

Aus der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative
Intensivmedizin
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Vergleich von raumtemperierter und gekühlter
Kochsalzlösung bei der Messung des Herzzeitvolumens
mittels Thermodilution**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Steffen Grimmer

aus Marbach am Neckar

Datum der Promotion: 14.02.2014

Abstrakt

Einleitung

Die Messung des Herzzeitvolumens beim Intensivpatienten gibt wichtige Hinweise zum aktuellen Zustand des Patienten sowie zu weiteren notwendigen therapeutischen Maßnahmen. Mit der transkardiopulmonalen Thermodilution mit dem PiCCO[®]-System hat man eine wenig invasive bettseitige Methode zur Hand die Parameter Cardiac Index, Globales Enddiastolisches Volumen (GEDVI) als Vorlastparameter und Extravaskuläres Lungenwasser (EVLWI) als Parameter zur Erfassung des Lungenödems zu bestimmen. Nach aktuellen Empfehlungen in der Literatur und Angaben des Herstellers ist die Messung mit gekühlter und raumtemperierter Kochsalzlösung möglich. Bisherige Studien zum Thema wurden überwiegend mit einem Pulmonalkatheter durchgeführt und kommen zu uneinheitlichen Empfehlungen. Die einzig vorliegende Studie zur transkardiopulmonalen Thermodilution mit dem PiCCO[®]-System kommt an 15 Intensivpatienten zum Schluss, dass die Messungen mit raumtemperierter und gekühlter Kochsalzlösung gleichwertig und austauschbar sind.

Methodik

Ziel der hier vorliegenden Arbeit ist es im retrospektiven Design aus im Routinebetrieb erhobenen Daten die Übereinstimmung der Parameter Cardiac Index, GEDVI und EVLWI zu untersuchen. Dazu wurde nach Bland und Altman der Bias und die Limits of agreement, nach Critchley et al. der Percentage Error sowie nach Monnet et al. der Variationskoeffizient (CV), die Precision und der Least significant change (LSC) berechnet.

Ergebnisse

Der Bias (mittlere Differenz) war beim Cardiac Index -0.15 l/min/m^2 (95% CI (Konfidenzintervall) -0.20 bis -0.11), der Percentage Error -4.1% (95% CI -5.3 bis -2.9%). Beim GEDVI war der Bias -23.7 l/m^2 (95% CI -34.3 bis -13.0 l/m^2) und der Percentage Error -2.9% (95% CI -4.01 bis -1.43%). Beim EVLWI war der Bias -0.41 ml/kg (95% CI -0.57 bis -0.24 ml/kg) und der Percentage Error -0.4% (95% CI -1.8 bis 1.0%).

Exemplarisch an drei Messungen berechnet betrug die Precision beim CI im Median bei kalter Kochsalzlösung 4.0% und bei raumtemperierter Kochsalzlösung 6.85% ($p < 0.001$). Die Precision beim GEDVI betrug bei gekühlter Kochsalzlösung im Median 5.40% und bei raumtemperierter Messung 7.7% ($p < 0.001$). Beim EVLWI betrug die

Precision im Median bei gekühlter Kochsalzlösung 7% und bei raumtemperierter Messung 7.84% ($p < 0.0011$).

Schlussfolgerung

Die Messungen mit gekühlter Kochsalzlösung zeigen statistisch signifikant weniger Streuung und sind präziser als die Messungen mit raumtemperierter Kochsalzlösung. Bei verhältnismäßig geringem Mehraufwand der Bevorratung sollten zur präziseren Bestimmung des Herzzeitvolumens immer gekühlte Indikatorlösungen verwendet werden um auch kleinere Veränderungen erfassen und die Therapie präziser steuern zu können.

Abstract

Introduction

Measuring cardiac output in intensive care patients provides important information regarding the actual status of the patient and guides further therapeutic decisions. With transcardiopulmonary thermodilution and the PiCCO[®]-System a bedside method is available for the intensivist to determine cardiac index, global enddiastolic volume index (GEDVI) for estimating preload and extravascular lung water index (EVLWI) for estimating the extent of pulmonary edema. Current literature and recommendations of the manufacturer allow measurements to be taken with iced or room temperature saline. Previous studies were carried out mostly with a pulmonary artery catheter and came to ambiguous results. The only available study using transcardiopulmonary thermodilution with the PiCCO[®]-System in 15 intensive care patients concluded both methods to be interchangeable.

Methods

The objective of this study was to analyze the agreement of Cardiac Index, GEDVI and EVLWI in a retrospective design on data collected in daily routine on a neurosurgical intensive care unit. Examined were bias and limits of agreement following the approach by Bland and Altman, percentage error according to Critchley et al. and coefficient of variation (CV), precision and least significant change (LSC) according to Monnet et al.

Results

The bias for Cardiac Index was -0.15 l/min/m² (95% confidence interval (CI) -0.20 to -0.11) and percentage error -4.1% (95% CI -5.3 to -2.9%). For GEDVI bias was -23.7 l/min/m² (95% CI -34.3 to -13.0 l/m²) and percentage error -2.9% (95% CI -4.01 to -1.43%). For EVLWI the bias was -0.41 ml/kg (95% CI -0.57 to -0.24 ml/kg) and percentage error -0.4% (95% CI -1.8 to 1.0%). Calculated for three measurements the precision for the median Cardiac Index with iced saline was 4.0% and with room temperature saline 6.85% ($p < 0.001$). The median precision for GEDVI with iced saline was 5.40% and with room temperature saline 7.7% ($p < 0.001$). The median precision for EVLWI using iced saline was 7% and for room temperature saline 7.84% ($p = 0.0011$).

Conclusions

Measurements performed with iced saline show statistically significant less scatter and are more precise than measurements taken with room temperature saline. Hence all measurements to determine Cardiac Index, GEDVI and EVLWI in intensive care patients should be taken with iced saline to capture more subtle differences and allow a more precisely guided therapy.

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|-----------|
| Abstrakt | 2 |
| Einleitung | 2 |
| Methodik | 2 |
| Ergebnisse | 2 |
| Schlussfolgerung | 3 |
| Abstract | 4 |
| Introduction | 4 |
| Methods | 4 |
| Results | 4 |
| Conclusions | 5 |
| Inhaltsverzeichnis | 6 |
| Einleitung | 9 |
| Herzzeitvolumenmessung – Historischer Überblick | 9 |
| Thermodilution | 12 |
| Fehlerquellen | 13 |
| Rezirkulation | 13 |
| Trikuspidalinsuffizienz | 14 |
| Zyklische Veränderungen des Herzzeitvolumens | 14 |
| Verlust von Indikator bei der Injektion | 14 |
| Komplikationen des Katheters | 15 |
| Transkardiopulmonale Thermodilution | 16 |
| Das PiCCO® System | 17 |
| Theorie des PiCCO® Systems | 17 |
| Kompartimente und Berechnungsgrundlagen des PiCCO® Systems | 19 |
| Intrathorakales Thermovolumen..... | 20 |
| Pulmonales Thermovolumen..... | 21 |
| Globales Enddiastolisches Volumen..... | 21 |
| Intrathorakales Blutvolumen..... | 23 |
| Extravaskuläres Lungenwasser | 23 |
| Fehlerquellen und Komplikationen der transkardiopulmonalen Thermodilution | 25 |
| Katheter | 25 |
| Injektattemperatur | 25 |
| Zielsetzung | 26 |

| | |
|---|-----------|
| Material und Methoden | 27 |
| Grundlagen der Messtheorie | 28 |
| Fehler | 28 |
| Zufallsfehler | 28 |
| Systematische Fehler | 29 |
| Statistische Parameter | 29 |
| Variationskoeffizient und Fehlerkoeffizient | 30 |
| Precision | 30 |
| Accuracy | 32 |
| Bias und Limits of agreement..... | 32 |
| Percentage Error | 34 |
| Least significant change..... | 37 |
| Signifikanz und Software | 39 |
| Ergebnisse | 40 |
| Epidemiologische Daten | 40 |
| Hämodynamische Parameter | 41 |
| Erkrankungen | 42 |
| Injektattemperatur | 43 |
| Temperaturverteilung 1 | 43 |
| Temperaturverteilung 2 | 44 |
| Mittlere Injektattemperatur..... | 45 |
| Bland-Altman-Plots | 46 |
| Bland-Altman-Plot für den Cardiac Index (CI)..... | 46 |
| Bland-Altman-Plot für CI in Prozent | 47 |
| Bland-Altman-Plot für GEDVI..... | 48 |
| Bland-Altman für GEDVI in Prozent | 49 |
| Bland-Altman-Plot für EVLWI..... | 50 |
| Bland-Altman für EVLWI in Prozent | 51 |
| Bland-Altman-Plot für Mean-Transit-Time..... | 52 |
| Bland-Altman für MTt in Prozent | 53 |
| Bland-Altman-Plot für Downslope-Time..... | 54 |
| Bland-Altman für DSt in Prozent | 55 |
| Variationskoeffizient, Precision und LSC | 56 |
| Variationskoeffizient CI | 56 |
| Variationskoeffizient EVLWI | 57 |
| Variationskoeffizient GEDVI | 58 |

| | |
|--|-----------|
| Precision und Least significant change für CI | 59 |
| Precision und LSC für CI | 60 |
| Konfidenzintervalle der Precision für CI kalt..... | 60 |
| Konfidenzintervalle der Precision für CI warm | 61 |
| Precision und Least significant change für GEDVI | 62 |
| Precision und LSC für GEDVI..... | 63 |
| Konfidenzintervalle der Precision für GEDVI kalt | 63 |
| Konfidenzintervalle der Precision für GEDVI warm | 63 |
| Precision und Least significant change für EVLWI | 64 |
| Precision und LSC für EVLWI..... | 65 |
| Konfidenzintervalle der Precision für EVLWI kalt..... | 65 |
| Konfidenzintervalle der Precision für EVLWI warm | 65 |
| Diskussion..... | 66 |
| Injektattemperatur | 66 |
| Cardiac Index..... | 68 |
| Globaler Enddiastolischer Volumenindex..... | 69 |
| Extravaskulärer Lungenwasserindex | 70 |
| Literaturverzeichnis..... | 73 |
| Eidesstattliche Versicherung..... | 77 |
| Anhang | 78 |
| Lebenslauf | 78 |
| Publikationsverzeichnis..... | 81 |
| Fallberichte..... | 81 |
| Danksagung..... | 82 |

Einleitung

Herzzeitvolumenmessung – Historischer Überblick

Die Grundlagen der Indikatorverdünnungsmethode wurden von dem deutschen Physiologen Adolf Fick (1829-1901) gelegt [1]. Das Ficksche Prinzip beruht auf der Annahme, dass die Aufnahme und Abgabe einer Substanz an das periphere Gewebe gleich dem Blutfluss durch dieses Gewebe ist. Im Falle der Lungenstrombahn nahm Fick an, dass die Aufnahme und Abgabe von Sauerstoff (O_2) gleich dem Blutfluss durch die Lunge ist und da das gleiche Quantum an Blut ebenfalls durch das Herz fließt, schloss Fick aus diesen Annahmen auf das Herzzeitvolumen (HMV) und leitete folgende Gleichung her:

$$HMV = \frac{\dot{V}_{O_2}}{avD_{O_2}} \left[\frac{l}{min} \right]$$

Formel 1

V_{O_2} = Sauerstoffaufnahme im Blut, avD_{O_2} = arteriovenöse Sauerstoffgehaltsdifferenz, l = Liter, min = Minute

Zunächst wird die über die Lunge aufgenommene Menge an Sauerstoff spirometrisch gemessen. Zusätzlich wird die Sauerstoffkonzentration im arteriellen und gemischt-venösen Blut blutgas-analytisch gemessen. Daraus folgt:

$$\dot{V}_{O_2} = \dot{Q} \times (c_a - c_v)_{O_2}$$

Formel 2

V_{O_2} = Sauerstoffaufnahme im Blut, Q = Lungendurchblutung/Zeit, c_a = arterielle Sauerstoffkonzentration, c_v = venöse Sauerstoffkonzentration, O_2 = Sauerstoff

Durch Umstellung der Gleichung erhält man:

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

Formel 3

Das von Fick entwickelte Prinzip wurde später durch Stewart [2] zur Indikator-Verdünnungs-Methode weiter entwickelt. Um das Herzzeitvolumen zu bestimmen benutzte Stewart unten stehende Formel 4. V_0 (ml) sei das anfängliche Injektatvolumen und C_0 ($\text{mg} \times \text{ml}^{-1}$) seine Konzentration. Stewart ging davon aus, dass der Kreislauf das Injektat auf eine angenommene allgemeine Konzentration C_1 verdünnt, welche ein Volumen V_1 einnimmt und dabei gilt $V_1 = V_0(C_0/C_1)$. Das Herz wirft die Indikatorlösung über eine bestimmte Zeit t (Sekunden) aus. Im Versuchsaufbau von Stewart an mit Morphin, Äther und Chloroform anästhesierten Hunden und Hasen wurde die Injektatlösung via Jugulariskatheter in den rechten Vorhof oder Vena cava superior verabreicht und dann an einer Femoralarterie Blutproben entnommen. Kurz vor der Injektion und während der Passage der Indikatorlösung wurde eine Blutprobe entnommen. Dann wurde die Menge der Indikatorsubstanz bestimmt, welche der zweiten Probe zugegeben werden musste, um die Konzentration der ersten Probe zu erreichen. Daraus wurde die Durchmischung des Blutes mit der Indikatorsubstanz abgeleitet. Auf diese Weise konnte Stewart das Herzzeitvolumen pro Zeiteinheit berechnen:

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

Formel 4

Die aus der Stewartschen Gleichung abgeleitete Konzentrations-Zeit-Kurve sieht folgendermaßen aus [3]:

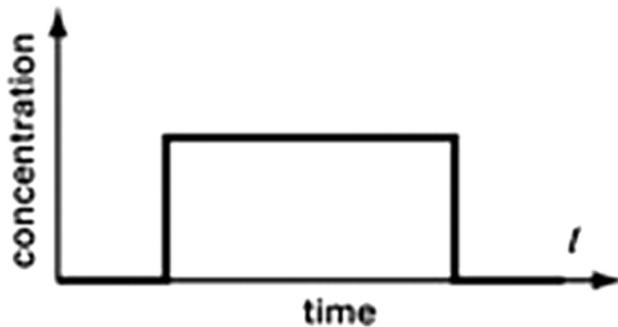


Abbildung 1

Dabei unterschlägt Stewart die eigene Beobachtung, dass die Konzentration der Indikatorlösung am Messkatheter zunächst ansteigt und dann langsam wieder abfällt. Dieser Beobachtung trägt Hamilton [4] [5] [6] Rechnung und modifiziert die von Stewart aufgestellte Gleichung, indem er die statische Konzentration C_1 ersetzt durch das Integral der Konzentration des Indikators über die Zeit am Messkatheter:

$$F = \frac{C_0 V_0}{\int_0^{\infty} c(t) dt}$$

Formel 5

Die dazugehörige Kurve sieht folgendermaßen aus [3]:

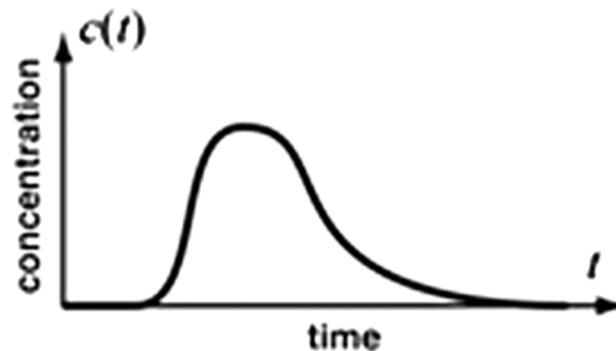


Abbildung 2

Vereinfacht wird das Herz-Zeit-Volumen berechnet aus der Menge an verabreichtem Indikator geteilt durch die Fläche unter der Dilutionskurve.

Die oben vorgestellte Methode war unter Anwendung des Indikators Indocyaningrün bis in die 1970er Jahre das Verfahren der Wahl bei der Berechnung des Herzzeitvolumens bei Intensivpatienten.

Thermodilution

1954 beschrieb Fegler [7] zum ersten Mal die Methode der Thermodilution im Tierversuch an Hunden, bei der die Bluttemperatur als Indikator genutzt wird. Es handelt sich dabei um eine Variante der Indikatorverdünnungs-Technik. Nach Erstbeschreibung der Anlage eines Pulmonalarterienkatheters durch Dexter et al. [8] 1950 wurde das Verfahren durch William Ganz modifiziert.

Im Jahre 1971 stellte William Ganz [9] basierend auf den Berechnungen von Fick und Stewart/Hamilton sowie der Arbeit von Fegler ein Verfahren zur Bestimmung des Herzzeitvolumens beim Menschen vor. Dazu wurde den Patienten ein Pulmonalarterienkatheter gelegt, der einen Thermistor zur Bestimmung der Injektattemperatur am Lumen zur Injektion und einen weiteren Thermistor zur Bestimmung der Bluttemperatur an der Katheterspitze, die in einen Hauptast der Pulmonalarterie gelegt wird, hat. Ein Thermistor besteht aus einem variablen elektrischen Widerstand, in dem der Widerstand proportional zur Temperatur ist. Wenn sich der Widerstand ändert, ändert sich die Spannung und die gemessene Spannungsänderung über die Zeit resultiert in einer mit dem Herzzeitvolumen in Beziehung stehenden Temperaturkurve.

Die Fläche unter der Kurve steht in umgekehrt proportionalem Verhältnis zum Herzzeitvolumen.

Durch Gabe einer bekannten Menge eines gekühlten (0.5 – 5 ° Celsius) Indikators (isotones Natriumchlorid oder Dextroselösung) und der daraus resultierenden Veränderung der gemessenen Bluttemperatur in der Pulmonalarterie kann bei umgekehrt proportionalem Verhältnis von Herzzeitvolumen und Abfall in der Temperatur das Herzzeitvolumen berechnet werden.

$$CO_{TD} = \frac{V_1 \times (T_B - T_I) \times S_I \times C_I \times 60}{S_B \times C_B \int_0^{\infty} \Delta T_B (t) dt}$$

Formel 6

(nach [9])

CO_{TD} = Cardiac Output Thermodilution, V_1 = Injektatvolumen in Millilitern, T = Temperatur, B = Blut, I = Indikator, S = spezifisches Gewicht, C = spezifische Wärme

Ist die Fläche unter der Kurve klein, das heisst, gleicht sich die Injektat-Temperatur schnell an die Körpertemperatur an, weist das auf ein hohes Herzzeitvolumen hin. Umgekehrt bedeutet eine große Fläche unter der Kurve, dass die Zeit bis zur Angleichung an die Körpertemperatur länger dauert und somit für ein geringeres Herzzeitvolumen spricht.

Fehlerquellen

Bei der Anwendung der Thermodilution in der klinischen Praxis gibt es verschiedene Fehlerquellen und Faktoren, die die Messung beeinflussen können.

Rezirkulation

Im Falle eines Links-Rechts-Shunts können Rezirkulationsphänomene dazu führen, dass die kalte Injektatlösung vom Thermistor mehrmals erkannt wird und so zu einer

Verfälschung der Thermodilutionskurve und somit zu einer Unterschätzung des Herzzeitvolumens führt [10].

Trikuspidalinsuffizienz

Bei der Trikuspidalinsuffizienz ist die Datenlage nicht eindeutig [11]. Es wird sowohl von Überschätzung als auch von Unterschätzung berichtet [12] [13]. Der durch die insuffiziente Trikuspidalklappe stattfindende Rückfluss kann zu einem dazu führen, dass die Indikatorlösung eine längere Transitzeit benötigt und so vom Thermistor gar nicht mehr erkannt wird, was zu einer Überschätzung des Herzzeitvolumens führen würde. Zum anderen kann die längere Transitzeit zu einer verlängerten und damit flacheren Thermodilutionskurve führen, womit die Fläche unter der Kurve größer würde, was wiederum zu einer Unterschätzung des Herzzeitvolumens führen würde.

Zyklische Veränderungen des Herzzeitvolumens

Der Atemzyklus beim spontanatmenden und beatmeten Patienten führt zu einer zyklischen Veränderung des Herzzeitvolumens. Dieses kann bis zu 50% zwischen zwei Herzschlägen betragen [14] [15]. Idealerweise sollten die Messungen jeweils zum gleichen Zeitpunkt im Atemzyklus erfolgen um deren Reproduzierbarkeit zu erhöhen. Im klinischen Alltag findet eine solche Synchronisierung der Messungen mit dem Atemzyklus praktisch nicht statt. Um die Messgenauigkeit zu erhöhen wird stattdessen eine serielle Messung von mindestens drei konsekutiven Messungen vorgenommen und der Mittelwert gebildet [16] [17] [18].

Verlust von Indikator bei der Injektion

Da es bei der Berechnung auf die exakte Menge an Indikator ankommt, kann schon ein relativ kleiner Verlust an Indikatorlösung eine relevante Abweichung im Ergebnis nach sich ziehen. Wenn die angenommene Indikatormenge 10 ml beträgt, aber nur 9 ml verabreicht werden, überschätzt das Ergebnis der Herzzeitvolumenberechnung das wahre Herzzeitvolumen um 11%.

Kim und Lin [19] beschrieben einen möglichen Verlust bei einem Injektionsvolumen von 10 ml von 9% bis 17%, was wiederum zu einer Überschätzung des Herzzeitvolumens von bis zu 20% führt. Zurückzuführen ist das unter anderem auf das

Kathetervolumen von 0.7 bis 1 ml, in dem ein Teil des Injektatvolumens verbleibt sowie andere Faktoren wie die Gesamtinnenoberfläche des Katheters, das Injektatvolumen, den Kathetertotraum, den Temperaturgradienten zwischen Blut und Injektat sowie der Injektionsgeschwindigkeit.

Diese Beobachtungen haben dazu geführt, dass die Temperatur des Injektats vor Beimengung in den Blutstrom am Katheter gemessen wird und die Formel 6 mit den Konstanten K_1 und K_2 zur Korrektur multipliziert wird. Diese Konstanten berücksichtigen den Kathetertotraum und die Wärmeaustauschrate. Damit ergibt sich folgende Formel:

$$HMV = \frac{V(T_B - T_I)K_1K_2}{\int_0^{\infty} \Delta T_B \cdot \Delta t}$$

Formel 7

Komplikationen des Katheters

Die Einbringung eines Pulmonalarterienkatheters ist mit Risiken und Nebenwirkungen verbunden. Die American Society of Anesthesiologists hat in ihren Richtlinien aus dem Jahr 2003 die routinemäßige Anwendung von Pulmonalarterienkathetern nicht mehr empfohlen [20]. In einer weiteren Studie konnten Sandham et al. 2003 [21] keinen Vorteil einer zielorientierten Therapie mit dem Pulmonalarterienkatheter nachweisen. und Domino et al. [22] konnten 2004 weitere Nachteile der zentralvenösen Kanülierung darstellen. Die Risiken der Anlage und Verwendung von Pulmonalarterienkathetern schließen unter anderem Arrhythmien, Infarkte der Pulmonalarterie durch Verschluss eines der Hauptäste, Infektionen, pulmonalarterielle Embolien und Ruptur der Pulmonalarterie mit ein. Die Datenlage reicht für fundierte, den Regeln der evidenzbasierten Medizin entsprechende Empfehlungen nicht aus. Die Expertenmeinung empfiehlt auf weniger invasive Methoden der Herzzeitvolumenmessung auszuweichen [23].

Transkardiopulmonale Thermodilution

Mit der Entwicklung der transkardiopulmonalen Thermodilution steht eine weniger invasive Methode zur Verfügung. Statt der Injektion und Detektion mittels eines Pulmonalarterienkatheters wird bei dieser Methode die Indikatorlösung über einen zentralen Venenzugang in die Vena cava superior injiziert.

Die Aufzeichnung der Thermodilutionskurve erfolgt an einem der Äste einer großen Körperschlagader durch einen arteriellen Katheter mit Thermistor. In der klinischen Praxis ist die Messung an der Femoralarterie gebräuchlich. Die folgende Abbildung (aus [3]) zeigt einen Vergleich der Thermodilutionskurven über einen Pulmonalarterienkatheter (durchgezogene Kurve) und eine Kurve der transkardiopulmonalen Thermodilution (gestrichelte Kurve). Gut zu erkennen ist der spätere Anstieg und der flachere Verlauf der transkardiopulmonalen Thermodilutionskurve. Die punktförmigen Linien zeigen den weiteren interpolierten Verlauf der beiden Kurven ohne Rezirkulationsphänomene [3].

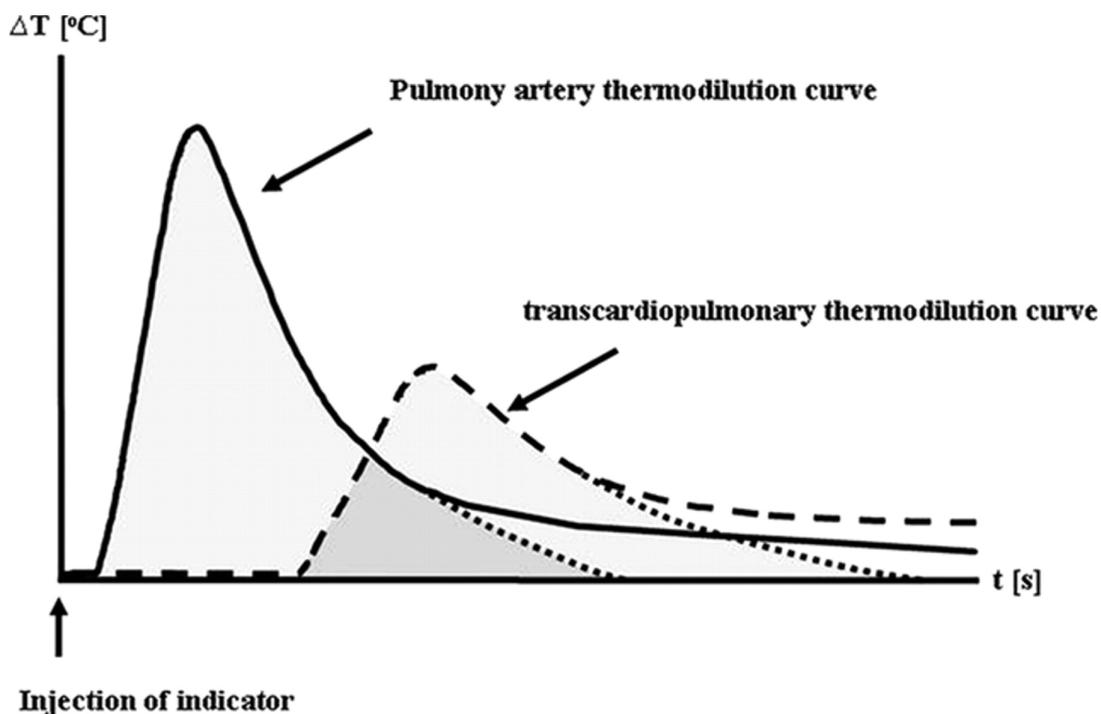


Abbildung 3

ΔT = Temperaturdifferenz, t = Zeit in Sekunden (s)

Das PiCCO® System

Die dazu notwendige Hardware wird unter dem Namen PiCCO® (Pulse contour cardiac output, das „i“ wurde zur besseren Aussprache eingefügt) von der Firma Pulsion Medical Systems in München bereitgestellt. Das Gerät kombiniert die Thermodilutionsmethode mit der kontinuierlichen Messung des Herzzeitvolumens mittels Pulskonturanalyse.

Zusätzlich können weitere Parameter wie das Globale Enddiastolische Volumen (GEDV), ein Parameter zur Bestimmung der Vorlast und das Extravaskuläre Lungenwasser (EVLW), ein Parameter zur Bestimmung des pulmonalen Ödemanteils, berechnet werden. Die PiCCO®-Technologie benutzt zur Berechnung des Herzzeitvolumens ebenfalls die Formel 7. Die verschiedenen zugänglichen Kompartimente und die dazugehörigen Berechnungsgrundlagen sind im Folgenden dargestellt.

Theorie des PiCCO® Systems

Das PiCCO®-System benutzt als Grundlage zur Berechnung des GEDV und des EVLW die Form der durch Injektion von Indikatorlösung entstandenen Thermodilutionskurve.

Die Theorie, Form und Aussagekraft der Dilutionskurven wurde von Newman et al. [24] bereits 1951 beschrieben. Der Autor verglich die Dilutionskurven aus Modellen mit bekanntem Volumen mit denen am Menschen gewonnenen Dilutionskurven. Er erweiterte sein Ein-Kammermodell bis hin zum Drei-Kammermodell mit drei Kammern mit verschiedenen Volumina, welche am ehesten den Verteilungskammern rechte Herzkammer, Lunge und linke Herzkammer des menschlichen Blutkreislaufs entspricht. Nach der Injektion der Indikatorlösung kommt es zur vollständigen Vermischung und Verdünnung in den Kammern. Dabei konnte er eine gute Übereinstimmung der Dilutionskurven aus seinem Drei-Kammermodell mit denen am Menschen nachweisen. Newman geht beim schlagenden Herzen von zwei Volumina aus. Dem Ejektionsvolumen V_E und dem verbleibenden Residualvolumen V_R . Weiterhin nimmt er an, dass beide Volumina gleich groß sind. Die Steilheit der Dilutionskurve lässt sich experimentell bestimmen. F ist die Summe der Auswurfvolumina pro Zeiteinheit und R ist die Anzahl der Auswürfe pro Minute.

Aus der Formel

$$V_E = \frac{F}{R}$$

Formel 8

kann dann das V_E und somit auch das V_R berechnet werden.

Durch Ermittlung der sogenannten Mean-Transit-Time (MTt) und der exponentiellen Abfall- oder Auswaschzeit (Downslope-Time – DSt) können die Werte des GEDV und EVLW wie folgt berechnet werden.

Jeder Partikel der Indikatorlösung braucht eine bestimmte Zeit um von der Injektionsstelle zum Thermistor zu gelangen. Die Mean-Transit-Time gibt den Mittelwert der Durchflusszeit aller gemessenen Partikel an.

Die Downslope-Time wird ermittelt, in dem die Thermodilutionskurve mit der Temperaturveränderung auf einer logarithmischen Skala ausgegeben wird und die Veränderung der Zeit wird auf einer linearen Skala aufgetragen. So ergibt sich eine linear-logarithmische Kurve, deren Abfall annähernd linear ist. Es werden zwei Punkte auf dieser Kurve definiert. Der erste bei 85% der maximalen Temperaturantwort und der zweite bei 45% der maximalen Temperaturantwort. Die Zeitdifferenz dazwischen wird als Downslope-Time definiert. (Abbildung 4 nach [3])

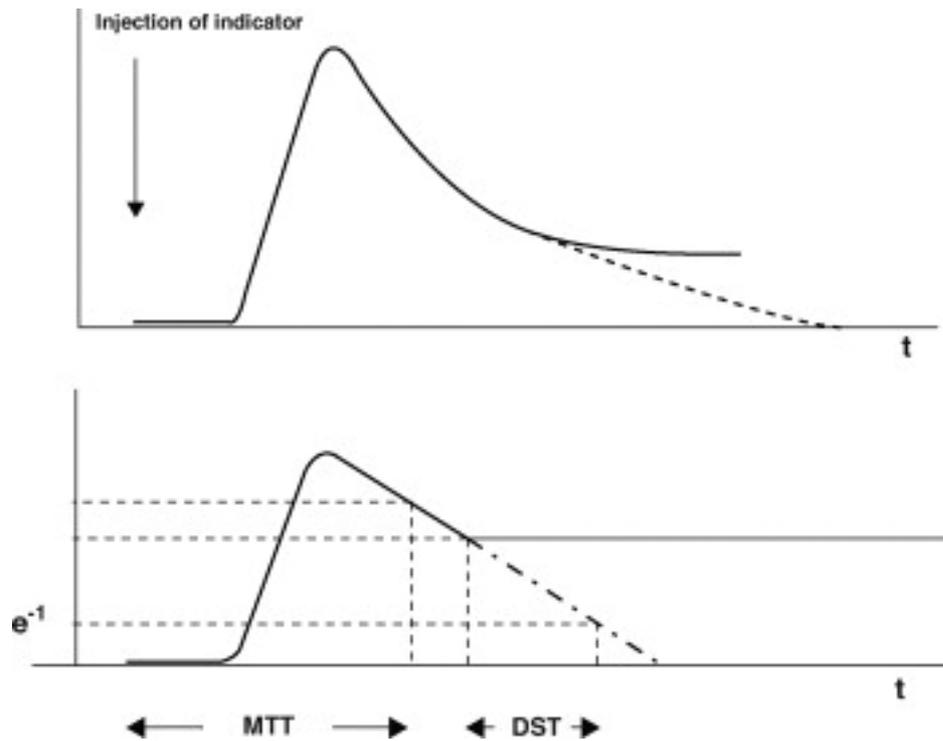


Abbildung 4

MTT = Mean-Transit-Time, DST = Downslope-Time, t = Zeit (engl. time)

Kompartimente und Berechnungsgrundlagen des PiCCO® Systems

Die verschiedenen der Messung und Berechnung zugänglichen Kompartimente sind:

- Intrathorakales Thermovolumen (ITTV)
- Pulmonales Thermovolumen (PTV)
- Globales Enddiastolisches Volumen (GEDV)
- Intrathorakales Blutvolumen (ITBV)
- Extravaskuläres Lungenwasser (EVLW)

Intrathorakales Thermovolumen

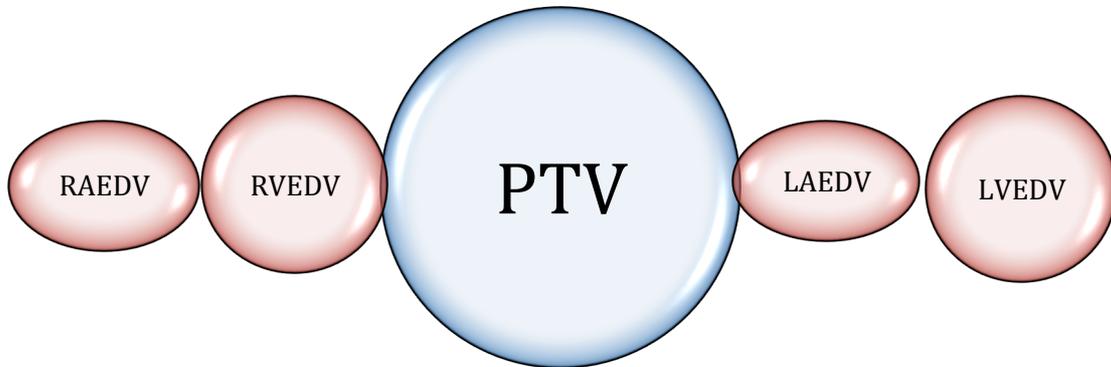


Abbildung 5

RAEDV = rechtsatriales enddiastolisches Volumen, RVEDV = rechtsventrikuläres enddiastolisches Volumen, PTV = pulmonales Thermovolumen, LAEDV = linksatriales enddiastolisches Volumen, LVEDV = linksventrikuläres enddiastolisches Volumen

Das intrathorakale Thermovolumen (ITTV) wird mit folgender Gleichung berechnet [25]:

$$\text{ITTV} = \text{CO} \cdot \text{MTt}$$

Der Cardiac output (CO) wird mittels Thermodilution ermittelt und anschließend mit der Mean-Transit-Time (MTt) multipliziert.

Pulmonales Thermovolumen

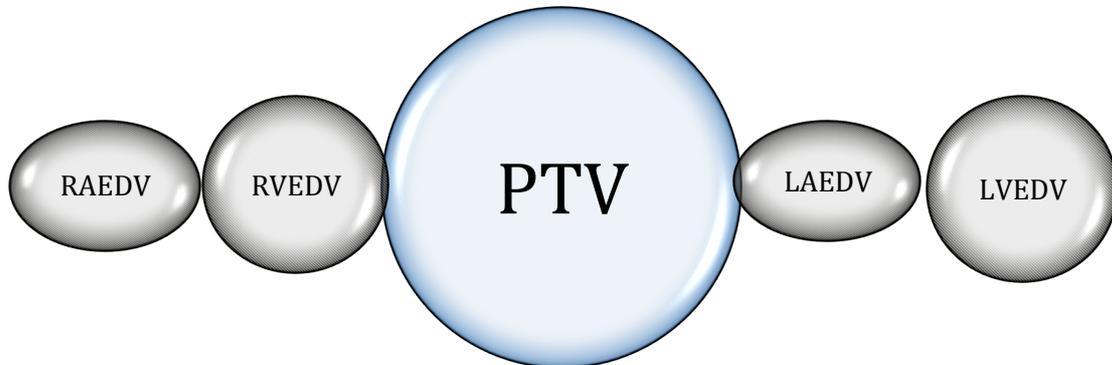


Abbildung 6

Das pulmonale Thermovolumen (PTV) wird als Produkt des ermittelten CO und der Downslope-Time berechnet [24]:

$$\text{PTV} = \text{CO} \times \text{DSt}$$

Globales Enddiastolisches Volumen

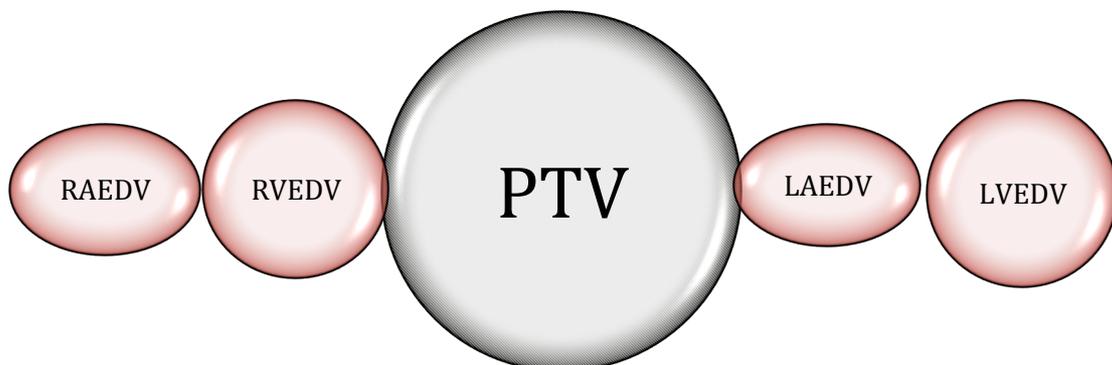


Abbildung 7

Das GEDV als Vorlastparameter wird dann aus der Differenz von ITTV und PTV berechnet und repräsentiert das kombinierte enddiastolische Volumen der vier Herzkammern:

$$\text{GEDV} = \text{ITTV} - \text{PTV}$$

modifiziert aus [26]

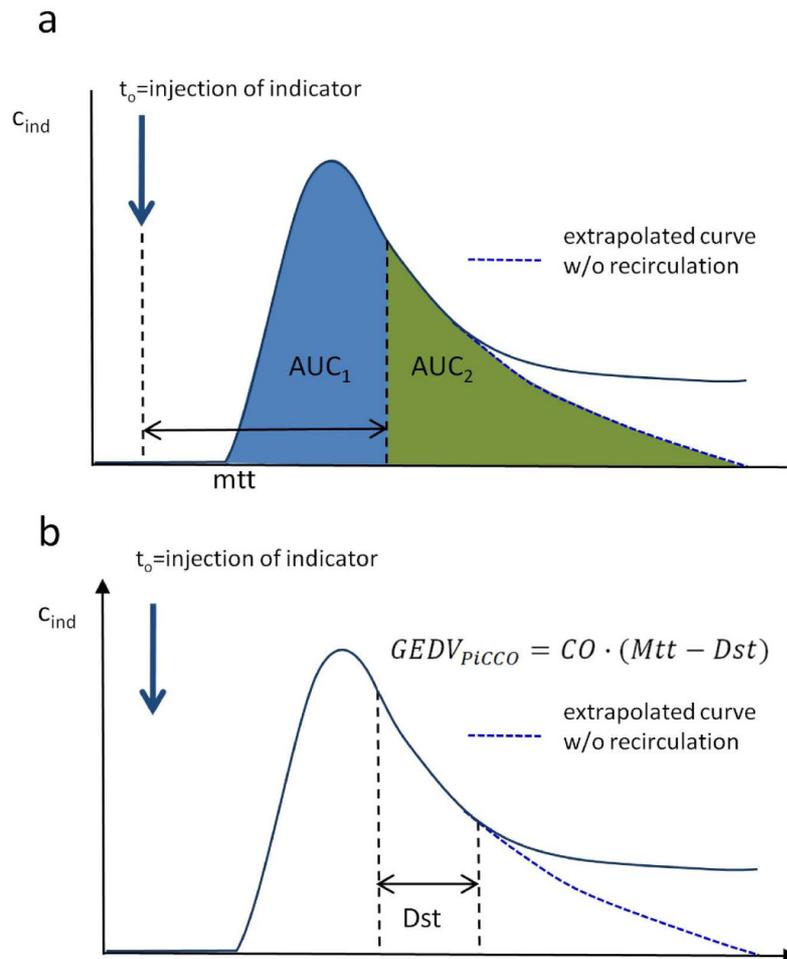


Abbildung 8

c_{ind} = Konzentration des Indikators, w/o = ohne (engl. without), AUC = Area under the curve

Intrathorakales Blutvolumen

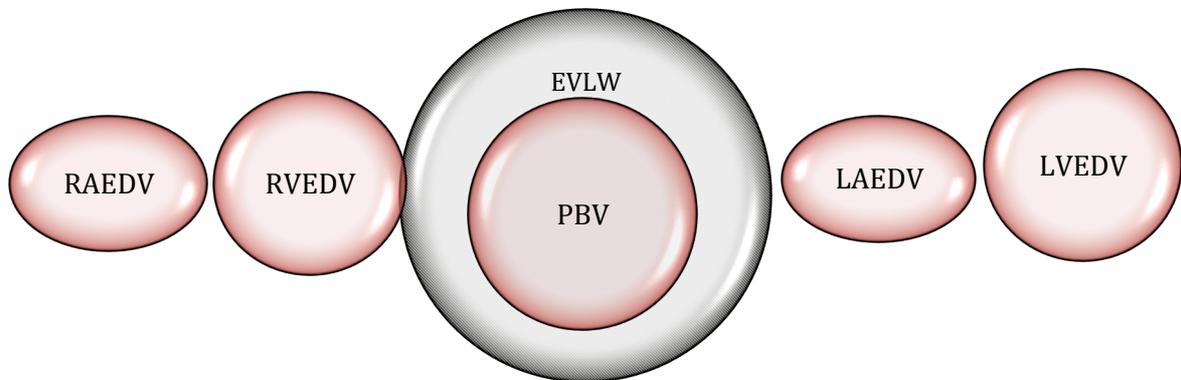


Abbildung 9

EVLW = extravaskuläres Lungenwasser, PBV = pulmonales Blutvolumen

Verschiedene Untersuchungen haben eine Korrelation zwischen ITBV und GEDV nachgewiesen [25] [27] [28] und dafür verschiedene Formeln entwickelt. Das PiCCO[®]-System benutzt die vereinfachte Formel:

$$\text{ITBV} = 1.25 \cdot \text{GEDV}$$

Extravaskuläres Lungenwasser

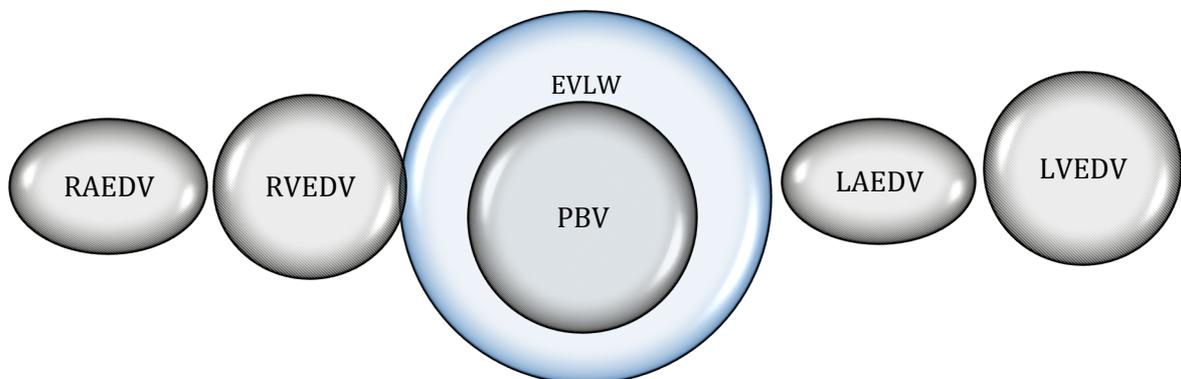


Abbildung 10

Das Extravaskuläre Lungenwasser (EVLW) wird aus der Differenz von ITTV und ITBV berechnet [25] [27] [29]:

$$\text{EVLW} = \text{ITTV} - \text{ITBV}$$

Fehlerquellen und Komplikationen der transkardiopulmonalen Thermodilution

Die Fehlerquellen bei der transkardiopulmonalen Thermodilution sind ähnlich den oben beschriebenen bei der transpulmonalen Messung mittels des Pulmonalarterienkatheters. Ein Vorteil der transkardiopulmonalen Messung ist die etwas längere Passagezeit des Indikators und somit eine höhere Unempfindlichkeit gegenüber den zyklischen Veränderungen während eines Atemzyklus.

Katheter

Die meisten Intensivpatienten haben eine Indikation für einen zentralvenösen Katheter und eine invasive arterielle Blutdruckmessung. Die Kanülierung der Femoralarterie wird bei Patienten mit hoher Katecholamindosis als vorteilhaft beschrieben [30] [31] [32] [33]. Marik et al. [34] konnten 2012 zeigen, dass die Rate der Infektionen bei zentralvenösen Kathetern bei allen Zugangswegen ähnlich ist, wie schon von Thomas et al. [35] 1983 beschrieben. Damit sind bei den meisten Intensivpatienten bereits die Voraussetzungen für die Bestimmung des Herzzeitvolumens mittels des PICCO[®]-Systems geschaffen.

Injektattemperatur

Bei der Messung des Herzzeitvolumens mit dem PICCO[®]-System sind Messungen mit raumtemperierter und gekühlter 0.9% Natrium-Chlorid-Lösung vom Hersteller zugelassen. Die Bereitstellung von gekühlter Indikatorlösung verursacht einen erhöhten organisatorischen Aufwand und es ist beschrieben, dass die Injektion von gekühlter Lösung zu einer kurzzeitigen Verlangsamung des Herzschlages führt [36] [37], welche Einfluss auf die Bestimmung des Herzzeitvolumens haben kann. Auf der interdisziplinären Neurointensivstation 1i der Charité Campus Virchow Klinikum werden beide Methoden nebeneinander angewandt.

Der Einfluss der Injektattemperatur auf die Messergebnisse hinsichtlich der Varianz, Präzision und Genauigkeit war Gegenstand mehrerer Studien. Es wurden verschiedene Injektatvolumina und unterschiedliche Temperaturen an hypothermen und normothermen Patienten untersucht. Die große Mehrzahl dieser Studien wurde an Patienten mit Pulmonalarterienkathetern durchgeführt. Die bisher einzige Studie mit dem PiCCO-System wurde von Faybik et al. [38] im Jahr 2004 an 15 Intensivpatienten durchgeführt.

Zielsetzung

Ziel der hier vorliegenden Arbeit war, Messungen des Cardiac Index, des Extravaskulären Lungenwassers und des Globalen Enddiastolischen Volumens retrospektiv auszuwerten, die im klinischen Alltag durch verschiedene Untersucher mit dem PiCCO®-System der Firma Pulsion mit raumtemperierter und gekühlter Kochsalzlösung erhoben wurden. Zur Beurteilung der Übereinstimmung wurde der Bias, die Limits of agreement, der Percentage Error sowie der Variationskoeffizient, die Precision und der Least significant change berechnet und auf statistische Signifikanz und klinische Signifikanz hin untersucht. Fragestellung war, ob die Messungen mit raumtemperierter und gekühlter Kochsalzlösung in der klinischen Praxis austauschbar sind und welche Handlungsempfehlungen sich aus den Ergebnissen ableiten lassen.

Material und Methoden

Nach Überprüfung durch die Ethikkommission (Antragsnummer EA1/083/13) der Charité und Freigabe durch den Datenschutzbeauftragten wurden retrospektiv im Routinebetrieb mit dem PiCCO-2[®] Gerät (Firma Pulsion Medical Systems AG, München, Deutschland, Softwareversionen V1.3.0 12S, V 3.0.0 12A, V 3.0.0 12AS, V 3.1.0 8A, die Geräte wurden regelmäßig von der Firma Pulsion gewartet und mit aktuellen Softwareupdates ausgestattet) erhobene Bolusthermodilutionsmesswerte von CI, GEDVI und EVLWI untersucht. Die Daten wurden elektronisch aufgezeichnet. Zur Analyse wurden nur indizierte Werte benutzt, gekennzeichnet durch den Zusatz „I“ am Ende der jeweiligen Bezeichnung. Die Indizierung erfolgte entsprechend dem klinischen Gebrauch für CI auf reale Körperoberfläche, für GEDVI auf die ideale Körperoberfläche sowie für EVLWI auf ideales Körpergewicht. Das PiCCO-2[®]-Gerät berechnet nach Angaben des Herstellers die Körperoberfläche bei Patienten mit einem Körpergewicht > 15 kg mit der Formel nach DuBois [39] ($KOF = (M^{0.425} \times H^{0.725}) \times 0.007184$). Körpergröße und Gewicht wurden entweder durch Befragung der Patienten und Angehörigen oder durch Schätzungen wie im klinischen Routinebetrieb üblich ermittelt. Das ideale Körpergewicht (predicted body weight, PBW) berechnet sich aus der Größe des Patienten nach der Formel von Devine für Frauen: $PBW = 45.5 + 0.91 \times \text{Körpergröße}$ und für Männer: $PBW = 50 + 0.91 \times \text{Körpergröße}$ [40].

Auf der interdisziplinären Neurointensivstation 1i der Charité am Campus Virchow Klinikum wurden 286 Patienten im Zeitraum von 01.03.2009 bis 31.01.2013 behandelt, die aus klinischer Indikation mit einem erweiterten Kreislaufmonitoringsystem vom Typ PiCCO-2[®] versorgt waren. Den Patienten wurde als Standardverfahren ein 5F (Thermodilutions-Katheter der Firma Pulsion (PVPK 2015 L20-46, Ø 5 French, Länge 20 cm) in eine der Femoralarterien gelegt. Die Bolusinjektionen erfolgten über die zentralvenösen Standardzugänge. Nach aktuellen Literaturempfehlungen [38] und nach den Empfehlungen des Herstellers können Messungen sowohl mit gekühlter als auch mit raumtemperierter Kochsalzlösung durchgeführt werden. Die Auswahl der Injektattemperatur und die Anzahl der Messungen war dem behandelnden Arzt freigestellt oder von der klinischen Situation abhängig. Nach einer Arbeit von Monnet et al. aus dem Jahr 2011 [16], bei der die Precision erst bei drei Messungen die Schwelle von 10% unterschritt und den Empfehlungen des Herstellers wurden mindestens drei Messungen mit einem Injektatvolumen von je 20 ml empfohlen. Die Injektionsdauer

betrug im Median bei den gekühlten Messungen 72 Sekunden (25 bis 75% Quartile: 64-84 Sekunden) und bei den raumtemperierten Messungen 61 Sekunden (25 bis 75% Quartile: 54-72 Sekunden), $p < 0.001$. Besondere Beachtung fanden die Messserien, in denen gekühlte und warme Messungen nacheinander verwendet wurden. Verglichen wurden sowohl alle mit gekühlter Kochsalzlösung als auch alle mit warmer Kochsalzlösung durchgeführten Messungen sowie speziell Messungen mit kalter und warmer Kochsalzlösung innerhalb eines Zeitfensters von 20 Minuten. Die in der klinischen Routine erhobenen Werte wurden als „kalt“ definiert, wenn die Injektattemperatur kleiner oder gleich 15° Celsius war und als „warm“ definiert, wenn die Injektattemperatur größer als 15° Celsius war.

Grundlagen der Messtheorie

Jede Messung beinhaltet Fehler und sei es nur, weil der wahre Wert - wie in diesem Fall das Herzzeitvolumen - nicht exakt bestimmbar ist und zusätzlich während der Messungen variabel sein kann. Auch die Standardmethode beruht nur auf einer sich annähernden Schätzung des wahren Wertes durch möglichst viele und möglichst sorgfältig vorgenommene Messungen.

Um Messungen des Herzzeitvolumens durch zwei verschiedene Verfahren, hier Messungen mit gekühlter und raumtemperierter Kochsalzlösung, miteinander vergleichen zu können, müssen zunächst die Fehler der einzelnen Verfahren quantifiziert werden [41].

Fehler

Die dabei entstehenden Fehler werden in zwei Kategorien eingeteilt. Sie werden als systematische Fehler und Zufallsfehler (statistischer Fehler) bezeichnet.

Zufallsfehler

Zufallsfehler oder statistische Fehler entstehen durch zufällige Abweichungen beim Messvorgang nach oben und nach unten. Sie entstehen in einer unvorhersehbaren Art und Weise und sind durch nicht beeinflussbare Faktoren verursacht. Je höher die Anzahl der Messungen ist, desto mehr geht der Wert des statistischen Fehlers gegen Null, was bedeutet, dass sich der gemittelte Wert der Messungen dem wahren Wert annähert. Der Grenzwertsatz der Wahrscheinlichkeitstheorie besagt, dass sowohl die Summe als auch der Mittelwert, eine ausreichende Menge an Messwerten

vorausgesetzt, eine annähernde Normalverteilung aufweisen und somit die Basis für die Ermittlung der Wahrscheinlichkeit eines Messwertes schaffen.

Systematische Fehler

Systematische Fehler treten in einer vorhersehbaren, aber nicht immer beeinflussbaren Art und Weise auf und unterschätzen oder überschätzen den wahren Wert. Sie werden durch die Häufigkeit der Messungen nicht beeinflusst, sind aber reproduzierbar und können durch Verbesserung der Messtechnik verringert werden.

Eine Messung kann als Summe von wahren Wert und den beiden beschriebenen Fehlerarten zusammengefasst werden. Ziel ist es die Fehler zu identifizieren und zu minimieren. Die aus der Messtheorie abgeleitete Begriffe Accuracy und Precision werden in der praktischen Anwendung als Instrumente zur Fehler- und Effizienzbeschreibung einer Methode benutzt.

Statistische Parameter

Die zum Vergleich der mit gekühlter und raumtemperierter Kochsalzlösung gemessenen Werte des CI, GEDVI und EVLWI herangezogenen statistischen Parameter sind:

- Variationskoeffizient und Fehlerkoeffizient
- Precision und Accuracy
- Bias
- Limits of agreement
- Percentage Error
- Least significant change

Variationskoeffizient und Fehlerkoeffizient

Der Variationskoeffizient (CV, engl. coefficient of variation) beschreibt den statistischen Fehler, der bei einzelnen Messungen Ungenauigkeit verursacht. Berechnet wird der Variationskoeffizient, indem man die Standardabweichung durch den Mittelwert teilt.

$$CV = \frac{\text{Standardabweichung}}{\text{Mittelwert}}$$

Formel 9

Wenn mehr als eine Messung gemacht wird, wie in dieser Arbeit die Messserien des Herzzeitvolumens, dann ist folgende Gleichung zur Berechnung des sogenannten Fehlerkoeffizienten (CE, engl. coefficient of error) anzuwenden:

$$CE = \frac{CV}{\sqrt{n}}$$

Formel 10

Der Buchstabe n entspricht in dieser Formel der Anzahl der durchgeführten Messungen.

Precision

Die Precision ist der Fehlerkoeffizient mit zwei multipliziert.

$$2CE$$

Formel 11

In der vorliegenden Arbeit wurden Messserien mit Messungen von zwei bis fünf Injektionen untersucht. In der Regel gibt es zwischen den gemessenen Werten einer Messserie Unterschiede. Die Precision gibt den Grad der Übereinstimmung innerhalb einer Messserie an und lässt somit eine Quantifizierung des Zufallsfehlers zu. Dazu

wird die Differenz des Mittelwerts und einzelnen Messwerts errechnet. Der Mittelwert einer Messserie wird folgendermaßen berechnet:

$$X = \frac{X_1 + X_2 + \dots + X_n}{n} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n X_i$$

Formel 12

X = Messwert, n = Anzahl der Messungen

Der Unterschied zwischen einer einzelnen Messung und dem Mittelwert wird als die Abweichung oder der Zufallsfehler dieser Messung bezeichnet. Wie oben beschrieben folgt der Zufallsfehler einer Gauß'schen Normalverteilung und kann für mehrfache Messungen durch die Standard-Abweichung (S) dargestellt werden:

$$S = \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (X_i - X)^2}$$

Formel 13

Den Standardfehler (S_X) des Mittelwerts kann man dann folgendermaßen berechnen:

$$S_X = \frac{S}{\sqrt{n}}$$

Formel 14

Beim Vergleich zweier Messmethoden, bei denen es keinen absoluten wahren Wert gibt, wie bei der Messung des Herzzeitvolumens, lässt die Berechnung des Korrelationskoeffizienten (r) nur eine Aussage über den statistischen Zusammenhang der beiden Methoden zu. Jedoch ist keine Aussage zur Übereinstimmung (Agreement) der beiden Methoden möglich. Dass es einen gewissen Grad an Korrelation geben muss, liegt schon in der Natur der Sache, da beide Messverfahren die selbe Messgröße erfassen.

Accuracy

Accuracy beschreibt die Differenz zwischen einem gemessenen und dem wahren Wert im Verhältnis zum wahren Wert und wird in Prozent ausgedrückt:

$$Accuracy (\%) = \frac{\text{Gemessener Wert} - \text{Wahrer Wert}}{\text{Wahrer Wert}} \times 100$$

Formel 15

Bei einer großen Anzahl von Messwerten entspricht die Differenz zwischen den gemessenen Mittelwerten und den wahren Werten der Definition des Bias. Die Fähigkeit den Krankheitsverlauf und den Einfluss therapeutischer Interventionen richtig zu beurteilen hängt mehr von der Precision und dem Zeitverlauf ab als von der Accuracy [42]. Der Begriff der Accuracy sollte nur verwendet werden, wenn der wahre Wert bekannt ist.

Bias und Limits of agreement

Bland und Altman haben erkannt, dass eine hohe Korrelation der beiden Methoden nicht notwendigerweise einer hohen Übereinstimmung gleichkommt. Dies hat die Autoren dazu veranlasst, eine neue statistische Methode zum Vergleich zweier Messmethoden [43] [44] zu entwickeln. Ziel war es herauszufinden, ob die Methoden zu einem so hohen Grad übereinstimmen, dass sie im klinischen Alltag austauschbar oder parallel verwendbar sind und der Unterschied zwischen den Methoden bei Therapieentscheidungen keine klinische Relevanz aufweist. Bei unbekanntem wahren Wert ist der Mittelwert einer Messserie die beste erreichbare Schätzung. Nach Bland

und Altman betreffen die Fragen, die an eine Vergleichsstudie gestellt werden müssen zwei Kategorien:

1. Eigenschaften der einzelnen Methoden:

Wie gut wiederholbar sind die Messungen?

2. Vergleich der Methoden:

Messen die Methoden im Durchschnitt das Gleiche? Das bedeutet: Gibt es einen relativen Bias? Gibt es zusätzliche Variabilität? Das schließt unter anderem Fehler auf dem Boden der Wiederholbarkeit und Fehler auf Grund von Patient-Methoden-Interaktion mit ein.

Ein Maß der Wiederholbarkeit wird durch Ermittlung der Standardabweichung der Messungen in einer Messserie erreicht.

Der Ansatz von Bland-Altman zur Visualisierung der Daten ist die Differenz der beiden zu vergleichenden Methoden gegen den Durchschnitt der beiden Methoden aufzutragen. Mit dieser Methode ist es einfacher das Ausmaß der Nicht-Übereinstimmung sowohl Fehler (Error) als auch Bias darzustellen.

Neben der graphischen Darstellung gibt die Bland-Altman-Methode auch weitere numerische Werte aus, die eine Einschätzung der Übereinstimmung zulassen.

Der Bias gibt den Durchschnitt der Differenzen aller Messwertpaare an. Das Konfidenzintervall oder, wie von Bland-Altman bezeichnet, die Limits of agreement ist der Bereich, in den 95% aller Messpunkt-Differenzen um den Bias fallen. Mit diesen Werten – Bias und Limits of agreement – kann man die Accuracy und die Precision beschreiben. Die Accuracy beschreibt, wie nahe man dem wahren oder echten Wert der Messung ist, während die Precision angibt, wie nahe mehrfache Messungen in der gleichen Messserie beieinander liegen. Zur Veranschaulichung siehe folgende Graphik [45]:

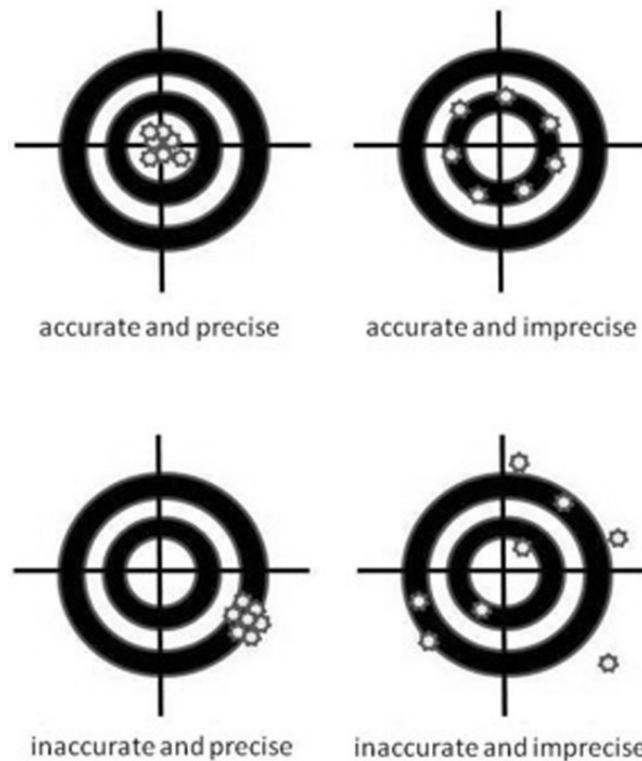


Abbildung 11

Der bei der Bland-Altman-Methode gewonnene Bias erlaubt eine Einschätzung der Accuracy der Vergleichsmethode, während die Limits of agreement eine Angabe über die Austauschbarkeit der Methoden ermöglichen, wenn die Differenzen innerhalb der Limits of agreement als klinisch irrelevant betrachtet werden. Im Idealfall hat die neue Methode einen kleinen Bias mit engen Limits of agreement. Im Falle der Herzzeitvolumenmessung ist bis dato keine absolute klinische Standardmethode verfügbar.

Percentage Error

In einer Meta-Analyse 1999 untersuchten Critchley und Critchley [46] 25 Arbeiten, die Herzzeitvolumenmessungen, welche Bias und Precision Statistik zur Analyse nutzten, und konnten graphisch zeigen, dass Limits of agreement von bis zu $\pm 30\%$ die neue getestete Methode als akzeptabel und mit der Standardmethode als austauschbar erscheinen lassen. Dazu wurde ein Error-gram erstellt, auf dessen x-Achse die Limits of Precision oder Percentage Error (siehe Formel 17) der getesteten Methode aufgetragen sind. Die y^1 -Achse zeigt die resultierenden Limits of agreement zwischen den Methoden, während die y^2 -Achse die korrespondierenden Prozent Limits of agreement

zeigt. Die Isolinien geben dann die Limits of Precision oder Percentage Error der Referenzmethode bei einem Herzzeitvolumen (CO) von 5 l/min an.

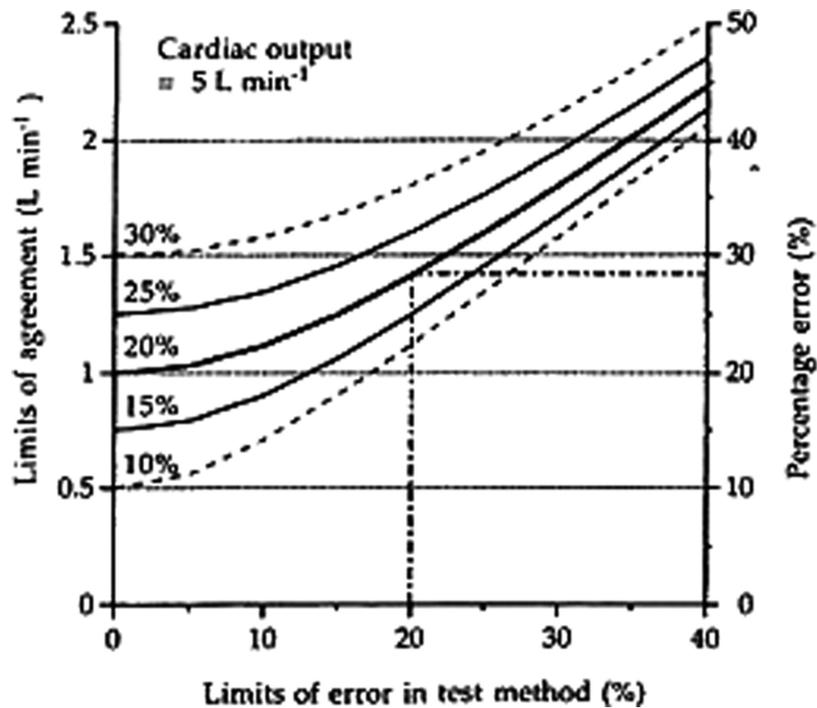


Abbildung 12

Die Autoren schlugen vor, dass der Percentage error (Formel 17) der Limits of agreement verglichen mit dem Mittelwert der gemessenen Population zur Beschreibung der Übereinstimmung genutzt werden sollte und sich daraus eine Schwelle ableiten lässt, ob die neue Methode austauschbar ist oder nicht.

In der Arbeit von Critchley und Critchley [46] wird die Precision der Bolusthermodilutionsmethode mit dem Pulmonalarterienkatheter mit $\pm 20\%$ angegeben, so dass eine gleichwertige Precision für die Vergleichsmethode gefordert wird. Nach der Gleichung aus [46]

$$CV_{a-b} = \sqrt{[(CV_a)^2 + (CV_b)^2]}$$

Formel 16

entspricht CV_{a-b} dem Variationskoeffizienten der Differenzen der beiden Methoden und CV_a und CV_b jeweils dem Variationskoeffizienten der Methode a und b.

Daraus ergibt sich, dass der Percentage error (PE) weniger als 28.3 % sein sollte, wenn die Methoden als austauschbar gelten sollen. Die Autoren schlussfolgern, dass der Percentage error der Limits of agreement mit dem Mittelwert der Population verglichen zur Beschreibung der Übereinstimmung herangezogen werden sollte und so ein „cut-off“-Wert bestimmt werden kann.

Der Percentage error (PE) wird nach [46] wie folgt berechnet:

$$PE = \frac{2SD}{Mittelwert}$$

Formel 17

SD = Standardabweichung (engl. standard deviation)

Die aufgerundeten 30% wurden dann von vielen Autoren als Kriterium für die Austauschbarkeit der neuen Methode benutzt.

Least significant change

Der ebenfalls berechnete Least significant change (LSC) bezieht sich auf den kleinsten gemessenen Unterschied, der notwendig ist um eine echte Veränderung des Wertes zu erkennen und zu unterscheiden, ob die gemessene Veränderung nur das Resultat einer zu geringen Precision der Methode ist. Nach [47] sollten 15% das erwünschte Minimum in der klinischen Praxis darstellen. Der Least significant change wird folgendermaßen berechnet [45]:

$$\textit{least significant change} = \textit{precision} \times \sqrt{2}$$

Formel 18

Der Gegenstand der vorliegenden Arbeit ist die retrospektive Analyse von Messungen des Herzzeitvolumens im klinischen Alltag mit wechselnder Anzahl an Messserien und ohne den wahren Wert zu kennen. Zudem muss man davon ausgehen, dass der wahre Wert ebenfalls einer gewissen intersubjektiven Varianz unterliegt und selbst im kurzen Messzeitraum von bis zu 20 Minuten Schwankungen unterliegt. Im Jahre 1999 haben Bland und Altman [48] sich dem Problem von mehreren Messwerten in einer Serie angenommen und auf ihrem oben vorgestellten Prinzip aufbauend eine statistische Methode entwickelt diese zu vergleichen. In einer neueren Arbeit von Bland und Altman [49] aus dem Jahre 2007 wurde zudem noch ein Rechenfehler aus der ersten Arbeit korrigiert, so dass der hier vorliegenden Arbeit die Berechnungsvorschläge aus [49] zu Grunde liegen. Die vorgeschlagene Vorgehensweise beinhaltet zunächst die Ermittlung der Differenz der Methoden für jedes Messpaar. Es wird der Mittelwert der Differenzen berechnet und die Standardabweichung der Differenzen um den Mittelwert.

Dazu müssen zwei Varianzen berechnet werden:

1. Die Varianz für wiederholte Unterschiede zwischen den beiden Methoden am selben Patienten (Intrasubjektvarianz)
2. Die Varianz der Unterschiede zwischen den Durchschnittswerten der beiden Methode über alle Patienten (Intersubjektvarianz)

Die erste Varianz kann mittels einer einfaktoriellen Varianzanalyse (ANOVA = analysis of variance) ermittelt werden. Dabei wird vorausgesetzt, dass die Messwerte normalverteilt sind und die Varianz bei allen Patienten gleich ist. Es wird geprüft, ob die Mittelwerte der Messserien einander gleichen. Die geschätzte Varianz aus multiplen Unterschieden zwischen den Methoden am selben Patienten ergibt die mittlere quadratische Abweichung.

Die zweite Varianz ergibt sich aus der Differenz des mittleren quadratischen Fehlers der Einzelmessungen pro Patienten und dem residualen quadratischen Fehler (engl. „residual mean square“) [48].

Residual mean square:

$$(MS_b - MS_w)$$

Formel 19

MS = Mean square (engl. mittlerer quadratischer Fehler), b = between (intersubjekt), w = within (intrasubjekt)

Der dabei entstandene Wert muss durch einen von den Messungen pro Patient abhängigen Wert geteilt werden. Wenn n die Anzahl der Messungen m_i am Patient m ist, dann sieht der Divisor folgendermaßen aus:

$$\frac{(\sum m_i)^2 - \sum m_i^2}{(n-1)\sum m_i}$$

Formel 20

Diese Varianzanalyse nimmt an, dass die wiederholten Unterschiede beim einzelnen Patienten unabhängig sind. Bei der Messung des Herzzeitvolumens ist eine Veränderung der Messgröße über den Zeitraum der Messung sehr wohl möglich.

Signifikanz und Software

Überprüfungen der Signifikanz wurden mit dem Wilcoxon-Test durchgeführt. Ein Signifikanzniveau von $p < 0.05$ wurde als statistisch signifikant betrachtet.

Die Daten wurden mit der Software „R“ (Statistische Software R „The R-Projekt“, www.r-projekt.org), Version 3.0.0 analysiert und Graphiken erstellt.

Ergebnisse

Insgesamt wurden Daten von 286 Patienten ausgewertet. Es wurden 11431 einzelne Bolus-Injektionen von Kochsalzlösung-Lösung aus 3304 Messserien für den Cardiac Index (CI), den Globalen Enddiastolischen Volumenindex (GEDVI) und den Extravaskulären Lungenwasserindex (EVLWI) ausgewertet. Davon konnten bei 198 Patienten Messungen mit gekühlter und raumtemperierter Kochsalzlösung in einem Zeitfenster von 20 Minuten erfasst werden, die aus 545 Messserien mit mindestens zwei Injektionen bestanden.

Alle Messungen wurden unter klinischen Standardbedingungen als reguläre klinische Messungen durchgeführt. Die mittlere Temperatur der raumtemperierten Messungen betrug 22.2° Celsius, die der gekühlten Messungen 8.2° Celsius.

Epidemiologische Daten

Die epidemiologischen Daten des erfassten Kollektivs an neurologischen und neurochirurgischen Intensivpatienten sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

| Geschlecht | m (n=151) | | w (n=135) | |
|--------------|-----------|-----------------|-----------|-----------------|
| | Median | 25-75% Quartile | Median | 25-75% Quartile |
| Alter | 60 | 45,25-69 | 55 | 45-68,5 |
| Größe (cm) | 178 | 174-180 | 165 | 160-168 |
| Gewicht (kg) | 82 | 75-95 | 76,5 | 60-78 |
| APACHE2 | 22 | 17-28 | 26 | 18-28 |
| SAPS2 | 48 | 35-58 | 49 | 38-57 |
| SOFA | 8 | 6-10 | 8 | 6-10 |
| LOS (Tage) | 14 | 7,5-22 | 15 | 8-23 |

APACHE2 = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation Score 2, SAPS2 = Simplified Acute Physiology Score 2, SOFA = Sequential Organ Failure Assessment Score, LOS = Dauer des Intensivaufenthaltes (engl. Length of stay), m = männlich, w = weiblich

Hämodynamische Parameter

Die Zusammenfassung der Herzkreislaufparameter zum Zeitpunkt der Messung geht aus Tabelle 2 hervor.

| | Median | 25-75% Quartile |
|---------------------------------|--------|-----------------|
| HF (Schläge/min) | 77 | 65-93 |
| MAD (mmHg) | 87.3 | 77.7-99.7 |
| CI kalt (l/min/m ²) | 3.4 | 2.88-4.05 |
| GEDVI kalt (ml/m ²) | 751 | 642-881 |
| EVLWI kalt (ml/kg) | 9.0 | 7.5-11 |
| CI warm (l/min/m ²) | 3.58 | 2.93-4.33 |
| GEDVI warm (ml/m ²) | 742 | 654-885 |
| EVLWI warm (ml/kg) | 9.5 | 8-12 |

Tabelle 1

HF = Herzfrequenz, MAD = mittlerer arterieller Druck

Vasopressoren und Inotropika

| | m | | w | |
|-----------------------------|--------|-----------------|--------|-----------------|
| | Median | 25-75% Quartile | Median | 25-75% Quartile |
| Noradrenalin (µg/kg/min) | 0.17 | 0.08-0.32 | 0.21 | 0.08-0.41 |
| Dobutamin (µg/kg/min) | 7.5 | 3.25-11.95 | 3.33 | 2.38-3.57 |

Tabelle 2

m = männlich, w = weiblich

Erkrankungen

| | Anzahl (n=286) |
|---------------------|----------------|
| SAB | 94 |
| Cerebrale Ischämien | 55 |
| Polytrauma mit SHT | 22 |
| ICB | 30 |
| EDH/SDH | 17 |
| Raumforderungen | 15 |
| sonstige | 53 |

Tabelle 3

Behandelt wurden 94 Patienten mit Subarachnoidalblutungen (SAB), 30 Patienten mit intracerebralen Blutungen (ICB), 22 Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma (SHT), 55 Patienten mit cerebralen Ischämien, 15 Patienten mit intrakraniellen Raumforderungen sowie 53 Patienten mit sonstigen neurologischen und neurochirurgischen intensivpflichtigen Erkrankungen. Unter den 286 Patienten waren 51 Patienten mit Sepsis und 92 Patienten mit Pneumonie.

Injektattemperatur

Temperaturverteilung 1

Die Temperaturverteilung der Injektattemperatur sieht folgendermaßen aus:

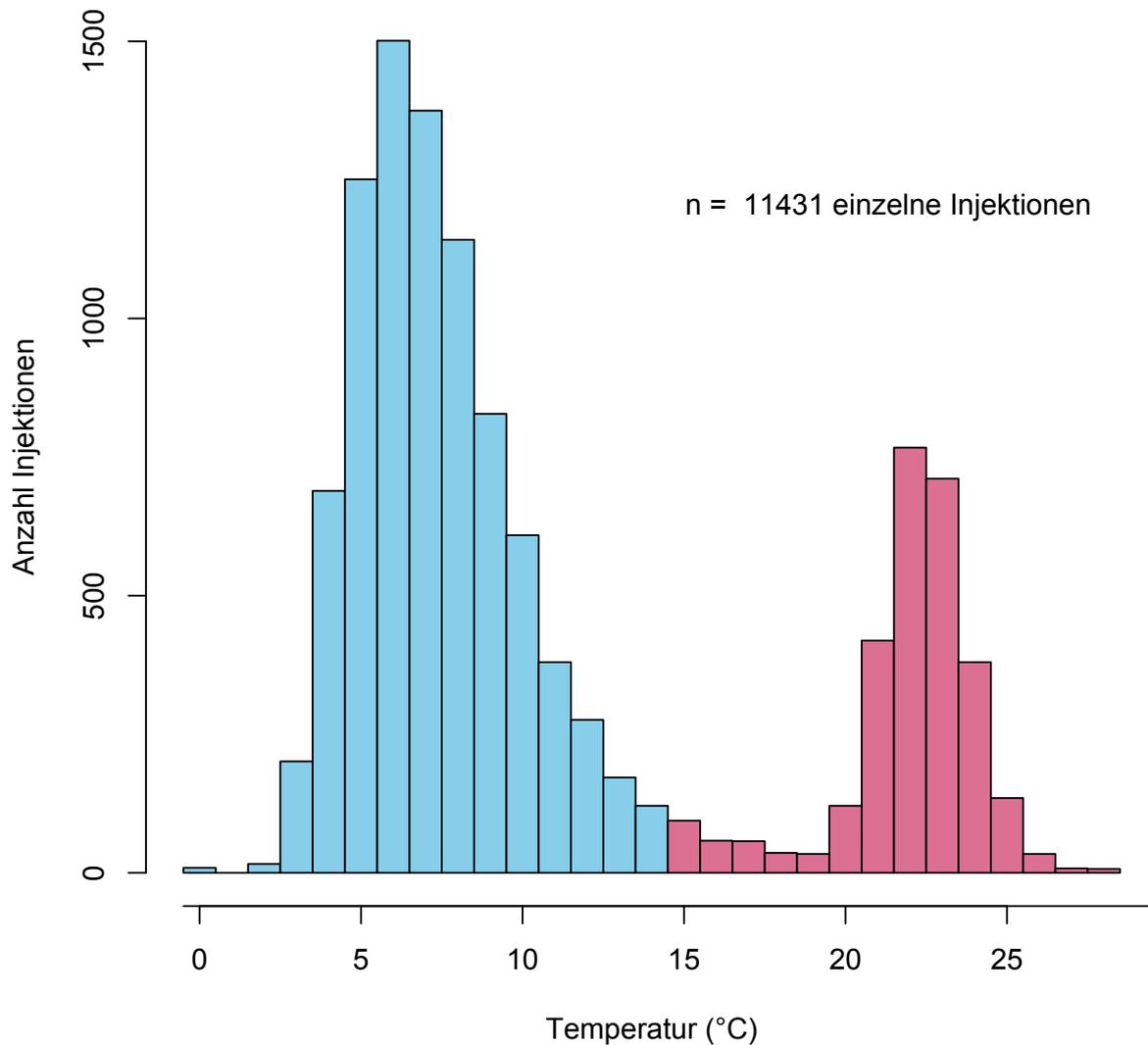


Abbildung 13

Die hier dargestellten Daten wurden in der klinischen Routinepraxis ermittelt, das heißt, die aus dem Kühlschrank entnommene Kochsalzlösung wurde nicht weiter gekühlt, so dass mit einer geringen Temperaturzunahme des Injektats während der Messserien zu rechnen war.

Temperaturverteilung 2

Durchschnittliche Temperaturverteilung in einer Messserie

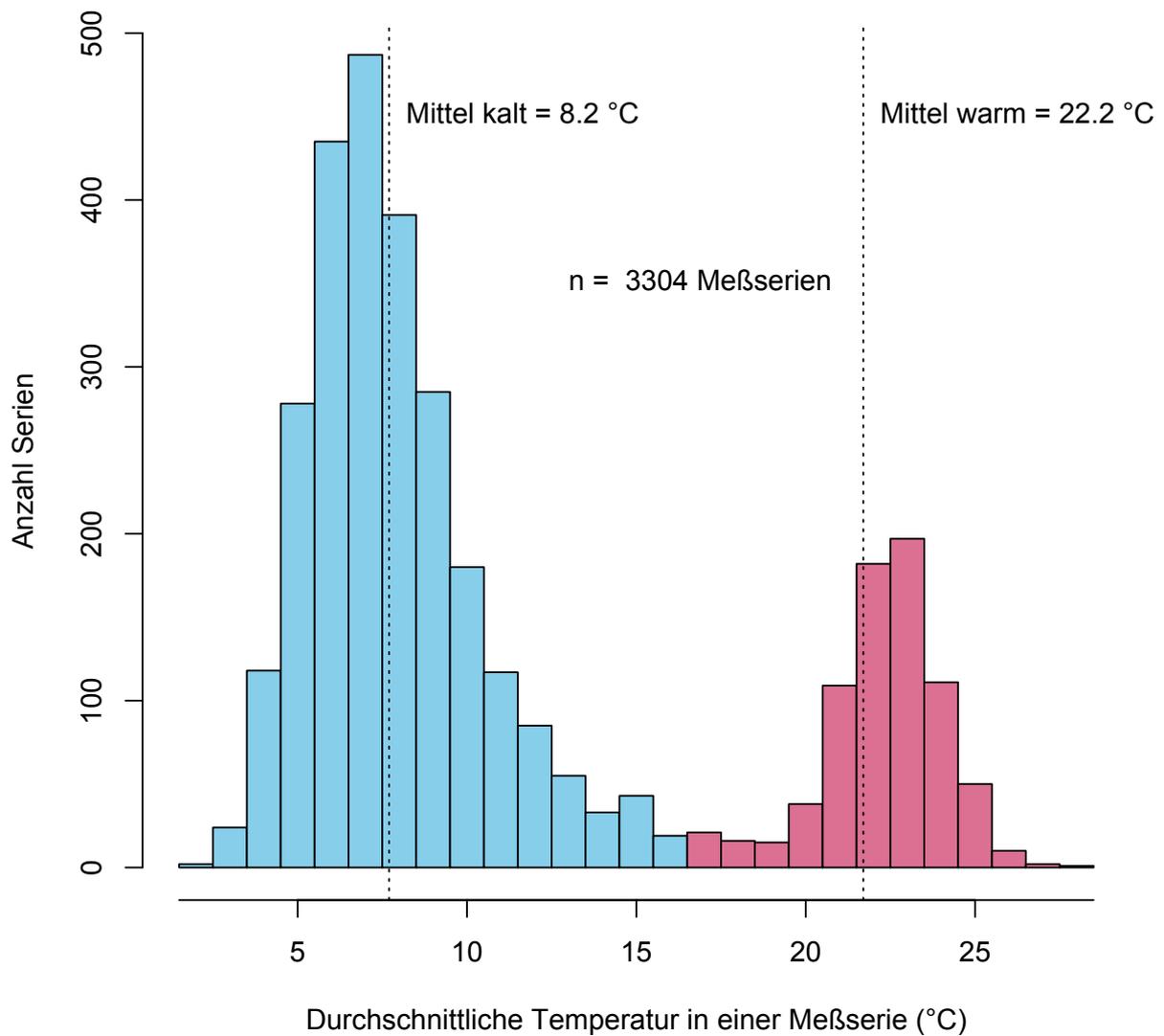


Abbildung 14

Die in den 3304 Messserien gemessene durchschnittliche Temperatur der gekühlten Kochsalzlösung betrug 8.2° Celsius und die mit raumtemperierter Kochsalzlösung gemessene Durchschnittstemperatur betrug 22.2 ° Celsius.

Mittlere Injektattemperatur

Mittlere Injektattemperatur pro Serie als Boxplot aufgetragen

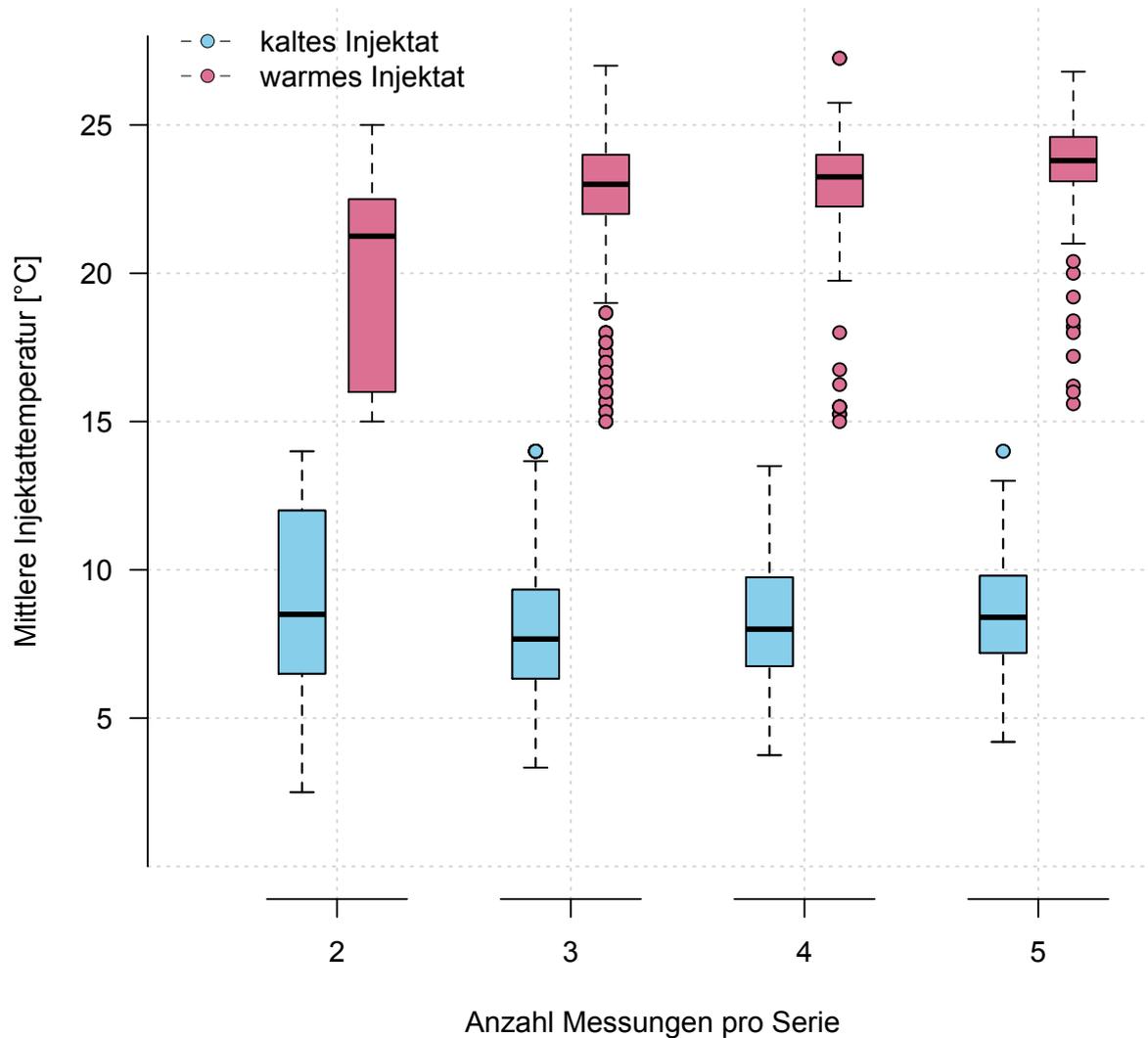


Abbildung 15

Die Temperatur der gekühlten Messungen zeigt eine größere Varianz als die Temperatur der raumtemperierten Messungen.

Bland-Altman-Plots

Bland-Altman-Plot für den Cardiac Index (CI)

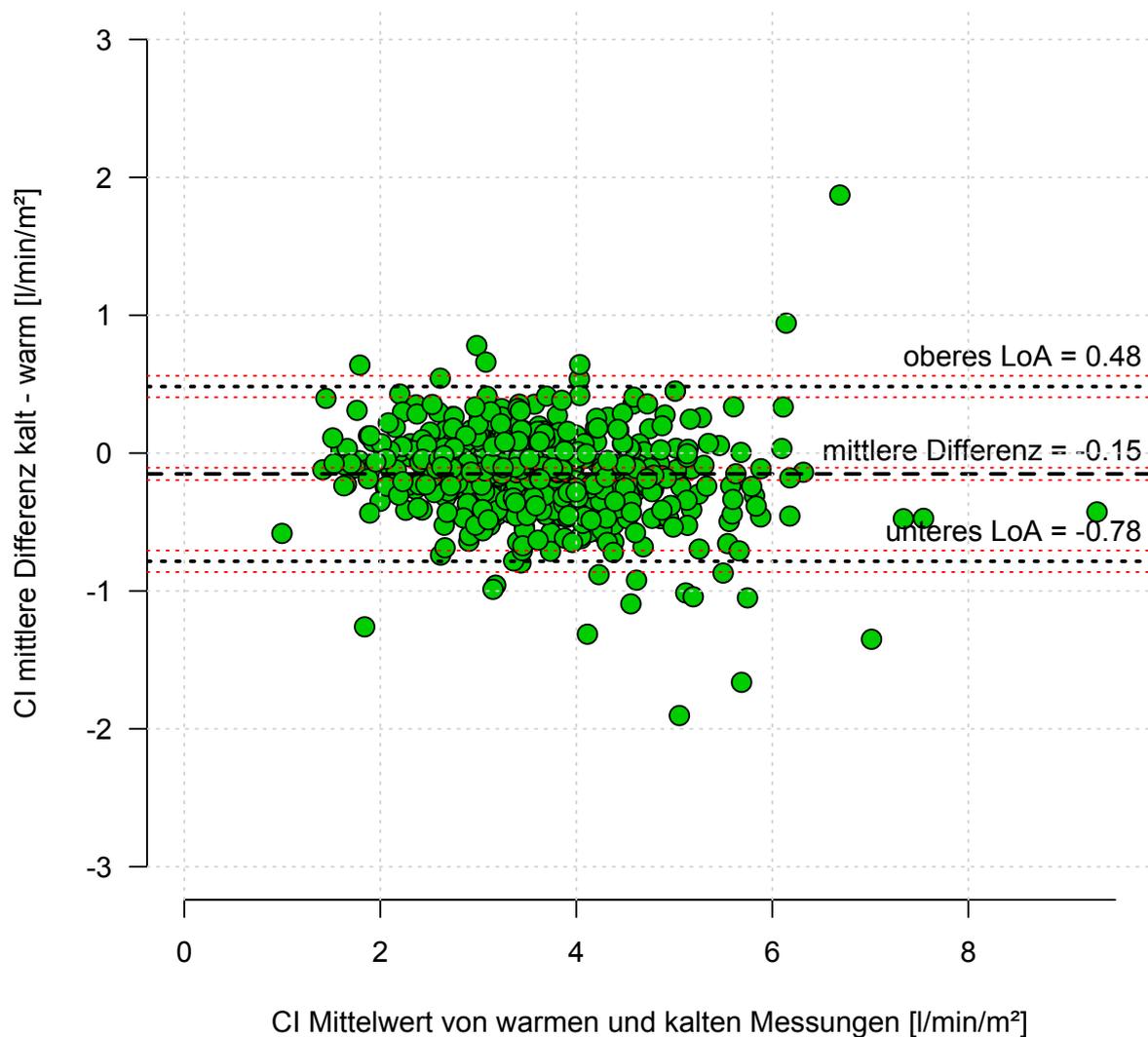


Abbildung 16

Das Bland-Altman-Diagramm des CI zeigt einen Bias (mittlere Differenz) von -0.15 l/min/m² (95% CI -0.20 bis -0.11) und Limits of agreement (LoA) von $+1.96$ SD = 0.48 l/min/m² (95% CI 0.40 bis 0.56 l/min/m²) und -1.96 SD = -0.8 l/min/m² (95% CI -0.86 bis -0.71 l/min/m²).

Bland-Altman-Plot für CI in Prozent

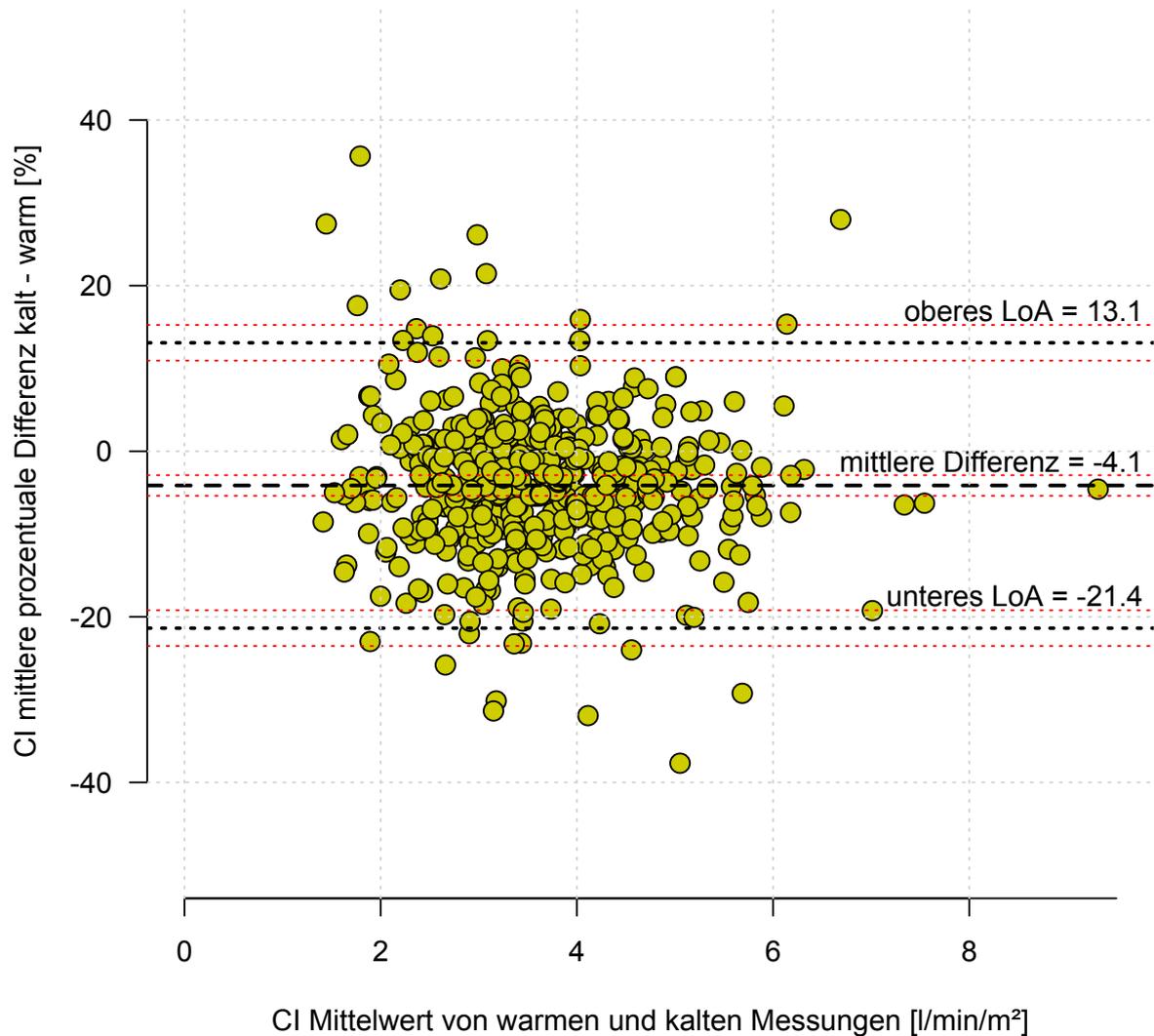


Abbildung 17

Das Bland-Altman-Diagramm in Prozent des CI zeigt einen Bias (mittlere Differenz) von -4.1% (95% CI -5.3 bis -2.9%) und Limits of agreement (LoA) von +1.96 SD = 13% (95% CI 10.9 bis 15.2%) und -1.96 SD = -21.3% (95% CI -23.4 bis -19.2%).

Bland-Altman-Plot für GEDVI

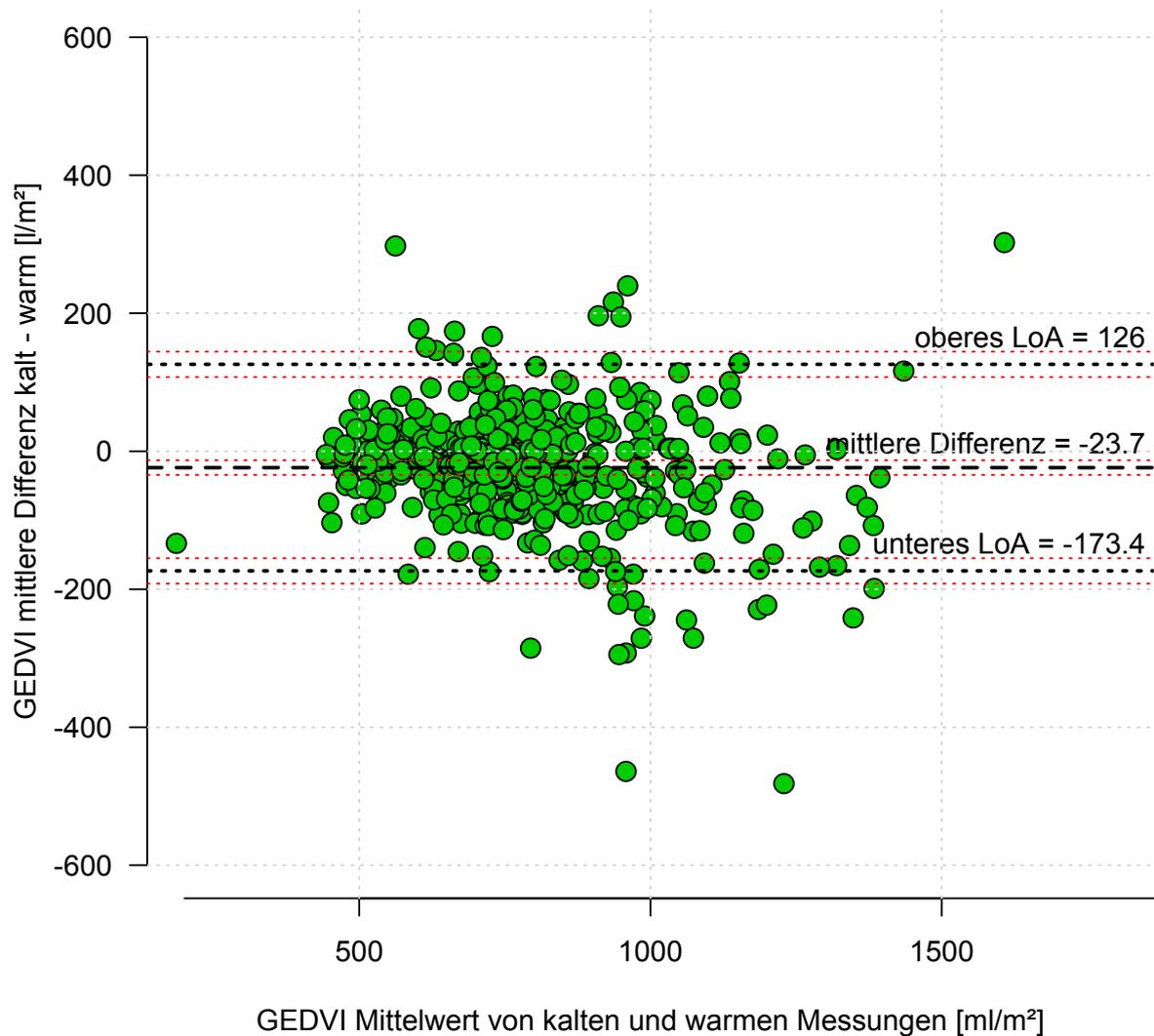


Abbildung 18

Das Bland-Altman-Diagramm des GEDVI zeigt einen Bias (mittlere Differenz) von -23.7 l/min/m² (95% CI -34.3 bis -13.0 l/m²) und Limits of agreement (LoA) von $+1.96$ SD = 126.9 l/m² (95% CI 107.6 bis 144.4 l/m²) und -1.96 SD = -173.4 l/m² (95% CI -191.8 bis -155.0 l/m²).

Bland-Altman für GEDVI in Prozent

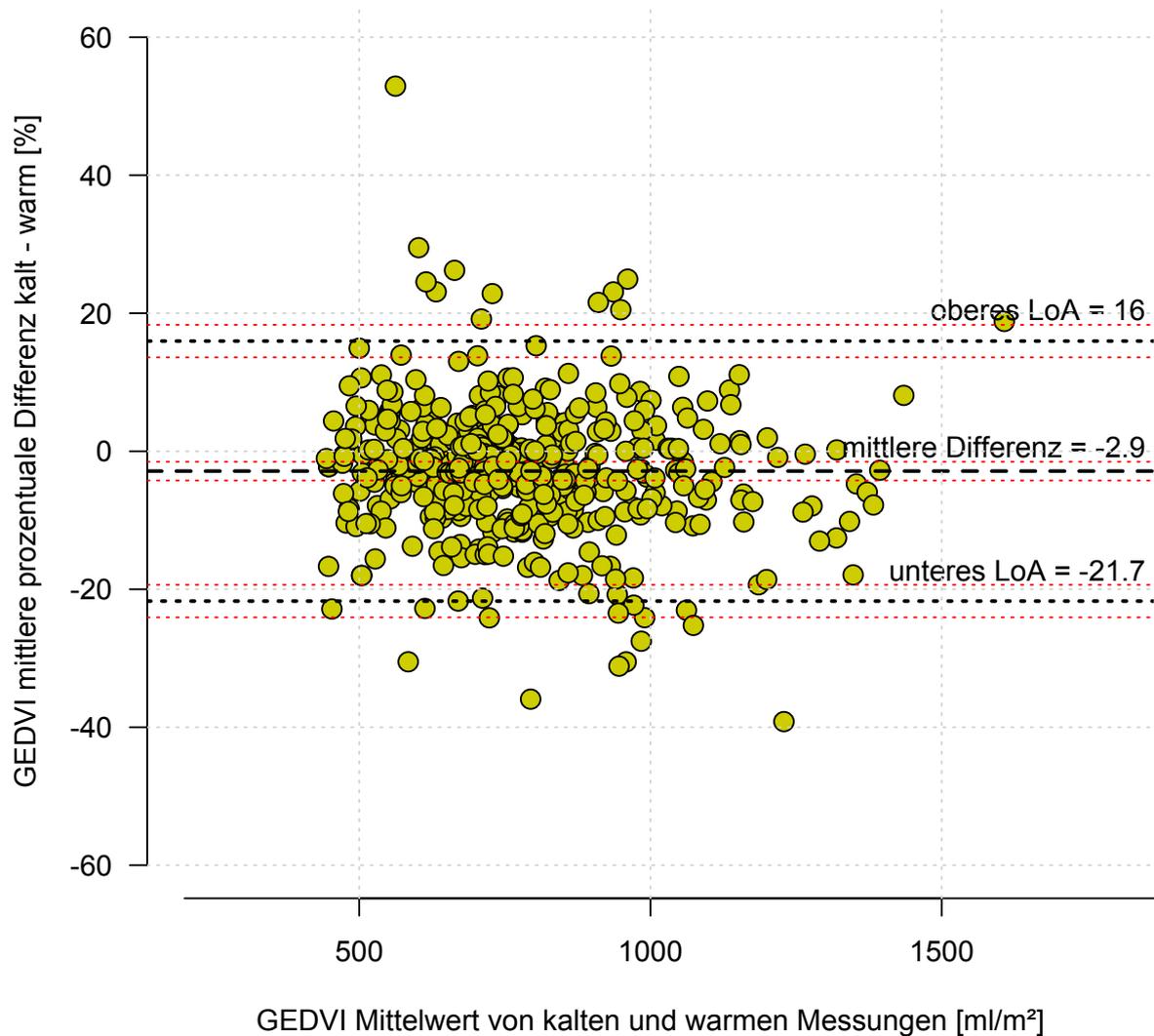


Abbildung 19

Das Bland-Altman-Diagramm in Prozent des GEDVI zeigt einen Bias (mittlere Differenz) von -2.9% (95% CI -4.01 bis -1.43%) und Limits of agreement (LoA) von +1.96 SD = 16% (95% CI 13.7 bis 18.3%) und -1.96 SD = -21.7% (95% CI -23.9 bis -19.2%).

Bland-Altman-Plot für EVLWI

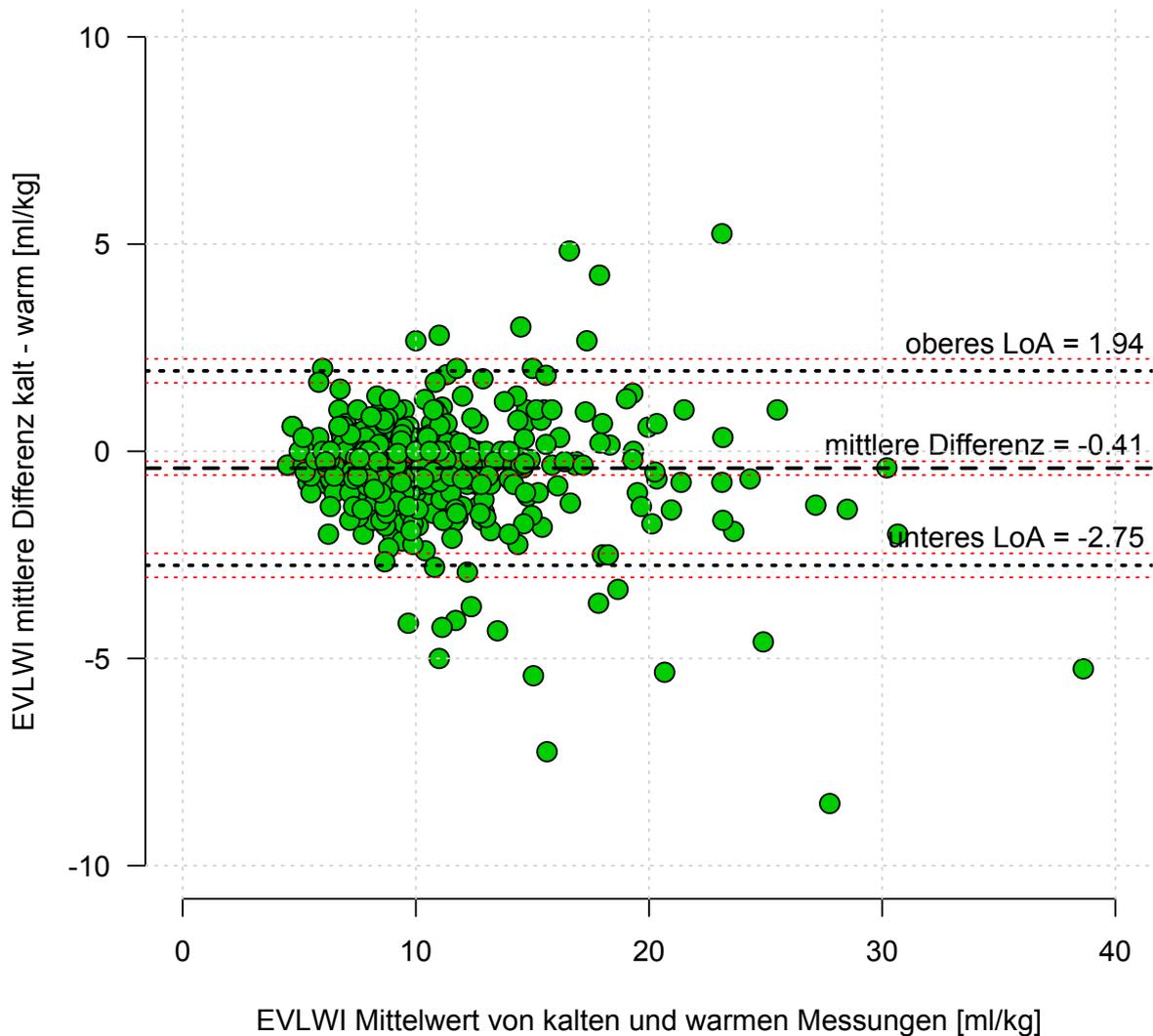


Abbildung 20

Das Bland-Altman-Diagramm des EVLWI zeigt einen Bias (mittlere Differenz) von -0.41 ml/kg (95% CI -0.57 bis -0.24 ml/kg) und Limits of agreement (LoA) von $+1.96 \text{ SD} = 1.94 \text{ ml/kg}$ (95% CI 1.65 bis 2.23 ml/kg) und $-1.96 \text{ SD} = -2.75 \text{ ml/kg}$ (95% CI -3.04 bis -2.46 ml/kg).

Bland-Altman für EVLWI in Prozent

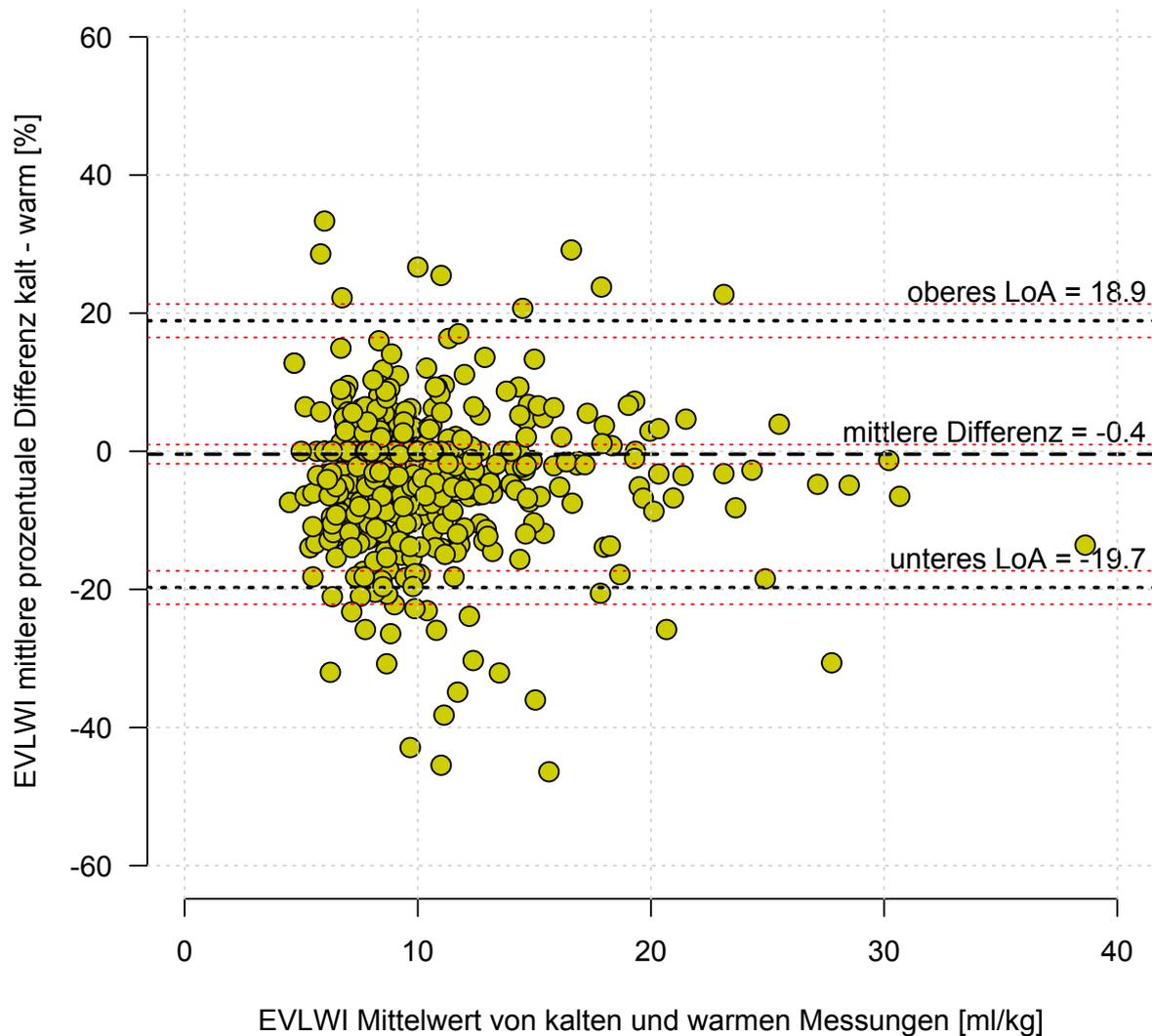


Abbildung 21

Das Bland-Altman-Diagramm in Prozent des EVLWI zeigt einen Bias (mittlere Differenz) von -0.4% (95% CI -1.8 bis 1.0%) und Limits of agreement (LoA) von +1.96 SD = 18.8% (95% CI 16.5 bis 21.2%) und -1.96 SD = -19.6% (95% CI -22.0 bis -17.2%).

Bland-Altman-Plot für Mean-Transit-Time

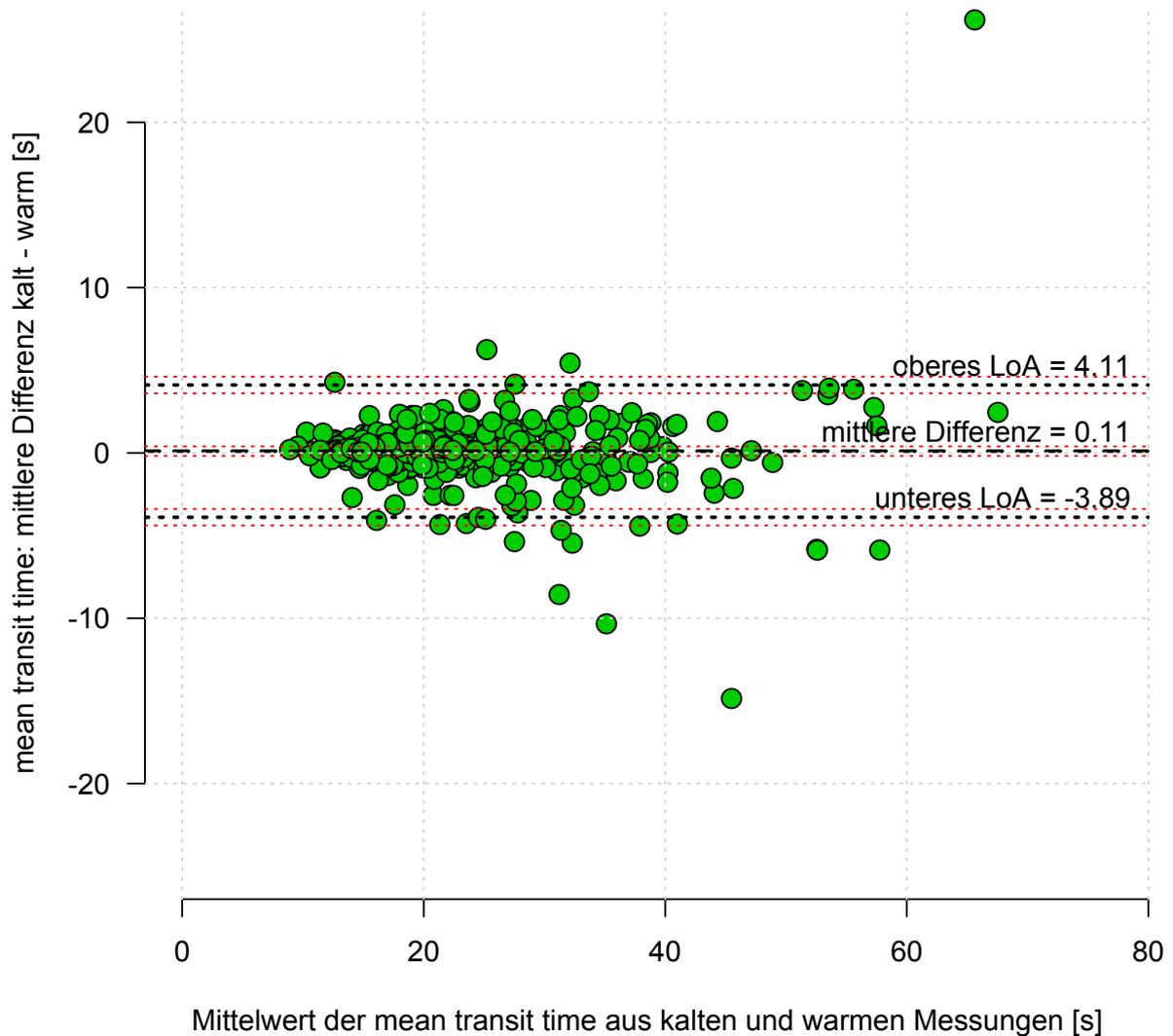


Abbildung 22

Das Bland-Altman-Diagramm für die MTt zeigt einen Bias (mittlere Differenz) von 0.11 s (95% CI -0.12 bis 0.45 s) und Limits of agreement (LoA) von $+1.96 \text{ SD} = 4.11 \text{ s}$ (95% CI 3.66 bis 4.64 s) bis und $-1.96 \text{ SD} = -3.89 \text{ s}$ (95% CI -4.31 bis -3.33 s).

Bland-Altman für MTt in Prozent

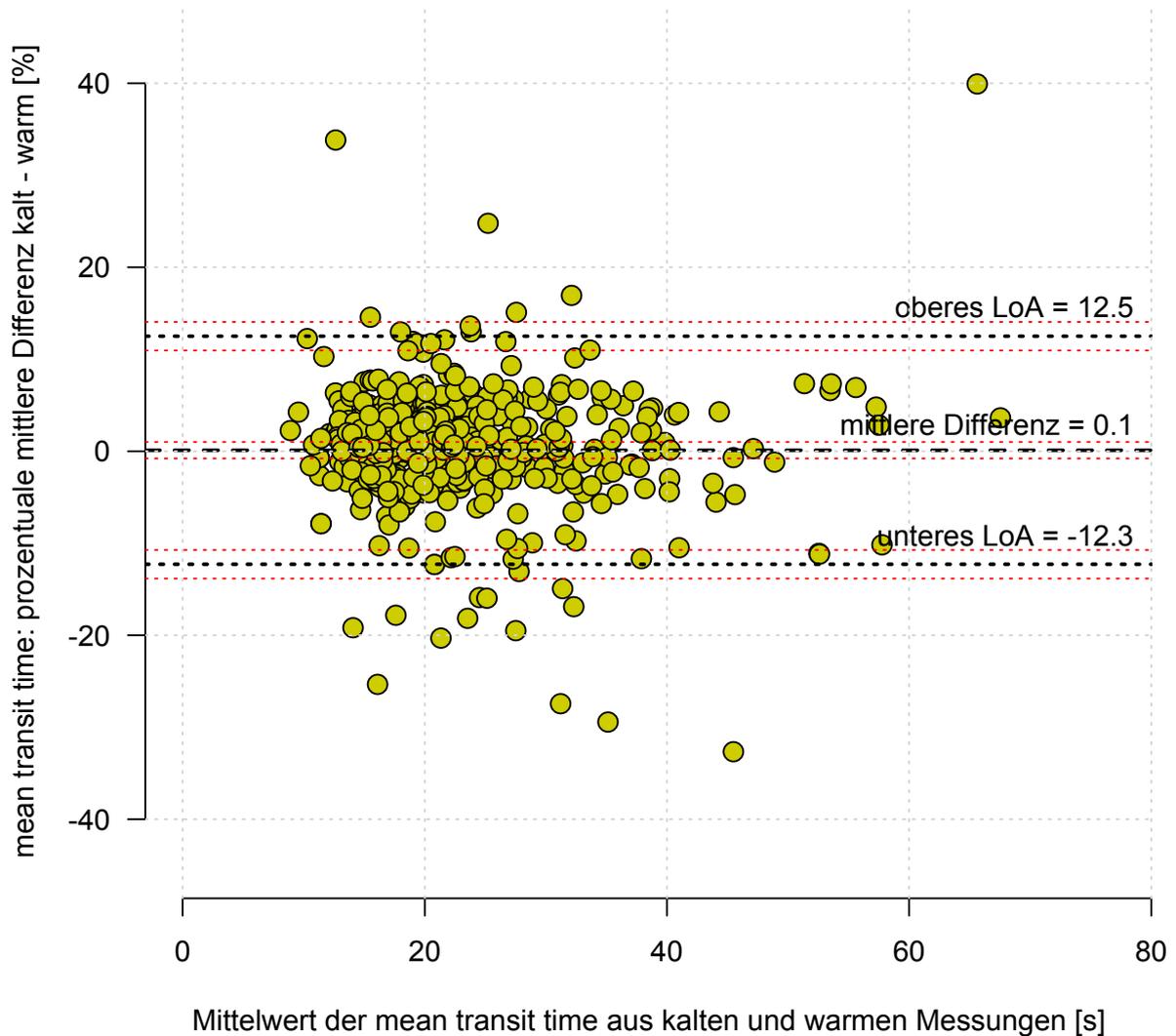


Abbildung 23

Das Bland-Altman-Diagramm in Prozent der MTt zeigt einen Bias (mittlere Differenz) von 0.2% (95% CI -0.71 bis 1.04%) und Limits of agreement (LoA) von +1.96 SD = 12.53% (95% CI 11.01 bis 14.05%) und -1.96 SD = -12.2% (95% CI -13.72 bis -10.68%).

Bland-Altman-Plot für Downslope-Time

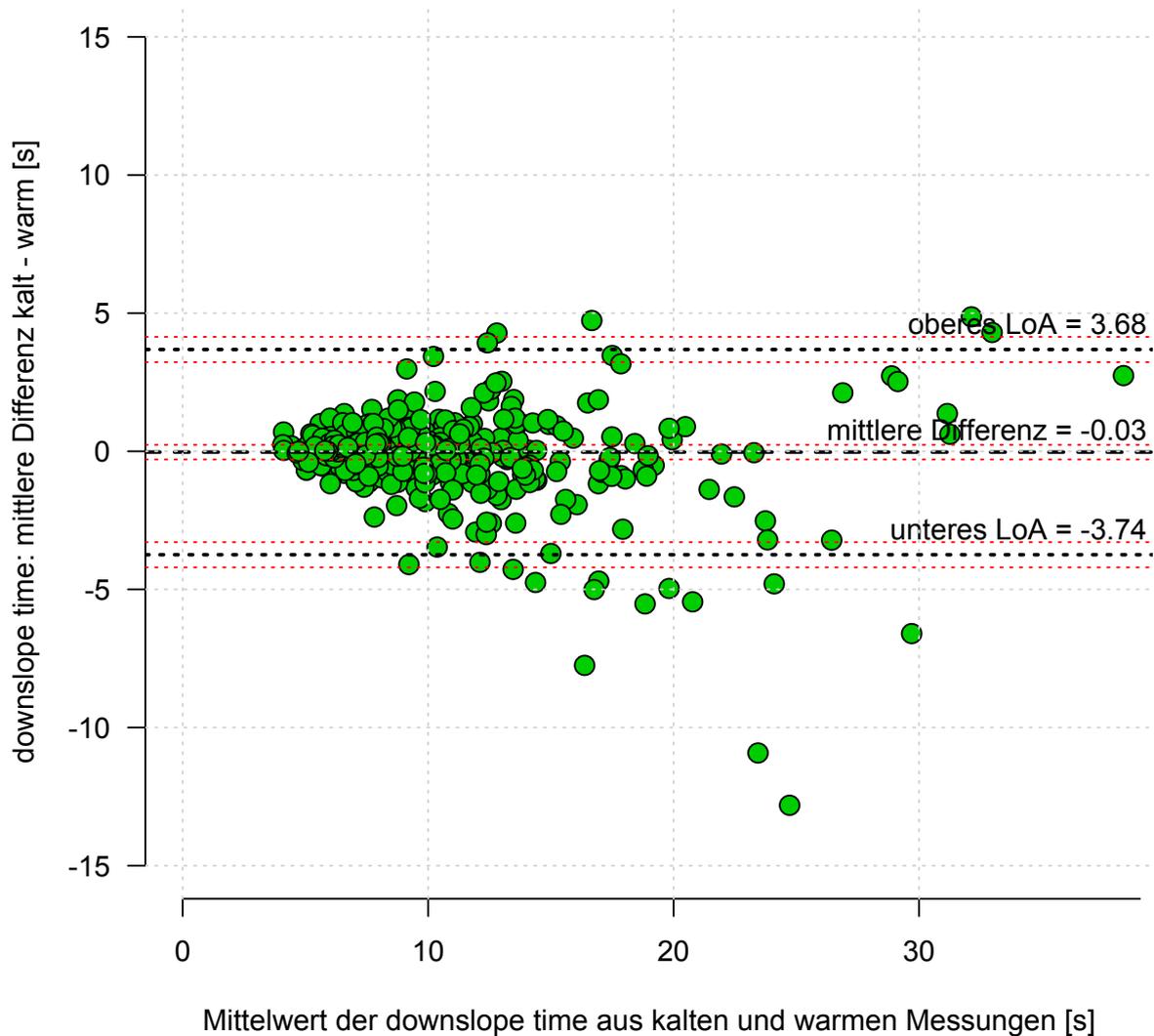


Abbildung 24

Das Bland-Altman-Diagramm für die DSt zeigt einen Bias (mittlere Differenz) von -0.03 s (95% CI -0.29 bis 0.23s) und Limits of agreement (LoA) von $+1.96 \text{ SD} = 3.68 \text{ s}$ (95% CI 3.23 bis 4.14 s) und $-1.96 \text{ SD} = -3.74 \text{ s}$ (95% CI -4.20 bis -3.29 s).

Bland-Altman für DSt in Prozent

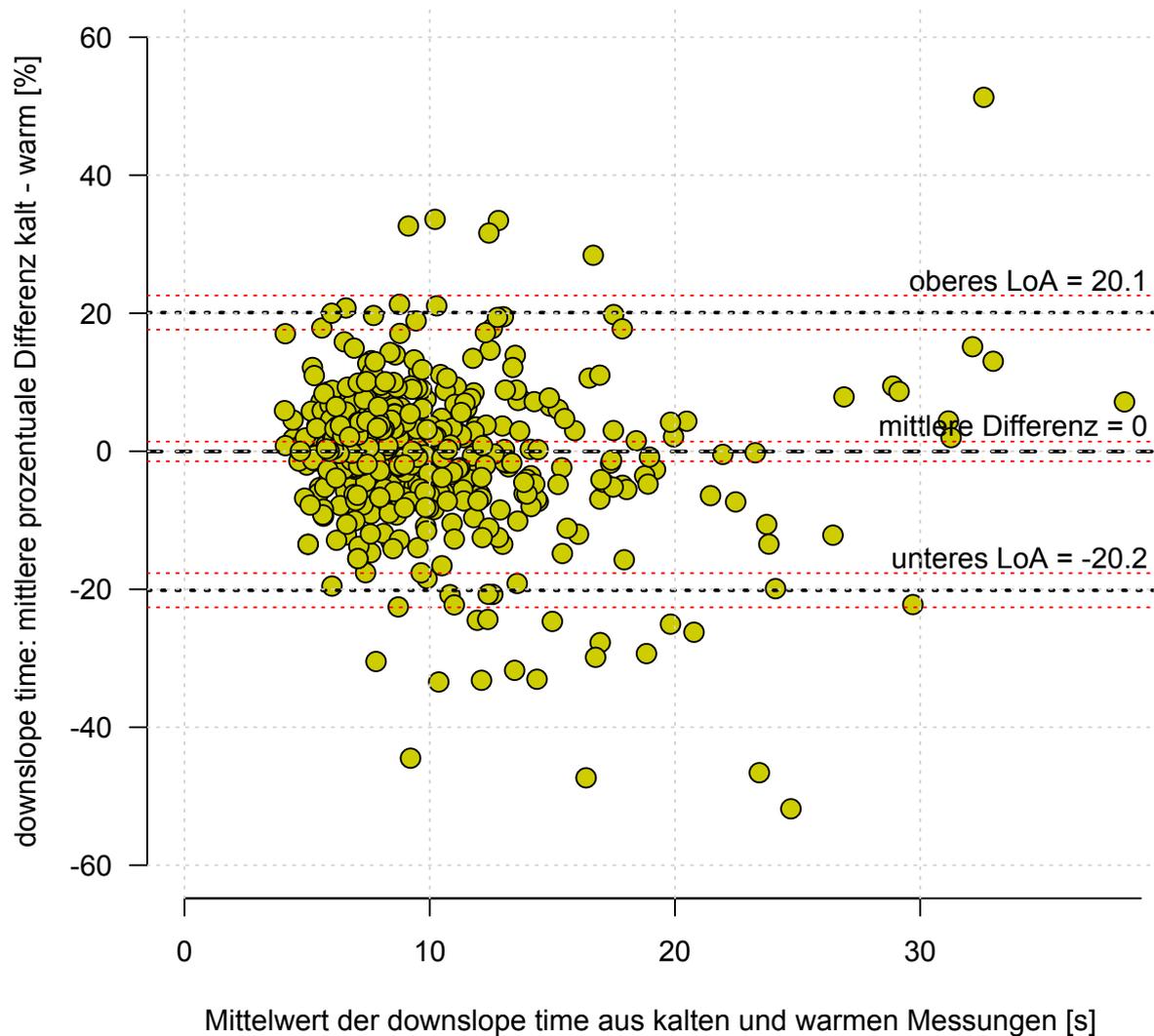


Abbildung 25

Das Bland-Altman-Diagramm in Prozent der DSt zeigt einen Bias (mittlere Differenz) von -0.1% (95% CI -1.5 bis 1.4%) und Limits of agreement (LoA) von +1.96 SD = 20.1% (95% CI 17.6 bis 22.6%) und -1.96 SD = -20.2% (95% CI -22.6 bis -17.7%).

Variationskoeffizient, Precision und LSC

Variationskoeffizient CI

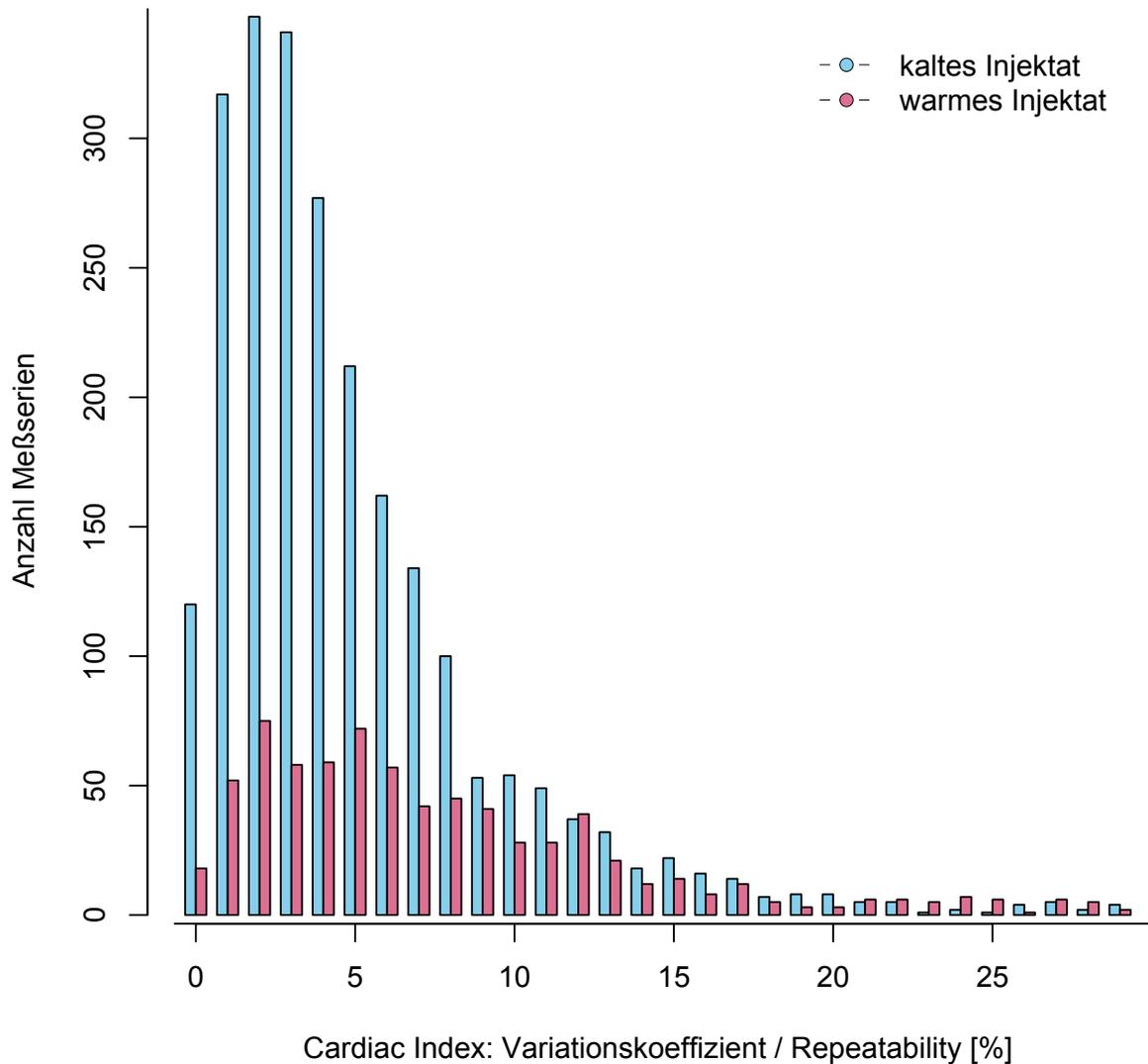


Abbildung 26

Der Variationskoeffizient des Cardiac Index - wie in dieser Graphik aufgetragen - zeigt bei den mit gekühlter Kochsalzlösung durchgeführten Messungen einen Peak-förmigen Verlauf mit einem Maximum bei 3-4%, während die mit raumtemperierter Kochsalzlösung durchgeführten Messungen eine breitere Streuung zeigen.

Variationskoeffizient EVLWI

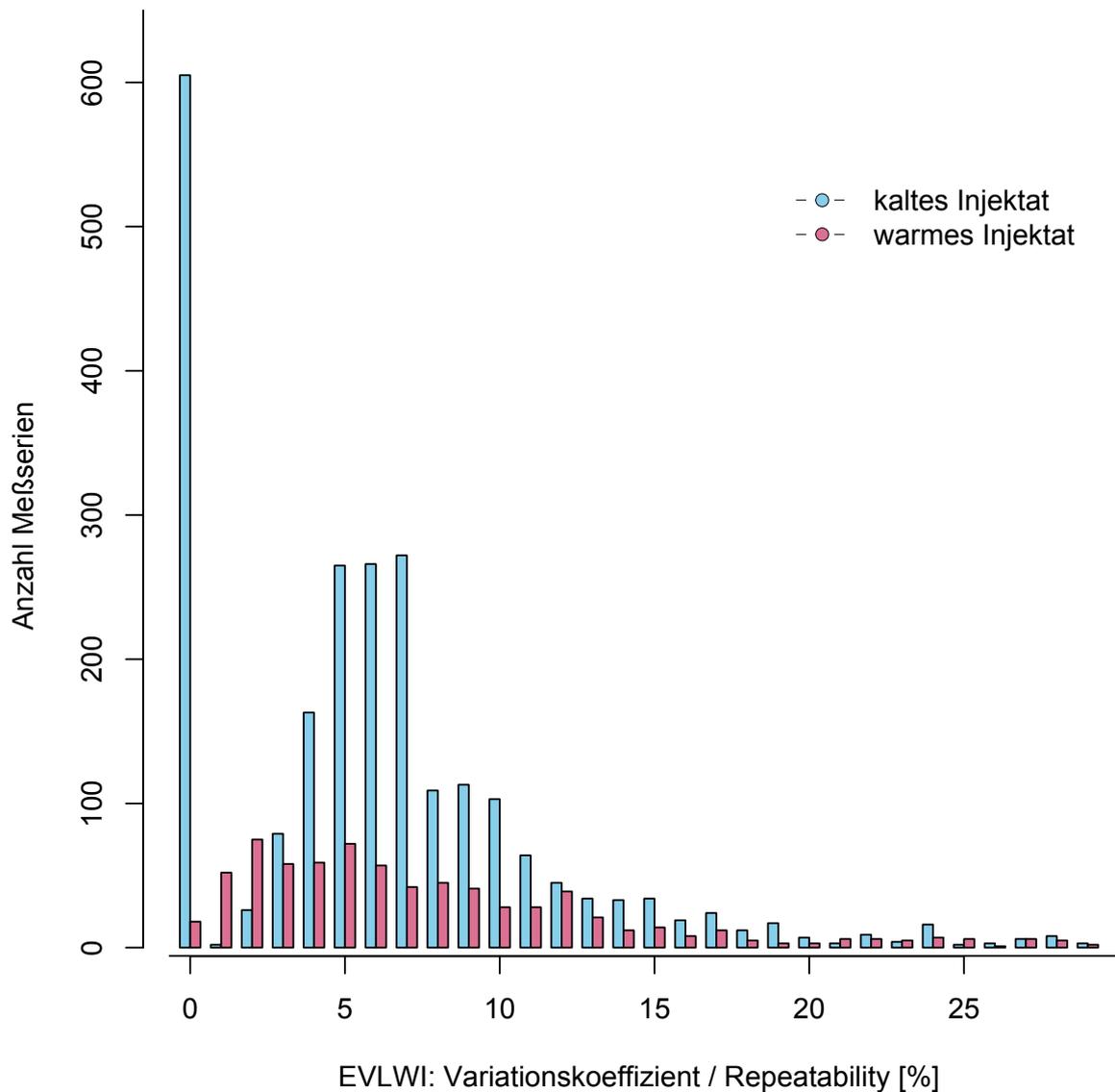


Abbildung 27

Der Plot des Variationskoeffizienten beim EVLWI zeigt ebenfalls analog zu dem des CI einen Peak-förmigen Verlauf und eine flacheren Verlauf bei raumtemperierter Messung. Die hohe Anzahl an 0% Varianz erklärt sich technisch durch die Rundung des EVLWI auf ganze Zahlen durch den Algorithmus des PiCCO-2[®] Gerätes.

Variationskoeffizient GEDVI

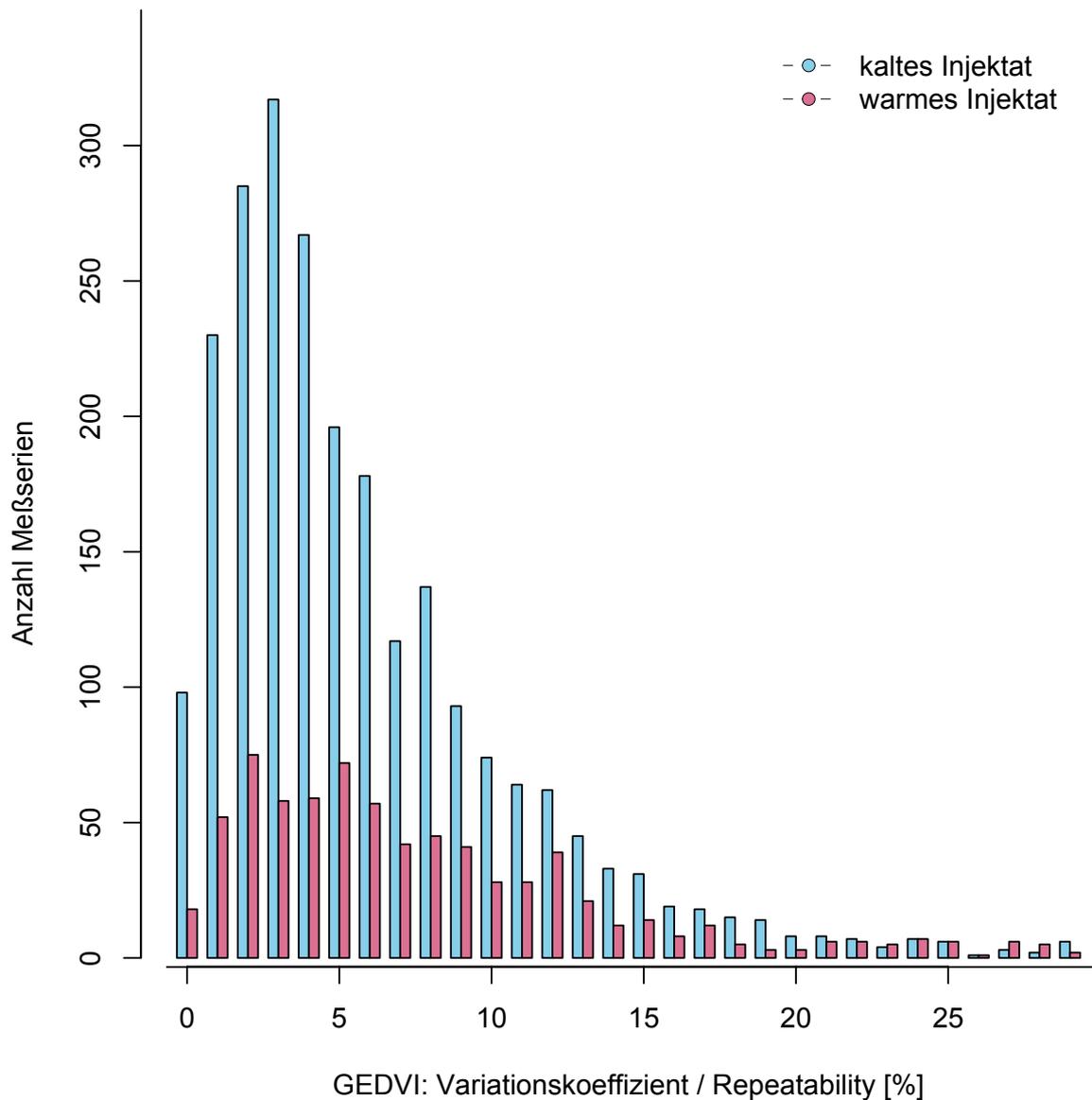


Abbildung 28

Der Variationskoeffizient des GEDVI verhält sich ebenfalls analog zu den schon beim CI beobachteten Werten und zeigt einen Peak-förmigen Verlauf bei den Messungen mit gekühlter Kochsalzlösung sowie einen flacheren Verlauf bei den raumtemperierten Messungen.

Precision und Least significant change für CI

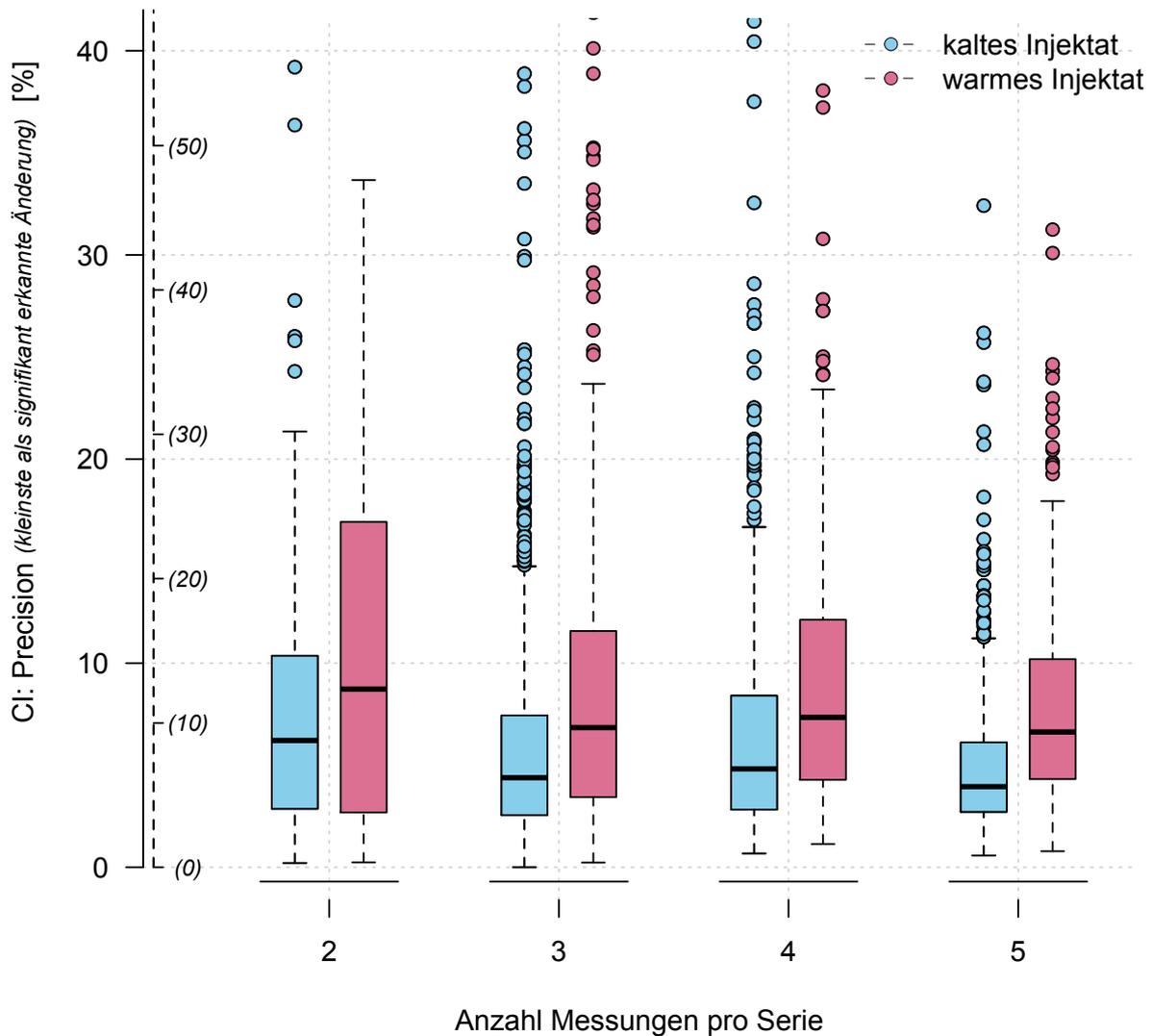


Abbildung 29

Bei der Precision des CI als Maß für Wiederholgenauigkeit innerhalb einer Messserie bedeuten kleinere Werte ein genaueres Ergebnis. Für Messungen mit gekühlter Kochsalzlösung ergaben sich für zwei ($n=128$) Messungen im Median eine Precision von 6.2%, für drei ($n=1410$) Messungen 4.0%, für vier ($n=460$) Messungen 4.8%, bei fünf ($n=371$) Messungen von 3.9%. Die erwartete lineare Abnahme der Precision mit Zunahme der Anzahl der Messungen wie im berechneten Modell bei Cecconi [45] ist

hier an realen gemessenen Daten schlechter nachzuvollziehen. Für Messungen mit warmer Kochsalzlösung ergab sich eine Precision für zwei Messungen (n=60) von 8.7%, für drei Messungen (n=327) von 6.8%, für vier Messungen (n=160) von 7%, für fünf (n=188) von 6.6%.

Precision und LSC für CI

| CI | kalt | | warm | | p | |
|----|-----------|---------------|---------|---------------|------|---------|
| | Messungen | Precision (%) | LSC (%) | Precision (%) | | LSC (%) |
| 2 | | 6.2 | 8.8 | 8.7 | 12.3 | 0.1 |
| 3 | | 4.0 | 5.7 | 6.8 | 9.6 | <0.001 |
| 4 | | 4.8 | 6.8 | 7 | 9.9 | <0.001 |
| 5 | | 3.9 | 5.5 | 6.6 | 9.3 | <0.001 |

Tabelle 4

Konfidenzintervalle der Precision für CI kalt

Berechnung der Konfidenzintervalle der Precision mit **gekühlter Kochsalzlösung** von 2 bis 5 Messungen:

| Messungen | 2 | 3 | 4 | 5 |
|----------------------------|-------|-------|-------|-------|
| Konfidenzintervalle | | | | |
| 2.5% | 0,21 | 0,00 | 0,68 | 0,58 |
| 25% | 2,86 | 2,60 | 2,83 | 2,72 |
| 50% | 6,21 | 4,40 | 4,82 | 3,95 |
| 75% | 10,36 | 7,40 | 8,41 | 6,12 |
| 97.5% | 21,35 | 14,70 | 16,67 | 11,22 |

Tabelle 5

Konfidenzintervalle der Precision für CI warm

Berechnung der Konfidenzintervalle der Precision mit **raumtemperierter Kochsalzlösung** von 2 bis 5 Messungen:

| Messungen | 2 | 3 | 4 | 5 |
|----------------------------|-------|-------|-------|-------|
| Konfidenzintervalle | | | | |
| 2.5% | 0,24 | 0,23 | 1,10 | 0,79 |
| 25% | 2,69 | 3,44 | 4,30 | 4,32 |
| 50% | 8,73 | 6,85 | 7,30 | 6,63 |
| 75% | 16,92 | 11,58 | 12,10 | 10,20 |
| 97.5% | 33,67 | 23,68 | 23,40 | 17,94 |

Tabelle 6

Precision und Least significant change für GEDVI

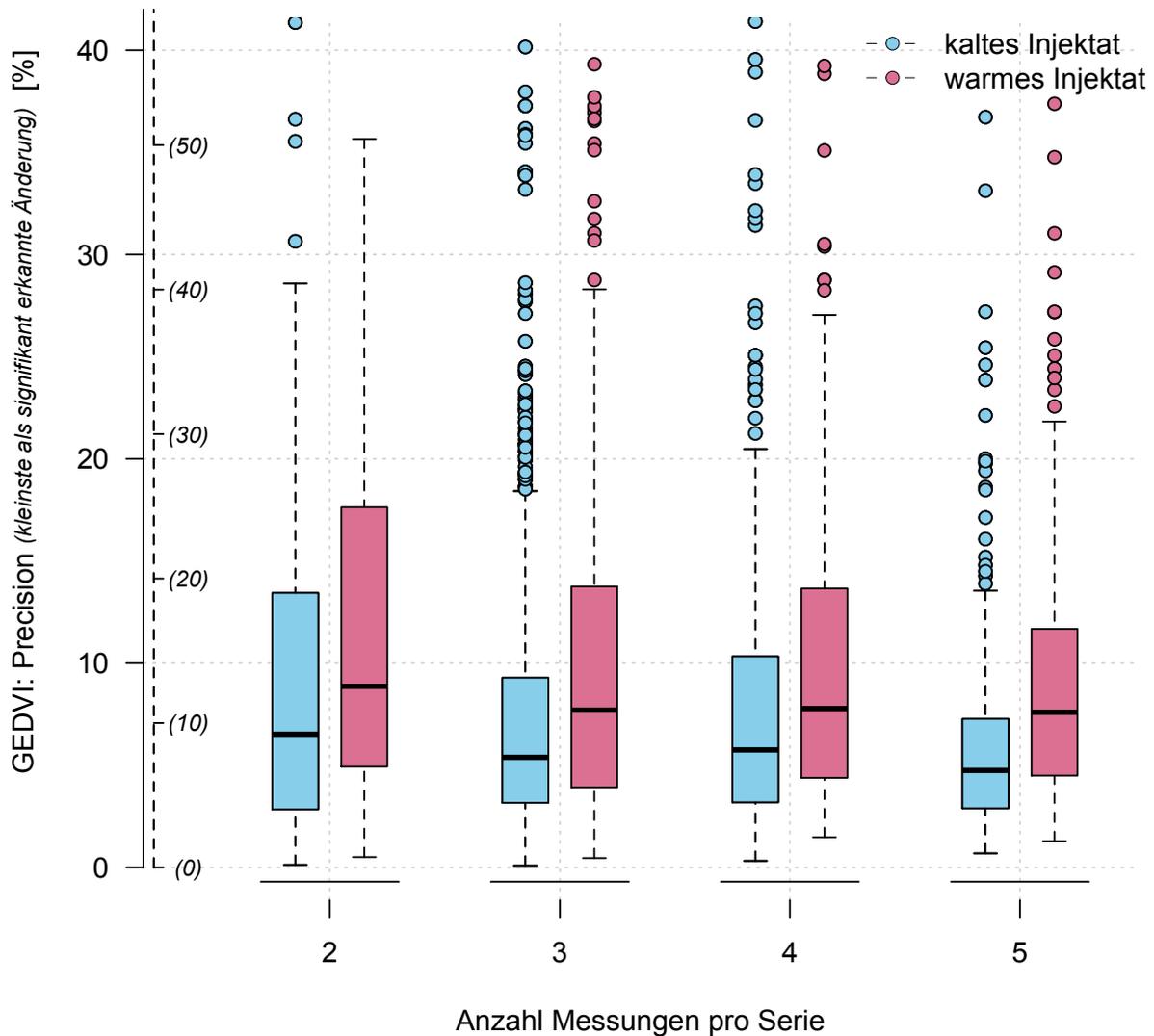


Abbildung 30

Bei der Precision des GEDVI als Maß für Wiederholgenauigkeit innerhalb einer Messserie bedeuten kleinere Werte ein genaueres Ergebnis. Für Messungen mit gekühlter Kochsalzlösung ergaben sich für zwei ($n=128$) Messungen im Median eine Precision von 6.5%, für drei ($n=1410$) Messungen 5.4%, für vier ($n=460$) Messungen 5.8%, bei fünf ($n=371$) Messungen von 4.7%. Für Messungen mit warmer Kochsalzlösung ergab sich eine Precision für zwei Messungen ($n=60$) von 8.9%, für drei Messungen ($n=327$) von 7.7%, für vier Messungen ($n=160$) von 7.8%, für fünf ($n=188$) von 7.6%.

Precision und LSC für GEDVI

| GEDVI | kalt | | warm | | |
|------------------|---------------|---------|---------------|---------|--------|
| Messungen | Precision (%) | LSC (%) | Precision (%) | LSC (%) | p |
| 2 | 6.5 | 9.2 | 8.9 | 12.6 | 0.03 |
| 3 | 5.4 | 7.6 | 7.7 | 10.9 | <0.001 |
| 4 | 5.8 | 8.2 | 7.8 | 11.0 | <0.001 |
| 5 | 4.7 | 6.6 | 7.6 | 10.7 | <0.001 |

Tabelle 7

Konfidenzintervalle der Precision für GEDVI kalt

Berechnung der Konfidenzintervalle der Precision für GEDVI bei Messung mit **gekühlter Kochsalzlösung** für 2 bis 5 Messungen:

| Messungen | 2 | 3 | 4 | 5 |
|----------------------------|----------|----------|----------|----------|
| Konfidenzintervalle | | | | |
| 2.5% | 0,13 | 0,0904 | 0.322 | 0.693 |
| 25% | 2,85 | 3,1661 | 3.191 | 2.899 |
| 50% | 6,52 | 5,392 | 5.754 | 4.749 |
| 75% | 13,44 | 9,2892 | 10.333 | 7.273 |
| 97.5% | 28,58 | 18,4221 | 20.481 | 13.544 |

Tabelle 8

Konfidenzintervalle der Precision für GEDVI warm

Berechnung der Konfidenzintervalle der Precision für GEDVI mit **raumtemperierter Kochsalzlösung** für 2 bis 5 Messungen:

| Messungen | 2 | 3 | 4 | 5 |
|----------------------------|----------|----------|----------|----------|
| Konfidenzintervalle | | | | |
| 2.5% | 0.508 | 0,46 | 1,48 | 1,29 |
| 25% | 4.932 | 3,92 | 4,39 | 4,5 |
| 50% | 8.865 | 7,7 | 7,78 | 7,6 |
| 75% | 17.629 | 13,75 | 13,66 | 11,68 |
| 97.5% | 35.657 | 28,29 | 27,04 | 21,83 |

Tabelle 9

Precision und Least significant change für EVLWI

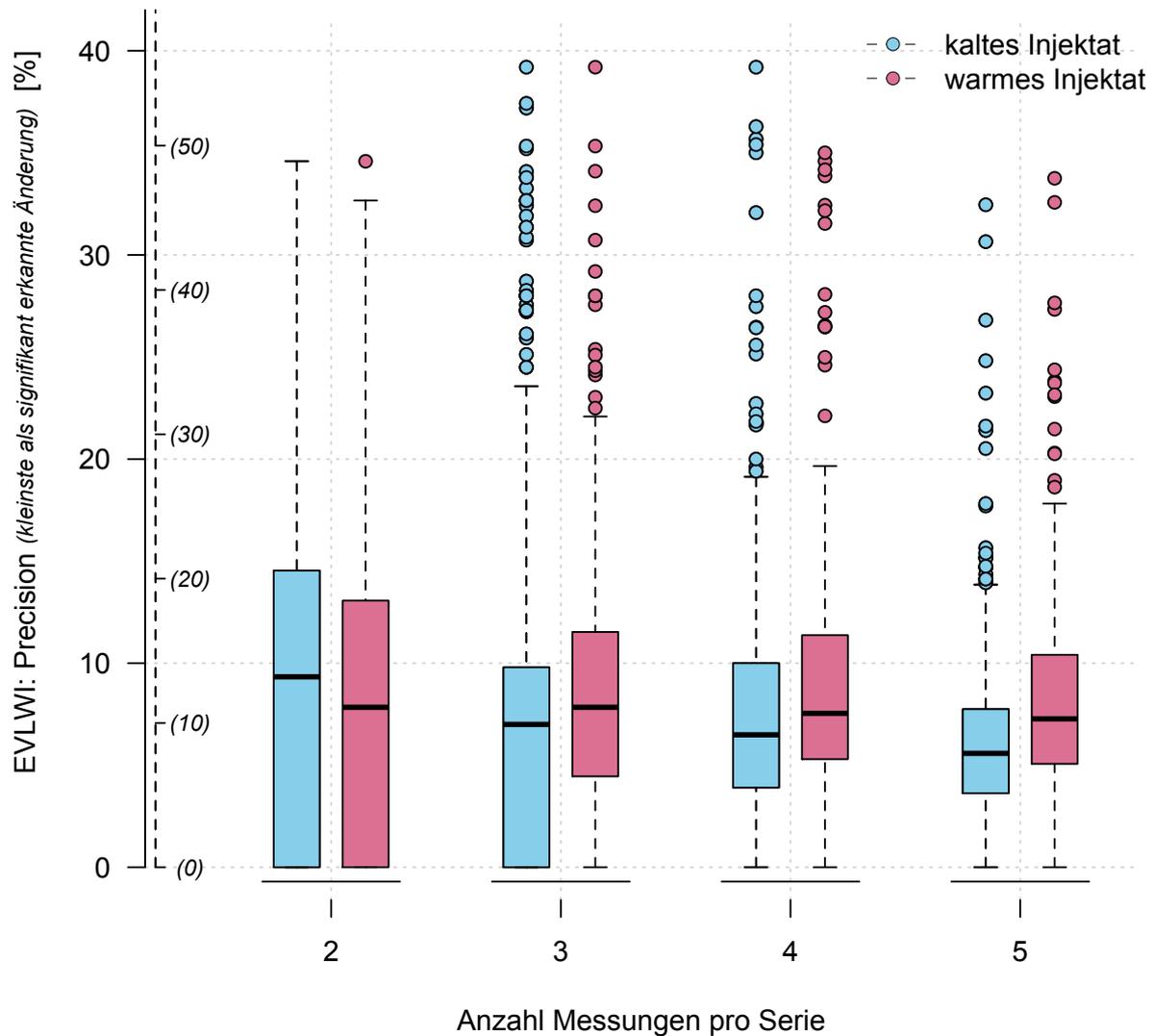


Abbildung 31

Bei der Precision des EVLWI als Maß für Wiederholgenauigkeit innerhalb einer Messserie bedeuten kleinere Werte ein genaueres Ergebnis. Für Messungen mit gekühlter Kochsalzlösung ergaben sich für zwei (n=128) Messungen im Median eine Precision von 9.3%, für drei (n=1410) Messungen 7.0%, für vier (n=460) Messungen 6.5%, bei fünf (n=371) Messungen von 5.6%. Für Messungen mit warmer Kochsalzlösung ergab sich eine Precision für zwei Messungen (n=60) von 7.8%, für drei

Messungen (n=327) von 7.8%, für vier Messungen (n=160) von 7.5%, für fünf (n=188) von 7.3%.

Precision und LSC für EVLWI

| EVLWI | kalt | | warm | | p |
|-------|---------------|---------|---------------|---------|--------|
| | Precision (%) | LSC (%) | Precision (%) | LSC (%) | |
| 2 | 9.3 | 13.2 | 7.8 | 11.0 | 0.6 |
| 3 | 7.0 | 9.9 | 7.8 | 11.0 | 0.0011 |
| 4 | 6.5 | 9.2 | 7.5 | 10.6 | 0.0015 |
| 5 | 5.6 | 7.9 | 7.3 | 10.3 | <0.001 |

Tabelle 10

Konfidenzintervalle der Precision für EVLWI kalt

Berechnung der Konfidenzintervalle der Precision für EVLWI mit **gekühlter Kochsalzlösung** für 2 bis 5 Messungen:

| Messungen | 2 | 3 | 4 | 5 |
|----------------------------|-------|------|-------|-------|
| Konfidenzintervalle | | | | |
| 2.5% | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 25% | 0 | 0 | 3,9 | 3,63 |
| 50% | 9,33 | 7 | 6,49 | 5,58 |
| 75% | 14,54 | 9,8 | 10 | 7,75 |
| 97.5% | 34,59 | 23,6 | 19,13 | 13,85 |

Tabelle 11

Konfidenzintervalle der Precision für EVLWI warm

Berechnung der Konfidenzintervalle der Precision für EVLWI mit **raumtemperierter Kochsalzlösung** für 3 bis 5 Messungen:

| Messungen | 2 | 3 | 4 | 5 |
|----------------------------|-------|-------|-------|-------|
| Konfidenzintervalle | | | | |
| 2.5% | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 25% | 0 | 4,45 | 5,3 | 5,07 |
| 50% | 7,84 | 7,84 | 7,54 | 7,27 |
| 75% | 13,07 | 11,53 | 11,37 | 10,41 |
| 97.5% | 32,67 | 22,08 | 19,66 | 17,82 |

Tabelle 12

Diskussion

Injektattemperatur

Die Beeinflussung der Messungen durch die Injektattemperatur war Gegenstand verschiedener Untersuchungen, von denen der überwiegende Anteil an Patienten mit Pulmonalarterienkathetern durchgeführt wurde.

1983 untersuchten Shellock et al. [50] 26 hypotherme Patienten nach herzchirurgischen Eingriffen mit einem Herzzeitvolumen von 1.8 l/min bis 5.3 l/min und stellten in der Regressionsanalyse einen engen Zusammenhang zwischen den mit raumtemperierter (19-25° Celsius) Indikatorlösung und den mit gekühlter (0-5° Celsius) Indikatorlösung gemessenen Herzzeitvolumina dar.

Elkayam et al. [51] zeigten ebenfalls 1983 an 33 Intensivpatienten mit verschiedenen Injektatvolumina und Temperaturen im Vergleich mit der definierten Standardtechnik (10 ml Injektatvolumen bei 0° Celsius), dass es bei Verwendung von 5 ml raumtemperierter Indikatorlösung zwar zu einer deutlich verminderten Reproduzierbarkeit bei dem geringeren Injektatvolumen kam, aber der Fehler von 0.136 ± 0.829 l/min keinen signifikanten Unterschied darstellte.

Pearl et al. [52] untersuchten 1986 verschiedene Injektatvolumina (10, 5 und 3 ml) sowie gekühlte und raumtemperierte Indikatorlösung. Es konnte in der Gruppe der 10 ml-Indikatorlösung kein signifikanter Unterschied zwischen der raumtemperierten und gekühlten Messung gefunden werden, bei einem Korrelationskoeffizienten von 0.94.

Wallace et al. [53] fanden 1993 an 21 Intensivpatienten mit niedrigem Herzzeitvolumen (≤ 3.5 l/min) eine durchschnittliche Differenz zwischen den beiden Methoden von 13% (3% bis 27%) und bei hohem Herzzeitvolumen (≥ 8.0 l/min) eine durchschnittliche Differenz von 11% (3% bis 29%) und schlugen vor die Messungen mit gekühlter Indikatorlösung vorzunehmen.

Renner et al. [54] untersuchten 1993 im Tierversuch an Schafen bei verschiedenen Herzzeitvolumina im Bereich von 1.5 l/min bis zu 15 l/min die Vergleichbarkeit der Herzzeitvolumenmessung mit verschiedenen Indikatormengen und unterschiedlichen Temperaturen und konnten zeigen, dass mit 5 ml raumtemperierter Indikatorlösung die geringste Korrelation, der höchste Grad an Varianz und der größte Standardfehler entsteht.

Berthelsen et al. [55] überprüften 2002 mit den von Bland und Altman vorgeschlagenen statistischen Tests an 28 kardiochirurgischen Patienten die Übereinstimmung von mit

Pulmonalarterienkathetern gemessenen Herzzeitvolumina mit kalter und raumtemperierter Indikatorlösung. Es wurden je vier Messungen vorgenommen. Es konnte gezeigt werden, dass die Variabilität mit den raumtemperierten Injektaten signifikant größer war als mit kalter Indikatorlösung (F-test, $F=4.60$, $p<0.01$).

Walsh et al. [56] untersuchten 2010 an 38 hypothermen und normothermen Intensivpatienten eines postoperativen kardiochirurgischen Kollektivs die Thermodilutionsmessungen über einen Pulmonalarterienkatheter mit Injektatvolumina von 10 ml und der Gegenüberstellung von gekühlter und raumtemperierter Indikatorlösung. Es wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Methoden gefunden, ebenso wie die Reihenfolge der Injektion (zuerst kalt dann warm oder zuerst warm dann kalt) keinen signifikanten Unterschied zu Tage brachte.

Im Jahr 2004 wurde von Faybik et al. [38] die erste Arbeit zum Vergleich der Injektattemperaturen bei der transkardiopulmonalen Herzzeitvolumenbestimmung mit dem PiCCO[®] System vorgestellt. Die Autoren untersuchten 15 Intensivpatienten einer chirurgischen Intensivstation mit je drei Messungen raumtemperierter und gekühlter Indikatorlösung (je 20 ml) in Reihe und fand eine gute Korrelation zwischen den beiden Methoden bezogen auf den Cardiac Index ($r=0.97$), den intrathorakalen Blutvolumenindex ($r=0.91$) und den extravaskulären Lungenwasserindex ($r=0.97$).

Die Ergebnisse der zitierten Studien beantworten die Frage, ob mit gekühlter oder raumtemperierter Indikatorlösung gemessen werden sollte, nicht einheitlich.

Die Ergebnisse der hier vorliegenden Arbeit in den Messserien mit gekühlter und raumtemperierter Kochsalzlösung bei den Patienten innerhalb des 20 Minuten Intervalls zeigen bei allen drei gemessenen Werten CI, EVLWI und GEDVI in den Bland-Altman-Plots eine gute Übereinstimmung (Agreement) der beiden Methoden. Die von Critchley und Critchley [46] geforderte Grenze der Limits of agreement in Prozent von $<30\%$ wird bei allen drei Werten deutlich unterschritten. Die Methoden sollten daher formal nach den in der Literatur vorgegebenen Kriterien als austauschbar gelten. Cecconi et al. [45] kritisieren an diesem Prozentwert, dass er entscheidende Informationen unterschlägt. Die Precision der Referenzmethode sei von entscheidender Wichtigkeit, wenn man den kombinierten Fehler der beiden Methoden berechnet. Die Berechnungen bei Critchley und Critchley gehen immer davon aus, dass die Precision der Referenzmethode bei 20% liegt. Cecconi et al. empfehlen die Precision der Referenzmethode anzugeben, um so eine bessere Einschätzung der neuen Methode machen zu können. Der Vergleich

der beiden Methoden sollte zudem über den gleichen Zeitraum erfolgen [42]. Bei der Messung des Herzzeitvolumens in dieser Untersuchung durch gemittelte Messserien dauert eine Messserie zwischen 3 und 20 Minuten. Squara et al. [42] empfehlen zur besseren Beschreibung der Precision zusätzlich den Variationskoeffizienten/Repeatability und den Fehlerkoeffizienten (2SEM/Mittelwert, SEM = engl.: standard error of the mean, Standardfehler des Mittelwerts) der Referenztechnik zu bestimmen, um so die Validität der Standardmethode besser erfassen zu können. Squara et al. und Cecconi et al. [47] geben als a priori Zielwert der Precision einen Wert von <10% an. Auch in der hier vorliegenden retrospektiven Datenanalyse sind die Werte der Precision beim CI, GEDVI und EVLWI unter 10% und erfüllen so die postulierten Kriterien.

Alle Messungen der LSC bleiben ebenfalls unterhalb der von Squara [42] postulierten 15%-Grenze. Die Messungen mit gekühlter Kochsalzlösung haben jedoch einen kleineren Wert und somit eine höhere Precision. Dieser Begriff ist irreführend, bedeutet er doch, dass eine Methode mit hoher Precision einen niedrigen Wert hat. Daher wurde von Chatburn [41] und Szaflarski [57] vorgeschlagen die intuitiveren Begriffe der „Imprecision“ und der „Inaccuracy“ einzuführen. Leider hat sich die Verwendung dieser Begriffe bisher in der Literatur nicht durchgesetzt.

Die Precision ist bei allen mit gekühlter Kochsalzlösung gemessenen Messserien unter der beschriebenen Grenze von 10%. Da im klinischen Alltag auf der interdisziplinären Neurointensivstation 1i der Charité und durch Empfehlungen in der Literatur [18] [16] [47] in der Mehrzahl der Fälle drei Messungen durchgeführt werden, sind den folgenden Beispielrechnungen Messserien mit drei Messungen zu Grunde gelegt.

Cardiac Index

Die Precision des Cardiac Index (CI) beträgt im Kollektiv der neurologischen und neurochirurgischen Intensivpatienten bei drei Messungen mit gekühlter Kochsalzlösung im Median 4.0%, die Precision im Median mit raumtemperierter Kochsalzlösung betrug im Median 6.85%. Das ergibt einen statistisch signifikanten Unterschied mit einem P-Wert <0.001. Um den Bereich der Precision zu beschreiben, in dem 95% von zukünftigen Messserien am gleichen Patientenkollektiv erwartbar liegen werden, wurde die obere Grenze des Konfidenzintervalles aus den Diagrammen der Precision

verwendet. Die obere Grenze des Konfidenzintervall bei den Messungen mit gekühlter Kochsalzlösung entspricht 14.7% oder 0.44 l/min/m² und somit bei einem gemessenen CI von 3.0 l/min/m² einem 95%-Bereich von 2.56 bis 3.44 l/min/m². Im Gegensatz dazu bedeutet ein 95%-Intervall bei den raumtemperierten Messungen von 23.68% 0.71 l/min/m² und somit einen Bereich von 2.29 bis 3.71 l/min/m².

Rivers et al. [58] verwendeten in der early-goal-directed-Sepsistherapie-Studie für den ZVD und den systolischen Blutdruck Zielkriterien. Eine genaue Definition des Cardiac Index-Zielwertes oder analoge Kriterien für den Cardiac Index sind bisher in der Literatur nicht beschrieben. Durch die Messung des CI mit gekühlter Kochsalzlösung steht jedoch ein deutlich präziseres Instrument für Entscheidungen am Krankenbett zu Verfügung bei wenig zusätzlichem Aufwand. Daher lautet die Empfehlung, Messungen des CI wenn möglich immer mit gekühlter Kochsalzlösung durchzuführen.

Globaler Enddiastolischer Volumenindex

Die mediane Precision des Globalen Enddiastolischen Volumen Index (GEDVI) beträgt im Median bei drei gekühlten Messungen gerundet 5.40% und bei mit raumtemperierter NaCl-Lösung gemessenen Werten 7.7%. Auch hier ist der Unterschied statistisch signifikant ($p < 0.001$). Analog zu den Messungen des CI wurde ein 95%-Konfidenzintervall gebildet. Bei gekühlten Messungen beträgt die Grenze des 95%-Konfidenzintervall 18.42%, dies entspricht bei einem durchschnittlich angenommenen Wert des GEDVI von 720 ml/m² 132.64 ml/m² und somit einem Bereich von 587 bis 853 ml/m². Das 95%-Intervall bei Messungen mit raumtemperierter NaCl-Lösung beträgt 28.29%, was bei einem GEDVI von 720 ml/m² 203.69 ml/m² entspricht und daraus resultiert ein Bereich von 516-924 ml/m². Bei einem Normalwertbereich von 680-800 ml/m² erscheinen die Bereiche bei beiden Methoden zu ungenau um daraus am Bett Therapieentscheidungen ableiten zu können. Wie schon Wolf et al. [59] beschreiben wird eine Nutzung des Parameters GEDVI als Zielkriterium für eine Volumentherapie ohne Berücksichtigung des Geschlechts und des Alters der Patienten durch die aktuelle Datenlage nicht unterstützt. Bei der zusätzlichen Messungengenauigkeit und den für das 95% Intervall ermittelten breiten Bereichen bei beiden hier untersuchten Methoden erscheint eine Überprüfung der Normalwerte und eine vorsichtige Verwendung des Parameters GEDVI geboten. Um das Globale Enddiastolische Volumen als Trendparameter einsetzen zu können sollten die Messungen auf Grund des engeren

Intervalls ebenfalls mit gekühlter Kochsalzlösung gemessen werden, um die größtmögliche Präzision zu erreichen.

Extravaskulärer Lungenwasserindex

Die Precision des Extravaskulären Lungenwasserindex beträgt bei drei gekühlten Messungen im Median 7%, bei Messungen mit raumtemperierter Indikatorlösung 7.84%. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant ($p=0.0011$). Die Grenze des 95%-Intervalls beträgt bei den gekühlten Messungen 23.6% und entspricht bei einem angenommenen Median des EVLWI von 5 ml/kg 1.18 ml/kg. Daraus ergibt sich ein Bereich wie bei der Ausgabe aus dem PiCCO-2[®] Gerät auf ganze Zahlen gerundeter Bereich von 4 bis 6 ml/kg. Bei den mit raumtemperierter Kochsalzlösung durchgeführten Messungen ergab sich eine Grenze des 95% Konfidenzintervall von 22.08%, das entspricht 1.10 ml/kg und somit nach Rundung ebenso einem Bereich von 4 bis 6 ml/kg. In der klinischen Praxis zeigt sich beim Vergleich der beiden Methoden zur Messung des EVLWI kein klinisch signifikanter Unterschied.

Tagami et al. [60] haben 2010 eine Korrelation der durch Thermodilution ermittelten EVLWI Werte mit in Autopsien ermitteltem Lungengewicht nachgewiesen. Mit der in klinischer Alltagssituation bestimmten Precision stellt das EVLWI einen guten Parameter zur Erfassung von pulmonalem Ödem und zur Überprüfung der angewandten Therapie dar. Wolf et al. [61] konnten zeigen, dass die Indizierung des EVLW mit der Körpergröße keine signifikanten Abhängigkeiten in Bezug auf Körpergröße, Körpergewicht oder Geschlecht der Patienten hat. Die mit Indizierung auf ideales Körpergewicht ermittelten Normwerte von 3 bis 7 ml/kg sollten bei der Bewertung im klinischen Alltag den Gegebenheiten des individuellen Patienten angepasst werden.

Faybik et al. [38] zeigten in ihrer Arbeit 2004 eine gute Übereinstimmung von mit gekühlter und mit raumtemperierter Kochsalzlösung gemessenen Werten. Allerdings wurde die Studie nur an 15 Patienten durchgeführt und alle Messungen von einem Untersucher vorgenommen. In der hier vorliegenden Arbeit wurde eine höhere Anzahl an Patienten untersucht und Messungen im klinischen Alltag durch verschiedene Untersucher durchgeführt sowie Ausreißer-Werte nicht korrigiert. Daher stellen die Ergebnisse ein wirklichkeits-getreueres Abbild der klinischen Praxis dar.

Wie Cecconi et al. [45] beschreiben, wurden in keiner Arbeit a priori die für den klinischen Alltag akzeptablen Kriterien der Limits of agreement festgelegt. Daraus schließen die Autoren, dass, solange eine a priori Festlegung fehlt, aus den gesammelten Daten keine aussagekräftigen Schlüsse zur klinischen Relevanz gezogen werden können. Cecconi argumentiert weiter, dass mit dem Bland-Altman-Plot zwei von einander unabhängige Messmethoden verglichen werden, die die gleiche Variable messen, jedoch hat jede Methode ihren eigenen inhärenten Fehler. Außerdem sind die Limits of agreement abhängig von der untersuchten Population. Im Falle des Herzzeitvolumens wäre eine Grenzfestlegung von akzeptablen Limits of agreement von zum Beispiel ± 1 Liter/Minute in einer Erwachsenenpopulation mit einem hohen mittleren Herzzeitvolumen von 10 Litern/Minute akzeptabel. In einer Population pädiatrischer Patienten mit einem mittleren Herzzeitvolumen von 2 Litern/Minute wäre diese Festlegung inakzeptabel.

Mit der Bestimmung der Limits of agreement und des Bias kann man zwar die Übereinstimmung von zwei Methoden beschreiben, jedoch ist die Einschätzung, ob die ermittelten Werte klinische Relevanz besitzen, eine Frage von Meinung und bisher in der Literatur nicht beantwortet. Die in dieser Arbeit zusätzlich verwendeten Parameter Precision und LSC sind ein anschauliches Instrument um die Übereinstimmung und die Austauschbarkeit zweier Methoden über die von Bland und Altman vorgeschlagenen Parameter Bias und Limits of agreement hinaus zu demonstrieren.

Cecconi et al. [45], Tagami et al. [62] und Monnet et al. [16] interpolieren in ihren Arbeiten die Anzahl der Messungen und berechnen auf dieser Grundlage den Fehlerkoeffizienten (CE), die Precision, die LSC und die Konfidenzintervalle. Diese werden interpoliert immer enger. In der hier vorliegenden Arbeit wurden die Konfidenzintervalle entsprechend der Anzahl der Messung an realen Daten berechnet. Diese am Patientenkollektiv neurologisch/neurochirurgischer Intensivpatienten ermittelten Werte spiegeln die Situation im klinischen Alltag wieder und zeigen sowohl bei den raumtemperiert als auch bei den gekühlt durchgeführten Messserien bei den Werten für CI, GEDVI und EVLWI enger werdende Konfidenzintervalle.

Die Unterschiede in der Precision, dem LSC und der Varianz sind alle statistisch signifikant. Die Rechenbeispiele mit Werten aus der klinischen Praxis zeigen die Relevanz der besseren Präzision der mit gekühlter Kochsalzlösung durchgeführten

Messungen bei den Werten des CI und eingeschränkt des GEDVI, klinisch nicht signifikant war der Unterschied bei den Messungen des EVLWI. Bei der Beurteilung der Messwerte spielt die Tendenz eine entscheidende Rolle. Wichtig für den am Bett stehenden Untersucher ist mit möglichst hoher Genauigkeit eine Veränderung in die eine oder andere Richtung über die Zeit zu erfassen und daraus entsprechende Therapieentscheidungen abzuleiten. Mit den gekühlten Messungen hat man bei geringem zusätzlichem Aufwand der gekühlten Bevorratung von NaCl-Lösung ein präziseres Messinstrument zur Hand.

Eine Begrenzung der hier vorliegenden Arbeit ist sicher der retrospektive Ansatz. Ziel war es jedoch ein Abbild der alltäglichen Praxis auf der Intensivstation zu schaffen und nicht prospektiv Daten in einer kontrollierten Umgebung zu ermitteln. Die Untersuchungen wurden von mehreren Untersuchern vorgenommen, wie es im Schichtbetrieb auf einer Intensivstation unvermeidbar ist. Die Daten wurden elektronisch aufgezeichnet und nicht selektiert. Die Messungen wurden auf einer interdisziplinären Neurointensivstation mit entsprechendem Patientenkollektiv aufgezeichnet und spiegeln natürlich die spezifischen Gegebenheiten und Therapieansätze einer solchen Intensivstation wieder. Die Komorbiditäten wie Sepsis, Vasoplegie und respiratorisches Versagen sind in der Intensivmedizin ubiquitär auftretende Probleme, so dass das Patientenkollektiv mit dem einer chirurgischen oder internistischen Intensivstation vergleichbar ist.

Literaturverzeichnis

1. Fick, A., *Über die Messung des Blutquantums in den Herzventrikeln*. Verh. phys.- med. Ges. Würzb. , 1870. **2**: p. 16-28.
2. Stewart, G.N., *Researches on the circulation time and on the influence which affect it*. J Physiol (London), 1897. **22**: p. 159-183.
3. Reuter, D.A., et al., *Cardiac output monitoring using indicator-dilution techniques: basics, limits, and perspectives*. Anesth Analg, 2010. **110**(3): p. 799-811.
4. Hamilton, W.F., *Studies on circulation: IV Further Analysis of the injection method, and of changes in hemodynamics under physiological and pathological conditions*. 1931.
5. Kinsmann, J.M., *Studies on the circulation: I. Injection Method: Physical and mathematical considerations*. Am J Physiol, 1929. **89**: p. 322-330.
6. Moore, J.W., *Studies on the circulation: II. Cardiac output determination; Comparison of the injection method with the direct Fick procedure*. Am J Physiol 1929. **89**: p. 331-339.
7. Fegler, G., *Mesurements of cardiac output in anaesthetized animals by a thermodilution method*. Q J Exp Physiol Cogn Med Sci, 1954: p. 153-164.
8. Dexter, L., *Cardiac catheterization in the diagnosis of congenital heart disease*. Bull N Y Acad Med, 1950. **26**(2): p. 93-102.
9. Ganz, W., et al., *A new technique for measurement of cardiac output by thermodilution in man*. Am J Cardiol, 1971. **27**(4): p. 392-6.
10. Morady, F., B.H. Brundage, and H.J. Gelberg, *Rapid method for determination of shunt ratio using a thermodilution technique*. Am Heart J, 1983. **106**(2): p. 369-73.
11. Balik, M., J. Pachel, and J. Hendl, *Effect of the degree of tricuspid regurgitation on cardiac output measurements by thermodilution*. Intensive Care Med, 2002. **28**(8): p. 1117-21.
12. Heerdt, P.M., et al., *Flow dependency of error in thermodilution measurement of cardiac output during acute tricuspid regurgitation*. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2001. **15**(2): p. 183-7.
13. Heerdt, P.M., et al., *Inaccuracy of cardiac output by thermodilution during acute tricuspid regurgitation*. Ann Thorac Surg, 1992. **53**(4): p. 706-8.
14. Stevens, J.H., et al., *Thermodilution cardiac output measurement. Effects of the respiratory cycle on its reproducibility*. JAMA, 1985. **253**(15): p. 2240-2.
15. Snyder, J.V., *Effects of mechanical ventilation on the measurement of cardiac output by thermodilution*. Crit Care Med, 1982. **10**: p. 677-682.
16. Monnet, X., et al., *Precision of the transpulmonary thermodilution measurements*. Crit Care, 2011. **15**(4): p. R204.
17. Gondos, T., et al., *Precision of transpulmonary thermodilution: how many measurements are necessary?* Eur J Anaesthesiol, 2009. **26**(6): p. 508-12.
18. Nilsson, L.B., et al., *Thermodilution cardiac output--are three injections enough?* Acta Anaesthesiol Scand, 2004. **48**(10): p. 1322-7.
19. Kim, M.E. and Y.C. Lin, *Determination of catheter wall heat transfer in cardiac output measurement by thermodilution*. Clin Exp Pharmacol Physiol, 1980. **7**(4): p. 383-9.
20. American Society of Anesthesiologists Task Force on Pulmonary Artery, C., *Practice guidelines for pulmonary artery catheterization: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Pulmonary Artery Catheterization*. 2003.
21. Sandham, J.D., et al., *A randomized, controlled trial of the use of pulmonary-artery catheters in high-risk surgical patients*. N Engl J Med, 2003. **348**(1): p. 5-14.

22. Domino, K.B., et al., *Injuries and liability related to central vascular catheters: a closed claims analysis*. *Anesthesiology*, 2004. **100**(6): p. 1411-8.
23. De Backer, D., D. Fagnoul, and A. Herpain, *The role of invasive techniques in cardiopulmonary evaluation*. *Curr Opin Crit Care*, 2013.
24. Newman, E.V., et al., *The dye dilution method for describing the central circulation. An analysis of factors shaping the time-concentration curves*. *Circulation*, 1951. **4**(5): p. 735-46.
25. Sakka, S.G., et al., *Assessment of cardiac preload and extravascular lung water by single transpulmonary thermodilution*. *Intensive Care Med*, 2000. **26**(2): p. 180-7.
26. Kiefer, N., et al., *Clinical validation of a new thermodilution system for the assessment of cardiac output and volumetric parameters*. *Crit Care*, 2012. **16**(3): p. R98.
27. Michard, F., A. Schachtrupp, and C. Toens, *Factors influencing the estimation of extravascular lung water by transpulmonary thermodilution in critically ill patients*. *Crit Care Med*, 2005. **33**(6): p. 1243-7.
28. Reuter, D.A., et al., *Intrathoracic blood volume index measured by thermodilution for preload monitoring after cardiac surgery*. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2002. **16**(2): p. 191-5.
29. Monnet, X., et al., *Assessing pulmonary permeability by transpulmonary thermodilution allows differentiation of hydrostatic pulmonary edema from ALI/ARDS*. *Intensive Care Med*, 2007. **33**(3): p. 448-53.
30. Soderstrom, C.A., et al., *Superiority of the femoral artery of monitoring. A prospective study*. *Am J Surg*, 1982. **144**(3): p. 309-12.
31. Galluccio, S.T., M.J. Chapman, and M.E. Finnis, *Femoral-radial arterial pressure gradients in critically ill patients*. *Crit Care Resusc*, 2009. **11**(1): p. 34-8.
32. Russell, J.A., et al., *Prospective evaluation of radial and femoral artery catheterization sites in critically ill adults*. *Crit Care Med*, 1983. **11**(12): p. 936-9.
33. Scheer, B., A. Perel, and U.J. Pfeiffer, *Clinical review: complications and risk factors of peripheral arterial catheters used for haemodynamic monitoring in anaesthesia and intensive care medicine*. *Crit Care*, 2002. **6**(3): p. 199-204.
34. Marik, P.E., M. Flemmer, and W. Harrison, *The risk of catheter-related bloodstream infection with femoral venous catheters as compared to subclavian and internal jugular venous catheters: a systematic review of the literature and meta-analysis*. *Crit Care Med*, 2012. **40**(8): p. 2479-85.
35. Thomas, F., et al., *The risk of infection related to radial vs femoral sites for arterial catheterization*. *Crit Care Med*, 1983. **11**(10): p. 807-12.
36. Harris, A.P., et al., *The slowing of sinus rhythm during thermodilution cardiac output determination and the effect of altering injectate temperature*. *Anesthesiology*, 1985. **63**(5): p. 540-1.
37. Nishikawa, T. and A. Namiki, *Mechanism for slowing of heart rate and associated changes in pulmonary circulation elicited by cold injectate during thermodilution cardiac output determination in dogs*. *Anesthesiology*, 1988. **68**(2): p. 221-5.
38. Faybik, P., et al., *Iced versus room temperature injectate for assessment of cardiac output, intrathoracic blood volume, and extravascular lung water by single transpulmonary thermodilution*. *Journal of Critical Care*, 2004. **19**(2): p. 103-107.
39. DuBois, D. and E. DuBois, *A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known*. *Arch Int Med*, 1916. **17**: p. 863-871.
40. Devine, B., *Gentamicin therapy*. *Drug Intell Clin Pharm* 1974. **8**: p. 650-655.

41. Chatburn, R.L., *Fundamentals of Metrology: Evaluation of Instrument Error and Method Agreement*, in *Monitoring in Respiratory Care*, R. Kacmarek, D. Hess, and J. Stoller, Editors. 1993, Mosby - Year Book, Inc.: St. Louis. p. 97-144.
42. Squara, P., et al., *Tracking changes in cardiac output: methodological considerations for the validation of monitoring devices*. *Intensive Care Med*, 2009. **35**(10): p. 1801-8.
43. Altman, D.G. and J.M. Bland, *Measurement in Medicine: the Analysis of Method Comparison Studies*. *The Statistician*, 1983. **32**: p. 307-317.
44. Bland, J.M. and D.G. Altman, *Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement*. *Lancet*, 1986. **1**(8476): p. 307-10.
45. Cecconi, M., et al., *Bench-to-bedside review: the importance of the precision of the reference technique in method comparison studies--with specific reference to the measurement of cardiac output*. *Crit Care*, 2009. **13**(1): p. 201.
46. Critchley, L.A. and J.A. Critchley, *A meta-analysis of studies using bias and precision statistics to compare cardiac output measurement techniques*. *J Clin Monit Comput*, 1999. **15**(2): p. 85-91.
47. Cecconi, M., et al., *Lithium dilution cardiac output measurement in the critically ill patient: determination of precision of the technique*. *Intensive Care Med*, 2009. **35**(3): p. 498-504.
48. Bland, J.M. and D.G. Altman, *Mesuring agreement in method comparison studies*. *Statistical methods in Medical Research*, 1999. **8**: p. 135-160.
49. Bland, J.M. and D.G. Altman, *Agreement between methods of measurement with multiple observations per individual*. *J Biopharm Stat*, 2007. **17**(4): p. 571-82.
50. Shellock, F.G., *Thermodilution cardiac output determination in hypothermic postcardiac surgery patients: Room vs ice temperature injectate*. *Crit Care Med*, 1983. **11**(8): p. 668-670.
51. Elkayam, U., et al., *Cardiac output by thermodilution technique. Effect of injectate's volume and temperature on accuracy and reproducibility in the critically ill patient*. *Chest*, 1983. **84**(4): p. 418-22.
52. Pearl, R.G., et al., *Effect of injectate volume and temperature on thermodilution cardiac output determination*. *Anesthesiology*, 1986. **64**(6): p. 798-801.
53. Wallace, D.C. and E.H. Winslow, *Effects of iced and room temperature injectate on cardiac output measurements in critically ill patients with low and high cardiac outputs*. *Heart Lung*, 1993. **22**(1): p. 55-63.
54. Renner, L.E., M.J. Morton, and G.Y. Sakuma, *Indicator amount, temperature, and intrinsic cardiac output affect thermodilution cardiac output accuracy and reproducibility*. *Crit Care Med*, 1993. **21**(4): p. 586-97.
55. Berthelsen, P.G., et al., *Thermodilution cardiac output. Cold vs room temperature injectate and the importance of measuring the injectate temperature in the right atrium*. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2002. **46**(9): p. 1103-10.
56. Walsh, E., et al., *Iced vs room-temperature injectates for cardiac index measurement during hypothermia and normothermia*. *Am J Crit Care*, 2010. **19**(4): p. 365-72.
57. Szaflarski, N.L. and R.E. Slaughter, *Technology assessment in critical care: understanding statistical analyses used to assess agreement between methods of clinical measurement*. *Am J Crit Care*, 1996. **5**(3): p. 207-16.
58. Rivers, E., et al., *Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock*. *N Engl J Med*, 2001. **345**(19): p. 1368-77.
59. Wolf, S., et al., *Global end-diastolic volume acquired by transpulmonary thermodilution depends on age and gender in awake and spontaneously breathing patients*. *Crit Care*, 2009. **13**(6): p. R202.

60. Tagami, T., et al., *Validation of extravascular lung water measurement by single transpulmonary thermodilution: human autopsy study*. Crit Care, 2010. **14**(5): p. R162.
61. Wolf, S., et al., *How to perform indexing of extravascular lung water: a validation study**. Crit Care Med, 2013. **41**(4): p. 990-8.
62. Tagami, T., et al., *The precision of PiCCO(R) measurements in hypothermic post-cardiac arrest patients*. Anaesthesia, 2012. **67**(3): p. 236-43.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Steffen Grimmer, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Vergleich von raumtemperierter und gekühlter Kochsalzlösung bei der Messung des Herzzeitvolumens mittels Thermodilution“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s. o.) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s. o.) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Berlin, den 03.Juli 2013

Unterschrift

Anhang

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht

Publikationsverzeichnis

Fallberichte

Trendelenburg, G., Jussen, D., **Grimmer, S.**, Jakob, W, Hiemann, N. E., Horn, P. (2011). "Invasive pressure monitoring saves from tuberculous meningitis with fulminant generalized brain edema." Front Neurol **2**: 69.

Hiemann, N. E., **Grimmer, S.**, Kemper, D., Knosalla, C., Hetzer, R. (2012). "Tuberculous meningitis in a lung transplanted patient." Transpl Infect Dis **14**(4): E19-22.

Danksagung

Besonders bedanken möchte ich bei meinem Betreuer Dr. med. Stefan Wolf für die geduldige und intensive Betreuung und die Überlassung des Themas, bei meinem Doktorvater Univ.-Prof. Dr. med. Michael Sander für seine Unterstützung und konstruktive Beratung sowie bei Univ.-Prof. Dr. med. Claudia Spies für ihren unermüdlichen Ansporn.

Meiner Frau Dr. med. Anja Grimmer danke ich für alles.

Meinen Eltern Gertraude und Dieter Grimmer sowie meiner Familie Ulrich Köpf, Antje Müller, Fred und Isolde Michaelis danke ich für ihre ausdauernde rückhaltlose Unterstützung und die Ermöglichung des Studiums, ihnen sei diese Arbeit gewidmet.