

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin

Sektion Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin

Prof. Dr. D. Singer

**Elektrische Kardiometrie™ als noninvasives HZV-
Monitoringverfahren in der Neonatologie und pädiatrischen
Intensivmedizin – ein Methodenvergleich**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Denise Obrecht

aus Hamburg

Hamburg 2015

Angenommen von der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am:

11.11.2015

Veröffentlicht mit Genehmigung der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: Prof. Dr. Dominique Singer

Prüfungsausschuss, zweiter Gutachter: Prof. Dr. Daniel Reuter

„In der Wissenschaft gleichen wir alle nur den Kindern, die am Rande des Wissens hie und da einen Kiesel aufheben, während sich der weite Ozean des Unbekannten vor unseren Augen erstreckt.“

Isaac Newton (1643-1727)

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung.....	7
1.1.	Herzzeitvolumen-Monitoring in der aktuellen klinischen Praxis.....	7
1.2.	Herzzeitvolumen-Monitoring in der Pädiatrie	9
1.3.	Transthorakale Echokardiographie (TTE).....	10
1.3.1.	Allgemeines.....	10
1.3.2.	Theorie zur Bestimmung des Schlagvolumens mittels transthorakaler Echokardiographie (SV _{TTE}).....	11
1.3.2.1.	Das Velocity Time Integral.....	11
1.3.2.2.	M-Mode	12
1.4.	Transthorakale Bioimpedanz – Elektrische Kardiometrie™	14
1.4.1.	Allgemeines.....	14
1.4.2.	Das Modell der Elektrischen Kardiometrie™ und die Theorie der Berechnung des SV _{EV}	15
1.5.	Überlegungsansatz und Zielsetzung der vorliegenden Arbeit	19
2.	Material und Methoden	21
2.1.	Praktische Durchführung bzw. Setting der Messungen	21
2.1.1.	Untersuchungsvorbereitungen und Dokumentation	21
2.1.2.	Ablauf der Untersuchung.....	21
2.2.	Patientenkollektiv	22
2.3.	Messung des Schlagvolumens mittels Elektrischer Kardiometrie™ in der praktischen Durchführung	23
2.3.1.	Positionierung der Elektroden.....	24
2.3.2.	Bedienung des Aesculon®-Monitors.....	25
2.4.	Praktische Durchführung der Bestimmung des Schlagvolumens mittels transthorakaler Echokardiographie.....	26
2.4.1.	VTI	26
2.4.2.	M-Mode	27
2.5.	Statistik	28
3.	Ergebnisse.....	32
3.1.	Deskriptive Statistik.....	32
3.1.1.	Betrachtung der gesamten Kohorte	32
3.1.2.	Analyse der einzelnen Subgruppen	36
3.2.	Korrelationsanalyse nach Pearson.....	38
3.3.	Bland-Altman-Analyse.....	38

3.3.1.	Betrachtung der gesamten Kohorte	38
3.3.2.	Analyse der Subgruppen	39
4.	Diskussion.....	41
4.1.	Überprüfung der Nullhypothese: Übereinstimmung der Methoden	41
4.2.	Interpretation der vorliegenden Ergebnisse	42
4.2.1.	Interpretationsansatz	42
4.2.2.	Interpretation der eigenen Studienergebnisse	44
4.2.3.	Ermittlung von Einflussfaktoren auf die Messqualität	48
4.3.	Limitationen.....	50
4.3.1.	Statistische Limitationen.....	50
4.3.2.	Transthorakale Echokardiographie als Referenzmethode.....	52
4.4.	Ausblick	54
4.4.1.	Bedeutung der nicht-invasiven Schlagvolumenbestimmung für die Neonatalogie und die pädiatrische Intensivmedizin	54
4.4.2.	Klinischer Stellenwert der Elektrischen Kardiometrie™ und ihre Bedeutung für die Neonatalogie und pädiatrische Intensivmedizin	55
4.4.3.	Die Elektrische Kardiometrie™ als Trendmonitor und mögliche Einflussfaktoren auf die Messqualität	56
5.	Zusammenfassung.....	57
6.	Abkürzungsverzeichnis	59
7.	Tabellenverzeichnis	61
8.	Abbildungsverzeichnis	64
9.	Diagrammverzeichnis	65
10.	Literaturverzeichnis	67
11.	Anhang.....	75
11.1.	Einverständniserklärung.....	75
11.2.	SPSS-Syntax	77
11.3.	Tabellen zur Ermittlung von Einflussfaktoren auf die Messqualität	92
12.	Danksagung	97
13.	Eidesstattliche Versicherung	98

1. Einleitung

1.1. Herzzeitvolumen-Monitoring in der aktuellen klinischen Praxis

Eines der zentralsten Anliegen in der Behandlung kritisch kranker Patienten bzw. Patienten, die sich einem operativen Eingriff unterziehen und sich potenziell in einer hämodynamisch instabilen Kreislagsituation befinden, ist die Sicherung einer ausreichenden Sauerstoffversorgung des Gewebes. Die Sauerstoffversorgung ist das Produkt aus der arteriellen Sauerstoffsättigung (SpO_2), der Sauerstofftransportkapazität des Blutes sowie dem Herzzeitvolumen (HZV). Dieses wiederum ergibt sich aus der Herzfrequenz (HF) sowie dem systolischen linksventrikulären Schlagvolumen (LVS_V; hier SV). Das Schlagvolumen entspricht dem Blutvolumen, das bei jeder Herzaktion durch das Herz in die Aorta gepumpt wird. Der Cardiac Index (Herzindex, CI, in $l/min/m^2$) setzt das Schlagvolumen in einen Bezug zur Körperoberfläche. Er gibt daher eine genauere Auskunft über die tatsächliche Herzleistung. Dies ist auf Grund der stark variierenden Werte für Körpergröße und Körpergewicht vor allem in der Pädiatrie sehr sinnvoll (Nusmeier et al. 2010).

Das aktuelle kontinuierliche intraoperative sowie auf Intensivstationen eingesetzte Monitoring umfasst regelmäßig die periphere Sauerstoffsättigung (SpO_2) durch eine Pulsoxymetrie, ein Elektrokardiogramm (EKG), eine nicht-invasive Blutdruckmessung (NiBD) sowie bei beatmeten Patienten eine Kapnometrie, welche die CO_2 -Konzentration der Ausatemluft bestimmt und so eine Einschätzung der Oxygenierung des Blutes ermöglicht. Zusätzlich kommen Verfahren zur invasiven Blutdruckmessung, zur Bilanzierung der Ein- und Ausfuhr, zur Körpertemperaturmessungen, zur Bestimmung des zentral-venösen Drucks (ZVD) sowie punktuelle Blutgasanalysen zum Einsatz.

All diese Monitoringverfahren ermöglichen also nur eine indirekte Abbildung der Sauerstoffversorgung des Gewebes. Um eine direkte Bestimmung der Sauerstoffversorgung zu ermöglichen, mangelt es demnach zurzeit an einer etablierten Methode zur Ermittlung des Herzzeit- bzw. Herzschlagvolumens. In Kombination mit der Pulsoxymetrie ließe sich mithilfe dessen eine direkte Bestimmung der Sauerstoffversorgung realisieren. Die kontinuierliche Messung des HZV würde außerdem eine zusätzliche Therapieoptimierung bezüglich der Gabe von Flüssigkeitsboli sowie vasoaktiven Medikamenten ermöglichen, so dass zu vermuten ist, dass dies zu einem verbesserten Patientenoutcome führen könnte (Absi et al.

2010). Auch lebensbedrohliche arterielle Hypotensionen und kardiogene Schocksituationen könnten durch eine kontinuierliche HZV-Messung frühzeitig erkannt und unmittelbar therapiert werden.

Zur Bestimmung des HZV stehen zurzeit grundsätzlich verschiedene Methoden zur Verfügung, die sich durch Unterschiede bezüglich ihrer Invasivität, Praktikabilität und Reliabilität voneinander differenzieren lassen:

- invasive Thermodilutionsverfahren wie pulmonalarterielle und transpulmonale Thermodilution
- invasive Pulsdruckanalyse
- transösophageale Echokardiographie (TEE)
- transthorakale Echokardiographie (TTE)
- invasive und noninvasive Verfahren der Pulskonturanalyse
- HZV-Bestimmung nach dem Fick-Prinzip
- noninvasive CO₂-Rückatmung
- noninvasive transthorakale elektrische Bioimpedanz (hierzu zählt auch die Impedanzkardiographie).

Trotz dieser Methodenvielfalt und der aktuellen Empfehlung des American College of Critical Care Medicine, ein Verfahren zum Monitoring des Schlagvolumens einzusetzen (Brierley et al. 2009), ist zurzeit keines dieser Verfahren im Routineeinsatz (Peyton et al. 2010, Feldman 2009). Grund hierfür ist, dass nach aktuellem Kenntnisstand keine dieser Methoden die Ansprüche an ein ideales kontinuierliches Monitoringverfahren erfülle.

Ein ideales noninvasives HZV-Monitoringverfahren sollte kosteneffektiv, leicht zu verwenden und zu interpretieren sein und eine hohe Spezifität und Sensitivität aufweisen (Absi et al. 2010, Nusmeier et al. 2010). Zurzeit scheint keines der bekannten und oben aufgeführten Verfahren diesem vollen Spektrum an Anforderungen zu genügen (Noori et al. 2012, Nusmeier et al. 2010, De Boode 2010a). Beispielsweise stellt die Invasivität bei Thermodilutionsverfahren durch die benötigten Gefäßzugänge besonders in der Pädiatrie ein Problem dar. Diese Invasivität birgt die Gefahr einer erhöhten Prävalenz von Komplikationen, sodass jene Verfahren zwar ein kontinuierliches Monitoring ermöglichen, jedoch im Rahmen einer pädiatrischen Behandlungssituation keinesfalls als ideal zu bewerten sind. Die

echokardiographischen Verfahren sind dagegen zwar noninvasiv und somit komplikationsarm einsetzbar, jedoch nur diskontinuierlich anwendbar. Sie ermöglichen somit kein kontinuierliches Monitoring.

Andererseits scheint der Grund für die Annahme, es gäbe zurzeit keine ideale Methode zur HZV-Bestimmung, vor allem aber auch das Fehlen von entsprechenden Studien und Forschungsergebnisse zu sein.

1.2. Herzzeitvolumen-Monitoring in der Pädiatrie

Auch in der Pädiatrie wird zunehmend nach einem sicheren Verfahren zu Bestimmung des HZV verlangt. Es wird angenommen, dass die Möglichkeit eines objektiven HZV-Monitorings die Morbidität und Mortalität von neonatologischen und intensivpädiatrischen Patienten herabsetzen würde (De Boode 2010a/b). Studien mit invasivem HZV-Monitoring in der Pädiatrie zeigten, dass die so gewonnen zusätzlichen Informationen über den Zustand des Patienten sehr hilfreich sein können (Thompson 1997). Anlass zu dieser Annahme geben zahlreiche Studien in pädiatrischen Patientenkollektiven, die belegen, dass ein vermindertes HZV mit einem erhöhten Risiko für Hirnblutungen bei Frühgeborenen (Miletin und Dempsey 2008, Osborn et al. 2003, Kluckow und Evans 2000, Evans und Kluckow 1996), Oligurie und resultierender Hyperkaliämie (Kluckow und Evans 2001) und einer deprimierten EEG-Aktivität (West et al. 2006) assoziiert ist. Auch eine erhöhte Mortalitätsrate (Ceneviva et al. 1998, Richardson et al. 1998) und ein ungenügendes neurologisches Outcome (Osborn et al. 2007, Hunt et al. 2004) sind in Studien als Konsequenzen eines erniedrigten HZV beobachtet worden. Auch das Outcome bei pädiatrischen Patienten mit schweren Verbrennungen wird maßgeblich vom linksventrikulären Schlagvolumen bestimmt (Reynolds et al. 1995).

Zurzeit findet die HZV-Messung allerdings in der klinischen Praxis und vor allem in der Neonatologie keine Anwendung, um die hämodynamische Situation der Patienten zu beurteilen (De Boode 2010b, Groves et al. 2008, Dempsey und Barrington 2006). Die Möglichkeit eines Monitorings gibt es nicht (Noori et al. 2012). Vielmehr werde mit Hilfe indirekter Parameter wie Blutdruck, Herzfrequenz, Urinausscheidung sowie der Laktatkonzentration im Blut die hämodynamische Situation des Kindes eingeschätzt (De Boode 2010b). Ihre Aussage sei jedoch als ungenau, wenig reproduktiv und in Bezug auf die Identifizierung hämodynamisch kritisch kranker Patienten als

„*enttäuschend*“ einzuschätzen (De Boode 2010b, Nusmeier et al. 2010, Egan et al. 2005, Tibby et al. 1997).

Als Gold-Standard der HZV-Bestimmung in der Pädiatrie gilt zurzeit die transpulmonalarterielle Thermodilution (Tibby 2008). Dass dieses Verfahren nicht als Standardmonitoring geeignet ist, ist vor allem der Invasivität geschuldet, da für diese Untersuchung eine invasive Rechtsherz-Katheterisierung nötig ist (Nusmeier et al. 2010). Gerade in der Neonatologie und pädiatrischen Intensivmedizin ist die Noninvasivität jeglicher Interventionen von besonders hoher Bedeutung, sodass ein invasives Standardmonitoringverfahren kaum denkbar erscheint. Vor allem bei besonders kleinen Patienten und dem Vorliegen angeborener Herzfehler, die regelmäßig eine einzigartige Anatomie und Physiologie mit sich bringen, werde die Thermodilution sowie andere invasive Verfahren mit ihren Grenzen konfrontiert (Absi et al. 2010, Nusmeier et al. 2010, Berger 2001).

Bezüglich noninvasiver HZV-Messverfahren gibt es zum einen nur wenige und zum anderen deutlich kontroverse Studien (Taylor et al. 2012, Taylor et al. 2011, Tomaske et al. 2009, Norozi et al. 2008, Schubert et al. 2008, Tomaske et al. 2008), und Studien bei Erwachsenen lassen laut Nusmeier et al. (2010) nur bedingt Rückschlüsse auf die Pädiatrie zu, so dass die Einführung eines HZV-Standardmonitorings in der Neonatologie und pädiatrischen Intensivmedizin zurzeit noch nicht möglich sei (Nusmeier et al. 2010).

1.3. Transthorakale Echokardiographie (TTE)

1.3.1. Allgemeines

Aktuelles Mittel der Wahl zur Bestimmung der Herzleistung in der Neonatologie und pädiatrischen Intensivmedizin stelle die transthorakale Echokardiographie dar (Noori et al. 2012, Nusmeier et al. 2010). Als Ursache hierfür ist vor allem zu sehen, dass Untersuchungen der letzten zwanzig Jahre gezeigt haben, dass die transthorakale Echokardiographie ein geeignetes Verfahren zur Bestimmung des HZV darstellt (Tournoux et al. 2011, Chew et al. 2003). Vorteil dieses Verfahrens sei die Möglichkeit, gleichzeitig die Anatomie des Herzens sowie der großen Gefäße und die Blutflüsse beurteilen zu können (Nusmeier et al. 2010). Zudem ist es ein noninvasives Verfahren, welches zurzeit durch die weite Verbreitung sonographischer Methoden überall ohne nennenswerte zusätzliche Kosten verfügbar ist. Diese vermeintliche grenzenlose

Verfügbarkeit scheint jedoch andererseits ein Trugschluss zu sein, da für dieses Verfahren nicht nur ein Ultraschallgerät sondern auch ein qualifizierter Untersucher notwendig sei (Hofer et al. 2012, Nusmeier et al. 2010). Eine vollständige echokardiographische Untersuchung und deren Interpretation erfordere viel Erfahrung und eine spezielle Ausbildung (Hofer et al. 2012, Nusmeier et al. 2010, Kluckow et al. 2008, Bengur et al 2000). Außerdem müsse die Ultraschallsonde zu jeder Zeit durch die Untersucherhand gehalten werden (Nusmeier et al. 2010), sodass kein kontinuierliches Monitoring des HZV durch die TTE möglich sei (Hofer et al. 2012, Nusmeier et al. 2010). Es handelt sich also vielmehr um punktuelle Untersuchungen, die nur bei vorherigem Erkennen einer Notwendigkeit stattfinden. Sie können damit also nicht der zuverlässigen Detektion von Veränderungen der Herzleistung dienen wie es ein kontinuierliches HZV-Monitoring könnte.

1.3.2. Theorie zur Bestimmung des Schlagvolumens mittels transthorakaler Echokardiographie (SV_{TTE})

Es gibt verschiedene Verfahren zur Bestimmung des Schlagvolumens mit Hilfe der transthorakalen Echokardiographie. Zum einen ist es möglich, das Zeit-Geschwindigkeitsprofil (Velocity Time Integral, VTI) des Blutflusses zu verwenden. Zum anderen kommt im klinischen Kontext das M-Mode-Verfahren (MM) zu Einsatz. Beide Verfahren finden in dieser Studie Anwendung.

1.3.2.1. Das Velocity Time Integral

Möchte man das linksventrikuläre Schlagvolumen mit Hilfe der transthorakalen Echokardiographie (TTE) bestimmen, müssen die Geschwindigkeiten des Blutflusses über der Aortenklappe während der Auswurfzeit durch einen Doppler gemessen und anschließend mathematisch integriert werden. Es handelt sich also um das Zeit-Geschwindigkeits-Integral (Velocity Time Integral, VTI), welches multipliziert mit der effektiven Aortenklappenöffnungsfläche (AOV_{eff}) das linksventrikuläre Schlagvolumen ergibt (Skinner et al. 2000). Die Formel für das nach dieser Methode ermittelte Schlagvolumen $SV_{TTE-VTI}$ lautet demnach:

$$SV_{TTE-VTI} (ml) = VTI \cdot AOV_{eff}$$

(VTI: Zeit-Geschwindigkeits-Integral (Velocity Time Integral), AOV_{eff} : Fläche der effektiven Aortenklappenöffnung während der Systole.)

Der Berechnung der AOV_{eff} liegt die Annahme zugrunde, dass die tatsächliche Aortenklappenöffnungsfläche während der Systole dem Flächeninhalt eines Kreises entspricht. Während der Messungen wurde daher der Durchmesser der Aortenklappe bei maximaler Öffnung gemessen. Zur Berechnung einer Kreisfläche A findet in der Geometrie dann die folgende Formel Anwendung (Erbrecht 1999):

$$A = \pi \cdot r^2$$

(π : Kreiszahl Pi = 3,14 (...), r : Radius des Kreises.)

Folglich ergibt sich für die Berechnung der Aortenklappenöffnungsfläche AOV_{eff} folgende Formel:

$$AOV_{eff} = 3,14 \cdot (0,5 \cdot M_A)^2$$

(M_A : mittlerer Aortenklappendurchmesser.)

1.3.2.2. M-Mode

Das M-Mode (auch TM-Mode, (Time-)Motion-Mode, MM) beschreibt eine vom 2D-Verfahren zu differenzierende echokardiographische Darstellungsmethode. Im Gegensatz zum 2D-Verfahren, bei dem ein Schallwellenkegel vom Schallkopf ausgesendet wird, verwendet der M-Mode lediglich einen „eindimensionalen“ Schallstrahl“ (Angermann 2011). Auf der vertikalen Achse stellen sich hierbei die anatomischen Strukturen des Herzens je nach Reflexionseigenschaften dar (Angermann 2011). Die horizontale Achse entspricht dem Zeitverlauf. Es lassen sich so die Bewegungsabläufe des Herzens eindimensional darstellen und die

Bewegungsmuster einzelner Herzkammern und Herzklappen können analysiert werden.

Zur Bestimmung des Schlagvolumens SV_{TTE-MM} mittels M-Mode-Darstellung wurde in dieser Studie der interne Algorithmus des jeweiligen Ultraschallgeräts verwendet. Dieser stützt sich auf die *Teichholz-Gleichung*.

Teichholz-Gleichung:

$$V = \frac{7}{2,4 + D} \cdot D^3$$

(V : Volumen des linken Ventrikels, D : Durchmesser des linken Ventrikels.)

Mit der Teichholz-Gleichung berechnet man das linksventrikuläre Volumen unter der Annahme der linke Ventrikel sei geometrisch einem „Rotationsellipsoid“ gleich, bei dem „die lange Achse doppelt so lang sei wie die kurze“ (Kunert und Ulbricht 2006). Außerdem wird davon ausgegangen, dass sich „[...] der linke Ventrikel ringsum gleichförmig [kontrahiere]“ (Kunert und Ulbricht 2006). Da die tatsächliche Ventrikelgeometrie dies insbesondere hinsichtlich der geforderten Synchronie der Septumbewegung oft nicht erfülle, gilt dieses Verfahren laut Kunert und Ulbricht allerdings als unzuverlässig.

Berechnet werden kann das Schlagvolumen dann mit Hilfe folgender Gleichung (Kunert und Ulbricht 2006):

$$SV_{TTE-MM} (ml) = LVEDD - LVES$$

($LVEDD$: enddiastolisches linksventrikuläres Volumen, $LVES$: endsystolisches linksventrikuläres Volumen.)

1.4. Transthorakale Bioimpedanz – Elektrische Kardiometrie™

1.4.1. Allgemeines

Trotz der zu Beginn aufgeführten Methodenvielfalt zur Bestimmung des Herzzeitvolumens sei keines davon in der Pädiatrie, aber vor allem jedoch in der Behandlung von Früh- und Neugeborenen, praktikabel (De Boode 2010). Als Begründung hierfür seien vor allem die z.T. hohe Invasivität der Methoden, sowie das Fehlen von entsprechend kleinen Materialien zu nennen. Natürlich gilt auch im Rahmen der pädiatrischen Intensivmedizin der Noninvasivität von Monitoringmethoden ein besonderes Augenmerk.

Das Verfahren der Transthorakalen Bioimpedanz (Thoracic electrical bioimpedance, TEB) erweckt daher grundsätzlich den Eindruck, ideal für den Einsatz in der Neonatologie und pädiatrischen Intensivmedizin zu sein. Nach Absi et al. (2010) scheine die Elektrische Kardiometrie™ sogar die erfolgversprechendste Methode für die kinder-kardiologische Intensivmedizin zu sein. Es zeigten sich nämlich bereits sehr gute Ergebnisse bei Methodenvergleichen mit unterschiedlichen Referenzmethoden bei Tieren (Osthaus et al. 2007), Erwachsenen (Mekis et al. 2007, Zoremba et al. 2007, Shoemaker et al. 2006, Suttner et al. 2006) und Kindern mit angeborenen Herzfehlern (Norozi et al. 2008, Miles et al. 1988) bzw. im postoperativem Verlauf nach einem herzchirurgischen Eingriff bei Kleinkindern (Grollmuss et al. 2012) sowie nach einer operativer Korrektur eines komplexen Herzfehlers wie der Fallot-Tetralogie (Pianosì und Warren 2002). Doch auch Studien mit ernüchternden Ergebnissen sind zu finden (Taylor et al. 2012, Taylor et al. 2011, Tomaske et al. 2009, Tomaske et al. 2008, Heringlake et al. 2007).

Mit der transthorakalen Bioimpedanz ist eine nicht-invasive Methode zur Bestimmung des Herzzeitvolumens entwickelt worden. Ihr ursprüngliches Prinzip geht auf Kubicek et al. (1966) zurück und wurde zunächst zum Einsatz in der Raumfahrt entwickelt (Tsadok 1999). Dabei erfolgte zum ersten Mal die Berechnung des Herzschlagvolumens aus einer gemessenen Impedanzänderung über dem Thorax. Dieses Prinzip wurde anschließend durch viele Wissenschaftler wieder aufgenommen und unter Einbezug von Korrekturfaktoren für Parameter wie das Geschlecht und das Gewicht modifiziert (Bernstein 1986a, Bernstein 1986b). Trotz dieser Modifikationen zeigten klinische Studien immer wieder eine fehlende Präzision dieser Methode sowie kontroverse Ergebnisse, sodass die klassische transthorakale elektrische Bioimpedanz

bisher nicht ihren Einzug in die klinische Praxis gefunden hat (Wang und Gottlieb 2006, Raaijmakers et al. 1999, Jensen et al. 1995).

Bernstein und Osypka schließlich entwickelten 2001 mit der Electrical Velocimetry™ (Elektrische Velocimetrie, EV) ein erweitertes und modifiziertes Modell der ursprünglichen TEB (Bernstein und Osypka 2001). Das sich daraus ergebende Verfahren zur Bestimmung des Schlagvolumens mittels Electrical Velocimetry™ wird Electrical Cardiometry™ (Elektrische Kardiometrie™) genannt (Osypka 2009). Dieses Verfahren wurde seither laufend verbessert und findet nun schließlich in HZV-Monitoren wie z.B. dem Aesculon®-Monitor Anwendung. Bereits 2004 wies Pianosi mit Hilfe einer Kohorte gesunder Kinder nach, dass die Impedanzkardiographie in der Lage sei, Trends des HZV korrekt abzubilden (Pianosi 2004). Abzugrenzen ist dieses Verfahren im Übrigen zur Bioreaktanz. Wesentliche Unterschiede finden sich hier in den verwendeten Algorithmen zur Berechnung des Schlagvolumens (Hofer et al. 2012, Nusmeier et al. 2010).

Shoemaker et al. kamen 2006 außerdem zu der Schlussfolgerung, dass die Elektrische Velocimetrie eine sichere, kostengünstige, kontinuierliche und gleichzeitig genaue Methode zur HZV-Bestimmung sei (Shoemaker et al. 2006). Somit erscheint sie, ihre Eigenschaften betreffend, als ein besonders für die Pädiatrie und Neonatologie geeignetes Verfahren.

1.4.2. Das Modell der Elektrischen Kardiometrie™ und die Theorie der Berechnung des SV_{EV}

Es ist bekannt, dass es kurz nach Öffnung der Aortenklappe zu einem signifikanten Anstieg der elektrischen Leitfähigkeit des Thorax bzw. einem Abfall der Bioimpedanz kommt. Dem ursprünglichen Modell der elektrischen Bioimpedanz liegt die Annahme zugrunde, dass die sich kurz nach Öffnung der Aortenklappe elastisch erweiternde Aorta ascendens und das daher kurzzeitig erhöhte Blutvolumen in diesem Bereich die Grundlage für dieses Phänomen sind (Kubicek et al. 1966). Das 2001 von Bernstein und Osypka postulierte Modell der Electrical Velocimetry™ bildet die Grundlage der Bestimmung des Schlagvolumens mit Hilfe des von uns verwendeten Aesculon®-Monitors und erweitert das ursprüngliche Modell der elektrischen Bioimpedanz von Kubicek um weitere unten im Detail erläuterte Aspekte. Das sich daraus ergebende Verfahren zur Bestimmung des Schlagvolumens mittels Electrical Velocimetry™ wird Electrical Cardiometry™ (Elektrische Kardiometrie™) genannt (Osypka 2009). Diesem

Modell liegt die Theorie zugrunde, dass sich die über dem Thorax gemessene Bioimpedanzänderung über die Zeit $Z(t)$ wie folgte zusammensetzt (Osypka 2009):

$$Z(t) = Z_0 + \Delta Z_R + \Delta Z_C$$

(Z_0 : Grund- bzw. Basisbioimpedanz, ΔZ_R : Respirations-abhängigen Anteil der Bioimpedanzänderungen, ΔZ_C : Herzaktions-abhängigen Anteil der Bioimpedanzänderung.)

Laut Osypka entspreche ΔZ_R einem nicht zu berücksichtigenden Artefakt.

Aus technischen Gründen messe der Aesculon®-Monitor nicht die Leitfähigkeit über dem Thorax, sondern die vorliegende Impedanz, welche sich umgekehrt proportional zur Leitfähigkeit verhält (Osypka 2009). Betrachtet man nun den zeitlichen Verlauf der mathematischen Gegenzahl von ΔZ_C , erhält man demnach den Verlauf der Änderung der Leitfähigkeit über dem Thorax $-dZ(t)$ und damit einen positiven Kurvenverlauf, welcher der des arteriellen Blutdrucks sehr ähnelt (Osypka 2009). Anschließend berechnen Bernstein und Osypka die erste mathematische Ableitung über die Zeit von $-dZ(t)$, also die Änderungsrate der Leitfähigkeit. Diese wird als $-dZ(t)/dt$ bezeichnet. Beide Kurvenverläufe sind in Abbildung I dargestellt.

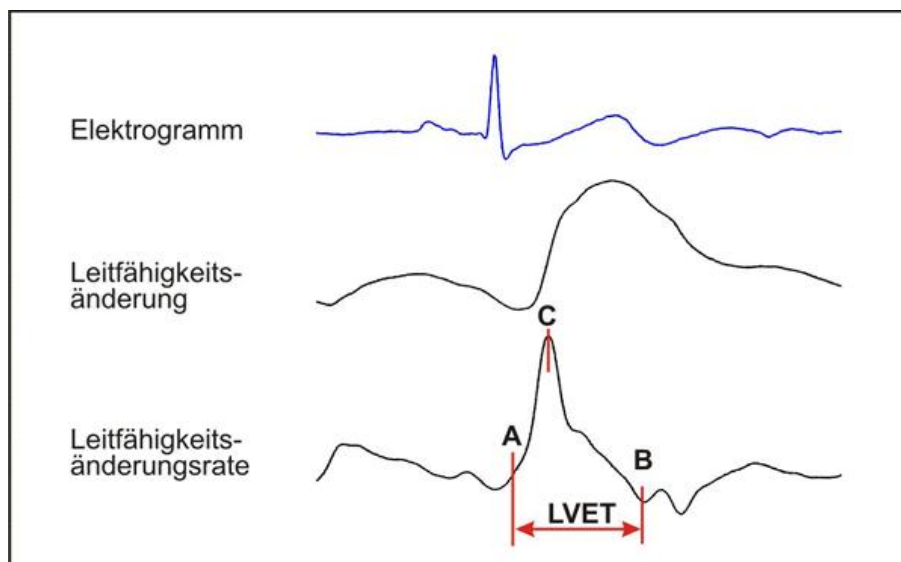


Abbildung I: Messungsverläufe über die Zeit (Issmer).

Bernstein und Osypka definieren des Weiteren die Punkte A, B und C im Diagrammverlauf (siehe Abb. I). Ihrem Modell nach findet an Punkt A die Öffnung der Aortenklappe statt und die linksventrikuläre Auswurfphase (left-ventricular ejection time, LVET) beginnt. Punkt B dagegen definiert den Schluss der Aortenklappe und somit das Ende der LVET. Punkt C stellt den maximalen Blutflussanstieg dar. Bernstein und Osypka stützen das Modell der Electrical Velocimetry™ auf die Theorie, dass die Leitfähigkeit des Blutes in der Aorta sich während der Herzaktion ändere (Osypka 2009). Sie gehen daher davon aus, dass die Erythrozyten vor Öffnung der Aortenklappe auf Grund des fehlenden Blutstromes zufällig und somit unregelmäßig orientiert seien. Zu diesem Zeitpunkt misst man eine höhere Spannung über dem Thorax, weshalb von einer verminderten Leitfähigkeit ausgegangen werden muss. Kurz nach Öffnung der Aortenklappe dagegen führe der Blutstrom zu einer Neuorientierung der Erythrozyten. Sie orientieren sich geordnet parallel zum Blutstrom. Jetzt wird eine niedrigere Spannung als zuvor beobachtet, welche darauf zurückzuführen sei, dass der Strom die geordneten Erythrozyten nun leichter und schnell als zuvor passieren könne. Die Leitfähigkeit hat also zugenommen.

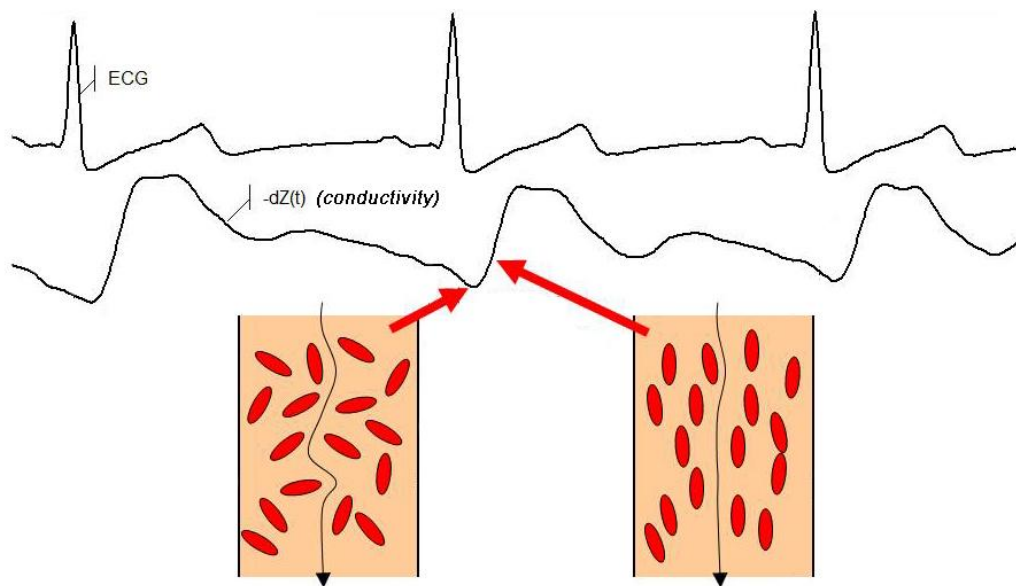


Abbildung II: Ausrichtung der Erythrozyten während der Systole. Darstellung des zeitlichen Ablaufs mit Hilfe des EKG (ECG) und der Leitfähigkeit über dem Thorax (Conductivity; $-dZ(t)$). (Osypka Medical GmbH 2013)

Die Modifizierung der Berechnung des Schlagvolumens aus der Bioimpedanz nach Bernstein und Osypka, welche weitere neue Aspekte berücksichtigt, soll nun im Einzelnen dargestellt werden. Die Grundlage zur Berechnung des Schlagvolumens mit Hilfe der TEB (SV_{TEB}) bildet dabei die folgende Gleichung (Osypka 2009):

$$SV_{TEB} = C_p \cdot \bar{v}_{LVET} \cdot LVET$$

(C_p : Patienten-spezifische Konstante (in ml), \bar{v}_{LVET} : mittlere Blutflussgeschwindigkeit während der LVET (in s^{-1}), $LVET$: left-ventricular ejection time / linksventrikuläre Auswurfzeit (in s).)

Nach Bernstein und Osypka und ihrem Modell der Electrical Velocimetry™ ergebe sich für die mittlere Blutflussgeschwindigkeit \bar{v}_{LVET} in der Aorta folgende Gleichung (Osypka 2009):

$$\bar{v}_{LVET} = \sqrt{\frac{\left| \left(\frac{dZ(t)}{dt} \right)_{MIN} \right|}{Z_0}}$$

($-dZ(t)/dt$: erste mathematische, zeitliche Ableitung der Bioimpedanzänderung; Einheit: MIN (Minuten), Z_0 : Grund- bzw. Basisbioimpedanz des Thorax.)

Das Modell der Electrical Velocimetry™ korrigiert außerdem die linksventrikuläre Auswurfzeit LVET unter Berücksichtigung der Herzfrequenz. Daher ergebe sich eine korrigierte Flusszeit FT_c mit folgender Gleichung (Osypka 2009):

$$FT_c = \frac{LVET}{\sqrt{T_{RR}}}$$

($LVET$: linksventrikuläre Auswurfzeit, T_{RR} : RR-Intervall bzw. zeitlicher Abstand zwischen zwei aufeinander folgende R-Zacken im EKG.)

Zudem verwenden Bernstein und Osypka als Patienten-spezifische Konstante C_p das elektrisch beteiligte Gewebe des Thorax (volume of electrically participating tissue, V_{EPT}), welches hauptsächlich durch die Körpermasse bzw. das Blutvolumen beeinflusst sei und durch den Aesculon®-Monitor direkt aus dem Body Mass Index (BMI) bestimmt wird (Osypka 2009).

Somit ergibt sich die folgende neue Formel nach Bernstein und Osypka zur Berechnung des Schlagvolumens SV_{EV} durch das Modell der Electrical Velocimetry™ (Osypka 2009):

$$SV_{EV} = V_{EPT} \times \sqrt{\frac{\left| \left(\frac{dZ(t)}{dt} \right)_{MIN} \right|}{Z_0}} \times FT_c$$

1.5. Überlegungsansatz und Zielsetzung der vorliegenden Arbeit

Die Elektrische Kardiometrie™ stellt also ein vielversprechendes Verfahren für das HZV-Standardmonitoring in der Neonatologie und pädiatrischen Intensivmedizin dar. Zurzeit fehlt es jedoch für diese spezielle Patientenklientel an eindeutigen Studienergebnissen. Zudem wird in der Literatur immer wieder nach Studien in alltäglichen klinischen Situationen verlangt, da diese bis jetzt gänzlich vernachlässigt worden seien (Absi et al. 2010, De Boode 2010a, Nusmeier et al. 2010).

Ziel dieser Arbeit soll es daher sein, diese Lücke ein Stück weiter zu schließen und die Elektrische Kardiometrie™ als HZV-Monitoringverfahren für ein alltägliches Kollektiv an neonatologischen und intensivpädiatrischen Patienten und im stationären Alltag zu evaluieren und validieren. Hierfür wird ein Methodenvergleich in Form von punktuellen, simultanen Messungen des linksventrikulären Schlagvolumens durchgeführt. Auf die Berechnung des HZV aus dem gemessenen SV wird aus Praktikabilitätsgründen verzichtet.

Als Referenzmethode dienen zwei unterschiedliche Methoden der transthorakalen Echokardiographie, da diese noninvasiv sind und somit problemlos für die angestrebte Patientenklientel angewendet werden können (Alverson et al. 1982). Gleichzeitig ist eine „exzellente“ Übereinstimmung der Doppler-Echokardiographie und des Fick'schen Prinzips zur Bestimmung des Herzschlagvolumens bei neonatologischen und pädiatrischen Patienten bereits vor langer Zeit nachgewiesen worden (Alverson et al. 1982). Zudem finden beide Methoden aktuell im klinischen Alltag breite Anwendung

und sind daher erprobte Methoden, die die Anforderungen an eine akzeptable Referenzmethode erfüllen.

Die Nullhypothese dieser Arbeit lautet daher: Die Elektrische Kardiometrie™ und die transthorakale Echokardiographie stellen in Bezug auf die Ermittlung des Schlagvolumens bei neonatologischen und intensivpädiatrischen Patienten gleichwertige Methoden dar und sind deshalb gegeneinander austauschbar. Die Bland-Altman Analyse des Methodenvergleichs ergibt einen Bias <10% und einen mittleren prozentualen Fehler von <30%.

Die Gegenhypothese lautet demnach folgendermaßen: Die Elektrische Kardiometrie™ und die transthorakale Echokardiographie stellen in Bezug auf die Ermittlung des Schlagvolumens bei neonatologischen und intensivpädiatrischen Patienten keine gleichwertigen Verfahren dar. Die transthorakale Echokardiographie kann nicht gegen die Elektrische Kardiometrie™ ausgetauscht werden. Die Bland-Altman Analyse des Methodenvergleichs ergibt einen Bias >10% und einen mittleren prozentualen Fehler von >30%.

Verschieden Studie haben außerdem widersprüchliche Aussagen über die Reliabilität der TEB bei Vorhandensein von Anomalien der kardialen Anatomie wie Klappeninsuffizienzen oder Shunts postuliert (Noori 2010, Braden et al. 1990, Lababidi et al. 1971). Auch dass die Reliabilität der TEB durch ein Lungenödem beeinflusst werde, wurde bereits in früheren Studien festgestellt (Critchley und Critchley 1988). Diese Studie soll daher außerdem den Einfluss verschiedener patienten- sowie therapiebezogener Parameter wie kardialen Pathologien, Beatmung und eine kreislaufunterstützende Therapie mit Katecholaminen erfassen und bewerten.

2. Material und Methoden

2.1. Praktische Durchführung bzw. Setting der Messungen

2.1.1. Untersuchungsvorbereitungen und Dokumentation

Nach erfolgter Aufklärung und Einwilligung wurde dem jeweiligen Patienten zunächst eine eindeutige Identifikationsnummer zugeordnet, um seine Daten pseudonymisiert dokumentieren zu können. Anschließend erfolgte die Dokumentation von Patientenspezifischen Daten wie die aktuell führende Diagnose, Geburtsdatum, aktuelles Körpergewicht und -größe sowie aktuelle Parameter zur Beatmung und der medikamentösen Kreislaufunterstützung mit Katecholaminen. Zur Dokumentation dieser Daten sowie der Ergebnisse der anschließenden Untersuchung verwendeten wir ein von uns vorgefertigtes tabellarisches Arbeitsblatt mit Hilfe von Microsoft Excel® auf einem Windows®-Laptop.

2.1.2. Ablauf der Untersuchung

Der Patient wurde nun flach auf dem Rücken mit ausgestreckten Beinen gelagert. Diese Position wählten wir auf Grund der guten Reproduzierbarkeit und hinreichend leichten Durchführung der Etablierung in dem Setting einer Intensivstation.

Dann wurden die Elektroden, die für die elektrokardiometrische Messung mittels Aesculon®-Monitor nötig sind, positioniert. Anschließend führten wir die zeitgleiche Messung des Herzschlagvolumens mittels Echokardiographie und elektrischer Kardiometrie durch. Hierfür wurde das Ultraschallgerät von einem Untersucher (MEGB), der Aesculon®-Monitor von einem zweiten Untersucher (DO oder JH) bedient. Mit Hilfe verbaler Absprachen gewährleisteten wir, dass nun dieselben Herzaktionen von beiden Geräten erfasst wurden. Wir führten diese Messung für die zwei zu untersuchenden echokardiographischen Bestimmungsmethoden des Schlagvolumens jeweils dreimal durch, so dass sich pro Untersuchung sechs Messzyklen ergaben. Für die Dokumentation der Untersuchungsergebnisse sorgte der Untersucher 2 parallel zur Messung. Im Anschluss erfolgte eine routinemäßige echokardiographische Untersuchung der Anatomie des Herzens, angrenzender

vaskulärer Strukturen, sowie deren Flussmuster. Sämtliche Auffälligkeiten wurden dokumentiert.

2.2. Patientenkollektiv

Das ausgewählte Patientenkollektiv umfasst pädiatrische Intensivpatienten, die sich im Zeitraum von Mai 2010 bis Mai 2012 auf der pädiatrischen Intensivstation oder der neonatologischen Station des Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (Ärztlicher Leiter: Prof. Dr. D. Singer) in stationärer Behandlung befanden.

Eine Zustimmung zur Durchführung der Studie wurde zuvor von der zuständigen Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg eingeholt. Alle Patienten bzw. ihre Eltern oder Sorgeberechtigten wurden von Herrn Dr. M. E. G. Blohm (Oberarzt der Klinik für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin) über den Ablauf und mögliche Risiken der Untersuchung aufgeklärt und willigten anschließend schriftlich in deren Durchführung ein (siehe Aufklärungsbogen im Anhang Seite 75). Von dieser Studie ausgeschlossen wurden Patienten mit Hautläsionen oder Verbandmaterialien in Bereichen, in denen die zur Untersuchung notwendigen Elektroden platziert werden sollten sowie Patienten in außerordentlichen psychischen Belastungssituationen. Auch Anzeichen für ein Nicht-Tolerieren der Untersuchung wie starke Bewegungen oder Weinen gehörten zu den Ausschlusskriterien. Kardiale und vaskuläre Pathologien (wie z.B. ein PFO, PDA oder intravaskuläre Flussbeschleunigungen) und speziell die Einlage eines Bauchdeckenpatches auf Grund eines erst sekundär möglichen Bauchdeckenverschlusses bei erfolgter Lebertransplantation führten nicht zum Ausschluss aus dieser Studie.

In die Studie wurden somit 72 Patienten aufgenommen. Die einzelnen Patienten wurden zu mindestens einem, maximal zu sechs unterschiedlichen Zeitpunkten erfasst, so dass sich 855 Messungen ergaben. Die Studienkohorte umfasste 39 weibliche und 33 männliche Patienten. Das mittlere Alter betrug 0,45 Jahre und lag im Bereich von 2 Tagen bis 17,8 Jahren. Das Körpergewicht der Patienten betrug bei der Untersuchung durchschnittlich 6,7 kg. Die Patienten wurden je nach Hauptgrund für ihren stationären Aufenthalt in der Neonatologie bzw. pädiatrischen Intensivstation einer von vier Subgruppen zugeteilt. 28 Patienten erhielten eine Leber- bzw. Nierentransplantation (24 Lebertransplantationen, 2 Nierentransplantationen, 2 kombinierte Leber-/Nierentransplantationen). 26 Patienten waren Frühgeborenen der 25+5 bis 34+5 Schwangerschaftswoche. 9 Patienten wiesen als Grund für die stationäre Aufnahme

eine neurologische Pathologie auf. Bei 16 Patienten lag eine Sepsis bzw. eine schwere Infektion mit Organversagen vor. Bei der Zuteilung wurden außerdem 7 Patienten zwei dieser Gruppen zugeordnet. Davon wiesen 5 Patienten gleichzeitig ein neurologisches Geschehen sowie ein Organversagen auf, 2 Patienten erlitten ein Organversagen und erhielten anschließend eine Organtransplantation.

Tabelle 1: Demographie der 72 Patienten.

	Mittelwert	95%-Konfidenzintervall	Min / Max
Alter (Jahre)	0,45	[0,22; 0,82]	0,006 / 17,8
Gewicht (kg)	6,7	[4,8; 9,2]	0,8 / 75,9

Tabelle 2: Patientengruppen mit zugeteilter Patientenzahl.

Organtransplantation (OTx)	28
Frühgeborene (PREM)	26
Neurologisches Geschehen (NEURO)	9
Sepsis bzw. schwere Infektion mit Organversagen (SEPSIS)	16

2.3. Messung des Schlagvolumens mittels Elektrischer Kardiometrie™ in der praktischen Durchführung

Zur Bestimmung des Schlagvolumens mittels Elektrischer Kardiometrie™ setzte diese Studie einen Aesculon®-Monitor (CE 0123) der Firma Osypka Medical GmbH ein. Dieser verwendet zur Berechnung des Schlagvolumens das Verfahren der Elektrischen Kardiometrie™, welcher das oben dargestellte Modell der Electrical Velocimetry™ von Bernstein und Osypka (2001) zugrunde liegt. Es wurde für die Untersuchungen dieser Arbeit im Aesculon®-Monitor der Software Algorithmus Version 2.4.4. vom 25.09.2009 angewendet. In der Geräteeinstellung wurde festgelegt, dass 30 Herzzyklen zur Berechnung der Schlagvolumenvariation (Stroke Volume Variation Calculation) verwendet werden und eine Mittelung der Messwerte über 5 Herzzyklen stattfindet. Das tatsächliche Messintervall während der Untersuchung wurde manuell bestimmt und betrug maximal zehn Sekunden.

2.3.1. Positionierung der Elektroden

Zur Durchführung der Bestimmung des Schlagvolumens durch den Aesculon®-Monitor müssen zunächst vier herkömmliche EKG-Elektroden A-D positioniert werden. In dieser Studie wurden hierfür *RedDot® neonatal ECG radiolucent pre-wired monitoring electrodes* des Herstellers 3M Health Care Deutschland verwendet.

Die Etablierung der Elektrodenposition erfolgte wie von Osypka Medical in der Gebrauchsanweisung empfohlen (Osypka Medical GmbH 2011; siehe Abb. III). Die Elektroden werden dabei etwa in einer Linie an der linken Seite des Halses und des Thorax befestigt. Die beiden äußeren Elektroden A und D dienen dabei der Applikation eines hochfrequenten Wechselstroms mit konstant niedriger Spannung. Die inneren Elektroden B und C dienen dagegen der Detektion der Spannungsänderung über dem Thorax. Die Elektrode B wird am linken Halsansatz etwa knapp über der Clavicula, die Elektrode C in der mittleren Axillarlinie etwa in Höhe des Processus xiphoideus des Sternums positioniert. Die Elektrode A hingegen wird mindestens fünf Zentimeter kranial der Elektrode B befestigt. Bei Säugling und Kleinkindern führt dies in der Regel zu einer Positionierung der Elektrode auf der Stirn. Bei größeren Kindern erfolgt die Befestigung dagegen am kranialen Ende des Halses. Die Elektrode D muss analog hierzu mindestens fünf, besser zehn Zentimeter kaudal der Elektrode C lokalisiert sein. Dies führt wiederum bei Säuglingen und Kleinkindern zu einer Positionierung der Elektrode auf dem lateralen Oberschenkel. Bei größeren Kindern dagegen erfolgt die Befestigung abhängig von der Körpergröße in der mittleren Axillarlinie im Bereich der unteren Thoraxregion bzw. des Abdomens.

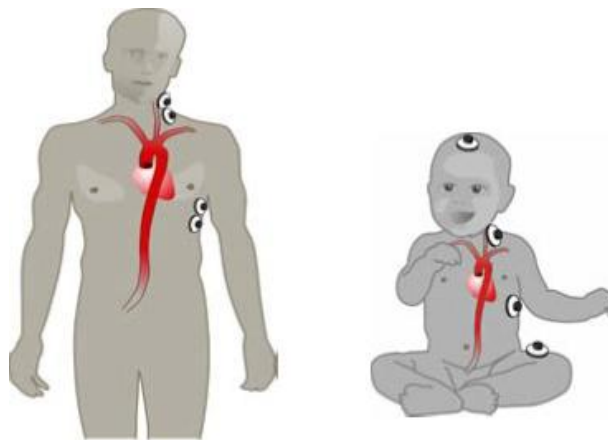


Abbildung III: Positionierung der Elektroden. Bezeichnung mit den Buchstaben A-D von kranial nach kaudal (Beck 2006).

2.3.2. Bedienung des Aesculon®-Monitors

Zu Beginn der Messung wurde der Aesculon®-Monitor auf der linken Seite des Patienten positioniert und eingeschaltet.

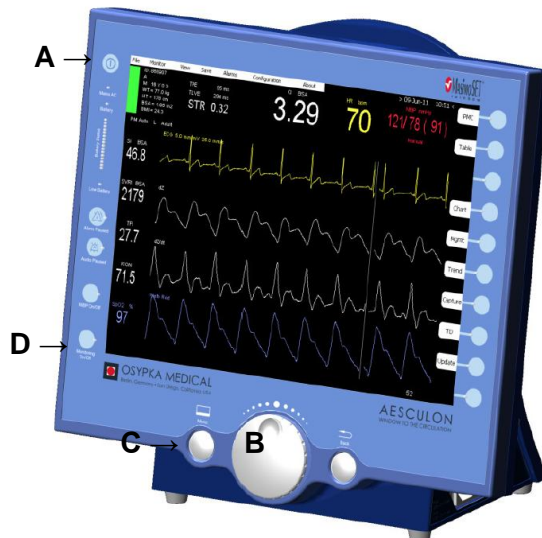


Abbildung IV: Aesculon®-Monitor Übersicht mit Tastenbeschriftungen A-D (Osypka Medical GmbH 2011).

Jeweils nach Anlegen einer neuen Untersuchung durch Angabe von Alter, Geschlecht und Gewicht des Probanden öffnet sich die unten gezeigte Untersuchungsansicht (siehe Abb. VI), und der Aesculon®-Monitor beginnt das Schlagvolumen zu ermitteln.

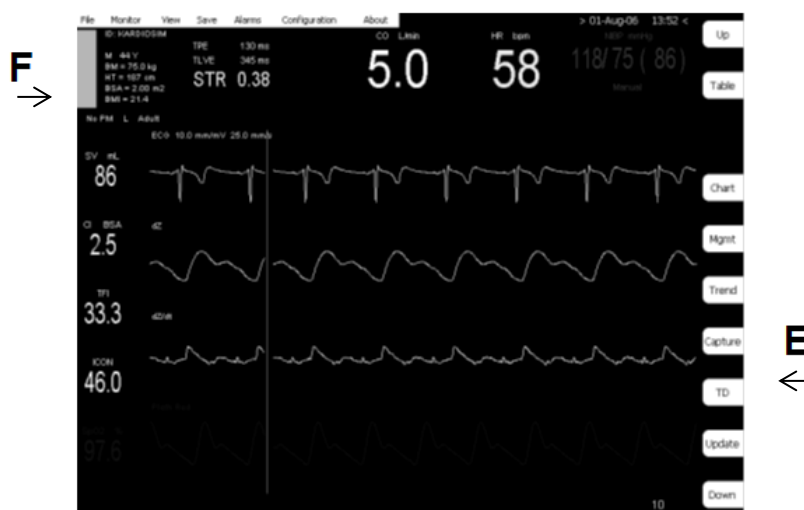


Abbildung V: Untersuchungsansicht des Aesculon®-Monitors mit Tasten E-F (Osypka Medical GmbH 2011).

Um nun eine Messung für unsere Studie zu dokumentieren, wurde, bei ausreichend gutem Signal beider Untersuchungsgeräte, nach mündlicher Absprache und Gabe eines Startkommandos die „Capture“-Taste E (siehe Abb. VI) betätigt. Nun erfolgten bei gleichzeitiger Echo-VTI-Messung drei Herzaktionen, bei gleichzeitiger Echo-MM-Messung eine Herzaktion. Anschließend wurde die „Capture“-Taste erneut gedrückt um die Dokumentation zu beenden. Der Aesculon®-Monitor bildet zwischenzeitlich selbstständig den Mittelwert für das Schlagvolumen, das Herzzeitvolumen und die Herzfrequenz der erfassten Herzaktionen und zeigt die jeweiligen Ergebnisse in der Patientenansicht an. Von dieser Ansicht wurden die Ergebnisse nun eine der Dokumentation dienenden *Exce*®-Datei übernommen. Wir bewerten die Signalstärke als ausreichend gut, wenn der grüne Signalbalken F (siehe Abb. VI) ein solches anzeigte. Die Schlagvolumenvariation (stroke volume variation, SVV), welche zusätzlich durch den Aesculon®-Monitor bestimmt und angezeigt wurde, berücksichtigten wir dabei nicht.

2.4. Praktische Durchführung der Bestimmung des Schlagvolumens mittels transthorakaler Echokardiographie

Die transthorakale echokardiographische Untersuchung erfolgt mit einem GE Medical Systems Vivid 7 (CE 0470) - oder einem GE Healthcare Technologies Logiq P5 (CE 0459) -Ultraschallgerät. Es wurden je nach Patientengröße Ultraschallköpfe mit 3 bis 10 MHz eingesetzt.

2.4.1. VTI

Das VTI wurde über eine apikale Vierkammer-Sicht über der Aortenklappe bestimmt. Wenn nötig, erfolgte eine Winkelkorrektur, so dass die maximale Flussgeschwindigkeit dokumentiert werden konnte. Zudem wurden die Skalen des Diagramms in der Darstellung sowie die Einstellungen des Dopplers optimal konfiguriert, so dass sich hochwertige Doppler-Spektren zeigten. Nun wurden die Doppler-Spektren dreier konsekutiver Herzaktionen aufgezeichnet und anschließend analysiert. Hierzu wurde die Kontur des jeweiligen Spektrums manuell mit dem Cursor umfahren. Die eingeschlossene Fläche steht hierbei für die Geschwindigkeiten des Blutflusses in der Zeit der linksventrikulären Auswurfphase. Die integrierte Software des jeweiligen Ultraschallgeräts wertete die umfahrene Fläche automatisch aus, indem sie die

einzelnen Geschwindigkeiten aufsummiert und ihr Integral als VTI in m/s auf dem Bildschirm anzeigt.

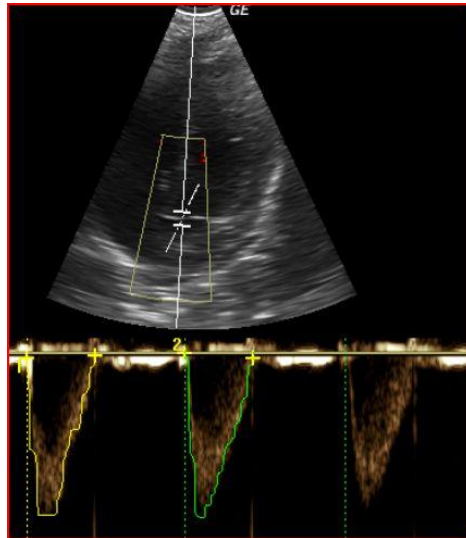


Abbildung VI: Darstellung der echokardiographischen Schlagvolumenbestimmung mittels VTI-Verfahren (Eigene Abbildung).

Die Bestimmung des Durchmessers der Aortenklappenöffnungsfläche AOV_{eff} erfolgte durch dreimaliges Messen des Durchmessers des linksventrikulären Ausflusstraktes auf Höhe der Aortenklappe. Aus den drei Ergebnissen wurde der Mittelwert M_A ermittelt, welcher dann die Grundlage der Berechnung von AOV_{eff} wie oben bereits erläutert darstellte.

2.4.2. M-Mode

Verwendet wurde hierfür die lange Achse eines parasternalen Längsschnitts. Auf die Erhebung einer zweiten Ebene zur Messung des M-Mode-Bildes (parasternale kurze Achse) wurde aus praktischen Gründen verzichtet, da diese sich nicht simultan zur Impedanzkardiographie echokardiographisch erfassen ließ. Zudem sollte die Compliance der Probanden nicht durch weitere Messungen verschlechtert werden.

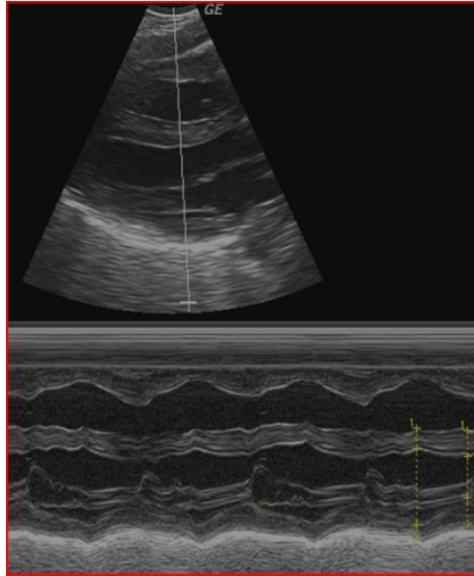


Abbildung VII: Darstellung der echokardiographischen Schlagvolumenbestimmung mittels M-Mode-Verfahren (Eigene Abbildung).

In der Untersuchung wurde unabhängig davon, ob eine eingeschränkte Septummobilität (z.B. beeinträchtigter linksventrikulärer Kontraktilität oder Vorliegen eines Blocks im Erregungsleitungssystem) vorlag, eine gemäß den Empfehlungen der American Academy of Pediatrics möglichst optimale Einstellung der parasternal langen Achse gewählt, um daran einen Herzzyklus im M-Mode auszuwerten.

Wenn die Einstellungen eine hochwertige Darstellung darboten, wurde das Bewegungsmuster einer Herzaktion aufgezeichnet und anschließend analysiert. Hierfür wurde der Durchmesser des linken Ventrikels enddiastolisch sowie endsystolisch mit Hilfe des Cursors ausgemessen.

Zur Bestimmung des Schlagvolumens bildete das Ultraschallgerät nun automatisch die Differenz des enddiastolischen linksventrikulären Volumens $LVEDD$ und des endsystolischen linksventrikulären Volumen $LVES$. Diese ergab dann das mit Hilfe der oben beschriebenen Formel Schlagvolumen SV_{TTE-MM} .

2.5. Statistik

Die gewonnen Daten wurden nach Abschluss der Studie in das Analyseprogramm SPSS® (SPSS 20.0, IBM) eingepflegt und analysiert. Die verwendete SPSS-Syntax ist im Anhang zu finden (siehe S. 77ff.). Alle Diagramme wurden mit SPSS® erstellt und

anschließend bei Bedarf mit dem Programm *GraphPad Prism*® (Version 5.02, GraphPad Software Inc.) bearbeitet.

Es wurden insgesamt 855 Messpaare erhoben. 438 Messpaaren waren dabei Vergleiche zwischen TTE-VTI und EV, 417 dagegen Vergleichsmessungen zwischen TTE-MM und EV. Die Berechnung der Intra-Klassen-Korrelation (Intraclass-Korrelation, ICC) ergab eine hohe Reliabilität und somit eine geringe Varianz zwischen den Wiederholungsmessungen eines Messtages (siehe Tabelle 3). Aus diesem Grund wurden die Mehrfachmessungen an einen Messtag für die weitere statistische Auswertung gemittelt. Diese Aggregation der Daten dient vor allem der Praktikabilität. Die Mehrfachmessung pro Tag erfolgte vornehmlich zur Fehlervermeidung sowie der Erhöhung der Präzision. Nach erfolgter Aggregation liegen insgesamt 285 Messpaare vor, wobei 152 dieser Messpaare dem Methodenvergleich TTE-VTI vs. EV und die übrigen 133 Messpaare dem Methodenvergleich TTE-MM vs. EV zugeordnet werden.

Tabelle 3: Intra-Klassen-Korrelation der Wiederholungsmessungen an einem Messtag.

TTE-VTI vs. EV	96%
TTE-MM vs. EV	89%

Die Häufigkeitsverteilung der gemessenen Schlagvolumina zeigt, dass kleine Werte deutlich häufiger vorkommen als größere (siehe Diagramme 2.7.a – 2.7.c). Es liegt also keine Normalverteilung vor. Es handelt sich vielmehr um eine links steile und rechts schiefe Verteilung. Daher erfolgte außerdem vor jeder Art von statistischer Berechnung das Logarithmieren der vorliegenden Daten zur Basis 10. Nach erfolgter Statistik wurden die Ergebnisse mit Hilfe des Exponenzierens rücktransformiert, um eine geeignete Darstellung der Ergebnisse zu ermöglichen. Hieraus ergibt sich, dass die Angabe einer Standardabweichung nicht möglich ist. Alternativ erfolgt die nähere Beschreibung eines Ergebnisses durch Angabe einer 95%-Konfidenzintervalls. Das festgelegte Signifikanzniveau beträgt 5%.

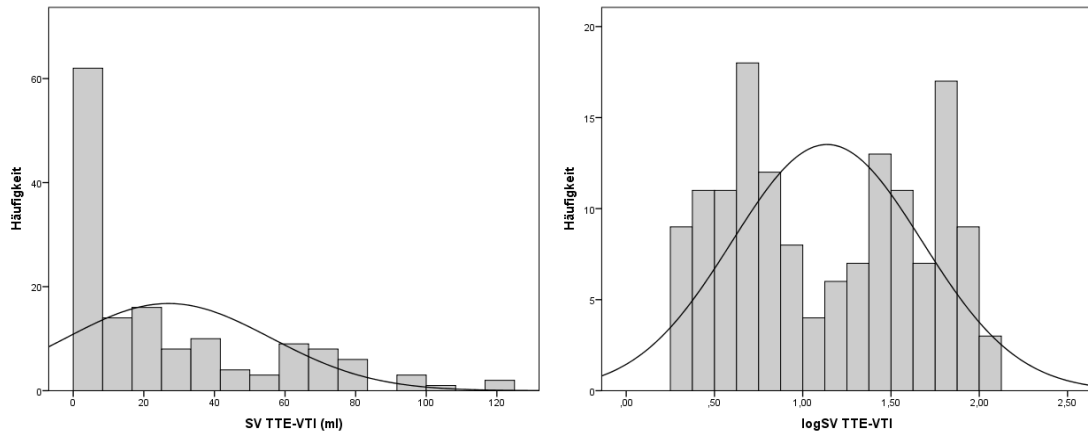


Diagramm A: Häufigkeitsverteilung $SV_{TTE-VTI}$ vor und nach Transformation. Normalverteilung eingeblendet.

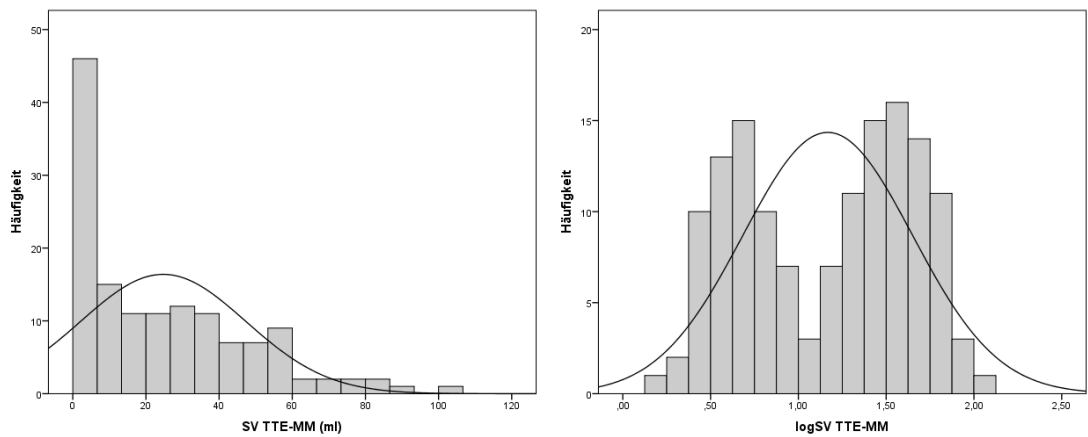


Diagramm B: Häufigkeitsverteilung SV_{TTE-MM} vor und nach Transformation. Normalverteilung eingeblendet.

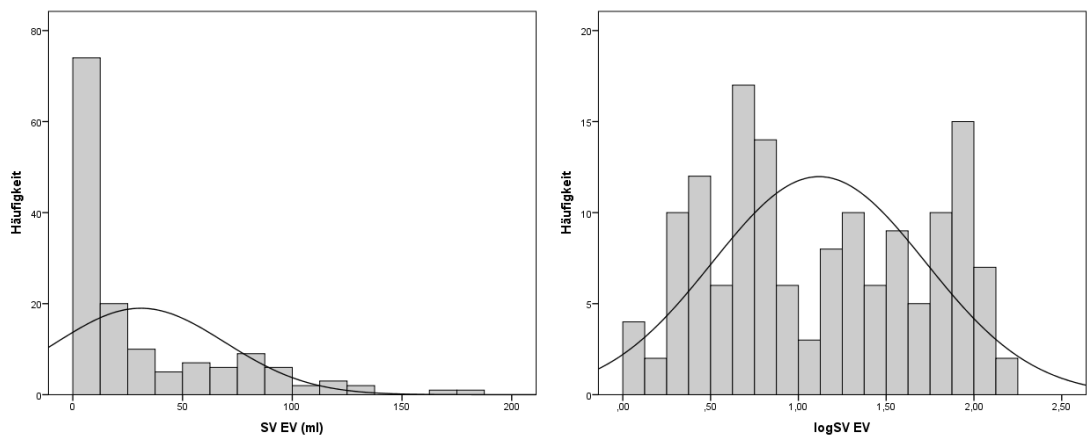


Diagramm C: Häufigkeitsverteilung SV_{EV} vor und nach Transformation. Normalverteilung eingeblendet.

Zur statistischen Auswertung wird zunächst eine Korrelationsanalyse nach Pearson durchgeführt. Hierfür wird der *Korrelationskoeffizient* r bestimmt. Dabei steht ein Korrelationskoeffizient von $r \geq 0,5$ für eine gute lineare Korrelation.

Keine der beiden verwendeten Methoden beansprucht für sich, das wahre Schlagvolumen zu messen. Es geht vielmehr darum, die Elektrische Kardiometrie™ als neue Methode mit etablierten methodischen Verfahren der Echokardiographie zu vergleichen und den Grad der Übereinstimmung darzustellen. Dieser entscheidet anschließend über Akzeptanz oder Ablehnung der neuen Methode der Elektrischen Kardiometrie™. Zu diesem Zweck dient die Bland-Altman-Analyse. Die erhobenen Daten werden dabei in einem Diagramm dem sog. *Bland-Altman-Plot* betrachtet. Anschließend kann nun die Übereinstimmung mit Hilfe des *Bias* berechnet werden. Diese ist beschrieben als der Mittelwert der Differenzen der beiden Methoden (Bland und Altman 1986). Der $\text{Bias} \pm 2$ Standardabweichungen entspricht den *Grenzen der Übereinstimmung* („Limits of agreement“; LoF) (Bland und Altman 1986), welche als Toleranzintervall fungieren. Messwerte, die sich in diesem Bereich befinden, sollen keinen klinisch relevanten Fehler aufweisen. Die verglichenen Methoden seien in diesem Falle gegeneinander austauschbar (Bland und Altman 1986). In diesem Zusammenhang wird des Weiteren der *mittlere prozentuale Fehler* („Mean percentage error“; MPE) angegeben, der folgendermaßen definiert ist (Bland und Altman 1986):

$$\text{Mittlerer prozentualer Fehler} = (2 \cdot SD_{\text{Bias}}) \div \text{Mittelwert SV}$$

Um zu untersuchen, ob die Elektrische Kardiometrie™ in der Lage ist, Trends zu dokumentieren, erfolgt eine Analyse der Konkordanz nach Kendall. Hierbei wird *Kendall's Konkordanzkoeffizient* W berechnet. Dieser kann Zahlen zwischen 0 und 1 annehmen. Ist $W=0$, liegt eine perfekte Diskonkordanz vor. Ist W jedoch gleich 1, besteht eine perfekte Konkordanz der Beurteilung des Trendverhaltens der verglichenen Methoden.

Zuletzt soll erfasst werden, ob bestimmte patienten- bzw. therapiespezifische Faktoren die Messungen beeinflussen. Für diese Untersuchung wird ein gemischtes Modell (*Mixed Modell*) verwendet. Dort, wo durch die Statistik für die Signifikanz des festen Effekts 0,000 angegeben wird, ist davon auszugehen, dass der untersuchte Parameter einen Einfluss auf die Differenz der beiden Schlagvolumina ausübt. Ob dieser Einfluss positiv oder negativ ist, wird dabei nicht berücksichtigt.

3. Ergebnisse

3.1. Deskriptive Statistik

3.1.1. Betrachtung der gesamten Kohorte

Die Durchführung der deskriptiven Statistik ergab für den Methodenvergleich TTE-VTI vs. EV eine mittlere Herzfrequenz während der Messungen von 121 bpm. Das $SV_{TTE-VTI}$ betrug im Mittel 13,74 ml. Die EV ermittelte gleichzeitig ein mittleres SV von 13,10 ml. Der *Cardiac Index* (Herzindex, CI) betrug 4,2 bzw. 4,0 l/min/m². Er setzt das Schlagvolumen in Beziehung zur *Körperoberfläche* (KOF) und ist damit ein Parameter für die Herzleistung. Seine Normwerte liegen zwischen 2,5 und 4 l/min/m². Die Körperoberfläche wurde in dieser Studie mit Hilfe der *Mosteller-Formel* berechnet (Mosteller 1987).

Mosteller-Formel:

$$KOF (m^2) = \sqrt{\frac{\text{Körpergewicht (kg)} \cdot \text{Körpergröße (cm)}}{3600}}$$

Anschließend berechnet sich der Cardiac Index aus der folgenden Formel:

$$CI (l/min/m^2) = \frac{HZV}{KOF}$$

Tabelle 4: Übersicht Mittelwerte [95%-Konfidenzintervalle] von Herzfrequenz, Schlagvolumen und Cardiac Index während Methodenvergleich TTE-VTI vs. EV bei 72 untersuchten Patienten.

	TTE-VTI	EV
Herzfrequenz (bpm)	121 [116; 126]	
Schlagvolumen (ml)	13,74 [11,18; 17,06]	13,10 [10,51; 16,63]
Cardiac Index (l/min/m ²)	4,2 [3,9; 4,4]	4,0 [3,6; 4,2]

Während der Messungen zum Methodenvergleich von TTE-MM und EV betrug die mittlere Herzfrequenz 120 bpm. Das mittlere SV_{TTE-MM} betrug 14,70 ml. Die EV gab gleichzeitig im Mittel ein SV von 13,11 ml an. Die Bestimmung des mittleren CI_{TTE-MM} ergab 4,5 l/min/m², während der mittlere CI_{EV} bei 4,0 l/min/m² lag.

Tabelle 5: Übersicht Mittelwerte [95%-Konfidenzintervalle] von Herzfrequenz, Schlagvolumen und Cardiac Index während Methodenvergleich TTE-MM vs. EV bei 72 untersuchten Patienten.

	TTE-MM	EV
Herzfrequenz (bpm)	120 [115; 126]	
Schlagvolumen (ml)	14,70 [12,18; 17,93]	13,11 [10,57; 16,80]
Cardiac Index (l/min/m ²)	4,5 [4,3; 4,9]	4,0 [3,8; 4,4]

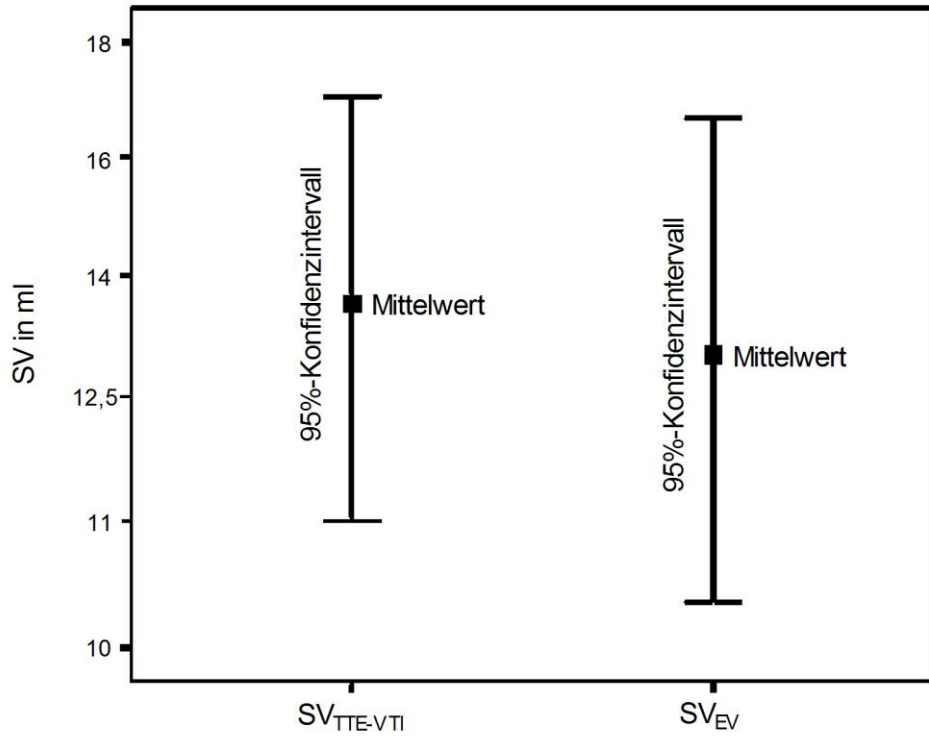


Diagramm D: Mittleres Schlagvolumen und 95%-Konfidenzintervall des Methodenvergleichs TTE-VTI vs. EV. Y-Achse mit logarithmierter Skala.

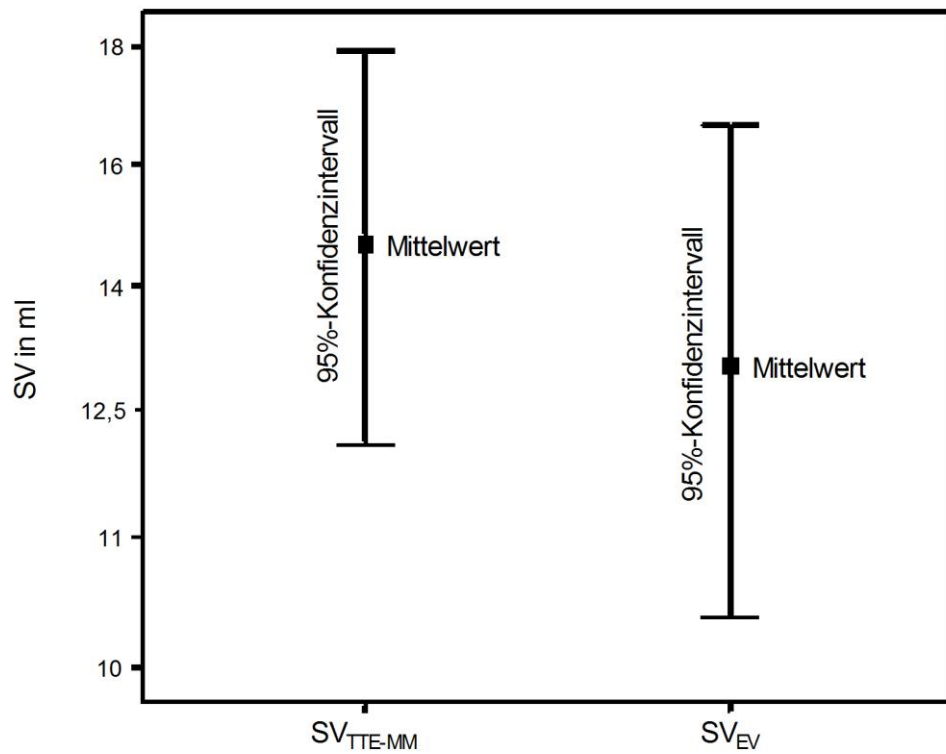


Diagramm E: Mittleres Schlagvolumen und 95%-Konfidenzintervall des Methodenvergleichs TTE-MM vs. EV. Y-Achse mit logarithmierter Skala.

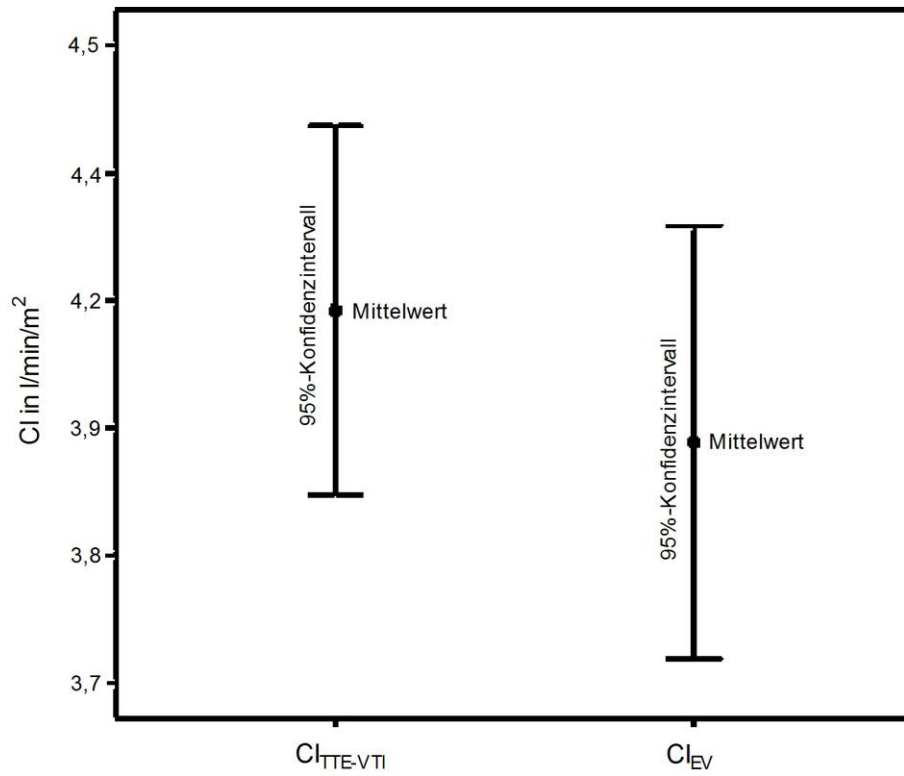


Diagramm F: Mittlerer Cardiac Index und 95%-Konfidenzintervall des Methodenvergleichs TTE-VTI vs. EV. Y-Achse mit logarithmierter Skala.

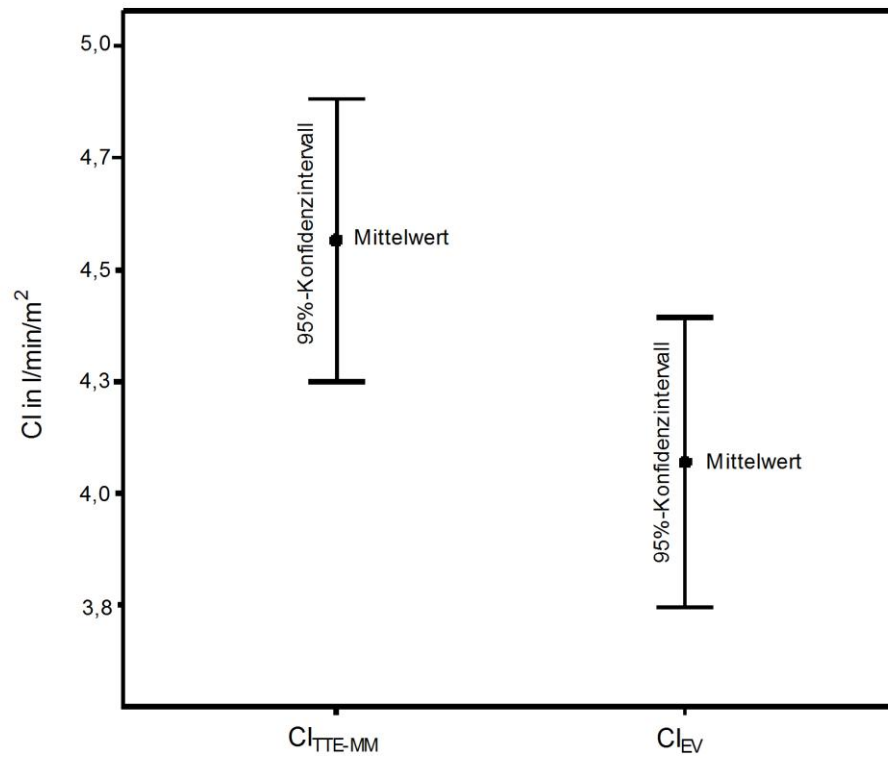


Diagramm G: Mittlerer Cardiac Index und 95%-Konfidenzintervall des Methodenvergleichs TTE-MM vs. EV. Y-Achse mit logarithmierter Skala.

3.1.2. Analyse der einzelnen Subgruppen

Die Ergebnisse der deskriptiven Statistik für die vier Subgruppen sind in den Tabellen 6 – 9 aufgeführt.

Tabelle 6: Übersicht Mittelwerte [95%-Konfidenzintervalle] von Herzfrequenz (HF), Schlagvolumen (SV) und Cardiac Index (CI) für die Gruppen Organtransplantation und Frühgeborene für den Methodenvergleich TTE-VTI vs. EV.

	OTx	PREM
HF (bpm)	109 [104; 114]	154 [150; 161]
SV _{TTE-VTI} (ml)	21,59 [15,82; 27,50]	3,19 [2,96; 3,51]
SV _{EV} (ml)	20,38 [14,34; 26,44]	2,76 [2,40; 3,15]
CI _{TTE-VTI} (l/min/m ²)	4,9 [3,0; 6,8]	3,7 [3,5; 3,8]
CI _{EV} (l/min/m ²)	4,4 [3,8; 5,0]	3,2 [3,0; 3,4]

Tabelle 7: Übersicht Mittelwerte [95%-Konfidenzintervalle] von Herzfrequenz (HF), Schlagvolumen (SV) und Cardiac Index (CI) für die Gruppen neurologische Pathologie und Sepsis bzw. Organversagen für den Methodenvergleich TTE-VTI vs. EV.

	NEURO*	SEPSIS**
HF (bpm)	113 [95; 118]	114 [105; 125]
SV _{TTE-VTI} (ml)	20,51 [15,93; 28,88]	26,76 [18,84; 37,58]
SV _{EV} (ml)	22,54 [17,40; 32,62]	27,43 [17,75; 41,17]
CI _{TTE-VTI} (l/min/m ²)	3,9 [3,7; 4,2]	4,5 [3,9; 4,8]
CI _{EV} (l/min/m ²)	4,3 [4,0; 4,8]	4,6 [3,7; 5,0]

* Da Stichprobe zu klein, kann nur ein 88,2%-Konfidenzintervall angegeben werden.

** Da Stichprobe zu klein, kann nur ein 94,5%-Konfidenzintervall angegeben werden.

Tabelle 8: Übersicht Mittelwerte [95%-Konfidenzintervalle] von Herzfrequenz (HF), Schlagvolumen (SV) und Cardiac Index (CI) für die Gruppen Organtransplantation und Frühgeborene für den Methodenvergleich TTE-MM vs. EV.

	OTx	PREM
HF (bpm)	108 [102; 114]	154 [148; 159]
SV _{TTE-MM} (ml)	23,15 [19,12; 28,82]	3,71 [3,41; 4,10]
SV _{EV} (ml)	20,89 [15,77; 28,42]	2,87 [2,58; 3,40]
CI _{TTE-MM} (l/min/m ²)	4,8 [4,2; 5,5]	4,2 [3,9; 4,5]
CI _{EV} (l/min/m ²)	4,3 [3,8; 5,0]	3,3 [3,0; 3,6]

Tabelle 9: Übersicht Mittelwerte [95%-Konfidenzintervalle] von Herzfrequenz (HF), Schlagvolumen (SV) und Cardiac Index (CI) für die Gruppen neurologische Pathologie und Sepsis bzw. Organversagen für den Methodenvergleich TTE-MM vs. EV.

	NEURO*	SEPSIS**
HF (bpm)	111 [94; 125]	113 [99; 129]
SV _{TTE-MM} (ml)	19,57 [15,45; 30,11]	29,11 [21,36; 36,58]
SV _{EV} (ml)	22,16 [16,61; 40,76]	27,47 [14,25; 39,28]
CI _{TTE-MM} (l/min/m ²)	3,7 [3,1; 4,4]	4,8 [3,9; 6,2]
CI _{EV} (l/min/m ²)	4,2 [3,9; 5,0]	4,6 [3,7; 5,3]

* Da Stichprobe zu klein, kann nur ein 88,2%-Konfidenzintervall angegeben werden.

** Da Stichprobe zu klein, kann nur ein 94,4%-Konfidenzintervall angegeben werden.

3.2. Korrelationsanalyse nach Pearson

Die Analyse der Daten der gesamten Kohorte ergab eine Korrelation von 93% für den Methodenvergleich TTE-VTI vs. EV. Für TTE-MM und EV zeigte eine Korrelation von 90%.

Tabelle 10: Korrelationsanalyse nach Pearson für die einzelnen Methodenvergleiche.

	Korrelationskoeffizient r
TTE-VTI vs. EV	0,934
TTE-MM vs. EV	0,896

3.3. Bland-Altman-Analyse

3.3.1. Betrachtung der gesamten Kohorte

Der prozentuale Bias für den Vergleich von TTE-VTI mit der EV beträgt 7,8%. Der mittlere prozentuale Fehler liegt bei 26,2%. Der Vergleich der TTE-MM mit der EV zeigt einen prozentualen Bias von 8,1% und einen mittleren prozentualen Fehler von 37,3%. Die obere Grenze der Übereinstimmung liegt bei 17,1%.

Tabelle 11: Ergebnisse der Bland-Altman Analyse der beiden Methodenvergleiche.

	Bias (ml)	Prozentualer Bias (%)	LoA (%)	MPE (%)
TTE-VTI vs. EV	0,95	7,81	3,6 / 14,0	26,16
TTE-MM vs. EV	0,89	8,07	2,4 / 17,1	37,26

3.3.2. Analyse der Subgruppen

Für die unterschiedlichen Subgruppen der Studienkohorte sind die Ergebnisse der Bland-Altman-Analyse in den folgenden Tabellen aufgeführt.

Tabelle 12: Analyse der Gruppe 1 (Organtransplantation).

	Bias (ml)	Prozentualer Bias (%)	LoA (%)	MPE (%)
TTE-VTI vs. EV	0,94	5,05	2,2 / 9,1	23,03
TTE-MM vs. EV	0,90	5,04	1,7 / 10,1	28,96

Tabelle 13: Analyse der Gruppe 2 (Frühgeborene).

	Bias (ml)	Prozentualer Bias (%)	LoA (%)	MPE (%)
TTE-VTI vs. EV	0,86	39,00	17,5 / 48,1	46,27
TTE-MM vs. EV	0,78	39,53	14,4 / 39,6	42,80

Tabelle 14: Analyse der Gruppe 3 (neurologische Erkrankung).

	Bias (ml)	Prozentualer Bias (%)	LoA (%)	MPE (%)
TTE-VTI vs. EV	1,10	6,98	3,3 / 8,0	14,79
TTE-MM vs. EV	1,13	6,65	2,4 / 12,4	27,10

Tabelle 15: Analyse der Gruppe 4 (Sepsis und Organversagen).

	Bias (ml)	Prozentualer Bias (%)	LoA (%)	MPE (%)
TTE-VTI vs. EV	1,03	2,62	1,5 / 9,2	26,82
TTE-MM vs. EV	0,94	2,57	0,8 / 14,3	43,53

4. Diskussion

4.1. Überprüfung der Nullhypothese: Übereinstimmung der Methoden

Die Zielsetzung dieser Arbeit ist die Evaluation der Elektrischen Kardiometrie™ als Herzschlagvolumen-ermittelnde Methode im Vergleich zur transthorakalen Echokardiographie in einer alltäglichen Patientenklientel der Neonatologie und pädiatrischen Intensivmedizin. Die Ergebnisse der Bland-Altman Analyse für die Gesamtkohorte sowie den Subgruppen „OTx“, „NEURO“ und „SEPSIS“ zeigen differente Ergebnisse. Während für den Methodenvergleich TTE-VTI versus EV für die Gesamtkohorte und die Subgruppen OTx, NEURO und SEPSIS sowohl ein Bias <10% als auch ein mittleren prozentualen Fehler von <30% berechnet wurde und diese somit die Kriterien der Nullhypothese erfüllen, gilt dies für beide Methodenvergleiche der Subgruppe PREM sowie für den Methodenvergleich TTE-MM versus EV der Gesamtkohorte und der Subgruppe SEPSIS nicht. In diesen Fällen fanden sich ein Bias >10 % und / oder ein mittlerer prozentualer Fehler >30%.

Die Nullhypothese, die Elektrische Kardiometrie™ und die transthorakale Echokardiographie stellen in Bezug auf die Ermittlung des Herzschlagvolumens bei intensiv-pädiatrischen Patienten gleichwertige Methoden dar und seien deshalb gegeneinander austauschbar, wird deshalb in Bezug auf den Methodenvergleich TTE-VTI für Gesamtkohorte sowie den Subgruppen OTx, NEURO und SEPSIS angenommen. In Bezug auf die Frühgeborenen müssen die vorliegenden Ergebnisse jedoch zu einer Ablehnung der Nullhypothese führen. Hier findet die Gegenhypothese, die Elektrische Kardiometrie™ und die transthorakale Echokardiographie stellen in Bezug auf die Ermittlung des Herzschlagvolumens bei neonatologischen Patienten keine gleichwertigen Methoden dar. Die transthorakale Echokardiographie ist damit nicht gegen die Elektrische Kardiometrie austauschbar. Dies muss ebenfalls für den Methodenvergleich TTE-MM der Gesamtkohorte sowie der Subgruppe SEPSIS gelten.

4.2. Interpretation der vorliegenden Ergebnisse

4.2.1. Interpretationsansatz

Die Interpretation der Ergebnisse eines Vergleichs zweier Methoden zur Herzzeitvolumen-Bestimmung beschäftigt die wissenschaftliche Welt schon seit mehreren Jahrzehnten. Lange Zeit war es üblich die Regression und Korrelation der gewonnenen Daten zu berechnen bis Bland und Altman erstmalig 1986 das auch hier verwendete statistische Prinzip des Bland-Altman-Plots zur Berechnung der Übereinstimmung zweier Methoden postulierten (Bland und Altman 1986). Unklar blieb jedoch, wie die sich daraus ergebenden Daten in wissenschaftlichen Arbeiten dargestellt und interpretiert werden sollten (Cecconi et al. 2009, Critchley und Critchley 1999). Im Folgenden soll das aktuelle Meinungsbild und dessen Entwicklung dargestellt werden, um ein besseres Verständnis für die dann folgende Interpretation der Ergebnisse dieser Studie zu ermöglichen.

Nachdem die Bland-Altman Analyse seit 1986 an Bedeutung gewann, empfahlen Tibballs et al. 1992 zunächst, die Ergebnisse für Vergleiche von HZV-Messmethoden nicht als absolute sondern als prozentuale Werte darzustellen (Tibballs et al. 1992). Dies ist in diesem Zusammenhang vor allem deshalb sinnvoll, da in der Pädiatrie andere Normwerte für das HZV gelten als in der Erwachsenenmedizin. Die Angabe der Ergebnisse in prozentualer Form dient daher dem Zweck, auch Studien an einer pädiatrischen Patientenkohorte ausreichend interpretieren zu können.

Mit dem Ziel, eine gänzlich einheitliche Interpretation und Darstellung zu gewährleisten, führten Critchley und Critchley daraufhin 1999 erstmals eine Metaanalyse der Bland-Altman-Statistik in Studien, die HZV-Messmethoden miteinander verglichen, durch. Diese ergab zunächst für die Thermodilution als Referenzmethode eine Grenze der Präzision von etwa 20%. Nun wählten sie als Ansatz für die Entscheidung, ob eine neue Methode die Referenzmethode akzeptabel ersetze, dass die Genauigkeit sowie die Präzision mindestens der Referenzmethode, also 20%, entsprechen solle (Critchley und Critchley 1999). Gehe man bei beiden Methoden von einer Grenze der Präzision von 20% aus, ergäbe sich ein zu akzeptierender mittlerer prozentualer Fehler von 28,3% bei einem Methodenvergleich (Critchley und Critchley 1999). Eine neue Methode gelte demnach als gegen die Referenzmethode austauschbar, wenn der mittlere prozentuale Fehler $< \pm 28,3\%$ sei. Dieser Wert wurde zur Vereinfachung auf $\pm 30\%$ gerundet und findet seither in der klinischen HZV-Forschung breite Anwendung.

Peyton et al. führten 2010 eine erneute Metaanalyse durch, in welcher sie die Pulskonturanalyse und die partielle CO₂-Rückatmung als Referenzmethoden und die TEB sowie die transoesophagealen Dopplerechokardiographie als zu validierende Methoden einbezogen. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass keine dieser vier Methoden das von Crichley und Critchley postulierte Kriterium für den mittleren prozentualen Fehler von <30% für eine zu akzeptierende Methode erfülle (Peyton et al. 2010). Stattdessen schlugen sie einen empirischen Richtwert von <45% vor. Begründet wurde diese deutlich großzügigere Grenze vor allem dadurch, dass selbst die als Gold-Standard geltende Thermodilution einen mittleren prozentualen Fehler von 48,6% aufweise (Bajorat et al. 2006) und somit keine signifikant besseren Werte ergäbe (Peyton et al. 2010). Ein anderes Argument für eine höhere zu akzeptierende Grenze sei, dass es in den Studien zumeist darum gehe, eine invasive Methode durch eine nicht-invasive oder zumindest weniger invasive Methode zu ersetzen. Im klinischen Alltag würde daher eine niedrigere Genauigkeit gerne für eine Senkung der Invasivität auch in Bezug auf weniger Zwischenfälle und einem somit verbessertem Outcome in Kauf genommen werden (Peyton et al. 2010, Vender 2006).

Critchley verfasste daraufhin 2011 einen kritischen Kommentar in Bezug auf die von Peyton et al. empfohlene Erhöhung der Grenze des mittleren prozentualen Fehlers. Es führe dazu, dass viele HZV-Monitoringmethoden als zuverlässig eingestuft würden, obwohl sie es in Wahrheit gar nicht seien und somit die Erhöhung der Akzeptanzgrenze nur „eine gute Nachricht für die Hersteller“ sei (Critchley 2011). Er empfiehlt weiterhin ein Festhalten an der Grenze von <30% und begründet dies damit, dass Bland und Altman das Urteil über die statistischen Ergebnisse dem Kliniker überlassen hätten. In den meisten Studien sähen diese eine absolute Abweichung des gemessenen HZV einer Methode von 1l/min bei einem durchschnittlichen HZV von 5l/min als akzeptabel an. Diese absolute Abweichung entspräche 20% und führe zu der von Critchley und Critchley postulierten Grenze von <30% (Critchley 2011).

Die Interpretation der Ergebnisse der vorliegenden Studie erfolgt auf Basis der Empfehlungen von Critchley und Critchley, da diese immer noch als Standard in der HZV-Forschung Anwendung findet. Es sollte jedoch berücksichtigt werden, dass diese Empfehlungen zu hinterfragen sind.

4.2.2. Interpretation der eigenen Studienergebnisse

Die Daten dieser Studie wurden zunächst einer Korrelationsanalyse nach Pearson unterzogen. Diese ergibt für beide Methodenvergleiche eine sehr hohe lineare Korrelation der gemessenen Schlagvolumina. Dieses Ergebnis ist jedoch wenig überraschend und laut Bland und Altman sogar irrelevant um den Grad der Übereinstimmung zu bestimmen. Es beschreibe lediglich, wie sehr die Messungen beider Methoden zusammenhängen. Es wäre schließlich „*unglaublich*“, wenn zwei Methoden, die für die Bestimmung desselben Parameters entworfen wurden, keine zusammenhängenden Werte messen würden. Zwei Methoden, die zusammenhängende Ergebnisse produzieren, stimmen aber daher noch lange nicht überein (Bland und Altman 1986).

Aus diesem Grund führten wir eine Bland-Altman Analyse durch. Dieses zeigt eine nur kleine mittlere Differenz der Schlagvolumina, die während der Vergleiche der unterschiedlichen Methoden ermittelt wurde ($\text{Bias}_{\text{TTE-VTI vs. EV}} = 7,8\%$; $\text{Bias}_{\text{TTE-MM vs. EV}} = 8,1\%$). Der mittlere prozentuale Fehler, welcher den prozentualen Grenzen der Übereinstimmung entspricht, lag bei beim Methodenvergleich EV versus TTE-VTI unter dem zu tolerierenden Wert von 30% ($\text{MPE}_{\text{TTE-VTI vs. EV}} = 26,2$, so dass anzunehmen ist, dass die TTE-VTI Methode in dieser Studie durch die Elektrische Kardiometrie™ austauschbar war. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit aktuellen Ergebnissen von Grollmuss et al. (2012), die die EV mit der Elektrischen Kardiometrie™ im postoperativen Verlauf bei Kleinkindern, die sich einer herzchirurgischen Operation unterzogen, verglichen. Dort ergaben sich ein Bias von 7,6% sowie ein mittlerer prozentualer Fehler von 29%.

Für den Methodenvergleich EV versus TTE-MM fand sich ein höherer mittlerer prozentualer Fehler oberhalb des zu akzeptierenden Bereichs und damit formal keine Übereinstimmung der Methoden ($\text{MPE}_{\text{TTE-MM vs. EV}} = 37,3 \%$).

Die Bland-Altman Analyse der einzelnen Subgruppen 1-4 zeigte deutliche Unterschiede. Während der mittlere prozentuale Fehler in den Gruppen der Patienten mit Organtransplantationen und neurologischen Pathologien für beide Methodenvergleiche Werte im zu akzeptierenden Bereich aufwiesen ($\text{MPE}_{\text{TTE-VTI vs. EV OTx}} = 23,0\%$, $\text{MPE}_{\text{TTE-MM vs. EV OTx}} = 29,0\%$; $\text{MPE}_{\text{TTE-VTI vs. EV NEURO}} = 14,8\%$, $\text{MPE}_{\text{TTE-MM vs. EV NEURO}} = 27,1\%$), gilt dies für die Gruppe der Frühgeborenen nicht. Hier zeigten sich hohe mittlere prozentuale Fehler bei beiden Methodenvergleichen ($\text{MPE}_{\text{TTE-VTI vs. EV PREM}} = 46,3\%$; $\text{MPE}_{\text{TTE-MM vs. EV PREM}} = 42,8\%$), die zu einer

Ablehnung des neuen Verfahrens der Elektrischen Kardiometrie™ in dieser Studie führen müssen. Die mittleren prozentualen Fehler nehmen so hohe Werte an, dass die Elektrische Kardiometrie™ zumindest im Methodenvergleich EV versus TTE-VTI selbst unter Berücksichtigung der aktuellen Diskussion einer höheren zu tolerierende Grenze von 45% nicht als gleichwertige Methode zur transthorakalen Echokardiographie akzeptiert werden könnte. Für die Subgruppe der Patienten mit Sepsis oder Organversagen ergaben sich unterschiedlich zu bewertende Ergebnisse je nach Referenzmethode. Während der Methodenvergleich EV versus TTE-VTI einen akzeptablen mittleren prozentualen Fehler zeigte ($MPE_{TTE-VTI \text{ vs. EV SEPSIS}} = 26,8\%$), wurden die Anforderungen der Nullhypothese für den Methodenvergleich EV versus TTE-MM nicht erfüllt ($MPE_{TTE-MM \text{ vs. EV}} = 43,5\%$).

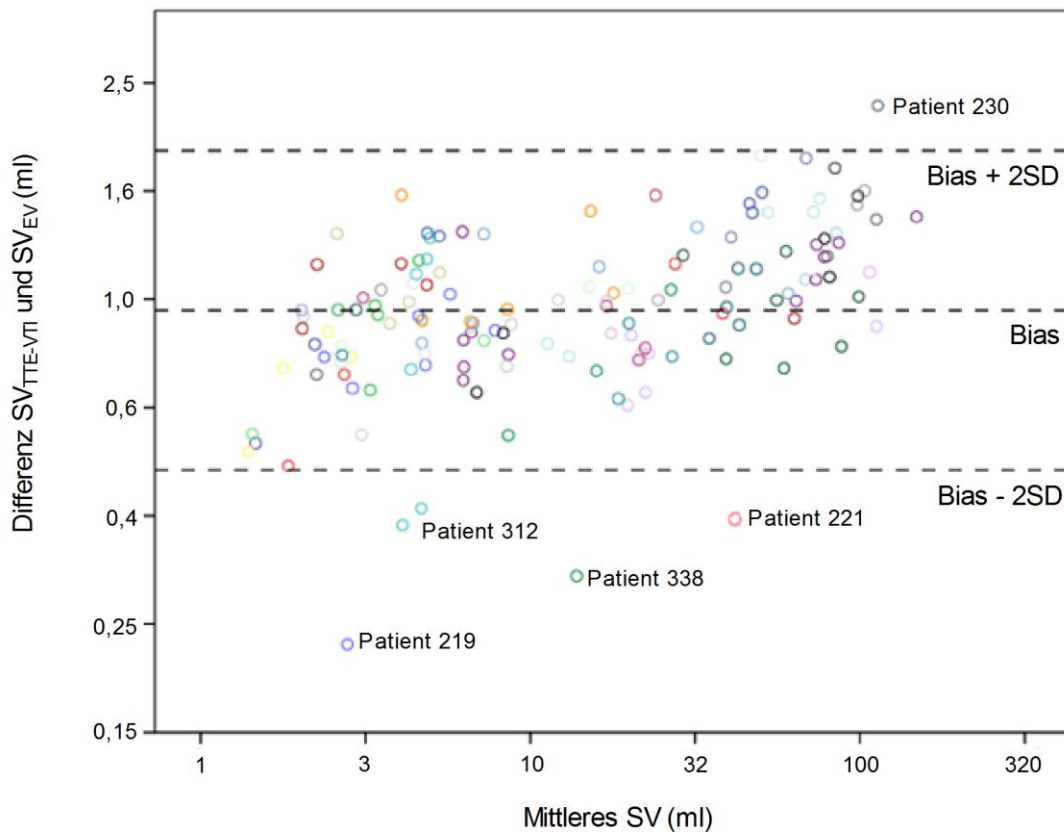


Diagramm H: Darstellung nach Bland und Altman des Methodenvergleichs TTE-VTI vs. EV.

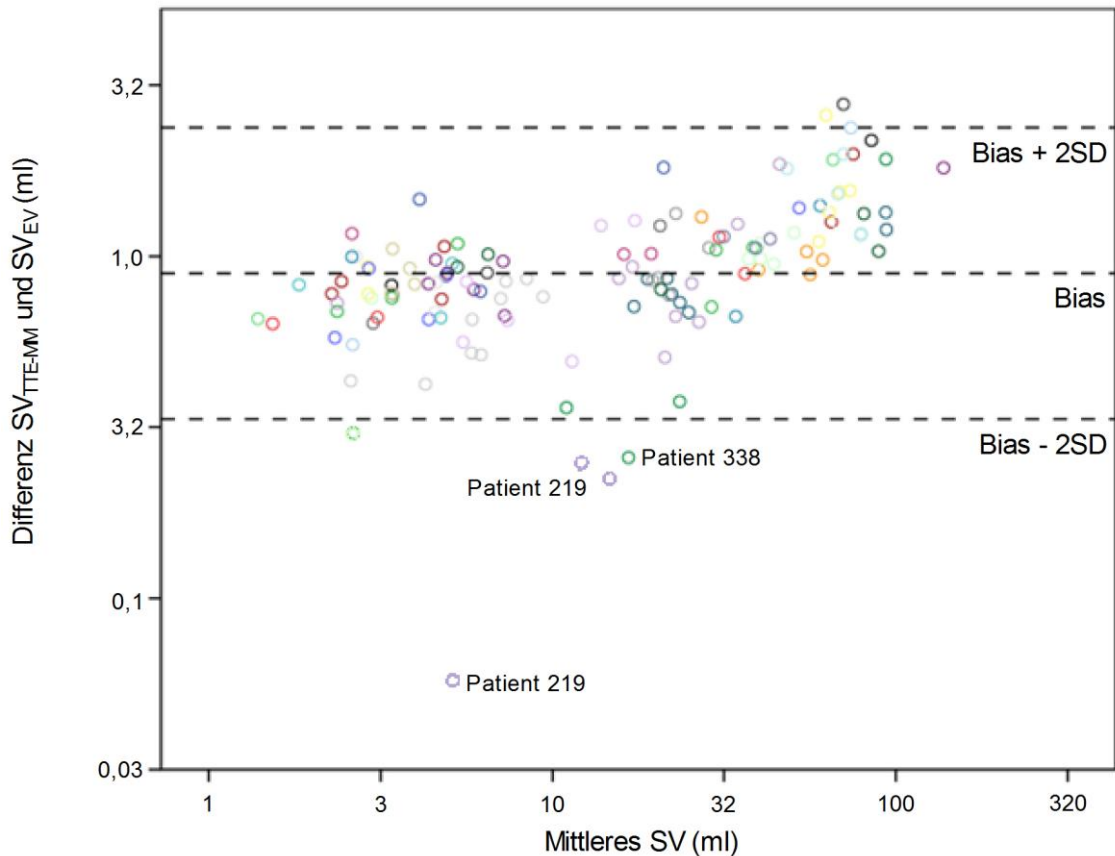


Diagramm I: Darstellung nach Bland und Altman des Methodenvergleichs TTE-MM vs. EV.

Kommentar zu den stark von der Gesamtkohorte abweichenden Messergebnissen (Diagramm H und I)

In den Bland-Altman-Diagrammen ist zu erkennen, dass die Messwerte einiger Patienten stark von der Gesamtkohorte abweichen. Um mögliche Fehler bei der Durchführung der Messung oder Limitation der Methoden aufzudecken, soll im Folgenden genauer auf die Anamnese, Untersuchungsbefunde und Messsituation eingegangen werden. Sie können auch als Ansatzpunkte weiterführender Studien dienen.

Besonders auffällig beim Betrachten aller Diagramme sind die Messungen die an Patient 338 durchgeführt wurden. Dieser Patient befand sich zur perioperativen Überwachung aufgrund einer Lebertransplantation auf der pädiatrischen Intensivstation. Grund für die Transplantation war ein drohendes Leberversagen auf dem Boden eines Neuroblastom im Stadium 4 mit Lebermetastasen. Es konnte kein primärer Bauchdeckenverschluss erfolgen, weshalb der Patient während unserer Studie mit einem Bauchpatch versorgt war. Dieser verdeckt meist einen Teil der Körperoberfläche, welche sowohl für die Messung mittels TTE als auch für die Positionierung der Elektroden des Aesculons® benötigt wird, so dass die Messung unter erschwert Bedingungen stattfand. Dies könnte, wenn auch das gemischte Modell dem

Bauchpatch keinen Einfluss auf die Messungen nachweisen konnte, eine Erklärung für die so auffällig ausreißenden Ergebnisse dieses Patienten sein. Eine andere Erklärung liefert vielleicht der kardiologische Befund des Patienten. Dieser ergab eine moderate Aortenklappenstenose, sowie ein vermeintlich hämodynamisch irrelevantes persistierendes Foramen ovale.

Der zweite Patient mit stark von der Gesamtkohorte abweichenden Messergebnissen ist Patient 219. Dieser wies im Verlauf eine hochgradige Mitralklappeninsuffizienz, eine Trikuspidalklappeninsuffizienz, sowie einen Links-rechts-Shunt über dem Vorhofseptum auf. Die kardialen Pathologien hatten ihren Ursprung in einer Sepsis mit Endokarditis. Die genannten hochgradigen kardialen Anomalien sind Grund einer veränderten Hämodynamik sowie Vorhof- und Ventrikelgeometrie, die eine Limitation der verwendeten Methoden darstellen könnte und somit die Messergebnisse dieses Patienten erklären.

Patient 221 ist ein Patient nach erfolgter Knochenmarktransplantation, der eine Graf-versus-Host-Disease erlitt. Während der Studienmessungen war er oszillationsbeatmet. Diese Form der Beatmung ist die Ursache für einen konstant erhöhten Druck innerhalb des Thorax. Es ist möglich, dass diese Form der Beatmung eine Limitation der Elektrischen Kardiometrie™ darstellt.

Ein weiterer Patient mit abweichendem Methodenvergleichsergebnis ist die Nummer 312. Auch dieser Patient wurde nach einer Lebertransplantation ebenfalls mit einem Patchverschluss versorgt. Zudem ergab die echokardiologische Untersuchung einen erhöhten enddiastolischen Fluss in der Aorta abdominalis, sowie vermeintlich hämodynamisch irrelevantes persistierendes Foramen ovale.

Erwähnenswert ist schlussendlich auch Patient 281. Dies ist ein Frühgeborenes der 30. Schwangerschaftswoche. Es lag während der Studienmessungen ein Pneumothorax vor, welcher analog zur Oszillationsbeatmung einen erhöhten Druck und vermehrtes gasförmiges Material im Thorax verursacht. Es scheint möglich, dass die veränderte Materie des Thoraxinneren eine Limitation für die Elektrische Kardiometrie™ darstellt. Zudem sind bei diesem Patienten schlechte Untersuchungsbedingungen aufgrund eines Verbandes dokumentiert.

Zuletzt streuen auch die Messergebnisse von Patient 230. Dieser erhielt eine Lebertransplantation aufgrund eines akuten Leberversagens in Folge einer Hepatitis unklarer Genese. Es erfolgte auch hier ein sekundärer Bauchdeckenverschluss, so dass auch hier während der Messungen ein Bauchpatch vorhanden war. Außerdem gab der Patient starke Schmerzen an, was annehmen lässt, dass ein erhöhter Muskeltonus vorlag, was einen Einfluss auf die elektrische Weiterleitung des Aesculon®-Signals haben könnte.

Insgesamt belegt diese Studie, dass die Elektrische Kardiometrie™ als neue nicht-invasive Methode zur Bestimmung des Herzschlagvolumens für ein pädiatrisches Intensivumfeld unter gewissen Umständen durchaus mit der transthorakalen Echokardiographie vergleichbar ist. Die Vorteile der Elektrischen Kardiometrie™, wie die Möglichkeit des kontinuierlichen Monitorings und Einfachheit der Bedienung im Vergleich zur transthorakalen Echokardiographie, lassen die Vermutung zu, dass diese neue Methode den Referenzmethoden im großen Ganzen gesehen überlegen sein könnte (Shoemaker et al. 2006).

Die Betrachtung der Gruppe der Frühgeborenen kommt im Gegensatz dazu zu dem Ergebnis, dass die Elektrische Kardiometrie™ keinesfalls gleichwertige Ergebnisse zur transthorakalen Echokardiographie liefert und zeigt damit eine Limitation dieser Methode auf. Damit stehen die Ergebnisse dieser Arbeit im Kontrast zu Ergebnissen anderer aktueller Studien, die die EV mit der TTE bei gesunden Neugeborenen verglichen und keinen relevanten Unterschied der Methoden feststellten (Blohm et al. 2012, Noori et al. 2012).

Außerdem konnte beobachtet werden, dass die EV das Herzschlagvolumen in der Gesamtkohorte im Vergleich zur Echokardiographie unterschätzt. Dies wurde bereits von Schubert et al. nachgewiesen und bestätigte somit diese Aussage (Schubert et al. 2008).

4.2.3. Ermittlung von Einflussfaktoren auf die Messqualität

Zuletzt stellte sich uns die Frage, ob spezifische Faktoren mit einem relevanten Einfluss auf die Qualität der HZV-Messungen in dieser Studie identifizieren lassen. Daher wurde nun mit Hilfe eines gemischten Modells ermittelt, ob wichtige Patientenfaktoren sowie für Intensivstationen alltägliche Behandlungsfaktoren die Messungen des Schlagvolumens beeinflussen (siehe Tabelle 17 – 24 im Anhang S. 93ff.). Es zeigt sich, dass dem Gewicht, dem Geschlecht, der Beatmung, sowie dem Bauchdeckenpatchverschluss in dieser Studie ein signifikanter Effekt auf die Differenz der simultanen Messungen nachgewiesen werden kann. Der nachgewiesene Einfluss des Gewichts ist sicherlich zu einem Großteil durch die schlechten Ergebnisse der Bland-Altman Analyse der Frühgeborenenengruppe zu erklären. Da diese Gruppe im Vergleich zur übrigen Studienkohorte ein im Durchschnitt geringeres Gewicht aufweist und gleichzeitig im Vergleich zur Gesamtkohorte hier sehr große Differenzen der untersuchten Methoden zu finden sind, ist zu erwarten gewesen, dass dem Gewicht

ein signifikanter Effekt nachzuweisen ist. Der signifikante Einfluss lässt sich also nachweisen, kann aber im Rahmen dieser Studie nicht eindeutig interpretiert werden. Auch der maschinellen Beatmung kann die vorliegende Untersuchung einen signifikanten Einfluss nachweisen. Ein Erklärungsansatz stellen der erhöhte Druck und der vermehrte Sauerstoff im Thorax dar. Beides könnte die Technik der Elektrischen Kardiometrie™ im Vergleich mit den veränderten Bedingungen während der Spontanatmung beeinflussen. Dem Bauchdeckenpatchverschluss konnte zumindest im Methodenvergleich TTE-MM vs. EV ein signifikanter Einfluss nachgewiesen werden. Dies lässt sich am ehesten durch den großen Verband, der zum Teil den für die Messung nötigen Thoraxbereich verdeckt, erklären.

Auf Grund des abweichenden Ergebnisses der Bland-Altman Analyse der Frühgeborenen, führten wir hier ein eigenes gemischtes Modell zur Analyse der Einflüsse von typischen kardialen Anomalien (PFO, PDA) und der CPAP-Atemunterstützung durch (siehe Tabelle 25 – 27 im Anhang S. 95ff.). Dieses ergibt, dass ein PFO bzw. ein PDA keinen Einfluss auf die gemessene Differenz der Schlagvolumina in beiden Methodenvergleichen hat. Hierzu finden sich kontroverse Studien und es konnte bisher keine Einigkeit über die Größe des Einflusses eines PDA bzw. Shunts innerhalb des Herzens auf die EV-Messung erzielt werden (Noori 2010, Braden et al. 1990). Damit kann diese Studie jedoch, wie andere, dem PDA zunächst keinen signifikanten Einfluss nachweisen (Noori et al. 2012, Kluckow und Evans 1995). Da der PDA bzw. das PFO bei den für unsere Studie ausgewählten Patienten jedoch als hämodynamisch irrelevant bewertet wurde und damit kein relevantes Shuntvolumen vorgelegen hat, ist dieses Ergebnis nicht überraschend. Für die CPAP-Atemunterstützung lässt sich für den Methodenvergleich von TTE-VTI und EV ein Effekt von gut 40% der Schlagvolumendifferenz nachweisen. Hier ist ein ähnlicher Erklärungsansatz wie bei der herkömmlichen Beatmung denkbar.

Die Analyse der Residuen des gemischten Modells der Frühgeborenen-Kohorte zeigte, dass 33,7% bzw. 30,7% der Differenz der durch die zu vergleichenden Methoden ermittelten Schlagvolumina nicht durch dieses Modell erklärt werden können. Neben typischen kardialen Anomalien der Frühgeborenen und der CPAP-Atemunterstützung gibt es also weitere nicht identifizierte Faktoren, die insgesamt einen Einfluss von 33,7% bzw. 30,7% für sich beanspruchen.

Diese Studie zeigt somit auf, dass die Qualität der Messung durch verschiedenen Faktoren beeinflusst werden kann. In diesem Zusammenhang sei das Augenmerk besonders auf die Patienten gelegt, deren Messergebnisse von denen der

Gesamtkohorte abweichen und damit in den Bland-Altman Diagrammen extreme Streuungen zeigen. Um Faktoren und Situationen zu identifizieren, unter bzw. in denen die Elektrische Kardiometrie™ keine zuverlässigen Ergebnisse liefert, scheint es sinnvoll, weitere Studien zu veranlassen. Dies ist besonders wichtig, um eine sichere Anwendung der Elektrischen Kardiometrie™ zu gewährleisten.

4.3. Limitationen

4.3.1. Statistische Limitationen

Zunächst sind die statistischen Limitationen dieser Arbeit zu nennen. So liegt in dieser Studie primär keine Normalverteilung der gesammelten Messwerte vor, weswegen das Logarithmieren der Daten erfolgte. Jedoch weisen auch die logarithmierten Daten keine eindeutige Normalverteilung auf. Es ist vielmehr so, dass sich eine zweigipflige Verteilung mit einem Mangel an Werten im mittleren Bereich zeigt. Trotz dieser fehlenden charakteristischen Verteilung wurden mit den logarithmierten Daten nach Rücksprache mit der statistischen Betreuung so verfahren, als läge eine Normalverteilung vor. Daraus folgt, dass die Ergebnisse dieser Studie nicht ohne kritische Reflexion abschließend interpretiert werden können.

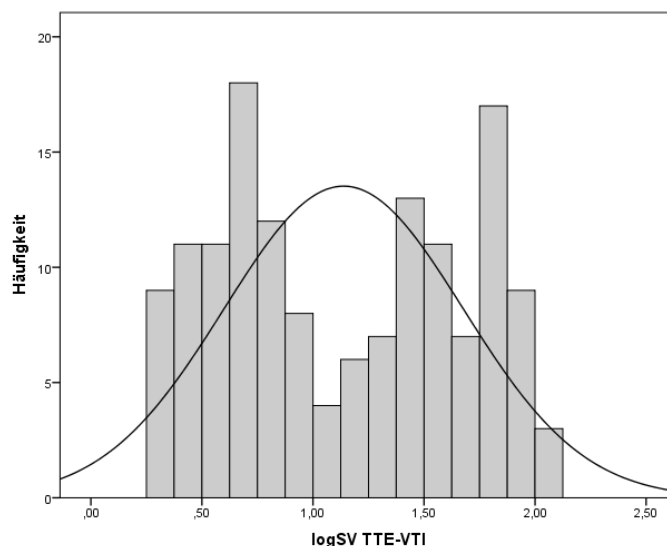


Diagramm J: Häufigkeitsverteilung des logarithmierten SV_{TTE-VTI}. Normalverteilung eingeblendet.

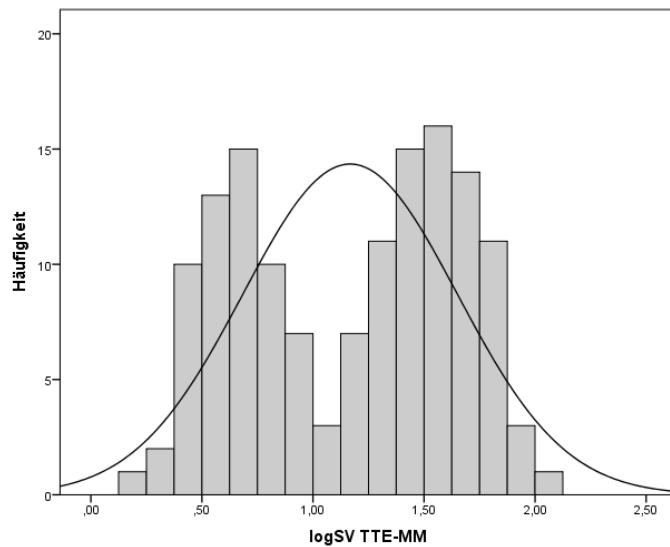


Diagramm K: Häufigkeitsverteilung des logarithmierten SV_{TTE-MM} . Normalverteilung eingeblendet.

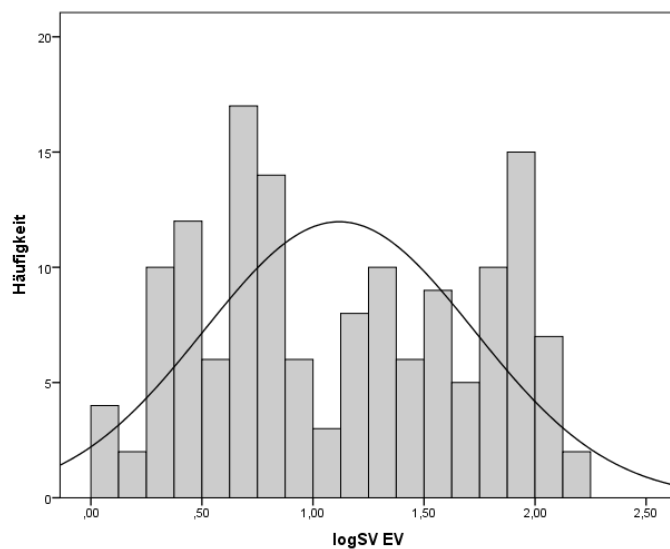


Diagramm L: Häufigkeitsverteilung des logarithmierten SV_{EV} . Normalverteilung eingeblendet.

Eine weitere Limitation stellt die oben diskutierte nicht ganz klare Meinung der aktuellen Wissenschaft zur Interpretation der Ergebnisse der Bland-Altman Analyse dar. Trotz der unter der niedrigeren postulierten Grenze für den mittleren prozentualen Fehler von 30% liegenden Ergebnisse für den intensiv-pädiatrischen Anteil der Studienkohorte, bleibt unklar, wie das Ergebnis für den neonatologischen Anteil zu interpretieren ist. Hier scheint das Ergebnis für den mittleren prozentualen Fehler zu hoch, um eine Akzeptanz der Elektrischen Kardiometrie™ als HZV-Monitor zu befürworten. Gleichzeitig müssen in diesem Zusammenhang Fragen gestellt werden,

wie sie bereits von Peyton et al. 2010 und Vender 2006 aufgeworfen wurden. Zu diesen zählt vor allem, wie viel Ungenauigkeit im klinischen Alltag für eine verminderte Invasivität in Kauf genommen werden kann, um Zwischenfälle auf Grund von invasiveren Maßnahmen zu vermeiden. Gerade in der Neonatologie ist dies eine entscheidende Frage, berücksichtigt man, dass dort die Vermeidung invasiver Untersuchungsverfahren eine sehr hohe Priorität hat und die Materialien für invasive Methoden zum Großteil grundsätzlich nicht für neonatologische Patienten geeignet bzw. verfügbar sind.

4.3.2. Transthorakale Echokardiographie als Referenzmethode

Critchley und Critchley legten Ihrer Darstellung von 1999 die Annahme zugrunde, dass die Referenzmethode selbst einen Messfehler von <20% aufweist. Wie bereits oben berichtet, wird diese Annahme in der aktuellen Literatur in Frage gestellt (Peyton et al. 2010), da bereits einige Studien zur Validierung der Thermodilution, welche selbst als Gold-Standard gilt, deutlich schwächere Präzisionen ergaben (Bajorat et al. 2006). Cecconi et al. veröffentlichten 2009 ein Review, welches die Auswirkungen der unklaren Präzision der verwendeten Referenzmethode auf die Ergebnisse einer Studie und deren Interpretation hat. Sie kamen zu dem Schluss, dass der prozentuale Fehler nicht als hinreichendes Kriterium für die Bewertung einer neuen Methode gelten könne, wenn nicht gleichzeitig die Präzision der Referenzmethode untersucht und in die Interpretation mit einbezogen werde (Cecconi et al. 2009)).

Der errechnete *mittlere prozentuale Fehler (MPE)* ergäbe sich nämlich aus folgender Gleichung (Cecconi et al. 2009):

$$MPE_{a-b} = \sqrt{[(Präzision a)^2 + (Präzision b)^2]}$$

(MPE_{a-b} : mittlerer prozentualer Fehler (Mean Percentage Error) des Methodenvergleichs zwischen Methode a und Methode b, *Präzision a* : Präzision der Referenzmethode, *Präzision b*: Präzision der zu untersuchenden Methode.)

Dies zeigt, dass das Ergebnis für den mittleren prozentualen Fehler maßgeblich von der Präzision der Referenzmethode beeinflusst wird. Gehe man also von einem falsch

niedrigen Fehler der Referenzmethode aus, werde man dazu verleitet, falsche Schlüsse aus den eigenen Ergebnissen zu ziehen (Cecconi et al. 2009).

Die Echokardiographie als hier verwendete Referenzmethode erfüllt retrospektiv nur unzureichend die Kriterien einer guten und verlässlichen Referenzmethode. Eine solche solle in erster Linie akkurat und präzise sein (Cecconi et al. 2009). Allerdings sei gesagt, dass es laut herrschender Meinung in der wissenschaftlichen Literatur in dem Setting der Forschung am Menschen bisher keine ideale Referenzmethode gebe, welche diese Kriterien erfülle (Cecconi et al. 2009).

Studien, die sich mit der Präzision der transthorakalen Echokardiographie zur Bestimmung des Herzschlagvolumens auseinander gesetzt haben und diese mit der Thermodilution bzw. dem Fick-Prinzip verglichen, zeigen Ergebnisse für den mittleren prozentualen Fehler um etwa 30% und den Bias <10% (Chew und Poelaert 2003, Alverson et al. 1982). Allerdings finden sich auch Studien, in denen eine niedrigere Präzision bzw. ein höherer Bias für die TTE nachgewiesen wurde (Mohan et al. 2002). Besonders die Qualität des Untersuchers scheint dabei aber entscheidend, da eine Abweichung des Dopplerwinkels vom Winkel des maximalen Flusssignals zu einer Abweichung des zu messenden Velocity Time Integrals und somit zu einem konsekutiven Fehler im Messergebnis führt (Nusmeier et al. 2010, Bengur und Meliones 2000).

Insgesamt scheint die transthorakale Echokardiographie daher ein ungenaues Verfahren zur Bestimmung des HZV zu sein und stellt somit grundsätzlich keine ideale Referenzmethode für einen Methodenvergleich dar (Chew et al. 2003). Im Rahmen der Forschung in der pädiatrischen Intensivmedizin und der Neonatologie findet sich jedoch kein vergleichbares Verfahren, welches gleichzeitig nicht-invasiv und damit bezüglich ethischer Überlegungen in diesem Rahmen einsetzbar ist und ähnlich routiniert in pädiatrischen Klinikalltag zum Einsatz kommt wie die transthorakale Echokardiographie. Unter Berücksichtigung dieses Aspektes scheint die transthorakale Echokardiographie die einzige Methode, die zurzeit als Referenzmethode als Kompromiss in Setting der pädiatrischen HVZ-Forschung in Frage kommt.

Bezüglich der gewählten echokardiographischen Verfahren ist zu berichten, dass Untersuchungen in Mäusen zeigten, dass sowohl die verwendete VTI-Methode als auch die M-Mode-Methode als verlässliche Verfahren eingestuft werden können. Das VTI scheint jedoch dabei der M-Mode-Methode in ihrer Genauigkeit überlegen (Tournoux et al. 2011).

Die Präzision der in der vorliegenden Arbeit als Referenzmethoden verwendeten transthorakalen Echokardiographiemethoden wurde hier nicht untersucht. Grund hierfür sind in erster Linie die Ergebnisse für den mittleren prozentualen Fehler von <30%, die davon ausgehen lassen, dass alle hier untersuchten Methoden ausreichend akkurat und präzise das Herzschlagvolumen bestimmen. Dass das VTI dem M-Mode in der Genauigkeit wie von Tournoux et al. beschrieben überlegen sei, kann die vorliegende Arbeit auf Grund der etwas niedrigeren Intra-Klassen-Korrelation bestätigen.

Trotzdem ist das Fehlen einer genauen Bestimmung der Präzision der Referenzmethode eine Limitation dieser Studie, die bei der Interpretation der vorliegenden Ergebnisse berücksichtigt werden muss.

4.4. Ausblick

4.4.1. Bedeutung der nicht-invasiven Schlagvolumenbestimmung für die Neonatologie und die pädiatrische Intensivmedizin

Der nicht-invasiven Bestimmung des Herzschlagvolumens kommt in der Neonatologie und pädiatrischen Intensivmedizin eine große und wachsende Bedeutung zu, sind doch bisher lediglich Monitoringverfahren im klinischen Einsatz, die nur indirekt auf die Herzleistung des Patienten schließen lassen (Noori et al. 2012, De Boode 2010 a/b, Chew und Poelaert 2003). Von einem direkten HZV-Monitoring verspricht man sich durch frühzeitige Erkennung relevanter Veränderungen und gezieltere, präzise Therapieoptimierung eine Verbesserung des Patientenoutcomes.

In einigen Krankenhäusern gehört das HZV-Monitoring in der Anästhesie und Intensivmedizin der Erwachsenen bereits zur Routine. Gerade die Patientenklientel neonatologischer und pädiatrischer Intensivstationen macht es jedoch erforderlich, möglichst nicht-invasiv zu arbeiten, so dass die invasiven, kontinuierlich anwendbaren Systeme hier für den Routineeinsatz nicht in Frage kommen (De Boode 2010 a/b). In der Neonatologie können diese invasiven Methoden aktuell zudem wegen der benötigten Kathetergrößen nicht angewendet werden (De Boode 2010 a/b). Eine Alternative besteht daher speziell in diesen pädiatrischen Patientengruppen in Form von nicht-invasiven Methoden.

Keines der heute bekannten nicht-invasiven Verfahren hat bisher in der klinischen Praxis seinen Platz gefunden, da es vor allem an klinischen Forschungsergebnissen mangelt. Es ist jedoch zu erwarten, dass aufgrund der hohen Aussagekraft eines HZV-Monitorings bald das Verfahren, mit den zuverlässigsten Studienergebnissen, Einzug in die klinische Routineanwendung hält. Besonders vielversprechend erscheint laut Absi et al. (2010) das hier untersuchte Verfahren der Impedanzkardiographie bzw. Elektrischen Kardiometrie™.

4.4.2. Klinischer Stellenwert der Elektrischen Kardiometrie™ und ihre Bedeutung für die Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin

Die Elektrische Kardiometrie™ erscheint besonders geeignet für den Einsatz in der Neonatologie und pädiatrischen Intensivmedizin, da sie ein nicht-invasives, kontinuierliches HZV-Monitoring ermöglicht und einfach in der Anwendung ist (Absi et al. 2010). Hierbei wird das Herzschlagvolumen aus der Impedanzänderung über dem Thorax während der Herzaktion berechnet. Diese Änderung wird mithilfe von herkömmlichen EKG-Elektroden detektiert.

Klinische Studien zeigten bisher jedoch neben vielversprechenden Ergebnissen (Norozi et al. 2008, Osthaus et al. 2007, Zoremba et al. 2007, Suttner et al. 2006, Miles et al. 1988) auch ernüchternde Erkenntnisse (Taylor et al. 2012, Taylor et al. 2011, Tomaske et al. 2009, Schubert et al. 2008, Tomaske et al. 2008). Insgesamt gibt es für die beschriebene Patientenklientel dennoch nur wenige Studien, die eine zuverlässige Bewertung der Leistung der Impedanzkardiographie erlauben. Zudem lassen Studien außerhalb der Pädiatrie nur bedingt Rückschlüsse auf diese zu (Nusmeier et al. 2010), sodass die Einführung der Elektrischen Kardiometrie™ als HZV-Monitoringverfahren in der Neonatologie und pädiatrischen Intensivmedizin bisher noch nicht möglich sei (Nusmeier et al. 2010).

Trotzdem erscheint es, als würde der entstehende Nutzen des Einsatzes der Elektrischen Kardiometrie™ die aktuell in Frage stehende Ungenauigkeit der absoluten Ergebnisse übersteigen. So zeigten Martin et al. 2005, dass speziell die Elektrische Kardiometrie™ im Zusammenspiel mit anderen nicht-invasiven Monitoringverfahren die Voraussage des Outcomes eines Patienten ermöglicht. Betrachte man nur das Herzzeitvolumen der Patienten, zeige sich lediglich ein kleiner, kaum signifikanter

Unterschied zwischen den Survivors und Nonsurvivors. Im Zusammenspiel mit anderen nicht-invasiven Monitoringverfahren, die z.T. bereits Standard auf der pädiatrischen Intensivstation sind (wie zum Beispiel MAP, HF, SpO₂), zeige sich hingegen ein deutlicher Unterschied (Martin et al. 2005). Somit ist davon auszugehen, dass mögliche Risikopatienten frühzeitig erkannt werden und durch eine gezielte Therapie die Morbidität und Mortalität herabgesetzt werden könnten (De Boode 2010a/b).

4.4.3. Die Elektrische Kardiometrie™ als Trendmonitor und mögliche Einflussfaktoren auf die Messqualität

Laut Critchley und Lee werde in Studien, welche zu dem Ergebnis kommen, die untersuchte Methode sei nicht im Stande, verlässliche absolute Werte für das Schlagvolumen bzw. Herzzeitvolumen zu ermitteln, zunehmend behauptet, dass die zu prüfende Methode möglicherweise als Trendmonitor geeignet sei (Critchley und Lee 2010). Die Schwäche der Bland-Altman-Analyse sei daher, dass diese die Eigenschaften der untersuchten Methode als zuverlässiger Trendmonitor nicht ausreichend untersuche. Des Weiteren herrsche auch hier keine Einigkeit darüber, welche statistische Methode hingegen befriedigend geeignet sei. Wir führten daher eine Konkordanzanalyse nach Kendall durch, um nachzuweisen, ob die Elektrische Kardiometrie™ die Eigenschaften eines zuverlässigen Trendmonitors aufweist. Diese wird in einem aktuellen Review von Hofer et al. (2012) empfohlen.

Mit dieser Analyse nach Kendall lässt sich für beide Methodenvergleiche eine hohe Konkordanz nachweisen (siehe Tabelle 16). Dies bedeutet, dass die jeweils verglichenen Methoden Trends gleichermaßen zu bewerten scheinen. Es ist also anzunehmen, dass die Elektrische Kardiometrie™ genauso sehr zum Trendmonitoring geeignet ist wie die verwendeten Referenzmethoden.

Tabelle 16: Konkordanzkoeffizient W und prozentuale Konkordanz für die einzelnen Methodenvergleiche.

$W_{TTE-VTI \text{ vs. EV}} / \text{prozentuale Konkordanz}$	0,97 / 97%
$W_{TTE-MM \text{ vs. EV}} / \text{prozentuale Konkordanz}$	0,89 / 89%

5. Zusammenfassung

Die Elektrische Kardiometrie™ (EV) ist eine Art von Impedanzkardiographie. Diese ist ein nicht-invasives und kontinuierliches Verfahren zur Herzzeitvolumenmessung, bei der mittels eines speziellen Algorithmus aus der transkutan ableitbaren, pulssynchronen Widerstandsänderung eines elektrischen Wechselstroms über dem Thorax das linksventrikuläre Schlagvolumen und Herzzeitvolumen errechnet wird.

Diese Arbeit vergleicht das ermittelte Herzzeitvolumen der Elektrische Kardiometrie™ (EV) mit dem der transthorakalen Echokardiographie (TTE) bei neonatologischen und pädiatrischen Intensivpatienten in einer prospektiven monozentrischen Studie. Dazu wurden simultane, gepaarte, linksventrikuläre Schlagvolumenmessungen mittels EV mit einem AESCULON® Monitor und mittels TTE durchgeführt. Die Schlagvolumenmessungen mittels TTE erfolgten entweder über das Zeitintegral der Flussgeschwindigkeit über die Aortenklappe (VTI) oder volumetrisch über den M-Modus (MM). Die Übereinstimmung der im Methodenvergleich EV versus TTE gemessenen Werte wurden mittels Bland-Altman Analyse ausgewertet, wobei als Nullhypothese (H_0) ein Bias unter 10% und ein mittlerer prozentualer Fehler (MPE) von unter 30% postuliert wurden. Außerdem wurden Einflussfaktoren auf die Messungen analysiert.

Es wurden 72 Patienten (Alter: 2 Tage und 17 Jahren; Gewicht: 0,8 bis 86 kg) eingeschlossen. Die Patienten wurden in Subgruppen unterteilt: Organtransplantation (OTx, n = 28), Sepsis oder Organversagen (SEPSIS, n = 16), neurologisch erkrankte Patienten (NEURO, n = 9) und Frühgeborenen (PREM, n = 26).

Für die Gesamtkohorte wurde im Vergleich EV versus TTE (VTI) ein Bias / MPE von 7,8% / 26,2% bestimmt. Dies entspricht damit einer Übereinstimmung der Methoden EV und TTE (VTI). Allerdings zeigte die Analyse der Subgruppen, dass nur die Untergruppen OTx, NEURO und SEPSIS innerhalb der Grenzen der H_0 lagen, während für die Subgruppe PREM aufgrund eines höheren Bias / MPE keine formale Übereinstimmung zwischen EV und TTE (VTI) bestand. Für die Gesamtkohorte wurden im Vergleich EV versus TTE (MM) bei einem Bias von 8,1% und einem MPE von 37,3% die Ansprüche der Nullhypothese aufgrund des höheren MPE nicht erfüllt. Hierbei lagen die Ergebnisse der Subgruppen OTx und NEURO im Bereich der H_0 . PREM und SEPSIS befanden sich jedoch außerhalb des zu akzeptierenden Bereichs.

Als signifikante Einflussfaktoren auf die Schlagvolumendifferenz im Methodenvergleich in dieser Studie wurden Gewicht, Geschlecht, Beatmung und ein sekundärer Bauchdeckenverschluss identifiziert. Die Faktoren Herzfrequenz, Katecholamintherapie und Outcome hatten dagegen keinen Einfluss auf die Schlagvolumendifferenz. In einer gesonderten Analyse der Einflussfaktoren auf die Schlagvolumendifferenz im neonatologischen Kollektiv zeigte sich die CPAP-Atemunterstützung, zumindest im Vergleich EV versus TTE (VTI), als relevanter Einflussfaktor. Das Vorhandensein eines persistierenden Ductus arteriosus Botalli oder eines persistierenden Foramen ovale hatten hingegen keinen Einfluss auf die Schlagvolumendifferenz.

Die Elektrische Kardiometrie™ ist also ein vielversprechendes Verfahren zum Monitoring des Herzzeitvolumens auf Kinderintensivstationen. Bevor dieses Verfahren jedoch in der Routineanwendung eingeführt werden kann, sind weitere Studien vor allem zur Identifizierung und Quantifizierung von Einflussfaktoren notwendig. Für den Einsatz in der Neonatologie hingegen erscheint die Elektrische Kardiometrie™ zurzeit nicht geeignet. Hier sind eine Weiterentwicklung des Algorithmus und ebenfalls die Identifikation spezifischer Einflussfaktoren im Rahmen weiterer Studien sinnvoll.

6. Abkürzungsverzeichnis

AOV	Aortenklappeöffnungsfläche
BMI	Body Mass Index
CI	Cardiac Index; Herzindex in ml/min/m ² Körperoberfläche
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
CPAP	Continuous positive airways pressure; nicht-invasive Überdruckatemunterstützung
EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
EV	Electrical Velocimetry; Elektrische Velocimetrie
HF	Herzfrequenz in bpm bzw. Schläge/min
HZV	Herzzeitvolumen in l/min
KOF	Körperoberfläche
LOF	„Limits of Agreement“; Grenzen der Übereinstimmung
LVEDD	Enddiastolisches linksventrikuläres Volumen
LVES	Endsystolisches linksventrikuläres Volumen
LVET	Left-ventricular ejection time, Linksventrikuläre Auswurfzeit
MAP	Mean arterial pressure; arterieller Mitteldruck
MM	M-Mode; auch TM-Mode, (Time-)Motion-Mode; Methode der transthorakalen Echokardiographie zur Bestimmung des Schlagvolumens
MPE	Mean percentage error; mittlerer prozentualer Fehler

NEURO	Studien-Subgruppe der Patienten mit neurologischen Pathologien
NiBD	nicht-invasive Blutdruckmessung
OTx	Studien-Subgruppe der Patienten mit Organtransplantation
PDA	Persistierender Ductus arteriosus Botalli
PFO	Persistierendes Foramen ovale
PREM	Studien-Subgruppe der Frühgeborenen
SD	Standard deviation; Standardabweichung
SEPSIS	Studien-Subgruppe der Patienten mit Organversagen / Sepsis
SpO2	Sauerstoffsättigung
SV	Herzschlagvolumen in ml
TEB	Thoracic electrical bioimpedance; Thorakale elektrische Bioimpedanz
TEE	Transoesophageale Echokardiographie
TTE	Transthorakale Echokardiographie
VTI	Velocity Time Integral; Zeit-Geschwindigkeits-Integral; Methode der transthorakalen Echokardiographie zur Bestimmung des Schlagvolumens

7. Tabellenverzeichnis

Tabellennummer	Tabellentitel	Seite
1	Demographie der 72 Patienten	23
2	Patientengruppen mit zugeteilter Patientenzahl	23
3	Intra-Klassen-Korrelation der Wiederholungsmessungen an einem Messtag	29
4	Übersicht Mittelwerte [95%-Konfidenzintervalle] von Herzfrequenz, Schlagvolumen und Cardiac Index während Methodenvergleich TTE-VTI vs. EV bei 72 untersuchten Patienten	33
5	Übersicht Mittelwerte [95%-Konfidenzintervalle] von Herzfrequenz, Schlagvolumen und Cardiac Index während Methodenvergleich TTE-MM vs. EV bei 72 untersuchten Patienten	33
6	Übersicht Mittelwerte [95%-Konfidenzintervalle] von Herzfrequenz (HF), Schlagvolumen (SV) und Cardiac Index (CI) für die Gruppen Organtransplantation und Frühgeborene für den Methodenvergleich TTE-VTI vs. EV	36
7	Übersicht Mittelwerte [95%-Konfidenzintervalle] von Herzfrequenz (HF), Schlagvolumen (SV) und Cardiac Index (CI) für die Gruppen neurologische Pathologie und Sepsis bzw. Organversagen für den Methodenvergleich TTE-VTI vs. EV	36
8	Übersicht Mittelwerte [95%-Konfidenzintervalle] von Herzfrequenz (HF), Schlagvolumen (SV) und Cardiac Index (CI) für die Gruppen Organtransplantation und Frühgeborene für den Methodenvergleich TTE-MM vs. EV	37

9	Übersicht Mittelwerte [95%-Konfidenzintervalle] von Herzfrequenz (HF), Schlagvolumen (SV) und Cardiac Index (CI) für die Gruppen neurologische Pathologie und Sepsis bzw. Organversagen für den Methodenvergleich TTE-MM vs. EV	37
10	Korrelationsanalyse nach Pearson für die einzelnen Methodenvergleiche	38
11	Ergebnisse der Bland-Altman Analyse der beiden Methodenvergleiche	38
12	Analyse der Gruppe 1 (Organtransplantation)	39
13	Analyse der Gruppe 2 (Frühgeborene)	39
14	Analyse der Gruppe 3 (neurologische Erkrankung)	39
15	Analyse der Gruppe 4 (Sepsis und Organversagen)	40
16	Konkordanzkoeffizient W und prozentuale Konkordanz für die einzelnen Methodenvergleiche	56
17	Ergebnisse der Analyse des Effekts der Herzfrequenz auf die Differenzen der gemessenen Schlagvolumina für beide Methodenvergleiche	92
18	Ergebnisse der Analyse des Effekts des Gewichts auf die Differenzen der gemessenen Schlagvolumina für beide Methodenvergleiche	92
19	Ergebnisse der Analyse des Effekts des Geschlechts auf die Differenzen der gemessenen Schlagvolumina für beide Methodenvergleiche	93
20	Analyse des Effekts getrennt nach Geschlechtern (Methodenvergleich TTE-MM vs. EV).	93
21	Ergebnisse der Analyse des Effekts einer maschinellen Beatmung auf die Differenzen der gemessenen Schlagvolumina für beide Methodenvergleiche	93

22	Ergebnisse der Analyse des Effekts einer Therapie mit Katecholaminen auf die Differenzen der gemessenen Schlagvolumina für beide Methodenvergleiche	94
23	Ergebnisse der Analyse des Effekts des Outcomes auf die Differenzen der gemessenen Schlagvolumina für beide Methodenvergleiche	94
24	Ergebnisse der Analyse des Effekts einer Versorgung mit einem Bauchdeckenpatch auf die Differenzen der gemessenen Schlagvolumina für beide Methodenvergleiche	94
25	Ergebnisse der Analyse des Effekts typischer kardialer Anomalien bei Frühgeborenen auf die Differenzen der gemessenen Schlagvolumina für den Methodenvergleich TTE-VTI vs. EV	95
26	Ergebnisse der Analyse des Effekts typischer kardialer Anomalien bei Frühgeborenen auf die Differenzen der gemessenen Schlagvolumina für den Methodenvergleich TTE-MM vs. EV	95
27	Ergebnisse der Analyse des Effekts der CPAP-Atemunterstützung bei Frühgeborenen auf die Differenzen der gemessenen Schlagvolumina für den Methodenvergleich TTE-VTI vs. EV	95
28	Ergebnisse der Analyse des nicht durch das berechnete Modell für die Gruppe der Frühgeborenen zu erklärenden Effektes	96

8. Abbildungsverzeichnis

Nummer der Abbildung	Titel der Abbildung	Quelle	Seite
I	Messungsverläufe über die Zeit	Issmer (Internetquelle vom 21.08.2015: http://www.bruno-issmer.com/de/messpraktikumavdvvd.htm)	16
II	Ausrichtung der Erythrozyten während der Systole. Darstellung des zeitlichen Ablaufs mit Hilfe des EKG (ECG) und der Leitfähigkeit über dem Thorax	Osypka Medical GmbH 2013 (Internetquelle vom 11.04.13: http://cardiotronic.net/electrical-cardiometry-technology)	17
III	Positionierung der Elektroden	Beck 2006	24
IV	Aesculon®-Monitor Übersicht mit Tastenbeschriftungen A-D	Osypka Medical GmbH 2011	25
V	Untersuchungsansicht des Aesculon®-Monitors mit Tasten E-F	Osypka Medical GmbH 2011	25
VI	Darstellung der echokardiographischen Schlagvolumenbestimmung mittels VTI-Verfahren	Eigene Abbildung	27
VII	Darstellung der echokardiographischen Schlagvolumenbestimmung mittels M-Mode-Verfahren	Eigene Abbildung	28

9. Diagrammverzeichnis

Diagrammnummer	Diagrammtitel	Seite
A	Häufigkeitsverteilung $SV_{TTE-VTI}$ vor und nach Transformation. Normalverteilung eingeblendet.	30
B	Häufigkeitsverteilung SV_{TTE-MM} vor und nach Transformation. Normalverteilung eingeblendet.	30
C	Häufigkeitsverteilung SV_{TTE-EV} vor und nach Transformation. Normalverteilung eingeblendet.	30
D	Mittleres Schlagvolumen und 95%-Konfidenzintervall des Methodenvergleichs TTE-VTI vs. EV. Y-Achse mit logarithmierter Skala.	34
E	Mittleres Schlagvolumen und 95%-Konfidenzintervall des Methodenvergleichs TTE-MM vs. EV. Y-Achse mit logarithmierter Skala.	34
F	Mittlerer Cardiac Index und 95%-Konfidenzintervall des Methodenvergleichs TTE-VTI vs. EV. Y-Achse mit logarithmierter Skala.	35
G	Mittlerer Cardiac Index und 95%-Konfidenzintervall des Methodenvergleichs TTE-MM vs. EV. Y-Achse mit logarithmierter Skala.	35
H	Darstellung nach Bland und Altman des Methodenvergleichs TTE-VTI vs. EV.	45
I	Darstellung nach Bland und Altman des Methodenvergleichs TTE-MM vs. EV.	46
J	Häufigkeitsverteilung des logarithmierten $SV_{TTE-VTI}$. Normalverteilung eingeblendet.	50
K	Häufigkeitsverteilung des logarithmierten SV_{TTE-MM} . Normalverteilung eingeblendet.	51

L	Häufigkeitsverteilung des logarithmierten SV_{EV} . Normalverteilung eingeblendet.	51
---	---	----

10. Literaturverzeichnis

Absi M; Lutterman J; Wetzel G (2010) Noninvasive cardiac output monitoring in the pediatric cardiac intensive care unit. *Current Opinion in Cardiology* 25 (2), S. 77–79.

Alverson D; Eldridge M; Dillon T; Yabek S; Berman W (1982) Noninvasive pulsed Doppler determination of cardiac output in neonates and children. *J. Pediatr.* 101 (1), S. 46–50.

Angermann C (2011) Praxis der Echokardiografie. Das Referenzwerk zur echokardiografischen Diagnostik. 3. Aufl. Hg. v. Frank A. Flachskampf. Stuttgart, New York, NY: Thieme.

Bajorat J; Hofmockel R; Vagts D; Janda M; Pohl B; Beck C; Noeldge-Schomburg G (2006) Comparison of invasive and less-invasive techniques of cardiac output measurement under different haemodynamic conditions in a pig model. *Eur J Anaesthesiol* 23 (1), S. 23–30.

Beck C; Osthaus W; Wessel A; Betram H (2006) Comparison of Electrical Velocimetry and Fick's principle for measuring cardiac output in children with congenital heart disease. Hg. v. Medizinische Hochschule Hannover. Osypka Medical. Berlin, Germany.

Bengur A; Meliones J (2000) Continuous monitoring of cardiac output: how many assumptions are valid? *Crit. Care Med.* 28 (6), S. 2168–2169.

Berger S (2001) Pulmonary artery catheters, children, and the twenty-first century. *Pediatr Crit Care Med* 2 (3), S. 286–287.

Bernstein D (1986a) Continuous noninvasive real-time monitoring of stroke volume and cardiac output by thoracic electrical bioimpedance. *Crit. Care Med.* 14 (10), S. 898–901.

Bernstein D (1986b) A new stroke volume equation for thoracic electrical bioimpedance: theory and rationale. *Crit. Care Med.* 14 (10), S. 904–909.

Bernstein DP O Apparatus and method for determining an approximation of the stroke volume and the cardiac output of the heart. Anmelden: 200. Veröffentlichungsnr: 6,511, 438 B2.

Bland J; Altman D (1986) Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1 (8476), S. 307–310.

Blohm, M. E.; Hartwich, J.; Obrecht, D.; Müller, G.; Weil, J.; Singer, D. (2012): Left ventricular stroke volume measurement by impedance cardiography correlates with echocardiography in neonates. In: *Crit Care* 16 (Suppl 1), S. P225.

Boode W de (2010a) Cardiac output monitoring in newborns. *Early Human Development* 86 (3), S. 143–148.

Boode W de (2010b) Clinical monitoring of systemic hemodynamics in critically ill newborns. *Early Human Development* 86 (3), S. 137–141.

Braden D; Leatherbury L; Treiber F; Strong W (1990) Noninvasive assessment of cardiac output in children using impedance cardiography. *Am. Heart J.* 120 (5), S. 1166–1172.

Brierley J; Carcillo J; Choong K; Cornell T; DeCaen A; Deymann A et al. (2009) Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock: 2007 update from the American College of Critical Care Medicine. *Critical Care Medicine* 37 (2), S. 666–688.

Cecconi M; Rhodes A; Poloniecki J; Della Rocca G; Grounds R (2009) Bench-to bedside review: The importance of the precision of the reference technique in method comparison studies – with specific reference to the measurement of cardiac output. *Crit Care* 13 (1), S. 201.

Ceneviva G; Paschall J; Maffei F; Carcillo J (1998) Hemodynamic support in fluid-refractory pediatric septic shock. *Pediatrics* 102 (2), S. e19.

Chew M; Poelaert J (2003) Accuracy and repeatability of pediatric cardiac output measurement using Doppler: 20-year review of the literature. *Intensive Care Medicine* 29 (11), S. 1889–1894.

Critchley L; Critchley J (1998) Lung fluid and impedance cardiography. *Anaesthesia* 53 (4), S. 369–372.

Critchley L; Critchley J (1999) A meta-analysis of studies using bias and precision statistics to compare cardiac output measurement techniques. *J Clin Monit Comput* 15 (2), S. 85–91.

Critchley L (2011) Bias and precision statistics: should we still adhere to the 30% benchmark for cardiac output monitor validation studies? *Anesthesiology* 114 (5), S. 1245; author reply 1245-6.

Critchley L; Lee A; Ho A (2010) A Critical Review of the Ability of Continuous Cardiac Output Monitors to Measure Trends in Cardiac Output. *Anesthesia & Analgesia* 111 (5), S. 1180–1192.

Dempsey E; Barrington K (2006) Diagnostic criteria and therapeutic interventions for the hypotensive very low birth weight infant. *J Perinatol* 26 (11), S. 677–681.

Egan J; Festa M; Cole A; Nunn G; Gillis J; Winlaw D (2005) Clinical assessment of cardiac performance in infants and children following cardiac surgery. *Intensive Care Med* 31 (4), S. 568–573.

Erbrecht R; König H; Martin K; Pfeil W; Wörstenfeld W (1999) Das große Tafelwerk. Formelsammlung. 1. Auflage. Berlin, Germany: Volk und Wissen Verlag GmbH & Co.

Evans N; Kluckow M (1996) Early determinants of right and left ventricular output in ventilated preterm infants. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition* 74 (2), S. F88.

Feldman J (2009) Is It a Bird? Is It a Plane? The Role of Patient Monitors in Medical Decision Making. *Anesthesia & Analgesia* 108 (3), S. 707–710.

Grollmuss O; Demontoux S; Capderou A; Serraf A; Belli E (2012) Electrical velocimetry as a tool for measuring cardiac output in small infants after heart surgery. *Intensive Care Med* 38 (6), S. 1032–1039.

Groves A; Kuschel C; Knight D; Skinner J (2008) Does retrograde diastolic flow in the descending aorta signify impaired systemic perfusion in preterm infants? *Pediatr. Res.* 63 (1), S. 89–94.

Heringlake M; Handke U; Hanke T; Eberhardt F; Schumacher J; Gehring H; Heinze H (2007) Lack of agreement between thermodilution and electrical velocimetry cardiac output measurements. *Intensive Care Med* 33 (12), S. 2168–2172.

Hofer C; Schmid U; Zollinger A (2012) Hämodynamisches Monitoring - Neue Aspekte des minimalinvasiven Herzzeitvolumen-Monitorings. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 47 (02), S. 102–109.

Hunt R; Evans N; Rieger I; Kluckow M (2004) Low superior vena cava flow and neurodevelopment at 3 years in very preterm infants. *J. Pediatr.* 145 (5), S. 588–592.

Jensen L; Yakimets J; Teo K (1995) A review of impedance cardiography. *Heart Lung* 24 (3), S. 183–193.

Kluckow M; Evans N (2000) Low superior vena cava flow and intraventricular haemorrhage in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 82 (3), S. F188-94.

Kluckow M; Evans N (2001) Low systemic blood flow and hyperkalemia in preterm infants. *J. Pediatr.* 139 (2), S. 227–232.

Kluckow M; Seri I; Evans N (2008) Echocardiography and the Neonatologist. *Pediatr Cardiol* 29 (6), S. 1043–1047.

Kubicek W; Karnegis J; Patterson R; Witsoe D; Mattson R (1966) Development and evaluation of an impedance cardiac output system. *Aerosp Med* 37 (12), S. 1208–1212.

Kunert M; Ulbricht LJ (2006) Praktische Echokardiographie. Lehrbuch und CD-ROM mit Video-Atlas; mit ... 40 Tabellen. 2. Aufl. Köln: Dt. Ärzte-Verl.

Lababidi Z; Ehmke D; Durnin R; Leaverton P; Lauer R (1971) Evaluation of impedance cardiac output in children. *Pediatrics* 47 (5), S. 870–879.

Martin M; Brown C; Bayard D; Demetriades D; Salim A; Gertz R et al. (2005) Continuous noninvasive monitoring of cardiac performance and tissue perfusion in pediatric trauma patients. *Journal of Pediatric Surgery* 40 (12), S. 1957–1963.

Mekiš D; Kamenik M; Starc V; Jeretin S (2008) Cardiac output measurements with electrical velocimetry in patients undergoing CABG surgery. *European Journal of Anaesthesiology* 25 (3), S. 237–242.

Miles D; Gotshall R; Golden J; Tuuri D; Beekman R; Dillon T (1988) Accuracy of electrical impedance cardiography for measuring cardiac output in children with congenital heart defects. *Am. J. Cardiol.* 61 (8), S. 612–616.

Miletin J; Dempsey E (2008) Low superior vena cava flow on day 1 and adverse outcome in the very low birthweight infant. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 93 (5), S. F368-71.

- Mohan U; Britto J; Habibi P; de M; Nadel S (2002) Noninvasive measurement of cardiac output in critically ill children. *Pediatr Cardiol* 23 (1), S. 58–61.
- Mosteller R (1987) Simplified calculation of body-surface area. *N Engl J Med* 317 (17), S. 1098.
- Noori S (2010) Patent ductus arteriosus in the preterm infant: to treat or not to treat? *J Perinatol* 30, S. S31.
- Noori S; Drabu B; Soleymani S; Seri I (2012) Continuous non-invasive cardiac output measurements in the neonate by electrical velocimetry: a comparison with echocardiography. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition* 97 (5), S. F340.
- Norozi K; Beck C; Osthaus W; Wille I; Wessel A; Bertram H (2008) Electrical velocimetry for measuring cardiac output in children with congenital heart disease. *Br J Anaesth* 100 (1), S. 88–94.
- Nusmeier A; van der Hoeven J; Lemson J (2010) Cardiac output monitoring in pediatric patients. *Expert Rev Med Dev* 7 (4), S. 503–517.
- Osborn D; Evans N; Kluckow M (2003) Hemodynamic and antecedent risk factors of early and late periventricular/intraventricular hemorrhage in premature infants. *Pediatrics* 112 (1 Pt 1), S. 33–39.
- Osborn D; Evans N; Kluckow M; Bowen J; Rieger I (2007) Low superior vena cava flow and effect of inotropes on neurodevelopment to 3 years in preterm infants. *Pediatrics* 120 (2), S. 372–380.
- Osthaus A; Huber D; Beck C; Winterthaler M; Boethig D; Wessel A; Sümpelmann R (2007) Comparison of electrical velocimetry and transpulmonary thermodilution for measuring cardiac output in piglets. *Pediatric Anesthesia* 17 (8), S. 749–755.
- Osyпка M (2009) Electrical Cardiometry. An Introduction to Electrical Cardiometry. Hg. v. Cardiotronic. Osypka Medical.
- Osyпка Medical GmbH (2011) Aesculon - Window to the Circulation. Noninvasive Cardiac Output Monitor. Instructions for Use. Hg. v. Osypka Medical. Berlin, Germany; San Diego, CA, USA.

Peyton P; Chong S (2010) Minimally Invasive Measurement of Cardiac Output during Surgery and Critical Care. *Anesthesiology* 113 (5), S. 1220–1235.

Pianosi P (2004) Measurement of exercise cardiac output by thoracic impedance in healthy children. *Eur. J. Appl. Physiol.* 92 (4-5), S. 425–430.

Pianosi P W (2002) Validation of impedance cardiography in children with repaired congenital heart disease. *Can J Cardiol* 18(Suppl B):36 (18(Suppl B)), S. 36.

Raaijmakers E; Faes T; Scholten R; Goovaerts H; Heethaar R (1999) A meta-analysis of three decades of validating thoracic impedance cardiography. *Crit Care Med* 27 (6), S. 1203–1213.

Reynolds E; Ryan D; Sheridan R; Doody D (1995) Left ventricular failure complicating severe pediatric burn injuries. *J. Pediatr. Surg.* 30 (2), S. 264-9; discussion 269-70.

Richardson J; Ferguson J; Hiscox J; Rawles J (1998) Non-invasive assessment of cardiac output in children. *J Accid Emerg Med* 15 (5), S. 304–307.

Schubert S; Schmitz T; Weiss M; Nagdyman N; Huebler M; Alexi-Meskishvili V et al. (2008) Continuous, non-invasive techniques to determine cardiac output in children after cardiac surgery: evaluation of transesophageal Doppler and electric velocimetry. *J Clin Monit Comput* 22 (4), S. 299–307.

Shoemaker W; Wo C; Chien L; Lu K; Ahmadpour N; Belzberg H; Demetriades D (2006) Evaluation of invasive and noninvasive hemodynamic monitoring in trauma patients. *J Trauma* 61 (4), S. 844-53; discussion 853-4.

Skinner, Jonathan; Alverson, Dale; Hunter, Stewart (2000) Echocardiography for the neonatologist. London, New York: Churchill Livingstone.

Suttner S; Schöllhorn T; Boldt J; Mayer J; Röhm K; Lang K; Piper S (2006) Noninvasive assessment of cardiac output using thoracic electrical bioimpedance in hemodynamically stable and unstable patients after cardiac surgery: a comparison with pulmonary artery thermodilution. *Intensive Care Med* 32 (12), S. 2053–2058.

Taylor K; La Rotta G; McCrindle B; Manlihot C; Redington A; Holtby H (2011) A Comparison of Cardiac Output by Thoracic Impedance and Direct Fick in Children With Congenital Heart Disease Undergoing Diagnostic Cardiac Catheterization. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 25 (5), S. 776–779.

- Taylor K; Manlihot C; McCrindle B; Grosse-Wortmann L; Holtby H (2012) Poor Accuracy of Noninvasive Cardiac Output Monitoring Using Bioimpedance Cardiography [PhysioFlow®] Compared to Magnetic Resonance Imaging in Pediatric Patients. *Anesthesia & Analgesia* 114 (4), S. 771–775.
- Thompson A (1997) Pulmonary artery catheterization in children. *New Horiz* 5 (3), S. 244–250.
- Tibballs J; Hochmann M; Osborne A; Carter B (1992) Accuracy of the BoMED NCCOM3 bioimpedance cardiac output monitor during induced hypotension: an experimental study in dogs. *Anaesth Intensive Care* 20 (3), S. 326–331.
- Tibby S; Hatherill M; Marsh M; Murdoch I (1997) Clinicians' abilities to estimate cardiac index in ventilated children and infants. *Archives of Disease in Childhood* 77 (6), S. 516–518.
- Tibby S (2008) Transpulmonary thermodilution: Finally, a gold standard for pediatric cardiac output measurement*. *Pediatric Critical Care Medicine* 9 (3), S. 341–342.
- Tomaske M; Knirsch W; Kretschmar O; Woitzek K; Balmer C; Schmitz A et al. (2008) Cardiac output measurement in children: comparison of Aesculon(R) cardiac output monitor and thermodilution. *British Journal of Anaesthesia* 100 (4), S. 517–520.
- Tomaske M; Knirsch W; Kretschmar O; Balmer C; Woitzek K; Schmitz A et al. (2009) Evaluation of the Aesculon cardiac output monitor by subxiphoidal Doppler flow measurement in children with congenital heart defects. *European Journal of Anaesthesiology* 26 (5), S. 412–415.
- Tournoux F; Petersen B; Thibault H; Zou L; Rahe M; Kurtz B et al. (2011) Validation of Noninvasive Measurements of Cardiac Output in Mice Using Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography* 24 (4), S. 465–470.
- Tsadok S (1999) The historical evolution of bioimpedance. *AACN Clin Issues* 10 (3), S. 371–384.
- Vender J (2006) Pulmonary artery catheter utilization: the use, misuse, or abuse. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 20 (3), S. 295–299.
- Wang D; Gottlieb S (2006) Impedance cardiography: more questions than answers. *Curr Cardiol Rep* 8 (3), S. 180–186.

West C; Groves A; Williams C; Harding J; Skinner J; Kuschel C; Battin M (2006) Early low cardiac output is associated with compromised electroencephalographic activity in very preterm infants. *Pediatr. Res.* 59 (4 Pt 1), S. 610–615.

Zoremba N; Bickenbach J; Krauss B; Rossaint R; Kuhlen R; Schälte G (2007) Comparison of electrical velocimetry and thermodilution techniques for the measurement of cardiac output. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 51 (10), S. 1314–1319.

11. Anhang

11.1. Einverständniserklärung

Einverständniserklärung zur Teilnahme
an einer Studie zu nichtinvasiven
Herzzeitvolumenmessmethoden.

Patientenaufkleber
Ambulanzpatient
bzw. Wochenstation

Hintergrund: Es gibt nur wenige Untersuchungen zum Kreislauf bei Kindern. Es gibt hierzu neuere Messmethoden, bei denen mittels auf die Haut geklebter Sensoren eine Aussage über den Kreislauf, das Herzzeitvolumen und die Versorgung der Organe mit Sauerstoff möglich ist. Diese Methoden möchten wir bei Kindern verschiedener Altersstufen untersuchen und miteinander vergleichen.

Unser Anliegen: Wir möchten bei Ihrem Kind mittels offiziell für Kinder zugelassener Geräte Daten zum Kreislauf erfassen und auswerten. Es werden hierfür EKG-Elektroden oder Sensoren auf die Haut geklebt. Das ist nicht schmerzhaft. Sehr selten kann es zu Hautreizungen kommen.

Die Methoden sind

- Near infrared Spectroscopy
- Impedanzkardiographie bzw. elektrische Velocitometrie

Die Untersuchungen erfolgen z. T. im Vergleich zur Echokardiographie (Herzultraschall). Der Vorteil für Ihr Kind liegt in einer zusätzlichen Überwachung bzw. Kreislaufmessung und ggf. in einer zusätzlichen Ultraschalluntersuchung des Herzens.

Der Zeitaufwand für Ihr Kind pro Messung liegt bei etwa 20-30 min. Wir würden diese Messungen ggf. an zwei verschiedenen Tagen durchführen. Für diese Studie werden keine Medikamente verabreicht und es wird auch kein Blut abgenommen.

Name des

Probanden/Patienten:.....geb.am:.....

Hiermit erkläre ich mein/unser Einverständnis, dass bei meinem/ unserem/ Kind die oben angegebenen Untersuchungen durchgeführt werden. Ich bin mit der Speicherung und der wissenschaftlichen Auswertung der anonymisierten Daten einverstanden. Ich /wir hatte/n Gelegenheit, ausführlich Fragen zu stellen. Die Bedenkzeit war angemessen. Mir/uns ist bekannt, dass diese Einwilligung jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne persönliche Nachteile mündlich oder schriftlich widerrufen werden kann.

Ansprechpartner: OA Dr. med. M. Blohm, UKE, Kinderklinik, Sektion Neonatologie / Päd. Intensivmedizin, Martinistr. 52, 20246 Hamburg

Hamburg, den:.....

Unterschriften:.....

Arzt:.....

11.2. SPSS-Syntax

*Berechnung des durchschnittlichen Alter und des Gewichtes.

*Daten zu Fällen aggregieren (alle Messungen eines Patienten werden gemittelt).

```
DATASET DECLARE AlterGewicht.
```

```
AGGREGATE
```

```
  /OUTFILE='AlterGewicht'
```

```
  /BREAK=Pat.-Nr
```

```
  /Gew_mean=MEAN(Gew)
```

```
  /Alter_mean=MEAN(Alter).
```

*Alter und Gewicht logarithmieren.

```
COMPUTE log_Alter=LG10(Alter_mean).
```

```
EXECUTE.
```

```
COMPUTE log_Gew=LG10(Gew_mean).
```

```
EXECUTE.
```

*Mittelwert, Konfidenzintervall, Minimum und Maximum.

```
BOOTSTRAP
```

```
  /SAMPLING METHOD=SIMPLE
```

```
  /VARIABLES INPUT=log_Alter log_Gew
```

```
  /CRITERIA CILEVEL=95 CITYPE=PERCENTILE NSAMPLES=1000
```

```
  /MISSING USERMISSING=EXCLUDE.
```

```
DESCRIPTIVES VARIABLES=log_Alter log_Gew
```

```
  /STATISTICS=MEAN MIN MAX.
```

*Rücktransformieren durch Exponenzieren.

*Weitere deskriptive Statistik (VTI und MM getrennt).

*Gesamdatei in SPSS öffnen.

*Filter für VTI o. MM erstellen.

*VTI und MM voneinander trennen und VTI in neue Datei exportieren.

```
DATASET COPY VTI.
```

```
DATASET ACTIVATE VTI.
```

```
FILTER OFF.
```

```
USE ALL.
```

```
SELECT IF (NOT(filter_vti=0)).
```

```
EXECUTE.
```

```
DATASET ACTIVATE DatenSet1.
```

*Daten zu Fällen aggregieren (3 Messungen pro Tag werden zu einer pro Tag gemittelt).

```
DATASET ACTIVATE VTI.
```

```
DATASET DECLARE VTlagg.
```

```
AGGREGATE
```

```
  /OUTFILE='VTlagg'
```

```
  /BREAK=Pat.-Nr Messtag
```

```
  /Gruppe1_mean=MEAN(Gruppe1)
```

```
  /Gruppe2_mean=MEAN(Gruppe2)
```

```
  /Kardialpatho_mean=MEAN(Kardialpatho)
```

```
  /G_mean=MEAN(G)
```

```
  /Outcome_mean=MEAN(Outcome)
```

```
/HF_mean=MEAN(HF)
/SVEcho_mean=MEAN(SVEcho)
/SVAes_mean=MEAN(SVAes)
```

*VTI und MM voneinander trennen und MM in neue Datei exportieren.

```
DATASET COPY MM.
DATASET ACTIVATE MM.
FILTER OFF.
USE ALL.
SELECT IF (NOT(filter_mmode=0)).
EXECUTE.
DATASET ACTIVATE DatenSet1.
```

*Daten zu Fällen aggregieren (3 Messungen pro Tag werden zu einer pro Tag gemittelt).

```
DATASET ACTIVATE MM.
DATASET DECLARE MMagg.
AGGREGATE
  /OUTFILE='MMagg'
  /BREAK=Pat.-Nr Messtag
  /Gruppe1_mean=MEAN(Gruppe1)
  /Gruppe2_mean=MEAN(Gruppe2)
  /Kardialpatho_mean=MEAN(Kardialpatho)
  /G_mean=MEAN(G)
  /Outcome_mean=MEAN(Outcome)
  /HF_mean=MEAN(HF)
  /SVEcho_mean=MEAN(SVEcho)
  /SVAes_mean=MEAN(SVAes)
```

*Ab nun wurden alle Befehle parallel in beiden Datensets (VTIagg bzw. MMagg) durchgeführt.

*Variablen definieren.

* Variableneigenschaften definieren.

*Gruppe1_mean.

```
VARIABLE LEVEL Gruppe1_mean(NOMINAL).
VARIABLE LABELS Gruppe1_mean 'Gruppe1'.
FORMATS Gruppe1_mean(F8.0).
VALUE LABELS Gruppe1_mean
  1 'OTx'
  2 'FG'
  3 'Neuro'
  4 'Sepsis'.
EXECUTE.
```

* Variableneigenschaften definieren.

*Gruppe2_mean.

```
VARIABLE LEVEL Gruppe2_mean(NOMINAL).
VARIABLE LABELS Gruppe2_mean 'Gruppe2'.
FORMATS Gruppe2_mean(F8.0).
VALUE LABELS Gruppe2_mean
  3 'Neuro'
  4 'Sepsis'.
EXECUTE.
```

```
* Variableneigenschaften definieren.  
*Kardialpatho_mean.  
VARIABLE LEVEL Kardialpatho_mean(NOMINAL).  
VARIABLE LABELS Kardialpatho_mean 'Kardiopatho'.  
FORMATS Kardialpatho_mean(F8.0).  
VALUE LABELS Kardialpatho_mean  
  0 'keine'  
  1 'ja'  
  2 'PFO bei FG'  
  3 'PDA bei FG'  
  4 'PDA+PFO bei FG'.  
EXECUTE.
```

```
* Variableneigenschaften definieren.  
*G_mean.  
VARIABLE LEVEL G_mean(NOMINAL).  
VARIABLE LABELS G_mean 'Geschlecht'.  
FORMATS G_mean(F8.0).  
VALUE LABELS G_mean  
  1 'männlich'  
  2 'weiblich'.  
EXECUTE.
```

```
* Variableneigenschaften definieren.  
*Outcome_mean.  
VARIABLE LEVEL Outcome_mean(NOMINAL).  
VARIABLE LABELS Outcome_mean 'Outcome'.  
FORMATS Outcome_mean(F8.0).  
VALUE LABELS Outcome_mean  
  0 'Exitus letalis'  
  1 'Entlassung'.  
EXECUTE.
```

```
* Variableneigenschaften definieren.  
*HF_mean.  
VARIABLE LABELS HF_mean 'Herzfrequenz'.  
FORMATS HF_mean(F8.0).  
EXECUTE.
```

```
* Variableneigenschaften definieren.  
*SVEcho_mean.  
VARIABLE LABELS SVEcho_mean 'SV_echo'.  
EXECUTE.
```

```
* Variableneigenschaften definieren.  
*SVAes_mean.  
VARIABLE LABELS SVAes_mean 'SV_ev'.  
EXECUTE.
```

* Variableneigenschaften definieren.

*Pat.-Nr.

VARIABLE LEVEL Pat.-Nr(NOMINAL).

EXECUTE.

* Variableneigenschaften definieren.

*Messtag.

VARIABLE LEVEL Messtag(ORDINAL).

EXECUTE.

*Diagramme: Häufigkeitsverteilung der Schlagvolumina keine Normalverteilung.

GRAPH

/HISTOGRAM(NORMAL)=SVEcho_mean.

GRAPH

/HISTOGRAM(NORMAL)=SVAes_mean.

*Diagramme: Häufigkeitsverteilung logarithmiert.

*HZV_echo und HZV_ev berechnen und definieren.

COMPUTE HZV_echo=HF_mean * SVEcho_mean.

EXECUTE.

COMPUTE HZV_ev=HF_mean * SVAes_mean.

EXECUTE.

* Variableneigenschaften definieren.

*HZV_echo.

VARIABLE LABELS HZV_echo 'HZV_echo'.

FORMATS HZV_echo(F8.1).

EXECUTE.

*HZV_ev.

VARIABLE LABELS HZV_ev 'HZV_ev'.

FORMATS HZV_ev(F8.1).

EXECUTE.

*Logarithmieren von SV, HZV und HF.

COMPUTE logSV_echo=LG10(SVEcho_mean).

EXECUTE.

COMPUTE logSV_ev=LG10(SVAes_mean).

EXECUTE.

COMPUTE logHZV_echo=LG10(HZV_echo).

EXECUTE.

COMPUTE logHZV_ev=LG10(HZV_ev).

EXECUTE.

COMPUTE log_HF=LG10(HF_mean).

EXECUTE.

*Mittelwert und Konfidenzintervalle für HF, SV und HZV (bei MM: NSAMPLES=139).

BOOTSTRAP

```
/SAMPLING METHOD=SIMPLE
/VARIABLES INPUT=log_HF logSV_echo logSV_ev
/CRITERIA CILEVEL=95 CITYPE=PERCENTILE NSAMPLES=146
/MISSING USERMISSING=EXCLUDE.
DESCRIPTIVES VARIABLES=log_HF logSV_echo logSV_ev
/STATISTICS=MEAN.
```

*Rücktransformieren durch Exponenzieren.

*Diagramm: Logarithmiertes mittleres Schlagvolumen und 95%-Konfidenzintervall (Achsen anschließend mit GraphPad Prism bearbeitet).

GRAPH

```
/ERRORBAR(CI 95)=logSV_echo logSV_ev
/MISSING=LISTWISE.
```

*Analyse der deskriptiven Statistik der einzelnen Untergruppen.

*Erstellen von Filtern für die einzelnen Untergruppen.

USE ALL.

```
COMPUTE filter_1=(Gruppe1_mean = 1 | Gruppe2_mean = 1).
VARIABLE LABELS filter_1 'Gruppe1_mean = 1 | Gruppe2_mean = 1 (FILTER)'.
VALUE LABELS filter_1 0 'Not Selected' 1 'Selected'.
FORMATS filter_1 (f1.0).
FILTER BY filter_1.
EXECUTE.
```

USE ALL.

```
COMPUTE filter_2=(Gruppe1_mean = 2 | Gruppe2_mean = 2).
VARIABLE LABELS filter_2 'Gruppe1_mean = 2 | Gruppe2_mean = 2 (FILTER)'.
VALUE LABELS filter_2 0 'Not Selected' 1 'Selected'.
FORMATS filter_2 (f1.0).
FILTER BY filter_2.
EXECUTE.
```

USE ALL.

```
COMPUTE filter_3=(Gruppe1_mean = 3 | Gruppe2_mean = 3).
VARIABLE LABELS filter_3 'Gruppe1_mean = 3 | Gruppe2_mean = 3 (FILTER)'.
VALUE LABELS filter_3 0 'Not Selected' 1 'Selected'.
FORMATS filter_3 (f1.0).
FILTER BY filter_3.
EXECUTE.
```

USE ALL.

```
COMPUTE filter_4=(Gruppe1_mean = 4 | Gruppe2_mean = 4).
VARIABLE LABELS filter_4 'Gruppe1_mean = 4 | Gruppe2_mean = 4 (FILTER)'.
VALUE LABELS filter_4 0 'Not Selected' 1 'Selected'.
FORMATS filter_4 (f1.0).
FILTER BY filter_4.
```

EXECUTE.

*Deskriptive Statistik Gruppe 1.

USE ALL.

FILTER BY filter_1.

EXECUTE.

BOOTSTRAP

/SAMPLING METHOD=SIMPLE

/VARIABLES INPUT=log_HF logSV_echo logSV_ev

/CRITERIA CILEVEL=95 CITYPE=PERCENTILE NSAMPLES=

/MISSING USERMISSING=EXCLUDE.

DESCRIPTIVES VARIABLES=log_HF logSV_echo logSV_ev

/STATISTICS=MEAN.

*Deskriptive Statistik der anderen Gruppen durch verwenden der jeweiligen Filter.

*Rücktransformieren.

*Korrelationsanalyse nach Pearson.

CORRELATIONS

/VARIABLES=logSV_echo logSV_ev

/PRINT=TWOTAIL NOSIG

/MISSING=PAIRWISE.

*Rücktransformieren.

*Bland-Altman-Analyse.

*Variablen Diff_SV und Mean_SV für Bland-Altman berechnen.

COMPUTE Diff_SV=logSV_ev - logSV_echo.

EXECUTE.

COMPUTE Mean_SV=(logSV_ev + logSV_echo) / 2.

EXECUTE.

*Bias ± SD berechnen lassen.

DESCRIPTIVES VARIABLES=Diff_SV

/STATISTICS=MEAN STDDEV.

*Mittleres SV berechnen lassen.

DESCRIPTIVES VARIABLES=Mean_SV

/STATISTICS=MEAN.

*Rücktransformieren.

* Diagrammerstellung-Bland-Altman mit den einzelnen Patienten (Position für Linien aus Bias ± 2SD berechnen lassen; anschließend in GraphPad Prism bearbeitet).

GGRAPH

/GRAPHDATASET NAME="graphdataset" VARIABLES=Mean_SV Diff_SV Pat.–

Nr[name="Pat_–Nr"

LEVEL=NOMINAL] MISSING=LISTWISE REPORTMISSING=NO

/GRAPHSPEC SOURCE=INLINE.

BEGIN GPL

SOURCE: s=userSource(id("graphdataset"))

```

DATA: Mean_SV=col(source(s), name("Mean_SV"))
DATA: Diff_SV=col(source(s), name("Diff_SV"))
DATA: Pat_Nr=col(source(s), name("Pat_-Nr"), unit.category())
GUIDE: axis(dim(1), label("Mean_SV"))
GUIDE: axis(dim(2), label("Diff_SV"))
GUIDE: legend(aesthetic(aesthetic.color.exterior), label("Patientennummer"))
ELEMENT: point(position(Mean_SV*Diff_SV), color.exterior(Pat_Nr))
END GPL.

```

*Bland-Altman-Analyse der Untergruppen.

*Entsprechenden Filter aktivieren.

USE ALL.

FILTER BY filter_1.

EXECUTE.

*Bias \pm 2SD.

DESCRIPTIVES VARIABLES=Diff_SV

/STATISTICS=MEAN STDDEV.

*Mittleres SV berechnen lassen.

DESCRIPTIVES VARIABLES=Mean_SV

/STATISTICS=MEAN.

*Rücktransformieren.

*Konkordanzbestimmung nach Kendall.

NPAR TESTS

/KENDALL=logSV_echo logSV_ev

/MISSING LISTWISE.

*Rücktransformieren.

*Gemischtes Modell.

*Daten zu Fällen aggregieren (VTI und MM entsprechend getrennt).

DATASET DECLARE GemModell.

AGGREGATE

/OUTFILE='GemModell'

/BREAK=Pat.-Nr Messtag

/Gruppe1_mean=MEAN(Gruppe1)

/Kardialpatho_mean=MEAN(Kardialpatho)

/G_mean=MEAN(G)

/Gew_mean=MEAN(Gew)

/Katechol_mean=MEAN(Katechol)

/Resp_mean=MEAN(Resp)

/Outcome_mean=MEAN(Outcome)

/HF_mean=MEAN(HF)

/SVEcho_mean=MEAN(SVEcho)

/SVAes_mean=MEAN(SVAes).

../Patch_mean=MEAN(Patch).

*Variablen definieren.

* Variableneigenschaften definieren.

*Gruppe1_mean.

VARIABLE LEVEL Gruppe1_mean(NOMINAL).

VARIABLE LABELS Gruppe1_mean 'Gruppe1'.

```
FORMATS Gruppe1_mean(F8.0).
VALUE LABELS Gruppe1_mean
  1 'OTx'
  2 'FG'
  3 'Neuro'
  4 'Sepsis'.
EXECUTE.
```

* Variableneigenschaften definieren.

*Kardialpatho_mean.

```
VARIABLE LEVEL Kardialpatho_mean(NOMINAL).
VARIABLE LABELS Kardialpatho_mean 'Kardiopatho'.
FORMATS Kardialpatho_mean(F8.0).
VALUE LABELS Kardialpatho_mean
  0 'keine'
  1 'ja'
  2 'PFO bei FG'
  3 'PDA bei FG'
  4 'PDA+PFO bei FG'.
EXECUTE.
```

* Variableneigenschaften definieren.

*G_mean.

```
VARIABLE LEVEL G_mean(NOMINAL).
VARIABLE LABELS G_mean 'Geschlecht'.
FORMATS G_mean(F8.0).
VALUE LABELS G_mean
  1 'männlich'
  2 'weiblich'.
EXECUTE.
```

* Variableneigenschaften definieren.

*Outcome_mean.

```
VARIABLE LEVEL Outcome_mean(NOMINAL).
VARIABLE LABELS Outcome_mean 'Outcome'.
FORMATS Outcome_mean(F8.0).
VALUE LABELS Outcome_mean
  0 'Exitus letalis'
  1 'Entlassung'.
EXECUTE.
```

* Variableneigenschaften definieren.

*HF_mean.

```
VARIABLE LABELS HF_mean 'Herzfrequenz'.
FORMATS HF_mean(F8.0).
EXECUTE.
```

* Variableneigenschaften definieren.

*SVEcho_mean.

```
VARIABLE LABELS SVEcho_mean 'SV_echo'.
```

EXECUTE.

* Variableneigenschaften definieren.

*SVAes_mean.

VARIABLE LABELS SVAes_mean 'SV_ev'.

EXECUTE.

* Variableneigenschaften definieren.

*Pat.-Nr.

VARIABLE LEVEL Pat.-Nr(NOMINAL).

EXECUTE.

* Variableneigenschaften definieren.

*Messtag.

VARIABLE LEVEL Messtag(ORDINAL).

EXECUTE.

* Variableneigenschaften definieren.

*Gew_mean.

VARIABLE LABELS Gew_mean 'Gewicht'.

EXECUTE.

* Variableneigenschaften definieren.

*Katechol_mean.

VARIABLE LABELS Katechol_mean 'Katechol'.

VARIABLE LEVEL Katechol_mean(NOMINAL).

EXECUTE.

FORMATS Katechol_mean(F8.0).

VALUE LABELS Katechol_mean

0 'nein'

1 'ja'.

EXECUTE.

* Variableneigenschaften definieren.

*Resp_mean.

VARIABLE LABELS Resp_mean 'Beatmung'.

VARIABLE LEVEL Resp_mean(NOMINAL).

EXECUTE.

FORMATS Resp_mean(F8.0).

VALUE LABELS Resp_mean

0 'nein'

1 'ja'

5 'CPAP'.

EXECUTE.

* Variableneigenschaften definieren.

*Patch_mean.

VARIABLE LEVEL Patch_mean(NOMINAL).

VARIABLE LABELS Patch_mean 'Patch'.

FORMATS Patch_mean(F8.0).

VALUE LABELS Patch_mean

0 'nein'

1 'ja'.

EXECUTE.

*SV_echo, SV_ev, HF und Gewicht logarithmieren.

COMPUTE logSV_echo=LG10(SVEcho_mean).

EXECUTE.

COMPUTE logSV_ev=LG10(SVAes_mean).

EXECUTE.

COMPUTE log_HF=LG10(HF_mean).

EXECUTE.

COMPUTE log_Gewicht=LG10(Gew_mean).

EXECUTE.

*Diff_SV berechnen lassen.

COMPUTE Diff_SV=logSV_ev - logSV_echo.

EXECUTE.

*Gemischtes Modell für Analyse, ob Geschlecht, Gewicht, Outcome und Herzfrequenz einen Einfluss auf die Differenz der Schalgvolumina hat (gesamte Patientenkohorte verwendet).

MIXED Diff_SV BY Outcome_mean G_mean WITH log_HF log_Gewicht

/CRITERIA=CIN(95) MXITER(100) MXSTEP(10) SCORING(1) SINGULAR(0.000000000001)
HCONVERGE(0,

ABSOLUTE) LCONVERGE(0, ABSOLUTE) PCONVERGE(0.000001, ABSOLUTE)

/FIXED=Outcome_mean G_mean log_HF log_Gewicht | SSTYPE(3)

/METHOD=REML

/PRINT=CPS CORB COVB DESCRIPTIVES SOLUTION TESTCOV

/REPEATED=Messtag | SUBJECT(Pat.-Nr) COVTYPE(DIAG)

/SAVE=RESID

/EMMEANS=TABLES(Outcome_mean)

/EMMEANS=TABLES(G_mean) .

*Gemischtes Modell für Analyse, ob Beatmung, Katecholamingabe und das Vorliegen einer kardialen Pathologie einen Einfluss auf die Differenz der Schlagvolumina haben (Frühgeborene gefiltert; kardiale Pathologie und Beatmung mussten dafür umgeformt werden).

*Filter alle Patienten ohne FG.

USE ALL.

COMPUTE filter_134=(Gruppe1_mean = 1 | Gruppe1_mean = 3 | Gruppe1_mean = 4).

VARIABLE LABELS filter_134 'Gruppe1_mean = 1 | Gruppe1_mean = 3 | Gruppe1_mean = 4
(FILTER)'.
VALUE LABELS filter_134 0 'Not Selected' 1 'Selected'.

FORMATS filter_134 (f1.0).

FILTER BY filter_134.

EXECUTE.

EXECUTE.

*Beatmung umstrukturieren.

* Variableneigenschaften definieren.

*Resp_ohneFG.

```
VARIABLE LEVEL Resp_ohneFG(NOMINAL).
VARIABLE LABELS Resp_ohneFG 'Beatmung ohne FG'.
FORMATS Resp_ohneFG(F8.0).
VALUE LABELS Resp_ohneFG
  0 'nein'
  1 'ja'.
EXECUTE.
```

*Gemischtes Modell.

```
MIXED Diff_SV BY Katechol_mean Resp_ohneFG
  /CRITERIA=CIN(95) MXITER(100) MXSTEP(10) SCORING(1) SINGULAR(0.000000000001)
HCONVERGE(0,
  ABSOLUTE) LCONVERGE(0, ABSOLUTE) PCONVERGE(0.000001, ABSOLUTE)
/FIXED=Katechol_mean Resp_ohneFG | SSTYPE(3)
/METHOD=REML
/PRINT=CORB COVB SOLUTION TESTCOV
/RANDOM=INTERCEPT | SUBJECT(Pat.-Nr) COVTYPE(VC)
/SAVE=RESID
/EMMEANS=TABLES(Katechol_mean)
/EMMEANS=TABLES(Resp_ohneFG) .
```

*Gemischtes Modell für Analyse, ob sekundärer Bauchdeckenverschluss bei Z.n. OTx einen Einfluss auf die Differenz der Schlagvolumina haben (Nur Gruppe 1).

*Filter Gruppe 1.

```
USE ALL.
COMPUTE filter_1=(Gruppe1_mean = 1).
VARIABLE LABELS filter_1 'Gruppe1_mean = 1 (FILTER)'.
VALUE LABELS filter_1 0 'Not Selected' 1 'Selected'.
FORMATS filter_1 (f1.0).
FILTER BY filter_1.
EXECUTE.
```

*Gemischtes Modell.

```
MIXED Diff_SV BY Patch_mean
  /CRITERIA=CIN(95) MXITER(100) MXSTEP(10) SCORING(1) SINGULAR(0.000000000001)
HCONVERGE(0,
  ABSOLUTE) LCONVERGE(0, ABSOLUTE) PCONVERGE(0.000001, ABSOLUTE)
/FIXED=Patch_mean | SSTYPE(3)
/METHOD=REML
/PRINT=CPS CORB COVB DESCRIPTIVES SOLUTION TESTCOV
/REPEATED=Messtag | SUBJECT(Pat.-Nr) COVTYPE(DIAG)
/SAVE=RESID
/EMMEANS=TABLES(Patch_mean) .
```

*Diagramm: Verteilung der logarithmierten Daten.

```
GRAPH
  /HISTOGRAM(NORMAL)=logSV_echo.
```

```
GRAPH
  /HISTOGRAM(NORMAL)=logSV_ev.
```

```

*Cardiac Index (Ursprungsdateien, aber getrennt nach VTI und MM wird verwendet).
*Körperoberfläche berechnen.
COMPUTE KOF=SQRT((Gr * Gew) / 3600).
EXECUTE.
*Cardiac Index berechnen.
COMPUTE Clecho=HZVecho / KOF.
EXECUTE.

COMPUTE Clev=HZVev / KOF.
EXECUTE.
*Daten zu Fällen aggregieren und Erstellung einer neuen Datei zur Berechnung des Cardiac
Index.
DATASET DECLARE TabelleCIVTI.
AGGREGATE
  /OUTFILE='TabelleCIVTI'
  /BREAK=Pat.-Nr Messtag
  /Gruppe1_mean=MEAN(Gruppe1)
  /Gruppe2_mean=MEAN(Gruppe2)
  /Clecho_mean=MEAN(Clecho)
  /Clev_mean=MEAN(Clev).

*CI logarithmieren.
COMPUTE logClecho=LG10(Clecho_mean).
EXECUTE.

COMPUTE logClev=LG10(Clev_mean).
EXECUTE.

*Deskriptive Statistik (bei MM: NSAMPLES=139).
BOOTSTRAP
  /SAMPLING METHOD=SIMPLE
  /VARIABLES INPUT=logClecho logClev
  /CRITERIA CILEVEL=95 CITYPE=PERCENTILE NSAMPLES=146
  /MISSING USERMISSING=EXCLUDE.
DESCRIPTIVES VARIABLES=logClecho logClev
  /STATISTICS=MEAN.
*CI – Deskriptive Statistik der Untergruppen.
*Filter erstellen (siehe oben).
*Gruppe 1 (NSAMPLES=59).
USE ALL.
FILTER BY filter_1.
EXECUTE.

BOOTSTRAP
  /SAMPLING METHOD=SIMPLE
  /VARIABLES INPUT=logClecho logClev
  /CRITERIA CILEVEL=95 CITYPE=PERCENTILE NSAMPLES=65
  /MISSING USERMISSING=EXCLUDE.
DESCRIPTIVES VARIABLES=logClecho logClev

```



```
/STATISTICS=MEAN.  
*Gruppe 2 (NSAMPLES=40).  
USE ALL.  
FILTER BY filter_2.  
EXECUTE.
```

```
BOOTSTRAP  
/SAMPLING METHOD=SIMPLE  
/VARIABLES INPUT=logClecho logClev  
/CRITERIA CILEVEL=95 CITYPE=PERCENTILE NSAMPLES=41  
/MISSING USERMISSING=EXCLUDE.  
DESCRIPTIVES VARIABLES=logClecho logClev  
/STATISTICS=MEAN.  
*Gruppe 3 (NSAMPLES=16).  
USE ALL.  
FILTER BY filter_3.  
EXECUTE.
```

```
BOOTSTRAP  
/SAMPLING METHOD=SIMPLE  
/VARIABLES INPUT=logClecho logClev  
/CRITERIA CILEVEL=95 CITYPE=PERCENTILE NSAMPLES=16  
/MISSING USERMISSING=EXCLUDE.  
DESCRIPTIVES VARIABLES=logClecho logClev  
/STATISTICS=MEAN.  
*Gruppe 4 (NSAMPLES=35).  
USE ALL.  
FILTER BY filter_4.  
EXECUTE.
```

```
BOOTSTRAP  
/SAMPLING METHOD=SIMPLE  
/VARIABLES INPUT=logClecho logClev  
/CRITERIA CILEVEL=95 CITYPE=PERCENTILE NSAMPLES=36  
/MISSING USERMISSING=EXCLUDE.  
DESCRIPTIVES VARIABLES=logClecho logClev  
/STATISTICS=MEAN.
```

Diagramm: Logarithmiertes mittleres CI mit 95%-Konfidenzintervall (Achsen anschließend mit GraphPad Prism bearbeitet).

```
GRAPH  
/ERRORBAR(CI 95)=logClecho logClev  
/MISSING=LISTWISE.
```

*Analyse der Interclass-Correlation (ICC).

*Ursprungsdatei (nach VTI und MM getrennt) verwendet.

```
MIXED SVEcho BY Utag  
/CRITERIA=CIN(95) MXITER(100) MXSTEP(10) SCORING(1) SINGULAR(0.000000000001)  
HCONVERGE(0,  
ABSOLUTE) LCONVERGE(0, ABSOLUTE) PCONVERGE(0.000001, ABSOLUTE)
```

```

/FIXED=UTag | SSTYPE(3)
/METHOD=REML
/PRINT=CPS CORB COVB DESCRIPTIVES SOLUTION TESTCOV
/RANDOM=INTERCEPT | SUBJECT(Pat.-Nr) COVTYPE(VC).

```

*Gemischtes Modell Einfluss von CPAP-Beatmung, PDA, PFO auf die Messung (hierfür musste die Datei umstrukturiert werde: neue Spalten für CPAP / PDA / PFO /PDA+PFO jeweils kodiert mit 1=ja bzw. 0=nein; die Frühgeborenen wurden außerdem in eine eigene Tabelle kopiert werden).

*Filter für Frühgeborene erstellen.

```

USE ALL.
COMPUTE filter_2=(Gruppe1_mean = 2).
VARIABLE LABELS filter_2 'Gruppe1_mean = 2 (FILTER)'.
VALUE LABELS filter_2 0 'Not Selected' 1 'Selected'.
FORMATS filter_2 (f1.0).
FILTER BY filter_2.
EXECUTE.

```

*Frühgeborene in seperates Datenblatt kopieren.

```

DATASET COPY FrühgeboreneGemModell.
DATASET ACTIVATE FrühgeboreneGemModell.
FILTER OFF.
USE ALL.
SELECT IF (NOT(filter_2=0)).
EXECUTE.

```

*Manuell umstrukturieren.

*Neue Variablen definieren.

```

DATASET ACTIVATE FrühgeboreneGemModell.

```

* Variableneigenschaften definieren.

```

*PFO.
VARIABLE LEVEL PFO(NOMINAL).
VARIABLE LABELS PFO 'pers.Foramen ovale'.
FORMATS PFO(F8.0).
VALUE LABELS PFO
  0 'nein'
  1 'ja'.
EXECUTE.

```

* Variableneigenschaften definieren.

```

*PDA.
VARIABLE LEVEL PDA(NOMINAL).
VARIABLE LABELS PDA 'pers.Ductus art.'.
FORMATS PDA(F8.0).
VALUE LABELS PDA
  0 'nein'
  1 'ja'.
EXECUTE.

```

* Variableneigenschaften definieren.

```

*PFOundPDA.
VARIABLE LEVEL PFOundPDA(NOMINAL).

```

```
VARIABLE LABELS PFOundPDA 'PFO und PDA'.
FORMATS PFOundPDA(F8.0).
VALUE LABELS PFOundPDA
  0 'nein'
  1 'ja'.
EXECUTE.
```

* Variableneigenschaften definieren.

*CPAP.

```
VARIABLE LEVEL CPAP(NOMINAL).
VARIABLE LABELS CPAP 'CPAP Beatmung'.
FORMATS CPAP(F8.0).
VALUE LABELS CPAP
  0 'nein'
  1 'ja'.
EXECUTE.
```

*Gemischtes Modell.

```
MIXED Diff_SV BY PFO PDA PFOundPDA CPAP
  /CRITERIA=CIN(95) MXITER(100) MXSTEP(10) SCORING(1) SINGULAR(0.000000000001)
HCONVERGE(0,
  ABSOLUTE) LCONVERGE(0, ABSOLUTE) PCONVERGE(0.000001, ABSOLUTE)
/FIXED=PFO PDA PFOundPDA CPAP | SSTYPE(3)
/METHOD=REML
/PRINT=CORB COVB SOLUTION TESTCOV
/RANDOM=INTERCEPT | SUBJECT(Pat.-Nr) COVTYPE(VC)
/SAVE=RESID
/EMMEANS=TABLES(PFO)
/EMMEANS=TABLES(PDA)
/EMMEANS=TABLES(PFOundPDA)
/EMMEANS=TABLES(CPAP) .
```

*Auswertung der Residuen (a=Anteil der nicht durch das Modell erklärt werden kann).

* Variableneigenschaften definieren.

*RESID_1.

```
VARIABLE LABELS RESID_1 'Residuen_FG'.
EXECUTE.
```

*NSAMPLES=40 für MM.

```
BOOTSTRAP
  /SAMPLING METHOD=SIMPLE
  /VARIABLES INPUT=Residuen_FG
  /CRITERIA CILEVEL=95 CITYPE=PERCENTILE NSAMPLES=41
  /MISSING USERMISSING=EXCLUDE.
DESCRIPTIVES VARIABLES=Residuen_FG
  /STATISTICS=MEAN.
```

11.3. Tabellen zur Ermittlung von Einflussfaktoren auf die Messqualität

Tabelle 17: Ergebnisse der Analyse des Effekts der Herzfrequenz auf die Differenzen der gemessenen Schlagvolumina für beide Methodenvergleiche.

	Effekt (% des Schlagvolumens)	95%-Konfidenzintervall (%)	Signifikanz (p-Wert)
TTE-VTI vs. EV	4,4	[4,0; 12,4]	0,85
TTE-MM vs. EV	7,1	[3,5; 14,3]	0,97

Tabelle 18: Ergebnisse der Analyse des Effekts des Gewichts auf die Differenzen der gemessenen Schlagvolumina für beide Methodenvergleiche.

	Effekt (% des Schlagvolumens)	95%-Konfidenzintervall (%)	Signifikanz (p-Wert)
TTE-VTI vs. EV	9,5	[6,4; 7,5]	<0,05
TTE-MM vs. EV	11,5	[9,7; 13,5]	<0,05

Tabelle 19: Ergebnisse der Analyse des Effekts des Geschlechts auf die Differenzen der gemessenen Schlagvolumina für beide Methodenvergleiche.

	Effekt (% des Schlagvolumens)	95%-Konfidenzintervall (%)	Signifikanz (p-Wert)
TTE-VTI vs. EV	8,0	[6,4; 7,5]	0,62
TTE-MM vs. EV	5,8	[5,4; 6,4]	<0,05

Tabelle 20: Analyse des Effekts getrennt nach Geschlechtern (Methodenvergleich TTE-MM vs. EV).

	Effekt (% des Schlagvolumens)	95%-Konfidenzintervall (%)
Weiblich	6,8	[6,1; 7,6]
Männlich	5,6	[5,0; 6,1]

Tabelle 21: Ergebnisse der Analyse des Effekts einer maschinellen Beatmung auf die Differenzen der gemessenen Schlagvolumina für beide Methodenvergleiche.

	Effekt (% des Schlagvolumens)	95%-Konfidenzintervall (%)	Signifikanz (p-Wert)
TTE-VTI vs. EV	5,0	[4,3; 5,9]	<0,05
TTE-MM vs. EV	4,7	[4,0; 5,7]	0,07

Tabelle 22: Ergebnisse der Analyse des Effekts einer Therapie mit Katecholaminen auf die Differenzen der gemessenen Schlagvolumina für beide Methodenvergleiche.

	Effekt (% des Schlagvolumens)	95%-Konfidenzintervall (%)	Signifikanz (p-Wert)
TTE-VTI vs. EV	4,5	[3,2; 5,3]	0,27
TTE-MM vs. EV	4,2	[3,5; 4,9]	0,68

Tabelle 23: Ergebnisse der Analyse des Effekts des Outcomes auf die Differenzen der gemessenen Schlagvolumina für beide Methodenvergleiche.

	Effekt (% des Schlagvolumens)	95%-Konfidenzintervall (%)	Signifikanz (p-Wert)
TTE-VTI vs. EV	7,3	[1,3; 8,4]	0,76
TTE-MM vs. EV	6,9	[5,7; 8,3]	0,64

Tabelle 24: Ergebnisse der Analyse des Effekts einer Versorgung mit einem Bauchdeckenpatch auf die Differenzen der gemessenen Schlagvolumina für beide Methodenvergleiche.

	Effekt (% des Schlagvolumens)	95%-Konfidenzintervall (%)	Signifikanz (p-Wert)
TTE-VTI vs. EV	5,2	[4,4; 6,1]	0,27
TTE-MM vs. EV	6,9	[5,5; 8,7]	<0,05

Tabelle 25: Ergebnisse der Analyse des Effekts typischer kardialer Anomalien bei Frühgeborenen auf die Differenzen der gemessenen Schlagvolumina für den Methodenvergleich TTE-VTI vs. EV.

	Effekt (% des Schlagvolumens)	95%-Konfidenzintervall (%)	Signifikanz (p-Wert)
Isoliertes PFO	26,6	[26,3; 41,1]	0,83
Isolierter PDA	47,3	[32,4; 69,0]	0,08
PFO und PDA	34,9	[27,9; 43,7]	0,74

Tabelle 26: Ergebnisse der Analyse des Effekts typischer kardialer Anomalien bei Frühgeborenen auf die Differenzen der gemessenen Schlagvolumina für den Methodenvergleich TTE-MM vs. EV.

	Effekt (% des Schlagvolumens)	95%-Konfidenzintervall (%)	Signifikanz (p-Wert)
Isoliertes PFO	30,7	[23,7; 39,7]	0,99
Isolierter PDA	31,0	[20,0; 48,1]	0,96
PFO und PDA	29,3	[22,6; 38,0]	0,73

Tabelle 27: Ergebnisse der Analyse des Effekts der CPAP-Atemunterstützung bei Frühgeborenen auf die Differenzen der gemessenen Schlagvolumina für den Methodenvergleich TTE-VTI vs. EV.

	Effekt (% des Schlagvolumens)	95%-Konfidenzintervall (%)	Signifikanz (p-Wert)
TTE-VTI vs. EV	40,1	[34,6; 46,4]	<0,05
TTE-MM vs. EV	31,6	[26,6; 37,6]	0,73

Tabelle 28: Ergebnisse der Analyse des nicht durch das berechnete Modell für die Gruppe der Frühgeborenen zu erklärenden Effektes.

	Residuum	95%-Konfidenzintervall
TTE-VTI vs. EV	33,7%	[30,7%; 34,9%]
TTE-MM vs. EV	30,7%	[28,5%; 32,6%]

12. Danksagung

Eine wissenschaftliche Arbeit wie diese ist nicht das Werk einer einzigen Person, sodass ich mich an dieser Stelle gerne bei all den Menschen bedanken möchte, die mir die spannende Erstellung dieser Dissertationsschrift ermöglicht haben.

Zunächst möchte ich Herrn Professor Singer danken, der mich während der letzten Jahre mit seiner stets herzlichen Unterstützung durch wertvollen Ideen und Kritiken begleitet und mit seiner ganzen Erfahrung in allen Phasen der Entstehung dieser Arbeit zur Seite stand.

Besonderer Dank gilt außerdem Herrn Doktor Blohm, der die Idee zu dieser Arbeit hatte und mich mit unerschöpflichem Engagement bei der Versuchsdurchführung begleitete. Auch während der Erststellung dieser Schrift hatte er immer einen helfenden Rat für mich.

Danken möchte ich außerdem Jana Hartwich, meiner Kommilitonin und „Doktorschwester“, die mich in vielerlei Hinsicht unterstützte. Sie half bei der Versuchsdurchführung, war mir eine Partnerin für anregende Diskussionen und enge Freundin.

Für seine Hilfe ist außerdem Herrn Kersten aus dem Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie zu danken. Er gab meinen Ideen zur statistischen Auswertung durch seinen fachlichen Rat eine Form.

Am Ende einer langen Phase des Schreibens stand mir Herr Klaus Sahrman, der Großvater meines Lebenspartners, mit seiner weitreichenden Erfahrung mit ähnlichen wissenschaftlichen Arbeiten und seinem bemerkenswerten Interesse zur Seite. Er nahm sich der Rechtschreibprüfung an und beriet mich auch in stilistischen Fragen, sodass diese Arbeit zu der Form fand, die sie heute hat. Hierfür danke ich ihm herzlich.

Zu solch einer Arbeit gehört jedoch immer auch noch mehr als die wundervolle fachliche und professionelle Unterstützung, die ich von diesen Menschen erhalten habe. Den Halt, die Fürsorge, die Freundschaft und die Liebe, auf die ich zu jederzeit zählen konnte, ermöglichten mir überhaupt erst die intensive Beschäftigung mit der medizinischen Wissenschaft, die so zur Leidenschaft wurde. Und so möchte ich meinen Eltern, meinem lieben Philipp und meinen Freunden für Ihre liebevolle Unterstützung von ganzem Herzen danken.

13. Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: