

Aus der  
Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen  
Abteilung Kinderheilkunde II mit Poliklinik  
(Schwerpunkt: Kardiologie, Intensivmedizin und Pulmologie)

**Messgenauigkeit zweier verschiedener pulsoxymetrischer  
Sauerstoffmesssysteme im Vergleich zur arteriellen  
Sauerstoffsättigung bei Kindern mit angeborenen  
Herzfehlern**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen**

**vorgelegt von**

**Georgiev, Yordan Hristov**

**2024**

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. F. Neunhoeffer

2. Berichterstatter: Professor Dr.p A. Straub

Tag der Disputation: 30.01.2024

# Widmung

<b>1. Einleitung</b>	<b>11</b>
<b>1.1. Blutgasanalyse</b>	<b>12</b>
<b>1.2. Pulsoxymetrie</b>	<b>12</b>
<b>1.3. Historische Grundlagen</b>	<b>13</b>
1.3.1. Multiwellenlängen-Pulsoxymeter	15
<b>1.4. Grundlagen des Funktionsprinzips</b>	<b>15</b>
<b>1.5. Limitationen und Fehlerquellen</b>	<b>19</b>
1.5.1. Erkennung von Hyperoxämie	19
1.5.2. Kalibrierung und Messgenauigkeit	20
a. Kalibrierung	20
b. Messgenauigkeit	20
1.5.3. Wirkung der Hämoglobinvarianten, Hämoglobinanomalien und Hämoglobinkonzentration	24
a. Fetales Hämoglobin	24
b. Carboxyhämoglobin	25
c. Methämoglobin	25
d. Sulfhämoglobin	26
e. Sichelzellanämie	26
f. Vererbte Formen von abnormalem Hämoglobin	27
g. Hämoglobinkonzentration	27
1.5.4. Bewegungsartefakte und eingeschränkte periphere Perfusion	28
a. Bewegungsartefakte	28
b. Eingeschränkte periphere Perfusion	28
1.5.5. Venenpulsationen	29
1.5.6. Vitalfarbstoffe	29
<b>1.6. Terminologie und Missverständnisse</b>	<b>29</b>
<b>1.7. Zielsetzung der Arbeit</b>	<b>30</b>
<b>1.8. Fragestellung der Studie:</b>	<b>31</b>
<b>2. Material und Methoden</b>	<b>31</b>
<b>2.1. Methoden der Datenerhebung</b>	<b>31</b>
<b>2.2. Ethikantrag</b>	<b>32</b>
<b>2.3. Ablauf der Messungen</b>	<b>32</b>
<b>2.4. Nellcor Oximax Pulsoxymeter</b>	<b>33</b>
<b>2.5. Philips IntelliVue X3 Monitor</b>	<b>34</b>
<b>2.6. CO-Oxymetrie</b>	<b>34</b>
<b>2.7. Vasoactive inotropic score (VIS)</b>	<b>35</b>
<b>2.8. Statistische Analyse</b>	<b>36</b>
<b>3. Ergebnisse</b>	<b>37</b>

<b>3.1. Patientenkollektiv</b>	<b>37</b>
<b>3.2. Erfasste klinische Parameter</b>	<b>39</b>
<b>3.3. Übereinstimmung von SpO<sub>2</sub> und aSO<sub>2</sub> im gesamten Messbereich</b>	<b>40</b>
<b>3.4. Messgenauigkeit in Abhängigkeit von klinischen Parametern</b>	<b>44</b>
3.4.1. Vasoactive Inotropic score VIS	45
3.4.2. Hämoglobinkonzentration	47
3.4.3. Sauerstoffgehalt	49
3.4.4. Mittlerer arterieller Druck	51
<b>3.5. Subgruppenanalyse</b>	<b>53</b>
<b>3.6. Übereinstimmung von SpO<sub>2</sub> und aSO<sub>2</sub></b>	<b>69</b>
3.6.1. Übereinstimmung von SpO <sub>2</sub> und aSO <sub>2</sub> in Gruppe 1	69
3.6.2. Übereinstimmung von SpO <sub>2</sub> und aSO <sub>2</sub> in Gruppe 2	72
3.6.3. Übereinstimmung von SpO <sub>2</sub> und SaO <sub>2</sub> in Gruppe 3	75
<b>4. Diskussion</b>	<b>78</b>
4.1. Übereinstimmung der SpO <sub>2</sub> und SaO <sub>2</sub> in Gruppe 1	80
4.2. Übereinstimmung der SpO <sub>2</sub> und SaO <sub>2</sub> in Gruppe 2	81
4.3. Übereinstimmung der SpO <sub>2</sub> und SaO <sub>2</sub> in Gruppe 3	82
4.4. Limitationen	82
4.5. Schlussfolgerung	83
<b>5. Zusammenfassung</b>	<b>83</b>
<b>6. Literaturverzeichnis</b>	<b>85</b>
<b>7. Erklärung zum Eigenanteil</b>	<b>95</b>

## Abkürzungsverzeichnis

aSO <sub>2</sub>	arterielle Sauerstoffsättigung
SO <sub>2</sub>	Sauerstoffsättigung
O <sub>2</sub> Hb	Oxyhämoglobin
HHb	Desoxyhämoglobin
Hb	Hämoglobin
pO <sub>2</sub>	Sauerstoffpartialdruck
PaO <sub>2</sub>	Sauerstoffpartialdruck im arteriellen Blut
SpO <sub>2</sub>	nicht-invasiv gemessene Sauerstoffsättigung
ASA	<i>American Society of Anaesthesiologists</i>
WHO	Weltgesundheitsorganisation
LED	Licht emittierende Diode
DC	<i>direct current</i> (stabile, nicht-pulsatile Basisabsorption)
AC	<i>alternating current</i> (wechselnde pulsatile Absorptionskomponente)
R	Modulationsverhältnis
A	Absorption
IR	infrarotes Licht
Arms	<i>Accuracy root mean squared</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
LOA	<i>Limits of Agreement</i>
HbF	fetales Hämoglobin
COHb	Carboxyhämoglobin
MetHb	Methämoglobin
SCD	Sichelzellanämie
FHbO <sub>2</sub>	fraktionierte Sauerstoffsättigung
HF	Herzfrequenz
RR <sub>sys</sub>	systolischer Blutdruck
RR <sub>dia</sub>	diastolischer Blutdruck
RR <sub>mit</sub>	mittlerer Blutdruck
ctO <sub>2</sub>	Sauerstoffgehalt im Blut
VIS	<i>Vasoactive inotropic score</i>

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Messgenauigkeit der Pulsoxymetrie bei Kindern mit zyanotischen Herzvitiern und respiratorischer Insuffizienz mit Sauerstoffsättigungswerten zwischen 75-85%	22
Tabelle 2: Messgenauigkeit der Pulsoxymetrie bei Kindern mit zyanotischen Herzvitiern und respiratorischer Insuffizienz mit Sauerstoffsättigungswerten zwischen 85,1-90%	23
Tabellle 3: Messgenauigkeit der Pulsoxymetrie bei Kindern mit zyanotischen Herzvitiern und respiratorischer Insuffizienz mit Sauerstoffsättigungswerten >90%	23
Tabelle 4: Messgenauigkeit der Pulsoxymetrie bei Patienten mit bekannten Hämoglobinvarianten	27
Tabelle 5: Demographische Daten	38
Tabelle 6: Erfasste klinische Parameter im Median (Interquartilsabstand)	39
Tabelle 7: Messgenauigkeit der <i>Nellcor Oximax</i> und <i>Philips IntelliVue</i> Pulsoxymeter	40
Tabelle 8: Deskriptive Statistik der Subgruppen. Gruppe 1 SaO <sub>2</sub> 70-85%, Gruppe 2 SaO <sub>2</sub> 85,1-94%, Gruppe 3 SaO <sub>2</sub> >94%	53
Tabelle 9: Messgenauigkeit der <i>Nellcor Oximax</i> und <i>Philips IntelliVue</i> Pulsoxymeter in Gruppe 1	69
Tabelle 10: Messgenauigkeit der <i>Nellcor Oximax</i> und <i>Philips IntelliVue</i> Pulsoxymeter in Gruppe 2.	72
Tabelle 11: Messgenauigkeit der <i>Nellcor Oximax</i> und <i>Philips IntelliVue</i> Pulsoxymeter in Gruppe 3.	75

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Faktoren, welche die Sauerstoff-Hämoglobin-Bindungskurve beeinflussen	11
Abbildung 2: Mallikans Oxymeter mit Ohrsonde	13
Abbildung 3: Mallikans Oxymeter mit Galvanometer	13
Abbildung 4: Querschnitt einer Arterie und Vene mit Darstellung des Blutflusses während des Herzzyklus	16
Abbildung 5: Schematische Darstellung der Lichtabsorption durch ein Pulsoxymeter während des Herzzyklus	17
Abbildung 6: Transkutan gemessene Sauerstoffsättigung und Konzentration des Oxyhämoglobins versus Carboxyhämoglobin (COHb) bei $FiO_2=1,0$	25
Abbildung 7: <i>Nellcor Oximax</i> Messsystem mit dem Sensor	33
Abbildung 8: <i>Philips IntelliVue</i> Messsystem	34
Abbildung 9: CO-Oxymetrie Gerät <i>ABL800 Flex</i>	35
Abbildung 10: Boxplot der gemessenen Sauerstoffsättigung mit arterieller Blutgasanalyse ( $aSO_2$ ), <i>Philips IntelliVue</i> (SPO2_Ph) und <i>Nellcor Oximax</i> (SPO2_Oxi), in der Gesamtpopulation	41
Abbildung 11: Boxplot der Bias ( $SpO_2 - SaO_2$ ) für <i>Philips IntelliVue</i> (SPO2_Ph) und <i>Nellcor Oximax</i> (SPO2_Oxi)	42
Abbildung 12: Bland-Altman-Diagramm für den gesamten Messbereich: Vergleich der peripher gemessenen Sauerstoffsättigung mit <i>Philips IntelliVue</i> und arteriell gemessenen Sauerstoffsättigung	43
Abbildung 13: Bland-Altman-Diagramm für den gesamten Messbereich: Vergleich der peripher gemessenen Sauerstoffsättigung mit <i>Nellcor Oximax</i> mit der arteriell gemessenen Sauerstoffsättigung	44
Abbildung 14: Streudiagramm zur Darstellung der Abhängigkeit der Bias vom VIS bei <i>Philips IntelliVue</i>	45
Abbildung 15: Streudiagramm zur Darstellung der Abhängigkeit der Bias vom VIS bei <i>Nellcor Oximax</i>	46

Abbildung 16: Streudiagramm zur Darstellung der Abhängigkeit der Bias von der Hämoglobinkonzentration bei <i>Philips IntelliVue</i>	47
Abbildung 17: Streudiagramm zur Darstellung der Abhängigkeit der Bias von der Hämoglobinkonzentration bei <i>Nellcor IntelliVue</i>	48
Abbildung 18: Streudiagramm zur Darstellung der Abhängigkeit der Bias vom Sauerstoffgehalt bei <i>Philips IntelliVue</i>	49
Abbildung 19: Streudiagramm zur Darstellung der Abhängigkeit der Bias vom Sauerstoffgehalt bei <i>Nellcor Oximax</i>	50
Abbildung 20: Streudiagramm zur Darstellung der Abhängigkeit der Bias vom mittleren arteriellen Druck bei <i>Philips IntelliVue</i>	51
Abbildung 21: Streudiagramm zur Darstellung der Abhängigkeit der Bias vom mittleren arteriellen Druck bei <i>Nellcor Oximax</i>	52
Abbildung 22: Boxplot der Differenzen zwischen den arteriell gemessenen Sauerstoffsättigungswerten in den Subgruppen	54
Abbildung 23: Boxplot der Altersdifferenzen der Subgruppen	55
Abbildung 24: Boxplot der Gewichtsunterschieden der 3 Subgruppen	56
Abbildung 25: Boxplot der Differenzen zwischen dem Sauerstoffpartialdruck in den Subgruppen	57
Abbildung 26: Boxplot der Differenzen zwischen dem Kohlendioxidpartialdruck in den 3 Subgruppen	58
Abbildung 27: Boxplot der Differenzen zwischen der Sauerstoffzufuhr in den 3 Subgruppen	59
Abbildung 28: Boxplot der Differenzen zwischen der Herzfrequenz in den 3 Subgruppen	60
Abbildung 29: Boxplot der Differenzen des systolischen Blutdrucks in den 3 Subgruppen	61
Abbildung 30: Boxplot der Differenzen des diastolischen Blutdrucks in den 3 Subgruppen	62
Abbildung 31: Boxplot der Differenzen des diastolischen Blutdrucks in den 3 Subgruppen	63

Abbildung 32: Boxplot der Differenzen zwischen der Körpertemperatur in den 3 Subgruppen	64
Abbildung 33: Boxplot der Differenzen der Hämoglobinkonzentration in den 3 Subgruppen	65
Abbildung 34: Boxplot der pH-Differenzen in den 3 Subgruppen	66
Abbildung 35: Boxplot der Differenzen zwischen dem VIS in den 3 Subgruppen	67
Abbildung 36: Boxplot der Differenzen des Sauerstoffgehalts in den 3 Subgruppen	68
Abbildung 37: Bland-Altman-Diagramm für Gruppe 1: Vergleich der peripher gemessenen Sauerstoffsättigung (Messung mittels <i>Philips IntelliVue</i> ) mit der arteriell gemessenen Sauerstoffsättigung	70
Abbildung 38: Bland-Altman-Diagramm für Gruppe 1: Vergleich der peripher gemessenen Sauerstoffsättigung (Messung mittels <i>Nellcor Oximax</i> ) mit der arteriell gemessenen Sauerstoffsättigung	71
Abbildung 39: Bland-Altman-Diagramm für Gruppe 2: Vergleich der peripher gemessenen Sauerstoffsättigung (Messung mittels <i>Philips IntelliVue</i> ) mit der arteriell gemessenen Sauerstoffsättigung	73
Abbildung 40: Bland-Altman-Diagramm für Gruppe 2: Vergleich der peripher gemessenen Sauerstoffsättigung (Messung mittels <i>Nellcor Oximax</i> ) mit der arteriell gemessenen Sauerstoffsättigung	74
Abbildung 41: Bland-Altman-Diagramm für Gruppe 3: Vergleich der peripher gemessenen Sauerstoffsättigung (Messung mittels <i>Philips IntelliVue</i> ) mit der arteriell gemessenen Sauerstoffsättigung	76
Abbildung 42: Bland-Altman-Diagramm für Gruppe 3: Vergleich der peripher gemessenen Sauerstoffsättigung (Messung mittels <i>Nellcor Oximax</i> ) mit der arteriell gemessenen Sauerstoffsättigung	77

## 1. Einleitung

Die arterielle Sauerstoffsättigung ( $aSO_2$ ) ist ein Maß für den Anteil des am Hämoglobin gebundenen Sauerstoffs im Blut.<sup>88</sup>

Das Verhältnis der Konzentration des Oxyhämoglobins ( $O_2Hb$ ) zur Gesamthämoglobinkonzentration ergibt die Sauerstoffsättigung:

$$SO_2 = [O_2Hb] / ([O_2Hb] + [Hb])^{89}$$

Die Gesamtmenge an Sauerstoff im Blut umfasst den an Hämoglobin gebundenen Sauerstoff ( $O_2Hb$ ), ca. 97-98%, und den im Plasma gelösten Sauerstoff (Sauerstoffpartialdruck –  $pO_2$ ).<sup>89</sup>

Die Beziehung zwischen dem Sauerstoffpartialdruck und der Sauerstoffsättigung wird durch die Sauerstoffbindungskurve (Abb.1) dargestellt. Zahlreiche Faktoren können die Kurve nach rechts, bzw. nach links verschieben und somit die Abgabe des Sauerstoffs an die peripheren Gewebe entsprechend erleichtern oder erschweren.<sup>88</sup>

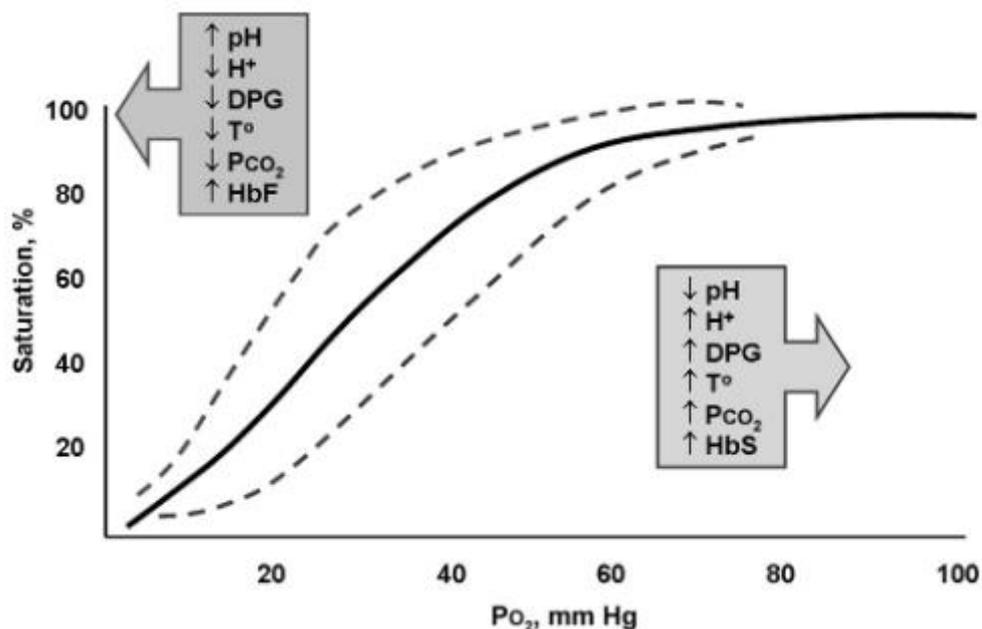


Abb. 1 – Faktoren, welche die Sauerstoff-Hämoglobin-Bindungskurve beeinflussen

Beide Parameter werden bei der Blutgasanalyse mit Hilfe von zweier verschiedener Methoden (die direkte Messung für  $pO_2$ , sowie die CO-Oxymetrie für  $SO_2$ ) bestimmt (s.u.). Die Blutgasanalyse bleibt der Goldstandard für die Messung der Sauerstoffsättigung. Diese ist jedoch invasiv, schmerzhaft, zeitaufwendig, kostspielig, liefert nur sporadische Informationen über den Patientenstatus und ist für Einrichtungen der Primärversorgung ungeeignet.<sup>93</sup>

### **1.1. Blutgasanalyse**

Die modernen Blutgasanalysatoren sind vollautomatische Messsysteme, welche folgende Analysen ermöglichen:

- a. Direkte Messung der Blutgasen (Sauerstoffpartialdruck, Kohlendioxidpartialdruck und pH), sowie Berechnung des Säure-Basen-Haushalts.
- b. CO-Oxymetrie – Bestimmung der relativen Blutkonzentrationen vom Oxyhämoglobin, Desoxyhämoglobin, Carboxyhämoglobin und Methämoglobin als Prozentsatz der gesamten Hämoglobinkonzentration in der Blutprobe mit Hilfe einer spektrophotometrischen Messung mit mehr als 100 Wellenlängen aus dem Bereich des sichtbaren Lichts.<sup>90,91</sup>
- c. Messung von Elektrolyte (z.B. Natrium, Kalium, Calcium, Chlor) und Metabolite (z.B. Laktat und Glukose).

Durch die CO-Oxymetrie werden die häufigsten Hämoglobinderivate erfasst. Dabei lässt sich sowohl die tatsächliche (fraktionelle) Sauerstoffsättigung (Anteil des  $O_2Hb$  am Gesamthämoglobin), als auch die funktionelle Sauerstoffsättigung (Anteil des  $O_2Hb$  am gesamten bindungsfähigen  $Hb - O_2Hb + HHb$ ) berechnen.<sup>92</sup>

### **1.2. Pulsoxymetrie**

Das Pulsoxymeter ist ein nicht-invasives Messgerät, das die Sauerstoffsättigung im Blut misst, indem Licht mit bestimmten Wellenlängen durch das Gewebe (meist das Fingernagelbett) gestrahlt wird.<sup>94</sup> Der Bildschirm zeigt den Prozentsatz des mit Sauerstoff gesättigten Hämoglobins ( $SpO_2$ ) zusammen mit einem akustischen und visuellen Signal für jeden Pulsschlag, einer berechneten Herzfrequenz und, bei einigen Modellen, einer grafischen Anzeige der Gewebepfusion an.

### 1.3. Historische Grundlagen

Die Geschichte der modernen Pulsoxymetrie beginnt im Jahr 1935, als Prof. Karl Matthes, Physiologe an der Universität Wien, den ersten kontinuierlichen Oxymeter aufbaute und sein Arbeitsprinzip beschrieb.<sup>1</sup> Er verwendete zwei Lichtwellen – initial rot und grün, später rot und infrarot, die nur den Trend der Sauerstoffsättigung monitorierten ohne absolute Werte zu ermitteln. Die Messung erfolgte an der Ohrmuschel. Das Verfahren hatte gewisse Einschränkungen, wie schwierige Kalibrierung und die Unmöglichkeit die absoluten Sauerstoffsättigungswerte zu messen, welche die Anwendung in der klinischen Praxis behinderten.

Während des zweiten Weltkriegs entwickelte Glen Mallikan ein klinisch anwendbares Oxymeter, das die relativen Werte der Sauerstoffsättigung maß.<sup>3</sup> Die Sonde (Abb.2) wärmte die Ohrmuschel auf, sodass eine lokale Hyperämie und Vasodilatation generiert wurde, und emittierte Licht mit kontrollierter Intensität. Das Licht lief durch die Ohrmuschel und wurde durch zwei Filter (für Rot- und Infrarotstrahlung) an zwei sensitiven photoelektrischen Zellen entsprechend weitergeleitet. Es wurde ein elektrisches Potential generiert und mit einem Galvanometer (Abb. 3) gemessen. Anschließend wurden die Abweichungen der Sauerstoffsättigung mithilfe eines Nomogramms berechnet. Das Prinzip lag darin, dass die Übertragung des roten Lichts durch das Oxy- und Desoxyhämoglobin unterschiedlich ist. Andererseits ist die Übertragung des infraroten Lichts praktisch unabhängig von der Oxygenierung des Hämoglobins, sodass ein relativer Wert berechnet werden kann.<sup>4</sup>



FIG. 1a. Millikan earpiece in position on pinna.

Abb.2 Mallikans Oxymeter mit Ohrsonde

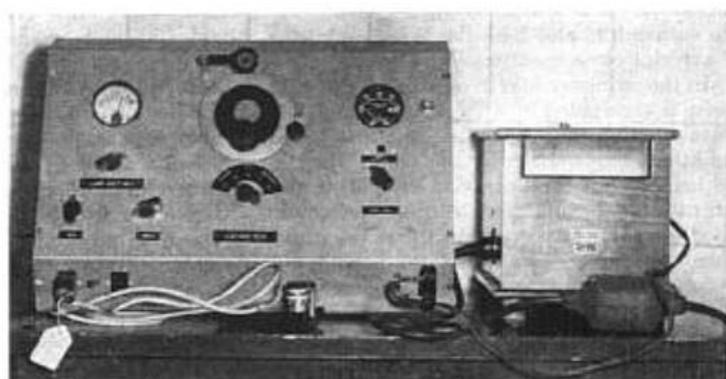


FIG. 1b. Adjustment dials on oximeter and galvanometer recording scale are shown.

Abb.3 Mallikans Oxymeter mit Galvanometer

Der Nachteil von Mallikans Oxymeters war, dass die Sonde groß war und dadurch nicht für kleinen Patienten geeignet war, außerdem war die kontinuierliche Anwendung des Oxymeters mit hohem Risiko für lokale Verbrennungen der Ohrmuschel verbunden.<sup>3</sup>

Im Jahr 1948 ergänzte Earl Wood<sup>5</sup> Mallikans Oxymeter mit einem besseren Infrarotfilter und Hinzunahme eines aufblasbaren Ballons, der eine kurzzeitige lokale Ischämie der Ohrmuschel hervorrief. Ziel war es einen Nullfluss zur initialen Nullkalibrierung zu erzeugen. Dementsprechend konnten die absoluten Sauerstoffsättigungswerte gemessen werden. Dennoch waren die Messungen aufgrund der Blutpigmente (Methämoglobin, Carboxyhämoglobin, Sulfhämoglobin, sowie reduziertes Hämoglobin) nicht zuverlässig, sodass dieses Gerät in der Praxis nicht etabliert werden konnte.

Der amerikanische Chirurg Robert Shaw konstruierte im Jahr 1964 ein kalibrierbares Oxymeter<sup>6</sup>. Mit Hilfe von insgesamt 8 Wellenlängen konnten zusätzlichen Daten zur Berechnung der tatsächlichen Sauerstoffsättigung aufgenommen werden. Das Gerät wurde im Jahr 1970 von der Firma *Hewlett-Packard* hergestellt. Es war sehr schwer, groß und teuer, sodass es nur eine begrenzte Anwendung (a.e. in der Forschung, im Herzkatheterlabor und in der Physiologie) fand.

Im Jahr 1972 erforschte Takuo Aoyagi<sup>7</sup> ein Verfahren zur nicht-invasiven Messung des Herzzeitvolumens durch Farbstoffdilution mit Hilfe eines Oxymeters. Er balancierte das Rot- und Infrarotsignal so, dass die Pulsartefakte, die eine akkurate Messung verhinderten, ausgeschlossen werden konnten. Anschließend stellte er fest, dass diese pulsatilen Veränderungen im roten und infraroten Signal für die Messung der Sauerstoffsättigung benutzt werden konnten.

Die Arbeit von Dr. Aoyagi führte im Jahr 1974 zur Herstellung des ersten kommerziell erhältlichen Pulsoxymeters.<sup>8</sup>

Über die nächsten 10 Jahre zeigte sich eine rasche Entwicklung der Pulsoxymetrietechnologie. Vom Jahr 1976 bis zum Jahr 1980 wurde das von Minolta hergestellte Gerät *Oximet MET 1471*, welches über einen Fingersensor und ein Glasfaserbündel verfügte, von drei Arbeitsgruppen von Anästhesisten aus Japan klinisch getestet. Die Ergebnisse zeigten eine sehr gute Reaktion auf Hypoxämie mit einer Messgenauigkeit von 5%.<sup>9,10,11</sup> Die Verbesserungen der Diodentechnologie führten dazu, dass mehrere amerikanische Start-ups (*Biox Technology, Nellcor*) auf dem Gebiet der Pulsoxymetrie investieren wollten.<sup>113</sup> Dies

trug zu einer kommerziellen Produktion und raschen Entwicklung der Technologie bei, sodass im Jahr 1986 die Pulsoxymetrie durch die ASA (*American Society of Anaesthesiologists*) zum Standardverfahren erklärt wurde.<sup>113,114</sup>

Während die Pulsoxymetrie in den Industrieländern mittlerweile als Standard für alle Patienten gilt, die eine Sedierung oder Narkose bekommen, ist sie in den Entwicklungsländern immer noch nicht ausreichend verfügbar. 2016 identifizierte die Weltgesundheitsorganisation (WHO) weltweit die Pulsoxymetrie zusammen mit Checklisten für chirurgische Sicherheit und bessere Trainings) als ein Instrument zur Verbesserung der Sicherheit in OP-Sälen.<sup>115</sup>

### **1.3.1. Multiwellenlängen-Pulsoxymeter**

2002 berichtete Aoyagi über das erste Multiwellenlängen-Pulsoxymeter. Ziel war die Messgenauigkeit zu verbessern, allerdings wurde festgestellt, dass durch die Verwendung von zusätzlichen Wellenlängen, die "Dyshämoglobine" (Carboxyhämoglobin und Methämoglobin) gemessen werden konnten.<sup>85</sup> Das erste Multiwellenlängen-Pulsoxymeter (mit 8 Wellenlängen) wurde im Jahr 2005 auf den Markt gebracht.<sup>86</sup>

Im Jahr 2008 veröffentlichte das Unternehmen *Masimo Corp.*, mit der nicht-invasiven Messung der gesamten Hämoglobinkonzentration eine weitere Innovation in der Multiwellenlängen-Pulsoxymetrie.<sup>87</sup>

Die Multiwellenlängen-Pulsoxymeter weisen ein breites Analysespektrum auf, das mit der CO-Oxymetrie bei der Blutgasanalyse vergleichbar sein sollte. Dafür werden diese Pulsoxymeter als Puls CO-Oxymeter bezeichnet.

### **1.4. Grundlagen des Funktionsprinzips**

Dem Hauptprinzip der Pulsoxymetrie liegt die Spektralanalyse zugrunde.<sup>13</sup> Das Oxy- und Desoxyhämoglobin weisen unterschiedliche Absorptionseigenschaften für das Licht im Nahinfrarot und Rotspektrum auf. Im Gegensatz zu den Lichtwellen im Infrarot, Blau-, Grün- und Gelbspektrum, die fast komplett vom Gewebe und Wasser resorbiert werden, durchdringen die Lichtwellen im Nahinfrarot und Rotspektrum das Gewebe vollständig.<sup>14</sup>



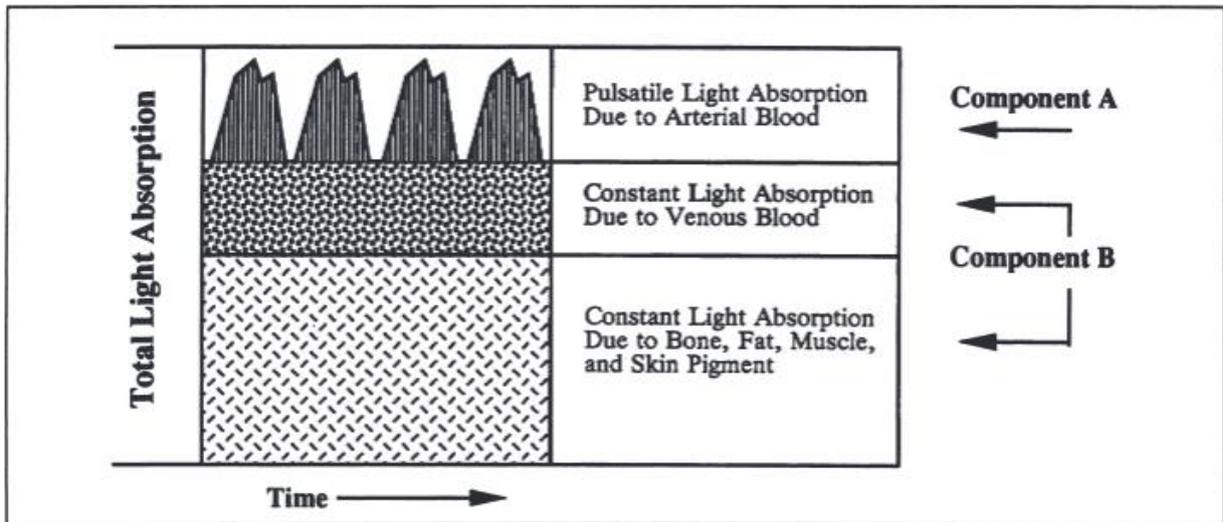


Abb. 5 Schematische Darstellung der Lichtabsorption durch ein Pulsoxymeter während des Herzzyklus. Component A – wechselnde pulsatile Absorptionskomponente (AC, *alternating current*), Component B – stabile, nicht-pulsatile Basisabsorption (DC, *direct current*). Das rote und infrarote Licht, das im arteriellen Kompartiment absorbiert wird, steigt und sinkt ebenfalls mit der Systole bzw. Diastole, was auf die Zunahme bzw. Abnahme des Blutvolumens zurückzuführen ist.<sup>16</sup>

Die Pulsoxymeter berechnen das Modulationsverhältnis (R) durch Vergleich der Absorption der AC und DC für beide Wellenlängen – Rot und (nah-) Infrarot:

$R = (A_{1,AC}/A_{1,DC}) / (A_{2,AC}/A_{2,DC})$ , wobei A – Absorption, 1 – rotes Licht, 2 – infrarotes Licht (IR) darstellt.<sup>14,19</sup>

R ist ein Doppelverhältnis der pulsierenden und nicht pulsierenden Komponenten der Rotlichtabsorption zur IR-Lichtabsorption.<sup>14</sup> Dementsprechend wird die Absorption des roten Lichts vom Desoxyhämoglobin bei einer niedrigen Sauerstoffsättigung größer, was zu einem höheren R-Wert führt und umgekehrt – bei einer höheren Sauerstoffsättigung ist der R-Wert niedriger.

Die mathematischen Grundlagen der Pulsoxymetrie lassen sich durch eine Anpassung des Lambert-Beer-Gesetzes erklären, das die theoretische direkte Beziehung zwischen der Sauerstoffsättigung und R abbildet.<sup>15</sup> Zu diesem Zweck muss das Lambert-Berr-Gesetz modifiziert werden, sodass die Formel lautet:

$$SaO_2 = \frac{\epsilon_{D1} - R\epsilon_{D2}}{R(\epsilon_{O2} - \epsilon_{D2}) + (\epsilon_{D1} - \epsilon_{O1})}, \quad 19,20,21$$

wobei  $\epsilon_D$  und  $\epsilon_O$  die Extinktionskoeffizienten entsprechend für das Desoxyhämoglobin und Oxyhämoglobin sind. Mit 1 und 2 werden entsprechend das rote und infrarote Licht bezeichnet.

Geringe Unterschiede der Extinktionskoeffizienten können zu erheblichen Fehlern bei der Quantifizierung der Konzentrationen der Hämoglobinderivate führen.<sup>23</sup>

Dementsprechend ist diese Gleichung nur dann gültig, wenn zwei Umstände erfüllt sind:

- a. Die Lichtabschwächung im Gewebe darf nur auf die Absorption durch das Hämoglobin ohne zusätzlichen Streueffekte durch das umliegende Gewebe zurückgeführt werden.
- b.  $AC/DC \ll 1$ . Dies bedeutet, dass die Gleichung nur im höheren Sauerstoffsättigungsbereich gültig ist.<sup>22</sup>

*In vivo* ist die einfache Anwendung des Lambert-Beer-Gesetzes nicht gegeben. Sowohl das sichtbare als auch das (nah-) infrarote Licht werden beide stark vom menschlichen Gewebe (Erythrozyten, Hautzellen und anderen Zellmembranen) gestreut - einige der emittierten Photonen wandern nur kürzeren Strecken zwischen der Lichtquelle und dem Sensor. Einige andere Photone wiederum streuen weiter von dieser Linie weg und werden schlussendlich entweder vom Sensor erfasst oder gehen verloren. Dementsprechend ist die Interaktion mit dem Oxy- und Desoxyhämoglobin für die einzelnen Photonen sehr unterschiedlich.<sup>24,25,26</sup>

Zusammenfassend, da es nicht genug Daten zum Verhältnis der Weglängen und zu den Extinktionskoeffizienten des Oxy- und Desoxyhämoglobins gibt, wird die Beziehung zwischen den tatsächlichen  $aSO_2$ -Werten und dem vom Pulsoxymeter gemessenen Parameter R für jedes Gerät durch Kalibrierung ermittelt.<sup>19,26</sup> Dies bedeutet, dass die theoretischen Algorithmen zugunsten von empirischen Algorithmen aufgegeben wurden. Die meisten derzeit verwendeten Pulsoxymeter basieren ihre Kalkulationen auf "Kalibrierungskurven", die aus Studien an gesunden Probanden hergeleitet wurden.<sup>25</sup>

Hierzu untersuchten die Hersteller untersuchen eine Gruppe von gesunden, nicht rauchenden männlichen Probanden mit gemessenem Methämoglobin und Carboxyhämoglobin von weniger als 2 Prozent und ließen sie verschiedene hypoxische Gasgemische einatmen, um Sauerstoffsättigungen zwischen 70 und 100 Prozent zu erreichen.<sup>17,18</sup> Die Pulsoxymeter verfügen über einen Mikroprozessor, der den gemessenen R-Wert mit Hilfe der Kalibrierungskurven in die Sauerstoffsättigung umwandelt.<sup>14,17</sup>

## 1.5. Limitationen und Fehlerquellen

Die Pulsoxymetrie hat diverse Limitationen, die bei der Verwendung des Verfahrens berücksichtigt werden sollen.

### 1.5.1. Erkennung von Hyperoxämie

Die Sauerstoff-Hämoglobin Bindungskurve (*Abb. 1*) beschreibt die Beziehung zwischen dem arteriellen Sauerstoffpartialdruck (X-Achse) und der arteriellen Sauerstoffsättigung (Y-Achse) – zu jedem PaO<sub>2</sub> gehört eine bestimmte Sauerstoffsättigung. Im oberen Bereich der Kurve (aSO<sub>2</sub>>94%) nimmt die Sauerstoffsättigung nur geringfügig zu, wenn der PaO<sub>2</sub> ansteigt.<sup>27,28</sup> Dies kann beispielsweise potenziell problematisch für Frühgeborene sein, die zusätzlichen Sauerstoff erhalten. Hier entstünden bei höherem Sauerstoffpartialdruck Sauerstofftoxizität und somit oxidativer Stress.<sup>29</sup>

Bei den erwachsenen Patienten ist die Hyperoxämie mit einem gestörten Kapillarfluss, vermindertem Herzzeitvolumen und erhöhtem systemischen Gefäßwiderstand, Hämolyse und Mikroaeroembolien, sowie einem schlechteren Outcome verbunden.<sup>30,33</sup>

Während des kardiopulmonalen Bypasses bei Kindern mit Ventrikelseptumdefekt und pulmonaler Hypertonie minimiert ein normoxämisches Vorgehen das mit der Herz-Lungen-Maschine verbundene systemische Hyperinflammationssyndrom.<sup>31</sup>

Eine retrospektive Studie bei 5406 beatmeten Patienten zeigte, dass die zusätzliche Sauerstoffgabe bei einer Sauerstoffsättigung von über 95% in den ersten 24 Stunden einer maschinellen Beatmung mit einem erhöhten Risiko eines Multiorganversagens am Tag 7 nach der Aufnahme, sowie einer erhöhten Mortalität bei kritisch kranken Kindern, verbunden ist.<sup>32</sup>

Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2022 mit 27 555 Patienten ergab, dass die Sauerstofftherapie bei kritisch kranken Kindern ab einer bestimmten Dosis schädlich sein kann und somit Sauerstoff mit Vorsicht verabreicht werden sollte.<sup>34</sup>

Dementsprechend sollte die Pulsoxymetrie mit Berücksichtigung der Limitationen der Sauerstoffsättigungsmessung im oberen Sättigungsbereich verwendet werden.

## 1.5.2. Kalibrierung und Messgenauigkeit

### a. Kalibrierung

Die genaue Kalibrierung ist eine große Herausforderung, da derzeit keine sicheren Kalibrierungsverfahren außer den empirischen Methoden existieren.<sup>37</sup> (s. Grundlagen des Funktionsprinzips)

Ein zuverlässiger Kalibrierungsalgorithmus ist besonders wichtig für die Anwendung der Pulsoxymetrie bei Sättigungen unter 70%, wo die derzeitigen empirischen Ansätze eine schlechte Performance zeigen – d.h. der Standardfehler bei einer Sauerstoffsättigung von 50% kann bis zu 20% betragen.<sup>38,39</sup>

### b. Messgenauigkeit

Die unzureichende Messgenauigkeit der Pulsoxymetrie im unteren Sauerstoffsättigungsbereich wurde erstmals vor mehr als 40 Jahre beschrieben. 1980 ergab die klinische Studie der Autoren Sarnquist et. al<sup>12</sup> eine deutliche Unterschätzung der Hypoxämie vom Sauerstoffsättigungsgerät – bei einer tatsächlichen Sauerstoffsättigung von 50% wurde vom Gerät einen Wert von 70% gemessen. Diese Daten zeigten, dass die Messgenauigkeit im unteren Sauerstoffsättigungsbereich verbesserungswürdig war. Die Problematik wurde in der Folge in einer Vielzahl von Studien an Erwachsenen und Tieren evaluiert.<sup>82,116-129</sup>

Heutzutage wird die Ermittlung der Messgenauigkeit, definiert als Accuracy root mean squared (Arms), von den Herstellern verlangt. Arms soll nach der von FDA (Food and Drug Administration) angegebenen Formel:

$$A_{rms} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (SpO_{2i} - SaO_{2i})^2}{n}}$$

berechnet werden.

Dieser Wert soll laut der Norm ISO 80601-2-61:2011.1 durch Untersuchungen bei gesunden Erwachsenen mit einer gleichen Anzahl von Proben im Bereich von 70-100% bestimmt werden.<sup>41</sup> In diesem Bereich müssen die Pulsoxymeter akkurat messen.

Bezüglich der Messgenauigkeit der Pulsoxymeter bei Neugeborenen, empfiehlt die FDA im Dokument "Pulse Oximeters – Premarket Notification Submission [510(k)s]"

Leistungsberichte mit erwachsenen Probanden. Zusätzliche arterielle Blutgasanalysen von Neonaten werden nur dann empfohlen, wenn es sich um einen neuen oder signifikant veränderten Sensor handelt.<sup>40</sup>

Die Kalibrierung bei SpO<sub>2</sub>-Werten <80% wird nur durch Extrapolation durchgeführt und ist wahrscheinlich weniger präzise. Die meisten Hersteller der Pulsoxymeter geben eine Messgenauigkeit von ±2% an, die akzeptabel sein sollte.<sup>35</sup>

Es bleibt unklar welcher Einfluss es auf die Messgenauigkeit hätte, wenn die Mehrzahl der Kalibrierungsproben von Kindern im hypoxämischen Bereich abgenommen würden.

Verschiedene Untersuchungen haben die Messgenauigkeit der Pulsoxymeter im Vergleich zur arteriell gemessenen Sauerstoffsättigung bei Kindern mit zyanotischen Herzfehlern und respiratorischer Insuffizienz analysiert. Die entsprechenden Studienergebnisse, unterteilt in Subgruppen, sind in Tabellen 1, 2 und 3 zusammengefasst. Bias ist die Differenz zwischen SpO<sub>2</sub> und aSO<sub>2</sub>. Als Präzision ist die Standardabweichung (SD) gekennzeichnet - das durchschnittliche Bias aller Studienbeobachtungen.

Autoren	Patientenzahl	Mean Bias %	SD %	LOA	Arms %	Pulsoxymeter	Besonderheiten
Schmitt et al. [42]	47	5,8	4,8	15,4 bis -3,8	n.a.	<i>Nellcor N-100</i>	SaO <sub>2</sub> <80%, keine untere SaO <sub>2</sub> Grenze
Ross et al. [36]	319	4,8	6,0	n.a.	7,7	<i>Masimo LCNS</i> <i>Nellcor Oximax</i>	SaO <sub>2</sub> 76-80% Gesamtergebnis für Masimo und Nellcor CCHD + AHRF
Ross et al. [36]	336	6,6	6,3	n.a.	9,1	<i>Masimo LCNS</i> <i>Nellcor Oximax</i>	SaO <sub>2</sub> 81-85% Gesamtergebnis für Masimo und Nellcor CCHD + AHRF
Kim et al. [43]	68	5,7	4,1	-13,7 bis 2,3	7,2	<i>Nellcor</i> Standardsensor	SaO <sub>2</sub> 75-84,9%
Griksaitis [44]	270	2,4	12,6	-10,3 bis 15,0	1,7	<i>Masimo LNCS</i>	SaO <sub>2</sub> ≥75 keine obere SaO <sub>2</sub> Grenze
Scrimgeour [45]	272	6,1	7,7	-9,0 bis 21,1	9,8	<i>Masimo LNCS</i>	SaO <sub>2</sub> <80% Untere SaO <sub>2</sub> Grenze 40%

Tabelle 1 – Messgenauigkeit der Pulsoxymetrie bei Kindern mit zyanotischen Herzvitien und respiratorischer Insuffizienz mit Sauerstoffsättigung zwischen 75-85%. CCHD – Patienten mit angeborenen zyanotischen Herzfehlern (cyanotic congenital heart disease), AHRF – Patienten mit akutem hypoxischem Lungenversagen (acute hypoxemic respiratory failure). Berechnung von Bias, Präzision (SD), Arms, LOA

Autoren	Patientenzahl	Mean Bias %	SD %	LOA	Arms %	Pulsoxymeter	Besonderheiten
Schmitt et al. [42]	44	1,9	2,7	7,3 bis -3,5	n.a.	<i>Nellcor</i> N-100	SaO <sub>2</sub> zwischen 80-90%
Ross et al. [36]	263	4,2	5,6	n.a.	7,0	Masimo LCNS <i>Nellcor Oximax</i>	SaO <sub>2</sub> 86-90% Gesamtergebnis für Masimo und Nellcor CCHD + AHRF
Ross et al. [36]	540	1,8	4,2	n.a.	4,5	Masimo LCNS <i>Nellcor Oximax</i>	SaO <sub>2</sub> 91-95% Gesamtergebnis für Masimo und Nellcor CCHD + AHRF
Kim et al. [43]	100	3,4	3,9	-11 bis 4,2	4,8	<i>Nellcor</i> Standardsensor	SaO <sub>2</sub> > 85%
Scrimgeour [45]	243	3,0	4,6	-6,1 bis 12,0	5,5	Masimo LNCS	SaO <sub>2</sub> ≥ 80%

Tabelle 2 – Messgenauigkeit der Pulsoxymetrie bei Kindern mit zyanotischen Herzvitien und respiratorischer Insuffizienz mit Sauerstoffsättigung zwischen 85,1-90%. CCHD – Patienten mit angeborenen zyanotischen Herzfehlern (cyanotic congenital heart disease), AHRF – Patienten mit akutem hypoxischem Lungenversagen (acute hypoxemic respiratory failure). Berechnung von Bias, Präzision (SD), Arms, LOA

Autoren	Patientenzahl	Mean Bias %	SD %	LOA	Arms %	Pulsoxymeter	Besonderheiten
Schmitt et al. [42]	21	0,5	2,5	5,5 bis -4,5	n.a.	<i>Nellcor</i> N-100	SaO <sub>2</sub> > 90%
Ross et al. [36]	361	1,0	3,4	n.a.	3,6	Masimo LCNS <i>Nellcor Oximax</i>	SaO <sub>2</sub> 96-97% Gesamtergebnis für Masimo und Nellcor CCHD + AHRF

Tabelle 3 – Messgenauigkeit der Pulsoxymetrie bei Kindern mit zyanotischen Herzvitien und respiratorischer Insuffizienz mit Sauerstoffsättigung >90%. CCHD – Patienten mit angeborenen zyanotischen Herzfehlern (cyanotic congenital heart disease), AHRF – Patienten mit akutem hypoxischem Lungenversagen (acute hypoxemic respiratory failure). Berechnung von Bias, Präzision (SD), Arms, LOA

### **1.5.3. Wirkung der Hämoglobinvarianten, Hämoglobinanomalien und Hämoglobinkonzentration**

Obwohl die  $\text{PaO}_2$  und  $\text{aSO}_2$  über die Sauerstoff-Hämoglobin Bindungskurve (Abb. 1) miteinander verbunden sind, ist ihre Beziehung nicht linear. Darüber hinaus können viele Faktoren (z.B. abnormes Hämoglobin) die Form der Kurve weiter beeinflussen.<sup>46</sup> Zudem liefert die transkutan gemessene Sauerstoffsättigung nicht immer zuverlässige Informationen über die Oxygenierung des Gewebes. Dyshämoglobinmoleküle beispielsweise, die Lichtabsorptionsspitzen bei 660 oder 940 nm aufweisen, beeinflussen das Verhältnis der Lichtabsorptionswerte bei diesen Wellenlängen und führen zu falschen  $\text{SpO}_2$ -Messwerten.<sup>53</sup>

#### **a. Fetales Hämoglobin**

Das fetale Hämoglobin (HbF) ist der wichtigste Sauerstofftransporter während der Schwangerschaft. Ab der 20. Schwangerschaftswoche wird HbF schrittweise durch Erwachsenenhämoglobin (HbA) ersetzt und sinkt im Alter von sechs Monaten auf den Erwachsenennormalwert.<sup>75</sup> Bei reifen Neugeborenen kann der HbF Anteil erheblich schwanken – der Durchschnittliche HbF beträgt laut einer der größten Studien bei Neugeborenen 82%, IQR 5–100%.<sup>78</sup> HbF weist eine deutlich höhere Sauerstoffaffinität im Vergleich zum HbA auf, was die Sauerstoffextraktion aus dem Blut der Mutter über die Plazenta bei niedrigeren Sauerstoffpartialdrücken ermöglicht und zu einer Verschiebung der Sauerstoff-Hämoglobin Bindungskurve nach links führt (Abb. 1).<sup>76,77</sup> HbF hat aufgrund einer leicht abweichenden Molekularstruktur nicht das gleiche sichtbare Absorptionsspektrum wie HbA. Wenn dies nicht berücksichtigt wird, kann das Vorhandensein von HbF in einer Probe die Messung der Sauerstoffsättigung stören.<sup>110</sup>

Ein großer qualitativ hochwertiger systematischer Review bei Früh- und Neugeborenen, welcher 10 Studien umfasste, ergab einen hohen statistisch signifikanten Bias in dieser Altersgruppe. Aufgrund der physiologischen Eigenschaften des fetalen Hämoglobins könnte es zu einer Überschätzung der Sauerstoffsättigung im unteren Bereich kommen. Allerdings bleibt es unklar, ob dies allein durch den hohen HbF-Anteil im Blut von Neugeborenen erklärt werden kann.<sup>79</sup>

## b. Carboxyhämoglobin

Das Carboxyhämoglobin absorbiert bei einer Wellenlänge von 660 nm ungefähr die gleiche Menge an Licht, wie das Oxyhämoglobin. Daher stellt die gemessene transkutane Sauerstoffsättigung eine ungenaue Summierung von Oxyhämoglobin und Carboxyhämoglobin dar (Abb. 6).<sup>39,47,48</sup> Bei Verdacht auf Kohlenmonoxidvergiftung ist somit die CO-Oxymetrie für die Bestimmung der Sauerstoffsättigung anstelle der nicht-invasiven Pulsoxymetrie empfohlen.<sup>49</sup>

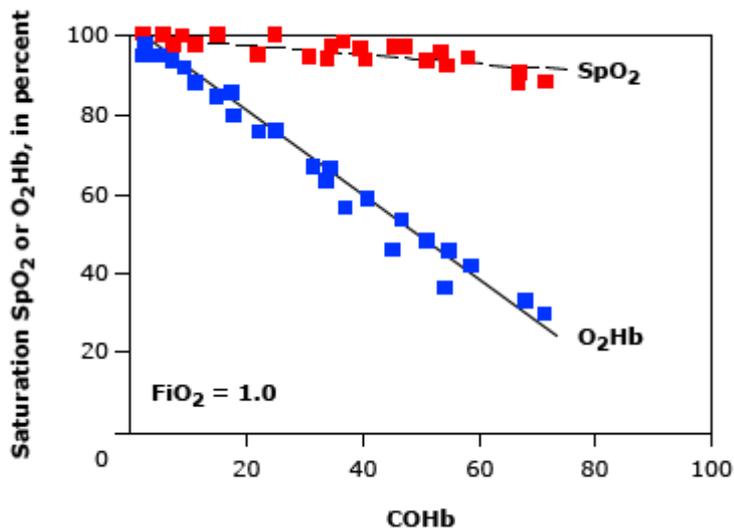


Abb. 6 – transkutan gemessene Sauerstoffsättigung und Konzentration des Oxyhämoglobins versus Carboxyhämoglobin (COHb) bei  $FiO_2=1,0$ . Es zeigt sich, dass bei einem COHb von 70% und O<sub>2</sub>Hb von 30%, die transkutan gemessene SpO<sub>2</sub> bei ungefähr 90% bleibt.

## c. Methämoglobin

Das Methämoglobin (MetHb) absorbiert die Wellenlängen von 660 und 940 nm mit den gleichen Absorptionskoeffizienten. Falls genügend MetHb im Blut vorhanden ist, um die gesamte Absorption zu dominieren, misst das Pulsoxymeter ein Absorptionsverhältnis von Rot- zu Infrarotabsorption von 1:1.<sup>50</sup> Das Verhältnis von 1,0 entspricht einer Sauerstoffsättigung von ca. 85%. Dies bedeutet, dass wenn der MetHb-Gehalt die Grenze von 30% überschreitet, das Lichtabsorptionsverhältnis ein Plateau erreicht und das Pulsoxymeter eine Sauerstoffsättigung von 82% bis 86% anzeigt, unabhängig von den tatsächlichen MetHb-Werten.<sup>51,52</sup> Das führt zu einer Unter- oder Überschätzung der tatsächlichen arteriellen Sauerstoffsättigung. Es kann von den Pulsoxymetern nicht bestimmt werden, wie hoch der tatsächliche Anteil von

MethHb ist. Dementsprechend sollte bei Verdacht auf Methämoglobinämie eine CO-Oxymetrie durchgeführt werden.<sup>49</sup>

#### **d. Sulfhämoglobin**

Sulfathämoglobinämie ist ein seltener Zustand, der durch den Kontakt mit einer schwefelhaltigen Substanz ausgelöst werden kann. Diese kann sich an Hämoglobin binden. Das Sulfhämoglobin absorbiert Licht mit einer Wellenlänge von 660 nm besser als Oxyhämoglobin, Desoxyhämoglobin und Methämoglobin. Die Absorptionseigenschaften vom Sulfhämoglobin bei einer Wellenlänge von 940 nm sind unklar.<sup>54</sup> Das Sulfhämoglobin verschiebt die Sauerstoff-Hämoglobin Bindungskurve (Abb. 1) nach rechts und gibt dadurch den Sauerstoff in der Peripherie ab, so dass die nachteiligen Auswirkungen klinisch nicht so signifikant sind, wie bei einer Methämoglobinämie. Bei einer höheren Konzentration des Sulfhämoglobins, zeigen die Pulsoxymeter tendenziell eine Sauerstoffsättigung von ca. 85%.<sup>49</sup>

Fälle von Sulfhämoglobinämie wurden nach der Einnahme von Phenacetin, Dapson und Sulfonamiden gemeldet.<sup>55,56,57</sup> Eine Sulfhämoglobinämie sollte in Betracht gezogen werden, wenn eine niedrige Sauerstoffsättigung besteht und eine Methämoglobinämie ausgeschlossen wurde. Eine Diagnostik mittels CO-Oxymetrie ist nicht möglich, da sich das Sulfhämoglobin vom MethHb nicht unterscheiden lässt. Im Gegensatz zu den Patienten mit Methämoglobinämie, sprechen die Patienten mit einer Sulfhämoglobinämie auf eine Therapie mit Methylenblau nicht an, was ein diagnostischer Hinweis sein kann.<sup>58</sup>

#### **e. Sichelzellanämie**

Bei Patienten mit Sichelzellanämie (SCD) besteht das Risiko einer Hypoxämie, verursacht durch verschiedene pulmonale Komplikationen. Eine prospektive Studie bei 21 Kindern mit SCD ergab einen klinisch nicht signifikanten Unterschied zwischen den arteriell gemessenen Sauerstoffsättigungen und der Pulsoxymetrie.<sup>59</sup> Zu signifikanten Diskrepanzen bei den Messungen kommt es bei Patienten während einer vasookklusiven Krise. Dementsprechend sollten in diesen Fällen die SpO<sub>2</sub>-Werte mit Vorsicht interpretiert werden und durch eine arterielle Blutgasanalyse ergänzt werden.<sup>60</sup>

## f. Vererbte Formen von abnormalem Hämoglobin

Bis zum heutigen Tag sind mehr als 1000 Hämoglobinvarianten bekannt und es werden immer noch neue entdeckt.<sup>61</sup> Die vererbten Formen von abnormalem Hämoglobin können zu falschen SpO<sub>2</sub>-Messungen führen. Da sich diese Zustände auf vielfältige Art und Weise äußern können, müssen sie immer dann in Betracht gezogen werden, wenn ein klinischer Verdacht besteht. In diesen Fällen sollte eine Hämoglobin-Elektrophorese rechtzeitig durchgeführt werden, welche die Diagnose sichert und weitere unnötige Untersuchungen erspart.<sup>61</sup> In der Tabelle 4 sind verschiedene Fallberichte von Kindern mit Hämoglobinvarianten zusammengefasst.

Hämoglobinvariant	Mutation	Bias (SpO <sub>2</sub> -SaO <sub>2</sub> )
<b>Hemoglobin Lancing</b> <sup>61</sup>	Punktmutation im α-Globin-Gen – Substitution an 87. Position - CAC durch CAG	-14 (SpO <sub>2</sub> 84%, SaO <sub>2</sub> 98%)
<b>Bonn</b> <sup>62</sup>	Punktmutation im α-Globin-Gen Substitution an 87. Position – Histidine durch Asparaginsäure	-10,3 (SpO <sub>2</sub> 87%, SaO <sub>2</sub> 97,3%)
<b>Köln</b> <sup>63,64</sup>	Punktmutation im β-Globin-Gen – Substitution an 98. Position – Valin durch Methionin	-10,9 (SpO <sub>2</sub> 89%, SaO <sub>2</sub> 99,9%)
<b>Cheverly</b> <sup>65,66</sup>	Punktmutation im β-Globin-Gen – Substitution an 45. Position – Phenilalanin durch Serin	-15 (SpO <sub>2</sub> 85%, SaO <sub>2</sub> 100%)

Tabelle 4 – Messgenauigkeit der Pulsoxymetrie bei Patienten mit bekannten Hämoglobinvarianten

## g. Hämoglobinkonzentration

Lee et al.<sup>130</sup> haben den Einfluss der Anämie auf die Messgenauigkeit der Pulsoxymeter bei Hunden untersucht. Sie haben nachgewiesen, dass der Abfall des Hämatokrits unter 10%, sowie Hämatokritwerte von über 40%, mit einer schlechteren Messgenauigkeit einhergehen. Die Hypothese ist, dass bei schwerer Anämie der Unterschied zwischen dem reflektierten und transmittierten Licht durch das Oxy- und

Desoxyhämoglobin und respektive das Signal-Rausch-Verhältnis, sehr niedrig ist. Dies verschlechtert die Messgenauigkeit der Pulsoxymeter.

Andere Studien<sup>42,43</sup> bei Kindern mit zyanotischen Herzfehlern konnten keinen Einfluss der Hämoglobinkonzentration auf die Messgenauigkeit der Pulsoxymeter nachweisen.

#### **1.5.4. Bewegungsartefakte und eingeschränkte periphere Perfusion**

##### **a. Bewegungsartefakte**

Fehlmessungen durch Bewegungsartefakte führen häufig zu Fehlalarmen. In diesen Fällen kann die ungenaue, häufig niedrige SpO<sub>2</sub>-Messung zu einer unangemessenen Sauerstofftitration führen, die eine unbeabsichtigte Hyperoxämie zur Folge haben könnte.<sup>67</sup> Sowohl die Unter- als auch die Überversorgung mit Sauerstoff kann schädliche Auswirkungen für Frühgeborene, Kinder mit angeborenen Herzfehlern und Patienten mit bei Z.n. Reanimation, haben.<sup>67,68</sup> Es wurden verschiedene Algorithmen sowie eine bessere Hardware entwickelt, um die Bewegungsartefakte zu minimieren. Dies erfolgt durch eine Differenzierung zwischen dem Photoplethysmographie-Signal und dem von der Muskelaktivität ausgelösten Signal.<sup>69</sup> Die neue Technologie wies eine bessere Messgenauigkeit und Zuverlässigkeit bei Patientenbewegung auf.<sup>71</sup> Allerdings sollte in der klinischen Praxis die gemessenen SpO<sub>2</sub> Werte erst dann akzeptiert werden, wenn sichergestellt ist, dass das vom Sensor empfangene Signal von guter Qualität ist.<sup>70</sup>

##### **b. Eingeschränkte periphere Perfusion**

Die Perfusion der Fingerspitzen und Oberlappchen ist aufgrund ihrer Rolle bei der Thermoregulation größer als es für den Metabolismus erforderlich ist. Diese Organe stehen unter intensiver Kontrolle des autonomen Nervensystems. Bei niedriger Umgebungstemperatur werden die Arterien verengt, um die Wärmeabgabe zu verringern oder um eine ausreichende Blutversorgung der kritischen Kernorgane - Herz, Gehirn und Nieren - aufrechtzuerhalten. In solchen Fällen nimmt das Photoplethysmographie-Signal ab, was die Genauigkeit des Pulsoxymeters verringert.<sup>69</sup>

Die peripher gemessene Sauerstoffsättigung kann zu hoch sein, wenn die periphere Temperatur sinkt, und zu niedrig bei einer Hyperthermie, die die peripheren Blutgefäße erweitert.<sup>72</sup>

Diese Veränderungen können durch temperaturabhängige arteriovenöse Shunts in der Peripherie erklärt werden. Die ungenaue Messung der Sauerstoffsättigungswerte spiegelt wahrscheinlich eine veränderte Übertragung der arteriellen Pulsationen auf das venöse Blut im Finger wider.<sup>73</sup> Allerdings bleibt der genaue Mechanismus spekulativ und unbewiesen.<sup>74</sup>

### **1.5.5. Venenpulsationen**

Die Pulsoxymeter interpretieren jede Pulsation als arterielle. Bei Zuständen mit erhöhten venösen Pulsationen, wie z.B. Rechtsherzinsuffizienz, Trikuspidalklappeninsuffizienz, angelegtem Tourniquet oder Blutdruckmanschette über dem Sensor, etc., können die genauen Messwerte beeinträchtigt werden, da das venöse Blut in die Pulsbestimmung mitberücksichtigt wird.<sup>16</sup> Venenpulsationen können auch auftreten, wenn der Sensor zu Fest um den Finger sitzt. Bei Verdacht auf eine ungenaue Messung aufgrund von Venenpulsationen, sollte der Sensor entlastet, neu positioniert oder eine arterielle Blutgasanalyse abgenommen werden.<sup>40</sup>

### **1.5.6. Vitalfarbstoffe**

Intravenöse Farbstoffe wie z.B. Methylenblau können aufgrund ihrer besonderen Lichtabsorptionseigenschaften (starke Absorption bei 670nm Wellenlänge) bei der Pulsoxymetrie fälschlicherweise niedrige Sättigungswerte anzeigen.<sup>80,81</sup> Die Wirkung ist leicht zu erkennen und vorübergehend, da die Farbstoffe verdünnt und metabolisiert werden.<sup>50</sup>

## **1.6. Terminologie und Missverständnisse**

Die Sauerstoffsättigung kann als funktionelle  $aSO_2$  (Verhältnis von Oxyhämoglobin zu Gesamthämoglobin) oder als fraktionierte Sauerstoffsättigung -  $FHbO_2$  (Verhältnis von Oxyhämoglobin zu aktivem Hämoglobin (Oxyhämoglobin + Desoxyhämoglobin)) gemessen werden.<sup>83</sup> Diese zwei Definitionen sorgen für Missverständnisse zwischen

der von den Pulsoxymetern und von den Blutgasanalysatoren ermittelten Sauerstoffsättigungen.<sup>84</sup> Dies führt zu weiteren Fehlinterpretationen der  $SpO_2$  und zu der Feststellung, dass die Bestimmung der  $aSO_2$  instrumentenabhängig ist und es damit zwei Arten von  $aSO_2$  gibt.<sup>95</sup>

Die fraktionelle Sauerstoffsättigung  $FHbO_2$  hat eine rein analytische Definition ohne klare physiologische Bedeutung, weswegen sie im Vergleich zu  $aSO_2$  ein unspezifischer Parameter ist. Da  $FHbO_2$  von  $pO_2$ , sowie von den Dyshämoglobin-Fractionen abhängig ist, kann ein niedriges  $FHbO_2$  auf einen verminderten  $aSO_2$  oder eine erhöhte Dyshämoglobin-Fraktion oder beides hindeuten. Heutzutage geben die Blutgasanalysatoren die funktionelle Sauerstoffsättigung an, die mit der peripher gemessenen Sauerstoffsättigung von den Pulsoxymetern übereinstimmen sollte.<sup>84</sup>

### **1.7. Zielsetzung der Arbeit**

Die angeborenen Herzvitien sind die häufigsten isolierten Malformationen. Weltweit werden jedes Jahr 1,35-1,5 Millionen Kinder mit angeborenen Herzfehlern geboren. Etwa 45% davon werden mit mittelschweren oder komplexen Vitien diagnostiziert.<sup>97,98</sup> Die berichtete Inzidenz nach der Einführung der Echokardiographie liegt zwischen 8 und 12 per 1000 Neugeborenen.<sup>96</sup>

Die Anzahl der Kinder mit angeborenen zyanotischen Herzfehlern, die die palliativen Eingriffe überleben, wird immer größer.<sup>36</sup> Bei Kindern mit univentrikulärer Hämodynamik ist das Gleichgewicht zwischen der Lungen- und Systemzirkulation von großer Bedeutung. Um ein ausgeglichenes Verhältnis zwischen der Lungen- und Systemperfusion ( $Q_p:Q_s$  1:1) aufrechtzuerhalten wird eine Sauerstoffsättigung zwischen 75-85% angestrebt.<sup>99</sup> Die klinischen Entscheidungen bezüglich der stationären Aufnahme, Sauerstoffverabreichung oder des Zeitpunkts einer Herzkatheteruntersuchung, beziehungsweise Operation werden häufig anhand der Pulsoxymetrie getroffen.<sup>36,100</sup>

Bei diesen Kindern hat sich die häusliche Überwachung der Sauerstoffsättigung bei der Erkennung von lebensbedrohlichen Zuständen, wie z.B. Shuntverschluss, etabliert.<sup>107</sup> Darüber hinaus können sich Anämie, Atemwegserkrankungen und Myokarddysfunktion mit einem Abfall des Herzzeitvolumens als vermehrte Entsättigungs-Episoden manifestieren.<sup>105,106</sup>

Dementsprechend zeigt sich die Pulsoxymetrie als einer der wichtigsten Überwachungsparameter, die als "fünfte Vitalzeichen" bezeichnet wird.<sup>101,102</sup>

Studien zufolge überschätzen die Pulsoxymeter die tatsächliche Sauerstoffsättigung im unteren Bereich ( $\text{SaO}_2 < 90\%$ ) eher, was weitreichende Konsequenzen für Kinder mit angeborenen Herzfehlern haben könnte.<sup>36,42,43,44,45,103,104</sup>

Unter diesen Standpunkten könnte eine verbesserte Messgenauigkeit bei den modernen Pulsoxymetern zu einer sichereren Patientenversorgung beitragen. Voraussetzung wäre eine hohe Übereinstimmung mit dem Goldstandard, also der arteriell gemessenen Sauerstoffsättigung.

Ziel dieser prospektiven Beobachtungsstudie ist die Untersuchung der Messgenauigkeit zweier verschiedener Pulsoxymetriesysteme im Vergleich zur arteriell gemessenen Sauerstoffsättigung bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern.

### **1.8. Fragestellung der Studie:**

- (1) Stimmen die peripher gemessenen Sauerstoffsättigungswerte mit der arteriell gemessenen Sauerstoffsättigung im hypoxämischen und normoxämischen Bereich bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern überein?
- (2) Lassen sich Faktoren identifizieren, die die Messgenauigkeit der Pulsoxymeter beeinflussen?

## **2. Material und Methoden**

### **2.1. Methoden der Datenerhebung**

Die Datenerhebung erfolgte mittels zweier klinischer Informationssysteme:

1. Krankenhausinformationssystem (i.s.h. med). Darüber wurden die allgemeinen Patientendaten wie das Geschlecht, Alter, die kardiale Diagnose und die erfolgte Operation erfasst.
2. Informationssystem IntelliSpace Critical Care and Anesthesia (ICCA). Darüber wurden die Parameter erfasst, die im Rahmen der routinemäßigen postoperativen Nachsorge erhoben wurden. Entnommen wurden dabei die Körpertemperatur, Blutdruck (invasiv gemessen), Herzfrequenz, der Bedarf an

Noradrenalin, Suprarenin und Corotrop, Beatmung (ja, nein),  $\text{FiO}_2$  und das Gewicht zum Zeitpunkt der Entnahme der arteriellen Blutgasanalyse.

Zusätzliche Daten, die aus der Blutgasanalyse erhoben wurden:

- pH,  $\text{pO}_2$ ,  $\text{SaO}_2$ , BE,  $\text{pCO}_2$ , HbF, Laktatspiegel

## **2.2. Ethikantrag**

Die Genehmigung der Studie erfolgte durch die zuständige Ethikkommission an der Medizinischen Fakultät der Eberhard-Karls-Universität und am Universitätsklinikum Tübingen, Projektnummer 153/2019BO2.

## **2.3. Ablauf der Messungen**

Die nicht-invasiv gemessene Sauerstoffsättigung wurde mit Hilfe zweier Pulsoxymeter (*Nellcor Oximax* und *Philips IntelliVue X3*) mit dem jeweils zugelassenen Sensor erfasst. Beide Sensoren wurden an Finger, Zeh, Fußrücken oder Hand angebracht, im Stromgebiet der angelegten Arterie. Zur Qualitätssicherung sollte vor den Messungen die vom Pulsoxymeter angezeigte Herzfrequenz identisch mit der auf der EKG-Kurve gemessenen Herzfrequenz sein. Während der Messungen fiel kein künstliches Licht auf den Sensor. Nachdem das Pulsoxymeter für mindestens 2 Minuten eine konstante Sauerstoffsättigung anzeigte, wurde der Wert erfasst und eine Blutprobe aus dem arteriellen Katheter entnommen.

Es wurden keine Proben ausschließlich für die Studie entnommen und es wurde nicht versucht, die Sauerstoffkonzentration oder die Beatmung für die Zwecke der Studie zu verändern.

## 2.4. Nellcor Oximax Pulsoxymeter



Abb. 7 Nellcor Oximax Messsystem mit dem Sensor

Das *Nellcor Oximax* N-600x Pulsoxymeter ist geeignet für die kontinuierliche nicht-invasive Überwachung der funktionellen Sauerstoffsättigung des arteriellen Hämoglobins (SpO<sub>2</sub>) und der Pulsfrequenz. Das Gerät ist für den Einsatz bei neonatalen, pädiatrischen und erwachsenen Patienten sowie für Patienten mit sowohl guter als auch schlechter peripherer Durchblutung, in Krankenhäusern, krankenhausähnlichen Einrichtungen, bei krankenhausinternen Transporten und in der häuslichen Umgebung geeignet. Das *Oximax*-Pulsoxymetriesystem ist mit roten und infraroten lichtemittierenden Dioden (LED) gestaltet. Es misst nicht-invasiv die funktionelle Sauerstoffsättigung mit Hilfe des Lichtsignals, das mit dem Gewebe interagiert. Der Photodetektor empfängt diese elektrischen Informationen mit einem Sensor und verarbeitet sie mit Hilfe eines Algorithmus, um Echtzeitwerte von SpO<sub>2</sub>, Pulsfrequenz und Pulsamplitude zu liefern. Dem *Nellcor Oximax* System wurde vonseiten der FDA im Jahr 2006 die offizielle Marktzulassung erteilt.<sup>108</sup>

## 2.5. Philips IntelliVue X3 Monitor



Abb. 8 Philips IntelliVue Messsystem

Das Monitorsystem *Philips IntelliVue X3* bietet mehrere nicht-invasive und invasive Messungen: EKG (einschließlich Arrhythmie und ST), Atmung, SpO<sub>2</sub>, NBP, dualer invasiver Druck, Temperatur und CO<sub>2</sub>. Dem *Philips IntelliVue X3* Monitor System wurde vonseiten der FDA im Jahr 2018 die offizielle Marktzulassung erteilt.<sup>109</sup>

## 2.6. CO-Oxymetrie

Die Blutgasanalyse wurde mit dem CO-Oxymeter ABL800 Flex durchgeführt. Dies ist ein automatisiertes Analysegerät für In-vitro-Untersuchung von Blutgasen (pO<sub>2</sub>, pCO<sub>2</sub>), Elektrolyten (Na, K, Ca, Cl), Metaboliten (pH, Glucose, Laktat) und Co-Oxymetrie-Parametern (Hb, SO<sub>2</sub>, FO<sub>2</sub>Hb, Carboxyhämoglobin, Methämoglobin, Desoxyhämoglobin, fetales Hämoglobin) in Vollblutproben.

Die Messungen mit dem CO-Oxymeter erfolgen durch elektrochemische und optische Technologie. Die Sensoren zur Messung von Blutgasen und pH-Wert, Natrium, Kalium, Calcium, Chlorid, Glukose und Laktat sind elektrochemische Sensoren, die auf potentiometrischen und amperometrischen Methoden basieren.

Das optische System des ABL800 FLEX zur Messung der Co-Oxymetrie-Parameter umfasst ein Spektrophotometer mit 128 Wellenlängen.<sup>139</sup>



Abb. 9 CO-Oxymetrie Gerät ABL800 Flex

## 2.7. Vasoactive inotropic score (VIS)

Der *vasoactive inotropic score* wurde zuerst in einer Studie von Wernovsky et al.<sup>135</sup> beschrieben. Der Zweck dieses Scores war eine Quantifizierung des Umfangs der Kreislaufunterstützung bei Kindern nach arterieller Switch-Operation.

Später wurde in anderen Studien<sup>134,136,137,138</sup> nachgewiesen, dass in der pädiatrischen Population ein höherer VIS mit einem schlechteren Outcome nach herzchirurgischen Eingriffen einhergeht.

Der VIS wird Anhand der folgenden Formel, die in dieser Studie auch verwendet wurde, berechnet: Dopamine Dosis [ $\mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$ ] + Dobutamine [ $\mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$ ]+100xepinephrine Dosis [ $\mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$ ] + 50xLevosimendan Dosis [ $\mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$ ]+10xMilrinone Dosis [ $\mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$ ]+10 000xVasopressin [units  $\text{kg}^{-1} \text{min}^{-1}$ ]+100xNorepinephrine dose [ $\mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$ ]).<sup>133</sup>

## 2.8. Statistische Analyse

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe der SigmaPlot Software. Die demografischen und klinischen Daten wurden durch Berechnung von Median und Interquartilsabstand für die numerischen Variablen dargestellt. Korrelationen zwischen abhängigen (Bias) und unabhängigen (fetales Hämoglobin, Hämoglobin, Sauerstoffgehalt, VIS, MAD) spezifischen Variablen wurden mit linearer Regressionsanalyse getestet.

Ein Signifikanztest zur Erhebung der Unterschiede der Mittelwerte wurde durchgeführt. Für  $p < 0,05$  (Signifikanzniveau von 5%) wurde der Unterschied als statistisch signifikant gewertet.

Zur statistischen Auswertung der gepaarten Proben ( $SpO_2$  und  $aSO_2$ ) wurden die Bias, Präzision (SD) und Arms für jedes Pulsoxymeter berechnet. Eine graphische Darstellung der Messgenauigkeit für die Gesamtpopulation und die einzelnen Subgruppen erfolgte mit Hilfe von Bland-Altman-Diagrammen.

Der Bias ist definiert als die Differenz zwischen der nicht-invasiv gemessenen Sauerstoffsättigung und dem Goldstandard ( $SpO_2 - aSO_2$ ). Da die Variablen keine normale Verteilung zeigten, wurden Median und Interquartilsabstand für die Gesamtpopulation und die einzelnen Subgruppen berechnet.

Die Präzision ist die Standardabweichung von dieser Differenz.

Der Arms-Wert ist nach der von der FDA empfohlenen Formel

$$A_{rms} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (SpO_{2i} - SaO_{2i})^2}{n}}$$

für die Gesamtpopulation und für die einzelnen Subgruppen berechnet.<sup>41</sup>

Mit Hilfe von Bland-Altman-Diagrammen<sup>111</sup> wurde die Messgenauigkeit beider Pulsoxymeter mit dem Goldstandard verglichen, indem die mittleren Differenzen zwischen gepaarten Proben gegenüber  $aSO_2$  aufgetragen wurden. Die Streuung der

Differenzen wurde durch die *Limits of agreement* (Bias  $\pm 1,96 \times$  Standardabweichung der Differenzen SpO<sub>2</sub> – aSO<sub>2</sub>) dargestellt. Die *Limits of agreement* geben ein Intervall an, in dem 95% der Differenzwerte liegen.

Die graphische Darstellung der Variablen erfolgte in Boxplots, die den Bereich zwischen 1. und 3. Quartil, also die mittlere Hälfte der Messreihe und dazwischen den Median, umfassten.

### **3. Ergebnisse**

Artikel zur Veröffentlichung. Die dort aus dieser Arbeit verwendeten Abschnitte sind mit [143] gekennzeichnet.

#### **3.1. Patientenkollektiv**

Von Januar 2021 bis Juni 2022 erfolgte die Analyse von insgesamt 153 Messungen bei 44 Kindern (18 Mädchen und 26 Jungen) mit arterieller Sauerstoffsättigung zwischen 70-99% auf der interdisziplinären Kinderintensivstation des Universitätsklinikums Tübingen. Anhand der aSO<sub>2</sub> wurden die Messungen in 3 Subgruppen unterteilt: Gruppe 1: 66 Messungen im Sauerstoffsättigungsbereich 70-85%, Gruppe 2: 42 Messungen im Sauerstoffsättigungsbereich 85,1-94% und Gruppe 3: 45 Messungen im Sauerstoffsättigungsbereich über 94,1%. Die Eigenschaften der Patientenpopulation sind in der Tabelle (Tab. 5) dargestellt. Das durchschnittliche Alter betrug 37 (17 - 137) Tage, das durchschnittliche Körpergewicht – 4000 (3320 - 5440) g. 32 Messungen wurden präoperativ durchgeführt, 49 Messungen nach einer Korrekturoperation, 72 Messungen nach einer palliativen Operation, davon 40 Messungen nach Norwood I, 22 Messungen nach Glenn Operation und 10 Messungen nach pulmonalem Banding. Mehrfachmessungen bei Patienten erfolgten zu unterschiedlichen Zeitpunkten.<sup>143</sup>

Parameter	n = 153
Alter [d] Median (IQR)	37 (17 - 137)
Gewicht [g] Median (IQR)	4000 (3320 - 5440)
<b>Operation</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• keine</li> <li>• Norwood I</li> <li>• Glenn Operation</li> <li>• Pulmonales Banding</li> <li>• Korrekturoperation (ISTA, VSD, ASD, Fallot)</li> </ul>	n = 32 n = 40 n = 22 n = 10 n = 49
<b>Subgruppenverteilung</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gruppe 1 (aSO<sub>2</sub> 70-85%)</li> <li>• Gruppe 2 (aSO<sub>2</sub> 85,1-94%)</li> <li>• Gruppe 3 (aSO<sub>2</sub> &gt; 94,1%)</li> </ul>	n = 66 n = 42 n = 45

Tab. 5 Demographische Daten<sup>143</sup>

### 3.2. Erfasste klinische Parameter

Die folgenden klinischen Parameter wurden während der Messung erhoben (Tab. 6)

Parameter	Median (IQR)
aSO <sub>2</sub> [%]	86,9 (79,7 – 94,8)
PaO <sub>2</sub> [mmHg]	49,3 (43,2 – 69,1)
PaCO <sub>2</sub> [mmHg]	45,6 (41 – 50,3)
FiO <sub>2</sub>	0,3 (0,21 – 0,35)
HF [1/min]	127 (114 - 137)
RRsyst [mmHg]	75 (67 – 86)
RRdia [mmHg]	40 (36 - 45)
RRmit [mmHg]	53 (48 - 60)
Hb [g/dl]	13,7 (11,8 – 14,8)
VIS	2,5 (0 – 14,3)
pH	7,4 (7,36 – 7,43)
Temperatur [°C]	37 (36,8 – 37,1)
ctO <sub>2</sub> [vol %]	15,9 (14,4 – 16,8)

Tabelle 6 – Erfasste klinische Parameter im Median (Interquartilsabstand)

Bei den Probanden wurde eine arterielle Sauerstoffsättigung von 86,9 (79,7 – 94,8) %, PaO<sub>2</sub> 49,3 (43,2 – 69,1) mmHg und PaCO<sub>2</sub> 45,6 (41 – 50,3) mmHg, bei einem FiO<sub>2</sub> von 0,3 (0,21 – 0,35), gemessen. Die Herzfrequenz betrug im Median 127 (114 - 137) /min, der systolische Blutdruck 75 (67 - 86) mmHg, der diastolische 40 (36 - 45) mmHg und der mittlere Blutdruck 53 (48 - 60) mmHg. Die durchschnittliche Hämoglobinkonzentration lag bei 13,7 (11,8 – 14,8) g/dl. Der *Vasoactive inotropic score* VIS betrug im Median 2,5 (0 – 14,3). Das durchschnittliche pH lag bei 7,4 (7,36 – 7,43), Körpertemperatur bei 37 (36,8 – 37,1) °C und das ctO<sub>2</sub> bei 15,9 (14,4 – 16,8) vol%.

### 3.3. Übereinstimmung von SpO<sub>2</sub> und aSO<sub>2</sub> im gesamten Messbereich

Die aSO<sub>2</sub> Werte wurden mit der peripher gemessenen Sauerstoffsättigung von beiden Messgeräten verglichen. Die deskriptive Statistik ist in Tab. 7 dargestellt.

Gesamter Messbereich	<i>Philips IntelliVue</i>	<i>Nellcor Oximax</i>
<b>Anzahl</b>	153	153
<b>SpO<sub>2</sub> [%] Median (IQR)</b>	91 (85 – 97)	88 (82 – 95)
<b>Bias (SpO<sub>2</sub> - aSO<sub>2</sub>), Median (IQR)</b>	2,6 (0,9 – 6,2)	0,7 (-1 – 3,4)
<b>Präzision (SD)</b>	6,3	3,3
<b>Arms</b>	6,99	3,49

Tabelle 7 – Messgenauigkeit der *Nellcor Oximax* und *Philips IntelliVue* Pulsoxymeter. Berechnung des Median-Wertes der Sauerstoffsättigung mit Interquartilsabstand, Bias, Präzision (SD), Arms<sup>143</sup>

Die Messungen mit *Philips IntelliVue* zeigten einen Bias von 2,6 (0,9 – 6,2) % bei Sättigungswerten von 91 (85 - 97) % für die Gesamtpopulation, sowie eine Standardabweichung von 6,3 % und Arms von 6,99 %. Die Messungen mit dem *Nellcor Oximax* zeigten einen Bias von 0,7 (-1 – 3,4) bei Sättigungswerten von 88 (82 - 95) % für die Gesamtpopulation, sowie eine Standardabweichung von 3,3 % und Arms von 3,49 %.<sup>143</sup>

Die *Kruskal-Wallis One Way Analysis of Variance on Ranks* ergab einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den arteriell gemessenen Sauerstoffsättigungswerten und den Messungen mit *Philips IntelliVue* ( $p < 0,001$ ), sowie einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den peripher gemessenen Sauerstoffsättigungswerten mit *Philips IntelliVue* und *Nellcor Oximax* ( $p = 0,023$ ). Es wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Messungen mit dem *Oximax* und dem Goldstandard ( $p = 0,422$ ) nachgewiesen. (Abb.10)

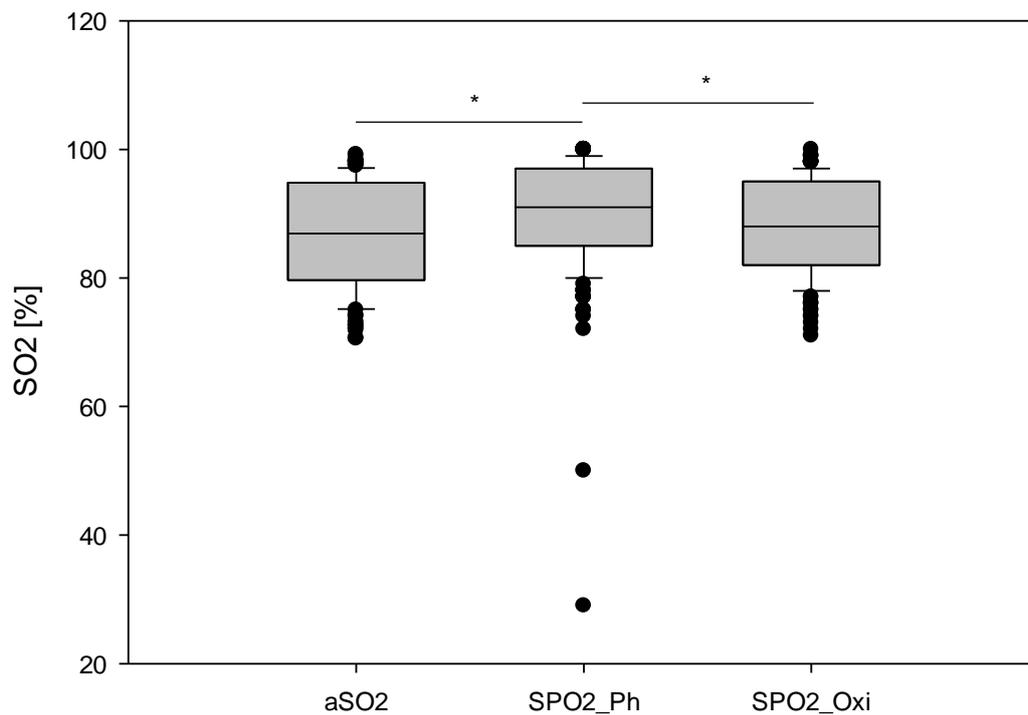


Abb. 10 - Boxplot der gemessenen Sauerstoffsättigung mit arterieller Blutgasanalyse (aSO<sub>2</sub>), *Philips IntelliVue* (SPO<sub>2</sub>\_Ph) und *Nellcor Oximax* (SPO<sub>2</sub>\_Oxi), in der Gesamtpopulation. Shapiro-Wilk Test  $p < 0,05$ . Die Varianzanalyse zeigt statistische Signifikanz der Daten: Group 1 vs. Group 2  $p < 0,001$ , Group 2 vs. Group 3  $p < 0,001$ , Group 2 vs. Group 3  $p = 0,023$ . Der Balken mit \* zeigt ein signifikantes Ergebnis in der Subgruppenanalyse an ( $p < 0,05$ ).

Der *Mann-Whitney Rank Test* ergab einen statistisch signifikanten Unterschied der Bias für beide Messgeräte ( $p < 0,001$ ) (Abb.11).<sup>143</sup>

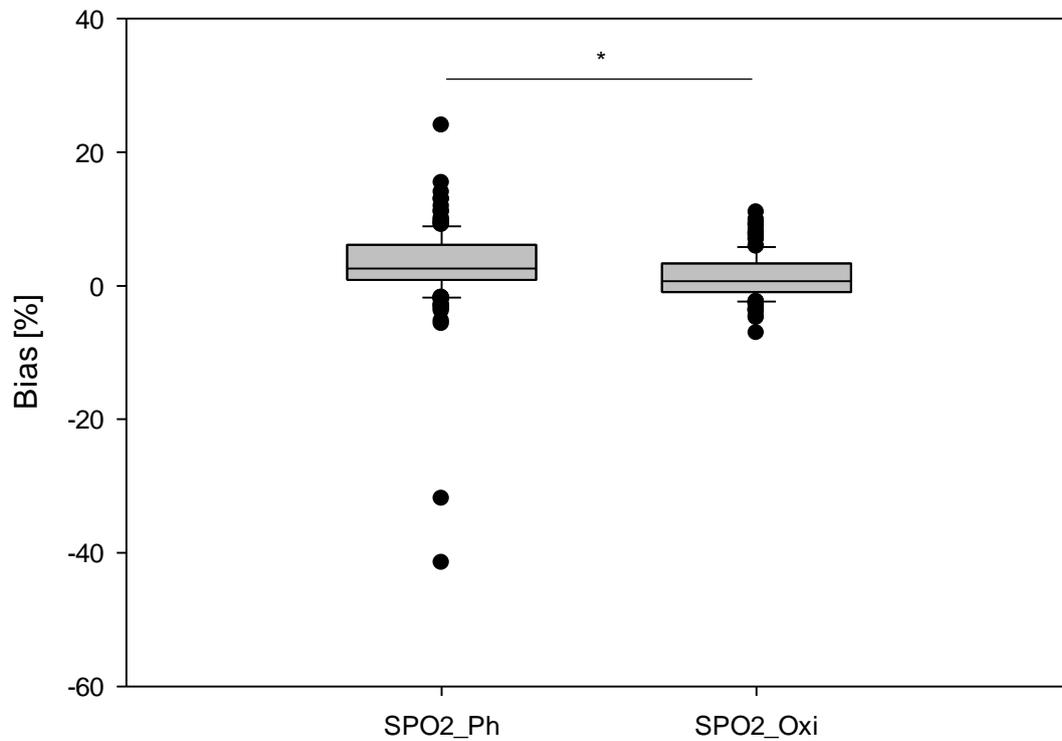


Abb. 11 Boxplot der Bias ( $SpO_2 - SaO_2$ ) für *Philips IntelliVue* (SPO2\_Ph) und *Nellcor Oximax* (SPO2\_Oxi). Der Balken mit \* zeigt ein signifikantes Ergebnis an ( $p < 0,05$ ).<sup>143</sup>

Das Bland-Altman-Diagramm zeigt einen Bias zum Goldstandard von 3,1, bei LAO von -9,23 bis 15,4 für *Philips IntelliVue* (Abb.12) und einen Bias von 1,3, bei LAO von -5,1 bis 7,7 für *Nellcor Oximax*. (Abb. 13)<sup>143</sup>

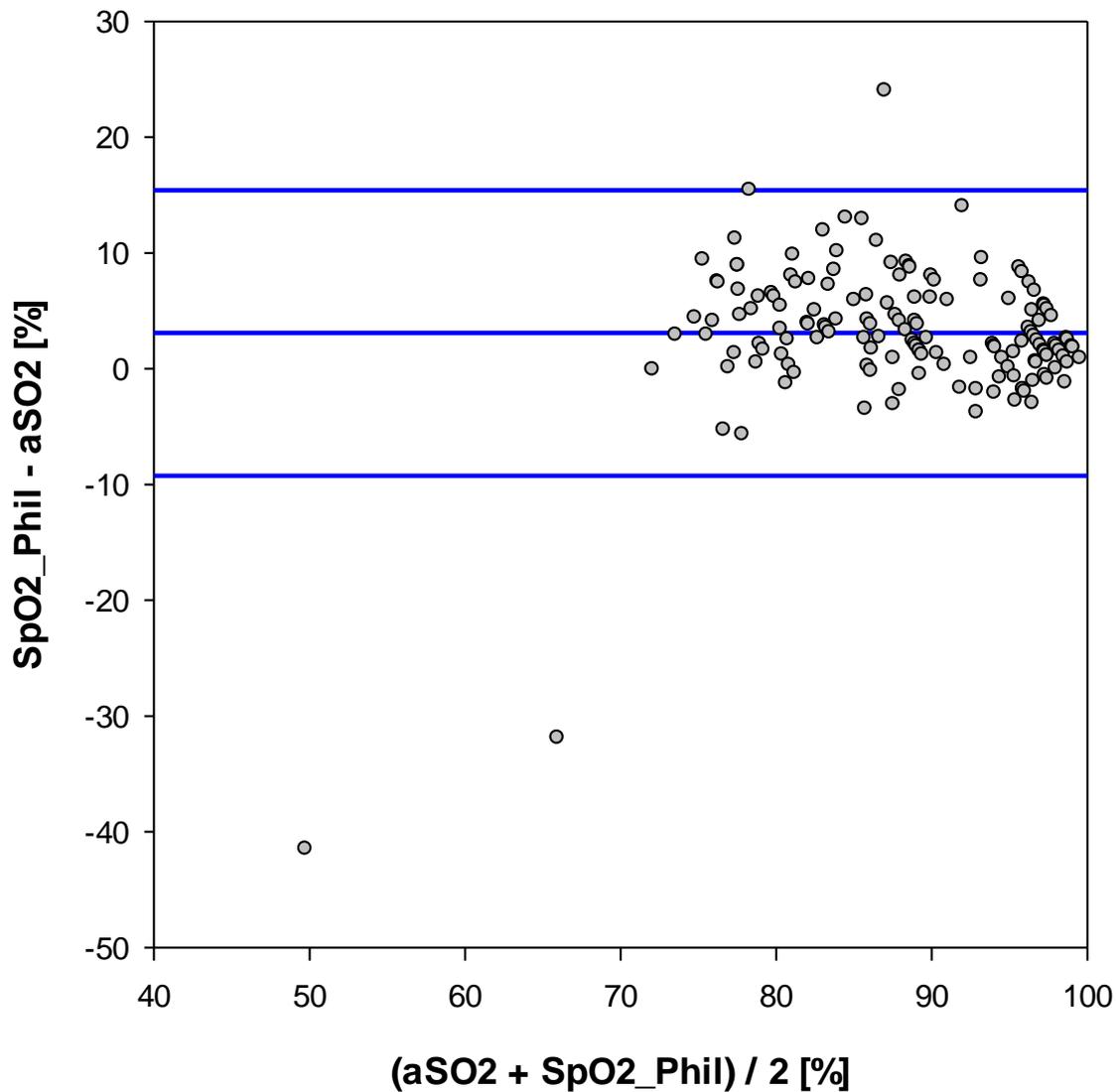


Abb. 12: Bland-Altman-Diagramm für den gesamten Messbereich: Vergleich der peripher gemessenen Sauerstoffsättigung mit *Philips IntelliVue* und arteriell gemessenen Sauerstoffsättigung. Die *Limits of agreement* (Bias  $\pm$  1,96  $\times$  Standardabweichung der Differenzen SpO2 – aSO2) geben ein Intervall an, in dem 95% der Differenzwerte liegen. LOA: -9,23; 15,4, Mean Bias 3,1. Ein Punkt entspricht eine Messung<sup>143</sup>

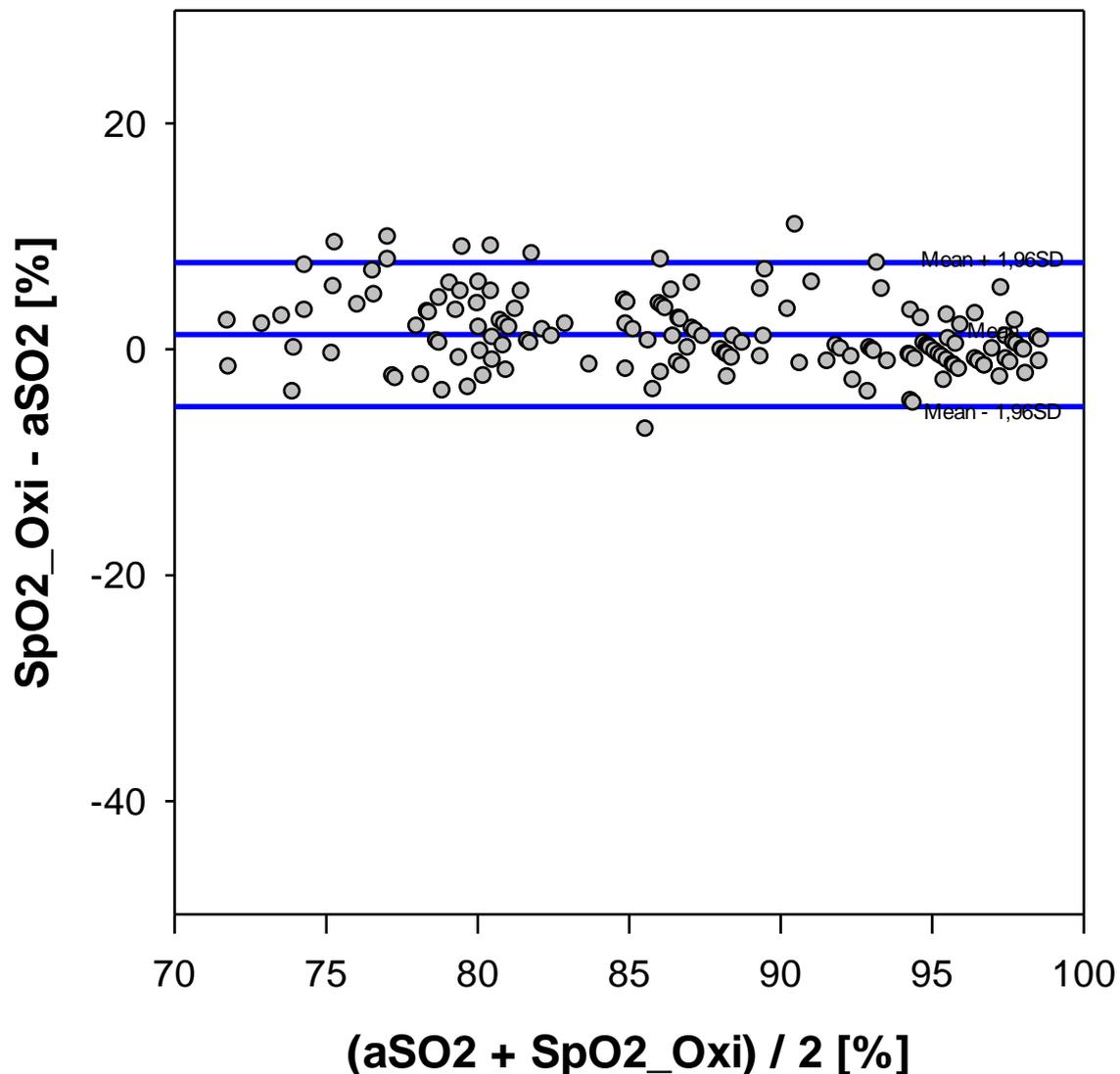


Abb. 13: Bland-Altman-Diagramm für den gesamten Messbereich: Vergleich der peripher gemessenen Sauerstoffsättigung mit *Nellcor Oximax* mit der arteriell gemessenen Sauerstoffsättigung. Die *Limits of agreement* (Bias  $\pm$  1,96  $\times$  Standardabweichung der Differenzen SpO2 – aSO2) geben ein Intervall an, in dem 95% der Differenzwerte liegen. LOA: -5,1; 7,7, Mean Bias 1,3. Ein Punkt entspricht eine Messung<sup>143</sup>

### 3.4. Messgenauigkeit in Abhängigkeit von klinischen Parametern

Um die Zusammenhänge zwischen den Bias und den unabhängigen Variablen (vasoactive inotropic Score, MAD, Sauerstoffgehalt, Hämoglobin, fetales Hämoglobin) zu untersuchen, wurden Regressionsanalysen mit Abbildung von Regressionsgeraden und Berechnung von Bestimmtheitsmaß und statistischer Signifikanz durchgeführt.

### 3.4.1. Vasoactive Inotropic score VIS

Die Regressionsanalyse ergab eine Regressionsgerade von  $y = 0,125x + 4,212$  für *Philips IntelliVue* (Abb. 14), ein Bestimmtheitsmaß von 0,058, und  $y = -0,054x + 1,798$  für *Nellcor Oximax*, sowie ein Bestimmtheitsmaß von 0,041 (Abb. 15).

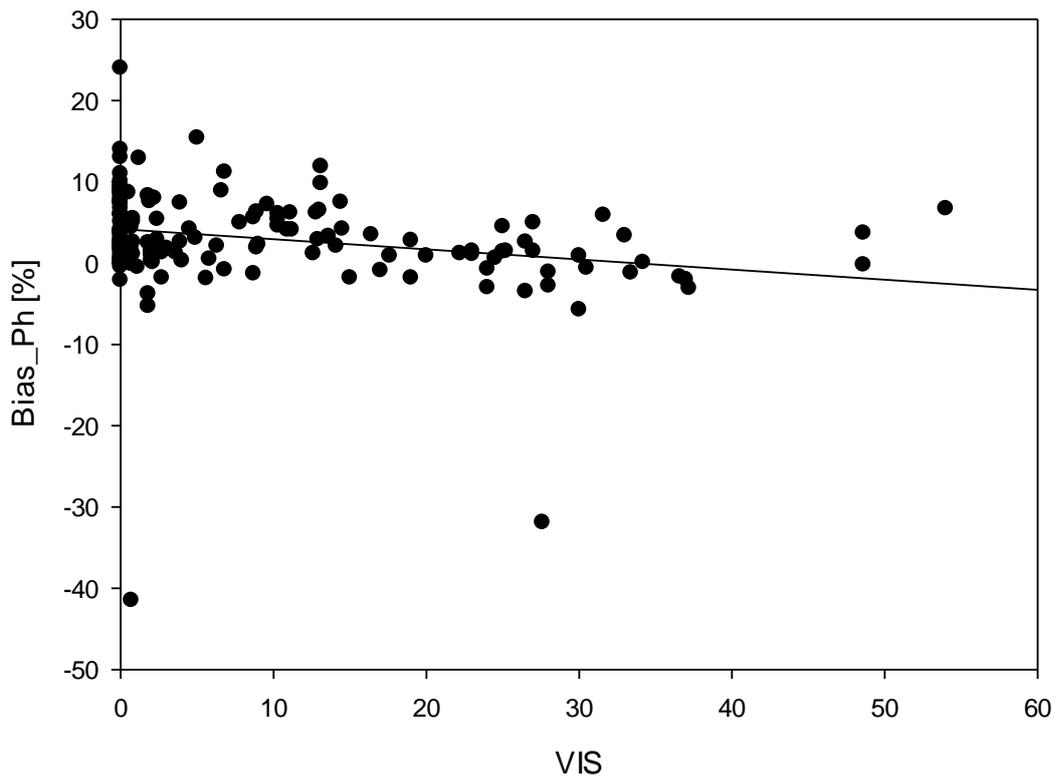


Abb. 14: Streudiagramm zur Darstellung der Abhängigkeit der Bias vom VIS bei *Philips IntelliVue* mit eingezeichneter Regressionsgerade  $y = 0,125x + 4,212$ ,  $R = 0,24$ ,  $R^2 = 0,058$ , korrigiertes  $R^2 = 0,051$ ,  $p = 0,003$ . Ein Punkt entspricht eine Messung

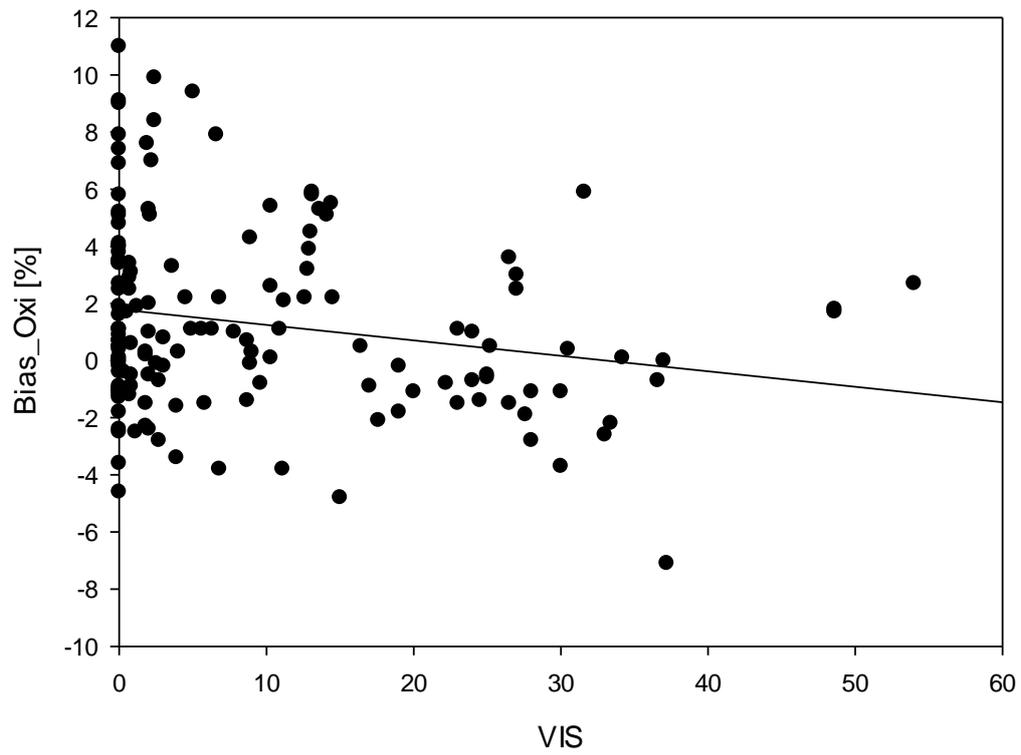


Abb. 15: Streudiagramm zur Darstellung der Abhängigkeit der Bias vom VIS bei *Nellcor Oximax* mit eingezeichneter Regressionsgerade  $y = -0,054x + 1,798$ ,  $R = 0,202$ ,  $R^2 = 0,041$ , korrigiertes  $R^2 = 0,035$ ,  $p = 0,012$ . Ein Punkt entspricht eine Messung

### 3.4.2. Hämoglobinkonzentration

Die Regressionsanalyse ergab eine Regressionsgerade von  $y = 0,438x - 2,805$  für *Philips IntelliVue* (Abb. 16), ein Bestimmtheitsmaß von 0,02, und  $y = 0,561x - 6,219$  für *Nellcor Oximax*, sowie ein Bestimmtheitsmaß von 0,119 (Abb. 17).

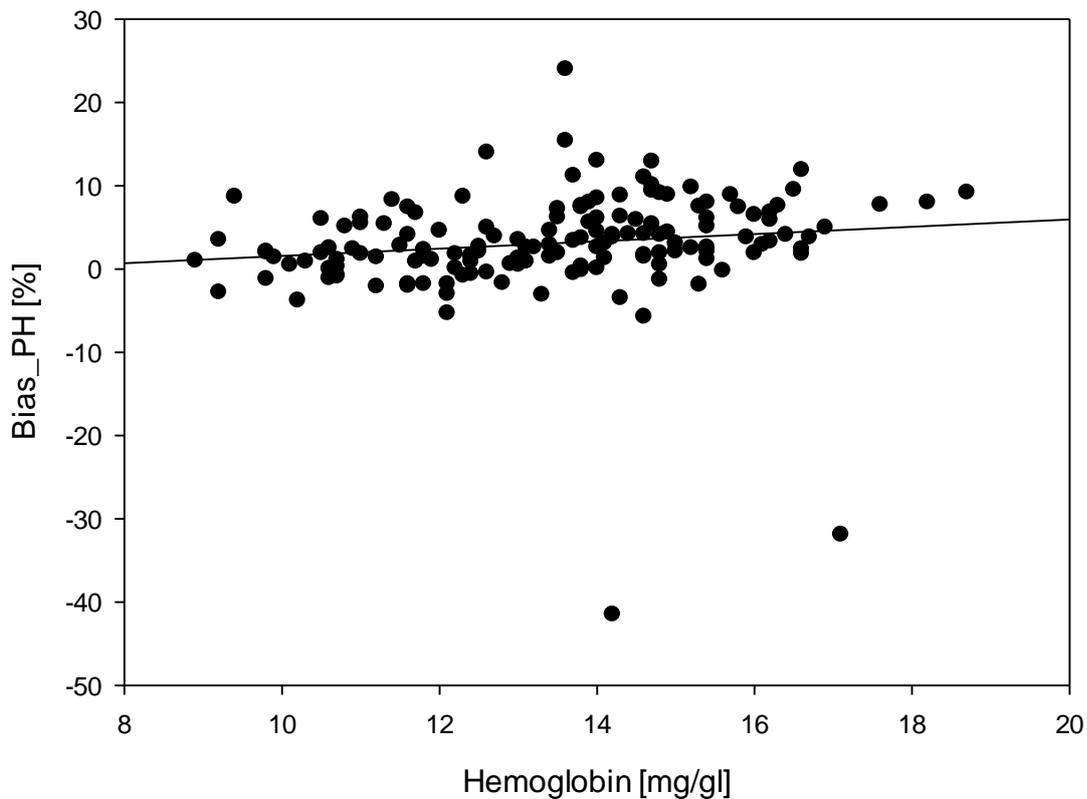


Abb. 16: Streudiagramm zur Darstellung der Abhängigkeit der Bias von der Hämoglobinkonzentration bei *Philips IntelliVue* mit eingezeichneter Regressionsgerade  $y = 0,438x - 2,805$ ,  $R = 0,143$ ,  $R^2 = 0,02$ , korrigiertes  $R^2 = 0,014$ ,  $p = 0,079$ . Ein Punkt entspricht eine Messung

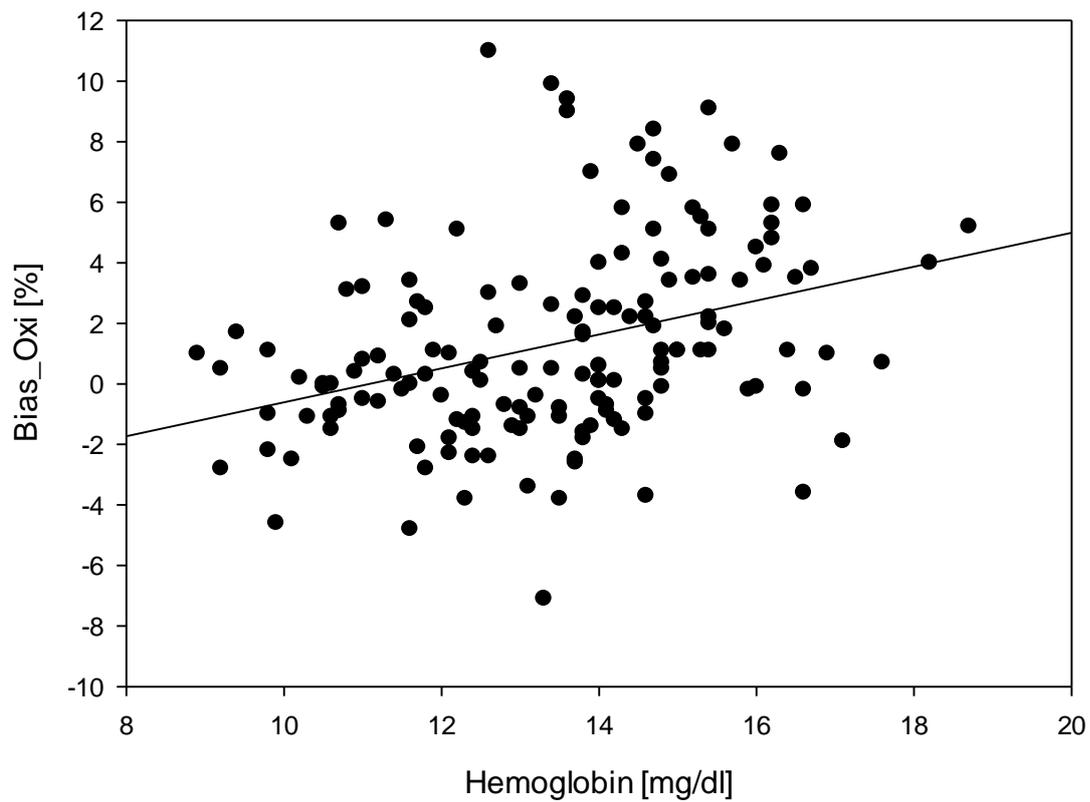


Abb. 17: Streudiagramm zur Darstellung der Abhängigkeit der Bias von der Hämoglobinkonzentration bei *Nellcor IntelliVue* mit eingezeichneter Regressionsgerade  $y = 0,561x - 6,219$ ,  $R = 0,353$ ,  $R^2 = 0,125$ , korrigiertes  $R^2 = 0,119$ ,  $p < 0,001$ . Ein Punkt entspricht eine Messung

### 3.4.3. Sauerstoffgehalt

Die Regressionsanalyse ergab eine Regressionsgerade von  $y = 0,161x + 0,535$  für *Philips IntelliVue*, ein Bestimmtheitsmaß von 0,003 (Abb. 18), und  $y = 0,121x - 0,616$ , sowie ein Bestimmtheitsmaß von 0,006 für *Nellcor Oximax* (Abb. 19).

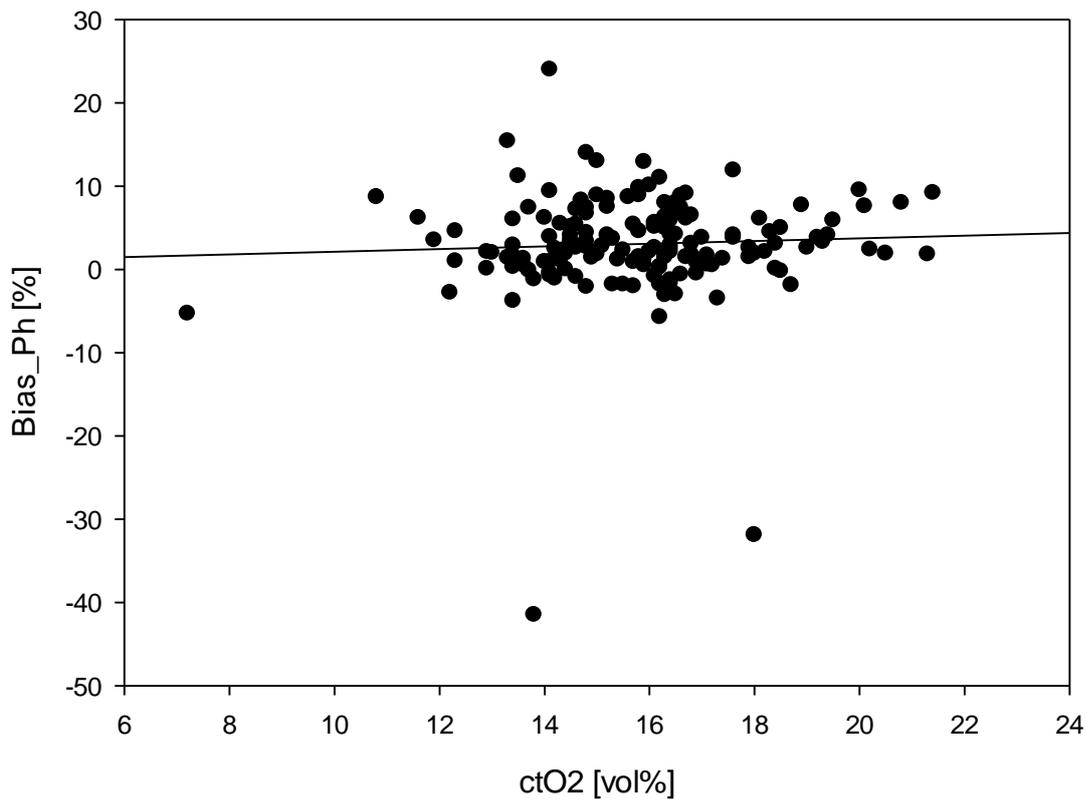


Abb. 18: Streudiagramm zur Darstellung der Abhängigkeit der Bias vom Sauerstoffgehalt bei *Philips IntelliVue* mit eingezeichneter Regressionsgerade  $y = 0,161x + 0,535$ ,  $R = 0,054$ ,  $R^2 = 0,003$ , korrigiertes  $R^2 = 0$ ,  $p = 0,507$ . Ein Punkt = eine Messung

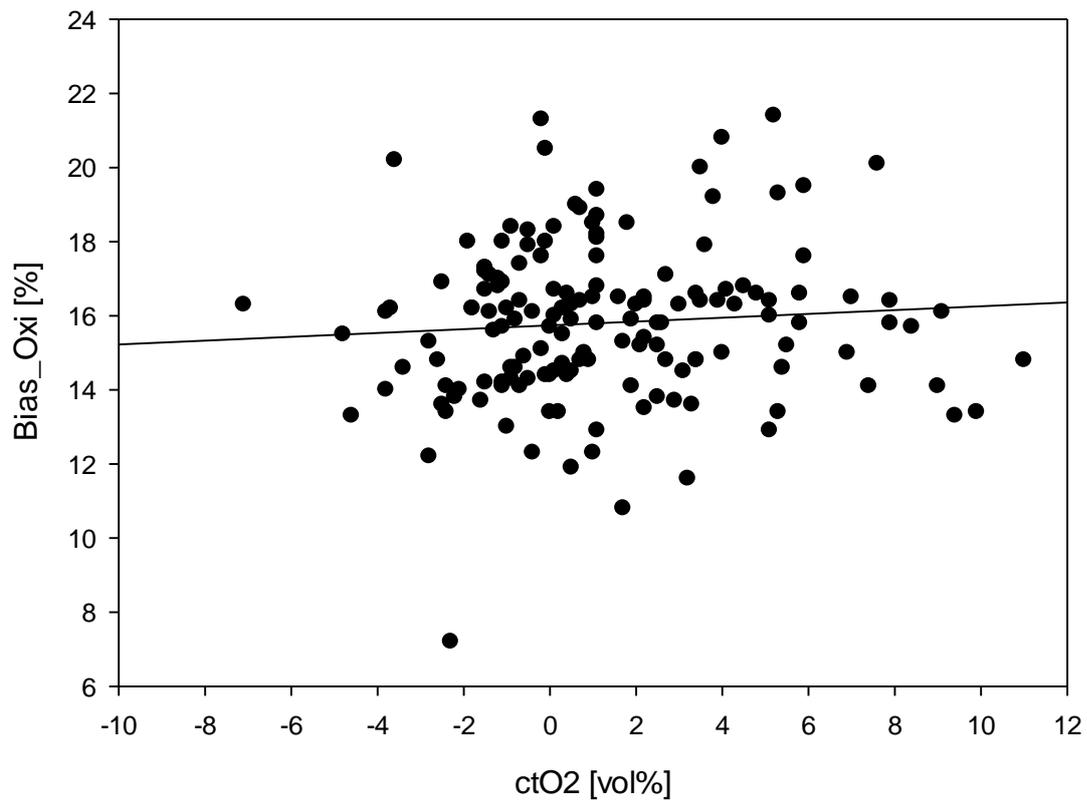


Abb. 19: Streudiagramm zur Darstellung der Abhängigkeit der Bias vom Sauerstoffgehalt bei *Nellcor Oximax* mit eingezeichneter Regressionsgerade  $y = 0,121x - 0,616$ ,  $R = 0,079$ ,  $R^2 = 0,006$ , korrigiertes  $R^2 = 0$ ,  $p = 0,332$ . Ein Punkt entspricht eine Messung

### 3.4.4. Mittlerer arterieller Druck

Die Regressionsanalyse ergab eine Regressionsgerade von  $y = 0,017x + 0,385$  für *Philips IntelliVue*, ein Bestimmtheitsmaß von 0,003 (Abb. 20), und  $y = 0,017x + 0,385$ , sowie ein Bestimmtheitsmaß von 0,003, für *Nellcor Oximax* (Abb. 21).

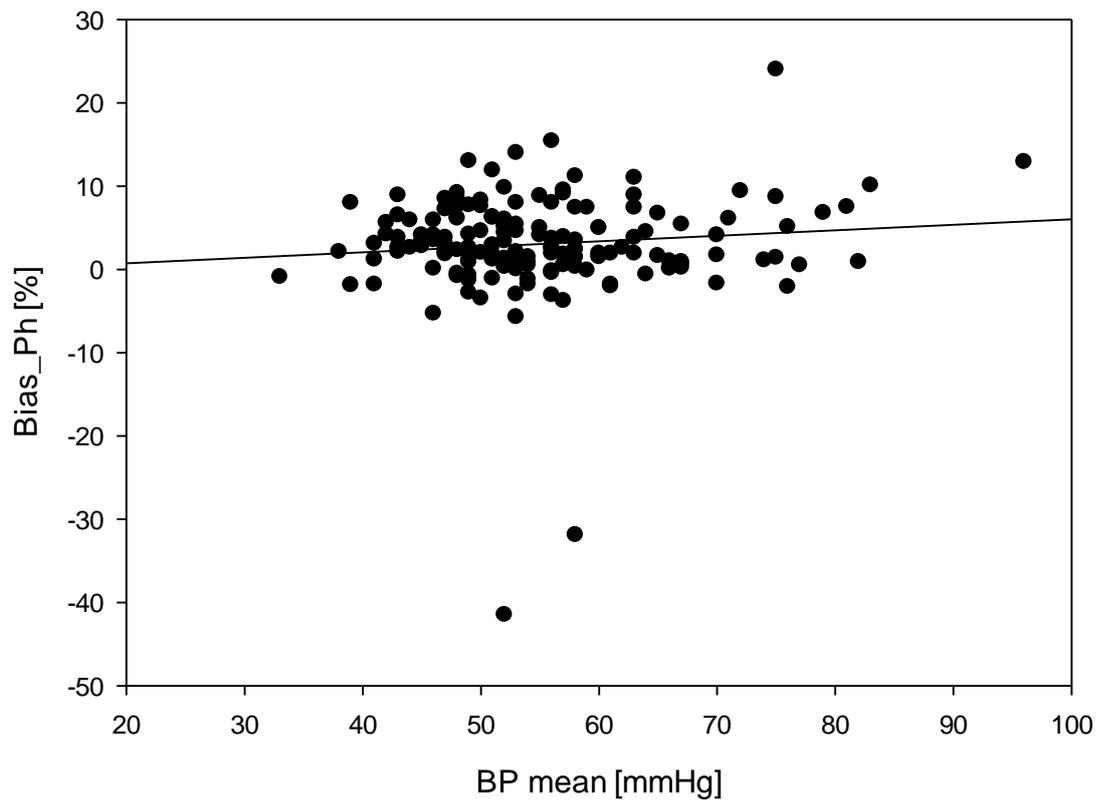


Abb. 20: Streudiagramm zur Darstellung der Abhängigkeit der Bias vom mittleren arteriellen Druck bei *Philips IntelliVue* mit eingezeichneter Regressionsgerade  $y = 0,017x + 0,385$ ,  $R = 0,052$ ,  $R^2 = 0,003$ , korrigiertes  $R^2 = 0$ ,  $p = 0,521$ . Ein Punkt entspricht eine Messung

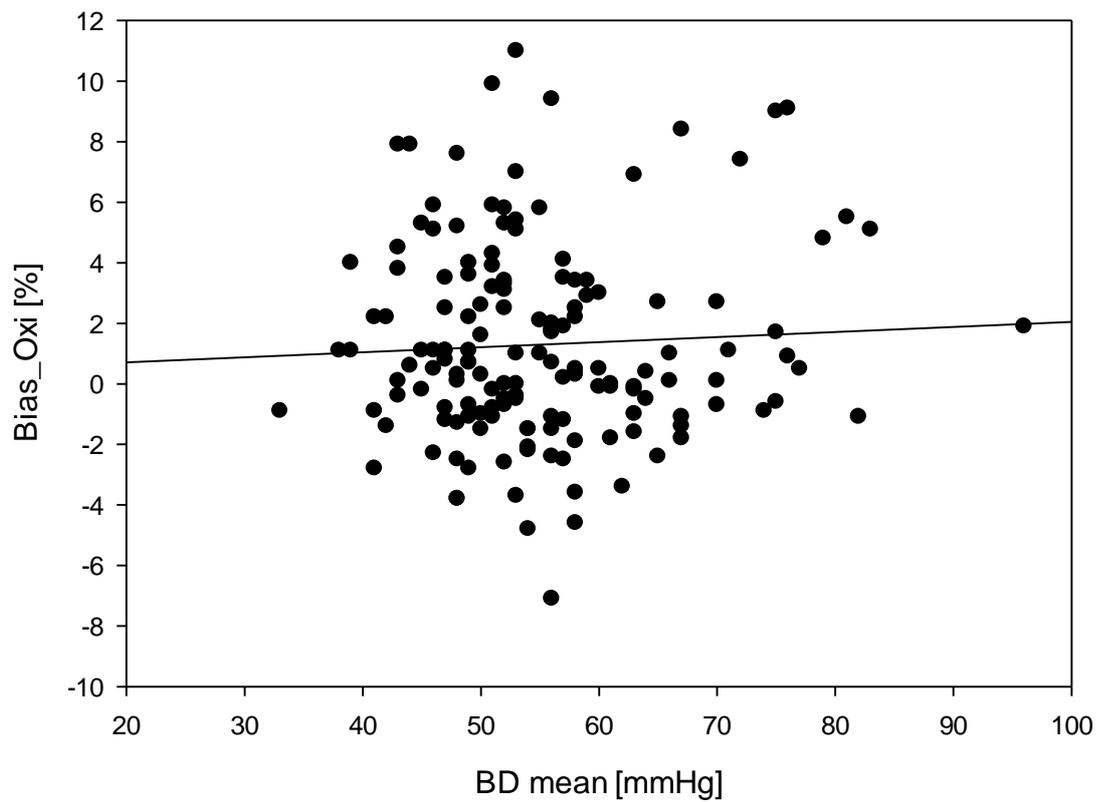


Abb. 21: Streudiagramm zur Darstellung der Abhängigkeit des Bias vom mittleren arteriellen Druck bei *Nellcor Oximax* mit eingezeichneter Regressionsgerade  $y = 0,017x + 0,385$ ,  $R = 0,052$ ,  $R^2 = 0,003$ , korrigiertes  $R^2 = 0$ ,  $p = 0,521$ . Ein Punkt entspricht eine Messung

### 3.5. Subgruppenanalyse

Die Messungen wurden in drei Subgruppen, anhand der aSO<sub>2</sub>-Werte, unterteilt:

Gruppe 1 – aSO<sub>2</sub> zwischen 70 – 85%

Gruppe 2 – aSO<sub>2</sub> zwischen 85,1 – 94%

Gruppe 3 – aSO<sub>2</sub> über 94,1%

Die deskriptive Statistik der Subgruppen ist Tabelle 8 zu entnehmen.<sup>143</sup>

Parameter	Gruppe 1 Median (IQR)	Gruppe 2 Median (IQR)	Gruppe 3 Median (IQR)
aSO <sub>2</sub> [%]	78,8 (75,7 – 81,4)	88,5 (86,9 - 92)	96,8 (94,9 – 97,6)
Alter [d]	62 (13 - 165)	29 (15 - 97)	67 (30 - 132)
Gewicht [g]	4100 (3092,5 – 5920)	3750 (3000 – 5560)	4200 (3525 - 4380)
PaO <sub>2</sub> [mmHg]	42,6 (40 – 45,5)	53,3 (48,7 – 59,2)	84,6 (70,2 – 93,3)
PaCO <sub>2</sub> [mmHg]	46,2 (40,8 – 50,3)	45,4 (40,2 – 52,2)	45,4 (41 – 49,8)
FiO <sub>2</sub>	0,23 (0,21 – 0,35)	0,25 (0,21 – 0,3)	0,31 (0,29 – 0,4)
HF [1/min]	130 (113 – 140)	127 (116 – 136)	122 (115 – 130)
RRsyst [mmHg]	78 (69 – 89)	73 (66 – 80)	74 (67 – 84)
RRdiast [mmHg]	38 (34 – 43)	40 (35 – 45)	41 (38 – 48)
RRmitt [mmHg]	53 (48 – 62)	52 (48 – 58)	54 (49 – 61)
Hb [g/dl]	14,6 (13,6 – 15,4)	13,8 (12,5 – 15,3)	11,2 (10,6 – 12,2)
VIS	2,1 (0 – 10)	2,7 (0 – 20)	6,8 (0,4 – 24)
Temperatur [°C]	37 (36,7 – 37,1)	37 (36,7 – 37)	37 (36,9 – 37,1)
pH	7,4 (7,36 – 7,43)	7,4 (7,36 – 7,43)	7,4 (7,36 – 7,43)
cO <sub>2</sub> [vol %]	15,8 (14,1 – 16,4)	16,7 (15,8 – 18,2)	14,9 (14,2 – 16,6)

Tabelle 8: Deskriptive Statistik der Subgruppen. Gruppe 1 SaO<sub>2</sub> 70-85%, Gruppe 2 SaO<sub>2</sub> 85,1-94%, Gruppe 3 SaO<sub>2</sub>>94%.<sup>143</sup>

Die arterielle Sauerstoffsättigung betrug 78,8 (75,7 – 81,4) % in Gruppe 1, 88,5 (86,9 – 92) % in Gruppe 2 und 96,8 (94,9 – 97,6) % in Gruppe 3. Die *Kruskal-Wallis One Way* Analyse ergab einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen allen Gruppen, jeweils p<0,001. (Abb. 22)<sup>143</sup>

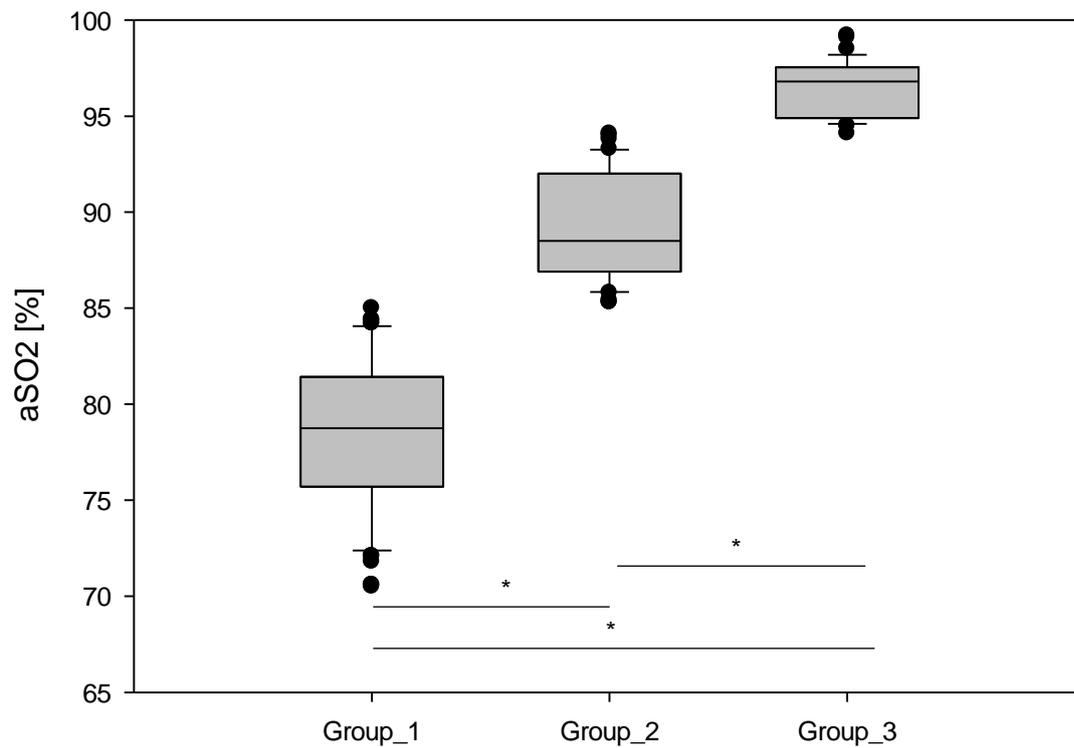


Abb. 22: Boxplot der Differenzen zwischen den arteriell gemessenen Sauerstoffsättigungswerten in den Subgruppen, mittels Shapiro-Wilk Test ergab sich eine normale Verteilung ( $p=0,194$ ). Die Varianzanalyse zeigte statistische Signifikanz - Group 1 vs. Group 2  $p<0,001$ , Group 2 vs. Group 3  $p<0,001$ , Group 1 vs. Group 3  $p<0,001$ . Die Balken mit \* zeigen signifikante Ergebnisse in der Subgruppenanalyse an ( $p<0.05$ ).

Das Alter lag im Median bei 62 (13 - 165) Tagen in der Gruppe 1, bei 29 (15 – 97) Tagen in der Gruppe 2 und 67 (30 - 132) Tagen in der Gruppe 3. Die *Kruskal-Wallis One Way* Analyse ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ( $p=0,184$ ). (Abb. 23)<sup>143</sup>

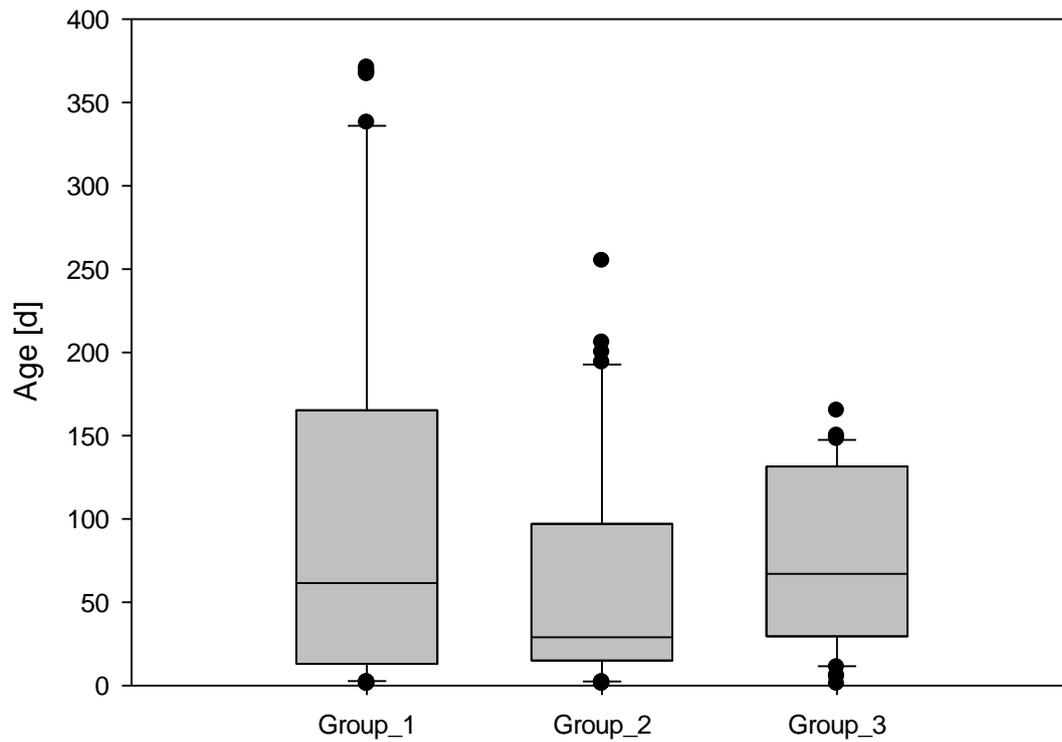


Abb. 23: Boxplot der Altersdifferenzen der Subgruppen, Shapiro-Wilk Test  $p<0,05$ ,  $n=153$ . Die Varianzanalyse zeigt keine statistische Signifikanz  $p=0,184$

Das Gewicht betrug im Median 4100 (3092,5 – 5920) g in der Gruppe 1, 3750 (3000 – 5560) g in der Gruppe 2 und 4200 (3525 – 4380) g in der Gruppe 3. Die Kruskal-Wallis One Way Analyse ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ( $p=0,367$ ). (Abb. 24) <sup>143</sup>

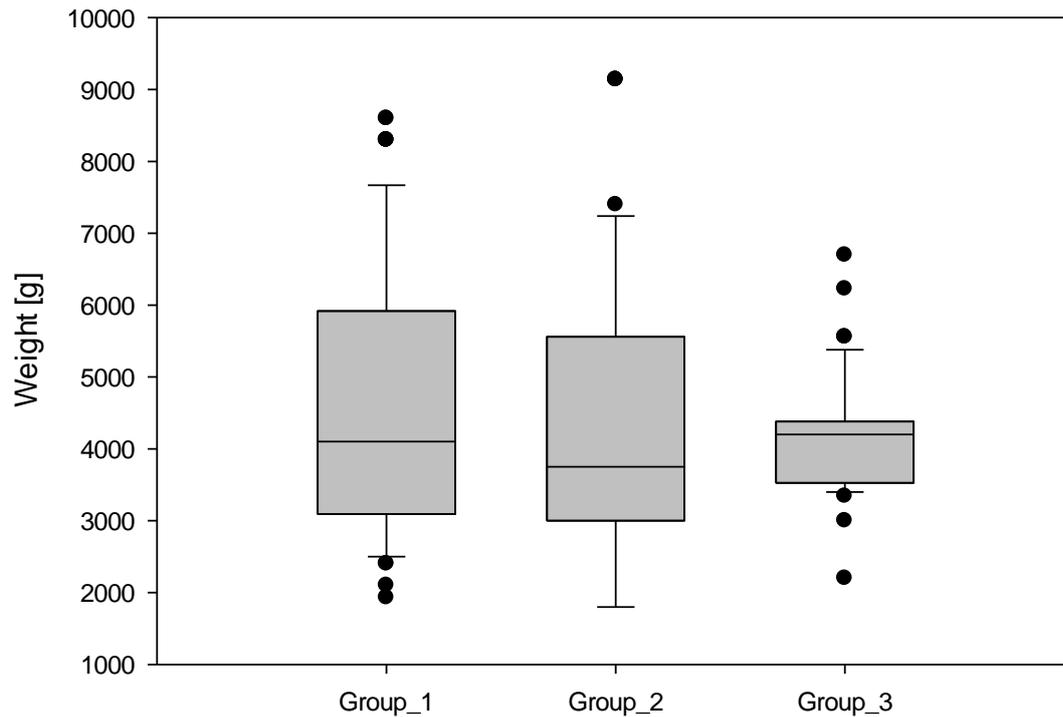


Abb. 24: Boxplot der Gewichtsunterschiede der 3 Subgruppen, Shapiro-Wilk Test  $p < 0,05$ ,  $n=153$ . Die Varianzanalyse zeigt keine statistische Signifikanz  $p=0,367$

Der Sauerstoffpartialdruck lag bei 42,6 (40,8 – 50,3) mmHg in Gruppe 1, bei 53,3 (48,7 – 59,2) mmHg in Gruppe 2 und bei 84,6 (70,2 – 93,3) in Gruppe 3. Die Kruskal-Wallis One Way Analyse ergab einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen, jeweils  $p < 0,001$ . (Abb. 25)

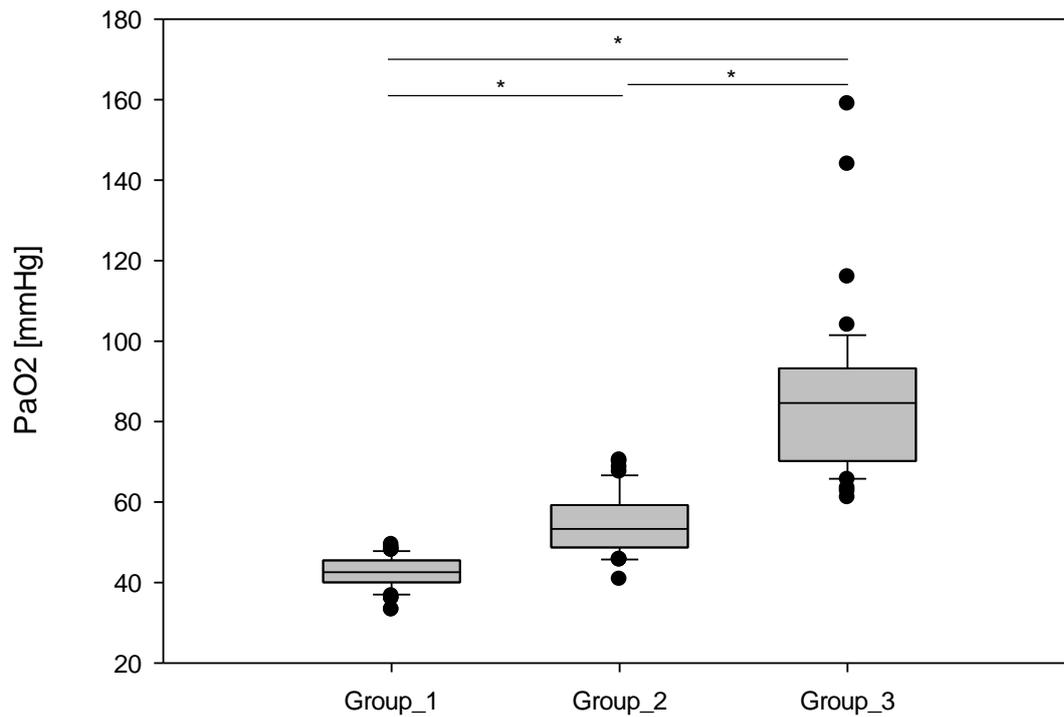


Abb. 25: Boxplot der Differenzen zwischen dem Sauerstoffpartialdruck in den Subgruppen, Shapiro-Wilk Test  $p < 0,05$ . Die Varianzanalyse zeigt statistische Signifikanz - Group 1 vs. Group 2  $p < 0,001$ , Group 2 vs. Group 3  $p < 0,001$ , Group 1 vs. Group 3  $p < 0,001$ ,  $n = 153$ . Die Balken mit \* zeigen ein signifikantes Ergebnis in der Subgruppenanalyse an ( $p < 0,05$ ).

Der Kohlendioxidpartialdruck betrug 46,2 (40 – 45,5) mmHg in Gruppe 1, 45,4 (40,2 – 52,2) mmHg in Gruppe 2 und 45,4 (41 – 49,8) mmHg in Gruppe 3. Der Brown-Forsythe Test ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ( $p=0,887$ ). (Abb. 26)

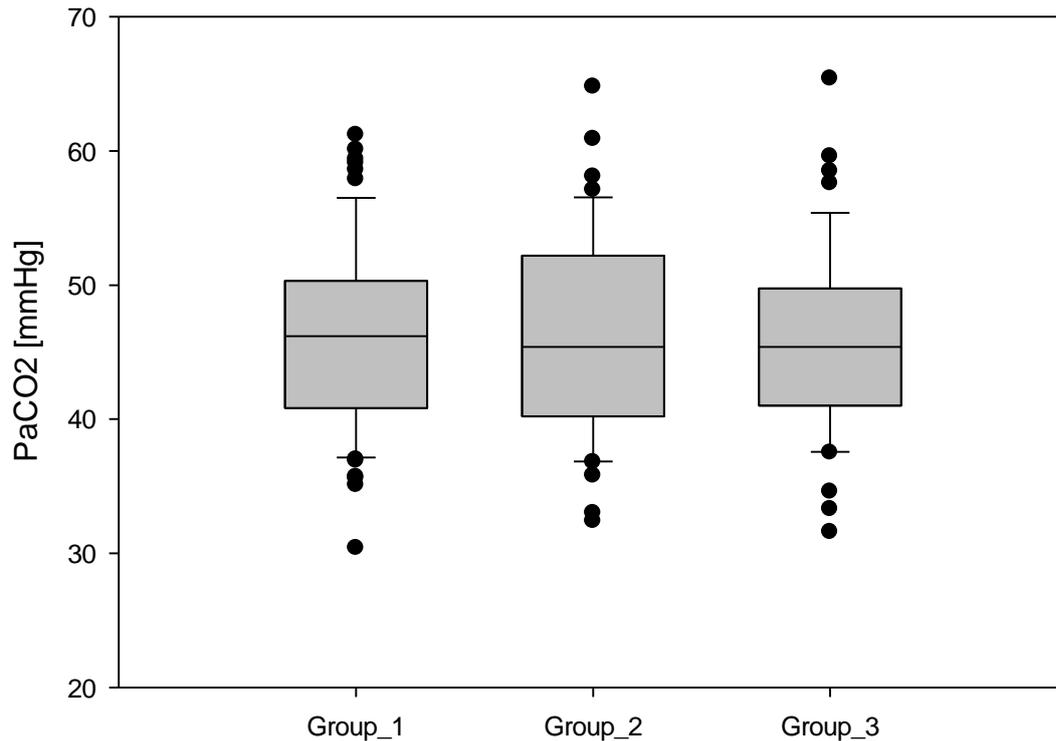


Abb. 26: Boxplot der Differenzen zwischen dem Kohlendioxidpartialdruck in den 3 Subgruppen, der Shapiro-Wilk Test ergab eine normale Verteilung ( $p=0,257$ ),  $n=153$ . Die Varianzanalyse zeigt keine statistische Signifikanz  $p=0,887$

FiO<sub>2</sub> betrug 0,23 (0,21 – 0,35) in Gruppe 1, 0,25 (0,21 – 0,3) in Gruppe 2 und 0,31 (0,29 – 0,4) in Gruppe 3. Die Kruskal-Wallis One Way Analyse ergab einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen 1 und 3 (p=0,002) und zwischen den Gruppen 2 und 3 (p=0,007). Zwischen den Gruppen 1 und 2 wurde kein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen (p=1,00). (Abb. 27)

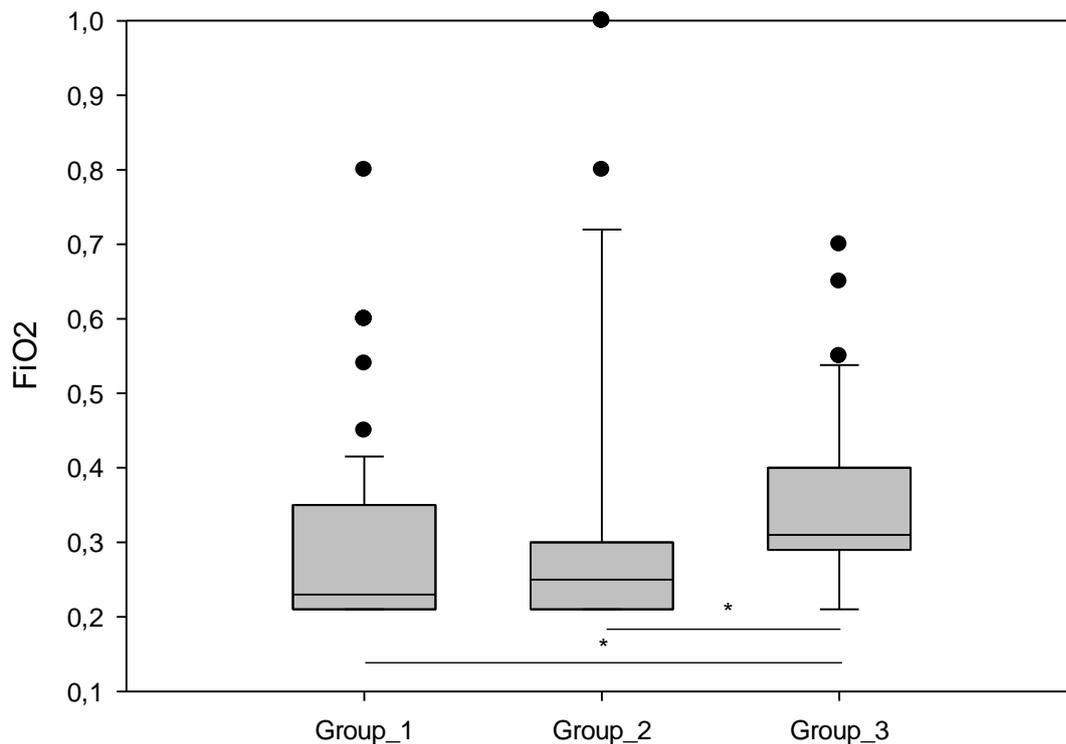


Abb. 27: Boxplot der Differenzen zwischen der Sauerstoffzufuhr in den 3 Subgruppen, Shapiro-Wilk Test  $p < 0,05$ ,  $n = 153$ . Die Varianzanalyse zeigt statistische Signifikanz - Group 2 vs. Group 3  $p = 0,007$  und Group 1 vs. Group 3  $p = 0,002$ . Die Balken mit \* zeigen ein signifikantes Ergebnis in der Subgruppenanalyse an ( $p < 0.05$ ).

Die Herzfrequenz lag im Median bei 130 (113 – 140) /min in Gruppe 1, bei 127 (116 – 136) /min in Gruppe 2 und 122 (115 – 130) /min in Gruppe 3. Der Brown-Forsythe Test ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ( $p=0,23$ ). (Abb. 28)

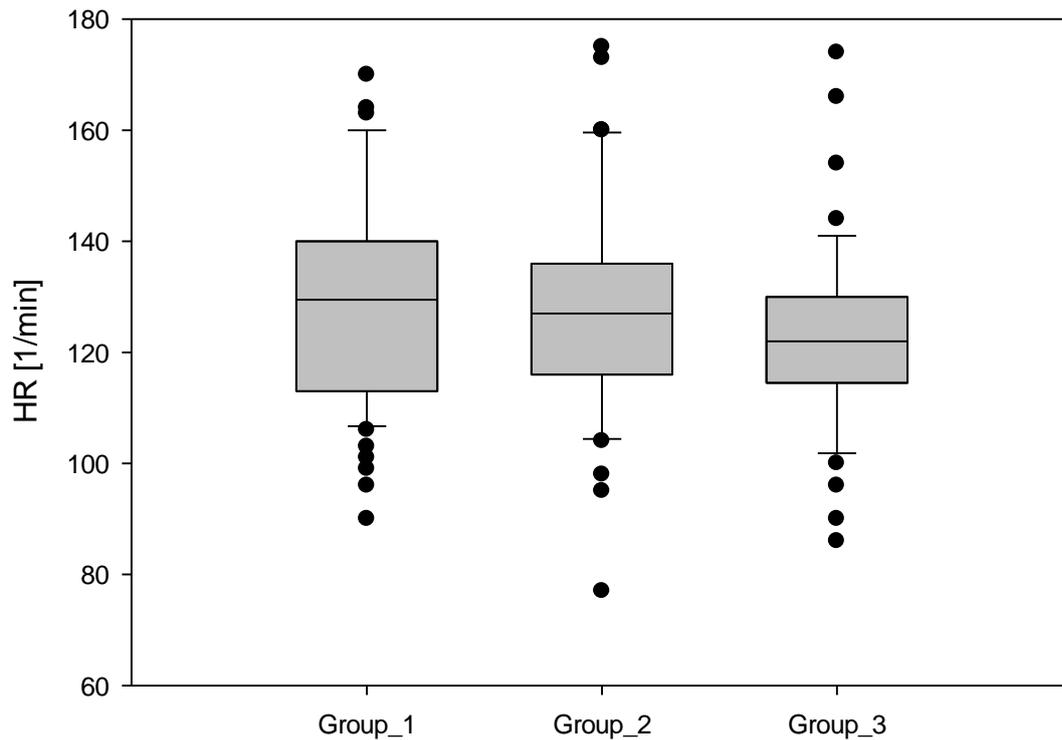


Abb. 28: Boxplot der Differenzen zwischen der Herzfrequenz in den 3 Subgruppen, der Shapiro-Wilk Test ergibt eine normale Verteilung ( $p=0,101$ ),  $n=153$ . Die Varianzanalyse zeigt keine statistische Signifikanz  $p=0,23$

Der systolische Blutdruck zeigte einen Wert im Median von 78 (69 – 89) mmHg in Gruppe 1, 73 (66 – 80) mmHg in Gruppe 2 und 74 (67 – 84) mmHg in Gruppe 3. Die Kruskal-Wallis One Way Analyse ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ( $p=0,126$ ). (Abb. 29)

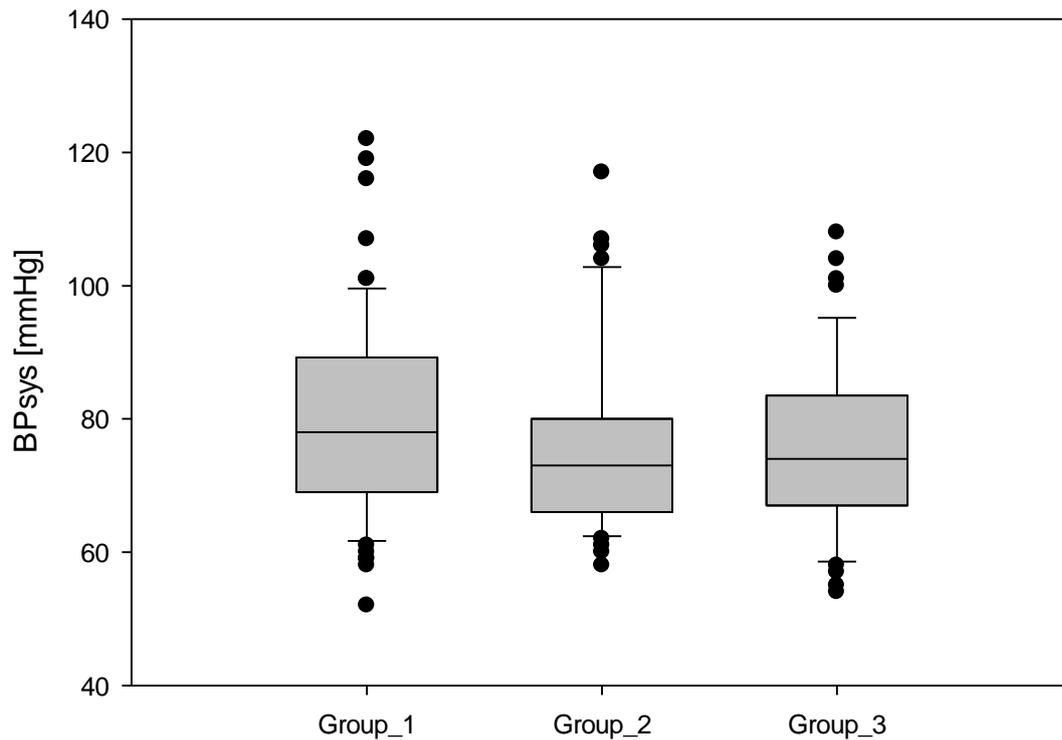


Abb. 29: Boxplot der Differenzen des systolischen Blutdrucks in den 3 Subgruppen, Shapiro-Wilk Test  $p < 0,05$ ,  $n=153$ . Die Varianzanalyse zeigt keine statistische Signifikanz  $p=0,126$

Der diastolische Blutdruck lag bei 38 (34 – 43) mmHg in Gruppe 1, 40 (35 – 45) mmHg in Gruppe 2 und 41 (38 – 48) mmHg in Gruppe 3. Die Kruskal-Wallis One Way Analyse ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ( $p=0,084$ ). (Abb. 30)

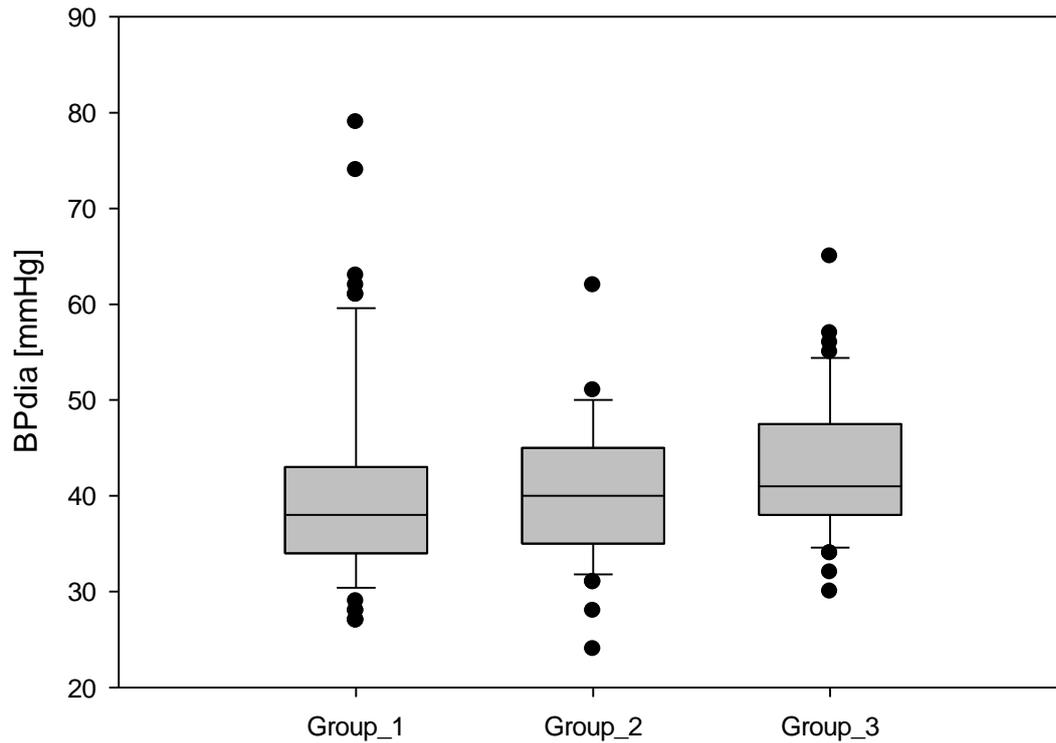


Abb. 30: Boxplot der Differenzen des diastolischen Blutdrucks in den 3 Subgruppen, Shapiro-Wilk Test  $p < 0,05$ ,  $n=153$ . Die Varianzanalyse zeigt keine statistische Signifikanz  $p=0,084$

Der mittlere Blutdruck lag bei 53 (48 – 62) mmHg in Gruppe 1, 52 (48 – 58) mmHg in Gruppe 2 und 54 (49 – 61) mmHg in Gruppe 3. Die Kruskal-Wallis One Way Analyse ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ( $p=0,384$ ). (Abb. 31)

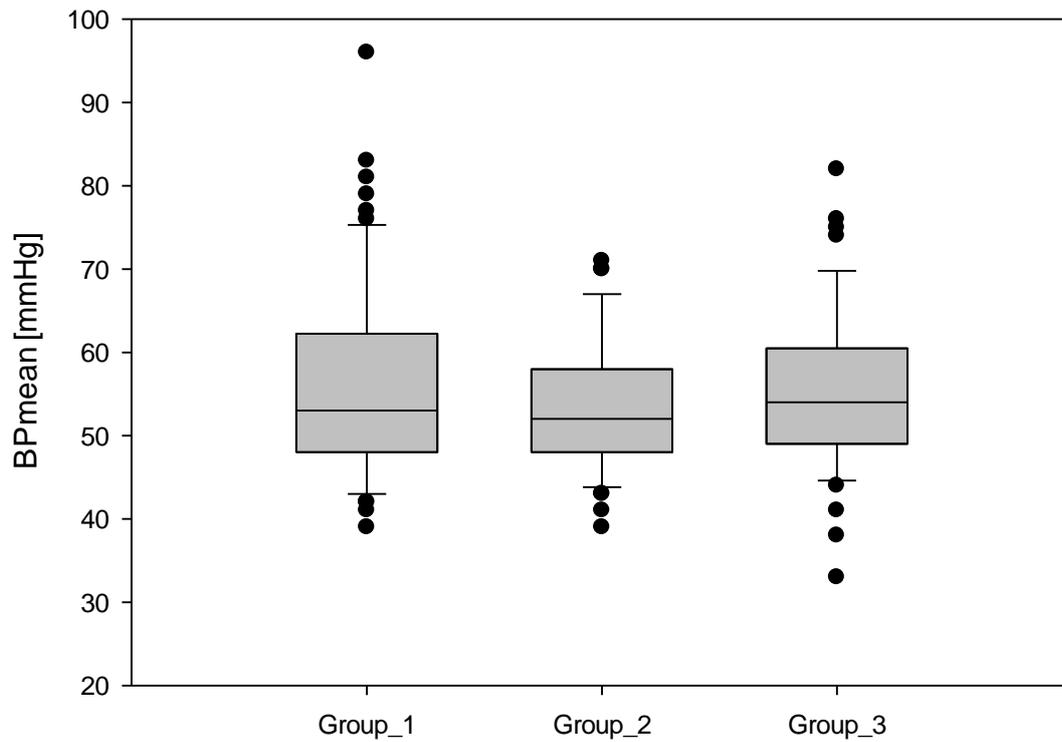


Abb. 31: Boxplot der Differenzen des diastolischen Blutdrucks in den 3 Subgruppen, Shapiro-Wilk Test  $p<0,05$ ,  $n=153$ . Die Varianzanalyse zeigt keine statistische Signifikanz  $p=0,384$

Die Körpertemperatur betrug 37 (36,7 – 37,1) °C in Gruppe 1, 37 (36,7 – 37) °C in Gruppe 2 und 37 (36,9 – 37,1) °C in Gruppe 3. Die Kruskal-Wallis One Way Analyse ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ( $p=0,591$ ). (Abb. 32)

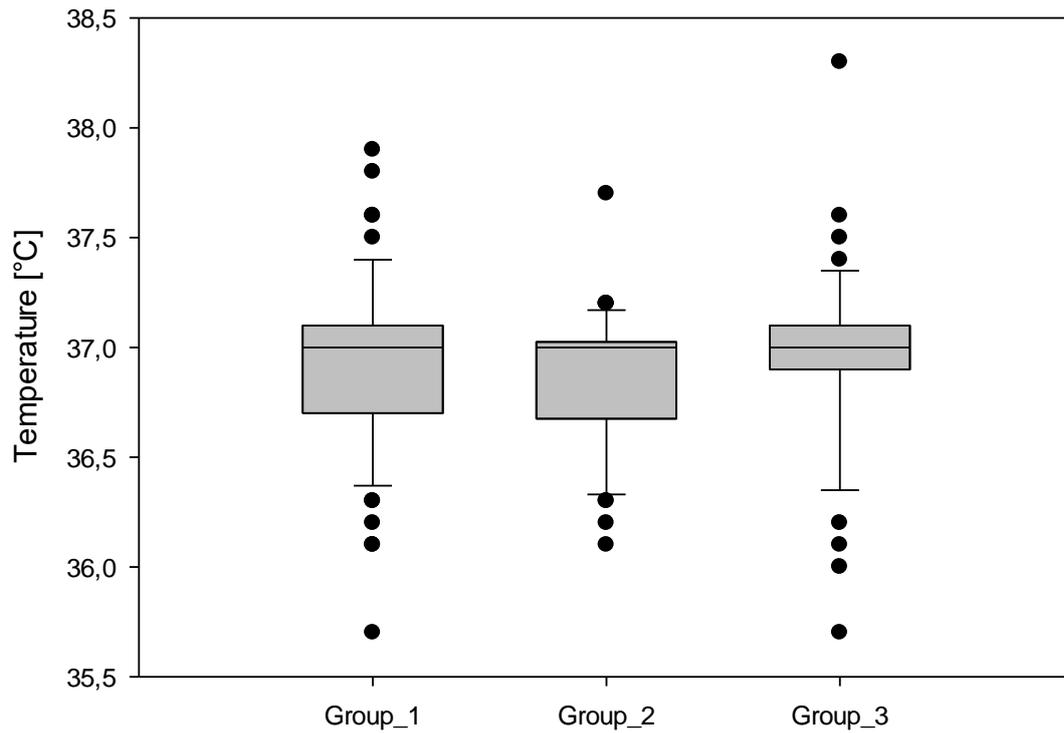


Abb. 32: Boxplot der Differenzen zwischen der Körpertemperatur in den 3 Subgruppen, Shapiro-Wilk Test  $p < 0,05$ ,  $n=153$ . Die Varianzanalyse zeigt keine statistische Signifikanz  $p=0,591$

Die Hämoglobinkonzentration lag bei 14,6 (13,6 – 15,4) g/dl in Gruppe 1, bei 13,8 (12,5 – 15,3) g/dl in Gruppe 2 und bei 11,2 (10,6 – 12,2) g/dl in Gruppe 3. Der Brown-Forsythe Test ergab einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen 1 und 2 ( $p=0,048$ ), Gruppen 2 und 3 ( $p<0,001$ ), Gruppen 1 und 3 ( $p<0,001$ ). (Abb. 33)

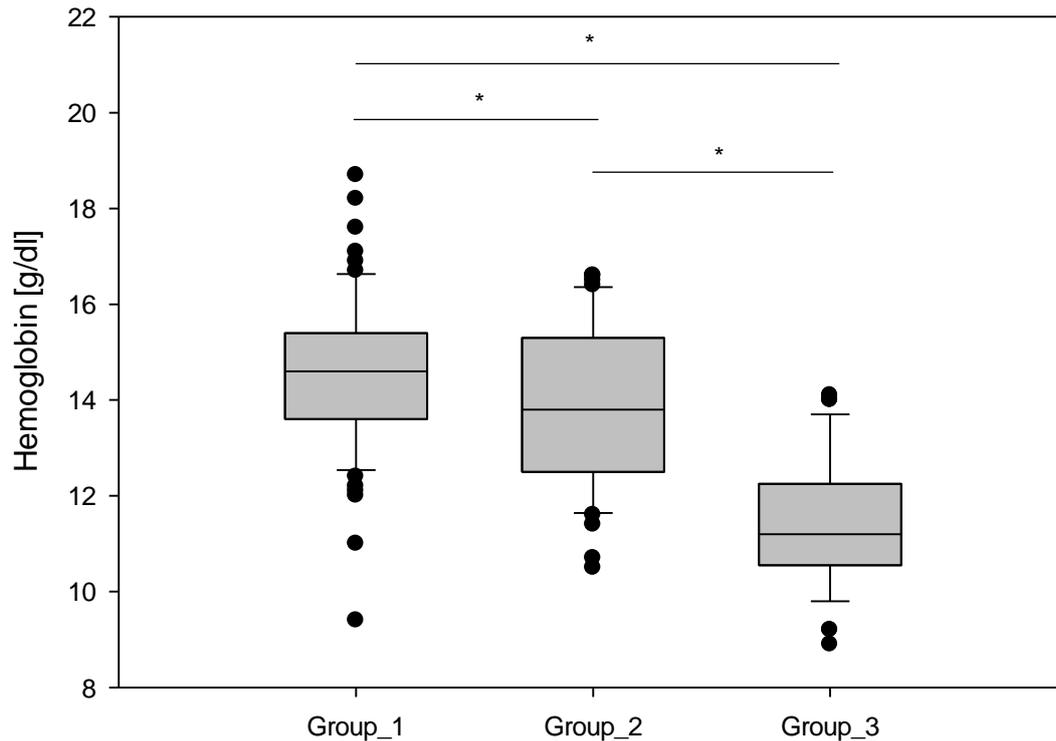


Abb. 33: Boxplot der Differenzen der Hämoglobinkonzentration in den 3 Subgruppen, der Shapiro-Wilk Test ergibt eine normale Verteilung ( $p=0,539$ ),  $n=153$ . Die Varianzanalyse zeigt statistische Signifikanz - Group 1 vs. Group 2  $p=0,048$ , Group 1 vs. Group 3  $p<0,001$ , Group 2 vs. Group 3  $p<0,001$ . Die Balken mit \* zeigen ein signifikantes Ergebnis in der Subgruppenanalyse an ( $p<0,05$ ).

Der pH-Wert betrug 7,4 (7,36 – 7,43) in Gruppe 1, 7,4 (7,36 – 7,43) in Gruppe 2 und 7,4 (7,36 – 7,43) in Gruppe 3. Der Brown-Forsythe Test ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ( $p=0,755$ ). (Abb. 34)

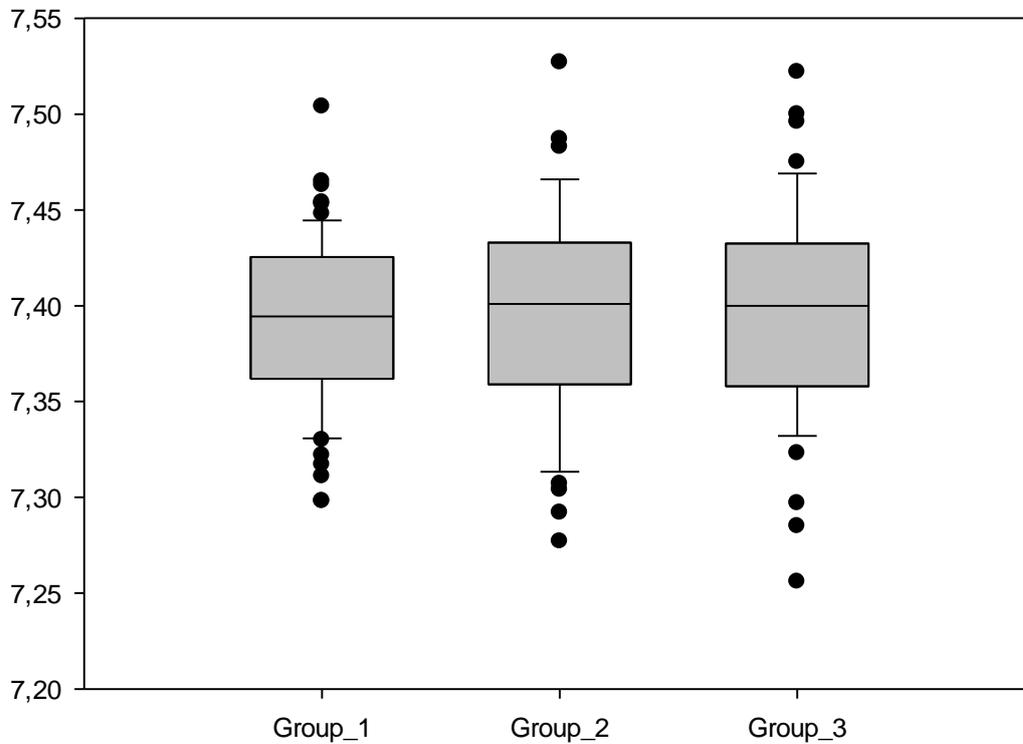


Abb. 34: Boxplot der pH-Differenzen in den 3 Subgruppen, der Shapiro-Wilk Test ergibt eine normale Verteilung ( $p=0,984$ ),  $n=153$ . Die Varianzanalyse zeigt keine statistische Signifikanz ( $p=0,755$ ).

Der vasoactive-inotropic Score betrug 2,1 (0 – 10) in Gruppe 1, 2,7 (0 – 20) in Gruppe 2 und 6,8 (0,4 – 24) in Gruppe 3. Die Kruskal-Wallis One Way Analyse ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ( $p=0,097$ ). (Abb. 35)

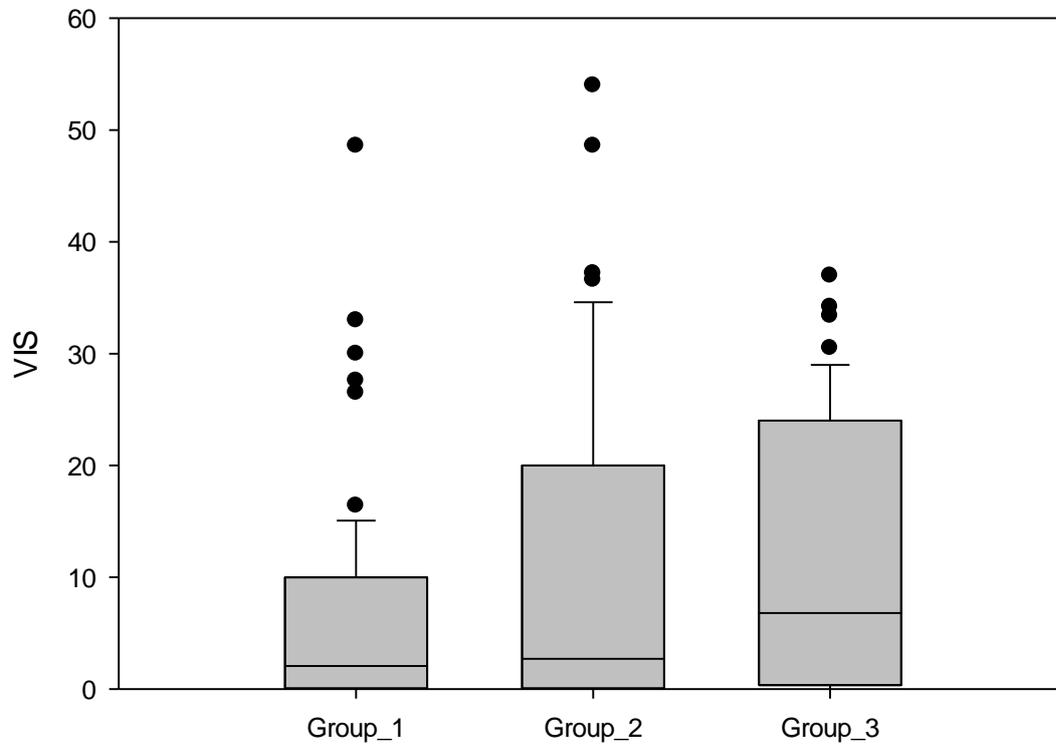


Abb 35: Boxplot der Differenzen zwischen dem VIS in den 3 Subgruppen, Shapiro-Wilk Test  $p<0,05$ ,  $n=153$ . Die Varianzanalyse zeigt keine statistische Signifikanz ( $p=0,097$ ).

Das Sauerstoffgehalt lag bei 15,8 (14,1 – 16,4) vol % in Gruppe 1, bei 16,7 (15,8 – 18,2) vol% in Gruppe 2 und bei 14,9 (14,2 – 16,6) vol% in Gruppe 3. Die Kruskal-Wallis One Way Analyse ergab einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen 1 und 2 ( $p < 0,001$ ) und zwischen den Gruppen 2 und 3 ( $p < 0,001$ ). Zwischen den Gruppen 1 und 3 wurde kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt ( $p = 1,00$ ). (Abb. 36)

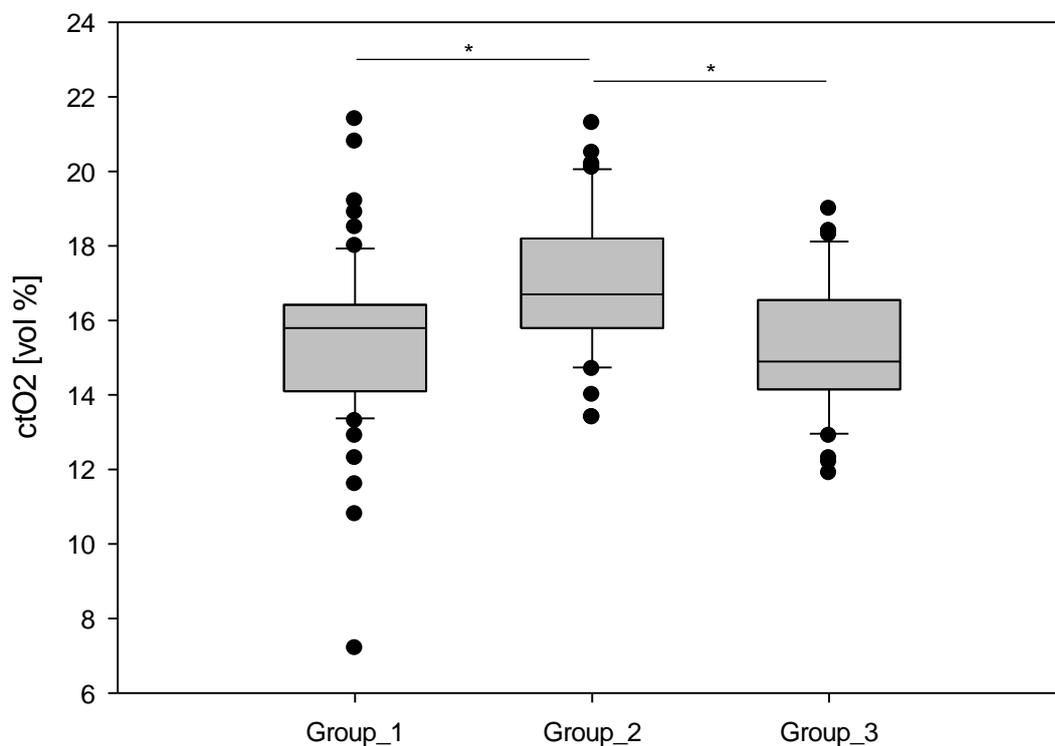


Abb. 36: Boxplot der Differenzen des Sauerstoffgehalts in den 3 Subgruppen, Shapiro-Wilk Test  $p < 0,05$ ,  $n = 153$ . Die Varianzanalyse zeigt statistische Signifikanz - Group 1 vs. Group 2  $p < 0,001$ , Group 2 vs. Group 3  $p < 0,001$ . Die Balken mit \* zeigen ein signifikantes Ergebnis in der Subgruppenanalyse an ( $p < 0,05$ ).

### 3.6. Übereinstimmung von SpO<sub>2</sub> und aSO<sub>2</sub>

#### 3.6.1. Übereinstimmung von SpO<sub>2</sub> und aSO<sub>2</sub> in Gruppe 1

Die aSO<sub>2</sub> Werte wurden mit der peripher gemessenen Sauerstoffsättigung von beiden Messgeräten verglichen. Die deskriptive Statistik ist in Tab. 9 dargestellt.<sup>143</sup>

Gesamter Messbereich	<i>Philips IntelliVue</i>	<i>Nellcor Oximax</i>	
Anzahl [n]	66	66	
SpO <sub>2</sub> , Median (IQR) [%]	83,5 (80 - 88)	81 (78,8 – 83,3)	
Bias (SpO <sub>2</sub> - aSO <sub>2</sub> ), Median (IQR) [%]	5,3 (2,6 – 8,7)	2,7 (0,5 – 5,1)	p = 0,133
Präzision (SD) [%]	8,8	3,6	
Arms [%]	9,8	4,5	

Tabelle 9 – Messgenauigkeit der *Nellcor Oximax* und *Philips IntelliVue* Pulsoxymeter in Gruppe 1. Berechnung vom Median-Wert der Sauerstoffsättigung mit Interquartilsabstand, Bias, Präzision (SD), Arms<sup>143</sup>

Die Messungen mit *Philips IntelliVue* zeigten einen Bias von 5,3 (2,6 – 8,7) % bei Sättigungswerten im Median von 83,5 (80 - 88) für Gruppe 1 mit SaO<sub>2</sub> 70-85 %, sowie eine Standardabweichung von 8,8% und Arms von 9,8 %. Die Messungen mit *Nellcor Oximax* zeigten einen Bias von 2,7 (0,5 – 5,1) bei Sättigungswerten von 81 (78,8 – 83,3) % für Gruppe 1, sowie eine Standardabweichung von 3,6% und Arms von 4,5%. Der t-test ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Bias der zwei Pulsoxymeter (p=0,133) in diesem Messbereich.

Das Bland-Altman-Diagramm zeigt einen Bias zum Goldstandard von 4,52, bei LAO von -12,7 und 21,73 für *Philips IntelliVue* (Abb. 37) und einen Bias von 2,83, bei LAO von -4,13 und 9,8 für *Nellcor Oximax*. (Abb. 38)<sup>143</sup>

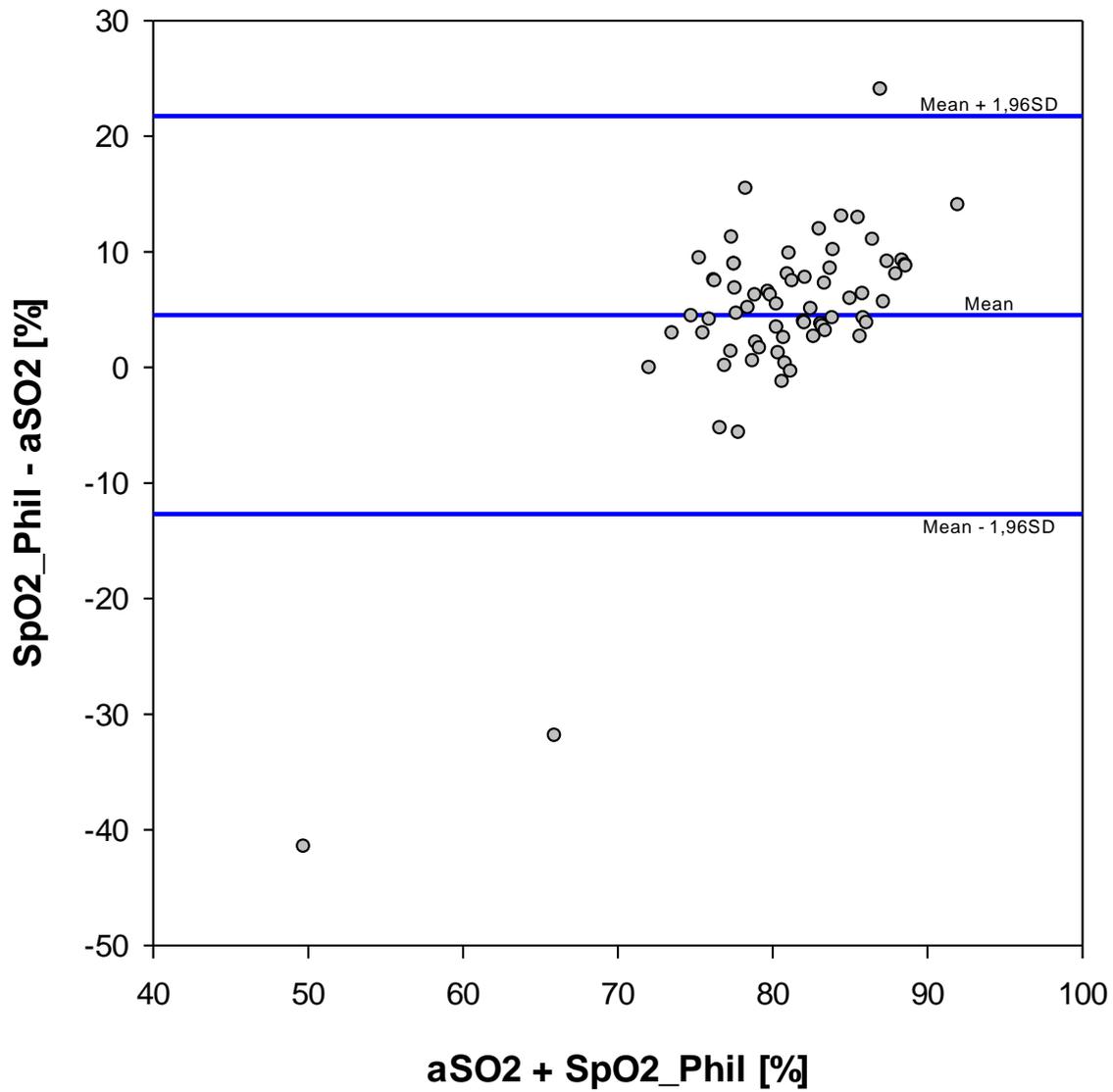


Abb. 37 Bland-Altman-Diagramm für Gruppe 1: Vergleich der peripher gemessenen Sauerstoffsättigung (Messung mittels *Philips IntelliVue*) mit der arteriell gemessenen Sauerstoffsättigung. Die *Limits of agreement* (Bias  $\pm$  1,96  $\times$  Standardabweichung der Differenzen SpO2 – aSO2) geben ein Intervall an, in dem 95% der Differenzwerte liegen. LOA: -12,7; 21,73, Mean Bias 4,52. Ein Punkt entspricht eine Messung<sup>143</sup>

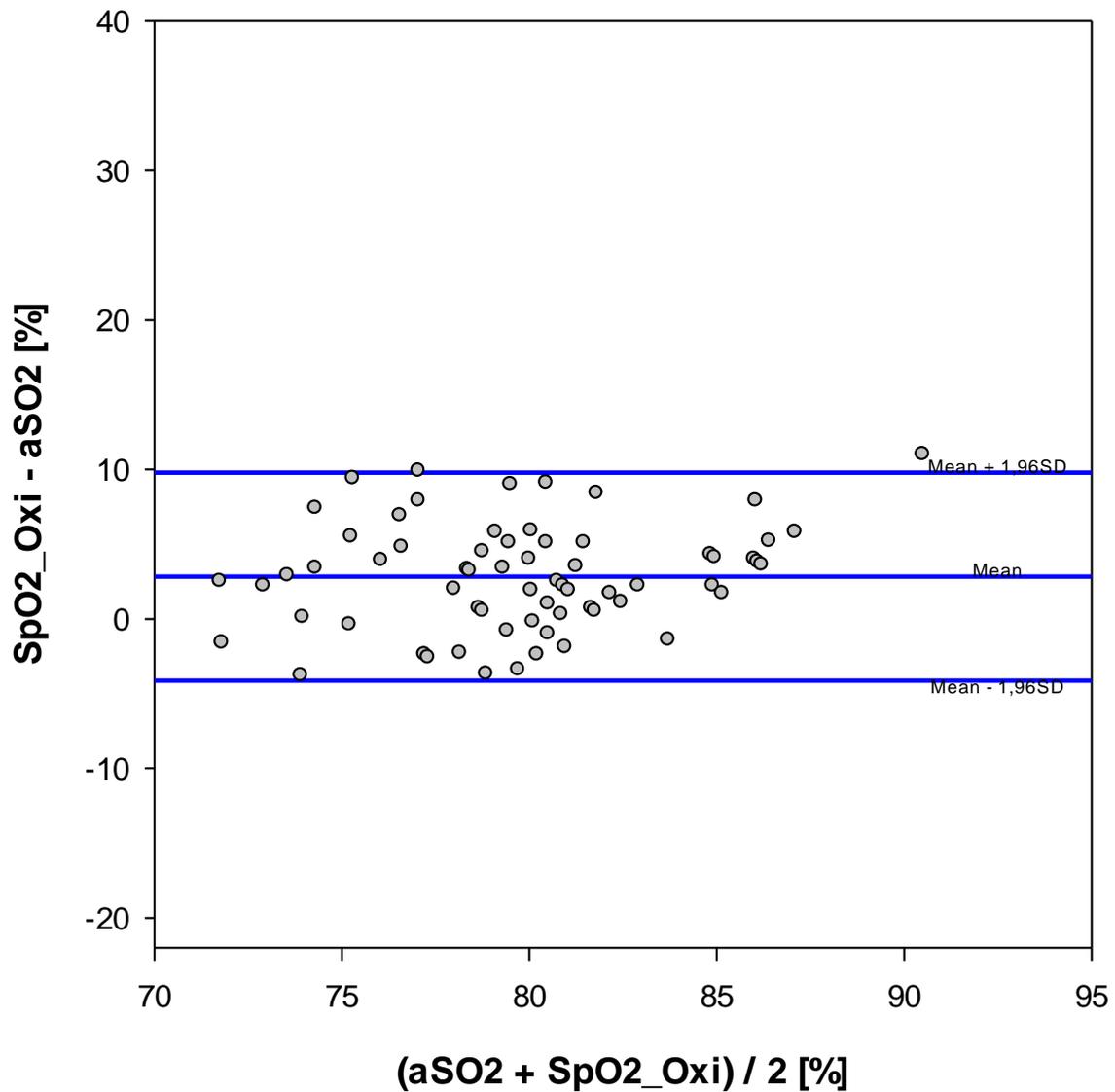


Abb. 38 Bland-Altman-Diagramm für Gruppe 1: Vergleich der peripher gemessenen Sauerstoffsättigung (Messung mittels *Nellcor Oximax*) und arteriell gemessenen Sauerstoffsättigung. Die *Limits of agreement* (Bias  $\pm$  1,96  $\times$  Standardabweichung der Differenzen SpO2 – aSO2) geben ein Intervall an, in dem 95% der Differenzwerte liegen. LOA: -4,13; 9,8, Mean Bias 2,83. Ein Punkt entspricht eine Messung<sup>143</sup>

### 3.6.2. Übereinstimmung von SpO<sub>2</sub> und aSO<sub>2</sub> in Gruppe 2

Die aSO<sub>2</sub> Werte wurden mit der peripher gemessenen Sauerstoffsättigung von beiden Messgeräten verglichen. Die deskriptive Statistik ist in Tab. 10 dargestellt.<sup>143</sup>

Gesamter Messbereich	<i>Philips IntelliVue</i>	<i>Nellcor Oximax</i>	
Anzahl [n]	42	42	
SpO <sub>2</sub> , Median (IQR) [%]	91 (90 – 95)	89 (87 – 92,3)	
Bias (SpO <sub>2</sub> - SaO <sub>2</sub> ), Median (IQR) [%]	2,3 (0,9 - 6)	0,2 (-0,9 – 2,6)	p= 0,002
Präzision (SD) [%]	3,4	2,9	
Arms [%]	4,5	2,9	

Tabelle 10 – Messgenauigkeit der *Nellcor Oximax* und *Philips IntelliVue* Pulsoxymeter in Gruppe 2. Berechnung vom Median-Wert der Sauerstoffsättigung mit Interquartilsabstand, Bias, Präzision (SD), Arms<sup>143</sup>

Die Messungen mit *Philips IntelliVue* zeigten einen Bias von 2,3 (0,9 – 6) % bei Sättigungswerten im Median von 91 (90 - 95) für Gruppe 2 mit SaO<sub>2</sub> 85,1 - 94 %, sowie eine Standardabweichung von 3,4% und Arms von 4,5 %. Die Messungen mit *Nellcor Oximax* zeigten einen Bias von 0,2 (-0,9 – 2,6) bei Sättigungswerten von 89 (87 – 92,3) % für Gruppe 2, sowie eine Standardabweichung von 2,9% und Arms von 2,9%. Der T-test ergab einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Bias der zwei Pulsoxymeter in diesem Messbereich (p=0,002).<sup>143</sup>

Das Bland-Altman-Diagramm zeigte einen Bias zum Goldstandard von 2,98, bei LAO von -3,56 und 9,52 für *Philips IntelliVue* (Abb. 39) und ein Bias von 0,7, bei LAO von -4,87 und 6,26 für *Nellcor Oximax*. (Abb. 40)<sup>143</sup>

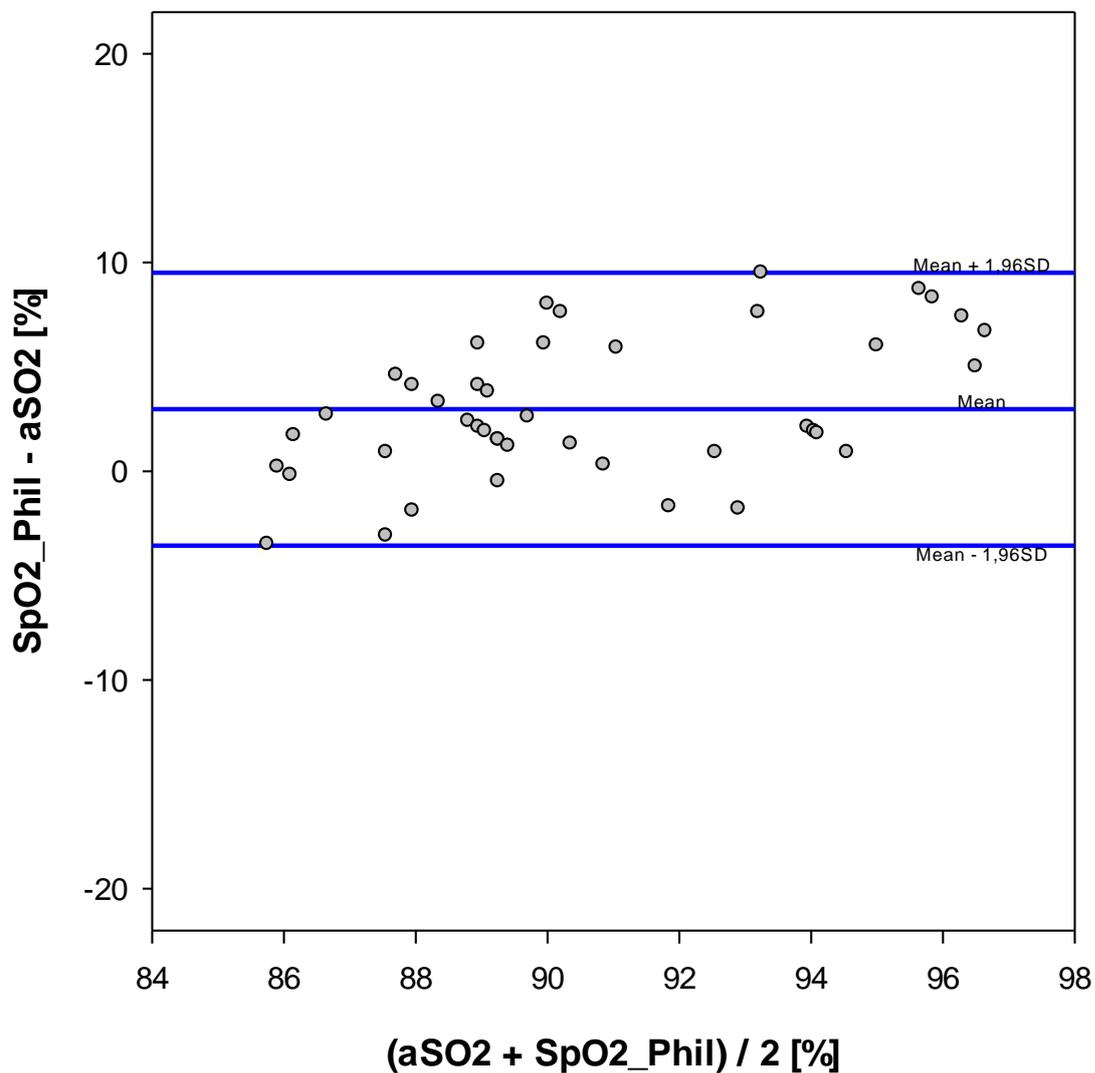


Abb. 39: Bland-Altman-Diagramm für Gruppe 2: Vergleich der peripher gemessenen Sauerstoffsättigung (Messung mittels *Philips IntelliVue*) mit der arteriell gemessenen Sauerstoffsättigung. Die *Limits of agreement* (Bias  $\pm$  1,96  $\times$  Standardabweichung der Differenzen SpO2 – aSO2) geben ein Intervall an, in dem 95% der Differenzwerte liegen. LOA: -3,56; 9,52, Mean Bias 2,98. Ein Punkt entspricht eine Messung<sup>143</sup>

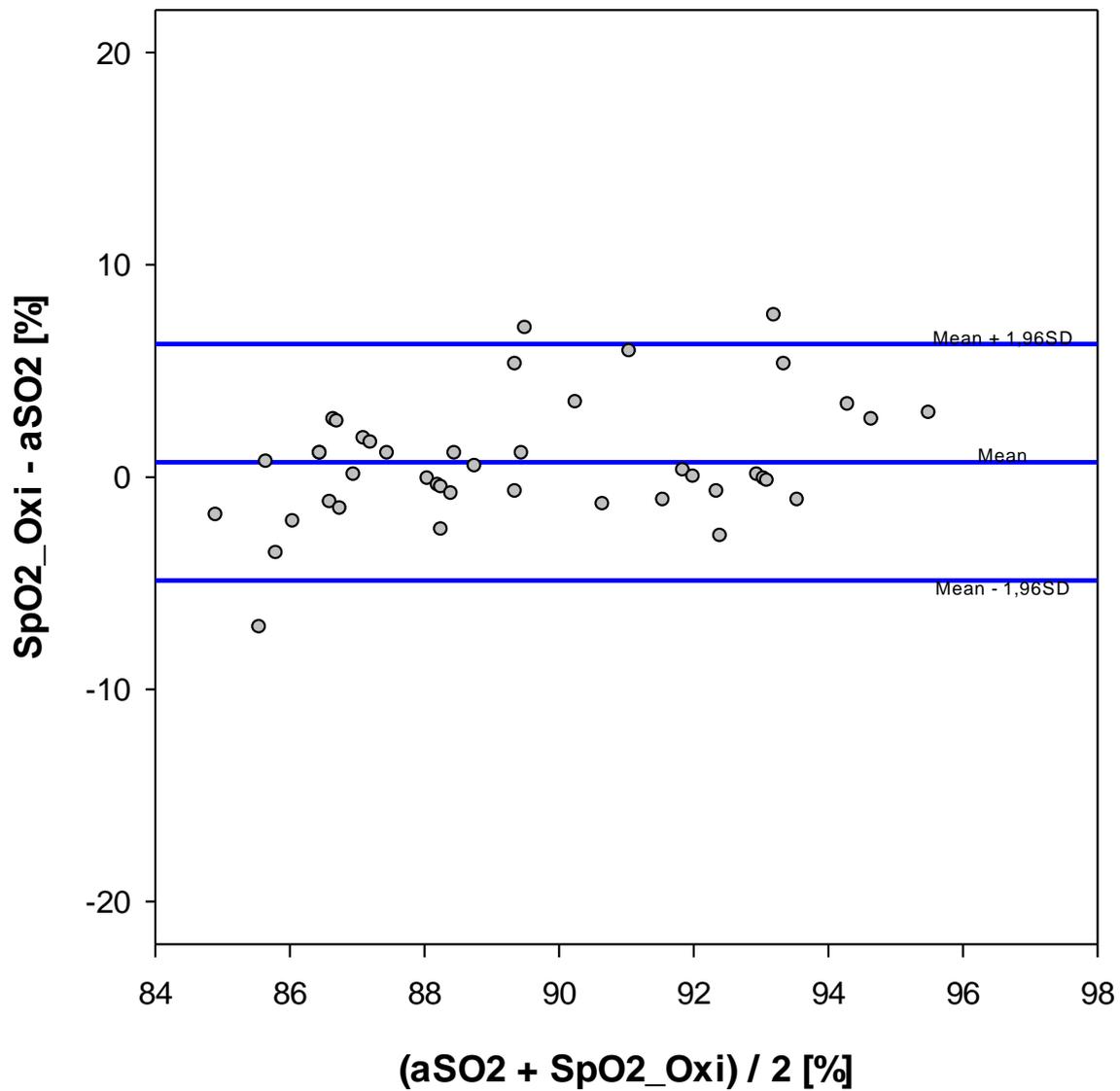


Abb. 40: Bland-Altman-Diagramm für Gruppe 2: Vergleich der peripher gemessenen Sauerstoffsättigung (Messung mittels *Nellcor Oximax*) mit der arteriell gemessenen Sauerstoffsättigung. Die *Limits of agreement* (Bias  $\pm$  1,96  $\times$  Standardabweichung der Differenzen SpO2 – aSO2) geben ein Intervall an, in dem 95% der Differenzwerte liegen. LOA: -4,87; 6,26, Mean Bias 0,7. Ein Punkt entspricht eine Messung <sup>143</sup>

### 3.6.3. Übereinstimmung von SpO<sub>2</sub> und SaO<sub>2</sub> in Gruppe 3

Die SaO<sub>2</sub> Werte wurden mit der peripher gemessenen Sauerstoffsättigung von beiden Messgeräten verglichen. Die deskriptive Statistik ist in Tab. 11 dargestellt.<sup>143</sup>

Gesamter Messbereich	<i>Philips IntelliVue</i>	<i>Nellcor Oximax</i>	
<b>Anzahl [n]</b>	45	45	
<b>SpO<sub>2</sub>, Median (IQR) [%]</b>	98 (95,5 – 99)	96 (95 – 98)	
<b>Bias (SpO<sub>2</sub> - SaO<sub>2</sub>), Median (IQR) [%]</b>	1,1 (-0,8 – 2,4)	-0,5 (-1,3 – 0,6)	p = 0,037
<b>Präzision (SD) [%]</b>	2,2	1,8	
<b>Arms [%]</b>	2,4	1,9	

Tabelle 11: Messgenauigkeit der *Nellcor Oximax* und *Philips IntelliVue* Pulsoxymeter in Gruppe 3. Berechnung des Median-Wertes der Sauerstoffsättigung mit Interquartilsabstand, Bias, Präzision (SD), Arms<sup>143</sup>

Das Bland-Altman-Diagramm zeigt einen Bias zum Goldstandard von 1,00, bei LAO von -3,36 und 5,37 für *Philips IntelliVue* (Abb. 41) und ein Bias von -0,42, bei LAO von -4,03 und 3,2 für *Nellcor Oximax*. (Abb. 42) <sup>143</sup>

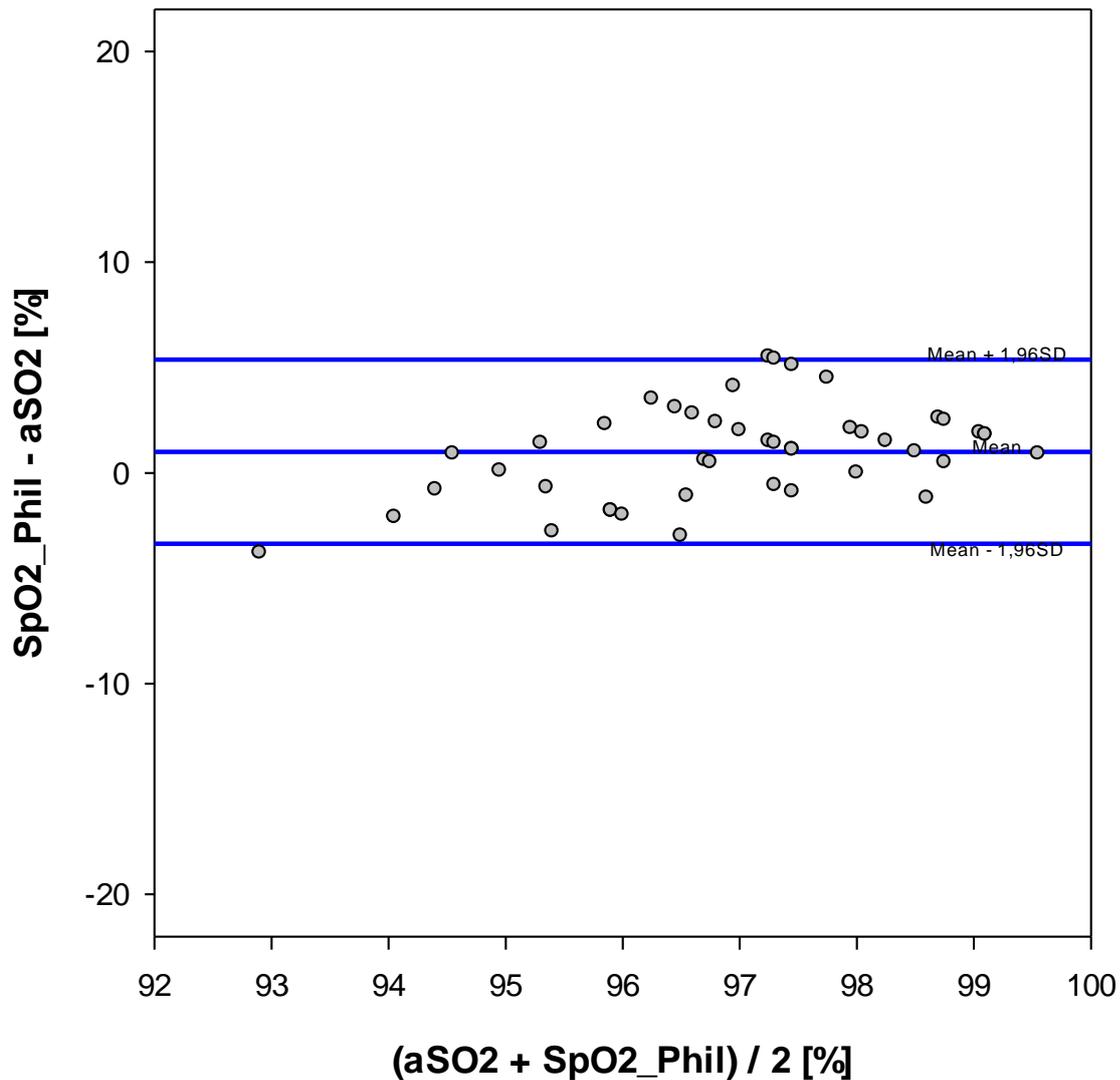


Abb. 41 Bland-Altman-Diagramm für Gruppe 3: Vergleich der peripher gemessenen Sauerstoffsättigung (Messung mittels *Philips IntelliVue*) mit der arteriell gemessenen Sauerstoffsättigung. Die *Limits of agreement* (Bias  $\pm$  1,96  $\times$  Standardabweichung der Differenzen SpO2 – aSO2) geben ein Intervall an, in dem 95% der Differenzwerte liegen. LOA: -3,36; 5,37, Mean Bias 1,0. Ein Punkt entspricht eine Messung<sup>143</sup>

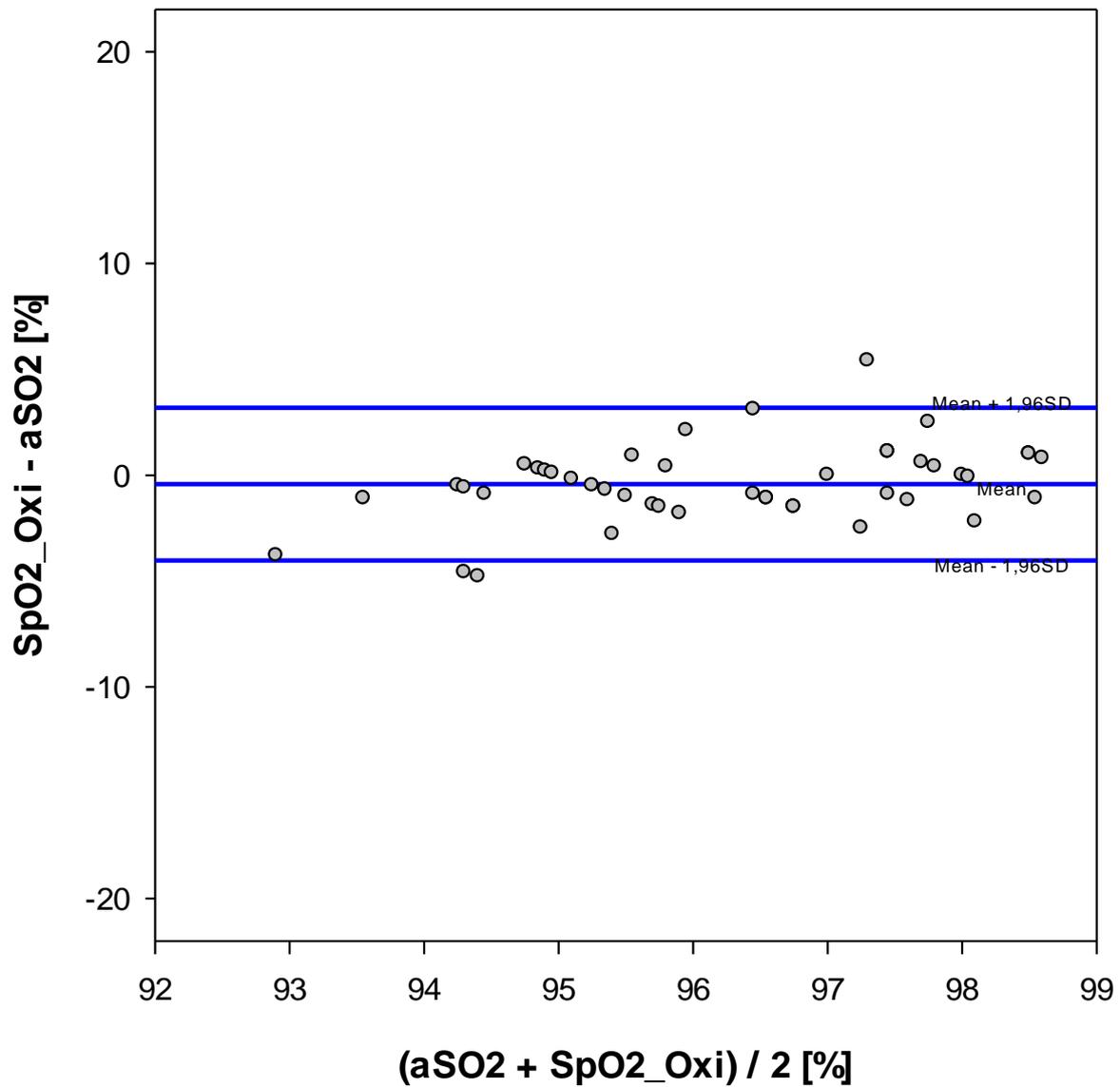


Abb. 42 Bland-Altman-Diagramm für Gruppe 3: Vergleich der peripher gemessenen Sauerstoffsättigung (Messung mittels *Nellcor Oximax*) mit der arteriell gemessenen Sauerstoffsättigung. Die *Limits of agreement* (Bias  $\pm$  1,96  $\times$  Standardabweichung der Differenzen  $SpO_2 - aSO_2$ ) geben ein Intervall an, in dem 95% der Differenzwerte liegen. LOA: -4,03; 3,2, Mean Bias -0,42. Ein Punkt entspricht eine Messung<sup>143</sup>

#### 4. Diskussion

Die Pulsoxymetrie hat einen direkten Einfluss auf die Behandlung der Kinder mit zyanotischen angeborenen Herzvitien. Allerdings kann die Verwendung des Verfahrens, ohne dessen Limitationen zu berücksichtigen, die klinischen Entscheidungen negativ beeinflussen.

Diese "Single-Center"-Beobachtungstudie untersuchte die Messgenauigkeit zweier verschiedener Pulsoxymeter bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern, die auf einer Intensivstation behandelt wurden, sowie die Faktoren, welche die Messgenauigkeit beeinflussen können. Es konnte nachgewiesen werden, dass:

1. Die Messgenauigkeit der nicht-invasiv gemessenen Sauerstoffsättigung mit *Philips IntelliVue*, bezogen auf die arterielle Blutgasanalyse als Referenzverfahren, für Sauerstoffsättigungswerte < 94% außerhalb der von der FDA empfohlenen Abweichung, Arms  $\leq 3\%$ , liegt.
2. Die Messgenauigkeit der nicht-invasiv gemessenen Sauerstoffsättigung mit *Nellcor Oximax*, bezogen auf die arterielle Blutgasanalyse als Referenzverfahren, für Sauerstoffsättigungswerte < 85% außerhalb der von der FDA empfohlenen Abweichung, Arms  $\leq 3\%$ , liegt.
3. Es konnte kein direkter Zusammenhang zwischen der Messgenauigkeit der untersuchten Pulsoxymeter und der Hämoglobinkonzentration, dem mittleren arteriellen Blutdruck, *vasoactive inotropic Score* und dem Sauerstoffgehalt nachgewiesen werden.

Der erste Abschnitt dieser Arbeit untersucht die Messgenauigkeit beider Pulsoxymeter in der Gesamtpopulation, sowie die Faktoren, die sie beeinflussen können.

Die Ergebnisse zeigen eine bessere Übereinstimmung des *Nellcor Oximax* Messsystems (Arms 3,49%, LOA -5,1 bis 7,7, Präzision 3,3%) gegenüber dem *Philips IntelliVue* (Arms 6,99%, LOA -9,23 bis 15,4, Präzision 6,3%) mit dem Goldstandard. Die Varianzanalyse zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied ( $p=0,422$ ) zwischen den mit *Nellcor Oximax* gemessenen Werten und dem Goldstandard. Im Gegensatz dazu zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den mit

*Philips IntelliVue* und *Nellcor Oximax* gemessenen Werten ( $p=0,023$ ) und *Philips IntelliVue* und dem Goldstandard ( $p<0,001$ ).

Die Messgenauigkeit der Pulsoxymeter variiert erheblich in anderen Studien, mutmaßlich beeinflusst von multiplen Faktoren, wie z.B. Art des Sensors, dem klinischen Zustand, Diagnosen, etc.

Harris et. al.<sup>100</sup> konnten beispielsweise zeigen, dass die Verwendung eines speziell entwickelten Pulsoxymeters zur Überwachung niedrigerer Sättigungswerte, wie z. B. Masimo Blue, bei Kindern mit zyanotischen Herzfehlern mit Sättigungswerten unter 85 % nur eine eingeschränkte Rolle spielt.

Die Ergebnisse von Ross et al.<sup>36</sup> zeigten einen Arms Wert für die Gesamtpopulation von 6,5%, der deutlich von dem von der FDA empfohlenen Wert von  $\leq 3\%$  abweicht. Die Messgenauigkeit der Pulsoxymeter (Median Bias 2%, Präzision 5,6%, Arms 6,5%) in dieser Studie sind vereinbar mit unseren Ergebnissen für das *Philips IntelliVue* Messsystem. Die Autoren der Studie appellieren an die Entwicklung besserer Algorithmen für Kinder mit niedrigen Sauerstoffsättigungen, sowie die Veröffentlichung von mehr Daten von den Herstellern, wie z.B. Arms, für den gesamten Messbereich.

Einige Untersuchungen<sup>36,42,43,112</sup> konnten zeigen, dass die Pulsoxymeter in der Regel die Sauerstoffsättigung überschätzen. Dies wurde auch in der vorliegenden Studie beobachtet und nahm im niedrigen Sauerstoffsättigungsbereich zu.

Es konnte kein direkter Zusammenhang zwischen den Bias von *Philips IntelliVue* und *Nellcor Oximax* und dem *vasoactive inotropic score*, der Hämoglobinkonzentration, der Konzentration des fetalen Hämoglobins, dem Sauerstoffgehalt, dem mittleren arteriellen Blutdruck in der Regressionsanalyse festgestellt werden.

Im zweiten Abschnitt dieser Untersuchung wurde eine Subgruppenanalyse durchgeführt. Die Patienten wurden in 3 Subgruppen anhand der arteriell gemessenen Sauerstoffsättigung unterteilt – Gruppe 1 ( $\text{SaO}_2$  70-85%), Gruppe 2 ( $\text{SaO}_2$  85,1-94%) und Gruppe 3 ( $\text{SaO}_2 > 94,1\%$ ).

Zuerst wurden die Faktoren (Hämoglobinkonzentration, Konzentration des fetalen Hämoglobins, Sauerstoffgehalt, Blutdruck, *vasoactive inotropic Score*), welche die Messgenauigkeit beeinflussen können, untersucht.

Die Patientencharakteristika zeigten in den verschiedenen Gruppen als homogen, sodass es von niedrigen Selektionsbias ausgegangen werden kann. Die Varianzanalyse ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied bezüglich Alter, Gewicht, PaCO<sub>2</sub>, Herzfrequenz, Blutdruck, Körpertemperatur, *vasoactive inotropic Score* und pH in den 3 Subgruppen.

Wie zu erwarten, zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied in der Hämoglobinkonzentration (jeweils  $p < 0,001$ ) und dem Sauerstoffgehalt (zwischen Gruppen 1 und 2 sowie den Gruppen 2 und 3, jeweils  $p < 0,001$ ) in den verschiedenen Subgruppen.

Die aktuelle Studienlage<sup>42,43</sup> zeigt keinen Zusammenhang zwischen der Hämoglobinkonzentration und der Messgenauigkeit der Pulsoxymeter. In der vorliegenden Studie konnte ebenso kein direkter Einfluss der hohen Hämoglobinwerte auf die Messgenauigkeit nachgewiesen werden, da die lineare Regressionsanalyse keinen linearen Zusammenhang der Hämoglobinkonzentration auf die Bias ergab.

Als zweites wurde die Messgenauigkeit der beiden Pulsoxymeter in den 3 Subgruppen verglichen. Sie war in Abhängigkeit der aSO<sub>2</sub>-Werten unterschiedlich.

#### **4.1. Übereinstimmung der SpO<sub>2</sub> und SaO<sub>2</sub> in Gruppe 1**

In der Gruppe 1 wurden 66 Messungen im SaO<sub>2</sub> Bereich zwischen 70 – 85 % durchgeführt. Die Ergebnisse zeigen eine bessere Übereinstimmung von *Nellcor Oximax* (Bias 2,7%, Arms 4,5%, LOA -4,13 bis 9,8, Präzision 4,5%) mit dem Goldstandard gegenüber *Philips IntelliVue* (Bias 5,3%, Arms 9,8%, LOA -12,7 bis 21,73, Präzision 8,8%).

Die Messgenauigkeit (Arms, Bias und Präzision) des *Philips IntelliVue* Messsystems entspricht den Ergebnissen der aktuellen Studienlage<sup>36,42,43,44,45</sup>, die in Tabelle 1 zusammengefasst sind.

Die Studie von Griksaitis et al.<sup>44</sup> hat einen deutlich niedrigeren Arms Wert von 1,7% identifiziert. Die Untersuchung ist bei Patienten mit zyanotischen Herzvitien und Sättigungswerten  $\geq 75\%$  (ohne eine obere Sättigungsgrenze zu definieren) durchgeführt worden. Darüber hinaus umfassten die *Limits of agreement* mit -10,3 bis 15 % einen breiten Wertebereich, der mit anderen Studien<sup>43,45</sup> vergleichbar ist, wo dagegen einen Arms Wert zwischen 7,2 und 9,8 identifiziert wurde.

Die Übereinstimmung der Methoden, die durch das Bland-Altman-Diagramm dargestellt ist, zeigt deutliche Unterschiede in den zitierten Studien. Dies lässt sich zum Teil durch die heterogene Population in den verschiedenen Studien erklären. Bei dem Bland-Altman-Diagramm werden lediglich 95% der gemessenen Werten durch die *Limits of agreement* erfasst. Allerdings können bei den individuellen Patienten größere Abweichungen bestehen, die bei einer niedrigeren Messgenauigkeit und Patientenzahl eine erhebliche Streuung der gemessenen Differenzwerte verursachen, welche mit weiten LOA einhergeht. Dies erschwert den Vergleich der Bland-Altman-Analyse bei den verschiedenen Studien.

Obwohl die LOA bei *Philips IntelliVue* eine deutlich breitere Spannweite als *Nellcor Oximax*, ausweist, zeigte die Varianzanalyse der Bias für beide Messgeräte keinen statistisch signifikanten Unterschied ( $p=0,133$ ). Darüber hinaus liegt der gemessene Arms-Wert für beide Messgeräte über den von der FDA empfohlenen Wert von  $\leq 3\%$ .

Es lässt sich schlussfolgern, dass in diesem Sättigungsbereich die Messgenauigkeit der untersuchten Pulsoxymeter sich als unzuverlässig präsentiert.

#### **4.2. Übereinstimmung der SpO<sub>2</sub> und SaO<sub>2</sub> in Gruppe 2**

In der Gruppe 2 wurden 42 Messungen im SaO<sub>2</sub> Bereich zwischen 85,1 – 94% durchgeführt. In dieser Subgruppe zeigt sich ebenso eine bessere Übereinstimmung von *Nellcor Oximax* (Bias 0,2%, Arms 2,9%, LOA -4,87 bis 6,26, Präzision 2,9%) mit dem Goldstandard gegenüber *Philips IntelliVue* (Bias 2,3%, Arms 4,5%, LOA -3,56 bis 9,52, Präzision 3,4%).

Die Streuung der Bias, welche durch das Bland-Altman-Diagramm ermittelt wurde, wies in der aktuellen Studienlage deutliche Unterschiede auf (Tabelle 2). Auch die

statistischen Auswertungen, wie z.B. Bias, Präzision, Arms, zeigten relevante Abweichungen, die sich durch das verschiedene Studiendesign - variierende Sauerstoffsättigungsgrenzen, heterogenes Patientenkollektiv, unterschiedliche Messsysteme - erklären lassen. Dies liegt möglicherweise daran, dass dieser Sauerstoffsättigungsbereich bei den Patienten grundsätzlich unerwünscht ist.

Die nicht-invasiv gemessene Sauerstoffsättigung wird in diesem Bereich, wie im unteren Sauerstoffsättigungsbereich von beiden Geräten, häufiger überschätzt. Der Standardsensor von *Philips* weist wie im unteren Bereich einen Arms Wert von über 3% auf. Demgegenüber ist die Messgenauigkeit des *Nellcor* Pulsoxymeters mit einem Arms Wert von 2.9% und engeren LOA zuverlässiger.

#### **4.3. Übereinstimmung der SpO<sub>2</sub> und SaO<sub>2</sub> in Gruppe 3**

In Gruppe 3 wurden 45 Messungen im SaO<sub>2</sub> Bereich  $\geq 94,1\%$  durchgeführt. In dieser Subgruppe zeigt sich ebenso eine bessere Übereinstimmung von *Nellcor Oximax* (Bias -0,5%, Arms 1,9%, LOA -4,03 bis 3,2, Präzision 1,8%) mit dem Goldstandard gegenüber *Philips IntelliVue* (Bias 1,1%, Arms 2,4%, LOA -3,36 bis 5,37, Präzision 2,2%).

Die Studienlage in diesem Sauerstoffsättigungsbereich ist begrenzt. Grund dafür sind die ausreichenden in-vitro Daten und das Funktionsprinzip der Pulsoxymeter, das aus dem oberen Sauerstoffsättigungsbereich heraus entwickelt wurde.

Obwohl ein statistisch signifikanter Unterschied der Bias in diesem Messbereich nachgewiesen werden konnte ( $p=0,037$ ), zeigen beide Messgeräte eine zuverlässige Messgenauigkeit mit einem Arms Wert  $<3\%$  und engeren LAO.

#### **4.4. Limitationen**

Die vorliegende Studie hat mehrere Limitationen, die bei der Beurteilung der Ergebnisse in Betracht gezogen werden müssen. Erstens wurde diese Studie als prospektive Beobachtungsstudie ausschließlich in einem einzelnen Zentrum durchgeführt. Zweitens wurden nur Patienten mit angeborenen Herzfehlern eingeschlossen, die auf einer Intensivstation behandelt wurden und einen arteriellen

Zugang hatten. Drittens wurden bei einigen Patienten wiederholt Messungen durchgeführt mit zeitlichen Abständen. Dementsprechend sollten die Ergebnisse mit Vorsicht auf die allgemeine Patientenpopulation übertragen werden.

#### **4.5. Schlussfolgerung**

Kinder mit angeborenen zyanotischen Herzfehlern, die palliative Eingriffe erfahren müssen, haben häufig Sauerstoffsättigungswerte zwischen 70 und 85%. Aufgrund der unzureichenden Messgenauigkeit der verwendeten Pulsoxymeter in diesem Messbereich besteht das Risiko, niedrige therapiebedürftige Sauerstoffsättigungen nicht adäquat zu behandeln. In der vorliegenden Studie ist die Abweichung der getesteten Messgeräte vom Goldstandard größer im unteren Sauerstoffsättigungsbereich, mit häufiger Überschätzung der tatsächlichen Sauerstoffsättigung.

Es konnten keine Faktoren identifiziert werden, welche die Messgenauigkeit der Pulsoxymeter beeinflussen.

Es lässt sich feststellen, dass in der Bewertung der Sauerstoffsättigung bei Kindern mit zyanotischen Herzfehlern, die direkte CO-Oxymetrie von arteriellen Blutproben bevorzugt werden sollte. Die periphere Pulsoxymetrie sollte kritisch und im Wissen um ihre Grenzen interpretiert werden.

### **5. Zusammenfassung**

Häufig beruht die initiale Diagnose einer Hypoxämie auf der Pulsoxymetrie, die als nicht-invasives, schnelles und zuverlässiges Verfahren in mehreren Bereichen der Medizin etabliert ist. Die Pulsoxymeter sind in der Regel auf einen Sättigungsbereich von 70 % bis 100 % mit einer Messgenauigkeit von 2 % bis 4 % kalibriert.<sup>142</sup> Die Kalibration erfolgt anhand erwachsener Patienten, die Gasgemische mit unterschiedlich niedriger Sauerstoffkonzentration einatmen. Trotz der kontinuierlichen Weiterentwicklung des Verfahrens, bestehen relevante Abweichungen vom Goldstandard besonders im unteren Sauerstoffsättigungsbereich.

Es stellt sich die Frage, ob die Messgenauigkeit der Pulsoxymeter bei Patienten mit angeborenen zyanotischen Herzvitien ausreichend ist, um diese nicht ungewollt einer Hypoxämie oder einer Übertherapie mit Sauerstoff auszusetzen.

Allein durch statistische Verfahren lässt sich diese Frage nicht sicher beantworten. Die Messgenauigkeit der in der vorliegenden Studie untersuchten Pulsoxymeter war in Abhängigkeit der aSO<sub>2</sub>-Werte unterschiedlich.

Obwohl *Nellcor Oximax* eine bessere Übereinstimmung mit dem Goldstandard in allen Gruppen aufweist, überstieg der Arms-Wert im unteren Sauerstoffsättigungsbereich (70 – 85%) die von der FDA (Food and Drug Administration) empfohlene Grenze  $\leq 3\%$ . In diesem Bereich zeigte sich eine signifikante Überschätzung der aSO<sub>2</sub> Werte bei beiden Geräten. So würde beispielsweise bei einer von *Philips IntelliVue* gemessenen Sauerstoffsättigung von 80%, in 50% der Fälle die tatsächliche Sauerstoffsättigung unter 71% oder über 83% liegen. Bei *Nellcor Oximax* würde in 50% der Fälle die tatsächliche Sauerstoffsättigung unter 75% oder über 81% liegen.

Die Ergebnisse geben Anlass zur Sorge, dass eine kritische Hypoxämie unerkannt und untertherapiert bleiben könnte, wenn man sich nur auf die Pulsoxymetrie als primäres Mittel zur Beurteilung der Sauerstoffsättigung verlässt.

Dies kann Konsequenzen für Kinder mit angeborenen zyanotischen Herzfehlern haben, die normalerweise Sättigungswerte im unteren Kalibrierungsbereich der Pulsoxymeter haben. Daher sollte es nach Möglichkeit regelmäßige Abgleichungen der im klinischen Alltag eingesetzten Messverfahren mit einer arteriellen Messung geben, um systematische Abweichungen des Messsystems zu erkennen. Der FDA zufolge, sollten bei den Pulsoxymetriemessungen die Diagnose und Therapieentscheidungen auf der Basis von Trendwerten im Zeitverlauf und nicht auf der Basis von Absolutwerten getroffen werden.<sup>131</sup>

## 6. Literaturverzeichnis

1. Yash Pole, Evolution of the pulse oximeter, International Congress Series, Volume 1242, 2002, Pages 137-144, ISSN 0531-5131, [https://doi.org/10.1016/S0531-5131\(02\)00803-8](https://doi.org/10.1016/S0531-5131(02)00803-8).
2. Kamat, Vijaylaxmi Dr.<sup>1</sup>. PULSE OXIMETRY. Indian Journal of Anaesthesia: Jul–Aug 2002 - Volume 46 - Issue 4 - p 261-268
3. P. Sekelj, D. Eng, A.L. Johnson, H.E. Hoff, M.Pratt Schuerch, A photoelectric method for the determination of arterial oxygen saturation in man, American Heart Journal, Volume 42, Issue 6, 1951, Pages 826-848, ISSN 0002-8703, [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(51\)90055-5](https://doi.org/10.1016/0002-8703(51)90055-5).
4. C. R. STEPHEN, H. M. SLATER, A. L. JOHNSON, P. SEKELJ; THE OXIMETER—A TECHNICAL AID FOR THE ANESTHESIOLOGIST. *Anesthesiology* 1951; 12:541–555 doi: <https://doi.org/10.1097/0000542-195109000-00001>
5. Westhorpe RN, Ball C. The Pulse Oximeter. *Anaesthesia and Intensive Care*. 2008;36(6):767-767. doi:[10.1177/0310057X0803600602](https://doi.org/10.1177/0310057X0803600602)
6. Severinghaus JW, Astrup PB. History of blood gas analysis. VI. Oximetry. *J Clin Monit*. 1986 Oct;2(4):270-88. doi: 10.1007/BF02851177. PMID: 3537215.
7. Severinghaus JW. Takuo Aoyagi: discovery of pulse oximetry. *Anesth Analg*. 2007 Dec;105(6 Suppl):S1-S4. doi: 10.1213/01.ane.0000269514.31660.09. PMID: 18048890.
8. Bhattacharya, K. Takuo Aoyagi—a Tribute to the Brain Behind Pulse Oximetry. *Indian J Surg* **82**, 1332–1333 (2020). <https://doi.org/10.1007/s12262-020-02365-x>
9. Suzukawa M, Fugisawa M, Matsushita F, Suwa K, Yamamura H. [Use of pulse-type finger oximeter in anesthesia (author's transl)]. *Masui* 1978;27:600 –5
10. Yoshiya I, Shimada Y, Tanaka K. Spectrophotometric monitoring saturation in the fingertip. *Med Biol Engl Comput* 1980;18:27–32
11. Nakajima S, Ikeda K, Nishioka H. Clinical application of a new (fingertip type) pulse wave oximeter. *Jpn J Surg* 1979;41:57– 61
12. Sarnquist FH, Todd C, Whitcher C. Accuracy of a new noninvasive saturation monitor. *Anesthesiology* 1980;53:S180
13. Sinex JE. Pulse oximetry: principles and limitations. *Am J Emerg Med*. 1999 Jan;17(1):59-67. doi: 10.1016/s0735-6757(99)90019-0. PMID: 9928703.
14. Chan ED, Chan MM, Chan MM. Pulse oximetry: understanding its basic principles facilitates appreciation of its limitations. *Respir Med*. 2013 Jun;107(6):789-99. doi: 10.1016/j.rmed.2013.02.004. Epub 2013 Mar 13. PMID: 23490227.
15. Yelderman M, Corenman J. Real time oximetry. In: Prakash O, Mey SH, Patterson RW, eds. *Computing in anesthesia and intensive care*. Boston: Martinus Nijhoff, 1983:328 – 41 Alexander CM, Teller LE, Gross JB. Principles of pulse oximetry: theoretical and practical considerations. *Anesth Analg*. 1989 Mar;68(3):368-76. PMID: 2645811.
16. Schnapp LM, Cohen NH. Pulse oximetry. Uses and abuses. *Chest*. 1990 Nov;98(5):1244-50. doi: 10.1378/chest.98.5.1244. PMID: 2225973.

17. Dawson A. How should we report the oxygen saturation measured on the CO-oximeter? Cal Thoracic Society ABC Newsletter 1989; June:6-7
18. Mengelkoch LJ, Martin D, Lawler J. A review of the principles of pulse oximetry and accuracy of pulse oximeter estimates during exercise. *Phys Ther.* 1994 Jan;74(1):40-9. doi: 10.1093/ptj/74.1.40. PMID: 8265727.
19. Wieben, O. Light absorbance in pulse oximetry. In *Design of Pulse Oximeters*; Webster, J.G., Ed.; Institute of Physics Publishing: Bristol, UK, 1997; pp. 40–55. ISBN 9780750304672. [[Google Scholar](#)]
20. Mannheimer, P.D.; Casciani, J.R.; Fein, M.E.; Nierlich, S.L. Wavelength selection for low-saturation pulse oximetry. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* **1997**, *44*, 148–158. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
21. Nitzan, M.; Babchenko, A.; Khanokh, B.; Taitelbaum, H. The measurement of oxygen saturation in venous blood by dynamic near IR spectroscopy. *J. Biomed. Opt.* **2000**, *5*, 155–162. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
22. Yossef Hay, O.; Cohen, M.; Nitzan, I.; Kasirer, Y.; Shahroor-karni, S.; Yitzhaky, Y.; Engelberg, S.; Nitzan, M. Pulse Oximetry with Two Infrared Wavelengths without Calibration in Extracted Arterial Blood. *Sensors* **2018**, *18*, 3457. <https://doi.org/10.3390/s18103457>
23. Kim JG, Liu H. Variation of haemoglobin extinction coefficients can cause errors in the determination of haemoglobin concentration measured by near-infrared spectroscopy. *Phys Med Biol.* 2007 Oct 21;52(20):6295-322. doi: 10.1088/0031-9155/52/20/014. Epub 2007 Oct 2. PMID: 17921586.
24. Shimada Y, Yoshiya I, Oka N, Hamaguri K. Effects of multiple scattering and peripheral circulation on arterial oxygen saturation measured with a pulse-type oximeter. *Med Biol Eng Comput.* 1984 Sep;22(5):475-8. doi: 10.1007/BF02447712. PMID: 6482539.
25. Kelleher JF. Pulse oximetry. *J Clin Monit.* 1989 Jan;5(1):37-62. doi: 10.1007/BF01618369. PMID: 2647912.
26. Mannheimer PD. The light-tissue interaction of pulse oximetry. *Anesth Analg.* 2007 Dec;105(6 Suppl):S10-S17. doi: 10.1213/01.ane.0000269522.84942.54. PMID: 18048891
27. Oczenski, Wolfgang; Andel, Harald; Werba, Alois, *Atmen - Atemhilfen, Physiologie des Respirationstrakts*, <https://doi.org/10.1055/b-004-140689>.
28. Wasunna A, Whitelaw AG. Pulse oximetry in preterm infants. *Arch Dis Child.* 1987 Sep;62(9):957-8. doi: 10.1136/adc.62.9.957. PMID: 3674949; PMCID: PMC1778566.
29. Saugstad OD. Bronchopulmonary dysplasia-oxidative stress and antioxidants. *Semin Neonatol.* 2003 Feb;8(1):39-49. doi: 10.1016/s1084-2756(02)00194-x. PMID: 12667829.
30. Anderson KJ, Harten JM, Booth MG, Kinsella J. The cardiovascular effects of inspired oxygen fraction in anaesthetized patients. *Eur J Anaesthesiol.* 2005 Jun;22(6):420-5. doi: 10.1017/s0265021505000712. PMID: 15991503.
31. Kagawa H, Morita K, Uno Y, Ko Y, Matsumura Y, Kinouchi K, Hashimoto K. Inflammatory response to hyperoxemic and normoxemic cardiopulmonary bypass in acyanotic pediatric patients. *World J Pediatr Congenit Heart Surg.* 2014 Oct;5(4):541-5. doi: 10.1177/2150135114551029. PMID: 25324251

32. Balcarcel DR, Coates BM, Chong G, Sanchez-Pinto LN. Excessive Oxygen Supplementation in the First Day of Mechanical Ventilation Is Associated With Multiple Organ Dysfunction and Death in Critically Ill Children. *Pediatr Crit Care Med.* 2022 Feb 1;23(2):89-98. doi: 10.1097/PCC.0000000000002861. PMID: 35119429; PMCID: PMC8820279.
33. Helmerhorst HJ, Roos-Blom MJ, van Westerloo DJ, de Jonge E. Association Between Arterial Hyperoxia and Outcome in Subsets of Critical Illness: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression of Cohort Studies. *Crit Care Med.* 2015 Jul;43(7):1508-19. doi: 10.1097/CCM.0000000000000998. PMID: 25855899.
34. Lilien TA, Groeneveld NS, van Etten-Jamaludin F, Peters MJ, Buysse CMP, Ralston SL, van Woensel JBM, Bos LDJ, Bem RA. Association of Arterial Hyperoxia With Outcomes in Critically Ill Children: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2022 Jan 4;5(1):e2142105. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.42105. PMID: 34985516; PMCID: PMC8733830.
35. Moyle JT. Uses and abuses of pulse oximetry. *Arch Dis Child.* 1996 Jan;74(1):77-80. doi: 10.1136/adc.74.1.77. PMID: 8660057; PMCID: PMC1511582
36. Ross PA, Newth CJ, Khemani RG. Accuracy of pulse oximetry in children. *Pediatrics.* 2014 Jan;133(1):22-9. doi: 10.1542/peds.2013-1760. Epub 2013 Dec 16. PMID: 24344108.
37. Zonios G, Shankar U, Iyer VK. Pulse oximetry theory and calibration for low saturations. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2004 May;51(5):818-22. doi: 10.1109/TBME.2004.826685. PMID: 15132508.
38. Severinghaus JW, Naifeh KH, Koh SO. Errors in 14 pulse oximeters during profound hypoxia. *J Clin Monit.* 1989 Apr;5(2):72-81. doi: 10.1007/BF01617877. PMID: 2723709
39. Lee WW, Mayberry K, Crapo R, Jensen RL: The accuracy of pulse oximetry in the emergency department. *Am J Emerg Med.* 2000, 18 (4): 427-431. 10.1053/ajem.2000.7330
40. Center for Devices and Radiological Health. Pulse oximeters—premarket notification submissions [510(k)s]. (document issued March 4, 2013). Food and Drug Administration; 2013. Available at: [www.fda.gov/downloads/Medical-Devices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM081352.pdf](http://www.fda.gov/downloads/Medical-Devices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM081352.pdf). Accessed November 1, 2013
41. International Organization for Standardization (ISO). Particular requirements for basic safety and essential performance of pulse oximeter equipment (ISO 80601-2-61-2011). Geneva, Switzerland: ISO; 2013
42. Schmitt HJ, Schuetz WH, Proeschel PA, Jaklin C. Accuracy of pulse oximetry in children with cyanotic congenital heart disease. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 1993 Feb;7(1):61-5. doi: 10.1016/1053-0770(93)90120-a. PMID: 8431577.
43. Kim EH, Lee JH, Song IK, Kim HS, Jang YE, Yoo S, Kim JT. Accuracy of pulse oximeters at low oxygen saturations in children with congenital cyanotic heart

- disease: An observational study. *Paediatr Anaesth*. 2019 Jun;29(6):597-603. doi: 10.1111/pan.13642. Epub 2019 Apr 29. PMID: 30938906.
44. Griksaitis MJ, Scrimgeour GE, Pappachan JV, Baldock AJ. Accuracy of the Masimo SET® LNCS neo peripheral pulse oximeter in cyanotic congenital heart disease. *Cardiol Young*. 2016 Aug;26(6):1183-6. doi: 10.1017/S1047951115002188. Epub 2015 Oct 16. PMID: 26471067.
  45. Scrimgeour GE, Griksaitis MJ, Pappachan JV, Baldock AJ. The Accuracy of Noninvasive Peripheral Pulse Oximetry After Palliative Cardiac Surgery in Patients With Cyanotic Congenital Heart Disease. *World J Pediatr Congenit Heart Surg*. 2017 Jan;8(1):32-38. doi: 10.1177/2150135116673016. PMID: 28033078.
  46. Fouzas S, Priftis KN, Anthracopoulos MB. Pulse oximetry in pediatric practice. *Pediatrics*. 2011 Oct;128(4):740-52. doi: 10.1542/peds.2011-0271. Epub 2011 Sep 19. PMID: 21930554.
  47. Barker SJ, Tremper KK. The effect of carbon monoxide inhalation on pulse oximetry and transcutaneous PO<sub>2</sub>. *Anesthesiology*. 1987 May;66(5):677-9. doi: 10.1097/00000542-198705000-00014. PMID: 3578881.
  48. Hampson NB. Pulse oximetry in severe carbon monoxide poisoning. *Chest*. 1998 Oct;114(4):1036-41. doi: 10.1378/chest.114.4.1036. PMID: 9792574.
  49. Mechem CC. Pulse oximetry. Available at: [https://www.uptodate.com/contents/pulse-oximetry?search=pulse%20oximetry&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/pulse-oximetry?search=pulse%20oximetry&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1). Accessed January 7, 2011
  50. Ralston AC, Webb RK, Runciman WB. Potential errors in pulse oximetry. III: Effects of interferences, dyes, dyshaemoglobins and other pigments. *Anaesthesia*. 1991 Apr;46(4):291-5. doi: 10.1111/j.1365-2044.1991.tb11501.x. PMID: 2024749
  51. Wright RO, Lewander WJ, Woolf AD. Methemoglobinemia: etiology, pharmacology, and clinical management. *Ann Emerg Med*. 1999 Nov;34(5):646-56. doi: 10.1016/s0196-0644(99)70167-8. PMID: 10533013.
  52. Barker SJ, Tremper KK, Hyatt J. Effects of methemoglobinemia on pulse oximetry and mixed venous oximetry. *Anesthesiology*. 1989 Jan;70(1):112-7. doi: 10.1097/00000542-198901000-00021. PMID: 2912291.
  53. Aravindhan N, Chisholm DG. Sulfhemoglobinemia presenting as pulse oximetry desaturation. *Anesthesiology*. 2000 Sep;93(3):883-4. doi: 10.1097/00000542-200009000-00040. PMID: 10969324.
  54. Siggard-Andersen O, Norgaard-Pedersen B, Rem J: Hemoglobin pigments. Spectrophotometric determination of oxy-, carboxy-, met-, and sulfhemoglobin in capillary blood. *Clin Chim Acta* 1972; 42: 85–100
  55. Schmitter CR. Sulfhemoglobinemia and methemoglobinemia: 1. Uncommon causes of cyanosis. *Anesthesiology*. 1975; 43:586-7.
  56. Aravindhan N, Chisholm, DG. Sulfhemoglobinemia presenting as pulse oximetry desaturations. *Anesthesiology*. 2000; 93:883-884.
  57. Park CM, Nagel RL. Sulfhemoglobinemia. 3. *New Engl J Med*. 1984; 310:1579-84
  58. Gharahbaghian L, Massoudian B, Dimassa G. Methemoglobinemia and sulfhemoglobinemia in two pediatric patients after ingestion of hydroxylamine

- sulfate. *West J Emerg Med.* 2009 Aug;10(3):197-201. PMID: 19718385; PMCID: PMC2729224.
59. Fitzgerald RK, Johnson A. Pulse oximetry in sickle cell anemia. *Crit Care Med.* 2001 Sep;29(9):1803-6. doi: 10.1097/00003246-200109000-00025. PMID: 11546990
  60. Ahmed S, Siddiqui AK, Sison CP, Shahid RK, Mattana J. Hemoglobin oxygen saturation discrepancy using various methods in patients with sickle cell vaso-occlusive painful crisis. *Eur J Haematol.* 2005 Apr;74(4):309-14. doi: 10.1111/j.1600-0609.2004.00396.x. PMID: 15777343
  61. Sarikonda KV, Ribeiro RS, Herrick JL, Hoyer JD. Hemoglobin lansing: a novel hemoglobin variant causing falsely decreased oxygen saturation by pulse oximetry. *Am J Hematol.* 2009 Aug;84(8):541. doi: 10.1002/ajh.21452. PMID: 19536848
  62. Zur B, Hornung A, Breuer J, Doll U, Bernhardt C, Ludwig M, Stoffel-Wagner B. A novel hemoglobin, Bonn, causes falsely decreased oxygen saturation measurements in pulse oximetry. *Clin Chem.* 2008 Mar;54(3):594-6. doi: 10.1373/clinchem.2007.095158. PMID: 18310146.
  63. Katoh R, Miyake T, Arai T. Unexpectedly low pulse oximeter readings in a boy with unstable hemoglobin Köln. *Anesthesiology.* 1994 Feb;80(2):472-4. doi: 10.1097/00000542-199402000-00029. PMID: 8311330.
  64. Gottschalk A, Silverberg M. An unexpected finding with pulse oximetry in a patient with hemoglobin Köln. *Anesthesiology.* 1994 Feb;80(2):474-6. doi: 10.1097/00000542-199402000-00030. PMID: 8311331.
  65. Yodfat UA, Vaida SJ. Unexpected falsely low pulse oximeter measurements in a child with hemoglobin Cheverly. *Anesth Analg.* 2006 Jul;103(1):259-60. doi: 10.1213/01.ANE.0000215225.62860.6A. PMID: 16790675.
  66. Hohl RJ, Sherburne AR, Feeley JE, Huisman TH, Burns CP. Low pulse oximeter-measured hemoglobin oxygen saturations with hemoglobin Cheverly. *Am J Hematol.* 1998 Nov;59(3):181-4. doi: 10.1002/(sici)1096-8652(199811)59:3<181::aid-ajh1>3.0.co;2-i. PMID: 9798654.
  67. Hay WW Jr, Rodden DJ, Collins SM, Melara DL, Hale KA, Fashaw LM. Reliability of conventional and new pulse oximetry in neonatal patients. *J Perinatol.* 2002 Jul-Aug;22(5):360-6. doi: 10.1038/sj.jp.7210740. PMID: 12082469.
  68. Goldstein MR, Barnum PT, Vogt J, Gangitano ES, Stephenson CG, Liberman RL. Conventional pulse oximetry can give spurious data in a neonatal population at risk for retinopathy of prematurity ( ROP ). *Pediatr Res* 1998;43:216A
  69. Nitzan M, Romem A, Koppel R. Pulse oximetry: fundamentals and technology update. *Med Devices (Auckl).* 2014 Jul 8;7:231-9. doi: 10.2147/MDER.S47319. PMID: 25031547; PMCID: PMC4099100.
  70. Tin W, Lal M. Principles of pulse oximetry and its clinical application in neonatal medicine. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2015 Jun;20(3):192-7. doi: 10.1016/j.siny.2015.01.006. Epub 2015 Feb 18. PMID: 25704605.
  71. Barker SJ. "Motion-resistant" pulse oximetry: a comparison of new and old models. *Anesth Analg.* 2002 Oct;95(4):967-72, table of contents. doi: 10.1097/00000539-200210000-00033. PMID: 12351278.

72. Talke P, Stapelfeldt C. Effect of peripheral vasoconstriction on pulse oximetry. *J Clin Monit Comput.* 2006 Oct;20(5):305-9. doi: 10.1007/s10877-006-9022-3. Epub 2006 Jul 14. PMID: 16841243.
73. Schramm WM, Bartunek A, Gilly H. Effect of local limb temperature on pulse oximetry and the plethysmographic pulse wave. *Int J Clin Monit Comput.* 1997 Feb;14(1):17-22. doi: 10.1007/BF03356574. PMID: 9127780.
74. Talke P, Stapelfeldt C. Effect of peripheral vasoconstriction on pulse oximetry. *J Clin Monit Comput.* 2006 Oct;20(5):305-9. doi: 10.1007/s10877-006-9022-3. Epub 2006 Jul 14. PMID: 16841243.
75. Sankaran V.G., Orkin S.H. The Switch From Fetal to Adult Hemoglobin. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2013;3:a011643. doi: 10.1101/cshperspect.a011643
76. Bunn H.F., Briehl R.W. The interaction of 2,3-diphosphoglycerate with various human hemoglobins. *J. Clin. Investig.* 1970;49:1088–1095. doi: 10.1172/JCI106324. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
77. Orzalesi M.M., Hay W.W. The regulation of oxygen affinity of fetal blood. I. In vitro experiments and results in normal infants. *Pediatrics.* 1971;48:857–864
78. Wilson K, Hawken S, Murphy MSQ, Atkinson KM, Potter BK, Sprague A, Walker M, Chakraborty P, Little J. Postnatal Prediction of Gestational Age Using Newborn Fetal Hemoglobin Levels. *EBioMedicine.* 2017 Feb;15:203-209. doi: 10.1016/j.ebiom.2016.11.032. Epub 2016 Dec 1. PMID: 27939425; PMCID: PMC5233807.
79. Pritišanac E, Urlesberger B, Schwabegger B, Pichler G. Accuracy of Pulse Oximetry in the Presence of Fetal Hemoglobin-A Systematic Review. *Children (Basel).* 2021 Apr 30;8(5):361. doi: 10.3390/children8050361. PMID: 33946236; PMCID: PMC8145233.
80. BARKER SJ, TREMPER KK. Pulse oximetry: applications and limitations. *International Anesthesiological Clinics* 1987; 25:155-75
81. SCHELLER MS, UNGER RJ, KELNER MJ. Effects of intravenously administered dyes on pulse oximetry readings. *Anesthesiology* 1986; 65: 550-2.
82. Webb RK, Ralston AC, Runciman WB. Potential errors in pulse oximetry. II. Effects of changes in saturation and signal quality. *Anaesthesia.* 1991;46(3): 207-212.
83. Shiao SU. Functional versus fractional oxygen saturation readings: bias and agreement using simulated solutions and adult blood. *Biol Res Nurs.* 2002 Apr;3(4):210-21. doi: 10.1177/10900402003004006. PMID: 12184664
84. Toffaletti J, Zijlstra WG. Misconceptions in reporting oxygen saturation. *Anesth Analg.* 2007 Dec;105(6 Suppl):S5-S9. doi: 10.1213/01.ane.0000278741.29274.e1. PMID: 18048899.
85. Aoyagi T, Miyasaka K. The theory and applications of pulse spectrophotometry. *Anesth Analg.* 2002 Jan;94(1 Suppl):S93-5. PMID: 11900048
86. Barker S, Curry J, Redford D, Morgan S. Measurement of carboxyhemoglobin and methemoglobin by pulse oximetry. *Anesthesiology* 2006; 105:892–897
87. Barker SJ, Badal JJ. The measurement of dyshemoglobins and total hemoglobin by pulse oximetry. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2008 Dec;21(6):805-10. doi: 10.1097/ACO.0b013e328316bb6f. PMID: 18997533

88. Atmen - Atemhilfen. [Oczenski W](#), ed. 9., überarbeitete und erweiterte Auflage. Stuttgart: Thieme; 2012. doi:10.1055/b-002-19499
89. Nitzan M, Romem A, Koppel R. Pulse oximetry: fundamentals and technology update. *Med Devices (Auckl)*. 2014 Jul 8;7:231-9. doi: 10.2147/MDER.S47319. PMID: 25031547; PMCID: PMC4099100.
90. Mack E. Focus on diagnosis: co-oximetry. *Pediatr Rev*. 2007 Feb;28(2):73-4. doi: 10.1542/pir.28-2-73. PMID: 17272524
91. Ruckman JS. CO-oximeters. *Biomed Instrum Technol*. 2012 Jan-Feb;46(1):61-3. doi: 10.2345/0899-8205-46.1.61. PMID: 22239364.
92. P. B. Luppä, H. Schlebusch (Hrsg.), POCT – Patientennahe Labordiagnostik, DOI 10.1007/978-3-642-20172-1\_7, © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2012
93. Plüddemann A, Thompson M, Heneghan C, Price C. Pulse oximetry in primary care: primary care diagnostic technology update. *Br J Gen Pract*. 2011 May;61(586):358-9. doi: 10.3399/bjgp11X572553. PMID: 21619771; PMCID: PMC3080222.
94. Torp KD, Modi P, Simon LV. Pulse Oximetry. 2022 Aug 10. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–. PMID: 29262014
95. Zijlstra WG. Clinical assessment of oxygen transport-related quantities. *Clin Chem*. 2005 Feb;51(2):291-2. doi: 10.1373/clinchem.2004.043638. PMID: 15681557.
96. Hoffman JI. The global burden of congenital heart disease. *Cardiovasc J Afr* 2013;24:141-5. 10.5830/CVJA-2013-028
97. Schmaltz A, Bauer U. Adults with congenital heart disease: treatment and medical problems. *Herz* 2013;38:639-51; quiz 652-4. 10.1007/s00059-013-3927-7
98. van der Linde D, Konings EE, Slager MA, et al. Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:2241-7. 10.1016/j.jacc.2011.08.025
99. Kinderkardiologie. [Haas N](#), [Kleideiter U](#), ed. 2., unveränderte Auflage. Stuttgart: Thieme; 2018. doi:10.1055/b-006-160284
100. Harris BU, Char DS, Feinstein JA, Verma A, Shiboski SC, Ramamoorthy C. Accuracy of Pulse Oximeters Intended for Hypoxemic Pediatric Patients. *Pediatr Crit Care Med*. 2016 Apr;17(4):315-20. doi: 10.1097/PCC.0000000000000660. PMID: 26914626
101. Neff TA. Routine oximetry. A fifth vital sign? *Chest*. 1988 Aug;94(2):227. doi: 10.1378/chest.94.2.227a. PMID: 3396392.
102. Birnbaum S. Pulse oximetry: identifying its applications, coding, and reimbursement. *Chest*. 2009 Mar;135(3):838-841. doi: 10.1378/chest.07-3127. PMID: 19265
103. Torres A, Jr., Skender KM, Wohrley JD, et al. Pulse oximetry in children with congenital heart disease: effects of cardiopulmonary bypass and cyanosis. *J Intensive Care Med* 2004; 19:229-34
104. Sedaghat-Yazdi F, Torres A, Jr., Fortuna R, Geiss DM. Pulse oximeter accuracy and precision affected by sensor location in cyanotic children. *Pediatr Crit Care Med* 2008; 9: 393-7

105. Ghanayem NS, Hoffman GM, Mussatto KA, et al. Home surveillance program prevents interstage mortality after the Norwood procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2002;126(5): 1367-1375
106. Ghanayem NS, Cava JR, Jaquiss RD, Tweddell JS. Home monitoring of infants after stage one palliation for hypoplastic left heart syndrome. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Cardiac Surg Ann.* 2004;7: 32-38
107. Öhman A, Strömvall-Larsson E, Nilsson B, Mellander M. Pulse oximetry home monitoring in infants with single-ventricle physiology and a surgical shunt as the only source of pulmonary blood flow. *Cardiol Young.* 2013;23(1): 75-81
108. 10(k) Premarket Notification K060576. Food and Drug Administration, 2006 (Accessed March 6, 2006, at <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpmn/pmn.cfm?ID=K060576>).
109. 10(k) Premarket Notification K181314. Food and Drug Administration, 2018 (Accessed May 17, 2018, at [https://www.accessdata.fda.gov/cdrh\\_docs/pdf18/K181314.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf18/K181314.pdf))
110. Zijlstra W.G., Buursma A., Meeuwssen-van der Roest W.P. Absorption spectra of human fetal and adult oxyhemoglobin, de-oxyhemoglobin, carboxyhemoglobin, and methemoglobin. *Clin. Chem.* 1991;37:1633–1638. doi: 10.1093/clinchem/37.9.1633.
111. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet.* 1986;1(8476):307-310.
112. Sedaghat-Yazdi F, Torres A Jr, Fortuna R, Geiss DM. Pulse oximeter accuracy and precision affected by sensor location in cyanotic children. *Pediatr Crit Care Med.* 2008;9:393-397.
113. Van Meter A, Williams U, Zavala A, Kee J, Rebello E, Tsai J, Ifeanyi I, Ruiz J, Lim J, Owusu-Agyemang P. Beat to Beat: A Measured Look at the History of Pulse Oximetry. *J Anesth Hist.* 2017 Jan;3(1):24-26. doi: 10.1016/j.janh.2016.12.003. Epub 2016 Dec 21. PMID: 28160986.
114. American Society of Anesthesiologists, Standards and Practice Parameters Committee. "Standards for basic anesthetic monitoring." Available at: <http://www.asahq.org/~media/Sites/ASAHQ/Files/Public/Resources/standards-guidelines/practice-guidelines-for-preoperative-fasting.pdf>. Accessed Jan 15, 2016.
115. World Health Organization. Patient Safety Pulse Oximetry Project. Available at: [http://www.who.int/patientsafety/safesurgery/pulse\\_oximetry/en/](http://www.who.int/patientsafety/safesurgery/pulse_oximetry/en/). Accessed Feb 1, 2016
116. Jensen LA, Onyskiw JE, Prasad NG. Meta-analysis of arterial oxygen saturation monitoring by pulse oximetry in adults. *Heart Lung.* 1998;27(6): 387-408
117. Chapman KR, Liu FLW, Watson RM, Rebuck AS. Range of accuracy of two wavelength oximetry. *Chest.* 1986;89(4): 540-542.
118. Severinghaus JW, Naifeh KH. Accuracy of response of six pulse oximeters to profound hypoxia. *Anesthesiology.* 1987;67(4): 551-558.

119. Hannhart B, Haberer JP, Saunier C, Laxenaire MC. Accuracy and precision of fourteen pulse oximeters. *Eur Respir J.* 1991;4(1): 115-119
120. Taylor MB, Whitwam JG. The accuracy of pulse oximeters. A comparative clinical evaluation of five pulse oximeters. *Anaesthesia.* 1988;43(3): 229-232
121. West P, George CF, Kryger MH. Dynamic in vivo response characteristics of three oximeters: Hewlett-Packard 47201A, Biox III, and Nellcor N-100. *Sleep.* 1987;10(3): 263-271
122. Nickerson BG, Sarkisian C, Tremper K. Bias and precision of pulse oximeters and arterial oximeters. *Chest.* 1988;93(3): 515-517
123. Choe H, Tashiro C, Fukumitsu K, Yagi M, Yoshiya I. Comparison of recorded values from six pulse oximeters. *Crit Care Med.* 1989;17(7): 678-681
124. Perkins GD, McAuley DF, Giles S, Routledge H, Gao F. Do changes in pulse oximeter oxygen saturation predict equivalent changes in arterial oxygen saturation? *Crit Care.* 2003;7(4): 67-71
125. Milner QJW, Mathews GR. An assessment of the accuracy of pulse oximeters. *Anaesthesia.* 2012;67(4): 396-401
126. Dubowitz G, Breyer K, Lipnic M, et al. Accuracy of the Lifebox pulse oximeter during hypoxia in healthy volunteers. *Anaesthesia.* 2013;68(12): 1220-1223
127. Uystepuyst CH, Coghe J, Bureau F, Lekeux P. Evaluation of accuracy of pulse oximetry in newborn calves. *Vet J.* 2000; 159(1): 71-76
128. Dawson JA, Bastrenta P, Caviglioli F, et al. The precision and accuracy of Nellcor and Masimo oximeters and low oxygen saturations (70%) in newborn lambs. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2014;99(4): F278-281
129. Solevağ AL, Dannevig I, Saltyte-Benth J, Saugstad OD, Nakstad B. Reliability of pulse oximetry in hypoxic newborn pigs. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014;27(8): 833-838
130. Lee S, Tremper KK, Barker SJ. Effects of anemia on pulse oximetry and continuous mixed venous hemoglobin saturation monitoring in dogs. *Anesthesiology.* 1991 Jul;75(1):118-22. doi: 10.1097/00000542-199107000-00019. PMID: 2064035.
131. Pulse Oximeter Accuracy and Limitations: FDA Safety Communication, Available at: <https://www.fda.gov/medical-devices/safety-communications/pulse-oximeter-accuracy-and-limitations-fda-safety-communication>
132. Bard H, Fouron JC, Gagnon C, Gagnon J. Hypoxemia and increased fetal hemoglobin synthesis. *J Pediatr.* 1994 Jun;124(6):941-3. doi: 10.1016/s0022-3476(05)83188-9. PMID: 7515415.
133. Koponen T, Karttunen J, Musialowicz T, Pietiläinen L, Uusaro A, Lahtinen P. Vasoactive-inotropic score and the prediction of morbidity and mortality after cardiac surgery. *Br J Anaesth.* 2019 Apr;122(4):428-436. doi: 10.1016/j.bja.2018.12.019. Epub 2019 Feb 18. PMID: 30857599; PMCID: PMC6435836.
134. Gaies M.G., Gurney J.G., Yen A.H. Vasoactive-inotropic score as a predictor of morbidity and mortality in infants after cardiopulmonary bypass. *Pediatr Crit Care Med.* 2010;11:234–238. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
135. Wernovsky G., Wypij D., Jonas R.A. Postoperative course and hemodynamic profile after the arterial switch operation in neonates and

- infants. A comparison of low-flow cardiopulmonary bypass and circulatory arrest. *Circulation*. 1995;92:2226–2235. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
136. Gaies M.G., Jeffries H.E., Niebler R.A. Vasoactive-inotropic score is associated with outcome after infant cardiac surgery: an analysis from the pediatric cardiac critical care consortium and virtual PICU System Registries. *Pediatr Crit Care Med*. 2014;15:529–537. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
137. Favia I., Vitale V., Ricci Z. The vasoactive-inotropic score and levosimendan: time for VIS? *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2013;27:15–16. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
138. Davidson J., Tong S., Hancock H., Hauck A., da Cruz E., Kaufman J. Prospective validation of the vasoactive-inotropic score and correlation to short-term outcomes in neonates and infants after cardiothoracic surgery. *Intensive Care Med*. 2012;38:1184–1190. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
139. 10(k) Premarket Notification K060576. Food and Drug Administration, 2006 (Accessed October 8, 2004, at <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpmn/pmn.cfm?ID=K041874>)
140. **Canobbio MM (2001) Health care issues facing adolescents with congenital heart disease. *J Pediatr Nurs* 16:363–370**
141. **Erwachsene mit angeborenen Herzfehlern: Was zu beachten ist. *Dtsch Arztebl* 2018; 115(13): [26]; DOI: 10.3238/PersKardio.2018.03.30.05**
142. Torp KD, Modi P, Simon LV. Pulse Oximetry. [Updated 2022 Aug 10]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470348/>
143. Georgiev YH et al. Artikel in Vorbereitung: Assessment of Accuracy of two pulse oximeters in children with congenital heart disease

## **7. Erklärung zum Eigenanteil**

Die Arbeit wurde in der Kinderintensivstation der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Abteilung für Kinderkardiologie, Pulmologie und Intensivmedizin, unter Betreuung von Prof. Dr. Felix Neunhoeffer durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. F. Neunhoeffer, Oberarzt der Pädiatrischen Intensivstation und PD Dr. Jörg Michel, Oberarzt der Kinderkardiologie. Die Aufzeichnung der Rohdaten und Aufklärung der Patienten bzw. Erziehungsberechtigten wurden nach Einarbeitung durch Prof. Dr. F. Neunhoeffer von mir durchgeführt.

Die Auswertung und Analyse der Rohdaten erfolgten durch mich. Die statistische Auswertung erfolgte durch mich und Prof. Dr. F. Neunhoeffer.

Die Dissertation wurde sprachlich von Dr. Franziska Zeyer korrigiert.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben. Das Manuskript wurde von Prof. Dr. F. Neunhoeffer und PD Dr. Jörg Michel inhaltlich korrigiert.

## **Danksagung**

Für die inspirierende Anleitung und ermutigenden Worte meines Doktorvaters, Felix Neunhoeffer, danke ich von Herzen. Seine fachliche Expertise, konstante Ermutigung und die wertvollen Einsichten haben dazu beigetragen, meine Forschung in neue Richtungen zu lenken.

Ein aufrichtiger Dank geht an meine liebe Frau Elena und meine Kinder Hristiyan, Matey und Ekatherina, die mich während dieser anspruchsvollen Reise unterstützt haben.

Mit Dankbarkeit,

Yordan Georgiev