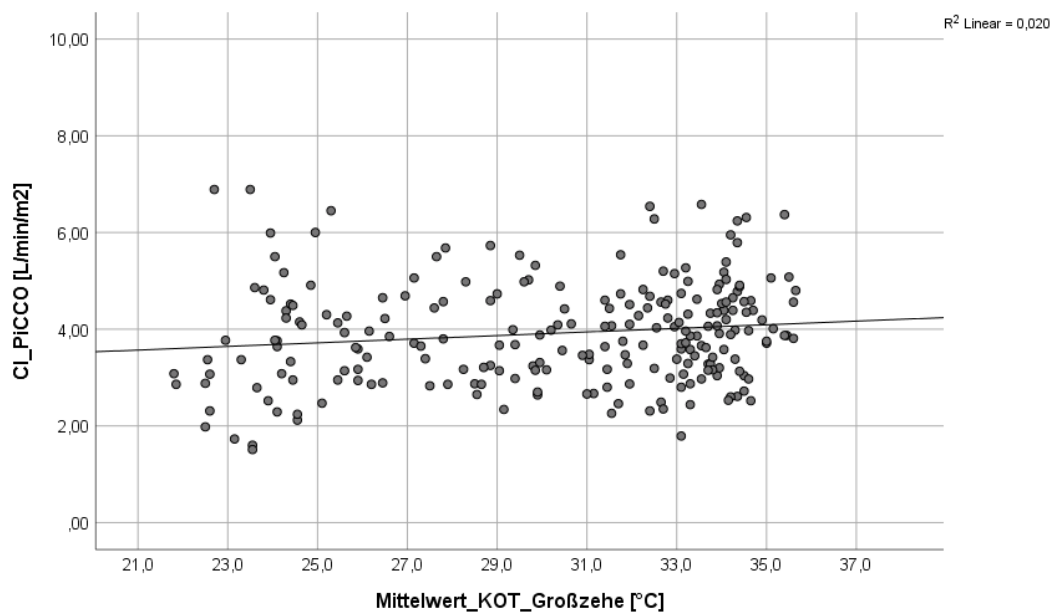


Abbildung 18: Streudiagramm des Goldstandards CI_PiCCO und Mittelwert_KOT_Großzehe (n=229)

3.3.2 Entwicklung der Körperoberflächentemperatur-basierten Schätzformel (CI_estimated) mittels multipler linearer Regression und CI_PiCCO als abhängige Variable

Die KOT-basierte Schätzformel (CI_estimated) wurde anhand eines Regressionsmodells (Methode: Rückwärts) an einem Entwicklungskollektiv der Studienmessungen berechnet. Für die Entwicklung von CI_estimated wurden die ersten zwei Drittel der durchgeführten Studienmessungen (43 Patienten, n=167) als Entwicklungskollektiv definiert. In Kapitel 3.3.1 wurde gezeigt, dass im Gesamtkollektiv die stärkste Korrelation zwischen CI_PiCCO und KOT_Stirn vorlag.

Die Mittelwerte von CI_PiCCO und KOT_Stirn im Entwicklungskollektiv waren $3,95 \pm 1,25 \text{ L/min/m}^2$ bzw. $33,8 \pm 1,1^\circ\text{C}$. Nach Spearman-Rho lag im Entwicklungskollektiv eine hochsignifikante mittlere Korrelation von CI_PiCCO und KOT_Stirn vor ($\rho=0,355$, $p \leq 0,000$). Es wurden mehrere Regressionsmodelle mit CI_PiCCO als abhängige Variable getestet. Neben den im folgenden Regressionsmodell getesteten und in dieser Arbeit gezeigten Variablen wurden auch BMI, Raumtemperatur und dPmax auf ihre Signifikanz getestet. Darüber hinaus wurde die Differenz der verschiedenen KOT zur Raumtemperatur auf ihre Signifikanz im Regressionsmodell getestet. Aus Gründen der Übersicht wird im Folgenden das stärkste Regressionsmodell beschrieben.

Als unabhängige Variablen wurden biometrische Variablen wie Alter, Geschlecht, Körpergröße und Körpergewicht sowie zwei Variablen der Herz-Kreislauf-Funktion, HF und Pulsdruck (Systolischer Blutdruck-diastolischer Blutdruck) getestet. Es wurden die Variablen HF und Körpergewicht ausgeschlossen, da keine Signifikanz vorlag. Somit ergab sich ein signifikantes Modell mit Einschluss folgender Variablen: Pulsdruck, Körpergröße, Alter, KOT_Stirn und Geschlecht. Tabelle 27 zeigt die Modellzusammenfassung. Das korrigierte R-Quadrat von 0,369 bedeutete, dass 36,9% des CI_PiCCO mit den eingeschlossenen unabhängigen Variablen erklärt werden konnten.

Tabelle 27: Modellzusammenfassung

Modell	R	R-Quadrat	Korrigiertes R-Quadrat	Standardfehler des Schätzers	Statistikwerte ändern	
					Änderung in R-Quadrat	Änderung in F
3	,623 ^c	,388	,369	,99214	-,004	,950

Tabelle 28 zeigt die errechneten Koeffizienten für CI_estimated. Ein Regressionskoeffizient von -0,045 für die Variable Alter entsprach einer Verringerung des CI_estimated um 0,045L/min/m² pro Lebensjahr.

Tabelle 28: Koeffizienten des Regressionsmodells

Modell		Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten		Sig.
		Regressionskoeffizient B	Std.-Fehler	Beta	T	
3	(Konstante)	-10,167	3,732		-2,724	,007
	Alter	-,045	,006	-,473	-7,281	,000
	Geschlecht	-,458	,254	-,174	-1,805	,073
	Körpergröße	,033	,015	,216	2,257	,025
	KOT_Stirn	,316	,078	,270	4,044	,000
	Pulsdruck	,014	,005	,193	2,848	,005

Formel 3 zeigt die sich aus Tabelle 28 ergebende KOT-basierte Schätzformel CI_estimated.

Formel 3: KOT-basierte Schätzformel CI_estimated

$$\begin{aligned}
 CI_{estimated} = & -10,167 + (-0,045 \times Alter) + (-0,458 \times Geschlecht) \\
 & + (0,033 \times Körpergröße) + (0,316 \times KOT_{Stirn}) \\
 & + (0,14 \times Pulsdruck)
 \end{aligned}$$

In Abbildung 19 ist der lineare Zusammenhang von CI_PiCCO und CI_estimated im Entwicklungskollektiv dargestellt. Nach Spearman-Rho ließ sich eine hochsignifikant mittlere Korrelation von CI_PiCCO und CI_estimated im Entwicklungskollektiv berechnen ($\rho=0,561$, $p \leq 0,000$).

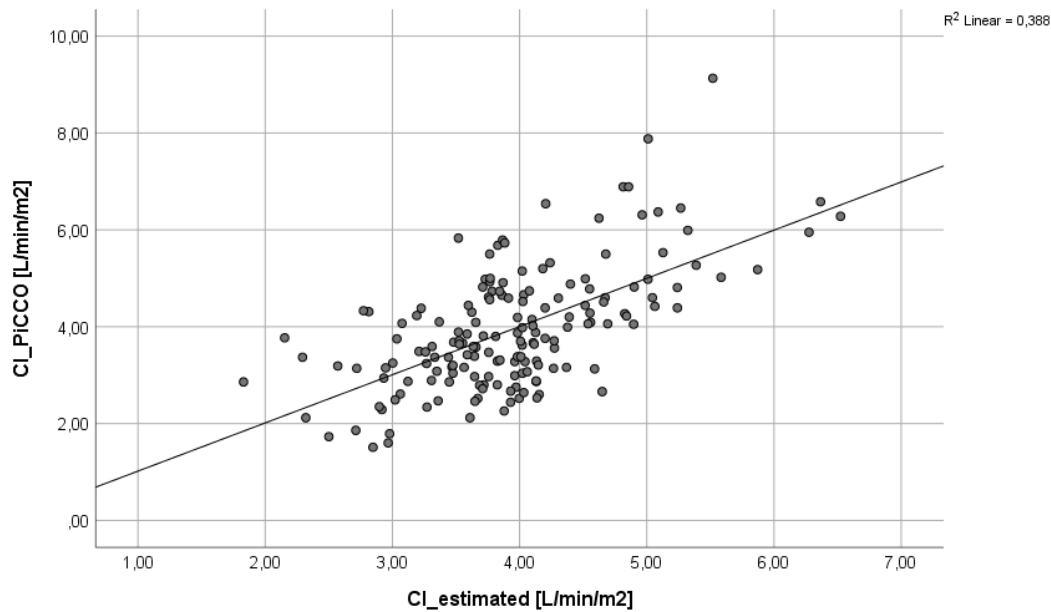


Abbildung 19: Streudiagramm von CI_PiCCO und CI_estimated im Entwicklungskollektiv (n=167)

3.3.3 Validierung der Körperoberflächentemperatur-basierten Schätzformel (CI_estimated) am Testkollektiv

Die KOT-basierte Schätzformel (CI_estimated) wurde anhand eines Testkollektivs validiert. Das Testkollektiv wurde durch das letzte Drittel der erfolgten Studienmessungen (21 Patienten, n=86) definiert. Es wurde zunächst anhand der KOT-basierten Schätzformel CI_estimated für das Testkollektiv berechnet. Die Mittelwerte von CI_PiCCO und CI_estimated für das Testkollektiv betragen $3,96 \pm 0,77 \text{ L/min/m}^2$ bzw. $3,91 \pm 0,90 \text{ L/min/m}^2$. Abbildung 20 zeigt den linearen Zusammenhang von CI_PiCCO und CI_estimated im Testkollektiv. Die Berechnung des Koeffizienten nach Spearman-Rho zeigte eine hochsignifikante mittlere Korrelation ($\rho=0,370$, $p \leq 0,000$).

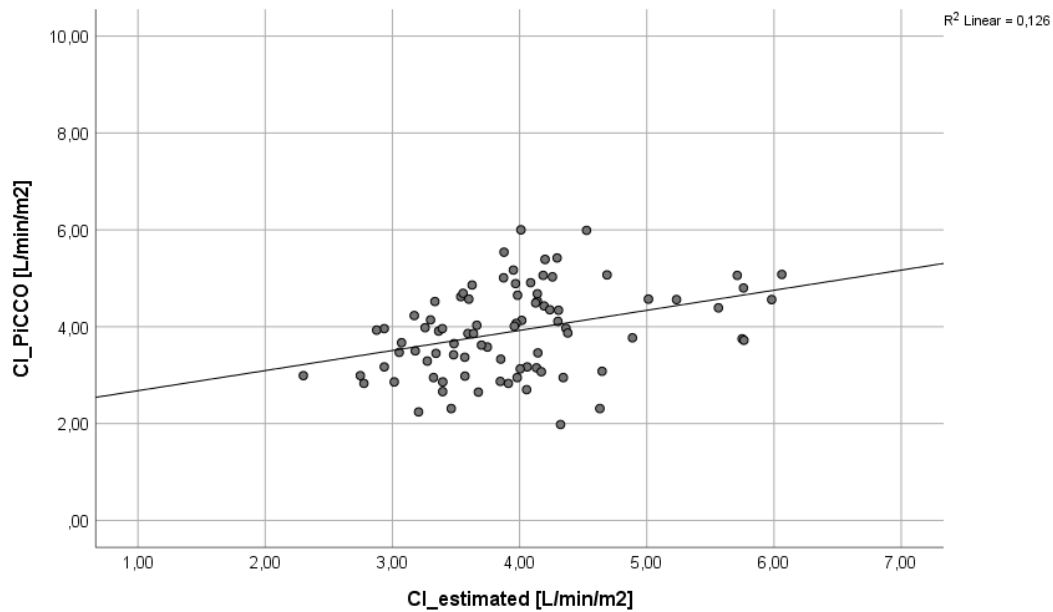


Abbildung 20: Streudiagramm von CI_PiCCO und CI_estimated im Testkollektiv (n=86)

In Abbildung 21 ist das Bland-Altman-Diagramm zur Beurteilung der Genauigkeit der Schätzung von CI (CI_estimated) im Vergleich zum Goldstandard PiCCO™-ermittelten CI dargestellt. Die mittlere Differenz, also der systematische Messfehler, war mit 0,05L/min/m² sehr gering. Auch das ULOA und LLOA zeigten eine geringe Streubreite und damit eine akzeptable Genauigkeit der Schätzformel CI_estimated. Der *Percentage Error* lag mit 47% über der akzeptablen Grenze von 30%.

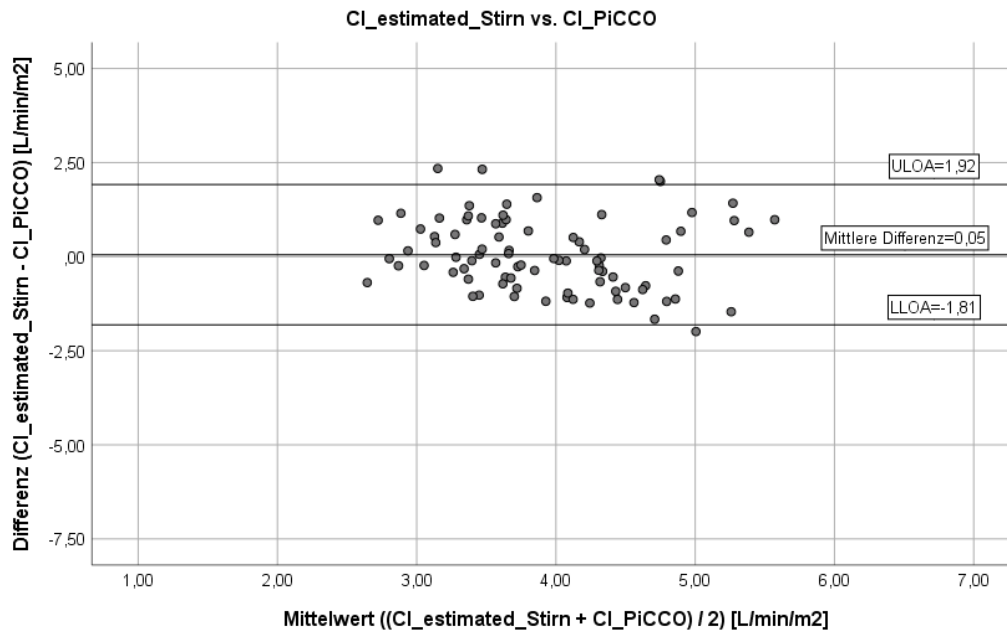


Abbildung 21: Bland-Altman-Diagramm des Vergleichs CI_PiCCO und CI_estimated

Zuletzt wurde die Differenz von CI_estimated und CI_PiCCO im Streudiagramm CI_PiCCO gegenübergestellt (Abbildung 22). Die Korrelation wurde nach Pearson berechnet und ergab eine hochsignifikant starke Antikorrelation ($r=-0,657$, $p\leq 0,000$). Niedrige Werte für CI wurden durch die Schätzformel CI_estimated überschätzt und hohe Werte für CI unterschätzt.

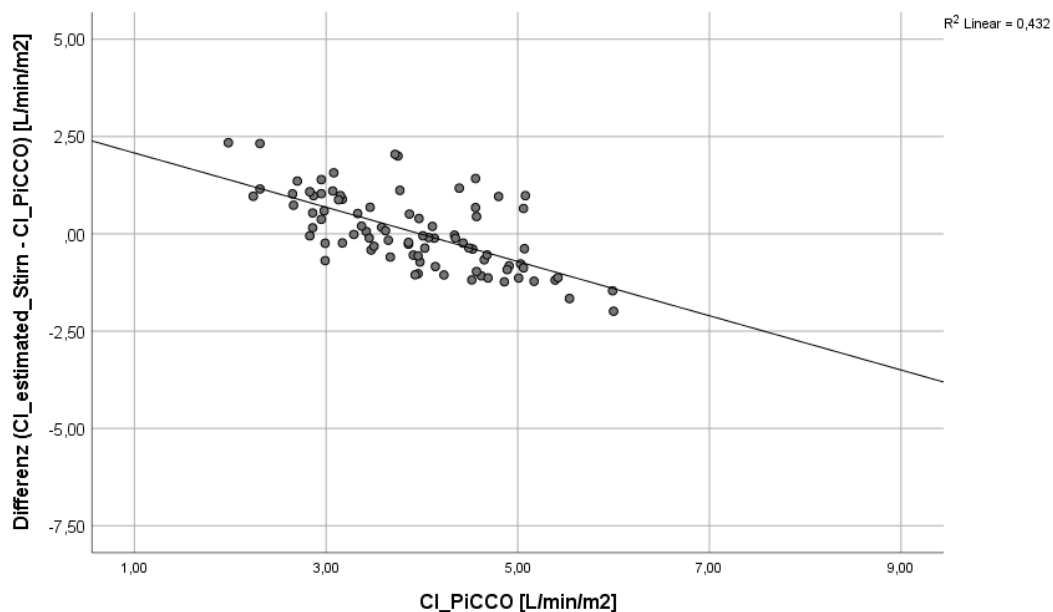


Abbildung 22: Streudiagramm der Differenz von CI_estimated und CI_PiCCO und CI_PiCCO (n=86)

4 Diskussion

4.1 Überblick

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, nicht-invasive (KOT-basierte Schätzformel) und weniger-invasive (Capstesia™ Smartphone App) erweiterte hämodynamische Monitoringtechniken im Vergleich zu einem invasiven Goldstandard (PiCCO™-Technik) im klinischen Setting einer internistischen Intensivstation zu untersuchen. Erweiterte hämodynamische Monitoringtechniken sind in der Versorgung kritisch kranker Patienten von essentieller Bedeutung. Sie erweitern die Möglichkeiten des Einschätzens der Herz-Kreislauf-Funktion durch die immer durchführbare, aber vom Untersucher abhängige körperliche Untersuchung (Joshua et al., 2005) und durch das einfache Monitoring von leicht zu erhebenden Vitalparametern (HF, Blutdruck). Es handelte sich in dieser Arbeit um die erste Studie, die die Anwendung der Capstesia™ App in einem intensivmedizinischen Setting untersuchte. Darüber hinaus führte sie die Untersuchungen zur KOT-basierten Schätzformel aus vorangegangenen Arbeiten fort (Vgl. Haase, 2014; Lütje, 2017; Wiedemann, 2013; Zachoval, 2015). Im Rahmen der Studie wurden die hämodynamischen Monitoringtechniken vornehmlich in der Ermittlung des CI verglichen. Darüber hinaus wurde die Capstesia™ App auch im Hinblick auf die Ermittlung der hämodynamischen Parameter SVI, PPV und dPmax untersucht. In den letzten Jahren entwickelte sich die Einschätzung der Volumenreagibilität nach und nach von invasiv zu weniger invasiv ermittelten und von statischen zu dynamischen Vorlastparametern (Ramsingh et al., 2012; siehe 2.4.3). Die Untersuchung von PPV als dynamischer Vorlastparameter in dieser Arbeit folgt demnach diesem Trend.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigten, dass die Capstesia™ App in der Ermittlung des CI und SVI zu ungenau im Vergleich zum Goldstandard PiCCO™ war. Da die Capstesia™ App auf nicht kalibrierter Pulskonturanalyse (PCA ohne TPTD) basiert, reiht sich dieses Ergebnis in Erkenntnisse von Studien ein, die bezüglich der Ermittlung des CI zu anderen nicht kalibrierten PCA-Techniken durchgeführt wurden (Franchi et al., 2011; Gopal et al., 2014; Monnet et al., 2012, 2015; Squara et al., 2007). In der Ermittlung von PPV und dPmax zeigte die Capstesia™ App hingegen eine ausreichende Übereinstimmung im Vergleich

zum Goldstandard PiCCO™. Hier bestätigten sich die Erkenntnisse zur PPV aus Studien zur Anwendung der Capstesia™ App im operativen Setting.

Die nicht-invasive Ermittlung des CI mittels KOT-basierter Schätzformel erfolgte an einem Teil der Studienpopulation (Entwicklungskollektiv). Die KOT-basierte Schätzformel zeigte eine bessere Übereinstimmung mit dem Goldstandard PiCCO™-ermittelten CI am zweiten Teil der Studienpopulation (Validierungskollektiv) als die Capstesia™ App am Gesamtkollektiv der Studienpopulation. Die Schätzformel war neben der Messung der KOT auf weitere biometrische Daten und einfach zu erhebende Vitalparameter angewiesen, um den CI zu ermitteln. Die Erkenntnisse zur KOT-basierten Schätzung des CI erweitern die in vorangegangenen Arbeiten gewonnenen Erkenntnisse (Vgl. Haase, 2014; Lütje, 2017; Wiedemann, 2013; Zachoval, 2015).

4.2 Diskussion der Methoden

Bei der in dieser Arbeit vorgestellten Studie handelt es sich um eine prospektive Beobachtungsstudie. Das Einschlusskriterium der Studienpopulation war neben der Aufnahme auf die internistische Intensivstation das Vorhandensein eines PiCCO™-Katheters zum hämodynamischen Monitoring. Weitere Einschlusskriterien, z.B. bezüglich biometrischer Daten wie Alter, Körpergröße und -gewicht, BMI oder bestimmte Vorerkrankungen, wurden bewusst nicht berücksichtigt. Die vergleichenden Untersuchungen sollten unter klinisch realistischen Bedingungen durchgeführt werden und die „neuen“ hämodynamischen Monitoringtechniken Capstesia™ App und KOT-basierte Schätzformel an einem ungefilterten Studienkollektiv validiert werden. Störfaktoren sind aus diesem Grund nicht vollständig auszuschließen.

Da alle Studienmessungen von derselben Person durchgeführt wurden, konnten insbesondere in der Anwendung der Capstesia™ App und dem Ausrichten der Smartphone Fotoaufnahme (siehe 2.5.5) Messunterschiede durch verschiedene Personen ausgeschlossen werden (Untersucherbias).

In der Diskussion der Ergebnisse dieser Arbeit wird die Genauigkeit der hämodynamischen Messtechniken Capstesia™ und der KOT-basierten Schätzformel im Vergleich zum Goldstandard PiCCO™ beurteilt. An dieser Stelle sei gemäß der Veröffentlichung von Hapfelmeier und Kollegen darauf hingewiesen, dass

sich die Verwendung des Begriffs „Genauigkeit“ in dieser Arbeit auf die Genauigkeit der Übereinstimmung (*Precision of agreement*) der Messtechniken bezieht und nicht auf die Genauigkeit der Messtechniken (*Precision of methods*) für einen „wahren“ Wert (Hapfelmeier et al., 2016).

Der Großteil der bisher veröffentlichten Studien untersuchte hämodynamischen Monitoringtechniken vornehmlich im operativen Setting (Peyton & Chong, 2010). Im operativen Setting können Faktoren wie Beatmungseinstellungen und Katecholamingabe optimiert bzw. standardisiert eingestellt werden; Patienten sind für eine vorher mehr oder weniger festgelegte Zeitspanne unter standardisierten Bedingungen unter anästhesiologischer 1:1 Betreuung. Anders ist es im intensivmedizinischen Setting. Kritisch kranke Patienten auf einer intensivmedizinischen Station weisen viele individuelle Faktoren auf, die in der Entwicklung einer hämodynamischen Monitoringtechnik im operativen Setting nicht berücksichtigt werden. Die Zeitspanne der intensivmedizinischen Behandlung beträgt in den meisten Fällen mehrere Tage bis Wochen. Maßnahmen bezüglich Beatmung und Medikation werden individuell an den Verlauf und unter Berücksichtigung von Nebenerkrankungen angepasst. Einzelne Studienmessungen sind hier unter Umständen weniger vergleichbar. Trotzdem bedarf es auch im intensivmedizinischen Setting Untersuchungen zur Anwendung und Vergleichbarkeit hämodynamischer Monitoringtechniken. So sollen sie den behandelnden Arzt nicht nur im operativen, sondern eben auch im intensivmedizinischen Setting in der Entscheidung über Therapiemaßnahmen unterstützen.

4.2.1 Die PiCCO™-Technik

Bisher konnte auch in einer Metaanalyse an 5686 Patienten nicht abschließend gezeigt werden, dass invasive hämodynamische Monitoringtechniken, sowohl der PAK als auch PiCCO™, das *Outcome* von intensivmedizinisch behandelten Patienten verbessert (Rajaram et al., 2013).

Die Gruppe um Zhang und Kollegen untersuchte in einer randomisierten, multizentrischen Fall-Kontroll-Studie den Einsatz der PiCCO™-Technik im Hinblick auf das *Outcome* der Patienten (Zhang et al., 2013). Sie fanden keinen Vorteil im *Outcome* der Patienten durch den Einsatz der PiCCO™-Technik (Zhang et al., 2015). Allerdings wurde diese Schlussfolgerung aufgrund der unausgeglichenen

Fall- und Kontrollgruppe in einem *Comment to the editor* in Frage gestellt (Huber, Henschel, et al., 2015). Auch wenn ein besserer Outcome durch den Einsatz etablierter hämodynamischer Monitoringstechniken nicht eindeutig belegt ist, entspricht die breite Anwendung in kritisch kranken Patienten dem allgemeinen Konsens. So zeigen Studien, dass eine unkontrollierte bzw. zu aggressive Volumentherapie in kritisch kranken Patienten zu einem schlechteren *Outcome* führt (Boyd et al., 2011; Kelm et al., 2015). Die klinische Anwendung des erweiterten hämodynamischen Monitorings ist folglich essentiell und zu empfehlen (Beurton et al., 2019; Cecconi et al., 2014).

Vorteile der PiCCO™-Technik sind die vielen hämodynamischen Parameter, die dem klinischen Anwender ein umfassendes Bild von Volumenstatus und Herz-Kreislauf-Funktion des Patienten ermöglichen. Zudem sind die mit PiCCO™-ermittelten Werte genau und verlässlich. Darüber hinaus werden hämodynamische Parameter wie GEDI, ELWI und PVPI ausschließlich durch diese Technik ermittelt. Die genannten Parameter konnten folglich nicht mit Capstesia™ oder KOT-basierter Schätzformel verglichen werden. Nichtsdestotrotz hat auch die PiCCO™-Technik Nachteile: Fehlmessungen treten bei Rechtsherzdilatation, Lungenarterienembolie, nach Lungenteilresektion und Pleuraerguss auf. Außerdem gibt sie im Vergleich zur Echokardiographie keinen direkten Aufschluss über Herzstruktur und -funktion, wohingegen die Echokardiographie eine punktuelle, zeitaufwendige und Anwender-abhängige Ermittlung hämodynamischer Parameter ermöglicht. (Monnet & Teboul, 2017)

Unter den in dieser Arbeit verglichenen hämodynamischen Monitoringstechniken weist der Goldstandard PiCCO™ aufgrund der Invasivität das höchste Komplikationsrisiko auf (Belda et al., 2011). Außerdem ist die PiCCO™-Technik aufgrund des nötigen speziellen arteriellen Katheters, dem benötigten Monitor pro Patienten und der regelmäßig durchzuführenden TPTD zur Kalibrierung des CI und SVI und weiterer hämodynamischer Parameter sehr kosten-, ressourcen- und zeitintensiv (≥8000€ pro PiCCO™ Patientenmonitor, ≥50€ pro arteriellen Katheter pro Patienten, ca. 10 Minuten Zeit für eine Kalibrierung).

4.2.2 Capstesia™ Smartphone App

In seiner Veröffentlichung über die rasante Entwicklung auf dem Gebiet des hämodynamischen Monitorings beschrieb Michard die Potentiale der digitalen und integrierten Anwendung neuerer und vor allem weniger- bis nicht-invasiver hämodynamischer Monitoringstechniken für den klinischen Alltag. Neben dem nicht-invasiven Ableiten der arteriellen Pulsdruckkurve z.B. mittels Volumenklammverfahren (Bubenek-Turconi et al., 2013) und Applanationstonometrie (Wagner et al., 2015) reiht sich die weniger-invasive Technik der Capstesia™ App ein. (Michard, 2016)

Vorteile der Capstesia™ App sind die Möglichkeit der unbegrenzten Anzahl an Messungen mit einem Smartphone an mehreren Patienten, sowie die kostengünstige (ca. 5€ pro Monat) und schnelle Anwendung (ca. 2 Minuten für die Ermittlung der hämodynamischen Parameter). Bei digitalen Apps im Gesundheitswesen stellt sich schnell die Frage nach ausreichendem Datenschutz (Krüger-Brand, 2016), zumal im Falle der Capstesia™ App eine Fotoaufnahme mit dem Ausschnitt der arteriellen Pulsdruckkurve des Patientenmonitors via Serververbindung ausgewertet wird (siehe 2.5.5). Die Anwendung der Capstesia™ App bedarf jedoch keiner personenbezogenen Daten. Die Eingabe von HF, RRsys und RRdia sowie Körpergröße und -gewicht erfolgt anonym. Capstesia™ ist wegen der nötigen Serververbindung auf eine Internetverbindung angewiesen, kann also nicht offline angewendet werden. Während der Durchführung der Studie dieser Arbeit kam es zweimal zu Serverproblemen, ein weiterer Nachteil im Vergleich zur vom Internet unabhängigen PiCCO™-Technik.

Während der Durchführung der Studie war auffällig, dass Capstesia™ bei jeder einzelnen Studienmessung einen Wert für PPV und dPmax ermitteln konnte, wohingegen PiCCO™ vereinzelt keinen Wert für PPV angezeigt hat. Die fehlende Anzeige seitens des PiCCO™-Monitors ließ sich vermutlich durch stark schwankende Pulsdruckwellen erklären. Dahingegen hatte Capstesia™ Probleme die arterielle Pulsdruckkurve richtig zu erkennen, wenn diese aufgrund von Vorhofflimmern oder Bradykardie stark variierte.

Weiterhin ist zu beachten, dass die Berechnungen der Capstesia™ App auf einem kurzen Ausschnitt der Pulsdruckkurvendaten basieren. Der Goldstandard

PiCCO™ ermittelt kontinuierlicher (kontinuierliche PCA) und hat folglich mehr Pulsdruckkurvendaten über die Zeit zur Berechnung zur Verfügung.

Bisher gibt es keine Studien dazu, ob die Lage des arteriellen Katheters einen Einfluss auf die Ermittlung von CI, SVI, PPV und dPmax durch Capstesia™ hat, z.B. an der am wenigsten invasiven Punktionsstelle, der Arteria radialis.

Capstesia™ ist sicherlich eine kostengünstige und schnelle Alternative im hämodynamischen Monitoring (für PPV und dPmax) im operativen Setting. Vor allem im Falle von Patienten, bei denen ein invasives erweitertes hämodynamisches Monitoring nicht gerechtfertigt ist, die Einschätzung von PPV und dPmax (siehe 4.3) aber eine sinnvolle Ergänzung darstellt. Da Capstesia™ eine im Vergleich zur teureren und aufwändigeren Monitoringtechnik PiCCO™ kostengünstigere und einfachere Alternative darstellt, könnte Capstesia™ vor allem für Einrichtungen mit begrenzten finanziellen Mitteln attraktiv sein. Dies spielt in wirtschaftlich weniger-entwickelten Ländern eine Rolle. Da in den meisten Fällen Smartphones sowie eine Internetverbindung zur Verfügung stehen, ließe sich die Technik leicht in den klinischen Alltag integrieren.

Für den Einsatz im Rettungswesen, in der Notaufnahme oder auf Normalstation stellt Capstesia™ keine aussichtsreiche Alternative dar. Hier wäre primär die Ermittlung des CI relevant. Die Ermittlung des CI erfolgt durch Capstesia™ jedoch zu ungenau (siehe 4.3). Darüber hinaus ist in den zuvor genannten Settings die Ableitung der arteriellen Pulsdruckkurve am Patienten nicht ohne weiteres möglich.

4.2.3 Körperoberflächentemperatur-basierte Schätzformel

Die Ermittlung des CI mittels einer KOT-basierten Schätzformel hat in der Fachgemeinschaft bisher keine große Bedeutung erlangt, obwohl das Wissen über den Zusammenhang seit langem dokumentiert ist (siehe 2.3.3) und in mehreren Vorarbeiten untersucht wurde (Vgl. Haase, 2014; Lütje, 2017; Wiedemann, 2013; Zachoval, 2015).

Die Ermittlung des CI mittels KOT-basierter Schätzformel bietet viele Vorteile: Sie ist kostengünstig (einmalig ca. 65€ für das VisioFocus® Infrarotthermometer, danach beliebig viele Anwendungen), schnell und einfach zu bedienen. Durch den nicht notwendigen Hautkontakt entspricht sie einem hohen Hygienestandard. Da

sie nicht zwingend einer arteriellen Pulsdruckkurve bedarf, sondern eine nicht-invasive Blutdruckmessung ausreicht, entfallen die Komplikationsrisiken eines arteriellen Katheters. Jedoch ist zu berücksichtigen, dass die Anwendung der KOT-basierten Schätzformel mit Daten der nicht-invasiven Blutdruckmessung noch validiert werden muss. In der Anwendung muss auf den richtigen Winkel und die richtige Entfernung des Infrarotthermometers zur Messstelle geachtet werden (siehe 2.5.6). Dies ist leicht zu erlernen und eine somit schnell behobene Fehlerquelle. Die Anwendung der KOT-basierten Schätzformel wäre ohne Weiteres im Rettungswesen, in der Notaufnahme oder auf Normalstation einsetzbar. Fehlerquellen könnten jedoch individuelle Gegebenheiten sein. Denkbar sind lokale Hautveränderungen wie z.B. Ödeme, Wunden und Wundverbände. Zu makro- wie mikrozirkulatorischen Veränderungen führen z.B. arterielle Verschlusskrankheiten, Vaskulitiden und Venenthrombosen (Herold & Mitarbeiter, 2015). Ob dies zu einer veränderten KOT führt und somit die Ermittlung des CI mittels KOT-basierter Schätzformel verfälscht, ist denkbar aber bisher unerforscht.

4.3 Diskussion der Ergebnisse

4.3.1 Vergleich der von Capstesia™-ermittelten und PiCCO™-ermittelten hämodynamischen Parameter

Hinsichtlich der Ermittlung von hämodynamischen Parametern des Blutflusses (CI und SVI) war Capstesia™ im Vergleich zum Goldstandard PiCCO™ zu ungenau. Capstesia™ ist folglich keine aussichtsreiche weniger-invasive Alternative zur Ermittlung von CI und SVI. Im Gegensatz dazu zeigte Capstesia™ in der Ermittlung bzw. der kategorialen Einordnung des Vorlastparameters PPV und der linksventrikulären Kontraktilität dPmax eine ausreichende bzw. gute Übereinstimmung mit dem Goldstandard PiCCO™. Capstesia™ stellt somit eine mögliche kostengünstige, einfach und schnell anwendbare Alternative in der Ermittlung von PPV und dPmax dar.

4.3.1.1 Herzindex (CI)

Der Capstesia™-ermittelte CI korrelierte schwach mit dem Goldstandard ermittelten CI_PiCCO ($\rho=0,161$, $p=0,010$; siehe 3.2.1). In Anbetracht der hohen Anzahl an Messungen ($n=253$) gab die schwache Korrelation bereits einen ersten Hinweis auf eine unzureichende *Performance* von Capstesia™. Dies bestätigte sich im Bland-Altman-Diagramm. Der systematische Messfehler (Mittlere Differenz= $-0,36\text{L}/\text{min}/\text{m}^2$) von Capstesia™ im Vergleich zum Goldstandard PiCCO™ in Bezug auf den CI ließe sich zwar theoretisch mit einem überarbeiteten Algorithmus der Capstesia™ App ausgleichen. Capstesia™ könnte das systematische Unterschätzen des CI ausbessern und dadurch näher am Goldstandard messen. Jedoch war die Streuungsbreite ($\text{ULO}A=2,83\text{L}/\text{min}/\text{m}^2$, $\text{LLO}A=-3,54\text{L}/\text{min}/\text{m}^2$) der Capstesia™-ermittelten CI-Werte inakzeptabel im Vergleich zum Goldstandard PiCCO™. Critchley und Critchley definierten eine akzeptable Streuungsbreite von 10-20% im Vergleich zum Goldstandard (Critchley & Critchley, 1999).

ULO_A und LLO_A zeigten die Streuungsbreite, in der 95% der Capstesia™-ermittelten CI-Werte im Vergleich zum Goldstandard PiCCO™ lagen. Capstesia™-ermittelte CI-Werte lagen $2,83\text{L}/\text{min}/\text{m}^2$ über oder $3,54\text{L}/\text{min}/\text{m}^2$ unter dem Goldstandard PiCCO™-ermittelten CI-Wert. Im Hinblick auf den Bereich der Normalwerte ($3,00\text{L}/\text{min}/\text{m}^2$ - $5,00\text{L}/\text{min}/\text{m}^2$) wäre eine solch große Streuungsbreite klinisch zu ungenau. Der Capstesia™-ermittelte CI könnte gleichzeitig eine hypodynamie als auch eine hyperdynamie Herz-Kreislauf-Funktion suggerieren, was wiederum zu unterschiedlichen therapeutischen Entscheidungen führen würde. Die Interpretation der Messergebnisse wäre folglich keine Entscheidungshilfe.

Dies spiegelte sich auch im inakzeptablen *Percentage Error* von 85% wider: CI_Cap verfehlte den „wahren“ CI_PiCCO um bis zu 85%, was wiederum zu unterschiedlichen therapeutischen Einschätzungen und Entscheidungen führen würde. Critchley und Critchley definierten einen akzeptablen *Percentage Error* von 30% (Critchley & Critchley, 1999).

In Abbildung 9 ist zu sehen, dass CI-Werte unterhalb der Normalwerte ($<3\text{L}/\text{min}/\text{m}^2$) eine engere Streuung aufwiesen als CI-Werte oberhalb der Normalwerte ($>5\text{L}/\text{min}/\text{m}^2$). Hohe CI-Werte wiesen folglich eine größere Messungengenauigkeit auf als niedrige CI-Werte. Das liegt möglicherweise daran,

dass der Algorithmus der Capstesia™ App vor allem anhand von Messungen mit Normalwerten berechnet wurde.

Abbildung 10 zeigt eine weitere Schwäche von Capstesia™ auf. Capstesia™ überschätzte niedrige und unterschätzte hohe CI-Werte. Mit dem Goldstandard PiCCO™-ermittelte niedrige CI-Werte ($<3\text{L}/\text{min}/\text{m}^2$) wurden von Capstesia™ höher gemessen: die Differenz von CI_Cap und CI_PiCCO war positiv. Mit dem Goldstandard PiCCO™-ermittelte hohe CI-Werte ($>5\text{L}/\text{min}/\text{m}^2$) wurden von Capstesia™ niedriger gemessen: die Differenz von CI_Cap und CI_PiCCO war negativ.

Die Ungenauigkeit der rein PCA-basierten CI-Ermittlung wurde bereits für andere PCA-basierte hämodynamische Monitoringtechniken beschrieben. So wurde die unzureichende Übereinstimmung zwischen der PCA-basierten Vigileo®-Technik und PiCCO™ in verschiedenen Studien im intensivmedizinischen und operativen Setting gezeigt (Biais et al., 2008; Biancofiore et al., 2009; Broch et al., 2011; Della Rocca et al., 2008; Sakka et al., 2007).

Shah und Kollegen verglichen Vigileo®-ermittelte CI-Werte mit Capstesia™-ermittelten CI-Werten in einem operativen Setting. Sie zeigten ein ULOA von $1,43\text{L}/\text{min}/\text{m}^2$ und LLOA von $-1,14\text{L}/\text{min}/\text{m}^2$ für CI_Cap und beschrieben Capstesia™ als verlässliche und brauchbare hämodynamische Monitoringtechnik zur Ermittlung des CI. (Shah et al., 2018) Hierbei ist anzumerken, dass die verglichenen CI-Werte zwischen $1,18\text{L}/\text{min}/\text{m}^2$ und $4,94\text{L}/\text{min}/\text{m}^2$ lagen. Es wurden folglich keine Werte oberhalb der Normalwerte ($>5\text{L}/\text{min}/\text{m}^2$) verglichen.

Joosten und Kollegen wiederum verglichen PiCCO™-ermittelte CO-Werte mit Capstesia™-ermittelten CO-Werten in einem operativen Setting und zeigten, analog zu den Ergebnissen dieser Arbeit, eine inakzeptable Streubreite (ULOAs= $3,3\text{L}/\text{min}$, LLOAs= $-2,8\text{L}/\text{min}$), einen *Percentage Error* von 60% und somit eine unzureichende *Performance* der Capstesia™ App (Joosten, Boudart, et al., 2019).

4.3.1.2 Schlagvolumenindex (SVI)

Die Ergebnisse für den Vergleich von Capstesia™-ermitteltem SVI mit dem Goldstandard PiCCO™ führen zur gleichen Schlussfolgerung wie für den CI. SVI_Cap korrelierte schwach mit dem Goldstandard PiCCO™-ermitteltem SVI ($\rho=0,244$,

$p \leq 0,000$; siehe 3.2.2). Das Bland-Altman-Diagramm zeigte einen moderaten systematischen Messfehler (Mittlere Differenz = $-4,24 \text{ mL/m}^2$), der sich theoretisch durch einen überarbeiteten Algorithmus der Capstesia™ App ausgleichen ließe. Jedoch war die Streubreite (ULO_A = $34,25 \text{ mL/m}^2$, LLO_A = $-42,62 \text{ mL/m}^2$) der Capstesia™-ermittelten SVI-Werte inakzeptabel. Capstesia™-ermittelte SVI-Werte lagen $34,25 \text{ mL/m}^2$ über oder $42,62 \text{ mL/m}^2$ unter dem Goldstandard PiCCO™-ermittelten SVI-Wert. Im Hinblick auf den Bereich der SVI-Normalwerte ($40,00$ - $60,00 \text{ mL/m}^2$) wäre eine solch große Streubreite klinisch zu ungenau und ließe keine hilfreiche Aussage zu. So könne man nicht sicher einschätzen, ob eine schlechte Herz-Kreislauf-Funktion durch einen verminderten Auswurf der linken Herzkammer oder durch eine andere Ursache begründet ist. Die *Performance* der Capstesia™ App ist folglich auch für die Ermittlung des SVI im klinischen Alltag unzureichend.

In der Literatur finden sich vereinzelt Veröffentlichungen, die hämodynamische Monitoringtechniken im Hinblick auf den SVI vergleichen. Es wurde der Vergleich zwischen echographischer Ermittlung und PAK-basierter Ermittlung des SVI beschrieben, die, wenn echographisch an korrekter Stelle gemessen, eine gute Übereinstimmung zeigten (Dubin et al., 1990). Neuere Untersuchungen verglichen die echographische mit der magnetresonanztomographischen Ermittlung von SVI an Patienten mit Herzerkrankungen (Dele-Michael et al., 2013; Melis et al., 2013). Für die in dieser Arbeit diskutierten Ergebnisse lassen sich daraus jedoch keine Vergleiche ziehen.

4.3.1.3 Pulsdruckvariation (PPV)

Die von Capstesia™-ermittelten PPV-Werte korrelierten bezüglich der Einordnung in die drei klinischen relevanten Kategorien ($\leq 9\%$, 9 - 13% , $\geq 13\%$; siehe 2.4.3) mit dem Goldstandard PiCCO™ in der Gesamtgruppe mittelstark ($r = 0,567$, $p \leq 0,000$, siehe 3.2.3). In $70,2\%$ der 248 Studienmessungen stimmten Capstesia™ und PiCCO™ bezüglich der drei Kategorien überein und hätten zur gleichen klinischen Beurteilung geführt. In $6,4\%$ der 248 Studienmessungen wäre es zu einer gegensätzlichen klinischen Beurteilung gekommen (Tabelle 13). Insgesamt lässt sich die *Performance* von Capstesia™ bezüglich der PPV als

ausreichend übereinstimmend mit dem Goldstandard PiCCO™ einordnen, da klinisch vor allem die richtige Einordnung in die genannten Kategorien relevant ist. In der Subgruppe DK zeigte sich eine höhere Übereinstimmung bezüglich der Kategorien (75,5% der 102 Studienmessungen) im Vergleich zur Gesamtgruppe. Zusätzlich wurden innerhalb der Subgruppe DK noch die Studienmessungen unter Sinusrhythmus (DK+SR) und somit die Studienmessungen, die klinisch auch tatsächlich zur Beurteilung der Volumenreagibilität herangezogen werden dürften (siehe 2.4.3), ausgewertet: Capstesia™ zeigte unter den klinisch relevanten Bedingungen eine gute *Performance* im Vergleich zum Goldstandard PiCCO™ und würde zu einer ähnlichen klinischen Beurteilung der Volumenreagibilität führen (Übereinstimmung in 79,3% der 82 Studienmessungen). Hinzugefügt sei jedoch, dass in dieser Studie das Vt pro kg Körpergewicht sowie das Verhältnis von HF zu AF unbeachtet blieb. Gemäß einer Metaanalyse von Yang und Du ist ein großes Vt Voraussetzung für eine korrekte Beurteilung der Volumenreagibilität im intensivmedizinischen Setting anhand der PPV und anderer dynamischer Vorlastparameter (Yang & Du, 2014).

Joosten und Kollegen verglichen Capstesia™-ermittelte mit PiCCO™-ermittelten PPV-Werten im Hinblick auf ihre Vorhersagekraft der Volumenreagibilität in einem kardiochirurgischen Setting. Sie stellten fest, dass Capstesia™ eine geringe Reproduzierbarkeit hat und selbst bei gleichem Anwender eine hohe Variabilität in der Ermittlung der PPV innerhalb einer kurzen Zeitspanne aufzeigt (Joosten, Boudart, et al., 2019). Diese Schwäche der Capstesia™ App kann eine Erklärung für die Unterschiede in den Subgruppen der in dieser Arbeit vorgestellten Studie sein. In einem *Letter to the Editor* zeigten Desebbe und Kollegen in einer zweiten Auswertung der von Joosten und Kollegen erhobenen Daten, dass die Capstesia™- und PiCCO™-ermittelten PPV-Werte in 89% der Fälle bezüglich der Kategorien übereinstimmten. Sie zeigten außerdem eine starke Korrelation der zwei Monitoringtechniken bezüglich PPV. (Desebbe et al., 2019) Die Ergebnisse von Desebbe und Kollegen konnten in dieser Arbeit nicht bestätigt werden.

In einer weiteren Studie verglichen Joosten und Kollegen Capstesia™-ermittelte PPV-Wert mit EV1000™-ermittelten SVV-Werten in einem viszeralchirurgischen Setting. Die EV1000™-Monitoringtechnik ist eine weitere auf regelmäßiger TPTD und kontinuierlicher PCA basierende hämodynamische Monitoringtechnik und ist

folglich dem Goldstandard PiCCO™ gleichzusetzen (siehe 1). In dieser Studie ergab sich eine Übereinstimmung von 79% bezüglich der drei klinisch relevanten Kategorien, ähnlich den Ergebnissen dieser Arbeit. (Joosten, Jacobs, et al., 2019) Zu beachten ist jedoch, dass sowohl PPV als auch SVV Ausdruck von Pulsdruckvariabilitäten sind, jedoch unterschiedlich berechnet werden und deshalb nicht direkt vergleichbar sind (siehe 2.4.3).

Die Ergebnisse dieser Arbeit wurden in einem intensivmedizinischen Setting erhoben und bestätigen die Ergebnisse aus vorangegangenen im operativen Setting durchgeführten Studien. Die Unterschiede in der Übereinstimmung von Capstesia™ und PiCCO™ bezüglich der PPV lassen sich durch die weniger „optimalen“ Bedingungen und die individuellen Begebenheiten im intensivmedizinischen Setting erklären. Darüber hinaus ist die Katecholamintherapie ein weiterer Faktor, der Einfluss auf die PPV hat und in dieser Arbeit unberücksichtigt geblieben ist. So wurde sowohl im Tiermodell als auch im Menschen gezeigt, dass eine Katecholamintherapie die PPV und andere Pulsdruckvariabilitäten verringert. Die PPV könnte unter Katecholamintherapie in ihrer klinischen Beurteilung der Volumenreagibilität gegebenenfalls verfälscht werden. (Kong et al., 2016; Noura et al., 2005)

4.3.1.4 Linksventrikulärer Kontraktilitätsindex (dPmax)

Die Ergebnisse bezüglich des linksventrikulären Kontraktilitätsindex (dPmax) zeigten eine gute *Performance* der Capstesia™ App im Vergleich zum Goldstandard PiCCO™. Die absoluten dPmax-Werte korrelierten sehr stark miteinander ($\rho=0,876$, $p\leq 0,000$; siehe 3.2.4), jedoch wurde dPmax von Capstesia™ signifikant niedriger ermittelt als von PiCCO™ (siehe Tabelle 24). Dies könnte theoretisch durch eine Überarbeitung des Algorithmus der Capstesia™ App ausgeglichen werden. Bezüglich der Einordnung in die klinisch relevanten Kategorien (≤ 1200 mmHg/s, 1200-2000mmHg/s, ≥ 2000 mmHg/s; siehe 2.4.4) korrelierten Capstesia™ und PiCCO™ stark ($r=0,655$, $p\leq 0,000$). Es zeigte sich eine Übereinstimmung in 74,6% der 252 Studienmessungen. Es gab keine Studienmessung in der Capstesia™ im Vergleich zu PiCCO™ in der Einordnung des dPmax gegensätzlich lag.

In der Literatur finden sich keine Studien, die speziell die Ermittlung von dPmax durch verschiedene hämodynamische Monitoringtechniken vergleichen. Dies ist möglicherweise darin begründet, dass nur wenige hämodynamische Monitoring-techniken den dPmax ermitteln (PAK, PiCCO™, EV1000™).

In einer Studie wurden mittels femoral abgeleiteter arterieller Pulsdruckkurve und EV1000™-ermittelte dPmax-Werte mit echographisch berechneten dPmax-Werten in kritisch kranken Patienten mit akutem Herzversagen verglichen. Eine gute Übereinstimmung der beiden Monitoringtechniken zeigte sich vor allem bei hohem SVRI. (Ostadal et al., 2019) In dieser Arbeit blieb der Einfluss des SVRI auf die Übereinstimmung von Capstesia™- und PiCCO™-ermitteltem dPmax aus Gründen der Übersichtlichkeit unbeachtet, sollte in einer Folgestudie jedoch berücksichtigt werden.

Darüber hinaus wurde im Tiermodell ein Einfluss von Volumenstatus sowie Katecholamintherapie und Inotropikagabe auf den von der arteriellen Pulsdruckkurve abgeleiteten dPmax gezeigt (Monge Garcia et al., 2018; Morimont et al., 2012). Die Berücksichtigung dieser Faktoren in der Auswertung könnte in Subgruppen zu einer besseren Übereinstimmung führen. Ziel dieser Arbeit war es jedoch, Capstesia™ und PiCCO™ in der tatsächlichen klinischen Anwendung im intensivmedizinischen Setting und nicht nur unter ausgewählten Bedingungen zu vergleichen. Dennoch sollte der Einfluss der zuvor genannten Faktoren berücksichtigt werden.

4.3.2 Vergleich der Körperoberflächentemperatur-basierten Schätzformel und PiCCO™-ermitteltem Herzindex

Die nicht-invasive Schätzung des CI mittels KOT-basierter Schätzformel stellt eine vielversprechende Alternative im Vergleich zum invasiven Goldstandard PiCCO™ dar. Die KOT-basierte Schätzformel war, gemessen am Goldstandard PiCCO™, in der Ermittlung des CI genauer als die weniger-invasive Capstesia™ App. Jedoch erreicht die in dieser Arbeit berechnete KOT-basierte Schätzformel noch nicht die erforderliche Genauigkeit für den Einsatz im klinischen Alltag, wie z.B. einen *Percentage Error* unter 30% und eine klinisch akzeptable Streubreite der Messwerte um 10-20% im Vergleich zum Goldstandard (Bland &

Altman, 1999; Critchley & Critchley, 1999). Sie bedarf folglich weiterer Optimierung und klinischer Validierung an einer größeren Studienpopulation.

Zunächst wurden die KOT verschiedener Körperstellen mit dem Goldstandard PiCCO™-ermittelten CI korreliert. Aufgrund von Wundverbänden oder fehlenden Gliedmaßen konnten nicht bei jeder Studienmessung die KOT an allen Körperstellen erhoben werden. Aus Tabelle 26 geht hervor, dass die KOT nur an der Stirn in allen Studienmessungen erhoben werden konnte. Die wenigsten Erhebungen erfolgten an der Großzehe. So kommt es unter anderem durch die häufig vorliegende Katecholamintherapie zu Veränderungen in der Mikrozirkulation der kritisch kranken Patienten. Die Körperstellen an Daumen und Großzehe geben Aufschluss über die Mikrozirkulation, weiter proximale Körperstellen wie der Unterarm und die Stirn über die Makrozirkulation im Menschen (Huber et al., 2019). Für die KOT-basierte Schätzformel bedeutet dies, dass die günstigste und am besten zugängliche Körperstelle die Stirn ist. An der Stirn sollte berücksichtigt werden, dass Feuchtigkeit auf der Körperoberfläche, z.B. bei Kaltschweißigkeit oder bei Fieber, zu einer verfälschten Messung der KOT führen kann. Aus Abbildung 13 geht hervor, dass die KOT der Stirn die geringste Streuung, die KOT an Daumen und Großzehe die breiteste Streuung aufwies. Dies lässt sich vermutlich durch Faktoren wie dem Einfluss der Katecholamintherapie auf die Mikrozirkulation erklären.

Die stärkste Korrelation konnte zwischen der KOT der Stirn und dem PiCCO™-ermittelten CI festgestellt werden ($\rho=0,386$, $p\leq 0,000$; siehe 3.3.1). Dies ist insofern plausibel, da der CI als ein hämodynamischer Parameter für den Blutfluss die Makrozirkulation widerspiegelt. Mit Hilfe multipler linearer Regression wurde anhand des Entwicklungskollektivs die auf der KOT der Stirn basierende Schätzformel $CI_{estimated}$ berechnet (Formel 3; siehe 3.3.2).

Es wurden verschiedene Variablen auf ihre Signifikanz im Regressionsmodell getestet. Insbesondere wurde basierend auf der Erkenntnis aus vorherigen Studien getestet, ob die Differenz von Körpertemperatur und Raumtemperatur eine bessere Schätzung des CI ermöglicht (Ruiz et al., 1979; J.-L. Vincent et al., 1988). Dies war jedoch auf Basis der in dieser Arbeit erhobenen Studienmessungen nicht der Fall. Auch das Testen der Signifikanz für dP_{max} im Regressionsmodell führte zu keiner besseren Schätzung des CI. Hätte dP_{max}

im Regressionsmodell zu einer besseren Schätzung des CI geführt, würde die Schätzformel nicht mehr auf nur nicht-invasiv zu erhebenden Variablen basieren. Anhand der Schätzformel konnten lediglich 36,9% des Goldstandard PiCCO™-ermittelten CI erklärt werden, jedoch liegt dies vermutlich an der geringen Anzahl an Messungen, auf der die durchgeführte multiple lineare Regression beruht. Für den klinischen Einsatz ließe sich die hier berechnete Schätzformel für CI_estimated mit einem größeren Datensatz vermutlich noch stärker berechnen.

Die KOT-basierte Schätzformel für CI_estimated wurde an einem Testkollektiv am Goldstandard PiCCO™-ermittelten CI validiert. CI_estimated und CI_PiCCO korrelierten im Testkollektiv zwar hochsignifikant, aber nur mit mittlerer Stärke ($\rho=0,370$, $p\leq 0,000$; siehe 3.3.3). Der systematische Messfehler (Mittlere Differenz= $-0,05\text{L}/\text{min}/\text{m}^2$) war sehr gering und wäre klinisch zu vernachlässigen. Die Streubreite (ULO_A= $1,92\text{L}/\text{min}/\text{m}^2$, LLO_A= $-1,81\text{L}/\text{min}/\text{m}^2$) war um einiges geringer als die von Capstesia™ im Vergleich zu PiCCO™ (siehe 4.3.1.1). Auch der *Percentage Error* von 47% war niedriger als der von Capstesia™ im Vergleich zu PiCCO™, jedoch noch über der akzeptablen Grenze von 30%. Zuletzt stellt Abbildung 22 dar, wie auch die Ermittlung des CI_estimated durch die KOT-basierte Schätzformel Werte unterhalb der Norm ($<3\text{L}/\text{min}/\text{m}^2$) unterschätzte und Werte oberhalb der Norm ($>3\text{L}/\text{min}/\text{m}^2$) überschätzte. Im Vergleich zu Capstesia™ (Abbildung 10) aber geringer um höchstens $2,50\text{L}/\text{min}/\text{m}^2$. Capstesia™ unter- und überschätzte den CI um bis zu $6,00\text{L}/\text{min}/\text{m}^2$.

Folglich erwies sich der mittels KOT-basierter Schätzformel ermittelte CI_estimated in dieser Arbeit zwar nicht als eine für die Klinik ausreichend valide hämodynamische Monitoringtechnik, sie hat jedoch großes Potential. Die Ermittlung von CI_estimated erfolgte ohne Invasivität: Alter, Geschlecht und Körpergröße sind einfach und schnell zu erhebende Daten, ebenso wie die KOT an der Stirn mittels VisioFocus® Infrarotthermometer und der Pulsdruck, solange dieser mit nicht-invasiver Blutdruckmessung erhoben wird. Die KOT-basierte Schätzformel zeigte eine bessere *Performance* als die weniger-invasive Capstesia™ App. Für den Einsatz im Rettungswesen, in der Notaufnahme, auf Normalstation oder an Orten mit wenigen Ressourcen würde die KOT-basierte Schätzformel eine erste gute Einschätzung des CI ermöglichen. Weitere

Untersuchungen in einer größeren Studienpopulation zur Entwicklung der Schätzformel sind folglich sinnvoll und notwendig.

4.4 Limitationen und Ausblick

Die vorliegenden vergleichenden Untersuchungen zu nicht- und weniger-invasiven Alternativen im hämodynamischen Monitoring wurden auf einer einzelnen internistischen Intensivstation (monozentrische Studie) erhoben; inwiefern sie auf andere Intensivstationen übertragbar sind, sollte z.B. in einer multizentrisch angelegten Studie untersucht werden. Darüber hinaus wurden die Ergebnisse dieser Arbeit in einer Studienpopulation mit verschiedenen zugrundeliegenden Erkrankungen erhoben. Inwiefern die verschiedenen Erkrankungen Einfluss auf die Ergebnisse dieser Arbeit hatten, bleibt offen. Sie bilden dennoch klinisch realistische Bedingungen ab.

Eine weitere Limitation von Studien zum Vergleich von alternativen und etablierten hämodynamischen Monitoringtechniken ist, dass sie unter unterschiedlichen Bedingungen durchgeführt und auf zum Teil uneinheitliche Art und Weise statistisch ausgewertet werden (Joosten et al., 2017; Montenij et al., 2016). Somit ist die Vergleichbarkeit von Studien im hämodynamischen Monitoring nicht immer gegeben.

Die Erkenntnisse dieser Arbeit tragen einen kleinen Teil zu den Entwicklungen des hämodynamischen Monitorings im digitalen Zeitalter bei: Weg von invasiven, kostenintensiven und zeitaufwendigen hämodynamischen Monitoringtechniken und hin zu weniger- und nicht-invasiven, schnelleren und digitalen Alternativen (Teboul et al., 2016). Wenngleich die in dieser Arbeit untersuchten alternativen hämodynamischen Monitoringtechniken (Capstesia™, KOT-basierte Schätzformel) hinsichtlich der Messung bestimmter hämodynamischer Parameter eine akzeptable Übereinstimmung zeigten, können sie den Goldstandard (PiCCO™) in der Diagnostik und Therapie von kritisch kranken Patienten auf einer Intensivstation nicht ersetzen. Ihr Stellenwert sollte vielmehr dort gesucht werden, wo der invasive Goldstandard nicht verfügbar ist: Denkbar wären der Einsatz im Rettungswesen, in der Notaufnahme oder auf der Normalstation. Jeder Arzt hat heutzutage ein Smartphone, ein Infrarotthermometer kann kostengünstig zur Verfügung stehen. Bei einem Patienten mit Verdacht auf Sepsis in der

Notaufnahme könnte z.B. frühzeitig ein Volumenmangel erkannt und die Volumentherapie mit einer Smartphone App als überbrückende erweiterte hämodynamische Monitoringtechnik begonnen werden.

Das Potential der Digitalisierung im hämodynamischen Monitoring beschrieb bereits Michard: Hämodynamische Daten könnten zu einem holistischen Bild des kritisch kranken Patienten integriert werden. Mit Hilfe von „maschinellen Lernen“ könnten prädiktive Algorithmen entwickelt werden, die hämodynamische Veränderungen im kritisch kranken Patienten frühzeitig erkennen und daraus folgende Organ dysfunktionen, z.B. im Rahmen einer Sepsis, womöglich verhindern könnten. (Michard, 2016) Erste Studien zum Potential maschinellen Lernens im Bereich des hämodynamischen Monitorings im operativen Setting wurden bereits durchgeführt (Cannesson et al., 2019; Hravnak et al., 2016; Pinsky, 2010). Allerdings bergen diese Möglichkeiten auch Gefahren: Algorithmen „*will never be able to predict the unpredictable*“ [(Michard, 2016)] und ersetzen nicht die ärztliche Interpretation und Entscheidungsfindung.

Auch die in dieser Arbeit verglichenen weniger-invasiven (Capstesia™) und nicht-invasiven (KOT-basierte Schätzformel) hämodynamischen Monitoringtechniken könnten mit Hilfe eines lernenden Algorithmus verbessert werden. Wie in dieser Arbeit gezeigt wurde, liegt die Ungenauigkeit dieser neuen Monitoringtechniken vor allem im Bereich außerhalb der Normalwerte. Ein Einschließen im klinischen Alltag gemessener Werte außerhalb der Normalbereichs in einen lernenden Algorithmus ließe die Genauigkeit der Monitoringtechniken vermutlich verbessern.

Die KOT-basierte Schätzformel ist bisher nur retrospektiv berechnet und validiert worden. Denkbar wäre es, in einer neuen Studie Infrarotthermometer zur Messung der KOT und Smartphone App zu verbinden. In der Smartphone App könnte z.B. die in dieser Arbeit modellierte KOT-basierte Schätzformel programmiert sein. Der Anwender müsste lediglich die mittels Infrarotthermometer gemessene KOT der Stirn sowie die weiteren Variablen (Alter, Geschlecht, Körpergröße, Pulsdruck) in die Smartphone App eingeben. In der Validierungsphase könnte zusätzlich der mit dem Goldstandard PiCCO™-ermittelte CI eingefügt und die KOT-basierte Schätzformel mit Hilfe eines lernenden Algorithmus optimiert werden. Eine auf diese Art und in einer großen multizentrisch angelegten Studie

validierte KOT-basierte Schätzformel wäre potentiell im Rettungswesen, in der Notaufnahme oder auf der Normalstation einsetzbar. Auch eine Ausweitung auf den Einsatz in wirtschaftlich weniger entwickelten Ländern wäre denkbar.

Im Hinblick auf das intensivmedizinische Setting gäbe es zudem die Möglichkeit, die Smartphone App mit KOT-basierter Schätzformel für die Ermittlung des CI und die Capstesia™ App zur Ermittlung von PPV und dPmax zu fusionieren: So könnten von einem radial liegenden, und damit am wenigsten invasiv liegenden, arteriellen Katheter mehrere hämodynamische Parameter abgeleitet werden. Die Verbindung dieser Techniken würde es ermöglichen, bei kritisch kranken Patienten, die nicht zwingend ein invasives PiCCO™-Monitoring brauchen, einen femoral liegenden arteriellen Katheter und die damit einhergehenden Risiken sowie die regelmäßige Kalibrierung mittels TPTD zu umgehen.

Die Verbindung von Capstesia™ und KOT-basierter Schätzformel wäre eine vielversprechende Möglichkeit für ein kostengünstiges, schnell und einfach durchführbares erweitertes hämodynamisches Monitoring. So könnte bei jedem kritisch kranken Patienten das auf leicht zu erhebenden Vitalparametern (u.a. HF, Blutdruck und periphere Sauerstoffsättigung) basierende hämodynamische Profil um die Parameter CI, PPV und dPmax erweitert werden. Im Kontext des personalisierten hämodynamischen Monitorings, wie von Saugel und Kollegen erörtert, könnte die Verbindung von Capstesia™ und KOT-basierter Schätzformel mit Hilfe einer Smartphone App einen Beitrag für die Anwendung in der breiten Masse ermöglichen (Saugel et al., 2017).

5 Zusammenfassung

In der Versorgung kritisch kranker Patienten nimmt die Herz-Kreislauf-Überwachung eine herausragende Rolle ein. Häufig wird dafür ein erweitertes hämodynamisches Monitoring neben dem Monitoring standardmäßig erhobener Vitalparameter eingesetzt. Goldstandard im erweiterten hämodynamischen Monitoring ist die invasive PiCCO™-Technik. Weniger-invasive und nicht-invasive hämodynamische Monitoringtechniken sind Gegenstand aktueller klinischer Forschung. Ziel dieser Arbeit war es, die weniger-invasive Capstesia™ Smartphone App und die nicht-invasive Anwendung einer Körperoberflächentemperatur-basierten Schätzformel mit dem Goldstandard PiCCO™ zu vergleichen.

In der prospektiven Beobachtungsstudie wurden 253 Studienmessungen an 64 Patienten einer internistischen Intensivstation durchgeführt. Eine Studienmessung entsprach der zeitgleichen Ermittlung verschiedener hämodynamischer Parameter durch die Capstesia™ Smartphone App und dem Goldstandard PiCCO™. Parallel dazu wurden mittels eines kontaktlosen Infrarotthermometers verschiedene Körperoberflächentemperaturen (KOT) erhoben. Mit Hilfe der KOT und des Pulsdrucks sowie der biometrischen Daten Alter und Körpergröße wurde retrospektiv (mittels multipler linearer Regression) eine KOT-basierte Schätzformel berechnet. Anhand gängiger statistischer Tests (Spearman-Rho Koeffizient, Kendall-Tau-b Koeffizient, Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test, Bland-Altman-Diagramm, *Percentage Error*) wurde die Capstesia™ Smartphone App bzw. die KOT-basierte Schätzformel als neue Messtechnik mit dem Goldstandard PiCCO™ verglichen. Capstesia™ und PiCCO™ wurden in der Ermittlung der hämodynamischen Parameter Herzindex (CI), Schlagvolumenindex (SVI), Pulsdruckvariation (PPV) und linksventrikulärem Kontraktilitätsindex (dPmax) untersucht. Die KOT-basierte Schätzformel wurde im Hinblick auf die Ermittlung des CI mit dem Goldstandard PiCCO™ verglichen.

Capstesia™ und PiCCO™ zeigten hinsichtlich der hämodynamischen Parameter CI und SVI keine ausreichende Übereinstimmung (CI: Mittlere Differenz=-0,36L/min/m² ULOA=2,83L/min/m², LLOA=-3,54L/min/m², *Percentage Error*=85%; SVI: Mittlere Differenz=-4,24mL/m², ULOA=34,15mL/m², LLOA=-42,62mL/m², *Percentage Error*=87%). Im Gegensatz dazu zeigten Capstesia™ und PiCCO™ in der kategorialen Einordnung von PPV und dPmax eine gute

Übereinstimmung (PPV: Kendall-Tau-b=0,567 ($p \leq 0,000$), Übereinstimmung in 70% der Studienmessungen; dPmax: Kendall-Tau-b=0,655 ($p \leq 0,000$), Übereinstimmung in 75% der Studienmessungen). Die KOT-basierte Schätzformel zeigte hinsichtlich der Ermittlung des CI eine bessere Übereinstimmung mit dem Goldstandard PiCCO™ als Capstesia™ mit PiCCO™ (Mittlere Differenz=0,05L/min/m², ULOA=1,92L/min/m², LLOA=-1,81L/min/m², *Percentage Error*=47%).

Folglich ist die Capstesia™ Smartphone App eine zukunftssträchtige Alternative für die weniger-invasive sowie schnelle, einfache und günstige Ermittlung von PPV und dPmax. Die KOT-basierte Schätzformel ist eine aussichtsreiche nicht-invasive und ebenfalls schnelle, einfache und günstige Alternative zur Einschätzung des CI, auch für ein Setting außerhalb der Intensivstation.

6 Conclusion

Hemodynamic monitoring plays an outstanding role in the care of critically ill patients. In this context, advanced hemodynamic monitoring is often used in addition to the basic monitoring of vital parameters. Gold standard in advanced hemodynamic monitoring is the invasive PiCCO™ technique. Less invasive and non-invasive hemodynamic monitoring techniques are the subject of current clinical research. The aim of this work was to compare the less invasive Capstesia™ smartphone app and the non-invasive use of a body surface temperature-based estimation formula to the gold standard PiCCO™.

In this prospective observational study, 253 hemodynamic measurements were carried out on 64 patients in the clinical setting of an intensive care unit. One hemodynamic measurement compromised the simultaneous determination of several hemodynamic parameters (cardiac index (CI), stroke volume index (SVI), pulse pressure variation (PPV), left ventricular contractility index (dPmax)) by the Capstesia™ smartphone app and the gold standard PiCCO™. At the same time, body surface temperatures (BST) were obtained using a contactless infrared thermometer. Retrospectively, a BST-based estimation formula for CI was calculated by multiple linear regression including few additional data (pulse pressure, age, height). Measurements of CI, SVI, PPV and dPmax were compared using common statistical tests (Spearman-Rho coefficient, Kendall-Tau-b coefficient, Wilcoxon sign-rank test, Bland-Altman diagram, percentage error).

Capstesia™ and PiCCO™ did not show sufficient agreement with regard to CI and SVI (CI: mean difference=-0.36L/min/m², ULOA=2.83L/min/m², LLOA=-3.54L/min/m², percentage error=85%; SVI: mean difference=-4.24mL/m², ULOA=34.15mL/m², LLOA=-42.62mL/m², percentage error=87%). In contrast, Capstesia™ and PiCCO™ showed good agreement in the categorical classification of PPV and dPmax (PPV: Kendall-Tau-b=0.567 (p≤0.000), agreement in 70% of the measurements; dPmax: Kendall-Tau-b=0.655 (p≤0.000), agreement in 75% of the measurements). Regarding CI, the BST-based estimation formula showed better agreement with the gold standard PiCCO™ (mean difference=0.05L/min/m², ULOA=1.92L/min/m², LLOA=-1.81L/min/m², percentage error=47%) than Capstesia™ with PiCCO™.

In conclusion, the Capstesia™ smartphone app is a promising alternative for the less invasive, quick, simple and inexpensive determination of the hemodynamic parameters PPV and dPmax. The BST-based estimation formula is a promising non-invasive and also quick, simple and inexpensive alternative for determining CI, especially in a setting outside the intensive care unit.

7 Anhang

7.1 Studienprotokoll

Datum:	Uhrzeit:	Einverständniserklärung:	
Name:	Geb.-Datum:	Alter:	
Körpergröße (cm):	Körpergewicht (kg):	Lagerung:	

1. Beatmung	Gerät:
SpO2	
→ Atmung	
Modus	
FiO2	
PEEP	
PS	
ASB	
Pinsp	
Ppeak	
Pmean	
Vt	
AF	
I/E	
Tinsp	
Compliance	

2. Überwachungsmonitor	
HF	
HR	
RR systolisch	
RR diastolisch	
MAD	
SPV	
PPV	

3. Besonderheiten:	
Nierendialyse? HepaWash?	
Plasmaseparation? Heizdecke? Kühlung?	
Blutdruckmedikamente?	

4. Capstesia™ Berechnungen	
CI	
CO	
PPV	
dP/dt max	
SVI	
SVRI	

5. Temperaturmessungen	
Raumtemperatur	
PiCCO-Temperatur	
Stirn-Temperatur	
KOF-Temperaturen	Großzehe rechts
	Daumen rechts
	Handgelenk rechts
	Unterarm rechts
	Stirn
	Handgelenk links
	Unterarm links
	Daumen links
	Großzehe links

7. SOFA	BGA-Uhrzeit:
PaO2/FiO2 (mmHg)	
Kreatinin (mg/dl) Anurie/Oligurie	
Bilirubin (mg/dl)	
MAD (mmHg) +/- Katecholamine	
Thrombozyten /nL	
GCS	

Abbildung 23: Studienprotokoll, Vorderseite

6. PICCO-Monitoring		1. TD	2. TD	3. TD
Gerät				
ZVK-Lage				
ZVD				
→ PCHI vor TD				
TDHI	φ			
GEDI				
ELWI				
ΔT	xxxxxxxxxxxxxxxxxxxx			
Vinj	xxxxxxxxxxxxxxxxxxxx			
Tinj	xxxxxxxxxxxxxxxxxxxx			
→ HF	xxxxxxxxxxxxxxxxxxxx			
→ MAD	xxxxxxxxxxxxxxxxxxxx			
PCHI nach TD				
SVI				
SVV				
PPV				
GEF				
dPmx				
PVPI				
CPI				
SVRI				
CFI				
Pressorgabe				

Abbildung 24: Studienprotokoll, Rückseite

7.2 Sepsis-related Sequential Organ Failure Assessment (SOFA-) Score

SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment)

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

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

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

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

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

Abbildung 25: Sepsis-related Sequential Organ Failure Assessment Score (J. L. Vincent et al., 1996)

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Pulsdruckvariation (PPV) berechnet sich aus der Differenz von maximalem Pulsdruck (PPmax) und minimalem Pulsdruck (PPmin) im Verhältnis zum mittleren Pulsdruck [%] (Michard et al., 2000).....	11
Abbildung 2: PiCCO™-Technologie: Lage des ZVK und des arteriellen Katheters und deren Anschluss an den PiCCO™-Monitor (Abb. nach PULSION Medical Systems SE, 2018).....	16
Abbildung 3: Capstesia™ App: Softwareoberfläche auf dem Smartphone (Bildschirmfoto)	18
Abbildung 4: Capstesia™ App: Ausrichtung auf den Patientenmonitor (Handgrafik designed by macrovector/Freepik)	19
Abbildung 5: Capstesia™ App: Überprüfen der Auswertung für CO über "Show CO" (Bildschirmfoto).....	20
Abbildung 6: Capstesia™ App: Überprüfen der Auswertung für PPV über "Show PPV" (Bildschirmfoto).....	20
Abbildung 7: VisioFocus® Infrarotthermometer: Schwarz-weiß Bildschirm mit Temperaturanzeige, darunter nacheinander die „Gesichtstaste“, „Haustaste“ und „Memorytaste“ (Abb. nach connect Medizintechnik GmbH, n.d.-b).....	21
Abbildung 8: Messung der KOT an verschiedenen Körperstellen (Silhouette designed by brgfx/Freepik).....	21
Abbildung 9: Bland-Altman-Diagramm des Vergleichs CI_Cap und CI_PiCCO (n=253).....	28
Abbildung 10: Streudiagramm der Differenz von CI_Cap und CI_PiCCO und CI_PiCCO (n=253).....	28
Abbildung 11: Bland-Altman-Diagramm des Vergleichs SVI_Cap und SVI_PiCCO (n=252).....	31
Abbildung 12: Streudiagramm der Differenz von SVI_Cap und SVI_PiCCO und SVI_PiCCO (n=252).....	32
Abbildung 13: Kastendiagramm der Häufigkeitsverteilung der verschiedenen KOT (n=203).....	43

Abbildung 14: Streudiagramm des Goldstandards CI_PiCCO und KOT_Stirn (n=253).....	44
Abbildung 15: Streudiagramm des Goldstandards CI_PiCCO und Mittelwert_KOT_UA (n=241).....	45
Abbildung 16: Streudiagramm des Goldstandards CI_PiCCO und Mittelwert_KOT_HG (n=235).....	45
Abbildung 17: Streudiagramm des Goldstandards CI_PiCCO und Mittelwert_KOT_Daumen (n=242).....	46
Abbildung 18: Streudiagramm des Goldstandards CI_PiCCO und Mittelwert_KOT_Großzehe (n=229).....	46
Abbildung 19: Streudiagramm von CI_PiCCO und CI_estimated im Entwicklungskollektiv (n=167).....	49
Abbildung 20: Streudiagramm von CI_PiCCO und CI_estimated im Testkollektiv (n=86).....	50
Abbildung 21: Bland-Altman-Diagramm des Vergleichs CI_PiCCO und CI_estimated	51
Abbildung 22: Streudiagramm der Differenz von CI_estimated und CI_PiCCO und CI_PiCCO (n=86).....	51
Abbildung 23: Studienprotokoll, Vorderseite	74
Abbildung 24: Studienprotokoll, Rückseite.....	75
Abbildung 25: Sepsis-related Sequential Organ Failure Assessment Score (J. L. Vincent et al., 1996)	76

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Patientencharakteristika	24
Tabelle 2: Charakteristika der Studienmessungen.....	25
Tabelle 3: Häufigkeitsverteilung der hämodynamischen Parameter und ihr Referenzbereich	25
Tabelle 4: Häufigkeitsverteilung von CI_Cap und CI_PiCCO	26
Tabelle 5: Spearman-Rho Korrelation von CI_Cap und CI_PiCCO	27
Tabelle 6: Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test von CI_Cap und CI_PiCCO	27
Tabelle 7: Häufigkeitsverteilung von SVI_Cap und SVI_PiCCO	29
Tabelle 8: Spearman-Rho Korrelation von SVI_Cap und SVI_PiCCO.....	30
Tabelle 9: Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test von SVI_Cap und SVI_PiCCO.....	30
Tabelle 10: Häufigkeitsverteilung von PPV_Cap und PPV_PiCCO im Gesamtkollektiv	33
Tabelle 11: Spearman-Rho Korrelation von PPV_Cap und PPV_PiCCO im Gesamtkollektiv	33
Tabelle 12: Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test von PPV_Cap und PPV_PiCCO im Gesamtkollektiv	34
Tabelle 13: Kreuztabelle der Übereinstimmungen von PPV_Cap und PPV_PiCCO in den klinisch relevanten Kategorien im Gesamtkollektiv (n=248)	34
Tabelle 14: Häufigkeitsverteilung von PPV_Cap und PPV_PiCCO in der Subgruppe DK.....	35
Tabelle 15: Kreuztabelle der Übereinstimmungen von PPV_Cap und PPV_PiCCO in den klinisch relevanten Kategorien in der Subgruppe DK (n=102)	36
Tabelle 16: Häufigkeitsverteilung von PPV_Cap und PPV_PiCCO in der Subgruppe DK+SR.....	36

Tabelle 17: Kreuztabelle der Übereinstimmungen von PPV_Cap und PPV_PiCCO in den klinisch relevanten Kategorien in der Subgruppe DK+SR (n=82).....	37
Tabelle 18: Häufigkeitsverteilung von PPV_Cap und PPV_PiCCO in der Subgruppe DU.....	38
Tabelle 19: Kreuztabelle der Übereinstimmungen von PPV_Cap und PPV_PiCCO in den klinisch relevanten Kategorien in der Subgruppe DU (n=93)	38
Tabelle 20: Häufigkeitsverteilung von PPV_Cap und PPV_PiCCO in der Subgruppe SA.....	39
Tabelle 21: Kreuztabelle der Übereinstimmungen von PPV_Cap und PPV_PiCCO in den klinisch relevanten Kategorien in der Subgruppe SA (n=53)	40
Tabelle 22: Häufigkeitsverteilung von dPmax_Cap und dPmax_PiCCO	40
Tabelle 23: Spearman-Rho Korrelation von dPmax_Cap und dPmax_PiCCO.	41
Tabelle 24: Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test von dPmax_Cap und dPmax_PiCCO.....	41
Tabelle 25: Kreuztabelle der Übereinstimmungen von dPmax_Cap und dPmax_PiCCO in den klinisch relevanten Kategorien (n=252).....	42
Tabelle 26: Häufigkeitsverteilung der KOT an verschiedenen Körperstellen	43
Tabelle 27: Modellzusammenfassung.....	47
Tabelle 28: Koeffizienten des Regressionsmodells.....	48

Formelverzeichnis

Formel 1: Modifizierte Stewart-Hamilton-Formel (Pulsion Medical Systems SE, 2018; Stewart, 1897; Hamilton et al., 1932).....	6
Formel 2: Kontinuierliche Berechnung des CO mittels PCA (Pulsion Medical Systems SE, 2018).....	7
Formel 3: KOT-basierte Schätzformel $CI_{estimated}$	48

Literaturverzeichnis

- AJL Ophthalmic S.A. (n.d.). *Advanced hemodynamic monitoring to your BioTablet*. Retrieved September 14, 2019, from https://ajlsa.com/wp-content/uploads/2017/07/AJL_Capstesia_díptico-inglés_PRT-Rev.01_ok-WEB.pdf
- Anetsberger, A., & Jungwirth, B. (2015). 17 PiCCO. In E. Kochs & K. Zacharowski (Eds.), *Anästhesievorbereitung und perioperatives Monitoring* (p. 173). Georg Thieme Verlag. <https://doi.org/10.1055/b-0034-101495>
- Barrachina, B., Cobos, R., Mardones, N., Castaneda, A., & Vinuesa, C. (2016). Assessment of a smartphone app (Capstesia) for measuring pulse pressure variation: Agreement between two methods. *European Journal of Anaesthesiology*, 33(1), 1–6. <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000000569>
- Barrachina Larraza, B., Alvarez Guerras, O., & Lopez-Picado, A. (2014). Capstesia, una nueva APP para la monitorización hemodinámica avanzada. *Revista Española de Anestesiología y Reanimación*, 61(9), 535–536. <https://doi.org/10.1016/j.redar.2014.05.013>
- Bein, B., Worthmann, F., Tonner, P. H., Paris, A., Steinfath, M., Hedderich, J., & Scholz, J. (2004). Comparison of Esophageal Doppler, Pulse Contour Analysis, and Real-Time Pulmonary Artery Thermodilution for the Continuous Measurement of Cardiac Output. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 18(2), 185–189. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2004.01.025>
- Belda, F. J., Aguilar, G., Teboul, J. L., Pestañ, D., Redondo, F. J., Malbrain, M., Luis, J. C., Ramasco, F., Umgelter, A., Wendon, J., Kirov, M., & Fernández-Mondéjar, E. (2011). Complications related to less-invasive haemodynamic monitoring. *British Journal of Anaesthesia*, 106(4), 482–486. <https://doi.org/10.1093/bja/aeq377>
- Bernard, G. R., Sopko, G., Cerra, F., Demling, R., Edmunds, H., Kaplan, S., Kessler, L., Masur, H., Parsons, P., Shure, D., Webb, C., Wiedemann, H., Weinmann, G., & Williams, D. (2000). Pulmonary artery catheterization and clinical outcomes. *Journal of the American Medical Association*, 283(19),

2568–2572. <https://doi.org/10.1001/jama.283.19.2568>

- Beurton, A., Teboul, J.-L., & Monnet, X. (2019). Transpulmonary thermodilution techniques in the haemodynamically unstable patient. *Current Opinion in Critical Care*, 25(3), 273–279. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000608>
- Biais, M., Nouette-Gaulain, K., Cottenceau, V., Vallet, A., Cochard, J. F., Revel, P., & Sztark, F. (2008). Cardiac Output Measurement in Patients Undergoing Liver Transplantation: Pulmonary Artery Catheter Versus Uncalibrated Arterial Pressure Waveform Analysis. *Anesthesia and Analgesia*, 106(5), 1480–1486. <https://doi.org/10.1213/ane.0b013e318168b309>
- Biancofiore, G., Critchley, L. A. H., Lee, A., Bindi, L., Bisà, M., Esposito, M., Meacci, L., Mozzo, R., DeSimone, P., Urbani, L., & Filippini, F. (2009). Evaluation of an uncalibrated arterial pulse contour cardiac output monitoring system in cirrhotic patients undergoing liver surgery. *British Journal of Anaesthesia*, 102(1), 47–54. <https://doi.org/10.1093/bja/aen343>
- Bland, J. M., & Altman, D. G. (1986). Statistical Methods For Assessing Agreement Between Two Methods Of Clinical Measurement. *Lancet*, 1, 307–310.
- Bland, J. M., & Altman, D. G. (1999). Measuring agreement in method comparison studies. *Statistical Methods in Medical Research*, 8, 135–160.
- Bourcier, S., Pichereau, C., Boelle, P. Y., Nemlaghi, S., Dubée, V., Lejour, G., Baudel, J. L., Galbois, A., Lavillegrand, J. R., Bigé, N., Tahiri, J., Leblanc, G., Maury, E., Guidet, B., & Ait-Oufella, H. (2016). Toe-to-room temperature gradient correlates with tissue perfusion and predicts outcome in selected critically ill patients with severe infections. *Annals of Intensive Care*, 6(1), 63. <https://doi.org/10.1186/s13613-016-0164-2>
- Boyd, J. H., Forbes, J., Nakada, T.-A., Walley, K. R., & Russell, J. A. (2011). Fluid resuscitation in septic shock: A positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality. *Critical Care Medicine*, 39(2), 259–265. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181feeb15>
- Broch, O., Renner, J., Höcker, J., Gruenewald, M., Meybohm, P., Schöttler, J., Steinfath, M., & Bein, B. (2011). Uncalibrated pulse power analysis fails to

- reliably measure cardiac output in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Critical Care*, 15(1), R76. <https://doi.org/10.1186/cc10065>
- Brunkhorst, F. M., Weigand, M., Pletz, M., Gastmeier, P., Lemmen, S. W., Meier-Hellmann, A., Ragaller, M., Weyland, A., Marx, G., Bucher, M., Gerlach, H., Salzberger, B., Grabein, B., Welte, T., Werdan, K., Kluge, S., Bone, H. G., Putensen, C., Rossaint, R., ... Axer, H. (2018). S3-Leitlinie Sepsis - Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge. *AWMF Leitlinien Online*. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/079-001k_S3_Sepsis-Praevention-Diagnose-Therapie-Nachsorge_2020-02.pdf
- Bubenek-Turconi, S. I., Craciun, M., Miclea, I., & Perel, A. (2013). Noninvasive continuous cardiac output by the nexfin before and after preload-modifying maneuvers: A comparison with intermittent thermodilution cardiac output. *Anesthesia and Analgesia*, 117(2), 366–372. <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e31829562c3>
- Cannesson, M., Hofer, I., Rinehart, J., Lee, C., Subramaniam, K., Baldi, P., Dubrawski, A., & Pinsky, M. R. (2019). Machine learning of physiological waveforms and electronic health record data to predict, diagnose and treat haemodynamic instability in surgical patients: Protocol for a retrospective study. *BMJ Open*, 9(12), e031988. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-031988>
- Cannesson, M., Le Manach, Y., Hofer, C. K., Goarin, J. P., Lehot, J.-J., Vallet, B., & Tavernier, B. (2011). Assessing the diagnostic accuracy of pulse pressure variations for the prediction of fluid responsiveness: A “gray zone” approach. *Anesthesiology*, 115(2), 231–241. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e318225b80a>
- Cecconi, M., De Backer, D., Antonelli, M., Beale, R., Bakker, J., Hofer, C., Jaeschke, R., Mebazaa, A., Pinsky, M. R., Teboul, J.-L., Vincent, J.-L., & Rhodes, A. (2014). Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Medicine*, 40, 1795–1815. <https://doi.org/10.1007/s00134-014-3525-z>
- connect Medizintechnik GmbH. (n.d.-a). *Datenblatt VisioFocus® Thermometer*.

Retrieved March 11, 2020, from <https://www.connect-medizintechnik.at/downloads/datenblatt-visiofocus.pdf>

connect Medizintechnik GmbH. (n.d.-b). *VisioFocus® Das einzige Thermometer, das die gemessene Temperatur auf der Stirn oder auf der Oberfläche von Objekten anzeigt*. Retrieved March 11, 2020, from <https://www.connect-medizintechnik.at/downloads/visiofocusa4.pdf>

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., Fulkerson, W. J., Vidaillet, H., Broste, S., Bellamy, P., Lynn, J., & Knaus, W. A. (1996). The Effectiveness of Right Heart Catheterization in the Initial Care of Critically Ill Patients. *Journal of the American Medical Association*, 276(11), 889. <https://doi.org/10.1001/jama.1996.03540110043030>

Critchley, L. A. . H., & Critchley, J. A. J. H. (1999). A meta-analysis of studies using bias and precision statistics to compare cardiac output measurement techniques. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, 15(2), 85–91.

De Backer, D., Heenen, S., Piagnerelli, M., Koch, M., & Vincent, J.-L. (2005). Pulse pressure variations to predict fluid responsiveness: influence of tidal volume. *Intensive Care Medicine*, 31, 517–523. <https://doi.org/10.1007/s00134-005-2586-4>

De Backer, D., Taccone, F. S., Holsten, R., Ibrahimi, F., & Vincent, J. L. (2009). Influence of respiratory rate on stroke volume variation in mechanically ventilated patients. *Anesthesiology*, 110(5), 1092–1097. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e31819db2a1>

De Hert, S. G., Robert, D., Cromheecke, S., Michard, F., Nijs, J., & Rodrigus, I. E. (2006). Evaluation of Left Ventricular Function in Anesthetized Patients Using Femoral Artery dP/dtmax. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 20(3), 325–330. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2005.11.006>

Dele-Michael, A. O., Fujikura, K., Devereux, R. B., Islam, F., Hriljac, I., Wilson, S. R., Lin, F., & Weinsaft, J. W. (2013). Left ventricular stroke volume quantification by contrast echocardiography - comparison of linear and flow-based methods to cardiac magnetic resonance. *Echocardiography (Mount Kisco, N.Y.)*, 30(8), 880–888. <https://doi.org/10.1111/echo.12155>

- Della Rocca, G., Costa, M. G., Chiarandini, P., Bertossi, G., Lugano, M., Pompei, L., Coccia, C., Sainz-Barriga, M., & Pietropaoli, P. (2008). Arterial Pulse Cardiac Output Agreement With Thermodilution in Patients in Hyperdynamic Conditions. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, *22*(5), 681–687. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2008.02.021>
- Della Rocca, G., Costa, M. G., Coccia, C., Pompei, L., & Pietropaoli, P. (2002). Preload and haemodynamic assessment during liver transplantation: A comparison between the pulmonary artery catheter and transpulmonary indicator dilution techniques. *European Journal of Anaesthesiology*, *19*(12), 868–875. <https://doi.org/10.1097/00003643-200212000-00003>
- Desebbe, O., Essiet, M., Joosten, A., Suehiro, K., Rinehart, J. B., & Cannesson, M. (2015). Accuracy of Capstesia™, An Android Pulse Pressure Variation Application Against a Hemodynamic Simulator, A Pilot Study. *Society for Technology in Anesthesia, Annual Meeting*.
- Desebbe, O., Joosten, A., Suehiro, K., Lahham, S., Essiet, M., Rinehart, J., & Cannesson, M. (2016). A Novel Mobile Phone Application for Pulse Pressure Variation Monitoring Based on Feature Extraction Technology: A Method Comparison Study in a Simulated Environment. *Anesthesia and Analgesia*, *123*(1), 105–113. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000001282>
- Desebbe, O., Vincent, J.-L., Saugel, B., Rinehart, J., & Joosten, A. (2019). Pulse pressure variation using a novel smartphone application (Capstesia) versus invasive pulse contour analysis in patients undergoing cardiac surgery: a secondary analysis focusing on clinical decision making. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*. <https://doi.org/10.1007/s10877-019-00300-4>
- Dubin, J., Wallerson, D. C., Cody, R. J., Devereux, R. B., York, N., & Wallerson, D. C. (1990). Comparative accuracy of Doppler echocardiographic methods for clinical stroke volume determination. *American Heart Journal*, *120*, 116.
- Felbinger, T. W., Reuter, D. A., Eltzschig, H. K., Bayerlein, J., & Goetz, A. E. (2005). Cardiac index measurements during rapid preload changes: A comparison of pulmonary artery thermodilution with arterial pulse contour analysis. *Journal of Clinical Anesthesia*, *17*(4), 241–248. <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2004.06.013>

- Felder, D., Russ, E., Montgomery, H., & Horwitz, O. (1954). Relationship in the toe of skin surface temperature to mean blood flow measured with a plethysmograph. *Clinical Science*, *13*, 251–256.
- Ferreira, F. L., Bota, D. P., Bross, A., Mélot, C., & Vincent, J. L. (2001). Serial Evaluation of the SOFA Score to Predict Outcome in Critically Ill Patients. *Journal of the American Medical Association*, *286*(14), 1754–1758. <https://doi.org/10.1001/jama.286.14.1754>.
- Fleischmann, C., Thomas-Rueddel, D. O., Hartmann, M., Hartog, C. S., Welte, T., Heublein, S., Dennler, U., & Reinhart, K. (2016). Hospital incidence and mortality rates of sepsis—an analysis of hospital episode (DRG) statistics in Germany from 2007 to 2013. *Deutsches Arzteblatt International*, *113*(10), 159–166. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2016.0159>
- Franchi, F., Silvestri, R., Cubattoli, L., Taccone, F. S., Donadello, K., Romano, S. M., Giomarelli, P., McBride, W. T., & Scolletta, S. (2011). Comparison between an uncalibrated pulse contour method and thermodilution technique for cardiac output estimation in septic patients. *British Journal of Anaesthesia*, *107*(2), 202–208. <https://doi.org/10.1093/bja/aer123>
- Frank, O. (1899). Die Grundform des Arteriellen Pulses. Erste Abhandlung. Mathematische Analyse. *Zeitschrift Für Biologie*, *37*, 483–526.
- Friesecke, S., Heinrich, A., Abel, P., & Felix, S. B. (2009). Comparison of pulmonary artery and aortic transpulmonary thermodilution for monitoring of cardiac output in patients with severe heart failure: Validation of a novel method. *Critical Care Medicine*, *37*(1), 119–123. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31819290d5>
- GE Healthcare. (2013). *CARESCAPE Patientenmonitor B850*. http://www3.gehealthcare.de/~ /media/downloads/de/lcs/patientenmonitoring/carescape_b850_spec_sheet_2013.pdf?Parent=%7BA4AE83C4-D6CB-4D3A-B4F9-ED93931C05B5%7D
- GE Healthcare. (2014). *CARESCAPE R860*. https://cardomedical.com/wp-content/uploads/2019/01/CARESCAPE_R860_Brochure-.pdf
- Gondos, T., Marjanek, Z., Kisvarga, Z., & Halász, G. (2009). Precision of transpulmonary thermodilution: how many measurements are necessary?

European Journal of Anaesthesiology, 26(6), 508–512.
<https://doi.org/10.1097/EJA.0b013e32832a2d23>

Gopal, S., Do, T., Pooni, J. S., & Martinelli, G. (2014). Validation of cardiac output studies from the Mostcare compared to a pulmonary artery catheter in septic patients. *Minerva Anestesiologica*, 80(3), 314–323.

Haase, B. (2014). *Prospektive klinische Studie zu Körperoberflächentemperaturen, CPTGs, cv-a-CO₂D, ScvO₂ und Laktat als Prädiktoren des Herzindexes*. Technische Universität München.

Hamilton, W. F., Moore, J. W., Kinsman, J. M., & Spurling, R. G. (1932). Further Analysis of the Injection method, and of Changes in Hemodynamics under Physiological and Pathological Conditions. *American Journal of Physiology*, 534–551.

Hamlin, R. L., & del Rio, C. (2012). dP/dtmax - A measure of “baroinometry.” *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*, 66(2), 63–65.
<https://doi.org/10.1016/j.vascn.2012.01.001>

Hapfelmeier, A., Cecconi, M., & Saugel, B. (2016). Cardiac output method comparison studies: the relation of the precision of agreement and the precision of method. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, 30, 149–155. <https://doi.org/10.1007/s10877-015-9711-x>

Henning, R. J., Wiener, F., Valdes, S., & Weil, M. H. (1979). Measurement of toe temperature for assessing the severity of acute circulatory failure. *Surgery, Gynecology & Obstetrics*, 149(1), 1–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/451819>

Herold, G., & Mitarbeiter. (2015). Angiologie. In *Innere Medizin* (pp. 802–844). Dr. med. Gerd Herold.

Hravnak, M., Chen, L., Dubrawski, A., Clermont, G., & Pinsky, M. (2016). 62: Machine Learning can pre-identify instability risk for a medical emergency team call. *Critical Care Medicine*, 44(12), 102.
<https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000508780.02255.0a>

Huber, W., Henschel, B., Schmid, R. M., & Haller, B. (2015). Comments on Zhang et al.: Effectiveness of treatment based on PiCCO parameters in critically ill patients with septic shock and/or acute respiratory distress syndrome: a

- randomized controlled trial. *Intensive Care Medicine*, 41, 1389–1390.
<https://doi.org/10.1007/s00134-015-3819-9>
- Huber, W., Koenig, J., Mair, S., Schuster, T., Saugel, B., Eyer, F., Phillip, V., Schultheiss, C., Thies, P., Mayr, U., Einwächter, H., Treiber, M., Hoellthaler, J., & Schmid, R. M. (2015). Predictors of the accuracy of pulse-contour cardiac index and suggestion of a calibration-index: A prospective evaluation and validation study. *BMC Anesthesiology*, 15(1), 45.
<https://doi.org/10.1186/s12871-015-0024-x>
- Huber, W., & Rockmann, F. (2008). Invasive und nichtinvasive Möglichkeiten des haemodynamischen Monitorings. *Intensivmedizin*, 45, 337–359.
<https://doi.org/10.1007/s00390-008-0894-y>
- Huber, W., Zanner, R., Schneider, G., Schmid, R., & Lahmer, T. (2019). Assessment of Regional Perfusion and Organ Function: Less and Non-invasive Techniques. *Frontiers in Medicine*, 6, 50.
<https://doi.org/10.3389/fmed.2019.00050>
- Hüttemann, E. (2014). Pulmonalarterienkatheter (PAK). In H. van Aken, K. Reinhart, T. Welte, & M. Weigand (Eds.), *Intensivmedizin* (3. Auflage, pp. 181–192). Georg Thieme Verlag.
- Huygh, J., Peeters, Y., Bernards, J., & Malbrain, M. L. N. G. (2016). Hemodynamic monitoring in the critically ill: An overview of current cardiac output monitoring methods. *F1000Research*, 5(F1000 Faculty Rev), 2855.
<https://doi.org/10.12688/f1000research.8991.1>
- Ibsen, B. (1967). Treatment of shock with vasodilators measuring skin temperature on the big toe. Ten years' experience in 150 cases. *Diseases of the Chest*, 52(4), 425–429. <https://doi.org/10.1378/chest.52.4.425>
- Joly, H. R., & Weil, M. H. (1969). Temperature of the Great Toe as an Indication of the Severity of Shock. *Circulation*, 39(1), 131–138.
<https://doi.org/10.1161/01.CIR.39.1.131>
- Joosten, A., Boudart, C., Vincent, J.-L., Vanden Eynden, F., Barvais, L., Van Obbergh, L., Rinehart, J., & Desebbe, O. (2019). Ability of a New Smartphone Pulse Pressure Variation and Cardiac Output Application to Predict Fluid Responsiveness in Patients Undergoing Cardiac Surgery.

Anesthesia and Analgesia, 128(6), 1145–1151.
<https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000003652>

Joosten, A., Desebbe, O., Suehiro, K., Murphy, L. S.-L., Essiet, M., Alexander, B., Fischer, M.-O., Barvais, L., Van Obbergh, L., Maucort-Boulch, D., & Cannesson, M. (2017). Accuracy and precision of non-invasive cardiac output monitoring devices in perioperative medicine: a systematic review and meta-analysis. *British Journal of Anaesthesia*, 118(3), 298–310.
<https://doi.org/10.1093/bja/aew461>

Joosten, A., Jacobs, A., Desebbe, O., Vincent, J.-L., Sarah, S., Rinehart, J., Van Obbergh, L., Hapfelmeier, A., & Saugel, B. (2019). Monitoring of pulse pressure variation using a new smartphone application (Capstesia) versus stroke volume variation using an uncalibrated pulse wave analysis monitor: a clinical decision making study during major abdominal surgery. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, 33, 787–793.
<https://doi.org/10.1007/s10877-018-00241-4>

Joshua, A. M., Celermajer, D. S., & Stockler, M. R. (2005). Beauty is in the eye of the examiner: Reaching agreement about physical signs and their value. *Internal Medicine Journal*, 35(3), 178–187. <https://doi.org/10.1111/j.1445-5994.2004.00795.x>

Kelm, D. J., Perrin, J. T., Cartin-Ceba, R., Gajic, O., Schenck, L., & Kennedy, C. C. (2015). Fluid Overload in Patients with Severe Sepsis and Septic Shock Treated with Early-Goal Directed Therapy is Associated with Increased Acute Need for Fluid-Related Medical Interventions and Hospital Death. *Shock*, 43(1), 68–73. <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000000268>

Kong, R., Liu, Y., Mi, W., & Fu, Q. (2016). Influences of different vasopressors on stroke volume variation and pulse pressure variation. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, 30(1), 81–86. <https://doi.org/10.1007/s10877-015-9687-6>

Krüger-Brand, H. E. (2016). Apps in der Medizin: Viele Sicherheitsrisiken. *Deutsches Ärzteblatt*, 113(5), 174–175.

Lima, A., Jansen, T. C., Van Bommel, J., Ince, C., & Bakker, J. (2009). The prognostic value of the subjective assessment of peripheral perfusion in

- critically ill patients. *Critical Care Medicine*, 37(3), 934–938.
<https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31819869db>
- Lütje, S. J. K. (2017). *Prospektive klinische Studie zur Abschätzung des Herzindex anhand von Körperoberflächentemperaturen, mikrozirkulatorischen Parametern und biometrischen Daten unter Verwendung des PiCCO-Systems*. Technische Universität München.
- Marik, P. E., Linde-Zwirble, W. T., Bittner, E. A., Sahatjian, J., & Hansell, D. (2017). Fluid administration in severe sepsis and septic shock, patterns and outcomes: an analysis of a large national database. *Intensive Care Medicine*, 43(5). <https://doi.org/10.1007/s00134-016-4675-y>
- Marx, G., Schuerholz, T., Sümpelmann, R., Simon, T., & Leuwer, M. (2005). Comparison of cardiac output measurements by arterial transcardiopulmonary and pulmonary arterial thermodilution with direct Fick in septic shock. *European Journal of Anaesthesiology*, 22(2), 129–134.
<https://doi.org/10.1017/S0265021505000244>
- Melis, G., Frontera, G., Caldentey, G., Sahuquillo, A., Fernández-Palomeque, C., Forteza, J. F., Bethencourt, A., Sáez-Ibarra, J. I., & Bonnin, O. (2013). Systolic Volume Index by Doppler Echocardiography Is an Useful Marker for Stratification and Prognostic Evaluation in Patients With Severe Aortic Stenosis and Preserved Ejection Fraction. *Revista Española de Cardiología*, 66(4), 261–268. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2012.09.004>
- Michard, F. (2005). Changes in Arterial Pressure during Mechanical Ventilation. *Anesthesiology*, 103(2), 419–428.
- Michard, F. (2016). Hemodynamic monitoring in the era of digital health. *Annals of Intensive Care*, 6(1), 15. <https://doi.org/10.1186/s13613-016-0119-7>
- Michard, F., Boussat, S., Chemla, D., Anguel, N., Mercat, A., Lecarpentier, Y., Richard, C., Pinsky, M. R., & Teboul, J.-L. (2000). Relation between respiratory changes in arterial pulse pressure and fluid responsiveness in septic patients with acute circulatory failure. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 162(1), 134–138.
<https://doi.org/10.1164/ajrccm.162.1.9903035>
- Michard, F., & Teboul, J. L. (2002). Predicting fluid responsiveness in ICU

- patients: A critical analysis of the evidence. *Chest*, 121(6), 2000–2008. <https://doi.org/10.1378/chest.121.6.2000>
- Monge Garcia, M. I., Jian, Z., Settels, J. J., Hunley, C., Cecconi, M., Hatib, F., & Pinsky, M. R. (2018). Performance comparison of ventricular and arterial dP/dtmax for assessing left ventricular systolic function during different experimental loading and contractile conditions. *Critical Care*, 22(1), 325. <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2260-1>
- Monnet, X., Anguel, N., Naudin, B., Jabot, J., Richard, C., & Teboul, J.-L. (2010). Arterial pressure-based cardiac output in septic patients: different accuracy of pulse contour and uncalibrated pressure waveform devices. *Critical Care*, 14(3), R109. <http://ccforum.com/content/14/3/R109>
- Monnet, X., Persichini, R., Ktari, M., Jozwiak, M., Richard, C., & Teboul, J.-L. (2011). Precision of the transpulmonary thermodilution measurements. *Critical Care*, 15(4), R204. <https://doi.org/10.1186/cc10421>
- Monnet, X., Picard, F., Lidzborski, E., Mesnil, M., Duranteau, J., Richard, C., & Teboul, J.-L. (2012). The estimation of cardiac output by the Nexfin device is of poor reliability for tracking the effects of a fluid challenge. *Critical Care*, 16(5), R212. <https://doi.org/10.1186/cc11846>
- Monnet, X., & Teboul, J.-L. (2017). Transpulmonary thermodilution: Advantages and limits. *Critical Care*, 21(1), 147. <https://doi.org/10.1186/s13054-017-1739-5>
- Monnet, X., Vaquer, S., Anguel, N., Jozwiak, M., Cipriani, F., Richard, C., & Teboul, J.-L. (2015). Comparison of pulse contour analysis by Pulsioflex and Vigileo to measure and track changes of cardiac output in critically ill patients. *British Journal of Anaesthesia*, 114(2), 235–243. <https://doi.org/10.1093/bja/aeu375>
- Montenij, L. J., Buhre, W. F., Jansen, J. R., Kruitwagen, C. L., & De Waal, E. E. (2016). Methodology of method comparison studies evaluating the validity of cardiac output monitors: a stepwise approach and checklist. *British Journal of Anaesthesia*, 116(6), 750–758. <https://doi.org/10.1093/bja/aew094>
- Morimont, P., Lambermont, B., Desaive, T., Janssen, N., Chase, G., & D’Orio, V. (2012). Arterial dP/dt max accurately reflects left ventricular contractility

- during shock when adequate vascular filling is achieved. *BMC Cardiovascular Disorders*, 12, 13. <https://doi.org/10.1186/1471-2261-12-13>
- Mouncey, P. R., Osborn, T. M., Power, G. S., Harrison, D. A., Sadique, M. Z., Grieve, R. D., Jahan, R., Harvey, S. E., Bell, D., Bion, J. F., Coats, T. J., Singer, M., Young, J. D., & Rowan, K. M. (2015). Trial of Early, Goal-Directed Resuscitation for Septic Shock. *New England Journal of Medicine*, 372(14), 1301–1311. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1500896>
- Muller, L., Candela, D., Nyonzima, L., Mattatia, L., Suehs, C., Fabbro-Peray, P., Louart, G., De La Coussaye, J. E., Jaber, S., Leone, M., & Lefrant, J. Y. (2011). Disagreement between pulse contour analysis and transpulmonary thermodilution for cardiac output monitoring after routine therapeutic interventions in ICU patients with acute circulatory failure. *European Journal of Anaesthesiology*, 28(9), 664–669. <https://doi.org/10.1097/EJA.0b013e328346adda>
- Nouira, S., Elatrous, S., Dimassi, S., Besbes, L., Boukef, R., Mohamed, B., & Abroug, F. (2005). Effects of norepinephrine on static and dynamic preload indicators in experimental hemorrhagic shock. *Critical Care Medicine*, 33(10), 2339–2343. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000182801.48137.13>
- Oren-Grinberg, A. (2010). The PiCCO Monitor. *International Anesthesiology Clinics*, 48(1), 57–85. <https://doi.org/10.1097/AIA.0b013e3181c3dc11>
- Ostadal, P., Vondrakova, D., Krüger, A., Janotka, M., & Naar, J. (2019). Continual measurement of arterial dP / dt max enables minimally invasive monitoring of left ventricular contractility in patients with acute heart failure. *Critical Care*, 23, 364. <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2654-8>
- Peake, S. L., Delaney, A., Bailey, M., Bellomo, R., Cameron, P. A., Cooper, D. J., Higgins, A. M., Holdgate, A., Howe, B. D., Webb, S. A. R., & Williams, P. (2014). Goal-Directed Resuscitation for Patients with Early Septic Shock. *New England Journal of Medicine*, 371(16), 1496–1506. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1404380>
- Pereira, C. B., Czaplik, M., Blanik, N., Rossaint, R., Blazek, V., & Leonhardt, S. (2014). Contact-free monitoring of circulation and perfusion dynamics based on the analysis of thermal imagery. *Biomedical Optics Express*, 5(4), 1075.

<https://doi.org/10.1364/boe.5.001075>

- Peyton, P. J., & Chong, S. W. (2010). Minimally invasive measurement of cardiac output during surgery and critical care: A meta-analysis of accuracy and precision. *Anesthesiology*, *113*(5), 1220–1235. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181ee3130>
- Pinsky, M. R. (2010). Complexity modeling: Identify instability early. *Critical Care Medicine*, *38*[Suppl.](10), S649–S655. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181f24484>
- Pulsion Medical Systems SE. (2018). *PiCCO-Technology Haemodynamic Monitoring at the Highest Level*. <https://www.getinge.com/siteassets/products-a-z/picco/PiCCO-Technology-Brochure.pdf>
- Pulsion Medical Systems SE. (2019). *Erweitertes Patientenmonitoring Produktkatalog*. https://www.getinge.com/siteassets/products-a-z/picco/de/productcatalog_mpi7008en-de_20190107.pdf
- Pulsion Medical Systems SE. (2020). *Clinical Evidence*. <https://www.getinge.com/dam/hospital/documents/marketing-sales/studies-and-abstracts/english/picco-technology-clinical-evidence-brochure-mpi4108-en-r02-en-global.pdf>
- Rajaram, S. S., Desai, N. K., Kalra, A., Gajera, M., Cavanaugh, S. K., Brampton, W., Young, D., Havey, S., & Rowan, K. (2013). Pulmonary artery catheters for adult patients in intensive care. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, *2*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003408.pub3>. www.cochranelibrary.com
- Ramsingh, D., Alexander, B., & Cannesson, M. (2012). Clinical review: Does it matter which hemodynamic monitoring system is used? In *Critical Care* (Vol. 17, Issue 2, pp. 1–13). BioMed Central. <https://doi.org/10.1186/cc11814>
- Reinhart, K., & Bloos, F. (2014). Kardiorespiratorisches Monitoring - Grundlagen. In H. van Aken, K. Reinhart, T. Welte, & M. Weigand (Eds.), *Intensivmedizin* (3. Auflage, pp. 176–181). Georg Thieme Verlag.
- Reuter, D. A., Huang, C., Edrich, T., Shernan, S. K., & Eltzschig, H. K. (2010).

Cardiac output monitoring using indicator-dilution techniques: Basics, limits, and perspectives. *Anesthesia and Analgesia*, 110(3), 799–811. <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e3181cc885a>

Rivers, E., Nguyen, B., Havstad, S., Ressler, J., Muzzin, A., Knoblich, B., Peterson, E., & Tomlanovich, M. (2001). Early Goal-Directed Therapy in the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock. *New England Journal of Medicine*, 345(19), 1368–1377.

Rudd, K. E., Johnson, S. C., Agesa, K. M., Shackelford, K. A., Tsoi, D., Kievlan, D. R., Colombara, D. V., Ikuta, K. S., Kissoon, N., Finfer, S., Fleischmann-Struzek, C., Machado, F. R., Reinhart, K. K., Rowan, K., Seymour, C. W., Watson, R. S., West, T. E., Marinho, F., Hay, S. I., ... Naghavi, M. (2020). Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet*, 395, 200–211. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32989-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32989-7)

Ruiz, C. E., Weil, M. H., & Carlson, R. W. (1979). Treatment of Circulatory Shock With Dopamine: Studies on Survival. *Journal of the American Medical Association*, 242(2), 165–168. <https://doi.org/10.1001/jama.1979.03300020035022>

Sakka, S. G., Kozieras, J., Thuemer, O., & Van Hout, N. (2007). Measurement of cardiac output: a comparison between transpulmonary thermodilution and uncalibrated pulse contour analysis. *British Journal of Anaesthesia*, 99(3), 337–342. <https://doi.org/10.1093/bja/aem177>

Sakka, S. G., & Meier-Hellmann, A. (2014a). Pulskonturanalyse. In H. van Aken, K. Reinhart, T. Welte, & M. Weigand (Eds.), *Intensivmedizin* (3. Auflage, pp. 198–200). Georg Thieme Verlag.

Sakka, S. G., & Meier-Hellmann, A. (2014b). Transkardiopulmonale Indikatordilutionsverfahren. In H. van Aken, K. Reinhart, T. Welte, & M. Weigand (Eds.), *Intensivmedizin* (3. Auflage, pp. 192–197). Georg Thieme Verlag.

Sakka, S. G., Reinhart, K., Wegscheider, K., & Meier-Hellmann, A. (2000). Is the Placement of a Pulmonary Artery Catheter Still Justified Solely for the Measurement of Cardiac Output? *Journal of Cardiothoracic and Vascular*

Anesthesia, 14(2), 119–124. <https://doi.org/10.1053/cc2000.4707>

Sakka, S. G., Reuter, D. A., & Perel, A. (2012). The transpulmonary thermodilution technique. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, 26(5), 347–353. <https://doi.org/10.1007/s10877-012-9378-5>

Saugel, B., Vincent, J.-L., & Wagner, J. Y. (2017). Personalized hemodynamic management. *Current Opinion in Critical Care*, 23(4), 334–341. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000422>

Shah, S. B., Bhargava, A. K., Hariharan, U., Vishvakarma, G., Jain, C. R., & Kansal, A. (2018). Cardiac output monitoring: A comparative prospective observational study of the conventional cardiac output monitor vigileo™ and the new smartphone-based application capstesia™. *Indian Journal of Anaesthesia*, 62(8), 584–591. https://doi.org/10.4103/ija.IJA_783_17

Shah, S. B., Hariharan, U., & Bhargava, A. K. (2016). Capstesia™: The smart hemodynamic monitor! *Trends in Anaesthesia and Critical Care*, 1–5. <https://doi.org/10.1016/j.tacc.2016.07.003>

Siegenthaler, N., Giraud, R., Saxer, T., Courvoisier, D. S., Romand, J.-A., & Bendjelid, K. (2014). Haemodynamic monitoring in the intensive care unit: results from a web-based Swiss survey. *BioMed Research International*, 2014, 129593. <https://doi.org/10.1155/2014/129593>

Singer, M., Deutschman, C. S., Seymour, C., Shankar-Hari, M., Annane, D., Bauer, M., Bellomo, R., Bernard, G. R., Chiche, J. D., Coopersmith, C. M., Hotchkiss, R. S., Levy, M. M., Marshall, J. C., Martin, G. S., Opal, S. M., Rubenfeld, G. D., Poll, T. Der, Vincent, J. L., & Angus, D. C. (2016). The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). In *Journal of the American Medical Association* (Vol. 315, Issue 8, pp. 801–810). American Medical Association. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>

Squara, P., Denjean, D., Estagnasie, P., Brusset, A., Dib, J. C., & Dubois, C. (2007). Noninvasive cardiac output monitoring (NICOM): a clinical validation. *Intensive Care Medicine*, 33, 1191–1194. <https://doi.org/10.1007/s00134-007-0640-0>

Stewart, G. N. (1897). *Researches on the Circulation Time and on the Influences*

- which affect it. *The Journal of Physiology*, 22(3), 159–183.
<https://doi.org/10.1113/jphysiol.1897.sp000684>
- Stypmann, J., Schmid, C., & Theilmeier, G. (2014). Physiologie des menschlichen Herzens. In H. van Aken, K. Reinhart, T. Welte, & M. Weigand (Eds.), *Intensivmedizin* (3. Auflage, pp. 712–718). Georg Thieme Verlag.
- Swan, H. J. C., Ganz, W., Forrester, J., Marcus, H., Diamond, G., & Chonette, D. (1970). Catheterization of the Heart in Man with Use of a Flow-Directed Balloon-Tipped Catheter. *New England Journal of Medicine*, 283(9), 447–451. <https://doi.org/10.1056/NEJM197008272830902>
- Teboul, J.-L., Saugel, B., Cecconi, M., De Backer, D., Hofer, C. K., Monnet, X., Perel, A., Pinsky, M. R., Reuter, D. A., Rhodes, A., Squara, P., Vincent, J.-L., & Scheeren, T. W. (2016). Less invasive hemodynamic monitoring in critically ill patients. *Intensive Care Medicine*, 42(9), 1350–1359. <https://doi.org/10.1007/s00134-016-4375-7>
- Vincent, J.-L., Moraine, J.-J., & Van Der Linden, P. (1988). Intensive Care Medicine Toe temperature versus transcutaneous oxygen tension monitoring during acute circulatory failure. *Intensive Care Med*, 14, 64–68.
- Vincent, J. L., Moreno, R., Takala, J., Willatts, S., De Mendonça, A., Bruining, H., Reinhart, C. K., Suter, P. M., & Thijs, L. G. (1996). The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Medicine*, 707–710(22), 1996.
- Wagner, J. Y., Sarwari, H., Schön, G., Kubik, M., Kluge, S., Reichenspurner, H., Reuter, D. A., & Saugel, B. (2015). Radial artery applanation tonometry for continuous noninvasive cardiac output measurement: A comparison with intermittent pulmonary artery thermodilution in patients after cardiothoracic surgery. *Critical Care Medicine*, 43(7), 1423–1428. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000000979>
- Wheeler, A. P., Bernard, G. R., Thompson, B. T., Schoenfeld, D., Wiedemann, H. P., DeBoisblanc, B., Connors, A. F., Hite, R. D., & Harabin, A. L. (2006). Pulmonary-Artery versus Central Venous Catheter to Guide Treatment of

Acute Lung Injury. *New England Journal of Medicine*, 354(21), 2213–2224.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa061895>

Wiedemann, C. S. (2013). *Hautoberflächentemperaturen und Differenzen aus Körperkern- und Hautoberflächentemperaturen: Zusammenhang mit klinischer Einschätzung der Mikrozirkulation, Laktat, ScvO2 sowie Herzindex und SVRI*. Technische Universität München.

Yang, X., & Du, B. (2014). Does pulse pressure variation predict fluid responsiveness in critically ill patients? A systematic review and meta-analysis. *Critical Care*, 18, 650. <https://doi.org/10.1186/s13054-014-0650-6>

Yealy, D. M., Kellum, J. A., Huang, D. T., Barnato, A. E., Weissfeld, L. A., Pike, F., Terndrup, T., Wang, H. E., Hou, P. C., LoVecchio, F., Filbin, M. R., Shapiro, N. I., & Angus, D. C. (2014). A Randomized Trial of Protocol-Based Care for Early Septic Shock. *New England Journal of Medicine*, 370(18), 1683–1693. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1401602>

Zachoval, C. F. (2015). *Stellenwert von kalibrierten und unkalibrierten Pulskonturverfahren sowie eines Temperatur- und Biometriebasierten Schätzers des Herzindex im Vergleich zum Goldstandard der transpulmonalen Thermodilution*. Technische Universität München.

Zhang, Z., Ni, H., & Qian, Z. (2015). Effectiveness of treatment based on PiCCO parameters in critically ill patients with septic shock and/or acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *Intensive Care Medicine*, 41, 444–451. <https://doi.org/10.1007/s00134-014-3638-4>

Zhang, Z., Xu, X., Yao, M., Chen, H., Ni, H., & Fan, H. (2013). Use of the PiCCO system in critically ill patients with septic shock and acute respiratory distress syndrome: A study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 14(1), 32. <https://doi.org/10.1186/1745-6215-14-32>

Zöllner, C., Haller, M., Weis, M., Mörstedt, K., Lamm, P., Kilger, E., & Goetz, A. E. (2000). Beat-to-Beat Measurement of Cardiac Output by Intravascular Pulse Contour Analysis: A Prospective Criterion Standard Study in Patients After Cardiac Surgery. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 14(2), 125–129. <https://doi.org/10.1053/cr.2000.4708>

Danksagung

Eine wissenschaftliche Arbeit ist nicht das Ergebnis einer einzelnen Person, deshalb bedanke ich mich an dieser Stelle bei mehreren wegbereitenden Personen.

Zunächst gilt mein größter Dank Prof. Dr. Wolfgang Huber, dessen Leben viel zu früh geendet ist. Insofern lebt dieses Promotionsprojekt in seinem Sinne weiter. Mit viel Optimismus und beispielhaftem Ehrgeiz hat er diese Promotion initiiert und begleitet. Er wird mir als inspirierender, motivierender und humorvoller Mentor immer ein Vorbild bleiben.

Mein Dank gilt außerdem Prof. Dr. Roland M. Schmid, dem Leiter der II. Medizinischen Klinik des Klinikums rechts der Isar, für die Möglichkeit, diese Promotion in seiner Klinik durchführen zu können.

Daran schließt sich meine tiefe Dankbarkeit gegenüber PD Dr. Tobias Lahmer, der sich bereit erklärt hat, als Doktorvater meine Promotion weiterzuführen. Ich danke Dr. Lea Liesenfeld, meiner TUM Graduate School Mentorin, für die enge und freundschaftliche Begleitung während der Anfertigung dieser Dissertation.

Meine tiefe Dankbarkeit gilt meinen Eltern und meiner Schwester, die mich stets an meiner Seite durch die Höhen und Tiefen während des Studiums, während der Durchführung dieser Promotion und darüber hinaus begleiten.

Ich danke insbesondere Paula Hepp, die mir als Mitbewohnerin meiner WG und parallel Promovierende mit Rat und Tat über so viele Jahre zur Seite stand. Darüber hinaus danke ich Felizitas Gethmann und Maxine Wiemann für ihre ratgebenden Kommentare.