



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK

Aus der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin
der Universität zu Lübeck
Direktorin: Prof. Dr. med. Carla Nau

Optische Messung der Hämoglobinkonzentration

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck

Aus der Sektion Naturwissenschaften

vorgelegt von
Philipp Wegerich
aus Erfurt

Lübeck 2020

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Hartmut Gehring

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Robert Huber

Tag der mündlichen Prüfung: 24.07.2020

Zum Druck genehmigt, Lübeck den 29.07.2020

Abstract

Demand is increasing for precise determination of the hemoglobin concentration. The present work deals with accuracy in clinically available, invasive and non-invasive measurement systems. In addition to the presentation of related requirements and reality, the focus of this thesis lies on the development of a new optical measurement method. It is based on regression models for the determination of hemoglobin concentration, regardless of the layer thickness. The work is divided into 5 modules:

Module 1: Measurement system and validation

The centerpiece is an integrating sphere measuring set-up, validated with optical media (representative of scattering and absorption of blood), as well as with a simulation method.

Module 2: Hemoglobin measurements

With the setup, it was possible for the first time to systematically and comprehensively measure the hemoglobin concentration in a setup under these boundary conditions:

- 1, 2, 3 mm layer thickness
- Wavelength range from 780 to 1310 nm
- Clinically relevant hemoglobin concentrations of 4 to 16 g/dl

Module 3: Prediction of the hemoglobin concentration

A prediction of the hemoglobin concentration from the optical measurements – independent of the layer thickness – could be realized with regression models.

Module 4: Clinical requirements and reality

Taking into account the clinical requirements when measuring the hemoglobin concentration, a critical analysis method - the tolerance level analysis - was introduced to display and evaluate the measurement accuracy. A comprehensive overview of the study situation (status 1st quarter 2018) represents the clinical reality.

Module 5: Comparison of clinical requirements and results

The regression models from module 3 are evaluated based on the clinical requirements (module 4).

Kurzfassung

Vor dem Hintergrund gestiegener Anforderungen bei der patientennahen Bestimmung der Hämoglobinkonzentration beschäftigt sich die vorliegende Arbeit mit der unzureichenden Genauigkeit klinisch verfügbarer invasiver und nicht-invasiver Messsysteme. Neben der Darstellung der klinischen Anforderungen sowie der Abbildung der klinischen Realität steht die Entwicklung eines optischen Messverfahrens auf der Basis von Regressionsmodellen zur schichtdickenunabhängigen Bestimmung der Hämoglobinkonzentration im Fokus. Die Bearbeitung gliedert sich in fünf Module:

Modul 1: Messsystem und Validierung

Kernstück ist ein Ulbrichtkugel-Messaufbau, validiert mit optischen Medien (repräsentativ für Streuung und Absorption von Blut) sowie mit einem Verfahren der Simulation.

Modul 2: Messungen Hämoglobin

Hierbei gelang es erstmals standardisiert und umfassend die optischen Eigenschaften von Hämoglobin unter den Randbedingungen:

- 1, 2, 3 mm Schichtdicke
- Wellenlängenbereich von 780 bis 1310 nm
- klinische relevante Hämoglobinkonzentrationen von 4 bis 16 g/dl

in einem Aufbau zu vermessen.

Modul 3: Prädiktion der Hämoglobinkonzentration

Mit trainierten Regressionsmodellen ist eine schichtdickenunabhängige Prädiktion der Hämoglobinkonzentration aus den optischen Messungen möglich.

Modul 4: Klinische Anforderungen und Realität

Unter Berücksichtigung der klinischen Anforderungen bei der Messung der Hämoglobinkonzentration wurde ein kritisches Analyseverfahren – die Toleranz-Level-Analyse – zur Darstellung und Bewertung der Messgenauigkeit eingeführt. Eine umfassende Übersicht der Studienlage (Stand 1. Quartal 2018) bildet die klinische Realität ab.

Modul 5: Abgleich von klinischen Anforderungen und Ergebnissen

Eine Bewertung der Ergebnisse aus der Prädiktion mit Regressionsmodellen aus dem Modul 3 gegenüber den klinischen Anforderungen aus Modul 4.

Inhaltsverzeichnis

Abstract	III
Kurzfassung	IV
Abkürzungsverzeichnis	IX
Formelzeichenverzeichnis	XII
1 Einführung	1
2 Ziele und Struktur der Arbeit	4
2.1 Ziele	4
2.1.1 Definition der bearbeiteten Säulen	4
2.1.2 Definition der Ziele	5
2.2 Struktur der Arbeit	8
3 Grundlagen	12
3.1 Optische Grundlagen	12
3.1.1 Elektromagnetische Wellen	12
3.1.2 Extinktion	13
3.1.3 Refraktion	14
3.1.4 Reflexion	15
3.1.5 Absorption	16
3.1.6 Streuung	16
3.1.7 Eindringtiefe	18
3.2 Anatomie und Physiologie des Blutes	20
3.2.1 Plasma	20
3.2.2 Physiologische Parameter	21
3.2.3 Erythrozyten	21
3.2.4 Hämoglobin	22
3.2.5 Hämolyse	24
3.2.6 Hämatokrit	24
3.2.7 Anämie	25
3.2.8 Kompensationsmechanismen	25
3.2.9 Sauerstoffbindungskurve	26
3.2.10 Sauerstoffgehalt des Blutes	27

3.2.11	Absorptionsspektren	27
3.3	Simulation	29
3.3.1	Strahlungstransportgleichung	29
3.3.2	Finite Elemente Methode	30
3.3.3	Randbedingungen	31
3.3.4	Monte-Carlo-Methode	31
3.4	Algorithmen	32
3.4.1	Klassifikator	32
3.4.2	Regressionsmodell (RM)	32
3.4.3	Hyperebene	33
3.4.4	Kernel	33
3.4.5	Lineare Regression	35
3.4.6	Support Vector Machine	35
3.4.7	Gaussian Process Regression Model	36
3.4.8	Regressionbäume	36
3.4.9	Bewertung von Prädiktionen	37
3.5	Bewertung der Messgenauigkeit	40
3.5.1	Bias	40
3.5.2	Richtigkeit	41
3.5.3	Präzision	41
3.5.4	Limits of Agreement	41
4	Material und Methoden	42
4.1	Messsystem und Validierung [Modul 1]	42
4.1.1	Ulbrichtkugelaufbau	42
4.1.2	Referenzen	50
4.1.3	Messung optischer Medien [Modul 1.1]	53
4.1.4	Simulation [Modul 1.2]	56
4.1.5	Fehlerabschätzung [Modul 1.3]	58
4.2	Messung Hämoglobin [Modul 2]	60
4.2.1	Probenaufbereitung	62
4.2.2	Datensatz 1 (DS1)	62
4.2.3	Datensatz 2 (DS2)	66
4.3	Prädiktion der Hämoglobinkonzentration [Modul 3]	68
4.3.1	Ansätze zur Eliminierung der Schichtdicke	68
4.3.2	Regressionsmodelle	69
4.4	Klinische Anforderungen und Realität [Modul 4]	71
4.4.1	Klinische Anforderungen [Modul 4.1]	71
4.4.2	Klinische Realität [Modul 4.2]	75
4.5	Abgleich von klinischen Anforderungen und Ergebnissen [Modul 5]	77
4.6	Statistische Methoden	78
4.6.1	Nomenklatur	78
4.6.2	Messsystem und Validierung	79

4.6.3	Messungen Hämoglobin	82
4.6.4	Prädiktion der Hämoglobinkonzentration	84
5	Ergebnisse	85
5.1	Messsystem und Validierung [Modul 1]	85
5.1.1	Messung optischer Medien [Modul 1.1]	85
5.1.2	Simulation [Modul 1.2]	91
5.1.3	Fehlerabschätzung [Modul 1.3]	95
5.1.4	Zusammenfassung	98
5.2	Messungen Hämoglobin [Modul 2]	99
5.2.1	tISM [Modul 2.1]	100
5.2.2	Photospektrometer [Modul 2.2]	104
5.2.3	Zusammenfassung	106
5.3	Prädiktion der Hämoglobinkonzentration [Modul 3]	107
5.3.1	Auswahl der Regressionsmodelle [Modul 3.1]	108
5.3.2	Evaluation [Modul 3.2]	110
5.3.3	Entblindung [Modul 3.2]	112
5.3.4	Zusammenfassung	114
5.4	Klinische Anforderungen und Realität [Modul 4]	115
5.4.1	Systemspezifikationen	115
5.4.2	Studien	117
5.4.3	Zusammenfassung	121
5.5	Abgleich von klinischen Anforderungen und Ergebnissen [Modul 5]	122
5.5.1	Modifizierte Error-Grid-Analyse	122
5.5.2	Toleranz-Level-Analyse	125
5.5.3	Zusammenfassung	128
6	Diskussion	129
6.1	Messsystem und Validierung [Modul 1]	129
6.1.1	Messung optischer Medien [Modul 1.1]	130
6.1.2	Simulation [Modul 1.2]	131
6.1.3	Fehlerabschätzung [Modul 1.3]	132
6.2	Messungen Hämoglobin [Modul 2]	133
6.2.1	Unterschiede zwischen den Erythrozytenkonzentraten	133
6.2.2	Eindringtiefe	135
6.3	Prädiktion der Hämoglobinkonzentration [Modul 3]	136
6.3.1	Training [Modul 3.1]	136
6.3.2	Evaluation [Modul 3.2]	137
6.4	Klinische Anforderungen und Realität [Modul 4]	140
6.4.1	Klinische Anforderungen [Modul 4.1]	140
6.4.2	Klinische Realität [Modul 4.2]	141
6.5	Abgleich von klinischen Anforderungen und Ergebnissen [Modul 5]	142

6.6	Weiterführende Ansätze	143
6.6.1	Technische Ansätze	143
6.6.2	Klinische Ansätze	143
7	Zusammenfassung	144
	Literaturverzeichnis	147
	Abbildungsverzeichnis	159
	Tabellenverzeichnis	161
A	Anhang	162
A.1	Messsystem und Validierung	162
A.1.1	Messaufbau tISM	162
A.1.2	Intralipid	163
A.1.3	Tinte	165
A.1.4	Reproduzierbarkeit	166
A.1.5	Fehlerabschätzung	169
A.2	Messung Hämoglobin	171
A.3	Klinische Anforderungen und Realität	179
A.4	Quellcodes	179
A.4.1	tISM	179
A.4.2	Machinelles Lernen	191
	Danksagung	197
	Lebenslauf	198

Abkürzungsverzeichnis

A	Accuracy
C	Konzentrationen
CAD	Computer-aided-Design - rechnerunterstütztes Konstruieren
C_aO_2	Arterieller Sauerstoffgehalt
C_vO_2	Venöser Sauerstoffgehalt
C_xO_2	Sauerstoffgehalt
CO-Hb	Carboxyhämoglobin
CV	Variationskoeffizient
D	Diffusionskoeffizient
DP	Datenpunkt
DS	Datensatz
EK	Erythrozytenkonzentrat
FEM	Finite-Elemente-Methode
GPRM	Gaussian Process Regression Model
Hb	Hämoglobin
HbF	Fetales Hämoglobin
HbS	Hämoglobin S
Hct	Hämatokrit

HZV	Herzzeitvolumen
IAD	Inverse Adding Doubling
IL	Intralipid
LED	Lichtemittierende Diode
LOA	Limits of Agreement
LR	Lineare Regression
M	Messtage
MAE	Mean Absolute Error
MCM	Monte-Carlo-Methode
Met-Hb	Methämoglobin
m. EGA	Modifizierte Error-Grid-Analyse
n	Anzahl der Wiederholungsmessungen
N	Anzahl der Messwerte/Spektren
Oxy-Hb	Oxyhämoglobin
P	Precision
PBM	Patient Blood Management
POCM	Point of Care Monitoring
POCT	Point of Care Testing
RB	Regressionsbaum
Red-Hb	Desoxyhämoglobin
REF	Referenz
RM	Regressionsmodell
RMSE	Root mean square error

RTE	Strahlungstransportgleichung
s	Standardabweichung
SD	Schichtdicke
SpHb	Hämoglobinkonzentration (Photospektrometrie)
Sulf-Hb	Sulfhämoglobin
SVM	Support Vector Machine
T	Tinte
TEST	Testmessung
tiSM	transportable Integrating Sphere Measurement Setup
TLA	Toleranz-Level-Analyse

Formelzeichenverzeichnis

Beschreibung	Formelzeichen	Einheit
Absorptionskoeffizient	μ_a	mm^{-1}
Anisotropiefaktor	g	—
Arteriovenöse Sauerstoffdifferenz	avD_{O_2}	%
Austrittswinkel	φ_2	°
Azimutwinkel	φ	°
Brechungsindex	n	—
Charakteristische Länge	σ	—
Datenpunkte	DP	—
Diffusionskoeffizient	D	mm
Eindringtiefe	δ	mm
Einfallswinkel	φ_1	°
Extinktionskoeffizient	ϵ	mm^{-1}
Grenzwinkel	φ_{Grenz}	°
Herzminutenvolumen	HMV	l/min
Kernel	k	—
Kohlendioxidpartialdruck	pCO_2	mmHg
Konzentration	c	%
Konzentrationen (Anzahl)	C	—
Lichtgeschwindigkeit (Medium)	c_M	m/s

Formelzeichenverzeichnis

Lichtgeschwindigkeit (Vakuum)	c_0	m/s
Lichtintensität	I	—
Lichtstrom	Φ	lm
Messtage (Anzahl)	M	—
Messwerte, Spektren (Anzahl)	N	—
Reduzierter Streukoeffizient	μ_s'	mm ⁻¹
Reflexion Probe	R_{Probe}	—
Reflexion Reflexionsstandard	$R_{Standard}$	—
Reflexion Umgebungslicht	R_0	—
Reflexionsstandard	r_{std}	—
Sauerstoffangebot	DO_2	l/min
Sauerstoffgehalt	C_xO_2	%
Sauerstoffpartialdruck	p_aO_2	mmHg
Sauerstoffsättigung	S_xO_2	%
Schichtdicken (Anzahl)	SD	—
Skalierungsparameter	α	—
Standardabweichung	s	—
Streuungs-Anisotropie	g	—
Streukoeffizient	μ_s	mm ⁻¹
Streuwinkel	ϑ	°
Totale Hämoglobinkonzentration	tHb	g/dl
Totale Reflexion	M_R	—
Totale Transmission	M_T	—
Transmission Maximal	T_{Max}	—
Transmission Photospektrometer	S_T	—
Transmission Probe	T_{Probe}	—

Formelzeichenverzeichnis

Transmission Umgebungslicht	T_0	—
Ungestreute Transmission	M_U	—
Ungestreute Transmission Maximal	U_{Max}	—
Ungestreute Transmission Probe	U_{Probe}	—
Ungestreute Transmission Umgebungslicht	U_0	—
Volumen	V	l
Weglänge	d	m
Wellenlänge	λ	nm
Wiederholungsmessungen	n	—

1 Einführung

*"Wer immer tut, was er schon kann,
bleibt immer das, was er schon ist."*

– Henry Ford (1863–1947)

Hämoglobin ist fundamental an der Aufrechterhaltung der Lebensfunktionen beteiligt – es bindet Sauerstoff und transportiert diesen von den Alveolen der Lunge bis hin zu den Zellen, wo er primär in den Mitochondrien verstoffwechselt wird. Dies beschreibt einen Anteil des Sauerstoffangebotes des Körpers.

Die Adaption des Körpers an das Sauerstoffangebot an den Sauerstoffbedarf ist von zentraler Relevanz für das Überleben und die Anpassung an wechselnde Bedingungen. Die Erforschung der Prozesse, wie im Körper der verfügbare Sauerstoff erkannt und Anpassungen getroffen werden, wurde 2019 mit dem Nobelpreis für Medizin geehrt. Detektiert das sauerstoffsensitive *Hypoxia Response Element* einen Mangel an Sauerstoff, wird die Bildung des Erythropoetins – einem Wachstumsfaktor für Erythrozyten – eingeleitet [1, 2].

Das Sauerstoffangebot ist im Wesentlichen durch drei Faktoren:

- Herzzeitvolumen
- Sauerstoffsättigung des Hämoglobins
- Hämoglobinkonzentration

definiert. Fällt einer dieser Faktoren ab, kann die Sauerstoffversorgung durch Kompensation der anderen Faktoren ausgeglichen werden. Dies kann eine deutliche Steigerung der Pumpleistung des Herzens – beispielsweise beim Sport – und auch die vermehrte Ausschöpfung von Sauerstoff vom Hämoglobin sein. Die Aufnahme von Sauerstoff in der Lunge auf der einen und die Abgabe in den Zellen auf der anderen Seite wird durch die sigmoidale Form der Sauerstoffbindungskurve charakterisiert.

In den vergangenen Jahren besteht die Tendenz, unter klinischen Bedingungen, auch geringere Hämoglobinkonzentrationen zu tolerieren – wenn die Kompensation gewährleistet ist. Dies erfordert jedoch eine Anpassung der Genauigkeit der Messungen der Hämoglobinkonzentration – sowohl bei der kontinuierlichen Überwachung, als auch bei der punktuellen Referenz zur Abwägung der Notwendigkeit einer Transfusion von Erythrozyten.

Mit der totalen Hämoglobinkonzentration wird im klinischen Umfeld repräsentativ der Anteil an Hämoglobin im Blut beschrieben. Sie ist eine signifikante Größe bei der Entscheidung, ob einerseits gesunde Menschen Blut spenden dürfen und andererseits, ob Patienten eine Transfusion benötigen [3]. Die Handhabung dieses zentralen Parameters ist den aktuellen klinischen Rahmenbedingungen anzupassen. Das Patient Blood Management ist ein Qualitätsindikator in der Anästhesie und unterliegt den klinischen Bedingungen [4, 5]. Hierbei steigen die Anforderungen an die Genauigkeit bei der Bestimmung der Hämoglobinkonzentration – auch mit dem Ziel, unnötige Transfusionen zu vermeiden und Risiken zu minimieren. So geht mit jeder Transfusion das Risiko einer Immunreaktion einher [4]. Aber auch jede Blutentnahme ist nur ein punktueller Wert, einhergehend mit einer schmerzhaften Punktion des Patienten und ist in kritischen Phasen engmaschig zu kontrollieren. Die Notwendigkeit einer nicht-invasiven und kontinuierlichen Überwachung der Hämoglobinkonzentration wird deutlich, besonders bei Kindern. Weiterhin limitiert das begrenzte Angebot an Erythrozytenkonzentraten die Anzahl der Transfusionen [5, 6].

Um den zeitkritischen Anforderungen aus dem klinischen Umfeld gerecht zu werden, wäre das nicht-invasive, kontinuierliche Monitoring – bei vergleichbarer Genauigkeit – der invasiven, diskontinuierlichen Punktmessung gleichzustellen, kann es aber nicht komplett ersetzen. Denn die Absicherung der Entscheidung zu einer Transfusion kann aber abschließend nur über eine punktuelle Messung aus dem Blut mit einem der Referenzverfahren getroffen werden, welches als Laborverfahren der „Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen“ unterliegt [7].

Ein großer Pool von Studien befasst sich mit der Messgenauigkeit beider Ansätze zur Bestimmung der Hämoglobinkonzentration [8, 9, 10, 11]. Eine Zusammenfas-

sung und Auswertung der Markt- und Studienlage ermöglicht eine objektive Bewertung der klinischen Realität [E1].

Aus technischer Perspektive sind bei der nicht-invasiven optischen Messung der Hämoglobinkonzentration durch die Haut des Patienten kritische Hürden zu überwinden. Eine davon ist die unbekannte Schichtdicke der Blutgefäße im Messbereich des Sensors.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich, aus den dargelegten Gründen heraus, mit den klar definierten Ansätzen:

- 01 Aufbau eines optischen Messsystems zur Bestimmung der Hämoglobinkonzentration.
- 02 Formulierung der klinischen Anforderungen und Ausarbeitung eines analytischen Verfahrens zur Bewertung der Messgenauigkeit der Hämoglobinkonzentration.
- 03 Erstellung einer Übersicht der Genauigkeit klinischer Systeme zur Bestimmung der Hämoglobinkonzentration, basierend auf wissenschaftlichen Untersuchungen.
- 04 Schichtdickenunabhängige Bestimmung der Hämoglobinkonzentration – basierend auf optischen Messungen in Kombination mit Verfahren des maschinellen Lernens.
- 05 Eine zusammenfassende Bewertung unter Berücksichtigung der klinischen Anforderungen.

2 Ziele und Struktur der Arbeit

2.1 Ziele

2.1.1 Definition der bearbeiteten Säulen

Das übergeordnete Ziel dieser Arbeit war die Analyse von möglichen Ursachen für die Messungenauigkeit nicht-invasiver optischer Verfahren zur Bestimmung der totalen Hämoglobinkonzentration sowie die Gegenüberstellung in Bezug auf die klinischen Anforderungen.

Die Bearbeitung dieses übergeordneten Ziels basierte im Wesentlichen auf zwei Säulen [S1, S2]:

S1 Die Analyse der grundlegender Faktoren, welche bei der Entwicklung nicht-invasiver optischer Verfahren zur Bestimmung der totalen Hämoglobinkonzentration zu berücksichtigen sind. Umsetzung in einem standardisierten optischen Laboraufbau unter Einbindung geeigneter Referenzverfahren.

S2 Analyse der klinischen Anforderungen sowie der klinischen Realität in Bezug auf die nicht-invasiven und invasiven POCT- und POCM-Verfahren zur Bestimmung der totalen Hämoglobinkonzentration. Ausarbeitung in Form einer systematischen Übersicht mit dem Stand 2018.¹

Im Rahmen der Bearbeitung der oben gesetzten Säulen entwickelte sich eine Dynamik zur wissenschaftlichen Abrundung des übergeordneten Ziels, welche zur Definition von zwei weiteren Säulen führte.

¹ Der Abschnitt wurde von mehreren Autoren als ein Bestandteil im Rahmen einer Masterarbeit zum Thema Qualitätsmanagement in der Medizintechnik bearbeitet und publiziert [E1]. POCT = Point of Care Testing, POCM = Point of Care Monitoring.

Zum Einen stand bereits die Frage im Hintergrund, inwieweit das zentrale Thema der „Schichtdicke“ – welches bei der klinischen Anwendung nicht-invasiver Verfahren weitestgehend als unbekannt zu bezeichnen ist – durch alternative Methoden eliminierbar ist.

Hieraus resultierte eine dritte Säule mit dem weiteren übergeordneten Ziel:

S3 Elimination der „Schichtdicke“ bzw. der optischen Wegstrecke durch Verfahren der künstlichen Intelligenz bzw. des maschinellen Lernens.

Zum Zweiten resultierte die Notwendigkeit der Überführung der Ergebnissen aus Säule S3 auf die Realität aus Säule S2 – geprägt durch die Frage, welche Analyseverfahren, zur Bewertung der klinischen Genauigkeit, die aktuellen und notwendigen Anforderungen erreichen.

Dies bildet entsprechend die Säule S4:

S4 Klinische Anforderungen, Aufbau eines notwendigen und aktuellen Bewertungsverfahrens sowie der Abgleich mit den Ergebnissen der Säule S3.

2.1.2 Definition der Ziele

Für die Bearbeitung der Säule S1 bestand die Notwendigkeit – und damit auch die Herausforderung – die Performance eines standardisierten, optischen Arbeitsplatzes an die Umsetzung klinischer Anforderungen anzupassen. Hieraus resultierten folgende direkte Ziele:

01 Laboraufbau

01.1 Aufbau eines modularen, flexiblen und mobilen Arbeitsplatzes, der den Anforderungen optischer Standards entspricht und die Umsetzung der klinischen Anforderungen erlaubt.

01.2 Evaluierung und Testung des Systems auf der Basis optischer Medien.

01.3 Evaluierung der Messungen durch Simulation der Lichtausbreitung in den Küvetten.

01.4 Abschätzung des Messfehlers des Systems.

- 01.5 Standardisierte Messungen im gesamten klinisch zu betrachtenden Bereich der Hämoglobinkonzentration von 5–15 g/dl, im Verlauf erweitert auf 4–16 g/dl.
- 01.6 Anwendung von Küvetten mit den Schichtdicken 1 mm, 2 mm und 3 mm.
- 01.7 Aufbau in Form von Durchflussküvetten entsprechend eines Gefäßflusses.
- 01.8 Anwendung von Laserdioden im Wellenlängenbereich von 750–1350 nm.
- 01.9 Durchführung einer hohen Anzahl von standardisierten Messungen, basierend auf den definierten Vorgaben unter 01.5–01.10.
- 01.10 Einbindung von Referenzverfahren:
 - 01.10.1 Anwendung des Inverse Adding Doubling Algorithmus als Referenz zur Beurteilung der optischen Qualität der Messungen unter besonderer Berücksichtigung der Schichtdicke.
 - 01.10.2 Optische Kontrolle der Messung im Durchflussverfahren durch die Küvetten mit einer kontinuierlichen photospektrometrischen Einheit unter Berücksichtigung der Wellenlängen von 750–1000 nm.
 - 01.10.3 Erzeugung diskontinuierlicher, punktueller Referenzwerte durch Standardverfahren aus der klinischen Anwendung.

Die Bearbeitung von Säule S2 beruhte auf der Notwendigkeit, dass zu diesem Thema nur punktuelle systematische Übersichten existieren. Weiterhin hat sich die klinische Linie zur Diagnostik und Therapie einer Anämie grundlegend geändert und bedarf angepasster Analysemethoden zur klinischen Bewertung.

02 Klinische Anforderungen und Realität

- 02.1 Ableitung klinischer Anforderungen.
- 02.2 Systematische Übersicht zu POCT- und POCM-Verfahren – invasiv sowie nicht-invasiv – und Analyse der Messgenauigkeit auf der Grundlage von Bland & Altman [12].
- 02.3 Gegenüberstellung der klinischen Anforderungen mit der Realität.

Die Bearbeitung von Säule S3 resultierte aus dem Ansatz von Säule S1, da hier erstmals die umfassende optische Messung der totalen Hämoglobinkonzentration

nicht nur für den klinischen Bereich von 5–15 g/dl gelang, sondern auch bei den drei gewählten Schichtdicken und für das optische Fenster in dem Bereich von 750–1350 nm.

03 Prädiktion von tHb durch Verfahren des maschinellen Lernens

03.1 Umsetzung der Punkte 01.5–01.10 unter besonderer Berücksichtigung von Hämoglobinkonzentrationen im Bereich 4–16 g/dl.

03.2 Ausreichende Anzahl von Datensätzen zum Training.

03.3 Prospektive, verblindete Messungen zur Evaluation.

03.4 Analyse der Ergebnisse der trainierten Modelle.

04 Abgleich von Säule S2 – klinische Anforderungen – und den Ergebnissen von Säule S3

04.1 Evaluation auf der Basis einer modifizierten Error–Grid–Analyse.

04.2 Evaluation auf der Basis einer Toleranz-Level–Analyse.

2.2 Struktur der Arbeit

Die chronologische (Abbildung 2.1) und die methodische Gliederung (Abbildung 2.2) der vorliegenden Arbeit basieren thematisch auf fünf Schwerpunkten:

Modul 1: Messsystem und Validierung

Modul 2: Messungen Hämoglobin

Modul 3: Prädiktion der Hämoglobinkonzentration

Modul 4: Klinische Anforderungen und Realität

Modul 5: Abgleich von klinischen Anforderungen und Ergebnissen

welche in die zwei Schwerpunkte der Labortätigkeit (Modul 1–3) sowie der klinischen Betrachtung (Modul 4) getrennt sind.

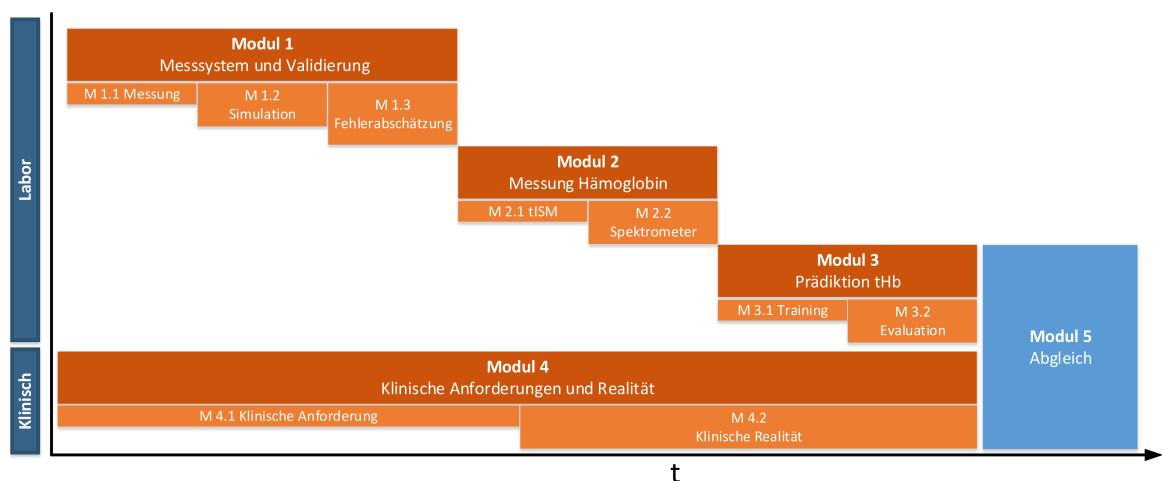


Abb. 2.1: Chronologische Gliederung, basierend auf Modulen 1–5. *tISM* = *transportable Integrating Sphere Measurement Setup*.

Die Bearbeitung des Moduls 4 zur Analyse der notwendigen Messgenauigkeit sowie die Überprüfung der Erfüllung der gestellten Anforderungen von kommerziell erhältlichen Systemen erfolgte zeitlich parallel zu der Entwicklung des in der vorliegenden Arbeit vorgestellten Messverfahrens. Sie mündet in einem Abgleich der gestellten Anforderungen mit der erreichten Messgenauigkeit des vorgestellten Systems.

Die Untermodule beschreiben Teilaspekte der Schwerpunkte. Die Reihe *Ziele* (Abbildung 2.2) führt die Motivation sowie die primären Anforderungen an die Untermodule auf. Die *Limits* geben die Grenzen der Betrachtungen an, während unter *Lücken* systembedingte Defizite genannt werden, welche in den zugehörigen Kapiteln erörtert werden. Den Schwerpunkten zugeordnete, eigene Veröffentlichungen sind unter *Publikationen* aufgeführt.

Die Module sind in der gesamten Arbeit präsent, Tabelle 2.1 stellt einen Überblick der Bearbeitung dar.

2 Ziele und Struktur der Arbeit

Modul	Modul 1 Messsystem und Validierung			Modul 2 Messungen Hämoglobin		Modul 3 Prädiktion tHb		Modul 4 Klinische Anforderungen & Realität		Modul 5 Abgleich
	M 1.1 Messungen: Optische Medien	M 1.2 Simulation	M 1.3 Fehlerabschätzung	M 2.1 tISM	M 2.2 Photospektrometer	M 3.1 Auswahl & Training der Modelle	M 3.2 Evaluation	M 4.1 Anforderungen	M 4.2 Realität	M 5 Abgleich
Ziele	- Validierung tISM - Phantombau - Abschätzung der Messabweichungen - Interne Referenz - Ausloten des mgl. Messbereichs	- Referenz für die Messungen im IAD-Aufbau - Validierung tISM 1, 2, 3 mm Küvette	Standardisierte Bestimmung optischer Eigenschaften sicherstellen	- Bestimmung optischer Parameter mit variablem tHb 1, 2, 3 mm Fluskküvette - Erstellung Datensatz für Machine Learning	- Bestimmung der Transmission mit variablem tHb - Referenz	Vorauswahl und Training möglicher Prädiktionsverfahren	Schichtdickenunabhängige Bestimmung der tHb aus Transmissions- und Reflektionsdaten	Anforderungen an Messgenauigkeit	- Vergleich Messgenauigkeit kommerzieller Systeme - Erfüllen diese die Anforderungen aus M 4.1?	Einordnung der Genauigkeit des eigenen Systems
Limits	Geringe Abweichungen zu Multicenterstudie	Homogenität der Probe wurde angenommen	Laserwechsel erfordert regelmäßige Justierung	Bestimmung der optischen Koeffizienten bei niedrigem tHb in der 1 mm Küvette	Nur Transmission	6 Regressionsmodelle für weitere Betrachtungen gewählt	Mittlere Abweichung zwischen Prädiktion und Referenz von 0,7 g/dL	Nur klinische Anforderungen fokussiert	Nur POCT- und POCM-Systeme verglichen	- Vergleichbar zu kommerziellen Systemen - Anforderungen nach Toleranz-Level-Analyse nicht erfüllt
Lücken	1310 nm konnte nicht mit Intralipid evaluiert werden (keine Referenz) - Erste Messungen statisch mit 1 mm Küvette (zwecks Vergleichbarkeit mit einer Multicenterstudie)	Für 1310 nm bei 1 und 2 mm nicht simulierbar		- Nur oxygeniertes Blut - Geringe Anteile an nicht funktionellen Hämoglobinderivaten	- Nur oxygeniertes Blut - Geringe Anteile an nicht funktionellen Hämoglobinderivaten	Ausschließlich Regressionsmodelle fanden Verwendung	Referenzsystem begrenzt Genauigkeit		Daten bis 1. Quartal 2018	
Publikationen	„tISM - a transportable, integrating sphere setup for standardized measurements of blood and tissue phantoms“ [E2]			„In Vitro Determination of Concentration Dependent Optical Properties of Hemoglobin“ [E4] „Validation of A Laboratory Setup for Generating A High Rate of Data Sets as Training Unit of Machine Learning Concerning the Optical Properties of Hemoglobin Under Clinical Conditions: Preliminary Results“ [E3]		„An In vitro Laboratory Investigation on Layer Thickness-Independent Prediction of the Hemoglobin Concentration“ [E5]		„Invasive and non-invasive point of care testing and point of care monitoring of the hemoglobin concentration in human blood“ [E1]		

Abb. 2.2: Methodische Gliederung, getrennt nach Modulen. Die Limits geben die Grenzen der Module an. Unter Lücken werden vorhandene Defizite gelistet, die in den zugehörigen Kapiteln betrachtet werden.

Tab. 2.1: Zuordnung der Module zu den betreffenden Kapiteln.

Säule	Modul	Teilmodul	Material & Methoden	Ergebnisse	Zusammenfassung	Diskussion
S1	Modul 1: Messsystem & Validierung	M 1.1: Optische Medien	4.1.3 Seite 53	5.1.1 Seite 86	5.1.4 Seite 98	6.1.1 Seite 130
		M 1.2: Simulation	4.1.4 Seite 56	5.1.2 Seite 91	5.1.4 Seite 98	6.1.2 Seite 131
		M 1.3: Fehlerabschätzung	4.1.5 Seite 58	5.1.3 Seite 95	5.1.4 Seite 98	6.1.3 Seite 132
	Modul 2: Messungen Hämoglobin	M 2.1: tISM	4.2 Seite 60	5.2 Seite 99	5.2.3 Seite 106	6.2 Seite 133
		M 2.2: Photospektrometer	4.2 Seite 60	5.2.2 Seite 104	5.2.3 Seite 106	6.2 Seite 133
S3	Modul 3: Prädiktion tHb	M 3.1: Training	4.3 Seite 68	5.3.1 Seite 108	5.3.4 Seite 114	6.3.1 Seite 136
		M 3.2: Evaluation	4.3 Seite 68	5.3.2 Seite 110	5.3.4 Seite 114	6.3.2 Seite 137
S2	Modul 4: Klinische Realität	M 4.1: Anforderungen	4.4 Seite 71	5.4 Seite 115	5.4.3 Seite 121	6.4 Seite 140
		M 4.2: Realität	4.4.2 Seite 75	5.4 Seite 115	5.4.3 Seite 121	6.4.2 Seite 141
S4	Modul 5: Abgleich	M 5: Abgleich	4.5 Seite 77	5.5 Seite 122	5.5.3 Seite 128	6.5 Seite 142

3 Grundlagen

3.1 Optische Grundlagen

Im Rahmen der optischen Grundlagen werden die Eigenschaften elektromagnetischer Wellen beschrieben. Neben der Differenzierung innerhalb des elektrischen Spektrums werden die vorherrschenden Wechselwirkungen der Wellen in Medien erläutert. Aus den Wechselwirkungen leiten sich die relevanten optischen Parameter der Absorption und Streuung ab, welche letztlich die Eindringtiefe in Medien bestimmen.

3.1.1 Elektromagnetische Wellen

Elektromagnetische Wellen sind über verschiedene Parameter charakterisiert. Wellenlänge, Frequenz sowie Photonenenergie stellen, je nach Anwendungsbereich, übliche Einteilungskriterien dar. Charakterisiert, anhand der Wellenlänge, ergibt sich das elektromagnetische Spektrum (vgl. Abbildung 3.1).

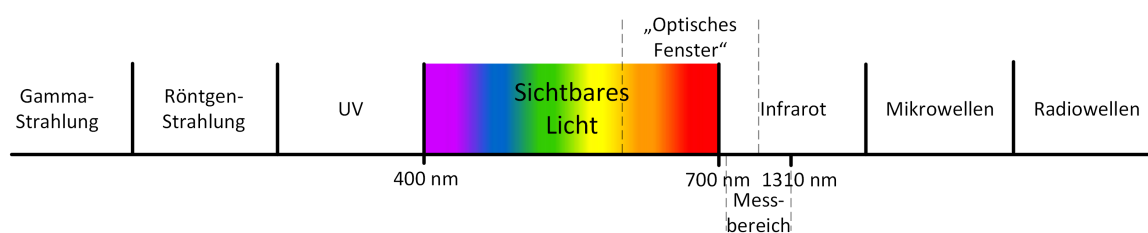


Abb. 3.1: *Elektromagnetisches Spektrum mit eingezeichnetem optischen Fenster und Darstellung des Messbereiches der vorliegenden Arbeit.*

Basierend auf der Wellenlänge wird das Spektrum üblicherweise in sieben Bereiche separiert: Gammastrahlen, Röntgenstrahlen, ultraviolette Strahlung, sichtbares Licht, Infrarotstrahlung, Mikrowellen sowie Radiowellen. Gammastrahlen weisen die größte Photonenenergie auf. Diese nimmt mit steigender Wellenlänge ab.

Radiowellen sind die Strahlen mit der geringsten Photonenenergie.

Der sichtbare Bereich des elektromagnetischen Spektrums erstreckt sich von blauem Licht (um 400 nm) bis zu rotem Licht (etwa 700 nm). Am Ende des sichtbaren Spektrums befindet sich der Übergang zur infraroten Strahlung. Nach DIN 5031 wird sie unterteilt in nahes Infrarot (Teil A: 700 nm bis 1400 nm; Teil B: 1400 nm bis 3000 nm), mittleres Infrarot (3000 nm bis 50 μ m) und fernes Infrarot (50 μ m bis 1 mm) [13].

Optisches Fenster

Basierend auf den optischen Eigenschaften von Gewebe – und der sich daraus ergebenden Eindringtiefe – wird der Bereich von 600 nm bis etwa 1000 nm traditionell als optisches Fenster bezeichnet [14, 15]. Es setzt sich aus sichtbarem Licht und infraroter Strahlung zusammen. Diverse Arbeitsgruppen forschen außerhalb dieses Bereiches: Timm et al. messen bei einzelnen Wellenlängen zwischen 600 nm bis 1400 nm mit dem Ziel, nicht-invasiv die totale Hämoglobinkonzentration bestimmen zu können [16, 17]. Zhang et al. verwenden Photospektrometer im Wellenlängenbereich von 620 nm bis 1772 nm, um die totale Hämoglobinkonzentration in Blutbeuteln [18] zu ermitteln. Auf der unteren Seite des optischen Fensters arbeiten Voulgarelis et al. mit Wellenlängen im Bereich von 435 nm bis 630 nm, um die Gewebesättigung in der Leber zu bestimmen [19]. Alade et al. verwenden Licht im Bereich von 402 nm bis 707 nm, um mit Regressionsmodellen die Refraktionsindizes von reduziertem und oxygeniertem Hämoglobin zu bestimmen [20]. Die vorliegende Arbeit betrachtet den Wellenlängenbereich von 780 bis 1310 nm.

3.1.2 Extinktion

Die Extinktion ist ein Maß für die Abschwächung von Licht beim Durchtritt durch ein Medium. Sie wird durch Absorption, Streuung, Reflexion sowie Beugung hervorgerufen. Die genannten Effekte sollen im Folgenden näher erläutert werden [21].

3.1.3 Refraktion

Die Refraktion (Brechung) definiert die Änderung der Ausbreitungsrichtung von Licht beim Übergang zwischen Medien mit verschiedenen optischen Eigenschaften (vgl. Abbildung 3.2).

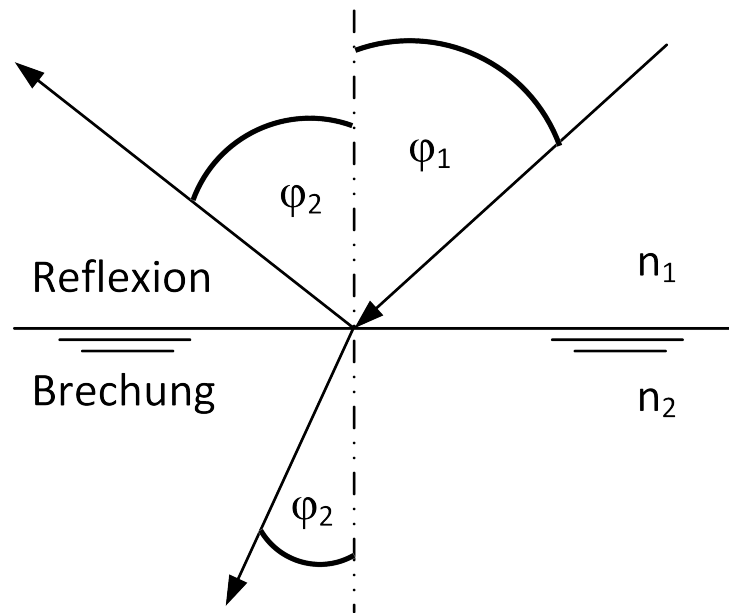


Abb. 3.2: Reflexion und Brechung an glatter Fläche.

Beschrieben wird sie mit dem Brechungsindex (n). Dieser ist definiert als das Verhältnis zwischen den Ausbreitungsgeschwindigkeiten von Licht im Vakuum (c_0) zu Licht im Medium (c_M):

$$n = \frac{c_0}{c_M}. \quad (3.1)$$

Zur Bestimmung der Richtungsänderung beim Übertritt zwischen zwei Medien findet das Snelliussche Brechungsgesetz Anwendung:

$$\frac{n_1}{n_2} = \frac{\sin(\varphi_2)}{\sin(\varphi_1)}. \quad (3.2)$$

Definiert durch die Brechungsindizes (n_1, n_2) und den Einfallswinkel (φ_1) lässt sich der Austrittswinkel (φ_2) berechnen:

$$\sin(\varphi_2) = \frac{n_1}{n_2} \cdot \sin(\varphi_1). \quad (3.3)$$

Bei Betrachtung der umgestellten Gleichung (Gl. 3.3) wird deutlich, dass die rechte Seite für $n_1 > n_2$ und genügend große φ_1 größer 1 wird. Dieser Zustand lässt sich nicht mit $\sin(\varphi_2)$ beschreiben. In diesem Fall tritt die Totalreflexion (vgl. Kapitel 3.1.4) des Lichts auf [14, 15].

3.1.4 Reflexion

Der in Kapitel 3.1.3 beschriebene Übergang zwischen Brechung und Totalreflexion ist über den Grenzwinkel (φ_{Grenz}) beschrieben. Er lässt sich aus den Brechungsindizes der Medien bestimmen:

$$\varphi_{Grenz} = \arcsin\left(\frac{n_2}{n_1}\right). \quad (3.4)$$

Für Einfallswinkel φ_1 größer dem Grenzwinkel φ_{Grenz} gilt:

$$\varphi_1 = \varphi_2. \quad (3.5)$$

Das eintreffende Licht wird, bezogen auf das Lot, um den Ausgangswinkel φ_2 abgelenkt. In Abhängigkeit von der Oberflächenbeschaffenheit wird zwischen spieglender und diffuser Reflexion unterschieden (vgl. Abbildung 3.3).

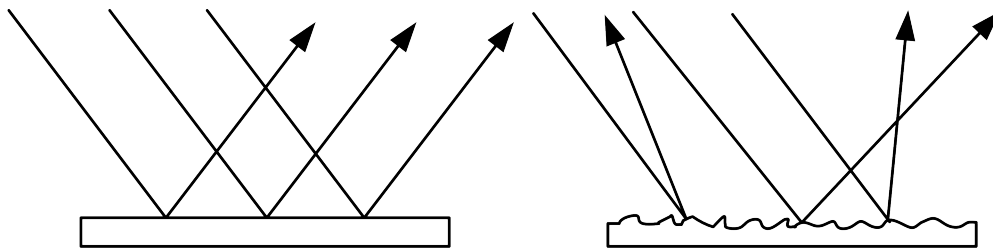


Abb. 3.3: Reflexion parallel eintreffender Lichtstrahlen an glatter (links) und rauher (rechts) Oberfläche. An der glatten Oberfläche werden Lichtstrahlen gleichmäßig und bei rauher Oberfläche diffus reflektiert.

Während an der glatten Oberfläche – wie bei einem Spiegel – parallel auftreffende Lichtstrahlen stets den gleichen Ein- und Austrittswinkel aufweisen, variiert der Eintrittswinkel bei einer rauhen Oberfläche abhängig von der Position. Entsprechend werden parallel einfallende Lichtstrahlen diffus reflektiert.

3.1.5 Absorption

Bei der optischen Absorption (im Folgenden wird das Wort Absorption – wenn nicht anderweitig spezifiziert – der optischen Absorption gleichgesetzt) wird die Energie einer Welle durch ein Teilchen aufgenommen. Wird ein Medium von Licht durchstrahlt, so wird ein Anteil des Lichts absorbiert. Ein üblicher Ansatz zur Beschreibung der Absorption ist das Lambert-Beer'sche Gesetz, mit dem der transmittierte Anteil des Lichts I – und somit indirekt die Absorption – bestimmt wird:

$$I = I_0 \cdot e^{-\epsilon_\lambda \cdot c \cdot d}. \quad (3.6)$$

Der transmittierte Anteil (I) hängt von der Beschaffenheit des Mediums ab. Sowohl die Konzentration (c), als auch der von der Wellenlänge abhängige Extinktionskoeffizient (ϵ_λ) des Mediums, sind bestimmende Faktoren. Ebenso ist die Weglänge (d) des Lichts durch die Probe entscheidend.

Da das Lambert-Beer'sche Gesetz lediglich die Lichtabsorption im Medium betrachtet, ist es nur für Berechnungen mit vernachlässigbarer Streuung, Beugung und Reflexion ohne weitere Anpassungen anwendbar [14, 15].

Absorptionskoeffizient (μ_a)

Der Absorptionskoeffizient (μ_a) ist ein Maß zur Beschreibung der Intensitätsverringerung elektromagnetischer Strahlung beim Durchtritt durch ein Medium. Mit steigendem μ_a nimmt die Absorption – pro im Medium zurückgelegter Weglänge – zu.

3.1.6 Streuung

Kommt es zur Ablenkung von Licht durch Wechselwirkungen mit Teilchen im Medium, wird dies als Streuung bezeichnet. Die Streuung wird je nach Art des Teilchens und Wechselwirkung in verschiedene Kategorien unterteilt. Die im menschlichen Körper auftretenden Anteile von größter Relevanz sind die Rayleigh- und die Mie-Streuung. Die Rayleigh-Streuung beschreibt die Wechselwirkung von Objekten, die kleiner sind als die Wellenlänge des Photons. Bei der Mie-Streuung befinden

sich die Größe des Teilchens und die Wellenlänge des Lichts hingegen in derselben Größenordnung. In Abbildung 3.4 ist die Streuung von Licht in einem Medium dargestellt. Das Photon weicht durch die Interaktion mit einem Teilchen von seiner ursprünglichen Bahn (s) um den Streuwinkel (ϑ) ab. Der Azimutwinkel (φ) kann dabei variieren. Die neue Laufbahn ist als s' abgebildet [14, 15].

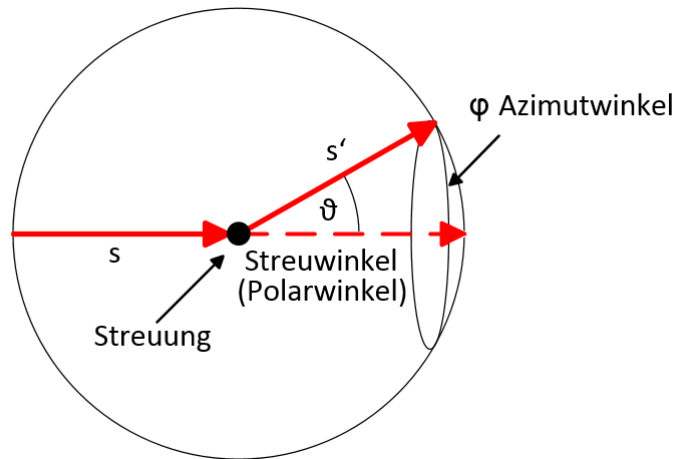


Abb. 3.4: Streuung eines Photons. Die Richtungsänderung wird über den Streuwinkel (ϑ) sowie den Azimutwinkel (φ) beschrieben.

Streuungskoeffizient (μ_s)

Der Streuungskoeffizient (μ_s) ist ein Maß für den Anteil des Lichts, der beim Durchtritt durch ein Medium pro Weglänge gestreut wird.

Streuungs-Anisotropie (g)

Die Streuungs-Anisotropie (g) beschreibt die Richtungsabhängigkeit der Streuung von Licht. Definiert wird sie über den Mittelwert des Kosinus aller auftretenden Streuwinkel (ϑ) im Medium:

$$g = \langle \cos(\vartheta) \rangle. \quad (3.7)$$

Die Streuungs-Anisotropie kann Werte von -1 bis 1 annehmen. Ist $g = 0$, tritt im Medium isotrope Streuung auf. Wenn $g = 1$ ist, handelt es sich um Vorwärtsstreuung, ist $g = -1$, wird das gesamte Licht zurück gestreut [14, 15].

Reduzierter Streukoeffizient (μ_s')

Je nach den optischen Eigenschaften des Mediums wird Licht beim Durchtritt vielfach gestreut (Mehrfachstreuung). Der mittlere Laufweg und somit die Laufzeit der Photonen durch das Medium sind nicht bekannt.

$$\mu_s' = \mu_s \cdot (1 - g). \quad (3.8)$$

Die reduzierte Streuung berücksichtigt die Richtungsabhängigkeit der Streuung in Vorwärtsrichtung – wie in Gleichung 3.8 beschrieben. Je kleiner der mittlere Streuwinkel ϑ , desto stärker nähert sich die Anisotropie g dem Wert 1 an und desto kleiner wird auch die reduzierte Streuung. Bei reiner Vorwärtsstreuung wäre der reduzierte Streukoeffizient (μ_s') folglich 0. Er eignet sich somit gut für die Beschreibung der, bei der Transmission auftretenden, Abschwächung des Lichts durch Streuung [14, 15].

3.1.7 Eindringtiefe

Die Eindringtiefe (δ) ist definiert, als die vom Licht zurückgelegte Weglänge, bis die Intensität auf den e -ten Teil (I_0/e , ca. 37 %) abgefallen ist [14, 22, 23]. Die Berechnung basiert auf der wellenlängenspezifischen Absorption (μ_a) und reduzierten Streuung (μ_s') des Mediums [22, 23]:

$$\delta = \frac{1}{\sqrt{3 \cdot \mu_a \cdot (\mu_a + \mu_s')}}. \quad (3.9)$$

Die Lichtintensität nach der durchlaufenen Distanz ($I(d)$) lässt sich näherungsweise bestimmen [23]:

$$I(d) \propto I_0 \cdot e^{-\sqrt{3 \cdot \mu_a \cdot (\mu_a + \mu_s')} \cdot d}, \quad (3.10)$$

wobei I_0 der eingestrahnten Lichtintensität entspricht.

Die Eindringtiefen von oxygeniertem und desoxygeniertem Hämoglobin in Vollblut (Hct 45 %) sind in Abbildung 3.5 dargestellt.

3 Grundlagen

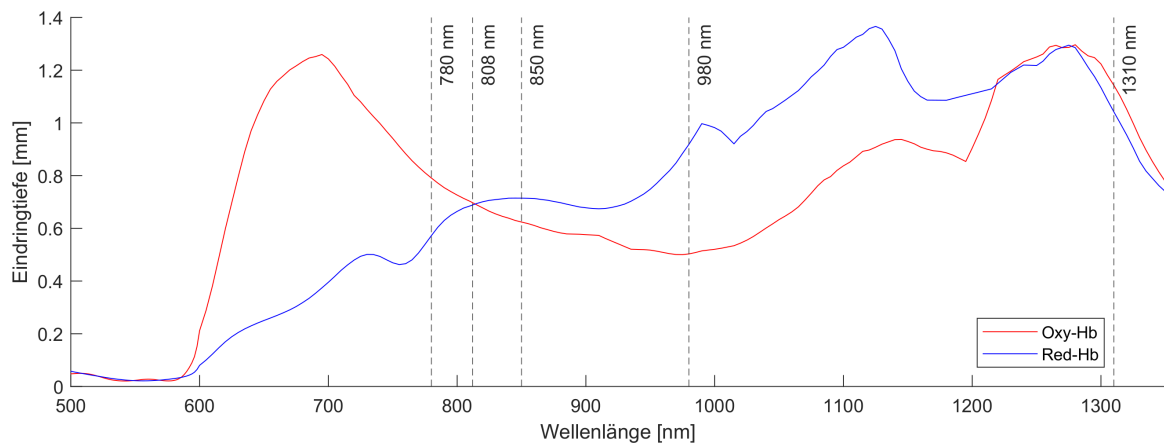


Abb. 3.5: Eindringtiefen von Licht in oxygeniertem (Oxy-Hb) und desoxygeniertem (Red-Hb) Hämoglobin in Vollblut (Hct 45 %). Berechnet aus den Werten nach Boschart et al. [24]. Als Referenz sind die im Messaufbau verwendeten Wellenlängen dargestellt.

3.2 Anatomie und Physiologie des Blutes

Blut erfüllt zahlreiche Aufgaben, die zum Überleben des Organismus notwendig sind. Die Versorgung der Zellen wird unter anderem durch den Transport von Sauerstoff, Kohlenstoffdioxid, Nährstoffen, Hormonen und Abbauprodukten gesichert. Dabei wird permanent die Homöostase aufrechterhalten – zur Regulation des pH-Wertes (arteriell etwa 7,4) sowie der Konzentration gelöster Stoffe. Für die Wärmeregulation des Körpers ist der Blutfluss von zentraler Bedeutung. So wird die hohe Wärmekapazität des im Blut enthaltenen Wassers genutzt, um überflüssige Wärme zu den Atemorganen sowie zur Körperoberfläche abzuführen. Weiterhin erfüllt das Blut mit phagozytierenden und antikörperbildenden Zellen verschiedene Abwehrfunktionen. Einem Blutverlust durch kleinere Verletzungen wird mit Gerinnungsprozessen entgegengewirkt [25].

Tab. 3.1: *Prozentuale Aufteilung der Blutbestandteile [26] sowie die mittlere Größe der zellulären Bestandteile des Blutes [25].*

44 % zelluläre Bestandteile			56 % Blutplasma	
Erythrozyten	4,0–6,0 $10^{12}/l$	7,5 μm	Wasser	90 %
Thrombozyten	1,5–3,5 $10^{11}/l$	1–4 μm	Proteine	7–8 %
Leukozyten	3,5–10,0 $10^9/l$	7–20 μm	Niedermolekulare Substanzen	2–3 %

Im gesunden Körper eines erwachsenen Menschen befinden sich zwischen 4 und 6 Liter Blut, das sich aus zellulären Bestandteilen sowie dem Blutplasma zusammensetzt. Tabelle 3.1 gibt einen Überblick der prozentualen Anteile und Größen [25].

3.2.1 Plasma

Zu etwa 90 % aus Wasser bestehend, ermöglicht das Plasma den Transport von zellulären Bestandteilen, von Nährstoffen sowie von Ionen und Hormonen. Weiterhin ist es für den Wärmetransport im Körper von zentraler Relevanz. Komplexe Puffersysteme regulieren die physiologischen Bedingungen im Plasma [26, 27].

3.2.2 Physiologische Parameter

Die Eigenschaften des Blutes können anhand verschiedenster physiologischer Parameter analysiert und ausgewertet werden. Neben der Temperatur und dem pH-Wert kann auch die Elektrolytverteilung zu den physiologischen Parametern gezählt werden. In Tabelle 3.2 ist ein Überblick einiger dieser Parameter und deren Normalwerte aufgelistet.

Tab. 3.2: *Normalwerte einiger physiologischer Parameter [27, 28] und speziell der Elektrolyte [29] des Blutes.*

Physiologischer Parameter		Elektrolyte	
Parameter	Normalwert	Ion	Normalwert
pH-Wert	7,41	Na ⁺	135–150 mmol/l
Temperatur	37 °C	K ⁺	3,5–4,5 mmol/l
Relative Dichte gegenüber Wasser	1,05–1,06	Ca ²⁺	2,3–2,6 mmol/l
Kolloidosmotischer Druck des Serums	20,6–35 mmHg	Cl [−]	99–112 mmol/l

3.2.3 Erythrozyten

Humane Erythrozyten sind durch ihre typische bikonkave Form geprägt (vgl. Abbildung 3.6). Sie sind etwa 7,5 µm groß und besitzen keinen Zellkern.

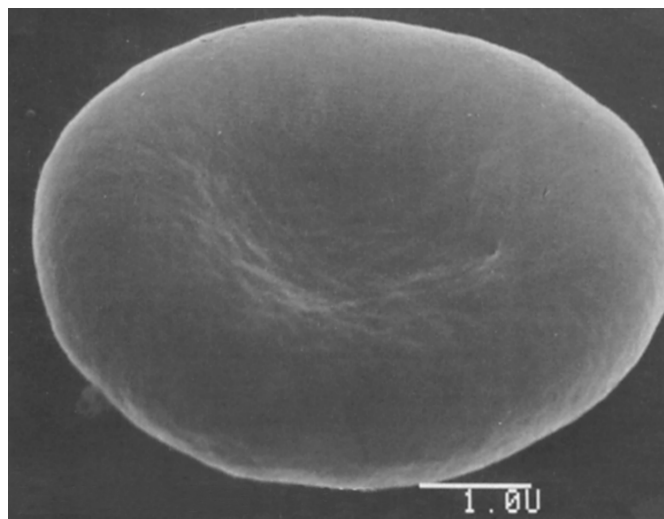


Abb. 3.6: *Elektronenmikroskopische Aufnahme eines Erythrozyten. Nach [30].*

Erythrozyten werden im roten Knochenmark, darüber hinaus bei Föten auch in Leber und Milz gebildet. Sie bestehen zum größten Teil aus Hämoglobin und haben eine Lebensdauer von etwa 110–120 Tagen. Abgebaut werden sie im Rahmen der physiologischen Hämolyse in Leber und Milz. Die enthaltenen Proteine sowie Eisen werden hierbei wieder verwertet, Bilirubin wird ausgeschieden [28].

3.2.4 Hämoglobin

Hämoglobin ist ein eisenhaltiges Protein, bestehend aus vier Globinen und einem Eisen-II-Komplex – dem Häm. Hämoglobin ist entscheidend am Sauerstofftransport im Körper beteiligt. Es befindet sich überwiegend in den Erythrozyten. Freies Hämoglobin wird durch Haptoglobin gebunden und anschließend in der Leber abgebaut [28]. Die Hämoglobinkonzentration im Blut wird, je nach Anwendung, in g/l, g/dl oder auch in mmol/l angegeben – im Rahmen der vorliegenden Arbeit wird die Einheit g/dl verwendet. Übliche Hämoglobinkonzentrationen sind in Tabelle 3.3 aufgelistet.

Tab. 3.3: *Referenzbereiche der Hämoglobinkonzentration, des Hämatokrit sowie der Anzahl an Erythrozyten bei erwachsenen Männern, Frauen sowie Neugeborenen (1–3 Tage) und Kindern (6–12 Jahre). Die Werte ergeben sich aus den Mittelwerten $\pm 2 s$, nach [31].*

	Hämoglobin	Erythrozyten	Hämatokrit
Männer	13,5–17,5 g/dl	4,0–5,2 $10^{12}/l$	41–53 %
Frauen	12,0–16,0 g/dl	4,5–5,9 $10^{12}/l$	36–46 %
Kinder	11,5–15,5 g/dl	4,0–5,2 $10^{12}/l$	35–45 %
Neugeborene	14,5–22,5 g/dl	4,0–6,6 $10^{12}/l$	45–67 %

Je nach Zustand unterscheiden sich verschiedene Derivate und Typen des Hämoglobins:

Oxyhämoglobin (Oxy-Hb)

Hierbei handelt es sich um ein Hämoglobinderivat, bei dem Sauerstoff an das Häm gebunden ist. Der Molekülkomplex kann bis zu vier Sauerstoffmoleküle binden.

Bei zunehmender Anzahl an Sauerstoffmolekülen steigt die Bindungsaffinität für weiteren Sauerstoff. Dieser Effekt wird als Kooperativität bezeichnet. Infolgedessen kommt Hämoglobin primär mit 0 oder 4 Sauerstoffmolekülen vor [32].

Desoxyhämoglobin (Red-Hb)

Desoxyhämoglobin ist die ursprüngliche Form des Hämoglobins ohne angelagerte Stoffe. Nach der Abgabe des Sauerstoffs nimmt Hämoglobin diesen Zustand an. Zusammen mit Oxyhämoglobin wird es als funktionelles – am Sauerstofftransport aktiv beteiligtes – Hämoglobinderivat bezeichnet.

Carboxyhämoglobin (CO-Hb)

Carboxyhämoglobin entsteht durch die Bindung des Hämoglobins an Kohlenstoffmonoxid. Aufgrund der 200- bis 300-fachen Bindungsaffinität von Kohlenstoffmonoxid – verglichen mit Sauerstoff – reichen bereits kleine Mengen, um eine Bindung herbeizuführen. Die Rückbildung vollzieht sich infolge des chemischen Gleichgewichts ohne weitere aktive Mechanismen. Bei Rauchern sind Carboxyhämoglobinkonzentrationen von bis zu 10 % nicht unüblich [28].

Methämoglobin (Met-Hb)

Methämoglobin entsteht durch die Oxidation des Eisenions zu Fe^{3+} . Die Ursachen dafür sind, neben der Spontanoxidation mit Sauerstoff, die Intoxikation mit Oxidantien. Durch das Enzym Methämoglobinreduktase wird die Methämoglobinkonzentration bei gesunden Menschen im Bereich von 0,5–2,0 % gehalten. Ein erhöhter Methämoglobingehalt ist pathologisch und wird als Methämoglobinanämie bezeichnet [28].

Sulfhämoglobin (Sulf-Hb)

Bindet sich Sulfid (S^{2-}) an das Häm, so entsteht Sulfhämoglobin – auch Verdoglobin genannt. Das Protein nimmt in diesem Zustand eine hellgrüne Färbung an. Die Bindung ist sehr beständig und nicht in der Lage, weiterhin Sauerstoff zu binden. Sulfhämoglobin wird nicht aktiv abgebaut, sondern erst infolge der physiologischen Hämolyse [31] [33].

Methämoglobincyanid

Das Derivat Methämoglobincyanid kommt unter natürlichen Bedingungen nicht vor. Zur Behandlung von Blausäure-Intoxikationen wird die Bildung gezielt herbeigeführt. Es entsteht durch die Bindung des Cyanids an Methämoglobin. Diese Reaktion wird durch die Zugabe von methämoglobinbildenden Stoffen ausgelöst, um das Cyanid der Blausäure zu binden [28, 31].

Fetales Hämoglobin (HbF)

Fetales Hämoglobin wird in der Embryonal- und Fetalzeit sowie einige Monate nach der Geburt gebildet. Es weist bei niedrigem Partialdruck eine höhere Sauerstoffbindungsaffinität (verglichen mit Red-Hb) auf und gewährleistet die Sauerstoffversorgung des Kindes über die Plazenta [28].

Hämoglobin S (HbS)

Die Sichelzellenanämie ist eine erbliche Krankheit, bei der eine Mutation des Hämoglobins auftritt. Dieses Hämoglobin S führt bei Sauerstoffmangel zur sichelförmigen Deformation der Erythrozyten. In Folge der verminderten Flusseigenschaften können schmerzhaft bis lebensbedrohliche Verstopfungen von Gefäßen auftreten [28].

3.2.5 Hämolysse

Beim Prozess der Hämolysse kommt es zur Zerstörung der Zellmembran der Erythrozyten und das enthaltene Hämoglobin tritt aus. Die Hämolysse kann sowohl physiologische Ursachen haben, beispielsweise beim Abbau nach dem Ende der Erythrozytenlebensdauer, als auch pathologisch bedingt sein, beispielsweise in vitro durch mechanische Einwirkungen [28].

3.2.6 Hämatokrit

Hämatokrit (Hct) ist definiert als prozentualer Anteil der Erythrozyten am Gesamtvolumen des Blutes [25]. Er ist abhängig von der Körperhaltung sowie der Aktivität. Direkt nach körperlicher Belastung ist er höher als in Ruhe. Ebenso ergeben sich

bei stehenden Personen höhere Hct als im Liegen [28]. Übliche Hämatokritwerte bei gesunden Menschen sind in Tabelle 3.3 aufgelistet.

3.2.7 Anämie

Anämie (Blutarmut) bezeichnet einen Mangel an Hämoglobin im Blut. Sie ist definiert durch das Unterschreiten alters- und geschlechtsabhängiger Grenzen der Hämoglobinkonzentration. Nach den Definitionen der World Health Organisation beträgt der Grenzwert bei Männern 13 g/dl und bei Frauen 12 g/dl [34].

3.2.8 Kompensationsmechanismen

Die adäquate Versorgung des Körpers mit Sauerstoff wird durch das zirkulierende Hämoglobin sichergestellt. Drei Parameter sind maßgeblich an der Aufrechterhaltung des Sauerstoffangebots (DO_2) beteiligt:

- tHb: Hämoglobinkonzentration
- S_aO_2 : Arterielle Sauerstoffsättigung
- HZV: Herzzeitvolumen

Liegt ein Defizit einer der Parameter vor, z.B. durch:

- tHb: Blutverlust
- S_aO_2 : verringertes Sauerstoffangebot in der Umgebung
- HZV: Herzfehler

kann die Versorgung mit Sauerstoff durch die Anpassung der verbleibenden Parameter in begrenztem Umfang kompensiert werden. Das HZV kann direkt mit der Herzrate reguliert werden. Das Sauerstoffangebots (DO_2) berechnet sich nach:

$$DO_2 = tHb \cdot 1,34 \cdot S_aO_2 \cdot HZV . \quad (3.11)$$

Die Hüfner-Zahl (1,34 ml/g) beschreibt die Menge an Sauerstoff, die im Hämoglobin gebunden werden kann [28]. Das Herzminutenvolumen (HMV) lässt sich nach dem fikschen Prinzip bestimmen:

$$HMV = \frac{\dot{V}_{O_2}}{avDO_2} , \quad (3.12)$$

wobei $\dot{V}_{O_2}$ das, pro Zeit aufgenommene, Sauerstoffvolumen und avD_{O_2} die Differenz zwischen der arteriellen und venösen Sauerstoffkonzentration ist [28].

3.2.9 Sauerstoffbindungskurve

Die Sauerstoffbindungskurve beschreibt den Zusammenhang zwischen dem Sauerstoffpartialdruck (p_aO_2) und der arteriellen Sauerstoffsättigung (S_aO_2). Mit zunehmendem Partialdruck steigt die mögliche Menge gelösten Gases in einer Flüssigkeit, die sich im thermodynamischen Gleichgewicht einstellt [25]. Die Sauerstoffbindungskurve hat üblicherweise einen sigmoidalen Verlauf (vgl. Abbildung 3.7). Diverse Faktoren können die Kurvenform beeinflussen und dabei sowohl Verschiebungen nach rechts, als auch nach links, bedingen. Die physiologischen Bedingungen haben einen entscheidenden Einfluss, da sich sowohl die Temperatur, der pH-Wert als auch der Kohlendioxidpartialdruck (pCO_2) auf die Bindung auswirken [25, 35].

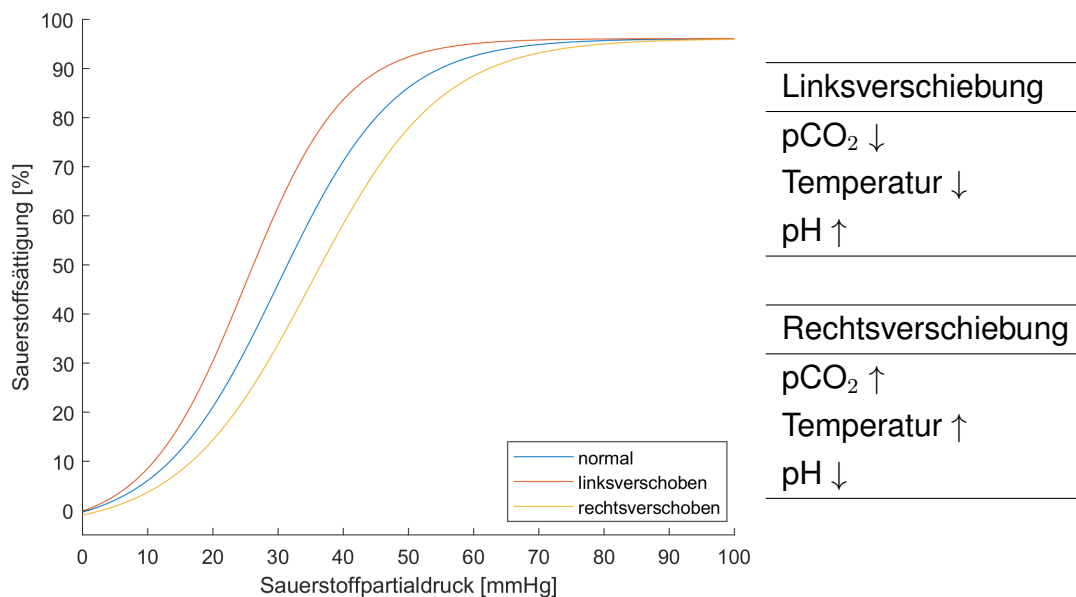


Abb. 3.7: Beispielhafte Sauerstoffbindungskurve sowie links- und rechtsverschobene Kurvenverläufe.

3.2.10 Sauerstoffgehalt des Blutes

Der Sauerstoffgehalt des Blutes ist direkt abhängig von der Hämoglobinkonzentration sowie der Sauerstoffsättigung ($S_x O_2$). Es wird zwischen dem arteriellen ($x=a$) und dem venösen ($x=v$) Sauerstoffgehalt differenziert:

$$C_x O_2 = tHb \cdot S_x O_2 \cdot 1.34 + 0.0031 \cdot p_x O_2 . \quad (3.13)$$

Der Anteil, des im Blut gelösten Sauerstoffs, lässt sich anhand des Partialdrucks berechnen. Der chemisch gebundene Anteil ergibt sich aus der Hämoglobinkonzentration (tHb), der arteriellen Sauerstoffsättigung ($S_a O_2$) sowie der Hüfner-Zahl (1,34 ml/g). Diese gibt die Menge an Sauerstoff an, die im Hämoglobin gebunden werden kann. Der Bunsen-Löslichkeitskoeffizient (0,0031) beschreibt, wie viel Sauerstoff sich druckabhängig im menschlichen Plasma löst [35]. Der Sauerstoffgehalt des Blutes ist ein entscheidender Parameter zur Beurteilung der Sauerstoffversorgung von Patienten, da die Hämoglobinkonzentration und die Sauerstoffsättigung allein keine eindeutige Information über die Menge des transportierten Sauerstoffs geben.

3.2.11 Absorptionsspektren

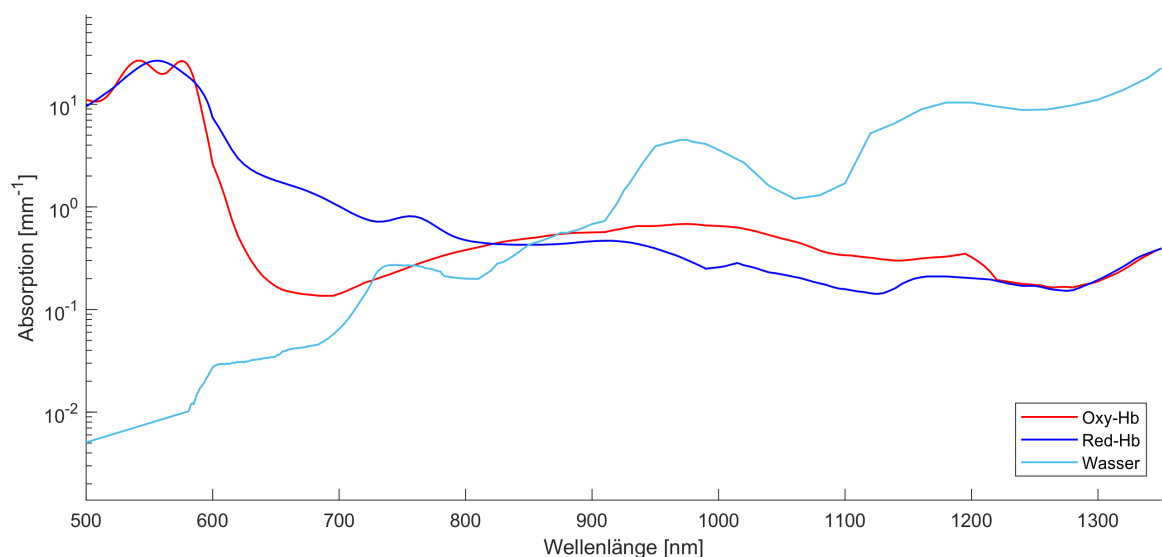


Abb. 3.8: Absorptionsspektren von oxygeniertem (Oxy-Hb) und desoxygeniertem (Red-Hb) Hämoglobin [24] in Vollblut (Hct 45 %) sowie Wasser [36, 37]

Die Absorption elektromagnetischer Wellen im Blut ist im dargestellten Spektrum (Abbildung 3.8) von 2 Stoffen geprägt: im unteren Bereich dominiert die Absorption des Hämoglobins, während bei höheren Wellenlängen Wasser die Absorption maßgeblich bestimmt.

Von besonderem Interesse, für die vorliegende Arbeit, sind die Wellenlängen von 750 bis 1350 nm. Innerhalb dieses Fensters weisen die funktionellen Hämoglobin-derivate einen isosbestischen Punkt bei 808 nm auf.

3.3 Simulation

Die Strahlungstransportgleichung (RTE – engl. *radiative transfer equation*) beschreibt die Lichtausbreitung in biologischem Gewebe. Da für diffus streuende, trübe Materialien keine einfachen analytischen Lösungen der RTE existieren, wurden verschiedene Ansätze zur Berechnung entwickelt [14]. Die Diffusionsapproximation ist eine typische Lösung der RTE. Hierbei wird die Ausbreitung des Lichts dem realen Verhalten angenähert. Im Folgenden wird speziell auf die Verwendung der Helmholtz-Gleichung zur Anwendung der Diffusionsapproximation eingegangen. Um die Berechnungen der Ausbreitung in komplexen Medien zu ermöglichen, wird der zu simulierende Raum in viele Teilbereiche getrennt, in denen die Diffusionsapproximation einzeln ausgeführt wird. Dieses Verfahren wird als Finite-Elemente-Methode bezeichnet.

Im Gegensatz zur Lösung der RTE, beschreibt die Monte Carlo Methode (MCM) die Lichtausbreitung auf numerische Art, indem die Ausbreitung einer großen Anzahl einzelner Photonen im Gewebe berechnet wird. Aus den Berechnungen wird anschließend die Lichtausbreitung additiv zusammengesetzt.

3.3.1 Strahlungstransportgleichung

Mit der RTE wird der Strahlungstransport durch Medien beschrieben. Ableitungen der RTE werden vielfach genutzt, beispielsweise in der Spektroskopie sowie in der Astrophysik. Da die ursprüngliche Form der RTE zur Beschreibung der Lichtausbreitung im Gewebe nicht analytisch lösbar ist, findet sie häufig in Form der Diffusionsapproximation Anwendung:

$$S(r, t) = \frac{1}{c} \frac{\partial}{\partial t} \Phi(r, t) - \nabla [D \nabla \Phi(r, t)] + \mu_a \Phi(r, t). \quad (3.14)$$

Die Lichtquelle (S) wird in Abhängigkeit von der Position im Gewebe (r) und der Zeit (t) beschrieben. Während die Lichtgeschwindigkeit (c) im Gewebe konstant ist, unterliegt der Lichtstrom (Φ) einer zeitlichen und räumlichen Abhängigkeit. Der Diffusionskoeffizient (D) beschreibt die ortsabhängige Ausbreitung der Strahlung

und ist definiert als:

$$D = \frac{1}{3 \cdot (\mu_a + \mu_s')} . \quad (3.15)$$

Er ist abhängig von der Absorption (μ_a) sowie der reduzierten Streuung (μ_s') des durchstrahlten Mediums.

Voraussetzung für die Annäherung sind die Annahmen, dass es deutlich mehr Streuungen als Absorptionen im Gewebe gibt und dass keine schnellen Änderungen des Lichtstroms auftreten [38]:

$$\frac{\partial}{\partial t} \Phi(r, t) \ll \tau . \quad (3.16)$$

Die mittlere freie Flugzeit (τ) ist als durchschnittliche Dauer zwischen zwei Streuungsereignissen eines Photons im Medium definiert.

Helmholtz-Gleichung

Die Helmholtz-Gleichung ist eine partielle Differentialgleichung zweiter Ordnung, mit der sich eine stationäre (zeitunabhängige) Lösung aus der Strahlungstransportgleichung – unter Annahme harmonischer Zeitverteilung – ableiten lässt [39]:

$$S = \nabla(-D \cdot \nabla \Phi) + \mu_a \cdot \Phi . \quad (3.17)$$

Diese Ableitung eignet sich zur Approximation der Lichtausbreitung im Gewebe mit konstanter Lichtquelle.

3.3.2 Finite Elemente Methode

Die Finite-Elemente-Methode (FEM) ist ein numerisches Verfahren zur Bestimmung einer Näherungslösung bei analytisch nicht lösbaren mathematischen Problemen. Das zu lösende Problem wird in eine endliche (finite) Anzahl einfacher lösbarer Teilprobleme/ -elemente zerlegt. Die Übergänge zwischen den einzelnen Elementen werden durch Stetigkeitsbedingungen definiert, die bei den Teilberechnungen berücksichtigt werden [40].

3.3.3 Randbedingungen

Um Unstetigkeiten am Rand der Simulationen zu vermeiden, werden Randbedingungen definiert. Beispielsweise ist es möglich, Reflexionen, wie an metallenen Oberflächen oder einen ungehinderten Austritt des Lichts festzulegen. Eine typische Randbedingung ist die Robin-Boundary-Condition, mit der eine Totalabsorption an einer Fläche definiert werden kann. Mit der Dirichlet-Boundary-Condition ist es möglich, eine bestimmte Intensität an einer Fläche vorzugeben, die nach Eintreten des Gleichgewichts vorherrschen soll.

3.3.4 Monte-Carlo-Methode

Die Monte-Carlo-Methode (MCM) ist ein stochastisches Verfahren zur Lösung analytisch nicht oder nur schwer berechenbarer Probleme. Sie basiert auf einer großen Anzahl an Wiederholungen von Zufallsexperimenten. Mit Hilfe von Wahrscheinlichkeiten kann beispielsweise die Lichtausbreitung in Gewebe vorhergesagt werden, in dem der Laufweg einzelner Photonen darin simuliert wird. Die gesamte Lichtausbreitung ergibt sich durch die Addition der einzelnen Berechnungen [41].

3.4 Algorithmen

Unter dem Begriff Algorithmus werden verschiedene Vorgehensweisen zur systematischen Lösung von Aufgaben zusammengefasst, die sich meist aus verschiedenen konsekutiven Teilberechnungen zusammensetzen. Im Folgenden werden, für die vorliegende Arbeit relevante, Algorithmen vorgestellt.

3.4.1 Klassifikator

Klassifikatoren sind Algorithmen, die einzelne Objekte in Klassen einordnen. In Abbildung 3.9 ist ein einfacher Vertreter dargestellt. Die Punkte werden durch Trenngeraden in sechs verschiedene Klassen eingeteilt.

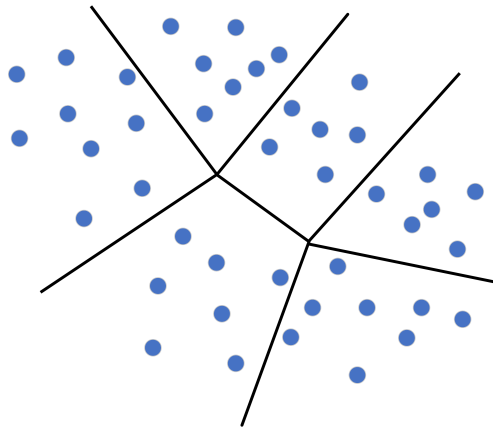


Abb. 3.9: Beispielhafter Klassifikator zur Trennung der Objekte (Punkte) in Klassen.

3.4.2 Regressionsmodell (RM)

Regressions-Analysen sind ein statistischer Ansatz, um Zusammenhänge zwischen einer abhängigen und einer oder mehreren unabhängigen Variablen zu erkennen. Sie sind ein übliches Verfahren, um den Wert einer abhängigen Variablen zu prognostizieren. Ein trainiertes System, basierend auf Regressions-Analysen, wird im Rahmen der vorliegenden Arbeit als Regressionsmodell (RM) bezeichnet [42, 43].

3.4.3 Hyperebene

Eine Hyperebene wird im n -dimensionalen Raum mit einer $n-1$ -dimensionalen Ebene und einem Stützvektor beschrieben. Der Stützvektor definiert hierbei die Verschiebung der Ebene vom Koordinatenursprung [44].

3.4.4 Kernel

Mit Hilfe eines Kernels ist eine implizite Berechnung von Daten in einem höherdimensionalen Merkmalsraum möglich. Das Ziel des Verfahrens ist meist die lineare Klassifikation von Daten, die im ursprünglichen Merkmalsraum nicht linear klassifizierbar sind [45, 46]. In Abbildung 3.10 wird das Prinzip eines einfachen Kernels schematisiert. Im linken Bild sind die ursprünglichen Daten im zweidimensionalen Raum dargestellt und nicht durch eine Hyperebene (entspricht im 2D-Raum einer Geraden) trennbar. Mit dem Kernel werden die Daten implizit in einem dreidimensionalen Raum betrachtet, in dem sie, durch die grau dargestellte Hyperebene getrennt – und klassifiziert – werden können.

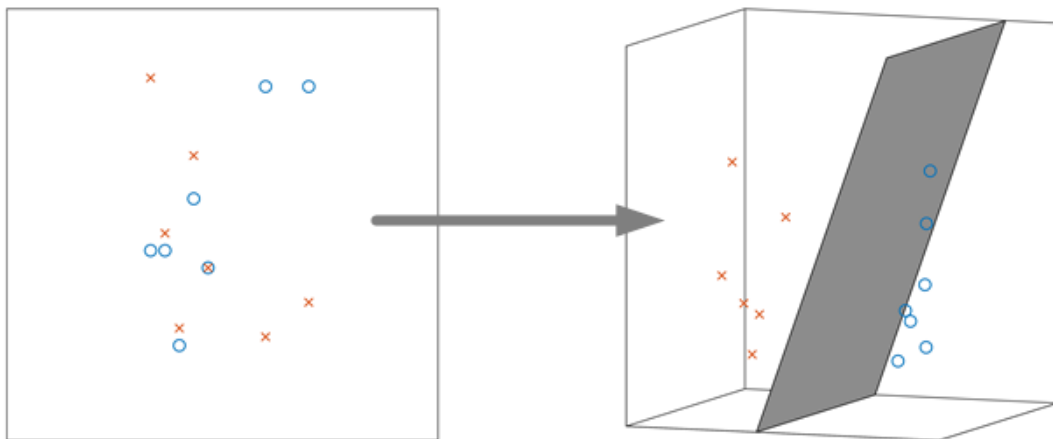


Abb. 3.10: Kernel zur Transformation, der nicht linear trennbaren Ursprungsdaten (links), in den dreidimensionalen Raum (rechts), in dem sie, durch die grau dargestellte Hyperebene, klassifizierbar sind.

Bei der folgenden Betrachtung, der in der vorliegenden Arbeit angewandten Kernel,

entspricht r der euklidischen Distanz zwischen den Eingabevektoren x_i und x_j :

$$r(x_i, x_j) = \sqrt{(x_i - x_j)^T \cdot (x_i - x_j)} . \quad (3.18)$$

Weiterhin sind s die Standardabweichung und σ die charakteristische Länge – die als grobes Maß für die maximale Abweichung der Eingabewerte betrachtet werden kann, bei dem Eingabe- und Ausgabewerte noch miteinander korreliert sind [45].

Rational Quadratic

Der Rational Quadratic Kernel ist ein häufig verwendeter Kernel, bei dem der Parameter α zur Skalierung verwendet wird. Eine Kombination verschiedener Skalierungen für einen Kernel ist dabei ebenfalls möglich [45].

$$k(x_i, x_j) = s^2 \cdot \left(1 + \frac{r^2}{2 \cdot \alpha \cdot \sigma^2} \right)^{-\alpha} . \quad (3.19)$$

Squared Exponential

Der Squared Exponential Kernel ist ein universeller Ansatz, der häufig bei ersten Modellen Anwendung findet [45, 47].

$$k(x_i, x_j) = s^2 \cdot \exp \left(-\frac{1}{2} \cdot \frac{r^2}{\sigma^2} \right) . \quad (3.20)$$

Exponential

Der Exponential Kernel ist definiert als:

$$k(x_i, x_j) = s^2 \cdot \exp \left(-\frac{r}{\sigma} \right) . \quad (3.21)$$

Matern 5/2

Benannt nach dem schwedischen Statistiker Bertil Matérn, werden verschiedene Matern Kernel – basierend auf einer Bessel-Funktion – angewandt. Der namens-

ergänzende Bruch $5/2$ definiert dabei die verwendeten Parameter [45].

$$k(x_i, x_j) = s^2 \cdot \left(1 + \frac{\sqrt{5}}{\sigma} \cdot r + \frac{5}{3} \cdot \frac{r^2}{\sigma^2} \right) \cdot \exp \left(-\frac{\sqrt{5} r}{\sigma} \right). \quad (3.22)$$

Medium Gaussian

Die Spezifizierung Medium bezieht sich auf das Reaktionsvermögen in Hinsicht auf Änderungen der Antwortfunktion durch eine Anpassung des Kernels. Der Kernel erkennt starke Änderungen nicht.

$$k(x_j, x_k) = \exp \left(-\|x_j - x_k\|^2 \right). \quad (3.23)$$

3.4.5 Lineare Regression

Bei der linearen Regression (LR) ergeben sich die Vorhersagen aus einer individuell gewichteten (b , c) Verknüpfung der Eingabeparameter (x_1 , x_2) sowie einem damit verbundenen Offset (a):

$$y = a + b \cdot x_1 + c \cdot x_2 + d \cdot (x_1 x_2). \quad (3.24)$$

Zusätzlich sind Interaktions-Terme möglich, bei denen eine gewichtete (d) Verknüpfung mehrerer Parameter ($x_1 x_2$) die Ausgabe zusätzlich beeinflusst. Lineare Regressionsmodelle neigen zur Generalisierung und ergeben bei Werten, die von den im Training verwendeten Parametern abweichen, schlechtere Ergebnisse. Die Bestimmung der geeigneten Parameter und Verknüpfungen findet automatisiert während des Trainings statt.

3.4.6 Support Vector Machine

Bei Support Vector Machines (SVM) handelt es sich um einen Typ von Klassifikatoren auf der Basis einer Regressions-Analyse. Mit einem geeigneten Kernel werden die gegebenen Objekte derart transformiert, dass sie mit Trenngeraden in Klassen separierbar sind. SVMs maximieren hierbei den freien Raum um die Klassengrenzen herum, damit sie, auch bei – von den Trainingsdaten – abweichenden Werten, möglichst präzise klassifizieren können [46, 48].

3.4.7 Gaussian Process Regression Model

Gaussian Process Regression Model (GPRM) basieren auf der Erzeugung einer Wahrscheinlichkeitsverteilung der möglichen Vorhersagen. Gewählt wird die Prädiktion mit der höchsten Wahrscheinlichkeit. In Abbildung 3.11 wird eine derartige Wahrscheinlichkeitsverteilung für die Funktion $f(x) = x \cdot \cos(x)$, basierend auf bekannten sowie verrauschten Datenpunkten gezeigt. Das 95 %–Prädiktionsintervall – der Bereich, in dem 95 % der berechneten Vorhersagen liegen – wird grau dargestellt. Als Ausgabe wird der mittlere Wert zwischen den Grenzen gewählt.

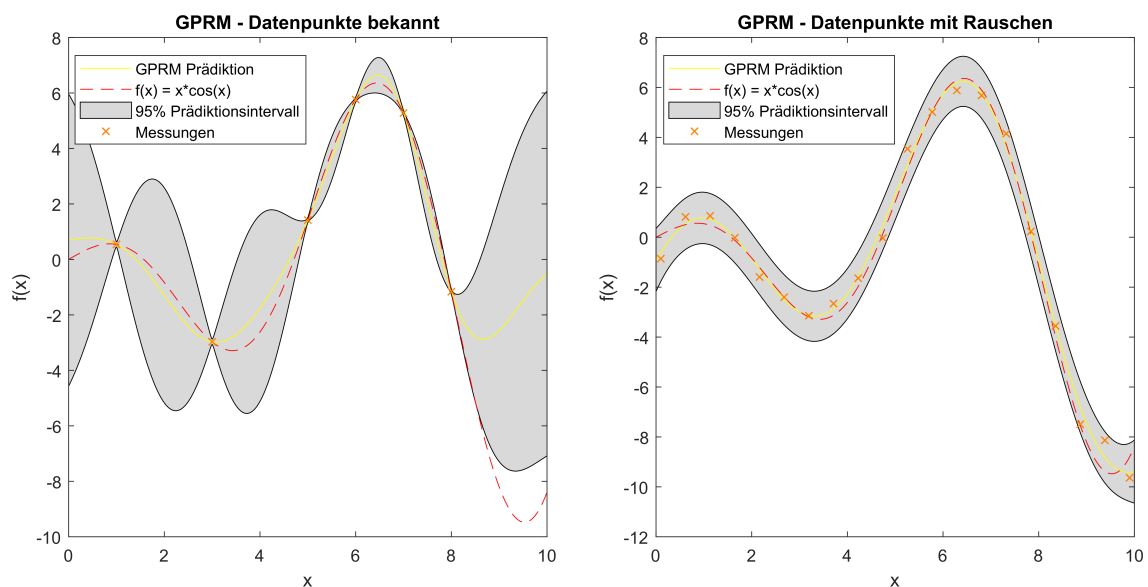


Abb. 3.11: Beispielhafte Anwendung eines GPRM zur Vorhersage der Ursprungsfunktion ($y = x \cdot \cos(x)$) anhand von Messpunkten – ohne Streuung (links) sowie mit Streuung (rechts). Dargestellt sind weiterhin das 95 % Prädiktionsintervall sowie die Prädiktion.

Es wird deutlich, dass bei ausreichend Datenpunkten, auch aus verrauschten Daten, Prädiktionen erzeugt werden können. Die genutzten GPRM unterscheiden sich durch den verwendeten Kernel [45].

3.4.8 Regressionbäume

Regressionsbäume (engl. *Regression Trees*) sind eine Sonderform der *Prediction Trees*, bei denen der Zielwert typischerweise eine reelle Zahl ist. Sie basieren auf

Entscheidungsbäumen (vgl. Abbildung 3.12), in denen die Analyse in viele kleine Teilfragen und Entscheidungen zerlegt wird. Basierend auf jeder Entscheidung entsteht eine neue Teilfrage, bis mit der letzten Teilfrage die Grundfrage beantwortet wird.

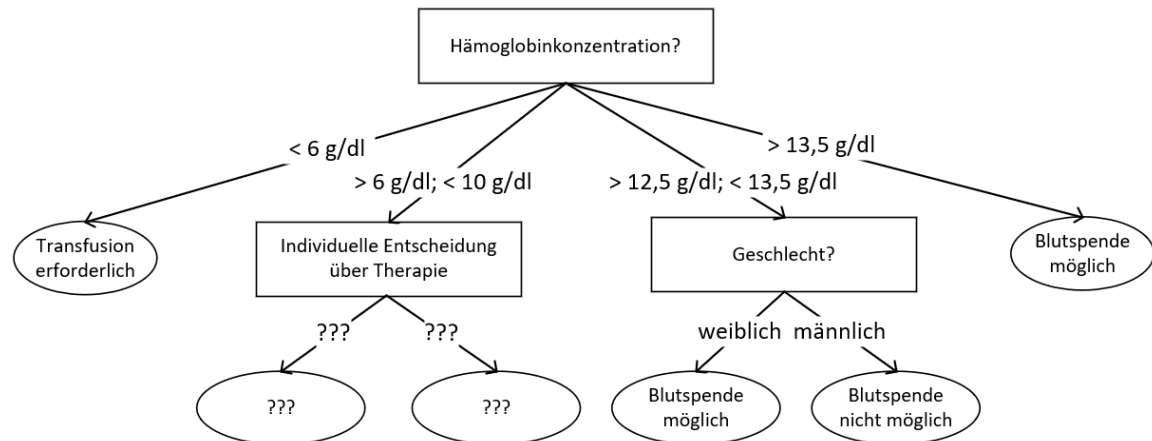


Abb. 3.12: *Beispielhafter Entscheidungsbaum. Angewandt auf die Hämoglobinkonzentration, sowohl bei kritisch kranken Patienten, als auch bei gesunden Personen für die Blutspende. Grenzwerte nach [49, 50].*

Regressionsbäume können durch die Art und Anzahl der Verzweigungen differenziert werden [51, 52].

Ein typischer Ansatz bei der Anwendung von Regressionsbäumen ist das Bootstrap Aggregating (oft mit Bagging abgekürzt). Hierbei werden die Ergebnisse verschiedener Regressionsbäume zu einer gemeinsamen Ausgabe zusammengefasst. Durch diesen Ansatz lassen sich sowohl die Genauigkeit, als auch die Stabilität erhöhen [52].

3.4.9 Bewertung von Prädiktionen

Die Güte eines Prädiktionssystems kann durch die Abweichung der Vorhersagen von den Referenzmessungen charakterisiert werden. Der Root Mean Square Error (RMSE) sowie der Mean Absolute Error (MEA) eignen sich nach Hyndmann et al. [53] als Genauigkeitsmaß, um verschiedene Methoden zu bewerten, die auf den gleichen Datensätzen basieren.

Werden dieselben Daten für das Training sowie die Bewertung der Genauigkeit von Prädiktionsmodellen genutzt, kann es zur nicht erkennbaren Überanpassung der Modelle führen. Zur Abschätzung der Prädiktionsgenauigkeit ist, entsprechend eine Aufteilung der Daten, mit Validierungsverfahren durchzuführen.

Root Mean Square Error (RMSE)

Der RMSE berechnet sich aus der Wurzel des mittleren Quadrats der Differenz zwischen gemessenem Wert (tHb_t) und vorhergesagtem Wert ($\widehat{tHb_t}$):

$$RMSE = \sqrt{\frac{\sum_{t=1}^n (\widehat{tHb_t} - tHb_t)^2}{n}}. \quad (3.25)$$

Mean Absolute Error (MAE)

Der MAE ist die mittlere absolute Differenz zwischen gemessenem Wert (tHb_t) und vorhergesagtem Wert ($\widehat{tHb_t}$):

$$MAE = \frac{1}{n} \sum_{t=1}^n \left| \widehat{tHb_t} - tHb_t \right|. \quad (3.26)$$

Der MAE weist, verglichen mit dem RMSE, eine geringere Anfälligkeit bei Ausreißern auf [53].

Validierungsverfahren

Wenn die erhobene Stichprobe klein ist, lässt sich die Prädiktionsgenauigkeit nicht fehlerfrei mit den, im Training verwendeten, Daten bestimmen. Weiterhin ist es bei der Verwendung aller Daten für das Training nicht möglich, das Auftreten einer Überanpassung (engl. *overfitting*) zu erkennen. Eine Überanpassung geht mit dem Verlust der Generalität der Vorhersage bei neuen Datensätzen einher [54].

Ein üblicher Ansatz um Vorhersagen treffen zu können, ist einen Teil der Daten beim Training auszulassen und zur Evaluation zu nutzen (einfache Validierung). Hierbei hängt die Vorhersage der Genauigkeit jedoch stark von den gewählten Daten ab.

Ein weiterführender Ansatz ist das (k -fache) Kreuzvalidierungsverfahren (vgl. Abbildung 3.13). Hierbei werden die Daten in k gleich große Teilmengen geteilt. Mit diesen werden k Trainings durchgeführt, bei denen je eine andere der Teilmengen als Testdatensatz und die verbleibenden zum Training verwendet werden. Anschließend wird der Mittelwert, der sich so ergebenden k Prädiktionsgenauigkeiten, gebildet. Diese ermittelte Genauigkeit ist generalisierter und berücksichtigt alle Daten bei der Validierung [54].

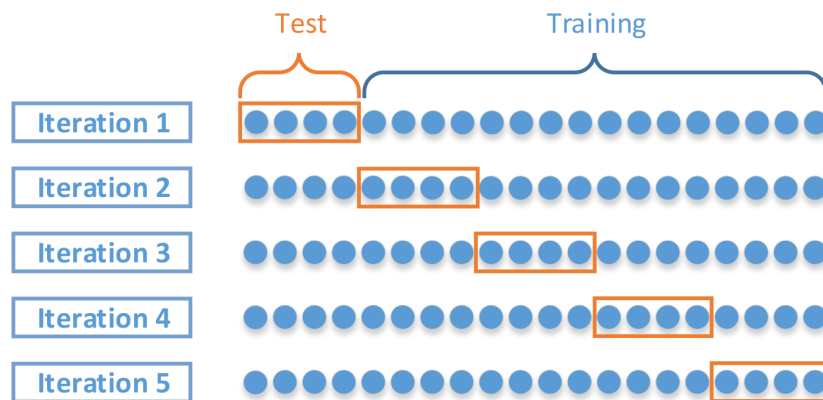


Abb. 3.13: Schematische Darstellung der Kreuzvalidierung ($k=5$) eines Datensatzes mit 20 Datenpunkten (blaue Kreise).

3.5 Bewertung der Messgenauigkeit

Die Bewertung von Messverfahren gegenüber einer Referenz bedarf standardisierter Verfahren, um eine quantifizierbare Schlussfolgerung über die Messgenauigkeit treffen zu können.

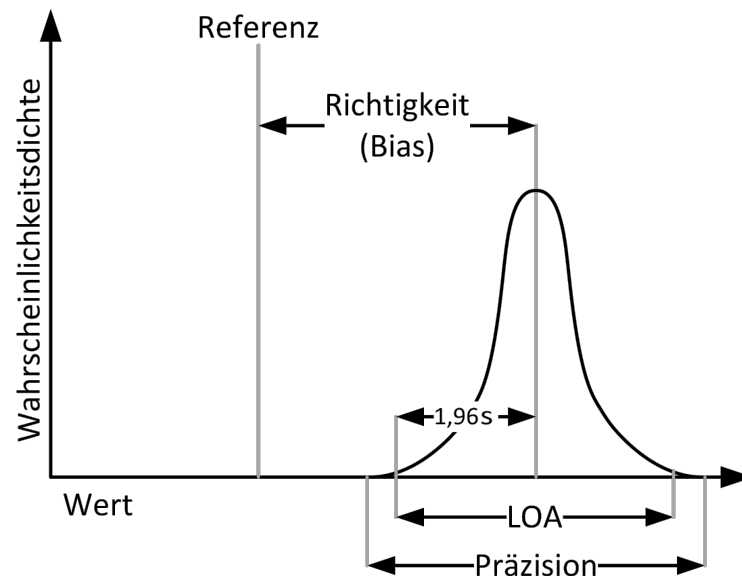


Abb. 3.14: Wahrscheinlichkeitsdichteverteilung von Messdaten sowie Referenz. Der Bias beschreibt die Abweichung des Mittelwertes der Messdaten von der Referenz. Die Streuung der Messdaten innerhalb der Verteilungsfunktion wird mit der Präzision beschrieben. Die Limits of Agreement (LOA) definieren den Bereich, in dem sich 95 % der Messwerte befinden.

Nach DIN 5725, zur Genauigkeit von Messverfahren, wird zwischen Richtigkeit und Präzision der Messung unterschieden. In Abbildung 3.14 ist der Zusammenhang beider Parameter, basierend auf der Wahrscheinlichkeitsdichteverteilung von Messwerten sowie der Referenzmessung dargestellt.

3.5.1 Bias

Der Bias ist definiert als Mittelwert der Differenz zwischen den Ergebnissen zweier Messmethoden ($TEST1 - TEST2$) [55] – beziehungsweise zwischen dem Messergebnis und einer akzeptierten Referenz ($TEST - REF$) [56].

3.5.2 Richtigkeit

Die Richtigkeit (Accuracy) beschreibt, wie nah ein Messergebnis an einer akzeptierten Referenz liegt (vgl. Abbildung 3.14) [57]. Sie ist ein Sonderfall des Bias. Zur Quantifizierung werden verschiedene Maße verwendet. Beispielsweise:

- Mittlere quadratische Abweichung
- Mittlere Abweichung
- Median

3.5.3 Präzision

Die Präzision (Precision) ist ein Maß für die Übereinstimmung unabhängiger, unter festen Bedingungen erhobener Messergebnisse [56]. Zur Beschreibung der Präzision eignen sich verschiedene Maße, beispielsweise:

- Variation
- Varianz
- Standardabweichung
- Mittlere Absolute Abweichung
- Variationskoeffizient

3.5.4 Limits of Agreement

Die Limits of Agreement (LOA) sind eine Darstellungsform der Präzision. Sie repräsentieren den Bias $\pm 1,96 s$ (vereinfacht oft als $\pm 2 s$ angegeben) und markieren den Raum in dem sich 95 % der Messpunkte befinden [12, 58].

4 Material und Methoden

4.1 Messsystem und Validierung [Modul 1]

Basis für die Durchführung der Untersuchungen ist die Erstellung und Validierung eines Messaufbaus zur optischen Vermessung von Stoffproben. Ulbrichtkugelaufbauten haben sich zur standardisierten Bestimmung optischer Eigenschaften etabliert [59, 60, 61, 62]. Werden zunächst die schichtdickenabhängige Transmission und Reflexion mit Ulbrichtkugeln bestimmt, können daraus der Absorptions- und der reduzierte Streukoeffizient mit dem Inverse Adding Doubling (IAD)-Algorithmus abgeleitet werden.

Das Verfahren, der Messaufbau sowie die Referenzen werden vorgestellt. Es folgt eine Übersicht der durchgeführten Messungen mit den optischen Medien Intralipid (IL) und Tinte (T) und der damit einhergehenden ersten und zweiten Validierung des Messaufbaus. Die dritte Validierung des Messaufbaus erfolgt durch Simulationen der Messungen. Den Abschluss bildet eine Fehleranalyse des Messaufbaus.

4.1.1 Ulbrichtkugelaufbau

Prinzip

Bei Ulbrichtkugeln handelt es sich um hohle Sphären, deren innere Beschichtung durch eine hohe Reflexion charakterisiert ist. Durch eine Vielzahl an Lichtreflexionen innerhalb der Sphäre wird eine homogene Verteilung des Lichts in den Ulbrichtkugeln angenommen. Mit einem Lichtsensor ist es – basierend auf der gleichmäßigen Lichtverteilung – möglich, die eintretende Lichtleistung zu bestimmen. Werden zwei Ulbrichtkugeln derart um eine Probe platziert, dass das Licht durch die Öffnungen der ersten Kugel hindurch auf die Probe und durch diese hindurch in die zweite Sphäre eindringt (vgl. Abbildung 4.1 A), sind Transmission und

Reflexion der Probe simultan messbar. Trennwände (Lichtschutz) blockieren den direkten Lichtpfad von den Eingängen der Ulbrichtkugeln zum Sensor.

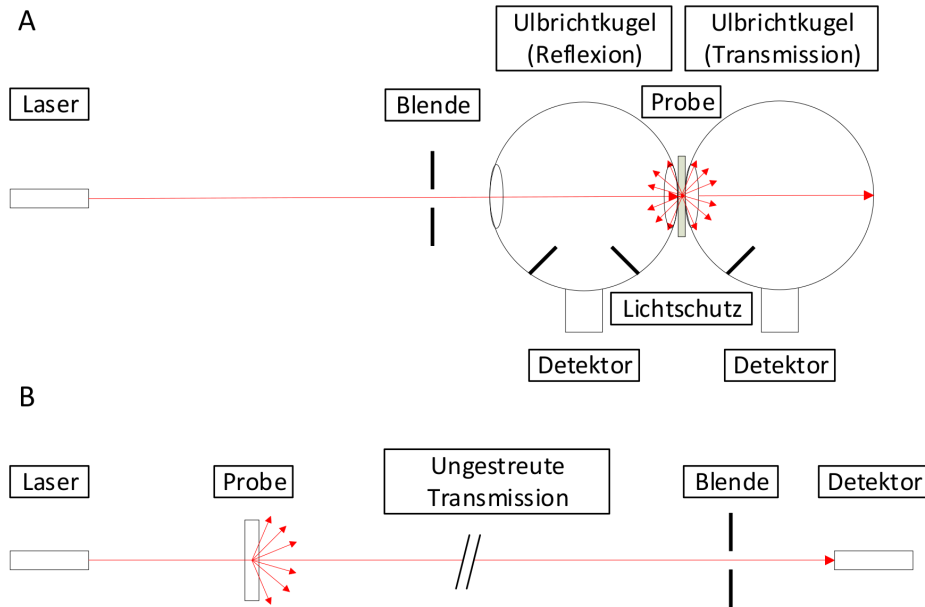


Abb. 4.1: Ulbrichtkugelaufbau zur Bestimmung der Reflexion (M_R) und Transmission (M_T) einer Probe mit Hilfe eines Lasers als Lichtquelle (A). Durch das Entfernen der Ulbrichtkugeln ist die ungestreute Transmission (M_U) detektierbar (B).

Die totale Reflexion (M_R) entspricht dem Anteil des Lichts, der von der Probe zurück in die Reflexionskugel eintritt. Die totale Transmission (M_T) hingegen ist die Gesamtheit des Lichts, das aus der Probe in Richtung der Transmissionskugel fällt. Dieser Teil des Lichts wurde, primär durch Mehrfachstreuungen in der Probe, vom ursprünglichen Pfad abgelenkt. Zur Bestimmung des Lichtanteils, der die Probe ohne Streuung durchwandert, wird der Aufbau aus Abbildung 4.1 B verwendet. In diesem Setup befindet sich der Lichtdetektor in einer größeren Entfernung zur Probe (54 cm) als im Aufbau A (24 cm). Eine Blende direkt vor dem Detektor verhindert das Eintreten von Streulicht. Durch die exakte Justierung des Systems kann nur Licht, das sich auf dem ursprünglichen Laserpfad befindet, auf den Detektor treffen. Dieser Anteil des Lichts ist als ungestreute Transmission (M_U) definiert (vgl. Anhang Kapitel A.1.1).

Zur Normierung werden die Messwerte mit Proben (R_{Probe} , T_{Probe} , U_{Probe}) durch Referenzwerte ($R_{Standard}$, T_{max} , U_{max}) dividiert. Zusätzlich erfolgt eine Berücksich-

tigung des Umgebungslichts (R_0 , T_0 , U_0). Es werden die in Abbildung 4.2 dargestellten Messungen durchgeführt (vgl. Anhang Abb. A.1 für die ungestreute Transmission).

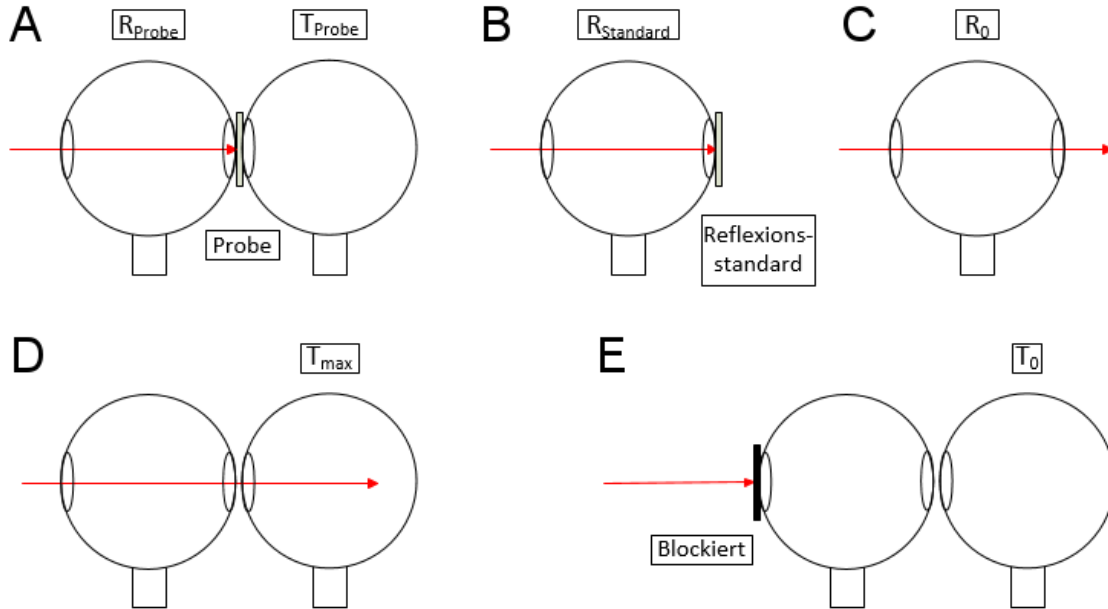


Abb. 4.2: Übersicht der mit Ulbrichtkugeln durchzuführenden Messungen zur Bestimmung der totalen Transmission sowie der Reflexion. A: Messung mit Probe. B: Messung mit Reflexionsstandard. C: Messung ohne Transmissionskugel. D: Messung ohne Probe. E: Messung mit blockiertem Eingang der Reflexionskugel.

Der Referenzwert der Reflexion ($R_{Standard}$) ergibt sich aus der Messung mit einem Reflexionsstandard (vgl. Abbildung 4.2 B, Reflexionsfaktor (r_{std})). Der Einfluss des Umgebungslichts (R_0) wird bei entfernter Transmissionskugel ohne Probe und mit aktiver Lichtquelle ermittelt (vgl. Abbildung 4.2 C). Die totale Reflexion (M_R) berechnet sich entsprechend:

$$M_R = r_{std} \cdot \frac{R_{Probe} - R_0}{R_{Standard} - R_0}. \quad (4.1)$$

Bei der totalen (M_T) sowie der ungestreuten (M_U) Transmission dienen Messungen ohne Probe (T_{Max} , U_{Max}) als Referenz (vgl. Abbildung 4.2 D und Abb. A.1):

$$M_T = \frac{T_{Probe} - T_0}{T_{max} - T_0}. \quad (4.2)$$

$$M_U = \frac{U_{Probe} - U_0}{U_{max} - U_0} . \quad (4.3)$$

Zur Bestimmung der Lichteinflüsse aus der Umgebung wird der Lichtstrahl vor der Ulbrichtkugel, beziehungsweise vor dem Sensor blockiert (vgl. Abbildung 4.2 E und Abb. A.1). Der so ermittelte Umgebungslichtanteil (T_0 , U_0) wird von den Ergebnissen der Messungen subtrahiert [63].

Ulbrichtkugelaufbau tISM

In Abbildung 4.3 ist der Ulbrichtkugelaufbau (englisch: *transportable Integrating Sphere Setup for standardized Measurements* (tISM)) ohne Frontplatte abgebildet [E2]. Die Abdunkelung ermöglicht die Arbeit bei Umgebungslicht bei gleichzeitigem Schutz der Augen vor direkter Laserstrahlung.

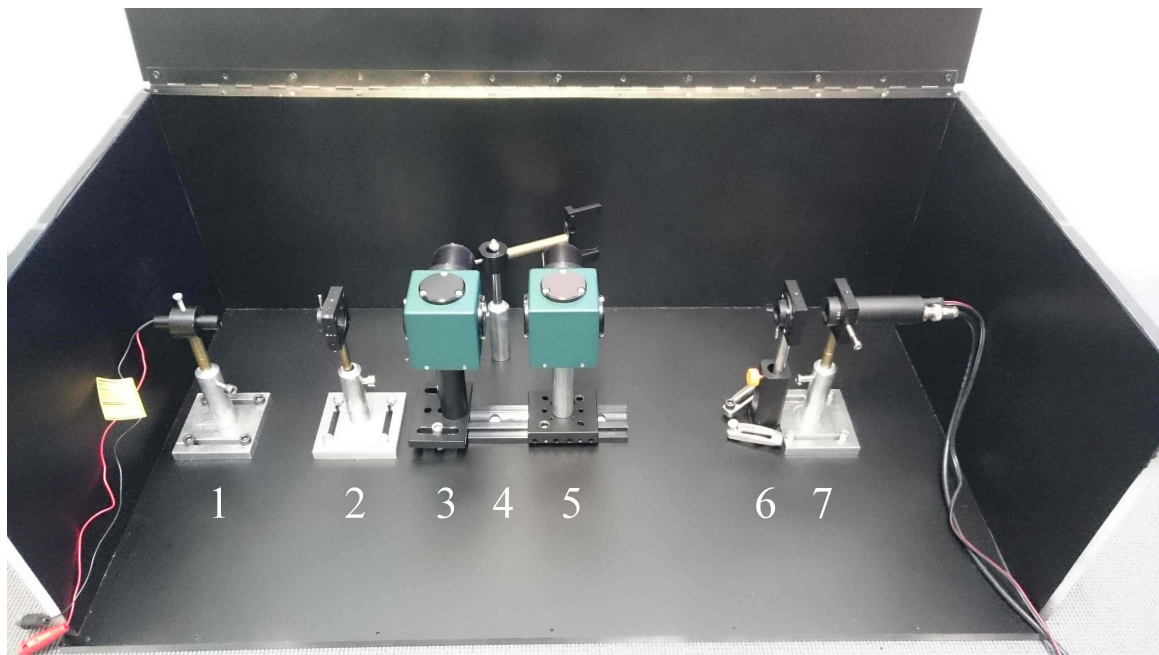


Abb. 4.3: Geöffneter Ulbrichtkugelaufbau tISM (*transportable Integrating Sphere Setup for standardized Measurement*), zur besseren Darstellung ohne Frontplatte. V. l. n. r.: Laser (1), Blende (2), Reflexions-Ulbrichtkugel (3), Probenhalter (4), Transmissions-Ulbrichtkugel (5), Blende (6), Optischer Sensor zur Bestimmung der ungestreuten Transmission (7).

Die Beschichtung der Ulbrichtkugeln weist im Wellenlängenbereich von 300 bis 2000 nm eine Reflexion von mehr als 98 % auf [64]. Die Software des tISM schal-

tet, abhängig von der verwendeten Wellenlänge, automatisch zwischen den Kanälen, der in den Ulbrichtkugeln verbauten Sandwich-Fotodioden (UVS/IGA-050/030, Electro Optical Systems, USA, Sensitivität: 200–1700 nm [65]) um. Somit ergibt sich ein Arbeitsbereich von 300–1700 nm.

Die Steuerung der Messungen erfolgt über einen Touchscreen (vgl. Abbildung A.2). Bei jeder Messung wird automatisch der Mittelwert aus zehn Einzelmessungen bestimmt. Transmission (M_T), ungestreute Transmission (M_U) sowie Reflexion (M_R) (vgl. Gleichungen 4.1 bis 4.3) errechnet das tISM aus den zwischengespeicherten Einzelmessungen und stellt sie auf dem Display dar (vgl. Abb. A.2). Zusätzlich erfolgt die Übertragung der Daten via USB an einen verbundenen PC. Der COM-Port des im tISM verbauten Arduino Megas (Arduino, Italien; Quellcode in Kapitel A.4.1) dient dabei der Kommunikation. Die Stromversorgung kann wahlweise über USB (5 V) oder Hohlstecker (6–12 V) erfolgen. Die Verwendung eines Akkus ermöglicht einen autarken Betrieb [E2].

Lichtquelle

Die bevorzugten Lichtquellen sind Laserdioden. Sie sind monochromatisch und ermöglichen – verglichen mit LED – eine genauere Auswertung der Messwerte (definierter Bereich der Absorptionsspektren). Weiterhin erleichtern Laserdioden die Bündelung des Lichtstrahls über größere Strecken (etwa 70 cm im tISM).

Die geringe Leistungsaufnahme von (Laser-) Dioden ermöglicht den Betrieb mit Akkus ohne aktive Kühlung. Die kleine Bauform mit vernachlässigbarem Gewicht erhöht die Mobilität des Systems. In Tabelle 4.1 sind die implementierten Wellenlängen (780 nm, 808 nm, 850 nm, 980 nm und 1310 nm) bezüglich ihrer Messziele dargestellt. Mit den 780 nm und 850 nm Lasern kann potenziell zwischen den funktionellen Hämoglobinderivaten differenziert werden (vgl. Kapitel 3.2.11). Ferner besteht bei 780 nm ein Einfluss durch Carboxyhämoglobin, das bei den übrigen Wellenlängen keine signifikante Absorption aufweist.

Tab. 4.1: Absorption durch die Hämoglobinderivate sowie Wasser bei den verwendeten Wellenlängen. Für die funktionellen Hämoglobinderivate ist ein Vergleich der Absorptionen angegeben, während bei den übrigen Absorbern ein potenzieller Einfluss auf den Messwert mit einem X markiert ist. Abschätzungen nach [24, 36, 37, 66]. Red-Hb: Desoxyhämoglobin, Oxy-Hb: Oxyhämoglobin, CO-Hb: Carboxyhämoglobin, Met-Hb: Methämoglobin.

Wellenlänge	Optische Absorption			
	Funktionelles Hämoglobin	CO-Hb	Met-Hb	Wasser
780 nm	Red-Hb > Oxy-Hb	X	X	
808 nm	Red-Hb = Oxy-Hb		X	
850 nm	Red-Hb < Oxy-Hb		X	
980 nm	Red-Hb « Oxy-Hb		X	X
1310 nm	Red-Hb & Oxy-Hb « H ₂ O			X

Die 808 nm Laserdiode ist von besonderem Interesse, weil diese Wellenlänge einem isosbestischen Punkt in den Absorptionsspektren der funktionellen Hämoglobinderivate entspricht. Die Absorption des Hämoglobins ist bei dieser Wellenlänge unabhängig von der Sauerstoffsättigung. 980 nm wurden gewählt, um einen eventuellen Einfluss der Lichtabsorption durch Wasser abschätzen zu können. Weiterhin ist die deutlich höhere Absorption von gesättigtem Hämoglobin (im Vergleich zu reduziertem Hämoglobin) für die Signalauswertung von Belang. Bei 1310 nm weist Wasser eine hohe Lichtabsorption auf.

Küvetten

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit fanden Messungen in statischen und dynamischen Küvetten statt. Die Messung des optischen Mediums Intralipid erfolgte, zwecks Vergleichbarkeit zur betrachteten Multicenter-Studie [62], in einer statischen Küvette (100-OS, Hellma [67]) mit einer Schichtdicke von 2 mm.

Speziell angefertigte Flussküvetten aus Aluminium (vgl. Abbildung 4.4) ermöglichten dynamische Messungen mit Schichtdicken von 1, 2 und 3 mm. Die optischen Gläser mit einer Dicke von 2,3 mm [68] wurden mit einem Deckel und einer Dichtung auf dem Küvettenkörper fixiert.

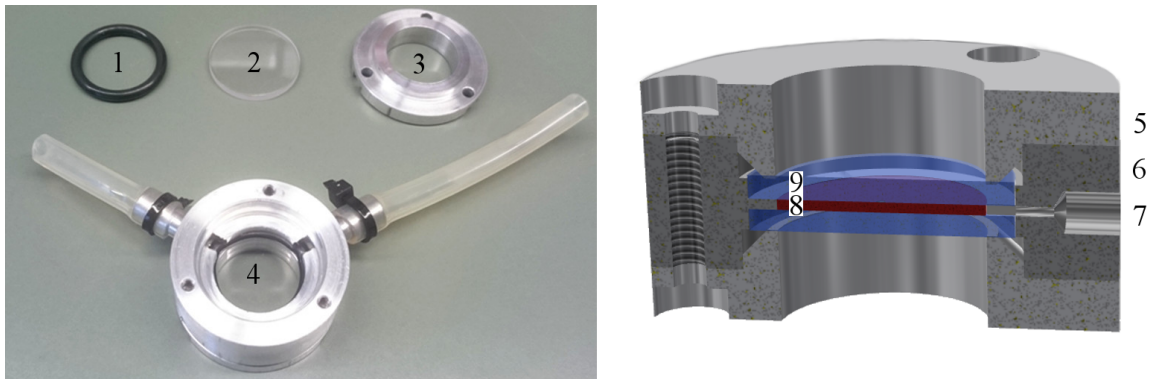


Abb. 4.4: Links: Geöffnete Flussküvette. Das optische Glas (2) wird mit einer Dichtung (1) und einem Deckel (3) an den Küvettenkörper (4) gepresst. Rechts: Schnittbild der optischen Flussküvette (1 mm) inklusive optischer Gläser (9), Probe (8) sowie Probenzulauf (7). Zur besseren Darstellung sind Deckel (5) und Küvettenkörper (6) farblich differenzierbar dargestellt.

Bei den Messungen mit Blut war eine schnelle Veränderung der optischen Eigenschaften durch die Sedimentation der Erythrozyten zu erwarten. Eine Rollenpumpe (Reglo, Ismatec, Deutschland) erzeugte einen Probenfluss (32,7 ml/min), um der Sedimentation entgegenzuwirken. Die Silikonschläuche haben einen Innendurchmesser von 3 mm.

Kalibration der Ulbrichtkugeln

Präzise Kenntnis über die Reflexion der Beschichtung im Inneren der Ulbrichtkugeln ist von zentraler Relevanz bei der Bestimmung der optischen Koeffizienten (μ_a , μ_s'). Laut Herstellerspezifikation beträgt die Reflexion im relevanten Wellenlängenbereich über 98 % (vgl. [64]). Aufgrund von Irregularitäten innerhalb der Ulbrichtkugeln, Alterung sowie Produktionsvarianzen, ist eine Kalibration der Sphären notwendig. Zur Bestimmung der Sphärenreflexion (R_w) dienen zwei Messungen, bei denen der Lichtstrahl derart in die Reflexionskugel einfällt, dass er auf der Rückwand der Kugel auftritt und das Licht diffus in der Kugel verteilt (Abbildung 4.5). Die Messungen erfolgen mit offenem ($R_{DiffusStandard}$) sowie mit dem Reflexionsstandard verschlossenem Port ($R_{Diffus0}$). Die Berechnungen berücksichtigen die Fläche der Sphärenwand (a_w), der Probenports (a_s), der Eingangsports (a_e) und der Detektorports (a_d) sowie den Reflexionsstandard (r_{std}) und die Reflexion des Detektors (r_d) [63, 64].

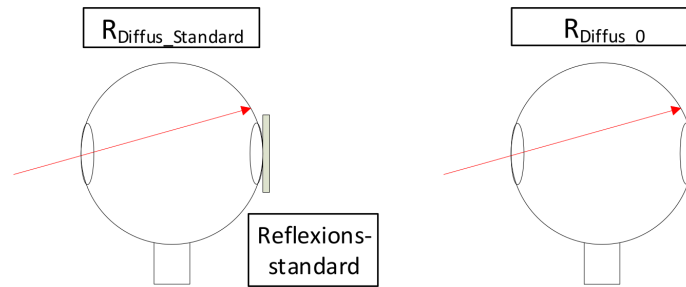


Abb. 4.5: Bestimmung der Streuung der Sphärenwände.

Die wellenlängenabhängige Reflexion innerhalb der Ulbrichtkugeln berechnet sich nach Prahl [63]:

$$\frac{1}{r_w} = a_w + a_d r_d (1 - a_e) + a_s r_{std} (1 - a_e) \cdot \frac{R_{DiffusStandard}}{R_{DiffusStandard} - R_{Diffus0}}. \quad (4.4)$$

Die den Messungen zugrunde liegenden Reflexionsstandards sind aus der Kennlinie des Herstellers extrahiert. In Tabelle 4.2 sind die ermittelten Reflexionen der Beschichtungen der Ulbrichtkugeln aufgeführt (vgl. [64]).

Tab. 4.2: Reflexionsstandard und Reflexion der Ulbrichtkugeln in Abhängigkeit der Wellenlänge

	780 nm	808 nm	850 nm	980 nm	1310 nm
Reflexionsstandard	0,782	0,784	0,789	0,800	0,817
Reflexion der Ulbrichtkugeln	0,921	0,920	0,908	0,890	0,862

4.1.2 Referenzen

Zur Validierung und Sicherstellung der Messgenauigkeit kamen vier Referenzverfahren und -Systeme zur Anwendung, welche in Tabelle 4.3 aufgelistet sind und im Folgenden näher erläutert werden.

Tab. 4.3: Übersicht der Referenzen mit Angaben über die Kontinuität und Ziele. Die Anwendung spezifiziert, bei welchen Datensätzen (DS) die jeweilige Referenz eingesetzt wurde.

Referenz	Kontinuität	Anwendung	Ziel
IAD	kontinuierlich	Tinte, DS1	Validierung
Interne Referenz	diskontinuierlich	DS1, DS2	Justierung
Laborgeräte	diskontinuierlich	DS1, DS2	Referenz
Photospektrometer	kontinuierlich	DS1	Referenz

Inverse Adding Doubling-Algorithmus

Die schichtdickenunabhängigen optischen Koeffizienten aus den schichtdickenabhängigen Messwerten des Ulbrichtkugelaufbaus können mit dem Inverse Adding Doubling (IAD)-Algorithmus abgeleitet werden. Bei Übereinstimmung der Koeffizienten aus den 1, 2 und 3 mm Küvetten wird die Plausibilität der Messdaten angenommen.

Sind Transmission (M_T) und Reflexion (M_R) einer Probe bekannt, ist ein inverses Problem zu lösen, um den Absorptions- (μ_a) und reduzierten Streukoeffizienten (μ_s') zu bestimmen. Je nach Anwendungsfall existieren unterschiedliche Ansätze zur inversen Lösung der Strahlungstransportgleichung. Der Ansatz von Kubelka und Munk (Heuristik) geht dabei von einer Isotropie in der Nähe der Eintrittsstelle des Lichts aus, was jedoch für die Messungen im Ulbrichtkugelaufbau nicht zutreffend ist [69]. Eine weitere Möglichkeit zur inversen Lösung ist die Diffusionsapproximation. Dieser Ansatz setzt eine nahezu isotrope innere Strahlenausbreitung voraus. Bei Proben mit hohen Streukoeffizienten ist diese Anforderung jedoch nicht hinreichend erfüllt [70].

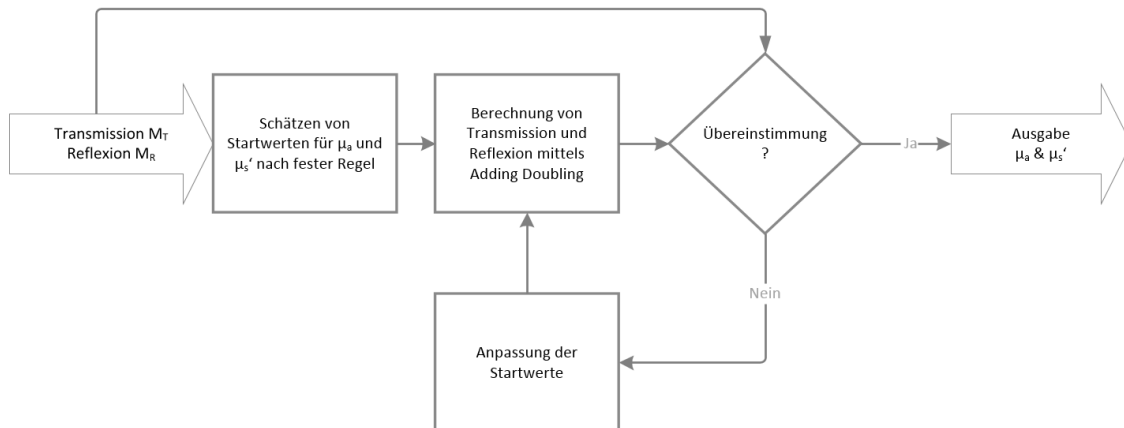


Abb. 4.6: Ablaufschema des Inverse Adding Doubling (IAD)-Algorithmus zur Bestimmung der reduzierten Streuungs- (μ_s') und Absorptionskoeffizienten (μ_a) aus der gemessenen Transmission (M_T) sowie Reflexion (M_R) einer Probe.

Mangels einer exakten Lösung der Strahlungstransportgleichung für biologisches Gewebe entwickelte Scott Prahl – basierend auf dem Adding Doubling Algorithmus – den IAD-Algorithmus (vgl. Abbildung 4.6). Grundlegend wird das inverse Problem auf das iterative Lösen des Vorwärtsproblems reduziert. Zur Berechnung des Algorithmus werden dabei zunächst Startwerte für die Streuung und Absorption aus den gemessenen Transmissions- und Reflexionswerten der Probe generiert. Die mit den Startwerten errechneten Ergebnisse werden anschließend mit den Ausgangswerten (M_R , M_T) verglichen. Stimmen diese überein, werden die zuvor geschätzten Streuungs- und Absorptionskoeffizienten als Ergebnis ausgegeben. Stimmen die gemessenen Werte nicht mit den berechneten Werten überein, werden die angenommenen Streuungs- und Absorptionskoeffizienten angepasst und erneut mit dem Adding Doubling Algorithmus berechnet. Dieser Vorgang wird so lange wiederholt, bis übereinstimmende Ergebnisse – zwischen Messwert und Adding Doubling-Ergebnis – erzielt werden.

Der IAD-Algorithmus ist speziell für Messungen mit Ulbrichtkugeln entwickelt worden. Die Kenntnis umfassender Systemparameter ist für die korrekten Berechnungen erforderlich (vgl. Tabelle A.1). Eine weitere Voraussetzung für die Anwendbarkeit des IAD-Algorithmus ist, dass die Proben eine Absorption aufweisen. Neben den in dieser Arbeit primär betrachteten Absorptions- (μ_a) und reduzierten Streukoeffizienten (μ_s') werden durch den IAD-Algorithmus weiterhin die Anisotropie g sowie der Streukoeffizient (μ_s) ermittelt. Für die Berechnungen kann ein

Fehler in der Größenordnung von 3 % angenommen werden [63, 69, 71].

Interne Referenz

Während des Messablaufs im tISM ist es erforderlich, die Lichtquellen zu wechseln. Ein zentraler Punkt ist hierbei die Justierung des Lasers. Die exakte Einstellung ist mit einer internen Referenz (destilliertes Wasser, Intralipid (6 %) und Tinte (1,8 g/l)) definiert, die einen reproduzierbaren Messaufbau gewährleistet. Die Absorptions- (μ_a) und reduzierten Streukoeffizienten (μ_s') der internen Referenz entsprechen den optischen Eigenschaften einer Hämoglobinkonzentration von 10 g/dl (vgl. Kapitel 4.1.3).

Laborgeräte

Studienergebnisse deuten darauf hin, dass die Messungen der Hämoglobinkonzentration in kommerziellen Systemen Schwankungen unterliegen [72, E1]. Durch die Anwendung mehrerer Referenzsysteme verschiedener Hersteller soll der Einfluss dieser Schwankungen minimiert werden.

Insgesamt kamen 5 Laborgeräte als Referenzsysteme für die Messungen mit Blut zum Einsatz: zwei IL-682 CO-Oximeter sowie drei HemoCue 201+ Systeme. Sie dienen zur Bestimmung der Hämoglobinkonzentration, der Sauerstoffsättigung und der Anteile der Hämoglobinderivate.

Die IL-682 CO-Oximeter (Instrumentation Laboratory, USA) sind Blutgasanalytoren (BGA) und gleichzeitig Point of Care Testing (POCT)-Systeme. Zur Bestimmung der Hämoglobinkonzentration arbeiten sie nach Herstellerspezifikationen im Messbereich von 5 bis 20 g/dl mit einer Genauigkeit von 0,3 g/dl [73]. Zusätzlich werden die prozentualen Anteile der Hämoglobinderivate: Oxy-Hb, Red-Hb, CO-Hb und Met-Hb mit einer Genauigkeit von ± 2 % sowie die Sauerstoffsättigung angegeben.

Auch bei den HemoCue Hb 201+ (HemoCue AB, Schweden) handelt es sich um POCT-Systeme. Die Genauigkeit bei der Bestimmung der Hämoglobinkonzentration im Bereich von 0 bis 25,6 g/dl ist mit $\pm 1,5$ % angegeben [74].

Photospektrometrie

Das Photospektrometer (EPP2000-UVN-100, StellarNet Inc., USA) ist eine Referenz für die im Ulbrichtkugelaufbau gemessene Transmission (M_T). Bestimmt wird die Transmission (S_T) in Counts, separat für jede Wellenlänge im Bereich von 690 nm bis 1000 nm. Der Messbereich ergibt sich aus der Kombination des Spektrums der verwendeten Halogen-Lampe (Tungsten Halogen-Lampe, StellarNet Inc., USA) sowie dem Arbeitsbereich des Sensors. Pro Messung sind Werte zwischen 0 und 4095 Counts (12 Bit Auflösung) je Wellenlänge möglich. Zur bestmöglichen Ausschöpfung des gesamten Messbereiches ist die manuelle Anpassung der Integrationszeit erforderlich. Testmessungen zeigten – nach dem Abzug des Dunkelspektrums – einen linearen Zusammenhang zwischen den Counts und der Integrationszeit. Nach der Division durch die Integrationszeit ergibt sich ein zeitunabhängiger Wert.

Die Skalierung der Datensätze (auf den reellen Zahlenbereich von 0 bis 1) des Photospektrometers sowie der Messdaten des tISM ermöglicht den Vergleich der Ergebnisse.

4.1.3 Messung optischer Medien [Modul 1.1]

Die Ziele der Messungen mit optischen Medien sind:

- 01 Validierung des Aufbaus
- 02 Nachweis von Reproduzierbarkeit
- 03 Fehleranalyse
- 04 Festlegung interner Referenz zur Justierung des Messaufbaus

Zur Einstellung der reduzierten Streuung fand Intralipid-20 (ClinOleic 20 %, Baxter [75]) Verwendung. Üblicherweise zur intravenösen Ernährung von Patienten genutzt, besteht Intralipid primär aus raffiniertem Oliven- und Sojaöl sowie aus Wasser. Im verwendeten Messbereich (780–1310 nm) weist Intralipid-20 eine mit steigender Wellenlänge abfallende Streuung (vgl. Abbildung A.5) und keine signifikante Absorption auf [62, 76, 77].

Tab. 4.4: Übersicht der Messbereiche, Besonderheiten und Ziele der Messungen mit Intralipid und Tinte.

Messung	Intralipid	Tinte	Besonderheiten	Ziele
Intralipid	1–20 %	3,0 g/l	780–980 nm, statische Küvette	Validierung tISM
Tinte	6 %	1,0–4,5 g/l	-	Grenzbestimmung, Reproduzierbarkeits- und Fehleranalyse
Int. Referenz	6 %	1,8 g/l	3 mm Flussküvette	Justierung tISM

Die Einstellung des Absorptionskoeffizienten der Lösung ist mit schwarzer Tinte (India Ink, Pelikan, Deutschland) möglich. Sie weist keine relevante Streuung im Messbereich auf, zeigt jedoch eine wellenlängenabhängige Absorption [62, 61].

Die Analysen des konzentrationsabhängigen Verhaltens der optischen Medien basieren auf zwei Messreihen, bei denen je eines der Medien konstante Werte aufwies. Die Überprüfung und Festlegung der internen Referenz erfolgte mit einer dritten Messreihe. Bei den Messreihen diente destilliertes Wasser als Verdünnungsmittel. In Tabelle 4.4 ist ein Überblick über die Parameter, Besonderheiten und Ziele der Messungen aufgeführt.

Intralipid [IL (1–20 %), T (3 g/l)]

Primäre Ziele der Messreihe waren:

- Ziel 1: Ableitung von Parametern zur Einstellung von Streuungen
- Ziel 2: Vergleich mit Literatur

Ziel 1: Auf Grundlage der Messergebnisse ist die gezielte Einstellung der Streuung von Proben angestrebt. Für die folgenden Messungen mit variabler Tintenkonzentration kann entsprechend eine Streuung nachgebildet werden, welche der Charakteristik von Blut entspricht.

Ziel 2: Der Vergleich mit den Daten einer Multicenterstudie [62] ermöglicht eine Abschätzung der Messgenauigkeit des tISM. Spinelli et al. bestimmten die optischen

Eigenschaften von Intralipid in neun Forschungseinrichtungen auf der Basis verschiedener Messverfahren. Zwecks Vergleichbarkeit der Messungen mit Spinelli et al. [62] erfolgten die Untersuchungen in einer statischen Küvette bei den Wellenlängen 780 nm, 808 nm, 850 nm und 980 nm. Eine konstante Tintenkonzentration (3 g/l) war für die Anwendung des IAD-Algorithmus notwendig (vgl. Kapitel 4.1.2).

Spinelli et al. verwendeten ein Intralipid-Präparat eines anderen Herstellers. Nach Michels et al. [76] konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen dem in der vorliegenden Arbeit verwendeten Intralipid und jenem aus der Multicenterstudie ermittelt werden.

Die Multicenterstudie definiert die optischen Eigenschaften unverdünnten Intralipids. Im tISM lassen sich diese aufgrund zu hoher Streuung nicht direkt messen. Zwischen der Konzentration von Intralipid (mit destilliertem Wasser verdünnt) und dem reduzierten Streukoeffizienten besteht ein linearer Zusammenhang [77]. Aus Messungen bei verschiedenen Intralipidkonzentrationen (1, 2, 4, 6, ..., 20 %) lässt sich mit einer linearen Regression der reduzierte Streukoeffizient von unverdünntem Intralipid herleiten.

Tinte [IL (6 %), $T_{780-980nm}$ (1,0–4,5 g/l), T_{1310nm} (4,5–6,0 g/l)]

Die Bestimmung der Grenzbereiche des Systems sowie die Fehler- und Reproduzierbarkeitsanalyse für die Messungen mit dem tISM basieren auf einer Messreihe mit variabler Tintenkonzentration bei konstanter Intralipidkonzentration (6 %).

Nach empirischen Abschätzungen (nach [14, 64, 78, 79]) sollten mit acht Tintenkonzentrationen zwischen 1 und 4,5 g/l die Absorptionen von Blut mit Hämoglobinkonzentrationen zwischen 5 und 15 g/dl nachgebildet werden. Bei 1310 nm unterscheidet sich die notwendige Tintenkonzentration (4,5 bis 6 g/l).

Jede Probe wurde separat vierfach hergestellt und anschließend dreifach vermessen. Somit ergaben sich zwölf Wiederholungsmessungen für jeden Messpunkt unter Flussbedingungen (Flussküvetten: 1, 2 und 3 mm).

Interne Referenz

Die reproduzierbare Justierung der Laser im Ulbrichtkugelaufbau gewährleistet die interne Referenz – bestehend aus einer Kombination von Intralipid (6 %) und Tinte (1,8 g/l). Die optischen Eigenschaften entsprechen Blut mit einer Hämoglobinkonzentration von 10 g/dl (für 780–980 nm) und befinden sich im Arbeitsbereich aller Wellenlängen des tISM.

Die Richtwerte zur Justierung des tISM basieren auf einer Messreihe, bei der zehn unabhängig angefertigte Proben (IL (6 %), T (1,8 g/l)) im identisch eingestellten tISM vermessen wurden. Die Laserjustierung ist ausschließlich nach dem Wechsel der Laser erforderlich – zwischen den Messungen verschiedener Küvetten und Proben ist keine Justierung notwendig. Die interne Referenz des tISM ist für die 3 mm Flussküvette definiert.

4.1.4 Simulation [Modul 1.2]

Die dritte Säule der Validierung des tISM war die Simulation der Lichtausbreitung im Messaufbau. Basierend auf den Messdaten sowie den Berechnungen (IAD-Algorithmus) der Messreihe (mit variierender Tintenkonzentration) wurde die Lichtausbreitung im Ulbrichtkugelaufbau – für alle Küvettdicken und Proben – simuliert und mit den Messergebnissen verglichen.

Grundannahmen

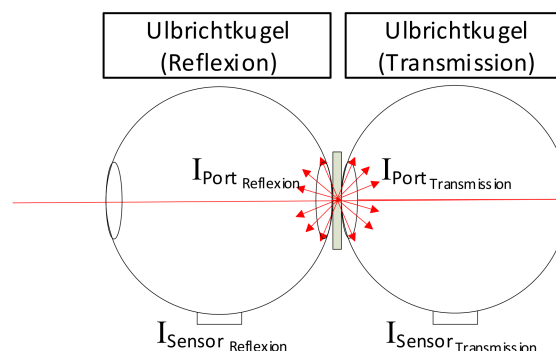


Abb. 4.7: Küvette mit Stoffprobe, umgeben von Ulbrichtkugeln, zur Bestimmung der Transmission und Reflexion. An den der Stoffprobe zugewandten Ports herrschen die Lichtintensitäten I_{Port} und an den Sensoren die Lichtintensitäten I_{Sensor} vor.

Unter der Annahme, dass in den Ulbrichtkugeln (vgl. Abbildung 4.7) eine Gleichverteilung des Lichts vorherrscht, ist die Lichtintensität am Eingang (Port) der Kugeln proportional zu jener am Sensor im Kugellinneren:

$$I_{Port} \propto I_{Sensor} . \quad (4.5)$$

Ausgehend davon, dass beide Ulbrichtkugeln gleiche optische Eigenschaften besitzen, ist das Verhältnis der Lichtintensitäten an den Ports beider Kugeln gleich dem Verhältnis an den jeweiligen Sensoren:

$$\frac{I_{PortTransmission}}{I_{PortReflexion}} = \frac{I_{SensorTransmission}}{I_{SensorReflexion}} . \quad (4.6)$$

Somit kann die Simulation der Lichtausbreitung in den Ulbrichtkugeln vernachlässigt werden, wodurch das Problem auf die Bestimmung der Lichtintensität an den Übergängen zwischen Ports und Küvette reduziert wird.

Simulation in COMSOL

Basis der Simulationen ist die Helmholtz-Gleichung zur Beschreibung der Lichtausbreitung mit Hilfe der FEM unter Verwendung der Software COMSOL Multiphysics (Version 5.2, COMSOL AB, Schweden) [80]. Die Geometrien der Küvetten wurden mit dem CAD-Programm Autodesk Inventor (Autodesk, USA) erstellt.

Ein Kreis (1 mm Durchmesser) zwischen Glas und Probe (auf Seite des eindringenden Strahls) ist als Strahlungsquelle implementiert. Die Ausbreitung von der Quelle ist anisotrop in Richtung der Probe definiert (analog zum Lichtstrahl im tISM). In der restlichen Simulationsumgebung breitet sich das Licht isotrop aus.

Die **erste Simulationsgeneration** berücksichtigte die gesamte Küvette inklusive des Aluminiumkörpers (vgl. Abbildung 5.4 links). Bedingt durch die hohe Reflexion des Metalls bei geringer Absorption, sind in den Aluminiumteilen nur vernachlässigbare Effekte zu beobachten. Die Berechnungen in der verhältnismäßig komplexen Küvettegeometrie sind jedoch bei nicht erkenntlichem Informationsgewinn zeitaufwändig.

Zur Effizienzsteigerung der Simulation wurde – in der **zweiten Simulationsgeneration** – statt der Simulation der gesamten Küvettegeometrie, lediglich das innere der Küvette simuliert (vgl. Abbildung 5.4 rechts). Die mit Aluminium in Berührung kommenden Flächen sind durch eine Randbedingung mit geringer Absorption und hoher Streuung definiert, welche die optischen Eigenschaften des Metalls repräsentiert.

Auswertung der Simulationsergebnisse

Für die Photodioden im tISM wird davon ausgegangen, dass die gemessene Lichtleistung (im Arbeitsbereich) proportional zur Lichtintensität innerhalb der Kugel ist. Da ein direkter Vergleich der gemessenen und simulierten Größen nicht möglich ist, wurden für die Messungen und die Simulationen jeweils die Quotienten aus Transmission und Reflexion berechnet und miteinander verglichen.

Die Quotienten der Simulation berechnen sich analog zu Gleichung 4.6 aus dem Verhältnis der simulierten Lichtintensitäten an den Probenports ($I_{PortTransmission} / I_{PortReflexion}$). Die Quotienten der Messungen entsprechen dem Verhältnis aus gemessener Transmission zu Reflexion (M_T / M_R).

4.1.5 Fehlerabschätzung [Modul 1.3]

Die Fehlerabschätzung basiert auf den Festlegungen in DIN1319-1 (Grundlagen der Meßtechnik – Teil 1: Grundbegriffe) [81] und DIN1319-3 (Grundlagen der Meßtechnik – Teil 3: Auswertung von Messungen einer einzelnen Meßgröße, Meßunsicherheit) [82]. Die detaillierten Betrachtungen fanden zunächst getrennt nach statistischen und systematischen Fehlern statt. Abschließende Abschätzungen erfolgen getrennt nach Fehlern des tISM sowie nach Fehlern bei der Bestimmung der Hämoglobinkonzentration.

Statistische Fehler

Statistische Fehler – auch als zufällige Fehler bezeichnet – sind Messunterschiede, die bei wiederholter Messung unter konstanten Bedingungen auftreten. Sie

manifestieren sich in Form unkontrollierter Streuung um einen Mittelwert. Nach DIN1319-1 [81] sind verschiedene Ursachen für statistische Fehler definiert:

- „Nicht beherrschbare Einflüsse der Meßgeräte“
- „Nicht beherrschbare Einflüsse aus der Umgebung“
- „Nicht beherrschbare Änderungen des Wertes der Meßgröße“
- „Nicht einseitig gerichtete Einflüsse des Beobachters (z. B. bei der Ablesung einer Skale)“

Nach dem Gesetz der großen Zahlen ist es möglich, den statistischen Fehler durch Mittelwertbildung von Einzelmessungen zu reduzieren, da eine Konvergenz des arithmetischen Mittelwerts an den Erwartungswert bei wiederholter Erhebung von Zufallszahlen eintritt [81].

Systematische Fehler

Systematische Fehler sind wiederkehrende Messabweichungen, die bei wiederholter Messung unter konstanten Bedingungen auftreten. Sie prägen sich als konstante Abweichung vom Zielwert aus. In der DIN1319-1 [81] werden verschiedene systematische Fehlerquellen aufgeführt:

- „Unvollkommenheit der Meßgeräte (Meßgeräteabweichung, z. B. unzureichende Justierung, Nichtbeachtung einer Kalibrierung)“
- „Einflüsse wie Erwärmung, Abnutzung, Alterung“
- „durch den Beobachter verursachte Abweichungen“
- „Abweichungen des tatsächlich vorliegenden Meßobjektes vom vorausgesetzten“

Die Analyse der Fehler fand getrennt nach den aufgeführten Fehlerquellen statt.

4.2 Messung Hämoglobin [Modul 2]

Die Messungen von oxygeniertem Hämoglobin verfolgten vier Ziele:

Ziel 1	Beweis der prinzipiellen Machbarkeit	DS1
Ziel 2	Plausibilität des Datensatzes	DS1
Ziel 3	Training von Algorithmen	DS1
Ziel 4	Erhebung und Anwendung von Evaluationsdaten	DS2

Ziel 1: Grundlegend für die Umsetzbarkeit aller folgenden Ziele war die Frage, ob es mit dem tISM möglich ist, die umfangreichen Anforderungen zu erfüllen. In Abbildung 4.8 ist ein Überblick des angestrebten Messbereiches gegeben. Voraussetzung ist die Bestimmbarkeit der optischen Eigenschaften von Hämoglobin im Messbereich von 5–15 g/dl, bei den Schichtdicken von 1–3 mm für die diskreten Wellenlängen (780, 808, 850, 980, 1310 nm) – standardisiert, reproduzierbar ($n \cdot M=12$) in einem Messaufbau. Im Rahmen dieser Untersuchung entstand der erste Datensatz (DS1) mit jeweils $N=1980$ Messwerten für die Transmission (M_T) und die Reflexion (M_R).

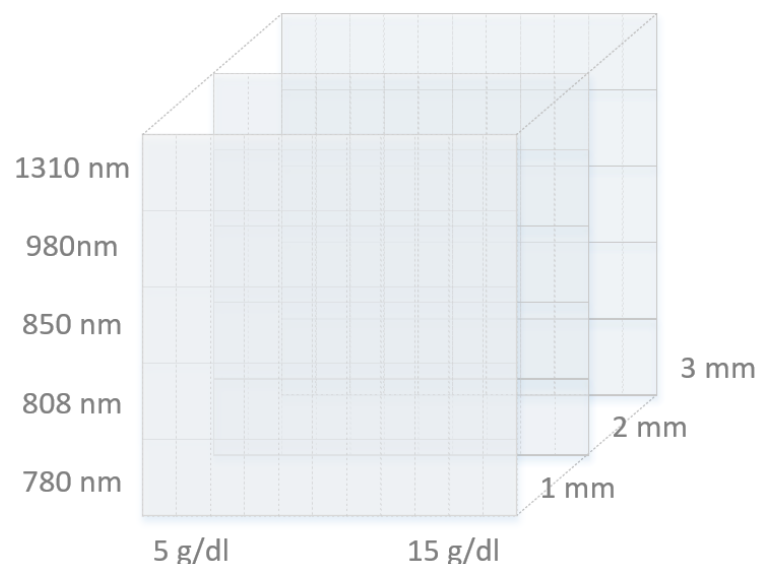


Abb. 4.8: Darstellung der Anforderungen an die Hämoglobinmessung. Jedes Quadrat repräsentiert einen Messpunkt (M_R , M_T): Wiederholungsmessungen ($n \cdot M=12$), Schichtdicke (1, 2, 3 mm), Hämoglobinkonzentration (5 bis 15 g/dl) sowie Wellenlänge (780, 808, 850, 980, 1310 nm).

Ziel 2: Prüfung der Plausibilität des DS1 basierend auf den Berechnungen mit dem IAD-Algorithmus sowie der Referenz durch das Photospektrometer.

Ziel 3: DS1 kommt im späteren Verlauf zum Training von Algorithmen zur schichtdickenunabhängigen Prädiktion der Hämoglobinkonzentration zur Anwendung (vgl. Kapitel 4.3).

Ziel 4: In einer prospektiven, randomisierten, verblindeten Messreihe wurde ein zweiter Datensatz (DS2) erhoben. Die Einstellung der Hämoglobinkonzentrationen (4 bis 16 g/dl) fand randomisiert statt – mit der Zielsetzung, den gesamten Messbereich homogen abzubilden. Diese Evaluationsdaten (DS2) waren explizit für die Auswertung der bereits trainierten Algorithmen zur schichtdickenunabhängigen Prädiktion der Hämoglobinkonzentration vorgesehen (vgl. Kapitel 4.3).

4.2.1 Probenaufbereitung

Die Proben basieren auf Erythrozytenkonzentraten (EK) (etwa 300 ml je Konzentrat), verdünnt mit isotonischer Kochsalzlösung (Sterofundin ISO 1/1 E ISO, B. Braun Melsungen AG, Deutschland). Jedem Erythrozytenkonzentrat wurden vor der Dilution Heparin (10000 Einheiten, Ratiopharm GmbH, Deutschland) als Antikoagulans sowie Natriumhydrogenkarbonat (20 ml, Serag-Wiessner GmbH, Deutschland) als Puffersubstanz zur Regulierung des pH-Werts hinzugegeben. Die Messungen waren mit oxygenierten Proben vorgesehen – mit einer Sauerstoffsättigung von mindestens 97 %. In 50 ml Schnappdeckelgläsern abgefüllt, konnten die Proben auf einem Walzenmischer zwischen den Messungen in Bewegung gehalten werden. Das kompakte Schlauchsystem minimiert die benötigte Menge an Blut (17 ml) zur Durchführung der Messungen.

Die Parameter beider Datensätze sind in Tabelle 4.5 gegenübergestellt.

Tab. 4.5: Gegenüberstellung der mit tISM erhobenen Datensätze (DS). Jeder Datensatz enthält die Transmissionen (M_T) und die Reflexionen (M_R) aller Wellenlängen).

	DS1	DS2
Schichtdicke	1, 2, 3 mm	
Wellenlänge	780, 808, 850, 980, 1310 nm	
tHb Bereich	5, 6, ..., 15 g/dl äquidistant verteilt	4,..., 16 g/dl zufällig verteilt
Oxygenierung	$\geq 97 \%$	$\geq 97 \%$
Wiederholungen	4 Tage, je 3 Wiederholungen	3 Tage, je 3 Wiederholungen
Proben	44	30
Datensätze	396	270

4.2.2 Datensatz 1 (DS1)

Für DS1 fanden an 4 Tagen Messungen mit verschiedenen Erythrozytenkonzentraten statt. Jeweils elf Proben mit Hämoglobinkonzentration im klinisch relevanten Bereich von 5 bis 15 g/dl wurden angefertigt und vermessen. Die Abstufung erfolgte in 1 g/dl Schritten – mit einer mittleren Abweichung von $\pm 0,12$ g/dl. Jede Probe wurde dreifach mit jeder Küvette im tISM vermessen, was zu 396 Datenpunkten

(DP) im Ulbrichtkugelaufbau führte (vgl. Tabelle 4.6).

Tab. 4.6: Übersicht und Nummerierung der im tISM generierten Datenpunkte (DP) aus den Erythrozytenkonzentraten (EK 1–4) des ersten Datensatzes (DS1).

	Probe		Küvette		
	Nr.	tHb [g/dl]	1 mm	2 mm	3 mm
EK 1	1	5	D1–3	D34–36	D67–69
	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮
	11	15	D31–33	D64–66	D97–99
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮
EK 4	34	5	D298–300	D331–333	D364–366
	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮
	44	15	D328–330	D361–363	D394–396

Als Referenz dienten Photospektrometeraufnahmen (vgl. Kapitel 4.1.2). Aus insgesamt 44 Proben resultierten 132 Spektren. Die Messparameter beider Systeme sind in Tabelle 4.7 zusammengefasst [E3, E4].

Tab. 4.7: Messparameter von tISM und Photospektrometer bei der Erhebung des DS1.

	tISM	Photospektrometer
Wellenlängen	780, 808, 850, 980, 1310 nm	690–1000 nm
Schichtdicke (SD)	1, 2, 3 mm	1, 2, 3 mm
Konzentrationen (C)	5, 6, ..., 15 g/dl	5, 6, ..., 15 g/dl
Messungen	Transmission M_T , Reflexion M_R	Transmission S_T
Messtage (M)	4	4
Wiederholungen (n)	3	1
Messwerte (N)	1980	132

Messaufbau

Der Messaufbau (Abbildung 4.9) hat zwei unabhängige Teilsysteme: tISM (vgl. Kapitel 4.1.2) und Photospektrometer (vgl. Kapitel 4.1.2).

Die drei optischen Flussküvetten wurden alternierend in den Teilsystemen platziert. Beide Teilsysteme waren mit einem Rechner zur Datenaufzeichnung und Steuerung verbunden. Ein Multisensor (DL-181THP, Voltcraft, Hong Kong) dokumentierte die Luftfeuchtigkeit, den Luftdruck sowie die Temperatur innerhalb des Messaufbaus.

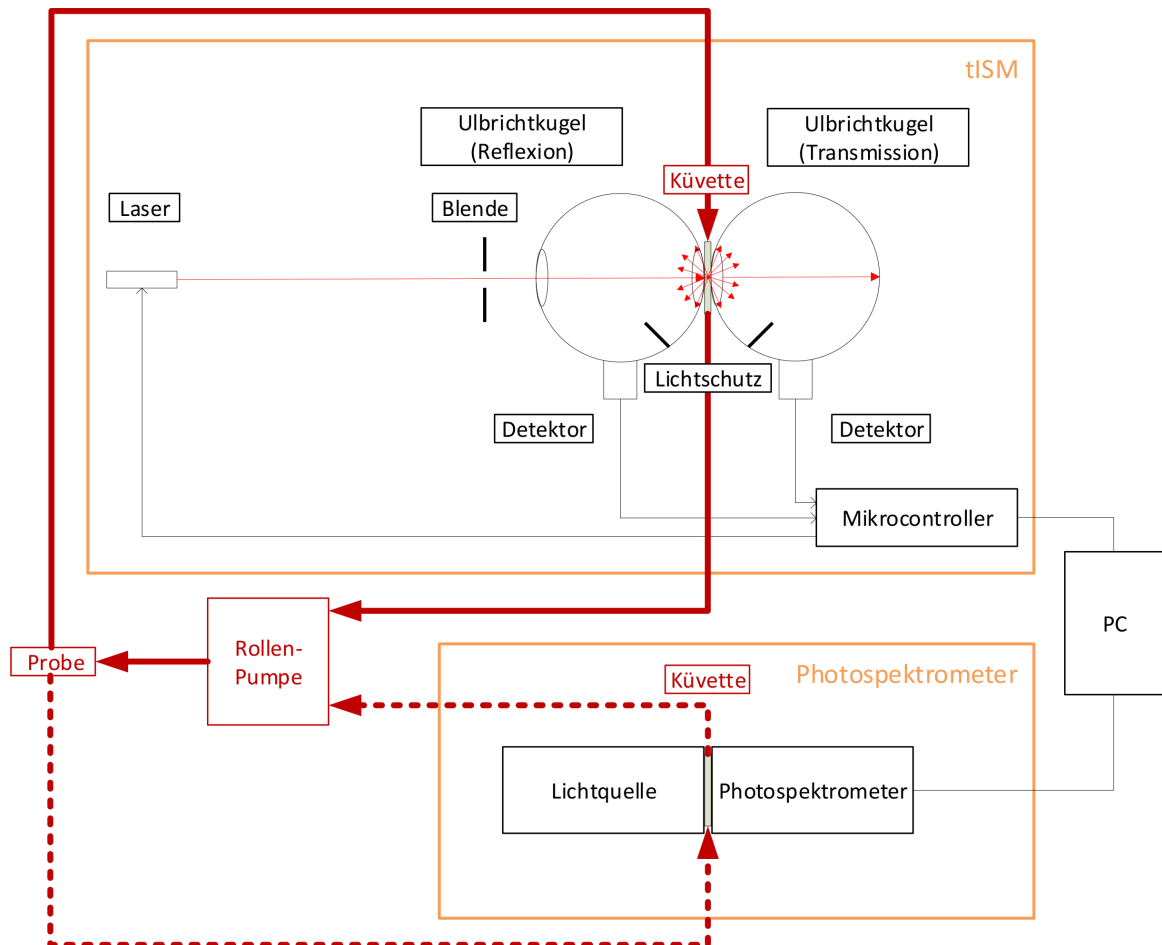


Abb. 4.9: Messaufbau mit tISM und Photospektrometer. Die Rollenpumpe sorgt alternierend im Ulbrichtkugelaufbau sowie im Photospektrometernaufbau für den Fluss. Die Datenaufzeichnung und -steuerung beider Systeme findet durch einen PC statt.

Messablauf

Abbildung 4.10 schematisiert den Ablauf der Messungen eines Messtages. Zur Randomisierung des Ablaufs variierte die Reihenfolge der Laser (1–5), Küvetten

(a, b, c) und Proben (1–11) nach einem zuvor generierten Schema (Abfolge mit Zufallsgenerator in Matlab bestimmt). Zur Justierung des Messaufbaus folgte auf jeden Laserwechsel die Justierung mit der internen Referenz in der 3 mm Küvette. Begrenzt durch die Verfügbarkeit optischer Gläser konnten maximal zwei Küvetten gleichzeitig im Schlauchsystem integriert werden. Entsprechend liefen die Messungen zunächst in 2 Küvetten (a+b) und anschließend in der dritten Küvette (c) ab. Die Aufzeichnung der Photospektrometerdaten fand alternierend zu den Messungen des ersten Lasers im tISM statt.

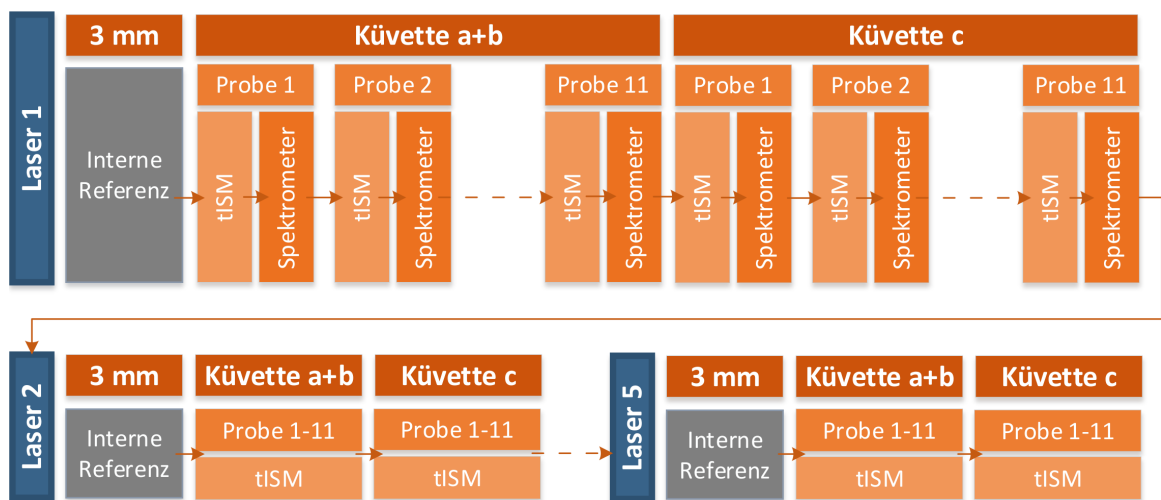


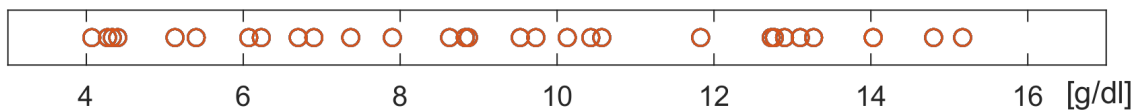
Abb. 4.10: Messablauf bei der Aufzeichnung von DS1. Nach jedem Laserwechsel dienen die Messungen der internen Referenz in der 3 mm Küvette zur Justierung des Messaufbaus. Die Photospektrometeraufnahmen fanden alternierend zu den Messungen des ersten Lasers im tISM statt. Randomisierte Reihenfolge der Laser (1–5), Küvetten (a, b, c) und Proben (1–11).

4.2.3 Datensatz 2 (DS2)

Die Erhebung des DS2 erfolgte **prospektiv** zur Bereitstellung von Evaluationsdaten für die Auswertung der Algorithmen zur Prädiktion der Hämoglobinkonzentration. Eine Erweiterung des Messbereichs (tHb: 4–16 g/dl) um je 1 g/dl an der oberen und unteren Grenze diente zur Überprüfung, wie sich die Regressionsmodelle (RM) unter abweichenden Bedingungen verhalten.

Tab. 4.8: Hämoglobinkonzentrationen der Proben von DS2 sowie beispielhaft die Nummerierung des ersten Messtages für die 1, 2 und 3 mm Küvette. Unter der Tabelle befindet sich eine graphische Häufigkeitsverteilung der Hämoglobinkonzentrationen der Proben.

		Messtag 1			Messtag 2		Messtag 3	
Probe		Messung			Probe		Probe	
Nr.	tHb [g/dl]	1 mm	2 mm	3 mm	Nr.	tHb [g/dl]	Nr.	tHb [g/dl]
1	12,73	N1–3	N31–33	N61–63	11	13,10	21	14,80
2	9,53	N4–6	N34–36	N64–66	12	7,37	22	7,90
3	6,23	N7–9	N37–39	N67–69	13	4,07	23	5,40
4	13,27	N10–12	N40–42	N70–72	14	14,03	24	12,77
5	8,83	N13–15	N43–45	N73–75	15	10,13	25	9,73
6	5,13	N16–18	N46–48	N76–78	16	6,90	26	4,33
7	14,03	N19–21	N49–51	N79–81	17	15,17	27	12,90
8	10,43	N22–24	N52–54	N82–84	18	11,83	28	10,57
9	6,70	N25–27	N55–57	N85–87	19	8,87	29	8,63
10	4,27	N28–30	N58–60	N88–90	20	6,07	30	4,40



Die Einstellung der Hämoglobinkonzentrationen erfolgte **randomisiert** im Bereich von 4 bis 16 g/dl – mit der Zielsetzung, den Messbereich homogen auszufüllen. Die ermittelten Konzentrationen sind in Tabelle 4.8 gelistet. Da die Proben nicht von dem angegebenen Messbereich der IL-682 CO-Oximeter (5–20 g/dl) abgedeckt waren, erfolgte zusätzlich die Bestimmung der Hämoglobinkonzentration mit drei HemoCue 201+ Systemen.

Die Konzentrationen der Proben waren während der Messungen unbekannt. Zur **Verblindung** wurden die Einstellung der Proben am ersten Messtag von einer unabhängigen Person durchgeführt und die Ergebnisse erst nach den Prädiktionen der Algorithmen bekanntgegeben. An den anderen Messtagen verliefen die Übertragung und Berücksichtigung der Ergebnisse ebenfalls erst nach der Prädiktion. Die Regressionsmodelle wurden bezüglich der Schichtdicke verblindet. Die Datensätze enthielten keine Information über die verwendete Küvette.

4.3 Prädiktion der Hämoglobinkonzentration

[Modul 3]

Diverse Methoden versuchen die Schichtdicke bei der Bestimmung der Hämoglobinkonzentration zu eliminieren. Auf eine kurze Übersicht einiger Verfahren folgt die Darstellung des gewählten Ansatzes aus dem Bereich des maschinellen Lernens.

Mit zwei Validierungsansätzen (mit DS1) werden aus den initialen 19 Regressionsmodellen Vertreter für die weitere Evaluation (mit DS2) bestimmt.

4.3.1 Ansätze zur Eliminierung der Schichtdicke

Bei der nicht-invasiven Bestimmung der Hämoglobinkonzentration ist der optische Weg eine der größten Herausforderungen. Für, an der Haut platzierte, optische Sensoren kann der Laufweg der Lichtstrahlen nicht genau bestimmt werden. Die Schichtdicke der einzelnen Gewebe – und besonders des Blutes – beeinflusst jedoch die optischen Interaktionen in hohem Maße. Verschiedene Ansätze zur Bestimmung oder Berücksichtigung der Schichtdicke wurden entwickelt. Ein präsender Vertreter ist die Pulsoxymetrie – bei der die Eliminierung der Schichtdicke durch Betrachtung des pulsatischen Anteils von Blut (das vereinfacht oftmals nur den arteriellen Gefäßen zugeordnet wird) erreicht wird. Spätere Ansätze betrachten die Veränderung der optischen Eigenschaften infolge von Okklusion und anschließender Öffnung von Gefäßen [83, 84]. Die Änderung der Eigenschaften wird dem wieder eintretenden Blut zugeordnet. Das Messsystem NBM200 zur Bestimmung der Hämoglobinkonzentration ist ein auf dem Markt erhältlicher Vertreter dieses Verfahrens [85]. Neuere Betrachtungen versuchen, die Unkenntnis bestimmter Variablen – beispielsweise der Schichtdicke – durch Ansätze des maschinellen Lernens zu umgehen, bei dem die unbekannte Variable durch die Betrachtung großer Datenmengen aus den gegebenen Informationen abgeleitet wird [20].

4.3.2 Regressionsmodelle

Mit dem DS1 wurden 19 Regressionsmodelle (RM), basierend auf zwei Validierungsverfahren, ausgewertet und anschließend sechs Modelle für die weiteren Analysen trainiert (vgl. Abbildung 4.11). Die Evaluation der voneinander unabhängigen RM erfolgt mit dem DS2.

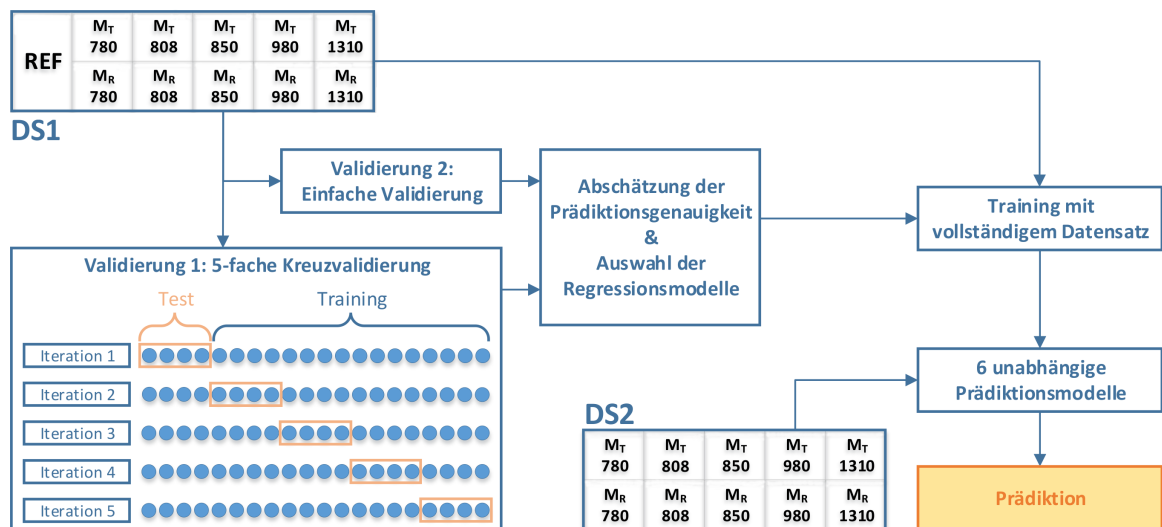


Abb. 4.11: Schematische Darstellung von Auswahl und Training der Regressionsmodelle mit dem DS1 sowie der anschließenden Prädiktion mit dem DS2.

Das Training der Regressionsmodelle erfolgte bei bekannten Hämoglobinkonzentrationen sowie unbekannter Schichtdicke mit dem DS1 (vgl. Kapitel 4.2.2). Die Evaluationsdaten (DS2) enthielten weder Informationen über die Schichtdicke, noch über die Hämoglobinkonzentration aus den Referenzmessungen (vgl. Tabelle 4.9).

Tab. 4.9: Ein- und Ausgabe der Regressionsmodelle bei Training und Evaluation.

Ein- und Ausgabe		Training (DS1)	Evaluation (DS2)
Eingabe	M_R (780, 808, 850, 980, 1310 nm)	x	x
	M_T (780, 808, 850, 980, 1310 nm)	x	x
	tHb Referenz	x	-
	Schichtdicke	-	-
Ausgabe	tHb Prädiktion	-	x

Validierung

Als Basis für das Training der RM fand die Regression Learner Application in Matlab (Version R2018a, The MathWorks, Inc., USA) Verwendung. Mit dem DS1 wurden 19 Regressionsmodelle trainiert (vgl. Tabelle 5.6). Die Beurteilung basierte auf zwei Validierungsansätzen:

Validierung 1: Eine Abschätzung der Prädiktionsgenauigkeit unter Berücksichtigung aller Datenpunkte des DS1 erfolgt mit 5-facher Kreuzvalidierung.

Validierung 2: Um weiterhin den Einfluss einer möglichen Variation der Messergebnisse an unterschiedlichen Messtagen mit einzubeziehen, diente ein zweites Validierungsverfahren. Diese einfache Validierung nutzt drei der vier Messtage des Datensatzes zum Training und die Daten des verbleibenden Messtages als Referenz.

Evaluation

Die Auswertung mit dem DS2 beruhte auf Regressionsmodellen die mit der Gesamtheit des DS1 trainiert wurden [E5]. Die Evaluation erfolgte mit Matlab (Version R2018a, The MathWorks, Inc., USA, Quellcode in Kapitel A.4.2).

4.4 Klinische Anforderungen und Realität [Modul 4]

Eine zentrale Grundlage bei der Entwicklung eines Messsystems ist die Festlegung der Anforderungen. Der primäre Fokus der vorliegenden Arbeit liegt im klinischen Umfeld. Besonders aus den Forderungen des Patient Blood Managements (PBM) lassen sich konkrete Notwendigkeiten ableiten [3, 6, 5].

Ansätze zur Abschätzung der Tauglichkeit liefern die modifizierte Error-Grid-Analyse (m. EGA) und die Toleranz-Level-Analyse.

Im Kontrast zu den klinischen Anforderungen steht die klinische Realität. Um Kenntnis über die Genauigkeit vorhandener Systeme zur Bestimmung der Hämoglobinkonzentration im POCT- (Point of Care Testing) und POCM- (Point of Care Monitoring) -Bereich zu erlangen, fand eine umfassende Analyse kommerziell erhältlicher Systeme sowie der publizierten Studienlage statt. Die Bearbeitung der Marktanalyse wurde von mehreren Autoren als Bestandteil einer Masterarbeit [86] durchgeführt und publiziert [E1].

4.4.1 Klinische Anforderungen [Modul 4.1]

Der relevante Messbereich der Hämoglobinkonzentrationsmessung hängt stark von dem Anwendungsfeld ab. Bei der Blutspende sowie im privaten Bereich (beispielsweise Höhenbergsteigen [87] oder Apnoetauchen [88]) ist besonders der obere Bereich etwa über 10 g/dl von Interesse. Im klinischen Bereich spielt die Hämoglobinkonzentration hingegen meist bei der Entscheidungsfindung von Transfusionen eine bedeutsame Rolle (besonders im Rahmen des Patient Blood Managements). Mit der Frage nach der notwendigen Messgenauigkeit haben sich verschiedene Arbeiten und Richtlinien befasst. Nach Gehring et al. [72] sollte das Konfidenzintervall ($\pm 2 s$) der Messungen kleiner als 0,5 g/dl sein. Detailliertere Anforderungen in Abhängigkeit des Messbereichs definieren Rice et al. [89] in Form des Error-Grids. Die Toleranz-Level-Analyse nach Dietzel et al. [E1] fordert, entgegen der Ausführungen von Rice et al., höhere Genauigkeiten der Messsysteme bei niedrigen und hohen Hämoglobinkonzentrationen.

Patient Blood Management

Das Patient Blood Management (PBM) verfolgt das Ziel, Transfusionen auf ein notwendiges Minimum zu reduzieren [6, 5]. Es gliedert sich in drei Säulen:

S1 Präoperative Optimierung der Erythrozytenanzahl

S2 Vermeidung von Blutverlusten

S3 Festlegung individueller Transfusionstrigger

Während sich die ersten beiden Säulen der Prävention von Bluttransfusionen widmen, ist es das Ziel des individualisierten Transfusionstriggers, den Zeitpunkt der Notwendigkeit einer Transfusion möglichst genau zu determinieren [3]. Zur konsequenten Umsetzung der Anforderungen des PBM ist es während Operationen erforderlich, genaue Kenntnis über die Hämoglobinkonzentration in Echtzeit zu erhalten, um zeitkritische Entscheidungen treffen zu können. Je genauer die Bestimmung der Hämoglobinkonzentrationen ist, desto gezielter kann die Notwendigkeit einer Transfusion abgeschätzt werden.

Modifizierte Hämoglobin Error-Grid-Analyse

Die modifizierte Hämoglobin Error-Grid-Analyse (m. EGA) nach Rice et al. [89] (vgl. Abbildung 4.12) schematisiert die notwendige Messgenauigkeit in Abhängigkeit von der Hämoglobinkonzentration. Sie ist unterteilt in die drei Zonen A, B und C. Die grüne Zone A repräsentiert die angestrebte Messgenauigkeit, die mit keinen relevanten diagnostischen Fehlern am Patienten verbunden ist. Im Messbereich zwischen 6–10 g/dl ist die Genauigkeit – durch die Richtlinien der Amerikanischen Gesellschaft für Anästhesiologie [50] und der darin beschriebenen klinischen Relevanz – mit einer maximalen Abweichung von 10 % definiert. Dies begründet sich in der Notwendigkeit, eine genaue Abschätzung der Erforderlichkeit von Transfusionen treffen zu können. Bei Hämoglobinkonzentrationen unter 6 g/dl ist nach Rice et al. eine Transfusion erforderlich – die Messgenauigkeit in diesem Bereich ist von geringerer Relevanz [89].

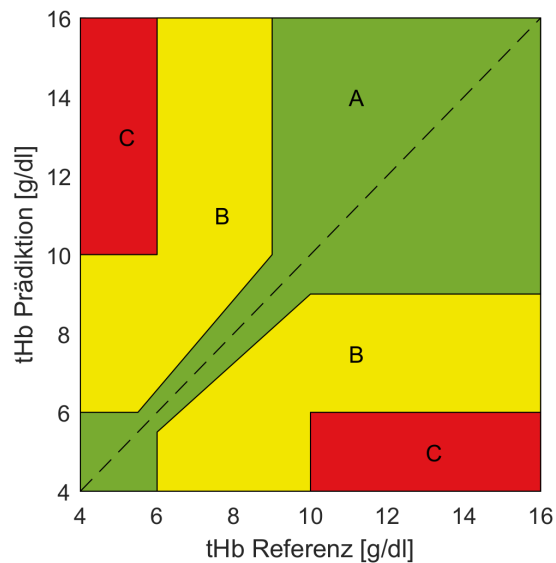


Abb. 4.12: Modifiziertes Hämoglobin Error-Grid nach Rice et al. [89].

Bei Hämoglobinkonzentrationen über 10 g/dl sind in der Regel keine Transfusionen notwendig – die Messgenauigkeit ist nach Rice et al. von vernachlässigbarer Relevanz. Die gelbe Zone B deklariert den Bereich der Messfehler, die durch falsche Behandlung zu Schäden am Patienten führen können. Die rote Zone C stellt den Bereich der Messfehler dar, die mit erhöhter Wahrscheinlichkeit, zu ernsthaften Fehlern führen können [89].

Toleranz-Level-Analyse

Eine konservativere Anforderung der Messgenauigkeit ist mit der Toleranz-Level-Analyse (TLA) nach Dietzel et al. [E1] definiert. Die angestrebte Messgenauigkeit bei der Bestimmung der Hämoglobinkonzentration ist in fünf Zonen unterteilt:

- A Detektion von Anämie
- B Übergangszone
- C Patient Blood Management
- D Übergangszone
- E Kritischer Bereich

Bei Hämoglobinkonzentrationen unter 14 g/dl ist – aus klinischer Perspektive – die Detektion von Blutarmut ein primäres Anwendungsfeld der nicht-invasiven Bestimmung der Hämoglobinkonzentration. Ein großer Bedarf an Messungen fällt bei der Voruntersuchung von Blutspendern an. Bei adäquat gesetzten Grenzwerten (angepasst an die Richtlinie der Bundesärztekammer zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten [49]) für die Spende bedarf diese Messung die geringste Genauigkeit – Zone A weist die verhältnismäßig größte Toleranz von 1 g/dl auf.

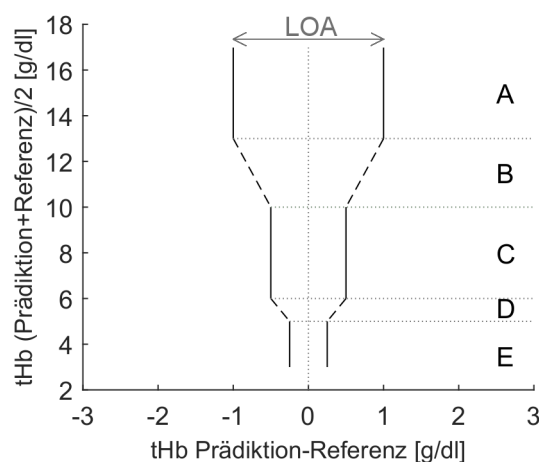


Abb. 4.13: Toleranz-Level der Messgenauigkeit bei der Bestimmung der Hämoglobinkonzentration. Die Messgenauigkeit ist innerhalb der Limits of Agreement (LOA) anzustreben. Die Zone A repräsentiert die Anforderungen bei der Detektion von Anämie, Zone C wird definiert durch die Genauigkeitsanforderungen des Patient Blood Managements, Zone E als kritisch niedriger Bereich erfordert genaue Messungen. Die Zonen B und D repräsentieren einen nahtlosen Übergang zwischen den kritisch benannten Zonen, nach [E1].

Unter dem Aspekt des Patient Blood Managements [6, 5, 4] ist die Anwendung von Transfusionen mit besonderer Sorgfalt abzuwägen. Eine genaue Messung der Hämoglobinkonzentration in Echtzeit ist eine entscheidende Voraussetzung für die Umsetzung dieses Ansatzes während operativer Eingriffe. Die Zone C wird durch diese Anforderungen definiert, eine Toleranz der Messgenauigkeit von 0,5 g/dl wird angestrebt [E1].

Zone E repräsentiert den gesundheitlich kritischen Bereich. Die Durchführung einer Transfusion wird empfohlen [50]. Die Messgenauigkeit nicht-invasiver Systeme

sollte in diesem Bereich Änderungen auf Basis einer Transfusion detektieren können [72]. Die Zonen B und D sind als Übergangsbereiche anzusehen.

4.4.2 Klinische Realität [Modul 4.2]

Eine Übersicht über die Genauigkeit erwerblicher Systeme (Stand: bis zum ersten Quartal 2018) sollte grundlegenden Aufschluss über die Notwendigkeit der weiteren Entwicklung von Systemen zur Bestimmung der Hämoglobinkonzentration geben. Basierend auf den Forschungszielen erfolgte die Untersuchung patienten-naher POCT- sowie POCM-Systeme – getrennt nach invasiven und nicht-invasiven Verfahren.¹

Datenakquise

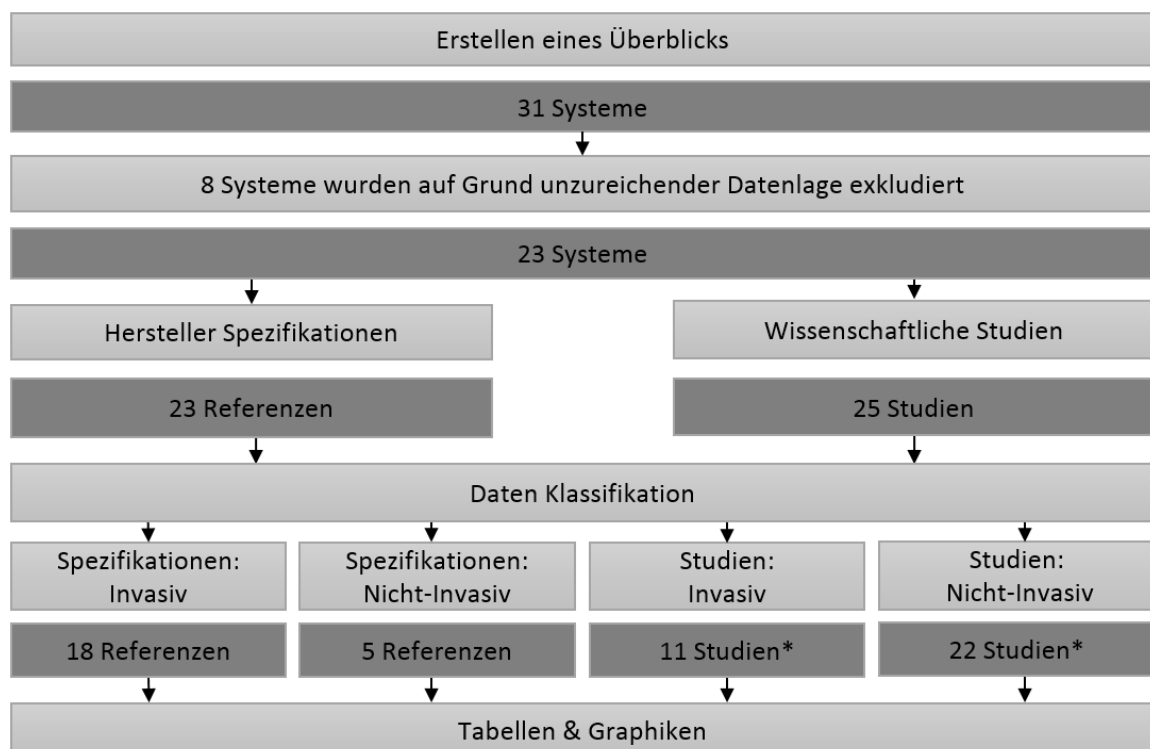


Abb. 4.14: Flussdiagramm der Datenakquise. * teilweise kombinierte Tests aus invasiven und nicht-invasiven Systemen.

¹ Die Bearbeitung erfolgte durch mehrere Autoren im Rahmen einer Masterarbeit [86] und wurde publiziert [E1].

In Abbildung 4.14 ist der Ablauf der Datenerhebung graphisch verdeutlicht. Basierend auf einem Überblick der kommerziell erwerblichen Systeme erfolgte eine systematische Recherche, getrennt nach Studien sowie Herstellerspezifikationen der Systeme. Eine unzureichende Datenlage resultierte in der Exklusion von acht der ursprünglich 31 Systeme. Die Aufarbeitung der Daten fand getrennt nach invasiven sowie nicht-invasiven Daten in Form von Tabellen und Graphiken statt.

Datenaufbereitung

Bei der Berechnung des Bias – der Differenz zwischen Messergebnis (TEST) und Referenzmessung (REF) – nach Bland und Altman [58] ist das Vorzeichen von entscheidender Bedeutung. Entsprechend ist eine einheitliche Berechnung notwendig. Bland und Altman definieren $TEST - REF$, in einigen Studien wurde mit $REF - TEST$ kalkuliert. Für die weiteren Betrachtungen erfolgte eine Vereinheitlichung der Berechnung.

4.5 Abgleich von klinischen Anforderungen und Ergebnissen [Modul 5]

Zusätzlich zur vorangegangenen Evaluation der Regressionsmodelle galt es zu überprüfen, ob die trainierten Systeme die gestellten Anforderungen aus dem klinischen Umfeld erfüllen können (vgl. Kapitel 4.4.1). Zunächst wurden die Prädiktionen mit der modifizierten Error-Grid-Analyse betrachtet. Zur Auswertung dienten die Anteile der Messpunkte in den nach Rice et al. [89] definierten Zonen.

Anschließend erfolgte die Betrachtung der Prädiktionen anhand der Toleranz-Level-Analyse. Abhängig von den Zonen spiegelt die Anzahl der Messpunkte innerhalb der Grenzen die Prädiktionsgenauigkeit wider.

Den Abschluss bildet die Auswertung des Einflusses der Schichtdicke auf die Prädiktionsgenauigkeit innerhalb der Toleranz-Level-Analyse.

4.6 Statistische Methoden

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit beruhen die statistischen Analysen primär auf Ansätzen der deskriptiven Statistik. Die Verfahren fanden Anwendung zur Auswertung der Messdaten sowie der Prädiktionsgenauigkeit. Eine Betrachtung der möglichen Prädiktionsgenauigkeit unbekannter Datensätze im Rahmen einer Interferenzstatistik fand nicht statt. Die Berechnungen erfolgten mit den Programmen Matlab (Version R2018a, The MathWorks, Inc., USA) sowie SigmaPlot (Version 13.0, Systat Software Inc, USA).

Die Betrachtung der angewandten statistischen Verfahren, des Messumfangs sowie der Auswerteparameter erfolgt getrennt nach den durchgeführten Teilabschnitten.

4.6.1 Nomenklatur

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden definiert:

N	Anzahl der Messwerte/Spektren	M	Messtage
n	Anzahl der Wiederholungsmessungen	C	Konzentrationen
DP	Anzahl der Datenpunkte	SD	Schichtdicken
$\bar{x}$	Arithmetischer Mittelwert	λ	Wellenlängen
s	Standardabweichung		

Die Anzahl der Messwerte/Spektren (N) ergibt sich aus der Formel:

$$N = \sum_{\lambda} N_{\lambda}; N_{\lambda} = M \cdot n \cdot SD \cdot C_{\lambda}. \quad (4.7)$$

Für das Training der Regressionsmodelle enthält jeder Datenpunkt (DP) die optischen Informationen (M_R, M_T) aller Wellenlängen (780, 808, 850, 980, 1310 nm) einer Probe, bei einer Schichtdicke. Entsprechend berechnet sich die Anzahl der Datenpunkte:

$$DP = M \cdot n \cdot SD \cdot C. \quad (4.8)$$

Die Messtage (M) repräsentieren unabhängige Wiederholungen der Messungen

an verschiedenen Tagen, mit neuen Proben vergleichbarer optischer Eigenschaften.

Wenn nicht anderweitig spezifiziert, bezieht sich die mittlere absolute Abweichung auf den arithmetischen Mittelwert.

Weiterhin berechnet der Prozessor des tISM jeden Messwert automatisch durch arithmetische Mittelwertbildung aus zehn Wiederholungsmessungen (vgl. Kapitel 4.1.1).

Die Berechnung von Variationskoeffizienten erfordert einen Erwartungswert. Der arithmetische Mittelwert wurde an den entsprechenden Stellen als Erwartungswert angenommen.

4.6.2 Messsystem und Validierung

Die statistischen Analysen unterteilen sich in die Messungen optischer Medien (Intralipid, Tinte, interne Referenz) sowie in den Vergleich mit den Simulationen der Lichtausbreitung in den optischen Küvetten.

Intralipid [IL (1–20 %), T (3 g/l)]

Die Intralipid-Messreihe basiert auf elf Proben mit variabler Intralipid-Konzentrationen (1–20 %), bei konstanter Tintenkonzentration (3 g/l). Die reduzierten Streukoeffizienten (μ_s') von unverdünntem Intralipid beruhen auf linearer Regression der Messwerte.

Tab. 4.10: Auswerteparameter und statistische Methoden zur Auswertung der Intralipid-Messreihe.

Auswerteparameter	Statistische Methoden
Wellenlängen: 780, 808, 850, 980 nm	Lineare Regression, Arithmetischer Mittelwert, Mittlere Differenz
Konzentrationen: 11 (1–20 %)	
Optische Eigenschaften: μ_s'	

Die Referenzwerte ergaben sich durch lineare Regression von Literaturwerten [62]. Der Vergleich zwischen Messwerten und Literatur beruhte auf der Bestimmung der mittleren Differenz.

Tinte [IL (6 %), $T_{780-980nm}$ (1,0–4,5 g/l), T_{1310nm} (4,5–6,0 g/l)]

Basierend auf der Absorption der Tinte fanden verschiedene Tintenkonzentrationen (C_λ) in Abhängigkeit der Wellenlänge Anwendung (vgl. Kapitel 4.1.3). Zur ersten Auswertung diente eine 3D-Darstellung der arithmetischen Mittelwerte der Messdaten.

Die Analyse der Reproduzierbarkeit basiert auf der Betrachtung der Variationskoeffizienten der optischen Parameter (M_R , M_T , μ_s' , μ_a) in Abhängigkeit der Schichtdicke. Für jede Konzentration und bei jeder Wellenlänge wurde der Variationskoeffizient aus den Messwerten der Wiederholungsmessungen ($n=12$) bestimmt. Somit ergaben sich für jeden optischen Parameter bei jeder Schichtdicke 40 Variationskoeffizienten. Zur Analyse dienen die Mittelwerte sowie die Mediane.

Die arithmetischen Mittelwerte ($n=12$) und Standardabweichungen der optischen Parameter (M_R , M_T , μ_s' , μ_a) werden in Abhängigkeit der Wellenlänge und Tintenkonzentration dargestellt.

Tab. 4.11: Messumfang, Auswerteparameter und statistische Methoden zur Auswertung der Tinten-Messreihe.

Messumfang	Auswerteparameter	Statistische Methoden
$M = 1$ $SD = 3$ $C_{780-980nm} = 9$ $C_{1310nm} = 4$ $n = 12$ $N_{780-980nm} = 324$ $N_{1310nm} = 144$ $N = 1440$	Wellenlängen: 780, 808, 850, 980, 1310 nm Schichtdicken: 1, 2, 3 mm Konzentrationen: 1,0–4,5 g/l (780–980 nm) 4,5–6,0 g/l (1310 nm) Optische Eigenschaften: M_R, M_T, μ_s', μ_a	Arithmetischer Mittelwert, Median, Erwartungswert, Standardabweichung, Variationskoeffizient

Interne Referenz

Zur Festlegung der internen Referenz wurden aus zehn Proben gleicher Zusammensetzung (IL (6 %), T (1,8 g/l)) die optischen Parameter (M_R, M_T, μ_s', μ_a) bestimmt. Die arithmetischen Mittelwerte jedes Parameters ergeben die interne Referenz.

Tab. 4.12: Auswerteparameter und statistische Methoden zur Festlegung der internen Referenz.

Auswerteparameter	Statistische Methoden
Wellenlängen: 780, 808, 850, 980, 1310 nm Optische Eigenschaften M_R, M_T, μ_s', μ_a	Arithmetischer Mittelwert

Simulation

Die Simulation basiert auf den arithmetischen Mittelwerten der Tintenverdünnungsreihe. Für die Simulation dienten die reduzierten Streukoeffizienten (μ_s') sowie die Absorptionskoeffizienten (μ_a) als Parameter.

Tab. 4.13: Auswerteparameter und statistische Methoden zur Auswertung der Simulation.

Messumfang	Auswerteparameter	Statistische Methoden
$M = 1$	Wellenlängen:	Arithmetischer Mittelwert,
$SD = 3$	780, 808, 850, 980, 1310 nm	Korrelationskoeffizient,
$C_{780-980nm} = 9$	Schichtdicken:	Mittlere Differenz
$C_{1310nm} = 4$	1, 2, 3 mm	
$n = 1$	Konzentrationen:	
$N_{780-980nm} = 27$	1,0–4,5 g/l (780–980 nm)	
$N_{1310nm} = 12$	4,5–6,0 g/l (1310 nm)	
$N = 120$	Optische Eigenschaften: Transmission/Reflexion	

Der Vergleich basiert auf dem Quotienten aus Transmission und Reflexion. Zum Einen wurden die Korrelationskoeffizienten zwischen den Messwerten und der Simulation betrachtet, zum Anderen erfolgte die Analyse der mittleren Differenz zwischen den Quotienten der Simulation und der Messung.

4.6.3 Messungen Hämoglobin

Die Messungen mit Hämoglobin unterteilen sich in zwei Datensätze. Die Erhebung des ersten Datensatzes (DS1) verlief unter dem Gesichtspunkt statistischer Auswertbarkeit. Die Hämoglobinkonzentrationen wurden diskret eingestellt und wiederholt ($M=4$, $n=3$) gemessen. Der zweite Datensatz (DS2) diente der Evaluation der Regressionsmodelle. Zur Erzielung einer möglichst großen Diversität an Datenpunkten erfolgte die Einstellung der Hämoglobinkonzentrationen randomisiert. Eine Auswertung der Messdaten analog zu DS1 war nicht vorgesehen.

Datensatz 1 (DS1)

Im Rahmen der Auswertung von DS1 erfolgte die Mittelwertbildung der Daten sowie die Darstellung der Standardabweichungen. Weil die Daten nicht in Klassen eingeteilt waren und basierend auf der Größe der Stichproben (zwölf Wiederholungsmessungen an jedem Datenpunkt), fand die Überprüfung auf Gleichverteilung der Daten mit dem Kolmogorow-Smirnow-Test statt [90].

Parallel zur Erhebung des Datensatzes im tISM verlief die Aufzeichnung der Transmission mit einem Photospektrometer. Aus den kontinuierlichen Spektren wurden punktuelle Messwerte (bei 780, 808, 850 und 980 nm) für die Gegenüberstellung mit den Messdaten des tISM extrahiert. Für den Vergleich der Transmissionen des tISM (M_T) und des Photospektrometers (S_T) dienten der Korrelationskoeffizient sowie die mittlere absolute Abweichung.

Tab. 4.14: *Messumfang, Auswerteparameter und statistische Methoden zur Auswertung von DS1.*

Messumfang	Auswerteparameter	Statistische Methoden
$M = 4$	Wellenlängen:	Arithmetischer
$SD = 3$	780, 808, 850, 980, 1310 nm (tISM)	Mittelwert,
$C = 11$	690–1000 nm (Photospektrometer)	Standardabweichung,
$n_{tISM} = 3$	Schichtdicken:	Korrelations-
$N_{tISM} = 1980$	1, 2, 3 mm	koeffizient,
$n_{Spektrometer} = 1$	Konzentrationen:	Mittlere absolute
$N_{Spektrometer} = 132$	5–15 g/dl	Abweichung,
$DP = 396$	Optische Eigenschaften:	Kolmogorow-Smirnow-Test
	$M_R, M_T, \mu_s', \mu_a, S_T$	

Datensatz 2 (DS2)

Die prospektiv erhobenen Daten dienten der Evaluation der Regressionsmodelle. Neben der arithmetischen Mittelwertbildung bei der Messung im tISM fanden keine weiteren statistischen Auswertungen des DS2 statt.

Tab. 4.15: *Messumfang, Auswerteparameter und statistische Methoden zur Auswertung von DS2.*

Anzahl der Messungen	Auswerteparameter	Statistische Methoden
$M = 3$ $n = 3$ $SD = 3$ $C = 10$ $DP = 270$	Wellenlängen: 780, 808, 850, 980, 1310 nm Schichtdicken: 1, 2, 3 mm Konzentrationen: 4–16 g/dl Optische Eigenschaften: M_R , M_T	Arithmetischer Mittelwert

4.6.4 Prädiktion der Hämoglobinkonzentration

Training

Die Bewertung und Auswahl der Prädiktionsgenauigkeit der RM basierte auf dem RMSE zwischen Prädiktion und Referenz. Zwei Validierungsansätze fanden Anwendung, unter variierender Berücksichtigung der Datenpunkte ($DP=396$, vgl. Kapitel 4.3.2).

Evaluation

Die Prädiktion der Evaluationsdaten (DS2, $DP=270$) erfolgte getrennt für die sechs ausgewählten RM. Als Maß für die Prädiktionsgenauigkeit dienten der RMSE sowie der MAE aller Datenpunkte. Weiterhin fand eine Analyse getrennt nach der Schichtdicke statt.

Klinische Anforderungen und Realität

Die Darstellung der klinischen Realität beinhaltete die Berechnung arithmetischer Mittelwerte und Standardabweichungen sowie die weiterführenden statistischen Betrachtungen des Bias, der Limits of Agreement sowie die Bestimmung der Präzision.

5 Ergebnisse

5.1 Messsystem und Validierung [Modul 1]

Das Fundament der Arbeit bildeten der Aufbau und die Validierung eines Messsystems zur Bestimmung optischer Eigenschaften von Proben. Die Systemcharakterisierung erfolgte auf Basis der optischen Medien Intralipid und Tinte. Eine interne Referenz stellte die exakte Justierung der Laser sicher.

Die Validierung des tISM beruhte auf drei unabhängigen Ansätzen:

- 01 Vergleich der Messungen des tISM mit Ergebnissen aus der Literatur
- 02 Bestimmung schichtdickenunabhängiger optischer Parameter mit dem IAD-Algorithmus
- 03 Simulation der Lichtausbreitung in den Flussküvetten und Vergleich mit den Messdaten

Eine abschließende Fehlerabschätzung analysiert die Messabweichungen des tISM sowie die Fehler bei der Bestimmung der Hämoglobinkonzentration.

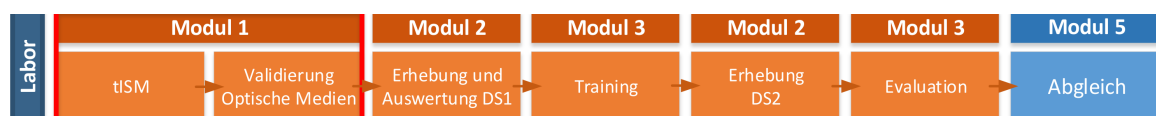


Abb. 5.1: Einordnung in die chronologische Gliederung.

5.1.1 Messung optischer Medien [Modul 1.1]

Die optischen Medien Intralipid und Tinte ermöglichten die Nachbildung von Proben mit den Eigenschaften von Blut verschiedener Hämoglobinkonzentrationen.

Die erste und zweite Validierung beruhten auf zwei Messreihen – bei denen jeweils die Konzentrationen eines der optischen Medien variierte. Die Festlegung einer internen Referenz optimiert die Justierung der Laserdioden.

Intralipid [IL (1–20 %), T (3 g/l)]

Als erste Validierung des Messaufbaus sowie zur Abschätzung der Messgenauigkeit erfolgte die Vermessung des in der Literatur [61, 62, 76, 91] umfangreich dokumentierten optische Medium Intralipid bei einer konstanten Tintenkonzentration von 3 g/l. Die Messungen wurden den Ergebnissen einer Multicenterstudie [62] zur Bestimmung der optischen Eigenschaften von Intralipid gegenübergestellt.

Die mittlere Differenz der Messdaten zu den Literaturwerten [62] beträgt $0,75 \text{ mm}^{-1}$. Sie ist vergleichbar mit den Streuungen zwischen den Forschungsgruppen der Multicenterstudie [62] und wird somit als hinreichend genau angesehen [E2]. Die detaillierten Analysen befinden sich im Anhang (vgl. Kapitel A.1.2).

Tinte [IL (6 %), $T_{780-980\text{nm}}$ (1,0–4,5 g/l), $T_{1310\text{nm}}$ (4,5–6,0 g/l)]

Tinte als etabliertes optisches Medium zur Einstellung von Absorptionen [62, 61, 91] diente zur Bestimmung des Messbereiches des tISM. Die Konzentrationen der Tinte spiegelten die Absorption von Blut in Hämoglobinkonzentrationen von etwa 5–15 g/dl wider (Abschätzungen nach [14, 64, 78, 79]).

Die Messungen mit verschiedenen Schichtdicken ermöglichten mit dem IAD-Algorithmus die zweite Validierung des Testaufbaus. In Abbildung 5.2 sind die Messergebnisse der Reflexion (M_R), Transmission (M_T), reduzierten Streuungs- (μ_s') und Absorptionskoeffizienten (μ_a) im Wellenlängenbereich von 780–980 nm abgebildet. Angegeben sind jeweils die Mittelwerte ($n=12$) in Abhängigkeit der Wellenlänge (ohne 1310 nm) und Schichtdicke (1, 2, 3 mm). Zur Abbildung der Eigenschaften von Blut erforderten die Messungen bei 1310 nm höhere Tintenkonzentrationen.

5 Ergebnisse

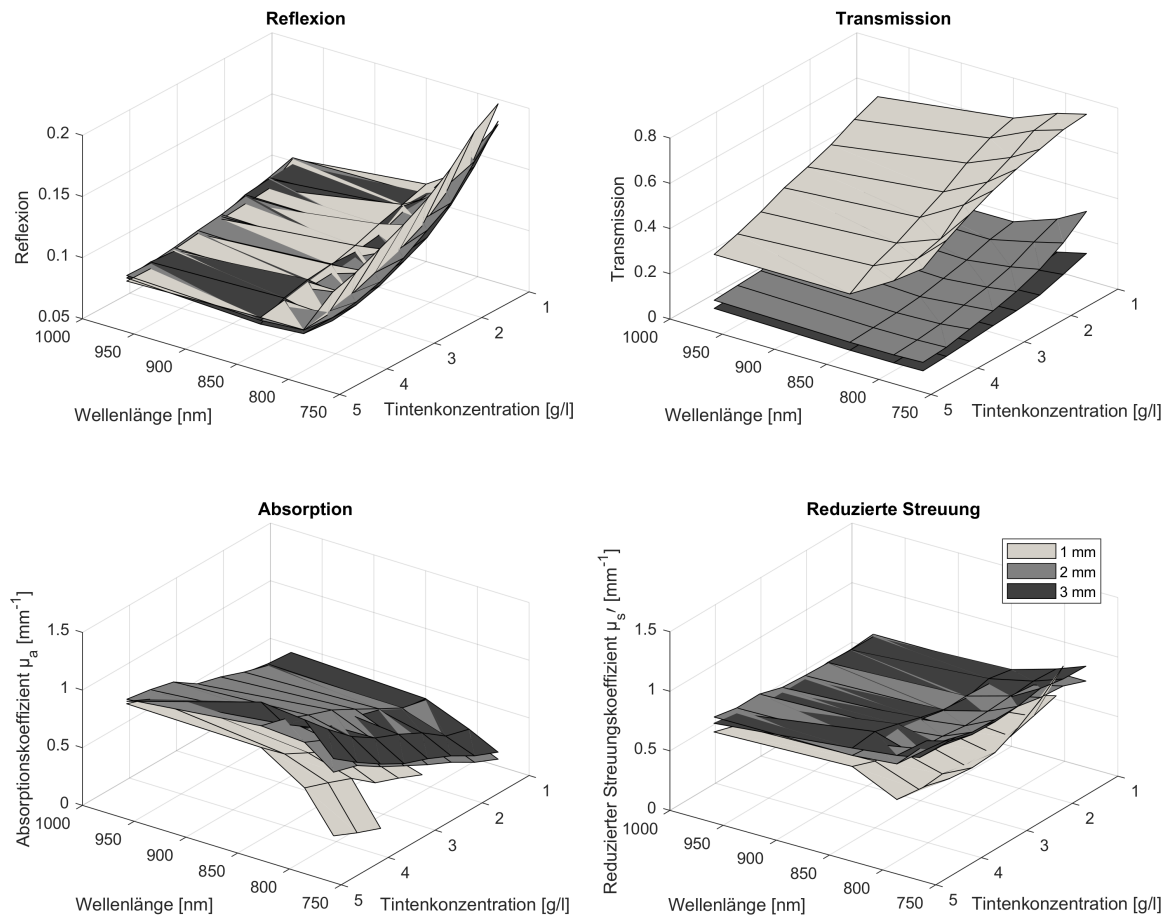


Abb. 5.2: Reflexion (M_R), Transmission (M_T), reduzierte Streuungs- (μ_s') und Absorptionskoeffizienten (μ_a) der Tinten-Messreihe in Abhängigkeit der Wellenlänge (780, 808, 850, 980 nm), Tintenkonzentration (1 bis 4,5 g/l) sowie der verwendeten Schichtdicke bei konstanter Intralipidkonzentration (6 %). Auf Grund variierender Tintenkonzentrationen wird die Wellenlänge 1310 nm gesondert betrachtet.

Die Schichtdicke hat bei den Wellenlängen 780–980 nm keinen erkennbaren Einfluss auf die **Reflexion** (M_R). Die Messwerte aller Proben weisen die gleiche Reflexion in Abhängigkeit von der Tintenkonzentration auf.

Die **Transmission** (M_T) hängt von der Tintenkonzentration sowie der Schichtdicke ab. Mit steigender Tintenkonzentration fällt die Transmission. Mit zunehmender Schichtdicke nimmt die Transmission ab.

Da die **Absorption** (μ_a) sowie die **reduzierte Streuung** (μ_s') schichtdickenunabhängige Parameter sind, sollten sich aus den Berechnungen mit dem IAD-Algorithmus

mus – unabhängig von der verwendeten Küvette – für jede Probe die gleichen Koeffizienten ergeben. Entsprechend der Annahme sollten die Ebenen der Küvetten ineinander liegen. Es zeigt sich eine starke Übereinstimmung der 2 und 3 mm Küvette, die 1 mm Küvette zeigt leicht niedrigere Werte.

Die Übereinstimmung der Messergebnisse (Reflexion, Absorption, reduzierte Streuung) für die Schichtdicken 1, 2 und 3 mm bestätigt die Plausibilität der Messdaten. Detaillierte Analysen der Tinten-Messreihe, sowie die Ergebnisse für die Wellenlänge 1310 nm befinden sich im Anhang (vgl. Kapitel A.1.3).

Reproduzierbarkeit

Bei der Analyse der Reproduzierbarkeit lagen die Variationskoeffizienten der Messungen mit variierender Tintenkonzentration bei 2,8 % für die Reflexion (M_R) und 5,4 % für die Transmission (M_T). Bei den mit dem IAD-Algorithmus berechneten Koeffizienten ergaben sich Variationskoeffizienten von 6,8 % bei der Absorption (μ_a) sowie 4,1 % für die reduzierte Streuung (μ_s'). Detaillierte Analysen befinden sich im Anhang (vgl. Kapitel A.1.4).

Festlegung der internen Referenz

Zur Festlegung der internen Referenzwerte zur Kontrolle der Justierung der Laserdioden im Messaufbau dienten die optischen Eigenschaften einer Lösung aus destilliertem Wasser, 6 % Intralipid und 1,8 g/l Tinte. Die Mittelwerte der Messungen von zehn Proben sind als interne Referenz definiert und in Tabelle 5.1 aufgeführt. Die Justierung des Aufbaus erfolgt mit den Messergebnissen der Reflexion (M_R) sowie der Transmission (M_T).

Die kalkulierten Absorptionen (μ_a) und reduzierten Streuungen (μ_s') sind für die Justierung irrelevant. Die Bestimmung mit dem IAD-Algorithmus ist bei 1310 nm nicht möglich (vgl. Kapitel 5.1.1 Limits).

Tab. 5.1: *Definition Justierungswerte (für M_R , M_T , μ_a , μ_s') der internen Referenz (destilliertes Wasser, 6 % Intralipid, 1,8 g/l Tinte). μ_a und μ_s' können bei 1310 nm nicht mit dem IAD-Algorithmus bestimmt werden.*

	780 nm	808 nm	850 nm	980 nm	1310 nm
M_R	0,126	0,136	0,162	0,124	0,212
M_T	0,034	0,029	0,032	0,028	0,488
μ_a [mm ⁻¹]	0,416	0,404	0,310	0,450	-
μ_s' [mm ⁻¹]	0,927	1,052	1,204	0,961	-

Limits

Zur Bestimmung des Arbeitsbereichs des tISM wurden mit den optischen Medien (Intralipid und Tinte) gezielt die Grenzen des Messaufbaus untersucht. Ziel war die Anpassung des Aufbaus, um bei späteren Messungen Proben mit klinisch relevanten Hämoglobinkonzentrationen in verschiedenen Schichtdicken vermessen zu können. Die Ansprüche an den Messbereich:

- Wellenlängen: 780–1310 nm
- Schichtdicken: 1–3 mm
- Optische Eigenschaften: entsprechend tHb 4–16 g/dl

führten für die Messungen mit den optischen Medien zu Limits. Die Abbildung 5.3 stellt einen Überblick der Limits des tISM bei der Messung der optischen Medien Intralipid und Tinte dar.

Die Kalkulationen des IAD-Algorithmus basieren auf umfassenden Systeminformationen des Messaufbaus (vgl. Tabelle A.1) und ermöglichen die Bestimmung der optischen Koeffizienten (μ_a , μ_s') innerhalb systemabhängiger, unbekannter Grenzen. Die Messwerte der 1 und 2 mm Küvette bei 1310 nm befanden sich außerhalb des Grenzbereiches des IAD-Algorithmus. Bei 780 nm ergab sich in der 1 mm Küvette eine erhöhte Reflexion – begründet durch Rückstreuungen (aus der Transmissionskugel zurück in die Reflexionskugel). Weiterhin zeigten sich in der 1 mm Küvette bei niedrigen Tintenkonzentrationen atypische Kurvenverläufe, die auf ein Sättigungsverhalten der Photodioden zurückzuführen sind.

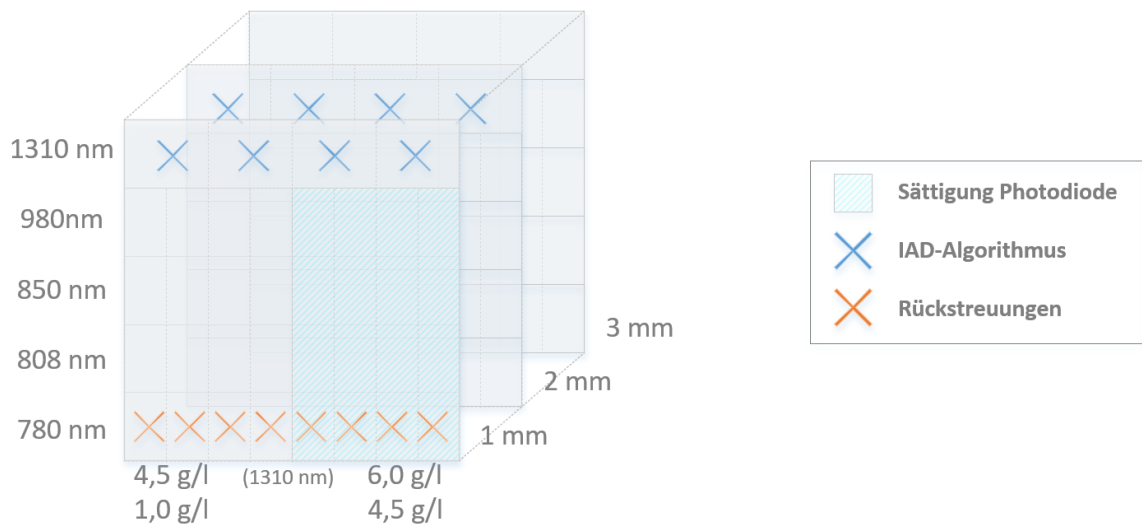


Abb. 5.3: Limits der Messung mit den optischen Medien in Abhängigkeit der Schichtdicke (1, 2, 3 mm), der Tintenkonzentration (1,0 bis 4,5 g/l) sowie der Wellenlänge (780, 808, 850, 980, 1310 nm) bei konstanter Intralipidkonzentration (6 %).

Schlussfolgerungen

Basierend auf den Messungen mit optischen Medien sind die Grenzbereiche des tISM identifiziert worden. Die ermittelten optischen Koeffizienten von Intralipid decken sich mit den Literaturwerten und validieren entsprechend den Messaufbau. Die Ergebnisse des IAD-Algorithmus aus der Tinten-Messreihe sind die zweite Validierung des Messaufbaus. Bei der Analyse der Reproduzierbarkeit errechneten sich Variationskoeffizienten zwischen 2,8 % (Reflexion (M_R)) und 6,8 % (Absorption (μ_a)). Die interne Referenz ermöglicht die präzise Justierung des tISM.

5.1.2 Simulation [Modul 1.2]

Die dritte Säule zur Validierung des Messaufbaus war die Simulationen der Lichtausbreitung innerhalb der Flussküvetten mit variierenden Tintenkonzentrationen (analog zur Tinten-Messreihe, vgl. Kapitel 5.1.1). Die Gegenüberstellung dieser Ergebnisse mit den Messergebnissen aus der Tinten-Messreihe entspricht der Validierung.

Die Bearbeitung der Simulation erfolgte in zwei Simulationsgenerationen. In Abbildung 5.4 sind sie exemplarisch gegenübergestellt (links Generation 1, rechts Generation 2, variierende Betrachtungswinkel). Die Farbskalierung ist logarithmisch an den Umfang der Lichtintensitäten in den einzelnen Simulationen angepasst. Exemplarisch für die Unterschiede der Lichtausbreitung sind in den beiden Teilabbildungen Proben mit unterschiedlichen Tintenkonzentrationen dargestellt – Simulationsgeneration 1 mit 1 g/l, Simulationsgeneration 2 mit 4 g/l.

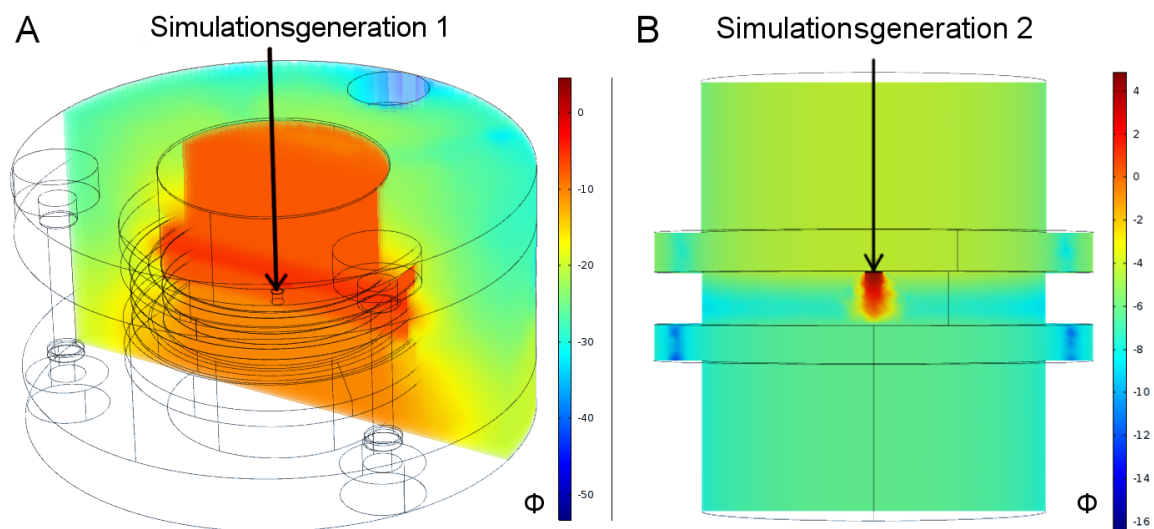


Abb. 5.4: Schnittbilder der Lichtausbreitungssimulation in der 3 mm Flussküvette für beide Simulationsgenerationen. Der Betrachtungswinkel variiert zur besseren Verständlichkeit. Die Schwarzen Pfeile visualisieren den eintretenden Lichtstrahl. Logarithmische Skalierung des Lichtstroms.

Simulationsgeneration 1

In Abbildung 5.4 A ist ein schematisches Schnittbild der ersten Simulationsgeneration dargestellt. Es entstand eine homogene Lichtverteilung innerhalb der Probe

(Tintenkonzentration: 1 g/l) – hervorgerufen durch Mehrfachstreuungen. Im Bereich des Aluminiumteils der Küvette ließen sich vernachlässigbar niedrige Lichtintensitäten erkennen.

Simulationsgeneration 2

Zur Reduzierung des Zeitaufwandes der Simulationen bei gleichbleibendem Informationsgewinn diente in der zweiten Simulationsgeneration eine Randbedingung als Ersatz für den Aluminiumteil der Küvette. In der Abbildung 5.4 B wird die Lichtausbreitung innerhalb der Küvette mit einer Probe mit hoher Tintenkonzentration (4 g/l) – und entsprechend verhältnismäßig hoher Absorption – dargestellt. Es ist eine gerichtete Ausbreitung entlang der Einstrahlrichtung des Laserstrahls erkennbar (vgl. Kapitel 4.1.4).

Gegenüberstellung der Ergebnisse aus Simulation und Messung

In Tabelle 5.2 sind die Korrelationskoeffizienten sowie die mittleren Differenzen zwischen Simulation und Messung, in Abhängigkeit der Wellenlänge und Schichtdicke zusammengefasst.

Tab. 5.2: *Korrelationskoeffizient und mittlere Differenz von den im Ulbrichtkugelaufbau gemessenen Quotienten (Mittelwert aller Tintenkonzentrationen), mit den Simulationsquotienten – für die verschiedenen Flussküvetten.*

	780 nm	808 nm	850 nm	980 nm	1310 nm
Küvette	Korrelationskoeffizient				
1 mm	-	0,76	0,95	0,98	-
2 mm	0,91	0,99	0,99	1,00	-
3 mm	0,97	0,97	0,98	0,99	-0,85
Küvette	Mittlere Differenz				
1 mm	-	0,23	0,30	0,21	-
2 mm	0,08	0,21	0,17	0,16	-
3 mm	0,08	0,15	0,05	0,06	0,66

In Abbildung 5.5 sind die Quotienten der Simulation

5 Ergebnisse

($I_{Port_{Transmission}}/I_{Port_{Reflexion}}$) und die Quotienten aus der Tinten-Messreihe (M_T/M_R) graphisch gegenübergestellt (analog zu Kapitel 4.1.4). Es zeigt sich eine Übereinstimmung zwischen den Quotienten der Messungen mit jenen der Simulation – mit Ausreißern im Randbereich.

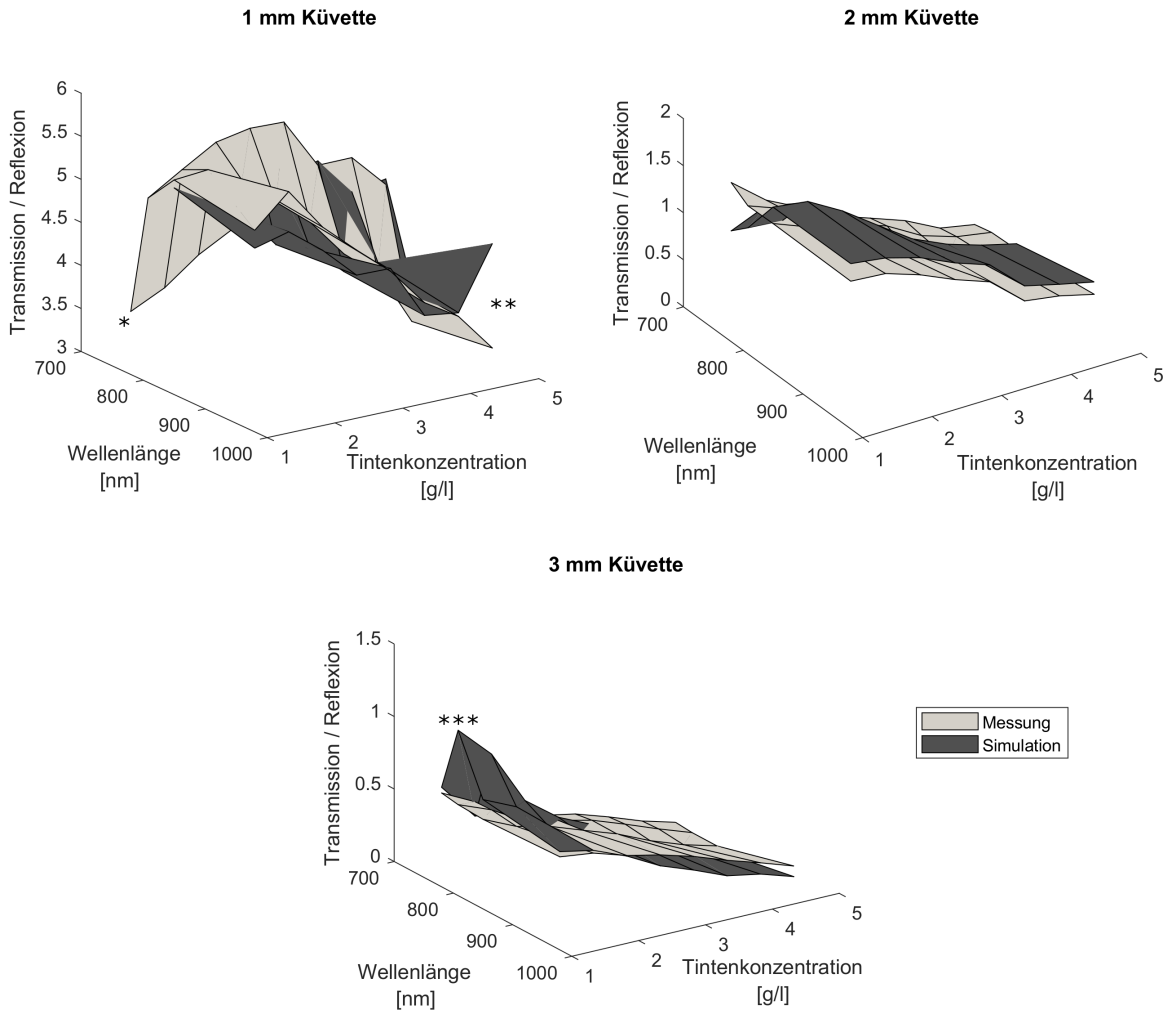


Abb. 5.5: Gegenüberstellung der Simulations- mit den Messergebnissen, getrennt nach Schichtdicke der Küvette. Verglichen wird der Quotient aus Transmission und Reflexion bei den Wellenlängen 780, 808, 850 und 980 nm und den Tintenkonzentrationen von 1 bis 4,5 g/l, bei konstanter Intralipidkonzentration (6 %). *Simulation nicht möglich **Ausreißer ***Ausreißer

Für die Wellenlängen 780, 808, 850 sowie 980 nm stimmen die Simulationsergebnisse mit den Messungen überein. Bei 1310 nm sowie in der 1 mm Küvette bei 780 nm zeigten sich systembedingte Lücken und Abweichungen auf, die sich aus den Limitationen des IAD-Algorithmus ergeben (vgl. Kapitel 5.1.1 Limits).

Schlussfolgerungen

Bei vergleichbaren Ergebnissen reduzierte sich der Rechenaufwand der Simulation im Rahmen der zweiten Generation. Die Messergebnisse (aus tISM) konnten für die Wellenlängen 780–980 nm bestätigt werden. Bei 1310 nm (1 und 2 mm) sowie 780 nm (1 mm) war die Simulationen nicht möglich, weil der IAD-Algorithmus die optischen Koeffizienten (μ_a , μ_s') nicht bestimmen konnte. Weiterhin traten bei 1310 nm und der 3 mm Küvette Abweichungen zwischen Simulation und Messungen hervor, die dem IAD-Algorithmus zugeschrieben werden (vgl. Kapitel 5.1.1).

5.1.3 Fehlerabschätzung [Modul 1.3]

Die Fehlerabschätzung analog zu Kapitel 4.1.5 nach statistischen und systematischen Fehlern unterteilt findet sich im Anhang (vgl. Kapitel A.1.5). Im Folgenden werden die aufgeführten Fehler getrennt nach dem Einfluss auf das Messsystem tISM sowie auf die Prädiktion der Hämoglobinkonzentration betrachtet. Ferner wird die Abhängigkeit der Messabweichungen von den verwendeten Referenzverfahren abgeschätzt und der Einfluss der natürlichen optischen Variabilität verschiedener EK analysiert.

Fehlerabschätzung des tISM

Zur Reduktion statistischer Messabweichungen repräsentiert jeder Messwert den Mittelwert aus zehn Einzelmessungen. Die Reproduzierbarkeit der Einstellungen des Systems mit der internen Referenz ergab Messabweichungen aufgrund der Justierung von unter 5 %.

Zur Abschätzung der systematischen Messabweichungen wurden die optischen Eigenschaften von Intralipid bestimmt und mit Referenzwerten aus einer Multicenterstudie [62] verglichen (vgl. Kapitel 5.1.1). Die Werte stimmen überein, mit einer mittleren absoluten Abweichung in der Größenordnung der Streuung zwischen den beteiligten Forschungsgruppen der Multicenterstudie [62].

Fehlerabschätzung der Hämoglobinbestimmung

Durch die Verwendung externer Referenzsysteme werden einseitig gerichtete Messabweichungen des tISM im Training der Regressionsmodelle (vgl. Kapitel 5.3) ausgeglichen (konstante Differenzen zwischen Messwert und Referenz werden erkannt und berücksichtigt). Weiterhin besteht jeder Datensatz aus zehn unabhängig erhobenen Messpunkten (Transmission und Reflexion bei je fünf Wellenlängen). Jeder Messpunkt ist der arithmetische Mittelwert aus zehn Einzelmessungen. Durch die Mittelwertbildung verringert sich der Einfluss statistischer Messabweichungen. Die Robustheit der Regressionsmodelle bei Ausreißern einzelner Messpunkte erhöht weiterhin die Genauigkeit der Prädiktion.

Limitierender Faktor der Prädiktionsgenauigkeit der Hämoglobinkonzentration ist die Qualität der Referenz. Bereits beim Training der Daten werden etwaige Messfehler der Referenzsysteme in die vorgestellten Regressionsmodelle eingekoppelt. Die Genauigkeit der beiden Referenzsysteme IL682 CO-Oximeter wird mit 0,3 g/dl [73] und die Richtigkeit (Accuracy) der drei HemoCue Systeme mit $\pm 1,5\%$ [74] angegeben. In Tabelle 5.3 sind die Differenzen zwischen den verwendeten Referenzmessungen der verschiedenen Geräte – während der Erhebung der Evaluationsdaten (DS2) – dargestellt.

Tab. 5.3: *Mittlere absolute Abweichungen der Referenzmessungen vor (Beginn) und nach (Ende) der Erhebung der Evaluationsdaten (DS2) sowie aus dem arithmetischen Mittelwert beider Referenzzeitpunkte (Mittelwert) für 30 Proben. Getrennt nach Messsystemen sowie zwischen den Referenzsystemen.*

System	Beginn [g/dl]	Ende [g/dl]	Mittelwert [g/dl]
HemoCue	0,21	0,21	0,21
IL682 CO-Oximeter	0,17	0,13	0,14
zwischen Referenzsystemen	0,69	0,82	0,75

Zwischen gleichen Systemen zeigen sich niedrige Unterschiede (0,13–0,21 g/dl) bei den Messungen der Referenzwerte. Kritischer zu betrachten ist jedoch der Unterschied zwischen den Messsystemen. Es ergab sich eine mittlere absolute Abweichung von 0,75 g/dl zwischen den Ergebnissen beider Messsysteme.

Variabilität verschiedener Erythrozytenkonzentrate

Weiterhin variierten die optischen Eigenschaften der Proben je nach verwendetem EK. Der Einfluss der Variation verschiedener EK hatte einen dreimal so hohen Anteil an der Streuung der Messdaten wie die Messabweichungen des tISM (vgl. Abbildung 6.1 und folgend). Entsprechend können die Messabweichungen in tISM kleiner als die natürliche Variabilität der optischen Eigenschaften der verwendeten Proben eingestuft werden.

Schlussfolgerungen

Statistische Fehler haben einen kleinen Anteil am Gesamtfehler und sind aufgrund von Mittelwertbildung vernachlässigbar. Systematischen Fehlern wurde gezielt entgegen gewirkt. Es stellte sich eine Messabweichung von unter 5 % bei der wiederholten Messung der internen Referenz ein. Der Einfluss der natürlichen Variabilität von Blut war in den Messungen erkennbar. Den größten Einfluss auf die Messfehler – und entsprechend die Prädiktionsgenauigkeit der Hämoglobinkonzentration – hatte die Genauigkeit der Referenz.

5.1.4 Zusammenfassung

Der modulare, flexible und mobile Arbeitsplatz tISM entspricht optischen Standards und erlaubt die Umsetzung der klinischen Anforderungen. Anhand der optischen Medien Intralipid und Tinte erfolgten zwei Validierungen des Ulbrichtkugelsystems tISM. Weiterhin bestätigt die Simulation der Lichtausbreitung in den Küvetten die Ergebnisse der Messungen (dritte Validierung).

Aus den Ergebnissen lassen sich die folgenden Schlussfolgerungen ableiten:

- Standardisierte optische Messungen sind möglich.
- Die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse ist gewährleistet.
- Die Justierung des Systems kann mit Hilfe der internen Referenz standardisiert und reproduzierbar durchgeführt werden.

Im Rahmen der Fehlerabschätzung wurde die Genauigkeit der Referenzverfahren als limitierender Faktor für die Messgenauigkeit des Systems bei der Bestimmung der Hämoglobinkonzentration identifiziert.

Teile der vorliegenden Ergebnisse wurden unter [E2] publiziert.

5.2 Messungen Hämoglobin [Modul 2]

Ziel 1: Mit der Erhebung des DS1 konnten die optischen Parameter (M_R , M_R) von Hämoglobin im angestrebten Messbereich in Abhängigkeit der Hämoglobinkonzentration (5–15 g/dl) sowie der Schichtdicke (1, 2, 3 mm) reproduzierbar bestimmt werden. Der Datensatz umfasst für die Transmission (M_R) und die Reflexion (M_T) jeweils $N=1980$ Messwerte.

Ziel 2: Basierend auf den schichtdickenunabhängigen Koeffizienten (μ_a , μ_s' , bestimmt mit dem IAD-Algorithmus) erfolgte eine Plausibilitätsanalyse der Messdaten. Die Limits der Messungen werden dargestellt.

Die Auswertung des DS1 verläuft getrennt nach:

Kapitel 5.2.1: Ergebnisse tISM

Kapitel 5.2.2: Gegenüberstellung tISM mit Photospektrometer

Ziel 3: Mit dem DS1 findet in Kapitel 5.3 das Training von Algorithmen zur schichtdickenunabhängigen Prädiktion der Hämoglobinkonzentration statt.

Ziel 4: Der prospektiv, randomisiert und verblindet erhobene zweite Datensatzes (DS2) ermöglicht die Evaluation der trainierten Algorithmen (vgl. Kapitel 5.3).



Abb. 5.6: Einordnung in die chronologische Gliederung.

5.2.1 tISM [Modul 2.1]

Die gemessenen optischen Eigenschaften (M_R , M_T) und die mit dem IAD-Algorithmus berechneten Koeffizienten (μ_a , μ_s') werden separiert dargestellt und ausgewertet. Die Gleichverteilung aller Messdaten wurde abhängig von der Konzentration, der Schichtdicke, dem optischen Parameter und der Wellenlänge (660 Kombinationen, 12 Wiederholungsmessungen) mit dem Kolmogorow-Smirnow-Test ($\alpha = 0,005$) überprüft und wird im Folgenden angenommen.

Bei aller Sorgfalt der Bearbeitung stießen die Messungen auf Grenzen im Randbereich der Systemparameter. Es erfolgt eine Darstellung und Analyse dieser Limits.

Die Ergebnisdarstellung des prospektiv, randomisiert und verblindet erhobenen DS2 befindet sich in Kapitel 5.3.

Reflexion und Transmission

Die Reflexions- sowie die Transmissionswerte von Hämoglobin in den Konzentrationen von 5 bis 15 g/dl für die Schichtdicken 1, 2 und 3 mm sind in Abbildung 5.7 in Abhängigkeit der Wellenlänge dargestellt. Gegeben sind die Mittelwerte aus jeweils zwölf Messungen von vier verschiedenen Erythrozytenkonzentraten.

Die Reflexion des Hämoglobins ist nicht erkennbar abhängig von der Schichtdicke. Weiterhin erhöht sich die Reflexion mit steigender Hämoglobinkonzentration bei allen untersuchten Wellenlängen.

Die Transmission nimmt mit Zunahme der Hämoglobinkonzentration bei sämtlichen Wellenlängen ab. Entsprechend des Lambert-Beer'schen Gesetzes (unter Vernachlässigung der Streuung) wird eine direkte Abhängigkeit der Transmission von der Schichtdicke deutlich – je geringer die Schichtdicke, desto größer der Anteil transmittierten Lichts.

Eine Darstellung der arithmetischen Mittelwerte mit Standardabweichungen findet sich in Abbildung A.6 und in den Tabellen A.4–A.8.

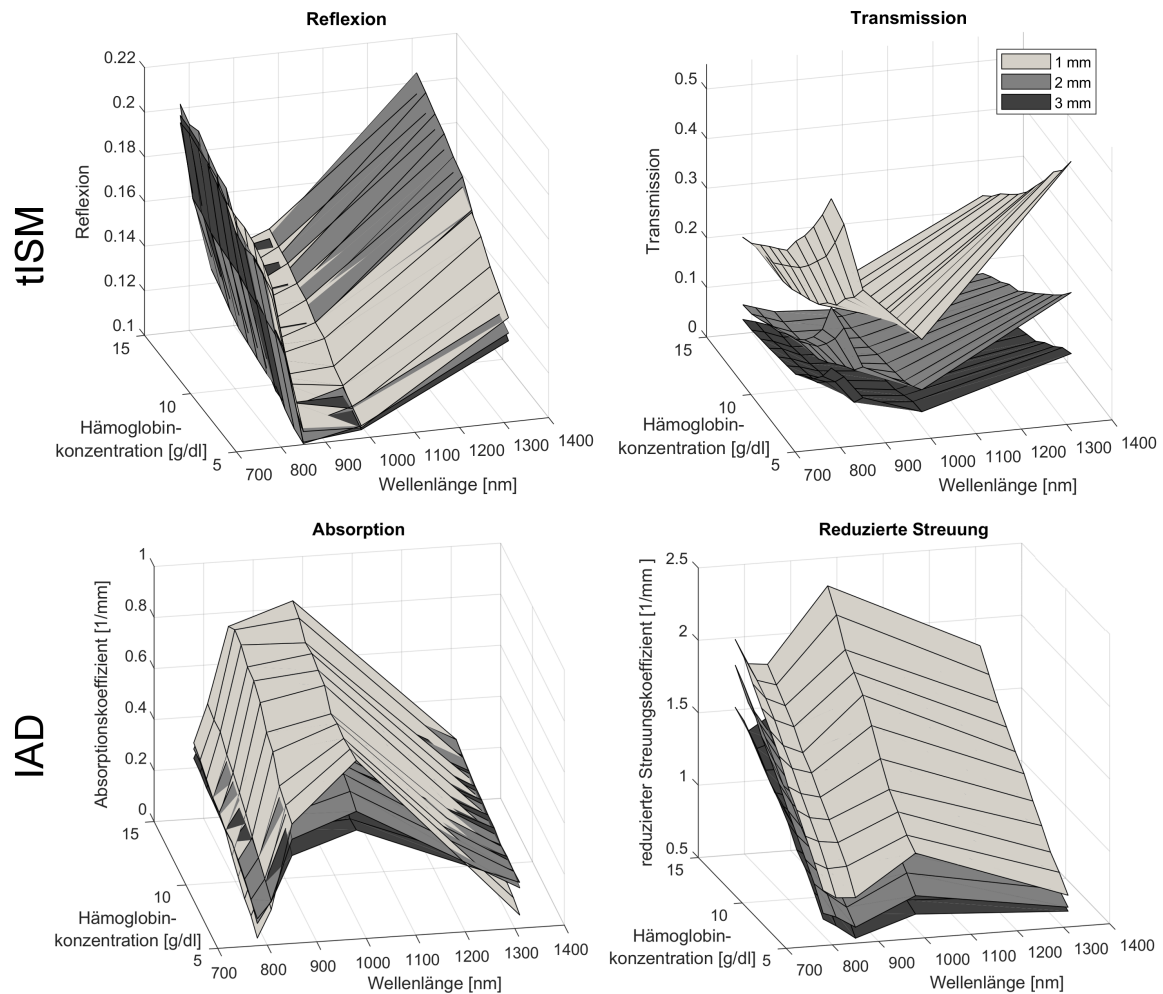


Abb. 5.7: Mittelwerte von Reflexion (M_R), Transmission (M_T), Absorption (μ_a) sowie reduzierter Streuung (μ_s') der Proben in Abhängigkeit der Hämoglobinkonzentration (5–15 g/dl) und Wellenlänge (780, 808, 850, 980, 1310 nm). Getrennt für die drei optischen Flussküvetten (1, 2, 3 mm) dargestellt.

Absorptions- und reduzierter Streuungskoeffizient

Es stellt sich ein zunehmender Absorptionskoeffizient mit steigender Hämoglobinkonzentration bei allen Wellenlängen dar (vgl. Abbildung 5.7). Der reduzierte Streuungskoeffizient steigt mit zunehmender Hämoglobinkonzentration.

Beide optischen Koeffizienten (μ_a , μ_s') sind schichtdickenunabhängig und sollten entsprechend bei allen verwendeten Küvetten gleiche Werte annehmen. Die Ergebnisse der Küvetten decken sich (vgl. Abbildung 5.7).

Die optischen Koeffizienten (μ_a , μ_s') der 1 mm Küvette weisen die höchste mittlere absolute Abweichung vom arithmetischen Mittelwert auf (vgl. Tabelle 5.4). Die Abweichungen sind weiterhin bei 980 nm am stärksten ausgeprägt.

Tab. 5.4: Mittlere absolute Abweichung vom arithmetischen Mittelwert der Ebenen.

		780 nm [mm ⁻¹]	808 nm [mm ⁻¹]	850 nm [mm ⁻¹]	980 nm [mm ⁻¹]	1310 nm [mm ⁻¹]	780–1310 nm [mm ⁻¹]
μ_a	1 mm	0,03	0,03	0,09	0,14	0,04	0,06
	2 mm	0,01	0,01	0,02	0,05	0,01	0,02
	3 mm	0,02	0,03	0,08	0,09	0,02	0,05
μ_s'	1 mm	0,16	0,20	0,25	0,36	0,11	0,22
	2 mm	0,02	0,03	0,10	0,11	0,02	0,06
	3 mm	0,15	0,17	0,15	0,26	0,10	0,17

Die Abweichungen (der berechneten Koeffizienten μ_a , μ_s') zwischen den Schichtdicken liegen im erwarteten Bereich – die Kalkulationen validieren die Messergebnisse. Die zugrunde liegenden Daten finden sich in Form der arithmetischen Mittelwerte mit Standardabweichungen in Abbildung A.6 und in den Tabellen A.4–A.8.

Limits

Analog zu Kapitel 5.1.1 fand für die Hämoglobin-Messreihen eine Betrachtung der Limits statt (Abbildung 5.8). Basierend auf den Messungen optischer Medien erfolgte eine Anpassung des Messbereiches des tISM an die Parameter der Messungen mit Hämoglobin:

- Wellenlängen: 780–1310 nm
- Schichtdicken: 1–3 mm
- Hämoglobinkonzentrationen: 4–16 g/dl

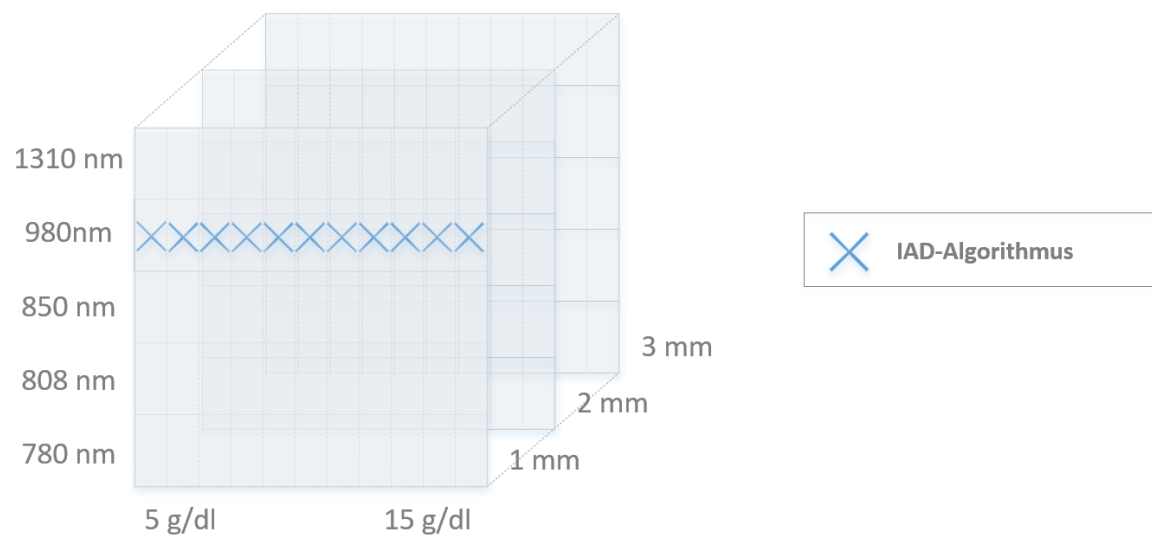


Abb. 5.8: Limits der Messung mit Hämoglobin in Abhängigkeit der Schichtdicke (1, 2, 3 mm), des tHb (5 bis 15.g/dl) sowie der Wellenlänge (780, 808, 850, 980, 1310 nm).

Bei 980 nm traten in der 1 mm Küvette systematisch Erhöhungen der berechneten optischen Koeffizienten (μ_a , μ_s') hervor.

Schlussfolgerungen

Es konnten die optischen Parameter (M_R , M_R , μ_a , μ_s') in Abhängigkeit der Hämoglobinkonzentration sowie der Schichtdicke unter Flussbedingungen bestimmt werden. Die Auswertung mit dem IAD-Algorithmus bestätigt die Validität der Daten. Der DS1 ermöglichte das Training sowie die erste Analyse von Regressionsmodellen für die schichtdickenunabhängige Prädiktion der Hämoglobinkonzentration (vgl. Kapitel 5.3). Weiterhin wurde ein Datensatz (DS2) prospektiv, randomisiert und verblindet für die Evaluation der Regressionsmodelle erhoben.

5.2.2 Photospektrometer [Modul 2.2]

Die Daten der Transmission aus dem tISM (links) sind in Abbildung 5.9 – exemplarisch für die 1 mm Küvette – den Messungen des Photospektrometers (rechts) gegenübergestellt. Ein direkter Vergleich wird durch die Eingrenzung des Wellenlängenbereichs auf 780 bis 980 nm möglich (Schnittmenge beider Wellenlängenbereiche). Im Gegensatz zu den bisherigen Abbildungen diente eine Invertierung der Hämoglobinkonzentrationskala der besseren Darstellung.

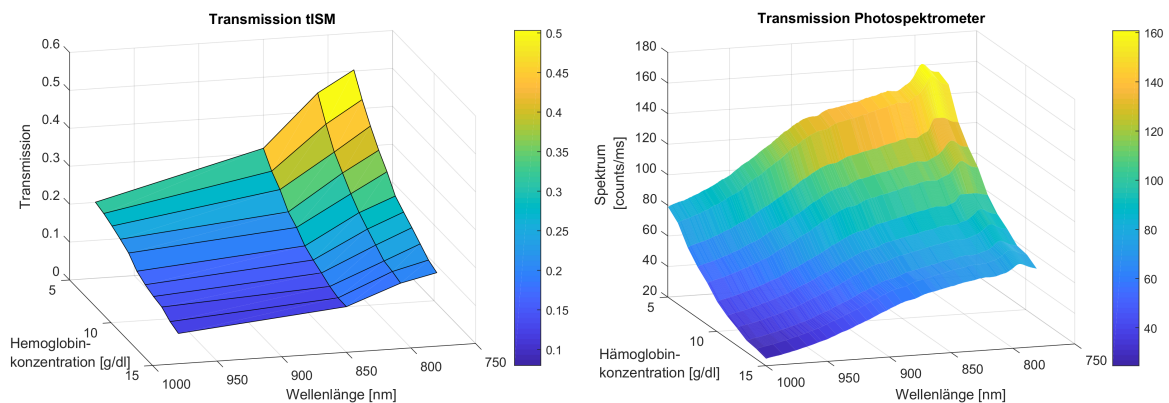


Abb. 5.9: Transmissionsdaten (M_T) aus dem Ulbrichtkugelaufbau tISM (links) gegenüber den Transmissionsdaten (S_T) des Photospektrometers (rechts) exemplarisch bei 1 mm, für den überschneidenden Wellenlängenbereich beider Messsysteme (780–980 nm). Invertierte Skala der Hämoglobinkonzentration.

Für die Berechnungen wurden punktuelle Messwerte aus den Photometerspektren extrahiert und die Datensätze beider Systeme skaliert (vgl. Kapitel 4.1.2).

Diese Messdaten des Photospektrometers wichen nicht erkennbar von den Messdaten des tISM ab. In Tabelle 5.5 sind die Korrelationskoeffizienten sowie die mittleren Differenzen zwischen den Messdaten des Photospektrometers und des tISM, in Abhängigkeit von der Wellenlänge und der Schichtdicke zusammengefasst.

Tab. 5.5: *Korrelationskoeffizient sowie die mittlere absolute Abweichung zwischen den skalierten Messdaten des Photospektrometers und den Messungen aus tISM, bei 1, 2 und 3 mm für die Wellenlängen 780, 808, 850 und 980 nm.*

	780 nm	808 nm	850 nm	980 nm
Küvette	Korrelationskoeffizient			
1 mm	0,99	0,99	0,99	0,97
2 mm	0,93	0,91	0,92	0,95
3 mm	0,94	0,95	0,92	0,98
Küvette	Mittlere absolute Abweichung			
1 mm	0,06	0,11	0,22	0,03
2 mm	0,15	0,18	0,24	0,05
3 mm	0,14	0,20	0,25	0,04

Die Messdaten des Photospektrometers korrelieren mit jenen des tISM. Bei 808 und 850 nm treten systematisch höhere mittlere absolute Abweichungen hervor. Die größten Übereinstimmungen (höchste Korrelation bei gleichzeitig niedrigster mittlerer absoluter Abweichung) ergaben sich bei der 1 mm Küvette.

Schlussfolgerungen

Der Vergleich der Messdaten des tISM mit denen des Photospektrometers betrachtet den Wellenlängenbereich von 780 bis 980 (Schnittmenge der Messbereiche beider Systeme).

Die Messdaten weisen Korrelationen zueinander von 0,91 bis 0,99 auf. Die stärksten Korrelationen ergaben sich bei den Messdaten der 1 mm Küvette. Bei 980 nm ließen sich die geringsten mittleren Abweichungen zwischen den Messdaten beider Systeme mit 0,05 feststellen. Für die 808 nm und 850 nm Laserdioden zeigten sich die größten Abweichungen (0,11–0,25).

Anhand der Ergebnisse wird die Plausibilität der Messdaten des tISM angenommen.

5.2.3 Zusammenfassung

Es wurden wiederholt ($n=12$) unter den klinisch relevanten Bedingungen:

- Hämoglobinkonzentration von 5–15 g/dl
- Schichtdicken von 1 mm, 2 mm und 3 mm
- Durchflussküvetten entsprechend eines Gefäßflusses
- Laserdioden im Wellenlängenbereich von 780 nm bis 1310 nm

die optischen Eigenschaften von heparinisiertem Hämoglobin vermessen. Die Messungen fanden unter Einbindung folgender Referenzverfahren statt:

- Anwendung des Inverse Adding Doubling Algorithmus
- Parallele photospektrometrische Messung der Transmission
- Standardisierte Referenzverfahren aus der klinischen Anwendung
- Justierung mit der internen Referenz

Die Validierung des generierten Datensatzes (DS1) erfolgte basierend auf den Referenzverfahren. Im Folgenden wird dieser Datensatz für das Training selbstlernender Regressionsmodelle verwendet.

Ein zweiter Datensatz (DS2) wurde prospektiv, randomisiert sowie verblindet unter Erweiterung der Bandbreite der Hämoglobinkonzentration auf 4 bis 16 g/dl erhoben.

Teile der vorliegenden Ergebnisse sind publiziert [E3, E4].

5.3 Prädiktion der Hämoglobinkonzentration

[Modul 3]

Die Prädiktion der Hämoglobinkonzentration gliedert sich in drei Ziele:

- Ziel 1: Auswahl der Regressionsmodelle
- Ziel 2: Evaluation der Regressionsmodelle
- Ziel 3: Entblindung der Schichtdicke

Ziel 1: Für die schichtdickenunabhängige Prädiktion der Hämoglobinkonzentration von Proben wurden zunächst 19 Regressionsmodelle mit dem ersten Datensatz trainiert (DS1, vgl. Kapitel 5.2). Basierend auf den Untersuchungen verkleinerte sich die Auswahl für die weiteren Analysen auf sechs Regressionsmodelle.

Ziel 2: Die Evaluationsdaten (DS2) ermöglichten die Bestimmung der Prädiktionsgenauigkeit der gewählten Regressionsmodelle. Analysiert wurden die RMSE und MAE jeweils getrennt für den ersten Messtag (analog zu den vorläufigen Daten nach [E5]) sowie für die Gesamtheit aller Messtage.

Ziel 3: Zur Abschätzung eines potenziellen Einflusses der Küvettendicke auf die Prädiktion fand nach der primären Evaluation der Messdaten eine Entblindung der Schichtdicke statt.

Die Darstellungen basieren auf publizierten Ergebnissen [E5], ergänzt um weitere Evaluationsdaten.

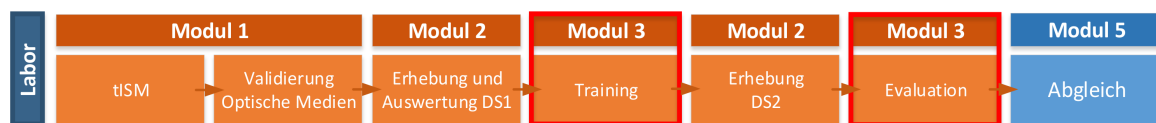


Abb. 5.10: Einordnung in die chronologische Gliederung.

5.3.1 Auswahl der Regressionsmodelle [Modul 3.1]

Mit den Trainingsdaten (DS1) wurden 19 Regressionsmodelle mit zwei Validierungsansätzen (vgl. Kapitel 4.3) untersucht. Als Maß für die Prädiktionsgenauigkeit diente der RMSE (vgl. Tabelle 5.6).

Tab. 5.6: Übersicht der Regressionsmodelle mit den RMSE als Maß für die Prädiktionsgenauigkeit. Verglichen nach zwei Validierungsansätzen. Für weitere Analysen gewählte Regressionsmodelle sind orange hinterlegt.

Algorithmus	Validierung	
	5-fache Kreuzvalidierung	einfach
Lineare Regression (LR)	RMSE [g/dl]	RMSE [g/dl]
Linear	0,49	0,50
Interactions Linear	0,41	0,44
Robust Linear	0,49	0,50
Stepwise Linear	0,41	0,44
Regressionsbäume (RB)		
Fine Tree	0,54	0,58
Medium Tree	0,65	0,79
Coarse Tree	0,88	1,10
Boosted Trees	0,60	0,62
Bagged Trees	0,38	0,44
Support Vector Machines (SVM)		
Linear	0,50	0,50
Quadratic	0,40	0,43
Cubic	0,44	0,55
Fine Gaussian	0,81	1,10
Medium Gaussian	0,35	0,40
Coarse Gaussian	0,46	0,47
Gaussian Process Regression Models (GPRM)		
Rational Quadratic	0,24	0,30
Squared Exponential	0,28	0,33
Matern 5/2	0,25	0,31
Exponential	0,23	0,29

Sowohl die 5-fache Kreuzvalidierung als auch die einfache Validierung resultierten in ähnlichen RMSE. Bei der *einfachen Validierung* ergaben sich erwartungsgemäß höhere RMSE. Während bei der 5-fachen Kreuzvalidierung zufällige Datenpunkte für das Training sowie die Bestimmung der Abweichung dienten, fand bei der *einfachen Validierung* eine Trennung nach Messtagen (und somit der verwendeten EK) statt. Für beide Ansätze wiesen die GPRM die niedrigsten RMSE auf (0,23 bis 0,33 g/dl). Drei Modelle aus dieser Klasse sowie ein Vertreter aus jeder weiteren Klasse wurden für die weiteren Betrachtungen gewählt (orange hinterlegt in Tabelle 5.6).

Die weiteren Analysen basieren auf Regressionsmodellen, deren Training mit dem vollständigen DS1 erfolgte (vgl. Kapitel 4.3.2).

5.3.2 Evaluation [Modul 3.2]

In Abbildung 5.11 sind die Prädiktionen aus den Evaluationsdaten der sechs gewählten Regressionsmodelle (RM) gegenüber den Referenzwerten der Laborgeräte aufgetragen. Während im Training Proben mit Hämoglobinkonzentrationen von 5 bis 15 g/dl Verwendung fanden, erfolgte für die Evaluation eine Ausweitung des Messbereichs auf 4 bis 16 g/dl. Ziel war es, die Anpassungsfähigkeit der Regressionsmodelle auf unbekannte Daten zu überprüfen. Das RM *lineare Regression – Interactions Linear* zeigt deutlich erkennbare Ausreißer bei 4 und 16 g/dl (tHb Referenz). Alle anderen Regressionsmodelle adaptieren die neuen Daten ohne ersichtliche Abweichungen. In sämtlichen RM ist eine Rechtsdrehung der linearen Regressionsgeraden der Prädiktionen erkennbar (vgl. Kapitel 6.3).

Tab. 5.7: *RMSE und MAE zwischen Referenz und Prädiktion für die getesteten Regressionsmodelle. Angegeben sind die Werte des ersten Messtages nach [E5] sowie die Ergebnisse der Messtage 1–3 (Mittelwert).*

Regressionsmodell	Messtag 1		Messtag 1–3	
	RMSE [g/dl]	MAE [g/dl]	RMSE [g/dl]	MAE [g/dl]
LR – Interactions Linear	1,352	1,053	1,213	0,904
SVM – Medium Gaussian	1,240	1,043	1,104	0,867
GPRM – Rational Quadratic	0,972	0,797	0,900	0,700
GPRM – Matern 5/2	0,963	0,788	0,904	0,702
GPRM – Exponential	0,991	0,811	0,878	0,691
RB – Bagged Trees	0,972	0,791	0,873	0,697

Die RMSE und MAE der Regressionsmodelle sind in Tabelle 5.7 zusammengefasst. Dabei wird zwischen dem ersten Messtag (analog zu [E5]) und der Gesamtheit aller Messtage differenziert. Die zusammenfassende Auswertung der Messtage 1–3 resultierte in niedrigeren Fehlern als die Berechnungen von Messtag 1. Für die weiteren Analysen werden die Ergebnisse der Gesamtheit der Daten (Messtag 1–3) betrachtet. Die genauesten Vorhersagen nach MAE ergaben sich bei allen GPRM sowie dem RB Bagged Trees – mit rund 0,7 g/dl. Unter Einbeziehung der RMSE, die anfälliger für Ausreißer sind, zeigten der RB Bagged Trees und das GPRM Exponential die genauesten Prädiktionen (niedrigste RMSE).

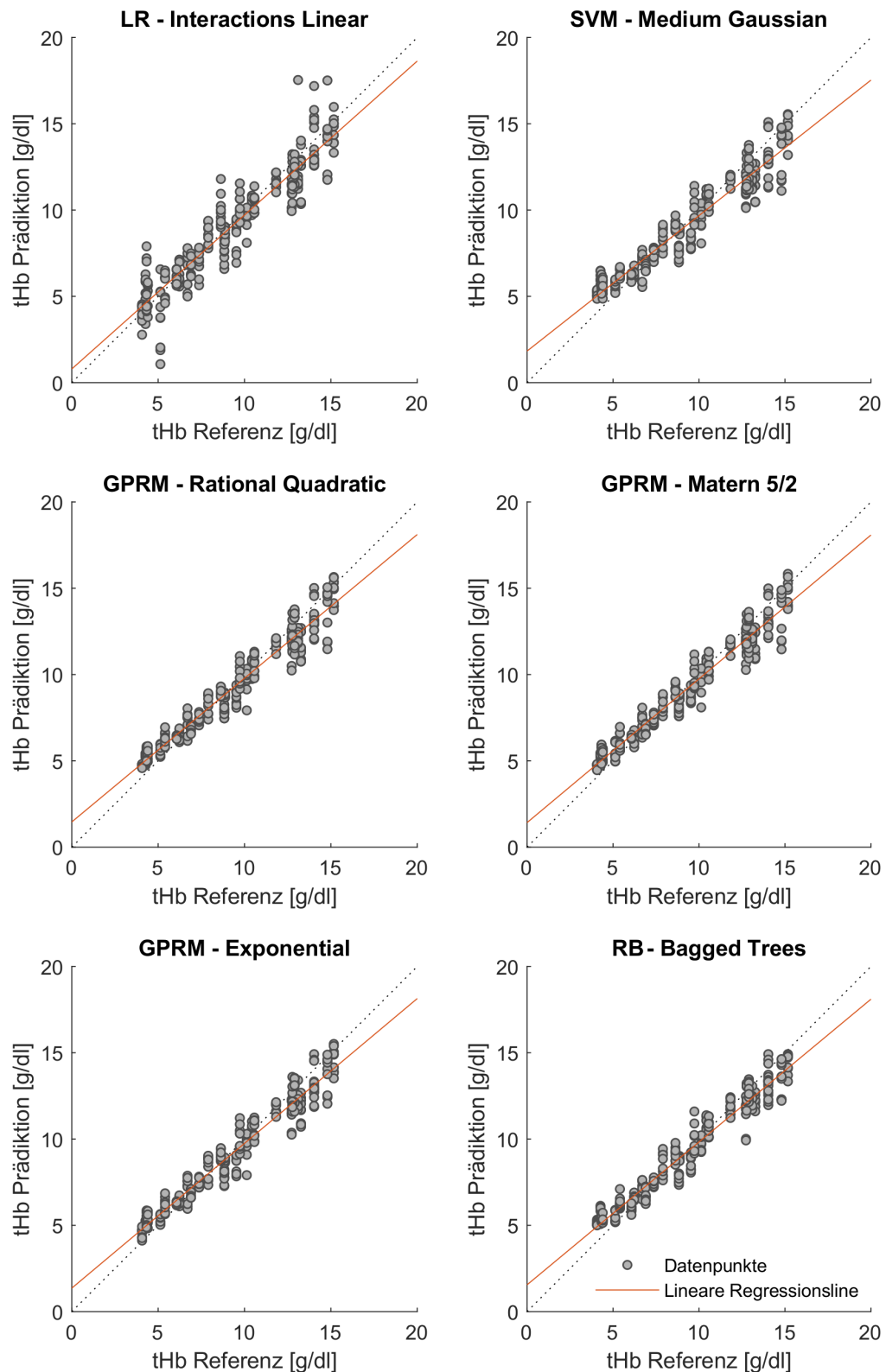


Abb. 5.11: Prädiktion der Hämoglobinkonzentration (Evaluationsdaten) im Vergleich zur gemessenen Referenz (Laborgeräte) für die verschiedenen Regressionsmodelle sowie die lineare Regression der Datenpunkte. Messtage 1–3.

5.3.3 Entblindung [Modul 3.2]

Die Entblindung der Küvettendicke (vgl. Abbildung 5.12) ermöglicht die Abschätzung des potentiellen Einflusses der Schichtdicke auf die Prädiktionsgenauigkeit erfolgte.

Die RMSE und MAE in Abhängigkeit der Schichtdicke sind in Tabelle 5.8 aufgeführt. Es ergab sich systematisch bei allen Regressionsmodellen eine ungenauere Prädiktion (höhere RMSE und MAE) bei der Schichtdicke von 1 mm verglichen mit den Prädiktionen der 2 und 3 mm Küvetten. Tendenziell stellten sich bei 3 mm die genauesten Prädiktionen dar.

Tab. 5.8: *RMSE und MAE der untersuchten Regressionsmodelle (RM) getrennt nach Schichtdicke sowie der Mittelwert aus allen Schichtdicken (1–3).*

RM	RMSE				MAE			
	1–3 mm [g/dl]	1 mm [g/dl]	2 mm [g/dl]	3 mm [g/dl]	1–3 mm [g/dl]	1 mm [g/dl]	2 mm [g/dl]	3 mm [g/dl]
LR	1,21	1,52	0,98	1,07	0,90	1,20	0,76	0,75
SVM	1,10	1,25	1,06	0,99	0,87	0,95	0,87	0,79
GPRM								
· Rat. Quadr.	0,90	1,03	0,87	0,78	0,70	0,78	0,71	0,61
· Matern 5/2	0,90	1,05	0,87	0,77	0,70	0,80	0,71	0,59
· Exponential	0,88	0,95	0,91	0,76	0,69	0,72	0,74	0,61
RB	0,87	1,00	0,83	0,76	0,70	0,75	0,70	0,63

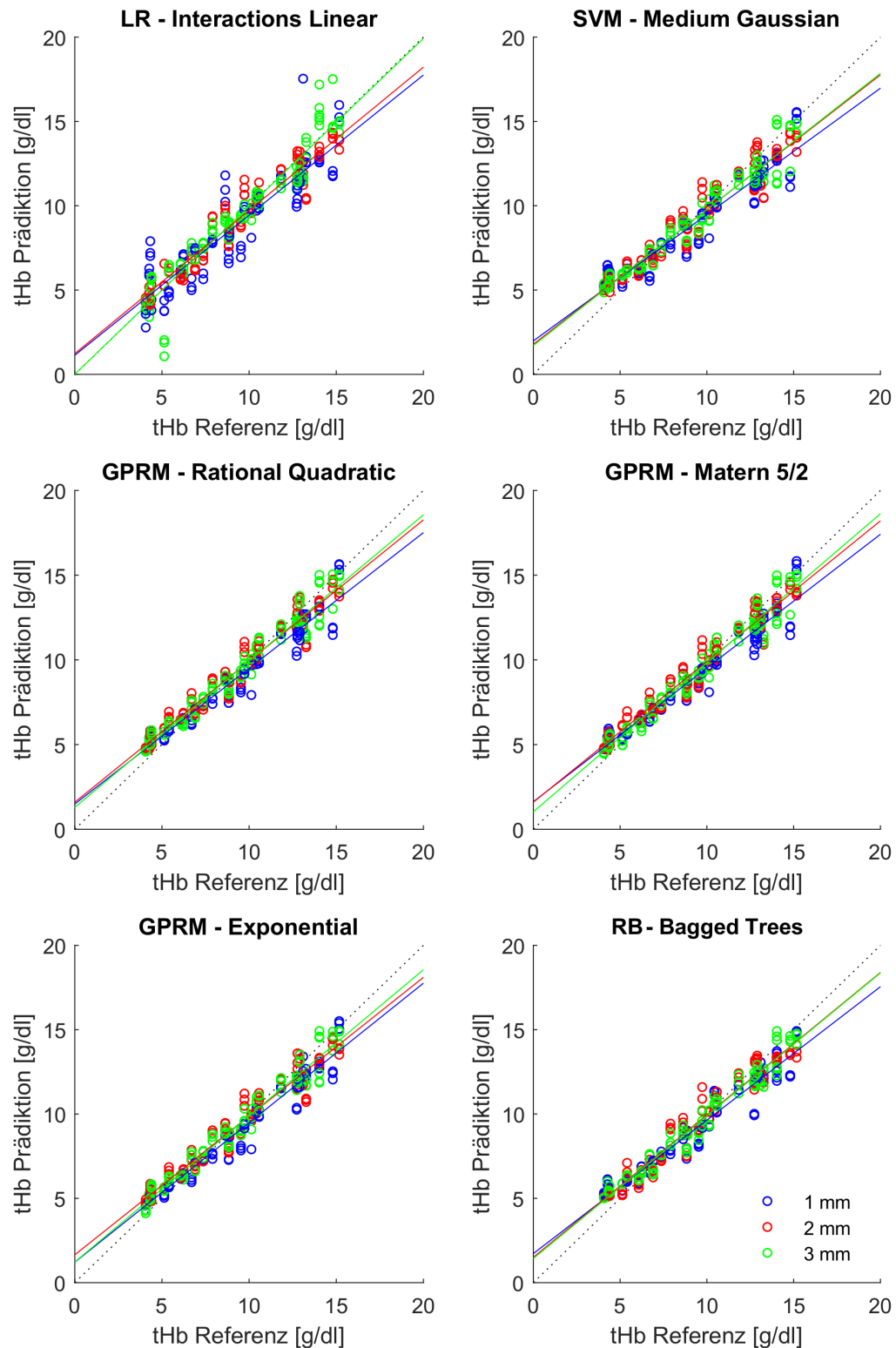


Abb. 5.12: Prädiktion der Hämoglobinkonzentration (Evaluationsdaten) im Vergleich zur Referenz (Laborgeräte) für die verschiedenen Regressionsmodelle. Datenpunkte und lineare Regressionsgeraden farblich getrennt nach Schichtdicke (1, 2, 3 mm). Messtage 1–3.

5.3.4 Zusammenfassung

Basierend auf dem DS1 wurden 19 Regressionsmodelle trainiert und mit 2 Validierungsansätzen sechs Modelle für die weitere Evaluation gewählt.

Anhand prospektiv, randomisiert und verblindet erhobener Evaluationsdaten (DS2) vollzog sich die Analyse der Regressionsmodelle. Über sämtliche Messwerte ließ sich für alle GPRM sowie das Bagged Trees Modell je ein MAE von 0,7 g/dl bestimmen (bezogen auf die Referenzmessung). Die Entblindung der Schichtdicke zeigte, dass der MAE mit zunehmender Küvettendicke abnimmt.

Teile der vorliegenden Ergebnisse wurden unter [E5] publiziert.

5.4 Klinische Anforderungen und Realität [Modul 4]

Im Kontrast zu den klinischen Anforderungen (vgl. Kapitel 4.4.1) wird die klinische Realität basierend auf den Messgenauigkeiten kommerziell erhältlicher Systeme betrachtet. Eine umfassende Analyse von POCT- und POCM-Systemen zur Bestimmung der Hämoglobinkonzentration ist durchgeführt worden.

Neben der Analyse der Systemspezifikationen basierend auf den Herstellerangaben liegt der Fokus auf der Auswertung aktueller Studien (Stand: bis zum 1. Quartal 2018).

5.4.1 Systemspezifikationen

Bei der Betrachtung der Systemspezifikationen der nicht-invasiven Systeme in Tabelle 5.9 wird deutlich, dass der Messbereich einiger Systeme erst ab 8 bzw. 9 g/dl beginnt. Eine zweckmäßige Abschätzung der Notwendigkeit einer Bluttransfusion ist somit nicht möglich. Die Hersteller spezifizieren die Genauigkeit der Systeme einheitlich mit 1 g/dl (mit Ausnahme des Haemospect-Systems ohne genaue Spezifizierung) – bei teilweise eingeschränktem Messbereich. Die angegebenen Genauigkeiten erfüllen nicht die Anforderungen nach Dietzel et al. [E1] und Rice et al. [89] (vgl. Kapitel 4.4.1).

Tab. 5.9: *Systemspezifikationen der nicht-invasiven Systeme. Die Werte in Klammern bei der Genauigkeit geben den Messbereich an, für den sie spezifiziert sind [E1].*

Hersteller	System	Messbereich (g/dl)	Genauigkeit (g/dl)	Referenz
LMB (OrSense)	NBM 200	6–18	1,0	[85]
Masimo	Pronto-7	0–25	1,0 (6–18 g/dl)	[92]
Masimo	Pronto	8–17	1,0	[93]
Masimo	Radical-7	0–25	1,0 (6–18 g/dl)	[94]
MBR Optical Systems	Haemospect	9–18	-	[95]

Angaben zur Genauigkeit der invasiven Messsysteme (vgl. Tabelle A.9) sind nicht für alle Systeme publiziert. Die verfügbaren Angaben sind nicht einheitlich ange-

geben und nicht direkt vergleichbar. Die Messbereiche fast aller Systeme ermöglichen theoretisch die Verwendung im klinischen Bereich im Rahmen des Patient Blood Managements (Ausnahmen: Benecheck Hb [96], TD-4261 [97]). Die angegebenen Genauigkeiten der Systeme – mit Ausnahme des Systems TD-4261 [97] – erfüllen die Anforderungen nach Rice et al. [89] für diesen Bereich.

5.4.2 Studien

Für vier der nicht-invasiven und drei der invasiven Systeme zur Bestimmung der Hämoglobinkonzentration konnten im Rahmen der Datenerhebung Studien (vgl. Tabelle 5.10 und Tabelle 5.11) mit statistisch vergleichbaren Daten generiert werden. Diese wurden vereinheitlicht (vgl. Kapitel 4.4.2) und in den Forest-Plots [98] in Abbildung 5.13 zusammengefasst.

Die Studienlage der Systeme überspannt – je nach System – Zeiträume von bis zu acht Jahren. In diesem zeitlichen Fenster ist keine Verbesserung der Messgenauigkeit der Systeme erkennbar.

Der Bereich zwischen den Limits of Agreement – entsprechend 95 % der Messungen – umspannt 3,92 g/dl (Bias $\pm$ 1,96 g/dl) bei den invasiven und 5 g/dl (Bias $\pm$ 2,5 g/dl) bei den nicht-invasiven Systemen. In den Studien stellten sich stärkere Streuungen dar als in den Herstellerspezifikationen angegeben.

Tab. 5.10: *Übersicht der Studien der invasiven Systeme, geordnet nach System und Jahr [E1]. s: Standardabweichung. LOA: Limits of Agreement. *Daten zu TEST – REF vereinheitlicht.*

Referenz		Testsystem	Bias (g/dl)	s (g/dl)	LOA min (g/dl)	LOA max (g/dl)
Ardin 2015	[99]	Diaspect TM	–0,53	0,81	–2,15	1,09
Singh 2015	[100]	Diaspect TM	–0,18	0,96	–2,05	1,68
Singh 2015	[100]	Hemo control	–0,22	0,98	–2,15	1,70
Levy 2017	[101]	HemoCue Hb 201+	–1,51	1,58	–4,67	1,65
Sümnig 2015	[102]	HemoCue Hb 301	0,43	0,63	–0,81	1,67
Hiscock 2014	[103]	HemoCue Hb 201+	–0,01	1,34	–2,70	2,70
Shah 2013	[104]	HemoCue Hb 201	–0,11	1,60	–3,31	3,09
Kim 2013*	[105]	HemoCue	–0,30	0,62	–1,85	1,25
Coquin 2012*	[106]	HemoCue Hb 201	0,40	1,00	–1,60	2,40
Lamhaut 2011	[107]	HemoCue Hb 201	–0,17	1,05	–2,27	1,93
Marino 2011	[108]	HemoCue Hb 201+	–0,41	0,92	–2,25	1,43
Frasca 2011*	[109]	HemoCue Hb 301	0,30	1,30	–2,30	2,90

5 Ergebnisse

Tab. 5.11: Übersicht der Studien der nicht-invasiven Systeme, geordnet nach System und Jahr [E1]. *s*: Standardabweichung. LOA: Limits of Agreement. *Daten zu *TEST* – *REF* vereinheitlicht.

Referenz		Testsystem	Bias (g/dl)	<i>s</i> (g/dl)	LOA min (g/dl)	LOA max (g/dl)
Ardin 2015	[99]	Haemospect	–0,22	1,24	–2,70	2,26
Levy 2017	[101]	Pronto-7	–1,67	1,62	–4,91	1,57
Gayat 2017*	[11]		1,10	1,18	–1,30	3,40
Hsu 2016	[110]		–0,07	1,05	–2,12	2,06
Sümnig 2015	[102]		–0,59	1,01	–2,57	1,39
Ardin 2015	[99]		–0,50	0,99	–2,48	1,48
Hiscock 2014	[103]		1,18	1,19	–1,20	3,56
Khalafallah 2014	[111]		–0,56	1,31	–3,18	2,06
Shah 2013	[104]		–0,14	1,10	–2,34	2,06
Bruells 2013	[112]		0,14	1,38	–2,62	2,90
Gayat 2012*	[113]		0,56	1,20	–1,84	2,94
Adel 2018*	[10]	Radical-7	–0,01	0,67	–1,35	1,32
Zeng 2017	[114]		–0,44	1,04	–2,52	1,64
Huang 2016	[115]		2,28	1,56	–0,78	5,34
Wittenmeier 2015	[116]		–0,65	1,37	–3,40	2,10
Patino 2014	[117]		0,40	1,30	–2,20	3,00
Dewhirst 2013*	[118]		0,10	1,50	–2,90	3,10
Coquin 2012*	[106]		1,00	1,85	–2,70	4,70
Frasca 2011*	[109]		0,00	0,50	–1,00	1,00
Lamhaut 2011	[107]		–0,02	1,39	–2,80	2,76
Macknet 2010	[119]		–0,15	0,92	–1,99	1,69
Gayat 2017*	[11]	NBM 200	–0,30	1,23	–2,80	2,10
Ardin 2015	[99]		–0,12	1,14	–2,40	2,16
Singh 2015	[100]		–0,66	1,40	–3,39	2,09
Kim 2013*	[105]		–0,10	1,14	–2,18	2,08
Gayat 2012*	[113]		0,21	1,60	–3,00	3,42

5 Ergebnisse

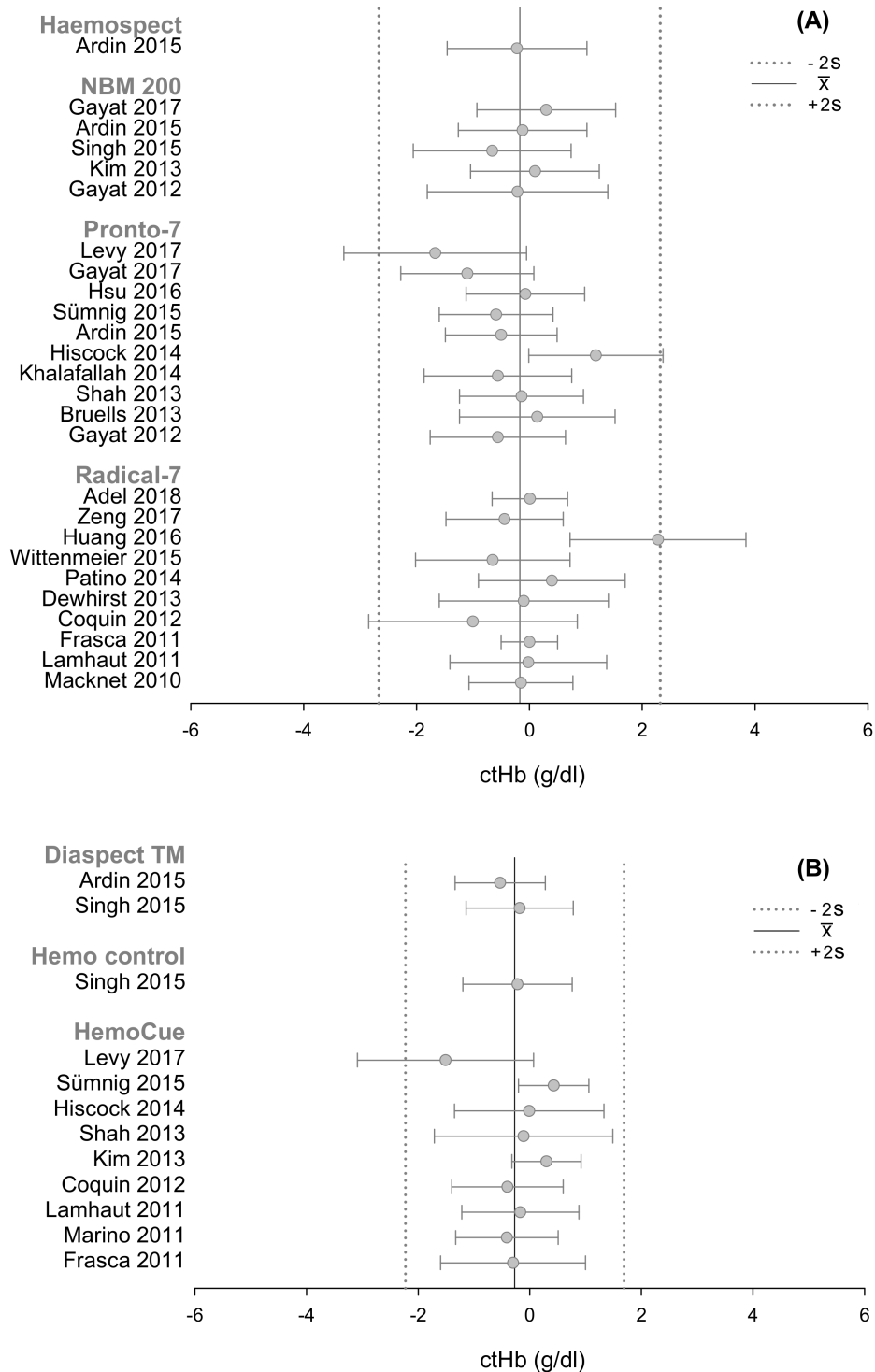


Abb. 5.13: Forest-Plots mit Bias und Präzision für die nicht-invasiven (A) sowie die invasiven (B) Systeme. Zusätzlich sind der arithmetische Mittelwert der Bias ($\bar{x}$) sowie die Limits of Agreement (Bias $\pm$ 2 s) eingezeichnet. Alle Daten wurden zu TEST-REF vereinheitlicht. Nach [E1].

Die Studien wiesen geringe Bias auf, mit einer erkennbaren Tendenz zur Angabe erhöhter Hämoglobinkonzentration bei sechs der sieben Systeme. Keines der nicht-invasiven Systeme konnte in den Studien im Mittelwert eine Präzision von unter 1 g/dl im Vergleich zur verwendeten Referenz aufweisen (vgl. Anforderungen nach Kapitel 4.4.1). Bei den invasiven Systemen ergaben sich unerheblich genauere Werte.

Tab. 5.12: *Arithmetischer Mittelwert der Messabweichungen der einzelnen invasiven und nicht-invasiven Systeme sowie der Mittelwert für beide Klassen [E1].*

Invasive Systeme	Bias (g/dl)	<i>s</i> (g/dl)	LOA min (g/dl)	LOA max (g/dl)
HemoCue	−0,24	1,11	−2,47	1,98
Hemo control	−0,22	0,96	−2,14	1,70
Diaspect TM	−0,36	0,87	−2,10	1,39
Mittelwert	−0,27	0,98	−2,23	1,69
Nicht-invasive Systeme				
Radical-7	0,03	1,25	−2,48	2,54
Pronto-7	−0,38	1,20	−2,79	2,02
NBM 200	−0,12	1,30	−2,71	2,47
Hemospect	−0,22	1,24	−2,70	2,26
Mittelwert	−0,17	1,25	−2,67	2,32

5.4.3 Zusammenfassung

Eine systematische Übersicht von POCT- und POCM-Verfahren zur invasiven und nicht-invasiven Bestimmung der Hämoglobinkonzentration wurde erarbeitet und bezüglich der Messgenauigkeit nach Bland und Altman [12] analysiert. Es zeigten sich sowohl bei den invasiven als auch den nicht-invasiven Verfahren geringe Bias ($<0,4$ g/dl). Die mittlere Präzision von $0,98$ g/dl bei den invasiven und $1,25$ g/dl bei den nicht-invasiven Systemen erfüllt die gestellten Anforderungen nicht.

Keines der verglichenen Systeme kann ausreichend genaue Messungen liefern, um den gestellten Anforderungen – beispielsweise des Patient Blood Managements – zu genügen.

Teile der vorliegenden Ergebnisse wurden von mehreren Autoren als ein Bestandteil einer Masterarbeit zum Thema Qualitätsmanagement in der Medizintechnik bearbeitet und publiziert [E1].

5.5 Abgleich von klinischen Anforderungen und Ergebnissen [Modul 5]

Die abschließende Auswertung der Prädiktionen bildet der Abgleich der Ergebnisse mit den Anforderungen aus dem klinischen Umfeld (vgl. Kapitel 4.4.1). Die Betrachtungen erfolgen zunächst nach der modifizierten Error-Grid-Analyse (m. EGA). Weiterhin findet eine Auswertung mit der Toleranz-Level-Analyse (TLA) statt. Die Entblindung der Schichtdicke ermöglicht die Analyse des Einflusses der gewählten Küvetten (1, 2, 3 mm).



Abb. 5.14: Einordnung in die chronologische Gliederung.

5.5.1 Modifizierte Error-Grid-Analyse

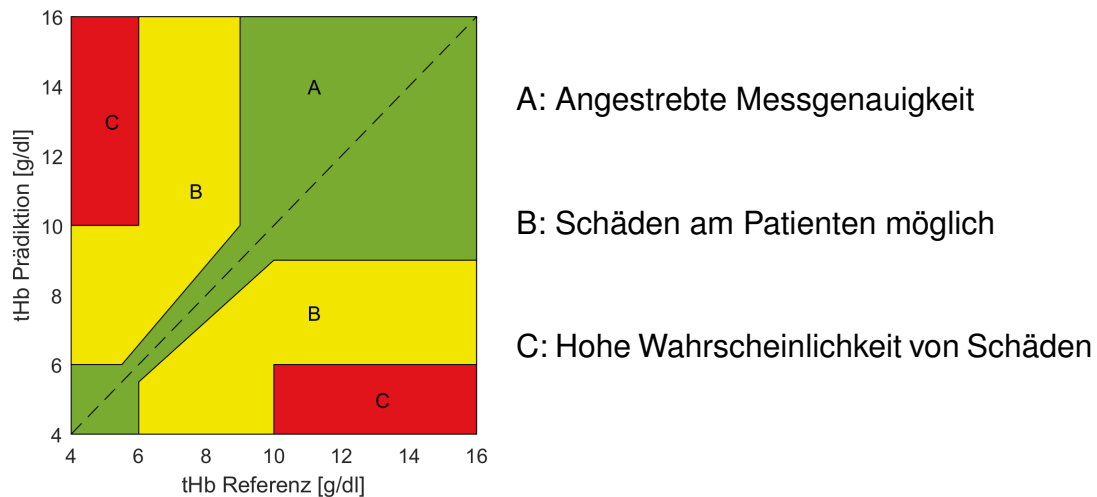


Abb. 5.15: Übersicht der modifizierten Error-Grid-Analyse. Definition der Zonen nach [89].

Bei der m. EGA in Abbildung 5.16 traten bei keinem der Regressionsmodelle Prädiktionen in der kritischen Zone C hervor (vgl. Abbildung 5.15).

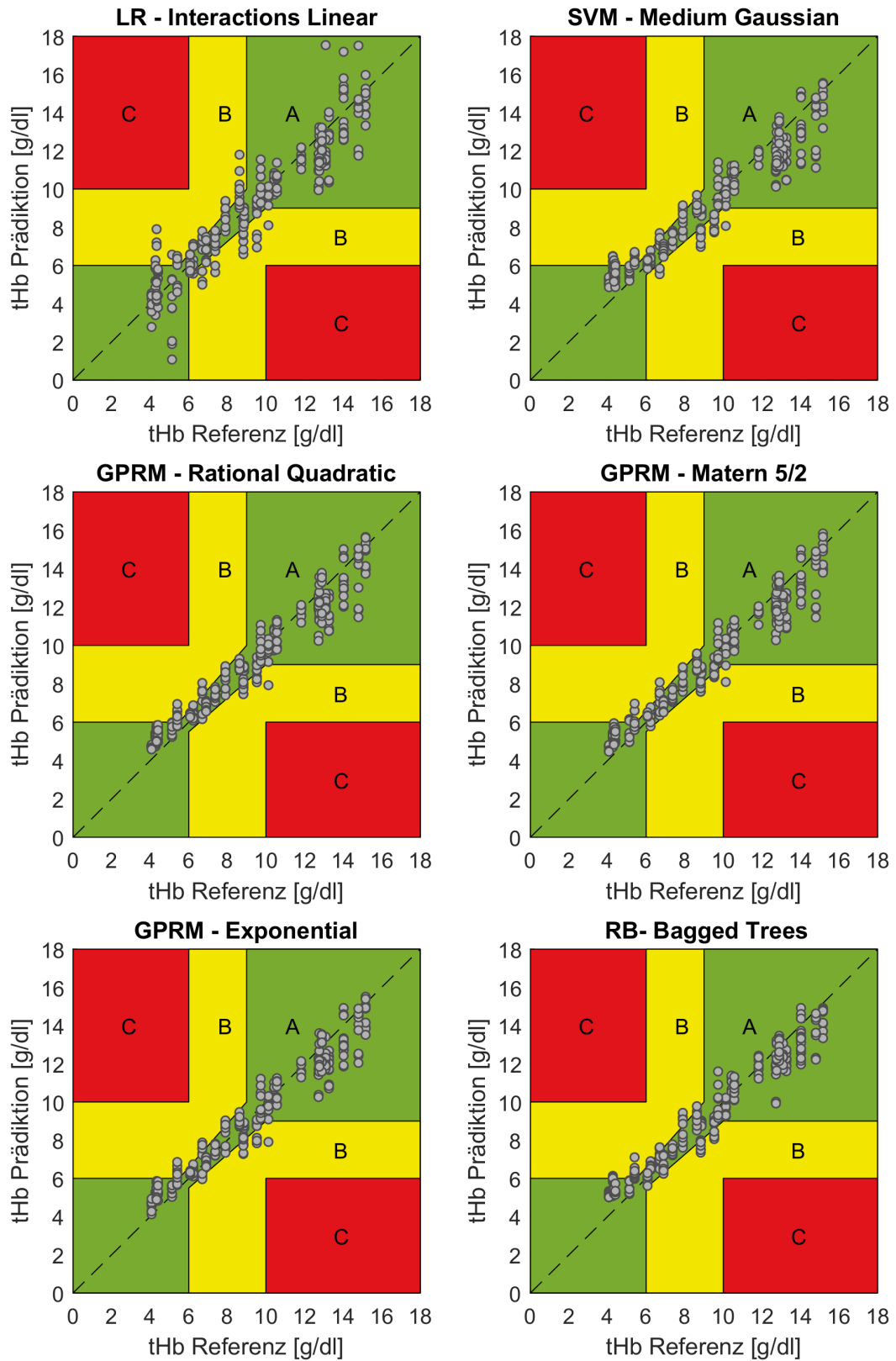


Abb. 5.16: Modifiziertes Hämoglobin-Error-Grid für Prädiktionen der Regressionsmodelle.

5 Ergebnisse

In der Tabelle 5.13 sind die prozentualen Anteile der Messpunkte innerhalb der Zonen für alle Regressionsmodelle aufgeführt. Je nach verwendetem Modell lagen 86 bis 94 Prozent der Prädiktionen innerhalb der grünen Zone A. Die besten Vorhersagen der Hämoglobinkonzentration erreichte das GPRM Matern 5/2 mit 94 % aller Prädiktionen innerhalb der grünen Zone.

Tab. 5.13: *Prozentualer Anteil der Messpunkte innerhalb der jeweils definierten Zonen, für die modifizierte Error-Grid-Analyse sowie die Toleranz-Level-Analyse. Total: Anteil der Messpunkte innerhalb der Grenzen für alle Zonen*

Analyse	Teil	LR Int.	SVM Med.	GPRM Rat.	GPRM Mat.	GPRM Exp.	RB Bag.	N
Mod. Error-Grid	A	86 %	88 %	93 %	94 %	92 %	91 %	270
	B	14 %	12 %	7 %	6 %	8 %	9 %	
	C	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	
Toleranz-Level	A	39 %	35 %	50 %	52 %	41 %	52 %	54
	B	65 %	65 %	71 %	71 %	73 %	76 %	63
	C	45 %	60 %	65 %	65 %	61 %	65 %	99
	D	11 %	11 %	17 %	50 %	33 %	33 %	18
	E	19 %	0 %	0 %	0 %	8 %	0 %	36
	Total	43 %	45 %	51 %	54 %	51 %	54 %	270

5.5.2 Toleranz-Level-Analyse

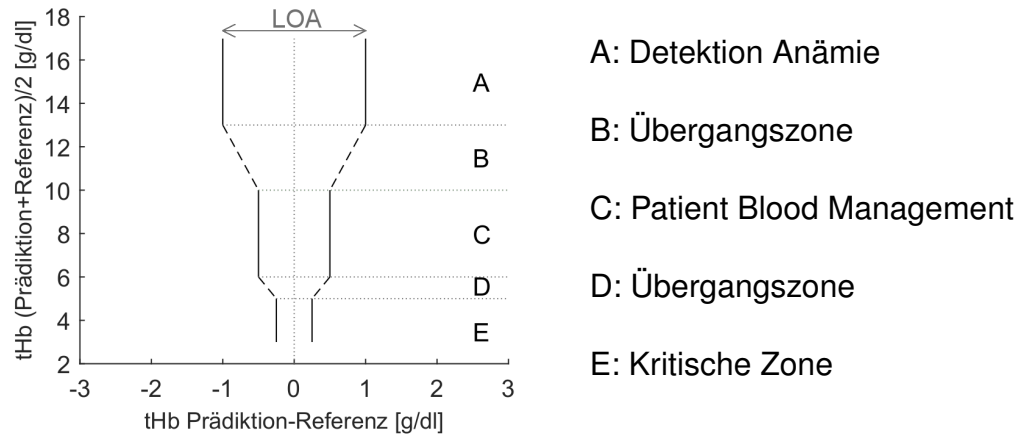


Abb. 5.17: Übersicht der Toleranz-Level-Analyse. Definition der Zonen nach [E1]

Die Toleranz-Level-Analyse (vgl. Abbildung 5.17) in Abbildung 5.18 lässt eine detaillierte und gleichsam kritischere Darstellung der Prädiktionen zu als die modifizierte Error-Grid-Analyse. Bei allen Regressionsmodellen zeigt sich die Tendenz der Prädiktionen, bei hohen Hämoglobinkonzentrationen zu niedrig und bei niedrigem tHb zu hoch vorherzusagen, was sich in einer Drehung der Daten entgegen des Uhrzeigersinns manifestiert. In Folge der Drehung befinden sich im Besonderen bei den kritischen Zonen D und E wenige Prädiktionen innerhalb der erforderlichen Toleranz-Level (vgl. Tabelle 5.13). Ebenfalls in Zone A sind weniger Prädiktionen innerhalb der Grenzen, verglichen mit den mittleren Zonen B und C. Bewertet nach der Anzahl an Messpunkten innerhalb der Toleranz-Level ergeben sich bei den Regressionsmodelle GPRM Matern 5/2 sowie Bagged Trees die genauesten Prädiktionen. Besonders bei den kritischen niedrigen Hämoglobinkonzentrationen erfüllt die Prädiktion die Anforderungen nach der Toleranz-Level-Analyse nicht.

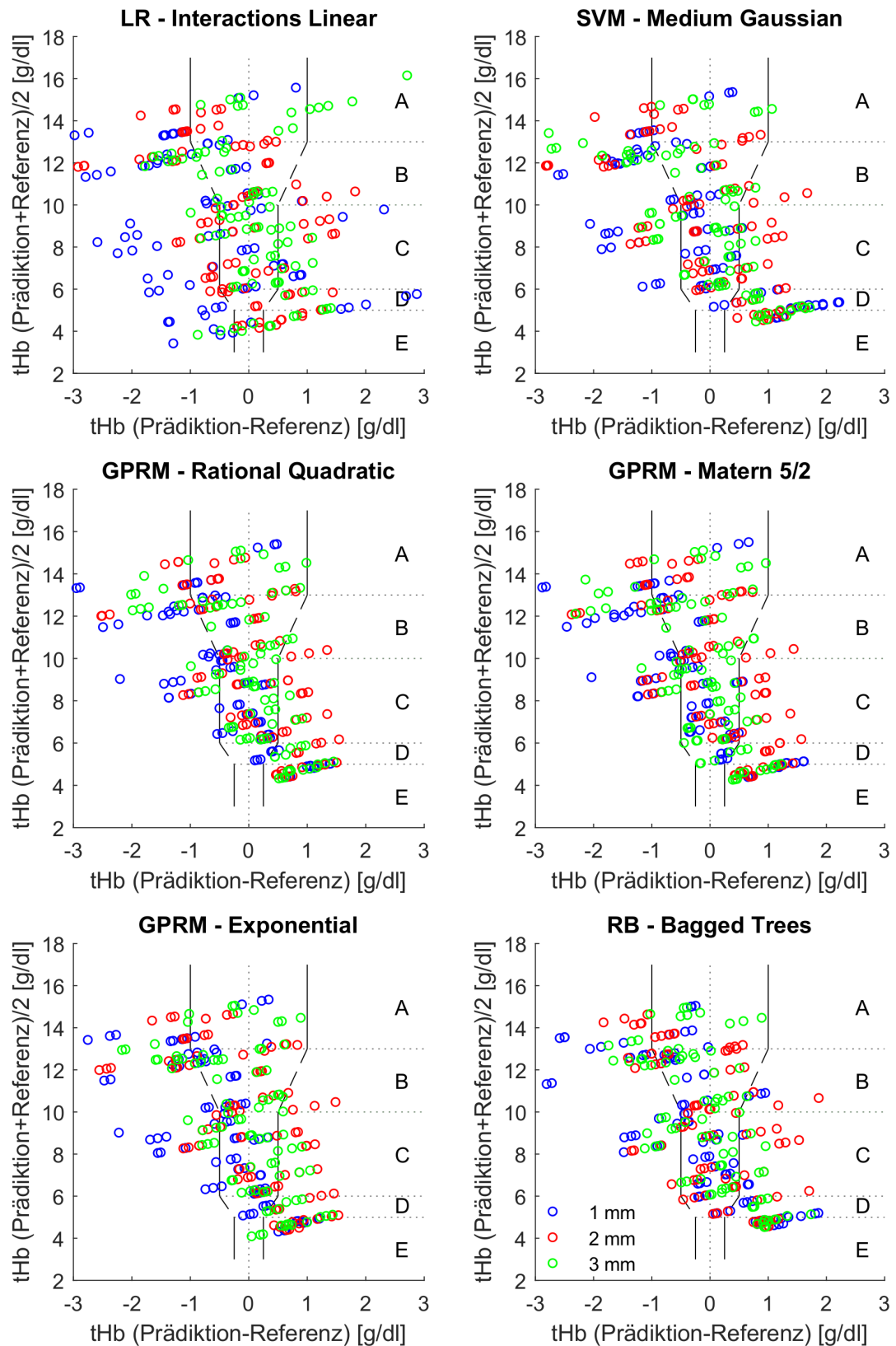


Abb. 5.18: Entblindete Toleranz-Level der Messgenauigkeit bei der Bestimmung der Hä-moglobinkonzentration. Blau: 1 mm. Rot: 2 mm. Grün: 3 mm.

Tab. 5.14: *Prozentualer Anteil der entblindeten Messpunkte innerhalb der definierten Grenzen der Toleranz-Level-Analyse.*

Schichtdicke	LR Int.	SVM Med.	GPRM Rat.	GPRM Mat.	GPRM Exp.	RB Bag.	Mittel- wert
1 mm	30 %	47 %	52 %	56 %	54 %	51 %	48 %
2 mm	43 %	40 %	47 %	47 %	42 %	56 %	46 %
3 mm	54 %	47 %	56 %	61 %	53 %	53 %	54 %
1–3 mm	43 %	45 %	51 %	54 %	51 %	54 %	50 %

In Tabelle 5.14 sind die prozentualen Anteile der Prädiktionen innerhalb der Toleranz-Level getrennt nach Schichtdicke aufgeführt. Während bei der linearen Regression die Anzahl der Prädiktionen innerhalb der Toleranz-Level mit der Schichtdicke der Küvette zunimmt, zeigen sich bei den anderen RM die niedrigsten Anteile innerhalb der Grenzen bei der 2 mm Küvette (46 %). Die Prädiktionen der Messwerte aus der 3 mm Küvette sind am häufigsten innerhalb der Grenzen (54 %). Die genaueste Vorhersage der Hämoglobinkonzentration – gewertet nach Anzahl der Prädiktionen innerhalb der Grenzen – ergaben sich mit dem GPRM Matern 5/2 bei den Werten der 3 mm Küvette (61 %).

5.5.3 Zusammenfassung

Der Abgleich der Prädiktionsgenauigkeit der Regressionsmodelle mit den klinischen Anforderungen basierte auf zwei Verfahren:

- modifizierte Error-Grid-Analyse
- Toleranz-Level-Analyse

Die Prädiktionen aller Regressionsmodelle werden den Anforderungen nach der modifizierten Error-Grid-Analyse gerecht, wobei das GPRM mit dem Matern 5/2 Kernel die beste Übereinstimmung mit 94 % der Messwerte im grünen Bereich zeigte.

Die kritischeren Anforderungen der Toleranz-Level-Analyse können von den Regressionsmodellen nicht erfüllt werden. Besonders den niedrigen Toleranzen, bei geringen Hämoglobinkonzentrationen in den Zonen A und B werden die Modelle nicht gerecht. Die genaueste Prädiktion nach der Anzahl an Punkten innerhalb der Toleranz-Level erreichten das GPRM Matern 5/2 sowie die Bagged Trees mit 54 %.

Nach Entblindung der Prädiktionen zeigten sich die genauesten Vorhersagen aus Messwerten mit der 3 mm Küvette.

6 Diskussion

Das folgende Kapitel gliedert sich analog zu den Modulen in die Schwerpunkte:

Modul 1: Messsystem und Validierung (Kap. 6.1)

Modul 2: Messungen Hämoglobin (Kap. 6.2)

Modul 3: Prädiktion der Hämoglobinkonzentration (Kap. 6.3)

Modul 4: Klinische Anforderungen und Realität (Kap. 6.4)

Modul 5: Abgleich von klinischen Anforderungen und Ergebnissen (Kap. 6.5)

Zusätzlich werden in Kapitel 6.6 weiterführende Ansätze betrachtet, mit dem Ziel, die Ergebnisse in die klinische Anwendung zu transferieren.

6.1 Messsystem und Validierung [Modul 1]

Im Detail folgt die Betrachtung der Untermodule:

Modul 1.1: Messung optischer Medien

Modul 1.2: Simulation

Modul 1.3: Fehlerabschätzung

6.1.1 Messung optischer Medien [Modul 1.1]

Validierung des Messaufbaus

Im Vergleich der Intralipid-Messwerte mit den Daten der Multicenterstudie von Spinelli et al. [62] konnten die Messungen des tISM als valide angenommen werden (erste Validierung). Aufgrund mangelnder Referenzwerte bei 1310 nm kann keine Aussage über die Messgenauigkeit von Intralipid bei dieser Wellenlänge getroffen werden.

Mit der Tinten-Messreihe erfolgte der Nachweis der Reproduzierbarkeit der Messungen im Ulbrichtkugelaufbau. Die Anwendung des IAD-Algorithmus diente als zweite Validierung. Im Rahmen der Messungen entstanden Limitationen aufgrund des Arbeitsbereiches des IAD-Algorithmus: die optischen Koeffizienten (μ_a , μ_s') bei 1310 nm mit den 1 und 2 mm Küvetten konnten nicht berechnet werden.

Die dritte Validierung basierte auf der Simulation der Lichtausbreitung in den Küvetten (vgl. Kapitel 6.1.2).

Nachbildung der optischen Eigenschaften von Hämoglobin

Während Intralipid und Tinte für die Nachbildung der Eigenschaften von Hämoglobin im Wellenlängenbereich von 780 bis 980 nm geeignet sind, weist Tinte bei 1310 nm eine verhältnismäßig niedrige Absorption auf, welche nicht repräsentativ für Blut ist. Entsprechend war eine Anpassung der Tintenkonzentrationen für die Messung bei 1310 nm notwendig, um die gewünschten optischen Eigenschaften adäquat nachzubilden.

Interne Referenz

Die interne Referenz gewährleistet die reproduzierbare Justierung des tISM beim Laserwechsel. Die Justierung basiert auf den gemessenen Transmissionen (M_T) und Reflexionen (M_R) der internen Referenz in der 3 mm Flussküvette. Die Bestimmung der Parameter ist hierbei für alle gewählten Wellenlängen (780–1310 nm) möglich.

6.1.2 Simulation [Modul 1.2]

Auswahl der Simulationsmethode

Ziel der Simulation war die Nachbildung der Lichtausbreitung in den optischen Küvetten und damit eine zusätzliche Beurteilung der Messergebnisse. Die kritische Betrachtung der Simulationsansätze (Finite-Elemente-Methode (FEM), Monte-Carlo-Methode (MCM)) zeigte Unterschiede bezüglich der Funktionalität und der Limitationen (vgl. Tabelle 6.1) [80, 120].

Tab. 6.1: Gegenüberstellung der Simulationsverfahren Finite-Elemente-Methode (FEM) und Monte-Carlo-Methode (MCM) [80, 120].

	FEM	MCM
Prinzip	Numerisch	Stochastisch
Rechenaufwand	Niedriger	Höher
Komplexität der Geometrien	Höher	Niedriger

Wang et al. [120] legten dar, dass die Ergebnisse der Simulation zur Lichtausbreitung in trüben Medien mit der FEM – bei geeignet gewählten Randbedingungen – vergleichbare Ergebnisse zur MCM liefert. Der Vorteil des Verfahrens ist, dass, mit vergleichsweise wenig Rechenaufwand, komplexere Geometrien – wie die genauen Maße der verwendeten Küvetten – betrachtet werden können. Die Gegenüberstellung in Tabelle 6.1 führte zur Schlussfolgerung die Simulation mit der Finite-Elemente-Methode umzusetzen.

Probenfluss

Während im praktischen Messaufbau ein konstanter Probenfluss der Sedimentation der Erythrozyten entgegenwirkte, kann in der Simulation die Homogenität der Proben als Grundvoraussetzung definiert werden. Die Simulation der Lichtausbreitung erforderte entsprechend keine Nachbildung des Flusses.

Fazit

Das Verhalten der Lichtausbreitung in den Ulbrichtkugeln ist durch den Diffusionsapproximationsansatz und die Finite-Elemente-Methode nachzubilden. Die Resultate der Simulation decken sich mit den Daten der weiterführenden Messungen.

6.1.3 Fehlerabschätzung [Modul 1.3]

Die isolierten Betrachtungen der Fehlerabschätzung fanden jeweils für das tISM sowie die Prädiktion der Hämoglobinkonzentration statt (vgl. Kapitel 5.1.3). Eine gesonderte Betrachtung, geteilt nach statistischen und systematischen Fehlern, ist in Kapitel A.1.5 ausgearbeitet.

Die Abschätzungen ergaben, dass die statistischen Messabweichungen – in Folge der Minimierung statistischer Fehlerquellen bei der Konzeption des Messaufbaus – als vernachlässigbar gering eingeordnet werden können.

Als primäre Ursache für die systematischen Fehler konnte die Genauigkeit der Referenzsysteme zur Bestimmung der Hämoglobinkonzentration identifiziert werden. Es ergaben sich mittlere Abweichungen von 0,75 g/dl zwischen den Ergebnissen der Referenzsysteme mit maximalen Abweichungen von bis zu 2 g/dl. Die erhobenen Abweichungen spiegeln sich ebenso in der Studienlage wider:

HemoCue: Einzelmessungen von heparinisiertem Vollblut ergaben einen Bias von 0,17 g/dl mit einer Standardabweichung von 0,55 g/dl [72].

IL682-CO-Oximeter: Untersuchungen ergaben einen Bias von 0,38 g/dl sowie eine Standardabweichung von 1,18 g/dl [121].

Fazit

Die statistischen Messabweichungen des tISM sind vernachlässigbar gering. Relevante systematische Messabweichungen konnten mit dem gewählten Ansatz nahezu ausgeschlossen werden. Die Interpretation erlaubt die Annahme, dass die Messwerte des tISM als hinreichend genau anzunehmen sind.

Die Genauigkeit der Referenzsysteme erwies sich als limitierender Faktor bei der Prädiktion der Hämoglobinkonzentration (vgl. Kapitel 6.3.2). Die Aufarbeitung der Messgenauigkeiten der Referenzen, im Rahmen weiterer Untersuchungen, ist erforderlich, um die Genauigkeit der vorgestellten Ansätze des maschinellen Lernens zu erhöhen.

6.2 Messungen Hämoglobin [Modul 2]

Die Untersuchungen beruhten auf oxygeniertem Hämoglobin, um eine potentielle Überführung der Ergebnisse auf die Messungen an arteriellen Gefäßen zu ermöglichen. Die Variationen des Carboxyhämoglobin waren, je nach EK, zwischen 0,5 und 6,0 %, wobei der Normbereich 0,5–2,0 % entspricht. CO-Hb-Anteile über den Referenzbereich hinaus von bis zu 10 % sind bei Rauchern möglich [28]. Der Anteil von Methämoglobin war für die EK mit unter 2 % im Normbereich.

Die Daten (Reflexion und Transmission) der Proben konnten für alle Küvettendicken im tISM bestimmt werden. Weiterhin bestätigen die Referenzwerte des Photospektrometers die Transmissionsdaten aus dem Ulbrichtkugelaufbau tISM. Die Ableitung der Absorptions- und reduzierten Streukoeffizienten von Proben mit niedrigen tHb in der 1 mm Küvette waren vereinzelt nicht möglich. Die Ursache begründet sich in dem eingeschränkten Arbeitsbereich des IAD-Algorithmus (vgl. Kapitel 5.1.1). Die optischen Koeffizienten (μ_a , μ_s') waren nicht Bestandteil der Prädiktion der Hämoglobinkonzentration, es ergab sich entsprechend keine Einschränkung bei der Anwendung der Regressionsmodelle.

6.2.1 Unterschiede zwischen den Erythrozytenkonzentraten

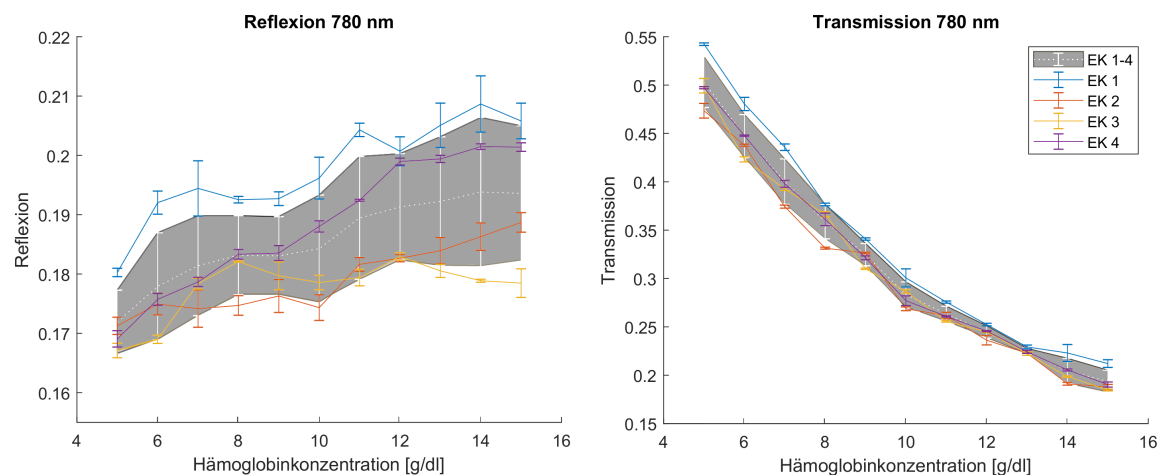


Abb. 6.1: *Mittelwert $\pm$ Standardabweichungen von Reflexion (M_R) und Transmission (M_T) in Abhängigkeit des Erythrozytenkonzentrates sowie der Hämoglobinkonzentration (5–15 g/dl). Der graue Bereich entspricht dem Mittelwert $\pm$ Standardabweichung, bestimmt aus den Messwerten aller Erythrozytenkonzentrate (EK 1–4). Exemplarisch an den Messungen bei 780 nm in der 1 mm Küvette.*

Die Messungen von Proben aus verschiedenen Erythrozytenkonzentraten verdeutlichen Unterschiede in den optischen Eigenschaften des Hämoglobins. In Abbildung 6.1 sind exemplarisch bei 780 nm (alle Wellenlängen in Abbildung A.7) die gemessenen Transmissionen und Reflexionen der einzelnen EK sowie die Mittelwerte aus allen EK – inklusive der Standardabweichung – abgebildet.

Tab. 6.2: Standardabweichungen der Messdaten verschiedener EK. Getrennt nach Reflexion (M_R) und Transmission (M_T). Die gemeinsame Standardabweichung aus den Messwerten aller Proben entspricht EK 1–4. Weiterhin wurde die Standardabweichung separat für jedes EK berechnet.

		780 nm [g/dl]	808 nm [g/dl]	850 nm [g/dl]	980 nm [g/dl]	1310 nm [g/dl]
MR	EK 1–4	0,0075	0,0031	0,0028	0,0023	0,0040
	EK 1	0,0025	0,0009	0,0010	0,0013	0,0011
	EK 2	0,0019	0,0013	0,0014	0,0024	0,0008
	EK 3	0,0011	0,0012	0,0020	0,0008	0,0011
	EK 4	0,0008	0,0010	0,0008	0,0008	0,0014
MT	EK 1–4	0,0102	0,0083	0,0056	0,0048	0,0122
	EK 1	0,0037	0,0012	0,0017	0,0021	0,0037
	EK 2	0,0024	0,0015	0,0021	0,0020	0,0071
	EK 3	0,0020	0,0014	0,0012	0,0009	0,0021
	EK 4	0,0023	0,0013	0,0012	0,0015	0,0016

Die Standardabweichungen aus den Messergebnissen eines EK sind kleiner als die Standardabweichung aus den Messwerten aller Proben (EK 1–4, vgl. Tabelle 6.2). Die Variation der optischen Eigenschaften der einzelnen EK hat folglich größeren Einfluss auf die Streuungen der Messungen als die statistischen Messabweichungen des Systems.

Fazit

Für die weiteren Untersuchungen der Arbeitsgruppe wird Nativblut eines Spenders verwendet. Damit lässt sich der beschriebene Effekt enger eingrenzen.

6.2.2 Eindringtiefe

Die Eindringtiefe, bei den gewählten Wellenlängen, ist als Faktor möglicher Differenzen zu berücksichtigen. Deshalb sind die Eindringtiefen (Laufweg, bei dem die Lichtintensität auf ca. 37 % abgefallen ist) sowie die Lichtintensitäten nach 1, 2 und 3 mm – resultierend auf publizierten Messdaten von oxygeniertem Vollblut mit einem Hämatokrit von 45 % [24] – berechnet worden (vgl. Kapitel 3.1.7). In Tabelle 6.3 sind diese Berechnungen den gemessenen Transmissionen (M_T) des tISM (tHb = 15 g/dl) gegenübergestellt.

Während die Werte für die Berechnungen der Lichtintensitäten auf Vollblut basierten, bestanden die Proben des tISM aus Erythrozytenkonzentraten, verdünnt mit isotonischer Kochsalzlösung, unter Zugabe von Heparin und Natriumhydrogencarbonat (vgl. Kapitel 4.2.1). Abweichungen der Daten aufgrund der unterschiedlichen Probenzusammensetzung sind nicht auszuschließen.

Tab. 6.3: *Eindringtiefen von oxygeniertem (Oxy-Hb) Hämoglobin in Vollblut (Hct = 45 %) sowie die verbleibende Lichtintensität nach 1, 2 und 3 mm. Berechnet aus den Werten nach Bosschaart et al. [24]. Sowie die, mit dem tISM, gemessenen Transmissionen (M_T) bei 15 g/dl.*

		780 nm	808 nm	850 nm	980 nm	1310 nm
Eindringtiefe		0,79 mm	0,70 mm	0,62 mm	0,50 mm	1,14 mm
Lichtintensität nach: (berechnet)	1 mm	0,28	0,24	0,20	0,14	0,41
	2 mm	0,08	0,06	0,04	0,02	0,17
	3 mm	0,02	0,01	0,01	0,00	0,07
Transmission nach: (tISM)	1 mm	0,19	0,17	0,12	0,08	0,23
	2 mm	0,06	0,05	0,04	0,03	0,07
	3 mm	0,03	0,02	0,01	0,01	0,03

Fazit

Die aus den Berechnungen heraus abgeschätzten Lichtintensitäten bei den verwendeten Wellenlängen und Schichtdicken bestätigen die Messergebnisse des tISM. Bei 3 mm ist die Transmission bereits auf Werte zwischen 0,01–0,03 abgefallen. Aufgrund der geringen Lichtintensitäten bei der Transmissionsmessungen rückt die Reflexionsmessung bei hohen Schichtdicken in den Vordergrund.

6.3 Prädiktion der Hämoglobinkonzentration

[Modul 3]

Die Anforderung an die Prädiktion ist, die Zielgröße (tHb) aus einer Schar an Variablen (Reflexion (M_R) und Transmission (M_T) bei je fünf Wellenlängen) zu bestimmen. Für das Training stand der DS1 mit 396 Datenpunkten und insgesamt 3960 relevanten Messwerten zur Verfügung.

Die Prädiktion der Hämoglobinkonzentration trennte sich in:

Modul 3.1: Training

Modul 3.2: Evaluation

Informationen über die Anteile der nicht funktionellen Hämoglobinderivate fanden sowohl beim Training, als auch der Evaluation der Regressionsmodelle (RM), keine Berücksichtigung.

6.3.1 Training [Modul 3.1]

Bei der Vorauswahl der RM für die nachfolgende Evaluierung ergaben sowohl die einfache Validierung, als auch die 5-fache Kreuzvalidierung, vergleichbare Ergebnisse. Basierend auf den RMSE der Modelle leiteten sich sechs der 19 RM für die weiteren Betrachtungen ab.

Die Vorhersage einer Zielgröße (tHb) aus den gewählten Variablen (Reflexion (M_R) und Transmission (M_T) bei je fünf Wellenlängen) ist die Stärke von Regressionsmodellen. Deshalb kam ausschließlich dieses Verfahren für die Prädiktion zum Einsatz [42, 43].

6.3.2 Evaluation [Modul 3.2]

Vergleich der Regressionsmodelle

Die Regressionsmodelle GRPM und RB Bagged Trees zeigten konstant in allen Analysen vergleichbare Prädiktionsgenauigkeiten (vgl. Tabelle 6.4). Nach den Fehlerberechnungen (RMSE und MAE) ist keines dieser Modelle überlegen. Mit dem Fokus auf die klinischen Anforderungen nach der modifizierten Error-Grid-Analyse sowie der kritischeren Toleranz-Level-Analyse befinden sich bei dem GPRM Matern 5/2, von allen untersuchten RM, die meisten der Prädiktionen innerhalb der definierten Grenzen.

Tab. 6.4: Gegenüberstellung der Regressionsmodelle und der Analysen: Root Mean Square Error (RMSE), Mean Average Error (MAE) sowie Anteil der Prädiktionen innerhalb der Grenzen bei der modifizierten Error-Grid-Analyse (m. EGA) und Toleranz-Level-Analyse (TLA).

Analyse	LR Int.	SVM Med.	GPRM Rat.	GPRM Mat.	GPRM Exp.	RB Bag.
RMSE [g/dl]	1,21	1,10	0,90	0,90	0,88	0,87
MAE [g/dl]	0,90	0,87	0,70	0,70	0,69	0,70
m. EGA	86 %	88 %	93 %	94 %	92 %	91 %
TLA	43 %	45 %	51 %	54 %	51 %	54 %

Drehung der Regressionsgeraden

In den Prädiktionen der Hämoglobinkonzentrationen aus den getesteten RM prägte sich eine Drehung der linearen Regressionsgeraden im Uhrzeigersinn aus (vgl. Abbildung 5.11). Entsprechend werden bei hohen Hämoglobinkonzentrationen zu niedrige Prädiktionen sowie bei niedrigen Hämoglobinkonzentrationen zu hohe Prädiktionen vorhergesagt. Eine mögliche Ursache der Drehung der Geraden kann aus den Transmissionsdaten abgeleitet werden. In Abbildung 6.2 sind repräsentativ die Transmissionen bei 780 nm für die verwendeten Küvetten dargestellt (Daten aller Wellenlängen in Abbildung A.8).

6 Diskussion

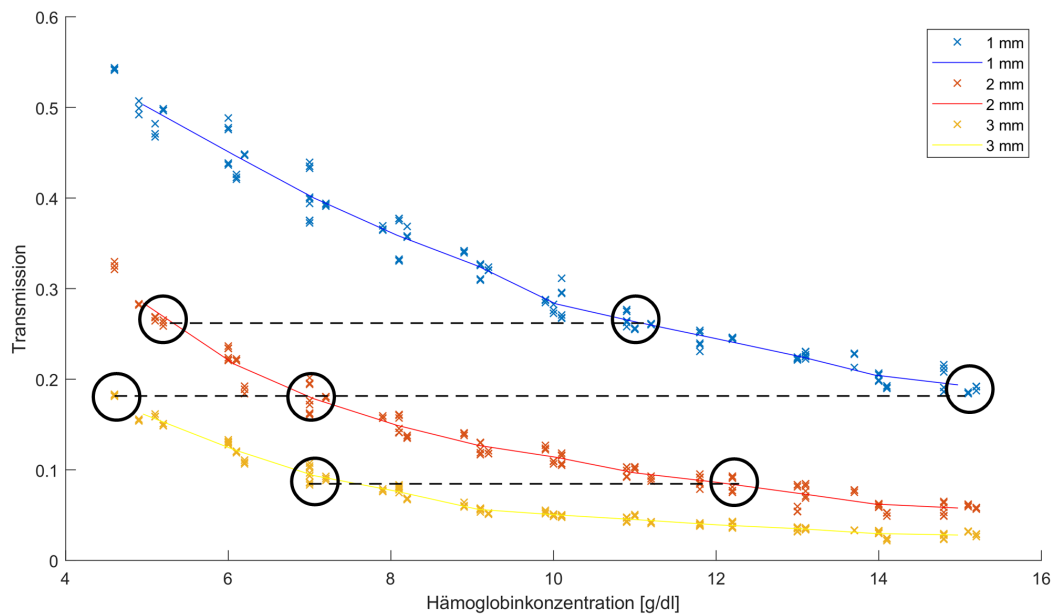


Abb. 6.2: Transmission (M_T) der 1, 2 und 3 mm Küvette in Abhängigkeit der Hämoglobinkonzentration (4–16 g/dl) – repräsentativ bei 780 nm. Die gleiche Transmission kann, je nach Schichtdicke, verschiedenen Hämoglobinkonzentrationen zugeordnet werden – exemplarische Beispiele sind schwarz eingezeichnet.

Die gleiche Transmission kann entsprechend der Abbildung 6.2 mehreren Schichtdicken – im Extremfall Allen – zugeordnet werden (vgl. horizontale Linien in Abbildung 6.2 und Tabelle 6.5). Beispielsweise würde eine Transmission von 0,18 etwa 4,5 g/dl in der 3 mm Küvette, 7 g/dl in der 2 mm Küvette und 15 g/dl in der 1 mm Küvette entsprechen.

Tab. 6.5: Transmission (M_T), Referenzmessung (REF) und Prädiktion* exemplarischer Messwerte bei 780 nm in der 2 mm Küvette. Das tHb-Äquivalent entspricht der zu erwartenden Hämoglobinkonzentration bei der gegebenen Transmission (M_T) und Schichtdicke. *Die Prädiktionen sind Beispiele zur Verdeutlichung der Drehung.

Messwert (2 mm)		tHb-Äquivalent			Prädiktion*
M_T	REF	1 mm	2 mm	3 mm	
[]	[g/dl]	[g/dl]	[g/dl]	[g/dl]	[g/dl]
0,26	5	11	5	-	6*
0,18	7	15	7	4,5	7,5*
0,08	12	-	12	7	11*

Für die Regressionsmodelle ist die Schichtdicke jedoch unbekannt:

- Eine Transmission von 0,26 kann, entsprechend der bekannten Daten, einer Hämoglobinkonzentration zwischen 5–11 g/dl entsprechen. Fehleinschätzungen würden einen zu hohen Wert ergeben.
- Eine Transmission von 0,08 könnte einer Hämoglobinkonzentration zwischen 7–12 g/dl entsprechen. Fehleinschätzungen würden einen zu niedrigen Wert ergeben.

In Abbildung 6.3 sind die exemplarischen Daten und deren beispielhafter Einfluss auf die Prädiktion dargestellt. Die Fehleinschätzungen der Prädiktionen führen zur Drehung der Regressionsgeraden im Uhrzeigersinn.

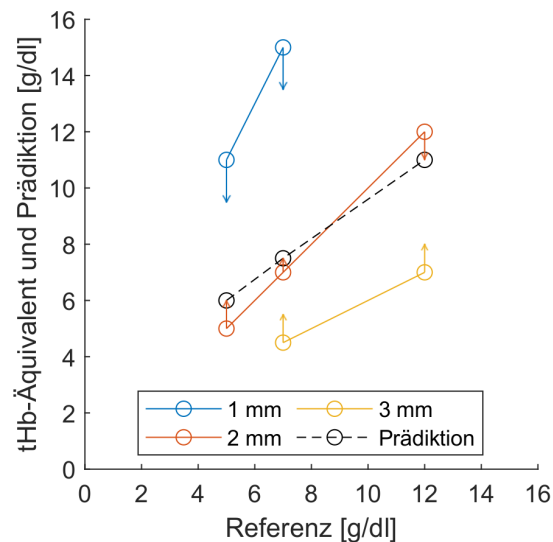


Abb. 6.3: *tHb-Äquivalente und Prädiktion** der exemplarischen Messwerte bei 780 nm in der 2 mm Küvette gegenüber der Referenz. *Die Prädiktionen sind Beispiele zur Verdeutlichung der Drehung.

In den Darstellungen der Toleranz-Level-Analyse (vgl. Abbildung 5.18) prägt sich die Drehung der Datenpunkte entgegen dem Uhrzeigersinn aus, weil die Werte der x-Achse nach der Differenz (Prädiktion – Referenz) berechnet sind.

6.4 Klinische Anforderungen und Realität [Modul 4]

6.4.1 Klinische Anforderungen [Modul 4.1]

Ein wesentlicher Fokus waren die klinischen Anforderungen, potenzielle Interessensgebiete aus dem Sportbereich – wie etwa das Höhenbergsteigen oder Apnoetauchen – fanden keine Betrachtung. Im klinischen Umfeld sind primär zwei große Anwendungsfelder der Bestimmung der Hämoglobinkonzentration präsent. Während im oberen Bereich (> 12 g/dl) die Tauglichkeit zur Spende von Blut eine zentrale Fragestellung ist, ergeben sich im niedrigen Bereich (< 10 g/dl) deutlich kritischere Anforderungen bei der Verabreichung eben jener Transfusion.

Nach der **modifizierten Error-Grid-Analyse** von Rice et al. (2013) [89] sind Messwerte unter 6 g/dl zu detektieren, wobei bisher die Genauigkeit nicht entscheidend berücksichtigt wurde (vgl. Kapitel 4.4.1). Auf Grund der zwischenzeitlich gestiegenen Anforderungen sind kritischere Betrachtungen in diesem Bereich erforderlich. Besonders im Rahmen des Patient Blood Managements und des damit verbundenen individuellen Transfusionstriggers [3] sind möglichst genaue Bestimmungen der Hämoglobinkonzentrationen im niedrigen Bereich notwendig [5].

An die verschärften Anforderungen, bei der Bestimmung der Hämoglobinkonzentration, knüpft die **Toleranz-Level-Analyse** an. Sie ist ein Werkzeug zur Beurteilung invasiver und nicht-invasiver Verfahren zur Bestimmung der Hämoglobinkonzentration unter Berücksichtigung verschärfter Anforderungen bei niedrigen Konzentrationen. Sie bietet eine graphische Übersicht zur Einordnung der Messwerte, besonders im niedrigen Bereich [E1].

6.4.2 Klinische Realität [Modul 4.2]

Die umfassende Beurteilung der klinischen Realität bei der Bestimmung der Hämoglobinkonzentration fokussiert auf der Notwendigkeit von genaueren Messverfahren. Im Folgenden verdeutlichen die Ergebnisse zweier Reviews die Unzulänglichkeit für die Anwendung im Rahmen des Patient Blood Managements.

Review POCM von Kim et al.

Das Review fasst Studien aus dem Zeitraum von 2005 bis 2013 bezüglich der Abweichungen kontinuierlicher, nicht-invasiver Systeme zu Laboranalysen zusammen [8]. Es ergab sich im Mittelwert aller Systeme ein Bias von 0,1 g/dl mit einer Standardabweichung von 1,37 g/dl. Basierend auf den weit auseinander liegenden Limits of Agreement (−2,21 bis 2,98 g/dl) wird zur vorsichtigen Berücksichtigung der Messergebnisse zur klinischen Entscheidungsfindung geraten [8].

Review POCT und POCM von Dietzel et al.

Die Analyse sowie Auswertung von Studien und Herstellerangaben betrachtet die Messgenauigkeit aller kommerziell erhältlichen POCT- und POCM-Systeme zur Bestimmung der Hämoglobinkonzentration – bis zur Einreichung des zusammenfassenden Manuskripts [E1] im ersten Quartal 2018.

Die invasiven Systeme hatten im Durchschnitt einen Bias von −0,27 g/dl, mit einer Standardabweichung von 0,98 g/dl (LoA: −2,23 bis 1,69). Die niedrigsten Abweichungen zur Referenz bildeten sich beim Diaspect TM ($-0,36 \pm 0,87$ g/dl) ab. Der Bias der nicht-invasiven Systeme war durchschnittlich −0,17 g/dl, mit einer Standardabweichung von 1,25 g/dl (LoA: −2,67 bis 2,33).

Zusammenfassung

Sowohl die Ergebnisse von Kim et al. [8], als auch die, in der vorliegenden Arbeit, präsentierten Analysen [E1], ergaben Abweichungen von den Referenzgeräten, die nicht mit den vorgelegten klinischen Anforderungen vereinbar sind. Die, aus den klinischen Bedürfnissen abgeleitete, Toleranz-Level-Analyse definiert zulässige Abweichungen für die Bereiche: ± 1 g/dl (tHb > 13 g/dl) und $\pm 0,25$ g/dl (tHb < 5 g/dl) (vgl. Kapitel 4.4.1) [E1]. Ebenso werden sie den Anforderungen anderer Untersuchungen [72] zu Referenzsystemen, auch unter besonderer Berücksichtigung der DIN-58931¹ [122], nicht gerecht ($\pm 2 s < 0,5$ g/dl).

¹ DIN-58931: Hämatologie - Bestimmung der Hämoglobinkonzentration im Blut - Referenzmethode

6.5 Abgleich von klinischen Anforderungen und Ergebnissen [Modul 5]

Die vorgestellten Regressionsmodelle werden den Anforderungen nach der modifizierten Error-Grid-Analyse gerecht. Sie erfüllen jedoch die Anforderungen nach der Toleranz-Level-Analyse nicht. Besonders bei niedrigen Hämoglobinkonzentrationen kann keine ausreichende Prädiktionsgenauigkeit erreicht werden. Auf Grund der Streuungen, der verwendeten Referenzverfahren (vgl. Kapitel 6.3.2), war eine genauere Prädiktion nicht erreichbar. Die Abweichungen der Prädiktionen (GPRM Exponential: RMSE < 0,9 g/dl, MAE < 0,7 g/dl; vgl. Kapitel 5.3.2) sind in der gleichen Größenordnung wie die Streuungen der Referenzsysteme (mittlere absolute Abweichung von 0,75 g/dl; vgl. Kapitel 5.1.3).

Im Vergleich des vorgestellten Prädiktionsverfahrens mit den kommerziell erhältlichen, invasiven Systemen (Bias $\pm$ Standardabweichung: $-0,27 \pm 0,98$ g/dl, vgl. Kapitel 5.4) – welche die Schichtdicke der Proben kennen – zeigt sich eine vergleichbare Genauigkeit, wobei anzumerken ist, dass die Regressionsmodelle ausschließlich mit oxygeniertem Blut trainiert und evaluiert wurden. Für weitere Untersuchungen ist die Einbindung zusätzlicher physiologischer Parameter, unter Verwendung präziserer Referenzverfahren, anzustreben.

6.6 Weiterführende Ansätze

6.6.1 Technische Ansätze

Basierend auf den Ergebnissen dieser Arbeit leiten sich Ansätze zur Optimierung des Verfahrens ab. Im Rahmen der Erhebung weiterer Datensätze ist die Einbeziehung weiterer Parameter notwendig:

- Temperatur
- pH-Wert
- Blutzucker
- Elektrolyte
- Sauerstoffsättigung
- nicht funktionelle Hämoglobinderivate

Die Regulation von Sauerstoffsättigung und Temperatur könnte gemäß des Aufbaus nach Rackebrandt [123, 124] stattfinden. Umfangreichere Datensätze würden sich für die Anwendung anderer Ansätze aus dem Bereich des maschinellen Lernens eignen und die parallele Generierung weiterer Informationen ermöglichen.

Die Genauigkeit der klinischen Systeme zur Bestimmung der Hämoglobinkonzentration stellte sich als limitierender Faktor für die Prädiktionsgenauigkeit der Regressionsmodelle heraus. Ein zentraler Ansatzpunkt der Arbeitsgruppe für weitere Betrachtungen ist die intensive Aufarbeitung der Referenzverfahren.

6.6.2 Klinische Ansätze

Die Auswertung der klinischen Realität zeigte, dass der Stand der Technik bei der POCT- und POCM-Messung der Hämoglobinkonzentration den Anforderungen nicht genügt. Der Transfer dieser Erkenntnisse in das klinische Umfeld ist sinnvoll – ein klinikübergreifendes Niveau der Referenzsysteme ist anzustreben.

Ein gestärktes Bewusstsein der Problematik ist notwendig, um technische Verbesserungen der Verfahren zu fördern. Im Rahmen des klinischen Umfelds ist beispielsweise ein optisches Messsystem zur Vermessung unbehandelter Blutproben – in Form von Reflexionsmessungen an blutgefüllten Monovetten – denkbar.

7 Zusammenfassung

In der Betreuung kritisch kranker Patienten ist die Messung der Hämoglobinkonzentration – insbesondere unter Berücksichtigung der Tendenz zur Toleranz äußerst niedriger Werte – abhängig von einer exakten Genauigkeit. Diese klinische Situation ist der Realität in Bezug auf die Messgenauigkeit invasiver und nicht-invasiver Verfahren gegenüberzustellen.

Optische Verfahren überwiegen bei der Messung der Hämoglobinkonzentration. Kernstück zur Analyse von Ursachen der Messungenauigkeiten, aber auch zur Ableitung von Möglichkeiten zur Verbesserung der Messgenauigkeit, ist ein flexibler Ulbrichtkugelaufbau. Hierbei bestanden die Notwendigkeiten zur standardisierten Bestimmung der optischen Eigenschaften von Hämoglobin im gesamten klinisch relevanten Bereich sowie die Generierung von umfangreichen Datensätzen zur Anwendung trainierbarer Systeme. Basierend auf diesen Daten ist eine schichtdickenunabhängige Prädiktion der totalen Hämoglobinkonzentration erfolgreich mit Regressionsmodellen abzubilden und – basierend auf den formulierten klinischen Anforderungen – auszuwerten. Entsprechend dieser Aufgaben sind 5 Module konfiguriert worden:

Modul 1: Messsystem und Validierung

Das optische Messsystem mit dem flexiblen Ulbrichtkugelaufbau tISM¹ ermöglichte die standardisierten Vermessungen von Proben. Neben der praktischen Validierung mit optischen Medien sowie dem Inverse Adding Doubling Algorithmus bestätigte die Simulation der Lichtausbreitung und -Abschwächung in den verwendeten optischen Küvetten die Validität des Messaufbaus.

¹ tISM = **t**ransportable **I**ntegrating **S**phere **S**etup for standardized **M**easurements

Modul 2: Messungen Hämoglobin

Die optischen Eigenschaften von Hämoglobin in Erythrozyten konnten mit dem tISM – unter Anwendung klinisch relevanter Konditionen – erstmals standardisiert, reproduzierbar in einem Messaufbau mit den umfassenden Randbedingungen:

- Schichtdicken von 1, 2 und 3 mm
- Wellenlängen im Bereich von 780 nm bis 1310 nm
- klinisch relevante Hämoglobinkonzentrationen von 4 bis 16 g/dl

bestimmt werden. Die zugrunde liegenden Referenzen:

- Photospektrometer (690 nm bis 1000 nm)
- Inverse Adding Doubling Algorithmus
- Referenzverfahren zur Messung der Hämoglobinkonzentration aus der Klinik

bestätigten die Validität der Messdaten.

Modul 3: Prädiktion der Hämoglobinkonzentration

Basierend auf dem umfangreichen ersten Datensatz (DS1) konnte die Hämoglobinkonzentration mit Regressionsmodellen erfolgreich schichtdickenunabhängig bestimmt werden. Aus der Validierung leiteten sich sechs der Modelle für die weiteren Betrachtungen ab. Die Evaluation fand anhand der Prädiktionen eines zweiten – prospektiv, randomisiert und verblindet – erhobenen Datensatzes (DS2) statt. Die vier genauesten Regressionsmodelle erreichten einen mittleren absoluten Fehler von 0,7 g/dl bezogen auf die Referenzmessung.

Modul 4: Klinische Anforderungen und Realität

Parallel zu der praktischen Bearbeitung erfolgte eine grundlegende Analyse der Anforderungen an die Messgenauigkeit der Hämoglobinkonzentration aus klinischer Perspektive. Die systematische Übersicht von Point of Care Testing und Point of Care Monitoring Verfahren zur nicht-invasiven und invasiven Bestimmung der Hämoglobinkonzentration stellt die klinische Realität dar. Keines der verglichenen Systeme konnte die gestellten klinischen Anforderungen erfüllen.

Modul 5: Abgleich von klinischen Anforderungen und Ergebnissen

Die Analysen der entwickelten Prädiktionsverfahren bezogen auf die vorgestellten klinischen Anforderungen bilden den Abschluss der vorliegenden Arbeit. Die Prä-

diktionen aller Regressionsmodelle werden den Anforderungen der modifizierten Error-Grid-Analyse gerecht. Die kritischeren Anforderungen der Toleranz-Level-Analyse mit dem Schwerpunkt im Bereich der niedrigen Hämoglobinkonzentrationen können von den Regressionsmodellen nicht erfüllt werden. Eine Limitierung ergibt sich aus den Schwankungen der verwendeten klinischen Referenzgeräte. Es ist davon auszugehen, dass die angewandten Verfahren mit genaueren Referenzen die klinischen Anforderungen erfüllen können.

Referenzen

Allgemeine Arbeiten

- [1] P. Jaakkola u. a. „Targeting of HIF- α to the von Hippel-Lindau Ubiquitylation Complex by O₂-Regulated Prolyl Hydroxylation“. In: *Science* 292 (2001).
- [2] G. L. Semenza u. a. „Hypoxia-inducible nuclear factors bind to an enhancer element located 3' to the human erythropoietin gene“. In: *Proc Natl Acad Sci USA* 88 (1991).
- [3] M. Welte und K. Zacharowski. „The individualised transfusion trigger“. In: *Anästh Intensivmed* 59 (2018).
- [4] M. Coburn u. a. „Qualitätsindikatoren Anästhesiologie“. In: *Anästh Intensivmed* 57 (2016).
- [5] Patient Blood Management. *Patient Blood Management*. URL: www.patientbloodmanagement.de/ (besucht am 01. 11. 2018).
- [6] H. Gombotz und A. Hofmann. „Patient Blood Management : Dreisäulenstrategie zur Verbesserung des Outcome durch Vermeidung allogener Blutprodukte.“ In: *Der Anaesthesist* 62.7 (2013).
- [7] Bundesärztekammer. *Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen*. Berlin, 2014.
- [8] S. H. Kim u. a. „Accuracy and Precision of Continuous Noninvasive Arterial Pressure Monitoring Compared with Invasive Arterial Pressure“. In: *Anesthesiology* 120.5 (2014).
- [9] H. Shabaninejad u. a. „Comparison of invasive and noninvasive blood hemoglobin measurement in the operating room : a systematic review and meta- analysis“. In: *Journal of Anesthesia* 33.3 (2019).
- [10] A. Adel u. a. „Accuracy and trending of non-invasive hemoglobin measurement during different volume and perfusion statuses“. In: *Journal of Clinical Monitoring and Computing* 32.6 (2018).
- [11] E. Gayat u. a. „Influence of Fraction of Inspired Oxygen on Noninvasive Hemoglobin Measurement“. In: *Anesthesia & Analgesia* 124.6 (2017).
- [12] J. M. Bland und D. G. Altman. „Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement“. In: *The Lancet* 327.8476 (1986).

- [13] Deutsches Institut für Normung. *DIN 5031-7:1984-01: Strahlungsphysik im optischen Bereich und Lichttechnik; Benennung der Wellenlängenbereiche*. 1984.
- [14] A. D. Boas u. a. *Handbook of Biomedical Optics*. CRC Press LLC, 2011.
- [15] T. Vo-Dinh. *Biomedical Photonics Handbook*. CRC Press LLC, 2003.
- [16] U. Timm u. a. „Non-invasive optical real-time measurement of total hemoglobin content“. In: *Procedia Engineering* 5 (2010).
- [17] U. Timm u. a. „Novel multi wavelength sensor concept to detect total hemoglobin concentration, methemoglobin and oxygen saturation“. In: *Progress in Biomedical Optics and Imaging - Proceedings of SPIE* 9332 (2015).
- [18] S. Zhang u. a. „Nondestructive Measurement of Hemoglobin in Blood Bags Based on Multi-Pathlength VIS-NIR Spectroscopy“. In: *Scientific Reports* 8.1 (2018).
- [19] S. Voulgarelis u. a. „Visible Light Spectroscopy : A Novel Method To determine Liver Tissue Saturation During Changes in Hepatic Artery Blood Flow“. In: *The Anesthesiology annual meeting* (2018).
- [20] I. O. Alade u. a. „Estimating the refractive index of oxygenated and deoxygenated hemoglobin using genetic algorithm – support vector regression model“. In: *Computer Methods and Programs in Biomedicine* 163 (2018).
- [21] Deutsches Institut für Normung. *DIN 1349-1:1972-06 - Durchgang optischer Strahlung durch Medien; Optisch klare Stoffe, Größen, Formelzeichen und Einheiten*. 1972.
- [22] A. J. Welch und M. J. C. van Gemert. *Optical-Thermal Response of Laser-Irradiated Tissue*. 2. Aufl. Springer, 2011.
- [23] R. Steiner, C. Raulin und S. Karsai. *Lasertherapie der Haut*. Berlin: Springer, 2013.
- [24] N. Bosschaart u. a. „A literature review and novel theoretical approach on the optical properties of whole blood“. In: *Lasers in Medical Science* 29.2 (2014).
- [25] R. F. Schmidt und G. Thews. *Physiologie des Menschen*. 24. Aufl. Springer, 1990.
- [26] G. Aumüller u. a. *Anatomie - Kapitel: Blut und lymphatische Organe*. Thieme, 2006.
- [27] S. Silbernagl und A. Despopoulos. *Taschenatlas Physiologie*. 7. Aufl. Stuttgart: Thieme, 2007.
- [28] W. Pschyrembel. *Pschyrembel Klinisches Wörterbuch*. 267. Aufl. De Gruyter, 2017.

- [29] J. C. Behrends. *Duale Reihe Physiologie*. Thieme, 2010.
- [30] J. Gruenberg u. a. „Scanning electron microscope-analysis of the protrusions (knobs) present on the surface of Plasmodium falciparum-infected erythrocytes“. In: *Journal of Cell Biology* 97.3 (1983).
- [31] R. J. Hoffman u. a. *Hematology Basic Principles and Practice*. 6. Aufl. Elsevier, 2013.
- [32] D. Whitford. *Proteins Structure and Function*. Wiley, 2005.
- [33] C. M. Park und R. L. Nagel. „Sulhemoglobinemia clinical and molecular aspects“. In: *The new England Journal of Medicine* 310.24 (1984).
- [34] World Health Organization. „Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity“. 2011.
- [35] W. Oczenski. *Atmen - Atemhilfen: Atemphysiologie und Beatmungstechnik*. 8. Aufl. Thieme, 2008.
- [36] G. M. Hale und M. R. Querry. „Optical Constants of Water in the 200-nm to 200- μ m Wavelength Region“. In: *Applied Optics* 12.3 (1973).
- [37] S. A. Sullivan. „Experimental Study of the Absorption in Distilled Water, Artificial Sea Water, and Heavy Water in the Visible Region of the Spectrum“. In: *Journal of the Optical Society of America* 53.8 (1963).
- [38] L. V. Wang und H. Wu. *Biomedical optics*. 1. Aufl. New Jersey: John Wiley & Sons, 2007.
- [39] S. R. Arridge. „Optical tomography in medical imaging“. In: *Inverse Problems* 15.2 (1999).
- [40] K. J. Bathe. *Finite Elemente Methoden*. Springer, 2002.
- [41] S. A. Prahl u. a. „A Monte Carlo Model of Light Propagation in Tissue“. In: *Dosimetry of Laser Radiation in Medicine and Biology* 1.5 (1989).
- [42] K. Backhaus. *Multivariate Analysemethoden eine anwendungsorientierte Einführung*. 12. Aufl. Berlin: Springer, 2016.
- [43] L. Fahrmeier u. a. *Regression Modelle, Methoden und Anwendungen*. Springer, 2013.
- [44] M. Hazewinkel. *Encyclopaedia of Mathematics*. 8. Aufl. Springer, 2010.
- [45] C. E. Rasmussen und C. K. Williams. *Gaussian Processes for Machine Learning*. MIT Press, 2006.
- [46] T. Huang, V. Kecman und I. Kopriva. *Kernel based algorithms for mining huge data sets: supervised, semi-supervised, and unsupervised learning*. Springer, 2006.
- [47] D. K. Duvenaud. „Automatic Model Construction with Gaussian Processes“. Dissertation. Pembroke College, 2014.

- [48] J. Daugman u. a. „Support Vector Machine“. In: *Encyclopedia of Biometrics*. Boston, MA: Springer US, 2009.
- [49] Bundesärztekammer. *Richtlinie zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Richtlinie Hämotherapie)*. 2017.
- [50] American Society of Anesthesiologists. „Practice Guidelines for Perioperative Blood Management“. In: *Anesthesiology* 122.2 (2015).
- [51] G. Ciaburro. *MATLAB for machine learning*. Packt Publishing, 2017.
- [52] L. Breiman u. a. *Classification and Regression Trees*. CRC, 1984.
- [53] R. J. Hyndman und A. B. Koehler. „Another look at measures of forecast accuracy“. In: *International Journal of Forecasting* 22.4 (2006).
- [54] I. H. Witten u. a. *Data Mining: Practical Machine Learning Tools and Techniques*. 2. Aufl. Elsevier, 2011.
- [55] P. S. Myles und J. Cui. „Using the Bland–Altman method to measure agreement with repeated measures“. In: *British Journal of Anaesthesia* 99.3 (2007).
- [56] International Organization for Standardization. *ISO 5725-1:1994: Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results — Part 1: General principles and definitions*. 1994.
- [57] Deutsches Institut für Normung. *DIN ISO 5725-2:2002-12: Genauigkeit (Richtigkeit und Präzision) von Messverfahren und Messergebnissen Teil 2*. 2002.
- [58] J. M. Bland und D. G. Altman. „Measuring agreement in method comparison studies“. In: *Statistical Methods in Medical Research* 8.2 (1999).
- [59] J. W. Pickering u. a. „Double-integrating-sphere system for measuring the optical properties of tissue“. In: *Applied Optics* 32.4 (1993).
- [60] M. Meinke u. a. „Determination of oxygen saturation and hematocrit of flowing human blood using two different spectrally resolving sensors“. In: *Biomedizinische Technik* 51.5-6 (2006).
- [61] S. T. Flock u. a. „Optical properties of intralipid: A phantom medium for light propagation studies“. In: *Lasers in Surgery and Medicine* 12.5 (1992).
- [62] L. Spinelli u. a. „Determination of reference values for optical properties of liquid phantoms based on Intralipid and India ink“. In: *Biomedical Optics Express* 5.7 (2014).
- [63] S. A. Prahl. *Everything I think you should know about Inverse Adding-Doubling*. Techn. Ber. Oregon Institute of Technology, 2011.
- [64] A. Opp. „A Noninvasive Method to Determine Hemoglobin Concentration in Tubes“. Univ. Diss. Universität zu Lübeck, 2012.

- [65] Eosystems. *Sandwich Photodiode UVS/IGA-050/030*. URL: www.eosystems.com/specialty-components.html (besucht am 09. 04. 2018).
- [66] J. Kuenstner und K. Norris. „Spectrophotometry of human hemoglobin in the near infrared region from 1000 to 2500 nm“. In: *Journal Of Near Infrared Spectroscopy* 2.1 (1994).
- [67] Hellma Analytics. *Hellma Produktkatalog*. URL: www.hellma-analytics.com/assets/adb/eb/eb2a820515be4ab2.pdf (besucht am 27. 04. 2018).
- [68] Heraeus Quarzglas GmbH. *Quarzglas für die Optik, Daten und Eigenschaften*. URL: www.heraeus.com/media/media/hqs/doc_hqs/products_and_solutions_8/optics/Daten_und_Eigenschaften_Quarzglas_fuer_die_Optik_DE.pdf (besucht am 27. 04. 2018).
- [69] S. A. Prahl. „Light Transport in Tissue“. Diss. University of Texas, 1988.
- [70] G. Yoon u. a. „Accuracies of the diffusion approximation and its similarity relations for laser irradiated biological media“. In: *Applied Optics* 28.12 (1989).
- [71] S. A. Prahl u. a. „Determining the optical properties of turbid media by using the adding–doubling method“. In: *Applied Optics* 32.4 (1993).
- [72] H. Gehring u. a. „Accuracy of point-of-care-testing (POCT) for determining hemoglobin concentrations“. In: *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 46.8 (2002).
- [73] Instrumentation Laboratories. *IL682 CO-Oximeter*. URL: <https://gmi-inc.com/il-682-co-oximeter-system.html> (besucht am 26. 06. 2018).
- [74] HemoCue. *HemoCue Hb 201*. URL: <http://hemocuelearningcenter.com/hemoglobin-product-specifications/> (besucht am 27. 04. 2018).
- [75] Baxter. *ClinOleic 20 %*. 2017. URL: www.baxter.de/de_DE/assets/downloads/fachinformation/clinoleic.pdf.
- [76] R. Michels u. a. „Optical properties of fat emulsions“. In: *Optics Express* 16.8 (2008).
- [77] H. J. van Staveren u. a. „Light scattering in Intralipid-10% in the wavelength range of 400–1100 nm“. In: *Applied Optics* 30.31 (1991).
- [78] M. Friebel u. a. „Determination of optical properties of human blood in the spectral range 250 to 1100 nm using Monte Carlo simulations with hematocrit-dependent effective scattering phase functions“. In: *Journal of Biomedical Optics* 11.3 (2006).
- [79] M. Friebel u. a. „Influence of oxygen saturation on the optical scattering properties of human red blood cells in the spectral range 250 to 2000 nm“. In: *Journal of Biomedical Optics* 14.3 (2019).

- [80] R. W. Pryor. *Multiphysics Modeling using COMSOL*. Jones und Bartlett Publishers, 2011.
- [81] Deutsches Institut für Normung. *DIN 1319-1:1995-01: Grundlagen der Meßtechnik - Teil 1: Grundbegriffe*. 1995.
- [82] Deutsches Institut für Normung. *DIN 1319-3:1996-05: Grundlagen der Meßtechnik - Teil 3: Auswertung von Messungen einer einzelnen Meßgröße, Meßunsicherheit*. 1996.
- [83] R. A. De Blasi u. a. „Noninvasive measurement of forearm blood flow and oxygen consumption by near-infrared spectroscopy“. In: *Journal of Applied Physiology* 76.3 (1994).
- [84] C. W. Yoxall u. a. „Measurement of cerebral venous saturation by near infrared absorption spectroscopy“. In: *Pediatric Research* 36.1 (1994).
- [85] LMB. *NBM 200*. URL: www.lmb.de/Products/Blood_Donation/NBM_200/NBM_200_Technical/nbm_200_technical.html (besucht am 27. 04. 2018).
- [86] F. Dietzel. „Feasibility study for a noninvasive method to determine the concentration of hemoglobin in human blood.“ Masterarbeit. Universität zu Lübeck, 2018.
- [87] A. D'Alessandro u. a. „AltitudeOmics: Red Blood Cell Metabolic Adaptation to High Altitude Hypoxia“. In: *Journal of Proteome Research* 15.10 (2016).
- [88] M. Richardson u. a. „Increase of Hemoglobin Concentration After Maximal Apneas in Divers, Skiers, and Untrained Humans“. In: *Canadian Journal of Applied Physiology* 30.3 (2005).
- [89] M. J. Rice u. a. „Noninvasive Hemoglobin Monitoring“. In: *Anesthesia & Analgesia* 117.4 (2013).
- [90] J. Hedderich und L. Sachs. *Angewandte Statistik*. 16. Aufl. Berlin: Springer, 2018.
- [91] C. D. Kurth und W. S. Thayer. „A multiwavelength frequency-domain near-infrared cerebral oximeter“. In: *Physics in Medicine and Biology* 44.3 (1999).
- [92] Masimo. *Pronto-7*. URL: www.masimo.de/pdf/pronto-7/LAB6403D_Brochure_Pronto-7_German.pdf (besucht am 27. 04. 2018).
- [93] Masimo. *Pronto*. URL: http://www.masimo.de/pdf/pronto/PLM-10298A_Product_Information_Pronto_German.pdf (besucht am 27. 04. 2018).
- [94] Masimo. *Radical-7*. URL: www.masimo.de/pdf/radical-7/LAB4620D.pdf (besucht am 27. 04. 2018).
- [95] MBR Optical Systems. *Haemospect*. URL: www.mbr-optical-systems.com/download/flyer-haemospect-de.pdf (besucht am 27. 04. 2018).
- [96] GLBioTech. *BeneCheck Hb Hemoglobin*. URL: www.glbiotech.imb2b.com/sell/index.php?itemid=17109 (besucht am 27. 04. 2018).

- [97] TaiDoc. *TD-4261*. URL: www.taidoc.com/dm/TD-4261_DM.pdf (besucht am 27.04.2018).
- [98] S. Lewis. „Forest plots: trying to see the wood and the trees“. In: *BMJ* 322.7300 (2001).
- [99] S. Ardin u. a. „Comparison of three noninvasive methods for hemoglobin screening of blood donors“. In: *Transfusion* 55.2 (2015).
- [100] A. Singh u. a. „Evaluation of various methods of point-of-care testing of haemoglobin concentration in blood donors“. In: *Blood Transfusion* 13.2 (2015).
- [101] S. T. Levy u. a. „Validation of Masimo Pronto 7 and HemoCue 201 for hemoglobin determination in children from 1 to 5 years of age“. In: *PLoS One* 12.2 (2017).
- [102] A. Sümrig u. a. „The impact of noninvasive, capillary, and venous hemoglobin screening on donor deferrals and the hemoglobin content of red blood cells concentrates: a prospective study“. In: *Transfusion* 55.12 (2015).
- [103] R. Hiscock u. a. „Comparison of Massimo Pronto-7 and HemoCue Hb 201+ with laboratory haemoglobin estimation: a clinical study“. In: *Anesthesia and Intensive Care* 42.5 (2014).
- [104] N. Shah, E. A. Osea und G. J. Martinez. „Accuracy of noninvasive hemoglobin and invasive point-of-care hemoglobin testing compared with a laboratory analyzer“. In: *International Journal of Laboratory Hematology* 36.1 (2014).
- [105] M. J. Kim u. a. „Comparison of the Accuracy of Noninvasive Hemoglobin Sensor (NBM-200) and Portable Hemoglobinometer (HemoCue) with an Automated Hematology Analyzer (LH500) in Blood Donor Screening“. In: *Annals of Laboratory Medicine* 33.4 (2013).
- [106] J. Coquin u. a. „Precision of noninvasive hemoglobin-level measurement by pulse co-oximetry in patients admitted to intensive care units for severe gastrointestinal bleeds“. In: *Critical Care Medicine* 40.9 (2012).
- [107] L. Lamhaut u. a. „Comparison of the Accuracy of Noninvasive Hemoglobin Monitoring by Spectrophotometry (SpHb) and HemoCue® with Automated Laboratory Hemoglobin Measurement“. In: *Anesthesiology* 115.3 (2011).
- [108] Z. Mariño u. a. „Evaluation of a portable hemoglobinometer (HemoCue) to control anemia in hepatitis C liver transplant recipients undergoing antiviral therapy“. In: *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 23.10 (2011).
- [109] D. Frasca u. a. „Accuracy of a continuous noninvasive hemoglobin monitor in intensive care unit patients“. In: *Critical Care Medicine* 39.10 (2011).

- [110] D. P. Hsu u. a. „Evaluation of a Noninvasive Hemoglobin Measurement Device to Screen for Anemia in Infancy“. In: *Maternal and Child Health Journal* 20.4 (2016).
- [111] A. A. Khalafallah u. a. „Usefulness of non-invasive spectrophotometric haemoglobin estimation for detecting low haemoglobin levels when compared with a standard laboratory assay for preoperative assessment“. In: *British Journal of Anaesthesia* 114.4 (2015).
- [112] C. S. Bruells u. a. „Accuracy of the Masimo Pronto-7® system in patients with left ventricular assist device“. In: *Journal of Cardiothoracic Surgery* 8.1 (2013).
- [113] E. Gayat u. a. „Non-Invasive Measurement of Hemoglobin: Assessment of Two Different Point-of-Care Technologies“. In: *PLoS ONE* 7.1 (2012).
- [114] R. Zeng u. a. „Can noninvasive hemoglobin measurement reduce the need for preoperative venipuncture in pediatric outpatient surgery?“ In: *Pediatric Anesthesia* 27.11 (2017).
- [115] P. H. Huang u. a. „Accuracy and Trending of Continuous Noninvasive Hemoglobin Monitoring in Patients Undergoing Liver Transplantation“. In: *Transplantation Proceedings* 48.4 (2016).
- [116] E. Wittenmeier u. a. „Comparison of the gold standard of hemoglobin measurement with the clinical standard (BGA) and noninvasive hemoglobin measurement (SpHb) in small children: a prospective diagnostic observational study“. In: *Pediatric Anesthesia* 25.10 (2015).
- [117] M. Patino u. a. „Trending and Accuracy of Noninvasive Hemoglobin Monitoring in Pediatric Perioperative Patients“. In: *Anesthesia & Analgesia* 119.4 (2014).
- [118] E. Dewhirst u. a. „Accuracy of the CNAP monitor, a noninvasive continuous blood pressure device, in providing beat-to-beat blood pressure readings in the prone position“. In: *Journal of Clinical Anesthesia* 25.4 (2013).
- [119] M. R. Macknet u. a. „The Accuracy of Noninvasive and Continuous Total Hemoglobin Measurement by Pulse CO-Oximetry in Human Subjects Undergoing Hemodilution“. In: *Anesthesia & Analgesia* 111.6 (2010).
- [120] A. Wang u. a. „Finite element modeling of light propagation in turbid media under illumination of a continuous-wave beam“. In: *Applied Optics* 55.1 (2016).
- [121] H. Gehring u. a. „Hemoximetry as the "gold standard"? Error assessment based on differences among identical blood gas analyzer devices of five manufacturers“. In: *Anesthesia and Analgesia* 105.6 (2007).
- [122] Deutsches Institut für Normung. *Hämatologie - Bestimmung der Hämoglobinkonzentration im Blut - Referenzmethode - DIN 58931:2010-08*. 2010.

- [123] K. Rackebrandt und H. Gehring. „Detection of the venous oxygen saturation in an oxygenation and perfusion model“. In: *Biomedical Physics & Engineering Express* 2.1 (2016).
- [124] K. Rackebrandt. „Messung der venösen Sauerstoffsättigung in den ableitenden zerebralen Gefäßen im Oxygenierungs- und Perfusionsmodell“. Diss. Universität zu Lübeck, 2017.
- [125] Ceragem Medisystems. *Cera-Check Hb Plus*. URL: www.ceragemmedisys.com/src/sub22.php (besucht am 27. 04. 2018).
- [126] DAS ITALY. *HB Analyser Plus*. URL: www.dasitaly.com/sites/default/files/HB_Analyzer_Plus.pdf (besucht am 27. 04. 2018).
- [127] Diasys Diagnostics. *QDxHemoStat*. URL: www.diasys-diagnostics.com/fileadmin/promo-toolbox/Flyers_in_English/000000_Flyer_QDx_Hemostat/QDx_Hemostat.pdf (besucht am 27. 04. 2018).
- [128] EKF Diagnostics. *Hemo Control*. 2018. URL: www.ekfdiagnostics.com/hemo-control-analyzer.html (besucht am 27. 04. 2018).
- [129] EKF Diagnostics. *Diaspect*. 2018. URL: www.ekfdiagnostics.com/diaspect.html (besucht am 27. 04. 2018).
- [130] EUROLyser. *Smart 546*. 2018. URL: www.eurolyser.com/de/medizinische-diagnostik/parameter/haemoglobin-test/.
- [131] Fresenius-Kabi. *CompoLab TS*. 2012. URL: www.fresenius-kabi.com/in/documents/Brochure%7B%5C_%7DCompoLab%7B%5C_%7DTS.pdf (besucht am 27. 04. 2018).
- [132] HemoCue. *HemoCue Hb 301*. URL: www.hemocue.com/-/media/hemocue-images/hemocuedotcom-images/product-images/hb/pdf-folders-etc/web-update-01092015.pdf (besucht am 27. 04. 2018).
- [133] HUMAN. *HumaMeter HbPlus*. URL: www.human.de/fileadmin/content/flyer/en/981143_HumaMeter-HbPlus_EN.pdf (besucht am 27. 04. 2018).
- [134] Servoprax. *HB-Check PRO*. 2018. URL: www.servoprax.de/shop/unser-angebot/medical-products/laborbedarf/messsystem-hb-check-pro-fuer-die-quantitative-hb-messung (besucht am 27. 04. 2018).
- [135] EKF Diagnostics. *HemoPoint H2*. 2018. URL: www.ekfusa.com/analyzers/hemopoint-h2-dms (besucht am 27. 04. 2018).
- [136] Technomedica. *MiniHEM*. URL: www.technomedica.com/Specification.pdf (besucht am 27. 04. 2018).
- [137] URIT. *URIT-15*. URL: www.urit.com/english/download/15.pdf (besucht am 27. 04. 2018).
- [138] URIT. *URIT-12*. URL: www.urit.com/english/download/12.pdf (besucht am 27. 04. 2018).

- [139] WRIG Nanosystems. *TRUEHb*. URL: www.truehb.com/docs/Brochure.pdf (besucht am 27. 04. 2018).

Eigene Arbeiten

- [E1] F. Dietzel u. a. „Invasive and non-invasive point of care testing and point of care monitoring of the hemoglobin concentration in human blood – How accurate are the data?“ In: *Biomedical Engineering / Biomedizinische Technik* (2019). DOI: 10.1515/bmt-2018-0066.
- [E2] P. Wegerich u. a. „tISM - a transportable integrating sphere setup for standardized measurements of blood and tissue phantoms“. In: *Current Directions in Biomedical Engineering* 3.2 (2017). DOI: 10.1515/cdbme-2017-0061.
- [E3] H. Gehring und P. Wegerich. „Validation of A Laboratory Setup for Generating A High Rate of Data Sets as Training Unit of Machine Learning Concerning the Optical Properties of Hemoglobin Under Clinical Conditions: Preliminary Results“. In: *The Anesthesiology Annual Meeting* (2018).
- [E4] P. Wegerich und H. Gehring. „In Vitro Determination of Concentration Dependent Optical Properties of Hemoglobin“. In: *Current Directions in Biomedical Engineering* 4.1 (2018), S. 673–676. DOI: 10.1515/cdbme-2018-0162.
- [E5] P. Wegerich und H. Gehring. „An In vitro Laboratory Investigation on Layer Thickness-Independent Prediction of the Hemoglobin Concentration“. In: *Current Directions in Biomedical Engineering* 4.1 (2018). DOI: 10.1515/cdbme-2018-0084.

Abbildungsverzeichnis

2.1	Chronologische Gliederung	8
2.2	Methodische Gliederung	10
3.1	Elektromagnetisches Spektrum	12
3.2	Reflexion und Brechung an glatter Fläche	14
3.3	Reflexion an glatter und rauer Oberfläche	15
3.4	Streuung eines Photons	17
3.5	Eindringtiefen in Hämoglobin	19
3.6	Elektronenmikroskopaufnahme eines Erythrozyten	21
3.7	Sauerstoffbindungskurven	26
3.8	Absorptionsspektren von Hämoglobin und Wasser	27
3.9	Beispielhafter Klassifikator	32
3.10	Beispielhafter Kernel	33
3.11	Beispielhafte Anwendung eines GPRM	36
3.12	Entscheidungsbaum	37
3.13	Kreuzvalidierung	39
3.14	Parameter der Messgenauigkeit	40
4.1	Schema Ulbrichtkugelaufbau	43
4.2	Übersicht der Teilmessungen in tISM	44
4.3	Ulbrichtkugelaufbau tISM	45
4.4	Aufbau Flussküvetten	48
4.5	Bestimmung der Streuung der Sphärenwände	49
4.6	Ablaufschema des Inverse Adding Doubling Algorithmus	51
4.7	Lichtverteilung in den Ulbrichtkugeln	56
4.8	Anforderungen an die Hämoglobinmessung	60
4.9	Schematischer Messaufbau	64
4.10	Messablauf der Aufzeichnung von DS1	65
4.11	Ablaufschema Training und Prädiktion	69
4.12	Modifiziertes Hämoglobin Error-Grid	73
4.13	Toleranz-Level der Messgenauigkeit	74
4.14	Flussdiagramm der Datenakquise	75
5.1	Einordnung in die chronologische Gliederung	85
5.2	Tinten-Messreihe 3D-Darstellung	87
5.3	Limits der Messung mit optischen Medien	90

5.4	Schnittbilder der Simulation der Lichtausbreitung	91
5.5	Vergleich Simulation mit Messung	93
5.6	Einordnung in die chronologische Gliederung	99
5.7	Hämoglobin 3D-Darstellung	101
5.8	Limits der Messung mit Hämoglobin	103
5.9	Transmission tISM und Photospektrometer	104
5.10	Einordnung in die chronologische Gliederung	107
5.11	tHb Prädiktion	111
5.12	Entblindete tHb-Prädiktion	113
5.13	Forest-Plots der Messgenauigkeit des tHb	119
5.14	Einordnung in die chronologische Gliederung	122
5.15	Übersicht m. EGA	122
5.16	Modifiziertes Hämoglobin-Error-Grid	123
5.17	Übersicht TLA	125
5.18	Entblindete Toleranz-Level der Messgenauigkeit	126
6.1	Standardabweichung in Abhängigkeit des Erythrozytenkonzentrates . .	133
6.2	Drehung der Regressionsgeraden	138
6.3	Drehung	139
A.1	Übersicht der Messungen zur Bestimmung der ungestreuten Transmis- sion	162
A.2	Display zur Steuerung der Messungen in tISM	162
A.3	Intralipid-Messreihe	164
A.4	Tinten-Messreihe: Reflexion und Transmission	167
A.5	Reduzierter Streukoeffizient verschiedener Intralipide	168
A.6	DS1: Reflexion, Transmission, Absorption und reduzierte Streuung . . .	171
A.7	Standardabweichungen aller Messwerte mit Erythrozytenkonzentrat . .	177
A.8	Transmission der 1, 2 und 3 mm Küvette	178

Tabellenverzeichnis

2.1	Zuordnung der Module zu den betreffenden Kapiteln	11
3.1	Blutbestandteile und Größe der Bestandteile	20
3.2	Physiologische Parameter Blut	21
3.3	Referenzbereiche Hämoglobin, Hämatokrit und Anzahl roter Blutzellen	22
4.1	Relevante Absorptionen bei den verwendete Lichtquellen	47
4.2	Reflexionsstandard und Reflexion der Sphären	49
4.3	Übersicht der Referenzen	50
4.4	Übersicht der Messungen mit Intralipid und Tinte	54
4.5	Gegenüberstellung der Datensätze	62
4.6	Übersicht von Datensatz 1	63
4.7	Messparameter des tISM und des Photospektrometers	63
4.8	Hämoglobinkonzentrationen der Proben von DS2	66
4.9	Ein- und Ausgabe der Regressionsmodelle bei Training und Evaluation	69
4.10	Auswerteparameter und statistische Methoden zur Auswertung der Intralipid-Messreihe.	80
4.11	Messumfang, Auswerteparameter und statistische Methoden zur Auswertung der Tinten-Messreihe.	81
4.12	Auswerteparameter und statistische Methoden zur Festlegung der internen Referenz.	81
4.13	Auswerteparameter und statistische Methoden zur Auswertung der Simulation.	82
4.14	Messumfang, Auswerteparameter und statistische Methoden zur Auswertung von DS1.	83
4.15	Messumfang, Auswerteparameter und statistische Methoden zur Auswertung von DS2.	84
5.1	Justierungswerte der internen Referenz	89
5.2	Korrelation und mittlere Abweichung zwischen Simulation und Messung	92
5.3	Differenzen der Referenzmessungen	96
5.4	Mittlere absolute Abweichung vom arithmetischen Mittelwert der Ebenen.	102
5.5	Vergleich Photospektrometer mit tISM	105
5.6	Auswahl der Regressionsmodelle	108

5.7	RMSE und MAE der Regressionsmodelle	110
5.8	Schichtdickenabhängige RMSE und MAE der Regressionsmodelle . . .	112
5.9	Systemspezifikationen der nicht-invasiven Messsysteme	115
5.10	Übersicht der Studien der invasiven Systeme	117
5.11	Übersicht der Studien der nicht-invasiven Systeme	118
5.12	Studienlage der Messabweichungen der untersuchten Messsysteme .	120
5.13	Gegenüberstellung von m. EGA und TLA	124
5.14	Anteil der entblindeten Messpunkte innerhalb der Grenzen	127
6.1	Gegenüberstellung der Simulationsverfahren	131
6.2	Abweichungen der Messdaten verschiedener EK	134
6.3	Eindringtiefen von oxygeniertem (Oxy-Hb) Hämoglobin in Vollblut (Hct = 45 %) sowie die verbleibende Lichtintensität nach 1, 2 und 3 mm. Berechnet aus den Werten nach Bosschaart et al. [24]. Sowie die, mit dem tISM, gemessenen Transmissionen (M_T) bei 15 g/dl.	135
6.4	Gegenüberstellung der Regressionsmodelle	137
6.5	Drehung	138
A.1	Parameter des IAD Algorithmus.	163
A.2	Berechnete reduzierte Streukoeffizienten (μ_s') und Referenzwerte . . .	164
A.3	Variationskoeffizienten der Tinten-Messreihe	168
A.4	Messdaten des DS1 bei 780 nm	172
A.5	Messdaten des DS1 bei 808 nm	173
A.6	Messdaten des DS1 bei 850 nm	174
A.7	Messdaten des DS1 bei 980 nm	175
A.8	Messdaten des DS1 bei 1310 nm	176
A.9	Herstellerangaben der invasiven Messsysteme	179

A Anhang

A.1 Messsystem und Validierung

A.1.1 Messaufbau tISM

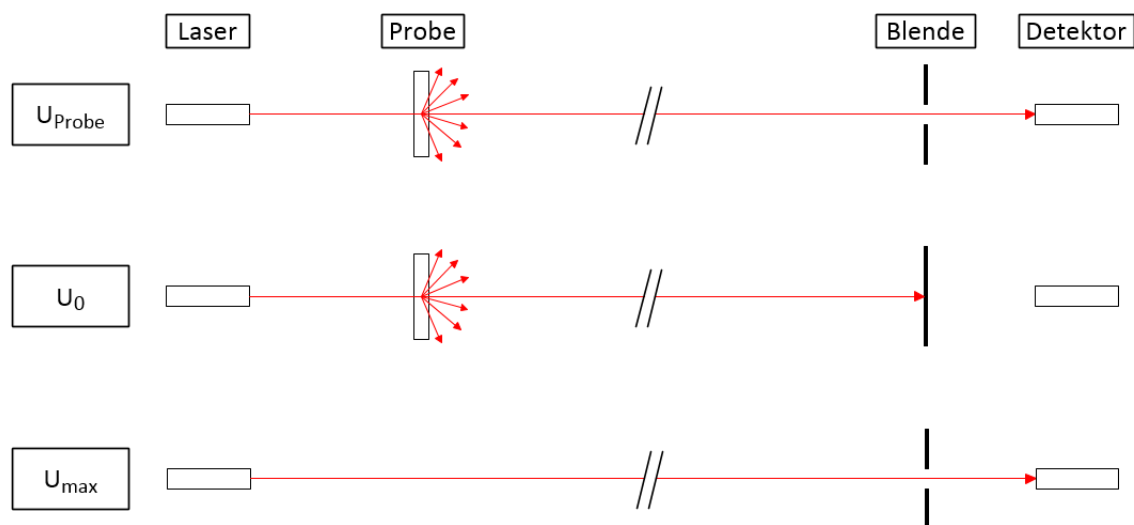


Abb. A.1: Übersicht der Messungen zur Bestimmung der ungestreuten Transmission.

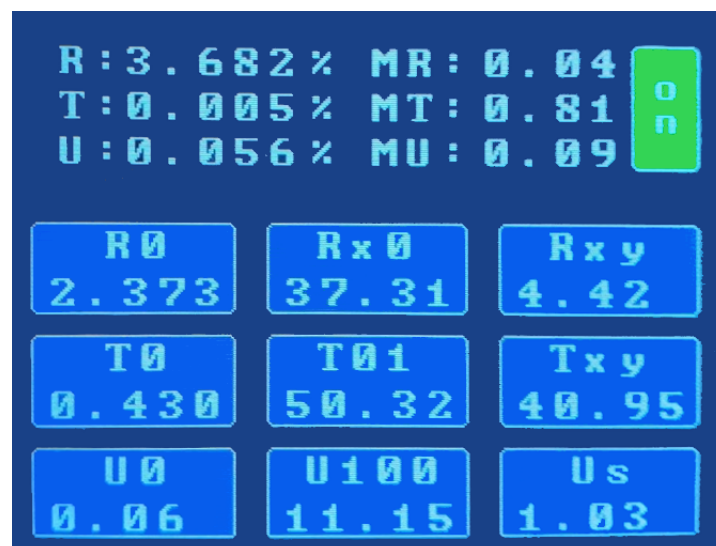


Abb. A.2: Display zur Steuerung der Messungen in tISM.

Tab. A.1: *Parameter des IAD Algorithmus.*

Systemparameter			
Parameter	Wert	Parameter	Wert
Anzahl an Ulbrichtkugeln	2	Fokusbereich des Lasers	1–1,5 mm
Schichtdicke der Probe	1–3 mm	Brechungsindex der Küvette	1,46
Wandstärke der Küvette	2,3 mm	Brechungsindex der Probe	1,332
Reflexionskugel		Transmissionskugel	
o Kugeldurchmesser	50,8 mm	o Kugeldurchmesser	50,8 mm
o Reflexionsgrad der Oberfläche	0,92	o Reflexionsgrad der Oberfläche	0,92
o Durchmesser Eingangsport	6,3 mm	o Durchmesser Eingangsport	6,3 mm
o Durchmesser Ausgangsport	6,3 mm	o Durchmesser Detektorport	12,7 mm
o Durchmesser Detektorport	12,7 mm		
Eingabeparameter		Ausgabeparameter	
Totale Reflexion	M_R	Absorptionskoeffizient	μ_a
Totale Transmission	M_T	Reduzierter Streukoeffizient	μ_s'
Ungestreute Transmission	M_U	Anisotropie	g

A.1.2 Intralipid [IL (1–20 %), T (3 g/l)]

Die optischen Messungen von Intralipid erfolgten bei einer konstanten Tintenkonzentration von 3 g/l. Aufgrund starker Streuung kann Intralipid im Messaufbau nicht unverdünnt vermessen werden. Die optischen Eigenschaften unverdünnten Intralipids lassen sich durch lineare Regression der Messwerte einer Verdünnungsreihe (Abbildung A.3) ableiten.

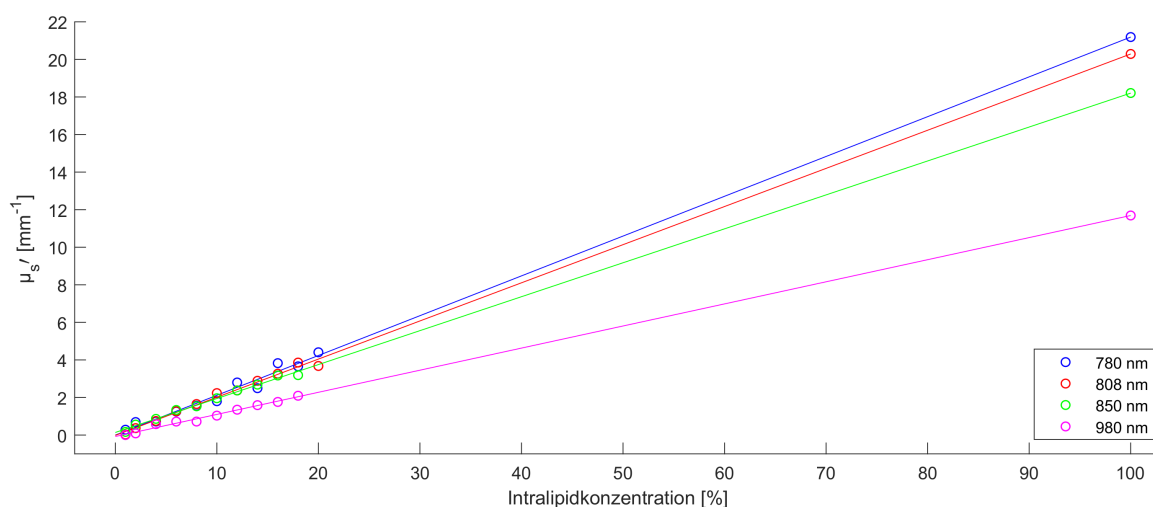


Abb. A.3: Reduzierte Streukoeffizienten (μ_s') der Intralipid-Messreihe (1–20 %) mit linearen Regressionen. Wert für unverdünntes Intralipid (100 %) ergibt sich aus den Regressionen. Konstante Tintenkonzentration (3 g/l).

In Tabelle A.2 sind die Regressionen den Ergebnissen einer Multicenterstudie [62] zur Bestimmung der optischen Eigenschaften von Intralipid gegenübergestellt. Da sich die verwendeten Wellenlängen (in der vorliegenden Arbeit und nach Spinelli [62]) unterscheiden, leiteten sich die Referenzwerte für die benötigten Wellenlängen aus einer linearen Regression ab (mit einem Asterisk markiert, siehe Tabelle A.2). Dieses Vorgehen ist möglich, weil die reduzierte Streuung von Intralipid im Messbereich nahezu linear von der Wellenlänge abhängt [61, 77]. Die mittlere Differenz der Messdaten zu den Literaturwerten [62] beträgt $0,75 \text{ mm}^{-1}$. Sie ist vergleichbar mit den Streuungen zwischen den Forschungsgruppen der Multicenterstudie [62] und wird somit als ausreichend genau angesehen [E2].

Tab. A.2: Mit dem IAD-Algorithmus berechnete reduzierte Streukoeffizienten (μ_s') und Referenzwerte einer Multicenterstudie [62]. * Werte mit linearer Regression ermittelt.

Wellenlänge [nm]	μ_s' gemessen [mm ⁻¹]	μ_s' in [62] [mm ⁻¹]
633		26,3
750		24,4
780	21,3	20,5*
808	20,3	19,4*
833		18,7
850	18,2	17,8*
980	11,7	12,8*

A.1.3 Tinte [IL (6 %), $T_{780-980nm}$ (1,0–4,5 g/l), T_{1310nm} (4,5–6,0 g/l)]

Durch die Verwendung verschiedener Schichtdicken ermöglichte der IAD-Algorithmus die zweite Validierung des Testaufbaus. In Abbildung 5.2 sind die Messergebnisse der Reflexion (M_R), Transmission (M_T), reduzierte Streuungs- (μ_s') und Absorptionskoeffizienten (μ_a) im Wellenlängenbereich von 780–980 nm abgebildet. Die Messwerte von Reflexion (M_R) und Transmission (M_T) bei 1310 nm sind in Abbildung A.4 gegeben.

Die **Reflexion** [M_R] in der Lösung entsteht primär durch Mehrfachstreuungen mit Intralipid. Da auf dem Laufweg bis zum Austritt jedoch mit steigender Tintenkonzentration mehr Licht absorbiert wird, ist auch der Anteil des reflektierten Lichts stark abhängig von der Tintenkonzentration. Bei niedrigeren Wellenlängen ist eine stärkere Reflexion zu erkennen, was auf die höhere Streuung zurückzuführen ist (vgl. Tabelle A.2). Diese höhere Streuung bewirkt ebenfalls eine stärkere relative Abschwächung der Reflexion mit steigender Konzentration. Die Schichtdicke hat bei den Wellenlängen 780–980 nm keinen relevanten Einfluss auf die Reflexion. Eine Ausnahme zeigt sich bei der 1 mm Küvette bei 780 nm mit erhöhten Reflexionen, die sich auf die hohen Transmissionswerte zurückführen lassen. Es ist anzunehmen, dass es zu Rückstreuungen aus der Transmissionskugel in die Reflexionskugel kommt, was den Offset der Messwerte erklärt. Bei 1310 nm (vgl. Abbildung A.4) nimmt die Reflexion mit zunehmender Schichtdicke ab. Basierend auf den hohen Transmissionswerten und der Abhängigkeit der Reflexion von der Schichtdicke ist davon auszugehen, dass es – bei 1310 nm – zu Rückstreuungen aus der Transmissionskugel in die Reflexionskugel kommt.

Die **Transmission** [M_T] hängt stark von der Tintenkonzentration sowie der Schichtdicke ab. Mit steigender Tintenkonzentration fällt die Transmission. Während bei der 2 und 3 mm Küvette ein konvexer abfallender Verlauf zu sehen ist, zeigt die 1 mm Küvette einen linearen bis konkaven Kurvenverlauf, verbunden mit hohen Transmissionswerten (vgl. Abbildung A.4). Diese lassen sich darauf zurückführen, dass die Photodioden sich der Sättigung annähern und keine vollständig lineare Wandlung der Lichtleistung in das Ausgabesignal (Spannung) geschieht. Bei 1310 nm (vgl. Abbildung A.4) zeigt sich eine vernachlässigbare Abhängigkeit der Transmission von der Tintenkonzentration. Deutlich wird jedoch die Abhängigkeit von der Schichtdicke. Dieser Effekt entsteht aufgrund der optischen Absorption durch Wasser (vgl. Abbildung 3.8).

Da die **Absorption** [μ_a] sowie die **reduzierte Streuung** [μ_s'] schichtdickenunabhängige Parameter sind, sollten sich aus den Berechnungen mit dem IAD-Algorithmus – unabhängig von der verwendeten Küvette – für jede Probe die gleichen Werte ergeben (vgl. Abbildung 5.2). Entsprechend der Annahme sollten die Ebenen ineinander liegen. Es zeigt sich eine starke Übereinstimmung der 2 und 3

mm Küvette, während die 1 mm Küvette leicht niedrigere Werte zeigt. Dieser Effekt prägt sich mit sinkender Tintenkonzentration stärker aus. Diese Abweichung lässt sich auf die übermäßig hohen Transmissionswerte – wie bereits in Abbildung A.4 zu erkennen – zurückführen. Die 1 mm Küvette befindet sich entsprechend im Grenzbereich des Systems.

Bei 1310 nm konnten die Absorption und reduzierte Streuung lediglich aus den Werten der 3 mm Küvette berechnet werden (vgl. Kapitel 5.1.1). Bei 3 mm zeigt sich keine Abhängigkeit des reduzierten Streukoeffizienten von der Tintenkonzentration. Der Absorptionskoeffizient nimmt leicht mit der Tintenkonzentration zu.

A.1.4 Reproduzierbarkeit

Ein Fokus der Tinten-Messreihe [IL (6 %), $T_{780-980nm}$ (1,0–4,5 g/l), T_{1310nm} (4,5–6,0 g/l)] war die Betrachtung der Reproduzierbarkeit.

In Abbildung A.4 werden die Mittelwerte und Standardabweichungen der Messwerte wiedergegeben. Um die Eigenschaften von Blut adäquat abbilden zu können, fanden die Messungen bei 1310 nm mit höheren Tintenkonzentrationen statt.

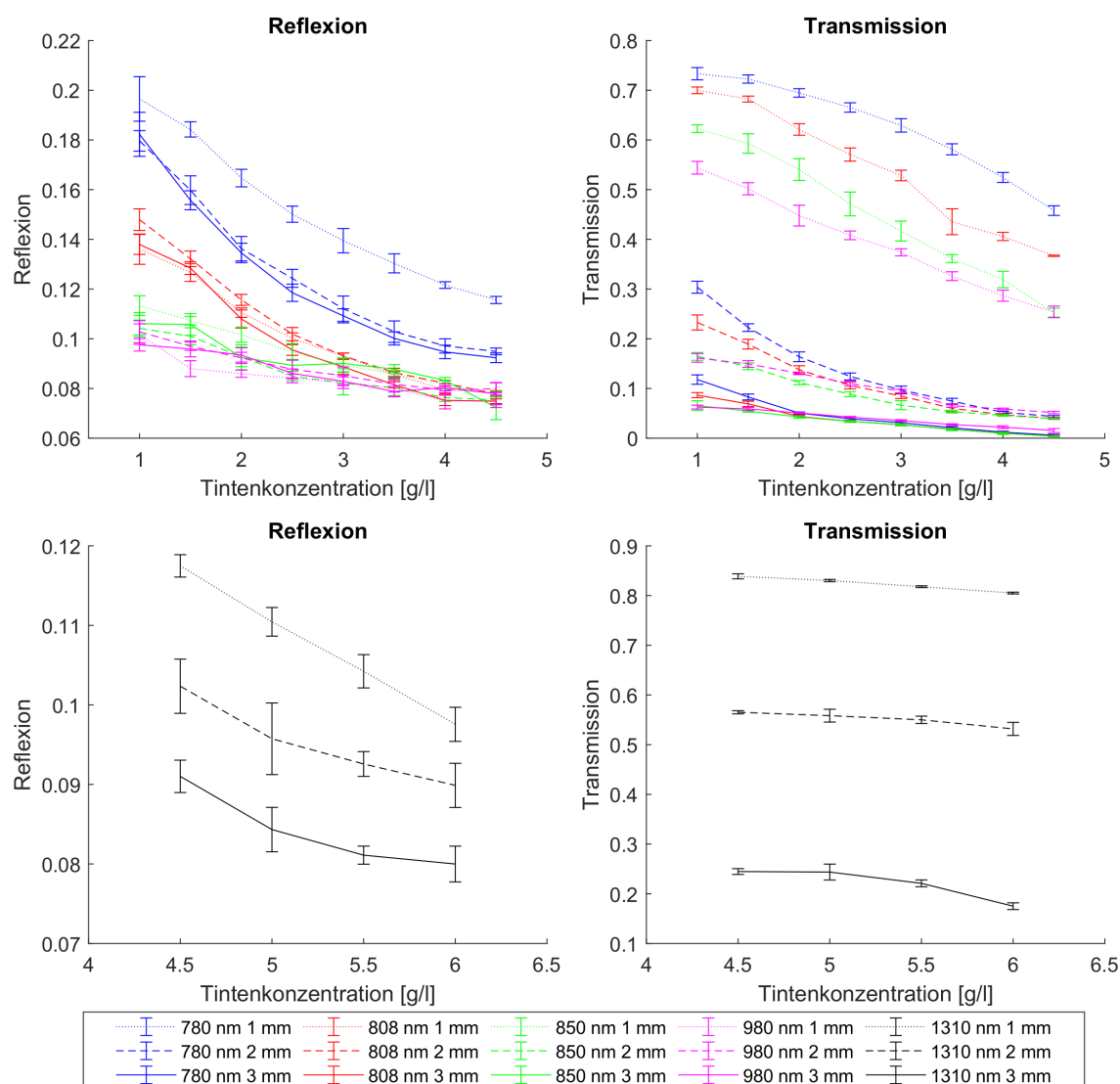


Abb. A.4: Reflexion (M_R) und Transmission (M_T) der Proben aus der Tinten-Messreihe in Abhängigkeit der Tintenkonzentration, Wellenlänge und Schichtdicke bei konstanter Intralipidkonzentration (6 %). Angegeben sind die Mittelwerte ($n=12$) $\pm$ Standardabweichung.

Für jede Probe (1 bis 4,5 g/l) errechnete sich für die eingesetzten Wellenlängen (780, 808, 850, 980, 1310 nm) der Variationskoeffizient der vier Parameter aus jeweils zwölf Wiederholungsmessungen. Die Ergebnisse für jeden Parameter sind getrennt nach der Schichtdicke zusammengefasst (Median und Mittelwert) in Tabelle A.3 aufgeführt.

Tab. A.3: Variationskoeffizienten für Reflexion (M_R), Transmission (M_T), Absorptions- (μ_a) und reduzierter Streukoeffizient (μ_s') der Tinten-Messreihe. Zusammengefasst (Mittelwert und Median) für alle Tintenkonzentrationen und Wellenlängen (jeweils $n=12$).

Küvette	Wert	M_R	M_T	μ_a	μ_s'
1 mm	Mittelwert	2,4 %	2,2 %	8,6 %	4,8 %
	Median	2,2 %	2,0 %	8,8 %	4,9 %
2 mm	Mittelwert	3,0 %	4,6 %	6,9 %	3,5 %
	Median	3,3 %	4,7 %	5,3 %	3,5 %
3 mm	Mittelwert	2,9 %	9,5 %	4,9 %	4,0 %
	Median	2,7 %	7,7 %	5,0 %	3,3 %
Gesamt	Mittelwert	2,8 %	5,4 %	6,8 %	4,1 %
	Median	2,7 %	4,5 %	5,2 %	3,7 %

Bei der Reflexion (M_R) ergaben sich konstante Variationskoeffizienten. Bei der Transmission (M_T) stiegen die Koeffizienten mit zunehmender Schichtdicke, da sich der Erwartungswert der Standardabweichung annähert. Die Variationskoeffizienten der per IAD berechneten Parameter (μ_a , μ_s') sind bei 1 mm höher als bei den übrigen Schichtdicken. Die Eingabeparameter (hohe Transmission) liegen im Randbereich der Vorhersage.

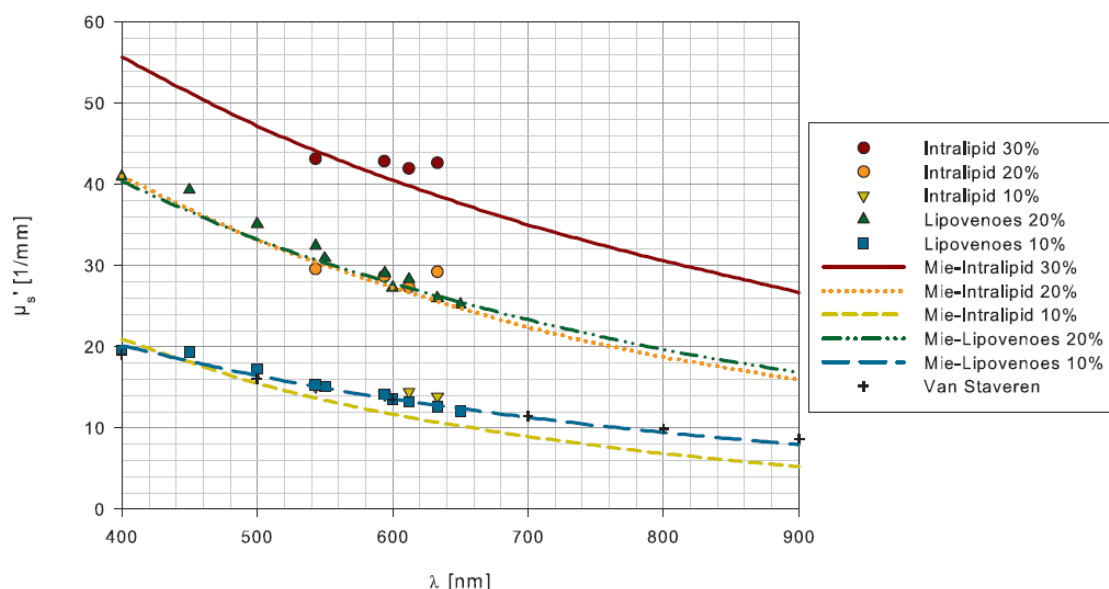


Abb. A.5: Reduzierter Streukoeffizient verschiedener Intralipide [76].

A.1.5 Fehlerabschätzung

Ziele der generellen Fehlerabschätzung sind die Betrachtung der Messabweichungen unter Berücksichtigung von potenziellen Störgrößen hinsichtlich der Messung optischer Medien und der Hämoglobinkonzentration sowie die Abschätzung des Einflusses auf die Prädiktionsmodelle. Die Betrachtungen erfolgen analog zu Kapitel 4.1.5 nach statistischen und systematischen Fehlern unterteilt.

Statistische Fehler

Die Unterteilung der statistischen Messabweichungen wird analog nach der Differenzierung in DIN1319-1 [81] vorgenommen (vgl. Kapitel 4.1.5). Im Messaufbau befinden sich diverse „*nicht beherrschbare Einflüsse*“ [81] des Messsystems:

- Verstärkerrauschen
- Dunkelstrom der Photodiode
- Netzstörungen in der Stromversorgung
- Quantisierungsfehler des Analog-Digital-Wandlers
- ...

Adäquate Beschaltung wirkt den genannten Fehlern entgegen, sodass die anzunehmenden Messabweichungen in nicht relevanter Größenordnung auftreten.

Es ist davon auszugehen, dass sich „*nicht beherrschbare Einflüsse aus der Umgebung*“ [81] auf die Messung auswirken können. Zu deren Minimierung wurde die Raumtemperatur weitgehend konstant gehalten und neben den weiteren Parametern Luftfeuchtigkeit und Luftdruck über den gesamten Messverlauf dokumentiert. Zur Vermeidung der Einflüsse von Umgebungs- und Streuungslicht fanden alle Messungen in abgedunkelter Umgebung statt.

„*Nicht einseitig gerichtete Einflüsse des Beobachters*“ [81] sind als weitere Ursache für zufällige Messabweichungen zu betrachten. Alle Messgrößen (Abmessen von Lösungen, interne Referenz, Ablesen von Messwerten) in den verwendeten Messaufbauten wurden digital ausgegeben und erfasst. Es sind keine „*nicht einseitig gerichteten Einflüsse des Beobachters*“ anzunehmen.

Naturgemäß unterliegen die Proben – sowohl auf Blut basierend, als auch auf Intralipid – Inhomogenitäten. Es ist davon auszugehen, dass „*nicht beherrschbare Änderungen des Wertes der Meßgröße*“ [81] auftreten. Um diese zu minimieren, wird für jede Messung ein Mittelwert aus zehn Messwerten gebildet, die unter Flussbedingungen im Zeitraum von 50 ms erfasst werden (vgl. Kapitel 4.1.5). Die

verbleibende Streuung der Messergebnisse bei gleicher Probe und gleichem Setup ist vernachlässigbar gering. Die aufgeführten statistischen Fehler des Messaufbaus sind entsprechend als Ursache für den gesamten Messfehler des Systems von untergeordneter Bedeutung.

Systematische Fehler

Die Betrachtung der systematischen Fehler wird analog zu den Klassifikationen in DIN1319-1 [81] vorgenommen. Eine typische Ursache für Messabweichungen sind „*Einflüsse wie Erwärmung, Abnutzung, Alterung*“ [81]. Zur Vermeidung von Temperaturdrifts während der Messungen wurden bei allen Systemen (inklusive der verwendeten Laser sowie der Lichtquelle des Photospektrometers) die Herstellerangaben zur Erwärmung der Geräte eingehalten. Von Alterungs- und Abnutzungserscheinungen während der Bearbeitung der vorliegenden Arbeit ist nicht auszugehen.

Die „*Unvollkommenheit der Meßgeräte (Meßgeräteabweichung, z. B. unzureichende Justierung, Nichtbeachtung einer Kalibrierung)*“ [81] ist ein entscheidender Parameter für die Messgenauigkeit des tISM. Insbesondere die exakte Einstellung des Laserfokus bedingt die Genauigkeit. Die Einführung einer internen Referenz ermöglicht eine einheitliche Justierung des Messaufbaus (vgl. Kapitel 5.1.1). Die Gesamtabweichung in Abhängigkeit der Justierung beträgt weniger als 5 % und beinhaltet naturgemäß die dargelegten statistischen Messabweichungen.

Es ist nicht davon auszugehen, dass einseitige „*durch den Beobachter verursachte Abweichungen*“ [81] entstanden sind, da die Erfassung aller Messwerte und -Größen digital erfolgte und keine analogen Skalen Verwendung fanden.

Die Betrachtung der „*Abweichungen des tatsächlich vorliegenden Meßobjektes vom vorausgesetzten*“ [81] ist bei den Messungen mit den optischen Medien Intralipid und Tinte von untergeordneter Bedeutung, bei der Vorhersagegenauigkeit der Hämoglobinkonzentration jedoch von zentraler Relevanz. Bereits beim Training der Daten werden etwaige Messungenauigkeiten der Referenzsysteme in die vorgestellten Regressionsmodelle eingekoppelt.

A.2 Messung Hämoglobin

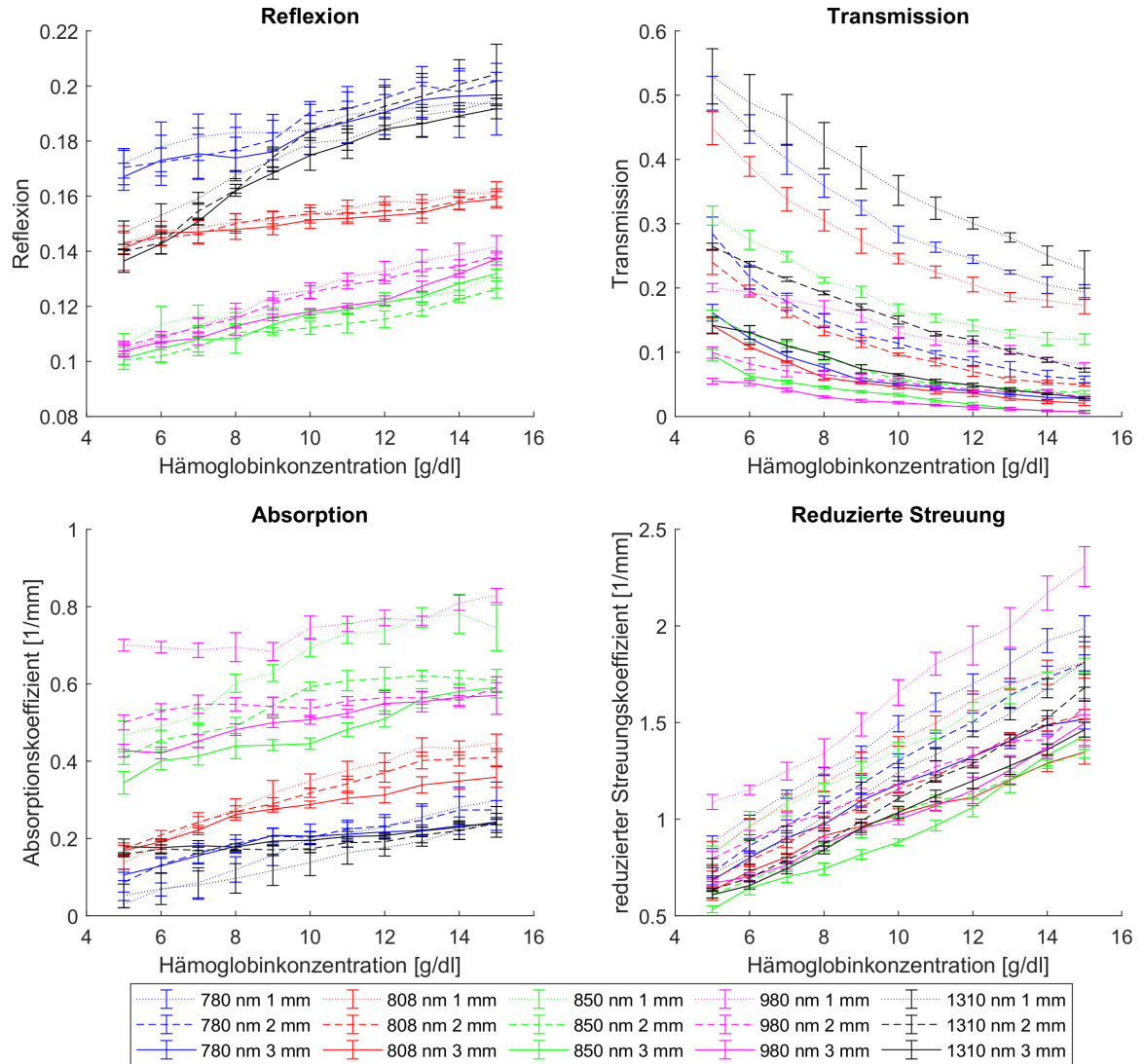


Abb. A.6: Reflexion (M_R), Transmission (M_T), Absorption (μ_a) und reduzierte Streuung (μ_s') des DS1 in Abhängigkeit der Hämoglobinkonzentration, Wellenlänge und Schichtdicke. Angegeben sind die Mittelwerte ($n=12$) $\pm$ Standardabweichungen.

Tab. A.4: Messdaten des Datensatz 1 bei 780 nm. Angegeben sind die arithmetischen Mittelwerte und die Standardabweichungen

SD [mm]	tHb [g/dl]	M_R	M_T	μ_a [mm ⁻¹]	μ_s' [mm ⁻¹]
1	5	0,17 ± 0,005	0,50 ± 0,026	0,03 ± 0,009	0,88 ± 0,033
1	6	0,18 ± 0,009	0,45 ± 0,022	0,07 ± 0,017	1,01 ± 0,011
1	7	0,18 ± 0,008	0,40 ± 0,023	0,09 ± 0,039	1,13 ± 0,021
1	8	0,18 ± 0,007	0,36 ± 0,018	0,12 ± 0,033	1,25 ± 0,022
1	9	0,18 ± 0,007	0,32 ± 0,012	0,16 ± 0,026	1,35 ± 0,031
1	10	0,18 ± 0,009	0,28 ± 0,013	0,20 ± 0,037	1,49 ± 0,042
1	11	0,19 ± 0,010	0,26 ± 0,008	0,21 ± 0,035	1,60 ± 0,048
1	12	0,19 ± 0,009	0,24 ± 0,006	0,23 ± 0,031	1,70 ± 0,052
1	13	0,19 ± 0,011	0,22 ± 0,003	0,26 ± 0,034	1,80 ± 0,075
1	14	0,19 ± 0,013	0,20 ± 0,013	0,28 ± 0,052	1,92 ± 0,062
1	15	0,19 ± 0,011	0,19 ± 0,011	0,30 ± 0,048	1,99 ± 0,068
2	5	0,17 ± 0,006	0,28 ± 0,026	0,09 ± 0,026	0,72 ± 0,026
2	6	0,17 ± 0,005	0,22 ± 0,018	0,13 ± 0,021	0,86 ± 0,038
2	7	0,17 ± 0,008	0,18 ± 0,013	0,16 ± 0,025	0,97 ± 0,028
2	8	0,18 ± 0,008	0,15 ± 0,010	0,19 ± 0,022	1,08 ± 0,043
2	9	0,18 ± 0,007	0,13 ± 0,009	0,21 ± 0,021	1,18 ± 0,046
2	10	0,19 ± 0,004	0,11 ± 0,008	0,20 ± 0,016	1,30 ± 0,036
2	11	0,19 ± 0,006	0,10 ± 0,006	0,22 ± 0,018	1,41 ± 0,037
2	12	0,20 ± 0,007	0,09 ± 0,007	0,23 ± 0,022	1,50 ± 0,046
2	13	0,20 ± 0,007	0,07 ± 0,012	0,25 ± 0,037	1,64 ± 0,070
2	14	0,20 ± 0,007	0,06 ± 0,010	0,27 ± 0,035	1,73 ± 0,060
2	15	0,20 ± 0,006	0,06 ± 0,005	0,27 ± 0,024	1,81 ± 0,041
3	5	0,17 ± 0,005	0,16 ± 0,013	0,11 ± 0,015	0,68 ± 0,023
3	6	0,17 ± 0,009	0,12 ± 0,009	0,13 ± 0,019	0,80 ± 0,033
3	7	0,18 ± 0,009	0,09 ± 0,008	0,16 ± 0,022	0,90 ± 0,024
3	8	0,17 ± 0,008	0,08 ± 0,006	0,18 ± 0,018	0,97 ± 0,035
3	9	0,18 ± 0,007	0,06 ± 0,004	0,21 ± 0,018	1,10 ± 0,033
3	10	0,18 ± 0,006	0,05 ± 0,002	0,21 ± 0,011	1,18 ± 0,040
3	11	0,19 ± 0,008	0,05 ± 0,003	0,21 ± 0,015	1,25 ± 0,055
3	12	0,19 ± 0,006	0,04 ± 0,002	0,22 ± 0,013	1,32 ± 0,048
3	13	0,19 ± 0,006	0,03 ± 0,002	0,22 ± 0,014	1,41 ± 0,040
3	14	0,20 ± 0,006	0,03 ± 0,004	0,23 ± 0,023	1,49 ± 0,047
3	15	0,20 ± 0,005	0,03 ± 0,003	0,24 ± 0,017	1,52 ± 0,051

Tab. A.5: Messdaten des Datensatz 1 bei 808 nm. Angegeben sind die arithmetischen Mittelwerte und die Standardabweichungen

SD [mm]	tHb [g/dl]	M_R	M_T	μ_a [mm ⁻¹]	μ_s' [mm ⁻¹]
1	5	0,14 ± 0,004	0,45 ± 0,026	0,14 ± 0,018	0,82 ± 0,062
1	6	0,15 ± 0,002	0,39 ± 0,015	0,19 ± 0,013	0,96 ± 0,042
1	7	0,15 ± 0,003	0,34 ± 0,018	0,24 ± 0,026	1,09 ± 0,044
1	8	0,15 ± 0,003	0,31 ± 0,017	0,28 ± 0,028	1,19 ± 0,044
1	9	0,15 ± 0,003	0,27 ± 0,019	0,32 ± 0,033	1,29 ± 0,056
1	10	0,15 ± 0,002	0,25 ± 0,008	0,35 ± 0,018	1,40 ± 0,025
1	11	0,16 ± 0,003	0,23 ± 0,009	0,38 ± 0,023	1,50 ± 0,037
1	12	0,16 ± 0,002	0,21 ± 0,011	0,40 ± 0,023	1,61 ± 0,050
1	13	0,16 ± 0,003	0,19 ± 0,007	0,44 ± 0,024	1,70 ± 0,028
1	14	0,16 ± 0,001	0,18 ± 0,010	0,43 ± 0,019	1,76 ± 0,063
1	15	0,16 ± 0,001	0,17 ± 0,013	0,45 ± 0,022	1,81 ± 0,082
2	5	0,14 ± 0,004	0,24 ± 0,019	0,17 ± 0,016	0,69 ± 0,040
2	6	0,14 ± 0,003	0,20 ± 0,009	0,21 ± 0,012	0,79 ± 0,024
2	7	0,15 ± 0,003	0,16 ± 0,008	0,24 ± 0,014	0,87 ± 0,022
2	8	0,15 ± 0,004	0,13 ± 0,007	0,27 ± 0,015	0,98 ± 0,030
2	9	0,15 ± 0,002	0,12 ± 0,008	0,29 ± 0,016	1,06 ± 0,030
2	10	0,15 ± 0,003	0,10 ± 0,002	0,32 ± 0,012	1,16 ± 0,023
2	11	0,15 ± 0,003	0,08 ± 0,006	0,34 ± 0,020	1,22 ± 0,022
2	12	0,15 ± 0,003	0,07 ± 0,008	0,37 ± 0,025	1,32 ± 0,048
2	13	0,16 ± 0,003	0,06 ± 0,004	0,40 ± 0,022	1,42 ± 0,025
2	14	0,16 ± 0,003	0,05 ± 0,003	0,41 ± 0,018	1,49 ± 0,032
2	15	0,16 ± 0,005	0,05 ± 0,002	0,41 ± 0,022	1,54 ± 0,024
3	5	0,14 ± 0,008	0,14 ± 0,011	0,17 ± 0,014	0,63 ± 0,049
3	6	0,15 ± 0,004	0,11 ± 0,003	0,19 ± 0,008	0,73 ± 0,025
3	7	0,15 ± 0,004	0,09 ± 0,002	0,22 ± 0,012	0,80 ± 0,019
3	8	0,15 ± 0,004	0,06 ± 0,004	0,26 ± 0,007	0,91 ± 0,037
3	9	0,15 ± 0,003	0,05 ± 0,002	0,28 ± 0,008	0,96 ± 0,022
3	10	0,15 ± 0,003	0,05 ± 0,003	0,29 ± 0,009	1,02 ± 0,030
3	11	0,15 ± 0,002	0,04 ± 0,004	0,30 ± 0,014	1,08 ± 0,033
3	12	0,15 ± 0,002	0,04 ± 0,005	0,31 ± 0,020	1,11 ± 0,044
3	13	0,15 ± 0,004	0,03 ± 0,003	0,34 ± 0,021	1,20 ± 0,020
3	14	0,16 ± 0,002	0,02 ± 0,003	0,35 ± 0,021	1,29 ± 0,045
3	15	0,16 ± 0,003	0,02 ± 0,004	0,36 ± 0,027	1,35 ± 0,063

Tab. A.6: Messdaten des Datensatz 1 bei 850 nm. Angegeben sind die arithmetischen Mittelwerte und die Standardabweichungen

SD [mm]	tHb [g/dl]	M_R	M_T	μ_a [mm ⁻¹]	μ_s' [mm ⁻¹]
1	5	0,11 ± 0,004	0,31 ± 0,015	0,47 ± 0,036	0,81 ± 0,047
1	6	0,11 ± 0,007	0,27 ± 0,015	0,49 ± 0,043	0,97 ± 0,072
1	7	0,12 ± 0,004	0,25 ± 0,008	0,52 ± 0,019	1,07 ± 0,052
1	8	0,11 ± 0,003	0,21 ± 0,004	0,60 ± 0,023	1,16 ± 0,024
1	9	0,12 ± 0,002	0,19 ± 0,009	0,63 ± 0,022	1,26 ± 0,042
1	10	0,12 ± 0,002	0,17 ± 0,008	0,70 ± 0,024	1,36 ± 0,037
1	11	0,12 ± 0,001	0,15 ± 0,007	0,73 ± 0,026	1,44 ± 0,022
1	12	0,12 ± 0,002	0,14 ± 0,008	0,74 ± 0,032	1,55 ± 0,051
1	13	0,12 ± 0,002	0,13 ± 0,006	0,77 ± 0,026	1,64 ± 0,040
1	14	0,13 ± 0,003	0,12 ± 0,010	0,78 ± 0,050	1,72 ± 0,044
1	15	0,13 ± 0,005	0,12 ± 0,008	0,75 ± 0,059	1,80 ± 0,035
2	5	0,10 ± 0,002	0,16 ± 0,008	0,41 ± 0,017	0,61 ± 0,016
2	6	0,10 ± 0,002	0,13 ± 0,013	0,46 ± 0,025	0,69 ± 0,038
2	7	0,11 ± 0,003	0,11 ± 0,005	0,47 ± 0,022	0,75 ± 0,025
2	8	0,11 ± 0,002	0,09 ± 0,006	0,49 ± 0,023	0,86 ± 0,020
2	9	0,11 ± 0,001	0,07 ± 0,007	0,54 ± 0,022	0,94 ± 0,040
2	10	0,11 ± 0,002	0,06 ± 0,001	0,59 ± 0,011	1,04 ± 0,027
2	11	0,11 ± 0,003	0,05 ± 0,002	0,61 ± 0,026	1,09 ± 0,030
2	12	0,12 ± 0,003	0,05 ± 0,003	0,61 ± 0,029	1,13 ± 0,029
2	13	0,12 ± 0,002	0,04 ± 0,003	0,62 ± 0,014	1,21 ± 0,034
2	14	0,12 ± 0,001	0,04 ± 0,003	0,62 ± 0,019	1,29 ± 0,023
2	15	0,13 ± 0,003	0,04 ± 0,003	0,61 ± 0,028	1,34 ± 0,028
3	5	0,10 ± 0,004	0,10 ± 0,009	0,34 ± 0,029	0,53 ± 0,018
3	6	0,10 ± 0,005	0,06 ± 0,004	0,40 ± 0,023	0,64 ± 0,036
3	7	0,11 ± 0,005	0,05 ± 0,003	0,41 ± 0,023	0,70 ± 0,029
3	8	0,11 ± 0,005	0,05 ± 0,002	0,44 ± 0,033	0,74 ± 0,031
3	9	0,11 ± 0,003	0,04 ± 0,002	0,44 ± 0,014	0,82 ± 0,025
3	10	0,12 ± 0,001	0,03 ± 0,003	0,45 ± 0,015	0,88 ± 0,017
3	11	0,12 ± 0,001	0,03 ± 0,003	0,48 ± 0,017	0,97 ± 0,027
3	12	0,12 ± 0,001	0,02 ± 0,003	0,51 ± 0,021	1,06 ± 0,049
3	13	0,12 ± 0,002	0,01 ± 0,002	0,56 ± 0,025	1,20 ± 0,063
3	14	0,13 ± 0,002	0,01 ± 0,001	0,58 ± 0,021	1,33 ± 0,055
3	15	0,13 ± 0,002	0,01 ± 0,002	0,59 ± 0,027	1,43 ± 0,071

Tab. A.7: Messdaten des Datensatz 1 bei 980 nm. Angegeben sind die arithmetischen Mittelwerte und die Standardabweichungen

SD [mm]	tHb [g/dl]	M_R	M_T	μ_a [mm ⁻¹]	μ_s' [mm ⁻¹]
1	5	0,10 ± 0,002	0,20 ± 0,007	0,70 ± 0,015	1,09 ± 0,039
1	6	0,11 ± 0,002	0,19 ± 0,004	0,69 ± 0,015	1,15 ± 0,024
1	7	0,11 ± 0,003	0,18 ± 0,006	0,69 ± 0,019	1,25 ± 0,046
1	8	0,12 ± 0,005	0,17 ± 0,010	0,70 ± 0,038	1,34 ± 0,075
1	9	0,12 ± 0,002	0,16 ± 0,010	0,68 ± 0,023	1,49 ± 0,060
1	10	0,13 ± 0,003	0,13 ± 0,008	0,75 ± 0,030	1,66 ± 0,066
1	11	0,13 ± 0,001	0,12 ± 0,007	0,76 ± 0,020	1,80 ± 0,059
1	12	0,13 ± 0,004	0,11 ± 0,008	0,77 ± 0,020	1,90 ± 0,101
1	13	0,14 ± 0,004	0,10 ± 0,006	0,76 ± 0,012	1,99 ± 0,103
1	14	0,14 ± 0,004	0,09 ± 0,004	0,81 ± 0,020	2,17 ± 0,089
1	15	0,14 ± 0,004	0,08 ± 0,004	0,83 ± 0,018	2,31 ± 0,103
2	5	0,11 ± 0,002	0,10 ± 0,009	0,50 ± 0,019	0,80 ± 0,038
2	6	0,11 ± 0,002	0,08 ± 0,009	0,53 ± 0,020	0,89 ± 0,052
2	7	0,11 ± 0,003	0,07 ± 0,009	0,55 ± 0,024	0,97 ± 0,062
2	8	0,12 ± 0,003	0,07 ± 0,007	0,55 ± 0,017	1,03 ± 0,062
2	9	0,12 ± 0,002	0,06 ± 0,006	0,54 ± 0,024	1,11 ± 0,045
2	10	0,13 ± 0,002	0,05 ± 0,005	0,54 ± 0,022	1,18 ± 0,041
2	11	0,13 ± 0,001	0,05 ± 0,003	0,56 ± 0,011	1,27 ± 0,029
2	12	0,13 ± 0,002	0,04 ± 0,004	0,56 ± 0,018	1,33 ± 0,039
2	13	0,13 ± 0,003	0,04 ± 0,002	0,56 ± 0,016	1,41 ± 0,028
2	14	0,13 ± 0,003	0,04 ± 0,002	0,56 ± 0,013	1,41 ± 0,042
2	15	0,14 ± 0,001	0,03 ± 0,002	0,59 ± 0,013	1,58 ± 0,042
3	5	0,10 ± 0,002	0,06 ± 0,004	0,43 ± 0,017	0,67 ± 0,021
3	6	0,11 ± 0,002	0,05 ± 0,004	0,42 ± 0,015	0,70 ± 0,019
3	7	0,11 ± 0,002	0,04 ± 0,003	0,45 ± 0,017	0,76 ± 0,023
3	8	0,11 ± 0,003	0,03 ± 0,002	0,48 ± 0,015	0,87 ± 0,034
3	9	0,12 ± 0,001	0,02 ± 0,002	0,50 ± 0,012	0,95 ± 0,031
3	10	0,12 ± 0,001	0,02 ± 0,002	0,51 ± 0,011	1,00 ± 0,027
3	11	0,12 ± 0,001	0,02 ± 0,001	0,52 ± 0,010	1,07 ± 0,025
3	12	0,12 ± 0,002	0,01 ± 0,003	0,55 ± 0,028	1,15 ± 0,068
3	13	0,13 ± 0,002	0,01 ± 0,002	0,55 ± 0,026	1,25 ± 0,075
3	14	0,13 ± 0,001	0,01 ± 0,002	0,57 ± 0,024	1,37 ± 0,057
3	15	0,14 ± 0,002	0,01 ± 0,002	0,57 ± 0,049	1,50 ± 0,116

Tab. A.8: Messdaten des Datensatz 1 bei 1310 nm. Angegeben sind die arithmetischen Mittelwerte und die Standardabweichungen.

SD [mm]	tHb [g/dl]	M_R	M_T	μ_a [mm ⁻¹]	μ_s' [mm ⁻¹]
1	5	0,15 ± 0,004	0,53 ± 0,043	0,05 ± 0,031	0,72 ± 0,078
1	6	0,15 ± 0,004	0,49 ± 0,044	0,07 ± 0,041	0,81 ± 0,077
1	7	0,16 ± 0,002	0,46 ± 0,040	0,08 ± 0,037	0,89 ± 0,073
1	8	0,17 ± 0,002	0,42 ± 0,036	0,10 ± 0,038	1,01 ± 0,070
1	9	0,17 ± 0,004	0,39 ± 0,033	0,12 ± 0,039	1,12 ± 0,074
1	10	0,18 ± 0,004	0,35 ± 0,023	0,14 ± 0,034	1,24 ± 0,045
1	11	0,18 ± 0,004	0,32 ± 0,017	0,16 ± 0,029	1,33 ± 0,031
1	12	0,19 ± 0,005	0,30 ± 0,009	0,18 ± 0,022	1,44 ± 0,015
1	13	0,19 ± 0,003	0,28 ± 0,007	0,19 ± 0,012	1,55 ± 0,032
1	14	0,19 ± 0,003	0,25 ± 0,015	0,22 ± 0,024	1,68 ± 0,049
1	15	0,19 ± 0,002	0,23 ± 0,029	0,24 ± 0,040	1,81 ± 0,131
2	5	0,14 ± 0,001	0,26 ± 0,005	0,16 ± 0,005	0,64 ± 0,005
2	6	0,14 ± 0,004	0,24 ± 0,004	0,17 ± 0,010	0,70 ± 0,016
2	7	0,15 ± 0,003	0,21 ± 0,003	0,17 ± 0,009	0,79 ± 0,012
2	8	0,16 ± 0,002	0,19 ± 0,003	0,17 ± 0,005	0,87 ± 0,012
2	9	0,17 ± 0,004	0,17 ± 0,005	0,17 ± 0,011	0,99 ± 0,010
2	10	0,18 ± 0,003	0,15 ± 0,006	0,17 ± 0,010	1,11 ± 0,014
2	11	0,19 ± 0,005	0,13 ± 0,003	0,19 ± 0,011	1,21 ± 0,018
2	12	0,19 ± 0,007	0,12 ± 0,006	0,19 ± 0,019	1,29 ± 0,021
2	13	0,20 ± 0,008	0,10 ± 0,004	0,21 ± 0,020	1,41 ± 0,029
2	14	0,20 ± 0,009	0,09 ± 0,004	0,22 ± 0,022	1,52 ± 0,039
2	15	0,20 ± 0,011	0,07 ± 0,003	0,24 ± 0,025	1,68 ± 0,069
3	5	0,14 ± 0,004	0,14 ± 0,013	0,18 ± 0,020	0,61 ± 0,017
3	6	0,14 ± 0,004	0,13 ± 0,011	0,18 ± 0,017	0,66 ± 0,018
3	7	0,15 ± 0,001	0,11 ± 0,010	0,18 ± 0,013	0,74 ± 0,027
3	8	0,16 ± 0,001	0,09 ± 0,006	0,18 ± 0,008	0,84 ± 0,020
3	9	0,17 ± 0,002	0,07 ± 0,006	0,19 ± 0,013	0,96 ± 0,024
3	10	0,17 ± 0,005	0,06 ± 0,002	0,20 ± 0,010	1,03 ± 0,030
3	11	0,18 ± 0,005	0,06 ± 0,003	0,20 ± 0,013	1,12 ± 0,030
3	12	0,18 ± 0,004	0,05 ± 0,003	0,21 ± 0,007	1,20 ± 0,041
3	13	0,19 ± 0,005	0,04 ± 0,003	0,22 ± 0,010	1,28 ± 0,045
3	14	0,19 ± 0,004	0,04 ± 0,001	0,23 ± 0,007	1,36 ± 0,030
3	15	0,19 ± 0,004	0,03 ± 0,001	0,24 ± 0,007	1,46 ± 0,038

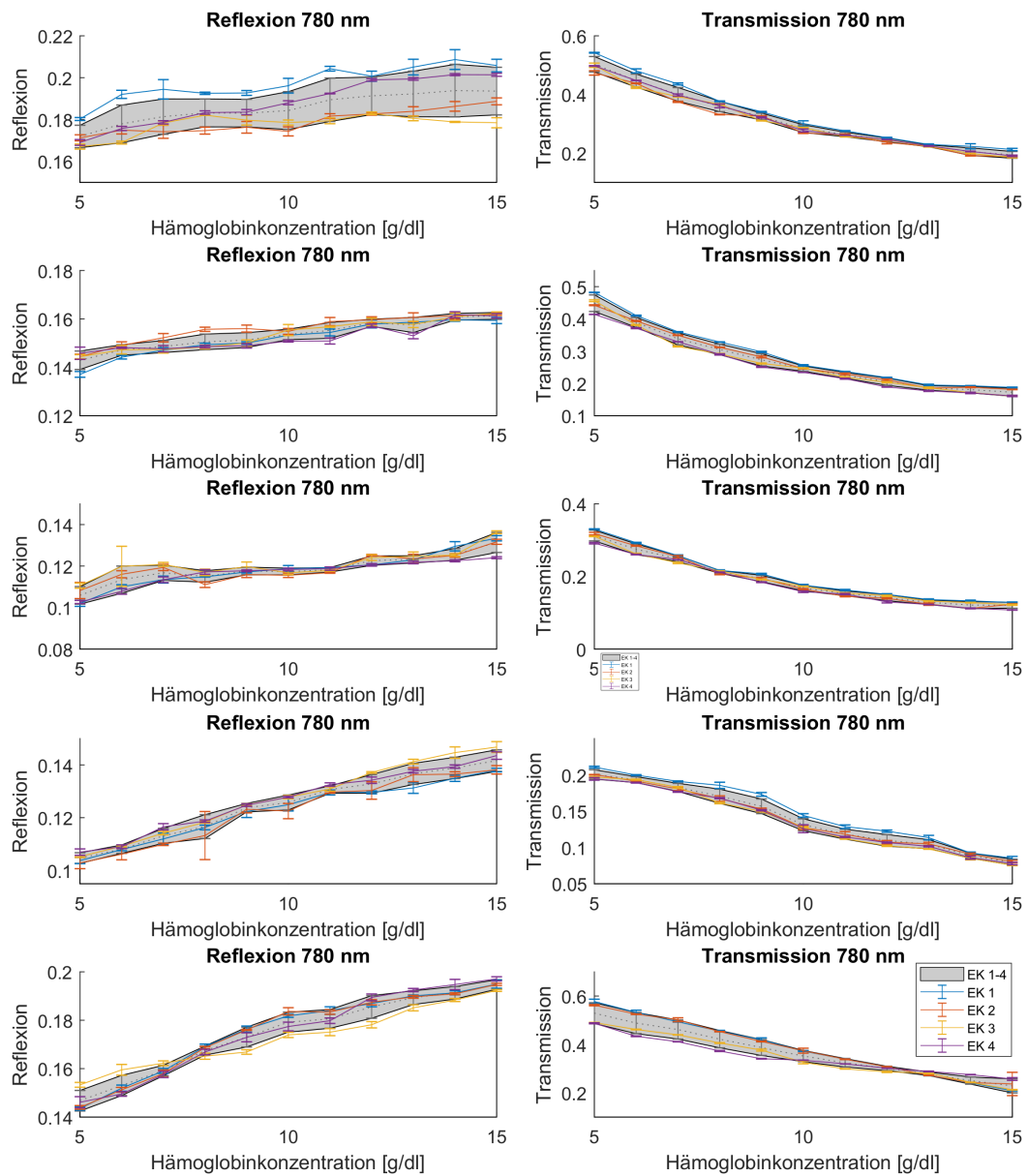


Abb. A.7: Mittelwert und Standardabweichungen der optischen Eigenschaften der Proben in Abhängigkeit des Erythrozytenkonzentrates.

A Anhang

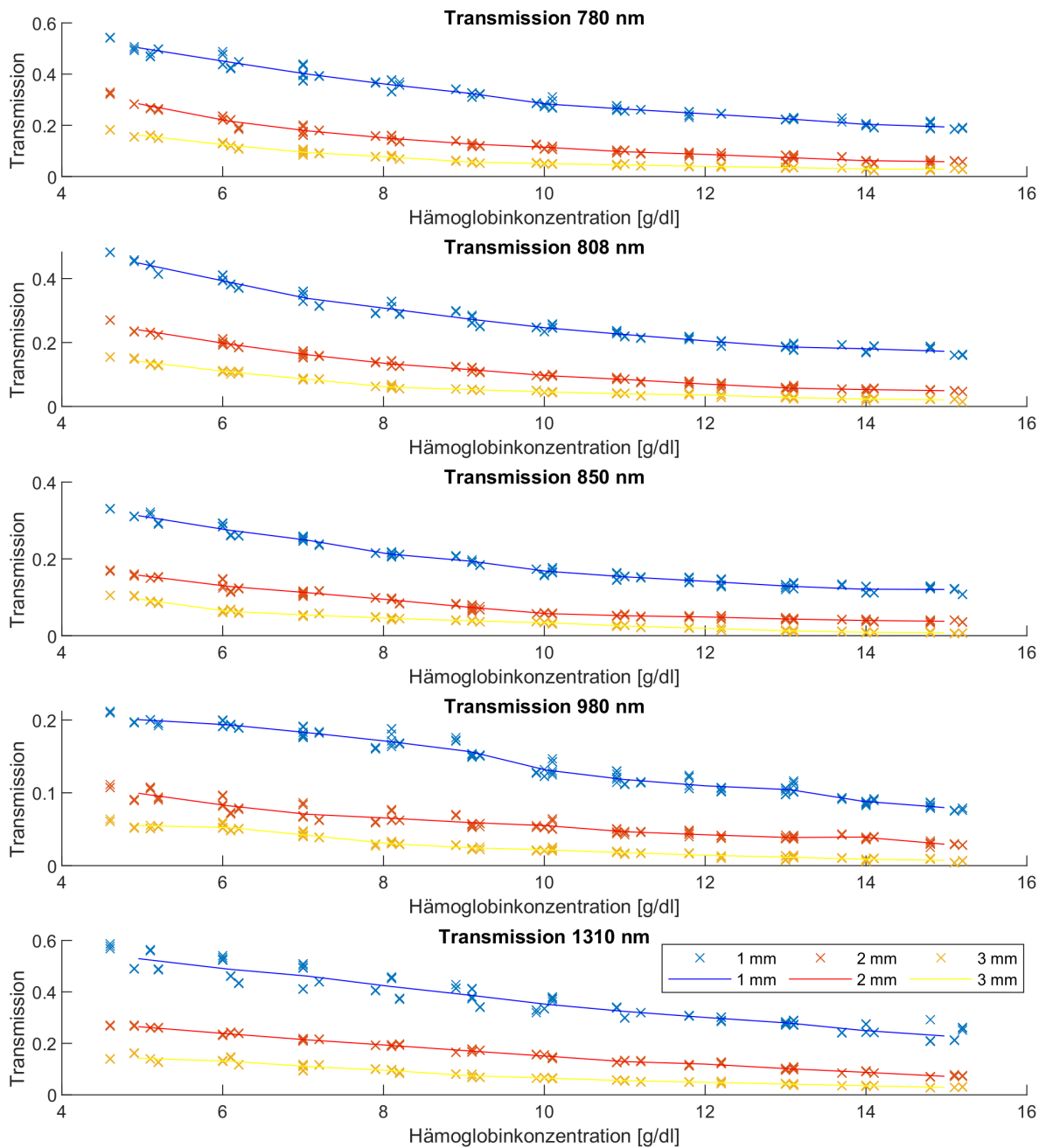


Abb. A.8: Transmission der 1, 2 und 3 mm Küvette aller Messpunkte bei den verwendeten Wellenlängen.

A.3 Klinische Anforderungen und Realität

Tab. A.9: Herstellerangaben der invasiven Systeme. Die Werte in Klammern bei der Genauigkeit geben den Messbereich an, für den sie spezifiziert ist [E1]. Je nach Herstellerspezifikationen werden verschiedene Angaben der Genauigkeit verwendet: Accuracy (A), Precision (P), Variationskoeffizient (CV), Standardabweichung (s) – teilweise als absolute Werte oder als prozentuale Angabe.

System	Messber. (g/dl)	Genauigkeit	Ref.
Benecheck Hb	7,0–26,0	-	[96]
Cera-Check Hb Plus	5,0–26,0	CV: 4,7 % (8,3 g/dl) / 3,4 % (22,3 g/dl) s: 0,4 g/dl (8,3 g/dl) / 0,78 g/dl (22,3 g/dl)	[125]
HB Analyzer Plus	0,0–100	Reading error: 5 % max.	[126]
qDx® Hemostat	5,0–26,0	CV: 4,7 % (8,3 g/dl) / 3,4 % (22,3 g/dl) s: 0,4 g/dl (8,3 g/dl) / 0,78 g/dl (22,3 g/dl)	[127]
HEMO Control / Hemopoint	0,0–25,6	A: 0,3 g/dl (0–20 g/dl) / A: 0,7 g/dl (> 20 g/dl); CV: 2 %	[128]
Diaspect TM/ Compolab TM	0,0–25,5	CV: 1 %	[129]
Smart 546	0,0–30,0	P: 1 %	[130]
Compolab TS	0,0–25,5	A: 0,3 g/dl (0–20 g/dl) / A: 0,7 g/dl (> 20 g/dl)	[131]
HemoCue Hb 201	0,0–25,6	A: $\pm 1,5$ %	[74]
HemoCue Hb 301	0,0–25,6	-	[132]
HumaMeter Hb ^{Plus}	0,1–30,0	-	[133]
HB-Check PRO	5,0–25,0	P: 3 %	[134]
Hemopoint H2 DMS	0,0–25,6	A: $\pm 0,3$ g/dl; P: 1,5 %	[135]
TD-4261	6,8–20,4	A: ± 25 %; P: 7,5 %	[97]
Minihem 540	0,0–36,0	Photometrical A: ± 1 %	[136]
Urit-15	4,0–25,6	P: 5 %	[137]
Urit-12	4,0–24,0	P: 5 %	[138]
True Hb	0,0–25,0	CV: 5 %	[139]

A.4 Quellcodes

A.4.1 tISM

Der Programmcode des tISM in C, welcher sich auf dem ATmega2560 des Arduino Mega befindet. Über Knopfdruck kann der Laser geschaltet werden. Die Steuerung der Messung erfolgt über einen Touchscreen der über die entsprechenden

Bibliotheken angesprochen wird. Die Auswahl der Zwischenmessungen (vgl. Abbildung 4.2) und anschließende Berechnung der totalen Transmission, Reflexion, sowie der ungestreuten Transmission erfolgt über entsprechenden Tastendruck. Bei jedem Messwert erfolgt eine Mittelung aus 10 Messwerten. Die Berechneten Messwerte werden auf dem Display dargestellt sowie über USB an den COM-Port ausgegeben.

Listing A.1: Quellcode *tISM*

```

1  #include <UTFT.h>                // Bibliothek fuer Touchdisplay
2  #include <ITDB02_Touch.h>        // Bibliothek fuer Touchdisplay
3  #include <Wire.h>                // Bibliothek fuer I2C
4  #include <Adafruit_ADS1015.h>    // Bibliothek fuer ADS1015
5  Adafruit_ADS1115 ads;            // GND (0x48)
6  Adafruit_ADS1115 ads2(0x49);    // Vcc (0x49)
7  int16_t R0, Rx0, Rxy;            // Reflexion: R0: Hintergrund Messung;
    Rx0: Standard Messung; Rxy: Reflexion mit Probe
8  int16_t T0, T01, Txy;            // Transmission: T0: Hintergrund
    Messung; T01: offener Port; Txy: Transmission mit Probe
9  float R0m, Rx0m, Rxym;           // MW(10 Messungen)
10 float T0m, T01m, Txym;           // MW(10 Messungen)
11 int16_t Us, U0, U100;            // Us: Ungestreute Transmission; U0:
    Hintergrund Messung; U100: Us: ohne Probe
12 float R, T, U, R2, T2;
13 String MR, MT, MU;
14 boolean Laser = false;           // Laser an oder aus
15 int LaserPin = 12;               // Pinbelegung Laser
16 int16_t R10[30];
17 int16_t T10[30];
18 int16_t U10[30];
19 int Rstat = 0;
20 int Tstat = 0;
21 extern uint8_t BigFont[];        // Auswahl der Schriftart
22 UTFT myGLCD(ITDB32WC, 38, 39, 40, 41);
23 ITDB02_Touch myTouch(6, 5, 4, 3, 2);
24 int x, y;
25 char stCurrent[20] = "";
26 int stCurrentLen = 0;
27 char stLast[20] = "";
28
29 // ***** Setup *****
30 void setup()
31 {
32     // DEBUG
33     Serial.begin(9600);
34
35
36     // Initiales Display Setup
37     myGLCD.InitLCD(LANDSCAPE);

```

```
38 myGLCD.clrScr();
39
40 myTouch.InitTouch(LANDSCAPE);
41 myTouch.setPrecision(PREC_MEDIUM);
42
43 myGLCD.setFont(BigFont);
44 myGLCD.setBackgroundColor(0, 0, 255);
45
46 // Laser
47 myGLCD.setColor(255, 0, 0);
48 myGLCD.fillRect(280, 20, 310, 75);
49 myGLCD.setColor(255, 255, 255);
50 myGLCD.drawRoundRect(280, 20, 310, 75);
51 pinMode(LaserPin, OUTPUT);
52 digitalWrite(LaserPin, LOW);
53
54
55 // Obere Knopfreihe
56 for (x = 0; x < 3; x++)
57 {
58     myGLCD.setColor(0, 0, 255);
59     myGLCD.fillRect(10 + (x * 105), 100, 100 + (x * 105), 140)
60     ;
61     myGLCD.setColor(255, 255, 255);
62     myGLCD.drawRoundRect(10 + (x * 105), 100, 100 + (x * 105), 140)
63     ;
64     //myGLCD.print("R", 27+(x*105), 110);
65     //myGLCD.printNumI(x+1, 47+(x*105), 110);
66 }
67 myGLCD.print("R0", 40, 102);
68 myGLCD.print("Rx0", 135, 102);
69 myGLCD.print("Rxy", 240, 102);
70
71 // Mittlere Knopfreihe
72 for (x = 0; x < 3; x++)
73 {
74     myGLCD.setColor(0, 0, 255);
75     myGLCD.fillRect(10 + (x * 105), 150, 100 + (x * 105), 190)
76     ;
77     myGLCD.setColor(255, 255, 255);
78     myGLCD.drawRoundRect(10 + (x * 105), 150, 100 + (x * 105), 190)
79     ;
80 }
81 myGLCD.print("T0", 40, 152);
82 myGLCD.print("T01", 135, 152);
83 myGLCD.print("Txy", 240, 152);
84
85 // Untere Knopfreihe
86 for (x = 0; x < 3; x++)
87 {
```

```

85     myGLCD.setColor(0, 0, 255);
86     myGLCD.fillRect (10 + (x * 105), 200, 100 + (x * 105), 240)
87     ;
87     myGLCD.setColor(255, 255, 255);
88     myGLCD.drawRect (10 + (x * 105), 200, 100 + (x * 105), 240)
89     ;
89 }
90 myGLCD.print("U0", 40, 202);
91 myGLCD.print("U100", 130, 202);
92 myGLCD.print("Us", 250, 202);
93 myGLCD.setBackgroundColor(0, 0, 0);
94 myGLCD.print("R:      %", 20, 20);
95 myGLCD.print("T:      %", 20, 40);
96 myGLCD.print("U:      %", 20, 60);
97 myGLCD.print("MR:", 160, 20);
98 myGLCD.print("MT:", 160, 40);
99 myGLCD.print("MU:", 160, 60);
100
101 ads.begin();
102 ads2.begin();
103 ads.setGain(GAIN_EIGHT);
104 ads2.setGain(GAIN_ONE);
105
106 }
107
108 void updateStr(int val)
109 {
110     if (stCurrentLen < 20)
111     {
112         stCurrent[stCurrentLen] = val;
113         stCurrent[stCurrentLen + 1] = '\0';
114         stCurrentLen++;
115         myGLCD.setColor(0, 255, 0);
116         myGLCD.print(stCurrent, LEFT, 224);
117     }
118     else
119     {
120         myGLCD.setColor(255, 0, 0);
121         myGLCD.print("BUFFER FULL!", CENTER, 192);
122         delay(500);
123         myGLCD.print("          ", CENTER, 192);
124         delay(500);
125         myGLCD.print("BUFFER FULL!", CENTER, 192);
126         delay(500);
127         myGLCD.print("          ", CENTER, 192);
128         myGLCD.setColor(0, 255, 0);
129     }
130 }
131
132 // Rote Farbe waehrend Knopf gedrueckt ist
133 void waitForIt(int x1, int y1, int x2, int y2)

```

```

134 {
135     myGLCD.setColor(255, 0, 0);
136     myGLCD.drawRoundRect (x1, y1, x2, y2);
137     while (myTouch.dataAvailable())
138         myTouch.read();
139     myGLCD.setColor(255, 255, 255);
140     myGLCD.drawRoundRect (x1, y1, x2, y2);
141 }
142
143
144 int calc(int x) {
145
146     myGLCD.setBackgroundColor(0, 0, 0);
147     if ( R0m != 0 && Rx0m != 0 && Rxym != 0 && x == 1) {
148         MR = String(0.76* (((Rxym - R0m)) / (Rx0m - R0m)), 5);
149         // 0,76 = Reflexionsstandard
150         myGLCD.print(MR, 211, 20);
151         Serial.print("MR: ");
152         Serial.print(R0m, 5);
153         Serial.print(" ");
154         Serial.print(Rx0m, 5);
155         Serial.print(" ");
156         Serial.print(Rxym, 5);
157         Serial.print(" ");
158         Serial.println(MR);
159     }
160
161     if ( T0m != 0 && T01m != 0 && Txym != 0 && x == 2) {
162         MT = String((Txym - T0m) / (T01m - T0m), 5);
163         myGLCD.print(MT, 211, 40);
164         Serial.print("MT: ");
165         Serial.print(T0m, 5);
166         Serial.print(" ");
167         Serial.print(T01m, 5);
168         Serial.print(" ");
169         Serial.print(Txym, 5);
170         Serial.print(" ");
171         Serial.println(MT);
172     }
173
174     if ( Us != 0 && U0 != 0 && U100 != 0 && x == 3) {
175         MU = String(float(Us - U0) / float(U100 - U0));
176         myGLCD.print(MU, 211, 60);
177         Serial.print("MU: ");
178         Serial.print(U0);
179         Serial.print(" ");
180         Serial.print(U100);
181         Serial.print(" ");
182         Serial.print(Us);
183         Serial.print(" ");
184         Serial.println(MU);

```

```

185     }
186 }
187
188 float correction(float x) {
189     if (int(x) >= 32800 || int(x) <= -1) {
190         x = 0;
191     }
192     return x;
193 }
194
195 // Beginn des Programms
196 void loop()
197 {
198     while (true)
199     {
200         if (Serial.available()) {
201             Serial.println(Serial.readString());
202         }
203
204         myGLCD.setBackgroundColor(0, 0, 0);
205         R = ads.readADC_SingleEnded(0);
206         R2 = ads.readADC_SingleEnded(2);
207         T = ads.readADC_SingleEnded(1);
208         T2 = ads.readADC_SingleEnded(3);
209         U = ads2.readADC_SingleEnded(0);
210
211         Rstat = 0;
212         R = correction(R);
213         R2 = correction(R2);
214         if (R <= R2) {
215             R = R2;
216             Rstat = 1;
217         }
218
219         Tstat = 0;
220         T = correction(T);
221         T2 = correction(T2);
222         if (T <= T2) {
223             T = T2;
224             Tstat = 1;
225         }
226
227         U = correction(U);
228         String Rcorr = String (R / 327);
229         String Tcorr = String (T / 327);
230         String Ucorr = String (U / 327);
231
232         myGLCD.print(Rcorr, 50, 20);
233         myGLCD.print(Tcorr, 50, 40);
234         myGLCD.print(Ucorr, 50, 60);
235

```

```

236     if (myTouch.dataAvailable())
237     {
238         myTouch.read();
239         x = myTouch.getX();
240         y = myTouch.getY();
241
242
243         if ((y >= 20) && (y <= 80)) // Obere Reihe
244         {
245             waitForIt(280, 20, 310, 75);
246             if (Laser == true) {
247                 Laser = !Laser;
248                 digitalWrite(LaserPin, LOW);
249                 myGLCD.setColor(255, 0, 0);
250                 myGLCD.fillRoundRect (280 , 20, 310, 75);
251                 myGLCD.setColor(255, 255, 255);
252                 myGLCD.drawRoundRect (280 , 20, 310, 75);
253                 myGLCD.setBackgroundColor(255, 0, 0);
254                 myGLCD.print("o", 288, 25);
255                 myGLCD.print("f", 288, 40);
256                 myGLCD.print("f", 288, 55);
257                 break;
258             }
259             if (Laser == false) {
260                 Laser = !Laser;
261                 digitalWrite(LaserPin, HIGH);
262                 myGLCD.setColor(0, 255, 0);
263                 myGLCD.fillRoundRect (280 , 20, 310, 75);
264                 myGLCD.setColor(255, 255, 255);
265                 myGLCD.drawRoundRect (280 , 20, 310, 75);
266                 myGLCD.setBackgroundColor(0, 255, 0);
267                 myGLCD.print("o", 288, 30);
268                 myGLCD.print("n", 288, 45);
269             }
270         }
271
272         if ((y >= 100) && (y <= 140)) // Obere Reihe
273         {
274             if ((x >= 10) && (x <= 100)) // Knopf 1: R00
275             {
276                 waitForIt(10, 100, 100, 140);
277                 R0m = 0;
278
279                 if (Rstat == 0) {
280                     for (int i = 0; i <= 9; i++) {
281                         R10[i] = ads.readADC_SingleEnded(0);
282                         R0m += R10[i];
283                         delay(50);
284                     }
285                 }
286                 if (Rstat == 1) {

```

```

287         for (int i = 0; i <= 9; i++) {
288             R10[i] = ads.readADC_SingleEnded(2);
289             R0m += R10[i];
290             delay(50);
291         }
292     }
293     R0m = R0m / 3270;
294     myGLCD.setBackColor(0, 0, 255);
295     myGLCD.print(String(R0m, 3), 16, 123);
296     calc(1);
297 }
298 if ((x >= 115) && (x <= 205)) // Knopf 2: Rx
299 {
300     waitForIt(115, 100, 205, 140);
301     Rx0m = 0;
302
303
304     if (Rstat == 0) {
305         for (int i = 10; i <= 19; i++) {
306             R10[i] = ads.readADC_SingleEnded(0);
307             Rx0m += R10[i];
308             delay(50);
309         }
310     }
311     if (Rstat == 1) {
312         for (int i = 10; i <= 19; i++) {
313             R10[i] = ads.readADC_SingleEnded(2);
314             Rx0m += R10[i];
315             delay(50);
316         }
317     }
318
319     Rx0m = Rx0m / 3270;
320     myGLCD.setBackColor(0, 0, 255);
321     myGLCD.print(String(Rx0m), 121, 123);
322     calc(1);
323 }
324
325 if ((x >= 220) && (x <= 310)) // Knopf 3: Rxy
326 {
327     waitForIt(220, 100, 310, 140);
328     Rxym = 0;
329
330     if (Rstat == 0) {
331         for (int i = 20; i <= 29; i++) {
332             R10[i] = ads.readADC_SingleEnded(0);
333             Rxym += R10[i];
334             delay(50);
335         }
336     }
337     if (Rstat == 1) {

```

```
338         for (int i = 20; i <= 29; i++) {
339             R10[i] = ads.readADC_SingleEnded(2);
340             Rxym += R10[i];
341             delay(50);
342         }
343     }
344
345     Rxym = Rxym/3270;
346     myGLCD.setBackgroundColor(0, 0, 255);
347     myGLCD.print(String(Rxym), 226, 123);
348     calc(1);
349
350     Serial.print("R: ");
351     for (int i = 0; i < 29; i++)
352     {
353         Serial.print(R10[i]);
354         Serial.print("; ");
355     }
356     Serial.println(R10[29]);
357 }
358 }
359 if ((y >= 150) && (y <= 190)) // Mittlere Reihe
360 {
361     if ((x >= 10) && (x <= 110)) // Knopf 4: T0
362     {
363         waitForIt(10, 150, 100, 190);
364         T0m = 0;
365
366         if (Tstat == 0) {
367             for (int i = 0; i <= 9; i++) {
368                 T10[i] = ads.readADC_SingleEnded(1);
369                 T0m += T10[i];
370                 delay(10);
371             }
372         }
373         if (Tstat == 1) {
374             for (int i = 0; i <= 9; i++) {
375                 T10[i] = ads.readADC_SingleEnded(3);
376                 T0m += T10[i];
377                 delay(10);
378             }
379         }
380         T0m = T0m / 3270;
381         myGLCD.setBackgroundColor(0, 0, 255);
382         myGLCD.print(String(T0m, 3), 16, 173);
383         calc(2);
384     }
385     if ((x >= 115) && (x <= 205)) // Knopf 5: T01
386     {
387         waitForIt(115, 150, 205, 190);
388         T01m = 0;
```

```

389
390     if (Tstat == 0) {
391         for (int i = 10; i <= 19; i++) {
392             T10[i] = ads.readADC_SingleEnded(1);
393             T01m += T10[i];
394             delay(10);
395         }
396     }
397     if (Tstat == 1) {
398         for (int i = 10; i <= 19; i++) {
399             T10[i] = ads.readADC_SingleEnded(3);
400             T01m += T10[i];
401             delay(10);
402         }
403     }
404
405     T01m = T01m / 3270;
406     myGLCD.setBackgroundColor(0, 0, 255);
407     myGLCD.print(String(T01m, 2), 121, 173);
408     calc(2);
409
410 }
411 if ((x >= 220) && (x <= 310)) // Knopf 6: Txy
412 {
413     waitForIt(220, 150, 310, 190);
414     Txym = 0;
415
416     if (Tstat == 0) {
417         for (int i = 20; i <= 29; i++) {
418             T10[i] = ads.readADC_SingleEnded(1);
419             Txym += T10[i];
420             delay(150);
421         }
422     }
423     if (Tstat == 1) {
424         for (int i = 20; i <= 29; i++) {
425             T10[i] = ads.readADC_SingleEnded(3);
426             Txym += T10[i];
427             delay(150);
428         }
429     }
430
431     Txym = Txym / 3270;
432     myGLCD.setBackgroundColor(0, 0, 255);
433     myGLCD.print(String(Txym, 3), 226, 173);
434     calc(2);
435
436     Serial.print("T: ");
437     for (int i = 0; i < 29; i++)
438     {
439         Serial.print(T10[i]);

```

```

440         Serial.print("; ");
441     }
442     Serial.println(T10[29]);
443
444 }
445 }
446
447 if ((y >= 200) && (y <= 240)) // Untere Reihe
448 {
449     if ((x >= 10) && (x <= 110)) // Knopf 7: U0
450     {
451         waitForIt(10, 200, 100, 240);
452         U0 = U;
453         myGLCD.setBackColor(0, 0, 255);
454         myGLCD.print(Ucorr, 16, 223);
455         calc(3);
456
457         for (int i = 0; i <= 9; i++) {
458             U10[i] = ads2.readADC_SingleEnded(0);
459             delay(10);
460         }
461     }
462     if ((x >= 115) && (x <= 205)) // Knopf 8: U100
463     {
464         waitForIt(115, 200, 205, 240);
465         U100 = U;
466         myGLCD.setBackColor(0, 0, 255);
467         myGLCD.print(Ucorr, 121, 223);
468         calc(3);
469
470         for (int i = 10; i <= 19; i++) {
471             U10[i] = ads2.readADC_SingleEnded(0);
472             delay(10);
473         }
474     }
475     if ((x >= 220) && (x <= 310)) // Knopf 9: Us
476     {
477         waitForIt(220, 200, 310, 240);
478         Us = U;
479         myGLCD.setBackColor(0, 0, 255);
480         myGLCD.print(Ucorr, 226, 223);
481         calc(3);
482
483         for (int i = 20; i <= 29; i++) {
484             U10[i] = ads2.readADC_SingleEnded(0);
485             delay(10);
486         }
487
488         Serial.print("U: ");
489         for (int i = 0; i < 29; i++)
490         {

```

```

491         Serial.print(U10[i]);
492         Serial.print("; ");
493     }
494     Serial.println(U10[29]);
495
496 }
497
498
499 if ((y >= 400) && (y <= 240)) // Untere Reihe
500 {
501     if ((x >= 10) && (x <= 150)) // Knopf Clear
502     {
503         waitForIt(10, 130, 150, 180);
504         stCurrent[0] = '\0';
505         stCurrentLen = 0;
506         myGLCD.setColor(0, 0, 0);
507         myGLCD.fillRect(0, 224, 319, 239);
508     }
509     if ((x >= 160) && (x <= 300)) // Knopf Enter
510     {
511         waitForIt(160, 130, 300, 180);
512         if (stCurrentLen > 0)
513         {
514             for (x = 0; x < stCurrentLen + 1; x++)
515             {
516                 stLast[x] = stCurrent[x];
517             }
518             stCurrent[0] = '\0';
519             stCurrentLen = 0;
520             myGLCD.setColor(0, 0, 0);
521             myGLCD.fillRect(0, 208, 319, 239);
522             myGLCD.setColor(0, 255, 0);
523             myGLCD.print(stLast, LEFT, 208);
524         }
525         else
526         {
527             myGLCD.setColor(255, 0, 0);
528             myGLCD.print("BUFFER EMPTY", CENTER, 192);
529             delay(500);
530             myGLCD.print("          ", CENTER, 192);
531             delay(500);
532             myGLCD.print("BUFFER EMPTY", CENTER, 192);
533             delay(500);
534             myGLCD.print("          ", CENTER, 192);
535             myGLCD.setColor(0, 255, 0);
536         }
537     }
538 }
539 }
540 }
541 }

```

A.4.2 Machinelles Lernen

RMSE

Funktion zur Berechnung des RMSE aus einem Referenzvektor oder -Matrix und der dazugehörigen Prädiktion in Matlab.

```
1 function r=rmse(data,estimate)
2 % Funktion zur Bestimmung des RMSE aus einem
   Referenzvektor oder -Matrix und der dazugehoerigen
   Praediktion
3
4 I = ~isnan(data) & ~isnan(estimate);
5 % Inadaequante Eintraege erkennen
6 data = data(I); estimate = estimate(I);
7 % Inadaequante Eintraege aus beiden Matrizen/Vektoren
   entfernen
8 r=sqrt(sum((data(:)-estimate(:)).^2)/numel(data));
9 % Berechnung des Root Mean Square Erros
```

MAE

Funktion zur Bestimmung des MAE aus einem Referenzvektor oder -Matrix und der dazugehörigen Prädiktion in Matlab.

```
1 function r=mae(data,estimate)
2 % Funktion zur Bestimmung des MAE aus einem Referenzvektor
   oder -Matrix und der dazugehoerigen Praediktion
3
4 I = ~isnan(data) & ~isnan(estimate);
5 % Inadaequante Eintraege erkennen
6 data = data(I); estimate = estimate(I);
7 % Inadaequante Eintraege aus beiden Matrizen/Vektoren
   entfernen
8 r=sum(abs(data(:)-estimate(:)))/numel(data);
9 % Berechnung des Mean Absolute Errors
```

Prädiktion und Darstellung der Evaluationsdaten

Die Prädiktion der Hämoglobinkonzentration erfolgt in Matlab anhand der zuvor trainierten Regressionsmodelle welche zu Beginn zusammen mit den Evaluations-

und Referenzdaten eingelesen werden. Nach der Prädiktion erfolgt zunächst eine Ausreißererkennung um potentielle Fehler bei der Übertragung der Daten ausschließen zu können. Für jedes Regressionsmodell werden die Funktionen MAE und RMSE ausgeführt. Abschließend erfolgt die Darstellung der Prädiktionen in Graphen – gegenüber gestellt der Referenzwerte.

```
1 %% Aufräumen
2 close all; clear all; clc;
3 % Fenster schliessen und Zwischenspeicher leeren
4
5 %% Daten Einlesen
6 REF=csvread('REF_all_d1.csv');
7 % Referenzwerte Messtag 1
8 REF(91:180,:)=csvread('REF_all_d2.csv');
9 % Referenzwerte Messtag 2
10 REF(181:270,:)=csvread('REF_all_d3.csv');
11 % Referenzwerte Messtag 3
12 R=1;
13 % Spalte in REF (Auswahl der Referenz)
14
15 TEST=csvread('TESTDATEN_d1.csv');
16 % Messdaten Messtag 1
17 TEST(91:180,:)=csvread('TESTDATEN_d2.csv');
18 % Messdaten Messtag 2
19 TEST(181:270,:)=csvread('TESTDATEN_d3.csv');
20 % Messdaten Messtag 3
21
22 %% Praediktion
23 load('ALL_TRAINED_Algs.mat');
24 % Oeffnen der zuvor trainierten Regressionsmodelle
25 yfit_exp = All_exp.predictFcn(TEST);
26 % GPRM - Exponential
27 yfit_bag = All_bag.predictFcn(TEST);
28 % Bagged Tree
29 yfit_int = All_int.predictFcn(TEST);
30 % Linear Regression - interactions linear
31 yfit_mat = All_mat.predictFcn(TEST);
32 % GPRM - Matern 5/2
33 yfit_med = All_med.predictFcn(TEST);
34 % Support Vector Machines - Medium Gaussian
35 yfit_rat = All_rat.predictFcn(TEST);
36 % GPRM - Rational Quadratic
```

```

37
38 %% Daten Auswerten
39 figure; hold;
40 % Neuer Plot
41 for k=1:1:6
42     subplot(2,3,k); hold;
43     % Erstellen der Unterplots
44     plot(0:20,0:20, ':k');
45     % Winkelhalbierende
46     xlabel('tHb Referenz [g/dl]');
47     % Beschriftung x-Achse
48     ylabel('tHb Praediktion [g/dl]');
49     % Beschriftung y-Achse
50     xlim([0 20]);
51     % Skalierung der x-Achse
52     ylim([0 20]);
53     % Skalierung der y-Achse
54 end
55
56 %% Ueberpruefung der Daten auf Plausibilitaet
57 % Ungewoehnlich hohe bzw. niedrige Praediktionen werden
    erkannt, aussortiert und gemeldet
58 % Erkennung von Kommafehlern etc.
59
60 for n=1:length(yfit_int)
61     if yfit_int(n) < 1 || yfit_int(n) > 20
62         disp(yfit_int(n))
63         disp('was changed to NaN (LR - Interactions Linear)')
64         yfit_int(n)=NaN;
65     end
66 end
67
68 for n=1:length(yfit_med)
69     if yfit_med(n) < 2 || yfit_med(n) > 20
70         yfit_med(n)=NaN;
71         disp(n)
72         disp('was changed to NaN (SVM - Medium Gaussian)')
73     end
74 end
75
76 for n=1:length(yfit_rat)
77     if yfit_rat(n) < 2 || yfit_rat(n) > 20

```

```

78     yfit_rat(n)=NaN;
79     disp(n)
80     disp('was changed to NaN (GPRM - Rational Quadratic))'
81         )
82     end
83
84 for n=1:length(yfit_mat)
85     if yfit_mat(n) < 2 || yfit_mat(n) > 20
86         yfit_mat(n)=NaN;
87         disp(n)
88         disp('was changed to NaN (GPRM - Matern 5/2)')
89     end
90 end
91
92 for n=1:length(yfit_exp)
93     if yfit_exp(n) < 2 || yfit_exp(n) > 20
94         yfit_exp(n)=NaN;
95         disp(n)
96         disp('was changed to NaN (GPRM - Exponential)')
97     end
98 end
99
100 for n=1:length(yfit_bag)
101     if yfit_bag(n) < 2 || yfit_bag(n) > 20
102         yfit_bag(n)=NaN;
103         disp(n)
104         disp('was changed to NaN (Bagged Trees)')
105     end
106 end
107
108 %% Darstellung der Daten
109 subplot(2,3,1);
110 % Auswahl des Unterplots
111 rmse_int=rmse(REF(:,R),yfit_int);
112 % Berechnung des RMSE
113 mae_int=mae(REF(:,R),yfit_int);
114 % Berechnung des MAE
115 title('LR - Interactions Linear');
116 % Titel Unterplot
117 plot(REF(:,R),yfit_int,'o', 'MarkerEdgeColor', [0.5 0.5
    0.5], 'markersize', 5);

```

```

118 % Darstellung und Markerssetup
119 plot(0:20, polyval(polyfit(REF(index,1),yfit_int(index),1)
    ,0:20));
120 % Lineare Regression
121
122 subplot(2,3,2);
123 % Auswahl des Unterplots
124 rmse_med=rmse(REF(:,R),yfit_med);
125 % Berechnung des RMSE
126 mae_med=mae(REF(:,R),yfit_med);
127 % Berechnung des MAE
128 title('SVM - Medium Gaussian');
129 % Titel Unterplot
130 plot(REF(:,R),yfit_med,'o', 'MarkerEdgeColor', [0.5 0.5
    0.5], 'markersize', 5);
131 % Darstellung und Markerssetup
132 plot(0:20, polyval(polyfit(REF(:,R),yfit_med,1),0:20));
133 % Lineare Regression
134
135 subplot(2,3,3);
136 % Auswahl des Unterplots
137 rmse_rat=rmse(REF(:,R),yfit_rat);
138 % Berechnung des RMSE
139 mae_rat=mae(REF(:,R),yfit_rat);
140 % Berechnung des MAE
141 title('GPRM - Rational Quadratic');
142 % Titel Unterplot
143 plot(REF(:,R),yfit_rat,'o', 'MarkerEdgeColor', [0.5 0.5
    0.5], 'markersize', 5);
144 % Darstellung und Markerssetup
145 plot(0:20, polyval(polyfit(REF(:,R),yfit_rat,1),0:20));
146 % Lineare Regression
147
148 subplot(2,3,4);
149 % Auswahl des Unterplots
150 rmse_mat=rmse(REF(:,R),yfit_mat);
151 % Berechnung des RMSE
152 mae_mat=mae(REF(:,R),yfit_mat);
153 % Berechnung des MAE
154 title('GPRM - Matern 5/2');
155 % Titel Unterplot
156 plot(REF(:,R),yfit_mat,'o', 'MarkerEdgeColor', [0.5 0.5

```

```

    0.5], 'markersize', 5);
157 % Darstellung und Markerssetup
158 plot(0:20, polyval(polyfit(REF(:,R),yfit_mat,1),0:20));
159 % Lineare Regression
160
161 subplot(2,3,5);
162 % Auswahl des Unterplots
163 rmse_exp=rmse(REF(:,R),yfit_exp);
164 % Berechnung des RMSE
165 mae_exp=mae(REF(:,R),yfit_exp);
166 % Berechnung des MAE
167 title('GPRM - Exponential');
168 % Titel Unterplot
169 plot(REF(:,R),yfit_exp,'o', 'MarkerEdgeColor', [0.5 0.5
    0.5], 'markersize', 5);
170 % Darstellung und Markerssetup
171 plot(0:20, polyval(polyfit(REF(:,R),yfit_exp,1),0:20));
172 % Lineare Regression
173
174 subplot(2,3,6);
175 % Auswahl des Unterplots
176 rmse_bag=rmse(REF(:,R),yfit_bag);
177 % Berechnung des RMSE
178 mae_bag=mae(REF(:,R),yfit_bag);
179 % Berechnung des MAE
180 title('Bagged Trees');
181 % Titel Unterplot
182 p1=plot(REF(:,R),yfit_bag,'o', 'MarkerEdgeColor', [0.5 0.5
    0.5], 'markersize', 5);
183 % Darstellung und Markerssetup
184 p2=plot(0:20, polyval(polyfit(REF(:,R),yfit_bag,1),0:20));
185 % Lineare Regression
186
187 legend([p1 p2], {'Datenpunkte','Lineare Regressionsline'},
    'Location','Best');
188 % Legende
189 legend('boxoff')
190 % kein Rahmen

```

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt zunächst Herrn Prof. Dr. Hartmut Gehring für die Überlassung des hochinteressanten Themas und die umfangreiche Ideengebung, die mir einen kritischen Zugang zu dieser Thematik gewährte. Ich danke Ihm darüber hinaus für jede erdenkliche, hilfreiche Unterstützung in allen Phasen dieser Arbeit.

Mein Dank gilt zudem Herrn Prof. Dr. Thorsten M. Buzug für seinen fachlichen Rat und die Eingliederung in das Institut für Medizintechnik.

Für die professionelle Unterstützung während meiner Promotionstätigkeit danke ich der gesamten Forschungsgruppe ARSMD und dem Team der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck.

Weiterhin möchte ich meinen Dank, für die fachliche Unterstützung bei der Anfertigung dieser Arbeit, an Steve Göring, Benjamin Redmer und Vincent Methot aussprechen.

Tief verbunden und dankbar bin ich meiner Freundin, Silje Ziemek, für ihre hilfreiche Unterstützung und ihr Verständnis während der Anfertigung dieser Doktorarbeit.

Mein ganz besonders herzlicher Dank gilt meinen Eltern, Roger und Karola Wegerich, die mir meinen bisherigen Lebensweg ermöglichten und mich immer ermutigt haben.

Lebenslauf

Philipp Wegerich

Geburtstag: 09.05.1991
Geburtsort: Erfurt
Adresse: Moltkestraße 17, 23564 Lübeck
Telefon: +49 170 2170110
E-Mail: wegerich@imt.uni-luebeck.de



Dissertation

Mär 2020	Anfertigung der Dissertation
Dez 2018	

Dez 2018	Experimentelle Untersuchungen
Jun 2016	Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Lübeck

Berufliche Erfahrung

Aktuell	Wissenschaftlicher Mitarbeiter
Dez 2017	Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Lübeck

Nov 2017	Wissenschaftlicher Mitarbeiter
Jun 2016	Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin Universität zu Lübeck Lübeck

Aug 2015	Wissenschaftliche Hilfskraft
Apr 2014	Fachgebiet Biomechatronik Technische Universität Ilmenau Ilmenau

Okt 2013	Wissenschaftliche Hilfskraft
Aug 2013	Fachgebiet Hochfrequenz- und Mikrowellentechnik Technische Universität Ilmenau Ilmenau

Studium

Feb 2016	Master: Biomedizinische Technik
Dez 2013	Vertiefung: Elektromedizinische Technik Technische Universität Ilmenau Ilmenau
Dez 2013	Bachelor: Biomedizinische Technik
Okt 2009	Technische Universität Ilmenau Ilmenau

Publikationsliste

Frank Dietzel u. a. „Invasive and non-invasive point of care testing and point of care monitoring of the hemoglobin concentration in human blood – How accurate are the data?“ In: Biomedical Engineering / Biomedizinische Technik (2019).

Philipp Wegerich und Hartmut Gehring. „In Vitro Determination of Concentration Dependent Optical Properties of Hemoglobin“ In: Current Directions in Biomedical Engineering 4.1 (2018).

Philipp Wegerich und Hartmut Gehring. „An In vitro Laboratory Investigation on Layer Thickness-Independent Prediction of the Hemoglobin Concentration“ In: Current Directions in Biomedical Engineering 4.1 (2018).

Hartmut Gehring und Philipp Wegerich. „Validation of A Laboratory Setup for Generating A High Rate of Data Sets as Training Unit of Machine Learning Concerning the Optical Properties of Hemoglobin Under Clinical Conditions: Preliminary Results“ In: The Anesthesiology Annual Meeting (2018).

Philipp Wegerich u. a. „tISM - a transportable integrating sphere setup for standardized measurements of blood and tissue phantoms“ In: Current Directions in Biomedical Engineering 3.2 (2017).

Martin Mackenberg u. a. „Reflection and transmission of ultra-wideband pulses for detection of vascular pressure variation and spatial resolution within soft tissues“ In: Biomedical Physics Engineering Express 2.6 (2016).

Stefan Lutherdt u. a. „Investigation of Sensitivity of Foot Soles to Vibrational Stimuli: First Results for Developers of Information Interfaces“ In: Lecture Notes in Computer Science Bd. 9194. (2015).