

Aus der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Medizinischen Fakultät der Technischen Universität München –
Klinikum rechts der Isar
(Leitung: Univ.-Prof. Dr. R. M. Schmid)

**Stellenwert von kalibrierten und unkalibrierten
Pulskonturverfahren sowie eines Temperatur- und
Biometriebasierten Schätzers des Herzindex im Vergleich zum
Goldstandard der transpulmonalen Thermodilution**

Christian Frédéric Zachoval

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

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

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

Prüfer der Dissertation: 1. apl. Prof. Dr. W. L. E. Huber
2. Univ.-Prof. Dr. R. M. Schmid

Die Dissertation wurde am 05.05.2014 bei der Technischen Universität
München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 15.04.2015
angenommen.

INHALTSVERZEICHNIS

INHALTSVERZEICHNIS	1
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	3
I. EINLEITUNG	5
1. Herz-Kreislauf-Versagen und Schock.....	5
2. Hämodynamisches Monitoring	12
2.1. Klinische Untersuchung	13
2.2. Fick-Prinzip	14
2.3. Bioimpedanzkardiographie.....	15
2.4. Transösophageale Echokardiographie.....	17
2.5. Indikatorverdünnungsverfahren	20
2.5.1. Pulmonalarterienkatheter.....	21
2.5.2. Pulse Contour Cardiac Output (PiCCO™).....	23
2.5.3. Lithium Dilution Cardiac Output (LiDCO™).....	25
2.6. Pulskonturanalyse.....	26
2.6.1. FloTrac™ / Vigileo™	26
2.6.2. PiCCO™	30
3. Berührungslose Temperaturmessung (Pyrometrie).....	31
II. FRAGESTELLUNG.....	32
III. MATERIAL & METHODIK	34
1. Studienart	34
2. Ethikvotum	34
3. Einschlusskriterien	34
4. Ausschlusskriterien	34
5. Studienablauf.....	35
6. Patienten	44
7. Statistische Analyse.....	44
IV. ERGEBNISSE	46
1. Patientencharakteristika, Blutgasanalyse und Laborwerte, Temperaturen.....	46
2. Vergleich von CI Thermodilution (CI-TD) und CI Pulskontur PiCCO (PCCI-PiCCO).....	49
3. Vergleich von CI Thermodilution (CI-TD) und CI Pulskontur FloTrac (PCCI-FT).....	52
4. Vergleich von CI Thermodilution (CI-TD) und Pulsdruck (PP).....	55
5. Subgruppenanalyse bei klinisch relevanten Grenzwerten des SVRI.....	56
5.1. Vergleich von CI-TD und PCCI-PiCCO bei $SVRI > 1700 \text{ dyn*s*cm}^{-5}*m^2$	56
5.2. Vergleich von CI-TD und PCCI-FT bei $SVRI > 1700 \text{ dyn*s*cm}^{-5}*m^2$	58
5.3. Vergleich von CI-TD und PCCI-PiCCO bei $SVRI \leq 1700 \text{ dyn*s*cm}^{-5}*m^2$	60

5.4. Vergleich von CI-TD und PCCI-FT bei $SVRI \leq 1700 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5} \cdot \text{m}^2$	62
6. Subgruppenanalyse bei unterschiedlichen klinisch relevanten Grenzwerten des CI.....	64
6.1. Vergleich von CI-TD und PCCI-PiCCO bei $CI \leq 2,5 \text{ L/min/m}^2$	64
6.2. Vergleich von CI-TD und PCCI-FT bei $CI \leq 2,5 \text{ L/min/m}^2$	66
6.3. Vergleich von CI-TD und PCCI-PiCCO bei CI zwischen 2,5 und 5 L/min/m ²	68
6.4. Vergleich von CI-TD und PCCI-FT bei CI zwischen 2,5 und 5 L/min/m ²	70
6.5. Vergleich von CI-TD und PCCI-PiCCO bei $CI > 5 \text{ L/min/m}^2$	72
6.6. Vergleich von CI-TD und PCCI-FT bei $CI > 5 \text{ L/min/m}^2$	74
7. Vergleich von Lactat und ScvO ₂ mit CI-TD	76
8. Vergleich von Oberflächentemperaturen und CPTGs mit CI-TD.....	77
9. Berechnung des Temperatur- u. Biometriebasierten Schätzers des CI (TBE-CI I u. II)	78
10. Tabellarische Übersicht.....	84
11. Interne Validierung des Temperatur- und Biometriebasierten Schätzers des CI	85
V. DISKUSSION	88
1. Pulskontur PiCCO™ als zuverlässige Schätzung des Verlaufs von HZV/CI	92
2. Pulskontur FloTrac™/Vigileo™	96
3. Vorhersage des CI durch Hauttemperaturen, CPTGs und den TBE-CI	99
VI. ZUSAMMENFASSUNG.....	105
VII. LITERATURVERZEICHNIS	107
VIII. ABBILDUNGSVERZEICHNIS	114
IX. TABELLENVERZEICHNIS	116
X. ANHANG.....	117
XI. LEBENS LAUF	123
XII. DANKSAGUNG	125

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

A.	Arteria
AP	Arterieller Druck
APACHE II	Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II
AVOA	aortic valve orifice area, Aortenklappenöffnungsfläche
BSA	body surface area, Körperoberfläche
B.U.N.	Blut-Harnstoff-Stickstoff
CI	Cardiac Index, Herzindex
CI-TD	Herzindex Thermodilution
CPO	Cardiac Power Output
CPTG	Core-peripheral temperature gradient
DAMPs	damage associated molecular patterns
EVLWI	Extravaskulärer Lungenwasser Index
GCS	Glasgow Coma Scale
GEDVI	Globaler Enddiastolischer Volumen Index
HF	Herzfrequenz
Hz	Hertz
HZV	Herzzeitvolumen
IL	Interleukin
KÖF	Körperoberfläche
LA	Linkes Atrium
LiDCO™	Lithium dilution cardiac output
LoA	Limits of Agreement
LV	Linker Ventrikel
MAP	mittlerer arterieller Blutdruck
MTt	Mean transit time, Mittlere Durchgangszeit
NYHA	New York Heart Association
PA	Pulmonalarterie
PAK	Pulmonalarterienkatheter
PBV	Pulmonales Blutvolumen
PCV	packed red cell volume
PCWP	pulmonal capillary wedge pressure
PCCI-FT	Pulskontur Herzindex FloTrac™ / Vigileo™
PCCI-PiCCO	Pulskontur Herzindex PiCCO™
PiCCO™	Pulse Contour Cardiac Output
PE	percentage error, prozentualer Fehler
PP	pulse pressure, Pulsdruck
PR	Pulsrate
RA	Rechtes Atrium
RV	Rechter Ventrikel
SAPS II	Simplified Acute Physiology Score II
S _{cv} O ₂	zentralvenöse Sauerstoffsättigung
SD	Standardabweichung
SOFA	sequential organ failure assessment
SV(I)	Schlagvolumen (Index)
SVR(I)	Systemvaskulärer Widerstand(s) (Index)
T	Temperatur
TBE-CI I/II	Temperatur- u. Biometriebasierter Schätzer des CI I/II
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TGF	tissue growth factor

TISS-28	Therapeutic Intervention Scoring System
TNF	Tumornekrosefaktor
V.	Vena
VTI	velocity time integral
ZVD	zentralvenöser Druck
ZVK	zentralvenöser Katheter

I. EINLEITUNG

1. Herz-Kreislauf-Versagen und Schock

Die Herz-Kreislauf-Insuffizienz ist ein sowohl außerhalb des Krankenhauses als auch im innerklinischen Bereich häufiges, ernstes Krankheitsbild, dessen vielfältige Ursachen unbehandelt in das Syndrom des Schocks münden. Schätzungen gehen davon aus, dass in Europa jährlich ungefähr 375.000 Patienten einen Herz-Kreislauf-Stillstand erleiden (Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group, 2002), in Deutschland werden pro Jahr außerhalb des Krankenhauses circa 30-40.000 Reanimationen durchgeführt - die Überlebenschancen sind dabei mit 5-10% nach wie vor ungünstig (Atwood et al., 2005, Nichol et al., 2008); verantwortlich für diese Situation sind unter anderem die häufig nicht durchgeführte Laienreanimation, der verzögerte Beginn der Rettungskette und das Fehlen von flächendeckenden Frühdefibrillationsmöglichkeiten. Innerhalb des Krankenhauses geht man von einer Inzidenz von 1-5 Reanimationen pro 1000 Aufnahmen aus (Sandroni et al., 2007).

Obwohl der Kreislaufstillstand vor allem in präklinischen Situationen für Angehörige und Patienten oft unerwartet eintritt, sind bei sorgfältiger Anamnese nicht selten Prodromi erkennbar: Hypotensive Phasen, Tachykardien, eine Verringerung des Herzzeitvolumens und auch eine Verschlechterung der Atemfunktion können dem Ereignis um Tage vorausgehen und sich zum Beispiel in unspezifischen Verwirrtheitszuständen oder Lethargie des Patienten äußern. Dies zu erkennen stellt auch auf Normalstationen eine nicht zu unterschätzende klinische Herausforderung dar.

Die unterschiedlichen Krankheitsbilder, die zu dieser lebensbedrohlichen Störung des Kreislaufs und damit der Organfunktionen führen können, werden allgemein klinisch unter dem Überbegriff Schock(syndrom) zusammengefasst. Die Definition dieses polyätiologischen Syndroms beinhaltet pathophysiologisch eine Verminderung der Mikrozirkulation mit zunehmender Zellschädigung und anhaltender Sauerstoffunterversorgung des Gewebes sowie Produktion und Freisetzung von Mediatorstoffen, sogenannten „damage associated molecular

patterns (DAMPs)“, die wiederum die Bildung immunoinflammatorischer Botenstoffe durch Zellen der angeborenen Immunität als auch eine Komplement- und Gerinnungsaktivierung (s. Abb. 1) induzieren (Maier, 2011) und so einen Circulus vitiosus in Gang setzen, der in einem Multiorganversagen mit hoher Letalität endet (s. Abb. 2).

Neutrophile	Monozyten / Makrophagen	Lymphozyten Th ₁ →Th ₂	Biomarker / Immunmodulatoren	Gerinnungs- / Komplementaktivierung
<ul style="list-style-type: none"> • ↑ Adhäsion: B2-Integrine • Oxidativer Burst: reaktive Sauerstoffspezies • Degranulation: Elastase, Phospholipase A2, ↓ Bakterizidie 	<ul style="list-style-type: none"> • Zytokine: TNF-α, IL-1β, IL-6, IL-12, IL-18, PGE2, TGF-β • Chemokine: IL-8 • Aktivatoren: Platelet Activating Factor (PAF), Neutrophil Activating Factor (NAF), Monocyte Chemoattractant Protein (MCP-1) • Ag-Präsentation: ↓ HLA-DR 	<ul style="list-style-type: none"> • Herunterregulierung von: IL-2, IL-2R, IFN-γ, TNF-β • Hochregulierung von: IL-4, IL-10, IL-5, IL-13 	<ul style="list-style-type: none"> • C-reaktives Protein (CRP) • Procalcitonin (PCT) • Lipopolysaccharid bindendes Protein (LPS) • High Mobility Group Band - 1 (HMGB-1) • Brain-Natriuretic Peptide (BNP) • Neopterin (NPT) • IL-1-Rezeptorantagonist (IL-1ra) • TNF-Rezeptoren I / II (TNFR I / II) 	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ C3a / C5a • ↑ Thrombin • ↓ D-Dimere • ↓ Antithrombin-III (AT-III) • ↓ Aktiviertes Protein C (APC)

Abb. 1: Immunoinflammatorische Reaktion im Schock; modif. n. (Maier, 2011)

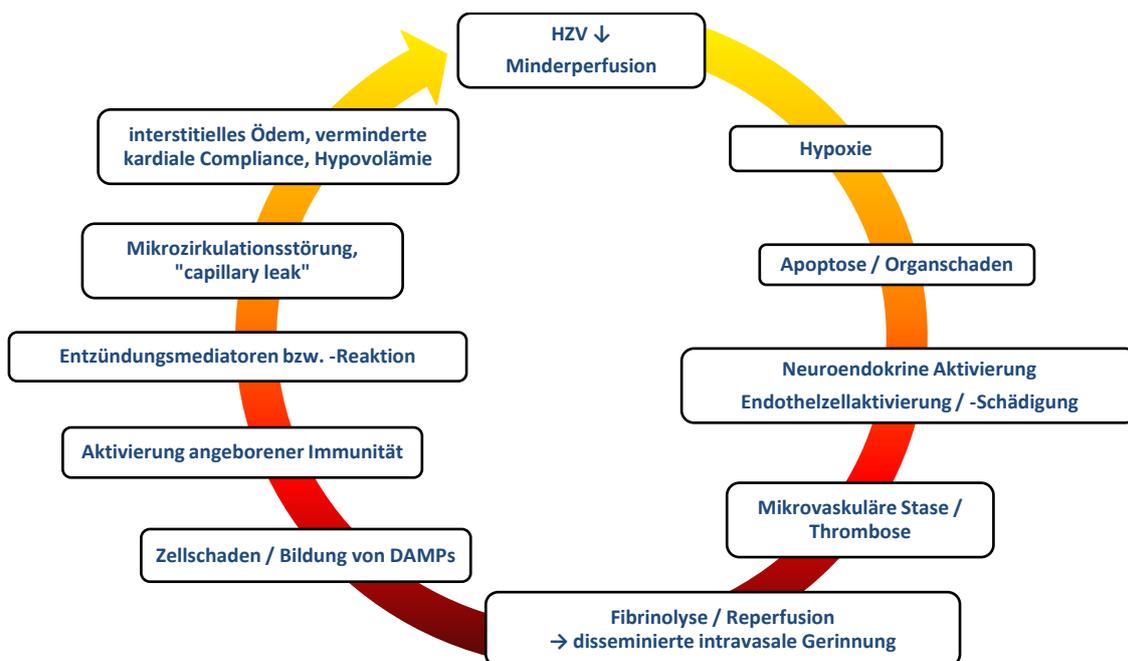


Abb. 2: Circulus vitiosus des Schocks; modif. n. (Maier, 2011)

Die unterschiedlichen Ursachen des Schocks können basierend auf den Stellgrößen des Herz-Kreislauf-Systems vereinfacht in 4 Entitäten gruppiert werden (s. Tab. 1): Schock durch kardiales Pumpversagen (kardiogen), durch Verminderung des zirkulierenden Blutvolumens (hypovolämisch, hämorrhagisch-traumatisch), durch Versagen der peripheren Kreislaufregulation (septisch, anaphylaktisch, neurogen, hypoadrenal) und durch Obstruktion des Gefäßsystems bzw. der Binnenstrukturen des Herzens. Eine weitere, in neuerer Zeit beigefügte Sonderform des Schocks ist der zytotoxische Schock verursacht z.B. durch Kohlenmonoxid- oder Zyanid-Intoxikation (Mello et al., 2004). Allgemein kommt es in den meisten Fällen bedingt durch den eintretenden Blutdruckabfall durch Stimulation von Barorezeptoren zu einer physiologischen Gegenreaktion des Körpers mit Ausschüttung vasoaktiver Substanzen, vornehmlich den Katecholaminen Adrenalin und Noradrenalin, die zu einer Vasokonstriktion der Arteriolen sowie venösen Kapazitätsgefäße als auch einer Tachykardie führen und so den Perfusionsdruck anfangs noch in normalen Grenzen halten. Es folgt, bedingt durch die unterschiedliche Rezeptorverteilung im Gefäßsystem, eine Zentralisation des Blutvolumens zugunsten überlebenswichtiger Organe wie Herz und Gehirn (Baumert, 2012). In der Frühphase des Schocks versucht der Körper durch eine Nettoreabsorption von Flüssigkeit aus dem Interstitium das effektive Blutvolumen wieder zu erhöhen, durch die Ansammlung saurer Metabolite wie zum Beispiel Lactat und die zunehmende Gewebshypoxie versagt dieser Kompensationsmechanismus jedoch relativ schnell und führt zu einer Atonie der präkapillären Gefäßabschnitte bei weiterhin bestehender Konstriktion der postkapillären Kompartimente - es kommt zur Ausbildung von Kapillarschäden und Mikrothromben und gegebenenfalls zu einer Verbrauchskoagulopathie (Gando et al., 2011).

Tab. 1: Ätiologie des Schocksyndroms; modif. n. (Mello et al., 2004)

(Haupt)Entität	Unterform / Beispiele
kardiales Pumpversagen	kardiogen (myokardial, rhythmogen, mechanisch)
Verminderung des zirkulierenden Blutvolumens	hypovolämisch (Dehydratation durch äußere/innere Verluste, mangelnde Zufuhr) traumatisch-hämorrhagisch
Versagen der peripheren Kreislaufregulation (distributiv)	septisch (Infektion, v.a. gramnegative Keime) anaphylaktisch (Medikamente, Medizinprodukte (Latex), Nahrungsmittel, Insekten) neurogen (direkte Schädigung von Zentren der Kreislaufregulation, Leitungsstörung im Bereich Medulla oblongata / Rückenmark) hypoadrenal (M. Addison)
Obstruktiv	Herzbeutelamponade, fulminante Lungenembolie, Spannungspneumothorax

Bei der körperlichen Untersuchung zeigen sich im Schock sowohl allgemein-klinische, als auch für die spezifischen Ursachen des Schocks typische Befunde: So sind Tachykardie und ein Abfall des Blutdrucks bei den meisten Formen vorhanden, beim hypovolämischen Schock wird dies historisch mit dem Schockindex nach Burri und Allgöwer (Allgöwer and Burri, 1967) umschrieben, der nach wie vor in der klinischen Praxis eine wichtige Rolle spielt (Mutschler et al., 2013): Ein Quotient von Puls (in Schlägen/min) und systolischem Blutdruck (in mmHg) über 1 gilt als Hinweis auf einen ausgeprägten Blutverlust. Weitere allgemeine Zeichen sind neben einer Bewusstseinsstörung, einer Tachypnoe und einer Verminderung der Diurese in den meisten Fällen das Vorliegen von kaltschweißiger, marmorierter Haut mit peripherer Zyanose durch die starke Vasokonstriktion der Widerstandsgefäße und Hypoxie des Gewebes. Ausnahme hiervon bildet klassischerweise vor allem der septische Schock, bei dem es durch Versagen der vasalen Autoregulation zu einem verminderten peripheren Widerstand mit warmen und rosigen Extremitäten kommt (Angus and van der Poll, 2013). Auch Zeichen des Volumenstatus können je nach

Schockform zu unterschiedlichen Bildern führen: Während beim kardiogenen Schock durch das Pumpversagen die venösen Kapazitätsgefäße, zum Beispiel erkennbar an den Jugularvenen am Hals, sichtbar gestaut sind, kollabieren diese beim hypovolämischen oder anaphylaktischen Schock aufgrund vielfältiger Ursachen bedingt durch den Mangel an intravasalem Volumen. In der Therapie der einzelnen Schockformen spiegelt sich diese Heterogenität wieder: Geht man beim septischen Schock von einer für das Überleben wichtigen frühzeitigen Volumentherapie (Rivers et al., 2001) und Antibiose aus, so ist beim kardiogenen Schock, mit wenigen Ausnahmen, die Gabe von Volumen kontraproduktiv und möglicherweise gefährlich (Buerke et al., 2011). Die hier angeführten unterschiedlichen Charakteristika bei Diagnose (s. Tab. 2) und Therapie einzelner Schockformen zeigen lediglich einen Ausschnitt der großen Variabilität der klinischen Präsentation und auch die Schwierigkeit bei der Einschätzung und Therapie des Patienten (s. Abb. 3). Neben der Tatsache, dass in vielen Fällen keine eindeutige rein klinische Zuordnung zu einzelnen Schockformen möglich ist, unterliegt die körperliche Untersuchung starken subjektiven Schwankungen was Qualität und Quantität der erhobenen Befunde anbelangt (Joshua et al., 2005). Da für die optimale Betreuung jedoch eine schnelle und sichere ätiologische Einordnung wünschenswert und notwendig ist, besteht ein historisch gewachsener dringender Bedarf für objektive Methoden der hämodynamischen Beurteilung des Patienten.

Tab. 2: Pathophysiologische Charakteristika einzelner Schockformen; modif. n. (Maier, 2011)

Schockform	ZVD / PCWP	HZV / CI	Gefäßwiderstand / SVRI	S _{cv} O ₂
hypovolämisch	↓	↓	↑	↓
kardiogen	↑	↓	↑	↓
septisch				
- hyperdynam	↓↑	↑	↓	↑
- hypodynam	↓↑	↓	↑	↓↑
traumatisch	↓	↓↑	↓↑	↓
neurogen	↓	↓	↓	↓
hypoadrenal	↓↑	↓	=↓	↓

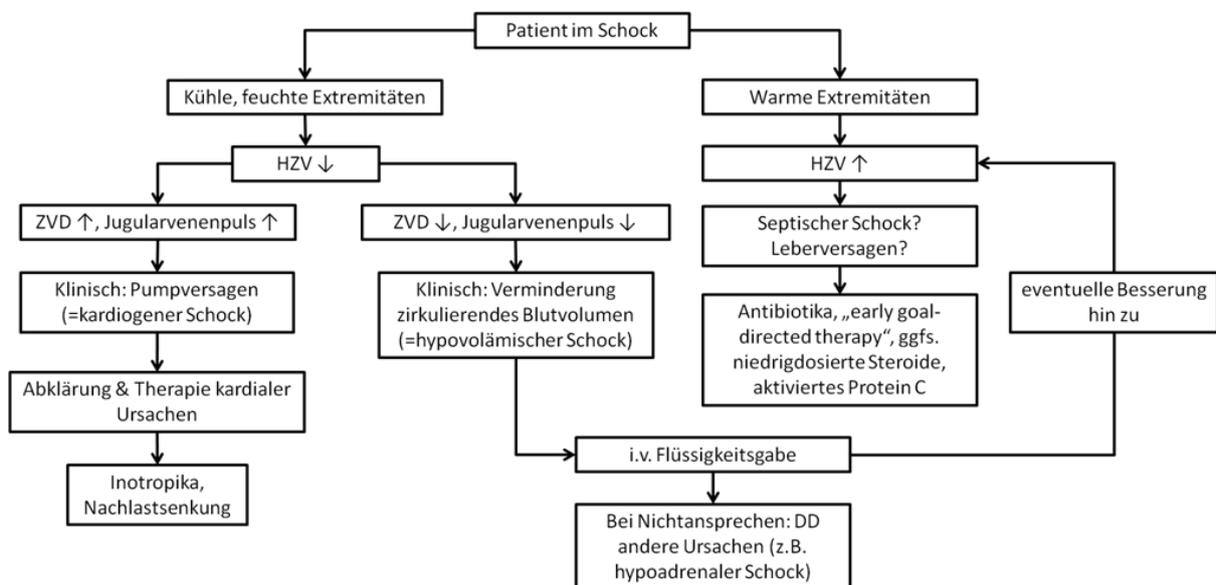


Abb. 3: Initiales Vorgehen beim Schockpatienten; modif. n. (Kress, 2011)

In der Praxis wird neben der körperlichen Untersuchung auf ein in prä- und innerklinischen Notfallsituationen sowie auf Normalstation häufig angewandtes Basismonitoring bestehend aus Elektrokardiogramm, indirekter Blutdruckmessung nach Riva-Rocci, Pulsoxymetrie, Erhebung der Flüssigkeitsbilanz und Laborwerten sowie ein erweitertes, auf Intensivstationen durchgeführtes, Monitoring durch semi- bis hochinvasive Verfahren wie zum Beispiel direkter arterieller Blutdruckmessung, zentralem Venenkatheter, Pulmonalkatheter und andere zurückgegriffen.

Der fragliche Nutzen und die möglichen lebensbedrohlichen Komplikationen von invasiven Verfahren wie zum Beispiel des Pulmonalkatheters (Connors et al., 1996, Sakka et al., 2000, Harvey et al., 2006), sowie der nicht zu unterschätzende apparative und in Zeiten betriebswirtschaftlicher Zwänge im Gesundheitswesen auch finanzielle Aufwand dieser Überwachungssysteme führt in der Praxis zur Nachfrage zuverlässiger, weniger oder im Idealfall nicht-invasiver Verfahren zur objektiven Einschätzung des kardiovaskulären Status und seiner Hauptgröße, des Herzzeitvolumens (HZV) beziehungsweise dessen auf die Körperoberfläche normierten Index, des Herzindex (CI). Aufgrund dieser Anforderungen sind in der Vergangenheit eine Reihe semiinvasiver Monitoring-Verfahren evaluiert und in die klinische Praxis eingeführt worden, doch auch hier ist neben der in der Literatur kontrovers diskutierten Zuverlässigkeit dieser Verfahren (Palmer et al., 2012) mit einem nicht zu unterschätzenden apparativen und gegebenenfalls komplikationsträchtigen Aufwand zu rechnen.

Im Folgenden wird eine Einführung in verschiedene bereits etablierte Verfahren zur Messung bzw. Abschätzung des HZV gegeben sowie die Methoden zur (Oberflächen)Temperaturmessung, danach folgt die Beschreibung und Auswertung der Studie.

2. Hämodynamisches Monitoring

Hämodynamisches Monitoring spielt in der modernen Chirurgie und Intensivmedizin eine herausragende Rolle, da besonders bei kritisch kranken und multimorbiden Patienten klinische Parameter und Basismonitoring nicht ausreichen, um den hämodynamischen Status des Patienten hinreichend einzuschätzen (Huber et al., 2007). Den wichtigsten Zielfaktor stellt hierbei das Herzzeitvolumen dar, welches unter anderem ein Surrogat für das Sauerstoffangebot und die Gewebsperfusion ist. Sekundäre Faktoren sind unter anderem die das Herzzeitvolumen beeinflussenden Größen Vorlast, Nachlast, myokardiale Kontraktilität und Herzfrequenz. Eine Reihe von Studien und Metaanalysen konnten zeigen, dass die frühzeitige therapeutische Intervention nach standardisierten Therapiealgorithmen, die unter anderem ein erweitertes hämodynamisches Monitoring miteinbeziehen, die Prognose von kritisch kranken Patienten verbessert (Kern and Shoemaker, 2002). Verdeutlicht wird dies auch durch das unter diesen Bedingungen bessere Outcome von Patienten im septischen Schock (Rivers et al., 2001), die verkürzte Liegedauer sowie den geringeren Beatmungs-, Katecholamin- und Vasopressorbedarf (Goepfert et al., 2007) und auch die geringeren postoperativen Komplikationen (Pearse et al., 2005) bei kardiochirurgischen Patienten.

Im Laufe der Zeit wurden zahlreiche semi- bis hochinvasive Verfahren zur Abschätzung des HZV und weiterer hämodynamischer Parameter entwickelt. Im Folgenden sind neben klinischer Untersuchung und dem historischen Fick-Prinzip die gebräuchlichsten beschrieben: Neben transösophagealer Echokardiographie und Bioimpedanzkardiographie die Indikatorverfahren Pulmonalkatheter, Pulse Contour Cardiac Output (PiCCO™) und Lithium Dilution Cardiac Output (LiDCO™) sowie der auf einer reinen Pulskonturanalyse basierende Vigileo™-Monitor mit dem FloTrac™ Sensor.

2.1. Klinische Untersuchung

Eines der ältesten und im klinischen Alltag am häufigsten eingesetzte Verfahren zur Überwachung der Kreislauffunktion ist die Inspektion und körperliche Untersuchung des Patienten. Sowohl ohne als auch mit Anwendung einfacher Messgeräte wie Sphygmomanometer, Stethoskop und Temperatursonde können Kreislaufparameter erhoben und in der Folge statische wie funktionelle Tests durchgeführt werden.

Die klassischen, schnell anzuwendenden Methoden sind Messung von Herzfrequenz und Blutdruck: Tachykardie und Hypotension lassen im entsprechenden klinischen Kontext einen intravasalen Volumenmangel vermuten. Auch eine erniedrigte Hauttemperatur der Extremitäten und verlängerte Rekapillarierungszeit suggerieren eine Störung der Herz-Kreislauf-Funktion mit Hypoperfusion der Endstromgebiete. Befunde wie verminderter oder gesteigerter Hautturgor, Nachweis einer trockenen Zunge, trockener Schleimhäute sowie peripherer als auch pulmonaler Ödeme, die Ansammlung von Flüssigkeit im „dritten Raum“ wie Aszites oder Pleuraerguss ergänzen den klinischen Eindruck bei der Beurteilung der Herz-Kreislauf- sowie Volumensituation.

2.2. Fick-Prinzip

Eine der ersten Methoden zur Bestimmung des Herzzeitvolumens basiert auf dem von Adolf Fick 1870 postulierten und nach ihm benannten Prinzip: die Menge eines in das Blut aufgenommenen Indikatorstoffes – hierfür bietet sich Sauerstoff an - wird ebenso wie die durch ihn hervorgerufene Konzentrationsänderung im Blut gemessen, in der Folge lässt sich dann das unbekannte Verteilungsvolumen, in diesem Fall das Herzzeitvolumen, ermitteln (Prys-Roberts, 1969):

$$HZV = \frac{\dot{V}_{O_2}}{(c_a - c_v)_{O_2}} = \frac{\dot{V}_{O_2}}{avD_{O_2}}$$

wobei \dot{V}_{O_2} die Sauerstoffaufnahme und c_a bzw. c_v die Sauerstoffkonzentrationen im arteriellen sowie gemischt-venösen Blut darstellen.

Das zur Messung der arteriellen Sauerstoffkonzentration benötigte Blut kann für die Berechnung an jeder Arterie des menschlichen Körpers entnommen werden, das gemischt-venöse Blut muss idealerweise aus der A. pulmonalis entnommen werden, da die einzelnen Organe eine unterschiedliche O_2 -Ausschöpfung aufweisen und gemischt-venöses Blut erst nach Abfluss des Sinus coronarius in der A. pulmonalis vorhanden ist. Die Sauerstoffaufnahme \dot{V}_{O_2} des Patienten kann spirometrisch, also durch das Beatmungsgerät oder eine spezielle Kopfhaut, bestimmt werden.

2.3. Bioimpedanzkardiographie

Die Bioimpedanzkardiographie ist ein nicht-invasives Verfahren zur Messung des Herzzeitvolumens, das auf der Registrierung von Widerstandsveränderungen des Thorax durch den Auswurf von Blut basiert. Hierzu wird durch Anlegen eines hochfrequenten Wechselstroms mit geringer Amplitude und der Ableitung dieser Ströme durch an der lateralen Thoraxwand angebrachte Elektroden (s. Abb. 4) der elektrische Widerstand des gesamten Thorax in verschiedenen Phasen der Herzaktion ermittelt. Dieser ist umgekehrt proportional zum totalen Flüssigkeitsgehalt des Brustkorbes und erhöht sich dementsprechend, aufgrund der guten elektrischen Leitfähigkeit von Blut (0,43-0,7 S/m) und der schlechteren elektrischen Leitfähigkeit von Fett (0,02-0,04 S/m) und Luft (luftgefüllte Lunge: 0,024-0,09 S/m, alle Leitfähigkeiten nach (Miklavcic, 2006)) durch Auswurf des kardialen Schlagvolumens. Anhand dieser Änderung der Bioimpedanz kann in der Folge unter Einbeziehung der einzelnen Phasen der Herzaktion, welche ebenso über die Elektroden abgeleitet werden, das Herzzeitvolumen errechnet werden. Die Grundlage zur Berechnung bildet auch bei neueren Monitoren, welche Korrekturfaktoren für Größe, Gewicht, Geschlecht und Thoraxform besitzen, die von (Kubicek et al., 1966) für einen streng zylindrischen Brustkorb entwickelte Formel:

$$SV = \rho \left(\frac{L}{Z\varphi} \right) Z \left(\frac{VET dz}{dt_{max}} \right)$$

wobei ρ den spezifischen Widerstand des Blutes, L den Abstand der spannungsmessenden Elektroden, $Z\varphi$ die durchschnittliche thorakale Impedanz während der Ruhezeit, VET die ventrikuläre Ejektionszeit und dz/dt_{max} die maximale negative Steigung des Bioimpedanzsignals darstellt.

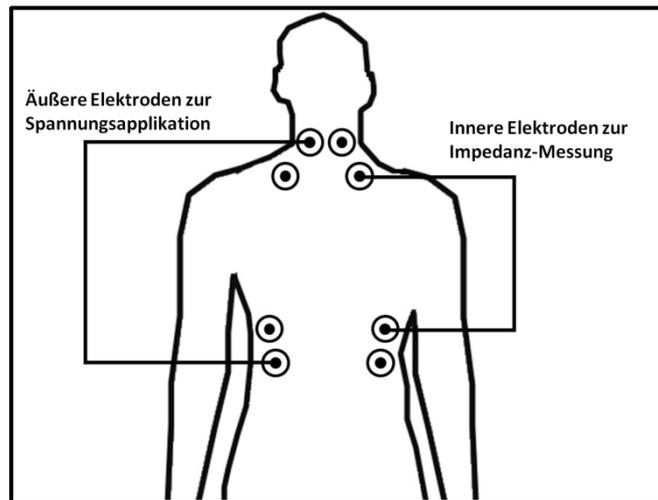


Abb. 4: Darstellung der Elektrodenposition bei Bioimpedanzkardiographie (modif. n. (Reuter and Goetz, 2005))

2.4. Transösophageale Echokardiographie

Die transösophageale Echokardiographie (transesophageal echocardiography, TEE) ist ein semi-invasives endosonographisches Verfahren, mit dem Herz und herznahe Gefäße durch Einführen eines Schallkopfes in die Speiseröhre beurteilt werden können. Sie basiert wie alle sonographischen Verfahren auf dem Prinzip der Reflexion von Schallwellen an Grenzflächen. Die durch das TEE erzeugten Wellen mit Frequenzen zwischen 2,5 und 7,7 MHz und Impulsfrequenzen von 1 bis 4 kHz, werden nach der Reflexion an Kontaktflächen unterschiedlicher Dichte, zum Beispiel dem Endo- mit Myokard, durch Piezokristalle am Schallkopf empfangen und in ein elektrisches Signal umgewandelt, welches in ein zwei- oder bei neueren Geräten, dreidimensionales Bild prozessiert wird.

Mit der transösophagealen Echokardiographie ist eine Messung des Herzzeitvolumens möglich. Die am häufigsten benutzte und validierte Technik basiert auf (Perrino et al., 1998). Hierzu werden zwei Kenngrößen benötigt: die Klappenöffnungsfläche der Aortenklappe (aortic valve orifice area, AVOA) sowie die Flussgeschwindigkeit des Blutes das durch diese fließt. Erstere lässt sich durch Kurzsachseinstellung im mittleren Ösophagus ermitteln (s. Abb. 5).

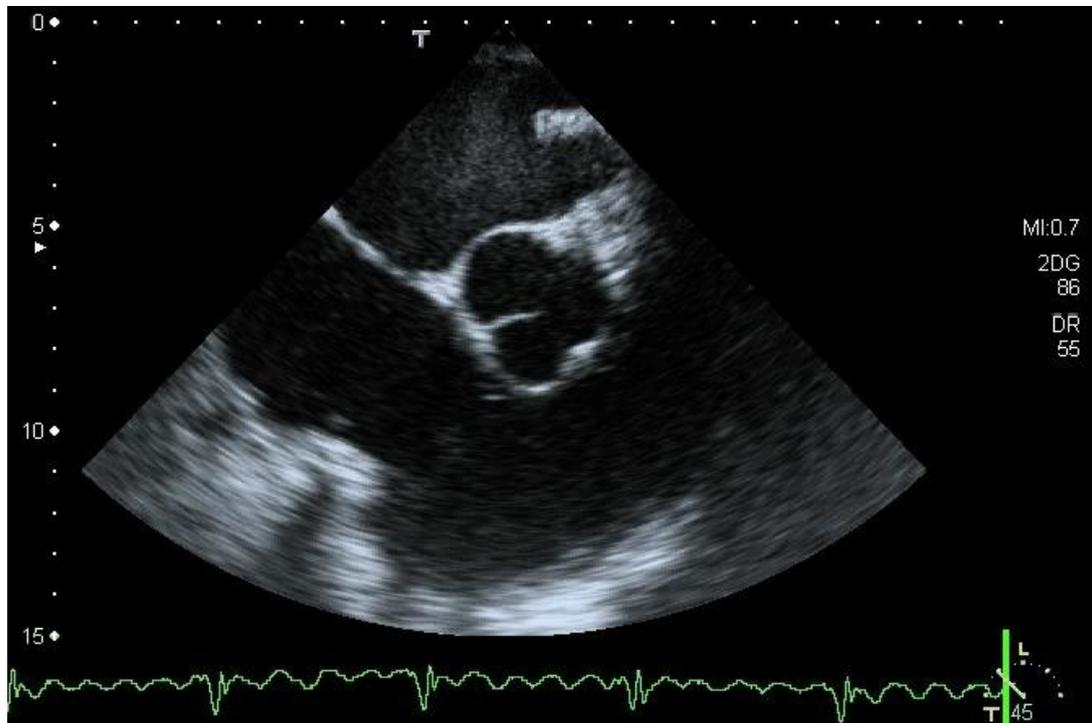


Abb. 5: TEE kurze Achse im mittleren Ösophagusdrittel

Mit freundlicher Genehmigung von Dr. med. Christoph Nentwich, Herzpraxis Pasing

Bei korrekter Einstellung dieser Schnittebene gilt (Darmon et al., 1996):

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

wobei AVOA die Aortenklappenöffnungsfläche und L die durchschnittliche Länge eines Aortenklappensegels darstellt.

Die Flussgeschwindigkeit durch die Klappenöffnung kann in der transgastrischen Längsachse mittels cw-Doppler gemessen werden und als Geschwindigkeitszeitintervall (velocity time integral, VTI) am Gerät ausgegeben werden. Für das Herzzeitvolumen gilt dann:

$$HZV = \frac{(VTI \times AVOA \times HF)}{1000} \quad (l \times min^{-1})$$

Mittels TEE lassen sich außer dem Herzzeitvolumen unter anderem die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (Erbel et al., 1982), der mittlere Pulmonalarteriendruck (Kitabatake et al., 1983) sowie der zentrale Venendruck abschätzen.

2.5. Indikatorverdünnungsverfahren

Das erste Indikatorverdünnungsverfahren das die Grundlage zur Bestimmung des Herzzeitvolumens bildet wurde 1897 durch G.N. Stewart publiziert, der die Indikatormethode zur Messung des intrakardialen und intrapulmonalen Blutvolumens nutzte (Stewart, 1897). Stewarts Technik wurde in den Folgejahren durch W. Hamilton und Kollegen verfeinert, die die Bedeutung der mittleren Kreislaufzeit zur Bestimmung des Gefäßbettvolumens hervorhoben (Hamilton, 1932). Zusammengefasst bilden beide Arbeiten die Grundlage für die Postulierung des Zusammenhangs zwischen Volumen, Blutfluss und Kreislaufzeit (Meier and Zierler, 1954):

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

Die Zuverlässigkeit dieser Methode beruht auf der Annahme, dass ein Indikatorstoff aus einem zentralen Sammelbecken, in dem er sich homogen verteilt, über das rechte Herz, die Lungenstrombahn und den linksventrikulären Ausflusstrakt in das arterielle System ausgeworfen wird, sich zwischen Injektions- und Messort kein Indikatorverlust ergibt, sowie höhergradige Klappeninsuffizienzen und anatomische Shunts ausgeschlossen sind. Die genannten Arbeiten bilden die erste theoretische Basis, auf der die im Folgenden vorgestellten Verfahren – Pulmonalkatheter und PiCCO™ – beruhen. Initial diente ein Farbstoff als Indikator (Hamilton, 1932) welcher mit Einführung des Pulmonalkatheters 1970 durch Temperatur – also Injektion eines gekühlten Bolus oder Erwärmung des vorbeiströmenden Bluts durch eine Heizspirale – weitgehend verdrängt wurde, lediglich die LiDCO™-Technologie basiert noch auf der Injektion eines Indikatorstoffes: Lithium.

2.5.1. Pulmonalarterienkatheter

Der 1963 vom amerikanischen Kardiologen H.J.C. Swan entwickelte und gemeinsam mit seinem Kollegen W. Ganz 1970 erstmals am Patienten eingesetzte (Swan et al., 1970) Pulmonalarterienkatheter - auch Pulmonaliskatheter beziehungsweise Swan-Ganz-Katheter genannt – ist auch heute noch auf vielen Intensivstationen und im Operationssaal der Goldstandard zur Messung des Herzzeitvolumens, der Drücke in den Binnenstrukturen des rechten Herzens sowie indirekt der linksventrikulären Pumpfunktion durch Messung des pulmonalarteriellen Verschlussdruckes (pulmonal capillary wedge pressure, PCWP).

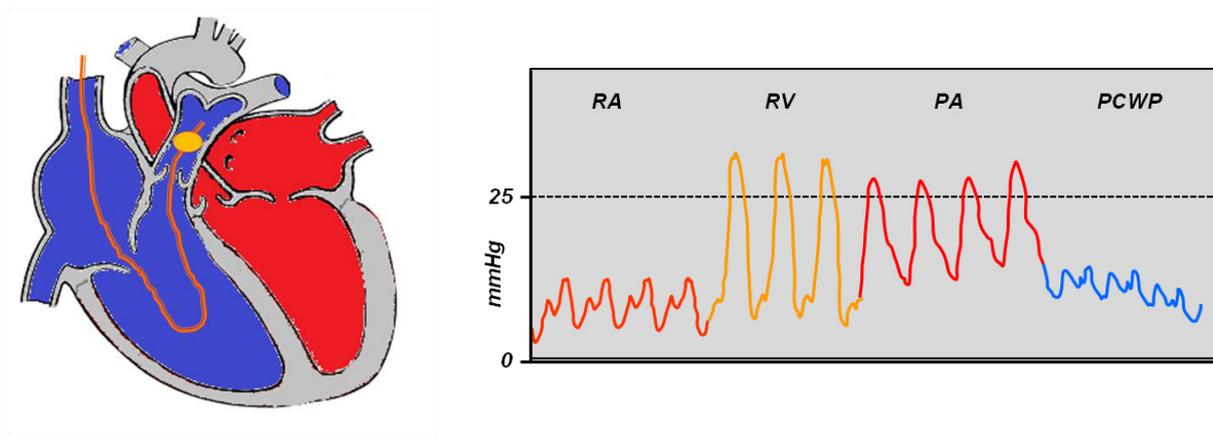


Abb. 6: PAK und Druckverlauf bei Einschwemmung

Über einen zentralvenösen Zugang – aus anatomischen Gründen vorzugsweise die rechte V. jugularis interna – gelangt der PAK in den zentralen Kreislauf und wird durch das Aufblasen eines kleinen Ballons an der Spitze des Katheters vom rechten Herzen aus in die pulmonalarterielle Strombahn eingeschwemmt. Ein charakteristischer Verlauf der Druckkurve garantiert hierbei die korrekte Lage des Katheters in der Pulmonalarterie (Leopold and Faxon, 2011) (s. Abb. 6).

Mittels der modifizierten Stewart-Hamilton-Gleichung kann dann das Herzzeitvolumen nach Injektion eines definierten Injektatbolus berechnet werden:

$$HZV = \frac{T_{Inj} - T_{t=0}}{\int_0^{\infty} (T_t - T_{t=0}) dt} \times V_{Inj} \times \frac{\rho_{Inj} c_{Inj}}{\rho_{Blut} c_{Blut}} \times k$$

wobei V_{Inj} das definierte Injektatvolumen mit der Temperatur T_{Inj} , $T_{t=0}$ die Baseline-Temperatur in der Pulmonalarterie vor Injektion, T_t die Bluttemperatur in der Pulmonalarterie als eine Funktion der Zeit nach Injektion, ρ_{Inj} und ρ_{Blut} das spezifische Gewicht von Injektat und Blut und c_{Inj} sowie c_{Blut} analog die spezifischen Wärmekapazitäten darstellen.

Alternativ zum genannten Bolusverfahren existiert die Option der HZV-Bestimmung mittels Heizspirale (Vigilance™-PAK), hierbei wird durch Wärmeapplikation am proximalen Katheteranteil und die distale Registrierung am Thermistor ein Temperatursignal aufgezeichnet, dessen stochastische Auswertung über mehrere Zyklen eine Messung des HZV ermöglicht. Die Korrelation beider Techniken konnte hierbei nachgewiesen werden (Jansen et al., 1997, Thrush et al., 1995).

2.5.2. Pulse Contour Cardiac Output (PiCCO™)

Für die Messung des Herzzeitvolumens mittels PiCCO™-Technologie sind ein spezieller arterieller Katheter mit Temperaturfühler sowie ein zentralvenöser Zugang zur Applikation eines gekühlten Flüssigkeitsbolus notwendig. Bei der Thermodilution wird ein festgelegtes Volumen einer gekühlten isotonischen Kochsalzlösung schnell zentralvenös injiziert. Die kalte Flüssigkeit durchläuft das rechte Atrium, den rechten Ventrikel, gelangt über die Lungenstrombahn in das linke Herz und wird in den Körperkreislauf ausgeworfen (s. Abb. 7). Am Messpunkt wird die durch den Kältebolus hervorgerufene Temperaturänderung gemessen und als Thermodilutionskurve aufgezeichnet (s. Abb. 8). Sie ist abhängig vom Herzzeitvolumen und der in den intra- und extravasalen Kompartimenten liegenden Flüssigkeitsmenge.

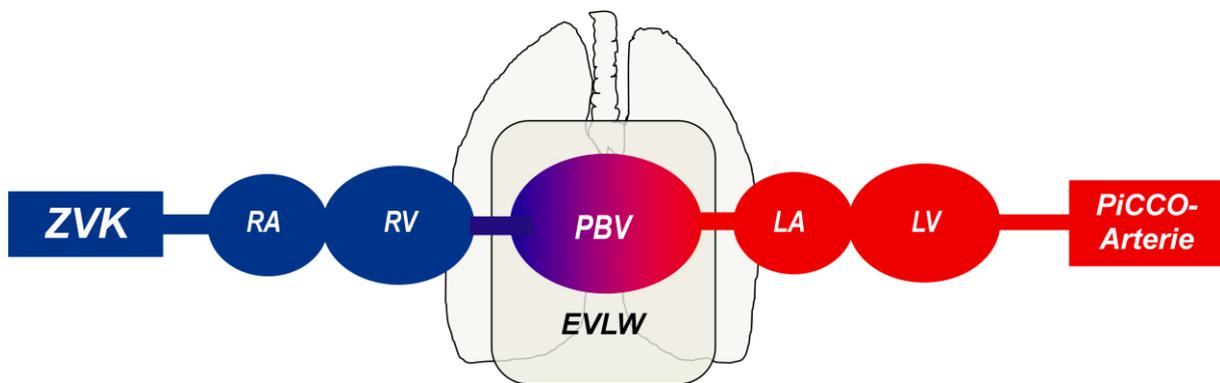


Abb. 7: Kompartimente der transpulmonalen Thermodilution

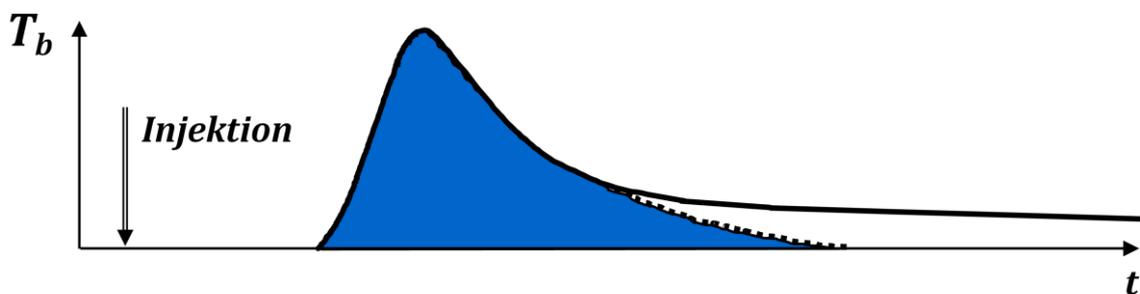


Abb. 8: Thermodilutionskurve PiCCO™

Das Herzzeitvolumen wird durch die modifizierte Stewart-Hamilton-Gleichung ermittelt und berechnet sich aus der Fläche unter der Thermodilutionskurve, der Menge des Kälteindikators m_0 sowie der Injektatkonstante k_{Inj} :

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

wobei

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

Die Genauigkeit dieser im Gegensatz zum Pulmonalarterienkatheter transkardiopulmonalen Messung des Herzzeitvolumens ist in verschiedenen Publikationen als gleichwertig evaluiert worden (von Spiegel and Hoeft, 1998, Sakka et al., 1999, Friedman et al., 2002, Della Rocca et al., 2002a, Holm et al., 2001).

2.5.3. Lithium Dilution Cardiac Output (LiDCO™)

In Analogie zu den bereits beschriebenen Indikatorverdünnungsverfahren wird bei der LiDCO™-Technologie (Linton et al., 1993, Linton et al., 1997) die Indikatorsubstanz – Lithiumchlorid – zentral oder periphervenös injiziert und mittels einer lithiumsensitiven Elektrode am arteriellen Druckabnehmer registriert. Nach Ableitung einer Lithiumverdünnungskurve kann das HZV berechnet werden:

$$HZV = \frac{LiCl \times 60}{Area \times (1 - PCV)}$$

wobei LiCl die Lithiumdosis in mmol/l, Area die Fläche bzw. das Integral unter der Lithium-Verdünnungskurve und PCV das aus der Hämoglobin-Konzentration ermittelte packed red cell volume darstellen.

Ein Korrekturfaktor für das PCV ist notwendig, um Plasmafluss in Blutfluss umzuwandeln, da sich Lithium nur im Plasmavolumen verteilt. Die Lithium-Dilution gilt als semiinvasives Monitoringverfahren, da zur Durchführung lediglich die Platzierung eines arteriellen Druckabnehmers notwendig ist und auf die Anlage eines zentralen Venenkatheters verzichtet werden kann.

2.6. Pulskonturanalyse

Die Pulskonturanalyse basiert auf der Annahme, durch die Form der arteriellen Pulswelle beziehungsweise die Fläche unter dem systolischen Anteil der Kurve Rückschlüsse auf das Schlagvolumen pro Herzaktion (Wesseling et al., 1976) und in der Folge das Herzzeitvolumen ziehen zu können. Grundlage für diese These bilden frühe Beobachtungen von Erlanger und Hooker (Erlanger, 1904). Die Beschaffenheit der Druckkurve resultiert aus dem Zusammenspiel von ausgeworfenem Schlagvolumen und den Eigenschaften des arteriellen Gefäßbetts, die Kurve selbst wird in der Regel über einen femoral oder radial platzierten arteriellen Katheter abgeleitet. Im Folgenden sind zwei hämodynamische Monitoring-Systeme, die sich einer Pulskonturanalyse bedienen, beschrieben, das rein auf dieser Technik basierende FloTrac™/Vigileo™ – System und der PiCCO™-Monitor, der zusätzlich zur bereits erwähnten diskontinuierlichen Thermodilution eine kontinuierliche Pulskonturanalyse durchführt.

2.6.1. Flotrac™ / Vigileo™

Der Vigileo™ Monitor mit seinem Sensorsystem FloTrac™ ist ein auf Pulskonturanalyse aufbauendes Gerät zur kontinuierlichen Messung des Herzzeitvolumens. Es besteht aus 2 Komponenten: dem als Sensor und gleichzeitig Transducer fungierenden FloTrac™-Modul, das an einen radial oder femoral platzierten arteriellen Katheter angeschlossen wird, sowie dem zur Datensammlung und Kurvenanalyse dienenden Vigileo™-Monitor. Nach Eingabe der patientenspezifischen Daten Alter, Geschlecht, Gewicht und Größe wird die Formel

$$HZV = HF \times SV$$

als Grundlage zur Berechnung des HZV verwendet. Unter der Voraussetzung, dass sich der Pulsdruck (PP, pulse pressure), definiert als Differenz zwischen systolischem und diastolischem Blutdruck, umgekehrt proportional zur arteriellen Compliance (Boulain et al.,

2002) und direkt proportional zum Schlagvolumen verhält, berechnet der Vigileo™ aus den gesamten Datenpunkten eines gemessenen Zeitintervalls die Standardabweichung der arteriellen Druckkurve (σ_{AP}). Durch die Einbeziehung der Variation des arteriellen Druckkurvenverlaufs wird eine exaktere Verhältnisgleichheit des Pulsdrucks zum Zielparameter SV erreicht, es ergibt sich zur Berechnung des HZV dann die folgende modifizierte Gleichung:

$$HZV = PR \times (\sigma_{AP} \times \chi)$$

wobei PR die Pulsrate und σ_{AP} die Standardabweichung des arteriellen Druckes in mmHg darstellen. Chi (χ) ist eine dynamische Funktion, die sich proportional zur arteriellen Compliance und dem peripheren Widerstand verhält und sich kontinuierlich an Veränderungen des Gefäßtonus anpasst. Im Folgenden wird die Ermittlung dieser drei Faktoren genauer beschrieben:

Anstelle der Herzfrequenz geht in den Algorithmus zur Berechnung des HZV die Pulsrate ein, es werden somit nur Herzaktionen berücksichtigt, die eine tatsächliche Perfusion darstellen - Extrasystolen werden nicht gewertet.

Um die Standardabweichung σ_{AP} zu berechnen, analysiert das Gerät mit einer Frequenz von 100 Hz in 20-Sekunden-Intervallen die arterielle Druckkurve und erzeugt dabei 2000 Datenpunkte, die zur Berechnung durch folgende Gleichung genutzt werden:

$$SD(AP) = \sqrt{\frac{1}{N-1} \sum_{k=0}^{N-1} [AP(k) - AP_{mean}]^2}$$

Wobei AP der arterielle Druck, AP(k) der k-te Druckwert der laufenden Messung, N die Summe der Messungen im aktuellen Intervall und AP_{mean} der mittlere arterielle Druck ist.

Diese Standardabweichung ist - wie postuliert - umgekehrt proportional zum Pulsdruck (Boulain et al., 2002) und kann durch Kombination mit einem Konversionsfaktor χ , der die Eigenschaften des Gefäßbetts – Resistance und Compliance – berücksichtigt und sich an Änderung eben jenes adjustiert, das Schlagvolumen voraussagen.

Das Polynom Chi (χ) generiert sich aus einer Reihe von Parametern: HF, σ AP, MAP, C(P), BSA, Schiefe (μ 3ap) und Wölbung (μ 4ap). Es wird während der gesamten Messdauer durch den Vigileo™-Monitor alle 20 Sekunden aktualisiert, fließt in die oben genannte Formel ein und konvertiert die Einheit des Produkts von mmHg in mL/min. HF, σ AP und MAP werden als bekannt vorausgesetzt (siehe oben), die übrigen Variablen ergeben sich wie folgt:

Langewouters und Kollegen fanden 1985 eine Korrelation zwischen Alter, Geschlecht, mittlerem arteriellen Blutdruck und der aortalen Compliance (Langewouters et al., 1985) und veröffentlichten folgende Formel zur Berechnung der Gefäßcompliance C(P):

$$C(P) = L \times \frac{\frac{A_{max}}{\pi \times P_1}}{1 + \left(\frac{P - P_0}{P_1}\right)^2}$$

Wobei L die geschätzte Länge der Aorta, A_{max} der größte Durchmesser der Aortenwurzel, P der arterielle Blutdruck, P_0 der Druck bei dem die größte Compliance vorherrscht und P_1 die Bandbreite der Compliance-Kurve bei halbmaximaler Compliance sei.

Zusätzlich zeigte sich eine Korrelation von Körpergröße und Gewicht - und dementsprechend der Körperoberfläche („body surface area“, BSA), - die ebenso in die Berechnung der Gefäßcompliance einbezogen wird.

Die Körperoberfläche nach (Du Bois and Du Bois, 1989) errechnet sich nach der 1916 publizierten Gleichung:

$$BSA (m^2) = 0.007184 \times \text{Körpergewicht}(kg)^{0.425} \times \text{Körpergröße}(cm)^{0.725}$$

$$= \frac{\text{Körpergewicht}(kg)^{0.425} \times \text{Körpergröße}(cm)^{0.725}}{139.2}$$

Die Parameter „Schiefe“ und „Wölbung“ dienen im Algorithmus der Anpassung des Polynoms an sich ändernde Eigenschaften des Gefäßbettes:

Die Schiefe (s. Abb. 9) μ_3 ap beschreibt in der Statistik die Neigungsstärke einer Verteilung beziehungsweise den Grad deren Symmetrie. Im Vigileo™-Algorithmus erfolgt die Analyse der Schiefe der arteriellen Druckkurve um eventuelle Änderungen des vaskulären Tonus und damit der Resistance zu registrieren. Die folgenden Grafiken zeigen exemplarisch zwei unterschiedliche Schiefe-Werte bei verschiedenen Widerstandsverhältnissen des Gefäßbettes:

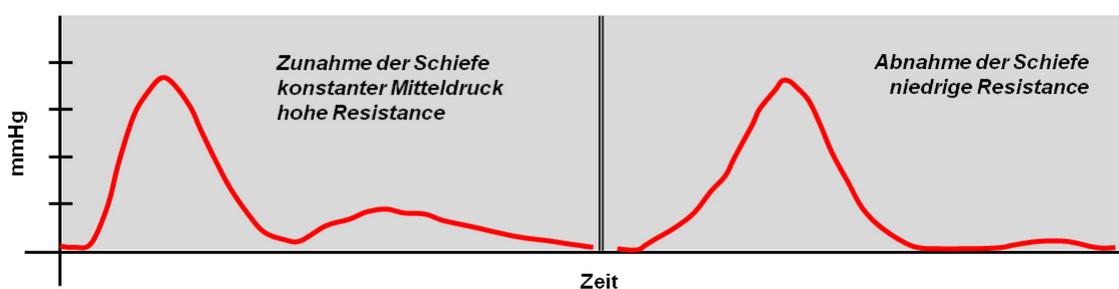


Abb. 9: Arterielle Druckkurve und Schiefe

Die Wölbung (s. Abb. 10) μ_{4ap} ist ein Maß für die Steilheit der arteriellen Druckkurve und wird vom Vigileo™-Monitor bestimmt um Änderungen der Gefäßcompliance in die Berechnung des Schlagvolumens einfließen zu lassen. Die folgenden Grafiken zeigen exemplarisch unterschiedliche Wölbungs- und damit unterschiedliche Compliance-Verhältnisse des Gefäßes exemplarisch auf:

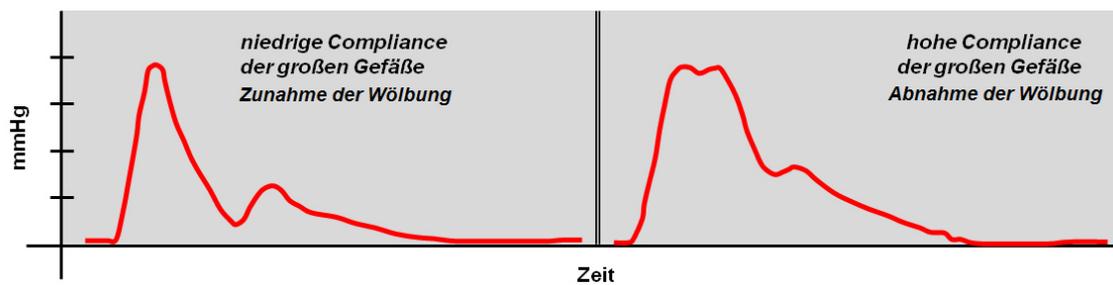


Abb. 10: Arterielle Druckkurve und Wölbung

2.6.2. PiCCO™

Die Pulskonturanalyse des PiCCO™-Monitors (Goedje et al., 1999a) erfolgt auf der Basis beziehungsweise nach Kalibration durch die transpulmonale Thermodilution. Der Algorithmus beinhaltet die Analyse der arteriellen Druckkurve, der Fläche unter dem systolischen Anteil der Kurve sowie der individuellen aortalen Compliance und des systemvaskulären Widerstands:

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

Wobei cal ein durch Thermodilution ermittelter patientenspezifischer Kalibrationsfaktor, HF die Herzfrequenz, $P(t)/SVR$ die Fläche unter der Druckkurve, $C(p)$ die aortale Compliance (ebenfalls durch Thermodilution ermittelt) und dP/dt die Form der Druckkurve ist.

3. Berührungslose Temperaturmessung (Pyrometrie)

Die berührungslose Temperaturmessung (Pyrometrie) ist ein optisches Messverfahren, das auf der Eigenschaft aller Körper basiert, elektromagnetische Strahlung in Form von Wärme- bzw. Infrarotstrahlung auszusenden. Eine im Thermometer befindliche Optik leitet diese Strahlung auf einen Sensor, der das empfangene Signal in einen Temperaturwert der erfassten Fläche konvertiert. Medizinische Infrarot-(Oberflächen)Thermometer arbeiten hierfür im mittleren Infrarot-Bereich, bei Wellenlängen zwischen 3 und 50 μm . Basierend auf diesem Prinzip existieren je nach Einsatzgebiet eine Reihe von verschiedenen Messgeräten: Ohrthermometer (z.B. Welch Allyn ThermoScan® Pro 4000, s. Abb. 11), Stirn- und allgemeine Hautoberflächenthermometer (z.B. Thermofocus®; Tecnimed, Modell 01500A3, s. Abb. 12).



Abb. 11: ThermoScan® Pro 4000

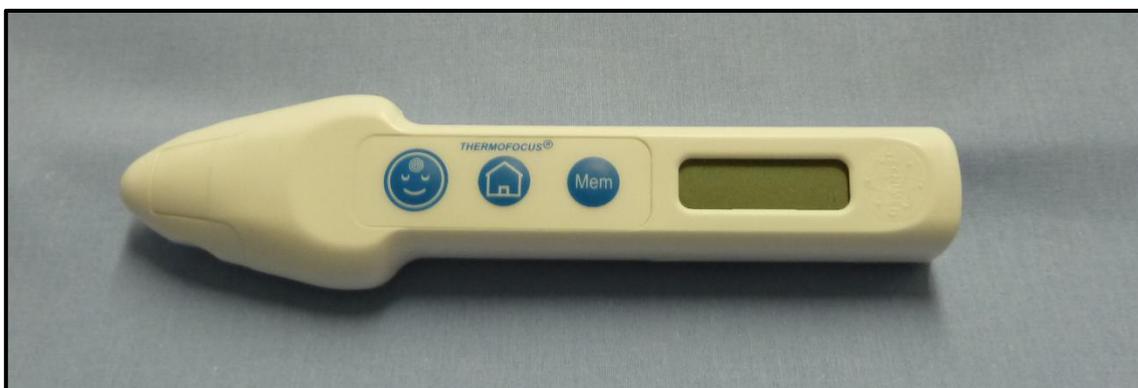


Abb. 12: Infrarot non-contact Thermometer Thermofocus®

II. FRAGESTELLUNG

Die Beurteilung und Optimierung der Herz-Kreislauf-Funktion ist ein elementares Ziel der ärztlichen Versorgung kritisch kranker Patienten. Dieses hämodynamische Monitoring, das neben der routinemäßigen körperlichen Untersuchung und einfach bestimmbar Basisparametern wie Puls und Blutdruck, aus der apparativen Messung des Herzindex (CI) und weiterer Größen des kardiovaskulären Systems besteht, ist ein Eckpfeiler der intensivmedizinischen Therapie.

Zur exakten Messung des Herzindex werden auf der Intensivstation verschiedene Indikatorverdünnungsmethoden verwendet, ursprünglich vor allem der Pulmonalkatheter (PAK, Beschreibung des Verfahrens s. Einleitung S. 21 ff.). Mittlerweile gibt es eine Reihe von Methoden, die eine weniger invasive Bestimmung ermöglichen: Unter anderem liefert die Transpulmonale Thermodilution (CI-TD, Beschreibung s. Einleitung S. 23 ff.) den CI bei mit dem PAK vergleichbarer Genauigkeit und bietet ein geringeres Risikoprofil in der klinischen Anwendung. Zudem kann der Herzindex auch ohne Indikatorverdünnungsmethode mittels unkalibrierter Pulskontur-Analyse geschätzt (FloTrac™/Vigileo™-Monitor, PCCI-FT, Beschreibung s. Einleitung S. 26 ff.) oder durch transösophageale Echokardiographie (TEE, S. 17 ff.) errechnet werden. Allerdings sind auch diese Methoden als zumindest semi-invasiv zu bewerten, d.h. sie erfordern einen zentral-venösen (ZVK) und einen arteriellen Katheter oder das Einbringen einer Schallkopfsonde in den Ösophagus. Diese Verfahren erfordern neben der Schulung des Anwenders einen gewissen zeitlichen und apparativen Aufwand, der in der Primärversorgung von Notfällen sowie auf Normalstationen häufig nicht verfügbar ist und der Intensivtherapie vorbehalten bleibt. Daher werden in der klinischen Routine verschiedene Surrogat-Marker zur Abschätzung des CI herangezogen, u.a. die zentralvenöse Sauerstoff-Sättigung $S_{cv}O_2$ und das Serum-Lactat.

Zusätzlich kommt auch der klinischen Einschätzung von Hautkolorit und -temperatur sowie der Rekapillarierungszeit eine große Bedeutung zu. Der Nutzen dieser Methoden ist wenig

evaluiert, bisher werden diese Parameter zudem nicht „objektiv“ gemessen, sondern „klinisch-semiquantitativ“ erhoben, was bedingt durch den stark subjektiven Aspekt dieser Untersuchungen eine große inter-individuelle Streubreite mit sich bringt.

Die Untersuchung der peripheren Perfusion ist dabei schon seit Hippocrates ein grundlegender Ansatzpunkt bei der komplikationsfreien Einschätzung hämodynamischer Parameter. Eine verminderte Gewebperfusion führt zu großen Unterschieden zwischen Haut und Körperkerntemperatur und wird häufig mit einer Erhöhung des systemvaskulären Widerstandes (SVR) als Folge eines erniedrigten HZV assoziiert.

Frühere Studien konnten eine Korrelation der apparativ gemessenen Oberflächentemperatur mit dem CI zeigen. Dabei korrelierten insbesondere niedrige Großzehen-Temperatur bzw. große Temperatur-Differenz (Körperkern – Großzehe) mit einem niedrigen CI. Mangels geeigneter Verfahren zur einfachen Erhebung der Oberflächentemperatur wurde diese trotz ihrer als objektiv einzustufenden Methodik klinisch nicht weiter verfolgt.

In den letzten Jahren, nicht zuletzt bedingt durch die SARS-Epidemie, ist die Messung von Oberflächen-Temperaturen durch „non-contact-Infrarot-Thermometer“ (s. Einleitung, S. 31) deutlich erleichtert worden. Diese stellen dabei eine einfach anzuwendende, kostengünstige und nicht belastende Methode zur objektiven Messung der Körperoberflächentemperatur dar, die Potential zur Abschätzung des CI haben könnte.

Ziel der vorgelegten Studie ist es, an einem gemischten Intensivpatientengut des Universitätsklinikums rechts der Isar, zum einen den Stellenwert des durch Thermodilution kalibrierten PiCCO™-Pulskonturverfahrens (PCCI-PiCCO) und des unkalibrierten Pulskonturverfahrens des Vigileo™-Monitors (PCCI-FT) im Vergleich zu der für die Messung des Herzindex als Goldstandard geltenden transpulmonalen Thermodilution (CI-TD) zu evaluieren, sowie zum anderen an diesem Kollektiv einen auf (Oberflächen)-Temperaturen und biometrischen Daten basierenden Schätzer des Herzindex zu entwickeln und diesen in seiner Wertigkeit in Kontext zu den bereits genannten Verfahren zu setzen.

III. MATERIAL & METHODIK

1. Studienart

Monozentrische, prospektive klinisch-experimentelle Studie zur Evaluation des Stellenwerts von kalibrierten und unkalibrierten Pulskonturverfahren sowie eines Körperoberflächentemperatur- und Biometriebasierten Schätzverfahrens des Herzindex im Bezug auf den Goldstandard der transpulmonalen Thermodilution.

2. Ethikvotum

Die vorliegende Studie wurde von der Ethikkommission der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München in der Sitzung vom 20.09.2011 unter der Projektnummer 5101/11 genehmigt. Die Patientendaten wurden ausschließlich anonymisiert zur statistischen Auswertung gespeichert.

3. Einschlusskriterien

- Alter des Patienten 18-90 Jahre
- Bereits bestehendes hämodynamisches Monitoring mittels PiCCO™
- Einwilligungsfähigkeit des Patienten oder des gesetzlichen Betreuers

4. Ausschlusskriterien

- Nierenersatzverfahren während des Messzeitraumes (24h)
- Externe Wärme- bzw. Kältetherapie (z.B. Warmtouch™)
- Kardiopulmonale Reanimation 24 h vor oder während des Messzeitraumes
- Vorbekannte periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) bzw. bekannte relevante Einschränkung der peripheren Perfusion

5. Studienablauf

Es wurden lediglich Patienten in die Studie eingeschlossen, bei denen aufgrund klinischer Notwendigkeit ein hämodynamisches Monitoring mittels PiCCO₂TM-Monitor (PULSION Medical Systems SE, Feldkirchen, Deutschland, s. Abb. 19) indiziert war und bereits bestand. Der vorhandene arterielle Druckabnehmer (PiCCOTM Katheter z.B. PULSIOCATH PV2015L20) wurde um einen Druckmesswandler (DELTRAN®, Utah Medical Products Ltd., Athlone, Irland) erweitert, um parallele Messungen von PiCCOTM-Monitor und VigileoTM/FloTracTM System (Edwards Lifesciences, Irvine, Kalifornien, USA, Software Version 03.02., s. Abb. 18) zu ermöglichen. Nach Anschluss beider Systeme erfolgte sowohl die Kalibrierung des PiCCOTM-Monitors als auch der einmalig für das gesamte Beobachtungsintervall notwendige arterielle Druckabgleich des FloTracTM/VigileoTM-Systems. Initial wurde zur Patientencharakterisierung die Erhebung verschiedener intensivmedizinischer Scores (APACHE II, SAPS II, SOFA, TISS-28, detaillierte Beschreibung im Folgenden), eine orientierende körperliche Untersuchung mit Fokus auf hämodynamische Surrogat-Befunde (Hautkolorit, Ödeme, RCT) sowie die Entnahme einer arteriellen als auch zentralvenösen Blutgasanalyse (s. Zeitschiene Abb. 13, Bestimmung der BGA direkt auf Station mittels RAPIDPOINT® 400, Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland, s. Abb. 15) als auch die Entnahme einer Blutprobe zur Bestimmung von Lactat (Bestimmung durch das Zentrallabor des Klinikums rechts der Isar – Technische Universität München) durchgeführt. Über einen Zeitraum von 24 h erfolgten dann 8 Datenerhebungen von PiCCOTM-Thermodilution, PiCCOTM-Pulskonturanalyse, FloTracTM/VigileoTM-Pulskonturanalyse sowie die Messung der Körperkerntemperatur am arteriellen Katheter und peripherer Temperaturen an definierten Messpunkten an Stirn, Unterarmen, Zeigefingern und Großzehen (s. Abb. 14 und 17) mittels eines non-contact-Infrarot-Thermometers (Thermofocus® Modell 01500A3; Tecnimed Srl, Varese, Italien). Zur besseren Reproduzierbarkeit wurden definierte Messintervalle festgelegt, minimale Abweichungen

entstanden lediglich durch nicht aufschiebbarer pflegerischer Tätigkeiten oder logistische Unwägbarkeiten wie zum Beispiel eine bereits terminierte Computertomographie (s. Zeitschiene Abb. 13).

Die finale Datenerhebung 24 Stunden nach Erstmessung beinhaltete neben den oben genannten Parametern wiederum die Entnahme einer arteriellen als auch zentralvenösen Blutgasanalyse sowie Lactatmessung.

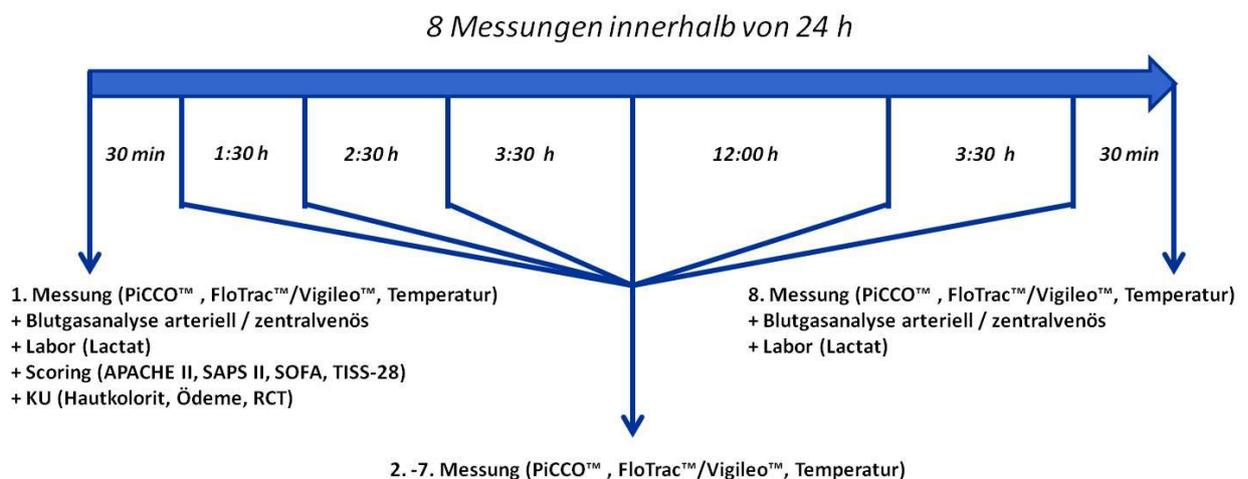


Abb. 13: Ablauf der Messungen

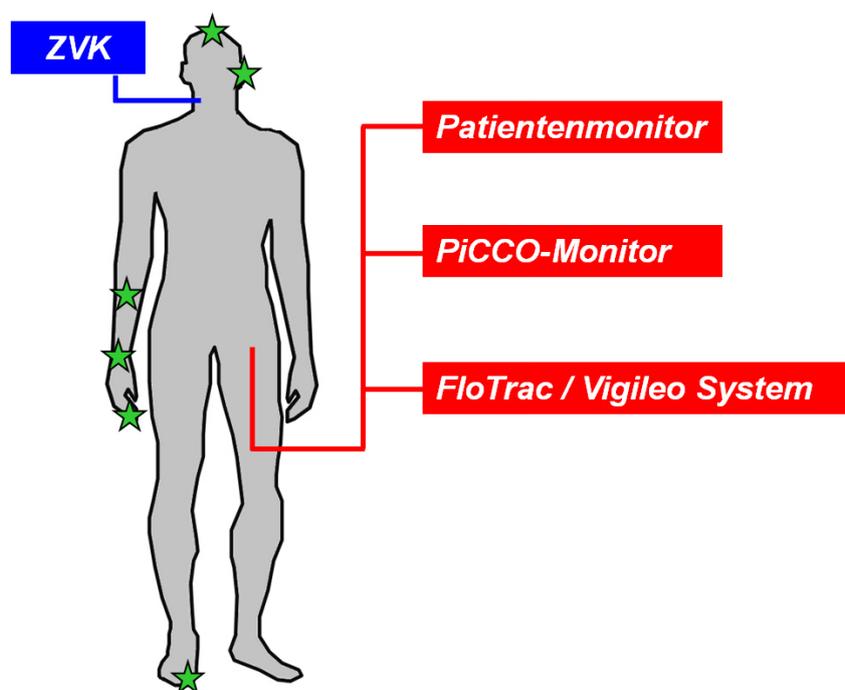


Abb. 14: schematischer Versuchsaufbau und Lokalisation der Temperaturmessungen ★



Abb. 15: Blutgasanalysegerät RAPIDPOINT® 400

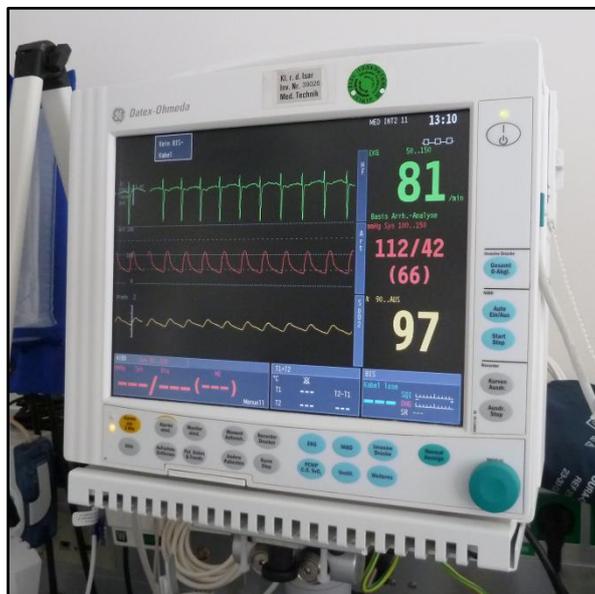


Abb. 16: Patientenmonitor

Folgendes Protokoll wurde zu jedem der 8 Messzeitpunkte durchgeführt:

(1) Stellung des Patienten in eine Null-Grad-Liegeposition

Ausnahmen bildeten Patienten mit erhöhtem intrakraniellen Druck oder kardiogenem Schock. Hier erfolgte die Lagerung in 15-30° Oberkörperhochlage.

(2) Messung von Körperkerntemperatur am arteriellen Katheter sowie peripherer Temperaturen mittels Non-Contact-Infrarot-Thermometer

10 Minuten vor Messung mit dem Thermometer erfolgte das Entfernen der Patientendecke, um Verfälschungen durch Bettmaterial zu vermeiden. Dann 3 malige Messung der lokalen Temperatur an Stirn, ventralem Unterarm auf halber Strecke zwischen Ellenbogengelenk und proximalem Handwurzelgelenk links/rechts, ventralem Unterarm distal radialseitig links/rechts, Zeigefinger links/rechts, Großzehe links/rechts (s. Abb. 14 und 17). Bildung des Mittelwertes jeder 3fach Messung und Dokumentation desselben.

(3) Nullabgleich des arteriellen Druckabnehmers und Messung des zentralvenösen Druckes (ZVD)

Nach Öffnung des arteriellen Druckabnehmers zur Atmosphäre hin (Umgebungsdruck) wurde der Nullabgleich initiiert, auf einen stabilen Null-Wert gewartet und dieser zunächst am PiCCO₂TM und dann am Patientenmonitor (GE Healthcare, Chalfont St Giles, Großbritannien, s. Abb. 16) betätigt. Danach erfolgte die Messung des zentralen Venendruckes und die manuelle Aktualisierung im Systemmenü.

(4) Dokumentation von Herzrhythmus, Herzfrequenz und Blutdruck

(5) Aufzeichnung der VigileoTM-Monitor-Daten (s. Abb. 18)

Dokumentation von Herzzeitvolumen, Herzindex, Schlagvolumenindex sowie nach Eingabe des zuvor gemessenen ZVDs des SVRI am VigileoTM Monitor

(6) *Aufzeichnung der kontinuierlichen Pulskonturanalyse des PiCCO™-Monitors*
(s. Abb. 19)

(7) *Thermodilution des PiCCO™-Monitors*

Sobald nach Initiierung des Messalgorithmus die Meldung „15ml injizieren“ erschien, wurde der gekühlte Bolus 0,9%iger Kochsalzlösung homogen und zügig (< 7 Sekunden) über den mit dem distalen Lumen des ZVKs verbundenen 3-Wege-Hahn appliziert. Dieser Vorgang wurde nach Wiedererreichen der Ausgangstemperatur am arteriellen Katheter 2 malig wiederholt. Messungen, die eine hohe Streuung oder unplausible Kurvenform aufwiesen oder vom Monitor als ungültig bezeichnet wurden, wurden überprüft und gegebenenfalls verworfen beziehungsweise wiederholt. Die PiCCO™ Technologie errechnet aus den drei Thermodilutionsmessungen den Mittelwert und setzt diesen dann für die Berechnung der weiteren hämodynamischen Parameter (CI, SVRI,...) ein.

(8) *Rücklagerung des Patienten in die pflegerisch erwünschte Position*

(9) Zu den Messzeitpunkten 1 und 8:

Entnahme einer arteriellen als auch zentralvenösen Blutgasanalyse zur direkten Verarbeitung auf Station sowie Blutproben zur Analyse von Lactat im Zentrallabor des Klinikums rechts der Isar.

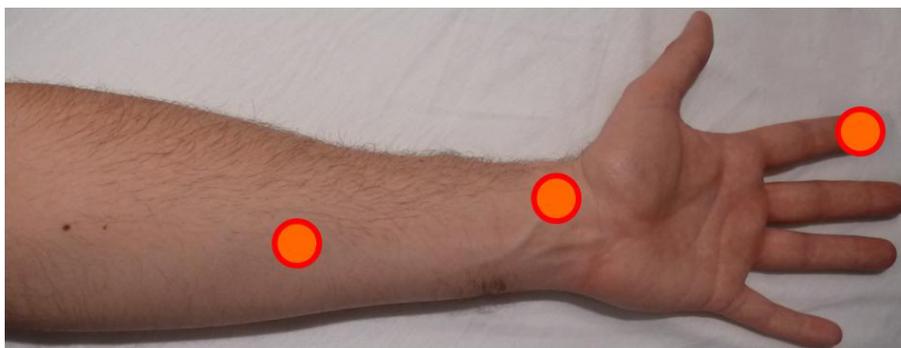


Abb. 17: Messorte Oberflächentemperatur Obere Extremität

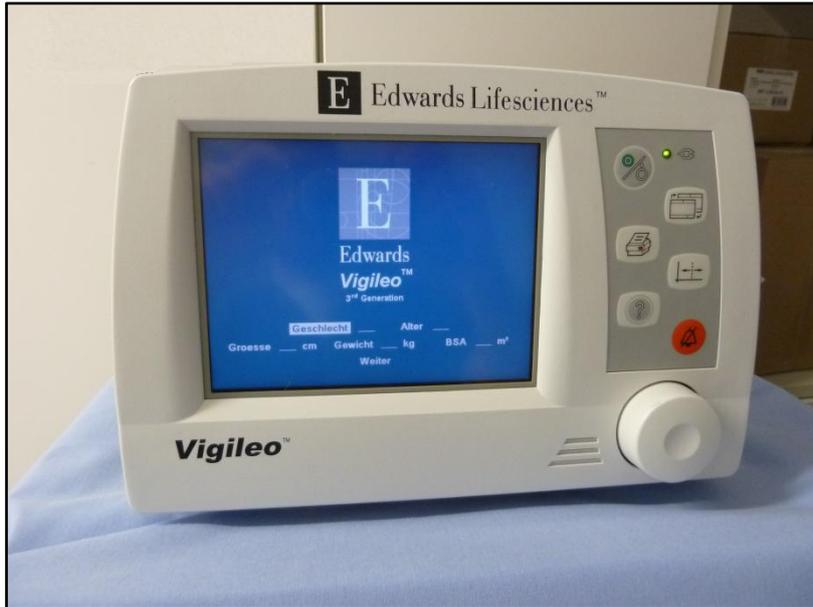


Abb. 18: Vigileo™-Monitor

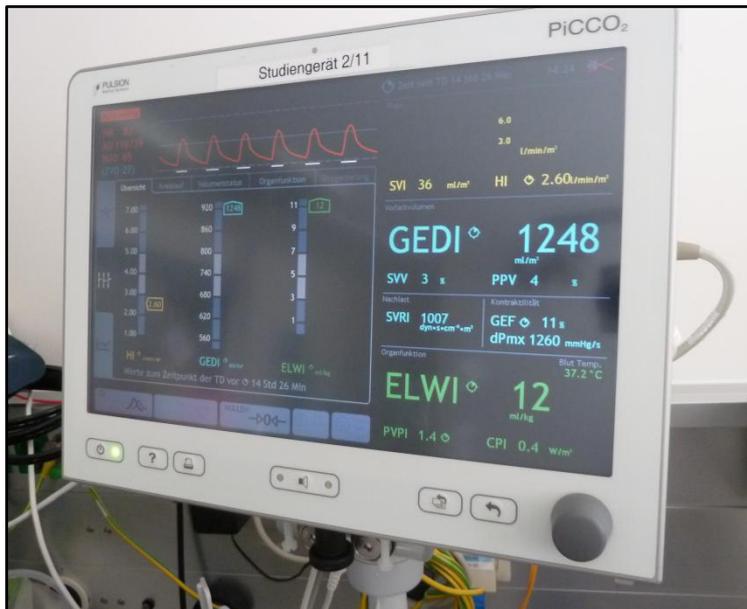


Abb. 19: PiCCO2™-Monitor

Das zum initialen Messzeitpunkt durchgeführte Scoring beinhaltete folgende intensivmedizinischen Scores zur Charakterisierung der Kohorte: Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation (APACHE II) (Knaus et al., 1985) und Simplified Acute Physiologic Score II (SAPS II) (Le Gall et al., 1993) zur Beschreibung der Krankenhausmortalität, Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) (Vincent et al., 1998) zur Beschreibung des Grades der Organdysfunktion und Therapeutic Intervention Scoring System 28 (TISS-28) (Miranda et al., 1996) zur Beurteilung des pflegerischen Aufwands:

Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation II System (APACHE II):

Der APACHE II Score (Knaus et al., 1985) basiert auf dem von Knaus et al. publizierten Acute Physiology and Chronic Health Evaluation Score (Knaus et al., 1981), die enthaltenen Parameter wurden von 34 auf 12 Routine(labor)parameter, das Alter und chronische Vorerkrankungen wie zum Beispiel Leberzirrhose, Herzinsuffizienz im Stadium NYHA IV oder Niereninsuffizienz im Stadium der chronischen Dialyse reduziert (siehe Anhang). Als Aufnahmescore wird der APACHE II innerhalb der ersten 24h des Intensivaufenthalts erhoben, das Ziel dieses Messinstruments ist eine Vorhersage der patientenspezifischen Krankenhausmortalität. Der Score reicht von 0 bis 71 Punkten, seine Interpretation im Hinblick auf die geschätzte Mortalität geht aus folgender Tabelle hervor:

Tab. 3: Geschätzte Mortalität APACHE II Score

Score	Mortalität (%)
0 - 4	4
5 - 9	8
10 - 14	15
15 - 19	25
20 - 24	40
25 - 29	55
30 - 34	75
> 34	85

Simplified Acute Physiologic Score II (SAPS II):

Der SAPS II besteht aus 12 physiologischen Messvariablen und 3 krankheitsbezogenen Parametern. Dabei werden die auf die zu erreichende Punktzahl gewichtigsten Messwerte innerhalb der ersten 24 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation einbezogen. Die Spannbreite dieses Scores beträgt 0 bis 163 Punkte, eine orientierende Interpretation des Scores im Hinblick auf die geschätzte Mortalität wird in folgender Tabelle wiedergegeben:

Tab. 4: Geschätzte Mortalität SAPS II Score

Score	Mortalität (%)
30	10
40	25
50	50
60	70
70	85
80	> 90

Im Anhang befindet sich der für diese Dissertation genutzte Erhebungsbogen des SAPS II.

Sequential Organ Failure Assessment (SOFA):

Das ursprünglich zur Charakterisierung von septischen Patienten entwickelte Sequential Organ Failure Assessment (Vincent et al., 1998) (damals als Sepsis-Related Organ Failure Assessment bezeichnet) findet mittlerweile breite und im Sinne eines Verlaufsscores teils tägliche Anwendung im Intensivmedizinischen Bereich und wird auch bei durch anderer, nicht-septischer, Genese notwendig gewordener intensivstationärer Patientenversorgung eingesetzt. Es besteht aus der Zustandsbeschreibung von sechs Organsystemen, jeweils gewichtet von normal (= 0 Punkte) bis hin zu schwerer Organdysfunktion (= 4 Punkte): des pulmonalen Systems mittels Horowitz-Quotient ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$), des zentralen Nervensystems durch die Glasgow Coma Scale (GCS), des Gerinnungssystems durch die Thrombozytenzahl, der Leberfunktion mittels Bilirubinwert, des kardiovaskulären Systems durch den gemessenen mittleren arteriellen Blutdruck beziehungsweise der Notwendigkeit des Vasopressoreneinsatzes und der Nierenfunktion über Kreatininwert beziehungsweise tägliche Urinmenge. Die damit maximal mögliche Punktzahl beträgt 24.

Im Anhang befindet sich der für diese Dissertation genutzte Erhebungsbogen zum SOFA.

Therapeutic Intervention Scoring System 28 (TISS-28):

Miranda et al. publizierten 1996, basierend auf dem 1983 von Keene und Cullen für die Intensivstation entwickelten TISS-76, mit dem TISS-28 ein auf den pflegerischen Versorgungsaufwand des Patienten fokussierten, mit 28 Items im Vergleich zum Vorgänger wesentlich gestrafften Score, der pro Punkt einem Zeitaufwand von 10.6 Minuten einer 8-stündigen Pflegeschicht entspricht.

6. Patienten

Im Zeitraum von 01.11.2011 bis 31.10.2012 wurden 45 Patienten auf der Intensivstation 2/11 der Medizinischen Klinik II am Klinikum rechts der Isar für die Studie evaluiert, eingeschlossen und ausgewertet wurden final 30 Patienten. Grund für den Ausschluss war in 4 Fällen während des Messzeitraumes notwendig gewordene Wärmetherapie und in 6 Fällen die Indikation zur Durchführung eines Nierenersatzverfahrens. Bei 5 Patienten konnte kein Einverständnis zur Teilnahme an der Studie erreicht werden.

7. Statistische Analyse

Zur Beschreibung von gleichbleibenden Patienteneigenschaften wurden Median und Interquartilsabstand berechnet, für qualitative Patientencharakteristika wurden absolute und relative Häufigkeiten angegeben. Um Zusammenhänge zwischen den angewandten Methoden zur Vorhersage des Herzindex zu quantifizieren, wurde der Korrelationskoeffizient nach Spearman berechnet.

Zum Vergleich der Methoden wurden Bland-Altman-Plots (Bland and Altman, 1986) verwendet. Diese dienen der Begutachtung der Übereinstimmung zweier Messverfahren für quantitative Merkmale, hierbei werden in einem Punktdiagramm die Differenz von Referenzverfahren und Vergleichsmethode sowie der Mittelwert der Summe beider Methoden je Beobachtungseinheit gegeneinander aufgetragen. Als Bias wird der Mittelwert der Differenz beider Methoden definiert. Die Limits of Agreement entsprechen der 1,96fachen Standardabweichung dieser Differenz, schließen somit 95% aller Wertepaarabweichungen ein und sind damit ein Maß der Übereinstimmung. Der prozentuale Fehler (percentage error, PE) wird als 1,96fache Standardabweichung der Differenz (Referenzmethode – zu vergleichende Methode) geteilt durch den Mittelwert der Messungen der etablierten Methode gemäß (Critchley and Critchley, 1999) definiert.

Um dem Problem der Mehrfachmessungen gerecht zu werden wurden bei dem Vergleich der Pulskonturmethode Pulskontur-PiCCO™ und Pulskontur Vigileo™/FloTrac™ sowohl die 240 Einzelmessungen sowie 30 aus den jeweiligen 8 Patientenmessungen berechnete Medianpatienten statistisch ausgewertet. Eine Korrektur der jeweiligen Limits of Agreement bei Mehrfachmessungen im Bland-Altman-Plot erfolgte nach den Vorschlägen der Autoren (Bland and Altman, 2007). Bei den Korrelationen wird jeweils der Korrelationskoeffizient für 240 Einzelmessungen sowie für 30 Medianpatienten aufgeführt.

Um Sensitivität und Spezifität der Monitoringverfahren für kritische Herzindex-Bereiche darzustellen wurden ROC-Analysen (receiver operator characteristic curve) durchgeführt.

Für die statistische Auswertung der erhobenen Daten wurde das Programm SPSS Statistics Version 21.0 (SPSS Inc., IBM Corporation, Chicago, IL, USA) verwendet.

IV. ERGEBNISSE

1. Patientencharakteristika, Blutgasanalyse und Laborwerte, Temperaturen

Die demographischen Daten der Patienten, Laborparameter, Blutgasanalysen und Ergebnisse der Temperaturmessungen an verschiedenen Lokalisationen sind den Tabellen 5-7 zu entnehmen.

Patientenmerkmale und Messdaten sind entweder als absolute und relative Häufigkeiten oder als Median und Interquartilsabstand (25%-75% Perzentile) angegeben.

Aufgrund von Rundung oder Mehrfachnennung (ausschließlich bei Aufnahmediagnosen) werden nicht immer 100% erreicht.

Tab. 5: Demographische Daten und Patientencharakteristika während des Messzeitraumes (24h)

Patientenalter [Jahre]	67	(51-72)
Geschlecht, männlich/weiblich, n (%)	23/7	(77/23)
Körpergröße [cm]	175	(167-180)
Körpergewicht [kg]	80	(70-92)
Körpertemperatur [°C]	37,1	(36,9-37,5)
Messungen unter Beatmung, n (%)	142	(59)
Messungen unter Katecholamintherapie, n (%)	76	(32)
Messungen unter Vorhofflimmern, n (%)	83	(35)
Aufnahmediagnosen		
Pneumonie, respiratorische Insuffizienz n (%)	19	(63)
Leberzirrhose, Leberversagen	8	(27)
Sepsis	4	(13)
Akute Pankreatitis	1	(3)
dekompensierte Herzinsuffizienz	1	(3)
Hämodynamische Parameter		
Herzfrequenz [Schläge/min]	91	(75-106)
Blutdruck		
systolisch [mmHg]	138	(124-154)
mittlerer arterieller Blutdruck (MAP) [mmHg]	87	(78-100)
diastolisch [mmHg]	63	(56-72)
Zentraler Venendruck (ZVD) [mmHg]	14	(10-19)
Herzindex Thermodilution [L/min/m ²]	3,82	(2,90-4,88)
Globaler enddiastolischer Volumen Index (GEDVI) [mL/m ²]	893	(774-1036)
Extravaskulärer Lungenwasser Index (EVLWI) [mL/kg]	11	(8-15)
Systemvaskulärer Widerstands Index (SVRI) [dyn*s*cm ⁻⁵ *m ²]	1576	(1186-2096)
Schlagvolumenindex (SVI) [mL/m ²]	45	(29-56)
Intensiv- und Pflegescores		
APACHE II	19	(16-23)
SAPS II	43	(32-49)
SOFA	7	(5-10)
TISS-28	32	(29-35)

Aufgrund von Rundung oder Mehrfachnennung (ausschließlich bei Aufnahmediagnosen) werden nicht immer 100% erreicht.

Tab. 6: Blutgasanalyse und Laborparameter

pH	7,41	(7,33-7,44)
pCO ₂ [mmHg]	40,6	(32,5-48,7)
pO ₂ [mmHg]	86,5	(72,9-102,5)
HCO ₃ ⁻ [mmol/L]	23,1	(19,9-25,8)
BE [mmol/L]	-1,5	(-5,5-1,5)
Hkt [%]	27	(24-32)
tHb [g/dL]	9,2	(8,2-10,8)
O ₂ Sättigung arteriell [%]	96,4	(94,3-97,5)
O ₂ Sättigung venös [%]	75,0	(69,0-80,0)
Na ⁺ [mmol/L]	143,0	(138,6-148,1)
K ⁺ [mmol/L]	3,94	(3,68-4,12)
Ca ²⁺ [mmol/L]	1,13	(1,10-1,19)
Cl ⁻ [mmol/L]	112,0	(107,2-117,0)
Anionenlücke [mmol/L]	11	(9-13)
Glu [mg/dL]	137	(104-160)
Lactat [mmol/L]	1,55	(1,10-1,97)

Tab. 7: Temperaturen

Raumtemperatur [°C]	22,4	(21,9-23,0)
Körperkerntemperatur [°C]	37,1	(36,9-37,5)
Ohrtemperatur [°C]	36,9	(36,5-37,2)
Stirntemperatur [°C]	36,3	(36,0-36,6)
mittlere Unterarmtemperatur	33,4	(32,8-34,6)
distale Unterarmtemperatur [°C]	33,6	(31,8-34,7)
Fingertemperatur Digitus II [°C]	31,0	(27,4-32,6)
Großzehentemperatur [°C]	30,2	(25,6-32,8)

2. Vergleich von CI Thermodilution (CI-TD) und CI Pulskontur PiCCO (PCCI-PiCCO)

Nachfolgend der Vergleich des mittels Thermodilution gemessenen Herzindex und des unmittelbar vorher durch Pulskonturverfahren vom PiCCO™-Monitor geschätzten Herzindex bei 240 Messungen im untersuchten Patientenkollektiv. Das durchschnittliche Intervall zwischen den Messungen beträgt 4 Stunden:

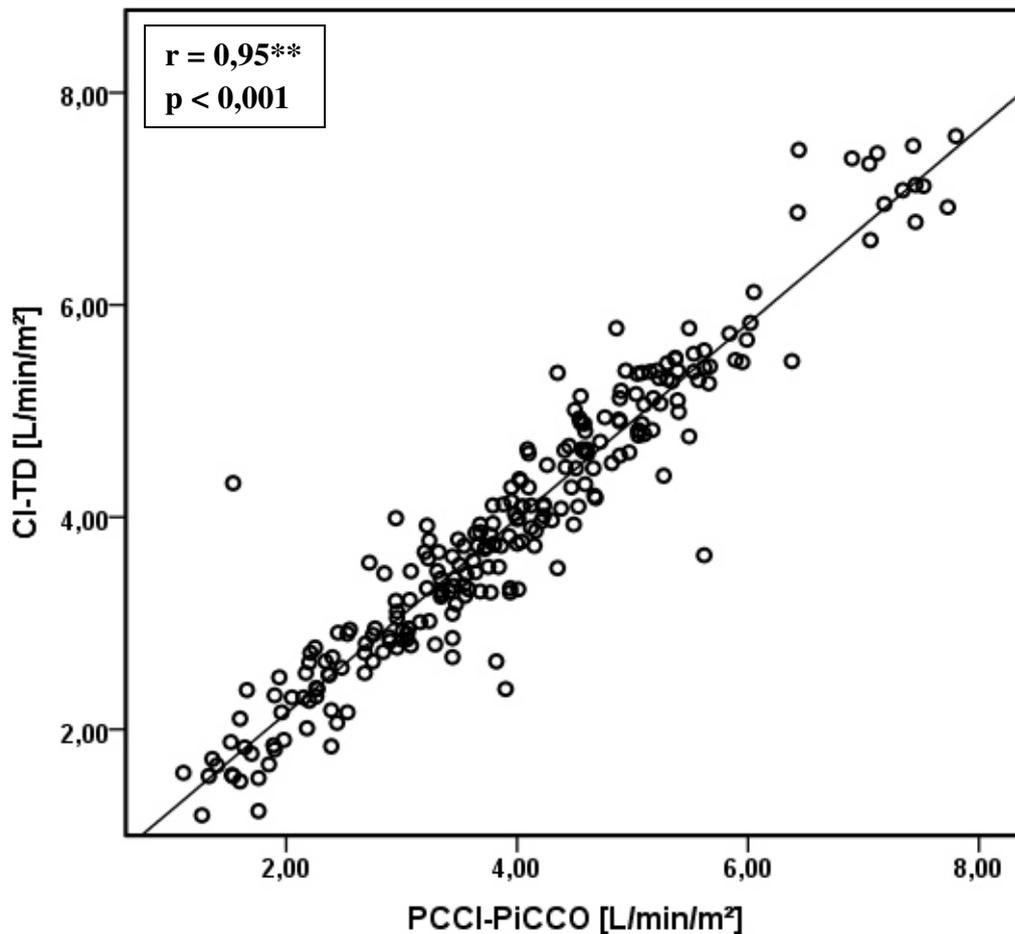


Abb. 20: Streudiagramm CI-TD vs. PCCI-PiCCO

Die univariable Analyse beider Verfahren ergab eine signifikante Korrelation ($p < 0,001$) der Methoden mit einem Korrelationskoeffizienten von $r = 0,95$ nach Spearman; die Analyse der 30 „Medianpatienten“ (Bildung des Medians der 8 Einzelmessungen pro Patient) zeigte eine vergleichbar signifikante Korrelation mit einem Korrelationskoeffizienten von $r = 0,99$ nach Spearman.

Im Bland-Altman-Plot zeigte sich ein Bias von $-0,0067 \text{ L/min/m}^2$ bei für Mehrfachmessungen korrigierten Limits of Agreement (Bland and Altman, 2007) von $0,83$ und $-0,84 \text{ L/min/m}^2$. Der prozentuale Fehler (PE) lag bei 21% :

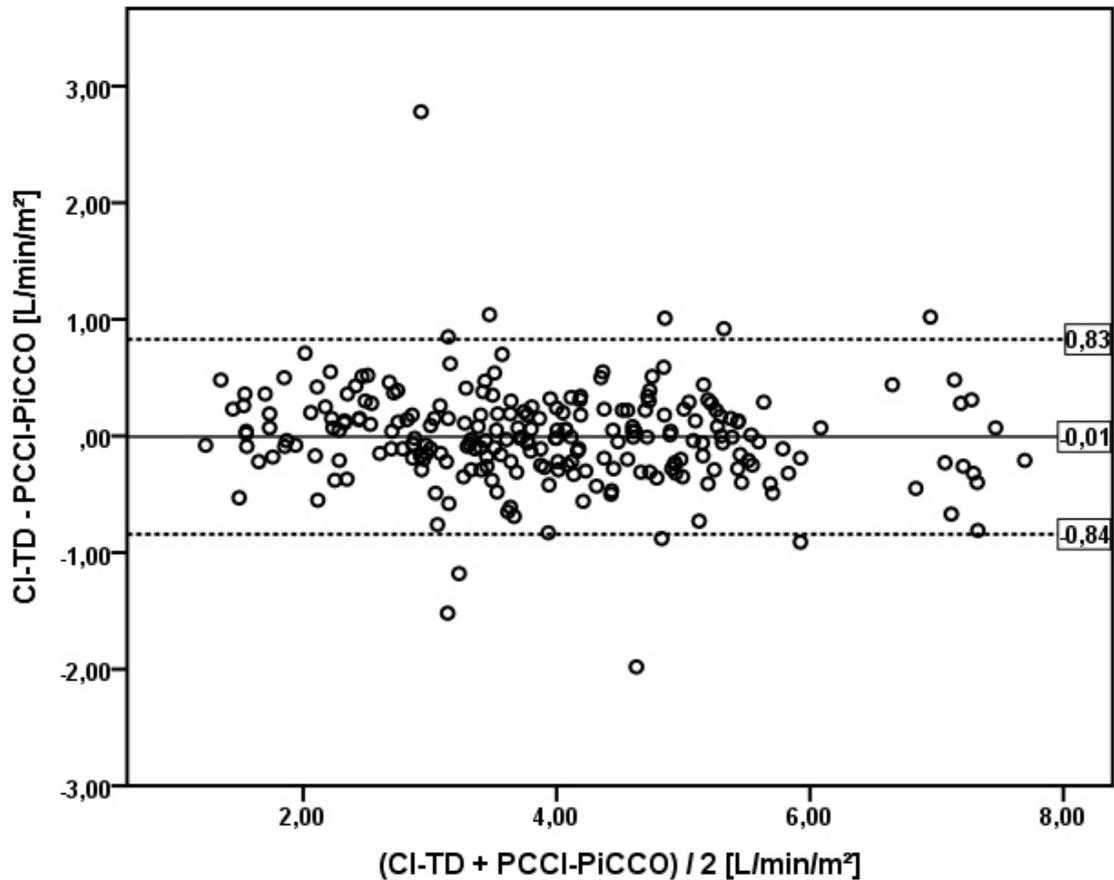


Abb. 21: Bland-Altman-Plot für CI-TD - PCCI-PiCCO

Die ROC-Analyse des Pulskonturverfahrens PiCCO™ im Hinblick auf kritische Grenzwerte des CI-TD von $\leq 2,5 \text{ L/min/m}^2$ bzw. $> 5 \text{ L/min/m}^2$ ergab Flächen unter Kurve (AUC, „area under the curve“) von $0,977$ für einen $\text{CI} \leq 2,5 \text{ L/min/m}^2$ sowie ebenfalls $0,977$ für einen $\text{CI} > 5 \text{ L/min/m}^2$:

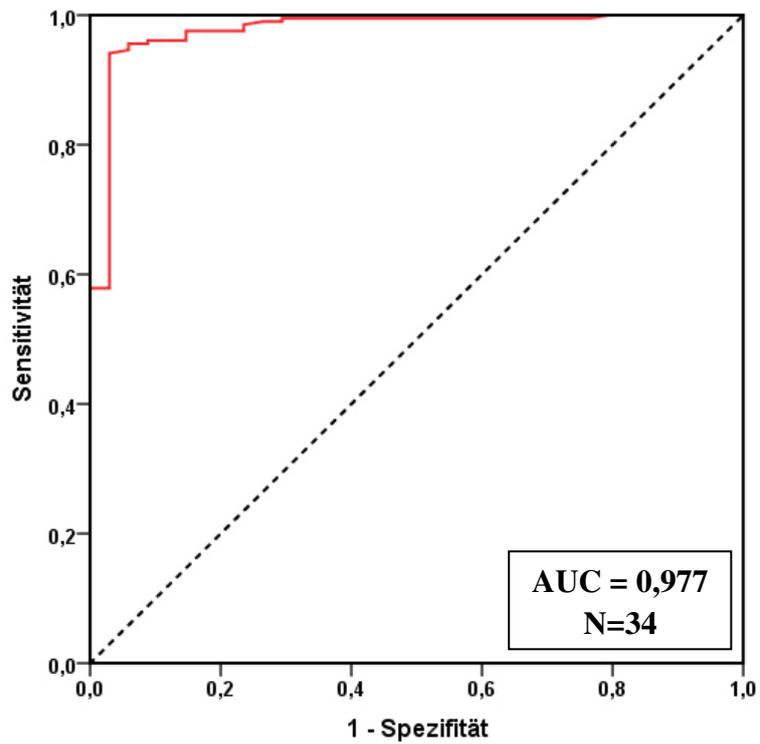


Abb. 22: ROC-Analyse PCCI-PiCCO für $CI\text{-}TD \leq 2,5 \text{ L/min/m}^2$

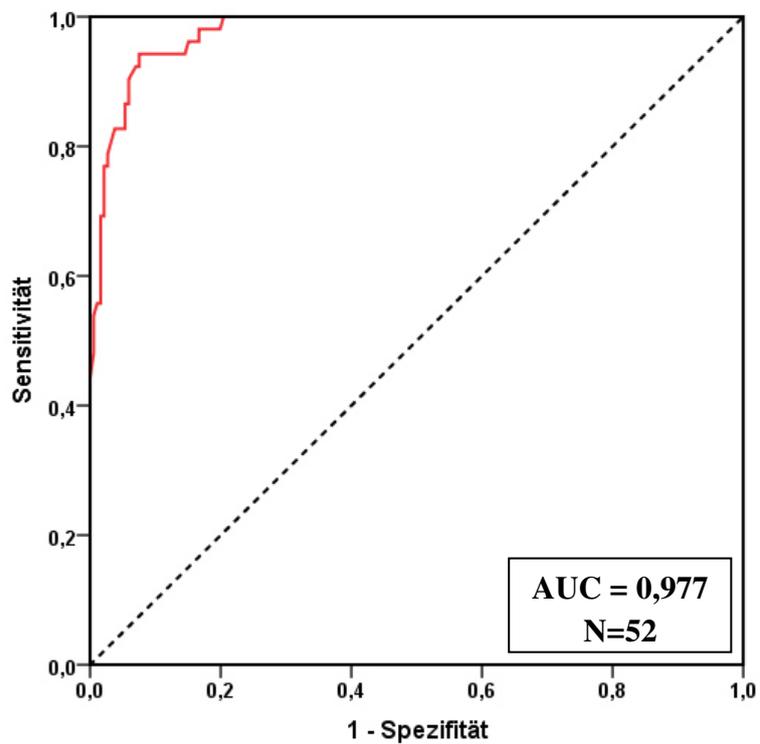


Abb. 23: ROC-Analyse für PCCI-PiCCO für $CI\text{-}TD > 5 \text{ L/min/m}^2$

3. Vergleich von CI Thermodilution (CI-TD) und CI Pulskontur FloTrac (PCCI-FT)

Der Vergleich des mittels Thermodilution gemessenen Herzindex und des durch Pulskonturverfahren vom FloTrac™/Vigileo™-System geschätzten Herzindex bei 240 Messungen im untersuchten Patientenkollektiv ergab eine signifikante Korrelation ($p < 0,001$) mit einem Korrelationskoeffizienten von $r = 0,83$ nach Spearman ($r = 0,85$ für 30 Medianpatienten):

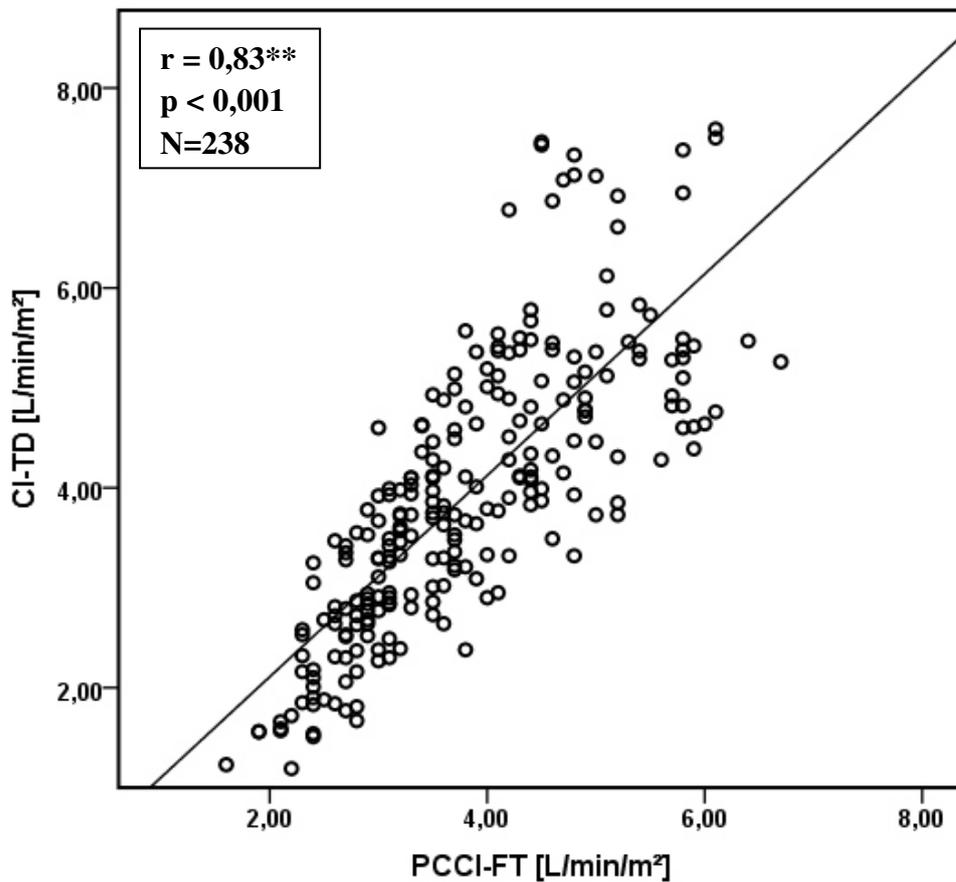


Abb. 24: Streudiagramm CI-TD vs. PCCI-FT

Im Bland-Altman-Plot zeigte sich ein Bias von 0,1225 L/min/m² bei für Mehrfachmessungen korrigierten Limits of Agreement (Bland and Altman, 2007) von 1,83 und -1,58 L/min/m².

Der prozentuale Fehler (PE) lag bei 43%:

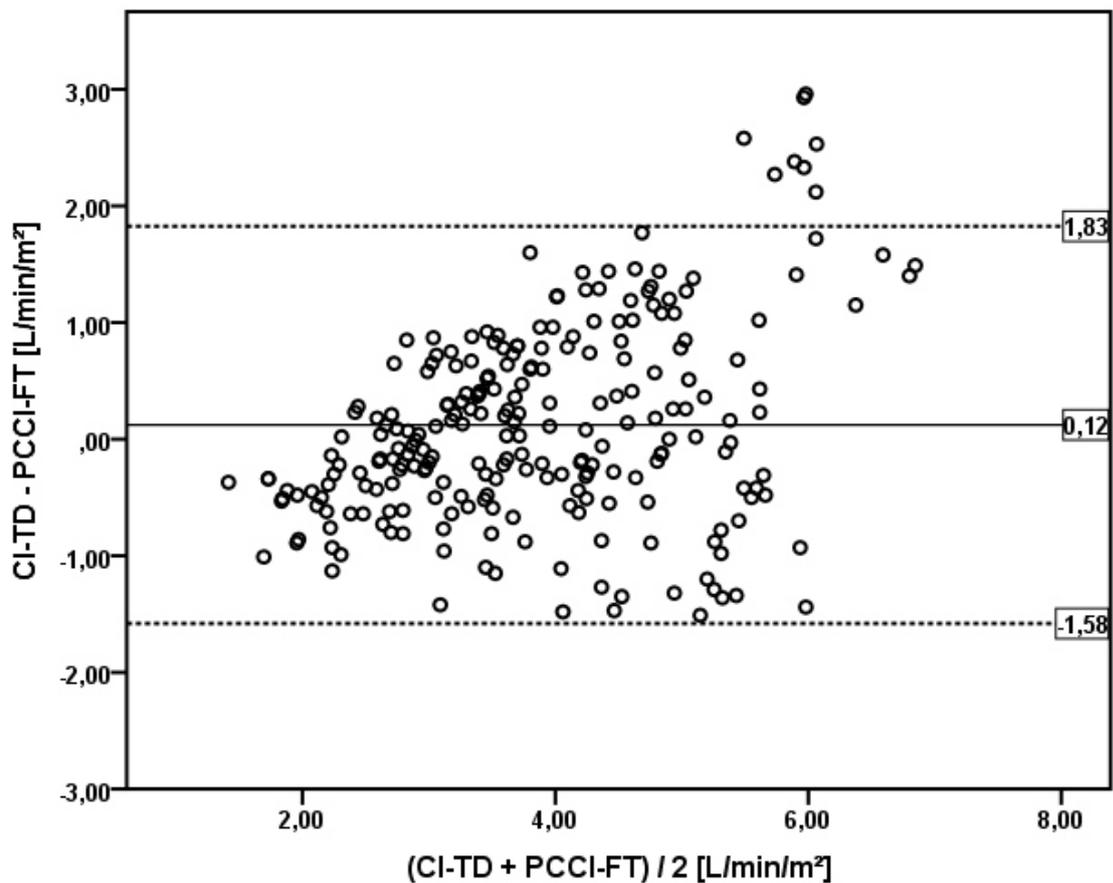


Abb. 25: Bland-Altman-Plot für CI-TD - PCCI-FT

Die ROC-Analyse des Pulskonturverfahrens FloTrac™/Vigileo™ im Hinblick auf kritische Grenzwerte des CI-TD von $\leq 2,5$ L/min/m² bzw. > 5 L/min/m² ergab AUCs von 0,936 für CI $\leq 2,5$ L/min/m² sowie 0,883 für CI > 5 L/min/m²:

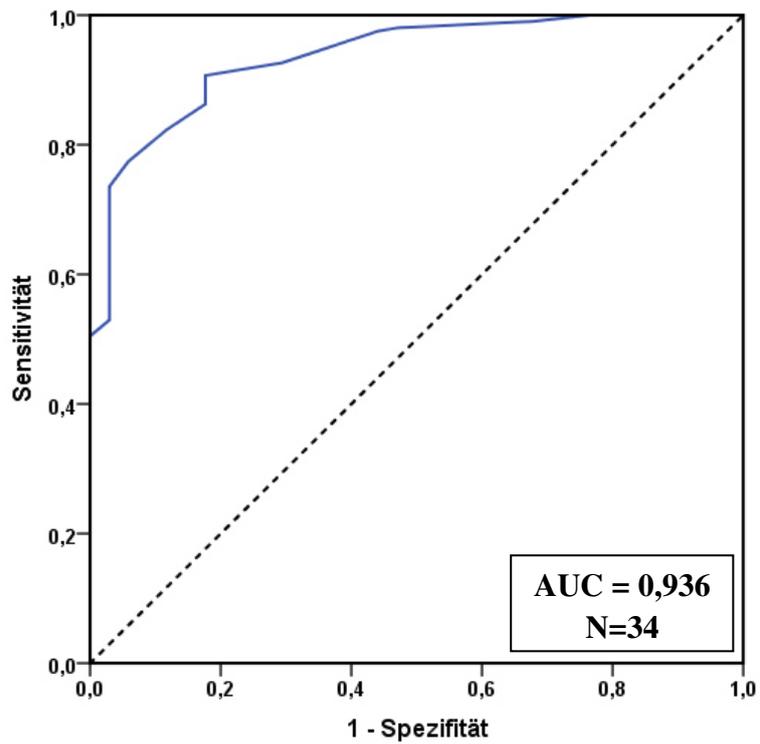


Abb. 26: ROC-Analyse für PCCI-FT für CI-TD ≤ 2,5 L/min/m²

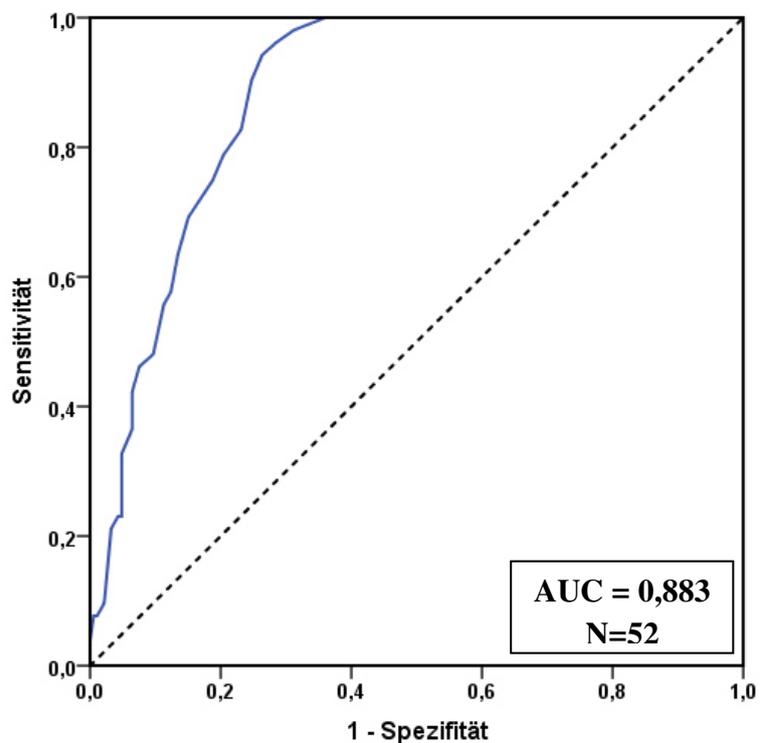


Abb. 27: ROC-Analyse für PCCI-FT für CI-TD > 5 L/min/m²

4. Vergleich von CI Thermodilution (CI-TD) und Pulsdruck (PP)

Der Vergleich des mittels Thermodilution gemessenen Herzindex und des durch invasive Blutdruckmessung erhobenen Pulsdrucks ($RR_{\text{systolisch}} - RR_{\text{diastolisch}}$) ergab eine signifikante Korrelation ($p < 0,001$) mit einem Korrelationskoeffizienten von $r = 0,32$ nach Spearman.

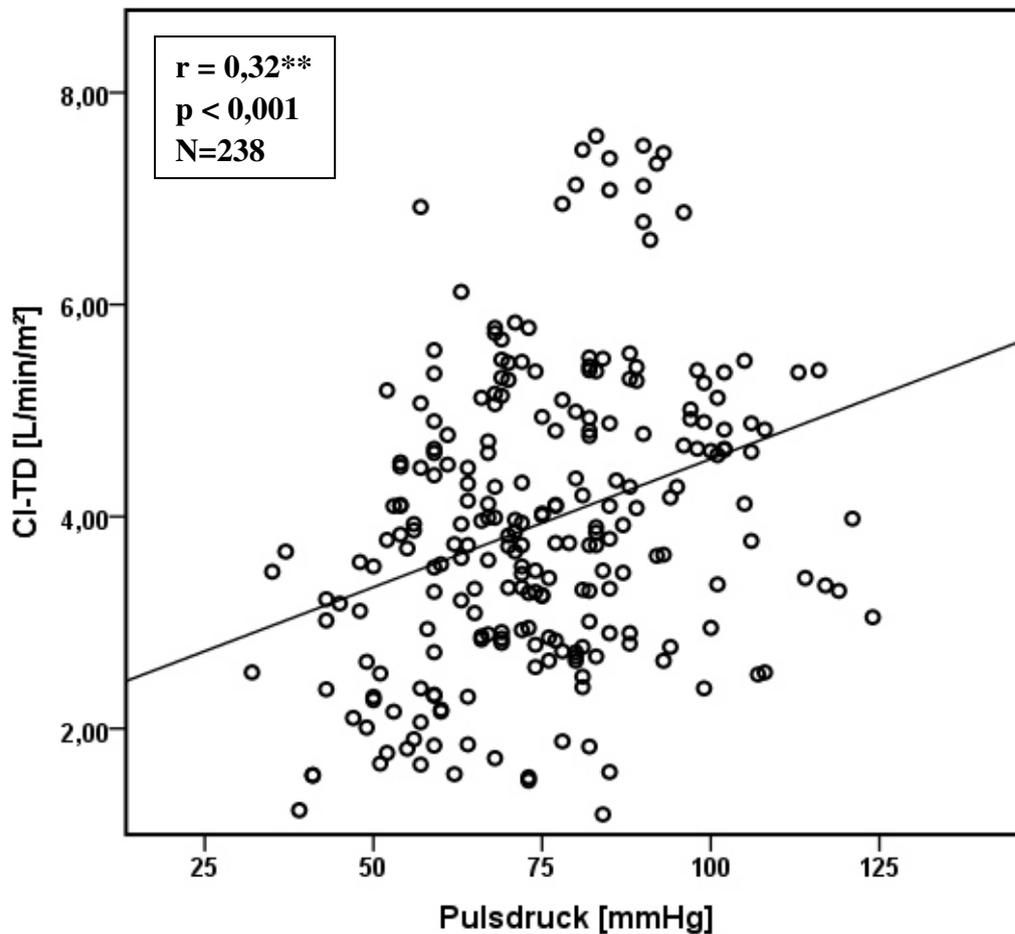


Abb. 28: Streudiagramm CI-TD vs. Pulsdruck

5. Subgruppenanalyse bei klinisch relevanten Grenzwerten des SVRI

Um die Aussagekraft beider Pulskonturverfahren in klinisch relevanten Bereichen des systemvaskulären Gesamtwiderstand-Index zu untersuchen und da in Publikationen mit älteren Softwareversionen Einschränkungen des Vigileo™-Monitors in niedrigen Bereichen festgestellt wurden, wurde eine Subgruppenanalyse beider Verfahren für die Vorhersage des thermodilutorisch ermittelten Herzindex bei einem als normal oder erhöht geltenden $SVRI > 1700 \text{ dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}\cdot\text{m}^2$ sowie einem erniedrigten $SVRI \leq 1700 \text{ dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}\cdot\text{m}^2$ durchgeführt.

5.1. Vergleich von CI-TD und PCCI-PiCCO bei $SVRI > 1700 \text{ dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}\cdot\text{m}^2$

Der Vergleich des mittels Thermodilution gemessenen Herzindex und des durch Pulskonturverfahren vom PiCCO™-Monitor geschätzten Herzindex bei einem $SVRI > 1700 \text{ dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}\cdot\text{m}^2$ ergab eine signifikante Korrelation ($p < 0,001$) mit einem Korrelationskoeffizienten von $r = 0,91$ nach Spearman:

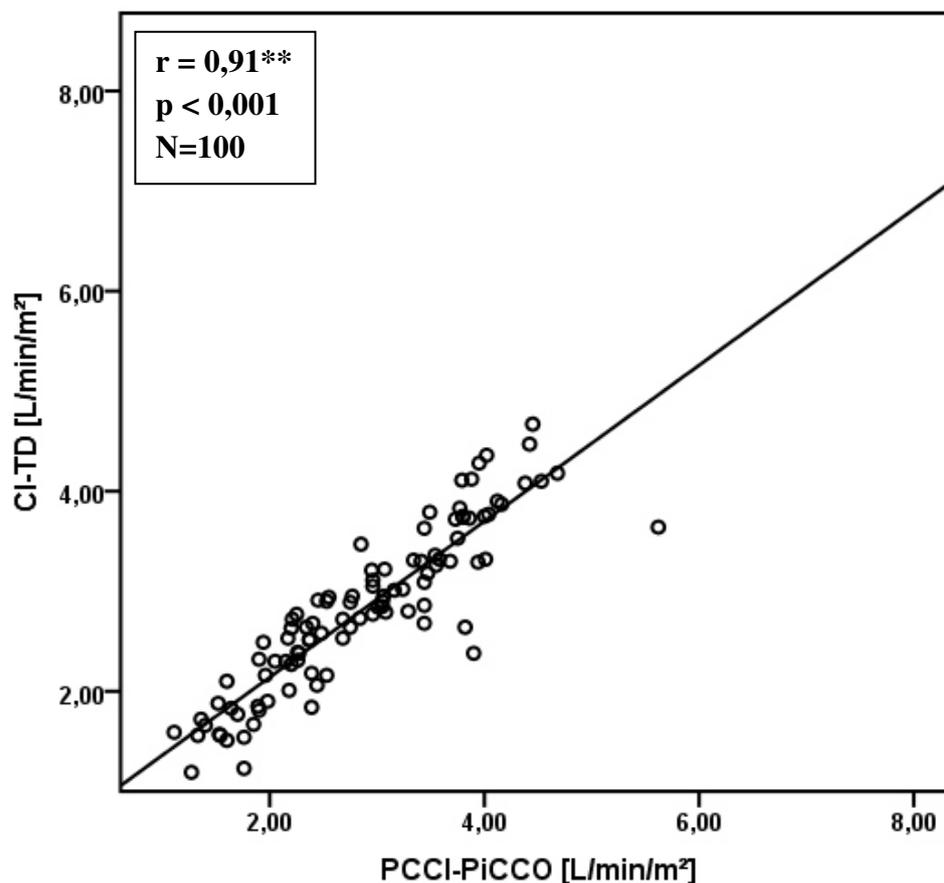


Abb. 29: Streudiagramm CI-TD vs. PCCI-PiCCO /// $SVRI > 1700 \text{ dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}\cdot\text{m}^2$

Im Bland-Altman-Plot zeigte sich ein Bias von $-0,0518 \text{ L/min/m}^2$ bei für Mehrfachmessungen korrigierten Limits of Agreement (Bland and Altman, 2007) von $0,75$ und $-0,85 \text{ L/min/m}^2$.

Der prozentuale Fehler (PE) lag bei 28%:

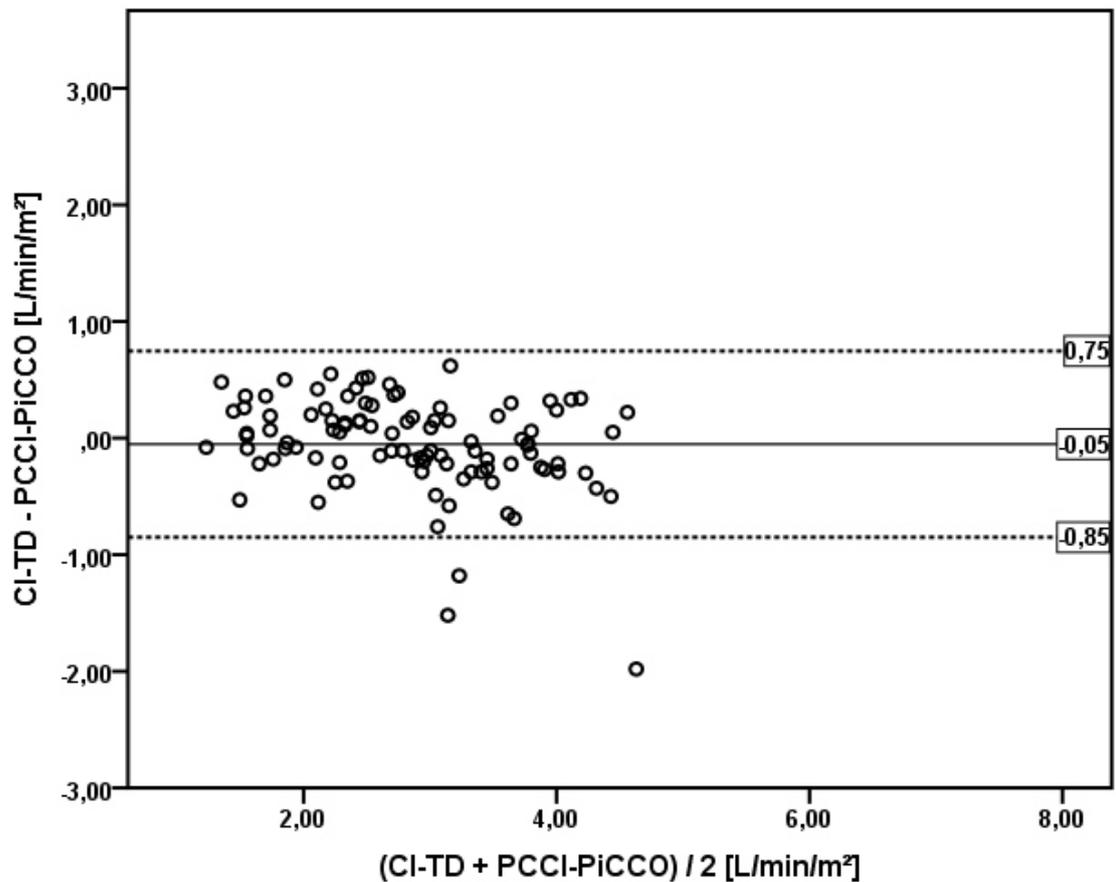


Abb. 30: Bland-Altman-Plot für CI-TD – PCCI-PiCCO /// SVRI > 1700 $\text{dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5} \cdot \text{m}^2$

5.2. Vergleich von CI-TD und PCCI-FT bei $SVRI > 1700 \text{ dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}\cdot\text{m}^2$

Der Vergleich des mittels Thermodilution gemessenen Herzindex und des durch Pulskonturverfahren vom FloTrac™/Vigileo™-System geschätzten Herzindex bei einem $SVRI > 1700 \text{ dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}\cdot\text{m}^2$ zeigte eine signifikante Korrelation ($p < 0,001$) mit einem Korrelationskoeffizienten von $r = 0,83$ nach Spearman:

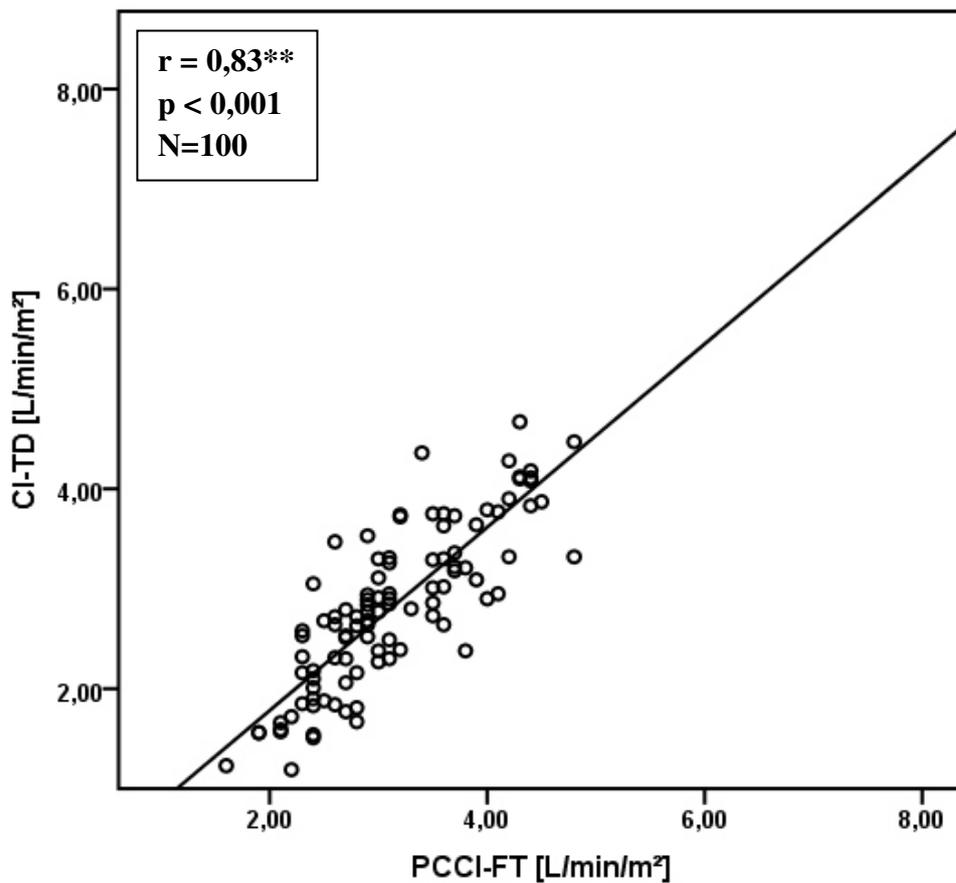


Abb. 31: Streudiagramm CI-TD vs. PCCI-FT /// $SVRI > 1700 \text{ dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}\cdot\text{m}^2$

Im Bland-Altman-Plot zeigte sich ein Bias von $-0,3110 \text{ L/min/m}^2$ bei für Mehrfachmessungen korrigierten Limits of Agreement (Bland and Altman, 2007) von $0,59$ und $-1,21 \text{ L/min/m}^2$. Der prozentuale Fehler (PE) lag bei 32% , also knapp über der von Critchley und Critchley definierten Grenze von 30% :

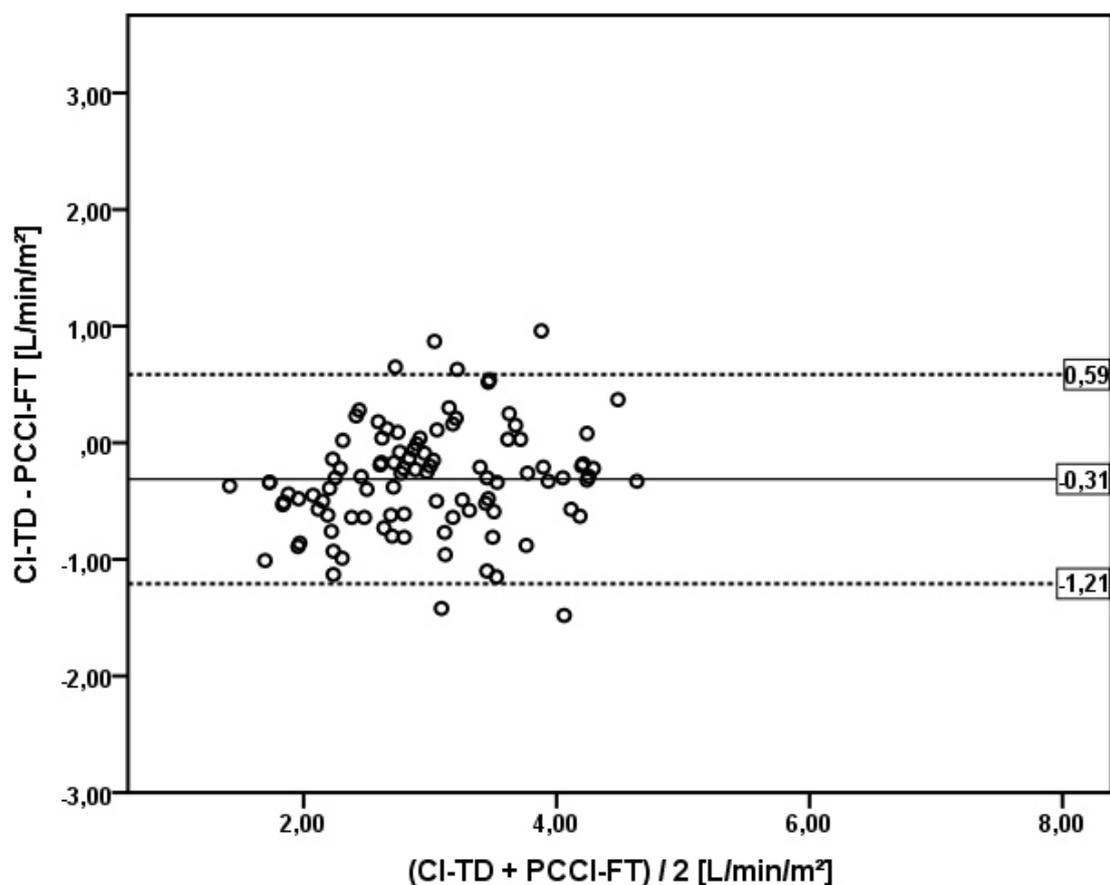


Abb. 32: Bland-Altman-Plot: CI-TD - PCCI-FT /// SVRI > $1700 \text{ dyn*s*cm}^{-5}\text{*m}^2$

5.3. Vergleich von CI-TD und PCCI-PiCCO bei $SVRI \leq 1700 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5} \cdot \text{m}^2$

Der Vergleich des mittels Thermodilution gemessenen Herzindex und des durch Pulskonturverfahren vom PiCCO™-Monitor geschätzten Herzindex bei einem $SVRI \leq 1700 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5} \cdot \text{m}^2$ zeigte eine signifikante Korrelation ($p < 0,001$) mit einem Korrelationskoeffizienten von $r = 0,93$ nach Spearman:

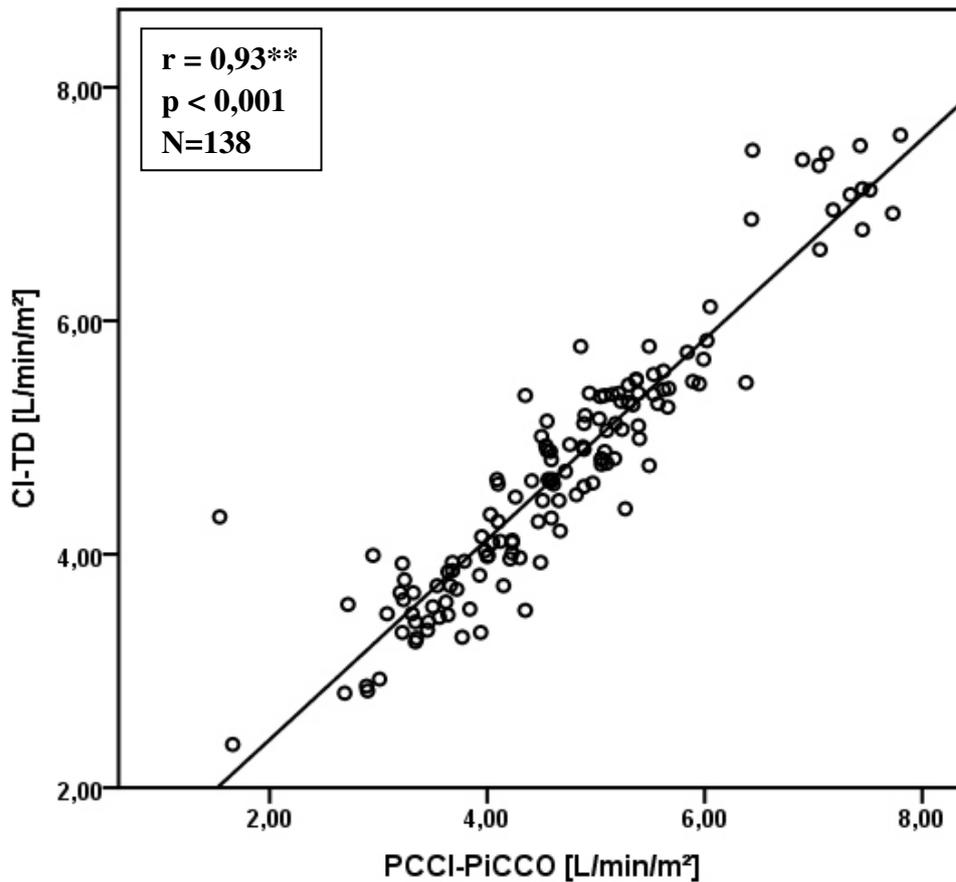


Abb. 33: Streudiagramm CI-TD vs. PCCI-PiCCO /// $SVRI \leq 1700 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5} \cdot \text{m}^2$

In der Bland-Altman-Analyse zeigte sich ein Bias von 0,0259 L/min/m² sowie Limits of Agreement von 0,88 und -0,83 L/min/m². Der prozentuale Fehler (PE) lag bei 18% und damit deutlich unter dem definierten Grenzwert von 30%:

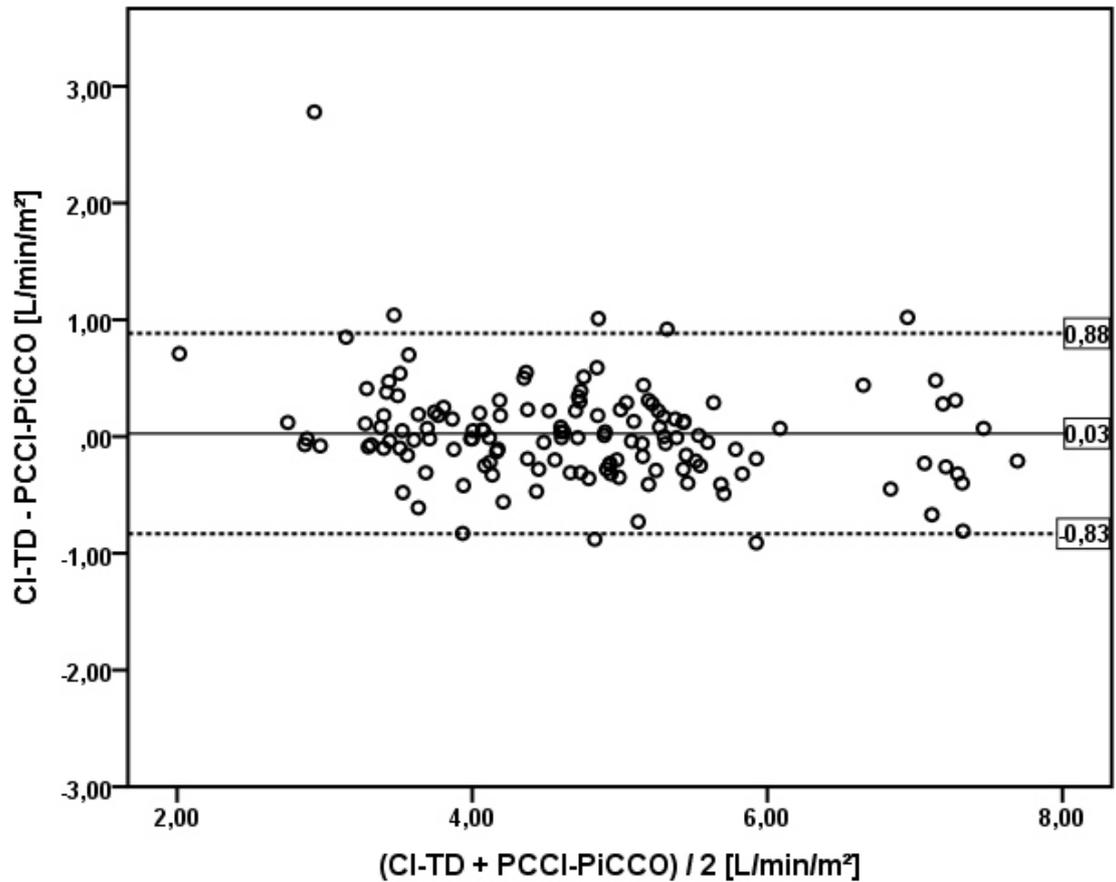


Abb. 34: Bland-Altman-Plot für CI-TD – PCCI-PiCCO /// SVRI $\leq 1700 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5} \cdot \text{m}^2$

5.4. Vergleich von CI-TD und PCCI-FT bei $SVRI \leq 1700 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5} \cdot \text{m}^2$

Der Vergleich des mittels Thermodilution gemessenen Herzindex und des durch Pulskonturverfahren vom FloTrac™/Vigileo™-System geschätzten Herzindex bei einem $SVRI \leq 1700 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5} \cdot \text{m}^2$ ergab eine signifikante Korrelation ($p < 0,001$) mit einem Korrelationskoeffizienten von $r = 0,66$ nach Spearman:

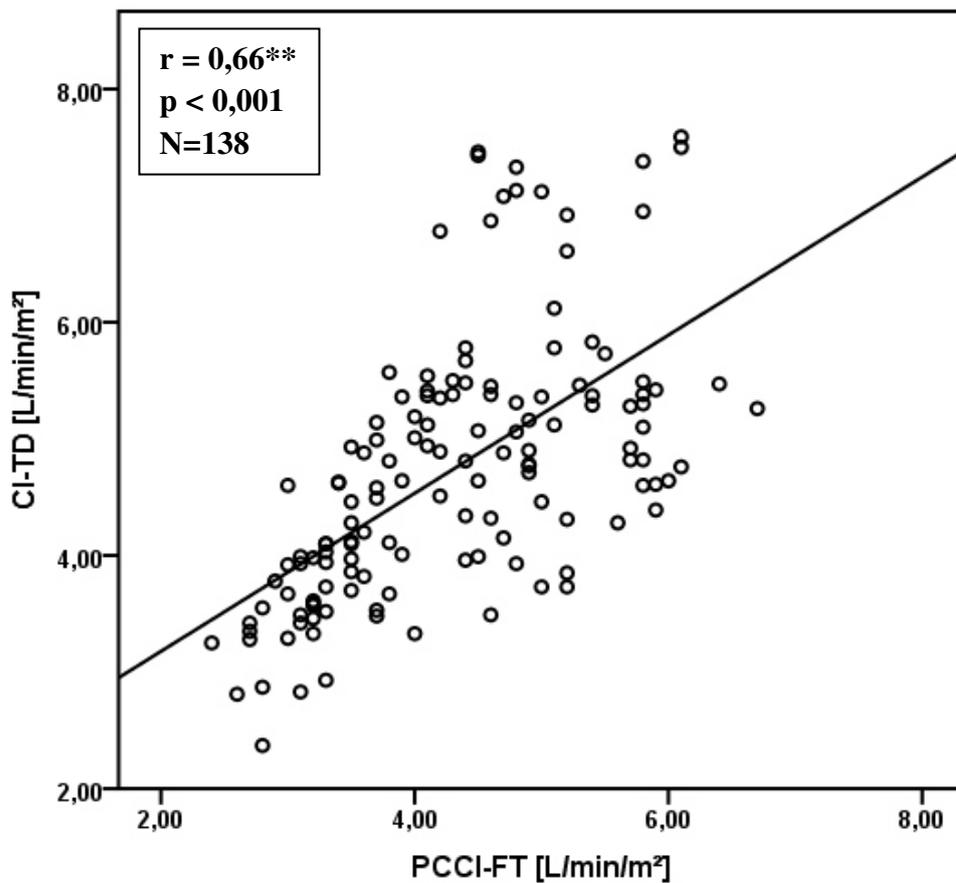


Abb. 35: Streudiagramm CI-TD vs. PCCI-FT /// $SVRI \leq 1700 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5} \cdot \text{m}^2$

Im Bland-Altman-Plot zeigte sich ein Bias von 0,4367 L/min/m² sowie Limits of Agreement von 2,23 und -1,42 L/min/m². Der prozentuale Fehler (PE) lag bei 39% also über dem definierten Grenzwert von 30%:

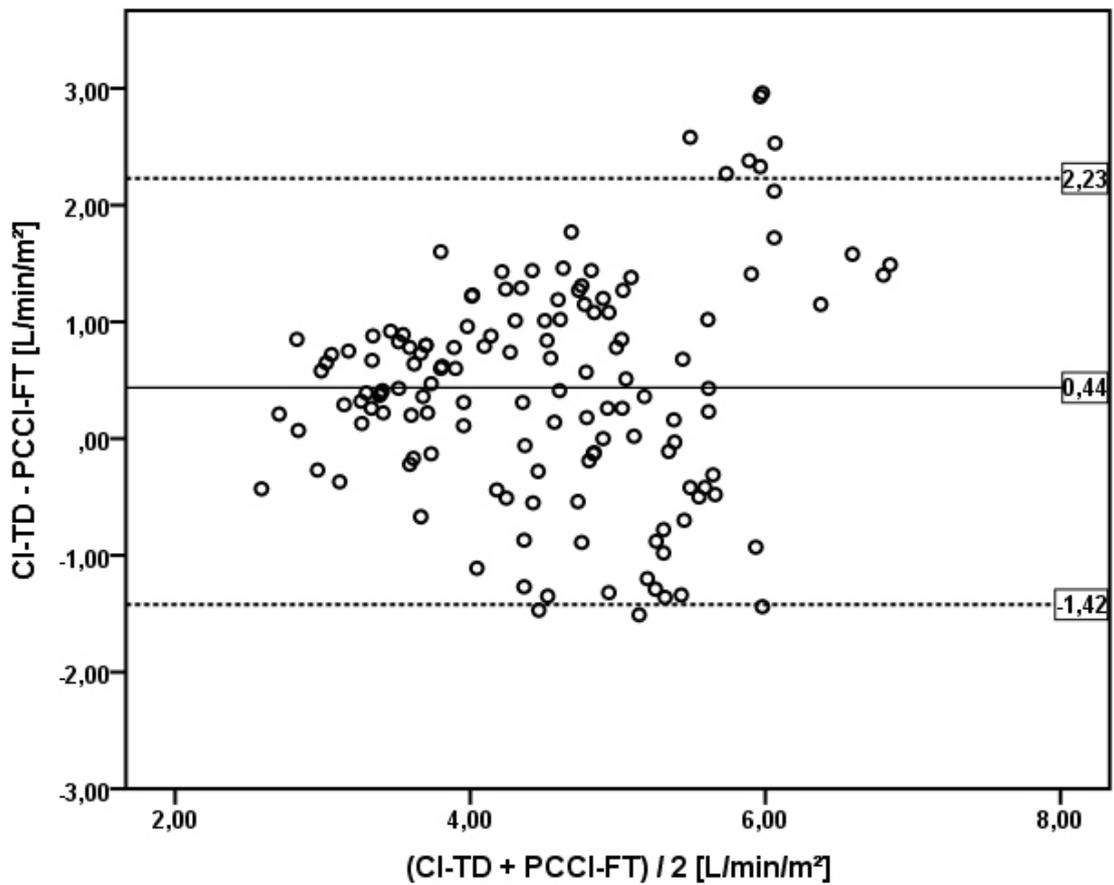


Abb. 36: Bland-Altman-Plot für CI-TD - PCCI-FT /// SVRI $\leq 1700 \text{ dyn*s*cm}^{-5}\text{*m}^2$

6. Subgruppenanalyse bei unterschiedlichen klinisch relevanten Grenzwerten des CI

Um die Aussagekraft der vorliegenden Systeme in Phasen eines niedrigen und normalen sowie eines erhöhten Herzindex zu untersuchen, wurde eine Subgruppenanalyse beider Verfahren für die Vorhersage des thermodilutorisch gemessenen Herzindex bei einem CI von $\leq 2,5$ L/min/m², einem CI zwischen 2,5 und 5 L/min/m² sowie einem CI > 5 L/min/m² durchgeführt.

6.1. Vergleich von CI-TD und PCCI-PiCCO bei CI $\leq 2,5$ L/min/m²

Der Vergleich des mittels Thermodilution gemessenen Herzindex und des durch Pulskonturverfahren vom PiCCO™-Monitor geschätzten Herzindex bei einem CI $\leq 2,5$ L/min/m² zeigte eine signifikante Korrelation ($p < 0,001$) mit einem Korrelationskoeffizienten von $r = 0,69$ nach Spearman:

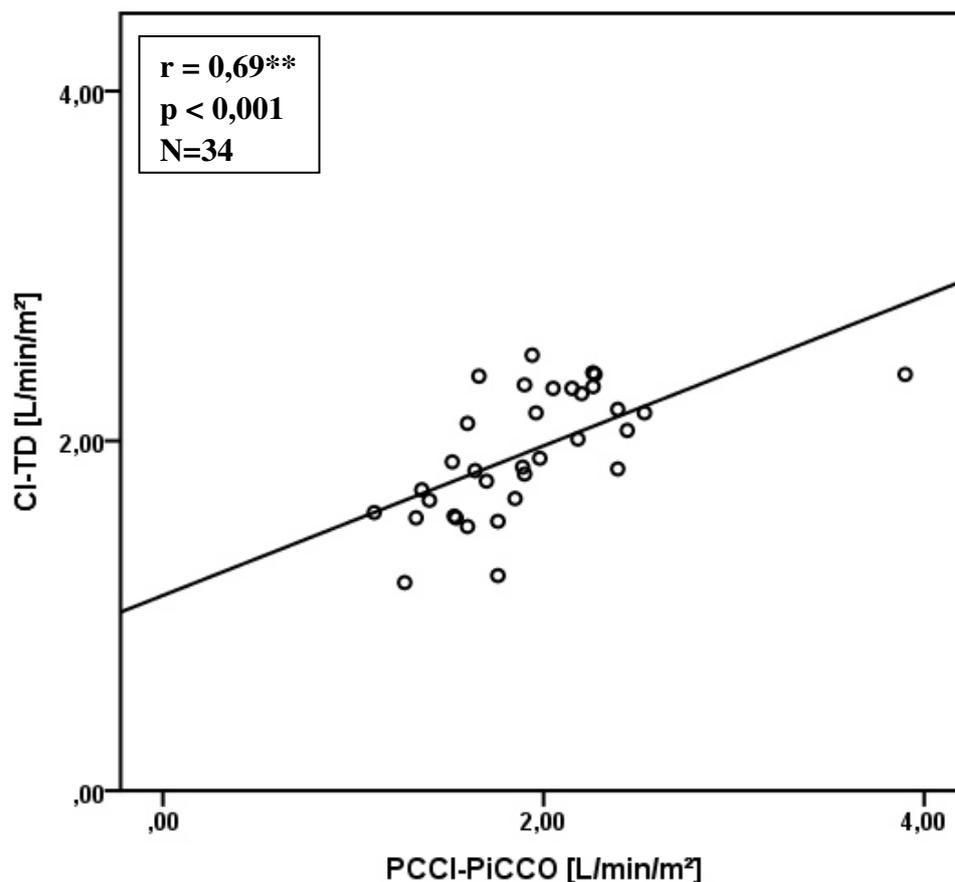


Abb. 37: Streudiagramm CI-TD vs. PCCI-PiCCO /// CI $\leq 2,5$ L/min/m²

Im Bland-Altman-Plot zeigte sich ein Bias von 0,0188 L/min/m² sowie Limits of Agreement von 0,81 und -0,77 L/min/m². Der prozentuale Fehler (PE) lag bei 41%:

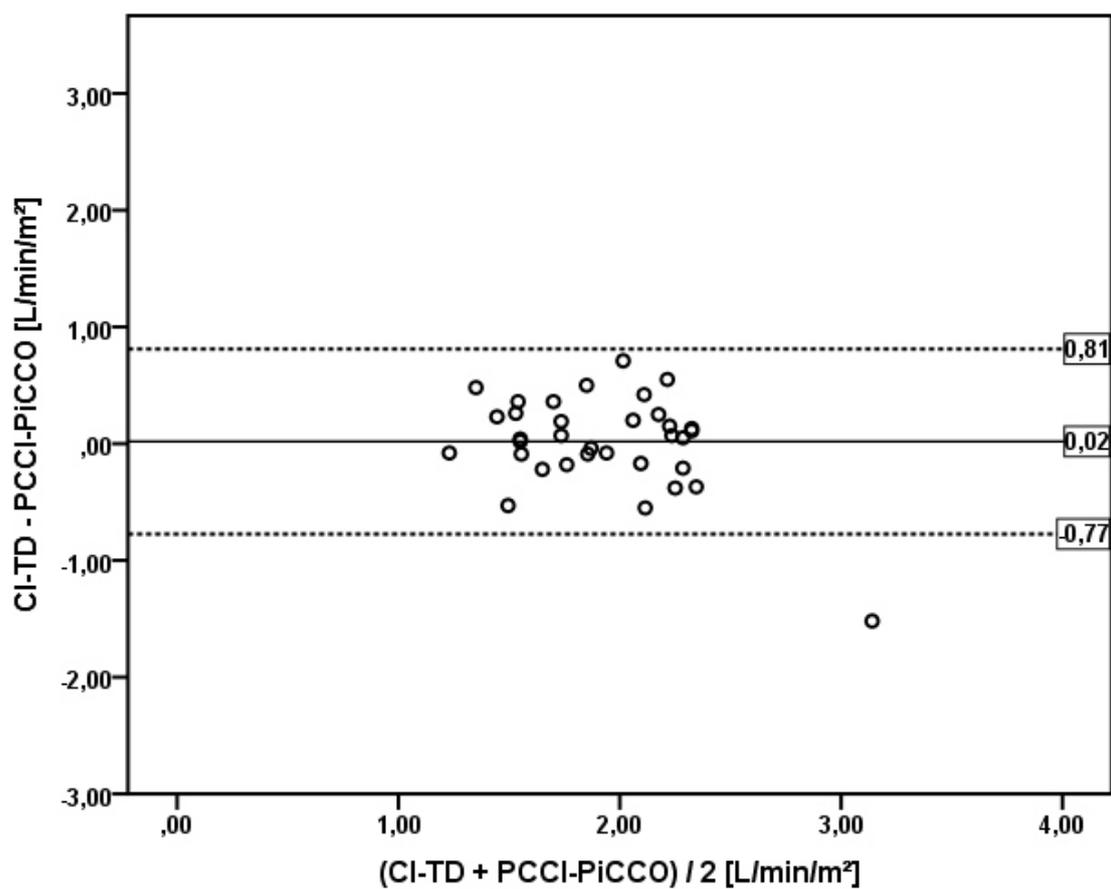


Abb. 38: Bland-Altman-Plot für CI-TD - PCCI-PiCCO für $CI \leq 2,5$ L/min/m²

6.2. Vergleich von CI-TD und PCCI-FT bei $CI \leq 2,5 \text{ L/min/m}^2$

Der Vergleich des mittels Thermodilution gemessenen Herzindex und des durch Pulskonturverfahren vom FloTrac™/Vigileo™-System geschätzten Herzindex bei einem $CI \leq 2,5 \text{ L/min/m}^2$ zeigte eine signifikante Korrelation ($p < 0,001$) mit einem Korrelationskoeffizienten von $r = 0,72$ nach Spearman:

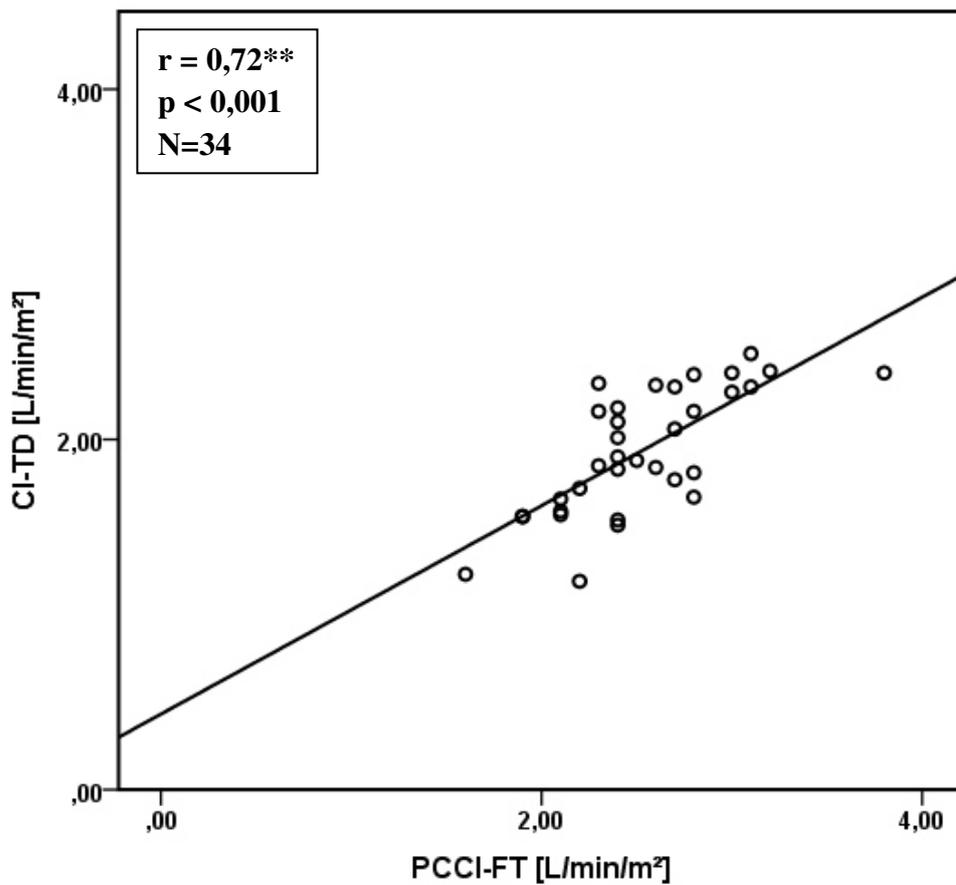


Abb. 39: Streudiagramm CI-TD vs. PCCI-FT /// $CI \leq 2,5 \text{ L/min/m}^2$

Im Bland-Altman-Plot zeigte sich ein Bias von $-0,5924 \text{ L/min/m}^2$ sowie Limits of Agreement von $0,003$ und $-1,18 \text{ L/min/m}^2$. Der prozentuale Fehler (PE) lag bei 30%:

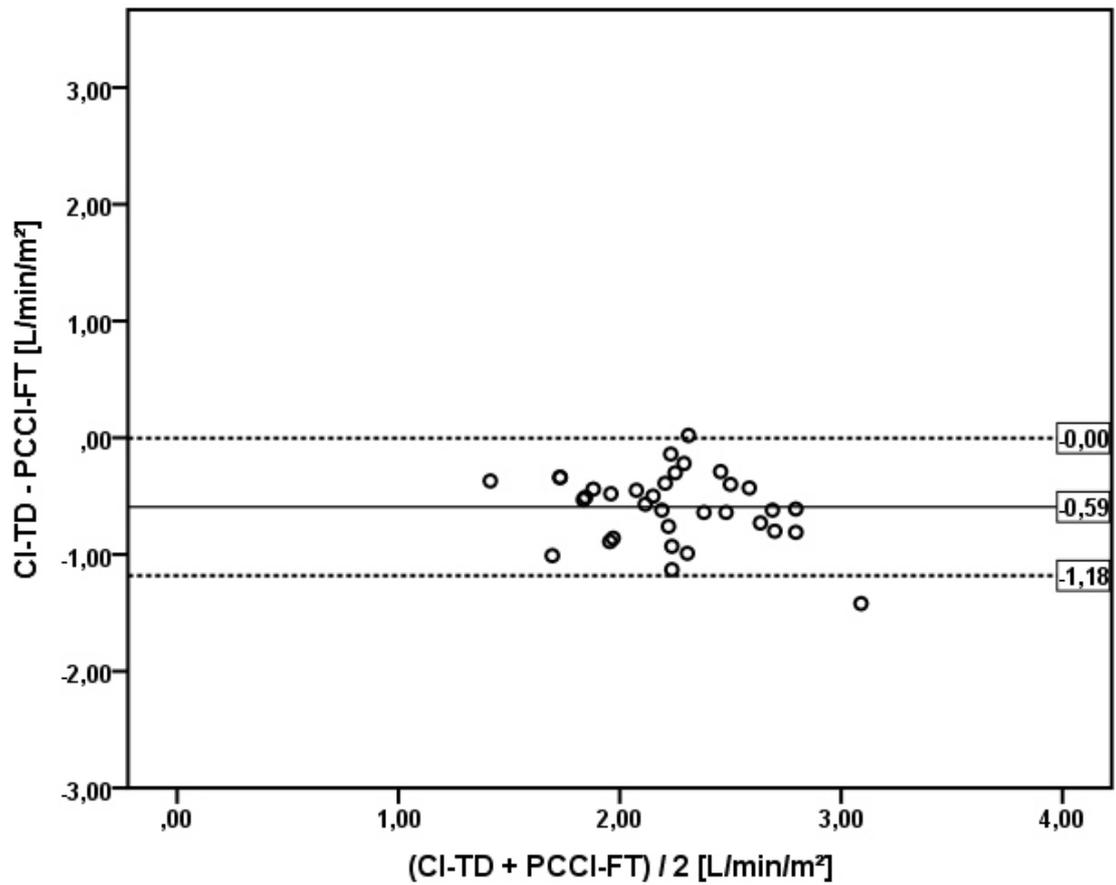


Abb. 40: Bland-Altman-Plot CI-TD - PCCI-FT für $CI \leq 2,5 \text{ L/min/m}^2$

6.3. Vergleich von CI-TD und PCCI-PiCCO bei CI zwischen 2,5 und 5 L/min/m²

Die univariate Analyse des mittels Thermodilution gemessenen Herzindex und des durch Pulskonturverfahren vom PiCCOTM-Monitor geschätzten Herzindex bei einem CI zwischen 2,5 und 5 L/min/m² zeigte eine signifikante Korrelation ($p < 0,001$) mit einem Korrelationskoeffizienten von $r = 0,86$ nach Spearman:

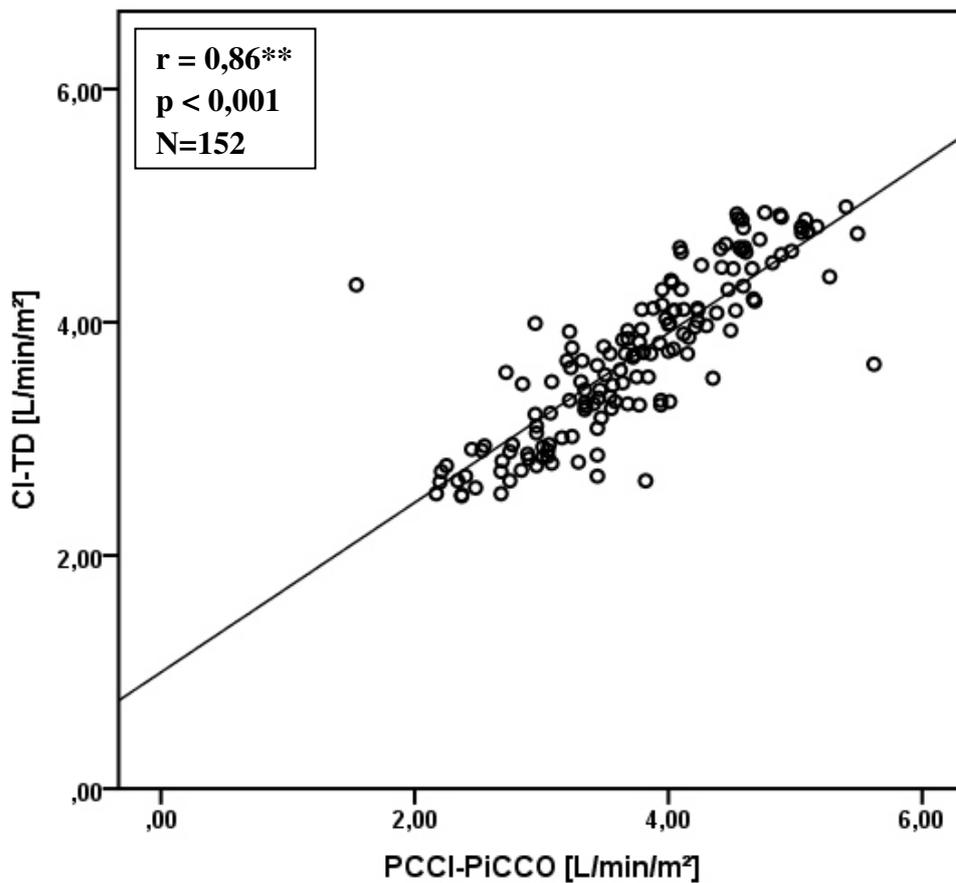


Abb. 41: Streudiagramm CI-TD vs. PCCI-PiCCO /// CI zw. 2,5 und 5 L/min/m²

Im Bland-Altman-Plot zeigte sich ein Bias von $-0,0199 \text{ L/min/m}^2$ sowie Limits of Agreement von $0,84$ und $-0,88 \text{ L/min/m}^2$. Der prozentuale Fehler (PE) lag bei 23%:

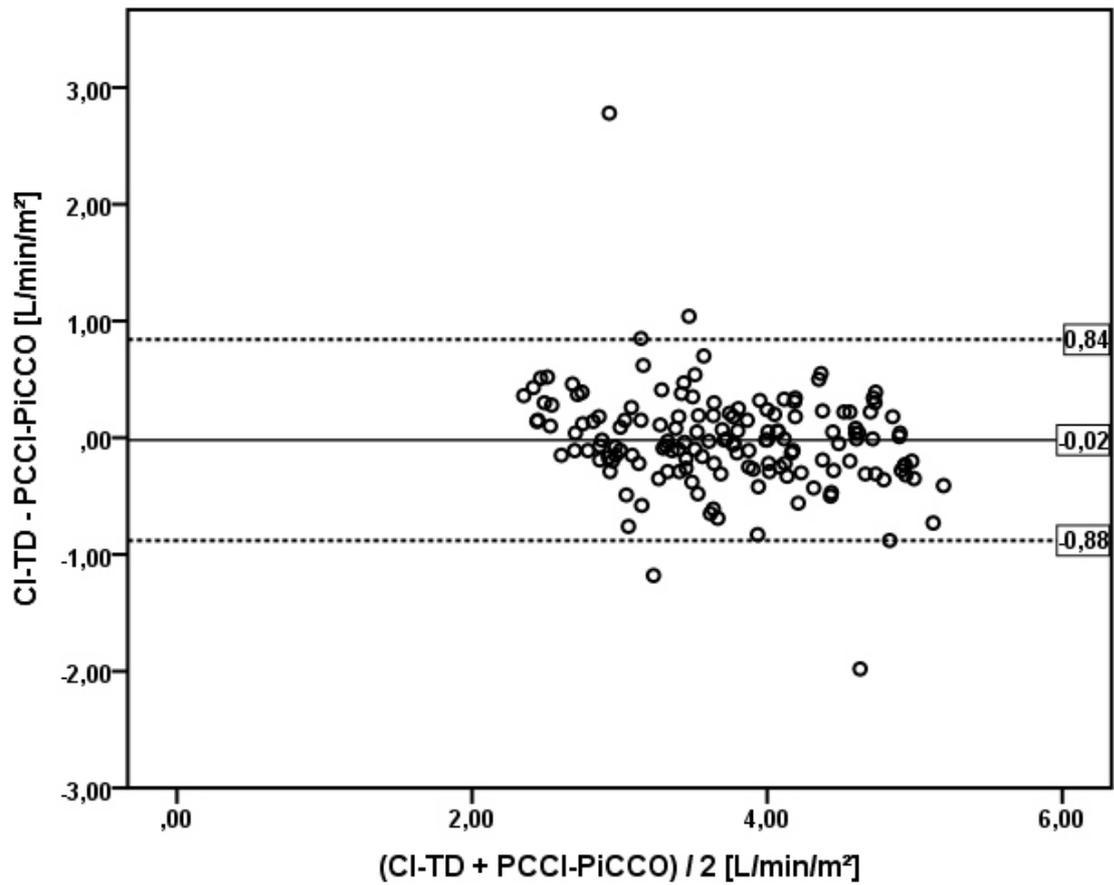


Abb. 42: Bland-Altman-Plot für CI-TD - PCCI-PiCCO für CI zw. 2,5 u. 5 L/min/m²

6.4. Vergleich von CI-TD und PCCI-FT bei CI zwischen 2,5 und 5 L/min/m²

Der Vergleich des mittels Thermodilution gemessenen Herzindex und des durch Pulskonturverfahren vom FloTrac™/Vigileo™-System geschätzten Herzindex bei einem CI zwischen 2,5 und 5 L/min/m² ergab eine signifikante Korrelation ($p < 0,001$) mit einem Korrelationskoeffizienten von $r = 0,67$ nach Spearman:

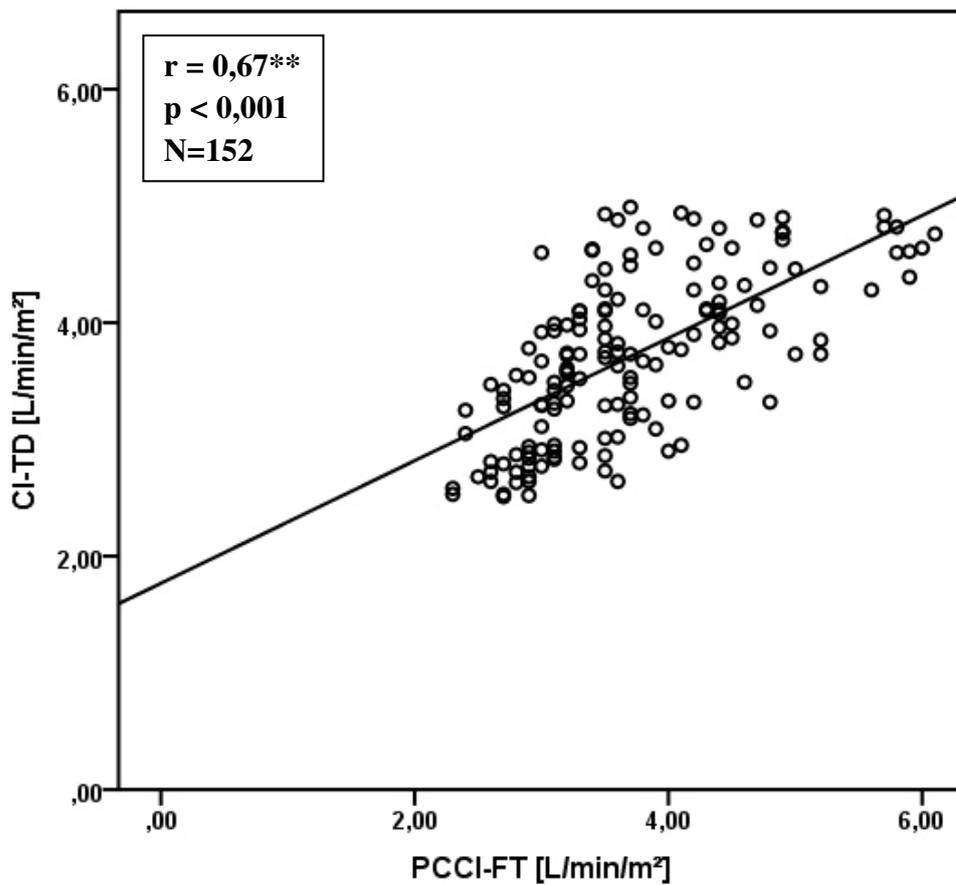


Abb. 43: Streudiagramm CI-TD vs. PCCI-FT /// CI zw. 2,5 u. 5 L/min/m²

Im Bland-Altman-Plot zeigte sich ein Bias von 0,0039 L/min/m² sowie Limits of Agreement von 1,32 und -1,31 L/min/m². Der prozentuale Fehler (PE) lag bei 35%:

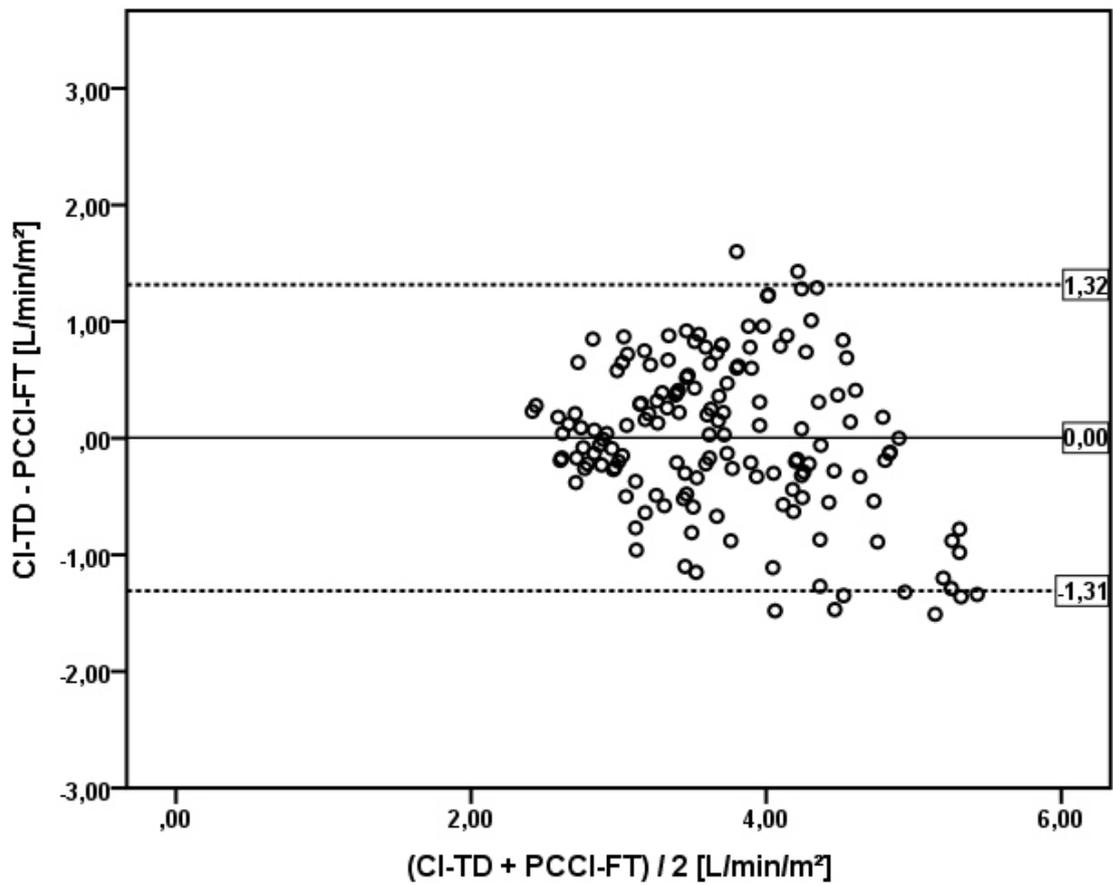


Abb. 44: Bland-Altman-Plot für CI-TD - PCCI-FT für CI zw. 2,5 und 5 L/min/m²

6.5. Vergleich von CI-TD und PCCI-PiCCO bei $CI > 5 \text{ L/min/m}^2$

Die univariate Analyse des mittels Thermodilution gemessenen Herzindex und des durch Pulskonturverfahren vom PiCCO™-Monitor geschätzten Herzindex bei einem CI über 5 L/min/m^2 zeigte eine signifikante Korrelation ($p < 0,001$) mit einem Korrelationskoeffizienten von $r = 0,82$ nach Spearman:

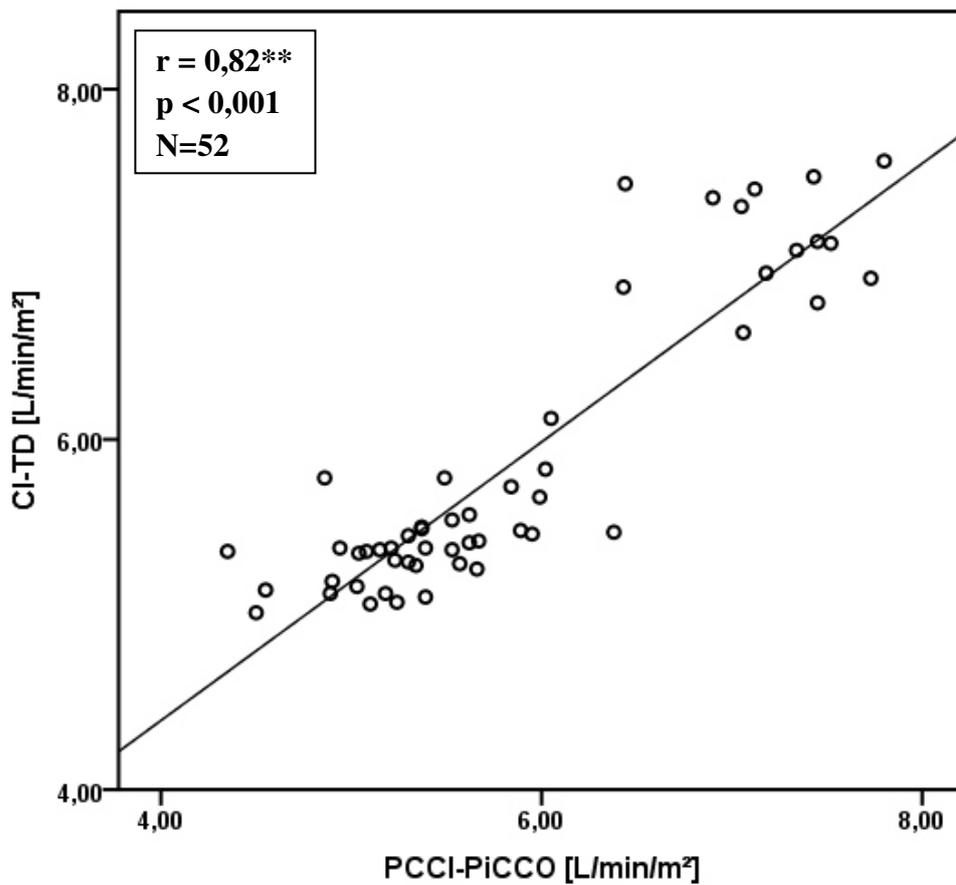


Abb. 45: Streudiagramm CI-TD vs. PCCI-PiCCO /// $CI > 5 \text{ L/min/m}^2$

Im Bland-Altman-Plot zeigte sich ein Bias von 0,0152 L/min/m² sowie Limits of Agreement von 0,81 und -0,78 L/min/m². Der prozentuale Fehler (PE) lag bei 14%:

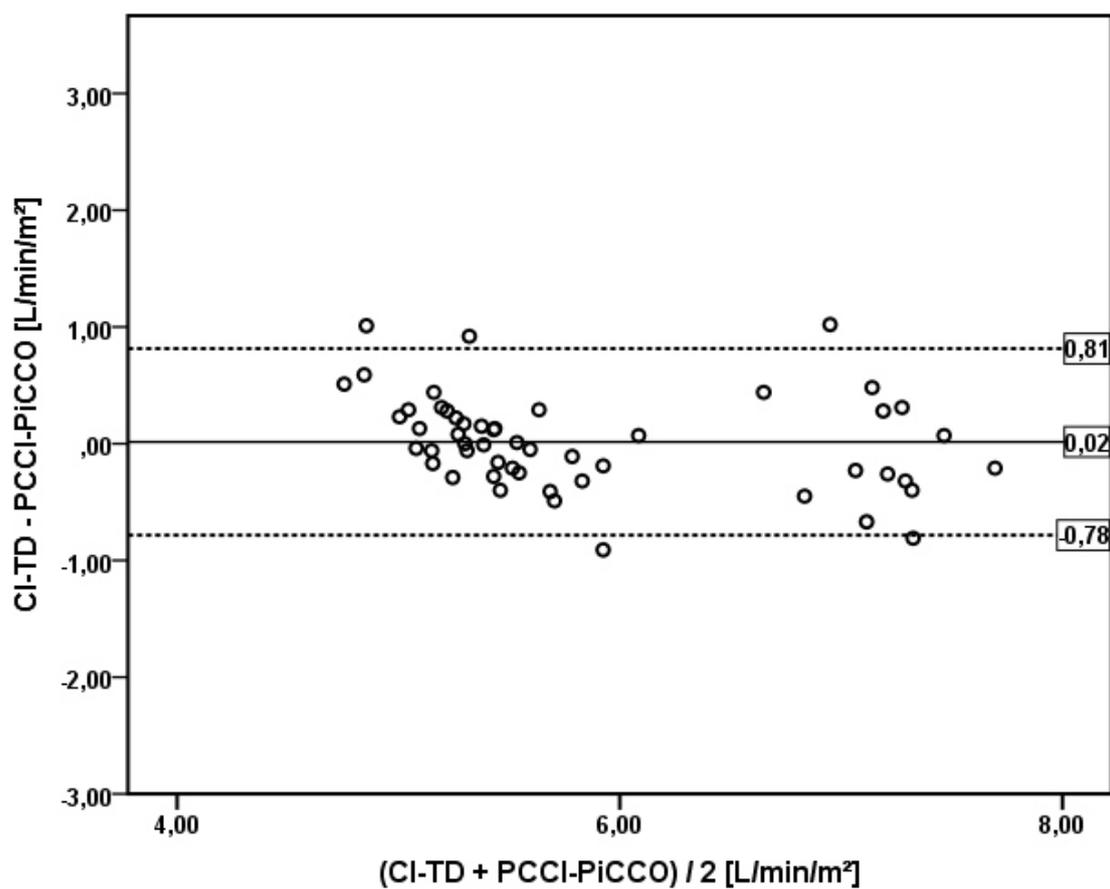


Abb. 46: Bland-Altman-Plot für CI-TD - PCCI-PiCCO für CI > 5 L/min/m²

6.6. Vergleich von CI-TD und PCCI-FT bei $CI > 5 \text{ L/min/m}^2$

Der Vergleich des mittels Thermodilution gemessenen Herzindex und des durch Pulskonturverfahren vom FloTrac™/Vigileo™-System berechneten Herzindex bei einem $CI > 5 \text{ L/min/m}^2$ ergab keine signifikante Korrelation. Der Korrelationskoeffizient nach Spearman entspricht $r = 0,19$.

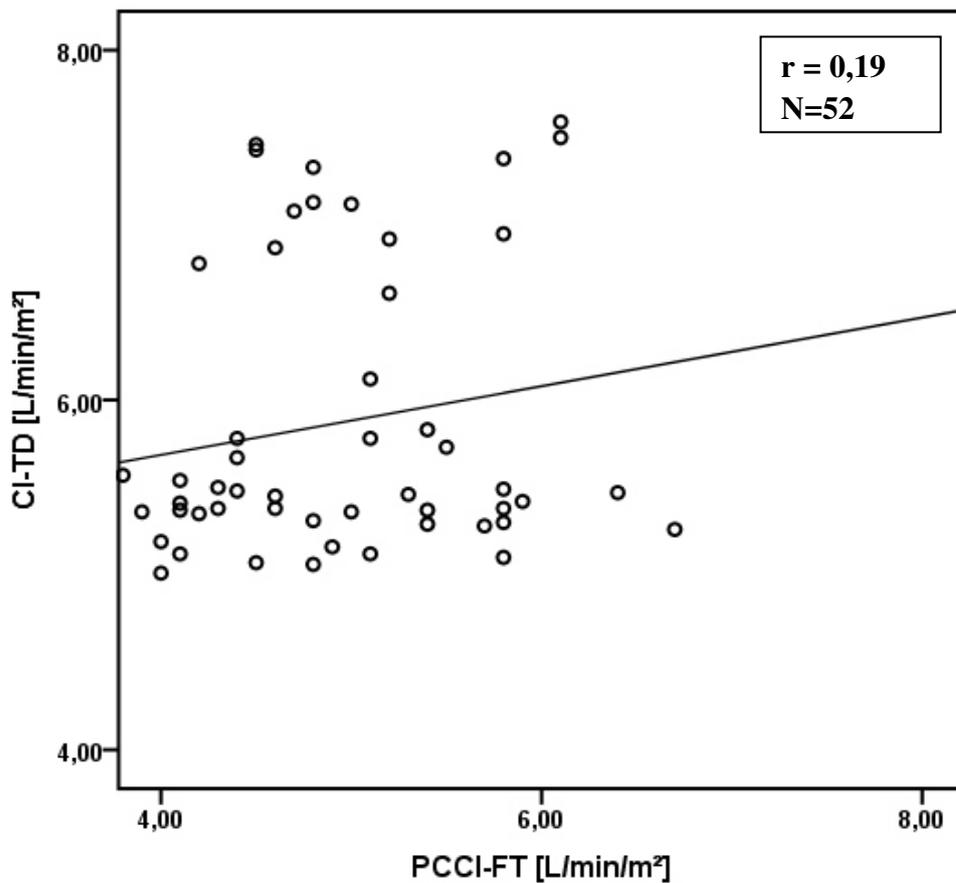


Abb. 47: Streudiagramm CI-TD vs. PCCI-FT /// $CI > 5 \text{ L/min/m}^2$

Im Bland-Altman-Plot zeigte sich ein Bias von 0,9367 L/min/m² sowie Limits of Agreement von 2,91 und -1,03 L/min/m². Der prozentuale Fehler (PE) lag bei 34%:

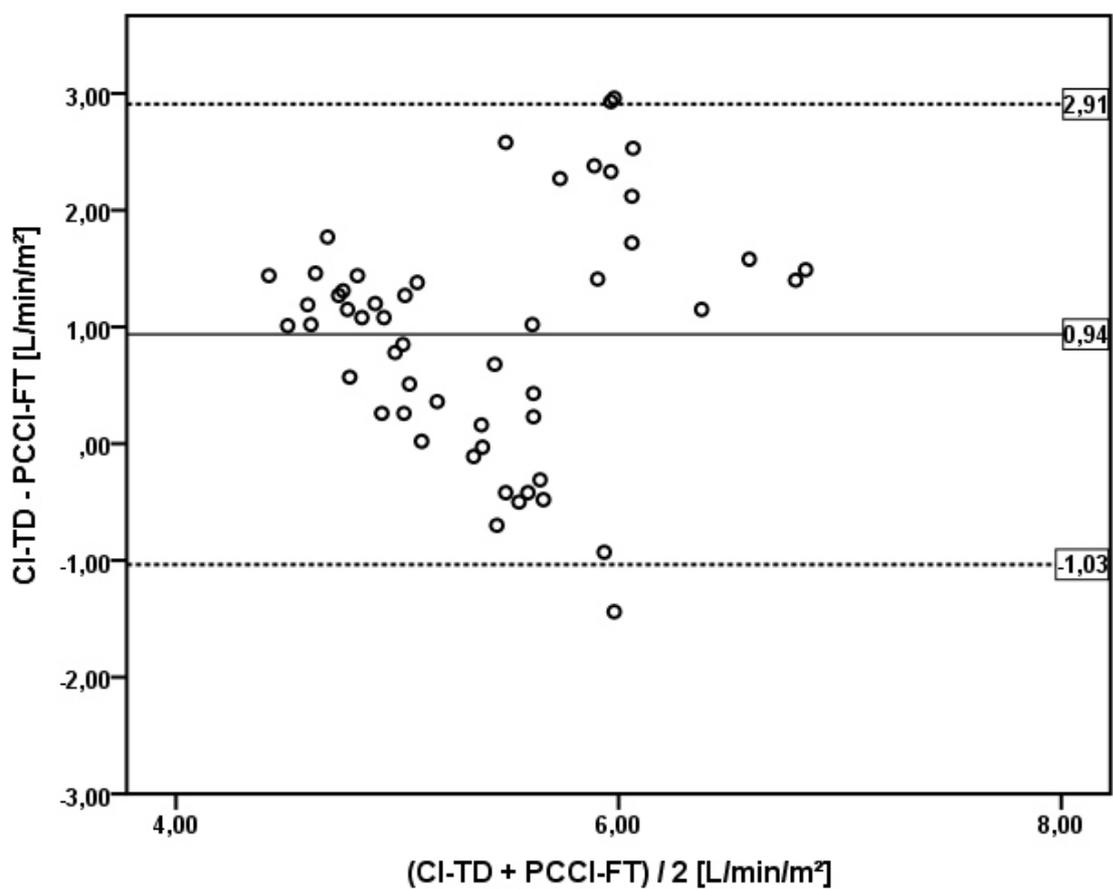


Abb. 48: Bland-Altman-Plot für CI-TD - PCCI-FT für CI > 5 L/min/m²

7. Vergleich von Lactat und ScvO₂ mit CI-TD

Der Vergleich von laborchemisch ermittelter Lactat-Konzentration im arteriell entnommenen Vollblut und dem gleichzeitig durch Thermodilution gemessenen CI-TD zeigte keine signifikante Korrelation beider Größen ($r = -0,09$, $p = 0,482$, $N = 59$)

Die univariate Analyse von bei der Blutgasanalyse ermittelter zentralvenöser Sauerstoffsättigung und dem gleichzeitig durch Thermodilution gemessenen CI-TD bei Patienten mit jugulär liegendem ZVK zeigte eine signifikante Korrelation beider Größen ($r = 0,57$, $p < 0,001$, $N = 38$)

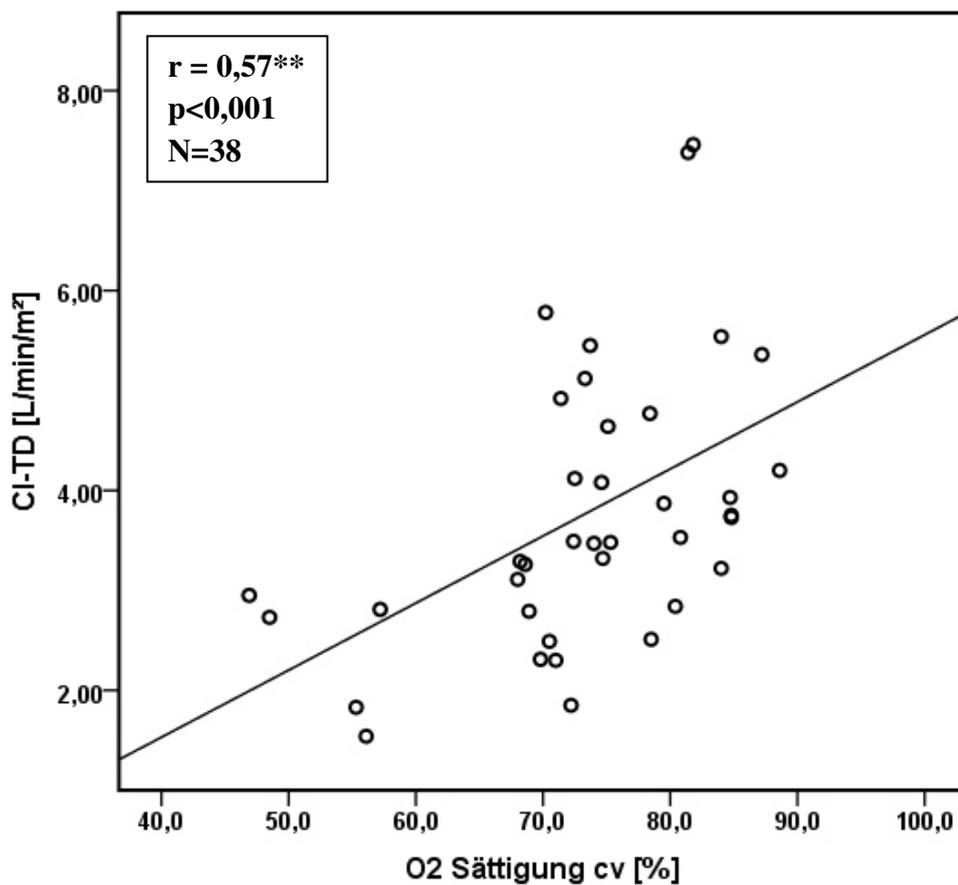


Abb. 49: Streudiagramm CI-TD vs. S_{cv}O₂

8. Vergleich von Oberflächentemperaturen und CPTGs mit CI-TD

Die univariate Analyse verschiedener Temperaturen im Bezug auf den thermodilutorisch gemessenen Herzindex (CI-TD) ergab eine signifikante Korrelation ($p \leq 0,001$) von Stirn- ($r = 0,441$ nach Spearman), mittlerer Großzehentemperatur (arithmetisches Mittel der gemessenen Temperaturen beider Großzehen, $r = 0,423$ nach Spearman), Ohrtemperatur (gemessen mittels Infrarotohrthermometer, $r = 0,367$ nach Spearman) sowie der distal an den Unterarmen gemessenen Temperaturen (s. Tab. 8).

Die univariate Analyse verschiedener Temperaturgradienten (CPTG, core-peripheral temperature gradient) ergab signifikante Korrelationen ($p < 0,001$) von CPTG Kern-Zehe ($r = 0,400$ nach Spearman) sowie CPTG Kern-distaler Unterarm ($r = 0,213$).

Tab. 8: Korrelationen von Temperaturen und CPTGs mit CI-TD

Stirn	$r = 0,441$	$p < 0,001$
Zehe mittel	$r = 0,423$	$p < 0,001$
Ohr	$r = 0,367$	$p < 0,001$
Unterarm distal mittel	$r = 0,209$	$p = 0,001$
Unterarmmitte mittel	$r = 0,208$	$p < 0,011$
Temperatur art. Katheter	$r = 0,099$	keine Signifikanz
Finger mittel	$r = 0,062$	keine Signifikanz
CPTG Kern - Zehe	$r = 0,400$	$p < 0,001$
CPTG Kern- Unterarm distal mittel	$r = 0,213$	$p < 0,001$
CPTG Kern - Unterarmmitte mittel	$r = 0,170$	$p < 0,05$
CPTG Kern - Finger	$r = 0,046$	keine Signifikanz

9. Berechnung des Temperatur- u. Biometriebasierten Schätzers des CI (TBE-CI I u. II)

Nach univariater Analyse mit Korrelation nach Spearman und Identifikation verschiedener Einflussgrößen auf die Zielgröße CI-TD, wurden für eine multiple lineare Regression primär Parameter vorgesehen, bei denen sich eine Korrelation von $p < 0,1$ ergab und/oder Parameter, bei denen a priori ein hoher Erklärungsgehalt für CI-TD erwogen wurde.

Hierbei wurde eine Beschränkung auf 2 Temperaturen zusammen mit biometrischen Daten gesetzt.

Durch schrittweise Regression konnte dann mittels Stirntemperatur, Großzehentemperatur, Pulsdruck und unabhängig mit dem CI-TD assoziierten biometrischen Parametern (Alter, Größe) ein Temperatur- und Biometriebasierter Schätzer des CI (TBE-CI) generiert werden.

Dieser TBE-CI zeigte im Bezug auf CI-TD in der univariaten Analyse eine signifikante ($p < 0,001$) Korrelation mit einem Korrelationskoeffizienten nach Spearman von $r = 0,78$.

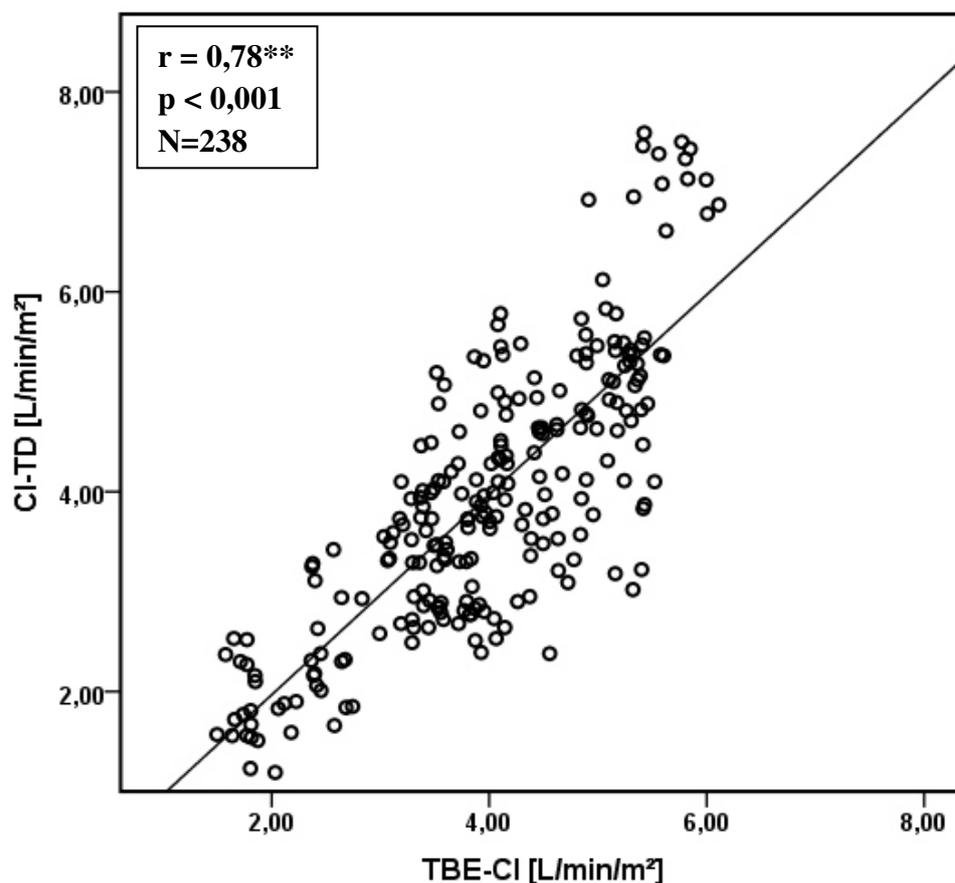


Abb. 50: Streudiagramm CI-TD vs. TBE-CI

Im Bland-Altman-Plot zeigte sich ein Bias von $-0,0306 \text{ L/min/m}^2$ bei Limits of Agreement von $1,59$ bzw. $-1,65 \text{ L/min/m}^2$. Der prozentuale Fehler lag bei 41% :

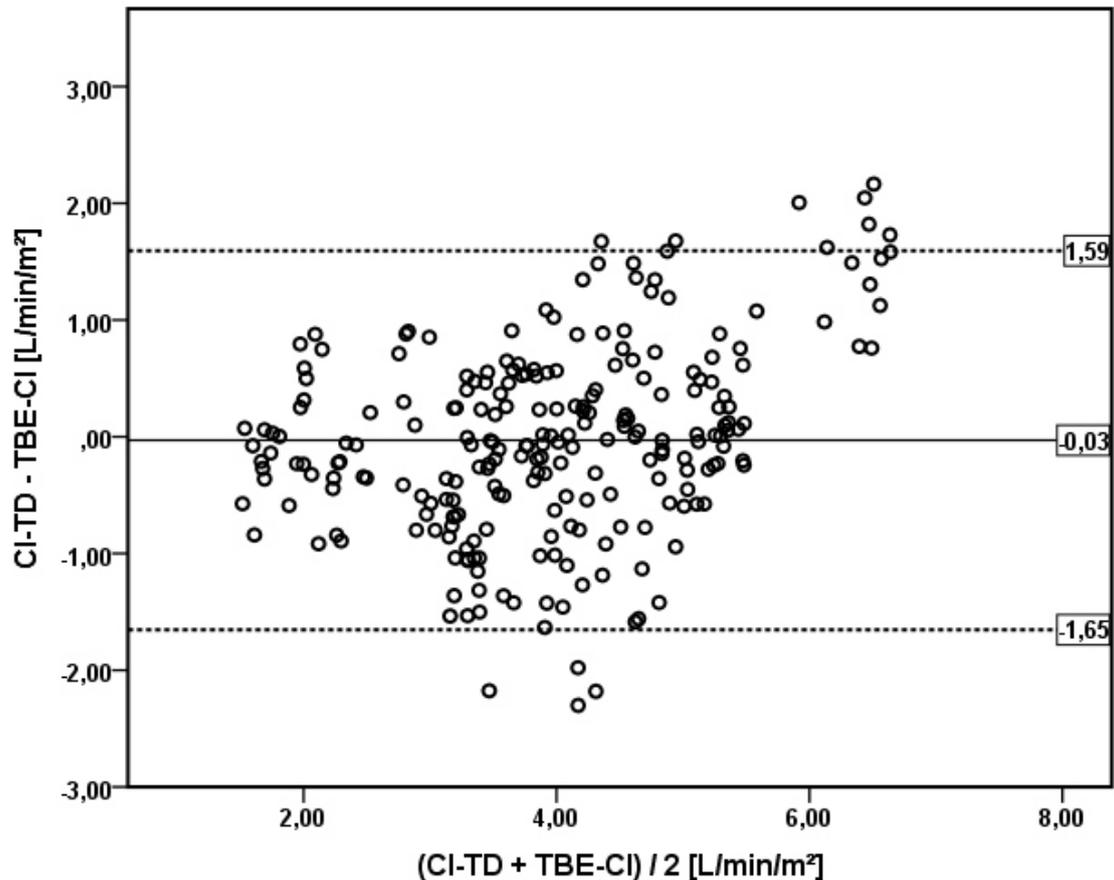


Abb. 51: Bland-Altman-Plot für CI-TD - TBE-CI

Die ROC-Analyse des TBE-CI im Hinblick auf kritische Grenzwerte des CI-TD von $\leq 2,5 \text{ L/min/m}^2$ bzw. $>5 \text{ L/min/m}^2$ ergab Flächen unter der Kurve (AUC, „area under the curve“) von $0,95$ für $\text{CI} \leq 2,5 \text{ L/min/m}^2$ sowie $0,88$ für $\text{CI} > 5 \text{ L/min/m}^2$:

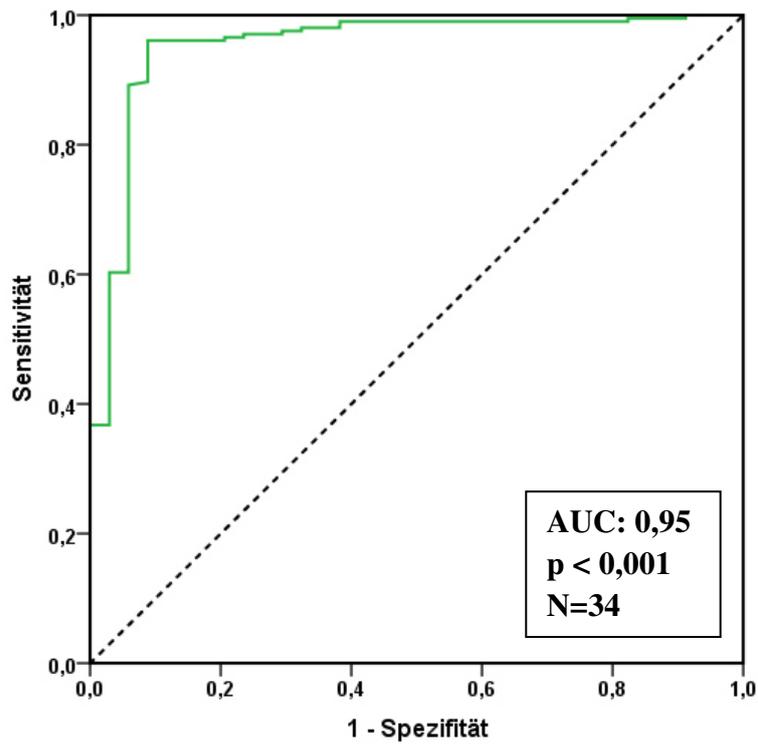


Abb. 52: ROC-Analyse für TBE-CI für CI-TD < 2,5 L/min/m²

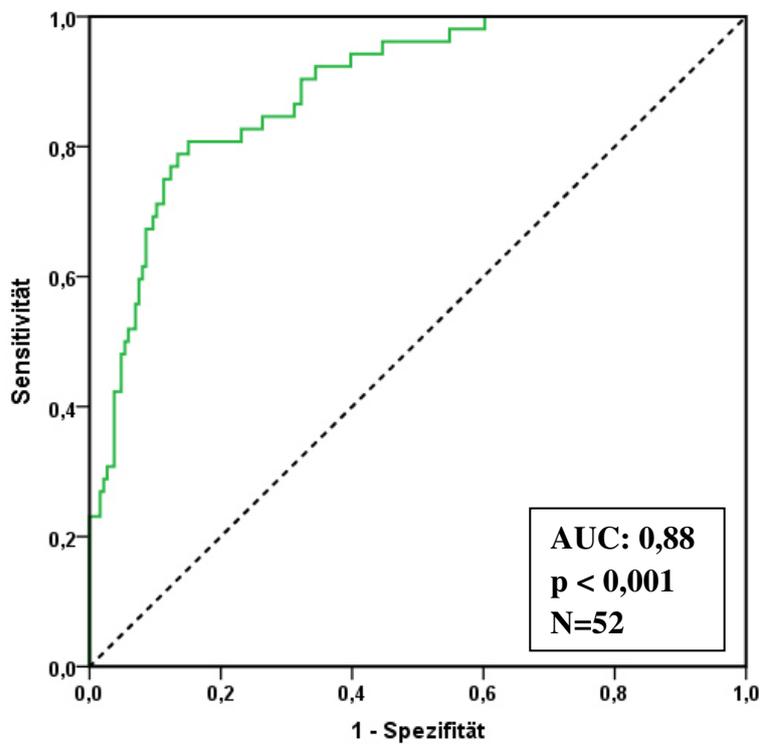


Abb. 53: ROC-Analyse für TBE-CI für CI-TD > 5 L/min/m²

Durch Verringerung der für den Temperatur- und Biometriebasierten Schätzer des Herzindex verwendeten Größen um den Parameter Pulsdruck konnten vergleichbare Ergebnisse bei geringerer Anzahl an Variablen erreicht werden:

Der Vergleich des mittels Thermodilution gemessenen Herzindex und des Temperatur- und Biometriebasierten Schätzers des Herzindex mit den Parametern T_{Stim} , T_{Zeh} , Alter und Größe (TBE-CI II) ergab eine signifikante Korrelation ($p < 0,001$) mit einem Korrelationskoeffizienten von $r = 0,73$ nach Spearman:

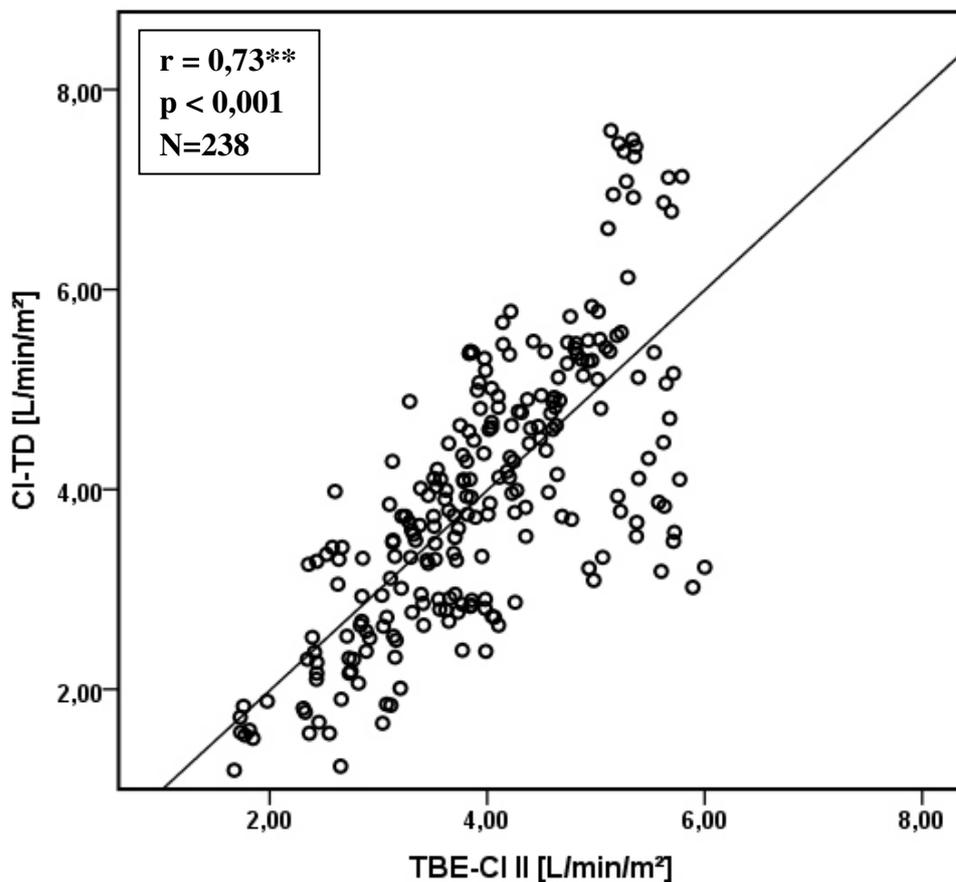


Abb. 54: Streudiagramm CI-TD vs. TBE-CI II

Im Bland-Altman-Plot zeigte sich ein Bias von $-0,0096 \text{ L/min/m}^2$ bei Limits of Agreement von $1,84$ bzw. $-1,85 \text{ L/min/m}^2$. Der prozentuale Fehler lag bei 47% :

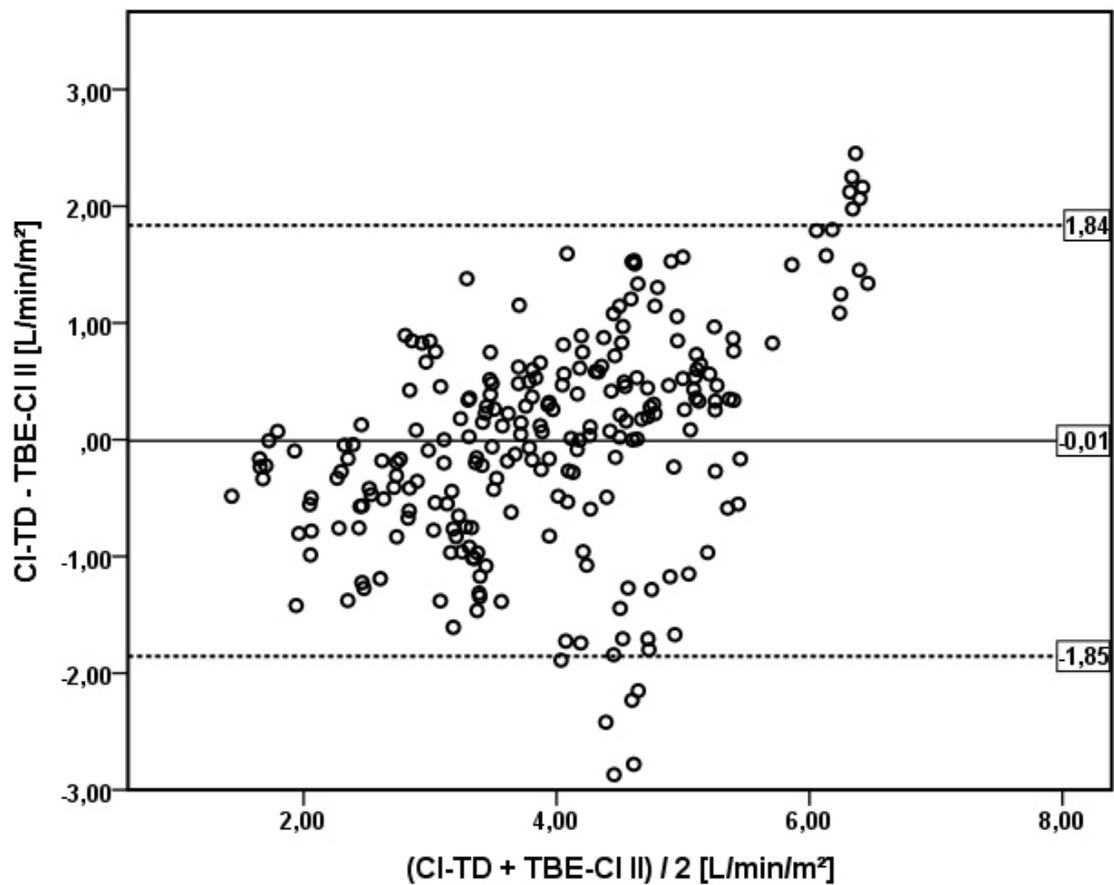


Abb. 55: Bland-Altman-Plot für CI-TD - TBE-CI II

Die ROC-Analyse des TBE-CI II im Hinblick auf kritische Grenzwerte des CI-TD von $\leq 2,5 \text{ L/min/m}^2$ bzw. $> 5 \text{ L/min/m}^2$ ergab AUCs von $0,94$ für $\text{CI} \leq 2,5 \text{ L/min/m}^2$ sowie $0,86$ für $\text{CI} > 5 \text{ L/min/m}^2$:

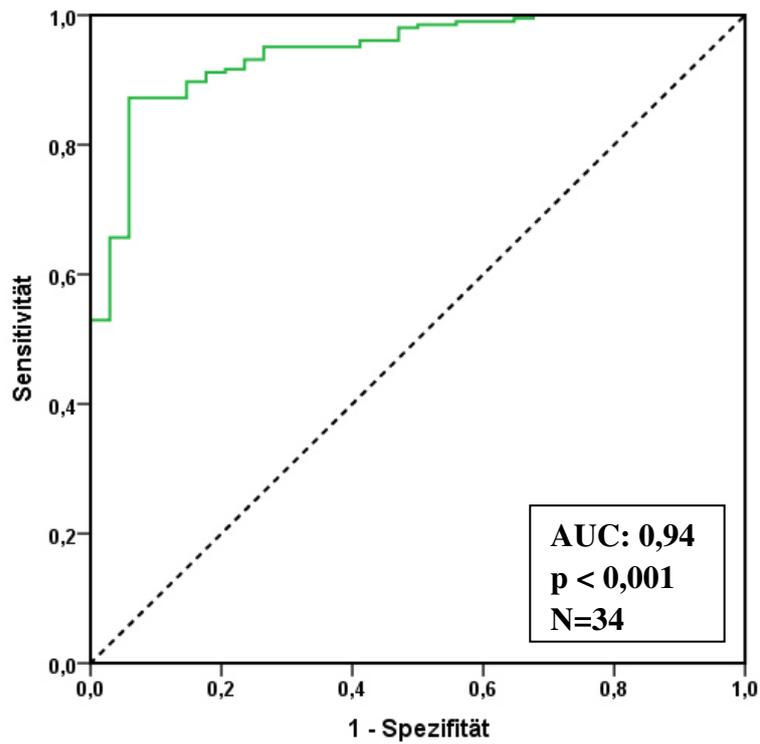


Abb. 56: ROC-Analyse für TBE-CI II für CI-TD < 2,5 L/min/m²

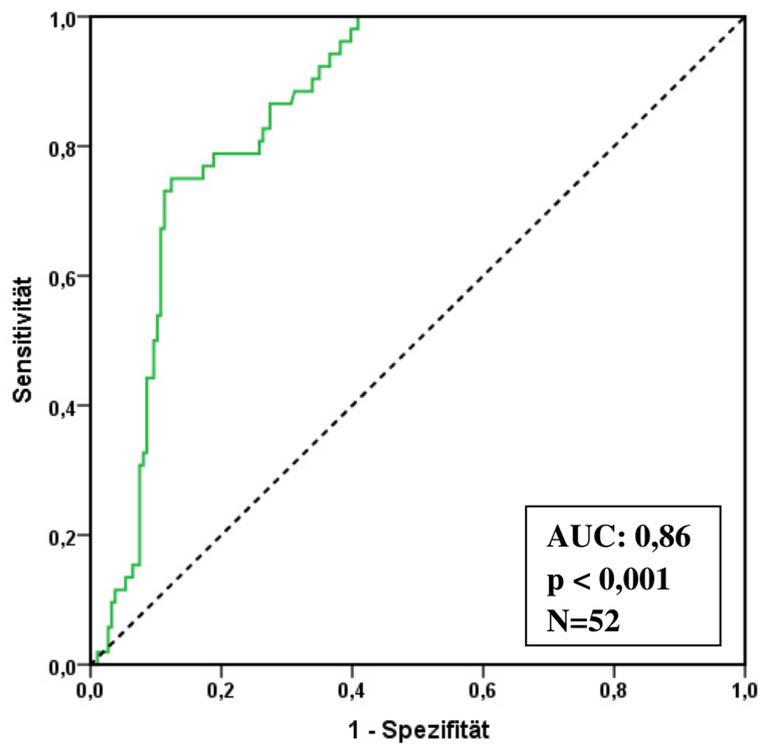


Abb. 57: ROC-Analyse für TBE-CI II für CI-TD > 5 L/min/m²

10. Tabellarische Übersicht

Tab. 9: Tabellarische Übersicht: Korrelationen und Bland-Altman-Analysen

Methoden	Bias [L/min/m ²]	PE [%]	r mit CI-TD n. Spearman	N
PCCI-PiCCO gesamt	-0,01	21	0,95	238
PCCI-PiCCO				
- SVRI > 1700 dyn*s*cm ⁻⁵ *m ²	-0,05	28	0,91	100
- SVRI ≤ 1700 dyn*s*cm ⁻⁵ *m ²	0,03	18	0,93	138
- CI-TD ≤ 2,5 L/min/m ²	0,02	41	0,69	34
- CI-TD zw. 2,5 u. 5 L/min/m ²	-0,02	23	0,86	152
- CI-TD > 5 L/min/m ²	0,02	14	0,82	52
PCCI-FT gesamt	0,12	43	0,83	238
PCCI-FT				
- SVRI > 1700 dyn*s*cm ⁻⁵ *m ²	-0,31	32	0,83	100
- SVRI ≤ 1700 dyn*s*cm ⁻⁵ *m ²	0,44	39	0,66	138
- CI-TD ≤ 2,5 L/min/m ²	-0,59	30	0,72	34
- CI-TD zw. 2,5 u. 5 L/min/m ²	0,00	35	0,67	152
- CI-TD > 5 L/min/m ²	0,94	34	0,19	52
Pulsdruck	-	-	0,32	
Lactat	-	-	-0,09	59
ScvO ₂	-	-	0,57	38
TBE-CI I	-0,03	41	0,78	238
TBE-CI II	-0,01	47	0,73	238

11. Interne Validierung des Temperatur- und Biometriebasierten Schätzers des CI

Um den Temperatur- und Biometriebasierten Schätzer des Herzindex (S. 78 ff.) bei noch nicht vorhandenem externen Testkollektiv intern zu validieren, wurden aus dem aus 30 Patienten bestehenden Studienkollektiv zwei Gruppen gebildet:

Eine (Schätzer-)Generierungs- und eine Validierungsgruppe. Hierzu wurden die in der Studie ausgewerteten 30 Patienten aufsteigend nach dem jeweiligen Median des in 8 Messungen thermodilutorisch ermittelten Herzindex sortiert und anschließend Terzile gebildet – 10 Gruppen à 3 Patienten - deren Median des Herzindex nahe beieinander lag. Anschließend wurden aus jeder dieser aus drei Individuen bestehenden Gruppen der erste sowie dritte Patient dem Generierungskollektiv zugeordnet, der zweite Patient dem Validierungskollektiv (Abb. 58). Als Ergebnis entstanden 2 in Bezug auf den CI gleichmäßig verteilte Kollektive; das erste bestand aus 20 Patienten mit 160 Datensätzen und diente zur Erzeugung des Temperatur- und Biometriebasierten Schätzers des Herzindex (TBE), das zweite beinhaltete 10 Patienten mit insgesamt 80 Datensätzen und wurde zur Validierung des TBE verwendet. Zur Erzeugung des Schätzers wurden T_{Stirn} , T_{Zeh} , Alter und Größe herangezogen (vgl. S. 81).

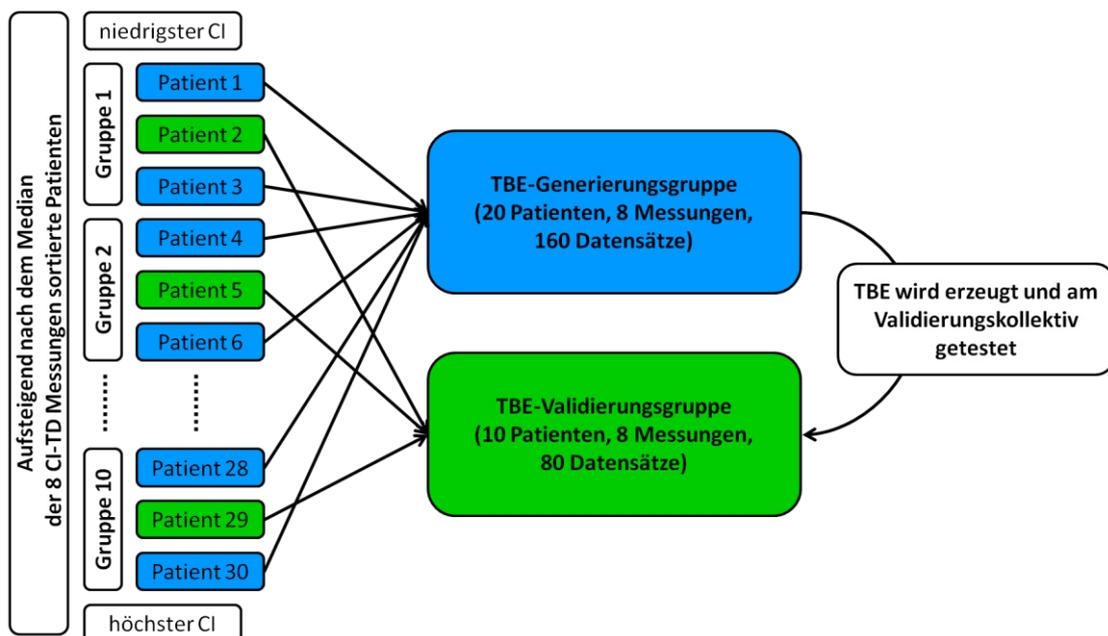


Abb. 58: Gruppenbildung für interne Validierung

Der Vergleich des mittels Thermodilution gemessenen Herzindex und des aus dem Generierungskollektiv erzeugten und am Testkollektiv angewandten Temperatur- und Biometriebasierten Schätzers des Herzindex mit den Parametern T_{Stim} , T_{Zehe} , Alter und Größe (TBE-CI II) ergab eine signifikante Korrelation ($p < 0,001$) mit einem Korrelationskoeffizienten von $r = 0,85$ nach Spearman:

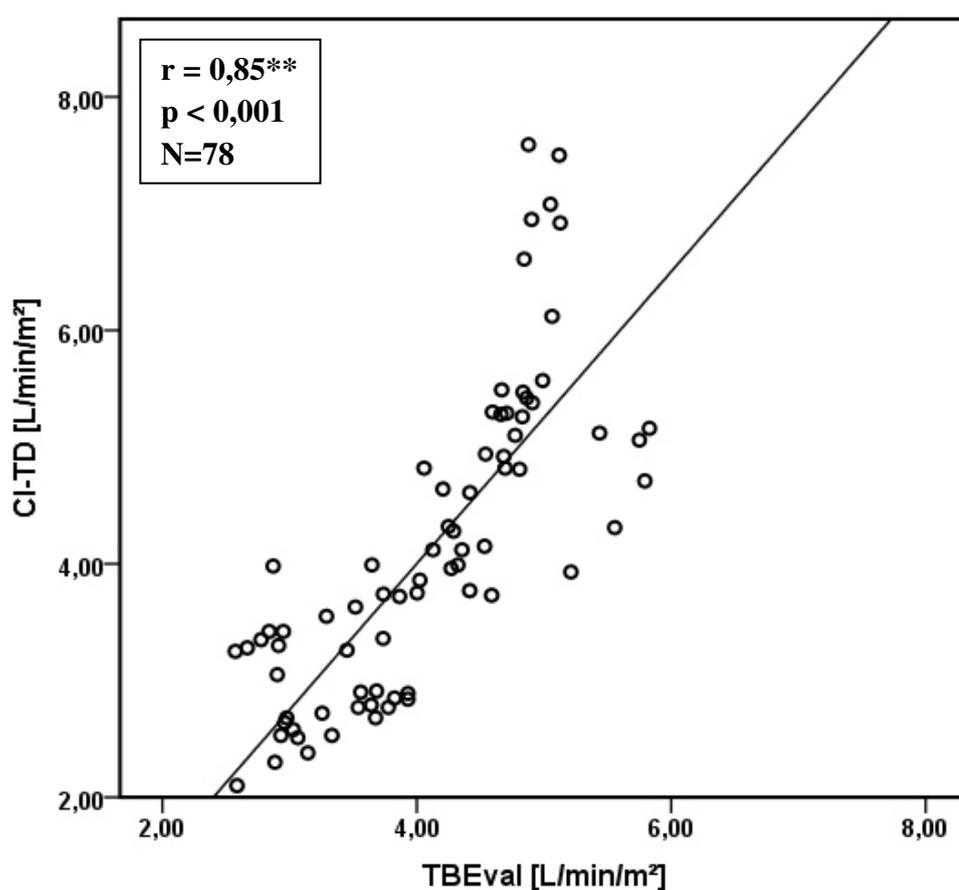


Abb. 59: Streudiagramm CI-TD vs. TBEval

Im Bland-Altman-Plot zeigte sich ein Bias von 0,0094 L/min/m² bei Limits of Agreement von 1,73 bzw. -1,71 L/min/m². Der prozentuale Fehler lag bei 43%:

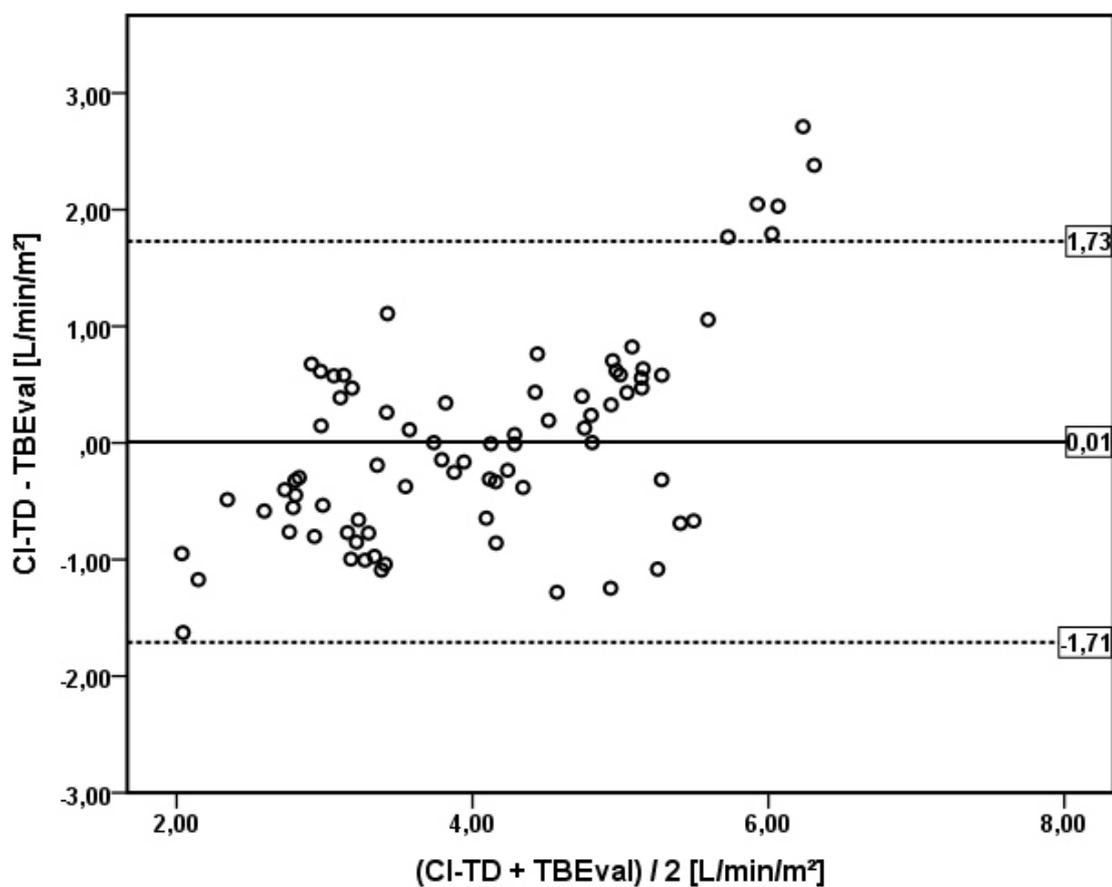


Abb. 60: Bland-Altman-Plot für CI-TD - TBEval

V. DISKUSSION

Die Kreislaufinsuffizienz bzw. das Kreislaufversagen sind ein häufiges, lebensbedrohliches Krankheitsbild, mit dem sich Ärzte nahezu aller Disziplinen in unterschiedlichen Situationen von hausärztlicher Versorgung bis hin zu spezialisierter stationärer Patientenbetreuung konfrontiert sehen. Die pathophysiologische Kenngröße der Kreislaufinsuffizienz ist neben dem Blutdruck und dem Cardiac Power Output (Mendoza et al., 2007) das Herzzeitvolumen, das entweder nicht zur Sicherstellung einer adäquaten Organperfusion ausreicht, oder als Folge eines Versagens der Widerstandsgefäße in der Peripherie „versackt“. Das sich daraus ergebende klinische Syndrom des Schocks ist trotz intensivmedizinischer Therapie mit einer hohen Letalität behaftet – so liegt die Krankenhausmortalität beim septischen Schock nach wie vor bei 20-30% (Angus et al., 2001, Kumar et al., 2011), beim kardiogenen Schock sogar bei 50-60% (Goldberg et al., 2009, Buerke et al., 2011) - die Prognose hängt von der frühen Diagnosestellung, der ätiologischen Einordnung des Krankheitsbildes und der zielgerichteten Therapie ab. Die körperliche Untersuchung dient unabhängig von zusätzlichen apparativen Maßnahmen dazu, erste Anhaltspunkte für die Schwere des Krankheitsbildes sowie dessen Ursache zu gewinnen (Vazquez et al., 2010). Hauptaugenmerk dieser Untersuchung liegt auf der Identifikation von Surrogatbefunden für eine Einschränkung der Makro- sowie Mikrozirkulation: Pulsqualität, Oberflächentemperaturen der Haut, Rekapillarierungszeit des Nagelbetts, Ödembildung sowie periphere Zyanose. Ein allgemeines Problem der körperlichen Untersuchung ist die fehlende Objektivität und starke Untersucherabhängigkeit (Joshua et al., 2005), die in der Praxis die klinische Einschätzung des hämodynamischen Status des Patienten erschwert (Huber, 2008, Connors et al., 1990, Eisenberg et al., 1984) und bei der Beurteilung des Schocks vor allem bei nicht offensichtlichen Ursachen oder widersprüchlichen Befunden zu einer Verzögerung der Diagnosestellung und des Therapiebeginns führen kann. Dies macht neben der diagnostischen

Abklärung des Schockgeschehens eine Objektivierung der klinischen Einschätzung der Herz-Kreislauf-Situation notwendig: das hämodynamische Monitoring.

Hämodynamisches Monitoring nimmt bei kritisch Kranken einen hohen Stellenwert in der klinischen Versorgung und Überwachung ein. Ziel dieses Monitorings ist es, ein Organperfusions- und damit Sauerstoffversorgungsdefizit frühzeitig zu erkennen, den Schweregrad einzuordnen und im Falle einer therapeutischen Intervention eine Erfolgskontrolle durchführen zu können. Der Grad der Invasivität dieser Herz-Kreislauf-Überwachung hängt dabei vom Zustand des Patienten ab und reicht von einer Basisüberwachung (indirekte Blutdruckmessung, EKG, Pulsoxymetrie, Temperatursonden, Kontrolle der Urinausscheidung) beim stabilen bis zu einer invasiven Kontrolle der Herz-Kreislauf-Funktion zum Beispiel durch direkte Blutdruckmessung, ZVK und Pulmonalkatheter beim instabilen Patienten. Dabei spielt die Überwachung des Herzzeitvolumens bzw. des Herzindex als Maß für kardiale Funktion und Grundlage für Perfusion eine elementare Rolle im erweiterten Monitoring bei Intensivpatienten (Reuter and Goetz, 2005).

Über einen langen Zeitraum galt der von Swan und Ganz entwickelte Pulmonalkatheter (Swan et al., 1970) als Goldstandard eines invasiven hämodynamischen Monitorings. Eine kontroverse Diskussion über das Risiko-Nutzen-Verhältnis der Rechtsherzkatheterisierung und eine mögliche Zunahme der Mortalität stellte den Einsatz des Swan-Ganz-Katheters in Frage (Gore et al., 1987, Connors et al., 1996, Dalen and Bone, 1996, Hines, 1990, Reinhart et al., 1997). Neuere Studien konnten ein erhöhtes Risiko zwar widerlegen (Sandham et al., 2003, Harvey et al., 2005), zeigten jedoch keinen prognoseverbessernden Einfluss, daher scheint ein routinemäßiger Einsatz des Katheters nicht gerechtfertigt (Hadian and Pinsky, 2006, Shah et al., 2005).

Mit der trans(kardio)pulmonalen Thermodilution und anschließenden kalibrierten Pulskontur etablierte sich 1997 die PiCCO™-Technologie zur Messung des Herzzeitvolumens und weiterer hämodynamischer Größen auf Intensivstation und im OP. Bei diesem Verfahren kann auf eine Rechtsherzkatheterisierung, wie sie bei dem Pulmonaliskatheter notwendig wird, verzichtet werden, es sind lediglich ein spezieller arterieller Katheter sowie ein ZVK notwendig. Der transpulmonalen Thermodilution des PiCCO™-Systems konnte eine vergleichbare Genauigkeit bei der Messung des Herzzeitvolumens im Vergleich zum invasiveren Pulmonaliskatheter zugeschrieben werden (Della Rocca et al., 2002b, Della Rocca et al., 2003, Holm et al., 2001, Friedman et al., 2002)

Trotz des Nachweises der Zuverlässigkeit und vielfältigen Einsetzbarkeit des PiCCO™-Monitors – zum Beispiel bei der Bestimmung des globalen enddiastolischen Volumenindex (GEDVI), der Bestimmung des extravaskulären Lungenwasserindex (EVLWI) sowie Durchführung differenzierter Therapiealgorithmen - und seiner Vorteile gegenüber dem Pulmonaliskatheter bleibt der Kritikpunkt einer gewissen Invasivität sowie Kostenintensivität dieses fortgeschrittenen hämodynamischen Monitoring-Systems bestehen. So sind für die Anwendung des PiCCO™-Monitors eine arterielle sowie zentralvenöse Katheteranlage notwendig, die durch Infektionen oder Fehlfunktionen ein Morbiditäts- und Mortalitätserhöhendes Komplikationspotential in sich bergen (Lennon et al., 2012, Eggimann et al., 2004, O'Horo et al., 2014). Außerhalb der Intensivstation wie zum Beispiel bei Notarzteinsätzen und auf Normalstationen sowie in Ländern, die eine derartige, kostenintensive Überwachung des Patienten nicht gewährleisten können, steht die vorgestellte Technik und Anwendungskompetenz nicht zur Verfügung. Dies unterstreicht den Sinn und die Notwendigkeit, nach weniger invasiven, leicht anwendbaren und gleichzeitig objektiven Methoden zur Einschätzung des HZVs zu suchen (Lima and Bakker, 2005). In diesem Sinne ist die vorliegende prospektive klinische Studie einzuordnen: Sie untersucht die Zuverlässigkeit etablierter bzw. verbesserter semiinvasiver Pulskonturverfahren sowie eines

nichtinvasiven, kostengünstigen und auf Oberflächentemperaturen sowie biometrischen Daten basierenden Verfahrens zur Erfassung des Herzindex. Hierzu wurden 30 Patienten der internistischen Intensivstation 2/11 der Medizinischen Klinik II des Klinikums rechts der Isar, bei denen studienunabhängig ein invasives hämodynamisches Monitoring mittels PiCCO™-Monitor durchgeführt wurde, gleichzeitig mit einem Vigileo™/FloTrac™-System versorgt und der Herzindex über 24 h an 8 vordefinierten Messzeitpunkten gemessen. Parallel hierzu wurde an definierten Punkten die Oberflächentemperatur der Haut mit einem non-contact-Infrarot-Thermometer im Verlauf gemessen und unter Einbeziehung der ermittelten Temperaturen durch eine Regressionsanalyse ein Temperatur- und Biometriebasierter Schätzer des Herzindex (TBE-CI I und II) entwickelt - alle Methoden wurden im Anschluss mit der als Goldstandard geltenden transpulmonalen Thermodilution verglichen. Folgende Haupterkenntnisse wurden gewonnen:

1. Die Pulskonturanalyse des PiCCO™-Monitors ermöglicht eine zuverlässige Bestimmung des Herzindex und kann als kalibriertes Pulskonturverfahren auf der Intensivstation eingesetzt werden. Die Methode ist gut geeignet zur Verlaufseinschätzung des Herzindex ohne erneute transpulmonale Thermodilution.
2. Die Pulskonturanalyse des Vigileo™-Monitors mit seinem FloTrac™-Sensor ist auch in der neuesten Softwareversion kritisch zu bewerten, Probleme bestehen nach wie vor in Situationen eines erniedrigten systemvaskulären Widerstands oder erhöhten CIs.
3. Der Temperatur- und Biometriebasierte Schätzer des CI zeigt zur Pulskonturanalyse des Vigileo™ vergleichbare Ergebnisse, hat jedoch aufgrund seiner Kostengünstigkeit und Anwendungsfreundlichkeit ein größeres Potential in der initialen Einschätzung von Patienten außerhalb der Intensivstation.

1. Pulskontur PiCCO™ als zuverlässige Schätzung des Verlaufs von HZV/CI

Das PiCCO™-System ermittelt bei seiner Pulskonturanalyse das Schlagvolumen durch das Integral unter der Blutdruckkurve und teilt dieses durch einen vorher durch Thermodilution bestimmten Kalibrationsfaktor, der die individuellen Eigenschaften des Gefäßbetts des Patienten, vornehmlich die aortale Compliance, widerspiegelt. In der Folge werden die berechneten hämodynamischen Parameter Schlag für Schlag basierend auf Änderungen des Blutdrucks und der Blutdruckkurve angepasst (s. hierzu auch Kapitel I, Abschnitt 2.5.2 sowie 2.6.2). Die Zuverlässigkeit dieser Pulskonturanalyse konnte in mehreren Validierungsstudien in unterschiedlichen klinischen Situationen im Bezug auf die als Goldstandard geltenden intermittierenden Techniken der pulmonalarteriellen Thermodilution durch PAK sowie der im PiCCO™-Monitor als Grundlage für die Kalibration sowie eigenständiges Verfahren integrierten transpulmonalen Thermodilution gezeigt werden: So konnte Della Rocca sowohl bei Patienten die sich einer Leber- (Della Rocca et al., 2002b) als auch bei Patienten die sich einer Lungentransplantation (Della Rocca et al., 2003) unterzogen eine gute Vorhersagekraft der PCCI-PiCCO in Hinsicht auf das durch PAK bestimmte Herzzeitvolumen demonstrieren. Vergleichbare Ergebnisse in Bezug auf das durch PAK ermittelte HZV bei kardiochirurgischen Patienten lieferten unter anderem Gødje (Goedje et al., 1998, Goedje et al., 1999b, Goedje et al., 1999a, Goedje et al., 2001), Zöllner (Zoellner et al., 2000), De Wilde (de Wilde et al., 2007) und Hofer (Hofer et al., 2010). Im Vergleich zur ebenfalls als Goldstandard etablierten Methode der transpulmonalen Thermodilution zur Messung des HZV bestätigte Monnet für septische Intensivpatienten (Monnet et al., 2010), sowie Palmers für ein gemischtes Intensivkollektiv die Zuverlässigkeit der PiCCO™ Pulskontur (Palmers et al., 2012). In letztgenannter, 23 Patienten umfassender, Studie zeigte eine, vergleichbar zur vorgelegten Arbeit, durchgeführte Subgruppenanalyse nach normalem ($> 1700 \text{ syn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5} \cdot \text{m}^2$) und erniedrigtem SVRI ($< 1700 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5} \cdot \text{m}^2$) folgendes Ergebnis: SVRI-Zustands unabhängig weist die PiCCO™ Pulskontur vergleichbare prozentuale Fehler (normaler SVRI

22% und erniedrigter SVRI 26%) und bei erniedrigtem SVRI minimal weitere Limits of Agreement (-0,74 und 0,68 L/min/m² vs. -1,0 und 1,1 L/min/m²) auf als bei normalem Widerstandsindex. Diese Resultate sind in guter Übereinstimmung mit der hier vorgestellten Studie, es zeigte sich bei gleichen Unterteilungen des SVRI in Situationen eines niedrigen Widerstandsindex ein Bias von 0,03 L/min/m² bei noch engeren Limits of Agreement von 0,88 bzw. -0,83 L/min/m² und einem prozentualen Fehler von 18% sowie in Situationen eines normalen Index ein Bias von -0,05 bei Limits of Agreement von 0,75 bzw. -0,85 L/min/m² und einem prozentualen Fehler von 28%. Es muss jedoch darauf hingewiesen werden, dass bei der in der vorgelegten Dissertation enthaltenen Analyse unterschiedlicher Bereiche des CI mit 41% ein deutlich höherer prozentualer Fehler der kalibrierten Pulskontur in Situationen eines niedrigen CI ($\leq 2,5$ L/min/m²) festzustellen ist (jedoch bei zu den anderen Bereichen vergleichbaren Werten für Bias 0,02 L/min/m² und Limits of Agreement 0,81 bzw. -0,77 L/min/m²). Ein Erklärungsansatz für dieses minimale Defizit ist möglicherweise der Umstand, dass die jeweilige Erhebung der Pulskonturdaten vor Kalibrierung durch Thermodilution stattfand und gerade Patienten mit niedrigen Herzindices starken prozentualen hämodynamischen Schwankungen unterworfen sind.

In einer Zusammenfassung aller bisherigen Validierungsstudien (Palmer et al., 2012) erreichte die Pulskonturanalyse des PiCCO™-Monitors studienübergreifend und unter Einschluss beider als Goldstandard geltenden Verfahren - transkardiopulmonaler und pulmonalarterieller Thermodilution - einen prozentualen Fehler von 29 % bei einem umgerechneten Bias des CI von 0 L/min/m² und Limits of Agreement von -0,84 bzw. 0,89 L/min/m². Die hier vorgelegte Arbeit bestätigt für das heterogene und in der Zusammenschau aller Studien überdurchschnittlich große Patientenkollektiv der Intensivstation 2/11 am Klinikum rechts der Isar diese in der Literatur belegten Werte mit einem Bias von 0 L/min/m² bei Limits of Agreement von -0,84 bzw. 0,83 L/min/m² und einem prozentualen Fehler von 21%. Somit kann auf der Basis des von Critchley und Critchley festgelegten Grenzwerts eine

prozentualen Fehlers von 30% (Critchley and Critchley, 1999) die kalibrierte Pulskontur des PiCCO™-Monitors als zuverlässiges, jedoch invasives und damit speziellen klinischen Situationen wie Intensivstation oder OP vorbehaltenes, hämodynamisches Monitoringverfahren bestätigt und deren Einsatz empfohlen werden.

Zum prozentualen Fehler als Grenzwert und Qualitätskriterium für den Vergleich von Monitoringverfahren ist anzumerken, dass der auch in dieser Arbeit als Grenzwert festgelegte Fehler von 30% nicht unumstritten ist: Die häufig zitierte Meta-Analyse von (Critchley and Critchley, 1999), aus der die in der überwiegenden Mehrzahl aktueller Studien angeführte Grenze für ein neu einzuführendes HZV-Monitoring Verfahren von 30% stammt, untersuchte 25 Publikationen, die gering-invasive Verfahren (Ösophagusdoppler und Bioimpedanzkardiographie) mit der Thermodilution verglichen. Von den Autoren wurde in dieser Publikation ein Bereich des PE von bis zu maximal 30% als klinisch akzeptabel festgelegt. Hintergrund bildet die Annahme, dass sich bei zwei gleichwertig guten Monitoringverfahren mit einem zufälligen Fehler von 20% um den wahren Wert des HZV (=Präzision) ein kombinierter Gesamtfehler von 28,3% dieser Verfahren ergibt, dies wurde auf 30% gerundet. Als Argument wurde angeführt, dass die Präzision der Thermodilution als Referenzmethode unter keinen Umständen schlechter als 20% zum wahren Wert des HZV sei und somit auch für das neu einzuführende Verfahren gelten sollte (Stetz et al., 1982, Mackenzie et al., 1986).

Diese willkürliche Festlegung der Grenzen bleibt auch heute noch diskutabel: die zwei angeführten Publikationen sind zum einen ein Review (Stetz et al., 1982), das Studien an hämodynamisch stabilen Patienten im Herzkatheterlabor oder auf Intensivstation enthält und somit Publikationen an instabilen Patienten benachteiligt, zum anderen eine an einem in-vitro-Kreislauf-Simulator durchgeführte Studie (Mackenzie et al., 1986), die nicht zwingend auf physiologische Verhältnisse übertragbar ist.

In einer neueren Arbeit (Peyton and Chong, 2010) wird die Problematik ausführlich besprochen und dementsprechend ein angepasster Grenzwert von 45% vorgeschlagen, was sich bei mathematisch gleichem Weg wie von (Critchley and Critchley, 1999) aus der nach aktuellerer Literatur schlechter erscheinenden Präzision der Thermodilution vor allem unter weniger kontrollierten Bedingungen und hämodynamischer Instabilität ergibt (Botero et al., 2004, Bajorat et al., 2006).

Die Autoren der Initialstudie argumentieren in der Korrespondenz (Critchley, 2011) mit Peyton et al. damit, dass die Festlegung der Limits of Agreement, wie von Bland und Altman in der Erstveröffentlichung ihres statistischen Verfahrens ausgeführt (Bland and Altman, 1986), am Ende dem Kliniker überlassen bleibt und unter Experten ein breites Einverständnis existiert, dass ein Fehler von $\pm 1\text{L/min}$ bei der Messung des HZV als akzeptabel gilt (Wong et al., 1990, LaMantia et al., 1990). Dies entspricht bei einem normalen HZV von 5 L/min den in der ersten Arbeit propagierten 20%.

Zusammenfassend scheint es sinnvoll, in Zukunft eine exaktere Quantifizierung der Präzision der Referenzmethode zu erarbeiten und die Präzision des als Goldstandard gewerteten Verfahrens in der jeweiligen Validierungsstudie zu nennen (Cecconi et al., 2009), da diese gerade im Hinblick auf die Grenzwerte für neu einzuführende Verfahren von elementarer Bedeutung ist. Eine dogmatische Festlegung auf den prozentualen maximal zulässigen Fehler von 30% ist aufgrund der vorliegenden Studien nicht gerechtfertigt, kann jedoch zumindest als Orientierungspunkt dienen.

2. Pulskontur FloTrac™/Vigileo™

Der Vigileo™-Monitor mit seinem nur zu Teilen bekannten Algorithmus orientiert sich bei der Ermittlung des Herzindex wesentlich an der Standardabweichung der gemessenen Datenpunkte der Blutdruckkurve; als unkalibriertes Pulskonturverfahren individualisiert er für jeden Patienten die Berechnung für die hämodynamischen Parameter durch Einbeziehung demographischer Daten (Alter, Geschlecht, Körpergröße und Gewicht des Patienten) sowie der statistischen Analyse der Blutdruckkurvenform im Bezug auf Steilheit und Wölbung (s. hierzu Kapitel I, 2.6.1). Der integrierte Algorithmus wurde hierbei mehrfach vom Hersteller aktualisiert um die Qualität der Berechnung zu verbessern, es existieren mehrere Softwareversionen, darunter in chronologischer Ordnung 1.03-1.04, 1.07-1.10 und als neueste Version 3.02, die eine studienübergreifende Aussage zum Vigileo™-Monitor erschweren. In der Vergangenheit konnten frühere Versionen eine zuverlässige Vorhersage des HZV bzw. CI in der Mehrheit der Publikationen nicht erbringen und zeigten eine schwache Korrelation zu den als Goldstandard für das hämodynamische Monitoring etablierten Verfahren Pulmonalkatheter (Version 1.03-1.04: (Sander et al., 2006) und (Mayer et al., 2007), Version 1.07-1.10: (Biancofiore et al., 2009) und (Saraceni et al., 2011)) und transpulmonaler Thermodilution (Version 1.03-1.04: (Palmer et al., 2012), Version 1.07-1.10: (Sakka et al., 2007) und (Monnet et al., 2010)). So zeigten zum Beispiel Sakka et al. für die Softwareversion V1.07 einen Bias des Vigileo™-Monitors gegenüber der Thermodilution PiCCO im Bezug auf die Vorhersage des CI (aus Vergleichsgründen wurden die in der Publikation gemachten Angaben zum HZV für den CI eines 75 kg schweren, 175 cm großen Standardpatienten umgerechnet) von 0,26 L/min/m² bei Limits of Agreement von 2,63 bzw. - 2,11 L/min/m² und kamen zu dem Schluss, dass das Gerät bei septischen Patienten das Herzzeitvolumen unterschätzt und ein zuverlässiger Einsatz nicht möglich sei (Sakka et al., 2007). Aus diesem Grund verbesserte der Hersteller durch mehrere Softwareupdates die

Leistung des Monitors unter anderem durch Verkürzung des Aktualisierungsintervalls von 60 auf 20 Sekunden und bietet diesen momentan in der dritten Softwaregeneration (V03.02) an.

In der vorliegenden Studie konnte für die neueste Version (03.02) an einem gemischten Intensivpatientenkollektiv gezeigt werden, dass das Pulskonturverfahren in der Gesamtheit zwar einen niedrigen Bias von 0,1225 L/min/m² aufweist, der prozentuale Fehler jedoch mit 43% bei gleichzeitig weiten Limits of Agreement (1,83 und -1,58 L/min/m²) nach wie vor hoch ist. Dies steht, verglichen mit aktuellen Publikationen die ebenso den verbesserten Algorithmus untersuchten in Einklang. So konnten Desebbe et al. an einem herzchirurgischen Patientenkollektiv zeigen, dass der VigileoTM-Monitor der dritten Generation nach wie vor mit inakzeptabel hohem prozentualen Fehler (66,5%) sowie mit einem bezüglich der vorgelegten Dissertation vergleichbarem Bias (0,2 L/min/m²) und zugleich weiteren Limits of Agreement (-3,3 und 2,9 L/min/m²) behaftet ist und den durch Thermodilution mittels Pulmonalkatheter gemessenen Herzindex nicht zuverlässig wiedergeben kann (Desebbe et al., 2013). Bei Patienten im septischen Schock zeigten Marqué et al. ähnliche Resultate an einem anderen Patientenkollektiv (Marque et al., 2013) und postulierten, dass auch die dritte Version des Verfahrens nicht in der Lage sei, Änderungen durch Volumenbelastungen zuverlässig zu detektieren. In der bei der vorliegenden Dissertation durchgeführten Subgruppenanalyse für Situationen eines niedrigen SVRI $\leq 1700 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5} \cdot \text{m}^2$ sowie eines thermodilutorisch erhöhten CI $> 5 \text{ L/min/m}^2$ scheint das Verfahren weiterhin Probleme bei Vasoplegie aufzuweisen - der Bias beträgt 0,94 L/min/m² für CI $> 5 \text{ L/min/m}^2$ (LoA 2,91 bzw. -1,03 L/min/m²) und 0,44 L/min/m² für einen SVRI $\leq 1700 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5} \cdot \text{m}^2$ (LoA 2,23 bzw. -1,42 L/min/m²). Das Verfahren unterschätzt in dieser und in anderen Studien auch in der neuesten Version den invasiv gemessenen Herzindex (Slagt et al., 2013), wobei zu bemerken ist, dass Extremwerte des systemvaskulären Widerstandes (Suehiro et al., 2013) sowie hyperdynamie Kreislaufsituationen einen großen Einfluss auf die Zuverlässigkeit des Algorithmus zu haben scheinen und für die schlechten Ergebnisse verantwortlich sind. So

zeigte die Subgruppenanalyse (siehe Ergebnisteil) bei einem SVRI $> 1700 \text{ dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}\cdot\text{m}^2$ ebenso einen niedrigen Bias ($-0,31 \text{ L/min/m}^2$) mit akzeptablen Limits of Agreement ($0,59$ bzw. $1,21 \text{ L/min/m}^2$) wie bei dem als normal anzusehenden CI-Bereich ($2,5 - 5 \text{ L/min/m}^2$) mit einem Bias von $0,00 \text{ L/min/m}^2$ (LoA $1,32$ bzw. $-1,31 \text{ L/min/m}^2$). In beiden Situationen verfehlte das Verfahren mit seinem prozentualen Fehler das klinische akzeptable Niveau nur knapp (PE 32% bzw. 35%).

Die unkalibrierte Pulskontur bleibt somit lediglich bestimmten klinischen Situationen vorbehalten; die sorgfältige Auswahl der Patienten und die Kenntnis der Grenzen des Verfahrens zum Beispiel bei Sepsis oder Lebertransplantationen (Tsai et al., 2013), sind für den Arzt bei der Erwägung des Einsatzes von größter Bedeutung: in Zukunft erscheint vor allem das Wissen um die positive Korrelation von Bias und SVRI als Entscheidungsgrundlage über das Einsatzgebiet maßgeblich zu sein (Sotomi et al., 2013). Mit Verweis auf die auf den S. 94f. erörterte Problematik des Grenzwerts des prozentualen Fehlers scheint jedoch die strikte Ablehnung des Verfahrens nicht gerechtfertigt.

3. Vorhersage des CI durch Hauttemperaturen, CPTGs und den TBE-CI

Der Zusammenhang zwischen dermaletem Blutfluss, vasoaktiven Mediatorstoffen und der kardialen Funktion wurde erstmals 1954 von Felder et al. beschrieben (Felder et al., 1954), Grundlage bildet die Beobachtung, dass Hautdurchblutung und -temperatur in Phasen eines erniedrigten Blutdruckes, zum Beispiel in verschiedenen Schockzuständen, vor allem durch neurohumorale Reize beeinflusst wird (Felder et al., 1954, Lima and Bakker, 2005). Die α_1 -adrenerge Stimulation durch Katecholamine wie Adrenalin und Noradrenalin, deren Plasmaspiegel in diesen Situationen auf bis zu 1000 bzw. 2000 pg/mL ansteigen können (Cryer, 1980), führt zu einer Umverteilung des Blutvolumens von peripheren zu zentralen Kompartimenten und ermöglicht dadurch, den Blutdruck zur Sicherung lebensnotwendiger Organsysteme zuungunsten der Peripherie aufrecht zu erhalten. Die daraus resultierende starke periphere Vasokonstriktion spiegelt sich in einem erhöhten vaskulären Widerstand und in der Folge einer erniedrigten Hauttemperatur wieder (Matthews et al., 1974, Dietzman et al., 1968, Ibsen, 1967, Aynsley-Green and Pickering, 1974, Ledingham and Ramsay, 1986). Unter Normalbedingungen beträgt die durchschnittliche Hauttemperatur 33 Grad Celsius, im Gegensatz dazu erreicht die Körperkerntemperatur im Mittel 36,8 Grad Celsius (Mackowiak et al., 1992). Als unauffällig wird folglich von einer Temperaturdifferenz zwischen Extremitäten und Körperkern von 3-4 Grad Celsius ausgegangen (Ibsen, 1967, Aynsley-Green and Pickering, 1974, Smith, 1969, Kholoussy et al., 1980), Gradienten über 5 sind in einer Reihe von Studien mit schlechter peripherer Perfusion und eingeschränkter kardialer Pumpfunktion in Verbindung gebracht worden (Joly and Weil, 1969, Henning et al., 1979) und geben dementsprechend Anlass zur Erwägung einer therapeutischen Intervention. Veränderungen der Hauttemperatur weisen jedoch nur eine geringe Spezifität bei der Beurteilung von kardiovaskulärem Status und Perfusion auf. Die Temperatur kann, bedingt durch mehrere, nicht zwingend mit einer eingeschränkten kardialen Funktion vergesellschaftete Faktoren, in beide Richtungen vom Normalzustand abweichen:

So findet sich eine Erniedrigung der Hauttemperatur ohne damit in Zusammenhang stehende Pathologie der Herzkreislauffunktion bei unspezifischer Sympathikusaktivierung durch Schmerz oder Angst (Kholoussy et al., 1980), bei Hypothermie (Stocks et al., 2004), regionalen Phänomenen wie zum Beispiel Vasospasmus bei M. Raynaud oder arteriosklerotisch bedingter lokaler Einschränkung der Perfusion bei pAVK (Ferri, 2011), iatrogen durch die Therapie mit auf das Gefäßbett wirkenden Substanzen (Sommers et al., 1995) oder rein physiologisch als Teil der thermoregulatorischen Funktion des Organs (Peters et al., 2001, Cheng et al., 1995, Wyss et al., 1974, Gonzalez-Alonso, 2012).

Eine Erhöhung der Hauttemperatur trotz gleichzeitig vorliegender Hypoperfusion wird aufgrund einer unverhältnismäßig starken Vasodilatation unterschiedlicher Genese im anaphylaktischen (Kotani et al., 1997) sowie neurogenen Schock als auch im hyperdynamen Stadium der Sepsis (Angus and van der Poll, 2013) beobachtet.

Im klinischen Alltag ist die Beurteilung der Hauttemperatur bzw. eines vorliegenden Gradienten der Temperaturen von zentral nach peripher (Core-peripheral Temperature gradient, CPTG) trotz bereits angesprochener Einflussgrößen vor allem aufgrund ihrer Nichtinvasivität, Kostengünstigkeit sowie schnellen Verfügbarkeit elementarer Bestandteil der ersten Einschätzung der peripheren Perfusion bei kritisch kranken Patienten im Kindes- sowie Erwachsenenalter (Schey et al., 2010). Bereits 1967 zeigte Ibsen die Bedeutung des Zusammenhangs zwischen Hauttemperaturen und kardiovaskulärem Status auf, als er bei Patienten mit relevantem Blutverlust eine Erniedrigung der Hauttemperatur an der Großzehe um 8 Grad Celsius bei gleichzeitig unauffälligen Blutdruckwerten beschrieb (Ibsen, 1967). Bestätigt durch Folgestudien (Aynsley-Green and Pickering, 1974, Ross et al., 1969), wurde die Großzehentemperatur als Zeichen der peripheren Vasokonstriktion im Schock in die klinische Praxis eingeführt. Das heutige Vorgehen bei hypovolämischen Patienten, solange Flüssigkeit zu substituieren bis sich die Temperatur an der unteren Extremität normalisiert hat (Vincent and Weil, 2006), basiert auf diesen häufig zitierten Beobachtungen. Eine der

ersten Studien, die einen Zusammenhang zwischen Hauttemperaturen und hämodynamischen Parametern wie Herzindex und Systemvaskulärem Widerstand herstellte, sind die von Joly und Weil publizierten Ergebnisse bei 100 Schockpatienten (Joly and Weil, 1969). Die Autoren berichteten in dieser Arbeit über eine starke Korrelation zwischen Temperatur der Großzehe und Herzindex ($r=0,71$, $p<0,01$). Die in dieser Studie gefundenen Zusammenhänge wurden später bei Patienten unterschiedlicher Schock-Ätiologie sowie postoperativen Patienten weiter untersucht und bestätigt (Henning et al., 1979, Ruiz et al., 1979, Vincent et al., 1988), allerdings berichtet Vincent auch über eine fehlende Assoziation bei septischen Patienten (Vincent et al., 1988). In der hier vorgestellten Untersuchung ist ebenso von einer Korrelation zwischen Großzehentemperatur beziehungsweise CPTG Körperkern-Zehe und Herzindex bei einem gemischten Intensivpatientenkollektiv auszugehen, diese ist jedoch schwächer ($r=0,42$, $p<0,001$ bzw. $r=0,40$, $p<0,001$) als bei Joly und Weil. In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass fortbestehende Alterationen der gemessenen Temperaturen mit einer erhöhten Mortalität assoziiert waren (Vincent et al., 1988, Ruiz et al., 1979, Henning et al., 1979, Joly and Weil, 1969) und die Identifikation von Überlebenden darüber hinaus mittels Temperaturgradienten besser möglich war als zum Beispiel durch Herzindex, Laktat oder Blutdruck bei Patienten mit kardiogenem Schock (Henning et al., 1979), in der vorgelegten Arbeit war eine Analyse des klinischen Verlaufs nicht vorgesehen, eine direkte Assoziation von Intensivmedizinischen Scores die die Erkrankungsschwere und Mortalität erfassen (APACHE II, SAPS II) und gemessenen Temperaturen oder Gradienten konnte allerdings nicht beobachtet werden.

Für pädiatrische Patienten wurde in einem Teil der Studien ebenfalls von einer starken Korrelation von Hauttemperaturen und CPTGs mit dem Herzindex (Alexi-Meskishvili et al., 1984), dem Volumenstatus (Lambert et al., 1998) beziehungsweise der Möglichkeit der Vorhersage des Überlebens durch CPTGs berichtet (Knight and Opie, 1981).

Zusammenfassend konnten in der vorliegenden Arbeit signifikante ($p < 0.001$) Korrelationen von Herzindex und Temperaturen vor allem mit der Stirntemperatur ($r = 0,441$), dem Mittelwert der Temperatur beider Zehen ($r = 0,423$) sowie dem CPTG-Zehe ($r = 0,400$) erfasst werden. Diese Resultate sind in guter Übereinstimmung mit der Mehrzahl der bisher veröffentlichten Studien. Ein allgemeines Problem bei der Analyse der Datenlage ist jedoch die nur eingeschränkt mögliche Vergleichbarkeit der in der Literatur publizierten Ergebnisse. So unterscheiden sich das Vorgehen bei der Erfassung der Temperatur - von rein subjektiver Einschätzung über Thermistor bis hin zu Infrarot-Thermometer – und Messorte teils erheblich, eine Standardisierung von Thermometer und Messort, die für den Vergleich erwünscht wäre, ist bisher in der Mehrzahl der Publikationen nicht durchgeführt worden, lediglich zwei Arbeiten machen Aussagen zu Reliabilität und Validität des Messinstruments (Sommers et al., 1995, Schey et al., 2009). Ebenso erfolgte in den meisten Arbeiten keine nähergehende Charakterisierung des Patientenguts. Dies wurde in der vorliegenden Arbeit durch exakte Definition der Messpunkte sowie Erhebung von mehreren intensivmedizinischen Scores versucht umzusetzen, das Patientenkollektiv entspricht hierbei einem heterogenen Krankengut schwerstkranker Patienten (s. hierzu Patientencharakteristika im Ergebnisteil).

Eine genaue Abschätzung des Herzindex scheint durch Temperaturmessungen bzw. Gradienten unabhängig vom gewählten Messverfahren nach wie vor unsicher, die Korrelation zwischen gewonnenen Oberflächentemperaturen und Herzindex sowie SVRI sind hierfür publikationsübergreifend nicht stark genug und zu anfällig für Störgrößen - ein invasives hämodynamisches Monitoringverfahren wie die transkardiopulmonale Thermodilution kann letztlich nicht ersetzt werden. Ziel der Studie war es jedoch primär, mittels multipler Regression unter Einbeziehung einfacher Messdaten und Biometrie einen Schätzer des Herzindex (TBE-CI) zu entwickeln, der in der frühen hämodynamischen Einschätzung eines kritisch kranken Patienten als objektives zusätzliches Hilfsmittel die körperlichen

Untersuchung und damit Identifikation von Risikopatienten unterstützt. Dieser TBE-CI zeigte in der ROC-Analyse für das Erkennen einer kritischen Herzindexschwelle von $< 2,5 \text{ L/min/m}^2$ bzw. $> 5 \text{ L/min/m}^2$ mit AUCs von 0,95 bzw. 0,88 eine gute Vorhersagekraft und stellt somit eine mögliche ergänzende Methode zur initialen Zuordnung eines Patienten in ein hypodynamisches, normales oder hyperdynamisches Kreislaufstadium dar. Zusätzlich zum ersten TBE-CI wurde ein zweiter TBE-CI II ermittelt, bei dem unter Ausschluss des gemessenen Pulsdrucks des Patienten (Blutdruck systolisch – Blutdruck diastolisch) überprüft wurde, ob der Verzicht auf diesen Parameter zu Einbußen der Vorhersagekraft führt. Dies erfolgte primär aufgrund der Tatsache, dass die zur Auswertung verwendeten Blutdruckwerte durch invasive Blutdruckmessung gewonnen wurden und somit nicht dem Anspruch des nicht-invasiven Schätzers entsprechen. Ein relevanter Qualitätsverlust kann mit Bezug auf den Ergebnisteil nicht festgestellt werden (AUC für Detektion eines $\text{CI} \leq 2,5 \text{ L/min/m}^2$ 0,94 bzw. 0,86 für einen $\text{CI} > 5 \text{ L/min/m}^2$). Ursache hierfür ist höchstwahrscheinlich der starke biometrische Einfluss auf den Herzindex, dies suggeriert auch der Vergleich von unkalibrierter Pulskontur und dem vorgestellten TBE-CI, der im Bland-Altman-Plot einen vergleichbaren Bias und Limits of Agreement sowie einen ähnlichen prozentualen Fehler aufweist (TBE-CI II Bias: $-0,01 \text{ L/min/m}^2$, LoA $1,84$ bzw. $-1,85 \text{ L/min/m}^2$, PE: 47%, PCCI-FT Bias: $0,12 \text{ L/min/m}^2$, LoA $1,83$ bzw. $-1,58 \text{ L/min/m}^2$, PE: 43%). Limitiert wird das Temperaturverfahren sicherlich auch durch externe, nicht direkt mit der Herz-Kreislauf-Funktion in Zusammenhang stehende Störfaktoren, wie zum Beispiel das Vorliegen einer pAVK, die Therapie durch vasoaktive Substanzen oder externe Wärme- und Kältetherapie. In der vorliegenden Studie stellen diese Faktoren allerdings keine nennenswerte Problematik dar, da eine diagnostizierte pAVK sowie externe Wärme- bzw. Kältetherapie ein Ausschlusskriterium zur Teilnahme an der Studie darstellten. Der Einfluss einer Vasopressorthherapie, deren Anteil mit 32% aller Messungen für ein Intensivpatientenkollektiv

nicht unerheblich ist, sollte falls möglich in Folgeuntersuchungen und bei der Validierung des TBE-CI in zukünftigen Studien berücksichtigt werden.

Um das in dieser Arbeit neu etablierte Verfahren auch innerhalb der vorgelegten Dissertation validieren zu können, wurde der bestehende Datensatz in 2 Gruppen aufgeteilt (s. hierzu Ergebnisteil, S. 85 ff.), eine TBE-Generierungsgruppe, bei der in analoger Weise mittels multipler Regression unter Einbeziehung der gleichen Faktoren wie für den TBE-CI II (T_{Stim} , T_{Zehe} , Alter, Größe) ein TBEval an einem kleineren Kollektiv ermittelt wurde, und eine Validierungsgruppe, die als vom Generierungsdatensatz unabhängiges Testkollektiv für den Schätzer TBEval dient. In dieser internen Validierung schneidet das Verfahren mit einem Bias von 0,0094 L/min/m² und Limits of Agreement von 1,73 bzw. -1,71 L/min/m² bei einem prozentualen Fehler von 43% auf vergleichbarem Niveau zu den vorangegangenen Analysen ab und erhärtet die bereits gewonnenen Erkenntnisse bezüglich der Entwicklung eines Temperatur- und Biometriebasierten Schätzers des CI und dessen Leistungsfähigkeit.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Studie konnte an einem breitgefächerten Patientenkollektiv der Intensivstation 2/11 der Medizinischen Klinik II des Klinikums rechts der Isar gezeigt werden, dass in der intensivmedizinischen Versorgung der Patienten das kontinuierliche hämodynamische Monitoring durch kalibrierte Pulskontur des PiCCO™-Monitors dem unkalibrierten Pulskonturverfahren des Vigileo™-Monitors im Hinblick auf Prädiktion des invasiv thermodilutorisch gemessenen Herzindex wohl überlegen ist. Dies gilt im Hinblick auf die Subgruppenanalysen vor allem für Situationen eines kritisch erniedrigten SVRI $< 1700 \text{ dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}\cdot\text{m}^2$, wie zum Beispiel bei Vasoplegie durch Sepsis, in denen das Verfahren den Herzindex bei weiten Limits of Agreement nach wie vor überschätzt. Mittels des aktualisierten Algorithmus und neuester Software-Version des unkalibrierten Verfahrens (Version 03.02; 3rd Generation Vigileo™ Monitor) konnten im Bereich eines SVRI $> 1700 \text{ dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}\cdot\text{m}^2$ zur kalibrierten Pulskontur vergleichbare Ergebnisse erzielt werden, im Hinblick auf die Gesamtheit der Messungen muss jedoch auch unter Verweis auf den von Critchley & Critchley postulierten Grenzwert eines prozentualen Fehlers von 30 % bei einem neu einzuführenden hämodynamischen Monitoring Verfahren (Critchley and Critchley, 1999) der Einsatz der unkalibrierten Pulskontur in der Patientenversorgung zu diesem Zeitpunkt weiterhin kritisch hinterfragt und individuell entschieden werden.

Die Anwendung von Hauttemperaturmessungen beziehungsweise Temperaturgradienten (CPTGs) als Surrogatparameter adäquater Zirkulation ist nach wie vor weit verbreitet, dabei stellen Hauttemperatur und CPTGs etablierte Marker einer Aktivierung des Sympathikus als physiologische Antwort auf einen Schockzustand dar. In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass durch eine Kombination von Temperaturmessungen an den Großzehen und der Stirn sowie biometrischen Daten (Alter, Körpergröße) die Ermittlung eines Temperatur- und Biometriebasierten Schätzers des Herzindex (TBE-CI II) möglich war. Die

Ergebnisse konnten bei zwei aus dem Gesamtkollektiv abgeleiteten, voneinander unabhängigen Generierungs- und Validierungsgruppen, bestätigt werden.

Im direkten Vergleich mit dem semiinvasiven Monitoring-Verfahren des Vigileo™ Monitors erreichte dieser einen ähnlichen Bias sowie vergleichbaren prozentualen Fehler. Für die Vorhersage eines CI < 2,5 L/min/m² bzw. > 5 L/min/m² erreichte der TBE-CI II eine AUC von 0,94 bzw. 0,86; das Monitoring von Hauttemperaturen in Kombination mit weiteren einfach zu erhebenden klinischen Parametern könnte in Zukunft eine valide und zuverlässige erste und zugleich objektive Abschätzung des hämodynamischen Status bei schwerkranken Patienten darstellen. Die Nichtinvasivität dieses Verfahrens, seine Kostengünstigkeit und Unkompliziertheit stellen gerade im Vergleich zu semiinvasiven Verfahren wie dem Vigileo™-Monitor unter Umständen eine praktische Alternative zur Identifikation von Hochrisikopatienten dar. Vor allem in Situationen außerhalb der Intensivstation könnte die vorgestellte Technik dem ärztlichen Personal zur Risikoevaluation behilflich sein und ist als Zwischenschritt zwischen Basismonitoring und hochinvasivem Intensivmonitoring anzusehen. In Zukunft sind umfassendere weitere Untersuchungen an einem größeren Patientenkollektiv notwendig um die gewonnenen Erkenntnisse zu bestätigen, den vorgestellten Schätzer weiter zu präzisieren und zu validieren.

VII. LITERATURVERZEICHNIS

- ALEXI-MESKHISHVILI, V., POPOV, S. A. & NIKOLJUK, A. P. 1984. Evaluation of hemodynamics in infants and small babies after open heart surgery. *Thorac Cardiovasc Surg*, 32, 4-9.
- ALLGÖWER, M. & BURRI, C. 1967. ["Shock index"]. *Dtsch Med Wochenschr*, 92, 1947-50.
- ANGUS, D. C., LINDE-ZWIRBLE, W. T., LIDICKER, J., CLERMONT, G., CARCILLO, J. & PINSKY, M. R. 2001. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med*, 29, 1303-10.
- ANGUS, D. C. & VAN DER POLL, T. 2013. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*, 369, 840-51.
- ATWOOD, C., EISENBERG, M. S., HERLITZ, J. & REA, T. D. 2005. Incidence of EMS-treated out-of-hospital cardiac arrest in Europe. *Resuscitation*, 67, 75-80.
- AYNSLEY-GREEN, A. & PICKERING, D. 1974. Use of central and peripheral temperature measurements in care of the critically ill child. *Arch Dis Child*, 49, 477-81.
- BAJORAT, J., HOFMOCKEL, R., VAGTS, D. A., JANDA, M., POHL, B., BECK, C. & NOELDGESCHOMBURG, G. 2006. Comparison of invasive and less-invasive techniques of cardiac output measurement under different haemodynamic conditions in a pig model. *Eur J Anaesthesiol*, 23, 23-30.
- BAUMERT, J.-H. 2012. Kreislaufunterstützende Therapie - Kreislaufinsuffizienz. In: ROSSAINT, R. W., C.; ZWIßLER, B. (ed.) *Die Anästhesiologie*. 3rd ed.: Springer.
- BIANCOFIORE, G., CRITCHLEY, L. A., LEE, A., BINDI, L., BISA, M., ESPOSITO, M., MEACCI, L., MOZZO, R., DESIMONE, P., URBANI, L. & FILIPPONI, F. 2009. Evaluation of an uncalibrated arterial pulse contour cardiac output monitoring system in cirrhotic patients undergoing liver surgery. *Br J Anaesth*, 102, 47-54.
- BLAND, J. M. & ALTMAN, D. G. 1986. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet*, 1, 307-10.
- BLAND, J. M. & ALTMAN, D. G. 2007. Agreement between methods of measurement with multiple observations per individual. *J Biopharm Stat*, 17, 571-82.
- BOTERO, M., KIRBY, D., LOBATO, E. B., STAPLES, E. D. & GRAVENSTEIN, N. 2004. Measurement of cardiac output before and after cardiopulmonary bypass: Comparison among aortic transit-time ultrasound, thermodilution, and noninvasive partial CO₂ rebreathing. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 18, 563-72.
- BOULAIN, T., ACHARD, J. M., TEBOUL, J. L., RICHARD, C., PERROTIN, D. & GINIES, G. 2002. Changes in BP induced by passive leg raising predict response to fluid loading in critically ill patients. *Chest*, 121, 1245-52.
- BUERKE, M., LEMM, H., DIETZ, S. & WERDAN, K. 2011. Pathophysiology, diagnosis, and treatment of infarction-related cardiogenic shock. *Herz*, 36, 73-83.
- CECCONI, M., RHODES, A., POLONIECKI, J., DELLA ROCCA, G. & GROUNDS, R. M. 2009. Bench-to-bedside review: the importance of the precision of the reference technique in method comparison studies--with specific reference to the measurement of cardiac output. *Crit Care*, 13, 201.
- CHENG, C., MATSUKAWA, T., SESSLER, D. I., OZAKI, M., KURZ, A., MERRIFIELD, B., LIN, H. & OLOFSSON, P. 1995. Increasing mean skin temperature linearly reduces the core-temperature thresholds for vasoconstriction and shivering in humans. *Anesthesiology*, 82, 1160-8.
- CONNORS, A. F., JR., DAWSON, N. V., SHAW, P. K., MONTENEGRO, H. D., NARA, A. R. & MARTIN, L. 1990. Hemodynamic status in critically ill patients with and without acute heart disease. *Chest*, 98, 1200-6.
- CONNORS, A. F., JR., SPEROFF, T., DAWSON, N. V., THOMAS, C., HARRELL, F. E., JR., WAGNER, D., DESBIENS, N., GOLDMAN, L., WU, A. W., CALIFF, R. M., FULKERSON, W. J., JR., 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. SUPPORT Investigators. *JAMA*, 276, 889-97.

- CRITCHLEY, L. A. 2011. Bias and precision statistics: should we still adhere to the 30% benchmark for cardiac output monitor validation studies? *Anesthesiology*, 114, 1245; author reply 1245-6.
- CRITCHLEY, L. A. & CRITCHLEY, J. A. 1999. A meta-analysis of studies using bias and precision statistics to compare cardiac output measurement techniques. *J Clin Monit Comput*, 15, 85-91.
- CRYER, P. E. 1980. Physiology and pathophysiology of the human sympathoadrenal neuroendocrine system. *N Engl J Med*, 303, 436-44.
- DALEN, J. E. & BONE, R. C. 1996. Is it time to pull the pulmonary artery catheter? *JAMA*, 276, 916-8.
- DARMON, P. L., HILLEL, Z., MOGTADER, A. & THYS, D. M. 1996. A study of the human aortic valve orifice by transesophageal echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*, 9, 668-74.
- DE WILDE, R. B., SCHREUDER, J. J., VAN DEN BERG, P. C. & JANSEN, J. R. 2007. An evaluation of cardiac output by five arterial pulse contour techniques during cardiac surgery. *Anaesthesia*, 62, 760-8.
- DELLA ROCCA, G., COSTA, M. G., COCCIA, C., POMPEI, L., DI MARCO, P., VILARDI, V. & PIETROPAOLI, P. 2003. Cardiac output monitoring: aortic transpulmonary thermodilution and pulse contour analysis agree with standard thermodilution methods in patients undergoing lung transplantation. *Can J Anaesth*, 50, 707-11.
- DELLA ROCCA, G., COSTA, M. G., COCCIA, C., POMPEI, L. & PIETROPAOLI, P. 2002a. Preload and haemodynamic assessment during liver transplantation: a comparison between the pulmonary artery catheter and transpulmonary indicator dilution techniques. *Eur J Anaesthesiol*, 19, 868-75.
- DELLA ROCCA, G., COSTA, M. G., POMPEI, L., COCCIA, C. & PIETROPAOLI, P. 2002b. Continuous and intermittent cardiac output measurement: pulmonary artery catheter versus aortic transpulmonary technique. *Br J Anaesth*, 88, 350-6.
- DESEBBE, O., HENAINE, R., KELLER, G., KOFFEL, C., GARCIA, H., ROSAMEL, P., OBADIA, J. F., BASTIEN, O., LEHOT, J. J., HAFTEK, M. & CRITCHLEY, L. A. 2013. Ability of the Third-Generation FloTrac/Vigileo Software to Track Changes in Cardiac Output in Cardiac Surgery Patients: A Polar Plot Approach. *J Cardiothorac Vasc Anesth*.
- DIETZMAN, R. H., FEEMSTER, J., IDEZUKI, Y., BLOCH, J. & LILLEHEI, R. 1968. Peripheral resistance changes during shock in man. *Angiology*, 19, 268-76.
- DU BOIS, D. & DU BOIS, E. F. 1989. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. *Nutrition*, 5, 303-11; discussion 312-3.
- EGGIMANN, P., SAX, H. & PITTET, D. 2004. Catheter-related infections. *Microbes Infect*, 6, 1033-42.
- EISENBERG, P. R., JAFFE, A. S. & SCHUSTER, D. P. 1984. Clinical evaluation compared to pulmonary artery catheterization in the hemodynamic assessment of critically ill patients. *Crit Care Med*, 12, 549-53.
- ERBEL, R., SCHWEIZER, P., HENN, G., MEYER, J. & EFFERT, S. 1982. [Apical two-dimensional echocardiography: normal values for single- and bi-plane determination of left ventricular volume and ejection fraction]. *Dtsch Med Wochenschr*, 107, 1872-7.
- ERLANGER, J. H., DR 1904. An experimental study of blood-pressure and of pulse-pressure in man. *John Hopkins Hosp Rep*, 12, 145-378.
- 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. *Clin Sci (Lond)*, 13, 251-6.
- FERRI, F. 2011. Ferri's Clinical Advisor. Mosby.
- FRIEDMAN, Z., BERKENSTADT, H., MARGALIT, N., SEGA, E. & PEREL, A. 2002. Cardiac output assessed by arterial thermodilution during exsanguination and fluid resuscitation: experimental validation against a reference technique. *Eur J Anaesthesiol*, 19, 337-40.
- GANDO, S., SAWAMURA, A. & HAYAKAWA, M. 2011. Trauma, shock, and disseminated intravascular coagulation: lessons from the classical literature. *Ann Surg*, 254, 10-9.
- GOEDJE, O., FRIEDL, R. & HANNEKUM, A. 2001. Accuracy of beat-to-beat cardiac output monitoring by pulse contour analysis in hemodynamical unstable patients. *Med Sci Monit*, 7, 1344-50.

- GOEDJE, O., HOEKE, K., LICHTWARCK-ASCHOFF, M., FALTCHAUSER, A., LAMM, P. & REICHART, B. 1999a. Continuous cardiac output by femoral arterial thermodilution calibrated pulse contour analysis: comparison with pulmonary arterial thermodilution. *Crit Care Med*, 27, 2407-12.
- GOEDJE, O., HOEKE, K., LAMM, P., SCHMITZ, C., THIEL, C., WEINERT, M. & REICHART, B. 1998. Continuous, less invasive, hemodynamic monitoring in intensive care after cardiac surgery. *Thorac Cardiovasc Surg*, 46, 242-9.
- GOEDJE, O., THIEL, C., LAMM, P., REICHENSPURNER, H., SCHMITZ, C., SCHUTZ, A. & REICHART, B. 1999b. Less invasive, continuous hemodynamic monitoring during minimally invasive coronary surgery. *Ann Thorac Surg*, 68, 1532-6.
- GOEPFERT, M. S., REUTER, D. A., AKYOL, D., LAMM, P., KILGER, E. & GOETZ, A. E. 2007. Goal-directed fluid management reduces vasopressor and catecholamine use in cardiac surgery patients. *Intensive Care Med*, 33, 96-103.
- GOLDBERG, R. J., SPENCER, F. A., GORE, J. M., LESSARD, D. & YARZEBSKI, J. 2009. Thirty-year trends (1975 to 2005) in the magnitude of, management of, and hospital death rates associated with cardiogenic shock in patients with acute myocardial infarction: a population-based perspective. *Circulation*, 119, 1211-9.
- GONZALEZ-ALONSO, J. 2012. Human thermoregulation and the cardiovascular system. *Exp Physiol*, 97, 340-6.
- GORE, J. M., GOLDBERG, R. J., SPODICK, D. H., ALPERT, J. S. & DALEN, J. E. 1987. A community-wide assessment of the use of pulmonary artery catheters in patients with acute myocardial infarction. *Chest*, 92, 721-7.
- HADIAN, M. & PINSKY, M. R. 2006. Evidence-based review of the use of the pulmonary artery catheter: impact data and complications. *Crit Care*, 10 Suppl 3, S8.
- HAMILTON, W. F. M., J.W.; KINSMAN, J.M.; SPURLING, R.G. 1932. Studies on the Circulation. IV. Further analysis of the injection method, and of changes of hemodynamics under physiological and pathological conditions. *Am J Physiol*, 99, 534-551.
- HARVEY, S., HARRISON, D. A., SINGER, M., ASHCROFT, J., JONES, C. M., ELBOURNE, D., BRAMPTON, W., WILLIAMS, D., YOUNG, D. & ROWAN, K. 2005. Assessment of the clinical effectiveness of pulmonary artery catheters in management of patients in intensive care (PAC-Man): a randomised controlled trial. *Lancet*, 366, 472-7.
- HARVEY, S., STEVENS, K., HARRISON, D., YOUNG, D., BRAMPTON, W., MCCABE, C., SINGER, M. & ROWAN, K. 2006. An evaluation of the clinical and cost-effectiveness of pulmonary artery catheters in patient management in intensive care: a systematic review and a randomised controlled trial. *Health Technol Assess*, 10, iii-iv, ix-xi, 1-133.
- HENNING, R. J., WIENER, F., VALDES, S. & WEIL, M. H. 1979. Measurement of toe temperature for assessing the severity of acute circulatory failure. *Surg Gynecol Obstet*, 149, 1-7.
- HINES, R. L. 1990. Pulmonary artery catheters: what's the controversy? *J Card Surg*, 5, 237-9.
- HOFER, C. K., BUTTON, D., WEIBEL, L., GENONI, M. & ZOLLINGER, A. 2010. Uncalibrated radial and femoral arterial pressure waveform analysis for continuous cardiac output measurement: an evaluation in cardiac surgery patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 24, 257-64.
- HOLM, C., MELCER, B., HORBRAND, F., HENCKEL VON DONNERSMARCK, G. & MUHLBAUER, W. 2001. Arterial thermodilution: an alternative to pulmonary artery catheter for cardiac output assessment in burn patients. *Burns*, 27, 161-6.
- HUBER, W., RINGMAIER, S., UMGELTER, A., HOLZAPFEL, K., REINDL, W., FRANZEN, M., GAA, J. & SCHMID, R. M. 2007. The role of clinical examination, chest X-ray and central venous pressure in volume assessment in critically ill patients: a comparison with PiCCO-derived data. *Crit Care*, 11, P283.
- HUBER, W. R., F 2008. Invasive und Nichtinvasive Möglichkeiten des Hämodynamischen Monitorings. *Intensivmedizin und Notfallmedizin*, 45, 337-359.
- HYPOTHERMIA AFTER CARDIAC ARREST STUDY GROUP 2002. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med*, 346, 549-56.
- IBSEN, B. 1967. Treatment of shock with vasodilators measuring skin temperature on the big toe. Ten years' experience in 150 cases. *Dis Chest*, 52, 425-9.

- JANSEN, J. R., JOHNSON, R. W., YAN, J. Y. & VERDOUW, P. D. 1997. Near continuous cardiac output by thermodilution. *J Clin Monit*, 13, 233-9.
- JOLY, H. R. & WEIL, M. H. 1969. Temperature of the great toe as an indication of the severity of shock. *Circulation*, 39, 131-8.
- 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. *Intern Med J*, 35, 178-87.
- KERN, J. W. & SHOEMAKER, W. C. 2002. Meta-analysis of hemodynamic optimization in high-risk patients. *Crit Care Med*, 30, 1686-92.
- KHOLOUSSY, A. M., SUFIAN, S., PAVLIDES, C. & MATSUMOTO, T. 1980. Central peripheral temperature gradient. Its value and limitations in the management of critically ill surgical patients. *Am J Surg*, 140, 609-12.
- KITABATAKE, A., INOUE, M., ASAO, M., MASUYAMA, T., TANOUCHI, J., MORITA, T., MISHIMA, M., UEMATSU, M., SHIMAZU, T., HORI, M. & ABE, H. 1983. Noninvasive evaluation of pulmonary hypertension by a pulsed Doppler technique. *Circulation*, 68, 302-9.
- KNAUS, W. A., DRAPER, E. A., WAGNER, D. P. & ZIMMERMAN, J. E. 1985. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*, 13, 818-29.
- KNAUS, W. A., ZIMMERMAN, J. E., WAGNER, D. P., DRAPER, E. A. & LAWRENCE, D. E. 1981. APACHE-acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system. *Crit Care Med*, 9, 591-7.
- KNIGHT, R. W. & OPIE, J. C. 1981. The big toe in the recovery room: peripheral warm-up patterns in children after open-heart surgery. *Can J Surg*, 24, 239-42.
- KOTANI, N., KUSHIKATA, T., MATSUKAWA, T., SESSLER, D. I., MURAOKA, M., HASHIMOTO, H., ISHIHARA, H. & MATSUKI, A. 1997. A rapid increase in foot tissue temperature predicts cardiovascular collapse during anaphylactic and anaphylactoid reactions. *Anesthesiology*, 87, 559-68.
- KRESS, J. P. H., J.B. 2011. Approach to the Patient With Critical Illness. In: DAN L. LONGO, D. L. K., J. LARRY JAMESON, ANTHONY S. FAUCI, STEPHEN L. HAUSER, JOSEPH LOSCALZO (ed.) *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 18th ed.: McGraw-Hill Medical.
- KUBICEK, W. G., KARNEGIS, J. N., PATTERSON, R. P., WITSOE, D. A. & MATTSON, R. H. 1966. Development and evaluation of an impedance cardiac output system. *Aerosp Med*, 37, 1208-12.
- KUMAR, G., KUMAR, N., TANEJA, A., KALEEKAL, T., TARIMA, S., MCGINLEY, E., JIMENEZ, E., MOHAN, A., KHAN, R. A., WHITTLE, J., JACOBS, E. & NANCHAL, R. 2011. Nationwide trends of severe sepsis in the 21st century (2000-2007). *Chest*, 140, 1223-31.
- LAMANTIA, K. R., O'CONNOR, T. & BARASH, P. G. 1990. Comparing methods of measurement: an alternative approach. *Anesthesiology*, 72, 781-3.
- LAMBERT, H. J., BAYLIS, P. H. & COULTHARD, M. G. 1998. Central-peripheral temperature difference, blood pressure, and arginine vasopressin in preterm neonates undergoing volume expansion. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 78, F43-5.
- LANGEWOUTERS, G. J., WESSELING, K. H. & GOEDHARD, W. J. 1985. The pressure dependent dynamic elasticity of 35 thoracic and 16 abdominal human aortas in vitro described by a five component model. *J Biomech*, 18, 613-20.
- LE GALL, J. R., LEMESHOW, S. & SAULNIER, F. 1993. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA*, 270, 2957-63.
- LEDINGHAM, I. M. & RAMSAY, G. 1986. Hypovolaemic shock. *Br J Anaesth*, 58, 169-89.
- LENNON, M., ZAW, N. N., POPPING, D. M. & WENK, M. 2012. Procedural complications of central venous catheter insertion. *Minerva Anestesiol*, 78, 1234-40.
- LEOPOLD, J. A. & FAXON, D. P. 2011. Diagnostic Cardiac Catheterization and Coronary Angiography. In: DAN L. LONGO, D. L. K., J. LARRY JAMESON, ANTHONY S. FAUCI, STEPHEN L. HAUSER, JOSEPH LOSCALZO (ed.) *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 18th ed.: McGraw-Hill Medical.
- LIMA, A. & BAKKER, J. 2005. Noninvasive monitoring of peripheral perfusion. *Intensive Care Med*, 31, 1316-26.
- LINTON, R., BAND, D., O'BRIEN, T., JONAS, M. & LEACH, R. 1997. Lithium dilution cardiac output measurement: a comparison with thermodilution. *Crit Care Med*, 25, 1796-800.

- LINTON, R. A., BAND, D. M. & HAIRE, K. M. 1993. A new method of measuring cardiac output in man using lithium dilution. *Br J Anaesth*, 71, 262-6.
- MACKENZIE, J. D., HAITES, N. E. & RAWLES, J. M. 1986. Method of assessing the reproducibility of blood flow measurement: factors influencing the performance of thermodilution cardiac output computers. *Br Heart J*, 55, 14-24.
- MACKOWIAK, P. A., WASSERMAN, S. S. & LEVINE, M. M. 1992. A critical appraisal of 98.6 degrees F, the upper limit of the normal body temperature, and other legacies of Carl Reinhold August Wunderlich. *JAMA*, 268, 1578-80.
- MAIER, R. V. 2011. Approach to the Patient With Shock. In: DAN L. LONGO, D. L. K., J. LARRY JAMESON, ANTHONY S. FAUCI, STEPHEN L. HAUSER, JOSEPH LOSCALZO (ed.) *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 18th ed.: McGraw-Hill Medical.
- MARQUE, S., GROS, A., CHIMOT, L., GACOUIN, A., LAVOUE, S., CAMUS, C. & LE TULZO, Y. 2013. Cardiac output monitoring in septic shock: evaluation of the third-generation Flotrac-Vigileo. *J Clin Monit Comput*, 27, 273-9.
- MATTHEWS, H. R., MEADE, J. B. & EVANS, C. C. 1974. Significance of prolonged peripheral vasoconstriction after open-heart surgery. *Thorax*, 29, 343-8.
- MAYER, J., BOLDT, J., SCHOLLHORN, T., ROHM, K. D., MENGISTU, A. M. & SUTTNER, S. 2007. Semi-invasive monitoring of cardiac output by a new device using arterial pressure waveform analysis: a comparison with intermittent pulmonary artery thermodilution in patients undergoing cardiac surgery. *Br J Anaesth*, 98, 176-82.
- MEIER, P. & ZIERLER, K. L. 1954. On the theory of the indicator-dilution method for measurement of blood flow and volume. *J Appl Physiol*, 6, 731-44.
- MELLO, P. M., SHARMA, V. K. & DELLINGER, R. P. 2004. Shock overview. *Semin Respir Crit Care Med*, 25, 619-28.
- MENDOZA, D. D., COOPER, H. A. & PANZA, J. A. 2007. Cardiac power output predicts mortality across a broad spectrum of patients with acute cardiac disease. *Am Heart J*, 153, 366-70.
- MIKLAVCIC, D. P., N; HART, F 2006. Electric Properties of Tissues. *Wiley Encyclopedia of Biomedical Engineering*. John Wiley & Sons, Inc.
- MIRANDA, D. R., DE RIJK, A. & SCHAUFELI, W. 1996. Simplified Therapeutic Intervention Scoring System: the TISS-28 items--results from a multicenter study. *Crit Care Med*, 24, 64-73.
- 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. *Crit Care*, 14, R109.
- MUTSCHLER, M., NIENABER, U., MUNZBERG, M., WOLFL, C., SCHOECHL, H., PAFFRATH, T., BOUILLON, B. & MAEGELE, M. 2013. The Shock Index revisited - a fast guide to transfusion requirement? A retrospective analysis on 21,853 patients derived from the TraumaRegister DGU(R). *Crit Care*, 17, R172.
- NICHOL, G., THOMAS, E., CALLAWAY, C. W., HEDGES, J., POWELL, J. L., AUFDERHEIDE, T. P., REA, T., LOWE, R., BROWN, T., DREYER, J., DAVIS, D., IDRIS, A. & STIELL, I. 2008. Regional variation in out-of-hospital cardiac arrest incidence and outcome. *JAMA*, 300, 1423-31.
- O'HORO, J. C., MAKI, D. G., KRUPP, A. E. & SAFDAR, N. 2014. Arterial Catheters as a Source of Bloodstream Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med*.
- PALMERS, P. J., VIDTS, W., AMELOOT, K., CORDEMANS, C., VAN REGENMORTEL, N., DE LAET, I., SCHOONHEYDT, K., DITS, H., EICHHORN, V., REUTER, D. & MALBRAIN, M. L. 2012. Assessment of three minimally invasive continuous cardiac output measurement methods in critically ill patients and a review of the literature. *Anesthesiol Intensive Ther*, 44, 188-99.
- PEARSE, R., DAWSON, D., FAWCETT, J., RHODES, A., GROUNDS, R. M. & BENNETT, E. D. 2005. Early goal-directed therapy after major surgery reduces complications and duration of hospital stay. A randomised, controlled trial [ISRCTN38797445]. *Crit Care*, 9, R687-93.
- PERRINO, A. C., JR., HARRIS, S. N. & LUTHER, M. A. 1998. Intraoperative determination of cardiac output using multiplane transesophageal echocardiography: a comparison to thermodilution. *Anesthesiology*, 89, 350-7.
- PETERS, J., MACK, G. W. & LISTER, G. 2001. The importance of the peripheral circulation in critical illnesses. *Intensive Care Med*, 27, 1446-58.

- 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, 1220-35.
- PRYS-ROBERTS, C. 1969. The measurement of cardiac output. *Br J Anaesth*, 41, 751-60.
- REINHART, K., RADERMACHER, P., SPRUNG, C. L., PHELAN, D., BAKKER, J. & STELTZER, H. 1997. Pa catheterization--quo vadis? Do we have to change the current practice with this monitoring device? *Intensive Care Med*, 23, 605-9.
- REUTER, D. A. & GOETZ, A. E. 2005. [Measurement of cardiac output]. *Anaesthetist*, 54, 1135-51; quiz 1152-3.
- 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. *N Engl J Med*, 345, 1368-77.
- ROSS, B. A., BROCK, L. & AYNSLEY-GREEN, A. 1969. Observations on central and peripheral temperatures in the understanding and management of shock. *Br J Surg*, 56, 877-82.
- RUIZ, C. E., WEIL, M. H. & CARLSON, R. W. 1979. Treatment of circulatory shock with dopamine. Studies on survival. *JAMA*, 242, 165-8.
- 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. *Br J Anaesth*, 99, 337-42.
- SAKKA, S. G., REINHART, K. & MEIER-HELLMANN, A. 1999. Comparison of pulmonary artery and arterial thermodilution cardiac output in critically ill patients. *Intensive Care Med*, 25, 843-6.
- 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? *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 14, 119-24.
- SANDER, M., SPIES, C. D., GRUBITZSCH, H., FOER, A., MULLER, M. & VON HEYMANN, C. 2006. Comparison of uncalibrated arterial waveform analysis in cardiac surgery patients with thermodilution cardiac output measurements. *Crit Care*, 10, R164.
- SANDHAM, J. D., HULL, R. D., BRANT, R. F., KNOX, L., PINEO, G. F., DOIG, C. J., LAPORTA, D. P., VINER, S., PASSERINI, L., DEVITT, H., KIRBY, A. & JACKA, M. 2003. A randomized, controlled trial of the use of pulmonary-artery catheters in high-risk surgical patients. *N Engl J Med*, 348, 5-14.
- SANDRONI, C., NOLAN, J., CAVALLARO, F. & ANTONELLI, M. 2007. In-hospital cardiac arrest: incidence, prognosis and possible measures to improve survival. *Intensive Care Med*, 33, 237-45.
- SARACENI, E., ROSSI, S., PERSONA, P., DAN, M., RIZZI, S., MERONI, M. & ORI, C. 2011. Comparison of two methods for cardiac output measurement in critically ill patients. *Br J Anaesth*, 106, 690-4.
- SCHEY, B. M., WILLIAMS, D. Y. & BUCKNALL, T. 2009. Skin temperature as a noninvasive marker of haemodynamic and perfusion status in adult cardiac surgical patients: an observational study. *Intensive Crit Care Nurs*, 25, 31-7.
- SCHEY, B. M., WILLIAMS, D. Y. & BUCKNALL, T. 2010. Skin temperature and core-peripheral temperature gradient as markers of hemodynamic status in critically ill patients: a review. *Heart Lung*, 39, 27-40.
- SHAH, M. R., HASSELBLAD, V., STEVENSON, L. W., BINANAY, C., O'CONNOR, C. M., SOPKO, G. & CALIFF, R. M. 2005. Impact of the pulmonary artery catheter in critically ill patients: meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA*, 294, 1664-70.
- SLAGT, C., DE LEEUW, M. A., BEUTE, J., RIJNSBURGER, E., HOEKSEMA, M., MULDER, J. W., MALAGON, I. & GROENEVELD, A. B. 2013. Cardiac output measured by uncalibrated arterial pressure waveform analysis by recently released software version 3.02 versus thermodilution in septic shock. *J Clin Monit Comput*, 27, 171-7.
- SMITH, R. E. 1969. Circadian variations in human thermoregulatory responses. *J Appl Physiol*, 26, 554-60.
- SOMMERS, M. S., STEVENSON, J. S., HAMLIN, R. L. & IVEY, T. D. 1995. Skin temperature and limb blood flow as predictors of cardiac index. *Clin Nurs Res*, 4, 22-37.

- SOTOMI, Y., IWAKURA, K., HIGUCHI, Y., ABE, K., YOSHIDA, J., MASAI, T. & FUJII, K. 2013. The impact of systemic vascular resistance on the accuracy of the FloTrac/Vigileo system in the perioperative period of cardiac surgery: a prospective observational comparison study. *J Clin Monit Comput*, 27, 639-46.
- STETZ, C. W., MILLER, R. G., KELLY, G. E. & RAFFIN, T. A. 1982. Reliability of the thermodilution method in the determination of cardiac output in clinical practice. *Am Rev Respir Dis*, 126, 1001-4.
- STEWART, G. N. 1897. Researches on the Circulation Time and on the Influences which affect it. *J Physiol*, 22, 159-83.
- STOCKS, J. M., TAYLOR, N. A., TIPTON, M. J. & GREENLEAF, J. E. 2004. Human physiological responses to cold exposure. *Aviat Space Environ Med*, 75, 444-57.
- SUEHIRO, K., TANAKA, K., FUNAO, T., MATSUURA, T., MORI, T. & NISHIKAWA, K. 2013. Systemic vascular resistance has an impact on the reliability of the Vigileo-FloTrac system in measuring cardiac output and tracking cardiac output changes. *Br J Anaesth*, 111, 170-7.
- SWAN, H. J., 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. *N Engl J Med*, 283, 447-51.
- THRUSH, D., DOWNS, J. B. & SMITH, R. A. 1995. Continuous thermodilution cardiac output: agreement with Fick and bolus thermodilution methods. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 9, 399-404.
- TSAI, Y. F., LIU, F. C. & YU, H. P. 2013. FloTrac/Vigileo system monitoring in acute-care surgery: current and future trends. *Expert Rev Med Devices*, 10, 717-28.
- VAZQUEZ, R., GHEORGHE, C., KAUFMAN, D. & MANTHOUS, C. A. 2010. Accuracy of bedside physical examination in distinguishing categories of shock: a pilot study. *J Hosp Med*, 5, 471-4.
- VINCENT, J. L., DE MENDONCA, A., CANTRAINE, F., MORENO, R., TAKALA, J., SUTER, P. M., SPRUNG, C. L., COLARDYN, F. & BLECHER, S. 1998. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med*, 26, 1793-800.
- VINCENT, J. L., MORAINÉ, J. J. & VAN DER LINDEN, P. 1988. Toe temperature versus transcutaneous oxygen tension monitoring during acute circulatory failure. *Intensive Care Med*, 14, 64-8.
- VINCENT, J. L. & WEIL, M. H. 2006. Fluid challenge revisited. *Crit Care Med*, 34, 1333-7.
- VON SPIEGEL, T. & HOEFT, A. 1998. [Transpulmonary indicator methods in intensive medicine]. *Anaesthesist*, 47, 220-8.
- WESSELING, K. H., PURSCHKE, R., SMITH, N. T., WUST, H. J., DE WIT, B. & WEBER, H. A. 1976. A computer module for the continuous monitoring of cardiac output in the operating theatre and the ICU. *Acta Anaesthesiol Belg*, 27 suppl, 327-41.
- WONG, D. H., TREMPER, K. K., STEMMER, E. A., O'CONNOR, D., WILBUR, S., ZACCARI, J., REEVES, C., WEIDOFF, P. & TRUJILLO, R. J. 1990. Noninvasive cardiac output: simultaneous comparison of two different methods with thermodilution. *Anesthesiology*, 72, 784-92.
- WYSS, C. R., BRENGELMANN, G. L., JOHNSON, J. M., ROWELL, L. B. & NIEDERBERGER, M. 1974. Control of skin blood flow, sweating, and heart rate: role of skin vs. core temperature. *J Appl Physiol*, 36, 726-33.
- ZOELLNER, C., HALLER, M., WEIS, M., MORSTEDT, 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. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 14, 125-9.

VIII. ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abb. 1: Immunoinflammatorische Reaktion im Schock	6
Abb. 2: Circulus vitiosus des Schocks	6
Abb. 3: Initiales Vorgehen beim Schockpatienten	10
Abb. 4: Darstellung der Elektrodenposition bei Bioimpedanzkardiographie.....	16
Abb. 5: TEE kurze Achse im mittleren Ösophagusdrittel	18
Abb. 6: PAK und Druckverlauf bei Einschwemmung	21
Abb. 7: Kompartimente der transpulmonalen Thermodilution	23
Abb. 8: Thermodilutionskurve PiCCO™	23
Abb. 9: Arterielle Druckkurve und Schiefe.....	29
Abb. 10: Arterielle Druckkurve und Wölbung.....	30
Abb. 11: ThermoScan Pro 4000	31
Abb. 12: Infrarot non-contact Thermometer Thermofocus	31
Abb. 13: Ablauf der Messungen.....	36
Abb. 14: schematischer Versuchsaufbau und Lokalisation der Temperaturmessungen	36
Abb. 15: Blutgasanalysegerät RAPIDPOINT® 400	37
Abb. 16: Patientenmonitor	37
Abb. 17: Messorte Oberflächentemperatur Obere Extremität.....	39
Abb. 18: Vigileo™-Monitor.....	40
Abb. 19: PiCCO ₂ ™-Monitor	40
Abb. 20: Streudiagramm CI-TD vs. PCCI-PiCCO	49
Abb. 21: Bland-Altman-Plot für CI-TD - PCCI-PiCCO	50
Abb. 22: ROC-Analyse PCCI-PiCCO für CI-TD $\leq 2,5$ L/min/m ²	51
Abb. 23: ROC-Analyse für PCCI-PiCCO für CI-TD > 5 L/min/m ²	51
Abb. 24: Streudiagramm CI-TD vs. PCCI-FT	52
Abb. 25: Bland-Altman-Plot für CI-TD - PCCI-FT	53
Abb. 26: ROC-Analyse für PCCI-FT für CI-TD $\leq 2,5$ L/min/m ²	54
Abb. 27: ROC-Analyse für PCCI-FT für CI-TD > 5 L/min/m ²	54
Abb. 28: Streudiagramm CI-TD vs. Pulsdruck	55
Abb. 29: Streudiagramm CI-TD vs. PCCI-PiCCO /// SVRI > 1700 dyn*s*cm ⁻⁵ *m ²	56
Abb. 30: Bland-Altman-Plot für CI-TD – PCCI-PiCCO /// SVRI > 1700 dyn*s*cm ⁻⁵ *m ²	57
Abb. 31: Streudiagramm CI-TD vs. PCCI-FT /// SVRI > 1700 dyn*s*cm ⁻⁵ *m ²	58
Abb. 32: Bland-Altman-Plot: CI-TD - PCCI-FT /// SVRI > 1700 dyn*s*cm ⁻⁵ *m ²	59
Abb. 33: Streudiagramm CI-TD vs. PCCI-PiCCO /// SVRI ≤ 1700 dyn*s*cm ⁻⁵ *m ²	60
Abb. 34: Bland-Altman-Plot für CI-TD – PCCI-PiCCO /// SVRI ≤ 1700 dyn*s*cm ⁻⁵ *m ²	61
Abb. 35: Streudiagramm CI-TD vs. PCCI-FT /// SVRI ≤ 1700 dyn*s*cm ⁻⁵ *m ²	62
Abb. 36: Bland-Altman-Plot für CI-TD - PCCI-FT /// SVRI ≤ 1700 dyn*s*cm ⁻⁵ *m ²	63
Abb. 37: Streudiagramm CI-TD vs. PCCI-PiCCO /// CI $\leq 2,5$ L/min/m ²	64
Abb. 38: Bland-Altman-Plot für CI-TD - PCCI-PiCCO für CI $\leq 2,5$ L/min/m ²	65
Abb. 39: Streudiagramm CI-TD vs. PCCI-FT /// CI $\leq 2,5$ L/min/m ²	66
Abb. 40: Bland-Altman-Plot CI-TD - PCCI-FT für CI $\leq 2,5$ L/min/m ²	67
Abb. 41: Streudiagramm CI-TD vs. PCCI-PiCCO /// CI zw. 2,5 und 5 L/min/m ²	68
Abb. 42: Bland-Altman-Plot für CI-TD - PCCI-PiCCO für CI zw. 2,5 u. 5 L/min/m ²	69
Abb. 43: Streudiagramm CI-TD vs. PCCI-FT /// CI zw. 2,5 u. 5 L/min/m ²	70
Abb. 44: Bland-Altman-Plot für CI-TD - PCCI-FT für CI zw. 2,5 und 5 L/min/m ²	71

Abb. 45: Streudiagramm CI-TD vs. PCCI-PiCCO /// CI > 5 L/min/m ²	72
Abb. 46: Bland-Altman-Plot für CI-TD - PCCI-PiCCO für CI > 5 L/min/m ²	73
Abb. 47: Streudiagramm CI-TD vs. PCCI-FT /// CI > 5 L/min/m ²	74
Abb. 48: Bland-Altman-Plot für CI-TD - PCCI-FT für CI > 5 L/min/m ²	75
Abb. 49: Streudiagramm CI-TD vs. S _{cv} O ₂	76
Abb. 50: Streudiagramm CI-TD vs. TBE-CI.....	78
Abb. 51: Bland-Altman-Plot für CI-TD - TBE-CI.....	79
Abb. 52: ROC-Analyse für TBE-CI für CI-TD < 2,5 L/min/m ²	80
Abb. 53: ROC-Analyse für TBE-CI für CI-TD > 5 L/min/m ²	80
Abb. 54: Streudiagramm CI-TD vs. TBE-CI II.....	81
Abb. 55: Bland-Altman-Plot für CI-TD - TBE-CI II.....	82
Abb. 56: ROC-Analyse für TBE-CI II für CI-TD < 2,5 L/min/m ²	83
Abb. 57: ROC-Analyse für TBE-CI II für CI-TD > 5 L/min/m ²	83
Abb. 58: Gruppenbildung für interne Validierung.....	85
Abb. 59: Streudiagramm CI-TD vs. TBEval.....	86
Abb. 60: Bland-Altman-Plot für CI-TD - TBEval.....	87

IX. TABELLENVERZEICHNIS

Tab. 1: Ätiologie des Schocksyndroms	8
Tab. 2: Pathophysiologische Charakteristika einzelner Schockformen	10
Tab. 3: Geschätzte Mortalität APACHE II Score	41
Tab. 4: Geschätzte Mortalität SAPS II Score	42
Tab. 5: Demographische Daten und Patientencharakteristika während des Messzeitraumes (24h)	47
Tab. 6: Blutgasanalyse und Laborparameter	48
Tab. 7: Temperaturen	48
Tab. 8: Korrelationen von Temperaturen und CPTGs mit CI-TD	77
Tab. 9: Tabellarische Übersicht: Korrelationen und Bland-Altman-Analysen	84

X. ANHANG

Erhebungsbogen Studie Seite 1: Hämodynamik/Temperaturen

#	HI (l/min/m ²)	SVI (ml/m ²)	SVRI	GEF (%)	SVV	GEDI	ELWI	PVPI	CPI	ZVD (mmHg)	dPmax	PCHI vTD
1												
2												
3												
4												
5												
6												
7												
8												

#	HI (l/min/m ²)	SVI (ml/m ²)	SVRI	SVV	RR	MAD	HF	Rhythmus	Vasopressoren	SVR/CO
1										
2										
3										
4										
5										
6										
7										
8										

#	Raumtemp	Zehe li	Zehe re	Finger li	Finger re	UA li	UA re	Stirn	Ohr	PICCO	UA mi li	UA mi re
1												
2												
3												
4												
5												
6												
7												
8												

RCT

ZVK-Lage

Ödeme 0
Turgor gesteigert
Kolorit blass

+ normal
marmoriert

++ herabgesetzt
rosig

+++ Ikterus

Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation II System (APACHE II): Erhebungsbogen

Messwert/ Variable	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
Herzfrequenz [bpm]	≥ 180	140-179	110-129		70-109		55-69	40-54	≤ 39
MAP [mmHg]	≥ 160	130-159	110-129		70-109		50-69		≤ 49
Atemfrequenz [/min]	≥ 50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤ 5
Oxygenierung FiO ₂ < 0.5: PaO ₂ [mmHg]					> 70	61-70		55-60	< 55
Oxygenierung FiO ₂ ≥ 0.5: A-aDO ₂ [mmHg]	≥ 500	350-450	200-349		< 200				
pH arteriell	≥ 7.7	7.6-7.69		7.5-7.59	7.33-7.49		7.25-7.32	7.15-7.24	< 7.15
<u>falls pH nicht verfügbar:</u> HCO ₃ ⁻ [mmol/l]	≥ 52	41-51.9		32-40.9	22-31.9		18-21.9	15-17.9	< 15
Natrium [mmol/l]	≥ 180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	≤ 110
Kalium [mmol/l]	≥ 7	6-6.9		5.5-5.9	3.5-5.4	3-3.4	2.5-2.9		< 2.5
Körpertemperatur [°C]	≥ 41	39-40.9		38.5-38.9	36-38.4	34-35.9	32-33.9	30-31.9	≤ 29.9
Kreatinin [mg/dl] Verdopplung bei ANV	≥ 3.5	2-3.4	1.5-1.9		0.6-1.4		< 0.6		
Leukozyten [10 ³ /mm ³]	≥ 40		20-39.9	15-19.9	3-14.9		1-2.9		< 1
Hämatokrit [%]	≥ 60		50-59.9	46-49.9	30-45.9		20-29.9		< 20
Glasgow Coma Scale: Punktwert = 15 - erhobener GCS Wert									
Alter [Jahre]: ≤ 44 → 0 Punkte, 45-54 → 2 Punkte, 55-64 → 3 Punkte, 65-74 → 5 Punkte, ≥ 75 → 6 Punkte									
<p>chronische Erkrankungen: falls der Patient vor Krankenhausaufnahme eine der folgenden Organinsuffizienzen aufwies oder immunsupprimiert war, erhalten internistische und Notfall-operative Patienten <u>5 Punkte</u>, Patienten mit Zustand nach elektiver OP <u>2 Punkte</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hepatisch: durch Biopsie gesicherte Zirrhose oder nachgewiesene portale Hypertension; Episoden gastrointestinaler Blutung im Zusammenhang mit portaler Hypertension; vorangegangene Episoden des Leberversagens, der (des) hepatischen Enzephalopathie (Koma) ▪ Kardiovaskulär: Herzinsuffizienz NYHA IV ▪ Pulmonal: Chronische restriktive, obstruktive oder vaskuläre Lungenerkrankung, die zu einer starken Einschränkung der Leistungsfähigkeit geführt hat (dokumentierte chronische Hypoxie, Hyperkapnie, sekundäre Polyglobulie, schwere pulmonale Hypertonie > 40 mmHg, Beatmungspflichtigkeit) ▪ Renal: Patient unter chronischer Dialysetherapie ▪ Immunsuppression: z.B. immunsuppressive Therapie, Chemotherapie, Bestrahlung, Langzeitanwendung von Steroiden oder Hochdosistherapie, Leukämie, Lymphom, AIDS 									

Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) Erhebungsbogen:

(Organ)System	Messvariable	Punktzahl
Pulmonales System PaO ₂ /FiO ₂	≥ 400	0
	< 400 ± Beatmungssupport	1
	< 300 ± Beatmungssupport	2
	< 200 + Beatmung	3
	< 100 + Beatmung	4
Gerinnung Thrombozytenzahl	≥ 150 x10 ³ /mm ³	0
	< 150 x10 ³ /mm ³	1
	< 100 x10 ³ /mm ³	2
	< 50 x10 ³ /mm ³	3
	< 20 x10 ³ /mm ³	4
Kardiovaskuläres System MAP bzw. Vasopressoren (gamma/kg/min)	≥ 70 mmHg MAP	0
	< 70 mmHg MAP	1
	Dopamin/Dobutamin ≤ 5	2
	Dopamin > 5 oder Epi/Norepinephrin ≤ 0.1	3
	Dopamin > 15 oder Epi/Norepinephrin > 0.1	4
ZNS Glasgow Coma Scale	15	0
	14-13	1
	12-10	2
	9-6	3
	< 6	4
Leberfunktion Bilirubin	< 1.2 mg/dl	0
	1.2-1.9 mg/dl	1
	2.0 – 5.9 mg/dl	2
	6.0 – 11.9 mg/dl	3
	≥ 12.0 mg/dl	4
Nierenfunktion Kreatinin oder Urinmenge	< 1.2 mg/dl	0
	1.2 – 1.9 mg/dl	1
	2.0 – 3.4 mg/dl	2
	3.5 – 4.9 mg/dl oder < 500 ml Urinmenge/Tag	3
	≥ 5.0 mg/dl oder < 200 ml Urinmenge/Tag	4

Simplified Acute Physiologic Score II Erhebungsbogen

Punkte	0	1	2	3	4	5	6	7	9	10	11	12	13
Herzfrequenz [bpm]	70-119		40-69		120-159			≥ 160			< 40		
Blutdruck sys [mmHg]	100-199		≥ 200			70-99							< 70
PaO ₂ /FiO ₂ * [mmHg]							≥ 200		100-199		< 100		
Ausfuhr Urin [l/d]	≥ 1.0				0.5-0.9						< 0.5		
B.U.N. [mg/dl]	< 28						28-83			≥ 84			
Bilirubin [mg/dl]	< 4				4-5.9				≥ 6				
Körpertemperatur [°C]	< 39			≥ 39									
Leukozyten [10 ³ /mm ³]	1.0-19			≥ 20									
Kalium [mmol/l]	3.0-4.9			≥ 5 < 3									
Natrium [mmol/l]	125-144	≥ 145				< 125							
HCO ₃ ⁻ [mmol/l]	≥ 20			15-19			< 15						

→ chron. Leiden:	keines	0 Punkte
	metastasierende Neoplasie	9 Punkte
	hämatologische Neoplasie	10 Punkte
	AIDS**	17 Punkte

→ Aufnahmezustand***:	geplant chirurgisch	0 Punkte
	medizinisch	6 Punkte
	nicht-geplant chirurgisch	8 Punkte

→ Patientenalter:	< 40 Jahre	0 Punkte
	40-59 Jahre	7 Punkte
	60-69 Jahre	12 Punkte
	70-74 Jahre	15 Punkte
	75-79 Jahre	16 Punkte
	≥ 80	18 Punkte

→ GCS	14-15	0 Punkte
	11-13	5 Punkte
	9-10	7 Punkte
	6-8	13 Punkte
	< 6	26 Punkte

* nur bei maschineller Beatmung ** bei positivem HIV-Test und klinischen Komplikationen

*** geplant chirurgisch: OP-Termin mind. 24h vorher geplant, medizinisch: keine OP in den letzten 7 Tagen.

Bei mehreren chronischen Leiden wird nur die höchste Wertung erfasst.

Therapeutic Intervention Scoring System 28 (TISS-28): Erhebungsbogen

Basisaktivitäten der Pflege	Punkte (falls zutreffend)
Standard-Monitoring. Stündliche Erhebung der Vitalparameter und regelmäßige Bilanzierung des Flüssigkeitshaushalts.	5
Laboruntersuchungen (z.B. Mikrobiologie)	1
Einzelmedikation (p.o., i.v., i.m., u.a.)	2
Mehrfachmedikation i.v. (mehr als ein Pharmakon, Einmaldosis oder kontinuierliche Gabe)	3
Routine Kleidungswechsel und Dekubitusprophylaxe	1
Mehrere Kleidungswechsel (mindestens 1x pro Schicht) oder umfangreiche Wundpflege	
Drainagenpflege (außer Magensonde)	3
Kardiovaskulärer Support	
Einzelmedikation einer beliebigen vasoaktiven Substanz	3
Mehrfachmedikation vasoaktiver Substanzen (>1 Pharmakon unabhängig von Dosis und Typus)	4
i.v. Flüssigkeitstherapie > 3 Liter/m ² (unabhängig von Präparaten)	4
Peripherer arterieller Katheter	5
Linksatriales Monitoring (PAK)	8
Zentralvenöser Katheter	2
Kardiopulmonale Reanimation nach Kreislaufstillstand innerhalb der letzten 24 Stunden	3
Spezifische Interventionen	
Einzelintervention auf der Intensivstation: Intubation, Schrittmachertherapie, Kardioversion, Endoskopie, Notfall-OP innerhalb der letzten 24 Stunden, Magenspülung	3
Mehrere der oben genannten Interventionen auf Intensivstation	5
Spezielle Interventionen (im Rahmen der Diagnostik) oder OP außerhalb der Intensivstation	5
Beatmungssupport	
jede Form der mechanischen Beatmung, mit/ohne PEEP, mit/ohne Muskelrelaxans, Spontanatmung mit PEEP-Unterstützung	5
assistierte Beatmungsformen via Tubus ohne PEEP, Sauerstofftherapie	2
Pflege von Tubus oder Tracheostoma	1
Physiotherapie, Inhalationstherapie, Atemgymnastik, Absaugen	1
Nierenersatztherapie/Monitoring	
Hämofiltration / Dialyse	3
Quantitative Erhebung der Urinausscheidung	2
Forcierte Diurese (z.B. Furosemid-Perfusor)	3
Neurologisches Monitoring	
Messung des intrakraniellen Drucks	4
Stoffwechsel-Monitoring/Support	
Behandlung einer komplizierten metabolischen Azidose/Alkalose	4
Parenterale (intravenöse) Ernährung	3
Enterale Ernährung (durch Magensonde, o.ä.)	2

XI. LEBENSLAUF

XII. DANKSAGUNG

Ich bedanke mich zunächst ganz herzlich bei meinem Doktorvater Herrn apl. Prof. Dr. W. L. E. Huber für die Überlassung des Dissertationsthemas und die Möglichkeit des klinisch-wissenschaftlichen Arbeitens in seiner Arbeitsgruppe. Seine fortwährende Betreuung, Hilfsbereitschaft, kritische Durchsicht sowie wissenschaftlichen Ratschläge haben entscheidend zum Gelingen der Arbeit beigetragen.

Bei den Ärztinnen und Ärzten, Pflegerinnen und Pflegern der Intensivstation 2/11 des Klinikums rechts der Isar für die freundliche Aufnahme ins Team und ihre uneingeschränkte Unterstützung bei den Patientenmessungen.

Bei Herrn Univ.-Prof. Dr. R. M. Schmid, in dessen Medizinischer Klinik II ich die Arbeit durchführen durfte.

Meinen Eltern danke ich aufrichtig für ihre durchgehende Unterstützung und Liebe. Sie sind mir stets ein sicherer Rückhalt und ermöglichten mir dadurch den erfolgreichen Abschluss des Medizinstudiums und der vorliegenden Dissertation.

Ein besonderer Dank gilt abschließend allen Patienten der Intensivstation 2/11 des Klinikums rechts der Isar, die im Sinne des wissenschaftlichen Fortschritts Ihr Einverständnis zur Teilnahme an der vorgelegten Studie gegeben haben.

