

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

DISSERTATION

Genauigkeit der nicht-invasiven und kontinuierlichen  
Hämoglobinmessung mittels Puls CO-Oxymetrie (SpHb) bei  
kritisch-kranken Patienten über 24 Stunden

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

André Glaum

aus Lahn – Wetzlar

Datum der Promotion: 07.12.2018

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Einleitung.....</b>	<b>4</b>
2.1	Das menschliche Hämoglobin .....	4
2.1.1	Struktureller Aufbau und Funktion .....	4
2.1.2	Optische Eigenschaften .....	7
2.1.3	Hämoglobin bei Intensivpatienten.....	8
2.2	Quantitative Hämoglobinbestimmung im Blut.....	13
2.2.1	Laborchemische Messverfahren.....	13
2.2.2	Blutgasanalyse.....	13
2.2.3	HemoCue System.....	14
2.2.4	Puls CO-Oxymetrie .....	14
2.2.5	NBM-200MP System .....	18
2.3	Die SpHb-Messung: Aktueller Stand der Forschung .....	19
2.3.1	SpHb-Messung auf der Intensivstation .....	19
2.3.2	SpHb-Messung im operativen Setting .....	20
2.3.3	SpHb-Messung in der Notaufnahme.....	21
2.3.4	SpHb-Messung bei gesunden Probanden unter Hämodilution.....	22
2.4	Zielsetzung der Arbeit .....	22
<b>3</b>	<b>Materialien und Methoden.....</b>	<b>25</b>
3.1	Materialien .....	25
3.1.1	Radical-7 Puls CO-Oxymeter (Masimo Corporation, Irvine, USA).....	25
3.1.2	Rad-87 Puls CO-Oxymeter (Masimo Corporation, Irvine, USA).....	26



3.1.3	Rainbow Sensor R1 25L (Version E) (Masimo Corporation, Irvine, USA)	27
3.1.4	ABL800 FLEX Analysator (Radiometer, Kopenhagen, Dänemark)	28
3.1.5	Verbrauchsmaterialien	29
3.2	Methoden	29
3.2.1	Ethikantrag	29
3.2.2	Patienteneinschluss	30
3.2.3	Datenerfassung vor Studienbeginn	30
3.2.4	Ablauf der Messungen	31
3.2.5	Statistische Auswertung	33
<b>4</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>35</b>
4.1	Patientenpopulation	35
4.2	Übereinstimmung von SpHb und tHb	35
4.2.1	Übereinstimmung von SpHb und tHb im gesamten Messzeitraum	35
4.2.2	Übereinstimmung von SpHb und tHb im 1. Zeitintervall	37
4.2.3	Übereinstimmung von SpHb und tHb im 2. Zeitintervall	39
4.2.4	Übereinstimmung von SpHb und tHb im 3. Zeitintervall	40
4.2.5	Vergleich der Zeitintervalle 1-3 bezüglich der Differenzen von SpHb und tHb	42
4.3	Möglichkeit der SpHb-Kalibrierung	42
4.4	Inflammationsstatus und absolute Differenzen von SpHb und tHb	44
4.5	Perfusionsindex und absolute Differenzen von SpHb und tHb	45
4.6	APACHE II Score und absolute Differenzen von SpHb und tHb	46
<b>5</b>	<b>Diskussion</b>	<b>48</b>
5.1	Übereinstimmung von SpHb und tHb	49
5.2	Möglichkeit der SpHb-Kalibrierung	56
5.3	Inflammationsstatus und absolute Differenzen von SpHb und tHb	57

5.4	Perfusionsindex und absolute Differenzen von SpHb und tHb .....	60
5.5	APACHE II Score und absolute Differenzen von SpHb und tHb .....	62
5.6	Klinische Wertigkeit der SpHb-Messung beim kritisch-kranken Patienten .....	63
5.7	Stärken und Schwächen der vorliegenden Untersuchung.....	66
5.8	Ausblick.....	67
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>69</b>
	Abkürzungen .....	84
	Eidesstattliche Versicherung .....	86
	Lebenslauf.....	87
	Danksagung .....	89

# 1 Zusammenfassung

## Einleitung

Die Gesamthämoglobinkonzentration (tHb) ist einer der am häufigsten bestimmten Laborwerte bei kritisch-kranken Patienten. Mittels der Puls CO-Oxymetrie ist es seit einiger Zeit möglich, diesen Parameter ohne Blutentnahme, also nicht-invasiv und zudem kontinuierlich zu erfassen (SpHb). Bezüglich der Messgenauigkeit dieses Verfahrens existieren für Intensivpatienten widersprüchliche Daten. Die vorliegende prospektive Beobachtungsstudie untersuchte die Übereinstimmung zwischen SpHb und den korrespondierenden tHb-Werten arterieller Blutgasanalysen bei kritisch-kranken Patienten.

## Methodik

Während eines 24-stündigen Untersuchungszeitraums wurde die Übereinstimmung zwischen SpHb und tHb an 81 Patienten einer chirurgischen Intensivstation mittels Bland-Altman-Diagrammen beurteilt. Um die Möglichkeit einer SpHb-Kalibrierung zu überprüfen, wurde bei jedem Patienten die Abweichung zwischen erstem SpHb- und erstem tHb-Wert ( $Diff_0$ ) als patientenspezifischer Nullpunkt definiert und alle nachfolgenden Messdifferenzen in Bezug auf  $Diff_0$  bewertet. Darüber hinaus wurde der Einfluss von Inflammationsstatus, Perfusionsindex und APACHE II Score auf die Übereinstimmung zwischen SpHb und tHb analysiert.

## Ergebnisse

Beim Vergleich von 650 SpHb- und tHb-Werten zeigte ein Korrelationskoeffizient von 0,606 einen statistisch signifikanten Zusammenhang. Die tatsächliche Hämoglobinkonzentration wurde durch das nicht-invasive Verfahren systematisch überschätzt. Der entsprechende *Bias* betrug 0,3 g/dl und war klinisch damit weitgehend vernachlässigbar. Demgegenüber zeigte sich eine deutliche Streuung der gemessenen Differenzwerte, welche mit *Limits of agreement* von -2,2 bis 2,8 g/dl einherging. Signifikante Unterschiede bezüglich der Differenzen von SpHb und tHb waren beim Vergleich dreier aufeinanderfolgender 8-stündiger Zeitintervalle nicht nachzuweisen. Die zu Messbeginn registrierten Ausgangsdifferenzen ( $Diff_0$ ) blieben lediglich bei ca. 30 % der Studienteilnehmer in einem klinisch vertretbaren Bereich von  $\pm 0,5$  g/dl konstant. Weder das Vorliegen noch der Schweregrad einer systemischen Inflammation

hatten Einfluss auf die absoluten Differenzen von SpHb und tHb. Diese korrelierten weiterhin weder mit dem Perfusionsindex noch dem APACHE II Score statistisch signifikant.

### **Schlussfolgerung**

Die Messgenauigkeit des nicht-invasiven und kontinuierlichen SpHb-Monitorings liegt bei kritisch-kranken Patienten außerhalb der vom Hersteller angegebenen Abweichung von  $\pm 1,0$  g/dl, bezogen auf die arterielle Blutgasanalyse als Referenzverfahren. Somit ist das System aktuell noch zu ungenau, um bei diesem Patientenkollektiv klinische Entscheidungen auf der Basis des SpHb treffen zu können. Eine patientenindividuelle SpHb-Kalibrierung erhöht die Messgenauigkeit des Systems nicht. Inflammationsstatus, Perfusionsindex und APACHE II Score haben keinen Einfluss auf die Übereinstimmung von SpHb und tHb.

### **Introduction**

Total hemoglobin concentration (tHb) is one of the most frequently measured laboratory values in critically ill patients. Via pulse CO-oxymetry it has been possible for some time now to determine this parameter without blood sampling in a non-invasive and moreover continuous fashion (SpHb). Regarding the accuracy of this method, there is conflicting data for intensive care patients. The aim of this prospective observational study was to investigate the agreement between SpHb and the corresponding tHb-values from arterial blood gas analysis in critically ill patients.

### **Methods**

During a 24-hour study period, the agreement between SpHb and tHb was assessed in 81 patients of a surgical intensive care unit using Bland-Altman-Diagrams. In order to evaluate the possibility of a SpHb-calibration, the difference between the first SpHb- and the first tHb-value ( $Diff_0$ ) was defined as the patient-specific zero point in each patient and all subsequent measurement differences were assessed with respect to  $Diff_0$ . In addition, the influence of inflammatory status, perfusion index, and APACHE II Score on the agreement of SpHb and tHb were analysed.

### **Results**

When comparing 650 SpHb- and tHb-values, a correlation coefficient of 0,606 showed a statistically significant relationship. The actual hemoglobin concentration was

systematically overestimated by the non-invasive procedure. The corresponding bias was 0,3 g/dl and therefore clinically negligible. In contrast, there was a wide variation of measured differences accompanied by limits of agreement of -2,2 to 2,8 g/d. Significant distinctions in the differences between SpHb and tHb could not be detected through the comparison of three consecutive 8-hour intervals. The differences recorded at the beginning of measurement ( $\text{Diff}_0$ ) remained constant in a clinically acceptable range of  $\pm 0,5$  g/dl in only approximately 30 % of the study participants. Neither the presence nor the severity of a systemic inflammation had any influence on the absolute differences between SpHb and tHb. Furthermore, they showed no significant correlation with the perfusion index or the APACHE II Score.

### **Conclusion**

The accuracy of non-invasive and continuous SpHb-monitoring of critically ill patients lies outside the deviation of  $\pm 1,0$  g/dl indicated by the manufacturer in relation to arterial blood gas analysis as a reference method. Consequently, the system is currently still too imprecise to make clinical decisions on the basis of SpHb in this patient collective. A patient-specific SpHb-calibration does not increase the accuracy of the system. Inflammatory status, perfusion index, and APACHE II Score have no influence on the agreement of SpHb and tHb.

## 2 Einleitung

### 2.1 Das menschliche Hämoglobin

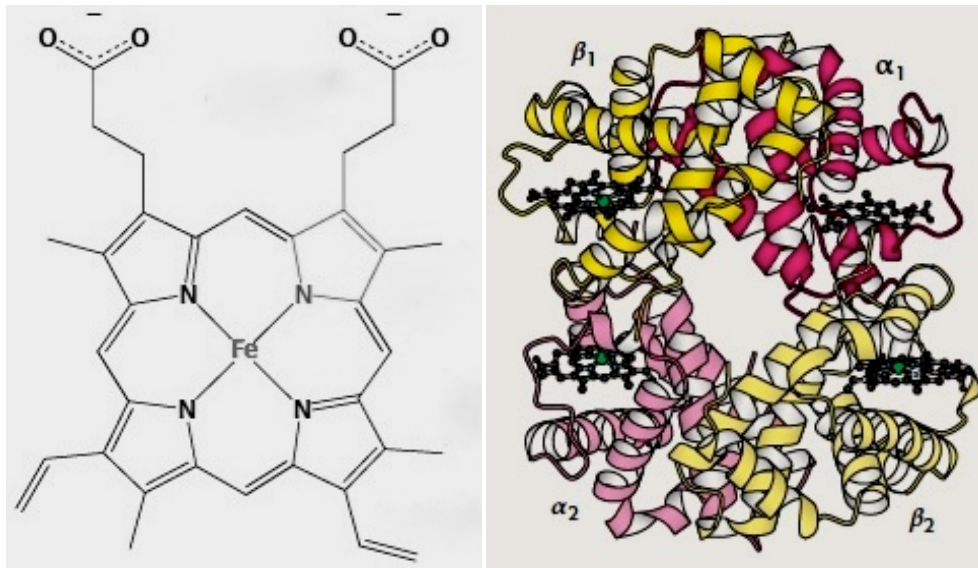
#### 2.1.1 Struktureller Aufbau und Funktion

Das kugelförmige Hämoglobinmolekül hat ein Molekulargewicht von ca. 64.500 Dalton und ist aus vier Untereinheiten aufgebaut (Abbildung 1 rechts). Diese bestehen jeweils aus einem Globinanteil in Form einer Polypeptidkette und einem Hämmolekül als prosthetische Gruppe [1]. Aufgrund ihrer Aminosäuresequenz kann man verschiedene Globinketten, welche mit griechischen Buchstaben bezeichnet werden, voneinander unterscheiden. Die Erythrozyten des adulten Menschen enthalten zu 97 % HbA, das aus zwei  $\alpha$ - und zwei  $\beta$ -Ketten aufgebaut ist. Weitere Hämoglobine wie HbA<sub>2</sub> (zwei  $\alpha$ -Ketten, zwei  $\delta$ -Ketten) oder HbF (zwei  $\alpha$ -Ketten, zwei  $\gamma$ -Ketten) machen mit 2 % bzw. 1 % nur einen geringen Anteil am Gesamthämoglobin des Erwachsenen aus [2].

Die  $\alpha$ - und  $\beta$ -Ketten von HbA bestehen aus 141 bzw. 146 Aminosäuren und liegen überwiegend in Form einer  $\alpha$ -Helix-Struktur vor (Sekundärstruktur). Dabei weisen die  $\beta$ -Ketten acht helicale Segmente (A-H), die  $\alpha$ -Ketten nur sieben helicale Segmente (fehlende D-Helix) auf. Diese sind über kurze, nicht-helicale Bereiche miteinander verbunden. Durch typische Faltungen innerhalb der nicht-helicalen Abschnitte entsteht die kugelförmige Tertiärstruktur der Globinmonomere. Jedes Globinmonomer trägt als prosthetische Gruppe ein Hämmolekül, das aus einem Porphyrinring und einem zweiwertigen Eisenatom besteht (Abbildung 1 links). Dieses Eisen wird über vier Stickstoffatome im Zentrum des Porphyringerüsts gebunden. Über seine fünfte Koordinationsstelle bindet es kovalent an einen Histidinrest der F-Helix der Polypeptidkette (proximales Histidin). Die sechste Koordinationsstelle steht für die reversible Sauerstoffanlagerung, welche zwischen dem Eisenatom und einem weiteren Histidinrest erfolgt (distales Histidin), zur Verfügung. Zusätzliche atomare Wechselwirkungen zwischen dem Häm und verschiedenen Aminosäuren der Globinkette tragen zur Stabilität der Monomerstruktur bei [1].

Das tetramere Hämoglobinmolekül wird durch die Zusammenlagerung von vier Globinmonomeren gebildet, wobei ausschließlich nicht-kovalente Bindungen zwischen den Polypeptidketten eine Rolle spielen. Dadurch entsteht eine kugelförmige

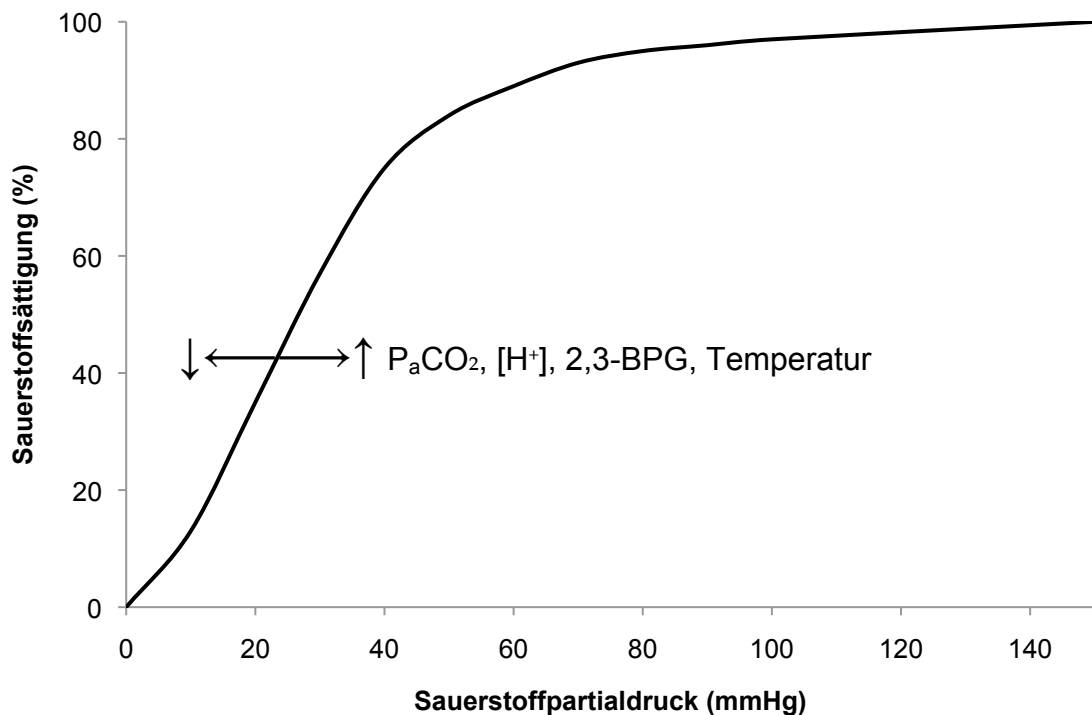
Quartärstruktur von hoher Flexibilität, welche im Rahmen der reversiblen Sauerstoffbindung spezifische strukturelle Veränderungen erfährt. Die Hämgruppen liegen im Bereich hydrophober Taschen und sind über die F-Helix kovalent mit den jeweiligen Globinketten verbunden [1].



**Abbildung 1:** Links: Strukturformel des Häm [3], rechts: Tetramere Struktur des Hämoglobin A [3]

Hämoglobin ist das bedeutendste Protein der Erythrozyten und für den Sauerstofftransport von der Lunge zu den peripheren Geweben verantwortlich. Der unpolare Sauerstoff wird dabei reversibel an die Eisenatome innerhalb der vier Hämoleküle gebunden. Auf diese Weise ist es möglich, die im Blut transportierte Sauerstoffmenge im Vergleich zum physikalisch gelösten Sauerstoff um den Faktor 70 zu erhöhen [4]. Felix Hoppe-Seyler, der bereits 1864 den Namen Hämoglobin geprägt hatte, berichtete zwei Jahre später erstmals über dessen reversible Oxygenierung [5,6]. Infolge seiner tetrameren Struktur kann ein Molekül Hämoglobin vier Moleküle O<sub>2</sub> binden, wobei die Sauerstoffbindung vom vorliegenden Sauerstoffpartialdruck abhängig ist. Dieser Zusammenhang wird durch die Sauerstoffbindungskurve beschrieben (Abbildung 2). Ihre typische sigmoide Verlaufsform ist vor allem für eine ausreichende O<sub>2</sub>-Abgabe im Bereich der peripheren Gewebe von Bedeutung. Sie kommt durch die, mit steigendem Partialdruck zunehmende Sauerstoffaffinität des Hämoglobins zustande [7]. Folglich wird die Anlagerung von O<sub>2</sub>-Molekülen an partiell sauerstoffbeladenes Hämoglobin erleichtert. Dieser kooperative Effekt ist durch

strukturelle Veränderungen innerhalb der Tertiär- und Quartärstruktur des roten Blutfarbstoffes bedingt und wurde von Max Perutz 1970 erstmalig beschrieben [8]. Im Rahmen der Oxygenierung löst sich zwischen den beiden  $\beta$ -Ketten gebundenes 2,3-Bisphosphoglycerat (2,3-BPG) vom Hämoglobinmolekül ab. Dieses Stoffwechselprodukt der Erythrozyten erniedrigt die Sauerstoffaffinität des Hämoglobins, was eine typische Rechtsverschiebung der Sauerstoffbindungskurve zur Folge hat (Abbildung 2). Gleiche Effekte treten auch bei einem Anstieg des  $\text{CO}_2$ -Partialdrucks, einem Abfall des pH-Wertes oder einer Temperaturerhöhung auf. Auf diese Weise kann die Sauerstoffabgabe im Bereich der peripheren Gewebe erleichtert werden [7,9].



**Abbildung 2:** Sigmoidale Sauerstoffbindungskurve unter physiologischen Bedingungen

Neben dem Sauerstofftransport sind die Pufferung von  $\text{H}^+$ -Ionen und die Aufnahme von Kohlendioxid weitere wichtige Funktionen des Hämoglobins.  $\text{CO}_2$  wird teilweise als Carbamat an Aminosäurereste der Globinketten gebunden. Größtenteils liegt es im Blut jedoch als Bikarbonat vor, welches über die Zwischenstufe Kohlensäure aus  $\text{CO}_2$  und  $\text{H}_2\text{O}$  entsteht. Sowohl die Carbamatbildung als auch die Entstehung von Bikarbonat gehen mit der Freisetzung von  $\text{H}^+$ -Ionen einher, die zur chemischen Bindung größerer



Mengen Kohlendioxid gepuffert werden müssen. Dabei spielt Hämoglobin ebenfalls eine entscheidende Rolle. Über den Bohr-Effekt erniedrigen  $\text{CO}_2$  und  $\text{H}^+$ -Ionen die Sauerstoffaffinität des roten Blutfarbstoffes. Umgekehrt werden  $\text{CO}_2$  und  $\text{H}^+$ -Ionen im Rahmen der Oxygenierung aus ihrer chemischen Bindung an Hämoglobin freigesetzt. Dieser Vorgang wird als Haldane-Effekt bezeichnet [10].

### 2.1.2 Optische Eigenschaften

Das Hämoglobin ist für die charakteristische rote Farbe des Blutes verantwortlich. Bereits 1862 wurden seine lichtabsorbierenden Eigenschaften von Felix Hoppe-Seyler erstmalig beschrieben [11]. Kurze Zeit später erkannte man, dass die Lichtabsorption vom Oxygenierungszustand des roten Blutfarbstoffs abhängig ist [12]. Neben Sauerstoff verändern auch die Oxidation zu Methämoglobin (MetHb) sowie die Bindung anderer Liganden z.B. Kohlenmonoxid (COHb) die optischen Eigenschaften des Hämoglobins. Dementsprechend zeigen die verschiedenen Hämoglobinderivate typische Absorptionsspektren für sichtbares und infrarotes Licht (Abbildung 3) [13]. Diese können sich zwischen den einzelnen Hämoglobintypen wie z.B. HbA und HbF geringfügig unterscheiden [14].

Im Bereich des sichtbaren Lichts weisen sowohl Oxy- ( $\text{HbO}_2$ ) als auch Desoxyhämoglobin (HHb) ihre größte Absorptionsintensität bei ca. 400 nm auf. Die entsprechende Stelle im Absorptionsspektrum wird als Sorét-Bande bezeichnet. Während das Spektrum von Oxyhämoglobin bei 540 nm und 577 nm je eine weitere Bande zeigt, besitzt Desoxyhämoglobin bei 556 nm nur ein zusätzliches Absorptionsmaximum. Im infraroten Bereich ist die Lichtabsorption beider Formen relativ gering, wobei die des Oxyhämoglobins überwiegt [15].

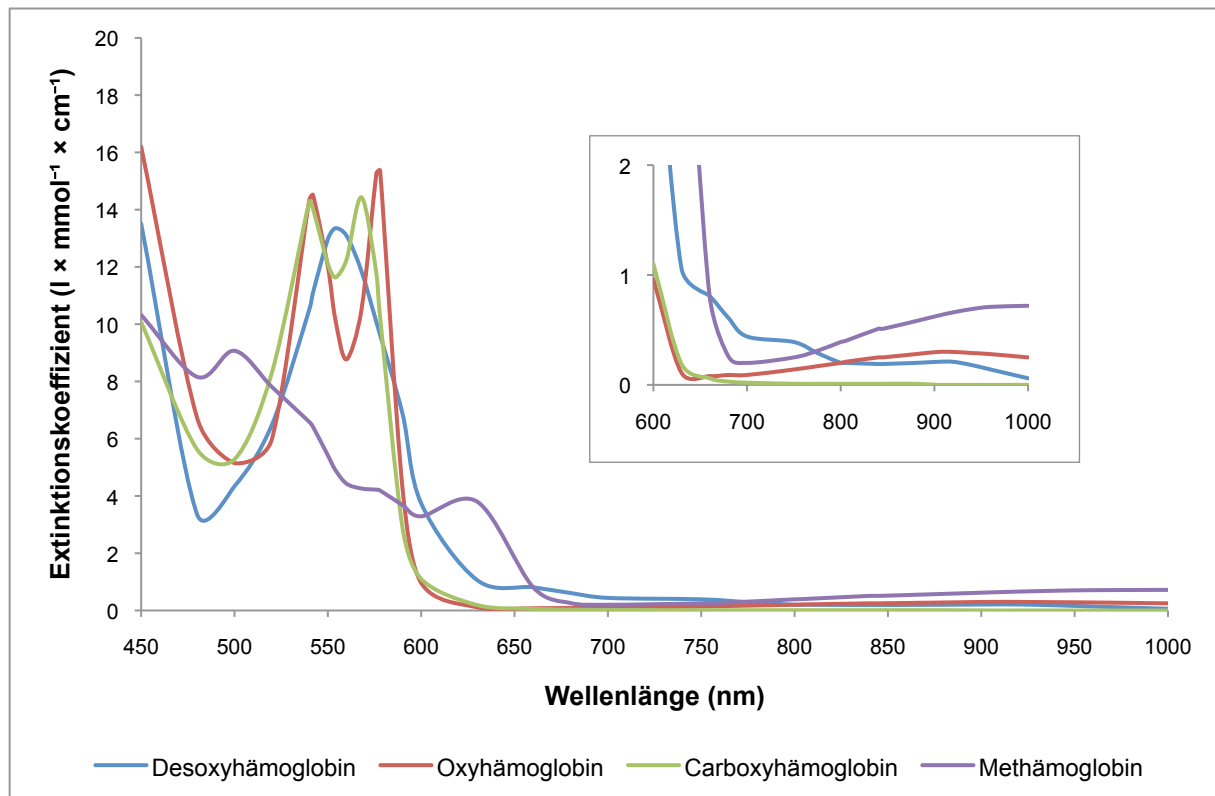
Der Zusammenhang zwischen Lichtabsorption und Konzentration des absorbierenden Stoffes wird über das Lambert-Beersche-Gesetz wie folgt beschrieben:

$$A_\lambda = \log \frac{I_0}{I} = \varepsilon_\lambda \times c \times d$$

#### Formel 1

$A_\lambda$  = Absorption von Licht der Wellenlänge  $\lambda$ ,  $I_0$  = Intensität des einfallenden Lichts,  $I$  = Intensität des transmittierten Lichts,  $\varepsilon_\lambda$  = Extinktionskoeffizient des absorbierenden Stoffes für Licht der Wellenlänge  $\lambda$ ,  $c$  = Konzentration des absorbierenden Stoffes,  $d$  = Schichtdicke der durchstrahlten Lösung

Dessen Gültigkeit konnte von Drabkin und Austin über einen weiten Bereich unterschiedlicher Hämoglobinkonzentrationen bestätigt werden [16]. Somit ist auf Grundlage der typischen Absorptionsspektren der einzelnen Hämoglobinderivate deren quantitative Messung mittels spektrophotometrischer Verfahren möglich.



**Abbildung 3:** Typische Absorptionsspektren der verschiedenen Hämoglobinderivate im Bereich des sichtbaren und infraroten Lichts (Wellenlängenbereich 600-1000 nm vergrößert dargestellt)

### 2.1.3 Hämoglobin bei Intensivpatienten

Bereits zu Beginn einer intensivmedizinischen Behandlung zeigen sich im Blut kritisch-kranker Patienten häufig erniedrigte Hämoglobinkonzentrationen. Große Beobachtungsstudien konnten nachweisen, dass zu diesem Zeitpunkt 60-70 % der Intensivpatienten Hämoglobinwerte unter 12 g/dl aufweisen [17,18]. Diese Werte fallen im intensivmedizinischen Verlauf regelhaft weiter ab. Unabhängig von verabreichten Blutkonserven und dem Hb zum Zeitpunkt der Aufnahme entwickeln kritisch Kranke oftmals eine längerfristig persistierende Anämie. Die Transfusion von einem oder mehreren Erythrozytenkonzentraten bei 35-45 % aller Intensivpatienten ist die Folge [17-19]. Mit der Dauer des Intensivaufenthaltes erhöht sich einerseits die Wahrscheinlichkeit der Patienten, eine Bluttransfusion zu erhalten, andererseits nimmt

auch die mittlere Anzahl der pro Patient verabreichten Erythrozytenkonzentrate zu [17,18]. In einer Untersuchung von Vincent *et al.* wurden 73,3 % der kritisch Kranken, die man länger als sieben Tage auf einer Intensivstation behandelte, im Verlauf dieser Zeit transfundiert [17].

Die Ursache der Anämie des Intensivpatienten ist multifaktoriell. Nur 10-15 % der kritisch Kranken weisen bereits längerfristig erniedrigte Hämoglobinwerte im Rahmen anderer Grunderkrankungen auf [17,18]. Neben Blutverlusten und Hämodilution spielen eine verminderte Erythropoetinsynthese, eine beeinträchtigte Proliferation und Reifung erythropoetischer Vorläuferzellen, eine verkürzte Lebensdauer der Erythrozyten, Eisen- und Vitaminmangel sowie ein gestörter Eisenstoffwechsel bei der Entwicklung der Anämie des kritisch-kranken Patienten eine wichtige Rolle [20]. Daher wird auch bei Patienten ohne Blutungszeichen häufig ein akuter Hb-Abfall innerhalb der ersten Behandlungstage beobachtet, welcher sich im weiteren Verlauf der Intensivtherapie verlangsamt [21].

Blutverluste im Rahmen akuter Blutungsereignisse sind für ca. 25-55 % der Bluttransfusionen auf Intensivstationen verantwortlich [17,18,22,23]. Daneben sind repetitive Blutentnahmen als iatrogener Faktor für die erniedrigten Hämoglobinwerte des Intensivpatienten nicht unerheblich. Mit zunehmender Erkrankungsschwere werden entsprechende Blutproben häufiger abgenommen und das damit täglich verlorene Blutvolumen steigt an. Der mittlere Blutverlust aufgrund von diagnostischen Blutentnahmen konnte von Vincent *et al.* bei 1136 Intensivpatienten auf etwa 41 ml in 24 Stunden quantifiziert werden [17].

In Phasen hämodynamischer Instabilität erhalten kritisch Kranke häufig größere Mengen kristalloider und kolloidaler Infusionslösungen. Ein erhöhtes Plasmavolumen bei gleichbleibender Erythrozytenzahl ist die Folge. Ein Einfluss dieser Hämodilution auf die Anämie des Intensivpatienten konnte bislang durch Studien nicht nachgewiesen werden. Dennoch wird postuliert, dass Hb-Abfälle vor allem im Rahmen der primären Kreislaufstabilisierung teilweise durch Hämodilution bedingt sind [24].

Auch Störungen der Erythropoese beeinflussen die Anämie im Verlauf kritischer Erkrankungen. Während solcher Phasen ist die Synthese und Freisetzung von Erythropoetin als Reaktion auf erniedrigte Hämoglobinwerte häufig unzureichend [25,26]. Erhöhte Zytokinkonzentrationen, die vor allem bei Patienten mit systemischer Inflammation nachgewiesen werden können, scheinen hierfür verantwortlich zu sein [27]. Neben der Erythropoetinsynthese inhibieren

proinflammatorische Zytokine wie TNF- $\alpha$ , IL-1 und IF- $\gamma$  auch die Proliferation und Reifung der erythropoetischen Vorläuferzellen im Knochenmark. Zusätzlich wird unter dem Einfluss von TNF- $\alpha$  und IL-1 eine Verkürzung der Überlebenszeit von Erythrozyten beobachtet. Eine vermehrte Erythrozytendestruktion an Fremdoberflächen im Rahmen extrakorporaler Verfahren wie z.B. der kontinuierlichen veno-venösen Nierenersatztherapie spielt in diesem Zusammenhang ebenfalls eine Rolle [20].

Eine suffiziente Erythropoese setzt neben adäquaten Erythropoetinspiegeln auch ein ausreichendes Angebot an Eisen, Vitamin B12 und Folsäure voraus. Rodriguez *et al.* konnten bei 184 kritisch-kranken Patienten in 9 % der Fälle ein Eisendefizit nachweisen. Ein Mangel der obgenannten Vitamine lag jeweils nur bei 2 % der Studienteilnehmer vor [28]. Neben einem absoluten Eisenmangel ist bei Intensivpatienten häufig ein funktionelles Eisendefizit vorhanden, was sich an einer erhöhten Anzahl hypochromer Erythrozyten nachweisen lässt [29]. Trotz gesättigter Eisenspeicher ist dabei der Eiseneinbau in das Hämoglobinmolekül gestört. Laborchemisch zeigt sich eine Konstellation aus erhöhtem Ferritinspiegel, reduziertem Serumeisen und Transferrin sowie einer erniedrigten Transferrinsättigung [24].

Um die peripheren Gewebe adäquat mit Sauerstoff zu versorgen, ist ein ausreichender Sauerstoffgehalt im arteriellen Blut erforderlich. Dieser wird als Summe aus hämoglobingebundenem und physikalisch gelöstem O<sub>2</sub> über die nachfolgende Formel beschrieben:

$$C_aO_2 = [Hb] \times FHbO_2 \times 1,34 \text{ ml g}^{-1} + P_aO_2 \times 0,23 \text{ ml l}^{-1} \text{ kPa}^{-1}$$

#### Formel 2

$C_aO_2$  = arterieller Sauerstoffgehalt,  $[Hb]$  = Hämoglobinkonzentration,  $FHbO_2$  = fraktionelle Sauerstoffsättigung des arteriellen Hämoglobins,  $1,34 \text{ ml g}^{-1}$  = Hüfner-Zahl,  $P_aO_2$  = arterieller Sauerstoffpartialdruck,  $0,23 \text{ ml l}^{-1} \text{ kPa}^{-1}$  = O<sub>2</sub>-Löslichkeitskoeffizient

Unter Berücksichtigung des Herzzeitvolumens errechnet sich das globale Sauerstoffangebot wie folgt:

$$DO_2 = \text{HZV} \times C_aO_2$$

#### Formel 3

$DO_2$  = globales Sauerstoffangebot, HZV = Herzzeitvolumen,  $C_aO_2$  = arterieller Sauerstoffgehalt

Einer der häufigsten Gründe für Bluttransfusionen bei Intensivpatienten ist eine erniedrigte Hämoglobinkonzentration mit reduziertem arteriellen

Sauerstoffgehalt [17,18]. Wie aus den oben gezeigten Formeln hervorgeht, kann dieser durch Erythrozytenkonzentrate angehoben und folglich das globale Sauerstoffangebot verbessert werden. Verschiedene Studien konnten allerdings zeigen, dass kritisch-krankte Patienten auf eine Erhöhung des Sauerstoffangebots nur selten mit einem gleichzeitigen Anstieg ihres Sauerstoffverbrauchs reagieren [30]. Lagerungsbedingte, biochemische und biomechanische Veränderungen der Spendererythrozyten, welche mit einer verminderten Sauerstoffbindungs- und Sauerstoffabgabefähigkeit einhergehen, scheinen hierbei eine Rolle zu spielen [31]. Daneben werden im Rahmen systemischer Inflammationszustände mitochondriale Funktionsstörungen mit einer gestörten Sauerstoffverwertung auf Ebene der peripheren Gewebe beschrieben [32].

Kritische Hämoglobinwerte, bei deren Unterschreitung Organdysfunktionen als Folge einer anämischen Hypoxie drohen, wurden zuerst an jungen gesunden Probanden im Rahmen einer isovolämischen Hämodilution untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass Hämoglobinkonzentrationen von 5 g/dl in den allermeisten Fällen ohne globale oder regionale Hypoxiezeichen toleriert werden [33,34]. Dieser kritische Hämoglobinwert liegt bei Intensivpatienten nach derzeitigem Kenntnisstand im Bereich von 7 g/dl, muss aber in Abhängigkeit von Nebenerkrankungen, hämodynamischer und pulmonaler Stabilität sowie der aktuellen Blutungssituation individuell festgelegt werden. Dabei ist die Hämoglobinkonzentration allein kein adäquates Maß für das Vorliegen einer anämischen Hypoxie. Es sollten weitere Parameter, insbesondere sogenannte physiologische Transfusionstrigger, herangezogen werden, um die Indikation für eine Bluttransfusion zu stellen [30,35].

Vor der Gabe von Erythrozytenkonzentraten muss deren Benefit immer den entsprechenden Risiken und Nebenwirkungen von Bluttransfusionen gegenübergestellt werden. Neben der Übertragung von Infektionskrankheiten spielen hierbei vor allem immunologisch verursachte Transfusionsreaktionen wie akute und verzögerte hämolytische Transfusionsreaktionen, febrile nichthämolytische Transfusionsreaktionen, allergische und anaphylaktische Transfusionsreaktionen, Posttransfusionspurpura, transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz und transfusionsassoziierte Graft-versus-Host-Erkrankung eine Rolle. Darüber hinaus muss auch das Risiko einer Flüssigkeits- oder Eisenüberladung bei der Gabe größerer Mengen von Erythrozytenkonzentraten sowie deren längerfristiger Verabreichung berücksichtigt werden [36]. Weiterhin sind in der jüngeren Vergangenheit

immunmodulatorische und immunsuppressive Wirkungen von Bluttransfusionen zunehmend in den Fokus von Klinikern gerückt [37].

Während der letzten Jahre hat in der Intensivmedizin außerhalb akuter Blutungsereignisse ein Übergang zu restriktiveren Transfusionsregimen stattgefunden. Auslöser dafür war eine Vielzahl von Daten, welche eine Assoziation zwischen der Gabe von allogenen Erythrozytenkonzentraten und einem schlechteren Outcome kritisch-kranker Patienten zeigte. Zahlreiche Beobachtungsstudien konnten bei transfundierten Intensivpatienten ein häufigeres Auftreten von Komplikationen wie nosokomialen Infektionen, Bakteriämien, ARDS und MODS im Vergleich zu nicht transfundierten Patienten nachweisen [38-46]. Auch bezüglich der Intensivstations- und Krankenhaus-Liegedauer sowie der Mortalität schnitten die transfundierten Patienten schlechter ab [17,18,38-40].

Bislang gibt es nur wenige prospektive und kontrollierte Studien mit großer Fallzahl, welche liberale und restriktive Transfusionsstrategien bei kritisch-kranken Patienten vergleichen. Bezüglich Morbidität und Mortalität konnten diese in aller Regel keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen differierenden Transfusionsregimen feststellen [47-50]. In einzelnen Untersuchungen zeigte sich jedoch ein verbessertes Outcome, wenn die Patienten restriktiv transfundiert worden waren [51,52]. Aktuelle Leitlinien zur Transfusion von Blutprodukten empfehlen daher für nicht blutende, hämodynamisch stabile Intensivpatienten einen Hb <7 g/dl als kritischen Transfusionstrigger. Hämoglobinkonzentrationen von 7-9 g/dl sollten als Zielwerte angestrebt werden [30,35]. Ausnahmen hiervon können Patienten mit einer schweren koronaren Herzerkrankung oder neurochirurgische Intensivpatienten sein [53,54]. Nach den Querschnitts-Leitlinien der Bundesärztekammer zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten aus dem Jahr 2014 gelten für stabile kardiovaskuläre Risikopatienten ohne Zeichen einer anämischen Hypoxie Hämoglobinkonzentrationen von 8-10 g/dl als sicher [35]. Für neurochirurgische Intensivpatienten legen Guidelines zur Transfusion von Erythrozytenkonzentraten keinen spezifischen Hämoglobinwert als kritischen Transfusionstrigger fest. Ein liberales Transfusionsregime mit dem Ziel, einen Hb von >10 g/dl aufrechtzuerhalten, ist allerdings auch für dieses Patientenkollektiv nicht mehr indiziert [30]. Im Gegensatz dazu wird im Rahmen der frühen hämodynamischen Stabilisierung von Sepsispatienten bei einem erniedrigten globalen Sauerstoffangebot weiterhin die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten bis zu einem Hämatokrit von 30 % empfohlen [55].

Die Hämoglobinkonzentration im Blut ist einer der am häufigsten bestimmten Laborparameter bei kritisch-kranken Patienten. Eine engmaschige Überwachung ist vor allem im Rahmen akuter Blutungssituationen indiziert. Daneben spielen Phasen der hämodynamischen und respiratorischen Instabilität mit eingeschränkter Sauerstoffversorgung im Bereich der peripheren Gewebe eine entscheidende Rolle.

## **2.2 Quantitative Hämoglobinbestimmung im Blut**

Mit Hilfe verschiedener Messverfahren ist es möglich, die Hämoglobinkonzentration im Blut zu quantifizieren. Unter physiologischen Bedingungen beträgt diese bei Männern 14,0-17,5 g/dl, bei Frauen 12,3-15,3 g/dl [56]. Zur Hämoglobinbestimmung kommen im klinischen Alltag sowohl laborchemische Methoden als auch eine patientennahe Point-of-Care-Diagnostik zum Einsatz. Letztere kann in Form von invasiven oder nicht-invasiven Messverfahren, d.h. mit oder ohne Blutentnahme, durchgeführt werden. Laborchemische Messverfahren zur Hämoglobinbestimmung setzen stets die Gewinnung einer Blutprobe voraus.

### **2.2.1 Laborchemische Messverfahren**

Die Cyanhämoglobinmethode gilt als Goldstandard zur Bestimmung der Hämoglobinkonzentration im Blut. Das im Jahr 1920 erstmalig von Stadie beschriebene Verfahren wird vom International Council for Standardisation in Haematology als Referenzmethode empfohlen [57,58]. Aufgrund der hohen Toxizität des hierbei verwendeten Kaliumcyanids und der damit einhergehenden Umweltbelastung wurden weitere laborchemische Messverfahren zur Hämoglobinbestimmung etabliert. Vor allem die Natrium-Lauryl-Sulfat-Methode (SLS-Methode) kommt in klinischen Laboratorien zur Anwendung. Sie wurde 1982 von Oshiro *et al.* vorgestellt, wobei eine hohe Korrelation zwischen den Messwerten der Natrium-Lauryl-Sulfat- und der Cyanhämoglobinmethode nachweisbar war [59].

### **2.2.2 Blutgasanalyse**

Moderne Blutgasanalysatoren sind vollautomatische Messsysteme für Blutgase, Oxymetrie, Elektrolyte und Metabolite. Sie durchlaufen selbstständige Funktionsprüfungen, Kalibrierungs- und Reinigungsprozesse. In unterschiedlichen Messmodulen kommen elektrochemische und optische Verfahren zum Einsatz. Die Bestimmung des Gesamthämoglobins, der fraktionellen Sauerstoffsättigung und der

einzelnen Hämoglobinderivate erfolgt über ein optisches Messsystem in Form eines CO-Oxymeters. Dabei handelt es sich um ein Multiwellenlängenphotometer, welches mit mehr als 100 Wellenlängen aus dem Bereich des sichtbaren Lichts arbeitet. Aufgrund der charakteristischen Absorptionsspektren der einzelnen Hämoglobinderivate kann deren Konzentration über das Lambert-Beersche-Gesetz (Formel 1) berechnet werden. Dazu wird heparinisiertes Vollblut verwendet, welches keiner weiteren Vorbehandlung bedarf. Moderne Blutgasanalytoren erreichen bei einem Probenvolumen von weniger als 400 µl Gesamtanalysezeiten von unter 60 Sekunden. Sie werden daher häufig zur Point-of-Care-Diagnostik auf Intensivstationen und im OP eingesetzt [60].

### **2.2.3 HemoCue System**

Das HemoCue System ist ein optisches Point-of-Care-Device zur Bestimmung der Hämoglobinkonzentration im Blut. Es werden Einmalküvetten mit kleinem Volumen verwendet, um kapilläre, venöse oder arterielle Proben zu analysieren. Die Messküvetten füllen sich aufgrund von Kapillarkräften automatisch, wobei sich die Blutprobe mit einem Reagens vermischt, welches auf ihren Innenseiten aufgebracht ist. Das eigentliche Messverfahren basiert auf spektrophotometrischen Grundlagen, wobei die Lichtabsorption bei zwei verschiedenen Wellenlängen gemessen wird [61].

### **2.2.4 Puls CO-Oxymetrie**

Das erste Pulsoxymeter wurde 1973 von Takuo Aoyagi in Japan entwickelt [62]. Damit war es möglich, die arterielle Sauerstoffsättigung kontinuierlich und nicht-invasiv zu messen. Im Verlauf der achtziger Jahre verbreitete sich diese neue Technologie in vielen klinischen Bereichen. Heutzutage wird sie von der American Society of Anesthesiologists als Standardmonitoring im Rahmen aller Anästhesien empfohlen [63]. Die Pulsoxymetrie ist ein spektrophotometrisches Messverfahren. Es basiert auf den unterschiedlichen Absorptionseigenschaften von Oxy- und Desoxyhämoglobin für Licht verschiedener Wellenlängen (Abbildung 3). Rotes Licht wird stärker von Desoxyhämoglobin absorbiert, infrarotes Licht stärker von Oxyhämoglobin geschwächt. Diese Tatsache wird zur pulsoxymetrischen Bestimmung der funktionellen Sauerstoffsättigung des arteriellen Blutes nach folgender Formel genutzt [64]:



$$\text{SpO}_2 (\%) = \frac{\text{HbO}_2}{\text{HbO}_2 + \text{HHb}} \times 100$$

**Formel 4**

$\text{SpO}_2$  = pulsoxymetrisch gemessene funktionelle Sauerstoffsättigung des arteriellen Hämoglobins,  $\text{HbO}_2$  = Oxyhämoglobin,  $\text{HHb}$  = Desoxyhämoglobin

Pulsoxymeter arbeiten mit Sensoren, die im Bereich gut durchbluteter Körperareale (Fingerkuppen, Zehenkuppen, Ohrläppchen) angebracht werden. Diese bestehen aus einer Lichtquelle und einem gegenüberliegenden Fotodetektor. Herkömmliche Modelle nutzen Licht der Wellenlängen 660 nm (rot) und 940 nm (infrarot). Solche monochromatischen Lichtsignale werden über verschiedene LEDs ins angrenzende Gewebe emittiert. Dort findet in Abhängigkeit von Wellenlänge und Gewebestruktur eine Lichtabsorption statt. Der transmittierte Lichtanteil wird auf der gegenüberliegenden Seite mit Hilfe des Fotodetektors gemessen und zur Quantifizierung der Lichtabsorption genutzt [64].

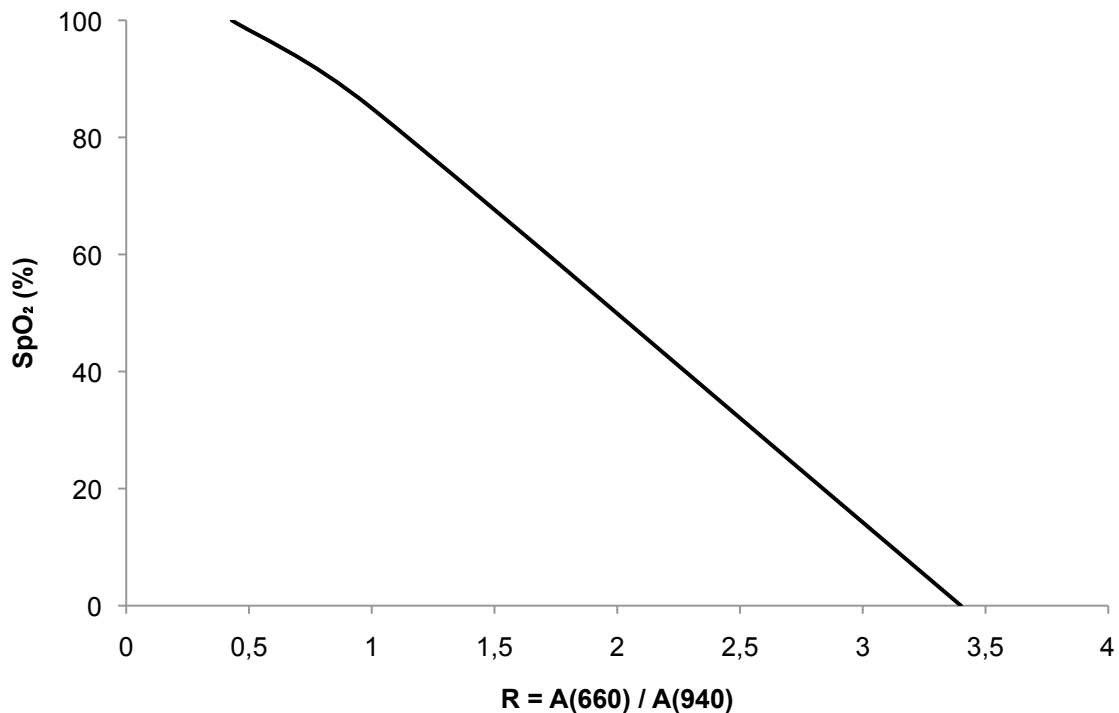
Pulsoxymeter messen kontinuierlich die Lichtabsorption der durchstrahlten Gewebe im roten (660 nm) und infraroten (940 nm) Wellenlängenbereich. Dabei können die Geräte zwischen einer stabilen, nicht-pulsatilen Basisabsorption (DC, *direct current*) und einer wechselnden, pulsatilen Absorptionskomponente (AC, *alternating current*) unterscheiden. Letztere ändert sich im Verlauf des Herzzyklus und ist auf eine vermehrte arterielle Blutfüllung am Messort während der Systole zurückzuführen. Sie wird sowohl zur Bestimmung der aktuellen Herzfrequenz als auch zur Registrierung einer plethysmographischen Pulskurve genutzt. Demgegenüber bleibt die Basisabsorption unverändert. Sie ist hauptsächlich durch Haut, Knochen und Bindegewebe, aber auch durch nicht-pulsatiles Blut in Venen und Kapillaren bedingt. Über die Registrierung beider Absorptionskomponenten ist es möglich, den Anteil des arteriellen Blutes an der Gesamtabsorption zu isolieren und somit die arterielle Sauerstoffsättigung zu bestimmen. Zu diesem Zweck berechnen Pulsoxymeter fortlaufend das Verhältnis (R) zwischen der Lichtabsorption bei 660 nm und 940 nm nach folgender Formel [64]:

$$R = \frac{(A_{660, AC} / A_{660, DC})}{(A_{940, AC} / A_{940, DC})}$$

**Formel 5**

R = Ratio,  $A_\lambda$  = Absorption von Licht der Wellenlänge  $\lambda$ , AC = *alternating current*, DC = *direct current*

Ein hoher Anteil von Desoxyhämoglobin geht mit einer starken Lichtabsorption bei 660 nm und folglich einem hohen R-Wert einher. Dieser ist umgekehrt proportional zur arteriellen Sauerstoffsättigung, woraus eine niedrige SpO<sub>2</sub> resultiert (Abbildung 4). Umgekehrte Verhältnisse liegen bei einer guten arteriellen Oxygenierung vor [64].



**Abbildung 4:** Kalibrationskurve zur Bestimmung der SpO<sub>2</sub> über einen gemessenen R-Wert

Unter *in vitro* Bedingungen wird der Zusammenhang zwischen Lichtabsorption und Konzentration des absorbierenden Stoffes über das Lambert-Beersche-Gesetz beschrieben (Formel 1). Dieses Gesetz ist unter den *in vivo* Bedingungen der Pulsoxymetrie nur eingeschränkt gültig. Dabei spielt vor allem die optische Wegstrecke zwischen Lichtquelle und Fotodetektor, die interindividuell variiert und auch im Rahmen der Herzaktion ständigen Veränderungen unterliegt, eine wichtige Rolle. Weiterhin kommt es *in vivo* aufgrund der Inhomogenität des optischen Systems zu einer vermehrten Lichtstreuung, welche neben der Absorption zusätzlich zur Schwächung der eingestrahnten Lichtsignale beiträgt. Pulsoxymeter nutzen daher gespeicherte Kalibrationskurven, um aus den gemessenen R-Werten die funktionelle Sauerstoffsättigung des arteriellen Blutes zu ermitteln (Abbildung 4). Diese werden mit Hilfe invasiver Messverfahren an gesunden Probanden erstellt [65].

Herkömmliche Pulsoxymeter arbeiten mit Lichtsignalen zweier verschiedener Wellenlängen. Sie messen ausschließlich Oxy- und Desoxyhämoglobin als

lichtabsorbierende Hb-Komponenten im Blut. Andere Hämoglobinderivate wie COHb oder MetHb werden mit diesen Geräten nicht erfasst. Erhöhte Konzentrationen solcher Dyshämoglobine spielen hauptsächlich im Rahmen von Intoxikationen (Kohlenmonoxid, Prilocain) eine wichtige Rolle. In diesen Situationen können sich die pulsoxymetrisch gemessene funktionelle Sauerstoffsättigung und die tatsächliche fraktionelle Sättigung des arteriellen Hämoglobins erheblich voneinander unterscheiden. Letztere berücksichtigt die wichtigsten Dyshämoglobine und ist wie folgt definiert [64]:

$$\text{FHbO}_2 (\%) = \frac{\text{HbO}_2}{\text{HbO}_2 + \text{HHb} + \text{COHb} + \text{MetHb}} \times 100$$

**Formel 6**

FHbO<sub>2</sub> = fraktionelle Sauerstoffsättigung des arteriellen Hämoglobins, HbO<sub>2</sub> = Oxyhämoglobin, HHb = Desoxyhämoglobin, COHb = Carboxyhämoglobin, MetHb = Methämoglobin

Ab dem Jahr 2002 wurden die ersten Multiwellenlängen-Pulsoxymeter vorgestellt. Ihre Entwicklung fand zunächst vor dem Hintergrund statt, die Genauigkeit der SpO<sub>2</sub>-Messung erhöhen zu wollen. Dabei erkannte man, dass es durch zusätzliche Wellenlängen möglich ist, die wichtigsten Dyshämoglobine im Blut zu bestimmen. Im Jahr 2005 wurde das erste Pulsoxymeter, welches die arteriellen Fraktionen von Carboxy- (SpCO) und Methämoglobin (SpMet) quantifizierte, auf den Markt gebracht. Bereits wenige Jahre später konnte zusätzlich die Gesamthämoglobin-Konzentration (SpHb) kontinuierlich und nicht-invasiv gemessen werden [66]. Aufgrund des deutlich erweiterten Parameterspektrums, welches dem der CO-Oxymetrie von Blutgasanalytoren entspricht, bezeichnet man diese Geräte als Puls CO-Oxymeter. Sie werden von der amerikanischen Firma Masimo Corporation (Irvine, USA) hergestellt und erhielten von Seiten der FDA im Jahr 2008 eine offizielle Marktzulassung [67].

Puls CO-Oxymeter arbeiten mit Multiwellenlängen-Sensoren, welche sichtbare und infrarote Lichtsignale mit mindestens sieben Wellenlängen aus dem Frequenzbereich von 500 bis 1400 nm verwenden. Dadurch ist es möglich, neben Oxy- und Desoxyhämoglobin auch die wichtigsten Dyshämoglobine spektrophotometrisch im Blut zu bestimmen. Ebenso wie herkömmliche Pulsoxymeter messen sie die pulssynchronen Absorptionsschwankungen monochromatischer Lichtsignale im durchstrahlten Gewebe. Die unterschiedlichen Absorptionsspektren der einzelnen Hämoglobinderivate (Abbildung 3) bilden die Grundlage zur Berechnung diverser Parameter. Aktuelle Modelle liefern die Werte für SpO<sub>2</sub>, Herzfrequenz (PR), SpCO,

SpMet und SpHb. Zusätzlich wird über den Perfusionsindex (PI) die Stärke des arteriellen Pulses am Messort quantifiziert. Der plethysmographische Variabilitätsindex (PVI) beschreibt atemabhängige, dynamische Veränderungen der peripheren Durchblutung [68].

Sowohl der Pulsoxymetrie als auch der Puls CO-Oxymetrie liegen die gleichen spektrophotometrischen und plethysmographischen Messprinzipien zugrunde. Beide Verfahren sind daher ähnlichen Limitationen unterworfen. Vor allem eine eingeschränkte periphere Perfusion, wie sie im Rahmen verschiedener Schockzustände, bei Hypothermie oder unter dem Einsatz von Katecholaminen vorkommen kann, beeinflusst die Messgenauigkeit. Weiterhin spielen Bewegungsartefakte, venöse Pulsationen, erhöhte Bilirubinkonzentrationen sowie die intravaskuläre Gabe von Farbstoffen in diesem Zusammenhang eine Rolle. Während herkömmliche Pulsoxymeter erhöhte Konzentrationen an COHb und MetHb nicht berücksichtigen, werden diese Dyshämoglobine von Puls CO-Oxymetern erfasst [64].

Die Puls CO-Oxymetrie ist ein spektrophotometrisches Messverfahren, welches im Vergleich zur Pulsoxymetrie ein deutlich erweitertes Parameterspektrum aufweist. Sie bietet die Möglichkeit, die Hämoglobinkonzentration im Blut nicht-invasiv mit Hilfe von Multiwellenlängen-Sensoren zu messen. Detaillierte Informationen zu Messtechnologie sowie genauer Anzahl und Wellenlängen der verwendeten Lichtsignale wurden von Seiten der Masimo Corporation (Irvine, USA) bisher nicht veröffentlicht.

### **2.2.5 NBM-200MP System**

Mit dem NBM-200MP System der Firma OrSense (Petah Tikva, Israel) ist ein weiteres Gerät zur nicht-invasiven Hämoglobinbestimmung im Blut verfügbar. Es arbeitet mit einem ringförmigen Sensor, der an einem beliebigen Finger platziert wird. Neben der kontinuierlichen, pulsoxymetrischen Registrierung von SpO<sub>2</sub> und PR ist damit auch eine intermittierende Messung der Hämoglobinkonzentration im Blut möglich. Über einen pneumatischen Cuff, welcher sich innerhalb des Sensors befindet, wird in gewissen Zeitabständen eine Blutstauung am Messort erzeugt. Die dadurch veränderten optischen Eigenschaften des Blutes werden spektrophotometrisch erfasst und zur Berechnung der Hämoglobinkonzentration genutzt. Dieses Verfahren wird als Okklusions-Spektroskopie bezeichnet. Dem NBM-200MP System wurde vonseiten der FDA im Jahr 2013 die offizielle Marktzulassung erteilt [69].

### 2.3 Die SpHb-Messung: Aktueller Stand der Forschung

Die SpHb-Messung wird mit Hilfe von Puls CO-Oxymetern der Firma Masimo Corporation (Irvine, USA) durchgeführt. In Abhängigkeit vom verwendeten Gerätetyp ist neben intermittierenden Spot-Messungen auch eine kontinuierliche Registrierung des SpHb möglich. Für gesunde Probanden sowie chirurgische Patienten beträgt die Übereinstimmung mit etablierten Referenzverfahren der Hämoglobinbestimmung laut Herstellerangaben  $\pm 1,0$  g/dl. Dieser Wert entspricht der einfachen Standardabweichung der gemessenen Differenzen und schließt bei gegebener Normalverteilung 68 % aller Messwerte ein. Er gilt für eine Hämoglobinkonzentration von 8-17 g/dl und setzt fehlende Bewegungsartefakte sowie eine adäquate Perfusion am Messort voraus [68]. In den vergangenen Jahren hat eine Reihe von Studien die nicht-invasive SpHb-Messung mittels Puls CO-Oxymetrie im Vergleich zu verschiedenen Referenzmethoden der Hämoglobinbestimmung untersucht. Neben gesunden Probanden, welche man einer Hämodilution unterzog, wurden auch diverse Patientenpopulationen betrachtet. Die statistische Auswertung der Daten erfolgte gewöhnlich nach der von J.M. Bland und D.G. Altman beschriebenen Methode zur Beurteilung der Übereinstimmung zweier klinischer Messverfahren [70]. Die Ergebnisse werden dabei als Bland-Altman-Diagramme unter der Angabe von *Bias*, Standardabweichung (SD) und/oder der *Limits of agreement* (LOA) präsentiert. Der *Bias* beschreibt die systematische Abweichung beider Messverfahren und entspricht dem Mittelwert der Differenzen zwischen SpHb und dem tHb der Vergleichsmethode. Die Streuung der Differenzen um diesen Mittelwert herum wird durch die einfache Standardabweichung charakterisiert und in der Literatur häufig als *Precision* bezeichnet. Die LOA werden je nach Autor als  $Bias \pm 1,96 \times SD$  bzw.  $Bias \pm 2 \times SD$  berechnet. Bei gegebener Normalverteilung umfassen sie das Intervall, in welchem sich 95 % bzw. 95,5 % aller Differenzwerte befinden.

#### 2.3.1 SpHb-Messung auf der Intensivstation

Verschiedene Untersuchungen haben die Messung des SpHb bei kritisch-kranken Patienten auf der Intensivstation analysiert. Die entsprechenden Studienergebnisse sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Es wurden adulte und neonatologische Patientenpopulationen betrachtet. Der *Bias* lag dabei zwischen minimal 0,0 g/dl und maximal 1,49 g/dl. Die LOA umfassten Wertebereiche von minimal 1,9 g/dl (-0,9 bis 1,0 g/dl) bis maximal 7,4 g/dl (-4,7 bis 2,7 g/dl).

**Tabelle 1:** SpHb-Messung auf der Intensivstation. Berechnung von *Bias*, SD (*Precision*) und LOA aus den Differenzen SpHb – tHb.

Autoren	Patientenzahl/ Wertepaare	Bias	SD (Precision)	LOA	Referenzverfahren (Art der Probe)/ Besonderheiten
Frasca et al. [71]	62/471	0,0 g/dl	-	-0,9 bis 1,0 g/dl	Laboranalyse (arteriell)/ chirurgische Intensivstation, im Original Differenzen tHb – SpHb
Coquin et al. [72]	33/105	-1,0 g/dl	±1,9 g/dl	-4,7 bis 2,7 g/dl	Laboranalyse (venös)/ interdisziplinäre Intensivstation, Patienten mit GI-Blutung, im Original Differenzen tHb – SpHb
Tsuei et al. [73]	88/484	1,49 g/dl	-	-2,02 bis 5,00 g/dl	Laboranalyse (unbekannt)/ chirurgische Intensivstation, blutungsgefährdete Patienten
Jung et al. [74]	56/137	0,86 g/dl	-	-2,54 bis 4,26 g/dl	Laboranalyse (venös)/ neonatologische Intensivstation
Nicholas et al. [75]	61/167	0,09 g/dl	±1,67 g/dl	-	BGA (arteriell oder kapillär)/ neonatologische Intensivstation, im Original Differenzen tHb – SpHb

### 2.3.2 SpHb-Messung im operativen Setting

Die größte Anzahl von Studien zum Thema nicht-invasive Hämoglobinbestimmung mittels Puls CO-Oxymetrie stammt aus dem operativen Setting. Die entsprechenden Studienergebnisse sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Es wurden sowohl Kinder als auch erwachsene Patienten im Rahmen diverser chirurgischer Eingriffe untersucht. Der *Bias* lag dabei zwischen minimal -0,02 g/dl und maximal -1,56 g/dl. Die LOA umfassten Wertebereiche von minimal 3,13 g/dl (-1,54 bis 1,59 g/dl) bis maximal 7,56 g/dl (-5,05 bis 2,51 g/dl).

**Tabelle 2:** SpHb-Messung im operativen Setting. Berechnung von *Bias*, SD (*Precision*) und LOA aus den Differenzen SpHb – tHb.

Autoren	Patientenzahl/ Wertepaare	Bias	SD (Precision)	LOA	Referenzverfahren (Art der Probe)/ Besonderheiten
Berkow et al. [76]	29/186	-0,3 g/dl	±1,0 g/dl	-2,4 bis 1,7 g/dl	BGA (arteriell oder venös)/ Wirbelsäulen Chirurgie
Miller et al. [77]	20/78	0,26 g/dl	-	-3,24 bis 3,77 g/dl	Laboranalyse (arteriell)/ Wirbelsäulen Chirurgie
Colquhoun et al. [78]	20/88	-1,27 g/dl	-	-5,05 bis 2,51 g/dl	BGA (arteriell)/ Wirbelsäulen Chirurgie
Awada et al. [79]	45/83	0,03 g/dl	±0,80 g/dl	-1,54 bis 1,59 g/dl	Laboranalyse (arteriell)/ Neurochirurgie, im Original Differenzen tHb – SpHb

**Tabelle 2:** Fortsetzung

Autoren	Patientenzahl/ Wertepaare	Bias	SD (Precision)	LOA	Referenzverfahren (Art der Probe)/ Besonderheiten
(1) Skelton et al. [80]	137/274	-1,09 g/dl		-4,20 bis 2,02 g/dl	Laboranalyse (venös)/ Sectio caesarea, (1) alle Werte,
(2) Skelton et al. [80]	137/137	-0,62 g/dl	-	-3,55 bis 2,30 g/dl	(2) präop., (3) postop.
(3) Skelton et al. [80]	137/137	-1,56 g/dl		-4,60 bis 1,46 g/dl	
(1) Butwick et al. [81]	50/50	1,22 g/dl		-0,90 bis 3,33 g/dl	Laboranalyse (venös)/ Sectio caesarea, (1) präop.,
(2) Butwick et al. [81]	50/50	0,14 g/dl	-	-2,35 bis 2,56 g/dl	(2) direkt postop., (3) 24 h postop.
(3) Butwick et al. [81]	50/50	1,36 g/dl		-0,55 bis 3,27 g/dl	
Dewhirst et al. [82]	45/90	-0,1 g/dl	±1,5 g/dl	-3,1 bis 2,8 g/dl	Spezielles POCT (unbekannt)/ Kardiochirurgie, Kinder u. Erwachsene, im Original Differenzen tHb – SpHb
Vos et al. [83]	30/543	-0,17 g/dl	±1,00 g/dl	-2,18 bis 1,83 g/dl	BGA (venös)/ Leberchirurgie
Lamhaut et al. [84]	44/85	-0,02 g/dl	±1,39 g/dl	-2,75 bis 2,70 g/dl	Laboranalyse (unbekannt)/ urologische Chirurgie
Applegate et al. [85]	91/360	0,50 g/dl	±1,44 g/dl	-2,30 bis 3,30 g/dl	BGA (arteriell)/ Abdominal- und Beckenchirurgie
Saito et al. [86]	24/228	1,12 g/dl	±1,25 g/dl	-	Laboranalyse (arteriell)/ urologische und gynäkologische Chirurgie
Yamaura et al. [87]	28/175	0,11 g/dl	±1,39 g/dl	-2,67 bis 2,90 g/dl	BGA (arteriell)/ gemischt chirurgisches Kollektiv
Frasca et al. [88]	41/173	0,4 g/dl	±1,4 g/dl	-2,4 bis 3,2 g/dl	Laboranalyse (arteriell)/ gemischt chirurgisches Kollektiv, im Original Differenzen tHb – SpHb
Isozu et al. [89]	20/92	0,2 g/dl	±1,5 g/dl	-2,8 bis 3,1 g/dl	BGA (arteriell)/ gemischt chirurgisches Kollektiv
Giraud et al. [90]	53/219	0,95 g/dl	±1,20 g/dl	-1,40 bis 3,30 g/dl	Laboranalyse (arteriell)/ gemischt chirurgisches Kollektiv
Park et al. [91]	40/119	0,90 g/dl	±1,35 g/dl	-1,74 bis 3,54 g/dl	BGA (arteriell)/ Neurochirurgie bei Kindern
Patino et al. [92]	46/140	0,4 g/dl	±1,3 g/dl	-2,1 bis 2,9 g/dl	Laboranalyse (arteriell)/ gemischte Kinderchirurgie

### 2.3.3 SpHb-Messung in der Notaufnahme

Die SpHb-Messung mittels Puls CO-Oxymetrie wurde weiterhin auch im Bereich von Notaufnahmen untersucht. Die entsprechenden Studienergebnisse sind in Tabelle 3 zusammengefasst. Der *Bias* lag dabei zwischen minimal -0,47 g/dl und maximal -1,80 g/dl. Die LOA umfassten Wertebereiche von minimal 4,56 g/dl (-2,75 bis 1,81 g/dl) bis maximal 10,18 g/dl (-6,89 bis 3,29 g/dl).

**Tabelle 3:** SpHb-Messung in der Notaufnahme. Berechnung von *Bias*, SD (*Precision*) und LOA aus den Differenzen SpHb – tHb.

Autoren	Patientenzahl/ Wertepaare	Bias	SD (Precision)	LOA	Referenzverfahren (Art der Probe)/ Besonderheiten
Sjöstrand et al. [93]	30/242	-0,47 g/dl	-	-2,75 bis 1,81 g/dl	Laboranalyse (venös)
Gayat et al. [94]	276/276	-1,80 g/dl	-	-6,89 bis 3,29 g/dl	Laboranalyse (venös)/ im Original Differenzen tHb – SpHb
Knutson et al. [95]	127/127	-0,5 g/dl	-	-4,7 bis 3,8 g/dl	Laboranalyse (venös)

### 2.3.4 SpHb-Messung bei gesunden Probanden unter Hämodilution

Die erste Studie, welche die nicht-invasive SpHb-Messung mittels Puls CO-Oxymetrie mit einem Standardverfahren der Hämoglobinbestimmung verglich, wurde von Macknet *et al.* an jungen, gesunden Probanden im Rahmen einer isovolämischen Hämodilution durchgeführt. Diesen wurde ca. 500 ml Blut abgenommen und zeitnah durch ein entsprechendes Volumen an kristalloider Infusionslösung ersetzt [96]. In einem ähnlichen Setting untersuchten Marques *et al.* gesunde Freiwillige unter Allgemeinanästhesie. Zeitgleich mit einer Blutentnahme von 10 ml/kgKG erhielten diese 30 ml/kgKG kristalloide Infusionslösung [97]. Die entsprechenden Studienergebnisse sind Tabelle 4 zu entnehmen.

**Tabelle 4:** SpHb-Messung bei gesunden Probanden unter Hämodilution. Berechnung von *Bias*, SD (*Precision*) und LOA aus den Differenzen SpHb – tHb.

Autoren	Patientenzahl/ Wertepaare	Bias	SD (Precision)	LOA	Referenzverfahren (Art der Probe)/ Besonderheiten
Macknet et al. [96]	20/335	-0,15 g/dl	±0,92 g/dl	-	BGA (arteriell)
Marques et al. [97]	12/106	1,08 g/dl	±0,82 g/dl	-0,50 bis 2,60 g/dl	Laboranalyse (arteriell)

## 2.4 Zielsetzung der Arbeit

Die gängigen Methoden der Hämoglobinbestimmung haben invasiven und diskontinuierlichen Charakter. Sie setzen die Gewinnung einer Blutprobe voraus und liefern einen singulären Messwert, der nur für den Zeitpunkt der Blutentnahme gilt. Die Hämoglobinkonzentration steht in Abhängigkeit vom verwendeten Messverfahren sowie



lokalen Gegebenheiten teilweise erst mit deutlich zeitlicher Verzögerung oder z.B. im präklinischen Bereich gar nicht zur Verfügung. In manchen Fällen kann auch die Blutentnahme selbst Schwierigkeiten bereiten bzw. nicht möglich sein. Sie wird von den Patienten unter Umständen als unangenehm oder gar schmerzhaft empfunden. Darüber hinaus stellt der Umgang mit potentiell infektiösem Blut eine Gefährdung für das medizinische Personal dar. Unter diesen Gesichtspunkten könnte die kontinuierliche und nicht-invasive SpHb-Messung zu einer verbesserten und sichereren Patientenversorgung beitragen. Voraussetzung hierfür wäre eine hohe Übereinstimmung mit etablierten Referenzverfahren bezüglich der Messgenauigkeit. Gerade bei Intensivpatienten kann es durch einen dynamischen Krankheitsverlauf sowie rezidivierende medizinische Interventionen zu raschen Veränderungen der Hämoglobinkonzentration im Blut kommen. Diese Patientenpopulation könnte daher besonders von dem Verfahren der Puls CO-Oxymetrie profitieren. Demgegenüber existieren für kritisch-krank Erwachsene bislang nur drei, teils widersprüchliche Studien zur Übereinstimmung von SpHb und den tHb-Werten entsprechender Referenzverfahren. Zwei dieser Arbeiten untersuchten ein selektiertes Patientenkollektiv mit hohem Blutungsrisiko bzw. aktivem Blutungsgeschehen [72,73]. Eine dritte Studie betrachtete eine gemischte Patientenpopulation von operativen Intensivpatienten, wobei die Übereinstimmung von SpHb und tHb unter optimierten Messbedingungen, d.h. nach Überprüfung und Replatzierung des Multiwellenlängensensors vor jeder Einzelmessung, analysiert wurde [71]. Im Gegensatz dazu wird das nicht-invasive SpHb-Monitoring im Rahmen der vorliegenden Untersuchung unter den klinischen Gegebenheiten einer operativen Intensivstation evaluiert und nach Kenntnisstand des Autors erstmalig auch die Möglichkeit einer SpHb-Kalibrierung bei kritisch-kranken Patienten beurteilt.

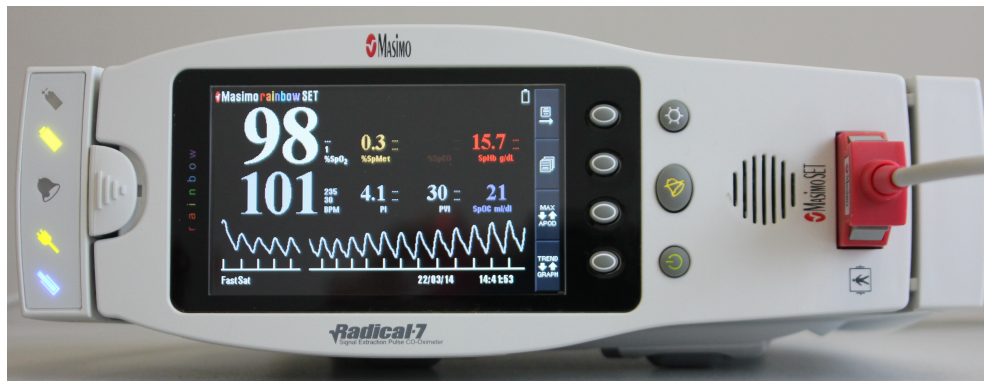
Zielsetzung dieser prospektiven Beobachtungsstudie ist es, die Übereinstimmung zwischen den nicht-invasiv und kontinuierlich gemessenen SpHb-Werten und den tHb-Werten arterieller Blutgasanalysen an kritisch-kranken Patienten einer interdisziplinären operativen Intensivstation über 24 Stunden zu untersuchen. Die Möglichkeit einer SpHb-Kalibrierung zur Reduktion etwaiger Messdifferenzen soll beurteilt werden. Darüber hinaus ist es das Ziel, den Einfluss von Inflammationszustand, Perfusionsindex und APACHE II Score auf die Übereinstimmung von SpHb und tHb zu analysieren. Die folgenden Hypothesen sollen überprüft werden:

1. Die Messgenauigkeit des nicht-invasiven und kontinuierlichen SpHb-Monitorings liegt beim kritisch-kranken Patienten außerhalb der vom Hersteller angegebenen Abweichung von  $\pm 1,0$  g/dl, bezogen auf die arterielle Blutgasanalyse als Referenzverfahren.
2. Eine patientenindividuelle SpHb-Kalibrierung kann bestehende Messdifferenzen reduzieren.
3. Schwere Inflammationszustände, ein niedriger Perfusionsindex sowie hohe Werte des APACHE II Scores haben einen negativen Einfluss auf die Übereinstimmung von SpHb und tHb beim kritisch-kranken Patienten.

## 3 Materialien und Methoden

### 3.1 Materialien

#### 3.1.1 Radical-7 Puls CO-Oxymeter (Masimo Corporation, Irvine, USA)



**Abbildung 5:** Radical-7 Puls CO-Oxymeter

Das Radical-7 Puls CO-Oxymeter (Abbildung 5) ist ein Gerät zum kontinuierlichen, nicht-invasiven Monitoring von Herzfrequenz und funktioneller Sauerstoffsättigung des arteriellen Hämoglobins. In Kombination mit einem Multiwellenlängen-Sensor (siehe 3.1.3) können zusätzlich die Methämoglobin- und Carboxyhämoglobinfraktionen sowie die Konzentration des Gesamthämoglobins im Blut fortlaufend gemessen werden. Mittels der Werte für  $SpO_2$  und  $SpHb$  wird darüber hinaus auch der arterielle Sauerstoffgehalt ( $SpOC$ ) berechnet. Perfusionsindex und Plethysmographischer Variabilitätsindex komplettieren das Spektrum der numerischen Parameter. Während der PI die Stärke des arteriellen Pulses am Messort quantifiziert, werden durch den PVI dynamische, atemabhängige Veränderungen der peripheren Durchblutung beschrieben. Mit Hilfe des Indikators für Signalqualität (Signal IQ/SIQ) erfasst das Gerät zusätzlich die Güte des Pulssignals. Dieser wird parallel zur arteriellen Pulskurve als vertikaler Balken, dessen Höhe die Qualität des plethysmographischen Signals anzeigt, dargestellt [68].

Das Radical-7 Puls CO-Oxymeter benötigt weder zu Beginn noch im Verlauf des Monitorings eine externe Kalibrierung. Etwa 30 Sekunden nach Anschluss eines Patienten werden die ersten Parameter zusammen mit einer plethysmographischen

Pulskurve im Gerätedisplay präsentiert. Dabei handelt es sich um gemittelte Messwerte, deren Mittelungszeit am Gerät variiert werden kann. Je nach klinischer Situation und Qualität der peripheren Durchblutung ist es darüber hinaus möglich, die Messempfindlichkeit des Puls CO-Oxymeters in drei Stufen zu verändern [68].

Im Rahmen dieser Studie waren SpHb und PI die erhobenen Messgrößen. Das Radical-7 Puls CO-Oximeter bietet die Möglichkeit, den SpHb als arteriellen oder venösen Wert anzuzeigen. Dabei wird ein Messbereich von 0 bis 25 g/dl abgedeckt. Bei Hämoglobinkonzentrationen zwischen 8 und 17 g/dl beträgt die Übereinstimmung mit etablierten Referenzverfahren für gesunde Probanden sowie chirurgische Patienten laut Herstellerangaben  $\pm 1,0$  g/dl. Dieser Wert entspricht der einfachen Standardabweichung der gemessenen Differenzen und schließt bei gegebener Normalverteilung 68 % aller Messwerte ein. Fehlende Bewegungsartefakte sowie eine adäquate Perfusion am Messort werden vorausgesetzt. Der PI, welcher das Verhältnis von pulsatilem zu nicht-pulsatilem Signalanteil quantifiziert, dient der Beurteilung der peripheren Perfusionsverhältnisse. Er nimmt Werte von 0,02 bis 20 % an und wird ebenfalls kontinuierlich durch das Puls CO-Oximeter erfasst [68].

### 3.1.2 Rad-87 Puls CO-Oxymeter (Masimo Corporation, Irvine, USA)



**Abbildung 6:** Rad-87 Puls CO-Oxymeter

Das Rad-87 (Abbildung 6) und das Radical-7 Puls CO-Oxymeter präsentieren ein identisches Spektrum an Messwerten. Beide Geräte arbeiten mit den gleichen Multiwellenlängen-Sensoren und verwenden eine übereinstimmende Messtechnologie. Das Rad-87 Puls CO-Oxymeter benötigt zu Beginn oder im Verlauf des Monitorings ebenfalls keine externe Kalibrierung. Um alle Messwerte numerisch beurteilen zu können, ist es erforderlich, zwischen drei verschiedenen Displayanzeigen zu wechseln.

PI und PVI werden zusätzlich als senkrechte LED-Balken dargestellt, der SIQ ausschließlich in dieser Form präsentiert. Die Anzeige einer plethysmographischen Pulskurve erfolgt bei diesem Gerät nicht. Bezüglich der Einstellungen für Mittelungszeit, Geräteempfindlichkeit und SpHb-Anzeige (arterieller oder venöser Wert) gibt es keine Unterschiede im Vergleich zum Radical-7 Puls CO-Oxymeter. Messbereich und Messgenauigkeit des SpHb stimmen mit 0 bis 25 g/dl bzw.  $\pm 1,0$  g/dl ebenfalls bei beiden Geräten überein [98].

### 3.1.3 Rainbow Sensor R1 25L (Version E) (Masimo Corporation, Irvine, USA)

Bei den Rainbow Sensoren der Firma Masimo Corporation (Irvine, USA) handelt es sich um Multiwellenlängen-Sensoren für den Einsatz zur Puls CO-Oxymetrie. Sie verwenden sichtbare und infrarote Lichtsignale mit mindestens sieben Wellenlängen aus dem Frequenzbereich von 500 bis 1400 nm [68]. Der Einsatz von zusätzlichen Wellenlängen bildet die Grundlage für das im Vergleich zur Pulsoxymetrie deutlich erweiterte Parameterspektrum. Es stehen altersentsprechende Größen für den Einsatz bei Erwachsenen, Kindern und Neugeborenen zur Verfügung.



**Abbildung 7:** Sensor Rainbow R1 25L (Version E)

Im Rahmen dieser Studie wurden die Messwerte für SpHb und PI mit dem Rainbow Sensor R1 25L (Version E) registriert (Abbildung 7). Bei diesem handelt es sich um einen I-förmigen, selbstklebenden Einmalsensor. Der Abstand zwischen Lichtquelle und Photodetektor beträgt 25 mm. Seine Verwendung wird bei erwachsenen Patienten ab 30 kg Körpergewicht empfohlen. Mit der Version E wurde die insgesamt fünfte Version dieses Sensortyps benutzt.

### **3.1.4 ABL800 FLEX Analysator (Radiometer, Kopenhagen, Dänemark)**

Beim ABL800 FLEX Analysator handelt es sich um ein vollautomatisches Messsystem für Blutgase, Oxymetrie, Elektrolyte und Metabolite. Er ist aus mehreren unterschiedlichen Modulen aufgebaut, die jeweils bestimmte Funktionen ausführen und durch eine übergeordnete Software gesteuert werden. Im einzelnen sind dies ein pH- und Blutgas-Modul, ein Elektrolyt- und Metabolit-Modul sowie ein Oxymetrie-Modul (optisches System) [99].

Im Rahmen dieser Studie wurde der ABL800 FLEX Analysator zur Bestimmung der Gesamthämoglobin-Konzentration in arteriellen Blutproben und somit als Referenzmethode zur nicht-invasiven Hämoglobinmessung mittels Puls CO-Oxymetrie eingesetzt. Diese Funktion wird über das optische System realisiert, welches aus einem Hämolyse-Modul mit Messküvette, einer Lampeneinheit sowie einem 128-Wellenlängen-Spektrophotometer mit einem Messbereich von 478-672 nm besteht [99]. Zu Beginn eines Messvorgangs erfolgt die automatische Befüllung der Messküvette mit der zu analysierenden Blutprobe. 1 µl Probe wird durch Ultraschall hämolysiert und mit Licht konstanter Intensität durchstrahlt. Der durch die Messkammer transmittierte Lichtanteil wird über eine Faseroptik zum Spektrophotometer geleitet und dort in 128 einzelne Wellenlängen zerlegt. Die monochromatischen Lichtsignale werden auf ein Photodiodenarray fokussiert und an 128 Einzeldioden in elektrische Ströme umgewandelt (eine Diode für jede Lichtwellenlänge). Deren Stromstärken, und somit die Intensität der Lichtsignale, werden an jeder Diode gemessen. Sie bilden die Grundlage für die Erstellung des Absorptionsspektrums der untersuchten Blutprobe, welches der Berechnung verschiedener Oxymetrie-Parameter auf der Basis des Lambert-Beerschen-Gesetzes (Formel 1) dient [100].

Die beiden ABL800 FLEX Analysatoren, welche in dieser Studie zur Analyse arterieller Blutproben zum Einsatz kamen, durchlaufen in regelmäßigen Abständen die vom Hersteller vorgegebenen Qualitätskontrollen und Kalibrierungsverfahren. Bezüglich der Gesamthämoglobin-Konzentration im Blut decken die Geräte einen Messbereich von 0 bis 27,7 g/dl ab. Bei Hämoglobinwerten zwischen 11,3 und 24,2 g/dl beträgt die systematische Abweichung im Vergleich zur Cyanhämoglobinmethode <0,6 g/dl. Werden Messungen derselben Probe an einem Gerät in kurzen Zeitabständen mehrfach wiederholt, liegt der Variationskoeffizient über einen weiten Bereich der Hämoglobinkonzentration konstant bei unter 1,5 % [100].

### 3.1.5 Verbrauchsmaterialien

- **Probennehmer PICO50 (Radiometer, Kopenhagen, Dänemark)**

Die Blutproben wurden über arterielle Verweilkatheter in heparinisierte PICO50 Probennehmer gewonnen. Diese weisen ein Füllvolumen von 2 ml auf und enthalten zur Vermeidung einer Gerinnselbildung 80 I.U. elektrolytkompensiertes Trockenheparin. Sie sind mit speziellen Verschlusskappen ausgestattet, durch welche sowohl das Austreten von Patientenblut als auch der Eintritt von Luft in den Probennehmer verhindert wird.

- **Einmalspritze Injekt Solo (5ml/Luer Solo) (Braun, Melsungen, Deutschland)**

Um Katheterlumen und Schlauchsystem von Blutresten und Spülflüssigkeit zu befreien, wurden vor der Gewinnung einer frischen Blutprobe zunächst 5 ml Blut über den arteriellen Katheter in eine Injekt Solo (5ml/Luer Solo) Einmalspritze abgenommen und verworfen. Eine Kontamination oder Verdünnung der unmittelbar im Anschluss gewonnenen Blutprobe zur Bestimmung der Hämoglobinkonzentration ließ sich auf diese Weise vermeiden.

- **Verbandsmaterial**

Auf Grund von Umgebungslicht mit hoher Intensität wird die Messqualität der Puls CO-Oxymetrie negativ beeinflusst. In diesem Zusammenhang können ggf. keine oder nur verfälschte Messwerte registriert werden. Der Hersteller empfiehlt daher, die Multiwellenlängen-Sensoren im klinischen Gebrauch vor externen Lichtquellen abzuschirmen [68]. Dazu wurde in dieser Studie über allen Sensoren ein lichtundurchlässiger Verband angelegt. Als Verbandmaterialien kamen sterile ES-Kompressen (Hartmann, Heidenheim, Deutschland) sowie die selbst haftende Fixierbinde Elastomull haft (BSN medical, Hamburg Deutschland) zur Anwendung.

## 3.2 Methoden

### 3.2.1 Ethikantrag

Die Durchführung dieser Studie wurde bei der zuständigen Ethikkommission beantragt und nach Beratung durch den Ethikausschuss 4 der Charité - Campus Benjamin Franklin genehmigt (Antragsnummer: EA4/007/12).

### **3.2.2 Patienteneinschluss**

Von März 2012 bis Januar 2013 konnten insgesamt 81 Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Diese wurden im Rahmen unterschiedlicher Krankheitsbilder auf der interdisziplinären operativen Intensivstation S44i der Charité behandelt. Im Anschluss an ein Aufklärungsgespräch erfolgte durch die Patienten bzw. deren Einwilligungsberechtigte die schriftliche Einwilligung zur Studienteilnahme. Die folgenden Ein- und Ausschlusskriterien wurden berücksichtigt:

- Einschlusskriterien:
  - Alter mindestens 18 Jahre
  - Einwilligung zur Studienteilnahme
  - Vorhandener arterieller Katheter
  
- Ausschlusskriterien:
  - Frühere Teilnahme an dieser Studie
  - Aktuelle Teilnahme an einer anderen Studie

### **3.2.3 Datenerfassung vor Studienbeginn**

Vor Studienbeginn wurden neben Patientenalter und -geschlecht auch Größe, Gewicht und Body-Mass-Index (BMI) dokumentiert. Zur Beurteilung der Erkrankungsschwere wurde der APACHE II Score ermittelt [101]. Zusätzlich erfolgte die Bestimmung des Inflammationszustandes, wobei die Definitionen der ACCP/SCCM Konsensus Konferenz aus dem Jahr 1991 zugrunde gelegt wurden [102]. Hieraus ergaben sich folgende Patientengruppen:

- Kein SIRS (bei Vorliegen von maximal einem der unter SIRS aufgeführten Kriterien)
  
- SIRS (bei Vorliegen von mindestens zwei der folgenden Kriterien)
  - Körpertemperatur  $>38^{\circ}\text{C}$  oder  $<36^{\circ}\text{C}$
  - Herzfrequenz  $>90/\text{min}$
  - Atemfrequenz  $>20/\text{min}$  oder  $\text{P}_a\text{CO}_2 <32 \text{ mmHg}$



- Leukozytenzahl  $>12.000/\text{mm}^3$  oder  $<4.000/\text{mm}^3$  oder  $>10\%$  unreife Formen
- Sepsis: SIRS als Folge einer nachgewiesenen oder wahrscheinlichen Infektion
- Schwere Sepsis: Sepsis mit Organdysfunktion, Hypoperfusion oder Hypotension. Hypoperfusion und Organperfusionsstörungen können sich als Laktazidose, Oligurie oder Vigilanzstörung manifestieren, aber auch Funktionsstörungen weiterer Organsysteme beinhalten.
- Septischer Schock: Sepsis mit fortbestehender Hypotension und Zeichen von Organperfusionsstörungen trotz ausreichender Volumensubstitution. Organperfusionsstörungen können sich als Laktazidose, Oligurie oder Vigilanzstörung manifestieren, aber auch Funktionsstörungen weiterer Organsysteme beinhalten. Die Hypotension im Rahmen des septischen Schocks ist als systolischer Blutdruck  $<90\text{ mmHg}$  oder als Blutdruckabfall  $\geq 40\text{ mmHg}$  vom Ausgangswert definiert. Andere Ursachen für eine Hypotension müssen ausgeschlossen sein.

### **3.2.4 Ablauf der Messungen**

Nach Studieneinschluss wurde die nicht-invasive Hämoglobinmessung mittels Puls CO-Oxymetrie unmittelbar begonnen. Infolge einer begrenzten Anzahl von Messgeräten konnten maximal zwei Personen gleichzeitig untersucht werden. Je nach aktueller Verfügbarkeit wurde entweder das Radical-7 oder das Rad-87 Puls CO-Oxymeter verwendet. Beide Geräte arbeiten mit einer identischen Messtechnologie und sind aufgrund übereinstimmender technischer Daten äquivalent zur Registrierung des SpHb einsetzbar.

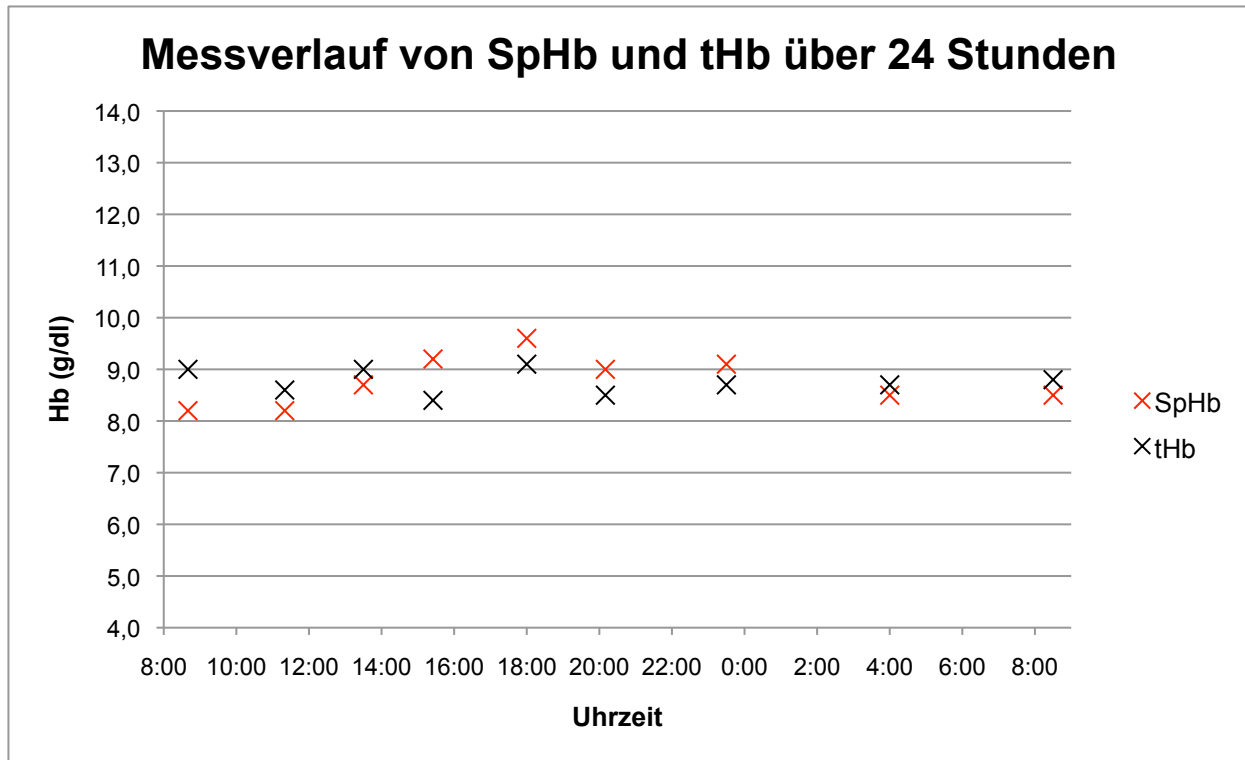
Im Rahmen dieser Studie erfolgten sämtliche Messungen mit dem Rainbow Sensor R1 25L (Version E). Dieser wurde am Zeigefinger derjenigen Hand fixiert, welche sich kontralateral zum Katheter in der Arteria radialis befand. Wenn der arterielle Punktionsort nicht einer Arteria radialis entsprach, erfolgte die Fixierung am Zeigefinger einer beliebigen Hand. Das Anbringen eines lichtundurchlässigen Verbandes über allen Sensoren diente der Abschirmung gegenüber externen Lichtquellen. Im Anschluss wurden Sensor und Puls CO-Oxymeter über ein Kabel

verbunden und das Gerät eingeschaltet. Alle Messungen in den darauffolgenden 24 Stunden wurden mit den Geräteeinstellungen „Empfindlichkeit normal“ und „SpHb-Mittelungszeit kurz“ durchgeführt. Weiterhin wurde die Anzeige eines arteriellen SpHb-Wertes aktiviert.

Innerhalb weniger Minuten nach Einschalten des Puls CO-Oxymeters wurden erste Werte für SpHb und PI im Gerätedisplay angezeigt und erfasst. Zeitgleich erfolgte die Gewinnung einer Blutprobe über den arteriellen Katheter. Um eine Kontamination mit Blutresten oder Spülflüssigkeit zu vermeiden, wurden zunächst 5 ml Blut in eine Injekt Solo (5ml/Luer Solo) Einmalspritze abgenommen und verworfen. Daraufhin wurden 2 ml der zu analysierenden Blutprobe in einen heparinisierten PICO50 Probennehmer gewonnen und dieser mit einer speziellen Verschlusskappe versehen. Im Anschluss erfolgte die unmittelbare Analyse des Blutes in einem der beiden ABL800 FLEX Analysatoren, welche sich auf der interdisziplinären operativen Intensivstation S44i befinden. Der auf diese Weise gemessene Hb-Wert (tHb) wurde zusammen mit dem Entnahmezeitpunkt der Blutprobe, dem SpHb und dem PI auf einem standardisiertem Beobachtungsbogen dokumentiert.

In den darauffolgenden 24 Stunden wurden wiederholt die Wertepaare von SpHb und tHb bestimmt und zusammen mit den Beobachtungszeitpunkten dokumentiert. Dabei wurden repetitiv so viele Blutgasanalysen durchgeführt, wie für den jeweiligen Patienten indiziert und ärztlich angesetzt waren. Zusätzliche Blutentnahmen aus Studiengründen erfolgten nicht. Jede arterielle Blutprobe ließ sich gemäß dem oben beschriebenen standardisierten Verfahren gewinnen und ohne Zeitverzögerung analysieren. Der entsprechende SpHb-Wert wurde unmittelbar zum Entnahmezeitpunkt des Blutes im Gerätedisplay des Puls CO-Oxymeters abgelesen.

Um die Qualität der peripheren Perfusion beurteilen zu können, erfolgte bei jeder Messung zusätzlich zur Dokumentation der beiden Hämoglobinwerte auch die des Perfusionsindex, welcher ebenfalls kontinuierlich durch das Puls CO-Oxymeter erfasst wird. In Abbildung 8 ist der Messverlauf über 24 Stunden beispielhaft für einen einzelnen Patienten dargestellt. In diesem Fall wurden insgesamt neun Wertepaare von SpHb und tHb ermittelt. Die Häufigkeit der arteriellen Blutentnahmen richtete sich dabei nach den klinischen Bedürfnissen und lag im Ermessen der behandelnden Ärzte.



**Abbildung 8:** Schematische Darstellung des Messverlaufs bei einem Patienten

### 3.2.5 Statistische Auswertung

Die statistische Datenauswertung erfolgte mit Hilfe von IBM SPSS Statistics Version 22. Die Abbildungen und Tabellen wurden mit Microsoft Word 2008, Microsoft Excel 2008 sowie IBM SPSS Statistics Version 22 erstellt. Alle statistischen Berechnungen, in welche mehrere Messwerte von einzelnen Patienten eingingen, wurden auf der Basis von Mittelwerten durchgeführt.

Die Charakteristika der Studienpopulation sowie der Patienten mit unterschiedlichem Inflammationsstatus wurden als Anzahl (%) oder Mittelwert ( $\pm$  Standardabweichung) angegeben. Die tabellarische Darstellung aller weiteren Daten erfolgte als Anzahl, Mittelwert, Standardabweichung, Minimum und Maximum.

Im Rahmen der Auswertung wurden die gemessenen Hämoglobinwerte drei aufeinanderfolgenden 8-stündigen Zeitintervallen zugeordnet (1. Zeitintervall 0-8 Stunden, 2. Zeitintervall 8-16 Stunden, 3. Zeitintervall 16-24 Stunden). Diese wurden zusätzlich zum gesamten 24-stündigen Messzeitraum jeweils auch isoliert untersucht und bezüglich der Differenzen von SpHb und tHb miteinander verglichen. Bei fehlender Normalverteilung einzelner Messgrößen wurden zur Überprüfung diverser Korrelationen die Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman berechnet. Die graphische Darstellung erfolgte in Form von Streudiagrammen mit Angabe der

Regressionsgeraden von  $y$  auf  $x$ . Mittels Bland-Altman-Diagrammen konnte die tatsächliche Übereinstimmung zwischen den beiden Messverfahren beurteilt werden. Dabei wurden die Differenzen der jeweiligen Wertepaare gegenüber deren Mittelwerten aufgetragen. Zur Beschreibung der systematischen Abweichung von SpHb und tHb erfolgte die Berechnung des *Bias* (Mittelwert der Differenzen SpHb – tHb). Die Streuung der Differenzen um diesen Mittelwert herum ließ sich über die *Limits of agreement* quantifizieren ( $Bias \pm 1,96 \times$  Standardabweichung der Differenzen SpHb – tHb). Weitere graphische Darstellungen liegen in Form von Boxplots und Balkendiagrammen vor.

Aufgrund der fehlenden Normalverteilung einzelner Messgrößen wurden die p-Werte im Rahmen dieser Studie mit Hilfe der nicht parametrischen Tests nach Friedman (mehrere abhängige Stichproben), Kruskal-Wallis (mehrere unabhängige Stichproben) und Mann-Whitney (zwei unabhängige Stichproben) berechnet. Bei zweiseitiger Fragestellung wurden p-Werte  $\leq 0,05$  als statistisch signifikant angesehen. Es erfolgte keine Durchführung einer Bonferroni-Korrektur, die angegebenen p-Werte sind explorativ zu verstehen.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Patientenpopulation

Von März 2012 bis Januar 2013 konnten 81 Patienten der interdisziplinären operativen Intensivstation S44i der Charité in die Studie eingeschlossen werden. Bei diesen handelte es sich in 55,5 % um chirurgische Notfälle, 34,6 % wurden aus internistischen Gründen und 9,9 % nach elektiven chirurgischen Eingriffen intensivmedizinisch behandelt. Insgesamt erfolgte die Analyse von 650 arteriellen Blutproben. Den gemessenen tHb-Werten wurde eine entsprechende Anzahl von SpHb-Werten gegenübergestellt. Im Mittel wurden pro Patient  $8 \pm 2$  Wertepaare über 24 Stunden bestimmt. Der mittlere tHb betrug  $9,4 \pm 1,5$  g/dl, der mittlere SpHb  $9,8 \pm 1,9$  g/dl. Die Charakteristika der Patientenpopulation sind nachfolgender Tabelle zu entnehmen.

**Tabelle 5:** Charakteristika der Patientenpopulation

Patientenpopulation	n = 81
Alter (Jahre), MW $\pm$ SD	67 $\pm$ 14
Geschlecht (m/w), Anzahl (%)	49 (60,5) / 32 (39,5)
Größe (cm), MW $\pm$ SD	172 $\pm$ 9
Gewicht (kg), MW $\pm$ SD	81 $\pm$ 24
BMI (kg/m <sup>2</sup> ), MW $\pm$ SD	28 $\pm$ 8
APACHE II Score, MW $\pm$ SD	22 $\pm$ 7
Inflammationsstatus, Anzahl (%)	
Kein SIRS	19 (23,5)
SIRS	16 (19,8)
Sepsis	9 (11,1)
Schwere Sepsis	11 (13,6)
Septischer Schock	26 (32,1)

### 4.2 Übereinstimmung von SpHb und tHb

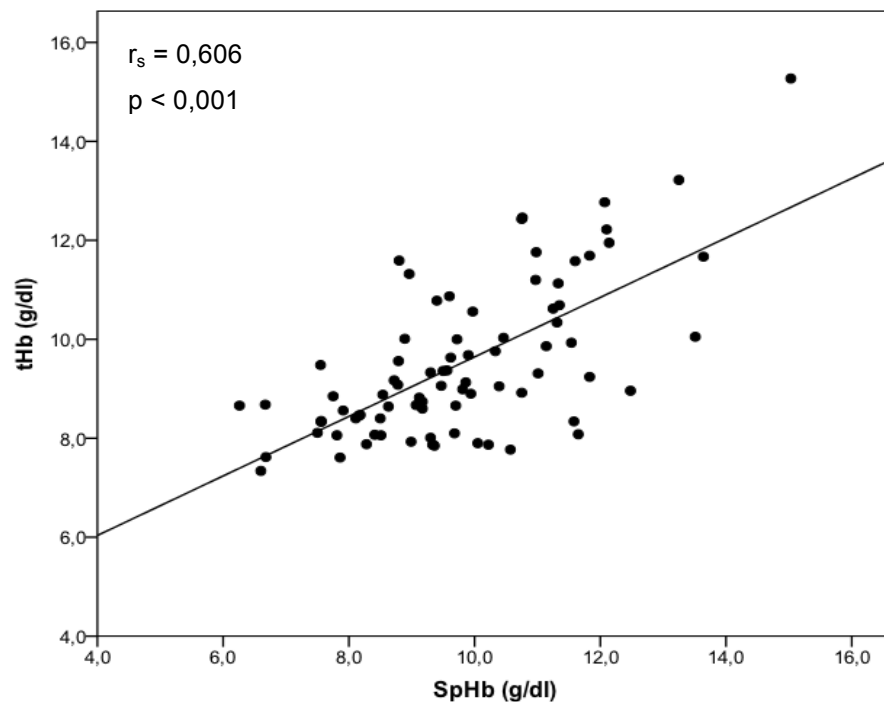
#### 4.2.1 Übereinstimmung von SpHb und tHb im gesamten Messzeitraum

Die SpHb-Werte des gesamten 24-stündigen Messzeitraums wurden mit den korrespondierenden tHb-Werten der Referenzmethode bei 81 Patienten verglichen. Die

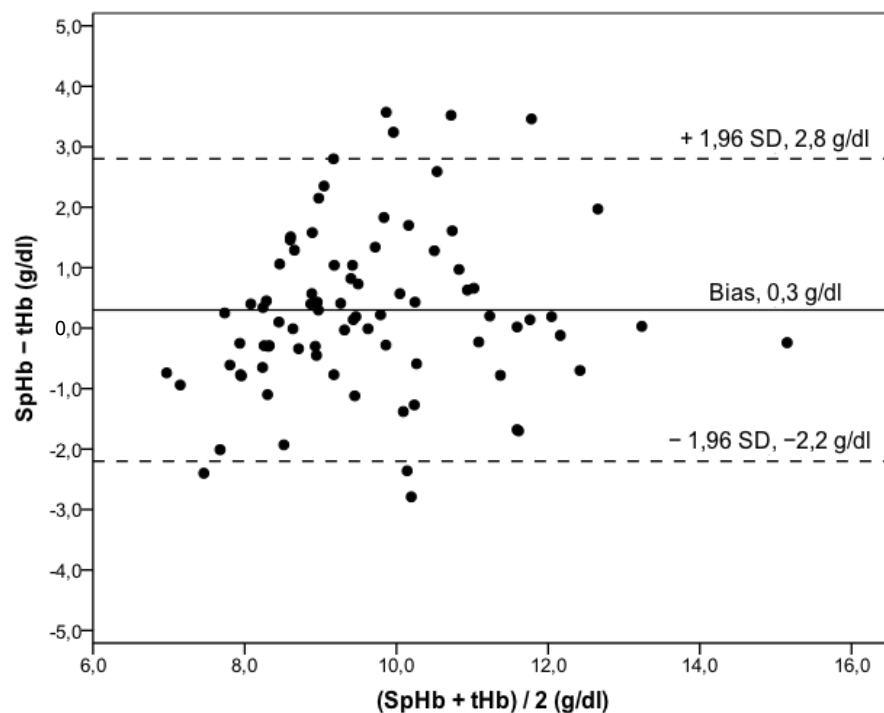
deskriptive Statistik ist Tabelle 6 zu entnehmen. Abbildung 9 zeigt das Streudiagramm von SpHb und tHb. Aus den Messwerten ergibt sich die Regressionsgerade  $y = 0,6x + 3,63$ . Die Korrelation ist bei einem Korrelationskoeffizienten von 0,606 statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ). Das Bland-Altman-Diagramm in Abbildung 10 zeigt einen *Bias* zur Referenzmethode von 0,3 g/dl. Die LOA liegen bei  $-2,2$  bis  $2,8$  g/dl.

**Tabelle 6:** Deskriptive Statistik von SpHb, tHb und SpHb – tHb im gesamten Messzeitraum

Gesamter Messzeitraum (0-24 Stunden)	SpHb	tHb	SpHb – tHb
Anzahl	81	81	81
Mittelwert	9,8 g/dl	9,5 g/dl	0,3 g/dl
Standardabweichung	$\pm 1,7$ g/dl	$\pm 1,6$ g/dl	$\pm 1,3$ g/dl
Minimum	6,3 g/dl	7,3 g/dl	$-2,8$ g/dl
Maximum	15,0 g/dl	15,3 g/dl	3,6 g/dl



**Abbildung 9:** Streudiagramm für den gesamten Messzeitraum mit eingezeichneter Regressionsgeraden  $y = 0,6x + 3,63$ .  $n = 81$  (ein Punkt  $\hat{=}$  einem Patienten).  $r_s$  = Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman.



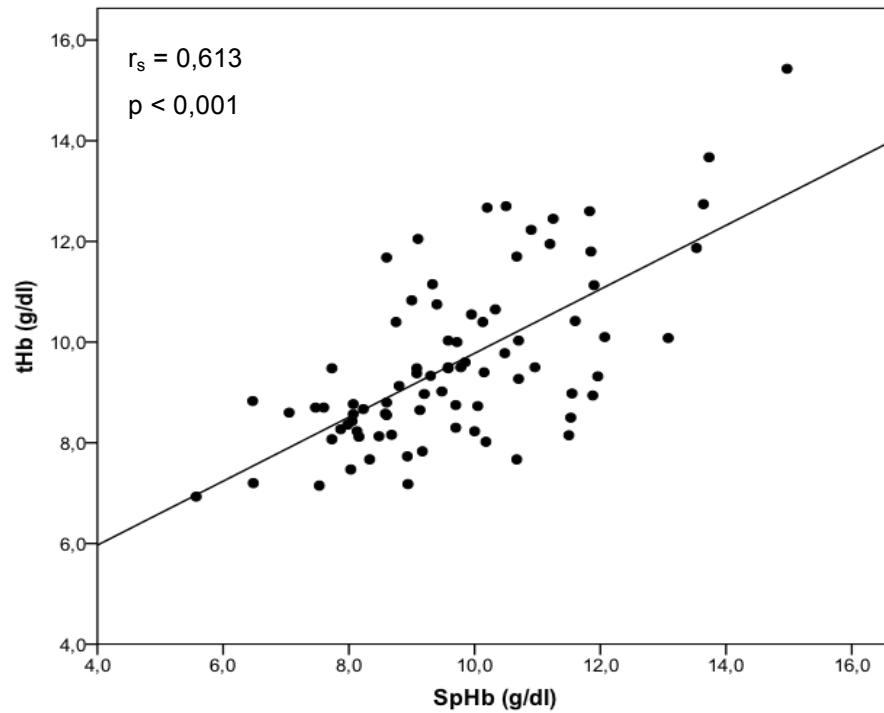
**Abbildung 10:** Bland-Altman-Diagramm für den gesamten Messzeitraum mit Angabe von *Bias* (durchgezogene Linie) und LOA (gestrichelte Linien).  $n = 81$  (ein Punkt  $\hat{=}$  einem Patienten).

#### 4.2.2 Übereinstimmung von SpHb und tHb im 1. Zeitintervall

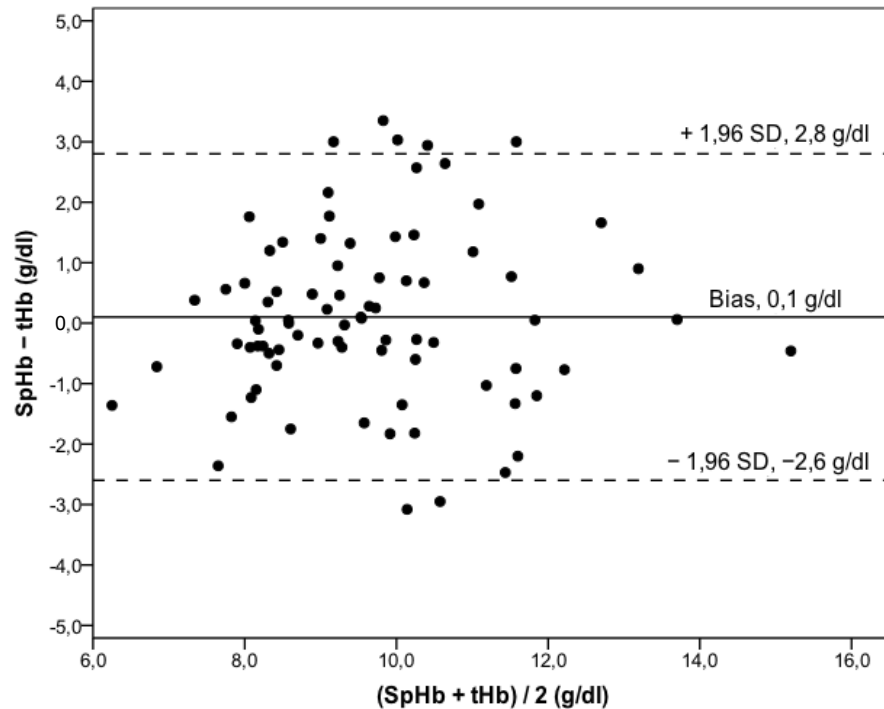
Die SpHb-Werte des 1. Zeitintervalls (0-8 Stunden) wurden mit den korrespondierenden tHb-Werten der Referenzmethode bei 81 Patienten verglichen. Die deskriptive Statistik ist Tabelle 7 zu entnehmen. Abbildung 11 zeigt das Streudiagramm von SpHb und tHb. Aus den Messwerten ergibt sich die Regressionsgerade  $y = 0,64x + 3,43$ . Die Korrelation ist bei einem Korrelationskoeffizienten von 0,613 statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ). Das Bland-Altman-Diagramm in Abbildung 12 zeigt einen *Bias* zur Referenzmethode von 0,1 g/dl. Die LOA liegen bei  $-2,6$  bis  $2,8$  g/dl.

**Tabelle 7:** Deskriptive Statistik von SpHb, tHb und SpHb – tHb im 1. Zeitintervall

1. Zeitintervall (0-8 Stunden)	SpHb	tHb	SpHb – tHb
Anzahl	81	81	81
Mittelwert	9,7 g/dl	9,6 g/dl	0,1 g/dl
Standardabweichung	$\pm 1,8$ g/dl	$\pm 1,7$ g/dl	$\pm 1,4$ g/dl
Minimum	5,6 g/dl	6,9 g/dl	$-3,1$ g/dl
Maximum	15,0 g/dl	15,4 g/dl	3,4 g/dl



**Abbildung 11:** Streudiagramm für das 1. Zeitintervall mit eingezeichneter Regressionsgeraden  $y = 0,64x + 3,43$ .  $n = 81$  (ein Punkt  $\hat{=}$  einem Patienten).  $r_s$  = Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman.



**Abbildung 12:** Bland-Altman-Diagramm für das 1. Zeitintervall mit Angabe von *Bias* (durchgezogene Linie) und LOA (gestrichelte Linien).  $n = 81$  (ein Punkt  $\hat{=}$  einem Patienten).

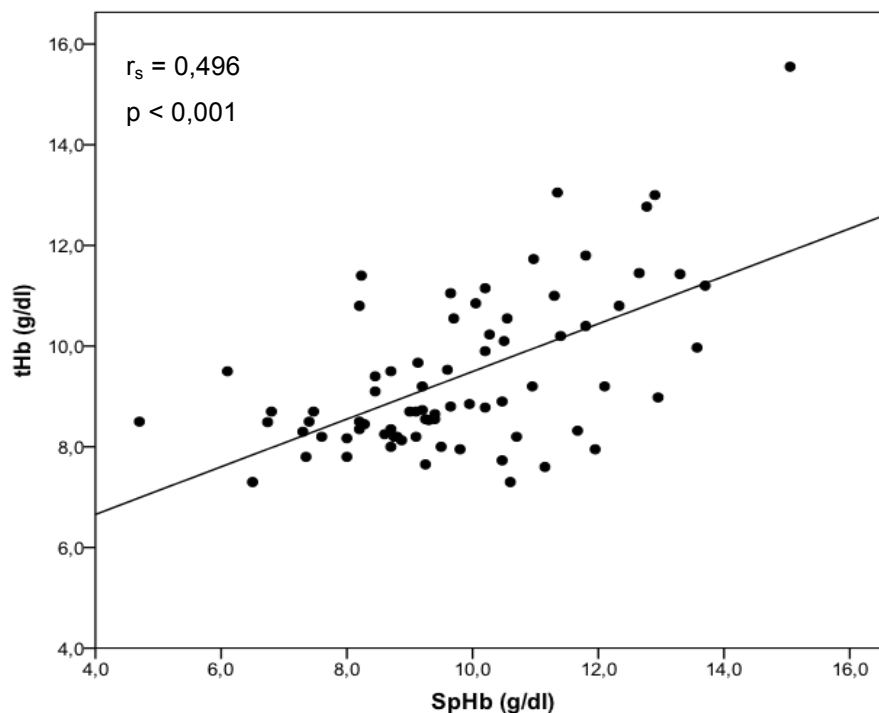


### 4.2.3 Übereinstimmung von SpHb und tHb im 2. Zeitintervall

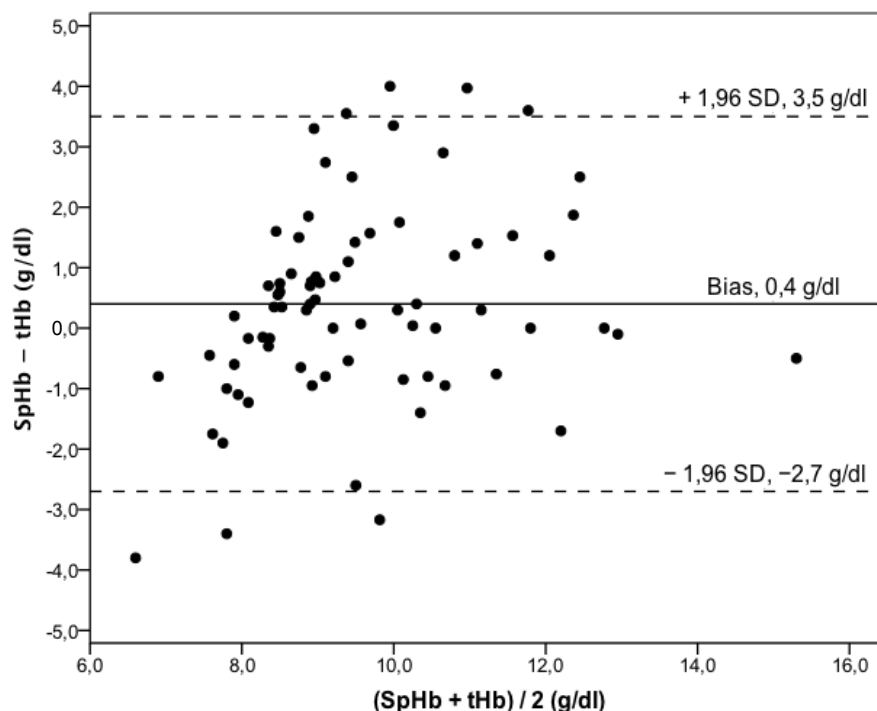
Die SpHb-Werte des 2. Zeitintervalls (8-16 Stunden) wurden mit den korrespondierenden tHb-Werten der Referenzmethode bei 75 Patienten verglichen. Die deskriptive Statistik ist Tabelle 8 zu entnehmen. Abbildung 13 zeigt das Streudiagramm von SpHb und tHb. Aus den Messwerten ergibt sich die Regressionsgerade  $y = 0,47x + 4,77$ . Die Korrelation ist bei einem Korrelationskoeffizienten von 0,496 statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ). Das Bland-Altman-Diagramm in Abbildung 14 zeigt einen *Bias* zur Referenzmethode von 0,4 g/dl. Die LOA liegen bei  $-2,7$  bis  $3,5$  g/dl.

**Tabelle 8:** Deskriptive Statistik von SpHb, tHb und SpHb – tHb im 2. Zeitintervall

2. Zeitintervall (8-16 Stunden)	SpHb	tHb	SpHb – tHb
Anzahl	75	75	75
Mittelwert	9,8 g/dl	9,4 g/dl	0,4 g/dl
Standardabweichung	$\pm 1,9$ g/dl	$\pm 1,6$ g/dl	$\pm 1,6$ g/dl
Minimum	4,7 g/dl	7,3 g/dl	$-3,8$ g/dl
Maximum	15,1 g/dl	15,6 g/dl	4,0 g/dl



**Abbildung 13:** Streudiagramm für das 2. Zeitintervall mit eingezeichneter Regressionsgeraden  $y = 0,47x + 4,77$ .  $n = 75$  (ein Punkt  $\hat{=}$  einem Patienten).  $r_s$  = Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman.



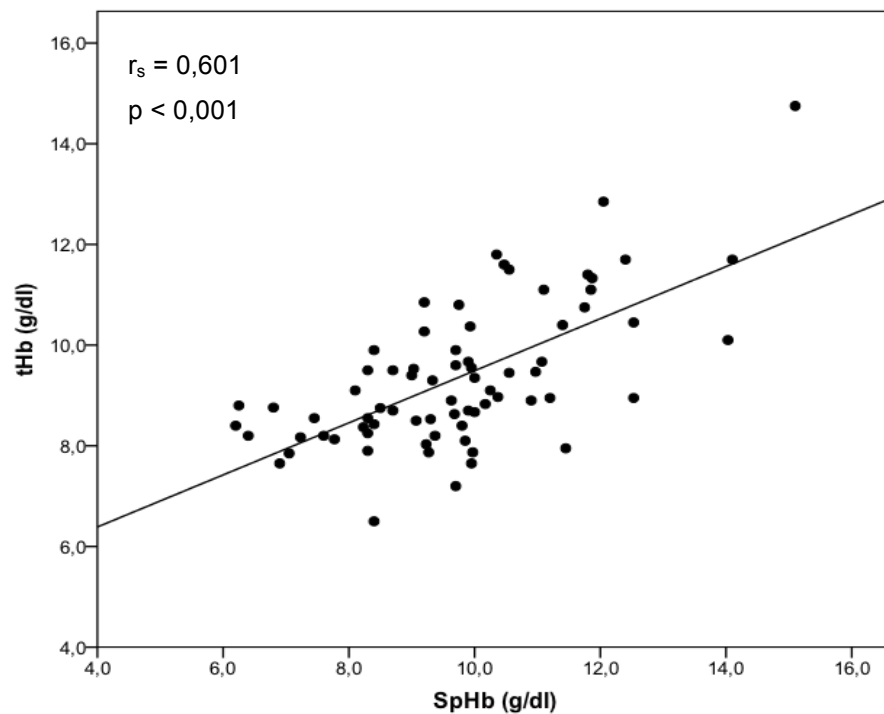
**Abbildung 14:** Bland-Altman-Diagramm für das 2. Zeitintervall mit Angabe von *Bias* (durchgezogene Linie) und LOA (gestrichelte Linien).  $n = 75$  (ein Punkt  $\hat{=}$  einem Patienten).

#### 4.2.4 Übereinstimmung von SpHb und tHb im 3. Zeitintervall

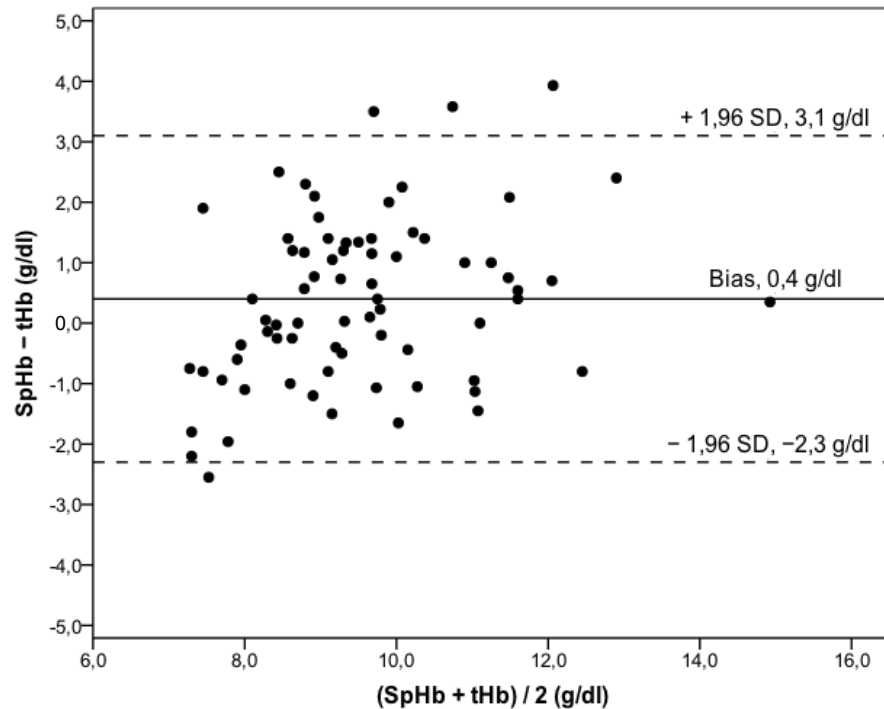
Die SpHb-Werte des 3. Zeitintervalls (16-24 Stunden) wurden mit den korrespondierenden tHb-Werten der Referenzmethode bei 73 Patienten verglichen. Die deskriptive Statistik ist Tabelle 9 zu entnehmen. Abbildung 15 zeigt das Streudiagramm von SpHb und tHb. Aus den Messwerten ergibt sich die Regressionsgerade  $y = 0,52x + 4,32$ . Die Korrelation ist bei einem Korrelationskoeffizienten von 0,601 statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ). Das Bland-Altman-Diagramm in Abbildung 16 zeigt einen *Bias* zur Referenzmethode von 0,4 g/dl. Die LOA liegen bei  $-2,3$  bis  $3,1$  g/dl.

**Tabelle 9:** Deskriptive Statistik von SpHb, tHb und SpHb – tHb im 3. Zeitintervall

3. Zeitintervall (16-24 Stunden)	SpHb	tHb	SpHb – tHb
Anzahl	73	73	73
Mittelwert	9,7 g/dl	9,4 g/dl	0,4 g/dl
Standardabweichung	$\pm 1,8$ g/dl	$\pm 1,4$ g/dl	$\pm 1,4$ g/dl
Minimum	6,2 g/dl	6,5 g/dl	-2,6 g/dl
Maximum	15,1 g/dl	14,8 g/dl	3,9 g/dl



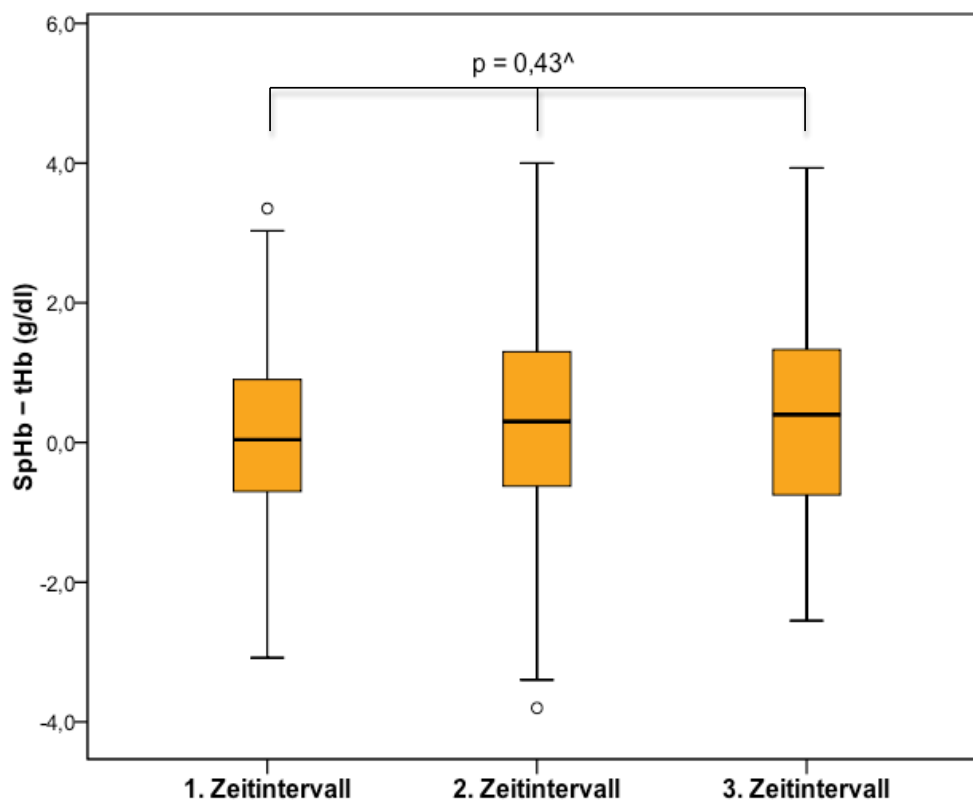
**Abbildung 15:** Streudiagramm für das 3. Zeitintervall mit eingezeichneter Regressionsgeraden  $y = 0,52x + 4,32$ .  $n = 73$  (ein Punkt  $\hat{=}$  einem Patienten).  $r_s$  = Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman.



**Abbildung 16:** Bland-Altman-Diagramm für das 3. Zeitintervall mit Angabe von *Bias* (durchgezogene Linie) und LOA (gestrichelte Linien).  $n = 73$  (ein Punkt  $\hat{=}$  einem Patienten).

#### 4.2.5 Vergleich der Zeitintervalle 1-3 bezüglich der Differenzen von SpHb und tHb

Die Zeitintervalle 1-3 wurden bezüglich der Differenzen von SpHb und tHb miteinander verglichen (Abbildung 17). Dabei war kein statistisch signifikanter Unterschied nachweisbar ( $p = 0,43$ ).



**Abbildung 17:** Boxplot der Differenzen von SpHb und tHb. Für die 8-stündigen Zeitintervalle 1-3 ist kein statistisch signifikanter Unterschied nachweisbar. ^ p-Wert wurde mit dem Friedman-Test berechnet.

#### 4.3 Möglichkeit der SpHb-Kalibrierung

Unter der Annahme, dass die Abweichung zwischen erstem SpHb- und erstem tHb-Wert ( $\text{Diff}_0$ ) patientenindividuell über einen längeren Zeitraum in engen Grenzen konstant bleibt, wurde die Möglichkeit einer SpHb-Kalibrierung des Puls CO-Oxymeters überprüft, indem diese Erstdifferenz als patientenspezifischer Nullpunkt definiert wurde. Nachfolgend wurden alle weiteren Messdifferenzen mit  $\text{Diff}_0$  verglichen und für jeden Patienten die mittlere Exzessdifferenz zu  $\text{Diff}_0$  wie folgt berechnet:

$$\text{Mittlere Exzessdifferenz} = \frac{\sum |\text{Diff}_x - \text{Diff}_0|}{n}$$

##### Formel 7

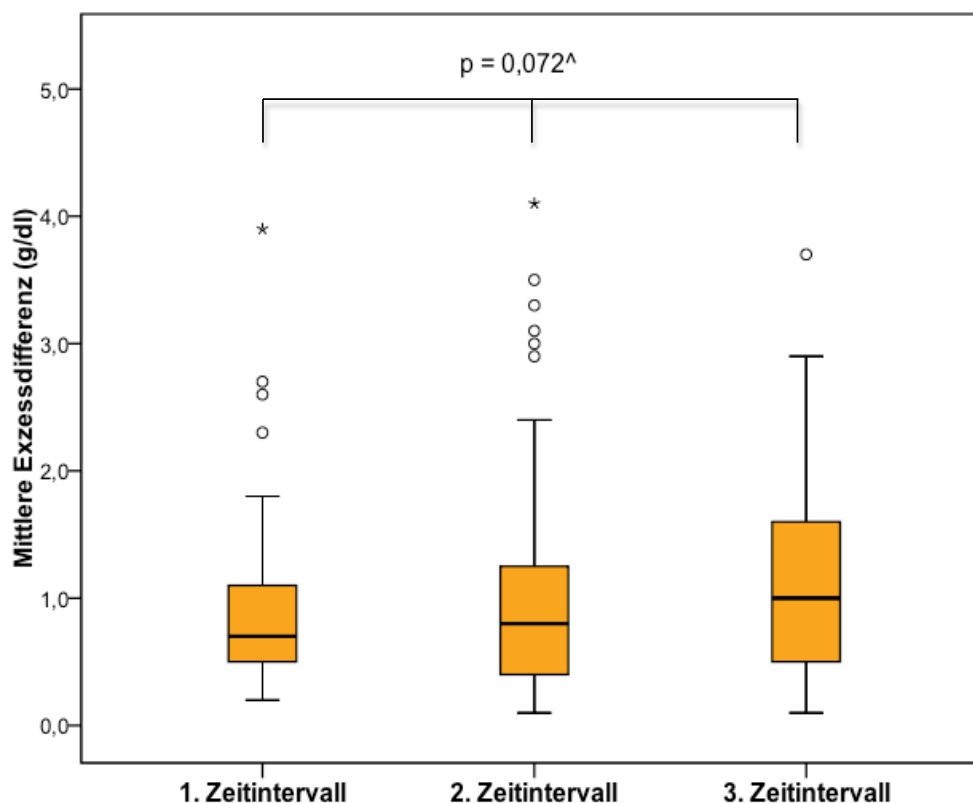
$\text{Diff}_x$  = Differenz SpHb – tHb zum Messzeitpunkt x,  $\text{Diff}_0$  = Differenz SpHb – tHb zum 1. Messzeitpunkt, n = Anzahl der Folgemessungen pro Patient im Anschluss an die Erstmessung

Dies erfolgte gesondert für die Zeitintervalle 1-3. Die Verwendung von Beträgen stellte sicher, dass Exzessabweichungen gegensätzlichen Vorzeichens zu keiner Unterschätzung der tatsächlichen Exzessdifferenzen führten.

Tabelle 10 zeigt die deskriptive Statistik der mittleren Exzessdifferenzen aller Patienten des jeweiligen Beobachtungszeitraums. Die Zeitintervalle 1-3 wurden diesbezüglich miteinander verglichen (Abbildung 18). Dabei war kein statistisch signifikanter Unterschied nachweisbar ( $p = 0,072$ ).

**Tabelle 10:** Deskriptive Statistik der mittleren Exzessdifferenzen

	Mittlere Exzessdifferenz im 1. Zeitintervall	Mittlere Exzessdifferenz im 2. Zeitintervall	Mittlere Exzessdifferenz im 3. Zeitintervall
Anzahl	81	75	73
Mittelwert	0,9 g/dl	1,0 g/dl	1,2 g/dl
Standardabweichung	$\pm 0,6$ g/dl	$\pm 0,9$ g/dl	$\pm 0,8$ g/dl
Minimum	0,2 g/dl	0,1 g/dl	0,1 g/dl
Maximum	3,9 g/dl	4,1 g/dl	3,7 g/dl



**Abbildung 18:** Boxplot der mittleren Exzessdifferenzen. Für die 8-stündigen Zeitintervalle 1-3 ist kein statistisch signifikanter Unterschied nachweisbar. ^ p-Wert wurde mit dem Friedman-Test berechnet.

Als Voraussetzung für eine sinnvolle SpHb-Kalibrierung des Puls CO-Oxymeters mittels der arteriellen Blutgasanalyse als Referenzverfahren ist nach Festlegung des Autors eine mittlere Exzessdifferenz von maximal 0,5 g/dl zu fordern. In Abbildung 19 sind Patienten, welche diese Voraussetzung innerhalb der untersuchten Studienpopulation erfüllten, denjenigen gegenübergestellt, deren mittlere Exzessdifferenzen den Wert 0,5 g/dl überstiegen.



**Abbildung 19:** Prozentuale Anteile der Patienten mit einer mittleren Exzessdifferenz  $\leq 0,5$  g/dl versus  $> 0,5$  g/dl.

#### 4.4 Inflammationsstatus und absolute Differenzen von SpHb und tHb

Die 81 Studienpatienten wurden entsprechend des Inflammationsstatus in fünf Gruppen eingeteilt. Diese waren in Bezug auf Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht und BMI vergleichbar und unterschieden sich nur hinsichtlich des APACHE II Scores statistisch signifikant (Tabelle 11). Dabei wiesen Patienten mit septischem Schock höhere Scorewerte auf als solche der Gruppen Kein SIRS ( $p < 0,001^*$ ), SIRS ( $p < 0,001^*$ ) oder Sepsis ( $p = 0,015^*$ ). \* p-Werte wurden mit dem Mann-Whitney-Test berechnet

**Tabelle 11:** Charakteristika der Patienten mit unterschiedlichem Inflammationsstatus

Inflammationsstatus	Kein SIRS	SIRS	Sepsis	Schwere Sepsis	Septischer Schock	p
Patientenzahl, Anzahl (%)	19 (23,5)	16 (19,8)	9 (11,1)	11 (13,6)	26 (32,1)	
Alter, MW $\pm$ SD	74 $\pm$ 8	62 $\pm$ 17	59 $\pm$ 14	65 $\pm$ 17	69 $\pm$ 13	0,084 <sup>†</sup>
Geschlecht (m/w), Anzahl (%)	11 (57,9) / 8 (42,1)	9 (56,2) / 7 (43,8)	5 (55,6) / 4 (44,4)	6 (54,5) / 5 (45,5)	18 (69,2) / 8 (30,8)	0,871 <sup>†</sup>
Größe (cm), MW $\pm$ SD	172 $\pm$ 9	174 $\pm$ 10	173 $\pm$ 10	168 $\pm$ 8	171 $\pm$ 10	0,641 <sup>†</sup>
Gewicht (kg), MW $\pm$ SD	76 $\pm$ 15	81 $\pm$ 22	78 $\pm$ 15	79 $\pm$ 18	87 $\pm$ 33	0,930 <sup>†</sup>
BMI (kg/m <sup>2</sup> ), MW $\pm$ SD	26 $\pm$ 6	28 $\pm$ 5	25 $\pm$ 3	28 $\pm$ 5	31 $\pm$ 13	0,823 <sup>†</sup>
APACHE II Score, MW $\pm$ SD	19 $\pm$ 5	18 $\pm$ 7	20 $\pm$ 8	23 $\pm$ 8	27 $\pm$ 5	< 0,001 <sup>†</sup>

<sup>†</sup> p-Werte wurden mit dem Kruskal-Wallis-Test berechnet

Die fünf Patientengruppen mit differierendem Inflammationsstatus wurden über den gesamten 24-stündigen Messzeitraum bezüglich der absoluten Differenzen von SpHb und tHb miteinander verglichen (Tabelle 12). Dabei war kein statistisch signifikanter Unterschied nachweisbar ( $p = 0,303$ ).

**Tabelle 12:** Vergleich der Inflammationsstatus bezüglich der absoluten Differenzen von SpHb und tHb

	SpHb – tHb  Kein SIRS	SpHb – tHb  SIRS	SpHb – tHb  Sepsis	SpHb – tHb  Schwere Sepsis	SpHb – tHb  Septischer Schock	p
Anzahl	19	16	9	11	26	
Mittelwert	0,9 g/dl	1,0 g/dl	0,8 g/dl	0,5 g/dl	1,3 g/dl	
Standardabweichung	$\pm 0,7$ g/dl	$\pm 1,0$ g/dl	$\pm 0,5$ g/dl	$\pm 0,5$ g/dl	$\pm 1,1$ g/dl	0,303 <sup>†</sup>
Minimum	0,0 g/dl	0,2 g/dl	0,1 g/dl	0,0 g/dl	0,0 g/dl	
Maximum	2,4 g/dl	3,5 g/dl	1,5 g/dl	1,7 g/dl	3,6 g/dl	

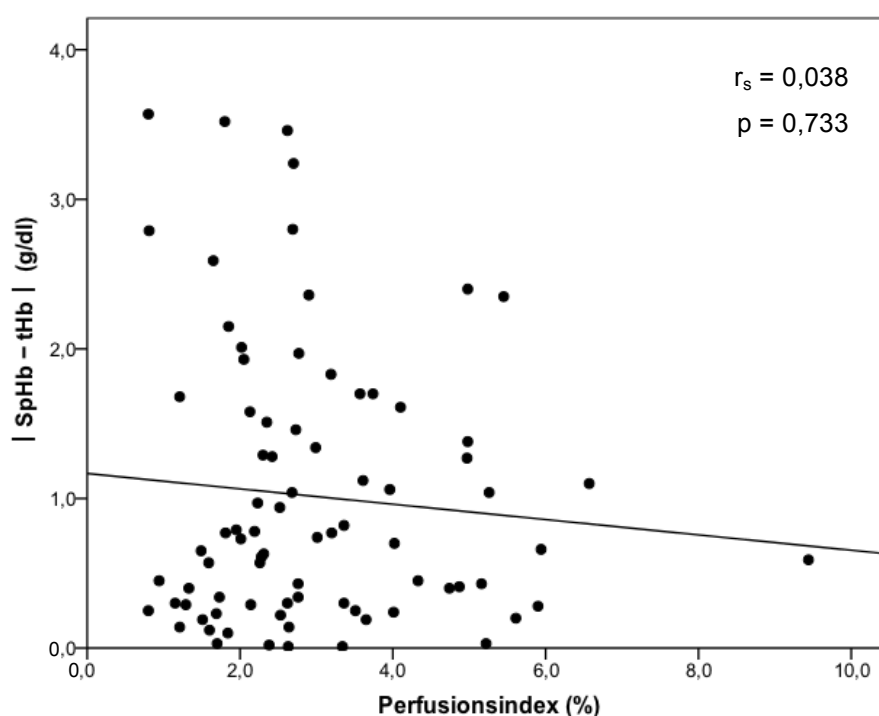
<sup>†</sup> p-Wert wurde mit dem Kruskal-Wallis-Test berechnet

#### 4.5 Perfusionsindex und absolute Differenzen von SpHb und tHb

Die Korrelation zwischen dem Perfusionsindex und den absoluten Differenzen von SpHb und tHb wurde an 81 Patienten im gesamten 24-stündigen Messzeitraum untersucht. Die deskriptive Statistik ist Tabelle 13 zu entnehmen. Abbildung 20 zeigt das Streudiagramm von PI und  $|\text{SpHb} - \text{tHb}|$ . Aus den Messwerten ergibt sich die Regressionsgerade  $y = -0,05x + 1,17$ . Die Korrelation ist bei einem Korrelationskoeffizienten von 0,038 statistisch nicht signifikant ( $p = 0,733$ ).

**Tabelle 13:** Deskriptive Statistik von PI und |SpHb – tHb|

	PI	SpHb – tHb
Anzahl	81	81
Mittelwert	3,0 %	1,0 g/dl
Standardabweichung	±1,5 %	±0,9 g/dl
Minimum	0,8 %	0,0 g/dl
Maximum	9,4 %	3,6 g/dl



**Abbildung 20:** Streudiagramm von PI und |SpHb – tHb| mit eingezeichneten Regressionsgeraden  $y = -0,05x + 1,17$ .  $n = 81$  (ein Punkt  $\hat{=}$  einem Patienten).  $r_s$  = Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman.

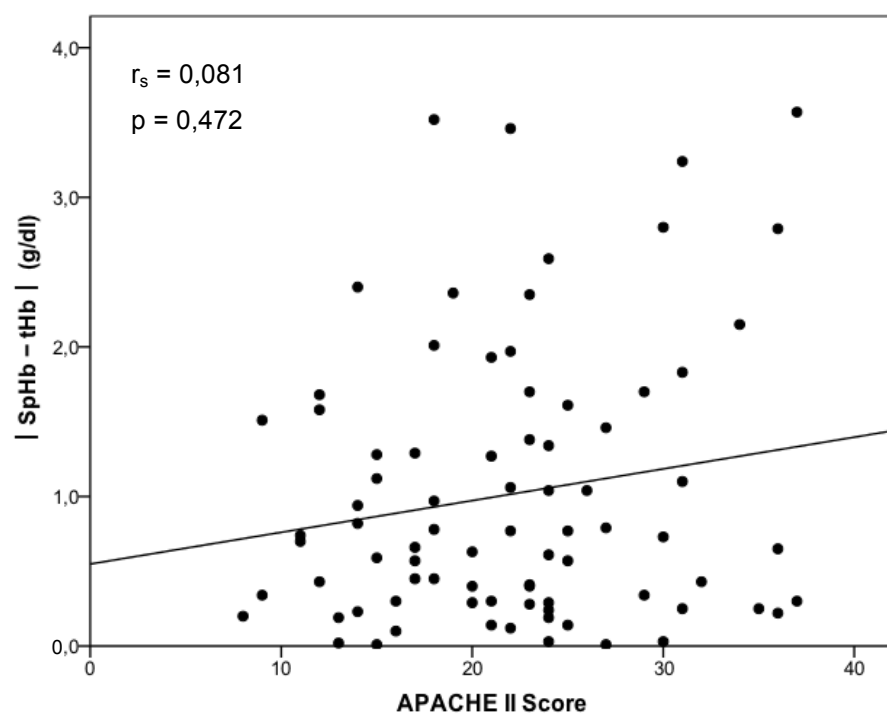
#### 4.6 APACHE II Score und absolute Differenzen von SpHb und tHb

Die Korrelation zwischen dem APACHE II Score und den absoluten Differenzen von SpHb und tHb wurde an 81 Patienten im gesamten 24-stündigen Messzeitraum untersucht. Die deskriptive Statistik ist Tabelle 14 zu entnehmen. Abbildung 21 zeigt das Streudiagramm von APACHE II Score und |SpHb – tHb|. Aus den Messwerten ergibt sich die Regressionsgerade  $y = 0,02x + 0,55$ . Die Korrelation ist bei einem Korrelationskoeffizienten von 0,081 statistisch nicht signifikant ( $p = 0,472$ ).



**Tabelle 14:** Deskriptive Statistik von APACHE II Score und |SpHb – tHb|

	APACHE II Score	SpHb – tHb
Anzahl	81	81
Mittelwert	22	1,0 g/dl
Standardabweichung	±7	±0,9 g/dl
Minimum	8	0,0 g/dl
Maximum	37	3,6 g/dl



**Abbildung 21:** Streudiagramm von APACHE II Score und |SpHb – tHb| mit eingezeichnete Regressionsgeraden  $y = 0,02x + 0,55$ .  $n = 81$  (ein Punkt  $\hat{=}$  einem Patienten).  $r_s$  = Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman.

## 5 Diskussion

Kritisch-krankte Patienten weisen häufig erniedrigte Hämoglobinkonzentrationen im Blut auf, welche im Verlauf einer intensivmedizinischen Therapie oftmals weiter abfallen [17,18]. Die Genese der Anämie des Intensivpatienten ist multifaktoriell, wobei auch repetitive Blutentnahmen im Rahmen der täglichen Labordiagnostik relevant sind [17,24]. Kurzfristige Hb-Abfälle kommen bei Gabe größerer Mengen kristalloider und kolloidaler Infusionslösungen in Phasen hämodynamischer Instabilität vor, können aber auch im Rahmen von akuten Blutungsereignissen auftreten [24]. Neben einem reduzierten Herzzeitvolumen und einer gestörten Oxygenierung kann eine erniedrigte Hämoglobinkonzentration im Blut für ein eingeschränktes globales Sauerstoffangebot bei kritisch-kranken Patienten verantwortlich sein. Demgegenüber ist der kritische  $DO_2$ -Wert, bei dessen Unterschreitung eine lineare Abhängigkeit zwischen Sauerstoffangebot und Sauerstoffverbrauch und somit die Gefahr einer  $O_2$ -Minderversorgung der peripheren Gewebe besteht, bei einem Teil der Intensivpatienten zu höheren Werten verschoben [103].

Die regelhaft vorhandene Anämie, welche ein reduziertes globales Sauerstoffangebot bedingen kann, sowie ein möglicherweise erhöhter kritischer  $DO_2$ -Wert lassen das nicht-invasive SpHb-Monitoring gerade bei Intensivpatienten sinnvoll erscheinen. Demgegenüber existieren für diese Patientenpopulation bislang nur wenige, zum Teil sehr widersprüchliche Daten, die das entsprechende Messverfahren mit Standardmethoden der Hämoglobinbestimmung vergleichen.

Die vorliegende Studie untersuchte die kontinuierliche und nicht-invasive SpHb-Messung an kritisch-kranken Patienten über einen Zeitraum von 24 Stunden. Es konnte gezeigt werden:

- Die Messgenauigkeit des nicht-invasiven und kontinuierlichen SpHb-Monitorings liegt bei kritisch-kranken Patienten außerhalb der vom Hersteller angegebenen Abweichung von  $\pm 1,0$  g/dl, bezogen auf die arterielle Blutgasanalyse als Referenzverfahren.

- Eine patientenindividuelle SpHb-Kalibrierung mittels arterieller Blutgasanalyse erhöht die Messgenauigkeit des Systems nicht.
- Ein Einfluss des Inflammationsstatus auf die absoluten Differenzen von SpHb und tHb ist nicht nachweisbar.
- Die absoluten Differenzen von SpHb und tHb korrelieren weder mit dem Perfusionsindex noch dem APACHE II Score statistisch signifikant.

### 5.1 Übereinstimmung von SpHb und tHb

Zwischen den SpHb- und den korrespondierenden tHb-Werten arterieller Blutgasanalysen zeigte sich sowohl im gesamten 24-stündigen Messzeitraum als auch bei der isolierten Betrachtung der Zeitintervalle 1-3 eine statistisch signifikante Korrelation (Abbildungen 9, 11, 13, 15). Die tatsächliche Hämoglobinkonzentration im Blut wurde durch das nicht-invasive Verfahren systematisch überschätzt. Der entsprechende *Bias* war nach Ansicht des Autors sowohl für den gesamten Messzeitraum als auch für die 8-stündigen Zeitintervalle 1-3 klinisch vernachlässigbar und betrug maximal 0,4 g/dl. Demgegenüber präsentierte sich in allen Beobachtungsphasen eine erhebliche Streuung der gemessenen Differenzwerte, welche mit weiten *Limits of agreement* von maximal -2,7 bis 3,5 g/dl einherging (Abbildungen 10, 12, 14, 16). Die den LOA zugrunde liegenden Standardabweichungen lagen in dieser Untersuchung damit über den vom Hersteller angegebenen  $\pm 1,0$  g/dl, bezogen auf die arterielle Blutgasanalyse als Referenzverfahren (Tabellen 6-9). Beim Vergleich der 8-stündigen Zeitintervalle 1-3 bezüglich der Differenzen von SpHb und tHb zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied (Abbildung 17). Die entsprechenden Differenzwerte blieben im Verlauf des 24-stündigen Beobachtungszeitraums weitgehend konstant. Eine mit fortschreitender Messdauer zunehmende Abweichung zwischen SpHb und tHb war nicht nachweisbar.

Mehrere prospektive Beobachtungsstudien haben die nicht-invasive Hb-Messung mittels Puls CO-Oxymetrie mit verschiedenen Standardverfahren der Hämoglobinbestimmung bei kritisch-kranken Patienten verglichen (Tabelle 1). Im Gegensatz zur vorliegenden Untersuchung konnten Frasca *et al.* bei 62 kritisch-kranken Patienten einer chirurgischen Intensivstation eine gute Übereinstimmung zwischen der kontinuierlichen Hämoglobinmessung mittels Puls CO-Oxymetrie und einem

laborchemischen Referenzverfahren nachweisen. In diesem Zusammenhang analysierten sie insgesamt 471 arterielle Blutproben und stellten den darin gemessenen Hämoglobinkonzentrationen eine entsprechende Anzahl von SpHb-Werten gegenüber, wobei eine Optimierung der Messbedingungen mittels Überprüfung und Replatzierung des Multiwellenlängensensors vor jeder Einzelmessung erfolgte. Der untersuchte Beobachtungszeitraum lag zwischen 1 und 15 Tagen (Median 6 Tage). Während dieser Zeit wurden pro Patient im Mittel  $8 \pm 4$  laborchemische Bestimmungen des tHb durchgeführt. Bei einem Korrelationskoeffizienten von 0,79 war eine hohe positive Korrelation zwischen den SpHb- und tHb-Werten nachweisbar. Das statistische Verfahren nach Bland und Altman zeigte bei einem *Bias* von 0,0 g/dl keine systematische Abweichung zwischen den beiden Messmethoden. Darüber hinaus umfassten die *Limits of agreement* mit  $-0,9$  bis  $1,0$  g/dl einen deutlich engeren Wertebereich als in der hier vorliegenden Untersuchung [71]. Coquin *et al.* kamen in ihrer Studie an 33 Patienten, welche im Rahmen einer schweren gastrointestinalen Blutung intensivmedizinisch behandelt werden mussten, zu deutlich abweichenden Ergebnissen. Während eines 24-stündigen kontinuierlichen SpHb-Monitorings konnten sie insgesamt 105 Wertepaare von SpHb und venösem tHb miteinander vergleichen. Letzterer wurde über ein laborchemisches Referenzverfahren ermittelt. Trotz eines statistisch signifikanten Zusammenhangs mit einem Bestimmtheitsmaß von 0,303 ( $\hat{=}$  einem Korrelationskoeffizienten von 0,55) zeigte sich insgesamt eine schlechte Übereinstimmung zwischen den SpHb- und tHb-Werten. Bei einem deutlichen *Bias* von  $-1,0$  g/dl wurde die tatsächliche Hämoglobinkonzentration im Blut durch das nicht-invasive Verfahren systematisch unterschätzt. Aufgrund einer erheblichen Streuung der gemessenen Differenzwerte zeigten sich in dieser Untersuchung zusätzlich weite *Limits of agreement*, welche einen Wertebereich von  $-4,7$  bis  $2,7$  g/dl umfassten [72]. Eine dritte Studie zu diesem Thema untersuchte insgesamt 88 Patienten einer chirurgischen Intensivstation, die ein erhöhtes Risiko für eine schwere Blutung aufwiesen. Im Rahmen eines kontinuierlichen SpHb-Monitorings konnten Tsuei *et al.* 484 Wertepaare von SpHb und tHb miteinander vergleichen. Der entsprechenden Publikation war allerdings nicht zu entnehmen, ob es sich bei dem laborchemisch analysierten Blut um arterielle oder venöse Proben handelte. Weiterhin blieb auch die Dauer des untersuchten Beobachtungszeitraums unklar. Die Übereinstimmung zwischen der kontinuierlichen und nicht-invasiven Hb-Messung

mittels Puls CO-Oxymetrie und dem verwendeten Referenzverfahren war jedoch auch in dieser Studie unzureichend. Der ermittelte *Bias* betrug 1,49 g/dl, was einer deutlichen Überschätzung der tatsächlichen Hämoglobinkonzentration durch den SpHb entspricht. Darüber hinaus umfassten die *Limits of agreement* mit -2,02 bis 5,00 g/dl einen ähnlich weiten Wertebereich wie bei Coquin *et al.* [73].

Neben Studien an erwachsenen Patienten gibt es auch solche, die das SpHb-Monitoring an neonatologischen Patientenkollektiven untersuchten. Jung *et al.* schlossen 56 Neu- und Frühgeborene einer neonatologischen Intensivstation mit einem medianen Gestationsalter von 31 Wochen sowie einem medianen Geburtsgewicht von 1440 g in ihre Untersuchung ein. Anhand von 137 Wertepaaren beurteilten sie die Übereinstimmung zwischen der nicht-invasiven SpHb-Messung und einer laborchemischen Hb-Bestimmung aus venösen Blutproben. Während eines nicht näher bezeichneten Beobachtungszeitraums war allerdings nicht bei allen Patienten ein durchgehend kontinuierliches SpHb-Monitoring möglich. Aufgrund der eingeschränkten Anzahl zur Verfügung stehender Puls CO-Oxymeter wurde ein Teil der SpHb-Werte auch im Rahmen von repetitiven Einzelmessungen (Spotmessungen) registriert. Im Ergebnis demonstrierte diese Studie bei einem Korrelationskoeffizienten von 0,758 einen hohen statistischen Zusammenhang zwischen den SpHb- und tHb-Werten. Allerdings wurde die tatsächliche Hämoglobinkonzentration im Blut durch das nicht-invasive Verfahren systematisch überschätzt. Der entsprechende *Bias* betrug 0,86 g/dl. Bezüglich der Streuung der ermittelten Differenzen ergaben sich *Limits of agreement*, die einen Wertebereich von -2,54 bis 4,26 g/dl umfassten [74]. Eine weitere Studie aus dem Bereich der neonatologischen Intensivmedizin konnte 61 Neu- und Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht von unter 3000 g einschließen. Die nicht-invasive SpHb-Messung wurde in dieser Untersuchung in Form von intermittierenden Spotmessungen und nicht als kontinuierliches Monitoring durchgeführt. Als Referenzverfahren dienten arterielle und kapilläre Blutgasanalysen. Während eines nicht näher definierten Beobachtungszeitraums konnten insgesamt 167 tHb-Werte einer entsprechenden Anzahl von SpHb-Werten gegenübergestellt werden. Dabei zeigte sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,69. Die systematische Abweichung zwischen den beiden Messverfahren war bei einem *Bias* von 0,09 g/dl vernachlässigbar. Im Gegensatz dazu lag die Standardabweichung der ermittelten Differenzwerte bei

$\pm 1,67$  g/dl. Aus diesen Werten errechneten sich *Limits of agreement*, die einen Wertebereich von  $-3,18$  bis  $3,36$  g/dl umfassten [75].

Es wird deutlich, dass die bereits vorliegenden Studienergebnisse zum Thema der nicht-invasiven SpHb-Messung bei kritisch-kranken Patienten eine hohe Heterogenität aufweisen. Eine Reihe verschiedener Einflussfaktoren kann für die Diskrepanz der verfügbaren Daten verantwortlich sein. In diesem Zusammenhang sind zunächst die methodischen Differenzen der einzelnen Untersuchungen zu beachten.

Während in allen oben genannten Studien ausschließlich das Radical-7 Puls CO-Oxymeter zur Messung des SpHb verwendet wurde, kam in der vorliegenden Untersuchung bei einem Teil der Patienten auch das Rad-87 Puls CO-Oxymeter zum Einsatz. Beide Geräte arbeiten mit einer identischen Messtechnologie und unterscheiden sich laut Herstellerangaben weder bezüglich Messbereich noch Messgenauigkeit der Hämoglobinkonzentration. Folglich sind sie äquivalent zur Registrierung des SpHb einsetzbar, und eine Beeinflussung der Messwerte im Zusammenhang mit ihrer wechselseitigen Anwendung ist unwahrscheinlich. Allerdings werden beide Geräte von Seiten des Herstellers ausschließlich für ein kontinuierliches SpHb-Monitoring empfohlen. Dennoch setzten Jung *et al.* und Nicholas *et al.* das Radical-7 Puls CO-Oxymeter auch für repetitive Einzelmessungen im Sinne eines Spotcheckings ein [74,75]. Ob dieses Vorgehen die vorliegenden Studienergebnisse tatsächlich beeinflussen konnte, ist unklar.

Um die Messqualität der Puls CO-Oxymetrie zu verbessern, unterliegen verschiedene Gerätekomponenten, wie z.B. die installierte Messsoftware sowie die Multiwellenlängen-Sensoren, einer ständigen Weiterentwicklung. Im Rahmen von Studien kamen daher unterschiedliche Software- und Sensorversionen zum Einsatz, wodurch die Vergleichbarkeit der entsprechenden Ergebnisse erschwert ist. Frasca *et al.* berichteten von einer besseren Übereinstimmung zwischen SpHb und tHb durch den Einsatz neuerer Software- und Sensorversionen bei kritisch-kranken Patienten [71]. Ihre guten Ergebnisse konnten jedoch trotz der Verwendung einer identischen Sensorgeneration im Rahmen der hier vorliegenden Untersuchung nicht bestätigt werden. Auch die Studie von Coquin *et al.* zeigte trotz einer identischen Messsoftware eine deutlich schlechtere Übereinstimmung von SpHb und tHb. Angaben zur Version des verwendeten Multiwellenlängen-Sensors fehlten jedoch in dieser Publikation [72].

Neben Unterschieden auf Seiten der Puls CO-Oxymeter differieren viele der vorliegenden Untersuchungen auch in Bezug auf die verwendete Referenzmethode. Es kamen regelhaft laborchemische Standardverfahren wie z.B. die Cyanhämoglobin- oder die Natrium-Lauryl-Sulfat-Methode zum Einsatz. Erstere gilt als Goldstandard zur Messung der Hämoglobinkonzentration im Blut [58]. Im klinischen Alltag werden Hämoglobinbestimmungen bei kritisch-kranken Patienten jedoch häufig in Form von Blutgasanalysen durchgeführt. Folglich wurde diese patientennahe Point-of-Care-Diagnostik ebenfalls regelmäßig als Referenzverfahren gegenüber dem nicht-invasiven und kontinuierlichen SpHb-Monitoring genutzt. Auch die arteriellen tHb-Werte der vorliegenden Untersuchung wurden mittels Blutgasanalysen bestimmt. Auf diese Weise konnte den klinischen Gegebenheiten der interdisziplinären operativen Intensivstation S44i der Charité Rechnung getragen werden. Beim Vergleich verschiedener Blutgasanalysatoren wurden jedoch ebenso wie bei der Gegenüberstellung von Cyanhämoglobinmethode und BGA abweichende Hämoglobinkonzentrationen in identischen Blutproben gemessen [104-106]. Demzufolge kann auch die Übereinstimmung zwischen SpHb und tHb in Abhängigkeit vom verwendeten Referenzverfahren variieren. Darüber hinaus spielt die Art der analysierten Blutproben in diesem Zusammenhang eine Rolle. Verschiedene Untersuchungen konnten zeigen, dass die Hämatokrit- und Hämoglobinwerte in venösem und arteriellem Blut differieren [107,108]. Eine Vergleichbarkeit von Studien, welche unterschiedliche Arten von Blutproben im Rahmen der Referenzmessungen analysierten, ist somit nicht ohne weiteres möglich.

Weitere Unterschiede zwischen den vorliegenden Untersuchungen finden sich hauptsächlich auf Seiten der Patientenpopulationen. Coquin *et al.* schlossen Personen mit einer aktiven gastrointestinalen Blutung in ihre Studie ein. Insgesamt 79 % der Patienten erhielten zwei oder mehr Erythrozytenkonzentrate, sodass im Median vier EKs pro Patient transfundiert wurden [72]. Auch Tsuei *et al.* untersuchten ein Patientenkollektiv mit deutlich erhöhtem Blutungsrisiko bzw. einem aktiven Blutungsgeschehen. Dabei handelte es sich hauptsächlich um traumatologische Notfälle, Patienten mit Lebertransplantation sowie solche mit einer aktiven gastrointestinalen Blutung. Folglich erhielten 45 % ihrer Studienpatienten mindestens ein Erythrozytenkonzentrat, 35 % mindestens ein gefrorenes Frischplasma und 27 % mindestens ein Thrombozytenkonzentrat [73]. Im Gegensatz dazu handelte es sich bei Frasca *et al.* nur bei 39 % der Patienten um chirurgische Notfälle, während 53 % aus

internistischen Gründen und 8 % nach elektiven chirurgischen Eingriffen intensivmedizinisch behandelt wurden. Bei keinem der 62 Patienten zeigte sich ein schweres, aktives Blutungsgeschehen. Angaben zu verabreichten Erythrozytenkonzentraten fanden sich in dieser Publikation nicht [71]. Auch in der vorliegenden Untersuchung wurde die etwaige Gabe von Bluttransfusionen nicht erfasst. Dennoch war der Anteil notfallchirurgischer Patienten, und damit möglicherweise auch die Rate akuter Blutungsereignisse, mit 56 % deutlich höher als bei Frasca *et al.* Akute Blutverluste gehen mit einem Abfall des zirkulierenden Blutvolumens einher und führen zu einer sympathoadrenergen Reaktion mit vermehrter Katecholaminfreisetzung. Über die Stimulation von  $\alpha$ -Adrenorezeptoren kommt es zu einer peripheren Vasokonstriktion, welche darauf abzielt, die Perfusion von ZNS und Myokard aufrechtzuerhalten. Diese Zentralisation des Kreislaufs bedingt eine Minderdurchblutung von Haut, Muskulatur, Splanchnikusgebiet und Nieren [109]. Folglich kann auch die Perfusion am Messort der Puls CO-Oxymetrie im Rahmen akuter Blutungsereignisse eingeschränkt sein. Es resultiert ein abgeschwächtes peripheres Pulssignal, welches mit einer verminderten Genauigkeit der SpHb-Messung in diesen Situationen einhergehen kann. Die hohe Rate aktiver Blutungen könnte somit zur schlechten Übereinstimmung von SpHb und tHb in den Untersuchungen von Coquin *et al.* und Tsuei *et al.* beigetragen haben [72,73].

Eine verminderte periphere Perfusion kann bei kritisch-kranken Patienten auch im Zusammenhang mit der intravenösen Gabe von Katecholaminen auftreten. Während der Einfluss einer Katecholamininfusion auf die SpHb-Messung in der vorliegenden Studie nicht untersucht wurde, konnten Frasca *et al.* und Coquin *et al.* keine schlechtere Übereinstimmung von SpHb und tHb unter der kontinuierlichen Gabe von Norepinephrin nachweisen. Bei Coquin *et al.* war jedoch der Anteil nicht möglicher SpHb-Messungen bei den Patienten, welche Norepinephrin erhielten, signifikant erhöht (42 % unter Norepinephrin versus 15 % ohne Norepinephrin) [71,72].

Neben Untersuchungen an Erwachsenen liegen auch Studien aus dem Bereich der neonatologischen Intensivmedizin vor. Bei der Betrachtung dieser Patientenpopulation muss der hohe Anteil fetalen Hämoglobins im Blut von Neu- und Frühgeborenen berücksichtigt werden. Während HbF nur 1 % des adulten Gesamthämoglobins ausmacht, ist es der vorherrschende Hämoglobintyp im Verlauf der Fetalperiode. Zum Zeitpunkt der Geburt enthält das Blut eines Neugeborenen 60-80 % HbF. Dieser Anteil wird während der ersten Lebensmonate zunehmend durch HbA ersetzt und erreicht



zum Ende des ersten Lebensjahres die Werte des Erwachsenen [2]. Obwohl sich die Absorptionsspektren von HbA und HbF im Bereich des sichtbaren und nah-infraroten Lichts nur geringfügig unterscheiden, sind diese Differenzen für multiple Lichtwellenlängen statistisch signifikant [14]. Zum jetzigen Zeitpunkt ist nicht bekannt, inwiefern fetales Hämoglobin die Genauigkeit der SpHb-Messung negativ beeinflusst. Folglich ist nicht auszuschließen, dass die von Jung *et al.* und Nicholas *et al.* nachgewiesenen Abweichungen zwischen SpHb und tHb teilweise auf hohe HbF-Fractionen im Blut der Neu- und Frühgeborenen zurückzuführen sind [74,75]. Beim Vergleich ihrer Ergebnisse mit denen aus Studien an erwachsenen Patienten sollte diese Tatsache berücksichtigt werden.

Die physiologischen Hämatokrit- und Hämoglobinwerte im Blut von Neugeborenen liegen deutlich über denen von Erwachsenen. Auch die mittleren tHb-Werte bei Jung *et al.* und Nicholas *et al.* waren mit  $12,5 \pm 3,1$  g/dl und  $13,9 \pm 2,0$  g/dl höher als in den oben genannten Studien an adulten Patientenpopulationen [74,75]. Mit steigendem Hämatokrit kommt es zu einer Zunahme der Viskosität des Blutes, wobei der größte Anstieg ab einem Hkt von  $>65$  % auftritt [110]. Diese Hyperviskosität kann mit einer gestörten peripheren Perfusion einhergehen und hierüber möglicherweise die Messqualität der Puls CO-Oxymetrie beeinträchtigen. In diesem Zusammenhang konnten Jung *et al.* einen negativen Einfluss von hohen Hämoglobinkonzentrationen auf die SpHb-Messung bei Neu- und Frühgeborenen nachweisen. Sie fanden bei Patienten mit einer Hämoglobinkonzentration von  $\geq 18$  g/dl keine statistisch signifikante Korrelation zwischen SpHb und tHb, während sich bei niedrigeren Hämoglobinwerten ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen diesen beiden Messgrößen nachweisen ließ [74].

Bezüglich der Genauigkeit des nicht-invasiven SpHb-Monitorings weist die aktuelle Studienlage bei kritisch-kranken Patienten eine große Heterogenität auf. Ebenso wie in der hier vorliegenden Untersuchung war in allen oben genannten Studien eine statistisch signifikante Korrelation zwischen den SpHb- und tHb-Werten nachweisbar. Im Gegensatz dazu zeigte sich lediglich bei Frasca *et al.* eine den Angaben des Herstellers entsprechende Übereinstimmung zwischen der SpHb-Messung und einem laborchemischen Referenzverfahren [71]. Alle übrigen Untersuchungen an kritisch-kranken Patienten präsentierten, trotz einer teilweise nur geringen systematischen Abweichung, durchgehend weite *Limits of agreement*. Die damit verbundene Streuung der ermittelten Differenzwerte scheint vor allem in

Patientenpopulationen mit akuten transfusionspflichtigen Blutungsereignissen sehr ausgeprägt zu sein, was möglicherweise auf eine periphere Vasokonstriktion im Rahmen des hypovolämischen Schocks zurückgeführt werden kann. Insgesamt wird die Vergleichbarkeit der vorliegenden Daten aber durch zahlreiche methodische Unterschiede zwischen den einzelnen Studien erschwert (Tabelle 15).

**Tabelle 15:** Methodische Unterschiede der Studien zur SpHb-Messung bei kritisch-kranken Patienten

Mögliche Einflussfaktoren für differierende Studienergebnisse
Modell des Puls CO-Oxymeters (Radical-7, Rad-87)
Art der Messungen (kontinuierliches Monitoring, Spotmessungen)
Version von Messsoftware und Multiwellenlängen-Sensor
Referenzmethode
Art der analysierten Blutproben (arteriell, venös, kapillär)
Patientenpopulation (akutes Blutungsgeschehen, systemische Inflammation, usw.)
Katecholamintherapie
Fetales Hämoglobin
Hyperviskosität durch hohe Hkt-Werte

## 5.2 Möglichkeit der SpHb-Kalibrierung

Verfahren zur Hämoglobinbestimmung, deren Messwerte von den Ergebnissen einer Referenzmethode abweichen, können durch eine Kalibrierung optimiert werden, sofern die bestehenden Messdifferenzen über einen längeren Zeitraum in engen Grenzen konstant bleiben. Diese Zeitspanne bestimmt die Dauer, bis eine Rekalibrierung erforderlich ist.

Im Rahmen dieser Studie wurden die Abweichungen zwischen erstem SpHb- und erstem tHb-Wert ( $\text{Diff}_0$ ) als patientenspezifische Nullpunkte definiert. Nachfolgend wurden alle weiteren Messdifferenzen mit  $\text{Diff}_0$  verglichen und für jeden Patienten die mittlere Exzessdifferenz zu  $\text{Diff}_0$  berechnet (Formel 7). Letztere beschreibt die mittlere Abweichung zwischen SpHb und tHb, welche im Anschluss an eine patientenindividuelle SpHb-Kalibrierung bestehen bleibt. Dabei ist aus Sicht des Autors eine mittlere Exzessdifferenz von maximal 0,5 g/dl als Voraussetzung für eine sinnvolle SpHb-Kalibrierung zu fordern. Diese Vorgabe wurde lediglich von ca. 30 % der Studienteilnehmer erfüllt, wobei diesbezüglich kein Unterschied zwischen den aufeinanderfolgenden 8-stündigen Zeitintervallen 1-3 nachweisbar war (Abbildungen 18 und 19). Folglich ist eine Kalibrierung des Puls CO-Oxymeters mit dem Ziel, die

Übereinstimmung von SpHb und tHb zu verbessern, mittels der arteriellen Blutgasanalysen als Referenzverfahren nicht sinnvoll.

Die Möglichkeit, mittels Kalibrierung eine Verbesserung der Messgenauigkeit des nicht-invasiven SpHb-Monitorings zu erzielen, wurde auch im Rahmen von zwei weiteren Studien untersucht. Isosu *et al.* subtrahierten die Differenz zwischen erstem SpHb und erstem tHb rückwirkend von allen später gemessenen SpHb-Werten. Auf diese Weise konnten sie bei 20 Patienten während großer chirurgischer Eingriffe eine verbesserte Übereinstimmung zwischen der SpHb-Messung und der Hb-Bestimmung mittels arterieller Blutgasanalyse nachweisen [89]. Frasca *et al.* nutzten bei 41 Patienten, welche sich großen chirurgischen Eingriffen unterzogen, zur Kalibrierung die Differenz zwischen erstem SpHb und dem Mittelwert dreier HemoCue-Messungen aus arteriellen Blutproben. Im weiteren Messverlauf verwendeten sie eine neue *in vivo* Kalibrierungsfunktion des Radical-7 Puls CO-Oxymeters, welche alle folgenden SpHb-Werte automatisch um den entsprechenden Betrag korrigierte. Dabei stellten sie ebenfalls eine verbesserte Übereinstimmung zwischen SpHb und den tHb-Werten eines laborchemischen Referenzverfahrens fest. Das Verbesserungspotential mittels *in vivo* Kalibrierung unter Verwendung der patientennah erhobenen HemoCue-Werte entsprach in dieser Studie demjenigen einer rückwirkenden Kalibrierungsmaßnahme mit Hilfe des ersten laborchemisch bestimmten Hb-Wertes [88].

Im Gegensatz zu Isosu *et al.* und Frasca *et al.* untersuchte die vorliegende Studie anhand eines klar definierten und klinisch vertretbaren Grenzwertes die Möglichkeit einer sinnvollen SpHb-Kalibrierung mittels der arteriellen Blutgasanalyse als Referenzverfahren. Sie geht daher über einen reinen Vergleich der Messdifferenzen vor und nach Kalibrierung hinaus. Neben diesen methodischen Unterschieden erschweren auch die differierenden Studienpopulationen (Intensivpatienten, operatives Setting) sowie die unterschiedlich langen Beobachtungszeiträume eine Vergleichbarkeit der entsprechenden Daten. Während in beiden oben genannten Untersuchungen das SpHb-Monitoring lediglich für die Dauer der chirurgischen Eingriffe erfolgte, wurde in der hier vorliegenden Studie ein Messzeitraum von 24 Stunden analysiert.

### **5.3 Inflammationsstatus und absolute Differenzen von SpHb und tHb**

Systemische Inflammationszustände sind bei kritisch-kranken Patienten häufig und spielen im Rahmen der Intensivmedizin eine zentrale Rolle. Unter Verwendung der Kriterien der ACCP/SCCM Konsensus Konferenz aus dem Jahr 1991 (siehe 3.2.3) liegt

die Prävalenz von Sepsis und schwerer Sepsis (inklusive septischem Schock) auf deutschen Intensivstationen bei 12,4 % bzw. 11 %. Für die Bevölkerung der Bundesrepublik Deutschland bedeutet dies, dass pro Jahr etwa 79000 Einwohner an einer Sepsis und 75000 an einer schweren Sepsis (inklusive septischem Schock) erkranken. Krankenhaus- und ICU-Sterblichkeit sind nach wie vor hoch und betragen für Deutschland im Falle der schweren Sepsis 55,2 % bzw. 48,4 % [111].

Das nicht-invasive SpHb-Monitoring setzt eine ausreichende Durchblutung im Bereich des Multiwellenlängen-Sensors voraus. Demgegenüber kann die periphere Perfusion im Rahmen systemischer Inflammationszustände auf Ebene der Makro- und Mikrozirkulation verändert sein. Eine Beeinflussung der SpHb-Messung durch SIRS, Sepsis, schwere Sepsis oder septischen Schock scheint somit möglich, wurde bislang jedoch nach Kenntnisstand des Autors nicht untersucht.

Die hier vorliegende Studie analysierte erstmalig den Einfluss systemischer Inflammationszustände auf die Messqualität des nicht-invasiven und kontinuierlichen SpHb-Monitorings. Zu diesem Zweck wurden die 81 Studienpatienten nach den Kriterien der ACCP/SCCM Konsensus Konferenz aus dem Jahr 1991 in fünf Gruppen eingeteilt. Diese unterschieden sich bezüglich der Charakteristika ihrer Patienten nur beim APACHE II Score statistisch signifikant (Tabelle 11). Dabei zeigte sich, dass Patienten mit septischem Schock höhere Scorewerte aufwiesen als solche der Gruppen Kein SIRS, SIRS oder Sepsis. Beim Vergleich der fünf verschiedenen Inflammationsstatus bezüglich der absoluten Differenzen von SpHb und tHb konnte trotz des hohen Anteils an schwerer Sepsis und septischem Schock kein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen werden (Tabelle 12). Demzufolge hatten in dieser Untersuchung weder das Vorliegen einer systemischen Inflammation noch deren Schweregrad einen Einfluss auf die Übereinstimmung der SpHb- und tHb-Werte.

Kardiogener, hypovolämischer und septischer Schock weisen deutliche Unterschiede bezüglich verschiedener hämodynamischer Messgrößen auf. Die beiden Erstgenannten gehen regelhaft mit einem reduzierten Herzzeitvolumen sowie einer ausgeprägten Zunahme des peripheren Gefäßwiderstandes mit konsekutiver Kreislaufzentralisation einher [112]. Die damit verbundene Beeinträchtigung der peripheren Perfusion könnte für die schlechte Übereinstimmung von SpHb und tHb in Untersuchungen an blutenden Patientenkollektiven verantwortlich sein [72,73]. Im Gegensatz dazu beobachtet man bei Patienten im septischen Schock zumeist einen deutlich erniedrigten systemisch vaskulären Widerstand mit erhöhtem Herzzeitvolumen [112]. Diese hyperdynamie

Kreislaufsituation ist vor allem für die frühe Schockphase charakteristisch und konnte von Parker *et al.* sowohl bei den Überlebenden als auch den Nicht-Überlebenden eines septischen Schocks initial nachgewiesen werden [113]. In diesem Zusammenhang scheint ein ausgeglichener Volumenstatus relevant zu sein. MacLean *et. al* konnten zeigen, dass normovoläme Patienten im septischen Schock regelhaft einen hyperdynamen Kreislauf entwickeln. Demgegenüber war in dieser Untersuchung die Kreislaufsituation bei Patienten mit Hypovolämie durch einen Abfall des Herzzeitvolumens und eine Zunahme des peripheren Gefäßwiderstandes gekennzeichnet [114]. Die fehlende Ausbildung eines hyperdynamen Kreislaufs ist bei Patienten im septischen Schock meist auf einen relativen oder absoluten Volumenmangel zurückzuführen. Im Anschluss an eine adäquate Volumentherapie sind schwere Sepsis und septischer Schock häufig mit einem erhöhten Herzzeitvolumen assoziiert [115]. Die aktuelle Leitlinie zur Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge der Sepsis empfiehlt daher eine Volumensubstitution als erste Maßnahme zur hämodynamischen Stabilisierung von Sepsispatienten [55]. Diese Therapieempfehlung wird auch auf der interdisziplinären operativen Intensivstation S44i der Charité anhand einer SOP konsequent umgesetzt. Folglich ist davon auszugehen, dass die Studienpatienten der vorliegenden Untersuchung, welche das Bild einer schweren systemischen Inflammation zeigten, frühzeitig eine adäquate Volumensubstitution mit kristalloiden Infusionslösungen erhielten. Wie oben beschrieben, resultiert daraus in aller Regel eine hyperdynamische Kreislaufsituation mit einem Anstieg des Herzzeitvolumens und einem erniedrigten systemisch vaskulären Widerstand. Die periphere Vasodilatation könnte somit den fehlenden Einfluss systemischer Inflammationszustände auf das nicht-invasive SpHb-Monitoring in der hier vorliegenden Untersuchung erklären. Wie Studien an blutenden Patientenkollektiven zeigen, gibt es aufgrund gegensätzlicher hämodynamischer Veränderungen in diesem Punkt deutliche Unterschiede zu Patienten mit akuter Hypovolämie.

Neben Makrozirkulationsstörungen spielen auch Veränderungen der Mikrozirkulation während systemischer Inflammationszustände eine wichtige Rolle. In diesen Situationen kommt es zu einer komplexen Beeinträchtigung des mikrovaskulären Blutflusses. Diese beinhaltet eine Abnahme der Gefäßdichte, eine große Anzahl von nicht- oder minderdurchbluteten Gefäßen sowie deutliche regionale Perfusionsunterschiede [116]. Entsprechende Veränderungen der mikrovaskulären Perfusion lagen mit hoher Wahrscheinlichkeit auch bei einem Teil der Studienpatienten,

vorzugsweise aus den Gruppen schwere Sepsis und septischer Schock, vor. Dennoch war für diese Kategorien keine schlechtere Übereinstimmung zwischen SpHb und tHb als für solche mit einem geringeren inflammatorischen Schweregrad nachweisbar. Bezüglich der SpHb-Messung überwiegen im Rahmen schwerer systemischer Inflammationszustände möglicherweise die Effekte der Makrozirkulation, welche bei adäquater Volumentherapie in aller Regel eine periphere Vasodilatation beinhalten, mutmaßlich negative Veränderungen des mikrovaskulären Blutflusses.

Einen negativen Einfluss von schweren systemischen Inflammationszuständen auf die Übereinstimmung von SpHb und tHb konnte die vorliegende Studie nicht bestätigen. Als mögliche Erklärung könnte vor allem die frühzeitige leitliniengerechte Sepsistherapie dienen, deren günstige Effekte auf die Makrozirkulation Interferenzen mit der SpHb-Messmethodik gering hielt. Zudem ist zu berücksichtigen, dass eine Eingruppierung in die Kategorie septischer Schock, wie nach den Kriterien der ACCP/SCCM Konsensus Konferenz empfohlen, unabhängig von der Dosis der verabreichten Katecholamine erfolgte. Das heißt, auch Patienten, welche nach ausreichender Volumensubstitution nur eine sehr geringe kontinuierliche Katecholamingabe benötigten, wurden der Gruppe mit septischem Schock zugerechnet. Ebenso wurde die schwere Sepsis bereits beim Vorliegen eines singulären Organversagens wie z.B. einer Vigilanzminderung diagnostiziert. Auch in diesem Zusammenhang erfolgte die strenge Anwendung der Kriterien der ACCP/SCCM Konsensus Konferenz. Es ist möglich, dass dieses Vorgehen den klinischen Schweregrad der systemischen Inflammation innerhalb der untersuchten Patientenpopulation überschätzte und infolgedessen kein negativer Einfluss auf die Messqualität des SpHb-Monitorings nachweisbar war.

#### **5.4 Perfusionsindex und absolute Differenzen von SpHb und tHb**

Das nicht-invasive SpHb-Monitoring basiert auf den spektrophotometrischen Grundlagen der Pulsoxymetrie und ist daher von einer adäquaten peripheren Durchblutung abhängig. Diese kann indirekt mit Hilfe des Perfusionsindex quantifiziert werden. Der PI misst das Verhältnis von pulsatiler (AC, *alternating current*) zu nicht-pulsatiler (DC, *direct current*) Lichtabsorption bei einer Wellenlänge von 940 nm (Formel 8). Folglich beschreibt er die Amplitude des Pulssignals und gibt Auskunft über die periphere Perfusion am Ort der SpHb-Messung [117]. Der Perfusionsindex wird

kontinuierlich im Display der Puls CO-Oxymeter angezeigt und nimmt Werte zwischen 0,02 und 20 % an [68].

$$PI = \frac{AC_{940}}{DC_{940}} \times 100$$

**Formel 8**

PI = Perfusionsindex,  $AC_{940}$  = *alternating current* bei 940 nm,  $DC_{940}$  = *direct current* bei 940 nm

Die vorliegende Untersuchung konnte keine statistisch signifikante Korrelation zwischen dem Perfusionsindex und den absoluten Differenzen von SpHb und tHb nachweisen (Abbildung 20). Die Höhe der PI-Werte hatte somit keinen Einfluss auf die Messqualität des nicht-invasiven und kontinuierlichen SpHb-Monitorings. Auch in den übrigen Studien an kritisch-kranken Erwachsenen war kein entsprechender Zusammenhang darstellbar [71-73]. Allerdings konnten bei Coquin *et al.* 19 % der möglichen SpHb-Werte aufgrund einer eingeschränkten peripheren Perfusion nicht registriert werden. Weder der SpHb noch der PI wurden zu den entsprechenden Zeitpunkten im Gerätedisplay präsentiert [72]. In mehreren Untersuchungen aus dem operativen Setting war ein Einfluss des Perfusionsindex auf die Genauigkeit der SpHb-Messung ebenfalls nicht nachweisbar [84,87,88,90]. Andererseits liegen aus diesem Bereich auch Studien vor, die eine bessere Übereinstimmung von SpHb und tHb durch höhere PI-Werte demonstrierten [77,83,89,92]. Dabei ist allerdings zu berücksichtigen, dass während operativer Eingriffe zusätzliche Veränderungen der peripheren Durchblutung in Verbindung mit Allgemein- oder Regionalanästhesie auftreten. In diesem Zusammenhang könnten die vasodilatierenden Eigenschaften verschiedener Anästhetika eine Rolle spielen. So konnten Park *et al.* einen Anstieg des Perfusionsindex im Rahmen einer Narkoseeinleitung mit Sevofluran beobachten. Dies hatte bei gleichbleibenden LOA eine Reduktion der systematischen Abweichung von SpHb und tHb zur Folge. Dennoch war die Korrelation zwischen Perfusionsindex und dem entsprechenden *Bias* weder vor noch nach Narkoseinduktion statistisch signifikant [118]. Auch die Applikation von Lokalanästhetika kann über vasodilatierende Effekte die Perfusion am Messort der Puls CO-Oxymetrie verbessern. In einer Untersuchung von Miller *et al.* war eine Zunahme der PI-Werte im Anschluss an eine Fingerblockade mit Lidocain nachweisbar. Die Rate an SpHb-Messungen mit hoher Genauigkeit (Abweichung gegenüber dem Referenzverfahren <0,5 g/dl) stieg im Rahmen der Regionalanästhesie ebenfalls an [119].

Über den Perfusionsindex ist es möglich, die periphere Durchblutung indirekt und kontinuierlich zu quantifizieren. Eine tatsächliche Messung des arteriellen Blutflusses erfolgt dabei allerdings nicht. Hales *et al.* demonstrierten, dass Veränderungen der Hautperfusion sowohl im Tierexperiment als auch beim Menschen verlässlich durch den PI angezeigt werden [120]. Darüber hinaus konnten Lima *et al.* einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem Perfusionsindex und der Temperaturdifferenz zwischen Körperkern und Körperperipherie als klinischem Marker der peripheren Durchblutung bei kritisch-kranken Patienten nachweisen. Letztere Untersuchung zeigte allerdings auch, dass der PI innerhalb einer gesunden Patientenpopulation keine Normalverteilung aufweist und sich über einen weiten Wertebereich erstreckt. Dabei traten Überschneidungen mit den Werten von Intensivpatienten auf [121]. Somit scheinen neben der peripheren Durchblutung noch weitere patientenspezifische Faktoren die Höhe des Perfusionsindex zu beeinflussen. Etwaige Normwerte sind folglich interindividuell unterschiedlich, und eine Beurteilung der Perfusionsverhältnisse sollte in Kombination mit klinischen Kriterien erfolgen. Insgesamt scheint der Perfusionsindex als alleiniger Parameter zur Beurteilung der peripheren Durchblutung nicht ausreichend zu sein. Diese Tatsache könnte den fehlenden Einfluss des PI auf die Genauigkeit der SpHb-Messung in dieser und anderen Untersuchungen erklären.

### **5.5 APACHE II Score und absolute Differenzen von SpHb und tHb**

Der APACHE Score als Instrument zur Klassifizierung der Erkrankungsschwere von Intensivpatienten wurde 1981 von Knaus *et al.* erstmalig vorgestellt [122]. Um seine klinische Anwendbarkeit zu vereinfachen, wurde mit dem APACHE II Score 1985 eine modifizierte Version präsentiert [101]. Dieser berücksichtigt 12 physiologische Messgrößen, das Patientenalter, verschiedene chronische Vorerkrankungen sowie die Art der Intensivaufnahme. Zur Berechnung des Scores, der zwischen 0 und 71 Punkte betragen kann, werden die am weitesten von der Norm abweichenden Werte während der ersten 24 Stunden des Intensivaufenthaltes verwendet. Die Originalpublikation konnte bei 5815 Intensivaufnahmen in 13 amerikanischen Kliniken eine enge Beziehung zwischen höheren Scorewerten und Krankenhausmortalität darstellen. Dieser Zusammenhang wurde für viele der üblichen Diagnosen von kritisch-kranken Patienten bestätigt [101]. Auch im Rahmen systemischer Inflammationszustände wie z.B. der abdominalen Sepsis wurde eine Assoziation zwischen APACHE II Score und



Mortalitätsrate beobachtet [123]. Bei Patienten mit einer akuten Pankreatitis war ein Zusammenhang der Scorewerte sowohl mit dem Schweregrad der Erkrankung als auch der Patientensterblichkeit nachweisbar [124].

Die vorliegende Untersuchung konnte keine statistisch signifikante Korrelation zwischen dem APACHE II Score und den absoluten Differenzen von SpHb und tHb darstellen (Abbildung 21). Die Höhe der ermittelten Scorewerte hatte somit keinen Einfluss auf die Messqualität des nicht-invasiven und kontinuierlichen SpHb-Monitorings. Vergleichbare Untersuchungen, welchen einen etwaigen Zusammenhang analysierten, liegen nach Kenntnisstand des Autors zum jetzigen Zeitpunkt nicht vor.

Schwer kranke Patienten mit hohem APACHE II Score zeigen häufig auch eine gestörte periphere Perfusion, wodurch eine Beeinflussung des SpHb-Monitorings möglich erscheint. Andererseits gehen in die Gesamtpunktzahl des Scores eine Fülle von Messwerten ein, die keinen direkten Zusammenhang mit der Kreislauffunktion des Patienten aufweisen. Er ist ein Instrument zur Beurteilung der allgemeinen Erkrankungsschwere von Intensivpatienten und zielt nicht speziell auf eine Bewertung des Herz-Kreislaufsystems ab. Somit ist es durchaus verständlich, dass in dieser Untersuchung kein Zusammenhang zwischen der Höhe der ermittelten Scorewerte und den absoluten Differenzen von SpHb und tHb nachweisbar war.

## **5.6 Klinische Wertigkeit der SpHb-Messung beim kritisch-kranken Patienten**

Die Studienlage zum Thema nicht-invasives Hb-Monitoring mittels Puls CO-Oxymetrie weist in den meisten Patientenpopulationen eine deutliche Heterogenität auf (Tabellen 1-4). Insgesamt ist das operative Setting der am besten untersuchte Einsatzbereich dieses Messverfahrens. Auch aus der Intensivmedizin liegen einige Studien mit teilweise uneinheitlichen Ergebnissen vor. Obwohl bei kritisch-kranken Patienten regelhaft eine statistisch signifikante Korrelation zwischen SpHb und tHb nachweisbar war, zeigte sich häufig eine erhebliche Diskrepanz bezüglich der tatsächlichen Übereinstimmung dieser Messgrößen. Während der *Bias* als Maß der systematischen Abweichung in einigen Studien vernachlässigt werden konnte, präsentierten andere klinisch relevante Werte im positiven wie im negativen Bereich. Auch die Streuung der ermittelten Differenzen, welche über die LOA quantifiziert wurde, wies in diesem Patientenkollektiv deutliche Unterschiede auf (Tabelle 1). Insgesamt bestätigte bei kritisch-kranken Patienten lediglich die Untersuchung von Frasca *et al.* die von Seiten des Herstellers vorliegenden Angaben zur Messgenauigkeit des

SpHb [71]. In allen übrigen Studien, einschließlich der hier vorliegenden, war trotz eines teilweise nur geringen *Bias* eine deutliche Streuung der gemessenen Differenzwerte zu beobachten.

Das Bland-Altman-Diagramm mit Angabe von *Bias* und LOA ist das am häufigsten verwendete statistische Verfahren, um die Genauigkeit des nicht-invasiven SpHb-Monitorings im Vergleich zu verschiedenen Referenzmethoden darzustellen. Es kam sowohl in der vorliegenden Untersuchung als auch in allen in dieser Arbeit zitierten Studien zum Thema Genauigkeit der SpHb-Messung zum Einsatz. Ob diese Methode die Qualität eines Messverfahrens unter klinischen Gesichtspunkten ausreichend widerspiegelt, ist allerdings nicht unumstritten. In diesem Zusammenhang sollte berücksichtigt werden, dass sich bei der Berechnung des *Bias* positive und negative Differenzwerte gegenseitig aufheben. Folglich kann eine geringe systematische Abweichung auch bei ausgeprägten Differenzen mit entgegengesetzten Vorzeichen auftreten. Der *Bias* alleine lässt somit nur eingeschränkt Rückschlüsse auf die Genauigkeit der untersuchten Messmethode zu. Demgegenüber beschreiben die LOA wesentlich besser die Übereinstimmung zwischen SpHb und tHb. Dennoch gilt, dass bei gegebener Normalverteilung lediglich 95 % der gemessenen Differenzwerte durch diese Grenzen erfasst werden. Beim individuellen Patienten können im Einzelfall größere Abweichungen vorliegen.

Reicht die Genauigkeit des SpHb bei kritisch-kranken Patienten aus, um auf seiner Basis Entscheidungen für oder gegen die Gabe von Erythrozytenkonzentraten zu treffen? Durch statistische Messgrößen wie *Bias*, *Precision* oder LOA alleine ist es nicht möglich, diese Frage mit ausreichender Sicherheit zu beantworten [125]. Die entsprechenden Werte müssen stets im klinischen Kontext interpretiert werden. Daher schlagen Morey *et al.* eine Betrachtungsweise in Form der sogenannten Error-Grid-Analyse vor. Diese ist bereits aus dem Bereich des Glucosemonitorings bekannt und legt klinisch tolerable Abweichungen zwischen SpHb und tHb für unterschiedliche Hämoglobinkonzentrationen fest. Dabei wird eine hohe Genauigkeit im klinisch relevanten Konzentrationsbereich zwischen 6,0 und 10,0 g/dl gefordert. Bei Hämoglobinkonzentrationen von größer 10,0 g/dl empfehlen aktuelle Leitlinien, den Patienten in aller Regel nicht zu transfundieren, während bei Konzentrationen von unter 6,0 g/dl eine Bluttransfusion bis auf wenige Ausnahmen immer indiziert ist. Dementsprechend wird durch die Error-Grid-Analyse in diesen Bereichen eine höhere Ungenauigkeit des nicht-invasiven Messverfahrens toleriert [126]. In der Literatur wird,

unabhängig von der aktuellen Hämoglobinkonzentration des Patienten, meist ein Wert von  $\pm 1,0$  g/dl als maximal akzeptable Messdifferenz zwischen SpHb und tHb angegeben. Dieser Wert ist aus Sicht des Autors allerdings nicht ausreichend, um klinische Entscheidungen allein auf der Basis des SpHb treffen zu können. Gerade bei kritisch-kranken Patienten und solchen mit eingeschränkter kardiopulmonaler Reserve ist im unteren Grenzbereich der Hämoglobinkonzentration eine höhere Messgenauigkeit zu fordern. In diesem Zusammenhang ist auch die zunehmende Betonung physiologischer Transfusionstrigger durch aktuelle Leitlinien zu erwähnen. Diese sowie das Vorliegen kardiovaskulärer Nebenerkrankungen müssen im relevanten Bereich der Hämoglobinkonzentration zwischen 6,0 und 10,0 g/dl zusätzlich zum aktuellen Hb berücksichtigt werden, um über die Indikation für eine Bluttransfusion zu entscheiden [35].

Neben Studienergebnissen zur Messgenauigkeit des nicht-invasiven SpHb-Monitorings liegen bislang nur wenige Daten zum Einfluss dieses Verfahrens auf klinische Outcomeparameter vor. Awada *et al.* konnten während neurochirurgischer Operationen neben einer guten Übereinstimmung zwischen SpHb und tHb auch eine geringere Rate von Bluttransfusionen unter dem Einsatz der Puls CO-Oxymetrie nachweisen. Während die Zeit bis zum Beginn einer Bluttransfusion in der SpHb-Gruppe ebenfalls verkürzt war, lag bezüglich der Anzahl transfundierter Patienten kein Unterschied im Vergleich zur Kontrollgruppe vor [79]. In einer weiteren Untersuchung wurden unter SpHb-Monitoring weniger Patienten während elektiver orthopädischer Eingriffe transfundiert als in einer Kontrollgruppe, welche nicht mittels dieses Verfahrens überwacht wurde. Bezüglich der Gesamtzahl verabreichter Erythrozytenkonzentrate zeigte sich allerdings kein signifikanter Unterschied zwischen der zusätzlichen Überwachung des SpHb und einem Standardmonitoring [127]. Vergleichbare Studien zu Outcomeparametern liegen nach Kenntnisstand des Autors bis zum jetzigen Zeitpunkt für kritisch-kranken Patienten nicht vor.

Trotz vereinzelter positiver Studienergebnisse ist das nicht-invasive und kontinuierliche SpHb-Monitoring mittels Puls CO-Oxymetrie aktuell noch zu ungenau, um klinische Entscheidungen bei kritisch-kranken Patienten auf der Basis des SpHb treffen zu können. Dieses Verfahren sollte im Bereich der Intensivmedizin zum jetzigen Zeitpunkt lediglich zur vorsichtigen Einschätzung der Hämoglobinkonzentration verwendet werden. Wann immer nötig, müssen ergänzend invasive Standardverfahren der

Hämoglobinbestimmung zum Einsatz kommen, um die ermittelten SpHb-Werte zu verifizieren.

### **5.7 Stärken und Schwächen der vorliegenden Untersuchung**

Um eine Bewertung unter realen klinischen Bedingungen vornehmen zu können, wurde in dieser Untersuchung bewusst auf die Festlegung spezieller Messzeitpunkte sowie die Optimierung der Messbedingungen vor jeder Einzelmessung verzichtet. Sowohl die Messungen selbst als auch deren Dokumentation wurden größtenteils durch das zuständige Pflegepersonal durchgeführt. Insgesamt konnten 81 Patienten in die Studie eingeschlossen und 650 Wertepaare von SpHb und tHb analysiert werden. Diese Zahlen liegen deutlich über den durchschnittlichen Werten anderer Untersuchungen an vergleichbaren Populationen. Wie aus Tabelle 5 hervorgeht, handelte es sich bei einem Großteil der Studienpatienten um Personen mit schweren systemischen Inflammationszuständen und damit um ein tatsächlich kritisch-krankes Patientenkollektiv. Dies unterstreicht auch der mittlere APACHE II Score von 22 Punkten. Darüber hinaus lagen knapp 72 % der gemessenen tHb-Werte zwischen 6,0 und 10,0 g/dl. Somit wurde hauptsächlich der klinisch relevante Konzentrationsbereich, in welchem Entscheidungen für oder gegen die Gabe von Bluttransfusionen getroffen werden müssen, analysiert. Die hier vorliegende Studie war also in der Lage, das nicht-invasive und kontinuierliche SpHb-Monitoring an einer großen Anzahl kritisch-kranker Patienten unter klinischen Bedingungen zu untersuchen und dabei den relevanten Bereich der Hämoglobinkonzentration ausreichend zu erfassen.

Nichtsdestotrotz gibt es auch verschiedene Limitationen, welche bei der Beurteilung der vorliegenden Studienergebnisse berücksichtigt werden sollten. Im Rahmen dieser Untersuchung kamen zwei verschiedene Puls CO-Oxymeter mit unterschiedlichen Softwareversionen zum Einsatz. Obwohl beide Geräte laut Herstellerangaben äquivalent zur Registrierung des SpHb verwendet werden können, ist nicht sicher auszuschließen, dass etwaige Messdifferenzen teilweise auf diese Tatsache zurückzuführen sind. Generell unterliegen Multiwellenlängen-Sensoren und Messsoftware einer ständigen Weiterentwicklung, sodass die Ergebnisse dieser Studie nicht ohne weiteres auf aktualisierte Versionen der entsprechenden Gerätekomponenten übertragen werden können.

Als Referenzverfahren zur SpHb-Messung wurde die Gesamthämoglobin-Konzentration in arteriellen Blutproben mit Hilfe des ABL800 FLEX Analysators ermittelt. Die Blutgasanalyse gilt allerdings nicht als Goldstandard zur Hämoglobinbestimmung im Blut, wird im Bereich der Intensivmedizin jedoch sehr häufig im Rahmen einer patientennahen Point-of-Care-Diagnostik eingesetzt. Im Vergleich zur Cyanhämoglobinmethode ist sie mit eigenen Messfehlern behaftet, sodass etwaige Messdifferenzen zwischen SpHb und tHb je nach verwendetem Referenzverfahren durchaus variieren können. Im Rahmen dieser Studie wurde bewusst auf die Festlegung spezieller Messzeitpunkte verzichtet. Während des 24-stündigen Beobachtungszeitraums wurden folglich nur so viele arterielle Blutproben analysiert, wie für den entsprechenden Patienten indiziert und ärztlich angesetzt waren. Pro Patient resultierte somit eine unterschiedliche Anzahl von Wertepaaren, was eine statistische Auswertung auf der Basis von Mittelwerten erforderlich machte. Weiterhin wurde lediglich die Korrelation und Übereinstimmung zwischen SpHb und tHb beurteilt. Eine Bewertung des SpHb-Monitorings in Bezug auf die Beeinflussung klinischer Outcomeparameter erfolgte nicht. Neben Inflammationsstatus, Perfusionsindex und APACHE II Score blieben andere mögliche Einflussfaktoren wie die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten oder eine kontinuierliche Katecholamintherapie unbeachtet.

## **5.8 Ausblick**

Die nicht-invasive und kontinuierliche Hämoglobinbestimmung mittels Puls CO-Oxymetrie ist ein innovatives Messverfahren, welches gerade bei kritisch-kranken Patienten einen wichtigen Beitrag zur Verbesserung der Patientensicherheit leisten könnte. Mit Hilfe des SpHb-Monitorings ist es möglich, eine hohe Übereinstimmung zu etablierten Referenzverfahren vorausgesetzt, sowohl Veränderungen der Hämoglobinkonzentration schneller zu erkennen als auch iatrogene Blutverluste in Form von repetitiven Blutentnahmen zu reduzieren. Trotz seiner kontinuierlichen Weiterentwicklung ist dieses Verfahren zum jetzigen Zeitpunkt noch zu ungenau, um klinische Entscheidungen auf der Basis des SpHb treffen zu können. Zu diesem Schluss kommt auch eine Metaanalyse, welche die Messgenauigkeit des nicht-invasiven Hämoglobinmonitorings an 32 Studien mit insgesamt 4425 Patienten untersuchte [128]. Für die Zukunft ist daher eine weitere Verbesserung von Multiwellenlängen-Sensoren und Messsoftware wünschenswert. Vor allem im klinisch relevanten Bereich der Hämoglobinkonzentration zwischen 6,0 und 10,0 g/dl sollten

maximale Abweichungen zwischen SpHb und tHb von deutlich weniger als  $\pm 1,0$  g/dl das erklärte Ziel sein. Dann könnte die Registrierung des SpHb sowohl im Rahmen von operativen Eingriffen als auch im Bereich der Intensivmedizin zu einem Standardverfahren der Patientenüberwachung werden. Eine solche Entwicklung wäre mit derjenigen der Pulsoxymetrie zu vergleichen. Dieses Verfahren zeigte zu Beginn ebenfalls Limitationen bezüglich der Messgenauigkeit, konnte im Laufe der Zeit jedoch deutlich verbessert werden und wird heutzutage von der American Society of Anesthesiologists als Standardmonitoring im Rahmen aller Anästhesien empfohlen [63]. Ob auch die nicht-invasive und kontinuierliche SpHb-Bestimmung eine solche Entwicklung erfährt, müssen Studien an neuen Software- und Sensorversionen in den kommenden Jahren zeigen. Bei der Bewertung aktueller und zukünftiger Studienergebnisse sollten die oben genannten Limitationen von *Bias* und LOA berücksichtigt werden. Eine Beurteilung mittels Error-Grid-Analyse könnte zur klinischen Einschätzung der Messqualität sinnvoll sein und die bisherigen statistischen Verfahren ergänzen. Darüber hinaus sollten auch bei kritisch-kranken Patienten Untersuchungen bezüglich einer etwaigen Outcomeverbesserung sowie Änderungen im klinischen Vorgehen durch den Einsatz dieses Monitoringverfahrens erfolgen.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Kalbitzer HR, Petrides PE. Proteine. In: Löffler L, Petrides PE, Heinrich PC, eds. Biochemie und Pathobiochemie. 8 ed. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2006:55-98.
2. Schechter AN. Hemoglobin research and the origins of molecular medicine. *Blood* 2008;112(10):3927-38.
3. Berg JM, Tymoczko JL, Stryer L. Hämoglobin: Porträt eines Proteins in Aktion. In: Berg JM, Tymoczko JL, Stryer L, eds. Biochemie. 7 ed. Berlin, Heidelberg: Springer Spektrum; 2013:196-218.
4. Clemmer TP. Oxygen transport. *Int Anesthesiol Clin* 1981;19(3):21-38.
5. Hoppe-Seyler F. Ueber die chemischen und optischen Eigenschaften des Blutfarbstoffs. *Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medicin* 1864;29(1-2):233-5.
6. Hoppe-Seyler F. Beiträge zur Kenntniss der Constitution des Blutes. In: Hoppe-Seyler F, ed. Medicinisch-chemische Untersuchungen. Berlin: Verlag von August Hirschwald; 1866:133-50.
7. Sladen RN. The oxyhemoglobin dissociation curve. *Int Anesthesiol Clin* 1981;19(3):39-70.
8. Perutz MF. Stereochemistry of cooperative effects in haemoglobin. *Nature* 1970;228(5273):726-39.
9. Kilmartin JV. Interaction of haemoglobin with protons, CO<sub>2</sub> and 2,3-diphosphoglycerate. *Br Med Bull* 1976;32(3):209-12.

10. Jensen FB. Red blood cell pH, the Bohr effect, and other oxygenation-linked phenomena in blood O<sub>2</sub> and CO<sub>2</sub> transport. *Acta Physiol Scand* 2004;182(3):215-27.
11. Hoppe-Seyler F. Ueber das Verhalten des Blutfarbstoffes im Spectrum des Sonnenlichtes. *Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medicin* 1862;23(3-4):446-9.
12. Stokes GG. On the Reduction and Oxidation of the Colouring Matter of the Blood. London, Edinburgh, and Dublin *Philosophical Magazine and Journal of Science* 1864;28:391-400.
13. Horecker BL. The absorption spectra of hemoglobin and its derivatives in the visible and near infra-red regions. *J Biol Chem* 1943;148(1):173-83.
14. Zijlstra WG, Buursma A, Meeuwse-van der Roest WP. Absorption spectra of human fetal and adult oxyhemoglobin, de-oxyhemoglobin, carboxyhemoglobin, and methemoglobin. *Clin Chem* 1991;37(9):1633-8.
15. Brugsch J. Gewinnung, Erkennung und Bestimmung des menschlichen Hämoglobins und seines Umsatzes. Beziehung zum roten Blutkörperchen. In: Brugsch J, ed. *Hämoglobin der rote Blutfarbstoff. Seine biologische Bedeutung, Aufbau und Abbau, Stoffwechsel und Funktion beim gesunden und kranken Menschen*. Leipzig: Georg Thieme; 1950:10-67.
16. Drabkin DL, Austin JH. Spectrophotometric studies: V. A technique for the analysis of undiluted blood and concentrated hemoglobin solutions. *J Biol Chem* 1935;112(1):105-15.
17. Vincent JL, Baron JF, Reinhart K, Gattinoni L, Thijs L, Webb A, Meier-Hellmann A, Nolle G, Peres-Bota D. Anemia and blood transfusion in critically ill patients. *JAMA* 2002;288(12):1499-507.
18. Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG, Fink MP, Levy MM, Abraham E, MacIntyre NR, Shabot MM, Duh MS, Shapiro MJ. The CRIT Study: Anemia and blood transfusion



in the critically ill--current clinical practice in the United States. *Crit Care Med* 2004;32(1):39-52.

19. Walsh TS, Lee RJ, Maciver CR, Garrioch M, Mackirdy F, Binning AR, Cole S, McClelland DB. Anemia during and at discharge from intensive care: the impact of restrictive blood transfusion practice. *Intensive Care Med* 2006;32(1):100-9.

20. Scharte M, Fink MP. Red blood cell physiology in critical illness. *Crit Care Med* 2003;31(12 Suppl):651-7.

21. Nguyen BV, Bota DP, Melot C, Vincent JL. Time course of hemoglobin concentrations in nonbleeding intensive care unit patients. *Crit Care Med* 2003;31(2):406-10.

22. Walsh TS, Garrioch M, Maciver C, Lee RJ, MacKirdy F, McClelland DB, Kinsella J, Wallis C. Red cell requirements for intensive care units adhering to evidence-based transfusion guidelines. *Transfusion* 2004;44(10):1405-11.

23. Rao MP, Boralessa H, Morgan C, Soni N, Goldhill DR, Brett SJ, Boralessa H, Contreras M. Blood component use in critically ill patients. *Anaesthesia* 2002;57(6):530-4.

24. Walsh TS, Saleh EE. Anaemia during critical illness. *Br J Anaesth* 2006;97(3):278-91.

25. Hobisch-Hagen P, Wiedermann F, Mayr A, Fries D, Jelkmann W, Fuchs D, Hasibeder W, Mutz N, Klingler A, Schobersberger W. Blunted erythropoietic response to anemia in multiply traumatized patients. *Crit Care Med* 2001;29(4):743-7.

26. van Iperen CE, Gaillard CA, Kraaijenhagen RJ, Braam BG, Marx JJ, van de Wiel A. Response of erythropoiesis and iron metabolism to recombinant human erythropoietin in intensive care unit patients. *Crit Care Med* 2000;28(8):2773-8.

27. Jelkmann W. Proinflammatory cytokines lowering erythropoietin production. *J Interferon Cytokine Res* 1998;18(8):555-9.
28. Rodriguez RM, Corwin HL, Gettinger A, Corwin MJ, Gubler D, Pearl RG. Nutritional deficiencies and blunted erythropoietin response as causes of the anemia of critical illness. *J Crit Care* 2001;16(1):36-41.
29. Patteril MV, Davey-Quinn AP, Gedney JA, Murdoch SD, Bellamy MC. Functional iron deficiency, infection and systemic inflammatory response syndrome in critical illness. *Anaesth Intensive Care* 2001;29(5):473-8.
30. Napolitano LM, Kurek S, Luchette FA, Corwin HL, Barie PS, Tisherman SA, Hebert PC, Anderson GL, Bard MR, Bromberg W, Chiu WC, Cipolle MD, Clancy KD, Diebel L, Hoff WS, Hughes KM, Munshi I, Nayduch D, Sandhu R, Yelon JA. Clinical practice guideline: red blood cell transfusion in adult trauma and critical care. *Crit Care Med* 2009;37(12):3124-57.
31. Tinmouth A, Fergusson D, Yee IC, Hebert PC. Clinical consequences of red cell storage in the critically ill. *Transfusion* 2006;46(11):2014-27.
32. Harrois A, Huet O, Duranteau J. Alterations of mitochondrial function in sepsis and critical illness. *Curr Opin Anaesthesiol* 2009;22(2):143-9.
33. Weiskopf RB, Viele MK, Feiner J, Kelley S, Lieberman J, Noorani M, Leung JM, Fisher DM, Murray WR, Toy P, Moore MA. Human cardiovascular and metabolic response to acute, severe isovolemic anemia. *JAMA* 1998;279(3):217-21.
34. Leung JM, Weiskopf RB, Feiner J, Hopf HW, Kelley S, Viele M, Lieberman J, Watson J, Noorani M, Pastor D, Yeap H, Ho R, Toy P. Electrocardiographic ST-segment changes during acute, severe isovolemic hemodilution in humans. *Anesthesiology* 2000;93(4):1004-10.
35. Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. 4. überarbeitete und aktualisierte Auflage 2014. Vorstand der

Bundesärztekammer auf Empfehlung des Wissenschaftlichen Beirats, 2014. (Accessed August 25, 2014, at [http://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user\\_upload/downloads/QLL\\_Haemotherapie\\_2014.pdf](http://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/QLL_Haemotherapie_2014.pdf).)

36. Fölsch B, Cassens U. Risiken und Nebenwirkungen von Bluttransfusionen. *Orthopäde* 2009;38(9):828-34.

37. Cata JP, Wang H, Gottumukkala V, Reuben J, Sessler DI. Inflammatory response, immunosuppression, and cancer recurrence after perioperative blood transfusions. *Br J Anaesth* 2013;110(5):690-701.

38. Taylor RW, Manganaro L, O'Brien J, Trottier SJ, Parkar N, Veremakis C. Impact of allogenic packed red blood cell transfusion on nosocomial infection rates in the critically ill patient. *Crit Care Med* 2002;30(10):2249-54.

39. Palmieri TL, Caruso DM, Foster KN, Cairns BA, Peck MD, Gamelli RL, Mozingo DW, Kagan RJ, Wahl W, Kemalyan NA, Fish JS, Gomez M, Sheridan RL, Faucher LD, Latenser BA, Gibran NS, Klein RL, Solem LD, Saffle JR, Morris SE, Jeng JC, Voigt D, Howard PA, Molitor F, Greenhalgh DG. Effect of blood transfusion on outcome after major burn injury: a multicenter study. *Crit Care Med* 2006;34(6):1602-7.

40. Taylor RW, O'Brien J, Trottier SJ, Manganaro L, Cytron M, Lesko MF, Arnzen K, Cappadoro C, Fu M, Plisco MS, Sadaka FG, Veremakis C. Red blood cell transfusions and nosocomial infections in critically ill patients. *Crit Care Med* 2006;34(9):2302-8.

41. Rachoin JS, Daher R, Schorr C, Milcarek B, Parrillo JE, Gerber DR. Microbiology, time course and clinical characteristics of infection in critically ill patients receiving packed red blood cell transfusion. *Vox Sang* 2009;97(4):294-302.

42. Shorr AF, Duh MS, Kelly KM, Kollef MH. Red blood cell transfusion and ventilator-associated pneumonia: A potential link? *Crit Care Med* 2004;32(3):666-74.

43. Shorr AF, Jackson WL, Kelly KM, Fu M, Kollef MH. Transfusion practice and blood stream infections in critically ill patients. *Chest* 2005;127(5):1722-8.

44. Gong MN, Thompson BT, Williams P, Pothier L, Boyce PD, Christiani DC. Clinical predictors of and mortality in acute respiratory distress syndrome: potential role of red cell transfusion. *Crit Care Med* 2005;33(6):1191-8.
45. Zilberberg MD, Carter C, Lefebvre P, Raut M, Vekeman F, Duh MS, Shorr AF. Red blood cell transfusions and the risk of acute respiratory distress syndrome among the critically ill: a cohort study. *Crit Care* 2007;11(3):R63.
46. Moore FA, Moore EE, Sauaia A. Blood transfusion. An independent risk factor for postinjury multiple organ failure. *Arch Surg* 1997;132(6):620-5.
47. Holst LB, Haase N, Wetterslev J, Wernerman J, Guttormsen AB, Karlsson S, Johansson PI, Aneman A, Vang ML, Winding R, Nebrich L, Nibro HL, Rasmussen BS, Lauridsen JR, Nielsen JS, Oldner A, Pettila V, Cronhjort MB, Andersen LH, Pedersen UG, Reiter N, Wiis J, White JO, Russell L, Thornberg KJ, Hjortrup PB, Muller RG, Moller MH, Steensen M, Tjader I, Kilsand K, Odeberg-Wernerman S, Sjobo B, Bundgaard H, Thyo MA, Lodahl D, Maerkedahl R, Albeck C, Illum D, Kruse M, Winkel P, Perner A. Lower versus higher hemoglobin threshold for transfusion in septic shock. *N Engl J Med* 2014;371(15):1381-91.
48. Lacroix J, Hebert PC, Hutchison JS, Hume HA, Tucci M, Ducruet T, Gauvin F, Collet JP, Toledano BJ, Robillard P, Joffe A, Biarent D, Meert K, Peters MJ. Transfusion strategies for patients in pediatric intensive care units. *N Engl J Med* 2007;356(16):1609-19.
49. Walsh TS, Boyd JA, Watson D, Hope D, Lewis S, Krishan A, Forbes JF, Ramsay P, Pearse R, Wallis C, Cairns C, Cole S, Wyncoll D. Restrictive versus liberal transfusion strategies for older mechanically ventilated critically ill patients: a randomized pilot trial. *Crit Care Med* 2013;41(10):2354-63.
50. Robertson CS, Hannay HJ, Yamal JM, Gopinath S, Goodman JC, Tilley BC, Epo Severe TBITI, Baldwin A, Rivera Lara L, Saucedo-Crespo H, Ahmed O, Sadasivan S, Ponce L, Cruz-Navarro J, Shahin H, Aisiku IP, Doshi P, Valadka A, Neipert L, Waguspack JM, Rubin ML, Benoit JS, Swank P. Effect of erythropoietin and transfusion

threshold on neurological recovery after traumatic brain injury: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014;312(1):36-47.

51. Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, Tweeddale M, Schweitzer I, Yetisir E. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. *N Engl J Med* 1999;340(6):409-17.

52. Villanueva C, Colomo A, Bosch A, Concepcion M, Hernandez-Gea V, Aracil C, Graupera I, Poca M, Alvarez-Urturi C, Gordillo J, Guarner-Argente C, Santalo M, Muniz E, Guarner C. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med* 2013;368(1):11-21.

53. Carson JL, Brooks MM, Abbott JD, Chaitman B, Kelsey SF, Triulzi DJ, Srinivas V, Menegus MA, Marroquin OC, Rao SV, Noveck H, Passano E, Hardison RM, Smitherman T, Vagaonescu T, Wimmer NJ, Williams DO. Liberal versus restrictive transfusion thresholds for patients with symptomatic coronary artery disease. *Am Heart J* 2013;165(6):964-71.

54. Kramer AH, Zygun DA. Anemia and red blood cell transfusion in neurocritical care. *Crit Care* 2009;13(3):R89.

55. Reinhart K, Brunkhorst FM, Bone HG, Bardutzky J, Dempfle CE, Forst H, Gastmeier P, Gerlach H, Grundling M, John S, Kern W, Kreymann G, Kruger W, Kujath P, Marggraf G, Martin J, Mayer K, Meier-Hellmann A, Oppert M, Putensen C, Quintel M, Ragaller M, Rossaint R, Seifert H, Spies C, Stuber F, Weiler N, Weimann A, Werdan K, Welte T. Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge der Sepsis. Erste Revision der S2k-Leitlinien der Deutschen Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG) und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI). *Anaesthesist* 2010;59(4):347-70.

56. Baum H. Hämoglobin. In: Gressner AM, Arndt T, eds. *Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik*. 2 ed. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2013:601-2.

57. Stadie WC. A method for the determination of methemoglobin in blood. *J Biol Chem* 1920;41(2):237-41.
58. Zwart A, van Assendelft OW, Bull BS, England JM, Lewis SM, Zijlstra WG. Recommendations for reference method for haemoglobinometry in human blood (ICSH standard 1995) and specifications for international haemoglobinocyanide standard (4th edition). *J Clin Pathol* 1996;49(4):271-4.
59. Oshiro I, Takenaka T, Maeda J. New method for hemoglobin determination by using sodium lauryl sulfate (SLS). *Clin Biochem* 1982;15(2):83-8.
60. Luppä PB, Martin J. Blutgasanalytik. In: Luppä PB, Schlebusch H, eds. *POCT-Patientennahe Labordiagnostik*. 2 ed. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2012:79-98.
61. von Schenck H, Falkensson M, Lundberg B. Evaluation of "HemoCue," a new device for determining hemoglobin. *Clin Chem* 1986;32(3):526-9.
62. Severinghaus JW. Takuo Aoyagi: discovery of pulse oximetry. *Anesth Analg* 2007;105(6 Suppl):S1-4, tables of contents.
63. Standards for Basic Anesthetic Monitoring. American Society of Anesthesiologists, 2011. (Accessed July 24, 2014, at <http://www.asahq.org/~media/Sites/ASAHQ/Files/Public/Resources/standards-guidelines/standards-for-basic-anesthetic-monitoring.pdf>.)
64. Chan ED, Chan MM, Chan MM. Pulse oximetry: understanding its basic principles facilitates appreciation of its limitations. *Respir Med* 2013;107(6):789-99.
65. Pologe JA. Pulse oximetry: technical aspects of machine design. *Int Anesthesiol Clin* 1987;25(3):137-53.
66. Barker SJ, Badal JJ. The measurement of dyshemoglobins and total hemoglobin by pulse oximetry. *Curr Opin Anaesthesiol* 2008;21(6):805-10.

67. 510(k) Premarket Notification K080238. Food and Drug Administration, 2008. (Accessed July 28, 2014, at [http://www.accessdata.fda.gov/cdrh\\_docs/pdf8/K080238.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf8/K080238.pdf).)
68. Radical-7 Signal Extraction Pulse CO-Oximeter with Rainbow Technology. Operator's Manual. Irvine, USA: Masimo Corporation, 2010.
69. 510(k) Premarket Notification K124014. Food and Drug Administration, 2013. (Accessed July 30, 2014, at [http://www.accessdata.fda.gov/cdrh\\_docs/pdf12/k124014.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf12/k124014.pdf).)
70. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986;1(8476):307-10.
71. Frasca D, Dahyot-Fizelier C, Catherine K, Levrat Q, Debaene B, Mimoz O. Accuracy of a continuous noninvasive hemoglobin monitor in intensive care unit patients. *Crit Care Med* 2011;39(10):2277-82.
72. Coquin J, Dewitte A, Manach YL, Caujolle M, Joannes-Boyau O, Fleureau C, Janvier G, Ouattara A. Precision of noninvasive hemoglobin-level measurement by pulse co-oximetry in patients admitted to intensive care units for severe gastrointestinal bleeds. *Crit Care Med* 2012;40(9):2576-82.
73. Tsuei BJ, Hanseman DJ, Blakeman MJ, Blakeman TC, Yang SH, Branson RD, Gerlach TW. Accuracy of noninvasive hemoglobin monitoring in patients at risk for hemorrhage. *J Trauma Acute Care Surg* 2014;77(3 Suppl 2):134-9.
74. Jung YH, Lee J, Kim HS, Shin SH, Sohn JA, Kim EK, Choi JH. The efficacy of noninvasive hemoglobin measurement by pulse CO-oximetry in neonates. *Pediatr Crit Care Med* 2013;14(1):70-3.
75. Nicholas C, George R, Sardesai S, Durand M, Ramanathan R, Cayabyab R. Validation of noninvasive hemoglobin measurement by pulse co-oximeter in newborn infants. *J Perinatol* 2015;35(8):617-20.

76. Berkow L, Rotolo S, Mirski E. Continuous noninvasive hemoglobin monitoring during complex spine surgery. *Anesth Analg* 2011;113(6):1396-402.
77. Miller RD, Ward TA, Shiboski SC, Cohen NH. A comparison of three methods of hemoglobin monitoring in patients undergoing spine surgery. *Anesth Analg* 2011;112(4):858-63.
78. Colquhoun DA, Forkin KT, Durieux ME, Thiele RH. Ability of the Masimo pulse CO-Oximeter to detect changes in hemoglobin. *J Clin Monit Comput* 2012;26(2):69-73.
79. Awada WN, Mohmoued MF, Radwan TM, Hussien GZ, Elkady HW. Continuous and noninvasive hemoglobin monitoring reduces red blood cell transfusion during neurosurgery: a prospective cohort study. *J Clin Monit Comput* 2015;29(6):733-40.
80. Skelton VA, Wijayasinghe N, Sharafudeen S, Sange A, Parry NS, Junghans C. Evaluation of point-of-care haemoglobin measuring devices: a comparison of Radical-7 pulse co-oximetry, HemoCue((R)) and laboratory haemoglobin measurements in obstetric patients\*. *Anaesthesia* 2013;68(1):40-5.
81. Butwick A, Hilton G, Carvalho B. Non-invasive haemoglobin measurement in patients undergoing elective Caesarean section. *Br J Anaesth* 2012;108(2):271-7.
82. Dewhirst E, Naguib A, Winch P, Rice J, Galantowicz M, McConnell P, Tobias JD. Accuracy of noninvasive and continuous hemoglobin measurement by pulse co-oximetry during preoperative phlebotomy. *J Intensive Care Med* 2014;29(4):238-42.
83. Vos JJ, Kalmar AF, Struys MM, Porte RJ, Wietasch JK, Scheeren TW, Hendriks HG. Accuracy of non-invasive measurement of haemoglobin concentration by pulse co-oximetry during steady-state and dynamic conditions in liver surgery. *Br J Anaesth* 2012;109(4):522-8.
84. Lamhaut L, Apriotesei R, Combes X, Lejay M, Carli P, Vivien B. Comparison of the accuracy of noninvasive hemoglobin monitoring by spectrophotometry (SpHb) and



HemoCue(R) with automated laboratory hemoglobin measurement. *Anesthesiology* 2011;115(3):548-54.

85. Applegate RL, 2nd, Barr SJ, Collier CE, Rook JL, Mangus DB, Allard MW. Evaluation of pulse cooximetry in patients undergoing abdominal or pelvic surgery. *Anesthesiology* 2012;116(1):65-72.

86. Saito J, Kitayama M, Oishi M, Kudo T, Sawada M, Hashimoto H, Hirota K. The accuracy of non-invasively continuous total hemoglobin measurement by pulse CO-Oximetry undergoing acute normovolemic hemodilution and reinfusion of autologous blood. *J Anesth* 2015;29(1):29-34.

87. Yamaura K, Nanishi N, Higashi M, Hoka S. Effects of thermoregulatory vasoconstriction on pulse hemoglobin measurements using a co-oximeter in patients undergoing surgery. *J Clin Anesth* 2014;26(8):643-7.

88. Frasca D, Mounios H, Giraud B, Boisson M, Debaene B, Mimoz O. Continuous monitoring of haemoglobin concentration after in-vivo adjustment in patients undergoing surgery with blood loss. *Anaesthesia* 2015;70(7):803-9.

89. Isosu T, Obara S, Hosono A, Ohashi S, Nakano Y, Imaizumi T, Mogami M, Murakawa M. Validation of continuous and noninvasive hemoglobin monitoring by pulse CO-oximetry in Japanese surgical patients. *J Clin Monit Comput* 2013;27(1):55-60.

90. Giraud B, Frasca D, Debaene B, Mimoz O. Comparison of haemoglobin measurement methods in the operating theatre. *Br J Anaesth* 2013;111(6):946-54.

91. Park YH, Lee JH, Song HG, Byon HJ, Kim HS, Kim JT. The accuracy of noninvasive hemoglobin monitoring using the radical-7 pulse CO-Oximeter in children undergoing neurosurgery. *Anesth Analg* 2012;115(6):1302-7.

92. Patino M, Schultz L, Hossain M, Moeller J, Mahmoud M, Gunter J, Kurth CD. Trending and accuracy of noninvasive hemoglobin monitoring in pediatric perioperative patients. *Anesth Analg* 2014;119(4):920-5.

93. Sjöstrand F, Rodhe P, Berglund E, Lundstrom N, Svensen C. The use of a noninvasive hemoglobin monitor for volume kinetic analysis in an emergency room setting. *Anesth Analg* 2013;116(2):337-42.
94. Gayat E, Bodin A, Sportiello C, Boisson M, Dreyfus JF, Mathieu E, Fischler M. Performance evaluation of a noninvasive hemoglobin monitoring device. *Ann Emerg Med* 2011;57(4):330-3.
95. Knutson T, Della-Giustina D, Tomich E, Wills B, Luerssen E, Reynolds P. Evaluation of a new noninvasive device in determining hemoglobin levels in emergency department patients. *West J Emerg Med* 2013;14(3):283-6.
96. Macknet MR, Allard M, Applegate RL, 2nd, Rook J. The accuracy of noninvasive and continuous total hemoglobin measurement by pulse CO-Oximetry in human subjects undergoing hemodilution. *Anesth Analg* 2010;111(6):1424-6.
97. Marques NR, Kramer GC, Voigt RB, Salter MG, Kinsky MP. Trending, Accuracy, and Precision of Noninvasive Hemoglobin Monitoring During Human Hemorrhage and Fixed Crystalloid Bolus. *Shock* 2015;44(1 Suppl):45-9.
98. Rad-87 Pulse CO-Oximeter. Operator's manual. Irvine, USA: Masimo Corporation, 2010.
99. ABL800 FLEX operator's manual. Copenhagen, Dänemark: Radiometer Medical Aps, 2012.
100. ABL800 FLEX reference manual. Copenhagen, Dänemark: Radiometer Medical Aps, 2012.
101. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985;13(10):818-29.
102. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of

innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. Chest 1992;101(6):1644-55.

103. Vincent JL, De Backer D. My paper 20 years later: effects of dobutamine on the VO<sub>2</sub>/DO<sub>2</sub> relationship. Intensive Care Med 2014;40(11):1643-8.

104. Mahoney JJ, Vreman HJ, Stevenson DK, Van Kessel AL. Measurement of carboxyhemoglobin and total hemoglobin by five specialized spectrophotometers (CO-oximeters) in comparison with reference methods. Clin Chem 1993;39(8):1693-700.

105. Gehring H, Hornberger C, Dibbelt L, Rothsigkeit A, Gerlach K, Schumacher J, Schmucker P. Accuracy of point-of-care-testing (POCT) for determining hemoglobin concentrations. Acta Anaesthesiol Scand 2002;46(8):980-6.

106. Gehring H, Duembgen L, Peterlein M, Hagelberg S, Dibbelt L. Hemoximetry as the "gold standard"? Error assessment based on differences among identical blood gas analyzer devices of five manufacturers. Anesth Analg 2007;105(6 Suppl):24-30.

107. Mokken FC, van der Waart FJ, Henny CP, Goedhart PT, Gelb AW. Differences in peripheral arterial and venous hemorheologic parameters. Ann Hematol 1996;73(3):135-7.

108. Yang ZW, Yang SH, Chen L, Qu J, Zhu J, Tang Z. Comparison of blood counts in venous, fingertip and arterial blood and their measurement variation. Clin Lab Haematol 2001;23(3):155-9.

109. Adams HA. Hypovolämischer Schock. Anästh Intensivmed 2005;46:111-24.

110. Rosenkrantz TS. Polycythemia and hyperviscosity in the newborn. Semin Thromb Hemost 2003;29(5):515-27.

111. Engel C, Brunkhorst FM, Bone HG, Brunkhorst R, Gerlach H, Grond S, Gruendling M, Huhle G, Jaschinski U, John S, Mayer K, Oppert M, Olthoff D, Quintel M,

Ragaller M, Rossaint R, Stuber F, Weiler N, Welte T, Bogatsch H, Hartog C, Loeffler M, Reinhart K. Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study. *Intensive Care Med* 2007;33(4):606-18.

112. Wilson RF, Thal AP, Kindling PH, Grifka T, Ackerman E. Hemodynamic Measurements in Septic Shock. *Arch Surg* 1965;91(1):121-7.

113. Parker MM, Shelhamer JH, Natanson C, Alling DW, Parrillo JE. Serial cardiovascular variables in survivors and nonsurvivors of human septic shock: heart rate as an early predictor of prognosis. *Crit Care Med* 1987;15(10):923-9.

114. MacLean LD, Mulligan WG, McLean AP, Duff JH. Patterns of septic shock in man – a detailed study of 56 patients. *Ann Surg* 1967;166(4):543-62.

115. Rabuel C, Mebazaa A. Septic shock: a heart story since the 1960s. *Intensive Care Med* 2006;32(6):799-807.

116. De Backer D, Creteur J, Preiser JC, Dubois MJ, Vincent JL. Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166(1):98-104.

117. Clinical Applications of Perfusion Index. Masimo Corporation, 2007. (Accessed March 20, 2016, at <http://www.masimo.de/pdf/whitepaper/LAB3410F.pdf>.)

118. Park SG, Lee OH, Park YH, Shin HY, Kang H, Baek CW, Jung YH, Woo YC. The changes of non-invasive hemoglobin and perfusion index of Pulse CO-Oximetry during induction of general anesthesia. *Korean J Anesthesiol* 2015;68(4):352-7.

119. Miller RD, Ward TA, McCulloch CE, Cohen NH. Does a digital regional nerve block improve the accuracy of noninvasive hemoglobin monitoring? *J Anesth* 2012;26(6):845-50.

120. Hales JR, Stephens FR, Fawcett AA, Daniel K, Sheahan J, Westerman RA, James SB. Observations on a new non-invasive monitor of skin blood flow. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1989;16(5):403-15.

121. Lima AP, Beelen P, Bakker J. Use of a peripheral perfusion index derived from the pulse oximetry signal as a noninvasive indicator of perfusion. *Crit Care Med* 2002;30(6):1210-3.
122. Knaus WA, Zimmerman JE, Wagner DP, Draper EA, Lawrence DE. APACHE-acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system. *Crit Care Med* 1981;9(8):591-7.
123. Bohnen JM, Mustard RA, Oxholm SE, Schouten BD. APACHE II score and abdominal sepsis. A prospective study. *Arch Surg* 1988;123(2):225-9.
124. Wilson C, Heath DI, Imrie CW. Prediction of outcome in acute pancreatitis: a comparative study of APACHE II, clinical assessment and multiple factor scoring systems. *Br J Surg* 1990;77(11):1260-4.
125. Rice MJ, Gravenstein N, Morey TE. Noninvasive hemoglobin monitoring: how accurate is enough? *Anesth Analg* 2013;117(4):902-7.
126. Morey TE, Gravenstein N, Rice MJ. Let's think clinically instead of mathematically about device accuracy. *Anesth Analg* 2011;113(1):89-91.
127. Ehrenfeld JM, Henneman JP, Bulka CM, Sandberg WS. Continuous non-invasive hemoglobin monitoring during orthopedic surgery: A randomized trial. *J Blood Disorders Transf* 2014;5(9):1-5.
128. Kim SH, Lilot M, Murphy LS, Sidhu KS, Yu Z, Rinehart J, Cannesson M. Accuracy of continuous noninvasive hemoglobin monitoring: a systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg* 2014;119(2):332-46.

## Abkürzungen

AC	Alternating current
ACCP	American College of Chest Physicians
$A_\lambda$	Absorption von Licht der Wellenlänge $\lambda$
APACHE II Score	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II Score
ARDS	Acute respiratory distress syndrome
BGA	Blutgasanalyse
BMI	Body-Mass-Index
2,3-BPG	2,3-Bisphosphoglycerat
c	Konzentration des absorbierenden Stoffes
$C_aO_2$	Arterieller Sauerstoffgehalt
COHb	Carboxyhämoglobin
d	Schichtdicke der durchstrahlten Lösung
DC	Direct current
$DO_2$	Globales Sauerstoffangebot
EK	Erythrozytenkonzentrat
$\epsilon_\lambda$	Extinktionskoeffizient eines Stoffes für Licht der Wellenlänge $\lambda$
FDA	Food and Drug Administration
FHbO <sub>2</sub>	Fraktionelle Sauerstoffsättigung des arteriellen Hämoglobins
Hb	Hämoglobin
HbA	Adultes Hämoglobin
HbA <sub>2</sub>	Adultes Hämoglobin Typ 2
HbF	Fetales Hämoglobin
HbO <sub>2</sub>	Oxyhämoglobin
HHb	Desoxyhämoglobin
Hkt	Hämatokrit
HZV	Herzzeitvolumen
I	Intensität des transmittierten Lichts
$I_0$	Intensität des einfallenden Lichts
ICU-Sterblichkeit	Sterblichkeit auf der Intensivstation
IF- $\gamma$	Interferon-gamma

IL-1	Interleukin-1
I.U.	Internationale Einheit
kgKG	Kilogramm Körpergewicht
LED	Leuchtdiode
LOA	Limits of agreement
MetHb	Methämoglobin
MODS	Multi organ disfunction syndrome
MW	Mittelwert
m/w	männlich/weiblich
P <sub>a</sub> CO <sub>2</sub>	Arterieller Kohlendioxidpartialdruck
P <sub>a</sub> O <sub>2</sub>	Arterieller Sauerstoffpartialdruck
PI	Perfusionsindex
POCT	Point-of-Care-Testing
PR	Herzfrequenz
PVI	Plethysmographischer Variabilitätsindex
R	Ratio
r <sub>s</sub>	Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman
SCCM	Society of Critical Care Medicine
SD	Standardabweichung
SIQ	Indikator für Signalqualität
SIRS	Systemic inflammatory response syndrom
SLS-Methode	Sodium-Lauryl-Sulfat-Methode
SOP	Standard operating procedure
SpCO	Pulsoxymetrisch gemessene Carboxyhämoglobinfraktion
SpHb	Pulsoxymetrisch gemessene Gesamthämoglobinkonzentration
SpMet	Pulsoxymetrisch gemessene Methämoglobinfraktion
SpO <sub>2</sub>	Funktionelle Sauerstoffsättigung des arteriellen Hämoglobins
SpOC	Pulsoxymetrisch gemessener arterieller Sauerstoffgehalt
tHb	Gesamthämoglobinkonzentration
TNF- $\alpha$	Tumornekrosefaktor-alpha
ZNS	Zentrales Nervensystem

## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, André Glaum, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: *Genauigkeit der nicht-invasiven und kontinuierlichen Hämoglobinmessung mittels Puls CO-Oxymetrie (SpHb) bei kritisch-kranken Patienten über 24 Stunden* selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

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

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

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

Datum

Unterschrift



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

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

## **Danksagung**

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. Christian Reich für die Motivation zur Bearbeitung dieses Themas sowie seine jederzeitige geduldige Hilfe während des gesamten Studienverlaufs.

Ich danke Herrn Professor Dr. med. Jörg Weimann für die Betreuung und abschließende Korrektur der vorliegenden Arbeit.

Bedanken möchte ich mich auch bei Frau Dipl.-Math. Andrea Stroux für ihre umfassende statistische Beratung.

Abschließend noch ein großes Dankeschön an das Pflegepersonal der Station S44i für die tatkräftige Unterstützung im Rahmen der Datenerhebung und -dokumentation.