

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

II. Medizinische Klinik und Poliklinik

Klinikum rechts der Isar

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

**Zum Stellenwert nichtinvasiver hämodynamischer Messverfahren
in Diagnostik und Monitoring des Kreislaufschocks im Vergleich
zur transpulmonalen Thermodilution und Entwicklung eines
statistischen Modells zur Schätzung des Herzindexes basierend
auf Körperoberflächentemperaturen**

Markus Andreas Ludwig Heilmaier

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin
der Technischen Universität München

zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin genehmigten
Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. med. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. Priv.-Doz. Dr. med. T. Lahmer

2. Prof. Dr. med. K.-L. Laugwitz

Die Dissertation wurde am 20.01.2020 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 02.12.2020 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

I. Einleitung	7
1. Der Kreislaufschock	7
1.1 Schock allgemein	7
1.2 Formen des Schocks	9
1.3 Schockstadien und Klinik	12
1.4 Diagnostik, Monitoring und Therapie des Schocks	13
2. Hämodynamisches Monitoring	15
2.1 Körperliche Untersuchung	15
2.2 Basismonitoring	16
2.3 Erweitertes hämodynamisches Monitoring	17
2.3.1 Grundlagen	17
2.3.2 Invasive/semi-invasive Verfahren	23
2.3.3 Non-invasive Verfahren	36
II. Fragestellung	45
III. Material und Methoden	46
1. Studienart	46
2. Patientenpopulation	46
3. Einschlusskriterien	46
4. Ausschlusskriterien	46
5. Ethikvotum	47
6. Verwendete Geräte	47
6.1 PiCCO-System (PULSION Medical Systems SE, Feldkirchen, Deutschland)	47
6.2 ClearSight-System (Edwards LifeSciences, Irvine, CA, USA)	48
6.3 Non-contact Infrarotthermometer (Thermofocus, Tecnimed Srl, Varese, Italien)	50
7. Studienablauf	51
Studienprotokoll	52
8. Scoring Systeme	56
8.1 APACHE II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation)	56
8.2 SAPS II (Simplified Acute Physiology Score)	57
8.3 SOFA (Sequential Organ Failure Assessment)	57
8.4 TISS 28 (Therapeutic Intervention Scoring System)	58
IV. Ergebnisse	59
1. Deskriptive Statistik	59
1.1 Allgemeine Patientencharakteristika	59
1.2 Spezielle Patientencharakteristika	60
1.2.1 Hämodynamik PiCCO	60
1.2.2 Hämodynamik ClearSight	61
1.2.3 Blutgase/Laktat	61
1.2.4 Temperaturen	62
1.2.5 Temperaturdifferenzen 1: CPTGs (Core-to-Peripheral-Temperature-Gradients) [°C]	64
1.2.6 Temperaturdifferenzen 2: PRTGs (Peripheral-to-Room-Temperature-Gradients) [C°]	65
2. Analytische Statistik	66
2.1 Vergleich des PCCI-ClearSight mit dem TDCI-PiCCO	66
2.2 Vergleich des PCCI-PiCCO mit dem TDCI-PiCCO	70
2.3 Subgruppenanalyse bei klinisch relevanten Grenzen des TDCI-PiCCO	74
2.3.1 Vergleich des PCCI-ClearSight mit dem TDCI-PiCCO	74
2.3.2 Vergleich des PCCI-PiCCO mit dem TDCI-PiCCO	79
2.3.3 Übersicht PCCI-ClearSight und PCCI-PiCCO bei klinisch relevanten Grenzen des TDCI-PiCCO	83

2.4. Subgruppenanalyse bei klinisch relevanten Grenzwerten des SVRI	84
2.4.1 Vergleich des PCCI-ClearSight mit dem TDCI-PiCCO	84
2.4.2 Vergleich des PCCI-PiCCO mit dem TDCI-PiCCO	88
2.4.3 Übersicht PCCI-ClearSight und PCCI-PiCCO bei klinisch relevanten Grenzen des SVRI-PiCCO	92
2.5 Subgruppenanalyse unter Therapie mit vasoaktiven Substanzen	93
2.5.2 Vergleich des PCCI-PiCCO mit dem TDCI-PiCCO	95
2.6 Vergleich des SVRI-ClearSight mit dem SVRI-PiCCO	97
2.7 Körperoberflächentemperaturen	99
2.7.1 Korrelation von Körperoberflächentemperaturen und Körperkerntemperatur-Tf mit der Körperkerntemperatur-PiCCO	99
2.7.2 Korrelation der Körperoberflächentemperaturen mit Körperkerntemperatur-Tf	100
2.7.3 Korrelationen von Körperkerntemperaturen und Körperoberflächentemperaturen mit dem TDCI-PiCCO	101
2.7.4 Periphere Temperaturen zur Vorhersage eines kritischen TDCI	103
2.7.5 Korrelation von peripheren Temperaturen mit dem SVRI-PiCCO	105
2.7.6 Periphere Temperaturen zur Vorhersage eines SVRI $> 2400 \text{ dyn*s*cm}^{-5}\text{m}^{-2}$	106
2.8 Temperaturdifferenzen	107
2.8.1 Korrelation der CPTGs und PRTGs mit TDCI-PiCCO	107
2.8.2 CPTGs zur Vorhersage eines kritischen TDCI	109
2.8.3 Korrelation von CPTGs mit dem SVRI-PiCCO	111
2.8.4 CPTGs zur Vorhersage eines SVRI $> 2400 \text{ dyn*s*cm}^{-5}\text{m}^{-2}$	111
2.9 Oberflächentemperatur- und biometriebasierte Modelle	112
2.9.1 Modell CI-BST I (ohne Biometrie)	113
2.9.2 Modell CI-BST II (inkl. Biometrie)	116
2.10 CPTG- und biometriebasierte Modelle	119
2.10.1 Modell CI-CPTG I (ohne Biometrie)	119
2.10.2 Modell CI-CPTG II (inkl. Biometrie)	122
2.11 Überblick über die Modelle zur noninvasiven Schätzung des TDCI-PiCCO	125
2.12 Modifizierung des PCCI-ClearSight durch CI-BST	127
2.12.1 Vergleich des PCCI-ClearSight mit dem TDCI-PiCCO für 25 Patienten	127
2.12.2 Modell PCCI-ClearSight plus I (ohne Biometrie)	130
2.12.3 Modell PCCI-ClearSight plus II (inkl. Biometrie)	133
2.12.4 Überblick über die ClearSight plus Modelle	136
2.13 Interne Validierung der temperaturbasierten Schätzer CI-BST I und II	137
2.13.1 Generierung des Modells CI-BST I val	138
2.13.2 Validierung des Modells CI-BST I val	141
2.13.3 Generierung des Modells CI-BST II val	144
2.13.4 Validierung des Modells CI-BST II val	147
2.13.5 Überblick über die Validierungsuntersuchungen	150
2.14 Interne Validierung der Modelle PCCI-ClearSight plus I und II	151
2.14.1 Generierung des Modells PCCI-ClearSight plus I val	151
2.14.2 Validierung des Modells PCCI-ClearSight plus I val	155
2.14.3 Generierung des Modells PCCI-ClearSight plus II val	158
2.14.4 Validierung des Modells PCCI-ClearSight plus II val	161
2.14.5 Überblick über die Validierungsuntersuchungen	164
2.15 Gesamtüberblick über die Validierungsuntersuchungen	165
V. Diskussion	166
1. Das ClearSight System	171
2. PiCCO-Pulskonturanalyse	177
3. Schätzung des Herzindexes durch BSTs, CPTGs	178
4. Schätzung des Herzindexes durch temperatur- und biometriebasierte Modelle	180
5. Kombination des PCCI-ClearSight mit dem CI-BST	182
6. Interne Validierungsuntersuchungen	183
7. Limitationen	183

VI. Zusammenfassung und Ausblick	185
Abbildungsverzeichnis	187
Tabellenverzeichnis	190
Anhang	192
Literaturverzeichnis	196
Lebenslauf	Fehler! Textmarke nicht definiert.
Danksagung	208

Abkürzungsverzeichnis

A

APACHE II · Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II
AUC · Area Under the Curve

B

BE · Base Excess
BST · Body Surface Temperature

C

CaO₂ · Arterieller Sauerstoffgehalt
CFI · Cardiac Function Index
CPI · Cardiac Power Index
CPTG · Core-to-Peripheral-Temperature-Gradient
CRT · Capillary Refill Time

D

DAMP · Damage Associated Molecular Pattern
DO₂ · Sauerstoffangebot
dP_{max} · Maximaler Druckanstieg der systolischen Blutdruckkurve

E

EDV · Enddiastolic Volume
EF · Ejection Fraction
ELWI · Extravascular Lungwater Index
EVLW · Extravascular Lungwater

G

GCS · Glasgow Coma Scale
GEDI · Global Enddiastolic Volume Index
GEDV · Global Enddiastolic Volume
GEF · Global Ejection Fraction

H

Hb · Hämoglobin
Hkt · Hämatokrit
HZV · Herzzeitvolumen

L

LAE · Lungenarterienembolie

LAEDV · Linksatriales enddiastolisches Volumen
LiDCO · Lithium Indicator Dilution Calibration System
LOA · Limits of Agreement
LVEDV · Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen

M

MAP · Mean Arterial Pressure

P

PAC · Pulmonal Arterial Catheter
paCO₂ · CO₂-Partialdruck im arteriellen Blut
PAK · Pulmonalarterieller Katheter
paO₂ · O₂-Partialdruck im arteriellen Blut
pAVK · periphere arterielle Verschlusskrankheit
PAWP · Pulmonary Arterial Wedge Pressure
PBV · Pulmonales Blutvolumen
PCCI · Pulsecontour Cardiac Index
PCCO · Pulsecontour Cardiac Output
PCV · Packed Cell Volume
pcvCO₂ · CO₂-Partialdruck im zentralvenösen Blut
pcvO₂ · O₂-Partialdruck im zentralvenösen Blut
PE · Percentage Error
PiCCO · Pulse Contour Continuous Cardiac Output
PPV · Pulse Pressure Variation
PRTG · Peripheral-to-Room-Temperature-Gradient
PVPI · Pulmonary Vascular Permeability Index

R

RAEDV · Rechtsatriales enddiastolisches Volumen
ROC · Receiver-Operating-Characteristics
RVEDV · Rechtsventrikuläres enddiastolisches Volumen

S

SaO₂ · Arterielle Sauerstoffsättigung
SAPS-II · Simplified Acute Physiology Score II
SBP · Spontanbakterielle Peritonitis
ScvO₂ · Zentralvenöse Sauerstoffsättigung
Sens · Sensitivität
SI · Schockindex
SOFA · Sequential Organ Failure Assessment Score
Spez · Spezifität
SV · Stroke Volume
SVR · Systemic Vascular Resistance
SVRI · Systemic Vascular Resistance Index
SVV · Stroke Volume Variation

T

T · Temperatur
T_{Hallux-Tf} · Großzehentemperatur (Thermofocus)

T_{Index-Tf} · Zeigefingertemperatur (Thermofocus)
T_{Raum} · Raumtemperatur
T_{Stirn-Tf} · Stirntemperatur (Thermofocus)
T_{UA-distal-Tf} · Unterarmtemperatur distal (Thermofocus)
T_{UA-mittig-Tf} · Unterarmtemperatur mittig (Thermofocus)
TDCI · Thermodilution Cardiac Index
TDCO · Thermodilution Cardiac Output
TISS-28 · Therapeutic Intervention Scoring System
TPTD · Transpulmonale Thermodilution

Z

ZVD · Zentraler Venendruck
ZVK · Zentraler Venenkatheter

I. Einleitung

1. Der Kreislaufschock

1.1 Schock allgemein

Der Begriff Schock bezeichnet ein klinisches Syndrom infolge einer inadäquaten Organperfusion durch akute Veränderungen in Vorlast, Herzzeitvolumen oder Nachlast. Unabhängig von der zugrundeliegenden Ursache des Schocks führt das resultierende Missverhältnis aus Sauerstoffzufuhr und Sauerstoffbedarf zu zellulärer Dysoxie. Ein Übergang von aerober zu anaerober Energiegewinnung durch Metabolisierung von Glukose zu Pyruvat und Laktat ist die Folge. Körperzellen sind auf diese Weise im Stande, für einen begrenzten Zeitraum, die nötige Energie für ihren Strukturstoffwechsel bereitzustellen und Sauerstoffmangelzustände zu überbrücken. Dauert die Minderversorgung jedoch an, kommt es zu schwerwiegenden Störungen der Zellfunktion und Zellschäden (Maier, 2012; Richards & Wilcox, 2014). Diese zelluläre Schädigung induziert die Bildung und Freisetzung von damage associated molecular patterns (DAMPs; v.a. IL-1, HMGB1, ATP, RNA, DNA, S100), welche als endogene Alarmsignale fungieren. Über deren Interaktion mit pattern-recognition Rezeptoren wie toll-like Rezeptoren, C-type lectin Rezeptoren, retinoic acid inducible gene 1-like Rezeptoren und nucleotide-binding oligomerization domain-like Rezeptoren kommt es zur Aktivierung des angeborenen Immunsystems und im Rahmen dessen zur Ausschüttung von einer Vielzahl humoraler Mediatoren (Takeuchi & Akira, 2010). Eine ausgeprägte Entzündungsreaktion ist die Folge, um die Homöostase des Körpers wiederherzustellen. Dauert die Hypoxie weiter an oder ist die Gewebsschädigung besonders großen Ausmaßes, kommt es zur Überschreitung der adaptiven Möglichkeiten des Körpers und durch die funktionellen und strukturellen Veränderungen der Zellfunktionen im Rahmen der fortwährenden Immunreaktion zu einer weiteren Verschlechterung der Mikrozirkulation (Zhang et al., 2013). Es resultiert ein circulus vitiosus (s. Abb. 1), indem die inadäquate Perfusion zunächst eine Schädigung der Zellfunktion hervorruft, welche wiederum eine unzureichende Verteilung des Blutflusses verursacht, wodurch die zelluläre Perfusion letztlich weiter reduziert wird. Wird dieser Prozess nicht frühzeitig durch eine adäquate Therapie unterbrochen, führt dies zum Multiorganversagen und schlussendlich zum Tod des Patienten (Maier, 2012).

Die Spirale des Schocks

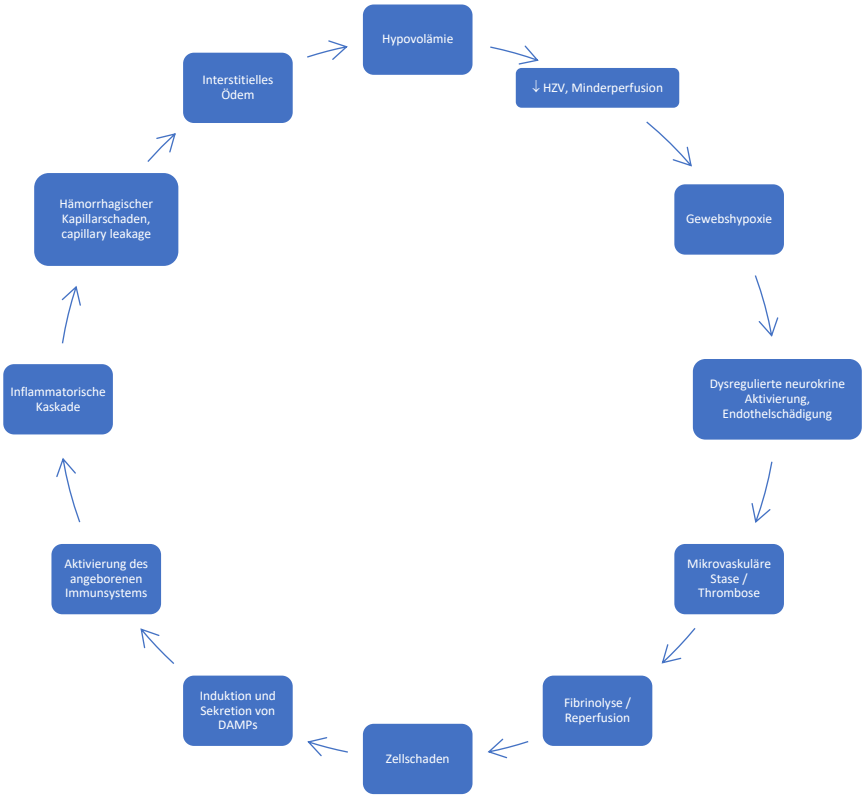


Abbildung 1: Schockspirale (Modifiziert nach Maier 2012)

1.2 Formen des Schocks

Auf Intensivstationen ist der Kreislaufschock ein sehr häufiges Krankheitsbild und betrifft ungefähr ein Drittel der Patienten (Sakr et al., 2006).

Der Schock kann pathophysiologisch in vier Formen eingeteilt werden, welche jedoch nicht immer exklusiv auftreten. Häufig sind Patienten mit Herz-Kreislaufversagen von einem multifaktoriellen Schock betroffen, bei dem eine Kombination aus mehreren Formen vorliegt. In einer Studie von De Backer et al. (De Backer et al., 2010) mit mehr als 1600 Schockpatienten machte der septisch-distributive Schock hierbei mit 62% den größten Anteil aus. Es folgten der kardiogene Schock und der hypovolämische Schock mit jeweils 10%, der nicht-septisch-distributive Schock mit 4% und der obstruktive Schock mit 2%. Tabelle 1 gibt einen Überblick.

Schockform		Ätiologie*
Distributiver Schock	<i>Septischer Schock</i>	Bakterielle Infektionen, Pilzinfektionen
	<i>Anaphylaktischer Schock</i>	Allergische Reaktion
	<i>Neurogener Schock</i>	Rückenmarksverletzung
	<i>Endokriner Schock</i>	NNR-Insuffizienz
Kardiogener Schock		Myokardinfarkt, dekompensierte Herzinsuffizienz
Hypovolämischer Schock		Traumatische Verletzungen, GI-Blutung
Obstruktiver Schock	<i>Pulmonalerteriell</i>	Lungenembolie
	<i>Mechanisch</i>	Spannungspneumothorax

Tabelle 1: Klassifikation des Schocks
*beispielhaft

Distributiver Schock

Der distributive Schock ist durch starke periphere Vasodilatation charakterisiert, welche mit einem relativen intravaskulären Volumendefizit einhergeht und so zu einer Minderperfusion der Organe führt. Unter den distributiven Schockformen nimmt der septische Schock den größten Anteil ein. Durch die massive Mediatorausschüttung kommt es zu einer generalisierten Entzündungsreaktion, welche u.a. zu Dysfunktion des vaskulären Endothels, kapillärem Leakage und damit zu Verlust von intravasalem Volumen, zu mikrovaskulären Thrombosen durch disseminierte intravasale Gerinnung und zu verminderter Verformbarkeit der Erythrozyten führt. Eine schwere Beeinträchtigung der mikrovaskulären Perfusion ist die Folge, welche, sofern nicht rechtzeitig behandelt, durch die Sekretion von DAMPs weiter perpetuiert wird (Angus & van der Poll, 2013; Goldenberg et al., 2011). Noch vor 30 Jahren lag die Sterblichkeit bei Patienten mit septischem Schock trotz Behandlung auf Intensivstation bei ca. 80% (Friedman et al., 1998). Durch die verbesserten Überwachungs- und Monitoringmethoden, prompten Behandlungsbeginn der zugrundeliegenden Infektion und Unterstützung bzw. maschinellen Ersatz ausgefallener Organe liegt die Mortalität heutzutage in etwa bei 40-50% (Angus et al., 2001; Kumar et al., 2011).

Mit dem anaphylaktischen, dem endokrinen und dem neurogenen Schock gibt es noch einige weitere, seltenere Vertreter des distributiven Schocks, bei denen es durch unterschiedliche Pathomechanismen zu einem starken Abfall des peripher-vaskulären Widerstands kommt und somit zu einer Gewebsminderperfusion. Ihre Behandlung unterscheidet sich jedoch grundlegend von der des septischen Schocks.

Kardiogener Schock

Der kardiogene Schock ist auf die Unfähigkeit des Herzens zurückzuführen, aufgrund eines verringerten Schlagvolumens oder durch eine abnorme Herzfrequenz, ein ausreichendes HZV zu generieren, um peripheres Gewebe mit genügend Sauerstoff zu versorgen (Richards & Wilcox, 2014). Dies führt letzten Endes auch zu einer bzw. zur weiteren Minderperfusion des Herzmuskels. Kompensationsmechanismen, die durch die verringerte Herzfunktion in Gang gesetzt werden, dekomensieren: die erhöhte Herzfrequenz und die erhöhte Nachlast im Rahmen der verstärkten Katecholaminausschüttung erhöhen den myokardialen Sauerstoffbedarf und erschweren so die Myokardischämie. Des Weiteren führt die durch Tachykardie und Ischämie eingeschränkte diastolische Herzfüllung und die Niere in ihrem Versuch die Vorlast durch vermehrte Flüssigkeitsretention zu erhöhen, zu pulmonalem Rückstau und Hypoxie (Mello et al., 2004). Die häufigste Ursache des kardiogenen Schocks ist

mit 75% die akute Linksherzinsuffizienz, welche in 4-10% der Fälle mit einem Akuten Myokardinfarkt einhergeht (Goldberg et al., 2016; Hochman et al., 1999). Seltener ist die Akute Mitralinsuffizienz mit 8%, die Ventrikelseptumruptur mit 5%, isolierte Rechtsherzinsuffizienz mit 3%, Perikardtamponade oder Herzruptur mit 2% und mit 8% der kardiogene Schock aus Gründen wie Myokarditis, Kardiomyopathie im Endstadium, Myokardkontusion und Herzklappenerkrankungen. Auch atriale und ventrikuläre Tachy-, sowie Bradyarrhythmien können einen kardiogenen Schock zur Folge haben. Trotz der verbesserten Behandlungs- und Interventionsmöglichkeiten, ist der kardiogene Schock noch immer die häufigste Todesursache nach einem akuten Myokardinfarkt und mit einer Mortalität von 45-60% behaftet (Awad et al., 2012; Babaev et al., 2005; Goldberg et al., 2016; Jeger et al., 2008).

Hypovolämischer Schock

Der Hypovolämische Schock ist eine häufige Todesursache im chirurgischen Bereich und ist durch ein stark verringertes intravasales Volumen bedingt, welches zu verminderter Vorlast, dadurch zu vermindertem Schlagvolumen und vermindertem Herzzeitvolumen führt und folglich zu Minderperfusion nachgeschalteter Organe. Ursächlich kann ein starker Blutverlust sein, beispielsweise durch Aortenruptur, oder durch gastrointestinale Blutungen. Das intravasale Volumen kann jedoch auch durch nicht-hämorrhagische Ursachen vermindert sein. Flüssigkeitsverlust durch anhaltende Diarrhoen oder anhaltendes Erbrechen, durch Verlust von großen Teilen der Hautoberfläche nach Verbrennungen oder dermatologischen Erkrankungen, wie das Steves-Johnson Syndrom, sowie der Verlust an Flüssigkeit durch renale Ursachen und Verlust in den dritten Raum sind hier zu nennen (Gaieski, 2020). Die Hypovolämie bedingt eine verstärkte Sympatikusaktivierung in dem Versuch des Körpers, den systemischen Blutdruck durch Erhöhung der Herzfrequenz und der myokardialen Kontraktilität sowie durch Steigerung des peripheren Widerstandes anzuheben und somit eine suffiziente Organperfusion zu gewährleisten. Diese Kompensationsmechanismen können einen kritischen Blutdruckabfall anfangs noch hinauszögern, führen aber auf längere Sicht durch die hypermetabolische Kreislauflage zu einer erhöhten Anfälligkeit des Gewebes für lokale Ischämie. Ab einem Volumenverlust von >25% versagen diese Mechanismen vollends (Mello et al., 2004). Wird das Volumendefizit nicht schnellstens korrigiert, droht wie bei anderen Schockformen auch eine weitere Verschlechterung der Perfusion und Perpetuierung des Schocks durch Aktivierung der inflammatorischen Kaskade durch DAMPs. So kann eine Verzögerung der richtigen Volumenbehandlung von nur zwei Stunden bei einem Volumenverlust von über 40% dazu führen, dass die Gewebshypoperfusion nicht mehr ausgeglichen werden kann (Rush, 1971).

Obstruktiver Schock

Der obstruktive Schock ist vor allem durch extrakardiale Ursachen des kardialen Pumpversagens bedingt und oft mit einer sehr geringen rechtsventrikulären Ejektionsfraktion verbunden. Wichtige ätiologische Vertreter sind die hämodynamisch relevante Lungenembolie sowie der schwere pulmonale Hypertonus. In beiden Fällen ist der rechte Ventrikel nicht länger in der Lage, den nötigen Druck aufzubauen, um den hohen pulmonalarteriellen Druck zu überwinden. Folglich sinkt die Vorlast des linken Ventrikels und mit ihr das Herzzeitvolumen. Der Schock durch einen Spannungspneumothorax hingegen, welcher auch in diese Kategorie fällt, präsentiert sich klinisch ähnlich wie der hypovolämische Schock. Analog zu diesem, liegt hier, durch Kompression der oberen und unteren Hohlvene, eine verminderte kardiale Vorlast vor und kein primäres Pumpversagen (Gaieski, 2020).

1.3 Schockstadien und Klinik

Nach einem auslösenden Ereignis, welches eine Gewebshypoperfusion verursacht (s.o.: „Formen des Schocks“), kommt es zu einer Reihe an physiologischen Gegenreaktionen des Körpers. Der plötzliche Abfall des systemischen Blutdrucks verursacht durch Inhibition der Barorezeptoren im Aortenbogen sowie in den Karotissinus eine Verminderung der parasympathischen Aktivität am Herzen, was eine Steigerung der Herzfrequenz nach sich zieht. Gleichzeitig kommt es über Disinhibition der sympathischen Aktivität zu einer weiteren Steigerung von Herzfrequenz und Herzkraft sowie zu einer vermehrten Ausschüttung von Katecholaminen und somit durch Vasokonstriktion zu einer Steigerung des systemisch vaskulären Widerstandes. Aufgrund der heterogenen Verteilung der adrenergen alpha-Rezeptoren hat dies je nach Organsystem ebenso heterogene Auswirkungen auf den Organismus. Herzkranz-, Hirn- und Nierengefäße besitzen nur wenige dieser Rezeptoren und unterliegen in hohem Maße einer, allein vom systemischen Blutdruck abhängigen, Autoregulation. Hingegen weisen die Gefäße im Bereich der Haut, des subkutanen Fettgewebes, des Muskelgewebes und des Gastrointestinaltraktes nur geringe autoregulatorische Eigenschaften auf und eine hohe Dichte an alpha-Rezeptoren. Folglich führt eine verstärkte Katecholaminausschüttung zu einer Umverteilung des Blutvolumens von diesen, weniger wichtigen, peripheren Geweben zu Vitalorganen wie Herz und Gehirn, um deren Perfusion unter allen Umständen zu gewährleisten (Pape et al., 2014; van Genderen et al., 2012). Ferner führt ein Blutdruckabfall zu einer Aktivierung des Renin-Angiotensin-

Aldosteronsystems. Dessen zwei Haupteffektoren, Angiotensin II und Aldosteron, bewirken einen Wiederanstieg des systemischen Blutdrucks, einerseits direkt über systemische Vasokonstriktion, andererseits indirekt über vermehrte Flüssigkeitsretention in der Niere (Pape et al., 2014).

Im voll ausgeprägten Schock versagen diese Kompensationsmechanismen, und es kommt zum sukzessiven Ausfall der verschiedenen Organsysteme durch Minderperfusion bis hin zum Multiorganversagen und Tod.

1.4 Diagnostik, Monitoring und Therapie des Schocks

Die aktuellen Leitlinien zur Schocktherapie bei akuten Verletzungen oder Sepsis raten zu einem aggressiven Vorgehen, mit der Zielsetzung, intravaskuläres Volumen rasch wiederherzustellen, die myokardiale Funktion zu verbessern und somit einer fortschreitenden Gewebsminderperfusion entgegenzuwirken (Hamzaoui et al., 2017; Porter & Ivatury, 1998; Rhodes et al., 2017; Rivers et al., 2001; Trauma, 2013).

Um die Patienten zu selektieren, die von einer aggressiven Schocktherapie profitieren könnten, ist es zunächst wichtig, so schnell wie möglich jene Patienten zu identifizieren, welche frühe Anzeichen einer gestörten zellulären Sauerstoffversorgung zeigen. Bei Patienten im hämorrhagischen Schock mit akuten Blutungen oder hochseptischen Patienten mit systolischen Blutdrücken unter 90 mmHg als Ausdruck ihres Perfusionsdefizits mag dies keine großen diagnostischen Schwierigkeiten bereiten. Sind die Anzeichen des sich manifestierenden Schocks jedoch subtiler, herrscht nach wie vor eine Kontroverse darüber, welche klinischen Symptome und Laborparameter zu überwachen sind, um eine frühzeitige Diagnose des drohenden Schocks zu ermöglichen. Das klinische Basismonitoring konzentriert sich auf die Überwachung der Vitalparameter - Blutdruck, Herzfrequenz und Urinausscheidung - mit dem Ziel, diese Werte in mit dem Leben vereinbaren Grenzen zu halten (Kaplan et al., 2001). Diese traditionellen Variablen verändern sich jedoch gerade in der frühen Phase des Schocks nur wenig und sprechen schlecht auf Interventionen an. Sie sind daher sowohl zur Früherkennung, als auch zur Therapiekontrolle schlecht geeignet (Marik, 2013a). Ein Consensus Paper der European Society of Intensive Care Medicine empfiehlt diesbezüglich sogar, dass das Vorhandensein einer Hypotension keine Voraussetzung sein sollte, um die Diagnose 'Schock' zu stellen (Antonelli et al., 2007). Folglich kann eine Beschränkung auf das Basismonitoring unter Umständen dazu führen, dass Schockpatienten mit scheinbar normalen Vitalparametern unbemerkt der Gefahr einer Gewebsminderperfusion ausgesetzt sind. Ein Fortschreiten des

Schocks in ein irreversibles Stadium kann dann bereits in vollem Gange sein und der Patient zum Zeitpunkt der Überweisung auf Intensivstation im beginnenden Organversagen (Kaplan et al., 2001; Rivers et al., 2001). Eine aggressive hämodynamische Stabilisierung kann dann unter Umständen nicht mehr seine volle Wirkung entfalten oder sogar kontraproduktiv sein (Rivers et al., 2001).

Bei Patienten, die Anzeichen einer Gewebsminderperfusion zeigen, ist die Volumentherapie im Allgemeinen der erste Schritt der Schocktherapie. Rivers et al. konnten in einer Meilensteinstudie zeigen, dass eine frühe zielorientierte Therapie das Risiko eines Organversagens reduzieren und das Überleben von Patienten mit Sepsis und septischem Schock bedeutend verbessern kann (Rivers et al., 2001). Eine zielorientierte Therapie heißt in diesem Fall die Optimierung der drei wichtigsten hämodynamischen Größen: Vorlast, Herzzeitvolumen und Nachlast. Klinische Studien haben jedoch auch gezeigt, dass nur 50% aller hämodynamisch instabilen Patienten überhaupt auf eine Volumengabe ansprechen, und eine übermäßige Volumenüberladung mit einem verlängerten Intensivaufenthalt sowie höherer Mortalität verbunden ist (Boyd et al., 2011; Sirvent et al., 2015). Führt eine Volumengabe nicht zur therapeutisch gewünschten Erhöhung des Schlagvolumens und des Herzzeitvolumens und damit zur einer Verbesserung der hämodynamischen Situation des Patienten, überwiegt die Gefahr einer Volumenüberladung. Es ist daher von außerordentlicher Wichtigkeit, die Flüssigkeitstherapie sowie die Therapie mit Katecholaminen genauestens zu überwachen und sie auf ihren Effekt auf SV und HZV zu prüfen (Marik, 2013a). Noch bis in das Ende des 20. Jahrhunderts hinein erforderte eine kontinuierliche HZV-Messung einen pulmonalarteriellen Katheter, welcher aufgrund seiner Invasivität mit zahlreichen Komplikationen verbunden ist (Binanay et al., 2005; Connors et al., 1996; Harvey et al., 2006; Matthay & Chatterjee, 1988; Rajaram et al., 2013; Shah et al., 2005). Hinzu kommt die Tatsache, dass Verfahren wie die pulmonalarterielle Katheterisierung nur auf Intensivstationen oder im unmittelbar perioperativen Umfeld durchführbar sind. Ein erweitertes hämodynamisches Monitoring im Bereich der Präklinik, Notaufnahme und Normalstation gestaltete sich schwierig. Über die letzten Jahrzehnte hinweg zeichnete sich im hämodynamischen Monitoring eine Trendwende ab, weg vom invasiven, hin zum minimal-invasiven und non-invasiven Monitoring.

2. Hämodynamisches Monitoring

Das oberste Ziel des hämodynamischen Monitorings ist die Erkennung und Therapie einer unzureichenden Organperfusion. Schockzustände müssen einerseits frühzeitig erfasst werden, zum anderen ist die Differenzierung der zugrundeliegenden Schockform von herausragender Bedeutung (Huber & Rockmann, 2008).

2.1 Körperliche Untersuchung

Die traditionelle körperliche Untersuchung als älteste und ursprüngliche Form des hämodynamischen Monitorings nutzt Inspektion und Palpation sowie die Auskultation, um potentielle Anzeichen eines kompensierten oder bereits dekompensierenden Schockzustandes zu erkennen. Das kutane Gefäßbett spielt dabei eine entscheidende Rolle. Intravasaler Volumenmangel führt über adrenerge Stimulation zu peripherer Vasokonstriktion, um die Perfusion lebenswichtiger Organe sicherzustellen. Mit einer verringerten peripheren Perfusion geht jedoch auch eine reduzierte Wärmeableitung von zentral nach peripher einher sowie ein verändertes Hautkolorit durch heterogene kutane Vasokonstriktion. Kalte, blasse, teils marmorierte Extremitäten sind die Folge. Es konnte gezeigt werden, dass die subjektive Einschätzung von Hautoberflächentemperaturen mit objektiven Messungen der peripheren Hautperfusion korreliert (Lima & Bakker, 2015; Lima et al., 2011; Pearson et al., 2011). Eine subjektive Bestimmung der Hauttemperatur sollte am besten mit dem Handrücken des Untersuchers erfolgen, da dieser Bereich für Temperaturunterschiede besonders empfindlich ist. Typischerweise erfolgt eine Einteilung der Oberflächentemperatur in ‘kalt’, ‘kühl’ und ‘warm’. Das Vorhandensein von warmen Füßen sowie ausgeprägten Fußpulsen ist unter erwachsenen und pädiatrischen Schockpatienten stark mit einer erhöhten Überlebensrate verbunden – unabhängig von Herzindex und Blutdruck. Werden untere Extremitäten oder untere und obere Extremitäten eines Patienten als ‘kalt’ gewertet, so kann diesem Patienten (bei Nichtvorhandensein einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit, pAVK), in entsprechendem Kontext, eine abnormale Perfusion zugeschrieben werden (De Backer & Dubois, 2001; Fagan, 1988; Lima & Bakker, 2005; Schey et al., 2010; van Genderen et al., 2012).

Eine Marmorierung der Haut kann bei Schockpatienten häufig beobachtet werden. Sie ist definiert als bläulich-livide Hautverfärbung, welche sich meist im Bereich der Ellenbogen und Knie manifestiert und ein typisch fleckiges Muster aufweist. Sie ist die Folge einer heterogenen Vasokonstriktion im kutanen Gefäßbett und ebenfalls ein Ausdruck einer Minderperfusion der

Haut im Schock (Ait-Oufella & Bakker, 2016; Ait-Oufella et al., 2013; Ait-Oufella et al., 2015). Ait-Oufella et al. konnten zeigen, dass eine starke und 6 Stunden nach Therapiebeginn weiter persistierende Marmorierung der Haut ein starker Prädiktor der 14-Tage-Mortalität bei Patienten im septischen Schock ist (Ait-Oufella et al., 2011).

Eine weitere Methode die periphere Perfusion klinisch einzuschätzen, ist die Rekapillarierungszeit (Capillary Refill Time, CRT). Sie ist definiert als die Zeit, die das distale Kapillarnetz (z.B. am Nagelbett) benötigt, um seine Ausgangsfarbe wiederzuerlangen, nachdem von außen Druck auf dieses ausgeübt worden ist. Eine Rekapillarierungszeit von über 4,5 Sekunden kann als ein Anzeichen verminderter peripherer Perfusion gewertet werden und ist bei den entsprechenden Patienten mit einer Verschlechterung der Organfunktion in den Folgetagen verbunden im Vergleich zu Patienten mit normaler CRT (Lima et al., 2009; Schriger & Baraff, 1988).

2.2 Basismonitoring

Als Basismonitoring wird die Erfassung der Vitalparameter eines Patienten, Blutdruck, Herzfrequenz, Körpertemperatur, Atemfrequenz und Sauerstoffsättigung, bezeichnet. Auf Notaufnahmen und Normalstationen kann dies ohne großen messtechnischen Aufwand standardmäßig durchgeführt werden, um so einen schnellen Überblick über den hämodynamischen Status eines Patienten zu erhalten. Bei erweiterten Fragestellungen können zudem noch Blutgasanalysen, Urinbilanzierung und das Elektrokardiogramm ergänzt werden. Bei der Messung von Blutdruck und Herzfrequenz ist im Schock klassischerweise eine Hypotonie mit kompensatorischer Bedarfstachykardie auffällig, was in entsprechendem klinischen Kontext auf einen intravasalen Volumenmangel schließen lässt. Der Schockindex (SI), der Quotient aus Herzfrequenz und systolischem Blutdruck, welcher erstmals 1967 von Allgöwer und Buri zur Einschätzung einer Hypovolämie bei hämorrhagischen sowie septischen Schockzuständen eingeführt wurde, quantifiziert deren inverses Verhältnis. So ist ein $SI > 1$ bei Patienten mit akutem Kreislaufversagen signifikant mit einem schlechteren Outcome verbunden (Allgöwer M, 1967; Berger et al., 2013; Rady et al., 1992). Eine erhöhte Körpertemperatur sowie eine erhöhte Atemfrequenz, möglicherweise in Verbindung mit einer verringerten Sauerstoffsättigung, können Hinweise auf eine infektiöse Genese des Schocks geben. Die Niere ist von einem Abfall des systemischen Blutdrucks besonders früh betroffen und reagiert im Rahmen eines akuten Nierenversagens mit einer verminderten Urinproduktion.

Durch die 24-Stunden Bilanzierung des Urinvolumens können somit ebenfalls wichtige Informationen über die Organperfusion gewonnen werden.

2.3 Erweitertes hämodynamisches Monitoring

Reichen regelmäßige körperliche Untersuchungen und das Basismonitoring nicht aus, um die Anforderungen an das Monitoring kritisch kranker Patienten zu erfüllen, ist ein erweitertes hämodynamisches Monitoring nötig. In der Regel ist dessen Anwendung aufgrund des hohen apparativen Aufwands und aufgrund der meist invasiven Messverfahren auf die Intensivstation oder Intermediate Care Stationen beschränkt.

2.3.1 Grundlagen

Im Rahmen des erweiterten hämodynamischen Monitorings werden Messverfahren eingesetzt, welche es ermöglichen, Surrogatparameter (s. Tab. 2) der wichtigsten physiologischen Kenngrößen, Vorlast, Kontraktilität, Herzfrequenz und Nachlast zu berechnen. Dadurch können wichtige Fragen der intensivmedizinischen Therapie geklärt werden: Volumenzufuhr oder Volumenentzug? Katecholamine? Falls ja, welches? (Huber & Rockmann, 2008).

Kenngröße	Surrogatparameter	Abkürzung
Vorlast	Zentraler Venendruck	ZVD
	Pulmonary Arterial Wedge Pressure	PAWP
	Global Enddiastolic Volume, Global Enddiastolic Volume Index	GEDV GEDI
Fluid responsiveness	Stroke Volume Variation	SVV
	Pulse Pressure Variation	PPV
Nachlast	Systemic Vascular Resistance	SVR
	Systemic Vascular Resistance Index	SVRI
	Mean Arterial Pressure	MAP
Kontraktilität	Maximaler Druckanstieg der systolischen Blutdruckkurve	dP _{max}
	Global Ejection Fraction	GEF

	Ejection Fraction	EF
	Cardiac Function Index	CFI
Herzfrequenz	Puls/min	HF
Herzzeitvolumen	Herz-Zeit-Volumen, Herzindex (Thermodilution)	TDCO TDCI
	Herz-Zeit-Volumen, Herzindex (Pulskonturanalyse)	PCCO PCCI

Tabelle 2: Physiologische Kenngrößen und ihre Surrogatparameter (Auswahl)

Physiologische Variable		Vorlast	HZV	Nachlast	Gewebeperfusion	
Klinischer Surrogatparameter		PAWP, ZVD, GEDİ	TDCO	SVRI	SvO ₂	
Schockform	Hypovolämisch	↔(früh) oder ↓(spät)	↔(früh) oder ↓(spät)	↑	>65% (frühes Stadium) <65% (spätes Stadium)	
	Kardiogen	↑	↓	↑	<65%	
	Distributiv	↔(früh) oder ↓(spät)	↑ oder ↓(gelegentlich)	↓	>65%	
	Obstruktiv	LAE, Pulmonale Hypertonie, Spannungspneumothorax	↔(früh) oder ↓(spät)	↔ (früh) oder ↓ (spät)	↑	>65%
		Periakardtamponade	↑	↓	↑	<65%

Tabelle 3: Schockformen und ihre hämodynamischen Profile (modifiziert nach Gaieski 2020)

2.3.1.1 Die Vorlast

Die genaue Einschätzung der Vorlast ist bei der Volumentherapie, die eine der Grundsäulen in der Therapie des Schocks darstellt, von großer Bedeutung.

Die Vorlast des Herzens ist durch das enddiastolische Füllungsvolumen (EDV) und den enddiastolischen Druck im Ventrikel gekennzeichnet. Durch eine verbesserte Ca^{2+} -Affinität von Troponin C und damit einer erhöhten Ca^{2+} -Empfindlichkeit der Myosinfilamente sowie durch eine erhöhte Ca^{2+} -Freisetzung aus dem sarkoplasmatischen Retikulum bei Vordehnung der Kardiomyozyten steigt die Auswurfsleistung des Herzens mit steigender Vorlast. Die Frank-Starling-Kurve beschreibt diese wechselseitige Beziehung zwischen Vorlast und Schlagvolumen (Rintelen et al., 2008).

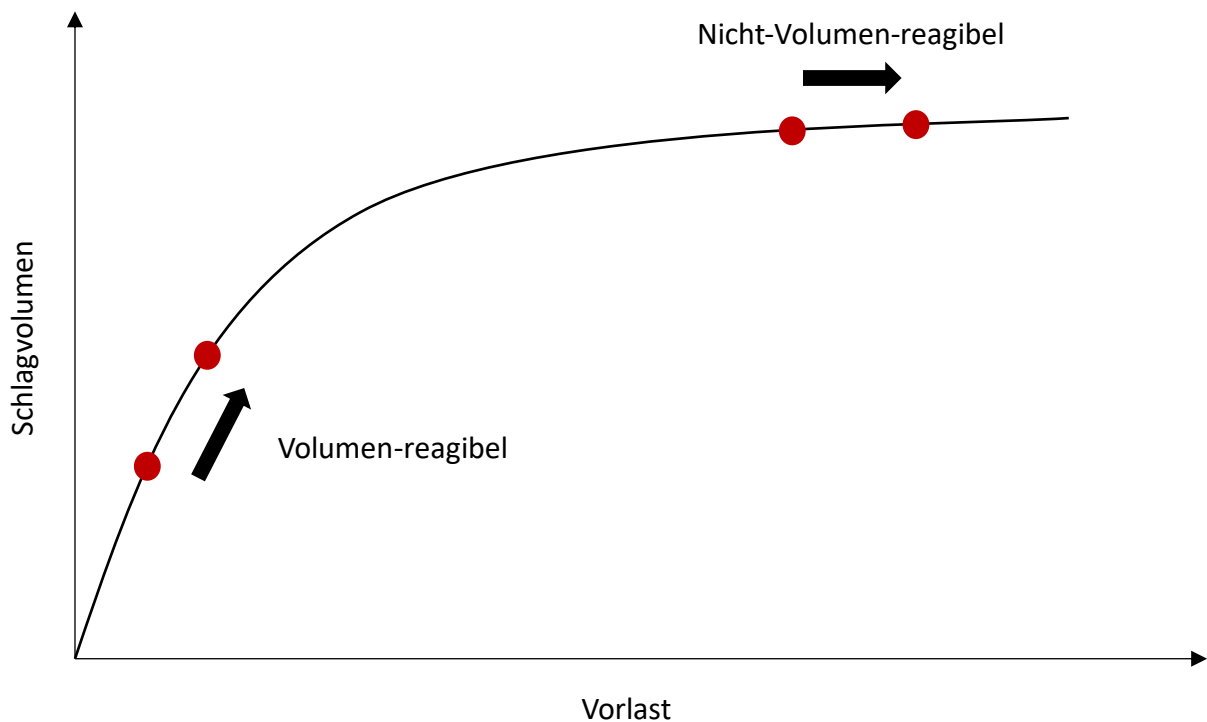


Abbildung 2: Volumen-Reagibilität (Huber & Rockmann, 2008)

Es wird ersichtlich, dass eine Volumenzufuhr nur bei jenen Patienten zu einer Steigerung des Schlagvolumens führt, die sich auf dem steilen Abschnitt der Frank-Starling-Kurve befinden, also Volumen-reagibel sind. Im weiteren Verlauf nimmt die Steigung der Kurve ab. Eine weitere Vergrößerung des enddiastolischen Volumens führt zu keiner weiteren Verbesserung des Schlagvolumens, wohl aber zu einer Erhöhung des enddiastolischen Druckes mit dem Risiko eines Rückwärtsversagens (Reuter et al., 2003).

Zur Einschätzung der Vorlast und damit der Volumen-Reagibilität werden in der klinischen Praxis im Wesentlichen drei verschiedene Gruppen von Parametern herangezogen. Zum einen sind dies Druck-basierte Parameter wie der ZVD oder der PAWP mittels Pulmonalkatheter, welche jedoch entweder sehr anfällig für intra- und extrakardiale Störgrößen sind oder nur sehr aufwendig zu bestimmen. Zum anderen sind dies volumetrische Parameter wie das GEDV des PiCCO-Systems und schließlich dynamische Parameter wie die PPV und die SVV, welche ebenfalls durch den PiCCO zu bestimmbar sind. Studien konnten belegen, dass letztere den Druck-basierten Parametern in ihrer Vorhersagekraft hinsichtlich der volume-responsiveness deutlich überlegen sind (Huber & Rockmann, 2008; Osman et al., 2007; Preisman et al., 2005).

2.3.1.2 Die Nachlast

Die Nachlast ist durch den Druck, gegen den das Herz sein Schlagvolumen auswirft, bzw. durch die mit diesem Druck verbundene Wandspannung definiert. Als Maß für die Nachlast werden vor allem der systemvaskuläre Gefäßwiderstand (SVR) und der mittlere arterielle Druck (MAP) verwendet (Rintelen et al., 2008). In der klinischen Praxis spielen diese Parameter vor allem bei der Kontrolle der Katecholamindosierung eine Rolle. Klassische Beispiele für einen Abfall des SVR sind beispielsweise der septische oder anaphylaktische Schock, bei denen es durch Mediatorenausschüttung zu einer generalisierten Vasodilatation kommt. Durch den Einsatz von Katecholaminen kann der SVR und somit auch der arterielle Mitteldruck wieder angehoben werden (Huber & Rockmann, 2008).

2.3.1.3 Die Kontraktilität

Als Kontraktilität oder Inotropie wird die von Vor- und Nachlast unabhängige Herzkraft bezeichnet. Durch Stimulation des Sympatikus und eines daraufhin erhöhten Ca^{2+} -Einstroms aus dem sarkoplasmatischen Retikulum oder aber auch durch pharmakologische Hemmung der Na^+ - K^+ -ATPase durch Digitalispräparate kann diese gesteigert werden. Bei einer Steigerung der Inotropie erhöhen sich sowohl die maximale Kraft des Herzmuskels als auch die Geschwindigkeit der Kraftentwicklung, während bei Steigerung der Vorlast des Ventrikels lediglich die Maximalkraft gesteigert wird. Das Herz ist dadurch in der Lage, gegen eine erhöhte Nachlast zu arbeiten und/oder ein vergrößertes Schlagvolumen auszuwerfen. Als Maß für die Inotropie gilt die maximale Druckerhöhungsgeschwindigkeit während der Kontraktionsphase des Ventrikels. Direkt messbar ist diese jedoch nur invasiv per

Herzkatheter. Indirekt kann sie durch das PiCCO-System bestimmt werden (dP_{max}) oder annäherungsweise echographisch durch die Ejektionsfraktion, welche gut mit der Druckanstiegsgeschwindigkeit korreliert (Pape et al., 2014; Rintelen et al., 2008).

2.3.1.4 Das Herzzeitvolumen

Das Herzzeitvolumen wird direkt durch die o.g. Parameter Vorlast, Nachlast, Kontraktilität und durch die Herzfrequenz beeinflusst. Es ist eine der wichtigsten physiologischen Kenngrößen, da es maßgeblichen Einfluss auf das Sauerstoffangebot des Körpers hat und somit auch maßgeblichen Einfluss auf dessen Integrität. Kommt es zu einem kritischen Abfall des Herzzeitvolumens, resultiert ein Ungleichgewicht zwischen Sauerstoffangebot und Sauerstoffbedarf mit folglich zellulärer Dysoxie, was mittelfristig zum Schock des Patienten führt.

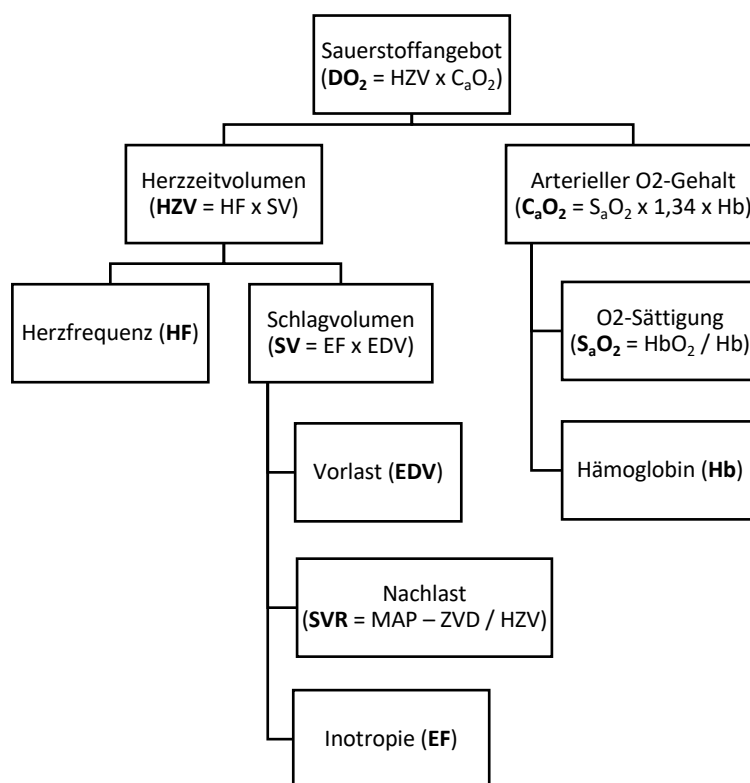


Abbildung 3: Determinanten des Sauerstoffangebotes

Die Messung des Herzzeitvolumens ist deshalb eine der zentralen Voraussetzungen zur Beurteilung des hämodynamischen Zustandes eines Patienten. Grundsätzlich kann es durch folgende Formel errechnet werden:

$$HZV = SV \times HF$$

wobei SV das Schlagvolumen des linken Ventrikels darstellt und HF die Herzfrequenz.

Wird das Herzzeitvolumen auf die Körperoberfläche bezogen, so spricht man vom Herzindex. Im Laufe der Jahrzehnte wurde eine Vielzahl an unterschiedlichen Methoden entwickelt, um, mehr oder weniger invasiv, eine möglichst akkurate Annäherung an das wahre Herzzeitvolumen zu erreichen. Im Folgenden wird auf einige dieser Methoden eingegangen.

2.3.2 Invasive/semi-invasive Verfahren

2.3.2.1 Indikatorverdünnungsverfahren

Indikatorverdünnungsverfahren beruhen auf chemisch inerten, löslichen Indikatorsubstanzen, welche in vorher definierter Menge in das venöse System injiziert werden. Der Blutkreislauf transportiert den Indikator zum Herzen, von wo aus er im Körper verteilt wird. Ein stromabwärts gelegener Detektor misst und dokumentiert die Konzentration bzw. ihren Abfall über die Zeit (Dilutionskurve). Über die Geschwindigkeit des Konzentrationsabfalles kann nun das HZV errechnet werden (Reuter et al., 2010a).

In 'Researches on the Circulation Time and on the Influences which affect it' beschreibt Stewart 1897 Experimente, in denen er Natriumchloridboli in das zentrale Venensystem von anästhesierten Hunden und Hasen injizierte und anschließend Blutproben aus der Femoralarterie entnahm. Ein in der kontralateralen Femoralarterie angebrachter Katheter kündigte das Ankommen des verdünnten Indikators an. Um das HZV (= flow = F [ml/s]) daraus abzuleiten, verwendete er folgende Gleichung:

$$F = \frac{V_1}{t} = \frac{C_0 V_0}{C_1 t}$$

V_0 [ml] sei das initiale Injektatvolumen und C_0 [mg/ml] dessen Konzentration. Der Blutkreislauf verdünnt das Injektat auf eine Konzentration C_1 , welches nun das Volumen V_1 einnimmt, wobei $V_1 = V_0(C_0/C_1)$. t sei die Zeitspanne zwischen Injektion und Detektion des Indikators (Stewart, 1897).

Knapp drei Jahrzehnte später wurde Stewarts Modell von Hamilton wiederaufgegriffen und erweitert. Er integrierte darin die Beobachtung, die bereits Stewart gemacht hatte, dass die Konzentration des detektierten Indikators nicht schlagartig ansteigt und abfällt, sondern in Form einer Verdünnungskurve. Die Stewart-Hamilton Gleichung ersetzt deshalb die konstante Konzentration C_1 durch die Änderung der Konzentration am Detektor über die Zeit t (Hamilton, 1929; Hamilton, 1932, 1928):

$$F = \frac{C_0 V_0}{\int c(t) dt}$$

Die fundamentale Beziehung zwischen Volumen, Blutfluss und mittlerer Kreislaufzeit war hergestellt (Meier & Zierler, 1954):

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

Ist der Blutfluss zwischen dem Punkt A der Injektion und dem Punkt B der Detektion hoch, so wird der Indikator schnell verdünnt, die Verdünnungskurve wird rasch detektiert, hat jedoch eine kleine Amplitude (Oren-Grinberg, 2010).

Bis in die 70er Jahre hinein wurde diese Methode in Verbindung mit Indocyaningrün als Indikator zur Berechnung des HZV bei schwerkranken Patienten angewandt (Ganz et al., 1971; Miller et al., 1962) und erst durch das Aufkommen der Thermodilution, wie sie auch bei PiCCO und PAC zum Einsatz kommt, verdrängt. Die Thermodilution überträgt das Prinzip der Indikatorverdünnung auf Injektate, welche die Bluttemperatur verändern. Diese Temperaturveränderung kann dann durch spezielle Katheter mit Thermosensor gemessen werden (Ganz et al., 1971). Klassischerweise wird hierzu auf $<10^{\circ}\text{C}$ gekühltes NaCl 0,9% oder Dextrose 5% benutzt (Ganz et al., 1971; Ganz & Swan, 1972). Lediglich die LiDCO Technologie basiert noch immer auf einer chemischen Indikatorsubstanz, dem Lithium.

2.3.2.1.1 Pulmonalkatheter (PAK, PAC)

Der Pulmonalkatheter, auch bekannt als der Swan-Ganz Katheter, wurde erstmals 1970 als im klinischen Alltag einsetzbares Diagnostikum eingeführt und machte hämodynamische Parameter wie das Herzzeitvolumen und den pulmonalarteriellen Verschlussdruck am Patientenbett zugänglich (Swan et al., 1970). Innerhalb weniger Jahre verbreitete sich die Anwendung des Verfahrens rapide, und in den 1980er Jahren wurden bereits 20-43% der kritisch kranken Patienten diesem unterzogen (Connors et al., 1996; Gore et al., 1987; Rowley et al., 1984).

Die Katheterisierung der Pulmonalarterie erfolgt klassischerweise über die V. mediana cubiti. Der Katheter (Abb. 4a) wird bis hin ins rechte Atrium vorgeschoben und daraufhin der sich an der Spitze befindliche Ballon (Abb. 4d und 4e) aufgeblasen. Infolgedessen wird dieser durch den Blutstrom im Herzen über den rechten Ventrikel bis in eine der Lungenarterien geschwemmt, welche er letzten Endes verschließt, zu erkennen am Auftreten des pulmonalarteriellen Verschlussdrucks (PCWP) (Swan et al., 1970). Das HZV wird beim PAK durch transkardiale Thermodilution mit Hilfe der modifizierten Stewart-Hamilton Gleichung (s.u.) berechnet. Wie in Abbildung 5 zu sehen, wird hierzu am proximalen Ende des Katheters,

welches im rechten Vorhof liegt, eine definierte Menge an gekühlter Flüssigkeit, üblicherweise 10ml 0,9%iges NaCL, als Bolus injiziert, und die resultierende Temperaturänderung in der Pulmonalarterie durch einen Sensor an der Katheterspitze detektiert und in Form einer Dilutionskurve dokumentiert (Gidwani et al.).

Mitte der 1990er Jahre, als Connors et al. (Connors et al., 1996) in einer multizentrischen Beobachtungsstudie unter katheterisierten Patienten eine erhöhte Mortalität sowie Morbidität fanden und in einem scharfen Vorwort für einen Anwendungsstopp der Prozedur plädiert wurde, kamen die ersten Zweifel an der Anwendungssicherheit des Verfahrens auf (Dalen & Bone, 1996). In großangelegten Studien in den Folgejahren konnte bestätigt werden, dass ein routinemäßiges Monitoring mittels PAK keine Verbesserung hinsichtlich Mortalität und Morbidität mit sich brachte (Binanay et al., 2005; Harvey et al., 2005; Sandham et al., 2003), sehr wohl aber gravierende Risiken, im schlimmsten Fall den Tod (Bristow et al., 1985; Doblak et al., 1982; Hartung et al., 1994). Seitdem ist die Anwendung des Verfahrens sowohl bei chirurgischen als auch bei internistischen Krankenhauseinweisungen konstant zurückgegangen (Wiener & Welch, 2007). Nichtsdestotrotz gibt es bis heute noch Indikationen, bei denen die hämodynamischen Informationen, die ein PAK liefern kann, von hoher Relevanz sind, beispielsweise bei der Differentialdiagnose der pulmonalen Hypertension (Chatterjee K, 2002). Der PAC gilt noch immer als der klinische Goldstandard zur HZV-Messung, an dem sich neue Verfahren des hämodynamischen Monitorings zu messen haben, allerdings ist sein Nutzen aus o.g. Gründen fraglich und durch die Entwicklung neuer Verfahren wie der transpulmonalen Thermodilution von schwindender Relevanz (Pinsky & Vincent, 2005; Vincent et al., 2008).

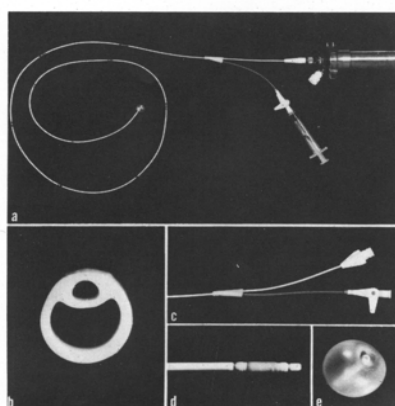


Abbildung 4: Der Pulmonalkatheter (Gidwani et al.)

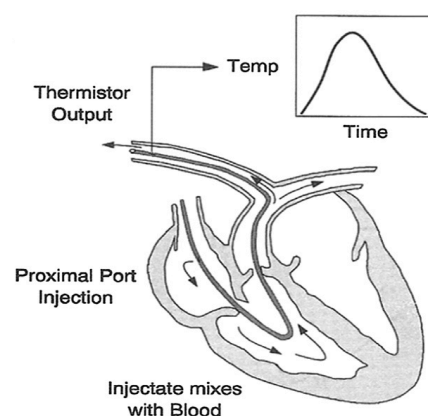


Abbildung 5: Funktionsweise des PAK. (Gidwani, Mohanty, & Chatterjee)

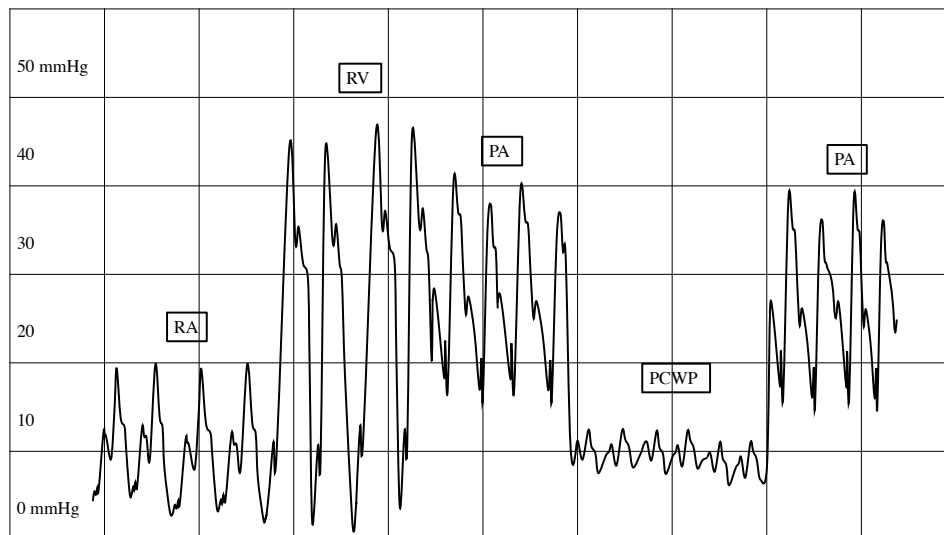


Abbildung 6: Drucklevel bei der Katheterisierung der Pulmonalarterie; RA: rechter Vorhof, RV: rechter Ventrikel, PA: Pulmonalarterie, PCWP: pulmonalarterieller Verschlussdruck. Modifiziert nach (Gidwani et al.)

2.3.2.1.2 PiCCO (Pulse Contour Continuous Cardiac Output)

Der PiCCO-Monitor (Pulsion Medical Systems, Feldkirchen, Germany) wurde 2000 für die klinische Anwendung zugelassen und ist in der Lage, eine Vielzahl von hämodynamischen Parametern zu erfassen und zu verarbeiten. Er kombiniert die intermittierend volumetrische Messung von Parametern zur Abschätzung von Vorlast (GEDI), Nachlast (SVRI), Herzzeitvolumen (TDCI) und extravaskulärem Lungenwasser (ELWI) durch transpulmonale Thermodilution (TPTD) mit der kontinuierlichen Messung des HZV durch Pulsconturanalyse (PCCI) (Reuter et al., 2010b). Ein „all inclusive“ Messverfahren und das nur mit Hilfe eines generischen ZVKs, sowie eines speziellen arteriellen PiCCO-Katheters, was dieses Verfahren weitaus weniger invasiv macht als den Pulmonalkatheter und folglich mit deutlich weniger Komplikationen verbunden ist (Belda et al., 2010; Oren-Grinberg, 2010).

Bei der PiCCO-Technologie wird der Indikator, 15-20 ml eiskühles 0,9%iges NaCl, über einen herkömmlichen zentralen Venenkatheter in den Blutkreislauf injiziert und verteilt sich auf die verschiedenen Kompartimente (Abb. 7), wo es sich mit dem körperwarmen Blut vermischt und dieses dadurch abkühlt. Der Grad der Temperaturerniedrigung kann dann weiter stromabwärts über einen 4 bis 5 Fr großen, arteriellen Katheter mit Thermosensor erfasst und in Form einer Thermodilutionskurve aufgezeichnet werden, welche in Abbildung 8 zu sehen ist.

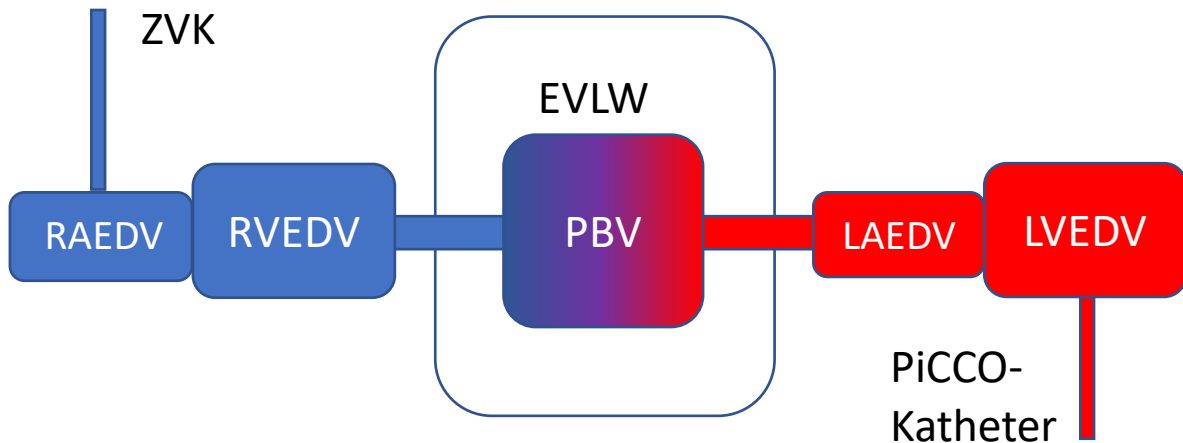


Abbildung 7: Kompartimente, die an der Thermodilution beteiligt sind und ihre Zusammenhänge; RAEDV: **R**echtsatriales **E**nddiastolisches **V**olumen; RVEDV: **R**echtsventrikuläres **E**nddiastolisches **V**olumen; EVLW: **E**xtravaskuläres **L**ungenwasser; PBV: **P**ulmonales **B**lutvolumen; LAEDV: **L**inksatriales **E**nddiastolisches **V**olumen; LVEDV: **L**inksventrikuläres **E**nddiastolisches **V**olumen. Modifiziert nach (Huber & Rockmann, 2008)

Zur Berechnung des Herzzeitvolumens durch transpulmonale Thermodilution (TDCI) wird eine Modifizierung der o.g. Stewart-Hamilton Gleichung herangezogen:

$$F = \frac{V_1}{t} = \frac{V_0(T_B - T_0)}{\int \Delta T_B dt} \times \frac{\sigma_0 \rho_0}{\sigma_B \rho_B}$$

wobei V_0 (ml), T_0 (°C), σ_0 (Joules $\text{kg}^{-1} \times \text{°C}^{-1}$), ρ_0 (unity) Volumen, Temperatur, spezifische Wärme und spezifisches Gewicht des Injektats darstellen und T_B , σ_B und ρ_B die korrespondierenden Eigenschaften des zirkulierenden Blutes. Sobald das Injektat mit dem zirkulierenden Blut in Berührung kommt, vermischt es sich mit dessen Volumen V_1 und kühlt es ab auf die Temperatur T_1 . $\Delta T_B(t) = T_B - T_1(t)$.

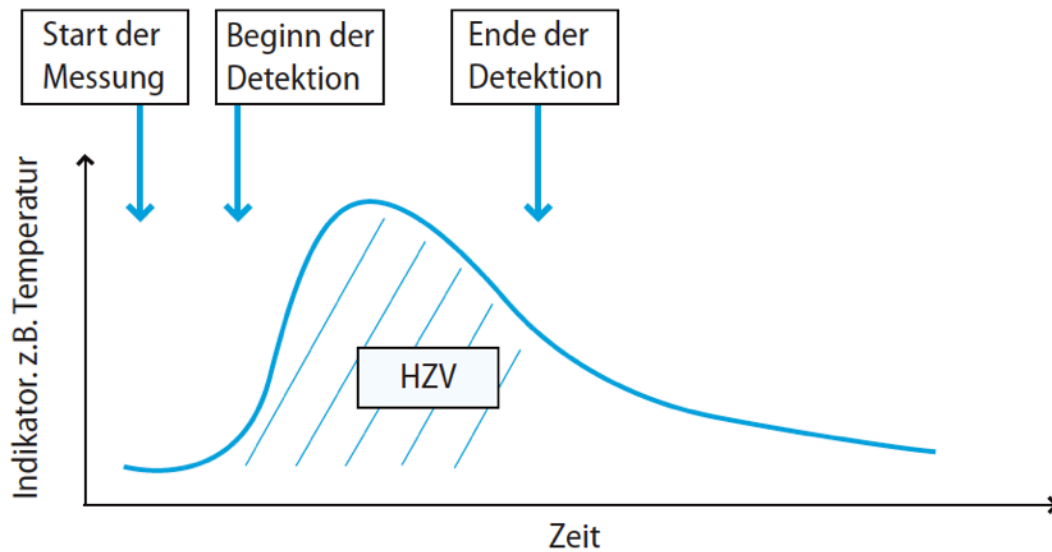


Abbildung 8: Thermodilutionskurve. Die schraffierte Fläche ist proportional zum Herzzeitvolumen. Mit freundlicher Genehmigung von Prof. W. Huber. (Huber & Rockmann, 2008)

2.3.2.1.3 LiDCO (*Lithium Indicator Dilution Calibration System*)

Die Messung des HZV durch Lithiumdilution wurde erstmals 1993 beschrieben (Linton et al., 1993). Analog zu den zuvor genannten Indikatorverdünnungsverfahren wird eine Indikatorsubstanz, in diesem Fall Lithiumchlorid 0.6 mmol in 2ml, als Bolus in eine zentrale oder periphere Vene injiziert. Nach Zirkulation durch rechtes Herz, Lungenkreislauf, linkes Herz und Aorta ist ein am arteriellen Druckabnehmer angebrachter Sensor in der Lage, das Lithiumchlorid zu registrieren. Eine Erhöhung der Plasmalithiumkonzentration bewirkt hierbei eine proportionale Spannungserhöhung an einer, in diesem Sensor enthaltenen, Lithiumselektiven Membran. Eine Lithiumdilutionskurve (Abb. 9) kann nun abgeleitet, wobei Teil A die Zeit zwischen Detektion des Lithiums und dem Maximum der gemessenen Lithiumkonzentration darstellt und Teil B die Zeit zwischen maximaler und halbmaximaler Lithiumkonzentration. Das HZV kann dann wie folgt berechnet werden:

$$HZV = \frac{LiCl - Dosis (mmol) \times 60}{\text{Fläche unter der Kurve} \left(\frac{mmol}{l} s \right) \times (1 - PCV)}$$

wobei der Faktor 60 den Fluss von L/sec in L/min umwandelt und der Divisor (1-PCV) den Plasmafluss in Blutfluss. Dies ist nötig, da sich Lithium nur in der Plasmafraktion verteilt.

$$\text{PCV} = \text{packed cell volume} = \frac{\text{Hämoglobinkonzentration (g/dl)}}{33}$$

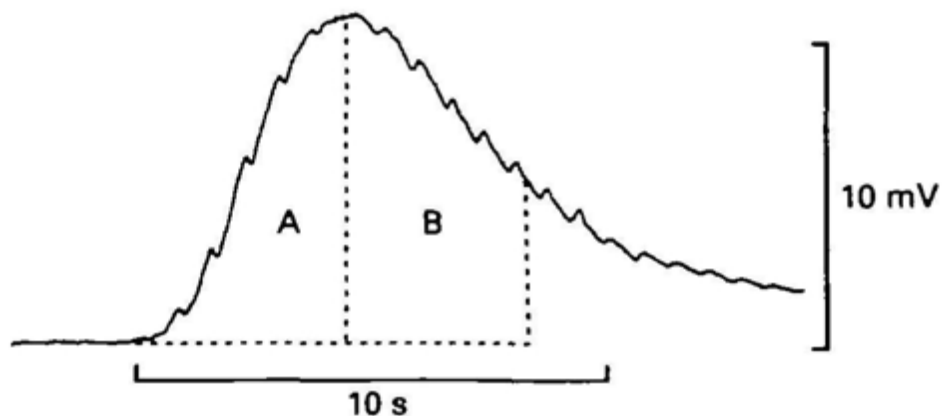


Abbildung 9: Lithiumdilutionskurve. A beschreibt die Zeit zwischen der Lithiumdetektion und maximaler Lithiumkonzentration, B die Zeit zwischen maximaler und halbmaximaler Lithiumkonzentration (Linton et al., 1993)

Analog zur o.g. PiCCO Technologie verbindet der LiDCO plus (LiDCO, Cambridge, England) die intermittierende Indikatordilution mit der Pulskonturanalyse, um eine kontinuierliche Überwachung des HZV zu ermöglichen (Jonas & Tanser, 2002).

Die Lithiumdilutionsmethode liefert bei der Errechnung des HZV Werte, die in etwa der Genauigkeit derer der transkardialen Thermodilution mittels PAC entsprechen, ohne aber gleichzeitig mit den Risiken einer pulmonalarteriellen Katheterisierung verbunden zu sein (Costa et al., 2008; Linton et al., 1997; Linton et al., 1993). Sogar auf einen ZVK kann verzichtet werden (Garcia-Rodriguez et al., 2002).

2.3.2.2 Pulskonturanalyse

Das Prinzip der Pulskonturanalyse basiert auf der physiologischen Beziehung von Schlagvolumen und der Fläche unter dem systolischen Teil der Pulscurve der Aorta. (Wesseling et al., 1976). Obwohl Erlanger und Hooker bereits 1904 (Erlanger & Hooker, 1904) auf Grundlage ihrer Beobachtungen die Hypothese entwickelten, dass sich das Herzzeitvolumen proportional zum arteriellen Pulsdruck verhält, wurde es erst in den letzten Jahrzehnten möglich, dieses durch die Analyse der Pulscurve präzise zu errechnen. Einer der limitierenden Faktoren hierbei war, dass eine andere Methode zur Berechnung des Herzzeitvolumens nötig war, um die Pulskonturanalyse zu kalibrieren, was erst mit der Thermodilution zuverlässig möglich wurde. Als ein weiteres großes Hindernis stellte sich heraus, die Compliance der Aorta zu bestimmen, welche sich interindividuell unterscheidet und entscheidenden Einfluss auf die Form der Pulsdruckkurve hat: Während der systolischen Phase eines Herzschlages wird das Schlagvolumen des linken Ventrikels in die Aorta ausgeworfen. Gleichzeitig fließt ein kleinerer Anteil an Volumen, welches sich bereits seit der vorangehenden Herzaktion in der Aorta befindet, aus der Aorta in das periphere Gefäßbett. Infolgedessen erhöht sich das Blutvolumen in der Aorta und damit auch ihr Durchmesser. In der dann folgenden Diastole bewirken die elastischen Rückstellkräfte der Gefäßwand eine Kontraktion der Aorta, wodurch der Großteil des verbliebenen Blutvolumens zeitversetzt in die Peripherie ausgestoßen wird. Dieser Mechanismus wird als „Windkesselfunktion“ der Aorta bezeichnet und bewirkt die Umwandlung des diskontinuierlichen Auswurfs von Blut durch das Herz in einen kontinuierlichen Blutstrom (Funk et al., 2009; Oren-Grinberg, 2010).

Das Konzept des Windkessels geht zurück auf den deutschen Arzt und Physiologen Otto Frank (Frank, 1930). Er verglich den arteriellen Kreislauf mit einer Wasserpumpe, welche in einem geschlossenen Kreislauf an eine Luftkammer angeschlossen ist. Wird Wasser in die Kammer gepumpt, so wird die darin enthaltene Luft komprimiert, was der Elastizität des arteriellen Gefäßbettes entspricht. Der Widerstand, der dem Wasser entgegenwirkt, welches den Windkessel verlässt und zur Pumpe zurückfließt, entspricht dem peripheren Widerstand. Frank nannte dies das zweielementige Windkesselmodell mit den Parametern Compliance und peripherer Widerstand.

Wesseling et al. griffen dieses Konzept wieder auf und entwickelten auf Basis eines verfeinerten, dreielementigen Windkesselmodells das erste Modell zur Bestimmung des HZV durch Pulskonturanalyse, genannt Model Flow (s. Abb. 11). Darin enthalten sind die Parameter, welche die Haupteigenschaften der Aorta wie auch des gesamten arteriellen Gefäßbaums darstellen: die aortale Impedanz Z_0 , eine dynamische Eigenschaft der Aorta, welche dem

pulsatilen Fluss aus dem linken Ventrikel entgegenwirkt; die Windkesselcompliance C_w , die Eigenschaft der Aorta und des arteriellen Gefäßsystems, das linksventrikuläre Schlagvolumen durch elastische Dehnung zu speichern und der periphere Widerstand R_p .

Zur Berechnung der Compliance der Aorta sowie deren charakteristischer Impedanz musste das Verhältnis von aortalem Blutdruck und aortalem Durchmesser bekannt sein. Nach Langewouters et al. (Langewouters et al., 1984) kann der Querdurchmesser der thorakalen Aorta als eine Funktion des Blutdrucks durch einen Arcustangens beschrieben werden.

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

wobei A_{max} den maximalen Durchmesser der Aortenwurzel und P den arteriellen Blutdruck darstellt, P_0 den Druck, bei dem die die Hälfte des maximalen Aortendurchmessers erreicht wird ($A_{max} \times 0,5$) und P_1 die Bandbreite der Compliancefunktion zwischen halbmaximalem ($A_{max} \times 0,5$) und dreiviertelmaximalem ($A_{max} \times 0,75$) Durchmesser der Aorta. Der maximale Durchmesser der Aorta, sowie die Parameter P_0 und P_1 wurden hierbei in vitro an 45 thorakalen Aorten bestimmt und sind in Abb. 11 graphisch dargestellt (Langewouters et al., 1984).

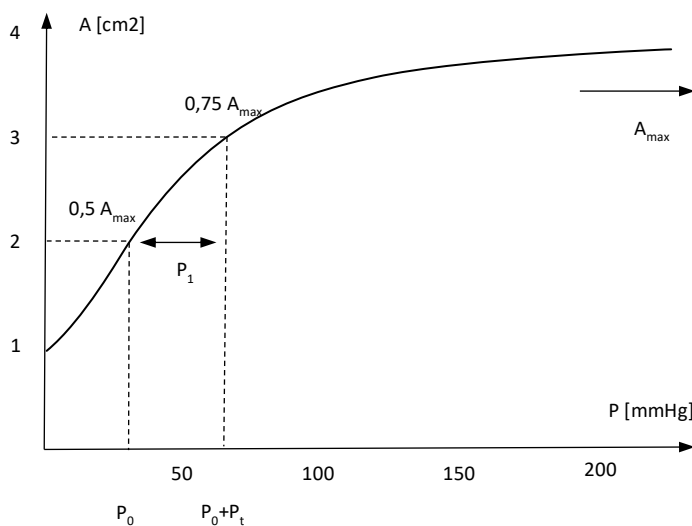


Abbildung 10: Querdurchmesser – Druck – Beziehung der menschlichen Aorta. A_{max} = größter Durchmesser der Aortenwurzel, P_0 = Druck, bei dem die die Hälfte des maximalen Aortendurchmessers erreicht wird ($A_{max} \times 0,5$), die Bandbreite zwischen halbmaximalem ($A_{max} \times 0,5$) und dreiviertelmaximalem ($A_{max} \times 0,75$) Durchmesser der Aorta. (Langewouters et al., 1984)

Hier wird die Nonlinearität der Beziehung zwischen aortalem Blutdruck und aortalem Querdurchmesser ersichtlich.

Die Compliance der Aorta kann dann, sofern die korrekten Werte für A_{max} , P_0 und P_1 bekannt sind, für jeden Blutdruck P berechnet werden:

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

wobei C' die aortale Compliance pro Längeneinheit darstellt. Die Multiplikation der Compliance C' mit der geschätzten Länge der Aorta L führt zur Windkesselcompliance C_W (Wesseling et al., 1983; Wesseling et al., 1993; Wesseling KHdWB, 1974; Westerhof et al., 1971).

Die aortale Impedanz Z_0 errechnet sich wie folgt:

$$Z_0 = \sqrt{\frac{\rho}{AC'}}$$

wobei ρ die Dichte des Blutes darstellt, A den Querdurchmesser der Aorta und C' die aortale Compliance pro Längeneinheit.

Der periphere Widerstand R_P wurde in Wesselings Modell als das Verhältnis von mittlerem Blutdruck P und Fluss Q definiert. Für die erste Herzaktion wurde ein initialer Wert für R_P geschätzt, um zusammen mit den wahren Werten für Impedanz Z_0 und Windkesselcompliance C_W einen fiktiven Fluss zu berechnen. Aus dem wahren mittleren Blutdruck und dem simulierten Fluss wurde ein neuer Wert für R_P berechnet, welcher dann wieder Ausgangspunkt für die nächste Berechnung war. Innerhalb weniger Herzaktionen näherte sich R_P somit dem wahren Wert an. Das Resultat der Simulation ist die Flusskurve q (s. Abb 12). Die Fläche unter der Kurve entspricht dem Schlagvolumen; wird dieses mit der Herzfrequenz multipliziert, kann das Herzzeitvolumen errechnet werden (Wesseling et al., 1993).

Zur Evaluation der Model Flow Methode wurde dieses mit der Thermodilution des PAK verglichen. Hier zeigte sich ein Bias von 7% bei einer Standardabweichung von 22%.

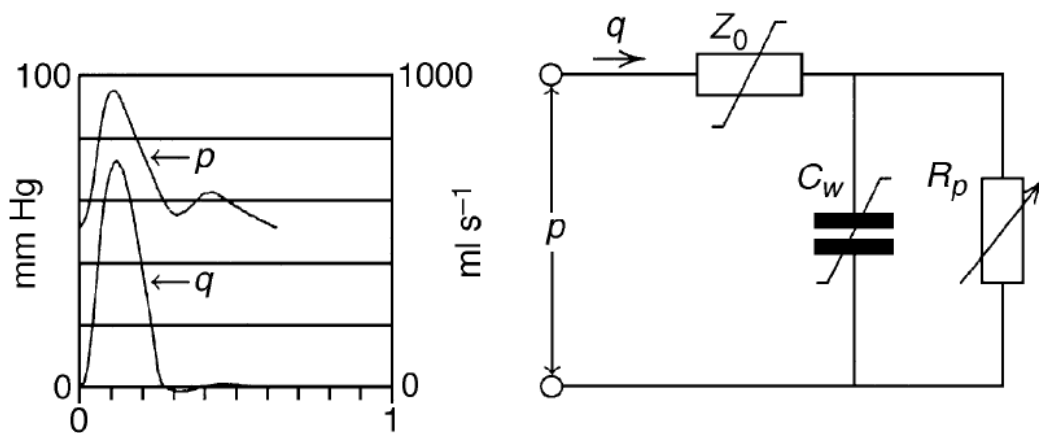


Abbildung 11: Links: Blutdruckkurve (p) und die dazugehörige, simulierte Flusskurve (q); rechts: Schematische Darstellung des Model Flow Modells mit den drei Parametern Impedanz Z_0 , Windkesselcompliance C_w und peripherem Widerstand R_p . Wird der arterielle Blutdruck p in das Modell eingespeist, kann die Flusskurve q simuliert werden. (J. R. Jansen et al., 2001)

2.3.2.2.1 PiCCO

Neben der volumetrischen Messung des Herzzeitvolumens per Thermodilution ist es mit Hilfe der PiCCO Technologie möglich, durch Pulsconturanalyse das Herzzeitvolumen kontinuierlich zu überwachen und zu dokumentieren (PCCI). Die ersten PiCCO Generationen verwendeten noch den ursprünglichen Pulsconturalgorithmus in Anlehnung an Wesseling.

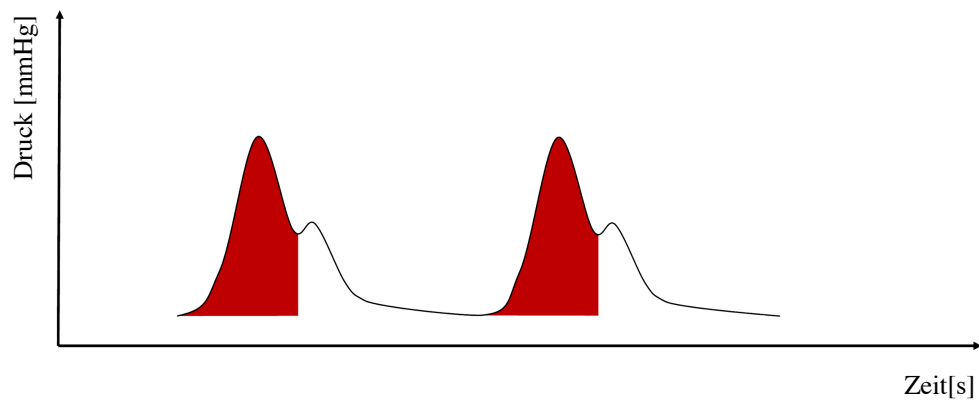
$$HZV = HF \times \frac{A_{sys}}{Z_{ao}}$$

wobei A_{sys} die Fläche unter dem systolischen Teil der Pulsdruckwelle darstellt, und Z_{ao} die aortale Impedanz, welche hier wiederum aus dem Verhältnis des Schlagvolumens auf Pulsconturbasis zum Schlagvolumen auf Thermodilutionsbasis errechnet werden kann:

$$Z_{ao} = \frac{SV_{PC}}{SV_{TD}}$$

In den neuen Modellen kommt hingegen ein ausgefeilterer Algorithmus zur Anwendung (s. Abb. 12). Er berechnet nicht mehr nur die Fläche unter der Kurve der Pulsdruckwelle, sondern analysiert auch deren Form. Zusätzlich fließen der systemisch vaskuläre Widerstand und die aortale Compliance direkt in den Algorithmus mit ein. In einem weiteren Schritt wird das durch transpulmonale Thermodilution ermittelte HZV, sowie der intraarteriell gemessene

Blutdruck verwendet, um einen patientenspezifischen Kalibrierungsfaktor (cal) zu errechnen, welcher ebenfalls in die Berechnung des PCCI-PiCCO miteinfließt (Oren-Grinberg, 2010).



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

Patientenspezifischer
Kalibrierungsfaktor
(durch Thermodilution
ermittelt)

Herzfrequenz

Fläche unter dem
systolischen Teil der
arteriellen Druckkurve

Aortale
Compliance

Form der
Druckkurve

Abbildung 12: Graphische und mathematische Darstellung des neuen Pulskonturalgorithmus.
Rot: Fläche unter dem systolischen Teil der arteriellen Druckkurve. (Oren-Grinberg, 2010)

Diese Methode, das HZV zu messen, wurde in einer Vielzahl an Studien und an den verschiedensten Patientengruppen untersucht und validiert (Buhre et al., 1999; Godje et al., 2002; Goedje et al., 1999; J. R. C. Jansen et al., 2001) und trotz eines Bias im Vergleich zur transpulmonalen Thermodilution in der Klinik akzeptiert (Sakka et al., 2000).

2.3.2.2.2 FloTrac/Vigileo

Das FloTrac/Vigileo System (Edwards LifeSciences, Irvine, CA) besteht aus dem FloTrac Sensor und dem dazugehörigen Vigileo Monitor. Es basiert ebenfalls auf dem o.g. Prinzip der Pulsconturanalyse. Für die kontinuierliche HZV Messung wird lediglich ein peripher-arteriell liegender Katheter benötigt, denn, im Gegensatz zur PiCCO Technologie, wird hier keine externe Kalibrierung durch Thermodilution durchgeführt, um das Gerät auf die arterielle Compliance des Patienten zu eichen. Diese wird auf Basis der eingangs des Kapitels vorgestellten Formel berechnet (Langewouters et al., 1984, 1985):

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

Die somit ermittelte arterielle Compliance fließt zusammen mit dem arteriellen Mitteldruck und einigen Eigenschaften der arteriellen Pulscurve sowie Geschlecht, Alter, Körpergröße und Körpergewicht des Patienten in den Umrechnungsfaktor χ ein, sodass das Schlagvolumen wie folgt berechnet werden kann:

$$SV = SD_{AP} \times \chi$$

Die intraarteriell gemessene Pulsdruckkurve wird alle 20 Sekunden mit einer Frequenz von 100 Hz analysiert. SD_{AP} stellt dabei die Standardabweichung des arteriellen Drucks von den resultierenden Datenpunkten dar (Marik, 2013a).

Über Multiplikation des SV mit der Herzfrequenz kann das HZV berechnet werden.

Studien mit der vierten und neuesten Generation des Systems haben immer noch eine schlechte Übereinstimmung der Messdaten mit durch Thermodilution generierten Daten gezeigt (De Backer et al., 2011; Metzelder et al., 2011; Phan et al., 2011; Su et al., 2012). Problematisch ist vor allem auch, dass die FloTrac/Vigileo Technologie Veränderungen des Schlagvolumens infolge eines Volume Challenge oder nach Gabe von Vasopressoren nicht gut genug erkennt und darstellt. Der klinische Nutzen ist dadurch stark eingeschränkt (Lorsomradee et al., 2007; Monnet, Anguel, et al., 2012; Phan et al., 2011).

2.3.3 Non-invasive Verfahren

2.3.3.1 NICOM

Die NICOM Technologie (Cheetah Medical, Portland, OR) basiert auf dem Prinzip der Bioreaktanz, bzw. den Phasenverschiebungen der Stromspannung gegenüber dem Stromfluss, die durch diese verursacht werden, wenn Wechselstrom durch den Körper fließt. Man kann sich den menschlichen Thorax als einen elektrischen Kreislauf mit Wechselstromwiderständen (Impedanz Z) vorstellen (Marik, 2013a).

Die Impedanz ist in der Wechselstromtechnik die Zusammenfassung von zwei Aussagen:

1) Sie gibt das Verhältnis der Amplituden von sinusförmiger Wechselspannung zu sinusförmigem Wechselstrom an.

2) Sie gibt die Verschiebung der Phasenwinkel zwischen diesen beiden Größen an.

Sie hat die Einheit Ohm (Ω) und lässt sich darstellen wie folgt:

$$Z = R + jX$$

wobei R den Realteil oder Wirkwiderstand (Resistanz) darstellt, an dem keine Phasenverschiebung auftritt und X den Imaginärteil oder Blindwiderstand (Reaktanz). An diesem tritt eine Phasenverschiebung von sinusförmigem Stromfluss zu sinusförmiger Stromspannung auf, welche durch den Phasenverschiebungswinkel φ in Winkelgrad angegeben wird. Je nachdem, ob der Strom der Spannung nacheilt oder die Spannung dem Strom, kann dieser Werte zwischen $+90^\circ$ und -90° annehmen. j stellt eine imaginäre Einheit dar. (Detlefsen, 2006; Hagmann)

Pulsatile Ejektionen von Blut aus dem Herzen verursachen Änderungen der Werte von R und X , was wiederum zu einer Änderung von Amplitude und Phase der Impedanz führt. In dem NICOM Monitor ist ein hochempfindlicher Phasendetektor verbaut, der diese Phasenverschiebungen kontinuierlich aufzeichnet und daraus das NICOM Signal ableitet.

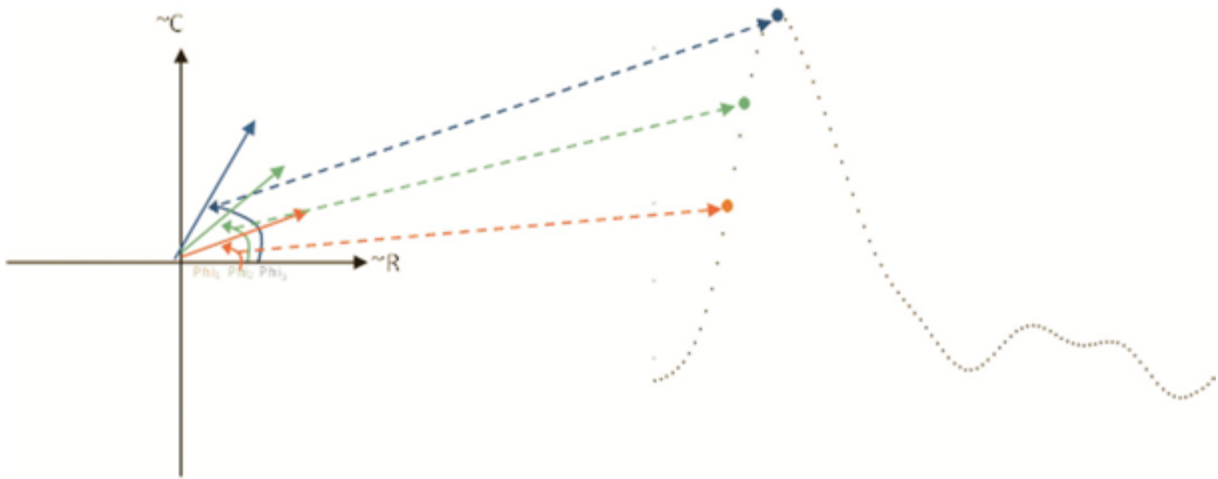


Abbildung 13: Das NICOM-Signal (CheetahMedicalInc., 2012)

Auf Grund der Tatsache, dass die überwiegende Mehrheit des pulsatilen Flusses im Thorax aus der Aorta stammt und Phasenverschiebungen ausschließlich durch pulsatile Flüsse ausgelöst werden, korreliert das NICOM Signal fast gänzlich mit dem Fluss in der Aorta. Statische thorakale Flüssigkeitsansammlungen wie das Lungenödem beeinflussen die Messungen deshalb nicht (Marik, 2013a).

Wie in Abbildung 14 zu sehen, besteht das NICOM System aus einem hochfrequenten Sinuswellengenerator (75kHz) und vier Doppelelektrodenaufklebern, welche dazu benutzt werden, den elektrischen Kontakt mit dem Körper des Patienten herzustellen.

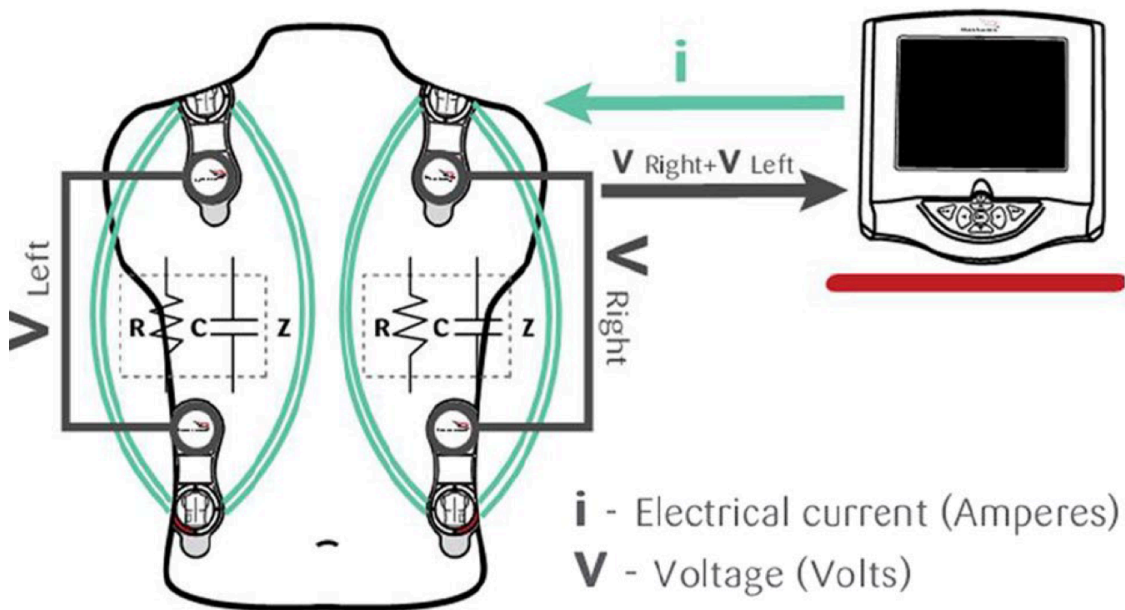


Abbildung 14: Elektrodenanordnung des NICOM-Systems (CheetahMedicalInc., 2012)

In jedem Aufkleber wird eine der Elektroden dazu verwendet, den hochfrequenten Wechselstrom in den Körper einzuleiten, die andere, um die resultierende Spannung zu messen. Der NICOM Monitor misst die Phasenverschiebung $\Delta\varphi$ zwischen Output (Wechselstrom) und Input (Wechselspannung) für beide Seiten des Thorax (Abb. 14, V_{left} und V_{right}) getrennt, mittelt diese und konstruiert daraus das NICOM Signal (Abb. 13), welches sich proportional zum Schlagvolumen verhält.

Das Schlagvolumen kann durch folgende Formel errechnet werden:

$$SV = C \times VET \times \frac{d\varphi}{dt_{\text{max}}}$$

wobei C eine Proportionalitätskonstante darstellt, VET die ventrikuläre Ejektionszeit, welche durch das NICOM Signal und EKG bestimmt wird, und $\frac{d\varphi}{dt_{\text{max}}}$ die maximale Phasenverschiebung φ (Marik, 2013a).

In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass die HZV Messung durch die NICOM Technologie gut mit den Messungen durch Thermodilution und Pulsconturanalyse korreliert (Keren et al., 2007; Raval et al., 2008; Squara et al., 2009).

Dennoch hat die Technologie einige Einschränkungen. Beispielsweise führt Elektrokauterisation bei operativen Eingriffen zu einer Störung des Signals. Darüber hinaus mittelt die Technologie die ausgelesenen Signale über eine Minute hinweg und errechnet daraus das HZV; somit ist sie nicht in der Lage, kurzfristige Änderungen des HZV in Echtzeit darzustellen (Marik, 2013a).

2.3.3.2 Finapres/Nexfin/ClearSight

Mit dem ClearSight System (Edwards LifeSciences, Irvine, CA, USA; ehemals bekannt als Nexfin System, BMEYE, Amsterdam, Niederlande) ist eine weitere Methode vorhanden, das Schlagvolumen des Herzens, sowie weitere hämodynamische Parameter wie RR, HF, HZV, SVV und SVR nichtinvasiv und in Echtzeit zu erheben. Sie basiert ebenfalls auf der Pulsconturanalyse. Um die Pulsdruckkurve ohne Zuhilfenahme eines arteriellen Katheters zu generieren wird die ‘volume-clamp‘ Methode bzw. das Peñáz-Prinzip angewandt, benannt nach dem Erstbeschreiber und tschechischen Physiologen Jan Peñáz (Peñáz, 1969; Peñáz, 1973; Peñáz et al., 1976). Durch einen aufblasbaren Fingercuff (Abb 14a), angebracht i.d.R. am Mittelphalanx des Mittel- oder Zeigefingers einer Hand, wird dem intrarteriellen Druck P_a der

Fingerarterien der Cuffdruck P_c entgegengesetzt. Ein, im Cuff integrierter, photoelektrischer Plethysmograph (Abb. 14b) sendet Infrarotstrahlen durch den Finger, ein gegenüberliegender Detektor (Abb. 14c) misst deren Absorption durch das Blut.

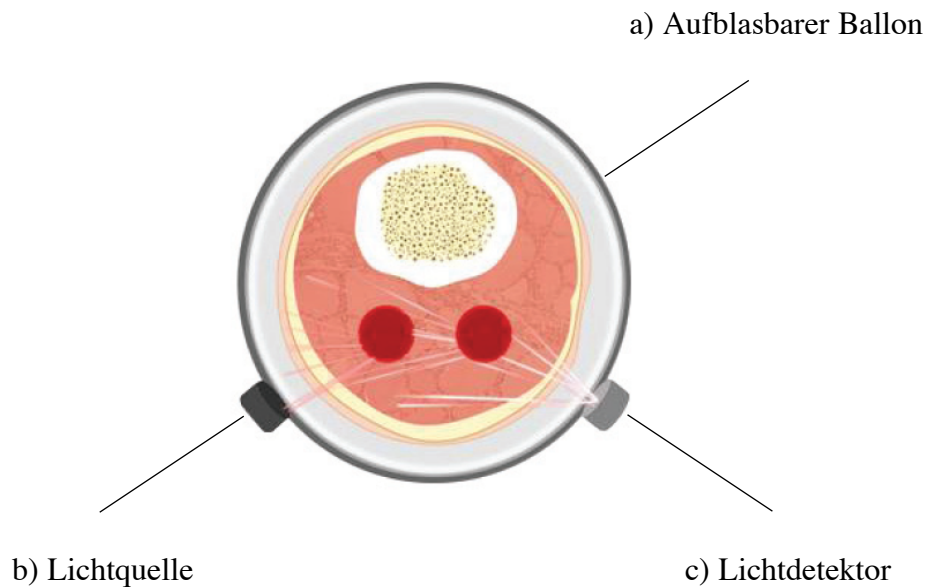


Abbildung 15: Querschnitt des Fingers mit Fingercuff (a), Infrarotquelle (b) und Lichtdetektor (c). (EdwardsLifesciencesCorporation, 2013)

Registriert dieser während der Ventrikelsystole eine Erhöhung des Blutvolumens im Sinne einer Zunahme der Absorption, wird über ein pneumatisches Servosystem der Cuffdruck sofort ebenfalls erhöht, um dem entgegenzuwirken (Bogert & van Lieshout, 2005). Durch dieses dynamische ‘unloading‘ der Arterie wird deren Blutvolumen über den Herzzyklus hinweg konstant gehalten, ihr Durchmesser D von einem elastisch gedehnten, pulsierenden, auf einen kleineren, nichtpulsierenden Durchmesser D_u (‘unstressed‘) verringert. Wenn der Cuffdruck P_c dem intraarteriellen Druck P_a entspricht, so ist der transmurale Druck P_t - der Druck, der auf die Gefäßwand wirkt - gleich null, es gilt: $P_t = P_a - P_c$. Wenn $P_t = 0$ und $D = D_u$, folgt $0 = P_a - P_c$ und $P_c = P_a$ (Wesseling KH, 1995). Beträgt der transmurale Druck null, fasst die Arterie noch in etwa 1/3 bis 1/2 ihres maximalen Volumens, man bezeichnet dies auch als das ‘unloaded volume‘. Dieses ‘unloaded volume‘ zu definieren ist komplex. Es wird ungefähr auf den durchschnittlichen Cuffdruckleveln erreicht, auf denen die Amplitude der plethysmographisch gemessenen Absorption am höchsten ist. Veränderungen des Tonus der glatten Muskulatur der Arterienwand, sowie Veränderungen des Hämatokrits beeinflussen

jedoch das unloaded volume und es muss folglich in regelmäßigen Abständen an die Gegebenheiten angepasst werden (Truijen et al., 2012). Der speziell dafür von Wessling et al. entwickelte Algorithmus ‘Physiocal‘ (Finometer Medial Systems, Amsterdam, Niederlande) umfasst den Suchprozess des korrekten unloaded volume, sowie die Kriterien für dessen automatische Bestimmung und periodische Anpassung. Nach Inbetriebnahme des Systems wird zunächst durch schrittweise ansteigende Cuffdrücke nach dem Druck gesucht, der mit der höchsten Amplitude im Plethysmogram (s. Abb. 14a) korrespondiert und somit dem intraarteriellen Druck am nächsten kommt. Dieser wird anschließend als set-point festgelegt (s. Abb. 14b). Sobald dieser Zustand hergestellt ist, kann die Blutdruckmessung beginnen und der Physiocal Algorithmus kommt zum Einsatz. In regelmäßigen Abständen von 10 bis 70 Herzschlägen, die Blutdruckmessung wird dabei kurz ausgesetzt, wird ein Cuffdruck zwischen diastolischem und systolischem Blutdruck angelegt und die Form des korrespondierenden Plethysmogramms analysiert. Sofern nötig, kann der set-point dann an die vaskulären Gegebenheiten angepasst werden (s. Abb. 14c) (Imholz et al., 1998).

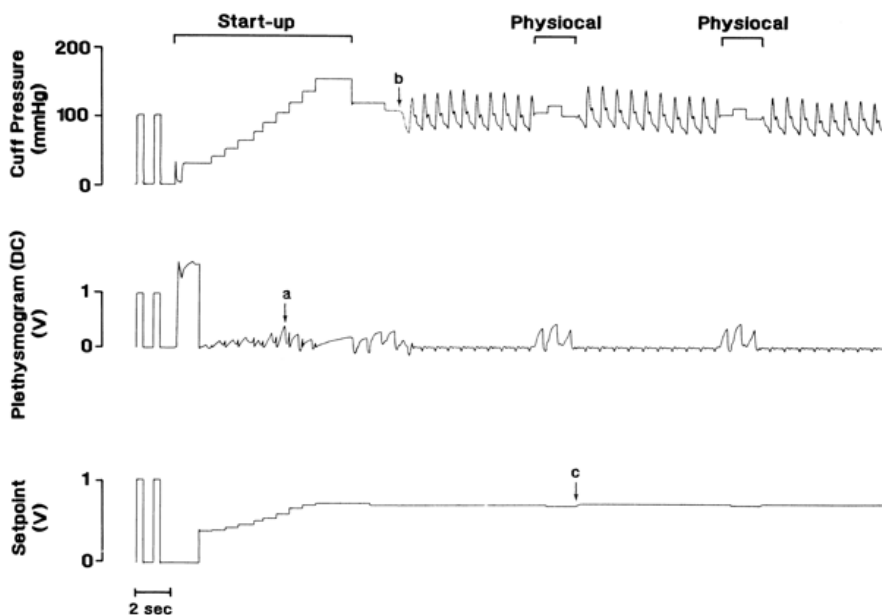


Abbildung 16: Physiocal Algorithmus (Imholz et al., 1998)

Durch den Cuffdruck, der nötig ist das, unloaded volume über den gesamten Herzzyklus hinweg kontinuierlich beizubehalten, kann also auf indirekte Weise die Pulsdruckkurve der Fingerarterien abgeleitet werden.

Auf ihrem Weg von zentral nach peripher verändert die arterielle Pulsdruckkurve jedoch ihre Form. Diastolische Drücke sinken aufgrund von Flusswiderständen in den kleineren Arterien, während systolische Drücke durch Reflexion der Pulswelle ansteigen (Gizdulich et al., 1997; Westerhof et al., 2008; Westerhof et al., 2007). Für eine bessere Vergleichbarkeit mit dem klinischen Standard, der brachialen Pulsdruckkurve, muss daher eine Rekonstruktion erfolgen. Die Art und Weise wie sich die Pulswelle entlang des Arms transformiert kann mathematisch beschrieben werden, und diese Beschreibung kann dann wiederum dazu verwendet werden, diese Transformation umzukehren (Bos et al., 1996; Gizdulich et al., 1996). Der Abfall des arteriellen Mitteldrucks durch den erhöhten Flusswiderstand in den kleiner werdenden Arterien kann durch einen populationsbasierten Korrekturfaktor ausgeglichen werden (Gizdulich et al., 1997). Durch Kombination dieser beiden Methoden, kann dann die brachiale Pulsdruckwelle rekonstruiert werden. Hier in Abbildung 17 grün markiert. (Truijten et al., 2012).

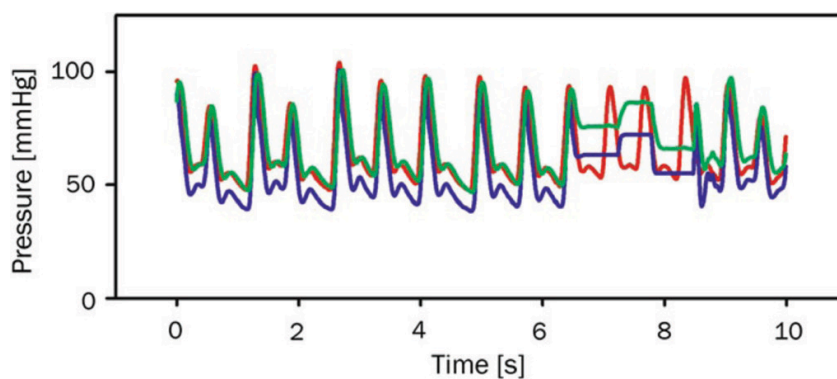


Abbildung 17: Unterschiedliche Druckniveaus und Kurvenformen in Radial- und Fingerarterien (rot bzw. blau). Ein physiologisches Modell rekonstruiert den brachialen Blutdruck (grün) aus Druckkurve des Fingers; die treppenförmige Kurve ist Folge der automatischen Kalibrierung durch den Physiocal Algorithmus. (EdwardsLifesciencesCorporation, 2013)

Ausgehend von der brachialen Pulsdruckwelle kann das Schlagvolumen kontinuierlich durch folgende Formel errechnet werden:

$$SV = \frac{A_{sys}}{Z_{ao}}$$

A_{sys} stellt die Fläche unter dem systolischen Teil der Pulsdruckkurve dar und Z_{ao} die Impedanz der Aorta. Z_{ao} wird hierbei durch das oben genannte, dreielementige Windkesselmodell bestimmt (Wesseling et al., 1993; Westerhof et al., 1971; Westerhof et al., 2009).

Das HZV errechnet sich durch Multiplikation des SV mit der Herzfrequenz:

$$HZV = HF \times \frac{A_{sys}}{Z_{ao}}$$

2.3.3.3 Körperoberflächentemperaturbasierter Schätzer

Ein kaltschweißiges, blasses Hautbild wird schon seit langer Zeit als eines der klinischen Anzeichen des Schocks angesehen. 1954 stellten Felder et al. (Felder et al., 1954) eine Verbindung zwischen kutanem Blutfluss, Herzzeitvolumen und vasoaktiven Substanzen her, und doch dauerte es bis ins Jahr 1967 bis Ibsen (Ibsen, 1967) erstmals über die klinische Anwendung der objektiv gemessenen Großzehen- und Daumentemperatur im Management des Schocks berichtete. In seinen Experimenten beschreibt er die physiologischen Reaktionen des Körpers auf einen künstlich herbeigeführten Blutverlust von 500ml. Er beobachtete hierbei einen Abfall von 8°C der Hauttemperatur des Daumens, wohingegen der Blutdruck konstant blieb. Er begründete dies mit der peripheren Vasokonstriktion im Rahmen des Blutverlustes, um, durch Zentralisierung des noch vorhandenen Blutvolumens, einem Blutdruckabfall entgegenzuwirken. Nach anschließender intravenöser Injektion von 15mg Chlorpromazin, einem Vasodilatator, war ein schlagartiger Blutdruckabfall zu beobachten, gefolgt von einem Wiederanstieg der Hauttemperatur des Daumens. Ibsens Beobachtung, dass die Wiedererwärmung der Großzehe der Wiedererwärmung des Daumens nachfolgt, brachte ihn zu dem Schluss, dass erstere ein guter Indikator für eine erfolgreiche Schocktherapie sei.

Zwei Jahre später griffen Joly und Weil (Joly & Weil, 1969) diese Theorie wieder auf. An einem Kollektiv von 100 intensivpflichtigen Patienten mit klinischen Anzeichen des Kreislaufschocks untersuchten sie, ob Veränderungen der Oberflächentemperatur der Haut einen objektiven Rückschluss auf das Vorhandensein und den Schweregrad des Kreislaufschocks zuließen. Hierzu versahen sie jene Patienten mit Temperaturmesssonden an Deltoid, Mittelfinger, Oberschenkel sowie Großzehe und Rektum, um die Temperaturverschiebungen der betreffenden Hautareale kontinuierlich aufzuzeichnen. Parallel dazu wurden mittels Indikator dilutionsmethode wiederholt Messungen des Herzzeitvolumens, der mittleren Kreislaufzeit und des zentralen Blutvolumens durchgeführt. Hierbei beobachteten sie eine hochsignifikante Korrelation zwischen dem gemessenen Herzindex und der Großzehentemperatur.

In späteren Studien zu diesem Thema (Akata et al., 2004; Huber et al., 2019; Rubinstein & Sessler, 1990) konnte gezeigt werden, dass Temperaturgradienten eine Veränderung in der Hautperfusion möglicherweise besser widerspiegeln können, als es die Hautoberflächentemperatur alleine vermag. Diese Gradienten errechnen sich aus der Temperaturdifferenz zweier verschiedener Messpunkte: beispielsweise aus der Differenz zwischen Körperkerntemperatur und peripherer Hauttemperatur (Core-to-Peripheral-Temperature-Gradient, kurz: CPTG), oder peripher gemessener Hauttemperatur und

Raumtemperatur (Peripheral-to-Room-Temperature-Gradient, kurz: PRTG) (van Genderen et al., 2012). Bei hämodynamisch stabilen Patienten kann hierbei ein CPTG von 3-7°C beobachtet werden (Curley & Smyrnios, 1990). Das Konzept der CPTGs basiert auf dem physiologischen Transfer von Körperwärme aus dem Körperkern zur Hautoberfläche und deren Regulation durch den Grad an Vasokonstriktion bzw. Vasodilatation in den Arteriolen der Haut (Lima & Bakker, 2005). Die verstärkte periphere Vasokonstriktion im Schock führt u.a. zu einer Minderperfusion der Haut (s. Kapitel 1.2) und folglich zu einer gestörten Thermoregulation des Körpers, welcher dann nicht mehr in der Lage ist, Körperwärme über die Haut abzugeben. Die Körperkerntemperatur steigt, bei gleichzeitig verringerter Hautoberflächentemperatur. Höhere CPTGs sind die Folge (Brock et al., 1975; Ross et al., 1969). Bereits Hippokrates erkannte, dass es ein schlechtes Vorzeichen ist, wenn Kopf, Hände und Füße kalt sind, während der Rumpf warm ist; dagegen ist es ein sehr gutes Vorzeichen, wenn der gesamte Körper gleichermaßen warm ist (Adams, 1849).

II. Fragestellung

Die potentiell lebensbedrohlichen Komplikationen invasiver Verfahren des hämodynamischen Monitorings erfordern eine strenge Indikationsstellung und machen einen Einsatz außerhalb von Intensivstationen oder Operationssälen unmöglich. Zudem ist die Anlage dieser Systeme zeitaufwendig und kostenintensiv. Für eine Frühdiagnostik von Schockzuständen im prähospitalen Setting, auf Notaufnahmen oder Normalstationen ist die Indikator-dilution daher ungeeignet. Hingegen sind konventionelle Methoden wie die körperliche Untersuchung oder das Basismonitoring mit Blutdruck, Herzfrequenz, peripherer Sauerstoffsättigung und Körperkerntemperatur zwar flächendeckend verfügbar, jedoch nur unzureichend dafür tauglich, Schockzustände frühzeitig zu erkennen (Eisenberg et al., 1984; Nowak et al., 2012; Saugel et al., 2011). Da eine schnelle Diagnosestellung und unmittelbarer Therapiebeginn jedoch essentiell sind, um die Prognose des Schocks entscheidend zu verbessern und Folgeschäden zu vermeiden, ist die Lücke zwischen aufwendigen, invasiven Methoden einerseits und ungenauen, subjektiven Methoden andererseits, als bedenklich zu werten.

In der vorliegenden Studie wurde daher untersucht, ob das, auf unkalibrierter arterieller Pulskonturanalyse basierende und komplett non-invasive, ClearSight-System es vermag, eben diese Lücke zu schließen. Hierzu wurde es sowohl mit der kalibrierten Pulskonturanalyse des PiCCO-Systems als auch mit der transpulmonalen Thermodilution des PiCCO-Systems verglichen, welches den aktuell geltenden Goldstandard darstellt. Weiter wurde ein auf Körperoberflächentemperaturen und biometrischen Patientendaten basierender Schätzer entwickelt und auf seine Vorhersagekraft in Bezug auf das Herzzeitvolumen hin geprüft.

III. Material und Methoden

1. Studienart

Bei der vorliegenden Dissertation zum Stellenwert non-invasiver Methoden des hämodynamischen Monitorings sowie eines körperoberflächentemperatur- und biometriebasierten Schätzers des Herzindex im Vergleich zur transpulmonalen Thermodilution handelt es sich um eine monozentrische, prospektive, klinisch-experimentelle Studie.

Die Datenerhebung erstreckte sich über den Zeitraum von September 2014 bis August 2015 und wurde auf der gastroenterologischen Intensivstation 2/11 der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II des Klinikum rechts der Isar durchgeführt. Diese umfasst 12 Betten.

2. Patientenpopulation

Das Patientenkollektiv umfasste 30 Patienten zwischen 42 und 91 Jahren, welche auf Grund der Schwere ihrer Erkrankungen intensivpflichtig waren und zu einem großen Teil multimorbide.

3. Einschlusskriterien

In die Studie aufgenommen wurden ausschließlich Patienten, die folgende Einschlusskriterien erfüllten:

- Alter des Patienten zwischen 18-99 Jahre
- Bereits bestehendes Standardmonitoring der Vitalparameter sowie bestehendes erweitertes hämodynamisches Monitoring mittels PiCCO unabhängig der Studie

4. Ausschlusskriterien

Von der Studie ausgeschlossen wurden Patienten, welche eines der folgenden Kriterien erfüllten:

- Externe Wärme- bzw. Kältetherapie (z.B. mittels Warmtouch) und dadurch Beeinflussung der Körperoberflächentemperatur
- Kardiopulmonale Reanimation 24h vor oder während des Messzeitraumes
- Nierenersatzverfahren während des Messzeitraumes von 24h

- Vorbekannte, höhergradige periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) und dadurch Beeinflussung der peripher-arteriellen Perfusion
- Hochdosis Katecholamintherapie mit relevanter Beeinflussung der peripher-arteriellen Perfusion

5. Ethikvotum

Die vorliegende Studie wurde von der Ethikkommission der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München unter der Projektnummer 3049/11s genehmigt. Die Patientendaten wurden anonymisiert und nur zur statistischen Auswertung gespeichert.

6. Verwendete Geräte

6.1 PiCCO-System (PULSION Medical Systems SE, Feldkirchen, Deutschland)

Die transpulmonale Thermodilutionsmessung des bereits in der Einleitung beschriebenen PiCCO-Systems wurde als Goldstandard verwendet, um die hämodynamischen Parameter der Patienten zu erheben. Zusätzlich wurde auch das, durch kalibrierte Pulsconturanalyse ermittelte, HZV erhoben. Abb. 18 zeigt den Aufbau des Systems am Patientenbett.

Zur Inbetriebnahme wird zunächst, falls nicht schon vorhanden, ein generischer ZVK (Abb. 18 blau) entweder in der Jugularvene oder der Femoralvene des Patienten angelegt, mit dem Injektat-Temperatursensor des PiCCO-Systems verbunden und dieser über ein Sensorkabel an den PiCCO-Monitor angeschlossen. Anschließend wird ein arterieller Thermodilutionskatheter (PULSIOCATH-Thermodilutionskatheter; z.B. Modell PV2015L20) (Abb. 18 rot) in der Femoral- oder Brachialarterie positioniert und dessen Temperatursensor ebenfalls an den PiCCO-Monitor angeschlossen. Ein Druckabnehmer wird über eine Druckleitung mit dem Lumen des Thermodilutionskatheters verbunden, und an den PiCCO-Monitor angeschlossen. Über ein Adapterkabel (hier nicht im Bild) wird die Weiterleitung der arteriellen Pulsdruckkurve des PiCCO-Systems an den Patientenmoitor gewährleistet. Zuletzt werden in das Interface des PiCCO-Monitors die Patientendaten Alter, Geschlecht, Körpergewicht und Körpergröße eingegeben. Nach einem arteriellen Nullabgleich kann dann mit den Messungen begonnen werden.

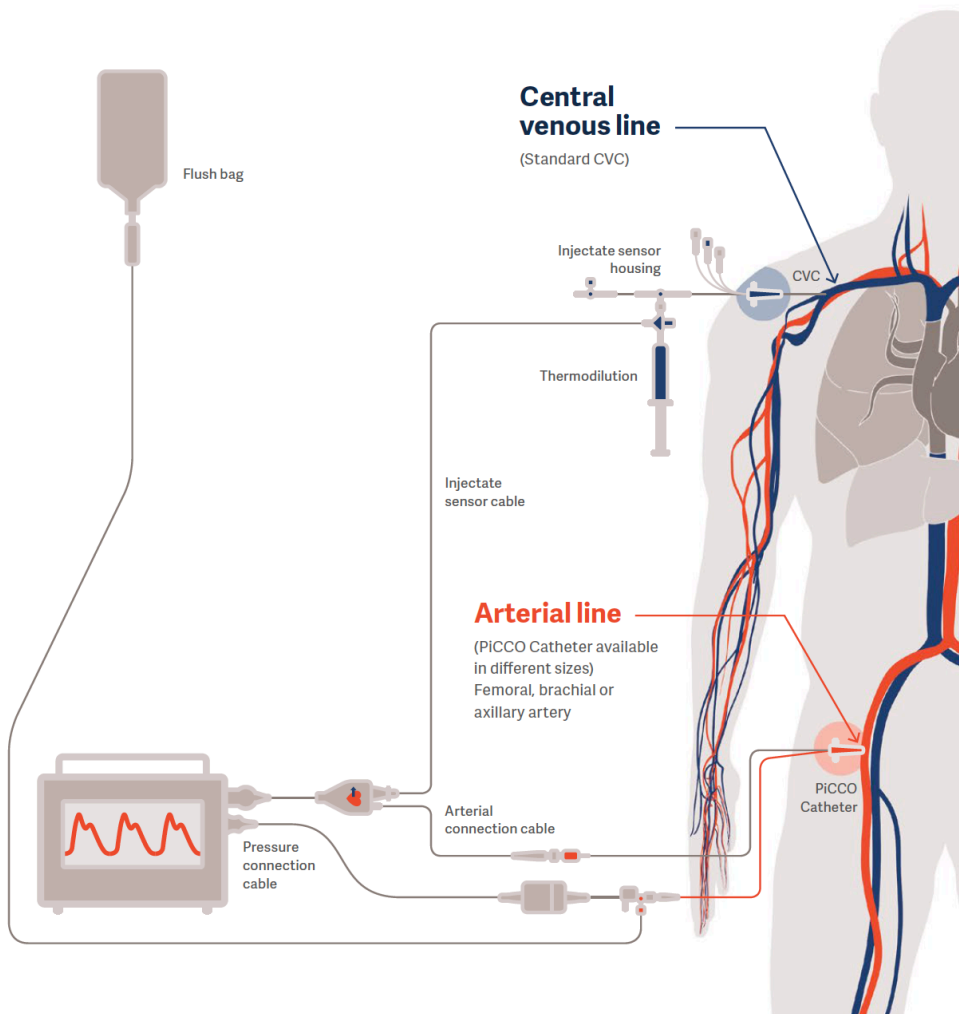


Abbildung 18: Aufbau des PiCCO-Systems am Patienten (PulsionMedicalSystemsSE, 2018)

6.2 ClearSight-System (Edwards LifeSciences, Irvine, CA, USA)

Das ClearSight-System besteht aus dem EV1000 Monitor, einer Pumpstation, einem Druckregler (Abb. 19), einem Herzhöhe-Referenz-Sensor (HRS) und ein bis zwei Einwegfinger cuffs (Abb. 19), welche in verschiedenen Größen erhältlich sind.

Um korrekte Messungen zu gewährleisten, wird zunächst die richtige Cuffgröße für den Patienten bestimmt. Rote Cuffs für große, blaue für mittelgroße und grüne für kleine Finger.

Der Mittelphalanx von Mittel,- oder Zeigefinger des Patienten wird dann so im Cuff positioniert, dass er mittig zwischen den optischen Komponenten des Elektrophysylographen liegt. Anschließend wird der Druckregler durch eine Klettverschlussmanschette am Handgelenk des Patienten angebracht und mit dem Fingercuff und der Pumpstation verbunden.

Um Blutdruckmessungen unabhängig von den hydrostatischen Druckunterschieden zwischen

Herz und Finger messen zu können, wird der HRS (nicht im Bild) an den Druckregler angeschlossen. Die distale Komponente des HRS wird dann am Fingercuff befestigt, die proximale Komponente per Clip auf Herzhöhe des Patienten. Die Pumpstation wird anschließend mit dem EV1000 Monitor des ClearSight-Systems verbunden und an das Stromnetz angeschlossen. Wahlweise kann die Pumpstation ebenfalls mit dem Patientenmonitor verbunden werden, um die arterielle Pulsdruckkurve auf diesen zu übertragen. In der vorliegenden Studie wurde jedoch aus Übersichtlichkeitsgründen darauf verzichtet und ausschließlich die intraarteriell gemessene PiCCO-Pulsdruckkurve übertragen. Nach Inbetriebnahme des ClearSight-Systems sind zunächst Alter, Größe, Gewicht und Geschlecht des Patienten in das Interface des EV1000 Monitors einzugeben und ein Nullabgleich durchzuführen. Hierzu werden die beiden Komponenten des HRS auf gleiche Höhe gebracht und der Nullabgleichknopf gedrückt. Nach Betätigung des ‘pump unit start/stop‘ Buttons kann schließlich die indirekte Blutdruckmessung gestartet werden. Hierbei ist besonders darauf zu achten, in regelmäßigen Abständen von 4-6 Stunden den mit der Manschette versehenen Finger auf Zeichen der Gewebshypoxie zu untersuchen.



Abbildung 19: Druckregler des ClearSight Systems mit zwei Fingercuffs (EdwardsLifesciencesCorporation, 2013)

6.3 Non-contact Infrarotthermometer (Thermofocus, Tecnimed Srl, Varese, Italien)

Mit dem Thermofocus kann an vordefinierten Stellen (Abb. 23) des Patienten sowohl die Körperoberflächentemperatur als auch die Körperkerntemperatur berührungslos bestimmt werden. Darüber hinaus wird auch die Raumtemperatur miterfasst.

Zur Messung der Oberflächentemperaturen an Stirn, Unterarmen, Handgelenken, Zeigefingern und Großzehe wird das Infrarotthermometer (Abb. 20) mit der 'Haustaste' (Abb. 20, mittlerer Knopf) angeschaltet und anschließend bei gedrückter 'Haustaste' an die gewünschte Stelle herangeführt. Zwei rote Lichtkreise werden erkennbar. Befindet sich das Thermometer außerhalb seines Fokusbereichs, überschneiden sich die Kreise nicht oder nur unvollständig. Bei korrekter Positionierung, ca. 3cm von der Körperoberfläche entfernt, konvergieren die beiden Kreise. Die 'Haustaste' kann nun losgelassen werden und die Körperoberflächentemperatur der betreffenden Stelle wird auf dem Display angezeigt. Um die Körperkerntemperatur zu schätzen, wird analog dazu verfahren, mit dem Unterschied, dass hierzu die 'Gesichtstaste' (Abb. 20, linker Knopf) verwendet wird und ausschließlich die Stirn als Ort der Messung. Die Umgebungstemperatur im Raum wird durch das Thermometer automatisch angezeigt, wenn es sich im Standby Modus befindet.



Abbildung 20: Thermofocus (Tecnimed Srl)

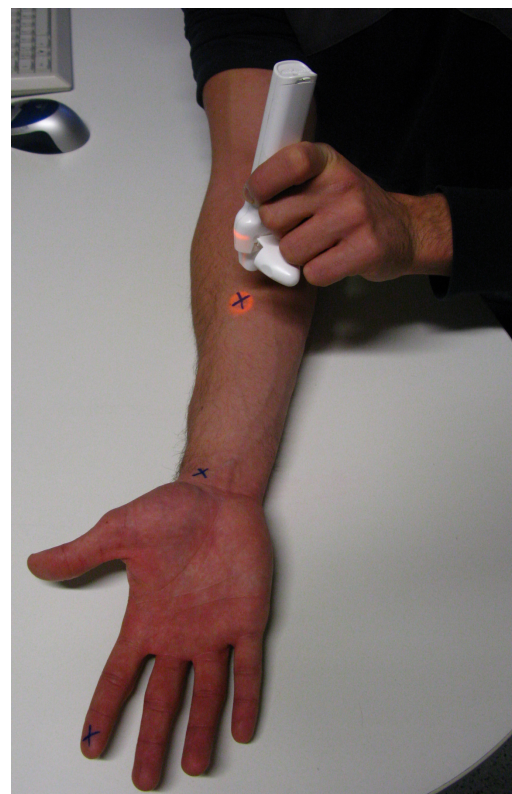


Abbildung 21: Non-Contact Temperaturmessung mit dem Thermofocus

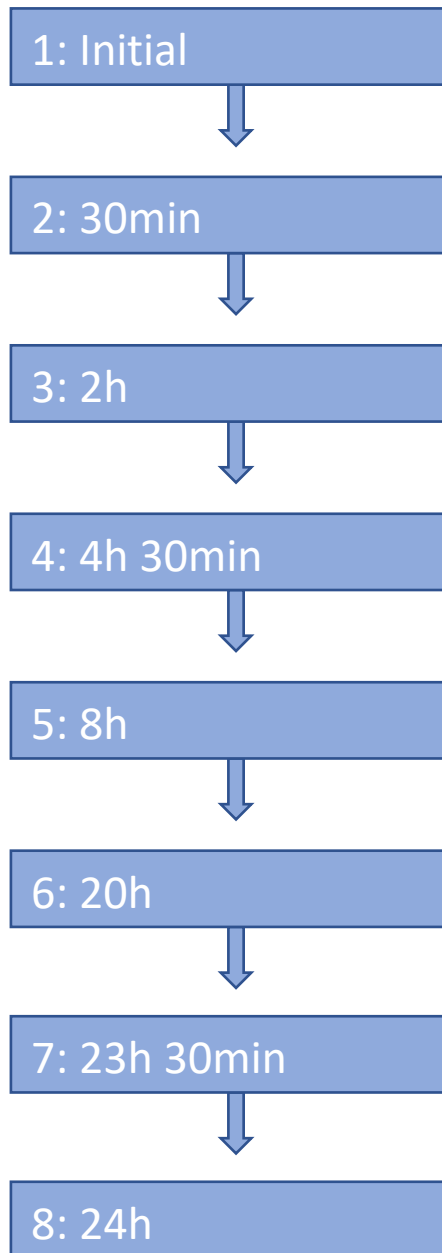
7. Studienablauf

Eingeschlossen in die Studie wurden ausschließlich Patienten, die bereits über einen arteriellen PiCCO-Katheter sowie einen zentralen Venenkatheter verfügten und bei denen eine Indikation zum erweiterten hämodynamischen Monitoring bestand.

Zusätzlich wurde an diesen Patienten das non-invasive ClearSight-System installiert.

Nach ordnungsgemäßem Anschluss beider Systeme (s.o.) wurde initial zur Definierung der Ausgangssituation und Charakterisierung des Patienten eine körperliche Untersuchung durchgeführt, wobei der Fokus hierbei auf hämodynamischen Surrogatparametern wie dem Hautkolorit, dem Hautturgor, der CRT und dem Vorhandensein von Ödemen lag. Zudem wurde der mentale Status des Patienten anhand der Glasgow Coma Scale (s. Anhang) quantifiziert. Mit Hilfe des RAPIDPOINT 400 (Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland) wurden zeitgleich die Blutgase sowohl einer arteriellen, als auch einer zentralvenösen Blutprobe bestimmt. Der Laktatwert des Patienten wurde aus einer gesondert abgenommenen Blutprobe durch das Zentrallabor des Klinikum rechts der Isar bestimmt. Anschließend wurden durch die erhobenen Befunde verschiedene intensivmedizinische Scores (APACHE II, SOFA, SAPS-II, TISS-28; s. Anhang, sowie Kapitel 8) errechnet. Über einen Zeitraum von 24 Stunden erfolgten nun 8 Messungen der Hämodynamik des Patienten durch die Thermodilution des PiCCO-Systems und durch das ClearSight-System sowie die Messung der Körperkerntemperatur und die Körperoberflächentemperatur an vordefinierten Stellen (s. Abb. 23) durch ein non-contact-Infrarot-Thermometer (Thermofocus Modell 01500A3, Tecnimed Srl, Varese, Italien) (Abb. 20). Zusätzlich wurde bei jedem der Messdurchgänge auch eine manuelle Blutdruckmessung nach Riva-Rocci durchgeführt. Sofern bei Patienten maschinelle Beatmung, oder unterstützende Versorgung mit Sauerstoff benötigt wurde, wurden die betreffenden Beatmungsparameter auf dem Datenerhebungsblatt (s. Anhang) vermerkt. Zur besseren Reproduzierbarkeit wurden alle Messungen an genau vordefinierten Zeitpunkten (s. Abb. 22) vorgenommen, welche sich lediglich ausnahmsweise durch unmittelbar notwendige ärztliche oder pflegerische Maßnahmen verschoben haben. Abb. 22 verdeutlicht den Ablauf der Messung.

Studienprotokoll



Messpunkt 1 (initial)

- 1. Messung PiCCO
- 1. Messung ClearSight
- 1. Messung Temperatur
- 1. Messung RR manuell
- BGA arteriell/venös
- Serumlaktat
- Körperliche Untersuchung
- Scoring (APACHE II, SOFA, SAPS II, TISS)

Messpunkte 2-7

- 2.-7. Messung PiCCO
- 2.-7. Messung ClearSight
- 2.-7. Messung Temperatur
- 2.-7. Messung RR manuell

Messpunkt 8 (24h)

- 8. Messung PiCCO
- 8. Messung ClearSight
- 8. Messung Temperatur
- 8. Messung RR manuell
- BGA arteriell/venös
- Serumlaktat

Abbildung 22: Studienablauf

Folgendes Protokoll wurde zu jedem der 8 Messzeitpunkte angewandt:

1) Entfernen der Bettdecke des Patienten

Zur besseren Vergleichbarkeit und zur Vermeidung von Verfälschungen der Oberflächentemperaturen wurde bei allen Patienten, sofern nicht kontraindiziert, ca. 10 Minuten vor der Temperaturmessung die Bettdecke von den betreffenden Stellen entfernt.

2) Lagerung des Patienten in 0° Liegeposition

Ausgenommen waren hierbei Patienten, bei welchen eine Oberkörperhochlage zwingend notwendig war (erhöhte Hirndrücke, Atemnot u.a.).

3) Nullabgleich des arteriellen Systems

Zur Vermeidung von Messfehlern infolge von Nullungsfehlern des arteriellen Systems wurde vor jedem Messdurchgang eine erneute Nullung durchgeführt. Hierzu wurde der Druckabnehmer zur Umgebungsluft, also zum atmosphärischen Druck hin, geöffnet. Es wurde zunächst die Nullungstaste des PiCCO-Systems betätigt und danach ebenso mit dem Patientenmonitor verfahren. Anschließend wurde der Druckabnehmer zur Umgebungsluft hin wieder geschlossen.

4) Messung des ZVDs und dessen Übertragung in PiCCO und ClearSight

Zur Messung des ZVD Wertes wurde der Druckabnehmer zunächst zum zentralvenösen System hin geöffnet. Anschließend wurde dieses mehrere Male in kurzen Wiederholungen durchgespült und der Druckabnehmer dann auf Herzhöhe positioniert. Nach Einstellung eines stabilen Wertes konnte der ZVD dann vom Patientenmonitor abgelesen und in den PiCCO-Monitor sowie das ClearSight-System eingespeist werden.

5) Vitalparameter

Ablesen von Blutdruck, Herzfrequenz und Herzrhythmus des Patienten vom Patientenmonitor und deren Übertragung auf das Datenerhebungsblatt (s. Anhang).

6) Ablesen des PCCI vom PiCCO-Monitor

Nach initialer Kalibrierung des PiCCO-Systems durch Thermodilution konnte in den darauffolgenden Messungen das, durch Pulskonturanalyse kontinuierlich gemessene, HZV

(PCCI) abgelesen und auf das Datenblatt (s. Anhang) übertragen werden. Folglich war dies erst ab dem zweiten Messdurchgang möglich.

7) Dreimalige Durchführung der PiCCO-Thermodilutionsmessung

Bei jedem Messdurchgang wurden innerhalb von maximal 10 Minuten drei bis vier PiCCO-Einzelmessungen durchgeführt, die Mittelwerte aus diesen gebildet und auf das Datenblatt (s. Anhang) übernommen. Um eine Thermodilutionsmessung durchzuführen, wurde auf dem Interface des PiCCO-Monitors der 'Start-Button' betätigt und, sobald man durch die Meldung „xx ml injizieren“ dazu aufgefordert wurde, über einen Drei-Wege-Hahn 15-20ml gekühltes NaCl 0,9% distal des Injektat-Temperatur-Sensors zügig und gleichmäßig in den distalen Schenkel des ZVKs injiziert. Die Detektion des Injektats durch den arteriellen PiCCO-Katheter (PULSIOCATH) wurde in Form der Thermodilutionskurve kurze Zeit später sichtbar.

8) Übertragung der ClearSight-Parameter

Unmittelbar nach der Thermodilutionsmessung wurden die ClearSight-Parameter erfasst und dokumentiert.

9) Manuelle Blutdruckmessung

Die manuelle Blutdruckmessung erfolgte unblutig nach Riva-Rocci mittels Blutdruckmanschette und Stethoskop.

10) Messung der Körperkerntemperatur sowie Körperoberflächentemperaturen

Der Referenzwert der Körperkerntemperatur wurde invasiv durch den PiCCO-Katheter erhoben. Mittels Thermofocus wurde sowohl die Körperkerntemperatur als auch die Körperoberflächentemperatur an verschiedenen Stellen des Patienten gemessen. Zusätzlich wurde die Umgebungstemperatur am jeweiligen Bettplatz dokumentiert.

11) Zudecken des Patienten

Nach Abschluss der Messungen wurde der Patient wieder zugedeckt, um ein Auskühlen zu verhindern.

12) Erfassung der Beatmungsparameter

Sofern der Patient maschinell beatmet wurde oder durch konzentrierten Sauerstoff beim Atmen unterstützt wurde, wurden die betreffenden Beatmungsparameter auf dem Datenerhebungsblatt (s. Anhang) dokumentiert.

13) Zurücklagern in die gewünschte Position

Nach Abschluss des Messdurchgangs wurde der Patient in die pflegerisch gewünschte Liegeposition zurückgelagert.

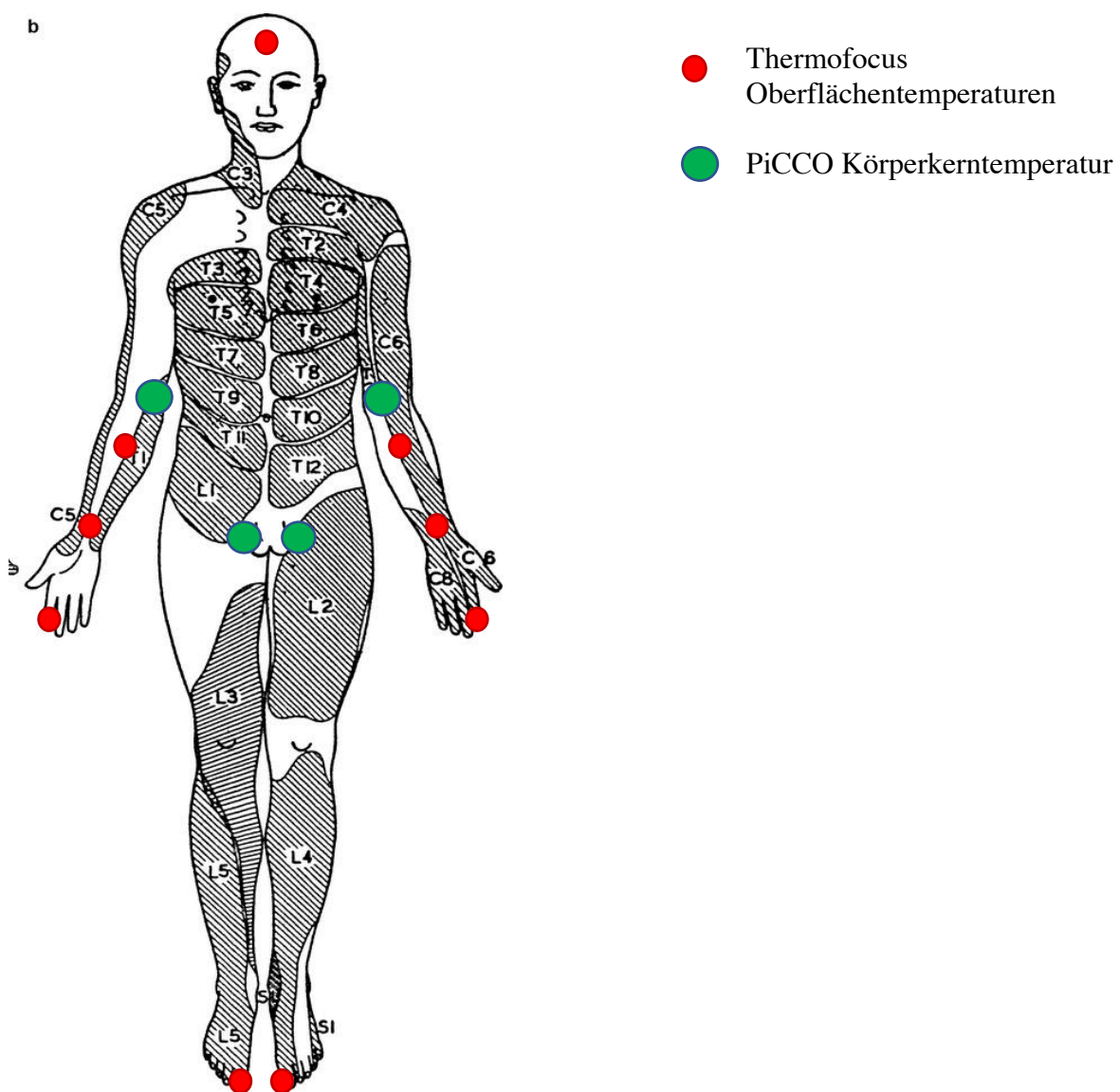


Abbildung 23: Messpunkte der Körperoberflächentemperaturen (modifiziert, nach Foerster 1936)

8. Scoring Systeme

8.1 APACHE II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation)

Der APACHE II-Score wurde erstmals 1985 vorgestellt (Knaus et al., 1985) und stellt eine Weiterentwicklung des APACHE-Scores (Knaus et al., 1981) dar. Innerhalb der ersten 24 Stunden nach Einweisung auf die Intensivstation kann damit, ausgehend von 12 routinemäßig gemessenen physiologischen Parametern, dem Alter des Patienten und dem Gesundheitszustand vor Einweisung (s. Anhang) ein Punktwert erhoben werden, um die Schwere der Erkrankung einzuschätzen sowie eine Vorhersage der patientenspezifischen Krankenhausmortalität zu treffen. Dieser Punktwert reicht von 0 bis 71 Punkte, wobei die damit verbundene Mortalität aus Tabelle 4 hervorgeht.

Punktwert	Mortalität (%)
0-4	4
5-9	7
10-14	14
15-19	24
20-24	42
25-29	52
30-34	73
>35	84

Tabelle 4: Punktwerte des APACHE II Scores

Das allgemeine Risiko, im Krankenhaus zu versterben, variiert jedoch mitunter erheblich von Krankheit zu Krankheit. Beispielsweise haben Patienten mit der Einweisungsdiagnose ‘Herzinsuffizienz‘ und einem APACHE-Score zwischen 10 und 19 erheblich niedrigere Sterberaten als Patienten mit der Diagnose ‘septischer Schock‘ und einem ähnlichen Punktwert (13% vs. 26%). Der genauen Beschreibung der Ausgangserkrankung kommt also eine entscheidende Bedeutung zu. Wird der APACHE-Score in Kombination mit dieser angewendet, so ist er in der Lage, das prognostische Risiko kritisch kranker Patienten einzustufen und Ärzten zu helfen, den Erfolg neuer Therapiemethoden abzuschätzen (Knaus et al., 1985).

8.2 SAPS II (Simplified Acute Physiology Score)

Der SAPS II-Score ist, ähnlich dem APACHE II-Score, ein Instrument, um die Schwere einer Erkrankung und die damit verbundene Mortalität vorherzusagen. Er basiert auf 12 physiologischen Parametern (darunter der Horowitz-Quotient, Elektrolytwerte, Vitalparameter), dem Alter des Patienten, dem Grund der Einweisung (geplant chirurgisch, ungeplant chirurgisch, medizinisch) und drei Variablen zur zugrundeliegenden Erkrankung (AIDS, metastasierende Neoplasie, hämatologische Neoplasie) (s. Anhang). Es resultiert ein Punktwert zwischen 0 und 163 Punkten, welcher innerhalb der ersten 24 Stunden nach Einweisung auf die Intensivstation zu erheben ist. Hierbei fließt für jede Variable der jeweils schlechteste Wert im Beobachtungszeitraum ein. Das damit verbundene Mortalitätsrisiko ist in Tabelle 5 dargestellt. (Le Gall et al., 1993)

Punktwert	Mortalität (%)
29	10
40	25
52	50
64	75
77	90

Tabelle 5: Punktwerte des des SAPS II Scores

8.3 SOFA (Sequential Organ Failure Assessment)

Der SOFA-Score wurde ursprünglich 1996 unter dem Namen ‘Sepsis-Related Organ Failure Assessment Score‘ von Vincent et al. entwickelt, um den Krankheitsverlauf, bzw. den zeitlichen Ablauf von Komplikationen des kritisch kranken Patienten zu beschreiben. Er konkurriert insofern also nicht mit bereits vorhandenen Indices wie APACHE II oder SAPS 2, da er keine konkreten prognostischen Aussagen hinsichtlich der Mortalität des Patienten macht (Vincent et al., 1996). Heutzutage findet der Score breite Anwendung auf Intensivstationen, um, auch losgelöst von der Diagnose ‘Sepsis‘, den Zustand des Patienten über den Intensivaufenthalt hinweg zu dokumentieren und das Ausmaß eines Organversagens zu ermitteln. Der Score basiert auf der Zustandsbeschreibung 6 verschiedener Organsysteme (s. Anhang), welche mit Punktwerten von 0 (=normale Funktion) bis 4 (=schwere Organdysfunktion) gewichtet werden. Hierbei fließen ein: die respiratorische Funktion anhand

des Horowitz-Quotienten ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$), die kardiovaskuläre Funktion durch den arteriellen Mitteldruck des Patienten, bzw. durch die Notwendigkeit Vasopressoren zu verabreichen, die Leberfunktion durch den Bilirubinwert, die Nierenfunktion durch Kreatininwert und Urinausscheidung, die Funktion des Gerinnungssystems durch die Thrombozytenzahl und schließlich die des zentralen Nervensystems anhand des GCS.

8.4 TISS 28 (Therapeutic Intervention Scoring System)

Der TISS-28-Score (Miranda et al., 1996) ist eine Revision des ursprünglich von Cullen und Keene entwickelten TISS-76-Scores (Cullen et al., 1974), um den pflegerischen Versorgungsaufwand anhand von therapeutischen und diagnostischen Maßnahmen täglich zu bewerten. Er enthält 28 Items in den Kategorien Basismaßnahmen (u.a. Standardmonitoring, Verbandswechsel), Lunge (u.a. apparative Beatmung), Herz-Kreislauf (u.a. Katecholamintherapie, Flüssigkeitstherapie, arterieller Katheter), Niere (u.a. Hämofiltration, Dialyse), ZNS (Messung des ICP), Metabolismus (u.a. Ausgleich einer metabolischen Azidose) und Interventionen innerhalb (u.a. endotracheale Intubation) sowie außerhalb (u.a. CT-Untersuchungen, Operationen) der Intensivstation. Jedes dieser Items wird mit einem Punktwert zwischen 1 und 5 versehen, wobei ein Punkt einem pflegerischen Zeitaufwand von 10.6 Minuten entspricht. (Miranda et al., 1996)

IV. Ergebnisse

1. Deskriptive Statistik

1.1 Allgemeine Patientencharakteristika

Patientenzahl		30
Geschlecht		13 weiblich (43%), 17 männlich (57%)
Alter [Jahre]		64 ± 13,7 (42-91)
Körpergröße [cm]		172,2 ± 7,6 (160,0-185,0)
Körpergewicht [kg]		74,6 ± 16,3 (35,0-130,0)
Körpertemperatur [°C]		37,3 ± 0,8 (35,3-39,5)
Vorhofflimmern		4
Beatmete Patienten		20 (67%)
Katecholamingaben		9
GCS		12 ± 3 (3-15)
Scores	APACHE II	20 ± 9 (7-48)
	SOFA	7 ± 5 (0-17)
	SAPS II	38 ± 12 (19-79)
	CORE TISS 10	18 ± 3 (13-26)
Aufnahme- diagnosen	Sepsis	12
	Peritonitis/SBP	1
	Pankreatitis	1
	Cholezystolithiasis/ Choledocholithiasis/ Cholangitis	1
	Resp. Insuffizienz/Pneumonie	9
	Leberzirrhose/Leberversagen	2
	GI-Blutung	2
	Herzrhythmusstörungen	1
	Z.n. Reanimation	2

Tabelle 6: Allgemeine Patientencharakteristika

1.2 Spezielle Patientencharakteristika

1.2.1 Hämodynamik PiCCO

		MW ± SD (MIN-MAX)
Patientenzahl		30
Blutdruck	systolisch	130 ± 21 (90-197)
	diastolisch	62 ± 11 (41-93)
	MAP	86 ± 14 (60-136)
Herzfrequenz		93 ± 20 (60-164)
PCCI		4,22 ± 1,11 (2,21-7,06)
TDCI		4,24 ± 1,09 (2,26-6,78)
SVI		47 ± 14 (19-102)
GEDI		784 ± 191 (296-1837)
SVV		12 ± 7 (1-44)
PPV		10 ± 6 (1-35)
SVRI		1499 ± 519 (449-3021)
GEF		24 ± 6 (13-40)
CPI		0,8 ± 0,2 (0,3-1,4)
dPmax		1233 ± 369 (515-2549)
ELWI		10 ± 3 (5-19)
PVPI		1,5 ± 0,6 (0,5-4,2)
ZVD		12,1 ± 4,8 (2-26)

Tabelle 7: Hämodynamische Patientencharakteristika durch PiCCO-Messung

1.2.2 Hämodynamik ClearSight

		MW ± SD (MIN-MAX)
Patientenzahl		30
Blutdruck	systolisch	115 ± 21 (68-183)
	diastolisch	64 ± 11 (35-91)
	MAP	83 ± 15 (47-118)
HF		94 ± 20 (61-154)
PCCI		3,89 ± 1,2 (1,9-7,8)
SVI		41 ± 10 (20-65)
SVV		12 ± 5 (3-43)
SVRI		1618 ± 760 (610-4465)

Tabelle 8: Hämodynamische Patientencharakteristika durch ClearSight-Messung

1.2.3 Blutgase/Laktat

		MW ± SD (MIN-MAX)
Patientenzahl		30
pH		7,43 ± 0,05 (7,26-7,53)
paCO₂ [mmHg]		37,5 ± 8,8 (20,1-60,9)
paO₂ [mmHg]		89,7 ± 17,3 (59,8-136,2)
SaO₂ [%]		96,6 ± 1,8 (92-99)
pcvCO₂ [mmHg]		44,9 ± 10,2 (23,9-68,8)
pcvO₂ [mmHg]		40,8 ± 6,7 (27,9-57,1)
ScvO₂ [%]		73,8 ± 8,9 (48,1-89)
HCO₃^{-std} [mmol/L]		24,7 ± 4,4 (17,4-35,9)
BE [mmol/L]		0,03 ± 5,05 (-8,6-12,3)
Hkt [%]		25,9 ± 3,5 (18-36)
tHb [g/dL]		8,8 ± 1,2 (6,1-12,2)
Na⁺ [mmol/L]		140,8 ± 8,2 (120,7-158,9)
K⁺ [mmol/L]		4,03 ± 0,39 (3,22-5,02)
Ca²⁺ [mmol/L]		1,16 ± 0,11 (0,73-1,37)
Cl⁻ [mmol/L]		113,0 ± 8,8 (88-136)
Anionenlücke [mmol/L]		7,6 ± 3,3 (1,6-16,2)
Glucose [mg/dL]		144,6 ± 34,9 (69-235)
Laktat [mg/dL]		1,44 ± 0,67 (0,6-3,9)

Tabelle 9: Blutgase und Laktat

1.2.4 Temperaturen

	MW ± SD (MIN-MAX)
Patientenzahl	25
T Raum	23,2 ± 1,1 (20,6-27,3)
T Körperkern-PiCCO	37,2 ± 0,8 (35,3-39,5)
T Körperkern-Thermofocus	37,3 ± 0,7 (34,6-39,5)
T Stirn-Tf	34,2 ± 0,9 (31,8-38,4)
T UA-mittig-Tf links	32,8 ± 1,6 (29,0-36,3)
T UA-mittig-Tf rechts	33,0 ± 1,6 (29,0-36,3)
T UA-mittig-Tf Mittelwert links/rechts	32,9 ± 1,5 (29,2-36,0)
T UA-distal-Tf links	33,1 ± 2,1 (26,9-36,5)
T UA-distal-Tf rechts	33,2 ± 1,9 (26,5-37,0)
T UA-distal-Tf Mittelwert links/rechts	33,1 ± 1,9 (27,6-36,7)
T Index-Tf links	30,7 ± 2,9 (23,5-35,5)
T Index-Tf rechts	30,7 ± 3,0 (23,5-35,0)
T Index-Tf Mittelwert links/rechts	30,7 ± 2,9 (24-35,2)
T Hallux-Tf links	30,3 ± 3,6 (23,6-36,2)
T Hallux-Tf rechts	30,5 ± 3,5 (23,7-36,3)
T Hallux-Tf Mittelwert links/rechts	30,4 ± 3,4 (23,8-36,6)

Tabelle 10: Körperoberflächentemperaturen, Körperkerntemperaturen, Raumtemperatur

In der Studie wurden die in Tabelle 10 genannten Temperaturen an 25 Patienten erfasst. Bei den Körperoberflächentemperaturen der Extremitäten wurden die Mittelwerte aus rechter und linker Extremität gebildet und anschließend mit diesen Mittelwerten weitergerechnet.

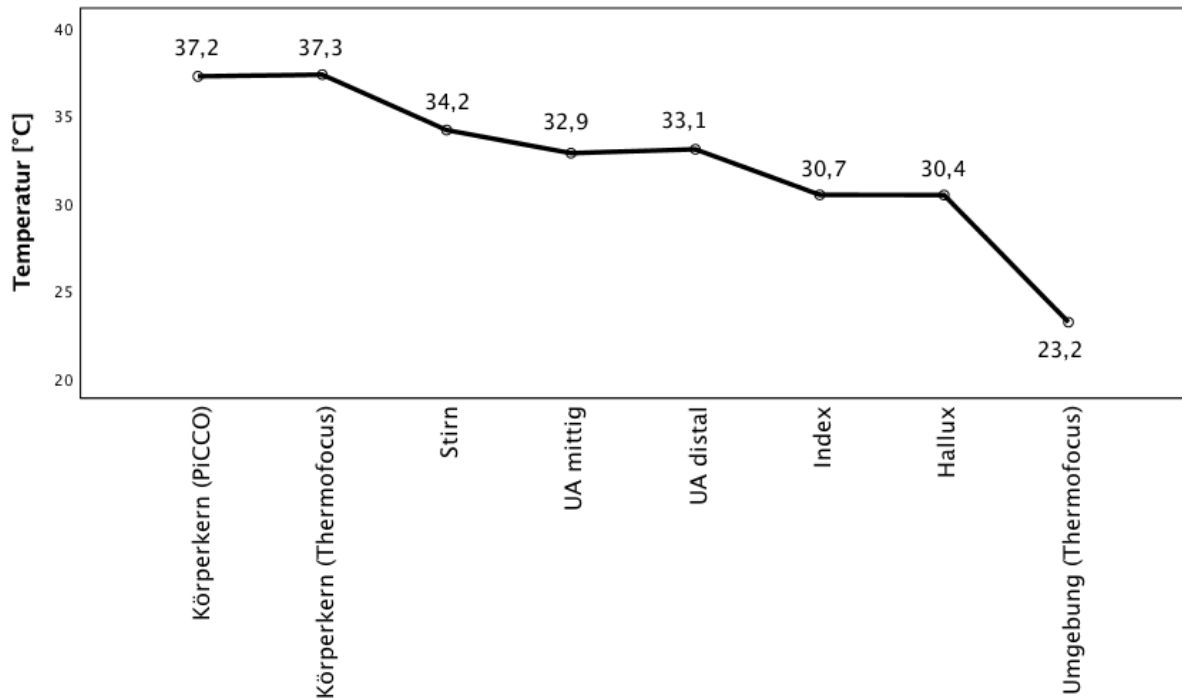


Abbildung 24: Gradient Körperkerntemperaturen, Körperoberflächentemperaturen, Raumtemperatur

Betrachtet man die gemessene Körpertemperatur an den verschiedenen Messpunkten, so fällt auf, dass ein Gradient von zentral nach peripher und von proximal nach distal besteht. Die Körperkerntemperatur, gemessen durch den Thermofocus an der Stirn, liegt mit im Mittel 37,3°C etwas über der invasiv gemessenen Körperkerntemperatur des PiCCO-Monitors mit 37,2°C. Bei den peripheren Temperaturen wurden an der Stirn die höchsten Temperaturen (34,2°C) gemessen, gefolgt von Unterarm (32,9°C bzw. 33,1°C) und Zeigefinger (30,7°C). Die niedrigsten Temperaturen zeigten sich an der Großzehe (30,4°C).

1.2.5 Temperaturdifferenzen 1: CPTGs (Core-to-Peripheral-Temperature-Gradients) [°C]

	Körperkern (PiCCO)	Körperkern (Thermofocus)
CPTG_{Stirn}	3,0 ± 0,9 (0,1-6,0)	3,2 ± 0,5 (0,0-4,3)
CPTG_{UA-mittig}	4,3 ± 1,4 (1,4-8,0)	4,4 ± 1,3 (1,2-7,8)
CPTG_{UA-distal}	4,1 ± 1,9 (1,3-10,3)	4,2 ± 1,9 (0,3-9,4)
CPTG_{Index}	6,5 ± 2,8 (2,2-13,7)	6,6 ± 2,8 (1,8-13,0)
CPTG_{Hallux}	6,8 ± 3,4 (1,9-14,4)	6,9 ± 3,3 (-0,2-13,8)

Tabelle 11: Temperaturdifferenzen 1 (CPTGs)

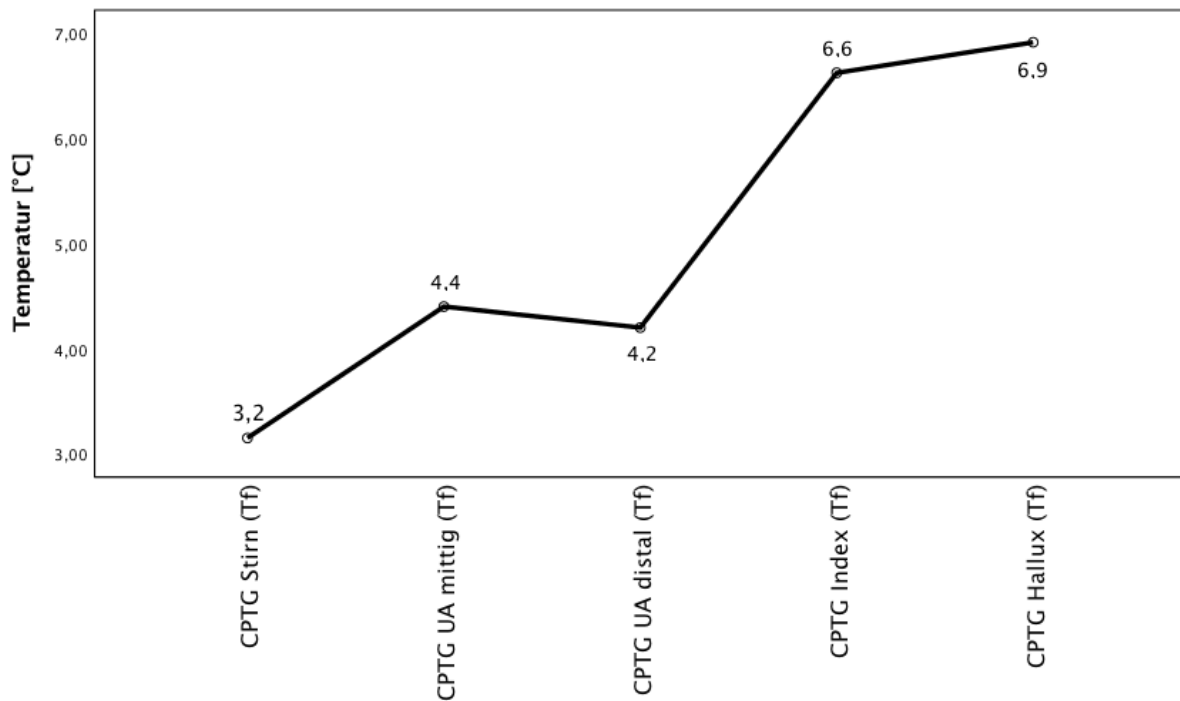


Abbildung 25: Gradient der CPTGs

Die Temperaturdifferenzen zwischen Körperkerntemperatur und peripher gemessenen Temperaturen werden als CPTGs (core-to-peripheral-temperature-gradient) bezeichnet. Um diese zu errechnen, wurden die peripher gemessenen Temperaturen ($T_{\text{Stirn-Tf}}$, $T_{\text{UA-mittig-Tf}}$, $T_{\text{UA-distal-Tf}}$, $T_{\text{Index-Tf}}$, $T_{\text{Hallux-Tf}}$) von der Körperkerntemperatur ($T_{\text{Körperkern-PiCCO}}$ bzw. $T_{\text{Körperkern-Tf}}$) subtrahiert. Als CPTG_{xxx-PiCCO} wurden die CPTGs bezeichnet, welche die invasive Körperkerntemperatur des PiCCO-Monitors verwenden und als CPTG_{xxx-Tf}, sofern

die noninvasiv gemessene Körperkerntemperatur des Thermofocus herangezogen wurde. Die Temperaturgradienten waren umso kleiner, je weiter proximal sie gemessen wurden. Die CPTGs verhalten sich folglich von ihren Werten her umgekehrt zu denen der o.g., absoluten Temperaturen.

1.2.6 Temperaturdifferenzen 2: PRTGs (Peripheral-to-Room-Temperature-Gradients) [C°]

PRTG Stirn-Tf	11,0 ± 1,4 (7,5-16,1)
PRTG UA-mittig-Tf	9,6 ± 1,9 (4,3-14,5)
PRTG UA-distal-Tf	9,8 ± 2,2 (4,2-15,1)
PRTG Index-Tf	7,3 ± 3,0 (0,2-13,0)
PRTG Hallux-Tf	7,2 ± 3,4 (0,35-14,1)

*Tabelle 12:
Temperaturdifferenzen 2 (PRTGs)*

Neben den CPTGs wurden außerdem die PRTGs berechnet. Hierzu wurde von den peripher gemessenen Temperaturen die Raumtemperatur subtrahiert, um äußere Einflüsse auf die Körpertemperatur herauszurechnen.

2. Analytische Statistik

2.1 Vergleich des PCCI-ClearSight mit dem TDCI-PiCCO

Zum Vergleich des durch Pulskonturanalyse des ClearSight Systems geschätzten Herzindexes mit dem durch transpulmonale Thermodilution gemessenen Herzindexes wurden die Herzindices aus insgesamt 240 Einzelmessungen an 30 Patienten statistisch ausgewertet. Ein Patient (= 3,2%) musste im Vorhinein aufgrund einer nicht verwertbaren Pulscurve des ClearSight Systems ausgeschlossen werden.

Korrelation des PCCI-ClearSight mit dem TDCI-PiCCO

Es zeigte sich eine signifikante Korrelation ($p < 0,001$) mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,578 nach Spearman.

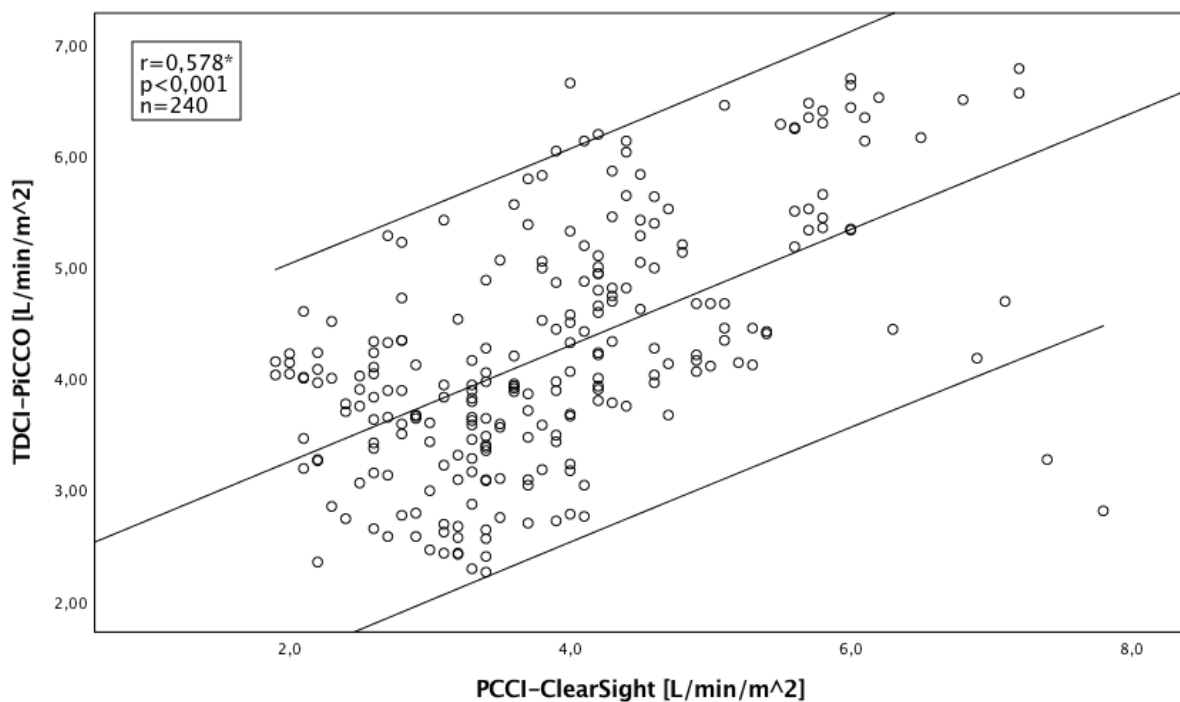


Abbildung 26: Streudiagramm PCCI-ClearSight – TDCI-PiCCO
*Spearman-Rho

Bland-Altman Plot

Im Bland-Altman Plot zeigte sich ein Bias von $-0,35 \text{ L/min/m}^2$ bei Limits of Agreement von $-2,43 \text{ L/min/m}^2$ und $1,73 \text{ L/min/m}^2$. Der Percentage Error (PE) lag, im Vergleich zur transpulmonalen Thermodilution des PiCCO-Systems, bei $50,1\%$ und damit deutlich über der von Critchley und Critchley postulierten, maximal akzeptablen Grenze von 30% . (Critchley & Critchley, 1999)

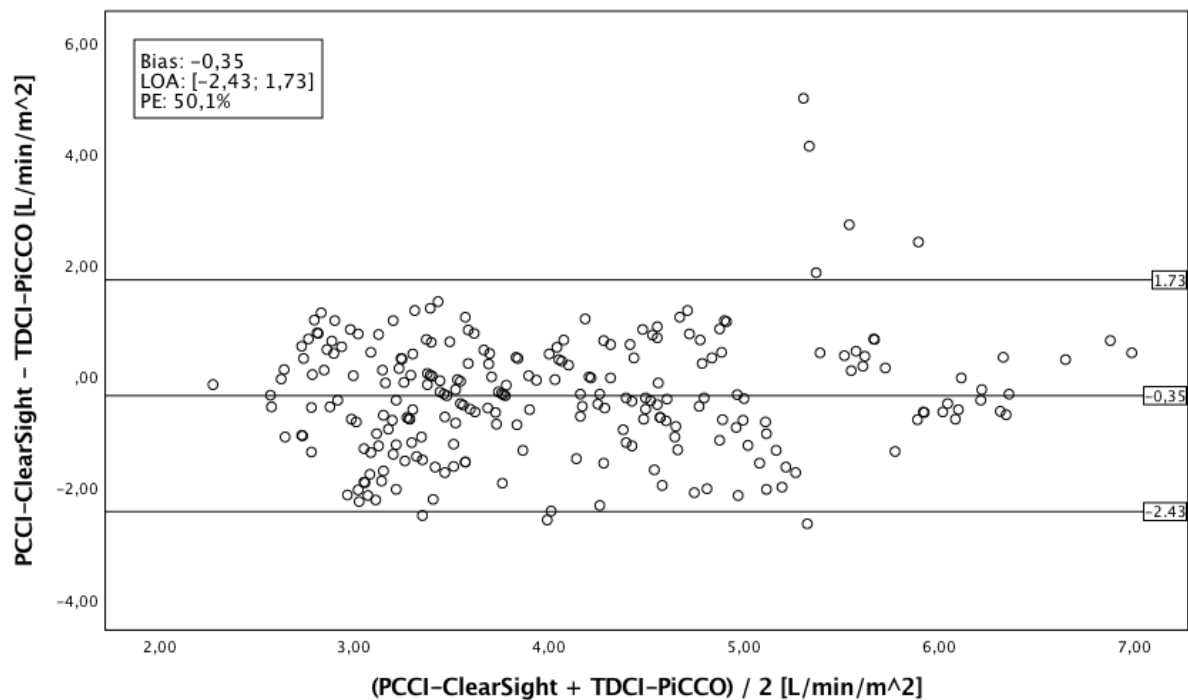


Abbildung 27: Bland-Altman-Plot PCCI-ClearSight – TDCI-PiCCO

Vorhersage kritischer Herzindices

Die ROC-Analyse der Pulskonturanalyse des ClearSight-Systems im Hinblick auf die Vorhersage eines kritischen TDCI von $\leq 3 \text{ L/min/m}^2$ bzw. $> 5 \text{ L/min/m}^2$ ergab AUCs von $0,696$ ($p=0,001$) für $\text{TDCI} \leq 3 \text{ L/min/m}^2$ bzw. $0,840$ ($p<0,001$) für $\text{TDCI} > 5 \text{ L/min/m}^2$.

TDCI ≤ 3 L/min/m²

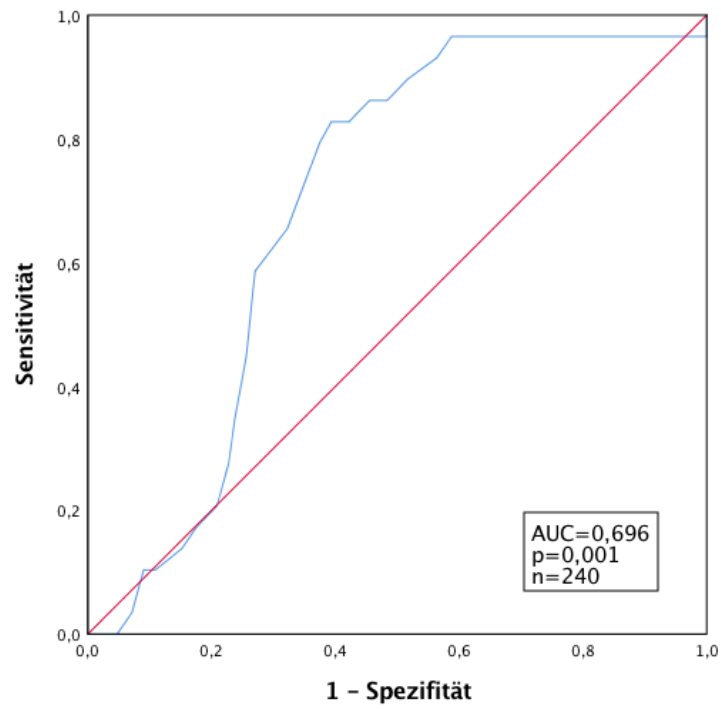


Abbildung 28: ROC-Analyse PCCI-ClearSight bei TDCI-PiCCO ≤ 3 L/min/m²

TDCI > 5 L/min/m²

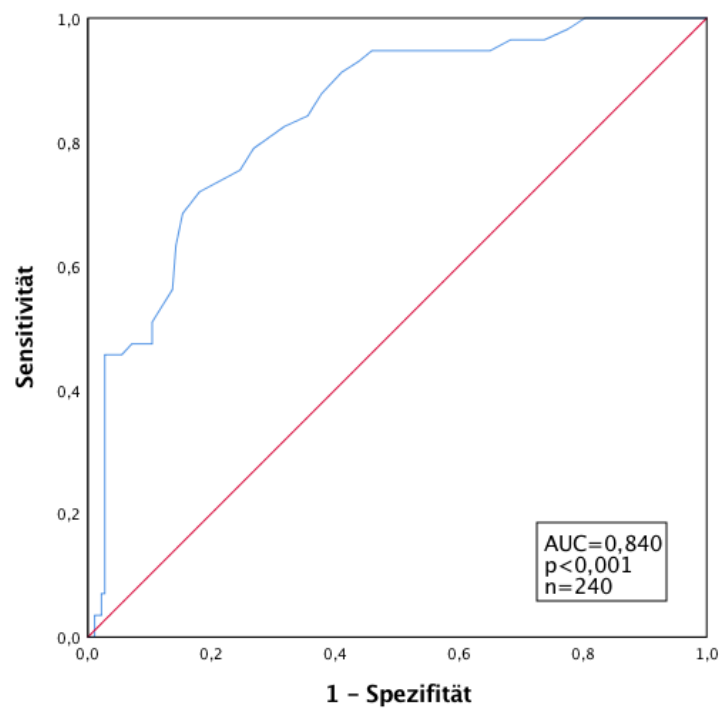


Abbildung 29: ROC-Analyse PCCI-ClearSight bei TDCI-PiCCO > 5 L/min/m²

Trending

Um das Trending des ClearSight-Systems zu bewerten, wurde eine 4-Quadranten-Konkordanzanalyse durchgeführt. Von den initialen 210 gepaarten Δ TDCI-PiCCO/ Δ PCCI-ClearSight Messungen wurden 139 Wertepaare ausgeschlossen, da die Änderung des HZV weniger als 15% betrug. In Quadrant I und III befinden sich die konkordanten Wertepaare; hier ging eine Änderung des TDCI-PiCCO mit einer gleichsinnigen Änderung des PCCI-ClearSight einher. Der Anteil dieser Wertepaare an allen Wertepaaren entspricht der Konkordanz, diese betrug 77,5% (55/71). Die Korrelation der absoluten Änderungen des HZV war mit einem Spearman-Koeffizienten von 0,329 ($p < 0,001$) hochsignifikant.

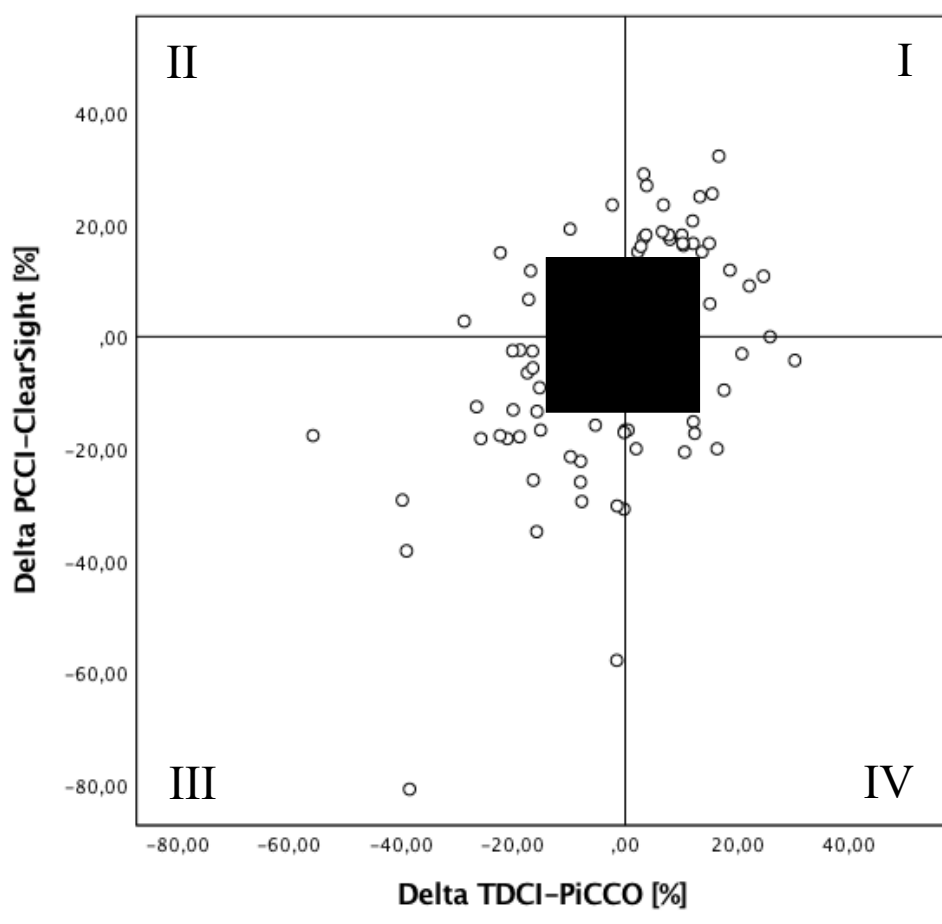


Abbildung 30: Trending des PCCI-ClearSight im 4-Quadranten-Plot. Konkordante Änderungen des PCCI-ClearSight befinden sich in den Quadranten I und III (55/71), diskordante Änderungen in den Quadranten II und IV (16/71). Änderungen von unter 15% des Ausgangs-HZV (139/210) wurden ausgeschlossen (geschwärztes Quadrat).

2.2 Vergleich des PCCI-PiCCO mit dem TDCI-PiCCO

In diesem Kapitel wurde die thermodilutorisch kalibrierte Pulskonturanalyse des PiCCO-Monitors mit der intermittierenden Thermodilution des PiCCO-Monitors verglichen, sodass sie der unkalibrierten Pulskonturanalyse des ClearSight-Systems gegenübergestellt werden konnte.

Korrelation des PCCI-PiCCO mit dem TDCI-PiCCO

Bei dem Vergleich des durch die Thermodilution des PiCCO-Systems ermittelten Herzindex mit dem Pulskonturherzindex des PiCCO-Systems zeigte sich mit einem Korrelationskoeffizienten nach Spearman von $r=0,860^*$ eine hochsignifikante Korrelation ($p<0,001$).

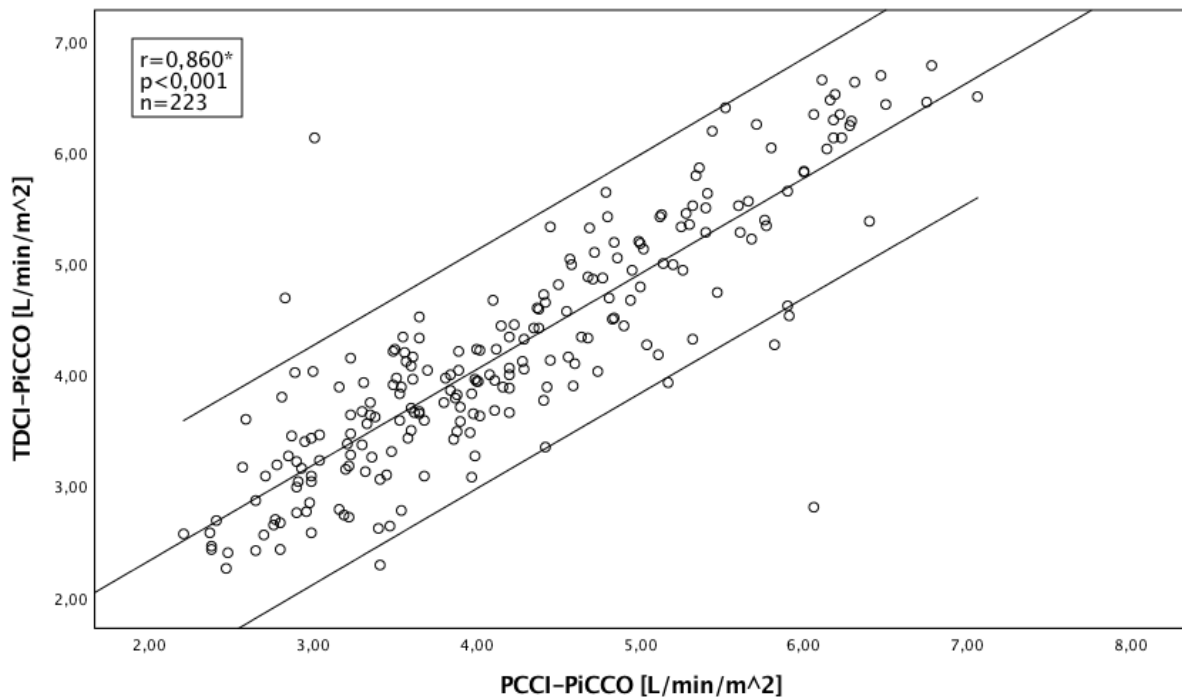


Abbildung 31: Streudiagramm PCCI-PiCCO – TDCI-PiCCO
*Spearman-Rho

Bland-Altman Plot

In der Bland-Altman Analyse zeigte sich ein Bias von $-0,02 \text{ L/min/m}^2$ bei Limits of Agreement (LOA) von $-1,12 \text{ L/min/m}^2$ bis $1,09 \text{ L/min/m}^2$. Der prozentuale Fehler (PE) betrug 26,6%.

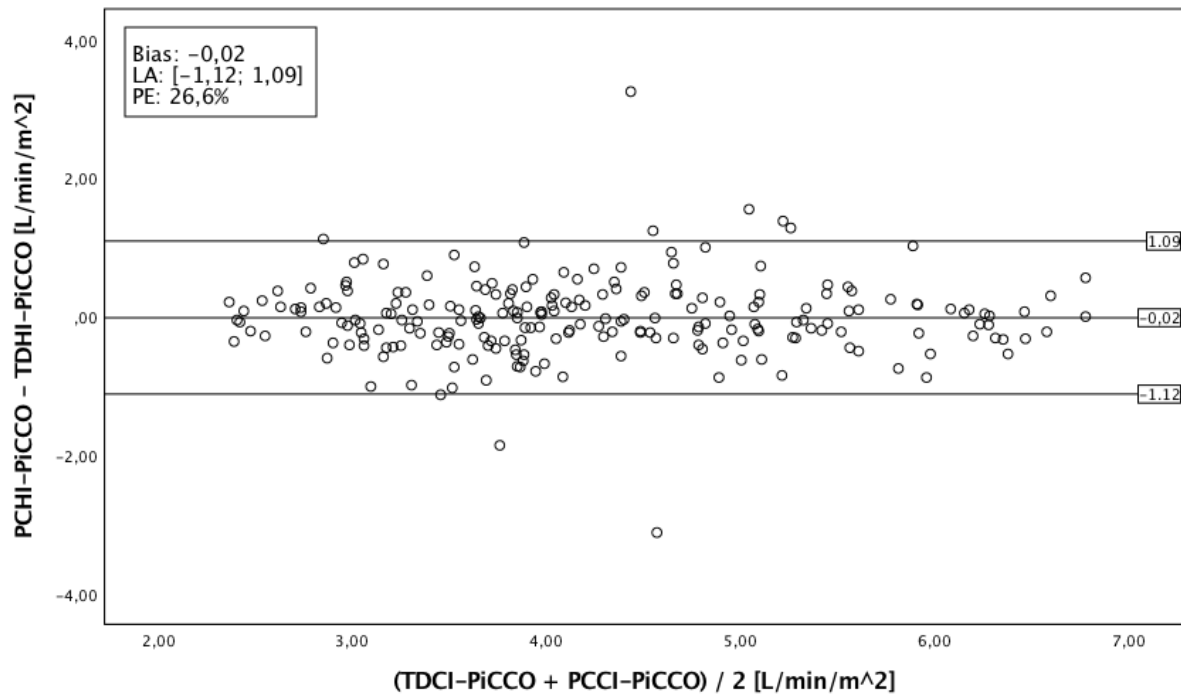


Abbildung 32: Bland-Altman-Plot PCCI-PiCCO – TDCI-PiCCO

Vorhersage kritischer Herzindices

In der ROC Analyse des Pulskonturverfahrens des PiCCO-Monitors hinsichtlich der Vorhersage kritischer Grenzwerte des TDCI-PiCCO ergab sich eine AUC von 0,909 ($p < 0,001$) für ein $TDCI \leq 3 \text{ L/min/m}^2$ und eine AUC von 0,950 ($p < 0,001$) für ein $TDCI > 5 \text{ L/min/m}^2$.

TDCI \leq 3 L/min/m²

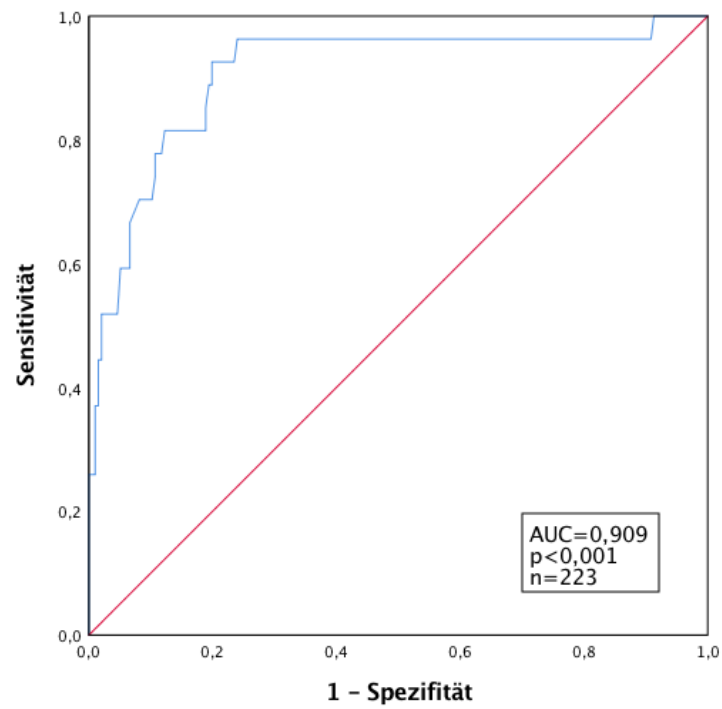


Abbildung 33: ROC-Analyse PCCI-PiCCO bei TDCI-PiCCO \leq 3 L/min/m²

TDCI $>$ 5 L/min/m²

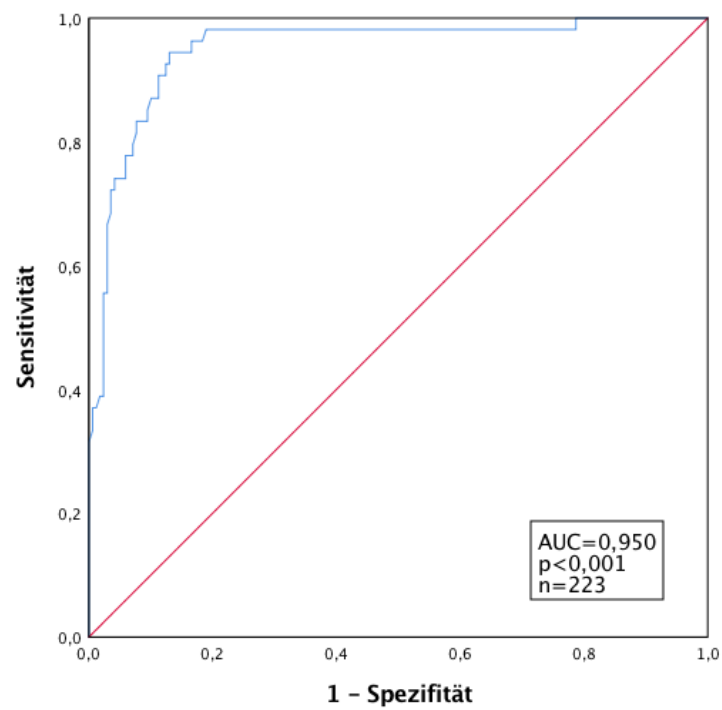


Abbildung 34: ROC-Analyse PCCI-PiCCO bei TDCI-PiCCO $>$ 5 L/min/m²

Trending

Für die Pulskonturanalyse des PiCCO-Systems wurde ebenfalls eine Konkordanzanalyse mittels 4-Quadranten-Plot durchgeführt. Von den initialen 203 gepaarten Δ TDCI-PiCCO/ Δ PCCI-ClearSight Messungen wurden 130 Wertepaare ausgeschlossen, da die Änderung des HZV weniger als 15% betrug. Die Konkordanz lag mit 56,2% (41/73) überraschenderweise unter der des ClearSight-Systems. Die Korrelation der absoluten Änderungen des HZV war mit einem Spearman-Koeffizienten von 0,124 ($p=0,087$) signifikant.

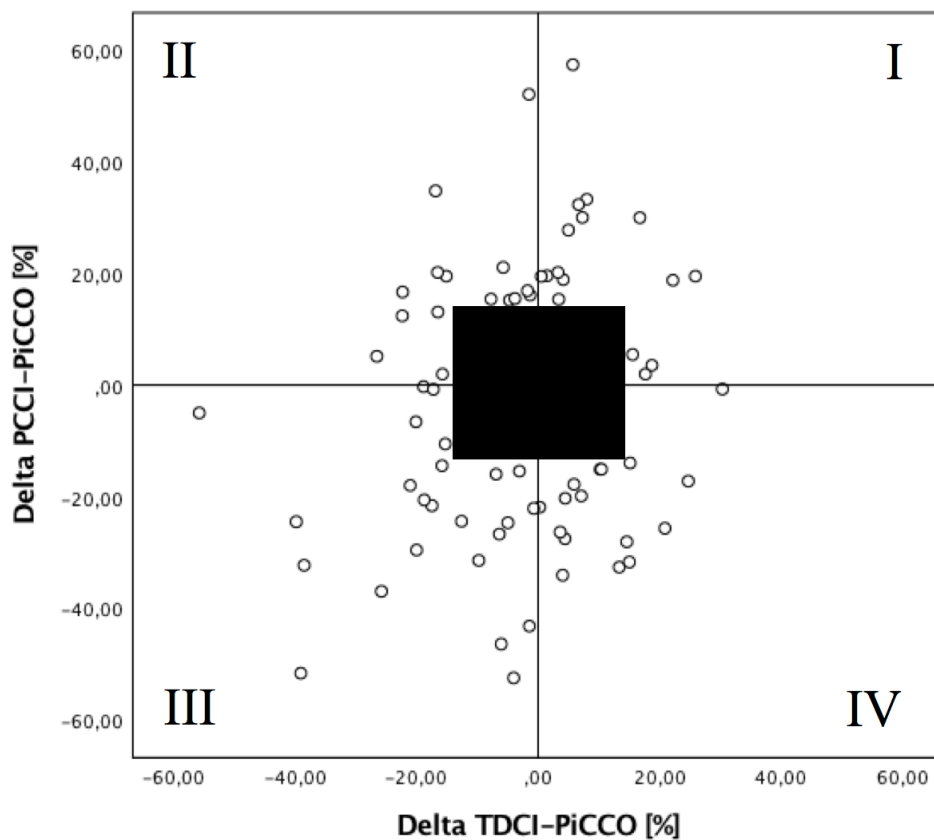


Abbildung 35: Trending PCCI-PiCCO im 4-Quadranten-Plot. Konkordante Änderungen des PCCI-PiCCO befinden sich in den Quadranten I und III (41/73), diskordante Änderungen in den Quadranten II und IV (32/73). Änderungen von unter 15% des Ausgangs-HZV (130/203) wurden ausgeschlossen (geschwärztes Quadrat).

2.3 Subgruppenanalyse bei klinisch relevanten Grenzen des TDCI-PiCCO

2.3.1 Vergleich des PCCI-ClearSight mit dem TDCI-PiCCO

Aufgrund der Tatsache, dass in verschiedenen Publikationen (Ameloot et al., 2015; Ameloot et al., 2013) darauf hingewiesen wurde, dass das ClearSight-System vor allem bei Patienten mit niedrigem Baseline TDCI schlechte Ergebnisse liefert, wurden bei der statistischen Auswertung des Datensatzes Subgruppenanalysen bei klinisch relevanten Grenzwerten den TDCI-PiCCO durchgeführt und die Pulskonturanalyseverfahren des PiCCO-Monitors und des ClearSight-Systems mit dem durch Thermodilution ermittelten Herzindex verglichen. Als Grenzen wurden hierzu ein TDCI von ≤ 3 L/min/m² sowie ein TDCI von > 5 L/min/m² definiert. Weiter wurde die Performance beider Verfahren bei einem TDCI zwischen 3 L/min/m² und 5 L/min/m² untersucht.

		n	r*	p	Bias	LOA	PE
PCCI-ClearSight	TDCI-PiCCO ≤ 3 L/min/m ²	29	0,057	0,770	0,69	[-1,19; 2,57]	73,1%
	TDCI-PiCCO von 3 bis 5 L/min/m ²	154	0,354	<0,001	-0,36	[-2,32; 1,59]	50,3%
	TDCI-PiCCO > 5 L/min/m ²	57	0,499	<0,001	-0,83	[-2,62; 0,95]	35,8%

Tabelle 13: Übersicht PCCI-ClearSight bei verschiedenen Grenzwerten des TDCI-PiCCO

Bei einem TCDI von ≤ 3 L/min/m² zeigte sich mit einem Korrelationskoeffizienten nach Spearman von 0,057 keine signifikante Korrelation ($p=0,770$) des PCCI-ClearSight und des TDCI-PiCCO. Der Bias betrug 0,69 L/min/m² bei Limits of Agreement von -1,19 L/min/m² bis 2,47 L/min/m² und einem prozentualen Fehler von 73,1%. Mit steigenden TCDI-Werten verbesserte sich die Genauigkeit des ClearSight-Systems, sodass sich bei einem TDCI-PiCCO zwischen 3 und 5 L/min/m² mit einem Spearman-Rho von 0,354 eine hochsignifikante Korrelation ($p<0,001$) mit dem thermodilutorisch ermittelten Herzindex des PiCCO-Systems zeigte. Im Bland-Altman-Plot zeigte sich ein Bias von -0,36 L/min/m² bei Limits of Agreement von -2,32 L/min/m² bis 1,59 L/min/m² und ein prozentualer Fehler von 50,3%. Bei TDCI-Werten > 5 L/min/m² zeigte sich ebenfalls eine hochsignifikante Korrelation ($p<0,001$) des PCHI-ClearSight mit dem TDCI-PiCCO mit einem Spearman Korrelationskoeffizienten von 0,499. In der Bland-Altman Analyse ergab sich ein Bias von -0,83 L/min/m² bei Limits of Agreement von -2,62 L/min/m² bis 0,95 L/min/m². Der prozentuale Fehler lag mit 35,8% immer noch über der kritischen Grenze von 30% (Critchley & Critchley, 1999).

TDCI-PiCCO ≤ 3 L/min/m²

Korrelation des PCCI-ClearSight mit dem TDCI-PiCCO

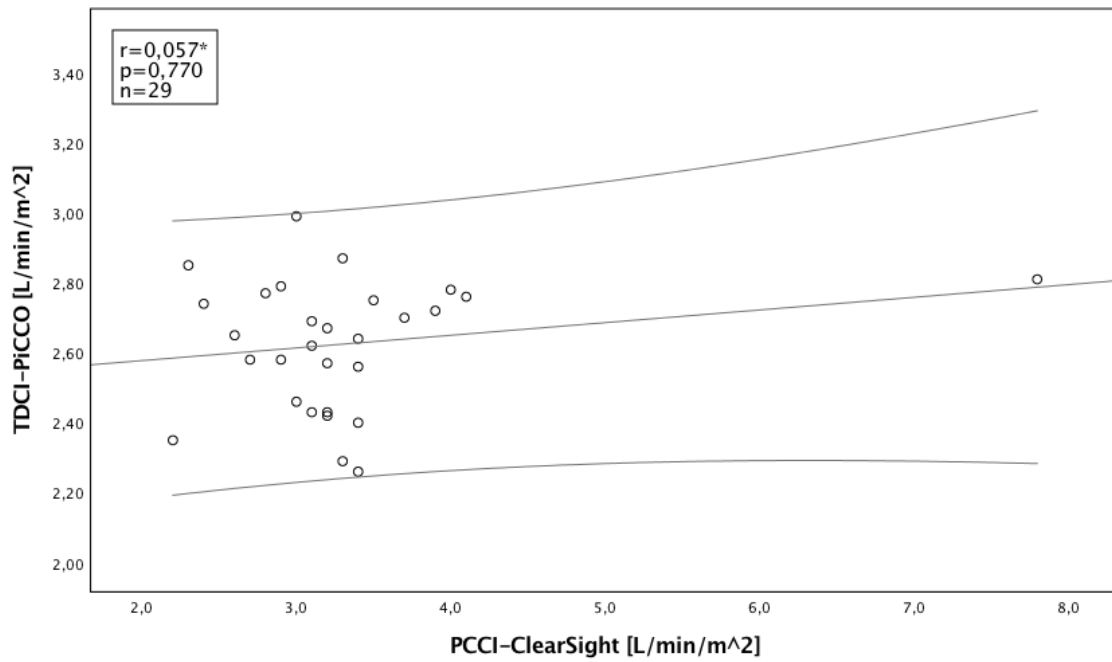


Abbildung 36: Streudiagramm PCCI-ClearSight – TDCI-PiCCO bei TDCI-PiCCO ≤ 3 L/min/m²
*Spearman-Rho

Bland-Altman-Plot

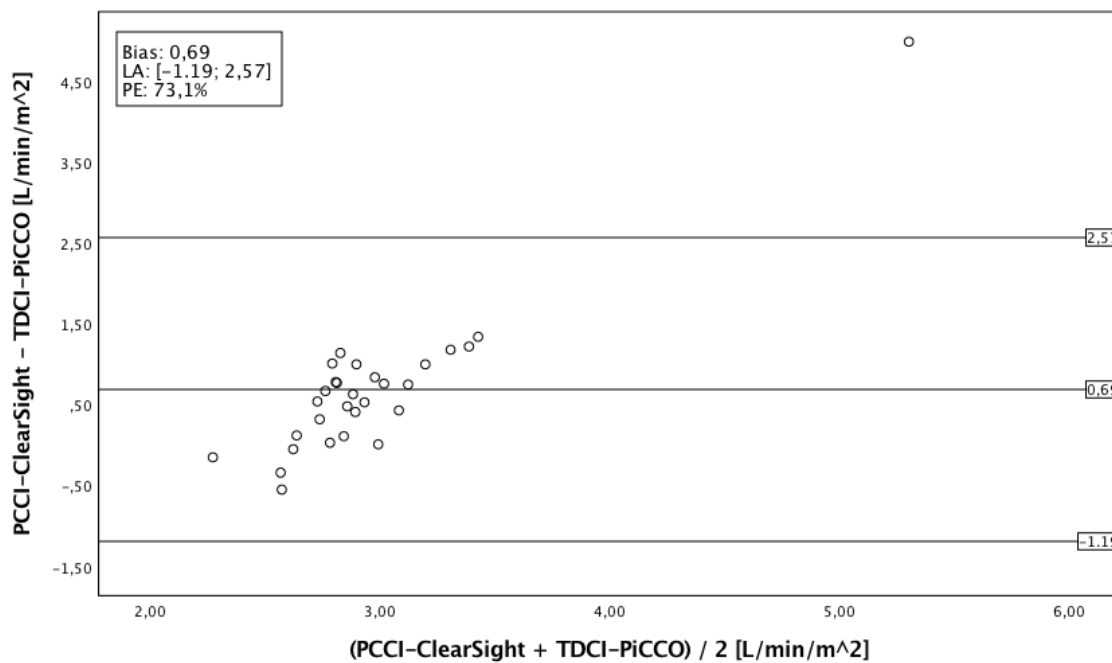


Abbildung 37: Bland-Altman Plot PCCI-ClearSight – TDCI-PiCCO bei TDCI-PiCCO ≤ 3 L/min/m²

TDCI-PiCCO zwischen 3 und 5 L/min/m²

Korrelation des PCCI-ClearSight mit dem TDCI-PiCCO

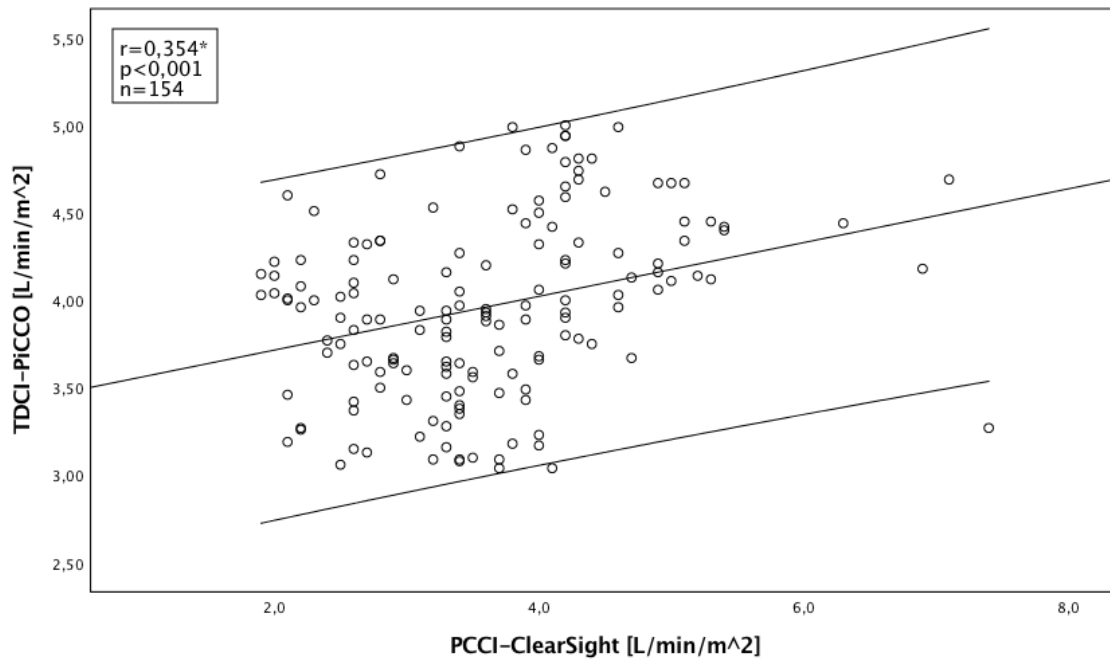


Abbildung 38: Streudiagramm PCCI-ClearSight – TDCI-PiCCO bei TDCI-PiCCO zwischen 3 und 5 L/min/m²
*Spearman-Rho

Bland-Altman Plot

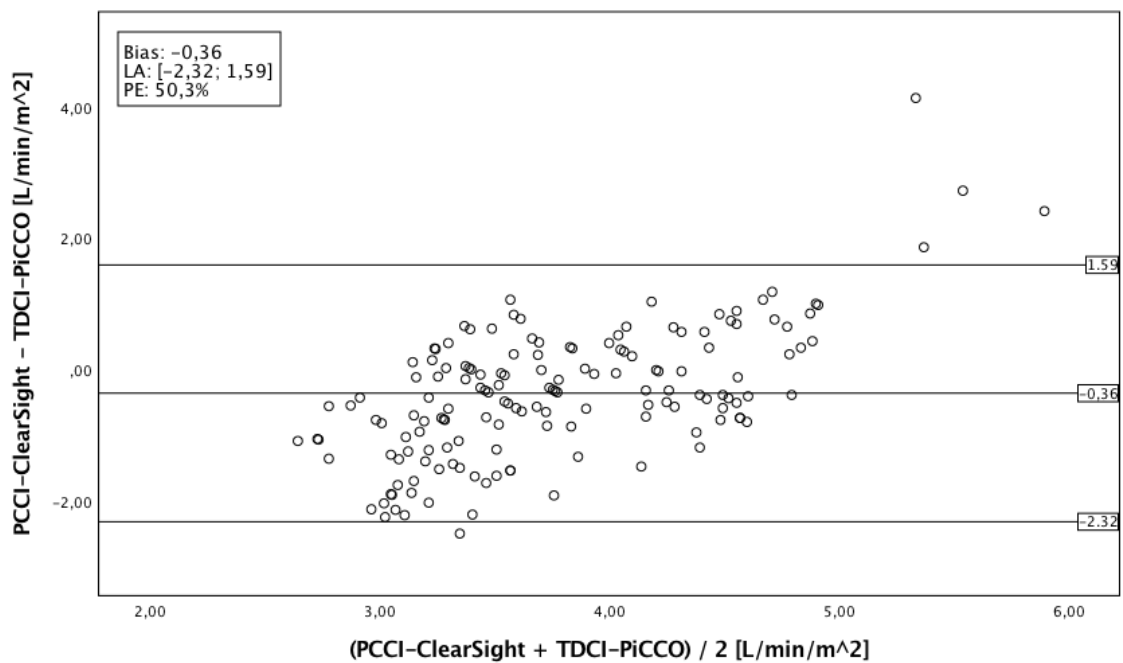


Abbildung 39: Bland-Altman Plot PCCI-ClearSight – TDCI-PiCCO bei TDCI-PiCCO zwischen 3 und 5 L/min/m²

TDCI-PiCCO > 5 L/min/m²

Korrelation des PCCI-ClearSight mit dem TDCI-PiCCO

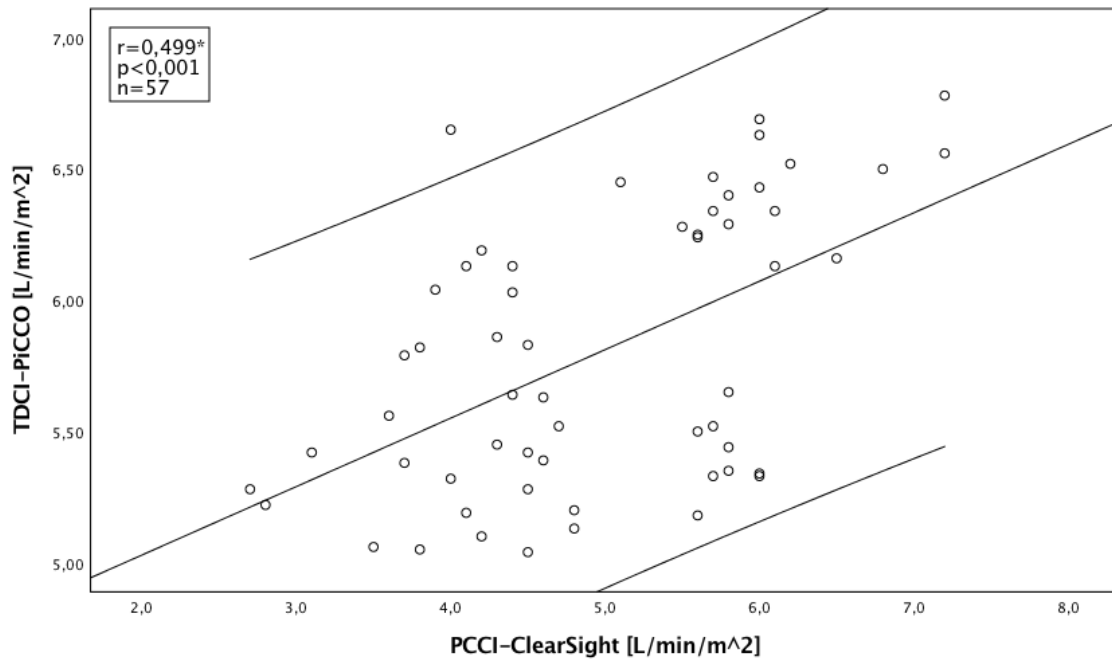


Abbildung 40: Streudiagramm PCCI-ClearSight – TDCI-PiCCO bei TDCI-PiCCO > 5 L/min/m²
*Spearman-Rho

Bland-Altman-Plot

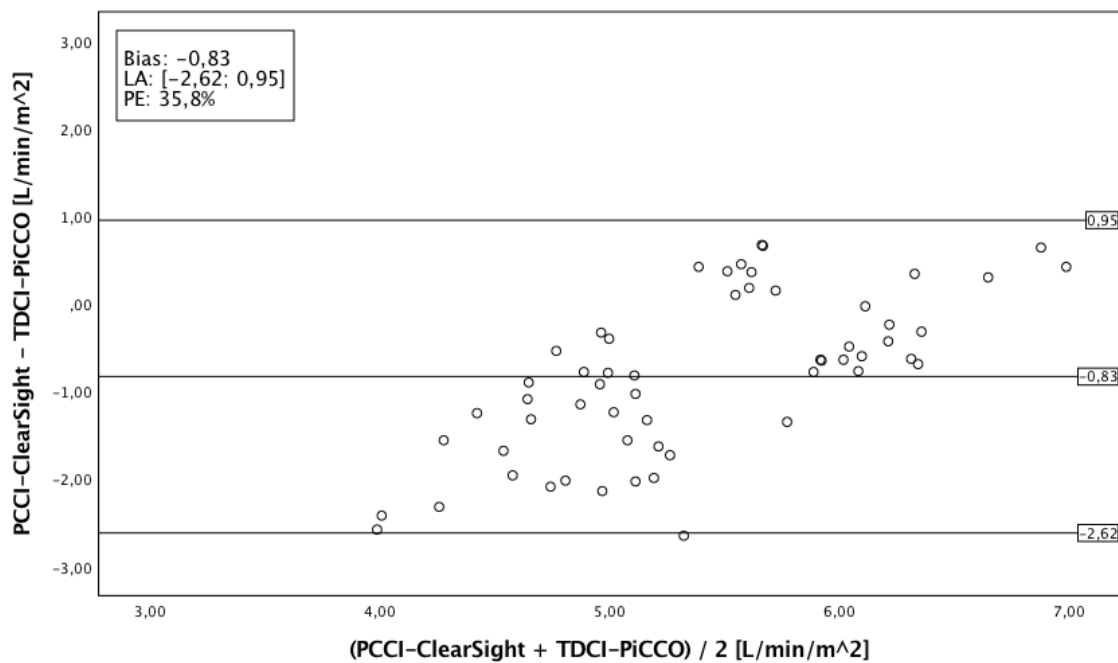


Abbildung 41: Bland-Altman-Plot PCCI-ClearSight – TDCI-PiCCO bei TDCI-PiCCO > 5 L/min/m²

2.3.2 Vergleich des PCCI-PiCCO mit dem TDCI-PiCCO

		n	r*	p	Bias	LOA	PE
PCCI-PiCCO	TDCI-PiCCO ≤ 3 L/min/m ²	27	0,438	0,022	0,33	[-2,02; 1,67]	52,1%
	TDCI-PiCCO von 3 bis 5 L/min/m ²	142	0,707	<0,001	0,02	[-1,03; 0,99]	25,9%
	TDCI-PiCCO > 5 L/min/m ²	54	0,753	<0,001	-0,19	[-1,27; 0,89]	19%

Tabelle 14: Übersicht PCCI-PiCCO bei verschiedenen Grenzwerten des TDCI-PiCCO

In der Subgruppenanalyse des PCCI-PiCCO bei klinisch relevanten Grenzwerten des TDCI-PiCCO zeigte sich bereits bei TDCI-Werten ≤ 3 L/min/m², mit einem Spearman-Koeffizienten von 0,438, eine signifikante ($p=0,022$) Korrelation mit dem durch Thermodilution gemessenen Herzindex des PiCCO-Systems. Der Bias betrug hier 0,33 L/min/m² bei Limits of Agreement von -2,02 L/min/m² bis 1,67 L/min/m². Der prozentuale Fehler lag bei 52,1%. Bei einem TDCI-PiCCO zwischen 3 und 5 L/min/m² verbesserte sich die Korrelation deutlich mit einem Koeffizienten nach Spearman von 0,707 ($p<0,001$). Der Bias war mit 0,02 L/min/m² ebenfalls deutlich geringer und die Limits of Agreement von -1,03 L/min/m² bis 0,99 L/min/m² deutlich schmaler. Der Percentage Error lag bei 25,9% und damit bereits deutlich unter den maximal akzeptablen 30% (Critchley & Critchley, 1999). Bei thermodilutorisch bestimmten Herzindices von > 5 L/min/m² verbesserte sich die Performance der PiCCO-Pulskonturanalyse weiter. Es zeigte sich eine hochsignifikante Korrelation von $r=0,753$ bei einem Bias von -0,19 L/min/m² und Limits of Agreement von -1,27 L/min/m² bis 0,89 L/min/m². Zudem lag der prozentuale Fehler im Vergleich zur Thermodilution bei sehr guten 19%.

TDCI-PiCCO ≤ 3 L/min/m²

Korrelation des PCCI-PiCCO mit dem TDCI-PiCCO

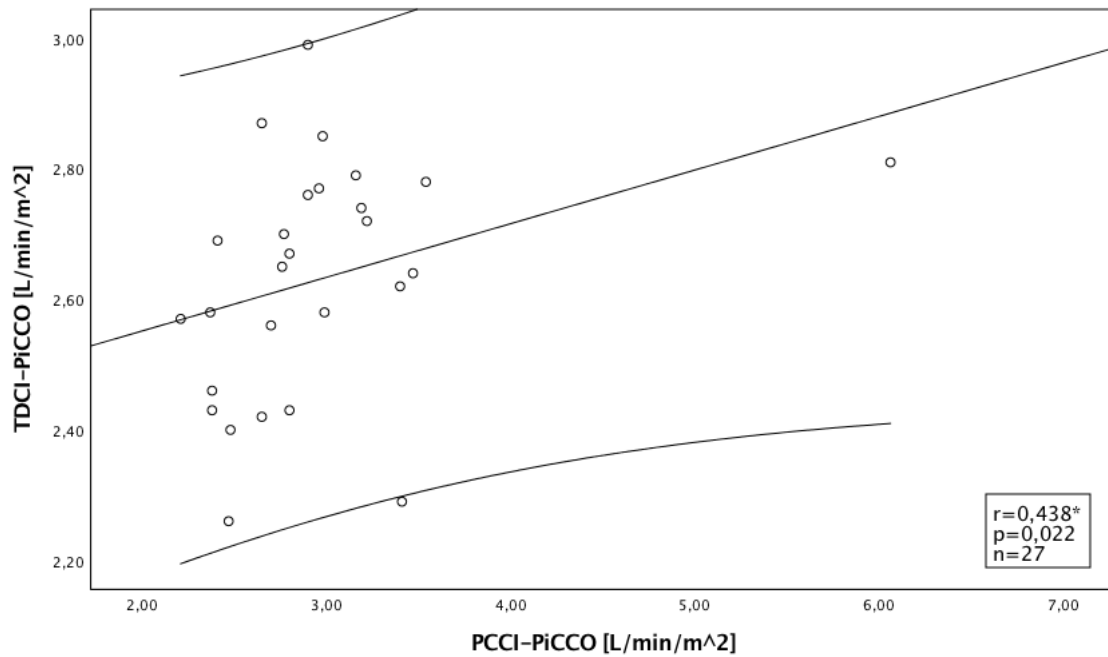


Abbildung 42: Streudiagramm PCCI-PiCCO – TDCI-PiCCO bei TDCI-PiCCO ≤ 3 L/min/m²

*Spearman-Rho

Bland-Altman-Plot

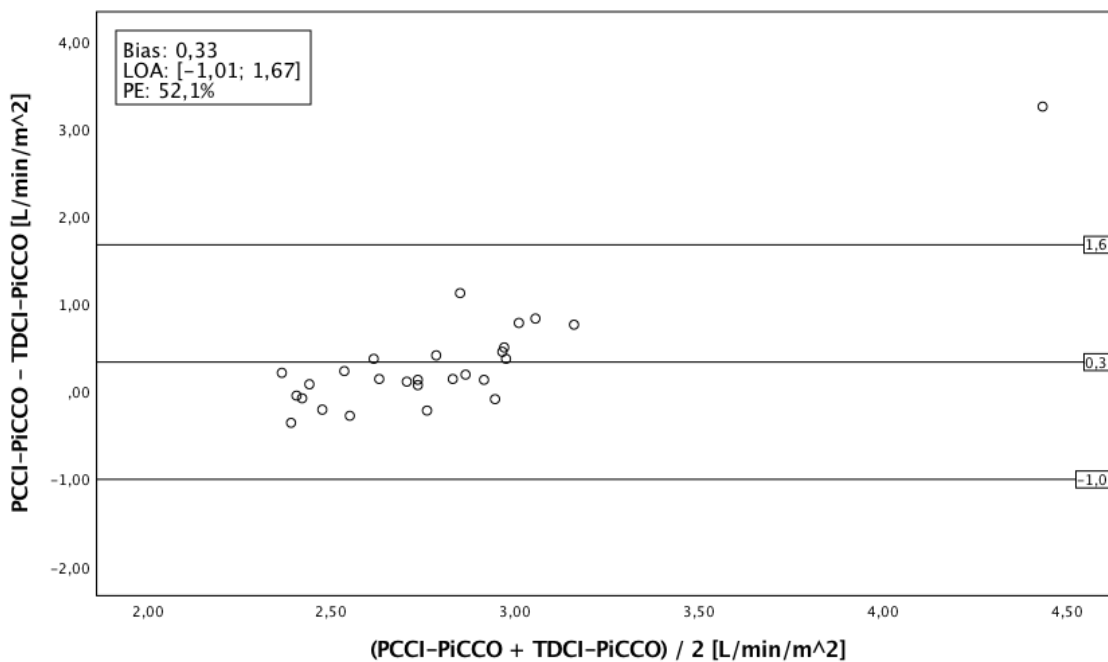


Abbildung 43: Bland-Altman Plot PCCI-PiCCO – TDCI-PiCCO bei TDCI-PiCCO ≤ 3 L/min/m²

TDCI-PiCCO zwischen 3 und 5 L/min/m²

Korrelation des PCCI-PiCCO mit dem TDCI-PiCCO

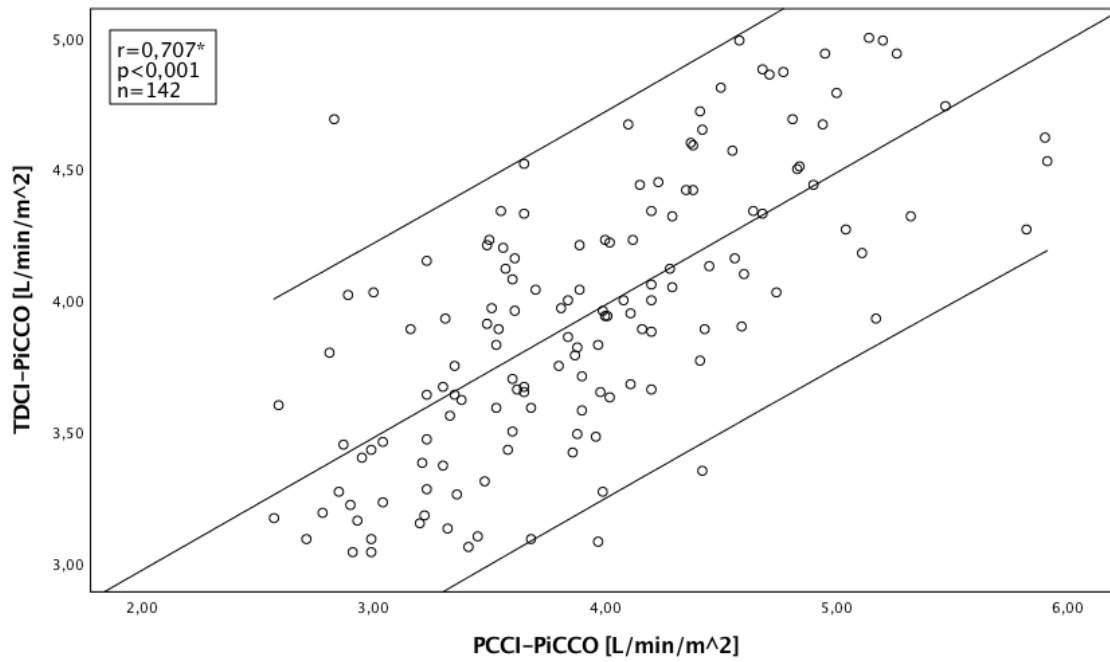


Abbildung 44: Streudiagramm PCCI-PiCCO – TDCI-PiCCO bei TDCI-PiCCO zwischen 3 und 5 L/min/m²
*Spearman-Rho

Bland-Altman-Plot

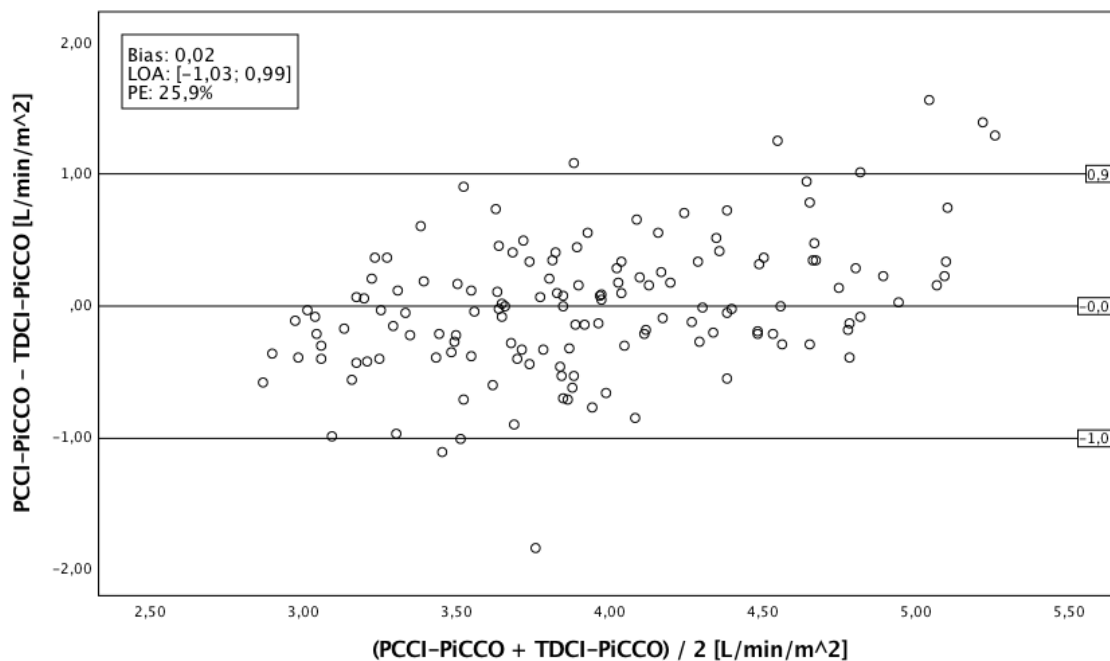


Abbildung 45: Bland-Altman Plot PCCI-PiCCO – TDCI-PiCCO bei TDCI-PiCCO zwischen 3 und 5 L/min/m²

TDCI-PiCCO > 5 L/min/m²

Korrelation des PCCI-ClearSight mit dem TDCI-PiCCO

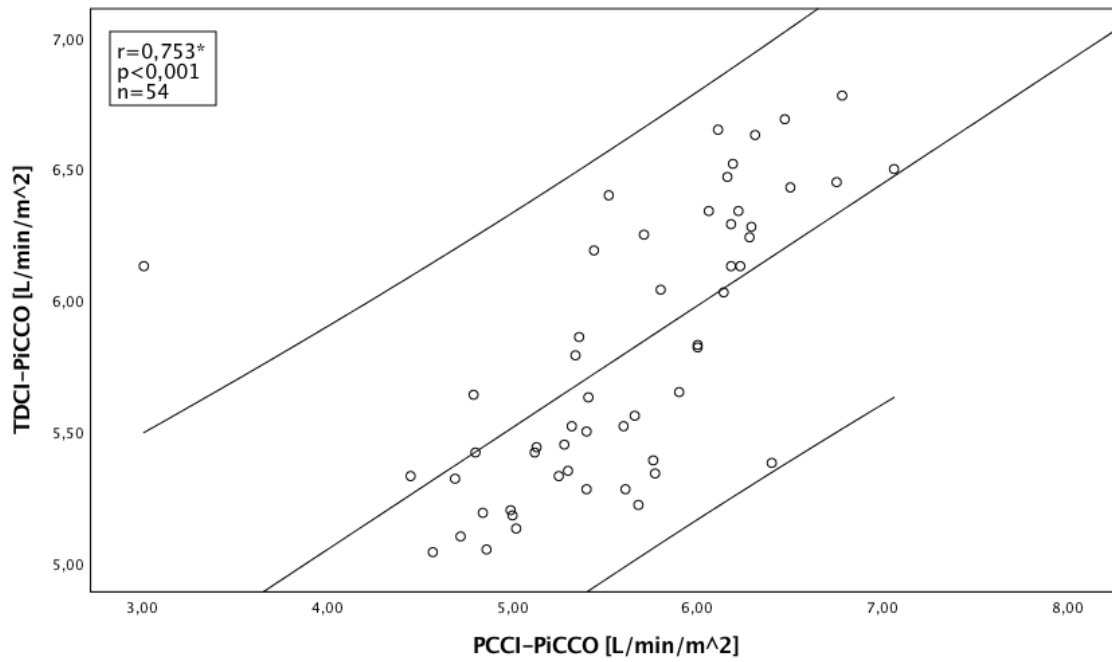


Abbildung 46: Streudiagramm PCCI-PiCCO – TDCI-PiCCO bei TDCI-PiCCO > 5 L/min/m²
*Spearman-Rho

Bland-Altman-Plot

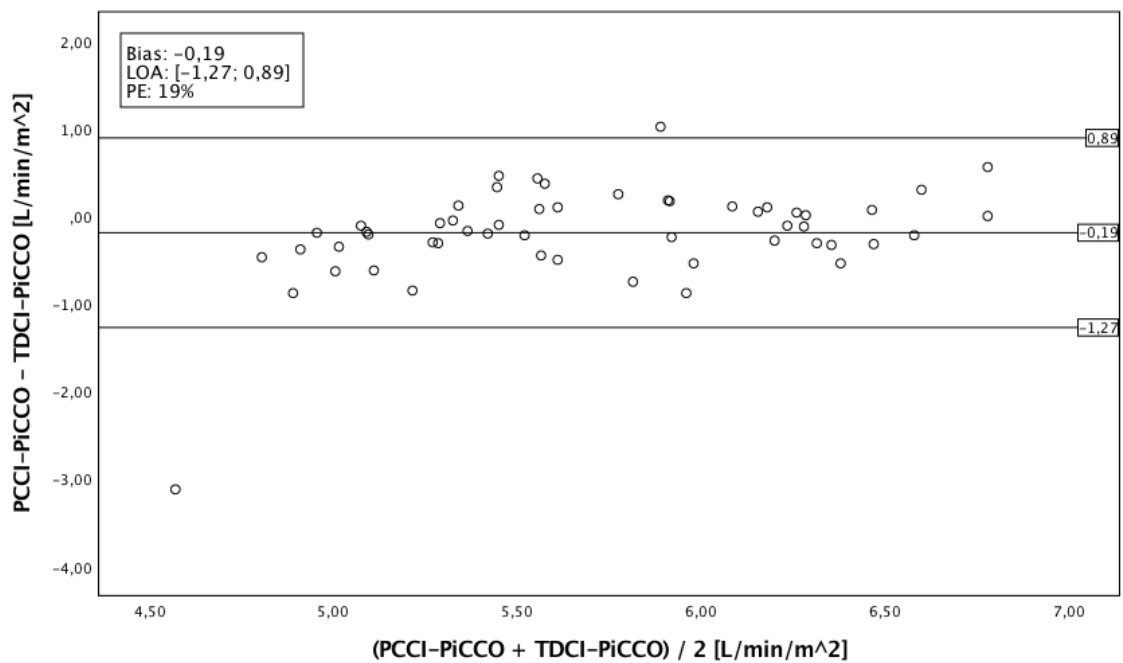


Abbildung 47: Bland-Altman-Plot PCCI-PiCCO – TDCI-PiCCO bei TDCI-PiCCO > 5 L/min/m²

2.3.3 Übersicht PCCI-ClearSight und PCCI-PiCCO bei klinisch relevanten Grenzen des TDCI-PiCCO

		n	r*	p	Bias	LOA	PE
PCCI-ClearSight	TDCI-PiCCO ≤ 3 L/min/m ²	29	0,057	0,770	0,69	[-1,19; 2,57]	73,1%
	TDCI-PiCCO von 3 bis 5 L/min/m ²	154	0,354	<0,001	-0,36	[-2,32; 1,59]	50,3%
	TDCI-PiCCO > 5 L/min/m ²	57	0,499	<0,001	-0,83	[-2,62; 0,95]	35,8%
PCCI-PiCCO	TDCI-PiCCO ≤ 3 L/min/m ²	27	0,438	0,022	0,33	[-2,02; 1,67]	52,1%
	TDCI-PiCCO von 3 bis 5 L/min/m ²	142	0,707	<0,001	0,02	[-1,03; 0,99]	25,9%
	TDCI-PiCCO > 5 L/min/m ²	54	0,753	<0,001	-0,19	[-1,27; 0,89]	19%

Tabelle 15: Übersicht PCCI-PiCCO und PCCI-ClearSight bei verschiedenen Grenzwerten des TDCI-PiCCO

In der direkten Gegenüberstellung wird die Überlegenheit des kalibrierten Pulskonturverfahrens des PiCCO-Monitors deutlich. Wo das ClearSight-System in keiner der drei betrachteten Subgruppen akzeptable Messergebnisse liefern konnte, kam das PiCCO-System ab einem TDCI-PiCCO von > 3 L/min/m² nahe an den Goldstandard heran. Es wird jedoch auch ersichtlich, dass beide Systeme Schwierigkeiten vor allem bei niedrigen TDCI-Werten hatten.

2.4. Subgruppenanalyse bei klinisch relevanten Grenzwerten des SVRI

In der Publikation von Ameloot et al. (Ameloot et al., 2013) wurde weiter beschrieben, dass hohe Widerstände des peripheren Gefäßsystems die Messgenauigkeit des ClearSight Systems negativ beeinflussen. Daher wurde auch hier eine Subgruppenanalyse für verschiedene SVRI-PiCCO-Werte durchgeführt und der Vergleich mit dem Pulskonturanalyseverfahren des PiCCO-Systems gezogen.

2.4.1 Vergleich des PCCI-ClearSight mit dem TDCI-PiCCO

		n	r*	p	Bias	LOA	PE
PCCI-ClearSight	SVRI-PiCCO ≤ 1700 dyn*s*cm ⁻⁵ *m ⁻²	145	0,630	<0,001	-0,53	[-2,40; 1,34]	39,9%
	SVRI-PiCCO von 1700 bis 2400 dyn*s*cm ⁻⁵ *m ⁻²	80	-0,166	0,140	-0,16	[-2,52; 2,19]	70,8%
	SVRI-PiCCO >2400 dyn*s*cm ⁻⁵ *m ⁻²	10	0,116	0,750	0,26	[-1,26; 1,78]	51,5%

Tabelle 16: Übersicht PCCI-ClearSight bei verschiedenen Grenzwerten des SVRI-PiCCO

Bei subnormalen SVRI-Werten von $\leq 1700 \text{ dyn*s*cm}^{-5}\text{*m}^{-2}$ zeigte sich zwischen dem TDCI-PiCCO und dem PCCI-ClearSight eine signifikante Korrelation ($p < 0,001$) mit einem Korrelationskoeffizienten nach Spearman von $r = 0,630$. In der Bland-Altman-Analyse zeigte sich ein Bias von $-0,53 \text{ L/min/m}^2$ bei Limits of Agreement von $-2,4 \text{ L/min/m}^2$ bis $1,34 \text{ L/min/m}^2$. Der prozentuale Fehler lag bei $39,9\%$. Bei SVRI-Werten innerhalb der Norm von 1700 bis $2400 \text{ dyn*s*cm}^{-5}\text{*m}^{-2}$ war ein deutlicher Abfall der Performance des ClearSight-Systems zu beobachten. Es zeigte sich ein Korrelationskoeffizient von $-0,166$ ($p = 0,140$) und ein Bias von $-0,16 \text{ L/min/m}^2$. Die Limits of Agreement lagen bei $-2,52$ und $2,16 \text{ L/min/m}^2$, der Percentage Error betrug inakzeptable $70,8\%$. Bei einem SVRI von über $2400 \text{ dyn*s*cm}^{-5}\text{*m}^{-2}$ konnte keine signifikante Korrelation zwischen dem PCCI-ClearSight und dem TDCI-PiCCO gefunden werden.

SVRI-PiCCO $\leq 1700 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5} \cdot \text{m}^{-2}$

Korrelation des PCCI-ClearSight mit dem TDCI-PiCCO

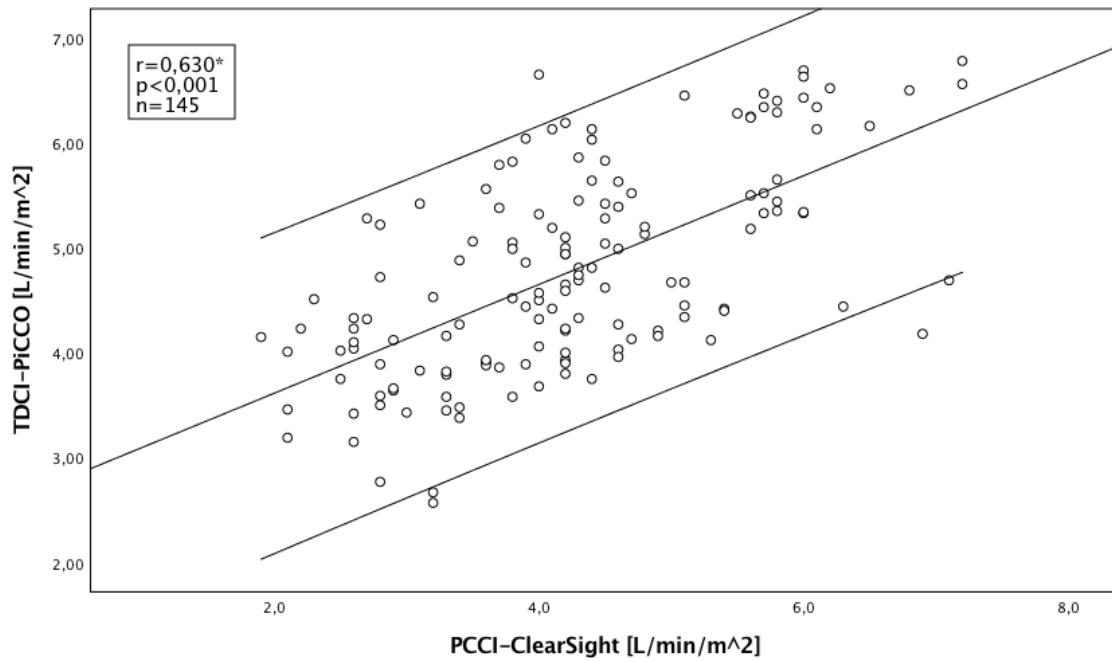


Abbildung 48: Streudiagramm PCCI-ClearSight – TDCI-PiCCO bei SVRI-PiCCO $\leq 1700 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5} \cdot \text{m}^{-2}$
*Spearman-Rho

Bland-Altman-Plot

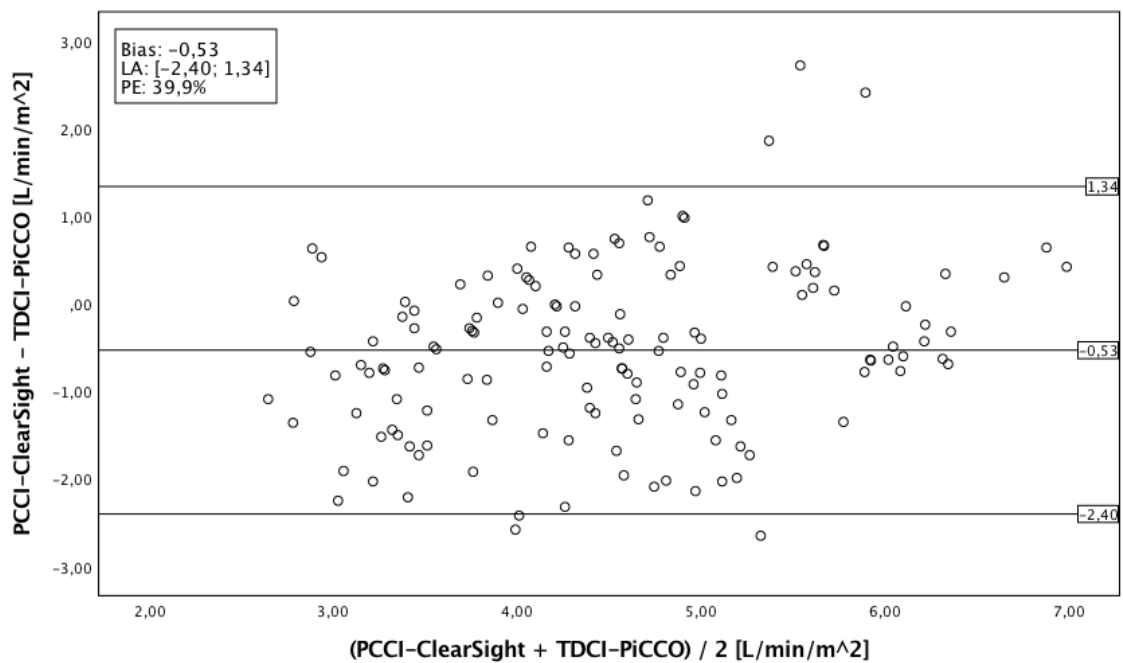


Abbildung 49: Bland-Altman-Plot PCCI-ClearSight – TDCI-PiCCO bei SVRI-PiCCO $\leq 1700 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5} \cdot \text{m}^{-2}$

SVRI-PiCCO zwischen 1700 und 2400 $\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}\cdot\text{m}^{-2}$

Korrelation des PCCI-ClearSight mit dem TDCI-PiCCO

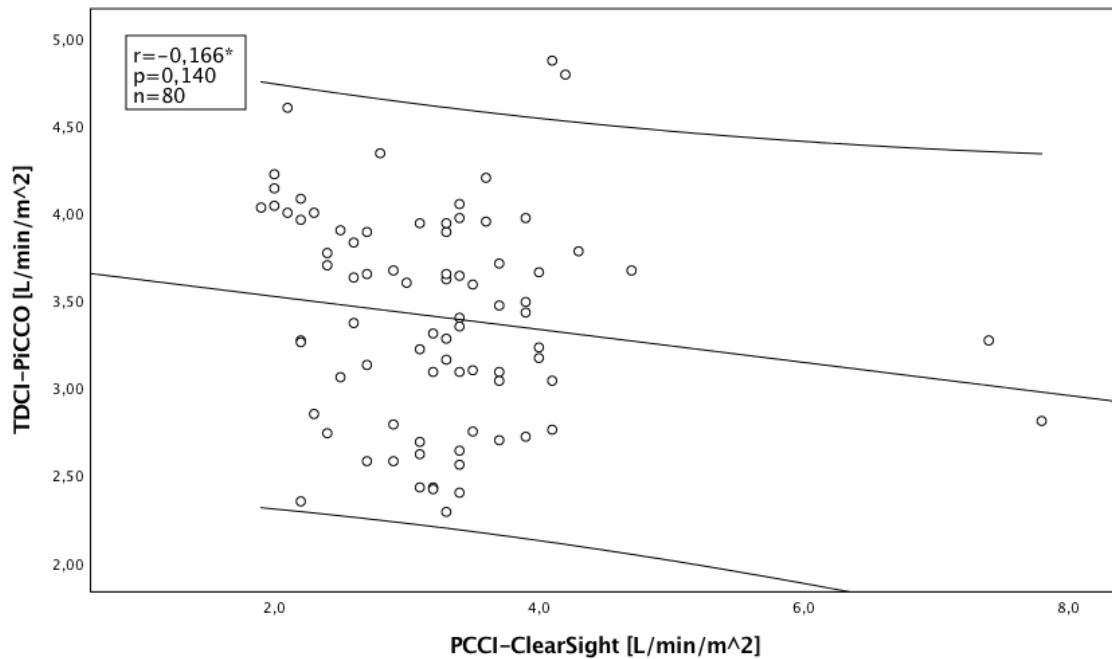


Abbildung 50: Streudiagramm PCCI-ClearSight – TDCI-PiCCO bei SVRI-PiCCO zwischen 1700 und 2400 $\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}\cdot\text{m}^{-2}$
*Spearman-Rho

Bland-Altman-Plot

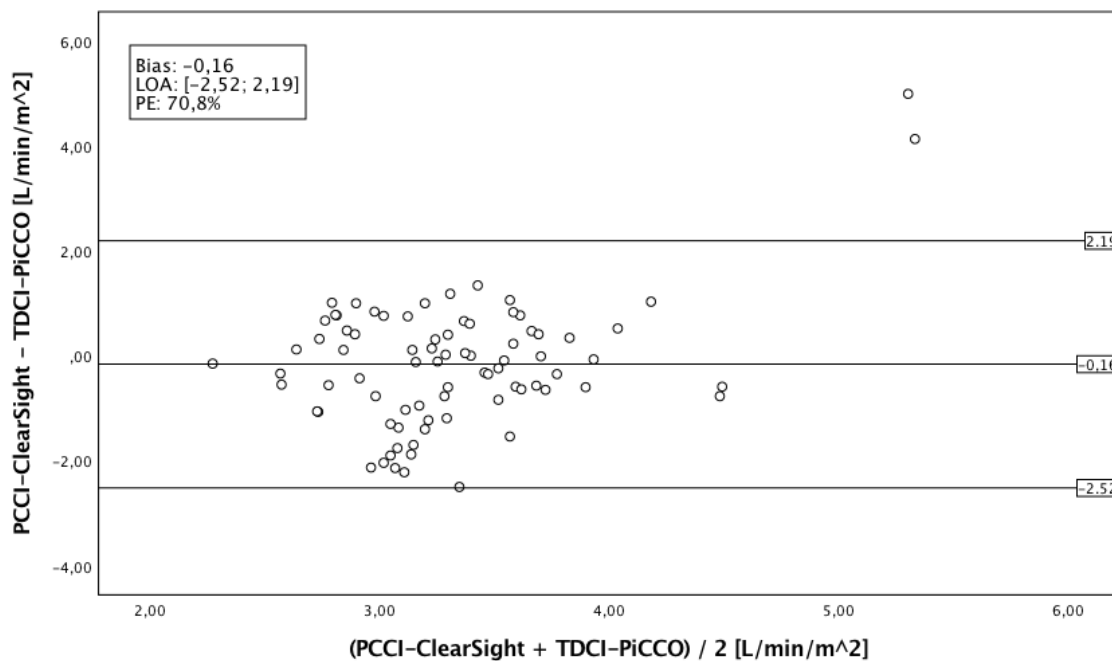


Abbildung 51: Bland-Altman-Plot PCCI-ClearSight – TDCI-PiCCO für SVRI-PiCCO zwischen 1700 und 2400 $\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}\cdot\text{m}^{-2}$

SVRI-PiCCO >2400 dyn*s*cm⁻⁵*m⁻²

Korrelation des PCCI-ClearSight mit dem TDCI-PiCCO

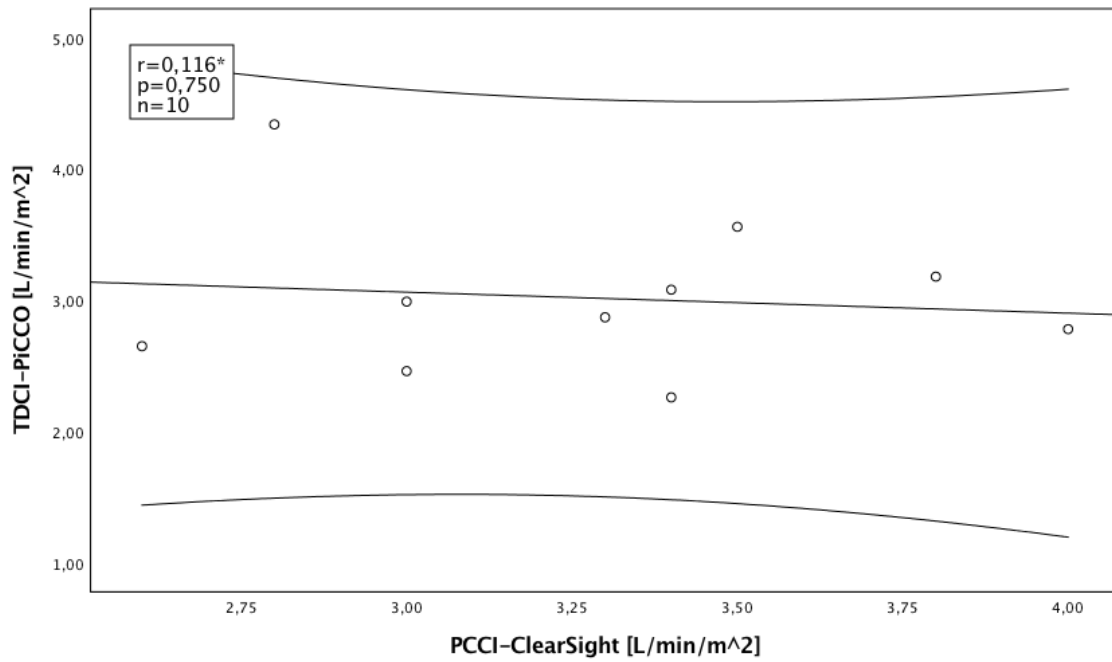


Abbildung 52: Streudiagramm PCCI-ClearSight – TDCI-PiCCO bei SVRI-PiCCO > 2400 dyn*s*cm⁻⁵*m⁻²
*Spearman-Rho

Bland-Altman-Plot

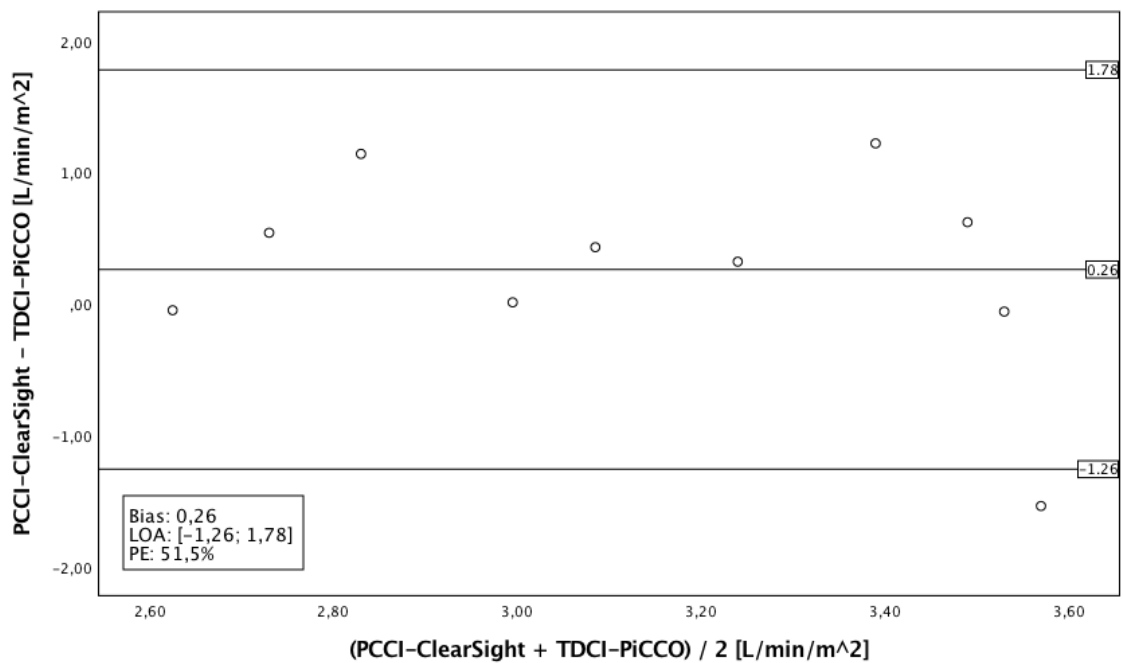


Abbildung 53: Bland-Altman-Plot PCCI-ClearSight – TDCI-PiCCO bei SVRI-PiCCO > 2400 dyn*s*cm⁻⁵*m⁻²

2.4.2 Vergleich des PCCI-PiCCO mit dem TDCI-PiCCO

		n	r*	p	Bias	LOA	PE
PCCI-PiCCO	SVRI-PiCCO ≤ 1700 dyn*s*cm ⁻⁵ *m ⁻²	137	0,849	<0,001	-0,08	[-1,20; 1,04]	23,9%
	SVRI-PiCCO von 1700 bis 2400 dyn*s*cm ⁻⁵ *m ⁻²	86	0,726	<0,001	0,08	[-0,98; 1,14]	32,1%
	SVRI-PiCCO >2400 dyn*s*cm ⁻⁵ *m ⁻²	10	0,782	0,008	0,12	[-0,65; 0,90]	26,2%

Tabelle 17: Übersicht PCCI-PiCCO bei verschiedenen Grenzwerten den SVRI-PiCCO
*Spearman-Rho

Bei SVRI-Werten $\leq 1700 \text{ dyn*s*cm}^{-5}\text{m}^{-2}$ zeigte sich zwischen dem PCCI-PiCCO und dem TDCI-PiCCO eine signifikante Korrelation mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,849 ($p < 0,001$). Der Bias lag bei -0,08 L/min/m² bei Limits of Agreement -1,20 bis 1,04 L/min/m² und einem Percentage Error von 23,9%. Bei steigendem peripheren Widerstand war auch beim PiCCO-Monitor eine Verschlechterung der Messgenauigkeit im Vergleich zur transpulmonalen Thermodilution zu erkennen. Bei SVRI-Werten von 1700 bis 2400 $\text{dyn*s*cm}^{-5}\text{m}^{-2}$ lag der prozentuale Fehler mit 32,1% leicht oberhalb des akzeptablen Bereichs. Bei einem SVRI-Wert über der oberen Norm von 2400 $\text{dyn*s*cm}^{-5}\text{m}^{-2}$ verbesserten sich die Korrelation mit dem TDCI-PiCCO sowie der prozentuale Fehler wieder; aufgrund der Tatsache, dass jedoch nur 10 Messungen durchgeführt wurden, ist die Aussagekraft dieser Analysen begrenzt.

SVRI-PiCCO $\leq 1700 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5} \cdot \text{m}^{-2}$

Korrelation des PCCI-PiCCO mit dem TDCI-PiCCO

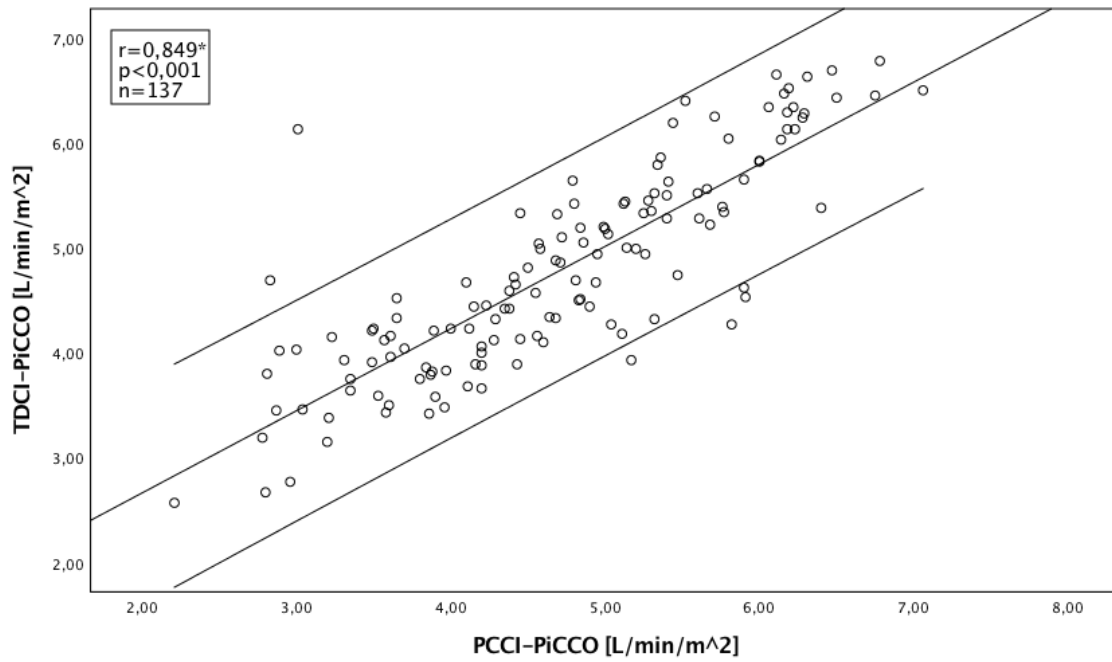


Abbildung 54: Streudiagramm PCCI-PiCCO – TDCI-PiCCO für SVRI-PiCCO $\leq 1700 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5} \cdot \text{m}^{-2}$
*Spearman-Rho

Bland-Altman-Plot

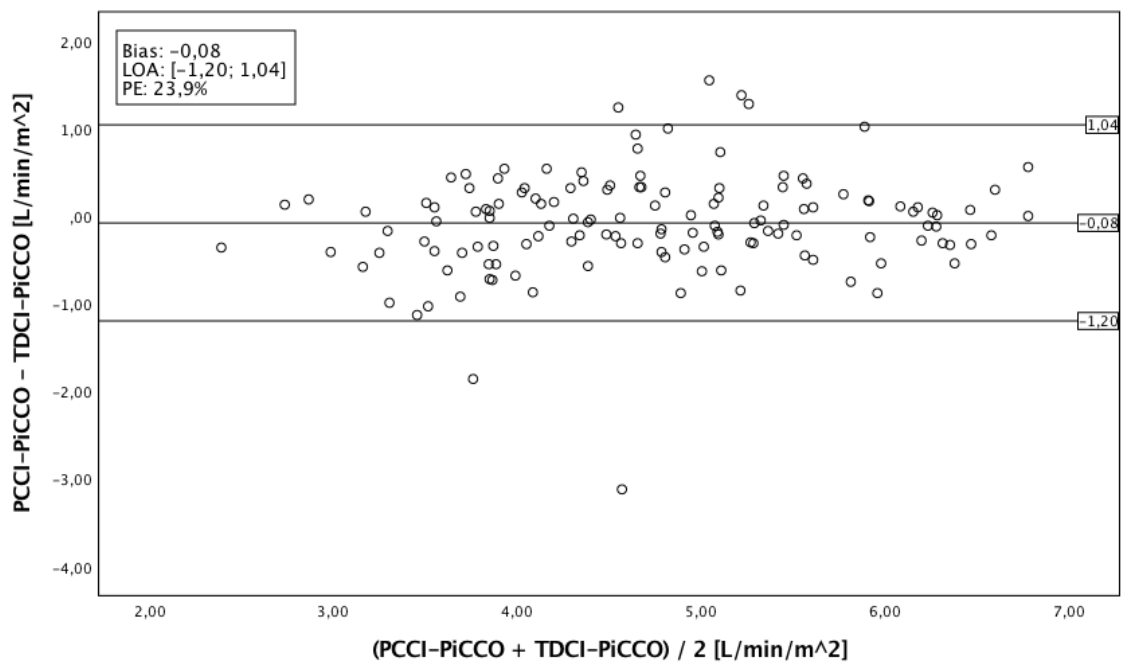


Abbildung 55: Bland-Altman-Plot PCCI-PiCCO – TDCI-PiCCO bei SVRI-PiCCO $\leq 1700 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5} \cdot \text{m}^{-2}$

SVRI-PiCCO zwischen 1700 und 2400 $\text{dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5} \cdot \text{m}^{-2}$

Korrelation des PCCI-PiCCO mit dem TDCI-PiCCO

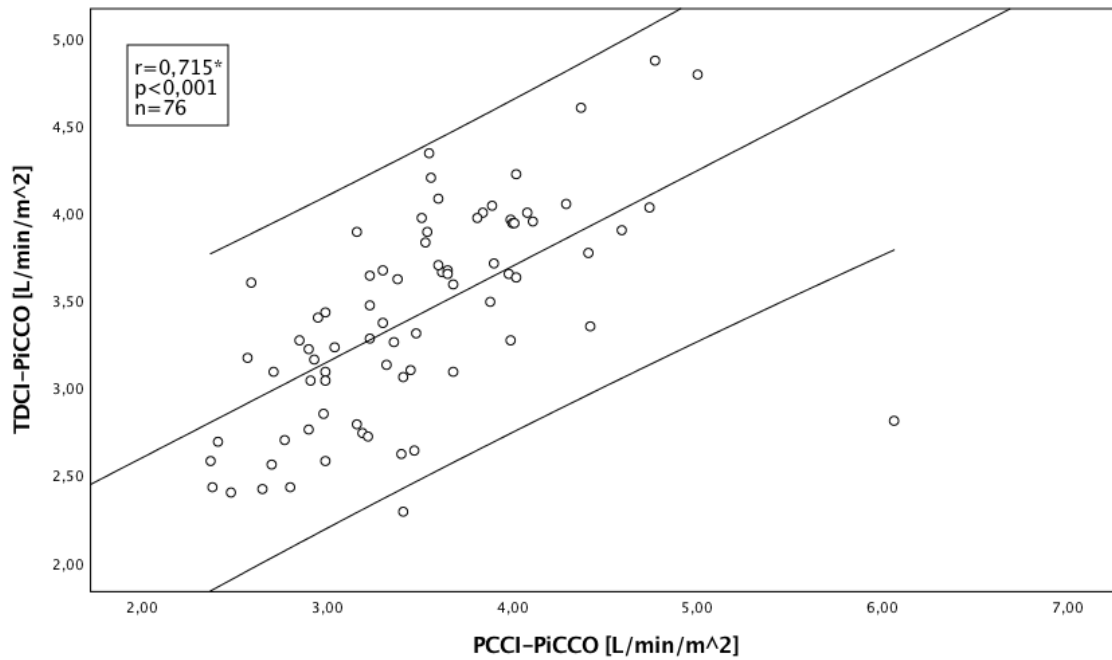


Abbildung 56: Streudiagramm PCCI-PiCCO TDCI-PiCCO für SVRI-PiCCO zwischen 1700 und 2400 $\text{dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5} \cdot \text{m}^{-2}$

Bland-Altman-Plot

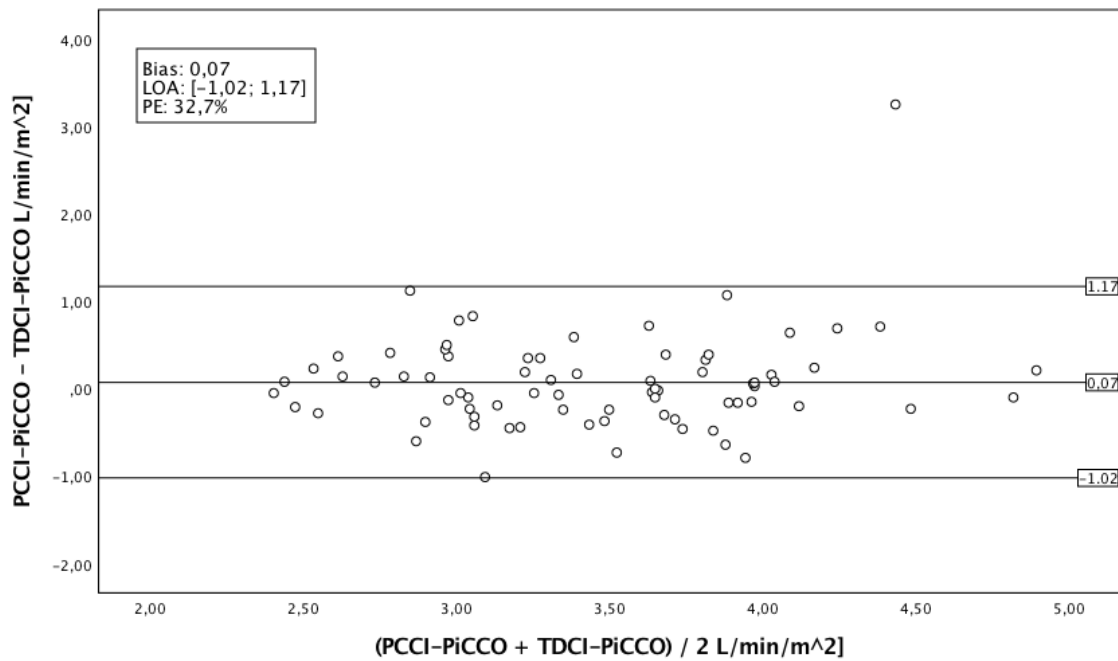


Abbildung 57: Bland-Altman-Plot PCCI-PiCCO TDCI-PiCCO für SVRI-PiCCO zwischen 1700 und 2400 $\text{dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5} \cdot \text{m}^{-2}$

SVRI-PiCCO >2400 dyn*s*cm⁻⁵*m⁻²

Korrelation des PCCI-PiCCO mit dem TDCI-PiCCO

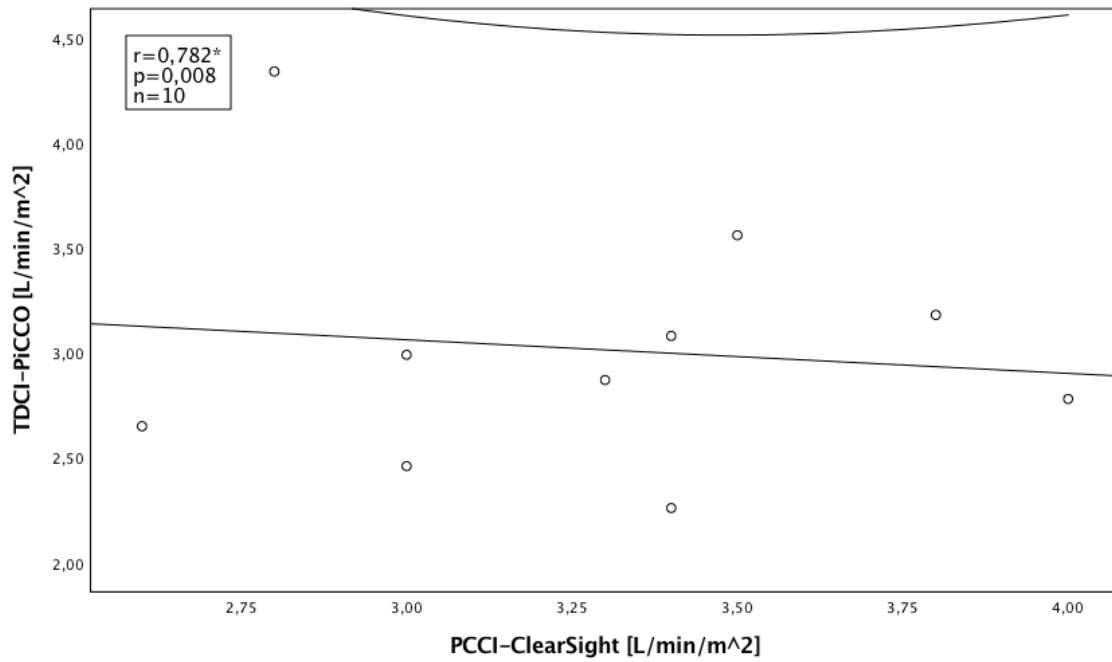


Abbildung 58: Streudiagramm PCCI-PiCCO – TDCI-PiCCO bei SVRI-PiCCO > 2400 dyn*s*cm⁻⁵*m⁻²

Bland-Altman-Plot

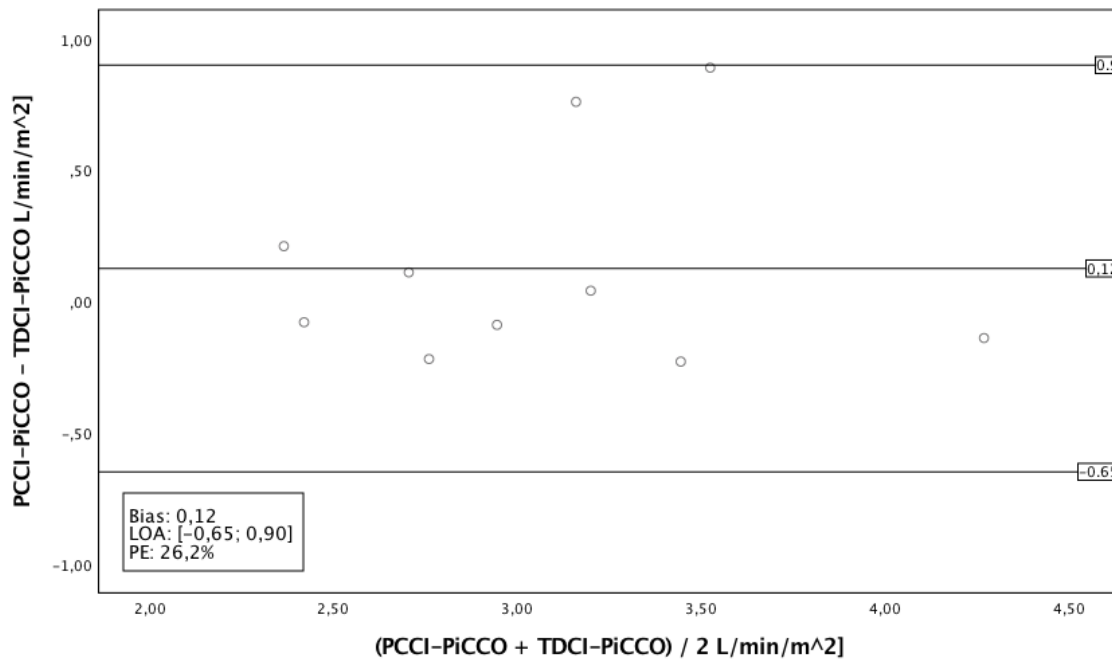


Abbildung 59: Bland-Altman-Plot PCCI-PiCCO – TDCI-PiCCO bei SVRI-PiCCO > 2400 dyn*s*cm⁻⁵*m⁻²

2.4.3 Übersicht PCCI-ClearSight und PCCI-PiCCO bei klinisch relevanten Grenzen des SVRI-PiCCO

		n	r*	p	Bias	LOA	PE
PCCI-ClearSight	SVRI-PiCCO ≤ 1700 dyn*s*cm ⁻⁵ *m ⁻²	145	0,630	<0,001	-0,53	[-2,40; 1,34]	39,9%
	SVRI-PiCCO von 1700 bis 2400 dyn*s*cm ⁻⁵ *m ⁻²	90	-0,153	0,149	-0,11	[-2,40; 2,18]	69,6%
	SVRI-PiCCO >2400 dyn*s*cm ⁻⁵ *m ⁻²	10	0,116	0,750	0,26	[-1,26; 1,78]	51,5%
PCCI-PiCCO	SVRI-PiCCO ≤ 1700 dyn*s*cm ⁻⁵ *m ⁻²	137	0,849	<0,001	-0,08	[-1,20; 1,04]	23,9%
	SVRI-PiCCO von 1700 bis 2400 dyn*s*cm ⁻⁵ *m ⁻²	86	0,726	<0,001	0,08	[-0,98; 1,14]	32,1%
	SVRI-PiCCO >2400 dyn*s*cm ⁻⁵ *m ⁻²	10	0,782	0,008	0,12	[-0,65; 0,90]	26,2%

Tabelle 18: Übersicht PCCI-ClearSight und PCCI-PiCCO bei verschiedenen Grenzwerten des SVRI-PiCCO
*Spearman-Rho

In der direkten Gegenüberstellung zeigte sich auch in dieser Subgruppenanalyse, dass die Pulsconturanalyse des PiCCO-Monitors der des ClearSight-Systems deutlich überlegen war. Mit steigendem peripheren Widerstand ließen sich jedoch bei beiden Geräten Einbußen in der Messgenauigkeit erkennen. Bei SVRI-Werten > 2400 dyn*s*cm⁻⁵*m⁻² hingegen verbesserte sich diese bei beiden System wieder, allerdings wurden in diesem Bereich nur 10 der insgesamt 240 Einzelmessungen durchgeführt. Die Aussagekraft war dadurch sehr begrenzt. Generell fiel auf, dass der Bias und der Percentage Error des PCCI-PiCCO eine nur sehr geringe Abhängigkeit vom SVRI zeigten.

2.5 Subgruppenanalyse unter Therapie mit vasoaktiven Substanzen

Eine Vielzahl kritisch kranker Patienten benötigt, aufgrund eines Absinkens des systemisch vaskulären Widerstandes unterschiedlicher Ursache, passagere Vasopressorentherapien, um die Perfusion der Vitalorgane sicherzustellen. Wie bereits eingangs beschrieben, geht dies vor allem auf Kosten der Perfusion der Haut und Akren. Während das PiCCO-System das Herzzeitvolumen mittels zentral einliegender Messkatheter misst, misst das ClearSight-System dieses auf Basis der Pulsdruckkurve der Fingerarterien. Im Folgenden wurde untersucht, inwieweit die Messergebnisse des ClearSight-Systems im Rahmen einer Vasopressorengabe vom Goldstandard abweichen, und wie sie im Vergleich zur kalibrierten Pulskonturanalyse des PiCCO-Systems abschnitten. Insgesamt wurden 64 Messungen unter Therapie mit Vasopressoren durchgeführt, wobei bei 54 Messungen Noradrenalin, bei 8 Messungen Terlipressin und bei 8 Messungen Dobutamin verabreicht wurde. Teilweise wurden Patienten auch Kombinationen aus mehreren vasoaktiven Substanzen appliziert. Dass eine solche Therapie nicht in jedem Fall mit einem über die Norm erhöhten SVRI einhergeht wird in Abbildung 60 ersichtlich.

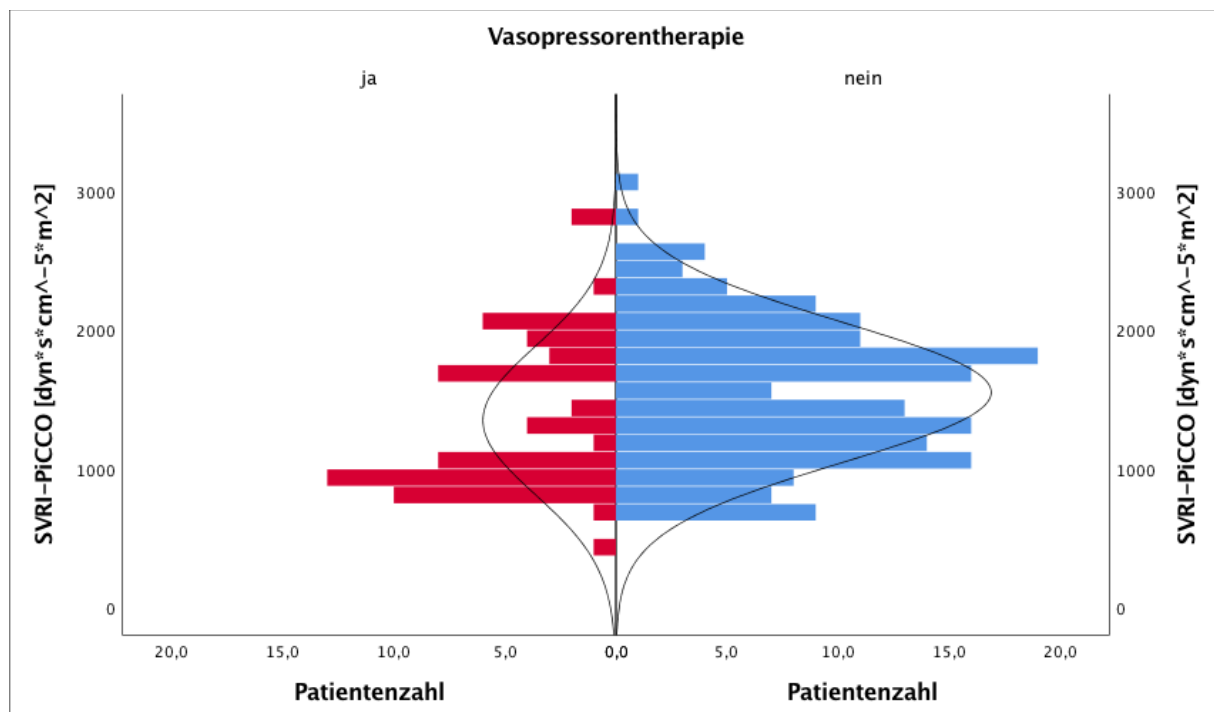


Abbildung 60: SVRI-PiCCO unter Therapie mit vasoaktiven Substanzen

2.5.1 Vergleich des PCCI-ClearSight mit dem TDCI-PiCCO

Bei der Korrelation des PCCI-ClearSight mit dem Goldstandard zeigte sich ein Korrelationskoeffizient nach Spearman von 0,498 ($p < 0,001$). In der Bland-Altman Analyse lag der Bias bei -0,08 bei Limits of Agreement von -2,76 L/min/m² bis 2,61 L/min/m². Der prozentuale Fehler lag bei 66,1%. Im Vergleich zu den Messungen des PCCI-ClearSight am gesamten Kollektiv der Patienten ($r = 0,578$; Bias: -0,35; LOA [2,43; 1,73]; PE: 50,1%) zeigte sich somit ein noch schlechteres Abschneiden mit einem Anstieg des prozentualen Fehlers um 16 Prozentpunkte.

Korrelation des PCCI-ClearSight mit dem TDCI-PiCCO

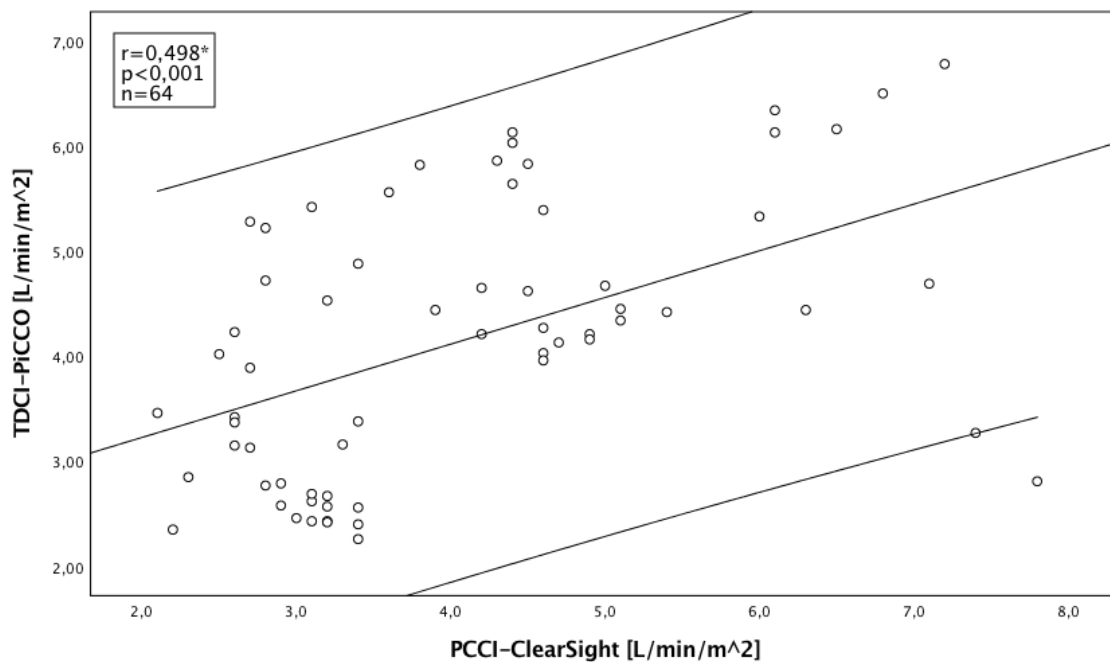


Abbildung 61: Streudiagramm PCCI-ClearSight – TDCI-PiCCO unter Vasopressorentherapie
*Spearman-Rho

Bland-Altman-Plot

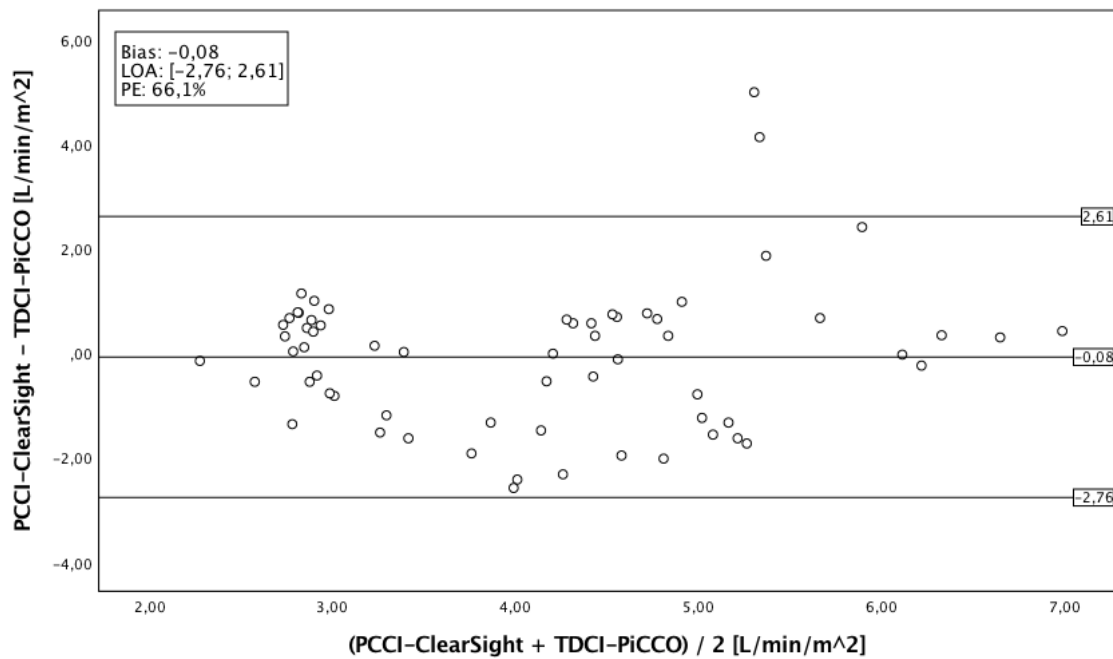


Abbildung 62: Bland-Altman-Plot PCCI-ClearSight – TDCI-PiCCO unter Vasopressorentherapie

2.5.2 Vergleich des PCCI-PiCCO mit dem TDCI-PiCCO

Analog dazu wurden die Messungen des PCCI-PiCCO mit dem Goldstandard, der transpulmonalen Thermodilution, verglichen. Hier zeigte sich ein Korrelationskoeffizient von 0,826 ($p < 0,001$). Der Bias in der Bland-Altman-Analyse betrug $-0,07$ L/min/m² bei Limits of Agreement von $-1,57$ L/min/m² bis $1,49$ L/min/m². Der Percentage Error belief sich auf 37,7% und lag damit um 11,1 Prozentpunkte höher als in den Messungen am gesamten Patientenkollektiv.

Korrelation des PCCI-PiCCO mit dem TDCI-PiCCO

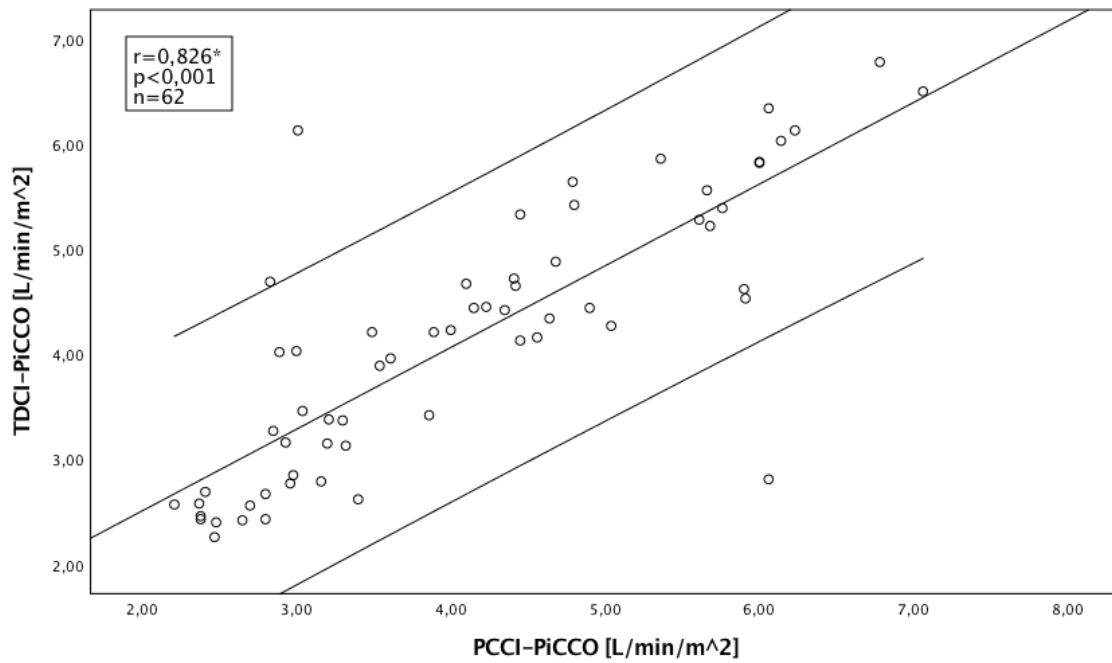


Abbildung 63: Streudiagramm PCCI-PiCCO – TDCI-PiCCO unter Vasopressorentherapie
*Spearman-Rho

Bland-Altman-Plot

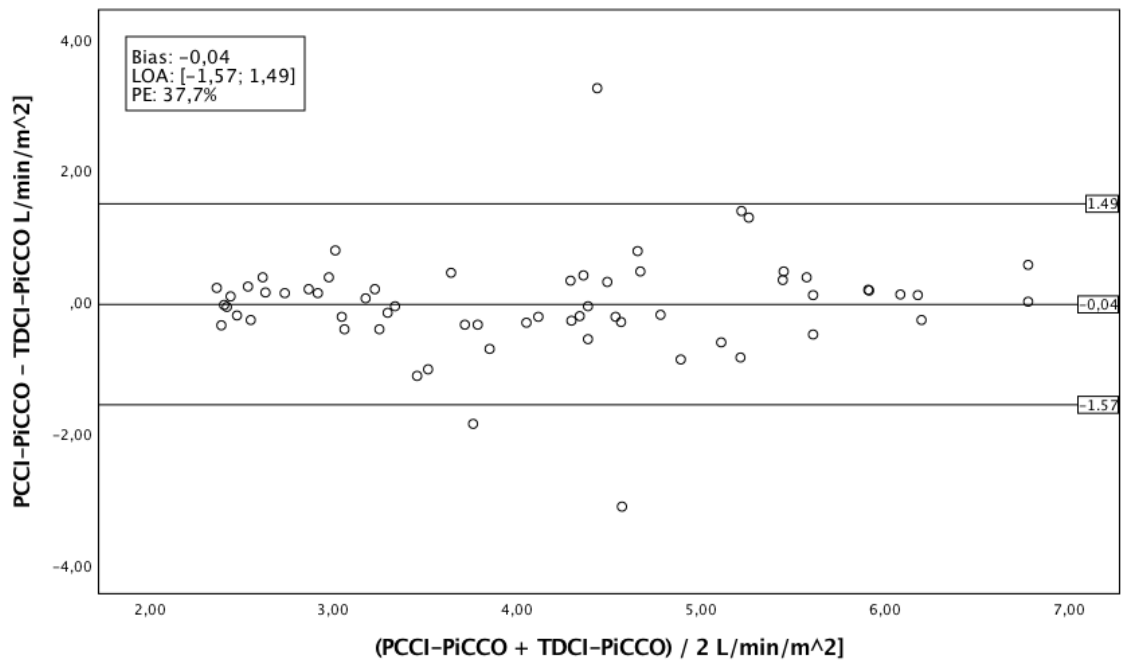


Abbildung 64: Bland-Altman-Plot PCCI-ClearSight – TDCI-PiCCO unter Vasopressorentherapie

2.6 Vergleich des SVRI-ClearSight mit dem SVRI-PiCCO

Der SVRI-ClearSight korrelierte mit einem Spearman-Koeffizienten von 0,710 hochsignifikant ($p < 0,001$) mit dem SVRI des PiCCO-Systems.

Korrelation des SVRI-ClearSight mit dem SVRI-PiCCO

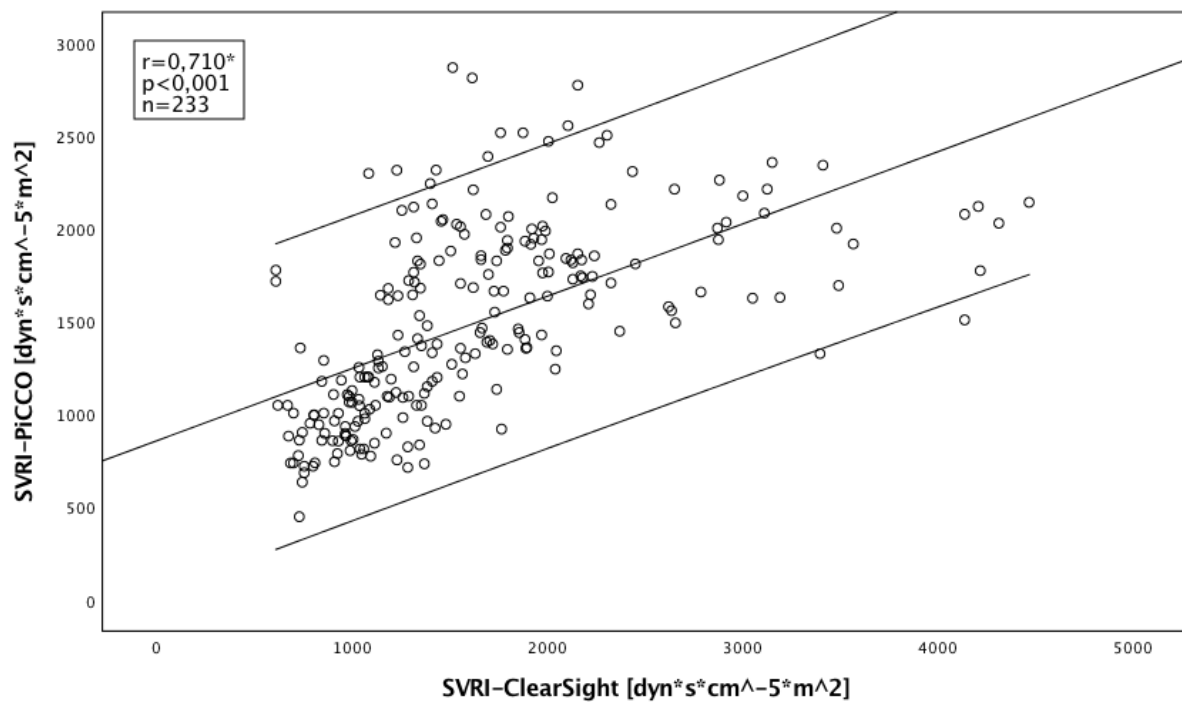


Abbildung 65: Streudiagramm SVRI-ClearSight – SVRI-PiCCO
*Spearman-Rho

Vorhersage kritischer SVRI-Werte

Das ClearSight System war zudem in der Lage, einen kritischen SVRI-PiCCO $> 2400 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5} \cdot \text{m}^2$ mit einer AUC von 0,745 signifikant vorherzusagen.

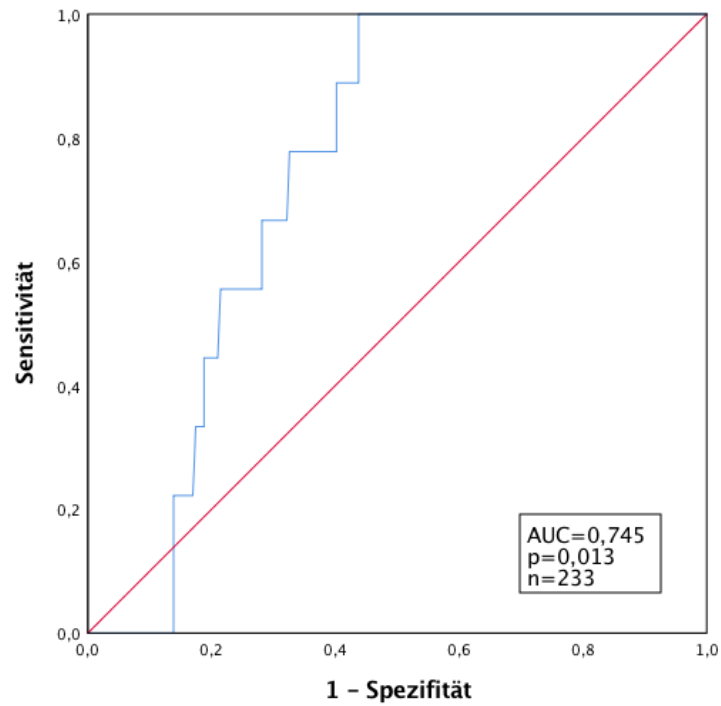


Abbildung 66: ROC Kurve SVRI-ClearSight bei SVRI-PiCCO $> 2400 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5} \cdot \text{m}^2$

2.7 Körperoberflächentemperaturen

2.7.1 Korrelation von Körperoberflächentemperaturen und Körperkerntemperatur-Tf mit der Körperkerntemperatur-PiCCO

	T Körperkern-PiCCO	
	Spearman-Rho	p-Wert
T Körperkern-Tf	0,552	<0,001
T Stirn-Tf	0,438	<0,001
T UA-mittig-Tf	0,298	<0,001
T UA-distal-Tf	0,250	<0,001
T Index-Tf	0,218	0,002
T Hallux-Tf	0,135	0,057

Tabelle 19: Übersicht Korrelationen der Körperoberflächentemperaturen und T Körperkern-Tf mit T Körperkern-PiCCO

Die Körperoberflächentemperaturen T Stirn-Tf, T UA-mittig-Tf, T UA-distal-Tf und T Index-Tf zeigten hochsignifikante Korrelationen mit dem T Körperkern-PiCCO, wobei T Stirn-Tf mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,438 den stärksten Zusammenhang aufwies. Die Körperkerntemperatur gemessen mit dem Thermofocus, T Körperkern-Tf, korrelierte ebenfalls hochsignifikant ($r=0,552$) mit T Körperkern-PiCCO.

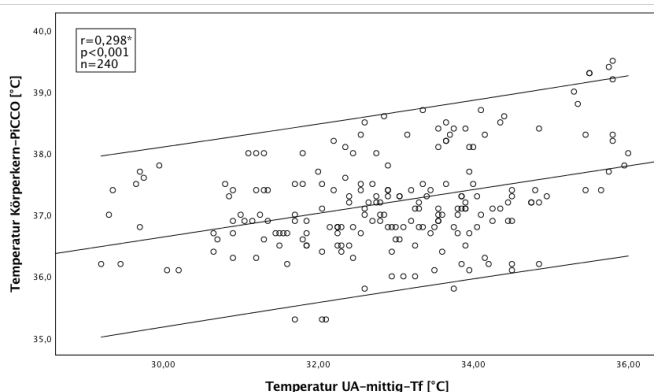
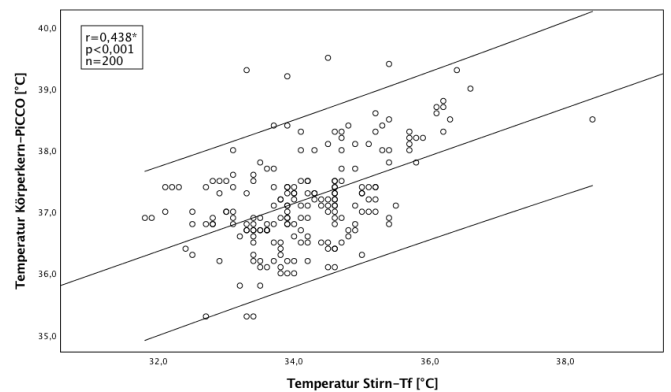
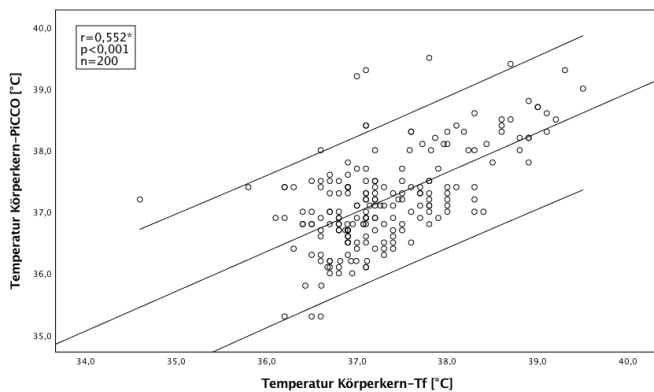


Abbildung 67: Streudiagramme Körperoberflächentemperaturen – Körperkerntemperatur-PiCCO

2.7.2 Korrelation der Körperoberflächentemperaturen mit Körperkerntemperatur-Tf

	T Körperkern-Tf	
	Spearman-Rho	p-Wert
T Stirn-Tf	0,948	<0,001
T UA-mittig-Tf	0,553	<0,001
T UA-distal-Tf	0,356	<0,001
T Index-Tf	0,324	<0,001
T Hallux-Tf	0,276	<0,001

Tabelle 20: Übersicht Korrelationen der Körperoberflächentemperaturen und T Körperkern-Tf mit T Körperkern-PiCCO

Die Stirntemperatur korrelierte hier mit einem Koeffizienten von 0,948 ($p < 0,001$) am besten mit der Körperkerntemperatur des Thermofocus. Hierbei ist anzumerken, dass beide Temperaturen an der Stirn des Patienten gemessen werden. Jedoch zeigten auch die anderen peripheren Körperoberflächentemperaturen hochsignifikante Zusammenhänge.

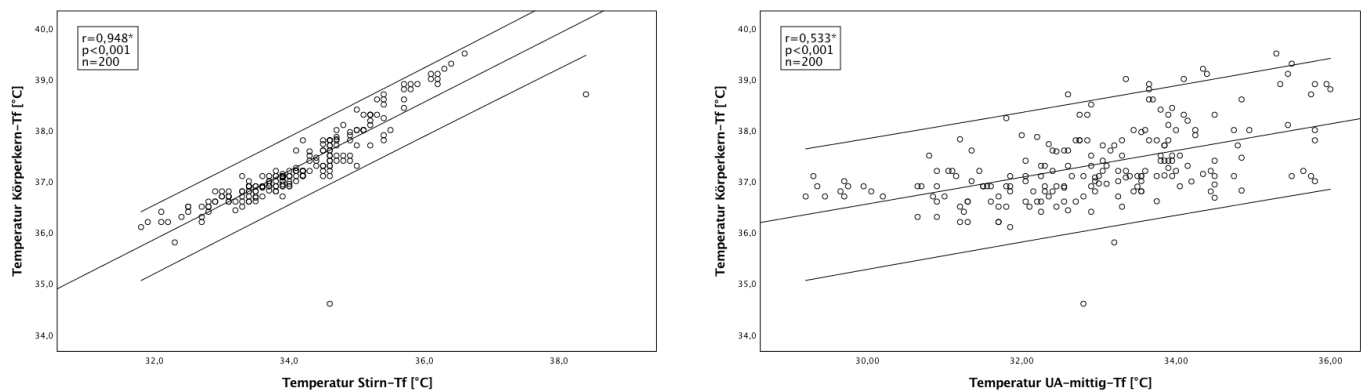


Abbildung 68: Streudiagramme Körperoberflächentemperaturen – Körperkerntemperatur-Tf

2.7.3 Korrelationen von Körperkerntemperaturen und Körperoberflächentemperaturen mit dem TDCI-PiCCO

	TDCI-PiCCO	
	Spearman-Rho	p-Wert
T Körperkern-PiCCO	0,253	<0,001
T Körperkern-Tf	0,560	<0,001
T Stirn-Tf	0,597	<0,001
T UA-mittig-Tf	0,652	<0,001
T UA-distal-Tf	0,548	<0,001
T Index-Tf	0,484	<0,001
T Hallux-Tf	0,286	<0,001

Tabelle 21: Übersicht Korrelationen der Körperkern- und Körperoberflächentemperaturen mit dem TDCI-PiCCO

Bei der Korrelation der peripheren Körperoberflächentemperaturen mit dem durch die transpulmonale Thermodilution des PiCCO-Systems ermittelten Herzindex, wies die Temperatur des mittigen Unterarms ($T_{\text{UA-mittig-Tf}}$) mit einem Koeffizienten nach Spearman von 0,652 den größten Zusammenhang auf, gefolgt von der Stirntemperatur ($T_{\text{Stirn-Tf}}$; $r=0,597$) und der Temperatur des distalen Unterarms ($T_{\text{UA-distal-Tf}}$; $r=0,548$). Die Körperkerntemperatur des Thermofocus korrelierte mit 0,560 deutlich stärker mit dem Herzindex als die Körperkerntemperatur des PiCCO-Systems ($r=0,253$).

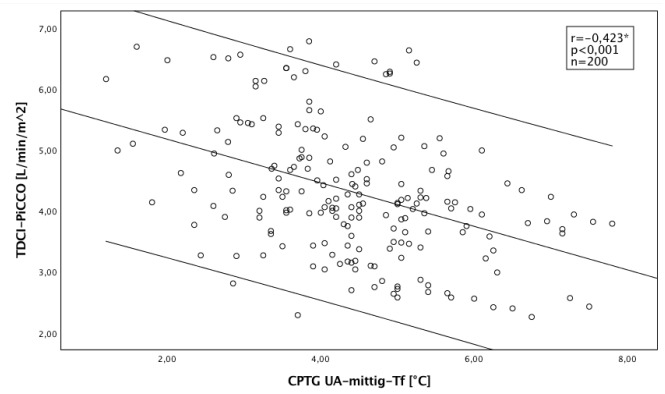
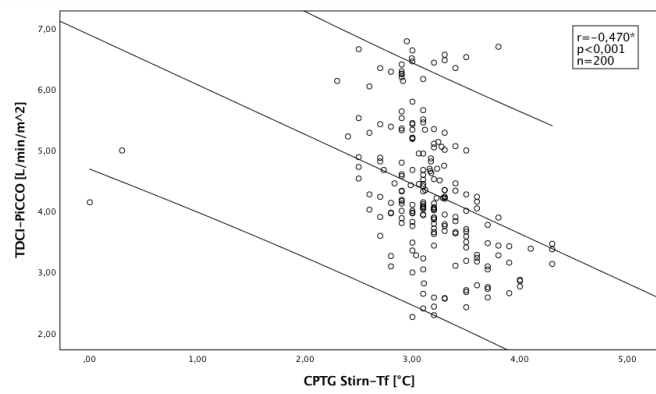
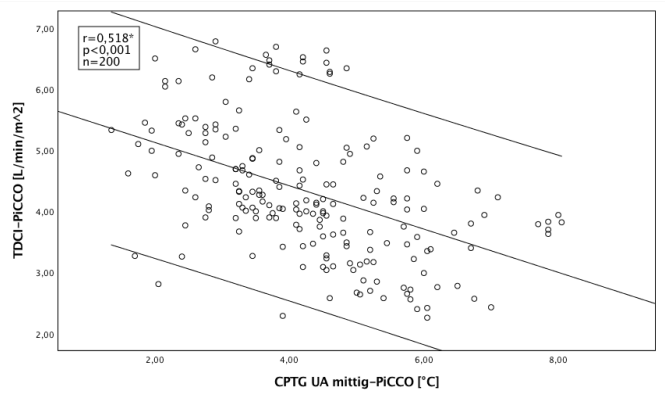
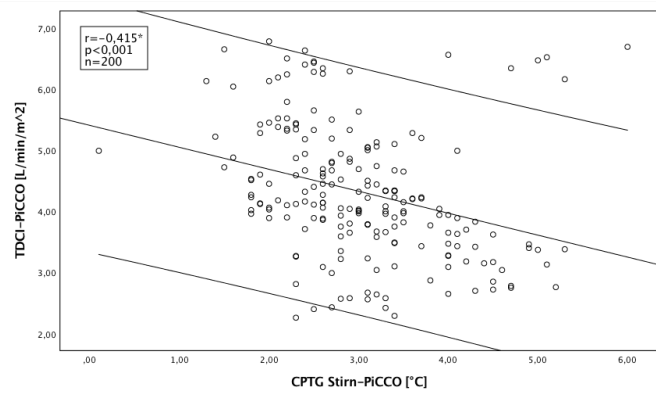
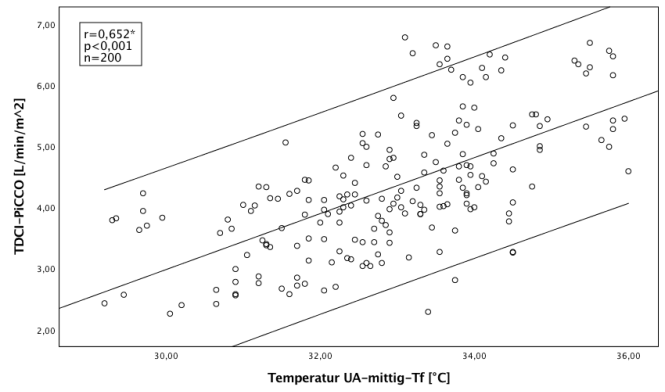
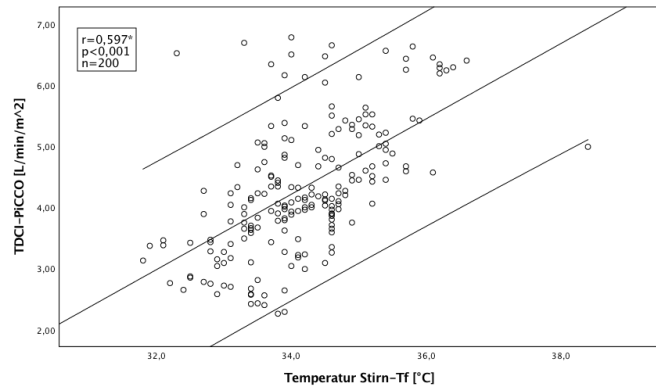
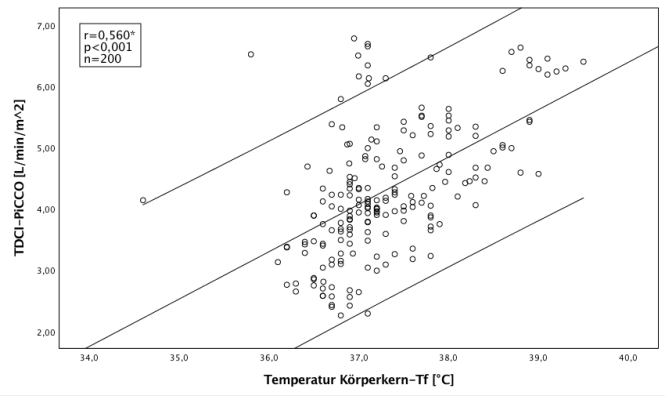
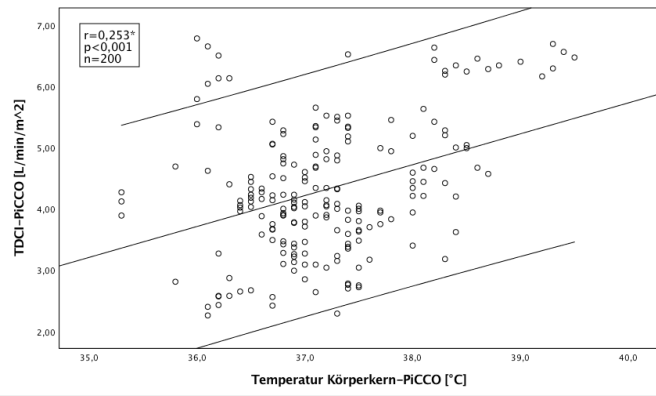


Abbildung 69: Streudiagramme BST/CPTG – TDCI-PiCCO

2.7.4 Periphere Temperaturen zur Vorhersage eines kritischen TDCI

TDCI-PiCCO ≤ 3 L/min/m²

	AUC	p-Wert	Cut-off	Sens	Spez
T Stirn-Tf	0,831	<0,001	$\leq 33,95^{\circ}\text{C}$	95,2%	60,9%
T UA-mittig-Tf	0,862	<0,001	$\leq 32,23^{\circ}\text{C}$	90,5%	77,7%
T UA-distal-Tf	0,709	0,002	$\leq 33,20^{\circ}\text{C}$	81,0%	59,2%
T Index-Tf	0,687	0,005	$\leq 31,93^{\circ}\text{C}$	81,0%	50,3%
T Hallux-Tf	0,583	0,214	$\leq 32,48^{\circ}\text{C}$	85,7%	37,4%

Tabelle 22: Übersicht periphere Temperaturen zur Vorhersage eines TDCI ≤ 3 L/min/m²

In der ROC-Analyse der peripheren Temperaturen hinsichtlich der Vorhersagekraft eines kritischen TDCI ≤ 3 L/min/m² schnitt die T_{UA mittig-Tf} mit einer Fläche unter der Kurve von 0,862 (p<0,001) am besten ab. Bei einem Cut-off von 32,23°C konnte demnach am gemessenen Patientenkollektiv mit einer Sensitivität von 90,5% und einer Spezifität von 77,7% zwischen Patienten mit einem TDCI-PiCCO ≤ 3 L/min/m² und Patienten mit einem TDCI-PiCCO > 3 L/min/m² unterschieden werden.

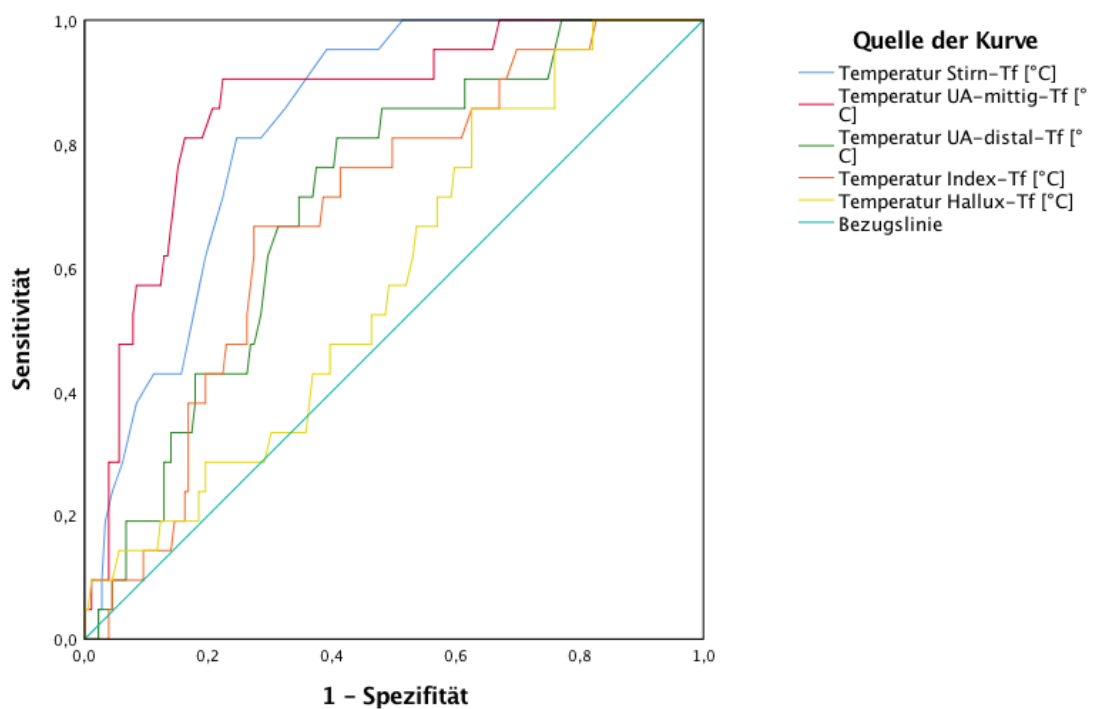


Abbildung 70: ROC-Kurven BST bei TDCI-PiCCO ≤ 3 L/min/m²

TDCI-PiCCO > 5 L/min/m²

	AUC	p-Wert	Cut-off	Sens	Spez
T Stirn-Tf	0,766	< 0,001	≥34,95°C	49,0%	89,4%
T UA-mittig-Tf	0,842	< 0,001	≥34,10°C	49,0%	90,1%
T UA-distal-Tf	0,820	< 0,001	≥34,73°C	49,0%	88,7%
T Index-Tf	0,738	< 0,001	≥33,35°C	40,8%	89,4%
T Hallux-Tf	0,685	< 0,001	≥33,60°C	49,0%	86,8%

Tabelle 23: Übersicht periphere Temperaturen zur Vorhersage eines TDCI > 5 L/min/m²

Um Herzindices > 5 L/min/m² vorherzusagen, eignete sich ebenfalls die Temperatur des mittleren Unterarms am besten. Es zeigte sich eine AUC von 0,842 (p<0,001). Bei einem Cut-off von 34,30°C konnte mit einer Sensitivität von 49,0% und einer Spezifität von 90,1% zwischen einem positiven und einem negativen Testergebnis unterschieden werden. Es wurde bewusst ein Cut-off mit hoher Spezifität gewählt, da die therapeutische Relevanz des Erkennens eines TDCI > 5 L/min/m² vergleichsweise gering ist. Die Information, dass der TDCI-PiCCO bei einer Unterarmtemperatur von unter 34,10°C bei 90,1% des Patientenkollektivs nicht über 5 L/min/m² ist, ist als bedeutender zu werten.

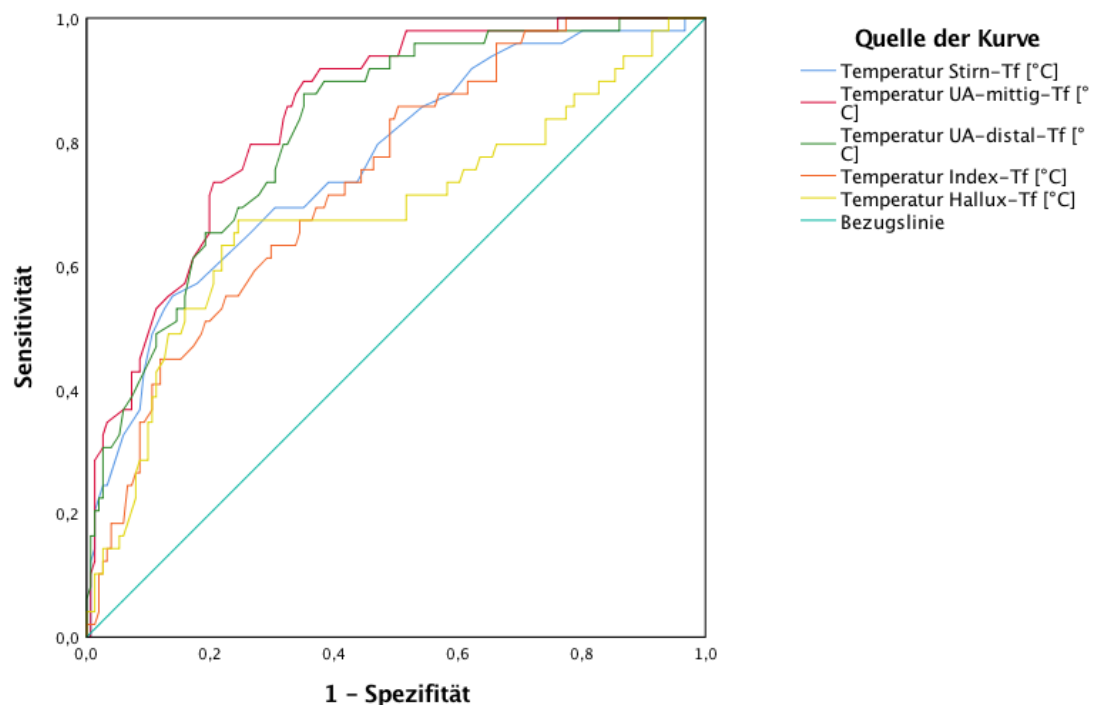


Abbildung 71: ROC-Kurven BST bei TDCI-PiCCO > 5 L/min/m²

2.7.5 Korrelation von peripheren Temperaturen mit dem SVRI-PiCCO

	SVRI-PiCCO	
	Spearman-Rho	p-Wert
T Stirn-Tf	-0,545	< 0,001
T UA-mittig-Tf	-0,443	< 0,001
T UA-distal-Tf	-0,412	< 0,001
T Index-Tf	-0,453	< 0,001
T Hallux-Tf	-0,256	< 0,001

Tabelle 24: Übersicht Korrelation der peripheren Temperaturen mit dem SVRI-PiCCO

Es konnten für alle peripheren Körperoberflächentemperaturen hochsignifikante Korrelationen mit dem SVRI-PiCCO gefunden werden. Die Stirntemperatur zeigte mit einem Korrelationskoeffizienten nach Spearman von -0,545 den stärksten Zusammenhang, gefolgt von der Oberflächentemperatur des Index mit einem Koeffizienten von -0,453 und der des mittigen Unterarms mit $r=-0,443$.

2.7.6 Periphere Temperaturen zur Vorhersage eines SVRI > 2400 dyn*s*cm⁻⁵*m⁻²

	AUC	p-Wert
T Stirn-Tf	0,729	0,040
T UA-mittig-Tf	0,742	0,030
T UA-distal-Tf	0,692	0,084
T Index-Tf	0,682	0,102
T Hallux-Tf	0,640	0,209

Tabelle 25: Übersicht periphere Temperaturen zur Vorhersage eines SVRI > 2400 dyn*s*cm⁻⁵*m⁻²

Die Temperatur des mittleren Unterarms eignete sich, mit einer Fläche unter der Kurve von 0,742 (p=0,030), T_{UA-mittig-Tf} am besten um einen SVRI-PiCCO über der oberen Norm von 2400 dyn*s*cm⁻⁵*m⁻² vorherzusagen.

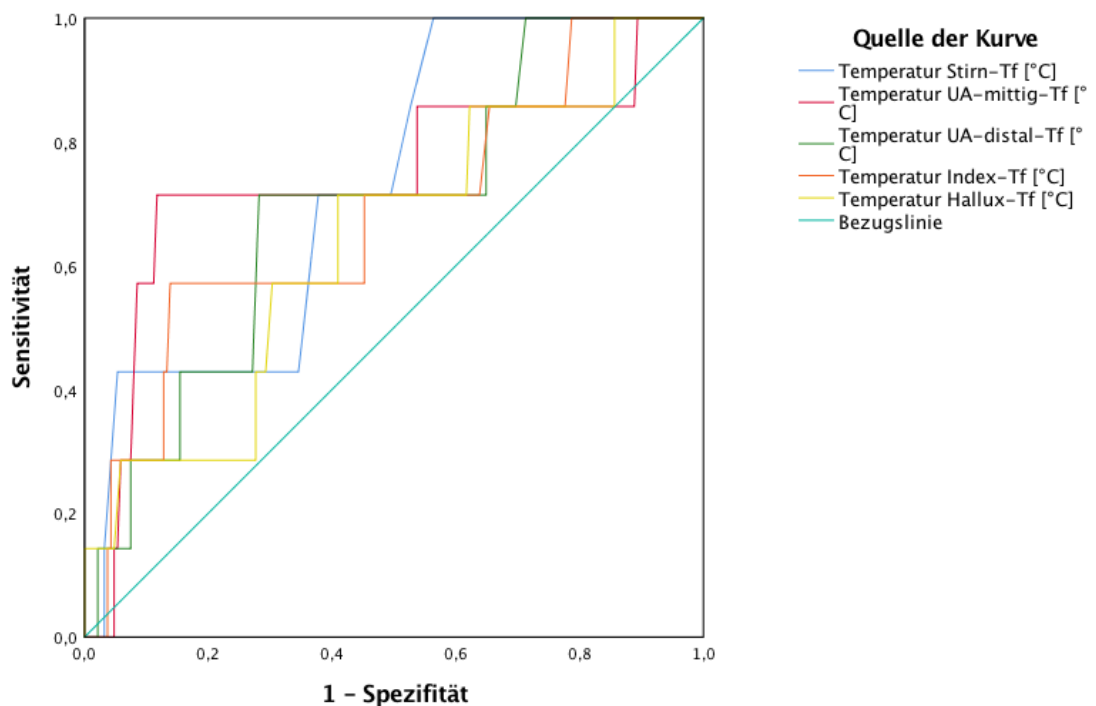


Abbildung 72: ROC-Kurven BST bei SVRI > 2400 dyn*s*cm⁻⁵*m⁻²

2.8 Temperaturdifferenzen

2.8.1 Korrelation der CPTGs und PRTGs mit TDCI-PiCCO

	TDCI-PiCCO	
	Spearman-Rho	p-Wert
CPTG Stirn-PiCCO	-0,415	<0,001
CPTG UA-mittig-PiCCO	-0,518	<0,001
CPTG UA-distal-PiCCO	-0,414	<0,001
CPTG Index-PiCCO	-0,369	<0,001
CPTG Hallux-PiCCO	-0,203	0,004
CPTG Stirn-Tf	-0,470	<0,001
CPTG UA-mittig-Tf	-0,423	<0,001
CPTG UA-distal-Tf	-0,318	<0,001
CPTG Index-Tf	-0,318	<0,001
CPTG Hallux-Tf	-0,145	0,040
PRTG Stirn-Tf	0,331	<0,001
PRTG UA-mittig-Tf	0,369	<0,001
PRTG UA-distal-Tf	0,348	<0,001
PRTG Index-Tf	0,361	<0,001
PRTG Hallux-Tf	0,182	0,016

Tabelle 26: Übersicht Korrelationen der CPTGs (core-to-peripheral-temperature-gradient) und PRTGs (peripheral-to-room-temperature-gradient) mit dem TDCI-PiCCO

Bei der Korrelation der Temperaturdifferenzen mit dem TDCI-PiCCO zeigten sich hochsignifikante Zusammenhänge mit dem Thermodilutionsherzindex bei nahezu allen CPTGs, wobei CPTG Stirn-Tf und CPTG UA-mittig-Tf die stärksten Korrelationen aufwiesen. Dies galt sowohl für den Fall, dass die PiCCO-Kerntemperatur zur Errechnung der CPTGs verwendet wurde (CPTG Stirn-PiCCO: $r=-0,415$; CPTG UA-mittig-PiCCO: $r=-0,518$) als auch bei Anwendung der Thermofocus-Kerntemperatur (CPTG Stirn-Tf: $r=-0,470$; CPTG UA-mittig-Tf: $r=-0,423$). Die PRTGs korrelierten größtenteils ebenfalls hochsignifikant mit dem TDCI-PiCCO.

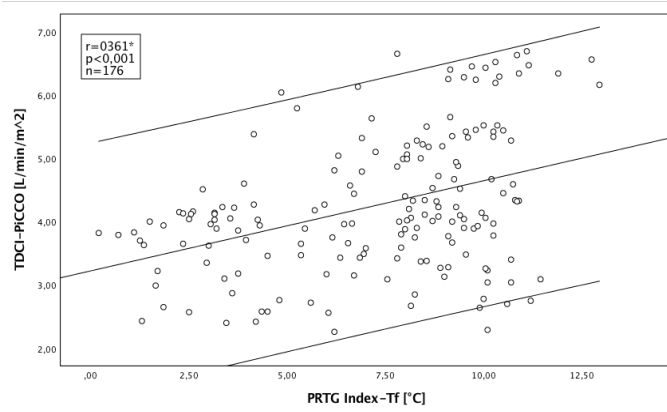
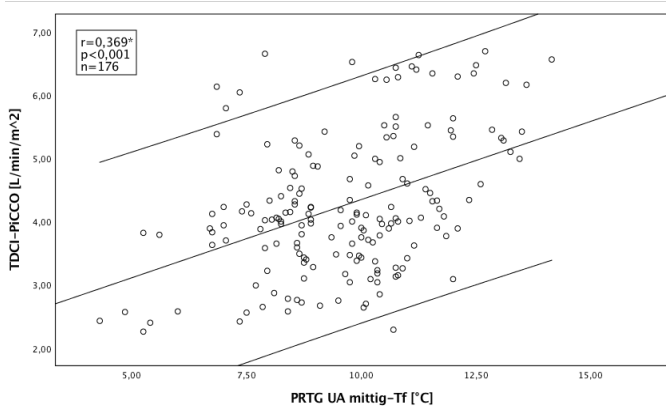
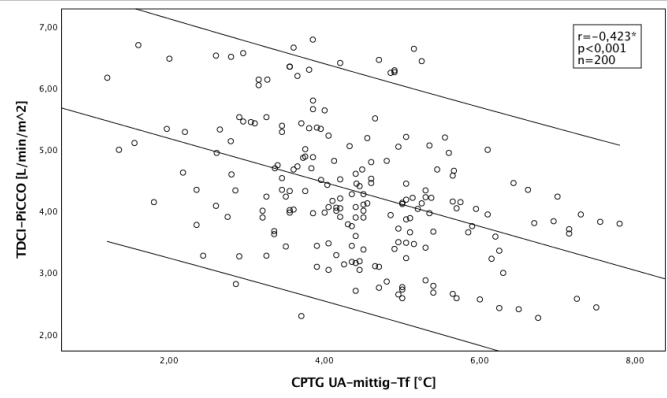
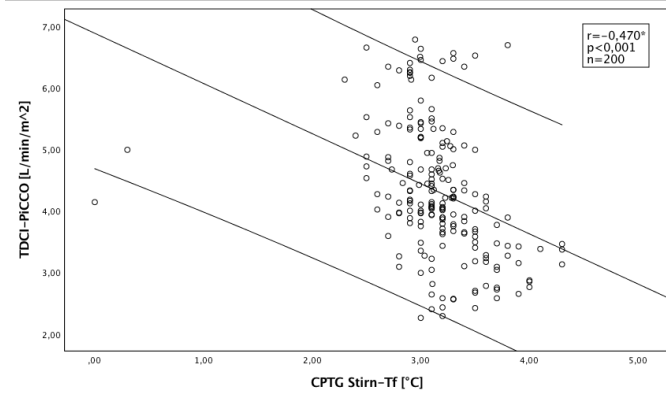
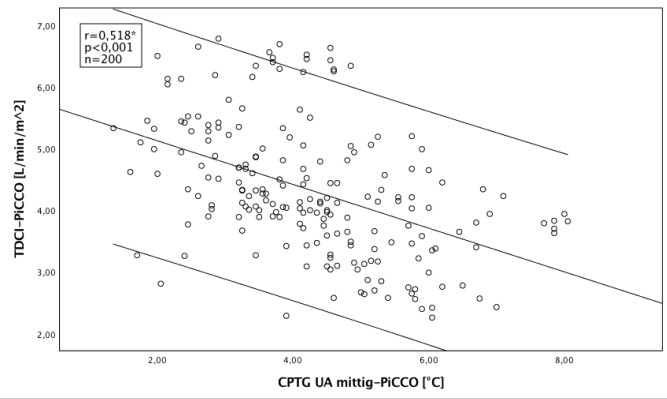
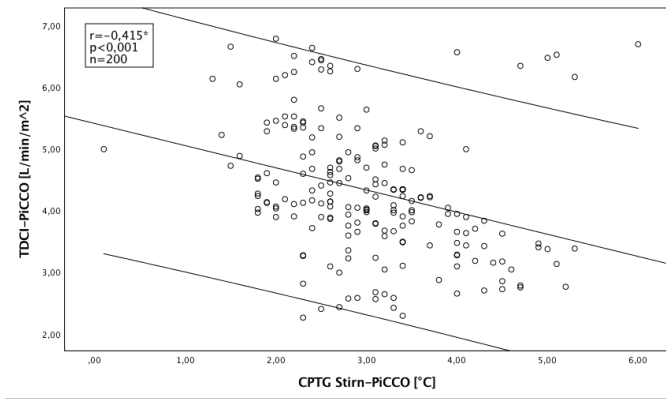


Abbildung 73: Streudiagramme CPTG/PRTG – TDCI-PiCCO

2.8.2 CPTGs zur Vorhersage eines kritischen TDCI

TDHI-PiCCO ≤ 3 L/min/m²

	AUC	p-Wert	Cut-off	Sens	Spez
CPTG Stirn-Tf	0,752	<0,001	$\geq 3,10^{\circ}\text{C}$	90,5%	44,1%
CPTG UA-mittig-Tf	0,773	<0,001	$\geq 4,70^{\circ}\text{C}$	85,7%	67,0%
CPTG UA-distal-Tf	0,602	0,126	$\geq 3,43^{\circ}\text{C}$	85,7%	41,9%
CPTG Index-Tf	0,624	0,063	$\geq 5,79^{\circ}\text{C}$	76,2%	49,2%
CPTG Hallux-Tf	0,511	0,869	$\geq 4,98^{\circ}\text{C}$	71,4%	34,6%

Tabelle 27: Übersicht CPTGs zur Vorhersage eines TDCI ≤ 3 L/min/m²

In der ROC-Analyse konnte gezeigt werden, dass CPTG UA-mittig-Tf mit einer AUC von 0,773 am besten dazu geeignet war, ein TDCI-PiCCO ≤ 3 L/min/m² vorherzusagen. Bei einem Temperaturgradienten vom Körperkern zur Stirn von $< 3,10^{\circ}\text{C}$ wurden so 90,5% der gemessenen Patienten mit einem TDCI-PiCCO ≤ 3 L/min/m² als solche erfasst, bei einer Spezifität von 44,1%. Es folgten CPTG Stirn-Tf mit einer von AUC 0,752 ($p < 0,001$) und CPTG Index-Tf mit einer AUC von 0,624 ($p = 0,063$).

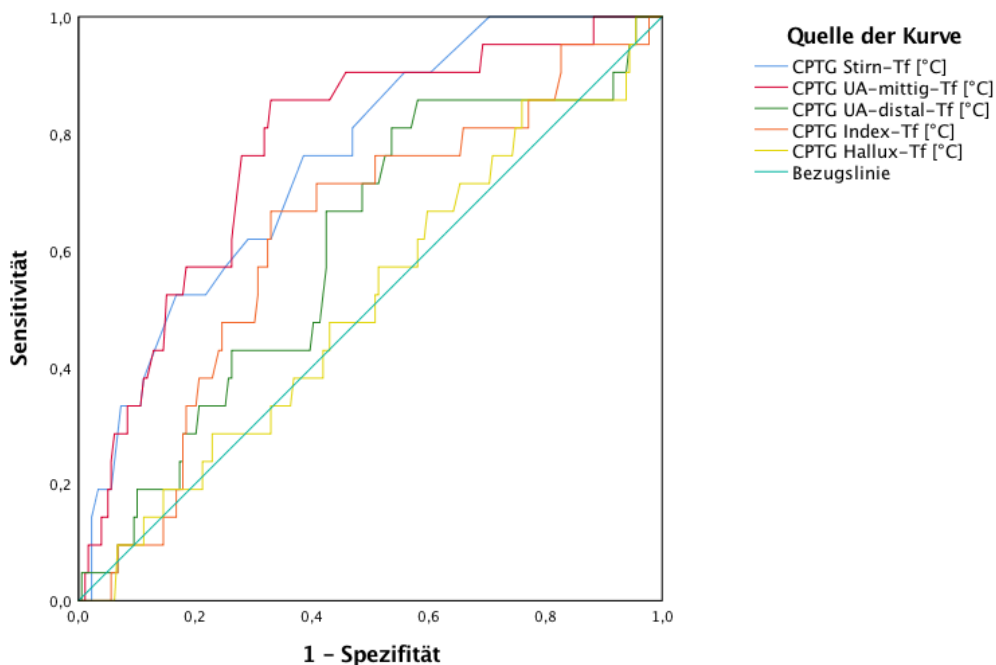


Abbildung 74: ROC-Kurven CPTG bei TDCI ≤ 3 L/min/m²

TDCI-PiCCO > 5 L/min/m²

	AUC	p-Wert	Cut-off	Sens	Spez
CPTG Stirn-Tf	0,693	< 0,001	≤2,97°C	42,9%	80,1%
CPTG UA-mittig-Tf	0,735	< 0,001	≤3,31°C	38,8%	88,7%
Y<CPTG UA-distal-Tf	0,697	< 0,001	≤2,63°C	36,7%	84,1%
CPTG Index-Tf	0,646	0,002	≤3,73°C	26,5%	89,4%
CPTG Hallux-Tf	0,618	0,013	≤4,13°C	34,7%	81,5%

Tabelle 28: Übersicht CPTGs zur Vorhersage eines TDCI > 5 L/min/m²

CPTG UA-mittig-Tf und CPTG Stirn-Tf, sowie CPTG UA-distal-Tf zeigten in der ROC-Analyse hochsignifikante Vorhersagekraft eines TDCI-PiCCO > 5 L/min/m². Mit einer AUC von 0,735 eigneten sich die Temperaturdifferenzen von Zentral zum mittigen Unterarm am besten. Bei einem Cut-off von 3,31°C konnte so ein TDCI-PiCCO > 5 L/min/m² mit einer Sensitivität von 38,8% und einer Spezifität von 88,7% vorhergesagt werden.

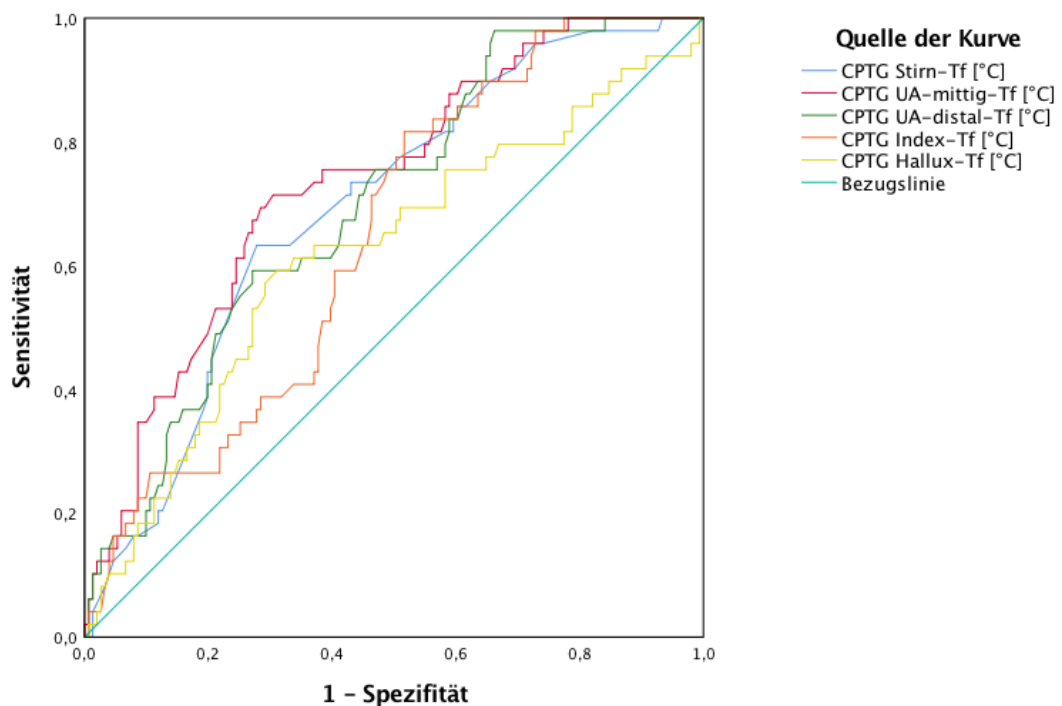


Abbildung 75: ROC-Kurven CPTG bei TDCI > 5 L/min/m²

2.8.3 Korrelation von CPTGs mit dem SVRI-PiCCO

	SVRI-PiCCO	
	Spearman-Rho	p-Wert
CPTG Stirn-Tf	0,518	< 0,001
CPTG UA-mittig-Tf	0,236	0,001
CPTG UA-distal-Tf	0,216	0,002
CPTG Index-Tf	0,306	<0,001
CPTG Hallux-Tf	0,135	0,060

Tabelle 29: Übersicht Korrelation der CPTGs mit dem SVRI-PiCCO

Unter den Temperaturgradienten von zentral nach peripher korrelierte der Gradient zur Stirn mit einem Korrelationskoeffizienten von $r=0,518$ ($p<0,001$) am besten mit dem SVRI des PiCCO-Systems. Ebenfalls hochsignifikant korrelierte der CPTG Index-Tf ($r=0,306$; $p<0,001$).

2.8.4 CPTGs zur Vorhersage eines SVRI $> 2400 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5} \cdot \text{m}^{-2}$

	AUC	p-Wert
CPTG Stirn-Tf	0,718	0,040
CPTG UA-mittig-Tf	0,707	0,030
CPTG UA-distal-Tf	0,625	0,084
CPTG Index-Tf	0,631	0,102
CPTG Hallux-Tf	0,578	0,209

Tabelle 30: Übersicht CPTGs zur Vorhersage eines SVRI $> 2400 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5} \cdot \text{m}^{-2}$

Zur Vorhersage eines kritischen peripheren Widerstandes eignete sich der CPTG Stirn-Tf mit einer Fläche unter der Kurve von 0,718 ($p=0,040$) am besten.

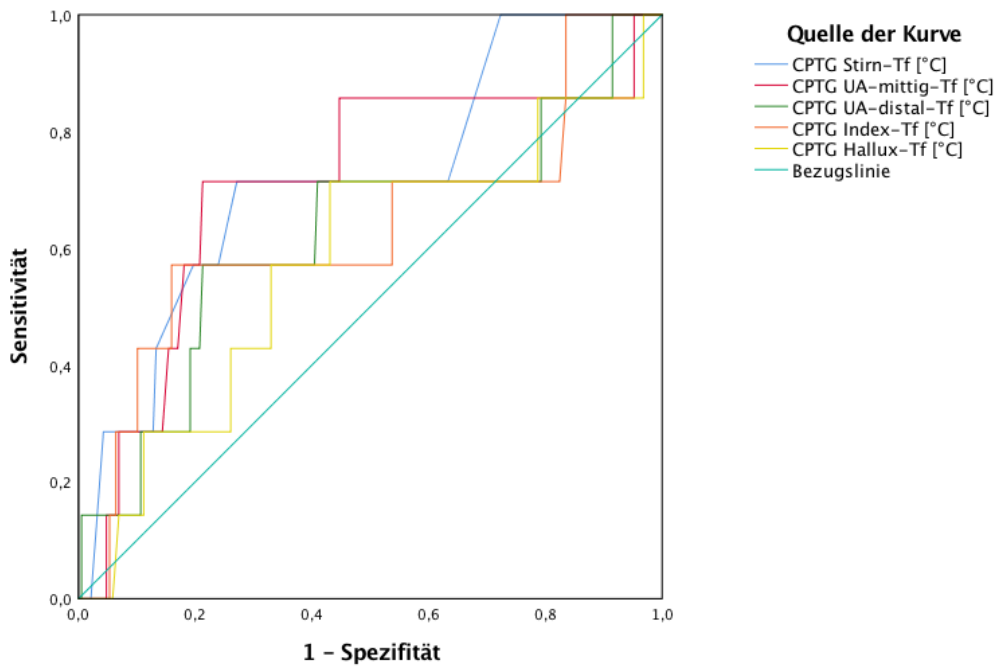


Abbildung 76: ROC-Kurven CPTG bei $SVRI > 2400 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5} \cdot \text{m}^{-2}$

2.9 Oberflächentemperatur- und biometriebasierte Modelle

Zur komplett non-invasiven Schätzung des Herzzeitvolumens wurden, basierend auf den Körperoberflächentemperaturen vorgenannter Körperregionen und den biometrischen Daten der Patienten, mittels multipler Regression verschiedene Modelle (CI-BST I-III) entwickelt. $T_{\text{Stirn-Tf}}$ und $T_{\text{UA mittig-Tf}}$ stellten sich hierbei in allen Modellen als die am besten geeigneten Einflussvariablen heraus.

2.9.1 Modell CI-BST I (ohne Biometrie)

Mit dem Modell CI-BST I wurde ein Schätzer entwickelt, welcher ausschließlich auf den peripher gemessenen Körperoberflächentemperaturen basiert. Mittels multipler Regression wurden aus den Variablen $T_{\text{Stirn-Tf}}$, $T_{\text{UA-mittig-Tf}}$, $T_{\text{UA-distal-Tf}}$, $T_{\text{Index-Tf}}$ und $T_{\text{Hallux-Tf}}$ die am besten geeigneten zur Vorhersage des TDCI-PiCCO ermittelt.

Modellzusammenfassung				
Modell	R	R-Quadrat	Korrigiertes R-Quadrat	Standardfehler des Schätzers
1	,700 ^a	,490	,476	,77607
2	,700 ^b	,489	,479	,77430
3	,698 ^c	,487	,479	,77391
4	,696 ^d	,484	,479	,77411

a. Einflußvariablen : (Konstante), Temperatur Hallux-Tf [°C], Temperatur Stirn-Tf [°C], Temperatur Index-Tf [°C], Temperatur UA-mittig-Tf [°C], Temperatur UA-distal-Tf [°C]
b. Einflußvariablen : (Konstante), Temperatur Hallux-Tf [°C], Temperatur Stirn-Tf [°C], Temperatur Index-Tf [°C], Temperatur UA-mittig-Tf [°C]
c. Einflußvariablen : (Konstante), Temperatur Hallux-Tf [°C], Temperatur Stirn-Tf [°C], Temperatur UA-mittig-Tf [°C]
d. Einflußvariablen : (Konstante), Temperatur Stirn-Tf [°C], Temperatur UA-mittig-Tf [°C]

Tabelle 31: Modellzusammenfassung CI-BST I

Koeffizienten ^a						
Modell		Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten		
		Regressionskoeffizient B	Std.-Fehler	Beta	T	Sig.
1	(Konstante)	-18,788	2,008		-9,355	,000
	Temperatur Stirn-Tf [°C]	,371	,066	,345	5,599	,000
	Temperatur UA-mittig-Tf [°C]	,332	,066	,460	4,999	,000
	Temperatur UA-distal-Tf [°C]	-,026	,077	-,048	-,341	,733
	Temperatur Index-Tf [°C]	,035	,042	,094	,828	,409
	Temperatur Hallux-Tf [°C]	-,023	,019	-,074	-1,228	,221
2	(Konstante)	-18,974	1,928		-9,840	,000
	Temperatur Stirn-Tf [°C]	,375	,065	,349	5,779	,000
	Temperatur UA-mittig-Tf [°C]	,318	,053	,441	6,023	,000
	Temperatur Index-Tf [°C]	,024	,027	,064	,895	,372
	Temperatur Hallux-Tf [°C]	-,024	,019	-,077	-1,302	,194
3	(Konstante)	-19,192	1,912		-10,039	,000
	Temperatur Stirn-Tf [°C]	,373	,065	,346	5,749	,000
	Temperatur UA-mittig-Tf [°C]	,344	,044	,476	7,761	,000
	Temperatur Hallux-Tf [°C]	-,018	,017	-,058	-1,050	,295
4	(Konstante)	-19,026	1,906		-9,984	,000
	Temperatur Stirn-Tf [°C]	,363	,064	,337	5,654	,000
	Temperatur UA-mittig-Tf [°C]	,333	,043	,461	7,735	,000

a. Abhängige Variable: TDCI-PiCCO [L/min/m²]

Tabelle 32: Einflussvariablen CI-BST I

$$CI - BST I = -19,026 + T_{\text{Stirn-Tf}} \times 0,363 + T_{\text{UA-mittig-Tf}} \times 0,333$$

$T_{\text{Stirn-Tf}}$ und $T_{\text{UA-mittig-Tf}}$ stellten sich hierbei als die besten Parameter heraus, und als unabhängig mit dem TDCI assoziiert. Das durch den Schätzer vorhergesagte Herzzeitvolumen, CI-BST I, korrelierte mit einem Korrelationskoeffizienten von $r=0,714$ ($p<0,001$) mit dem durch Thermodilution bestimmten TDCI des PiCCO-Monitors. In der Bland-Altman Analyse lag der Bias bei $0,02 \text{ L/min/m}^2$ bei Limits of Agreement von $-1,49 \text{ L/min/m}^2$ bis $1,53 \text{ L/min/m}^2$. Der prozentuale Fehler betrug $35,7\%$. In der ROC Analyse konnten kritische Herzindizes mit einer AUC von $0,884$ für $\text{TDCI-PiCCO} \leq 3 \text{ L/min/m}^2$ und mit einer AUC von $0,849$ für $\text{TDCI-PiCCO} > 5 \text{ L/min/m}^2$ vorhergesagt werden.

Korrelation des CI-BST I mit dem TDCI-PiCCO

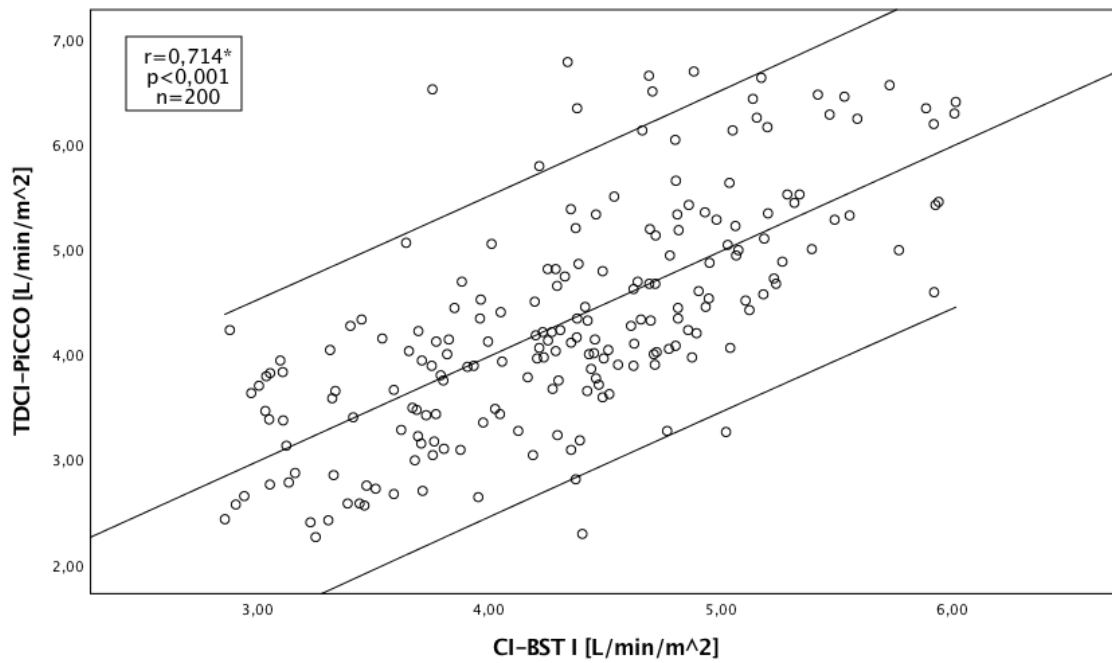


Abbildung 77: Streudiagramm CI-BST I – TDCI-PiCCO
* Spearman-Rho

Bland-Altman-Plot

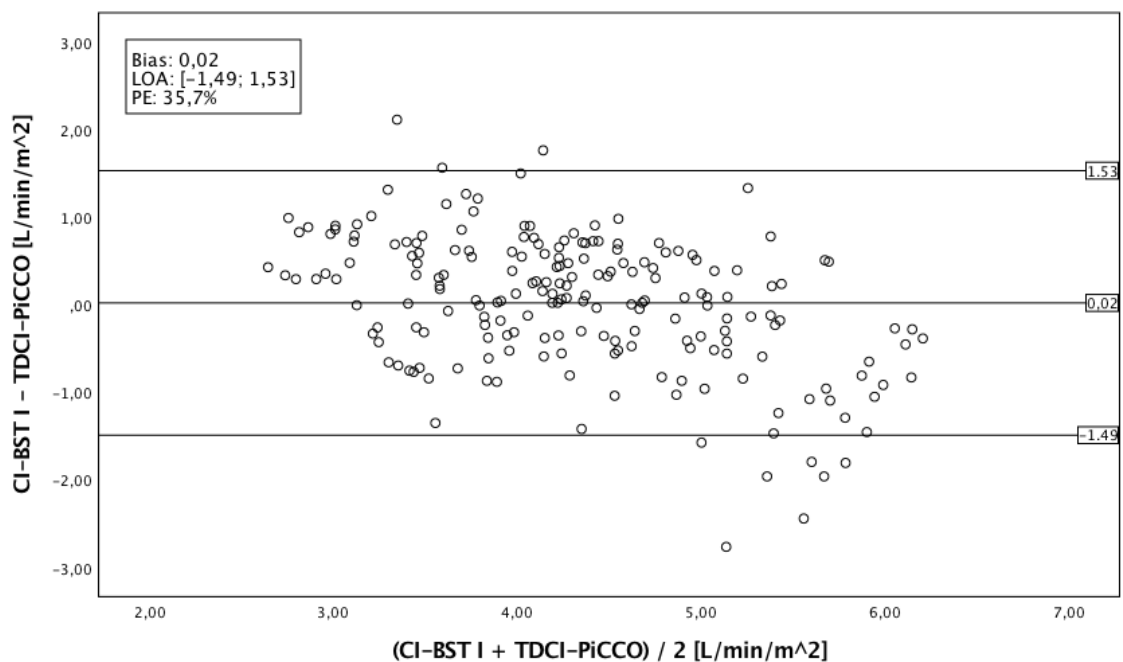


Abbildung 78: Bland-Altman-Plot CI-BST I – TDCI-PiCCO

Vorhersage kritischer Herzindices

TDCI-PiCCO ≤ 3 L/min/m²

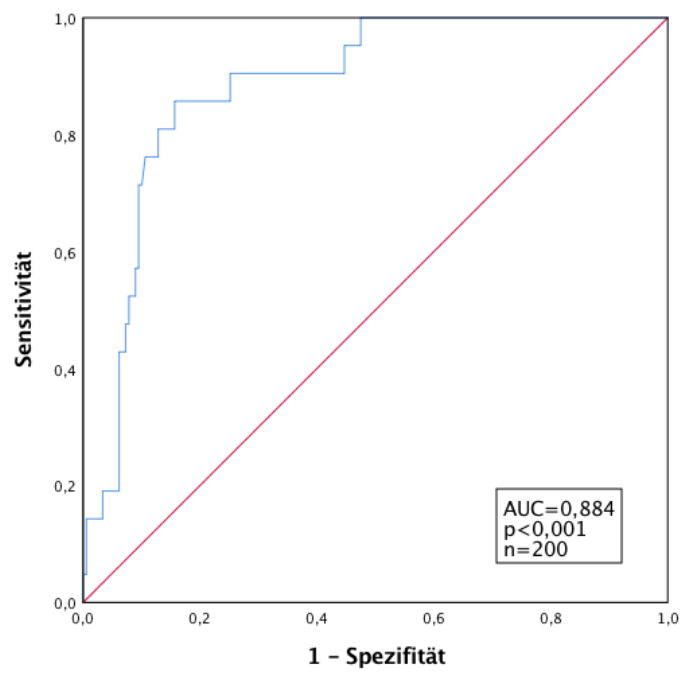


Abbildung 79: ROC-Kurve CI-BST I bei TDCI-PiCCO ≤ 3 L/min/m²

TDCI-PiCCO > 5 L/min/m²

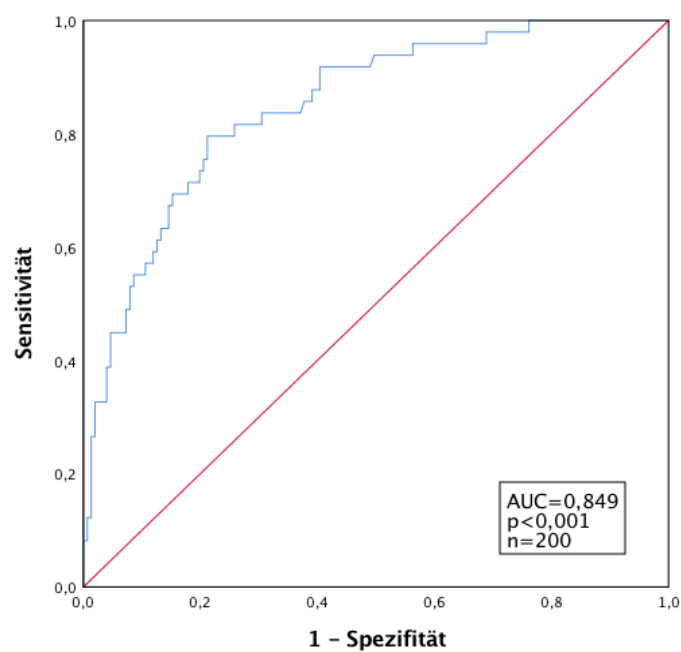


Abbildung 80: ROC-Kurve CI-BST I bei TDCI-PiCCO > 5 L/min/m²

2.9.2 Modell CI-BST II (inkl. Biometrie)

Im Modell CI-BST II wurden die o.g. Temperaturen um die biometrischen Parameter Größe und Gewicht des Patienten erweitert. Zudem floss $T_{UA-distal-Tf}$ mit in die Berechnung ein.

Modellzusammenfassung				
Modell	R	R-Quadrat	Korrigiertes R-Quadrat	Standardfehler des Schätzers
1	,761 ^a	,580	,562	,70973
2	,760 ^b	,578	,562	,70946
3	,758 ^c	,574	,561	,71088
4	,755 ^d	,570	,559	,71244

a. Einflussvariablen: (Konstante), Temperatur Hallux-Tf [°C], Größe (cm), Alter (jj), Temperatur UA-mittig-Tf [°C], Temperatur Stirn-Tf [°C], Temperatur Index-Tf [°C], Gewicht (kg), Temperatur UA-distal-Tf [°C]

b. Einflussvariablen: (Konstante), Größe (cm), Alter (jj), Temperatur UA-mittig-Tf [°C], Temperatur Stirn-Tf [°C], Temperatur Index-Tf [°C], Gewicht (kg), Temperatur UA-distal-Tf [°C]

c. Einflussvariablen: (Konstante), Größe (cm), Alter (jj), Temperatur UA-mittig-Tf [°C], Temperatur Stirn-Tf [°C], Gewicht (kg), Temperatur UA-distal-Tf [°C]

d. Einflussvariablen: (Konstante), Größe (cm), Temperatur UA-mittig-Tf [°C], Temperatur Stirn-Tf [°C], Gewicht (kg), Temperatur UA-distal-Tf [°C]

Tabelle 33: Modellzusammenfassung CI-BST II

		Koeffizienten ^a				
		Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten		
Modell		Regressionskoeffizient B	Std.-Fehler	Beta	T	Sig.
1	(Konstante)	-10,254	2,365		-4,336	,000
	Temperatur Stirn-Tf [°C]	,330	,064	,307	5,156	,000
	Temperatur UA-mittig-Tf [°C]	,457	,066	,632	6,947	,000
	Temperatur UA-distal-Tf [°C]	-,158	,073	-,290	-2,151	,033
	Temperatur Index-Tf [°C]	,055	,039	,148	1,409	,160
	Temperatur Hallux-Tf [°C]	-,016	,017	-,051	-,924	,357
	Alter (jj)	-,005	,004	-,071	-1,362	,175
	Größe (cm)	-,058	,010	-,433	-5,731	,000
	Gewicht (kg)	,036	,006	,457	5,916	,000
	2	(Konstante)	-10,052	2,354		-4,271
Temperatur Stirn-Tf [°C]		,321	,063	,298	5,075	,000
Temperatur UA-mittig-Tf [°C]		,463	,065	,640	7,078	,000
Temperatur UA-distal-Tf [°C]		-,169	,072	-,311	-2,336	,021
Temperatur Index-Tf [°C]		,052	,039	,139	1,332	,184
Alter (jj)		-,005	,004	-,069	-1,334	,184
Größe (cm)		-,059	,010	-,438	-5,827	,000
3	(Konstante)	-10,983	2,252		-4,877	,000
	Temperatur Stirn-Tf [°C]	,331	,063	,307	5,250	,000
	Temperatur UA-mittig-Tf [°C]	,446	,064	,617	6,938	,000
	Temperatur UA-distal-Tf [°C]	-,094	,046	-,173	-2,065	,040
	Alter (jj)	-,005	,004	-,071	-1,361	,175
4	(Konstante)	-11,832	2,169		-5,456	,000
	Temperatur Stirn-Tf [°C]	,357	,060	,332	5,965	,000
	Temperatur UA-mittig-Tf [°C]	,423	,062	,586	6,803	,000
	Temperatur UA-distal-Tf [°C]	-,076	,044	-,140	-1,739	,084
	Größe (cm)	-,058	,010	-,436	-5,844	,000
Gewicht (kg)	,035	,006	,451	5,841	,000	

a. Abhängige Variable: TDCI-PiCCO [L/min/m²]

Tabelle 34: Einflussvariablen CI-BST II

$$CI - BST II = -11,832 + T_{stirn-Tf} \times 0,357 + T_{UA-mittig-Tf} \times 0,423 - T_{UA-distal-Tf} \times 0,076 - Größe \times 0,058 + Gewicht \times 0,035$$

Durch die Erweiterung des Modells konnte die Korrelation des Schätzers mit dem TDCI-PiCCO noch leicht verbessert werden. Es zeigte sich ein Spearman-Korrelationskoeffizient von $r=0,758$. In der Bland-Altman Analyse zeigte sich ein Bias von $0,02 \text{ L/min/m}^2$, Limits of Agreement von $-1,36 \text{ L/min/m}^2$ bis $1,4 \text{ L/min/m}^2$ und ein prozentualer Fehler von $32,6\%$. Mittels ROC-Analyse konnte durch das CI-BST II ein kritischer Herzindex von $\leq 3 \text{ L/min/m}^2$ mit einer AUC von $0,881$ ($p < 0,001$) vorhergesagt werden. Bei Herzindices $> 5 \text{ L/min/m}^2$ betrug die Fläche unter der Kurve $0,887$ ($p < 0,001$).

Korrelation des CI-BST II mit dem TDCI-PiCCO

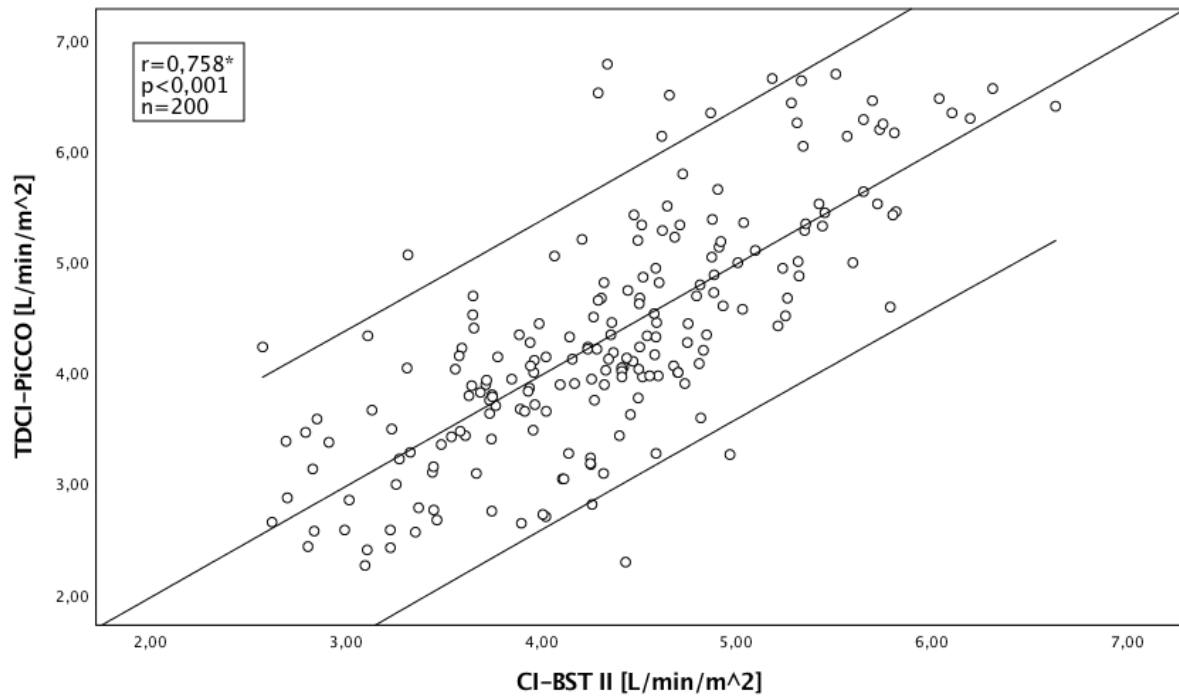


Abbildung 81: Streudiagramm CI-BST II – TDCI-PiCCO
* Spearman-Rho

Bland-Altman-Plot

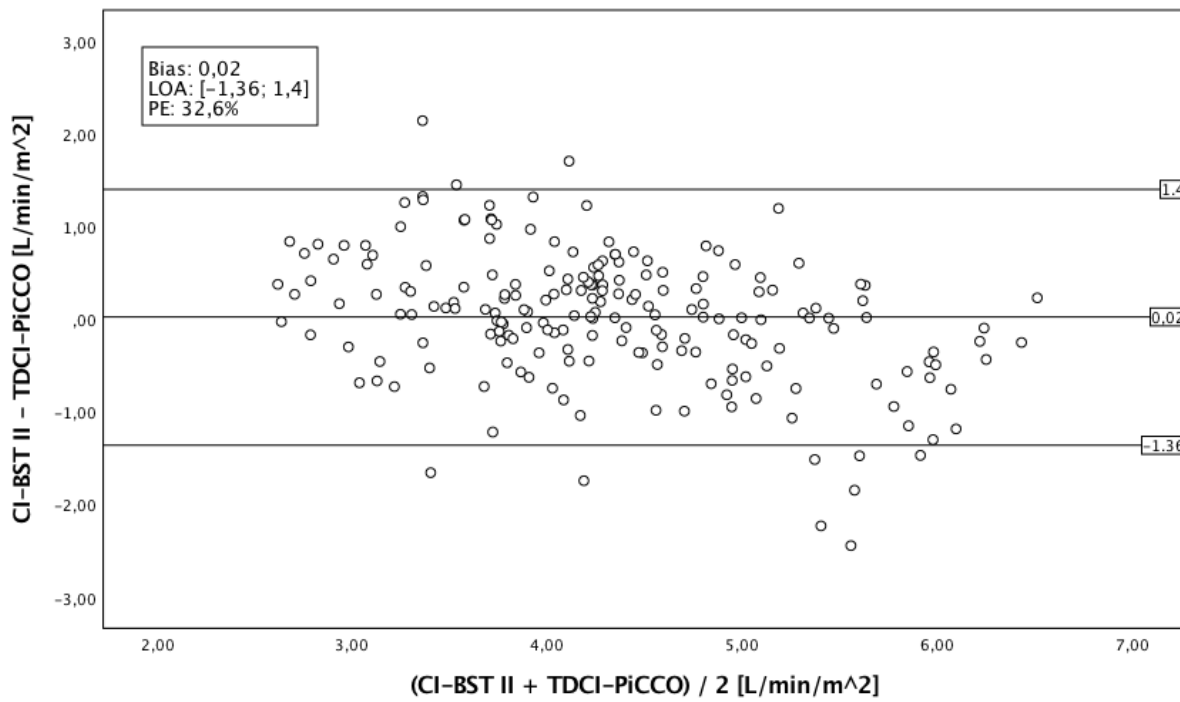


Abbildung 82: Bland-Altman-Plot CI-BST II – TDCI-PiCCO

Vorhersage kritischer Herzindices

TDCI-PiCCO ≤ 3 L/min/m²

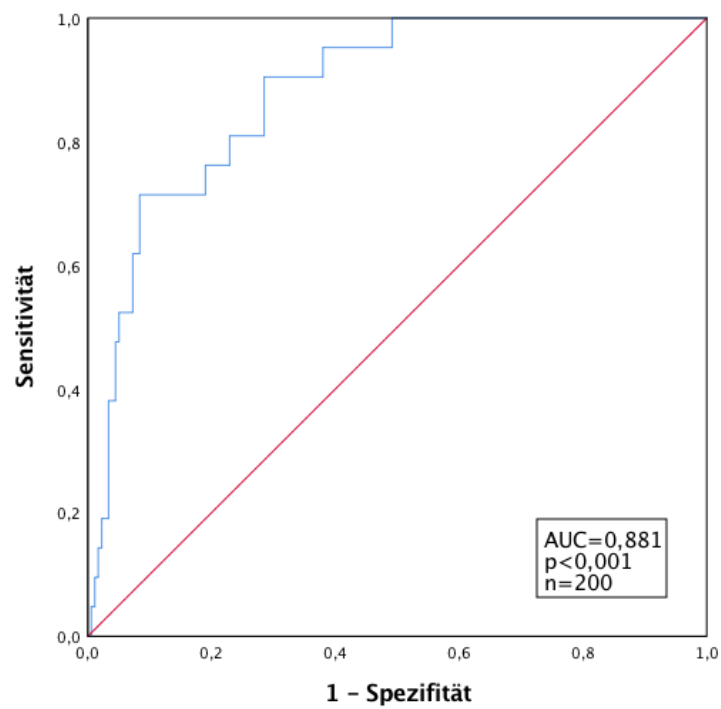


Abbildung 83: ROC-Kurve CI-BST II bei TDCI-PiCCO ≤ 3 L/min/m²

TDCI-PiCCO > 5 L/min/m²

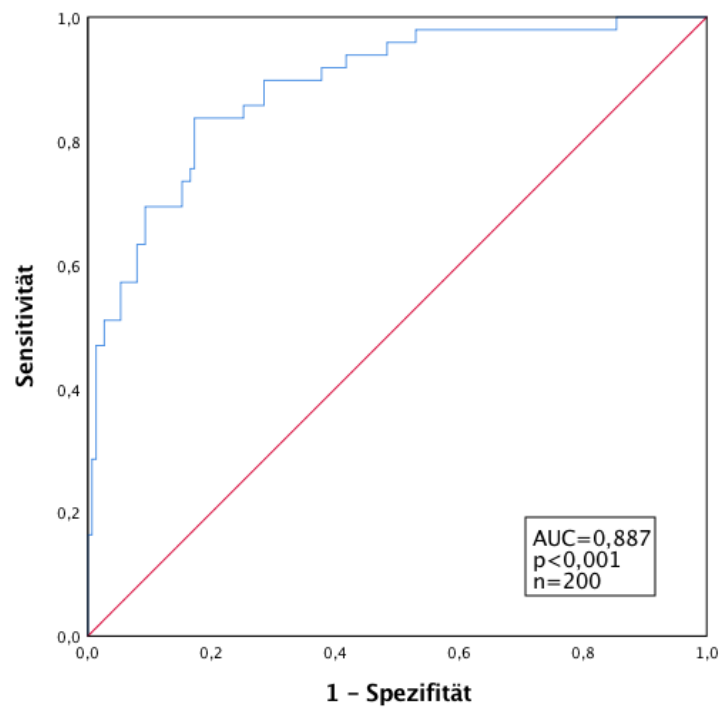


Abbildung 84: ROC-Kurve CI-BST II bei TDCI-PiCCO > 5 L/min/m²

2.10 CPTG- und biometriebasierte Modelle

In Analogie zu obigen Modellen auf Basis der Oberflächentemperaturen wurden auch für die Temperaturdifferenzen zwischen Körperkerntemperatur und peripher gemessenen Temperaturen Modelle entwickelt, um so den Herzindex eines Patienten non-invasiv einschätzen zu können.

2.10.1 Modell CI-CPTG I (ohne Biometrie)

In Modell CI-CPTG I wurden ausschließlich Temperaturdifferenzen verwendet. CPTG Stirn-Tf und CPTG UA-mittig-Tf waren hierbei die besten Parameter zur Abschätzung des TDCI-PiCCO.

Modellzusammenfassung				
Modell	R	R-Quadrat	Korrigiertes R-Quadrat	Standardfehler des Schätzers
1	,528 ^a	,279	,264	,92000
2	,527 ^b	,278	,267	,91854
3	,521 ^c	,272	,264	,91997

a. Einflußvariablen : (Konstante), CPTG Hallux-Tf [°C], CPTG Stirn-Tf [°C], CPTG UA-mittig-Tf [°C], CPTG Index-Tf [°C]
b. Einflußvariablen : (Konstante), CPTG Hallux-Tf [°C], CPTG Stirn-Tf [°C], CPTG UA-mittig-Tf [°C]
c. Einflußvariablen : (Konstante), CPTG Stirn-Tf [°C], CPTG UA-mittig-Tf [°C]

Tabelle 35: Modellzusammenfassung CI-CPTG I

Koeffizienten ^a						
Modell		Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten		
		Regressionskoeffizient B	Std.-Fehler	Beta	T	Sig.
1	(Konstante)	7,935	,478		16,607	,000
	CPTG Stirn-Tf [°C]	-,729	,143	-,319	-5,084	,000
	CPTG UA-mittig-Tf [°C]	-,320	,065	-,379	-4,956	,000
	CPTG Index-Tf [°C]	-,020	,032	-,051	-,615	,539
	CPTG Hallux-Tf [°C]	,031	,022	,096	1,403	,162
2	(Konstante)	7,963	,475		16,771	,000
	CPTG Stirn-Tf [°C]	-,738	,142	-,322	-5,181	,000
	CPTG UA-mittig-Tf [°C]	-,342	,054	-,405	-6,388	,000
	CPTG Hallux-Tf [°C]	,026	,021	,082	1,270	,206
3	(Konstante)	7,964	,476		16,747	,000
	CPTG Stirn-Tf [°C]	-,705	,140	-,308	-5,026	,000
	CPTG UA-mittig-Tf [°C]	-,324	,052	-,384	-6,264	,000

a. Abhängige Variable: TDCI-PiCCO [L/min/m²]

Tabelle 36: Einflussvariablen CI-CPTG I

$$CI - CPTG I = 7,964 - CPTG_{Stirn-Tf} \times 0,705 - CPTG_{UA-mittig-Tf} \times 0,324$$

Das Modell CI-CPTG I korrelierte mit einem Koeffizienten nach Spearman von 0,600 (p<0,001) mit dem TDCI-PiCCO. In der Bland-Altman-Analyse zeigte sich ein Bias von 0,00 L/min/m² bei Limits of Agreement von -1,79 L/min/m² bis 1,79 L/min/m². Der Percentage Error betrug 42,4% und lag damit deutlich über dem Modell CI-BST I. Die ROC-Analyse erbrachte eine AUC von 0,840 bei der Vorhersage eines TDCI-PiCCO ≤ 3 L/min/m² bzw. eine AUC von 0,783 für ein TDCI-PiCCO > 5 L/min/m².

Korrelation des CI-CPTG I mit dem TDCI-PiCCO

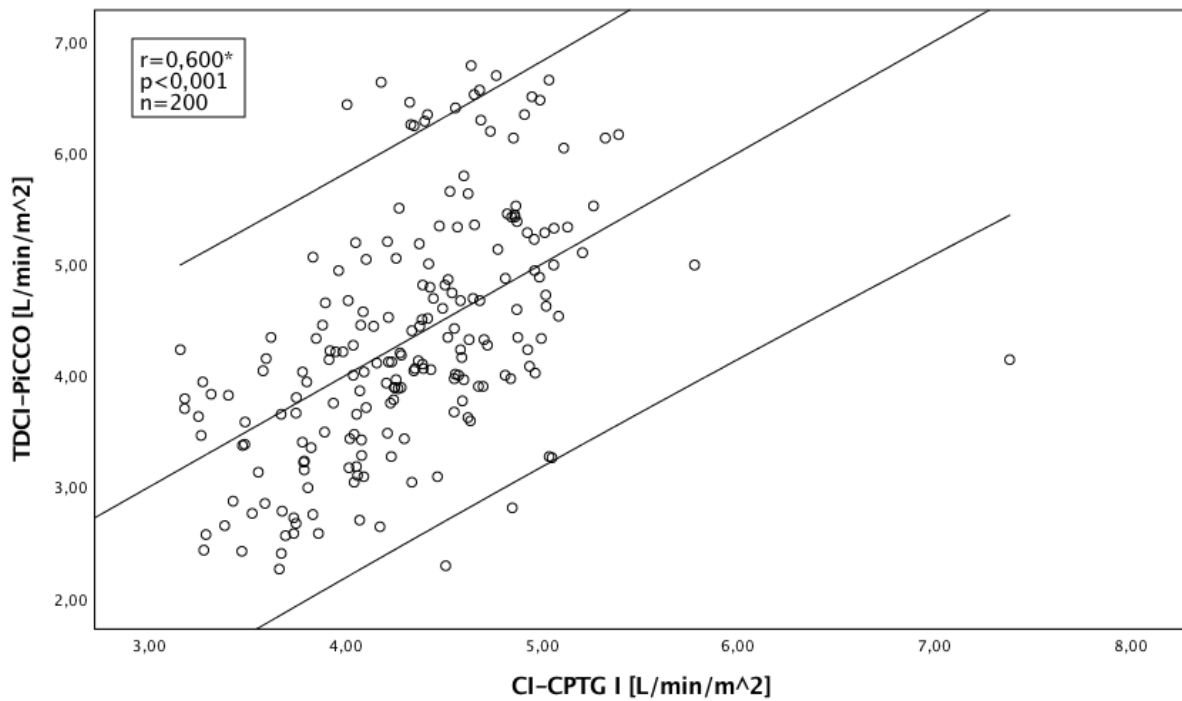


Abbildung 85: Streudiagramm CI-CPTG – TDCI-PiCCO
* Spearman-Rho

Bland-Altman-Plot

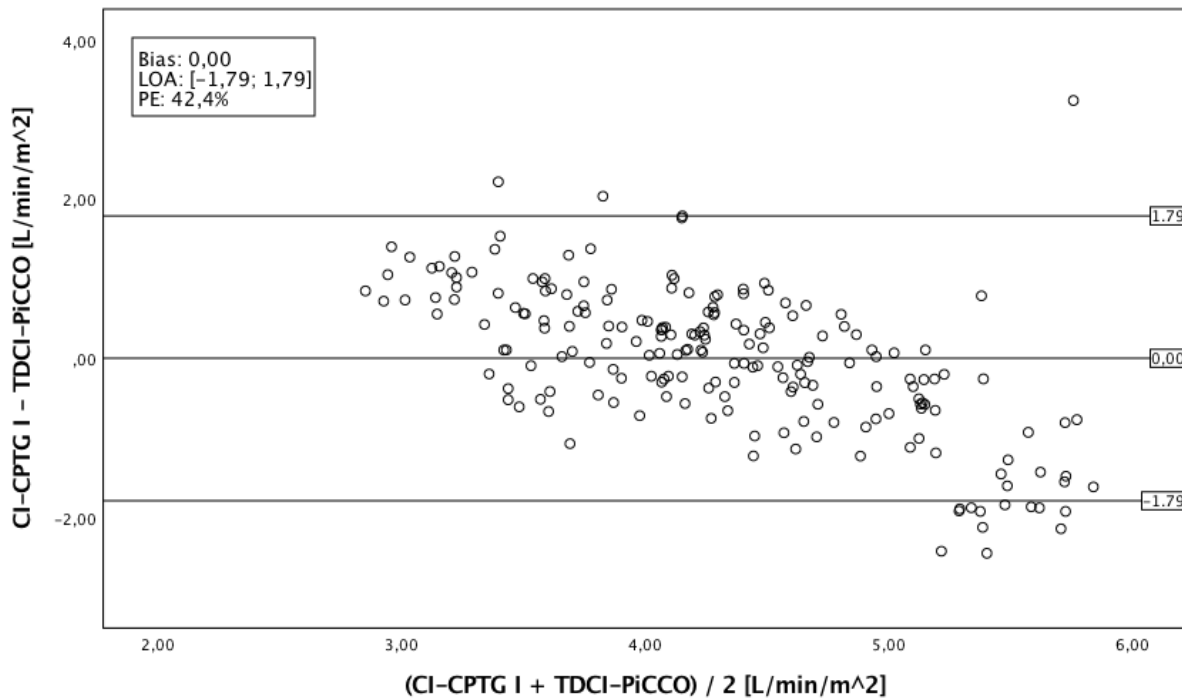


Abbildung 86: Bland-Altman-Plot CI-CPTG I – TDCI-PiCCO

Vorhersage kritischer Herzindices

TDCI-PiCCO ≤ 3 L/min/m²

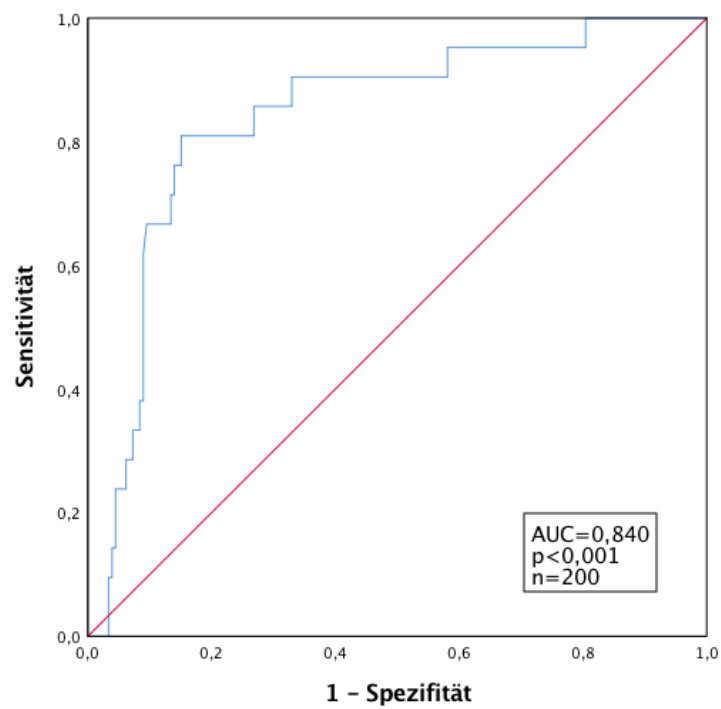


Abbildung 87: ROC-Kurve CI-CPTG I bei TDCI-PiCCO ≤ 3 L/min/m²

TDCI-PiCCO > 5 L/min/m²

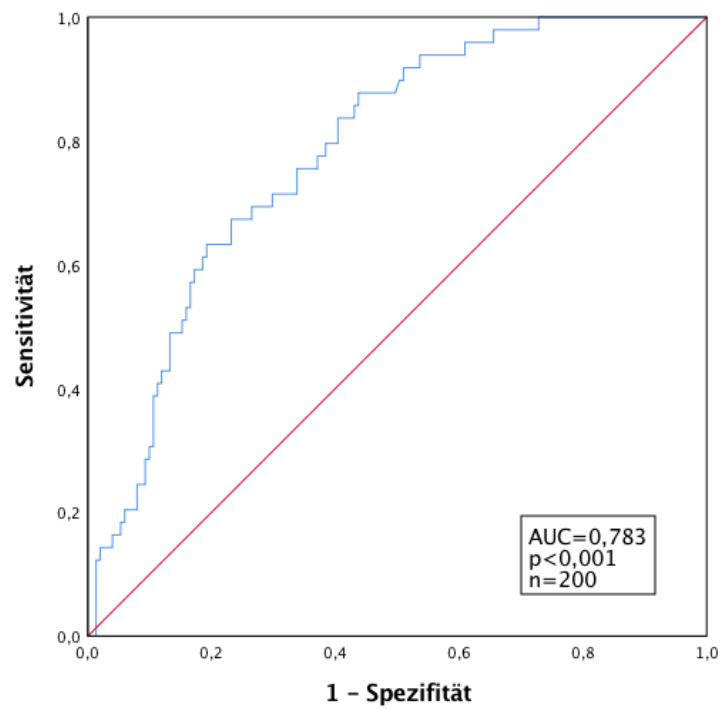


Abbildung 88: ROC-Kurve CI-CPTG I bei TDCI-PiCCO > 5 L/min/m²

2.10.2 Modell CI-CPTG II (inkl. Biometrie)

Im Modell CI-CPTG II wurden zusätzlich die biometrischen Patientendaten Alter, Größe, Körpergewicht miteinbezogen sowie der CPTG UA-distal-Tf.

Modellzusammenfassung				
Modell	R	R-Quadrat	Korrigiertes R-Quadrat	Standardfehler des Schätzers
1	,626 ^a	,392	,370	,85168
2	,625 ^b	,390	,371	,85055

- a. Einflussvariablen : (Konstante), Gewicht (kg), CPTG UA-mittig-Tf [°C], Alter (jj), CPTG Stirn-Tf [°C], CPTG Hallux-Tf [°C], Größe (cm), CPTG UA-distal-Tf [°C]
 b. Einflussvariablen : (Konstante), Gewicht (kg), CPTG UA-mittig-Tf [°C], Alter (jj), CPTG Stirn-Tf [°C], Größe (cm), CPTG UA-distal-Tf [°C]

Tabelle 37: Modellzusammenfassung CI-CPTG II

Koeffizienten ^a						
Modell		Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten		
		Regressionskoeffizient B	Std.-Fehler	Beta	T	Sig.
1	(Konstante)	15,361	1,802		8,523	,000
	CPTG Stirn-Tf [°C]	-,644	,137	-,281	-4,695	,000
	CPTG UA-mittig-Tf [°C]	-,535	,078	-,633	-6,821	,000
	CPTG UA-distal-Tf [°C]	,168	,058	,293	2,901	,004
	CPTG Hallux-Tf [°C]	,015	,021	,045	,699	,486
	Alter (jj)	-,014	,004	-,191	-3,161	,002
	Größe (cm)	-,053	,012	-,397	-4,409	,000
	Gewicht (kg)	,035	,007	,453	4,887	,000
	2	(Konstante)	15,481	1,792		8,640
CPTG Stirn-Tf [°C]		-,629	,135	-,275	-4,648	,000
CPTG UA-mittig-Tf [°C]		-,541	,078	-,640	-6,942	,000
CPTG UA-distal-Tf [°C]		,182	,054	,317	3,357	,001
Alter (jj)		-,014	,004	-,189	-3,141	,002
Größe (cm)		-,054	,012	-,402	-4,495	,000
Gewicht (kg)		,036	,007	,457	4,949	,000

a. Abhängige Variable: TDCI-PiCCO [L/min/m²]

Tabelle 38: Einflussvariablen CI-CPTG II

$$\begin{aligned}
 CI - CPTG II = & 15,481 - CPTG_{Stirn-Tf} \times 0,629 - CPTG_{UA-mittig-Tf} \times 0,541 \\
 & + CPTG_{UA-distal-Tf} \times 0,182 - Alter \times 0,014 - Größe \times 0,044 \\
 & + Gewicht \times 0,036
 \end{aligned}$$

Auch bei den Temperaturdifferenzen konnte durch das Miteinbeziehen der biometrischen Daten die Korrelation des geschätzten Herzzeitvolumens mit dem TDCI-PiCCO verbessert werden. Der Korrelationskoeffizient nach Spearman lag bei 0,619. In der Bland-Altman Analyse zeigte sich ein Bias von 0,00 L/min/m². Die Limits of Agreement lagen bei -1,64 bis 1,64 L/min/m², der prozentuale Fehler bei 38,8%.

Korrelation des CI-CPTG II mit dem TDCI-PiCCO

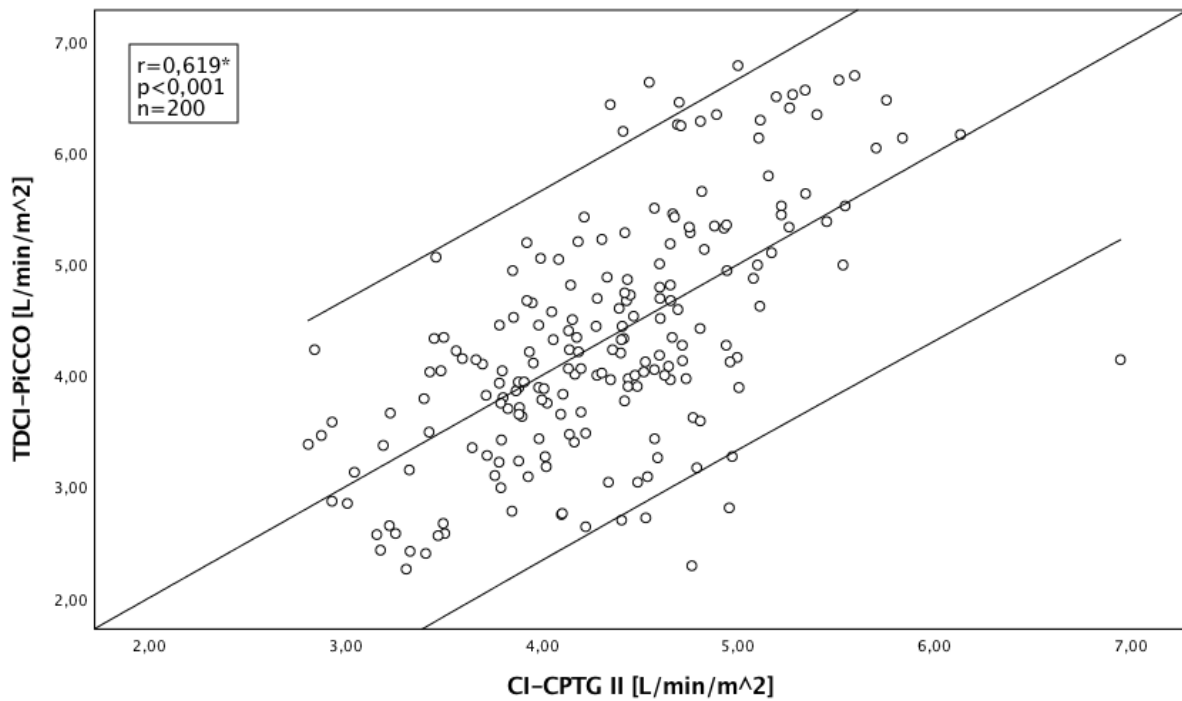


Abbildung 89: Streudiagramm CI-CPTG – TDCI-PiCCO
* Spearman-Rho

Bland-Altman-Plot

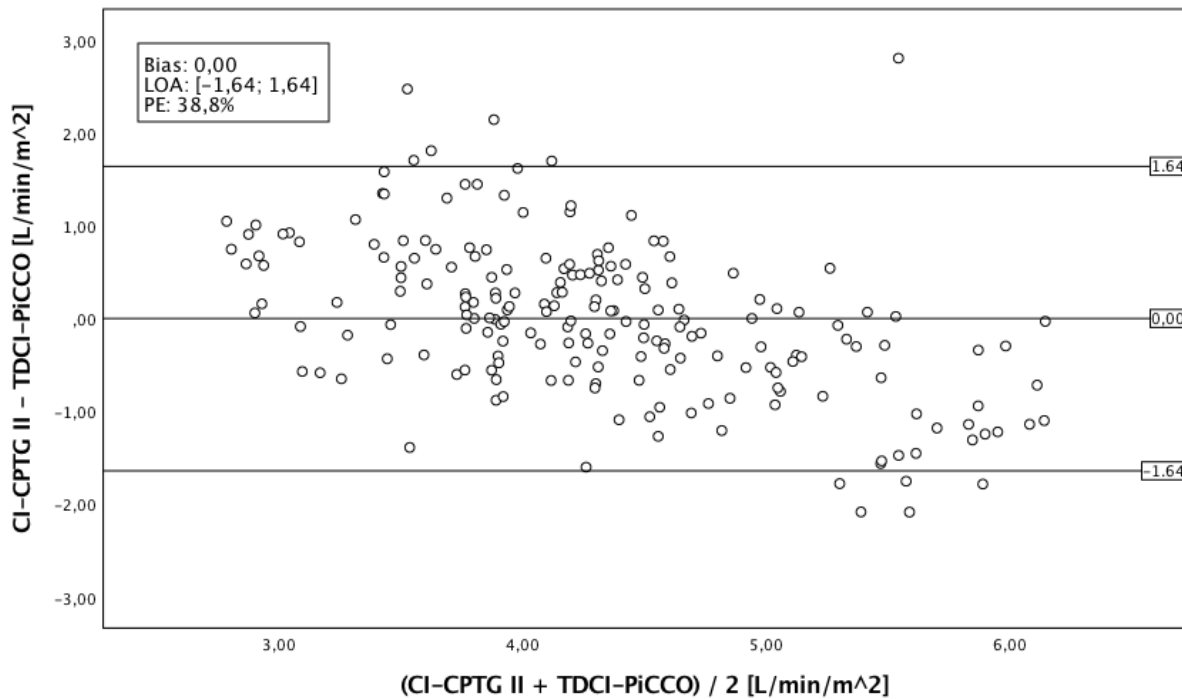


Abbildung 90: Bland-Altman-Plot CI-CPTG II – TDCI-PiCCO

Vorhersage kritischer Herzindices

TDCI-PiCCO ≤ 3 L/min/m²

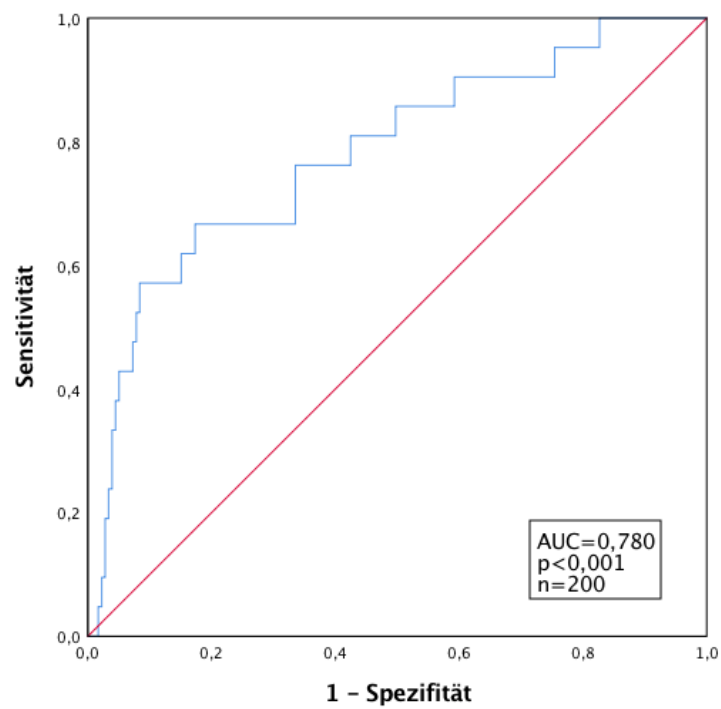


Abbildung 91: ROC-Kurve CI-CPTG II bei TDCI-PiCCO ≤ 3 L/min/m²

TDCI-PiCCO > 5 L/min/m²

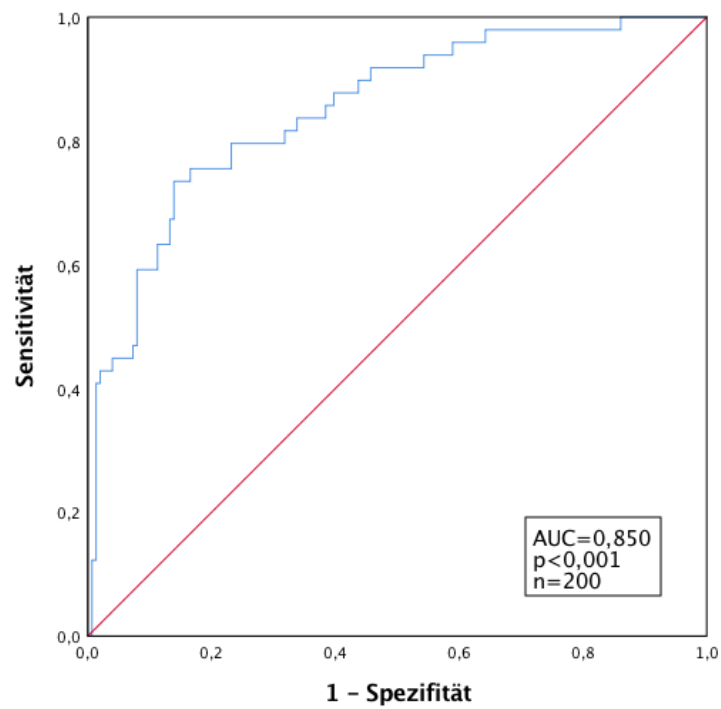


Abbildung 92: ROC-Kurve CI-CPTG II bei TDCI-PiCCO > 5 L/min/m²

2.11 Überblick über die Modelle zur noninvasiven Schätzung des TDCI-PiCCO

		CI-BST I	CI-BST II	CI-CPTG I	CI-CPTG II	
n		200	200	200	200	
Korrelation/ Regression	r*	0,714	0,758	0,600	0,619	
	r**	0,696	0,755	0,521	0,625	
	r²	0,484	0,563	0,272	0,390	
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	
Bland- Altman Plot	Bias	0,02 L/min/m ²	0,02 L/min/m ²	0,00 L/min/m ²	0,00 L/min/m ²	
	LOA	[-1,49; 1,53]	[-1,36; 1,40]	[-1,79; 1,79]	[-1,69; 1,69]	
	PE	35,7%	32,6%	42,4%	38,8%	
ROC	TDCI ≤ 3 L/min/m²	AUC	0,884	0,881	0,840	0,780
		p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
		Cut-off	3,96 L/min/m ²	4,02 L/min/m ²	4,18 L/min/m ²	4,53 L/min/m ²
		Sens	90,5%	90,5%	90,5%	81%
		Spez	74,9%	70,9%	67,0%	57,5%
	TDCI > 5 L/min/m²	AUC	0,849	0,887	0,783	0,850
		p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
		Cut-off	4,79 L/min/m ²	4,86 L/min/m ²	4,60 L/min/m ²	4,66 L/min/m ²
		Sens	69,4%	69,4%	63,3%	73,5%
		Spez	84,8%	90,7	80,8%	86,1%

Tabelle 39: Überblick Modelle zur noninvasiven Schätzung des TDCI-PiCCO

* Spearman-Rho

** Pearson

Im direkten Vergleich war das Modell CI-BST II am besten dazu geeignet, um das TDCI-PiCCO eines Patienten abzuschätzen. Mit einem prozentualen Fehler von 32,6% lag es bereits sehr nahe am maximal akzeptablen PE von 30% (Critchley & Critchley, 1999). Bei einem Cut-off von 4,02 L/min/m² konnte ein Herzindex ≤ 3 L/min/m² mit einer Sensitivität von 90,5% und einer Spezifität von 70,9% vorhergesagt werden. Die AUC von 0,881 war minimal schlechter als in CI-BST I. Die auf Temperaturdifferenzen basierenden Modelle CI-CPTG I und II waren ebenfalls dazu geeignet, das TDCI-PiCCO noninvasiv einzuschätzen, schnitten aber im Vergleich mit den rein temperaturbasierten Modellen schlechter ab.

Übersicht zur Vorhersage kritischer Herzindizes durch noninvasive Schätzer

TDCI-PiCCO ≤ 3 L/min/m²

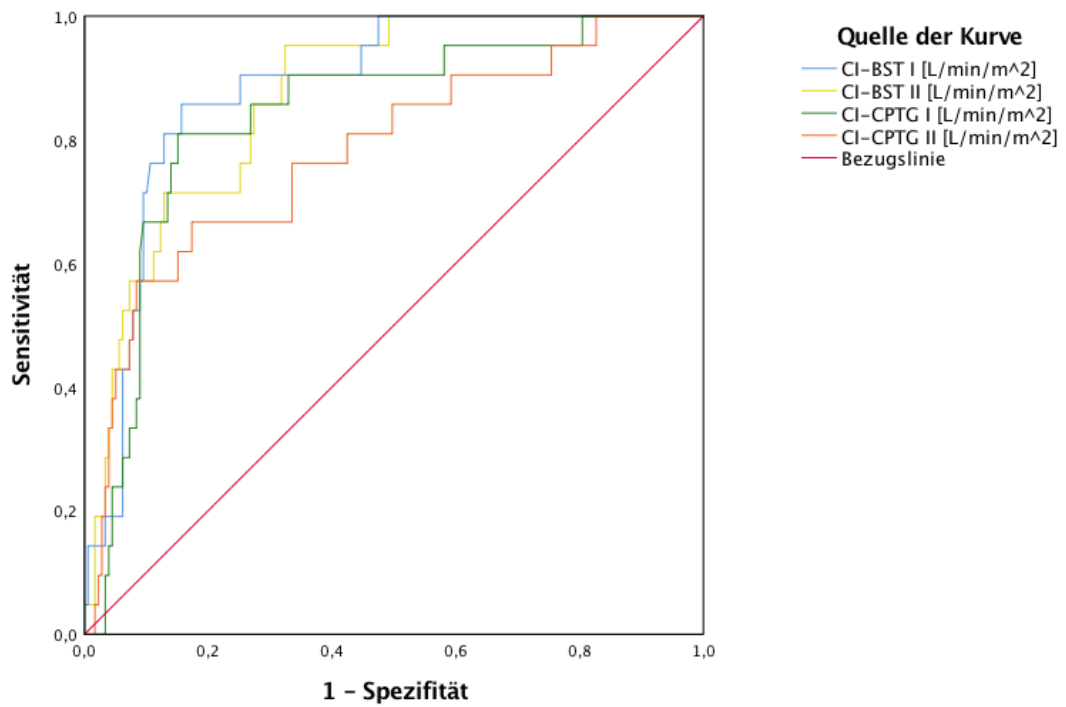


Abbildung 93: ROC-Kurve CI-Modelle bei TDCI ≤ 3 L/min/m²

TDCI-PiCCO > 5 L/min/m²

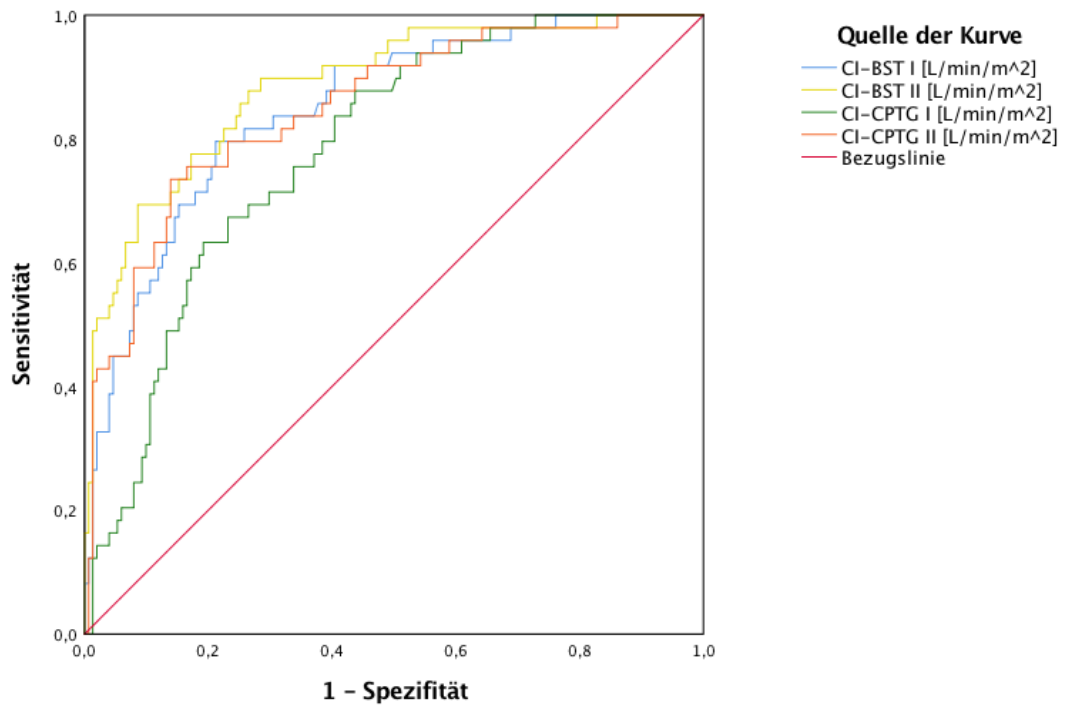


Abbildung 94: ROC-Kurve CI-Modelle bei TDCI > 5 L/min/m²

2.12 Modifizierung des PCCI-ClearSight durch CI-BST

Das ClearSight-System bietet durch seine Pulskonturanalyse mit Hilfe der ‘volume clamp‘ Methode eine gänzlich noninvasive Möglichkeit das Herzzeitvolumen von Patienten einzuschätzen; jedoch ist diese Methode, verglichen mit der kalibrierten Pulskonturanalyse des PiCCO-Monitors, ungenau. Im Folgenden wurde versucht, den PCCI-ClearSight durch den o.g., temperaturbasierten Schätzer zu verbessern (PCCI-ClearSight plus).

2.12.1 Vergleich des PCCI-ClearSight mit dem TDCI-PiCCO für 25 Patienten

Um eine Vergleichbarkeit zwischen dem PCCI-ClearSight und dem PCCI-ClearSight plus zu gewährleisten, wurde der obige Vergleich des PCCI-ClearSight mit dem TDCI-PiCCO mit jenen 25 Patienten wiederholt durchgeführt, an denen auch die Temperaturmessungen vorgenommen worden sind. Hier zeigten sich ähnliche Ergebnisse wie im Kapitel 2.1. Der Spearman-Korrelationskoeffizient lag bei 0,557 ($p < 0,001$). In der Bland-Altman-Analyse betrug der Bias 0,32 L/min/m² bei Limits of Agreement von -2,51 bis 1,87 L/min/m². Der Percentage Error lag bei 49,7%.

Korrelation den PCCI-ClearSight mit dem TDCI-PiCCO

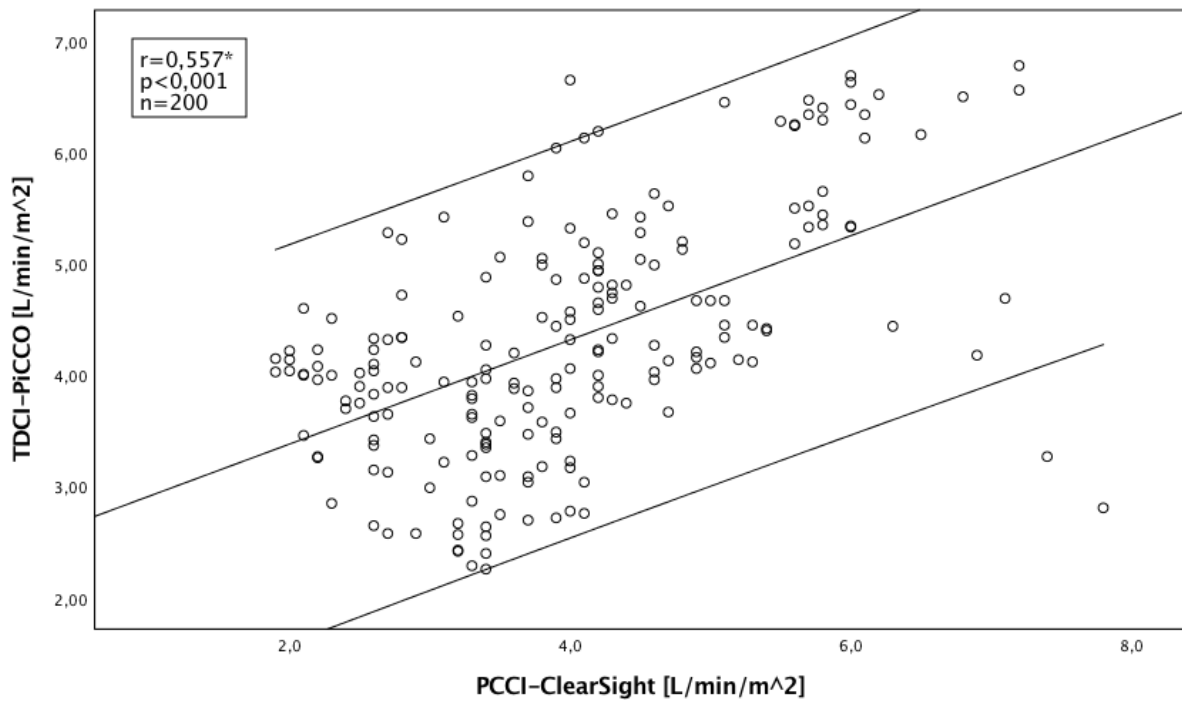


Abbildung 95: Streudiagramm PCCI-ClearSight – TDCI-PiCCO für 25 Patienten

Bland-Altman Plot

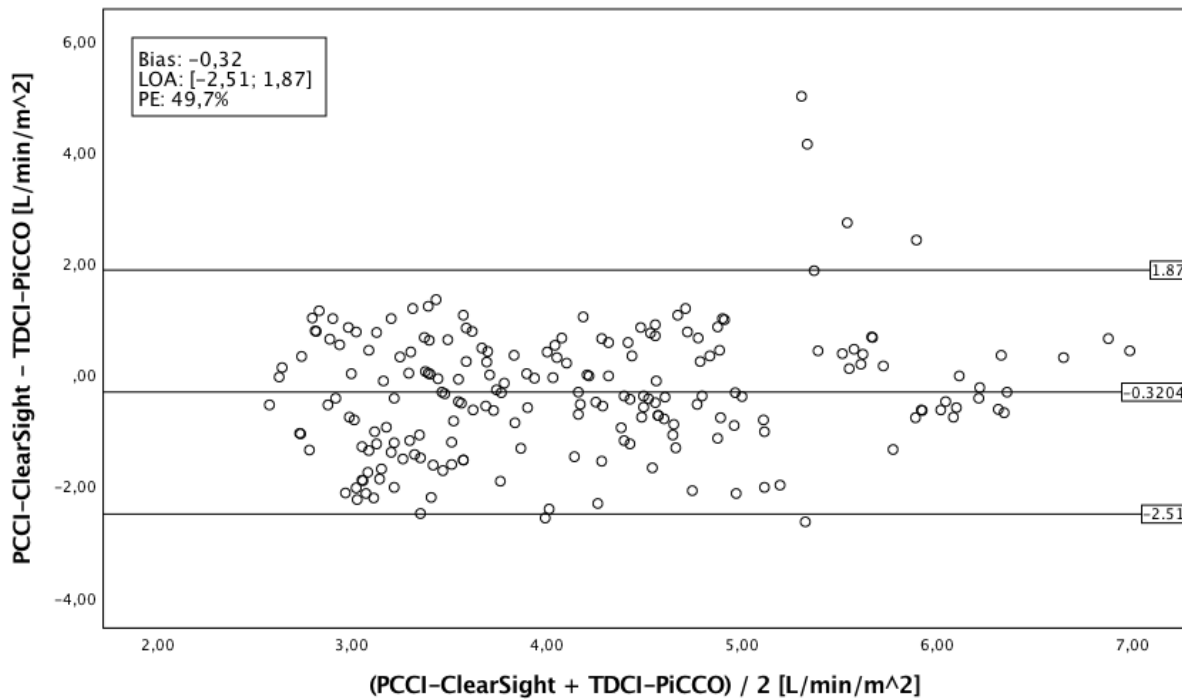


Abbildung 96: Bland-Altman Plot TDCI-PiCCO – PCCI-ClearSight für 25 Patienten

Vorhersage kritischer Herzindices

TDCI-PiCCO ≤ 3 L/min/m²

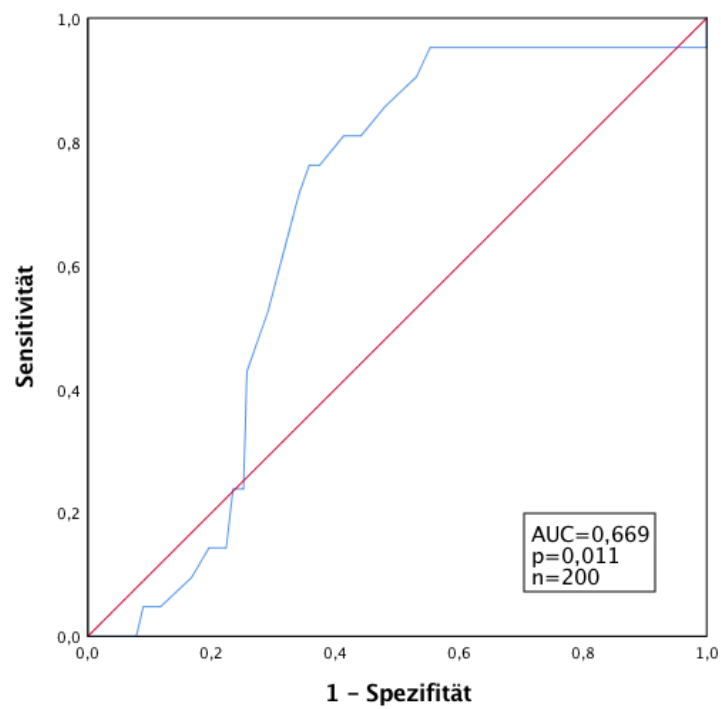


Abbildung 97: ROC-Kurve PCCI-ClearSight bei TDCI-PiCCO ≤ 3 L/min/m² für 25 Patienten

TDCI-PiCCO > 5 L/min/m²

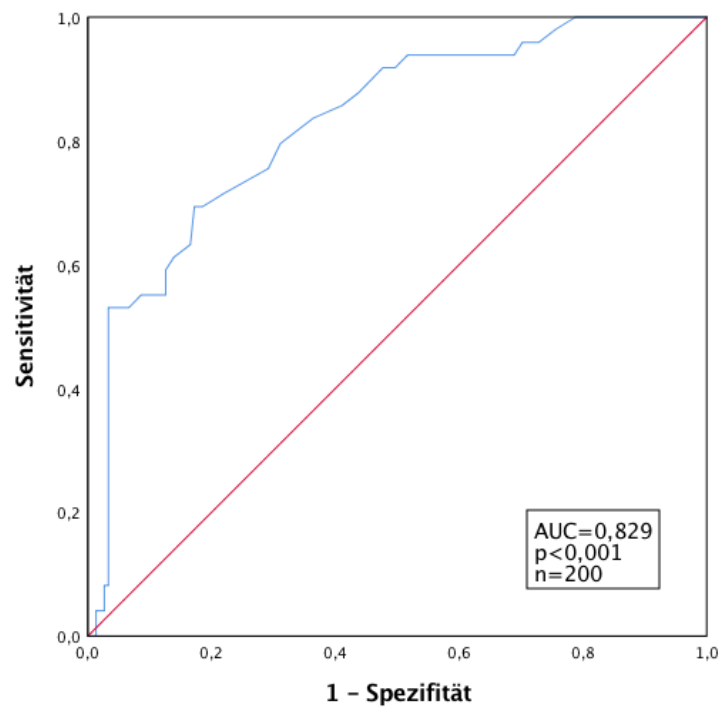


Abbildung 98: ROC-Kurve PCCI-ClearSight bei TDCI-PiCCO > 5 L/min/m² für 25 Patienten

2.12.2 Modell PCCI-ClearSight plus I (ohne Biometrie)

Für das Modell PCCI-ClearSight plus I wurde der PCCI-ClearSight mit dem CI-BST I kombiniert, um das TDCI-PiCCO vorherzusagen.

Modellzusammenfassung

Modell	R	R-Quadrat	Korrigiertes R-Quadrat	Standardfehler des Schätzers
1	,751 ^a	,564	,559	,71218

a. Einflussvariablen : (Konstante), CI-BST I [L/min/m²], PCCI-ClearSight [L/min/m²]

Tabelle 40: Modellzusammenfassung PCCI-ClearSight plus I

Koeffizienten^a

Modell		Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten		
		Regressionskoeffizient B	Std.-Fehler	Beta	T	Sig.
1	(Konstante)	-,266	,300		-,887	,376
	PCCI-ClearSight [L/min/m ²]	,265	,044	,310	5,979	,000
	CI-BST I [L/min/m ²]	,813	,074	,566	10,917	,000

a. Abhängige Variable: TDCI-PiCCO [L/min/m²]

Tabelle 41: Einflussvariablen PCCI-ClearSight plus I

PCCI – ClearSight plus I

$$= -0,266 + \mathbf{PCCI - ClearSight} \times 0,265 + \mathbf{CI - BST I} \times 0,813$$

Das Modell PCCI-ClearSight plus I korrelierte mit einem Koeffizienten nach Spearman von 0,765 ($p < 0,001$) mit dem TDCI-PiCCO. In der Bland-Altman Analyse zeigte sich ein Bias von 0,00 L/min/m² bei Limits of Agreement von -1,39 L/min/m² bis 1,39 L/min/m², wobei der Percentage Error bei 32,8% lag. Herzindices von ≤ 3 L/min/m² konnten mit einer AUC von 0,854 ($p < 0,001$) vorhergesagt werden, Herzindices von > 5 L/min/m² mit einer AUC von 0,896 ($p < 0,001$). Beide Variablen waren unabhängig mit dem TDCI-PiCCO assoziiert. Auffällig hierbei war, dass in der multiplen Regression der T-Wert der abhängigen Variable CI-BST I nahezu doppelt so hoch war, wie der der abhängigen Variable PCCI-ClearSight (10,91 vs. 5,98). Der Beitrag des CI-BST I zum Modell PCCI-ClearSight plus I war demnach deutlich höher als der des PCCI-ClearSight. Die Verbesserung des Percentage Errors im Vergleich zum PCCI-ClearSight betrug 16,9 Prozentpunkte (49,7% vs. 32,8), während es im Vergleich zum CI-BST I lediglich 2,9 Prozentpunkte waren (35,7% vs. 32,8%).

Korrelation des PCCI-ClearSight plus mit dem TDCI-PiCCO

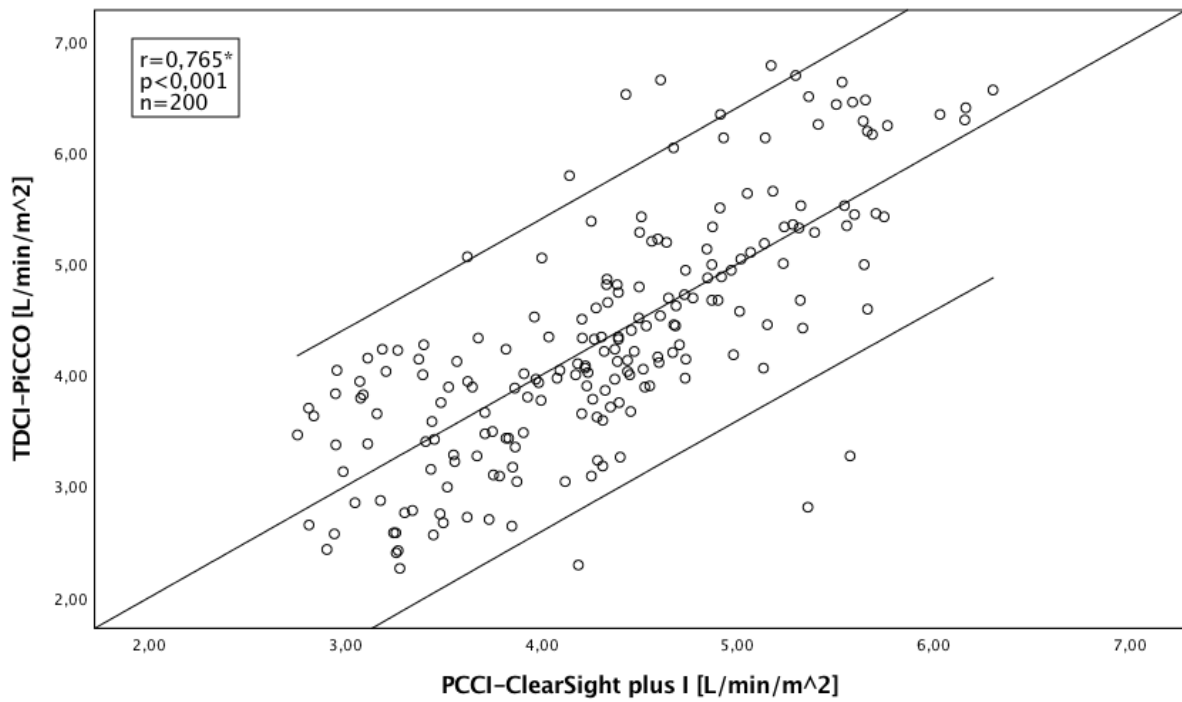


Abbildung 99: Streudiagramm PCCI-ClearSight plus I – TDCI-PiCCO
*Spearman-Rho

Bland-Altman-Plot

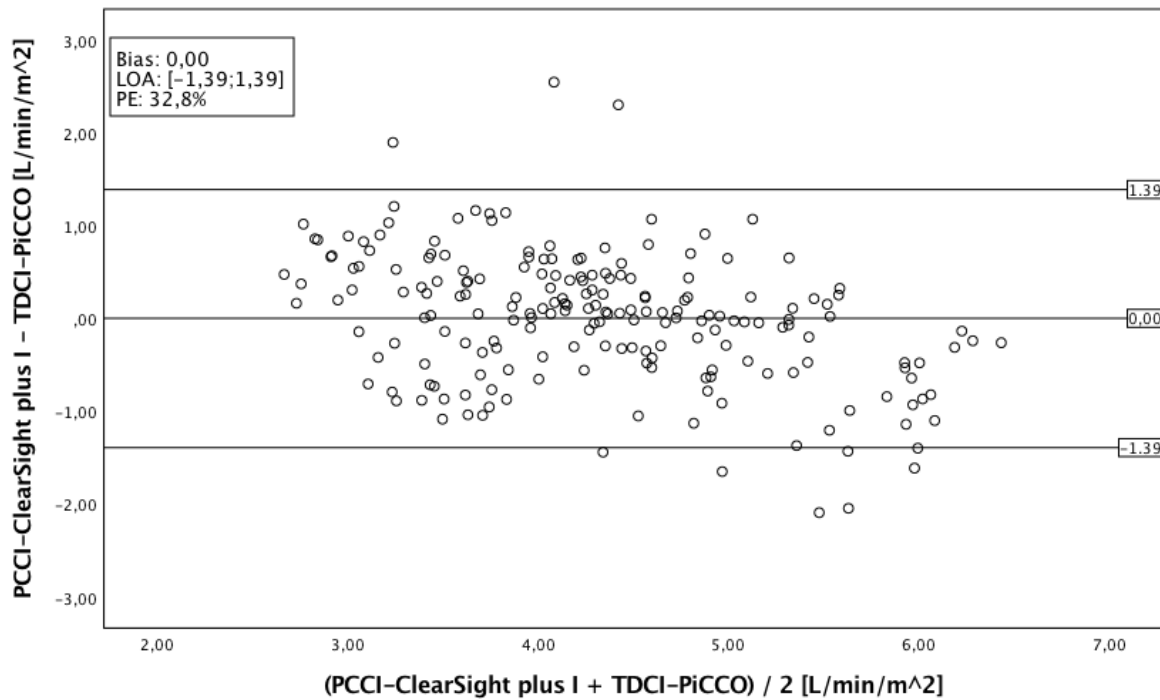


Abbildung 100: Bland-Altman Plot PCCI-ClearSight plus I – TDCI-PiCCO

Vorhersage kritischer Herzindices

TDCI-PiCCO ≤ 3 L/min/m²

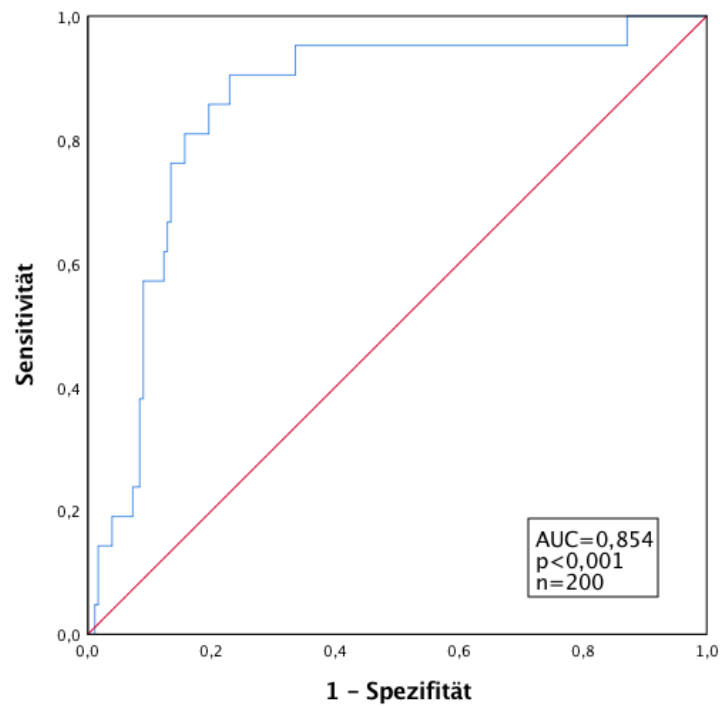


Abbildung 101: ROC-Kurve PCCI-ClearSight plus I bei TDCI-PiCCO ≤ 3 L/min/m²

TDCI-PiCCO > 5 L/min/m²

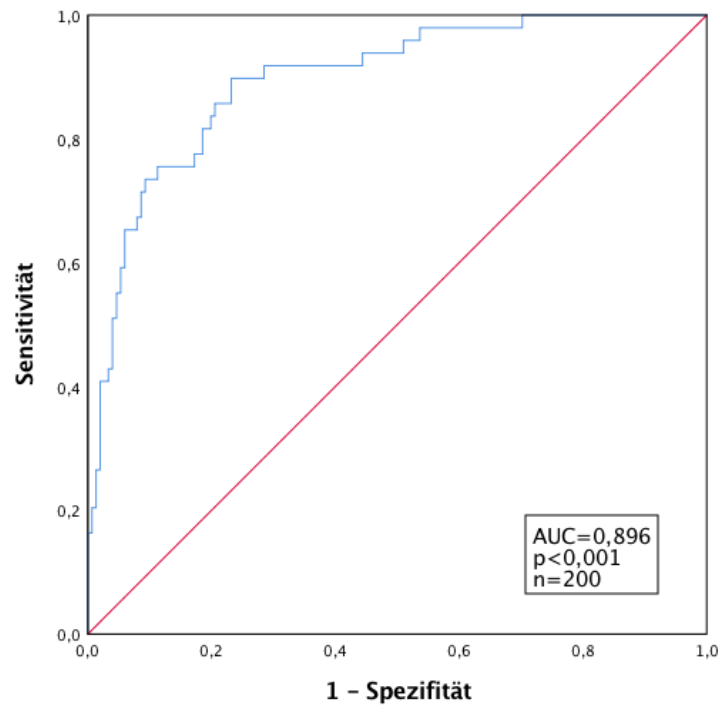


Abbildung 102: ROC-Kurve PCCI-ClearSight plus I bei TDCI-PiCCO > 5 L/min/m²

2.12.3 Modell PCCI-ClearSight plus II (inkl. Biometrie)

Für das Modell PCCI-ClearSight plus II wurde das PCCI-ClearSight mit dem CI-BST II kombiniert, welches ebenfalls unabhängig mit dem TDCI-PiCCO assoziiert war.

Modellzusammenfassung				
Modell	R	R-Quadrat	Korrigiertes R-Quadrat	Standardfehler des Schätzers
1	,790 ^a	,625	,621	,66056

a. Einflußvariablen : (Konstante), CI-BST II [L/min/m²], PCCI-ClearSight [L/min/m²]

Tabelle 42: Modellzusammenfassung PCCI-ClearSight plus II

Koeffizienten ^a					
Modell	Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	T	Sig.
	Regressionskoeffizient B	Std.-Fehler			
1	(Konstante)	-,251	,259		,334
	PCCI-ClearSight [L/min/m ²]	,223	,042	,261	,000
	CI-BST II [L/min/m ²]	,847	,065	,638	,000

a. Abhängige Variable: TDCI-PiCCO [L/min/m²]

Tabelle 43: Einflussvariablen PCCI-ClearSight plus II

PCCI – ClearSight plus II

$$= -0,251 + \mathbf{PCCI - ClearSight} \times 0,223 + \mathbf{CI - BST II} \times 0,847$$

Dadurch konnte die Performance nochmals verbessert werden. Das PCCI-ClearSight plus II korrelierte mit einem Spearman-Koeffizienten von 0,788 ($p < 0,001$) mit dem TDCI-PiCCO. Der Bias betrug 0,00 L/min/m² bei Limits of Agreement von -1,29 bis 1,29 L/min/m² und einem Percentage Error von 30,5%. Die ROC Analyse ergab eine AUC von 0,858 ($p < 0,001$) bei der Vorhersage eines Herzindex ≤ 3 L/min/m² und eine AUC von 0,912 ($p < 0,001$) bei der Vorhersage eines Herzindex von > 5 L/min/m². Bei der multiplen Regression fiel auch hier auf, dass der Beitrag des CI-BST II zum Modell PCCI-ClearSight plus II deutlich höher war als der des PCCI-ClearSight. Der prozentuale Fehler ließ sich im Vergleich zum PCCI-ClearSight um 19,2 Prozentpunkte verbessern (49,7% vs. 30,5), im Vergleich zum CI-BST II um nur 2,1 Prozentpunkte (32,6% vs. 30,5%).

Korrelation des PCCI-ClearSight plus II mit dem TDCI-PiCCO

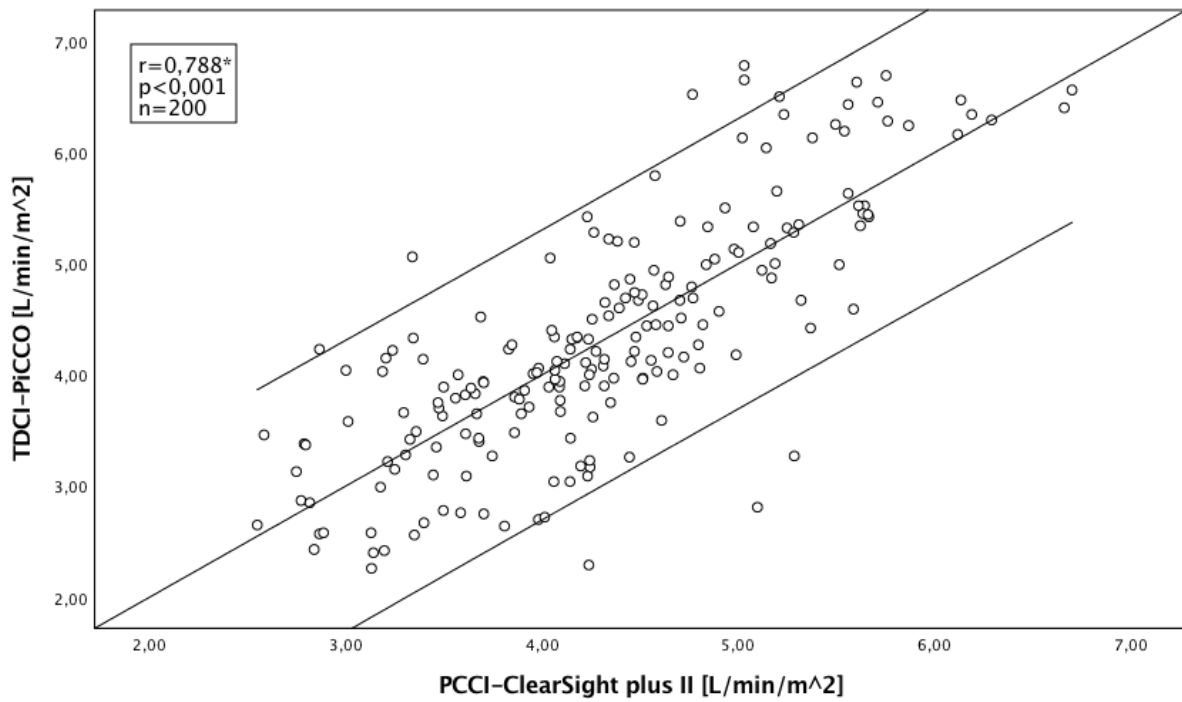


Abbildung 103: Streudiagramm PCCI-ClearSight plus II – TDCI-PiCCO
*Spearman-Rho

Bland-Altman Plot

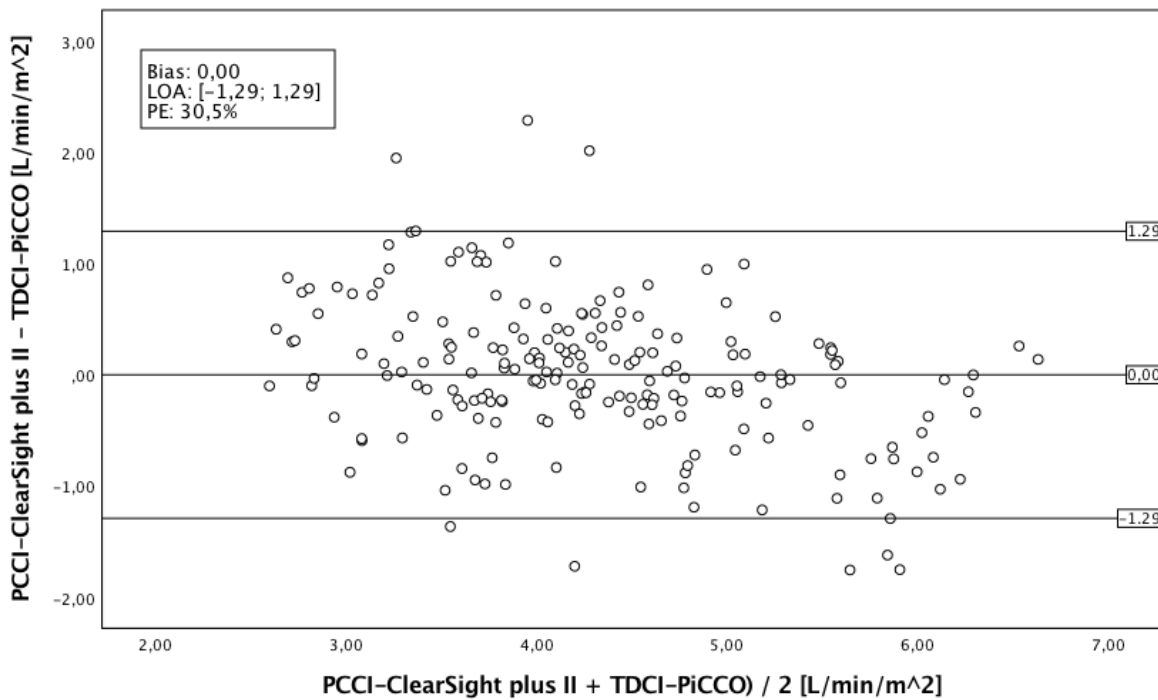


Abbildung 104: Bland-Altman Plot PCCI-ClearSight plus II – TDCI-PiCCO

Vorhersage kritischer Herzindices

TDCI-PiCCO ≤ 3 L/min/m²

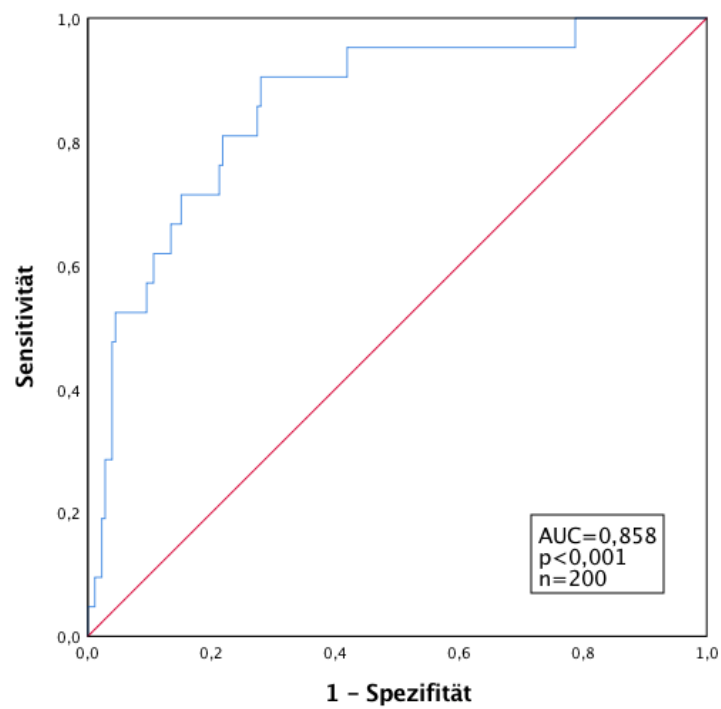


Abbildung 105: ROC-Kurve PCCI-ClearSight plus II bei TDCI-PiCCO ≤ 3 L/min/m²

TDCI-PiCCO > 5 L/min/m²

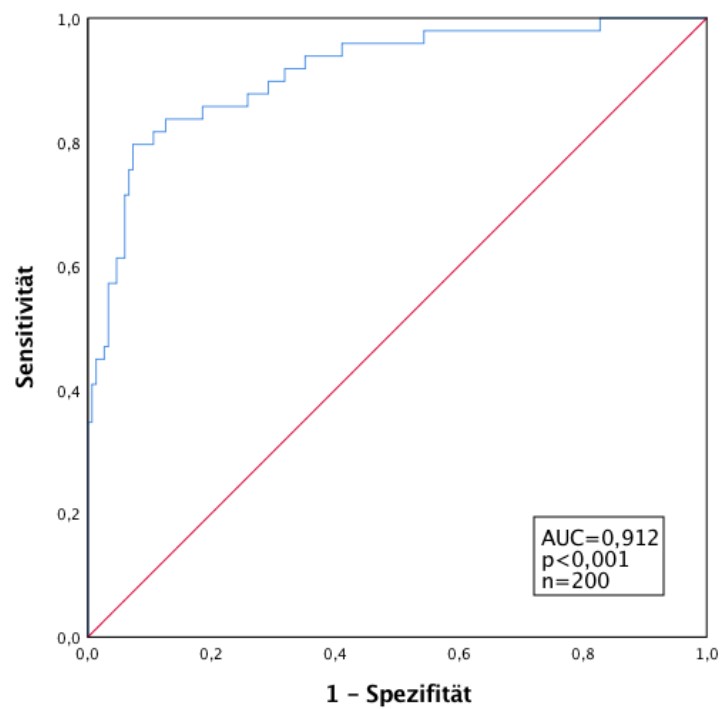


Abbildung 106: ROC-Kurve PCCI-ClearSight plus II bei TDCI-PiCCO > 5 L/min/m²

2.12.4 Überblick über die ClearSight plus Modelle

		PCCI-ClearSight	CI-BST I	CI-BST II	PCCI-ClearSight plus	PCCI-ClearSight plus II	
n		200	200	200	200	200	
Korrelation/ Regression	r*	0,557	0,714	0,758	0,765	0,788	
	r**	0,547	0,696	0,755	0,751	0,790	
	r²	0,300	0,484	0,563	0,564	0,625	
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	
Bland-Altman Plot	Bias	-0,32 L/min/m ²	0,02 L/min/m ²	0,02 L/min/m ²	0,00 L/min/m ²	0,00 L/min/m ²	
	LOA	[-2,51; 1,87]	[-1,49; 1,53]	[-1,36; 1,40]	[-1,39; 1,39]	[-1,29; 1,29]	
	PE	49,7%	35,7%	32,6%	32,8%	30,5%	
ROC	TDCI ≤ 3 L/min/m²	AUC	0,669	0,884	0,881	0,854	0,858
		p	<0,011	0,881	<0,001	<0,001	<0,001
	TDCI > 5 L/min/m²	AUC	0,829	0,849	0,887	0,885	0,912
		p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Tabelle 44: Überblick ClearSight plus Modelle

* Spearman-Rho

** Pearson

PCCI-ClearSight, CI-BST I und CI-BST II waren in der multiplen Regression zur Erstellung der Modelle PCCI-ClearSight plus bzw plus II alle unabhängig mit dem TDCI-PiCCO assoziiert. Betrachtet man die T-Werte der einzelnen Einflussvariablen, fällt auf, dass der Einfluss von CI-BST I bzw. CI-BST II auf die Modelle PCCI-ClearSight plus I bzw. plus II deutlich höher war als der des PCCI-ClearSight. Zudem konnte die Messgenauigkeit des PCCI-ClearSight durch die körperoberflächentemperaturbasierten Modelle in einem deutlich höheren Maße verbessert werden als die der Modelle CI-BST I bzw. II durch das PCCI-ClearSight.

2.13 Interne Validierung der temperaturbasierten Schätzer CI-BST I und II

Durch multiple Regression konnten mit Hilfe der Körperoberflächentemperaturen sowie biometrischen Parametern der Patienten Schätzer entwickelt werden, auf deren Grundlage der Herzindex vorhergesagt werden kann. Zu beachten ist hierbei jedoch, dass die Daten zur Generierung des Schätzers aus demselben Patientenkollektiv entstammten wie jene, an denen der Schätzer getestet wurde. Eine Übertragbarkeit der guten Ergebnisse auf andere Patientenkollektive kann daher nicht automatisch angenommen werden. Um diese zu untersuchen, wurde der Datensatz in zwei Gruppen aufgeteilt: eine Generierungsgruppe, aus der der Schätzer entwickelt wurde, und eine Validierungsgruppe, an der dieser anschließend getestet wurde. Abbildung 107 verdeutlicht die Verteilung der Patienten auf die beiden Gruppen. In der Generierungsgruppe befanden sich somit 13 Patienten mit einem mittleren Herzindex von $4,30 \text{ L/min/m}^2$ und insgesamt 104 Einzelmessungen des TDCI-PiCCO und der Körperoberflächentemperaturen. Die übrigen 12 Patienten wurden der Validierungsgruppe zugewiesen. Der mittlere Herzindex der 96 Einzelmessungen betrug $4,33 \text{ L/min/m}^2$.

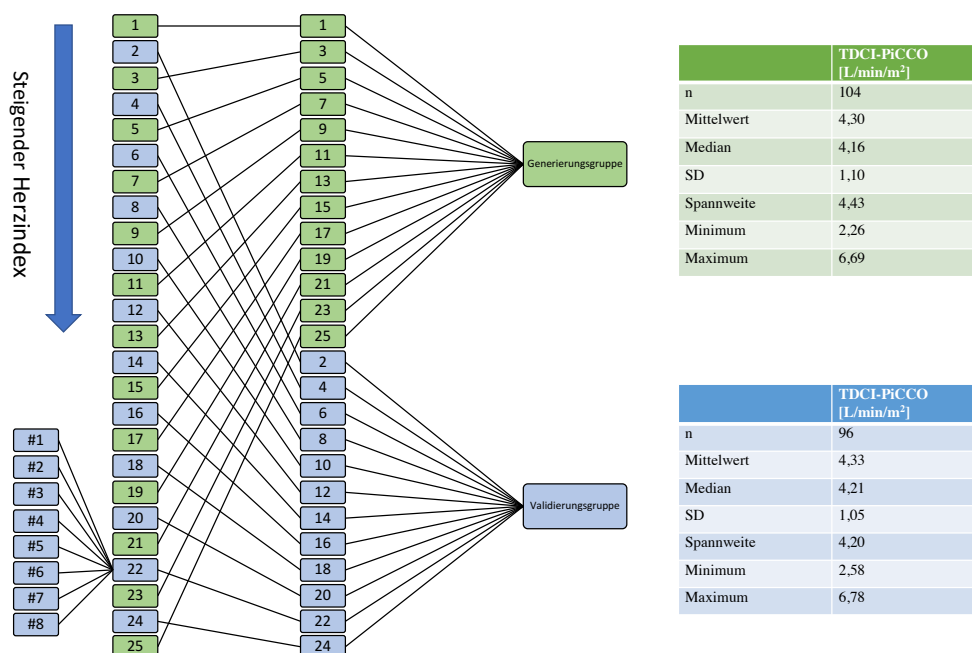


Abbildung 107: Aus den Herzindices der Einzelmessungen #1 bis #8 (hier beispielhaft für den Patienten 22 aufgeführt) wurde für jeden Patienten (1 bis 25) der mediane Herzindex berechnet. Anschließend wurden die Patienten anhand dessen in aufsteigender Reihenfolge sortiert. Patienten mit ungerader Nummer wurden anschließend der Generierungsgruppe zugeteilt, Patienten mit gerader Nummer der Validierungsgruppe.

2.13.1 Generierung des Modells CI-BST I val

Für die Patienten der Generierungsgruppe wurde mittels multipler Regression, analog zum CI-BST I, ein Modell entwickelt, mit dem sich deren Herzindex noninvasiv abschätzen ließ.

Als Einflussvariablen erwiesen sich $T_{\text{Stirn-Tf}}$, $T_{\text{UA-mittig-Tf}}$ als am geeignetsten.

Modellzusammenfassung				
Modell	R	R-Quadrat	Korrigiertes R-Quadrat	Standardfehler des Schätzers
1	,748 ^a	,559	,542	,74546
2	,745 ^b	,555	,542	,74530
3	,740 ^c	,547	,538	,74839

a. Einflußvariablen : (Konstante), Temperatur Hallux-Tf [°C], Temperatur Stirn-Tf [°C], Temperatur Index-Tf [°C], Temperatur UA-mittig-Tf [°C]
b. Einflußvariablen : (Konstante), Temperatur Stirn-Tf [°C], Temperatur Index-Tf [°C], Temperatur UA-mittig-Tf [°C]
c. Einflußvariablen : (Konstante), Temperatur Stirn-Tf [°C], Temperatur UA-mittig-Tf [°C]

Tabelle 45: Modellzusammenfassung CI-BST I val in der Generierungsgruppe

Koeffizienten ^a						
Modell		Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten		
		Regressionskoeffizient B	Std.-Fehler	Beta	T	Sig.
1	(Konstante)	-17,050	2,607		-6,540	,000
	Temperatur Stirn-Tf [°C]	,180	,079	,168	2,281	,025
	Temperatur UA-mittig-Tf [°C]	,435	,067	,586	6,484	,000
	Temperatur Index-Tf [°C]	,053	,036	,124	1,455	,149
2	(Konstante)	-17,600	2,545		-6,915	,000
	Temperatur Stirn-Tf [°C]	,178	,079	,166	2,254	,026
	Temperatur UA-mittig-Tf [°C]	,432	,067	,582	6,447	,000
	Temperatur Index-Tf [°C]	,049	,036	,115	1,356	,178
3	(Konstante)	-17,865	2,548		-7,011	,000
	Temperatur Stirn-Tf [°C]	,179	,079	,167	2,258	,026
	Temperatur UA-mittig-Tf [°C]	,484	,055	,653	8,814	,000

a. Abhängige Variable: TDCI-PiCCO [L/min/m²]

Tabelle 46: Einflussvariablen CI-BST I val in der Generierungsgruppe

$$CI - BST I val = -17,865 + T_{\text{Stirn-Tf}} \times 0,179 + T_{\text{UA-mittig-Tf}} \times 0,484$$

In der Generierungsgruppe korrelierte das CI-BST I val hochsignifikant mit dem TDCI-PiCCO. Der Spearman Koeffizient lag bei 0,743 (p<0,001). Der Bias in der Bland-Altman-Analyse lag bei -0,00 L/min/m² bei Limits of Agreement von -1,46 L/min/m² bis 1,45 L/min/m². Der Percentage Error betrug 34,5%. Ein kritischer Herzindex von ≤ 3 L/min/m² konnte mit einer AUC von 0,928 vorhergesagt werden, Herzindices von > 5 L/min/m² mit einer AUC von 0,846.

Korrelation des CI-BST I val mit dem TDCI-PiCCO

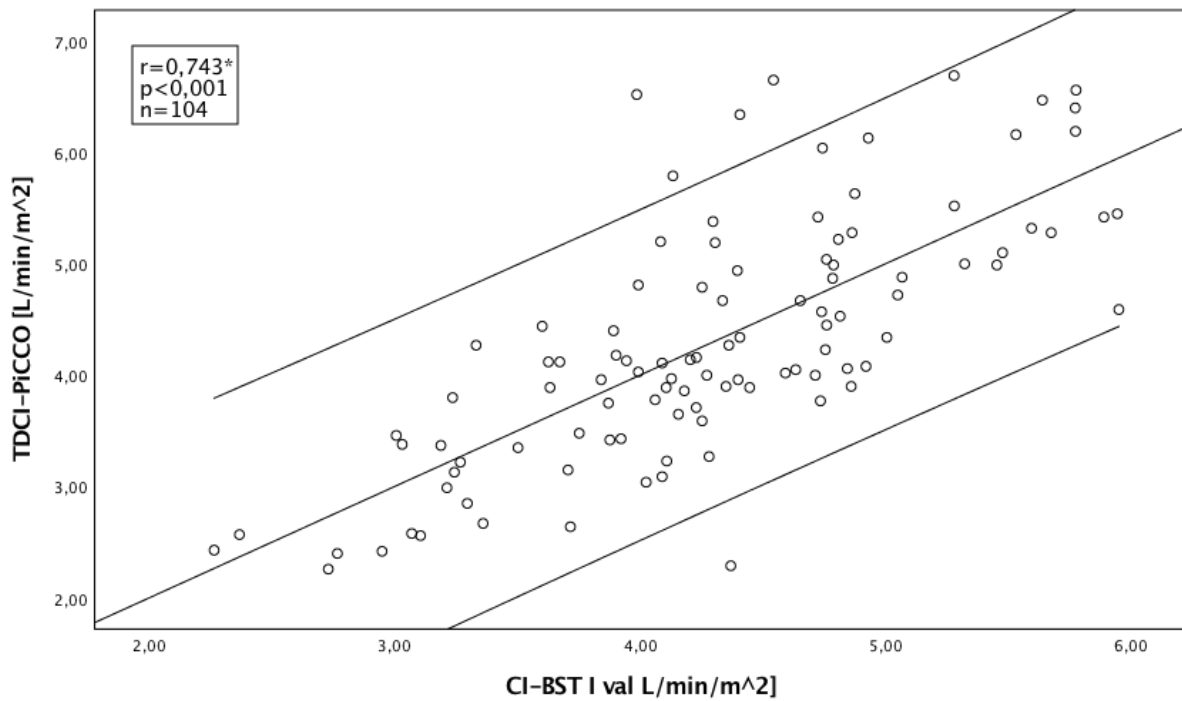


Abbildung 108: Streudiagramm CI-BST I val – TDCI-PiCCO in der Generierungsgruppe
*Spearman-Rho

Bland-Altman-Plot

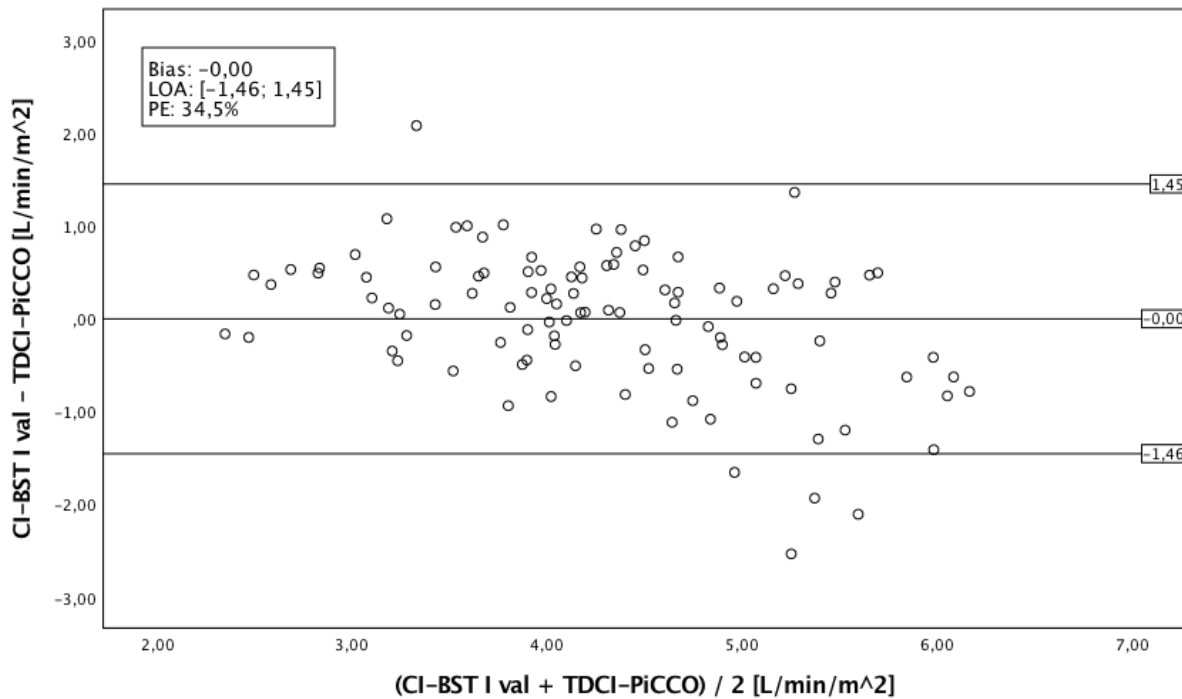


Abbildung 109: Bland-Altman-Plot CI-BST I val – TDCI-PiCCO in der Generierungsgruppe

Vorhersage kritischer Herzindices

TDCI-PiCCO ≤ 3 L/min/m²

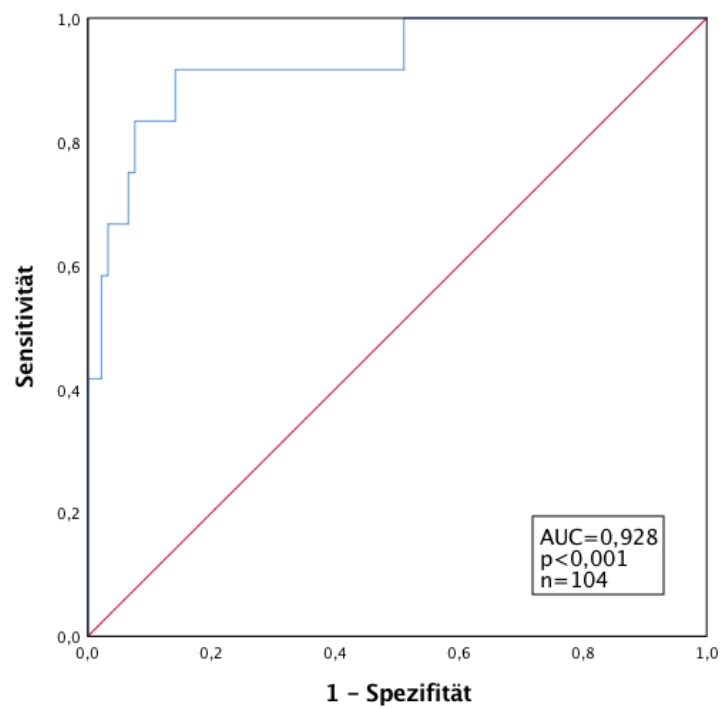


Abbildung 110: ROC-Kurve CI-BST I val bei TDCI-PiCCO ≤ 3 L/min/m² in der Generierungsgruppe

TDCI-PiCCO > 5 L/min/m²

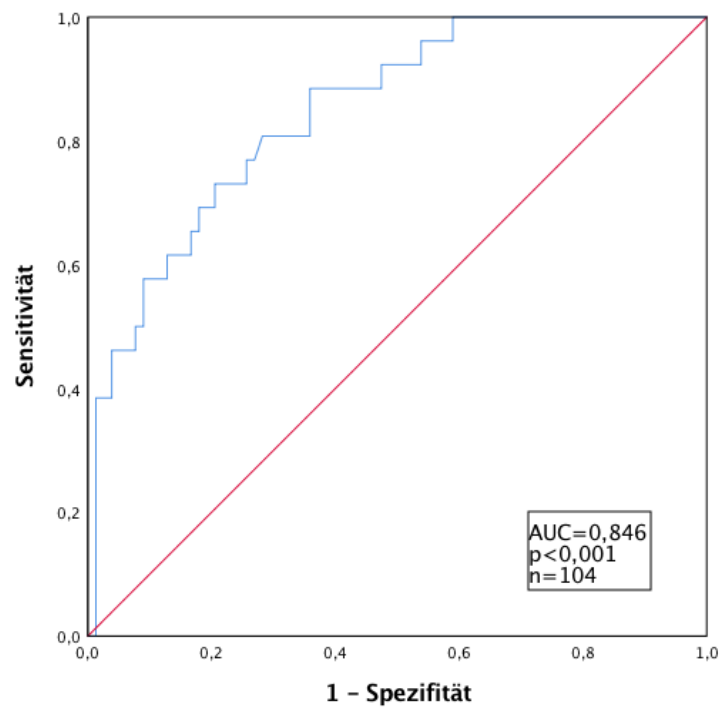


Abbildung 111: ROC-Kurve CI-BST I val bei TDCI-PiCCO > 5 L/min/m² in der Generierungsgruppe

2.13.2 Validierung des Modells CI-BST I val

Das in der Generierungsgruppe entwickelte Modell wurde anschließend an der Validierungsgruppe getestet.

Modellzusammenfassung				
Modell	R	R-Quadrat	Korrigiertes R-Quadrat	Standardfehler des Schätzers
1	,625 ^a	,391	,384	,82111

a. Einflußvariablen : (Konstante), CI-BST val L/min/m²]

Tabelle 47: Modellzusammenfassung CI-BST I val in der Validierungsgruppe

Hier zeigte sich erwartungsgemäß ein gewisser Abfall der Performance des Schätzers. Es konnte eine hochsignifikante Korrelation mit dem TDCI-PiCCO mit einem Korrelationskoeffizienten nach Spearman von 0,646 ($p < 0,001$) gefunden werden. Der Bias lag bei $-0,28 \text{ L/min/m}^2$ bei Limits of Agreement von $-1,91 \text{ L/min/m}^2$ bis $1,35 \text{ L/min/m}^2$, der prozentuale Fehler bei 38,4%. Herzindices $\leq 3 \text{ L/min/m}^2$ konnten mit einer Fläche unter der Kurve von 0,802 ($p = 0,003$) vorhergesagt werden. Bei einem Herzindex von $> 5 \text{ L/min/m}^2$ betrug die AUC 0,862 ($p < 0,001$).

Korrelation des CI-BST I val mit dem TDCI-PiCCO

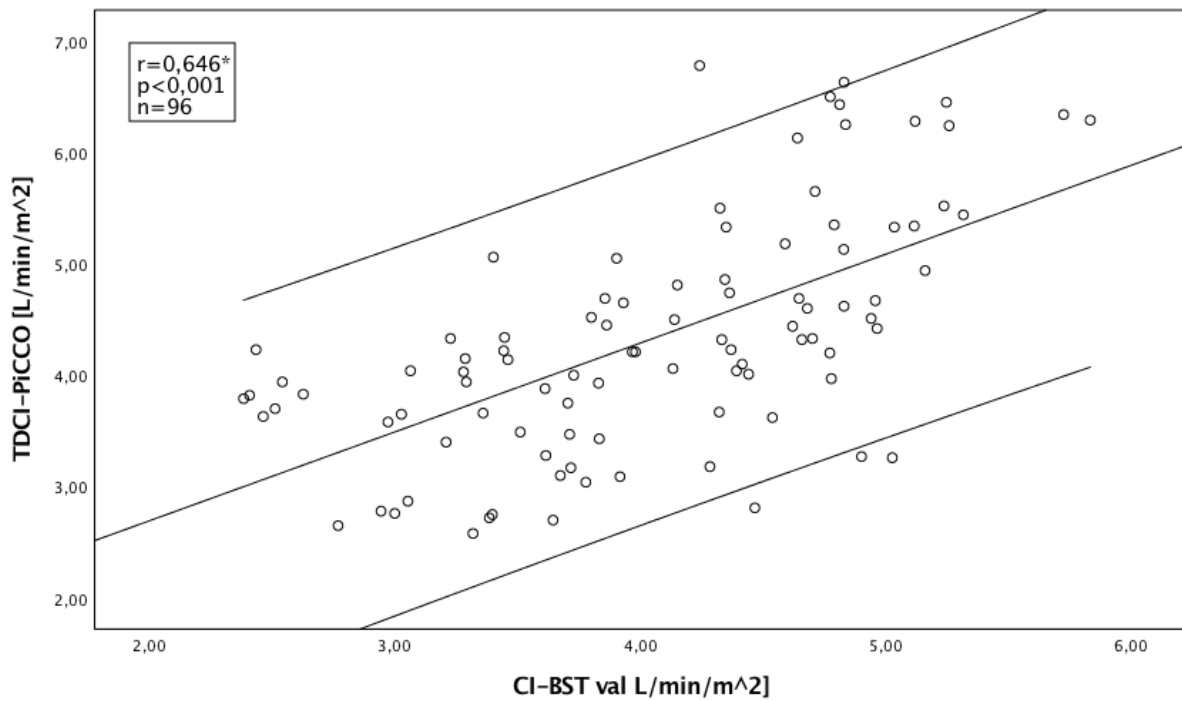


Abbildung 112: Streudiagramm CI-BST I val – TDCI-PiCCO in der Validierungsgruppe
*Spearman-Rho

Bland-Altman-Plot

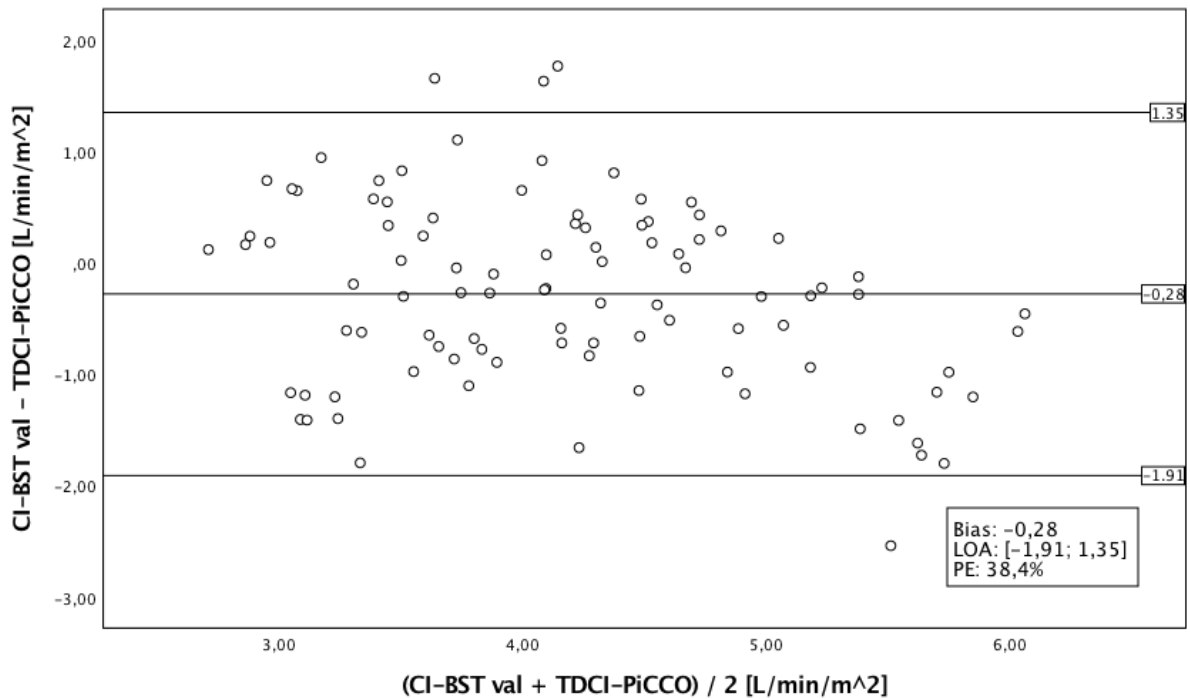


Abbildung 113: Bland-Altman-Plot CI-BST I val – TDCI-PiCCO in der Validierungsgruppe

Vorhersage kritischer Herzindices

TDCI-PiCCO ≤ 3 L/min/m²

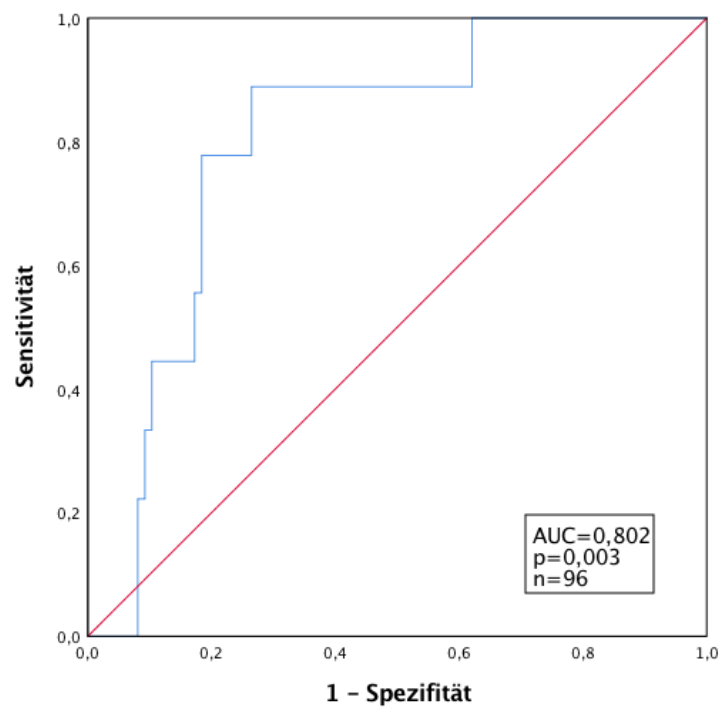


Abbildung 114: ROC-Kurve CI-BST I val bei TDCI-PiCCO ≤ 3 L/min/m² in der Validierungsgruppe

TDCI-PiCCO > 5 L/min/m²

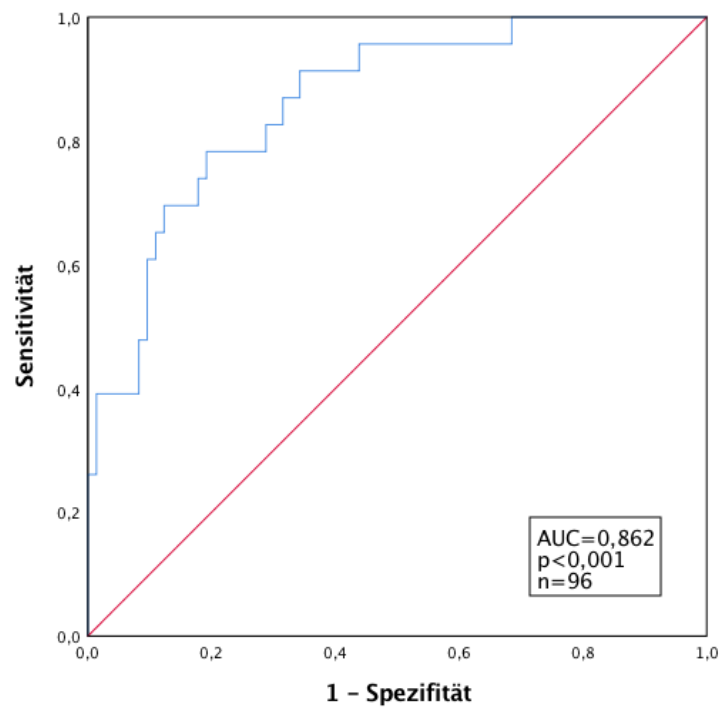


Abbildung 115: ROC-Kurve CI-BST I val bei TDCI-PiCCO > 5 L/min/m² in der Validierungsgruppe

2.13.3 Generierung des Modells CI-BST II val

Zur Generierung des CI-BST II val wurden die Temperaturen der Stirn und des mittigen Unterarms verwendet und mit den biometrischen Patientendaten Alter, Größe und Gewicht kombiniert.

Modellzusammenfassung				
Modell	R	R-Quadrat	Korrigiertes R-Quadrat	Standardfehler des Schätzers
1	,833 ^a	,694	,672	,63077
2	,833 ^b	,694	,675	,62768
3	,833 ^c	,693	,678	,62527

a. Einflußvariablen : (Konstante), Gewicht (kg), Temperatur UA-mittig-Tf [°C], Temperatur Hallux-Tf [°C], Alter (jj), Temperatur Stirn-Tf [°C], Temperatur Index-Tf [°C], Größe (cm)

b. Einflußvariablen : (Konstante), Gewicht (kg), Temperatur UA-mittig-Tf [°C], Temperatur Hallux-Tf [°C], Alter (jj), Temperatur Stirn-Tf [°C], Größe (cm)

c. Einflußvariablen : (Konstante), Gewicht (kg), Temperatur UA-mittig-Tf [°C], Alter (jj), Temperatur Stirn-Tf [°C], Größe (cm)

Tabelle 48: Modellzusammenfassung CI-BST II val in der Generierungsgruppe

		Koeffizienten ^a				
		Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten		
Modell		Regressionskoeffizient B	Std.-Fehler	Beta	T	Sig.
1	(Konstante)	-9,062	2,689		-3,370	,001
	Temperatur Stirn-Tf [°C]	,141	,083	,132	1,689	,094
	Temperatur UA-mittig-Tf [°C]	,477	,064	,643	7,448	,000
	Temperatur Index-Tf [°C]	-,007	,033	-,018	-,229	,819
	Temperatur Hallux-Tf [°C]	,013	,025	,032	,521	,604
	Alter (jj)	-,012	,006	-,154	-2,157	,033
	Größe (cm)	-,056	,015	-,418	-3,795	,000
	Gewicht (kg)	,041	,007	,573	5,830	,000
2	(Konstante)	-9,056	2,676		-3,384	,001
	Temperatur Stirn-Tf [°C]	,142	,083	,132	1,706	,091
	Temperatur UA-mittig-Tf [°C]	,469	,054	,633	8,731	,000
	Temperatur Hallux-Tf [°C]	,012	,025	,030	,498	,620
	Alter (jj)	-,012	,006	-,153	-2,160	,033
	Größe (cm)	-,056	,015	-,415	-3,809	,000
	Gewicht (kg)	,040	,007	,566	6,058	,000
3	(Konstante)	-9,102	2,664		-3,417	,001
	Temperatur Stirn-Tf [°C]	,137	,082	,128	1,670	,098
	Temperatur UA-mittig-Tf [°C]	,476	,052	,641	9,158	,000
	Alter (jj)	-,012	,006	-,156	-2,210	,029
	Größe (cm)	-,053	,014	-,396	-3,893	,000
	Gewicht (kg)	,040	,006	,555	6,146	,000

a. Abhängige Variable: TDCI-PiCCO [L/min/m²]

Tabelle 49: Einflussvariablen CI-BST II val in der Generierungsgruppe

CI – BST II val

$$= -9,102 + T_{\text{Stirn-Tf}} \times 0,137 + T_{\text{UA-mittig-Tf}} \times 0,476 - \text{Alter} \times 0,012 - \text{Größe} \times 0,053 + \text{Gewicht} \times 0,040$$

Es zeigte sich eine hochsignifikante Korrelation mit dem TDCI-PiCCO von 0,834. Der Bias betrug 0,09 L/min/m² bei Limits of Agreement von -1,31 bis 1,31 L/min/m². Der prozentuale Fehler lag bei 28,4%. Herzindices ≤ 3 L/min/m² konnten mit einer AUC von 0,912 vorhergesagt werden, ein TDCI-PiCCO > 5 L/min/m² mit einer AUC von 0,900.

Korrelation des CI-BST II val mit dem TDCI-PiCCO

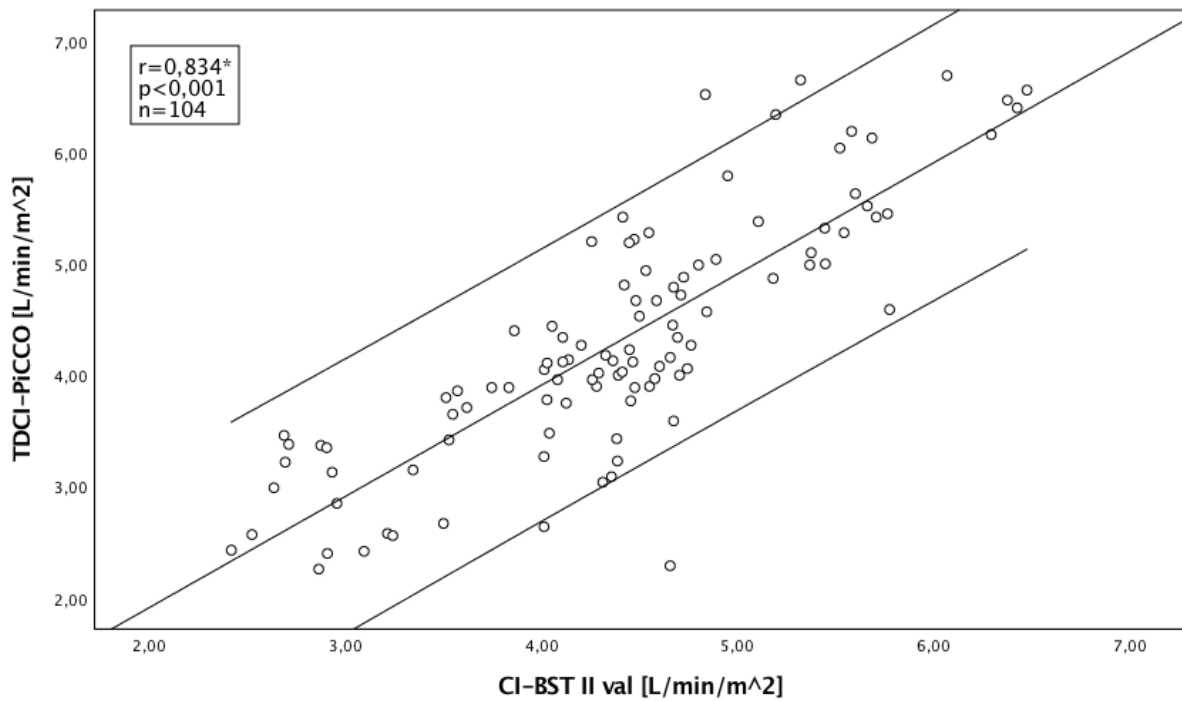


Abbildung 116: Streudiagramm CI-BST II val – TDCI-PiCCO in der Generierungsgruppe

Bland-Altman Plot

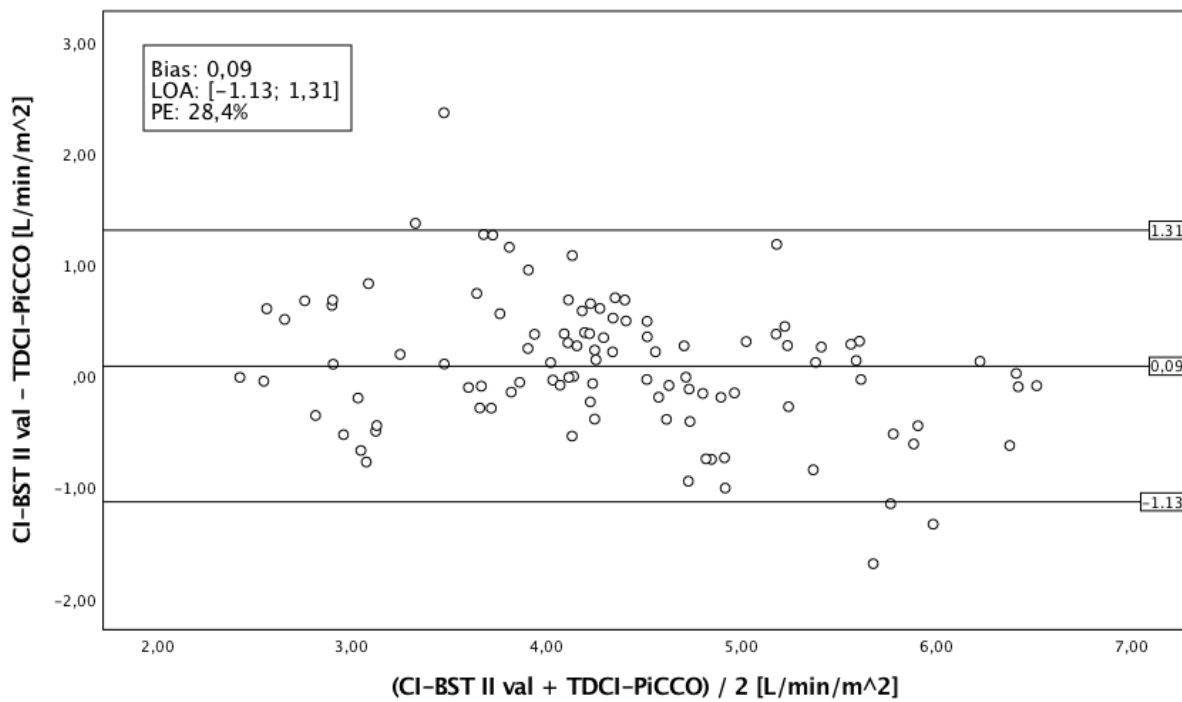


Abbildung 117: Bland-Altman-Plot CI-BST II val – TDCI-PiCCO in der Generierungsgruppe

Vorhersage kritischer Herzindices

TDCI-PiCCO ≤ 3 L/min/m²

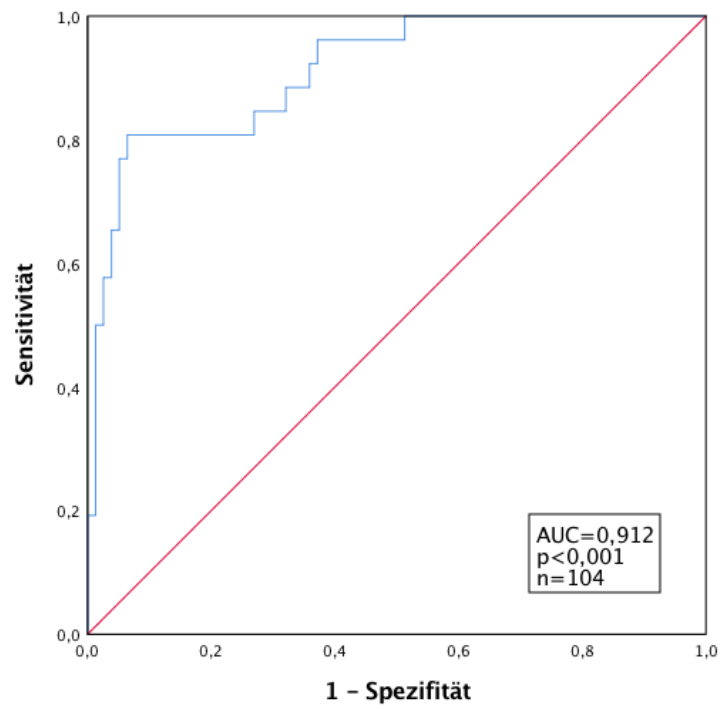


Abbildung 118: ROC-Kurve CI-BST II val bei TDCI-PiCCO ≤ 3 L/min/m² in der Generierungsgruppe

TDCI-PiCCO > 5 L/min/m²

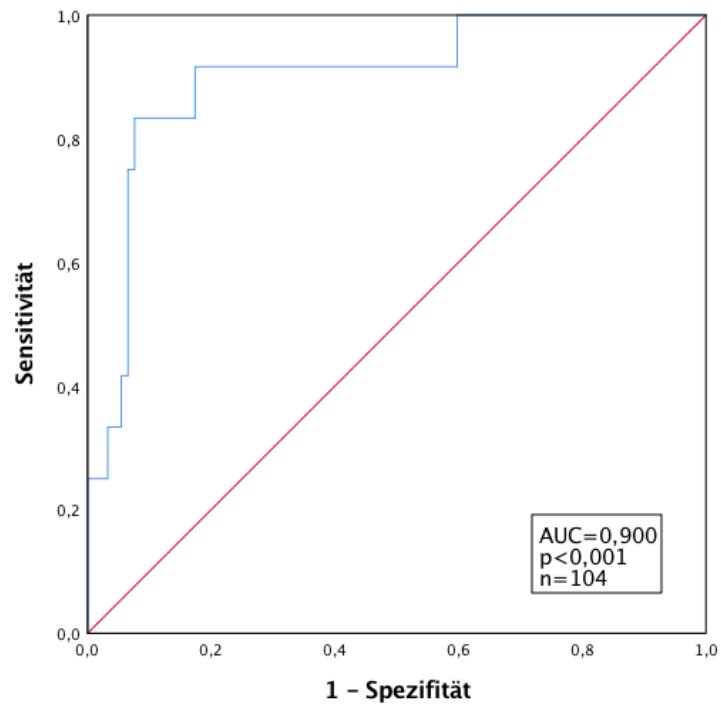


Abbildung 119: ROC-Kurve CI-BST II val bei TDCI-PiCCO > 5 L/min/m² in der Generierungsgruppe

2.13.4 Validierung des Modells CI-BST II val

Zur Validierung des CI-BST II wurde erneut die in Kapitel 2.13 genannte Validierungsgruppe verwendet.

Modell	R	R-Quadrat	Korrigiertes R-Quadrat	Standardfehler des Schätzers
1	,615 ^a	,379	,372	,82913

a. Einflußvariablen : (Konstante), CI-BST II val [L/min/m²]

Tabelle 50: Modellzusammenfassung CI-BST II val in der Validierungsgruppe

Hier zeigte sich trotz eines leichten Abfalls der Performance weiterhin eine hochsignifikante Korrelation des CI-BST II val mit dem TDCI-PiCCO ($r=0,606$; $p<0,001$). Im Bland-Altman Plot zeigte sich ein Bias von $-0,19$ L/min/m² und Limits of Agreement von $-1,90$ bis $1,51$ L/min/m². Der Percentage Error lag bei $39,3\%$. Ein Herzindex unter 3 L/min/m² konnte mit einer AUC von $0,659$ vorhergesagt werden, bei Herzindices über 5 L/min/m² lag die AUC in der ROC-Analyse bei $0,911$.

Korrelation des CI-BST II val mit dem TDCI-PiCCO

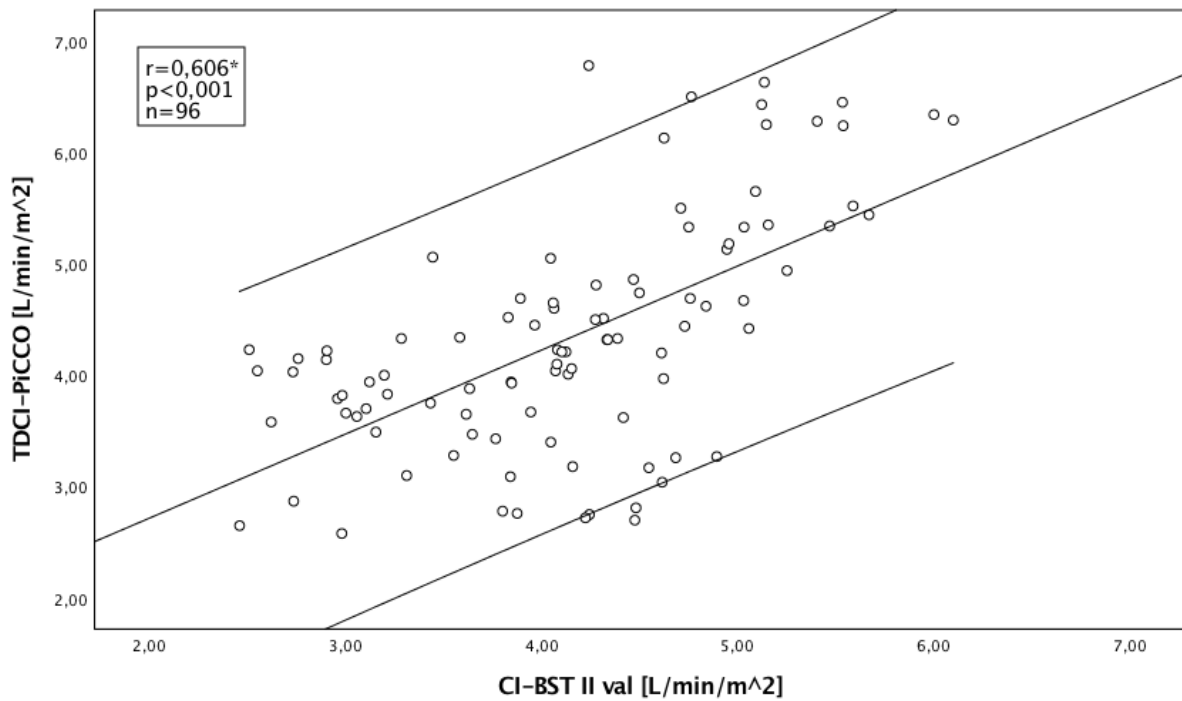


Abbildung 120: Streudiagramm CI-BST II val – TDCI-PiCCO in der Validierungsgruppe

Bland-Altman Plot

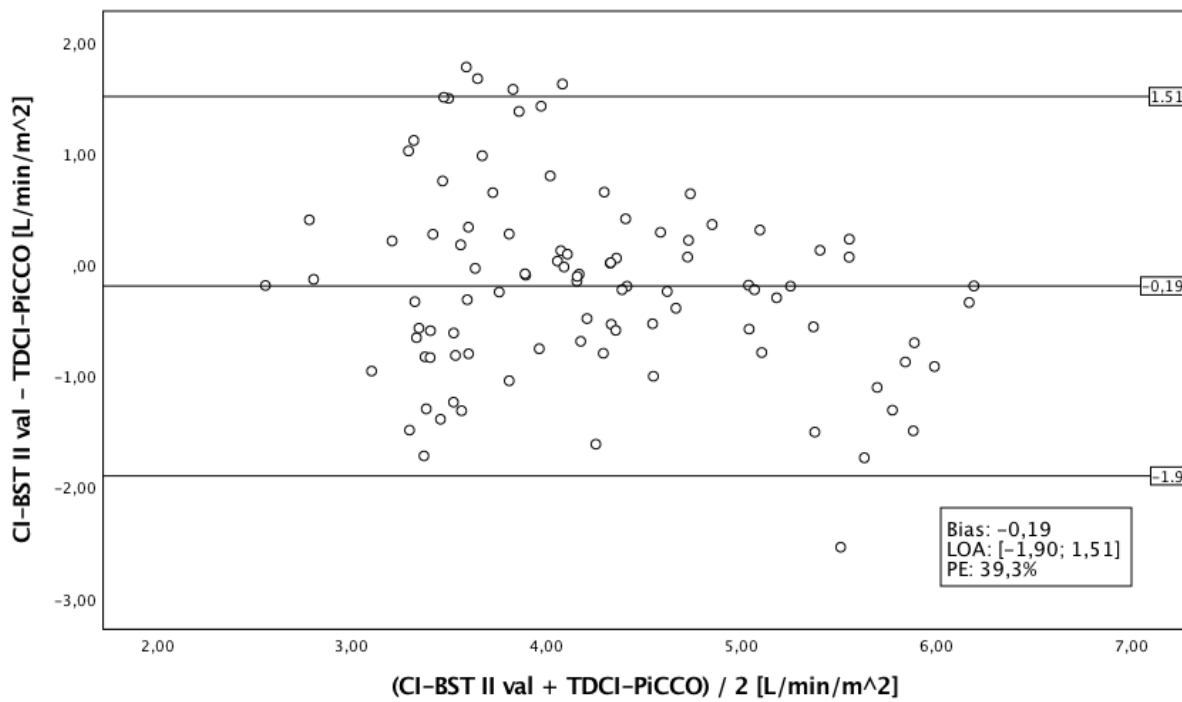


Abbildung 121: Bland-Altman-Plot CI-BST II val – TDCI-PiCCO in der Validierungsgruppe

Vorhersage kritischer Herzindices

TDCI-PiCCO ≤ 3 L/min/m²

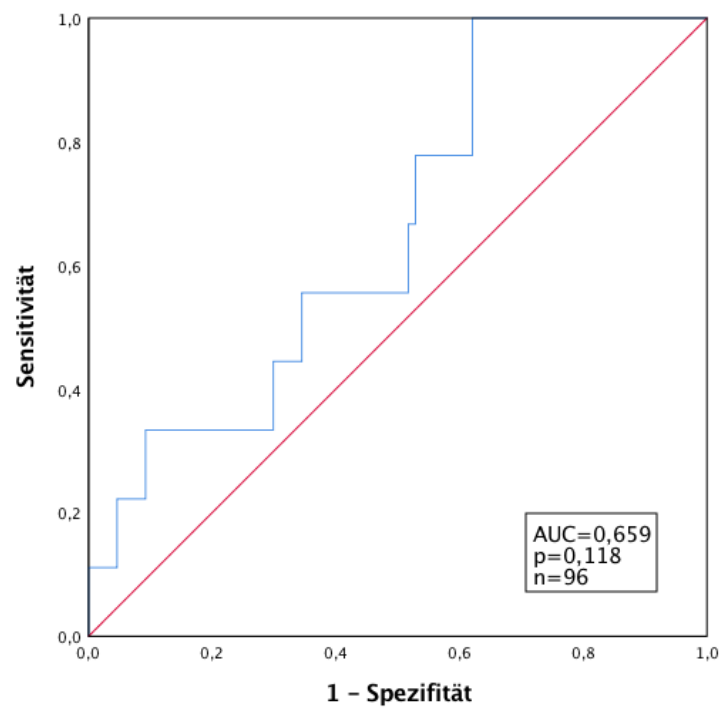


Abbildung 122: ROC-Kurve CI-BST II val bei TDCI-PiCCO ≤ 3 L/min/m² in der Validierungsgruppe

TDCI-PiCCO > 5 L/min/m²

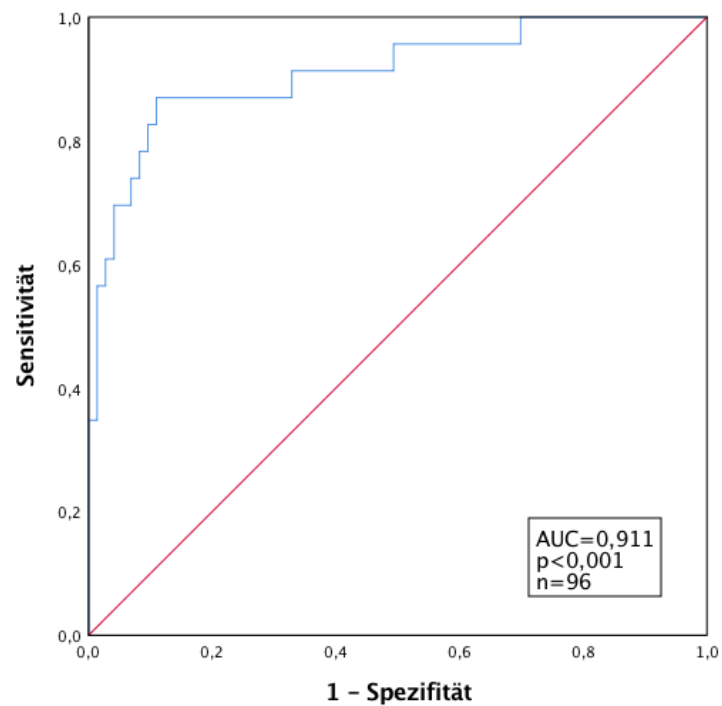


Abbildung 123: ROC-Kurve CI-BST II val bei TDCI-PiCCO > 5 L/min/m² in der Validierungsgruppe

2.13.5 Überblick über die Validierungsuntersuchungen

		CI-BST I val		CI-BST II val		
		Generierungs- gruppe	Validierungs- gruppe	Generierungs- gruppe	Validierungs- gruppe	
n		104	96	104	96	
Korrelation/ Regression	r*	0,743	0,646	0,834	0,606	
	r**	0,740	0,625	0,833	0,615	
	r²	0,547	0,391	0,693	0,379	
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	
Bland- Altman Plot	Bias	-0,00	-0,28	0,09	-0,19	
	LOA	[-1,46; 1,45]	[-1,91; 1,35]	[-1,11; 1,28]	[-1,90; 1,51]	
	PE	34,5%	38,4%	28,4%	39,3%	
ROC	TDCI ≤ 3 L/min/m²	AUC	0,928	0,802	0,900	0,659
		p	<0,001	0,003	<0,001	0,118
	TDCI > 5 L/min/m²	AUC	0,846	0,862	0,912	0,911
		p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Tabelle 51: Überblick interne Validierungsuntersuchungen für CI-BST val I/II

* Spearman-Rho

** Pearson

Beide Modelle konnten bei der internen Validierungsuntersuchung durchaus gute Ergebnisse liefern. Erwartungsgemäß zeigte sich in der Validierungsgruppe ein gewisser Abfall der Performance, welcher im Modell CI-BST II, nach dessen sehr gutem Abschneiden in der Generierungsgruppe, etwas deutlicher sichtbar war, als im Modell CI-BST I. Auffällig war zudem, dass niedrige Herzindices ≤ 3 L/min/m² vor allem durch das Modell CI-BST I sehr gut vorhergesagt werden konnten (AUC=0,928 bzw. 0,802), wohingegen das Modell CI-BST II bei hohen Herzindices > 5 L/min/m² sehr gute Ergebnisse erbrachte (AUC= 0,912 bzw. 0,911).

2.14 Interne Validierung der Modelle PCCI-ClearSight plus I und II

Für die durch Oberflächentemperaturen bzw. Oberflächentemperaturen und biometrische Patientendaten modifizierte Modelle PCCI-ClearSight plus I und II wurden ebenfalls Validierungsuntersuchungen durchgeführt. Hierzu wurde erneut die o.g. Generierungsgruppe verwendet, um auf Basis des PCCI-ClearSight und des CI-BST I val bzw. CI-BST II val die Modelle PCCI-ClearSight plus I val bzw. plus II val zu entwickeln. Anschließend wurden die Modelle am Patientenkollektiv der obigen Validierungsgruppe getestet.

2.14.1 Generierung des Modells PCCI-ClearSight plus I val

Mittels multipler Regression konnte aus den Variablen PCCI-ClearSight und CI-BST I val das Modell PCCI-ClearSight plus I val entwickelt werden. Beide Einflussvariablen waren unabhängig mit dem TDCI-PiCCO assoziiert, wobei CI-BST I val mit einem T-Wert von 10,25 in deutlich höherem Maße einfluss als das PCCI-ClearSight mit einem T-Wert von 5,78.

Modell	R	R-Quadrat	Korrigiertes R-Quadrat	Standardfehler des Schätzers
1	,812 ^a	,660	,653	,64864

a. Einflussvariablen : (Konstante), CI-BST I val [L/min/m²], PCCI-ClearSight [L/min/m²]

Tabelle 52: Modellzusammenfassung des PCCI-ClearSight plus I val in der Generierungsgruppe

Modell	Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	T	Sig.
	Regressionskoeffizient B	Std.-Fehler	Beta		
1 (Konstante)	-,717	,365		-1,964	,052
PCCI-ClearSight [L/min/m ²]	,352	,061	,354	5,784	,000
CI-BST I val [L/min/m ²]	,848	,083	,627	10,251	,000

a. Abhängige Variable: TDCI-PiCCO [L/min/m²]

Tabelle 53: Einflussvariablen PCCI-ClearSight plus I val in der Generierungsgruppe

Zur Berechnung wurde folgende Formel verwendet:

PCCI – ClearSight plus I val

$$= -0,717 + \mathbf{PCCI - ClearSight} \times 0,352 + \mathbf{CI - BST I val} \times 0,848$$

Bei der Korrelation des PCCI-ClearSight plus I val mit dem TDCI-PiCCO ergab sich ein hochsignifikanter Zusammenhang mit einem Spearman-Koeffizienten von 0,839 ($p < 0,001$). Der Bias betrug -0,00 L/min/m² bei Limits of Agreement von -1,26 L/min/m² bis 1,26 L/min/m². Der prozentuale Fehler belief sich auf 29,8%. Kritische Herzindices von ≤ 3 L/min/m² konnten mit einer AUC von 0,945 ($p < 0,001$), Herzindices von > 5 L/min/m² mit einer AUC von 0,865 ($p < 0,001$) vorhergesagt werden.

Korrelation des PCCI-ClearSight plus I val mit dem TDCI-PiCCO

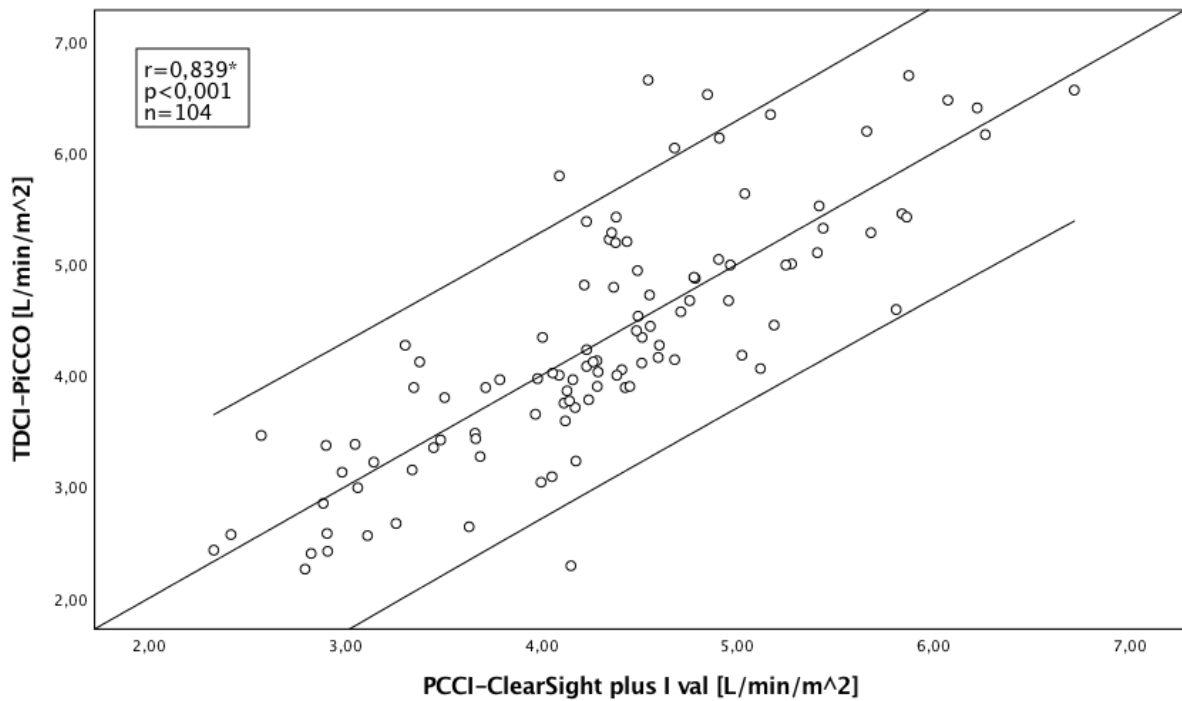


Abbildung 124: Streudiagramm PCCI-ClearSight plus I val – TDCI-PiCCO in der Generierungsgruppe

Bland-Altman-Plot

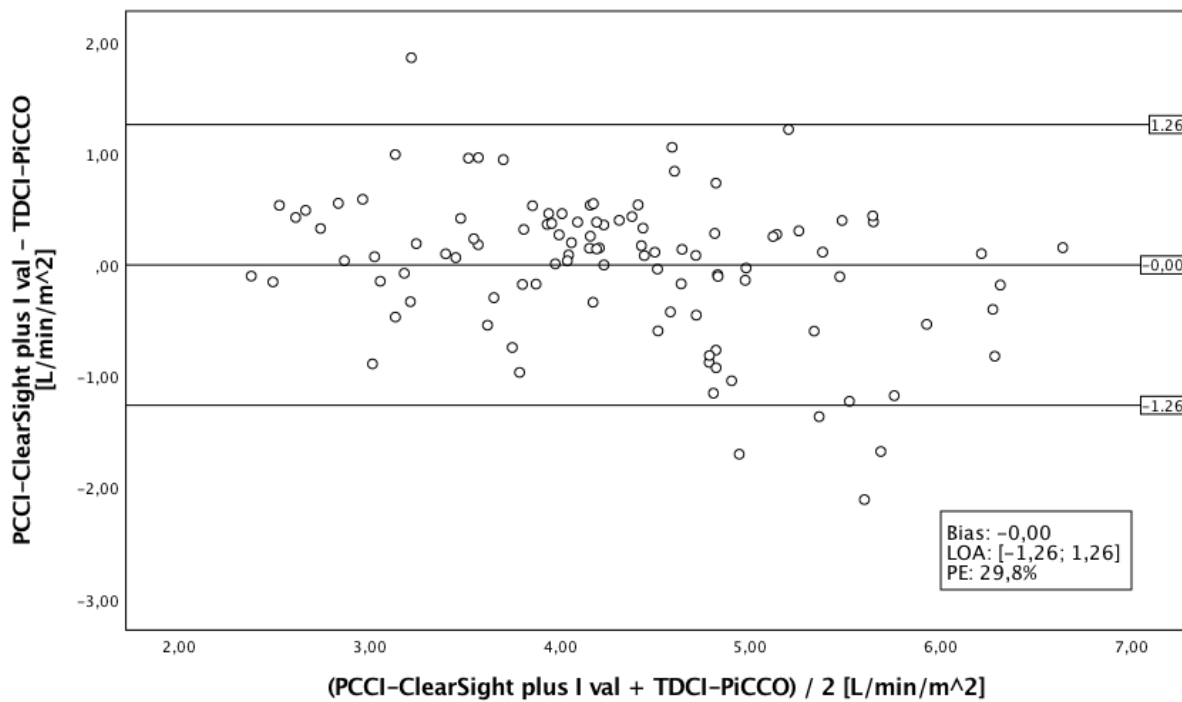


Abbildung 125: Bland-Altman-Plot PCCI-ClearSight plus I val – TDCI-PiCCO in der Generierungsgruppe

Vorhersage kritischer Herzindices

TDCI-PiCCO ≤ 3 L/min/m²

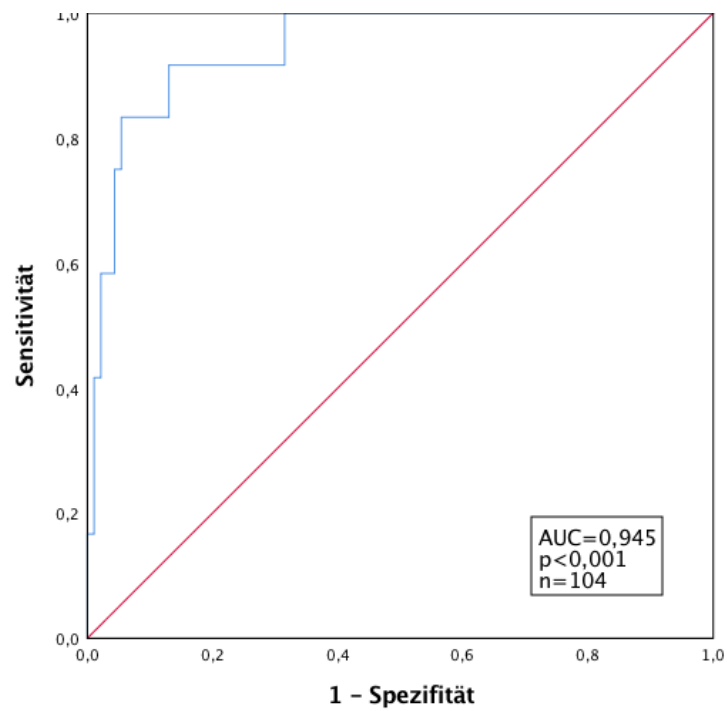


Abbildung 126: ROC-Kurve PCCI-ClearSight plus I val bei TDCI-PiCCO ≤ 3 L/min/m² in der Generierungsgruppe

TDCI-PiCCO > 5 L/min/m²

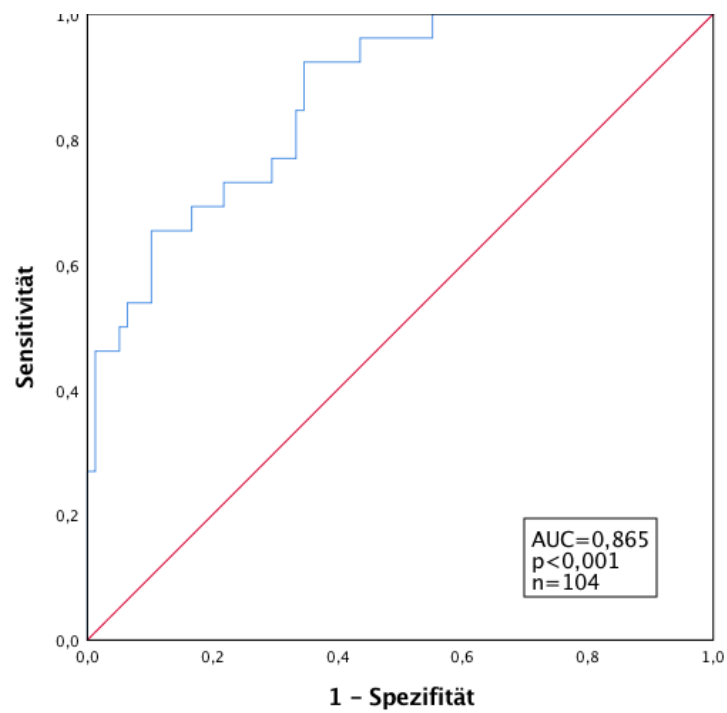


Abbildung 127: ROC-Kurve PCCI-ClearSight plus I val bei TDCI-PiCCO > 5 L/min/m² in der Generierungsgruppe

2.14.2 Validierung des Modells PCCI-ClearSight plus I val

Das Modell PCCI-ClearSight plus I val wurde anschließend ebenfalls an der Validierungsgruppe getestet.

Modellzusammenfassung				
Modell	R	R-Quadrat	Korrigiertes R-Quadrat	Standardfehler des Schätzers
1	,682 ^a	,465	,459	,76947

a. Einflußvariablen : (Konstante), PCCI-ClearSight plus val [L/min/m²]

Tabelle 54: Modellzusammenfassung PCCI-ClearSight plus I val in der Validierungsgruppe

Das PCCI-ClearSight plus I val korrelierte mit einem Spearman-Koeffizienten von 0,676 ($p < 0,001$) mit dem TDCI-PiCCO. Der Bias in der Bland-Altman-Analyse lag bei -0,17 L/min/m². Die Limits of Agreement umfassten einen Bereich von -1,80 bis 1,46 L/min/m² bei einem prozentualen Fehler von 38,3%. Kritische Herzindices ≤ 3 L/min/m² konnten mit einer Fläche unter der ROC-Kurve von 0,732 ($p = 0,023$) vorhergesagt werden, Herzindices > 5 L/min/m² mit einer AUC von 0,920 ($p < 0,001$).

Korrelation des PCCI-ClearSight plus I val mit dem TDCI-PiCCO

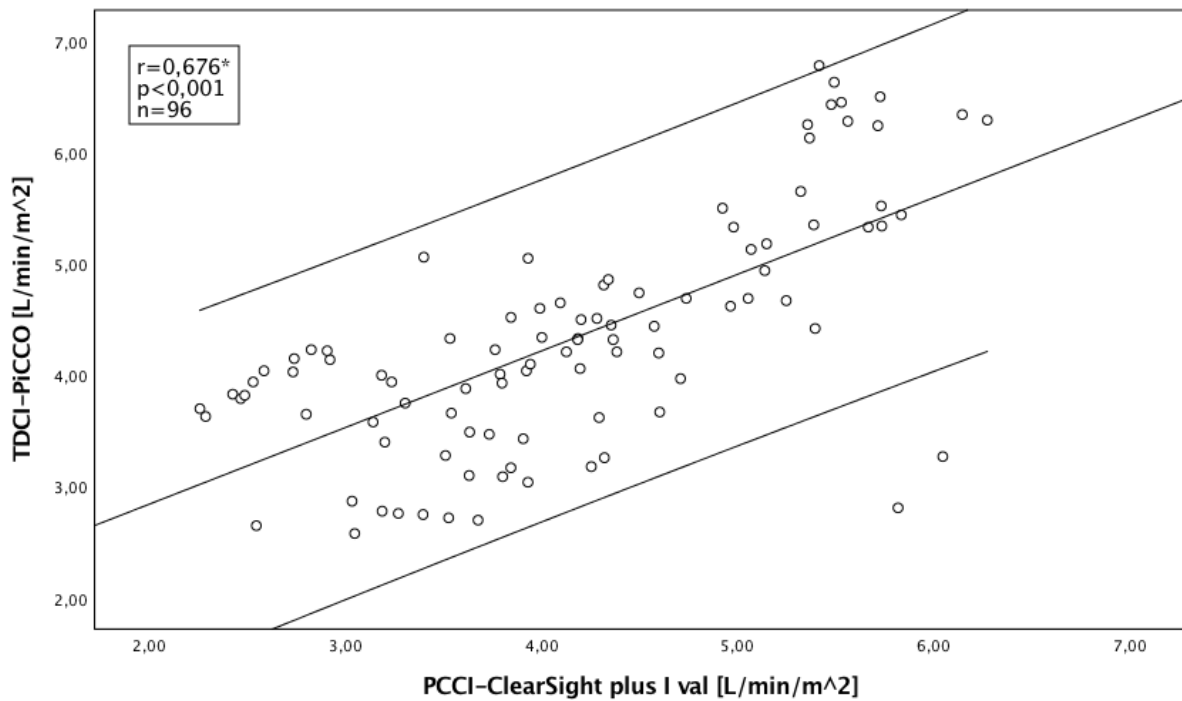


Abbildung 128: Streudiagramm PCCI-ClearSight plus I val – TDCI-PiCCO in der Validierungsgruppe
*Spearman-Rho

Bland-Altman-Plot

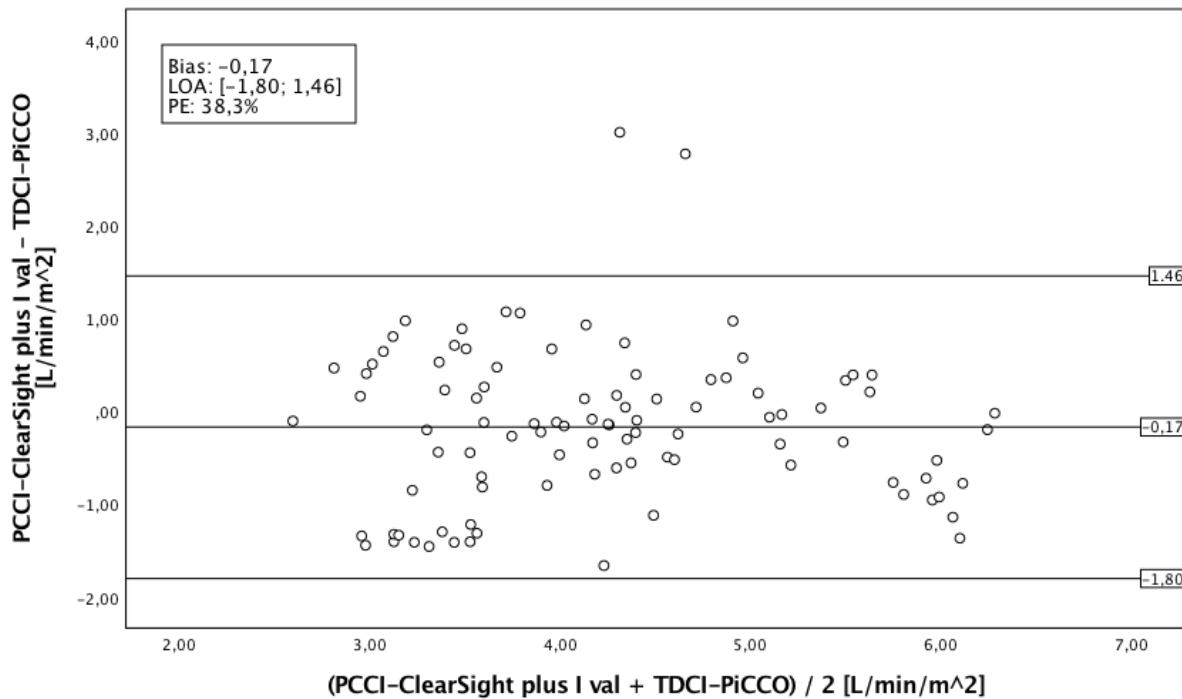


Abbildung 129: Bland-Altman-Plot PCCI-ClearSight plus I val in der Validierungsgruppe

Vorhersage kritischer Herzindices

TDCI-PiCCO ≤ 3 L/min/m²

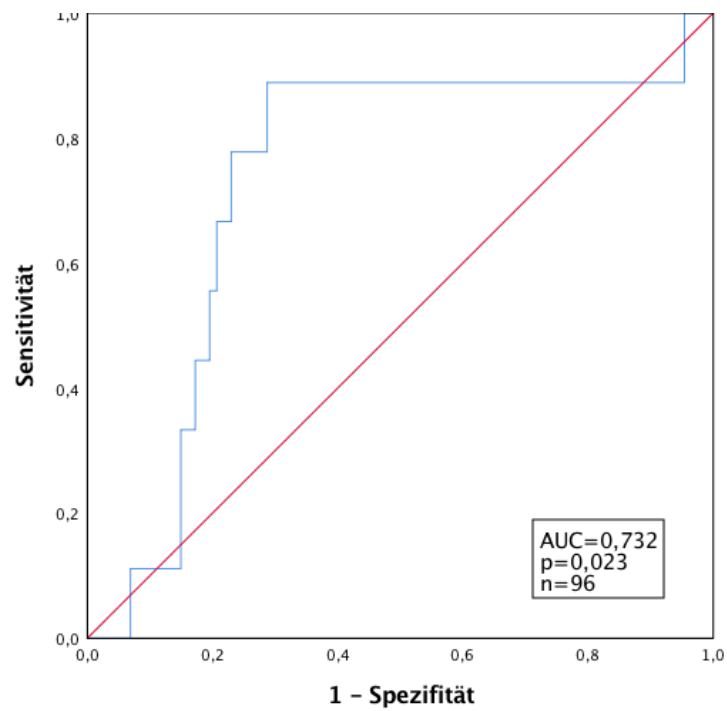


Abbildung 130: ROC-Kurve PCCI-ClearSight plus I val bei TDCI-PiCCO ≤ 3 L/min/m² in der Validierungsgruppe

TDCI-PiCCO > 5 L/min/m²

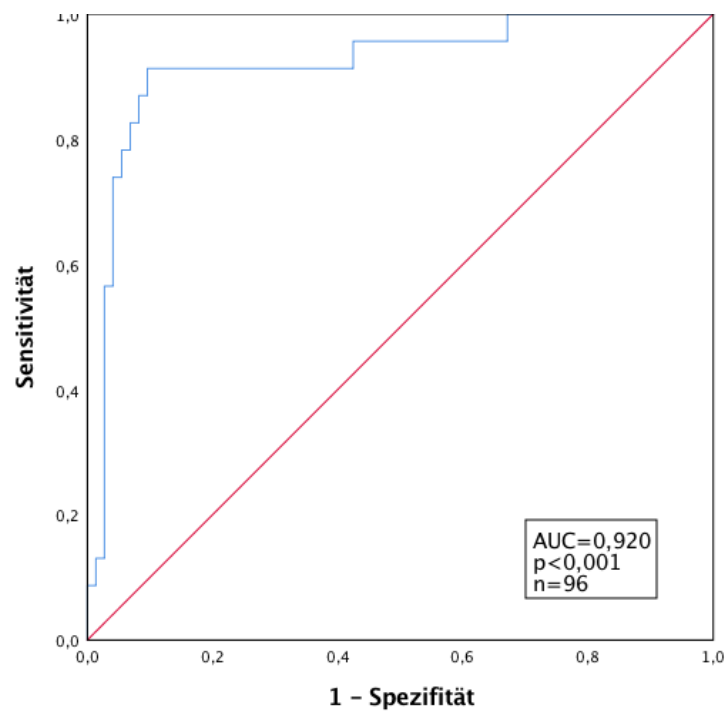


Abbildung 131: ROC-Kurve PCCI-ClearSight plus I val bei TDCI-PiCCO > 5 L/min/m² in der Validierungsgruppe

2.14.3 Generierung des Modells PCCI-ClearSight plus II val

Durch multiple Regression wurde aus den Einflussvariablen PCCI-ClearSight und CI-BST II val das Modell PCCI-ClearSight plus II val entwickelt.

Modellzusammenfassung

Modell	R	R-Quadrat	Korrigiertes R-Quadrat	Standardfehler des Schätzers
1	,844 ^a	,712	,706	,59666

a. Einflußvariablen : (Konstante), CI-BST II val [L/min/m²], PCCI-ClearSight [L/min/m²]

Tabelle 55: Modellzusammenfassung des PCCI-ClearSight plus II val in der Generierungsgruppe

Koeffizienten^a

Modell	Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten		
	Regressionskoeffizient B	Std.-Fehler	Beta	T	Sig.
1					
(Konstante)	-,265	,296		-,897	,372
PCCI-ClearSight [L/min/m ²]	,161	,062	,162	2,579	,011
CI-BST II val [L/min/m ²]	,898	,075	,748	11,939	,000

a. Abhängige Variable: TDCI-PiCCO [L/min/m²]

Tabelle 56: Einflussvariablen PCCI-ClearSight plus II val in der Generierungsgruppe

Zur Berechnung wurde folgende Formel herangezogen:

PCCI – ClearSight plus II val

$$= -0,265 + \mathbf{PCCI - ClearSight} \times 0,161 + \mathbf{CI - BST II val} \times 0,898$$

Die bereits sehr guten Ergebnisse des Modells PCCI-ClearSight plus I val konnten nochmals verbessert werden. Es ergab sich eine Korrelation mit dem TDCI-PiCCO von 0,841 (p<0,001). In der Bland-Altman Analyse zeigte sich ein Bias von 0,00 L/min/m² bei Limits of Agreement von -1,18 bis 1,18 L/min/m². Der Percentage Error betrug 27,5%. Kritische Herzindices unter 3 L/min/m² konnten mit einer AUC von 0,897 vorhergesagt werden, Herzindices über 5 L/min/m² mit einer AUC von 0,905.

Korrelation des PCCI-ClearSight plus II val mit dem TDCI-PiCCO

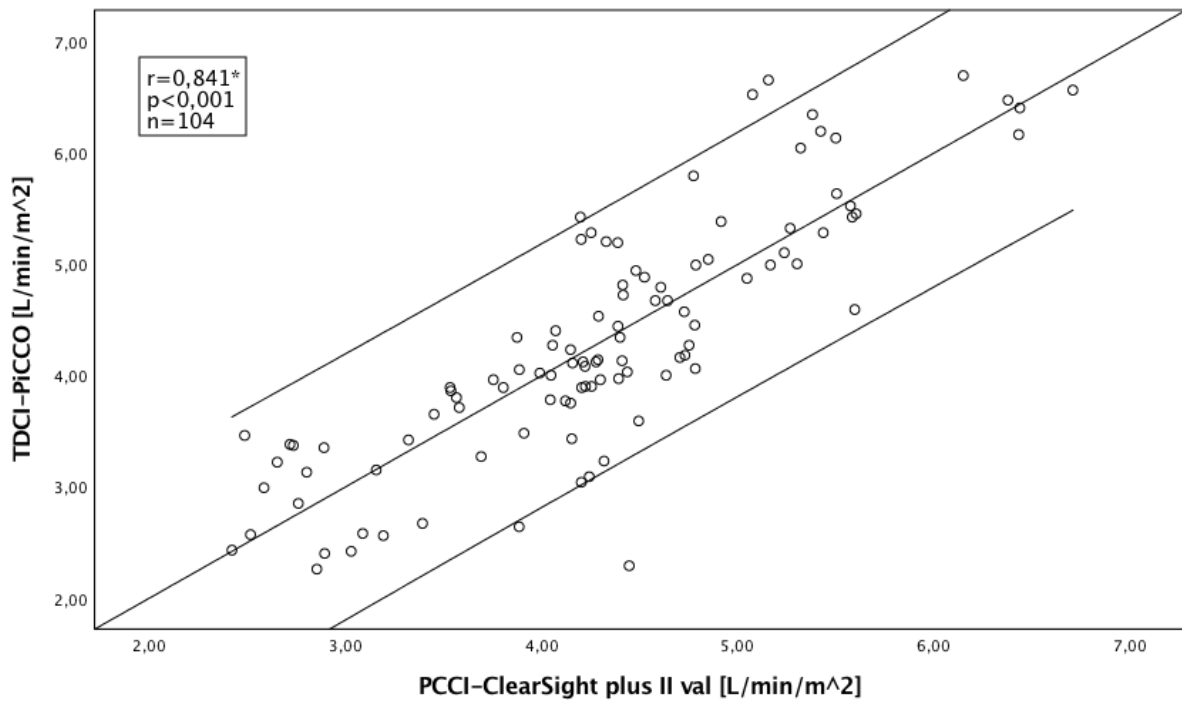


Abbildung 132: Streudiagramm PCCI-ClearSight plus II val – TDCI-PiCCO in der Generierungsgruppe

Bland-Altman Plot

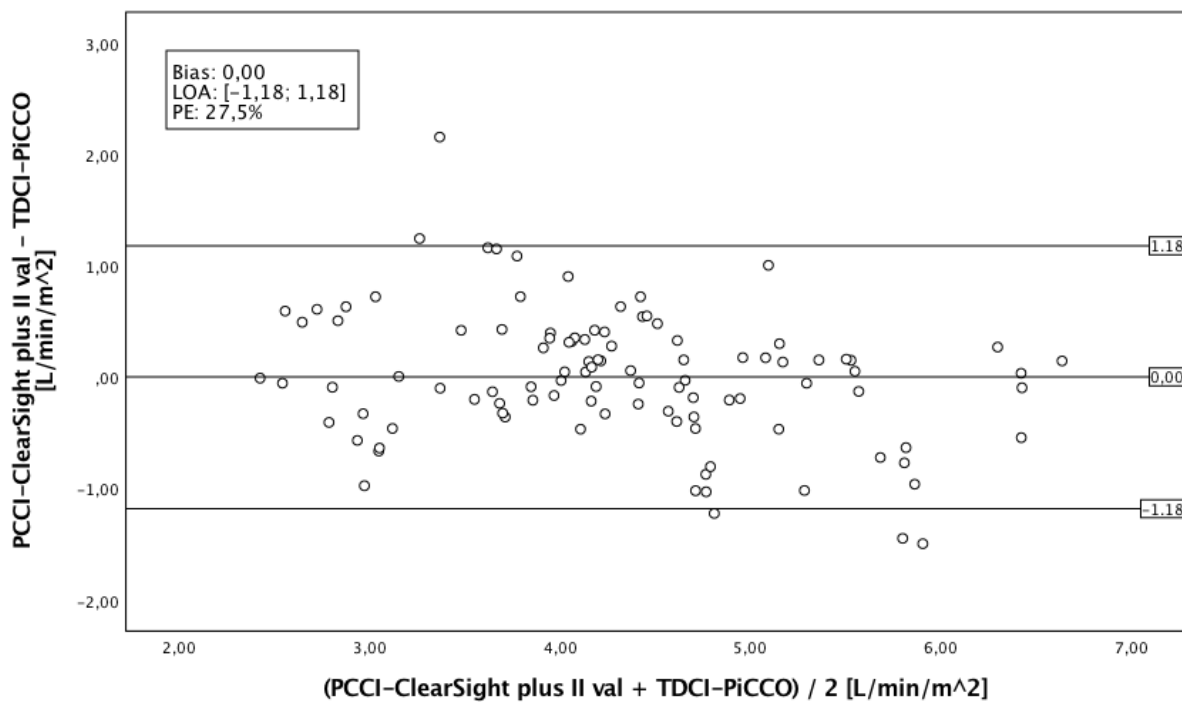


Abbildung 133: Bland-Altman-Plot PCCI-ClearSight plus II val – TDCI-PiCCO in der Generierungsgruppe

Vorhersage kritischer Herzindices

TDCI-PiCCO ≤ 3 L/min/m²

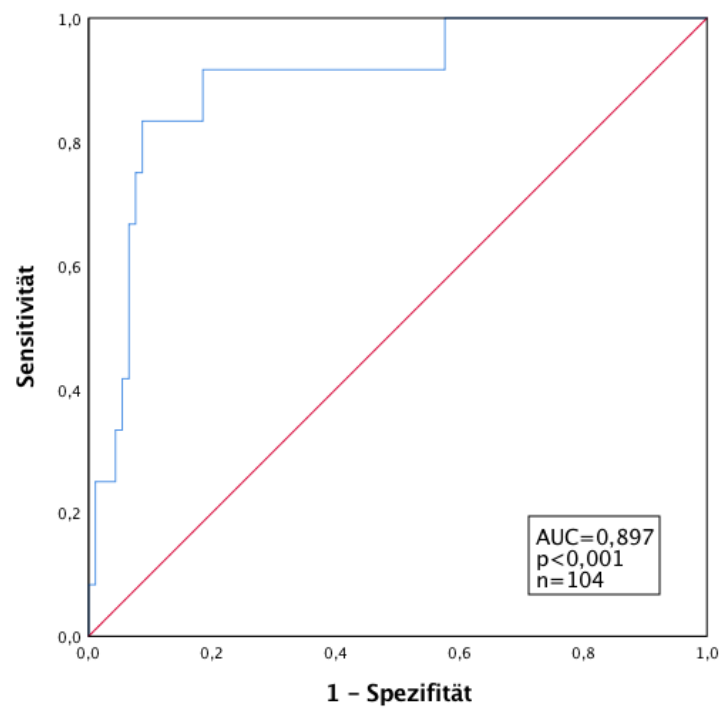


Abbildung 134: ROC-Kurve PCCI-ClearSight plus II val bei TDCI-PiCCO ≤ 3 L/min/m² in der Generierungsgruppe

TDCI-PiCCO > 5 L/min/m²

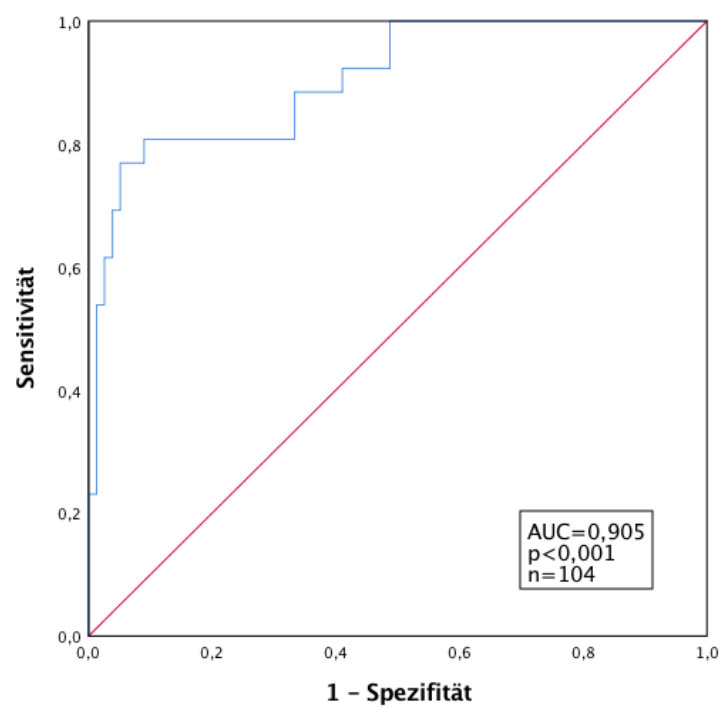


Abbildung 135: ROC-Kurve PCCI-ClearSight plus II val bei TDCI-PiCCO > 5 L/min/m² in der Generierungsgruppe

2.14.4 Validierung des Modells PCCI-ClearSight plus II val

In der Validierungsgruppe wurde das Modell PCCI-ClearSight plus II val dann getestet.

Modellzusammenfassung				
Modell	R	R-Quadrat	Korrigiertes R-Quadrat	Standardfehler des Schätzers
1	,643 ^a	,414	,408	,80533

a. Einflußvariablen : (Konstante), PCCI-ClearSight plus II val [L/min/m²]

Tabelle 57: Modellzusammenfassung PCCI-ClearSight plus II val in der Validierungsgruppe

Auch bei der Validierung dieses Modells zeigte sich erwartungsgemäß ein gewisser Abfall der Performance, weiterhin aber eine hochsignifikante Korrelation mit dem TDCI-PiCCO mit einem Korrelationskoeffizienten nach Spearman von 0,613 ($p < 0,001$). Der Bias lag bei -0,22 L/min/m² bei Limits of Agreement von -1,90 bis 1,46 L/min/m² und einem Percentage Error von 38,7%. Herzindices ≤ 3 L/min/m² konnten mit einer AUC von 0,626 vorhergesagt werden, Herzindices von über 5 L/min/m² mit einer AUC von 0,927.

Korrelation des PCCI-ClearSight plus II val mit dem TDCI-PiCCO

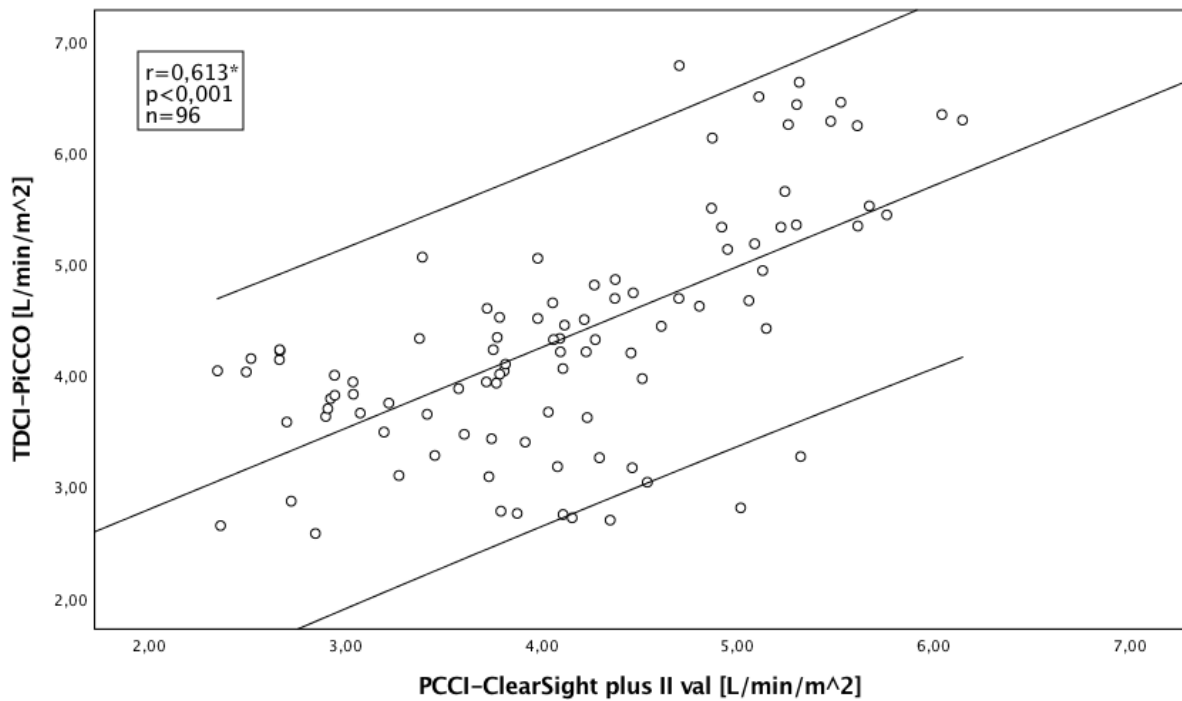


Abbildung 136: Streudiagramm PCCI-ClearSight plus II val – TDCI-PiCCO in der Validierungsgruppe

Bland-Altman Plot

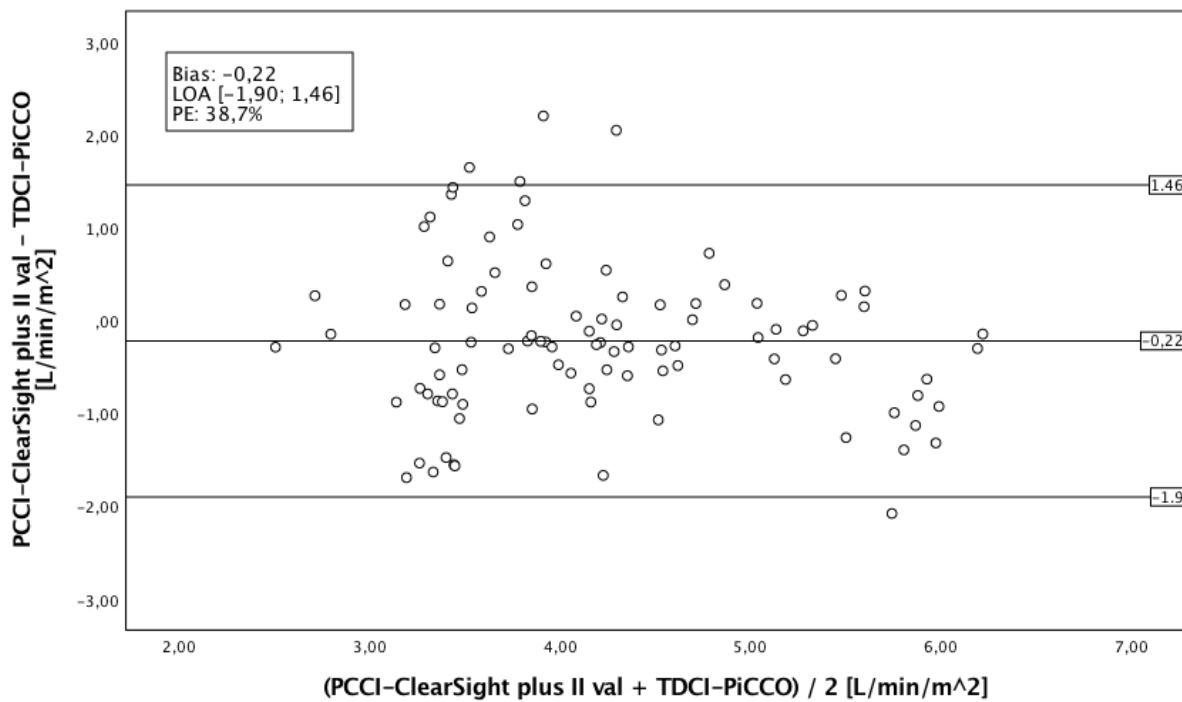


Abbildung 137: Bland-Altman-Plot CI-BST val – TDCI-PiCCO in der Validierungsgruppe

Vorhersage kritischer Herzindices

TDCI-PiCCO ≤ 3 L/min/m²

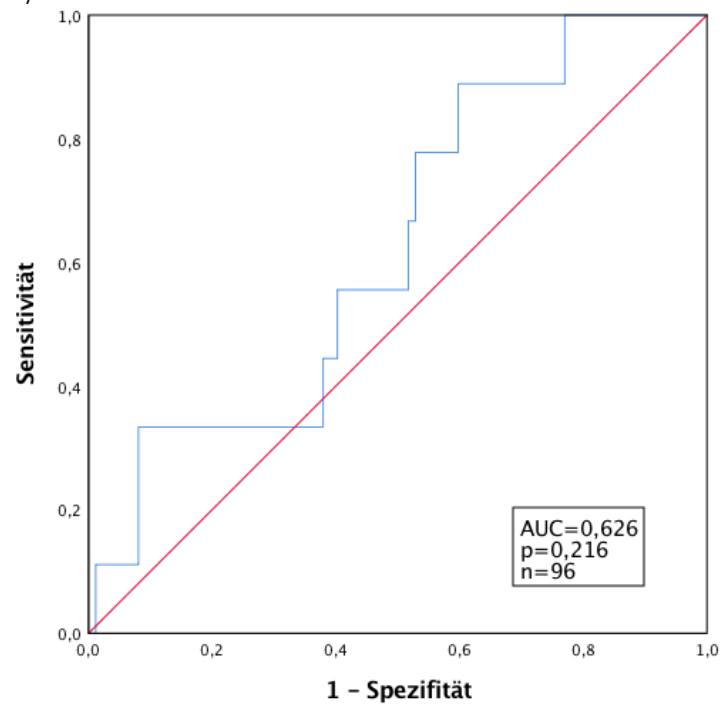


Abbildung 138: ROC-Kurve PCCI-ClearSight plus II val bei TDCI-PiCCO ≤ 3 L/min/m² in der Validierungsgruppe

TDCI-PiCCO > 5 L/min/m²

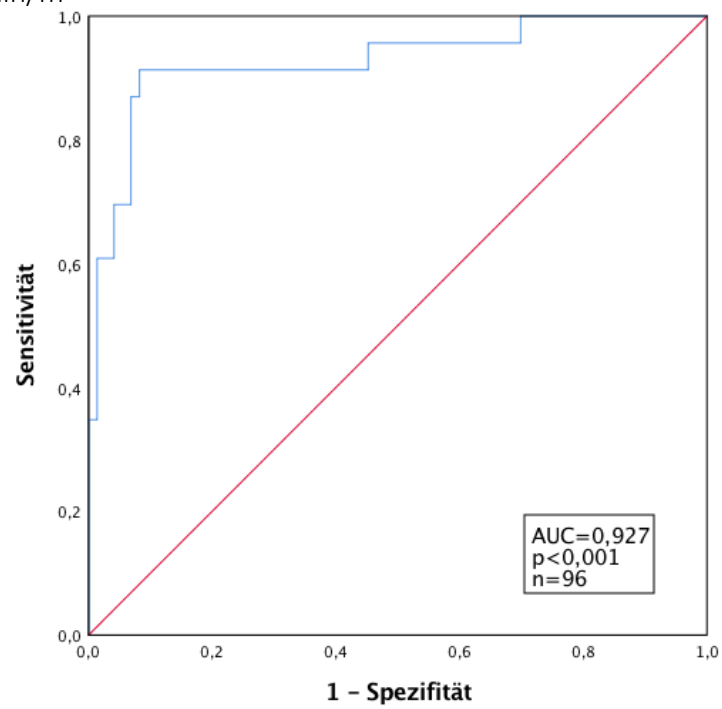


Abbildung 139: ROC-Kurve PCCI-ClearSight plus II val bei TDCI-PiCCO > 5 L/min/m² in der Validierungsgruppe

2.14.5 Überblick über die Validierungsuntersuchungen

		PCCI-ClearSight plus val		PCCI-ClearSight plus II val		
		Generierungsgruppe	Validierungsgruppe	Generierungsgruppe	Validierungsgruppe	
n		104	96	104	96	
Korrelation/ Regression	r*	0,839	0,676	0,841	0,613	
	r**	0,812	0,682	0,844	0,643	
	r²	0,660	0,465	0,712	0,414	
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	
Bland- Altman Plot	Bias	-0,00	-0,17	0,00	-0,22	
	LOA	[-1,26;1,26]	[-1,80; 1,46]	[-1,18; 1,18]	[-1,90; 1,46]	
	PE	29,8%	38,3%	27,5%	38,7%	
ROC	TDCI ≤ 3 L/min/m²	AUC	0,945	0,732	0,897	0,626
		p	<0,001	0,023	<0,001	0,216
	TDCI > 5 L/min/m²	AUC	0,865	0,920	0,905	0,927
		p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Tabelle 58: Überblick interne Validierungsuntersuchungen für PCCI-ClearSight plus I val/ plus II val

* Spearman-Rho

** Pearson

Im direkten Vergleich der beiden Modelle zeigte sich, dass in beiden Fällen die Messgenauigkeit und Präzision des ClearSight-Systems deutlich verbessert werden konnte. Analog zu den Modellen CI-BST I/II val fiel auf, dass niedrige Herzindices von ≤ 3 L/min/m² v.a. durch das Modell CI-BST I val sehr gut vorhergesagt werden konnten (AUC= 0,945 bzw. 0,732), hohe Herzindices hingegen noch besser durch das Modell CI-BST II val.

2.15 Gesamtüberblick über die Validierungsuntersuchungen

Generierungsgruppe		CI-BST I val	CI-BST II val	PCCI-ClearSight plus I val	PCCI-ClearSight plus II val	
n		104	104	104	104	
Korrelation/ Regression	r*	0,743	0,834	0,839	0,841	
	r**	0,740	0,833	0,812	0,844	
	r²	0,547	0,693	0,660	0,712	
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	
Bland-Altman Plot	Bias	-0,00	0,09	-0,00	0,00	
	LOA	[-1,46; 1,45]	[-1,11; 1,28]	[-1,26;1,26]	[-1,18; 1,18]	
	PE	34,5%	28,4%	29,8%	27,5%	
ROC	TDCI ≤ 3 L/min/m²	AUC	0,928	0,900	0,897	0,659
		p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,118
	TDCI > 5 L/min/m²	AUC	0,846	0,912	0,865	0,905
		p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Validierungsgruppe		CI-BST I val	CI-BST II val	PCCI-ClearSight plus I val	PCCI-ClearSight plus II val	
n		96	96	96	96	
Korrelation/ Regression	r*	0,646	0,606	0,676	0,613	
	r**	0,625	0,615	0,682	0,643	
	r²	0,391	0,379	0,465	0,414	
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	
Bland-Altman Plot	Bias	-0,28	-0,19	-0,17	-0,22	
	LOA	[-1,91; 1,35]	[-1,90; 1,51]	[-1,80; 1,46]	[-1,90; 1,46]	
	PE	38,4%	39,3%	38,3%	38,7%	
ROC	TDCI ≤ 3 L/min/m²	AUC	0,802	0,659	0,732	0,626
		p	0,003	0,118	0,023	0,216
	TDCI > 5 L/min/m²	AUC	0,862	0,911	0,920	0,927
		p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Tabelle 59: Überblick interne Validierungsuntersuchungen

* Spearman-Rho

** Pearson

V. Diskussion

Der Kreislaufchock ist nach wie vor ein sehr ernstzunehmendes Krankheitsbild. Er betrifft ungefähr ein Drittel der Intensivpatienten und ist, trotz standardisierter Therapie, noch immer mit einer sehr hohen Letalität verbunden (Sakr et al., 2006). So liegt die Krankenhausmortalität beim septischen Schock bei 40-50% (Jawad et al., 2012), beim kardiogenen Schock sogar bei 45-60% (Awad et al., 2012; Babaev et al., 2005; Goldberg et al., 2016; Jeger et al., 2008). Der Schock ist eine generalisierte und lebensbedrohliche Form des akuten Kreislaufversagens verbunden mit Störungen der Marko- und Mikrozirkulation des Organismus und infolge dessen mit einer inadäquaten Sauerstoffversorgung der Zellen (Cecconi et al., 2014). Es resultiert eine zelluläre Dysoxie mit schwerwiegenden Störungen der Zellfunktionen. Sind die Auswirkungen des Schocks zu Beginn noch vollständig reversibel, so führt ein unerkanntes und folglich unbehandeltes Andauern der Minderversorgung über Stunden hinweg zum Übergang in einen kritischen Krankheitszustand mit irreversiblen Zelltod und Multiorganversagen, was letztlich häufig den Tod des Patienten bedeutet (Richards & Wilcox, 2014). Diese Stunden können in Notaufnahmen verstreichen (Nguyen et al., 2000), auf Normalstationen (Lundberg et al., 1998) oder auch auf Intensivstationen (Lefrant et al., 2000). Ein Fortschreiten des Schocks in ein irreversibles Stadium kann dann bereits in vollem Gange sein und der Patient zum Zeitpunkt des Therapiestarts im beginnenden Organversagen.

In einer Meilensteinstudie konnten Rivers et al. (Rivers et al., 2001) zeigen, dass eine frühe zielorientierte Therapie das Risiko eines Organversagens reduzieren und das Überleben von Patienten mit Sepsis und septischem Schock bedeutend verbessern kann. Dieser Überlebensvorteil geht vor allem aus einer frühen Identifizierung von Patienten im beginnenden Schock hervor sowie aus einer frühen, intensiven hämodynamischen Stabilisierung, um die Balance zwischen Sauerstoffangebot und Sauerstoffbedarf wiederherzustellen. Kann so ein kardiovaskulärer Kollaps verhindert werden, sinkt der nachfolgende Bedarf an Vasopressoren, mechanischer Ventilation und pulmonalarterieller Katheterisierung und dadurch auch die damit verbundenen Komplikationen. Mit Ausnahme des kardialen Schocks, bei dem eine weitere Erhöhung der Vorlast eine kardiale Dekompensation unter Umständen beschleunigen kann, ist bei Patienten im Schock die Volumentherapie in der Regel der erste therapeutische Schritt. Klinische Studien haben allerdings wiederholt gezeigt, dass nur in etwa die Hälfte der hämodynamisch instabilen Patienten überhaupt auf eine Volumengabe ansprechen, also mit einer Erhöhung von Schlagvolumen und Herzzeitvolumen reagieren (Boyd et al., 2011). Umgekehrt ist eine überschießende Volumentherapie sogar mit einer erhöhten

Komplikationsrate, längeren Intensiv- sowie Krankenhausaufenthalten und einer erhöhten Mortalität verbunden (Boyd et al., 2011; Bundgaard-Nielsen et al., 2009; Maitland et al., 2011; Marik, 2013a; Rosenberg et al., 2009; Sirvent et al., 2015). Folglich muss die Volumentherapie individuell abgestimmt sein, und der hämodynamische Status eines Schockpatienten vor und während der Therapie streng überwacht werden, um die Gefahr von Unter- oder Übertherapie zu minimieren. Größte Bedeutung kommt hierbei, neben den Surrogatparametern von Vorlast (ZVD, PCWP, GEDI) und Nachlast (MAP, SVR), vor allem dem Herzindex (TDCI, PCCI) zu als maßgebliche Determinante des Sauerstoffangebotes.

Die körperliche Untersuchung des Patienten bietet hierbei einen allgemeinen Überblick und dient in Zusammenschau mit der Anamnese dazu, einen ersten Anhaltspunkt für Ursache und Schweregrad des Krankheitsbildes zu finden. Hauptaugenmerk liegt hier auf Befunden, welche Rückschlüsse auf eine Einschränkung von Makro- und Mikroperfusion zulassen. Diese werden in der Frühphase des Schocks vor allem durch die physiologischen Kompensationsmechanismen (s.o.) des Körpers hervorgerufen: Ein schwacher, schneller Puls, schweißnasse, kühle Haut, blasses bis zyanotisches Hautkolorit, eine erhöhte Rekapillarierungszeit und Oligurie sind häufig. Andere Symptome, wie ausgeprägte Hypotonie, beeinträchtigter Bewusstseinsstatus und Anurie, lassen auf ein fortgeschritteneres Schockgeschehen schließen. Eisenberg et al. (Eisenberg et al., 1984) konnten 1984 in einer großangelegten prospektiven Studie jedoch zeigen, dass Ärzte ohne apparative Verfahren nur unzureichend dazu in der Lage sind, Vorlast, Herzzeitvolumen und Nachlast genau einzuschätzen. Bei einem Kollektiv von 103 Patienten wurden diese Ärzte dazu aufgefordert, vor Anlage eines Pulmonalkatheters o.g. Parameter auf Basis einer klinischen Untersuchung zu schätzen, eine Diagnose zu treffen und einen entsprechenden Therapieplan auszuarbeiten. Die Einschätzungen stimmten nur in etwa 50% der Fälle mit den Ergebnissen der anschließenden transkardialen Thermodilution überein und die zuvor getroffene Therapieentscheidung wurde in 58% der Fälle geändert. Diese Zahlen decken sich zum großen Teil mit neueren Studien, in denen ebenfalls deutlich wurde, dass die klinische Untersuchung nur bedingt dazu geeignet ist, den hämodynamischen Status eines Patienten zutreffend einzuschätzen (Nowak et al., 2012; Saugel et al., 2011).

Ein grundsätzliches Problem der klinischen Diagnostik ist, dass die Aussagekraft einer Beobachtung stark davon abhängig ist, ob die Genese eines Schockzustandes bekannt ist. Ein weiteres stellt die „Inter-Observer-Variabilität“ dar, das Phänomen, dass unterschiedliche Untersucher häufig auch zu einem unterschiedlichen Untersuchungsergebnis kommen (Huber & Rockmann, 2008; Saugel et al., 2011). Während die körperliche Untersuchung zwar

wertvolle Informationen zur Ersteinschätzung liefern kann, kann eine Beschränkung auf dieses rein klinische Monitoring unter Umständen dazu führen, dass Patienten mit scheinbar normalen Vitalparametern weiterhin unbemerkt einer Gewebshypoperfusion ausgesetzt sind und ein Mono- bzw. Multiorganversagen entwickeln oder gar versterben, bevor sie einer entsprechenden Therapie zugeführt werden können (Kaplan et al., 2001).

Der hämodynamische Zustand eines kritisch kranken Patienten kann sich von einer Minute auf die andere grundlegend verändern. Um sicherzustellen, dass die kardiovaskuläre Funktion zu jeder Zeit ausreichend ist, um eine adäquate Gewebssperfusion zu gewährleisten, ist es deshalb von außerordentlicher Wichtigkeit, diese kontinuierlich zu überwachen (Ameloot et al., 2015). Ein erweitertes hämodynamisches Monitoring ist notwendig, um klinische Untersuchungsbefunde zu objektivieren und um die klassischen Fragen der Kreislauftherapie bei Schockpatienten zu beantworten: Flüssigkeitszufuhr oder Flüssigkeitsentzug? Welches Katecholamin? Welche weiteren Kreislauf- und Gefäßwirksamen Substanzen kommen in Frage? (Huber & Rockmann, 2008)

Mit der Entwicklung des pulmonalarteriellen Katheters (PAK) durch H. J. Swan und William Ganz (Ganz et al., 1971) anfangs der 70er Jahre des 20. Jahrhunderts wurde es erstmals möglich, das Herzzeitvolumen sowie weitere hämodynamische Kenngrößen, wie den pulmonalarteriellen Verschlussdruck und den rechtsventrikulären Druck zu messen. Kliniker auf Intensivstationen begannen nach und nach, ihn dazu zu verwenden, geeignete Therapien für kritisch kranke Patienten zu wählen, diese zu überwachen und gegebenenfalls zu modifizieren. Über die Jahre wurde der pulmonalarterielle Katheter zu einem der Eckpfeiler der Intensivmedizin und in den 80er Jahren wurden bis zu 20-40% aller kritisch Kranken mit diesem versehen (Marik, 2013b; Wiener & Welch, 2007). Connors et al. (Connors et al., 1996) veröffentlichten 1996 eine Meilensteinstudie, welche den Enthusiasmus um den Pulmonalkatheter schließlich ins Wanken brachte. Sie zeigte, dass Patienten auf Intensivstation, welche innerhalb der ersten 24 Stunden nach Aufnahme einen PAK erhielten, ein um 24% erhöhtes Mortalitätsrisiko aufwiesen. Die erste großangelegte prospektive Studie hinsichtlich des Nutzens des PAK wurde einige Jahre später von Sandham et al. (Sandham et al., 2003) veröffentlicht. Die Autoren randomisierten 1994 Hochrisikopatienten vor großen chirurgischen Eingriffen in einen Interventionsarm mit PAK-orientierter Therapie und in einen Kontrollarm mit Standardversorgung ohne PAK. Sie konnten zeigen, dass die Krankenhausmortalität und sechs-Monate-Mortalität sowie die Krankenhausverweildauer bei beiden Gruppen ähnlich ausfiel. Weitere Studien folgten. Auch sie waren nicht in der Lage,

einen Nutzen des PAC hinsichtlich Mortalität und Morbidität herauszustellen (Binanay et al., 2005; Harvey et al., 2005; Richard et al., 2003).

Weiterentwicklungen auf dem Feld der Indikator-dilution wie das PiCCO-System (Pulsion Medical Systems, Feldkirchen, Germany), das VolumeView-System (Edwards Lifescience, Irvine, CA, USA) oder das LiDCO-System (LiDCO, Cambridge, England) sind in der Lage, ein breites Spektrum an hämodynamischen Parametern zu messen. Sie werden als weitaus weniger invasiv und anwendungssicher gewertet, da zu den Messungen lediglich ein konventioneller arterieller Zugang sowie ein zentralvenöser Zugang nötig sind. Die Inzidenz von größeren Komplikationen bei diesen Systemen liegt unter 1%. Dennoch kann es durch die einliegenden Katheter bzw. beim Einlegen der Katheter zu teils schweren Komplikationen kommen. Zu nennen sind an dieser Stelle u.a. temporäre und permanente Gefäßokklusionen mit möglichen ischämischen Gewebsschädigungen in der Folge, Blutungen, Pseudoaneurysmen, Hämatome, Abszesse, lokale Infektionen, die Kathetersepsis, beim ZVK zusätzlich noch Pneumothorax und Luftembolie (Belda et al., 2010; Scheer et al., 2002).

Diese potentiell lebensbedrohlichen Komplikationen erfordern deshalb eine strenge Indikationsstellung und die Notwendigkeit intraarteriell einliegender Katheter verbietet den Einsatz außerhalb von Intensivstationen. Des Weiteren ist die Anlage dieser und vergleichbarer Systeme zeitaufwendig und kostenintensiv. Für eine objektive und effiziente Frühdiagnostik von Schockzuständen im prähospitalen Setting, auf Notaufnahmen oder Normalstationen sind Indikator-dilutionssysteme daher ungeeignet. Auf der anderen Seite können Schockzustände durch konventionelle Methoden wie die körperlichen Untersuchung oder dem Basismonitoring nur unzureichend diagnostiziert werden (Eisenberg et al., 1984; Nowak et al., 2012; Saugel et al., 2011). Angesichts der Tatsache, dass eine schnelle Diagnosestellung und unmittelbarer Therapiebeginn jedoch essentiell sind, um die Prognose des Schocks entscheidend zu verbessern und Folgeschäden zu vermeiden, ist die Lücke zwischen aufwändigen, invasiven Methoden der hämodynamischen Diagnostik einerseits, und ungenauen, subjektiven Methoden andererseits, als bedenklich zu werten. Das ideale hämodynamische Monitoring sollte genau, verlässlich, untersucherunabhängig und reaktionsschnell sein, zugleich aber auch leicht anwendbar, nichtinvasiv, komplikationsarm und kosteneffizient (de Waal et al., 2009; Shephard et al., 1994).

In der vorliegenden Studie wurde daher untersucht, ob das auf unkalibrierter arterieller Pulskonturanalyse basierende und komplett non-invasive ClearSight-System es vermag, diese Lücke zu schließen. Es wurde hierzu sowohl mit der kalibrierten Pulskonturanalyse des PiCCO-Systems als auch mit dem geltenden Goldstandard, der transpulmonalen Thermodilution des

PiCCO-Systems, verglichen. Weiter wurde ein auf Körperoberflächentemperaturen und biometrischen Patientendaten basierender Schätzer entwickelt, auf seine Vorhersagekraft in Bezug auf das Herzzeitvolumen hin geprüft, und es wurde untersucht, ob eine Kombination aus diesem Schätzer und dem ClearSight-System ein Schritt in Richtung eines idealen hämodynamischen Monitorings sein könnte.

1. Das ClearSight System

Die noninvasive Berechnung des Herzzeitvolumens und anderer hämodynamischer Parameter, wie SVRI, SVI, PPV und SVV durch das ClearSight-System basiert auf der indirekten Messung des arteriellen Blutdrucks durch die 'volume clamp' Methode. Durch variierenden und dem intraarteriellen Druck entsprechenden Gegendruck wird die pulsierende Fingerarterie mittels einer pneumatischen Fingermanschette und unter Feinabstimmung durch den Physiological-Algorithmus auf ein konstantes, nicht pulsierendes Volumen abgeklemmt. Die Pulsdruckkurve der Brachialarterie kann dann rekonstruiert werden und dient als Grundlage des ClearSight-Systems zum hämodynamischen Monitoring mittels Pulskonturanalyse.

Aufgrund der Tatsache, dass, im Gegensatz zur Pulskonturanalyse des PiCCO-Systems, keine initiale Kalibrierung an die individuellen Eigenschaften des arteriellen Gefäßbetts eines Patienten durch Indikator-dilution erfolgt, besteht unter Klinikern nach wie vor Uneinigkeit bezüglich der Zuverlässigkeit des Systems (Ameloot et al., 2013). Besonders bei kritisch kranken und hämodynamisch instabilen Patienten kann sich eine fehlende Kalibrierung an ständig wechselnde Vasotoni negativ auf eben diese auswirken. Klinische Studien, die sich mit dem ClearSight-System oder dessen Vorgänger, dem Nexfin-System, beschäftigt haben, kommen zu gemischten Ergebnissen. In einer Studie aus dem Jahr 2010 von Bogert et al. (L. W. J. Bogert et al., 2010) wurde das Nexfin-System mit der transkardialen Thermodilution des PAK an 25 wachen Patienten nach koronararterieller Bypasschirurgie verglichen. Mit einem Bias von $0,78 \text{ L/min/m}^2$, Limits of Agreement von $-1,15 \text{ L/min/m}^2$ bis $2,03 \text{ L/min/m}^2$ und einem prozentualen Fehler von 29% wurde die Methode als vergleichbar mit der Thermodilution beschrieben. Zu ähnlichen Ergebnissen kommen Broch et al. (Broch et al., 2012) in ihrer Studie, in der sie die Herzindices des Nexfin-Systems und des PiCCO-Systems an 40 Patienten vor und nach kardiopulmonalem Bypass miteinander verglichen. Auch hier wurde das Nexfin-System als eine zuverlässige Methode und als Alternative zum invasiven Monitoring beschrieben. Der Bias des Nexfin betrug $-0,1 \text{ L/min/m}^2$ bei Limits of Agreement von $-0,6 \text{ L/min/m}^2$ bis $0,5 \text{ L/min/m}^2$ und einem prozentualen Fehler von 23% vor dem Bypass und Bias: $-0,1$, LOA: $[-0,8; 0,6]$, PE: 26% nach dem Bypass. Wie von den Autoren teils eingeräumt, ist hierbei jedoch anzumerken, dass bei den vorgenannten Studien ausschließlich hämodynamisch stabile Patientenkollektive untersucht wurden. Eine Übertragung der äußerst positiven Ergebnisse auf andere Patientenkollektive kann folglich nicht automatisch erfolgen. In einer 2013 veröffentlichten Studie von Ameloot et al. (Ameloot et al., 2013) an einem Kollektiv von gemischten Intensivpatienten wird dies ersichtlich. Im Vergleich zum thermodilutorisch ermittelten Herzindex des PiCCO betrug der Bias des Nexfin $0,4 \text{ L/min/m}^2$

bei Limits of Agreement von $-2,32 \text{ L/min/m}^2$ bis $2,32 \text{ L/min/m}^2$ und einem prozentualen Fehler von 36%. Weitere Studien an ähnlichen Kollektiven beschreiben gar einen prozentualen Fehler von 40-60% (Fischer et al., 2012; Hofhuizen et al., 2014; Maass et al., 2014). Eine mögliche Erklärung für diese sehr gemischten Ergebnisse liegt sehr wahrscheinlich also auch in den unterschiedlichen Patientenkollektiven, an denen die Studien durchgeführt wurden. Auffällig hierbei ist, dass jene Studien, in welchen das Nexfin/ClearSight-System eine gute Messgenauigkeit und Verlässlichkeit aufwies, vornehmlich perioperativ (L. W. Bogert et al., 2010; Broch et al., 2012) oder an gesunden Patienten (Bartels et al., 2011) durchgeführt wurden. Fanden die Studien (Ameloot et al., 2013; Ameloot et al., 2014) hingegen im intensivmedizinischen Setting statt, erwies sich das System als deutlich ungenauer (Bias: 0,2, LOA: $[-1,8; 2,2]$, PE: 57%) (Monnet, Picard, et al., 2012).

In der vorliegenden Dissertation konnte ein ähnlich schlechtes Abschneiden des ClearSight-Systems an kritisch kranken Patienten beobachtet werden. Es wurden die Herzindices des ClearSight-Systems mit denen des PiCCO-Systems an 30 schwer- bis schwerstkranken Intensivpatienten verglichen, von denen 9 (30%) aufgrund von hämodynamischer Instabilität mindestens ein Katecholamin benötigten. Es zeigte sich eine hochsignifikante Korrelation ($p < 0,001$) des PCCI-ClearSight mit dem TDCI-PiCCO mit einem Korrelationskoeffizienten nach Spearman von 0,578. In der Bland-Altman-Analyse zeigte sich, dass 95% der gemessenen PCCI-ClearSight Werte zwischen $-2,43 \text{ L/min/m}^2$ und $1,73 \text{ L/min/m}^2$ lagen, wobei das ClearSight-System den TDCI-PiCCO im Mittel um $0,35 \text{ L/min/m}^2$ unterschätzte. Bei einer klinischen Norm von $3-5 \text{ L/min/m}^2$ ist eine Unpräzision dieses Ausmaßes inakzeptabel. Zudem lag der prozentuale Fehler bei 56,6% und damit deutlich über der von Critchley und Critchley (Critchley & Critchley, 1999) vorgeschlagenen Obergrenze von 30%. Das ClearSight-System kann folglich bisher nicht als alternative Messmethode zum Goldstandard eingestuft werden. Tabelle 60 gibt einen Überblick über Vorgängerstudien zur Validierung des Nexfin-/ClearSight-Systems.

Überblick über ClearSight-Validierungsstudien

	M. Heilmaier, W. Huber	Maass et al. (2014)	Hofhuizen et al. (2014)	Ameloot et al. (2013)	Broch et al. (2012)	Monnet et al. (2012)	Bogert et al. (2010)	Stover et al. (2009)
Patienten	30	50	20	45	40	38	25	10
Einzelmessungen	200	304	66	135	80	76	25	80
Goldstandard	PiCCO	PAC	PiCCO	PiCCO	PiCCO	PiCCO	PAC	PAC
Setting	ICU	peri-OP	ICU (post-OP)	ICU	peri-OP	ICU	peri-OP	ICU
Korrelation/ Regression	r*	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
	r**	0,54	n/a	0,82	0,82	weak	0,44	0,91
	r ²	0,29	n/a	0,67	0,67	n/a	0,19	0,83
	p	<0,001	n/a	<0,001	<0,001	n/a	<0,05	n/a
Bias	-0,32 L/min/m ²	-0,35 L/min/m ²	-0,26 L/min/m ²	0,4 L/min/m ²	0,06 L/min/m ²	0,2 L/min/m ²	0,81 L/min/m ²	0,23 L/min/m ²
Bland- Altman Plot	LOA	[-2,51; 1,87]	[-2,47; 1,95]	[-1,9; 2,7]	[-0,6; 0,49]	[-1,8; 2,2]	n/a	n/a
	PE	49,7%	38,9%	36%	23%	57%	29%	29%
	AUC	0,669	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
ROC	P	<0,011	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
	AUC	0,829	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
	P	<0,001	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
Konkordanz	77,6%	84%	100%	89,3%	n/a	84% (nach Volume Challenge)	n/a	n/a
ΔTDCI-PiCCO/ ΔPCCI-ClearSight								

Tabelle 60: Überblick über die ClearSight-Validierungsstudien (Auszug)

In der Publikation von Ameloot et al. (Ameloot et al., 2013) wurde auch gezeigt, dass das Nexfin System vor allem bei niedrigen Herzindices und hohen Widerstandsindices schlecht abschneidet, wohingegen es umgekehrt bei Patienten mit hohen Herzindices und niedrigen Widerstandsindices am verlässlichsten ist. Es wurden deshalb in der vorliegenden Studie Subgruppenanalysen für kritische Grenzwerte eben dieser Parameter durchgeführt, um die Genauigkeit des ClearSight-Systems beurteilen zu können. Der Hersteller des PiCCO Systems (PULSION Medical Systems SE, Feldkirchen, Deutschland) gibt in Bezug auf das TDCI einen Bereich von 3-5 L/min/m² als Normwert an. Ein Abfallen des TDCI unter den Wert von 3 L/min/m², beispielsweise im kardiogenen, hypovolämen oder obstruktiven Schock, geht mit einer erhöhten Gefahr einer Gewebsminderperfusion einher und erfordert Maßnahmen zur Verbesserung der hämodynamischen Situation. Ein erhöhter Herzindex in körperlicher Ruhe hingegen kann auf ein hyperdynamisches Kreislaufversagen im Rahmen eines frühen septischen Schocks hinweisen, dann meist in Verbindung mit einem verringerten Widerstandsindex (s. Tab. 3). Bei einem TDCI von ≤ 3 L/min/m² zeigte sich mit einem Korrelationskoeffizienten nach Spearman von 0,057 ($p=0,770$) keine signifikante Korrelation des PCCI-ClearSight mit dem TDCI-PiCCO. Der Bias betrug 0,69 L/min/m² bei Limits of Agreement von -1,19 L/min/m² bis 2,47 L/min/m² und einem prozentualen Fehler von 73,1%. Bei TDCI-Werten > 5 L/min/m² zeigte sich hingegen eine hochsignifikante Korrelation ($p<0,001$) des PCCI-ClearSight mit dem TDCI-PiCCO mit einem Spearman-Rho von 0,499 sowie ein Bias von -0,83 L/min/m² bei Limits of Agreement von -2,62 L/min/m² bis 0,95 L/min/m² und ein prozentualer Fehler von 35,8%.

	M. Heilmaier, W. Huber			Ameloot et al. (2013)	
	TDCI-PiCCO ≤ 3 L/min/m ²	TDCI-PiCCO 3 bis 5 L/min/m ²	TDCI-PiCCO > 5 L/min/m ²	TDCI-PiCCO ≤ 4 L/min/m ²	TDCI-PiCCO > 8 L/min/m ²
n	29	154	57	16	32
r	0,057*	0,354*	0,499*	0,01**	0,82**
p	0,770	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Bias	0,69	-0,36	-0,83	-0,4	0,9
LOA	[-1,19; 2,57]	[-2,32; 1,59]	[-2,62; 0,95]	[-3,2; 2,5]	[-1,3; 3]
PE	73,1%	50,3%	35,8%	78%	26%

Tabelle 61: Vergleich PCCI-ClearSight und TDCI-PiCCO bei klinisch relevanten Grenzwerten des TDCI-PiCCO

* Spearman-Rho

** Pearson

Der Widerstandsindex ist ein Parameter zur Quantifizierung der Nachlast. Werte zwischen 1700-2400 $\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}\cdot\text{m}^{-2}$ haben sich als klinische Norm etabliert. Ein erniedrigter SVRI spricht für einen niedrigen Vasotonus, wie er beispielsweise im Rahmen eines septischen Schocks durch unkontrollierte Mediatorausschüttung auftreten kann. Erhöhte SVRI Werte sind umgekehrt ein Zeichen für eine ausgeprägte Vasokonstriktion, zu beobachten u.a. im hypovolämischen oder kardialen Schock (s. Tab. 3). Bei einem $\text{SVRI} \leq 1700 \text{ dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}\cdot\text{m}^{-2}$ korrelierte der PCCI-ClearSight hochsignifikant ($p < 0,001$) mit dem TDCI-PiCCO mit einem Koeffizienten nach Spearman von 0,630. Der Bias betrug $-0,53 \text{ L/min/m}^2$ bei Limits of Agreement von $-2,40 \text{ L/min/m}^2$ bis $1,34 \text{ L/min/m}^2$ und einem prozentualen Fehler von 39,9%. Bei Patienten mit einem $\text{SVRI} > 1700 \text{ dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}\cdot\text{m}^{-2}$ fand sich keine Korrelation ($r = -0,153$; $p = 0,149$). In der Bland-Altman-Analyse zeigte sich ein Bias von $-0,11 \text{ L/min/m}^2$ bei Limits of Agreement von $-2,41 \text{ L/min/m}^2$ bis $2,18 \text{ L/min/m}^2$. Der prozentuale Fehler fiel mit 69,5% deutlich schlechter aus als bei niedrigen Widerstandsindices.

Die Subgruppenanalysen bestätigen die Beobachtungen von Ameloot et al., dass das Nexfin-/ClearSight-System bei niedrigen TDCI-Werten und hohen SVRI-Werten deutlich schlechtere Schätzwerte des Herzindex liefert als bei normwertigen TDCI- und SVRI-Werten. Dies ist als bedenklich zu werten, da die therapeutische Konsequenz bei einem erniedrigten Herzindex bedeutend höher ist und der Patient gegebenenfalls mit Volumengaben oder Katecholaminen behandelt werden muss, um einer Gewebsminderversorgung entgegenzuwirken, wohingegen der diagnostische Mehrwert bei hohen Herzindices eher gering ist.

	M. Heilmaier, W. Huber			Ameloot et al. (2013)	
	SVRI-PiCCO ≤ 1700 $\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}\cdot\text{m}^{-2}$	SVRI-PiCCO 1700 bis 2400 $\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}\cdot\text{m}^{-2}$	SVRI-PiCCO > 2400 $\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}\cdot\text{m}^{-2}$	SVRI-PiCCO ≤ 1700 $\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}\cdot\text{m}^{-2}$	SVRI-PiCCO > 3000 $\text{dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}\cdot\text{m}^{-2}$
n	145	80	10	58	14
r	0,630*	-0,166*	0,116*	0,86**	0,9**
p	<0,001	0,140	0,750	<0,001	<0,001
Bias	-0,53	-0,16	0,26	0,6	-0,1
LOA	[-2,40; 1,34]	[-2,52; 2,19]	[-1,26; 1,78]	[-2; 3,2]	[-2,7; 2,4]
PE	39,9%	70,8%	51,5%	37%	57%

Tabelle 62: Vergleich PCCI-ClearSight und TDCI-PiCCO bei klinisch relevanten Grenzwerten des SVRI-PiCCO

* Spearman-Rho

** Pearson

Ein Hauptgrund für das akzeptable Abschneiden bei hohen Herzindices ist sicherlich auch ein mathematischer: der prozentuale Fehler errechnet sich durch den Quotienten der 1,96-fachen Standardabweichung des Bias und dem Mittelwert des TDCI. Je größer der Nenner, also der TDCI, ausfällt, desto geringer wird folglich der prozentuale Fehler ausfallen (Ameloot et al., 2015). Eine Erklärung für die geringe Verlässlichkeit der ClearSight-Systems bei hohen SVRI-Werten könnte die mit ihnen einhergehende schlechtere periphere Durchblutung sein, welche für die Bestimmung des PCCIs über die Pulsdruckkurve des Fingers essentiell erscheint. Wenig überraschend sind daher auch die schlechten Messergebnisse des ClearSight-Systems unter Vasopressorentherapie, welche die akrale Perfusion zusätzlich vermindert. Hier zeigte sich ein Bias von $-0,08 \text{ L/min/m}^2$ bei Limits of Agreement von $-2,76 \text{ L/min/m}^2$ bis $2,61 \text{ L/min/m}^2$ und ein prozentualer Fehler von 66,1%. Ein Patient (= 3,2%) musste in diesem Rahmen aufgrund einer nicht verwertbaren Pulskurve des ClearSight Systems bei hochdosierter Noradrenalingabe gänzlich ausgeschlossen werden. Schwierig gestaltete sich die Anwendung auch bei ödematös veränderten Akren. Ein regelhaftes Anbringen des Fingercuffs war dann nicht immer ohne Probleme möglich und mehrfaches Wechseln der Cuffposition von Nöten, sodass die vom Hersteller empfohlene Platzierung an der Mittelphalanx des Mittelfingers in nicht allen Fällen eingehalten werden konnte. Hypoxieschäden durch den applizierten Cuffdruck konnten hingegen nicht beobachtet werden. Eine weitere Einschränkung in der Anwendbarkeit des ClearSight-Systems ist die Tatsache, dass es auf die Messung der Linksherzparameter beschränkt ist. Informationen über die Vorlast des Herzes (z.B. ZVD, GEDI, PCWP), welche im Volumenmanagement, speziell im Hinblick auf die Volumenüberladung, von großer Bedeutung sind, werden demzufolge nicht geboten.

Um das Trending des ClearSight-Systems zu bewerten, also inwieweit Änderungen des TDCI-PiCCO mit einer gleichsinnigen Änderung des PCCI-ClearSight verbunden sind, wurde eine 4-Quadranten-Konkordanzanalyse durchgeführt. Von den initialen 210 gepaarten $\Delta\text{TDCI-PiCCO}/\Delta\text{PCCI-ClearSight}$ Messungen wurden 139 Wertepaare ausgeschlossen, da die Änderung des HZV weniger als 15% betrug. Die somit berechnete Konkordanz belief sich auf 77,5% (55/71) und fiel damit etwas geringer aus, als in Vorgängerstudien (s. Tab. 60). Sie übertraf jedoch überraschenderweise die Konkordanz des PCCI-PiCCO mit dem TDCI-PiCCO. Die Korrelation der absoluten Änderungen des HZV war mit einem Spearman-Koeffizienten von 0,329 ($p < 0,001$) hochsignifikant.

2. PiCCO-Pulskonturanalyse

Die Messung des Herzzeitvolumens durch die Thermodilution des Pulmonalkathethers oder des PiCCO-Systems ist der im klinischen Setting geltende Goldstandard. Bei hämodynamisch instabilen Patienten können sich jedoch schnell wechselnde Herzindices einer Detektion durch dieses intermittierende Messverfahren entziehen. Doch ist es für den Kliniker gerade in diesen Situationen von größter Wichtigkeit, eine präzise und kontinuierliche Messung des Herzindex zur Verfügung zu haben. In einer Reihe von Validierungsstudien konnte die Verlässlichkeit der PiCCO-Pulskonturanalyse, auch in Situationen der hämodynamischen Instabilität, bestätigt werden (Buhre et al., 1999; Della Rocca et al., 2002; Godje et al., 2002; Goedje et al., 1999; Huber et al., 2015; J. R. Jansen et al., 2001).

In dieser Dissertation wurde das PCCI-PiCCO zum einen mit der intermittierenden Thermodilution des PiCCO-Monitors verglichen, zum anderen mit der unkalibrierten Pulskonturanalyse des ClearSight-Systems. Hierzu wurden die Messergebnisse aus insgesamt 223 Einzelmessungen an 30 Patienten verwendet. Hier zeigte sich eine hochsignifikante Korrelation ($p < 0,001$) mit dem TDCI-PiCCO mit einem Spearman-Koeffizienten von $r = 0,860$. In der Bland-Altman Analyse zeigte sich ein Bias von $-0,02 \text{ L/min/m}^2$ bei Limits of Agreement von $-1,12 \text{ L/min/m}^2$ bis $1,09 \text{ L/min/m}^2$. Der prozentuale Fehler betrug 26,6%. Damit lag die Pulskonturanalyse des PiCCO-Monitors innerhalb des von Critchley und Critchley (Critchley & Critchley, 1999) postulierten Grenzbereiches. In der ROC-Analyse des Pulskonturverfahrens des PiCCO-Monitors hinsichtlich der Vorhersagekraft der kritischen Grenzwerte des Thermodilutionsherzindex des PiCCOs von $\leq 3 \text{ L/min/m}^2$ und $> 5 \text{ L/min/m}^2$ ergab sich jeweils eine hohe AUC von 0,909 ($p < 0,001$) für einen $\text{TDCI} \leq 3 \text{ L/min/m}^2$ und von 0,950 ($p < 0,001$) für einen $\text{TDCI} > 5 \text{ L/min/m}^2$. Die guten Messergebnisse der oben genannten Validierungsstudien konnten somit bestätigt werden.

Wie auch beim ClearSight-System wurden für die PiCCO-Pulskonturmethode Subgruppenanalysen bei kritischen Grenzwerten des TDCI-PiCCO, des SVRI-PiCCO sowie bei Katecholamingabe durchgeführt. Auch hier zeigte der PiCCO-Monitor gute Ergebnisse und konnte das ClearSight-System in allen Bereichen übertreffen.

Für das PCCI-PiCCO wurde ebenfalls eine Konkordanzanalyse mittels 4-Quadranten-Plot durchgeführt. Von den initialen 203 gepaarten $\Delta\text{TDCI-PiCCO}/\Delta\text{PCCI-ClearSight}$ Messungen wurden 130 Wertepaare ausgeschlossen, da die Änderung des HZV weniger als 15% betrug. Die Konkordanz lag mit 56,2% (41/73) unter der des ClearSight-Systems. Die Korrelation der absoluten Änderungen des HZV war mit einem Spearman-Koeffizienten von 0,124 ($p = 0,087$) signifikant.

3. Schätzung des Herzindexes durch BSTs, CPTGs

Hautdurchblutung und Hauttemperatur werden im Schockzustand maßgeblich durch die neurohumorale Antwort des Körpers auf einen plötzlichen Blutdruckabfall beeinflusst. Durch die Katecholaminausschüttung und die folglich erhöhte alpha-adrenerge Stimulation kommt es zu einer Umverteilung des zirkulierenden Blutvolumens von peripher nach zentral, um den Perfusionsdruck der lebenswichtigen Organe aufrechtzuerhalten (Peters et al., 2001). Muskel-, Haut- und subkutanes Fettgewebe sowie das gastrointestinale Gefäßbett sind mit einer hohen Dichte an alpha-Rezeptoren versehen; bei o.g. Volumenverschiebungen sind sie daher in der Regel als erstes von einer Hypoperfusion betroffen. Klinisch auffällig wird der Patient im nicht-septischen Kreislaufschock deshalb zunächst durch ein blasses, kaltschweißiges Hautbild sowie durch kalte Extremitäten.

Joly und Weil (Joly & Weil, 1969) führten aufgrund dieser Beobachtung an einem Kollektiv von 100 intensivpflichtigen Patienten eine Studie durch zur Untersuchung inwieweit Hautoberflächentemperaturen Rückschlüsse über das Herzzeitvolumen zulassen. Hierbei beobachteten sie eine hochsignifikante Korrelation ($r=0,71$; $p<0,01$) zwischen dem gemessenen Herzindex und der Großzehentemperatur. Ein kritisches Absinken des Herzindexes unter 2 L/min/m^2 war zu 95% mit einem Absinken der Großzehentemperatur unter 27°C verbunden; ein Wiederansteigen der Temperatur erwies sich hingegen als ein verlässlicher Indikator für ein gutes Outcome. In späteren Studien zu diesem Thema (Akata et al., 2004; Henning et al., 1979; Huber et al., 2019; Kholoussy et al., 1980; Rubinstein & Sessler, 1990; Vincent, Moraine, & Linden, 1988) konnten Joly und Weils Ergebnisse überwiegend bestätigt werden. Es zeigte sich auch, dass Temperaturgradienten eine Veränderung der Hautperfusion möglicherweise besser widerspiegeln können, als die alleinige Hautoberflächentemperatur. Kholoussy et al. (Kholoussy et al., 1980) befanden den CPTG der Großzehe in ihrer Studie zum Wert und den Limitationen der Temperaturgradienten im Management von kritisch kranken Patienten als eine Methode, welche den Status der peripheren Zirkulation genau darstellen kann: Eine Normalisierung des Temperaturgradienten stand in engem Zusammenhang mit hämodynamischer Stabilisierung und Verbesserung des klinischen Zustandes. Eine andauernd niedrige Großzehentemperatur und ein dementsprechend hoher CPTG hingegen deutete auf Therapierefraktärität hin und war bei all jenen Patienten messbar, welche im Verlauf der Studie verstarben. Angesichts der unkomplizierten und kostengünstigen Anwendbarkeit der Methode

wurde das Monitoring der Körperoberflächentemperaturen bei kritisch Kranken zur Diagnostik, Therapiesteuerung und Prognostik in zahlreichen Studien befürwortet (Henning et al., 1979; Ibsen, 1967; Joly & Weil, 1969; Kholoussy et al., 1980; Vincent, Moraine, & van der Linden, 1988). Henning et al. berichteten (Henning et al., 1979), dass der PRTG der Großzehe (peripheral to room temperature gradient) in Bezug auf das Überleben bessere prädiktive Eigenschaften habe, als der arterielle Blutdruck oder der Herzindex.

Die Methode ist jedoch nicht gänzlich unumstritten. Woods et al. konnten in ihrer Studie „Danger of using core/peripheral temperature gradient as a guide to therapy in shock“ keine signifikante Korrelation der Körperoberflächentemperaturen bzw. der Temperaturgradienten mit dem Herzindex oder dem SVRI finden und mahnten, dass es „irrational and dangerous“ sei, diese als Therapieentscheidungshilfe zu verwenden (Woods et al., 1987). Wenig besser fielen die Ergebnisse von Ryan et al. (Ryan & Soder, 1989) aus. In deren Studie zur Hämodynamik bei Kindern nach offen-herzchirurgischen Eingriffen konnten ebenfalls nur schwache Korrelationen des thermodilutorisch ermittelten Herzindex mit den gemessenen Körperoberflächentemperaturen gefunden werden ($r=0,17$) und moderate Korrelationen mit dem SVRI ($r=0,38$).

In der vorliegenden Dissertation wurden an 25 Intensivpatienten zu je 8 verschiedenen Zeitpunkten die Körperoberflächentemperaturen von Stirn, mittigem Unterarm, distalem Unterarm, Zeigefinger und Großzehe per non-contact Infrarotthermometer (Thermofocus) gemessen und mit dem zeitgleich durch die transpulmonale Thermodilution des PiCCO-Systems ermittelten Herzindex korreliert. Hierbei zeigte die Temperatur des mittigen Unterarms ($T_{UA-mittig-Tf}$) mit einem Koeffizienten nach Spearman von $r=0,652$ den stärksten Zusammenhang, gefolgt von der Stirntemperatur (T_{Stirn} ; $r=0,597$) und der Temperatur des distalen Unterarms ($T_{UA-distal-Tf}$; $r=0,548$). Die Großzehentemperatur korrelierte ebenfalls hochsignifikant ($p<0,001$), jedoch deutlich schwächer ($r=0,286$) als in der o.g. Publikation von Joly und Weil. Auffällig hierbei war auch, dass die Korrelationen der Oberflächentemperaturen mit dem TDCI-PiCCO umso schwächer waren, je weiter peripher sie gemessen wurden. In der ROC-Analyse der peripheren Temperaturen hinsichtlich der Vorhersagekraft eines kritischen $TDCI \leq 3 \text{ L/min/m}^2$ schnitt $T_{UA-mittig-Tf}$ mit einer Fläche unter der Kurve von $0,862$ ($p<0,001$) am besten ab. So konnte dieser, bei einem Cut-off der mittigen Unterarmtemperatur von $\leq 33,95^\circ\text{C}$, am gemessenen Patientenkollektiv mit einer Sensitivität von $95,2\%$ sowie einer Spezifität von $60,9\%$ vorhergesagt werden.

Es zeigten sich ebenfalls hochsignifikante Zusammenhänge zwischen dem Thermodilutionsherzindex und $CPTG_{Stirn-Tf}$ ($r=-0,470$) und $CPTG_{UA-mittig-Tf}$ ($r=-0,423$).

CPTG_{UA-mittig-Tf} war mit einer AUC von 0,773 am besten dazu geeignet, ein TDCI-PiCCO ≤ 3 L/min/m² vorherzusagen. Bei einem Temperaturgradienten vom Körperkern zur Stirn von $\geq 4,70^{\circ}\text{C}$ war dies mit einer Sensitivität von 85,7% und einer Spezifität von 67,0% möglich. Es folgten CPTG_{Stirn-Tf} mit einer von AUC 0,752 ($p < 0,001$) und CPTG_{Index-Tf} mit einer AUC von 0,624 ($p = 0,063$). Mit einer AUC von 0,511 ($p = 0,869$) zeigte die Großzehentemperatur auch bei den Temperaturgradienten die schwächste Vorhersagekraft bezüglich des Herzindexes. Die Hypothese der besseren Eignung von Temperaturgradienten im Gegensatz zu den bloßen Oberflächentemperaturen konnte in dieser Studie nicht bestätigt werden.

4. Schätzung des Herzindexes durch temperatur- und biometriebasierte Modelle

Zur komplett non-invasiven Schätzung des Herzzeitvolumens wurden basierend auf den Körperoberflächentemperaturen vorgenannter Körperregionen und biometrischen Daten der Patienten mittels multipler Regression verschiedene Modelle (CI-BST I und II) entwickelt. $T_{\text{Stirn-Tf}}$ und $T_{\text{UA-mittig-Tf}}$ stellten sich hierbei in beiden Modellen als die am besten geeigneten temperaturbasierten Einflussvariablen heraus.

Im Modell CI-BST I wurden lediglich die o.g. Körperoberflächentemperaturen $T_{\text{Stirn-Tf}}$ und $T_{\text{UA-mittig-Tf}}$ verwendet, um auf deren Basis eine Formel zu erstellen, mit der das Herzzeitvolumen eines Patienten geschätzt werden konnte:

$$CI - BST I = -19,026 + T_{\text{Stirn-Tf}} \times 0,363 + T_{\text{UA-mittig-Tf}} \times 0,333$$

Das mittels der obigen Formel errechnete Herzzeitvolumen korrelierte mit einem Korrelationskoeffizienten nach Spearman von $r = 0,714$ ($p < 0,001$) hochsignifikant mit dem TDCI-PiCCO. Ein TDCI ≤ 3 L/min/m² konnte bei einem Cut-off des CI-BST I von $\leq 3,96$ L/min/m² mit einer Sensitivität von 90,5% und einer Spezifität von 74,9% vorhergesagt werden; die AUC betrug 0,884 ($p < 0,001$). Ein TDCI > 5 L/min/m² hingegen konnte bei einem Cut-off von $> 4,79$ L/min/m² mit einer Sensitivität von 69,4% und einer Spezifität von 84,8% vorhergesagt werden. Auch hier wurde für die Vorhersage eines TDCI > 5 L/min/m² wieder bewusst ein Cut-off gewählt, welcher eine maximale Spezifität bei akzeptabler Sensitivität gewährleistet, da die Information eines Herzindexes von > 5 L/min/m² vergleichsweise von geringer therapeutischer Relevanz ist.

Für das Modell CI-BST II wurden die Körperoberflächentemperaturen $T_{Stirn-Tf}$ und $T_{UA-mittig-Tf}$ um die biometrischen Patientendaten Alter, Größe und Gewicht und zusätzlich $T_{UA-distal-Tf}$ erweitert:

$$CI - BST II = -11,832 + T_{Stirn-Tf} \times 0,357 + T_{UA-mittig-Tf} \times 0,423 - T_{UA-distal-Tf} \times 0,076 - Gr\ddot{o}\beta e \times 0,058 + Gewicht \times 0,035$$

Dadurch konnte die Korrelation mit dem TDCI-PiCCO noch einmal leicht verbessert werden (0,758 vs. 0,714), was sich jedoch nicht in jedem Fall in einer besseren Vorhersagekraft hinsichtlich kritischer Grenzwerte des TDCI widerspiegelte (AUC für $TDCI \leq 3 \text{ L/min/m}^2 = 0,881$ vs. 0,884; AUC für $TDCI > 5 \text{ L/min/m}^2 = 0,887$ vs. 0,849).

Analog dazu wurden Modelle zur Schätzung des TDCI mit Hilfe der CPTGs und biometrischen Patientendaten entwickelt (CI-CPTG I bzw. CI-CPTG II):

$$CI - CPTG I = 7,964 - CPTG_{Stirn-Tf} \times 0,705 - CPTG_{UA-mittig-Tf} \times 0,324$$

$$CI - CPTG II = 15,481 - CPTG_{Stirn-Tf} \times 0,629 - CPTG_{UA-mittig-Tf} \times 0,541 + CPTG_{UA-distal-Tf} \times 0,182 - Alter \times 0,014 - Gr\ddot{o}\beta e \times 0,044 + Gewicht \times 0,036$$

Hier zeigten sich im Vergleich zu den obigen, rein auf Körperoberflächentemperaturen basierenden Modellen deutlich schwächere Korrelationen (Spearman-Rho = 0,521 bzw. 0,645), höhere Percentage Errors (42,4% bzw. 38,8%), und auch die Vorhersagekraft kritischer Herzindices lag unter dem Niveau der BST Modelle. Es konnte also auch hier die bessere Eignung der Temperaturdifferenzen zur Vorhersage des Herzindex eines Patienten nicht bestätigt werden.

5. Kombination des PCCI-ClearSight mit dem CI-BST

Das ClearSight-System bietet durch seine Pulskonturanalyse mit Hilfe der ‘volume clamp‘ Methode eine gänzlich noninvasive Möglichkeit, das Herzzeitvolumen von Patienten einzuschätzen. Diese Methode ist jedoch verglichen mit der kalibrierten Pulskonturanalyse des PiCCO-Monitors ungenau und unpräzise. Als neuer Ansatz wurde in der vorliegenden Dissertation versucht, den PCCI-ClearSight durch o.g. temperatur- und biometriebasierte Schätzer zu verbessern:

$$\mathbf{PCCI - ClearSight\ plus\ I = -0,266 + PCCI - ClearSight \times 0,265 + CI - BST\ I \times 0,813}$$

Auf diese Weise konnte die Korrelation mit dem TDCI-PiCCO auf $r=0,765$ ($p<0,001$) (alleiniges ClearSight: $r=0,557$; $p<0,001$) gesteigert werden. Auch Bias ($0,00$ L/min/m² vs. $-0,32$ L/min/m²), Limits of Agreement ($[-1,39; 1,39]$ vs. $[-2,51;1,87]$) und der prozentuale Fehler ($32,8\%$ vs. $49,7\%$) konnten deutlich verbessert werden. Die Voraussagekraft hinsichtlich kritischer Grenzwerte des TDCI-PiCCO lag mit einer AUC von $0,854$ ($p<0,001$) für $TDCI-PiCCO \leq 3$ L/min/m² und einer AUC von $0,885$ ($p<0,001$) für $TDCI-PiCCO > 5$ L/min/m² ebenfalls deutlich über der des alleinigen ClearSight-Systems. Es fiel zudem auf, dass in der multiplen Regression der T-Wert der abhängigen Variable CI-BST I nahezu doppelt so hoch war als der der abhängigen Variable PCCI-ClearSight ($10,91$ vs. $5,98$). Daraus geht hervor, dass der Beitrag des CI-BST I zum Modell PCCI-ClearSight plus deutlich höher war als der des PCCI-ClearSight. Die Verbesserung des Percentage Errors im Vergleich zum PCCI-ClearSight betrug $16,9$ Prozentpunkte ($49,7\%$ vs. $32,8$), während es im Vergleich zum CI-BST I lediglich $2,9$ Prozentpunkte waren ($35,7\%$ vs. $32,8\%$).

Im Modell PCCI-ClearSight plus II wurde das ClearSight-System mit dem Modell CI-BST II kombiniert und somit um die biometrischen Patientenparameter Alter, Größe und Gewicht sowie um die Körperoberflächentemperaturen $T_{Stirn-Tf}$, $T_{UA-mittig-Tf}$ und $T_{UA-distal-Tf}$ erweitert:

$$\mathbf{PCCI - ClearSight\ plus\ II = -0,251 + PCCI - ClearSight \times 0,223 + CI - BST\ II \times 0,847}$$

Dadurch konnte nochmals ein Zuwachs an Erklärungsgehalt gegenüber dem bloßen PCCI-ClearSight gewonnen werden.

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass Körperoberflächentemperaturen als zusätzliche Einflussvariablen bei der Berechnung des Herzindex eines Patienten durch das ClearSight System wertvolle Zusatzinformationen liefern können. Die Einbeziehung der Körperoberflächentemperaturen verbesserte die Messgenauigkeit des ClearSight-Systems in deutlich höherem Maße als dies das ClearSight-System für die Performance der temperatur- und biometriebasierten Schätzer vermochte.

6. Interne Validierungsuntersuchungen

Es ist zu beachten, dass die obigen Modelle zunächst am selben Patientenkollektiv getestet wurden, auf dessen Grundlage sie erstellt wurden. Um aussagekräftige und auf andere Patientenkollektive übertragbare Ergebnisse zu erhalten, wurde daher eine interne Validierung vorgenommen und das Patientenkollektiv hierzu in zwei Gruppen aufgeteilt: eine Generierungsgruppe, aus deren Datensatz das Modell erstellt wurde, und eine Validierungsgruppe, an deren Datensatz das Modell anschließend getestet wurde (s. Abb. 107). Hier konnte gezeigt werden, dass die Modelle CI-BST I/II val auch in der Validierungsgruppe gute Ergebnisse liefern sowie kritische Grenzwerte des Herzindex vorhersagen konnten. Die Modelle PCCI-ClearSight plus I/II val zeigten in der Validierungsgruppe ebenfalls weiterhin eine überzeugende Performance. (s.Tab 59)

7. Limitationen

Eine Limitation dieser Studie stellt die geringe Patientenzahl von insgesamt 32 Patienten dar, von denen zwei im Vorfeld aufgrund nicht verwertbarer Pulskonturanalyse des ClearSight-Systems ausgeschlossen werden mussten. Da die Studie initial lediglich als Vergleich zwischen dem PiCCO-System und dem ClearSight-System konzipiert war, wurden zudem die Messungen der Körperoberflächentemperaturen erst ab dem sechsten Patienten durchgeführt. Somit wurden diese nur bei 25 der 30 Patienten erfasst. Es konnte gezeigt werden, dass sich der Herzindex eines Patienten mit Hilfe der temperatur- und biometriebasierten Modelle gut einschätzen lässt und dass die Oberflächentemperaturen außerdem dazu genutzt werden können, um die Messgenauigkeit des ClearSight-Systems zu verbessern und näher an den Goldstandard heran zu bringen. Hierbei muss jedoch eingeräumt werden, dass die guten

Ergebnisse sowohl der oberflächen- und biometriebasierten Schätzer, als auch die des modifizierten ClearSight-Systems nicht in voller Güte auf andere Patientenkollektive übertragbar sind. Da die initialen Modelle aus demselben Kollektiv generiert wurden, an dem sie dann anschließend getestet wurden, war dies jedoch zu erwarten. Um eine Verfälschung der Ergebnisse zugunsten der Hypothese zu vermeiden, wurden daher mehrere Validierungsuntersuchungen durchgeführt. In diesen konnte der Stellenwert der Körperoberflächentemperaturen in der nichtinvasiven Einschätzung des Herzindexes weitgehend bestätigt werden.

Trotz der guten Ergebnisse dieser und vorausgegangener Studien bezüglich des Nutzens der Körperoberflächentemperaturen als Parameter zur Einschätzung der Gewebesperfusion ist eine Fehlinterpretation nicht gänzlich ausgeschlossen. Veränderungen der Hauttemperatur an sich sind unspezifisch und können neben dem Kreislaufchock durch eine Vielzahl anderer Ursachen erklärbar sein. Eine kühle Hautoberfläche, wie sie beispielsweise auch bei kalter Umgebungstemperatur, peripherer arterieller Verschlusskrankheit oder im Rahmen unspezifischer sympathischer Erregung (Stress, Schmerz, Angst etc.) auftritt, muss nicht zwingend mit einer verringerten Gewebesperfusion aufgrund eines beginnenden Schockzustandes in Verbindung stehen. Hingegen schließt eine warme Hautoberfläche diese nicht immer aus. In der hyperdynamen Phase des septischen Schocks, beim anaphylaktischen Schock oder dem neurogenen Schock führt eine generalisierte Vasodilatation u.U. zu einer supranormalen Körperoberflächentemperatur bei gleichzeitiger Minderversorgung lebenswichtiger Organe. Auch können Wärmedecken oder der Einsatz vasoaktiver Substanzen, wie es auf Intensivstationen häufig der Fall ist, eine korrekte Interpretation häufig erschweren. Durch dementsprechende Ausschlusskriterien wurde daher versucht, Fehlerquellen dieser Art zu minimieren. So führte beispielsweise das Vorliegen einer höhergradigen pAVK oder eine Wärmedeckentherapie zum Studienausschluss. Es wurde darüber hinaus versucht, bei allen Patienten möglichst einheitliche Messbedingungen zu schaffen, indem die betreffenden peripheren Körperregionen 10 Minuten vor den Temperaturmessungen freigelegt wurden, um eine Verfälschung durch ein Aufliegen der Bettdecke oder ein Anliegen der Messpunkte an anderen Körperpartien zu vermeiden. Durch eine Vollklimatisierung der Intensivstation 2/11 wurde die Umgebungstemperatur durchgehend zwischen 20,6-27,3°C gehalten und somit extreme, jahreszeitenabhängige Temperaturschwankungen vermieden.

VI. Zusammenfassung und Ausblick

Der Kreislaufchock ist mit einer hohen Mortalität und Morbidität verbunden. Ein schnelles Erkennen ist essentiell, um ein Fortschreiten in ein irreversibles Stadium zu verhindern. Das Herzzeitvolumen ist eine der Hauptdeterminanten des Sauerstoffangebots, womit dessen Messung ein hoher Stellenwert in der Diagnostik und Therapie des Schocks zukommt (Vincent & De Backer, 2013). Während die körperliche Untersuchung und das Basismonitoring sich oft als unzureichend erwiesen haben, um das Herzzeitvolumen eines Patienten richtig einzuschätzen, sind bewährte Messverfahren wie der Pulmonalkatheter oder der PiCCO-Monitor mit einer nicht unerheblichen Invasivität verbunden und daher meist auf Intensivstationen beschränkt (Nowak et al., 2012; Saugel et al., 2011).

Das ClearSight-System bietet eine gänzlich non-invasive, einfach zu handhabende und schnelle Möglichkeit, sich einen Überblick über den hämodynamischen Zustand eines Patienten zu verschaffen. In dieser Studie zeigte sich jedoch, dass dessen unkalibrierte Pulskonturanalyse im Vergleich zum Goldstandard, der transpulmonalen Thermodilution, weiterhin unpräzise ist und den maximal akzeptierten prozentualen Fehler von 30% nicht erreicht. Zudem erwies sich der ClearSight-Monitor vor allem in kritischen Situationen mit niedrigem Herzindex und hohem Widerstandsindex als ungenau und vor allem unpräzise.

Eine weitere Möglichkeit des nichtinvasiven Monitorings ist die Erfassung der Oberflächentemperaturen der Haut. Diese Methode ist bereits seit langem bekannt, jedoch gibt es nur wenige, ältere Studien zu diesem Thema mit teils sehr geringen Patientenzahlen. In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass die gemessenen Körperoberflächentemperaturen hochsignifikant und in hohem Maße mit dem Herzindex korrelierten. Es wurden zudem durch multiple Regression mehrere auf Oberflächentemperaturen, Oberflächentemperaturdifferenzen und biometrischen Patientendaten basierende Modelle entwickelt, um den Herzindex damit verbessert abschätzen zu können. Hierbei erwiesen sich vor allem die Temperaturen des mittigen Unterarms und der Stirn als sehr gut geeignet. Das daraus abgeleitete Modell CI-BST I hat sich als eine schnelle und kostengünstige Methode (einmalig <100€ für das non-contact Thermometer) erwiesen, die Gewebepfusion von kritisch kranken Patienten einzuschätzen.

Es konnte in der Studie darüber hinaus gezeigt werden, dass durch die Kombination der oberflächentemperaturbasierten Modelle mit dem ClearSight-System, dessen Messgenauigkeit signifikant gesteigert werden konnte. Hierin könnte ein bedeutendes Verbesserungspotential liegen. Denkbar wäre in diesem Rahmen beispielsweise zusätzliche Temperatursensoren in das ursprüngliche Gerät zu integrieren, um die Körperoberflächentemperaturen kontinuierlich

aufzuzeichnen und mit in den Algorithmus zur Berechnung des Herzindexes einzubinden. Alternativ könnte man auch eine Möglichkeit bieten, extern gemessene Körperoberflächentemperaturen in das Gerät einzuspeisen, um es so zu kalibrieren.

Trotz der vielversprechenden Ergebnisse können non-invasive Systeme die transpulmonale Thermodilution auf Intensivstationen nicht gänzlich ersetzen. Dafür sind die Abweichungen vom Goldstandard noch zu groß und gerade bei kritisch Kranken wird es weiterhin erforderlich sein, über invasive Katheter schnellen Zugriff zu arteriellen Blutgasanalysen zu haben oder Medikamente zentralvenös zu verabreichen. Die Thermodilution verursacht daher bei diesen Patienten keine zusätzlichen invasiven Maßnahmen, bietet jedoch mit Parametern wie dem GEDI, PPV, SVV, SVRI, ELWI und dem exakteren TDCI wichtige Zusatzinformationen. Dennoch haben nichtinvasive Systeme großes Potential. Durch die schnelle Einsatzbereitschaft des ClearSight-Systems kann beispielsweise auf Intensivstationen die Zeit überbrückt werden, bis ein PiCCO-System installiert ist, was vor allem bei instabilen Patienten mit schwierigem Gefäßzugang sinnvoll sein kann. Vor allem aber im Bereich außerhalb von Intensivstationen, beispielsweise im Operationssaal, auf Notaufnahmen oder Normalstationen kann es wertvoll sein, einen schnellen Zugriff zu einem kontinuierlichen hämodynamischen Monitoring zu haben, wenn die transpulmonale Thermodilution nicht ohne Weiteres verfügbar ist. Oberflächentemperaturbasierte Schätzer könnten gerade in der prähospitalen Erstversorgung kritisch Kranker, beispielsweise im Rahmen von Notarzteinsätzen, wichtige Zusatzinformationen zu den etablierten Vitalparametern, Blutdruck, Herzfrequenz, SpO₂ und Körperkerntemperatur, liefern. Außerdem könnten sie im Krankenhaus außerhalb von Intensivstationen dazu verwendet werden, Risikopatienten früh zu erkennen, um sie einem erweiterten hämodynamischen Monitoring und einer adäquaten Therapie zuzuführen. Folgestudien werden nötig sein, um die Methode weiter zu verfeinern und dem Ziel des idealen hämodynamischen Monitorings näher zu kommen.

Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: SCHOCKSPIRALE (MODIFIZIERT NACH MAIER 2012)	8
ABBILDUNG 2: VOLUMEN-REAGIBILITÄT (HUBER & ROCKMANN, 2008).....	19
ABBILDUNG 3: DETERMINANTEN DES SAUERSTOFFANGEBOTES.....	21
ABBILDUNG 4: DER PULMONALISKATHETER (GIDWANI ET AL.)	25
ABBILDUNG 5: FUNKTIONSWEISE DES PAK. (GIDWANI, MOHANTY, & CHATTERJEE)	25
ABBILDUNG 6: DRUCKLEVEL BEI DER KATHETERISIERUNG DER PULMONALARTERIE; RA: RECHTER VORHOF, RV: RECHTER VENTRIKEL, PA: PULMONALARTERIE, PCWP: PULMONALARTERIELLER VERSCHLUSSDRUCK. MODIFIZIERT NACH (GIDWANI ET AL.).....	26
ABBILDUNG 7: KOMPARTIMENTE, DIE AN DER THERMODILUTION BETEILIGT SIND UND IHRE ZUSAMMENHÄNGE; RAEDV: RECHTS ATRIALES ENDDIASTOLISCHES VOLUMEN ; RVEDV: RECHS VENTRIKULÄRES ENDDIASTOLISCHES VOLUMEN ; EVLW: EXTRAVASKULÄRES LUNGENWASSER ; PBV: PULMONALES BLUTVOLUMEN ; LAEDV: LINKS ATRIALES ENDDIASTOLISCHES VOLUMEN ; LVEDV: LINKS VENTRIKULÄRES ENDDIASTOLISCHES VOLUMEN . MODIFIZIERT NACH (HUBER & ROCKMANN, 2008)	27
ABBILDUNG 8: THERMODILUTIONSKURVE. DIE SCHRAFIERTER FLÄCHE IST PROPORTIONAL ZUM HERZZEITVOLUMEN. MIT FREUNDLICHER GENEHMIGUNG VON PROF. W. HUBER. (HUBER & ROCKMANN, 2008).....	28
ABBILDUNG 9: LITHIUMDILUTIONSKURVE. A BESCHREIBT DIE ZEIT ZWISCHEN DER LITHIUMDETEKTION UND MAXIMALER LITHIUMKONZENTRATION, B DIE ZEIT ZWISCHEN MAXIMALER UND HALBMAXIMALER LITHIUMKONZENTRATION (LINTON ET AL., 1993)	29
ABBILDUNG 10: QUERDURCHMESSER – DRUCK – BEZIEHUNG DER MENSCHLICHEN AORTA. A _{MAX} = GRÖßTER DURCHMESSER DER AORTENWURZEL, P ₀ = DRUCK, BEI DEM DIE DIE HÄLFTE DES MAXIMALEN AORTENDURCHMESSERS ERREICHT WIRD (A _{MAX} × 0,5), DIE BANDBREITE ZWISCHEN HALBMAXIMALEM (A _{MAX} × 0,5) UND DREIVIERTELMAXIMALEM (A _{MAX} × 0,75) DURCHMESSER DER AORTA. (LANGEWOUTERS ET AL., 1984).....	31
ABBILDUNG 11: LINKS: BLUTDRUCKKURVE (P) UND DIE DAZUGEHÖRIGE, SIMULIERTE FLUSSKURVE (Q); RECHTS: SCHEMATISCHE DARSTELLUNG DES MODEL FLOW MODELLS MIT DEN DREI PARAMETERN IMPEDANZ Z ₀ , WINDKESSELCOMPLIANCE C _w UND PERIPHEREM WIDERSTAND R _p . WIRD DER ARTERIELLE BLUTDRUCK P IN DAS MODELL EINGESPEIST, KANN DIE FLUSSKURVE Q SIMULIERT WERDEN. (J. R. JANSEN ET AL., 2001).....	33
ABBILDUNG 12: GRAPHISCHE UND MATHEMATISCHE DARSTELLUNG DES NEUEN PULSKONTURALGORITHMUS. ROT: FLÄCHE UNTER DEM SYSTOLISCHEN TEIL DER ARTERIELLEN DRUCKKURVE. (OREN-GRINBERG, 2010)	34
ABBILDUNG 13: DAS NICOM-SIGNAL (CHEETAH MEDICAL INC., 2012).....	37
ABBILDUNG 14: ELEKTRODENANORDNUNG DES NICOM-SYSTEMS (CHEETAH MEDICAL INC., 2012)	37
ABBILDUNG 15: QUERSCHNITT DES FINGERS MIT FINGERCUFF (A), INFRAROTQUELLE (B) UND LICHTDETEKTOR (C). (EDWARDSLIFESCIENCESCORPORATION, 2013)	39
ABBILDUNG 16: PHYSIOCAL ALGORITHMUS (IMHOLZ ET AL., 1998).....	40
ABBILDUNG 17: UNTERSCHIEDLICHE DRUCKNIVEAUS UND KURVENFORMEN IN RADIAL- UND FINGERARTERIEN (ROT BZW. BLAU). EIN PHYSIOLOGISCHES MODELL REKONSTRUIERT DEN BRACHIALEN BLUTDRUCK (GRÜN) AUS DRUCKKURVE DES FINGERS; DIE TREPPENFÖRMIGE KURVE IST FOLGE DER AUTOMATISCHEN KALIBRIERUNG DURCH DEN PHYSIOCAL ALGORITHMUS. (EDWARDSLIFESCIENCESCORPORATION, 2013)	41
ABBILDUNG 18: AUFBAU DES PICCO-SYSTEMS AM PATIENTEN (PULSION MEDICAL SYSTEMS SE, 2018).....	48
ABBILDUNG 19: DRUCKREGLER DES CLEAR SIGHT SYSTEMS MIT ZWEI FINGERCUFFS (EDWARDSLIFESCIENCESCORPORATION, 2013)	49
ABBILDUNG 20: THERMOFOCUS (TECNIMED SRL).....	50
ABBILDUNG 21: NON-CONTACT TEMPERATURMESSUNG MIT DEM THERMOFOCUS.....	50
ABBILDUNG 22: STUDIENABLAUF	52
ABBILDUNG 23: MESSPUNKTE DER KÖRPEROBERFLÄCHENTEMPERATUREN (MODIFIZIERT, NACH FOERSTER 1936).....	55
ABBILDUNG 24: GRADIENT KÖRPERKERNTEMPERATUREN, KÖRPEROBERFLÄCHENTEMPERATUREN, RAUMTEMPERATUR	63
ABBILDUNG 25: GRADIENT DER CPTGS.....	64
ABBILDUNG 26: STREUDIAGRAMM PCCI-CLEAR SIGHT – TDCI-PICCO *SPEARMAN-RHO.....	66
ABBILDUNG 27: BLAND-ALTMAN-PLOT PCCI-CLEAR SIGHT – TDCI-PICCO	67
ABBILDUNG 28: ROC-ANALYSE PCCI-CLEAR SIGHT BEI TDCI-PICCO ≤ 3 L/MIN/M ²	68
ABBILDUNG 29: ROC-ANALYSE PCCI-CLEAR SIGHT BEI TDCI-PICCO > 5 L/MIN/M ²	68
ABBILDUNG 30: TRENDING DES PCCI-CLEAR SIGHT IM 4-QUADRANTEN-PLOT. KONKORDANTE ÄNDERUNGEN DES PCCI-CLEAR SIGHT BEFINDEN SICH IN DEN QUADRANTEN I UND III (55/71), DISKORDANTE ÄNDERUNGEN IN DEN QUADRANTEN II UND IV (16/71). ÄNDERUNGEN VON UNTER 15% DES AUSGANGS-HZV (139/210) WURDEN AUSGESCHLOSSEN (GESCHWÄRZTES QUADRAT).....	69
ABBILDUNG 31: STREUDIAGRAMM PCCI-PICCO – TDCI-PICCO *SPEARMAN-RHO	70
ABBILDUNG 32: BLAND-ALTMAN-PLOT PCCI-PICCO – TDCI-PICCO	71
ABBILDUNG 33: ROC-ANALYSE PCCI-PICCO BEI TDCI-PICCO ≤ 3 L/MIN/M ²	72

ABBILDUNG 34: ROC-ANALYSE PCCI-PiCCO BEI TDCI-PiCCO > 5 L/MIN/M ²	72
ABBILDUNG 35: TRENDING PCCI-PiCCO IM 4-QUADRANTEN-PLOT. KONKORDANTE ÄNDERUNGEN DES PCCI-PiCCO BEFINDEN SICH IN DEN QUADRANTEN I UND III (41/73), DISKONKORDANTE ÄNDERUNGEN IN DEN QUADRANTEN II UND IV (32/73). ÄNDERUNGEN VON UNTER 15% DES AUSGANGS-HZV (130/203) WURDEN AUSGESCHLOSSEN (GESCHWÄRZTES QUADRAT). 73	
ABBILDUNG 36: STREUDIAGRAMM PCCI-CLEARsIGHT – TDCI-PiCCO BEI TDCI-PiCCO ≤ 3 L/MIN/M ² *SPEARMAN-RHO	76
ABBILDUNG 37: BLAND-ALTMAN PLOT PCCI-CLEARsIGHT – TDCI-PiCCO BEI TDCI-PiCCO ≤ 3 L/MIN/M ²	76
ABBILDUNG 38: STREUDIAGRAMM PCCI-CLEARsIGHT – TDCI-PiCCO BEI TDCI-PiCCO ZWISCHEN 3 UND 5 L/MIN/M ² *SPEARMAN-RHO	77
ABBILDUNG 39: BLAND-ALTMAN PLOT PCCI-CLEARsIGHT – TDCI-PiCCO BEI TDCI-PiCCO ZWISCHEN 3 UND 5 L/MIN/M ²	77
ABBILDUNG 40: STREUDIAGRAMM PCCI-CLEARsIGHT – TDCI-PiCCO BEI TDCI-PiCCO > 5 L/MIN/M ² *SPEARMAN-RHO	78
ABBILDUNG 41: BLAND-ALTMAN-PLOT PCCI-CLEARsIGHT – TDCI-PiCCO BEI TDCI-PiCCO > 5 L/MIN/M ²	78
ABBILDUNG 42: STREUDIAGRAMM PCCI-PiCCO – TDCI-PiCCO BEI TDCI-PiCCO ≤ 3 L/MIN/M ² *SPEARMAN-RHO	80
ABBILDUNG 43: BLAND-ALTMAN PLOT PCCI-PiCCO – TDCI-PiCCO BEI TDCI-PiCCO ≤ 3 L/MIN/M ²	80
ABBILDUNG 44: STREUDIAGRAMM PCCI-PiCCO – TDCI-PiCCO BEI TDCI-PiCCO ZWISCHEN 3 UND 5 L/MIN/M ² *SPEARMAN-RHO	81
ABBILDUNG 45: BLAND-ALTMAN PLOT PCCI-PiCCO – TDCI-PiCCO BEI TDCI-PiCCO ZWISCHEN 3 UND 5 L/MIN/M ²	81
ABBILDUNG 46: STREUDIAGRAMM PCCI-PiCCO – TDCI-PiCCO BEI TDCI-PiCCO > 5 L/MIN/M ² *SPEARMAN-RHO	82
ABBILDUNG 47: BLAND-ALTMAN-PLOT PCCI-PiCCO – TDCI-PiCCO BEI TDCI-PiCCO > 5 L/MIN/M ²	82
ABBILDUNG 48: STREUDIAGRAMM PCCI-CLEARsIGHT – TDCI-PiCCO BEI SVRI-PiCCO ≤ 1700 DYN *S *CM ⁻⁵ *M ⁻² *SPEARMAN-RHO	85
ABBILDUNG 49: BLAND-ALTMAN-PLOT PCCI-CLEARsIGHT – TDCI-PiCCO BEI SVRI-PiCCO ≤ 1700 DYN *S *CM ⁻⁵ *M ⁻²	85
ABBILDUNG 50: STREUDIAGRAMM PCCI-CLEARsIGHT – TDCI-PiCCO BEI SVRI-PiCCO ZWISCHEN 1700 UND 2400 DYN *S *CM ⁻⁵ *M ⁻² *SPEARMAN-RHO	86
ABBILDUNG 51: BLAND-ALTMAN-PLOT PCCI-CLEARsIGHT – TDCI-PiCCO FÜR SVRI-PiCCO ZWISCHEN 1700 UND 2400 DYN *S *CM ⁻⁵ *M ⁻²	86
ABBILDUNG 52: STREUDIAGRAMM PCCI-CLEARsIGHT – TDCI-PiCCO BEI SVRI-PiCCO > 2400 DYN *S *CM ⁻⁵ *M ⁻² *SPEARMAN-RHO	87
ABBILDUNG 53: BLAND-ALTMAN-PLOT PCCI-CLEARsIGHT – TDCI-PiCCO BEI SVRI-PiCCO > 2400 DYN *S *CM ⁻⁵ *M ⁻²	87
ABBILDUNG 54: STREUDIAGRAMM PCCI-PiCCO – TDCI-PiCCO FÜR SVRI-PiCCO ≤ 1700 DYN *S *CM ⁻⁵ *M ⁻² *SPEARMAN-RHO	89
ABBILDUNG 55: BLAND-ALTMAN-PLOT PCCI-PiCCO – TDCI-PiCCO BEI SVRI-PiCCO ≤ 1700 DYN *S *CM ⁻⁵ *M ⁻²	89
ABBILDUNG 56: STREUDIAGRAMM PCCI-PiCCO TDCI – PiCCO FÜR SVRI-PiCCO ZWISCHEN 1700 UND 2400 DYN *S *CM ⁻⁵ *M ⁻²	90
ABBILDUNG 57: BLAND-ALTMAN-PLOT PCCI – PiCCO TDCI-PiCCO FÜR SVRI-PiCCO ZWISCHEN 1700 UND 2400 DYN *S *CM ⁻⁵ *M ⁻²	90
ABBILDUNG 58: STREUDIAGRAMM PCCI-PiCCO – TDCI-PiCCO BEI SVRI-PiCCO > 2400 DYN *S *CM ⁻⁵ *M ⁻²	91
ABBILDUNG 59: BLAND-ALTMAN-PLOT PCCI-PiCCO – TDCI-PiCCO BEI SVRI-PiCCO > 2400 DYN *S *CM ⁻⁵ *M ⁻²	91
ABBILDUNG 60: SVRI-PiCCO UNTER THERAPIE MIT VASOAKTIVEN SUBSTANZEN	93
ABBILDUNG 61: STREUDIAGRAMM PCCI-CLEARsIGHT – TDCI-PiCCO UNTER VASOPRESSORENTHERAPIE *SPEARMAN-RHO	94
ABBILDUNG 62: BLAND-ALTMAN-PLOT PCCI-CLEARsIGHT – TDCI-PiCCO UNTER VASOPRESSORENTHERAPIE	95
ABBILDUNG 63: STREUDIAGRAMM PCCI-PiCCO – TDCI-PiCCO UNTER VASOPRESSORENTHERAPIE *SPEARMAN-RHO	96
ABBILDUNG 64: BLAND-ALTMAN-PLOT PCCI-CLEARsIGHT – TDCI-PiCCO UNTER VASOPRESSORENTHERAPIE	96
ABBILDUNG 65: STREUDIAGRAMM SVRI-CLEARsIGHT – SVRI-PiCCO *SPEARMAN-RHO	97
ABBILDUNG 66: ROC KURVE SVRI-CLEARsIGHT BEI SVRI-PiCCO > 2400 DYN *S *CM ⁻⁵ *M ⁻²	98
ABBILDUNG 67: STREUDIAGRAMME KÖRPEROBERFLÄCHENTEMPERATUREN – KÖRPERKERNTemperatur-PiCCO	99
ABBILDUNG 68: STREUDIAGRAMME KÖRPEROBERFLÄCHENTEMPERATUREN – KÖRPERKERNTemperatur-Tf	100
ABBILDUNG 69: STREUDIAGRAMME BST/CPTG – TDCI-PiCCO	102
ABBILDUNG 70: ROC-KURVEN BST BEI TDCI-PiCCO ≤ 3 L/MIN/M ²	103
ABBILDUNG 71: ROC-KURVEN BST BEI TDCI-PiCCO > 5 L/MIN/M ²	104
ABBILDUNG 72: ROC-KURVEN BST BEI SVRI > 2400 DYN *S *CM ⁻⁵ *M ⁻²	106
ABBILDUNG 73: STREUDIAGRAMME CPTG/PRTG – TDCI-PiCCO	108
ABBILDUNG 74: ROC-KURVEN CPTG BEI TDCI ≤ 3 L/MIN/M ²	109
ABBILDUNG 75: ROC-KURVEN CPTG BEI TDCI > 5 L/MIN/M ²	110
ABBILDUNG 76: ROC-KURVEN CPTG BEI SVRI > 2400 DYN *S *CM ⁻⁵ *M ⁻²	112
ABBILDUNG 77: STREUDIAGRAMM CI-BST I – TDCI-PiCCO *SPEARMAN-RHO	114
ABBILDUNG 78: BLAND-ALTMAN-PLOT CI-BST I – TDCI-PiCCO	114
ABBILDUNG 79: ROC-KURVE CI-BST I BEI TDCI-PiCCO ≤ 3 L/MIN/M ²	115
ABBILDUNG 80: ROC-KURVE CI-BST I BEI TDCI-PiCCO > 5 L/MIN/M ²	115
ABBILDUNG 81: STREUDIAGRAMM CI-BST II – TDCI-PiCCO *SPEARMAN-RHO	117
ABBILDUNG 82: BLAND-ALTMAN-PLOT CI-BST II – TDCI-PiCCO	117

ABBILDUNG 83: ROC-KURVE CI-BST II BEI TDCI-PICCO ≤ 3 L/MIN/M ²	118
ABBILDUNG 84: ROC-KURVE CI-BST II BEI TDCI-PICCO > 5 L/MIN/M ²	118
ABBILDUNG 85: STREUDIAGRAMM CI-CPTG – TDCI-PICCO * SPEARMAN-RHO	120
ABBILDUNG 86: BLAND-ALTMAN-PLOT CI-CPTG I – TDCI-PICCO	120
ABBILDUNG 87: ROC-KURVE CI-CPTG I BEI TDCI-PICCO ≤ 3 L/MIN/M ²	121
ABBILDUNG 88: ROC-KURVE CI-CPTG I BEI TDCI-PICCO > 5 L/MIN/M ²	121
ABBILDUNG 89: STREUDIAGRAMM CI-CPTG – TDCI-PICCO * SPEARMAN-RHO	123
ABBILDUNG 90: BLAND-ALTMAN-PLOT CI-CPTG II – TDCI-PICCO	123
ABBILDUNG 91: ROC-KURVE CI-CPTG II BEI TDCI-PICCO ≤ 3 L/MIN/M ²	124
ABBILDUNG 92: ROC-KURVE CI-CPTG II BEI TDCI-PICCO > 5 L/MIN/M ²	124
ABBILDUNG 93: ROC-KURVE CI-MODELLE BEI TDCI ≤ 3 L/MIN/M ²	126
ABBILDUNG 94: ROC-KURVE CI-MODELLE BEI TDCI > 5 L/MIN/M ²	126
ABBILDUNG 95: STREUDIAGRAMM PCCI-CLEARsIGHT – TDCI-PICCO FÜR 25 PATIENTEN	128
ABBILDUNG 96: BLAND-ALTMAN PLOT TDCI-PICCO – PCCI-CLEARsIGHT FÜR 25 PATIENTEN	128
ABBILDUNG 97: ROC-KURVE PCCI-CLEARsIGHT BEI TDCI-PICCO ≤ 3 L/MIN/M ² FÜR 25 PATIENTEN	129
ABBILDUNG 98: ROC-KURVE PCCI-CLEARsIGHT BEI TDCI-PICCO > 5 L/MIN/M ² FÜR 25 PATIENTEN	129
ABBILDUNG 99: STREUDIAGRAMM PCCI-CLEARsIGHT PLUS I – TDCI-PICCO *SPEARMAN-RHO	131
ABBILDUNG 100: BLAND-ALTMAN PLOT PCCI-CLEARsIGHT PLUS I – TDCI-PICCO	131
ABBILDUNG 101: ROC-KURVE PCCI-CLEARsIGHT PLUS I BEI TDCI-PICCO ≤ 3 L/MIN/M ²	132
ABBILDUNG 102: ROC-KURVE PCCI-CLEARsIGHT PLUS I BEI TDCI-PICCO > 5 L/MIN/M ²	132
ABBILDUNG 103: STREUDIAGRAMM PCCI-CLEARsIGHT PLUS II – TDCI-PICCO *SPEARMAN-RHO	134
ABBILDUNG 104: BLAND-ALTMAN PLOT PCCI-CLEARsIGHT PLUS II – TDCI-PICCO	134
ABBILDUNG 105: ROC-KURVE PCCI-CLEARsIGHT PLUS II BEI TDCI-PICCO ≤ 3 L/MIN/M ²	135
ABBILDUNG 106: ROC-KURVE PCCI-CLEARsIGHT PLUS II BEI TDCI-PICCO > 5 L/MIN/M ²	135
ABBILDUNG 107: AUS DEN HERZINDICES DER EINZELMESSUNGEN #1 BIS #8 (HIER BEISPIELHAFT FÜR DEN PATIENTEN 22 AUFGEFÜHRT) WURDE FÜR JEDEN PATIENTEN (1 BIS 25) DER MEDIANE HERZINDEX BERECHNET. ANSCHLIEßEND WURDEN DIE PATIENTEN ANHAND DESSEN IN AUFSTIEGENDER REIHENFOLGE SORTIERT. PATIENTEN MIT UNGERADER NUMMER WURDEN ANSCHLIEßEND DER GENERIERUNGSGRUPPE ZUGETEILT, PATIENTEN MIT GERADER NUMMER DER VALIDIERUNGSGRUPPE.	137
ABBILDUNG 108: STREUDIAGRAMM CI-BST I VAL – TDCI-PICCO IN DER GENERIERUNGSGRUPPE *SPEARMAN-RHO	139
ABBILDUNG 109: BLAND-ALTMAN-PLOT CI-BST I VAL – TDCI-PICCO IN DER GENERIERUNGSGRUPPE	139
ABBILDUNG 110: ROC-KURVE CI-BST I VAL BEI TDCI-PICCO ≤ 3 L/MIN/M ² IN DER GENERIERUNGSGRUPPE	140
ABBILDUNG 111: ROC-KURVE CI-BST I VAL BEI TDCI-PICCO > 5 L/MIN/M ² IN DER GENERIERUNGSGRUPPE	140
ABBILDUNG 112: STREUDIAGRAMM CI-BST I VAL – TDCI-PICCO IN DER VALIDIERUNGSGRUPPE *SPEARMAN-RHO	142
ABBILDUNG 113: BLAND-ALTMAN-PLOT CI-BST I VAL – TDCI-PICCO IN DER VALIDIERUNGSGRUPPE	142
ABBILDUNG 114: ROC-KURVE CI-BST I VAL BEI TDCI-PICCO ≤ 3 L/MIN/M ² IN DER VALIDIERUNGSGRUPPE	143
ABBILDUNG 115: ROC-KURVE CI-BST I VAL BEI TDCI-PICCO > 5 L/MIN/M ² IN DER VALIDIERUNGSGRUPPE	143
ABBILDUNG 116: STREUDIAGRAMM CI-BST II VAL – TDCI-PICCO IN DER GENERIERUNGSGRUPPE	145
ABBILDUNG 117: BLAND-ALTMAN-PLOT CI-BST II VAL – TDCI-PICCO IN DER GENERIERUNGSGRUPPE	145
ABBILDUNG 118: ROC-KURVE CI-BST II VAL BEI TDCI-PICCO ≤ 3 L/MIN/M ² IN DER GENERIERUNGSGRUPPE	146
ABBILDUNG 119: ROC-KURVE CI-BST II VAL BEI TDCI-PICCO > 5 L/MIN/M ² IN DER GENERIERUNGSGRUPPE	146
ABBILDUNG 120: STREUDIAGRAMM CI-BST II VAL – TDCI-PICCO IN DER VALIDIERUNGSGRUPPE	148
ABBILDUNG 121: BLAND-ALTMAN-PLOT CI-BST II VAL – TDCI-PICCO IN DER VALIDIERUNGSGRUPPE	148
ABBILDUNG 122: ROC-KURVE CI-BST II VAL BEI TDCI-PICCO ≤ 3 L/MIN/M ² IN DER VALIDIERUNGSGRUPPE	149
ABBILDUNG 123: ROC-KURVE CI-BST II VAL BEI TDCI-PICCO > 5 L/MIN/M ² IN DER VALIDIERUNGSGRUPPE	149
ABBILDUNG 124: STREUDIAGRAMM PCCI-CLEARsIGHT PLUS I VAL – TDCI-PICCO IN DER GENERIERUNGSGRUPPE	153
ABBILDUNG 125: BLAND-ALTMAN-PLOT PCCI-CLEARsIGHT PLUS I VAL – TDCI-PICCO IN DER GENERIERUNGSGRUPPE	153
ABBILDUNG 126: ROC-KURVE PCCI-CLEARsIGHT PLUS I VAL BEI TDCI-PICCO ≤ 3 L/MIN/M ² IN DER GENERIERUNGSGRUPPE	154
ABBILDUNG 127: ROC-KURVE PCCI-CLEARsIGHT PLUS I VAL BEI TDCI-PICCO > 5 L/MIN/M ² IN DER GENERIERUNGSGRUPPE	154
ABBILDUNG 128: STREUDIAGRAMM PCCI-CLEARsIGHT PLUS I VAL – TDCI-PICCO IN DER VALIDIERUNGSGRUPPE *SPEARMAN-RHO	156
ABBILDUNG 129: BLAND-ALTMAN-PLOT PCCI-CLEARsIGHT PLUS I VAL IN DER VALIDIERUNGSGRUPPE	156
ABBILDUNG 130: ROC-KURVE PCCI-CLEARsIGHT PLUS I VAL BEI TDCI-PICCO ≤ 3 L/MIN/M ² IN DER VALIDIERUNGSGRUPPE	157
ABBILDUNG 131: ROC-KURVE PCCI-CLEARsIGHT PLUS I VAL BEI TDCI-PICCO > 5 L/MIN/M ² IN DER VALIDIERUNGSGRUPPE	157
ABBILDUNG 132: STREUDIAGRAMM PCCI-CLEARsIGHT PLUS II VAL – TDCI-PICCO IN DER GENERIERUNGSGRUPPE	159
ABBILDUNG 133: BLAND-ALTMAN-PLOT PCCI-CLEARsIGHT PLUS II VAL – TDCI-PICCO IN DER GENERIERUNGSGRUPPE	159
ABBILDUNG 134: ROC-KURVE PCCI-CLEARsIGHT PLUS II VAL BEI TDCI-PICCO ≤ 3 L/MIN/M ² IN DER GENERIERUNGSGRUPPE	160
ABBILDUNG 135: ROC-KURVE PCCI-CLEARsIGHT PLUS II VAL BEI TDCI-PICCO > 5 L/MIN/M ² IN DER GENERIERUNGSGRUPPE	160
ABBILDUNG 136: STREUDIAGRAMM PCCI-CLEARsIGHT PLUS II VAL – TDCI-PICCO IN DER VALIDIERUNGSGRUPPE	162

ABBILDUNG 137: BLAND-ALTMAN-PLOT CI-BST VAL – TDCI-PICCO IN DER VALIDIERUNGSGRUPPE	162
ABBILDUNG 138: ROC-KURVE PCCI-CLEARsIGHT PLUS II VAL BEI TDCI-PICCO ≤ 3 L/MIN/M ² IN DER VALIDIERUNGSGRUPPE	163
ABBILDUNG 139: ROC-KURVE PCCI-CLEARsIGHT PLUS II VAL BEI TDCI-PICCO > 5 L/MIN/M ² IN DER VALIDIERUNGSGRUPPE	163
ABBILDUNG 140: GLASGOW COMA SCALE, MODIFIZIERT NACH (TEASDALE & JENNETT, 1974)	192
ABBILDUNG 141: SOFA SCORE (VINCENT ET AL., 1996)	192
ABBILDUNG 142: SAPS II SCORE (SIMPLIFIED ACUTE PHYSIOLOGY SCORE) (LE GALL ET AL., 1993)	193
ABBILDUNG 143: APACHE II SCORE (ACUTE PHYSIOLOGY AND CHRONIC HEALTH EVALUATION) (KNAUS ET AL., 1985)	194

Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: KLASSIFIKATION DES SCHOCKS *BEISPIELHAFT	9
TABELLE 2: PHYSIOLOGISCHE KENNGRÖßEN UND IHRE SURROGATPARAMETER (AUSWAHL)	18
TABELLE 3: SCHOCKFORMEN UND IHRE HÄMODYNAMISCHEN PROFILE (MODIFIZIERT NACH GAIESKI 2020)	18
TABELLE 4: PUNKTWERTE DES APACHE II SCORES	56
TABELLE 5: PUNKTWERTE DES DES SAPS II SCORES	57
TABELLE 6: ALLGEMEINE PATIENTENCHARAKTERISTIKA	59
TABELLE 7: HÄMODYNAMISCHE PATIENTENCHARAKTERISTIKA DURCH PICCO-MESSUNG	60
TABELLE 8: HÄMODYNAMISCHE PATIENTENCHARAKTERISTIKA DURCH CLEARsIGHT-MESSUNG	61
TABELLE 9: BLUTGASE UND LAKTAT	61
TABELLE 10: KÖRPEROBERFLÄCHENTEMPERATUREN, KÖRPERKERNTemperaturen, RAUMTEMPERATUR	62
TABELLE 11: TEMPERATURDIFFERENZEN 1 (CPTGs)	64
TABELLE 12: TEMPERATURDIFFERENZEN 2 (PRTGs)	65
TABELLE 13: ÜBERSICHT PCCI-CLEARsIGHT BEI VERSCHIEDENEN GRENZWERTEN DES TDCI-PICCO	74
TABELLE 14: ÜBERSICHT PCCI-PICCO BEI VERSCHIEDENEN GRENZWERTEN DES TDCI-PICCO	79
TABELLE 15: ÜBERSICHT PCCI-PICCO UND PCCI-CLEARsIGHT BEI VERSCHIEDENEN GRENZWERTEN DES TDCI-PICCO	83
TABELLE 16: ÜBERSICHT PCCI-CLEARsIGHT BEI VERSCHIEDENEN GRENZWERTEN DES SVRI-PICCO	84
TABELLE 17: ÜBERSICHT PCCI-PICCO BEI VERSCHIEDENEN GRENZWERTEN DEN SVRI-PICCO *SPEARMAN-RHO	88
TABELLE 18: ÜBERSICHT PCCI-CLEARsIGHT UND PCCI-PICCO BEI VERSCHIEDENEN GRENZWERTEN DES SVRI-PICCO *SPEARMAN-RHO	92
TABELLE 19: ÜBERSICHT KORRELATIONEN DER KÖRPEROBERFLÄCHENTEMPERATUREN UND T KÖRPERKERN-Tf MIT T KÖRPERKERN-PICCO	99
TABELLE 20: ÜBERSICHT KORRELATIONEN DER KÖRPEROBERFLÄCHENTEMPERATUREN UND T KÖRPERKERN-Tf MIT T KÖRPERKERN-PICCO	100
TABELLE 21: ÜBERSICHT KORRELATIONEN DER KÖRPERKERN- UND KÖRPEROBERFLÄCHENTEMPERATUREN MIT DEM TDCI-PICCO	101
TABELLE 22: ÜBERSICHT PERIPHERE TEMPERATUREN ZUR VORHERSAGE EINES TDCI ≤ 3 L/MIN/M ²	103
TABELLE 23: ÜBERSICHT PERIPHERE TEMPERATUREN ZUR VORHERSAGE EINES TDCI > 5 L/MIN/M ²	104
TABELLE 24: ÜBERSICHT KORRELATION DER PERIPHEREN TEMPERATUREN MIT DEM SVRI-PICCO	105
TABELLE 25: ÜBERSICHT PERIPHERE TEMPERATUREN ZUR VORHERSAGE EINES SVRI > 2400 DYN*s*CM ⁻⁵ *M ⁻²	106
TABELLE 26: ÜBERSICHT KORRELATIONEN DER CPTGs (CORE-TO-PERIPHERAL-TEMPERATURE-GRADIENT) UND PRTGs (PERIPHERAL-TO-ROOM-TEMPERATURE-GRADIENT) MIT DEM TDCI-PICCO	107
TABELLE 27: ÜBERSICHT CPTGs ZUR VORHERSAGE EINES TDCI ≤ 3 L/MIN/M ²	109
TABELLE 28: ÜBERSICHT CPTGs ZUR VORHERSAGE EINES TDCI > 5 L/MIN/M ²	110
TABELLE 29: ÜBERSICHT KORRELATION DER CPTGs MIT DEM SVRI-PICCO	111
TABELLE 30: ÜBERSICHT CPTGs ZUR VORHERSAGE EINES SVRI > 2400 DYN*s*CM ⁻⁵ *M ⁻²	111
TABELLE 31: MODELLZUSAMMENFASSUNG CI-BST I	113
TABELLE 32: EINFLUSSVARIABLEN CI-BST I	113
TABELLE 33: MODELLZUSAMMENFASSUNG CI-BST II	116
TABELLE 34: EINFLUSSVARIABLEN CI-BST II	116
TABELLE 35: MODELLZUSAMMENFASSUNG CI-CPTG I	119
TABELLE 36: EINFLUSSVARIABLEN CI-CPTG I	119
TABELLE 37: MODELLZUSAMMENFASSUNG CI-CPTG II	122
TABELLE 38: EINFLUSSVARIABLEN CI-CPTG II	122
TABELLE 39: ÜBERBLICK MODELLE ZUR NONINVASIVEN SCHÄTZUNG DES TDCI-PICCO * SPEARMAN-RHO ** PEARSON	125

TABELLE 40: MODELLZUSAMMENFASSUNG PCCI-CLEARsIGHT PLUS I.....	130
TABELLE 41: EINFLUSSVARIABLEN PCCI-CLEARsIGHT PLUS I	130
TABELLE 42: MODELLZUSAMMENFASSUNG PCCI-CLEARsIGHT PLUS II.....	133
TABELLE 43: EINFLUSSVARIABLEN PCCI-CLEARsIGHT PLUS II	133
TABELLE 44: ÜBERBLICK CLEARsIGHT PLUS MODELLE * SPEARMAN-RHO ** PEARSON	136
TABELLE 45: MODELLZUSAMMENFASSUNG CI-BST I VAL IN DER GENERIERUNGSGRUPPE	138
TABELLE 46: EINFLUSSVARIABLEN CI-BST I VAL IN DER GENERIERUNGSGRUPPE	138
TABELLE 47: MODELLZUSAMMENFASSUNG CI-BST I VAL IN DER VALIDIERUNGSGRUPPE	141
TABELLE 48: MODELLZUSAMMENFASSUNG CI-BST II VAL IN DER GENERIERUNGSGRUPPE	144
TABELLE 49: EINFLUSSVARIABLEN CI-BST II VAL IN DER GENERIERUNGSGRUPPE	144
TABELLE 50: MODELLZUSAMMENFASSUNG CI-BST II VAL IN DER VALIDIERUNGSGRUPPE	147
TABELLE 51: ÜBERBLICK INTERNE VALIDIERUNGSUNTERSUCHUNGEN FÜR CI-BST VAL I/II * SPEARMAN-RHO ** PEARSON.....	150
TABELLE 52: MODELLZUSAMMENFASSUNG DES PCCI-CLEARsIGHT PLUS I VAL IN DER GENERIERUNGSGRUPPE	151
TABELLE 53: EINFLUSSVARIABLEN PCCI-CLEARsIGHT PLUS I VAL IN DER GENERIERUNGSGRUPPE	151
TABELLE 54: MODELLZUSAMMENFASSUNG PCCI-CLEARsIGHT PLUS I VAL IN DER VALIDIERUNGSGRUPPE	155
TABELLE 55: MODELLZUSAMMENFASSUNG DES PCCI-CLEARsIGHT PLUS II VAL IN DER GENERIERUNGSGRUPPE	158
TABELLE 56: EINFLUSSVARIABLEN PCCI-CLEARsIGHT PLUS II VAL IN DER GENERIERUNGSGRUPPE	158
TABELLE 57: MODELLZUSAMMENFASSUNG PCCI-CLEARsIGHT PLUS II VAL IN DER VALIDIERUNGSGRUPPE	161
TABELLE 58: ÜBERBLICK INTERNE VALIDIERUNGSUNTERSUCHUNGEN FÜR PCCI-CLEARsIGHT PLUS I VAL/ PLUS II VAL * SPEARMAN-RHO ** PEARSON	164
TABELLE 59: ÜBERBLICK INTERNE VALIDIERUNGSUNTERSUCHUNGEN * SPEARMAN-RHO ** PEARSON	165
TABELLE 60: ÜBERBLICK ÜBER DIE CLEARsIGHT-VALIDIERUNGSSTUDIEN (AUSZUG)	173
TABELLE 61: VERGLEICH PCCI-CLEARsIGHT UND TDCI-PICCO BEI KLINISCH RELEVANTEN GRENZWERTEN DES TDCI-PICCO * SPEARMAN-RHO ** PEARSON.....	174
TABELLE 62: VERGLEICH PCCI-CLEARsIGHT UND TDCI-PICCO BEI KLINISCH RELEVANTEN GRENZWERTEN DES SVRI-PICCO * SPEARMAN-RHO ** PEARSON.....	175

Anhang

Glasgow Coma Scale

	Reaction	Score	
Eye opening	Spontaneous	4	
	To speech	3	
	To pain	2	
	None	1	
Best verbal response	Orientated	5	
	Confused	4	
	Inappropriate	3	
	Incomprehensible	2	
	none	1	
Best motor response	Obeying	6	
	Response to painful stimuli	Localising pain	5
		Withdraws from pain	4
		Flexing	3
		Extending	2
		None	1

Abbildung 140: Glasgow Coma Scale, modifiziert nach (Teasdale & Jennett, 1974)

SOFA Score (Sequential Organ Failure Assessment)

SOFA score	1	2	3	4
<i>Respiration</i>				
PaO ₂ /FiO ₂ , mmHg	< 400	< 300	< 200 —— with respiratory support ——	< 100
<i>Coagulation</i>				
Platelets × 10 ³ /mm ³	< 150	< 100	< 50	< 20
<i>Liver</i>				
Bilirubin, mg/dl (μmol/l)	1.2 – 1.9 (20 – 32)	2.0 – 5.9 (33 – 101)	6.0 – 11.9 (102 – 204)	> 12.0 (< 204)
<i>Cardiovascular</i>				
Hypotension	MAP < 70 mmHg	Dopamine ≤ 5 or dobutamine (any dose) ^a	Dopamine > 5 or epinephrine ≤ 0.1 or norepinephrine ≤ 0.1	Dopamine > 15 or epinephrine > 0.1 or norepinephrine > 0.1
<i>Central nervous system</i>				
Glasgow Coma Score	13 – 14	10 – 12	6 – 9	< 6
<i>Renal</i>				
Creatinine, mg/dl (μmol/l) or urine output	1.2 – 1.9 (110 – 170)	2.0 – 3.4 (171 – 299)	3.5 – 4.9 (300 – 440) or < 500 ml/day	> 5.0 (> 440) or < 200 ml/day

^a Adrenergic agents administered for at least 1 h (doses given are in μg/kg·min)

Abbildung 141: SOFA Score (Vincent et al., 1996)

SAPS II Score (Simplified Acute Physiology Score)

Variable	Points:	26	13	12	11	9	7	6	5	4	3	2	0
Age, y													<40
Heart rate, beats/min					<40							40-69	70-119
Systolic BP, mm Hg			<70						70-99				100-199
Body temperature, °C (°F)													<39° (<102.2°)
Only if ventilated or continuous pulmonary artery pressure					<100	100-199		≥200					
Pao ₂ , mm Hg/FiO ₂					<13.3	13.3-26.5		≥26.6					
Pao ₂ , kPa/FiO ₂					<0.500					0.500-0.999			≥1.000
Urinary output, L/d													
Serum urea level, mmol/L (g/L) or serum urea nitrogen level, mg/dL													<10.0 (<0.60)
WBC count (10 ³ /cu mm)				<1.0									<28
Serum potassium, mmol/d											<3.0		1.0-19.9
Serum sodium level, mmol/L									<125				3.0-4.9
Serum bicarbonate level, mEq/L											15-19		125-144
Bilirubin level, μmol/L (mg/dL)								<15					≥20
Glasgow Coma Score		<6	6-8				9-10		11-13				<68.4 (<4.0)
Chronic diseases													14-15
Type of admission													Scheduled surgical
Sum of points													

Abbildung 142: SAPS II Score (Simplified Acute Physiology Score) (Le Gall et al., 1993)

APACHE II Score (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation)

THE APACHE II SEVERITY OF DISEASE CLASSIFICATION SYSTEM

PHYSIOLOGIC VARIABLE	HIGH ABNORMAL RANGE						LOW ABNORMAL RANGE					
	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4			
TEMPERATURE — rectal (°C)	≥ 41°	39°-40.9°		38.5°-38.9°	36°-38.4°	34°-35.9°	32°-33.9°	30°-31.9°	≤ 20.9°			
MEAN ARTERIAL PRESSURE — mm Hg	≥ 160	130-159	110-129		70-109		50-69		≤ 49			
HEART RATE (ventricular response)	≥ 180	140-179			70-109		55-69	40-54	≤ 39			
RESPIRATORY RATE — (non-ventilated or ventilated)	≥ 50	35-49		25-34		10-11	6-9		≤ 5			
OXYGENATION: A-aDO ₂ or PaO ₂ (mm Hg)	≥ 500	350-499	200-349		< 200							
a. FIO ₂ ≥ 0.5 record A-aDO ₂					PO ₂ > 70							
b. FIO ₂ < 0.5 record only PaO ₂						PO ₂ 61-70		PO ₂ 55-60	PO ₂ < 55			
ARTERIAL pH	≥ 7.7	7.6-7.69		7.5-7.59	7.33-7.49		7.25-7.32	7.15-7.24	< 7.15			
SERUM SODIUM (mMol/L)	≥ 180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	≤ 110			
SERUM POTASSIUM (mMol/L)	≥ 7	6-6.9		5.5-5.9	3.5-5.4		2.5-2.9		< 2.5			
SERUM CREATININE (mg/100 ml) (Double point score for acute renal failure)	≥ 3.5	2-3.4	1.5-1.9		0.6-1.4		< 0.6					
HEMATOCRIT (%)	≥ 60	50-59.9	46-49.9		30-45.9		20-29.9		< 20			
WHITE BLOOD COUNT (total/mm3) (in 1,000s)	≥ 40	20-39.9	15-19.9		3-14.9		1-2.9		< 1			
GLASGOW COMA SCORE (GCS): Score = 15 minus actual GCS												
A Total ACUTE PHYSIOLOGY SCORE (APS): Sum of the 12 individual variable points												
Serum HCO ₃ (venous-mMol/L) [Not preferred, use if no ABGs]	≥ 52	41-51.9		32-40.9	22-31.9		18-21.9	15-17.9	< 15			

B AGE POINTS: Assign points to age as follows:

AGE(yrs)	Points
5-44	0
45-54	2
55-64	3
65-74	5
≥ 75	6

C CHRONIC HEALTH POINTS: If the patient has a history of severe organ system insufficiency or is immuno-compromised assign points as follows:

- a. for nonoperative or emergency postoperative patients — 5 points
- or
- b. for elective postoperative patients — 2 points

DEFINITIONS
 Organ Insufficiency or immuno-compromised state must have been evident prior to this hospital admission and conform to the following criteria:
LIVER: Biopsy proven cirrhosis and documented portal hypertension; episodes of past upper GI bleeding attributed to portal hypertension; or prior episodes of hepatic failure/encephalopathy/coma.
RENAL: Receiving chronic dialysis.
IMMUNO-COMPROMISED: The patient has received therapy that suppresses resistance to infection, e.g., immuno-suppression, chemotherapy, radiation, long term or recent high dose steroids, or has a disease that is sufficiently advanced to suppress resistance to infection, e.g., leukemia, lymphoma, AIDS.

CARDIOVASCULAR: New York Heart Association Class IV.
RESPIRATORY: Chronic restrictive, obstructive, or vascular disease resulting in severe exercise restriction, i.e., unable to climb stairs or perform household duties; or documented chronic hypoxia, hypercapnia, secondary polycythemia, severe pulmonary hypertension (>40mmHg), or respirator dependency.

APACHE II SCORE
 Sum of **A** + **B** + **C**
A APS points _____
B Age points _____
C Chronic Health points _____
 Total APACHE II _____

Abbildung 143: APACHE II Score (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation) (Knaus et al., 1985)

Datenerhebungsblatt

Hämodynamik / Temperaturen

Datum: _____ Patient: _____ Geb.-Dat.: _____ Geschlecht: m_/w_ Größe: _____ cm Gewicht: _____ kg

PiCCO	RR sys / dia (MAP)	HF	HR	ZVD	PCHI _{vorTD}	HI	SVI	GEDI	SVV	PPV	SVRI	GEF	CPI	dPmax	ELWI	PVPI	Pressoren
#1	/ ()																
#2	/ ()																
#3	/ ()																
#4	/ ()																
#5	/ ()																
#6	/ ()																
#7	/ ()																
#8	/ ()																

ClearSight	RR sys / dia (MAP)	HF	HI	SVI	SVV	SVRI	RR _{manuell}	RR sys / dia	Beatmung	Parameter	AF	V _{Tidal}
#1	/ ()						#1	/	#1			
#2	/ ()						#2	/	#2			
#3	/ ()						#3	/	#3			
#4	/ ()						#4	/	#4			
#5	/ ()						#5	/	#5			
#6	/ ()						#6	/	#6			
#7	/ ()						#7	/	#7			
#8	/ ()						#8	/	#8			

Temp.	Raumtemp.	PiCCO	Stirn	Rektal	UA mittig		UA distal		Index		Hallux	
					li	re	li	re	li	re	li	re
#1												
#2												
#3												
#4												
#5												
#6												
#7												
#8												

ZVK – Lage: _____
 Körperliche Untersuchung:
 Ödeme: _____
 Hautturgor: _____
 Hautkolorit: _____
 Rekap: _____

Literaturverzeichnis

- Adams, F. (1849). *The genuine works of Hippocrates* (Vol. 1). Sydenham society.
- Ait-Oufella, H., & Bakker, J. (2016). Understanding clinical signs of poor tissue perfusion during septic shock. *Intensive Care Med.*
- Ait-Oufella, H., Bourcier, S., Alves, M., Galbois, A., Baudel, J. L., & Margetis, D. (2013). Alteration of skin perfusion in mottling area during septic shock. *Ann Intensive Care.*, 3. <https://doi.org/10.1186/2110-5820-3-31>
- Ait-Oufella, H., Bourcier, S., Lehoux, S., & Guidet, B. (2015). Microcirculatory disorders during septic shock. *Curr Opin Crit Care.*, 21. <https://doi.org/10.1097/mcc.0000000000000217>
- Ait-Oufella, H., Lemoinne, S., Boelle, P. Y., Galbois, A., Baudel, J. L., & Lemant, J. (2011). Mottling score predicts survival in septic shock. *Intensive Care Med*, 37. <https://doi.org/10.1007/s00134-011-2163-y>
- Akata, T., Kanna, T., Yoshino, J., Higashi, M., Fukui, K., & Takahashi, S. (2004). Reliability of fingertip skin-surface temperature and its related thermal measures as indices of peripheral perfusion in the clinical setting of the operating theatre. *Anaesthesia and Intensive Care*, 32(4), 519-529.
- Allgöwer M, B. C. (1967). Schockindex. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 46, 1-10.
- Ameloot, K., Palmers, P. J., & Malbrain, M. L. (2015). The accuracy of noninvasive cardiac output and pressure measurements with finger cuff: a concise review. *Curr Opin Crit Care*, 21(3), 232-239. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000198>
- Ameloot, K., Van De Vijver, K., Broch, O., Van Regenmortel, N., De Laet, I., Schoonheydt, K., Dits, H., Bein, B., & Malbrain, M. L. (2013). Nexfin noninvasive continuous hemodynamic monitoring: validation against continuous pulse contour and intermittent transpulmonary thermodilution derived cardiac output in critically ill patients. *ScientificWorldJournal*, 2013, 519080. <https://doi.org/10.1155/2013/519080>
- Ameloot, K., Van De Vijver, K., Van Regenmortel, N., De Laet, I., Schoonheydt, K., Dits, H., Broch, O., Bein, B., & Malbrain, M. L. (2014). Validation study of Nexfin(R) continuous non-invasive blood pressure monitoring in critically ill adult patients. *Minerva Anesthesiol*, 80(12), 1294-1301.
- 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(7), 1303-1310.
- Angus, D. C., & van der Poll, T. (2013). Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*, 369(9), 840-851. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1208623>
- Antonelli, M., Levy, M., Andrews, P. J., Chastre, J., Hudson, L. D., Manthous, C., Meduri, G. U., Moreno, R. P., Putensen, C., Stewart, T., & Torres, A. (2007). Hemodynamic monitoring in shock and implications for management. International Consensus Conference, Paris, France, 27-28 April 2006. *Intensive Care Medicine*, 33(4), 575-590. <https://doi.org/10.1007/s00134-007-0531-4>
- Awad, H. H., Anderson, F. A., Jr., Gore, J. M., Goodman, S. G., & Goldberg, R. J. (2012). Cardiogenic shock complicating acute coronary syndromes: insights from the Global Registry of Acute Coronary Events. *Am Heart J*, 163(6), 963-971. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2012.03.003>
- Babaev, A., Frederick, P. D., Pasta, D. J., Every, N., Sichrovsky, T., & Hochman, J. S. (2005). Trends in management and outcomes of patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Jama*, 294(4), 448-454. <https://doi.org/10.1001/jama.294.4.448>

- Bartels, S. A., Stok, W. J., Bezemer, R., Boksem, R. J., van Goudoever, J., Cherpanath, T. G., van Lieshout, J. J., Westerhof, B. E., Karemaker, J. M., & Ince, C. (2011). Noninvasive cardiac output monitoring during exercise testing: Nexfin pulse contour analysis compared to an inert gas rebreathing method and respired gas analysis. *J Clin Monit Comput*, 25(5), 315-321. <https://doi.org/10.1007/s10877-011-9310-4>
- Belda, F. J., Aguilar, G., Teboul, J. L., Pestaña, D., Redondo, F. J., Malbrain, M., Luis, J. C., Ramasco, F., Umgelter, A., Wendon, J., Kirov, M., & Fernández-Mondéjar, E. (2010). Complications related to less-invasive haemodynamic monitoring. *British Journal of Anaesthesia*. <https://doi.org/10.1093/bja/aeq377>
- Berger, T., Green, J., Horeczko, T., Hagar, Y., Garg, N., Suarez, A., Panacek, E., & Shapiro, N. (2013). Shock Index and Early Recognition of Sepsis in the Emergency Department: Pilot Study. *Western Journal of Emergency Medicine*, 14(2), 168-174. <https://doi.org/10.5811/westjem.2012.8.11546>
- Binanay, C., Califf, R. M., Hasselblad, V., O'Connor, C. M., Shah, M. R., Sopko, G., Stevenson, L. W., Francis, G. S., Leier, C. V., & Miller, L. W. (2005). Evaluation study of congestive heart failure and pulmonary artery catheterization effectiveness: the ESCAPE trial. *Jama*, 294(13), 1625-1633. <https://doi.org/10.1001/jama.294.13.1625>
- Bogert, L. W., & van Lieshout, J. J. (2005). Non-invasive pulsatile arterial pressure and stroke volume changes from the human finger. *Exp Physiol*, 90(4), 437-446. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.2005.030262>
- Bogert, L. W., Wesseling, K. H., Schraa, O., Van Lieshout, E. J., de Mol, B. A., van Goudoever, J., Westerhof, B. E., & van Lieshout, J. J. (2010). Pulse contour cardiac output derived from non-invasive arterial pressure in cardiovascular disease. *Anaesthesia*, 65(11), 1119-1125. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.2010.06511.x>
- Bogert, L. W. J., Wesseling, K. H., Schraa, O., Van Lieshout, E. J., De Mol, B. A. J. M., Van Goudoever, J., Westerhof, B. E., & Van Lieshout, J. J. (2010). Pulse contour cardiac output derived from non-invasive arterial pressure in cardiovascular disease. *Anaesthesia*, 65(11), 1119-1125. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.2010.06511.x>
- Bos, W. J., van Goudoever, J., van Montfrans, G. A., van den Meiracker, A. H., & Wesseling, K. H. (1996). Reconstruction of brachial artery pressure from noninvasive finger pressure measurements. *Circulation*, 94(8), 1870-1875.
- Boyd, J. H., Forbes, J., Nakada, T. A., Walley, K. R., & Russell, J. A. (2011). Fluid resuscitation in septic shock: a positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality. *Crit Care Med*, 39(2), 259-265. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181feeb15>
- Bristow, A., Batjer, H., Chow, V., & Rosenstein, J. (1985). Air embolism via a pulmonary artery catheter introducer. *Anesthesiology*, 63(3), 340-342. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4025904>
- Broch, O., Renner, J., Gruenewald, M., Meybohm, P., Schottler, J., Caliebe, A., Steinfath, M., Malbrain, M., & Bein, B. (2012). A comparison of the Nexfin(R) and transcardiopulmonary thermodilution to estimate cardiac output during coronary artery surgery. *Anaesthesia*, 67(4), 377-383. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.2011.07018.x>
- Brock, L., Skinner, J. M., & Manders, J. T. (1975). Observations on peripheral and central temperatures with particular reference to the occurrence of vasoconstriction. *Br J Surg*, 62(8), 589-595.
- Buhre, W., Weyland, A., Kazmaier, S., Hanekop, G. G., Baryalei, M. M., Sydow, M., & Sonntag, H. (1999). Comparison of cardiac output assessed by pulse-contour analysis and thermodilution in patients undergoing minimally invasive direct coronary artery bypass grafting. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 13(4), 437-440.

- Bundgaard-Nielsen, M., Secher, N. H., & Kehlet, H. (2009). 'Liberal' vs. 'restrictive' perioperative fluid therapy--a critical assessment of the evidence. *Acta Anaesthesiol Scand*, 53(7), 843-851. <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.2009.02029.x>
- Cecconi, M., Backer, D., Antonelli, M., Beale, R., Bakker, J., & Hofer, C. (2014). Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*, 40. <https://doi.org/10.1007/s00134-014-3525-z>
- Chatterjee K, D. M. T., Alpert JS. (2002). Pulmonary hypertension, hemodynamic diagnosis and management. *Arch Intern Med.*, 162, e187– e190.
- CheetahMedicalInc. (2012). NICOM Technology. How does it work? http://cheetah-medical.com/sites/default/files/nicom-how_bioreactance_works.pdf
- 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. *Jama*, 276(11), 889-897. <http://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/407990>
- Costa, M. G., Della Rocca, G., Chiarandini, P., Mattelig, S., Pompei, L., Barriga, M. S., Reynolds, T., Cecconi, M., & Pietropaoli, P. (2008). Continuous and intermittent cardiac output measurement in hyperdynamic conditions: pulmonary artery catheter vs. lithium dilution technique [journal article]. *Intensive Care Medicine*, 34(2), 257-263. <https://doi.org/10.1007/s00134-007-0878-6>
- Critchley, L. A., & Critchley, J. A. (1999). A meta-analysis of studies using bias and precision statistics to compare cardiac output measurement techniques. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, 15(2), 85-91.
- Cullen, D. J., Civetta, J. M., Briggs, B. A., & Ferrara, L. C. (1974). Therapeutic intervention scoring system: a method for quantitative comparison of patient care. *Crit Care Med*, 2(2), 57-60.
- Curley, F. J., & Smyrniotis, N. A. (1990). Routine Monitoring of Critically Ill Patients. *J Intensive Care Med*, 5(4), 153-174. <https://doi.org/10.1177/088506669000500402>
- Dalen, J. E., & Bone, R. C. (1996). Is it time to pull the pulmonary artery catheter? *Jama*, 276(11), 916-918. <http://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/408024>
- De Backer, D., Biston, P., Devriendt, J., Madl, C., Chochrad, D., Aldecoa, C., Brasseur, A., Defrance, P., Gottignies, P., & Vincent, J.-L. (2010). Comparison of Dopamine and Norepinephrine in the Treatment of Shock. *New England Journal of Medicine*, 362(9), 779-789. <https://doi.org/doi:10.1056/NEJMoa0907118>
- De Backer, D., & Dubois, M. J. (2001). Assessment of the microcirculatory flow in patients in the intensive care unit. *Curr Opin Crit Care*, 7(3), 200-203.
- De Backer, D., Marx, G., Tan, A., Junker, C., Van Nuffelen, M., Huter, L., Ching, W., Michard, F., & Vincent, J. L. (2011). Arterial pressure-based cardiac output monitoring: a multicenter validation of the third-generation software in septic patients. *Intensive Care Med*, 37(2), 233-240. <https://doi.org/10.1007/s00134-010-2098-8>
- de Waal, E. E., Wappler, F., & Buhre, W. F. (2009). Cardiac output monitoring. *Curr Opin Anaesthesiol*, 22(1), 71-77. <https://doi.org/10.1097/ACO.0b013e32831f44d0>
- Della Rocca, G., Costa, M. G., Pompei, L., Coccia, C., & Pietropaoli, P. (2002). Continuous and intermittent cardiac output measurement: pulmonary artery catheter versus aortic transpulmonary technique. *British Journal of Anaesthesia*, 88(3), 350-356. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11990265>
<http://bjaoxfordjournals.org/content/88/3/350.full.pdf>
- Detlefsen, J. S., U. (2006). *Grundlagen der Hochfrequenztechnik* (2 ed.).

- Doblar, D. D., Hinkle, J. C., Fay, M. L., & Condon, B. F. (1982). Air embolism associated with pulmonary artery catheter introducer kit. *Anesthesiology*, *56*(5), 389-391.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7073002>
<http://anesthesiology.pubs.asahq.org/article.aspx?articleid=1956955>
- EdwardsLifesciencesCorporation. (2013). The ClearSight System - Technology Overview. Edwards.com
- 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*(7), 549-553.
- Erlanger, J., & Hooker, D. R. (1904). An experimental study of blood pressure and of pulse-pressure in man. *Johns Hopkins Hosp Rep*, *12*.
- Fagan, M. J. (1988). Relationship between nurses' assessments of perfusion and toe temperature in pediatric patients with cardiovascular disease. *Heart Lung*, *17*(2), 157-165.
- Felder, D., Russ, E., Montgomery, H., & Horwitz, O. (1954). Relationship in the toe of skin surface temperature to mean blood flow measured with a plethysmograph. *Clinical Science*, *13*(2), 251-256.
- Fischer, M. O., Avram, R., Cârjaliu, I., Massetti, M., Gérard, J. L., Hanouz, J. L., & Fellahi, J. L. (2012). Non-invasive continuous arterial pressure and cardiac index monitoring with Nexfin after cardiac surgery. *Br J Anaesth*, *109*.
<https://doi.org/10.1093/bja/aes215>
- Frank, O. (1930). Schätzung des Schlagvolumens des menschlichen Herzens auf Grund der Wellen- und Windkesseltheorie. *Zeitschrift für Biologie*, *90*, 405.
- Friedman, G., Silva, E., & Vincent, J. L. (1998). Has the mortality of septic shock changed with time. *Crit Care Med*, *26*(12), 2078-2086.
- Funk, D. J., Moretti, E. W., & Gan, T. J. (2009). Minimally invasive cardiac output monitoring in the perioperative setting. *Anesthesia and Analgesia*, *108*(3), 887-897.
<https://doi.org/10.1213/ane.0b013e3181818ffd99>
- Gaieski, D. F. M., M. E.:. (2020). Definition, classification, etiology, and pathophysiology of shock in adults. http://www.uptodate.com/contents/definition-classification-etiology-and-pathophysiology-of-shock-in-adults?source=search_result&search=shock+in+adults&selectedTitle=1%7E150
- Ganz, W., Donoso, R., Marcus, H. S., Forrester, J. S., & Swan, H. J. (1971). A new technique for measurement of cardiac output by thermodilution in man. *Am J Cardiol*, *27*(4), 392-396.
- Ganz, W., & Swan, H. J. C. (1972). Measurement of blood flow by thermodilution. *American Journal of Cardiology*, *29*(2), 241-246. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(72\)90635-2](https://doi.org/10.1016/0002-9149(72)90635-2)
- Garcia-Rodriguez, C., Pittman, J., Cassell, C. H., Sum-Ping, J., El-Moalem, H., Young, C., & Mark, J. B. (2002). Lithium dilution cardiac output measurement: a clinical assessment of central venous and peripheral venous indicator injection. *Crit Care Med*, *30*(10), 2199-2204.
- Gidwani, U. K., Mohanty, B., & Chatterjee, K. The Pulmonary Artery Catheter. *Cardiology Clinics*, *31*(4), 545-565. <https://doi.org/10.1016/j.ccl.2013.07.008>
- Gizdulich, P., Imholz, B. P., van den Meiracker, A. H., Parati, G., & Wesseling, K. H. (1996). Finapres tracking of systolic pressure and baroreflex sensitivity improved by waveform filtering. *J Hypertens*, *14*(2), 243-250.
- Gizdulich, P., Prentza, A., & Wesseling, K. H. (1997). Models of brachial to finger pulse wave distortion and pressure decrement. *Cardiovasc Res*, *33*(3), 698-705.
<http://cardiovascres.oxfordjournals.org/content/cardiovascres/33/3/698.full.pdf>
- Godje, O., Hoke, K., Goetz, A. E., Felbinger, T. W., Reuter, D. A., Reichart, B., Friedl, R., Hannekum, A., & Pfeiffer, U. J. (2002). Reliability of a new algorithm for continuous

- cardiac output determination by pulse-contour analysis during hemodynamic instability. *Critical Care Medicine*, 30(1), 52-58.
- Goedje, O., Hoeke, K., Lichtwarck-Aschoff, M., Faltchauser, A., Lamm, P., & Reichart, B. (1999). Continuous cardiac output by femoral arterial thermodilution calibrated pulse contour analysis: comparison with pulmonary arterial thermodilution. *Crit Care Med*, 27(11), 2407-2412.
- Goldberg, R. J., Makam, R. C., Yarzebski, J., McManus, D. D., Lessard, D., & Gore, J. M. (2016). Decade-Long Trends (2001-2011) in the Incidence and Hospital Death Rates Associated with the In-Hospital Development of Cardiogenic Shock after Acute Myocardial Infarction. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 9(2), 117-125. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.115.002359>
- Goldenberg, N. M., Steinberg, B. E., Slutsky, A. S., & Lee, W. L. (2011). Broken barriers: a new take on sepsis pathogenesis. *Sci Transl Med*, 3(88), 88ps25. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3002011>
- 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(4), 721-727. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0012369216312429>
- Hagmann, G. *Grundlagen der Elektrotechnik* (15 ed.). AULA-Verlag.
- Hamilton, W. F. K., J. M.; Moore, J. W. . (1929). Studies on the circulation. I. Injection method: physical and mathematical considerations. *Am J Physiol*, 89, 322–330.
- Hamilton, W. F. M., J. W.; Kinsman, J. M. (1932). Studies on the Circulation. IV. Further analysis of the injection method, and of changes in hemodynamics under physiological and pathological conditions. *Am J Physiol.*, 99, 534–551.
- Hamilton, W. F. M., J. W.; Kinsman, J. M.; Spurling, R. G. (1928). Simultaneous determination of the pulmonary and systemic circulation times in a man and of a figure related to the cardiac output. *Am J Physiol*, 84, 338-344.
- Hamzaoui, O., Scheeren, T. W. L., & Teboul, J. L. (2017). Norepinephrine in septic shock: when and how much? *Curr Opin Crit Care*. <https://doi.org/10.1097/mcc.0000000000000418>
- Hartung, E. J., Ender, J., Sgouropoulou, S., Bierl, R., Engelhardt, W., & Engemann, R. (1994). Severe air embolism caused by a pulmonary artery introducer sheath. *Anesthesiology*, 80(6), 1402-1403. <http://anesthesiology.pubs.asahq.org/article.aspx?articleid=1949620>
- Harvey, S., Harrison, D. A., Singer, M., Ashcroft, J., Jones, C. M., Elbourne, D., Brampton, W., Williams, D., Young, D., & Rowan, K. (2005). Assessment of the clinical effectiveness of pulmonary artery catheters in management of patients in intensive care (PAC-Man): a randomised controlled trial. *Lancet*, 366(9484), 472-477. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(05\)67061-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(05)67061-4)
- Harvey, S., Young, D., Brampton, W., Cooper, A. B., Doig, G., Sibbald, W., & Rowan, K. (2006). Pulmonary artery catheters for adult patients in intensive care. *Cochrane Database Syst Rev*(3), Cd003408. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003408.pub2>
- Henning, R. J., Wiener, F., Valdes, S., & Weil, M. H. (1979). Measurement of toe temperature for assessing the severity of acute circulatory failure. *Surgery, Gynecology and Obstetrics*, 149(1), 1-7.
- Hochman, J. S., Sleeper, L. A., Webb, J. G., Sanborn, T. A., White, H. D., Talley, J. D., Buller, C. E., Jacobs, A. K., Slater, J. N., Col, J., McKinlay, S. M., & LeJemtel, T. H. (1999). Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. SHOCK Investigators. Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock. *N Engl J Med*, 341(9), 625-634. <https://doi.org/10.1056/nejm199908263410901>

- Hofhuizen, C., Lansdorp, B., van der Hoeven, J. G., Scheffer, G. J., & Lemson, J. (2014). Validation of noninvasive pulse contour cardiac output using finger arterial pressure in cardiac surgery patients requiring fluid therapy. *Journal of Critical Care*, 29(1), 161-165.
- Huber, W., Koenig, J., Mair, S., Schuster, T., Saugel, B., Eyer, F., Phillip, V., Schultheiss, C., Thies, P., Mayr, U., Einwachter, H., Treiber, M., Hoellthaler, J., & Schmid, R. M. (2015). Predictors of the accuracy of pulse-contour cardiac index and suggestion of a calibration-index: a prospective evaluation and validation study. *BMC Anesthesiology*, 15, 45. <https://doi.org/10.1186/s12871-015-0024-x>
- Huber, W., & Rockmann, F. (2008). Invasive und nichtinvasive Möglichkeiten des haemodynamischen Monitorings [journal article]. *Intensivmedizin und Notfallmedizin*, 45(6), 337-359. <https://doi.org/10.1007/s00390-008-0894-y>
- Huber, W., Zanner, R., Schneider, G., Schmid, R., & Lahmer, T. (2019). Assessment of Regional Perfusion and Organ Function: Less and Non-invasive Techniques. *Front Med (Lausanne)*, 6, 50. <https://doi.org/10.3389/fmed.2019.00050>
- Ibsen, B. (1967). Treatment of shock with vasodilators measuring skin temperature on the big toe : Ten years' experience in 150 cases. *Chest*, 52(4), 425-429. <https://doi.org/10.1378/chest.52.4.425>
- Imholz, B. P., Wieling, W., van Montfrans, G. A., & Wesseling, K. H. (1998). Fifteen years experience with finger arterial pressure monitoring: assessment of the technology. *Cardiovasc Res*, 38(3), 605-616. <http://cardiovascres.oxfordjournals.org/content/cardiovascres/38/3/605.full.pdf>
- Jansen, J. R., Schreuder, J. J., Mulier, J. P., Smith, N. T., Settels, J. J., & Wesseling, K. H. (2001). A comparison of cardiac output derived from the arterial pressure wave against thermodilution in cardiac surgery patients. *Br J Anaesth*, 87(2), 212-222.
- Jansen, J. R. C., Schreuder, J. J., Mulier, J. P., Smith, N. T., Settels, J. J., & Wesseling, K. H. (2001). A comparison of cardiac output derived from the arterial pressure wave against thermodilution in cardiac surgery patients. *British Journal of Anaesthesia*, 87(2), 212-222. <https://doi.org/10.1093/bja/87.2.212>
- Jawad, I., Luksic, I., & Rafnsson, S. B. (2012). Assessing available information on the burden of sepsis: global estimates of incidence, prevalence and mortality. *J Glob Health*, 2(1), 010404. <https://doi.org/10.7189/jogh.02.010404>
- Jeger, R. V., Radovanovic, D., Hunziker, P. R., Pfisterer, M. E., Stauffer, J. C., Erne, P., & Urban, P. (2008). Ten-year trends in the incidence and treatment of cardiogenic shock. *Ann Intern Med*, 149(9), 618-626.
- Joly, H. R., & Weil, M. H. (1969). Temperature of the great toe as an indication of the severity of shock. *Circulation*, 39(1), 131-138. <http://circ.ahajournals.org/content/circulationaha/39/1/131.full.pdf>
- Jonas, M. M., & Tanser, S. J. (2002). Lithium dilution measurement of cardiac output and arterial pulse waveform analysis: an indicator dilution calibrated beat-by-beat system for continuous estimation of cardiac output. *Curr Opin Crit Care*, 8(3), 257-261.
- Kaplan, L. J., McPartland, K., Santora, T. A., & Trooskin, S. Z. (2001). Start with a subjective assessment of skin temperature to identify hypoperfusion in intensive care unit patients. *J Trauma*, 50(4), 620-627; discussion 627-628.
- Keren, H., Burkhoff, D., & Squara, P. (2007). Evaluation of a noninvasive continuous cardiac output monitoring system based on thoracic bioimpedance. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 293(1), H583-589. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00195.2007>
- 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(5), 609-612.

- 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*(10), 818-829.
- Knaus, W. A., Zimmerman, J. E., Wagner, D. P., Draper, E. A., & Lawrence, D. E. (1981). APACHE-acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system. *Crit Care Med*, *9*(8), 591-597.
- 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*(5), 1223-1231. <https://doi.org/10.1378/chest.11-0352>
- Langewouters, G. J., Wesseling, K. H., & Goedhard, W. J. (1984). The static elastic properties of 45 human thoracic and 20 abdominal aortas in vitro and the parameters of a new model. *J Biomech*, *17*(6), 425-435.
- 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*(8), 613-620.
- Le Gall, J., Lemeshow, S., & Saulnier, F. (1993). A new simplified acute physiology score (saps ii) based on a european/north american multicenter study. *Jama*, *270*(24), 2957-2963. <https://doi.org/10.1001/jama.1993.03510240069035>
- Lefrant, J. Y., Muller, L., Bruelle, P., Pandolfi, J. L., L'Hermite, J., Peray, P., Saissi, G., de La Coussaye, J. E., & Eledjam, J. J. (2000). Insertion time of the pulmonary artery catheter in critically ill patients. *Crit Care Med*, *28*(2), 355-359.
- Lima, A., & Bakker, J. (2005). Noninvasive monitoring of peripheral perfusion. *Intensive Care Med*, *31*(10), 1316-1326. <https://doi.org/10.1007/s00134-005-2790-2>
- Lima, A., & Bakker, J. (2015). Clinical assessment of peripheral circulation. *Curr Opin Crit Care*, *21*(3), 226-231. <https://doi.org/10.1097/mcc.0000000000000194>
- Lima, A., Jansen, T. C., van Bommel, J., Ince, C., & Bakker, J. (2009). The prognostic value of the subjective assessment of peripheral perfusion in critically ill patients. *Crit Care Med*, *37*(3), 934-938. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31819869db>
- Lima, A., van Bommel, J., Sikorska, K., van Genderen, M., Klijn, E., Lesaffre, E., Ince, C., & Bakker, J. (2011). The relation of near-infrared spectroscopy with changes in peripheral circulation in critically ill patients. *Crit Care Med*, *39*(7), 1649-1654. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3182186675>
- 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*(11), 1796-1800.
- 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*(2), 262-266.
- Lorsomradee, S., Lorsomradee, S., Cromheecke, S., & De Hert, S. G. (2007). Uncalibrated arterial pulse contour analysis versus continuous thermodilution technique: effects of alterations in arterial waveform. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, *21*(5), 636-643. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2007.02.003>
- Lundberg, J. S., Perl, T. M., Wiblin, T., Costigan, M. D., Dawson, J., Nettleman, M. D., & Wenzel, R. P. (1998). Septic shock: an analysis of outcomes for patients with onset on hospital wards versus intensive care units. *Crit Care Med*, *26*(6), 1020-1024.
- Maass, S. W., Roekaerts, P. M., & Lance, M. D. (2014). Cardiac output measurement by bioimpedance and noninvasive pulse contour analysis compared with the continuous pulmonary artery thermodilution technique. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, *28*(3), 534-539. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2014.01.007>
- Maier, R. (2012). *Shock* (18 ed.). McGraw-Hill Companies, Inc.
- Maitland, K., Kiguli, S., Opoka, R. O., Engoru, C., Olupot-Olupot, P., Akech, S. O., Nyeko, R., Mtove, G., Reyburn, H., Lang, T., Brent, B., Evans, J. A., Tibenderana, J. K.,

- Crawley, J., Russell, E. C., Levin, M., Babiker, A. G., & Gibb, D. M. (2011). Mortality after fluid bolus in African children with severe infection. *N Engl J Med*, 364(26), 2483-2495. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1101549>
- Marik, P. E. (2013a). Noninvasive cardiac output monitors: a state-of-the-art review. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 27(1), 121-134. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2012.03.022>
- Marik, P. E. (2013b). Obituary: pulmonary artery catheter 1970 to 2013. *Ann Intensive Care*, 3(1), 38. <https://doi.org/10.1186/2110-5820-3-38>
- Matthay, M. A., & Chatterjee, K. (1988). Bedside catheterization of the pulmonary artery: risks compared with benefits. *Ann Intern Med*, 109(10), 826-834.
- 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(12), 731-744. <http://jap.physiology.org/content/jap/6/12/731.full.pdf>
- Mello, P. M., Sharma, V. K., & Dellinger, R. P. (2004). Shock overview. *Semin Respir Crit Care Med*, 25(6), 619-628. <https://doi.org/10.1055/s-2004-860978>
- Metzelder, S., Coburn, M., Fries, M., Reinges, M., Reich, S., Rossaint, R., Marx, G., & Rex, S. (2011). Performance of cardiac output measurement derived from arterial pressure waveform analysis in patients requiring high-dose vasopressor therapy. *British Journal of Anaesthesia*, 106(6), 776-784. <https://doi.org/10.1093/bja/aer066>
- Miller, D. E., Gleason, W. L., & Mc, I. H. (1962). A comparison of the cardiac output determination by the direct Fick method and the dye-dilution method using indocyanine green dye and a cuvette densitometer. *J Lab Clin Med*, 59, 345-350.
- 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(1), 64-73.
- Monnet, X., Anguel, N., Jozwiak, M., Richard, C., & Teboul, J. L. (2012). Third-generation FloTrac/Vigileo does not reliably track changes in cardiac output induced by norepinephrine in critically ill patients. *British Journal of Anaesthesia*, 108(4), 615-622. <https://doi.org/10.1093/bja/aer491>
- Monnet, X., Picard, F., Lidzborski, E., Mesnil, M., Duranteau, J., Richard, C., & Teboul, J. L. (2012). The estimation of cardiac output by the Nexfin device is of poor reliability for tracking the effects of a fluid challenge. *Critical Care (London, England)*, 16(5), R212. <https://doi.org/10.1186/cc11846>
- Nguyen, H. B., Rivers, E. P., Havstad, S., Knoblich, B., Ressler, J. A., Muzzin, A. M., & Tomlanovich, M. C. (2000). Critical care in the emergency department: A physiologic assessment and outcome evaluation. *Acad Emerg Med*, 7(12), 1354-1361.
- Nowak, R. M., Sen, A., Garcia, A. J., Wilkie, H., Yang, J. J., Nowak, M. R., & Moyer, M. L. (2012). The inability of emergency physicians to adequately clinically estimate the underlying hemodynamic profiles of acutely ill patients. *Am J Emerg Med*, 30(6), 954-960. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2011.05.021>
- Oren-Grinberg, A. (2010). The PiCCO Monitor. *Int Anesthesiol Clin*, 48(1), 57-85. <https://doi.org/10.1097/AIA.0b013e3181c3dc11>
- Osman, D., Ridel, C., Ray, P., Monnet, X., Anguel, N., Richard, C., & Teboul, J. L. (2007). Cardiac filling pressures are not appropriate to predict hemodynamic response to volume challenge. *Crit Care Med*, 35(1), 64-68. <https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000249851.94101.4f>
- Pape, H. C., Kurtz, A., & Silbernagl, S. (2014). *Physiologie*. Thieme. <https://books.google.de/books?id=16bTBAAAQBAJ>
- Pearson, J., Low, D. A., Stohr, E., Kalsi, K., Ali, L., Barker, H., & Gonzalez-Alonso, J. (2011). Hemodynamic responses to heat stress in the resting and exercising human leg: insight into the effect of temperature on skeletal muscle blood flow. *Am J Physiol*

- Regul Integr Comp Physiol*, 300(3), R663-673.
<https://doi.org/10.1152/ajpregu.00662.2010>
- Peñáz, J. (1969). Instrument for the indirect recording of blood pressure. *Czech patent No 133205*.
- Peñáz, J. (1973). Photoelectric measurement of blood pressure, volume and flow in the finger. Digest of the 10th international conference on medical and biological engineering,
- Peñáz, J., Voigt, A., & Teichmann, W. (1976). Beitrag zur fortlaufenden indirekten Blutdruckmessung. *Z Gesamte Inn Med*, 31(24), 1030-1033. (Beitrag zur fortlaufenden indirekten Blutdruckmessung)
- Peters, J., Mack, G. W., & Lister, G. (2001). The importance of the peripheral circulation in critical illnesses. *Intensive Care Med*, 27(9), 1446-1458.
<https://doi.org/10.1007/s001340101034>
- Phan, T. D., Kluger, R., Wan, C., Wong, D., & Padayachee, A. (2011). A comparison of three minimally invasive cardiac output devices with thermodilution in elective cardiac surgery. *Anaesthesia and Intensive Care*, 39(6), 1014-1021.
- Pinsky, M. R., & Vincent, J. L. (2005). Let us use the pulmonary artery catheter correctly and only when we need it. *Crit Care Med*, 33(5), 1119-1122.
- Porter, J. M., & Ivatury, R. R. (1998). In search of the optimal end points of resuscitation in trauma patients: a review. *J Trauma*, 44. <https://doi.org/10.1097/00005373-199805000-00028>
- Preisman, S., Kogan, S., Berkenstadt, H., & Perel, A. (2005). Predicting fluid responsiveness in patients undergoing cardiac surgery: functional haemodynamic parameters including the Respiratory Systolic Variation Test and static preload indicators. *Br J Anaesth*, 95(6), 746-755. <https://doi.org/10.1093/bja/aei262>
- PulsionMedicalSystemsSE. (2018). PiCCO Technology - Hemodynamic monitoring at the highest level. In.
- Rady, M. Y., Nightingale, P., Little, R. A., & Edwards, J. D. (1992). Shock index: a re-evaluation in acute circulatory failure. *Resuscitation*, 23(3), 227-234.
- Rajaram, S. S., Desai, N. K., Kalra, A., Gajera, M., Cavanaugh, S. K., Brampton, W., Young, D., Harvey, S., & Rowan, K. (2013). Pulmonary artery catheters for adult patients in intensive care. *Cochrane Database Syst Rev*(2), Cd003408.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD003408.pub3>
- Raval, N. Y., Squara, P., Cleman, M., Yalamanchili, K., Winklmaier, M., & Burkhoff, D. (2008). Multicenter Evaluation of Noninvasive Cardiac Output Measurement by Bioreactance Technique [journal article]. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, 22(2), 113-119. <https://doi.org/10.1007/s10877-008-9112-5>
- Reuter, D. A., Goetz, A. E., & Peter, K. (2003). [Assessment of volume responsiveness in mechanically ventilated patients]. *Anaesthetist*, 52(11), 1005-1007, 1010-1003. (Einschätzung der Volumenreagibilität beim beatmeten Patienten.)
- Reuter, D. A., Huang, C., Edrich, T., Shernan, S. K., & Eltzschig, H. K. (2010a). Cardiac output monitoring using indicator-dilution techniques: basics, limits, and perspectives. *Anesthesia and Analgesia*, 110. <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e3181cc885a>
- Reuter, D. A., Huang, C., Edrich, T., Shernan, S. K., & Eltzschig, H. K. (2010b). Cardiac output monitoring using indicator-dilution techniques: basics, limits, and perspectives. *Anesth Analg*, 110(3), 799-811. <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e3181cc885a>
- Rhodes, A., Evans, L. E., Alhazzani, W., Levy, M. M., Antonelli, M., Ferrer, R., Kumar, A., Sevransky, J. E., Sprung, C. L., Nunnally, M. E., Rochweg, B., Rubenfeld, G. D., Angus, D. C., Annane, D., Beale, R. J., Bellingham, G. J., Bernard, G. R., Chiche, J. D., Coopersmith, C., De Backer, D. P., French, C. J., Fujishima, S., Gerlach, H., Hidalgo, J. L., Hollenberg, S. M., Jones, A. E., Karnad, D. R., Kleinpell, R. M., Koh, Y., Lisboa, T. C., Machado, F. R., Marini, J. J., Marshall, J. C., Mazuski, J. E.,

- McIntyre, L. A., McLean, A. S., Mehta, S., Moreno, R. P., Myburgh, J., Navalesi, P., Nishida, O., Osborn, T. M., Perner, A., Plunkett, C. M., Ranieri, M., Schorr, C. A., Seckel, M. A., Seymour, C. W., Shieh, L., Shukri, K. A., Simpson, S. Q., Singer, M., Thompson, B. T., Townsend, S. R., Van der Poll, T., Vincent, J. L., Wiersinga, W. J., Zimmerman, J. L., & Dellinger, R. P. (2017). Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med*, 43(3), 304-377. <https://doi.org/10.1007/s00134-017-4683-6>
- Richard, C., Warszawski, J., Anguel, N., Deye, N., Combes, A., Barnoud, D., Boulain, T., Lefort, Y., Fartoukh, M., Baud, F., Boyer, A., Brochard, L., & Teboul, J. L. (2003). Early use of the pulmonary artery catheter and outcomes in patients with shock and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *Jama*, 290(20), 2713-2720. <https://doi.org/10.1001/jama.290.20.2713>
- Richards, J. B., & Wilcox, S. R. (2014). Diagnosis and management of shock in the emergency department. *Emergency Medicine Practice*, 16(3), 1-22; quiz 22-23. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24883457>
- Rintelen, H., Speckmann, E. J., Hescheler, J., & Köhling, R. (2008). *Physiologie*. Elsevier Health Sciences Germany.
- 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. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa010307>
- Rosenberg, A. L., Dechert, R. E., Park, P. K., & Bartlett, R. H. (2009). Review of a large clinical series: association of cumulative fluid balance on outcome in acute lung injury: a retrospective review of the ARDSnet tidal volume study cohort. *J Intensive Care Med*, 24(1), 35-46. <https://doi.org/10.1177/0885066608329850>
- 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(12), 877-882. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/bjs.1800561202/abstract>
- Rowley, K. M., Clubb, K. S., Smith, G. J., & Cabin, H. S. (1984). Right-sided infective endocarditis as a consequence of flow-directed pulmonary-artery catheterization. A clinicopathological study of 55 autopsied patients. *N Engl J Med*, 311(18), 1152-1156. <https://doi.org/10.1056/nejm198411013111804>
- Rubinstein, E. H., & Sessler, D. I. (1990). Skin-surface temperature gradients correlate with fingertip blood flow in humans. *Anesthesiology*, 73(3), 541-545.
- Rush, B. F., Jr. (1971). Irreversibility in the post-transfusion phase of hemorrhagic shock. *Adv Exp Med Biol*, 23(0), 215-234.
- Ryan, C. A., & Soder, C. M. (1989). Relationship between core/peripheral temperature gradient and central hemodynamics in children after open heart surgery. *Crit Care Med*, 17(7), 638-640.
- 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(2), 119-124.
- Sakr, Y., Reinhart, K., Vincent, J. L., Sprung, C. L., Moreno, R., Ranieri, V. M., De Backer, D., & Payen, D. (2006). Does dopamine administration in shock influence outcome? Results of the Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients (SOAP) Study. *Crit Care Med*, 34(3), 589-597. <https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000201896.45809.e3>
- 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. *New England Journal of Medicine*, 348(1), 5-14. <https://doi.org/doi:10.1056/NEJMoa021108>

- Saugel, B., Ringmaier, S., Holzapfel, K., Schuster, T., Phillip, V., Schmid, R. M., & Huber, W. (2011). Physical examination, central venous pressure, and chest radiography for the prediction of transpulmonary thermodilution-derived hemodynamic parameters in critically ill patients: a prospective trial. *J Crit Care*, 26(4), 402-410. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2010.11.001>
- Scheer, B., Perel, A., & Pfeiffer, U. J. (2002). Clinical review: complications and risk factors of peripheral arterial catheters used for haemodynamic monitoring in anaesthesia and intensive care medicine. *Crit Care*, 6(3), 199-204.
- 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(1), 27-40. <https://doi.org/10.1016/j.hrtlng.2009.04.002>
- Schriger, D. L., & Baraff, L. (1988). Defining normal capillary refill: variation with age, sex, and temperature. *Ann Emerg Med*, 17(9), 932-935.
- 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(13), 1664-1670. <https://doi.org/10.1001/jama.294.13.1664>
- Shephard, J. N., Brecker, S. J., & Evans, T. W. (1994). Bedside assessment of myocardial performance in the critically ill. *Intensive Care Med*, 20(7), 513-521.
- Sirvent, J. M., Ferri, C., Baro, A., Murcia, C., & Lorenzo, C. (2015). Fluid balance in sepsis and septic shock as a determining factor of mortality. *Am J Emerg Med*, 33(2), 186-189. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2014.11.016>
- Squara, P., Rotcajg, D., Denjean, D., Estagnasie, P., & Brusset, A. (2009). Comparison of monitoring performance of Bioreactance vs. pulse contour during lung recruitment maneuvers. *Crit Care*, 13(4), R125. <https://doi.org/10.1186/cc7981>
- Stewart, G. N. (1897). Researches on the Circulation Time and on the Influences which affect it. *J Physiol*, 22(3), 159-183.
- Su, B. C., Tsai, Y. F., Chen, C. Y., Yu, H. P., Yang, M. W., Lee, W. C., & Lin, C. C. (2012). Cardiac output derived from arterial pressure waveform analysis in patients undergoing liver transplantation: validity of a third-generation device. *Transplant Proc*, 44(2), 424-428. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2011.12.036>
- Swan, H. J. C., Ganz, W., Forrester, J., Marcus, H., Diamond, G., & Chonette, D. (1970). Catheterization of the Heart in Man with Use of a Flow-Directed Balloon-Tipped Catheter. *New England Journal of Medicine*, 283(9), 447-451. <https://doi.org/doi:10.1056/NEJM197008272830902>
- Takeuchi, O., & Akira, S. (2010). Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell*, 140(6), 805-820. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.01.022>
- Teasdale, G., & Jennett, B. (1974). Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet*, 2(7872), 81-84. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(74\)91639-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(74)91639-0)
- Trauma, A. C. o. S. C. o. (2013). *Advanced trauma life support (ATLS(R)): the ninth edition* (2013/04/24 ed., Vol. 74). <https://doi.org/10.1097/TA.0b013e31828b82f5>
- Truijen, J., Wesselink, W. A., van Lieshout, J. J., & Westerhof, B. E. (2012). Noninvasive continuous hemodynamic monitoring. *J Clin Monit Comput*, 26(4), 267-278. <https://doi.org/10.1007/s10877-012-9375-8>
- van Genderen, M. E., van Bommel, J., & Lima, A. (2012). Monitoring peripheral perfusion in critically ill patients at the bedside. *Curr Opin Crit Care*, 18(3), 273-279. <https://doi.org/10.1097/MCC.0b013e3283533924>
- Vincent, J. L., & De Backer, D. (2013). Circulatory shock. *N Engl J Med*, 369(18), 1726-1734. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1208943>

- Vincent, J. L., Moraine, J. J., & Linden, P. (1988). Toe temperature versus transcutaneous oxygen tension monitoring during acute circulatory failure. *Intensive Care Med*, 14. <https://doi.org/10.1007/bf00254125>
- Vincent, J. L., Moraine, J. J., & van der Linden, P. (1988). Toe temperature versus transcutaneous oxygen tension monitoring during acute circulatory failure. *Intensive Care Med*, 14(1), 64-68.
- Vincent, J. L., Moreno, R., Takala, J., Willatts, S., De Mendonca, A., Bruining, H., Reinhart, C. K., Suter, P. M., & Thijs, L. G. (1996). The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*, 22(7), 707-710.
- Vincent, J. L., Pinsky, M. R., Sprung, C. L., Levy, M., Marini, J. J., Payen, D., Rhodes, A., & Takala, J. (2008). The pulmonary artery catheter: in medio virtus. *Crit Care Med*, 36(11), 3093-3096. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31818c10c7>
- Wesseling, K. H., de Wit, B., Weber, J. A. P., & Ty, S. N. (1983). A simple device for the continuous measurement of cardiac output. *Adv Cardiovasc Phys*, 5.
- Wesseling, K. H., Jansen, J. R., Settels, J. J., & Schreuder, J. J. (1993). Computation of aortic flow from pressure in humans using a nonlinear, three-element model. *J Appl Physiol*, 74(5), 2566-2573.
- 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, 327-341.
- Wesseling KH, W. B., Hoeven GMA, Goudoever J, Settels JJ. (1995). Physiological, calibrating finger vascular physiology for Finapres. *Homeostasis*, 36, 67-82.
- Wesseling KH de WB, N. W. (1974). Beat to beat cardiac output from the arterial pressure pulse contour. In: *Course on Measurement in Anaesthesia*. Leiden: University of Leiden Press.
- Westerhof, B. E., Guelen, I., Stok, W. J., Lasance, H. A., Ascoop, C. A., Wesseling, K. H., Westerhof, N., Bos, W. J., Stergiopoulos, N., & Spaan, J. A. (2008). Individualization of transfer function in estimation of central aortic pressure from the peripheral pulse is not required in patients at rest. *J Appl Physiol* (1985), 105(6), 1858-1863. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.91052.2008>
- Westerhof, B. E., Guelen, I., Stok, W. J., Wesseling, K. H., Spaan, J. A., Westerhof, N., Bos, W. J., & Stergiopoulos, N. (2007). Arterial pressure transfer characteristics: effects of travel time. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 292(2), H800-807. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00443.2006>
- Westerhof, N., Elzinga, G., & Sipkema, P. (1971). An artificial arterial system for pumping hearts. *J Appl Physiol*, 31(5), 776-781. <http://jap.physiology.org/content/31/5/776.long>
- Westerhof, N., Lankhaar, J. W., & Westerhof, B. E. (2009). The arterial Windkessel. *Med Biol Eng Comput*, 47(2), 131-141. <https://doi.org/10.1007/s11517-008-0359-2>
- Wiener, R. S., & Welch, H. G. (2007). Trends in the use of the pulmonary artery catheter in the United States, 1993-2004. *Jama*, 298(4), 423-429. <https://doi.org/10.1001/jama.298.4.423>
- Woods, I., Wilkins, R. G., Edwards, J. D., Martin, P. D., & Faragher, E. B. (1987). Danger of using core/peripheral temperature gradient as a guide to therapy in shock. *Crit Care Med*, 15(9), 850-852.
- Zhang, Q., Kang, R., Zeh, H. J., 3rd, Lotze, M. T., & Tang, D. (2013). DAMPs and autophagy: cellular adaptation to injury and unscheduled cell death. *Autophagy*, 9(4), 451-458. <https://doi.org/10.4161/auto.23691>

Danksagung

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

Ein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater und Betreuer Prof. Dr. med. Wolfgang Huber, dafür, dass er mir jederzeit mit Ratschlägen und Anregungen zur Seite stand und mich durch das Abenteuer Dissertation geführt hat. Nach meinem Start als Assistenzarzt im Klinikum rechts der Isar, nahm er mich unter seine Fittiche und brachte mir die Intensivmedizin und die Feinheiten der Hämodynamik bei. Dabei war er zu jeder Tages- und auch Nachtzeit erreichbar, um uns junge Assistenten mit seinem immer freundlichen und humorvollen Gemüt aus der Klemme zu helfen. Sein plötzlicher Tod im letzten Jahr hat uns alle tief erschüttert. Wir werden Dich und die sensationellen Visiten mit Dir nie vergessen, Wolfgang.

Herzlichen Dank an dieser Stelle auch an PD Dr. med. Tobias Lahmer, der mich nach Prof. Hubers Tod als Doktorand übernommen hat. Ohne ihn wäre meine Zeit auf Station 2/11, sowohl als Doktorand, als auch als Assistenzarzt nur halb so lustig gewesen und meine Dissertation am Ende kurz vor dem Ziel gescheitert.

Ich möchte mich außerdem auch bei dem Rest der Ärzteschaft und dem Pflegepersonal der 2/11 bedanken, welche allzeit für Kurzweil gesorgt haben und viel dazu beigetragen haben, dass mir meine Zeit in der Klinik in guter Erinnerung bleiben wird.

Für ihre Mühen beim Korrekturlesen meiner Arbeit bedanke ich mich auch ganz herzlich bei Dr. med. Ludwig Heilmaier und Dr. med. vet. Hans-Günther Dittrich.

Der größte Dank gilt meinen Eltern, Stilla und Ludwig Heilmaier, welche mir das Medizinstudium ermöglichten und mich seit jeher in allen Lebenslagen unterstützt haben.