Aus der Kinderklinik und Kinderpoliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. sci. nat. Christoph Klein

Sensitivität der quantitativen Hämoglobinkonzentrationsmessung mittels nicht-invasiver transkutaner Spektroskopie bei Kindern

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Annabella Hildegard Ruth Ehinger, geb. Fleiter

aus
Frankfurt am Main
2019

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatterin:	Prof. Dr. med. Orsolya Genzel-Boroviczény
Mitberichterstatter:	PD Dr. Michael Pritsch
	Prof. Dr. Bernd Engelmann
Dekan:	Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel
Tag der mündlichen Prüfung:	11.04.2019

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung 1

2 Klinische Grundlagen 3

3 Messung des Hämoglobins 5

3.1 Modell der invasiven Labormessung 5

3.2 Modell der nicht-invasiven Messung 7

4 Zielsetzung und Hypothesen 9

4.1 Ziele 9

4.2 Stand der Forschung 9

4.3 Hypothesen 12

5 Gerätetechnik und Material 13

5.1 Gerät Masimo 13

5.2 Gerät Haemospect MBR 15

5.3 Labor 16

6 Methode 18

6.1 Studiendesign 18

6.2 Patientenkollektiv 18

6.3 Aufklärung und Einverständniserklärung 19

6.4 Klinische Daten 19

6.5 Technische Durchführungsparameter 20

6.6 Statistische Methoden 21

7 Ergebnisse 21

7.1 Beschreibung der Stichprobe 21

7.1.1 Nach Alter, Geschlecht und Hautfarbe 21

7.1.2 Nach Diagnose-Gruppen, Krankheitsdauer, Krankheits- und Behandlungsstatus 22

7.2 Prüfung der Hypothesen 23

7.2.1 Mittelwerte und Korrelationen der Variablen Hb-Gesamtwert 23

7.2.2 Prüfung der Verteilungen ... 26
7.2.3 Bland-Altman-Diagramme ... 28
7.2.4 Reliabilität und Vertrauensintervall der Masimo-Messwerte ... 32
7.2.5 Wiederholungsuntersuchungen bei 6 Einzelfällen ... 34
7.2.6 Abhängigkeit der Haemospect-Messwerte vom Hautareal ... 35
8 Zusammenfassende Bewertung der Geräte ... 35
8.1 Beobachtungen bei der Durchführung ... 35
8.2 Beurteilung Haemospect ... 37
8.3 Beurteilung Masimo ... 38
9 Diskussion ... 39
9.1 Ziel der Arbeit ... 39
9.2 Ergebnis der Hypothesenprüfung ... 40
9.3 Messgenauigkeit des Laborwertes ... 41
9.4 Objektivität und Reliabilität ... 41
9.5 Bewertung der Geräte durch andere Untersucher ... 42
9.6 Möglichkeiten und Probleme beim Einsatz in der Pädiatrie ... 43
9.6.1 Kinderchirurgie ... 43
9.6.2 Notfallmedizin/Kinder-und Jugendtraumatologie ... 44
9.6.3 Pädiatrische Hämatologie mit chronischem Substitutionsbedarf ... 47
9.6.4 Zum Einsatz nicht-invasiver Verfahren in Least Developed Countries ... 48
10 Ausblick ... 49
11 Zusammenfassung ... 51
12 Literaturverzeichnis ... 53
13 Verzeichnis der Abkürzungen ... 58
14 Verzeichnis der Abbildungen ... 60
15 Verzeichnis der Tabellen ... 62
Anhang ... 63
Patienteninformation und Einwilligungserklärung ... 63

Eidesstattliche Versicherung 72

Danksagung 73

1 Einleitung

Quantitative Hämoglobinkonzentrationsmessungen liefern im klinischen Alltag wichtige Informationen über den Zustand Kranker. Sie dienen als Grundlage wichtiger Behandlungsentscheidungen. Die Bestimmung des Hämoglobinwertes gehört zu den am häufigsten angeforderten Laborwerten und ist für die Diagnostik und Verlaufskontrolle von Anämien und Polyglobulien bzw. Polyzythämien indiziert. (1) Messmethoden, die hierfür zum Einsatz kommen, müssen objektiv, reliabel und sensitiv für den Messgegenstand sein, um den klinischen Anforderungen genügen zu können. Neue Methoden – wie hier die transkutane Spektroskopie – bedürfen einer kritischen Prüfung, bevor ihnen bei Entscheidungen am Krankenbett vertraut werden kann. In industriell hoch entwickelten Ländern wie z.B. Deutschland ist der Goldstandard für die Messung der Hämoglobinkonzentration die Blutentnahme mit anschließender Laborbestimmung. Unter Bedingungen, die ein voll ausgestattetes Labor nicht erlauben, besteht somit ein Mangel an diagnostischen Möglichkeiten.

Nach publizierten Statistiken der Weltgesundheitsorganisation (WHO) stellen Anämien heute ein weit verbreitetes ernährungsbedingtes Problem dar, wobei auch industrialisierte Länder betroffen sind. Etwa 2 Milliarden Menschen leiden an Anämien mit Hämoglobinwerten unterhalb der Grenzwerte. Anämien werden oft durch Eisenmangel hervorgerufen, welcher die am häufigsten vorkommende, ernährungsbedingte Mangelerscheinung darstellt. (2, 3)

Vor allem in Entwicklungsländern sind Anämien sehr verbreitet. (4) Infektionskrankheiten wie Malaria, HIV/AIDS, Bandwurminfektionen, Schistosomiasis oder Tuberkulose tragen zur hohen Prävalenz der Anämien bei. (2, 5) Besonders betroffen sind die Least Developed Countries (LDC´s = am wenigsten entwickelte Länder). (6) Millionen Bewohnern ist hier ein Zugang zu den grundlegenden Voraussetzungen des täglichen Lebens wie ausreichender Ernährung, sanitären Anlagen, sauberem Trinkwasser und Gesundheitsdiensten verwehrt. (6)

Bei der Therapie der Anämien durch prophylaktische Gabe von Eisenpräparaten kam es im Rahmen eines Projektes der WHO (2007) auf Pemba-Island (Sansibar, Tansania, Afrika), einer Gegend mit zusätzlich hoher Malaria-Durchseuchung, zu erhöhter Mortalität und Morbidität (siehe Diskussion 9.6.4). (7) Wie von Stoltzfus (7) diskutiert, könnte die Ursache hierfür ein Eisen-Exzess sein; die nachteiligen Effekte zeigten sich nur bei den

Kindern, die mit Eisen übersättigt waren. Am Beispiel von Pemba-Island wird deutlich, wie wichtig eine individuelle Bestimmung des Hämoglobinwertes für eine Therapie ist. Aber auch bei Schwangeren oder einer beispielsweise durch Sauerstoffmangel entstandenen Polyglobulie in Gebirgsregionen (8) ist die Messung des Hämoglobinwertes in wirtschaftlich unterentwickelten Ländern von großer Bedeutung.

Für eine Bestimmung der Hämoglobinkonzentration zur Diagnostik stehen in diesen Ländern nur selten die notwendigen Labore zur Verfügung. Eine Messmethode nach dem Goldstandard ist daher oft nicht möglich. Aufgrund schlechter hygienischer Bedingungen und wiederverwendeter Lanzetten ist eine Blutentnahme zudem auch mit einem Infektionsrisiko verbunden. Von einer invasiven Bestimmung der Hämoglobinkonzentration ist unter solch ungünstigen Bedingungen deshalb häufig besser abzusehen.

Handelt es sich bei den Patienten um Kinder, sind spezielle Anforderungen an die Bestimmung des Hämoglobins gestellt. Aufgrund des viel kleineren Gefäßsystems als bei Erwachsenen scheitert eine venöse Venenpunktion oftmals beim ersten Versuch. Eine Blutentnahme ist für Kinder mit Schmerzen verbunden und endet häufig in einer Tortur für Eltern und Kind. (9) Aufgrund des geringeren Gefäßvolumens im Vergleich zu Erwachsenen neigen Kinder außerdem schneller zu Hypovolämie und Anämie. (10) Selbst eine kleine Blutung kann zu Hypotension und einem Defizit in der Sauerstoffversorgung führen. (10)

Die beschriebenen Problematiken machen deutlich, dass eine nicht-invasive Messmethode, also eine Messung ohne eine Blutentnahme, den vielfältigen Anforderungen einer Hämoglobinbestimmung besser nachkommen würde.
Ein nicht-invasives Messverfahren wäre besonders in der Pädiatrie wünschenswert. Studien mit nicht-invasiven Messmethoden bei Kindern sind bisher jedoch nur sehr selten durchgeführt worden, sodass hier ein erheblicher Bedarf vorliegt. In dieser Studie werden zwei nicht-invasive Hämoglobin-Messgeräte, Masimo und Haemospect, bezüglich ihrer Messgenauigkeit untersucht. Das Gerät Haemospect wurde bereits für Erwachsene im Blutspendedienst getestet. (11)

2 Klinische Grundlagen

Das Hämoglobin als Blutbestandteil spielt in der Klinik eine wichtige Rolle. Es gibt viele verschiedene Erkrankungen, bei denen die Hämoglobinkonzentration erhöht oder erniedrigt sein kann, daher ist dessen Bestimmung von großer Bedeutung für die Diagnostik. Die folgenden Ausführungen – basierend weitgehend auf den Lehrbüchern von Deetjen et al. (8), Renz-Polster et al. (12), Gadner et al. (13) und Speer et al. (14) - bieten einen Überblick über häufig vorkommende Erkrankungen bezüglich des Hämoglobins.

Hämoglobin ist in den Erythrozyten (rote Blutkörperchen) enthalten und ermöglicht den Sauerstofftransport im Blut. (12) Es besteht aus dem Globin, vier globulären Polypeptidketten, die jeweils ein Häm als Farbstoffgruppe enthalten. (8) Das Häm besitzt ein Eisenatom; für seine Synthese wird daher Eisen benötigt. (8)

Erkrankungen, bei denen die Hämoglobin- oder Erythrozytenkonzentration pathologisch erhöht oder erniedrigt sind, äußern sich in den sehr unterschiedlichen Formen der Anämien und Polyglobulien bzw. Polyzythämien. (8) So können Anämien je nach mittlerem Hämoglobingehalt der Erythrozyten (MCH, Mean Corpuscular Hemoglobin) hypo-, normo- oder hyperchrom sein. (8) Zusätzlich unterscheidet man die verschiedenen Formen je nach Erythrozytenvolumen (MCV, Mean Corpuscular Volume) in mikro-, normo- oder makrozytär. (8) Klinisch besonders relevant sind die hypochrom-mikrozytären Anämien (ca.70% aller Anämien), bei der die Hämoglobinsynthese gestört ist und die meist durch Eisenmangel verursacht werden. (8) Dieser kann durch chronischen Blutverlust, während des Wachstums und in der Schwangerschaft durch erhöhten Eisenbedarf entstehen. (8) Aber auch eine gestörte Eisenresorption im Darm führt zu einem Eisenmangel und somit zu einem erniedrigten Hämoglobinwert. (8) Besteht der Eisenmangel über eine längere Zeit, entwickelt sich eine Eisenmangelanämie. (8) Klinisch zeigt sich diese durch Zeichen der Anämie (blasse Haut, Leistungsminderung, Belastungsdyspnoe), Zeichen des Eisenmangels (trockene Haut, Hohlnägel, Stomatitis mit Mundwinkelrhagaden) oder Zeichen des chronischen Blutverlustes (Teerstuhl, Menorrhagien, Hämoptoe, erhöhte Blutungsneigung). (12)

Zweithäufigste Ursache mikrozytärer Anämien neben Eisenmangel sind Hämoglobinopathien wie z.B. die Thalassämie, bei denen die Bildung der Globinketten des Hämoglobins aufgrund eines Gendefektes gestört ist. (13) Daher kommt es auch hier zu einer verminderten Hämoglobinkonzentration. (1)

Anämien, die eine chronische Erkrankung begleiten, stellen die zweithäufigste Form der Anämien dar. (12) Sie zählen zu den normochromen, normozytären Anämien. (12) So können chronisch-entzündliche, chronisch-infektiöse oder Tumorerkrankungen zu niedrigen Hämoglobinwerten führen. (12) Aber auch durch eine Niereninsuffizienz oder akuten Blutverlust kann diese Form der Anämie entstehen. (12, 13)

Die makrozytären Anämien gründen beispielhaft auf einen Mangel an Vitamin B12 oder Folsäure. (14) Aufgrund einer nachfolgenden Störung der DNS-Synthese kommt es zu megaloblastären Veränderungen und vorzeitigem Zelluntergang im Knochenmark (megaloblastäre Anämie). (14) Es handelt sich um eine Störung der Erythrozytenreifung mit u.a. verminderter Hämoglobinkonzentration im Labor. (1) Vor allem der nutritive Vitamin B12-Mangel spielt bei Kindern eine wichtige Rolle. (14) So können gestillte Kinder von Müttern mit vegetarischer oder auch veganer Ernährung ihren Vitamin B12-Speicher nur unzureichend füllen. (14) Irritabilität, Gedeihstörung, Entwicklungsverzögerung und später der Verlust von motorischen Fertigkeiten sind die Folge. (14)

Auch die sehr unterschiedlich verursachten hämolytischen Anämien haben Auswirkungen auf die Hämoglobinkonzentration. Hierbei handelt es sich um eine Übergruppe an Anämien, die durch einen beschleunigten Abbau der Erythrozyten gekennzeichnet ist. (14) Die Folge ist neben erhöhten Retikulozyten aufgrund einer gesteigerten Erythropoese ein rascher Hämoglobinabfall, der im Extremfall innerhalb von Stunden zu Herzinsuffizienz und zum Tode führen kann. (14)

Unabhängig davon, welche Ursache die Erniedrigung des Hämoglobinwertes hat, kann der daraus resultierende intravasale Sauerstoffmangel durch gesteigerte Kreislaufaktivität und vermehrte 2,3-DPG-Bildung (Verschiebung der Sauerstoffbindungskurve) oftmals lange vom Körper kompensiert werden. (1) Bei Patienten mit klinisch relevanter Anämie, die kausal nicht behandelbar ist und die sonst zu gesundheitlichen Schaden führen würde, sind Transfusionen (Erythrozytenkonzentrate) indiziert. (15) "Weltweit werden zurzeit

ca. 75.000.000 Erythrozytenkonzentrate jährlich transfundiert. Die vermeidbaren Risiken – vor allem die Infektionsrisiken – sind aufgrund sorgfältiger Spenderauswahl und moderner Nachweisverfahren inzwischen sehr selten geworden. Die Erythrozytentransfusion ist bis heute die am schnellsten wirksame und einzige kausale Therapie der lebensbedrohlichen anämischen Hypoxie." (15)

Die kritische Hämoglobinkonzentration, die vom Organismus gerade nicht mehr kompensiert werden kann, ist allerdings individuell unterschiedlich. (15) Bei Hinweisen auf eine anämische Hypoxie stellen Hämoglobinwerte zwischen 8-10 g/dl bei Erwachsenen eine Indikation zur Bluttransfusion dar. (15) Nach Lacroix et al. (44) hat bei Kindern eine restriktive Transfusionstherapie einen positiven Effekt im Hinblick auf Morbidität und Mortalität. Dies konnte bei schwerkranken Kindern, die auf einer Intensivstation behandelt wurden, nachgewiesen werden. Sie erhielten erst bei Unterschreiten einer Hämoglobinkonzentration von 7 g/dl Transfusionen bei einer Ziel-Hämoglobinkonzentration zwischen 7–9 g/dl. Prinzipiell stellen traumatisch und chirurgisch bedingte Blutverluste die häufigsten Indikationen anämiebedingter Transfusionen dar. (15)

Bei den Polyglobulien bzw. Polyzythämien handelt es sich um eine Vermehrung der Erythrozytenzahl mit Steigerung des Hämatokritwertes. (12) Daher kommt es bei dieser Krankheitsgruppe zu Erhöhungen der Hämoglobinkonzentration. (1) Ursächlich für die Erkrankung sind vor allem ein kompensatorischer (bei O_2-Mangel) oder ein pathologischer (ohne O_2-Mangel) Anstieg des Erythropoetins sowie die Polycythaemia vera. (12) Aber auch Dehydratation und Verbrennungen können zu relativen Polyglobulien mit Hämokonzentration führen. (12)

3 Messung des Hämoglobins

3.1 Modell der invasiven Labormessung

Messmethoden zur Bestimmung der Hämoglobinkonzentration haben eine lange Entwicklungsgeschichte. Nach einer Übersicht von Zander et al. (16) wurden dazu sehr verschiedene Verfahren entwickelt:

1. Spektrophotometrische Verfahren (als Carboxy-Hämoglobin, Oxy-Hämoglobin oder Cyan-Hämiglobin, als Cyan-Hämatin, saures oder alkalisches Hämatin sowie als Pyridin-Hämochromogen)

2. Gasometrische Verfahren (Bestimmung der Sauerstoff- oder Kohlenmonoxid-Kapazität)
3. Chemische Verfahren (Bestimmung des Eisengehaltes)
4. Weitere Verfahren (Refraktometrie, Dichtemessung, Enzymatische Reaktionen wie die Pseudoperoxidaseaktivität des Hämoglobins)

Von diesen Verfahren hat sich das spektrophotometrische Cyan-Hämiglobin-Verfahren weltweit als Standard durchgesetzt. Der Goldstandard der Hämoglobinmessung – die Bestimmung des Wertes im Labor - ist Gegenstand einer eigenen Norm (DIN 58931, 2010-08: Hämatologie - Bestimmung der Hämoglobinkonzentration im Blut – Referenzmethode). (17) "Blut wird im Verhältnis 1:250 mit Transformationslösung gemischt. Diese enthält ein Tensid zur Hämolyse der Erythrocyten, Kaliumferricyanid zur Oxidation des Fe^{2+} im Hämoglobin zu Fe^{3+} (Hämiglobin) und Cyanid. Das entstehende Cyanhämiglobin ist eine sehr stabile Verbindung. Seine Konzentration wird bei 546 nm photometrisch gemessen. Durch die oben genannten Reaktionsschritte werden alle im Blut vorkommenden Hämoglobinderivate (mit Ausnahme des Sulfhämoglobins) in eine einzige Verbindung überführt." (1) Dazu ist in der Regel eine venöse Blutprobe notwendig, die in nicht gerinnbarer Form (EDTA-Blut) an das Labor übersandt werden muss.

In den letzten Jahren haben sogenannte Point of Care - Tests (POCT) Verbreitung in der Notaufnahme, im Rettungswesen, auf Intensivstationen und in Behandlungssituationen gefunden, in denen es auf sehr schnelle und sichere Entscheidungen ankommt. Direkt am Krankenbett wird (invasiv) eine Blutprobe durch Einstechen oder Einschneiden in die Haut entnommen, auf einen Teststreifen oder in eine Küvette gegeben und sofort in einem transportablen und handlichen Analysegerät in kurzer Zeit spektroskopisch ausgewertet. Die Kosten und der organisatorische Aufwand sind jedoch relativ hoch. (18) Die Zuverlässigkeit dieser Verfahren ist Gegenstand klinischer Prüfungen, die zu unterschiedlichen Ergebnissen kommen, z. B. (19), (20), (21), (22), (23).
Der Hämoglobinwert ist stark alters- und geschlechtsabhängig (siehe Tabelle 1). Zur Beurteilung von individuellen Messwerten sind im Zweifelsfall die vom jeweiligen Labor angegebenen Referenzbereiche ausschlaggebend.

Alter	Hämoglobin (g/dl)		
	+2 SD	MW	–2 SD
Geburt	19,5	16,5	13,5
1–3 Tage	22,5	18,5	14,5
1 Woche	21,5	17,5	13,5
2 Wochen	20,5	16,5	12,5
1 Monat	18,0	14,0	10,0
2 Monate	14,0	11,5	9,0
3–6 Monate	13,5	11,5	9,5
0,5–2,0 Jahre	13,5	12,0	10,5
2–6 Jahre	13,5	12,5	11,5
6–12 Jahre	15,5	13,5	11,5
12–18 Jahre (weiblich)	16,0	14,0	12,0
12–18 Jahre (männlich)	16,0	14,5	13,0
18–49 Jahre (weiblich)	16,0	14,0	12,0
18–49 Jahre (männlich)	17,5	15,5	13,5

Tabelle 1. Referenzwerte des Hämoglobins nach Speer und Gahr. (14) Altersbezogene Normwerte. Angegeben sind die Mittelwerte (MW) und der Streubereich von 2 Standardabweichungen (SD).

3.2 Modell der nicht-invasiven Messung

Es gibt verschiedene Methoden, um nicht-invasiv Hämoglobin zu messen (24) :

- Optoacoustic Spectroscopy
- Spectrophotometric Imaging
- Diffuse Reflactance Spectroscopy
- Trancutaneous Illumination
- Electrical Admittance Plethysmography
- Photoplethysmography

Für die technische Umsetzung dieser prinzipiell geeigneten Methoden gibt es inzwischen eine Reihe von Geräteentwicklungen. Jedoch erfordert jedes neue Gerät eine sorgfältige Prüfung seiner Nützlichkeit, bevor es im klinischen Umfeld eingesetzt werden kann. In dieser Arbeit werden zwei Geräte geprüft, die nach der transkutan-spektroskopischen Methode arbeiten. Zur Darstellung des Messprinzips wird die Technik der Geräte Masimo

RAD 87 und Haemospect erläutert, wobei im Wesentlichen auf die Angaben im jeweiligen Hersteller-Handbuch Bezug genommen wird.

„Pulse oximetry is a noninvasive, spectrophotometric method to determine arterial oxygen saturation (S_aO_2). CO-oximetry is a more complex and reliable method that measures the concentration of hemoglobin derivatives in the blood from which various quantities such as hemoglobin derivative fractions, total hemoglobin, and saturation are calculated." (25)

Das Masimo Rad-87 ist ein Pulse CO-Oximeter mit einem spektrophotometrischen Multiwellenlängen-Sensor. Dieser wird in Form eines Finger-Clips über dem Nagelbett platziert. Verschiedene LEDs bilden die Lichtquellen. Sichtbares Licht und Infrarotlicht (500 bis 1400 nm) werden durch das Kapillarbett geleitet. Der Detektor empfängt dieses Licht. Die Änderungen der Lichtabsorption werden während des Pulszyklus gemessen, in ein elektrisches Signal umgewandelt und zur Verarbeitung an das Rad-87-Gerät gesendet.

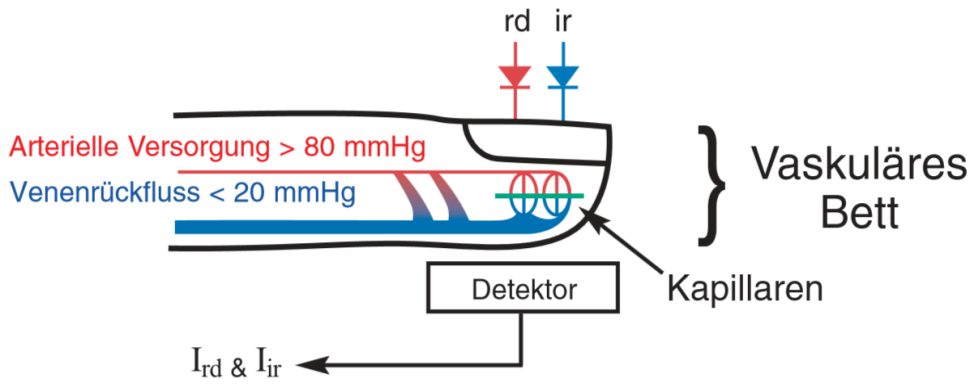

Abbildung 1. Messanordnung des Masimo RAD 87 mit Fingerclip (Masimo Geräte-Handbuch). rd=rotes Licht, ir=infrarotes Licht, I=unterschiedliche optische Dichte

Das vom Sensor erzeugte Signal wird zur Signalextraktion durch eine komplexe Rechentechnik aufbereitet, die vielfältige Einflussgrößen und deren Wechselwirkungen erfasst ("Rainbow SET-Technologie", "Discrete Saturation Transform Algorithmus").
Ein erfasstes physiologisches Signal enthält erwünschte und unerwünschte Signalteile. So können Bewegungsartefakte, Falschalarme und Umgebungen mit schlechtem Rauschabstand Schwierigkeiten bei der Messung darstellen. Auch das venöse Blut stellt einen wesentlichen signifikanten Rauscherzeuger dar. Daher ist der Einsatz eines adaptiven

Rauschunterdrückers notwendig; dieser extrahiert aus einem Signalgemisch mit erwünschten und unerwünschten Signalanteilen die erwünschten Anteile und filtert venöse Rauschreferenzen aus.

Das Prinzip der Messung des Haemospect-Systems beruht ebenfalls auf einer spektroskopischen Messmethode. Das Gerät besteht aus zwei Xenonlichtquellen und einem Spektrometer. Der Sensorkopf beinhaltet drei Glasfaserbündel (zwei Sendeleiter und einen Detektorleiter). Weißes Licht wird über einen Lichtleiter und Sensorkopf durch Auflegen auf die Haut in das darunter liegende Gewebe eingestrahlt. Das eingestrahlte Licht wird von den verschiedenen Gewebebestandteilen zum Teil absorbiert und reflektiert. Das durch die physikalischen Gegebenheiten reflektierte Licht wird über einen weiteren Lichtleiter dem Gerät wieder zugeführt. Dort wird das Licht in einem Spektrometer in seine Wellenlängen zerlegt und in einer angeschlossenen elektronischen Auswerteeinheit analysiert. Die so entstandenen Daten werden anschließend durch einen von der MBR entwickelten Algorithmus bearbeitet und in Form von quantitativen Messwerten auf dem Display des Gerätes angezeigt.

4 Zielsetzung und Hypothesen

4.1 Ziele

Wie in der Einleitung beschrieben, gibt es vielfältige Gründe, nach alternativen Messmethoden für die Bestimmung des Hämoglobins zu suchen. Zwei mir zur Verfügung stehende (nicht-invasive) Messgeräte sollen darauf geprüft werden, ob sie hinreichend genau mit der Standardmethode "Laborbestimmung des Hämoglobins" übereinstimmen und somit für eine sinnvolle Verwendung in der Pädiatrie und unter den schwierigen medizinischen Bedingungen unterentwickelter Länder in Frage kommen können. Zudem soll getestet werden, ob sich bei der Hämoglobinmessung mit dem Masimo-Gerät die lange Wartezeit ohne Verlust an Messgenauigkeit verkürzen lässt.

4.2 Stand der Forschung

Die von Kim et al. im August 2014 publizierte Arbeit (26) bietet einen guten Überblick über die Zuverlässigkeit nicht-invasiver Hämoglobinmessgeräte. Sie beinhaltet eine

Meta-Analyse von 32 Studien, in denen die nicht-invasiv gemessenen Hämoglobinwerte mit invasiv gemessenen Werten per Blutentnahme verglichen werden. Dabei werden nur solche Arbeiten eingeschlossen, die Angaben über den Bias ("Mean Difference"), die Standardabweichung der Messwertdifferenzen und damit zum Vertrauensintervall ("Limits of Agreement") nach Bland & Altman (27–29) aufweisen. Die Arbeit berücksichtigt Studien zwischen 2005 und 2013.

Das Setting der verschiedenen Studien ist hauptsächlich der operative Bereich, die Notaufnahme, Ambulanz, Blutspende-Dienst und Intensivstation. Wie in der Einleitung bereits erwähnt, sind dies unter anderem die wichtigsten Bereiche für den Einsatz nicht-invasiver Hämoglobinmessgeräte. Studien mit dem Einsatzbereich in der Pädiatrie sind in der genannten Studie allerdings kaum vertreten.
Der Altersbereich ist im Erwachsenenalter gut abgedeckt. Es existieren Studien mit dem durchschnittlichen Altersbereich von 22 bis zu 84 Jahren. Allerdings gibt es kaum Studien zu Kindern und Frühgeborenen, bei denen der Einsatz nicht-invasiver Geräte besonders wichtig wäre.

Als Messgeräte wurden überwiegend das Radical-7 und Pronto-7 verwendet, beides Multiwellenlängen CO-Oximeter der Firma Masimo. Außerdem kam das Occlusions-Spectroskop NBM-200 der Firma OrSense mehrfach zum Einsatz. Das von mir getestete Masimo Rad-87 und MBR Haemospect sind nicht Teil der Studien, dafür aber das Masimo Rad-57. Messtechnisch sind die Masimo-Geräte jedoch einander sehr ähnlich, sodass die grundlegenden Aussagen der Meta-Analyse auch für das hier geprüfte Gerät zutreffen dürften.
Die Geschlechterverteilung der 32 Studien ist weitestgehend ausgeglichen. Die Fallzahlen der einzelnen Studien liegen zwischen 10 und 506 Testpersonen. Die Studien waren meist unterteilt in verschiedene Untergruppen (z. B. jung/alt, leichte/starke Hautpigmentierung, verschiedene Messorte). In den Studien wird der gesamte Hämoglobin-Messbereich abgedeckt, sowohl anämische als auch polyzythämische Werte. Es überwiegen bei den invasiven Messungen allerdings die Hämoglobinwerte über 10 g/dL.

Das Ergebnis der Meta-Analyse zeigt, dass der mittlere Bias - die mittlere Abweichung der nicht-invasiven Messwerte von den zugehörigen Laborwerten - bei 0,10 g/dl liegt und damit recht gering ist. Jedoch kommt es zu sehr weiten Vertrauensintervallen auf

dem 95 % - Niveau durch große Standardabweichungen in den nicht-invasiven Messwerten. Die Limits-of-Agreement bewegen sich bei 0,10 +/- 2,57 g/dl. Damit ergeben sich für die klinische Anwendung der nicht-invasiven Verfahren im Einzelfall insgesamt erhebliche Bedenken.

In die Meta-Analyse von Kim et al. (26) sind nur zwei Studien eingegangen, die sich mit nicht-invasiven spektroskopischen Hämoglobin-Messungen überwiegend bei Kindern beschäftigten, sodass die folgenden Untersuchungen von Dewhirst et al. (30) und Park et al. (10) von besonderem Interesse sind.

So kam die Studie von Dewhirst et al. zu folgendem Gesamturteil: "Obwohl das Messgerät eine klinisch akzeptable Korrelation mit dem aktuellen Hb-Wert liefert und die Messwerte eines kontinuierlichen Trend-Monitorings bietet, lassen sich aktuelle Entscheidungen über eine Transfusion nicht alleine von dem Messwert dieses Gerätes abhängig machen." (30) In dieser Studie, an der insgesamt 45 Patienten teilnahmen, lag der Altersdurchschnitt bei 13,1 Jahren. Es wurde die Messgenauigkeit des nicht-invasiven Pulse-Co-Oximeters Radical-7 (Masimo) vor und nach präoperativen Phlebotomien (Aderlässen) bei angeborenen Herzfehlern getestet. Somit wurde eine akute Blutung imitiert und das invasiv bestimmte Hämoglobin mit dem nicht-invasiv gemessenen verglichen. Bei einem Hb-Range des invasiv bestimmten Hämoglobins prä- und postoperativ von 13.0 ± 1.9 und 12.4 ± 1.8 g/dl war die absolute Differenz zwischen invasiv und nicht-invasiv bestimmtem Hb 1,2 ± 0,1 g/dl. Die Bland-Altman-Analyse ergab einen Bias von 0,1 g/dl, eine Messgenauigkeit von +/- 1,5 g/dl und ein 95% Vertrauensintervall für die Differenz von -2,8 bis 3,1 g/dl.
In 52,2% war der Hämoglobinwert des Messgerätes bis zu 1 g/dl unterschiedlich zum invasiv bestimmten Hb, in 80% war der Hämoglobinwert des Messgerätes bis zu 2 g/dl unterschiedlich zum invasiv bestimmten Hb. Es gab keine Variation der Messgenauigkeit bezüglich Alter, Gewicht oder Art des angeborenen Herzfehlers (zyanotischer/azyanotischer Herzfehler). Die Messgenauigkeit wurde durch akuten Blutverlust nicht beeinflusst.

Park et al. (10) führten eine Studie mit 40 Kindern und dem nicht-invasiven spektroskopischen Gerät Masimo Radical-7 durch, um das kontinuierliche Monitoring während einer neurochirurgischen Operation und unmittelbar vor und nach dem Verabreichen in-

travaskulär gegebener Volumenexpander zu prüfen. Labor-Hämoglobin und nicht-invasiv gemessenes Hämoglobin wurden kontinuierlich verglichen. Es kamen zwei verschiedene Sensoren - für Kinder bis 30 kg und über 30 kg - zum Einsatz. Vor der Transfusion war der Korrelationskoeffizient zwischen Labor-Hb und nicht-invasivem Hb $r = 0.53$ ($p < 0.001$) und der durchschnittliche Unterschied zwischen den beiden Messwerten war 0,90 g/dl. Nach der Transfusion waren diese Werte etwa gleich hoch. Allerdings bestand eine erhebliche Abhängigkeit des nicht-invasiven Messwertes vom Baseline-Hämoglobinwert mit starken Verzerrungen über den Messbereich von 9-11 g/dl.

4.3 Hypothesen

Um die untersuchten Messgeräte Masimo und Haemospect für den klinischen Einsatz in der Pädiatrie beurteilen zu können, werden folgende Hypothesen geprüft:

1. Die mit den nicht-invasiven Geräten gemessenen Hämoglobinwerte (Gesamt-Hämoglobin) unterscheiden sich nicht vom Labor-Referenzwert (nach Blutentnahme) hinsichtlich Mittelwert, Messbereich und Verteilung.
2. Über den gesamten Messbereich hinweg bestehen keine systematischen Verzerrungen der Messwerte; anämische und polyzythämische Hämoglobinwerte werden mit gleicher Genauigkeit erfasst.
3. Gerät Haemospect: Die mit dem Haemospect-Gerät gemessenen Werte für Gesamt-Hämoglobin sind nicht abhängig vom Ort der Messung (Vergleich der Hautareale Innenseite Unterarm, Fingerbeere, Wange, Stirn, Ohrläppchen).
4. Masimo Rad-87: Die am Masimo-Gerät geforderte Messzeit von 10 Minuten lässt sich ohne Verlust an Messgenauigkeit verkürzen (Vergleich der Messzeitpunkte Direktwert, 5 Minuten und 10 Minuten).
5. Das Messergebnis der Geräte (Gesamt-Hämoglobin) ist im Altersbereich 3-18 Jahre unabhängig vom Alter.

5 Gerätetechnik und Material

Gefördert durch die gemeinnützige Hildegard-Grunow-Stiftung München standen zwei Messgeräte zur Verfügung. Ein Interessenkonflikt besteht nicht.

Masimo Rad-87™ Pulse Co-Oximeter, Masimo Corporation, 40 Parker, Irvine, CA 92618, USA. Software Version 1.1.0.7, horizontale Ausführung des Gerätes; Sensor Fingerclip Version DCIP (paediatric), SC-360, 9C075, Reusable Spot Check Sensor, geeignet für ein Körpergewicht von 10-50 kg.

Haemospect, MBR Optical Systems GmbH & Co. KG, Hölker Feld 5, D-42279 Wuppertal. Es handelt sich um die 1.Generation des Gerätes mit einer 2009 entwickelten Software. Sensor: Stiftsensor.

5.1 Gerät Masimo

Herstellerangaben

Mit dem Masimo Rad-87™ Pulse Co-Oximeter wird über einen Fingerclip das Gesamthämoglobin (SpHb g/dl) nicht-invasiv gemessen.
Nach 10 Minuten Messzeit erscheint laut Hersteller der zu gebrauchende Messwert.
Benutzt wurde ein spezieller Sensor für Kinder, der für Hämoglobinmessungen bei einem Körpergewicht zwischen 10 und 50 kg geeignet ist.

Das Gerät muss an den Netzstecker angeschlossen werden. Anschließend wird das Sensorkabel mit dem Patientenkabel verbunden und vorne am Gerät eingesteckt.
Nach Einschalten des Gerätes am Ein-/Ausschalter ertönt ein Signalton. Das Display vorne und die LCD - Anzeige oben auf dem Gerät erleuchten. In der LCD - Anzeige werden nacheinander alle gespeicherten Systemeinstellungen, Überwachungsmodi und Alarmbegrenzungen angezeigt.

Nun wird der Fingerclip an der Spitze des Mittel- oder Ringfingers der nicht-dominanten Hand angebracht. Es ist darauf zu achten, dass die Fingerkuppe weit genug bis zum Anschlag in den Sensor hineingeführt wird und das Detektorfenster des Sensors das Nagelbett vollständig abgedeckt. Anschließend wird die schwarze Abdeckung über den Finger

gestülpt und mit Klettverschluss verschlossen, um eine Einstrahlung von UV-Licht zu verhindern. Die Hand wird nun mit der Handfläche nach unten abgelegt. Das Kabel des Sensors sollte auf dem Handrücken verlaufen. Während der Messung sollte die Hand ruhig gehalten werden und nicht verwackeln.

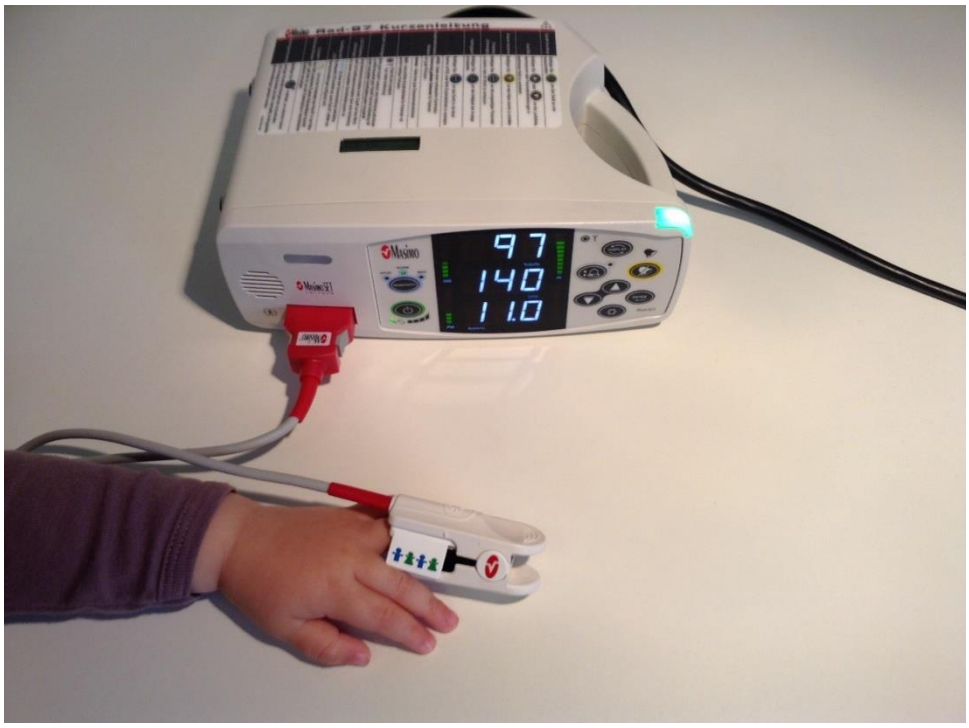

Abbildung 2. Masimo Rad-87™ Pulse Co-Oximeter mit Fingerclip

Unmittelbar nach Anbringung des Fingerclips findet für ca. 20 Sekunden die Kalibration statt, die vor jeder Messung automatisch durchgeführt wird. Kurz danach erscheinen Sauerstoffsättigung (%, SpO2), Pulsfrequenz (Schläge/Minute, BPM), Perfusionsindex (%, PI), Carboxyhämoglobin-Sättigung (ml/dl, SpCO) und Pleth Variability Index (%, PVI) auf dem Display. Es vergehen ca. 90 Sekunden, bis das Gesamthämoglobin angezeigt wird. In den folgenden Minuten kann der Wert des Gesamthämoglobins variieren. Nach ausreichender Messzeit können die Parameter dem Display entnommen und das Gerät mit dem Ein-/Ausschalter ausgeschaltet werden. Die schwarze Abdeckung und der Sensor werden vom Finger des Probanden entfernt. Nach der Messung muss der Fingerclip mit einem mit 70 %igem Isopropylalkohol befeuchteten Tupfer desinfiziert werden. Der Sensor sollte erst vollständig trocknen, bevor er erneut an einem Patienten eingesetzt wird. Abschließend wird der Netzstecker aus der Stromquelle gezogen und das Patienten- und Sensorkabel vom Gerät getrennt.

5.2 Gerät Haemospect MBR

Herstellerangaben

Das Gerät besteht aus einem Handgerät und einem Stiftsensor, der über ein Lichtwellenleiter-Kabel verbunden wird (Abbildung 3). Zur Durchführung der Kalibrierungsroutine wird ein spezieller Kalibrierhalter benötigt. Die von der Firma vorgesehene Messstelle bei Kleinkindern ist die Innenseite des Unterarmes, bei Erwachsenen der Zeigefingerballen.

Abbildung 3. Haemospect MBR Handgerät mit Stiftsensor (Abbildung nach MBR-Gebrauchsanweisung, 2009)

Zunächst wird der Stiftsensor unten an das Handgerät angeschlossen. Vor jeder Anwendung muss der Stiftsensor desinfiziert werden. Durch ein kurzes Drücken des Ein-/Ausschalters ist das Gerät eingeschaltet. Auf dem Display erscheinen die Menüpunkte des Hauptmenüs („Hilfe“, „Mess“, „Cal“, „Daten“, „System“). Vor jeder ersten Messung nach Einschalten des Gerätes muss eine Kalibrierung durchgeführt werden; zusätzlich alle 15 Minuten und bei einer signifikanten Veränderung der Gerätetemperatur.
Dazu wird der Stiftsensor in den Kalibrierhalter gesteckt und der Menüpunkt „Cal“ ausgewählt. Eine erfolgreiche Kalibrierung wird durch „Referenz: Ok“ auf dem Display und einem Ton signalisiert. Nun kann mit der eigentlichen Messung begonnen werden.
Über den Menüpunkt „Mess“ im Hauptmenü kann zwischen zwei Messmodi entschieden werden: „Hb“ (Blut-Hämoglobin) oder „GewHb“ (Gewebe-Hämoglobin). In jedem

Messmodus kann zwischen verschiedenen Parametern ausgewählt werden. Im Messmodus "Hb" lassen sich Gesamthämoglobin (tHb g/dl), oxigeniertes Hämoglobin (HbO_2 g/dl) und desoxigeniertes Hämoglobin (Hb g/dl) bestimmen. Im Messmodus "GewHb" kann man die Geweboxigenierung, das Gesamt-Gewebehämoglobin (G-tHb), das oxigenierte Gewebehämoglobin (G-HbO2), das desoxigenierte Gewebehämoglobin (G-Hb), Volumenprozent Hämoglobin vom Gewebe (Anteil G-tHb), Wassergehalt (% pro g Gewebe) und den Mittleren Gefäßradius (Kapillaren, Arteriolen, Venolen) erheben. Zusätzlich können eine Verlaufsmessung des totalHb im Gewebe und eine Verlaufsmessung der Oxigenierung im Gewebe bestimmt werden.

Für die Messung muss der Stiftsensor senkrecht auf die Innenseite des Unterarms des Kindes aufgesetzt werden. Nach dem Drücken der Taste „Start“ beginnt die Messung. Während des Messmodus „Hb“ erscheinen auf dem Display die Hinweise „Sensor leicht auflegen“ und „fester drücken“. In der ersten Hälfte der Messung muss das Auflegen des Stiftsensors zunächst mit geringem, anschließend dann mit erhöhtem Anpressdruck gleichmäßig bis zum Ende der Messung erfolgen. Dies wird mit einem Signalton angezeigt. Ein Countdown gibt die verbleibende Zeit wieder. Abschließend wird das Ende der Messung durch zwei Töne und das MBR-Logo auf dem Display signalisiert. Die Ergebnisse der einzelnen Parameter werden nun auf dem Display angezeigt. Nach dem Anzeigen der gemessenen Werte können diese auf dem Gerät unter Angabe des Patientennamens abgespeichert („Sichern“) und später wieder aufgerufen werden. Zum Ausschalten des Gerätes muss der Ein-/Ausschalter zwei Sekunden gedrückt werden. Nach der Anwendung wird der Stiftsensor erneut desinfiziert. Die Messwerte lassen sich über das USB-Kabel auf den PC übertragen. Auch kann ein Software-Update über das USB-Kabel vorgenommen werden.
Der Zeitaufwand pro Messung beträgt bis zu 10 Minuten.

5.3 Labor

Als Vergleichswert zum nicht-invasiv erhobenen Messwert durch die Geräte dienten invasiv bestimmte Werte nach dem "Goldstandard". Diese wurden entweder arteriell/kapillär aus der Fingerbeere entnommen (Blutgasanalyse) oder durch eine venöse Blutentnahme aus der Armbeuge oder einem zentralen Venenkatheter. Die Blutentnahme erfolgte im Rahmen der Klinikroutine. Es wurde keine Blutentnahme zu Studienzwecken

durchgeführt. Die Blutwerte wurden lediglich aus der Patientenakte übernommen. Die nicht-invasive Messung fand am selben Tag statt, an dem auch der invasiv ermittelte Hämoglobinwert bestimmt wurde. Beide Arten der Blutentnahme wurden auf gleiche Weise im Zentrallabor analysiert; es ergaben sich keine Unterschiede bei der Bestimmung von arteriell/kapillären oder venösen Blutproben durch das Labor.
Die Blutproben wurden anhand einer photometrischen Messung im Zentrallabor der Universitätsklinik ausgewertet. Hierbei wurde das hämatologische Analysensystem Sysmex XE-5000 der Firma Sysmex Deutschland GmbH verwendet. Eine Beschreibung der Vorgehensweise lautet folgendermaßen (31):

"Bei der Hämoglobin-Analyse wird die Menge an Hämoglobin im Blut gemessen.

1. Blut wird über die Ansaugnadel in das Probendosierventil gesaugt.
2. Vom Probendosierventil abgemessene 3,0µL Blut werden mit 0,9970 ml CELLPACK auf ein Verhältnis von 1:333 verdünnt und anschließend als verdünnte Probe in die Durchflussküvette überführt. Gleichzeitig werden 0,5 ml SULFOLYSER zugegeben, um die Erythrozyten zu hämolysieren und eine 1:500 verdünnte Probe herzustellen; das Hämoglobin wird in SLS-Hämoglobin umgewandelt.
3. Licht (mit einer Wellenlänge von 555nm) aus der Leuchtdiode tritt durch die Linse und die Probe in der HGB-Zelle. Die Konzentration von SLS-Hämoglobin wird als Lichtabsorption gemessen und berechnet, nachdem die vor Zugabe der Probe gemessene Absorption des Verdünnungsmittels subtrahiert wurde." (31)

Als Probe wurde stets EDTA-Blut verwendet.
Die Referenzbereiche für den Parameter Gesamthämoglobin sind - nach Angabe des lokalen Zentrallabors – in Tabelle 2 zusammengefasst.

Alter		Hämoglobin (g/dl)	
von	bis	von	bis
0 Wochen	1 Woche	15	24
1 Woche	3 Wochen	12,7	16,7
3 Wochen	3 Monate	9	17,9
3 Monate	3 Jahre	9,6	13,1
3 Jahre	9 Jahre	11,1	14,5
9 Jahre	13 Jahre	11	15
M 13 Jahre	99 Jahre	14	18
W 13 Jahre	99 Jahre	12	16

Tabelle 2. Referenzwerte des Hämoglobins (Zentrallabor Ziemssenstraße, Universitätsklinikum München, LMU) nach Altersgruppen und Geschlecht.

6 Methode

6.1 Studiendesign

Es handelte sich um eine klinische, prospektive Beobachtungsstudie. Da bei der Studie keine Behandlung erfolgte, entfiel eine Randomisierung. Bei dieser Studie gab es keine Kontrollgruppe. Es lag eine Einmaluntersuchung vor.

6.2 Patientenkollektiv

Die Studiengruppe umfasst 134 Kinder der Kinderonkologie (Station Intern 3 und Onkologische Tagesklinik) des Dr. von Haunerschen Kinderspitals. Die Messungen erfolgten in den Jahren 2009 und 2013.

Einschlusskriterien waren das Alter der Kinder zwischen 3 und 18 Jahren und eine Blutentnahme mit Blutbild am selben Tag im Rahmen eines stationären oder ambulanten Aufenthaltes. Für die Messung mit dem Masimo Rad-87™ musste das Körpergewicht zwischen 10-50 kg liegen.

Ausschlusskriterium war die fehlende schriftliche Einverständniserklärung der Eltern.

6.3 Aufklärung und Einverständniserklärung

Die Eltern der Patienten wurden ausführlich aufgeklärt (siehe Anhang "Version Eltern"). Von allen Eltern wurde eine schriftliche Einverständniserklärung eingeholt. Waren die Kinder alt genug, um die Vorgänge des Forschungsvorhabens zu verstehen, wurde von ihnen zusätzlich eine eigene Einwilligung eingeholt (siehe Anhang "Version Kinder").
Eltern und Kinder erhielten sowohl Informationen über den Hintergrund als auch die praktische Umsetzung der Messungen. Die meisten Eltern waren an den Messungen interessiert und daher mit anwesend. Ein individueller Nutzen für die Studienteilnehmer war nicht gegeben. Es handelt sich um eine nicht-invasive Beobachtungsstudie ohne jedes Risiko oder Belastung für die teilnehmenden Kinder.
Die Studie wurde vor Beginn von der Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität genehmigt. Die Grundsätze der Declaration of Helsinki (32) in ihrer derzeit gültigen Fassung (World Medical Association 2013) wurden berücksichtigt.

6.4 Klinische Daten

Zusätzlich zu den Messungen mit den beiden Geräten wurden definierte klinische Parameter aus der Patientenakte übernommen:

- Geburtsdatum
- Gewicht
- Körpergröße
- Diagnose (Haupt- und Nebendiagnosen) mit Datum der Erstdiagnose
- Bisherige Therapien
- Aktuelle Therapie
- Aktuelle Medikation

Neben dem Hämoglobinwert wurden weitere Laborparameter der Blutentnahme aus den Laborergebnissen übertragen:
Natrium mmol/l, Kalium mmol/l, Chlorid mmol/l, Eisen µg/dl, Ferritin µg/l, Transferrin g/l, Transferrinsättigung %, CRP mg/dl, Leukozyten G/l, Erythrozyten T/l, Hämatokrit %, MCV fl, MCH pg, MCHC g/dl und Thrombozyten G/l.

Außerdem wurden die Pigmentierung der Haut (weiß=mitteleuropäisch oder davon abweichend) und weitere Besonderheiten am Patienten vermerkt:
Erhöhte Temperatur, kalte Finger, Adipositas und starke Behaarung an der Messstelle.

6.5 Technische Durchführungsparameter

Die Messungen mit dem Masimo Rad-87™ wurden alle per Fingerclip am Mittel- oder Ringfinger der nicht-dominanten Hand durchgeführt. Während der Messungen kam stets eine schwarze Abdeckung zum Schutz vor Fremdlicht zur Anwendung, die über den Finger samt Fingerclip gestülpt wurde. Bei allen Messungen wurde der Sensor DCIP (paediatric) für den Gewichtsbereich zwischen 10 und 50 kg verwendet. Nur Kinder, deren Körpergewicht in diesem Bereich lag, wurden für die Messungen ausgewählt.

Als Messwert wurde bei allen Messungen die Gesamthämoglobin-Konzentration abgelesen. Diese wurde zu drei Messzeitpunkten notiert: direkt nach Anzeige auf dem Display (MH1), nach 5 Minuten Messzeit (MH2) und nach 10 Minuten Messzeit (MH3). Grund für die zusätzliche Erhebung des Direktwerts und des Messwertes nach 5 Minuten Messzeit war die angestrebte Verkürzung der Messzeit (4. Hypothese).
Es wurden stets arterielle Messungen (Fingerclip) mit dem Gerät durchgeführt.

Die Messungen mit dem Haemospect-Gerät wurden alle per Stiftsenor durchgeführt. Dabei waren die Messorte immer die Innenseite des Unterarms (HHU) und der Zeigefingerballen (HHF). Bei einer Teilgruppe der Versuchspersonen wurde zusätzlich an den Messorten Wange, Stirn und Ohrläppchen gemessen. Sobald der Messvorgang des Gerätes abgeschlossen war, wurde bei allen Messungen die Gesamthämoglobin-Konzentration abgelesen.

Die Messungen fanden an unterschiedlichen Orten des Dr. von Haunerschen Kinderspitals statt; teils im ambulanten Bereich der Onkologischen Tagesklinik, teils im stationären Bettenbereich. Alle Messungen wurden von derselben Doktorandin (A. Ehinger) persönlich durchgeführt.

6.6 Statistische Methoden

Alle statistischen Berechnungen wurden mit folgenden Programmen durchgeführt:

1. MedCalc Statistical Software version 13.3 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; http://www.medcalc.org; 2014)
2. StatSoft, Inc. (2011). STATISTICA für Windows (Software-System für Datenanalyse), Version 10.0. www.statsoft.com.

Die für die Prüfung der Hypothesen empirisch erhobenen abhängigen Variablen (Labor-Hb; Masimo MH1, MH2, MH3; Haemospect HHU und HHF) waren kontinuierlich ausgeprägt, wiesen mindestens Intervallskalen-Niveau auf und waren annähernd normalverteilt (Prüfung mit dem Shapiro-Wilks-W-Test). Zur Prüfung einfacher Mittelwertunterschiede und Zusammenhänge wurden t-Tests, einfaktorielle Varianzanalysen (ANOVA) und Produkt-Moment-Korrelationen berechnet. Da durch Mittelwertunterschiede und Korrelationen - folgend der Kritik von Bland & Altmann (1986) - zwei Messmethoden nicht umfassend und eindeutig miteinander zu vergleichen sind, benutzte ich die grafische Methode des Bland-Altman-Diagramms, um eine Entscheidung darüber zu treffen, ob die nicht-invasiven neuen Methoden Masimo und Haemospect mit dem Goldstandard "Laborwert" übereinstimmten. Als Orientierung hierfür diente der von Grouven et. al. (2007) in der Deutsch. Med. Wochenschr. publizierte Überblicksartikel "Vergleich von Messmethoden" (33) .

7 Ergebnisse

7.1 Beschreibung der Stichprobe

7.1.1 Nach Alter, Geschlecht und Hautfarbe

Die Stichprobe bestand aus 134 Kindern und Jugendlichen, die entweder stationär in der Klinik behandelt wurden oder sich ambulant zu einer Nachuntersuchung in der Tagesklinik vorstellten. Eine Blutentnahme im Rahmen der Klinikroutine war bei allen notwendig und bereits erfolgt, bevor sich - zusätzlich zu den ohnehin erforderlichen Laboruntersuchungen - die Datenerhebung für diese Studie anschloss. Zunächst wurden beide Methoden (MASIMO, Haemospect) bei jeder Versuchsperson angewendet, ab VP 85 wurde die

Messung mit dem Haemospect-Gerät abgebrochen (siehe Begründung unten). Eine weiße Hautfarbe hatten 119 Kinder, bei 15 Kindern war die Hautfarbe braun getönt oder auffällig pigmentiert (Sommersprossen). In der Gesamtgruppe war die Geschlechtsverteilung nahezu gleich (66 w / 68 m), das Durchschnittsalter lag bei 10,3 Jahren. Einen Überblick über die Verteilungen von Alter und Geschlecht gibt die Tabelle 3.

	MASIMO		**HAEMO**	
Alter (Jahre)	w	m	w	m
3	2	1	1	1
4	3	6	2	6
5	4	2	3	2
6	7	5	2	4
7	9	6	5	4
8	4	5	2	2
9	3	5	2	2
10	5	5	2	3
11	4	1	0	1
12	4	9	2	5
13	2	5	1	3
14	5	7	3	6
15	3	3	2	3
16	5	0	3	0
17	3	4	2	4
>= 18	4	4	3	4
n	66	68	35	50
N	134		85	
M (SD)	10,3 (4,4)		10,6 (4,8)	
Range	2,9 – 20,8 Jahre		2,9 - 20,8 Jahre	

Tabelle 3. Beschreibung der Stichprobe nach Alter und Geschlecht in der Messreihe MASIMO und in der reduzierten Messreihe HAEMO

7.1.2 Nach Diagnose-Gruppen, Krankheitsdauer, Krankheits- und Behandlungsstatus

Die Diagnosen wurden zum Überblick in der Tabelle 4 in 12 Gruppen zusammengefasst; die durchschnittliche Krankheitsdauer (KD) und der Behandlungsstatus zum Untersuchungszeitpunkt sind tabelliert. Die stärkste Teilgruppe waren die kranken, unter einer

Behandlung stehenden Kinder (101 von 134). Am häufigsten war die Diagnose ALL; die Erkrankungen waren ganz überwiegend schwerwiegend. Zum Untersuchungszeitpunkt waren 27 Kinder klinisch gesund und nur zur Routine-Nachuntersuchung (ambulant) in der Klinik.

Diagnose-Gruppe	***n***	**KD Jahre**	**Status Behandlung**			
		M (SD)	1	2	3	4
1-ALL	42	1,7 (1,4)	0	34	8	0
2-Tumor (Körper)	15	2,7 (2,8)	1	12	2	0
3-Hirntumor	9	3,6 (4,1)	0	6	3	0
4-M. Hodgkin	10	2,2 (2,5)	0	7	3	0
5-Non-Hodgkin Lymphom	5	1,0 (0,0)	0	4	1	0
6-Anämie	9	2,8 (2,4)	0	7	2	0
7-Ewing-Sarkom	10	1,1 (0,3)	0	9	1	0
8-Thalasämie	4	4,0 (1,4)	0	4	0	0
9-CML	1	1,0 (0,0)	0	1	0	0
10-AML	6	2,8 (2,4)	0	4	2	0
11-MDS	5	3,0 (2,3)	2	3	0	0
20-Sonstige	18	3,2 (2,1)	3	10	3	2
Summen bzw. *M (SD)*	134	2,4 (2,2)	6	101	25	2

Tabelle 4. Beschreibung der Stichprobe (*n* = 134) nach Diagnose-Gruppen, Krankheitsdauer (KD) und Behandlungsstatus. 1-ALL (Akute lymphatische Leukämie), 9-CML (Chronische myeloische Leukämie), 10-AML (Akute myeloische Leukämie), 11-MDS (Myelodysplastisches Syndrom). Behandlungsstatus: 1-krank, unbehandelt; 2-krank, unter Behandlung; 3-nach Behandlung, gesund; 4-gesund.

7.2 Prüfung der Hypothesen

7.2.1 Mittelwerte und Korrelationen der Variablen Hb-Gesamtwert

Zur Prüfung der Hypothesen verglich ich die Ergebnisse der beiden nicht-invasiven Messmethoden (5 Variablen) mit dem Goldstandard "Laborwert". Ich beschränkte mich dabei auf den Messwert Gesamt-Hämoglobin, der klinisch am wichtigsten ist. Der Laborwert war die Einzelvariable LHb; nach der Masimo-Methode ergaben sich 3 unterschiedliche Werte je nach Zeitabstand zum Messbeginn (MH1, MH2, MH3). Bei der Haemospect-Methode waren grundsätzlich 2 Werte abzulesen, wobei jedoch häufiger eine Schwierigkeit darin bestand, überhaupt einen eindeutigen Wert zu erhalten. Als Wert der

Variablen (HHU, HHF) für die Statistik wurde jeweils der zuverlässigste der beiden Werte (anhand der Fehleranzeigen des Gerätes beurteilt) ausgewählt - sofern sich beide Werte darstellten - oder nur der einzige Einzelwert. In 38 von 85 Messungen war jedoch gar kein Wert bestimmbar.

Die Labor-Variable LHb hatte einen Mittelwert von 11,2 g/dl und streute zwischen 5,7 - 16,5 g/dl. Die Mittelwerte der 3 Masimo-Variablen unterschieden sich im *t*-Test nicht signifikant vom Vergleichswert LHb. Eine leichte Verschiebung des Messbereiches nach unten bildete sich im Range der Variablen ab. Alle Korrelationen zwischen dem Referenzwert und den Masimo-Variablen 1-3 waren von mittlerer Höhe und signifikant bei $p < .05$. Bei den Haemospect-Variablen bestand gar kein (HHU) oder nur ein schwacher (HHF) korrelativer Zusammenhang mit der Referenzvariablen; der Mittelwertunterschied beider Variablen zum Laborwert war im *t*-Test signifikant. Eine deutliche Verengung des Messbereiches (Range) fiel auf. Vergleiche Tabelle 5 und Abbildung 4.

Messmethode	**M (SD)**	**Range**	***r***	***t* – Test (gegen Labor**	***n***
Labor LHb	11,20 (1,89)	5,7 - 16,5	----	----	134/134
MASIMO MH1	11,35 (2,07)	4,1 - 15,4	0,70 *	$t_{(131)} = -1,35$	133/134
MASIMO MH2	11,40 (1,85)	5,9 - 15,2	0,73 *	$t_{(126)} = -1,23$	127/134
MASIMO MH3	11,24 (2,00)	4,9 - 15,0	0,74 *	$t_{(121)} = -0,10$	122/134
HAEMO HHU	12,76 (0,36)	11,9 - 13,6	0,03	$t_{(46)} = 5,00$ *	47/85
HAEMO HHF	13,87 (0.65)	12,6 – 16,1	0,38*	$t_{(64)} = -11,4$ **	66/85

Tabelle 5. Mittelwerte, Streuungen und Korrelationen der Gesamt-Hämoglobin-Messwerte nach der Labor-Methode (LHb) und (nicht-invasiv) nach MASIMO (MH1, MH2, MH3) und HAEMOSPECT (HHU, HHF). Korrelationen *r* jeweils mit der Labor-variablen LHb, $*p < 0.05$. Die Mittelwert-Unterschiede zwischen LHb und den nicht-invasiven Variablen wurden mit dem *t* - Test für abhängige Stichproben geprüft, $*p < 0.05$, $**p < 0.001$. Signifikant ist auch der Mittelwertunterschied zwischen den beiden Haemospect-Variablen HHU und HHF ($t_{(39)} = 9,85$, $p < 0.001$).

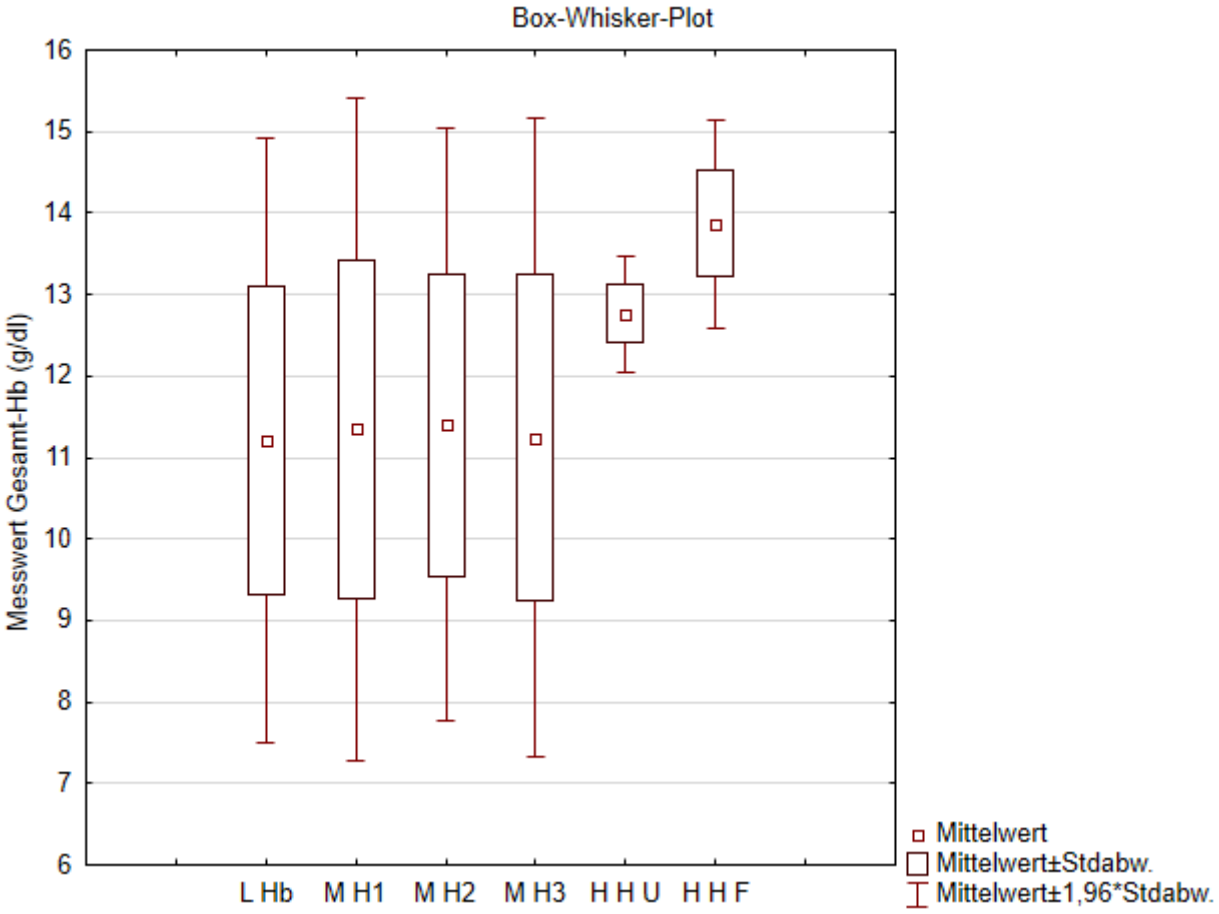

Abbildung 4. Box-Whisker-Plot der Variablen Laborwert (LHb), Masimo-Gesamt-Hämoglobin (MH1, MH2, MH3) und Haemospect-Gesamt-Hämoglobin (HHU, HHF).

Da sich die Referenzwerte in der Normalbevölkerung für Frauen und Männer unterscheiden (siehe Tabelle 1), war zu prüfen, ob sich in der vorliegenden Stichprobe ein Geschlechtsunterschied in den 5 Variablen darstellt. Die Unterschiede waren im untersuchten Altersbereich äußerst gering und nicht signifikant im *t*-Test, so dass in den weiteren statistischen Berechnungen der Geschlechtsunterschied zu vernachlässigen war.

Geschlecht	**LHb (g/dl) M / SD**	**MH1 (g/dl) M / SD**	**MH2 (g/dl) M / SD**	**MH3 (g/dl) M / SD**	**HHU (g/dl) M / SD**	**HHF (g/dl) M / SD**
w	11,14 / 1,78	11,31 / 1,99	11,47 / 1,62	11,27 / 1,85	12,74 / 0,36	13,69 / 0,54
m	11,21 / 2, 01	11,38 / 2,16	11,33 / 2,07	11,22 / 2,15	12,77 / 0,37	13,99 / 0,70

Tabelle 6. Geschlechtsunterschiede in den 6 Hämoglobin-Variablen Labor (LHb), Masimo (MH1, MH2, MH3) und Haemospect (HHU, HHF). Die Prüfung der Mittelwertunterschiede mit dem *t*-Test zeigte bei keiner der Variablen ein signifikantes Ergebnis.

Ebenso war zu prüfen, ob die 6 Hb-Variablen mit dem Alter der Kinder im Bereich 3-18 Jahre korrelierten. Die Korrelationen waren r = 0,02 / -0,12 / -0,13 / -0,14 / 0,02 (LHb / MH1 / MH2 / MH3 / HHU / HHF) und nicht signifikant, so dass auch der Altersfaktor in den folgenden Statistiken zu vernachlässigen war. Nicht signifikant waren auch die Korrelationen zwischen dem Körpergewicht und den Hb-Variablen: Labor-Hb r = 0.07; MH1 r = - 0.10; MH2 r = - 0.11; MH3 r = - 0.12. Geringe Überschreitungen des Körpergewichts (> 50 kg) bei einzelnen älteren Kindern dürften deshalb die Ergebnisse beim Masimo-Gerät, das einen festen Gewichtsbereich für den Sensor vorgibt, nicht bedeutsam beeinflusst haben.

Die Blutentnahme zur Bestimmung des Labor-Hb-Gesamtwertes erfolgte entweder venös durch eine Kanüle (n = 84 Fälle) oder arteriell durch die Entnahme eines Bluttropfens aus der Fingerbeere (n = 50 Fälle). Im Krankheitsstatus bestanden erhebliche Unterschiede. Es war zu prüfen, ob die Art der Blutentnahme und der Krankheitsstatus einen Einfluss auf den LHb-Wert hatten. In einer 2-faktoriellen Varianzanalyse mit LHb als abhängiger Variable und den Einflussfaktoren *Art der Blutentnahme* (venös, arteriell) und *Behandlungsstatus* (krank unbehandelt, krank unter Behandlung, gesund nach Behandlung) war nur der Effekt des Behandlungsstatus signifikant ($F_{2/126}$ = 11,36; p < 0,001). Der Effekt der Entnahmeart sowie der Interaktionseffekt *Art* x *Status* waren nicht signifikant.

7.2.2 Prüfung der Verteilungen

Die mittels Blutentnahme und Laboranalyse gemessenen Gesamt-Hb-Werte - der Goldstandard für die beiden neuen Methoden - waren normalverteilt (Shapiro-Wilks W= 0,99; p = 0,47); die Variable LHb hatte einen Wertebereich von 7 - 16,5 g/dl.
Wenn die zu prüfenden nicht-invasiven Methoden gut mit der Standardmethode übereinstimmen, dann sollten sich diese Messwerte in der gleichen Weise normalverteilen und einen identischen Messbereich haben (vergleiche Abbildung 5).

Die Haemospect-Variablen HHU und HHF waren perfekt normalverteilt (Shapiro-Wilks-Test W = 0,98 bzw. 0,97; p > 0,10), korrelierten aber gar nicht (HHU: r = 0.03) oder schwach (HHF: r = 0,38, p < 0,05) mit der Referenzvariablen LHb. Sie hatten einen stark eingeschränkten Messwertebereich zwischen 11,9 -16,1 g/dl. Hoch negativ waren die

Korrelation zwischen Messwertdifferenz und Messwertemittel (HHU: r = -0,94, p < 0.05 / HHF: r = -0,84; p < 0,05). Diese Befunde sprechen dafür, dass die Haemospect - Messung zufällig im Messbereich 11,9 - 16,1 g/dl "irgendwelche" Zahlen erzeugte, die mit dem Laborwert Gesamthämoglobin wenig zu tun haben. Weitere Bedenken gegen die Validität der Methode ergab sich aus den Bland-Altman-Diagrammen (siehe unten), und auch aus den praktischen Erfahrungen bei der Durchführung der Messung (siehe Abschnitt 8.1).

Die Masimo-Variablen wichen zwar von der Normalverteilung leicht ab (Shapiro-Wilks-Test. MH1: W=0,96; p=0,001 / MH2: W=0,97; p=0,004 / MH3: W=0,96; p=0,002). Sie korrelierten aber signifikant mit der Referenzvariablen, erstreckten sich über den gleichen Wertebereich und hatten den gleichen Mittelwert (Tabelle 5 und Abbildung 4).

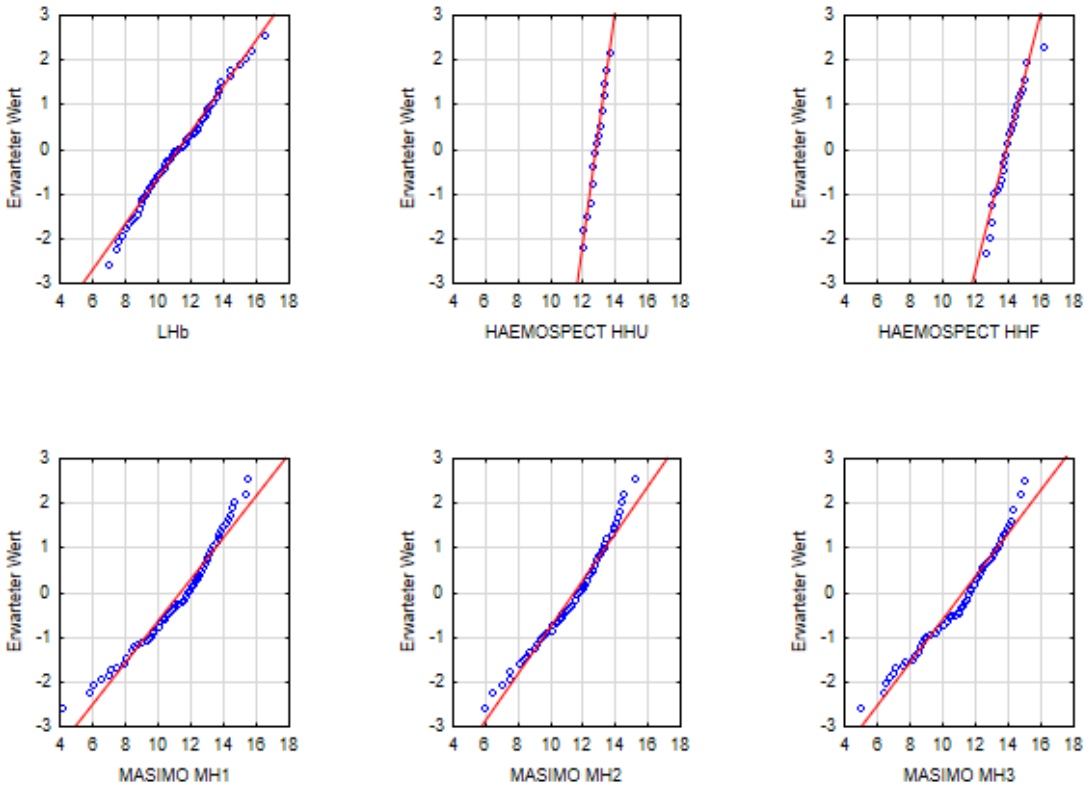

Abbildung 5. Normalverteilungsplots der Variablen Labor-Gesamt-Hb (LHb), Masimo zu 3 Ablesezeitpunkten (MH1, MH2, MH3) und Haemospect (HHU, HHF). Die rote Gerade entspricht in der Darstellung der idealen Normalverteilung, die blauen Punkte sind die tatsächlichen Messwerte.

7.2.3 Bland-Altman-Diagramme

Bereits durch den Vergleich von einfachen Statistiken der 4 abhängigen Variablen, die mit den nicht-invasiven Methoden gemessen wurden, mit den entsprechenden Werten des Goldstandards Laborwert ergaben sich wichtige Aspekte für die Beurteilung dieser neuen Verfahren. Doch die Betrachtung von Mittelwert-, Verteilungs- und Messbereichsunterschieden sowie von Korrelationen reicht nicht aus. Bland & Altman (27–29) haben wiederholt auf die Schwächen eines Methodenvergleiches hingewiesen, der sich vorrangig auf die Darstellung von Korrelationen stützt. Sie entwickelten eine Form der grafischen Darstellung, in der die Differenzen zwischen den Messwerten zweier Methoden in Beziehung zum Mittelwert der Messwerte beider Methoden dargestellt werden. Die Darstellung lässt erkennen, ob eine systematische Wertedifferenz (Bias) zwischen 2 Methoden, die eigentlich zum gleichen Ergebnis führen sollten, besteht. Im Streubild der Messwerte im Messwertebereich wird deutlich, ob Messwertunterschiede konstant zufällig über den gesamten Wertebereich oder systematisch gerichtet bestehen. Erwartet wird bei gleichwertigen Methoden eine Null-Korrelation der Differenzen von Mittelwert der Messungen. Dargestellt wird auch die Weite des Streuungsbereiches durch das 95 % Konfidenzintervall (Limits of Agreement = 1,96 * *SD*).

Die Messung des Gesamt-Hb-Wertes nach der Haemospect-Methode wird in den Abbildungen 6 und 7 mit der Standardmethode verglichen. Es besteht eine durchschnittliche Messwert-Abweichung von 1,52 g/dl (Bias) für die Messung am Unterarm (HHU) und 1,56 g/dl für die Messung an der Fingerbeere. Haemospect misst zu hoch. Der Messbereich ist stark eingeengt auf Werte zwischen 11,9 - 13,6 g/dl (HHU) bzw. 12,6 - 16,1 g/dl (HF). Es besteht außerdem eine hohe negative Korrelation (HHU: r = - 0,94, $p < 0.05$ / HHF: r = -0,84, $p < 0,05$) zwischen Messwertdifferenz und Messwertemittel: im niedrigen Messbereich sind die Werte zu hoch, im hohen Messbereich sind die Werte zu niedrig. Die Messwertdifferenz zum Laborwert reicht von + 5,6 bis -2,5 g/dl (HHU) bzw. -3,4 - 5,8 g/dl (HHF). Nach den Bland-Altmann-Kriterien ist die Übereinstimmung beider Messmethoden als außerordentlich gering zu beurteilen.

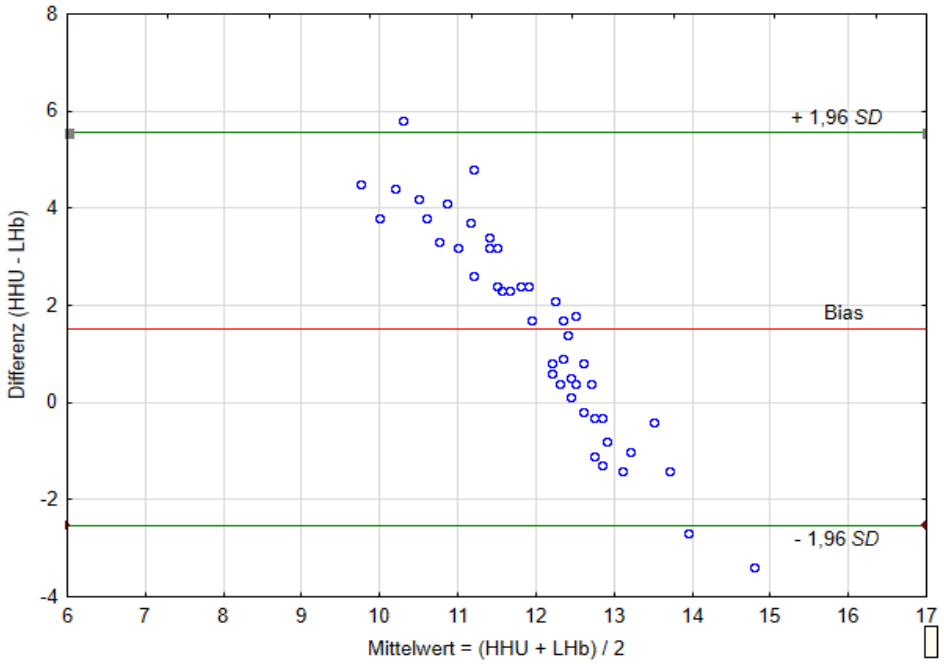

Abbildung 6. Bland-Altman-Diagramm der Haemospect-Methode (HHU Unterarm) im Vergleich mit dem Laborstandard: Differenz versus Mittelwert der Messwerte. Bias = 1,52 g/dl, Limits of Agreement = -2,54 g/dl bis +5,58 g/dl), Korrelation zwischen Differenz und Mittelwert r = -0,94; p < 0,01.

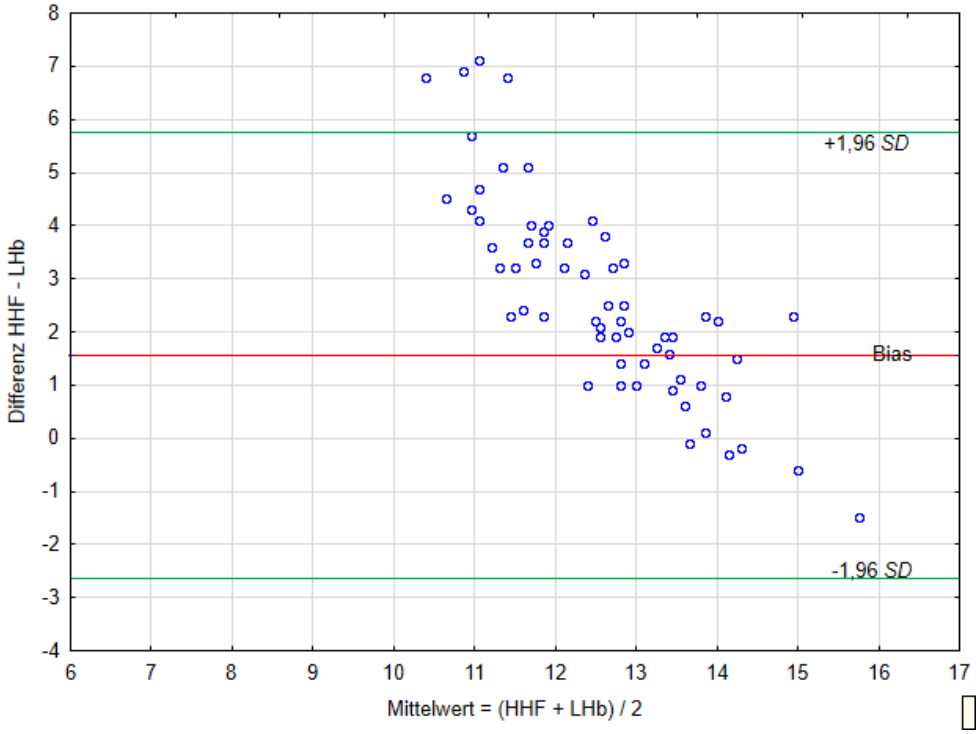

Abbildung 7. Bland-Altman-Diagramm der Haemospect-Methode (HHF Fingerbeere) im Vergleich mit dem Laborstandard: Differenz versus Mittelwert der Messwerte. Bias = 1,56 g/dl, Limits of Agreement = -2,63 g/dl bis +5,75 g/dl), Korrelation zwischen Differenz und Mittelwert r = -0,84; p < 0,05.

Die Abbildungen 8, 9 und 10 zeigen die Bland-Altman-Diagramme für das Masimo-Gerät (Messwerte MH1, MH2, MH3). Diese Darstellungen können auch zu der Entscheidung beitragen, welchem der Messwerte letztlich messtechnisch der Vorzug zu geben ist. Bei allen Variablen war die Korrelation Messwertdifferenz versus Messwertmittelwert äußerst gering und nicht signifikant, am geringsten bei MH2. Der Bias war ebenfalls für alle Variablen sehr gering (0,18 / 0,15 / 0.01 g/dl). Den engsten Streubereich ("Limits of Agreement") hatte MH2.

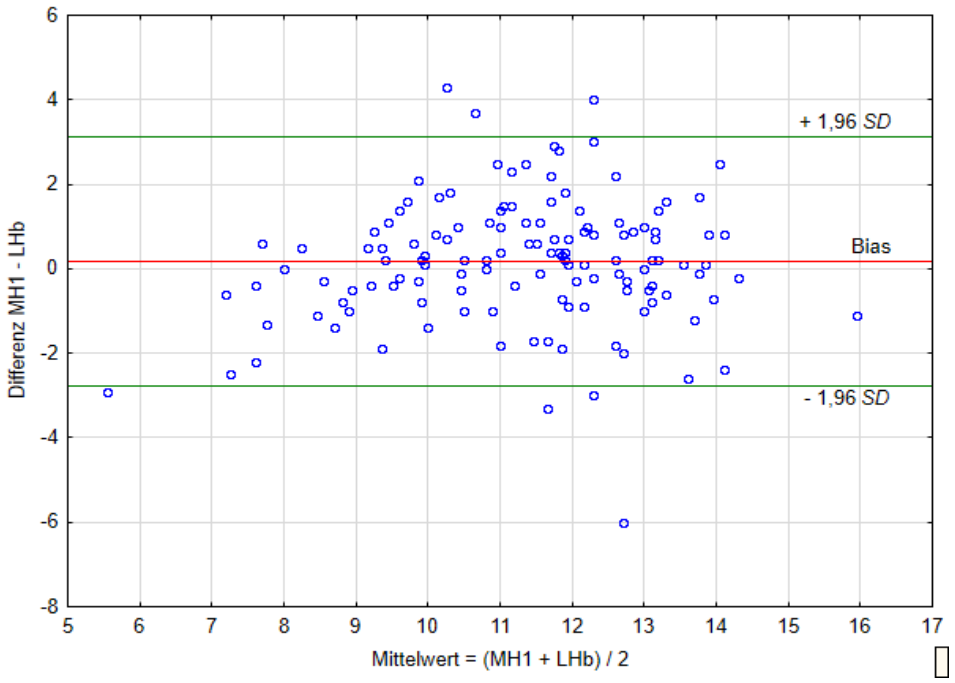

Abbildung 8. Bland-Altman-Diagramm der Masimo-Methode (Variable MH1) im Vergleich mit dem Laborstandard: Differenz versus Mittelwert der Messwerte. Bias = 0,18 g/dl, Limits of Agreement = -2,76 g/dl bis +3,12 g/dl), Korrelation zwischen Differenz und Mittelwert r = 0,09 nicht signifikant.

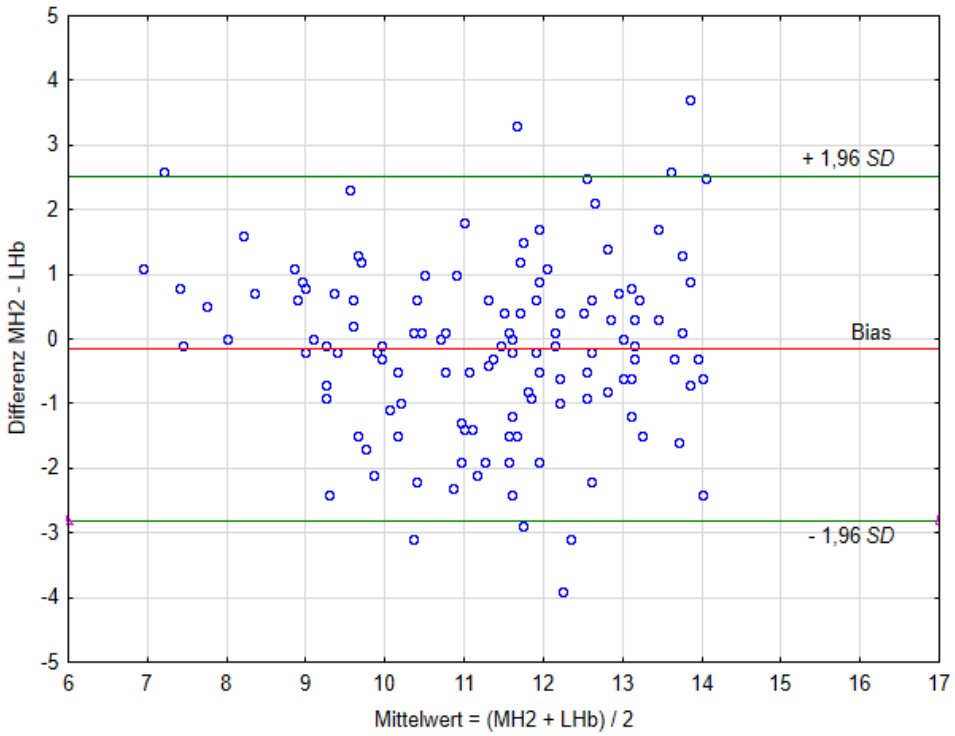

Abbildung 9. Bland-Altman-Diagramm der Masimo-Methode (Variable MH2) im Vergleich mit dem Laborstandard: Differenz versus Mittelwert der Messwerte. Bias = - 0,15 g/dl, Limits of Agreement = - 2,82 g/dl bis + 2,52 g/dl), Korrelation zwischen Differenz und Mittelwert r = 0,04 nicht signifikant.

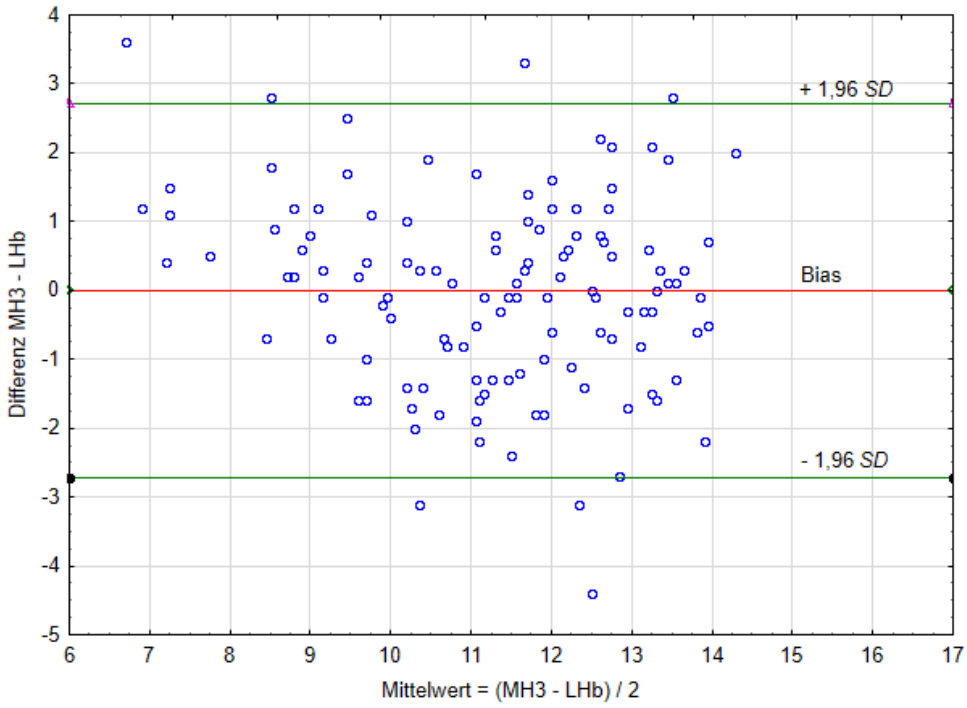

Abbildung 10. Bland-Altman-Diagramm der Masimo-Methode (Variable MH3) im Vergleich mit dem Laborstandard: Differenz versus Mittelwert der Messwerte. Bias = - 0,01 g/dl, Limits of Agreement = -2,73 g/dl bis + 2,71 g/dl), Korrelation zwischen Differenz und Mittelwert r = 0,17 nicht signifikant.

7.2.4 Reliabilität und Vertrauensintervall der Masimo-Messwerte

Die (Messwiederholungs-) Reliabilität wurde anhand einer kleinen Stichprobe (n = 10) gesunder, junger Erwachsener für die Masimo-Methode grob ermittelt. Bei jeder Versuchsperson wurde der Hämoglobinwert zwei Mal in einem kurzen zeitlichen Abstand gemessen. Als Messwert wurde jeweils die Ablesung nach 10 Minuten Messzeit gewertet. Es ergab sich eine hoch signifikante Korrelation zwischen der ersten und der zweiten Messreihe (r = 0,92; p < 0,01) als Maß der Retest-Reliabilität. In den Mittelwerten der beiden Messreihen bestand kein signifikanter Unterschied: 14,65 g/dl in der ersten Messung vs. 14,30 g/dl bei der zweiten Messung (*SD* = 1,64 g/dl vs. 1,72 g/dl). Mit diesem Reliabilitätskoeffizienten r = 0.92 lassen sich der Standardmessfehler und das Konfidenzintervall ermitteln. Diese Angaben sind wegen der unzureichenden Stichprobengröße jedoch nur als erste Orientierung zu verstehen.

Der Standard-Messfehler ist der Teil der Varianz in einer Messwertreihe, der zu Lasten der Un-Reliabilität des Messverfahrens geht (34) und berechnet sich nach der Formel:

$$SM = SD * \sqrt{1 - r}$$

SM - Standardmessfehler
SD - Standardabweichung
r - Reliabilität

Standardmessfehler MH1 = $2{,}07 * \sqrt{(1 - 0{,}919)}$ = 2,07 * 0,28 = 0,59
Standardmessfehler MH2 = $1{,}85 * \sqrt{(1 - 0{,}919)}$.= 1,85 * 0,28 = 0,52
Standardmessfehler MH3 = $2{,}00 * \sqrt{(1 - 0{,}919)}$ = 2,00 * 0,28 = 0,56

Mit dem Standardmessfehler lässt sich das Vertrauensintervall für einen individuellen Messwert ermitteln. Es gibt den Bereich an, in dem der wahre Wert mit 95%-Wahrscheinlichkeit liegt. "Je genauer der Test misst - also je höher seine Reliabilität ist -, desto kleiner ist dieser Wertebereich." (34)

$$VI = M \pm 1{,}96 * SM$$

VI – Vertrauensintervall

M – Individueller Messwert

SM – Standardmessfehler

Für die 3 Masimo-Variablen ergeben sich folgende Vertrauensintervalle individueller Messwerte:

MH1: VI = M +/- 1,96 * 0,59 = M $\pm$ 1,16

MH2: VI = M +/- 1,96 * 0,52 = M $\pm$ 1,02

MH3: VI = M +/- 1,96 * 0,56 = M $\pm$ 1,10

Am genauesten wird der wahre Wert somit durch den Messwert MH2 erfasst, der nach 5 Minuten Messzeit abzulesen ist. Sollte damit z.B. M = 11,0 g/dl betragen, so kann der wahre Wert - unter Berücksichtigung des Vertrauensintervalls - tatsächlich irgendwo zwischen 9,98 und 12,02 g/dl liegen. Die Irrtumswahrscheinlichkeit für diese Aussage beträgt weniger als 5%. Dieses Rechenbeispiel zeigt aber auch die Grenze der Messgenauigkeit, die mit diesem nicht-invasiven Verfahren erreicht wird. Das Ergebnis ist kein exakter Messwert, sondern ein Wert aus einem Wahrscheinlichkeitsbereich in der Breite von 2,04 g/dl. Dieser Wert entspricht gut der vom Hersteller angegebenen Messgenauigkeit von +/-1 g/dl im Messbereich 8-17 g/dl für das Gesamthämoglobin. Er kann aber für einen klinischen Anwendungsbereich zu ungenau sein und ist zu diskutieren, bevor das Messverfahren zum Einsatz kommen kann.

7.2.5 Wiederholungsuntersuchungen bei 6 Einzelfällen

Bei einer kleinen Teilgruppe von Versuchspersonen (n = 6), die zu routinemäßigen Nachuntersuchungen ambulant in die Klinik und zur Blutentnahme kamen, war es möglich, wiederholte Messungen durchzuführen und die Messergebnisse im Verlauf zu verfolgen. Die Darstellung dieser Messwerte (Abbildung 11) ergibt ein sehr heterogenes Bild:

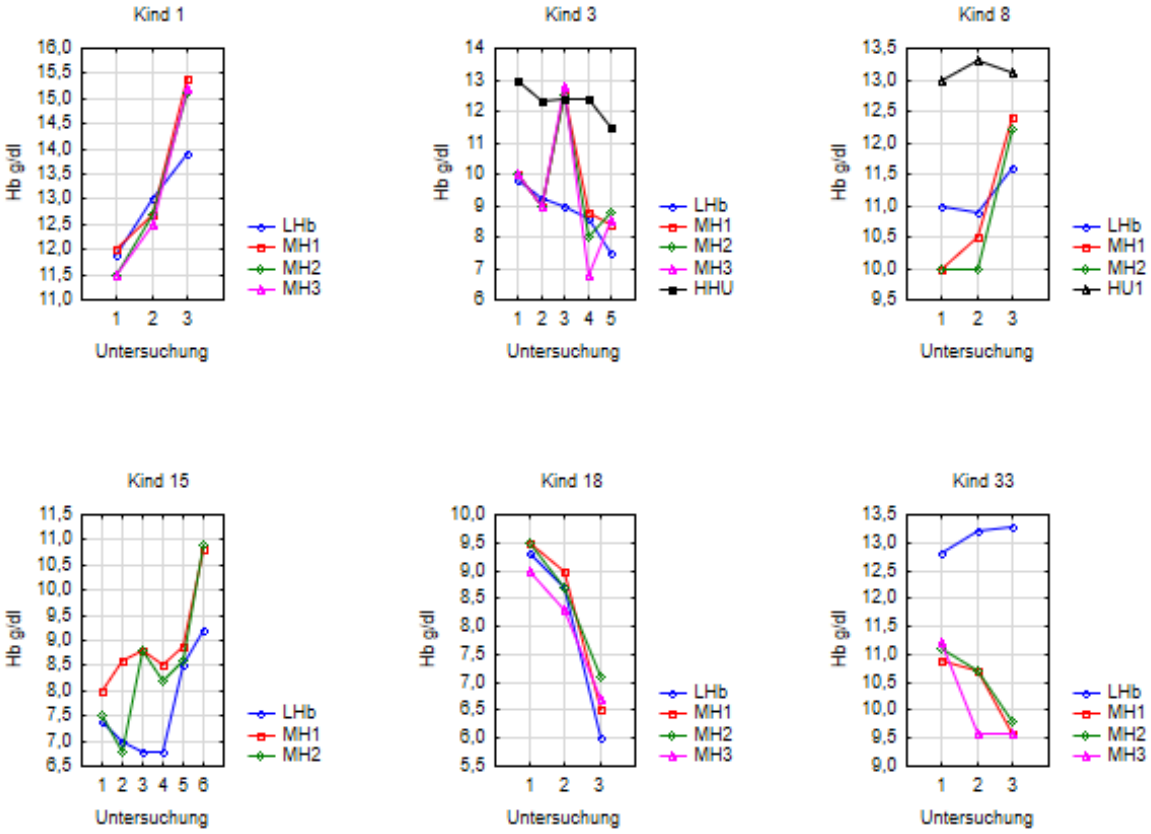

Abbildung 11. Einzelfälle mit mehrfachen Untersuchungen. Nicht-invasive Messwerte und Labor-Hb im Verlauf über 3 – 6 Messzeitpunkte.

Für die Masimo-Variablen zeigt sich bei den Kindern 1, 8 und 18 eine gute Trendparallelität zur Referenzvariablen. Bei den Kindern 3, 15 und 33 ergeben sich dagegen chaotische Bilder, die wenig Vertrauen in die nicht-invasive Messmethode wecken.

Kinder 3 und 8 wurden auch mit dem Haemospect-Gerät gemessen. Hier fallen vor allem die systematisch viel zu hohen Messwerte auf. Eine gute Parallelität des Trends der Haemospect-Messwerte besteht bei Kind 3.

7.2.6 Abhängigkeit der Haemospect-Messwerte vom Hautareal

Die Messungen mit dem Haemospect-Gerät wurden bei jedem Kind am Unterarm und an der Fingerbeere durchgeführt. Zusätzlich wurde jeweils eine weitere Messung an einem der Hautareale Ohrläppchen, Wange oder Stirn angeschlossen, um den Einfluss des Faktors Lokalisation zu kontrollieren. Die Unterschiede zwischen diesen 3 Lokalisationen wurden mit einer einfaktoriellen Varianzanalyse geprüft. Der Einfluss des Faktors Lokalisation auf den Messwert Gesamt-Hämoglobin war gering und nicht signifikant ($F(2, 22) = 2{,}27$, $p = 0{,}13$). Dieses Ergebnis beruhte jedoch nur auf einer sehr geringen Fall-Zahl (n = 25), weil von 70 Messungen 45 ungültig waren und mit einer Fehlermeldung einhergingen. Die Mittelwerte waren 12,3 g/dl (Ohrläppchen), 12,4 g/dl (Wange) und 12,7 g/dl (Stirn). Es bestanden jedoch signifikante Mittelwertunterschiede zwischen der Messung am Unterarm im Vergleich zu der Messung an der Fingerbeere (siehe Tabelle 5).

8 Zusammenfassende Bewertung der Geräte

8.1 Beobachtungen bei der Durchführung

Die Messungen mit dem Masimo Rad-87 verliefen überwiegend problemlos. Sie setzen kaum Erfahrung mit dem Gerät voraus. Es gab lediglich kleine Mängel zu beanstanden. Nachteilig ist die vom Hersteller empfohlene relativ lange Messzeit von 10 Minuten. Der Messwert wird schon zu einem viel früheren Zeitpunkt angegeben, sodass man sich selber zeitlich orientieren muss, wann die 10 Minuten Messzeit vorüber sind.
Speziell bei Kindern bestand das Problem, dass sehr kleine Kinderfinger in dem Fingerclip verrutschten, sodass das Nagelbett nicht mehr direkt unter der Lichtquelle des Sensors liegt. Anschließend kam es zu einer Fehlermeldung und die Messung musste wiederholt werden. Zudem halten kleinere Kinder ihre Hände kaum still und aufgrund des Verwackelns kam es auch dann mehrmals zu einer Fehlermeldung.
Bei Patienten mit Nagellack kam es zu Problemen während des Messvorgangs mit anschließender Fehlermeldung.

Eine erfolgreiche Messung mit dem Haemospect-Gerät setzt Erfahrung mit der Messtechnik voraus. Jedoch erhält man auch nach häufigen Anwendungen nur selten ein Messergebnis, das nicht mit einer Fehlermeldung versehen ist.

Bei der Aufforderung durch das Gerät „Sensor leicht auflegen“ war es trotz Erfahrung im Umgang mit dem Sensor oft nur schwer möglich, dieser nachzukommen. „Zu leicht“, „zu fest“ und „fester drücken“ sind zwar per se hilfreiche Bemerkungen, jedoch gelang es nur selten, genau den „richtigen“ Druck auf den Sensorkopf auszuüben. So kam es immer wieder zu den Kommentaren „Messung wiederholen“ und „Kein gültiges Spektrum“, obwohl die Messung sorgfältig durchgeführt wurde.

Auch die häufige Fehlermeldung „Fremdlicht! Abdunkeln“ war nur schwer zu handhaben. Der Stiftsensor ist lichtempfindlich, sodass nach besagter Meldung der Sensorkopf mit der Hand abzudunkeln ist. Dies war jedoch schwierig umzusetzen, da man beide Hände für das Halten des Stiftsensors und Bedienen des Handgerätes benötigte.

Trotz Fehlermeldungen wurden Messwerte angezeigt. Der Untersucher muss davon vorab in Kenntnis gesetzt werden, dass diese Messwerte dann laut Hersteller nicht zu gebrauchen sind.

Zusätzlich häufig notwendige Kalibrierungsvorgänge unterbrachen die Messungen und stellten ein großes zeitliches Hindernis dar.

Soll das Gerät spontan zum Einsatz kommen, ist es kaum möglich, Handgerät und Stiftsensor samt Kalibrierhalter gleichzeitig zu transportieren. Das Handgerät verfügt nicht über einen Handgriff oder Ähnliches. Der Stiftsensor kippte selbst auf geraden Flächen schnell aus dem Kalibrierhalter und hatte kaum Standfestigkeit; ein Einsatz am Patientenbett war kaum möglich.

Auch benötigte das sehr empfindliche Sensorkabel viel Platz zum Aufstellen und erschwerte den Transport ohne Koffer, da das Kabel nicht unter 20 cm Radius geknickt werden darf.

Um den Stiftsensor zu bedienen, war der Untersucher während des gesamten Messvorganges aktiv in die Messung mit eingebunden, was einen zeitlichen Nachteil darstellte. Kleine Kinder halten ihren Arm oder Finger während einer Messung oft nicht ruhig genug. In einem solchen Fall konnte die Messung nicht zwischendurch gestoppt werden, sodass man bis zum Ende des Messvorganges warten musste, bis man die Messung neu starten konnte. Dies bedeutete einen weiteren zeitlichen Verlust und stellte insbesondere die kindliche Geduld auf eine harte Probe.

8.2 Beurteilung Haemospect

Bereits nach einer geringen Zahl von Messungen mit dem Haemospect-Gerät ergaben sich erhebliche Zweifel an der Nützlichkeit des Verfahrens. Es gab viele Fehlermeldungen und Unsicherheiten beim Umgang mit der Technik (siehe oben). Nur in 47 von 85 Fällen (Messung Unterarm) bzw. 66 von 85 Fällen (Messung Fingerbeere) ließ sich überhaupt ein gültiger Messwert ablesen. Auch bei strenger Befolgung der schriftlichen Anweisungen waren die Abläufe nicht objektiv in dem Sinne, dass andere Untersucher sicher in gleicher Weise verfahren würden. Wenn aber bereits die Objektivität der Messung nicht zweifelsfrei gewährleistet ist, kann sich ein Messverfahren insbesondere im klinischen Anwendungsbereich kaum bewähren. Diese ungünstige Bewertung auf der Ebene der Geräte-Handhabung wurde durch die statistischen Kennwerte, wie sie oben ermittelt wurden, deutlich verstärkt: Der Haemospect-Messwert korrelierte gar nicht (HHU: r = 0.03 n. s.) oder gering (HHF: r = 0,38, $p < 0,05$) mit der Referenzvariablen LHb. Der Messbereich war stark eingeengt auf Werte zwischen 11,9 -13,6 g/dl (Messung Unterarm) bzw. 12,6 – 16,1 g/dl (Messung Fingerbeere), der Mittelwert war 1,52 g/dl (Unterarm) bzw. 1,56 g/dl (Fingerbeere) höher als der Laborwert.

Hoch negativ (Unterarm: r = - 0,94, $p < 0.01$ / Fingerbeere: r = - 0,84; $p < 0,05$) waren dagegen die Korrelationen zwischen Messwertdifferenz und Messwertemittel im Bland-Altman-Diagramm, d. h. im unteren Messbereich waren die Werte viel zu hoch, im oberen Bereich dagegen zu niedrig. Die am Haemospect-Gerät abgelesene Zahl hatte somit wenig mit dem Laborwert des Hämoglobins zu tun. In der vorliegenden Untersuchung wurde deshalb die Verwendung dieses Gerätes nach n = 85 Untersuchungen abgebrochen. Offenbar sind noch wesentliche Verbesserungen des Gerätes durch den Hersteller erforderlich, bevor ein klinischer Einsatz in Frage kommen kann.

Speziell für die Messungen bei Kindern zeigte sich das Messgerät als wenig geeignet, da es zu störanfällig bezüglich des Verwackelns ist. Es erscheint auf den ersten Blick klein und handlich, für den flexiblen Einsatz am Patientenbett war es allerdings kaum geeignet und unpraktisch im Transport. Es würde sich wohl besser eignen, das Messgerät samt Kalibrierhalter auf einem Tisch aufzubauen und hier die Messungen vorzunehmen.

Wie der MBR-Website zu entnehmen ist, wurde das Gerät hinsichtlich der Sensorgestaltung inzwischen entscheidend verändert. Ähnlich wie beim Masimo-Gerät wird nun ein

Fingerclip ("Digiclip") eingesetzt, sodass ein Teil der Kritik durch eine zwischenzeitliche Verbesserung möglicherweise überholt sein könnte.

8.3 Beurteilung Masimo

Das Masimo-Gerät war - auch ohne besondere Sachkunde - entsprechend der Handweisung relativ problemlos zu bedienen. Hinsichtlich der Durchführungsobjektivität entstanden (nach dem Einzeleindruck der Untersucherin) keine Zweifel. Der Spielraum für eine Handhabung, die vom jeweiligen Untersucher abhängig wäre, erschien gering. Bei 133 von 134 Messungen ergab sich ein gültiger Messwert zum ersten Ablesezeitpunkt (MH1). Nach weiteren 5 Minuten Wartezeit waren noch 127 Werte gültig (MH2), nach 10 Minuten (MH3) noch 122. Die Messwerte streuten von 4,1 bis 15,4 g/dl; die vom Hersteller genannte obere Messwertgrenze (17 g/dl) wurde nicht erreicht. Mit dem Laborwert korrelierten die Masimo-Variablen signifikant in mittlerer Höhe; die Mittelwertunterschiede zum Laborwert waren nicht signifikant (s. Tabelle 5). Im Vergleich der Verteilungen von MH1-MH3 mit der Referenz Laborwert (normalverteilt) bestanden nur leichte Abweichungen. In den Bland-Altman-Diagrammen (Abbildungen 8, 9 und 10) waren keine wesentlichen Verzerrungen der Messwerte erkennbar; die Korrelationen zwischen den Messwertdifferenzen und dem Messwertniveau (Mittelwert aus LHb und Masimo-Ergebnis) waren nicht signifikant.

Nach den Erfahrungen in der praktischen Handhabung und aufgrund der statistischen Parameter, die zur Güte des Verfahrens wesentliche Informationen beitragen, kann das Masimo-Gerät positiv bewertet werden. Als optimaler Messwert stellt sich die Ablesung nach 5 Minuten (MH2) dar. Beim Ausfall einer Ablesung nach 5 Minuten kann ersatzweise die Erstablesung (MH1) verwendet werden, denn die statistischen Parameter dieser Variablen waren nicht wesentlich schlechter. Die statistischen Güte-Parameter der Messung MH3 rechtfertigen es dagegen nicht, auf den Ablesewert nach 10 Minuten zu warten - zumal nach dieser (unökonomisch langen) Wartezeit nur noch in 122 von 134 Fällen ein zulässiger Wert abgelesen werden konnte.

Außerhalb dieser Bewertung bleibt jedoch die Frage, ob das Gerät für den klinischen Einsatzbereich hinreichend genau misst. Die eigene Reliabilitätsprüfung an einer relativ kleinen Stichprobe (n = 10) ergab eine Re-Test-Reliabilität von r = 0,94. Die damit errechnete Messgenauigkeit entspricht gut den Herstellerangaben: +/- 1 g/dl, d. h. der wahre Wert einer Messung kann tatsächlich 1 g/dl höher oder niedriger sein als der Masimo-

Wert (bei 5 % Irrtumswahrscheinlichkeit). Welche Messfehler-Toleranzen akzeptabel sind, kann nicht statistisch, sondern nur durch fachmedizinische Überlegungen entschieden werden. Zum Beispiel sollte bei der Behandlung der Anämie das Hämoglobin nach 4 Wochen um 2 g/dl angestiegen sein. (35) Ein nach dieser Zeit nicht-invasiv gemessener Hb-Kontrollwert könnte den wahren Wert um +/- 1.0 g/dl verfehlen, so dass eine Mehrfachmessung zu empfehlen wäre, um eine sichere Information zu bekommen.
Speziell bei kleinen Kindern hat sich als Nachteil erwiesen, dass sehr kleine Finger in dem Fingerclip verrutschten. Zudem halten kleinere Kinder ihre Hände kaum still. Dadurch kommt es zu einer Fehlermeldung und die Messung muss wiederholt werden.

9 Diskussion

9.1 Ziel der Arbeit

Ziel der Arbeit war es, zwei nicht-invasive neue Geräte zur Messung des Gesamt-Hämoglobins darauf zu überprüfen, ob ihre Ergebnisse mit den gesicherten Ergebnissen einer bewährten Standardmethode übereinstimmen. Sollte das der Fall sein, wäre damit in vielen klinischen Anwendungsfeldern ein großer Nutzen für die Patienten verbunden. Für Erwachsene wurde das Gerät Haemospect im Blutspendedienst bereits getestet. (11) In Anbetracht dessen, dass viele Menschen weltweit anäm sind und als Spender nicht in Frage kommen, ist ein Gerät für ein Erstscreening bei Erwachsenen wünschenswert. Allerdings fehlen Untersuchungen aus dem pädiatrischen Bereich. Doch gerade bei sehr kleinen Kindern stellt die konventionelle Blutentnahme über eine Venen-Punktion eine sehr belastende Situation dar; die nicht-invasive Messung wäre hier ein ganz wesentlicher Fortschritt.
Es wurden deshalb Kinder im Altersbereich 3 - 18 Jahre, die überwiegend akut sehr krank waren oder nach längerer Krankheit ambulant nachuntersucht wurden, mit den Geräten Masimo RAD87 und MBR Haemospect untersucht. Ein Hämoglobin-Laborwert lag bei allen Kindern bereits aus klinischen Gründen und unabhängig von dieser Studie vor.

9.2 Ergebnis der Hypothesenprüfung

Nach der Prüfung der Hypothesen 1 (Nicht-invasiv gemessene Hämoglobinwerte unterscheiden sich nicht vom Laborwert) und 2 (Anämische und polyzythämische Hämoglobinwerte werden mit gleicher Genauigkeit erfasst) ergab sich nur für das Masimo-Gerät eine Bestätigung beider Hypothesen. Beim Haemospect-Gerät waren die Messwertabweichung hinsichtlich des Mittelwertes, der Verteilung und des Messwertebereiches schwerwiegend; in der Bland-Altmann-Darstellung waren erhebliche Messwertverzerrungen erkennbar. Mängel in der Handhabung des Sensors und in der Durchführung der Messung waren festzustellen. Die Hypothesen 3 (Unabhängigkeit des Messwertes vom Ort der Messung) und 5 (Altersunabhängigkeit) konnten bestätigt werden, jedoch kommt diesen Befunden im Kontext der sonstigen Schwächen des Haemospect-Gerätes keine besondere Bedeutung mehr zu. Die vom Hersteller in der Zwischenzeit vorgenommene Verbesserung hinsichtlich Sensor (Fingerclip) und Software war zu begrüßen.

Im Folgenden werden im Wesentlichen nur noch die Ergebnisse für das Masimo-Gerät (Messwert MH2) diskutiert. Bei insgesamt günstigen statistischen Parametern für den Vergleich der nicht-invasiven Messwerte (MH1, MH2, MH3) mit dem Laborwert-Standard ergab die Prüfung der Hypothese 4 (Verkürzung der Messzeit), dass sich die Messzeit dieses Gerätes ohne Einbußen hinsichtlich der Genauigkeit auf 5 Minuten reduzieren lässt. Bereits der Direktwert ist brauchbar, ein Abwarten bis zum Messwert nach 10 Minuten bringt keine Vorteile. Alle folgenden Angaben beziehen sich deshalb auf den nach 5 Minuten abgelesenen Messwert (MH2) - dem Optimalwert des Masimo-Gerätes. Bestätigen ließ sich auch die Hypothese 5 (Altersunabhängigkeit). Im geprüften Bereich (3 - 18 Jahre) zeigte sich keine Abhängigkeit des Masimo-Messwertes vom Alter.

Die Zusammenfassung der Stichproben-Parameter des Masimo-Messwertes (MH2) ist:

Reliabilität (n = 10): r = 0.92
Standardmessfehler: *SEM* = 0,52 g/dl
Vertrauensintervall: *VI* = *M* +/- 1,02 g/dl
BIAS: -0,15 g/dl
Limits of Agreement: - 2,82 g/dl bis + 2,52 g/dl
M - Messwert

9.3 Messgenauigkeit des Laborwertes

Für die Bestimmung des Laborwertes wurde das hämatologische Analysensystem Sysmex XE-5000 verwendet. Laut Angaben des Zentrallabors Ziemssenstraße liegt die Impräzision (Variationskoeffizient) für die Hämoglobinbestimmung nach Goldstandard von Tag zu Tag zwischen 0,4% und 1,0 % (= Messfehler der Standardmethode). Eine zusätzliche Abweichung zwischen dem wahren Blutwert und dem bestimmten Laborwert kann durch die Art der Blutentnahme entstehen. Die Entnahme von arteriellen/kapillären Blutproben per Fingerpieks ist sehr viel ungenauer als die venöse Blutentnahme und kann mit einer höheren Abweichung vom wahren Blutwert einhergehen. Dies liegt zum einen daran, dass speziell onkologische Kinder über schlechte Kreislaufverhältnisse verfügen und die Fingerspitzen daher oft kalt und schlecht durchblutet sind. Die Aussagekraft der arteriellen/kapillären Blutprobe ist daher eingeschränkt. Zum anderen werden kalte/ schlecht durchblutete Finger bei der Abnahme häufig stark gequetscht oder massiert. Dabei kann Plasma die Blutprobe verdünnen und somit verfälschen. (36) Hämolyse kann die Folge sein. (37) "The main problem for generating reliable results seems to be preanalytical variability in sampling." (38) Alle Einflussfaktoren, die den Labor-Referenzwert ungenau machen, vergrößern auch die Limits of Agreement, die in dieser Studie von - 2,82 g/dl bis + 2,52 g/dl reichen. Ein Teil der Fehlervarianz (im Sinne der „Limits of Agreement") der geprüften nicht-invasiven Geräte kann deshalb auch durch Schwächen der Labormethoden zu erklären sein.

9.4 Objektivität und Reliabilität

Kritisch sehen lässt sich an dieser Studie, dass die Objektivität nicht überprüft wurde. Allerdings war auch nicht zu erwarten, dass die Person des Untersuchers einen wesentlichen Effekt auf das Messergebnis haben sollte. Am ehesten waren beim Haemospect-Gerät Zweifel in dieser Hinsicht begründet.

Die (Messwiederholungs-) Reliabilität wurde anhand einer kleinen Stichprobe (n = 10) gesunder, junger Erwachsener für die Masimo-Methode grob ermittelt. Bei jeder Versuchsperson wurde der Hb-Wert zwei Mal in einem kurzen zeitlichen Abstand gemessen.

Als Messwert wurde jeweils die Ablesung nach 10 Minuten Messzeit gewertet. Es ergab sich eine hoch signifikante Korrelation zwischen der ersten und der zweiten Messreihe (r = 0,92; p < 0,01) als Maß der Retest-Reliabilität. In den Mittelwerten der beiden Messreihen bestand kein signifikanter Unterschied: 14,65 g/dl in der ersten Messung vs. 14,30 g/dl bei der zweiten Messung (*SD* = 1,64 g/dl vs. 1,72 g/dl). Mit diesem Reliabilitätskoeffizienten r = 0.92 lassen sich der Standardmessfehler und das Konfidenzintervall ermitteln. Diese Angaben sind wegen der unzureichenden Stichprobengröße jedoch nur als erste Orientierung zu verstehen.

9.5 Bewertung der Geräte durch andere Untersucher

In der Literatur findet sich nur eine Arbeit, in der die gleichen Geräte wie in der eigenen Untersuchung im Vergleich mit der Labormessung und gegeneinander geprüft wurden. (39) Bei 80 erwachsenen Probanden (Guatemala, 40 Männer und 40 schwangere Frauen) wurde aus venös entnommenen Blutproben der Labor-Hb-Wert bestimmt und mit den nicht-invasiven Messwerten nach Masimo Rad-87 und Haemospect MBR verglichen. Nach Mittelwert und Range gab es eine gute Übereinstimmung mit dem Laborwert, der beim Haemospect-Gerät mit r = 0.94 und beim Masimo-Gerät mit r = 0.54 mit dem nicht-invasiven Messwert korrelierte. Nach Anwendung eines Cut-off-Kriteriums wurde nur das Haemospect-Gerät als adäquat für die Screening-Anwendung bewertet. Methodisch ist anzumerken, dass eine Bland-Altman-Darstellung der Messwerte zum Methodenvergleich nicht erfolgte, so dass eine Messwerteverzerrung, wie sie sich in der eigenen Untersuchung so deutlich darstellte, gar nicht aufzudecken war.

Hinsichtlich der Masimo-Technologie, unter die auch das hier geprüfte RAD87 - Gerät zu subsumieren ist, ergibt sich ein heterogenes Bild. Die bisher vorliegenden Studien kommen aus sehr unterschiedlichen Anwendungsfeldern, wodurch die einzelnen Beurteilungen jeweils wesentlich mitbestimmt sind. In den meisten Studien wird für diese Messtechnik ein Mindestmaß an Präzision und Sensitivität zur Messung des Gesamt-Hämoglobins nachgewiesen. Gemessen jedoch an den entscheidenden statistischen Größen nach Bland & Altmann (27–29) - Bias, Standardabweichung und Limits of Agreement - wird vor allem die Breite des Vertrauensintervalls bei 95 % (Limits of Agreement) kritisiert. Für den Bias (durchschnittliche Abweichung der nicht-invasiven Messwerte vom jeweiligen Laborwert) sind die berichteten Werte überwiegend niedrig und akzeptabel.

Das eigene Ergebnis (MH2) für den Bias (- 0,15 g/dl) und die Limits of Agreement (- 2,82 bis + 2,52 g/dl) entspricht in etwa dem Ergebnis, das Kim et al. 2014 (26) in einer repräsentativen Meta-Analyse aus den Daten von 4425 Versuchspersonen in 32 Studien ermittelt hat: Bias = 0,10 g/dl, Limits of Agreement = - 2,59 bis + 2.80 g/dl. Die Heterogenität der Studien war - gemessen in einer I^2 - Statistik - dabei relativ hoch. Wesentlich bessere Kennwerte berichten z. B. Frasca et al. (40), extrem schlechte dagegen Gayat et al. (41).

9.6 Möglichkeiten und Probleme beim Einsatz in der Pädiatrie

Das Gerät Masimo misst im Vergleich zur "Standardmethode Labor" tendenziell zu niedrig (-0,15 g/dl). Diese geringe Abweichung ist klinisch jedoch nicht relevant.
Der große Bereich der Limits of Agreement von - 2,82 g/dl bis + 2,52 g/dl stellt jedoch einen Schwankungsbereich dar, der in der Praxis Bedenken aufwirft. Dies soll anhand einiger konkreter Beispiele aus der Pädiatrie, die sich vor allem auf die Frage der Bluttransfusionen beziehen, deutlich gemacht werden.
Nach Gadner et al. (13) stellen folgende Kriterien Indikationen zur Transfusion von Erythrozytenkonzentraten bei Kindern älter als 4 Monate dar: Kinder mit präoperativer Anämie; Blutverlust von ≥25% des Blutvolumens; Symptomatische Anämie und Hkt von <24%; Kinder mit Chemotherapie und/oder Radiotherapie und Hkt von <24%; Kinder mit schweren kardialen oder pulmonalen Erkrankungen und Hkt <40%; Symptomatische Kinder mit Sichelzellanämie oder anderen hereditären Anämien.

9.6.1 Kinderchirurgie

Im Bereich der Kinderchirurgie spielt bezüglich des Hämoglobinwertes vor allem der perioperative Blutverlust eine Rolle. "Eine direkte Messung des Blutvolumens ist mit einfachen Methoden nicht möglich. Der Blutverlust wird deshalb perioperativ indirekt durch Beobachten des Operationsfeldes, der Füllung des Auffangbehälters, der Gewichtszunahme von Tupfern und Tüchern und aus Kreislaufparametern abgeschätzt. Bei höhergradigem chirurgischem Blutverlust wird das Blutvolumen zunächst mit Vollelektrolytlösungen in der dreifachen Menge oder mit einer Kolloidlösung (Plasmaproteine oder Proteinersatzlösungen) in derselben Menge des geschätzten Verlustes aufrechterhalten.

Gleichzeitig werden die Hämoglobinkonzentrationen engmaschig kontrolliert. Die Indikation zur Bluttransfusion wird individuell gestellt. Wenn Normovolämie erhalten wird, tolerieren Kinder auch sehr niedrige Hämoglobinkonzentrationen gut." (42)
Eine engmaschige Kontrolle der Hämoglobinkonzentration wäre mit dem Masimo-Gerät in einer solchen Situation prinzipiell gut möglich. So ließe sich die Hämoglobinkonzentration nicht-invasiv ohne lange Wartezeit durch eine Laboranalyse direkt am Operationstisch bestimmen. Aufgrund des weiten Bereichs der Limits of Agreement von - 2,82 g/dl bis + 2,52 g/dl wäre allerdings die Entscheidung für oder gegen eine Bluttransfusion zu unsicher und ungenau. Würde man aus Sicherheit trotz eines eigentlich ausreichenden Hämoglobinwertes die Indikation zur Bluttransfusion stellen, wäre der Patient allen Risiken und Gefahren einer Transfusion sinnlos ausgesetzt. Alternativ würde ihm eine überlebenswichtige Therapie aus Vorsicht vorenthalten werden.

Auch starke Nachblutungen einer Wunde spielen in der Kinderchirurgie eine wichtige Rolle und können zu Hämoglobinabfällen führen. Daher ist eine Kontrolle der Hämoglobin- oder Hämatokritwerte nach großen Operationen mit ausgedehnten Wundflächen und Volumenverschiebungen wichtig. (42) Auch in diesem Fall wäre die Sensitivität des nicht-invasiven Messgerätes nicht hoch genug, um bereits minimale Abfälle des Hämoglobinwertes erkennen zu können.

9.6.2 Notfallmedizin/Kinder-und Jugendtraumatologie

Unfälle, Verbrennungen oder Operationen sind die häufigsten Gründe für akute, große Blutverluste im Kindesalter und erfordern oftmals eine Erythrozytentransfusion. (15) "Bei aktiver Blutung und Zeichen der Hypoxie sowie im hämorrhagischen Schock ist die rechtzeitige Transfusion von Erythrozyten die am schnellsten wirksame Therapie zur Sicherung der Gewebeoxygenierung und gilt somit im Notfall als lebensrettende Maßnahme". (15)
Auch wenn die invasive Blutentnahme mit anschließender Laborbestimmung als Goldstandard sicherlich die genaueste Methode zur Bestimmung der Hämoglobinkonzentration darstellt, dauert sie in Notfallsituationen verhältnismäßig lange und ist meistens nicht verfügbar. So wäre der Einsatz nicht-invasiver Messgeräte in der Notfallmedizin von größtem Interesse, da der Hämoglobinwert unmittelbar am Patienten bestimmt werden

kann und eine anschließende Wartezeit durch eine Laborbestimmung nicht mehr notwendig wäre.

In der Kinder- und Jugendtraumatologie kommt es beispielsweise bei Verkehrsunfällen häufig zu Abdominalverletzungen, die aufgrund des Blutverlustes lebensbedrohlich werden können. (43) Schon in der Initialphase am Unfallort kann dieser bis zu 40% des zirkulierenden Blutvolumens betragen und zu hämodynamischer Instabilität führen. (43) "Wichtigster laborchemischer Blutparameter ist der Hämoglobinwert, dessen Abnahme im Verlauf die verlorene Blutmenge widerspiegelt. Hier ist nicht nur der absolute Wert wichtig, sondern insbesondere die Geschwindigkeit des Abfalls." (43)

Eine zügige Bestimmung des Hämoglobinwertes mittels nicht-invasiver Messgeräte wäre hier daher prinzipiell von großem Nutzen. Allerdings stellt sich die Frage, wie sensitiv nicht-invasive Messgeräte die Geschwindigkeit des Hämoglobinabfalles wirklich messen können. Im Labor lassen sich akute Blutungen eigentlich nicht durch einen unmittelbaren Hämoglobinabfall nachweisen. Erst nach Stunden bis Tagen kommt es zu Abfällen der Hämoglobinkonzentration. (1) Die akute Blutung lässt sich vielmehr über eine Abnahme des Blutvolumens erkennen und sollte neben einer klinischen Untersuchung mittels Sonographie nachgewiesen werden. (1, 43)

"Die kritische Hämoglobinkonzentration, das heißt der Wert, bei dessen Unterschreiten die Abnahme des Sauerstoffgehalts des Blutes nicht mehr kompensiert werden kann, ist individuell unterschiedlich und kann klinisch kaum sicher bestimmt werden. Bei gesunden Menschen liegt die kritische Hämoglobinkonzentration unter normovolämischen Bedingungen unter 5 g/dl. ". (15) (Zu den Empfehlungen zur Transfusion von Erythrozyten bei akuter Anämie unter Berücksichtigung der aktuellen Hämoglobinkonzentration, der physiologischen Kompensationsmechanismen, vorhandener kardiovaskulärer Risikofaktoren und klinischer Hinweise auf eine manifeste anämische Hypoxie siehe unter: Bundesärztekammer (2009), Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten, Deutscher Ärzteverlag, Köln)

Nach Lacroix et al. (44) hat bei Kindern eine restriktive Transfusionstherapie einen positiven Effekt in Hinblick auf Morbidität und Mortalität. Dies konnte bei schwerkranken Kindern, die auf einer Intensivstation behandelt wurden, nachgewiesen werden. Sie erhielten erst bei Unterschreiten einer Hämoglobinkonzentration von 7 g/dl die Indikation zur Transfusion bei einer Ziel-Hämoglobinkonzentration zwischen 7–9 g/dl.

Bezogen auf die Ergebnisse der vorliegenden Studie stellt sich auch hier die Frage nach der konkreten Anwendbarkeit des Masimo-Gerätes in einer solchen Situation. Würde die

Hämoglobinkonzentration der nicht-invasiven Messung einen Wert von 7 g/dl ergeben, bestünde bei dem weiten Bereich der Limits of Agreement die Problematik, dass der wahre Hämoglobinwert im Blut zum einen deutlich unter 7 g/dl liegen könnte. Dies würde mit der Indikation zur Transfusion einhergehen, die in dieser Situation lebensnotwendig für das schwerkranke Kind wäre. Zum anderen könnte der wahre Hämoglobinwert im Blut auch deutlich darüber liegen. In diesem Fall wäre eine vorsorgliche Bluttransfusion nicht nötig gewesen und würde nur mit allen potentiellen Risiken und Nachteilen einer Bluttransfusion verbunden sein. Für eine Entscheidung hinsichtlich der Indikation zur Bluttransfusion scheint die Messgenauigkeit des Masimo-Gerätes noch nicht sensitiv genug zu sein.

Kommt es z. B. durch direkte Gewalteinwirkung oder durch einen Sturz aus großer Höhe zu einem stumpfen Bauchtrauma, sind diagnostisch die Inspektion auf Prellmarken und die Untersuchung mittels Ultraschall und CT für das Erkennen von parenchymatösen Verletzungen wichtig. (42) Kommt es beim Patienten im Verlauf zu Kreislaufinstabilität, Zunahme der freien Flüssigkeit und progredientem Hb-Abfall unter 6–7 g/dl ist eine Laparotomie indiziert. (42)
Die Hämoglobinkonzentration ist dementsprechend nicht der einzige Parameter, der ausschlaggebend für die Indikation zur Laparotomie ist. Trotzdem stellt sich die Frage nach der konkreten Anwendbarkeit nicht-invasiver Hämoglobinmessgeräte in einer solchen Situation. Würde man bei einem Patienten nicht-invasiv eine Hämoglobinkonzentration von z.B. 7 g/dl messen, würde dies bei dem weiten Bereich der Limits of Agreement von -2,82 g/dl bis + 2,52 g/dl in der vorliegenden Studie bedeuten, dass der wahre Blutwert zwischen 4,2 g/dl und 9,5 g/dl liegen könnte. Bei einem wahren Hämoglobinwert von 4,2 g/dl wäre eine Laparotomie also dringend indiziert, bei einem Wert von 9 g/dl noch nicht. In diesem Fall wäre es wohl zu riskant, unnötig zu laparotomieren, obwohl der wahre Hämoglobinwert hoch genug ist, oder es genau aus Vorsicht nicht zu tun, obwohl der wahre Hämoglobinwert eigentlich Anlass dazu geben würde.

Kommt es in einer Notfallsituation durch einen Schock zur Kreislaufinsuffizienz mit einer Zentralisationsphase (45), ist eine invasive Blutentnahme nur erschwert oder gar nicht möglich ist. Nicht-invasive Messgeräte wären hier von Vorteil; allerdings ist in diesem Fall zu überprüfen, ob die technische Ausstattung der Geräte überhaupt geeignet ist,

eine adäquate Messung unter diesen veränderten Bedingungen einer Zentralisation zu realisieren.

9.6.3 Pädiatrische Hämatologie mit chronischem Substitutionsbedarf

Bereits im Kindesalter zeigen sich die meisten chronischen, angeborenen Anämien, wie z. B. die Hämoglobinopathien, und werden therapiebedürftig. (15) Prinzipiell von Vorteil wäre in dem beschriebenen Setting bei chronischem Substitutionsbedarf, dass man gerade bei Kindern auf die regelmäßigen und meist lebenslangen Blutentnahmen verzichten könnte. Während akute Anämien schnell lebensbedrohlich werden können, entwickelt sich bei solchen chronischen Anämien meist eine längerfristige Kreislaufadaptation. (14)

Laut Kiefel (15) ist die Indikation zur Bluttransfusion bei Kindern besonders streng zu stellen. Zum einen sind Kinder und Jugendliche oft sehr anpassungsfähig und bewältigen selbst niedrige Hämoglobinwerte gut, sodass die Verabreichung von Bluttransfusionen nur selten nötig ist. Zum anderen existiert bei jeder Transfusion ein Rest-Risiko bezüglich nicht-inaktivierbarer Blutkomponenten. Alloimmunisierungen durch Allo- oder Isoantikörper behindern die oft lebenslang erforderlichen Transfusionen bei chronischem Substitutionsbedarf wie z. B. bei Thalassämien. Sie spielen bei Kindern eine weitaus größere Rolle als bei Erwachsenen. Vor allem bei Mädchen können aufgrund jahrelanger Transfusionstherapie spätere Schwangerschaften durch transfusionsinduzierte Sensibilisierungen mit der Folge fetomaternaler Inkompatibilitäten kompliziert werden. Daher ist bei Kindern eine größtmögliche Übereinstimmung der Antigene von Spender- und Empfängerblut wichtig. (15)

"Für die Indikation lassen sich keine absoluten und allgemein gültigen, kritischen Hämoglobin- oder Hämatokritgrenzwerte festlegen. Die unkritische Transfusion mit dem Ziel, den Hämoglobinwert zu normalisieren, ist zu vermeiden." (13)

"Eine Transfusion ist nur angezeigt, wenn Patienten ohne Transfusion einen gesundheitlichen Schaden erleiden würden und eine andere, gleichwertige Therapie nicht möglich ist. Eine Transfusionsindikation ist daher bei Mangelanämien mit fehlender oder milder klinischer Symptomatik nicht gegeben, wenn diese durch eine entsprechende Substitution (Eisen, Vitamin B12) behandelbar sind." (14)

Die Indikation zur Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten liegt bei der Thalassämie bei Hämoglobinwerten von >9 g/dl vor Transfusion und wird regelmäßig, 3- bis 4-wöchentlich durchgeführt. (14) Die Toleranzgrenze bei asymptomatischen Kindern mit chronischer Anämie liegt bei 7-8 g/dl und einem Hämatokritwert von 20-21%. (13)

Anhand dieser konkreten klinischen Richtlinien stellt sich die Frage, inwiefern ein Einsatz des nicht-invasiven Messgerätes Masimo möglich wäre. Wäre beispielsweise eine nicht-invasiv gemessene Hämoglobinkonzentration 8 g/dl, so müsste man wie im Fall der anderen Beispiele zwischen einem Pro und Contra bezüglich einer Transfusionsentscheidung abwägen. Der wahre Hämoglobinwert könnte aufgrund der vorliegenden Studie zwischen 5,2 g/dl und 10,5 g/dl liegen. Bedenkt man die Risiken einer unnötig verabreichten Transfusion, so wird schnell klar, dass diese nicht zu verantworten sind. Aus Vorsicht auf die Bluttransfusion zu verzichten, wäre in Hinblick auf die meist gute Adaptation von Kindern an niedrige Hämoglobinwerte vielleicht im ersten Moment eher zu vertreten. Allerdings darf chronischen Patienten eine nötige Therapie nicht vorenthalten bleiben. Daher wird auch an diesem Beispiel deutlich, dass der Bereich der Limits of Agreement von - 2,82 g/dl bis + 2,52 g/dl zu weit ist und es daher nicht ratsam wäre, sich ausschließlich auf das Messergebnis eines solchen, nicht-invasiven Messgerätes zu verlassen.

9.6.4 Zum Einsatz nicht-invasiver Verfahren in Least Developed Countries

Um der großen Problematik bezüglich der Anämien entgegenzusteuern, unterstützte die WHO zwei Projekte in Gegenden, in denen Anämien weit verbreitet sind, um den Einfluss von Zink- und/oder Eisen-Folsäure-Ergänzungsmitteln auf die Gesundheit von Kindern zu untersuchen. Auf Pemba-Island (Sansibar, Tansania, Afrika), einer Gegend mit zusätzlich hoher Malaria-Durchseuchung, verursachten Eisen-Folsäure-Ergänzungsmittel (mit oder ohne Zink) im Vergleich zu einem Placebopräparat eine erhöhte Mortalität und Morbidität. (46) Wie von Stoltzfus (7) diskutiert, könnte die Ursache hierfür ein Eisen-Exzess sein; die nachteiligen Effekte zeigten sich nur bei den Kindern, die mit Eisen übersättigt waren.
In Nepal hingegen, einer malariafreien Gegend, konnte kein Unterschied zwischen den beiden Testgruppen beobachtet werden. (47) Aufgrund der negativen Folgen in Sansibar

wurde die prophylaktische Gabe von Eisen-Folsäure-Ergänzungsmitteln in Malariagebieten für Säuglinge und Kinder in Frage gestellt. Der Zusammenhang zwischen Eisengabe und Malaria wird unterschiedlich gesehen. (48-52)

Daraufhin brach die WHO weltweit mehrere Eisen-Ergänzungsprogramme ab und die Bemühungen, Eisenmangelanämien in Malariagebieten zu beseitigen, gingen zurück. Nach Schümann et al. (53) stellt ein Abbruch der prophylaktischen oralen Eisenzufuhr unter diesen Umständen eine wichtige Übergangsmaßnahme dar; allerdings können sich Hilfsprogramme nicht auf unbestimmte Zeit verweigern. So haben Schümann et al. Für und Wider gegenübergestellt, wie man differenziert über Nutzen und Sicherheit einer oralen Eisengabe entscheiden könnte. Diese Überlegungen machen deutlich, wie wichtig es ist, den tatsächlichen Eisenwert bzw. die Hämoglobinkonzentration eines jeden Kindes individuell zu bestimmen. Nur so ließe sich die Einnahme von Eisenpräparaten individuell an den tatsächlichen Bedarf anpassen und das Verabreichen von routinemäßigem Eisen bei Kindern mit ausreichendem Eisenstatus verhindern. (39)

Der Einsatz nicht-invasiver Verfahren wäre äußerst wünschenswert, weil er die Möglichkeit bieten würde, den Einsatz von therapeutischen Maßnahmen zu differenzieren und dadurch zu optimieren. Zudem würden die klinischen schwierigen Bedingungen vor Ort, die eine invasive Blutentnahme z.B. durch mangelnde Hygiene und Malaria zu einem Infektionsrisiko werden lassen, durch den Einsatz nicht-invasiver Methoden umgangen. Allerdings stellt sich auch hier die Frage, ob der hiermit angedeutete Vorteil nicht dadurch wieder aufgehoben würde, dass die Entscheidungsgrundlage zur Eisengabe auf zu ungenauen Messwerten beruht.

10 Ausblick

Ziel der Arbeit ist die Überprüfung der Sensitivität nicht-invasiver Hämoglobinmessungen im Vergleich zu invasiv entnommenen Laborproben. Die Messungen wurden an Kindern zwischen 3 und 18 Jahren durchgeführt. Bisher existieren nur wenige Studien in dieser Altersgruppe.

Die Messungen wurden anhand zweier Messgeräte realisiert, wobei das Messgerät Haemospect aufgrund grober Messungenauigkeiten frühzeitig ausschied. Das Masimo-Gerät hingegen überzeugte in Bezug auf manche Aspekte, brachte in den konkreten Bereichen der klinischen Anwendbarkeit allerdings nicht die erforderliche Zuverlässigkeit mit sich.

Da jedoch die Weiterentwicklung nicht-invasiver Messgeräte im Besonderen in der Pädiatrie - wie diese Arbeit demonstriert hat - von großem Nutzen ist, wäre die Verbesserung der Sensitivität äußerst wünschenswert. Die Limits of Agreement (Bland-Altman) sind für alle Anwendungsbereiche noch zu weit.

Zudem wäre es von großem Interesse, in Hinblick auf manche Anwendungsfälle, die hier nicht überprüft wurden, die Sensitivität nicht-invasiver Messgeräte zu testen. Hierzu gehört die rasche Änderung der Hämoglobinkonzentration im Falle eines Abfalls bei einer akuten Blutung oder eines Anstiegs derselben bei der Verabreichung einer Erythrozytentransfusion.

Ebenfalls von großem Nutzen scheint eine Ausweitung des Anwendungsbereichs auf die Neonatologie. Hier kommt es bei Früh- und Neugeborenen häufig durch eine iatrogen induzierte Anämie infolge von diagnostischen Blutentnahmen zur Indikation von Erythrozytentransfusionen. (54) Eine nicht-invasive Messung des Hämoglobins könnte das damit verbundene Risiko minimieren.

Auch interessant zu überprüfen wäre es, ob es nicht auch grundsätzliche Ausschlussbedingungen für den Einsatz des Gerätes gibt, wie z.B. im Falle einer Zentralisationsphase während eines Kreislaufschocks im Bereich der Notfallmedizin, bei der eine invasive Blutentnahme an den Extremitäten häufig versagt.

In Hinblick auf das Ergebnis der statistischen Auswertung ist abschließend festzustellen, dass das Masimo-Gerät unter der Prämisse der verbesserten Sensitivität eine Zukunft in der klinischen Anwendung hat. Unter den gegebenen technischen Voraussetzungen ist momentan allerdings von einem Einsatz in der Pädiatrie abzuraten.

Neueste nicht-invasive Techniken besitzen häufig eine Trendanzeige. Die Geräte zeigen also nicht nur einzelne Messwerte der Hämoglobinkonzentration an, sondern stets Werte mit einem Auf- oder Abwärtstrend. Lindner und Exadaktylos (2013) sehen im "Trendmonitoring" den Hauptnutzen der neuen Messmethoden für den klinischen Bedarf. (55) Möglicherweise können diese neuen Geräte Schwächen der Messgenauigkeit beim Einzelwert durch Mittelung über viele Messwerte und statistische Trend-Algorithmen ausgleichen.

11 Zusammenfassung

Quantitative Hämoglobinkonzentrationsmessungen liefern im klinischen Alltag wichtige Informationen über den Zustand Kranker. Sie dienen als Grundlage wichtiger Behandlungsentscheidungen. Die Bestimmung des Hämoglobinwertes gehört zu den am häufigsten angeforderten Laborwerten für die Diagnostik und Verlaufskontrolle von Anämien und Polyglobulien bzw. Polyzythämien. Der Goldstandard für die Messung der Hämoglobinkonzentration ist die Blutentnahme mit anschließender Laborbestimmung.

In unterentwickelten Ländern wie den Least Developed Countries mit schwierigen medizinischen Bedingungen ist die Bestimmung der Hämoglobinkonzentration nach diesem Goldstandard nur eingeschränkt möglich. Es stehen nur selten die notwendigen Labore zur Verfügung. Aufgrund schlechter hygienischer Bedingungen und unzureichender Materialien ist eine Blutentnahme zudem auch mit einem hohen Infektionsrisiko verbunden. Eine nicht-invasive Messmethode wäre hier vorteilhaft.

Gleiches gilt generell im Hinblick auf den pädiatrischen Bereich: bei Kindern sind spezielle Anforderungen an die Bestimmung des Hämoglobins gestellt. Aufgrund des kleineren Gefäßsystems als bei Erwachsenen scheitert eine venöse Venenpunktion oftmals beim ersten Versuch. Eine Blutentnahme ist für Kinder mit Schmerzen verbunden, sie endet häufig in einer Tortur für Eltern und Kind. (9) Aufgrund des geringeren Gefäßvolumens im Vergleich zu Erwachsenen neigen Kinder außerdem schneller zu Hypovolämie und Anämie. (10) Selbst eine kleine Blutung kann zu Hypotension und einem Defizit in der Sauerstoffversorgung führen. (10) Ein nicht-invasives Messverfahren wäre deshalb auch in der Pädiatrie wünschenswert.

Für die technische Umsetzung nicht-invasiver Methoden gibt es inzwischen eine Reihe von Geräteentwicklungen. Eine von Kim et al. im August 2014 **(**Accuracy of continuous noninvasive hemoglobin monitoring: a systematic review and meta-analysis) publizierte Arbeit bietet einen Überblick über die Zuverlässigkeit derartiger Hämoglobin-Messgeräte. In ihr sind allerdings Studien mit dem Einsatzbereich in der Pädiatrie kaum vertreten, sodass hier ein erheblicher Bedarf vorliegt.

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Prüfung zweier nicht-invasiv messender spektroskopischer Geräte (Masimo RAD87 und MBR Haemospect) bezüglich deren Messgenauigkeit im Vergleich zum „Goldstandard Labor“.

Dazu wurde bei 134 Kindern der Kinderonkologie des Dr. von Haunerschen Kinderspitals im Alter zwischen 3 und 18 Jahren die invasiv ermittelte Hämoglobinkonzentration durch eine Blutentnahme mit anschließender Laborbestimmung mit dem Wert der nicht-invasiven Messung verglichen. Die Blutentnahme erfolgte am selben Tag im Rahmen einer ambulanten oder stationären Behandlung.

Folgende Hypothesen wurden überprüft: die Übereinstimmung nicht-invasiver Messungen mit Laborreferenzwerten (Geräte Masimo und Haemospect); Messgenauigkeit über den gesamten Messbereich hinweg (Geräte Masimo und Haemospect); die Unabhängigkeit vom Ort der Messung (Innenseite Unterarm, Fingerbeere, Wange, Stirn, Ohrläppchen) mit dem Gerät Haemospect; die mögliche Verkürzung der Messzeit ohne Verlust an Messgenauigkeit (Gerät Masimo); das Messergebnis ist unabhängig vom Alter (Geräte Masimo und Haemospect).

Der Einsatz des Haemospect-Geräts zeichnet sich durch fehlende Messwerte, Fehlermeldungen und Unsicherheiten beim Umgang mit der Technik aus. Die abgelesene Zahl hat wenig mit dem Laborwert des Hämoglobins zu tun. In der vorliegenden Untersuchung wurde deshalb die Verwendung dieses Gerätes nach 85 Untersuchungen abgebrochen. Im Vergleich hierzu kann das Masimo Gerät im Hinblick auf Handhabung und statistische Parameter als positiv bewertet werden.

Das Gerät Masimo misst im Vergleich zur "Standardmethode Labor" tendenziell zu niedrig (-0,15 g/dl). Diese geringe Abweichung ist klinisch nicht relevant. Jedoch stellt der große Bereich der „Limits of Agreement“ (von - 2,82 g/dl bis + 2,52 g/dl) einen Schwankungsbereich dar, der in der klinischen Praxis Bedenken aufwirft. Für eine Entscheidung beispielsweise hinsichtlich der Indikation zur Bluttransfusion ist die Messgenauigkeit des Masimo-Gerätes nicht sensitiv genug. Der Mangel an Messungenauigkeit tangiert beispielsweise auch die Entscheidungsgrundlage zur Eisenvergabe an Kinder in Least Developed Countries. In Hinblick auf das Ergebnis der statistischen Auswertung ist abschließend festzustellen, dass – so wünschenswert der Einsatz nicht-invasiver Verfahren ist – das Masimo-Gerät lediglich unter der Prämisse einer verbesserten Sensitivität eine Zukunft in der klinischen Anwendung hat.

12 Literaturverzeichnis

1. Dörner K. Taschenlehrbuch Klinische Chemie und Hämatologie. 8th ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2013. S. 313ff.
2. World Health Organization. Assessing the iron status of populations: Including literature reviews. 2nd ed. Geneva: WHO Press; 2004. p. 3.
3. WHO. The global prevalence of anaemia in 2011. Geneva: World Health Organization; 2015.
4. Zimmermann MB, Hurrell RF. Nutritional iron deficiency. The Lancet 2007; 370(9586):511–20.
5. Siqueira AM, Cavalcante JA, Vítor-Silva S, Reyes-Lecca RC, Alencar AC, Monteiro WM et al. Influence of age on the haemoglobin concentration of malaria-infected patients in a reference centre in the Brazilian Amazon. Mem. Inst. Oswaldo Cruz 2014; 109(5):569–76.
6. WHO. The least developed countries report 2013: Growth with employment for inclusive and sustainable development. New York, Geneva: United Nations Publication; 2013. p. IX.
7. Stoltzfus RJ. Developing countries: the critical role of research to guide policy and programs research needed to strengthen science and programs for the control of iron deficiency and its consequences in young children. J Nutr 2008; 138:2542–6.
8. Deetjen P, Speckmann E-J, Hescheler J. Physiologie. 4th ed. München: Elsevier Verlag; 2005, S. 360f.
9. Rauch D, Dowd D, Eldridge D, Mace S, Schears G, Yen K. Peripheral difficult venous access in children. Clinical Pediatrics (Phila) 2009; 48(9):895–901.
10. Park Y-H, Lee J-H, Song H-G, Byon H-J, Kim H-S, Kim J-T. The accuracy of non-invasive hemoglobin monitoring using the radical-7 pulse CO-Oximeter in children undergoing neurosurgery. Anesth Analg 2012; 115(6):1302–7.
11. Lüdecke P. Non-invasive haemoglobin measurement in mobile donation sites of the Bavarian Red Cross Transfusion Service. Nürnberg: Bavarian Red Cross Transfusion Service; 2014.

12. Renz-Polster H, Krautzig S. Basislehrbuch Innere Medizin. 4th ed. München: Elsevier Verlag; 2008, S. 271-203.
13. Gadner H, Gaedicke G, Niemeyer C, Ritter J. Pädiatrische Hämatologie und Onkologie. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2006. S. 89f, 1035.
14. Speer CP, Gahr M. Pädiatrie. 4. Auflage. Springer Medizin Verlag Heidelberg. 4th ed. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2013. S. 608ff, 622.
15. Kiefel V. Transfusionsmedizin und Immunhämatologie. 4th ed. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2011. S. 312-314, 442.
16. Zander R, Lang W, Wolf H. Verfahren und Reagenz zur Bestimmung des Hämoglobingehaltes des Blutes; 1987. Available from: URL: www.patent-de.com/19870226/ DE2803109C2.html.
17. DIN 58931. Hämatologie - Bestimmung der Hämoglobinkonzentration im Blut – Referenzmethode. Berlin: Beuth Verlag; 2010.
18. Junker R, Schlebusch H, Luppa PB. Patientennahe Labordiagnostik in Klinik und Praxis: Übersichtsarbeit. Dtsch Arztebl Int 2010; 107(33):561–7.
19. Gehring H, Hornberger C, Dibbelt L, Rothsigkeit A, Gerlach K, Schumacher J et al. Accuracy of point-of-care-testing (POCT) for determining hemoglobin concentrations. Acta Anaesthesiol Scand. 2002; 46(8):980–6.
20. Adam I, Ahmed S, Mahmoud MH, Yassin MI. Comparison of HemoCue® hemo-globin-meter and automated hematology analyzer in measurement of hemoglobin levels in pregnant women at Khartoum hospital, Sudan. Diagn Pathol 2012; 7:30. Available from: URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3342090/pdf/1746-1596-7-30.pdf.
21. Raikhel M. Accuracy of noninvasive and invasive point-of-care total blood hemoglobin measurement in an outpatient setting. Postgrad Med 2012; 124(4):250–5.
22. Spielmann N, Mauch J, Madjdpour C, Schmugge M, Weiss M, Haas T. Accuracy and precision of hemoglobin point-of-care testing during major pediatric surgery. Int J Lab Hematol 2012; 34(1):86–90.
23. Hiscock R, D. Kumar & S. W. Simmons. Systematic review and meta-analysis of method comparison studies of Masimo pulse co-oximeters (Radical-7™ or Pronto-7™) and HemoCue® absorption spectrometers (B-Hemoglobin or 201+) with laboratory haemoglobin estimation. Anaesth. Intensive Care 2015; 43:341–50.

24. McMurdy JW, Jay GD, Suner S, Crawford G. Noninvasive optical, electrical, and acoustic methods of total hemoglobin determination. Clin. Chem. 2008; 54(2):264–72. Available from: URL: http://www.clinchem.org/content/54/2/264.full.pdf#page=1&view=FitH.
25. Haymond S, Cariappa R, Eby CS, Scott MG. Laboratory assessment of oxygenation in methemoglobinemia. Clin. Chem. 2005; 51(2):434-444.
26. Kim S-H, Lilot M, Murphy LS-L, Sidhu KS, Yu Z, Rinehart J et al. Accuracy of continuous noninvasive hemoglobin monitoring: a systematic review and meta-analysis. Anesth Analg 2014; 119(2):332–46.
27. Bland JM, Altman DG. Comparing methods of measurement: why plotting difference against standard method is misleading. The Lancet 1995; 346(8982):1085–7. Available from: URL: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673695917489.
28. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. International Journal of Nursing Studies 2010; 47(8):931–6. Available from: URL: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0020748909003204.
29. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. Lancet 1986; (1):307–10.
30. Dewhirst E, Naguib A, Winch P, Rice J, Galantowicz M, McConnell P et al. Accu-racy of Noninvasive and Continuous Hemoglobin Measurement by Pulse Co-Oximetry During Preoperative Phlebotomy. J Intensive Care Med 2013; 29(4):238–42.
31. Sysmex Deutschland GmbH. Sysmex XE-5000 Bedienerhandbuch. Norderstedt; 2007.
32. Helsinki. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. JAMA 2013; 310(20):2191–4.
33. Grouven U, Bender R, Ziegler A, Lange S. Vergleich von Messmethoden. Dtsch med Wochenschr 2007; 132(S 01):e69–e73. Available from: URL: http://rbsd.de/PDF/-DMW/DMW-2007-S1-24.pdf.
34. Dietz F. Psychologie 1. Methodische Grundlagen und biopsychologische Modelle. Marburg: Medi-Lern Verlag; 2006, S. 8. (Medi-Learn Skripten-Reihe).

Available from: URL: http://books.google.de/books?id=oLl-Mib8BSUQC&printsec=frontcover&hl=de&source=gbs_ge_summary_r&cad=0.

35. Hastka J, Heimpel H, Metzgeroth G. Eisenmangel und Eisenmangelanämie - Leitlinie: Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Berlin; 2011. S. 26. Available from: URL: https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/eisenmangel-und-eisenmangelanaemie/eisenmangel-und-eisenmangelana-mie.pdf.
36. WHO. WHO Guidelines on Drawing Blood. Best Practices in Phlebotomy 2010. Available from: URL: http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599221_eng.pdf?ua=1.
37. Meites S. Skin-puncture and blood-collecting techniques for infants: updates and problems. Clin. Chem. 1998; 34(9):1890–4.
38. Ardin S, Störmer M, Radojska S, Oustianskaia L, Hahn M, Gathof BS. Comparison of three noninvasive methods for hemoglobin screening of blood donors. Transfusion 2015; 55(2):379–87.
39. Crowley CR, Solomons NW, Schumann K. Targeted Provision of Oral Iron: The Evolution of a Practical Screening Option. Advances in Nutrition: An International Re-view Journal 2012; 3(4):560–9.
40. Frasca D, Dahyot-Fizelier C, Catherine K, Levrat Q, Debaene B, Mimoz O. Accura-cy of a continuous noninvasive hemoglobin monitor in intensive care unit patients. Crit Care Med. 2011; 39(10):2277–82.
41. Gayat E, Bodin A, Fischler M. Instability in non-invasive haemoglobin measurement: a possible influence of oxygen administration. Acta Anaesthesiol Scand 2011; 55(7):902.
42. Schweinitz Dv, Ure B. Kinderchirurgie. 2nd ed. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2013. S. 36, 39, 179f.
43. Dietz HG, Illing P, Schmittenbecher PP, Slongo T, Sommerfeldt DW. Praxis der Kinder- und Jugendtraumatologie. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2011. S.18 und 160.
44. Lacroix J, Hébert PC, Hutchison JS, Hume HA, Tucci M et al. Transfusion Strate-gies for Patients in Pediatric Intensive Care Units. N Engl J Med 2007; 356:1609–19.

45. Nicolai T. Pädiatrische Notfall- und Intensivmedizin. 4th ed. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2012. S. 212.
46. Sazawal S, Black RE, Ramsan M, Chwaya HM, Stoltzfus RJ, Dutta A, et al. Effects of routine prophylactic supplementation with iron and folic acid on admission to hospital and mortality in preschool children in a high malaria transmission setting: community-based, randomised, placebo-controlled trial. Lancet 2006; 367(9505):133–43.
47. Tielsch JM, Khatry SK, Stoltzfus RJ, Katz J, LeClerq SC, Adhikari R et al. Effect of routine prophylactic supplementation with iron and folic acid on preschool child mortality in southern Nepal: A community-based, cluster-randomised, placebo-controlled trial. The Lancet 2006; 367:144–52.
48. Prentice AM, Ghattas H, Doherty C, Cox SE. Iron metabolism and malaria. Food and Nutrition Bulletin 2007; 28 Suppl 4:S524–39. Food and Nutrition Bulletin 2007; 28(Suppl 4):S524-39.
49. Prentice AM. Iron Metabolism, Malaria, and Other Infections: What Is All the Fuss About? Journal of Nutrition 2008; 138(12):2537–41.
50. Shankar AH. Nutritional modulation of malaria morbidity and mortality. The Journal of Infectious Diseases 2000; 182(Suppl 1):S37-53.
51. Oppenheimer SJ, Gibson FD, Macfarlane SB, Moody JB, Harrison C, Spencer A, Bunari O. Iron supplementation increases prevalence and effects of malaria: report on clinical studies in Papua New Guinea. Trans R Soc Trop Med Hyg 1986; 80:603–12.
52. Gera T, Sachdev HP. Effect of iron supplementation on incidence of infectious illness in children: systematic review. BMJ 2002; 325(7373):1142–7.
53. Schümann K, Solomons NW. Can iron supplementation be reconciled with benefits and risks in areas hyperendemic for malaria? Food and Nutrition Bulletin 2013; 34(3):349–56.
54. Madsen LP, Rasmussen MK, Bjerregaard LL, Nohr SB, Ebbesen F. Impact of blood sampling in very preterm infants. Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation 2000; 60:125–32.
55. Lindner G, Exadaktylos AK. How Noninvasive Haemoglobin Measurement with Pulse CO-Oximetry Can Change Your Practice: An Expert Review: Review article. Emerg Med Int 2013; 2013:1–4.

13 Verzeichnis der Abkürzungen

ALL	Akute lymphatische Leukämie
AML	Akute myeloische Leukämie
ANOVA	Varianzanalyse (engl. Analysis Of Variance)
CML	Chronische myeloische Leukämie
CRP	C-reaktives Protein
2,3-DPG	2,3-Diphosphoglycerat
Fe2+	zweiwertiges Eisen
Fe3+	dreiwertiges Eisen
HAEMO	Haemospect
Hb	Hämoglobin
HGB	Hämoglobin
HHF	Messung Haemospect Gesamthämoglobin-Konzentration; Zeigefingerballen
HHU	Messung Haemospect Gesamthämoglobin-Konzentration; Innenseite Unterarm
Hkt	Hämatokrit
KD	Krankheitsdauer
LHb	Labor-Hämoglobin; Bestimmung der Hämoglobinkonzentration im Labor („Goldstandard“)
M	Individueller Messwert
m	männlich
MCH	Mean Corpuscular Hemoglobin (mittlerer Hämoglobingehalt der Erythrozyten)
MCHC	Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration (Konzentration des Hämoglobins innerhalb der Erythrozyten)
MCV	Mean Corpuscular Volume (Erythrozytenvolumen)
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MH1	Messung Masimo Gesamthämoglobin-Konzentration; Wert direkt nach Anzeige auf dem Display
MH2	Messung Masimo Gesamthämoglobin-Konzentration; Wert nach 5 Minuten Messzeit

MH3	Messung Masimo Gesamthämoglobin-Konzentration; Wert nach 10 Minuten Messzeit
MW	Mittelwert
n	Anzahl der Fälle
r	Reliabilität
SD	Standardabweichung
SLS-Hämoglobin	Sodium-Lauryl-Sulfat-Hämoglobin-Komplex
SM	Standardmessfehler
SpHb	Gesamthämoglobin (g/dl)
VI	Vertrauensintervall
VP	Versuchsperson
w	weiblich

14 Verzeichnis der Abbildungen

Abbildung 1. Messanordnung des Masimo RAD 87 mit Fingerclip (Masimo Handbuch)

Abbildung 2. Masimo Rad-87™ Pulse Co-Oximeter mit Fingerclip

Abbildung 3. Haemospect MBR Handgerät mit Stiftsensor

Abbildung 4. Box-Whisker-Plot der Variablen Laborwert (LHb), Masimo-Gesamt-Hämoglobin (MH1, MH2, MH3) und Haemospect-Gesamt-Hämoglobin (HHU, HHF).

Abbildung 5. Normalverteilungsplots der Variablen Labor-Gesamt-Hb (LHb), Masimo zu 3 Ablesezeitpunkten (MH1, MH2, MH3) und Haemospect (HHU, HHF).

Abbildung 6. Bland-Altman-Diagramm der Haemospect-Methode (HHU Unterarm) im Vergleich mit dem Laborstandard: Differenz versus Mittelwert der Messwerte.

Abbildung 7. Bland-Altman-Diagramm der Haemospect-Methode (HHF Fingerbeere) im Vergleich mit dem Laborstandard: Differenz versus Mittelwert der Messwerte.

Abbildung 8. Bland-Altman-Diagramm der Masimo-Methode (Variable MH1) im Vergleich mit dem Laborstandard: Differenz versus Mittelwert der Messwerte.

Abbildung 9. Bland-Altman-Diagramm der Masimo-Methode (Variable MH2) im Vergleich mit dem Laborstandard: Differenz versus Mittelwert der Messwerte.

Abbildung 10. Bland-Altman-Diagramm der Masimo-Methode (Variable MH3) im Vergleich mit dem Laborstandard: Differenz versus Mittelwert der Messwerte.

Abbildung 11. Einzelfälle mit mehrfachen Untersuchungen. Nicht-invasive Messwerte und Labor-Hb im Verlauf.

15 Verzeichnis der Tabellen

Tabelle 1. Referenzwerte des Hämoglobins nach Speer und Gahr (2013, S. 608).

Tabelle 2. Referenzwerte des Hämoglobins (Zentrallabor Ziemssenstraße, Universitätsklinikum München, LMU) nach Altersgruppen und Geschlecht.

Tabelle 3. Beschreibung der Stichprobe nach Alter und Geschlecht in der Messreihe MASIMO und in der reduzierten Messreihe HAEMO

Tabelle 4. Beschreibung der Stichprobe (n = 134) nach Diagnose-Gruppen, Krankheitsdauer (KD) und Behandlungsstatus.

Tabelle 5. Mittelwerte, Streuungen und Korrelationen der Gesamt-Hämoglobin-Messwerte nach der Labor-Methode (LHb) und (nicht-invasiv) nach MASIMO (MH1, MH2, MH3) und HAEMOSPECT (HHU, HHF).

Tabelle 6. Geschlechtsunterschiede in den 6 Hämoglobin-Variablen Labor (LHb), Masimo (MH1, MH2, MH3) und Haemospect (HHU, HHF). Die Prüfung der Mittelwertunterschiede mit dem t-Test zeigte bei keiner der Variablen ein signifikantes Ergebnis.

Anhang

Patienteninformation und Einwilligungserklärung

Version Eltern

Klinikum der Universität München · Klinik und Poliklinik der Frauenheilkunde und Geburtshilfe – Neonatologie - Innenstadt ·
Maistraße 11 · 80337 München

Prof. Dr. med Orsolya Genzel-Boroviczény
genzel@med.uni-muenchen.de

Telefon +49 (0)89 5160 – 45 35
Telefax +49 (0)89 5160 – 46 89

www.klinikum.uni-muenchen.de

Postanschrift:
Maistraße 11
D-80377 München

Ihr Zeichen: Unser Zeichen München, 28.06.2013

Liebe Eltern,

wir möchten Sie (und natürlich Ihr Kind) gerne dazu einladen, an unserer Studie „Sensitivität der quantitativen Hämoglobinkonzentrationsmessung mittels nicht-invasiver transkutaner Spektroskopie bei Kindern“ teilzunehmen. Damit Sie sich für eine Teilnahme entscheiden können, geben wir Ihnen einige

Informationen zum Forschungsvorhaben

Bisher war die Bestimmung des roten Blutfarbstoffes (Hämoglobin) nur über eine Blutentnahme mittels einer Spritze und mit einer anschließenden Laboranalyse möglich. Wir testen derzeit ein Messgerät, welches den Gehalt des Hämoglobins über die Haut messen kann. Dies ist eine neue Methode, die es ermöglichen würde, den Gehalt des Hämoglobins ohne eine Blutentnahme zu bestimmen.

Blutarmut (Anämie) ist in Entwicklungsländern ein weit verbreitetes Gesundheitsproblem. Besonders bei Kindern führt eine Eisenmangelanämie zu langfristigen Entwicklungsstörungen und geringerer Intelligen-

zentwicklung. Aufgrund mangelnder hygienischer Bedingungen und Laboreinrichtungen können Hämoglobinbestimmungen dort nicht mittels Blutentnahme erfolgen. Die WHO hat es sich zur Aufgabe gemacht, dieser Problematik entgegenzuwirken. Unsere Untersuchung soll dazu einen Beitrag leisten.

Durchführung des Forschungsvorhabens

Bei Kindern und Jugendlichen im Alter zwischen 5 und 18 Jahren, die sich zu einer Untersuchung oder Behandlung im Krankenhaus befinden, wird – zusätzlich zu einer ohnehin medizinisch erforderlichen Blutentnahme – eine Messung mit dem neuen Gerät durchgeführt.

Der mit dem nicht-invasiven Verfahren gewonnene Messwert wird mit dem Ergebnis des entsprechenden Labortestes (mit Blutentnahme zum gleichen Zeitpunkt) verglichen. Denn nur wenn beide Werte gut übereinstimmen, wäre es gerechtfertigt, einem Verfahren ohne Blutentnahme zu vertrauen. Die Gültigkeit des „neuen" Messwertes wird statistisch bei einer hinreichend großen Stichprobe (etwa 80 Versuchspersonen) geprüft.

Ablauf der Untersuchung

Ihr Kind bekommt einen Clip an den Zeigefinger, durch den gewöhnliches Licht (kein UV-Licht) in das umliegende Gewebe abgegeben wird. Das Licht dringt wenige Millimeter tief in das Gewebe ein und sendet ein Signal zurück, das von einer Sonde registriert wird. Nach dem Prinzip der Spektroskopie wird aus diesem Signal von einem Computerprogramm dann ein Wert für den Hämoglobingehalt des Blutes in dem durchleuchteten Gewebe errechnet.

Als Vergleichswert für diesen Messwert dient das Ergebnis des Labortestes, der bei Ihrem Kind an diesem Tage ohnehin aus medizinischen Gründen durchgeführt werden muss. Es erfolgt also keine zusätzliche Blutentnahme nur zu Studienzwecken!

Die Untersuchung ist für Ihr Kind ohne Risiko. Sie dauert etwa 10 Minuten. Das Messgerät wird auf der Haut nicht heiß, und die Messung ist mit keinerlei Schmerzen oder Missempfindungen verbunden. Auch besteht kein Risiko bezüglich einer Hautschädigung durch Strahlen, da es sich lediglich um ganz normales Licht handelt.

Nutzen der Untersuchung

Ihr Kind hat keinerlei medizinische Vorteile durch die Teilnahme an der Studie und die erfolgende Messung. Der Nutzen der Untersuchung ist zunächst rein wissenschaftlicher Art. Ihre Teilnahme an der Studie kann jedoch dazu beitragen, die Behandlungsmöglichkeiten von Kindern in der Dritten Welt zu verbessern.

Probandenversicherung

Da Risiken für Ihr teilnehmendes Kind nicht zu erkennen sind, haben wir keine zusätzliche Probandenversicherung abgeschlossen.

Freiwilligkeit

Die Teilnahme an der Studie ist völlig freiwillig. Sie oder Ihr Kind können jederzeit und ohne Angabe von Gründen Ihr Einverständnis zur Teilnahme an dem Forschungsvorhaben zurücknehmen, ohne dass Ihnen oder Ihrem Kind hieraus irgendwelche Nachteile entstehen.

Durchführende Person

Sowohl die Aufklärung (für Sie und Ihr Kind) als auch die Messung werden von der Doktorandin, Frau Annabella Ehinger, durchgeführt.

Datenschutz

Bei dieser Studie werden die Vorschriften über die ärztliche Schweigepflicht und den Datenschutz eingehalten. Es werden persönliche Daten und Befunde über Ihr Kind erhoben, gespeichert und verschlüsselt (pseudonymisiert), d.h. weder der Name noch die Initialen oder das exakte Geburtsdatum Ihres Kindes erscheinen im Verschlüsselungscode, weitergegeben. Zur Verschlüsselung wird ein rein numerisches Verfahren angewandt.
Im Falle des Widerrufs Ihrer Einwilligung werden die pseudonymisiert gespeicherten Daten vernichtet.

Der Zugang zu den Originaldaten und zum Verschlüsselungscode ist auf folgende Personen beschränkt: die Studienleiterin Frau Prof. Orsolya Genzel-Boroviczény, PD Dr. med. Irene Schmid und die Doktorandin Frau Annabella Ehinger. Die Unterlagen werden in der Klinik und Poliklinik der Frauenheilkunde und Geburtshilfe bei Frau Prof.Genzel-Boroviczény für unbestimmte Zeit aufbewahrt.

Eine Entschlüsselung erfolgt lediglich in Fällen, in denen es die eigene Sicherheit Ihres Kindes erfordert („medizinische Gründe“) oder falls es zu Änderungen in der wissenschaftlichen Fragestellung kommt („wissenschaftliche Gründe“).

Im Falle von Veröffentlichungen der Studienergebnisse bleibt die Vertraulichkeit der persönlichen Daten gewährleistet.

Bezüglich der Auswertung der erhobenen Daten und der Datenweitergabe liegt Ihnen eine gesonderte datenschutzrechtliche Einverständniserklärung vor.

Wir würden uns sehr freuen, wenn Sie Ihre Zustimmung zur Teilnahme Ihres Kindes an unserer Studie geben würden.

Sollten Sie noch weitere Fragen haben, so wenden Sie sich bitte an uns:

Prof. O. Genzel-Boroviczény **Tel. 089-5160-4535**
Leiterin der Neonatologie
Frau PD Dr. Irene Schmid **Tel. 089-5160-7586**
Leiterin der Kinderonkologie
Frau Annabella Ehinger **Tel. 0176/32239815**
Doktorandin

Einwilligungserklärung

Hiermit erklären wir uns einverstanden mit der Teilnahme unseres Kindes an der Studie „Bestimmung der Hämoglobinkonzentrationsmessung mittels nicht-invasiver transkutaner Spektroskopie bei Kindern“.

Die Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig.

Wir wurden auf den Versicherungsschutz hingewiesen.

Bezüglich der Auswertung der erhobenen Daten und der Datenweitergabe liegt uns eine gesonderte datenschutzrechtliche Einverständniserklärung vor.

Außerdem wurden wir über den Datenschutz in der Patienteninformation aufgeklärt.

Sie können jederzeit und ohne Angabe von Gründen Ihr Einverständnis zur Teilnahme Ihres Kindes an dem Forschungsvorhaben zurücknehmen, ohne dass Ihnen oder Ihrem Kind hieraus Nachteile entstehen.

Ich bin mit der Erhebung und Verwendung persönlicher Daten und Befunddaten nach Maßgabe der Patienteninformation einverstanden.

Patient:

_____	_____	_____
Nachname	**Vorname**	**Geburtsdatum**

_____	_____
Ort, Datum	**Name und Unterschrift der Mutter /Sorgeberechtigten**

_____	_____
Ort, Datum	**Name und Unterschrift des Vaters /Sorgeberechtigten**

_____	_____
Ort, Datum	**Aufgeklärt durch: Name und Unterschrift**

Information zum Datenschutz

Bei dieser Studie werden die Vorschriften über die ärztliche Schweigepflicht und den Datenschutz eingehalten. Es werden persönliche Daten und Befunde über Ihr Kind erhoben, gespeichert und verschlüsselt (pseudonymisiert), d.h. weder der Name noch die Initialen oder das exakte Geburtsdatum Ihres Kindes erscheinen im Verschlüsselungscode, weitergegeben. Zur Verschlüsselung wird ein rein numerisches Verfahren angewandt.

Im Falle des Widerrufs Ihrer Einwilligung werden die pseudonymisiert gespeicherten Daten vernichtet.

Der Zugang zu den Originaldaten und zum Verschlüsselungscode ist auf folgende Personen beschränkt: die Studienleiterin Frau Prof. Orsolya Genzel-Boroviczény, PD Dr. med. Irene Schmid und die Doktorandin Frau Annabella Ehinger. Die Unterlagen werden in der Klinik und Poliklinik der Frauenheilkunde und Geburtshilfe bei Frau Prof.Genzel-Boroviczény für unbestimmte Zeit aufbewahrt.

Eine Entschlüsselung erfolgt lediglich in Fällen, in denen es die eigene Sicherheit Ihres Kindes erfordert („medizinische Gründe“) oder falls es zu Änderungen in der wissenschaftlichen Fragestellung kommt („wissenschaftliche Gründe“).

Im Falle von Veröffentlichungen der Studienergebnisse bleibt die Vertraulichkeit der persönlichen Daten gewährleistet.

Patient:

_____	_____	_____
Nachname	**Vorname**	**Geburtsdatum**

_____	_____
Ort, Datum	**Name und Unterschrift der Mutter /Sorgeberechtigten**

_____	_____
Ort, Datum	**Name und Unterschrift des Vaters /Sorgeberechtigten**

_____	_____
Ort, Datum	**Aufgeklärt durch: Name und Unterschrift**

Version Kinder

Klinikum der Universität München · Klinik und Poliklinik der Frauenheilkunde und Geburtshilfe – Neonatologie - Innenstadt · Maistraße 11 · 80337 München

Prof. Dr. med Orsolya Genzel-Boroviczény
genzel@med.uni-muenchen.de

Telefon +49 (0)89 5160 – 45 35
Telefax +49 (0)89 5160 – 46 89

www.klinikum.uni-muenchen.de

Postanschrift:
Maistraße 11
D-80377 München

Ihr Zeichen: Unser Zeichen München, 28.06.2013

Liebe Kinder,

wir möchten Dich gerne dazu einladen, an unserer Studie „Sensitivität der quantitativen Hämoglobinkonzentrationsmessung mittels nicht-invasiver transkutaner Spektroskopie bei Kindern“ teilzunehmen. Damit Du Dich für eine Teilnahme entscheiden kannst, geben wir Dir einige

Informationen zum Forschungsvorhaben

Bisher war die Bestimmung des roten Blutfarbstoffes (Hämoglobin) nur über eine Blutentnahme mittels einer Spritze und mit einer anschließenden Laboranalyse möglich. Wir testen derzeit ein Messgerät, welches den Gehalt des Hämoglobins über die Haut messen kann. Dies ist eine neue Methode, die es ermöglichen würde, den Gehalt des Hämoglobins ohne eine Blutentnahme zu bestimmen.

Blutarmut (Anämie) ist in Entwicklungsländern ein weit verbreitetes Gesundheitsproblem. Besonders bei Kindern führt eine Eisenmangelanämie zu langfristigen Entwicklungsstörungen und geringerer Intelligenzentwicklung. Aufgrund mangelnder hygienischer Bedingungen und Laboreinrichtungen können Hämoglobinbestimmungen dort nicht mittels Blutentnahme erfolgen. Die WHO hat es sich zur Aufgabe gemacht, dieser Problematik entgegenzuwirken. Unsere Untersuchung soll dazu einen Beitrag leisten.

Durchführung des Forschungsvorhabens

Bei Kindern und Jugendlichen im Alter zwischen 5 und 18 Jahren, die sich zu einer Untersuchung oder Behandlung im Krankenhaus befinden, wird – zusätzlich zu einer ohnehin medizinisch erforderlichen Blutentnahme - eine Messung mit dem neuen Gerät durchgeführt.

Der mit dem nicht-invasiven Verfahren gewonnene Messwert wird mit dem Ergebnis des entsprechenden Labortestes (mit Blutentnahme zum gleichen Zeitpunkt) verglichen. Denn nur wenn beide Werte gut übereinstimmen, wäre es gerechtfertigt, einem Verfahren ohne Blutentnahme zu vertrauen. Die Gültigkeit des „neuen" Messwertes wird statistisch bei einer hinreichend großen Stichprobe (etwa 80 Versuchspersonen) geprüft.

Ablauf der Untersuchung

Du bekommst einen Clip an den Zeigefinger, durch den gewöhnliches Licht (kein UV-Licht) in das umliegende Gewebe abgegeben wird. Das Licht dringt wenige Millimeter tief in das Gewebe ein und sendet ein Signal zurück, das von einer Sonde registriert wird. Nach dem Prinzip der Spektroskopie wird aus diesem Signal von einem Computerprogramm dann ein Wert für den Hämoglobingehalt des Blutes in dem durchleuchteten Gewebe errechnet.

Als Vergleichswert für diesen Messwert dient das Ergebnis des Labortestes, der bei Dir an diesem Tage ohnehin aus medizinischen Gründen durchgeführt werden muss. Es erfolgt also keine zusätzliche Blutentnahme nur zu Studienzwecken!

Die Untersuchung ist für Dich ohne Risiko. Sie dauert etwa 10 Minuten. Das Messgerät wird auf der Haut nicht heiß, und die Messung ist mit keinerlei Schmerzen oder Missempfindungen verbunden. Auch besteht kein Risiko bezüglich einer Hautschädigung durch Strahlen, da es sich lediglich um ganz normales Licht handelt.

Nutzen der Untersuchung

Du hast keinerlei medizinische Vorteile durch die Teilnahme an der Studie und die erfolgende Messung. Der Nutzen der Untersuchung ist zunächst rein wissenschaftlicher Art. Deine Teilnahme an der Studie kann jedoch dazu beitragen, die Behandlungsmöglichkeiten von Kindern in der Dritten Welt zu verbessern.

Probandenversicherung

Da Risiken für die Teilnehmer nicht zu erkennen sind, haben wir keine zusätzliche Probandenversicherung abgeschlossen.

Freiwilligkeit

Die Teilnahme an der Studie ist völlig freiwillig. Du kannst jederzeit und ohne Angabe von Gründen das Einverständnis zur Teilnahme an dem Forschungsvorhaben zurücknehmen, ohne dass Dir hieraus irgendwelche Nachteile entstehen.

Durchführende Person

Sowohl die Aufklärung als auch die Messung werden von der Doktorandin, Frau Annabella Ehinger, durchgeführt.

Datenschutz

Bei dieser Studie wird die ärztliche Schweigepflicht eingehalten. Persönliche Daten und Befunde werden nur verschlüsselt gespeichert, so dass keine Rückschlüsse aus den Daten auf Deine Identität mehr möglich sind.

Bezüglich der Auswertung der erhobenen Daten und der Datenweitergabe liegt Deinen Eltern noch eine gesonderte datenschutzrechtliche Information vor, die aber sehr kompliziert formuliert ist.

Wir würden uns sehr freuen, wenn Du Deine Zustimmung zur Teilnahme an unserer Studie geben würdest.

Solltest Du noch weitere Fragen haben, so wende Dich bitte an:

Prof. O. Genzel-Boroviczény **Tel. 089-5160-4535**
Leiterin der Neonatologie

Frau PD Dr. Irene Schmid **Tel. 089-5160-7586**
Leiterin der Kinderonkologie

Frau Annabella Ehinger **Tel. 0176/32239815**
Doktorandin

Einwilligungserklärung

Hiermit erkläre ich mich einverstanden mit der Teilnahme an der Studie „Bestimmung der Hämoglobinkonzentrationsmessung mittels nicht-invasiver transkutaner Spektroskopie bei Kindern“

Die Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig.

Ich wurde auf den Versicherungsschutz hingewiesen.

Ich wurde über den Datenschutz aufgeklärt. Meinen Eltern liegt eine gesonderte datenschutzrechtliche Einverständniserklärung vor.

Ich kann jederzeit und ohne Angabe von Gründen mein Einverständnis zur Teilnahme an dem Forschungsvorhaben zurücknehmen, ohne dass mir hieraus Nachteile entstehen.

Ich bin mit der Erhebung und Verwendung persönlicher Daten und Befunddaten nach Maßgabe der Patienteninformation einverstanden.

Patient:

_____	_____	_____
Nachname	**Vorname**	**Geburtsdatum**

_____	_____
Ort, Datum	**Name und Unterschrift des Teilnehmers/Teilnehmerin**

_____	_____
Ort, Datum	**Aufgeklärt durch: Name und Unterschrift**

Eidesstattliche Versicherung

Ehinger, Annabella Hildegard Ruth

Ich erkläre hiermit an Eides statt,
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Sensitivität der quantitativen Hämoglobinkonzentrationsmessung mittels nicht-invasiver transkutaner Spektroskopie bei Kindern

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, den 06.06.2019	Annabella Ehinger
Ort, Datum	**Unterschrift Doktorand/Doktorandin**

Danksagung

Besonderen Dank möchte ich meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. O. Genzel-Boroviczény für die Überlassung des Dissertationsthemas und die geduldige Betreuung aussprechen.

Für ihre große Unterstützung und Hilfe bei der Auswahl der Patienten danke ich den Ärzten und dem Pflegepersonal der Station Intern 3 und der Onkologischen Tagesklinik des Dr. von Haunerschen Kinderspitals, ohne deren Zusammenarbeit die Durchführung der Messungen nur schwer möglich gewesen wäre.

Ganz besonderer Dank gilt allen kleinen und großen Patienten sowie deren Eltern. Ihrem Interesse an der Entwicklung nicht-invasiver Messgeräte und ihrer Hilfsbereitschaft trotz schwieriger Zeiten und Umstände verdanke ich diese Arbeit.

Des Weiteren möchte ich mich ganz herzlich bei Herrn Dr. Michael Ruß bedanken. Seine Ratschläge, insbesondere den statistischen Teil der Arbeit betreffend, waren für mich von großem Wert.

Bei Klaus Schümann und der Hildegard-Grunow-Stiftung München möchte ich mich für die Überlassung der Messgeräte bedanken.

Abschließend danke ich meinem Mann Matthias, meinen Eltern und meiner Familie für die langjährige, uneingeschränkte Unterstützung und Motivation.