

Aus der Klinik für Angeborene Herzfehler – Kinderkardiologie  
des Deutschen Herzzentrums Berlin

DISSERTATION

Vergleich nicht-invasiver Messungen des Herzzeitvolumens mittels  
AESCULON® und MRT-basierter Quantifizierung bei Patienten der  
Klinik für Angeborene Herzfehler

Comparison of non-invasive measurements of cardiac output using  
AESCULON® and MRI-based quantification in Department of  
Congenital Heart Disease patients

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Selina Lauer  
aus Rastatt

Datum der Promotion: 25. November 2022

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>IV</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>VI</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>VII</b>
<b>Abstrakt</b> .....	<b>VIII</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>X</b>
<b>1. Einleitung und Fragestellung</b> .....	<b>1</b>
1.1. Angeborene Herzfehlbildungen .....	1
1.2. Das Herzzeitvolumen und dessen Erhebung .....	2
1.3. Electrical Cardiometry™ – AESCULON® .....	3
1.3.1. Grundsätze der Electrical Velocimetry™ .....	4
1.3.2. Unterschiede der auf der transthorakalen elektrischen Bioimpedanz basierenden Modelle.....	5
1.4. Stand der Forschung.....	5
1.5. Ziel der Arbeit .....	6
<b>2. Patienten, Material und Methodik</b> .....	<b>9</b>
2.1. Studienpopulation.....	9
2.2. Material .....	12
2.2.1. Technische Details der EC .....	12
2.3. Studienablauf und Methoden .....	14
2.3.1. Datenerhebung mittels EC-Messung .....	15
2.3.2. Datenerhebung mittels MRT .....	16
2.4. Statistik.....	18
<b>3. Ergebnisse</b> .....	<b>21</b>
3.1. Deskriptive Statistik .....	21
3.2. Extremwerte der HZV-Differenzen.....	23
3.3. Vergleich der mittels EC und Q-Flow erhobenen HZV-Werte.....	24
3.4. Vergleich der mittels EC und Volumetrie erhobenen HZV-Werte.....	27
3.5. Vergleich der MRT-basierten Verfahren .....	30

3.6.	EC-interne HZV-Differenzen.....	31
3.7.	Unterschiede und Korrelationen.....	32
<b>4.</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>34</b>
4.1.	Vergleich der mittels EC und Q-Flow erhobenen HZV-Werte – Beantwortung der primären Fragestellung.....	34
4.2.	Vergleich der mittels EC und Volumetrie erhobenen HZV-Werte – Beantwortung der sekundären Fragestellung .....	37
4.3.	Vergleich der MRT-basierten Verfahren .....	38
4.4.	EC-interne HZV-Differenzen.....	39
4.5.	Unterschiede und Korrelationen.....	40
4.6.	Limitationen .....	42
4.7.	Schlussfolgerung .....	44
	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>45</b>
	<b>Eidesstattliche Versicherung.....</b>	<b>50</b>
	<b>Lebenslauf.....</b>	<b>52</b>
	<b>Danksagung.....</b>	<b>54</b>
	<b>Bescheinigung der statistischen Beratung.....</b>	<b>55</b>

## Abkürzungsverzeichnis

$\Delta Z$	Änderung der Impedanz
BD	Blutdruck
BMI	Body-Mass-Index
bpm	beats per minute, Schläge pro Minute
DHZB	Deutsches Herzzentrum Berlin
$-dZ(t)$	Kehrwert der Impedanzänderung in Abhängigkeit des kardialen Zyklus
$-dZ(t)/dt$	zeitliche Ableitung von $-dZ(t)$
EC	Electrical Cardiometry™
EV	Electrical Velocimetry™
$FT_C$	korrigierte Zeit des Blutflusses
HF	Herzfrequenz
HI	Herzindex
HZV	Herzzeitvolumen
ICC	Intraklassenkorrelationskoeffizient
ICG	Impedance Cardiography
KI	Konfidenzintervall
LVET	linksventrikuläre Ejektionszeit
$\bar{v}_{FT}$	mittlerer Geschwindigkeitsindex des Blutes
MRT	Magnetresonanztomografie
PAK	Pulmonalarterienkatheter
Q-Flow	quantitative Flussmessung
SD	Standardabweichung
SSFP-Sequenz	Steady-State-Free-Precession-Sequenz
SV	Schlagvolumen

TEB ..... transthorakale elektrische Bioimpedanz  
TEE.....transösophageale Echokardiografie  
T<sub>RR</sub>..... zeitlicher Abstand zweier R-Zacken  
TTE..... transthorakale Echokardiografie  
Z<sub>0</sub>..... Basisimpedanz

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung der Umorientierung der Erythrozyten .....	4
Abbildung 2: EKG-Kurve sowie die inverse Kurve von $dZ(t)$ und deren erste zeitliche Ableitung $-dZ(t)/dt$ .....	13
Abbildung 3: Elektrodenpositionierung.....	15
Abbildung 4: Boxplots der HZV-Differenzen [l/min] in der Gesamtgruppe (n=90) .....	23
Abbildung 5: Boxplots der relativen HZV-Differenz [%] in der Gesamtgruppe (n=90) .....	23
Abbildung 6: Balkendiagramme der relativen HZV-Differenzen $_{EC, Q-Flow}$ der individuellen Messwerte .....	25
Abbildung 7: Bland-Altman-Plot der HZV-Differenzen zwischen EC- und Q-Flow-Messung in der Gesamtgruppe (n=90) .....	26
Abbildung 8: Balkendiagramme der relativen HZV-Differenzen $_{EC, Volumetrie}$ der individuellen Messwerte .....	28
Abbildung 9: Bland-Altman-Plot der HZV-Differenzen zwischen EC-Messung und Volumetrie in der Gesamtgruppe (n=90).....	29
Abbildung 10: Balkendiagramm der relativen HZV-Differenzen $_{Volumetrie, Q-Flow}$ der individuellen Messwerte in der Gesamtgruppe (n=90) .....	30
Abbildung 11: EC-interne HZV-Differenz [l/min] (n=84).....	32
Abbildung 12: Relative EC-interne HZV-Differenz [%] (n=84).....	32

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Hypothesen und Endpunkte der Studie .....	7
Tabelle 2: Ein- und Ausschlusskriterien der Studie .....	9
Tabelle 3: Ursprünglich zugrunde liegende kardiale Hauptdiagnose.....	11
Tabelle 4: Metrische Werte .....	21
Tabelle 5: Relative HZV-Differenz $_{EC, Q-Flow}$ [%].....	24
Tabelle 6: Beträge der relativen HZV-Differenz $_{EC, Q-Flow}$ [%].....	24
Tabelle 7: Relative HZV-Differenz $_{EC, Volumetrie}$ [%].....	27
Tabelle 8: Beträge der relativen HZV-Differenz $_{EC, Volumetrie}$ [%].....	27
Tabelle 9: HZV-Werte der EC-Messreihe und deren absolute und relative Differenzen sowie die Beträge der relativen Differenzen (n=84) .....	31
Tabelle 10: Korrelationskoeffizient nach Spearman .....	33

## Abstrakt

Die Klinik für Angeborene Herzfehler – Kinderkardiologie des Deutschen Herzzentrums Berlin gewährleistet eine umfassende Betreuung von Personen mit univentrikulärer und biventrikulärer kardialer Anatomie, wobei u.a. das Herzzeitvolumen eine Einschätzung der kardialen Funktion ermöglicht. Die im Gerät AESCULON® genutzte Electrical Cardiometry™ erhebt das Herzzeitvolumen nicht-invasiv und ist aufgrund der schnellen sowie einfachen Handhabung ein vielversprechendes Verfahren für den klinischen Gebrauch. Jedoch liegen bezüglich der Übereinstimmung der Messwerte mit jenen aus diversen Referenzmethoden konträre Publikationen vor. Daher hatte diese Studie die Zielsetzung zu prüfen, ob bei minderjährigen und erwachsenen Patienten/Patientinnen der Klinik für Angeborene Herzfehler die AESCULON®-basierten Herzzeitvolumina äquivalent zu jenen der MRT (quantitative Flussmessung und Volumetrie) sind. Hierfür wurde das Herzzeitvolumen der Electrical Cardiometry™ in der Primärhypothese mit den Werten der quantitativen Flussmessung und in der Sekundärhypothese mit denen der Volumetrie verglichen. Von einer Äquivalenz wurde ausgegangen, wenn das 95%-Konfidenzintervall der mittleren relativen Differenz der individuellen Herzzeitvolumina innerhalb einer maximalen Abweichung von  $\pm 10\%$  lag. Bei 93 Personen wurde am Tag der MRT eine AESCULON®-basierte Herzzeitvolumenerhebung, bestehend aus 3 Einzelmessungen im Abstand von je 2 Minuten, durchgeführt. Die Daten von 90 Studienteilnehmenden gingen in die Datenanalyse ein. Hierbei zeigte sich, dass das Herzzeitvolumen der AESCULON®-Erhebung mit der quantitativen Flussmessung im Mittel um 5,1 % (95 %-Konfidenzintervall: -2,6 % – 12,7 %) und mit der Volumetrie im Mittel um -8,9 % (95 %-Konfidenzintervall: -15,2 % – -2,5 %) differierte. Desweiteren konnte zwischen den MRT-basierten Verfahren eine mittlere Differenz von 23,1 % (95 %-Konfidenzintervall: 11,6 % – 34,6 %) festgestellt werden. Der AESCULON®-interne Intraklassenkorrelationskoeffizient betrug 0,995 und zeigte somit eine hohe Reliabilität. Allerdings konnte keine Äquivalenz zwischen der Electrical Cardiometry™ und beiden MRT-basierten Herzzeitvolumenerhebungen gezeigt werden. Doch auch die MRT-basierten Verfahren stimmten nicht ausreichend überein. Es ist fraglich, welches die valideste Messmethode zur Erhebung des Herzzeitvolumens ist. Folglich wird empfohlen, konsistent ein Verfahren für die Verlaufsbeurteilung zu nutzen. Denn die Trendbeurteilung des Herzzeitvolumens mit Werten aus unterschiedlichen Messverfahren birgt die Gefahr einer Fehlinterpretation. So könnten Veränderungen detektiert werden, obwohl das reale Herzzeitvolumen unverändert geblieben ist oder es könnten reale Änderungen des Herzzeitvolumens aufgrund der intermethodischen Messunterschiede nicht erkannt bzw. überschätzt werden.



Weitere Studien mit der Fragestellung, ob die Electrical Cardiometry™ Trends des Herzzeitvolumens im zeitlichen Verlauf zuverlässig wiedergibt, sind wünschenswert.

## Abstract

The Clinic for Congenital Heart Defects – Pediatric Cardiology of the German Heart Center Berlin provides comprehensive care for people with univentricular and biventricular cardiac anatomy. The cardiac function can hereby be assessed by cardiac output. The Electrical Cardiometry™ used in the AESCULON® device measures cardiac output non-invasively and provides a promising method for clinical use due to its fast and easy handling. But there are conflicting publications regarding the agreement of the measured values with those from various reference methods. Therefore, this study aimed to evaluate whether the AESCULON®- based cardiac output is equivalent to MRI (quantitative flow measurement and volumetry) in minor and adult patients of the Clinic for Congenital Heart Defects. For this purpose Electrical Cardiometry™-based cardiac output was compared to quantitative flow measurement values in the primary hypothesis and to volumetry values in the secondary hypothesis. Equivalence was assumed if the 95% confidence interval of the mean relative difference of individual cardiac output was within a maximum deviation of  $\pm 10\%$ . In 93 subjects an AESCULON®-based cardiac output survey consisting of 3 individual measurements, each 2 minutes apart, was performed on the day of MRI. Data from 90 study participants were included in the data analysis. The results revealed that the cardiac output of the AESCULON® survey differed from quantitative flow measurement by a mean of 5.1 % (95 % confidence interval: -2.6 % – 12.7 %) and from volumetry by a mean of 8.9 % (95 % confidence interval: -15.2 % – -2.5 %). Furthermore, a mean difference of 23.1 % (95 % confidence interval: 11.6 % – 34.6 %) was observed between the MRI-based procedures. The AESCULON® intraclass correlation coefficient was 0.995, indicating high reliability. Nevertheless, equivalence between Electrical Cardiometry™ and both of the MRI-based cardiac output surveys could not be demonstrated. The MRI-based methods also differed significantly. It is questionable which of the known methods is the most valid one to measure cardiac output. Consequently, it is recommended to consistently use one method for trend assessment. The reason for this is that trend assessment of cardiac output using values from different measurement methods carries the risk of misinterpretation. Thus, changes could be detected although the real cardiac output remained unchanged or real changes in cardiac output could stay undetected or overestimated due to inter-method differences in measurement. There is a need for further studies in order to determine whether Electrical Cardiometry™ reliably reflects trends in cardiac output over time.

# 1. Einleitung und Fragestellung

In dieser Dissertation wurde personenbezogen die maskuline Form gewählt, jedoch ist sie im Sinne der Genderneutralität auf alle Geschlechter zu beziehen. Der Grund dieser Schreibform ist die bessere Lesbarkeit.

## 1.1. Angeborene Herzfehlbildungen

Angeborene Herzfehler stellen die häufigsten Fehlbildungen dar, welche ein einziges Organ betreffen [1]. So liegt in Deutschland die Gesamtprävalenz für angeborene Herzfehler bei etwa 1 pro 100 Lebendgeborenen. Sie können in mild, moderat und schwer unterteilt werden, wobei mit etwa 60 % der Anteil an milden Fehlbildungen am größten ist und mit 12 % der Anteil an schweren Malformationen am geringsten. Zu letzteren gehören unter anderem die Fallotsche Tetralogie, die Transposition der großen Gefäße und alle Formen des univentrikulären Herzens. [1]

Das univentrikuläre Herz umfasst eine Gruppe verschiedenster Malformationen, bei welchen anatomisch kein vollständiger zweiter Ventrikel vorhanden ist bzw. bei welchen funktionell keine biventrikuläre Korrektur möglich erscheint [2]. Hierzu zählen beispielsweise das hypoplastische Linksherzsyndrom, die Trikuspidalatresie sowie die Mitralatresie [3]. Im Folgenden wurde die univentrikuläre Anatomie als Synonym zum univentrikulären Herzen verwendet.

Beim univentrikulären Herzen kann therapeutisch eine operative Palliation nach dem Fontan-Prinzip erfolgen [2]. Francis Fontan führte 1968 die erste Operation bei vorliegender Trikuspidalklappenatresie mit dem Ziel das gesamte Blut der Vena cava superior und Vena cava inferior direkt in die Pulmonalarterien zu drainieren durch [4]. Seither wurde das Verfahren mehrfach modifiziert, wobei das neuste Vorgehen die extrakardiale totale cavopulmonale Konnektion ist [5]. Im Grunde wird mittels Fontanzirkulation die ursprünglich bestehende Parallelität des Lungen- und Körperkreislaufes aufgehoben und ein Kreislauf geschaffen, in welchem das Blut die Lunge passiv durchfließt [2]. Hierdurch wird das volumenüberladene Herz entlastet sowie eine Mischung des oxygenierten mit dem desoxygenierten Blut verhindert und folglich eine zuvor bestehende Zyanose aufgehoben [2].

In den letzten Jahrzehnten ging die Mortalität von Personen mit angeborenem Herzfehler aufgrund verbesserter diagnostischer und therapeutischer Möglichkeiten deutlich zurück, sodass inzwischen etwa 90 % das Erwachsenenalter erreichen [6-9]. Bei schweren Fehlbildungen mit Fontanzirkulation konnte eine sinkende Frühmortalität sowie Überlebensraten von 87 % 20 Jahre nach der palliativen Operation festgestellt werden [5, 10]. Insgesamt leben schätzungsweise 300.000 Personen mit angeborenen Herzfehlern in Deutschland [7]. Hiervon bedürfen viele einer lebenslangen medizinischen Betreuung, um eine adäquate Lebensqualität und Lebenserwartung bei der zugrunde liegenden chronischen Erkrankung zu erzielen [11, 12].

Diese medizinische Betreuung wird in der Klinik für Angeborene Herzfehler des Deutschen Herzzentrums Berlin (DHZB) den Patienten von Geburt an und über die Adoleszenz hinaus bis ins Erwachsenenalter ermöglicht. Es zeigt sich ein breites Spektrum an angeborenen Herzfehlern sowie genetisch bedingten kardialen Einschränkungen, wie etwa familiäre Kardiomyopathien.

## 1.2. Das Herzzeitvolumen und dessen Erhebung

Ein wichtiger Parameter, um die kardiale Funktionsfähigkeit zu beurteilen, ist das Herzzeitvolumen (HZV) [13]. Es gibt die vom Herzen geförderte Blutmenge in der Einheit Liter pro Minute an [14]. Hierdurch lässt sich einschätzen, ob eine adäquate Blutzirkulation und somit eine suffiziente Sauerstoffversorgung des Körpers gewährleistet ist. Das HZV berechnet sich als Produkt aus dem Schlagvolumen (SV) und der Herzfrequenz (HF). Dabei haben die Vorlast, die Nachlast, der periphere Gefäßwiderstand, das Blutvolumen und Änderungen der kardialen Kontraktilität einen Einfluss auf das SV und somit auf das HZV. Abhängig von physiologischen Faktoren, wie beispielsweise körperliche Belastung, Stress, Ernährung und Körpergröße variiert das HZV. Mittels HZV dividiert durch die Körperoberfläche lässt sich der Herzindex (HI) berechnen. [14]

Es gibt diverse Verfahren, um das HZV zu bestimmen. Diese umfassen die kardiale Magnetresonanztomografie (MRT) [15], transthorakale Impedanz- bzw. Bioreaktanzanalysen, transthorakale bzw. transösophageale Dopplerverfahren, Pulswellenanalysen, das Fick'sche Prinzip sowie Indikatorverdünnungsmethoden, zu welchen die Thermodilution, die Farbstoffverdünnungsmethode und die Lithium-Dilution zählen [16, 17]. Das Fick'sche Prinzip findet im Herzkatheterlabor Anwendung, indem die arteriovenöse Sauerstoffdifferenz zur Berechnung des HZV genutzt wird [17, 18]. Jedoch gibt es auch eine modifizierte Form, die das HZV bei

intubierten Patienten anhand einer partiellen Kohlenstoffdioxid-Rückatmung ermittelt [16, 17]. Weitere Beschreibungen der einzelnen Verfahren wurden von Hofer et al. [16] und Kobe et al. [17] sowie in den Kapiteln 1.3. Electrical Cardiometry™ – AESCULON® und 2.3. Studienablauf und Methoden ausführlich aufgeführt.

Allen Verfahren ist gemein, dass das HZV nicht direkt, sondern nur indirekt gemessen werden kann [16]. Sie lassen sich in invasiv und minimal- bzw. nicht invasiv unterteilen. Hierbei werden als invasive Techniken solche angesehen, die einen Pulmonalarterienkatheter (PAK) benötigen [17]. Eine schwerwiegende Komplikation, die bei der Nutzung des PAK auftreten kann, ist die iatrogene Ruptur der Pulmonalarterie [19]. Hierfür liegt die Inzidenz bei etwa 0,01 % bis 0,47 %, wobei eher von einer unterschätzten Inzidenz ausgegangen wird [19].

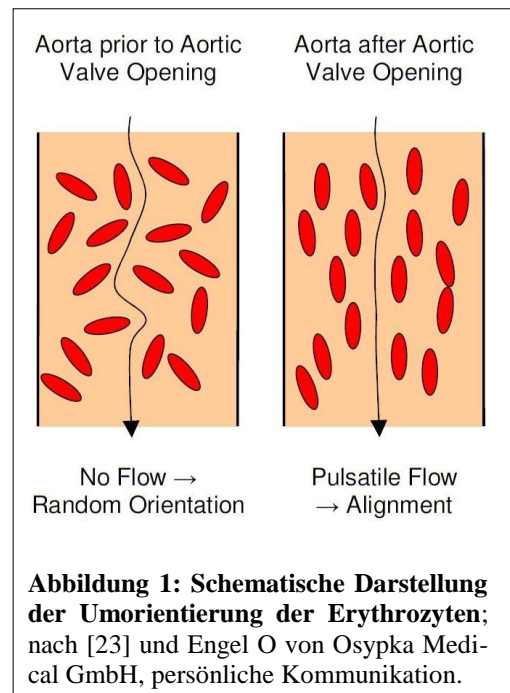
Doch auch nicht-invasive Verfahren weisen Einschränkungen auf. So ist die dopplerbasierte transthorakale Echokardiografie (TTE) ein diskontinuierliches Verfahren zur HZV-Messung, welches abhängig vom Untersucher und vom Schallfenster ist [14, 20]. Die dopplerbasierte transösophageale Echokardiografie (TEE) ist bei sehr jungen Patienten aufgrund der Sondengröße keine ausreichende Option und bedarf desweiteren einer Sedierung [21].

### 1.3. Electrical Cardiometry™ – AESCULON®

Im Jahr 2001 gaben Donald P. Bernstein und Markus J. Osypka das Modell Electrical Velocimetry™ (EV) bekannt [22], das auf Analysen der thorakalen elektrischen Bioimpedanz beruht [23]. Sie erhielten 2003 das Patent für dieses Modell, welches das SV bei Personen jeden Alters und jeden Gesundheitszustandes bestimmen soll [22]. Die daraus hervorgehende Methode wurde als Electrical Cardiometry™ (EC) benannt [23]. Sie findet Anwendung in den von Osypka Medical GmbH hergestellten Geräten ICON® und AESCULON® [23, 24]. Letzteres wurde in dieser Studie genutzt. Es ist CE-zertifiziert und seit Juni 2006 in Deutschland erhältlich (Engel O von Osypka Medical GmbH, persönliche Kommunikation).

### 1.3.1. Grundsätze der Electrical Velocimetry™

In dem Modell wird angenommen, dass sich die Leitfähigkeit des aortalen Blutes während des kardialen Zyklus verändert [23]. Als Ursache hierfür wird von einer Umorientierung der Erythrozyten ausgegangen (Abbildung 1). Während die Aortenklappe geschlossen ist, sind die Erythrozyten zufällig angeordnet. Dies bedingt, dass mittels eines applizierten Stromes höhere Spannungswerte gemessen werden und folglich eine niedrigere Leitfähigkeit vorliegt. Durch den Blutfluss bei geöffneter Aortenklappe ordnen sich die diskoidalen Erythrozyten parallel zur Flussrichtung an. Diese Anordnung führt zu einer direkteren und leichteren Passage des angelegten Stromes. Es werden niedrigere



Spannungswerte gemessen und somit ist die Leitfähigkeit höher. Aus technischen Gründen wird die Impedanz anstelle der Leitfähigkeit gemessen, wobei sich beide Werte reziprok verhalten. [23]

Mittels AESCULON® wird ein Wechselstrom mit einem Effektivwert von maximal 2 mA und 50 kHz [24] über die beiden äußeren Elektroden appliziert und die Spannung sowie das EKG werden über die beiden inneren Elektroden abgeleitet [23]. Durch die gemessene Spannung im Verhältnis zum angelegten Strom können Rückschlüsse bezüglich der Leitfähigkeit bzw. der Impedanz gezogen werden. Dabei liegen der Bioimpedanz verschiedene Komponenten zugrunde. Zum einen die Basisimpedanz ( $Z_0$ ), die über die Herzzyklen hinweg nahezu unverändert bleibt und hauptsächlich durch die thorakalen Flüssigkeiten, einschließlich des Blutvolumens, bestimmt wird. Zum anderen liegt neben  $Z_0$  eine Änderung der Impedanz ( $\Delta Z$ ) vor. Diese ergibt sich sowohl durch den kardialen Zyklus als auch durch die Respiration. [23] Mittels Filterung kann die respiratorische Impedanzänderung unterdrückt werden [22]. Die verbleibende kardiale Impedanzänderung wird bei der EC zur Berechnung des SV und folglich des HZV benötigt [23]. Eine eingehende Beschreibung findet sich unter 2.2.1. Technische Details der EC.

### 1.3.2. Unterschiede der auf der transthorakalen elektrischen Bioimpedanz basierenden Modelle

Das Modell der Impedance Cardiography (ICG) unterscheidet sich von dem der EV in der angenommenen Ursache der Impedanzänderung kurz nach Öffnung der Aortenklappe [23]. Wie unter 1.3.1. Grundsätze der Electrical Velocimetry™ beschrieben, wird bei der EV angenommen, dass es durch den pulsatilen Fluss in der Aorta mit folgender paralleler Ausrichtung der Erythrozyten zur Impedanzänderung kommt. Hierbei wird die Beschleunigung des Blutflusses ermittelt und darüber das SV berechnet. Dahingegen wird bei der ICG keine Beschleunigung, sondern eine Geschwindigkeit erhoben. Denn der ICG liegt die Annahme zugrunde, dass es durch das vermehrte Blutvolumen in der Auswurfphase und dessen Speicherung in der dehnbaren Aorta ascendens zu einer verminderten Bioimpedanz kommt. Somit wird die Geschwindigkeit dieser volumetrischen aortalen Erweiterung ermittelt. [23]

## 1.4. Stand der Forschung

Derzeit liegt eine große Heterogenität bezogen auf die Studienpopulationen und die genutzten Referenzmethoden vor. So variierte das Alter der Studienteilnehmenden von Neugeborenen [25, 26] bis hin zu Erwachsenen [13, 27-31]. Zudem waren die Probanden in verschiedenen Allgemeinzuständen. Beispielsweise erfolgten Studien mit Übergewichtigen bzw. Adipösen [29, 32, 33], mit kardial oder pulmonal Vorerkrankten [13, 20, 21, 27, 34, 35] sowie Studien in der Schwangerschaft [31], im Rahmen einer Operation [28, 30, 36] oder mit intensivpflichtigen Patienten [37]. Desweiteren fanden einerseits invasive Referenzmethoden mit der Thermo-dilution [27-29, 34] und dem Fick'schen Prinzip [35, 36] Anwendung und andererseits wurden Studien mit der TTE [14, 20, 21, 25, 26, 30-33, 37] und eine Studie mit der MRT [13] als nicht-invasive Verfahren durchgeführt. Wobei keine Publikationen vorlagen, in welchen die MRT bei Personen mit angeborenen Herzfehlern zur Validierung der EC-basierten HZV-Werte genutzt wurde.

Die bestehende Heterogenität der Studien wurde ebenfalls in zwei Metaanalysen hervorgehoben [38, 39]. Suehiro et al. [38] untersuchten in ihrer Metaanalyse mehrere minimal-invasive Verfahren zur HZV-Erhebung auf Präzision und Genauigkeit in der Pädiatrie. Hierbei gelangten sie zu dem Schluss, dass die EC eine geringe Differenz zu den Referenzmethoden aufwies und das nicht-invasive Verfahren mit den genauesten Messungen war. Wobei sie zur EC

neben AESCULON® und ICON®, ein davon abweichendes Gerät zählten. [38] Eine andere Metaanalyse von Sanders et al. [39] berücksichtigte sowohl Studien in der Pädiatrie als auch bei Erwachsenen. Für beide Altersgruppen konnte keine ausreichende Übereinstimmung der EC-basierten HZV-Erhebung zu diversen Referenzmethoden festgestellt werden. Zudem wurde von einem hohen Bias-Risiko in der statistischen Analyse zugrunde liegender Studien berichtet, beispielsweise durch eine fehlende Richtungsangabe der HZV-Differenz. [39] Die genannten Metaanalysen schlossen Publikationen mit sehr unterschiedlichen Studienpopulationen ein und berichteten von gegenteiligen Ergebnissen. Somit ist weiterhin fraglich, ob die EC bei Patienten der Klinik für Angeborene Herzfehler valide HZV-Werte generiert.

Desweiteren ist die Studienlage bei Personen mit angeborenen Fehlbildungen des Herzens konträr. Sowohl Schubert et al. [21] als auch Tomaske et al. [20] konnten bei Kindern und Jugendlichen mit angeborenem Herzfehler keine ausreichende Übereinstimmung der EC- und TTE-basierten HZV-Messung feststellen. In einer weiteren Studie von Tomaske et al. [34] wurde die Thermodilution als Referenzmethode genutzt, wobei auch hier keine Äquivalenz gezeigt werden konnte. Dahingegen fanden Narula et al. [35] bei Kindern mit kardialer Fehlbildung eine ausreichende Übereinstimmung der EC-Werte im Vergleich zu Erhebungen mittels Fick'schem Prinzip, wobei vorrangig die HI-Werte anstelle der HZV-Werte analysiert wurden. Das Fick'sche Prinzip wurde ebenfalls von Tirota et al. [36] bei unter 18-Jährigen während einer kardialen Operation gewählt. Sie schlossen auf eine starke Korrelation der beiden Messmethoden [36]. Bei Kindern und Jugendlichen mit korrigierter Aortenisthmusstenose ohne erhöhte Geschwindigkeit des linksventrikulären Ausflusstraktes und ohne weitere Fehlbildungen fanden Altamirano-Diaz et al. [14] eine Äquivalenz der EC- und TTE-basierten HZV-Werte, allerdings nicht bei erhöhter Geschwindigkeit.

## 1.5. Ziel der Arbeit

Die EC ist ein nicht-invasives, kontinuierliches, untersucherunabhängiges, sicheres und einfach durchzuführendes Verfahren zur HZV-Erhebung [14, 34, 35]. Die genannten Eigenschaften würden eine relativ stressfreie und komfortable HZV-Messung bei Patienten der Klinik für Angeborene Herzfehler – Kinderkardiologie ermöglichen, vorausgesetzt die Werte sind valide. Vor dem Hintergrund der widersprüchlichen Literatur war das Ziel herauszufinden, ob die EC-Messungen mit den in der Klinik für Angeborene Herzfehler – Kinderkardiologie bereits



angewandten MRT-basierten HZV-Erhebungen übereinstimmen (Tabelle 1). Diese prospektive klinische Beobachtungsstudie untersuchte vermutlich erstmalig die Äquivalenz von EC- und MRT-basierten HZV-Messungen in dieser Patientengruppe.

Es wurden bewusst ausschließlich nicht-invasive Verfahren zur HZV-Erhebung gewählt, um schwerwiegende Komplikationen zu verhindern (1.2. Das Herzzeitvolumen und dessen Erhebung). Die kardiale MRT ermöglicht einen uneingeschränkten anatomischen Zugang ohne ionisierende Strahlenexposition [40, 41]. Desweiteren begründete sich ihre Wahl als Referenzverfahren in der Studienpopulation. Das DHZB ist ein überregionales Zentrum für Patienten mit einer Palliation nach dem Fontan-Prinzip [42]. So werden in der Spezialambulanz jährlich ca. 150 Patienten betreut [42], weswegen Personen mit univentrikulärem Herzen ebenfalls in die Studie eingeschlossen wurden. Bei ihnen ist die MRT das derzeitige empfohlene Verfahren [2, 43].

Für die Primärhypothese wurden die MRT-basierten HZV-Werte mittels quantitativer Flussmessung (Q-Flow) erhoben und für die Sekundärhypothese mittels Volumetrie (Tabelle 1). Für Erstere wurde von Beerbaum et al. [44] eine geringere Untersucherabhängigkeit gezeigt.

**Tabelle 1: Hypothesen und Endpunkte der Studie.**

Primärhypothese	<u>Nullhypothese:</u> Bei Patienten der Klinik für Angeborene Herzfehler des DHZB sind die mittels AESCULON® (Electrical Cardiometry™) erhobenen Messwerte des HZV nicht äquivalent* mit denen aus MRT-basierten Q-Flow Messungen.
	<u>Äquivalenzhypothese:</u> Bei Patienten der Klinik für Angeborene Herzfehler des DHZB sind die mittels AESCULON® (Electrical Cardiometry™) erhobenen Messwerte des HZV äquivalent* mit denen aus MRT-basierten Q-Flow Messungen.
Primärer Endpunkt	Dieser entspricht der prozentualen Differenz der individuellen HZV-Werte aus der AESCULON®-Messung und der MRT-basierten Q-Flow Messung.
Sekundärhypothese	<u>Nullhypothese:</u> Bei Patienten der Klinik für Angeborene Herzfehler des DHZB sind die mittels AESCULON® (Electrical Cardiometry™) erhobenen Messwerte des HZV nicht äquivalent* mit denen aus MRT-basierter Volumetrie.

Sekundärhypothese	<u>Äquivalenzhypothese:</u> Bei Patienten der Klinik für Angeborene Herzfehler des DHZB sind die mittels AESCULON® (Electrical Cardiometry™) erhobenen Messwerte des HZV äquivalent* mit denen aus MRT-basierter Volumetrie.
Sekundärer Endpunkt	Dieser entspricht der prozentualen Differenz der individuellen HZV-Werte aus der AESCULON®-Messung und der MRT-basierten Volumetrie.
* Die Untersuchungsmethoden wurden als äquivalent angesehen, wenn das 95 %-Konfidenzintervall (KI) des arithmetischen Mittels der Differenz der individuellen HZV-Messwerte beider Untersuchungsmethoden innerhalb des Margin-Intervalls von $\pm 10\%$ lag (2.4. Statistik).	

Allerdings bedarf die MRT bei Kindern im Vorschulalter oder jünger aufgrund der Geräusentwicklung, der Enge und der Dauer der Messung häufig einer Sedierung oder einer Allgemeinanästhesie [40, 45]. Zudem geht sie mit einem hohen Zeitaufwand, der Notwendigkeit besonders geschultem, ärztlichen Personals, hohen Kosten und einer begrenzten Anzahl zur Verfügung stehender MRT-Terminen einher. Die entsprechenden Ressourcen sind nicht in einem Ausmaß vorhanden, welches eine engmaschige HZV-Kontrolle mittels MRT realisieren ließe. Dahingegen wäre es durch die einfache und schnelle Handhabung der EC-Messung möglich, das HZV in kürzeren Abständen zu erheben. Gerade bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern könnte durch eine verlässliche Messmethode sowie regelmäßigen Messungen das HZV im zeitlichen Verlauf beurteilt und Veränderungen frühzeitig detektiert und darauf reagiert werden.

## 2. Patienten, Material und Methodik

Es lagen keine Interessenskonflikte vor. Diese Äquivalenzstudie wurde ohne finanzielle Unterstützung von dem Hersteller Osypka Medical GmbH durchgeführt. Im März 2020 fand ein einmaliges Treffen mit Herrn Dr. M. Osypka und Herrn O. Engel statt, um ihre Expertise einzuholen. Ziel war es zu evaluieren, inwieweit eine zeitgleiche Messung mittels MRT und AESCULON® stattfinden könnte, wofür letztlich keine Möglichkeit gefunden wurde.

### 2.1. Studienpopulation

Die Studienpopulation setzte sich aus Patienten der Kinderkardiologie des DHZB zusammen, bei welchen im Rahmen ihrer kardialen Diagnose eine MRT geplant war. Der Ein- bzw. Ausschluss von der Studie richtete sich nach den folgenden Kriterien (Tabelle 2).

**Tabelle 2: Ein- und Ausschlusskriterien der Studie.**

<b>Einschlusskriterien</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Univentrikuläre oder biventrikuläre Anatomie</li><li>• Alter zwischen dem 1. und 70. Lebensjahr</li><li>• Klinisch indizierte MRT-Untersuchung</li><li>• Vorliegende Einwilligung des Probanden bzw. der sorgeberechtigten Person</li></ul>
<b>Ausschlusskriterien</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Glenn-Shunt</li><li>• Dermale Schäden im Areal der Elektrodenplatzierung</li><li>• Widerrufung der Einwilligung</li><li>• Unter Sedierung stattfindende MRT</li></ul>

In diese Studie wurden ebenfalls Personen >18 Jahre eingeschlossen. Denn auch nach Erreichen der Volljährigkeit erfolgt weiterhin ihre Betreuung in der Klinik für Angeborene Herzfehler – Kinderkardiologie.

Alle Probanden nahmen freiwillig an der Studie teil und hatten zu jedem Zeitpunkt die Möglichkeit, die Studieneinwilligung zu widerrufen. Es entstand für Personen, die eine Teilnahme ablehnten oder die Einschlusskriterien nicht erfüllten, kein Nachteil bezüglich der klinisch indizierten MRT. Die Studienteilnahme war ohne Vergütung und mit keinem wesentlichen Risiko für den Probanden verbunden. Eine Kontaktreaktion auf das Elektrodenmaterial war denkbar, allerdings traten keine bekannten Fälle im Rahmen der Studie auf.

Insgesamt wurden 93 Personen in die Studie einbezogen. Von diesen wurden 3 Studienteilnehmende von der Auswertung ausgeschlossen, sodass sich eine Gesamtgruppe von  $n=90$  ergab. Bei 2 der 3 ausgeschlossenen Personen fiel bereits während der EC-Erhebung auf, dass die HF nicht adäquat gemessen wurde (170 Schläge pro Minute (bpm) bzw. 164 bpm) und dies durch erneutes Anbringen der Elektroden nicht zu beheben war. Die palperten Pulse und die mittels Blutdruckmonitor gemessene HF fielen deutlich geringer aus, weshalb der Ausschluss erfolgte. Bei der dritten ausgeschlossenen Person war das Geschlecht nicht zutreffend für die EC-Messung eingetragen. Die Gesamtgruppe beinhaltete 56 (62,2 %) männliche und 34 (37,8 %) weibliche Studienteilnehmende.

Neben der Gesamtgruppenanalyse fanden 2 Subgruppenanalysen statt. Von beiden wurden die Studienteilnehmenden mit einer Dextrokardie ( $n=3$ ) und jene, die eine Stress-MRT bekamen ( $n=4$ ), ausgeschlossen. Desweiteren fand bei der einen Subgruppe eine Selektion nach einer maximalen HF-Differenz zwischen der EC-Messung und der MRT von  $\pm 10$  bpm statt. Diese Gruppe wurde im Folgenden als HF-Gruppe bezeichnet ( $n=65$ ). In ihr lag die Geschlechterverteilung bei 42 (64,6 %) männlichen und 23 (35,4 %) weiblichen Teilnehmenden. Die andere Subgruppe wurde nach einer maximalen MAD-Differenz zwischen der EC-Messung und der MRT von  $\pm 10$  mmHg selektiert. Sie wurde als MAD-Gruppe bezeichnet ( $n=58$ ) und umfasste 37 (63,8 %) Probanden sowie 21 (36,2 %) Probandinnen.

Für jede Person wurde die ursprünglich zugrunde liegende kardiale Hauptdiagnose ermittelt und in der folgenden Tabelle 3 aufgeführt.

**Tabelle 3: Ursprünglich zugrunde liegende kardiale Hauptdiagnose.** Dargelegt als Anzahl (prozentualer Anteil) und unterteilt in biventrikuläre bzw. univentrikuläre Anatomie sowie in die jeweiligen Gruppen.

	<b>Kardiale Hauptdiagnose</b>	<b>Gesamtgruppe n=90</b>	<b>HF-Gruppe n=65</b>	<b>MAD-Gruppe n=58</b>
<b>Biventrikulär</b>	Aortenisthmusstenose	8 (8,9 %)	6 (9,2 %)	6 (10,3 %)
	Aortenklappenstenose	2 (2,2 %)	1 (1,5 %)	1 (1,7 %)
	Aortopulmonales Fenster	2 (2,2 %)	2 (3,1 %)	2 (3,4 %)
	Bikuspide Aortenklappe	3 (3,3 %)	1 (1,5 %)	2 (3,4 %)
	Ebstein-Anomalie	4 (4,4 %)	3 (4,6 %)	3 (5,2 %)
	Fallotsche Tetralogie	17 (18,9 %)	14 (21,5 %)	10 (17,2 %)
	Idiopathische pulmonalarterielle Hypertonie	1 (1,1 %)	–	1 (1,7 %)
	Inkompletter atrioventrikulärer Septumdefekt	1 (1,1 %)	1 (1,5 %)	–
	Kardiomyopathie (dilatativ/ hypertroph obstruktiv)	3 (3,3 %)	1 (1,5 %)	1 (1,7 %)
	Komplexes Vitium	3 (3,3 %)	2 (3,1 %)	2 (3,4 %)
	Koronaranomalien/-pathologien	2 (2,2 %)	–	1 (1,7 %)
	Mitralklappeninsuffizienz	1 (1,1 %)	1 (1,5 %)	1 (1,7 %)
	Myokarditis	2 (2,2 %)	2 (3,1 %)	2 (3,4 %)
	Partielle Lungenvenenfehlöffnung	1 (1,1 %)	1 (1,5 %)	1 (1,7 %)
	Pulmonalklappenatresie	6 (6,7 %)*	4 (6,2 %)	1 (1,7 %)
	Pulmonalklappenstenose/ Pulmonalstenose	3 (3,3 %)	3 (3,3 %)	1 (1,7 %)
	Transposition der großen Gefäße	11 (12,2 %)	8 (12,3 %)	9 (15,5 %)
	Ventrikelseptumdefekt	7 (7,8 %)	6 (9,2 %)	5 (8,6 %)
Gesamt	77 (85,6 %)	55 (84,6 %)	49 (84,5 %)	
<b>Univentrikulär mit einer Palliation nach dem Fontan-Prinzip</b>	Double Outlet Right Ventricle	3 (3,3 %)* °	1 (1,5 %)	2 (3,4 %)
	Hypoplastisches Linksherzsyndrom	6 (6,7 %)	6 (9,2 %)	5 (8,6 %)
	Pulmonalklappenatresie	3 (3,3 %)*	2 (3,1 %)	2 (3,4 %)
	Trikuspidalklappenatresie	1 (1,1 %)	1 (1,5 %)	–
	Gesamt	13 (14,4 %)	10 (15,4 %)	9 (15,5 %)

\* Bei einer Person lag eine Dextrokardie vor

° Bei einer Person lag keine Palliation nach dem Fontan-Prinzip vor

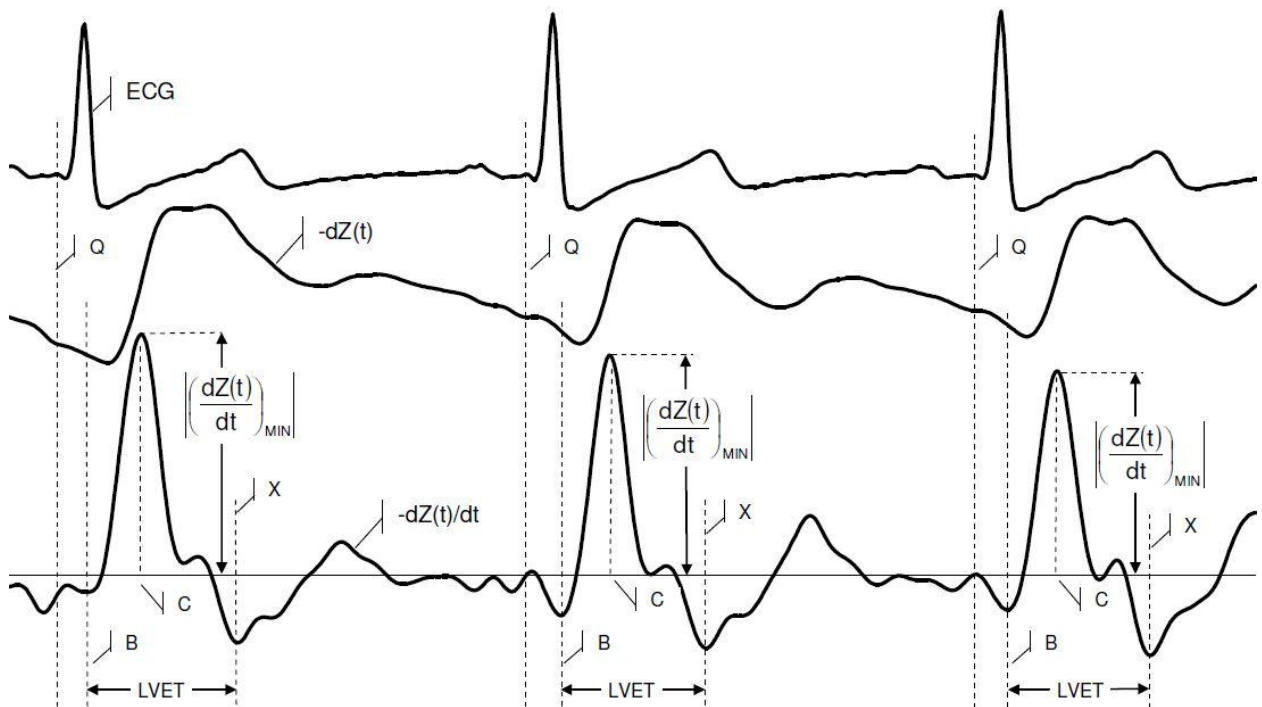
## 2.2. Material

Das zu testende Gerät AESCULON® des Typs C2 mit der Seriennummer 0631004 wurde von Osypka Medical GmbH, Berlin, Deutschland hergestellt. Die MRT-Untersuchungen fanden bei 11 Studienteilnehmern im 3 Tesla Gerät (Ingenia 3T, Philips Healthcare, Best, Niederlande) unter Verwendung einer kardialen Phased-Array-Spule statt. Bei allen weiteren Teilnehmern erfolgte die MRT im 1,5 Tesla Gerät (Achieva 1.5T, Philips Healthcare, Best, Niederlande) unter Anwendung einer kardialen Phased-Array-Spule. Sowohl für die Q-Flow-Messung, als auch für die Volumetrie wurde die Software View Forum R6.3V1L7 SP1 (Philips Medical Systems Nederland B.V., Best, Niederlande) genutzt.

Bei den ersten 8 Studienteilnehmenden wurden keine einheitlichen Elektroden für die EC-Messung verwendet. Bei allen anderen Probanden wurden die Kendall™ H34SG EKG-Elektroden (Cardinal Health, Waukegan, USA) angewendet. Diese wurden aufgrund ihrer Kompatibilität ebenfalls für die MRT genutzt. Für die automatische Blutdruckmessung wurden die Monitorsysteme Expression MR400 (Philips Healthcare, Best, Niederlande) und von GE Healthcare (General Electric Company, Boston, USA) die Geräte CARESCAPE V100, Dash 3000 sowie Dash 5000 verwendet. Die Studiendaten wurden in Microsoft Office Excel 2016 gelistet. Die statistische Auswertung fand mittels der Software SPSS® Statistics 26.0 des Unternehmens International Business Machines Corporation und mittels Microsoft Office Excel 2007 statt.

### 2.2.1. Technische Details der EC

Unter 1.3. Electrical Cardiometry™ – AESCULON® wurde bereits die Grundannahme hinter der EC dargestellt. Die dort erwähnten Impedanzänderungen in Abhängigkeit des kardialen Zyklus werden invertiert in einer Kurve aufgetragen und mit  $-dZ(t)$  bezeichnet [23]. Die invertierte Darstellung wird gewählt, da sie der Leitfähigkeitskurve gleicht und zudem Ähnlichkeit mit der arteriellen Blutdruckkurve hat. In Abbildung 2 entspricht sie der mittleren Kurve. An oberster Stelle der Abbildung 2 ist die EKG-Kurve gezeigt. Die untere Kurve der Abbildung 2 ist die zeitliche Ableitung von  $-dZ(t)$ , geschrieben als  $-dZ(t)/dt$ , welche die Änderungsrate der Impedanz zeigt. Aus ihr werden grundlegende Werte zur Berechnung des SV gewonnen. [23]



**Abbildung 2: EKG-Kurve sowie die inverse Kurve von  $dZ(t)$  und deren erste zeitliche Ableitung  $-dZ(t)/dt$ ;** nach [23] und Engel O von Osypka Medical GmbH, persönliche Kommunikation. LVET  $\rightarrow$  linksventrikuläre Ejektionszeit, B  $\rightarrow$  Öffnung der Aortenklappe (Beginn von LVET), X  $\rightarrow$  Schluss der Aortenklappe (Ende der LVET), C  $\rightarrow$  Höchstwert der Beschleunigung des aortalen Blutes. [23] Q  $\rightarrow$  Beginn der elektromechanischen Systole, welcher der R-Zacke um etwa 50ms vorausgeht [22].

Das SV berechnet sich wie folgt [22, 23]:

$$SV = C_P * \bar{v}_{FT} * FT_C = C_P * \sqrt{\frac{\left| \left( \frac{dZ(t)}{dt} \right)_{MIN} \right|}{Z_0}} * \frac{LVET}{\sqrt{T_{RR}}}$$

Hierbei entspricht  $C_P$  der Patientenkonstante, die das primär von der Körpermasse abgeleitete Volumen des elektrisch beteiligten Gewebes widerspiegelt und die Einheit ml besitzt [23]. Der Teil  $\left| \left( \frac{dZ(t)}{dt} \right)_{MIN} \right|$  stellt den Betrag des Höchstwertes der Änderungsrate der Impedanz dar [22]. Dieser wird als Äquivalent zum Höchstwert der Beschleunigung des aortalen Blutes (C in Abbildung 2) betrachtet [22]. Aus dessen Quotient mit  $Z_0$  wird die Wurzel gezogen [22], sodass ein mittlerer Geschwindigkeitsindex des Blutes ( $\bar{v}_{FT}$ ) zur Berechnung des SV vorliegt [23]. Die korrigierte Zeit des Blutflusses ( $FT_C$ ) ergibt sich über die linksventrikuläre Ejektionszeit (LVET) dividiert durch die Wurzel des zeitlichen Abstands zweier R-Zacken ( $T_{RR}$ ) [23].

Mittels des SV berechnet sich das HZV nach folgender Formel [23]:

$$HZV = \frac{SV}{1000} * HF$$

Zur Erhebung des HI wird die Körperoberfläche bei Personen mit einem Gewicht unter 15 kg und einer Körpergröße von unter 80 cm mittels Boyd-Formel berechnet und bei allen anderen Personen mittels DuBois-Formel (Engel O von Osypka Medical GmbH, persönliche Kommunikation).

### 2.3. Studienablauf und Methoden

Die Datenerhebung begann mit dem Vorliegen des bewilligten Ethikantrags mit der Antragsnummer EA2/183/19 im Februar 2020 und endete im Oktober 2020. Aufgrund der COVID-19-Pandemie musste die Erhebung ab der 12. Kalenderwoche unterbrochen werden und wurde in der 24. Kalenderwoche wieder aufgenommen. Ein Studienprotokoll wurde vor dem Beginn der Datenerhebung erstellt. Im Verlauf der Studie wurde es einmalig wegen der neu entstandenen Gegebenheiten der COVID-19-Pandemie in der 2. Version vom 19.08.2020 aktualisiert. Im Studienprotokoll wurde definiert, wie mit fehlenden Daten umgegangen werden soll. So führte ein fehlender Blutdruck-Wert nicht zum Ausschluss aus der Studie. In der Gesamtgruppe waren bei  $n=84/90$  und in der HF-Gruppe bei  $n=61/65$  vollständige Blutdruck-Werte vorhanden. Auf diese abweichende Probandenzahl wurde in den zugehörigen Studienergebnissen hingewiesen. Lag dahingegen für eine der Messmethoden kein HZV-Wert vor, so führte dies zum Ausschluss des entsprechenden Probanden von der Studienanalyse.

Im Umgang mit allen Studiendaten wurden die Datenschutzrichtlinien beachtet. Personenbezogene Daten, die aus dem Vor- und Nachnamen sowie dem Geburtsdatum bestehen, wurden für die Studiauswertung durch eine zugeteilte Nummer ersetzt.

Die Patienten erhielten am Tag der MRT eine mündliche und schriftliche Aufklärung zur Studie. Nach schriftlichem Einverständnis des Probanden bzw. der sorgeberechtigten Person fanden am gleichen Tag sowohl die MRT- als auch die EC-Messung statt. Letztere ging zusätzlich zur planmäßigen MRT mit einem Zeitaufwand von etwa 20 Minuten einher. Darüber hinaus erfolgten zu keinem weiteren Zeitpunkt studienassoziierte Untersuchungen. Die Studienteilnehmenden wurden konsekutiv in die Studie eingeschlossen. Dieses konsekutive Vorgehen wirkte einem Selektionsmechanismus bei der Rekrutierung entgegen.



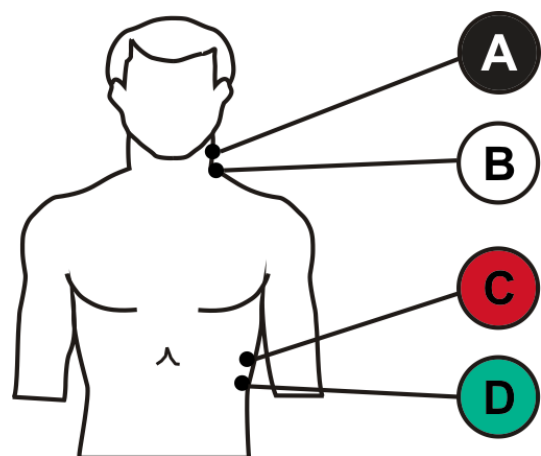
Die EC-Messung wurde entweder vor oder nach der MRT durchgeführt. Die Reihenfolge ergab sich nach dem Bestreben, die Zwischenzeit der Erhebungen so gering wie möglich zu halten. Aufgrund der magnetischen Strahlung bei gleichzeitig nicht MRT-tauglichem EC-Gerät war eine zeitgleiche Ermittlung des HZV nicht möglich. Stattdessen erfolgte die EC-Messung in separaten Räumen ohne magnetische Strahlung. In der Gesamtgruppe wurde bei 58 Personen (64,4 %) zuerst die MRT und bei 32 Personen (35,6 %) zuerst die EC-Messung durchgeführt. In der HF-Gruppe erhielten 39 Personen (60,0 %) zuerst die MRT und 26 Personen (40,0 %) zuerst die EC-Messung. In der MAD-Gruppe fand bei 36 Personen (62,1 %) zuerst die MRT und bei 22 (37,9 %) Personen zuerst die EC-Messung statt.

Die HZV-Messung mittels MRT und AESCULON® erfolgte durch verschiedene Personen und ohne das Wissen der zuvor ermittelten HZV-Werte. Somit wurde eine unvoreingenommene Herangehensweise bei dem nachfolgenden Messverfahren erreicht. Sobald die MRT- und EC-Untersuchungen abgeschlossen waren, durften den Studienverantwortlichen die HZV-Werte beider Verfahren offenliegen.

### 2.3.1. Datenerhebung mittels EC-Messung

Alle EC-Messungen wurden nach dem im Folgenden dargelegten standardisierten Vorgehen ausschließlich von mir durchgeführt. Um gleiche Ausgangsbedingungen zu der in Ruhe und in Rückenlage stattfindenden MRT zu erlangen, fand vor der EC-Messung eine 10-minütige Ruhephase statt. Während dieser befand sich der Proband bereits in der späteren Messposition in Rückenlage. In der Studie von Trinkmann et al. [13] wurde ebenfalls eine 10-minütige Ruhephase angewendet. Für die EC-Erhebung wurden Größe, Gewicht, Geschlecht sowie das Geburtsdatum der untersuchten Person in das AESCULON®-Gerät eingegeben.

Die AESCULON®-Messungen erfolgten über ein oberes und ein unteres Elektrodenpaar (Abbildung 3). In der Studie wurde die weiße Elektrode an der linksseitigen Halsbasis positioniert und die schwarze Elektrode darüber liegend. Die Platzierung der roten Elektrode erfolgte linksseitig auf Höhe des Processus xiphoideus [23] und die der grünen Elektrode darunter. Bei einem Treffen im März 2020 wurde von



**Abbildung 3: Elektrodenpositionierung;** nach [24] und Engel O von Osypka Medical GmbH, persönliche Kommunikation.

Seiten des Unternehmens Osypka Medical GmbH empfohlen, die paarweisen Elektroden in einem Abstand von 5 Zentimetern anzubringen (Osypka M & Engel O von Osypka Medical GmbH, persönliche Kommunikation). Insgesamt 8 EC-Untersuchungen fanden vor dem Treffen statt und erfolgten ohne exakte Abmessung der Elektrodenabstände. Bei allen anderen Messungen wurde die Empfehlung umgesetzt.

Die EC-Erhebung bestand aus einer Messreihe mit 3 Einzelmessungen. Diese wurden mittels „Capture“-Taste im Abstand von je 2 Minuten generiert. Über die Taste wurden für 30 Sekunden das SV, die HF, das HZV sowie der HI ermittelt und als Mittelwert über die Zeit wiedergegeben (Engel O von Osypka Medical GmbH, persönliche Kommunikation). Die gewonnenen Daten wurden zusammen mit der prozentualen Signalqualität der EC-Messungen dokumentiert. Der Empfehlung des Herstellers folgend, wurden Messwerte mit einer Signalqualität von weniger als 70 % bei der Studiauswertung ausgeschlossen (Osypka M & Engel O von Osypka Medical GmbH, persönliche Kommunikation). 84 Studienteilnehmende der Gesamtgruppe (n=90) erreichten in allen 3 EC-Messungen eine Signalqualität von mindestens 70 %. Bei 5 Personen war dies für 2 EC-Messungen der Fall und bei einer Person für eine Messung.

Direkt nach der letzten EC-Messung wurden die Sauerstoffsättigung mittels Pulsoxymetrie und der Blutdruck am rechten Arm des Probanden erhoben.

### 2.3.2. Datenerhebung mittels MRT

Die regulären, etwa 60-minütigen MRT-Untersuchungen wurden von einem der 4 in der kardialen MRT ausgebildeten Ärzte durchgeführt. Die Untersuchungen beinhalteten alle für die Studie relevanten Parameter. Es waren keine zusätzlichen MRT-Sequenzen erforderlich und somit verlängerte sich die Dauer der MRT nicht. Für den HI wurde bei den MRT-basierten Erhebungen die Körperoberfläche nach der DuBois-Formel berechnet. Es erfolgte ebenfalls eine Blutdruckerhebung begleitend zur MRT, sodass die Blutdruckwerte mit jenen der EC-Messung verglichen werden konnten. Sowohl dem  $HZV_{Q-Flow}$  als auch dem  $HZV_{Volumetrie}$  lag pro Proband ein identischer HF-Wert zugrunde. Denn für die gesamte Untersuchungsdauer lag ein repräsentativer HF-Wert vor, welcher in der Befundung für die einzelnen MRT-Sequenzen nicht differenziert wurde.

## Q-Flow

Die HZV-Erhebung mittels Q-Flow basiert auf einer ohne Atemmanöver stattfindenden velocity encoded cine (VEC)-MRT, wobei es sich um zweidimensionale Phasen-Kontrast-Aufnahmen handelt [44, 46]. Hierbei wird der Blutfluss in der Aorta ascendens distal des Abgangs der Arteria coronaria dextra und der Arteria coronaria sinistra gemessen [46].

Über die Software View Forum R6.3V1L7 SP1 wurde das effektive  $SV_{Q-Flow}$  und die HF generiert, allerdings nicht das  $HZV_{Q-Flow}$ . Dessen Berechnung erfolgte mittels Microsoft Office Excel 2016, indem die HF mit dem effektiven  $SV_{Q-Flow}$  multipliziert und durch 1000 dividiert wurde. Die Division begründete sich im Einheitswechsel des in Milliliter angegebenen SV in das auf Liter bezogene HZV.

Die für die Studie erhobenen Daten wurden mit folgenden MRT-Einstellungen generiert:

1,5 Tesla Gerät:      Echozeit 2,4 ms; Repetitionszeit 3,9 ms; Flip-Winkel  $15^\circ$ ;  
Voxel Größe 1,1 x 1,1 mm.

3 Tesla Gerät:      Echozeit 2,4 ms; Repetitionszeit 3,9 ms; Flip-Winkel  $15^\circ$ ;  
Voxel Größe 2,1 x 2,1 mm.

## Volumetrie

Die HZV-Werte der Volumetrie basieren auf der Cine-MRT [47]. Dieser liegen EKG-getriggerte Steady-State-Free-Precession- (SSFP-) Sequenzen, herstellerepezifisch als balanced fast field echo bezeichnet, zugrunde [48]. Die SSFP-Sequenzen bieten den Vorteil eines sehr guten Kontrastes zwischen Myokard und Blut [41]. Mittels Cine-MRT können die Bewegung und die hierbei ablaufenden Veränderungen des schlagenden Herzens während des kardialen Zyklus dargestellt werden [47]. Wobei in der kurzen Achse die Querschnittsabmessungen der Ventrikel in mehreren von der Herzbasis bis zum Apex reichenden Schichten beurteilt werden können. Die Summe der linksventrikulären Querschnitte der Schichten multipliziert mit der Schichtdicke ergeben nach der modifizierten Simpsons-Methode das ventrikuläre Volumen. [47] Die Auswertung erfolgte nach hausinternem Standard mit manueller Abgrenzung der intrakardialen Strukturen. Das SV ergab sich durch die Differenz des enddiastolischen zum endsystolischen Volumens des Körperkreislauf versorgenden Ventrikels. Im Vergleich zum

HZV<sub>Q-Flow</sub> musste das HZV<sub>Volumetrie</sub> nicht gesondert berechnet werden, da dies bereits mittels der Software View Forum R6.3V1L7 SP1 erfolgte.

Die für die Studie erhobenen Daten wurden mit folgenden MRT-Einstellungen generiert:

1,5 Tesla Gerät:      Echozeit 1,96 ms; Repetitionszeit 3,97 ms; Flip-Winkel 60°;  
Voxel Größe 1,5 x 1,5 mm; Schichtdicke 5-7 mm; Schichtabstand 0 mm

3 Tesla Gerät:      Echozeit 1,45 ms; Repetitionszeit 2,9 ms; Flip-Winkel 45°;  
Voxel Größe 1,9 x 1,9 mm; Schichtdicke 7-8 mm; Schichtabstand 0 mm

Die Sequenzen wurden bei angehaltenem Atem erzeugt.

## 2.4. Statistik

Quantitative Merkmale wurden als arithmetisches Mittel  $\pm$ Standardabweichung (SD) und zum Teil zusätzlich als Median (Spannweite) angegeben. Abweichend hiervon wurden die Daten im Kontext des Mann-Whitney-U-Testes mittels Median (Spannweite) angegeben. Die Prüfung auf Normalverteilung erfolgte grafisch unter Berücksichtigung der Histogramme und der Q-Q-Diagramme sowie mittels Shapiro-Wilk-Test. Pro Individuum wurde das arithmetische Mittel aus den Werten der 3 EC-Messungen gebildet. Befanden sich Werte in der Messreihe, bei denen die Signalqualität unter 70 % lag, so wurden sie bei der Auswertung nicht berücksichtigt. Das arithmetische Mittel berechnete sich in diesen Fällen aus den verbleibenden SV-, HF-, HZV- bzw. HI-Werten. Im Folgenden sind unter SV<sub>EC</sub>, HF<sub>EC</sub>, HZV<sub>EC</sub> und HI<sub>EC</sub> diese gemittelten Werte zu verstehen, mit Ausnahme der Einzelwertbetrachtung des HVZ<sub>EC</sub> unter 3.6. EC-interne HZV-Differenzen und 4.4. EC-interne HZV-Differenzen.

Abweichungen wurden als absolute oder als relative Differenzen dargestellt. Erstere ergaben sich durch Subtraktion des Wertes b von Wert a und wurden als Differenz<sub>a,b</sub> angegeben. Zur Berechnung relativer Differenzen wurde der subtrahierte Wert im Nenner aufgeführt. Die entsprechende relative Differenz wurde als relative Differenz<sub>a,b</sub> in Prozent dargelegt:

$$\text{Relative Differenz}_{a,b} = \frac{a - b}{b} * 100$$

Die HI-Werte der verschiedenen Messmethoden und deren absoluter Differenzen wurden als Mittelwert  $\pm$ SD angegeben, darüber hinaus fanden jedoch keine Analysen des HI statt. Dies lag darin begründet, dass die Körperoberfläche bei der EC je nach Körpergröße und Gewicht abweichend zur MRT berechnet wird. Dies stellte einen potentiellen Bias bezüglich des Methodenvergleiches dar, welcher durch die Analyse des HZV umgangen wurde.

Die Testung auf Äquivalenz der HZV-Messverfahren erfolgte über KI [49]. Hierzu waren Äquivalenzgrenzen, die sogenannten Margins, nötig. Dabei handelte es sich um den oberen und unteren Grenzwert, der maximal als Abweichung akzeptiert wurde. [49] Äquivalenz lag vor, wenn sich das KI der mittleren relativen HZV-Differenz zum Konfidenzniveau 95 % innerhalb der Margins befand. Andernfalls wurde die Nullhypothese der Nichtäquivalenz angenommen. Es ist nicht möglich, die Grenzwerte mittels statistischer Methoden aufzustellen [50]. Stattdessen ist es eine klinische Einschätzung, bis zu welcher Grenze noch von einer Äquivalenz ausgegangen werden kann [50, 51].

In dieser Studie wurden für die Margins die relativen Differenzen gewählt, da das Alter der Studienteilnehmenden eine große Spannweite umfasste. Somit wurde verhindert, dass durch die Betrachtung von absoluten Differenzen die tolerierte Abweichung bei kleinen HZV-Werten größer ist, als es bei großen HZV-Werten der Fall wäre. Die Margins wurden a priori als eine relative Differenz der individuellen HZV-Werte beider Untersuchungsmethoden von  $\pm 10$  % definiert. Dies entspricht z.B. einer Differenz von 0,5 l/min bei einem HZV von 5 l/min. Die Einschätzung, bis zu welchen Werten von Äquivalenz ausgegangen werden kann, beruhte auf den langjährigen klinischen Erfahrungen des ärztlichen Teams der Klinik für Angeborene Herzfehler – Kinderkardiologie des DHZB.

Grafisch wurden die HZV-Differenzen mittels Balkendiagrammen, Boxplots und Bland-Altman-Plots dargestellt. Bei letzteren wurde auf der x-Achse der Mittelwert der beiden individuellen HZV-Werte der zu vergleichenden Untersuchungsmethoden aufgetragen [50, 51]. Die y-Achse zeigt entweder die absolute Differenz oder den Quotient der individuellen HZV-Werte der zu vergleichenden Verfahren. Nahm die Größe der absoluten Differenz mit der Höhe der x-Achsenwerte zu, so wurde anstelle der absoluten Differenz der Quotient auf der y-Achse abgebildet. Durch den Quotient wird verhindert, dass die Limits of Agreement bei kleineren Werten weiter auseinander und bei größeren Werten näher beieinander liegen als nötig. Die Limits of Agreement sind Bezugspunkte, zwischen welchen 95 % der Differenzen liegen. Sie wurden durch Addieren bzw. Subtrahieren der 1,96-fachen SD von der mittleren Differenz bzw.

dem mittleren Quotienten der HZV-Werte berechnet. Desweiteren wurden für sie der Standardfehler und das 95 %-KI angegeben. [50]

Es wurden die Werte der HF bzw. des MAD zu den beiden Untersuchungszeitpunkten (EC-Messung und MRT) auf einen signifikanten Unterschied getestet. Dies erfolgte mittels T-Test für abhängige Stichproben bei vorliegender Normalverteilung und mittels Wilcoxon-Test für abhängige Stichproben bei fehlender Normalverteilung. Die relativen HZV-Differenzen der Gesamtgruppe wurden bezüglich der zugrunde liegenden Anatomie (univentrikulär bzw. biventrikulär) sowie der zuerst durchgeführten Untersuchung (EC bzw. MRT) mittels T-Test für unabhängige Stichproben bei Normalverteilung und mittels Mann-Whitney-U-Test bei keiner Normalverteilung auf signifikante Unterschiede untersucht. Zudem wurde der Korrelationskoeffizient nach Spearman der relativen HZV-Differenzen zu der absoluten HF-Differenz, der absoluten MAD-Differenz, dem Body-Mass-Index (BMI) und dem Teilnehmeralter berechnet. Für die mittels EC erhobenen HZV-Werte wurde der Intraklassenkorrelationskoeffizient (ICC) berechnet. Zugrunde lag ihm das zweifach gemischte Modell mit den Mittelwerten aus allen 3 individuellen Messungen als Typ sowie Konsistenz als Definition. In dieser Studie wurde 0,05 als Signifikanzniveau  $\alpha$  gewählt. Desweiteren fand eine Subgruppenanalyse, wie unter 2.1. Studienpopulation beschrieben, statt.

Das statistische Vorgehen wurde mithilfe des Beratungsangebots des Instituts für Biometrie und Klinische Epidemiologie der Charité geplant und umgesetzt. In Absprache mit dem Institut fanden a priori keine Fallzahlberechnung und post hoc keine Poweranalyse statt. Dies lag darin begründet, dass bei der Studienplanung Daten in Hinblick auf die MRT als Vergleichsmethode und die Studienpopulation fehlten. Es wurde angenommen, dass es sich um die erste Äquivalenzstudie von AESCULON®- und MRT-Messungen in dieser Patientengruppe handelte.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Deskriptive Statistik

Die wesentlichsten Unterschiede zwischen den 3 Gruppen waren in der MAD-Differenz sowie in der HF-Differenz zu finden (Tabelle 4). Entsprechend der Selektionskriterien waren ersteres in der MAD-Gruppe und letzteres in der HF-Gruppe am geringsten.

**Tabelle 4: Metrische Werte.** Dargelegt als arithmetisches Mittel  $\pm$ SD. Mit MRT beschriftete Werte sind bei beiden MRT-basierten Verfahren idem. Werte die nur einer der Messmethoden zuzuordnen sind, wurden mit dieser gekennzeichnet. Blutdruck wurde mit BD abgekürzt.

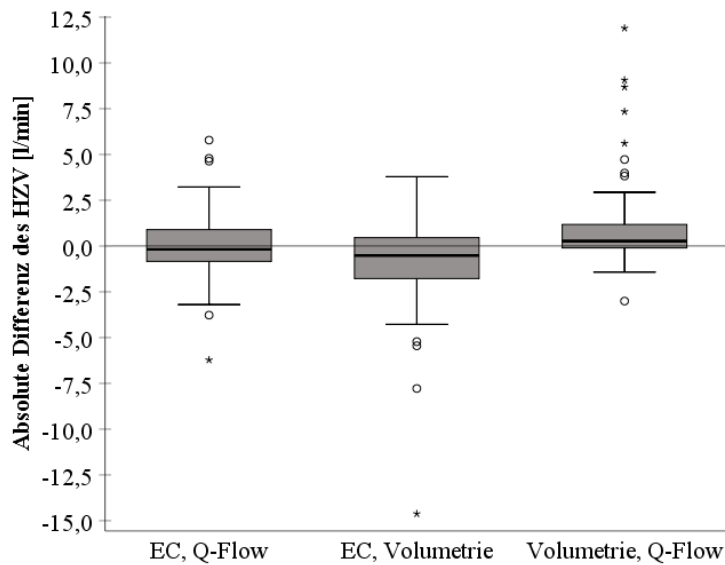
	<b>Gesamtgruppe (n=90)</b>	<b>HF-Gruppe (n=65)</b>	<b>MAD-Gruppe (n=58)</b>
Alter [Jahre]	22,2 $\pm$ 12,7	24,3 $\pm$ 13,2	22,1 $\pm$ 12,1
Größe [cm]	161,0 $\pm$ 21,3	162,0 $\pm$ 21,5	160,7 $\pm$ 22,4
Gewicht [kg]	60,2 $\pm$ 24,0	61,9 $\pm$ 25,6	59,6 $\pm$ 26,1
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	22,1 $\pm$ 5,5	22,3 $\pm$ 5,7	21,6 $\pm$ 5,5
Pulsoxymetrische Sauerstoffsättigung [%]	97,2 $\pm$ 2,2	97,1 $\pm$ 2,2	97,4 $\pm$ 2,0
Systolischer BD <sub>EC</sub> [mmHg]	112,7 $\pm$ 17,0*	114,2 $\pm$ 17,9*	112,1 $\pm$ 16,0
Systolischer BD <sub>MRT</sub> [mmHg]	116,1 $\pm$ 15,2*	116,4 $\pm$ 15,5*	113,6 $\pm$ 14,1
Systolische BD-Differenz <sub>EC, MRT</sub> [mmHg]	-3,4 $\pm$ 9,8*	-2,1 $\pm$ 8,6*	-1,5 $\pm$ 8,4
Diastolischer BD <sub>EC</sub> [mmHg]	59,4 $\pm$ 9,9*	60,8 $\pm$ 10,8*	59,5 $\pm$ 8,2
Diastolischer BD <sub>MRT</sub> [mmHg]	61,2 $\pm$ 9,4*	62,4 $\pm$ 9,4*	60,0 $\pm$ 8,1
Diastolische BD-Differenz <sub>EC, MRT</sub> [mmHg]	-1,8 $\pm$ 7,8*	-1,6 $\pm$ 7,1*	-0,6 $\pm$ 5,6
MAD <sub>EC</sub> [mmHg]	77,0 $\pm$ 10,6*	78,0 $\pm$ 11,7*	76,9 $\pm$ 8,6
MAD <sub>MRT</sub> [mmHg]	78,9 $\pm$ 10,6*	79,5 $\pm$ 10,4*	77,1 $\pm$ 8,9
MAD-Differenz <sub>EC, MRT</sub> [mmHg]	-1,9 $\pm$ 9,4*	-1,5 $\pm$ 8,4*	-0,2 $\pm$ 5,4
HF <sub>EC</sub> [bpm]	73,9 $\pm$ 12,9	73,5 $\pm$ 13,4	73,2 $\pm$ 12,1

	<b>Gesamtgruppe (n=90)</b>	<b>HF-Gruppe (n=65)</b>	<b>MAD-Gruppe (n=58)</b>
HF <sub>MRT</sub> [bpm]	76,6 ±14,0	73,7 ±13,2	75,3 ±12,2
HF-Differenz <sub>EC, MRT</sub> [bpm]	-2,7 ±9,2	-0,2 ±4,5	-2,2 ±8,3
SV <sub>EC</sub> [ml]	67,2 ±21,1	66,8 ±20,7	68,2 ±21,2
SV <sub>Q-Flow</sub> [ml]	66,3 ±23,9	67,2 ±25,4	66,5 ±24,2
SV <sub>Volumetrie</sub> [ml]	78,8 ±37,8	75,5 ±31,7	78,4 ±40,9
SV-Differenz <sub>EC, Q-Flow</sub> [ml]	0,9 ±20,4	-0,4 ±20,5	1,8 ±17,8
SV-Differenz <sub>EC, Volumetrie</sub> [ml]	-11,7 ±32,2	-8,7 ±26,6	-10,2 ±36,8
SV-Differenz <sub>Volumetrie, Q-Flow</sub> [ml]	12,5 ±30,7	8,3 ±23,2	12,0 ±32,5
HZV <sub>EC</sub> [l/min]	4,9 ±1,7	4,8 ±1,5	4,9 ±1,6
HZV <sub>Q-Flow</sub> [l/min]	4,9 ±1,8	4,8 ±1,8	4,9 ±1,6
HZV <sub>Volumetrie</sub> [l/min]	5,9 ±2,7	5,4 ±2,0	5,7 ±2,6
HZV-Differenz <sub>EC, Q-Flow</sub> [l/min]	0,0 ±1,8	0,0 ±1,6	0,1 ±1,5
HZV-Differenz <sub>EC, Volumetrie</sub> [l/min]	-1,0 ±2,4	-0,6 ±1,8	-0,8 ±2,6
HZV-Differenz <sub>Volumetrie, Q-Flow</sub> [l/min]	0,9 ±2,2	0,6 ±1,5	0,8 ±2,1
HI <sub>EC</sub> [l/min/m <sup>2</sup> ]	3,1 ±1,1	3,1 ±1,2	3,2 ±1,1
HI <sub>Q-Flow</sub> [l/min/m <sup>2</sup> ]	3,1 ±1,0	3,0 ±1,0	3,1 ±0,9
HI <sub>Volumetrie</sub> [l/min/m <sup>2</sup> ]	3,7 ±1,5	3,3 ±1,1	3,6 ±1,5
HI-Differenz <sub>EC, Q-Flow</sub> [l/min/m <sup>2</sup> ]	0,0 ±1,2	0,1 ±1,1	0,1 ±1,1
HI-Differenz <sub>EC, Volumetrie</sub> [l/min/m <sup>2</sup> ]	-0,6 ±1,5	-0,3 ±1,1	-0,4 ±1,7
HI-Differenz <sub>Volumetrie, Q-Flow</sub> [l/min/m <sup>2</sup> ]	0,6 ±1,3	0,4 ±0,9	0,5 ±1,3

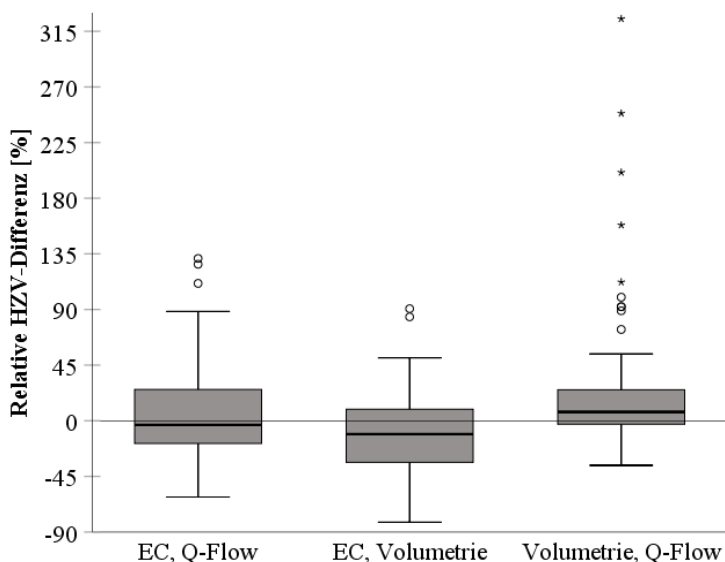
\* Es fehlen 6 Werte in der Gesamtgruppe (n=84) und 4 Werte in der HF-Gruppe (n=61).



### 3.2. Extremwerte der HZV-Differenzen



**Abbildung 4: Boxplots der HZV-Differenzen [l/min] in der Gesamtgruppe (n=90).** Die eingezeichnete Gerade liegt bei 0 l/min und somit bei keiner HZV-Differenz der zu vergleichenden Messmethoden. Der Median des 1. Boxplots liegt bei -0,2 l/min, der des 2. Boxplots bei -0,5 l/min und der des 3. Boxplots bei 0,3 l/min.



**Abbildung 5: Boxplots der relativen HZV-Differenz [%] in der Gesamtgruppe (n=90).** Die eingezeichnete Gerade liegt bei 0 % und somit bei keiner HZV-Differenz der zu vergleichenden Messmethoden. Der Median des 1. Boxplots liegt bei -3,3 %, der des 2. Boxplots bei -10,8 % und der des 3. Boxplots bei 7,1 %.

Bei allen Methodenvergleichen lagen Extremwerte der HZV-Differenzen vor (Abbildung 4 und Abbildung 5). Im Rahmen der Studiauswertung fand eine kritische Betrachtung dieser statt, wobei keine Fehler bei der Datenerhebung ersichtlich wurden. Die zwei EC-Werte, die am stärksten von den volumetrisch bestimmten HZV-Werten abwichen, wurden zur Überprüfung nachberechnet. Zur erneuten Volumetrie wurden die ursprünglich gewonnenen MRT-Sequenzen genutzt. Die dabei erhobenen HZV-Werte lagen bei beiden in der gleichen Größenordnung wie die Originaldaten, sodass die Originaldaten beibehalten wurden.

Bei den Methodenvergleichen EC vs. Q-Flow bzw. EC vs. Volumetrie lagen die medianen HZV-Differenzen im negativen Bereich, während sie beim Vergleich Volumetrie vs. Q-Flow im positiven Bereich waren (Abbildung 4 und Abbildung 5). Die Mediane der absoluten und relativen HZV-Differenz EC, Q-Flow kamen der 0 l/min- bzw. 0 %-Geraden am nächsten.

### 3.3. Vergleich der mittels EC und Q-Flow erhobenen HZV-Werte

Für alle Gruppen zeigte sich, dass das jeweilige 95 %-KI des Mittelwertes  $\pm 10\%$  Abweichung überschritt (Tabelle 5).

**Tabelle 5: Relative HZV-Differenz<sub>EC, Q-Flow</sub> [%].** Dargestellt als Median (Spannweite), Mittelwert  $\pm$  SD und dem 95 %-KI des Mittelwertes.

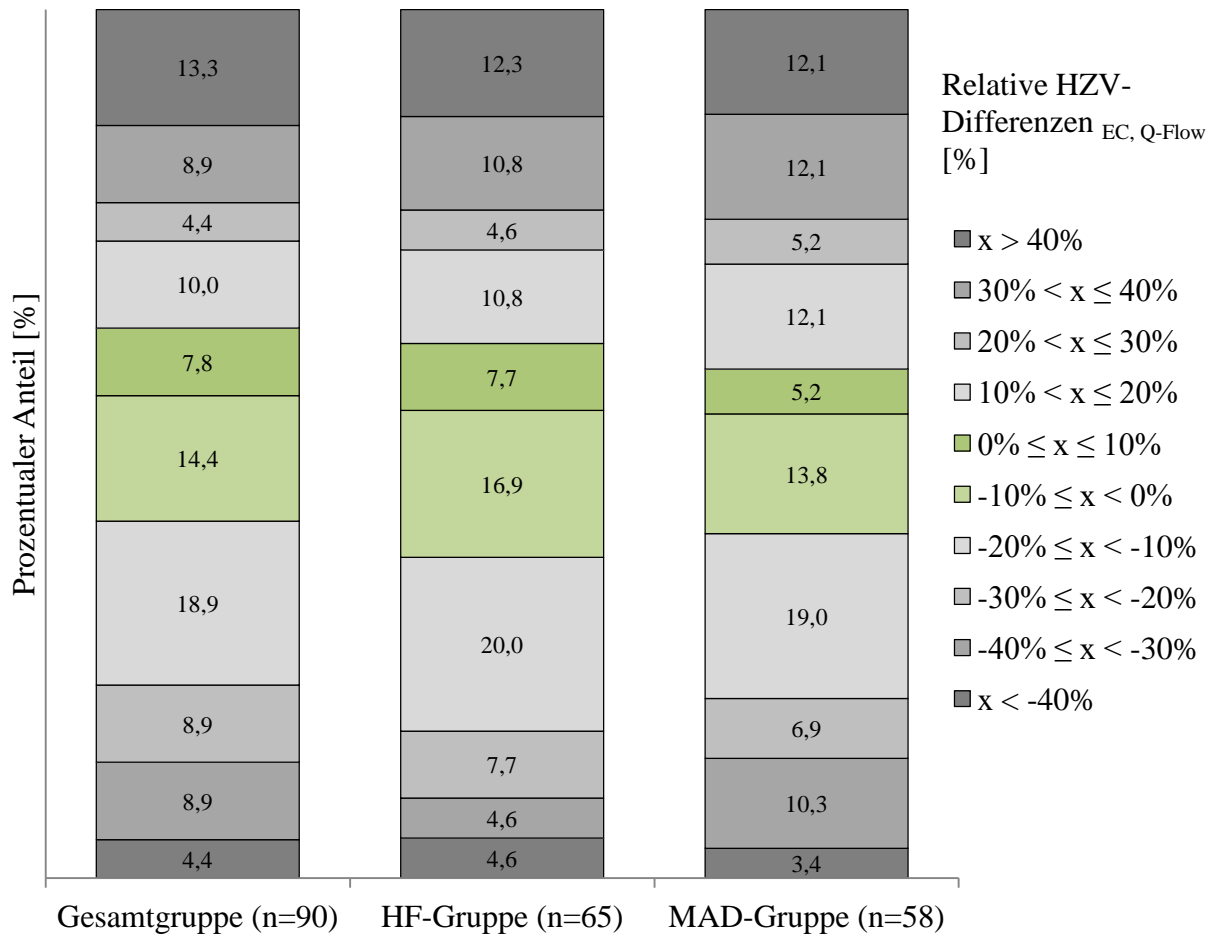
Relative HZV-Differenz <sub>EC, Q-Flow</sub> [%]	Gesamtgruppe (n=90)	HF-Gruppe (n=65)	MAD-Gruppe (n=58)
Median (Spannweite)	-3,3 (-61,7 – 131,3)	-3,0 (-61,7 – 126,6)	-3,1 (-46,0 – 126,6)
Arithmetisches Mittel $\pm$ SD	5,1 $\pm$ 36,6	6,1 $\pm$ 33,8	6,5 $\pm$ 35,0
95 %-KI des arithmetischen Mittels	-2,6 – 12,7	-2,3 – 14,5	-2,7 – 15,7

Die Mittelwerte der Beträge der relativen HZV-Differenz<sub>EC, Q-Flow</sub> lagen in allen Gruppen bei mehr als 20 % Abweichung. Keines der 95 %-KI der Mittelwerte schloss 10 % oder geringere Werte mit ein (Tabelle 6).

**Tabelle 6: Beträge der relativen HZV-Differenz<sub>EC, Q-Flow</sub> [%].** Dargestellt als Median (Spannweite), Mittelwert  $\pm$ SD und dem 95 %-KI des Mittelwertes.

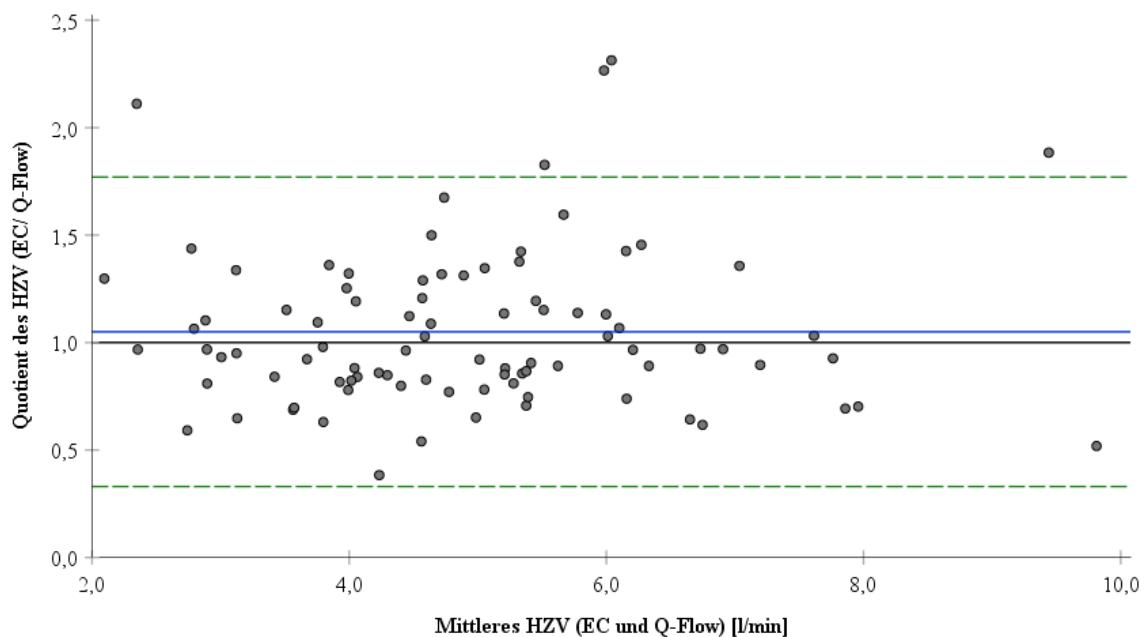
Betrag der relativen HZV-Differenz <sub>EC, Q-Flow</sub> [%]	Gesamtgruppe (n=90)	HF-Gruppe (n=65)	MAD-Gruppe (n=58)
Median (Spannweite)	19,3 (2,0 – 131,3)	16,0 (2,0 – 126,6)	19,8 (2,9 – 126,6)
Arithmetisches Mittel $\pm$ SD	27,0 $\pm$ 25,1	24,8 $\pm$ 23,6	26,3 $\pm$ 23,7
95 %-KI des arithmetischen Mittels	21,7 – 32,2	19,0 – 30,7	20,1 – 32,6

In der Gesamtgruppe lag bei 22,2 % (n=20/90) die relative HZV-Differenz zwischen EC- und Q-Flow-Messung im Bereich von maximal  $\pm 10$  % Abweichung (Abbildung 6). In der HF-Gruppe war dies bei 24,6 % (n=16/65) der Fall und in der MAD-Gruppe bei 19,0 % (n=11/58).



**Abbildung 6: Balkendiagramme der relativen HZV-Differenzen  $_{EC, Q-Flow}$  der individuellen Messwerte.** Die Balken entsprechen der Gesamtgruppe (n=90), der HF-Gruppe (n=65) und der MAD-Gruppe (n=58). Die relativen HZV-Differenzen sind in Kategorien zusammengefasst und farblich unterlegt. Dabei sind Werte zwischen -10 % und 10 % in Grün sowie größere bzw. kleinere Werte in Grau dargestellt (siehe Legende). Die Zahlen innerhalb der Balken geben den prozentualen Anteil an der jeweiligen Gruppe wieder.

In dem Bland-Altman-Plot zeigte sich, dass 95 % der Studienteilnehmenden einen Quotienten des  $\text{HZV}_{\text{EC}}$  zu  $\text{HZV}_{\text{Q-Flow}}$  zwischen 0,33 bis 1,77 aufwiesen (Abbildung 7). Dies entsprach einer Abweichung von -67 % bis 77 %. Wobei der Mittelwert des Quotienten mit  $1,05 \pm 0,37$  nahe an 1,00 lag. Der Standardfehler des Mittelwertes betrug 0,04 und das 95 %-KI des Mittelwertes entsprach 0,97 bis 1,13. Für die Limits of Agreement war der Standardfehler 0,07. Die 95 %-KI waren für das obere Limit of Agreement 1,63 bis 1,90 und für das untere Limit of Agreement 0,20 bis 0,47.



**Abbildung 7: Bland-Altman-Plot der HZV-Differenzen zwischen EC- und Q-Flow-Messung in der Gesamtgruppe (n=90).** Auf der x-Achse ist der Mittelwert der beiden individuellen HZV-Werte aus EC- und Q-Flow-Messung abgebildet. Die y-Achse zeigt den Quotient der individuellen HZV-Werte. Hierbei wurde pro Person der HZV-Wert  $\text{EC}$  durch den zugehörigen Q-Flow-Wert dividiert. Jede Person der Gesamtgruppe ist als Punkt abgebildet. Die schwarze Gerade stellt den Quotienten von 1,00 dar und somit identische Werte. Die blaue Gerade entspricht dem Mittelwert des HZV-Quotienten und liegt bei 1,05. Die grünen Geraden zeigen das obere Limit of Agreement bei 1,77 und das untere Limit of Agreement bei 0,33.

### 3.4. Vergleich der mittels EC und Volumetrie erhobenen HZV-Werte

In jeder der 3 Gruppen wurden -10 % Abweichung von den 95 %-KI des Mittelwertes unterschritten (Tabelle 7). In der Gesamtgruppe befand sich das obere 95 %-KI des Mittelwertes im negativen Bereich, sodass 0 % (keine Differenz) nicht mit eingeschlossen wurde.

**Tabelle 7: Relative HZV-Differenz**  $_{EC, Volumetrie}$  [%]. Dargestellt als Median (Spannweite), Mittelwert  $\pm$ SD und dem 95 %-KI des Mittelwertes.

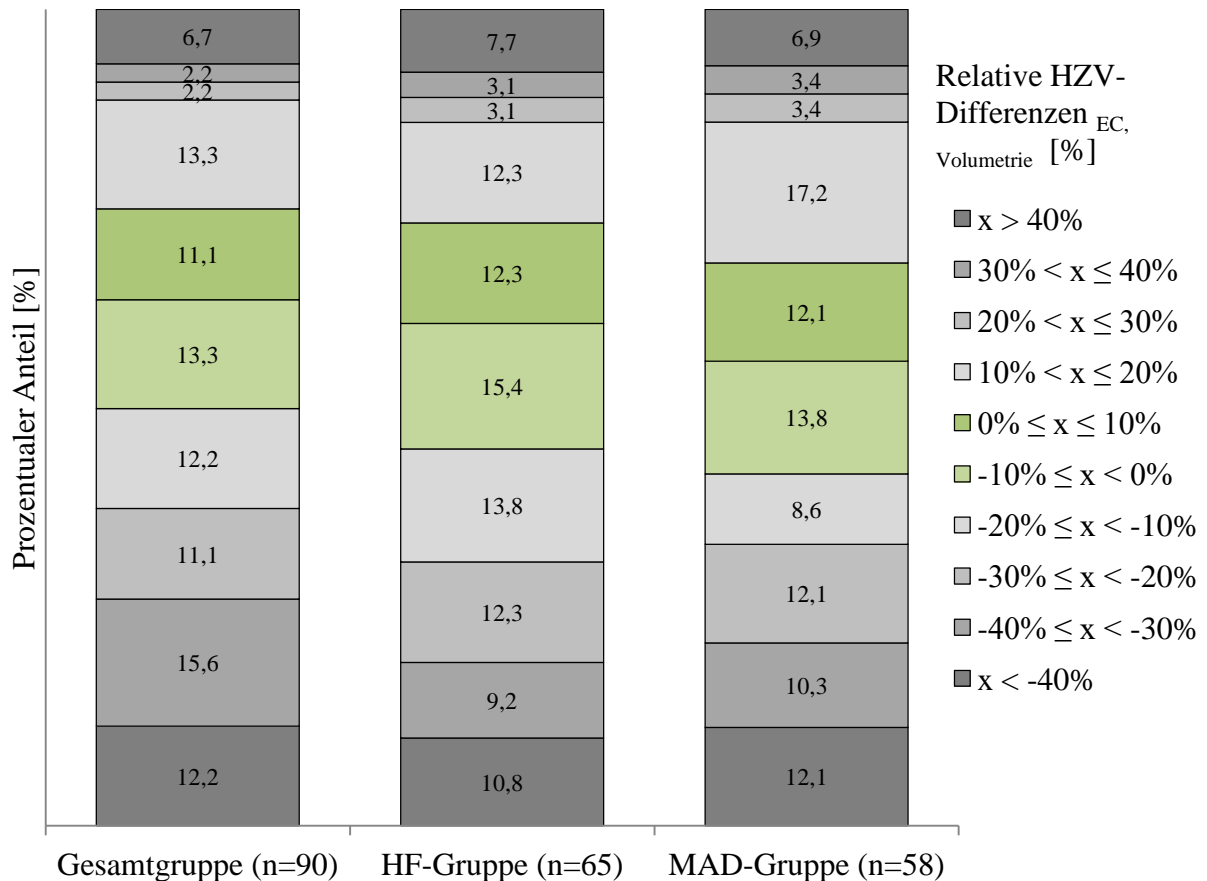
Relative HZV-Differenz $_{EC, Volumetrie}$ [%]	Gesamtgruppe (n=90)	HF-Gruppe (n=65)	MAD-Gruppe (n=58)
Median (Spannweite)	-10,8 (-82,0 – 90,6)	-6,8 (-68,5 – 90,6)	-5,2 (-82,0 – 84,0)
Arithmetisches Mittel $\pm$ SD	-8,9 $\pm$ 30,3	-4,8 $\pm$ 30,0	-5,6 $\pm$ 30,1
95 %-KI des arithmetischen Mittels	-15,2 – -2,5	-12,2 – 2,6	-13,5 – 2,4

Die Mittelwerte der Beträge der relativen HZV-Differenzen  $_{EC, Volumetrie}$  wichen in allen Gruppen um mehr als 20 % voneinander ab (Tabelle 8). Zudem lagen die jeweiligen unteren Werte ihrer 95 %-KI im Bereich von über 10 % Abweichung.

**Tabelle 8: Beträge der relativen HZV-Differenz**  $_{EC, Volumetrie}$  [%]. Dargestellt als Median (Spannweite), Mittelwert  $\pm$ SD und dem 95 %-KI des Mittelwertes.

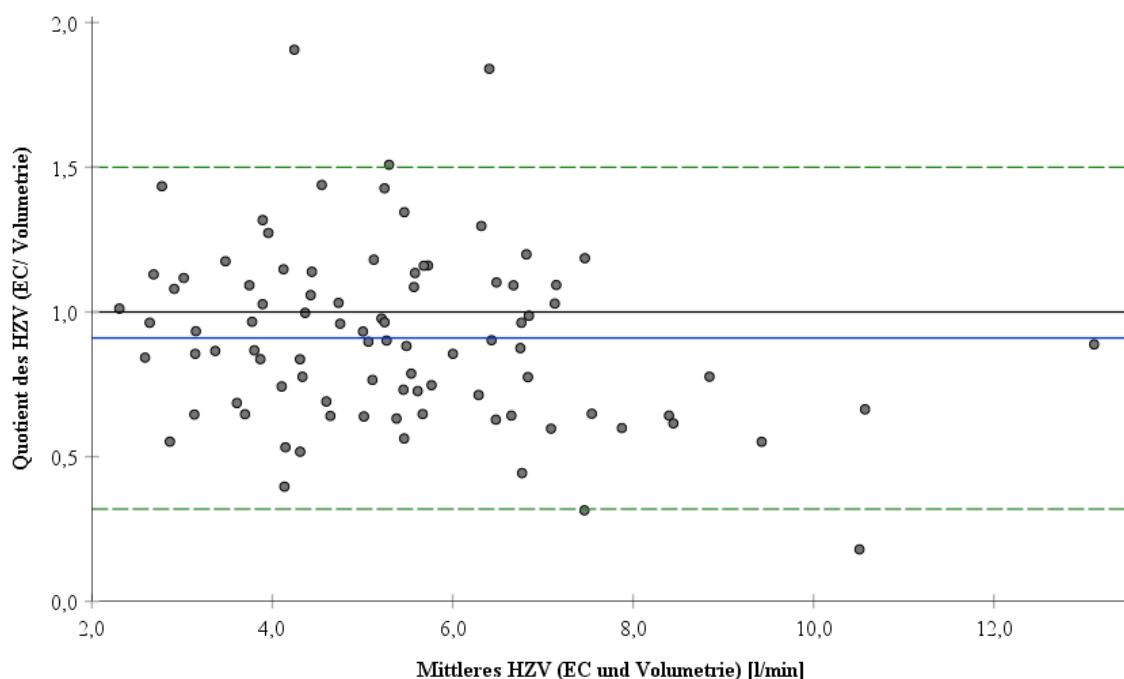
Betrag der relativen HZV-Differenz $_{EC, Volumetrie}$ [%]	Gesamtgruppe (n=90)	HF-Gruppe (n=65)	MAD-Gruppe (n=58)
Median (Spannweite)	20,6 (0,3 – 90,6)	17,5 (1,3 – 90,6)	18,3 (1,2 – 84,0)
Arithmetisches Mittel $\pm$ SD	24,9 $\pm$ 19,2	23,4 $\pm$ 19,2	24,2 $\pm$ 18,6
95 %-KI des arithmetischen Mittels	20,9 – 28,9	18,6 – 28,1	19,3 – 29,0

Die HZV-Differenz der individuellen Messwerte wich bei 24,4 % (n=22/90) der Gesamtgruppe um maximal  $\pm 10\%$  voneinander ab (Abbildung 8). In der HF-Gruppe lagen 27,7 % (n=18/65) innerhalb einer maximalen Abweichung von  $\pm 10\%$  und in der MAD-Gruppe waren es 25,9 % (n=15/58).



**Abbildung 8: Balkendiagramme der relativen HZV-Differenzen<sub>EC, Volumetrie</sub> der individuellen Messwerte.** Die Balken entsprechen der Gesamtgruppe (n=90), der HF-Gruppe (n=65) und der MAD-Gruppe (n=58). Die relativen HZV-Differenzen sind in Kategorien zusammengefasst und farblich unterlegt. Dabei sind Werte zwischen -10 % und 10 % in Grün sowie größere bzw. kleinere Werte in Grau dargestellt (siehe Legende). Die Zahlen innerhalb der Balken geben den prozentualen Anteil an der jeweiligen Gruppe wieder.

Um 95 % der Studienteilnehmenden einzubeziehen, differierten die HZV-Werte der EC-Messung verglichen mit denen der Volumetrie zwischen -68 % und 50 %. Dies ließ sich aus den vorliegenden Limits of Agreement (0,32 und 1,50) des Bland-Altman-Plots in Abbildung 9 ableiten. Zudem zeigte sich in der Darstellung, dass bei höheren mittleren HZV-Werten der Quotient tendenziell unter 1,0 lag. Der mittlere HZV-Quotient betrug  $0,91 \pm 0,30$  und dessen Standardfehler war 0,03. Es ergab sich ein 95 %-KI des Mittelwertes von 0,85 bis 0,97. Die Limits of Agreement hatten einen Standardfehler von 0,06. Das 95 %-KI des oberen Limit of Agreement erstreckte sich von 1,39 bis 1,61 und das des unteren Limit of Agreement von 0,21 bis 0,43.



**Abbildung 9: Bland-Altman-Plot der HZV-Differenzen zwischen EC-Messung und Volumetrie in der Gesamtgruppe (n=90).** Auf der x-Achse ist der Mittelwert der beiden individuellen HZV-Werte aus EC-Messung und Volumetrie abgebildet. Die y-Achse zeigt den Quotient der individuellen HZV-Werte. Hierbei wurde pro Person der HZV-Wert<sub>EC</sub> durch den zugehörigen Volumetrie-Wert dividiert. Jede Person der Gesamtgruppe ist als Punkt abgebildet. Die schwarze Gerade stellt den Quotienten von 1,00 dar und somit identische Werte. Die blaue Gerade entspricht dem Mittelwert des HZV-Quotienten und liegt bei 0,91. Die grünen Geraden zeigen das obere Limit of Agreement bei 1,50 und das untere Limit of Agreement bei 0,32.

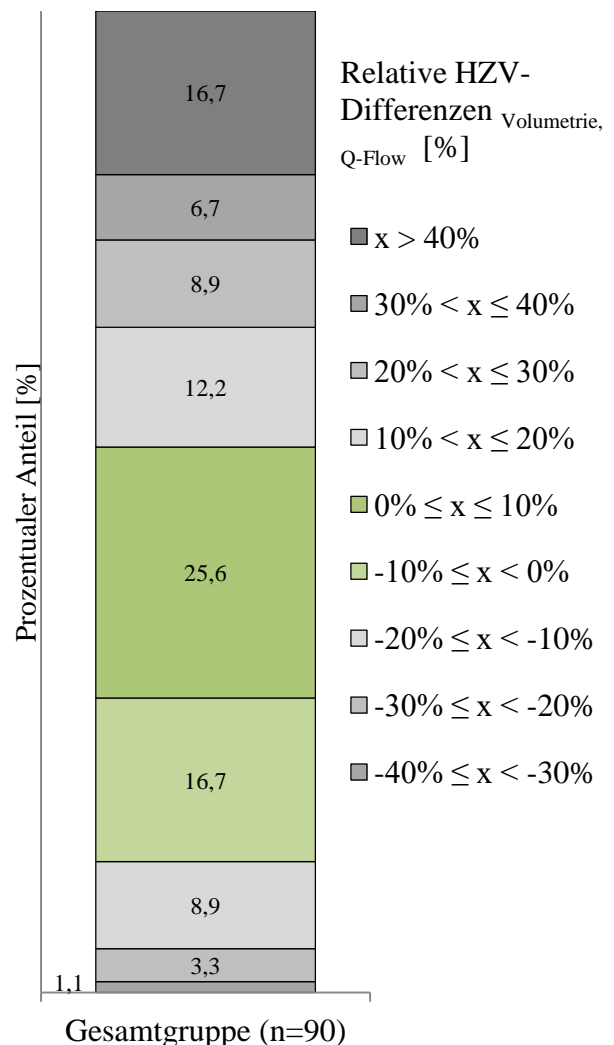
### 3.5. Vergleich der MRT-basierten Verfahren

Für den MRT-internen HZV-Vergleich wurden die Werte der Gesamtgruppe analysiert. Eine Selektion in HF- und MAD-Gruppe fand nicht statt, da beide MRT-basierten Messverfahren in ihren HF- und MAD-Werten übereinstimmten.

Der Median der MRT-internen relativen HZV-Differenzen  $\text{Volumetrie, Q-Flow}$  betrug 7,1 % mit einer Spannweite von -36,0 % bis 325,1 %. Das arithmetische Mittel lag bei 23,1 % mit einer SD von  $\pm 54,8$  % und einem 95 %-KI von 11,6 % bis 34,6 %. Das gesamte 95 %-KI befand sich im Bereich von über 10 % Abweichung.

Für die Beträge der relativen HZV-Differenzen  $\text{Volumetrie, Q-Flow}$  ergab sich ein Median von 12,9 % mit einer Spannweite von 0,0 % bis 325,1 %. Der Mittelwert lag bei 29,3 % mit einer SD von  $\pm 51,7$  % und einem 95 %-KI von 18,5 % bis 40,1 %.

Bei 42,3 % (n=38/90) der Probanden wichen die relativen HZV-Differenzen um maximal  $\pm 10$  % voneinander ab (Abbildung 10).



**Abbildung 10: Balkendiagramm der relativen HZV-Differenzen  $\text{Volumetrie, Q-Flow}$  der individuellen Messwerte in der Gesamtgruppe (n=90).** Die relativen HZV-Differenzen sind in Kategorien zusammengefasst und farblich unterlegt. Dabei sind Werte zwischen -10 % und 10 % in Grün sowie größere bzw. kleinere Werte in Grau dargestellt (siehe Legende). Die Zahlen innerhalb des Balkens bzw. neben dem unteren Balken geben den prozentualen Anteil an der Gesamtgruppe wieder.



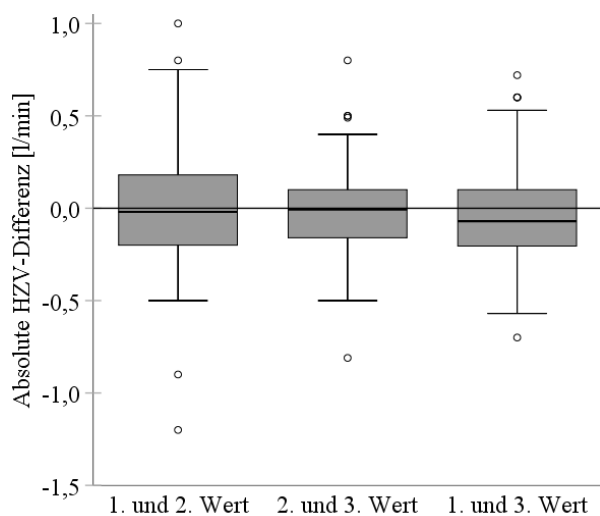
### 3.6. EC-interne HZV-Differenzen

Bei 84 Studienteilnehmenden der Gesamtgruppe (n=90) betrug die Signalqualität aller 3 EC-Messungen mindestens 70 %. Auf diesen Studiendaten basierten die folgenden Analysen der HZV-Differenzen innerhalb der EC-Messreihe.

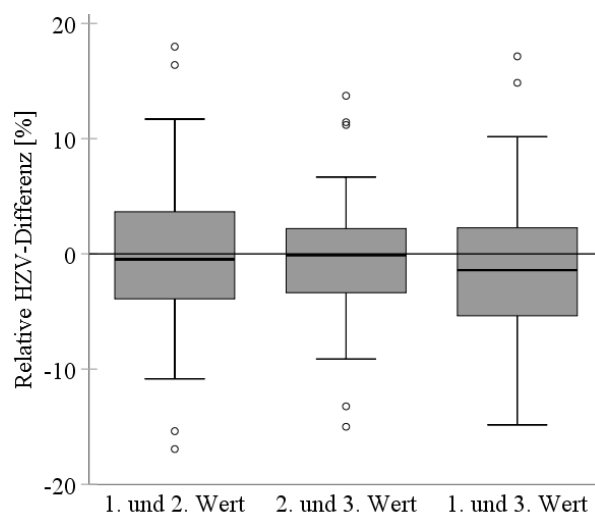
**Tabelle 9: HZV-Werte der EC-Messreihe und deren absolute und relative Differenzen sowie die Beträge der relativen Differenzen (n=84).** Dargestellt als Median (Spannweite), Mittelwert  $\pm$  SD und für die relativen Differenzen sowie für die Beträge der relativen Differenzen sind die 95 %-KI der Mittelwerte angegeben.

	Median (Spannweite)	Mittelwert $\pm$ SD	95 %-KI des arithmetischen Mittels
1. Messung des HZV <sub>EC</sub> [l/min]	4,7 (2,0 – 12,4)	4,9 $\pm$ 1,8	
2. Messung des HZV <sub>EC</sub> [l/min]	4,7 (2,1 – 12,1)	4,9 $\pm$ 1,8	
3. Messung des HZV <sub>EC</sub> [l/min]	4,8 (2,0 – 12,5)	5,0 $\pm$ 1,8	
HZV-Differenz 1.Wert, 2.Wert [l/min]	0,0 (-1,2 – 1,0)	0,0 $\pm$ 0,3	
Relative HZV-Differenz 1.Wert, 2.Wert [%]	-0,5 (-16,9 – 18,0)	-0,3 $\pm$ 6,4	-1,7 – 1,1
Betrag der relativen HZV-Differenz 1.Wert, 2.Wert [%]	3,9 (0,0 – 18,0)	4,8 $\pm$ 4,1	3,9 – 5,7
HZV-Differenz 2.Wert, 3.Wert [l/min]	0,0 (-0,8 – 0,8)	0,0 $\pm$ 0,2	
Relative HZV-Differenz 2.Wert, 3.Wert [%]	-0,1 (-15,0 – 13,7)	-0,6 $\pm$ 5,0	-1,6 – 0,5
Betrag der relativen HZV-Differenz 2.Wert, 3.Wert [%]	2,8 (0,0 – 15,0)	3,7 $\pm$ 3,3	3,0 – 4,4
HZV-Differenz 1.Wert, 3.Wert [l/min]	-0,1 (-0,7 – 0,7)	0,0 $\pm$ 0,3	
Relative HZV-Differenz 1.Wert, 3.Wert [%]	-1,4 (-14,8 – 17,1)	-0,9 $\pm$ 6,3	-2,3 – 0,4
Betrag der relativen HZV-Differenz 1.Wert, 3.Wert [%]	3,7 (0,0 – 17,1)	4,9 $\pm$ 3,9	4,1 – 5,8

Die Mittelwerte der relativen EC-internen HZV-Differenzen und deren 95 %-KI waren geringer als  $\pm$ 2,5 %. Zudem lagen die 95 %-KI der Mittelwerte der Beträge unter 6,0 % (Tabelle 9). Desweiteren unterschied sich der Median der absoluten und relativen EC-internen HZV-Differenzen kaum von 0 l/min bzw. 0 % (Abbildung 11 und Abbildung 12). Bei beiden Boxplots ist darauf hinzuweisen, dass die y-Achse im Vergleich zur Abbildung 4 und zur Abbildung 5 eine engere Skala aufweist. Der für die EC-Messreihe berechnete ICC betrug 0,995 mit einem 95 %-KI von 0,993 bis 0,997.



**Abbildung 11: EC-interne HZV-Differenz [l/min] (n=84).** Die eingezeichnete Gerade liegt bei 0 l/min und somit bei keiner HZV-Differenz der zu vergleichenden Messwerte. Der Median des 1. Boxplots beträgt -0,02 l/min, der des 2. Boxplots 0,00 l/min und der des 3. Boxplots -0,07 l/min.



**Abbildung 12: Relative EC-interne HZV-Differenz [%] (n=84).** Die eingezeichnete Gerade liegt bei 0 % und somit bei keiner HZV-Differenz der zu vergleichenden Messwerte. Der Median des 1. Boxplots beträgt -0,47 %, der des 2. Boxplots -0,10 % und der des 3. Boxplots -1,41 %.

### 3.7. Unterschiede und Korrelationen

Bei 6 Personen der Gesamtgruppe und 4 Personen der HF-Gruppe lag kein  $MAD_{MRT}$  vor, sodass im Folgenden mit den Blutdruckwerten der verbleibenden 84 bzw. 61 Personen gerechnet wurde. Sowohl die Gesamtgruppe (T-Test für abhängige Stichproben:  $p=0,071$ ) als auch die HF-Gruppe (T-Test für abhängige Stichproben:  $p=0,177$ ) und die MAD-Gruppe (T-Test für abhängige Stichproben:  $p=0,790$ ) wiesen keinen signifikanten Unterschied zwischen den MAD-Werten zu beiden Untersuchungszeitpunkten (EC bzw. MRT) auf. In der Gesamtgruppe unterschieden sich die  $HF_{EC}$  und die  $HF_{MRT}$  signifikant (T-Test für abhängige Stichproben:  $p=0,008$ ). Keine signifikanten Unterschiede zeigten sich in der HF-Gruppe (T-Test für abhängige Stichproben:  $p=0,731$ ) sowie in der MAD-Gruppe (T-Test für abhängige Stichproben:  $p=0,052$ ). Die entsprechenden Mittelwerte und SD dieses Absatzes wurden in Tabelle 4 aufgeführt.

Zwischen den relativen HZV-Differenzen  $EC, Q-Flow$  bzw.  $EC, Volumetrie$  und der HF-Differenz  $EC, MRT$  lag ein Korrelationskoeffizient nach Spearman von unter 0,5 vor (Tabelle 10). Die Korrelationskoeffizienten der relativen HZV-Differenzen  $EC, Q-Flow$  bzw.  $EC, Volumetrie$  zur MAD-Differenz  $EC, MRT$  befanden sich unter 0,1. Jene zum BMI sowie zum Alter waren im negativen Bereich, wobei -0,15 nicht unterschritten wurde.

**Tabelle 10: Korrelationskoeffizient nach Spearman.** Dargestellt als Korrelationskoeffizient (p-Wert) in der Gesamtgruppe (n=90).

Korrelationskoeffizient nach Spearman	HF-Differenz EC, MRT [bpm]	MAD-Differenz EC, MRT [mmHg]	BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	Alter [Jahre]
Relative HZV-Differenz EC, Q-Flow [%]	0,423 (p<0,001)	0,094* (p=0,394*)	-0,007 (p=0,948)	-0,145 (p=0,173)
Relative HZV-Differenz EC, Volumetrie [%]	0,407 (p<0,001)	0,019* (p=0,862*)	-0,085 (p=0,425)	-0,133 (p=0,213)

\* Es fehlen 6 Werte in der Gesamtgruppe (n=84).

Die mittels EC und Q-Flow erhobenen HZV-Werte wiesen in ihrer relativen Differenz einen signifikanten Unterschied je nach zugrunde liegender Anatomie auf (Mann-Whitney-U-Test: p=0,036; U=318,00; Z=-2,10). Die Messwerte differierten bei Personen mit univentrikulärer Anatomie im Median um -17,7 % (-61,7 % – 111,1 %; n=13) und bei Personen mit biventrikulärer Anatomie um -3,0 % (-48,2 % – 131,3 %; n=77). Somit zeigte sich bei letzteren im Median eine betragsmäßig geringere intermethodische Abweichung der HZV-Werte. Dies ließ sich ebenfalls bei der relativen HZV-Differenz zwischen EC-Messung und Volumetrie beobachten. Hier lag ein signifikanter Unterschied (Mann-Whitney-U-Test: p=0,025; U=305,00; Z=-2,24) in der relativen Differenz zwischen Probanden mit univentrikulärer (-31,5 % (-82,0 % – 11,8 %); n=13) und mit biventrikulärer Anatomie (-10,3 % (-68,5 % – 90,6 %); n=77) vor.

Bei Studienteilnehmenden, die zuerst mittels MRT untersucht wurden, wichen das HZV<sub>EC</sub> und das HZV<sub>Q-Flow</sub> um 3,0 % (-40,9 % – 131,3 %; n=58) voneinander ab. Die relative HZV-Differenz<sub>EC, Q-Flow</sub> bei zuerst durchgeführter EC-Messung (-9,2 % (-61,7 % – 126,6 %); n=32) unterschied sich hiervon nicht signifikant (Mann-Whitney-U-Test: p=0,332; U=813,00; Z=-0,97). Beim Methodenvergleich von EC und Volumetrie lag bezüglich der relativen HZV-Differenz kein signifikanter Unterschied (Mann-Whitney-U-Test: p=0,711; U=884,00; Z=-0,371) je nach zuerst durchgeführter Untersuchung vor (MRT: -12,1 % (-68,5 % – 90,6 %); n=58; EC: -10,1 % (-82,0 % – 84,0 %); n=32).

## 4. Diskussion

### 4.1. Vergleich der mittels EC und Q-Flow erhobenen HZV-Werte – Beantwortung der primären Fragestellung

Für alle Gruppen zeigte sich, dass die 95 %-KI der Mittelwerte der relativen HZV-Differenz  $_{EC, Q-Flow}$  die a priori festgelegten Margins von max.  $\pm 10\%$  Abweichung überschritten (Tabelle 5). Somit wurde die Nullhypothese für die primäre Fragestellung beibehalten: Bei Patienten der Klinik für Angeborene Herzfehler des DHZB sind die mittels AESCULON® erhobenen Messwerte des HZV nicht äquivalent mit denen aus MRT-basierten Q-Flow Messungen (Tabelle 1).

Die Nullhypothese wurde zudem durch die Beträge der relativen HZV-Differenz  $_{EC, Q-Flow}$  bekräftigt. Diese ließen keine Schlüsse bezüglich der Richtung (positiv oder negativ) der Abweichung zu, jedoch wurde die Dimension der HZV-Differenz ersichtlicher. So war bereits die untere Grenze der 95 %-KI der Mittelwerte in allen Gruppen bei mehr als 20 % Abweichung mit Ausnahme der HF-Gruppe (19,0 %; Tabelle 6). Außerdem lagen die individuellen relativen HZV-Differenzen  $_{EC, Q-Flow}$  bei maximal einem Viertel der Probanden im Rahmen von einer 10 % Abweichung (Abbildung 6). Es wurde gezeigt, dass eine Abweichung von -67 % bis 77 % nötig war, um 95 % der Studienteilnehmenden einzuschließen (Abbildung 7). Zur Verdeutlichung: Bei einem HZV von 5 l/min entsprechen 77 % einer Differenz von 3,85 l/min.

Während die relativen HZV-Differenzen  $_{EC, Q-Flow}$  aller Gruppen im Median negativ waren, befanden sich die von den Ausreißern beeinflussten Mittelwerte im positiven Bereich (Tabelle 5). Negative Werte ergaben sich durch geringere Werte des HZV  $_{EC}$  verglichen mit dem HZV  $_{Q-Flow}$ , wohingegen positive Werte vice versa resultierten. Die 95 %-KI der Mittelwerte erstreckten sich in allen Gruppen vom negativen in den positiven Bereich (Tabelle 5). Zudem stellte der Bland-Altman-Plot grafisch dar, dass sich die individuellen HZV-Differenzen annähernd zu gleichem Anteil beidseits der schwarzen Geraden (keine Differenz) befanden (Abbildung 7). Somit ließ sich keine Regelmäßigkeit der Abweichung in Hinblick auf eine stetige höhere bzw. niedrigere HZV-Messung mittels EC im Vergleich zum Q-Flow erkennen.

Ein direkter Literaturvergleich konnte nicht gezogen werden, da bei Personen mit angeborenen Herzfehlern keine Studien mit der MRT als Referenzmethode vorlagen. Bei dieser Patientengruppe erfolgte bisher der Vergleich von EC mit Dopplerverfahren [14, 20, 21], der Thermodilution [34] und dem Fick'schen Prinzip [35, 36], wobei konträre Ergebnisse publiziert wurden.

Wie in dieser Studie konnten Schubert et al. [21] und Tomaske et al. [20, 34] bei Kindern und Jugendlichen mit angeborenem Herzfehler keine ausreichende Äquivalenz der HZV-Erhebung mittels EC verglichen mit der TTE bzw. der Thermodilution als Referenzmethode feststellen.

Dahingegen schlussfolgerten Tirota et al. [36] aufgrund einer starken Korrelation zwischen der EC-basierten HZV-Messung und jener mittels Fick'schem Prinzip den Nutzen der EC bei der Betreuung kritisch kranker herzchirurgischer Kinder und Jugendlicher. Dies ist allerdings zu hinterfragen, denn eine hohe Korrelation ist nicht gleichbedeutend mit einer guten Übereinstimmung [51]. So hat beispielsweise ein Messverfahren, welches jeweils den doppelten Wert zur Vergleichsmethode misst, eine perfekte Korrelation mit dieser, wohingegen keine Äquivalenz vorliegt [51]. Zudem wurden in der Publikation von Tirota et al. [36] keine Mittelwerte des HZV beider Methoden genannt. Aus einem Bland-Altman-Plot geht eine mittlere Differenz von -0,9 l/min (Fick'sches Prinzip – EC) und Limits of Agreement von -3,8 l/min und 2,1 l/min hervor. Jedoch konnten keine relativen Differenzen aus den dargelegten Daten entnommen werden. Aus der gegebenen mittleren Differenz und den Limits of Agreement konnte gemeinsam mit der Anzahl an gepaarten HZV-Werten (n=40) das 95 %-KI der mittleren Differenz nachberechnet werden. [36] Dieses erstreckte sich etwa von -1,4 l/min bis -0,4 l/min. Der untere KI-Wert von -1,4 l/min würde bedeuten, dass das mittlere HZV beider Methoden bei 14 l/min liegen müsste, um die in dieser Studie genutzten Grenzwerte von maximal  $\pm 10\%$  Abweichung einzuhalten. Somit wäre nach den Kriterien dieser Arbeit vermutlich von einer unzureichenden Übereinstimmung der Studienergebnisse von Tirota et al. [36] auszugehen.

In einer weiteren Studie mit der EC verglichen mit dem Fick'schen Prinzip wurde von Narula et al. [35] eine ausreichende Äquivalenz gefunden. Allerdings ließ sich nicht beurteilen, ob die Studienergebnisse nach der Äquivalenz-Definition dieser Studie anders zu bewerten wären. Denn es wurden vorrangig die HI-Werte anstelle der HZV-Werte analysiert. Es lag bei allen Probanden eine angeborene Herzerkrankung mit Indikation einer elektiven Intervention mittels PAK vor. Hierzu zählten der Verschluss eines Atriumseptumdefektes bzw. eines persistierenden Ductus arteriosus, die Ballondilatation der Pulmonalklappe bzw. der Aortenklappe und die Embolisation bedeutender aortopulmonaler Kollateralen. Jedoch wurden weiterführende Vergleichsstudien bei komplexen Fehlbildungen, wie einer Transposition der großen Gefäße oder bei univentrikulärer Anatomie, empfohlen. [35] Dies erfolgte in dieser Arbeit, indem insgesamt 11 Personen mit einer ursprünglich zugrunde

liegenden Transposition der großen Gefäße und 13 Personen mit univentrikulärer Anatomie eingeschlossen wurden (Tabelle 3).

Altamirano-Diaz et al. [14] verglichen die HZV-Werte der EC mit jenen der dopplerbasierten TTE bei Personen mit korrigierter Aortenisthmusstenose und ohne (n=13) bzw. mit erhöhter Geschwindigkeit des linksventrikulären Ausflusstraktes (n=9) sowie bei eine Kontrollgruppe (n=27). Sie folgerten, dass bei Personen mit korrigierter Aortenisthmusstenose und ohne erhöhter Geschwindigkeit des linksventrikulären Ausflusstraktes eine klinische Äquivalenz zwischen den Messverfahren vorlag [14]. Aus dem jeweiligen von Altamirano-Diaz et al. [14] angegeben Mittelwert der HZV-Differenz und dem mittleren HZV-Wert beider Messmethoden ließ sich der Quotient bilden, um eine relative mittlere HZV-Differenz nachzuberechnen. So ergab sich gerundet eine relative mittlere HZV-Differenz von -12 % für Personen mit korrigierter Aortenisthmusstenose und ohne erhöhte Geschwindigkeit des linksventrikulären Ausflusstraktes sowie eine relative mittlere HZV-Differenz von etwa 26 % bei vorliegender erhöhter Geschwindigkeit. Allerdings wurden Personen mit weiteren angeborenen Herzfehlern ausgeschlossen [14]. Somit war die Übertragbarkeit der Studien-ergebnisse auf diese Studie fraglich. Zudem zeigte sich, dass die Margins von maximal  $\pm 10$  % Abweichung unter- bzw. überschritten wurden, sodass nach den Kriterien dieser Studie keine Äquivalenz vorlag.

Es ist eine klinische Einschätzung, wo die Grenzen der Äquivalenz gesetzt werden (2.4. Statistik) [50, 51]. Diese Entscheidung wurde in der Literatur nicht einheitlich getroffen, wie sich in der oben beschriebenen, abweichenden Beurteilung der Studienergebnisse zeigte.

Die genannten Publikationen schlossen Personen älter als 18 Jahre aus [14, 20, 21, 34-36]. Dahingegen wurden in dieser Arbeit ebenfalls Erwachsene mit angeborenem Herzfehler eingeschlossen. Dies lag darin begründet, dass sich die Fragestellungen auf die Patienten der Klinik für Angeborene Herzfehler – Kinderkardiologie des DHZB bezogen, in welcher die Patienten auch nach Erreichen der Volljährigkeit weiterhin betreut werden (Tabelle 1). Somit hätte ein Ausschluss über 18-Jähriger die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die Grundgesamtheit eingeschränkt. Zumal die heutige Lebenserwartung durch verbesserte diagnostische und therapeutische Möglichkeiten zunimmt und mehr als 90 % das Erwachsenenalter erreichen [6-8]. Hierbei ist zu bedenken, dass angeborene Herzfehler chronische Erkrankungen sind, die bei vielen einer lebenslangen Versorgung bedürfen [11, 12].

Zusammenfassung: Die mittels EC erhobenen HZV-Werte bei Patienten der Klinik für Angeborene Herzfehler – Kinderkardiologie des DHZB sind nicht äquivalent zu jenen aus der Q-Flow-Messung. Es zeigte sich keine eindeutige Tendenz, welche der beiden Methoden höhere HZV-Werte ermittelt.

#### 4.2. Vergleich der mittels EC und Volumetrie erhobenen HZV-Werte – Beantwortung der sekundären Fragestellung

Die relativen HZV-Differenzen  $_{EC, Volumetrie}$  aller Gruppen waren sowohl im Median als auch im Mittel im negativen Bereich (Tabelle 7). Die für letzteres jeweils angegebenen 95 %-KI unterschritten das bis -10 % Abweichung reichende Margin-Intervall. Somit wurde für die Sekundärhypothese die Nullhypothese beibehalten: Bei Patienten der Klinik für Angeborene Herzfehler des DHZB sind die mittels AESCULON® erhobenen Messwerte des Herzzeitvolumens nicht äquivalent mit denen aus MRT-basierter Volumetrie (Tabelle 1).

Die Annahme unterstützend, lagen bei allen Mittelwerten der Beträge der relativen HZV-Differenzen  $_{EC, Volumetrie}$  Werte über 20 % vor und die unteren Grenzen der 95 %-KI waren ebenfalls deutlich größer als eine 10 % Abweichung (Tabelle 8). Desweiteren war gerundet nur ein Viertel der individuellen relativen HZV-Differenzen im Abweichungsbereich von  $\pm 10\%$  (Abbildung 8).

In Bezug auf die Richtung der relativen HZV-Abweichung zeigte sich in der Gesamtgruppe, dass das komplette 95 %-KI des Mittelwertes im negativen Bereich lag (Tabelle 7). Hieraus ließ sich folgern, dass mittels EC tendenziell geringere HZV-Werte gemessen wurden, verglichen mit der Volumetrie. Diese Tendenz stellte sich im entsprechenden Bland-Altman-Plot bei höheren mittleren HZV-Werten dar (Abbildung 9).

Die MRT-basierte Volumetrie als Referenzmethode im Vergleich zur EC wurde ebenfalls in einer Studie von Trinkmann et al. [13] verwendet. Im Unterschied zu dieser Studie bestand die Stichprobe aus älteren Personen (Median: 54 Jahre; Spannweite: 15-86 Jahre) mit einer kardialen oder pulmonalen Vorerkrankung, beispielsweise einer Herzinsuffizienz, einer koronaren Herzkrankheit oder einem Asthma bronchiale. Doch auch dort konnte keine suffiziente Übereinstimmung der HZV-Werte beider Messverfahren gezeigt werden. Die Methoden differierten im Mittel um 23 %, wobei die Volumetrie, wie auch in dieser Studie, tendenziell

höhere Werte ergab. [13]

Mögliche Faktoren, welche die Volumetrie beeinflusst haben könnten, wurden unter 4.3. Vergleich der MRT-basierten Verfahren dargestellt.

Zudem wiesen weitere Äquivalenzstudien mit der Thermodilution [29, 34] bzw. der TTE [21] als Referenzmethode auf tendenziell geringere EC-basierte HZV-Werte hin. Allerdings sollte nicht verallgemeinernd davon ausgegangen werden, dass die EC-Messung das HZV unterschätzt. Denn es lagen auch Studien mit der Thermodilution [27] bzw. der TTE [31] als Referenzmethoden vor, die damit verglichen tendenziell höhere EC-Werte darlegten. Außerdem zeigte der Vergleich zwischen Q-Flow- und EC-basierter Erhebung keine eindeutige Tendenz (4.1. Vergleich der mittels EC und Q-Flow erhobenen HZV-Werte – Beantwortung der primären Fragestellung).

Zusammenfassung: Die mittels EC erhobenen HZV-Werte bei Patienten der Klinik für Angeborene Herzfehler – Kinderkardiologie des DHZB sind nicht äquivalent zu jenen aus der Volumetrie. Mittels EC wurden tendenziell geringere HZV-Werte gemessen.

### 4.3. Vergleich der MRT-basierten Verfahren

Zusätzlich zu den in der Primär- und Sekundärhypothese untersuchten Methodenvergleichen wurden die HZV-Werte der beiden MRT-basierten Verfahren untereinander verglichen. Bereits die untere Grenze des 95 %-KI des Mittelwertes der relativen HZV-Differenzen  $\text{Volumetrie, Q-Flow}$  nahm einen Wert von über 10 % an und erfüllte somit die Äquivalenz-Definition dieser Studie nicht (23,1 %  $\pm$ 54,8 %, 95 %-KI: 11,6 % – 34,6 %; 3.5. Vergleich der MRT-basierten Verfahren). Neben dem Mittelwert und dessen 95 %-KI war ebenfalls der Median der MRT-internen relativen Differenz  $\text{Volumetrie, Q-Flow}$  mit 7,1 % (-36,0 % – 325,1 %; 3.5. Vergleich der MRT-basierten Verfahren) deutlich im positiven Bereich. Dies zeigte, dass volumetrisch tendenziell höhere HZV-Werte erhoben wurden, als es mittels Q-Flow der Fall war. Letzterer wurde distal des Abgangs der Arteria coronaria dextra und der Arteria coronaria sinistra gemessen [46]. Hierdurch wird das Blut zur koronaren Perfusion, im Gegensatz zur Volumetrie, nicht miterfasst [41]. Einerseits könnte dies zu tendenziell höheren volumetrischen HZV-Werten führen und andererseits wäre dies durch Pathologien, wie eine Mitralklappeninsuffizienz oder ein Ventrikelseptumdefekt, möglich. So bezieht die Volumetrie, im Gegensatz zum Q-Flow, das mitrale Regurgitationsvolumen bzw. das Shunt-Volumen eines Ventrikelseptumdefektes mit ein. [41]



Die Volumetrie wird bei vorhandener Klappeninsuffizienz als eingeschränkt anwendbar angesehen [15]. Desweiteren scheinen die Messungen mittels Q-Flow eine geringere Untersucherabhängigkeit aufzuweisen [44]. Daher wurde dieses Messverfahren als Referenzmethode der Primärhypothese gewählt. Wobei auch für die kardiale Funktionsanalyse über Cine-SSFP-Sequenzen eine hohe Genauigkeit und Reproduzierbarkeit angenommen wird [48]. Denn jede Ebene kann erfasst und somit die Ventrikel vollständig dargestellt werden [52].

Derzeit gibt es bezüglich des als Referenz zu nutzenden Messinstrumentes keinen Konsens, vielmehr ist es gegenwärtiger Diskussionsgegenstand [39]. Denn das HZV stellt eine Messgröße dar, welche nicht direkt gemessen werden kann, sondern nur indirekt abgeschätzt wird [16]. Jeder Referenzmethode ist ein Fehlerpotenzial eigen, welches einen Einfluss auf den Methodenvergleich hat [39]. So konnte in dieser Studie ein inakzeptabler Unterschied zwischen den MRT-basierten Verfahren festgestellt werden. Es ist trotz der oben genannten Hinweise zugunsten des Q-Flow fraglich, welche der Referenzmethoden als zutreffendste betrachtet werden kann bzw. welche Messmethode überhaupt das HZV adäquat wiedergibt.

Zusammenfassung: Zwischen den HZV-Werten der beiden MRT-basierten Verfahren lag keine ausreichende Äquivalenz vor. Mittels Volumetrie wurden tendenziell höhere HZV-Werte gemessen.

#### 4.4. EC-interne HZV-Differenzen

In dieser Studie konnten zwischen den 3 EC-Messungen mittlere relative HZV-Differenzen von weniger als  $\pm 1\%$  gezeigt werden (Tabelle 9). Die zugehörigen 95 %-KI lagen alle unter einer Abweichung von  $\pm 2,5\%$ . Auch das für die Beträge der relativen HZV-Differenzen bestimmte 95 %-KI der Mittelwerte zeigte mit einem oberen Grenzwert von jeweils unter 6,0 % nur eine geringe Abweichung. Dies spiegelte sich im ICC der EC-Messreihe wider. Er betrug 0,995 (95 %-KI: 0,993 – 0,997) was für eine exzellente Reliabilität der EC-internen HZV-Messungen spricht [53].

In Übereinstimmung hierzu zeigten weitere Studien [13, 20, 34] geringe individuelle Abweichungen zwischen den EC-basierten HZV-Werten: Tomaske et al. [34] beschrieben einen Variationskoeffizienten von 3,7 % bei 3 EC-Messungen innerhalb von 3 Minuten. In einer anderen Studie gaben Tomaske et al. [20] einen Variationskoeffizienten von 4,8 % bei 3 EC-

Erhebungen im Verlauf von 5 Minuten an. Desweiteren berichteten Trinkmann et al. [13] in einer Studie mit zweimaliger EC-Erhebung innerhalb von 5 Minuten von einer mittleren Differenz von 0 % mit einer SD von  $\pm 8$  %.

Sowohl während kardialer Operationen als auch in der Intensivmedizin ist eine einfache, kontinuierliche, komplikationsarme und nicht-invasive HZV-Erhebung zur Diagnostik und zum Monitoring von wesentlicher Bedeutung [35]. Das HZV kann Aufschluss über eine bestehende Sauerstoffunterversorgung des Gewebes geben und helfen, diese zu verhindern, indem beispielsweise eine Volumen- oder Katecholamintherapie überwacht und daraus resultierende Veränderungen des HZV detektiert werden könnten [16, 21]. Die EC wäre möglicherweise zur Verlaufsbeobachtung aufgrund einer guten Reliabilität geeignet, allerdings sollten Absolutwerte mit Vorsicht gewertet werden, da keine ausreichende Äquivalenz zur MRT in dieser Studie gezeigt werden konnte. Weiterführende Studien bezüglich der Zuverlässigkeit der EC-basierten HZV-Messungen zur Verlaufsbeobachtung sind wünschenswert.

Zusammenfassung: In dieser Arbeit konnte eine exzellente Reliabilität der HZV-Werte mittels EC festgestellt werden [53].

#### 4.5. Unterschiede und Korrelationen

In dieser Studie zeigte sich für die Gesamtgruppe ein signifikanter Unterschied ( $p=0,008$ ) zwischen der  $HF_{EC}$  und der  $HF_{MRT}$  (3.7. Unterschiede und Korrelationen). Jedoch lag zwischen den relativen HZV-Differenzen  $EC, Q\text{-Flow}$  bzw.  $EC, Volumetrie$  und der HF-Differenz  $EC, MRT$  ein Korrelationskoeffizient von unter 0,5 vor (Tabelle 10). Dies entsprach lediglich einer geringen positiven Korrelation [54]. Somit bestand zwar ein signifikanter Unterschied, es ist jedoch fraglich, ob dieser bezogen auf die Studienanalyse relevant war. Dennoch wurde unter optimierten Bedingungen geprüft, ob sich die Messmethoden weiterhin in einem für diese Studie inakzeptablen Rahmen unterschieden. Hierfür wurde die HF-Gruppe gebildet, in welcher Personen eingeschlossen wurden, deren HF-Differenz  $EC, MRT$  maximal  $\pm 10$  bpm betrug. Es zeigte sich in der HF-Gruppe kein signifikanter Unterschied ( $p=0,731$ ) zwischen der  $HF_{EC}$  und der  $HF_{MRT}$  (3.7. Unterschiede und Korrelationen). Allerdings wurden auch für die HF-Gruppe die primäre und sekundäre Nullhypothese beibehalten (Tabelle 1, Tabelle 5, Tabelle 7). Somit konnte selbst unter optimierten Bedingungen die Äquivalenz der Methoden nicht anders als in

der Gesamtgruppe bewertet werden. Die Messmethoden wichen in einem für diese Studie inakzeptablen Rahmen voneinander ab.

Die Werte des  $MAD_{EC}$  und  $MAD_{MRT}$  unterschieden sich in keiner der Gruppen signifikant (Gesamtgruppe:  $p=0,071$ ; HF-Gruppe:  $p=0,177$ ; MAD-Gruppe:  $p=0,790$ ; 3.7. Unterschiede und Korrelationen). Zudem sprachen die Korrelationskoeffizienten der relativen HZV-Differenzen  $_{EC, Q-Flow}$  bzw.  $_{EC, Volumetrie}$  zur MAD-Differenz  $_{EC, MRT}$  (0,094 bzw. 0,019) für vernachlässigbar geringe Korrelationen (Tabelle 10) [54]. Somit wurde angenommen, dass der MAD in unwesentlichem Maße während der beiden Untersuchungszeitpunkten variierte. Außerdem konnten neben der Gesamtgruppe und der HF-Gruppe auch für die MAD-Gruppe weder die Nullhypothese der Primär- noch der Sekundärhypothese verworfen werden (Tabelle 1, Tabelle 5, Tabelle 7).

Die Korrelationskoeffizienten der relativen HZV-Differenzen  $_{EC, Q-Flow}$  bzw.  $_{EC, Volumetrie}$  zum BMI (-0,007 bzw. -0,085) sowie zum Alter (-0,145 bzw. -0,133) wiesen auf vernachlässigbar geringe Korrelationen hin (Tabelle 10) [54]. Außerdem gab es keine signifikanten Unterschiede der relativen HZV-Differenzen  $_{EC, Q-Flow}$  bzw.  $_{EC, Volumetrie}$  je nach zuerst durchgeführter Untersuchung ( $p=0,332$  bzw.  $p=0,711$ ; 3.7. Unterschiede und Korrelationen). Somit deuteten die Studienergebnisse auf keinen relevanten Einfluss des BMI, des Alters und der zuerst durchgeführten Untersuchungsmethode auf die relativen HZV-Differenzen hin.

Obwohl in dieser Studie keine relevante Korrelation zwischen dem BMI und der HZV-Differenz  $_{EC, Q-Flow}$  bzw.  $_{EC, Volumetrie}$  vorlag, kann ein Einfluss der Schichtdicke des Fettgewebes auf die EC-Messung nicht ausgeschlossen werden. Dies erwogen auch Altamirano-Diaz et al. [33], die die Differenz zwischen der EC- und der TTE-Messung bei übergewichtigen sowie adipösen Kindern und Jugendlichen im Vergleich mit Normalgewichtigen untersuchten. Sie berichteten von einer guten HZV-Übereinstimmung beider Methoden sowohl in der Gruppe mit Normalgewichtigen als auch in der aus Übergewichtigen und Adipösen bestehenden Gruppe [33]. Auch Rauch et al. [32] berichteten von einer ausreichenden Äquivalenz zwischen der EC- und TTE-basierten HZV-Erhebung bei Kindern und Jugendlichen, deren BMI über der 95. Perzentile lag. Im Gegensatz dazu stellten Teefy et al. [29] bei Erwachsenen mit einer Aortenklappenstenose fest, dass Übergewicht und Adipositas die Differenz der mittels Thermodilution und EC-Messung erhobenen HI-Werte signifikant negativ beeinflusste. So zeigte sich in der Gruppe der Übergewichtigen und Adipösen eine schlechtere Übereinstimmung der Verfahren, verglichen mit Normalgewichtigen [29].

Je nach zugrunde liegender Anatomie (univentrikulär bzw. biventrikulär) wurde in der Studie ein signifikanter Unterschied bezüglich der relativen HZV-Differenzen  $EC, Q-Flow$  bzw.  $EC, Volumetrie$  festgestellt ( $p=0,036$  bzw.  $p= 0,025$ ; 3.7. Unterschiede und Korrelationen). Es zeigte sich bei Personen mit biventrikulärer Anatomie im Median eine geringere intermethodische Abweichung der HZV-Werte als es bei Personen mit univentrikulärer Anatomie der Fall war. Allerdings lag die Anzahl der Probanden mit univentrikulärer Anatomie ( $n=13$ ) deutlich unter jener mit biventrikulärer Anatomie ( $n=77$ ), sodass dieses Studienergebnis mit Vorsicht zu werten ist. Personen mit Glenn-Shunt wurden in dieser Studie nicht eingeschlossen, da ihre zugrunde liegende kardiale Anatomie weder als eindeutig univentrikulär noch als biventrikulär angesehen wurde.

Zusammenfassung: Die Studienergebnisse legen nahe, dass der BMI, das Alter und die Reihenfolge der Untersuchungen (zuerst MRT oder zuerst EC) keinen relevanten Einfluss auf die relativen HZV-Differenzen hatten. Bezüglich der zugrunde liegenden Anatomie konnte ein signifikanter Unterschied festgestellt werden, wobei bei univentrikulärem Herzen eine größere intermethodische Abweichung der HZV-Werte vorlag. Allerdings war hier die Teilnehmerzahl deutlich geringer, wodurch dieses Ergebnis mit Vorsicht zu werten ist. Bei keiner Subgruppenanalyse konnte die primäre und die sekundäre Nullhypothese verworfen werden. Es fand sich somit bei keinem intermethodischen Vergleich eine Äquivalenz der HZV-Werte.

#### 4.6. Limitationen

Die in diesem ersten Absatz aufgeführten Limitationen überschneiden sich mit jenen von Trinkmann et al. [13], da sie ebenfalls volumetrische HZV-Werte mit EC-basierten HZV-Werten verglichen. Ein Selektionsbias konnte nicht ausgeschlossen werden, denn als Einschlusskriterium musste eine MRT geplant sein und durchgeführt werden. Ein weiterer limitierender Faktor dieser Studie war, dass die EC-Messung aufgrund des Magnetfeldes nicht zeitgleich zur MRT angewendet werden konnte. Die MRT wurde dennoch als Referenzmethode gewählt, da sie bei Personen mit univentrikulärem Herz die Methode der Wahl ist [2, 43]. Um dem limitierenden Faktor entgegenzuwirken, wurden die beiden Messmethoden möglichst zeitnah durchgeführt. Zudem erfolgte vor der EC-Erhebung eine Ruhephase von 10 Minuten in Rückenlage und somit in einer Position idem zur MRT. Desweiteren wurde der Blutdruck zum Zeitpunkt der MRT und der EC-Messung erhoben und verglichen. In dieser Studie erfolgte sowohl eine Subgruppen-

analyse mit Selektion nach einer maximalen Abweichung der beiden MAD-Werte von  $\pm 10$  mmHg als auch eine mit einer maximalen HF-Differenz von  $\pm 10$  bpm zwischen den Untersuchungsmethoden. Hierdurch wurde einer deutlich abweichenden hämodynamischen Situation zwischen den Untersuchungszeitpunkten entgegengewirkt. Doch auch in diesen Subgruppenanalysen fand sich keine ausreichende Übereinstimmung zwischen der EC-Messung und der Q-Flow-Erhebung bzw. Volumetrie (Tabelle 5, Tabelle 7). Eine weitere Limitation ist, dass die für die Volumetrie genutzten SSFP-Sequenzen bei angehaltenem Atem erhoben wurden, wohingegen die EC-Werte über den Atemzyklus hinweg generiert wurden. Die Q-Flow-Erhebung war hiervon nicht betroffen, denn für sie war kein Atemmanöver notwendig.

In der MRT-basierten HZV-Erhebung entsprach die HF einem repräsentativen Wert für die gesamte Untersuchungsdauer und wurde nicht für die einzelnen Sequenzen in der Befundung differenziert. Insofern könnten etwaige Variationen der HF während der Untersuchung einen Einfluss auf die Ergebnisse gehabt haben.

Die Blutdruckmessungen erfolgten zum Zeitpunkt der EC standardisiert am rechten Arm. Zum Zeitpunkt der MRT wurde die Armseite inkonsistent gewählt, sodass teilweise die Seiten differierten. Bei 6 Personen lagen keine Blutdruckwerte<sub>MRT</sub> vor, wodurch bei diesen keine Blutdruckdifferenzen zwischen den Untersuchungszeitpunkten gebildet werden konnten.

Wegen fehlerhaft zu hoch gemessener Werte der  $HF_{EC}$  wurden 2 Personen ausgeschlossen. Darüber hinaus konnten keine offensichtlichen Fehlmessungen mittels AESCULON® festgestellt werden. Es ist davon auszugehen, dass bei den beiden Probanden die EKG-Kurven vom Gerät nicht adäquat erkannt wurden. Tomaske et al. [20] wiesen darauf hin, dass Arrhythmien oder weitere EKG-Veränderungen zu Ungenauigkeiten der EC-Messung führen könnten. So könnten laut Trinkmann et al. [13] die R-Zacken im EKG durch prominente T-Wellen, Extrasystolen oder deformierte QRS-Komplexe fehlerhaft erkannt werden. Wobei sie in einer Subgruppenanalyse bei Personen mit Arrhythmie oder mehr als 5 Extrasystolen keinen Unterschied der intermethodischen HZV-Differenz, verglichen mit Patienten ohne diese EKG-Veränderungen, feststellten. Die Beobachtung wurde dadurch erklärt, dass die EC-Messungen über mehrere Sekunden gemittelt wurden und somit respiratorischen Änderungen oder Arrhythmie bedingten hämodynamischen Veränderungen möglicherweise entgegengewirkt wurde. [13] Auch in dieser Studie wurden gemittelte Werte mit AESCULON® gemessen (2.3.1. Datenerhebung mittels EC-Messung).

Es ist nicht bekannt, wie sich von der Norm abweichende Strömungsmuster, z.B. bei bikuspidaler Aortenklappe, auf die EC-Messung auswirken [14]. Möglicherweise stellt eine Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstraktes eine Fehlerquelle der EC dar [20, 34]. Desweiteren ist es im Hinblick auf das zugrundeliegende Modell der Leitfähigkeitsänderung durch die Umorientierung der Erythrozyten fraglich, ob eine Anämie bzw. Erythrozytose einen Einfluss auf die EC-Messung hat (1.3.1. Grundsätze der Electrical Velocimetry™). Laut den Herstellerangaben soll dies nicht der Fall sein (Engel O von Osypka Medical GmbH, persönliche Kommunikation).

#### 4.7. Schlussfolgerung

In der beschriebenen Studienpopulation wurden mit dieser Studie vermutlich erstmalig die mittels EC gewonnenen HZV-Werte mit jenen der MRT verglichen. Die Datenerhebung erfolgte standardisiert nach dem im Studienprotokoll dokumentierten und dem unter 2.3. Studienablauf und Methoden dargelegten Vorgehen. Bias wurde entgegengewirkt, indem eine Verblindung stattfand und Probanden konsekutiv eingeschlossen wurden. Es zeigte sich eine hohe Reliabilität der EC-internen Erhebungen. Jedoch ist davon auszugehen, dass bei Patienten der Klinik für Angeborene Herzfehler – Kinderkardiologie des DHZB keine Äquivalenz zwischen den EC-basierten HZV-Werten und jenen der Q-Flow-Messung bzw. der Volumetrie vorlag. So befanden sich in keiner Gruppe die 95 %-KI der mittleren HZV-Differenzen im a priori festgelegten akzeptablen Abweichungsbereich von  $\pm 10\%$ . Sowohl die primäre als auch die sekundäre Nullhypothese wurden beibehalten (Tabelle 1). Allerdings wurde beim MRT-internen Vergleich ebenfalls eine für die Studie inakzeptable HZV-Differenz festgestellt. Es ist somit fraglich, welche der Methoden das tatsächliche HZV am besten widerspiegelt. Vergleiche der mittels verschiedener Methoden erhobener HZV-Werte bergen die Gefahr, dass einerseits Differenzen als Verbesserung bzw. Verschlechterung gewertet werden könnten, obwohl das tatsächliche HZV gleichbleibend ist. Andererseits könnte beispielsweise eine Abnahme des HZV fälschlicherweise als eine stabile Situation eingeschätzt werden, wenn die Verlaufskontrolle mit einer Messmethode erfolgt, welche einen höheren HZV-Wert misst verglichen mit der zuvor angewandten. Es ist daher empfehlenswert, für die individuelle Verlaufsbeurteilung des HZV eine Messmethode konsistent anzuwenden. Weiterführende Studien bezüglich der Zuverlässigkeit von EC-basierten HZV-Messungen im Kontext der Verlaufsbeurteilung sind wünschenswert.

## Literaturverzeichnis

1. Lindinger A, Schwedler G, Hense HW. Prevalence of congenital heart defects in newborns in Germany: Results of the first registration year of the PAN Study (July 2006 to June 2007). *Klin Padiatr.* 2010; 222(5):321-6.
2. AWMF. DGPK. Hager A, Ovroutski S, Cesnjevar R. S2k Leitlinie Pädiatrische Kardiologie: Univentrikuläres Herz im Kindes- und Jugendalter. 2013. [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/023-039l\\_S2k\\_Univentrikul%C3%A4res\\_Herz\\_Kinder\\_Jugendliche\\_2014-06.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/023-039l_S2k_Univentrikul%C3%A4res_Herz_Kinder_Jugendliche_2014-06.pdf). Last accessed: 23.03.2022, 02:28 pm.
3. Kaulitz R, Hofbeck M. Current treatment and prognosis in children with functionally univentricular hearts. *Arch Dis Child.* 2005; 90(7):757-62.
4. Fontan F, Baudet E. Surgical repair of tricuspid atresia. *Thorax.* 1971; 26(3):240-8.
5. Kverneland LS, Kramer P, Ovroutski S. Five decades of the Fontan operation: A systematic review of international reports on outcomes after univentricular palliation. *Congenit Heart Dis.* 2018; 13(2):181-93.
6. Lindinger A, Schwedler G, Hense HW. Angeborene Herzfehler in Deutschland: Prävalenzen im ersten Lebensjahr und Assoziation mit genetischen und extrakardialen Erkrankungen. *Kardiologie.* 2011; 5(5):325-33.
7. Tengler A, Lindinger A, Dittrich S, Schlensak C. Angeborene Herzfehler. In: *Deutscher Herzbericht 2020*: 32 ed. Frankfurt am Main, Deutsche Herzstiftung e.V.; 2021. p.121-40. [https://www.herzstiftung.de/e-paper/epaper/Deutscher\\_Herzbericht\\_2019.pdf](https://www.herzstiftung.de/e-paper/epaper/Deutscher_Herzbericht_2019.pdf). Last accessed: 23.03.2022, 02:05 pm.
8. Schwedler G, Lindinger A, Lange PE, Sax U, Olchvary J, Peters B, Bauer U, Hense HW. Frequency and spectrum of congenital heart defects among live births in Germany. *Clin Res Cardiol.* 2011; 100(12):1111-7.
9. Schmaltz AA, Bauer UMM. Erwachsene mit angeborenen Herzfehlern: Versorgungssituation und medizinische Probleme. *Herz.* 2013; 38(6):639-54.
10. Ono M, Boethig D, Goerler H, Lange M, Westhoff-Bleck M, Breymann T. Clinical outcome of patients 20 years after Fontan operation - effect of fenestration on late morbidity. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006; 30(6):923-9.
11. Neidenbach R, Achenbach S, Andonian C, Bauer UMM, Ewert P, Freilinger S, Gundlach U, Kaemmerer AS, Nagdyman N, Nebel K, Oberhoffer R, Pieper L, Reinhard W, Sanftenberg L, von Scheidt F, Schelling J, Seidel L, Weyand M, Kaemmerer H. Systematic assessment of health care perception in adults with congenital heart disease in Germany. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2021; 11(2):481-91.
12. Baumgartner H, De Backer J, Babu-Narayan SV, Budts W, Chessa M, Diller GP, Iung B, Kluin J, Lang IM, Meijboom F, Moons P, Mulder BJM, Oechslin E, Roos-Hesselink JW, Schwerzmann M, Sondergaard L, Zeppenfeld K. 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease. *Eur Heart J.* 2021; 42(6):563-645.

13. Trinkmann F, Berger M, Doesch C, Papavassiliu T, Schoenberg SO, Borggrefe M, Kaden JJ, Saur J. Comparison of electrical velocimetry and cardiac magnetic resonance imaging for the non-invasive determination of cardiac output. *J Clin Monit Comput.* 2016; 30(4):399-408.
14. Altamirano-Diaz L, Welisch E, Dempsey AA, Park TS, Grattan M, Norozi K. Non-invasive measurement of cardiac output in children with repaired coarctation of the aorta using electrical cardiometry compared to transthoracic Doppler echocardiography. *Physiol Meas.* 2018; 39(5):055003.
15. Gatehouse PD, Keegan J, Crowe LA, Masood S, Mohiaddin RH, Kreitner KF, Firmin DN. Applications of phase-contrast flow and velocity imaging in cardiovascular MRI. *Eur Radiol.* 2005; 15(10):2172-84.
16. Hofer CK, Schmid U, Zollinger A. Hämodynamisches Monitoring – Neue Aspekte des minimalinvasiven Herzzeitvolumen-Monitorings. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 2012; 47(2):102-9.
17. Kobe J, Mishra N, Arya VK, Al-Moustadi W, Nates W, Kumar B. Cardiac output monitoring: Technology and choice. *Ann Card Anaesth.* 2019; 22(1):6-17.
18. Fick A. Ueber die Messung des Blutquantums in den Herzventrikeln. *Sitzungsberichte der Physikalisch-Medizinischen Gesellschaft zu Würzburg.* 1870:16.
19. Bussi eres JS. Iatrogenic pulmonary artery rupture. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2007; 20(1):48-52.
20. Tomaske M, Knirsch W, Kretschmar O, Balmer C, Woitzek K, Schmitz A, Bauersfeld U, Weiss M. Evaluation of the Aesculon cardiac output monitor by subxiphoidal Doppler flow measurement in children with congenital heart defects. *Eur J Anaesthesiol.* 2009; 26(5):412-5.
21. Schubert S, Schmitz T, Weiss M, Nagdyman N, Huebler M, Alexi-Meskishvili V, Berger F, Stiller B. Continuous, non-invasive techniques to determine cardiac output in children after cardiac surgery: evaluation of transesophageal Doppler and electric velocimetry. *J Clin Monit Comput.* 2008; 22(4):299-307.
22. Bernstein D, Osypka M. United States Patent and Trademark Office. United States Patent - Apparatus and method for determining an approximation of the stroke volume and the cardiac output of the heart. 2003. <https://pdfpiw.uspto.gov/.piw?PageNum=0&docid=06511438&IDKey=67E02FDF0E47%0D%0A&HomeUrl=http%3A%2F%2Fpatft.uspto.gov%2Fnetacgi%2Fnph-Parser%3FSect1%3DPTO1%2526Sect2%3DHITOFF%2526d%3DPALL%2526p%3D1%2526u%3D%25252Fnethtml%25252FPTO%25252Fsrchnum.htm%2526r%3D1%2526f%3DG%2526l%3D50%2526s1%3D6%2C511%2C438.PN.%2526OS%3DPN%2F6%2C511%2C438%2526RS%3DPN%2F6%2C511%2C438>. Last accessed: 23.03.2022, 03:41 pm.
23. Osypka M. An Introduction to Electrical Cardiometry™. 2009. <https://osypka-asia.com/pdf/technique.pdf>. Last accessed: 23.03.2022, 03:26 pm.
24. Osypka Medical GmbH. Noninvasive Cardiac Output Electrical Cardiometry™. 2014. [https://www.osypkamed.com/sites/default/files/public\\_resources/C2\\_C3\\_Brochure\\_EN\\_2014\\_A4\\_online\\_0.pdf](https://www.osypkamed.com/sites/default/files/public_resources/C2_C3_Brochure_EN_2014_A4_online_0.pdf). Last accessed: 28.11.2019, 08:06 am.



25. Noori S, Drabu B, Soleymani S, Seri I. Continuous non-invasive cardiac output measurements in the neonate by electrical velocimetry: a comparison with echocardiography. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2012; 97(5):340-3.
26. Hsu KH, Wu TW, Wu IH, Lai MY, Hsu SY, Huang HW, Mok TY, Lien R. Electrical Cardiometry to Monitor Cardiac Output in Preterm Infants with Patent Ductus Arteriosus: A Comparison with Echocardiography. *Neonatology.* 2017; 112(3):231-7.
27. Petter H, Erik A, Björn E, Göran R. Measurement of cardiac output with non-invasive Aesculon® impedance versus thermodilution. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2011; 31(1):39-47.
28. Cox PBW, den Ouden AM, Theunissen M, Montenijs LJ, Kessels AGH, Lancé MD, Buhre W, Marcus MAE. Accuracy, Precision, and Trending Ability of Electrical Cardiometry Cardiac Index versus Continuous Pulmonary Artery Thermodilution Method: A Prospective, Observational Study. *Biomed Res Int.* 2017; 2017:2635151-8.
29. Teefy P, Bagur R, Phillips C, Karimi-Shahri K, Teefy J, Sule R, Dempsey AA, Norozi K. Impact of Obesity on Noninvasive Cardiac Hemodynamic Measurement by Electrical Cardiometry in Adults With Aortic Stenosis. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2018; 32(6):2505-11.
30. Elgebaly AS, Anwar AG, Fathy SM, Sallam A, Elbarbary Y. The accuracy of electrical cardiometry for the noninvasive determination of cardiac output before and after lung surgeries compared to transthoracic echocardiography. *Ann Card Anaesth.* 2020; 23(3):288-92.
31. Martin E, Anyikam A, Ballas J, Buono K, Mantell K, Huynh-Covey T, Archer T. A validation study of electrical cardiometry in pregnant patients using transthoracic echocardiography as the reference standard. *J Clin Monit Comput.* 2016; 30(5):679-86.
32. Rauch R, Welisch E, Lansdell N, Burrill E, Jones J, Robinson T, Bock D, Clarson C, Filler G, Norozi K. Non-invasive measurement of cardiac output in obese children and adolescents: comparison of electrical cardiometry and transthoracic Doppler echocardiography. *J Clin Monit Comput.* 2013; 27(2):187-93.
33. Altamirano-Diaz L, Welisch E, Rauch R, Miller M, Park TS, Norozi K. Does obesity affect the non-invasive measurement of cardiac output performed by electrical cardiometry in children and adolescents? *J Clin Monit Comput.* 2018; 32(1):45-52.
34. Tomaske M, Knirsch W, Kretschmar O, Woitzek K, Balmer C, Schmitz A, Bauersfeld U, Weiss M. Cardiac output measurement in children: comparison of Aesculon® cardiac output monitor and thermodilution. *Br J Anaesth.* 2008; 100(4):517-20.
35. Narula J, Chauhan S, Ramakrishnan S, Gupta SK. Electrical Cardiometry: A Reliable Solution to Cardiac Output Estimation in Children With Structural Heart Disease. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2017; 31(3):912-7.
36. Tirota CF, Lagueruela RG, Madril D, Velis E, Ojito J, Monroe D, Aguero D, Irizarry M, McBride J, Hannan RL, Burke RP. Non-invasive cardiac output monitor validation study in pediatric cardiac surgery patients. *J Clin Anesth.* 2017; 38:129-32.

37. Blohm ME, Obrecht D, Hartwich J, Mueller GC, Kersten JF, Weil J, Singer D. Impedance cardiography (electrical velocimetry) and transthoracic echocardiography for non-invasive cardiac output monitoring in pediatric intensive care patients: a prospective single-center observational study. *Crit Care*. 2014; 18(6):603.
38. Suehiro K, Joosten A, Murphy LS, Desebbe O, Alexander B, Kim SH, Cannesson M. Accuracy and precision of minimally-invasive cardiac output monitoring in children: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Monit Comput*. 2016; 30(5):603-20.
39. Sanders M, Servaas S, Slagt C. Accuracy and precision of non-invasive cardiac output monitoring by electrical cardiometry: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Monit Comput*. 2020; 34(3):433-60.
40. Neubauer H, Wirbelauer J, Lengenfelder B, Hahn D, Beer M. Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie bei pädiatrischen Patienten. *Monatsschr Kinderheilkd*. 2011; 159(4):333-42.
41. Devos DG, Kilner PJ. Calculations of cardiovascular shunts and regurgitation using magnetic resonance ventricular volume and aortic and pulmonary flow measurements. *Eur Radiol*. 2010; 20(2):410-21.
42. Deutsches Herzzentrum Berlin. Der Fontan-Kreislauf. <https://www.dhzb.de/abteilungen/angeborene-herzfehler-kinderkardiologie/unsere-leistungen/fontan-kreislauf>. Last accessed: 23.03.2022, 03:56 pm.
43. Achenbach S, Barkhausen J, Beer M, Beerbaum P, Dill T, Eichhorn J, Fratz S, Gutberlet M, Hoffmann M, Huber A, Hunold P, Klein C, Krombach G, Kreitner KF, Kühne T, Lotz J, Maintz D, Marholdt H, Merkle N, Messroghli D, Miller S, Paetsch I, Radke P, Steen H, Thiele H, Sarikouch S, Fischbach R. Konsensusempfehlungen der DRG/DGK/DGPK zum Einsatz der Herzbildgebung mit Computertomographie und Magnetresonanztomographie. *Kardiologe*. 2012; 6(2):105-25.
44. Beerbaum P, Barth P, Kropf S, Sarikouch S, Kelter-Klopping A, Franke D, Gutberlet M, Kuehne T. Cardiac function by MRI in congenital heart disease: Impact of consensus training on interinstitutional variance. *J Magn Reson Imaging*. 2009; 30(5):956-66.
45. Schulte-Uentrop L, Goepfert MS. Anaesthesia or sedation for MRI in children. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2010; 23(4):513-7.
46. Nordmeyer S, Riesenkampff E, Messroghli D, Kropf S, Nordmeyer J, Berger F, Kuehne T. Four-dimensional velocity-encoded magnetic resonance imaging improves blood flow quantification in patients with complex accelerated flow. *J Magn Reson Imaging*. 2013; 37(1):208-16.
47. Russo V, Lovato L, Ligabue G. Cardiac MRI: technical basis. *Radiol Med*. 2020; 125(11):1040-55.
48. Sandner TA, Theisen D, Bauner KU, Picciolo M, Reiser MF, Wintersperger BJ. Kardiale Funktionsanalyse mittels MRT. *Z Herz Thorax Gefasschir*. 2010; 24(6):347-54.

49. Wellek S, Blettner M. Klinische Studien zum Nachweis von Äquivalenz oder Nichtunterlegenheit. *Dtsch Arztebl Int.* 2012; 109(41):674-9.
50. Bland JM, Altman DG. Measuring agreement in method comparison studies. *Stat Methods Med Res.* 1999; 8(2):135-60.
51. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet.* 1986; 327(8476):307-10.
52. Keenan NG, Pennell DJ. CMR of ventricular function. *Echocardiography.* 2007; 24(2):185-93.
53. Koo TK, Li MY. A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research. *J Chiropr Med.* 2016; 15(2):155-63. Cited from: Portney LG, Watkins MP. *Foundations of clinical research: applications to practice.* New Jersey, Prentice Hall; 2000.
54. Mukaka MM. Statistics corner: A guide to appropriate use of correlation coefficient in medical research. *Malawi Med J.* 2012; 24(3):69-71. Cited from: Hinkle DE, Wiersma W, Jurs SG. *Applied Statistics for the Behavioral Sciences.* 5th ed. Boston, Houghton Mifflin; 2003.

## Eidesstattliche Versicherung

Ich, Selina Lauer, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Vergleich nicht-invasiver Messungen des Herzzeitvolumens mittels AESCULON® und MRT-basierter Quantifizierung bei Patienten der Klinik für Angeborene Herzfehler / Comparison of non-invasive measurements of cardiac output using AESCULON® and MRI-based quantification in Department of Congenital Heart Disease patients selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

[Für den Fall, dass Sie die Forschung für Ihre Promotion ganz oder teilweise in Gruppenarbeit durchgeführt haben:] Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

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

---

Datum

---

Unterschrift

## Lebenslauf

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

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

## Danksagung

Mein Dank gilt meinem Erstbetreuer Herrn PD Dr. Dr. med. Johannes Nordmeyer für das Anvertrauen dieses Themas sowie für seine hilfreichen Ratschläge und seine konstruktive Kritik, welche ich sehr schätzte. Hierdurch war es mir möglich die Studie zielorientiert durchzuführen. Desweiteren möchte ich mich bei Frau Dr. Marie Schafstedde für ihre Zweitbetreuung bedanken, die sich durch ihre stete Hilfe und Impulsgabe auszeichnete. Sie war gemeinsam mit Frau Dr. med. Sarah Nordmeyer, Herrn Dr. med. Marcus Kelm und Frau Dr. med. Nadya Al-Wakeel-Marquard eine der in der kardialen MRT ausgebildeten Ärzte. Bei ihnen möchte ich mich bedanken, dass ich aus ihren Auswertungen die für diese Studie relevanten MRT-Daten übernehmen durfte. An dieser Stelle danke ich auch Herrn Alireza Khasheei für die MRT bezogenen Blutdruckmessungen und dafür, dass er als medizinisch-technischer Radiologie-assistent für den reibungslosen Ablauf der kardialen MRT sorgte. Vielen Dank dem ambulanten und stationären Team der Klinik für Angeborene Herzfehler – Kinderkardiologie des DHZB, das mir bei so einigen insbesondere organisatorischen Fragen zu Seite stand. Zudem möchte ich mich für die statistische Beratung des Institutes für Biometrie und klinische Epidemiologie bedanken, die mir sehr bei der Studienplanung und der Datenauswertung geholfen hat. Ebenso danke ich der Geschäftsstelle Gute Wissenschaftliche Praxis für die Hilfestellung bezüglich des Zitierens.

Ein großes Dankeschön gilt meinen Freunden, auf deren Unterstützung ich jederzeit zählen kann. Meiner Familie kann ich nicht genug danken. Ihr standet mir während des Promotionsvorhabens immer zur Seite, gebt mir Motivation und glaubt an mich. Vielen lieben Dank.



# Bescheinigung der statistischen Beratung



CharitéCentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften

Charité | Campus Charité Mitte | 10117 Berlin

Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBikE)

Direktor: Prof. Dr. Geraldine Rauch

**Name, Vorname: Lauer, Selina**  
**Emailadresse: selina.lauer@charite.de**  
**Matrikelnummer: 222682**  
**PromotionsbetreuerIn: PD Dr. Dr. med. Johannes Nordmeyer**  
**Promotionsinstitution / Klinik: Klinik für angeborene Herzfehler – Kinderkardiologie des Deutschen Herzzentrums Berlin**

Postanschrift:  
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin  
Besucheranschrift:  
Reinhardtstr. 58 | 10117 Berlin  
Tel. +49 (0)30 450 562171  
geraldine.rauch@charite.de  
<https://biometrie.charite.de/>

## Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass Frau *Selina Lauer* innerhalb der Service Unit Biometrie des Instituts für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBikE) bei mir eine statistische Beratung zu einem Promotionsvorhaben wahrgenommen hat. Folgende Beratungstermine wurden wahrgenommen:

- Termin 1: 14.11.2019
- Termin 2: 12.12.2019
- Termin 3: 06.08.2021

Folgende wesentliche Ratschläge hinsichtlich einer sinnvollen Auswertung und Interpretation der Daten wurden während der Beratung erteilt:

- Konfidenzintervalle
- Bland-Altman-Plots, Balkendiagramme und Boxplots zur grafischen Darstellung
- Wahl des statistischen Tests nach grafischer Prüfung der Daten auf Normalverteilung
- Statistische Tests: t-Test, Vorzeichenrangtest nach Wilcoxon und Mann-Whitney-U Test
- Korrelationskoeffizient und Intraklassenkorrelationskoeffizient

Diese Bescheinigung garantiert nicht die richtige Umsetzung der in der Beratung gemachten Vorschläge, die korrekte Durchführung der empfohlenen statistischen Verfahren und die richtige Darstellung und Interpretation der Ergebnisse. Die Verantwortung hierfür obliegt allein dem Promovierenden. Das Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie übernimmt hierfür keine Haftung.

Datum: 14.03.2022

Name des Beraters: Konrad Neumann

