

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

Eine neue, kontinuierliche, nicht-invasive Hämoglobin-Messmethodik bei Säuglingen und Kleinkindern vor und nach operativer Korrektur eines angeborenen Herzfehlers: Vergleich mit dem klinischen Goldstandard der Fluoreszenz-Durchflusszytometrie und einem Point-of-Care Verfahren.

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der Christian-Albrechts Universität zu Kiel

vorgelegt von

Tabea Clara Schäfer, geb. Schubert

aus Langenhagen (Region Hannover)

Kiel 2021

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Jochen Renner, Städtisches Krankenhaus Kiel,
Klinik für Anästhesie und Operative Intensivmedizin

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Georg Lutter, Klinik für Herz- und Gefäßchi-
rurgie

Tag der mündlichen Prüfung: 06.04.2023

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 02.11.2022

gez.: Priv.-Doz. Dr. Dirk Schädler

(Vorsitzender der Prüfungskommission)

Hiermit erkläre ich, Tabea Clara Schäfer, dass die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema:

Eine neue, kontinuierliche, nicht-invasive Hämoglobin-Messmethodik bei Säuglingen und Kleinkindern vor und nach operativer Korrektur eines angeborenen Herzfehlers: Vergleich mit dem klinischen Goldstandard der Fluoreszenz-Durchflusszytometrie und einem Point-of-Care Verfahren.

von mir selbst und ohne unzulässige Hilfe Dritter verfasst wurde, auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten darstellt und die benutzten Hilfsmittel sowie die Literatur vollständig angegeben sind. Alle Stellen der Arbeit, die wörtlich oder sinngemäß aus anderen Quellen übernommen wurden, sind als solche kenntlich gemacht. Die Arbeit wurde in gleicher und ähnlicher Form noch keiner Prüfungsbehörde vorgelegt. Bisher habe ich in keinem medizinischen Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation eingereicht.

Hannover, den 29.11.2021

Tabea Clara Schäfer

INHALTSVERZEICHNIS

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

V

1 EINLEITUNG

1

1.1 ANÄSTHESIOLOGISCHE MONITORINGVERFAHREN, INVASIVE UND NICHT-INVASIVE VERFAHREN

1

1.2 NICHT-INVASIVE HÄMOGLOBINMESSMETHODIK UND IHRE RELEVANZ

3

1.3 DAS VERFAHREN DER STUDIE

5

1.4 FRAGESTELLUNG UND ZIELE DER STUDIE

6

2 ALLGEMEINER TEIL

7

2.1 HÄMOGLOBINWERT

7

2.2 HÄMOTHERAPIE

7

2.3 ANGEBORENE HERZFEHLER

9

2.3.1 VENTRIKELSEPTUMDEFEKT (VSD)

10

2.3.2 VORHOFSEPTUMDEFEKT (ASD)

10

2.3.3 AORTENISTHMUSSTENOSE (ISTA)

11

2.3.4 FALLOT-TETRALOGIE

11

2.3.5 TRANSPOSITION DER GROßEN ARTERIEN (TGA)

12

2.3.6 TRUNCUS ARTERIOSUS COMMUNIS (TAC)

12

2.3.7 HYPOPLASTISCHES LINKSHERZSYNDROM (HLHS)

13

2.4 OPERATIONEN BEI HERZFEHLERN MIT EINEM UNIVENTRIKULÄREN HERZEN

13

2.4.1 NORWOOD OPERATION

13

2.4.2 HEMIFONTANOPERATION

14

2.4.3 FONTANOPERATION

14

2.5	HERZ-LUNGEN-MASCHINE	14
<u>3</u>	<u>MATERIAL UND METHODEN</u>	<u>16</u>
3.1	RAHMENDATEN DER STUDIE	16
3.2	PATIENTENKOLLEKTIV	17
3.3	MESSMETHODIKEN	17
3.3.1	LABORCHEMISCHE HÄMOGLOBINMESSUNG	17
3.3.2	POINT-OF-CARE-CO-OXIMETER (POC-OXIMETER)	18
3.3.3	MASIMO RADICAL 7, NICHT-INVASIVE HÄMOGLOBINMESSUNG	19
3.3.4	PRINZIP DER PULSOXIMETRIE	21
3.4	STUDIENAUFBAU	22
3.5	STATISTISCHE METHODEN	24
3.5.1	HYPOTHESE DER STUDIE	25
3.5.2	STATISTISCHE BERECHNUNGEN	25
3.5.3	DER T-TEST	25
3.5.4	LINEARE REGRESSIONSANALYSE	27
3.5.5	KORRELATIONSKOEFFIZIENT	27
3.5.6	BLAND-ALTMAN-DIAGRAMM	27
3.5.7	GRAPHISCHE DARSTELLUNG DER ERGEBNISSE	29
<u>4</u>	<u>ERGEBNISSE</u>	<u>30</u>
4.1	DEMOGRAPHISCHE DATEN	30
4.2	DATEN DER DREI VERSCHIEDENEN MESSTECHNOLOGIEN / KONKORDANZANALYSE	31
4.3	ABHÄNGIGKEIT DER DATEN VOM PERFUSIONSINDEX	37

4.4	LOW SIGNAL QUALITY (LSQ)	39
<u>5</u>	<u>DISKUSSION</u>	<u>40</u>
5.1	VERGLEICH DER MESSTECHNOLOGIEN	40
5.1.1	MEDIAN UND QUARTILE	40
5.1.2	LINEARE REGRESSION	41
5.1.3	BLAND-ALTMAN-ANALYSE	41
5.1.4	AUSREIßER	42
5.1.5	AUSFALLRATE	42
5.2	EINFLUSSFAKTOREN AUF DIE MESSUNGEN	42
5.2.1	PERFUSIONSINDEX	43
5.2.2	LOW SIGNAL QUALITY INDICATOR	43
5.3	LIMITATIONEN DES STUDIENMODELLS	44
5.3.1	SENSORAPPLIKATION	44
5.3.2	FEHLENDE MESSUNGEN IM UNTEREN BEREICH	44
5.3.3	ALARME	45
5.3.4	BESONDERES PATIENTENKOLLEKTIV ALS PROBLEMFAKTOR	46
5.4	BLICK IN DIE ZUKUNFT – INTERPRETATION DER ERGEBNISSE UND EINORDNUNG IN DEN KLINISCHEN KONTEXT	46
<u>6</u>	<u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	<u>48</u>
<u>7</u>	<u>TABELLENVERZEICHNIS</u>	<u>50</u>
<u>8</u>	<u>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</u>	<u>50</u>
<u>9</u>	<u>LITERATUR UND QUELLENVERZEICHNIS</u>	<u>51</u>

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ASD	Vorhofseptumdefekt
BGA	Blutgasanalyse
CPB	Kardiopulmonaler Bypass
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
EK	Erythrozytenkonzentrat
EKG	Elektrokardiogramm
Hb	Hämoglobin
HiCN-Methode	Bestimmungsverfahren für Hämoglobin auf Basis des Cyanhämoglobins
HLM	Herz-Lungen-Maschine
HZV	Herzzeitvolumen
ISTA	Aortenisthmusstenose
LabHb	laborchemisch ermittelter Hämoglobinwert
LED	lichtemittierende Diode
LOA	Limit of Agreements
LSQ	„Low Signal Quality“, Anzeige einer niedrigen Signalqualität
MAD	Mittlerer arterieller Druck
NIRS	Nah-Infrarot-Spektroskopie
OP/OPs	Operation/Operationen
PE	Prozentualer Fehler

PI	Perfusionsindex
POC	Point of Care
POCHb	durch das Point-of-Care Gerät ermitteltes Hämoglobin
PVI	Pleth Variability Index
Signal IQ	Signal Identification and Quality Indicator
SIRS	Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom
SpHb	nicht invasiv ermitteltes Gesamthämoglobin
SpOC	nicht invasiv errechneter Sauerstoffgehalt des Blutes
SpO2	nicht invasiv ermittelte Sauerstoffsättigung
SD	Standardabweichung
TAC	Truncus arteriosus communis
TGA	Transposition der großen Arterien
URL	Uniform Resource Locator (Standard für die Adressierung einer Website im World Wide Web)
VSD	Ventrikelseptumdefekt
WHO	Weltgesundheitsorganisation
ZVD	Zentralvenöser Druck
ZVK	Zentralvenöser Katheter

1 Einleitung

1.1 Anästhesiologische Monitoringverfahren, invasive und nicht-invasive Verfahren

Eine Operation (OP), insbesondere bei Säuglingen und Kleinkindern, ist ein großer Eingriff in die menschliche Homöostase, der schwerwiegende Veränderungen der physiologischen Abläufe nach sich ziehen kann. Bei einer optimalen Narkoseführung, bei deren Aufrechterhaltung und bei der Therapie möglicher Komplikationen steht das frühzeitige Erkennen von Veränderungen in der Physiologie und Pathophysiologie des Patienten¹ im Vordergrund. Aufgrund der häufig erst späten klinischen Manifestation von Komplikationen reicht eine klinische Einschätzung oft nicht mehr für eine zeitige Therapie aus, so dass andere, zum Teil invasive Messverfahren in den Vordergrund treten mit dem Ziel den Anästhesisten bei der Überwachung zu entlasten (List et al., 1996).

So entwickelte sich mit der Zeit das heute als unentbehrlich angesehene hämodynamische Basis-Monitoring. Dazu gehören standardmäßig: die nicht-invasive Blutdruckmessung nach Riva-Rocci, eine Ableitung der Herzaktionen mittels Elektrokardiogramm (EKG), die Relaxometrie, gegebenenfalls eine Temperaturüberwachung und die durch das Beatmungsgerät gemessene endexpiratorische CO₂-Konzentration sowie die Narkosegasmessung. Auch die Pulsoxymetrie gilt heute als essenziell für das Monitoring und für die Ausrüstung am Standardarbeitsplatz. Bei größeren und länger andauernden OPs mit erwartungsmäßig deutlichen Schwankungen der Hämodynamik ist ein erweitertes hämodynamisches Monitoring indiziert, bestehend aus einer invasiven Blutdruckmessung, einem zentralvenösen Katheter (ZVK) und/oder einem Pulmonalkatheter zur Erkennung einer unzureichenden Organperfusion und eventueller Schockzustände (Huber und Rockmann, 2008). Laut Klues et al. (1998) sind jedoch auch die Risiken

¹ Für eine bessere Lesbarkeit des Textes und somit auch für ein besseres Verständnis der Thematik wird in der folgenden Arbeit auf die Verwendung der männlichen und weiblichen Formen (z.B. Patienten/Patientinnen, Probanden/Probandinnen) verzichtet. Es wird stattdessen das generische Maskulinum benutzt, das in der deutschen Sprache traditionell vom Geschlecht abstrahiert, weil es in einem verallgemeinernden Sinn sowohl die maskuline als auch die feminine Bedeutung beinhaltet.

und Komplikationen eines invasiven Monitorings nicht außer Acht zu lassen. Die Anlage eines Pulmonalkatheters z.B. kann folglich mit Arrhythmien, Thrombenbildung, Endokarditiden und sogar mit einer Pulmonalaruptur einhergehen (ebd.). Daher ist ein kritisches Abwägen zwischen Nutzen und Risiko essenziell.

Um solchen Problemen aus dem Weg zu gehen und um ein Monitoring auch für Risikopatienten möglich zu machen, ging der Trend in den letzten Jahren in Richtung weniger invasiver bzw. auch nicht-invasiver Verfahren. Hierzu gehören Entwicklungen, wie das PiCCO-System, das gering invasiv mit nur einem Zugang (meist in der Leiste) durch Thermodilution das Herzzeitvolumen (HZV) sowie viele weitere Parameter (z.B. das extravasale Lungenvolumen) errechnet (Sakka et al., 2012). Durch andere Systeme wie z.B. die Nah-Infrarot-Spektroskopie (NIRS), die komplett nicht-invasiv den Sauerstoffgehalt des cerebralen Kortex misst, ist eine Überwachung der zerebralen Sauerstoffversorgung möglich. Hierdurch können neurologische Folgeschäden vermieden werden (Scheeren et al., 2019).

Doch gerade in Patientenkollektiven mit Risikogruppen sind viele der nicht-invasiven Monitoringsysteme noch nicht umfangreich getestet worden und somit noch nicht klinisch etabliert. Eine Gruppe dieser anästhesiologischen Risikopatienten sind Kleinkinder, Säuglinge und Neonaten, insbesondere bei großen operativen Eingriffen. Wenn zusätzlich dazu noch ein angeborener Herzfehler besteht, erhöht sich die peri- und postoperative Mortalität signifikant (Junghare und Desurkar, 2017). Blut- und Volumenverluste kann der pädiatrische Patient nur unzureichend ausgleichen. Das HZV eines Neugeborenen und Kleinkindes kann wegen der bereits im Vorfeld physiologischerweise bestehenden hohen Herzfrequenz sowie der schon vorbestehenden hohen Sauerstoffversorgung nicht mehr, wie beim Erwachsenen, im Falle eines Volumenverlustes gesteigert werden. Bei großem Blut- oder Volumenverlust kommt es daher bei pädiatrischen Patienten sehr schnell zu einem hämorrhagischen oder hypovolämischen Schockgeschehen (Adams, 2005). Daher hat eine perioperative Überwachung des Blutvolumens bei dieser Risikogruppe von Patienten einen besonders hohen Stellenwert. Eine Hämoglobinbestimmung geht jedoch jeweils aufgrund der zusätzlichen Blutentnahme mit zeitgleich vermehrtem Blutverlust einher. Deswegen wäre gerade in diesem Bereich der Einsatz einer nicht-invasiven Monitoringtechnologie von Vorteil für den Patienten und das anästhesiologische Management. In besonderer Weise gilt dies für die Gruppe der pädiatrischen Patienten mit angeborenen Herzfehlern. Bei diesen Patienten kommt es häufig zu einer Frühgeburtlichkeit, die mit einem geringen Geburtsgewicht einhergeht.

Dadurch besteht primär schon eine signifikant höhere Mortalität (Alarcorn Manchego et al. 2018). Zudem zeigen sich oftmals bereits Zeichen einer Herzinsuffizienz, die z.B. das intraoperative Volumenmanagement erschweren. Besonders die zyanotischen Herzfehler erfordern – aufgrund der bereits vorbestehenden schlechteren Sauerstoffversorgung – ein optimales intraoperatives Blut- und Volumenmanagement.

1.2 Nicht-invasive Hämoglobinmessmethodik und ihre Relevanz

In dieser Dissertation wird eine nicht-invasive Monitoringtechnologie, die zur Weiterentwicklung der Patientensicherheit und Minimierung des intraoperativen Blut- und Volumenverlustes entwickelt wurde, näher betrachtet. Es handelt sich um die Technologie der Firma MASIMO, die nicht-invasiv den Hämoglobingehalt des Blutes mittels Photospektrometrie über einen Klebesensor an Finger oder Zeh, also ohne Notwendigkeit einer Punktion der Gefäße, misst. Da die intraoperative akute Blutung ein relevantes Problem in der Anästhesie darstellt, ist die Kontrolle des Hämoglobingehaltes während großer OPs für die Patientensicherheit und das Ergebnis (Outcome) bedeutsam. Nicht nur in der Normalbevölkerung, sondern vor allen Dingen bei chirurgischen und intensivpflichtigen Patienten führt eine Blutarmut zu einer erhöhten Morbidität und Mortalität (Kulier und Gombotz, 2001). Bei akutem Auftreten einer Anämie kann diese unter Umständen zu einem hämorrhagischen Schock führen. Dabei kommt es zu einer Minderdurchblutung des Gewebes und der Organe (ebd.). Damit das Leben des Patienten durch Blutverlust während der Operation nicht in Gefahr gerät, muss eine adäquate Volumen- und Hämotherapie durchgeführt werden. Dafür ist ein entsprechendes Monitoring des Patienten unabdingbar. Mithilfe eines verlässlichen, spezifischen Monitorings kann eine Blutung in vielen Fällen rechtzeitig erkannt und therapiert werden (Liumbruno et al., 2011).

Bei den meisten OPs wird keine Bluttransfusion notwendig. Aber gerade bei OPs, die mit einem hohen Blutverlust einhergehen, ist es wichtig, sich einen Überblick über den Blutdruck, die Herzfrequenz, den zentralvenösen Druck, die Sauerstoffsättigung und den Hämoglobinwert (Hb-Wert) zu verschaffen. Dies wird durch das oben skizzierte anästhesiologische Monitoring und dessen Auswertung möglich. Um den Hb-Wert zu ermitteln, ist standardmäßig eine Blutentnahme aus dem arteriellen oder venösen Zugang nötig. Die Probe wird dann durch ein Point-of-Care-Gerät (POC-Gerät), das meistens direkt im OP-Saal vorhanden ist, auf verschiedene Merkmale hin untersucht. Diese sogenannten Blutgasanalysen (BGAs) werden zu verschiedenen Zeitpunkten während der Operation durchgeführt, um erstens die Blutgase, den pH-Wert und die Elektrolyte

zu überprüfen und zweitens aber auch den Hb-Wert zu ermitteln. Der aktuelle Hb-Wert und der Trend der einzelnen Werte gibt im Wesentlichen Aufschluss über Blutverlust und Volumenstatus des Patienten. Er ist essenziell für die Erkennung einer Anämie und für den Verlauf des weiteren Blutmanagements (Suehiro et al., 2015). Laut Lee et al. (2014) beruhen Transfusionsentscheidungen in meisten Fällen auf dem aktuellen Hb-Wert. Als problematisch eingestuft werden jedoch die Invasivität, der zusätzliche Blutverlust, die fehlende Kontinuität der Werte und der Zeitaufwand bei dieser Technik (Macknet et al., 2015).

Neuere Technologien, wie die oben erwähnte nicht-invasive Hämoglobinemessung der Firma MASIMO benötigen keine invasive Blutentnahme und ermitteln mittels Photo-spektrometrie den roten Blutfarbstoff. Dies senkt das Infektionsrisiko, das durch eine Punktion der Gefäße entsteht, und verringert den Blutverlust. Außerdem misst das MASIMO Gerät nicht nur zu bestimmten Zeitpunkten den Hb-Wert, sondern zeigt ihn bei genügendem Blutfluss, der durch den Perfusionsindex abgebildet wird, kontinuierlich während der gesamten Operation an. Diese Tatsache hat den Vorteil, dass Trends – wie zum Beispiel das plötzliche Absinken des Hb-Wertes – schneller erkannt werden können. Darüber hinaus spielt auch der Zeitfaktor eine Rolle: die Blutentnahme für die BGAs und die Auswertung durch das POC-Gerät nehmen deutlich mehr Zeit in Anspruch. In kritischen Situationen könnte das Outcome des Patienten durch die Zeiterparnis im Rahmen der nicht-invasiven Hämoglobinemessung positiv beeinflusst werden.

Dasselbe Gerät der Firma MASIMO, das den Hb-Wert nicht-invasiv misst, zeigt darüber hinaus auch noch weitere Parameter an, von denen ein Wert Informationen über den Volumenstatus und über die Volumenreagibilität des Patienten geben soll. Bei kritisch kranken Patienten ist es wichtig zu wissen, welche durch eine Volumengabe mit einem gesteigerten Blutfluss reagieren würden (Auler et al., 2008). Ein Gerät, das darüber nicht-invasiv eine Auskunft gibt, könnte in Zukunft ebenfalls eine brauchbare Anwendung in der Anästhesie finden, da sowohl ein zu niedriger als auch ein zu hoher Volumenhaushalt zu Problemen führen kann. Der perioperative Flüssigkeitsmangel kann zu einer Minderdurchblutung der Organe und somit zu einer Hypoxie führen, während die Hypervolämie zu interstitiellen Ödemen führen und z.B. das Auftreten einer postoperativen, prolongierten Darmatonie begünstigen kann (Beckmann et al., 2012).

Die oben genannten Problemstellungen bezüglich des aktuellen Hämotherapie- und Volumetherapie-Monitorings treffen besonders bei großen Herz-OPs zu, weil diese mit

hohen Blutverlusten, eventuell niedrigen Sauerstoffsättigungswerten (z.B. bei einem zyanotischen Herzfehler) und bereits vorbelasteten Herzen, die einer besonders vorsichtigen Volumenbilanzierung bedürfen, einhergehen. Eine nicht-invasive Hb-Messung und eine Beurteilung des Volumenstatus könnten hier eindeutig zu Vorteilen und Zeitersparnissen im anästhesiologischen Management führen. Dies trifft insbesondere für Operationen an Kindern zu. Gerade bei Neugeborenen und Kleinkindern kann es aufgrund des viel kleineren Blutvolumens durch häufige Blutentnahmen schneller zu einer Anämie oder Hypovolämie kommen (Park et al., 2012).

Kritisch zu betrachten ist jedoch die Tatsache, dass die nicht-invasive Hb-Messung in früheren Studien sehr konträr bewertet wurde. Beispielhaft werden hier zwei Studien hervorgehoben: Berkow et al. (2011) beschreiben die nicht-invasive Messung mit einer weitgehenden Übereinstimmung der laborchemischen Messung und einer maximalen Abweichung von 1,5 g/l als klinisch relativ gut einsetzbar. In der Studie von Khalafallah et al. (2015) wird die Technologie dagegen nur als akzeptabel für die Identifikation einer Anämie bei männlichen Patienten ausgewiesen, während sie wegen unzureichender Präzision – die Abweichungen werden als zu hoch bewertet – nicht als absolute Messgröße für den Hb-Wert und als Basis für medizinische Entscheidungen akzeptiert wird. Gerade diese Diskrepanz in der vorliegenden Literatur weckt das Interesse, die Genauigkeit und klinische Anwendbarkeit des Gerätes erneut zu testen. Ein weiterer interessanter Faktor der Studie ist außerdem der Einsatz der Technologie bei Neugeborenen bis Kleinkindern als Patientenklientel, da das Verfahren bislang hauptsächlich in Studien mit Erwachsenen getestet und erforscht wurde.

1.3 Das Verfahren der Studie

Im Mittelpunkt der Studie steht das Gerät Radical 7 der Firma MASIMO, das durch ein nicht-invasives Verfahren den Hb-Wert ermitteln kann. Es soll getestet werden, wie gut die Hb-Werte der nicht-invasiven Messung mit der laborchemischen Bestimmung, also dem aktuellen Goldstandard (Zijlstra et al., 1961), übereinstimmen, und inwiefern die Technologie im klinischen Alltag anwendbar ist und nützlich sein kann. Nach der Durchführung schon ähnlicher Studien an anderen Patientenkollektiven mit dem Vorgängermodell des MASIMO Radical 7 ist es interessant zu ermitteln, ob nach dem Software-Update präzisere Daten entstehen, um die teils konträren Studienergebnisse weiter einordnen zu können. Das Softwareupdate wurde 2014 von der Firma zur Reduktion von Messungenauigkeiten entwickelt. Des Weiteren wurde als neues Feature eine

„Low Quality“-Anzeige (LSQ-Anzeige) programmiert, die den Arzt bei schwierigen Messbedingungen über eventuelle Fehlmessungen informieren soll.

In unserer Studie wurden 60 pädiatrische Patienten mit einem Gewicht zwischen drei und 20 kg eingeschlossen. Jeweils zu vier Zeitpunkten wurden Messwerte erhoben, um die Ergebnisse des nicht invasiv gemessenen Hb-Wertes dem POC-Gerät und der laborchemischen Messung gegenüberzustellen. Da die Entnahme regelmäßiger BGAs zum Standard beim anästhesiologischen Monitoring gehört, wurden diese ebenfalls zu allen vier Zeitpunkten ermittelt. Zur Minimierung der Blutentnahmen erfolgte nur zu zwei Zeitpunkten davon (vor- und nach Bypass) eine laborchemische Kontrolle, da diese im Gegensatz zur BGA über das Standard Monitoring hinaus geht und für die Patienten einen erhöhten Blutverlust bedeutet. Zu allen Zeitpunkten wurden über den Hb-Wert hinaus wichtige hämodynamische Monitoringparameter festgehalten, die für eine spätere Diskussion der Ergebnisse interessant sein können.

1.4 Fragestellung und Ziele der Studie

In der Studie sollen folgende Fragestellungen bearbeitet werden:

1. Sind die Werte und Ergebnisse der nicht-invasiven Hämoglobinbestimmung valide und klinisch anwendbar?
2. Ist die MASIMO Technologie auch bei besonderen Patientengruppen, wie beispielsweise an pädiatrischen Patienten mit angeborenem Herzfehler, ohne Einschränkungen einzusetzen?
3. Wie hoch ist die Versagerquote?
4. Gibt es Unterschiede der Ergebnisse vor und nach dem Bypass, also vor und nach der Herzfehler(teil-)reparatur?
5. Welchen Einfluss hat der Perfusionsindex auf die Messungen?
6. Welche Rolle spielt die von MASIMO neu entwickelte Funktion des „LSQ“? Kann sie tatsächlich Aufschluss über die Messgenauigkeit geben?

2 Allgemeiner Teil

2.1 Hämoglobinwert

Das Hämoglobin wurde 1840 von Friedrich Ludwig Hünefeld entdeckt. Es ist der rote Blutfarbstoff des Menschen, der für den Sauerstofftransport im Blut zuständig ist. Außerdem beteiligt es sich zusätzlich am Transport des Kohlendioxids im Blut und an der Pufferung zur Aufrechterhaltung der normalen Wasserstoffionenkonzentration im Extrazellulärraum (Löffler und Petrides, 1998).

Es ist ein kugelförmiges Molekül, das aus vier Untereinheiten, also einer alpha- und beta-Kette und einer prosthetischen Gruppe, besteht (Rhinesmith et al., 1958). Jede Untereinheit trägt in ihrem Inneren eine Häm-Gruppe, mit der sie über eine koordinative Bindung (Histidin) und hydrophobe Wechselwirkungen verbunden ist. Beim Sauerstofftransport wird der Sauerstoff reversibel an das Hämeisen angelagert (Löffler und Petrides, 1998). Dieser Vorgang wird auch als Oxygenierung bezeichnet. Die Hämoglobinkonzentration im Blut des Patienten wird in g/l angegeben.

Für die Sauerstoffversorgung des Patienten ist die Hämoglobinkonzentration ein wichtiges Maß. Neben den Parametern zur Beurteilung des Volumenstatus, dem Blutdruck und weiteren Parametern des kardiopulmonalen Status des Patienten ist der Hämoglobinwert ein weiterer, essenzieller Parameter im gesamten perioperativen Bereich.

2.2 Hämotherapie

Patienten, die ein Risiko für eine Anämie und einen großen Blutverlust haben, müssen engmaschig überwacht und im Rahmen eines individualisierten „Patienten-Blut-Managements“ angemessen behandelt werden. Eine akut auftretende Blutarmut kann verheerende Folgen für die Durchblutung des menschlichen Gewebes und somit für das Therapieergebnis (Outcome) des Patienten haben oder sogar bis zum Tod führen. Wie Irita 2011 im „Korean Journal of Anesthesiology“ beschrieb, ist die schwere Hämorrhagie sogar die häufigste Ursache für ein Versterben im Operationssaal.

Zunächst ist bei akuter Blutung eine Blutstillung und eine angemessene Volumengabe indiziert. Eine Bluttransfusion wird laut Müller et al. (2015) als „Ultima Ratio“ der Anämiebehandlung angesehen. Das sogenannte Patienten-Blut-Management ist ein evidenz-basiertes und multidisziplinär angewandtes Verfahren bei Patienten, die an einer Anämie leiden oder z.B. durch einen operativen Eingriff Bluttransfusionen brauchen. Es beinhaltet die Optimierung der Menge der roten Blutzellen, die Minimierung des Blut-

verlusts und soll die Entscheidung zur Bluttransfusion erleichtern. Das Ziel ist hierbei die Sicherheit des Patienten und der weitere komplikationslose klinische Verlauf. Dabei muss für jeden Patienten und jede Situation individuell entschieden werden, ob der Patient durch die Folgen der Anämie (z.B. schlechtes postoperatives Outcome, hohe Infektionsraten) oder durch eventuelle Folgen der Bluttransfusion (z.B. Mortalität durch Bluttransfusionsvorfälle) mehr bedroht ist (Fischer et al., 2015).

Die Bundesärztekammer legt in ihren Leitlinien zur Hämotherapie aus dem Jahr 2014 fest, dass sich Indikationen zur Bluttransfusion durch den Hb-Wert und den Hämatokritwert ergeben. Der Arzt sollte aber insbesondere auch auf den klinischen Status des Patienten achten. Demnach bezieht sich die Menge des zu transfundierenden Blutes auf den momentanen und noch zu erwartenden Blutverlust sowie zusätzlich auf die Klinik des Patienten. Laut Meybohm et al. (2017) soll im Rahmen von Transfusionsentscheidungen nach patienteneigenen Ressourcen gesucht werden. Diese sollen geschont und gestärkt werden, um sie in der Therapie einer Anämie anwenden zu können. Dazu gehören zum Beispiel: die Diagnostik und Therapie einer präoperativen Anämie, die Minimierung des perioperativen Blutverlusts, blutsparende Operationstechniken, restriktive diagnostische Blutentnahmen, die Ausschöpfung der individuellen Anämietoleranz, optimale Gerinnungs- und Hämotherapiekonzepte sowie eine leitliniengerechte, rationale Indikationsstellung des Einsatzes von Erythrozytenkonzentraten (EKs).

Eine Anämie, d.h. Blutarmut, entspricht nach Leitlinien der Weltgesundheitsorganisation (WHO) bei erwachsenen Frauen einem Hb-Gehalt unter 12 g/dl und bei Männern unter 13 g/dl (Shander et al., 2012). Es gibt konkrete Leitlinien, abhängig von der Hb-Konzentration sowie von dem Vorliegen von Symptomen, um Transfusionsentscheidungen beim erwachsenen Patienten zu begleiten. Im Artikel „Transfusion strategies for patients in pediatric intensive care units“ von Lacroix et al. (2007) wird betont, dass die Hb-Konzentration für die Indikation einer EK-Transfusion bei Kindern im klinisch kritischen Zustand dagegen nicht bekannt sei. Gleichwohl ist die Überwachung des Hb-Wertes und des klinischen Bildes des Patienten wichtig.

Um den genauen perioperativen Blutstatus des Patienten zu ermitteln, sind Geräte, die u.a. den Hb-Wert des Patienten anzeigen, wie beispielsweise das in dieser Arbeit vorgestellte POC-Gerät (Gem Premier 3500, Werfen, Wien, Österreich) oder auch das in dieser Dissertation untersuchte Masimo-Radical-7-Gerät sehr nützlich. Die angezeigten Werte helfen den behandelnden Ärzten, wie in dem vorherigen Abschnitt schon erwähnt, über das Blutmanagement zu entscheiden. Laut Holtby et al. (2012) könnten

solche Technologien in Zukunft sogar unnötige Transfusionen verhindern. Chen et al. weisen 2016 in ihrem Artikel „Effect of Point-of-Care hemoglobin/hematocrit devices and autologous blood salvage on reduction of perioperative allogeneic blood transfusion“ darauf hin, dass durch die Nutzung von POC-Geräten signifikant weniger Bluttransfusionen notwendig waren.

2.3 Angeborene Herzfehler

Angeborene Herzfehler (kongenitale Vitien) sind die häufigsten Fehlbildungen. Auf 1.000 Geburten kommen ca. acht bis neun Fälle von angeborenen Herzfehlern (Ossa Galvis und Mendez, 2019). Dabei gibt es verschiedene Arten von Herzfehlern. Prinzipiell kann man zyanotische von azyanotischen Herzfehlern unterscheiden, wobei die azyanotischen Herzfehler häufiger sind und meist eine bessere Prognose haben. Diese gehen mit einem Links-Rechts-Shunt einher. Das heißt, dass sauerstoffreiches Blut aus dem linken Kreislauf aufgrund einer Fehlschaltung erneut in den rechten, pulmonalen Kreislauf gelangt. Dadurch kommt es zu einer Mehrbelastung der Lungenstrombahn sowie zu einem geringeren Output in den großen Kreislauf. Wenn der azyanotische Herzfehler im Verlauf nicht korrigiert wird, kann es zu einer Eisenmengerreaktion mit der Entwicklung einer pulmonalen Hypertonie und folglich zu einer Umkehrung des Shunts kommen (Gorenflo et al., 2019).

Ein zyanotischer Herzfehler macht nur 25 Prozent aller angeborenen Herzfehler aus (Ossa Galvis und Mendez, 2019). Er ist durch einen Rechts-Links-Shunt auf kardialer Ebene charakterisiert. Das vom Herzen ausgeworfene Blutvolumen in den großen Körperkreislauf ist also sauerstoffärmer, da es noch nicht die pulmonale Strombahn passiert hat (Günthard und Lewin, 2010). Klinisch äußert sich die Zyanose in einer Blauverfärbung der Haut, Schleimhäute und Akren. Damit ein Neugeborenes mit dieser angeborenen Malformation überleben kann, muss vor der endgültigen operativen Korrektur des Fehlers der Ductus arteriosus Botalli offen gehalten werden. Es handelt sich bei diesem um einen Kurzschluss im fetalen Blutkreislauf zwischen der Aorta und dem Truncus pulmonalis. Dadurch wird die Lunge bei fehlender Belüftung im Mutterleib zur Versorgung des Gewebes marginal durchblutet. Physiologischerweise verschließt sich der Ductus nach Geburt und somit nach Beginn der pulmonalen Ventilation durch die Druckerhöhung im Lungenkreislauf nach einigen Tagen. Bei zyanotischen Herzfehlern ist ein Offenhalten des Ductus durch Medikamente wie z.B. Prostaglandin E oft die einzige Möglichkeit sauerstoffreiches Blut in den großen Kreislauf umzuleiten. Als Ultima

Ratio muss in anderen Fällen teilweise notfallmäßig operativ ein Shunt angelegt werden (Waldmann und Wernly, 1999).

Kritisch sind die angeborenen Herzfehler vor allem dann, wenn Symptome einer Herzinsuffizienz wie z.B. beim Neugeborenen vermehrtes Schwitzen, Trink- und Gedeihstörung und eine Tachypnoe sowie eine Hypoxämie schon im ersten Lebensmonat auftreten (Khalil, 2019). Es gibt jedoch auch asymptomatische Herzfehler, die sich je nach Ausprägung teilweise erst im Erwachsenenalter manifestieren. Meist werden die Herzfehler heutzutage durch sonographische Untersuchungen jedoch schon pränatal diagnostiziert.

In unserer Studie werden sowohl Neugeborene und Kleinkinder mit einer zyanotischen sowie mit einer nicht-zyanotischen kongenitalen Herzerkrankung eingeschlossen. Im Folgenden werden alle angeborenen Herzfehler, die in der Studie berücksichtigt werden, kurz erläutert. Dabei erfolgt eine Auflistung nach Häufigkeit des Auftretens des jeweiligen Herzfehlers:

2.3.1 Ventrikelseptumdefekt (VSD)

Bei einem VSD handelt es sich um einen angeborenen Weichteildefekt in der Scheidewand zwischen den beiden Ventrikeln. Er ist der häufigste angeborene Herzfehler. Wie beim Vorhofseptumdefekt (ASD) bestimmt die Größe des Defektes die Auswirkung auf die Pumpfunktion des Herzens (Lewin, 2010). Ist die Volumenbelastung des rechten Herzens enorm, kann es auch hier im Verlauf zu einer Eisenmengerreaktion kommen. Bei größeren Defekten ist also eine frühe Operation im Kindesalter mit Übernähung des Septumdefektes indiziert. Kleinere Defekte verschließen sich oft spontan (Khalil, 2019).

2.3.2 Vorhofseptumdefekt (ASD)

Der ASD ist der zweithäufigste angeborene Herzfehler. Hierbei handelt es sich, wie der Name schon impliziert, um einen Defekt in der Trennwand zwischen linkem und rechtem Vorhof. Hierdurch kommt es zu einem Links-Rechts-Shunt, weil das Volumen durch den größeren Druck im linken Vorhof in den rechten Vorhof gedrückt wird. Der Defekt kann je nach Lage in drei Typen unterschieden werden: der Sekundumtyp (mit 80% der häufigste), der Primumtyp und der Sinus-Venosus-Typ (Khalil et al, 2019). Der Sekundumtyp liegt im mittleren Teil der Scheidewand und kann häufig mit einem Herzkathetereingriff korrigiert werden, während die anderen beiden Typen eigentlich bei entsprechender Größe des Defektes immer operiert werden müssen (Fischer, 2010). Aufgrund der anatomischen Druckverhältnisse im Herzen kann es bei diesem Herzfeh-

ler – wie oben schon beschrieben – bei längerfristiger Mehrbelastung des rechten Herzens im Verlauf zu einer pulmonalen Hypertonie mit eventuell nachfolgender Eisenmengerreaktion und Umkehrung des Shunts führen (Basit et al., 2021).

2.3.3 Aortenisthmusstenose (ISTA)

Die ISTA hat einen Anteil von 5 bis 7 Prozent an den angeborenen Herzfehlern. Hierbei handelt es sich jedoch genau genommen nicht um einen Herzfehler, sondern um eine angeborene Verengung der Aorta (Schubert et al., 2012). Der Aortenisthmus ist definiert als der Übergang zwischen dem Aortenbogen und der Aorta descendens. Da eine ausbleibende Operation im Verlauf zu einem brachiozephalen Hypertonus und anderen Langzeitfolgen wie der erhöhten Gefahr einer Aortenruptur oder Ausbildung von Aneurysmen führen kann, ist eine Operation bereits im Kindesalter zu empfehlen (ebd.). Bei Neugeborenen mit hochgradiger ISTA ist die Durchblutung der unteren Körperhälfte inklusive aller Organe von einem offenen Ductus arteriosus abhängig. Hier ist eine Operation dringlich indiziert (Rüffer et al. 2014). Bei kurzstreckiger Stenose kann der Teil entfernt werden und dann eine End-zu-End-Anastomose erfolgen. Sind diese langstreckig, erfolgt eine etwas kompliziertere Rekonstruktion. Bei der Operation einer ISTA ist der Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine in den meisten Fällen nicht notwendig (Klinik für angeborene Herzfehler und Kinderkardiologie Kiel, 2012).

2.3.4 Fallot-Tetralogie

Die Fallot-Tetralogie ist der häufigste angeborene, zyanotische Herzfehler (Ossa Galvis und Mendez, 2019), hat aber nur einen Anteil von 5% an der Gesamtheit der angeborenen Herzfehler. Der Name leitet sich von der typischen Kombination aus drei Fehlbildungen des Herzens ab: einer Pulmonalklappenstenose, einem VSD und einer darüber reitenden Aorta, die dadurch auch sauerstoffarmes Blut aus dem rechten Ventrikel in den Körperkreislauf pumpt. Zusätzlich besteht eine rechtsventrikuläre Hypertrophie. Bei diesem Herzfehler wird je nach Ausprägung, Symptomatik und Komplexität der Fehlbildung primär eine Totalkorrektur oder zunächst einmal ein Voreingriff (Aufheben der Pulmonalklappe oder ein aortopulmonaler Shunt) durchgeführt. Der bekannteste Shunt ist der modifizierte Blalock-Taussig-Shunt, eine Verbindung zwischen der Arteria subclavia und Pulmonalarterie. Hierdurch wird eine Durchblutung der Lungenstrombahn sichergestellt (Baillaud und Anderson, 2009). Falls zunächst ein Voreingriff stattgefunden hat, wird schließlich eine vollständige Korrektur des Herzfehlers in einem Alter von vier bis sechs Monaten angestrebt.

2.3.5 Transposition der großen Arterien (TGA)

Nach der Fallot-Tetralogie handelt es sich bei der TGA um den zweithäufigsten angeborenen zyanotischen Herzfehler. Wie der Name schon verrät, sind die großen abführenden Gefäße der Herzkammern in diesem Fall vertauscht, sodass die Aorta aus dem rechten Herzen entspringt und die Pulmonalarterie aus dem Linken. Dadurch wird das sauerstoffarme Blut durch den großen Kreislauf gepumpt, während das mit Sauerstoff angereicherte Blut unentwegt die Lungenstrombahn passiert (Amir et al., 2016). Ein Überleben ist nur durch das medikamentöse oder ggf. auch interventionelle Offenhalten des Ductus arteriosus und des Foramen ovals nach Geburt zu erzielen. Dabei handelt es sich, wie oben schon erwähnt, um jeweils eine Querverbindung zwischen dem linken und rechten Herzen, die physiologischerweise bei Neugeborenen besteht und sich üblicherweise in den Tagen nach der Geburt von alleine zurückbildet. Es ist jedoch schon nach Geburt eine zeitnahe operative Korrektur des Herzfehlers indiziert. Laut des Deutschen Ärzteblatts (2001, S. A2964) ist "die prinzipiell wünschenswerte Korrektur auf arterieller Ebene nur in der frühen Neugeborenenphase möglich, da sonst der linke Ventrikel hypotrophiert und bei einer späteren Korrektur ebenfalls dem systemischen Widerstand nicht standhält." Ohne Operation überleben das erste Lebensjahr nur 10 bis 15 Prozent der Kinder mit diesem Herzfehler (Schmaltz, 2011). Die sogenannte Switchoperation besteht aus einem Umsetzen der großen Arterien mit Neueinnähen der Koronarien in die Aorta. Diese Operation wird normalerweise in den ersten zwei Lebenswochen durchgeführt (ebd.).

2.3.6 Truncus arteriosus communis (TAC)

Der TAC ist eine sehr selten vorkommende, kongenitale Fehlbildung des Herzens (1-2 Prozent aller Herzfehler), bei der es nur eine angelegte Ausflussbahn aus dem Herzen als gemeinsamen Truncus gibt. Dieser führt sowohl dem großen Körperkreislauf als auch den Koronarien und dem Lungenkreislauf gemischt arteriell-venöses Blut zu (Asfour, 2010). Er entsteht in der Embryonalzeit durch eine ausbleibende Trennung der Aorta und der Pulmonalarterie. Der Truncus reitet dabei in den meisten Fällen zusätzlich über einem hohen Ventrikelseptumdefekt und oft bestehen auch Klappenveränderungen (Barboza et al., 2002). Damit der angeborene Fehler nicht langfristig aufgrund eines zu hohen Druckes in der Lungenstrombahn zu einer vaskulären Obstruktion derselben führt, ist eine Operation im ersten Lebensjahr indiziert (Arslan et al., 2014). Hierbei wird der Scheidewanddefekt verschlossen und eine Trennung des gemeinsamen

Gefäßes in eine Pulmonalarterie und die Aorta vorgenommen. Darüber hinaus wird meist noch ein Homograft als Klappe eingesetzt.

2.3.7 Hypoplastisches Linksherzsyndrom (HLHS)

Beim HLHS handelt es sich um einen weiteren seltenen, zyanotischen Herzfehler, bei dem alle Strukturen des linken Herzens nur rudimentär ausgebildet sind. Er ist charakterisiert durch einen unterentwickelten linken Ventrikel mit Mitralklappenatresie oder -stenose und zusätzlichem, nur rudimentär angelegtem linken Ausflusstrakt, also Aortenklappe und Aortenbogen (Yabrodi und Mastropietro, 2017). Dadurch kann, sobald der Ductus arteriosus sich schließt, nicht ausreichend Blut in den großen Körperkreislauf ausgeworfen werden. Dies führt beim Patienten zu klinischen Zeichen des Schocks und zu einer Hypoxämie. Schon in der ersten Lebenswoche muss eine erste palliative OP, die Norwood-OP, erfolgen. In kurzen Abständen wird dann für das weitere Überleben des Kindes eine Hemi-Fontan- und eine Fontan-OP angeschlossen, die im Folgenden noch näher erklärt werden. Die einzige andere Therapiemöglichkeit ist die Herztransplantation (Connor und Thiagarajan, 2007).

2.4 Operationen bei Herzfehlern mit einem univentrikulären Herzen

Die Norwood-Operation sowie die Hemifontan- oder Fontanoperation sind Operationen, die bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern, die durch ein sogenanntes “univentrikuläres Herz” charakterisiert sind, angewandt werden. Dies ist zum Beispiel der Fall, wenn das linke Herz nach Geburt stark unterentwickelt ist (z.B. beim HLHS) oder durch eine andere Fehlbildung (wie z.B. eine Aortenklappenstenose) funktionell abgekoppelt wird. Nur durch ein offenes Foramen Ovale sowie durch den Ductus arteriosus Botalli ist in den ersten Lebenstagen eine Durchblutung des Körperkreislaufes möglich. Alle drei Operationen werden unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine durchgeführt.

2.4.1 Norwood Operation

Bei dieser Operation handelt es sich um eine palliative operative Prozedur, die 1980 durch William Norwood entwickelt wurde (Norwood et al., 1980). Zuvor galt das HLHS als inkurabel (vgl. Schulze-Everding et al., 1998). Die Norwood Operation ist der erste Teil einer dreiteiligen operativen Therapie bei einem HLHS und wird in den ersten Lebenstagen des Säuglings durchgeführt. Durch die Norwoodprozedur soll eine Durchblutung des großen Kreislaufes unabhängig vom offenen Ductus Botalli ermöglicht werden. Hierfür wird der Stamm der Arteria pulmonalis abgetrennt und mit der

meist rückgebliebenen Aorta verbunden. Die Neoaorta wird zusätzlich mittels eines Patches erweitert. Ebenso wird die Abtrennungsstelle der Pulmonalarterie mit einem Patch verschlossen. So wird der rechte Ventrikel zum funktionellen linken Ventrikel und speist die entstandene Neoaorta mit Blut. Damit die Lunge weiterhin an den kardialen Kreislauf angebunden ist, wird zusätzlich eine aus einem Kunststoffröhrchen bestehende Shuntverbindung (als modifizierter Blalock-Taussig-Shunt) zur Aorta geschaffen (Norwood et al., 1983). Auf der Vorhofebene wird das Septum entfernt, um eine Mischung des Blutes zu erzeugen. Laut Schulze-Everding et al. (1998, S.2260) ist das "Resultat dieser Norwood-I-Operation eine unphysiologische Parallelschaltung von Lungen- und Körperkreislauf. Die beiden noch folgenden Operationen dienen dazu, die Kreisläufe zu trennen und wieder seriell zu schalten."

2.4.2 Hemifontanoperation

Im Rahmen der Norwood-Operation wird ein univentrikuläres Herz geschaffen, das gemischt venös-arterielles Blut in den Kreislauf pumpt. Mit Wachstum und dadurch steigenden Sauerstoffbedarf des Kindes muss im Verlauf jedoch eine weitere Operation erfolgen. In der sogenannten Hemifontanoperation wird deshalb eine Verbindung zwischen der Vena Cava Superior und der Pulmonalarterie geschaffen. Das sauerstoffarme Blut aus dem oberen Teil des Körpers wird dadurch direkt in die Lungenstrombahn geleitet, damit dort eine Sauerstoffanreicherung stattfinden kann. Die Shuntverbindung aus der Norwood-Operation wird in diesem Eingriff entfernt (Schulze-Everding et al., 1998). Die Hemifontanoperation erfolgt meist in einem Alter von vier bis sechs Monaten.

2.4.3 Fontanoperation

In der dritten Operation wird schließlich auch die Vena Cava inferior, also die untere Hohlvene, vom rechten Vorhof abgetrennt und mittels Gore-Tex-Prothese durch den rechten Vorhof laufend mit der Pulmonalarterie verbunden (Schulze-Everding et al., 1998). Es kommt somit zu einer totalen cavopulmonalen Anastomose (TCPC). Als Überlaufventil wird oft ein Fenster in der Prothese belassen. Hier kann bei z.B. ansteigendem pulmonalem Druck das Blut ablaufen (Bridges et al, 1990).

2.5 Herz-Lungen-Maschine

Ein Großteil aller Herzoperationen ist nur an einem stillgelegten, also einem nicht schlagenden Herzen möglich. In diesem Fall muss eine Herz-Lungen-Maschine einge-

setzt werden, bei der für die Zeit des nicht schlagenden Herzens eine extrakorporale Zirkulation im Rahmen eines kardiopulmonalen Bypasses stattfindet, um eine kontinuierliche Versorgung des Patienten mit Sauerstoff zu gewährleisten. Hierfür muss das sauerstoffarme Blut aus dem Patienten im Bereich der Vena Cava Superior und der Vena Cava Inferior abgeleitet werden und durch die Herz-Lungen-Maschine gepumpt werden. Dort passiert es einen Oxygenator, der das Blut mit Sauerstoff anreichert, das CO₂ eliminiert und somit die Funktion der Lunge übernimmt. Danach wird das nun sauerstoffreiche Blut wieder in die Aorta oder eine große Beinarterie geleitet. Durch die Herz-Lungen-Maschine ist auch eine Temperaturoptimierung des Blutes und somit auch ein gutes Temperaturmanagement des Patienten möglich.

Damit ein Einsatz der extrakorporalen Zirkulation überhaupt erst möglich wird, muss eine Antikoagulation des Blutes mit Heparin erfolgen. Nach Beendigung des Bypasses kann eine Antagonisierung mit Protamin vorgenommen werden, um die Antikoagulation wieder aufzuheben.

Nachteile der extrakorporalen Zirkulation sind Komplikationen wie z.B. nachfolgende Organdysfunktionen: eine Herzinsuffizienz, renale Funktionsstörungen oder eine Veränderung der Gerinnung. Auch eine inflammatorische Reaktion des Patienten (SIRS) infolge des Bypasses ist keine Seltenheit (Baehner et al., 2012). Während des Einsatzes der Herz-Lungen-Maschine kommt es zu einer Änderung der Blutflusseigenschaften. Zunächst gab es lediglich Geräte, die im Gegensatz zu den physiologischen Eigenschaften des Blutflusses einen non-pulsatilen Fluss erzeugten. Mittlerweile wurden die Geräte weiterentwickelt, sodass ein pulsatiler Blutfluss nacherzeugt werden kann. Dieser nähert sich in seiner Pulsatilität jedoch nicht vollständig dem physiologischen Blutfluss an, zeigt in Studien aber eine verbesserte Mikrozirkulation des Gewebes (O'Neil et al., 2018).

3 Material und Methoden

Die bisherigen traditionellen Methoden zur Hb-Messung während Herz-OPs sind invasiv und bergen somit die Risiken einer Infektion und eines weiteren Blutverlustes. Darüber hinaus sind sie zeitintensiv und ermöglichen keine kontinuierliche Messung. Wünschenswert ist deshalb eine nichtinvasive und kontinuierliche Methode der Hb-Messung. Ein solches Verfahren bietet das Radical 7-Gerät der Firma Masimo durch Messung des nicht invasiv ermittelten Gesamthämoglobin (SpHb).

Leider haben frühere Studien zum Thema der Genauigkeit der SpHb-Messung bereits ergeben, dass das Gerät nicht in allen Situationen genaue Messwerte liefert. 2014 wurde deswegen für das Gerät eine neue Software auf den Markt gebracht

In der vorliegenden Dissertation wird die nicht-invasive Hb-Messung des 2008 herausgebrachten Radical 7-Geräts der Firma Masimo mit neuer Softwareversion von 2014 zwei anderen Verfahren aus dem traditionellen invasiven Monitoring gegenüberstellt. Dabei handelt es sich um die laborchemische Messung sowie die Bestimmung des Hb-Wertes durch ein POC-Gerät. Durch diese Gegenüberstellung soll ermittelt werden, ob es sich bei der Messung des Hb-Wertes durch das Masimo-Gerät mit neuer Software um ein Verfahren handelt, das der invasiven Messung des Hb-Wertes ebenbürtig ist und vergleichbar valide Ergebnisse bringt.

Für den Vergleich werden zu vier Zeitpunkten einer großen Herz-OP, in der zumeist auch eine Herz-Lungen-Maschine zum Einsatz kommt, Blutproben des Patienten entnommen. Die Blutproben werden zu allen Zeitpunkten durch das POC-BGA-Gerät ausgewertet und zu zwei Zeitpunkten zusätzlich auch in das Labor geschickt. Im Anschluss werden die so gewonnenen Daten mit den von unserem Masimo Gerät erhobenen und aufgezeichneten Werten verglichen.

3.1 Rahmendaten der Studie

Die Untersuchungen für die Studie wurden im Zeitraum der Jahre 2014 und 2015 an insgesamt 60 Patienten mit Herz-Thorax-chirurgischen Eingriffen am Uniklinikum Schleswig-Holstein Campus Kiel durchgeführt. Dabei wurden Neugeborene und Kleinkinder mit einem Gewicht von drei bis 20 Kilogramm in die Untersuchung einbezogen. Die Ein- und Ausschlusskriterien werden in der Tabelle 1 dokumentiert.

Die Teilnehmer bzw. deren Erziehungsberechtigten wurden zuvor sowohl mündlich als auch schriftlich mindestens einen Tag vor der OP aufgeklärt und um ihr Einverständnis

gebeten. Darüber hinaus wurde ihnen mitgeteilt, dass sie dieses jederzeit widerrufen könnten.

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Körpergewicht drei bis 20 kg	Körpergewicht > 20 kg und < drei kg
Indikation zur Herzoperation	Frühgeborene
Mündliche und schriftliche Aufklärung der Erziehungsberechtigten	Notfalloperationen
Schriftliche Einverständniserklärung	Kognitive Barrieren oder Sprachbarrieren der Erziehungsberechtigten
Abbruchkriterien	
Rücknahme des Einverständnisses	
Fehlender Sinusrhythmus intraoperativ	

Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien der Studie

3.2 Patientenkollektiv

In diese klinischen Studie wurden nur Säuglinge und Kleinkinder mit Indikation zur operativen Korrektur eines angeborenen Herzfehlers aufgenommen. In den meisten Fällen kam es während der Operation zum Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine. Dabei ist zu beachten, dass diese Patienten – wie in den vorangegangenen Kapiteln bereits umrissen – im Gegensatz zu gesunden Probanden meist unphysiologische Drücke im pulmonalen sowie systemischen Kreislauf hatten und mit verminderter Sauerstoffsättigung oder z.B. Zeichen einer Herzinsuffizienz auffielen. Gerade bei diesen Patienten ist ein optimales Management der Beatmung und Kreislauftherapie notwendig. Die unphysiologischen Begebenheiten sind jedoch auch eine Herausforderung für die Monitoring-technologien, da andere Voraussetzungen als bei Herzgesunden bestehen (z.B. Flussgeschwindigkeit des Blutes).

3.3 Messmethodiken

3.3.1 Laborchemische Hämoglobinmessung

Der Goldstandard zur Ermittlung des Hb-Wertes ist die Messung einer Blutprobe mit einem Co-Oximeter mittels Spektrophotometrie im Labor. Der Blutprobe wird im Entnahmeröhrchen Ethylendiamintetraessigsäure (EDTA) beigemischt, um die Blutgerin-

nung zu hemmen. Die Messung kann mit Vollblut oder Kapillarblut stattfinden. Drabkin und Austin fanden 1932 heraus, dass das Hämoglobin bei Reaktion zum Cyanid seine Farbeigenschaften ändert und entwickelten das HiCN-Bestimmungsverfahren. Dieses wird heute weltweit für die quantitative Bestimmung des roten Blutfarbstoffes benutzt und gilt als Referenzverfahren (Zijlstra, 1997). 1966 wurde es durch das International Committee for Standardization in Hematology (ICSH) als das Standardverfahren empfohlen (Shah et al., 2011). Bei dieser Methode wird mit Kaliumhexacyanoferrat das Hämoglobin zu Hämiglobin oxidiert und reagiert dann in einer anschließenden Reaktion mit Kaliumcyanid zu Hämiglobincyanid. Dieses kann mittels Photometrie bestimmt werden, da man weiß, dass es bei 546 nm sein Absorptionsmaximum hat. So kann der Hämoglobingehalt der Probe quantifiziert werden. Es kann jedoch auch zu Fehlern kommen, wenn bestimmte andere Substanzen, wie z.B. Bilirubin in zu hoher Konzentration in der Blutprobe vorhanden sind oder die Probe insgesamt zu trübe ist.

Mittlerweile sind auch andere Methoden auf dem Gesundheitsmarkt. Diese verwenden kein toxisches Cyanid und werden deswegen als umweltschonender angesehen. 1991 veröffentlichten Lewis et al. eine Studie, in der die Natriumlaurylsulfat-Methode, die ihr Absorptionsmaximum bei 534 nm hat, gegen das HiCN-Verfahren getestet wurde und ebenso gute Ergebnisse hervorbrachte.

In unserer Studie wird zur Hb-Bestimmung das XN-9000 Gerät von Sysmex verwandt, das ebenfalls mit der Natriumlaurylsulfat-Methode und somit zyanidfrei arbeitet (Sysmex Website).

3.3.2 Point-of-Care-Co-Oximeter (POC-Oximeter)

Seit einigen Jahren gehören Point-of-Care-Geräte im OP, auf Intensivstationen sowie teilweise auch in der Notaufnahme zur Standardausstattung. Hierbei handelt es sich um eine patientennahe Labordiagnostik. Die Geräte stehen direkt vor Ort in Reichweite und sollen relativ schnell Messwerte liefern, auf deren Grundlage medizinische Entscheidungen getroffen werden können. Die Zeitersparnis durch Wegfall des Transportweges in das Labor und eine schnellere Auswertung sind der entscheidende Vorteil gegenüber der laborchemischen Ermittlung von Ergebnissen.

Für die POC-Oximetrie muss dem Patienten, ebenso wie für die laborchemische Messung, invasiv eine Probe entnommen werden. Durch Einlegen der Probeküvette oder des Probestreifens in das POC-Gerät kann eine Auswertung vor Ort erfolgen, die meist in weniger als fünf Minuten Ergebnisse liefert.

In unserer Studie wird das Analysegerät „Gem Premier 3500“ der Firma Werfen aus Wien, Österreich eingesetzt. Hierbei handelt es sich um ein Blutgasanalysegerät, das unter anderen Werten den pH-Wert, die CO-Oxymetrie, die Blutgase sowie Elektrolyte und Metabolite ermittelt. Im operativen Ablauf wird das Gerät häufig benutzt, um unter laufender invasiver Beatmung die Blutgase und den Bluthaushalt schnell zu überprüfen. In der vorliegenden Arbeit wird das Hauptaugenmerk auf den Hämoglobinwert, der durch das POC-Gerät ermittelt wird, gelegt.

Es gibt bereits vorliegende Studien, die POC-Geräte und den Goldstandard der laborchemischen Messung auf Übereinstimmung des Hb-Wertes vergleichen: für die automatisierten Hämatologieanalyseverfahren wird dabei zwar eine kleine, aber systematische Abweichung zu höheren Hb-Werten beschrieben. Sie liegen dennoch innerhalb der Zuverlässigkeitsgrenzen von 5g/l (Gehring et al., 2002). Auch in der 2012 veröffentlichten Studie von Spielmann et al. werden die POC-Ergebnisse als zuverlässig beschrieben. Im Gegensatz dazu sind jedoch auch widersprüchliche Erhebungen zu finden: In der Studie von Allardet-Servent et al. (2017) wird in Anlehnung an die CLIA Kriterien (Clinical Laboratory Improvement Amendment) als Laborstandards die Übereinstimmung des POC-Geräts mit der laborchemischen Testung als unzureichend beschrieben. Hierbei wird ebenfalls die Abweichung zu höheren Hb-Werten durch das Point-of-Care-Gerät hervorgehoben. Im klinischen Alltag ist die POC-Testung als Blutgasanalyseverfahren jedoch längst fest eingebunden. Kleine Abweichungen der Parameter zum Goldstandard werden bei dringenden zeitnahen Entscheidungen in Kauf genommen.

3.3.3 Masimo Radical 7, nicht-invasive Hämoglobinmessung

Die nicht-invasive Ermittlung des Hb-Wertes erfolgt durch ein Gerät der Firma Masimo. Das Masimo Radical 7 besteht aus einer Docking Station, die an eine Stromquelle angeschlossen ist, und aus einem Handheld, das über eine vierstündige Akkulaufzeit verfügt. Über die Docking Station besteht die Möglichkeit, Datensätze für eine Zeit von 24 Stunden zu speichern und diese gegebenenfalls auf einen Datenträger zu überspielen. Das Handheld ist die eigentliche Steuereinheit des Gerätes und über einen Touchscreen bedienbar.

Um Werte in Echtzeit zu messen, muss ein Sensor, je nach Größe des Patienten, an einem Finger oder Zeh angebracht werden. Das Gerät zeichnet die Druckkurve des Patienten und mehrere Werte auf. Davon werden einige direkt gemessen und andere aus den vorliegenden Messwerten durch das Programm errechnet.

Bei dem SpHb-Wert handelt es sich um die durch Lichtabsorption ermittelte Menge des roten Blutfarbstoffes, d.h. um den nicht-invasiv ermittelten Hb-Wert. In der vorliegenden Arbeit steht vor allem dieser Wert im Blickpunkt. Im Folgenden werden darüber hinaus ein paar weitere relevante Parameter, die durch das Radical 7 ermittelt werden, kurz zusammengefasst:

(a) Der Perfusionsindex (PI) ist das Verhältnis zwischen pulsierendem und nicht pulsierendem Blutfluss und dient zur leichteren Beurteilung des peripheren Flusses. Er ist ein numerischer Wert, der die Signalstärke vom Infrarotsignal des Sensors wiedergibt. Bei niedrigem Signal sollte der Sensor, wenn möglich neu oder an einem anderen Ort angebracht werden.

(b) Der Pleth Variability Index (PVI) ist ein errechneter Wert, der die Veränderung des PI in Abhängigkeit von der Atmung darstellt. Mittels dieses Wertes kann die Volumenreagibilität des Patienten beurteilt werden. Je höher der PVI, desto besser sollte der Patient auf eine Volumengabe ansprechen.

(c) Die Sauerstoffsättigung des Blutes wird durch den SpO₂-Wert angezeigt.

(d) Der SpOC-Wert ist ein kalkulierter Wert, der u.a. auf einer Berechnung mit den vorliegenden Hb- und Sättigungs-Werten basiert und ein genaueres Bild über die Sauerstoffversorgung des Patienten zeigen soll.

Neben den in Echtzeit gemessenen Werten, kann das Programm auch Trends anzeigen. Die Messwerte und Trends sind durch Verschieben oder Vergrößern auf dem Touchscreen anzuwählen.

Nachdem Kritik an der Genauigkeit der nicht-invasiven Messungen laut geworden war, überarbeitete die Firma im Jahre 2014 die Software des Masimo Radical 7 Gerätes. Die Messungen wurden dadurch verfeinert, und der „Signal IQ“ (Signal Identification and Quality Indicator“) wurde neu eingeführt. Mit diesem Wert lässt sich die Exaktheit der Messungen bewerten und in unsicheren Fällen die Messung als „low quality signal“ beschreiben. Dies ist sinnvoll, da bei Bewegung des Patienten häufig die plethysmographische Pulskurve durch Artefakte verfälscht wird. Daher muss zwischen Werten mit guter und mit schlechter Signalqualität unterschieden werden. Der „Signal IQ“ wird als vertikale Linie (Pulsbalken) dargestellt und soll wahrheitsgemäß den Zeitpunkt einer echten, arteriellen Pulsation anzeigen. Die Höhe seines Ausschlags gibt Auskunft über die Qualität des gemessenen Signals (Kramme, 2011).

3.3.4 Prinzip der Pulsoximetrie

Im Folgenden wird die Funktionsweise der nicht-invasiven Hb-Messung näher erläutert: Die herkömmliche Pulsoximetrie ist aus der im klinischen Alltag etablierten Messung der Sauerstoffsättigung bekannt. Diese macht nicht-invasiv und kontinuierlich eine Aussage über den an das Hämoglobin gebundenen Sauerstoffanteil. Der spektrophotometrische Sensor, der z.B. am Finger oder am Ohrläppchen angebracht wird, hat eine Lichtquelle und einen Lichtdetektor. Diese sollen möglichst übereinanderliegend angebracht werden. Der Sensor arbeitet mit verschiedenen lichtemittierenden Dioden (LEDs), die Licht verschiedener Wellenlängen und Infrarotlicht durch das Kapillarbett leiten, und mit einem Detektor (Fotodiode) auf der gegenüberliegenden Seite, der die Lichtimpulse detektiert. Die Lichtimpulse ändern sich je nach Pulsschlag, Blutfluss und im Blut enthaltener Bestandteile durch unterschiedliches Absorptionsverhalten. So absorbieren z.B. die verschiedenen Formen des Hämoglobins andere Wellenlängen des Lichtes. Die vom Detektor detektierten Daten werden an das CO-Oximeter zur weiteren Berechnung weitergeleitet.

Das Prinzip der Pulsoximetrie setzt sich aus zwei unterschiedlichen Verfahren zusammen: Das erste ist die Spektralphotometrie; das Absorptionsverhalten von Hämoglobin wird dabei mittels zwei verschiedener Wellenlängen (660 nm und 940 nm) zur Bestimmung der Sauerstoffsättigung analysiert. Desoxyhämoglobin und Oxyhämoglobin zeigen bei diesen Wellenlängen eine deutlich voneinander abweichende Absorption. Durch einen Mikroprozessor wird das Verhältnis der Absorption mit einer Kalibrationskurve, die durch Versuche mit jungen und gesunden Probanden geeicht wurde, verglichen. Die physikalische Grundlage der Spektralphotometrie ist das Lambert-Beer-Gesetz. Dieses besagt, dass eine Wellenlänge λ beim Durchtritt durch eine Substanz abgeschwächt wird (Extinktion E). Die Extinktion ist direkt proportional zur Konzentration der absorbierenden Substanz (c), wenn der molekulare Extinktionskoeffizient ($\epsilon\lambda$) und die optische Wegstrecke (D) bekannt und konstant sind. Daraus ergibt sich folgende Formel:

$$E_{\lambda} = \epsilon\lambda \cdot c \cdot D \text{ (Lambert Beer Gesetz)}$$

Im klinischen Alltag handelt es sich bei der optischen Wegstrecke um das Kapillarbett, bei der Konzentration der absorbierenden Substanz um die Hb-Konzentration im Blut (Kochs und Zacharowski, 2014).

Um jedoch nur die Extinktion im arteriellen und nicht im venösen Blut zu messen, müssen die pulsabhängigen Schwankungen der Extinktion aufgezeichnet werden. Hierzu

wird das zweite Verfahren, die Photoplethysmographie, angewendet. Diese nimmt die pulsatorisch variierende Lichtabsorption in den arteriellen Gefäßen, die durch Änderung des Gefäßquerschnittes (D) entsteht, wahr und setzt sie in Beziehung zur Lichtabsorption der nicht pulsilen Gewebeanteile (Kapillaren, Venen, extravasales Gewebe), um die genaue arterielle Sauerstoffsättigung zu ermitteln (van Aken, 2013).

Bekannte Probleme der herkömmlichen Pulsoximetrie sind das Nicht-Erfassen von anderen Formen des Hämoglobins, wie z.B. dem Carboxyhämoglobin. Zudem ist die Aussage des Monitorings bei Nagellackträgern oder bei schlechter Durchblutung (z.B. im Rahmen eines Schockgeschehen mit Zentralisierung) deutlich eingeschränkt. Darüber hinaus kann die Pulsoximetrie auch durch äußere Faktoren wie z.B. optische Störungen (Infrarotlicht, Op-Licht) verfälscht werden.

Durch die Firma Masimo wurde mit der Entwicklung des Radical 7 Gerätes versucht, zumindest einige dieser Problempunkte zu beseitigen. Die Rainbow-Technologie der Firma Masimo nutzt für die sogenannte „Puls-Cooximetrie“ statt zwei insgesamt sieben Wellenlängen des Lichtes. Dadurch können neben Desoxyhämoglobin und Oxyhämoglobin auch Methämoglobin und Carboxyhämoglobin und somit der gesamte Hämoglobinanteil erfasst werden. Außerdem kann der Sensor durch eine lichtundurchlässige Schutzhülle vor dem Op-Licht abgeschirmt werden. Dies ermöglicht eine genauere, nicht-invasive Bestimmung des roten Blutfarbstoffs.

3.4 Studienaufbau

Alle eingeschlossenen Patienten werden, wie es dem typischen Procedere bei großer Herz-OP entspricht, am Morgen des OP-Tags mit Midazolam, das nach Körpergewicht ($0,1\text{mg}\cdot\text{kg}$) dosiert wird, prämediziert.

Während der Narkoseeinleitung wird das Masimo Radical 7 angeschlossen. Dafür muss der Rainbow R120L Sensor direkt am Patienten angebracht werden. Je nach Größe oder Schwere des Kindes wird er bei kleineren Kindern oft am großen Zeh, bei größeren dagegen am Daumen platziert. Wichtig ist es, dass der Sensor akkurat positioniert wird, sodass die beiden Sensorplatten direkt übereinandersitzen und nicht verrutschen können. Damit durch das OP-Licht keine Störeinflüsse in die Studie eingebracht werden, wird der Sensor mit einer schwarzen, lichtundurchlässigen Schutzfolie der Firma Masimo abgeschirmt. Wenn das Gerät keine Pulskurve analysiert oder andere Faktoren die Messung beeinflussen, wird der Sensor erneut an einem anderen Finger oder Zeh angebracht, um eine bestmögliche Messung zu ermöglichen.

Nach der Anbringung wird der Sensor mit dem Masimo Radical 7 Gerät verbunden. Vorher wird das Messprogramm auf „pädiatrisch“ und „MAX“ eingestellt: „MAX“ entspricht einem der drei Modi, über die das Gerät verfügt. Der Modus steht für die „maximale Sensibilität“ der Messungen und ist laut Aussagen der Firma Masimo auf sehr kranke Patienten mit möglicherweise schwierigen Messbedingungen zugeschnitten und vor allem während Prozeduren und Eingriffen empfohlen. Die Messung wird in diesem Modus auch bei niedriger Durchblutung optimiert (MASIMO, APOD whitepaper). Demgegenüberstehend werden beim APOD-Modus („Adaptive Probe off Detection“) am besten Fehlmessungen im Rahmen einer Ablösung des Sensors erkannt und als diese ausgewiesen. Der Modus wird z.B. für eine Überwachung auf der Station empfohlen, da eine eventuelle Lösung des Sensors durch Bewegung des Patienten sofort bemerkt wird (Kramme, 2011). Der dritte Modus, die normale Sensibilität, ist für den Großteil der Patienten empfohlen und ist eine Kombination aus den beiden anderen Modi.

Während der Narkoseeinleitung wird bei jedem Patienten außerdem das sogenannte Standardmonitoring für die großen Bypass-OPs angeschlossen. Es besteht unter anderem aus einer Aufzeichnung des EKGs und der Herzfrequenz. Darüber hinaus wird der Blutdruck durch einen invasiv gelegten Femoralis- oder Radialiskatheter ermittelt und der mittlere arterielle Druck (MAD) berechnet. Der ZVD wird durch einen invasiv eingeführten Jugulariskatheter gemessen. Er gibt Aufschluss über den Volumenstatus im rechten Vorhof und der Vena Cava und kann für schnelle Infusionen genutzt werden (Odelowo und Roux, 1977). Wie üblich, wird zudem der endtidale CO₂-Gehalt und die pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung (SpO₂) durch ein Beatmungsgerät der Firma Draeger angezeigt. Zusätzlich wird die Körpertemperatur mittels eines Sensors in der Nase oder Harnblase bestimmt.

Der erste Messvorgang startet, sobald der Katheter in der Arterie zur invasiven Blutdruckmessung und BGA-Abnahmen positioniert ist. Nun wird sowohl Blut für eine BGA mit dem Point-of-Care-Gerät als auch Blut für die laborchemische Messung in einem EDTA-Röhrchen abgenommen. Zeitgleich werden die durch das Masimo-Gerät angezeigten Werte SpHb, PI, PVI, SpO₂ und der SpOC sowie die zuvor genannten allgemeinen Überwachungsparameter – wie Herzfrequenz, Blutdruck, ZVD, Sauerstoffsättigung, CO₂-Gehalt in der Expirationsluft und die aktuelle Körpertemperatur – notiert. Diese Prozedur wird abermals zum zweiten Messzeitpunkt – üblicherweise kurz vor dem Einsatz der Herz-Lungen-Maschine – vorgenommen. Um den Blutverlust des Kin-

des zu reduzieren, wird zum zweiten Messzeitpunkt jeweils nur eine BGA und keine zweite Laborprobe abgenommen.

Während des Bypasses ist der PI so gering, dass das Masimo-Gerät keine Werte anzeigt. In dieser Zeit finden daher keine Messungen statt. Die fehlende Messung des Radical-7 Gerätes ist durch die Änderung von einem pulsatilen Fluss zu einem unphysiologischen nonpulsatilen Fluss und mit einer dadurch resultierenden verminderten Durchblutung zu erklären (Hilker et al., 2007).

Nach dem Bypass wird das Netzteil des Masimo-Gerätes auf Anraten der Firma einmalig diskonnektiert und nach ein paar Sekunden für eine Kalibration des Gerätes wieder konnektiert. Danach erfolgen nochmals in einem zeitlichen Abstand zwei weitere Messungen, die vom Ablauf her mit denen vor dem Bypass übereinstimmen sollen.

Nachfolgend ist das Studienprotokoll in Abbildung 1 visualisiert:

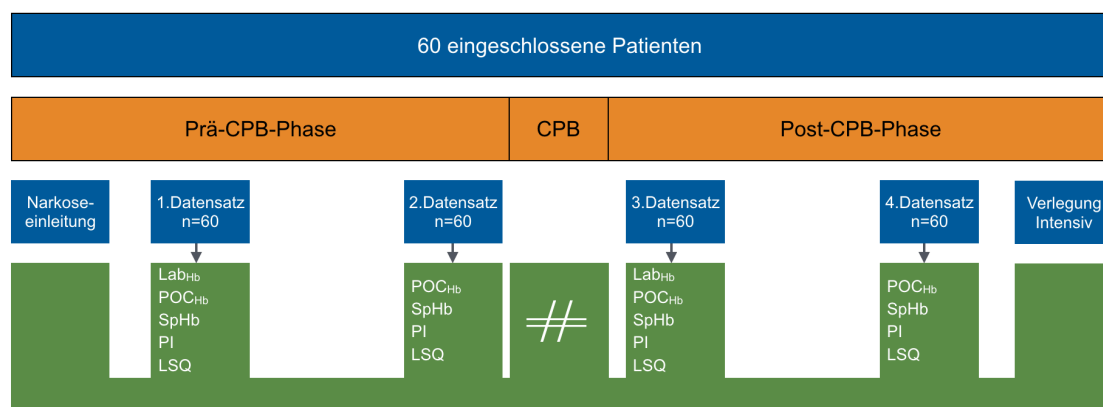


Abbildung 1: Studienprotokoll mit den zugehörigen Hämoglobin-Messungen. CPB: Kardiopulmonaler Bypass; LabHb: standardisierte, automatisierte laborchemische CO-Oximetrie; POC_{Hb}: Point-of-Care Hämoglobin CO-Oximetrie; SpHb: Nicht-invasive Hämoglobin Messung mittels Spectrophotometrie; PI: Perfusionsindex; LSQ: Low-Signal-Quality Anzeige; ICU: Intensivstation

3.5 Statistische Methoden

Wenn eine neue Messmethode bestimmter medizinischer Variablen etabliert werden soll, ist die Güte der Methode durch einen direkten Vergleich mit einer schon standardisierten Messmethode oder gar dem Goldstandard zu prüfen. Zu diesem Zweck werden bestimmte statistische Verfahren angewandt (vgl. Kwiecien et al., 2011). Dabei handelt es sich vor allem um die Konkordanzanalyse und die Bland-Altman-Methode. Zur Visualisierung werden Wolkendiagramme genutzt.

3.5.1 Hypothese der Studie

In dieser Studie wird, wie schon in existierenden Beispielstudien, davon ausgegangen, dass die Methode des nicht-invasiv gemessenen Hb-Wertes signifikant mit dem Goldstandard, also dem laborchemisch gemessenen Hb-Wert korreliert. Dementsprechend sind die Hypothesen wie folgt zu formulieren:

- Nullhypothese H_0 : Die gemessenen Werte der Sp-Hb-Technologie (Masimo Radical 7) zeigen keine Korrelation zu den wahren Hb-Werten.
- Alternativhypothese H_1 : Die Werte der Sp-Hb-Technologie (Masimo Radical 7) korrelieren positiv mit den wahren Hb-Werten.

3.5.2 Statistische Berechnungen

Die intraoperativ erhobenen Daten werden mit Hilfe der Statistik Software GraphPad Prism 5, Microsoft Excel und weiteren Programmen wie z.B. SigmaPlot 12.5 (Systat Software Inc., San Jose, CA für Polar Plot Analysen) ausgewertet. Dabei werden nach der tabellarischen Auflistung der Daten in Microsoft Excel für die einzelnen Messreihen der verschiedenen Verfahren mittels der GraphPad Software (LabHb, POCHb, SpHb) jeweils ein Mittelwert sowie die (\pm) Standardabweichung (SD) errechnet. Für die Konkordanzanalyse wird darüber hinaus der lineare Zusammenhang mittels des Pearson-Korrelationskoeffizienten errechnet. Weiterhin wird eine Bland-Altman-Analyse zur Ermittlung des Bias, des prozentualen Fehlers, der Ausreißer sowie der Limits of Agreements angeschlossen. Die Ergebnisse werden mit der GraphPad-Software in Streudiagrammen visualisiert. Um die Durchblutung als weiteren Einflussfaktor zu beurteilen, werden die Daten zusätzlich auch dem PI gegenübergestellt. Des Weiteren wird in den statistischen Auswertungen auch der Einfluss des "Low Quality Signal-Indikators" betrachtet.

In den folgenden Unterkapiteln wird noch einmal auf die wesentlichen statistischen Methoden der Studie im Einzelnen eingegangen.

3.5.3 Der t-Test

Der t-Test ist einer der am häufigsten angewandten Hypothesentests im Rahmen einer wissenschaftlichen Fragestellung. Er wird z.B. verwendet, um zu überprüfen, ob es zwischen den ermittelten Mittelwerten aus zwei Stichproben einen Zusammenhang oder sogar eine Übereinstimmung gibt. Dabei muss ein Signifikanzniveau ermittelt werden.

Der t-Test arbeitet mit der t-Verteilung, da eine Normalverteilung bei unbekannter Varianz der Stichproben nicht angewandt werden kann. Er geht jedoch von einer Normalverteilung der Daten aus (Du Prel et al., 2010). Um diesen Test anzuwenden, wird der Alternativhypothese eine konkurrierende Nullhypothese gegenübergestellt (siehe oben im Abschnitt "Hypothese der Studie": H_0 und H_1). Die Nullhypothese besagt, dass die hypothetisch formulierte Behauptung der Alternativhypothese nicht zutrifft – d.h. dass die Mittelwerte der beiden im Test untersuchten Stichproben nicht korrelieren oder übereinstimmen. Die Alternativhypothese behauptet das Gegenteil. Laut du Prel et al. (2010) berechnet "ein statistischer Test dann die Wahrscheinlichkeiten, die beobachteten Daten zu erhalten, falls die Nullhypothese zutrifft. Ein kleiner p-Wert besagt, dass diese Wahrscheinlichkeit gering ist." (ebd.). Ab einem bestimmten Signifikanzniveau (p-Wert wird kleiner) kann somit die Nullhypothese verworfen werden. Dieses Niveau wird vor Beginn der Testung festgelegt. Das Mindestniveau liegt bei einer Wahrscheinlichkeit von 0,05, also 5 Prozent. Beträgt die Wahrscheinlichkeit des Untersuchungsergebnisses höchstens bis zu 5 Prozent, dass die H_0 richtig sei, so wird das Ergebnis der Annahme der Alternativhypothese als signifikant bezeichnet; beträgt sie höchstens bis zu 1 Prozent (schärfer festgelegte Wahrscheinlichkeitsgrenze von 0,01), lässt sich das Ergebnis als sehr signifikant bezeichnen und bei 0,1 Prozent sogar als hochsignifikant (p kleiner/gleich 0,001). Die statistische Hypothesenprüfung führt zu einer Wahrscheinlichkeit, die richtige Entscheidung zu treffen und Fehler im Rahmen der Testung zu minimieren.

Aufgrund der Streuung der Werte kann es jedoch zu verschiedenen Fehlern kommen. Bei dem Fehler erster Art (Alpha-Fehler [α]) wird die richtige Nullhypothese zugunsten der Alternativhypothese irrtümlich verworfen. Je schärfer das Signifikanzniveau definiert wird, desto eher lässt sich dieser Fehler vermeiden. Beim Fehler zweiter Art (Beta-Fehler [β]) wird die Nullhypothese beibehalten, obwohl die Alternativhypothese zutrifft.

Die Teststärke (Statistical Power) eines statistischen Testes wird durch $1 - \beta$ definiert; sie gibt an, mit welcher Wahrscheinlichkeit die tatsächlichen Differenzen durch den statistischen Test aufgedeckt werden können bzw. wie trennscharf die Zurückweisung der Nullhypothese H_0 ist. Die Statistical Power der Studie wird vor Beginn des Tests bestimmt und ist insbesondere auch von der Fallzahl (Stichprobengröße) abhängig (Du Prel et al, 2010).

3.5.4 Lineare Regressionsanalyse

Bei der linearen Regression handelt es sich um die Ermittlung des Zusammenhangs zweier Variablen. Dabei wird eine Einflussvariable und eine Zielvariable bestimmt. Laut Schneider et al. (2010) ist eine lineare Regression jedoch nur bei Vorliegen eines linearen Zusammenhangs der Variablen untereinander sinnvoll und anwendbar. Für andere Zusammenhänge sind andere Methoden der Regressionsanalyse anzuwenden. Visualisiert wird die lineare Regression durch eine Gerade die durch eine Punktwolke gelegt wird. Das Maß für die Stärke des linearen Zusammenhangs wird durch den Korrelationskoeffizienten angegeben.

3.5.5 Korrelationskoeffizient

Bei quantitativen Methoden ist es verbreitet, zunächst die Korrelation der Methoden zu testen (Kwiecien et al., 2011). Hierbei geht es um die Stärke einer Beziehung von zwei statistischen Variablen zueinander. Diese wird mit einem Korrelationskoeffizienten ausgedrückt, welcher zwischen $+1$ und -1 , je nach gleichgerichteter oder gegengerichteter Korrelation, liegt. Liegt der Wert des Koeffizienten bei Null, kann keine Korrelation nachgewiesen werden. Je mehr er sich $+1$ oder -1 nähert, desto stärker ist die Korrelation zwischen den beiden Variablen. Es handelt sich hierbei jedoch nur um einen statistischen Zusammenhang, denn die Korrelation sagt etwas über die Stärke des Zusammenhangs zwischen den gemessenen Werten (stochastische Kovarianz) aus. Über die funktionale Übereinstimmung der beiden Methoden wird keine Aussage getroffen.

3.5.6 Bland-Altman-Diagramm

Wenn in einem Datensatz systematische Verzerrungen vorliegen, sind die klassischen Methoden der Korrelations- und Regressionsanalyse zu einer Beurteilung der Daten nicht zweckmäßig, (Bruckner und Deckert, 2014). Da nicht nur die Stärke des Zusammenhangs für die verschiedenen Messreihen abgebildet werden soll, wird eine Bland-Altman-Analyse angeschlossen. Mit dieser statistischen Anwendung kann nicht nur eine Aussage über die Genauigkeit, sondern auch eine Aussage über die Präzision der zu untersuchenden Messmethode getroffen werden (Cecconi et al., 2009). Das Bland-Altman-Diagramm ist eine graphische Darstellungsmethode, die 1986 von John Martin Bland und Douglas G. Altman entwickelt wurde und deswegen nach ihnen benannt wurde. Es handelt sich um ein einfaches grafisches Verfahren, das die Verzerrung und die Streuung der Daten berücksichtigt und mit dessen Hilfe systematische Abweichungen, Ausreißer sowie die Abhängigkeiten der Varianz von der Größe der Messwerte

beurteilt werden können (Grouven et al., 2010). Laut Grouven et al. ist eine alleinige Berücksichtigung der durchschnittlichen Differenz der Messwerte, also der Verzerrung, nicht ausreichend. Von entscheidender Bedeutung ist die Betrachtung der Streuung der Differenzen der einzelnen Messwertepaare. Mittels des Bland-Altman Plots kann somit die Exaktheit sich wiederholender Messungen einer Methode überprüft werden. (Gressner und Arndt, 2013).

Die Differenzen (oder alternativ die Quotienten) der Messwerte der beiden Methoden werden auf der Y-Achse aufgetragen und gegen die Mittelwerte beider Methoden (als bestmöglicher Schätzer) auf der X-Achse als Koordinatensystem graphisch übereinander gelegt (Bruckner und Deckert, 2014). Darüber hinaus werden zur weiteren Interpretation der Ergebnisse zusätzlich drei Linien dargestellt; sie bestehen aus:

- dem Mittelwert der Differenz
- dem Mittelwert plus $1,96 \cdot \text{SD}$ der Differenz (Limit of Agreements)
- dem Mittelwert minus $1,96 \cdot \text{SD}$ der Differenz (Limit of Agreements)

Zusätzlich zur graphischen Darstellung liefert die Bland-Altman-Analyse zudem auch mehrere objektive Messwerte zur einfacheren Beurteilung:

1. Standardabweichung (SD): Die SD ist ein Maß für die Streubreite der Werte eines Merkmals rund um den Mittelwert, also die durchschnittliche Entfernung aller gemessenen Ausprägungen eines Merkmals vom Durchschnitt.
2. Bias: Definitionsgemäß handelt es sich hierbei um einen systematischen Fehler in medizinischen Studien. Mathematisch gesehen ist der Bias die Mittelwertdifferenz, also die Verzerrung. Er macht eine Aussage über die Genauigkeit der erhobenen Werte.
3. Limit of Agreements (LOA): Innerhalb dieser Grenzen liegen 95% aller ermittelten Differenzen der Messpaare. Rechnerisch sind die Grenzen als $\pm 1,96$ mal die SD definiert. Je kleiner die Spannweite der LOA, desto besser ist die Übereinstimmung der Methoden (Myles und Cui, 2007).
4. Prozentualer Fehler (PE, in %): Hierbei handelt es sich um die prozentuale Abweichung des gemessenen Wertes vom gültigen Wert.
5. Ausreißer (in %): Sie sind die Menge an Messwerten, die nicht in eine erwartete Messreihe passen.

3.5.7 Graphische Darstellung der Ergebnisse

In diesem Kapitel wird kurz die Methode der graphischen Darstellung der Ergebnisse erläutert. Zur Veranschaulichung der Ergebnisse werden in dieser Arbeit Punktwolkendiagramme, auch Streudiagramme genannt, sowie der Box-Whisker-Plot verwendet. In einem Punktwolkendiagramm werden Wertepaare auf der x- und y-Achse eines Koordinatensystems eingetragen. Die Gesamtheit der Punkte wird dann als Wolke interpretiert und kann einen Schluss auf die Abhängigkeitsstruktur der beiden Merkmale sowie extreme Werte bzw. Ausreißer geben. Ein Box-Whisker-Plot enthält zusätzlich zum Inhalt eines Punktwolkendiagramms noch Lageparameter wie

- Minimum (0%-Quantil oder unteres Whisker) und Maximum (100%-Quantil oder oberes Whisker): diese entsprechen dem niedrigsten (nicht extremsten) und den höchsten (nicht extremsten) gemessenen Wert. Sie werden als Striche außerhalb der Box eingezeichnet und definieren die Spannweite der Datenreihe.
- Median (50%-Quantil): Zentralwert der Verteilung, also der Messwert der von allen Messwerten genau in der Mitte steht. Bei einer Normalverteilung entspricht er dem Mittelwert. Der Median wird als Strich innerhalb der Box eingezeichnet und sagt etwas über die Symmetrie der Verteilung aus.
- Das untere und obere Quartil: die Zahlenreihe, die aus allen gemessenen Werten besteht wird in Quartile, also Viertel, aufgeteilt. Das 1. Viertel repräsentiert die ersten 25 Prozent der Werte, und bis zum 3. Quartil sind 75 Prozent der Werte enthalten.
- Interquartilsabstand: die eingezeichnete Box erstreckt sich über das 2. und 3. Quartil und enthält somit 50 Prozent der gemessenen Werte.
- Ausreißer: Wenn die Whisker, also die minimal und maximal gemessenen Werte außerhalb eines Raumes von $1,5 \cdot$ dem Interquartilsabstand liegen, werden die Whisker trotzdem bei $1,5 \cdot$ dem Interquartilsabstand eingezeichnet. Weiter außerhalb liegende Werte werden als extreme Werte betrachtet und als Ausreißer definiert.

4 Ergebnisse

Im Folgenden werden die ermittelten Daten und die errechneten Ergebnisse der Untersuchung in vier Kapiteln wiedergegeben.

4.1 Demographische Daten

Tabelle 2: Demographische Daten und Patienteneigenschaften bzw. einzelne OP-Indikationen (n=60).	
Alter (Monate)	16.6 (19.7)
Geschlechterverteilung männlich/weiblich, n (%)	32/28 (53/47)
Größe (cm)	75 (16)
Gewicht (kg)	8,8 (4,1)
Körperoberfläche (m ²)	0.42 (0.14)
Vorhofseptumdefekt Typ Secundum, n (%)	7 (11.66 %)
Ventrikelseptumdefekt, n (%)	6 (10 %)
Norwood-OP I, n (%)	6 (10 %)
Hemi-Fontan-OP, n (%)	8 (13.33 %)
Fontan-OP, n (%)	8 (13.33 %)
Fallot-Tetralogie, n (%)	10 (16.66 %)
Truncus Arteriosus Communis, n (%)	3 (5 %)
Aortenisthmusstenose, n (%)	4 (6.66 %)
Transposition der großen Arterien, n (%)	3 (5 %)
Andere, n (%)	5 (8.33 %)

Werte als Mittelwert mit Standardabweichung oder als Absolutwert dargestellt (%).

Es wurden insgesamt 60 Patienten in die Studie eingeschlossen. Dabei ist das Geschlechterverhältnis fast ausgeglichen. Das mittlere Alter beträgt 9 Monate, das mittlere Gewicht 7,6 kg. Der Mittelwert der Größe liegt bei 70 cm, der mittlere Wert der Körperoberfläche bei 0,38 m². In der oben abgebildeten Tabelle 2 werden außerdem die OP-Indikationen ausgewiesen.

4.2 Daten der drei verschiedenen Messtechnologien / Konkordanzanalyse

Für die Stichprobe, die sich aus den 60 Patienten zusammensetzt, werden jeweils vier Messzeitpunkte festgelegt. Dadurch werden in toto 240 Messungen durchgeführt, wovon zur Minimierung des Blutverlustes bei den Patienten nur bei der Hälfte auch die laborchemische Messung mittels Fluoreszenz-Durchflusszytometrie ermittelt wird. Bei den SpHb Ermittlungen kommt es aufgrund von Ausfällen durch das Gerät zu 216 Messwerterhebungen (Ausfallquote: 10%).

Tabelle 3: Hämoglobinmesswerte der verschiedenen Technologien, sowie Perfusionsindex und “Low Signal Quality Indicator” ermittelt durch die Masimo-Technologie in der Zeit vor und nach Einsatz der Herz-Lungen-Maschine.

	Alle Daten	Prä-CPB	Post-CPB
Lab _{Hb} and POC _{Hb}	n=120	n=60	n=60
Lab _{Hb} (g dl ⁻¹)	12.00 (11.65, 12.35)	12.37 (11.91,12.83)	11.63 (11.11, 12.16)
POC _{Hb} (g dl ⁻¹)	12.53 (12.25, 12.81)	12.88 (12.50,13.26)	12.16 (11.74, 12.55)
Difference POC _{Hb} -Lab _{Hb} (g dl ⁻¹)	0.45 (0.23,0.68)	0.70 (0.37,1.02)	0.22 [†] (-0.07,0.51)
SpHb and POC _{Hb}	n=221	n=112	n=109
SpHb (g dl ⁻¹)	12.52 (12.30, 12.75)	12.35 (12.07, 12.63)	12.71 (12.35, 13.07)
Difference SpHb-POC _{Hb} (g dl ⁻¹)	-0.06 (-0.30, 0.18)	-0.56 (-0.90, -0.22)	0.47* (0.14, 0.80)
Perfusion Index (%)	2.36 (2.13, 2.59)	2.66 (2.30, 3.01)	2.04 [#] (1.77, 2.31)
Low Signal Quality Indicator n (%)	102 (46,15)	66 (58,92)	36 (33,02)

LSQ, niedrige Signalqualität; CPB, kardiopulmonaler Bypass; Lab_{Hb}, Standardisierte laborchemische Hämoglobinbestimmung; POC_{Hb}, Point-of-Care Hämoglobin; SpHb, nicht-invasive Hämoglobin-bestimmung. [†] POC_{Hb} - Lab_{Hb} vor versus nach dem Bypass: p=0.0008; * SpHb - POC_{Hb} vor versus nach CPB: p<0.0001; # Perfusionsindex vor und nach CPB: p=0.036. Werte dargestellt als Median (1. und 3. Quartil) oder als Anzahl und in Prozent.

In der Tabelle 3 sind die Hb-Werte, die durch die drei verschiedenen Messtechnologien erhoben wurden, gegeneinander abgeglichen. Dabei werden in dieser Tabelle speziell die anderen beiden Methoden dem POCHb gegenübergestellt. Hierfür werden jeweils der Median und die zugehörigen Quartile errechnet. Zudem sind in Anlehnung an die Bland Altman Analyse die Differenzen der Messwertpaare dargestellt. Als weitere Faktoren fließen der PI sowie der LSQ-Indicator ein.

Zunächst lässt sich eine gewisse Übereinstimmung der Zentralwerte der drei Technologien erkennen. Der POC-Wert überschätzt den laborchemischen Hb-Wert in geringem Ausmaß. Ein statistischer Zusammenhang der beiden Werte wird durch den hochsignifikanten p-Wert von 0.0008 bewiesen. Die mittlere Differenz der Methoden liegt bei 0,45 g/dl.

Grundsätzlich zeigt sich auch beim SpHb ein deutlicher statistischer Zusammenhang zum POCHb mit einem errechneten p-Wert von $<0,0001$. Die mittlere Differenz der beiden Zentralwerte liegt nur bei -0,06 g/dl. Eine niedrige Signalqualität wird in insgesamt 46 Prozent der Messungen angezeigt. Der PI ist vor dem Bypass höher als nach dem Bypass.

Extremwerte und Ausreißer werden durch den Median aufgrund seiner Robustheit jedoch nicht ausreichend berücksichtigt. Um die Übereinstimmung der Messmethoden weiter zu beurteilen, wird daher im Weiteren eine lineare Regression sowie eine Bland Altman Analyse angeschlossen.

Tabelle 4 : Lineare Korrelation und Bland Altman Analyse der Hämoglobinmesswerte der verschiedenen Technologien in der Zeit vor und nach Einsatz der Herz-Lungen-Maschine.

		Lineare Regression		Bland Altman Analyse		
Hämoglobin (g dl ⁻¹)		Korrelations- Koeffizient	p-Wert	Bias & SD (g dl ⁻¹)	LOA (g dl ⁻¹)	PE (%)
Alle Daten						
Lab _{Hb} (n=120)	12.02 (10,50-13,60)	-	-	-	-	-
POC _{Hb} (n=120)	12.49 (10,50-14,30)	0.87	<0.0001	-0.51 ± 1.16	-2.78; 1.76	18
SpHb (n=109)	11,90 (10,50-13,80)	0.67	<0.0001	-0.32 ± 1.48	-3.22; 2.58	24
SpHb (n=221)	12.60 (11,30-13,80)	0.61	<0.0001	-0.06 ± 1.79	-3.35; 3.45	27
Prä - CPB						
Lab _{Hb} (n=60)	12.37 (10,73-13,90)	-	-	-	-	-
POC _{Hb} (n=60)	13,05 (11,20-14,58)	0.88	<0.0001	-0.69 (1.06)	-2.77; 1.39	16
SpHb (n=56)	12.80 (10,70-13,90)	0.67	<0.0001	0.14 (1.36)	-2.53; 2.82	22
SpHb (n=112)	12.30 (11,20-13,20)	0.56	<0.0001	-0.56 (1.77)	-4.04; 2.91	28
Post - CPB						
Lab _{Hb} (n=60)	11.90 (10,20-13,90)	-	-	-	-	-
POC _{Hb} (n=60)	12.93 (10,20-13,60)	0.86	<0.0001	-0.32 (1.23)	-2.74; 2.08	20
SpHb (n=53)	12.90 (11,70-13,95)	0.74	<0.0001	-0.81 (1.45)	-3.66; 2.02	24
SpHb (n=109)	12.89 (11,63-14,00)	0.68	<0.0001	0.46 (1.66)	-2.80; 3.72	27

Korrelationsanalyse und Bland-Altman-Analyse zum Vergleich der Messgenauigkeit des non-invasiven Sp-Hämoglobin in Gegenüberstellung mit dem POC-Hämoglobin und laborchemisch gemessenen Hämoglobinwert. Die Daten sind als Median mit 1. und 3. Quartil oder als Prozentzahl angegeben. Die Ausreißer sind als Werte außerhalb des Intervalls zwischen ± 1 g dl⁻¹ der jeweiligen Referenzmethode angegeben. PE=Prozentualer Fehler. (Lab_{Hb} vs POC_{Hb}: n=120; Lab_{Hb} vs SpHb pre-CPB: n=56 / post-CPB: n=53; POC_{Hb} vs SpHb vor-CPB: n=109 / nach-CPB: n=105.)

In Tabelle 4 sind die Ergebnisse sowohl für die Lineare Regression als auch für die Bland Altman Analyse aufgelistet. Hier wurden sowohl der POCHb als auch der SpHb (*) dem LabHb (Goldstandard) gegenübergestellt. Desweiteren wurde auch der SpHb mit dem POCHb verglichen (#). Der p-Wert zeigt sich im t-Test mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $<0,0001$ für alle Messverfahren als hochsignifikant. Infolge dessen kann bei allen Messverfahren davon ausgegangen werden, dass sie untereinander korrelieren, wie in der Alternativhypothese vermutet. Die Nullhypothese wird deshalb verworfen. Die höchste positive Korrelation, d.h. der stärkste lineare Zusammenhang, zeigt sich zwischen dem LabHb und POC-Gerät mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,86. Insgesamt kann jedoch bei allen Korrelationskoeffizienten nach Definition ($r > 0,5$) von einer hohen Korrelation gesprochen werden.

Tabelle 5: Differenz zwischen dem nicht invasiv gemessenen SpHb, dem laborchemisch gemessenen Hb (LabHb) und dem Point-of-Care Verfahren (POCHb).		
SpHb - LabHb	Pre-CPB n=60	Post-CPB n=60
<0.5 (g dl ⁻¹)	13 (23,21)	5 (9,43)
0.5-1.0 (g dl ⁻¹)	11 (19,64)	14 (24,41)
1.1-1.5 (g dl ⁻¹)	12 (21,42)	12 (22,64)
1.6-2.0 (g dl ⁻¹)	8 (14,28)	8 (15,09)
>2.0 (g dl ⁻¹)	11 (19,64)	14 (24,41)
Keine Messung möglich n (%)	5 (8,92)	7 (13,20)
Outliers n (%)	36 (64,28)	41 (77,35)
SpHb - POC_{Hb}	Pre-CPB n=120	Post-CPB n=120
<0.5 (g dl ⁻¹)	19 (16,96)	27 (24,77)
0.5-1.0 (g dl ⁻¹)	25 (22,23)	25 (22,93)
1.1-1.5 (g dl ⁻¹)	21 (18,75)	11 (9,82)
1.6-2.0 (g dl ⁻¹)	18 (16,07)	15 (13,39)
>2.0 (g dl ⁻¹)	25 (22,23)	27 (24,77)
Keine Messung möglich n (%)	12 (10,71)	15 (13,39)
Outliers n (%)	76 (67,85)	68 (62,38)

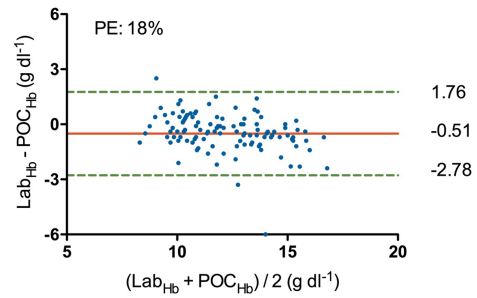
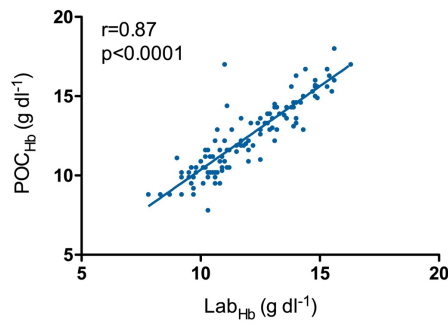
CPB, Cardiopulmonaler Bypass; LabHb, standard Labor CO-Oximetrie Hämoglobin-Messung; POC_{Hb}, Point-of-Care Hämoglobin Messung; SpHb, nicht-invasive Puls-CO Hämoglobin-Messung. Ausreißer definiert als Werte außerhalb des Intervalls zwischen ± 1 g dl⁻¹ der jeweiligen Referenzmethode. Werte dargestellt als Absolutzahlen und in Prozent.

In der Auflistung der Tabelle 5 sind die Differenzen der Messergebnisse von jeweils zwei Technologien in Schritten von 0,5 g/dl eingeteilt und sowohl in Absolutwerten als auch prozentual dargestellt. Dabei ist das Augenmerk auf den Vergleich mit der nicht-invasiven Messmethodik gelegt. Eine Differenz von >2 g/dl, also eine schlechte Übereinstimmung, wird in beiden Vergleichen in ca. 20 Prozent der Fälle überschritten und ist damit sogar etwas häufiger als eine minimale Differenz ($<0,5$ g/dl). Ausreißer, die als Werte außerhalb der Differenz ± 1 g/dl definiert wurden, sind bei ca. 60-75 Prozent der Werte, also deutlich über der Hälfte, zu erwarten. Zusätzlich werden auch die durch das Masimo Radical 7-Gerät aufgrund einer Fehlmessung nicht erhobenen Werte aufgeführt, die mit ca. 10 Prozent vor dem Bypass und ca 12 Prozent nach dem Bypass nicht unerheblich sind.

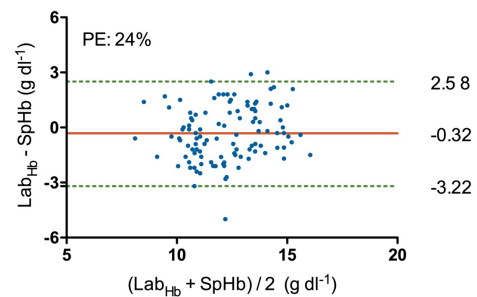
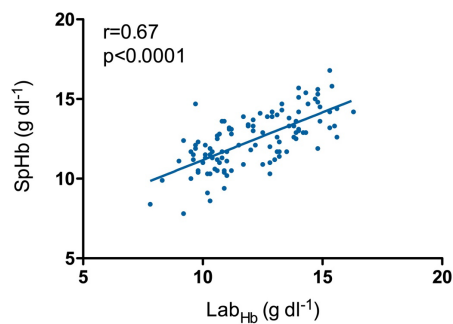
In Abbildung 2 werden die Inhalte der Tabelle 5 in Diagrammen visualisiert. Dabei werden auf der linken Seite für alle drei Messwertgegenüberstellungen die lineare Regressionsanalyse und auf der rechten Seite das Bland Altman Diagramm dargestellt. Wie vorher tabellarisch aufgelistet, wird hier die höhere Korrelation des LabHb mit dem POCHb durch eine dichtere Punktwolke und eine konstantere Steigung der Regressionslinie dargestellt. Auch bei der Betrachtung des Bland-Altman Diagramm fallen in der Gegenüberstellung dieser Messmethoden kleinere LOA und weniger Ausreißer auf.

Insgesamt wird durch die Diagramme verdeutlicht, dass in allen drei Messverfahren eine eindeutige Korrelation besteht, und die ermittelten Werte der drei Messmethoden innerhalb bestimmter Grenzen weitgehend übereinstimmen.

A. Lab_{Hb} vs POC_{Hb}



B. Lab_{Hb} vs SpHb



C. POC_{Hb} vs SpHb

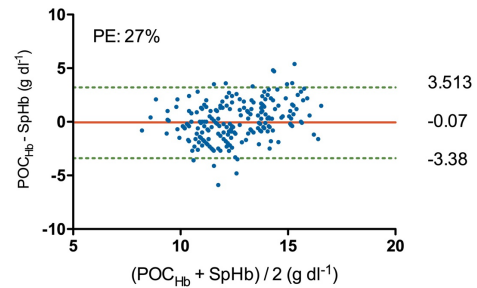
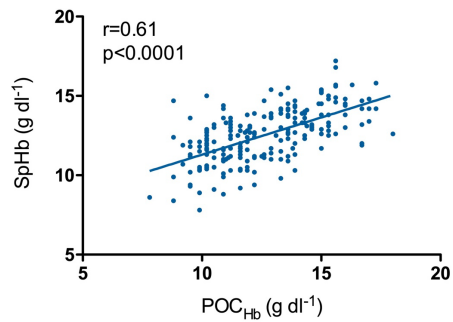


Abbildung 2: Bildliche Darstellung der linearen Regression (auf der linken Seite) sowie eines Bland Altman Diagramms (auf der rechten Seite) jeweils für die Gegenüberstellung bei A. von Lab_{Hb} vs. POC_{Hb}, bei B. Lab_{Hb} vs. SpHb und C. POC_{Hb} vs. SpHb. r =Korrelationskoeffizient, PE = percentage error.

4.3 Abhängigkeit der Daten vom Perfusionsindex

Während der Erhebungen werden neben der Hb-Werte auch andere Variablen mit aufgezeichnet, um mögliche Einflussfaktoren auf die Messungen zu erfassen. Dabei fällt der PI als einflussnehmende Variable auf. Daher wird in diesem Kapitel darauf eingegangen.

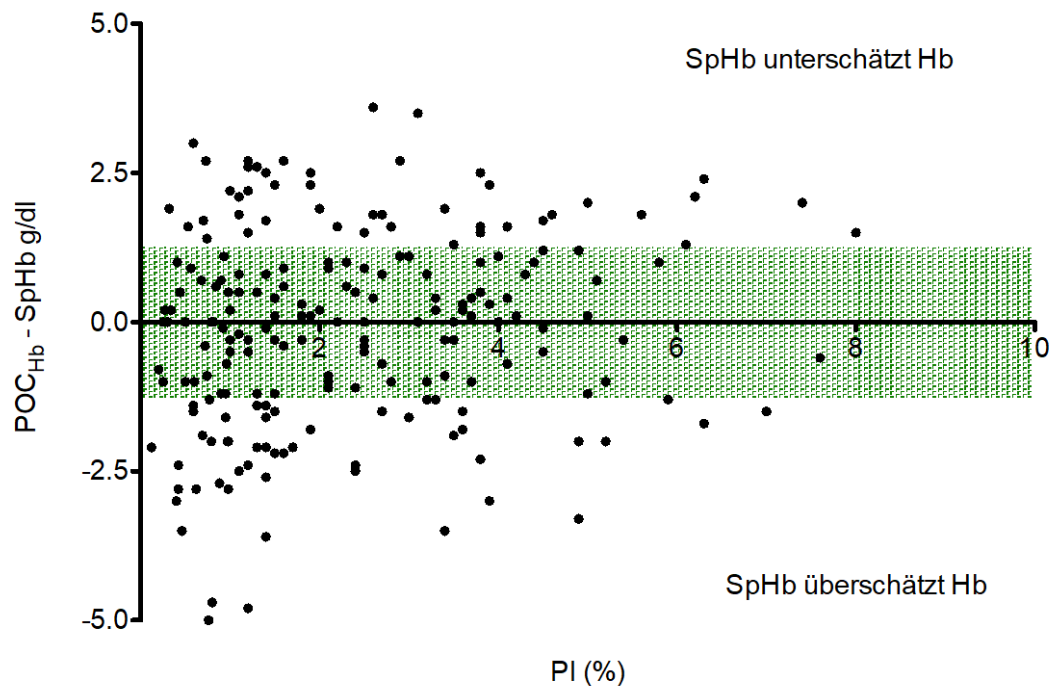


Abbildung 3: Differenz zwischen Point-of-Care-Hämoglobinmessung (POC_{Hb}) und nicht-invasiver Masimo-Messung (SpHb) in Abhängigkeit vom Perfusionsindex (PI).

In Abbildung 3 sind die Differenzen zwischen der Point-of-Care-Messung und der SpHb -Messung gegen den PI auf der x-Achse aufgetragen. Der Grafik ist zu entnehmen, dass bei einem niedrigen PI die Streuung der Werte wesentlich größer ist als bei einem höheren PI. Allerdings werden im Bereich des niedrigen PI auch deutlich mehr Werte aufgezeichnet.

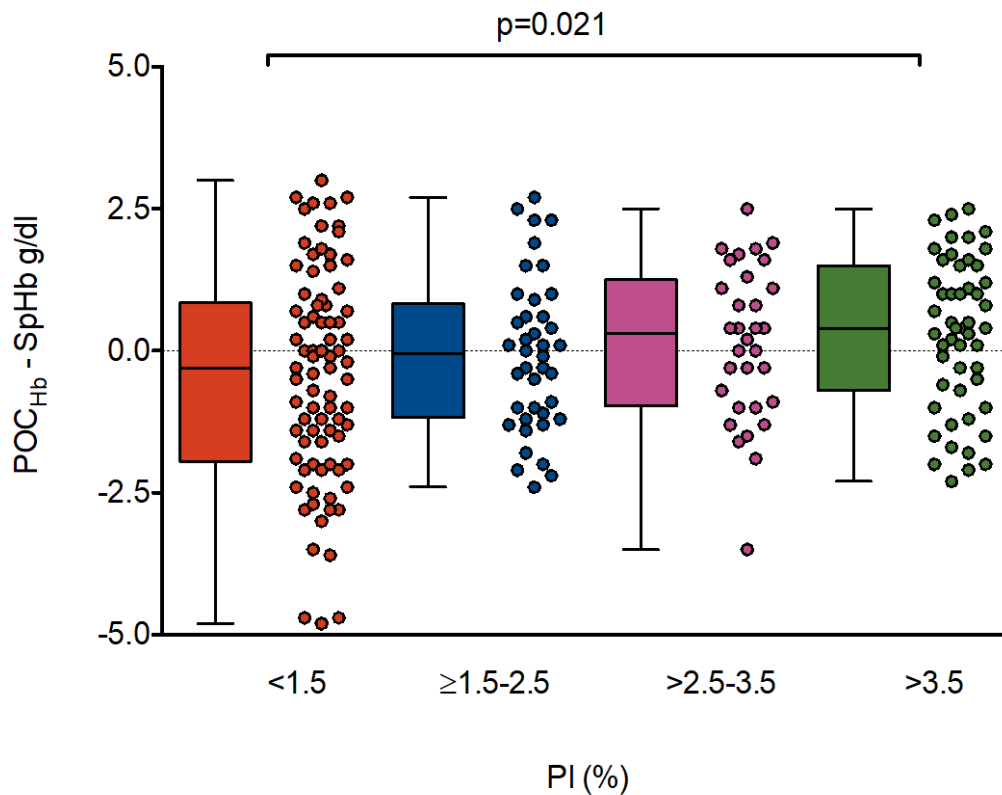


Abbildung 4 : Differenz zwischen Point-of-Care-Hämoglobinmessung (POC_{Hb}) und nicht-invasiver Masimo-Messung (SpHb) in Abhängigkeit vom Perfusionsindex (PI).

Abbildung 4 knüpft an die vorherige Abbildung 3 an und veranschaulicht erneut den Einfluss des PI für das Beispiel der Differenz von POC_{Hb} und SpHb. Dabei ist der PI in vier verschiedene Größen eingeteilt. Mittels Box-Whiskers-Plot und Punktwolken wird deutlich gemacht, dass ein höherer PI zu einer engeren Korrelation der beiden Messpaare, also zu einer geringeren Differenz, führt. Insbesondere ein PI $<1,5$ führt zu einer größeren Streuung der Messwerte.

4.4 Low Signal Quality (LSQ)

Neben dem PI wird auch der LSQ-Indikator als Einflussvariable auf die Ergebnisse betrachtet. Die LSQ-Anzeige des Masimo Radical 7-Geräts signalisiert dem Auswertenden eine eventuelle geringere Güte der Messwerte.

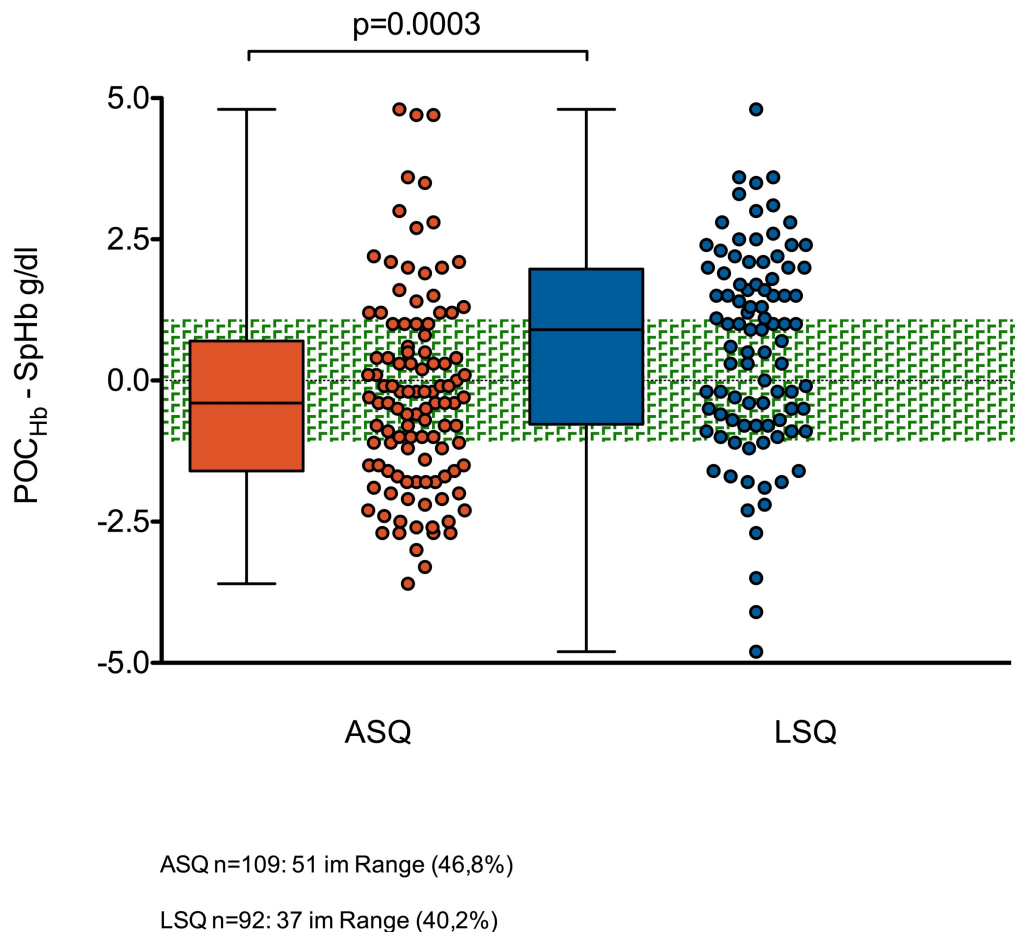


Abbildung 5: Einfluss adäquater und inadäquater „Signal-Qualität“ in Bezug auf den Unterschied zwischen SpHb-Messung und POC_{Hb}-Messung. POC, Point-of-Care Messung. ASQ, adequate signal quality; LSQ, low signal quality.

Von insgesamt 201 Messungen sind 92 Messungen mit niedriger Signalqualität. Dies sind ca. 45 Prozent und somit fast die Hälfte aller Messungen. Auf den ersten Blick fällt in der Abbildung 5 auf, dass die Messungen mit adäquater Signalqualität einen etwas kleineren Interquartilsabstand bedienen und dadurch auch eine dichtere Punktwolke abbilden. Rechnerisch liegen bei der adäquaten Signalqualität jedoch auch nur 46,8 Prozent der Werte in den Grenzen einer Abweichung von ± 1 g/dl vom POC-Hämoglobinwert. In der LSQ-Gruppe sind dies bei einem Wert von 40,2 Prozent fast ähnlich so viele.

5 Diskussion

Im Mittelpunkt der vorliegenden Arbeit steht der Vergleich einer neuen nicht-invasiven Messtechnologie zur Ermittlung des Hb-Wertes mit den zwei im klinischen Alltag etablierten Standardmethoden. Zum einen erfolgt der Vergleich mit der laborchemischen Hb-Messung, zum anderen mit dem POC-Verfahren. Dabei wurde für die Durchführung der klinischen Studie ein besonderes Patientenkollektiv gewählt, um eventuelle Grenzen der neuen Technologie herauszuarbeiten. Die Studie wurde bei Neugeborenen und Kleinkindern mit angeborenen Herzfehlern und mit einem Körpergewicht zwischen 3 und 20 kg durchgeführt.

5.1 Vergleich der Messtechnologien

Um die drei Messtechnologien zu vergleichen werden, wie im Ergebnisteil vorgestellt, zunächst die Mediane mit der Standardabweichung verglichen. Darüber hinaus wird eine lineare Regression sowie eine Bland Altman Analyse angeschlossen.

5.1.1 Median und Quartile

Die Mediane und die zugehörigen Quartile aller ermittelten Werte zu den Messzeitpunkten zeigen bei allen drei Technologien eine weitgehend gute Übereinstimmung mit signifikantem p-Wert. Dies bedeutet, dass die Methoden untereinander im Mittel gut zu vergleichen sind. Zudem werden auch die Mediane der Differenzen der miteinander verglichenen Methoden errechnet, um die Größe der Unterschiede hervorzuheben. Bei einem maximalen Zentralwert von 0,7 g/dl Differenz zwischen POCHb und LabHb vor dem Bypass ist auch hier zunächst eine recht gute Übereinstimmung zu verzeichnen. (s. Tabelle 3).

Die Werte können jedoch auch kritisch beurteilt werden, weil die Bestimmung der Mediane und Quartile allein nicht ausreichend ist, um eine Übereinstimmung von Messmethoden zu beurteilen. Bekannterweise wird der Median durch Extremwerte (Ausreißer) kaum beeinflusst. Dadurch kann bei alleiniger Betrachtung des Medians eine Datenreihe diesbezüglich nicht hinreichend beurteilt und der Eindruck verfälscht werden.

Zur Verdeutlichung dieser Tatsache kann z.B. die Unterteilung in das Zeitintervall vor und nach dem Bypass für den Fall des Medians der Differenz von SpHb und POCHb betrachtet werden. Der Median der Differenz für die gesamten Messungen gibt in diesem Fall eine sehr gute Übereinstimmung vor. Bei der Betrachtung des Medians der Differenz jeweils vor und nach dem Bypass wird jedoch deutlich, dass der SpHb den

POCHb vor dem Bypass eher unterschätzt, während er ihn nach dem Bypass in ähnlicher Weise überschätzt (s. Tabelle 3). Zusammengefasst ergibt sich aus dem Zentralwert der Differenzen für den gesamten Zeitraum eine nahezu bei 0 liegende Differenz, die die vorhandenen Ausreißer nicht ausreichend abbildet. Dies unterstreicht die Relevanz der weiterhin angewandten statistischen Verfahren wie z.B. die lineare Regression oder die Bland Altman Analyse zur weiteren Beurteilung der Ergebnisse.

5.1.2 Lineare Regression

Bei der Interpretation der Ergebnisse zeigt sich, wie in der Alternativhypothese angenommen, eine signifikante Übereinstimmung und Korrelation der verglichenen Messmethoden. Beim SpHb liegt eine ähnliche positive Korrelation (mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,67) mit dem LabHb wie auch mit dem POCHb (Korrelationskoeffizient 0,61) vor. In anderen Studien konnte hier eine deutlich höhere Korrelation errechnet werden. So z.B. in der Studie von Adel et al. (2018), in welcher sich ein Korrelationskoeffizient von 0,94 für den LabHb und SpHb zeigte. Gleichmaßen sind jedoch auch Studien zu finden, in denen sich eine geringere Korrelation zeigte (Park et al., 2012).

Die zwei bereits standardisierten Methoden, d.h. der POCHb und der LabHb, zeigen in unserer Studie eine stärkere Korrelation mit einem hohen Koeffizienten von 0,87.

5.1.3 Bland-Altman-Analyse

Da eine Korrelation jedoch nur einen statistischen Zusammenhang der Messwerte indiziert, sind zur Beurteilung, wie gut die Methoden übereinstimmen, weitere Berechnungen notwendig. Daher wird mit der Bland-Altman-Analyse der Bias errechnet. Dieser beträgt $-0,32$ für die Übereinstimmung von SpHb mit dem LabHb – bei einer Standardabweichung von $\pm 1,48$. Für den SpHb im Vergleich mit dem POCHb zeigt sich sogar nur ein kleiner Bias von $-0,06$ bei einer größeren Standardabweichung von $\pm 1,79$. Die Limits of Agreement fallen für den Vergleich von POCHb mit dem LabHb am kleinsten, für den Vergleich von SpHb mit dem POCHb am größten aus. Auch der prozentuale Fehler ist beim SpHb und POCHb mit 27 Prozent am größten. Für den POCHb verglichen mit dem LabHb liegt der prozentuale Fehler nur bei 18 Prozent. Insgesamt ist die Übereinstimmung der Methoden aufgrund der weiten LOA damit nur moderat. In anderen Studien wie z.B. der Studie von Kim et al. (2019) lassen sich deutlich kleinere LOAs finden (für den SpHb verglichen mit dem LabHb -1.2 bis 1.8 g/dl versus in unserer Studie -3.22 bis 2.58 g/dl). Zu beachten ist dabei jedoch, dass es sich bei dem Pati-

entenklintel der Studie von Kim et al. (2019) um Erwachsene handelt. Darüber hinaus ist auch anzumerken, dass in unserer Studie bei der Übereinstimmung des POCHbs mit dem LabHb die LOA bei -2,78 bis 1,76 liegen und somit ein gewisses Maß an Streuung innerhalb der bereits im klinischen Alltag standardisierten Methode vorweisen.

5.1.4 Ausreißer

In dieser Studie werden Ausreißer definiert als Werte außerhalb des Intervalls zwischen $\pm 1 \text{ g dl}^{-1}$ der jeweiligen Referenzmethode. Rechnerisch ergeben sich beim Vergleich des SpHb mit dem LabHb 60 Prozent Ausreißer, beim Vergleich des SpHb mit dem POCHb 53 Prozent Ausreißer. In anderen Studien wie z.B. bei Wittenmeier et al. (2015) zeigten sich mit 44 Prozent ähnliche viele Ausreißer.

5.1.5 Ausfallrate

In mehreren Fällen kommt es dazu, dass keine SpHb-Messung angezeigt wird. In der Gegenüberstellung mit dem LabHb ist das in unserer Untersuchung bei 11 Prozent der Messungen der Fall, beim POCHb in 12 Prozent der Messungen. Dies lässt darauf schließen, dass im klinischen Alltag bei einem von 10 kritisch kranken, pädiatrischen Patienten keine SpHb-Messung vorzunehmen ist. Im Gegensatz zu vorangegangenen Studien ist diese Ausfallrate jedoch vergleichsweise gering. 2015 beschrieben Philipps et al., dass bei 118 Gesamtmessungen in 35 Fällen kein Wert angezeigt wurde. Somit wies diese Studie eine Ausfallquote von fast 30 Prozent auf. Auch bei der Studie von Baulig et al. (2017), die an 49 erwachsenen, operativ versorgten Patienten durchgeführt wurde, kam es zu einer Ausfallrate von 24,5 Prozent.

Als potenzieller Grund für die hohe Rate an Ausfällen lässt sich z.B. eine schlechte Durchblutung der Messstelle vermuten. Zudem kommen auch noch andere klinische Aspekte in Betracht – wie z.B. ein Verrutschen des Sensors oder eine schlechte SaO₂.

5.2 Einflussfaktoren auf die Messungen

Da das Masimo Radical 7-Gerät eine Reihe von Variablen misst und anzeigt, werden ein paar dieser Variablen im Ergebnisteil in einen Bezug zum SpHb gesetzt. Neben dem SpHb zeigt das Masimo Radical 7 z.B. Werte wie die SpO₂, den PI oder den PVI an. Zusätzlich wird, wenn vorhanden, eine niedrige Signalqualität (LSQ) durch das Gerät gemeldet. Im Weiteren wird vor allem auf den PI sowie den LSQ als einflussnehmende Variable eingegangen.

5.2.1 Perfusionsindex

Der PI ist ein Wert, der die periphere Durchblutung im Bereich des Sensors nicht-invasiv misst. Genau genommen gibt er das Verhältnis von pulsatilem zu nicht-pulsatilem Blutfluss an. Je höher der pulsatile Blutfluss an der Messstelle ist, desto höher ist auch der PI. Der Index hilft, die optimale Sensorstelle zu finden. Denn nur bei guter peripherer Durchblutung kann der Hämoglobinwert nach Methode der Spektrophotometrie ermittelt werden. Der PI ist somit eine von mehreren Variablen, die einen Einfluss auf die Genauigkeit der Hb-Messung hat. In der Studie von Akyildiz (2018) wurde die nicht-invasive Hb-Messung an 345 pädiatrischen Patienten getestet. Davon mussten 13 Probanden aus der Studie genommen werden, da z.B. bei 9 Probanden ein sehr niedriger PI vorherrschte. Es wurde herausgearbeitet, dass der PI eindeutig Auswirkungen auf die Messergebnisse hat. Bei der Auswertung der Studienergebnisse zeigte sich eine Korrelation zwischen Messunterschieden und PI.

Auch in unserer Studie lässt sich ein Zusammenhang zwischen dem PI und den Ergebnissen darstellen. Ein PI unter 1,5 führt zu einer deutlich höheren Streuung der Ergebnisse mit häufiger auftretenden Extremwerten bzw. Ausreißern. Allerdings veranschaulicht die Abbildung 5 auch, dass der PI während der Datenerhebung, vermutlich aufgrund des speziellen Patientenkollektivs mit Herzinsuffizienz und schlechter peripherer Durchblutung, in der Mehrheit der Fälle niedrig war. Daher treten in unserer Studie insgesamt mehr Fälle mit niedrigem (schlechtem) PI auf als mit einem hohen (guten) PI. Es lässt sich vermuten, dass ein Studienmodell, in dem im Durchschnitt ein höherer PI zu erreichen ist, genauere Ergebnisse liefern kann.

5.2.2 Low Signal Quality Indicator

Eine LSQ wurde in fast 45 Prozent der Messungen angezeigt. Werden die Ergebnisse unter LSQ mit den Ergebnissen verglichen, bei denen es nicht zu Einbußen in der Signalqualität gekommen ist, fällt zunächst kein großer Unterschied in der Messgenauigkeit auf. Es sticht jedoch hervor, dass der SpHb im Falle einer LSQ-Anzeige den POCHb häufig unterschätzt; nur selten wird er überschätzt. Der SpHb ist im Falle der niedrigen Signalqualität also häufiger falsch niedrig als falsch zu hoch.

Insgesamt kann interpretiert werden, dass die LSQ-Anzeige letztlich keine eindeutige Hilfe für den auswertenden Arzt ist. Bei einer LSQ-Anzeige bei fast 50 Prozent der Messungen führt sie vielmehr zu einer Verunsicherung. Die Messung erscheint dadurch

nicht hinreichend verlässlich. Die eigentlichen Messwerte weichen jedoch gar nicht so stark von den Messungen mit guter Signalqualität ab.

In weiteren, anschließenden Studien könnte z.B. auch auf die SaO₂ als einflussnehmende Variable auf die Genauigkeit der SpHb-Messung eingegangen werden. Die Pulsoximetrie wird schon seit vielen Jahren klinisch angewendet und gilt als präziser und zuverlässiger nicht-invasiver Wert für die Sauerstoffsättigung des Blutes.

5.3 Limitationen des Studienmodells

5.3.1 Sensorapplikation

Als Limitation der Studie ist die Applikation des Masimo Rainbow R120L Sensors zu diskutieren. Bei unserer speziellen Patientengruppe, den Neugeborenen und Kleinkindern, kam es während der Datenerhebung mehrfach zu Schwierigkeiten der Sensoroptimierung. Bei Erwachsenen wird die Lagerung während einer Operation so umgesetzt, dass der Anästhesist sehr einfach die Hände und Füße des Patienten erreichen kann. Bei Neugeborenen und Kleinkindern dagegen ist durch die Größe des Operationsgebiets der Sensor oft nach der ersten Applikation nicht mehr außerhalb des steril abgedeckten Gebiets zu erreichen. Das führt dazu, dass ein erneutes Anbringen bzw. eine Optimierung der Sensorlage während der laufenden Operation nicht möglich ist. In drei Fällen konnten dadurch nach dem Bypass keine Werte mehr erhoben werden (Ausfallquote). In einer Beispielstudie von Wittenmeier et al. (2015) musste die Position des Sensors für eine optimale Messung mit guter Signalqualität in 38 Prozent der Fälle mehr als zwei Mal gewechselt werden. Dies gibt einen Anhaltspunkt dafür, dass auch in unserer Studie bei schlechter Messqualität oder sogar Ausfall einer Messung eine Optimierung der Sensorapplikation eventuell zu anderen, ggf. genaueren, Ergebnissen geführt hätte.

Letztlich gibt diese Thematik jedoch auch Aufschluss darüber, dass durch die fehlende Flexibilität in der Sensorapplikation eine alleinige, zuverlässige Anwendung der SpHb-Messung in einer operativen Szenerie bei Neonaten und Kleinkindern nicht möglich ist. Die Möglichkeit einer invasiven Messung sollte daher zu jeder Zeit als Kontrolle im Notfall vorhanden sein.

5.3.2 Fehlende Messungen im unteren Bereich

Wie die Grafiken des Ergebnisteils veranschaulichen, sind in der Studie keine Extremwerte bezüglich des Hb-Wertes eingebunden. Laborchemisch zeigt sich der niedrigste Hb-Wert bei 7,8 g/dl, der höchste bei 16,3 g/dl; der Mittelwert betrug 11,6 g/dl. Dies

kommt dadurch zustande, dass ein Absinken des Hbs dieser kritisch kranken Patienten während der Operation durch den zuständigen Anästhesisten für eine bestmögliche perioperative Therapie nicht toleriert werden kann. Gleichzeitig führt es jedoch dazu, dass Extremwerte in der Studie nicht auftauchen und dass dadurch über die Genauigkeit der Messwerte des SpHb in diesem Bereich keine Aussagen gemacht werden können.

5.3.3 Alarme

Das Masimo Radical 7-Gerät ist eines von vielen im Alltag angewandten Medizintechnikgeräten. In einem operativen Setting können sich sehr viele, voneinander unabhängige, elektrische Monitoringgeräte befinden. Diese haben wiederum alle einen oder mehrere Alarme, die je nach Einstellungen verschieden häufig optisch sowie akustisch alarmieren, um z.B. auf Messungenauigkeiten oder einen besorgniserregenden Parameter hinzuweisen. Bei den akustischen Alarmen vom Masimo Radical 7-Gerät ertönt ein sehr lauter, durchdringender Alarmton. Er ertönt z.B. bei nicht optimalen Messgegebenheiten. Er kann bei der Bedienung des Gerätes nur aufwendig infolge guter Menükenntnisse ausgestellt werden. Zum definitiven Abstellen der Alarme wird sogar ein besonderes Passwort benötigt, um in die Werkseinstellungen des Gerätes zu gelangen. Es ist also nur einigen Mitarbeitern vorbehalten, den Alarm dauerhaft auszustellen. Dies wird durchaus kritisch bewertet, da ein plötzlich auftretender Alarm während einer Operation immer ein Risiko für Fehler von Seiten des OP-Personals darstellt. Für die Sicherheit der Patienten und die Arbeit des Personals sind Alarme daher, obwohl sie die Sicherheit des Patienten eigentlich erhöhen sollten, auch kritisch zu betrachten. Laut Sendelbach und Funk (2013) haben Studien ergeben, dass es sich bei 72 bis 99 Prozent der klinischen Alarme um Falschalarme handelt. Dieses Phänomen führt dazu, dass sich eine Art „Alarm-Fatigue“ entwickelt hat. Laut Lorenz et al. (2017) führe die aktuelle Entwicklung des Monitoring mit unzähligen Alarmen zu einer Desensibilisierung des Personals. Auf einer Intensivstation in Salt Lake City seien im Rahmen der Studie 41 Prozent der Alarme vom Personal unbeantwortet geblieben. Diese Beobachtungen führen zum allgemeinen Konsens, dass ein Alarm nur eine unmittelbare Gefahr anzeigen sollte. Beim Radical-7 trifft das jedoch nicht zu. Sehr laute Alarme ertönen zum Beispiel, wenn sich der PI verringert und dadurch die Messung gestört wird oder nicht mehr möglich ist. Für eine bessere alltägliche Anwendbarkeit des Gerätes sollte der Alarmmodus im nächsten Systemupdate nochmals überarbeitet werden.

5.3.4 Besonderes Patientenkollektiv als Problemfaktor

Unsere Studie beschäftigt sich, wie schon mehrfach erwähnt, mit einem besonderen Patientenkollektiv. Die Technologie wird nicht nur an Neonaten und Kleinkindern getestet, sondern es sind vor allem auch schwer kranke Patienten mit einem angeborenen Herzfehler – d.h. mit von vornherein veränderten, unphysiologischen Perfusionsverhältnissen und herabgesetzter Sauerstoffsättigung. Hierdurch scheint es zu deutlich schlechteren Messergebnissen zu kommen als bei gesunden Probanden. In der Studie von Bath et al. (2016) konnte herausgearbeitet werden, dass sich bei gesunden Probanden eine signifikant bessere Übereinstimmung zwischen SpHb und LabHb zeigte. Bei den kranken Patienten war ein deutlich höherer Bias sowie eine weitere LOA zu dokumentieren.

In diesem Punkt sind also Limitationen der Technologie zu konstatieren. Gerade bei diesem besonderen Patientenkollektiv und im Generellen bei kritisch Kranken ist ein optimales Monitoring des Hämoglobinwertes für das Therapieergebnis (Outcome) unabdingbar. Ein großer Blutverlust wirkt sich bei Kindern mit einem geringeren Gesamtblutvolumen deutlicher aus. Darüber hinaus ist auch eine niedrige Sauerstoffsättigung, wie sie bei zyanotischen Herzfehlern vorliegt, ein Risikofaktor für Komplikationen. Gerade für dieses Patientenkollektiv wäre also eine funktionierende und verlässliche nicht-invasive Hb-Messung umso mehr wünschenswert.

5.4 Blick in die Zukunft – Interpretation der Ergebnisse und Einordnung in den klinischen Kontext

Im Vergleich mit den standardisierten Messmethoden ist der SpHb rasch verfügbar und bietet ein kontinuierliches Monitoring an. Unter optimalen Bedingungen hat der SpHb darüber hinaus den beiden anderen Methoden gegenüber den Vorteil, dass die Punktion eines Blutgefäßes nicht notwendig ist und somit die Infektionsgefahr und die Gefahr des Blutverlustes verringert wird. Aufgrund des tragbaren Handhelds ist die Technologie mobil und überall schnell anwendbar. Die kontinuierliche Messung macht es möglich, dass der Hb-Wert nicht nur zu definierten Messzeitpunkten beurteilt werden kann.

Mit den genannten Punkten erscheint die nicht-invasive Hb-Messung der invasiven Messung gegenüber erst einmal deutlich im Vorteil. Jedoch werden durch unsere Studie auch deutliche Nachteile der SpHb-Technologie erkennbar, die ihre klinische Anwendbarkeit zum jetzigen Zeitpunkt anzweifeln lassen. Die Auswertung der Ergebnisse spiegelt eine eingeschränkte Verlässlichkeit der SpHb-Bestimmung wieder. Es kommt bei

den Messungen nicht nur zu einer relativ hohen Ausfallrate, ebenso ist die Messqualität bei einer erheblichen Rate von Ausreißern zu kritisieren. Für eine optimale Volumentherapie intraoperativ und für Transfusionsentscheidungen wünscht sich der Anästhesist jedoch eine verlässliche Technologie. Denkbar ist daher am ehesten eine Kombination der invasiven und der nicht-invasiven Methoden zur Optimierung des Hb-Monitoring. Die invasiven Messmethoden könnten weiterhin zur sicheren Entscheidungsfindung z.B. bei eventueller Transfusion dienen. Die nicht-invasive Methode könnte bei Anwendung in Kombination eventuell die Blutentnahmefrequenz verringern und Transfusionsentscheidungen unterstützen und erleichtern. Laut einer aktuellen Studie von Clemmesen et al. (2019) kann der kontinuierliche, nicht-invasiv gemessene Hb-Wert als guter Trendingparameter für Transfusionsentscheidungen bewertet werden. In der genannten Studie konnte während großer Operationen bei Hüftfraktur mittels Einsatz der Masimo Technologie eine Anämie im Schnitt um 1,07 Stunden früher erkannt werden. Einen interessanten Ansatzpunkt enthält auch die Studie von Tang et al. (2019). In diesem Fall wurde die nicht-invasive Hb-Messung als Anlass und Trigger für eine invasive Messung genutzt. Wenn der Hb-Wert um 1 g/dl fiel wurde eine laborchemische Messung angeschlossen. Obwohl es auch in dieser Studie ebenso deutliche Unterschiede in der Präzision zwischen der invasiven und nicht-invasiven Messung gab, werden sowohl die Richtung als auch die Amplituden der Hb-Veränderungen des Trendings gelobt. Daher wurde die Kombination der beiden Messmethoden insgesamt für gut befunden.

6 Zusammenfassung

In der vorliegenden klinischen Studie wurde eine nicht-invasive Technologie zur Messung des Hämoglobinwertes den herkömmlichen Techniken, d.h. zum einen der Blutgasanalyse (Point-of-Care Verfahren) und zum anderen der laborchemischen Goldstandardmethode, gegenübergestellt.

Die Überwachung der Hämoglobinkonzentration und dementsprechend des Blutverlustes während großer operativer Eingriffe ist ein fester Bestandteil des anästhesiologischen Monitorings. Laut Kulier et al. (2001) geht eine Anämie, also das Auftreten niedriger Hämoglobinwerte, vor allem im Rahmen großer operativer Eingriffe sowie kardiovaskulärer Vorerkrankungen mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität einher. Die Hämoglobinwertkontrolle wird derzeit nach Goldstandard mit der photometrischen Auswertung einer Blutprobe durchgeführt. Kulier et al. (2001) berichten weiterhin jedoch auch, dass eine perioperative Anämie neben chirurgisch induzierter Blutverluste auch erst iatrogen durch diagnostische Blutwertkontrollen entstehen kann. Dies ist besonders für pädiatrische Patienten mit einem geringeren Blutvolumen von Bedeutung und wirft wiederum die Frage nach der Etablierung einer bereits entwickelten nicht-invasiven Hämoglobinwert-Überwachung ohne weitere Blutverluste im klinischen Alltag auf. In unserer Studie wurde deshalb die nicht-invasive Hämoglobinmessung mittels Infrarotabsorption des MASIMO Radical 7-Gerätes nach Softwareupdate mit der invasiven Messung durch Blutentnahmen mittels eines Point-of-Care-Gerätes sowie der laborchemischen Ermittlung des Wertes verglichen. Das Ziel der Studie war die Relevanz und Zukunft der Technologie im klinischen Alltag zu ermitteln und die Validität an dem besonderen Patientenklientel der pädiatrischen Patienten mit angeborenen Herzvitien zu prüfen.

Die klinische Studie wurde an 60 pädiatrischen Patienten/Innen mit einem Körpergewicht von 3-20 kg während einer großen Herzoperation durchgeführt. Es erfolgte eine kontinuierliche, nicht-invasive, infrarotspektrophotometrische Hämoglobinmessung mit dem MASIMO Radical 7-Gerät und zu vier Zeitpunkten eine Blutentnahme, die immer mittels Point-of-Care-Gerät sowie zu zwei von diesen vier Zeitpunkten zusätzlich auch laborchemisch ausgewertet wurde, um die jeweiligen Methoden und ihre Ergebnisse miteinander vergleichen zu können. Zu diesen gesetzten Zeitpunkten wurde auch eine Reihe anderer Standard-Monitoringparameter wie zum Beispiel der PI oder die Sauerstoffsättigung erhoben, um eventuelle Interaktionen und Beeinflussungen herausarbeiten zu können. Der Erhebungsprozess wurde in zwei Zeitspannen – vor und nach dem

Bypass – eingeteilt. Als statistisches Verfahren wurde in dieser Studie der t-Test, eine lineare Regression sowie eine Bland-Altman-Analyse angewandt.

Insgesamt zeigten die nicht-invasiv ermittelten Hämoglobinwerte eine enge Korrelation mit den beiden anderen Messmethoden. In der Bland-Altman Analyse konnte jedoch herausgearbeitet werden, dass die Limits of Agreement für die Übereinstimmung der Methoden ziemlich weit gefasst sind und eine hohe Anzahl an Ausreißern (definiert als $\pm 1 \text{ g/dl}$) dokumentiert werden konnten. In einer signifikanten Zahl der Fälle kam es zu einem kompletten Ausfall der SpHb-Messung.

Bei einem Vergleich der Genauigkeit der Messungen mit dem PI konnte herausgearbeitet werden, dass ein niedriger PI ein Indikator für eine schlechte Übereinstimmung des SpHbs mit den standardisierten Methoden sein kann. Die neu eingeführte LSQ-Anzeige des Software-Updates wurde in fast der Hälfte aller Messungen angezeigt. Die Messungen unter der LSQ Anzeige waren dabei etwas ungenauer als bei guter Signalqualität. Insgesamt bot die LSQ Anzeige aufgrund der Häufigkeit dieser Anzeige keine eindeutigen Vorteile für den Untersucher.

Die klinische Anwendbarkeit und Verlässlichkeit der alleinigen SpHb Messung ist daher, auch mit der LSQ Anzeige, anzuzweifeln und kann den Goldstandard in der Patientenversorgung nicht vollständig ersetzen. Als intraoperatives Monitoring-Tool nimmt die Bedeutung der nicht-invasiven Hämoglobinmessung in Kombination mit den standardisierten Methoden allerdings zu. Hierzu wurden in anderen einschlägigen Studien Vorteile bei Anwendung der SpHb Messung im Rahmen des Blood Managements nachgewiesen. Zudem findet das Monitoring-Tool bereits in nicht-operativen Szenarien (wie z.B. bei der Blutspende) und bei Erwachsenen im klinischen Alltag Anwendung.

7 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien der Studie	S. 17
Tabelle 2: Demographische Daten und Patienteneigenschaften sowie OP-Indikation	S. 30
Tabelle 3: Anzahl der Messungen	S. 31
Tabelle 4: Hämoglobinmesswerte der verschiedenen Technologien	S. 33
Tabelle 5: Korrelationsanalyse und Bland-Altman-Analyse	S. 34

8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Studienprotokoll	S. 24
Abbildung 2: Lineare Regression und Bland Altman Diagramm	S. 36
Abbildung 3: Differenz in Abhängigkeit vom Perfusionsindex	S. 37
Abbildung 4: Differenzen in Abhängigkeit vom Perfusionsindex 2	S. 38
Abbildung 5: Einfluss adäquater und inadäquater „Signal-Qualität“	S. 39

9 Literatur und Quellenverzeichnis

- Adams, H. (2005). Zur Diagnostik und Therapie der Schockformen, Empfehlungen der Interdisziplinären Arbeitsgruppe Schock der DIVI – Teil VII, Besonderheiten im Kindesalter. *Anästh Intensivmed* 46, 415-430
- Adel, A., Awada, W., Abdelhamid, B., Omar, H., Abd El Dayem, O., Hasanin, A., & Rady, A. (2018). Accuracy and trending of non-invasive hemoglobin measurement during different volume and perfusion statuses. *Journal of clinical monitoring and computing*, 32(6), 1025–1031.
- Akyildiz, B. (2018). Noninvasive measurement of hemoglobin using spectrophotometry: Is it useful for the critically ill child? *Journal of pediatric hematology/oncology*, 40(1), e19–e22.
- Alarcon Manchego, P., Cheung, M., Zannino, D., Nunn, R., D’Udekem, Y., & Brizard, C. (2018). Audit of cardiac surgery outcomes for low birth weight and premature infants. *Seminars in thoracic and cardiovascular surgery*, 30(1), 71–78.
- Allardet-Servent, J., Lebsir, M., Dubroca, C., Fabrigoule, M., Jordana, S., Signouret, T., Castanier, M., Thomas, G., Soundaravelou, R., Lepidi, A., Delapierre, L., Penaranda, G., Halfon, P., & Seghboyan, J. M. (2017). Point-of-care versus central laboratory measurements of hemoglobin, hematocrit, glucose, bicarbonate and electrolytes: A prospective observational study in critically ill patients. *PloS One*, 12(1), e0169593–e0169593.
- Amir, G., Frenkel, G., Bruckheimer, E., Lowenthal, A., Rotstein, A., Katz, J., Zeitlin, Y., Schiller, O., & Birk, E. (2016). Neonatal cardiac surgery in the new era: Lessons learned from 1000 consecutive cases. *The Israel Medical Association journal : IMAJ*, 18(11), 645–648.
- Arslan, A. H., Ugurlucan, M., Yildiz, Y., Ay, S., Bahceci, F., Besikci, R., & Cicek, S. (2014). Surgical treatment of common arterial trunk in patients beyond the first year of life. *World journal for pediatric and congenital heart surgery*, 5(2), 211–215.

- Asfour, B. (2010). Truncus arteriosus communis. In *Herzchirurgie: Die Eingriffe am Herzen und den herznahen Gefäßen* (pp. 473–480). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Baehner, T., Boehm, O., Probst, C., Poetzsch, B., Hoeft, A., Baumgarten, G., & Knuefermann, P. (2012). Kardiopulmonaler Bypass in der Herzchirurgie. *Der Anaesthetist*, 61(10), 846–856.
- Bailliard, F., & Anderson, R. H. (2009). Tetralogy of Fallot. *Orphanet journal of rare diseases*, 4(1), 2.
- Barboza, J. M., Dajani, N. K., Glenn, L. G., & Angtuaco, T. L. (2002). Prenatal diagnosis of congenital cardiac anomalies: A practical approach using two basic views. *RadioGraphics*, 22(5), 1125–1138.
- Basit H, Wallen TJ, Sergent BN. Eisenmenger Syndrome. [Updated 2021 Jul 1]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-.
- Baulig, W., Seifert, B., Spahn, D. R., & Theusinger, O. M. (2017). Accuracy of non-invasive continuous total hemoglobin measurement by Pulse CO-Oximetry in severe traumatized and surgical bleeding patients. *Journal of clinical monitoring and computing*, 31(1), 177–185.
- Berkow, L., Rotolo, S., & Mirski, E. (2011). Continuous noninvasive hemoglobin monitoring during complex spine surgery. *Anesthesia and analgesia*, 113(6), 1396–1402.
- Bhat, A., Upadhyay, A., Jaiswal, V., Chawla, D., Singh, D., Kumar, M., & Yadav, C. P. (2016). Validity of non-invasive Point-of-Care hemoglobin estimation in healthy and sick children-a method comparison study. *European Journal of Pediatrics*, 175(2), 171–179.
- Bridges, N. D., Lock, J. E., & Castaneda, A. R. (1990). Baffle fenestration with subsequent transcatheter closure. Modification of the Fontan operation for patients at increased risk. *Circulation*, 82(5), 1681–1689.

- Bruckner, T. & Uhlmann, L. & Deckert, A. (2014). Analyse der Übereinstimmung zweier stetiger Messmethoden bei korrelierten Daten. Poster from KSFE Conference 2014
https://www.researchgate.net/publication/312154734_Analyse_der_Ubereinstimmung_zweier_stetiger_Messmethoden_bei_korrelierten_Daten [Datum des Zugriffs: 01.02.2021]
- Bundesärztekammer. (2014). Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. 4. überarbeitete und aktualisierte Auflage 2014.
https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/QLL_Haemotherapie_2014.pdf [Datum des Zugriffs: 03.01.2021]
- Cecconi, M., Rhodes, A., Poloniecki, J., Della Rocca, G., & Grounds, R. M. (2009). Bench-to-bedside review: The importance of the precision of the reference technique in method comparison studies – with specific reference to the measurement of cardiac output. *Critical Care*, 13(1), 201.
- Chen, W., Yu, X., Zhang, J., Yuan, Q., & Huang, Y. (2016). Effect of Point-of-Care hemoglobin/hematocrit devices and autologous blood salvage on reduction of perioperative allogeneic blood transfusion. *Chinese medical sciences journal*, 31(2), 83–88.
- Clemmesen, C. G., Palm, H., & Foss, N. B. (2019). Delay in detection and treatment of perioperative anemia in hip fracture surgery and its impact on postoperative outcomes. *Injury*, 50(11), 2034–2039.
- Connor, J. A., & Thiagarajan, R. (2007). Hypoplastic left heart syndrome. *Orphanet journal of rare diseases*, 2(1), 23.
- Deutsches Ärzteblatt (2001) Transposition der großen Arterien: Gute Ergebnisse der arteriellen Switch-Operation. Deutsches Ärzteblatt 98: A 2962–2964 [Heft 45]
- Gorenflo, M., Schirmer K.R. & Dewald, O. (2019) Leitlinien Der isolierte Ventrikelseptumdefekt. Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Kardiologie und angeborene Herzfehler e.V. Leitlinien, 1–24. PDF-Datei abrufbar auf:
<http://www.kinderkardiologie.org/leitlinien/> [Datum des Zugriffs: 01.02.2021]

- Fischer, D. P., Zacharowski, K. D., Müller, M. M., Geisen, C., Seifried, E., Müller, H., & Meybohm, P. (2015). Patient blood management implementation strategies and their effect on physicians' risk perception, clinical knowledge and perioperative practice - the frankfurt experience. *Transfusion medicine and hemotherapy : Offizielles Organ der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie*, 42(2), 91–97.
- Fischer, G. (2010). Die Therapie des Vorhofseptumdefekts (ASD). Interview mit PD Dr. med. Gunther Fischer, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Klinik für angeborene Herzfehler und Kinderkardiologie, *Deutsche Herzstiftung e.V., HERZBLATT 4/2010*, 1–7. PDF-Datei abrufbar auf: https://www.kinderherzstiftung.de/herzblatt_online.php [Datum des Zugriffs: 02.11.2020]
- Gayat, E., Aulagnier, J., Matthieu, E., Boisson, M., & Fischler, M. (2012). Non-invasive measurement of hemoglobin: Assessment of two different point-of-care technologies. *PloS One*, 7(1), 1–8.
- 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 anaesthesiologica Scandinavica*, 46(8), 980–986.
- Gressner, M. & Arndt, T. (2013). Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik Band 1: Klinische Chemie, S.199. Springer Verlag Berlin, Heidelberg.
- Grouven U., Bender R., Ziegler A., Lange S. (2007). Vergleich von Messmethoden. *Deutsche medizinische Wochenschrift*, 132: e69-e73.
- Günthard, J., Lewin, M. (2004). Fallot-Tetralogie/Zyanotische Herzfehler. *EVHK Fachteil Herzblatt* (02/2004), S18-S20. PDF-Datei abrufbar auf: <http://evhk.ch/117/medizinisches/herzfehler> [Datum des Zugriffs: 02.02.2020]
- Hilker, M., Schmid, F., Philipp, A., Arlt, M., & Birnbaum, D. (2007). Optimales Management der Herz-Lungen-Maschine zur Schonung der Nierenfunktion. *Clinical research in cardiology supplements*, 2(1), S57--S59.

- Holtby, H., Skowno, J. J., Kor, D. J., Flick, R. P., & Uezono, S. (2012). New technologies in pediatric anesthesia. *Pediatric Anesthesia*, 22(10), 952–961.
- Huber, W., & Rockmann, F. (2008). Invasive and non-invasive haemodynamic monitoring. *Medizinische Klinik, Intensivmedizin und Notfallmedizin*, 45(6), 337–359.
- Irita, K. (2011). Risk and crisis management in intraoperative hemorrhage: Human factors in hemorrhagic critical events. *Korean journal of anesthesiology*. 60(3). 151-160.
- Junghare, S. W., & Desurkar, V. (2017). Congenital heart diseases and anaesthesia. *Indian journal of anaesthesia*, 61(9), 744–752.
- Khalafallah, A. A., Chilvers, C. R., Thomas, M., Chilvers, C. M., Sexton, M., Vialle, M., & Robertson, I. K. (2015). Usefulness of non-invasive spectrophotometric haemoglobin estimation for detecting low haemoglobin levels when compared with a standard laboratory assay for preoperative assessment. *British journal of anaesthesia*, 114(4), 669–676.
- Khalil, M. (2019). Herz und Gefäße. *Pädiatrie*, 453–483.
- Kim, H., Do, S.-H., Hwang, J.-W., & Na, H.-S. (2019). Intraoperative continuous non-invasive hemoglobin monitoring in patients with placenta previa undergoing cesarean section: a prospective observational study. *Anesthesia and Pain Medicine*, 14(4), 423–428.
- Klinik für angeborene Herzfehler und Kinderkardiologie Kiel (2012). Isthmusstenose. <http://www.kinderherzzentrum-kiel.de/herzfibel1/html/isthmusstenose.html>. [Datum des Zugriffs: 01.02.2021]
- Klues, H. G., Haager, P. K., Janssens, U., & Hanrath, P. (1998). Risiken des invasiven Monitorings. *Intensivmedizin Und Notfallmedizin*, 35(1), 3–18.
- Kochs, E., & Zacharowski, K. (2014). Anästhesievorbereitung und perioperatives Monitoring. Kapitel Pulsoxymeter, S113-114. Georg Thieme Verlag, Stuttgart.
- Kramme, R. (2011). Medizintechnik: Verfahren – Systeme – Informationsverarbeitung, 4. Auflage S207. Springer Verlag Berlin, Heidelberg.

- Kulier, A., & Gombotz, H. (2001). Perioperative Anämie. *Der Anaesthesist*, 50(2), 73–86.
- Kwiecien R., Kopp-Schneider A., Blettner M. (2011) Concordance analysis—^[1]^[2]part 16 of a series on evaluation of scientific publications.^[1]^[2]*Deutsches Ärzteblatt international*, 108(30): 515–21.
- Lacroix, J., Hébert, P. C., Hutchison, J. S., Hume, H. A., Tucci, M., Ducruet, T., ... Peters, M. J. (2007). Transfusion strategies for patients in pediatric Intensive Care Units. *New England journal of medicine*, 356(16), 1609–1619.
- Lee, J.-H., Park, Y.-H., & Kim, J.-T. (2014). Current use of noninvasive hemoglobin monitoring in anesthesia. *Current anesthesiology reports*, 4(3), 233–241.
- Lewin, M. (2004). Der Ventrikelseptumdefekt (Kammerscheidewanddefekt, VSD). *EVHK Fachteil Herzblatt* (01/2004), S15-S20. PDF-Datei abrufbar auf: <http://evhk.ch/117/medizinisches/herzfehler> [Datum des Zugriffs: 02.02.2020]
- Lewis, S. M., Garvey, B., Manning, R., Sharp, S. A., & Wardle, J. (1991). Lauryl sulphate haemoglobin: a non-hazardous substitute for HiCN in haemoglobinometry. *Clinical & Laboratory Haematology*, 13(3), 279–290.
- List, W. F., H. Metzler, H., Pasch, T. (1995). Monitoring in Anästhesie und Intensivmedizin, 2. Auflage, S11. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg
- Liumbruno, G. M., Bennardello, F., Lattanzio, A., Piccoli, P., Rossetti, G., & Italian Society of Transfusion Medicine and Immunohaematology (SIMTI) Working Party (2011). Recommendations for the transfusion management of patients in the peri-operative period. II. The intra-operative period. *Blood transfusion = Trasfusione del sangue*, 9(2), 189–217.
- Lorenz, B., Peters, J., & Frey, U. (2017). Alarm-Fatigue – wieviel Alarm verträgt der Mensch? *Anesthesiologie Intensivmedizin Notfallmedizin Schmerztherapie: AINS*, 52, 564-570.
- Löffler, G., Petidis, P. E.. (1998). Biochemie und Pathobiochemie, S893. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg.

- Macknet, M. R., Allard, M., Applegate, R. L., 2nd, & Rook, J. (2010). The accuracy of noninvasive and continuous total hemoglobin measurement by pulse CO-Oximetry in human subjects undergoing hemodilution. *Anesthesia and analgesia*, 111(6), 1424–1426.
- Masimo Corporation, APOD whitepaper. PDF-Datei abrufbar auf: https://infiniti.se/wp-content/uploads/Beskrivning_APOD_whitepaper.pdf [Datum des Zugriffs: 02.02.2021]
- Meybohm, P., & Zacharowski, K. (2017). Patient Blood Management in der Intensivmedizin, 13(3), 291–307.
- Myles, P. S., & Cui, J. (2007). I. Using the Bland–Altman method to measure agreement with repeated measures. *BJA: British Journal of Anaesthesia*, 99(3), 309–311.
- Müller, M. M., Geisen, C., Zacharowski, K., Tonn, T., & Seifried, E. (2015). Transfusion of packed red cells: indications, triggers and adverse events. *Deutsches Ärzteblatt international*, 112(29–30), 507–518.
- Norwood, W. I., Kirklin, J. K., & Sanders, S. P. (1980). Hypoplastic left heart syndrome: experience with palliative surgery. *The American journal of cardiology*, 45(1), 87–91.
- Norwood, W. I., Lang, P., & Hansen, D. D. (1983). Physiologic repair of aortic atresia—hypoplastic left heart syndrome. *New England Journal of Medicine*, 308(1), 23–26.
- Odelowo, E. O., & Roux, V. J. (1977). The CVP catheter: an invasive therapeutic adjunct. *Journal of the National Medical Association*, 69(5), 311–313.
- O’Neil, M. P., Alie, R., Guo, L. R., Myers, M.-L., Murkin, J. M., & Ellis, C. G. (2018). Microvascular responsiveness to pulsatile and nonpulsatile flow during cardiopulmonary bypass. *The Annals of Thoracic Surgery*, 105(6), 1745–1753.
- Ossa Galvis, M. M., Bhakta, R. T., Tarmahomed, A., & Mendez, M. D. (2020). Cyanotic heart disease. Lincoln Medical and Mental Health Center: StatPearls Publishing, Treasure Island (FL). Retrieved from <http://europepmc.org/abstract/MED/29763177> [Datum des Zugriffs: 22.11.2020]

- Park, Y.-H., Lee, J.-H., Song, H.-G., Byon, H.-J., Kim, H.-S., & Kim, J.-T. (2012). The accuracy of noninvasive hemoglobin monitoring using the Radical-7 pulse CO-Oximeter in children undergoing neurosurgery. *Anesthesia & Analgesia*, 115(6).
- Phillips, M. R., Khoury, A. L., Bortsov, A. V, Marzinsky, A., Short, K. A., Cairns, B. A., ... McLean, S. E. (2015). A noninvasive hemoglobin monitor in the pediatric intensive care unit. *The Journal of Surgical Research*, 195(1), 257–262.
- Prel, J., Hommel, G., & Blettner, M. (2010). Auswahl statistischer Testverfahren. *Deutsches Ärzteblatt international*, 107(19), 343–8.
- Rhinesmith, H. S., Schroeder, W. A., & Martin, N. (1958). The n-terminal sequence of the β chains¹ of normal adult human hemoglobin. *Journal of the American Chemical Society*, 80(13), 3358–3361.
- Rüffer, A., Purbojo, A. & Cesnjevar, R.A. (2013). Chirurgische Therapie der Aortenisthmusstenose. *Zeitschrift für Herz-,Thorax- und Gefäßchirurgie*, 28, 241-248.
- Sakka, S. G., Reuter, D. A., & Perel, A. (2012). The transpulmonary thermodilution technique. *Journal of clinical monitoring and computing*, 26(5), 347–353.
<https://doi.org/10.1007/s10877-012-9378-5>
- Scheeren, T., Kuizenga, M. H., Maurer, H., Struys, M., & Heringlake, M. (2019). Electroencephalography and brain oxygenation monitoring in the perioperative period. *Anesthesia and analgesia*, 128(2), 265–277.
- Schmaltz, A. A. (2011). Transposition der großen Arterien (TGA). *Deutsche Herzstiftung e.V., HERZBLATT 3/2011*, 1–8. Datei abrufbar auf:
<https://docplayer.org/15213120-Transposition-der-grossen-arterien-tga-ein-herzfehler-der-seinen-schrecken-verloren-hat.html> ([Datum des Zugriffs: 02.02.2021]
- Schneider A, Hommel G, Blettner M. (2010). Linear regression analysis—part 14 of a series on evaluation of scientific publications. *Deutsches Ärzteblatt international*, 107(44): 776–82.

- Schubert, S., Riesenkampff, E., Al-Wakeel, N., Berger, F., & Ewert, P. (2012). Interventionelle Behandlung der Aortenisthmusstenose im Erwachsenenalter. *Der Kardiologe*, 6(3), 232–237.
- Schulze-Everding, A., Louwen, F., Roeder, N., Hammel, D., & Vogt, J. (1998). Die chirurgischen Behandlungsmöglichkeiten des Hypoplastischen Linksherzsyndroms. *Deutsches Ärzteblatt*, 7/1998, 2256–2261.
- Sendelbach, S., & Funk, M. (2013). Alarm fatigue: a patient safety concern. *AACN advanced critical care*, 24(4), 378–388.
- Shah, V. B., Shah, B. S., & Puranik, G. V. (2011). Evaluation of non cyanide methods for hemoglobin estimation. *Indian journal of pathology & microbiology*, 54(4), 764–768.
- Shander, A., Van Aken, H., Colomina, M. J., Gombotz, H., Hofmann, A., Krauspe, R., Lasocki, S., Richards, T., Slappendel, R., & Spahn, D. R. (2012). Patient blood management in Europe. *British journal of anaesthesia*, 109(1), 55–68.
- Spielmann, N., Mauch, J., Madjdpour, C., Schmugge, M., Weiss, M., & Haas, T. (2012). Accuracy and precision of hemoglobin point-of-care testing during major pediatric surgery. *International journal of laboratory hematology*, 34(1), 86–90.
- Suehiro, K., Joosten, A., Alexander, B., & Cannesson, M. (2015). Continuous noninvasive hemoglobin monitoring: ready for prime time?. *Current opinion in critical care*, 21(3), 265–270.
- Sysmex Europe GmbH. SLS detection method. <https://www.sysmex-europe.com/n/academy/knowledge-centre/technologies/sls-detection-method.html> [Datum des Zugriffs: 04.10.2020]
- Tang, B., Yu, X., Xu, L., Zhu, A., Zhang, Y., & Huang, Y. (2019). Continuous noninvasive hemoglobin monitoring estimates timing for detecting anemia better than clinicians: a randomized controlled trial. *BMC Anesthesiology*, 19(1), 80.
- Van Aken, H., Reinhart, K., Welte, T., & Weigand, M. (2007). Intensivmedizin, 2. Auflage, S.226-227. Georg Thieme Verlag, Stuttgart.

- Waldman, J. D., & Wernly, J. A. (1999). Cyanotic congenital heart disease with decreased pulmonary blood flow in children. *Pediatric clinics of North America*, 46(2), 385–404.
- Wittenmeier, E., Bellosevich, S., Mauff, S., Schmidtman, I., Eli, M., Pestel, G., & Noppens, R. R. (2015). Comparison of the gold standard of hemoglobin measurement with the clinical standard (BGA) and noninvasive hemoglobin measurement (SpHb) in small children: a prospective diagnostic observational study. *Paediatric Anaesthesia*, 25(10), 1046–1053.
- Yabrodi, M., & Mastropietro, C. W. (2017). Hypoplastic left heart syndrome: from comfort care to long-term survival. *Pediatric research*, 81(1–2), 142–149.
- Zijlstra, W. G. (1997). Standardisation of haemoglobinometry: History and new challenges. *Comparative haematology international*, 7(3), 125–132.
- Zwart, A., van Assendelft, O. W., Bull, B. S., England, J. M., Lewis, S. M., & Zijlstra, W. G. (1996). Recommendations for reference method for haemoglobinometry in human blood (ICSH standard 1995) and specifications for international haemoglobinocyanide standard (4th edition). *Journal of clinical pathology*, 49(4), 271–274.

10 Danksagung

Herrn Prof. Dr. Renner danke ich für die unterstützende Begleitung bei der Durchdringung des Forschungsthemas, bei der Erhebung der Feldinformationen und bei der Datenanalyse. Ein besonderer Dank gilt außerdem Herrn Dr. Dütschke, der mir bei meinen Messungen im Operationssaal hilfreich zur Seite stand. Desweiteren möchte ich mich auch bei dem gesamten Team des Kinder-Herz-OPs des UKSH Campus Kiel, insbesondere bei der anästhesiologischen Pflege, bedanken. Schließlich möchte ich mich auch bei meinen Eltern bedanken, die mir das Medizinstudium ermöglicht haben und mich bei der Fertigstellung dieser Arbeit unterstützten.