

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

---

**Photoplethysmographische Bestimmung der  
Hämoglobinkonzentration am Finger**

Inauguraldissertation  
zur  
Erlangung der Doktorwürde  
der Universität zu Lübeck  
- Aus der Sektion Medizin -

vorgelegt von  
Christoph Marquetand  
aus Heppenheim

Lübeck 2015

1. Berichterstatter: **Prof. Dr. med. Hartmut Gehring**
2. Berichterstatter: **Priv.-Doz. Dr. rer. nat. Salaheldien Mohamed**

Tag der mündlichen Prüfung: 15.03.2016

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 15.03.2016

-Promotionskommission der Sektion Medizin-

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungen und Symbole</b>	<b>VI</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>X</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>XII</b>
<b>1. Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1. Motivation . . . . .	4
1.2. Das Verfahren . . . . .	5
1.3. Ziele, Hypothesen und Fragestellungen . . . . .	7
<b>2. Physikalische Grundlagen, Material &amp; Methodik</b>	<b>9</b>
2.1. Pulshämoximetrie . . . . .	9
2.1.1. Prinzip und physikalische Grundlagen . . . . .	9
2.1.1.1. Die Anwendung des Lambert-Beer Gesetz am Finger	14
2.2. Über das PMM-Gerät . . . . .	21
2.2.1. Der Fingerclip . . . . .	22
2.2.2. Signalerfassung . . . . .	23
2.2.2.1. Funktionsweise des PMM-Moduls . . . . .	23
2.2.2.2. Die Datenerfassungssoftware . . . . .	25
2.3. Analyse der Signale . . . . .	26
2.3.1. Filtern der Signale . . . . .	26
2.3.2. Bestimmung von Maxima, Minima, Wechsel- und Gleichanteil	29
2.3.3. Bestimmung der $\mathbb{R}$ -Werte . . . . .	31
2.4. Studiendesign . . . . .	31
2.4.1. Datenübersicht . . . . .	32
2.4.2. Primäres und sekundäres Studiendesign . . . . .	33
2.4.3. Untersuchungsräume . . . . .	34

---

2.4.4.	Aufklärung und Einverständniserklärung . . . . .	34
2.5.	Untersuchungsaufbau . . . . .	34
2.5.1.	Untersuchungsaufbau bei der Patientengruppe . . . . .	34
2.5.2.	Untersuchungsaufbau bei der Probandengruppe . . . . .	35
2.5.3.	Untersuchungsaufbau in Phase 3 der Studie . . . . .	36
2.6.	Die Referenzmethode . . . . .	36
2.6.1.	Referenzmethode bei Patienten . . . . .	36
2.6.2.	Referenzmethode bei Probanden . . . . .	36
2.6.3.	Messgenauigkeit der Referenzmethode . . . . .	37
2.7.	Bestimmung der Hämoglobinkonzentration . . . . .	37
2.8.	Bestimmung des Perfusionsindex . . . . .	37
2.9.	Statistische Auswertung . . . . .	39
<b>3.</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>40</b>
3.1.	Auswahl des verwendeten Algorithmus . . . . .	40
3.2.	Errechnung des cpHb . . . . .	41
3.3.	Bland-Altman Analyse . . . . .	41
3.4.	Vergleich mit kommerziellen Geräten . . . . .	44
3.5.	Zusammenhang von IR und Perfusion . . . . .	45
3.5.1.	Verlauf der IR-Wert Ratios . . . . .	45
3.5.2.	Verlauf von IR und Perfusionsindex . . . . .	47
3.5.3.	Korrelation von IR und Perfusionsindex . . . . .	49
3.5.4.	Korrelation der Hb-Konzentration und des Perfusionsindex . . . . .	50
3.6.	Unabhängigkeit von IR von der eingestrahlten Lichtintensität . . . . .	51
3.7.	Korrelations- und Regressionanalyse . . . . .	52
<b>4.</b>	<b>Diskussion</b>	<b>53</b>
4.1.	Der Einfluss von Blutverlust und Vasokonstriktion auf die cpHb . . . . .	53
4.1.1.	Hämoglobinkonzentrationen der Studienteilnehmer . . . . .	54
4.2.	Der Zusammenhang zwischen Ratio und cHb . . . . .	55
4.3.	Die Bedeutung von Photonenstreuung . . . . .	56
4.4.	Die Bedeutung unterschiedlicher Gefäßgrößen . . . . .	57
4.5.	Die Bedeutung von Bewegungsartefakten . . . . .	58
4.6.	Die Bedeutung von Gefäßveränderungen . . . . .	58

4.7. Der Einfluss von Infusionstherapie . . . . .	59
4.8. Der Einfluss des Unterschieds in der Hämoglobinkonzentration in verschiedenen Gefäßen . . . . .	60
4.9. Der Einfluss der Perfusion auf die cpHb . . . . .	60
4.10. Eignung anderer Wellenlängen in der Pulshämoximetrie . . . . .	61
4.11. Limitationen des Verfahrens . . . . .	62
4.12. Vor- und Nachteile der Messstelle am Fingerendglied . . . . .	62
4.13. Fehleranalyse . . . . .	63
4.14. Optische Eigenschaften und Lichtausbreitung bei der Anwendung des Verfahrens am Fingerendglied . . . . .	64
4.15. Anforderungen an alternative Messstellen und Sensoren . . . . .	65
4.15.1. Alternative Messstellen . . . . .	65
4.16. Anforderungen an Pulshämoximeter im klinischen Alltag . . . . .	66
4.17. Ausblick . . . . .	68
<b>5. Zusammenfassung</b>	<b>71</b>
<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>73</b>
<b>A. Anhang</b>	<b>87</b>
A.1. Ethikkommissionsvotum . . . . .	87
A.2. Aufgetretene Fehler . . . . .	87
A.3. Einverständniserklärung für Probanden . . . . .	88
<b>Danksagungen</b>	<b>91</b>
<b>Curriculum vitae</b>	<b>93</b>

# Abkürzungen und Symbole

Abkürzung/ Symbol	Beschreibung	Einheit
<i>A.</i>	Arteria	
<i>AC</i>	Alternating current	
<i>art.</i>	Arteriell	
<i>ASCII</i>	American Standard Code for Information Interchange	
<i>BGA</i>	Blutgasanalyse	
<i>c</i>	Konzentration	
<i>c<sub>artMax</sub></i>	Konzentration des art. Bluts am syst. Kurvenmaximum	$mol \cdot L^{-1}$
<i>c<sub>artMin</sub></i>	Konzentration des art. Bluts am diast. Kurvenminimum	$mol \cdot L^{-1}$
<i>cHb</i>	Hämoglobinkonzentration	$g \cdot dL^{-1}$
<i>c<sub>pHb</sub></i>	Pulsoximetrisch bestimmte Hämoglobinkonzentration	$g \cdot dL^{-1}$
<i>c<sub>Rest</sub></i>	Konzentration des restlichen Gewebes	$mol \cdot L^{-1}$
<i>c<sub>ven</sub></i>	Konzentration des venösen Bluts	$mol \cdot L^{-1}$
<i>d</i>	Schichtdicke des durchleuchteten Mediums	<i>m</i>
<i>d<sub>artMax</sub></i>	Optische Weglänge des art. Bluts am syst. Kurvenmaximum	<i>m</i>

Abkürzung/ Symbol	Beschreibung	Einheit
$d_{artMin}$	Optische Weglänge des art. Bluts am diast. Kurvenminimum	$m$
$d_{Rest}$	Optische Weglänge des restlichen Gewebes	$m$
$d_{ven}$	Optische Weglänge des venösen Bluts	$m$
$DC$	Direct current	
$diast.$	Diastolisch	
$DIN$	Deutsches Institut für Normung	
$DO_2$	Sauerstofftransportkapazität	$mL O_2 \cdot min^{-1}$
$DPF$	Differential pathlength factor	
$E$	Extinktion	
$Hb$	Hämoglobin	$g \cdot dL^{-1}$
$HbF$	Fetales Hämoglobin	$g \cdot dL^{-1}$
$HHb$	Desoxygeniertes Hämoglobin	$g \cdot dL^{-1}$
$HbO_2$	Oxygeniertes Hämoglobin	$g \cdot dL^{-1}$
$Hkt$	Hämatokrit	
$HPM$	High perfusion microangiopathy	
$Hz$	Hertz	$s^{-1}$
$I_0$	Intensität des eingestrahnten Lichts	$W \cdot m^{-2}$

Abkürzung/ Symbol	Beschreibung	Einheit
$I_1$	Intensität des transmittierten Lichts	$W \cdot m^{-2}$
$IR$	Infrarot	
$LED$	Licht-emittierende Diode	
$LPM$	Low perfusion microangiopathy	
$MCV$	Mean corpuscular volume	$fL$
$M_{Hb}$	Molare Masse des Hämoglobins	$g \cdot mol^{-1}$
$O_2$	Sauerstoff	
$PI$	Perfusionsindex	%
$PMM$	Photometrisches Messmodul (Gerätename des verwendeten Pulsoximeters)	
$POCM$	Point of Care Monitoring	
$PPG$	Photoplethysmographie	
$r$	Korrelationskoeffizient	
$R^2$	Regressionskoeffizient	
$\mathbb{R}$	R-Wert (ratio-of-ratios)	
$SNR$	Signal-to-noise ratio	
$sO_2$	Sauerstoffsättigung	%

Abkürzung/ Symbol	Beschreibung	Einheit
$SpO_2$	Pulsoximetrisch bestimmte Sauerstoffsättigung	%
$UKSH$	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein	
$V.$	Vena	
$ven.$	Venös	
$\epsilon_\lambda$	Extinktionskoeffizient bei der Wellenlänge Lambda	$L \cdot mol^{-1} \cdot cm^{-1}$
$\mu_a$	Absorptionskoeffizient	$mm^{-1}$
$\mu_s$	Streukoeffizient	$mm^{-1}$
$\epsilon_{artMax}$	Extinktionskoeffizient des art. Bluts am syst. Kurvenmaximum	
$\epsilon_{artMin}$	Extinktionskoeffizient des art. Bluts am diast. Kurvenminimum	
$\epsilon_{ven}$	Extinktionskoeffizient des venösen Bluts	
$\epsilon_{Rest}$	Extinktionskoeffizient des restlichen Gewebes	

Anmerkung: In der Literatur existiert eine Vielzahl von Abkürzungen für Laborparameter. In dieser Arbeit werden Abkürzungen gemäß Empfehlungen des Consensus Treffens 2005<sup>[1]</sup> verwendet.

# Abbildungsverzeichnis

1.1.	Schematische Darstellung des Untersuchungsaufbaus . . . . .	6
1.2.	Untersuchungsaufbau mit Proband . . . . .	6
2.1.	Das Lambert-Beer Gesetz . . . . .	11
2.2.	Absorptionsspektrum für oxygeniertes und desoxygeniertes verdünntes Vollblut und Wasser . . . . .	12
2.3.	Pulsdruckkurven mit entsprechendem PMM-Signal . . . . .	14
2.4.	Aussehen des Transmissionsignals mit Komponenten. . . . .	15
2.5.	Das Halbpulswellenverfahren nach der Ableitungsmethode und das Vollpulswellenverfahren nach der peak & valley-Methode im Vergleich	16
2.6.	Pulskurven bei unterschiedlichen Betriebsspannungen . . . . .	20
2.7.	Blockschaltplan des PMM-Geräts . . . . .	22
2.8.	Schematischer Aufbau des benutzten Fingerclips . . . . .	23
2.9.	Zeitdiagramm für die Ansteuerung der Laserdioden L1 bis L5 und das Auslesen der Photodioden D1 und D2 . . . . .	24
2.10.	Ansicht der Software zur Signalaufzeichnung . . . . .	26
2.11.	Darstellung des Filterverhaltens . . . . .	27
2.12.	Übereinandergelegter Signalkurvenverlauf von ungefiltertem und gefiltertem Signal . . . . .	28
2.13.	Generierung von falschen Extrema durch 50 Hz-Brummen . . . . .	28
2.14.	Einfluss des Filters auf das Datenbild . . . . .	29
2.15.	Ansicht der Auswertesoftware . . . . .	30
2.16.	Flowchart zur Datensatzerhebung . . . . .	33
2.17.	Untersuchungsaufbau . . . . .	35
3.1.	Bland-Altman Graph aller Untersuchungsergebnisse . . . . .	42

3.2.	Bland-Altman Graph zu den Untersuchungsergebnissen bei der Probandengruppe . . . . .	43
3.3.	Bland-Altman Graph zu den Untersuchungsergebnissen bei der Patientengruppe . . . . .	43
3.4.	Verlauf der $R$ -Ratios am Beispiel einer Untersuchung . . . . .	45
3.5.	Verlauf der einzelnen AC/DC-Verhältnisse bei der Berechnung von $R$ bei längerer Untersuchung an einem Finger . . . . .	46
3.6.	Verlauf von $R$ und Perfusionsindex mit Regressionsgeraden während einer Messung . . . . .	47
3.7.	Verlauf der Hämoglobinkonzentration und des Perfusionsindex mit Regressionsgeraden während einer Messung . . . . .	48
3.8.	Streudiagramm $R$ vs. Perfusionsindex . . . . .	49
3.9.	Streudiagramm Hämoglobinkonzentration vs. Perfusionsindex . . . .	50
3.10.	Streudiagramm Hämoglobinkonzentration vs. $R$ . . . . .	52
4.1.	Verlauf der Absorptionskoeffizienten für Vollblut in vitro . . . . .	55
4.2.	Verlauf der Streukoeffizienten für Vollblut . . . . .	56
4.3.	Errorgridvergleich . . . . .	67
A.1.	Einverständniserklärung für Probanden, Seite 1 . . . . .	88
A.2.	Einverständniserklärung für Probanden, Seite 2 . . . . .	89

# Tabellenverzeichnis

2.1. Übersicht über die ausgewerteten Daten . . . . .	32
3.1. Statistische Auswertung verschiedener Algorithmen zur Bestimmung von $\mathbb{R}$ . . . . .	41
3.2. Vergleich des PMM-Moduls mit kommerziellen Geräten . . . . .	44
4.1. Unterschiede zwischen verschiedenen Gefäßgrößen . . . . .	57
4.2. Vor- und Nachteile der Messstelle am Fingerendglied . . . . .	62
4.3. Vor- und Nachteile alternativer Messstellen . . . . .	66
A.1. Liste der aufgetretenen Fehler und Probleme bei den Untersuchungen	87

# 1. Einleitung

Das Blut des menschlichen Körpers bildet innerhalb des Gefäßsystems eine Organeinheit. Es besteht dabei aus einer zellulären und einer plasmatischen Komponente. Seine Funktion ist für das Überleben des Organismus unabdingbar. Zu seinen Aufgaben zählen der Transport von lebensnotwendigen Atemgasen, Nährstoffen, Metaboliten, Hormonen, und vielem mehr. Desweiteren nimmt es eine zentrale Rolle bei der Abwehr von Fremdkörpern und Krankheitserregern ein, sowie beim Wärmetransport und der Aufrechterhaltung eines konstanten pH-Bereichs in den Gefäßen. Die Zusammensetzung des Bluts bedingt seine Viskosität, welche wiederum die Blutdrucksituation beeinflusst. Je größer das Verhältnis von festen zu flüssigen Bestandteilen des Bluts ist, desto höher ist die Blutviskosität und daraus folgend der periphere Widerstand\*. Das Blut kann flexibel auf unterschiedliche Voraussetzungen des Körpers reagieren, z.B. mit Verschluss einer Wunde bei Verletzung der Blutgefäße. Kommt es zu einer Verminderung des Blutvolumens, z.B. durch einen akuten Blutverlust im Rahmen einer Verletzung, so kann das Blut ab einem gewissen Grad der Verminderung seinen Funktionen nicht mehr in ausreichendem Maße nachkommen.

Im perioperativen Alltag finden sich unterschiedliche Situationen, welche Höhe und Veränderung des zirkulierenden Blutvolumens beeinflussen. So gibt es einerseits die Gruppe der weitestgehend gesunden, zumeist jungen Patienten, die physiologische Blutvolumina und -zusammensetzungen aufweisen. Andererseits gibt es die Gruppe der kranken, häufig älteren und körperlich deutlich eingeschränkten Patienten, die unter anderem an einer Anämie leiden. Gründe für diese Anämie sind z.B. chronischer Blutverlust durch Krankheiten oder Blutbildungsstörungen. Beide Gruppen können durch eine Operation, Krankheit oder einen Unfall akut Blut verlieren. Die Bedeutung des Blutverlusts ist für beide Gruppen jedoch unterschiedlich groß. So können Patienten, die bereits an einer Anämie leiden, schon durch einen geringen Blutverlust

---

\* Die effektive Blutviskosität ist jedoch zusätzlich von der Gefäßgröße abhängig (sog. Fåhræus-Lindqvist-Effekt)

vital bedroht sein, während Patienten der anderen Gruppe dies eher kompensieren können und erst durch einen wesentlich höheren Blutverlust gefährdet würden.

Die Therapie der Anämie erfolgt ab einem kritischen Grad des akuten Blutverlusts als Ersatz der verlorenen Erythrozyten per Transfusion von Erythrozytenkonzentrat. Jedoch geht eine solche Transfusion für den Patienten mit nicht unerheblichen Risiken wie zum Beispiel der Gefahr der Übertragung von Krankheitserregern, Transfusionsreaktionen und wahrscheinlich nachteiliger Immunmodulation<sup>[2]</sup> einher. Ferner wurde bei Patienten, die eine Transfusion erhielten, in Folge eine erhöhte Inzidenz einiger anderer Krankheitsbilder beobachtet<sup>[3]</sup>. In den letzten Jahren zeichnete sich in der Literatur die Empfehlung zu zurückhaltenderen Transfusionstherapien ab, da liberalere Transfusionsentscheidungen keinen Vorteil für den Patienten brachten<sup>[4]</sup>, oder eine restriktivere Transfusionstherapie das Outcome signifikant verbessern konnte<sup>[5,6]</sup>. In den Vordergrund gerückt sind Strategien zur Behandlung einer präoperativen Anämie, besonders vor elektiven Eingriffen<sup>[7]</sup>, sowie Maßnahmen zur Reduktion und zum frühzeitigem Erkennen von größeren Mengen von Blutverlusten.

Um die Situation des Patienten bezüglich seines zirkulierenden Blutvolumens einschätzen zu können, wird im klinischen Alltag unter anderem die Hämoglobin (Hb)-Konzentration seines Bluts als Maßstab herangezogen. Hb ist die zentrale Komponente beim Sauerstoff ( $O_2$ )-Transport in den Erythrozyten. Für die Funktion von Hb und Erythrozyten ist deren besondere Form von Bedeutung, die ihnen einen Transport und Austausch der Atemgase sowohl in der Lunge, als auch in anderen Geweben erlauben. Die physiologische Funktion anderer Organe ist dabei strikt an ein enges Fenster des  $O_2$ -Angebots gekoppelt. Eine der ersten kritischen Folgen einer solchen beschriebenen Anämie ist die geringere absolute Sauerstoffaufnahme des Bluts mit nachfolgendem niedrigerem  $O_2$ -Angebot. Ist das  $O_2$ -Angebot zu niedrig, reagiert das Gewebe je nach Organ mit anaerober Energiegewinnung unter Bildung von Lactat oder, wenn dies nicht möglich ist oder die Differenz aus  $O_2$ -Angebot und -Bedarf zu groß ist, mit Funktionseinschränkung und Gewebsuntergang.

Das  $O_2$ -Angebot im Gewebe ist direkt abhängig von einer Reihe von Faktoren. Diesbezüglich spricht man auch von der Sauerstofftransportkapazität ( $DO_2$ ) (siehe Formel 1.1). Dabei lässt sich die Höhe des  $O_2$ -Angebots unter anderem anhand von zirkulierendem Blutvolumen pro Zeiteinheit, Hb-Konzentration und der Sauerstoff-

sättigung ( $sO_2$ ) des Bluts abschätzen:

$$DO_2 = HZV \cdot caO_2 = HZV \cdot cHb \cdot 1,39 \cdot saO_2 + paO_2 \cdot 0,0031^\dagger \quad (1.1)$$

Kommt es zu einem Abfall eines der Parameter, so kann das Sauerstoffangebot im Gewebe durch eine Erhöhung der anderen Parameter (soweit dies möglich ist) kompensiert werden. So könnte ein Abfall des Sauerstoffangebots durch einen Abfall der Hb-Konzentration beispielsweise durch ein steigendes Herzzeitvolumen, etwa durch einen Anstieg der Herzfrequenz, kompensiert werden. Der Rahmen solcher Kompensationsmöglichkeiten ist jedoch begrenzt, insbesondere bei älteren Menschen und kritisch kranken Patienten. Gerade Letztgenannte sind in besonderem Maße von einem Blutverlust gefährdet, sei es durch primäre Faktoren, wie gestörter Hämostase, vorbestehender Anämie oder sekundärer Faktoren, wie eingeschränkten Kompensationsmöglichkeiten aufgrund von Herz- und Gefäßerkrankungen oder in dieser Situation ungünstigen Effekten von bereits bestehender medikamentöser Therapie. Im klinischen Alltag kann ein Anstieg des Herzzeitvolumens (neben vielen anderen Möglichkeiten) auf Basis von Formel 1.1 auch als Hinweis auf eine Anämie gedeutet werden. Zusätzlich können Symptome wie Blässe, Schwindel und Leistungsschwäche bis hin zu Dyspnoe und Angina Pectoris-Beschwerden auftreten<sup>[8]</sup>.

Riddez et al. konnten 1997 zeigen<sup>[9]</sup>, dass hämodynamische Hinweise auf einen Blutverlust bis zu 900 ml bei jungen, gesunden Probanden noch nicht mit signifikanten Veränderungen von Herzfrequenz oder Blutdruck einhergingen. Hämodynamische Veränderungen waren nur mit invasiven Methoden des erweiterten Monitorings, wie z.B. mit einem Pulmonalarterienkatheter, messbar. Im Falle einer unbemerkten Blutung könnte folglich ein Blutverlust von bis zu fast einem Liter mit Methoden des Basismonitorings nicht bemerkt werden. Alternativ könnte ein Blutverlust bereits vor Änderung von Herzfrequenz und Blutdruck durch regelmäßige Bestimmung der Hb-Konzentration entdeckt werden<sup>[8]</sup>. Diese Bestimmung erfolgt für gewöhnlich per

---

<sup>†</sup>  $DO_2$ : Sauerstofftransportkapazität ( $\hat{=}$   $O_2$ -Angebot)

HZV: Herzzeitvolumen

$caO_2$ : Sauerstoffgehalt des Blutes in mL/dL

cHb: Hämoglobinkonzentration

1,39: Hüfner-Zahl

$saO_2$ : Sauerstoffsättigung des arteriellen Bluts

$paO_2$ : Sauerstoffpartialdruck im Blut

0,0031: Bunsen-Koeffizient für diesen Fall

Blutprobenentnahme, welche dann in einem Laborgerät analysiert wird. Dabei ist es notwendig, dass die Bestimmung der Laborparameter genau und oft auch möglichst rasch erfolgt. Im Kontext einer Operation oder intensivmedizinischer Überwachung kann es zudem notwendig sein, die Hb-Konzentration im Sinne eines Monitorings mehrfach in kurzen Zeitabständen zu bestimmen, was jedoch jedes Mal wieder mit einer Blutprobenentnahme und seinen Risiken wie Schmerzen oder drohenden Infektionen verbunden ist. Darüber hinaus vergeht zwischen jedem Zeitpunkt der Blutprobenentnahme und der laborchemischen Bestimmung der Hb-Konzentration Zeit und es wird medizinisches Personal durch den Vorgang gebunden. Die Menge an Blut, die für jede Bestimmung benötigt wird, ist bei einem Erwachsenen in der Regel bei einmaliger Entnahme unbedeutend. Sie kann sich jedoch bei einem Krankenhausaufenthalt über mehrere Wochen mit mehrmaligen Blutprobenentnahmen pro Tag zu einer gravierenden Menge aufsummieren.

## 1.1. Motivation

Aus den oben genannten Gründen wäre es sinnvoll, wenn ein solches Überwachungsverfahren kontinuierlich und nicht-invasiv im Sinne eines Point of care Monitorings (POCM)<sup>‡</sup> möglich wäre. Bereits seit vielen Jahren ist bekannt, dass die Hb-Konzentration einen Einfluss auf das Ergebnis einer pulsoximetrischen Bestimmung der O<sub>2</sub>-Sättigung hat<sup>[10,11]</sup>. Eine elegante Lösung wäre es, diesen Einfluss als eigenständige Messmethode zu nutzen und somit das vorhandene Potenzial von Pulsoximetern zur Echtzeitüberwachung von Blutparametern zu nutzen. Damit ließen sich die Qualität der Versorgung verbessern, die Patienten- und Personalsicherheit erhöhen und letztlich auch Kosten reduzieren.

Es gibt bereits diverse Ansätze von namhaften Herstellern, welche in den letzten Jahren versucht haben, ein solches System durch ein Messverfahren am Finger anzuwenden. Teilweise ist ein solches Verfahren bereits in Medizinprodukten integriert, jedoch ist ihr Einsatz und die Präzision ihrer Ergebnisse im klinischen Alltag umstritten<sup>[12–33]</sup>. Dies betrifft insbesondere jene Patientengruppe, bei denen schwierige Perforationsverhältnisse vorherrschen, etwa durch Zentralisierung des Kreislaufs bei Blutverlust. Jedoch ist eine schnelle und kontinuierliche Hb-Konzentrationsbestimmung

---

<sup>‡</sup> POCM: Regelmäßige Bestimmung eines Parameters (z.B. Hb-Konzentration oder Pulsfrequenz) in enger örtlicher Nähe des Patienten

gerade bei diesen Patienten von Interesse.

In dieser Studie kommt erstmalig ein von den bisherigen Systemen unabhängiges Verfahren zu einem klinischen Einsatz, das auf einem erweiterten optischen Messverfahren beruht. Die Zunahme von Messdaten bei einer zusätzlichen Wellenlänge bei 1310 nm erfolgte mit dem Ziel, neben einer Hb-spezifischen Wellenlänge auch eine Wellenlänge zu integrieren, mit der eine genauere Erfassung der Fraktion des Wassers im zirkulierenden Blutvolumen möglich ist. Die Voraussetzung für eine ausreichende Signalqualität in diesem Lichtspektrum ist durch die vergleichsweise hohe Lichtenergie (gegenüber gewöhnlicherweise in Pulsoximetern verbauter LED-Technologie) der in diesem System verbauten Laserdioden. Der Einsatz von Laserdioden versprach darüber hinaus auch bei den anderen Wellenlängen ein besseres signal-to-noise ratio (SNR). Zudem bestand die Überlegung, dass ein präziseres Frequenzspektrum als bei Licht-emittierenden Dioden (LED) die Präzision der Untersuchung verbessern könnte. Da die von den Laserdioden erzeugten Photonen außerdem eine bessere Lichtkohärenz bieten, ist es wahrscheinlich, dass ein größerer Teil der Photonen von Hb absorbiert wird.

## 1.2. Das Verfahren

Wegen der vergleichsweise unkomplizierten Integration in den klinischen Alltag werden bereits seit einigen Jahren Anstrengungen unternommen, das Verfahren zur pulsoximetrischen Bestimmung der Hb-Konzentration am Finger (cpHb) auf ein Niveau zu bringen, auf dem es reliable Informationen bietet.

Das hier angewandte Verfahren wurde in Zusammenarbeit mit der Universität Rostock und der Klinik für Anästhesiologie, sowie dem Institut für Medizintechnik der Universität zu Lübeck von 2004 bis heute entwickelt. Dies fand zuerst im Rahmen von Labor- und Modellarbeiten sowie im Tiermodell statt, bis hin zur klinischen Anwendung am Menschen in dieser Studie. Die grundlegende Vorarbeit für das hier verwendete System wurde durch Kraitl et al. geleistet<sup>[34]</sup>, die das Verfahren im Modell untersuchten und seine Reliabilität dort demonstrierten.

Es wurde dann ein entsprechendes Gerät (photometrisches Messmodul (PMM)) auf dieser technischen Basis im Jahr 2008 entwickelt und über eine In-House Zulassung dahingehend zugelassen, dass es für eine Untersuchung an Probanden und Patienten

zum Einsatz gebracht werden kann. Die mit diesem Aufbau gewonnenen Erkenntnisse hatten dabei zu keiner Zeit Einfluss auf eventuelle therapeutische Entscheidungen bei den untersuchten Personen.

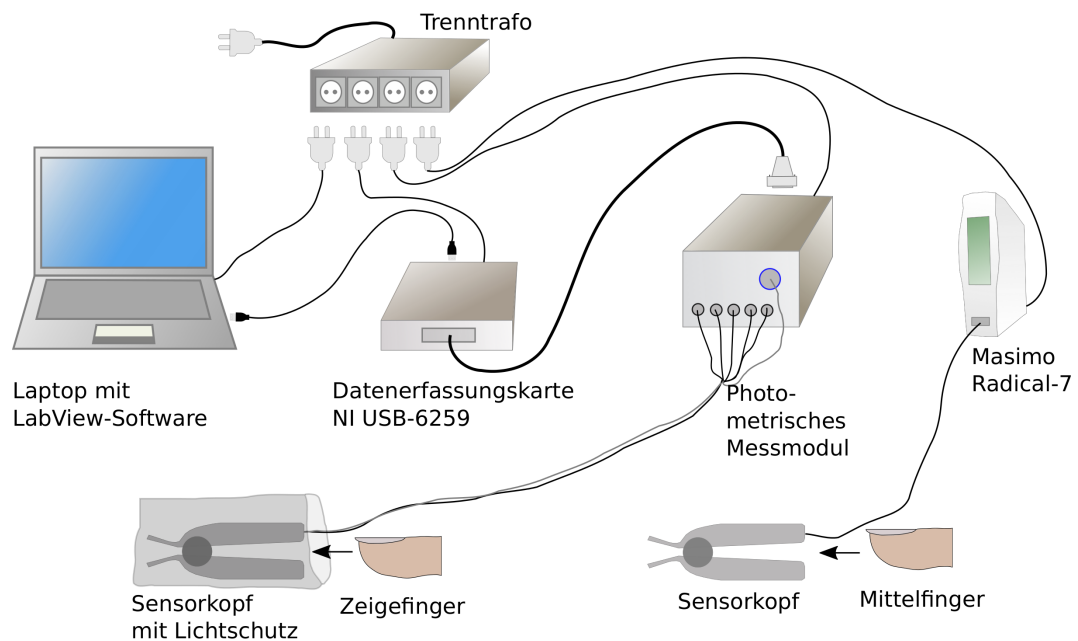


Abbildung 1.1.: Schematische Darstellung des Untersuchungsaufbaus.

Mit diesen Voraussetzungen war die Basis geschaffen, das System erstmalig an Personen anzubringen und gegenüber Referenzverfahren zu überprüfen. Das vorrangige Ziel war es dabei, das Verfahren weiterzuentwickeln.



Abbildung 1.2.: Untersuchungsaufbau mit Proband.

### 1.3. Ziele, Hypothesen und Fragestellungen

Ziel dieser Arbeit war es, den Einsatz eines Geräteprototypen, welcher nach dem Prinzip eines Pulsoximeters arbeitet, im Sinne einer „Proof of Concept Studie“ zur Bestimmung der Hb-Konzentration auf hinreichende klinische Genauigkeit zu untersuchen. Ein weiterführendes Ziel dieser Arbeit war es, die im Verlauf der Studie gewonnenen Erkenntnisse direkt in die Weiterentwicklung des hier beschriebenen Verfahrens einzubringen.

Der Einsatz dieses Geräteprototyps hatte desweiteren die Untersuchung seiner Eignung als Monitoringverfahren im klinischen Alltag auf Grundlage einer In-House Zulassung bei Patienten und Probanden zum Ziel. Die Hypothese war, dass über die photoplethysmographisch erhobenen Messdaten eine klinisch ausreichend genaue Aussage über die Hb-Konzentration im Blut eines Menschen gemacht werden kann und dieses Verfahren zur Überwachung im Sinne eines POCM geeignet ist.

Zur Überprüfung der Eignung des Messorts Finger wurde das Messverfahren des Perfusionsindex herangezogen<sup>[35]</sup>.

Im Verlauf der Studie fand eine Neukonfiguration des Ziels statt, nachdem die Ergebnisse nicht zufriedenstellend erschienen. Hier wurden sowohl technische, als auch physiologische Einflüsse auf die Signalerfassung und -verarbeitung näher beleuchtet.

Konkrete Hypothesen lauten also:

1.  $H_0$ : SpHb = Mit Referenzverfahren bestimmte Hb-Konzentration.
2.  $H_1$ : SpHb  $\neq$  Mit Referenzverfahren bestimmte Hb-Konzentration.
3.  $H_0$ : Der Messort Finger ist dazu geeignet.
4.  $H_1$ : Der Messort Finger ist dazu nicht geeignet.
5.  $H_0$ : Die Perfusion des Messorts beeinflusst die Genauigkeit der mit dem PMM-Verfahren erhobenen Ergebnisse.
6.  $H_1$ : Die Perfusion des Messorts beeinflusst die Genauigkeit der mit dem PMM-Verfahren erhobenen Ergebnisse nicht.

Hieraus lassen sich folgende Fragestellungen ableiten:

1. Bildet der Algorithmus die physikalischen Grundlagen korrekt ab? (siehe Kap. 2.1, S. 9)
2. Welche technischen Störfaktoren spielen eine Rolle? (siehe Kap. 2.2.2, S. 23)
3. Ist der Messort am Fingerendglied geeignet? (siehe Tab. 4.2, S. 62)
4. Welchen Einfluss spielt die Perfusion am Messort? (siehe Kap. 4.9, S. 60)
5. Lässt sich ein Vorteil durch Zunahme einer zusätzlichen Wellenlänge gegenüber anderen Verfahren nachweisen? (siehe Kap. 3.4, S. 44)

## 2. Physikalische Grundlagen, Material & Methodik

### 2.1. Pulshämoximetrie

Das entwickelte Verfahren basiert auf dem Prinzip der Pulshämoximetrie. Diese ist ein dem Gebiet der Pulsoximetrie zuzuordnendes nicht-invasives Verfahren, welches die Bestimmung der Hb-Konzentration mittels Lichtimpulsen beschreibt. Dabei werden bei der Untersuchung am Menschen Lichtsignale durch gut zugängliche Körperstellen, wie z.B. dem Zeigefinger, geleitet. In ähnlichen Verfahren (z.B. bei der Pulsoximetrie am Neugeborenen) werden auch andere Körperstellen benutzt, etwa Fußzehen. Bei diesen Verfahren wird Licht bei bestimmten Wellenlängen durch diese Körperpartien geleitet und auf der Gegenseite die transmittierte Lichtintensität gemessen.

Andere Verfahren arbeiten nicht nach dem Prinzip der Transmissionsmessung, sondern messen die reflektierte Lichtenergie (sog. Reflexionsmessung, z.B. an der Stirn, um die pulsoximetrisch bestimmte Sauerstoffsättigung ( $SpO_2$ ) von Hirngewebe zu untersuchen).

#### 2.1.1. Prinzip und physikalische Grundlagen

Die Grundlage der Pulshämoximetrie bildet die Eigenschaft von Atomen und Molekülen mit Licht bei bestimmten Wellenlängen in Wechselwirkung zu treten. Abhängig von der Wellenlänge  $\lambda$ , dem Extinktionskoeffizienten  $\epsilon$  und der Konzentration  $c$  des betreffenden Stoffes wird Lichtenergie an die Materie übertragen. Die übertragene Energie entspricht der absorbierten Menge an Licht. Die Menge an absorbiertem Licht ist darüber hinaus zu der Weglänge  $d$  proportional.

Die Konzentration eines Stoffes in einem Lösungsmedium wird in vielen Laborgeräten über Photometrie unter Anwendung des *Lambert – Beer – Gesetzes* bestimmt. Dabei gilt, dass

$$I_1 = I_0 e^{-\epsilon_\lambda c d} \quad (2.1)$$

Die absolute Intensitätsabnahme des eingestrahnten Lichts ist dabei umso größer, je größer die ursprüngliche Intensität ist<sup>[36]</sup>.

Es gilt außerdem, dass die Lichtintensität exponentiell mit der Dicke  $d$ , der Konzentration  $c$  und dem Extinktionsfaktor  $\epsilon$  des durchstrahlten Mediums abnimmt (siehe Abb. 2.1). Die Exponenten von  $e$  haben ein negatives Vorzeichen, da die Absorption zu einer Abnahme der Lichtintensität führen muss.

Analog dazu kann man eine gut mit Licht durchstrahlbare Stelle des Körpers als Gefäß mit vielen verschiedenen, gelösten Stoffen betrachten, deren Einzelkonzentrationen sich über die Photometrie bestimmen lassen. Dabei ist es eine Grundvoraussetzung, dass für jeden zu messenden Stoff mindestens eine spezifische Wellenlänge verwendet wird. Idealerweise werden dazu Wellenlängen gewählt, bei denen es genau einen Hauptabsorber gibt, so dass gemäß der Formel 2.1 aus der Größe der Lichtabsorption Rückschlüsse auf die Stoffkonzentration gezogen werden können.

---

\*  $I_1$ : Am Detektor gemessene Lichtintensität

$I_0$ : Eingestrahlte Lichtintensität

$e$ : Euler Zahl ( $\approx 2,718$ )

$\epsilon_\lambda$ : Extinktionskoeffizient bei der Wellenlänge  $\lambda$

$c$ : Konzentration des absorbierenden Stoffes in einem Lösungsmedium

$d$ : Schichtdicke des durchleuchteten Mediums

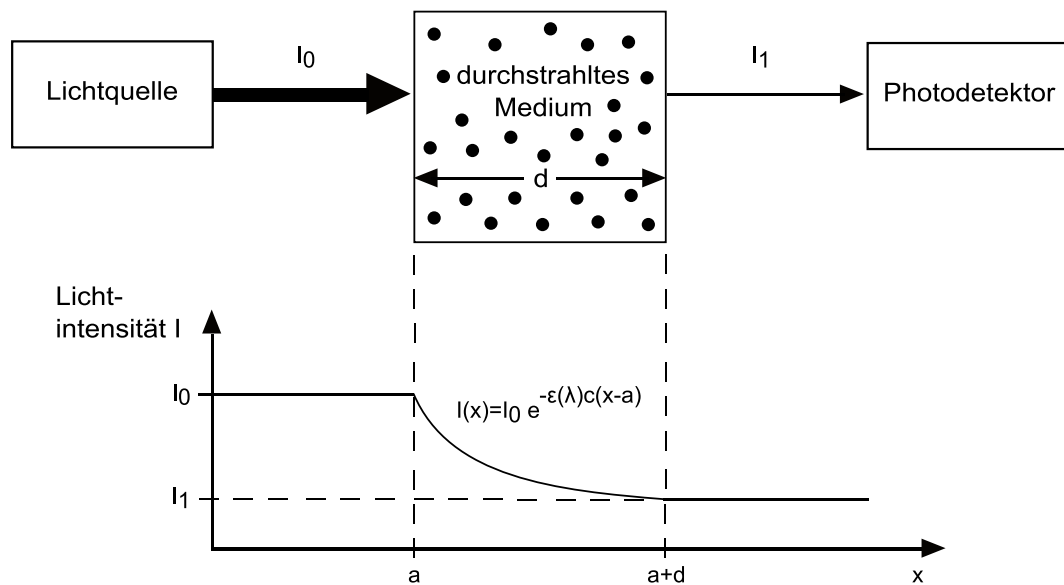


Abbildung 2.1.: Das Lambert-Beer Gesetz.

Oben: In ein Medium eingestrahlt Licht  $I_0$  wird in einem Medium mit dem Durchmesser  $d$  teilweise absorbiert und der Rest trifft als transmittiertes Licht  $I_1$  auf einen Photodetektor.

Unten: Für die Lichtintensität bei der Wegstrecke  $x$  innerhalb des Mediums gilt die abgebildete Funktion  $I(x)$ . Dabei wird angenommen, dass sich die Intensität vor und nach Eintritt in das Medium nicht ändert. Modifiziert nach:<sup>[37]</sup>

Bei der in vivo-Messung müssen Wellenlängen gewählt werden, bei denen die Lichteindringtiefe größer als die Dicke des durchstrahlten Gewebes ist, damit überhaupt Licht in ausreichender Intensität detektiert werden kann. So folgt aus den in Abbildung 2.2 dargestellten Werten, dass die für eine ausreichende Eindringtiefe aufzuwendende Lichtintensität unterhalb von ca. 650 nm exponentiell ansteigt. Mit den im klinischen Kontext eingesetzten Lichtintensitäten könnten hier lediglich einige Millimeter durchschnittliche Eindringtiefe erreicht werden. Im Wellenlängenfenster von ca. 650 - 1350 nm kann aufgrund des niedrigeren Absorptionskoeffizienten ( $\mu_a$ ) hingegen eine ausreichende Signalqualität in Transmissionsmessung erreicht werden.

In der konventionellen Bestimmung der Hb-Konzentration per klinisch-chemischer Untersuchung mittels Blutprobenentnahme kann die tatsächliche Menge an Hb in

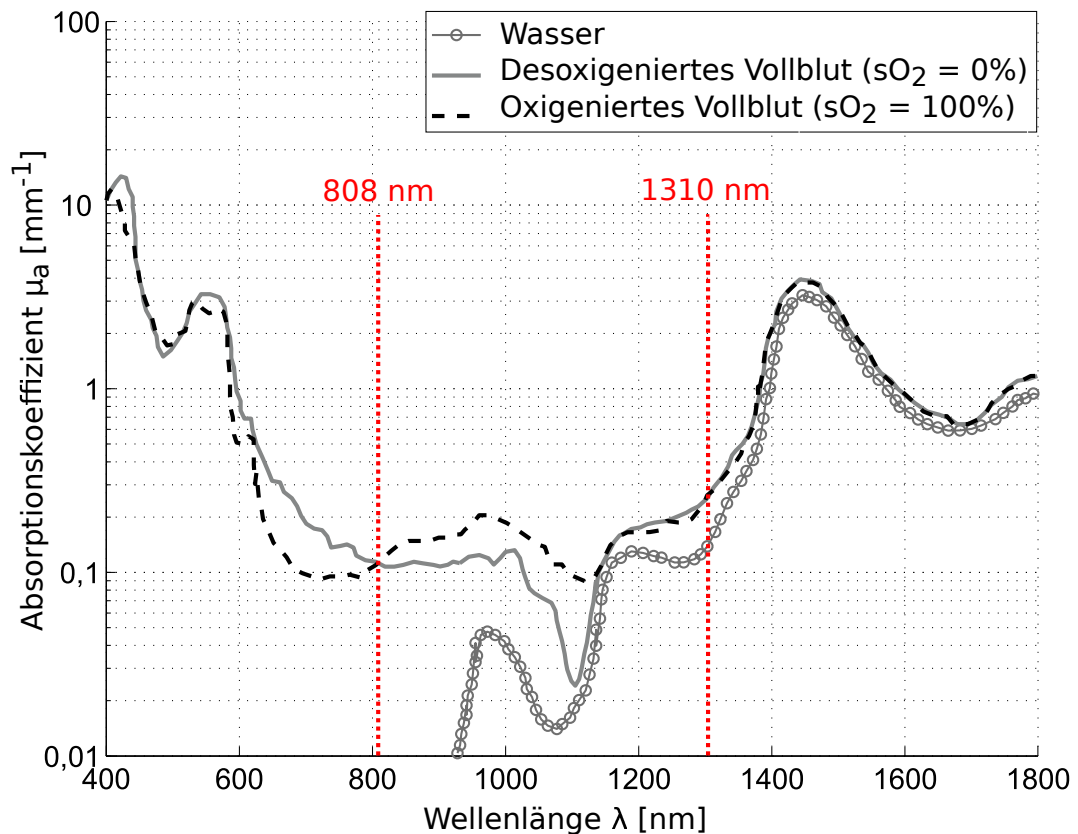


Abbildung 2.2.: Absorptionsspektren für oxigeniertes und desoxygeniertes verdünntes Blut (Hkt=5 %, cHb=1,8 g/dL) und Wasser mit Markierung der verwendeten Wellenlängen. Modifiziert nach:<sup>[34]</sup> mit Daten aus<sup>[38]</sup> (Anm.: Oberhalb von ca. 1200 nm spricht man von einem „Anlegen“ des Hb-Absorptionsspektrums an das von Wasser, d.h. Hämoglobin absorbiert oberhalb von ca. 1100 nm quasi nicht.)

einem definierten Volumen bestimmt werden. Bei der nicht-invasiven Messung in vivo am Fingerendglied kann keine bereits vor der Untersuchung bekannte Menge an Blut erfasst werden, so dass man hier auf Methoden zurückgreifen muss, die indirekt einen Rückschluss auf die Hb-Konzentration zulassen.

Um die in dieser Studie angewandte Vorgehensweise zur nicht-invasiven Bestimmung der Hb-Konzentration zu erläutern, sei an dieser Stelle zuerst auf die besonderen Absorptionseigenschaften von Hb hingewiesen.

Betrachtet man das Absorptionsverhalten von oxigeniertem ( $sO_2 = 100\%$ ) und des-

oxygeniertem Vollblut ( $sO_2 = 0\%$ ), so fällt auf, dass diese einen unterschiedlichen Absorptionskurvenverlauf aufweisen. Dies liegt daran, dass Hämoglobin je nach Sauerstoffbeladung sein Absorptionsverhalten ändert. Diesen Umstand macht man sich z.B. in der Pulsoximetrie zu Nutze, um die Sauerstoffsättigung von Hämoglobin in vivo zu bestimmen. So weisen oxygeniertes Hämoglobin ( $HbO_2$ ) und desoxygeniertes Hämoglobin (HHb) die größten geeigneten Unterschiede von  $\mu_a$  † bei ca. 670 nm und ca. 905 nm auf. Wellenlängen darüber sind durch die bei ca. 920 nm ansteigende Lichtabsorption von Wasser ungünstig.

Da die  $sO_2$  ein Verhältniswert von  $HbO_2$  zu HHb ist, kann man unabhängig von der Gesamthämoglobinkonzentration im Blut aus den Verhältnissen der Absorptionswerte bei 670 nm und 905 nm die  $sO_2$  prozentual errechnen.

Weil die Hb-Konzentration in g/dL die Angabe eines Verhältnis ist (nämlich der Menge an Hb zu der Menge an Lösungsmedium), liegt die Überlegung nahe, dass sich auch am Finger aus den Absorptionseigenschaften von Hb und Wasser eine Aussage zu deren Mengenverhältnis ziehen lässt. Das photoplethysmographische Verfahren könnte deswegen analog zum Verfahren der Pulsoximetrie auch zur Bestimmung der Hb-Konzentration geeignet sein.

Dabei müssen die oben genannten unterschiedlichen Absorptionseigenschaften von  $HbO_2$  und HHb beachtet werden, da sonst unterschiedliche Sauerstoffsättigungen des Bluts die Bestimmung der Hb-Konzentration beeinflussen würden. Wie in Abb. 2.2 zu sehen ist, überschneiden sich die Absorptionsspektren von  $HbO_2$  und HHb bei ca. 808 nm. Bei dieser Wellenlänge weisen beide den gleichen Absorptionskoeffizienten  $\mu_a$  auf. Da sich die Absorption von Hb bei dieser Wellenlänge auch bei Änderung der Sauerstoffsättigung nicht ändert, bezeichnet man diese Wellenlänge als isosbestischen Punkt<sup>[39]</sup>.

Um die Fraktion des Wassers im Blut zu bestimmen, wird in der Regel eine Wellenlänge oberhalb von 1250 nm verwendet, da die Absorption von Hb hier sehr gering ist, jedoch die Eindringtiefe für Licht noch ausreichend gegeben ist. Daher erfolgt die Bestimmung des Wasseranteils im Blut in dem hier vorgestellten Untersuchungsaufbau bei einer Wellenlänge von 1310 nm.

---


$$\dagger \quad \mu_a^{Blut}(\lambda) = \ln(10) \cdot \frac{c_{Hb}}{M_{Hb}} \cdot \underbrace{[sO_2 \cdot \epsilon^{HbO_2}(\lambda) + (1 - sO_2) \cdot \epsilon^{HHb}(\lambda)]}_{\epsilon_{Blut}(\lambda)}$$

### 2.1.1.1. Die Anwendung des Lambert-Beer Gesetz am Finger

Bei einer Messung von Stoffkonzentrationen unter Anwendung des Lambert-Beer Gesetzes zu einem einzelnen Zeitpunkt am Finger ist zunächst unklar, wie viele Absorber es gibt und wie hoch der Anteil jedes einzelnen am Gesamtsignal ist. Eine Aussage über die Konzentration der gesuchten Größe Hb ist so noch nicht möglich. Betrachtet man aber die mehrfach vom Detektor gemessenen Lichtsignale über die Zeit, so weisen diese einen zeitabhängigen, pulsierenden Verlauf auf (siehe Abb. 2.3).

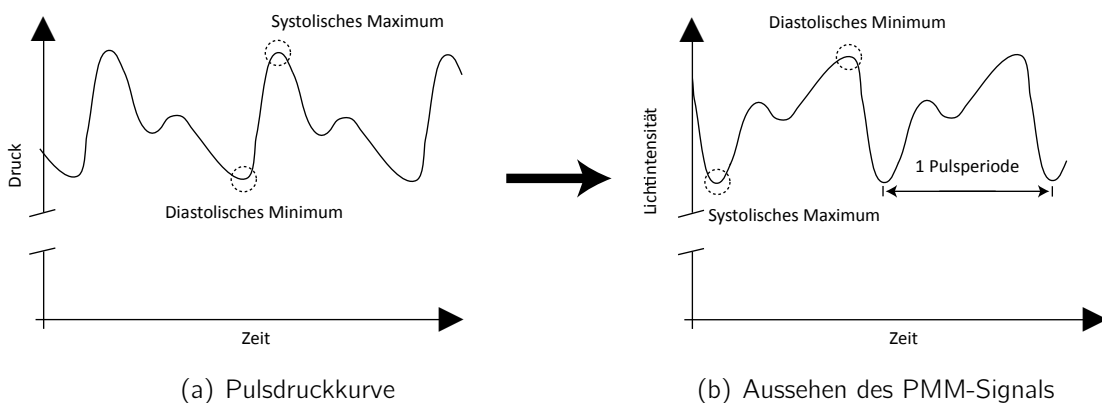


Abbildung 2.3.: Pulsdruckkurven mit entsprechendem PMM-Signal. Die Signalkurve in Abb. 2.3b entspricht einer horizontal gespiegelten Pulsdruckkurve

Zumindest den pulsierenden alternating current (AC)-Anteil kann man (unter Vernachlässigung eventueller venöser Pulsation) dem arteriellen Blut zuweisen und vom nicht-pulsierenden direct current (DC)-Anteil unterscheiden. Somit ist es möglich, einen abgrenzbaren Bereich des Lichtsignals zu identifizieren, der ausschließlich von Blut beeinflusst wird. Die Pulsation des Signals wird dabei durch die Zunahme des Arterienradius während eines Pulsschlags verursacht. Die Größe der Absorption des Lichts wird unterschiedlich stark von verschiedenen Teilen des Fingers beeinflusst (siehe Abb. 2.4). Die Lichtabsorption des AC-Anteils beträgt für gewöhnlich nur 1-2 % von der des DC-Anteils und das hieraus zu detektierende Signal wird als Photoplethysmographiesignal (PPG-Signal) ‡ bezeichnet<sup>[37]</sup>.

‡ PPG-Signal: Optisch gemessenes Signal mit pulssynchronen Intensitätsschwankungen.

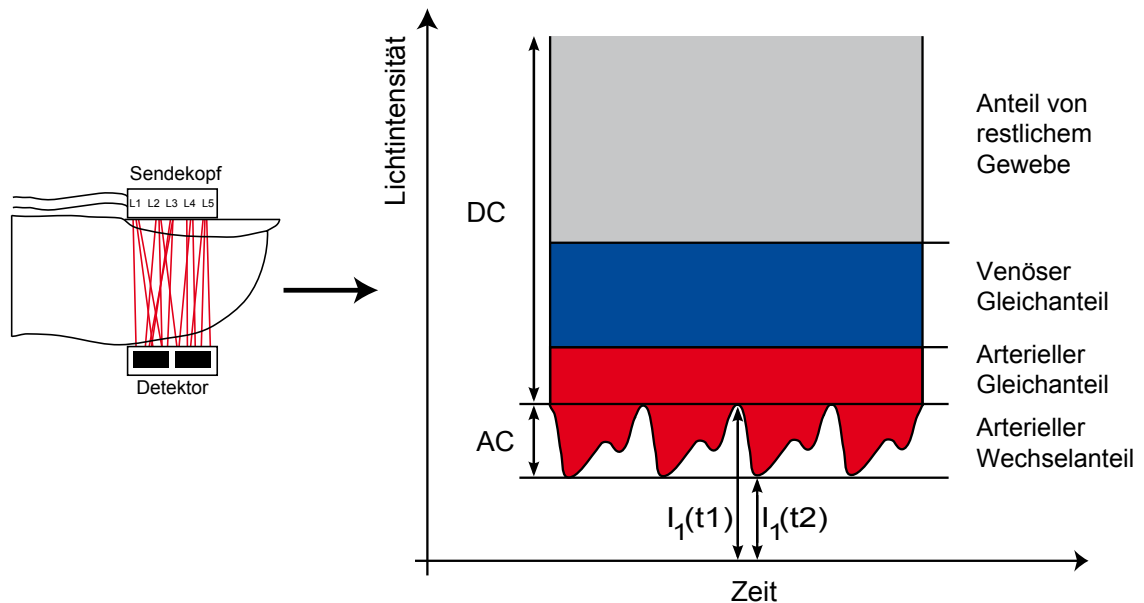


Abbildung 2.4.: Aussehen des Transmissionssignals mit Komponenten. Den weitest- aus größten Anteil der Lichtabsorption und damit der Abnahme der Lichtintensität machen die Komponenten des DC-Anteils aus.

Um unterschiedliche Bereiche des Signals zu betrachten, muss man beachten, dass die Gesamtabsorption in einem Medium, in dem viele Absorber gelöst sind, sich aus den Einzelabsorptionen zusammensetzt<sup>[40]</sup>:

$$I_1 = I_0 \cdot e^{-d \sum_{i=1}^n \epsilon_i c_i} \quad (2.2)$$

Bei der Herleitung eines Arbeitsalgorithmus soll an dieser Stelle auf zwei unterschiedliche Verfahren eingegangen werden.

## Das Ableitungsverfahren

Das Ableitungsverfahren wurde von Baker und Yorkey<sup>[41]</sup> für den Einsatz zur Bestimmung der SpO<sub>2</sub> beschrieben und wird auch als „Halbpulswellenverfahren“ bezeichnet<sup>[37]</sup>. Aufgrund der Ähnlichkeit des Vorgehens bei der Bestimmung der SpO<sub>2</sub> zu dem in dieser Studie angewandten Verfahren, erfolgt hier die analoge Herleitung.

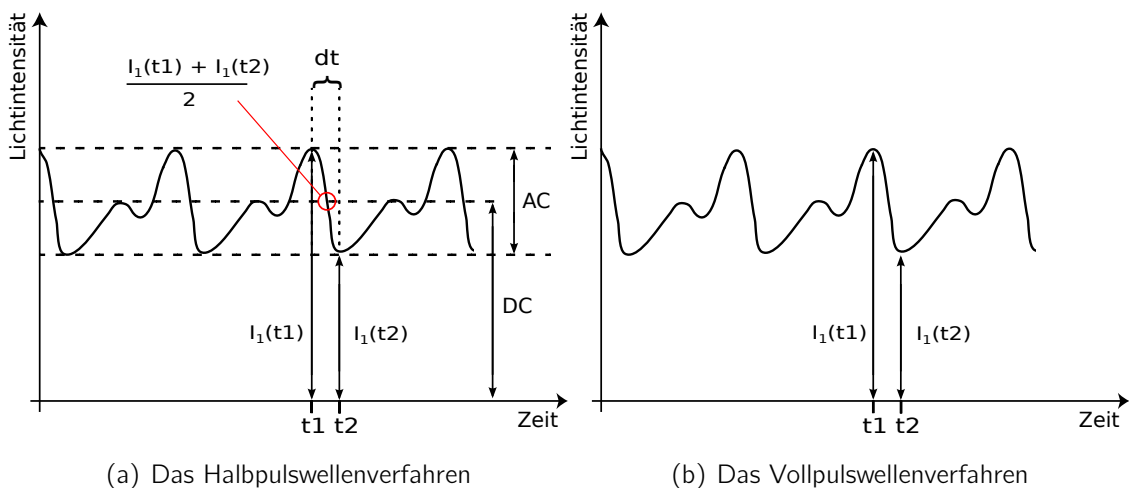


Abbildung 2.5.: Das Halbpulswellenverfahren nach der Ableitungsmethode und das Vollpulswellenverfahren nach der peak & valley-Methode im Vergleich

Für die Betrachtung der zeitabhängigen AC-Komponente soll das Lichtsignal zuerst in AC- und DC-Teil unterteilt werden.

Übertragen auf das in Abb. 2.4 dargestellte Modell heißt das also für  $I_1$ :

$$I_1 = I_0 e^{-\epsilon_{DC} c_{DC} d_{DC}} e^{-\epsilon_{AC} c_{AC} d_{AC}(t)} \quad (2.3)$$

Hierbei sei angemerkt, dass sowohl der Extinktionskoeffizient  $\epsilon$ , als auch die Konzentration  $c$  während des Pulsintervalls gleich bleiben. Die Änderung der Lichtabsorption und damit die Pulsation des Signals wird in diesem Zeitfenster lediglich durch die Änderung der Weglänge  $d_{AC}(t)$  der Photonen beeinflusst, sowie durch die sich stetig ändernde Zahl an vom Lichtstrahl getroffenen Erythrozyten durch Änderung des

§  $d_{AC}(t)$ : Zeitabhängige Änderung der durchstrahlten Schichtdicke im AC-Anteil

Arterienradius. Die Änderung der am Detektor gemessenen Intensität  $I_1$  über die Zeit kann ausgedrückt werden als:

$$\frac{dI_1}{dt} = I_0 e^{-\epsilon_{DC} c_{DC} d_{DC}} \frac{d}{dt} e^{-\epsilon_{AC} c_{AC} d_{AC}(t)} \quad (2.4)$$

Dies ergibt nach Ableitung der zeitabhängigen Schichtdickenänderung des AC-Anteils folgenden Ausdruck:

$$\frac{dI_1}{dt} = I_0 e^{-\epsilon_{DC} c_{DC} d_{DC}} \underbrace{e^{-\epsilon_{AC} c_{AC} d_{AC}(t)}}_{I_1(t)} (-\epsilon_{AC} c_{AC}) \frac{d d_{AC}(t)}{dt} \quad (2.5)$$

Durch Umstellung der Formel erhält man nun die Betrachtung der Änderung des Intensitätssignals  $dI_1$  über die Zeit  $dt$  und vom Gesamtsignal  $I_1(t)$ :

$$\frac{\frac{dI_1}{dt}}{I_1(t)} = -\epsilon_{AC} c_{AC} \frac{d d_{AC}(t)}{dt} \quad (2.6)$$

Die Elimination der Weglänge  $d$  als Einflussfaktor kann über eine Messung bei einer zweiten Wellenlänge erreicht werden. Auf diese Weise wird das Verfahren von der Dicke des untersuchten Fingers unabhängig. In dieser Studie wurden die Wellenlängen 808 nm und 1310 nm verwendet. Die folgende Gleichung stellt die Betrachtung des am Detektor ankommenden Licht  $I_1^R$  für die Wellenlänge 1310 nm dar.

$$I_1^R = I_0^R e^{-\epsilon_{DC}^R c_{DC}^R d_{DC}} e^{-\epsilon_{AC}^R c_{AC}^{H_2O} d_{AC}(t)} \quad (2.7)$$

Für 808 nm (rotes Licht\*) gilt die Formel 2.7 entsprechend, wobei im folgenden dort der Index „Rot“ verwendet wird. Angemerkt sei hier, dass die Weglänge der Photonen  $d_{DC}$  und  $d_{AC}(t)$  jeweils für beide Wellenlängen als gleich angenommen wird.

---

¶  $dI_1$  : Änderung der am Detektor gemessenen Lichtintensität  
 $dt$  : Änderung der Zeit

||  $I^R$ : Infrarot (Wellenlänge 1310 nm)  
 $c_{AC}^{H_2O}$  : Konzentration des Wassers im AC-Anteil

\* Streng genommen wird der Wellenlängenbereich oberhalb von 780 nm bereits als Infrarot bezeichnet. Aufgrund der Nähe zum sichtbaren Lichtspektrum (330 - 780 nm) und der besseren Lesbarkeit, erfolgt die im Text verwendete Nomenklatur.

Analog zu der in Formel 2.5 dargestellten Zeitableitung gilt also:

$$\frac{dI_1^{IR}}{dt} = I_1^{IR}(t) \cdot (-\epsilon_{AC}^{IR} \cdot c_{AC}^{H_2O}) \cdot \frac{d \cdot d_{AC}(t)}{dt} \quad (2.8)$$

Um nun den Ausdruck  $\frac{d \cdot d_{AC}(t)}{dt}$  zu eliminieren, können die Variablen beider Wellenlängen zueinander ins Verhältnis gesetzt werden (sog. Bildung einer „ratio of ratios“ als  $\mathbb{R}$ ):

$$\mathbb{R} = \frac{\frac{\frac{dI_1^{Rot}(t)}{dt}}{I_1^{Rot}(t)}}{\frac{\frac{dI_1^{IR}(t)}{dt}}{I_1^{IR}(t)}}}{\frac{dI_1^{IR}(t)}{dt}} = \frac{-\epsilon_{AC}^{Rot} \cdot c_{AC}^{Hb} \cdot \frac{d \cdot d_{AC}(t)}{dt}}{-\epsilon_{AC}^{IR} \cdot c_{AC}^{H_2O} \cdot \frac{d \cdot d_{AC}(t)}{dt}} = \frac{-\epsilon_{AC}^{Rot} \cdot c_{AC}^{Hb}}{-\epsilon_{AC}^{IR} \cdot c_{AC}^{H_2O}} \quad (2.9)$$

Da  $\epsilon_{AC}^{Rot}$  und  $\epsilon_{AC}^{IR}$  beides Konstanten sind, folgt aus Formel 2.9, dass  $\mathbb{R}$  ein direktes Maß für das Verhältnis der Konzentrationen von Hb zu Wasser ist.

Der Algorithmus, der die Annahmen in Formel 2.9 am ehesten in konkreten Punkten der Signalkurven widerspiegelt, ist:

$$\mathbb{R} = \frac{\frac{\frac{\frac{dI_1^{Rot}(t)}{dt}}{I_1^{Rot}(t)}}{\frac{dI_1^{IR}(t)}{dt}}}{\frac{dI_1^{IR}(t)}{dt}}}{\frac{dI_1^{IR}(t)}{dt}} \approx \frac{\frac{\frac{\frac{I_1^{Rot}(t1) - I_1^{Rot}(t2)}{t1 - t2}}{I_1^{Rot}(t1) + I_1^{Rot}(t2)}}{I_1^{IR}(t1) - I_1^{IR}(t2)}}{\frac{I_1^{IR}(t1) + I_1^{IR}(t2)}{2}}}{\frac{I_1^{IR}(t1) - I_1^{IR}(t2)}{t1 - t2}}}{\frac{I_1^{IR}(t1) + I_1^{IR}(t2)}{2}} = \frac{\frac{I_1^{Rot}(t1) - I_1^{Rot}(t2)}{I_1^{Rot}(t1) + I_1^{Rot}(t2)}}{2}}{\frac{I_1^{IR}(t1) - I_1^{IR}(t2)}{I_1^{IR}(t1) + I_1^{IR}(t2)}}{2}} \quad (2.10)$$

Eine Näherung für den Ausdruck (a) in Formel 2.10 kann durch Formulierung entsprechender Punkte als Differenzenquotient (b) erreicht werden. Da  $I_1(t)$  als Ausdruck für alle Werte von  $I_1$  steht, wird er näherungsweise als Mittelwert von Kurvenmaximum und -minimum formuliert.

### Peak and valley Methode

Dieses Verfahren wurde von Cheung et al.<sup>[42]</sup> beschrieben, ebenfalls für die Bestimmung der SpO<sub>2</sub>.

Ausgehend von den Formeln 2.1 und 2.2 können  $I_1(t1)$  und  $I_1(t2)$  jeweils formuliert werden als:

$$I_1(t1) = I_0 \cdot e^{-\epsilon_{DC} \cdot c_{DC} \cdot d_{DC}} \quad (2.11)$$

$$I_1(t2) = I_0 \cdot e^{-(\epsilon_{DC} \cdot c_{DC} \cdot d_{DC} + \epsilon_{AC} \cdot c_{AC} \cdot d_{AC})} \quad (2.12)$$

Durch Bildung des AC/DC-Quotienten gelingt die isolierte Betrachtung des AC-Anteils durch Kürzen von  $I_0$  und des DC-Anteils:

$$\frac{I_1(t2)}{I_1(t1)} = \frac{I_0 \cdot e^{-\epsilon_{DC} \cdot c_{DC} \cdot d_{DC}} \cdot e^{-\epsilon_{AC} \cdot c_{AC} \cdot d_{AC}}}{I_0 \cdot e^{-\epsilon_{DC} \cdot c_{DC} \cdot d_{DC}}} \quad (2.13)$$

$$\frac{I_1(t2)}{I_1(t1)} = e^{-\epsilon_{AC} \cdot c_{AC} \cdot d_{AC}} \quad (2.14)$$

Durch Anwendung des natürlichen Logarithmus können die Exponenten direkt dargestellt werden:

$$\ln \frac{I_1(t2)}{I_1(t1)} = -\epsilon_{AC} \cdot c_{AC} \cdot d_{AC} \quad (2.15)$$

Um nun die Weglänge  $d$  aus der Gleichung zu eliminieren, wird hier analog zum Ableitungsverfahren wieder unter der Annahme der gleichen Photonenweglängen bei beiden Wellenlängen  $\mathbb{R}$  als „ratio of ratio“ gebildet:

$$\mathbb{R} = \frac{\ln \frac{I_1^{Rot}(t2)}{I_1^{Rot}(t1)}}{\ln \frac{I_1^{IR}(t2)}{I_1^{IR}(t1)}} \approx \frac{-\epsilon_{AC}^{Rot} \cdot c_{AC}^{Hb} \cdot d_{AC}^{Rot}}{-\epsilon_{AC}^{IR} \cdot c_{AC}^{H_2O} \cdot d_{AC}^{IR}} = \frac{-\epsilon_{AC}^{Rot} \cdot c_{AC}^{Hb}}{-\epsilon_{AC}^{IR} \cdot c_{AC}^{H_2O}} \quad (2.16)$$

Somit ist auch dieses Verfahren in der Theorie als Maß für die Hb-Konzentration geeignet.

### Eliminierung des Einflusses der eingestrahlten Lichtstärke

Bei der Betrachtung des AC-Anteils ist die Größe der AC-Amplitude unter anderem von der Größe der eingestrahlten Lichtstärke  $I_0$  abhängig. Diese kann im Versuchsaufbau durch die an die Laser angelegte elektrische Spannung beeinflusst werden. Wird die Spannung erhöht, steigt auch die in den Finger eingestrahlte Lichtstärke  $I_0$  und vice versa. Gemäß des Lambert-Beer Gesetzes (Formel 2.1) ändert sich  $I_1$  entsprechend. Wünschenswert ist jedoch ein Betrieb bei wechselnden Spannungen (und damit Lichtintensitäten), da dadurch eine Übersteuerung der Lichtdetektoren vermieden und ein optimales SNR<sup>†</sup> erhalten werden kann (siehe auch Kap. 3.6). Erreicht werden kann dies durch die Bildung des AC/DC-Quotienten (z.B. in Formel 2.9), wodurch sich  $I_0$  durch Kürzen in der Formel eliminieren lässt und eine sog. AC/DC-Normierung<sup>[44]</sup> durchgeführt wird. Dabei wird davon ausgegangen, dass beide Signalanteile sich bei wechselnden Lichtintensitäten  $I_0$  in einem festen Größenverhältnis ändern.

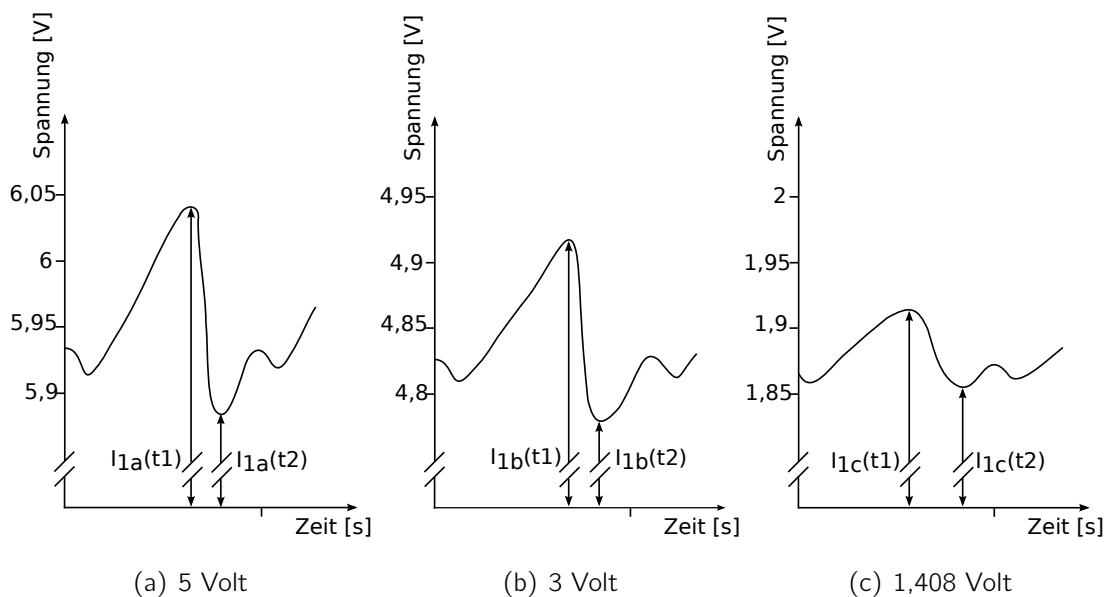


Abbildung 2.6.: Pulscurven bei unterschiedlichen Betriebsspannungen während einer Untersuchung aus Phase 3 der Studie (siehe Abb. 2.16).

<sup>†</sup> SNR: Verhältnis der mittleren Amplitude des gesuchten Signals zur Standardabweichung der Rauschsignale  $\left(\frac{A_{\text{gesuchtesSignal}}}{\sigma_{\text{Rauschsignale}}}\right)$ <sup>[43]</sup>.

Durch die Normierung gilt für dieses Beispiel:

$$\frac{I_{1a}(t2)}{I_{1a}(t1)} = \frac{I_{1b}(t2)}{I_{1b}(t1)} = \frac{I_{1c}(t2)}{I_{1c}(t1)} \quad (2.17)$$

In Abb. 2.6 sind beispielhaft Pulscurven aus einer Probandenuntersuchung dargestellt, in welcher während der Untersuchung die an die Elektronik der Lasersteuerung angelegte Spannung verändert wurde (jeweils 5, 3 bzw. 1,408 Volt). In Abhängigkeit davon ändert sich die Höhe des PPG-Signals. Auf den y-Achsen sind die von den Lichtdetektoreinheiten ausgegebenen (verstärkten) Spannungen aufgetragen<sup>‡</sup>. In den beiden in Kapitel 2.1.1.1 dargestellten Verfahren zur Bestimmung von  $R$  werden unterschiedliche Teile des Lichtsignals als DC-Komponente verwendet, jedoch funktioniert das Prinzip, solange mit der DC-Komponente überhaupt eine feste Eichgröße im Signal ausgemacht werden kann.

## 2.2. Über das PMM-Gerät

Zum Einsatz kam ein Prototyp, der 2008 von der *International Baltic Engineering GbR* in Kröpelin gebaut wurde. Die Entwicklung fand in einer Kooperation zwischen den Universitäten zu Lübeck und Rostock statt<sup>[34]</sup>.

Das Gerät besteht aus:

- Medizinischem Netzteil (an Trenntrafo)
- PMM-Modul (mit Laserdioden)
- Fingerclip mit Kabel und Umgebungslichtschutz (Lichtwellenleiter mit Lichtsendekopf, zwei Photodetektoren und Vorverstärker)
- Datenerfassungskarte
- Laptop mit Datenerfassungssoftware

Gemessen wurde mittels fünf Laserdioden mit den Wellenlängen 670 nm, 808 nm, 905 nm, 980 nm, 1310 nm und zwei Photodetektoren (InGaAs PIN 800 nm – 1700 nm und Si-PIN 400 nm – 1000 nm). Die von der PMM-Einheit über den Fin-

<sup>‡</sup> Die im Fingerclip verbauten Photodioden wandeln die Lichtenergie in elektrischen Strom, welcher dann im weiteren Verlauf verstärkt wird.

gerclip aufgenommenen Messsignale wurden mittels der Datenerfassungskarte von analogen in digitale Signale konvertiert. Diese wurden dann per USB an einen Laptop übertragen und dort mittels einer Datenerfassungssoftware (PMM\_USB\_V1-3) aufgezeichnet. Über diese Software wurde das PMM-Modul zudem angesteuert.

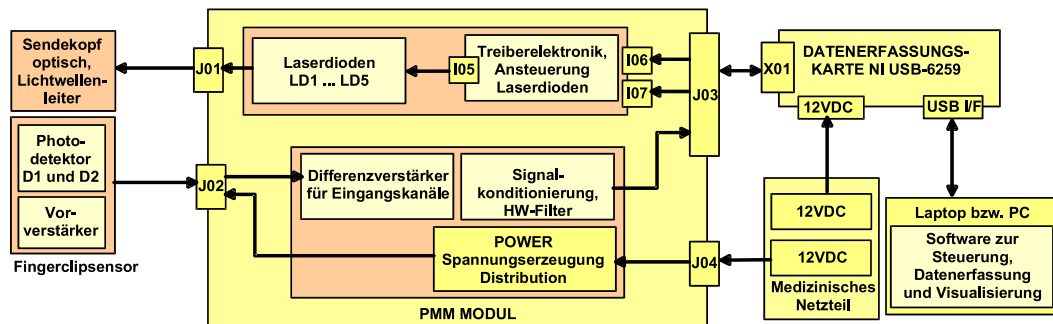


Abbildung 2.7.: Blockschaltplan des PMM-Gerätes. Quelle: [45]

### 2.2.1. Der Fingerclip

Die Lichteinstrahlung in das Fingergewebe und die Detektion des transmittierten Lichts erfolgt über ein hierfür speziell entwickeltes System in einem handelsüblichen Pulsoximeterfingerclip (s. Abb. 2.8). Das von den fünf Laserdioden erzeugte Licht wird über fünf Lichtwellenleiter zum Sendekopf geführt und dort über ein Umlenkprisma durch eine Kollimationsoptik und eine Milchglasscheibe gelenkt. Diese dienen erstens zur für die Messung erforderlichen homogenen Streuung der Photonen und zweitens zum Schutz vor Strahlenschäden, insbesondere durch eventuell versehentlich in die Augen gelangende Infrarot (IR)-Laserstrahlung. Das durch den Finger gestrahlte Licht wird auf der Unterseite des Fingerclips dann vom Sensorkopf registriert. Hier trifft es auf die Photodioden, welche die Photonenenergie in elektrischen Strom wandeln. Über zwischengeschaltete Impedanzwandler und Vorverstärker wird die Information dann an die PMM-Einheit geleitet.

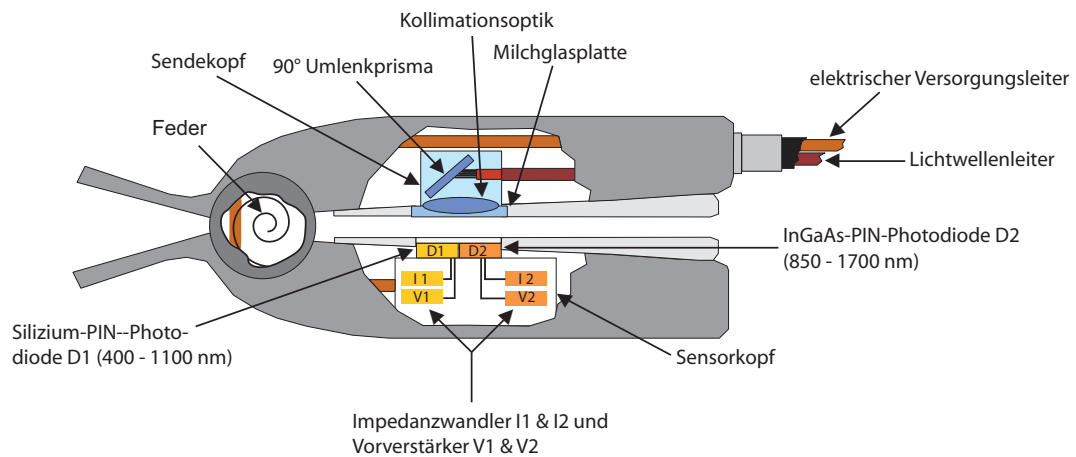


Abbildung 2.8.: Schematischer Aufbau des benutzten Fingerclips. Modifiziert nach<sup>[34]</sup>

## 2.2.2. Signalerfassung

Als maßgebliche Störeinflüsse auf die Signalerfassung wurden Streulicht aus der Umgebung, elektromagnetische Interferenzen und ein 50-Hz Brummen, welches über den Signalen liegt, identifiziert. Interferenzen mit anderen elektronischen Geräten wurden durch räumlichen Abstand und, soweit dies möglich war, Reduktion der in der Nähe aktiven Geräten erreicht. Die Elimination des Einflusses von Nebenlicht wurde einerseits durch den verwendeten Erfassungsalgorithmus erreicht (siehe Abb. 2.9) und andererseits durch das Überstülpen eines lichtundurchlässigen Fingerlings über den Messort. Der Einfluss des 50-Hz Brummens wurde durch Signalfilter reduziert (siehe Kap. 2.3.1).

### 2.2.2.1. Funktionsweise des PMM-Moduls

Um Überlagerungen zu vermeiden und den Einfluss von Nebenlicht zu eliminieren erfolgt die Lichtsignalerfassung der einzelnen Laser nacheinander. In Abb. 2.9 ist schematisch gezeigt, wie jeder Laser 0,85 ms lang aktiviert ist.

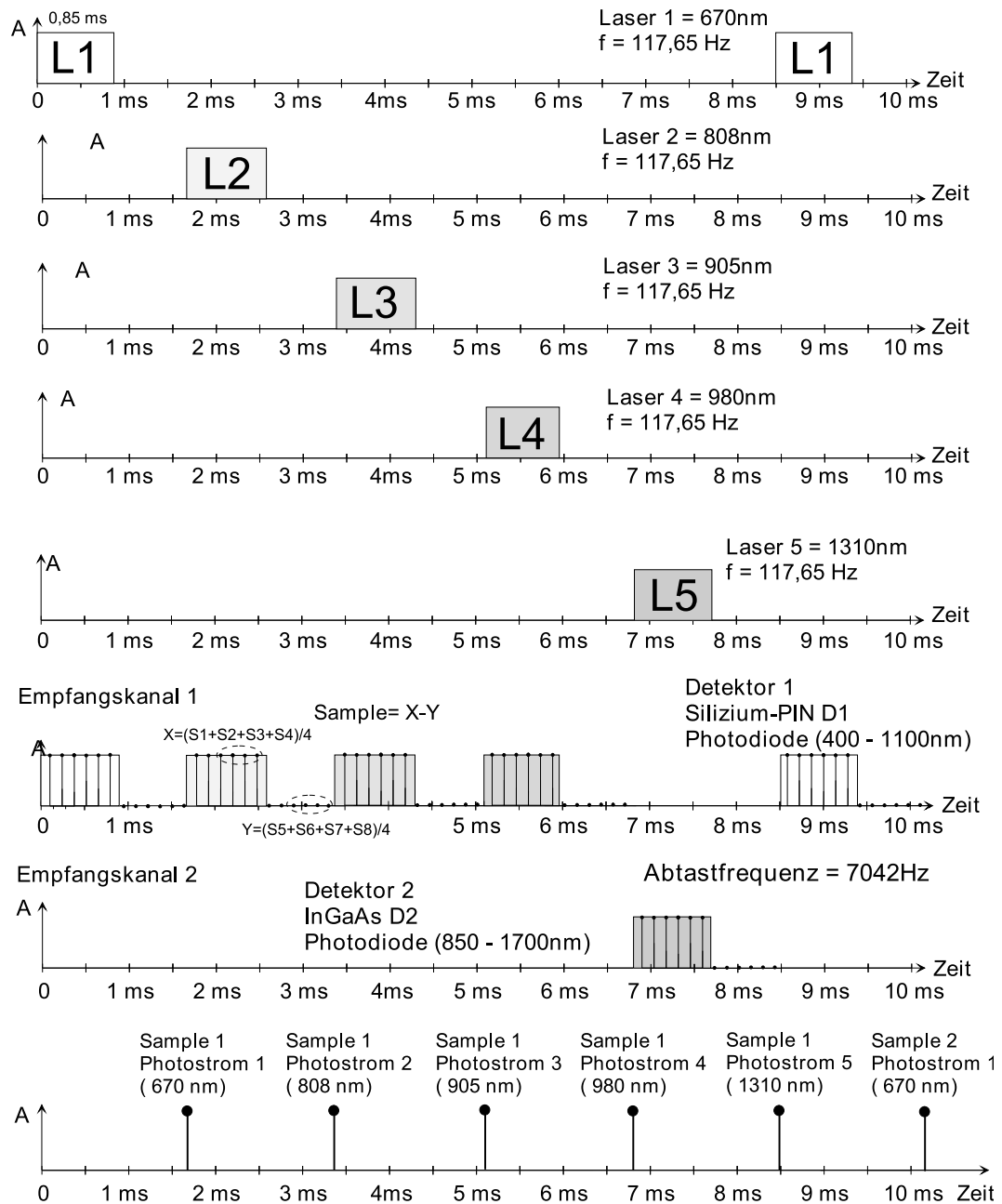


Abbildung 2.9.: Zeitdiagramm für die Ansteuerung der Laserdioden L1 bis L5 und das Auslesen der Photodioden D1 und D2. Quelle: [34]

Danach folgt eine Phase von 0,85 ms, in der kein Laser aktiviert ist und lediglich das vorhandene Nebenlicht gemessen wird. Die gemessenen Lichtintensitäten für jede Aktivphase des entsprechenden Lasers werden gemittelt, Gleiches gilt für das

Intervall, in dem das Nebenlicht gemessen wird. Danach wird das gemittelte Nebenlichtsignal vom gemittelten Lichtsignal der Laserphase subtrahiert. Dies wird für jeden der fünf Laser durchgeführt, woraus sich eine Gesamtzykluszeit von 8,5 ms oder eine Abtastrate von 117,65 Hz für jeden Laser ergibt<sup>[34]</sup>. Passend zu den verwendeten Wellenlängen wird eine der dazu passenden Photodioden zur Registrierung der Lichtsignale geschaltet.

Damit konnten, unter Berücksichtigung von Latenzzeiten beim Umschalten auf den jeweils nächsten Laser, 100 Signale pro Sekunde pro Wellenlänge erfasst werden.

### 2.2.2.2. Die Datenerfassungssoftware

Die erfassten Lichtsignale werden mittels der Software *PMM\_USB\_V1-3* aufgezeichnet und in einer ASCII-codierten Datei tabellarisch gespeichert. Das Programm ist von der Firma *International Baltic Engineering GbR* in *LabView* programmiert worden. Es wird eine Live-Vorschau der erfassten Lichtsignale gezeichnet, sowie die aktuelle Pulsfrequenz angezeigt.

Darüber hinaus lassen sich über diese Software die Betriebsspannung der Laser einstellen. Bei Laser 1,2,3 und 5 jeweils zwischen 0 und 5 Volt, Laser 4 kann konstruktionsbedingt lediglich ein- oder ausgeschaltet werden.

Außerdem produziert die Software drei Dateien:

- .PMM: Enthält zeitkodierte Transmissionswerte für alle fünf Laser, sowie die Betriebsspannungen zu jedem Messzeitpunkt und die Zeitpunkte der Hb-Bestimmungen
- .inf:
  - Enthält die Betriebsspannungen der Laser zum Startzeitpunkt der Messung
  - minimalen und maximalen errechneten Puls pro Minute
  - screen resolution (Zeitintervall zwischen zwei im Vorschaufenster dargestellten Messpunkten)
  - screen length (Zeitfenster der Messdatenvorschau)
  - meas cycle (Zeitdauer eines Messzyklus)
  - meas number (Anzahl der Messzyklen pro Programmzyklus)
  - Logpath (Dateipfad der Datenspeicherung)

- Settingspath (Dateipfad der Programmeinstellungsdateien)
- AI (Adresse des analog input)
- AO (Adresse des analog output)
- DO (Adresse des digital output)
- .BGA: Zuordnung der BGA-Variablen mit manuell eingetragenen Werten für die Hb-Konzentrationen

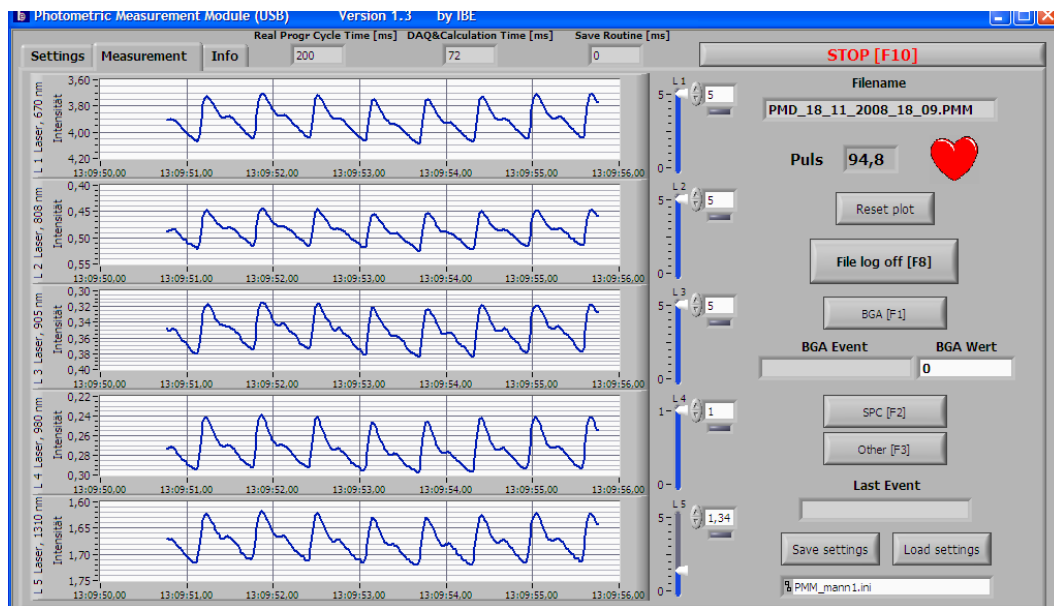


Abbildung 2.10.: Ansicht der Software zur Signalaufzeichnung

*Anm.: In dieser Darstellung der Software nimmt die Lichtintensität auf den y-Achsen nach oben hin ab.*

## 2.3. Analyse der Signale

### 2.3.1. Filtern der Signale

Die Daten werden von der PMM-Einheit vorverstärkt, aber ungefiltert übertragen. Da über den Pulswellen ein 50 Hz-Brummen und elektromagnetische Interferenzen liegen, wurden die Messdaten jedes Lasers separat zuerst über ein Filterskript in *MATLAB* tiefpassgefiltert.

Eines der primären Ziele ist es hier, das SNR möglichst hoch zu halten<sup>[37]</sup>. Als Filter erwies sich ein Butterworth-Filter fünfter Ordnung als passende Lösung. Dieser zeichnet sich durch ein sehr flaches und lineares Dämpfungsverhalten nach der defi-

nierten Grenzfrequenz aus<sup>[46]</sup>. Eine noch stärkere Dämpfung wäre auch bei kleinerer Ordnung mit einem Chesbyshev-Filter möglich gewesen.

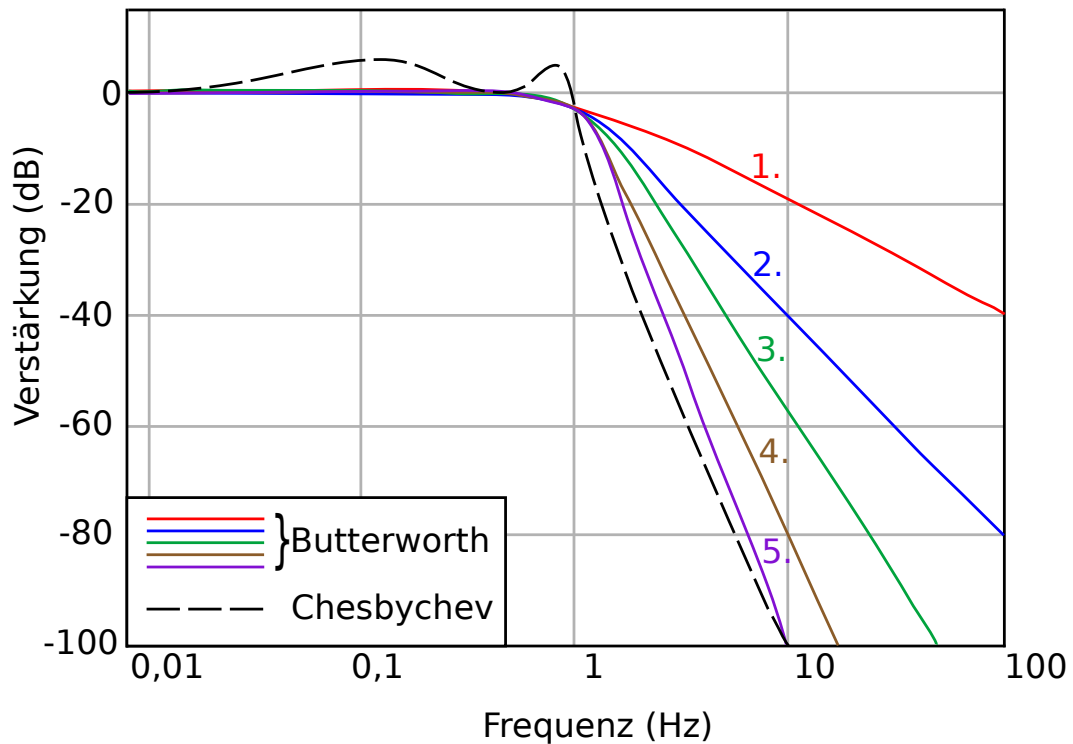


Abbildung 2.11.: Darstellung des Filterverhaltens.

Beispielhaft gezeigt sind das Verhalten von Butterworth-Filtern unterschiedlicher Ordnungen (1. bis 5. Ordnung) im Vergleich zu einem Chesbychev-Filter 1. Ordnung. Alle Filter agieren in diesem Beispiel als Tiefpass-Filter mit einer Grenzfrequenz von 1 Hz.

Dem Butterworth-Filter wurde jedoch aufgrund seiner geringeren Amplitudenanhebung im Grenzbereich<sup>[47]</sup> der Vorzug gegeben (siehe Abb. 2.11). Als Grenzfrequenz wurden 5 Hz gewählt, als Abtastrate 100 Hz.

Der Einfluss auf das Kurvenbild der PMM-Signale ist in Abb. 2.12 dargestellt.

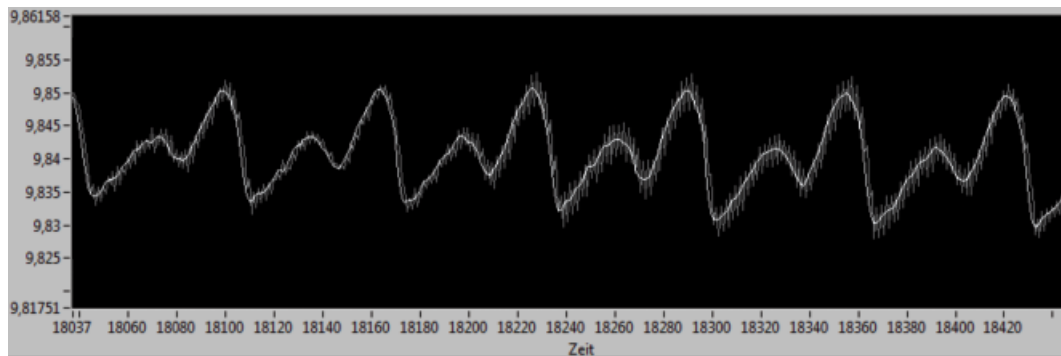


Abbildung 2.12.: Übereinandergelegter Signalkurvenverlauf von ungefiltertem (gezackter Verlauf) und gefiltertem Signal (glatter Verlauf)

Durch das 50 Hz-Brummen entstehen, wie in Abb. 2.13 zu sehen ist, falsch zu hohe Signalkurvenmaxima und falsch zu niedrige Signalkurvenminima.

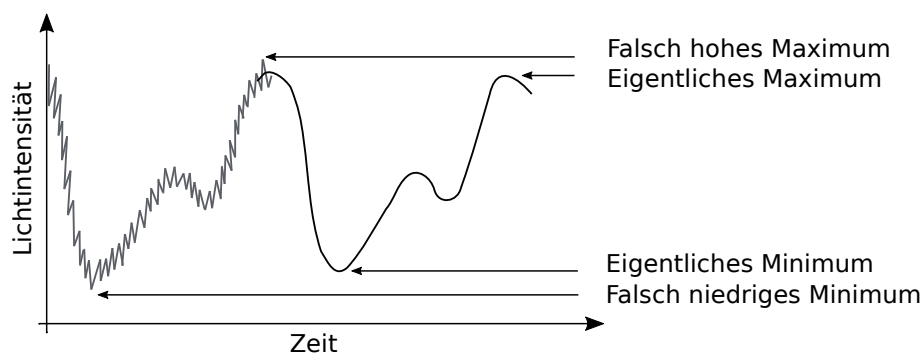


Abbildung 2.13.: Generierung von falschen Extrema durch 50 Hz-Brummen

### Der Einfluss des Filters auf die Ergebnisse

Da es sich bei der Berechnung der  $\mathbb{R}$ -Werte um eine Verhältnisbildung handelt, ergibt dies falsch zu hohe Werte für  $\mathbb{R}$ . Dieser Einfluss kann mehr oder weniger stark ausgeprägt sein, abhängig von der Intensität des PPG-Signal und der Intensität des 50 Hz-Brummens.

Durch die Anwendung des Filters nehmen die  $\mathbb{R}$ -Werte, wie in Abb. 2.14 zu sehen ist, einen gleichförmigeren Verlauf an. Diese entsprechen aus den oben genannten Gründen jedoch eher der wahren Situation. Das Ausmaß, in der die  $\mathbb{R}$ -Werte durch die Störsignale verschoben werden, ist vom verwendeten Algorithmus abhängig.

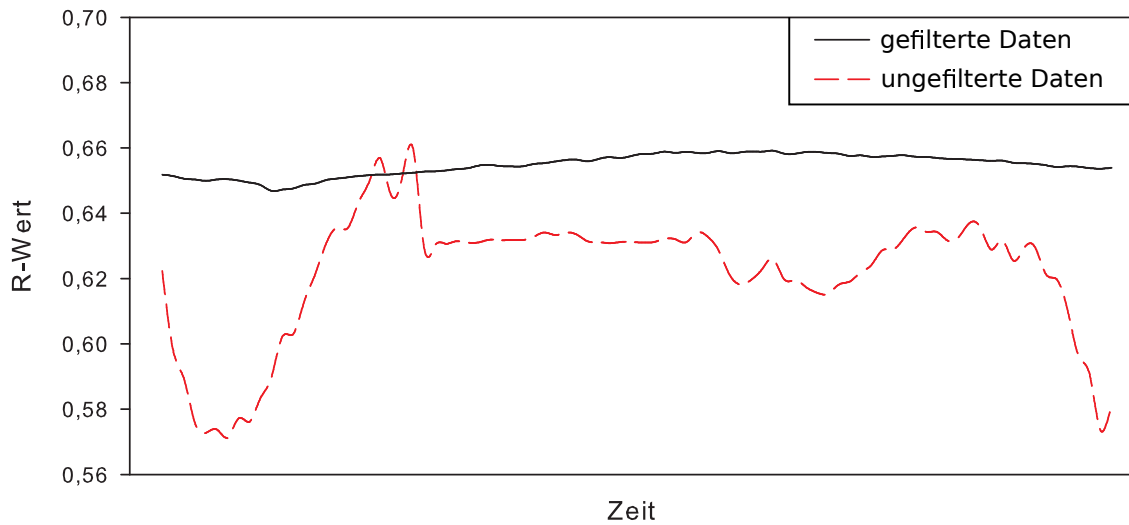


Abbildung 2.14.: Einfluss des Filters auf das Datenbild. Verlauf der  $R$ -Werte aus Rohdaten und aus gefilterten Daten

### 2.3.2. Bestimmung von Maxima, Minima, Wechsel- und Gleichanteil

Die Bestimmung der  $R$ -Werte aus den Messdaten erfolgte in einem dafür geschriebenen Programm in *LabVIEW* der Firma *National Instruments*. Die Messdaten der Laser 2 (808 nm) und 5 (1310 nm) wurden zusammen mit den jeweils während der Messung manuell eingetragenen Hb-Werten in Arrays eingelesen. Danach fand in Intervallen eine Aufteilung in Teilarrays statt, in denen die Bestimmung der jeweiligen Minima und Maxima erfolgen konnte. Danach wurden alle Messwerte mit Markierung der Minima und Maxima grafisch in einem Koordinatensystem für beide Laser dargestellt (siehe Abb. 2.15).

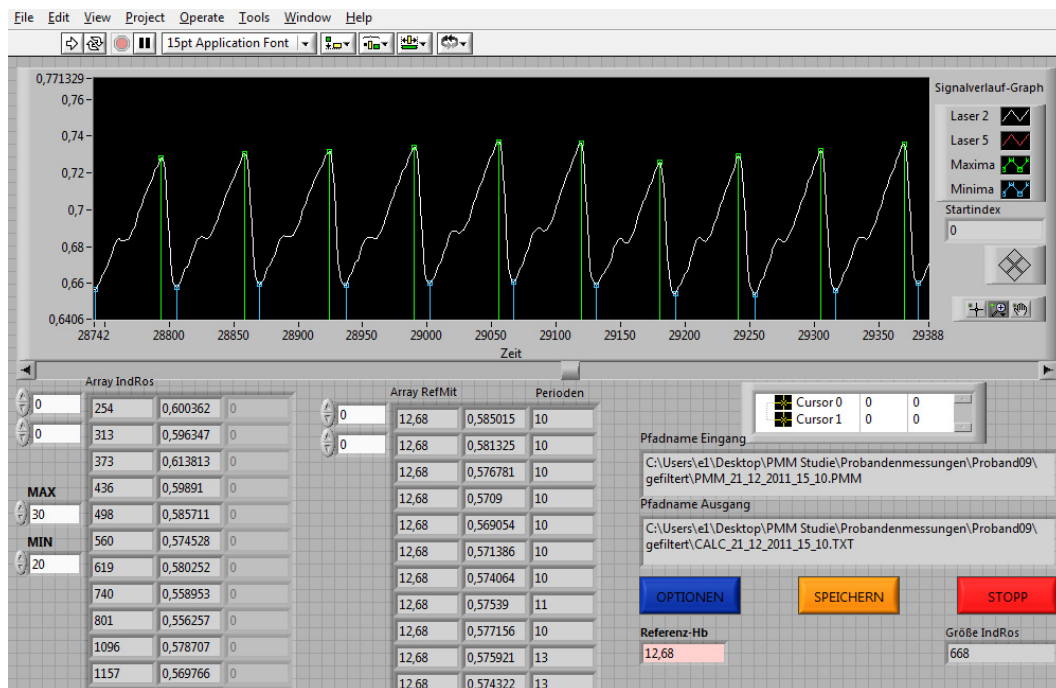


Abbildung 2.15.: Ansicht der Auswertesoftware

Der Verlauf der erfassten Transmissionssignale ist im Vergleich zu dem angenommenen Verlauf der entsprechenden Druckkurve eines Puls vertikal gespiegelt (siehe Abb. 2.3). Die Ursache dafür ist, dass bei Anwesenheit von viel absorbierenden Stoffen (z.B. viel Hämoglobin durch ein Pulsmaximum während der Systole) auch entsprechend viel Licht von diesen absorbiert wird. Dies heißt, dass auch weniger Licht bei den Photodioden des Fingerclips ankommt und die von der Software aufgezeichnete Signalstärke in Volt fällt. Entsprechend umgekehrt gilt dies natürlich auch für die Diastole.

### 2.3.3. Bestimmung der $\mathbb{R}$ -Werte

Im Rahmen dieser Studie wurden mehrere Vorgehen bei der Bestimmung der  $\mathbb{R}$ -Werte untersucht. Hierzu sei auch auf Kapitel 3.1 verwiesen. Nach statistischer Auswertung entschieden wir uns für die Bestimmung von  $\mathbb{R}$  nach dem in Kapitel 2.1.1.1 beschriebenen Ableitungsverfahren als

$$\mathbb{R} = \frac{\frac{I_1^{Rot}(t1) - I_1^{Rot}(t2)}{I_1^{Rot}(t1) + I_1^{Rot}(t2)}}{2}}{\frac{I_1^{IR}(t1) - I_1^{IR}(t2)}{I_1^{IR}(t1) + I_1^{IR}(t2)}}{2}} \quad (2.18)$$

Um Artefakte, die z.B. durch Handbewegung entstanden, aus der Auswertung heraus zu halten, wurde der zu untersuchende Datenabschnitt vor Beginn der Auswertung manuell über Angabe eines Zeitfensters festgelegt.

Um den Einfluss von eventuell verbliebenen Artefakten zu minimieren, wurden aus den auf diese Weise berechneten  $\mathbb{R}$ -Werten von bis zu 13 nacheinander folgenden Pulswellen ein Mittelwert gebildet. Diese Mittelwertbildung der Ergebnisse von mehreren aufeinander folgenden Pulswellen entspricht prinzipiell dem in vielen kommerziellen Geräten verwendeten Analyseverfahren (z.B. bei Masimo Radical-7, SET V7.6.0.1.), in denen die Ausgabe der nichtinvasiv bestimmten cHb alle 8 Sekunden erfolgt<sup>[48]</sup>. Anschließend wurden die  $\mathbb{R}$ -Werte in einer ASCII-Datei zusammen mit den manuell eingegebenen Hb-Werten der Referenzmethode gespeichert.

## 2.4. Studiendesign

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Universität zu Lübeck geprüft und in ihrer Sitzung vom 18. Januar 2011 genehmigt.

Aufgrund der später in den Kapiteln 4.4 - 4.14 diskutierten Umstände, die eine Untersuchung am Menschen deutlich komplexer machen können, wurden zwei Gruppen (Probanden und Patienten) gebildet. An der Studie nahmen 30 Patienten der Klinik für Anästhesiologie und 13 gesunde Probanden teil. Insgesamt wurden 30 Datensätze bei der Patientengruppe und 26 Datensätze bei der Probandengruppe erfasst.

Die Untersuchungsdaten wurden pseudonymisiert in Form einer Kombination aus Messdatum und Uhrzeit gespeichert. Aus den erhobenen nichtinvasiven Messdaten wurden keine therapeutischen Konsequenzen abgeleitet.

Für die Bestimmung der Hb-Konzentration über die Referenzmethode per Oximeter-einheit eines Blutgasanalyse (BGA)-Gerätes wurden alle Werte in der Patientengruppe im Rahmen der routinemäßigen Überwachung erhoben, die Blutprobenentnahme erfolgte also nicht allein für die Studie.

### 2.4.1. Datenübersicht

Im Rahmen der Studie wurden 43 Personen untersucht, die in zwei Gruppen unterteilt wurden.

Die Patientengruppe bestand aus 30 Personen, bei denen insgesamt 22 Datensätze, mit jeweils einem Datensatz für jede Person, eine für die Analyse und Verwertung ausreichende Signalqualität aufwiesen. 8 Datensätze konnten nicht verwendet werden (siehe auch Abb. 2.16). Gründe hierfür waren durchgängig nicht eindeutig zuzuordnende Pulswellenmaxima und -minima.

In der Probandengruppe wurden insgesamt 13 Personen untersucht. Hier konnte bei 9 Personen jeweils ein Datensatz erhoben, analysiert und verwendet werden. Bei einem Probanden erfolgte eine längere Untersuchung mit der Erhebung von 13 Datensätzen im Rahmen der in Kap. 3.5 dargestellten Untersuchungen. Die Datensätze aus den Untersuchungen von 3 Probanden konnten nicht verwendet werden. Gründe waren in einem Fall eine nicht ausreichende Signalqualität und in zwei Fällen musste die Untersuchung wegen äußeren, nicht mit der Studie in Zusammenhang stehenden, Umständen abgebrochen werden. Bei der längeren Untersuchung an einem Probanden waren 2 Datensätze wegen zu niedriger SNR nicht verwertbar.

	untersucht	verwertbare Datensätze
Probanden	13	10 (+12)*
Patienten	30	22

Tabelle 2.1.: Übersicht über die ausgewerteten Daten

\*Ein Proband wurde mehrfach untersucht

## 2.4.2. Primäres und sekundäres Studiendesign

Aufgrund der bereits während der Untersuchungen gewonnenen Erkenntnisse wurde das ursprüngliche Studiendesign modifiziert und um eine Studienphase erweitert. In diesem neuen Punkt wurde der Einfluss der Perfusion auf die gemessenen Signale des PMM näher beleuchtet. Die Untersuchung an Personen wurde nun zeitlich in drei Phasen durchgeführt, die jeweils aufeinander folgten: In Phase 1 erfolgte die Untersuchung der Patientengruppe, in Phase 2 die der Probandengruppe und in Phase 3 die Mehrfachuntersuchung bei einem Probanden mit dem oben genannten Ziel der genaueren Untersuchung des Perfusionseinflusses.

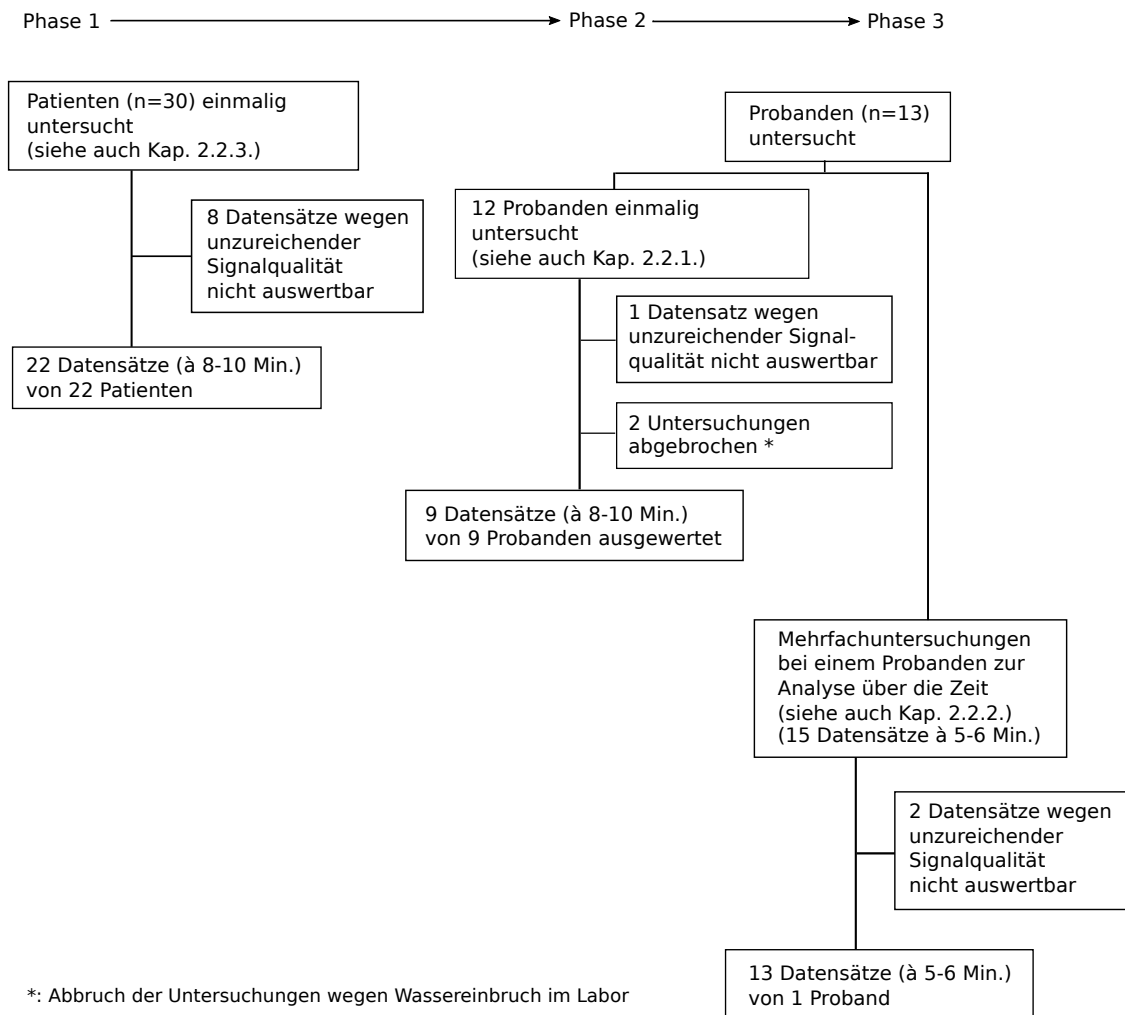


Abbildung 2.16.: Flowchart zur Datensatzerhebung.

### **2.4.3. Untersuchungsräume**

Die Untersuchungen der Patientengruppe fanden in einem Aufwachraum des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein (UKSH) auf dem Campus Lübeck, nach erfolgter Operation mit der Notwendigkeit eines arteriellen Zugangs, und auf der Intensivstation 15i der Klinik für Anästhesiologie, nach erfolgter herzchirurgischer Operation, statt. Die Probandenuntersuchungen fanden im Labor für kontrollierte Hypoxämie der Klinik für Anästhesiologie statt.

### **2.4.4. Aufklärung und Einverständniserklärung**

Die Patienten wurden gemäß des Ethikkommissionsvotums über die geplante Untersuchung aufgeklärt und gaben ihr mündliches Einverständnis. Die Einverständniserklärung konnte jederzeit mündlich widerrufen werden.

Jeder Proband wurde im Vorfeld und vor der Untersuchung nochmals mündlich über Ziel und Ablauf der Untersuchung aufgeklärt, sowie über die Risiken und Nebenwirkungen der Messung und der Blutprobenentnahme. Alle Probanden willigten schriftlich in die Untersuchung ein. Die Teilnahme an der Studie erfolgte freiwillig, unentgeltlich und es bestand für die Probanden zu jeder Zeit die Möglichkeit ohne Angabe von Gründen die Einwilligung mündlich zu widerrufen, ohne dass ihnen dabei Nachteile jedwelcher Art entstünden.

Es war mit der Ethikkommission vereinbart, dass die Patienten, soweit die Untersuchung die Versorgung nicht beeinflusste, im Aufwachraum und der Intensivstation untersucht werden konnten. Voraussetzung war, dass sich die Hb-Konzentration in einem Bereich befand, der wissenschaftlich von Interesse war. Die Patienten wurden (gemäß Ethikkommissionsvotum) vor der Untersuchung beziehungsweise im Nachhinein darüber informiert.

## **2.5. Untersuchungsaufbau**

### **2.5.1. Untersuchungsaufbau bei der Patientengruppe**

Die Untersuchung der Patienten auf der Intensivstation erfolgte in liegender Position. Die Positionierung der Fingerclips und das Vorgehen bei der Untersuchung der

Lichtsignale erfolgte analog zu dem Vorgehen in der Probandengruppe. Die Blutproben wurden über bereits in der Arteria (A.) radialis liegende arterielle Gefäßkatheter gewonnen und ebenfalls in den vor Ort befindlichen BGA-Geräten direkt im Anschluss analysiert.

### 2.5.2. Untersuchungsausbau bei der Probandengruppe

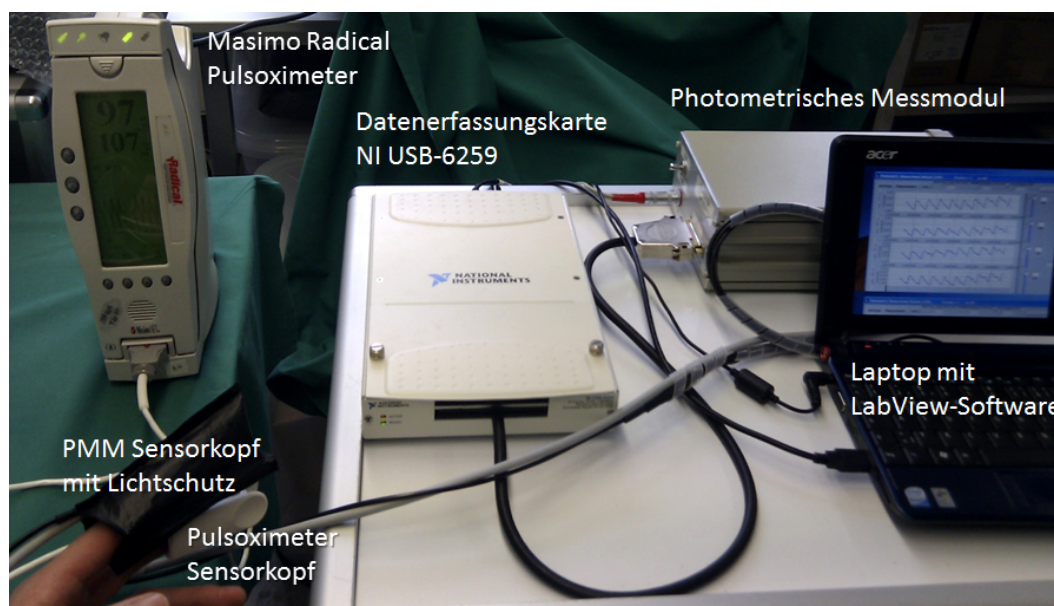


Abbildung 2.17.: Untersuchungsaufbau

Während der Proband in aufrechter Position saß, wurde an seinen rechten Zeigefinger der PMM-Sensorclip angelegt. Dieser wurde mit einem lichtundurchlässigen Fingerling überzogen, wodurch der Störeinfluss von Umgebungslicht minimiert wurde. An den Mittelfinger wurde der Fingerclip des Pulsoximeters vom Typ *Masimo Radical Signal Extraction Pulse Oximeter* angelegt. Hiermit wurde der Perfusionsindex gemessen. Nach 8-10 minütiger Messung erfolgte die venöse, ungestaute Blutprobenentnahme mittels heparinierter Spritze aus der rechten Vena (V.) mediana cubiti. Die Bestimmung der Hb-Konzentration erfolgte direkt im Anschluss über die Oximereinheiten der BGA-Geräte. Als Referenzwert wurde der Mittelwert der beiden Ergebnisse angenommen.

### 2.5.3. Untersuchungsaufbau in Phase 3 der Studie

In Phase 3 dieser Studie (siehe auch Abb. 2.16) fanden Mehrfachuntersuchungen bei einem Probanden statt. Ziel war es hier, den Einfluss verschiedener Laserkonfigurationen untereinander zu vergleichen, sowie den Signalverlauf über die Zeit bei konstanten Bedingungen zu beobachten. Es wurde insbesondere der Zusammenhang zwischen der Perfusion des Untersuchungsgebiets mit dem daraus resultierenden SpHb analysiert.

## 2.6. Die Referenzmethode

Als Referenzmethode zur Bestimmung der Hb-Konzentration diente die Bestimmung über die Oximeteereinheit von BGA-Geräten. Bei diesem Verfahren werden oxygeniertes Hämoglobin ( $\text{HbO}_2$ ) und desoxygeniertes Hämoglobin (HHb) gemessen und aus deren Verhältnis die Sauerstoffsättigung des Hämoglobins ( $s\text{O}_2$ ) berechnet. Die Hämoglobinkonzentration (cHb) wird direkt bestimmt. Sie wird dabei aus verschiedenen Hb-Derivaten zusammengesetzt. Die Blutproben wurden in Kunststoffspritzen mit Lithium-Heparin als Antikoagulans transportiert.

### 2.6.1. Referenzmethode bei Patienten

Die hierfür nötige Blutprobenentnahme erfolgte bei der Patientengruppe arteriell. Als BGA-Geräte standen bei den Patientenuntersuchungen im Aufwachraum und der Intensivstation 15i Geräte des Typs *GEM Premier 4000* zur Verfügung.

### 2.6.2. Referenzmethode bei Probanden

Die Blutprobenentnahme erfolgte bei der Probandengruppe ungestaut venös aus der V. mediana cubiti. Im Labor für kontrollierte Hypoxämie standen zwei *Instrument Laboratory IL 682 Co-Oximeter System* BGA-Geräte zur Verfügung. Die entnommenen Blutproben wurden mit beiden baugleichen Geräten untersucht. Als Referenzwert wurde der Mittelwert beider Ergebnisse gewertet, ein Unterschied von mehr als 0,3 g/dL zwischen den Ergebnissen konnte jedoch bei keiner Blutprobe festgestellt werden.

### 2.6.3. Messgenauigkeit der Referenzmethode

Bei beiden Gerätetypen erfolgt die Hb-Konzentrationsbestimmung spektralphotometrisch bei mehreren Wellenlängen. Die Qualität der Analyse durch die BGA-Geräte und die Korrelation der Ergebnisse ist verglichen mit Laborstandardmethoden § (z.B. Bestimmung mittels Cyanmethämoglobinmethode) ausreichend gut<sup>[49,50]</sup>.

Gehring et al. untersuchten 2007<sup>[51]</sup> die Messgenauigkeit von baugleichen BGA-Geräten. Für das *Instrument Laboratory IL 682 Co-Oximeter System* gaben sie einen Bias von 0,38 g/dL, eine Standardabweichung von 1,18 g/dL und ein Konfidenzintervall von -0,37 g/dL bis 1,13 g/dL an. Bénétiau-Burnat et al. untersuchten 2008<sup>[52]</sup> die Messgenauigkeit des in dieser Studien verwendeten *GEM Premier 4000*. Sie stellten eine Standardabweichung von 0,06 g/dL und ein Konfidenzintervall von -0,08 bis 0,09 g/dL fest.

## 2.7. Bestimmung der Hämoglobinkonzentration

Aus den bei den Untersuchungen erfassten Datensätzen wurden nach Durchsicht und manueller Auswahl von möglichst artefaktarmen Zeitfenstern gemäß Formel 2.18  $R$ -Werte berechnet. Diese  $R$ -Werte wurden später mit den mittels Oximeter-einheit des BGA-Gerätes bestimmten Hb-Konzentrationen statistisch verglichen. Die Bestimmung des SpHb erfolgte über lineare Regression aller  $R$ -Werte und jeweilige Zuordnung jedes  $R$ -Werts zu dieser Eichgeraden (siehe auch Kapitel 3.2)

## 2.8. Bestimmung des Perfusionsindex

Die Bestimmung des Perfusionsindex (PI) erfolgte während der Probandenuntersuchung über das Pulsoximeter *Masimo Radical RDS-1* (Masimo Corporation, Irvine, USA) und bei der Datenanalyse aus den von der PMM-Einheit aufgezeichneten Daten im direkten Vergleich mit den  $R$ -Werten. Der Perfusionsindex wird als ein Indikator für die Durchblutungssituation der Messstelle betrachtet<sup>[53]</sup>. Er wird ent-

---

§ Aufgrund der Komplexität der möglichst präzisen Bestimmung der Hämoglobinkonzentration ist eine DIN-Norm etabliert (DIN 58931), die jedoch nur sehr aufwändig umzusetzen ist.

weder ohne Einheit oder in Prozent angegeben. Welche Werte er dabei annehmen kann, ist abhängig vom verwendeten Algorithmus. Dabei steht ein großer PI für eine gute Perfusion der Messstelle und daraus resultierend eine bessere Eignung für die Puls(häm-)oxymetrie als ein niedriger PI<sup>[35,54]</sup>. Ein Grund dafür ist eine bessere SNR durch höhere Signalkurven.

Es konnte gezeigt werden, dass es eine Korrelation zwischen dem PI und der peripheren Rekapillarisationszeit gibt<sup>[55]</sup> und diese als nichtinvasive Methode besser zur Vorhersage des Schweregrads bestimmter Krankheitsverläufe dient, als SpO<sub>2</sub> und Herzfrequenz<sup>[56]</sup>.

Die erhobenen Werte sowie die Referenzbereiche gelten dabei lediglich für die dafür vorgesehenen Stellen wie z.B. das Fingerendglied oder das Ohrläppchen. Für dieses Gerät gibt der Hersteller einen Wertebereich von 0,02 bis 20 % an, wobei eine für pulsoximetrische Messungen ausreichende Durchblutungssituation mit einem Wert  $\geq 1$  % angegeben wird.

Der genaue Algorithmus, nach dem das *Radical RDS-1* arbeitet, wird vom Hersteller nicht angegeben. Im Allgemeinen erfolgt die Messung des PI durch Lichtsignale im Rot- oder Infrarotbereich. Dabei wird ein Index aus den Anteilen der pulsatilen (*AC*) und der nichtpulsatilen (*DC*) Signale gebildet und in Prozent angegeben<sup>[53]</sup>:

$$PI = \frac{AC}{DC} \cdot 100\% \quad (2.19)$$

In dieser Studie wurde der PI aus den erhobenen PMM-Rohdaten bestimmt über die Formel 2.20.

$$PI = \frac{I_1^{808nm}(t1) - I_1^{808nm}(t2)}{\frac{I_1^{808nm}(t1) + I_1^{808nm}(t2)}{2}} \cdot 100\% \quad (2.20)$$

Um eine Unabhängigkeit des berechneten PI von der Sauerstoffsättigung des jeweiligen Patienten oder Probanden zu erreichen, wurde die Berechnung des PI aus den Transmissionsdaten des Laser 2 bei einer Wellenlänge von 808 nm (isosbestischer Punkt) durchgeführt.

## 2.9. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit den Softwares *SPSS 17.0* der Firma *IBM* und *Sigmaplot 12.0* der Firma *Systat*.

Die Anzahl der Messergebnisse, die zur Berechnung der  $\mathbb{R}$ -Werte einer jeden Untersuchung verwendet wurden, hing von der Datenqualität ab. So wurden zwischen 90 und 919  $\mathbb{R}$ -Werte zur Berechnung des SpHb für jeden Patienten verwendet. Jeder dieser  $\mathbb{R}$ -Werte wurde aus den Daten von jeweils 2 bis 13 einzelnen Pulswellen berechnet.

Für die Korrelationsanalysen eignete sich das Verfahren nach *Bravais-Pearson*<sup>[57]</sup>. Berechnet wurden jeweils der Korrelationskoeffizient  $r$  unter Annahme eines linearen Zusammenhangs der erhobenen Werte und das Bestimmtheitsmaß  $R^2$  als näherungsweise Angabe zur Streuung der Varianz.

Zur grafischen Vergleichsdarstellung des untersuchten nichtinvasiven Verfahrens und der Referenzmethode wurde die Methode des Bland-Altman-Diagramms<sup>[58]</sup> gewählt. Hiermit können nicht nur die durchschnittliche Differenz der Wertepaare, sondern auch die Streuung der Differenzen und systematische Abweichungen adäquat grafisch dargestellt werden<sup>[59]</sup>. Dieses Verfahren eignet sich im Kontext dieser Studie besonders bei der Fragestellung nach Vergleichbarkeit und klinischer Verwertbarkeit des untersuchten nicht-invasiven Verfahrens.

Untersucht und angegeben wurden jeweils Bias, Standardabweichung und die 95%-Konfidenzintervalle (95% limits of agreement).

Zur Untersuchung des quantitativen Zusammenhangs zwischen den erhobenen Messwerten und der Referenzmethode wurden multiple lineare Regressionsanalysen berechnet und grafisch dargestellt. Die Untersuchung und der Vergleich von Zusammenhängen bei der linearen Regressionsanalyse wurden mittels Parallellinienuntersuchung durchgeführt. Eine statistische Signifikanz wurde bei  $p \leq 0,05$  angenommen.

Im Rahmen der Fragestellung nach klinisch bedeutender Präzision bei der Erhebung der SpHb wurde ein *error analysis grid* (siehe Abb. 4.3) nach dem Vorbild von Morey et al.<sup>[60]</sup> angefertigt.

## 3. Ergebnisse

### 3.1. Auswahl des verwendeten Algorithmus

In Kapitel 2.1.1.1 wurde auf die Herleitung zweier Algorithmen eingegangen und dargestellt, warum diese jeweils als Maß für die Hb-Konzentration dienen können. Außer dem Ableitungs-, sowie dem peak- & valley-Verfahren wurden auch weitere Algorithmen getestet, welche Modifikationen darstellen.

$$\begin{array}{lll}
 \mathbf{A1:} & \frac{\ln \frac{I_1^{Rot}(t2)}{I_1^{Rot}(t1)}}{\ln \frac{I_1^{IR}(t2)}{I_1^{IR}(t1)}} & \mathbf{A2:} \frac{\ln \frac{I_1^{Rot}(t1) - I_1^{Rot}(t2)}{I_1^{Rot}(t2)}}{\ln \frac{I_1^{IR}(t1) - I_1^{IR}(t2)}{I_1^{IR}(t2)}} & \mathbf{A3:} \frac{\ln \frac{I_1^{Rot}(t1) - I_1^{Rot}(t2)}{I_1^{Rot}(t2)}}{\ln \frac{I_1^{IR}(t1) - I_1^{IR}(t2)}{I_1^{IR}(t1)}}
 \end{array}$$

$$\begin{array}{ll}
 \mathbf{A4:} & \frac{\frac{I_1^{Rot}(t1) - I_1^{Rot}(t2)}{I_1^{Rot}(t1) + I_1^{Rot}(t2)}}{2}}{\frac{I_1^{IR}(t1) - I_1^{IR}(t2)}{I_1^{IR}(t1) + I_1^{IR}(t2)}}{2}} & \mathbf{A5:} \frac{\ln \frac{I_1^{Rot}(t1) - I_1^{Rot}(t2)}{I_1^{Rot}(t1) + I_1^{Rot}(t2)}}{2}}{\ln \frac{I_1^{IR}(t1) - I_1^{IR}(t2)}{I_1^{IR}(t1) + I_1^{IR}(t2)}}{2}}
 \end{array}$$

Die statistische Auswertung (siehe Tab. 3.1) ergab einen kleinen Vorteil für Algorithmus A4 nach dem Ableitungsverfahren. Zurückführen könnte man dies darauf, dass diese Methode eine im Vergleich zur peak- & valley-Methode (A1) größere Unempfindlichkeit gegenüber Signalrauschen und Artefakten bietet<sup>[37]</sup>.

Algorithmus	A1	A2	A3	A4	A5
$\emptyset \mathbb{R}$	2,923	0,728	0,744	0,747	3,036
Korrelationskoeffizient $r$ ( $\mathbb{R}$ vs. cHb)	0,741	-0,749	-0,746	-0,762	0,734

Tabelle 3.1.: Statistische Auswertung verschiedener Algorithmen zur Bestimmung von  $\mathbb{R}$

## 3.2. Errechnung des cpHb

Für die Bestimmung des cpHb aus den errechneten  $\mathbb{R}$ -Werten ergab sich folgender Zusammenhang:

$$cpHb = -37,879 \cdot \mathbb{R} + 39,705 \quad (3.1)$$

Die auf diese Weise errechneten cpHb-Werte dienten zum Vergleich des in dieser Studie angewandten Verfahrens mit kommerziellen Geräten.

## 3.3. Bland-Altman Analyse

In der graphischen Darstellung nach Bland und Altman (Abb. 3.1) sind die Ergebnisse der untersuchten PMM-Methode im Vergleich zur gewählten Referenzmethode der Bestimmung der Hb-Konzentration per Oximeter abgebildet. Auf der y-Achse ist die Differenz der Messergebnisse beider Verfahren gegen die Referenzmesswerte des Oximeters auf der x-Achse aufgetragen.

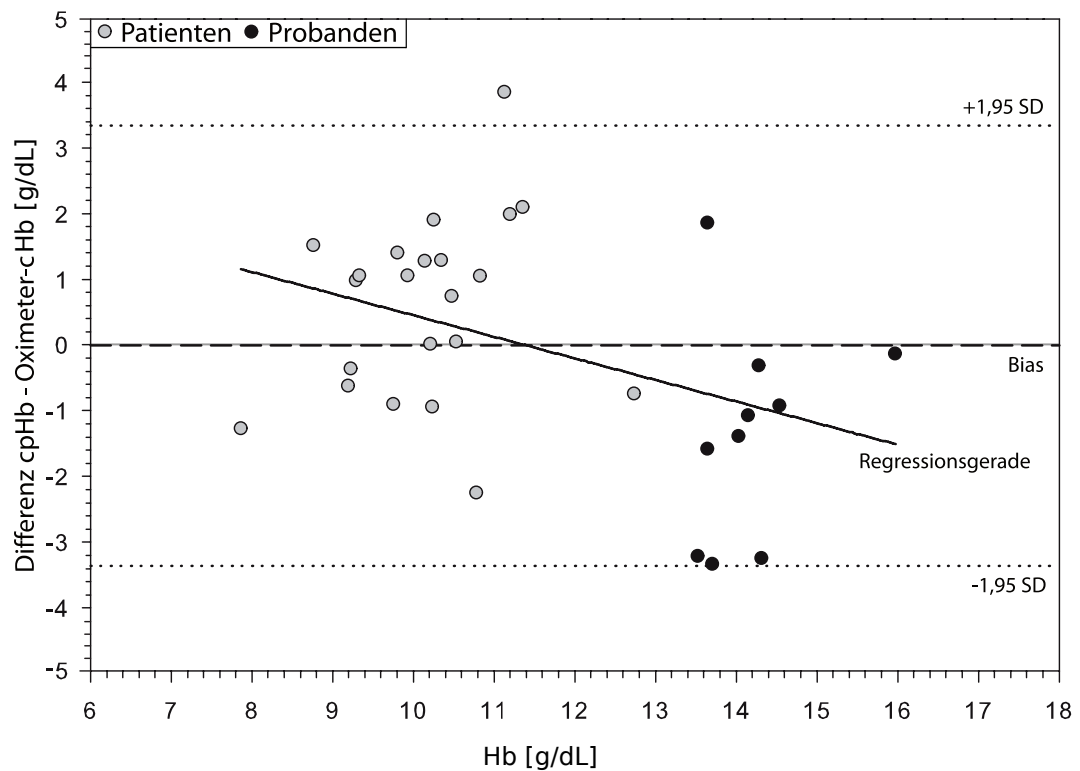


Abbildung 3.1.: Bland-Altman Graph aller Untersuchungsergebnisse

Die Regressionsgerade zeigt die Tendenz des PMM auf, niedrige Hb-Konzentrationen eher zu überschätzen und hohe dagegen zu unterschätzen.

Allerdings ist dieser Effekt nur in der Analyse aller erhobenen Werte über das komplette erfasste Spektrum der Hb-Konzentrationen nachweisbar. In den Subgruppenanalysen lässt sich dieser Effekt nicht signifikant nachweisen (s. Abb. 3.2 und 3.3).

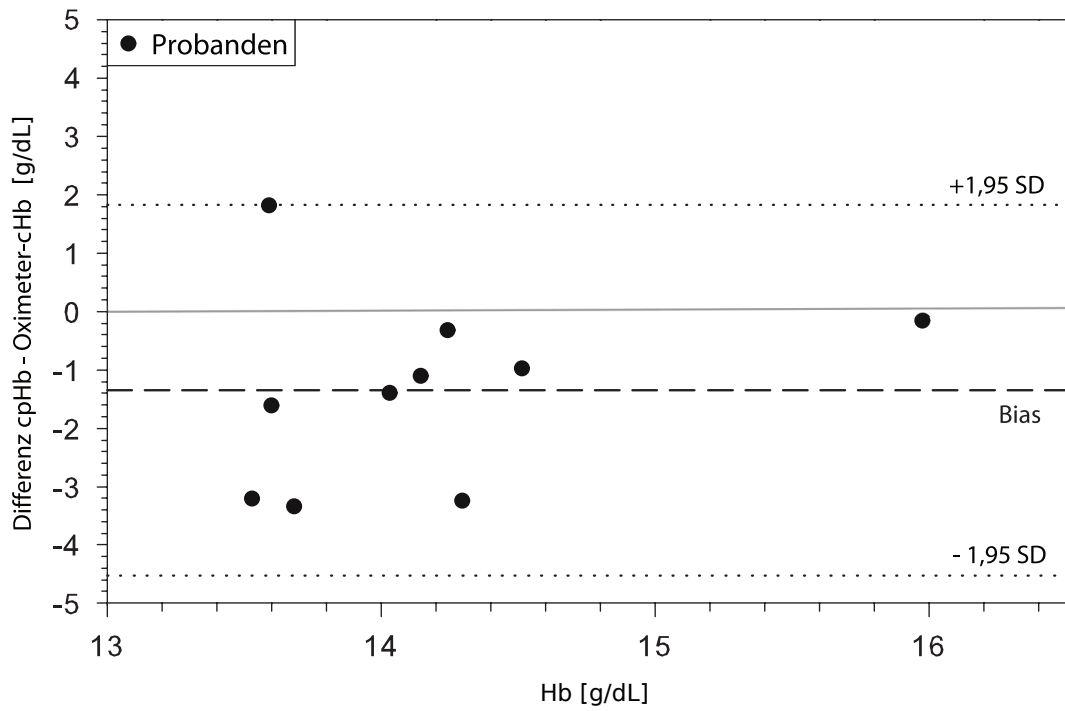


Abbildung 3.2.: Bland-Altman Graph zu den Untersuchungsergebnissen bei der Probandengruppe

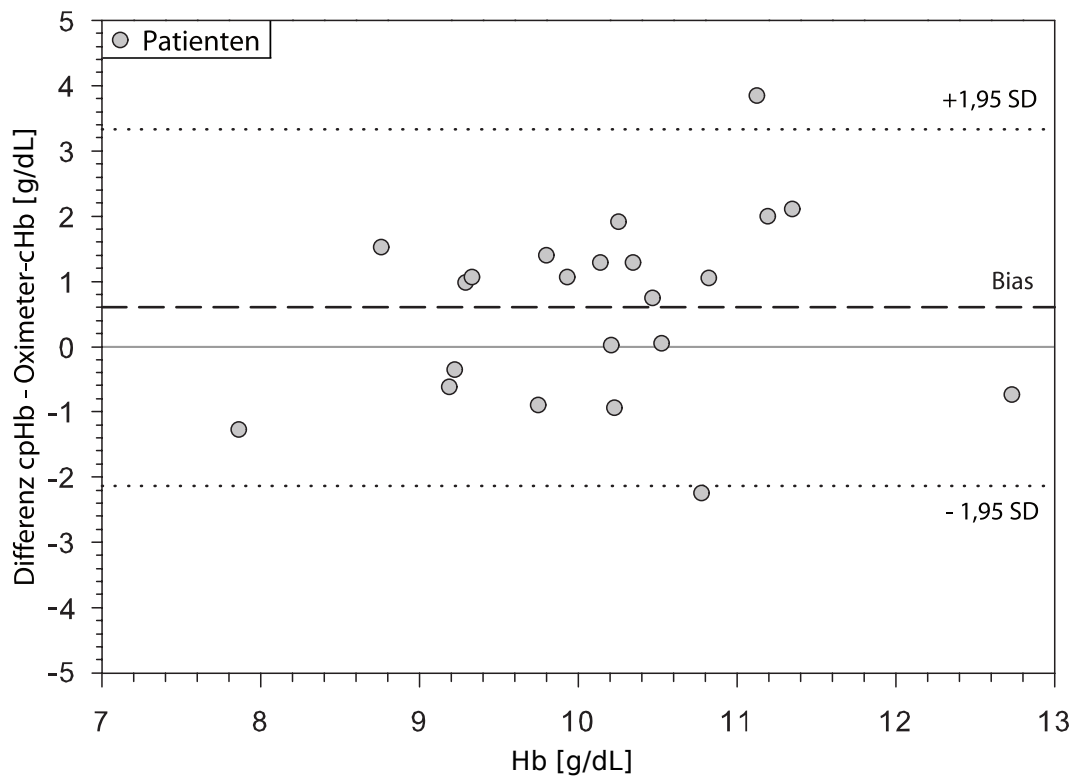


Abbildung 3.3.: Bland-Altman Graph zu den Untersuchungsergebnissen bei der Patientengruppe

### 3.4. Vergleich mit kommerziellen Geräten

Im Zuge der Literaturrecherche wurde ein Vergleich des in dieser Studie angewandten Verfahrens zu bereits kommerziell erhältlichen Geräten gezogen.

	PMM-Modul	Masimo Radical-7	Orsense NBM-200	Masimo Pronto-7
Korrelation cpHb vs cHb	$r = 0,76$ $R^2 = 0,58$	$r = 0,85^{[61]}$ $r = 0,77$ bzw. $0,67^{[31]}$ $R^2 = 0,5^{[17]}$ $R^2 = 0,73^{[61]}$ $R^2 = 0,69^{[62]}$	$r = 0,69^*$ $R^2 = 0,47^{[63]}$	$r = 0,74^{[64]}$
Bias [g/dL]	0,01	-0,27 <sup>[17]</sup> -0,9 <sup>[61]</sup> -0,1 <sup>[65]</sup> 0,29 bzw. 0,05 <sup>[31]</sup>	0,1 <sup>[66]</sup>	-0,20; <sup>[64]</sup> 0,19; <sup>[64]</sup> 1,01; <sup>[64]</sup> 1,32; <sup>[64]</sup> 1,10 <sup>[64]</sup> -0,1 <sup>[65]</sup> 0,14 <sup>[67]</sup>
limits of agreement ( $\pm 1,95$ SD) [g/dL]	+3,34; -3,36	+1,36; -3,16 <sup>[61]</sup> +3,8; -4,7 <sup>[68]</sup> +1,0; -1,0 <sup>[69]</sup>	+1,79; -1,59 <sup>[66]</sup>	
95%- Konfidenzintervall	0,61; -0,62	0,08-0,49 <sup>[31]</sup> bzw. 0,22-0,31 <sup>[31]</sup>	0,69 <sup>[63]</sup>	1,08-1,24 <sup>[64]</sup>
Standard- abweichung [g/dL]	$\pm 1,71$	$\pm 1,13^{[61]}$ $\pm 1,1^{[65]}$	$\pm 1,4^{[63]}$ $\pm 0,86^{[66]}$	$\pm 1,1^{[65]}$ $\pm 2,76^{[67]}$

Tabelle 3.2.: Vergleich des PMM-Moduls mit kommerziellen Geräten

\*errechnet aus<sup>[63]</sup>

### 3.5. Zusammenhang von $\mathbb{R}$ und Perfusion

Um den Einfluss des vom Fingerclip ausgeübten Drucks auf das Kapillarbett und das Messergebnis zu untersuchen, wurde bei einem gesunden Probanden eine 43-minütige Untersuchung bei konstanten Messbedingungen und Geräteeinstellungen durchgeführt.

#### 3.5.1. Verlauf der $\mathbb{R}$ -Wert Ratios

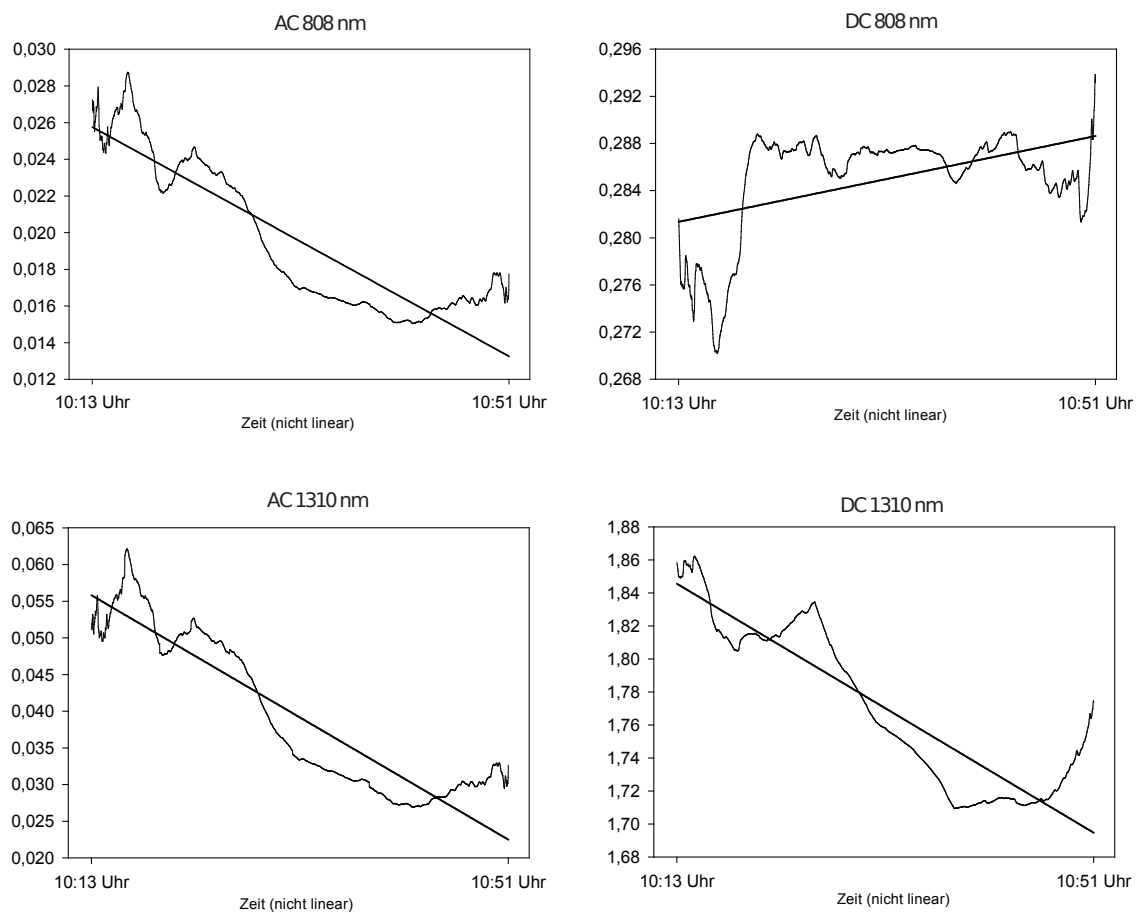


Abbildung 3.4.: Verlauf der  $\mathbb{R}$ -Ratios (vgl. Formel 2.18) am Beispiel einer Untersuchung. Dargestellt sind die Zwischenergebnisse bei der Bestimmung der Werte für AC- und DC-Bereiche der Transmissionssignale, jeweils für beide verwendeten Wellenlängen.

In Abb. 3.4 sind die Verläufe der AC- und DC-Quotienten während einer 45-minütigen Untersuchung bei einem gesunden Probanden getrennt nach Wellenlänge aufgetragen. Anhand der Regressionsgeraden lässt sich eine Abnahme der Quotientenwerte für die AC-Werte bei 808 nm und die AC- und DC-Werte bei 1310 nm feststellen. Dagegen steigen die Werte für DC-Anteile bei 808 nm, oder bleiben zumindest auf ungefähr einem Level. Daraus resultieren die beobachteten Effekte auf die errechneten PI und cpHb.

Deutlicher visualisiert zeigt den Effekt Abb. 3.5, in welcher der Verlauf der beiden einzelnen Dividenden der zur Berechnung von IR verwendeten Formel während einer 38-minütigen, durchgehenden Untersuchung gezeigt sind.

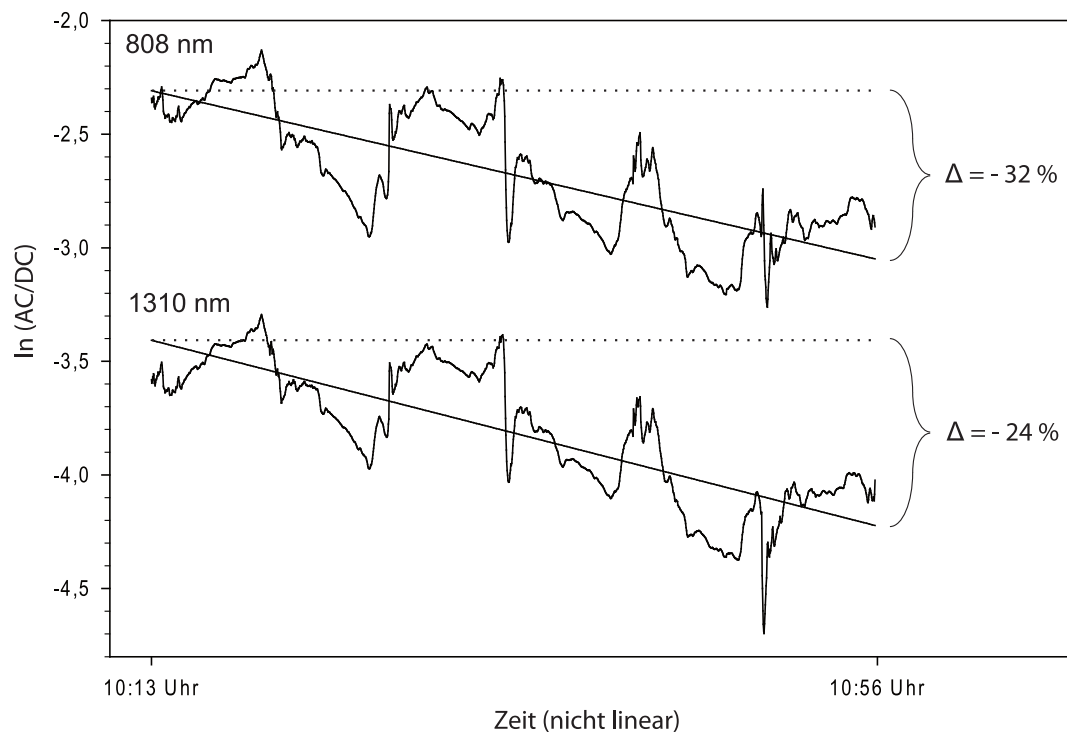


Abbildung 3.5.: Verlauf der einzelnen AC/DC-Verhältnisse bei der Berechnung von IR bei längerer Untersuchung an einem Finger mit Regressionsgeraden und horizontalen Orientierungslinien

Die für diese Daten angewandte Parallellinienanalyse ergab einen signifikanten Unterschied in der Steigung der Regressionsgeraden ( $p < 0,001$ ).

Der unterschiedlich starke Abfall der AC/DC-Ratios, sowohl für 808 nm als auch

für 1310 nm, erklärt in diesem Zusammenhang den in Abb. 3.6 gezeigten Verlauf mit Anstieg von  $\mathbb{R}$ .

### 3.5.2. Verlauf von $\mathbb{R}$ und Perfusionsindex

Das PMM-Verfahren ist durch sein Prinzip, welches auf der Analyse von pulsatischen Signalen beruht, von der Durchblutung der untersuchten Körperstelle abhängig. Daher stellte sich uns die Frage, welchen Einfluss eine Änderung der Durchblutung, nicht aber der Gesamthämoglobinkonzentration, auf das Datenbild und den daraus errechneten cpHb hat. In der in Kap. 3.5.1 beschriebenen Untersuchung gingen wir von einer beobachtbaren Abnahme der Perfusion im Verlauf der Zeit aus. Aus diesem Grund analysierten wir die Daten auf Zusammenhänge zwischen Perfusion und  $\mathbb{R}$  bzw. cpHb.

Bei der Auswertung der Daten wurde der Perfusionsindex (siehe auch Kap. 2.8) als Maß für die Durchblutung des Fingerendglieds gewählt. Der Verlauf von  $\mathbb{R}$  und Perfusionsindex während dieser Untersuchung ist in Abb. 3.6 dargestellt.

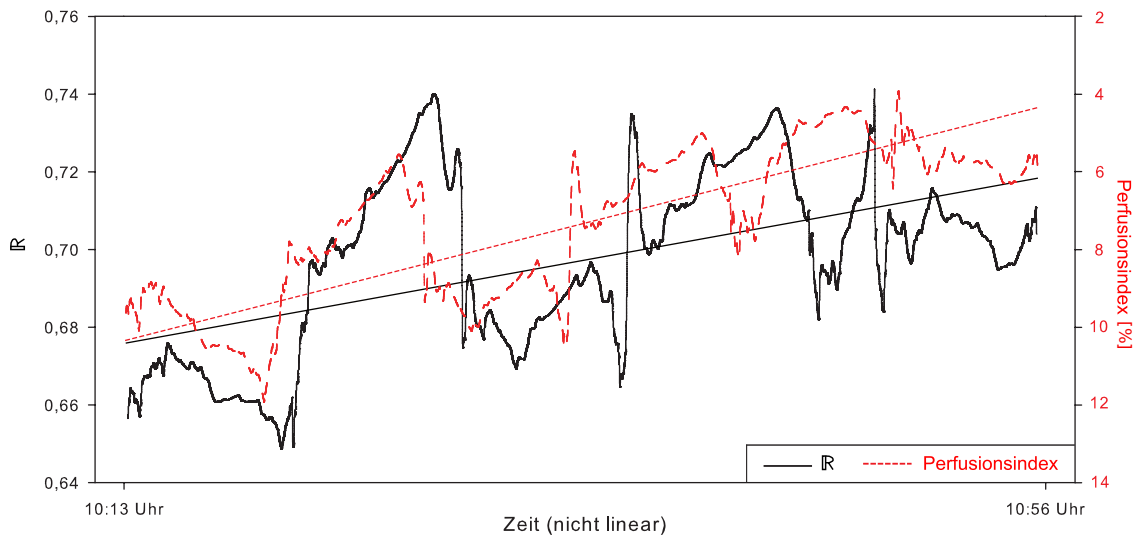


Abbildung 3.6.: Verlauf von  $\mathbb{R}$  und Perfusionsindex mit Regressionsgeraden während einer Messung

Aufgrund der unterschiedlichen Mittelung (je nach Datenqualität wurden die  $\mathbb{R}$ -Werte zwischen 2 und 13 zusammenhängender Pulsschläge gemittelt) der  $\mathbb{R}$ -Werte

in einem Datensatz sind die beiden Kurven zeitlich verzerrt. Trotzdem scheinen beide Kurven sehr ähnlich zu verlaufen und weisen Peaks zu gleichen Zeitpunkten auf.

In der statistischen Analyse bestätigte sich diese Beobachtung:

	Korrelation und Bestimmtheitsmaß	Signifikanzniveau	Anzahl der errechneten Werte
PI (808 nm) vs. $\mathbb{R}$	$r = -0,84$ $R^2 = 0,71$	$p \leq 0,05$	$n = 1771$
PI (1310 nm) vs. $\mathbb{R}$	$r = -0,74$ $R^2 = 0,55$	$p \leq 0,05$	$n = 1771$

In der Regressionsanalyse zeigte sich ein Trend zur Abnahme des PI und parallel dazu eine Zunahme von  $\mathbb{R}$ . Das würde dafür sprechen, dass eine Abnahme der Perfusion mit einer Abnahme des aus  $\mathbb{R}$  ermittelten cpHb einhergeht (siehe Abb. 3.7).

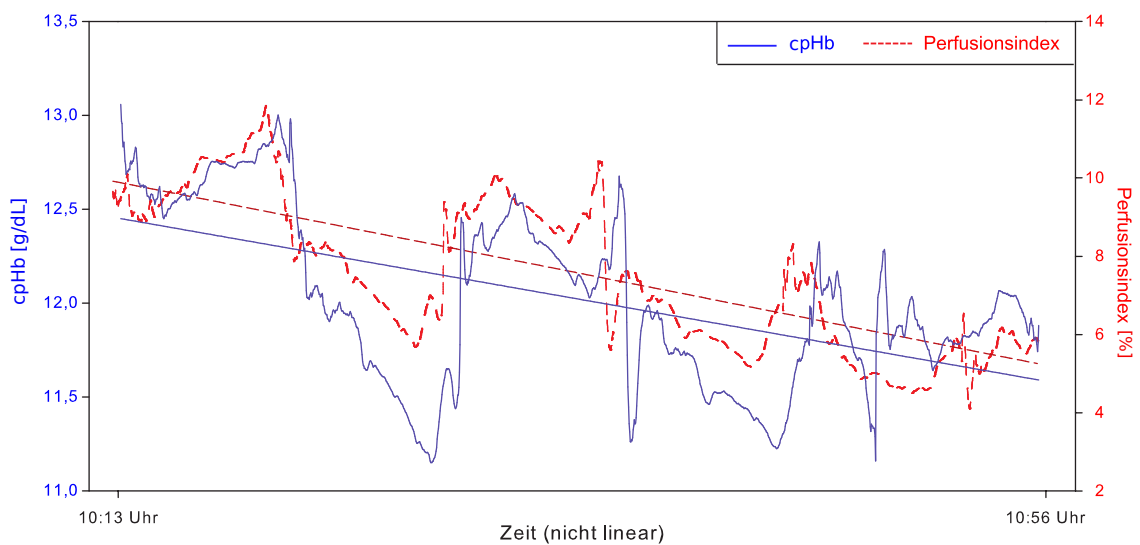


Abbildung 3.7.: Verlauf der Hämoglobinkonzentration und des Perfusionsindex mit Regressionsgeraden während einer Messung

In der Parallellinienanalyse der Perfusionsindizes bei 808 nm zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Steigung der Regressionsgeraden ( $p < 0,001$ ), was bedeutet,

dass eine Veränderung der Perfusion sehr wahrscheinlich mit einer Veränderung des cpHb einhergeht. Aus den Untersuchungen in der Probandengruppe kann davon ausgegangen werden, dass dies auch bei konstanter Gesamthämoglobinkonzentration der Fall ist. Demnach handelt es sich um einen systematischen Fehler.

### 3.5.3. Korrelation von $\mathbb{R}$ und Perfusionsindex

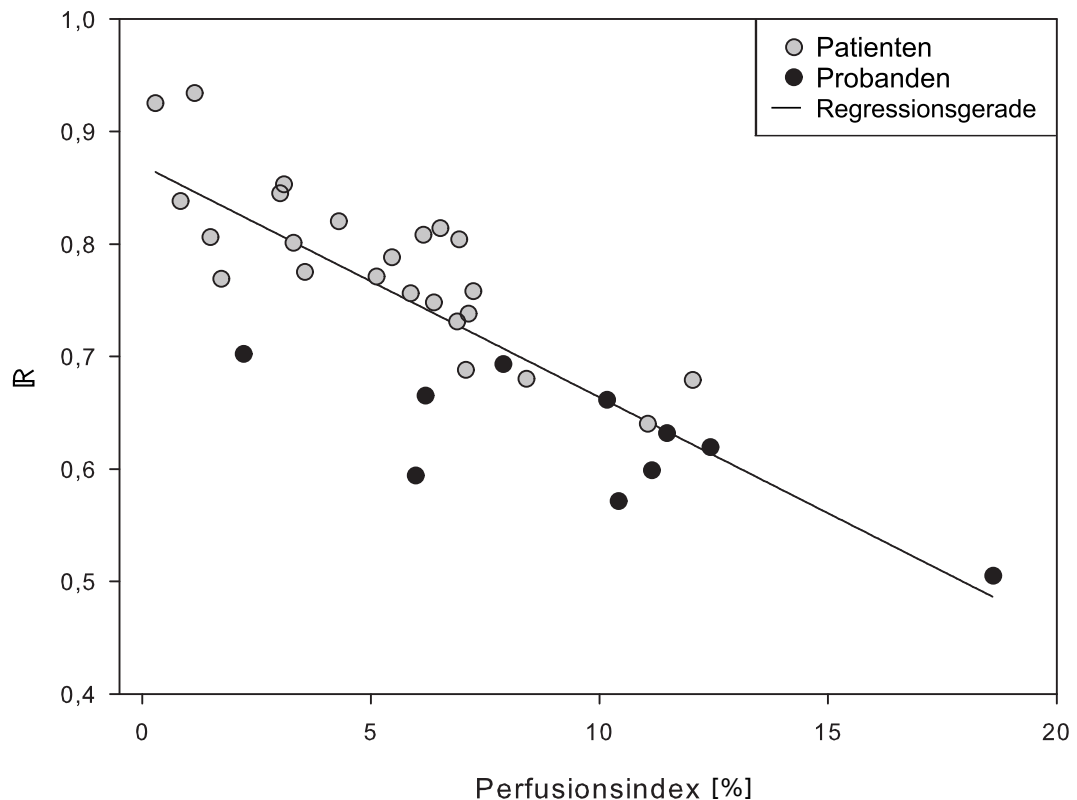


Abbildung 3.8.: Streudiagramm  $\mathbb{R}$  vs. Perfusionsindex

In Abb. 3.9 sind die errechneten  $\mathbb{R}$ -Werte gegenüber den aus denselben Daten errechneten Perfusionsindizes aufgetragen. Die Korrelation von  $r = -0,89$  ( $R^2 = 0,79$ ,  $p < 0,001$ ) ist höher als die Korrelation zwischen  $\mathbb{R}$  und tatsächlicher Hb-Konzentration ( $r = 0,76$ ,  $R^2 = 0,58$ ).

Die statistische Auswertung ergab für die Korrelation zwischen  $\mathbb{R}$  und dem PI, bestimmt bei 808 nm:  $r = -0,840$  ( $R^2 = 0,706$ ,  $p < 0,001$ ). Untersucht wurden auch die Korrelation zwischen  $\mathbb{R}$  und einem PI bei 1310 nm:  $r = -0,737$  ( $R^2 = 0,543$ ,  $p < 0,001$ ).

Es sei hier angemerkt, dass sich die verwendeten Verfahren und Formeln zur Bestimmung von PI und  $\mathbb{R}$  ähneln und dies wohl ein Grund für diese Korrelation ist.

### 3.5.4. Korrelation der Hb-Konzentration und des Perfusionsindex

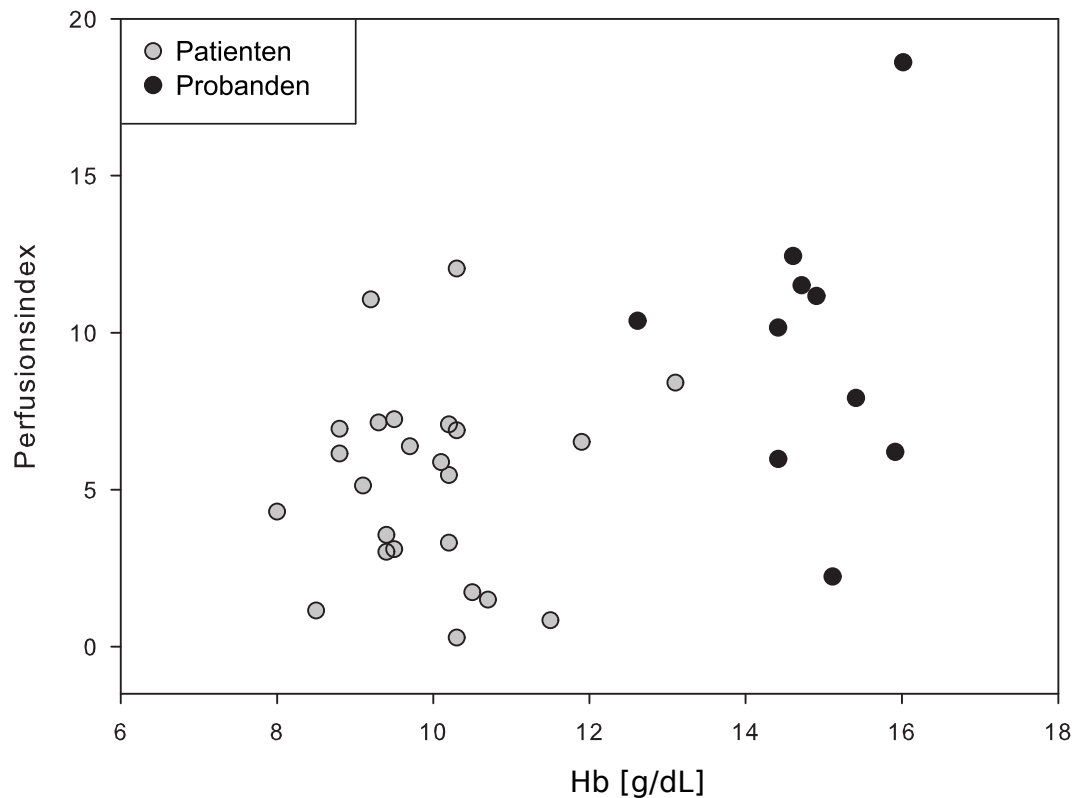


Abbildung 3.9.: Streudiagramm Hämoglobinkonzentration vs. Perfusionsindex

Die Korrelation zwischen PI und der Hb-Konzentration ist  $r = 0,47$  ( $p < 0,01$ ). In der Patientengruppe könnte hier durchaus ein Zusammenhang wegen zumindest gering ausgeprägter Zentralisierung oder verminderter Durchblutung der Akren bei Einsatz von Katecholaminen möglich sein, allerdings konnten hierzu keine sinnvollen Ergebnisse in der Regressionsanalyse gefunden werden. In der Probandengruppe ist eine Abhängigkeit des PI von der Hb-Konzentration unwahrscheinlich.

### 3.6. Unabhängigkeit von $\mathbb{R}$ von der eingestrahlten Lichtintensität

Um ein optimales SNR bei den Untersuchungen zu gewährleisten, wurde die an die Laser angelegte Spannung bei jeder Untersuchung angepasst. Folglich wurde jede Untersuchung bei unterschiedlich hohen eingestrahlten Lichtintensitäten durchgeführt. Durch die Verhältnisbildung (siehe Abb. 2.6) sollte dies jedoch keinen Einfluss auf die ermittelte  $\mathbb{R}$ -Werte haben und die Ergebnisse sollten untereinander vergleichbar sein (siehe auch Kapitel 2.1.1.1).

Da jedoch der Einfluss von unbekanntem Faktoren bei in-vivo Messungen nicht ausgeschlossen werden kann, wurden im Rahmen der Untersuchungen Messreihen durchgeführt, bei denen dies untersucht wurde. Die Korrelationen nach Pearson zeigten einen Koeffizienten von  $r = 0,273$  für den Zusammenhang zwischen der  $\mathbb{R}$ -Werte und der Betriebsspannung des Lasers 2 (808 nm) und  $r = 0,148$  zwischen  $\mathbb{R}$  und der Betriebsspannung des Laser 5 (1310 nm).

Diese Analyse zeigt einen sehr schwachen bis fehlenden Einfluss der eingestrahlten Lichtintensität. Die sehr schwache Korrelation ist am ehesten auf eine schlechte SNR bei niedriger angelegter Spannung an die Laser zurückzuführen.

### 3.7. Korrelations- und Regressionanalyse

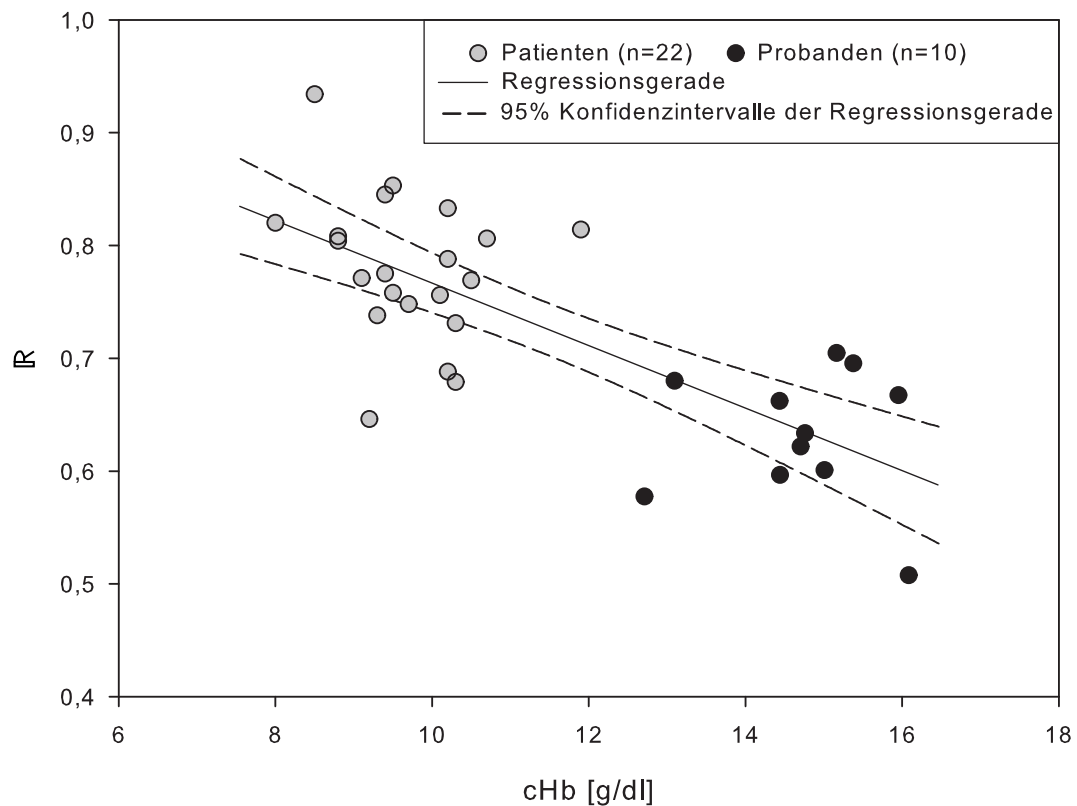


Abbildung 3.10.: Streudiagramm Hämoglobinkonzentration vs.  $R$

Unter Berücksichtigung der Fakten unterschiedlicher Eigenschaften der beiden Gruppen wurde trotzdem eine gemeinsame Korrelations- und Regressionsanalyse mit beiden Gruppen durchgeführt. Die Korrelation nach Pearson zwischen den errechneten  $R$ -Werten und allen per Blutprobenentnahme gemessenen Hb-Konzentrationen ( $n=32$ ) beträgt  $r = 0,76$  ( $p < 0,0001$ ), das Bestimmtheitsmaß  $r^2 = 0,58$ .

## 4. Diskussion

### 4.1. Der Einfluss von Blutverlust und Vasokonstriktion auf die cpHb

Coquin et al. belegten 2012 eine signifikant erhöhte Ungenauigkeit der nichtinvasiven Bestimmung der Hb-Konzentration bei relevantem Blutverlust und dem Einsatz von Vasopressoren<sup>[20]</sup>. Grund dafür dürften die starken Schwankungen der Voraussetzungen für den gewählten Messort am Finger sein. Die Voraussetzungen für eine Untersuchung werden beeinflusst von Umwelteinflüssen und körperlichem Zustand, welche z.B. zu einer peripheren Vasokonstriktion mit verminderter Durchblutung der Untersuchungsstelle führen. So unterscheiden sich auch die physiologischen Gegebenheiten an den Fingern der Patienten- und der Probandengruppe deutlich. Alle Patienten wurden nach Operationen mit relevantem Blutverlust untersucht, teilweise unter laufender Therapie mit Katecholaminen. Durch das verminderte Blutvolumen und die Katecholaminausschüttung bzw. -gabe ergeben sich direkte Konsequenzen für die Gefäßsituation und die Hämorheologie. Die periphere Vasokonstriktion bedingt Änderungen der Perfusionsverhältnisse. Die Blutzirkulation wird minimiert, die Anzahl der pro Zeiteinheit durch den Finger fließenden Erythrozyten sinkt und es findet eine vermehrte Abfiltration von Flüssigkeit ins Interstitium statt. Dadurch ändert sich die Blutviskosität und die Flussgeschwindigkeit des Blutes nimmt weiter ab. Hierdurch ergeben sich Einflüsse auf die Lichtbrechung im Gewebe, welche abhängig von der Wellenlänge unterschiedlich stark ausgeprägt sind<sup>[70]</sup>, was bei der verwendeten ratiometrischen Formel in der Signalauswertung erheblichen Einfluss hat.

Diese Effekte sind im Kapillarbett und in den größeren Gefäßen des Fingers unterschiedlich stark ausgeprägt. Wie groß der Anteil dieser unterschiedlichen Bluträume am Messsignal ist, kann jedoch mit diesem Gerät aktuell nicht bestimmt werden.

Ein weiteres Problem in diesem Zusammenhang ist die in den Untersuchungen verwendete Vergleichsmethode der laborchemisch bestimmten Hb-Konzentration. Die Bestimmung erfolgte über die Blutprobenentnahme aus einem größeren Gefäß, entweder aus einem arteriellen Gefäßkatheter, oder über eine ungestaute Entnahme aus einer Ellenbeugvene. Diese Gefäße unterliegen den Folgen einer Zentralisierung weniger stark, daher spielt dieser Einfluss bei der Bestimmung der Hb-Konzentration über die Oximereinheit an einem BGA-Gerät eine untergeordnete Rolle. Änderungen in der Mikrozirkulation führen folglich zu einem bedeutenden Unterschied zwischen der zu messenden cpHb und der mit der Referenzmethode gemessenen Hb-Konzentration<sup>[29]</sup>.

#### 4.1.1. Hämoglobinkonzentrationen der Studienteilnehmer

Im Rahmen einer solchen Untersuchung erscheint es sinnvoll, ein möglichst breites Spektrum an Hb-Konzentrationen in die Studie miteinzubeziehen. Hierdurch könnte eine Kalibrierung des Geräts erreicht werden und Phänomene durch eine veränderte Rheologie des Bluts z.B. bei Anämie genauer untersucht werden.

Für das hier angewandte Verfahren wäre insbesondere der Bereich unterhalb einer Hb-Konzentration von 10<sup>[12]</sup> bzw. 8<sup>[71]</sup> g/dL interessant. Hier könnten sich eventuell bereits aus zuverlässigen Einzelmessungen therapeutische Konsequenzen ableiten lassen, z.B. die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten<sup>[72]</sup>.

Aus diesem Grund müssen die Anforderungen an die Genauigkeit des Messergebnisses im Bereich zwischen 10 und 6 g/dL besonders hoch sein<sup>[12,60]</sup>.

Colquhoun et al.<sup>[19]</sup> zeigten 2012 für das *Masimo Radical-7*, dass es zwar in der Lage ist, eine Trendinformation auch im kritischen Bereich zwischen 10 und 6 g/dL bei in vivo Messungen zu liefern. Aus den Daten geht jedoch hervor, dass in diesem Bereich die Tendenz zur Unterschätzung der absoluten Hb-Konzentration besteht. Diese Ergebnisse passen zu unserer Beobachtung (siehe Abb. 3.7), nach der eine verringerte Durchblutungssituation des untersuchten Fingerendglieds (von der bei akutem Blutverlust auszugehen ist<sup>[73]</sup>) mit einer Unterschätzung des errechneten cpHb einhergeht.

Erreichbar wäre eine gezielte Untersuchung bei gesunden Probanden durch einen Aderlass und entsprechender Infusionstherapie. Barker et al. führten ähnliche Untersuchungen in Tieruntersuchungen<sup>[74]</sup> durch. Diese Möglichkeit halten wir jedoch

zum gegenwärtigen Stand der Studie weder für gesunde Probanden und erst recht nicht für kardiovaskulär schwer eingeschränkte Patienten für ethisch vertretbar. Über die gezielte Untersuchung bei niedrigen Hb-Konzentrationen sollte jedoch bei Verbesserung der Reliabilität des Verfahrens in einem ethisch vertretbaren Rahmen nachgedacht werden.

## 4.2. Der Zusammenhang zwischen Ratio und cHb

Für die hier untersuchten Ergebnisse wurde in der statistischen Analyse am ehesten ein linearer Zusammenhang zwischen den Extinktionswerten und der Hämoglobinkonzentration angenommen. Opp<sup>[75]</sup> zeigte in vitro, dass der Verlauf der Absorptionskoeffizienten  $\mu_a$  von Vollblut bei 803 nm und 1311 nm nahezu linear ist. Bildet man gemäß Formel 2.18 aus beiden Werten nun einen Quotienten, fallen jedoch schon kleine Abweichungen von der Linearität ins Gewicht (siehe Abb. 4.1).

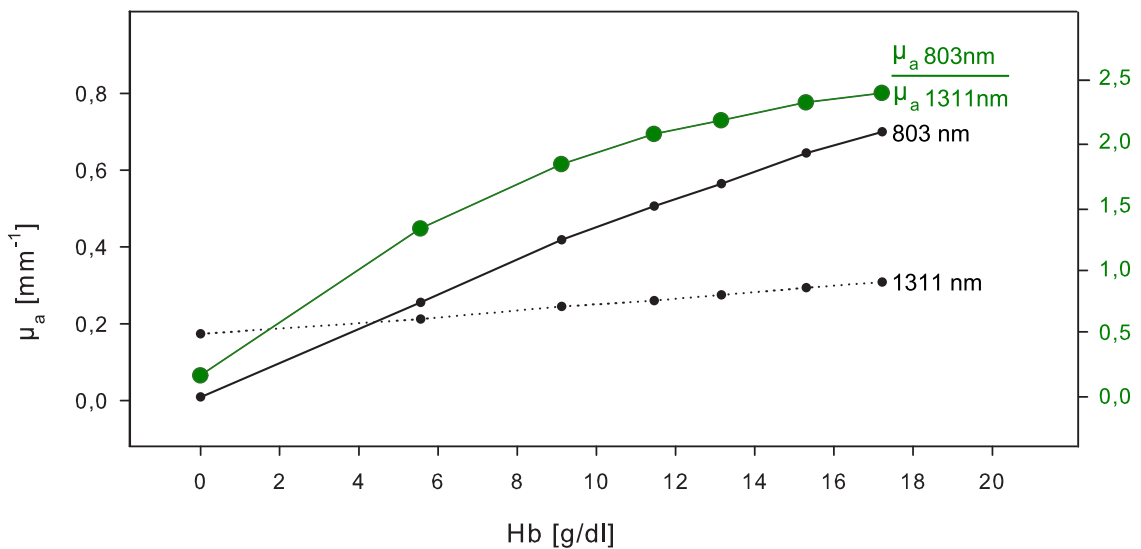


Abbildung 4.1.: Verlauf der Absorptionskoeffizienten  $\mu_a$  für Vollblut. Nach Daten aus<sup>[75]</sup>

Der Verlauf des jeweiligen Streukoeffizienten ( $\mu_s$ )\* für Vollblut ist in vitro ebenfalls linear anzunehmen (siehe Abb. 4.2). Jedoch besteht ein Einfluss auf den  $\mu_s$  bei verändertem mean corpuscular volume (MCV)<sup>[77]</sup>. So führt ein erniedrigtes MCV (z.B.

\* Der Streukoeffizient  $\mu_s$  beschreibt die Wahrscheinlichkeit eines Streuprozesses eines Photons für eine bestimmte Wegstrecke<sup>[76]</sup>. Er ist abhängig von der Anzahl der streuenden Objekte, sowie der Wellenlänge des Lichts<sup>[75]</sup>

bei mikrozytärer Anämie) zu einem erniedrigten  $\mu_s$  und umgekehrt. Ein erhöhter  $\mu_s$  findet sich auch bei Hyperglykämie durch die erhöhte Osmolarität des Blutes<sup>[77]</sup>.

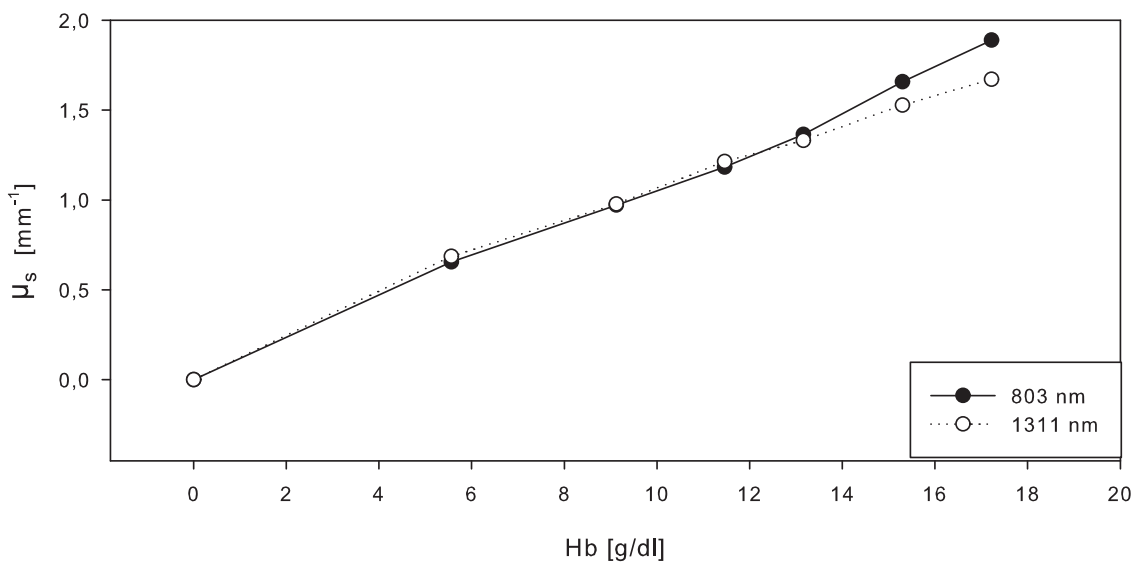


Abbildung 4.2.: Verlauf der Streukoeffizienten  $\mu_s$  für Vollblut in vitro.  
Nach Daten aus<sup>[75]</sup>

Vor dem Hintergrund der schlecht vorhersagbaren tatsächlichen Wegstrecke der Photonen im Fingergewebe<sup>[70]</sup>, den in Kap. 4.4 gelisteten unterschiedlichen Voraussetzungen in den untersuchten Arealen und unter Berücksichtigung der in Kap. 4.3 genannten Punkte zur Photonenstreuung könnte der Zusammenhang ebenfalls nicht-linear sein. Über eine Kalibrierung des Gerätes bei verschiedenen Hb-Konzentrationen könnte der Einfluss eines nicht-linearen Zusammenhangs gleich welcher Art minimiert werden und eine Verbesserung der Korrelation zwischen cpHb und cHb erreicht werden.

### 4.3. Die Bedeutung von Photonenstreuung

Das Lambert-Beer Gesetz kann eigentlich nur näherungsweise in dem plethysmographischen Vorgehen in dieser Studie verwendet werden. Es ist streng gültig nur für sehr kleine Schichtdicken<sup>[36]</sup> und berücksichtigt keine Streuung des Lichts. Letztere ist jedoch ein ganz entscheidender Einflussfaktor auf die transmittierte Lichtenergie in vivo und es ist anzunehmen, dass so teilweise sehr unterschiedliche Wegstrecken einzelner Photonen verursacht werden.

Im Unterschied zu der *in vitro* Untersuchung kann das Gewebe *in vivo* nicht als homogen angesehen werden<sup>[23]</sup>. Hieraus ergibt sich insbesondere interindividuell ein schwierig vorrauszusagendes Streu- und Absorptionsverhalten der Photonen. Es sei an dieser Stelle angemerkt, dass Hb zwar der stärkste Absorber im Blut ist, jedoch der größte Teil der Differenz zwischen dem eingestrahlten Licht  $I_0$  und dem am Detektor gemessenen Licht  $I_1$  durch die enorme Streuung des Lichts im Gewebe weg vom Detektor verursacht wird<sup>[78]</sup>. Die in dieser Studie und mutmaßlich in allen kommerziellen Geräten verwendete Untersuchungsweise basiert auf der Annahme, dass sich die Hb-Konzentration *in vitro* ebenfalls auf Grundlage des Lambert-Beer Gesetzes (siehe Formel 2.1) bestimmen lässt. Da die Weglänge der einzelnen Photonen *in vivo* jedoch deutlich stärker voneinander variiert, muss dies in der Ratioberechnung berücksichtigt werden<sup>[79]</sup>. Eine Möglichkeit wäre die Integration wellenlängenspezifischer Korrekturfaktoren, sog. differential pathlength factors (DPF). Die Weglänge eines Photons im Gewebe ist eine Funktion aus  $\mu_a$  und  $\mu_s$ <sup>[79]</sup>. Sie ist überdies nicht linear. Dieser Ansatz wäre zumindest eine Teilerklärung die Durchblutungsabhängigkeit des cpHb, da die mittlere Weglänge der Photonen im Gewebe bei unterschiedlicher Durchblutung variiert<sup>[80]</sup>.

#### 4.4. Die Bedeutung unterschiedlicher Gefäßgrößen

Physiologischerweise müssen sich die Lichtbrechungseigenschaften in größeren Gefäßen und im Kapillarbett deutlich unterscheiden. Es ist jedoch nicht von vornherein bekannt, wie groß der anteilige Einfluss von Kapillarbett oder größeren Gefäßen auf die Photoneninteraktion im Gewebe bei einer Untersuchung ist.

	Kapillarbett	größere Gefäße
Anordnung der Erythrozyten	„Geldrollen“	Axialmigration
Blutviskosität	hoch	niedrig
Strömungsgeschwindigkeit	niedrig	hoch
intravasaler Druck	niedrig	hoch
Gesamtquerschnittsfläche	hoch	niedrig

Tabelle 4.1.: Unterschiede zwischen verschiedenen Gefäßgrößen. Nach<sup>[81]</sup>

Da im Kapillarbett keine Pulsation stattfindet (Ausnahme: Kapillarbett pulsation („Quincke-Zeichen“) bei Aortenklappeninsuffizienz), ist davon auszugehen, dass sich der Einfluss vor allem auf Kapillarebene nur im DC-Anteil des Transmissionssignals widerspiegelt. Der AC-Anteil würde demnach von Abläufen in den größeren Gefäßen beeinflusst.

## 4.5. Die Bedeutung von Bewegungsartefakten

Bewegung beeinflusst die Messergebnisse in hohem Maße. Grund hierfür ist der Einfluss der Schichtdicke des durchleuchteten Mediums als Faktor im Exponenten des Lambert-Beer Gesetz (vgl. Formel 2.1). Zur Berechnung des cpHb ist ein konstanter Abstand zwischen Lichtmedium und -detektor notwendig. Die Größe des Abstands an sich ist nicht bedeutend, solange sie bei beiden Wellenlängen gleich ist. Ändert sie sich jedoch während einer Pulsperiode (z.B. durch Fingerbewegung), so legen die Photonen unterschiedliche Weglängen zurück, was das Ergebnis verfälscht.

Bewegungsartefakte imponieren durch plötzliche pulsatile Komponenten und Verzerrung von Pulscurven im Signalverlauf. Da die Untersuchungsbedingungen eine Signalaufzeichnung in Ruhe oder eine manuelle Auswahl von bewegungsfreien Messintervallen nach der Untersuchung am Patienten oder Probanden ermöglichten, konnte auf eine weitere Filterung der Signale im Sinne von automatischen Artefaktfiltern, wie in kommerziellen Geräten (z.B. Masimo SET), verzichtet werden.

## 4.6. Die Bedeutung von Gefäßveränderungen

Bei Veränderungen an der Gefäßwand ist ein Einfluss auf das Signal gegeben<sup>[82]</sup>. Im Sinne einer Makroangiopathie kommt es hierbei vor allem zu einer Veränderung der Vasomotion, den Strömungseigenschaften des Bluts (Strömungsgeschwindigkeit, -form und -profil), sowie einer Veränderung der optischen Eigenschaften der Wandstrukturen. Desweiteren ist mit weitgehendem Verlust der physiologischen vegetativen Rhythmen an den Gefäßen zu rechnen<sup>[34]</sup>. Die periphere Perfusion kann entweder als high perfusion microangiopathy (HPM) oder als low perfusion microangiopathy (LPM)<sup>[83]</sup> verändert sein (vgl. Kap. 3.5). In beiden Fällen wäre eine Wirkung auf das Ergebnis bei der angewandten Untersuchung anzunehmen, zu dem kommen noch unspezifische Einflüsse im erfassten Endstromgebiet.

## 4.7. Der Einfluss von Infusionstherapie

Bei dem untersuchten Patientenkollektiv wurden während der Therapie auch verschiedene Infusionslösungen appliziert. Hierdurch veränderte sich die Rheologie des Blutes und dessen Zusammensetzung elementar. Vos et al.<sup>[17]</sup> untersuchten die Zuverlässigkeit des Verfahrens für das *Masimo Radical-7* während intraoperativem Blutverlust und folgender Hämodilution durch kristalloide und kolloidale Infusionslösungen. Die Ergebnisse passen zu der Beobachtung, dass die Gabe von kolloidalen Infusionslösungen nicht nur einen negativen Einfluss auf die Genauigkeit der konventionellen Bestimmung der Hb-Konzentration haben kann<sup>[84,85]</sup>, sondern auch die Genauigkeit der nicht-invasiven Bestimmung der Hb-Konzentration verringert<sup>[17]</sup>. Bergek et al.<sup>[48]</sup> konnten zeigen, dass der Einsatz von Ringer-Acetat zu einer Unterschätzung der Hb-Konzentration durch nichtinvasive Methoden von durchschnittlich 7% führte, wohingegen der Einsatz von Hydroxyethylstärke zu einer Überschätzung der Hb-Konzentration von durchschnittlich 4% führte. Der Einsatz beider Infusionslösungen gleichzeitig führte ebenfalls eher zu einer Unterschätzung der invasiv bestimmbaren Hb-Konzentration und hatte einen negativen Einfluss auf die Streubreite der ermittelten Konzentrationen. Darüber hinaus zeigten sich große interindividuelle Unterschiede zwischen den untersuchten Probanden, sodass es wahrscheinlich erscheint, dass der Einfluss von Infusionstherapien auf die Aussagekraft des cpHb im Einzelfall nur grob geschätzt werden kann. Erklärungsansätze für diese Beobachtung werden aktuell diskutiert. Zum einen könnte ein unterschiedliches Verteilungsvolumen der Infusionslösungen abhängig von der Gefäßgröße und -art bestimmend sein, welches zur einer örtlich unterschiedlichen Hämodilution führt.<sup>[29]</sup> Desweiteren führen kristalloide Lösungen durch eine schnelle Diffusion vom Gefäßsystem ins Interstitium zu einem Gewebeödem<sup>[86]</sup>, was den Einfluss auf den cpHb erklären würde. Es ist anzunehmen, dass die größere Gewebedichte außerhalb des Gefäßsystems unter anderem durch eine Erhöhung des DC-Anteils zu einer Verringerung des relativen pulsatilen Anteils der Pulskurve führt<sup>[48]</sup>. Wenn dieser Effekt in Abhängigkeit von der verwendeten Wellenlänge unterschiedlich stark ausgeprägt ist, würde das *ratio-of-ratios*-Verhältnis und dadurch das Ergebnis des cpHb verschoben werden.

## 4.8. Der Einfluss des Unterschieds in der Hämoglobinkonzentration in verschiedenen Gefäßen

Bei der Blutprobenentnahme wurden bei beiden Gruppen jeweils unterschiedliche Entnahmestellen gewählt (siehe auch Kap. 2.5). Physiologisch unterscheiden sich die Hämoglobinkonzentrationen in Arterien und peripheren Venen nicht signifikant<sup>[87]</sup>. Jedoch findet sich kapillär eine  $0,17 - 0,59$  g/dL<sup>[88]</sup> höhere Hb-Konzentration als in den größeren Gefäßen am Arm. Dieser Effekt könnte erklärt werden durch die Anordnung der Erythrozyten in Geldrollenform in den Kapillargefäßen und einer dadurch höheren Dichte von Erythrozyten pro Menge an Blut. Unterschiedliche arteriovenöse Hb-Konzentrationen finden sich während und kurze Zeit nach der Gabe von kristalloiden Infusionslösungen, insbesondere bei schneller Gabe von größeren Mengen<sup>[89]</sup>. Die arterielle Hb-Konzentration ist hier bei einer Gabe von 15 mL Ringer-Lactat Lösung pro kg Körpergewicht in 10 Minuten durchschnittlich 0,4% höher<sup>[90]</sup> als die venöse. Wir sahen auf Grund dieses vergleichsweise geringen Unterschieds die unterschiedlichen Orte der Blutprobengewinnung bei der Probanden- und Patientengruppe als vergleichbar an.

## 4.9. Der Einfluss der Perfusion auf die cpHb

Der Zusammenhang von niedrigen Perfusionsindizes und unterschätzten Hb-Konzentrationen durch Pulshämoximeter wurde bereits 2011 von Nguyen et al.<sup>[25]</sup> sowie Miller et al.<sup>[26]</sup> dargestellt. Dieser Effekt ist ab einem PI < 2% zu beobachten. Bergek et al. beobachteten 2012<sup>[48]</sup> eine Überschätzung der nicht-invasiv bestimmten Hb-Konzentration bei PI > 7%. Gleichzeitig konnten sie zeigen, dass bei einem beobachtbaren Einfluss niedriger Perfusionsindizes auf die nicht-invasiv bestimmten Hb-Werte gleichzeitig kein Einfluss auf die invasiv bestimmten Hb-Konzentrationen nachweisbar ist. 2014 konnten Miller et al. zeigen, dass sich die Korrelation zwischen nicht-invasiv bestimmter Hb-Konzentration und invasiv bestimmter cHb, sowie das Streuverhalten der nicht-invasiv bestimmten Hb-Werte durch die Gabe von Lokalanästhetika im Rahmen einer Leitungsanästhesie des Fingers (Oberst-Block) am entsprechenden Finger verbessern lassen<sup>[91]</sup>. Hintergrund ist eine durch

die Nervenblockade ausgelöste Vasodilatation mit nachfolgender Erhöhung des PI. Der beobachtete Einfluss auf die nicht-invasiv bestimmten Hb-Werte passt zu unseren Beobachtungen in Kap. 3.5, dass eine Veränderung der Perfusion während einer Untersuchung ebenfalls zu einer Veränderung der Ratios und der aus den Daten abgeleiteten cpHb führt. Hintergrund hierfür ist, dass der Absorptionskoeffizient  $\mu_a$  von Vollblut sowohl von der Hb-Konzentration als auch von der verwendeten Wellenlänge abhängig ist<sup>[75]</sup>. In der in Abb. 3.7 abgebildeten Untersuchung ist die Abnahme der Perfusion am ehesten auf den kontinuierlich durch den Fingerclip auf das Fingerbett ausgeübten Druck zu erklären. Der kurvige Verlauf mit einzelnen Peaks könnte Ausdruck von Thermoregulation des Gewebes sein. Diese ist in der Literatur mit einer Frequenz von  $<0,05$  Hz im PPG-Signal beschrieben<sup>[92]</sup>. Die Veränderungen der Transmissionssignale, wie sie in Abb. 3.4 zu sehen sind, unterstützen die These, dass die Blutmenge in der Fingerbeere über die Zeit abnimmt. Der Grund für die steigende Ratio ist, dass das AC/DC-Verhältnis bei 808 nm deutlich kleiner wird, während dieser Einfluss auf das AC/DC-Verhältnis bei 1310 nm weniger stark ausgeprägt zu sein scheint (siehe auch Abb. 3.5).

#### 4.10. Eignung anderer Wellenlängen in der Pulshämoximetrie

Noiri et al.<sup>[77]</sup> untersuchten unter anderem die Eignung von Ratios aus weiteren üblicherweise für die Pulsoximetrie verwendeten Wellenlängen (660 nm, 805 nm, 940 nm, 1310 nm) in einem Untersuchungsaufbau, der dem in dieser Studie verwendeten ähnlich ist. Sie verglichen dabei die Korrelationen zwischen allen Kombinationsmöglichkeiten [z.B.  $\frac{AC_{660nm}/DC_{660nm}}{AC_{805nm}/DC_{805nm}}$ ,  $\frac{AC_{805nm}/DC_{805nm}}{AC_{940nm}/DC_{940nm}}$ , usw.] und der laborchemisch bestimmten Hb-Konzentration. Die beste Korrelation fanden sie für die in dieser Studie angewandten Kombination.

## 4.11. Limitationen des Verfahrens

Die Validität und Reliabilität des Verfahrens wird durch verschiedene Faktoren beeinflusst:

- PI kleiner 2% → Unterschätzung der cHb<sup>[26]</sup>, schlechter Bias<sup>[25]</sup>
- PI größer 7% → Überschätzung der cHb<sup>[26]</sup>
- Schock → schlechte Signalqualität, schlechte SNR
- Hypothermie → schlechte Signalqualität, schlechte SNR
- Hoher Sensordruck → Abnahme der Signalqualität
- Einsatz von Ringer-Acetat-Lösung → Unterschätzung der cHb<sup>[26]</sup>
- Einsatz von Hydroxyethylstärke-Lösung → Überschätzung der cHb<sup>[26]</sup>
- Hämoglobinopathien → sehr große Standardabweichungen, schlechte Korrelation mit cHb<sup>[93]</sup>
- fetales Hämoglobin (HbF) → bisher keine geeigneten Studien

## 4.12. Vor- und Nachteile der Messstelle am Fingerendglied

Pro	Contra
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Einfach zugänglich</li> <li>• Mögliche Integration des Verfahrens in herkömmliche Pulsoximetergeräte</li> <li>• Transmissionsmessung möglich</li> <li>• Hohe Signalqualität bei guter Perfusion</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Unzureichende Signalqualität bei reduzierter Perfusion</li> <li>• Unbekanntes Verhältnis von größeren Gefäße zu Kapillaren</li> <li>• Viel gering perfundiertes Bindegewebe</li> <li>• In der Praxis Bewegungsartefakte</li> <li>• Vegetative Einflüsse z.B. Thermoregulation (siehe Kapitel 4.9)</li> <li>• Mit dem hier verwendeten Verfahren nur die Auswertung des pulsatilen Signalanteils möglich</li> </ul>

Tabelle 4.2.: Vor- und Nachteile der Messstelle am Fingerendglied

## 4.13. Fehleranalyse

In dieser Studie können einige Umstände naturgemäß nicht sicher als Quelle von Ungenauigkeiten und Einflüssen auf die erhobenen Messwerte ausgeschlossen werden.

Dazu zählen:

### Ⓘ Geräteabhängige Faktoren:

1. Mögliche Ungenauigkeit bei der Bestimmung der Hb-Konzentration durch das Referenzverfahren (siehe Kapitel 2.6.3)
2. Mögliche Restbewegung der Untersuchungsareale
3. Möglicher Einfluss des lowpass Softwarefilters

### Ⓜ Personenabhängige Faktoren:

1. Anwender
  - Zwei unterschiedliche Anwender des Gerätes
2. Untersuchte Personen
  - a) Mögliche Restbewegung der Untersuchungsareale
  - b) Möglicherweise erhöhter Bias zwischen arteriellen und venösen Blutproben
  - c) Unbekannter Einfluss vegetativer Faktoren (z.B. Thermoregulation oder Sympathikotonus, siehe Kap. 4.6)
  - d) Patientengruppe
    - Möglicher Einfluss von Medikamenten<sup>[17]</sup>
    - Möglicher Einfluss von Pathologien
    - Möglicher Einfluss von Sauerstoffgabe<sup>[94]</sup>
  - e) Probandengruppe
    - keine bekannt

## 4.14. Optische Eigenschaften und Lichtausbreitung bei der Anwendung des Verfahrens am Fingerendglied

Die absorbierte Menge des in Gewebe eingestrahlt Lichts wird von diversen Faktoren beeinflusst. Von Bedeutung in der Haut sind der Hämoglobingehalt der Erythrozyten, die Sauerstoffkonzentration im Gewebe und der Durchmesser kleiner Gefäße<sup>[95,96]</sup>. Der Einfluss von Cytochrom C als Absorber in der Haut kann vernachlässigt werden<sup>[96]</sup>. Das Absorptionsspektrum von Bilirubin liegt zwar in geringem Maße im verwendeten Messbereich, spielt jedoch auch bei extremen Erhöhungen über das physiologische Maß hinaus keine Rolle<sup>[97,98]</sup>.

Der Einfluss von Melanin auf das Messergebnis in der Pulsoximetrie wird diskutiert<sup>[99,100]</sup>. Das Absorptionsspektrum von Melanin ist aufgrund seiner photoprotektiven Aufgabe sehr breit. Seine Absorption ist jedoch nur im Bereich unterhalb von 700 nm<sup>[101]</sup> in einem Wirkungsgrad, der hier von Bedeutung wäre, und in dieser Studie wurden nur Menschen mit hellem Hauttyp untersucht. Der Einfluss von Melanin auf die Messergebnisse der verwendeten Laser bei 808 nm und 1310 nm kann demnach vernachlässigt werden.

Die optischen Eigenschaften zwischen 630nm und 850nm in vivo hängen deutlich vom Gewebeort und -typ ab<sup>[95]</sup>. So weisen manche Gewebe charakteristische Streumuster auf, wodurch eine Identifikation von unbekanntem Gewebe möglich ist<sup>[102]</sup>. Die Streuung der Photonen in dem hier verwendeten Spektralbereich findet in erster Linie an intrazellulären Organellen und an zellulären Oberflächen statt<sup>[103]</sup>.

## 4.15. Anforderungen an alternative Messstellen und Sensoren

Die photoplethysmographische Bestimmung der Hb-Konzentration funktioniert im Blutstrommodell zuverlässig mit Bestimmtheitsmaßen  $R^2 > 0,95$ <sup>[34]</sup>. D.h. das Verfahren kann unter in-vitro Bedingungen als zuverlässig angesehen werden. Problematisch ist die Vielzahl an zusätzlichen, teilweise unbekanntem Einflüssen auf die Signalentstehung bei der in-vivo Messung. In dieser Arbeit wurden bereits einige dieser Einflüsse dargestellt.

Es muss zur Diskussion gestellt werden, ob eine zufriedenstellende Qualität der Untersuchungsergebnisse in naher Zukunft am Messort Finger erreicht werden kann.

Ideale Voraussetzungen für eine Untersuchung wären:

- Konstante Perfusionssituation an der Messstelle, auch bei wechselnden Kreislauf- und Thermosituationen
- Starkes AC-Signal
- Wenig interindividuelle anatomische Variabilität
- Wenig Möglichkeit zur Entstehung von Bewegungsartefakten

Eine besonders hervorzuhebende Anforderung an den Sensor ist die fehlende Auswirkung auf das Messergebnis.

### 4.15.1. Alternative Messstellen

Bei Betrachtung der in Tab. 4.2 dargestellten Nachteile des Messorts am Fingerendglied erscheint es sinnvoll, auch alternative Messstellen in die Überlegung miteinzu beziehen. Als Verfahren eignen sich grundsätzlich Messungen in Transmission und Reflektion. Ein Puls ist die Voraussetzung für beide Messverfahren. Bei der Reflexionsmessung ist das Auftreten von Ungenauigkeiten in der Messung bei Auftreten von venöser Pulsation beobachtet worden<sup>[104]</sup>. Es gibt Ansätze diesen Einfluss durch Druckaufbau auf die untersuchte Stelle mittels Stirnbändern zu reduzieren. Remissionsmessungen sind bei dem hier verwendeten ratiometrischen Verfahren und den Wellenlängen (808 nm und 1310 nm) wahrscheinlich nicht möglich<sup>[80]</sup>. In Tabelle 4.3 sind verschiedene Aspekte bei der Betrachtung alternativer Messstellen dargestellt.

Messort	Pro	Contra
Stirn	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Einfach zugänglich</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Geringe Gewebeschicht</li> <li>• Geringes pulsatile Signal</li> </ul>
Schlüsselbein	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Großes Gefäß (A. subclavia) relativ leicht erreichbar</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Unklarer Einfluss von luftgefülltem Lungengewebe</li> <li>• Korrekte Sensorposition vergleichsweise aufwändig zu ermitteln</li> </ul>
Wirbelsäule und Schulterblatt	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Viele größere Gefäße in der Nähe</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Viel Streuung der Photonen<sup>[105]</sup></li> </ul>
Retina	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Praktisch ungestörter Lichtweg zu Augengefäßen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bisher vergleichsweise aufwändiges Vorgehen<sup>[106]</sup></li> </ul>
Venöse Gefäße	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Häufig oberflächliche Lage</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kein pulsatile Signal (→ keine Messung in Transmission möglich und erschwerte Kalibrierung<sup>[105]</sup>)</li> </ul>
Venöse Gefäße mit artifiziell erzeugtem Puls	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mögliche Kompensation bei sonst unzureichendem pulsatilem Signal</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Messung in Remission liefern bisher keine zufriedenstellenden Ergebnisse<sup>[105]</sup></li> </ul>

Tabelle 4.3.: Vor- und Nachteile alternativer Messstellen

## 4.16. Anforderungen an Pulshämoximeter im klinischen Alltag

Wie genau und zuverlässig die aktuell auf dem Markt befindlichen kommerziellen Pulshämoximeter arbeiten, wird zum gegenwärtigen Zeitpunkt rege beforscht. Es herrscht jedoch keine Einigkeit darüber, welche Anforderungen realistischerweise jetzt und in naher Zukunft an das angewandte Verfahren gestellt werden können<sup>[107]</sup>. Rice et al. kritisierten 2013<sup>[12]</sup>, dass der Fokus vieler publizierter Untersuchungen unzureichend auf Situationen liege, in denen Patienten im klinischen Kontext vom

Einsatz der Geräte profitieren würden. Hauptkritikpunkte waren unzureichende Fallzahlen von Patienten im kritischen Hb-Konzentrationsbereich zwischen 6 und 10 g/dL und häufige Verwendung ungeeigneter statistischer Mittel zur Beschreibung der Datensätze. Sie entwarfen einen Errorgrid (siehe Abb. 4.3b), der die im klinischen Alltag benötigte Genauigkeit der nicht-invasiven Hämoglobinbestimmung grafisch darstellt. Analog dazu wurde aus den im Rahmen dieser Studie erhobenen Daten ein entsprechendes Korrelat entworfen (siehe Abb. 4.3a).

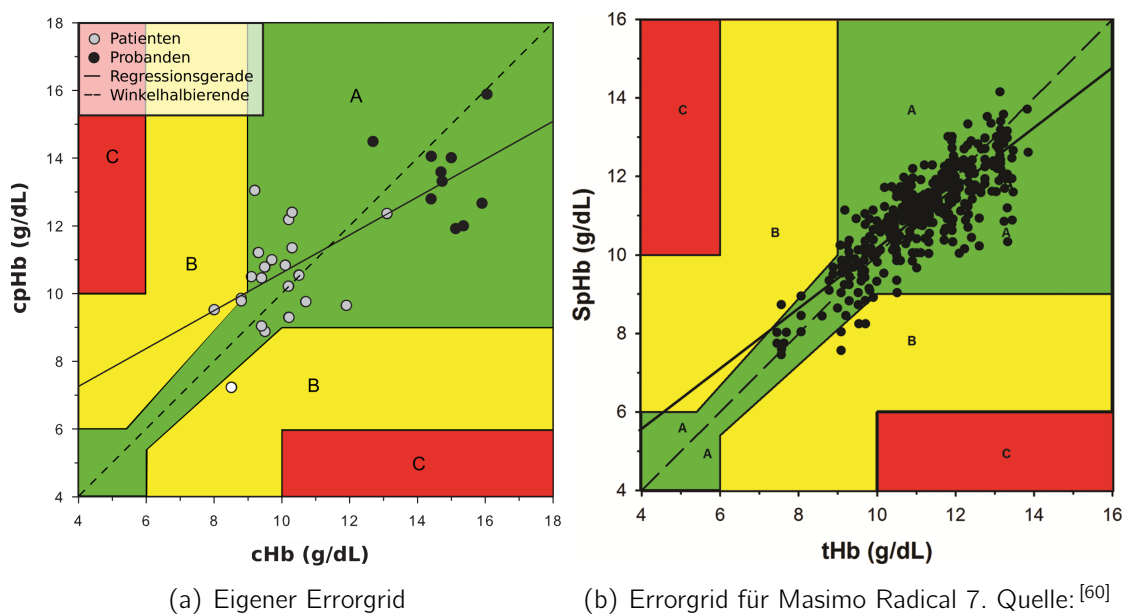


Abbildung 4.3.: Errorgridvergleich. Aufgetragen sind cpHb bzw. SpHb <sup>†</sup>vs. die mit der Referenzmethode bestimmte Hb-Konzentration.

**Zone A:** Gewünschter Bereich, ausreichende klinische Genauigkeit der untersuchten Methode.

**Zone B:** Signifikanter Fehler. Therapeutische Entscheidungen, die allein auf Grundlage des getesteten Verfahrens gefällt werden, könnten Nachteile für den Patienten zur Folge haben.

**Zone C:** Gefährlicher Bereich. In diesem Bereich sind gravierende therapeutische Fehleinschätzungen mit gesundheitlicher Gefährdung des Patienten zu erwarten.

Neben der einzeitigen nichtinvasiven Bestimmung der Hb-Konzentration ist das kontinuierliche Monitoring eine zentrale Chance dieses Verfahrens. Sollte eine ausreichend präzise Bestimmung der cpHb nicht erfolgreich sein, so könnte eine sichere

<sup>†</sup> SpHb: Entspricht dem in dieser Studie bestimmten cpHb

tHb: Hämoglobinkonzentration

Trendinformation über den Verlauf der Hb-Konzentration einen Beitrag zur Verbesserung der Patientenversorgung leisten<sup>[108]</sup>.

#### 4.17. Ausblick

Ein großer Benefit während des Einsatzes von nicht-invasiver Hb-Konzentrationsbestimmung wäre die Möglichkeit, hierdurch komplett auf Blutprobenentnahmen verzichten zu können. Nach Abschluss dieser Arbeit und Durchsicht der aktuellen Literatur zu diesem Thema erscheint dies in der praktischen Anwendung am Patientenbett noch diskussionswürdig. Die Bestimmung der cpHb könnte, wenn sich der Anwender über die Limitationen des Verfahrens im Klaren ist, ein wertvolles zusätzliches Instrument zur Überwachung von Patienten sein. Problematisch sind zum gegenwärtigen Zeitpunkt in erster Linie relativ große Konfidenzintervalle in der statistischen Auswertung<sup>[109]</sup>, so dass es problematisch erscheint, weitreichende therapeutische Konsequenzen nur auf Basis der Bestimmung der cpHb zu ziehen. Es bleibt festzuhalten, dass der Messort Fingerendglied nicht die optimalen Voraussetzungen zur Bestimmung einer cpHb bietet. Insbesondere die systematische Abhängigkeit des Verfahrens vom Perfusionsstatus der Untersuchungsstelle sollte vor einem weitergehenden Einsatz am Patienten kompensiert werden.

Ein Alleinstellungsmerkmal besitzt das Verfahren im Sinne des einleitend erwähnten nicht invasiven Point-of-care-monitorings POCM der Hb-Konzentration. So kann bei kritischer Betrachtung zumindest eine Trendinformation erfasst werden, aus deren Konsequenz sich eine invasive und ausreichend genaue<sup>[51]</sup> Hb-Konzentrationsbestimmung mittels (CO-)Oxymeter ableiten ließe. Leider liegen die Limitationen des photoplethysmographischen Verfahrens aktuell noch vor allem in den Situationen, in denen eine zuverlässige und möglichst präzise nicht-invasive Bestimmung besonders wünschenswert wären (siehe auch Kap. 4.11).

In den letzten Jahren sind viele Studien zu diesem Thema durchgeführt worden, welche die Genauigkeit des Verfahrens in verschiedenen Situationen untersucht haben. Auch sind einige Kommentare publiziert worden, welche die Frage betrachten, wie genau die Bestimmung der cpHb im klinischen Alltag sein muss. Es herrscht abschließend jedoch noch keine Einigkeit darüber, wieviel Genauigkeit in welchem Rahmen gefordert werden muss.

Um die an ein Gerät zur nicht-invasiven Bestimmung der Hb-Konzentration ge-

stellten Anforderungen zu erfüllen, könnte eine Kombination mit optoakustischer Signalerfassung<sup>[110]</sup>, Messung des elektrischen Widerstands<sup>[111]</sup>, mehreren Wellenlängen und besserer Filterung der Signale zielführend sein. Es könnte zudem sinnvoll sein, andere Körperstellen (siehe auch Kap. 4.15.1) zur Untersuchung zu verwenden, an denen die in Tab. 4.2 genannten Nachteile nicht bestehen.

Ein interessanter Aspekt wäre zudem die Untersuchung, inwieweit das Verfahren für das POCM bei Neugeborenen geeignet ist. Hier ist die Blutprobengewinnung besonders belastend und schwierig, die optischen Eigenschaften von fetalem Hb unterscheiden sich jedoch deutlich von der adulten Form<sup>[112]</sup>. Park et al. untersuchten die Präzision des Verfahrens bei 40 Kindern im Alter von 3 Monaten bis 12 Jahren im perioperativen Kontext. Sie fanden eine Korrelation von  $r = 0,53$ <sup>[16]</sup> zwischen der cpHb und dem cHb. Patino et al. führten eine ähnliche Studie mit 46 Kindern im Alter von 2 Monaten bis 17 Jahren durch und fanden eine Korrelation von  $r = 0,76$  jedoch bei recht weiten Konfidenzintervallen ( $r = 0,57 - 0,86$ )<sup>[113]</sup>. Leider hat keine der beiden Studien streng neonatologische Patienten untersucht, so dass der Einfluss des HbF auf die cpHb nicht klar wird. Außerdem fehlen Untersuchungen bei niedrigeren Hb-Konzentrationen unter 10 g/dL bei Kindern, so dass sich hier aktuell keine sichere Aussage zur Eignung des cpHb-Verfahrens machen lässt. Masimo stellte jüngst einen Sensor (Masimo rainbow DCI-mini) speziell für Kinder mit Körpergewichten zwischen 3 und 30 kg vor. Laut Hersteller ist das System für stichprobenartige Überprüfung des cpHb geeignet<sup>[114]</sup>. Arbeiten zu Untersuchungen mit diesem System stehen zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch aus. Eine zuverlässige, möglichst präzise Bestimmung des cpHb im Sinne eines perioperativen POCM wäre bei pädiatrischen Patienten besonders vorteilhaft, da diese in besonderem Maße von hämodynamischer Instabilität bei Blutverlust bedroht sind<sup>[16]</sup>. Hierzu zählt im weiteren Sinne auch die iatrogen verursachte Anämie durch häufige Blutprobenentnahme. Zu der Überlegung, dass das Verfahren bei unterschiedlichen Hb-Konfigurationen unterschiedlich geeignet ist, passt die Beobachtung von Al Khabori et al.<sup>[93]</sup>, die das Verfahren mittels Masimo Pronto-7 bei an Thalassämia major (auch: "Cooley-Anämie") leidenden Patienten untersuchten. Die optischen Eigenschaften der hier vorkommenden ( $\beta$ -Globinketten-defizienten) Hb-Formen weisen IR-spektrometrisch ebenfalls deutliche Unterschiede von der physiologischen, adulten Hb-Form auf<sup>[115]</sup>. Die Korrelation zwischen cpHb und der Referenzmethode betrug  $R^2 = 0,21$ , die

Hb-Konzentrationen wurden photoplethysmographisch eher überschätzt.

Leider konnten in der Literaturrecherche keine Untersuchungen zur Zuverlässigkeit des Verfahrens bei mikro- oder makrozytären Anämien gefunden werden. Da sich hier die Streuung der Photonen an der Oberfläche der Erythrozyten anders verhalten müsste als bei normozytären Anämien, könnte dies eine Auswirkung auf die Präzision der nicht-invasiv ermittelten Hb-Konzentrationen haben.

Der in Kap. 4.7 erwähnte Einfluss unterschiedlicher Infusionstherapien auf das cpHb-Verfahren wurde von Lian et al. auf klinischen Nutzen untersucht. In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass sich aus den nicht invasiv erhobenen Daten Hinweise auf die Verteilung verschiedener Infusionslösungen in Patienten, sowie deren Flüssigkeitsstatus ergeben. Hieraus könnten in Zukunft Konsequenzen für die Planung der perioperativen Flüssigkeitszufuhr ergeben<sup>[116]</sup>.

Bei der Auswahl alternativer Körperstellen für die Untersuchung ist nach Strojnik et al.<sup>[117]</sup> davon auszugehen, dass sich die optischen Eigenschaften an verschiedenen Körperstellen maßgeblich voneinander unterscheiden. Es wären demnach eine Anpassungen von Wellenlängen und gegebenenfalls weiteren Faktoren im Verfahren notwendig, um zum Beispiel optimale SNR-Verhältnisse zu schaffen.

Die Eignung des cpHb-Verfahrens für den Einsatz im Sinne eines POCM könnte auch auf dem gegenwärtigen Stand mit relativ einfachen Mitteln verbessert werden. Miyashita et al.<sup>[118]</sup> konnten eine Verbesserung der Korrelation zwischen cpHb und der laborchemisch bestimmten Hb-Konzentration von  $r=0,86$  auf  $r=0,95$  im Verlauf von Untersuchungen erreichen. Dazu bestimmten sie die Hb-Konzentration des Patienten invasiv und bezogen sie als Korrekturfaktor in die Bestimmung des cpHb mit ein.

## 5. Zusammenfassung

Die Bestimmung der Hb-Konzentration erfolgt jeden Tag millionenfach auf der ganzen Welt und nicht selten werden aus dem Ergebnis direkt therapeutische Konsequenzen abgeleitet. Jedoch ist jedes Mal eine Blutprobenentnahme nötig, welche mit Risiken für die Patienten und das medizinische Personal verbunden ist. Zusätzlich ist eine lückenlose Überwachung auf diese Weise praktisch nicht umsetzbar. Mit dem in dieser Studie angewandten Verfahren ist es möglich, nicht-invasiv, kontinuierlich und ohne Belastung für den Patienten in einem gewissen Rahmen einen Rückschluss auf die Hb-Konzentration am Fingerendglied zu ziehen. Dadurch könnte ein Beitrag zur Verbesserung der medizinischen Versorgung geleistet werden. Entsprechende Geräte, die nach dem Prinzip der Pulsoximetrie die Hb-Konzentration am Fingerendglied untersuchen, sind bereits auf dem Markt erhältlich und wurden in zahlreichen Studien untersucht. Ob die Reliabilität ihrer nicht-invasiven Bestimmung der Hb-Konzentration für den klinischen Kontext ausreicht, ist jedoch umstritten. Es besteht ein Interesse von klinischer Seite aus, die Präzision der Ergebnisse möglichst hoch zu halten. In dieser Studie wurde ein Verfahren mit einem Geräteprototyp untersucht, bei dem das cpHb-Verfahren um eine zusätzliche Wellenlänge erweitert und in dem statt der üblicherweise verbauten LED nun Laserdioden verbaut sind. Ziel dieses Untersuchungsaufbaus war die Weiterentwicklung des cpHb-Verfahrens durch präzisere Erfassung des Wasseranteils des Bluts und Verbesserung der photoplethymographischen Signalqualität. Dieses erweiterte Messverfahren wurde dabei erstmals in einem klinischen Kontext an Patienten und Probanden angewandt. In drei Phasen wurden in dieser Studie die gewonnenen Signalen analysiert und der hieraus bestimmte cpHb mit der per Referenzmethode bestimmten Hb-Konzentration verglichen. In Phase 1 wurde das Verfahren bei Patienten angewandt. Die hieraus abgeleiteten Erkenntnisse wurden in Phase 2 an Probanden näher beleuchtet. In Phase 3 konnte schließlich der direkte Einfluss von Perfusionsschwankungen auf die photoplethymographischen Signale, die einzelnen Komponenten des verwendeten Algorith-

mus und im Folgenden auch auf die hieraus ableitbare cpHb verdeutlicht werden. Bei der Analyse der photoplethysmographischen Signale konnten wir eine Gesamtkorrelation der cpHb mit der per Referenzmethode bestimmten Hb-Konzentration von  $r=0,76$  zeigen. Bei der Auswertung wurde die Eignung verschiedener Varianten unterschiedlicher Algorithmen untersucht. Weiterhin konnten wir die Abhängigkeit der cpHb vom Perfusionsstatus der untersuchten Fingerendglieds darstellen ( $r=-0,84$ ). Das untersuchte Verfahren mit seinen Analysealgorithmen bildet die zugrundeliegenden physikalischen Gegebenheiten hinreichend genau ab, was in dieser Arbeit im theoretischen Teil erläutert wurde und in einer vorangegangenen in-vitro Studie bereits gezeigt werden konnte. Bei der Anwendung am menschlichen Finger kamen jedoch unterschiedliche Faktoren hinzu, die den bereits in der Literatur beschriebenen Unterschieden im Vergleich zu einer in vitro Untersuchung ähnlich sind. Es bleibt festzuhalten, dass die Physiologie innerhalb des Kapillarbettts eines Fingers das Messverfahren grundsätzlich zulässt. Es besteht jedoch eine große Abhängigkeit der Signalqualität von der Perfusion. Bei der ebenfalls am Fingerendglied angewandten Pulsoximetrie können diese Schwierigkeiten noch in gewissem Maße kompensiert werden. Bei dem hier verwendeten erweiterten Messverfahren zur Bestimmung der cpHb stellen die wechselnden physiologischen Voraussetzungen jedoch einen Unsicherheitsfaktor dar. So besteht eine systematische Abhängigkeit der errechneten Hb-Konzentration von der Vasokonstriktion im Fingerbereich, welche gerade bei kritisch kranken und anämischen Patienten eine zentrale Rolle spielt. Die Anforderungen an die Präzision müssen jedoch gerade bei niedrigen Hb-Konzentrationen hoch sein, da hier bereits vergleichsweise geringe Änderungen eine therapeutische Konsequenz nach sich ziehen könnten. Um diese Fragestellung näher zu beleuchten wurde ein *error analysis grid* angefertigt.

Nach Betrachtung der Erkenntnisse dieser Arbeit und Durchsicht der aktuellen Literatur ist daher zur Diskussion zu stellen, inwieweit das Fingerendglied den idealen Messort darstellt oder ob alternative Körperstellen vorteilhafter sind. Das Potential der Methode ist sowohl die einzeitige, nicht-invasive Bestimmung der Hb-Konzentration, als auch die kontinuierliche Bestimmung mit Trendinformation im Sinne eines POCM. Jedoch kann die alleinige Messung des cpHb am Fingerendglied aktuell als Grundlage für therapeutische Entscheidungen noch nicht empfohlen werden.

# Literaturverzeichnis

- [1] R. Zander, Consensus - Vereinheitlichung von Nomenklatur und Symbolen, erstellt von Firmen im Bereich POC und Test-Labor fuer Haemodiagnostik, *QualiTest*, 8 (2005). IX
- [2] P. Pandey, R. Chaudhary, A. Aggarwal, R. Kumar, D. Khetan, A. Verma, Transfusion-associated immunomodulation: Quantitative changes in cytokines as a measure of immune responsiveness after one time blood transfusion in neurosurgery patients, *Asian J Transfus Sci*, 4, 78–85 (2010). 2
- [3] H. Gombotz, A. Hofmann, [Patient Blood Management : three pillar strategy to improve outcome through avoidance of allogeneic blood products], *Anaesthetist*, 62, 519–527 (2013). 2
- [4] J. L. Carson, M. L. e. a. Terrin, Liberal or restrictive transfusion in high-risk patients after hip surgery, *N. Engl. J. Med.*, 365, 2453–2462 (2011). 2
- [5] C. Villanueva, A. Colomo, A. Bosch, M. Concepcion, V. Hernandez-Gea, C. Aracil, I. Graupera, M. Poca, C. Alvarez-Urturi, J. Gordillo, C. Guarner-Argente, M. Santalo, E. Muniz, C. Guarner, Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding, *N. Engl. J. Med.*, 368, 11–21 (2013). 2
- [6] A. Kotze, L. A. Carter, A. J. Scally, Effect of a patient blood management programme on preoperative anaemia, transfusion rate, and outcome after primary hip or knee arthroplasty: a quality improvement cycle, *Br J Anaesth*, 108, 943–952 (2012). 2
- [7] B. Clevenger, T. Richards, Pre-operative anaemia, *Anaesthesia*, 70 Suppl 1, 20–28 (2015). 2
- [8] C. Mueller-Eckhardt, V. Kiefel, *Transfusionsmedizin: Grundlagen - Therapie - Methodik (German Edition)*, Springer (2003), ISBN 3540009914. 3

- [9] L. Riddez, R. G. Hahn, B. Brismar, A. Strandberg, C. Svensen, G. Hedenstierna, Central and regional hemodynamics during acute hypovolemia and volume substitution in volunteers, *Crit. Care Med.*, 25, 635–640 (1997). 3
- [10] L. A. Jensen, J. E. Onyskiw, N. G. Prasad, Meta-analysis of arterial oxygen saturation monitoring by pulse oximetry in adults, *Heart Lung*, 27, 387–408 (1998). 4
- [11] G. D. Perkins, D. F. McAuley, S. Giles, H. Routledge, F. Gao, Do changes in pulse oximeter oxygen saturation predict equivalent changes in arterial oxygen saturation?, *Crit Care*, 7, R67 (2003). 4
- [12] M. J. Rice, N. Gravenstein, T. E. Morey, Review article: noninvasive hemoglobin monitoring: how accurate is enough, *Anesth. Analg.*, 117, 902–907 (2013). 4, 54, 66
- [13] Y. H. Jung, J. Lee, H. S. Kim, S. H. Shin, J. A. Sohn, E. K. Kim, J. H. Choi, The efficacy of noninvasive hemoglobin measurement by pulse CO-oximetry in neonates, *Pediatr Crit Care Med*, 14, 70–73 (2013). 4
- [14] V. A. Skelton, N. Wijayasinghe, S. Sharafudeen, A. Sange, N. S. Parry, C. Junghans, Evaluation of point-of-care haemoglobin measuring devices: a comparison of Radical-7 pulse co-oximetry, HemoCue and laboratory haemoglobin measurements in obstetric patients, *Anaesthesia*, 68, 40–45 (2013). 4
- [15] T. Isosu, S. Obara, A. Hosono, S. Ohashi, Y. Nakano, T. Imaizumi, M. Mogami, M. Murakawa, Validation of continuous and noninvasive hemoglobin monitoring by pulse CO-oximetry in Japanese surgical patients., *J Clin Monit Comput*, 27, 55–60 (2013). 4
- [16] Y. H. Park, J. H. Lee, H. G. Song, H. J. Byon, H. S. Kim, J. T. Kim, The accuracy of noninvasive hemoglobin monitoring using the radical-7 pulse CO-Oximeter in children undergoing neurosurgery, *Anesth Analg*, 115, 1302–1307 (2012). 4, 69
- [17] J. J. Vos, A. F. Kalmar, M. M. R. F. Struys, R. J. Porte, J. K. G. Wietasch, T. W. L. Scheeren, H. G. D. Hendriks, Accuracy of non-invasive measurement

- of haemoglobin concentration by pulse co-oximetry during steady-state and dynamic conditions in liver surgery., *Br J Anaesth*, 109, 522–528 (2012). 4, 44, 59, 63
- [18] C. Crowley, G. Montenegro-Bethancourt, N. W. Solomons, K. Schuemann, Validity and correspondence of non-invasively determined hemoglobin concentrations by two trans-cutaneous digital measuring devices., *Asia Pac J Clin Nutr*, 21, 191–200 (2012). 4
- [19] D. A. Colquhoun, K. T. Forkin, M. E. Durieux, R. H. Thiele, Ability of the Masimo pulse CO-Oximeter to detect changes in hemoglobin., *J Clin Monit Comput*, 26, 69–73 (2012). 4, 54
- [20] J. Coquin, A. Dewitte, Y. L. Manach, M. Caujolle, O. Joannes-Boyau, C. Fleureau, G. Janvier, A. Ouattara, Precision of noninvasive hemoglobin-level measurement by pulse co-oximetry in patients admitted to intensive care units for severe gastrointestinal bleeds., *Crit Care Med*, 40, 2576–2582 (2012). 4, 53
- [21] M. Y. Shamir, A. Avramovich, T. Smaka, The current status of continuous noninvasive measurement of total, carboxy, and methemoglobin concentration., *Anesth Analg*, 114, 972–978 (2012). 4
- [22] A. Butwick, G. Hilton, B. Carvalho, Non-invasive haemoglobin measurement in patients undergoing elective Caesarean section., *Br J Anaesth*, 108, 271–277 (2012). 4
- [23] S. J. Arri, T. Muehlemann, M. Biallas, H. U. Bucher, M. Wolf, Precision of cerebral oxygenation and hemoglobin concentration measurements in neonates measured by near-infrared spectroscopy, *J Biomed Opt*, 16, 047005–047005 (2011). 4, 57
- [24] E. Gayat, A. Bodin, C. Sportiello, M. Boisson, J.-F. Dreyfus, E. Mathieu, M. Fischler, Performance evaluation of a noninvasive hemoglobin monitoring device., *Ann Emerg Med*, 57, 330–333 (2011). 4
- [25] B.-V. Nguyen, J.-L. Vincent, E. Nowak, M. Coat, N. Paleiron, P. Gouny, M. Ould-Ahmed, M. Guillouet, C. C. Arvieux, G. Gueret, The accuracy of

- noninvasive hemoglobin measurement by multiwavelength pulse oximetry after cardiac surgery., *Anesth Analg*, 113, 1052–1057 (2011). 4, 60, 62
- [26] R. D. Miller, T. A. Ward, S. C. Shiboski, N. H. Cohen, A comparison of three methods of hemoglobin monitoring in patients undergoing spine surgery., *Anesth Analg*, 112, 858–863 (2011). 4, 60, 62
- [27] P. Chen, B. Fernald, W. Lin, Estimation of regional hemoglobin concentration in biological tissues using diffuse reflectance spectroscopy with a novel spectral interpretation algorithm., *Phys Med Biol*, 56, 3985–4000 (2011). 4
- [28] L. Berkow, S. Rotolo, E. Mirski, Continuous noninvasive hemoglobin monitoring during complex spine surgery., *Anesth Analg*, 113, 1396–1402 (2011). 4
- [29] R. Naftalovich, D. Naftalovich, Error in noninvasive spectrophotometric measurement of blood hemoglobin concentration under conditions of blood loss., *Med Hypotheses*, 77, 665–667 (2011). 4, 54, 59
- [30] L. Lamhaut, R. Apriotesei, X. Combes, M. Lejay, P. Carli, B. Vivien, Comparison of the accuracy of noninvasive hemoglobin monitoring by spectrophotometry (SpHb) and HemoCue with automated laboratory hemoglobin measurement., *Anesthesiology*, 115, 548–554 (2011). 4
- [31] M. W. Causey, S. Miller, A. Foster, A. Beekley, D. Zenger, M. Martin, Validation of noninvasive hemoglobin measurements using the Masimo Radical-7 SpHb Station., *Am J Surg*, 201, 592–598 (2011). 4, 44
- [32] Z.-y. Zhang, J.-l. Men, G. Li, L. Lin, Non-invasive measurement of human hemoglobin concentration by dynamic spectrum method, *Guang Pu Xue Yu Guang Pu Fen Xi*, 30, 150–153 (2010). 4
- [33] M. R. Macknet, M. Allard, R. L. Applegate, 2nd, J. Rook, The accuracy of noninvasive and continuous total hemoglobin measurement by pulse CO-Oximetry in human subjects undergoing hemodilution., *Anesth Analg*, 111, 1424–1426 (2010). 4

- [34] J. Kraitl, H. Ewald, H. Gehring, An optical device to measure blood components by a photoplethysmographic method, *Journal of Optics A: Pure and Applied Optics*, 7, S318 (2005). 5, 12, 21, 23, 24, 25, 58, 65
- [35] H. Gehring, Pulse oximeter in a comparative test., *Intensive Care Med*, 32, 1287–1289 (2006). 7, 38
- [36] J. H. Kleinschmidt, Loesungen zu den Uebungen zur Einfuehrung in die Spektroskopie fuer Studenten der Biologie (2011). 10, 56
- [37] J. Webster, *Design of Pulse Oximeters*, Taylor & Francis (1997). 11, 14, 16, 26, 40
- [38] A. Roggan, M. Friebel, K. Do Rschel, A. Hahn, G. Mueller, Optical Properties of Circulating Human Blood in the Wavelength Range 400-2500 nm, *J Biomed Opt*, 4, 36–46 (1999). 12
- [39] A. D. Mcnaught, A. Wilkinson, *IUPAC. Compendium of Chemical Terminology, 2nd ed. (the "Gold Book")*., Wiley Blackwell; 2nd Revised edition edition (2009), ISBN 978-0865426849. 13
- [40] S. Bienz, L. Bigler, T. Fox, M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh, *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie - 114 Tabellen*, Thieme, Stuttgart, 8. edn. (2012), ISBN 978-3-135-76108-4. 15
- [41] C. Baker, T. Yorkey, Method and apparatus for estimating physiological parameters using model-based adaptive filtering (2002), uS Patent App. 09/876,004. 16
- [42] P. Cheung, K. Gauglitz, L. Mason, S. Prosser, R. Smith, D. Wagner, S. Hunsaker, Feedback-controlled method and apparatus for processing signals used in oximetry (1989), uS Patent 4,819,646. 19
- [43] J. T. Bushberg, J. A. Seibert, E. M. J. Leidholdt, *The Essential Physics of Medical Imaging -*, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2. aufl. edn. (2002), ISBN 978-0-683-30118-2. 20

- [44] A. Volmer, *Unterdrueckung von Bewegungsartefakten beim Langzeitmonitoring zur Anwendung in Personal-Healthcare-Systemen*, Ph.D. thesis, Technische Universitaet Berlin (2010). 20
- [45] I. B. E. GbR, Benutzerdokument IBE-PMM-SPC-002, Projekt PMM Device Luebeck (2008). 22
- [46] L. D. Paarmann, *Design and Analysis of Analog Filters: A Signal Processing Perspective*, Kluwer Academic Publ (2007). 27
- [47] L. D. Paarmann, *Design and Analysis of Analog Filters: A Signal Processing Perspective*, Kluwer Academic Publ (2007). 27
- [48] C. Bergeek, J. H. Zdolsek, R. G. Hahn, Accuracy of noninvasive haemoglobin measurement by pulse oximetry depends on the type of infusion fluid, *Eur J Anaesthesiol*, 29, 586–592 (2012). 31, 59, 60
- [49] P. A. Johnson, D. J. Bihari, R. F. Raper, M. A. Haughton, M. M. Fisher, R. G. Herkes, A comparison between direct and calculated oxygen saturation in intensive care, *Anaesth Intensive Care*, 21, 72–75 (1993). 37
- [50] J. G. Ray, J. R. Post, C. Hamielec, Use of a rapid arterial blood gas analyzer to estimate blood hemoglobin concentration among critically ill adults., *Crit Care*, 6, 72–75 (2002). 37
- [51] H. Gehring, L. Duembgen, M. Peterlein, S. Hagelberg, L. Dibbelt, Hemoximetry as the "gold standard"? Error assessment based on differences among identical blood gas analyzer devices of five manufacturers, *Anesth Analg*, 105, 24–30 (2007). 37, 68
- [52] B. Beneteau-Burnat, P. Pernet, A. Pilon, D. Latour, S. Goujon, A. Feuillu, M. Vaubourdolle, Evaluation of the GEM Premier 4000: a compact blood gas CO-Oximeter and electrolyte analyzer for point-of-care and laboratory testing, *Clin. Chem. Lab. Med.*, 46, 271–279 (2008). 37
- [53] R. Kramme, *Medizintechnik: Verfahren - Systeme - Informationsverarbeitung*, Springer, 3., vollst. ueberarb. u. erw. aufl. edn. (2006), ISBN 9783540341024. 37, 38

- [54] H. D. Hummler, A. Engelmann, F. Pohlandt, J. Hogel, A. R. Franz, Decreased accuracy of pulse oximetry measurements during low perfusion caused by sepsis: Is the perfusion index of any value?, *Intensive Care Med*, 32, 1428–1431 (2006). 38
- [55] A. P. Lima, P. Beelen, J. Bakker, Use of a peripheral perfusion index derived from the pulse oximetry signal as a noninvasive indicator of perfusion, *Crit. Care Med.*, 30, 1210–1213 (2002). 38
- [56] G. Latini, L. Dipaola, C. De Felice, First day of life reference values for pleth variability index in spontaneously breathing term newborns, *Neonatology*, 101, 179–182 (2012). 38
- [57] G. Walter, Statistik I fuer Soziologen, [http://www.statistik.lmu.de/~walter/lehre/Stat1Soz\\_0910/material/Stat1Soz0910-Kap6-1.pdf](http://www.statistik.lmu.de/~walter/lehre/Stat1Soz_0910/material/Stat1Soz0910-Kap6-1.pdf) (2009 (Tag des Zugriffs: 15.04.2014)). 39
- [58] J. M. Bland, D. G. Altman, Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement, *Lancet*, 1, 307–310 (1986). 39
- [59] U. Grouven, R. Bender, A. Ziegler, S. Lange, Vergleich von Messmethoden, *Dtsch med Wochenschr*, 132, e69–e73 (2007). 39
- [60] T. E. Morey, N. Gravenstein, M. J. Rice, Let's think clinically instead of mathematically about device accuracy, *Anesth. Analg.*, 113, 89–91 (2011). 39, 54, 67
- [61] W. Baulig, S. Prassler, S. Sulser, M. Dambach, P. Biro, O. Theusinger, Non-Invasive Detection of Hemoglobin Concentration by Pulse CO-Oximetry in Severely Traumatized Patients, *European Journal of Anaesthesiology*, 30, 50 (2013). 44
- [62] B. A. von Schweinitz, R. A. De Lorenzo, P. J. Cuenca, R. L. Anschutz, P. B. Allen, Does a non-invasive hemoglobin monitor correlate with a venous blood sample in the acutely ill?, *Intern Emerg Med* (2014). 44
- [63] M. J. Kim, Q. Park, M. H. Kim, J. W. Shin, H. O. Kim, Comparison of the accuracy of noninvasive hemoglobin sensor (NBM-200) and portable hemo-

- globinometer (HemoCue) with an automated hematology analyzer (LH500) in blood donor screening, *Ann Lab Med*, 33, 261–267 (2013). 44
- [64] A. Yoshida, K. Saito, K. Ishii, I. Azuma, H. Sasa, K. Furuya, Assessment of noninvasive, percutaneous hemoglobin measurement in pregnant and early postpartum women, *Med Devices (Auckl)*, 7, 11–16 (2014). 44
- [65] N. Shah, E. A. Osea, G. J. Martinez, Accuracy of noninvasive hemoglobin and invasive point-of-care hemoglobin testing compared with a laboratory analyzer, *Int J Lab Hematol* (2013). 44
- [66] E. Hadar, O. Raban, T. Bouganim, K. Tenenbaum-Gavish, M. Hod, Precision and accuracy of noninvasive hemoglobin measurements during pregnancy, *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.*, 25, 2503–2506 (2012). 44
- [67] C. S. Bruells, A. K. Menon, R. Rossaint, A. Goetzenich, M. Czaplik, N. Zorremba, R. Autschbach, G. Schaelte, Accuracy of the Masimo Pronto-7(R) system in patients with left ventricular assist device-, *J Cardiothorac Surg*, 8, 159 (2013). 44
- [68] T. Knutson, D. Della-Giustina, E. Tomich, B. Wills, E. Luerssen, P. Reynolds, Evaluation of a new noninvasive device in determining hemoglobin levels in emergency department patients, *West J Emerg Med*, 14, 283–286 (2013). 44
- [69] D. Frasca, C. Dahyot-Fizelier, K. Catherine, Q. Levrat, B. Debaene, O. Mimoz, Accuracy of a continuous noninvasive hemoglobin monitor in intensive care unit patients., *Crit Care Med*, 39, 2277–2282 (2011). 44
- [70] B. Doemer, Influence of tissue blood content on non-invasive measurements of hemoglobin concentration, *in: BMT 2011, Freiburg* (2011). 53, 56
- [71] G. J. Kost, N. K. Tran, Continuous noninvasive hemoglobin monitoring: the standard of care and future impact, *Crit. Care Med.*, 39, 2369–2371 (2011). 54
- [72] N. authors listed, Practice guidelines for perioperative blood transfusion and adjuvant therapies: an updated report by the American Society of Anesthe-

- siologists Task Force on Perioperative Blood Transfusion and Adjuvant Therapies, *Anesthesiology*, 105, 198–208 (2006). 54
- [73] E. Kochs, H. Bause, J. Scholz, *Duale Reihe Anaesthesie - Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie*, Thieme, Stuttgart (2011), ISBN 978-3-131-52484-3. 54
- [74] S. Lee, K. K. Tremper, S. J. Barker, Effects of anemia on pulse oximetry and continuous mixed venous hemoglobin saturation monitoring in dogs, *Anesthesiology*, 75, 118–122 (1991). 54
- [75] A. Opp, *A Noninvasive Method to Determine Hemoglobin Concentration in Tubes*, Ph.D. thesis, University of Luebeck (2012). 55, 56, 61
- [76] L. Thuess, *Mathematische Modellierung der Fluoreszenz Tomographie*, Master's thesis, Westfaelische Wilhelms-Universitaet Muenster Fachbereich Mathematik und Informatik Institut fuer Numerische und Angewandte Mathematik (2014). 55
- [77] E. Noiri, N. Kobayashi, Y. Takamura, T. Iijima, T. Takagi, K. Doi, A. Nakao, T. Yamamoto, S. Takeda, T. Fujita, Pulse total-hemoglobinometer provides accurate noninvasive monitoring, *Crit. Care Med.*, 33, 2831–2835 (2005). 55, 56, 61
- [78] J. D. Bronzino, *Biomedical Engineering Handbook 3V. V1. Biomedical Engineering Fundamentals. V2. Medical Devices and Systems. V3. Tissue Engineering and Artificial Organs* -, Taylor & Francis, Justus-Liebig-Universitaet Giessen, 0003. Aufl. edn. (2006), ISBN 978-0-849-32122-1. 57
- [79] M. Kohl, C. Nolte, H. R. Heekeren, S. Horst, U. Scholz, H. Obrig, A. Villringer, Determination of the wavelength dependence of the differential path-length factor from near-infrared pulse signals., *Phys Med Biol*, 43, 1771–1782 (1998). 57
- [80] B. Doemer, Pulsoximetrie und die pulsspektroskopische, nichtinvasive Haemoglobinmessung: Unterschiede und Gemeinsamkeiten, *in: Workshop nicht-invasive Haemoglobinbestimmung*, Luebeck (2012). 57, 65

- [81] R. D. J. B. Josef Bischofberger, *Duale Reihe Physiologie*, Thieme Georg Verlag, 2 edn. (2012), ISBN 9783131384126. 57
- [82] D. Ruh, S. Sherman, M. Theodor, J. Ruhhammer, K. Foerster, C. Heilmann, F. Beyersdorf, H. Zappe, A. Seifert, Determination of vessel wall dynamics by optical microsensors, *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 2012, 2359–2362 (2012). 58
- [83] G. Belcaro, G. Laurora, M. R. Cesarone, M. T. De Sanctis, L. Incandela, Microcirculation in high perfusion microangiopathy, *J Cardiovasc Surg (Torino)*, 36, 393–398 (1995). 58
- [84] H. J. Dieterich, B. Neumeister, A. Agildere, H. K. Eltzschig, Effect of intravenous hydroxyethyl starch on the accuracy of measuring hemoglobin concentration, *J Clin Anesth*, 17, 249–254 (2005). 59
- [85] T. Mueller, W. Schimetta, B. Dieplinger, P. Loeffler, M. Rehm, U. Kreimeier, W. Poelz, M. Haltmayer, Influence of hydroxyethyl starch (6130/0.4) administration on hematology and clinical chemistry parameters, *Clin. Chem. Lab. Med.*, 46, 558–562 (2008). 59
- [86] D. R. McIlroy, E. D. Kharasch, Acute intravascular volume expansion with rapidly administered crystalloid or colloid in the setting of moderate hypovolemia, *Anesth. Analg.*, 96, 1572–1577 (2003). 59
- [87] S. Evron, V. Tress, T. Ezri, P. Szmuk, O. Landau, D. Hendel, P. Schechter, B. Medalion, The importance of blood sampling site for determination of hemoglobin and biochemistry values in major abdominal and orthopedic surgery, *J Clin Anesth*, 19, 92–96 (2007). 60
- [88] L. Neufeld, A. Garcia-Guerra, D. Sanchez-Francia, O. Newton-Sanchez, M. D. Ramirez-Villalobos, J. Rivera-Dommarco, Hemoglobin measured by Hemocue and a reference method in venous and capillary blood: a validation study, *Salud Publica Mex*, 44, 219–227 (2002). 60
- [89] J. Rook, S. Khezri, G. Bertolizio, A. M., Arterio-Venous Hemoglobin Differences in Healthy Subjects during Rapid Volume Expansion, *in: Proceedings*

- of the 2009 Annual Meeting of the American Society of Anesthesiologists. (2009). 60
- [90] C. H. Svensen, P. M. Rodhe, J. Olsson, E. Borsheim, A. Aarsland, R. G. Hahn, Arteriovenous differences in plasma dilution and the distribution kinetics of lactated ringer's solution, *Anesth. Analg.*, 108, 128–133 (2009). 60
- [91] R. D. Miller, T. A. Ward, C. E. McCulloch, N. H. Cohen, A comparison of lidocaine and bupivacaine digital nerve blocks on noninvasive continuous hemoglobin monitoring in a randomized trial in volunteers, *Anesth. Analg.*, 118, 766–771 (2014). 60
- [92] Schmid-Schoenbein, Fluid dynamics and hemorheology in vivo: The interactions of hemodynamic parameters and hemorheological properties in determining the flow behavior of blood in microvascular networks, *Clinical blood rheology*, CRC Press, pp. 129–219 (1988). 61
- [93] M. K. Al Khabori, A. Z. Al-Riyami, K. Al-Farsi, M. Al-Huneini, A. Al-Hashim, N. Al-Kemyani, I. Al-Qarshoubi, H. Khan, K. Al-Amrani, S. Daar, Non-invasive haemoglobin estimation in patients with thalassaemia major, *Sultan Qaboos Univ Med J*, 14, e468–472 (2014). 62, 69
- [94] E. Gayat, A. Bodin, M. Fischler, Instability in non-invasive haemoglobin measurement: a possible influence of oxygen administration, *Acta Anaesthesiol Scand*, 55, 902 (2011). 63
- [95] F. van Leeuwen-van Zaane, U. A. Gamm, P. B. van Driel, T. J. Snoeks, H. S. de Bruijn, A. van der Ploeg-van den Heuvel, I. M. Mol, C. W. Lowik, H. J. Sterenborg, A. Amelink, D. J. Robinson, In vivo quantification of the scattering properties of tissue using multi-diameter single fiber reflectance spectroscopy, *Biomed Opt Express*, 4, 696–708 (2013). 64
- [96] M. P. McEwen, G. P. Bull, K. J. Reynolds, Vessel calibre and haemoglobin effects on pulse oximetry, *Physiol Meas*, 30, 869–883 (2009). 64
- [97] M. McEwen, K. Reynolds, Noninvasive detection of bilirubin using pulsatile absorption, *Australas Phys Eng Sci Med*, 29, 78–83 (2006). 64

- [98] K. S. Lee, L. M. Gartner, Spectrophotometric characteristics of bilirubin., *Pediatr Res*, 10, 782–788 (1976). 64
- [99] J. R. Feiner, J. W. Severinghaus, P. E. Bickler, Dark skin decreases the accuracy of pulse oximeters at low oxygen saturation: the effects of oximeter probe type and gender., *Anesth Analg*, 105, S18–23, tables of contents (2007). 64
- [100] P. E. Bickler, J. R. Feiner, J. W. Severinghaus, Effects of skin pigmentation on pulse oximeter accuracy at low saturation., *Anesthesiology*, 102, 715–719 (2005). 64
- [101] J. J. Riesz, *The spectroscopic properties of melanin*, Ph.D. thesis, University of Queensland (2007). 64
- [102] G. Hall, S. L. Jacques, K. W. Eliceiri, P. J. Campagnola, Goniometric measurements of thick tissue using Monte Carlo simulations to obtain the single scattering anisotropy coefficient, *Biomed Opt Express*, 3, 2707–2719 (2012). 64
- [103] T. K. F. Saidi I. S., Jacques S. L., Mie and Rayleigh modeling of visible light scattering in neonatal skin, *Appl. Opt.*, 34, 7410–7418 (1995). 64
- [104] S. J. Barker, Problems with forehead reflectance pulse oximetry, *Respir Care*, 51, 715–716 (2006). 65
- [105] H. Gehring, B. Doemer, J. Fiala, D. Fricke, C. Hornberger, J. Horstmann, M. Imhoff, J. Kraitl, C. Marquetand, I. Michelsen, S. Morley, S. Mueller, F. Stuepmann, U. Timm, A. Opp, B. Weber, J. Wiraj, Workshop "(Nichtinvasive) Haemoglobinbestimmung", in: *Diskussionsteil* (2012). 66
- [106] N. V. Iftimia, D. X. Hammer, C. E. Bigelow, D. I. Rosen, T. Ustun, A. A. Ferrante, D. Vu, R. D. Ferguson, Toward noninvasive measurement of blood hematocrit using spectral domain low coherence interferometry and retinal tracking, *Opt Express*, 14, 3377–3388 (2006). 66
- [107] M. O'Reilly, To the Editor: Understanding noninvasive and continuous hemoglobin monitoring, *Crit. Care Med.*, 41, e52 (2013). 66

- [108] J. Lacroix, M. Tucci, Noninvasive or invasive hemoglobin measurement?, *Crit. Care Med.*, 40, 2715–2716 (2012). 68
- [109] S. H. Kim, M. Lilot, L. S. Murphy, K. S. Sidhu, Z. Yu, J. Rinehart, M. Cannesson, Accuracy of continuous noninvasive hemoglobin monitoring: a systematic review and meta-analysis, *Anesth. Analg.*, 119, 332–346 (2014). 68
- [110] I. Y. Petrova, R. O. Esenaliev, Y. Y. Petrov, H. P. Brecht, C. H. Svensen, J. Olsson, D. J. Deyo, D. S. Prough, Optoacoustic monitoring of blood hemoglobin concentration: a pilot clinical study, *Opt Lett*, 30, 1677–1679 (2005). 69
- [111] J. P. Phillips, M. Hickey, P. A. Kyriacou, Evaluation of electrical and optical plethysmography sensors for noninvasive monitoring of hemoglobin concentration, *Sensors (Basel)*, 12, 1816–1826 (2012). 69
- [112] R. D. Pologé JA, Effect of fetal hemoglobin on pulse oximetry, *J Perinatol*, 7, 324–326 (1987). 69
- [113] M. Patino, L. Schultz, M. Hossain, J. Moeller, M. Mahmoud, J. Gunter, C. D. Kurth, Trending and accuracy of noninvasive hemoglobin monitoring in pediatric perioperative patients, *Anesth. Analg.*, 119, 920–925 (2014). 69
- [114] M. Drummond, Homepage der Firma Masimo Corporation, Pressemitteilung am 28.08.2014, <http://www.masimo.com/news/index.cfm> (2014 (Tag des Zugriffs: 30.09.2014)). 69
- [115] K. Z. Liu, K. S. Tsang, C. K. Li, R. A. Shaw, H. H. Mantsch, Infrared spectroscopic identification of beta-thalassemia, *Clin. Chem.*, 49, 1125–1132 (2003). 69
- [116] Q. Lian, H. Li, R. Zeng, J. Lang, W. Shangguan, H. Liu, B. Wang, P. M. Rodhe, C. H. Svensen, The use of a noninvasive hemoglobin monitor for determining fluid distribution and elimination in pediatric patients undergoing minor surgery, *J Clin Monit Comput* (2014). 70
- [117] M. Strojnik, G. Paez, Spectral dependence of absorption sensitivity on concentration of oxygenated hemoglobin: pulse oximetry implications, *J Biomed Opt*, 18, 108001 (2013). 70

- 
- [118] R. Miyashita, N. Hirata, S. Sugino, M. Mimura, M. Yamakage, Improved non-invasive total haemoglobin measurements after in-vivo adjustment, *Anaesthesia*, 69, 752–756 (2014). 70

# A. Anhang

## A.1. Ethikkommissionsvotum

Der Antrag an die Ethik-Kommission der Universität zu Lübeck wurde in der Sitzung am 18.01.2011 geprüft. Die Mitteilung erfolgte am 26.01.2011 unter dem Aktenzeichen 10-235.

## A.2. Aufgetretene Fehler

Form des Fehlers	Häufigkeit n =	Umstände unter denen der Fehler auftrat
Spindelförmiges Rauschen (hochfrequent)	3	auf der Intensivstation, im Labor
Schlagartige Änderung des Grundlinienniveaus	> 10	auf der Intensivstation, im Labor
Signalrauschen (ca. 10 Hz)		Immer wenn Masimo Pulsoximeter gleichzeitig zur Messung in der Nähe (<2 Meter) betrieben wurde
Signalrauschen (ca. 10 Hz)	2	Im Labor, spontan, konnte durch Handkontakt an das Metallgehäuse des PMM-Geräts eliminiert werden
Fehler 200279 in PMM-Software	> 10	Im Labor, vorwiegend bei Start der Aufzeichnung, manchmal nach wenigen Minuten
Auswertesoftware erkennt manche Datensätze nicht	5	Abhängig von der verwendeten Auswerteformel und Modifikationen am Quellcode

Tabelle A.1.: Liste der aufgetretenen Fehler und Probleme bei den Untersuchungen

## A.3. Einverständniserklärung für Probanden



UNIVERSITÄTSKLINIKUM Schleswig-Holstein  
Campus Lübeck Ratzeburger Allee 160 23538 Lübeck

UNIVERSITÄTSKLINIKUM  
Schleswig-Holstein

Studienteilnehmer

**Campus Lübeck**  
Klinik für Anästhesiologie  
**Ansprechpartner:** Prof. Dr. med. Hartmut Gehring  
**Tel:** 0451 / 500-6200  
**Fax:** 0451 / 500-5042  
**E-Mail:** gehring@uni-luebeck.de  
**Internet:** www.uk-s-h.de  
**Sekretariat:** Frau I. Richter  
**Tel:** 0451 / 500-2766

**Datum:** 15. DEZ 2010

### Einverständniserklärung für Probanden

für die Untersuchung zur

nicht-invasiven Messung der Hämoglobin-Konzentration (HB\_NIV)

Untersuchung mit Blutentnahme



Ich wurde durch

\_\_\_\_\_  
Name            Vorname            Tel.Nr            über die Studie informiert.

Ich habe die schriftliche Patienteninformation zur oben genannten Studie erhalten, gelesen und verstanden. Ich wurde ausführlich – mündlich und schriftlich – über das Ziel und den Verlauf der Studie, Chancen und Risiken der Behandlung, meine Rechte und Pflichten, den mir zustehenden Versicherungsschutz und die Freiwilligkeit der Teilnahme aufgeklärt.

### **Einwilligung zur Teilnahme**

Ich erkläre hiermit meine Teilnahme an der oben genannten Studie. Ich wurde darauf hingewiesen, dass meine Teilnahme freiwillig ist und dass ich das Recht habe, diese jederzeit ohne Angabe von Gründen zu beenden, ohne dass mir dadurch Nachteile entstehen.

**Datenschutzrechtliche Einwilligungserklärung**

Ich wurde über meine Datenschutzrechte informiert. Mit der Erhebung, Verarbeitung und Speicherung meiner Daten, sowie der Übermittlung im Rahmen der Studie bin ich einverstanden.

**Studienbezogene Einwilligung**

Die Teilnahme an der Untersuchung ist freiwillig. Mir wurde genau erklärt, in welcher Form, mit welchem Ziel und mit welchem Nutzen-Risiko eine Untersuchung zur Überprüfung von Pulsoximetern durchgeführt werden soll.

Ich wurde über alle denkbaren Risiken und Gefahren zufrieden stellend aufgeklärt und habe keine weiteren Fragen.

Ich bin mit einer medizinischen Untersuchung durch einen Internisten/Kardiologen einverstanden.

Ich bin damit einverstanden, dass meine persönlichen Daten unter den Bedingungen des Datenschutzes aufgenommen und aufbewahrt werden. Außerdem bin ich damit einverstanden, dass anonymisierte Daten von mir elektronisch gespeichert werden.

**Ich bin mit der Untersuchung einverstanden und wurde darüber aufgeklärt, dass ich jederzeit, auch nach meiner Unterschrift ohne persönliche Nachteile und ohne Angabe von Gründen, von der Studienteilnahme zurücktreten kann.**

**Proband**

---

Name	Vorname	(beides in Druckbuchstaben)
------	---------	-----------------------------

---

Unterschrift	Datum
--------------	-------

**Arzt**

---

Name	Vorname	(beides in Druckbuchstaben)
------	---------	-----------------------------

---

Unterschrift	Datum
--------------	-------

# Danksagungen

An dieser Stelle danke ich Frau Prof. Dr. med. Nau, sowie Herrn Prof. em. Dr. med. Dr. phil. Schmucker für die Möglichkeit dieser Dissertation.

Zudem möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Gehring für die Betreuung und den wissenschaftlichen Rat bedanken.

Mein Dank gilt auch Herrn Dr.-Ing. Opp, Herrn Rackebrandt, M.Sc. und Herrn Weber, M.Sc. für den Rat von ingenieurwissenschaftlicher Seite. Bei Frau Milinski, Frau Olsson, sowie Herrn Dr. Brandt bedanke ich mich für die Unterstützung im Labor für kontrollierte Hypoxämie der Klinik für Anästhesiologie.

Meinen Patienten und Probanden danke ich für die das entgegengebrachte Vertrauen und ihre Zeit.

Im Besonderen danke ich meiner Familie. Ohne sie wären weder mein Studium, noch die vorliegende Arbeit möglich gewesen. Ihr ist diese Dissertation gewidmet.

# Curriculum vitae

---

## **Persönliche Angaben**

Name: Christoph Marquetand

## **Studium**

Ab Oktober 2008: Studium der Humanmedizin an der Universität zu Lübeck

November 2014: Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung und Approbation

## **Promotion**

Juli 2011 Beginn der Promotion

## **Berufstätigkeit**

Ab Mai 2015 Assistenzarzt in der Medizinischen Klinik II - Kardiologie, Angiologie und Intensivmedizin - des universitären Herzzentrums am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein (Campus Lübeck)