

Aus der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin

(akademischer Vertreter: Prof. Dr. med. N. Weiler)

im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel

an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**Validierung der nicht-invasiven  
Hämoglobinmessung Masimo SpHb bei  
Frauen zur elektiven Sectio caesarea**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

Rahel Meier (geb. Brecht)

aus

Göttingen

Kiel 2020

1. Berichterstatter/in: Prof. Dr. Jochen Renner, Helios Kliniken Schwerin  
GmbHKlinik für Anästhesiologie

2. Berichterstatter/in: Prof. Dr. Dirk O. Bauerschlag, Klinik für Gynäkologie und  
Geburtshilfe

Tag der mündlichen Prüfung: 09.02.2021

Zum Druck genehmigt, Kiel den 27.10.2020

gez.: PD Dr. Tobias Becher

Prof. Dr. Johann Roider

Die vorliegende Arbeit entstand von Mai 2011 bis Oktober 2015 in der Arbeitsgruppe von Herrn Prof. Dr. med. A. Strauss, ehem. stellvertretender Direktor der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe des UKSH, Campus Kiel sowie Herrn Prof. Dr. med. J. Renner, leitender Oberarzt der Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin des UKSH, Campus Kiel unter Betreuung von Dr. med. H. Ohnesorge, Oberarzt der Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin des UKSH, Campus Kiel. Die klinischen Messungen wurden in der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe des UKSH durchgeführt.

Ich, Rahel Meier, erkläre, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema „Validierung der nicht-invasiven Hämoglobinmessung Masimo SpHb bei Frauen zur elektiven Sectio caesarea“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe. Weiterhin versichere ich, die Arbeit ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter erstellt und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt zu haben. Teile dieser Dissertation wurden an folgende Publikationsorgane zur Veröffentlichung eingereicht und angenommen:

Abstract für den Kongress Anästhesiologie und Intensivmedizin (A&I) 2012

„Nichtinvasive Messung des Hämoglobingehalts mittels CO-Oxymetrie während und nach Sectio caesarea“

Anästh Intensivmed 2012; 53: S. 329

Kiel, den ..... (Unterschrift)

# Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis .....</b>	<b>I</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>III</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>III</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>IV</b>
<b>1 Einleitung .....</b>	<b>1</b>
1.1 Die nicht-invasive SpHb-Messung und deren klinische Bedeutung.....	2
1.2 Aktueller Stand der Wissenschaft .....	3
1.3 Ziel der Studie.....	3
<b>2 Material und Methoden .....</b>	<b>5</b>
2.1 Selektion und Einverständnis der Patientinnen.....	5
2.2 Physiologische Veränderungen des mütterlichen Blutvolumens und der Blutzusammensetzung während der Schwangerschaft.....	5
2.3 Das Hämoglobin .....	6
2.4 Definition der Postpartalen Hämorrhagie.....	6
2.4.1 Ursachen der Postpartalen Hämorrhagie .....	6
2.5 Versuchsprotokoll und Studienaufbau.....	7
2.6 Referenzverfahren.....	10
2.6.1 Laborchemische Hämoglobinbestimmung (Goldstandard) .....	10
2.6.2 Hämoglobinbestimmung mittels Point-of-Care Gerät.....	10
2.7 Die nicht-invasive SpHb-Messung.....	11
2.7.1 Grundlagen der Pulsoximetrie.....	11
2.8 Der Perfusionsindex .....	15
2.9 Verwendete Gerätschaft.....	15
2.10 Verwendete Statistik.....	16
<b>3 Ergebnisse.....</b>	<b>21</b>
3.1 Patientenkollektiv .....	21
3.2 Dokumentierte Parameter.....	21
3.3 Entwicklung des verwendeten Sensors.....	23
3.4 Studienausschluss und Begründung .....	23
3.5 Relevanter Blutverlust.....	24
3.6 Deskriptive Statistik: invasive und nicht-invasive Hämoglobin-bestimmung im Vergleich .....	25
<b>4 Diskussion.....</b>	<b>31</b>

---

4.1	Diskussion der Bedeutung der nicht-invasiven Hämoglobin-bestimmung im klinischen Alltag.....	31
4.1.1	Rechtzeitige Transfusion von Erythrozytenkonzentraten .....	31
4.1.2	Vermeidung unnötiger Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten .....	32
4.1.3	Problematik wiederholter invasiver Blutentnahmen.....	32
4.1.4	Relevanz der nicht-invasiven Hämoglobinbestimmung in anderen klinischen Bereichen....	33
4.2	Diskussion der Ergebnisse.....	33
4.2.1	Arbeiten zur nicht-invasiven Hämoglobinmessung im Vergleich/ Wissenschaftlicher Kontext .....	35
4.3	Diskussion der die Messung beeinflussenden Faktoren/Warum sich das Patientenkollektiv von denen anderer Studien unterscheidet .....	41
4.4	Kritische Betrachtung der Studie und Diskussion möglicher Fehlerquellen .....	41
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>43</b>
5.1	Fazit .....	44
<b>6</b>	<b>Anhang .....</b>	<b>45</b>
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>56</b>

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Radical-7 Puls CO-Oximeter.....	11
Abbildung 2: Lambert-Beer-Gesetz (Prof. Blumes Medienangebot: Reaktionskinetik) .....	14
Abbildung 3: Bland-Altman-Plot am Bsp. POC vs. Sysmex .....	17
Abbildung 4: Gaußsche Normalverteilung (Weiß und Rzany 2013).....	19
Abbildung 5: Übersicht Studienausschluss.....	24
Abbildung 6: Bland-Altman-Plot Sensor E-G, Masimo SpHb vs. GEM Premier 4000.....	29
Abbildung 7: Bland-Altman-Plot Sensor E-G, Masimo SpHb vs. Sysmex XE 5000. ....	29
Abbildung 8: Bland-Altman-Plot Sensor E-G, GEM Premier 4000 vs. Sysmex XE 5000.....	30
Abbildung 9: Bland-Altman-Plot Sensor E, Masimo SpHb vs. GEM Premier 4000.....	45
Abbildung 10: Bland-Altman-Plot Sensor E, Masimo SpHb vs. Sysmex XE 5000 .....	46
Abbildung 11: Bland-Altman-Plot Sensor F, Masimo SpHb vs. GEM Premier 4000.....	47
Abbildung 12: Bland-Altman-Plot Sensor F, Masimo SpHb vs. Sysmex XE 5000.....	48
Abbildung 13: Bland-Altman-Plot Sensor F .....	48
Abbildung 14: Bland-Altman-Plot Sensor G, Masimo SpHb vs. GEM Premier 4000.....	49
Abbildung 15: Bland-Altman-Plot Sensor G, Masimo SpHb vs. Sysmex XE 5000.....	50
Abbildung 16: Bland-Altman-Plot Sensor G .....	50

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Deskriptive Statistik demographischer Daten (n=64).....	21
Tabelle 2: Deskriptive Statistik der verschiedenen Parameter.....	22
Tabelle 3: Deskriptive Statistik von Blutverlust und Oxytocinverbrauch .....	23
Tabelle 4: Sensor E: Masimo vs. Sysmex und POC.....	27
Tabelle 5: Sensor F: Masimo vs. Sysmex und POC.....	27
Tabelle 6: Sensor G: Masimo vs. Sysmex und POC.....	27
Tabelle 7: Sensor E-G: Masimo vs. Sysmex und POC.....	28
Tabelle 8: Sysmex vs. POC (alle Daten) .....	28

## Abkürzungsverzeichnis

ADC	automatisches Datenerfassungsprogramm
BE	Blutentnahme
BGA	Blutgasanalyse
BMI	Body-Mass-Index
CMV	Zytomegalievirus
CO-Hb	Carboxhämoglobin
d	Differenz
$\bar{d}$	Mittelwert der Differenzen
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
HAES	Hydroxyethylstärke
Hb	Hämoglobin
HF	Herzfrequenz
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
Hkt	Hämatokrit
HRV	<i>Heart Rate Variability</i>
IE	Einheiten
Labor-Hb	laborchemisch bestimmtes Hämoglobin
Max.	Maximum
Met-Hb	Methämoglobin
Min.	Minimum
n	Anzahl
PI	Perfusionsindex
POC	<i>Point of Care</i>
POC-Hb	mittels Point-of-Care Gerät bestimmtes Hämoglobin
PPH	Postpartale Hämorrhagie
PR	<i>Puls Ratio</i>
PVI	Plethismographie-Variabilitätsindex
RR	Blutdruck
SaO <sub>2</sub>	arterielle Sauerstoffsättigung
SD	Standardabweichung
SLS	Sodium-Lauryl-Sulfat
SpHb	spektralphotometrisch bestimmtes Hämoglobin

SpO <sub>2</sub>	spektralphotometrisch bestimmte Sauerstoffsättigung
SSW	Schwangerschaftswoche
vD	Vollständige Datensätze
$\bar{x}$	Mittelwert

# 1 Einleitung

Eine 2005 erhobene Schätzung in Zusammenarbeit von WHO, UNICEF und UNFPA zeigte, dass jährlich weltweit ca. 500.000 Frauen an schwangerschaftsbedingten Komplikationen versterben. In einem Viertel der Fälle handelt es sich dabei um postpartale Blutungskomplikationen, die als postpartale Hämorrhagien bezeichnet werden (Knight et al. 2009).

In Westdeutschland lag das durchschnittliche Alter erstgebärender Mütter im Jahr 2010 bei 29.2 Jahren. Vierzig Jahre zuvor betrug dieses noch 24 Jahre. Beim zweiten Kind lag das durchschnittliche Alter bei 31.5 und beim dritten Kind bei 32.9 Jahren (Statistisches Bundesamt 2012). Mit zunehmendem Alter der Schwangeren steigt auch die Zahl komplexer medizinischer Erkrankungen wie arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus und Uterus myomatosus. Dies führt häufig zu Durchblutungsstörungen der Gebärmutter, wodurch die Zahl von Aborten und operativen Entbindungen zunimmt (Stauber und Weyerstahl 2007, S. 538). Durch die Zunahme primärer und sekundärer Kaiserschnittentbindungen konnte in Folgeschwangerschaften ein Anstieg der Plazenta praevia und pathologisch-anatomisch bedingten Lösungsstörungen der Plazenta in der Nachgeburtsperiode beobachtet werden. Diese stellen einen entscheidenden Risikofaktor der postpartalen Hämorrhagie dar (Stauber und Weyerstahl 2007, S. 664, 671). Blutungskomplikationen bleiben so auch in wohlhabenden Industrieländern eine nicht zu unterschätzende Ursache mütterlicher Morbidität und Mortalität während und nach der Geburt.

Da es für die Geburtshilfe bis heute keine validierte Methode der kontinuierlichen und unmittelbaren Hämoglobinbestimmung gibt, wird der Blutverlust unter der Geburt häufig geschätzt und in über 40% der Fälle unterschätzt (Toledo et al. 2007). Reagiert der Geburtshelfer jedoch zu spät auf relevante Blutverluste, können diese innerhalb kürzester Zeit zu lebensbedrohlichen Komplikationen oder sogar zum Tod der Mutter führen (Dudenhausen 2003, S. 309). Etablierte Verfahren, wie die Bestimmung des Hämoglobins mittels Point-of-Care Gerät oder Hämatologie-Analysator im Labor, benötigen eine invasive Blutentnahme, sind zeitintensiv und liefern lediglich einen intermittierenden Wert. Die Möglichkeit einer sofortigen Hämoglobinbestimmung sowie das Aufzeichnen eines kontinuierlichen Trends würden das Transfusionsmanagement unter Geburt erheblich erleichtern. Seit 2005 existiert eine von der Masimo Corporation entwickelte Technologie zur nicht-invasiven Hämoglobinmessung mittels Multiwellenlängen Puls CO-Oximeter. Ziel dieser Studie ist die Prüfung der Messgenauigkeit dieser

Technologie im Vergleich zu bereits validierten Messmethoden wie das Point-of-Care Gerät und der Hämatologie-Analysator im Labor.

## 1.1 Die nicht-invasive SpHb-Messung und deren klinische Bedeutung

Da die Geburt einen schwer überwachbaren Vorgang darstellt, sind eine kontinuierliche Kontrolle der Vitalparameter und ein aufmerksames Beobachten der Mutter unerlässlich. Blutverluste im Auffangbehälter, aber insbesondere Blut in Tüchern und auf dem Boden, müssen genau begutachtet werden. Die rechtzeitige Bestimmung des Hämoglobins bei größeren Blutungen kann entscheidend für weitere lebensrettende Maßnahmen, wie Infusion von kolloidalen Lösungen oder Transfusion von Erythrozytenkonzentraten und anderen Blutbestandteilen, sein.

Der Entschluss zur Transfusion von Blut und Blutbestandteilen ist immer eine Risiko-Nutzen-Abwägung. Denn trotz sorgfältiger Verträglichkeitstests und Blutgruppenbestimmung können lebensbedrohliche Komplikationen auftreten. Zum einen bestehen die Infektionsgefahr mit Hepatitisviren, HIV, CMV und anderen Erregern sowie die Gefahr einer schweren Transfusionsreaktion (Bause und Kochs 2006, S. 75). Zum anderen wird der tatsächliche Blutverlust oft unterschätzt und bei größeren Blutverlusten treten schnell Tachykardie, Hypotension, Dyspnoe und schließlich ab einen kritischen Wert Gewebhypoxie und Organfunktionsstörungen auf (Toledo et al. 2007). Eine Auswertung der Blutentnahme im Labor kostet wertvolle Zeit und auch die Point-of-Care Bestimmung des Hämoglobins vor Ort kann einige Minuten in Anspruch nehmen. Der Umgang mit Blut- und Körperflüssigkeiten, insbesondere bei Entnahme durch Nadelpunktion, birgt zudem eine Infektionsgefahr für das Personal. Eine ideale Messmethode im klinischen Alltag sollte in ihrer Anwendung unkompliziert, schnell, jederzeit wiederholbar, kostengünstig und genau sein.

2005 erschien erstmals eine von der Masimo Corporation entwickelte Technologie (Masimo Rainbow® SET Pulse CO-Oximetry Technology mit Radical-7 Monitor, Masimo Corp., Irvine, CA) zur nicht-invasiven Messung des Hämoglobins auf dem Markt. Diese ermöglicht über einen Multiwellenlängen-Fingersensor (Sensor R2-25a; Generation E, F, G) eine transkutane, kontinuierliche Aufzeichnung des spektralphotometrisch bestimmten Hämoglobins (SpHb). Akute peripartale Blutverluste und somit ein akuter Hämoglobinabfall könnten zeitnah bemerkt und eine rechtzeitige Entscheidung zur Transfusion und weiteren Maßnahmen erleichtert werden (Masimo - Rainbow SET Pulse Oximeters - Radical-7).

## 1.2 Aktueller Stand der Wissenschaft

In den letzten Jahren wurden diverse Studien zur nicht-invasiven Hämoglobinmessung mit unterschiedlichen Ergebnissen veröffentlicht. Unter anderem wurde das Verfahren während Wirbelsäulenoperationen (Colquhoun et al. 2012), großen urologischen Operationen (Lamhaut et al. 2011), kardialen Operationen (Nguyen et al. 2011), an Traumapatienten (Baulig et al. 2017) (Galvagno et al. 2015), in der Notaufnahme, auf der Intensivstation (Causey et al. 2011), an gesunden Probanden unter künstlich verursachter Hämodilution (Macknet et al. 2010), im präoperativen Management (Khalafallah et al. 2015) und an Patienten mit akuter gastrointestinaler Blutung (Coquin et al. 2012) erprobt.

Nguyen et al. untersuchte 2009 anhand einer Gruppe von 41 Patienten während bzw. nach Herzoperation die Genauigkeit der nicht-invasiven Hämoglobinmessung im Vergleich mit dem Standardverfahren der Laboranalyse. Aufgrund einer nur schwachen Übereinstimmung der verglichenen Testverfahren konnte keine Empfehlung für den klinischen Gebrauch ausgesprochen werden (Nguyen et al. 2011). Causey et al. veröffentlichte 2011 seine Validierungsstudie derselben Technologie anhand einer Kohorte von 70 schwer kranken Patienten unter größeren Operationen und auf der Intensivstation, mit dem Ergebnis einer klinisch akzeptablen Übereinstimmung (Causey et al. 2011). Eine Diskussion der Ergebnisse im wissenschaftlichen Kontext erfolgt ausführlich auf Seite 37-43.

Die Messwerte dieser Studien sind nur bedingt auf das Patientengut der Geburtshilfe übertragbar, da es im Zuge der Schwangerschaft zu physiologischen Veränderungen des Volumens und der Zusammensetzung des mütterlichen Blutes sowie zur Entwicklung peripherer Ödeme kommt. Dies könnte die Messgenauigkeit einschränken. Die primäre geplante Sectio caesarea stellt, im Gegensatz zur Spontangeburt, ein gut reproduzierbares Ereignis dar. Die standardisierten Abläufe und die Überwachung der Vitalparameter durch die Anästhesie ermöglichen eine genaue Datenerhebung während der operativen Entbindung. Aufgrund der gleichen physiologischen Veränderungen am Ende der Schwangerschaft lassen sich die Ergebnisse der Messung während der Sectio caesarea bedingt auch auf die Verhältnisse einer Spontangeburt übertragen.

## 1.3 Ziel der Studie

Ziel der prospektiven Validierungsstudie ist die Validierung der nicht-invasiven Hämoglobinmessung Masimo SpHb mittels Puls CO-Oximetrie während und nach Sectio caesarea. Diese neue Technologie würde eine kontinuierliche, sofortige und nicht-invasive Bestimmung des Hämoglobingehaltes ermöglichen und so die Grundlage für ein effizienteres und

schonenderes Transfusionsmanagement in der Geburtshilfe schaffen. Hierfür wurden die mittels Puls CO-Oximetrie bestimmten Hämoglobinwerte (SpHb) mit denen im Labor (Labor-Hb) und mittels Point-of-Care Gerät (POC-Hb) verglichen. Das im Labor und das mittels Point-of-Care Gerät bestimmte Hämoglobin dienten dabei als Referenzwerte. Vor Beginn der Datenerhebung legten wir, orientierend an vorangegangenen Studien (Macknet et al. und Lamhaut et al.), eine akzeptable Abweichung von  $0.50 \text{ g dl}^{-1}$  und eine geschätzte Standardabweichung von  $1 \text{ g dl}^{-1}$  fest. Eine Ungenauigkeit dieser Größenordnung würde eine relevante Therapieentscheidung zur Transfusion von Erythrozytenkonzentraten nicht zum Nachteil der Patientin beeinflussen.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Selektion und Einverständnis der Patientinnen

Die zwischen Dezember 2011 und Februar 2013 durchgeführte prospektive Validierungsstudie umfasst 64 Schwangere, bei denen in einem rückenmarksnahen Anästhesieverfahren oder in Allgemeinanästhesie eine geplante primäre Sectio caesarea vorgenommen wurde.

Die Datenerhebung und Durchführung der Validierungsstudie wurde von der Ethikkommission des Universitätsklinikum Campus Kiel genehmigt und in der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe des UKSH, Campus Kiel unter anästhesiologischer Betreuung durchgeführt.

Jede Patientin erteilte in schriftlicher Form die Einwilligung zur Durchführung der zuvor erläuterten Messungen sowie zur Verwendung der Daten für wissenschaftliche Zwecke. Eingeschlossen wurden nur volljährige Frauen mit keinen oder mäßig bis leichten Allgemeinerkrankungen (ASA Physical Status I-III, Klassifikation der American Society of Anesthesiologists, 1963). Als Ausschlusskriterium galt eine bekannte hämatologische Erkrankung.

### 2.2 Physiologische Veränderungen des mütterlichen Blutvolumens und der Blutzusammensetzung während der Schwangerschaft

Während der 10. bis 36. Schwangerschaftswoche (SSW) kommt es zu einer Zunahme des Blutvolumens um 30-40%. Gleichzeitig steigt die Erythrozytenzahl um 25% an. Hieraus ergibt sich eine Hämodilution mit relativer Abnahme von Erythrozytenzahl, Hämatokrit, Hämoglobin und Plasmaproteinkonzentration. Dabei handelt es sich um einen reinen Verdünnungseffekt, der zu einer physiologischen Schwangerschaftsanämie führt. Diese Adaption des mütterlichen Organismus dient dem Stoffaustausch zwischen Mutter und Fetus und gewährt einen Schutz vor peripartalen Blutverlusten. Der Grenzwert der Hämoglobinkonzentration zur Diagnose einer Anämie ist bei Schwangeren herabgesetzt und liegt bei  $11 \text{ g dl}^{-1}$ . Bei niedrigeren Werten handelt es sich um eine, meist durch Eisenmangel bedingte, Anämie. Der Eisenbedarf steigt während einer Schwangerschaft stark an. Wird dieser nicht gedeckt, kann es zusätzlich zur physiologischen Schwangerschaftsanämie zu einer behandlungsbedürftigen Blutarmut und somit schon bei geringeren Blutverlusten zu blutungsbedingten Komplikationen kommen (Stauber und Weyerstahl 2007, S. 474; Larsen 2010, S. 973).

## 2.3 Das Hämoglobin

Das Hämoglobin ist ein Chromoprotein, welches als Bestandteil der Erythrozyten Sauerstoff bindet und ihnen ihre rote Farbe verleiht. Es spielt nicht nur für den Sauerstoff-, sondern auch für den Kohlendioxidtransport und die pH-Pufferung eine wichtige Rolle. Das Hämoglobinmolekül besteht aus einem Globin, welches sich zu 98% aus je zwei  $\alpha$ - und  $\beta$ -Untereinheiten zusammensetzt. Jede Untereinheit trägt ein sauerstoffbindendes Häm-Molekül (Klinke et al. 2005).

Mit der Bestimmung des Hämoglobins im klinischen Alltag wird eine Anämie diagnostiziert und quantifiziert. Normwerte für Frauen betragen 12.0-16.0 g dl<sup>-1</sup>, für Männer 13.0-17.0 g dl<sup>-1</sup> (Herold 2016).

## 2.4 Definition der Postpartalen Hämorrhagie

Nach der WHO-Definition besteht eine Postpartale Hämorrhagie (PPH), unabhängig vom Geburtsmodus, ab einem Blutverlust von 500 ml und eine schwere PPH ab einem Blutverlust von 1000 ml innerhalb der ersten 24 Stunden nach Geburt (World Health Organisation 2009, S. 1). Neben der WHO gilt für den deutschsprachigen Raum die AWMF-Leitlinie, welche die PPH ab einem Blutverlust von 500 ml nach vaginaler Geburt und 1000 ml nach Sectio caesarea definiert (Arbeitsgemeinschaft der AWMF. 2016). In den letzten 20 Jahren konnte ein deutlicher Anstieg der PPH in westlichen Ländern beobachtet werden. Eine in Irland zwischen 1999 bis 2000 durchgeführte Datenerhebung ergab einen signifikanten Anstieg von 1,5 % auf 4,1 % (Lutomski et al. 2012).

### 2.4.1 Ursachen der Postpartalen Hämorrhagie

Die mit Abstand häufigste Ursache der PPH ist die atone Blutung durch postpartale Kontraktionsstörungen des Myometriums nach vollständiger Ausstoßung der Plazenta. Die zweithäufigste Ursache stellen Verletzungen der mütterlichen Geburtswege wie vaginale, zervikale oder perineale Risse dar, dicht gefolgt von Lösungsstörungen der Plazenta, die funktionell oder anatomisch bedingt sein können. Funktionelle Lösungsstörungen, aufgrund einer verminderten Wehentätigkeit, nennt man Plazenta adhaerens. Bei den anatomisch bedingten Lösungsstörungen liegt eine pathologisch tiefe Implantation der Trophoblasten vor. Hierbei unterscheidet man drei anatomische Zustände: Die Plazenta accreta, die durch das Fehlen der Dezidua basalis bis an das Myometrium herangewachsen ist, die Plazenta increta, deren Zotten bis in das Myometrium vorgedrungen sind und die Plazenta percreta, die in die Serosa eingewachsen ist. Bei Verwachsungen der Plazenta mit der Uteruswand kann es insbesondere bei sehr starken

Blutverlusten notwendig sein, als Ultima ratio eine abdominelle Hysterektomie vorzunehmen. Selten sind Gerinnungsstörungen, Inversio uteri puerperalis oder eine Uterusruptur ursächlich für verstärkte Blutungen.

Prädisponierende Faktoren für eine PPH sind unter anderem eine Überdehnung des Uterus durch Mehrlingsschwangerschaften, Polyhydramnion und Makrosomie sowie ein übermäßiges Strapazieren der Geburtswege durch eine vaginal-operative Entbindung, sehr rasche Geburtsverläufe und medikamentöse Einleitung bzw. Wehenstimulation. Des Weiteren stellen strukturelle Störungen der Uterusmuskulatur durch Myome, eine vorangegangene Kaiserschnittentbindung oder andere uterine Eingriffe sowie atrophische Schädigungen des Endometriums durch Kürettage oder Infektionen ein erhöhtes Risiko nachgeburtlicher Blutungen dar. Zu guter Letzt kann auch ein prolongiertes zweites und drittes Stadium der Geburt, Multiparität (>4) und ein dysotoper Sitz der Plazenta bei Plazenta previa das Risiko nachgeburtlicher Blutungen steigern (Stauber und Weyerstahl 2007, S. 664ff.) (Dudenhausen 2003, S. 309ff.).

## 2.5 Versuchsprotokoll und Studienaufbau

Während die Patientin für die anstehende Operation vorbereitet wurde, erfolgte die Anlage eines Einmalklebesensors (Masimo rainbow R2-25 Adult ReSposable Sensor® Masimo Corp., Irvine, USA) zur nicht-invasiven Messung des SpHb an den Mittelfinger der nicht dominanten Hand. Da diese im Verlauf der Datenerhebung durch Masimo weiterentwickelt wurden, umfasst die Studie Sensoren drei verschiedener Generationen (Sensor E, F und G). Die Auswertung der Messergebnisse der verschiedenen Sensoren erfolgte dabei unabhängig voneinander.

Der platzierte Sensor und die wenig später zur Blutentnahme gelegte Venenverweilkanüle mussten sich hierbei am selben Arm befinden. Beim Anbringen des Sensors wurde darauf geachtet, dass der Nagel nicht lackiert war, keine Nagelfehlbildungen aufwies und die rote Linie des vorderen und hinteren Sensoranteils genau auf einander passte. Im Anschluss wurde er mit einer schwarzen Hülle abgedeckt, um zu verhindern, dass Raumlicht aus der Umgebung das Signal störte. Das Sensorkabel wurde mit weißem Pflastertape am Arm der Patientin gesichert und der Arm gelagert und fixiert, sodass auch hier störende Bewegungen weitestgehend verhindert werden konnten. Nun wurde der Sensor über ein Verbindungskabel mit einem Radical-7 Puls CO-Oximeter (SW-Vers. 7621) konnektiert. Die Speicherung der erhobenen Daten erfolgte online mithilfe eines automatischen Datenerfassungs-Programmes (ADC) auf einem separaten Rechner.

Zur regelmäßigen Blutdrucküberwachung erfolgte gleichzeitig die Befestigung einer Blutdruckmanschette am Oberarm der kontralateralen Seite.

Die großlumige Venenverweilkanüle (18 G, grün) wurde nach Möglichkeit in die Cubitalvene des ipsilateralen Arms gelegt. Sie diente zur Blutentnahme an definierten Zeitpunkten:

- Bei Einleitung der Anästhesie als Ausgangswert.
- Zehn Minuten postpartum zur Dokumentation des akuten Blutverlustes im Rahmen der Entbindung.
- Eine Stunde postpartum zur Dokumentation des Blutverlustes bis zum voraussichtlichen Ende der Operation, z. B. im Rahmen einer atonen Blutung.
- Vier Stunden postpartum zur Dokumentation einer verzögerten Atonie während der frühen postoperativen Phase.

Im Anschluss an die erste Blutentnahme erfolgte die Infusion einer kolloidalen Lösung (Volulyte 6%® Fresenius Kabi GmbH, Bad Homburg, Deutschland) und die Anlage der Spinalanästhesie zwischen LWK 3-4 mit dem Ziel einer hohen sympathischen Blockade bis Dermatome Th 5-7 (Bause und Kochs 2006, S. 235ff.). Diese wurde nach einer oberflächlichen lokalen Betäubung über eine 24-27 G Sprottekanüle durchgeführt. Während der Studie wurde das medikamentöse Regime studienunabhängig verändert, so dass den ersten 41 Patientinnen ausschließlich 14 mg Bupivacain in hyperbarer Lösung subarachnoidal injiziert wurden (bis einschließlich Sensor Typ F). Alle weiteren Patientinnen erhielten eine Mischung aus 10 mg Bupivacain plus 5 µg Sufentanil in hyperbarer Lösung (Sensor Typ G). Die Änderung des Behandlungskonzeptes erfolgte aufgrund einer von Gogarten et al. durchgeführte Studie, die die Erkenntnis ergab, dass durch die Reduktion der Dosierung der Lokalanästhetika bei Zusatz eines Opioides die Inzidenz von Blutdruckabfällen reduziert werden konnte (Gogarten et al. 2009).

Anschließend erfolgte die Umlagerung der Patientin in Rücken-/Steinschnittlage und 15° Linksseitenlage zur Vermeidung eines Cava-Kompressionssyndroms. Die Volumentherapie wurde im Sinne eines Co-loads während der Anlage der Spinalanästhesie zur Prophylaxe bzw. Therapie einer Hypotension durchgeführt (Gogarten et al. 2009). War diese durchgelaufen, so erfolgte die Gabe von 500 ml einer Elektrolytlösung (Sterofundin® ISO, B. Braun, Melsungen, Deutschland) im weiteren Verlauf der Operation. Über das Verabreichen zusätzlicher Infusionen entschied der Anästhesist individuell je nach Dauer der Operation und Konstitution der Patientin. Nach Abschluss der anästhesiologischen Vorbereitungen, begannen die Gynäkologen über einen tiefen Unterbauch-Querschnitt mit der Sectio caesarea.

Aufgrund der sympathikolytischen Wirkung der rückenmarksnahen Regionalanästhesie, kann ein durch die Vasodilatation bedingter Abfall des mittleren arteriellen Druckes auftreten. Da ein mittlerer arterieller Druck von mindestens 70 mmHg für eine ausreichende Blutzufuhr zum Uterus nötig ist, um eine fetale Hypoxie und Azidose zu vermeiden (Bause und Kochs 2006, S. 284), erfolgte in diesen Fällen eine Anhebung des Blutdruckes durch Gabe von 0.5 bis 1.5 ml Theodrenalin plus Cafedrin (Akrinor®, AWD-Pharma, Dresden, Deutschland).

Nach Entwicklung des Kindes, wurde über den venösen Zugang ein Oxytocin-Tropf angeschlossen (1.8 - 3 IE/h). Diese Maßnahme gewährleistet eine Uteruskontraktion zur Lösung der Plazenta und Prophylaxe einer atonen Blutung. In Einzelfällen erfolgte zusätzlich die Gabe eines Oxytocin-Bolus von 3 IE.

Das SpHb-Monitoring lief kontinuierlich während der gesamten Operation und jeweils über circa zehn Minuten zu den nach der Operation definierten Zeitpunkten. Insgesamt erfolgten vier venöse Blutentnahmen zu den oben genannten Messzeitpunkten aus der Venenverweilkanüle nach venöser Stauung über zehn Sekunden und Verwerfung von fünf Millilitern zur Vermeidung eines Verdünnungseffektes. Es wurden zu jeder Messung jeweils ein EDTA- und ein BGA-Röhrchen Blut entnommen. Alle Probenröhrchen wurden komplett gefüllt und unmittelbar nach Entnahme analysiert.

Die laborchemische Bestimmung des Gesamthämoglobins (Labor-Hb) erfolgte im Institut für klinische Chemie des UKSH, Campus Kiel vollautomatisiert mit Hilfe des Standardverfahrens (automatisierte Fluoreszenz-Durchfluss-Zytometrie; Gerät: Sysmex XE 2100 bzw. 5000; SD 0.6% in der Qualitätskontrolle). Parallel wurde unmittelbar nach Blutentnahme eine Point-of-Care (POC) Bestimmung des Gesamthämoglobins (POC-Hb) (Gerät: Instrumentation Laboratory GEM 4000 premier) vorgenommen. Die mittels Masimo SpHb gemessene Hämoglobinkonzentration wurde kontinuierlich aufgezeichnet und der Mittelwert aus den Messungen fünf Minuten vor bis fünf Minuten nach Blutentnahme gebildet. Das POC-Hb und das Labor-Hb dienten hierbei als Referenzwerte zum Vergleich mit dem nicht-invasiv gemessenen SpHb.

Zusätzlich erfolgte die Dokumentation von Herzfrequenz (Puls Ratio – PR), Perfusionsindex (PI), Sauerstoffsättigung (SpO<sub>2</sub>) und Blutdruck über den Radical-7 Monitor und das Narkosegerät. Sämtliche Parameter wurden zu jeder Zeit auf dem mit dem Monitor verbundenen Laptop aufgezeichnet. Einzelne Schritte, wie Blutentnahme, Blutdrücke, Flüssigkeitsgaben usw., wurden mittels der „Comment-Funktion“ des ADC-Programms während der Datenerfassung festgehalten.

Alle Patientinnen verblieben mindestens zwei Stunden zur Überwachung der Vitalparameter auf dem Kreissaal. Danach erfolgte die Verlegung auf die Wöchnerinnen-Station.

## 2.6 Referenzverfahren

### 2.6.1 Laborchemische Hämoglobinbestimmung (Goldstandard)

Das hier verwendete Referenzverfahren besteht aus einer invasiven Entnahme von Vollblut zur Bestimmung des Hämoglobins mittels Hämatologie-Analysator (automatisierte Fluoreszenz-Durchfluss-Zytometrie; Gerät: Sysmex XE 2100 bzw. 5000; SD 0.6% in der Qualitätskontrolle) im Labor. Zur Analyse des Hämoglobins wird dem angesaugten Blut ein Natrium-Lauryl-Sulfat (SLS) haltiges Reagenz zugesetzt. SLS löst die Lipoproteine der Erythrozyten und setzt so das Hämoglobin frei. Durch Oxidation des im Hämoglobin enthaltenen, zweiwertigen Eisens entsteht Methämoglobin. Die hydrophilen Bestandteile des Natrium-Lauryl-Sulfates können das so entstandene dreiwertige Eisen im Methämoglobinkomplex binden und einen stabilen Farbkomplex (SLS-Hb) bilden. Dieser kann photometrisch mit einem Absorptionsmaximum von 555 nm analysiert werden (SYSMEX Deutschland GmbH, S. 9).

Das „Internationale Komitee für die Standardisierung in der Hämatologie (ICSH)“ empfiehlt die photometrische Bestimmung von Hämoglobin-Cyanid als Referenzmethode. Wenn eine andere Messmethode verwendet wird, sollte diese mit der Hämoglobin-Cyanid-Methode abgeglichen werden (Recommendations for reference method for haemoglobinometry in human blood (ICSH standard 1986) and specifications for international haemoglobincyanide reference preparation (3rd edition). International Committee for Standardization in Haematology; Expert Panel on Haemoglobinometry 1987). Bei der Hämoglobin-Cyanid-Methode wird das Hämoglobin mittels Kaliumferricyanid zu Hämoglobin oxidiert. Dieses reagiert mit Kaliumcyanid unter Bildung von Cyanhämoglobin, welches eine hohe Stabilität besitzt und zur photometrischen Konzentrationsbestimmung (charakteristisches Absorptionsmaximum bei 540 nm) geeignet ist (Remmer 1956). Da Kaliumzyanid hoch toxisch ist, wird in unserem Labor die von Sysmex angewendete zyanidfreie SLS-Methode genutzt. Lewis et al. belegte in seiner Studie die gute Korrelation der Methode im Vergleich zur Hämoglobin-Cyanid-Methode (Lewis et al. 2008).

### 2.6.2 Hämoglobinbestimmung mittels Point-of-Care Gerät

Neben der laborchemischen Bestimmung erfolgte zusätzlich eine sofortige Bestimmung des Hämoglobins mittels Point-of-Care Gerät (Gerät: Instrumentation Laboratory GEM 4000

premier), direkt auf dem Kreissaal. Hierbei handelt es sich um ein komplettes Vollblut-Analysesystem mit integrierter CO-Oximetrie.

## 2.7 Die nicht-invasive SpHb-Messung

Das von Masimo entwickelte Radical-7 Puls CO-Oximeter (siehe Abb. 1) ermöglicht eine nicht-invasive Messung des Gesamthämoglobins im arteriellen Blut. Das Messverfahren beruht auf dem Prinzip der Pulsoximetrie. Anders als bei einem klassischen Pulsoximeter weist die Masimo SET Technologie jedoch ein breiteres Spektrum an verwendeten Wellenlängen auf. Ein Multiwellenlängen-Sensor mit  $> 7$  Wellenlängen ermöglicht so durch unterschiedliches Absorptionsverhalten die Differenzierung zwischen Oxyhämoglobin, Desoxyhämoglobin, Methämoglobin und Blutplasma. Der Sensor ist mit verschiedenen LEDs ausgestattet, die unterschiedliches Licht und Infrarotlicht (LEDs, 500-1400 nm) durch das Kapillarbett des Fingers an eine Fotodiode (Detektor) leiten. Diese empfängt das Licht, misst die Änderungen der Lichtabsorption während des Pulszyklus, wandelt es in ein elektrisches Signal um und überträgt das Signal zur Berechnung an das Puls CO-Oximeter (Masimo - Rainbow SET Pulse Oximeters - Radical-7).



Abbildung 1: Radical-7 Pulse CO-Oximeter

### 2.7.1 Grundlagen der Pulsoximetrie

Die Pulsoximetrie ist ein nicht-invasives Verfahren zur transkutanen Messung der partiellen Sauerstoffsättigung des arteriellen Hämoglobins aufgrund pulssynchroner Absorptionsänderungen im durchstrahlten Gewebe (Psyhyrembel 2007). Sie beruht auf zwei Prinzipien:

- (1) der spektrophotometrischen Oximetrie und
- (2) der Plethysmographie

Die **spektrophotometrische Oximetrie** basiert auf dem Lambert-Beer-Gesetz. Dieses besagt, dass die Extinktion, also die Abschwächung der Strahlung nach Durchqueren eines Mediums, dem Produkt aus Schichtdicke der Lösung, Extinktionskoeffizienten und Konzentration der gelösten Substanz entspricht. Die Schichtdicke entspricht dem Fingerwebe und die gelöste Substanz dem sich im Blut befindenden Hämoglobin.

Die Farbe des Blutes ist abhängig von der Sauerstoffsättigung des Hämoglobins. Dies beruht auf den molekularen Eigenschaften des Hämoglobinmoleküls, im oxygenierten Zustand im roten Bereich weniger Licht zu absorbieren, als im desoxygenierten Zustand (Larsen 2010). Demnach liegen die Absorptionsmaxima für Oxyhämoglobin und Desoxyhämoglobin bei unterschiedlichen Wellenlängen, nämlich bei 660 und 940 nm. Bindet Hämoglobin Sauerstoff, ändert es seine räumliche Konfiguration und infolge dessen sein Lichtreflexions- und Lichtabsorptionsmuster. Der Pulsoximetriesensor in Form eines Fingerclips besitzt demnach zwei lichtemittierende Leuchtdioden (rot: 660 nm, infrarot: 940 nm), die das Gewebe durchstrahlen. Das nach der Absorption noch austretende Licht wird mittels Photodetektoren gemessen. Die Konzentration des absorbierenden Hämoglobins wird mit Hilfe des Lambert-Beer-Gesetzes berechnet und das Ergebnis digital auf einen Bildschirm dargestellt (Bause und Kochs 2006, S. 134).

Das Pulsoximeter unterscheidet nur zwischen desoxygeniertem und dem restlichen Hämoglobin, bestehend aus Oxyhämoglobin, Carboxyhämoglobin (CO-Hb) und Methämoglobin (Met-Hb) (Larsen 2010). Wie zuvor beschrieben, ermöglicht die Masimo SET Technologie im Gegensatz hierzu, durch Verwendung eines Multiwellenlängen-Sensors mit  $> 7$  Wellenlängen, die Differenzierung zwischen Oxyhämoglobin, Desoxyhämoglobin, Methämoglobin und Blutplasma (Masimo - Rainbow SET Pulse Oximeters - Radical-7). Die genauen Berechnungsmethoden und -algorithmen sind von der Firma jedoch nicht veröffentlicht worden.

Die **Plethysmographie** ist eine indirekte Bestimmung einer Volumen-, Fluss- oder Druck-Messgröße durch Aufzeichnung einer Volumenänderung (Pschyrembel 2007). Sie wird also hier zur Messung des Fingervolumens im Zusammenhang mit dem Puls verwendet.

### **Grundlagen der Spektralphotometrie**

Die Spektralphotometrie ist ein Verfahren zur Konzentrationsbestimmung fein verteilter oder gelöster Stoffe in Proben. Sie ist eine besondere Art der Photometrie, bei der das Photometer mit einem Spektralapparat ausgestattet ist. Dieser ermöglicht die Zerlegung des sichtbaren Lichts und der UV-Strahlung in deren Wellenlängen.

Atome und Moleküle haben die Eigenschaft, spezifische Wellenlängen zu absorbieren bzw. zu streuen. Eine Absorption durch ein Molekül führt zur elektronischen Anregung desselben (Lambert et al. 2012, S. 595ff.). Darüber hinaus kann das sichtbare Licht oder UV-Licht durch Ablenkung aus der ursprünglichen Ausbreitungsrichtung (Vorwärtsrichtung) gestreut werden. Absorption und Streuung führen zu einer Abnahme der Strahlungsleistung und werden zusammen als Extinktion bezeichnet. Ist die Streuung eines Mediums vernachlässigbar, dann kann die Extinktion gleich der Absorption gesetzt werden (Haas 2011, S. 629ff.).

Jede Substanz hat einen für sie spezifischen wellenlängenabhängigen Extinktionskoeffizienten, der durch ihre molekularen Eigenschaften bestimmt wird. Die Absorption bzw. Streuung des monochromatischen Lichts beim Durchgang durch das Gewebe wird mit Hilfe einer Photodiode gemessen. Die Konzentration kann nun bei bekanntem molaren Extinktionskoeffizienten nach dem Lambert-Beer-Gesetz berechnet werden. Photometrische Messungen erlauben also die quantitative Analyse von Substanzgemischen.

### **Das Lambert-Beer-Gesetz**

Das Gesetz von Bouguer, Lambert und Beer, das meist verkürzt als Lambert-Beer-Gesetz bezeichnet wird, bildet die Grundlage photometrischer Mengenbestimmung in der analytischen Chemie. Es beschreibt die Absorption eines parallelen, monochromatischen Lichtbündels in einem isotropen, homogenen Medium (siehe Abb. 2). Monochromatisches Licht ist Strahlung einer genau definierten Frequenz. Isotrop ist ein Medium dann, wenn die Fortpflanzungsgeschwindigkeit des Lichtes in allen Richtungen gleich ist. Es ist also nur gültig, solange die absorbierenden Teilchen nicht untereinander in Wechselwirkung treten, wie dies z. B. bei hohen Konzentrationen oder Partialdrücken der Fall ist (Haas 2011, S. 629ff.). Es besagt weiterhin, dass der von einem transparenten Medium absorbierte Bruchteil des eingestrahlt Lichts unabhängig von der Intensität des Lichts ist und weiterhin dass jede Schicht gleicher Dicke den gleichen Bruchteil des Lichts absorbiert und die Extinktion sich proportional zur Konzentration der absorbierenden Moleküle verhält.

Die Abschwächung der Lichtintensität beruht demnach auf drei physikalischen Phänomenen:

- (1) Die Menge der absorbierenden Moleküle in der Flüssigkeit (Konzentration).
- (2) Der Weg, den das Licht durch die Flüssigkeit zurücklegen muss.
- (3) Die Wahrscheinlichkeit, dass das Photon jener speziellen Wellenlänge durch die Substanz absorbiert wird (Absorptions- oder Extinktionskoeffizient).

Um eine spezifische Absorption mithilfe des Extinktionskoeffizienten zu beschreiben, wird meist der Extinktionskoeffizient  $\epsilon_{max}$  bei der Wellenlänge  $\lambda_{max}$  des Absorptionsmaximums angegeben (Lambert et al. 2012, S. 595ff.).

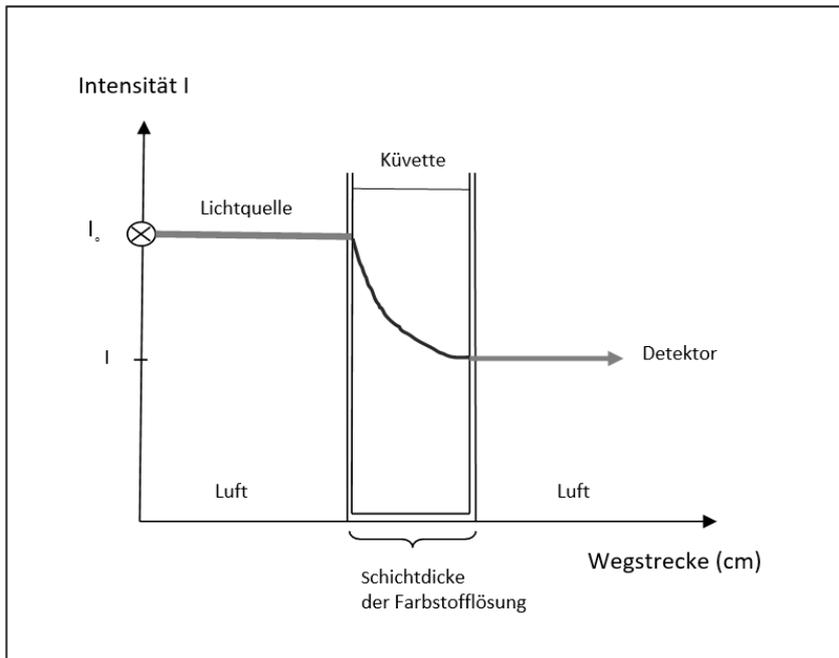


Abbildung 2: Lambert-Beer-Gesetz (Prof. Blumes Medienangebot: Reaktionskinetik)

$$I = I_0 e^{-kd} \leftrightarrow I = I_0 10^{-\epsilon cd} \leftrightarrow \log \frac{I_0}{I} = \epsilon cd$$

$$\log \frac{I_0}{I} = A \leftrightarrow A = \epsilon cd$$

$I$  Intensität des transmittierten Lichts

$I_0$  Intensität des einfallenden Lichts

$k$  Absorptionskoeffizient

$d$  Schichtdicke der Probe in cm

$c$  Konzentration der absorbierenden Substanz in der Flüssigkeit ( $\text{mol l}^{-1}$ )

$cd$  Maß für die Anzahl der absorbierenden Moleküle auf dem Weg des Lichts

$A$  Absorption

$k \approx \epsilon c$  Der Absorptionskoeffizient wird (in verdünnten Lösungen) durch den molaren Extinktionskoeffizienten ersetzt

$\epsilon$  dekadischer Extinktionskoeffizient (oft auch als spektraler Absorptionskoeffizient bezeichnet) bei der Wellenlänge  $\lambda$ . Dieser ist eine für die absorbierende Substanz spezifische Größe ( $\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ ) (Lambert et al. 2012)

## 2.8 Der Perfusionsindex

Mit Hilfe des Perfusionsindex (PI) lässt sich die Pulsstärke an der Messstelle des Sensors einschätzen. Er errechnet sich aus dem Verhältnis der pulsatilen (AC) und nicht-pulsatilen Komponente (DC) des absorbierten infraroten Lichts und wird als numerischer Wert in Prozent (0.2-20%) angegeben

$$PI = \frac{AC}{DC} \times 100\%$$

Die Bestimmung erfolgt nicht-invasiv mittels Pulsoximeter. Veränderungen des PI treten bei Veränderungen des peripheren Gefäßwiderstandes auf. Also im Rahmen der Vasodilatation, z. B. nach Spinalanästhesie (Anstieg des PI) und Vasokonstriktion.

## 2.9 Verwendete Gerätschaft

Die in der Studie verwendete Gerätschaft wurde von Masimo Corporation zu Verfügung gestellt. Dabei handelt es sich um ein Unternehmen, das seit 1989 innovative medizinische Technologien für das nicht-invasive Patienten-Monitoring entwickelt und verbessert.

2005 veröffentlichte Masimo seine neueste Pulsoximetrie-Technologie: Rainbow SET Pulse Co-Oximetrie. Es handelt sich um eine Technologie zur nicht-invasiven Überwachung von Blutbestandteilen und Volumenreagibilität, bei denen früher invasive Verfahren erforderlich waren und die hier für die Geburtshilfe validiert wurde.

Masimo Corp., Irvine, CA

- Radical-7 Docking Station/Masimo Rainbow® SET Pulse CO-Oximetry Technology mit Radical 7 Monitor (Software Version 7621)
- Radical-7-Monitor mit Anzeige von
  - der Pulsfrequenz (PR)
  - des Perfusions-Index (PI)
  - des Plethismographie-Variabilitätsindex (PVI)
  - des Carboxyhämoglobins (SpCO)
  - des Methämoglobins (SpMet)
  - des Sauerstoffgehalts (SpOC)
  - der Sauerstoffsättigung (SpO2)
  - des Gesamthämoglobins (SpHb)

- HP Mini Laptop mit automatischer Datenspeicherungssoftware (Automated Data Collection-ADC) und FTP konfiguriert
- USB-Verbindungskabel für Verknüpfung des Puls CO-Oximeters mit dem Laptop für die kontinuierliche Datenaufnahme und -speicherung
- Wiederverwendbares Sensorkabel R2-25r (Rainbow ReSposable >30kg Adult), Klebesensor zur Einmalverwendung R2-25a (Generation E, F, G)
- Point-of-care BGA-Gerät (Instrumentation Laboratory GEM 4000 premier)
- Automatisches Hb-Gerät im Labor (automatisierte Fluoreszenz-Durchfluss-Zytometrie; Gerät: Sysmex XE 2100; SD 0.6% in der Qualitätskontrolle) (Masimo Corp.)

## 2.10 Verwendete Statistik

1986 veröffentlichten J. Martin Bland und Douglas G. Altman ein statistisches Modell, welches die bis dahin oft irreführende Korrelations- und Regressionsanalyse zum Vergleich zweier Messmethoden ablöste. Die nach ihnen benannte Bland-Altman-Analyse ist eine statistische Methode zur graphischen Darstellung und Bewertung der Übereinstimmung zweier Messverfahren. Sie berücksichtigt eine Beurteilung der Verzerrung und Streuung der Daten und veranschaulicht systematische Abweichungen, Ausreißer sowie Abhängigkeiten der Varianz von der Größe der Messwerte. Im klinischen Bereich kann sie zum Vergleich einer neuen Messtechnik mit einem etablierten Standardverfahren angewandt werden (Bland und Altman 1986).

In der hier thematisierten Validierungsstudie wurde die Konformität der nicht-invasiven Hämoglobinmessung mittels Masimo SpHb in der Geburtshilfe mit dem Standardverfahren der Hämoglobinbestimmung im Institut der klinischen Chemie, sowie mit der Point-of-Care-Bestimmung im Kreissaal verglichen.

Die Bland-Altman-Analyse basiert auf der graphischen Darstellung der Differenzen zwischen den Messwertreihen der beiden Methoden und dessen Mittelwert. Dazu werden die Differenz und der Mittelwert für jedes Wertepaar berechnet und in einem kartesischen Koordinatensystem gegeneinander aufgetragen. Auf der Abszisse (x-Achse) werden die Zahlenwerte des Mittelwertes eines Messwertpaares aufgetragen, während auf der Ordinate (y-Achse) die Zahlenwerte der Differenz des jeweiligen Messwertpaares aufgetragen werden. Zusätzlich werden drei Linien gezogen. Eine Linie steht für den Mittelwert der Differenzen der beiden zu vergleichenden Methoden. Die anderen beiden Linien kennzeichnen die obere bzw. untere Grenze der Übereinstimmung, also den Mittelwert der Differenz plus bzw. minus das 1.96-fache der

Standardabweichung der Differenz. Der durch diese Linien eingegrenzte Bereich wird als Übereinstimmungsbereich („Limits of Agreement“) bezeichnet.

Mit Hilfe des Bland-Altman-Plots (siehe Abb. 3) werden die Größenordnung und das Muster der individuellen Abweichung sichtbar. Ausreißer können so schnell erkannt werden.

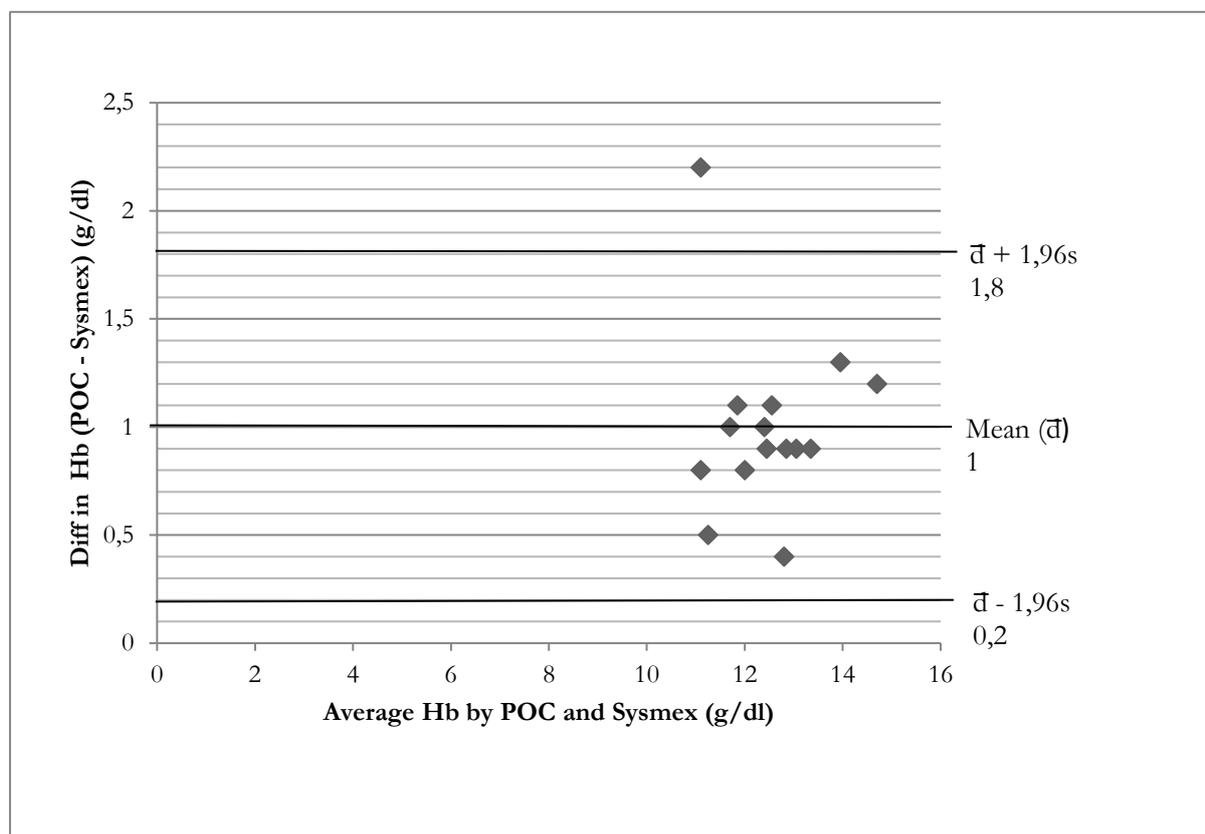


Abbildung 3: Bland-Altman-Plot am Bsp. POC vs. Sysmex

$\bar{d}$  = Mittelwert der Differenzen,  $s$  = Standardabweichung

Sowohl zufällige als auch systematische Fehler können ein Studienergebnis beeinflussen. Zufällige Fehler lassen sich durch eine sorgfältige Versuchsplanung und einen ausreichend hohen und vorzugsweise homogenen Stichprobenumfang kontrollieren und reduzieren (Weiß und Rzany 2013).

Systematische Fehler, auch Bias genannt, können das Versuchsergebnis in eine bestimmte Richtung verfälschen und so zu fehlerhaften Schlüssen verleiten. Es sind Fehler, die sich auch bei wiederholter Messung nicht im Mittel aufheben und zu hohen bzw. niedrigen Messwerten führen. Mögliche Fehlerquellen sind Erfassungsfehler, Selektionsfehler, Informationsfehler oder verzerrende Störgrößen. Treten in einer Stichprobe systematische Fehler auf, werden Resultate bzw. statistische Aussagen als verfälscht oder verzerrt (biased) bezeichnet. Systematische Fehler

beeinflussen die Validität (Gültigkeit, Rechtskräftigkeit) statistischer Auswertungen (Weiß und Rzany 2013).

Gibt es keine klare Übereinstimmung zwischen den Differenzen und dem Mittelwert, so erfolgt die Berechnung des Bias. Es quantifiziert das Ausmaß der Abweichung vom Erwartungswert und lässt sich durch die mittlere Differenz ( $\bar{d}$ ) und die Standardabweichung der Differenzen ( $s$ ) schätzen.

$$\bar{d} \pm 2s$$

Handelt es sich um eine Normalverteilung (siehe Abb. 4), liegt der Großteil der Differenzen in einem Bereich von  $\bar{d} \pm 2s$  (bzw.  $1.96s$ ), also in einem 95%igem Konfidenzintervall mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5%. Anhand des Konfidenzintervalls (Vertrauensbereich) lässt sich der zufällige Fehler statistisch kontrollieren. Das Konfidenzintervall definiert einen Bereich, der den gesuchten Parameter mit einer zuvor festgelegten Wahrscheinlichkeit, hier 95%, überdeckt (Weiß und Rzany 2013).

Konfidenzwahrscheinlichkeit

$$1 - \alpha = 95\%$$

Irrtumswahrscheinlichkeit

$$\alpha = 5\% \text{ bzw. } \frac{\alpha}{2} = 2.5\%$$

Grenzen des Konfidenzintervalls

$$\bar{x} \pm t_{(1-\frac{\alpha}{2}; n-1)} \frac{s}{\sqrt{n}}$$

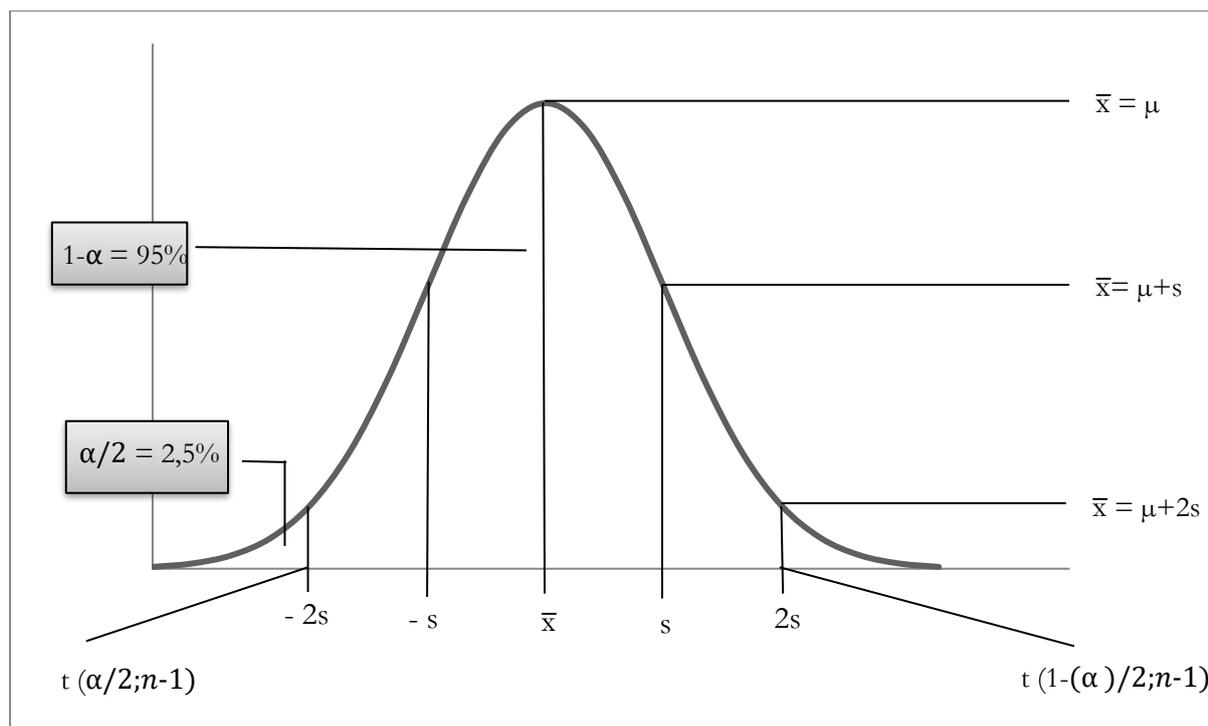


Abbildung 4: Gaußsche Normalverteilung (Weiß und Rzany 2013)

$\bar{x}$  = Mittelwert (Schätzer des wahren Wertes),  $\mu$  = wahrer Wert/Erwartungswert,  
 $s$  = Standardabweichung,  $\alpha$  = Irrtumswahrscheinlichkeit

Die Standardabweichung der Differenzen legt die zufallsbedingte Schwankungsbreite um den Mittelwert fest. Wenn die Unterschiede in den Grenzen  $\bar{d} \pm 2s$  klinisch nicht relevant sind, ist die neue Methode der alten ebenbürtig oder möglicherweise sogar besser. Ist der systematische Fehler konstant, so kann das Messergebnis der neuen Methode durch das Subtrahieren der mittleren Differenz korrigiert werden. Eine automatisierte BIAS-Korrektur kann durch die in vivo Eichung des Masimo-Pulsoximeters ermöglicht werden. Hierbei handelt es sich um eine einfache Korrektur durch Addition von dem ermittelten Abweichungswert.

Da der wahre Wert ( $\mu$ ) nicht bekannt ist, ist der errechnete Mittelwert aller Messwerte der beste Schätzer des wahren Wertes. Je näher die Punktwolke an diesem Mittelwert liegt, desto größer ist die Übereinstimmung der beiden verglichenen Verfahren. Die Höhe der Übereinstimmung gibt Auskunft über die Reliabilität und Reproduzierbarkeit einer Messung. Ergibt sich eine relevante Übereinstimmung, so sind die Methoden austauschbar, bzw. kann die neue Methode die alte ersetzen. Ob und in wie weit ein Unterschied der Messwerte beider Verfahren im Vergleich klinisch relevant ist und zu Falschdiagnosen bzw. klinischen Problemen führen kann, muss für jedes Verfahren neu abgewogen werden. Die Größe des zu akzeptierenden Unterschieds sollte schon vor Beginn der Datenerfassung festgelegt werden.

Viele Merkmale in der Medizin sind rechtsschief verteilt. Das bedeutet, die Dichtefunktion hat einen Gipfel am linken Rand und einen langen Auslauf an der rechten Seite. Eine solche Verteilung entsteht, wenn ein Merkmal nach unten eine natürliche Grenze aufweist, während im oberen Wertebereich die Einflussfaktoren multiplikativ zusammenwirken. Dadurch ist die Variabilität im unteren Bereich eingeschränkt, wohingegen die Werte im oberen Bereich durch zufällige Änderungen stärker beeinflusst werden. In diesem Fall ist es möglich, durch eine logarithmische Transformation eine angenäherte Normalverteilung zu erhalten (Bland und Altman 1986; Bland und Altman 1995; Weiß und Rzany 2013).

Um ein 95 % Konfidenzintervall von  $\pm 0,34$  Standardabweichungen, das entsprechend der Empfehlung von Bland und Altman als adäquat betrachtet wird, zu errechnen, sind daher 100 Messpaare notwendig. Im Rahmen einer Geburt finden erhebliche Veränderungen des Volumenstatus statt. Daher sollten die prä- und postpartale Phase getrennt betrachtet werden. Bei je zwei Messpaaren in jeder Phase errechnet sich daher eine Fallzahl von 50 Patientinnen.

Vor Beginn der Datenerhebung legten wir, orientierend an vorausgegangenen Studien (Macknet et al., Lamhaut et al.) eine akzeptable Abweichung von  $0.50 \text{ g dl}^{-1}$  und eine geschätzte Standardabweichung von  $1 \text{ g dl}^{-1}$  fest.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Patientenkollektiv

Die zwischen Dezember 2011 und Februar 2013 durchgeführte prospektive Validierungsstudie umfasste 64 Schwangere im mittleren Alter von  $32.5 \pm 5.3$  Jahren, bei denen in einem rückenmarksnahen Anästhesieverfahren oder in Allgemeinanästhesie eine primäre Sectio caesarea vorgenommen wurde. In 62 Fällen wurde die operative Entbindung in Spinalanästhesie, in zwei Fällen in Allgemeinanästhesie durchgeführt. Deren demographische Daten sind in Tabelle 1 dargestellt. Die Auswahl der Patientinnen erfolgte zufällig und erfüllte die geforderten Einschlusskriterien. Eingeschlossen wurden nur gesunde Patientinnen oder solche mit leichten bis mäßigen Allgemeinerkrankungen (ASA Physical Status I-III), wie zum Beispiel Diabetes mellitus oder Bluthochdruck.

	$\bar{x} \pm SD^*$
Alter (Jahre)	$32.5 \pm 5.3$
Gewicht (kg)	$86.6 \pm 16.7$
Größe (cm)	$167.6 \pm 6.3$
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	$30.8 \pm 5.4$
SSW *	$36.8 \pm 1.4$

Tabelle 1: Deskriptive Statistik demographischer Daten (n=64)

\*  $\bar{x}$  = Mittelwert, SD = Standardabweichung

\* SSW = Schwangerschaftswoche

### 3.2 Dokumentierte Parameter

Das SpHb-Monitoring lief kontinuierlich während der gesamten Operation und jeweils über circa zehn Minuten zu definierten Zeitpunkten: präspinal, zehn Minuten postnatal, eine Stunde postnatal und vier Stunden postnatal. Insgesamt erfolgten vier venöse Blutentnahmen zu den oben genannten Messzeitpunkten. Es wurden zu jeder Messung jeweils ein EDTA- und ein BGA-Röhrchen Blut entnommen und mittels Hämatologie-Analysator im Labor und Point-of-Care

Gerät auf dem Kreissaal ausgewertet. Zusätzlich erfolgte die Dokumentation der in Tabelle 2 aufgelisteten Parameter.

Tabelle 2: Deskriptive Statistik der zu den vier verschiedenen Zeitpunkten dokumentierten Parameter

Parameter *	BE1* $\bar{x} \pm SD^*$ [Min., Max.]*	BE2 $\bar{x} \pm SD$ [Min., Max.]	BE3 $\bar{x} \pm SD$ [Min., Max.]	BE4 $\bar{x} \pm SD$ [Min., Max.]
SpHb (g/dl)	13.14 $\pm$ 1.21 [9.7, 16.2]	12.87 $\pm$ 1.56 [7.2, 15.3]	12.24 $\pm$ 1.83 [7.4, 16.3]	13.29 $\pm$ 1.42 [9.5, 16.0]
POC-Hb (g/dl)	12.28 $\pm$ 1.27 [9.3, 15.3]	10.54 $\pm$ 1.27 [7.6, 15.5]	10.88 $\pm$ 1.3 [6.3, 13.5]	10.9 $\pm$ 1.13 [7.8, 13.0]
Labor-Hb (g/dl)	11.53 $\pm$ 1.27 [7.5, 14.1]	9.89 $\pm$ 1.05 [7.2, 12.1]	10.34 $\pm$ 1.22 [6.0, 12.6]	10.4 $\pm$ 1.12 [7.4, 13.1]
Hkt (vol %)	34.27 $\pm$ 3.04 [26, 41]	29.08 $\pm$ 2.85 [21, 36]	30.55 $\pm$ 3.4 [20, 37]	30.43 $\pm$ 3.08 [21, 38]
Erythrozyten (/pl)	4.05 $\pm$ 0.34 [3.37, 5.1]	3.47 $\pm$ 0.36 [2.36, 4.28]	3.6 $\pm$ 0.4 [2.74, 4.72]	3.66 $\pm$ 0.34 [2.48, 4.36]
PI (%)	3.75 $\pm$ 3.18 [0.5, 13]	8.11 $\pm$ 4.56 [0.9, 19.4]	3.08 $\pm$ 2.83 [0.7, 13.5]	8.65 $\pm$ 3.78 [2.5, 19.3]
HF (Schläge/min)	93.91 $\pm$ 17.78 [62, 144]	91.67 $\pm$ 14.66 [60, 130]	76.04 $\pm$ 12.39 [40, 107]	79.48 $\pm$ 16.45 [57, 105]
SaO <sub>2</sub> (%)	98.84 $\pm$ 1.73 [86, 100]	98.83 $\pm$ 1.3 [92, 100]	98.74 $\pm$ 1.35 [93, 100]	97.67 $\pm$ 0.92 [96, 100]
RR (mmHg)	138/83 $\pm$ 21/13 [90/60, 192/121]	119/64 $\pm$ 20/12 [86/42, 177/63]	121/71 $\pm$ 18/14 [77/42, 171/109]	122/73 $\pm$ 16/11 [100/60, 200/100]
Sterofundin (ml)	2.31 $\pm$ 18.61 [0, 150]	267.73 $\pm$ 214.14 [0, 800]	638.75 $\pm$ 317.83 [80, 1850]	1077.55 $\pm$ 391.77 [480, 2500]
HAES (ml)	7.69 $\pm$ 62.02 [0, 500]	530.47 $\pm$ 191.2 [0, 1000]	557.14 $\pm$ 215.62 [0, 1200]	581.63 $\pm$ 276.64 [0, 1500]

Tabelle 3: Deskriptive Statistik von Blutverlust und Oxytocinverbrauch unter der Sectio caesarea

Parameter*	$\bar{x} \pm SD^*$ [Min., Max.]*
Blutverlust (ml)	801.08 $\pm$ 577.74 [200, 3600]
Oxytocin (IE/h)	2.09 $\pm$ 0.62 [1.8, 6]
Oxytocin 3 IE	38 von n = 64

\* Erklärung der Abkürzungen der Parameter im Abkürzungsverzeichnis

\* BE = Blutentnahme

\*  $\bar{x}$  = Mittelwert, SD = Standardabweichung

\* Max. = Maximum, Min. = Minimum

### 3.3 Entwicklung des verwendeten Sensors

Im Verlauf der Studie wurde der Sensor von Masimo weiterentwickelt, sodass die Studie Sensoren drei verschiedener Generationen umfasst: Sensor E (n=33) mit 26, Sensor F (n=8) mit sieben und Sensor G (n=23) mit 16 vollständigen Datensätzen. Von 64 Patientinnen konnten so 49 vollständige Datensätze mit je vier Messungen bzw. Blutentnahmen erhoben werden. Insgesamt wurde das Hämoglobin von 226 Blutproben mittels Point-of-Care Gerät auf dem Kreissaal und Hämatologie-Analysator im Labor bestimmt und mit den entsprechenden SpHb-Messungen verglichen.

### 3.4 Studienausschluss und Begründung

Während der Messungen variierte der Perfusionsindex (PI) von 0.6% bei sehr schwachem Puls und somit schwacher Durchblutung bis 19.4% bei extrem kräftigem Puls und guter Durchblutung. Bei sehr niedrigem PI kam es hin und wieder aufgrund des schwachen Signals zu Störungen der Messung, wodurch der SpHb in dieser Situation nicht zuverlässig gemessen werden konnte. Bei vier der Patientinnen (also in 6.25% der Fälle) traf dies zu, sodass das SpHb in diesen Situationen, selbst nach Wechsel der Sensorlokalisierung, nicht bestimmt werden konnte. Abgesehen davon betrug der PI bei allen restlichen Messungen  $\geq 0.75\%$ . Alle Patientinnen wiesen eine helle Hautfarbe auf. Diese betrug bei allen Patientinnen Stufe 2-3 auf der „NIS skin color scale“, welche von Douglas S. Massey und Jennifer A. Martin zur Kategorisierung der Hautpigmentation entwickelt wurde. Dabei handelt es sich bei Stufe 1-3 um eine leichte, bei Stufe 4-7 um eine mittlere und bei Stufe 8-10 um eine dunkle Hautpigmentation (Massey und Martin 2003). Bei keiner der

Frauen bestanden die Messung negativ beeinflussende Nagelfehlbildungen, bekannte Durchblutungsstörungen oder lackierte Nägel.

In elf Fällen mussten die Messungen abgebrochen werden, da eine weitere Teilnahme abgelehnt wurde. Gründe hierfür waren: eine nicht mehr rückläufige Venenverweilkanüle, Fehlbildungen des Kindes oder Unwohlsein der Mutter. Die Anzahl der Patientinnen sowie der Ausschluss einiger Teilnehmerinnen sind in Abbildung 5 anschaulich dargestellt.

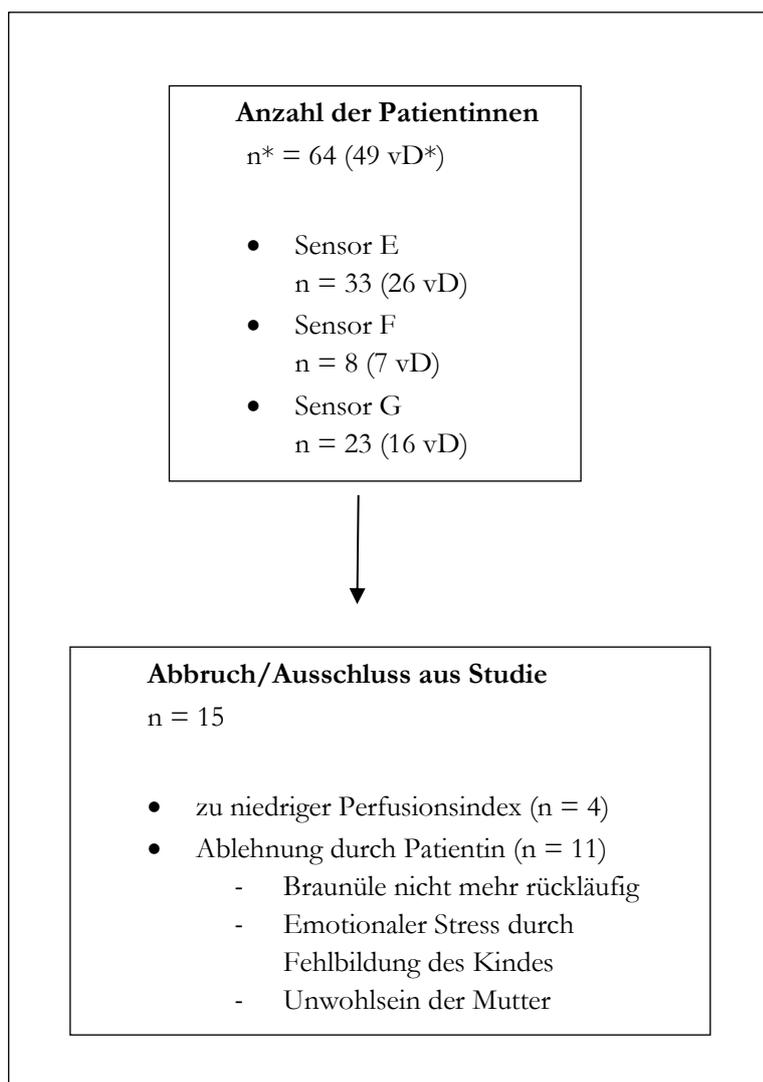


Abbildung 5: Übersicht Studienausschluss

\* n = Anzahl

\* vD = Vollständige Datensätze

### 3.5 Relevanter Blutverlust

Laut der aktuellen Querschnittsleitlinie zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten betragen die Grenzwerte der Hämoglobinkonzentration zur Transfusion von Erythrozytenkonzentraten  $7 \text{ g dl}^{-1}$  bei gesunden Patienten,  $8\text{-}9 \text{ g dl}^{-1}$  bei Patienten mit kardiovaskulärer

Erkrankung und  $10 \text{ g dl}^{-1}$  bei Patienten mit Herzinsuffizienz oder koronarer Insuffizienz (Bundesärztekammer 2009b). In dieser Studie wurden nur gesunde, junge Patientinnen eingeschlossen, sodass der Grenzwert hier bei  $< 7 \text{ g dl}^{-1}$  lag.

Bei zwei der Patientinnen betrug das mittels Hämatologie-Analysator ermittelte postpartale Hämoglobin  $< 7 \text{ g dl}^{-1}$ , welches eine Transfusion von Erythrozytenkonzentraten erforderlich machte. Eine der beiden Frauen wies bereits präoperativ ein laborchemisch bestimmtes Hämoglobin von  $7.5 \text{ g dl}^{-1}$  auf, das POC-Hb betrug  $9.3 \text{ g dl}^{-1}$  und das SpHb  $9.7 \text{ g dl}^{-1}$ . Zehn Minuten postpartal war das Labor-Hb, bei einem intraoperativen Blutverlust von 700 ml, auf  $6.4 \text{ g dl}^{-1}$  und das POC-Hb auf  $6.8 \text{ g dl}^{-1}$  abgefallen, sodass der Patientin ein Erythrozytenkonzentrat transfundiert wurde. Die nicht-invasive Hämoglobinmessung zeigte in dieser Situation ein SpHb von  $9.3 \text{ g dl}^{-1}$  an.

Die zweite Patientin erlitt, aufgrund einer Plazenta praevia totalis, einen gravierenden intraoperativen Blutverlust von 3600 ml. Das Labor-Hb betrug in der zweiten Messung zehn Minuten nach operativer Entbindung  $7.2 \text{ g dl}^{-1}$ , das POC-Hb  $7.6$  und das SpHb  $7.2 \text{ g dl}^{-1}$ . Aufgrund der akuten Blutung wurden zwei Erythrozytenkonzentrate verabreicht. Eine hämodynamische Instabilität trat nicht auf. Der Blutdruck erwies sich mit 130/50 mmHg als stabil, die Herzfrequenz war mit 79/Min. normofrequent und der PI betrug 0.9 %. Bei den übrigen Patientinnen betrug das laborchemisch bestimmte Hämoglobin  $> 8 \text{ g dl}^{-1}$ .

### **3.6 Deskriptive Statistik: invasive und nicht-invasive Hämoglobinbestimmung im Vergleich**

Die Datenerhebung umfasst Messungen von 64 Patientinnen mit je einer nicht-invasiven Messung und Blutentnahme zu vier definierten Zeitpunkten: unmittelbar vor Spinalanästhesie im Kreissaal sowie zehn Minuten, eine Stunde und vier Stunden nach Geburt des Kindes. Nach begründetem Ausschluss von 15 Teilnehmerinnen, konnte das Hämoglobin von insgesamt 226 Blutproben mittels Point-of-Care Gerät auf dem Kreissaal sowie Hämatologie-Analysator im Labor bestimmt und mit den entsprechenden SpHb-Messungen verglichen werden. Eine übersichtliche Zusammenfassung der erhobenen Daten ist der Tabelle 2 zu entnehmen.

Viele Studien zur Validierung der nicht-invasiven Hämoglobinmessung verwenden die Korrelations- und Regressionsanalyse. Eine starke Korrelation bedeutet jedoch nicht, dass die Genauigkeit der Verfahren gleichwertig ist. Die Bland-Altman-Analyse kann im klinischen Bereich zum Vergleich einer neuen Messtechnik mit einem etablierten Standardverfahren angewendet werden. Sie basiert auf der Berechnung der Differenzen der Messwertreihen der zu vergleichenden

Messmethoden und der graphischen Darstellung der Differenzen und dessen Mittelwert (Bland und Altman 1986). Relevante berechnete Werte sind: die Richtigkeit oder Bias („Accuracy“), also die mittlere Differenz der zu vergleichenden Messwertpaare ( $\bar{d}$ ); die Präzision („Precision“), also die Standardabweichung der mittleren Differenz ( $\bar{d} \pm SD$ ), sowie die 95%igen Limits of Agreement ( $\bar{d} \pm 1.96 SD$ ) des SpHb im Vergleich zum Labor-Hb und POC-Hb. Vor Beginn der Datenerhebung legten wir, orientierend an vorausgegangenen Studien (z.B. Macknet et al. und Lamhaut et al.), eine akzeptable Abweichung von  $0.50 \text{ g dl}^{-1}$  und eine geschätzte Standardabweichung von  $1 \text{ g dl}^{-1}$  fest. Im folgenden Abschnitt werden die Ergebnisse der verwendeten Sensoren E, F und G erläutert. Die Tabellen 3 bis 5 zeigen übersichtlich die Berechnung der oben genannten Parameter für den zur Messung jeweils verwendeten Sensor. In Tabelle 6 und 7 sind die Daten aller Sensoren nochmals zusammengefasst.

Das mittlere SpHb aller Patientinnen betrug präoperativ  $13.14 \text{ g dl}^{-1}$  mit einer Standardabweichung von  $1.21 \text{ g dl}^{-1}$ . Die SpHb-Werte rangierten von minimal  $9.7$  bis maximal  $16.2 \text{ g dl}^{-1}$ . Verglichen damit betrug das Labor-Hb  $11.53 \pm 1.27 [7.5, 14.1] \text{ g dl}^{-1}$  und das POC-Hb  $12.28 \pm 1.27 [9.3, 15.3] \text{ g dl}^{-1}$ . In der zweiten Messung zehn Minuten postnatal betrug das SpHb  $12.87 \pm 1.56 [7.2, 15.3] \text{ g dl}^{-1}$ , das Labor-Hb  $9.89 \pm 1.05 [7.2, 12.1] \text{ g dl}^{-1}$  und das POC-Hb  $10.54 \pm 1.27 [7.6, 15.5] \text{ g dl}^{-1}$ . In 93.75% der Messungen erwies sich das gemessene SpHb größer als das Labor-Hb und in 87.5% größer als das POC-Hb.

Das Bias wird definiert als Differenz zwischen dem mittels Puls CO-Oximetrie bestimmten Hb (SpHb) und dem mittels herkömmlicher Laboranalyse bestimmten Hb (Labor-Hb) bzw. dem mittels Point-of-Care Gerät bestimmten Hb (POC-Hb): SpHb vs. Labor-Hb bzw. SpHb vs. POC-Hb. Eine Zusammenfassung aller Berechnungen von Sensor E, F und G ist den Tabellen 3 bis 7 zu entnehmen. Betrachtet man das Bias und die Limits of Agreement des SpHb im Vergleich mit dem Labor-Hb und POC-Hb, so ergibt sich eine etwas genauere Übereinstimmung zwischen SpHb und POC-Hb. Zwischen der Laboranalytik und der point-of-care Diagnostik betrug das Bias  $0.64 \pm 0.52$  (siehe Abb. 6, 7 und 8).

Zwischen den einzelnen Sensortypen bestand kein statistisch signifikanter Unterschied, sodass wir die Ergebnisse der verschiedenen Sensoren gemeinsam betrachteten. Das berechnete Bias für alle Sensoren und Blutentnahmen von Labor-Hb vs. POC-Hb betrug  $0.64 \text{ g dl}^{-1}$  und die Limits of Agreement  $-0.37$  und  $1.66 \text{ g dl}^{-1}$ .

Tabelle 4: Sensor E: Masimo vs. Sysmex und POC

BE* 1-4	Masimo vs. Sysmex			Masimo vs. POC		
	$\bar{d} \pm \text{SD}^*$	$\bar{d}+1.96s^*$	$\bar{d}-1.96s$	$\bar{d} \pm \text{SD}$	$\bar{d}+1.96s$	$\bar{d}-1.96s$
BE1 (n*=33)	1.82±1.38	4.53	-0.88	1.12±1.5	4.06	-1.81
BE2 (n=33)	3.26±1.09	5.39	1.13	2.7±1.24	5.13	0.26
BE3 (n=27)	1.88±1.59	5.01	-1.24	1.37±1.54	4.39	-1.64
BE4 (n=26)	2.83±1.12	5.03	0.63	2.4±1.13	4.63	0.18
BE 1-4 (n=119)	2.46±1.44	5.27	-0.36	1.9±1.51	4.86	-1.07

Tabelle 5: Sensor F: Masimo vs. Sysmex und POC

BE 1-4	Masimo vs. Sysmex			Masimo vs. POC		
	$\bar{d} \pm \text{SD}$	$\bar{d}+1.96s$	$\bar{d}-1.96s$	$\bar{d} \pm \text{SD}$	$\bar{d}+1.96s$	$\bar{d}-1.96s$
BE 1 (n=8)	1.96±1.04	4.01	-0.08	1.18±1.28	3.68	-1.33
BE 2 (n=7)	3.46±1.14	5.7	1.22	2.21±2.31	6.74	-2.31
BE 3 (n=7)	1.69±1.29	4.21	-0.84	2.25±1.3	4.80	-0.30
BE 4 (n=7)	2.69±0.81	4.28	1.1	2.17±0.87	3.88	0.46
BE 1-4 (n=29)	2.41±1.25	4.85	-0.04	1.63±1.53	4.64	-1.37

Tabelle 6: Sensor G: Masimo vs. Sysmex und POC

BE 1-4	Masimo vs. Sysmex			Masimo vs. POC		
	$\bar{d} \pm \text{SD}$	$\bar{d}+1.96s$	$\bar{d}-1.96s$	$\bar{d} \pm \text{SD}$	$\bar{d}+1.96s$	$\bar{d}-1.96s$
BE 1 (n=22)	1.13±1.44	3.95	-1.69	0.17±1.37	2.86	-2.51
BE 2 (n=22)	2.44±1.11	4.61	0.26	1.86±1.13	4.06	-0.35
BE 3 (n=18)	2.09±1.86	5.75	-1.56	1.53±1.96	5.37	-2.3
BE 4 (n=16)	3.08±1.07	5.19	0.98	2.44±1.08	4.55	0.34
BE 1-4 (n=78)	2.12±1.55	5.15	-0.91	1.43±1.63	4.62	-1.76

Tabelle 7: Sensor E-G: Masimo vs. Sysmex und POC

BE 1-4	Masimo vs. Sysmex			Masimo vs. POC		
	$\bar{d} \pm SD$	$\bar{d}+1.96s$	$\bar{d}-1.96s$	$\bar{d} \pm SD$	$\bar{d}+1.96s$	$\bar{d}-1.96s$
BE 1 (n=63)	1.6±1.38	4.32	-1.12	0.8±1.48	3.7	-2.1
BE 2 (n=62)	2.99±1.16	5.27	0.72	2.35±1.39	5.06	-0.37
BE 3 (n=52)	1.92±1.63	5.12	-1.27	1.39±1.64	4.6	-1.82
BE 4 (n=49)	2.89±1.06	4.96	0.82	2.38±1.07	4.47	0.3

Tabelle 8: Sysmex vs. POC (alle Daten)

BE 1-4	Sysmex vs. POC		
	$\bar{d} \pm SD$	$\bar{d}+1.96s$	$\bar{d}-1.96s$
BE 1 (n=63)	0.74 ± 0.56	1.84	-0.36
BE 2 (n=62)	0.71 ± 0.73	2.14	-0.72
BE 3 (n=52)	0.57 ± 0.24	1.04	0.09
BE 4 (n=49)	0.51 ± 0.27	1.04	-0.02
BE 1-4 (n=226)	0.64 ± 0.52	1.66	-0.37

\* BE = Blutentnahme

\* n = Anzahl

\*  $\bar{d}$  = Mean Bias, SD = Standardabweichung\*  $\bar{d} \pm 1.96s$  = Limits of Agreement

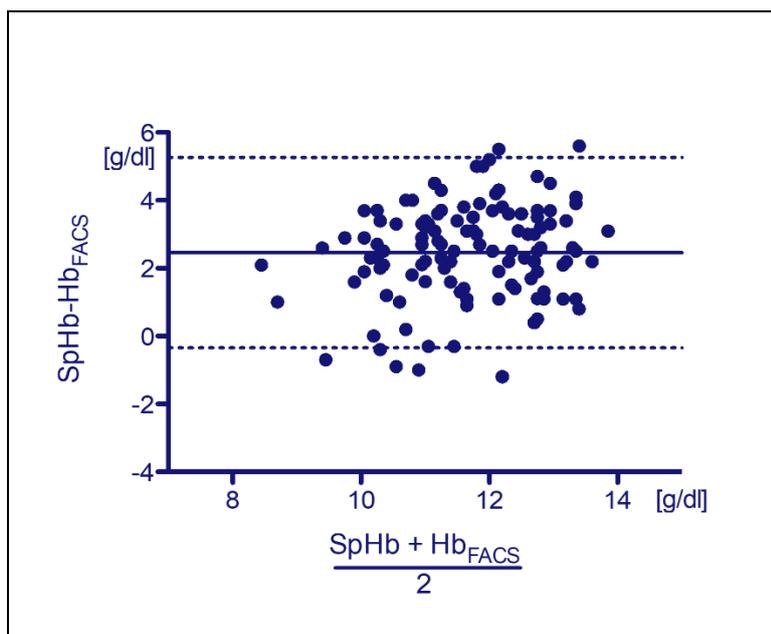


Abbildung 6: Bland-Altman-Plot Sensor E-G, Masimo SpHb vs. Sysmex XE 5000 ( $\text{Hb}_{\text{FACS}}$ ). Die schwarze durchgezogene Linie steht für den Mittelwert der Differenzen der beiden verglichenen Testmethoden, also das Mean Bias ( $\bar{d}$ ). Die beiden schwarzen gestrichelten Linien stehen für die obere bzw. untere Grenze der Übereinstimmung, also die Limits of Agreement ( $\bar{d} \pm 1.96s$ ).

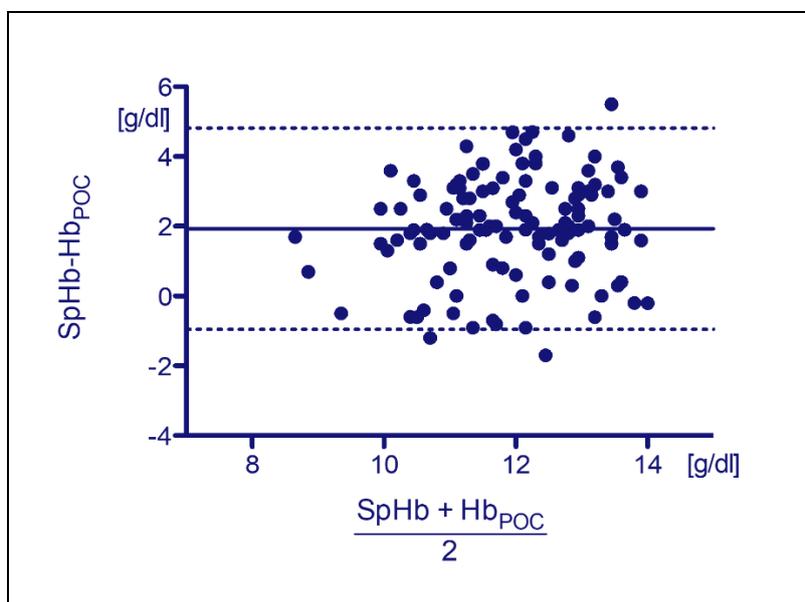


Abbildung 7: Bland-Altman-Plot Sensor E-G, Masimo SpHb vs. GEM Premier 4000 ( $\text{Hb}_{\text{POC}}$ ). Die schwarze durchgezogene Linie steht für den Mittelwert der Differenzen der beiden verglichenen Testmethoden, also das Mean Bias ( $\bar{d}$ ). Die beiden schwarzen gestrichelten Linien stehen für die obere bzw. untere Grenze der Übereinstimmung, also die Limits of Agreement ( $\bar{d} \pm 1.96s$ ).

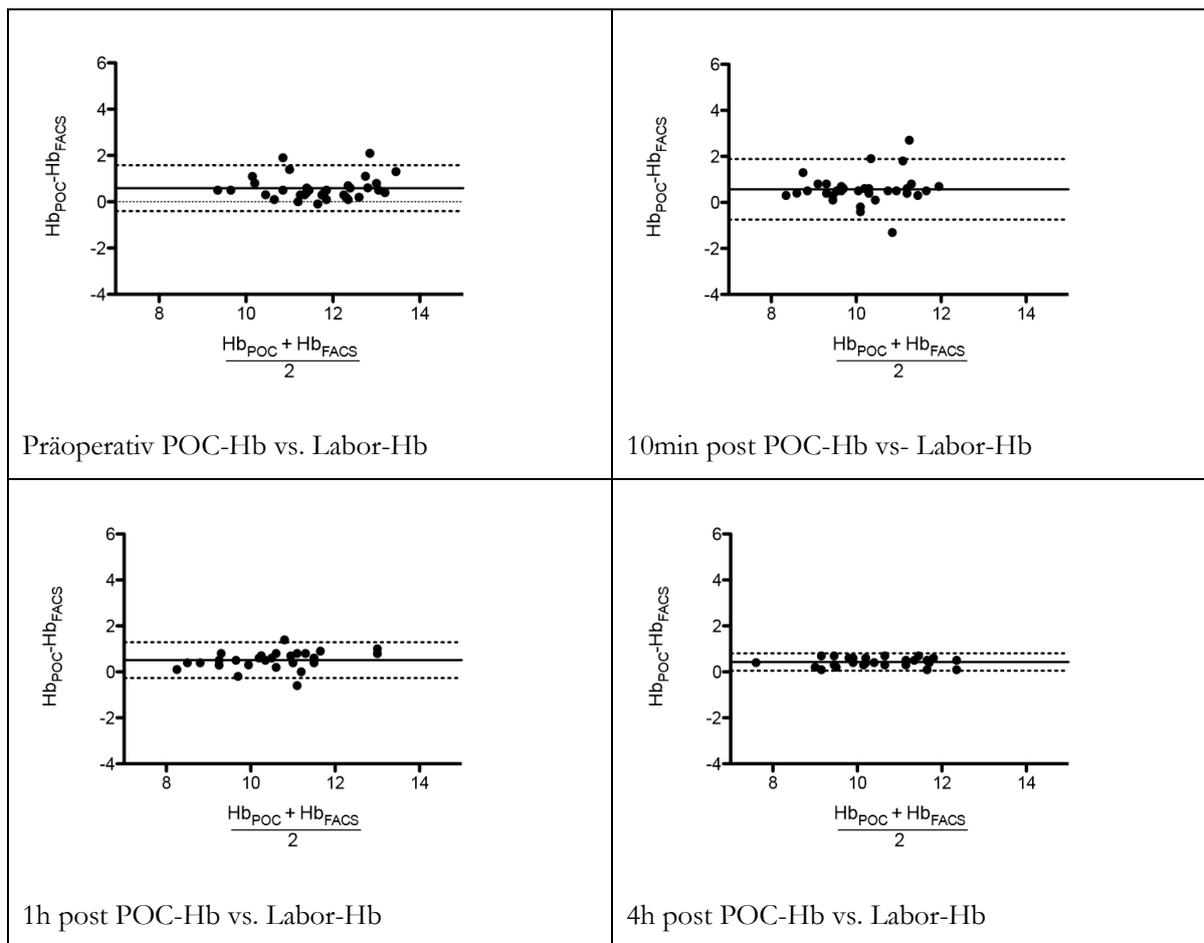


Abbildung 8: Bland-Altman-Plot GEM Premier 4000 vs. Sysmex XE 5000. Die schwarze durchgezogene Linie steht für den Mittelwert der Differenzen der beiden verglichenen Testmethoden, also das Mean Bias ( $\bar{d}$ ). Die beiden schwarzen gestrichelten Linien stehen für die obere bzw. untere Grenze der Übereinstimmung, also die Limits of Agreement ( $\bar{d} \pm 1.96s$ ).

## 4 Diskussion

### 4.1 Diskussion der Bedeutung der nicht-invasiven Hämoglobinbestimmung im klinischen Alltag

#### 4.1.1 Rechtzeitige Transfusion von Erythrozytenkonzentraten

Mit Hilfe der nicht-invasiven, sofortigen Hämoglobinbestimmung ließen sich potenziell akute und lebensbedrohliche Blutverluste zeitnah erkennen und quantifizieren, sodass entsprechende Maßnahmen rasch ergriffen werden könnten. Wird zu spät auf relevante Blutverluste reagiert, können diese innerhalb kürzester Zeit zu lebensbedrohlichen Komplikationen oder sogar zum Tod der Mutter führen (Dudenhausen 2003). Komplikationen ergeben sich aus einer Minderversorgung der Gewebe mit Sauerstoff und der damit entstehenden Gewebhypoxie und Organfunktionsstörung. Die klinische Symptomatik hängt vor allem von der individuellen Kompensationsfähigkeit, vorbestehenden Erkrankungen und der Geschwindigkeit des Blutverlustes ab. Bei akutem, ausgeprägtem Blutverlust kommt es bedingt durch den Volumenmangel zu einer Tachykardie, einem Blutdruckabfall und einer peripheren Vasokonstriktion mit Zentralisierung des Kreislaufs (Classen et al. 2004). Bei Patienten ohne vorbestehende schwere Allgemeinerkrankung wird eine Transfusion von Erythrozytenkonzentraten ab einer Hämoglobinkonzentration von 6-7 g dl<sup>-1</sup> empfohlen. Im Rahmen massiver Blutverluste und nicht gestillter Blutungen sind Hämoglobinkonzentrationen im Bereich von 10 g dl<sup>-1</sup> (6.2 mmol/l, Hkt 30%) anzustreben, da in diesem Fall höhere Hämatokritwerte einen günstigen Effekt auf die primäre Hämostase haben (Hardy 2004). Bei akuten Blutungen erfolgt die Transfusionsentscheidung auf der Basis von hämodynamischen Parametern und Symptomen der Anämie (Bundesärztekammer 2009a). Die rechtzeitige und fundierte Entscheidung einer Gabe von Blutbestandteilen ist so vor allem abhängig von der klinischen Erfahrung des Arztes. Blutverluste im Auffangbehälter, aber insbesondere Blut in Tüchern und auf dem Boden müssen genau begutachtet werden. Die Einschätzung des wahren Blutverlustes kann sich intraoperativ aufgrund von Blut in Operationstüchern oder eine Verdünnung des Blutes durch Spülflüssigkeiten als schwierig erweisen. Etablierte Verfahren, wie die Bestimmung des Hämoglobins mittels Point-of-Care Gerät oder Hämatologie-Analysator im Labor, benötigen eine invasive Blutentnahme, kosten Zeit und liefern lediglich einen intermittierenden Wert. Die Möglichkeit einer kontinuierlichen und unmittelbaren Hämoglobinbestimmung könnte die Indikationsstellung zur Transfusion ohne Zeitverzögerung erleichtern und dadurch das Outcome der Patientinnen verbessern.

#### **4.1.2 Vermeidung unnötiger Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten**

Aktuelle Studien zeigen, dass ein großzügiges Transfusionsmanagement mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität einhergeht (Hajjar et al. 2010; Villanueva et al. 2013). So beinhalten homologe Transfusionen grundsätzlich das Risiko der Übertragung von Infektionserregern wie Hepatitis-, HI-, und Zytomegalie-Viren. Eine Fehltransfusion gruppenungleichen, unverträglichen Blutes führt zu einer akuten hämolytischen Transfusionsreaktion mit Verbrauchskoagulopathie bis hin zum Schock. Zudem kann es bei wiederholten Transfusionen zu einer Sensibilisierung und immunologischen Reaktion mit Antigen-Antikörper-Reaktion auf Blutbestandteile des Spenders kommen (Schulte am Esch et al. 2007). Mit Hilfe der Puls CO-Oximetrie ließen sich womöglich Transfusionen bei grenzwertigen Blutverlusten vermeiden.

#### **4.1.3 Problematik wiederholter invasiver Blutentnahmen**

Wiederholte invasive Blutentnahmen könnten durch die nicht-invasive Hämoglobinbestimmung reduziert werden. Denn zum einen ist die Entnahme einer Blutprobe schmerzhaft und unangenehm für die Patientin. Zum anderen birgt sie das Risiko der damit verbundenen Komplikationen. Dazu gehören Verletzungen benachbarter Nerven und Strukturen, Nachblutungen, Entstehung eines Hämatoms, Entwicklung einer Thrombophlebitis sowie Stichverletzungen der das Blut entnehmenden Person. Aufgrund der physiologischen Zentralisierung des Kreislaufes im Rahmen einer akuten Blutung, kann sich die Entnahme einer Blutprobe aus dem peripheren Gefäßsystem als schwierig gestalten. Des Weiteren können die operationsbedingte Lagerung der Patientin, sowie sterile Abdeckungen und etwaige Infusions- oder Kathetersysteme eine Blutentnahme erschweren.

Mit konventionellen Methoden ist keine kontinuierliche Messung des Hämoglobins möglich. Der ermittelte Wert repräsentiert den Zeitpunkt der Blutentnahme, sodass bei starken Blutverlusten in regelmäßigen Abständen Blut entnommen werden muss. Die laborchemische Auswertung der Blutprobe ist aufwendig, zeitintensiv und anfällig für Fehler. Hier kann es während der Beschriftung, des Transportes, der Blutanalyse und der Übermittlung der Daten zu Verwechslungen und Irrtümern kommen.

Die nicht-invasive Bestimmung des Hämoglobins mittels Puls CO-Oximetrie ermöglicht eine unkomplizierte, schmerzfreie, unmittelbare und kontinuierliche Messung dieses Wertes. Fehlerquellen können so reduziert und Komplikationen vermieden werden.

#### 4.1.4 Relevanz der nicht-invasiven Hämoglobinbestimmung in anderen klinischen Bereichen

Darüber hinaus wäre eine nicht-invasive, unmittelbare Bestimmung des Hämoglobins in vielen Bereichen des klinischen Alltags von großer Bedeutung. Zum Beispiel wäre es sinnvoll bei Patienten unter akuter Blutung in der Notaufnahme zur Erleichterung und Beschleunigung einer Therapieentscheidung. Des Weiteren wäre es in der Pädiatrie von großem Nutzen, da dort invasive Blutentnahmen häufig schwierig und für die jungen Patienten belastend sind. Auf der Intensivstation der Neonatologie, wo rezidivierende Blutentnahmen zu einem iatrogen verursachten, signifikanten Blutverlust führen wäre sie ebenfalls bedeutend. Denkbar wäre auch ein Nutzen in Einrichtungen der Blutspende als Screening-Methode der potentiellen Blutspender. In hausärztlichen Praxen könnte eine schnelle Bestimmung des Hämoglobins ebenfalls zu einer deutlichen Arbeitserleichterung führen. Blutproben müssen hier oft aufwendig in das zuständige Labor verschickt, das Ergebnis schriftlich übermittelt und der Patient dann durch die Praxis telefonisch über das weitere Procedere informiert werden. Eine unmittelbare Bestimmung würde nicht nur Kosten und Zeit sparen, sondern auch die Patientenzufriedenheit steigern.

## 4.2 Diskussion der Ergebnisse

Der Unterschied zwischen den nicht-invasiv bestimmten Hämoglobinwerten mittels Puls CO-Oximeter (SpHb) und den invasiv bestimmten Hämoglobinwerten mittels Hämatologie-Analysator (Labor-Hb) und Point-of-Care Gerät (POC-Hb) variierte beachtlich. Dabei waren die mit Hilfe der Puls CO-Oximetrie ermittelten Werte im überwiegenden Teil der Fälle größer als die der Referenzverfahren. Zum Beispiel betrug das mittlere SpHb in der ersten Messung präspinal  $13.14 \text{ g dl}^{-1}$ , das Labor-Hb  $11.53 \text{ g dl}^{-1}$  und das POC-Hb  $12.28 \text{ g dl}^{-1}$ . Insgesamt erwies sich das gemessene SpHb in 93.75% der Messungen größer als das ermittelte Labor-Hb und in 87.5% der Fälle größer als das ermittelte POC-Hb, sodass die Radical-7 Puls CO-Oximetrie den wahren Hämoglobinwert im überwiegenden Teil überschätzte.

Generell wies die Differenz der Parameter der verglichenen Messmethoden, also das Bias, keine Konstanz auf. Für Sensor E bis G betrug dies im Vergleich von SpHb und Labor-Hb in der ersten Messung  $1.6 \text{ g dl}^{-1}$  mit einer Standardabweichung von  $1.38 \text{ g dl}^{-1}$ . Für die zweite Messung war das Bias  $\pm$  Standardabweichung  $2.99 \pm 1.16 \text{ g dl}^{-1}$ , für die dritte Messung  $1.92 \pm 1.63 \text{ g dl}^{-1}$  und für die vierte Messung  $2.89 \pm 1.06 \text{ g dl}^{-1}$ . In der Gegenüberstellung von SpHb und POC-Hb betrug das mittlere Bias  $\pm$  Standardabweichung der Messungen präspinal  $0.8 \pm 1.48 \text{ g dl}^{-1}$ , zehn Minuten postnatal  $2.35 \pm 1.39 \text{ g dl}^{-1}$ , eine Stunde postnatal  $1.39 \pm 1.64 \text{ g dl}^{-1}$  und vier Stunden postnatal

$2.38 \pm 1.07 \text{ g dl}^{-1}$ . Eine vor Beginn der Datenerhebung festgelegte, akzeptable Differenz von  $0.50 \text{ g dl}^{-1}$  und eine geschätzte Standardabweichung von  $1 \text{ g dl}^{-1}$ , wurden somit deutlich überschritten. Ungenauigkeiten dieser Größenordnung würden bei einem kritischen Hämoglobinwert von  $< 7 \text{ g dl}^{-1}$  zu einer verzögerten oder sogar zum Ausbleiben einer notwendigen Transfusion führen. Während der Datenerfassung unserer Arbeit erhielten zwei der Patientinnen aufgrund eines postpartal niedrigen Hämoglobins von  $< 7 \text{ g dl}^{-1}$  Erythrozytenkonzentrate. Das Labor-Hb einer der Frauen betrug präspinal  $7.5 \text{ g dl}^{-1}$ , das POC-Hb  $9.3 \text{ g dl}^{-1}$  und das SpHb  $9.7 \text{ g dl}^{-1}$ . Zehn Minuten postpartal war das Labor-Hb, bei einem intraoperativen Blutverlust von  $700 \text{ ml}$ , auf  $6.4 \text{ g dl}^{-1}$  und das POC-Hb auf  $6.8 \text{ g dl}^{-1}$  abgefallen, sodass der Patientin ein Erythrozytenkonzentrat transfundiert wurde. Die nicht-invasive Hämoglobinmessung zeigte in dieser Situation ein SpHb von  $9.3 \text{ g dl}^{-1}$  an. Eine adäquate Entscheidung zur Transfusion wäre somit allein anhand des SpHb nicht erfolgt.

Im Verlauf der Datenerhebung wurde der Sensor des Puls CO-Oximeters von Masimo Corporation weiterentwickelt. Die Studie umfasst Sensoren drei verschiedener Generationen: Sensor E, F und G. Die Messergebnisse der weiterentwickelten Sensoren unterschieden sich in ihrer Genauigkeit nicht wesentlich von denen des Sensors E. Die berechneten Werte für Bias  $\pm$  Standardabweichung und die Limits of Agreement sind den Tabellen 3 bis 5 zu entnehmen. Die erwartete Verbesserung war statistisch nicht signifikant und für den klinischen Gebrauch nicht relevant. Zwar konnte bei allen Sensoren während der intraoperativen kontinuierlichen Messung ein negativer Trend der SpHb-Kurve beobachtet werden, die mittels Masimo gemessenen SpHb-Werte wichen jedoch deutlich von denen mittels Point-of-Care Gerät und laborchemisch bestimmten Hämoglobinwerten ab. Aufgrund der sehr unterschiedlichen Bias und der weit auseinanderliegenden Limits of Agreement, ergibt sich im Bland-Altman-Plot eine weit gestreute Punktwolke, welche die schwache Übereinstimmung der Testverfahren widerspiegelt. Diese sind in den Abbildungen 6 bis 15 dargestellt. Unsere Studie zeigt eine unzureichende Übereinstimmung zwischen den mittels Puls CO-Oximetrie und den mittels herkömmlichen Verfahren bestimmten Hämoglobinkonzentrationen bei Frauen unter Sectio caesarea.

Vergleicht man die mittels Point-of-Care Gerät und Hämatologie-Analysator bestimmten Hämoglobinwerte in allen Messungen, so ergibt sich ein Bias von  $0.64 \text{ g dl}^{-1}$  und Limits of Agreement von  $-0.37$  und  $1.66 \text{ g dl}^{-1}$ . Die gute Übereinstimmbarkeit der Hämoglobinwerte beider Messverfahren beweist die Genauigkeit der von uns vorgenommenen Datenerhebung. Bewertet man die Ergebnisse zur Validierung einer neuen Messmethode, so muss jedoch bedacht werden, dass die Referenzverfahren ebenfalls Ungenauigkeiten aufweisen. Als Goldstandard gilt die vom „Internationalen Komitee für die Standardisierung in der Hämatologie (ICSH)“ empfohlene

Hämoglobin-Cyanid-Methode. Neuere Messverfahren, wie die CO-Oximetrie, sollten mit dieser Methode verglichen und angepasst werden (Recommendations for reference method for haemoglobinometry in human blood (ICSH standard 1986) and specifications for international haemoglobinocyanide reference preparation (3rd edition). International Committee for Standardization in Haematology; Expert Panel on Haemoglobinometry 1987). Gehring et al. untersuchte die Genauigkeit der Hämoglobinmessung mittels Point-of-Care Gerät und Hämatologie-Analysator an 50 kritisch kranken Patienten auf der Intensivstation im Vergleich zum Goldstandard, der Hämoglobin-Cyanid-Methode. Das Bias für die Hämoglobin-Cyanid-Methode vs. Hämatologie-Analysator betrug  $0.3 \text{ g dl}^{-1}$  mit einer Standardabweichung von  $0.2 \text{ g dl}^{-1}$ . Im Vergleich mit der Hämoglobinbestimmung mittels Point-of-Care Gerät ergab sich ein Bias von  $-0.2 \text{ g dl}^{-1}$  mit einer Standardabweichung von  $0.3 \text{ g dl}^{-1}$  (Gehring et al. 2002). In einer weiteren Arbeit verglich er dasselbe CO-Oximeter fünf verschiedener Hersteller und zeigte eine signifikante Abweichung der untereinander und miteinander verglichenen Hämoglobinwerte (Gehring et al. 2007). Diese Erkenntnisse müssen bei der Bewertung einer neuen Messmethode bedacht werden. Denn auch die Referenzverfahren können so zu einem systematischen Fehler beitragen.

#### **4.2.1 Arbeiten zur nicht-invasiven Hämoglobinmessung im Vergleich/ Wissenschaftlicher Kontext**

Der Sensor und die Software des von Masimo entwickelten Radical-7 Puls CO-Oximeters wurden in den letzten Jahren stetig weiterentwickelt und modifiziert. Seit dessen Erscheinung 2005 wurde diese Technologie in vielen klinischen Studien, mit unterschiedlichen Ergebnissen, in verschiedenen Settings und Patientenkollektiven evaluiert.

Die sich teils widersprechenden Erkenntnisse könnten unter anderem darauf zurück zu führen sein, dass ein Teil der Studien Messungen unter akuter Blutung und Hypovolämie, andere Studien jedoch Messungen unter stabilen Kreislaufverhältnissen vorgenommen haben. Zudem wurden die für das Referenzverfahren benötigten Blutproben, je nach Studie, aus dem arteriellen, venösen oder kapillären Stromgebiet entnommen.

Dieser Umstand wurde unter anderem von Naftolovich et al. diskutiert. Er stellte die Hypothese auf, dass der SpHb-Wert von Klinikern missinterpretiert und die Wahrscheinlichkeit dieser Missinterpretation vor allem in Situationen eines akuten Blutverlustes ansteigt. Seine Hypothese basiert auf dem physiologischen Unterschied zwischen der Hämoglobinkonzentration der Mikro- (Kapillaren) und der Makrozirkulation (Venolen, Venen, Arterien, Arteriolen), welcher sich unter einem akuten Blutverlust noch verstärkt. Bei einer akuten Blutung kommt es im Rahmen des hämorrhagischen Schocks zu einer Zentralisierung des Kreislaufes, um die Blutversorgung

lebenswichtiger Organe zu sichern. Durch die damit einhergehende Vasokonstriktion peripherer Blutgefäße und den Einstrom von interstitieller Flüssigkeit in die Blutbahn, kann es zu einem deutlichen Unterschied der Hämoglobinkonzentration zwischen Mikro- und Makrozirkulation kommen. Das Hämoglobin ist wichtiger Bestandteil der Erythrozyten, welche ca. 99% des Hämatokrits ausmachen. Der Hämatokrit bezeichnet den Volumenanteil der Blutzellen pro Gesamtvolumen Blut und bestimmt die scheinbare Blutviskosität (Klinke et al. 2005, S. 224 f.). Die scheinbare Viskosität des Blutes nimmt, zur Verhinderung der kapillären Stase, mit abnehmendem Gefäßdurchmesser ( $< 300 \mu\text{m}$ ) ab. Dies wird als Fahraeus-Lindqvist-Effekt bezeichnet. Der Fahraeus-Lindqvist-Effekt beruht auf der Axialmigration, also der Eigenschaft deformierbarer Erythrozyten, sich in einem durchströmten Gefäß in Richtung der Gefäßmitte zu bewegen. Hierdurch wird die Passage erleichtert und der Strömungswiderstand verringert. Daher ist die effektive Viskosität des Blutes im Gefäßsystem der Mikrozinirkulation geringer und beträgt nur  $1/5$  bis  $1/2$  der Viskosität der Makrozirkulation. Die Blutkörperchen im Axialstrom strömen besonders rasch durch Kapillaren, während Plasma langsamer weiterkommt. So ist der Hämatokrit in der Mikrozinirkulation durch die Hämodilution niedriger als der Wert in einer Blutprobe, die aus einem größeren Gefäß stammt (Klinke et al. 2005, S. 190–191). Die Verteilung der Erythrozyten aus den größeren Gefäßen in das Kapillarnett funktioniert wie bei einem Flaschenhals. Der höhere Hämatokrit im Bereich der Makrozirkulation und die Ansammlung von Erythrozyten am Eingang zum Kapillarnett, die sich in die Kapillaren verteilen, wirken wie eine Reserve. Sinkt der Makrohämatokrit ab, so bleibt der Mikrohämatokrit bis zu einem kritischen Wert relativ konstant (Morisaki und Sibbald 2004). Nicht-invasive Point-of-Care Geräte wie das Radical-7 Puls CO-Oximeter messen die Hämoglobinkonzentration im Bereich des Fingers (SpHb), also der Mikrozinirkulation, und berechnen den Hämatokrit. Dies entspricht nicht dem Hämoglobinwert der Makrozirkulation. Insbesondere entspricht es sich nicht bei akutem Blutverlust, wenn der Makrohämatokrit absinkt und der Mikrohämatokrit relativ konstant bleibt (Naftalovich und Naftalovich 2011).

Des Weiteren wird die Aussage durch das Ergebnis von Baulig et al. untermauert, der in seiner Studie beschrieb, dass ein niedriges Labor-Hb im Vergleich zum SpHb über- und ein hohes Labor-Hb unterschätzt wurde. Er zeigte in seiner Studie an 46 schwer traumatisierten Patienten mit lebensbedrohlichen Blutungen unter operativen Eingriffen, dass das laborchemisch und das nicht-invasiv bestimmte Hämoglobin nur eine moderate Übereinstimmung aufwiesen und sich keine verlässliche Vorhersage der wahren Hämoglobinveränderung machen ließ. Das Bias für Labor-Hb und SpHb betrug  $-0.6 \text{ g dl}^{-1}$  und die Limits of Agreement  $-3.0$  und  $+ 1.9 \text{ g dl}^{-1}$ . Zudem fiel eine

Zunahme des Bias zwischen Labor-Hb und SpHb bei Patienten mit hohem Blutverlust und langer Operationsdauer auf (Baulig et al. 2017).

Auch in den von uns durchgeführten Messungen erwiesen sich die mittels Puls CO-Oximetrie ermittelten Werte im überwiegenden Teil der Fälle größer als die der Referenzverfahren. In 93.75% der Messungen war das bestimmte SpHb größer als das ermittelte Labor-Hb und in 87.5% der Fälle größer als das ermittelte POC-Hb. Das Bias und die Limits of Agreement für Sensor E betragen 2.46 sowie -0.36 und 5.27 g dl<sup>-1</sup>, für Sensor F 2.41 sowie -0.04 und 4.85 g dl<sup>-1</sup> und für Sensor G 2.12 sowie -0.91 und 5.15 g dl<sup>-1</sup>. Zudem wurde das nicht-invasive gemessene SpHb im Bereich des kapillären Stromgebietes des Fingers mit dem Labor bzw. POC-Hb aus einer venösen Blutprobe der Makrozirkulation im Bereich der Armbeuge verglichen.

Macknet et al. untersuchte als einer der Ersten die Genauigkeit der nicht-invasiven SpHb-Messung an 20 gesunden Probanden, die sich einer Hämodilution unterzogen. Es wurden insgesamt 165 arterielle Blutentnahmen zur laborchemischen Bestimmung des Hämoglobins entnommen. Diese wurden mit 335 simultanen SpHb-Messungen verglichen. Während der Hämodilution kam es zu einem mittleren Hämoglobinabfall von  $2.4 \pm 0.8$  g dl<sup>-1</sup>. Das Bias von SpHb und Labor-Hb betrug -0.15 g dl<sup>-1</sup>, die einfache Standardabweichung war 0.92 g dl<sup>-1</sup>. Es wurde gefolgert, dass die Genauigkeit des SpHb im Vergleich zum Labor-Hb innerhalb einer Abweichung von 1 g dl<sup>-1</sup> liege (Macknet et al. 2010). Es ist jedoch zu beachten, dass das beschriebene Patientenkollektiv eine Gruppe gesunder Probanden unter hämodynamisch stabilen Kreislaufverhältnissen repräsentiert und die Hämodilution unter gut kontrollierten, klinischen Bedingung künstlich herbeigeführt wurde. Khalafallah et al. verglich in einer Studie an 584 Patienten die Verlässlichkeit der nicht-invasiven Hämoglobinmessung mit der laborchemischen Bestimmung zur Diagnose eines präoperativen niedrigen Hämoglobinlevels. Hier zeigten sich, dass die Sensitivität (57% bei Frauen, 92% bei Männern) und die Spezifität (82% bei Frauen, 74 % bei Männern) des SpHb abhängig vom Geschlecht des Patienten waren. Die Genauigkeit der Messung erwies sich bei den männlichen Patienten als signifikant besser. Die SpHb-Messung war der laborchemischen Bestimmung des Hämoglobins jedoch insgesamt unterlegen. Das Bias aller Patienten betrug -0.56 g dl<sup>-1</sup>, die Standardabweichung  $\pm 1.31$  g dl<sup>-1</sup> (bei den Frauen  $-0.31 \pm 1.29$  g dl<sup>-1</sup>, bei den Männern  $-0.81 \pm 1.28$  g dl<sup>-1</sup>). Bei männlichen Patienten wurde die nicht-invasive Hämoglobinbestimmung als Screeningmethode zur Diagnose einer therapielevanten Anämie als tolerabel bewertet. Aufgrund der fehlenden Präzision des SpHb wurde allerdings empfohlen, eine Therapieentscheidung weiterhin auf laborchemisch bestimmten Hämoglobinwerten zu stützen (Khalafallah et al. 2015). Des Weiteren studierte Raikhel et al. die Messgenauigkeit der nicht-invasiven SpHb-Messung und der eines Point-of-Care Gerätes aus einer kapillären Blutprobe im

Vergleich mit der laborchemischen Hämoglobinanalyse aus einer venösen Blutprobe. Es nahmen 152 Patienten mit keiner oder leichter Allgemeinerkrankung in seiner Praxis an der Studie teil. Bias  $\pm$  SD von SpHb vs Labor-Hb betragen  $-0.5 \pm 1.0$  g dl<sup>-1</sup> und die Limits of Agreement  $-2.5$  bis  $1.5$  g dl<sup>-1</sup>. Für POC-Hb vs. Labor-Hb war das Bias  $\pm$  SD  $0.3 \pm 1.0$  g dl<sup>-1</sup> und die Limits of Agreement  $-1.7$  bis  $2.3$  g dl<sup>-1</sup>. Es wurde gefolgert, dass die neue Methode eine ähnliche Messgenauigkeit im Vergleich zur Point-of-Care Bestimmung des Hämoglobins aufweist und somit eine akzeptable Alternative darstellt (Raikhel 2012). Beide Studien wurden ebenfalls an Patienten unter stabilen Kreislaufverhältnissen ohne akuten Blutverlust durchgeführt.

Evaluiert man Naftalovichs Hypothese und die im Anschluss beschriebenen Studienergebnisse von Baulig, Macknet, Khalafallah und Raikhel so würde man erwarten, dass das Bias und die Limits of Agreement der zweiten und dritten Messung unserer Studie eine höhere Diskrepanz als die der ersten und vierten Messung aufweisen. Denn durch die prä- bzw. intraoperative, intravenöse Gabe einer Elektrolytlösung kommt es zu einer Hämodilution. Des Weiteren müsste der intraoperative Blutverlust den von Naftalovichs beschriebenen Unterschied der gemessenen Hämoglobinkonzentration zwischen Mikro- und Makrozirkulation noch verstärken. Demnach müsste dies in der zweiten und dritten Messung, nämlich zehn Minuten und eine Stunde postnatal, zu einer stärkeren Abweichung von SpHb und Labor-Hb führen als in der ersten und vierten Messung, bei Anästhesieeinleitung und vier Stunden postnatal. Vergleicht man das Bias und die Limits of Agreement der vier Messungen jedoch, so ergeben sich schwankende Ergebnisse ohne Hinweis auf eine Zunahme der Genauigkeit. Das Bias für Sensor E betrug bei der ersten Messung  $1.82$  g dl<sup>-1</sup> mit einer Standardabweichung von  $1.38$  g dl<sup>-1</sup>. Somit ergeben sich Limits of Agreement von  $-0.88$  und  $4.53$  g dl<sup>-1</sup>. In der zweiten Messung zehn Minuten postnatal betrug das Bias  $\pm$  SD  $3.26 \pm 1.09$  g dl<sup>-1</sup>, in der dritten Messung eine Stunde postnatal  $1.88 \pm 1.59$  g dl<sup>-1</sup> und vier Stunden postnatal  $2.83 \pm 1.12$  g dl<sup>-1</sup>. Das vor Beginn der Datenerhebung festgelegte, akzeptable Bias von  $0.50$  g dl<sup>-1</sup> und eine geschätzte Standardabweichung von  $1$  g dl<sup>-1</sup>, wurde somit deutlich überschritten. Veranschaulicht man die Ergebnisse graphisch im Bland-Altman-Plot, so ergibt sich eine weit gestreute Punktwolke, die die ungenügende Übereinstimmung der Messwertverfahren verdeutlicht.

Wie in unserer Studie, konnte in den meisten Arbeiten zur Genauigkeit der nicht-invasiven Hämoglobinmessung unter akutem Blutverlust, keine klinisch akzeptable Übereinstimmung der Messverfahren gefunden werden. Lamhaut et al., zum Beispiel, verglich die Genauigkeit der nicht-invasiven SpHb-Messung mit der eines Point-of-Care Gerätes an 44 Patienten unter großen urologischen Operationen. Als Referenzmethode diente die laborchemische Bestimmung des Hämoglobins. Das Bias für SpHb vs. Labor-Hb betrug  $-0.02 \pm 1.39$  g dl<sup>-1</sup> und für POC-Hb vs.

Labor-Hb  $-0.17 \pm 1.05 \text{ g dl}^{-1}$ . Die Limits of Agreement waren  $-2.75$  und  $2.70$  sowie  $-2.24$  und  $1.89 \text{ g dl}^{-1}$ . Bei einer angenommenen tolerablen Abweichung von  $1 \text{ g dl}^{-1}$ , kam es bei der nicht-invasiven SpHb-Messung in 46%, bei der POC-Hb-Messung in 16% zu Ausreißern. In Zusammenschau der Ergebnisse zeigte sich keine signifikante Übereinstimmung zwischen der nicht-invasiven Hämoglobinmessung mittels Radical-7 Puls CO-Oximeter und der invasiven Bestimmung mittels HemoCue (Lamhaut et al. 2011). Nguyen et al. analysierte die Übereinstimmung des nicht-invasiv bestimmten SpHb und Labor-Hb anhand einer Gruppe von 41 kardial kritisch kranken Patienten nach Herzoperation. Für die Software Version 7.3.0.1 ergaben die Messungen ein Bias von  $-1.3 \text{ g dl}^{-1}$  und Limits of Agreement von  $-4.6$  und  $2.1 \text{ g dl}^{-1}$ . Bei der Software Version 7.3.1.1 betrug das Bias  $-1.7$  und die Limits of Agreement  $-5.7$  und  $2.3 \text{ g dl}^{-1}$ . Zudem konnte festgestellt werden, dass sich das Bias mit abfallendem Perfusionsindex noch vergrößerte (Nguyen et al 2011). Des Weiteren testete Galvagno et al. in einer Studie an 711 instabilen Traumapatienten, ob der Trend der SpHb-Messung die Notwendigkeit einer Bluttransfusion innerhalb der ersten 12 Stunden bestimmen kann. Anhand verschiedener Variablen wie Alter, Geschlecht, Herzfrequenz, SpO<sub>2</sub>, Schock-Index und SpHb wurde in acht unterschiedlichen Modellen die Relevanz des SpHb zur rechtzeitigen Transfusionsentscheidung von Erythrozytenkonzentraten untersucht. Die Sensitivität und Spezifität der Modelle wurde durch den SpHb-Wert nicht signifikant gesteigert (Galvagno et al. 2015).

Im Widerspruch dazu stehen die Studienergebnisse von Causey et al. und Colquhoun et al.. Causey et al. untersuchte die Übereinstimmung der nicht-invasiven SpHb-Messung mit der laborchemischen Hämoglobinbestimmung an 25 Patienten, die sich einer größeren chirurgischen Intervention unter Allgemeinanästhesie unterzogen und an 45 kritisch kranken Patienten auf der Intensivstation. Das Bias betrug  $0.29 \text{ g dl}^{-1}$  und die Standardabweichung  $1.05 \text{ g dl}^{-1}$ . Die Genauigkeit der SpHb-Messung wurde als akzeptabel für den klinischen Gebrauch während chirurgischer Interventionen beschrieben, einschließlich Operationen mit signifikantem Blutverlust (Causey et al. 2011). Colquhoun et al. verglich die Aussagekraft und Genauigkeit des Trends der nichtinvasiven SpHb-Messung mit der laborchemischen Hämoglobinbestimmung mittels Hämatologie-Analysator an 20 Patienten, die sich einer großen neurochirurgischen Wirbelsäulenoperation unterzogen. Das Bias von SpHb vs. Labor-Hb betrug  $-1.27 \text{ g dl}^{-1}$  und die Limits of Agreement  $-5.05$  und  $2.51 \text{ g dl}^{-1}$ . Es wurde gefolgert, dass die von Masimo entwickelte Technologie eine akzeptable Trendfunktion in diesem klinischen Setting aufwies (Colquhoun et al. 2012).

Als Referenzverfahren gilt meist die laborchemische Bestimmung des Hämoglobins mittels Hämatologie-Analysator oder Point-of-Care Gerät. In der Metaanalyse von 32 Studien zum

kontinuierlichen nicht-invasiven Hämoglobin-Monitoring von Kim et al., werden mehr als 18 verschiedene Hämatologie-Analysatoren aufgelistet. Kim et al. kritisierte die allgemein schlechte Qualität und Vergleichbarkeit der analysierten Studien. In den Arbeiten unterscheiden sich Setting, Messvorgehen, Referenzmethoden, verwendeten Analysegeräte und sogar die gewonnenen Blutproben (venös, arteriell, kapillär) stark voneinander; sodass ein Vergleich erschwert wird. Es folgte, dass klare Richtlinien und Empfehlungen für die Durchführung von Validierungsstudien von großem Nutzen wären. Die von seiner Arbeitsgruppe durchgeführte systematische Betrachtung umfasst die Analyse von 32 Studien, die von 2005 bis August 2013 zur nicht-invasiven Hämoglobinmessung durchgeführt wurden. Eingeschlossen wurden Studien, die die Hämoglobinmessung mittels Multiwellenlängen CO-Oximeter (Radical-7 und Pronto-7, Masimo Corp., Irvine, CA) oder mittels Okklusionsspektroskopie (NBM-200, OrSense, Nes Ziona, Israel) im Vergleich zur Labor-Analyse untersuchten und zur statistischen Auswertung die Bland-Altman-Analyse verwendeten. Analytierte Werte waren die mittlere Differenz (Accuracy  $\hat{=}$  Richtigkeit), die Standardabweichung der mittleren Differenz (Precision  $\hat{=}$  Präzision) und die 95%igen Limits of Agreement von SpHb und Labor-Hb. Ziel der Arbeit war es, die Übereinstimmung zwischen nicht-invasiver Hämoglobinmessung und der Bestimmung des Hämoglobins im Labor zu untersuchen. Die mittlere Differenz und Standardabweichung betragen insgesamt  $0.10 \pm 1.37 \text{ g dl}^{-1}$  (-2.59 bis  $2.80 \text{ g dl}^{-1}$ ). Die mittlere Differenz zwischen SpHb und Labor-Hb erwies sich somit als gering. Aufgrund der weit auseinanderliegenden Limits of Agreement, sollten Kliniker jedoch vorsichtig bei der Bewertung der Messwerte sein. Es wurde empfohlen, ab einem SpHb  $< 8.69 \text{ g dl}^{-1}$  eine laborchemische Hämoglobinbestimmung vorzunehmen. Zudem könne man davon ausgehen, dass 97.5% der Labor-Hb-Werte über  $10 \text{ g dl}^{-1}$  lägen, wenn der SpHb-Wert über  $12.69 \text{ g dl}^{-1}$  messe (Kim et al. 2014).

Die Genauigkeit der nicht-invasiven Hämoglobinmessung mittels des von Masimo entwickelten Radical-7 Puls CO-Oximeters während und nach Sectio caesarea wurde 2011 ebenfalls von Budwick et al. anhand von 50 Patientinnen untersucht. Im Vergleich mit dem im Labor bestimmten Hämoglobinwert, ergab sich ein signifikant positives Bias von  $1.22 \text{ g dl}^{-1}$  präoperativ und  $1.36 \text{ g dl}^{-1}$  24 Stunden postoperativ. Die Limits of Agreement betragen  $-0.9$  und  $3.33 \text{ g dl}^{-1}$ , sowie  $-0.55$  und  $3.27 \text{ g dl}^{-1}$ . Man kam zu dem Schluss, dass der klinische Nutzen des Device bei Patientinnen unter elektiver Sectio caesarea aufgrund der Variabilität des Bias und der Limits of Agreement eingeschränkt sei und dass eine Weiterentwicklung und Modifikation der Kalibrierung des Gerätes zur Verbesserung der Messgenauigkeit nötig wäre (Butwick et al. 2012).

### **4.3 Diskussion der die Messung beeinflussenden Faktoren/Warum sich das Patientenkollektiv von denen anderer Studien unterscheidet**

Verschiedene auf die Messung einflussnehmende Faktoren müssen bedacht werden. So zum Beispiel, sind die während der Schwangerschaft einsetzenden physiologischen Veränderungen der mütterlichen Blutzusammensetzung, welche eine Hämodilution und Verdünnungsanämie bedingen zu beachten (Stauber und Weyerstahl 2007; Larsen 2010). Des Weiteren sollte nicht außer Acht gelassen werden, dass die durch die spinale Anästhesie verursachte Blockade des Sympathikus mit daraus folgender Vasodilatation, häufig zu einem Abfall des mittleren arteriellen Blutdrucks und somit zu einer herabgesetzten peripheren arteriellen Durchblutung führt (Schulte am Esch et al. 2007). Intraoperative Blutverluste, die Gabe kolloidaler Lösungen (Haes®) und Elektrolytlösungen (Sterofundin®), der durch die Geburt bedingte emotionale Stress der Mutter, die verabreichten Medikamente und die Art der Narkose können ebenfalls Veränderungen der peripheren Durchblutung und des Blutplasmas bewirken. Oxytocin bewirkt als Hormon des Hypothalamus eine Kontraktion der Gebärmuttermuskulatur und spielt eine entscheidende Rolle in der nachgeburtlichen Blutstillung und Rückbildung des Uterus. In der Geburtshilfe wird es zur Prophylaxe und Therapie der Uterusatonie angewandt. Dosisabhängig kann Oxytocin zu einer passageren Relaxation der glatten Gefäßmuskulatur und somit Vasodilatation mit einhergehender Hypotension führen. Problematisch kann dies bei durch Blutverlust bedingter Hypovolämie und zusätzlicher durch Spinalanästhesie bedingter Sympathikusblockade werden (Werner Rath und Wiebke Gogarten 2008).

Periphere Vasokonstriktion durch Volumenmangel, emotionaler Stress oder Unterkühlung können zu einer verminderten Durchblutung im Bereich des Sensors, einem Abfall des PI und somit zu Störungen des Signals führen. Voraussetzung einer störungsfreien kontinuierlichen Messung ist ein Perfusionsindex von  $\geq 0.75\%$ .

Das Patientenkollektiv der Geburtshilfe unterscheidet sich demnach in vielen, für die nicht-invasive Hämoglobinmessung vermutlich relevanten Punkten von denen anderer Studien.

### **4.4 Kritische Betrachtung der Studie und Diskussion möglicher Fehlerquellen**

Die von uns durchgeführte Validierungsstudie umfasst ein kleines Patientenkollektiv von 64 Patientinnen. Alle Frauen waren hellhäutig und wiesen keine oder nur mäßig bis leichte Allgemeinerkrankungen auf. Eine Aussage über die Funktionalität der Technik bei Patienten mit schwerer Allgemeinerkrankung, hämatologischen Erkrankungen, Durchblutungsstörungen oder

dunkler Hautpigmentation kann demnach nicht gemacht werden. Alle Frauen kamen zur elektiven Sectio caesarea. Bei lediglich zwei der Patientinnen wurde die operative Entbindung in Allgemeinanästhesie durchgeführt, bei den übrigen erfolgte dies in Spinalanästhesie. Rückschlüsse über die Genauigkeit der nicht-invasiven Hämoglobinnmessung in Allgemeinanästhesie oder bei vaginaler Entbindung sind so nur eingeschränkt möglich. Eine fulminante akute Blutung mit hämodynamischer Instabilität trat nicht auf. Zwei der Patientinnen erhielten aufgrund eines präoperativ ohnehin schon niedrigen Hämoglobins Erythrozytenkonzentrate, sodass auch für Fälle der Geburtshilfe mit lebensbedrohlicher postpartaler Hämorrhagie keine abschließende Beurteilung möglich ist.

Technische Probleme während der Datenerfassung waren Bewegungsartefakte beim Bonding unmittelbar postnatal während der zweiten Messung. Zudem gab es eine in Einzelfällen auftretende zeitliche Verschiebung durch Verlegung der Patientin oder Stillen des Neugeborenen, sodass sich der Messzeitpunkt um einige Minuten verzögerte.

Weitere Einschränkungen der Studie ergaben sich daraus, dass die nicht-invasive Messung des SpHb spektralphotometrisch über einen Multiwellenlängen-Sensor erfolgte, der am Endglied eines Fingers angebracht wurde. Folglich wurde die Hämoglobinkonzentration im Bereich des Kapillarnetzes, also der Mikrozirkulation gemessen. Die Referenzmethode der Hämoglobinbestimmung mittels Hämatologie-Analysator verwendet jedoch eine venöse Blutprobe aus dem Bereich der Makrozirkulation, z.B. der Kubitalvene. Bei einer akuten Blutung kommt es im Rahmen des hämorrhagischen Schocks zu einer Zentralisierung des Kreislaufes, um die Blutversorgung lebenswichtiger Organe zu sichern. Durch die damit einhergehende Vasokonstriktion peripherer Blutgefäße und den Einstrom von interstitieller Flüssigkeit in die Blutbahn, kann es zu einem deutlichen Unterschied der Hämoglobinkonzentration zwischen Mikro- und Makrozirkulation kommen, sodass vor allem in Fällen von akuten und schweren Blutungen eine zunehmende Messungengenauigkeit des SpHb besteht. Somit ist der Hämatokrit in der Mikrozirkulation durch die Hämodilution niedriger als der Wert in einer Blutprobe, die aus einem größeren Gefäß stammt (Naftalovich und Naftalovich 2011). Im Falle unserer Studie überschätzte der SpHb den mittels Referenzverfahren aus der Makrozirkulation bestimmten Hämoglobinwert jedoch. Da die genaue Funktion und Berechnung des Masimo SpHb nicht bekannt ist, kann man über die Ursache dessen nur spekulieren.

Die Technologie der nicht-invasiven Hämoglobinbestimmung wurde seit Erhebung der Daten weiterentwickelt, sodass die Genauigkeit sich verbessert haben könnte. Weitere Studien zur Validierung sind somit notwendig.

## 5 Zusammenfassung

Das Radical-7 CO-Pulsoximeter (Masimo Corp., USA) ermöglicht mittels Multiwellenlängen-Fingersensor eine transkutane, kontinuierliche und nicht-invasive Aufzeichnung des Hämoglobins (SpHb). Ziel unserer Studie ist die Prüfung der Messgenauigkeit dieser Technologie im Vergleich zu bereits validierten Messmethoden wie dem Point-of-Care Gerät (POC-Hb) und dem Hämatologie-Analysator (Labor-Hb) im Labor. Unsere Hypothese lautet, dass das durch die nicht-invasive Messung ermittelte SpHb unter elektiver Sectio caesarea mit dem invasiv bestimmten Labor-Hb und POC-Hb übereinstimmt.

Die zwischen Dezember 2011 und Februar 2013 durchgeführte prospektive Validierungsstudie umfasst 64 Schwangere, bei denen eine primäre Sectio caesarea vorgenommen wurde.

Der Einmalklebesensor (Masimo Rainbow R2-25 Adult ReSposable Sensor®, Generation E, F und G) wurde an den Mittelfinger der nicht dominanten Hand der Patientin angebracht. Messungen erfolgten während der Einleitung der Anästhesie, zehn Minuten postpartum, eine Stunde postpartum sowie vier Stunden postpartum. Zu jeder Messung wurde je ein EDTA- und ein BGA-Röhrchen Blut zur konventionellen (Labor und Point-of-Care) Bestimmung des Hämoglobins entnommen und mit dem nicht-invasiv gemessenen Hämoglobin verglichen. Mit Hilfe der Bland-Altman-Analyse, einer statistischen Methode zur graphischen Darstellung und Bewertung der Übereinstimmung zweier Messverfahren, wurden die Daten ausgewertet. Es wurden das Bias, also die mittlere Differenz der zu vergleichenden Messwertpaare ( $\bar{d}$ ), die Standardabweichung der mittleren Differenz ( $\bar{d} \pm SD$ ) sowie die 95%igen Limits of Agreement ( $\bar{d} \pm 2 SD$ ) des SpHb im Vergleich zum Labor-Hb und POC-Hb berechnet.

Nach begründetem Ausschluss von 15 Teilnehmerinnen, konnte das Hämoglobin von insgesamt 226 Blutproben mittels Point-of-Care Gerät auf dem Kreissaal sowie Hämatologie-Analysator im Labor bestimmt und mit den entsprechenden SpHb-Messungen verglichen werden. Im Vergleich von SpHb und Labor-Hb betrug das Bias und die Limits of Agreement für Sensor E 2.46 sowie -0.36 und 5.27 g dl<sup>-1</sup>, für Sensor F 2.41 sowie -0.04 und 4.85 g dl<sup>-1</sup> und für Sensor G 2.12 sowie -0.91 und 5.15 g dl<sup>-1</sup>. Im Vergleich von SpHb und POC-Hb betrug das Bias und die Limits of Agreement für Sensor E 1.9 sowie -1.07 und 4.86 g dl<sup>-1</sup>, für Sensor F 1.63 sowie -1.37 und 4.64 g dl<sup>-1</sup> und für Sensor G 1.43 sowie -1.76 und 4.62 g dl<sup>-1</sup>. Das vor Beginn der Datenerhebung festgelegte, akzeptable Bias von 0.50 g dl<sup>-1</sup> und eine geschätzte Standardabweichung von 1 g dl<sup>-1</sup>, wurden damit deutlich überschritten. Veranschaulicht man die Ergebnisse graphisch im Bland-Altman-Plot, so ergibt sich eine weit gestreute Punktwolke, die die ungenügende Übereinstimmung der Messwertverfahren verdeutlicht. Eine Entscheidung zur Transfusion von

Erythrozytenkonzentraten sollte sich also weiterhin auf die klinische Symptomatik und eine invasive Bestimmung des Hämoglobins mittels Hämatologie-Analysator und Point-of-Care Gerät stützen. Die von Masimo entwickelte Technologie der nicht-invasiven Hämoglobinmessung sollte verbessert und im Anschluss erneut validiert werden.

## **5.1 Fazit**

In dieser Studie zeigte sich keine signifikante Übereinstimmung zwischen der neuen Technologie von Masimo und den althergebrachten, invasiven Methoden zur Hämoglobinbestimmung. Die Möglichkeit einer nicht-invasiven, kontinuierlichen und unmittelbaren Messung wäre von großer klinischer Bedeutung. Aktuell kann jedoch keine Empfehlung für den alleinigen Gebrauch im klinischen Alltag ausgesprochen werden. Gegebenenfalls kann die nicht-invasive Hämoglobinmessung mittels Radical-7 Puls CO-Oximeter ergänzend zu den Messungen mittels Point-of-Care Gerät und Hämatologie-Analysator angewandt werden. Zum Beispiel könnte die Nutzung des SpHb-Trends zur Einschätzung des Zeitpunktes einer Blutentnahme zur invasiven Hämoglobinbestimmung oder, wie in anderen Studien bereits erwähnt, als Screeningmethode zur Diagnose einer relevanten Anämie verwendet werden.

## 6 Anhang

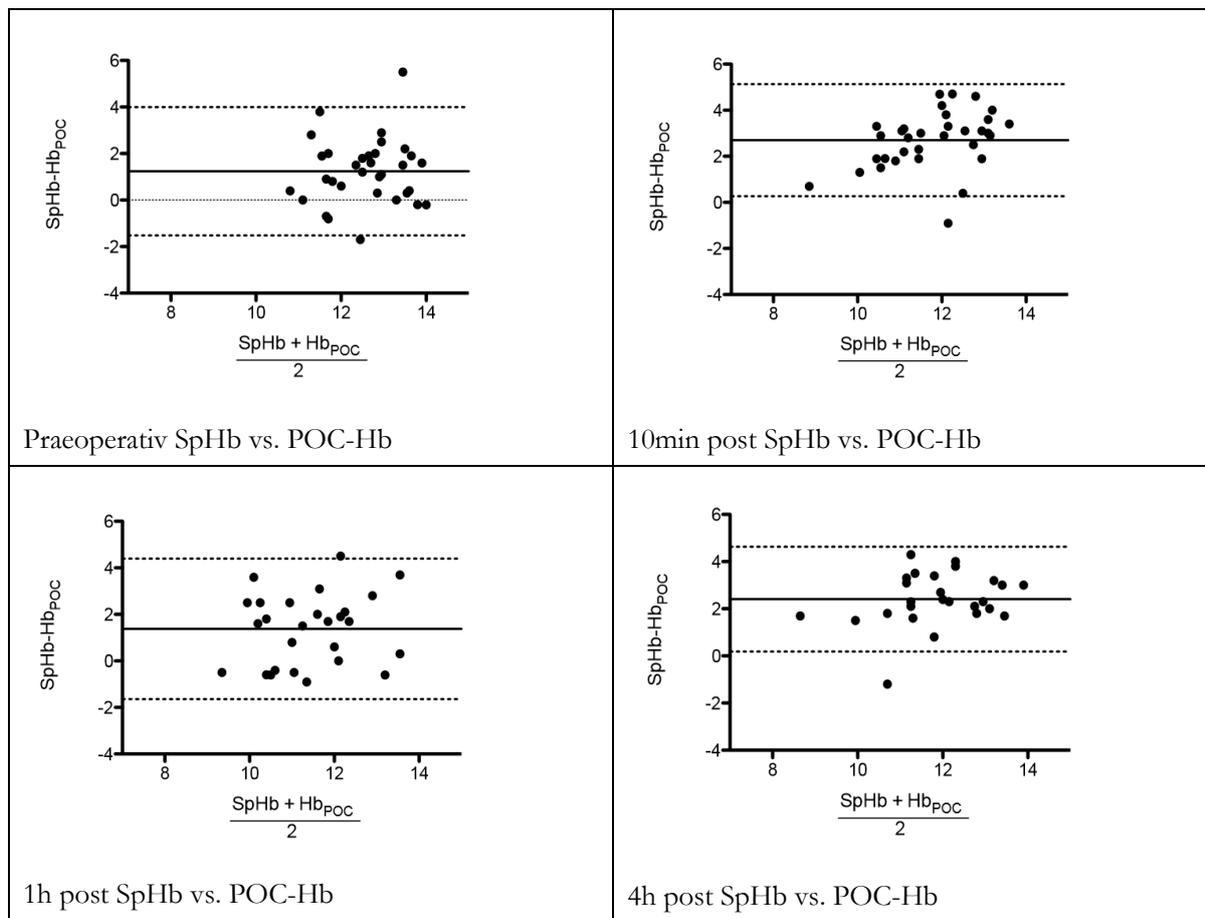


Abbildung 9: Bland-Altman-Plot Sensor E, Masimo SpHb vs. GEM Premier 4000

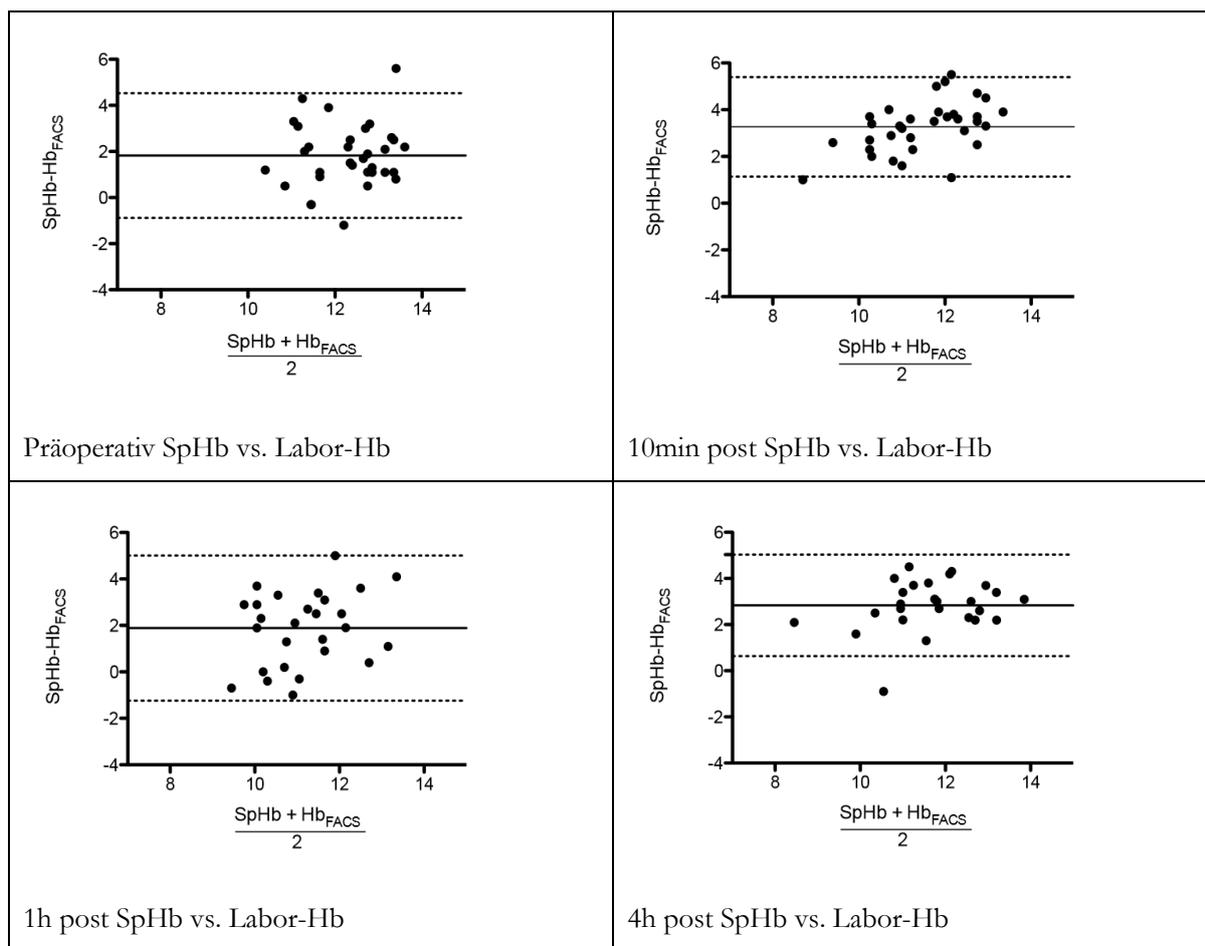


Abbildung 10: Bland-Altman-Plot Sensor E, Masimo SpHb vs. Sysmex XE 5000

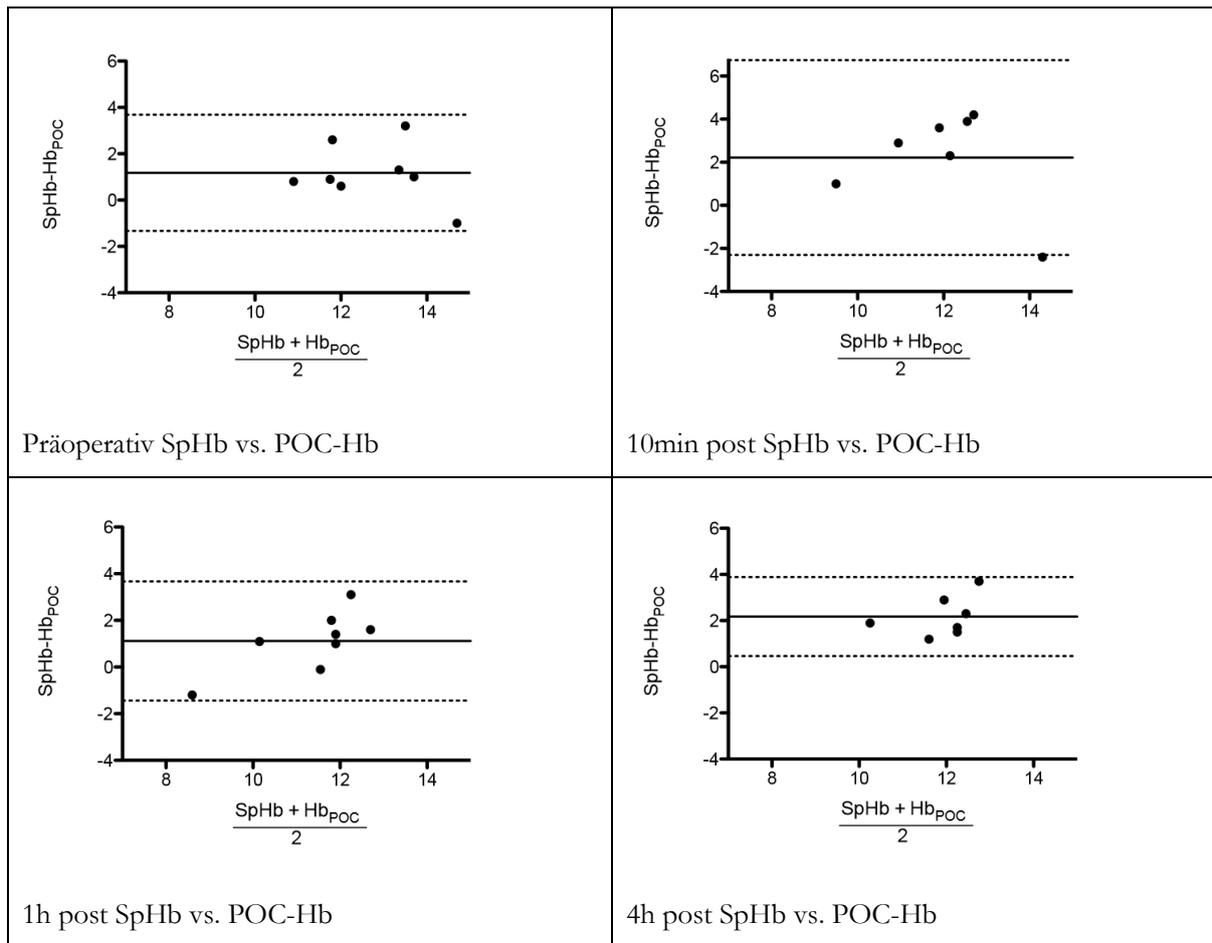


Abbildung 11: Bland-Altman-Plot Sensor F, Masimo SpHb vs. GEM Premier 4000

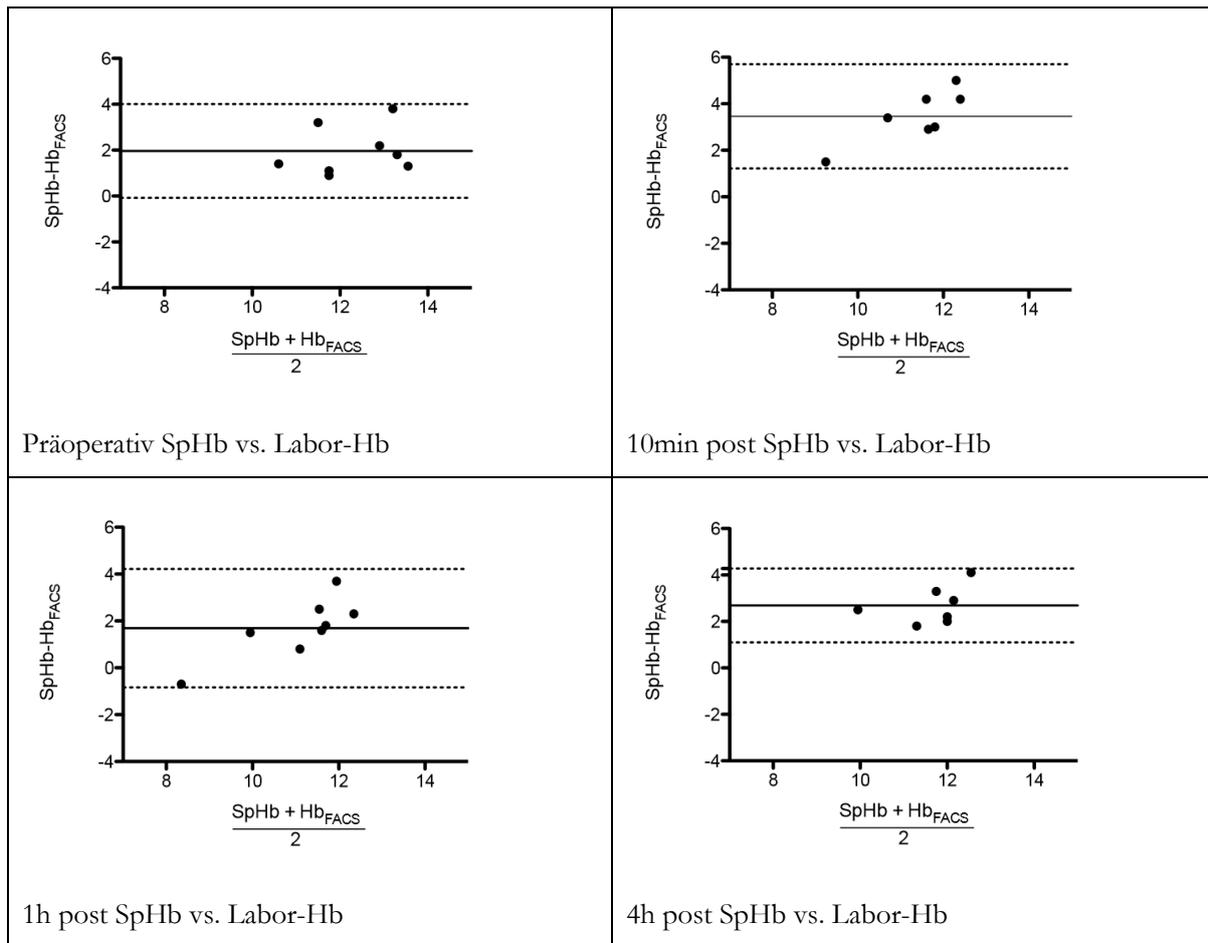


Abbildung 12: Bland-Altman-Plot Sensor F, Masimo SpHb vs. Sysmex XE 5000

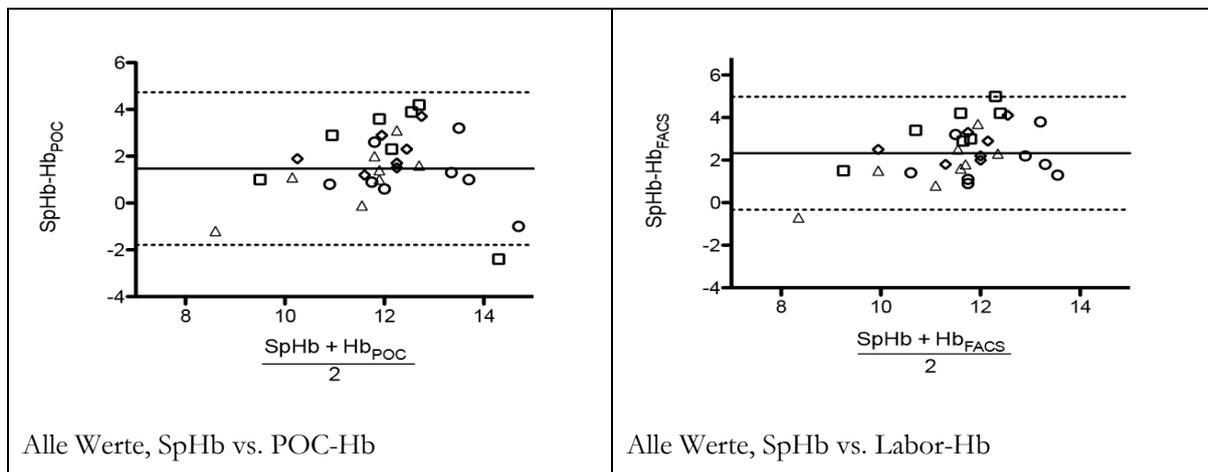


Abbildung 13: Bland-Altman-Plot Sensor F

\* o Präoperativ, □ 10 min postnatal, Δ 1 h postnatal, ◇ 4 h postnatal

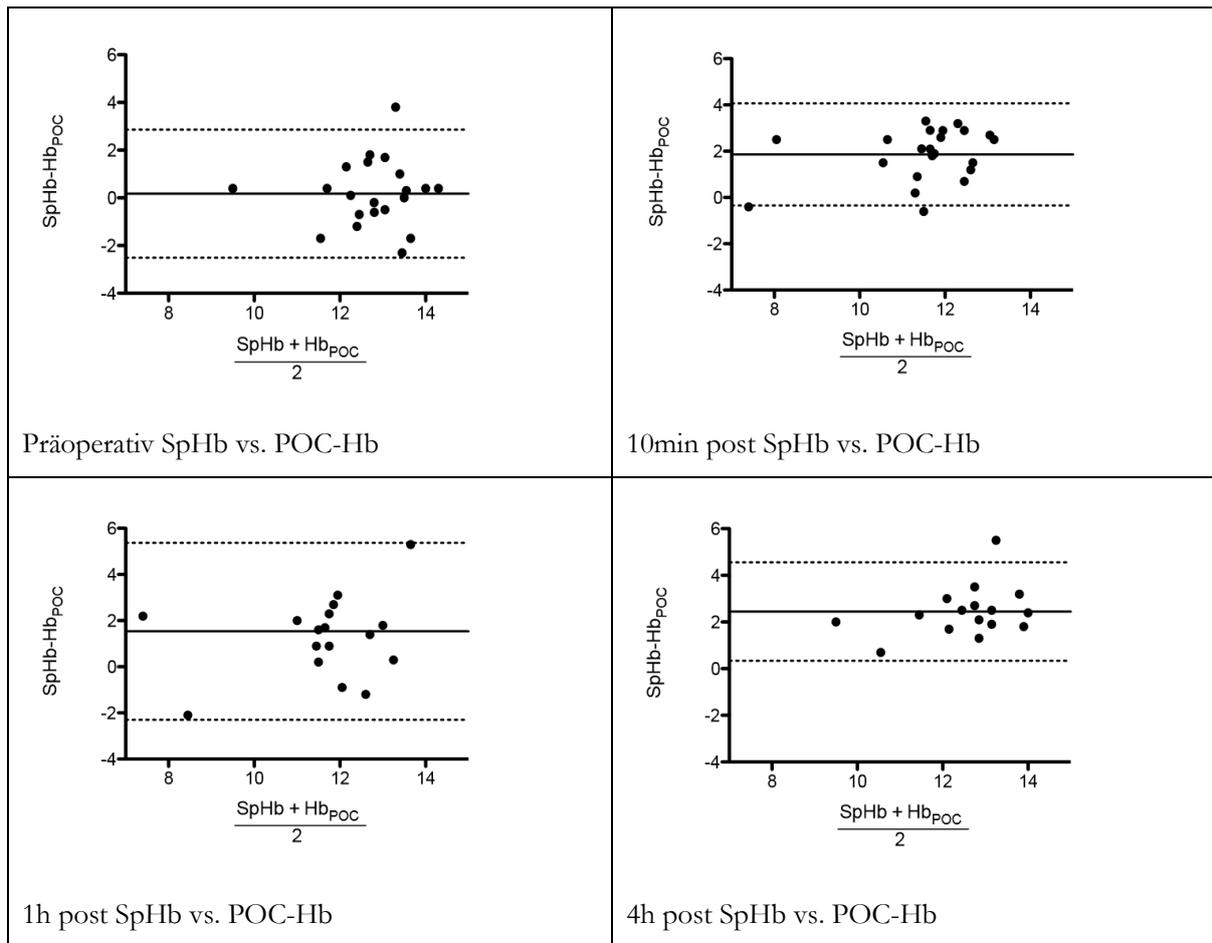


Abbildung 14: Bland-Altman-Plot Sensor G, Masimo SpHb vs. GEM Premier 4000

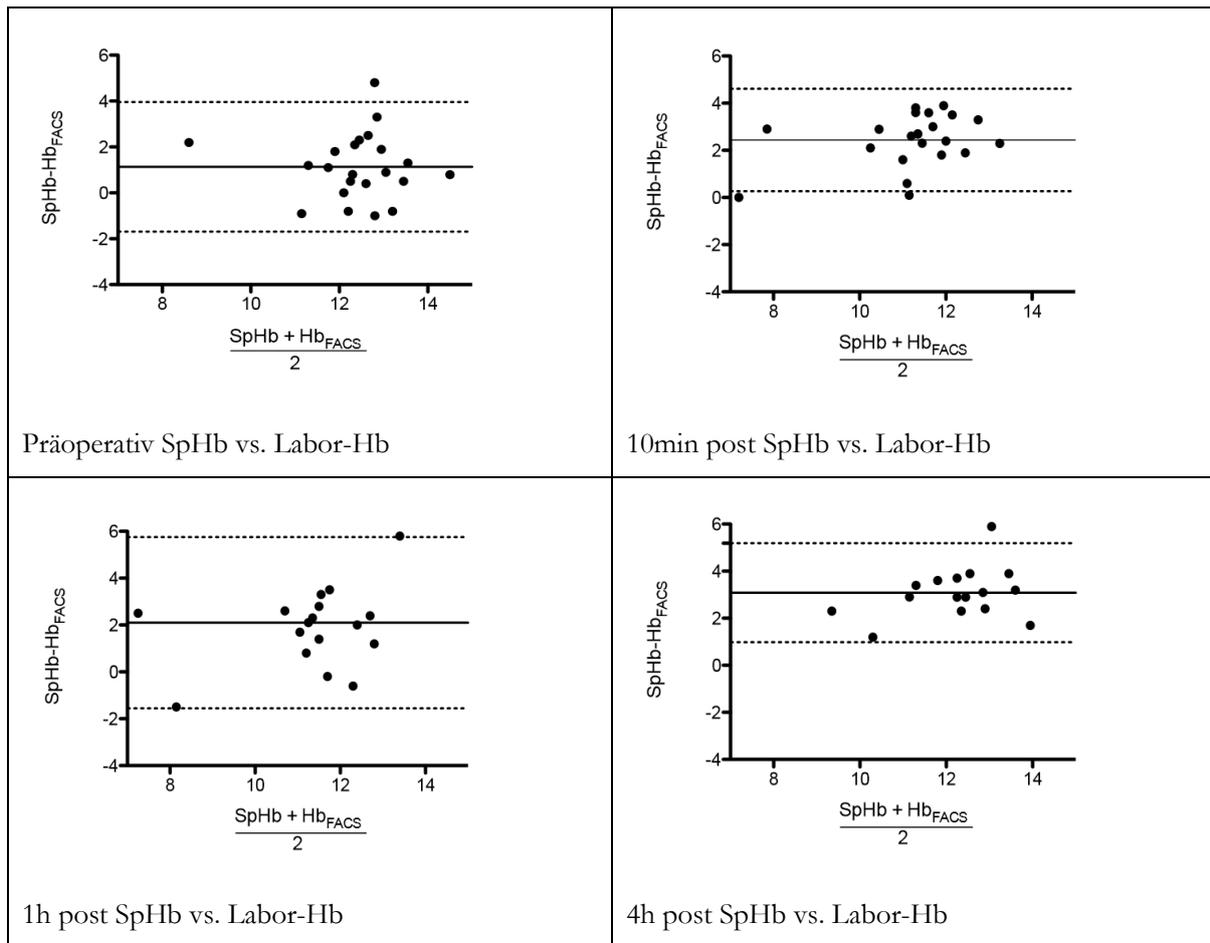


Abbildung 15: Bland-Altman-Plot Sensor G, Masimo SpHb vs. Sysmex XE 5000

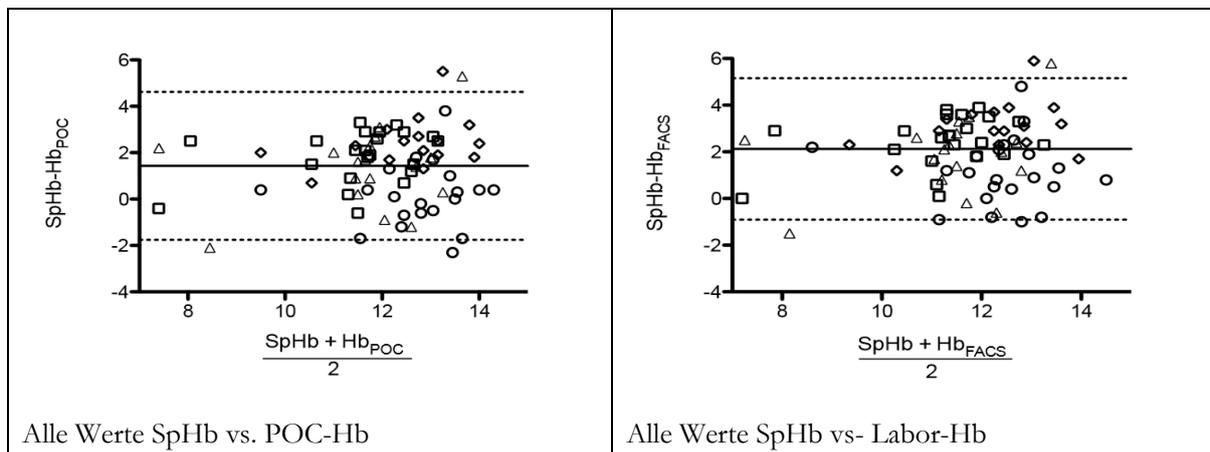


Abbildung 16: Bland-Altman-Plot Sensor G

\* o Präoperativ, □ 10 min postnatal, Δ 1 h postnatal, ◇ 4 h postnatal



Foto 1: Sensor, Sensorkabel, Abdeckhülle



Foto 2: Sensorkabel R2-25r

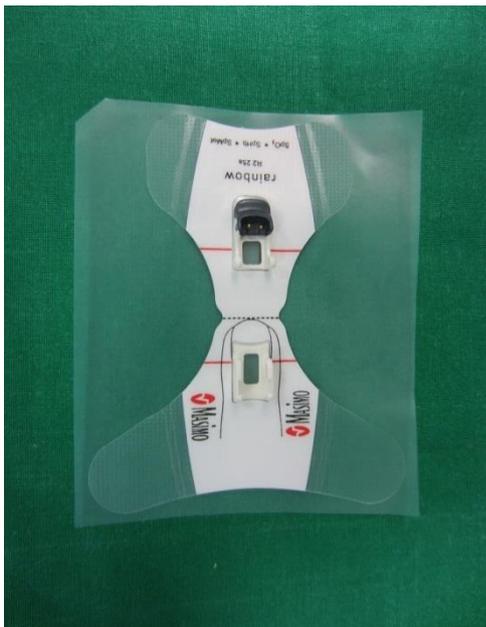


Foto 3: Sensor R2-25a



Foto 4: Radical-7 Docking Station mit Monitor



Foto 6: Aufbau im Kreissaal

## Publikationen

### PO-1.2.2 Nichtinvasive Messung des Hämoglobingehalts mittels COOxymetrie während und nach Sectio caesarea

H. Ohnesorge, R. Brecht, B. Bein, M. Steinfath, J. Renner Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel

**Fragestellung:** Postpartale Blutungen gehören zu den häufigsten lebensbedrohlichen Komplikationen einer Geburt (1). Bei Spontangeburt wird der Blutverlust dennoch häufig erheblich unterschätzt (2). Daher ist ein sicheres Monitoring des Blutverlustes und des Hämoglobins (Hb) der Patientinnen in der postpartalen Phase wünschenswert. Als nicht invasives Verfahren zur Hb-Messung hat sich die CO-Oxymetrie etabliert (SpHb), ist jedoch in der peripartalen Phase bisher noch nicht validiert.

**Methodik:** Nach Zustimmung der Ethikkommission schlossen wir 33 Patientinnen zur elektiven Sectio in die Untersuchung ein. Präoperativ erfolgte die Anlage eines SpHb Sensors (Masimo rainbow R2-25, rev E, a Radical-7 Pulse CO-Oximeter, sw ver 7621) am 3. Finger der nicht dominanten Hand, der während der Messphasen lichtdicht abgedeckt wurde. Zu den Messzeitpunkten präoperativ, 10 min, 1h und 4h postpartal erfolgten Blutentnahmen aus dem gleichen Arm. Die Bestimmung des Hb erfolgte sowohl mittels automatisierter Fluoreszenz-Durchflusszytometrie (Sysmex XE 5000, HbFACS) als auch am Point of Care Gerät (Instrumentation Laboratory GEM 4000 premier, HbPOC).

**Ergebnisse:** Insgesamt wurden 131 Datenpunkte zum Vergleich des SpHb mit HbFACS und HbPOC erfasst. Die nicht invasive SpHb-Bestimmung zeigte eine signifikante Korrelation zum HbFACS ( $r=0,44$ ;  $p<0,0001$ ) und zum HbPOC ( $r=0,42$ ,  $p<0,0001$ ). Die Bland-Altman Analyse ergab im Vergleich SpHb/HbFACS einen Bias von  $2,4\pm 1,5$  mg/dl und im Vergleich SpHb/HbPOC einen Bias von  $1,9\pm 1,5$  mg/dl. Die Korrelation zwischen HbFACS und HbPOC war signifikant ( $r=0,95$ ,  $p<0,0001$ ), der Bias lag bei  $0,45\pm 0,38$  mg/dl.

**Schlussfolgerung:** Die nicht invasive Messung des Hämoglobingehaltes mittels CO-Pulsoxymetrie im Rahmen der Sectio caesarea weist eine klinisch relevante Abweichung zum Goldstandard der Hb-Messung mittels Durchflusszytometrie auf.

**Literatur:** 1. BJOG. 2011;118(Suppl. 1):1-203 2. Anesthesia & Analgesia. 2007;105(6):1736-40.

Anästh Intensivmed 2012;53:S329



# Nichtinvasive Messung des Hämoglobingehalts mittels CO-Oxymetrie während und nach Sectio caesarea



Henning Ohnesorge, Rahel Brecht, Berthold Bein, Markus Steinfath, Jochen Renner

Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Kiel

**Fragestellung:** Postpartale Blutungen gehören zu den häufigsten lebensbedrohlichen Komplikationen einer Geburt<sup>1</sup>. Bei Spontan-geburten wird der Blutverlust dennoch häufig erheblich unterschätzt<sup>2</sup>. Daher ist ein sicheres Monitoring des Blutverlustes und des Hämoglobins (Hb) der Patientinnen in der postpartalen Phase wünschenswert. Als nicht invasives Verfahren zur Hb-Messung hat sich die CO-Oxymetrie etabliert (SpHb), ist jedoch in der peripartalen Phase bisher noch nicht validiert.

**Literatur:**

1. BJOG. 2011;118(Suppl. 1):1-203
2. Anesthesia & Analgesia. 2007;105(6):1736-40.

**Methodik:** Nach Zustimmung der Ethikkommission schlossen wir 33 Patientinnen zur elektiven Sectio in die Untersuchung ein. Präoperativ erfolgte die Anlage eines SpHb Sensors (Masimo rainbow R2-25, rev E, a Radical-7 Pulse CO-Oximeter, sw ver 7621) am 3. Finger der nicht dominanten Hand, der während der Messphasen lichtdicht abgedeckt wurde. Zu den Messzeitpunkten präoperativ, 10 min, 1h und 4h postpartal erfolgten Blutentnahmen aus dem gleichen Arm. Die Bestimmung des Hb erfolgte sowohl mittels automatisierter Fluoreszenz-Durchflusszytometrie (Sysmex XE 5000, Hb<sub>FACS</sub>) als auch am Point of Care Gerät (Instrumentation Laboratory GEM 4000 premier, Hb<sub>POC</sub>).

**Ergebnisse:** Insgesamt wurden 131 Datenpunkte zum Vergleich des SpHb mit Hb FACS und Hb POC erfasst. Die nicht invasive SpHb-Bestimmung zeigte eine signifikante Korrelation zum Hb FACS ( $r=0,44$ ;  $p<0,0001$ , Abb. 1a) und zum Hb POC ( $r=0,42$ ,  $p<0,0001$ , Abb. 2a). Die Bland-Altman Analyse ergab im Vergleich SpHb/Hb FACS einen Bias von  $2,4 \pm 1,5$  mg/dl (Abb. 1b) und im Vergleich SpHb/Hb POC einen Bias von  $1,9 \pm 1,5$  mg/dl (Abb. 2b). Bei Verwendung der In-Vivo Kalibrierung des Radical 7 Puls Oxymeters (Messzeitpunkt präoperativ/Hb<sub>FACS</sub>) zeigte der korrigierte SpHb (SpHb<sub>Korr</sub>) eine signifikante Korrelation zum Hb<sub>FACS</sub> ( $r=0,63$ ;  $p<0,0001$ ) mit einem Bias von  $0,89 \pm 1,37$  mg/dl (Abb. 3). Die Korrelation zwischen Hb FACS und Hb POC war signifikant ( $r=0,95$ ,  $p<0,0001$ ), der Bias lag bei  $0,45 \pm 0,38$  mg/dl (Abb. 4).

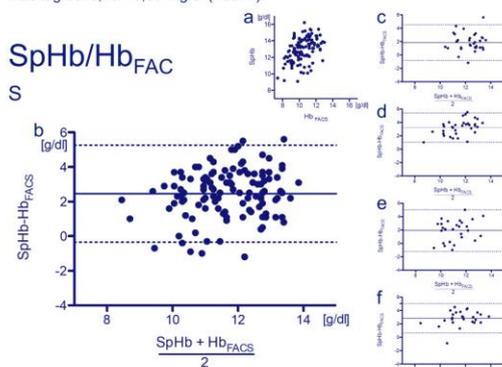


Abb. 1: Korrelation (a) und Bland-Altman Plots der Hb Messung mittels CO-Oxymetrie (SpHb) und Fluoreszenz-Durchflusszytometrie (Hb<sub>FACS</sub>) aller Messpunkt (b) und zu den einzelnen Messpunkten präoperativ (c), 10 min (d), 1h (e) und 4h (f) postpartal.

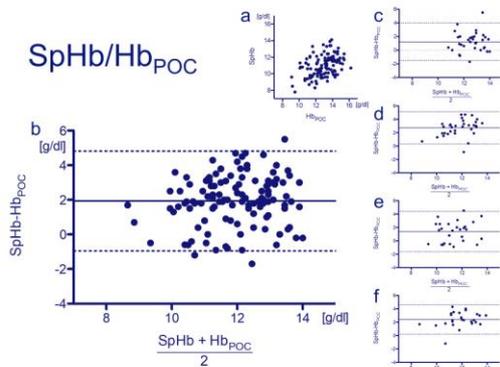


Abb. 2: Korrelation (a) und Bland-Altman Plots der Hb Messung mittels CO-Oxymetrie (SpHb) und Point-of-Care Messung (Hb<sub>POC</sub>) aller Messpunkt (b) und zu den einzelnen Messpunkten präoperativ (c), 10 min (d), 1h (e) und 4h (f) postpartal.

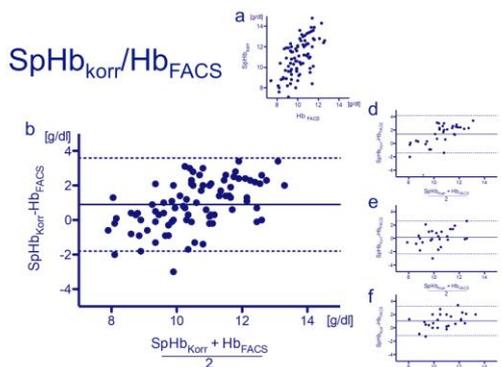


Abb. 3: Korrelation (a) und Bland-Altman Plots der Hb-Messung mittels CO-Oxymetrie bei Verwendung der In-Vivo Kalibrierung (SpHb<sub>Korr</sub>) und Fluoreszenz-Durchflusszytometrie (Hb<sub>FACS</sub>) aller Messpunkt (b) und zu den einzelnen Messpunkten, 10 min (d), 1h (e) und 4h (f) postpartal.

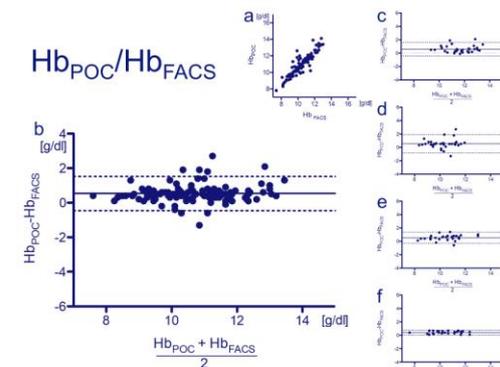


Abb. 4: Korrelation (a) und Bland-Altman Plots der Hb Messung mittels Point-of-Care Messung (Hb<sub>POC</sub>) und Fluoreszenz-Durchflusszytometrie (Hb<sub>FACS</sub>) aller Messpunkt (b) und zu den einzelnen Messpunkten präoperativ (c), 10 min (d), 1h (e) und 4h (f) postpartal.

**Schlussfolgerung:** Die nicht invasive Messung des Hämoglobingehaltes mittels CO-Oxymetrie im Rahmen der Sectio caesarea weist eine klinisch relevante Abweichung zum Goldstandard der Hb-Messung mittels Durchflusszytometrie auf. Die Verwendung der In-Vivo Kalibrierung des Masimo Radical 7 verbessert die Messgenauigkeit.

Kontakt:  
Dr. Henning Ohnesorge, Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Schwanenweg 21, 24105 Kiel  
Tel.: +49 (0) 431/597-2061, Fax: +49 (0) 431/597-3002  
E-Mail: ohnesorge@anaesthesie.uni-kiel.de; www: http://www.uni-kiel.de/anaesthesie/

PO 1.2.2



## Danksagung

PD Dr. med. J. Renner sowie Prof. Dr. med. A. Strauss danke ich für die Vergabe des interessanten Promotionsthemas und für die Möglichkeit diese Arbeit in der Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, sowie in der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel unter der Direktion von Prof. Dr. med. N. Weiler und Prof. Dr. med. W. Jonat durchführen zu können.

Mein besonderer aufrichtiger Dank gilt Dr. med. Henning Ohnesorge, der mich über die Jahre der Forschung betreut hat und ohne dessen geduldige, allseits freundliche und kompetente Hilfe diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Ich danke dem Pflegepersonal, Hebammen und allen weiteren beteiligten Mitarbeitern für ihre Hilfsbereitschaft und für die netten Stunden und Worte, die wesentlich zur guten Arbeitsatmosphäre beigetragen haben.

Der Firma Masimo Corporation danke ich für die Bereitstellung der Gerätschaft und die Unterstützung des Studienprojekts.

Zuletzt möchte ich mich ganz besonders bei meinem Mann Tobias und meinen lieben Eltern für ihre unermüdliche Motivation und Geduld bedanken, die durch ihre Unterstützung nie Zweifel am Gelingen dieser Arbeit ließen.

## 7 Literaturverzeichnis

- Baulig W, Seifert B, Spahn DR, Theusinger OM (2017): Accuracy of non-invasive continuous total hemoglobin measurement by Pulse CO-Oximetry in severe traumatized and surgical bleeding patients. *J Clin Monit Comput* 31, 177–185
- Bause H, Kochs E: *Duale Reihe Anästhesie: Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie*. 3., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage 425 Abbildungen, 217 Tabel; Thieme, Stuttgart 2006
- Bland JM, Altman D (1986): STATISTICAL METHODS FOR ASSESSING AGREEMENT BETWEEN TWO METHODS OF CLINICAL MEASUREMENT. *The Lancet* 327, 307–310
- Bland JM, Altman DG (1995): Comparing methods of measurement: why plotting difference against standard method is misleading. *The Lancet* 346, 1085–1087
- Bundesärztekammer (Hrsg.): *Cross-sectional guidelines for therapy with blood components and plasma derivatives. (Transfusion medicine and hemotherapy 36.2009,6), 4. rev. ed; Karger, S, Freiburg im Breisgau 2009a*
- Bundesärztekammer (Hrsg.): *Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten: mit 19 Tabellen. 4., überarb. Aufl; Dt. Ärzte-Verl, Köln 2009b*
- Butwick A, Hilton G, Carvalho B (2012): Non-invasive haemoglobin measurement in patients undergoing elective Caesarean section. *Br J Anaesth* 108, 271–277
- Causey MW, Miller S, Foster A, Beekley A, Zenger D, Martin M (2011): Validation of noninvasive hemoglobin measurements using the Masimo Radical-7 SpHb Station. *Am J Surg* 201, 592–598
- Classen M, Diehl V, Kochsiek K, Berdel WE (Hrsg.): *Innere Medizin ; [Online-Zugang + interaktive Extras www.studentconsult.de]. (StudentConsult), 5., völlig überarb. Aufl; Urban & Fischer, München 2004*
- Colquhoun DA, Forkin KT, Durieux ME, Thiele RH (2012): Ability of the Masimo pulse CO-Oximeter to detect changes in hemoglobin. *J Clin Monit Comput* 26, 69–73
- Coquin J, Dewitte A, Manach YL, Caujolle M, Joannes-Boyau O, Fleureau C, Janvier G, Ouattara A (2012): Precision of noninvasive hemoglobin-level measurement by pulse co-oximetry in patients admitted to intensive care units for severe gastrointestinal bleeds\*: *Crit Care Med* 40, 2576–2582
- Dudenhausen: *Dudenhausen Frauenheilkunde und Geburtshilfe, 2. Auflage de Gruyter, 2003, 670 Seiten. 2. Auflage; de gruyter, Berlin 2003*
- Galvagno SM, Hu P, Yang S, Gao C, Hanna D, Shackelford S, Mackenzie C (2015): Accuracy of continuous noninvasive hemoglobin monitoring for the prediction of blood transfusions in trauma patients. *J Clin Monit Comput* 29, 815–821
- Gehring H, Hornberger C, Dibbelt L, Roth-Isigkeit A, Gerlach K, Schumacher J, Schmucker P (2002): Accuracy of point-of-care-testing (POCT) for determining hemoglobin concentrations. *Acta Anaesthesiol Scand* 46, 980–986

- Gehring H, Duembgen L, Peterlein M, Hagelberg S, Dibbelt L (2007): Hemoximetry as the “Gold Standard”? Error Assessment Based on Differences Among Identical Blood Gas Analyzer Devices of Five Manufacturers: *Anesth Analg* 105, S24–S30
- Gogarten W, van Aken H, Kessler P, Wulf H, Vetter K, Marcus MAE, Bremerich D (2009): Durchführung von Analgesie und Anästhesieverfahren in der Geburtshilfe. *Anästh Intensiv* 502–507
- Haas U: Physik - Für Pharmazeuten, Mediziner, und Studierende mit Physik als Nebenfach. 7. Auflage 2011; Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Stuttgart 2011
- Hajjar LA, Vincent J-L, Galas FRBG, Nakamura RE, Silva CMP, Santos MH, Fukushima J, Filho RK, Sierra DB, Lopes NH, et al. (2010): Transfusion Requirements After Cardiac Surgery: The TRACS Randomized Controlled Trial. *JAMA* 304, 1559
- Hardy J-F (2004): Current status of transfusion triggers for red blood cell concentrates. *Transfus Apher Sci* 31, 55–66
- Herold G (Hrsg.): Innere Medizin 2016: eine vorlesungsorientierte Darstellung ; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung ; mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis. Selbstverlag, Köln 2016
- Khalafallah AA, Chilvers CR, Thomas M, Chilvers CM, Sexton M, Vialle M, Robertson IK (2015): Usefulness of non-invasive spectrophotometric haemoglobin estimation for detecting low haemoglobin levels when compared with a standard laboratory assay for preoperative assessment. *Br J Anaesth* 114, 669–676
- Kim S-H, Lilot M, Murphy LS-L, Sidhu KS, Yu Z, Rinehart J, Cannesson M (2014): Accuracy of Continuous Noninvasive Hemoglobin Monitoring: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Anesth Analg* 119, 332–346
- Klinke R, Pape H-C, Silbernagl S, Bauer C, Gay R, Rothenburger A) (Hrsg.): Physiologie: ideal für die neue AO. 5., komplett überarbeitete Auflage; Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2005
- Knight M, Callaghan WM, Berg C, Alexander S, Bouvier-Colle M-H, Ford JB, Joseph K, Lewis G, Liston RM, Roberts CL, et al. (2009): Trends in postpartum hemorrhage in high resource countries: a review and recommendations from the International Postpartum Hemorrhage Collaborative Group. *BMC Pregnancy Childbirth* 9
- Lambert JB, Gronert S, Shurvell HF, Lightner DA: Spektroskopie - Strukturaufklärung in der Organischen Chemie. 2. Auflage; Pearson Studium, München 2012
- Lamhaut L, Apriotesei R, Combes X, Lejay M, Carli P, Vivien B (2011): Comparison of the accuracy of noninvasive hemoglobin monitoring by spectrophotometry (SpHb) and HemoCue® with automated laboratory hemoglobin measurement. *Anesthesiology* 115, 548–554
- Larsen R: Anästhesie: Mit Zugang zum Elsevier-Portal. 9. Auflage; Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH, München 2010
- Lewis SM, Garvey B, Manning R, Sharp SA, Wardle J (2008): Lauryl sulphate haemoglobin: a non-hazardous substitute for HiCN in haemoglobinometry. *Clin Lab Haematol* 13, 279–290
- Lutomski J, Byrne B, Devane D, Greene R (2012): Increasing trends in atonic postpartum haemorrhage in Ireland: an 11-year population-based cohort study: Trends in postpartum haemorrhage. *BJOG Int J Obstet Gynaecol* 119, 306–314

- Macknet MR, Allard M, Applegate RL, Rook J (2010): The Accuracy of Noninvasive and Continuous Total Hemoglobin Measurement by Pulse CO-Oximetry in Human Subjects Undergoing Hemodilution: *Anesth Analg* 111, 1424–1426
- Massey DS, Martin JA (2003): The New Immigrant Survey (NIS) skin color scale.
- Morisaki H, Sibbald WJ (2004): Tissue oxygen delivery and the microcirculation. *Crit Care Clin* 20, 213–223
- Naftalovich R, Naftalovich D (2011): Error in noninvasive spectrophotometric measurement of blood hemoglobin concentration under conditions of blood loss. *Med Hypotheses* 77, 665–667
- Nguyen B-V, Vincent J-L, Nowak E, Coat M, Paleiron N, Gouny P, Ould-Ahmed M, Guillouet M, Arvieux CC, Gueret G (2011): The Accuracy of Noninvasive Hemoglobin Measurement by Multiwavelength Pulse Oximetry After Cardiac Surgery: *Anesth Analg* 113, 1052–1057
- Pschyrembel W: Pschyrembel Klinisches Wörterbuch. 261., neu bearb. A.; Walter de Gruyter, Berlin 2007
- Raikhel M (2012): Accuracy of Noninvasive and Invasive Point-of-Care Total Blood Hemoglobin Measurement in an Outpatient Setting. *Postgrad Med* 124, 250–255
- Recommendations for reference method for haemoglobinometry in human blood (ICSH standard 1986) and specifications for international haemoglobinocyanide reference preparation (3rd edition). International Committee for Standardization in Haematology; Expert Panel on Haemoglobinometry (1987) *Clin Lab Haematol* 2, 73–79
- Remmer H (1956): Die Standardisierung des roten Blutfarbstoffes durch Hämiglobincyanid. *Naunyn-Schmiedebergs Arch Für Exp Pathol Pharmacol* 229, 450–462
- Schulte am Esch J, Bause H, Kochs E (Hrsg.): Anästhesie: Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie. (Duale Reihe), 3., vollst. überarb. und erw. Aufl; Thieme, Stuttgart 2007
- Statistisches Bundesamt Durchschnittliches Alter der Mütter bei der Geburt ihrer ehelich lebendgeborenen Kinder (Geburtsjahrmethode), Bevölkerung und Erwerbstätigkeit: Natürliche Bevölkerungsbewegung, 2012
- Stauber M, Weyerstahl T: Duale Reihe Gynäkologie und Geburtshilfe. 3., aktualisierte Auflage; Thieme, Stuttgart 2007
- Toledo P, McCarthy RJ, Hewlett BJ, Fitzgerald PC, Wong CA (2007): The accuracy of blood loss estimation after simulated vaginal delivery. *Anesth Analg* 105, 1736–1740, table of contents
- Villanueva C, Colomo A, Bosch A, Concepción M, Hernandez-Gea V, Aracil C, Graupera I, Poca M, Alvarez-Urturi C, Gordillo J, et al. (2013): Transfusion Strategies for Acute Upper Gastrointestinal Bleeding. *N Engl J Med* 368, 11–21
- Weiß C, Rzany B: Basiswissen Medizinische Statistik. 6. Auflage; Springer, Berlin u.a. 2013
- Werner Rath, Wiebke Gogarten (2008): Oxytocin und Methylergometrin nach der Geburt – Vorsicht bei der Anwendung! *Frauenarzt* 49 6, 498–503
- Arbeitsgemeinschaft der AWMF. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/015-063.html>; Zugriff am 04.04.2018
- Masimo - Pleth Variability Index. <http://www.masimo.com/pvi/>; Zugriff am 12.02.2017

Masimo - Rainbow SET Pulse Oximeters - Radical-7.

<http://www.masimo.com/Rainbow/Radical7.htm>; Zugriff am 12.02.2017

Prof. Blumes Medienangebot: Reaktionskinetik. [http://www.chemieunterricht.de/dc2/rk/rk-](http://www.chemieunterricht.de/dc2/rk/rk-lbg.htm)

[lbg.htm](http://www.chemieunterricht.de/dc2/rk/rk-lbg.htm); Zugriff am 12.02.2017

SYSMEX Deutschland GmbH.

[https://www.google.de/?gws\\_rd=ssl#q=h%C3%A4moglobinbestimmung+sysmex+2006;](https://www.google.de/?gws_rd=ssl#q=h%C3%A4moglobinbestimmung+sysmex+2006;)

Zugriff am 12.02.2017

World Health Organisation.

[https://www.google.de/?gws\\_rd=ssl#q=World+Health+Organisation+2009:+who+guidelines+for+the+management+of+postpartum+haemorrhage+and+retained+placenta;](https://www.google.de/?gws_rd=ssl#q=World+Health+Organisation+2009:+who+guidelines+for+the+management+of+postpartum+haemorrhage+and+retained+placenta;)

Zugriff am 11.02.2017